



省级项目路演

DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20211428

子宫内膜容受性中西医治疗研究进展

李英焕,谭雅婷,刘娜

(新疆医科大学第四临床医学院,新疆 乌鲁木齐 830099)

摘要:目前,体外受精-胚胎移植技术日趋成熟,随之困扰生殖的问题是胚胎移植后的妊娠率和胚胎存活率,其中子宫内膜容受性就是辅助生殖技术中胚胎种植成功与否的重要原因之一,文章对改善子宫内膜容受性的中西医治疗现状进行综述。

关键词:子宫内膜容受性;辅助生殖技术;中西医治疗

中图分类号:R714.8

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)09-0069-03

Research Progress of Traditional Chinese and Western Medicine in Treatment of Endometrial Receptivity

LI Yinghuan, TAN Yating, LIU Na

(The Fourth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830099, Xinjiang, China)

Abstract: At present, in vitro fertilization - embryo transfer technology is becoming more and more mature, and the problems that plague reproductive experts are the pregnancy rate and embryo survival rate after embryo transfer. Endometrial receptivity is one of the important reasons for the success of embryo implantation in assisted reproductive technology. This article is a review of the current status of traditional Chinese and western medicine treatments to improve endometrial receptivity.

Keywords: endometrial receptivity; assisted reproductive technology; traditional Chinese and western medicine treatment

子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)是指在卵巢甾体激素调节下子宫内膜间质、腺体等组织结构等发生一系列变化,在该状态下子宫内膜被赋予黏附胚胎、使之侵入并着床的能力,因其仅在特定期时才允许胚胎着床发育,所以也称为“种植窗期”(WOI),即在女性排卵后的6~8 d。

近年来,随着生育政策的开放,辅助生殖技术(ART)的发展愈发成熟和完善,越来越多的不孕女性选择了该方式孕育新的生命,该技术虽然在一定程度上解决了女性不孕的问题,但是仍然存在胚胎移植失败或流产率高等一系列问题,这些失败的例子也引发生殖助孕专家们的思考。体外受精-胚胎移植(invitro fertilization embryo transfer, IVF-ET)的胚胎着床成功率低仍是不容忽视的难题,这也说明妊娠能否成功不仅仅取决于良好的胚胎,还需要子宫内膜能够接受胚胎并使之着床发育,这就离不开子宫内膜的容受状态^[1],故监测ER相关指标对于研究植入成功与否具有重要意义^[2]。因此,上调ER便成为提高胚胎着床成功率的关键点。对此,中西医治疗各有其优势,本研究是将近年来改善ER的中西医治疗进展进行总结归纳。

1 西医治疗进展

1.1 生理机制及标志物

ER的生理机制是复杂的,涉及多种因素和过程,例如雌激

素和孕激素,对子宫内膜的成熟和准备过程起到关键作用,影响子宫内膜细胞的增殖、分化和分泌活动;子宫特异性自然杀伤细胞,参与调节局部免疫反应,以支持胚胎的植入和发育;子宫内膜腺体的分泌物为胚胎提供必要的营养和信号分子,对胚胎的最后发育和植入过程至关重要^[3]。

ER的标志物包括一系列分子和形态学特征。形态学上的特征包括胞饮突的形成,以及子宫内膜的厚度、类型、容积和血流信号,而白细胞介素、干扰素- γ 诱导蛋白-10、血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子,也是评估子宫内膜容受性的潜在标志物^[4]。这些标志物有助于评估和预测子宫内膜对胚胎植入的接受能力,但目前还没有单一的“金标准”标志物,通常需要综合多种标志物进行评估。

1.2 药物治疗

1.2.1 雌、孕激素 月经周期中,子宫内膜在雌、孕激素直接作用下进行增殖及剥脱,其中,雌激素促进子宫内膜增厚,增强血运,使子宫内膜发育进入黏附状态,孕激素可辅助其转化为接受胚胎的分泌期内膜^[5]。雌、孕激素口服联合阴道放药能有效提高冻融胚胎移植(FET)患者的妊娠率及着床率,其机制尚不明确,考虑与子宫内膜局部雌激素浓度增加、子宫螺旋动脉增生相关,从而上调ER^[6]。李凤琼等^[7]通过运用芬吗通雌激素阴道纳药可明显增加子宫内膜厚度,改善氯米芬(CC)促排卵患者的内膜黏附性能力,增加胚胎着床概率。

1.2.2 抗凝剂 阿司匹林抗血小板凝集起效于抑制环氧酶(COX)活性,使血栓烷A₂(TXA₂)的生成减少,从而改善内膜局部微循环,达到提高ER、增加胚胎植入率的目的。研究显示,口服小剂量阿司匹林可以降低子宫动脉血流阻力指数(RI),提高宫腔粘连术后试孕者妊娠成功率^[8]。但近期有学

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金联合基金项目(2016D01C153)

作者简介:李英焕(1996-),女,河南舞阳人,硕士在读,研究方向:中医妇科。

通讯作者:刘娜(1979-),女,新疆乌鲁木齐人,副主任医师,博士,研究方向:中医妇科内分泌。E-mail:liunaxj79@163.com。



者认为其运用于 FET 虽有获益,但能否改善妊娠结局仍有待商榷^[9]。相关研究^[10]通过观察 ER 分子同源框基因 HOXA-10(HOX-10),发现该基因呈现对阿司匹林浓度依赖性,在浓度为 10^{-5} mol/L 时内膜黏附率显著增高。低分子肝素(LM-WH)也可促进滋养层细胞分化和侵袭,并对滋养层细胞存活发挥其抗凝血酶非依赖性作用^[11]。临床研究表明低分子肝素可以促进新生血管增加,改善 IVF-ET 存在血栓前凝血状态患者的胚胎种植率及临床妊娠率^[12]。

1.2.3 西地那非 西地那非因为其可使海绵体平滑肌松弛而用于治疗男性勃起功能障碍,是环磷酸鸟苷(cGMP)特异性 5 型磷酸二酯酶(PDE5)的选择性抑制药。研究^[13]证实,西地那非可以扩张子宫内螺旋动脉,增加内膜局部血流量,改善内膜容受性,从而提高妊娠率,并且不影响卵子质量。

1.3 手术治疗

1.3.1 宫腔灌注 宫腔灌注是指经宫颈管向宫腔内注入药物或细胞因子,以此来改善宫腔内环境的一种方法。多项研究显示通过宫腔灌注生长激素^[14]、人绒毛膜促性腺激素、重组人粒细胞集落刺激因子可改善内膜血流灌注,增加成熟期卵泡数量^[15],降低流产率,增加患者妊娠成功率^[16]。有荟萃研究分析发现宫腔灌注人绒毛膜促性腺激素(HCG)的时机不同,对妊娠结局的影响也有差异性,其原因考虑是给药时间不同,诱导的因子分泌也具有差异,因此而影响胚胎着床,但至今宫腔灌注 HCG 能否提高 IVF-ET 患者的临床妊娠率及活产率仍未定论^[17]。

1.3.2 子宫内机械性刺激 研究^[18]表明,宫腔的机械性刺激,如宫腔镜检查、内膜搔刮活检等可增加不明原因反复着床失败患者的子宫内卵泡数量,提高其完全发育的比值。不孕症女性子宫内局部病灶可通过宫腔镜子宫内微创术来改善患者 ER^[19]。宫腔镜子宫内微创术可以明显改善女性生殖内分泌,提高种植窗期子宫内雌激素受体、VEGF 和孕激素受体表达水平,以及 IVF-ET 着床率和临床妊娠率,临床应用价值较高^[20]。

2 中医治疗进展

2.1 中医辨证

中医中无 ER 相关名词和概念,但综合临床表现出发可将其归于“不孕症”“胎元不固”等范畴,与肾虚、血瘀、脾虚及肝郁关系密切,故临床多从以上角度联合运用各法进行调治,协同调节“肾气-天癸-冲任-胞宫”轴,使得胞宫滋养不息。

2.2 中医辨证

2.2.1 补肾活血 《傅青主女科·女科上卷·种子》曰:“精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物,皆有子之道也”,“易于容物”“摄精”等概念与西医中 ER 理论不谋而合,说明阴阳交媾、孕育胎胎需要“精满”这一基础条件,故运用补肾填精法可使得先天之精得到濡养,精血相生,气血生化自然源源不竭,则胞宫得养,更易于摄精、容物。同时,“女子以血为本”是自古以来立论的观点之一,《针灸甲乙经·妇人杂病》云:“女子绝子,衄血在内不下,关元主之。”就曾提到瘀血可致不孕,若肾精亏虚则冲任二脉亦虚,血液无以化生而致血虚,血虚则血脉无以充盈而又致血瘀,故肾虚可致瘀;反之,脉络瘀阻又易造成肾气生化失司,阻碍肾阳、肾气鼓动及肾阴滋养,故而加重肾虚,因此,肾虚与血瘀相互致病,因虚致瘀,由瘀致虚,形成恶性循环。

一项 Meta 分析^[21]显示,西医所提出的下丘脑-垂体-卵

巢轴与中医学的肾-天癸-冲任-胞宫性腺轴机制有异曲同工之妙,而中医以肾虚为本,通过补肾中药结合西药治疗对于改善女性肾虚偏颇体质更优,并对选择人工受孕的不孕患者起到一定辅助作用。许丽绵教授^[22]将肾虚血瘀作为 ER 差的基本病因病机,其中肾虚为核心病机,在补肾填精基础上加用活血化瘀通络的治疗原则,同时结合月经周期的四个阶段,灵活选方用药使得“阳得阴助而生化无穷”。尤昭玲教授^[23]则认为,根据胞宫藏泻的时间性及规律性因势利导,在行经期“祛邪”,即去除瘀血、邪气为主,在经后期“补虚”,滋补先天的同时补养先天,激发各脏腑的生理功能,先后二天共同滋养内膜生长。刘颖^[24]运用自拟补肾活血方组比西药组妊娠率高 26.7%,考虑其机制为多靶点、多途径改善不孕症患者 ER,提高受孕率。补肾活血法联合西医治疗可促进血管新生活性,提高垂体对下丘脑的反应,调节机体免疫力,故 ER 低下当以血瘀为标为病机,而补肾活血是改善子宫内的关键^[25]。

2.2.2 健脾化痰 《傅青主女科·女科上卷·种子》云:“妇人有身体肥胖,痰涎甚多,不能受孕者。”提出肥胖之人多痰湿,亦可导致女性不能受孕。随着现代生活的发展,人类的身体健康与饮食的规律性息息相关,偏嗜肥甘厚腻之品,容易导致痰湿内生。后天之精的满溢离不开先天的化生,若脾运化水湿之功受阻,则津液代谢异常,水湿内生,水湿不去则内聚成痰阻滞气机,影响经脉通利,水谷精微不能顺利充养胞宫,导致肾精不足,土壤贫瘠,内膜不能摄胎受孕,故不孕症患者多形体肥胖。曾倩等^[26]通过补肾化痰活血法对多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)排卵障碍性不孕妇女进行干预作用,发现治疗组 A 型内膜比例明显高于对照组,更利于形成“肥沃”的妊娠环境,故对妊娠结局具有积极影响。因此,温化体内痰湿可有效调节体内激素水平降,提高不孕症女性内膜容受性及临床妊娠率。

2.2.3 疏肝养血 《妇科秘决大全》曰:“妇人以血为海……每多忧思忿怒,郁气居多不孕”。自古以来素有“女子以肝为先天”之说,肝藏血,主疏泄,喜条达,恶抑郁,女子常常以肝为用,又“肝肾同源”,若情志不畅,则气机受阻,肝气不能条达,气血运行自然受阻,则肝肾中的精微物质难以化生精血濡养胞宫及胎元。在 IVF-ET 中,女性需多次进行促排卵,反复监测卵泡生长,若不顺利还会经历移植失败的痛苦,在此过程中极易形成焦虑、抑郁、紧张等不良情绪,这些情绪管理不当则导致肝郁气滞,瘀血凝结于胞宫、胞络,导致种植反复失败。由此可见,只有气机调达方可助精成孕,而气机的顺逆离不开肝的疏泄功能,因此,在补肾填精、益气养血活血的同时,应当加以疏肝理气之品。薛淼淼等^[27]以补肾益精为基础用药,因行经期正值任脉通、血海满盈,为重阳转阴之际,故方中加用疏肝理气,活血止痛之品,有助于改善 FET 患者 ER。

肾藏精、主生殖,为先天之本、天癸之源、冲任气血之根,且精血同源,血是胎元种植的物质基础,血旺则子宫易于容物,故补肾的同时加以疏肝亦有助孕之效。疏肝补肾中药可提高内膜局部雌、孕激素受体含量,增加靶组织雌激素受体的敏感性,上调 VEGF 的表达从而增强血管的新生和蜕膜形成^[28-29]。高璐^[30]运用补肾疏肝养血方治疗不孕症,发现其能提高患者的卵巢储备功能和 ER。

3 中西医结合治疗

中西医结合治疗的优势在于能够针对不同病因和病理状态,更全面地改善子宫内环境容受性。以补肾调周法为例,中医治疗整



体调节“肾-天癸-冲任-胞宫”,将促排卵与子宫内膜同步化。研究显示,戊酸雌二醇联合补肾调周法能改善 IVF-ET 失败患者子宫内膜形态及血流类型,提高临床妊娠率^[31]。康岩芳^[32]发现温肾活血汤联合戊酸雌二醇片能显著提高排卵障碍性不孕症患者的子宫内膜厚度,降低子宫动脉阻力指数。中西医结合治疗既从局部出发突出重点问题,又兼顾整体效应,真正意义上改善子宫内膜病变,有助于改善内膜环境与激发胚胎发育潜能。

4 展望

良好的内膜容受性可以为胚胎的着床、发育提供优越的环境,因此如何提高 ER 是亟待解决的问题。目前上调 ER 的治疗仍有待进一步探索研究,无论是中医学还是现代医学,都投身于改善 ER 从而达到提高辅助 ART 的胚胎移植后妊娠率及活产率。

西医治疗改善 ER 主要通过激素、抗凝药物和手术治疗改善内膜血流,提高胚胎着床率和临床妊娠率。中医改善 ER 从补肾、活血、疏肝、健脾几个方面进行讨论,并可随证加减用药,使其治疗变得个体化、多样化,也是中医的特色之处。当然,中医治疗也存在用药周期长,临床疗效慢等不足之处,因此,将中医治疗与西医治疗结合,既能减少西药用量、降低不良反应,又可根据患者病情动态演变调整治疗方案,达到“标本兼治”的效果,将来定会在辅助生殖技术应用中发挥更广阔的前景。

参考文献

[1] JAYESH PATEL, AZADEH PATEL, JWAL BANKER, et al. Personalized embryo transfer helps in improving In vitro fertilization/ICSI outcomes in patients with recurrent implantation failure[J]. Journal of Human Reproductive Sciences, 2019, 12(1): 59-66.

[2] J TAN, A KAN, J HITKARI, et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2018, 35(4): 683-692.

[3] 陈子江, 颜军昊. 子宫内膜容受性影响因素的研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(8): 1-7.

[4] 王公道, 韩旭, 黄梦琪, 等. 子宫内膜容受性标志物的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(2): 332-336.

[5] MEI J, ZHU X Y, JIN L P, et al. Estrogen promotes the survival of human secretory phase endometrial stromal cells via CXCL12/CXCR4 up-regulation-mediated autophagy inhibition[J]. Human Reproduction, 2015, 30(7): 1677-1689.

[6] 张宁, 陈姗姗, 杨文秀. 芬吗通联合用药改善多囊卵巢综合征患者冻融胚胎移植周期子宫内膜血流及妊娠结局的研究[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(7): 699-704.

[7] 李凤琼, 冯琳, 付锐, 等. 阴道给药芬吗通改善氯米芬促排卵子子宫内膜容受性的效果观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(26): 60, 77.

[8] 文燕青, 池余刚, 刘禄斌, 等. 小剂量阿司匹林对重度宫腔粘连术后子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4): 449-452.

[9] 杜彦博, 崔文娟, 孙梅. 低剂量阿司匹林对内异症患者冻胚移植的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(26): 1-3.

[10] 林娜, 李蕾. 阿司匹林在调控子宫内膜容受性分子 HOXA10 表达及胚胎黏附的作用及机制[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(89): 87-88.

[11] D BOLNICK ALAN, M BOLNICK JAY, KOHAN GHADR HAMID REZA, et al. Enhancement of trophoblast differentiation and survival by low molecular weight heparin requires heparin-binding EGF-like growth factor[J]. Human reproduction, 2017, 32(6): 1218-1229.

[12] 牛凯迪, 王春雪, 于月新. 低分子肝素对子宫内膜容受性的作用及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(18): 39-43.

[13] 翟一阳. 西地那非对薄型子宫内膜冻融胚胎移植不孕患者子宫内膜容受性的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(3): 357-358.

[14] 莫凤媚, 黄柳静, 巫晶晶. 宫腔灌注生长激素对子宫内膜容受性的影响[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(9): 1186-1191.

[15] 孙家珍, 潘瑞洋, 申素芳. 宫腔灌注人绒毛膜促性腺激素改善多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(4): 496-500.

[16] 金素芳, 方锦川, 李石, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对复发性流产患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(5): 592-594, 641.

[17] GAO M X, JIANG X Y, LI B, et al. Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer can improve in vitro fertilization-embryo transfer outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Fertility and sterility, 2019, 112(1): 89-97.

[18] L BAHAR, S KAHRAMAN, ERAS NAZAN, et al. Comparison of endometrial biopsies of fertile women and women with repeated implantation failure at the ultrastructural level[J]. Turkish journal of medical sciences, 2015, 45(3): 706-713.

[19] 朱青娟. 探究宫腔镜子宫内膜微创术对患者生殖内分泌及子宫内膜容受性的影响[J]. 中外医疗, 2020, 39(6): 33-35.

[20] 张传厚, 李莉, 李芳芳. 宫腔镜手术对子宫内膜容受性相关指标的影响[J]. 滨州医学院学报, 2020, 43(4): 278-280.

[21] 朱月明, 冯筠, 宁艳. 补肾中药改善不孕症患者子宫内膜容受性的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1273-1276.

[22] 高新源, 许丽绵. 许丽绵教授补肾活血法改善子宫内膜容受性经验介绍[J]. 四川中医, 2015, 33(6): 1-3.

[23] 田赛男, 谈珍瑜. 尤昭玲运用补肾活血法改善子宫内膜容受性经验[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(6): 25-27.

[24] 刘颖, 林晓华, 赵玉娇, 等. 补肾活血方对不孕症患者子宫内膜容受性及妊娠率的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(2): 135-138.

[25] 张俊辉. 补肾活血方对子宫内膜异位症不孕患者内膜容受性影响的临床疗效观察[D]. 晋中: 山西中医药大学, 2020.

[26] 曾倩, 王玉娜, 张红霞. 补肾化痰活血法对肾阳虚型多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕症患者子宫内膜容受性及促排卵的干预研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(3): 334-337.

[27] 薛森森, 杜丽荣, 王梅. 健脾疏肝补肾法对冻融胚胎移植子宫内膜容受性及妊娠率的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(8): 1135-1140.

[28] 黄紫微, 赵嘉梅, 王希浩, 等. 疏肝补肾法对慢性应激抑郁证模型小鼠子宫内膜容受性的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(8): 1504-1509.

[29] 李安, 邱嫔, 苏嘉文. 疏肝法联合滋阴补肾汤治疗 IVF-ET 周期卵巢低反应临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(9): 101-105.

[30] 高璐. 补肾疏肝养血方对不孕症患者卵巢储备功能和子宫内膜容受性的影响[J]. 河南中医, 2018, 38(10): 1562-1564.

[31] 刘娜, 比丽克孜·艾克木, 韩璐, 等. 补肾调周法对体外受精-胚胎移植失败患者子宫内膜容受性及移植结局的改善作用研究[J]. 四川中医, 2020, 38(9): 161-165.

[32] 康岩芳. 温肾活血汤联合戊酸雌二醇片治疗排卵障碍性不孕症临床观察[J]. 光明中医, 2017, 32(20): 2999-3001.