

薄型子宫内膜导致不孕症的中西医研究进展

陈阳琼¹, 王英²

1 福建中医药大学, 福建福州, 350108

2 福建省南平市人民医院, 福建南平, 353000

摘要: 薄型子宫内膜是指种植窗期子宫内膜厚度 $<7\text{mm}$ 。其病因多与宫腔操作、药物性损伤及内分泌等因素有关。西医多采用激素治疗、抗凝药物、仿生物电刺激疗法等治疗, 临床效果不一。中医药多认为肾精不足、精血亏虚是导致子宫内膜生长不良的根本病机, 通过补肾调周法、中药灌肠配合针刺、耳穴压豆法等中药与针灸结合治疗, 在临床上取得一定成效。

关键词: 薄型子宫内膜; 不孕症; 中医中药治疗; 西医治疗; 综述

在妊娠的过程中, 胚胎着床种植是非常重要的环节, 子宫内膜的容受性是指子宫内膜接受胚胎时所存在的一种微环境的状态, 此时, 它允许胚胎定位黏附、穿入内膜并使内膜间质发生利于胚胎种植的变化, 导致胚胎着床状态^[1]。薄型子宫内膜是指子宫内膜厚度低于能够顺利妊娠的厚度阈值, 目前认为种植窗期子宫内膜厚度 $<7\text{mm}$, 即为薄型子宫内膜, 其容受性较差^[2-3]。Kumbak 等^[4]研究发现卵母细胞摄取当天, 子宫内膜 $<7\text{mm}$ 会影响怀孕几率。造成薄型子宫内膜的因素很多, 目前最常见的因素是炎症与医源性。不少研究者正在探索治疗子宫内膜过薄的方法, 现对近年来有关本病的中西医研究进展进行综述。

1. 西医对薄型子宫内膜的认识

1.1. 病因

1.1.1 医源性损伤

各种宫腔操作造成的子宫基底膜损伤, 如: 清宫术、诊断性刮宫、子宫内膜消融术、子宫整形术等。临床中最为常见的是人工流产后宫颈或宫腔粘连, 即 Asherman 综合征。Asherman 综合征是由于刮宫时损伤宫颈管黏膜或子宫内膜基底层、肌层, 局部创面形成而致粘连, 是导致薄型子宫内膜的一个重要原因^[5-6]。

1.1.2 炎症与感染

多见于子宫内膜结核、自然流产引起的炎症或继发感染, 以及其他累及子宫腔的非特异性炎性疾病。炎性改变可造成内膜细胞损伤、死亡, 同时引起细胞微环境改变。子宫结核可形成结核肉芽肿, 损害内膜全层组织, 削弱腺体对甾体激素的反应性。在这些情况下, 维持子宫内膜增殖的内膜干细胞功能受损或数量丢失, 导致子宫内膜偏薄, 腺体和间质萎缩, 同时宫腔纤维组织增生, 造成瘢痕化^[7]。

1.1.3 药物性损伤

如避孕药: 长期应用口服避孕药会引起薄型子宫内膜, 可使子宫内膜厚度由 7mm 下降为

3.9mm^[8]。氯米芬：氯米芬不仅具有抗雌激素作用，能直接影响子宫内膜发育，而且还可减少子宫血液供应，影响内膜发育，从而影响子宫内膜容受性，降低妊娠率。Haritha^[9]等研究发现，氯米芬促排卵组的子宫内膜厚度明显降低，当多囊卵巢综合征患者以氯米芬促排卵治疗时，其子宫内膜厚度有不同程度损害。

1.1.4 内分泌激素水平

生长激素分泌不足、排卵障碍或子宫内膜雌、孕激素受体减少等，可导致雌、孕激素效能下降，从而影响子宫内膜正常增殖而引起薄型子宫内膜^[10]。

1.1.5 其他因素：卵泡发育与内膜发育是否同步、年龄、生活工作环境，不良生活习惯等。

1.2 西医治疗进展

1.2.1 雌激素联合 HCG 疗法

在正常月经周期中，雌激素负责促进子宫内膜的增长。雌激素主要通过促进子宫内膜基层的血管增生同时促进子宫内膜细胞有丝分裂，使内膜基层增厚，其目的是促进过薄的子宫内膜再生。因此许多研究者通过补充雌激素来增加子宫内膜厚度。在月经第 10 天开始 B 超监测内膜与卵泡，并与口服、经皮、肌肉注射、经阴道等方式补充雌激素。监测尿促黄体生成素，当 LH 阳性时，肌肉注射 hCG。游佳英等^[11]研究结果表明对于促排卵期薄型子宫内膜的患者，于卵泡晚期人工给予补充雌激素可以达到增加子宫内膜厚度，改善子宫内膜类型。王宝成^[12]等人研究表明，单纯采用雌激素治疗虽能改善子宫内膜的厚度，但对子宫内膜血流情况未见明显改善，所以单纯激素疗法不能有效提高妊娠率。

1.2.2 小剂量阿司匹林

阿司匹林不仅可作用于前列腺素合成过程中的环氧化酶，抑制前列腺素及血栓素 A₂ 的合成，降低血小板的活性，预防微血栓形成，改善局部血循环，还可通过降低子宫动脉搏动指数。谭晓珊等^[13]在给薄型子宫内膜患者服用阿司匹林 50mg/d，1 个月经周期后，即发现子宫内膜整合素 β₃ 的表达强度以及 MVD 均较服药前明显增加 (P<0.01)，并接近内膜厚度正常者水平。说明阿司匹林有改善薄型子宫内膜容受性，增加胚胎种植率和临床妊娠率的作用，对于薄型子宫内膜患者可同时补充雌激素。但服药时间较长，长期的服药会对患者的肝肾功能造成一定的影响。

1.2.3 仿生物电刺激疗法

Bodombossou-Djobo、胡艳、孙鹏达^[14-16]等国内外学者报道电刺激治疗能提高子宫内膜厚度或改善血流灌注。其机制为在种植窗期通过模拟中枢神经系统电脉冲，刺激子宫平滑肌，可有效纠正子宫血流阻力，并可能通过内膜血管生成和血管化促进内膜血流灌注以增加外周组织的营养运送而发挥作用。胡艳等^[15]在对所有患者均采用仿生物电刺激技术进行治疗后，

结果表明仿生物电刺激治疗不仅能增加子宫内膜厚度而且能明显改善子宫内膜血流灌注,提高子宫内膜容受性。仿真生物电刺激是一种安全无创、简单经济治疗方式,可作为临床的一种治疗方法,需要进一步临床试验。

1.2.4 子宫输卵管造影

子宫输卵管造影对不孕症有一定的治疗作用,但是对于增加子宫内膜厚度目前还没有确切的依据。可能有关的因素可归纳为:造影剂对子宫腔有机械冲洗及分离宫腔粘连的作用。以及泛影葡胺造影剂中的碘对局部有杀菌作用,对细菌感染者能改善局部血运,促进炎症吸收,从而促进内膜增厚^[17]。子宫输卵管造影是一种简单安全经济的检查方法,由于复方泛影葡胺是水溶性,流动快,不引起油栓的危险;而且吸收快,也不易引起特异性反应或肉芽肿。所以对于医源性损伤的薄型子宫内膜的不孕患者这是一种有效的治疗方法。

1.2.5 机械刺激

宫腔内放置节育器是避孕的一种方法,同时也是一种机械刺激。这种刺激可促进子宫螺旋小动脉生成和子宫内膜血管化,促进上皮和基质增生和分化,促进基质水肿和蜕膜化。有研究表明,短期放置惰性宫内节育器能够改善薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性,从而达到妊娠的目的^[18]。子宫内膜轻创术也作为一种机械刺激,但是否能改善子宫内膜容受性目前存在争议。

1.2.6 干细胞治疗

干细胞治疗目前较流行,人体子宫内膜(G-CSF)mRNA及其受体。G-CSF可以刺激胚胎干细胞或动员骨髓干细胞促进子宫内膜发育^[19]。有大鼠实验研究^[20]发现子宫缺血或再灌注损伤导致子宫内膜可募集到更多骨髓间充质干细胞(BMSCs),其数量达未损伤时的2倍,参与损伤后子宫内膜的修复。所以可将,BMSCs直接输注薄型子宫内膜的宫腔促进子宫内膜细胞再生。Zhao等^[21]实验结果有另一个新发现是移植BMSCs后,大鼠的整合素 α 、 γ 、 β 3及白血病抑制因子(LIF)的表达明显高于对照组,整合素和LIF是子宫内膜容受性的标志物,对胚胎着床有重要作用,提示干细胞灌注不仅提高了子宫内膜的再生能力,还提高了内膜的容受性。子宫内膜组织中可能存在干细胞,但是目前还没有筛选出完全重叠的细胞群。人胚胎干细(HESCs)具有发育全能性,更易于诱导分化。因此,干细胞治疗有望成为薄型子宫内膜的新治疗手段。

2. 中医对薄型子宫内膜的认识

2.1 病机

中医学籍中无薄型子宫内膜的病名,但根据其临床表现可纳入“不孕症”、“月经过少”、“闭经”等范畴。现代学者^[22-25]通过结合临床经验与古典书籍,认为肾精不足、精血亏虚是

导致子宫内膜生长不良的根本病机。先天之精乃孕育的物质基础，孕囊着床成功需依赖于肾精的充实，精化血，精血同源，如肾精充足，冲任胞脉得以濡养，血海按时满溢，月经以时下，精血满溢通畅，则可受孕。《傅青主女科》指出“胎之成，成于肾脏之精”，成胎的关键在于肾，故治疗当以肾为要。

2.1.1 肾虚血瘀

尤昭玲^[22]认为薄型子宫内膜主要病机为肾虚血瘀，乃虚实夹杂之证，治疗上应遵循攻补兼施的原则，首要任务为补肾健脾，兼以活血化瘀。脾气郁结，气血运行不畅，气结则血停，血行缓滞，灌注不足，子宫内膜不能得到正常的营养，致其过薄。此时，若肾气不足，温煦之力不够，无以推动血行，血脉不畅，致其胞脉瘀阻，亦可导致胞宫失养而使内膜过薄。

2.1.2 肾虚心旺

精满则子宫易于摄精，血足则子宫易于容物。谈勇^[23]指出心主血脉、主神明，为君主之官、五脏六腑之大主，心气充沛，心血充盈，脉道通利，则血行通畅，心火与下焦肾水相济。心血、心阴不足或心火偏旺，心神妄动，皆会导致阴精耗损而妨碍子宫内膜正常生长。

2.1.3 肾虚肝郁

《傅青主女科》诉“其郁而不能成胎者，以肝木不舒，必下克脾土而致塞；脾土之气塞，则腰脐之气必不利；腰脐之气不利，必不能通任脉而达带脉，则带脉之气亦塞矣。带脉之气既塞，则胞胎之门必闭，精既到门，亦不得其门而入矣，其奈之何哉？”王翠霞^[24]提出不孕症患者常伴随焦虑、紧张、烦躁、抑郁等不良情绪，若长久不能疏解，则易郁结成疾，肝气郁结，气机郁滞，冲任不通，精血不能下聚养胎；肝主藏血功能失调，肝失藏血，精血不足，无以下注胞宫养胎。

2.2 治疗方法

2.2.1 补肾调周法

补肾调周法根据月经周期调节，行经期活血调经，去瘀生新，使子宫内膜充分剥脱，为子宫内膜的发育奠定基础。经后期滋阴养血，大补奇经，维持阴长，使冲任气血渐盛，血海得充。经间期活血化瘀，疏肝通络，经前期补肾助阳，维持阳长。徐丽霞等^[25]研究发现中药调周法对于薄型子宫内膜的治疗，通过辨证施治，调整脏腑气血功能的失调，有益于子宫内膜功能的恢复和正常生长，从而达到帮助受孕的目的。

2.2.2 中药灌肠配合针刺

研究认为^[26]，子宫内膜血运欠佳，多由气滞血瘀造成，故采用活血化瘀药可促进盆腔血液循环，促进血管新生活性，增加毛细血管密度，形成新的侧支循环，提高子宫内膜容受性。潘荣等^[27]针对肾虚血瘀型薄型子宫内膜的患者在月经第五天采用活血化瘀中药保留灌肠配

合针刺治疗。直肠与子宫相邻，药物通过直肠渗透到盆腔，使药力直达病所。

2.2.3 穴位电刺激

低频经皮穴位电刺激是在我国传统穴位针灸医学机理基础上，结合现代经皮神经电刺激理论形成的一种新的物理治疗方法，常取穴“中极”“关元”“子宫”“足三里”“三阴交”“太冲”及“肾俞”等，临床应用前景广泛。国内有学者报道^[28-30]传统穴位低频电刺激可增加子宫内膜厚度，改善子宫内膜容受性，相比其他部位许多只能改善子宫内膜阻力指数及子宫内膜血流信号形态，但对于增加子宫内膜厚度疗效不显著。

2.2.4 耳穴压豆法

“耳者，宗脉之所聚也”，十二经脉都直接或间接上达于耳，耳穴是人体生命活动的全息投影点，人体五脏六腑、四肢百骸，在耳廓上均有相应的点—耳穴。选用具有走窜经脉之中药王不留行籽，进行耳穴贴压，可疏通相应经络，调节脏腑功能，使各脏腑气血调和而病除。耳穴压豆法可以调节机体垂体-性腺轴的作用及内啡肽、肾上腺皮质激素，进而达到调节内分泌功能，抑制垂体亢进功能，以达到气血调和^[31]。杨国辉^[32]研究结果表示耳穴压豆联合补肾活血中药可以调治薄型子宫内膜患者内膜厚度。

3. 结语

西医的学者从微观上分析探索薄型子宫内膜的病机，治疗方法较多但个体差异较大，临床效果不一；中医学者在中医理论指导下，进行相关病因、病机、证候学的研究，从整体上辨病辨证，应用中药汤剂、中成药、针灸、耳穴埋豆等方法，不但在促进子宫内膜发育，提高种植率方面具有优势，而且因经济、方便、有效、不良反应少的治疗特点被广大患者所接受。故可通过西医研究加深对薄型子宫内膜病变机理的认识，同时积极寻求中医中药治疗，将为临床提供更多的方法与选择。

参考文献:

- [1] 胡红,付译漫,魏薇,等.经阴道彩色多普勒超声观测中药内膜薄方改善薄型子宫内膜容受性的研究[J].临床超声医学杂志,2017,19(06):415-417.
- [2] 赵静,黄国宁,孙海翔,等.辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识[J].生殖医学杂志,2018,27(11):1057-1064.
- [3] Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJ. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014 Jul-Aug; 20(4): 530-41.
- [4] Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. Reprod Biomed Online. 2009 Jan; 18(1): 79-84.
- [5] 林有娥.人工流产后并发 Asherman 综合征 60 例临床分析[J].中国社区医师,2014,30(16): 98-99.
- [6] 凌梅立,吴学浙,邵敬於,等. Asherman 综合征的超声诊断--附 35 例临床分析[J].上海医学影像, 1994,(01):16-18+44-46.

- [7] 郭欢欢,孙蓬明,林元.薄型子宫内膜的临床处理进展[J].国际妇产科学杂志,2015(4):417-420.
- [8] Kodama M,Onoue M,Otsuka H,et al.Efficacy of dienogest in thinning the endometrium before hysteroscopic surgery [J].J Minim Invasive Gynecol,2013,20(6):790-795.
- [9] Haritha S,Rajagopalan G.Follicular growth,endometrial thickness,and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate induced cycles[J].Int J Gynaecol Obstet,2003,8(3):287-292.
- [10] Casper RF.It's time to pay attention to the endometrium. Fertil Steril.2011 Sep;96(3):519-21.
- [11] 游佳英,吴丽钦,何彩平等.经阴道补充雌激素对促排卵期薄型子宫内膜的影响[J].北方药学,2016,13(05):25-26.
- [12] 王宝成,王丽旻,白长川.大坤丹联合戊酸雌二醇片治疗薄型子宫内膜不孕症临床观察[J].新中医,2018,50(12):153-156.
- [13] 谭晓珊,秦娟,谭兵兵,等.小剂量阿司匹林对薄型子宫内膜发育的影响[J].中国综合临床,2006,(05):464-466.
- [14] Bodombossou-Djobo MM,Zheng C,Chen S,et al.Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer:a preliminary report[J].Reprod Biol Endocrinol,2011,9:122.
- [15] 胡艳,光晓燕,李环,等.仿生物电刺激改善薄型子宫内膜厚度及血流灌注的研究[J].罕见病杂志,2013,20(06):17-19.
- [16] 孙鹏达,杨逸尘,王征.盆底功能障碍治疗仪在改善子宫内膜血流方面的作用[J].中外医疗,2013,32(10):58-59.
- [17] 朱小凤.子宫输卵管造影治疗过薄型子宫内膜不孕 29 例临床分析[J].中国实用医药,2010,5(18):93-94.
- [18] 邹红艳,王细林,赖玲玲,等.惰性宫内节育器对薄型子宫内膜的影响[J].医学综述,2013,19(12):2250-2252.
- [19] Kunicki M,Łukaszuk K,Woclawek-Potocka I,et al.Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization.Biomed Res Int.2014;2014:913235.
- [20] 余璐萍,刘英.干细胞治疗薄型子宫内膜的研究进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2016,35(04):331-334.
- [21] Zhao Jing,Zhang Qiong,Wang Yonggang,et al.Uterine infusion with bone marrow mesenchymal stem cells improves endometrium thickness in a rat model of thin endometrium.[J].Reproductive sciences (Thousand Oaks,Calif.),2015,22(2).
- [22] 袁丝丝,刘文娥,杨宇航,等.尤昭玲教授对薄型子宫内膜的认识[J].亚太传统医药,2018,14(01):139-140.
- [23] 陈园,谈勇.谈勇治疗薄型子宫内膜经验探析[J].世界中西医结合杂志,2018,13(02):183-186.
- [24] 刘博,王翠霞.王翠霞治疗薄型子宫内膜致不孕经验[J].中医药临床杂志,2018(11):2029-2032.
- [25] 徐丽霞,殷丽兰,雷蕴莉.补肾调周法治疗薄型子宫内膜不孕症临床观察[J].山西中医,2017,33(04):51+55.
- [26] 徐晓玉.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,2010,165-169.
- [27] 潘荣,高洋,闵哲.中药灌肠配合针刺治疗薄型子宫内膜不孕的临床观察[J].光明中医,2017,32(01):57-59.
- [28] 常小霞,高彦,葛环,等.穴位电刺激对薄型子宫内膜的治疗效果初探[J].生殖医学杂志,201

7,26(03):228-231.

[29] 徐梅,杨菁,赵萌.经皮穴位电刺激对反复着床失败冻融胚胎移植患者的影响[J].生殖医学杂志,2014,23(08):624-627.

[30] 李玉,冯晓军,孙伟,等.经皮穴位电刺激改善冻融胚胎移植周期患者子宫内膜容受性的临床研究[J].现代中医药,2012,32(03):12-15.

[31] 孙星亮.耳穴压豆治疗更年期综合征 62 例疗效分析[J].中国社区医师,2006(02):45.

[32] 杨国辉.耳穴压豆联合补肾活血法治疗薄型子宫内膜 30 例[J].浙江中医杂志,2017,52(08):591.