

# 影响子宫内膜发育的研究进展

★ 罗序清 综述 胡丽莎 审校 (江西省妇幼保健院 南昌 330006)

关键词: 子宫内膜发育; 病因; 治疗; 综述

中图分类号: R 339.2<sup>+</sup>2 文献标识码: A

在我国不孕症患病率达到 5% ~ 20% , 其中排卵障碍性不孕的发病 20% ~ 30%<sup>[1]</sup>。在治疗排卵障碍性不孕症的过程中, 诱发排卵是最常用的治疗方法。近年来, 应用氯米芬、尿促性素、促卵泡素、促性腺激素释放激素激动剂等西药已可很好地解决了排卵问题, 但由于此类药物在受体水平阻断雌激素的作用, 使子宫内膜 DNA 合成受阻, 同时容易引起子宫内膜发育迟缓和不同步, 最终导致低的临床妊娠率和流产率。

## 1 现代医学医病因

1.1 氯米芬 (clomiphene citrate, CC) 促排卵对子宫内膜的影响 CC 促排卵过程中会影响子宫内膜的发育, 降低子宫内膜的容受性, 使子宫内膜的发育与孕卵发育非同步化, 从而使临床妊娠率降低, 已被广大医务工作者所认识。

(1) CC 对增殖期子宫内膜发育的影响: 研究表明 CC 可以降低增殖期内膜的厚度, 以增殖晚期尤为明显。有人发现<sup>[2]</sup>: CC 促排卵周期中雌二醇 (E<sub>2</sub>) 浓度显著升高, 但腺上皮细胞对 E<sub>2</sub> 的敏感性却降低, 体内 E<sub>2</sub> 正常效应被抑制, 使细胞核增殖和分化活跃性受抑, 从而影响腺上皮细胞增殖发育, 使内膜厚度降低和组织学上发育不良。其它研究也发现, CC 和子宫血管壁上的雌激素受体 (ER) 结合, 阻断了舒张血管的功能。使增生期子宫血液减少, 继而影响子宫内膜发育。另外文献<sup>[3,4]</sup>报道, CC 使增殖期子宫内膜增厚延缓, 腺体发育不良, 子宫体积减小, 并使分泌早期子宫内膜的腺体分泌不良, 分泌晚期内膜间质发育差, 腺体少, 导致排卵后子宫内膜成熟延迟 3 ~ 7 天。应用 CC 后内膜腺体面积、周

长、间质面积、腺/间比值均减小, ER、孕激素受体 (PR) 的含量也显著减少<sup>[5]</sup>, 提示这将影响分泌期内膜的发育。

(2) CC 对分泌期子宫内膜的影响: 研究表明 CC 同样可减弱分泌期内膜厚度。但更主要表现为内膜组织结构异常, 发育迟缓和不良, 腺体和间质不能及时发育而滞后于正常月经周期日, 导致容受性降低和与囊胚种植时不同步。发育迟缓内膜不但腺体与间质的比例低, 部分腺体腔直而窄甚至缺乏应有腺腔。螺旋小动脉增生卷曲程度和间质细胞前蜕膜化程度均减弱, 而孕激素 (P) 水平未见明显降低。而且 Ben - Nu n<sup>[6]</sup> 等发现, 加用天然 P 不能改善 CC 周期内膜异常, 并不能增加妊娠率, 因为在 CC 周期, 分泌期 P 在妊娠和未妊娠周期无明显区别, 且明显高于自然周期, 内膜成熟延迟的根本原因是分泌期内膜细胞内 PR 低下。综合上述认为, CC 通过抑制子宫内膜细胞, 特别是腺上皮细胞内 ER、PR 的合成, 使细胞核 DNA 合成受阻, 子宫内膜发育不良, 可能是导致 CC 治疗的低妊娠率的原因之一。

1.2 尿促性素 (human menopausal gonadotropin, HMG) 对子宫内膜的作用 应用 HMG 一定程度上改变体内卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH) 的生理平衡, 特别是卵泡早期 FSH 和 LH 的失平衡和不稳定将影响卵子发育及激素内环境, 改变内膜发育所依赖的多种激素间的动态平衡, 影响内膜的正常发育。

1.3 FSH 对子宫内膜的作用 当内源性 LH 不足而单纯使用 FSH, 根据双重细胞学说, 体内 E<sub>2</sub> 水平

可能降低而削弱内膜增殖发育,在低促性腺激素性腺机能低下者的超排卵周期中,纯 FSH 与 HMG 相比,血清 E2 浓度、子宫内膜厚度以及排卵率均偏低,提示 FSH 与 LH 协同作用对足量类固醇激素合成的重要性。

1.4 促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)的促排卵及对子宫内膜的作用 GnRHa 方案能有效防止卵泡期超高水平 LH 及其峰的产生,防止卵泡过早黄素化,有利于提高卵子质量和改善内膜种植环境,对增殖期甚至早分泌期内膜厚度及组织学影响甚小,内膜腺体发育与正常月经周期日内膜无明显差异。但可能因 GnRHa 对垂体的抑制作用在短时间内未恢复,取卵后卵巢缺乏足够的内源性 Gn,特别是 LH 的刺激作用,导致卵巢黄体功能不全和相应子宫内膜、内膜腺体体积较小,腺腔内分泌物减少,部分腺体与间质不同步和部分内膜分泌不均。

1.5 其他 很多不孕症患者当中,多次人流损害了子宫内膜,使子宫内膜发育不良,导致子宫内膜过薄。

## 2 现代医学治疗方法

2.1 妊马雌酮(conjugated estr-ogens) 通常称结合型雌激素,商品名倍美力(premarin)。是从孕马尿中提取的水溶性天然结合型雌激素,其中主要成分为雌酮硫酸钠。有学者认为 CC 阻断了雌激素对宫颈及子宫内膜的作用,但可以被外源性的雌激素所逆转,主要是诱导雌激素受体含量的产生来弥补 CC 的缺陷。陶欣<sup>[7]</sup>等对 60 名不孕患者分为两组的结果显示:对照组中 43.33% 内膜厚度 $\leq 6$  mm,治疗组加用倍美力后有 76.7% 的内膜厚度集中在 7~13 mm。由此表明倍美力可改善 CC 促排卵治疗时引起的子宫内膜发育不良和宫颈功能不良,增加子宫内膜厚度和提高宫颈黏液评分,提高妊娠率。

2.2 戊酸雌二醇(estradiol valerate) 为雌二醇的戊酸脂。商品名补佳乐(Progynova, PGV)。可拮抗 CC 抗雌激素的副作用,能改善宫颈粘液的质量,增加子宫内膜厚度及结构,利于精子的进入,排卵前子宫内膜 ER、PR 含量增加有利于孕卵着床,同时对卵泡发育无影响,所用剂量对胚胎也无不良影响。芦小娟<sup>[8]</sup>等人认为 PGV 可以增加子宫内膜厚度、提高宫颈粘液评分,改善子宫内膜容受性及纠正黄体功能不全,提高 CC 促排卵周期的妊娠率。有些学者认为<sup>[9]</sup>外源性补充雌激素根本无法改变宫颈粘液的质量。因为 CC 封闭了子宫内膜腺体细胞中雌激素受体,阻断了雌激素与其受体结合,使雌激素依

赖的宫颈上皮细胞粘液分泌减少。因此,体外补充雌激素虽然在外观上可以改善宫颈粘液分泌量和子宫内膜厚度,但是否真正可以改善子宫内膜的容受性,仍然值得从子宫内膜的超微结构和宫颈粘液的客观理化指标进一步研究并加以证实。

2.3 万艾可 万艾可(Viagra),俗称伟哥,是一氧化氮样药物,治疗男性勃起功能障碍的常用口服药。女性子宫也是由平滑肌组成的肌性器官,有子宫动脉及其丰富的血管分支。在子宫内膜周期性变化中,子宫内膜间质的螺旋小动脉也经历增生、卷曲的变化过程。我们的研究<sup>[10]</sup>显示,通过口服应用万艾可,也可达到改善子宫内膜厚度和增加临床妊娠率的效果,提示万艾可可能直接作用于子宫平滑肌和子宫动脉平滑肌,改善子宫内膜的供血,促进子宫内膜生长,改善子宫内膜容受性。

2.5 阿司匹林 阿司匹林为乙酰水杨酸类药,可抑制血小板的活性,可以有效预防微血栓形成,改变局部血液循环,增加子宫的血液供应,促使内膜发育,从而改善 CC 造成的子宫内膜异常,提高孕卵着床率和妊娠率<sup>[11]</sup>。孕卵的着床常伴随有子宫血供增加。有关小剂量阿司匹林改善子宫内膜发育的研究,国外已有报道,其作用得到了肯定。Weekstein 等<sup>[12]</sup>报道,在卵子捐赠时,针对那些子宫内膜发育较薄( $< 8$  mm),子宫血流减少的患者,于移植前 1 周给予小剂量阿司匹林,结果子宫内膜明显增厚,妊娠率也较对照组明显提高。郭玉琪<sup>[13]</sup>等证实:小剂量阿司匹林通过增加子宫血流供应使内膜腺体数量以及整个腺体面积及间质面积均增大,腺体与间质之比也增加,从而改善 CC 所致的子宫内膜发育不良,改善子宫内膜的容受状态。

## 3 中医学对子宫内膜发育的认识及治疗

在中医妇科领域,1994 年公布的国家中医药行业标准《中医病证疗效标准》将不孕症分为肾阳亏虚、肾阴亏虚、痰湿内阻、肝气郁滞、瘀滞胞宫等五大证型,其中肾虚血瘀与女性不孕症的关系越来越受到重视。现代中医认为,肾虚是不孕证的根本病机:若肾气不足,则肾精不能化生为血,冲任不充,血脉不盈而自虚;同时肾气虚弱无力推动血行,冲任血行迟滞而成瘀,即如王清任所云:“元气既虚必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”肾精不足,元阴亏虚,冲任气血乏源,无以下注胞宫,或肾阳虚弱,不能温养血脉。血寒而凝致瘀,血瘀阻脉络,或肾阴亏损,虚热内生,伤津灼血,血稠而滞成瘀,故肾虚可以致瘀。因虚致瘀,因瘀致虚,互为因果而成恶性循环,导致子宫内膜发育不良。

3.1 中药治疗 我们的研究<sup>[14]</sup>显示阿胶有促进子宫内膜生长,改善子宫内膜容受性,从而提高临床妊娠率的作用。根据传统的中医理论,从整体辨证施治,选用补肾活血之品,使精血充足,冲任调畅,促进机体阴阳平衡,人为干预,调节性腺功能及血液流变性,改善子宫内膜及卵巢血液循环,增加局部血液灌流量,促进子宫内膜的发育,使子宫内膜的厚度在种植窗内达到最佳状态,以提高妊娠率,达到标本兼治的作用。刘效群、罗凌<sup>[15]</sup>以补肾调冲、养血活血为原则组成补肾调冲方治疗组 82 例排卵功能障碍性不孕症患者。研究结果显示:中药补肾调经可明显促进子宫内膜分泌功能、内膜腺体和间质的同步化、改善内膜局部微循环状态,使内膜组织形态向有利于植入方向发展,为妊娠提供组织形态学基础。张树成<sup>[16]</sup>等对 80 例排卵障碍性不孕患者应用补肾调经方药进行治疗,其中服药第 2 周期有 2 例怀孕,同时实验结果显示:服用补肾调经中药后促血管生成因子表达强度和阳性细胞数目增加,为内皮细胞的大量增殖、黄体功能的健全、子宫内膜反应性的协调提供了直接的“源动力”,对妊娠的建立起到直接的促进作用。刘娟<sup>[17]</sup>对 90 例肾虚型不孕症患者进行用药观察,治疗组服用补肾活血助孕汤,研究表明,补肾活血助孕汤促卵泡发育效果显著,通过促进卵泡生长发育及增强子宫内膜的生长和增厚,以及良好的调经作用,达到助孕目的。李兰兰等<sup>[18]</sup>对其中 30 例排卵障碍性不孕患者以六味地黄丸和四物汤为主,按照中药人工周期随证加减,结果显示中药补肾调经法有促排卵、调节内分泌功能,对改善月经周期及子宫内膜的发育有显著疗效,妊娠成功率明显高于西药组,且价格低廉,无毒副作用,值得临床应用。

3.2 针灸治疗 应用针灸,通过直接刺激卵巢及子宫局部可起到较强的自身调节作用,同时可加快局部的血液循环,提供更多营养,从而改善子宫内膜发育而有利于孕卵的着床。宋丰军、郑士立等<sup>[19]</sup>对 120 不孕患者随机分为针灸组和药物组,针灸组取穴:神阙、中极、关元、子宫、足三里、三阴交。药物组使用 CC。结果显示针灸组优于药物组。

#### 4 结语

囊胚种植是极其复杂的过程,良好的子宫内膜容受状态和与囊胚发育的同步化为种植成功和提高妊娠率的关键因素之一。目前各种药物的应用尚不能完全促使形成理想的内膜环境,随研究深入,各种

药物联合应用,结合其它技术手段有望达到各种细胞群间同步发育和平衡,提高辅助生育技术中的妊娠率。

#### 参考文献

- [1] 罗丽兰主编. 不孕与不育[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:127.
- [2] 黄薇,曹泽毅. 克罗米芬对黄体功能的影响[J]. 中华妇产科杂志,1995,30(5):311-333.
- [3] Massai MR, Ziegler D, Lesobre V. Clomiphene citrate affects cervical mucus and endometrial morphology independently of the change in plasma hormonal levels induced by multiple follicular recruitment[J]. Fertil Steril, 1993, 59(6): 1179-1186.
- [4] Beu-Nun I, Jaffe R, Fejgin MD. Therapeutic maturation of endometrium in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Fertil Steril, 1992, 57(5):953-962.
- [5] 郭玉琪,张展等. 克罗米酚对子宫内膜发育的影响[J]. 生殖医学杂志,2004,15(04):129-131.
- [6] Fritz MA, Holmes RT, Keenan EJ. Effect of clomiphene citrate treatment on endometrial estrogen and progesterone receptor induction in women[J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 165-177.
- [7] 陶欣等. 倍美力辅助克罗米酚促排卵治疗中对子宫内膜及宫颈黏液的作用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2005, 26(6):179-180.
- [8] 芦小娟,赵海波. 克罗米芬加补佳乐治疗排卵障碍性不孕症 107 例[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(11):1042-1044.
- [9] 辛晓燕,周馥贞. 宫颈粘液的分泌和精子-宫颈粘液相互作用与克罗米芬关系研究进展[J]. 国外医学·计划生育分册, 1997, 16(1):30-33.
- [10] 苏念军,杨翠莲,李冰,等. 口服万艾可改善子宫内膜容受性的初探[J]. 热带医学杂志,2006,6(8):889.
- [11] 王哲,张建新. 阿司匹林对抗克罗米芬致子宫内膜异常[J]. 实用医药杂志,2006,23(12):1458.
- [12] Weckstein LN, Jacobson A, Galen D. Low-dose aspirin for ovulation induction recipients with a thin endometrium, prospective, randomized study[J]. Fertil Steril, 1997, 68(5):927-930.
- [13] 郭玉琪. 小剂量阿司匹林促排卵过程中对子宫内膜发育的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(10):750-753.
- [14] 苏念军,杨翠莲,李冰,等. 口服阿胶改善子宫内膜容受性的初探[J]. 中国保健医学导刊,2006,14(16):12.
- [15] 罗凌. 补肾调冲方对排卵功能障碍性不孕症患者卵泡发育及内膜的影响[J]. 新中医,2008,40(4):30-32.
- [16] 张树成. 补肾调经方药对人着床期子宫内膜血管生成因子及其受体的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(5):64-66.
- [17] 刘娟. 补肾活血助孕汤对卵泡发育及子宫内膜的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(10):14-16.
- [18] 李兰兰,蒋静. 补肾调经法治疗排卵障碍性不孕症的临床研究[J]. 中华现代临床医学杂志,2007,5(3):204-206.
- [19] 宋丰军,郑士立. 针灸治疗排卵障碍性不孕症临床观察[J]. 中国针灸, 2008, 28(1):21-23.

(收稿日期:2008-11-17)