

中医药对子宫内膜容受性改善作用的研究进展

黄钟燕, 赵 赶, 向建茂(综述), 谭 毅(审校)

作者单位: 530003 南宁, 广西壮族自治区妇幼保健院中医科

作者简介: 黄钟燕(1961-), 女, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 不孕不育, 复发性流产的诊治。E-mail: hzy9610@126.com

[摘要] 子宫内膜容受性是指子宫内膜接受胚胎着床的能力, 它对胚胎的着床成功率有很大影响。良好的子宫内膜容受性有利于提高胚胎的着床成功率。研究证明, 中医药在改善子宫内膜容受性方面有较好的作用。该文对近年来有关中医药在改善子宫内膜容受性方面的研究进展情况作一简要的综述。

[关键词] 中医药; 子宫内膜容受性; 改善作用

[中图分类号] R 711.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)05-0495-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.05.35

Research progress on the improvement effect of traditional Chinese medicine on endometrial receptivity

HUANG Zhong-yan, ZHAO Gan, XIANG Jian-mao, et al. Department of Traditional Chinese Medicine, the Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530003, China

[Abstract] Endometrial receptivity refers to endometrial ability in accepting embryonic implantation, which has a great impact on the success rate of embryonic implantation. A good endometrial receptivity can improve the success rate of embryonic implantation. Studies have shown that traditional Chinese medicine have better effect in improving endometrial receptivity. In this paper, the research progress on traditional Chinese medicine in improving endometrial receptivity in recent years was briefly reviewed.

[Key words] Traditional Chinese medicine; Endometrial receptivity; Improvement effect

子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)是指母体子宫内膜对胚泡的接受状态, 在这种状态下囊胚能够粘附穿入内膜并诱导内膜间质发生一系列变化, 最终植入内膜, 这段时间被称为着床窗口期或种植窗期, 它具有特定时间性, 相当于人类自然周期的第 19~24 天。ER 状态对胚胎的着床成功率有很大影响, 良好的 ER 状态可以提高胚胎着床的成功率。研究表明, 中医药在改善 ER 方面有较好的作用。现对其近年来的研究进展情况作一简要的回顾。

1 ER 评价的研究概况

由于 ER 状态对胚胎的着床成功率有很大影响, 如何对它进行评价显得尤为重要。近年来国内外学者在评价 ER 方面进行了大量研究, 取得了一些进展, 主要包括下列几个方面。

1.1 胞饮突(pinopodes) 它是由子宫内膜上皮的微绒毛细胞在胚胎着床窗口期逐渐增大, 最后失去微绒毛而形成的。研究表明, 胞饮突的出现有利于囊胚的定位附着, 与着床启动有关。缺乏胞饮突的

患者胚胎着床容易失败, 胞饮突丰富的患者妊娠率相应提高。认为胞饮突可作为较好的一种 ER 标志物^[1,2]。但也有研究认为, 胞饮突并非较好的 ER 标志物, 它在黄体期持续时间超过 5 d, 不能精确描述人类种植窗期^[3,4]。因此, 胞饮突对 ER 的评价作用尚需进一步研究加以证实。

1.2 整合素 整合素是一种跨膜糖蛋白家族, 它参与胚胎发育。其中以整合素 $\beta 3$ 与胚胎种植关系最密切。Boroujerdnia 等^[5]研究了子宫内膜整合素 $\beta 3$ (Integrin3) 的表达后发现, 与正常生育组相比, 不明原因不孕患者的腺上皮整合素 $\beta 3$ 的相对表达量显著降低。张媛等^[6]研究表明, 黄体功能不全患者子宫内膜组织学上的成熟延迟、整合素 $\beta 3$ 表达缺陷、着床窗延迟开放以及内膜容受性受损, 均影响了胚胎的着床, 是导致黄体功能不全患者不孕的主要原因。整合素被认为是 ER 的标志之一。

1.3 钙黏蛋白 钙黏蛋白是一组介导 Ca^{2+} 依赖性的细胞黏附机制的糖蛋白, 分 E、P 和 N-钙黏蛋白 3 种亚类。其中 N-钙黏蛋白是一种表面跨膜糖蛋白。

E-钙黏蛋白在内膜容受态的建立中发挥重要作用^[7]。

1.4 白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) LIF 是一种具有多种生物学功能的分泌型糖蛋白。对种植窗期 LIF 表达的免疫组织化学研究发现, LIF 表达量高的妇女妊娠率高于表达量低的妇女, 认为 LIF 能预测体外受精 (IVF) 的结局^[8]。

1.5 前列腺素 (prostaglandins, PGs) PGs 作为一种血管活性因子, 在排卵、受精、晚期妊娠临产始动中都发挥着重要作用。研究发现, 人工受精反复失败的患者可能因为 PGs 合成障碍导致内膜容受性下降, 进而引起种植失败^[9]。

1.6 同源框 (homeobox, HOX) HOX 基因是一种转录调节基因, 通过与 DNA 结合激活或抑制目标基因而发挥生物学作用。哺乳动物的 HOX 基因主要有 A、B、C、D 4 个基因簇, 其中 HOXA10 与胚胎着床密切相关。研究发现, HOXA10 在子宫内膜异位症及不明原因不孕患者中的表达较正常生育组显著下调, 认为其是导致内膜容受性降低的原因^[10]。

1.7 其他指标 包括使用经阴道多普勒超声测试子宫内膜厚度、内膜类型、内膜容积和子宫动脉及内膜下的血流情况等, 均对 ER 的评价有一定的参考价值^[11-14]。尽管如此, 至今的研究结果尚不能得出一个合理的 ER 评价标准, 有待今后进一步深入探讨。

2 中医药对 ER 改善作用的实验动物研究

大量的动物实验表明, 中医药对实验动物 ER 有较好的改善作用。经过中医药的应用, 可以改善实验动物子宫内膜胞饮突的发育, 增加子宫内膜的厚度, 改善子宫内膜的血流, 并通过调节多种细胞因子、活性蛋白的功能以提高 ER, 提高受孕率。闫文杰等^[15]研究中药助孕方对促排卵和胚胎着床障碍小鼠 ER 的影响, 结果表明, 中药助孕方可以提高小鼠 LIF 蛋白 OD 值、整合素 $\beta 3$ 蛋白 OD 值和妊娠率, 认为中药助孕方可以通过上调 LIF 和整合素 $\beta 3$ 的表达来改善 ER, 提高妊娠率。宋殿荣等^[16]观察补肾活血方中药对妊娠大鼠 ER 的影响, 结果表明, 补肾活血方能明显改善胚胎着床障碍大鼠子宫内膜表面胞饮突的发育, 并显著提高子宫内膜整合素 $\beta 3$ mRNA 的表达, 有助于 ER 的建立, 最终提高胚胎的着床率。周惠芳等^[17]观察补肾助孕方对大鼠胚胎着床期子宫内膜细胞雌激素受体、孕激素受体及整合素 $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 蛋白表达的影响, 结果表明, 补肾助孕方可下调胚胎着床期子宫内膜细胞雌激素受体、孕

激素受体的水平, 提高整合素 $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 蛋白水平的表达, 改善黄体功能不全状态子宫内膜的容受性, 从而创造了良好的受孕环境。陈倩等^[18]研究发现紫丹饮 (主要由紫河车、丹参、熟地黄等药物构成) 含药血清在子宫内膜免疫微环境中可显著促进子宫内膜细胞 LIF、血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达, 表明中药紫丹饮在子宫自然杀伤细胞 (uNK) 的旁分泌作用下通过增强 ER 相关细胞因子的表达改善 ER。曹蕾等^[19]探讨补肾健脾中药复方对肾虚模型大鼠模型 ER 的影响及其作用机制, 结果发现补肾健脾中药复方能够有效改善肾虚模型大鼠子宫内膜腺上皮细胞功能, 调节子宫内膜 NK 细胞亚群含量, 提高内膜 LIF 表达, 从而改善其 ER。王振迎等^[20]观察寿胎丸加减方 (其方药组成: 菟丝子 100 g、杜仲 100 g、黄芪 100 g、当归 100 g 等) 对超排卵小鼠种植窗期子宫内膜整合素 $\beta 3$ 蛋白表达的影响, 研究表明寿胎丸加减方可提高超排卵小鼠种植窗期子宫内膜整合素 $\beta 3$ 蛋白的表达水平, 改善小鼠子宫内膜的容受性。张维怡等^[21]观察针刺对克罗米芬促排卵治疗的多囊卵巢综合征大鼠 ER 的影响, 结果发现, 针刺有上调大鼠子宫内膜雌激素受体、孕激素受体、A10 (HOXA10)、LIF 蛋白及 mRNA 表达水平的作用, 能显著改善克罗米芬促排卵治疗导致的 ER 不良状态, 促进胚胎着床。

3 中医药对 ER 改善作用的临床研究

关于中医药对 ER 改善作用的临床研究, 已有许多报道。研究显示中医药对 ER 的改善作用是明显的。

3.1 单味中药对 ER 改善作用的临床研究 苏念军等^[22]选用单味中药阿胶 30 g 自月经周期第 7 天开始给予口服至下次行经或证实临床妊娠为止, 期间观察子宫内膜、子宫动脉血流阻力指数 (RI) 和搏动指数 (PI)。结果显示, 通过口服阿胶, 子宫内膜厚度显著增加, 增加值为 (3.88 ± 1.54) mm, 子宫动脉血流 RI 和 PI 明显下降, 表明阿胶能增加诱导排卵助孕周期子宫内膜的厚度, 加速子宫内膜的增长并改善子宫动脉供血。

3.2 中成药对 ER 改善作用的临床研究 韦艳萍等^[23]探讨左归丸对黄体功能不健所致不孕症的治疗作用, 设治疗组和对照组, 结果显示, 治疗组妊娠率 (40%) 高于对照组 (17%)。治疗组中医证候改善程度优于对照组, 血清孕酮水平明显高于对照组。认为左归丸可能通过舒肝补肾来升高孕酮水平, 健全黄体功能, 提高子宫内膜表达, 从而影响 ER, 治疗

不孕症。孙振高等^[24]通过超声检查评价补肾中药改善超排卵过程 ER 的临床价值,将进入体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗周期的不孕患者随机分为两组。选用控制性超排卵方案。分别用二至天葵颗粒(由女贞子、旱莲草、枸杞子、菟丝子、当归等药物组成)联合促性腺激素(治疗组)和单用促性腺激素(对照组)治疗。结果显示,治疗组在改善人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日子宫内膜分型、内膜及内膜下血流、子宫动脉 PI 和 RI 方面优于对照组,两组临床妊娠率比较差异有统计学意义。表明在 IVF-ET 过程中联合应用补肾中药,可改善诱导排卵周期子宫内膜厚度及分型,显著降低 HCG 日 PI 和 RI,改善 ER,提高临床妊娠率。

3.3 中药验方对 ER 改善作用的临床研究 刘雁峰等^[25]观察二补助育汤(著名老中医肖承荣教授调治 ER 低的经验方,由骨碎补、补骨脂、巴戟天、桑寄生、续断等药物组成)对 ER 的作用,对因 ER 低造成 IVF-ET 失败的肾虚型患者,给予二补助育汤服用 3 个月,结果显示半年随访受孕率为 57.1%;治疗后临床症状积分较治疗前有显著改善;治疗后 HCG 注射日子宫内膜厚度明显大于治疗前,且雌激素水平较治疗前显著升高。表明二补助育汤在改善 ER 低患者的症状、增加子宫内膜厚度、提高雌激素水平等方面都有较显著的疗效。

3.4 中西医结合治疗对改善 ER 作用的临床研究 李秀然等^[26]将促排卵周期不孕症患者随机分为两组,中药组加服助孕增膜方(菟丝子、淫羊藿、熟地、当归、川芎、首乌等),西药组加服戊酸雌二醇。排卵日 B 超监测显示,两组内膜厚度改善情况无明显差异,中药组对内膜类型的改善情况与西药组相仿,对 PI 及 RI 的降低及临床妊娠率优于西药组。提示助孕增膜方能促进子宫内膜生长并改善子宫动脉血供,改善 ER,有助于胚胎着床。冉雪梦等^[27]将多囊卵巢综合征患者促排卵、联合中药(含当归、白芍、熟地、山萸肉、续断、菟丝子、紫石英等)促排卵,与正常排卵周期妇女的着床期子宫内膜整合素 $\beta 3$ 进行对比。结果显示,后两者整合素 $\beta 3$ 表达强且无差异,提示补肾调经中药增强了促排卵后着床期子宫内膜整合素 $\beta 3$ 表达,改善了 ER,有利于孕卵着床。徐淑萍^[28]将黄体功能不全性不孕症患者随机分为试验组和对照组。两组均给予黄体酮治疗,试验组加用补肾汤(由紫河车、熟地、巴戟天、菟丝子、丹参、当归等组成)治疗。结果显示,两组治疗后肾虚证候积分低于治疗前,黄体中期血清雌二醇及孕

酮水平平均高于治疗前;治疗后试验组肾虚证候积分低于对照组,血清孕酮改善程度优于对照组。表明补肾汤联合黄体酮治疗黄体功能不全性不孕症有较好的疗效,其机制可能与提高黄体功能、改善 ER 有关。连方等^[29]探索中药参芪寿胎丸方(由党参 15 g、黄芪 15 g、菟丝子 15 g、桑寄生 15 g、杜仲 15 g、川续断 15 g 等组成)治疗黄体功能不全性不孕症的疗效,将黄体功能不全性不孕症患者随机分为参芪寿胎丸联合西药组(试验组)和西药组(对照组),结果显示,试验组临床肾虚症状改善优于对照组;排卵期血小板活化因子(PAF)及黄体中期孕酮血清水平明显高于对照组;试验组服药后黄体中期子宫动脉血流及子宫内膜血流的 RI、PI 均低于对照组;两组患者服药后黄体中期血清雌二醇水平均较服药前升高。试验组妊娠率高于对照组。表明参芪寿胎丸方治疗黄体功能不全性不孕症有较好的疗效,其机制可能与调节子宫内膜血供,提高黄体功能,改善 ER 有关。张敏等^[30]探讨温肾活血汤联合克罗米芬(CC)促排卵治疗后对 ER 的影响。结果发现治疗组在内膜厚度、周期排卵率及周期妊娠率高于对照组,未破裂卵泡黄素化综合征(LUFS)发生率低于对照组。表明温肾活血汤能提高 CC 促排卵治疗后的妊娠率,其机制可能与促进排卵、降低 LUFS 发生及改善 ER 有关,其改善 ER 的效果优于阿司匹林联合 CC。

3.5 针刺疗法对 ER 改善作用的临床研究 陈雪梅^[31]探索针刺疗法对提高 ER 的效果,将不孕症患者随机分三组:针刺测试组取穴关元、中极、子宫(双)、三阴交(双)、归来(双)、血海(双),针刺对照组取穴风市(双)、阳陵泉(双)、外关(双)、四渎(双),空白对照组不行针刺治疗。结果显示,妊娠率分别为 58.69%、38.29%、33.33%,针刺测试组高于后两组。妊娠组螺旋动脉的血流指数 PI、RI 均显著低于未妊娠组。结果表明,螺旋动脉的血流指数和 ER 呈相关性,针刺疗法可以提高 ER,进而提高妊娠率。潘碧琦等^[32]观察腹丛刺辅助促排卵治疗的效果,该针法施针部位是子宫、附件的体表投影,针之所及,直达病所,具有活血化瘀之功效,发现经施针后的患者 RI、PI 较未施针患者明显降低。因此认为腹丛刺可以改善患者盆腔血循环,使血流更为充沛和流畅,排卵率提高,ER 和营养条件得以改善,因此妊娠成功率提高,同时流产率降低。

4 结语

ER 引起胚胎着床障碍的机制,尚未找到特异性

的环节或因子。目前西医改善 ER 的措施有激素、抗凝剂以及手术,临床有一定疗效。中医药在 IVF-ET 的应用已做出有益的尝试,研究表明中医药对调节 ER 的作用是肯定的。中医学以其整体观念为指导,辨证与辨病相结合,中药复方调经促孕的作用是多途径、多环节、多靶点的。在临床与基础研究方面,取得了许多可喜的成绩。但也存在许多不足,临床上经验性治疗较多合理但疗效不确切,作用机理尚未十分清楚,而且,对某些研究结果也存在一些不同的看法。在评价 ER 方面,至今未有统一并公认的指标,也不利于研究的进一步开展,这些问题有待今后不断地解决。

参考文献

- Nikas G, Makrigiannakis A, Hovatta O, et al. Surface morphology of the human endometrium. Basic and clinical aspects [J]. Ann N Y Acad Sci, 2000,900:316-324.
- Nikas G, Aghajanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? [J]. Reprod Biomed Online, 2002,4 (Suppl 3):18-23.
- Quinn C, Ryan E, Claessens EA, et al. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window [J]. Fertil Steril, 2007,87(5):1015-1021.
- Quinn CE, Casper RF. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity [J]. Hum Reprod Update, 2009,15(2):229-236.
- Boroujerdnia MG, Nikbakht R. Beta3 integrin expression within uterine endometrium and its relationship with unexplained [J]. Pak J Biol Sci, 2008,11(21):2495-2499.
- 张媛,占海英,李红发,等.黄体功能不全患者着床期子宫内膜整合素 $\beta 3$ 的表达及超微结构改变 [J]. 华中科技大学学报(医学版),2009,38(4):473-476.
- Rahnama F, Thompson B, Steiner M, et al. Epigenetic regulation of E-cadherin controls endometrial receptivity [J]. Endocrinology, 2009,150(3):1466-1472.
- Serafini P, Rocha AM, Osório CT, et al. Endometrial leukemia inhibitory factor as a predictor of pregnancy after in vitro fertilization [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2008,102(1):23-27.
- Achache H, Tsafirir A, Prus D, et al. Defective endometrial prostaglandin synthesis identified in patients with repeated implantation failure undergoing in vitro fertilization [J]. Fertil Steril, 2010,94(4):1271-1278.
- Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, et al. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility [J]. Hum Reprod, 2009,24(12):3180-3187.
- 罗江霞,覃爱平,张海英.子宫内膜厚度与容受性的研究 [J]. 实用妇产科杂志,2010,26(8):608-610.
- Miwa I, Tamura H, Takasaki A, et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium [J]. Fertil Steril, 2009,91(4):998-1004.
- 靳 镭,文晓凤.围着床期过度增厚的子宫内膜对其胚胎容受性的影响 [J]. 中国妇幼保健,2011,26(2):249-251.
- 徐庆丽,李楷滨,蔡知天,等.不同促排卵方案对子宫内膜血流、厚度、类型的影响 [J]. 中国实验诊断学,2012,16(2):295-298.
- 闫文杰,杨 菁,尹太郎,等.中药助孕方对促排卵和胚胎着床障碍小鼠子宫内膜容受性的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(11):1554-1557.
- 宋殿荣,刘亚琴,张 巍,等.补肾活血方中药对妊娠大鼠子宫内膜容受性的影响 [J]. 国际妇产科学杂志,2009,36(2):161-166.
- 周惠芳,李爱萍,谈 勇.补肾助孕方对大鼠胚胎着床期子宫内膜 ER、PR 及整合素 $\alpha_5\beta_3$ 蛋白表达的影响 [J]. 中西医结合杂志,2009,29(7):628-631.
- 陈 倩,金 哲,鲁秋丹,等.紫丹饮含药血清在子宫内膜免疫微环境中对内膜容受性的调节 [J]. 国际中医中药杂志,2012,34(3):220-223.
- 曹 蕾,罗颂平,欧汝强.补肾健脾中药复方对肾虚模型大鼠子宫内膜容受性的影响 [J]. 中华中医药杂志,2011,26(5):1057-1061.
- 王振迎,陈晓勇,陈瑾加,等.寿胎丸加减方对超排卵小鼠种植窗期子宫内膜整合素 $\beta 3$ 蛋白表达的影响 [J]. 南昌大学学报(医学版),2010,50(3):33-36.
- 张维怡,黄光英,刘 洁,等.针刺对克罗米芬治疗的多囊卵巢综合征大鼠子宫内膜容受性的影响 [J]. 华中科技大学学报(医学版),2009,38(5):649-654.
- 苏念军,李 冰,王 芳,等.阿胶对诱导排卵周期子宫内膜容受性的作用 [J]. 热带医学杂志,2009,9(2):155-157.
- 韦艳萍,李远琨,潘晓菊,等.左归丸治疗黄体功能不健不孕症的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志,19(32):4106-4107,4110.
- 孙振高,连 方,李婷婷,等.补肾中药对超排卵周期子宫内膜容受性影响的超声学评价 [J]. 中国超声医学杂志,2011,27(4):353-356.
- 刘雁峰,江 媚,孙天琳,等.二补助育汤对子宫内膜容受性影响的临床研究 [J]. 世界中医药,2012,7(3):195-197.
- 李秀然,方如丹.中药改善促排卵周期子宫内膜容受性的临床研究 [J]. 现代诊断与治疗,2009(3):147-149.
- 冉雪梦,邵国香,陈 芊.补肾调经中药对多囊卵巢综合征患者子宫内膜整合素 $\beta 3$ 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(2):10-11.
- 徐淑萍.补肾汤联合黄体酮对不孕患者子宫内膜容受性的影响 [J]. 临床合理用药,2012,5(1A):73-74.
- 连 方,张翔昱,孙振高,等.参芪寿胎丸方对黄体功能不全性患者子宫内膜容受性的影响 [J]. 天津中医药,2010,27(5):361-364.
- 张 敏,齐 聪,张勤华.温肾活血汤联合克罗米芬改善促排卵子宫内膜容受性疗效研究 [J]. 生殖与避孕,2010,30(9):601-604.
- 陈雪梅.针刺疗法运用于辅助生殖技术对提高子宫内膜容受性的研究 [D]. 武汉:华中科技大学,2010.
- 潘碧琦,陈 磊,莫璐丽,等.腹丛刺辅助促排卵治疗的观察 [J]. 中国医药导刊,2011,13(3):539.

[收稿日期 2013-02-07][本文编辑 谭 毅 韦 颖]