

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2017.05.014

复方玄驹胶囊联合补佳乐治疗薄型子宫内膜的临床疗效研究

张素伟¹, 于月新^{2*}

(1. 锦州医科大学, 锦州 121000; 2. 中国人民解放军第 202 医院, 沈阳 110000)

【摘要】 目的 探讨冻融胚胎移植(FET)过程中,复方玄驹胶囊联合补佳乐治疗薄型子宫内膜的临床疗效。方法 选取 2016 年 1~8 月在中国人民解放军第 202 医院助孕治疗,既往因子宫内膜薄取消周期或移植后未成功妊娠而再次行 FET 的薄型子宫内膜患者 130 例为研究对象,随机分为 4 组。A 组:不给予药物干预;B 组:给予补佳乐 3 mg 口服, bid, 至移植日; C 组:给予复方玄驹胶囊 3 粒口服, tid, 至移植日; D 组:联合应用补佳乐和复方玄驹胶囊,用法同上。每周随访子宫内膜厚度及激素水平,移植后 1 个月随访妊娠情况,并进行对比分析。并对治疗前后子宫内膜厚度的变化情况按患者年龄(≥ 35 岁、 < 35 岁)及不孕年限(> 2 年、 ≤ 2 年)进行分层分析。结果 按年龄分层分析显示,无论 < 35 岁还是 ≥ 35 岁,患者子宫内膜厚度均呈增加趋势,D 组增长最为显著,组间比较有显著性差异($P < 0.05$)。4 组中不孕年限 ≤ 2 年患者的子宫内膜增长厚度均显著大于不孕年限 > 2 年者($P < 0.05$)。D 组的临床妊娠率显著高于 A 组($P = 0.010$);经二元 Logistic 回归分析发现, < 35 岁患者的年龄及移植胚胎数对薄型子宫内膜患者的妊娠率有较好的预测作用;D 组移植前 E_2 水平和移植胚胎数对妊娠率有较好的预测作用。结论 FET 内膜准备过程中复方玄驹胶囊与补佳乐联用可有效促进子宫内膜增厚,改善内膜容受性,提高妊娠率。

【关键词】 复方玄驹胶囊; 补佳乐; 薄型子宫内膜; 冻融胚胎移植

Efficacy of Xuanju capsule with progynova in treatment of thin endometrium

ZHANG Su-wei¹, YU Yue-xin^{2*}

1. Graduate School, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000

2. Chinese PLA 202 Hospital, Shenyang 110000

【Abstract】

Objective: To explore the efficacy of Xuanju capsule combined with progynova in patients with thin endometrium in frozen embryo transfer (FET) cycle.

Methods: A total of 130 patients who were cancelled the transplantation due to thin endometrium or failed to be pregnant after transfer and undergoing to another FET were recruited from Chinese PLA 202 hospital Between Jan. and Aug. 2016. They were randomly divided into four groups by random number table. The patients were not given any drug in group A; the patients were given progynova orally (3 mg bid) until the day of embryo transfer in group B; the patients were given Xuanju capsule orally (3 pills tid) until the same day in group C; and the patients were given both progynova and Xuanju capsule (ditto) in group D. Endometrial thickness and hormone levels of patients were detected every week after treatment and gestation status were evaluated at 1 month after embryo transfer. The changes in endometrial thickness before and after treatment were stratified by age (≥ 35 years, < 35 years) and infertility years (> 2 years, ≤ 2 years).

【收稿日期】 2016-11-30; **【修回日期】** 2017-02-08

【作者简介】 张素伟,男,山东人,硕士,医师,妇产科专业。(* 通讯作者, Email: yuyuexinpingan@163.com)

Results: According to age stratification analysis, regardless of <35 years or ≥ 35 years, the endometrial thickness of all the patients showed an increasing trend. The most significant change of endometrial thickness was found in group D, and the difference was significant between the groups ($P < 0.05$). The endometrial thickness increased in the patients with infertile duration ≤ 2 years was significantly higher than that in the patients with infertile duration > 2 years ($P < 0.05$) in the four groups. The clinical pregnancy rate of group D was significantly higher than that of group A ($P = 0.010$). Binary logistic regression analysis found that age of < 35 years and the number of transplanted embryos had a better predictive effect on the pregnancy rate in patients with thin endometrium. The E_2 level and the number of transplanted embryos had a better predictive effect on pregnancy rate in group D.

Conclusions: In the endometrial preparation process of FET cycle, Xuanju capsule combined with progynova can improve the endometrial thickness and endometrial receptivity, and increase the pregnancy rate.

Key words: Xuanju capsule; Progynova; Thin endometrium; Frozen embryo transfer

(*J Reprod Med* 2017, 26(5):457-463)

薄型子宫内膜(TEs)是指子宫内膜的厚度低于能够成功妊娠的临界内膜厚度,其并不是某一特殊的疾病名称,而是辅助生殖技术(ART)发展过程中由超声发现的一类特殊影像学表现,可导致辅助生殖治疗的失败^[1]。引起薄型子宫内膜的确切机制尚不清楚,其可能与雌激素不足、卵巢功能衰退、长期口服避孕药及子宫内膜直接损伤有关,此外尚有一部分原因不明的薄型子宫内膜。目前 TEs 治疗方法众多,主要包括:内分泌治疗、增加内膜血流灌注治疗、促进内膜再生治疗以及中医中药治疗。临床常用的促进子宫内膜生长的方案为雌激素与中成药联合应用,雌激素是促进子宫内膜生长的源动力,补佳乐是临床上最常用的单雌激素制剂;中医学认为“心-肾-子宫轴”在女性月经周期调节中起主要作用,只有肾精气充足,才能月经按时来潮,故中医建议用补肾填精之剂促进子宫内膜生长,因复方玄驹胶囊具有温肾、益精、壮阳之功效,故被用于薄型子宫内膜的临床治疗。有研究表明补佳乐联合复方玄驹胶囊可促进子宫内膜的生长发育,提高子宫内膜容受性^[2]。本研究的目的在于通过对补佳乐联合复方玄驹胶囊治疗薄型子宫内膜的临床疗效进行分析,观察两药联合对子宫内膜厚度、临床妊娠率及女性激素水平的影响,评价两种药物联合应用在薄型子宫内膜治疗方面的临床效果。

资料与方法

一、研究对象及分组

选取 2016 年 1~8 月在中国人民解放军第 202

医院优生优育中心助孕治疗,既往因子宫内膜薄取消周期或移植后未成功妊娠而再次行冻融胚胎移植(FET)的薄型子宫内膜患者 130 例为研究对象。纳入标准:年龄 21~45 岁;既往因子宫内膜厚度 < 7 mm 而取消周期或妊娠失败。排除标准:年龄 < 21 岁或 > 45 岁;宫腔形态异常未经治疗者;本周期准备试孕者;男性精液动力学及形态学异常或女性输卵管不通;催乳素(PRL)或睾酮(T)明显升高。本研究获中国人民解放军第 202 医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

按随机数字表法将研究对象分为 4 组,于 FET 前分别给予不同方案的内膜准备。A 组(34 例):不给予任何药物干预。B 组(41 例):从取消周期或确认妊娠失败后的第 1 次来月经的第 3~5 天开始,连续口服补佳乐至胚胎移植日。C 组(28 例):从取消周期或确认妊娠失败后的第 1 次来月经的第 3~5 天开始,连续口服复方玄驹胶囊至胚胎移植日。D 组(27 例):同时口服补佳乐及复方玄驹胶囊(用法同上)。

二、研究方法

1. 内膜准备: A 组:不给予任何药物干预。B 组:从取消周期或确认妊娠失败后的第 1 次来月经的第 3~5 天开始,连续口服补佳乐(戊酸雌二醇片,拜耳,德国)3 mg, bid, 至胚胎移植日。C 组:从取消周期或确认妊娠失败后的第 1 次来月经的第 3~5 天开始,连续口服复方玄驹胶囊(浙江施强制药)3 粒, tid, 至胚胎移植日。D 组:联合应用补佳乐及复方玄驹胶囊(用法及用量同上)。移植日子宫内膜

厚度仍小于 7 mm 者,取消周期。

2. FET:冷冻管 30℃ 水浴摆动 1 min,胚胎投入到含有 0.5 mmol/L 蔗糖及 20 mg/ml 血清蛋白的复苏液中 10 min,移入含有 0.2 mmol/L 蔗糖及 20 mg/ml 血清蛋白的复苏液中 10 min,基础液洗涤 8 次,每次 1 min,复苏成功的胚胎移至胚胎培养液中培养待用。开始内膜准备后,每周由生殖科超声医师专人行阴道超声测量子宫内膜厚度(使用西门子公司 ACUSON X300PE 超声仪);检测血清激素水平,当 LH 达峰值且子宫内膜厚度 ≥ 7 mm,当日加用黄体酮注射液(浙江仙琚)20 mg, im, qd,进行内膜转化后行胚胎移植。患者移植胚胎为 6~8 细胞期胚胎或囊胚期胚胎,胚胎质量首选 A 级胚胎;部分患者仅剩 1~2 枚胚胎,故移植 B 级胚胎。首选移植 1~2 枚优质胚胎,部分患者受胚胎质量限制移植 3 枚胚胎。取消移植周期标准:移植日子宫内膜厚度仍 < 7 mm。

3. 观察指标:各组均在治疗前测量子宫内膜厚度及血清雌二醇 (E_2)、孕酮 (P)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、泌乳素 (PRL) 及雄激素 (T) 水平,每周复测内膜厚度及血清 E_2 、P、LH 水平,加用黄体酮前再次测量内膜厚度并检测 E_2 、P、LH,结果无明显异常者,加用黄体酮进行内膜转化后行 FET;若 FET 后第 7 天证实为生化妊娠者 ($HCG > 10\ 000$ U/L),第 30 天行阴道超声检查确认是否临床妊娠。观察并分析各组子宫内膜厚度的增加情况,治疗前后 E_2 、P、LH 水平的变化及妊娠

情况,并对治疗前后子宫内膜厚度的变化情况按患者年龄 (≥ 35 岁、 < 35 岁) 及不孕年限 (> 2 年、 ≤ 2 年) 进行分层分析。

三、统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料先行 K-S 正态性检验,然后检验方差齐性。服从正态分布的资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 形式描述,不服从正态分布资料以中位数(下四分位数~上四分位数) [$M(Q_L \sim Q_U)$] 形式描述。服从正态分布且方差齐,进行方差分析;服从正态分布且方差不齐,但最大方差/最小方差 < 3 ,行方差分析;最大方差/最小方差 > 3 ,行多样本 Kruskal-Wallis 秩和检验。不服从正态分布,行多样本 K-W 秩和检验。如组间差别有统计学意义,进一步通过方差分析或 K-W 秩和检验进行两两比较。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,若组间差别有统计学意义,进一步用 Bonferroin 法进行两两比较。4 组间比较以双侧 $P \leq 0.05$ 为差别有统计学意义, χ^2 检验及 K-W 秩和检验的两两比较以 $P \leq 0.05/4 = 0.0125$ 为差别有统计学意义。回归分析采用二分类 Logistic 回归分析。

结 果

一、一般资料及治疗前情况比较

A、B、C、D 4 组患者平均年龄、不孕年限、治疗前 FSH、PRL、T 水平及治疗时间比较均无显著性差异 ($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1 各组患者治疗前一般情况比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $M(Q_L \sim Q_U)$]

| 组别 | 例数 | 平均年龄(岁) | 不孕年限 ^a (年) | FSH(U/L) | PRL(U/L) | T(nmol/L) | 治疗时间 ^a (d) |
|-----|----|------------------|-----------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------------|
| A 组 | 34 | 33.07 \pm 3.58 | 3(2~4) | 6.05 \pm 2.63 | 276.83 \pm 93.40 | 0.01 \pm 0.01 | 12(9~15) |
| B 组 | 41 | 33.13 \pm 3.94 | 3(2~5) | 5.62 \pm 1.79 | 315.57 \pm 138.38 | 0.01 \pm 0.01 | 12(11~13) |
| C 组 | 28 | 32.93 \pm 2.96 | 4(3~5) | 5.84 \pm 1.93 | 314.50 \pm 142.18 | 0.01 \pm 0.00 | 11(9~13) |
| D 组 | 27 | 32.64 \pm 3.43 | 4(3~5) | 6.37 \pm 1.86 | 321.96 \pm 134.55 | 0.01 \pm 0.00 | 13(11~14) |

注:^a不服从正态分布,以中位数(M)、下四分位数(Q_L)及上四分位数(Q_U)描述

二、治疗前后子宫内膜厚度、血清 E_2 、P、LH 水平变化比较

按年龄分层分析显示,无论 < 35 岁还是 ≥ 35 岁,患者子宫内膜厚度均呈增加趋势,D 组增长最为显著,组间比较有显著性差异 ($P < 0.05$) (表 2); 4 组中 < 35 岁患者子宫内膜增长厚度均大于年龄 \geq

35 岁患者,但无显著性差异 ($P > 0.05$)。不孕年限分层分析显示,无论不孕年限 ≤ 2 年还是 > 2 年,患者子宫内膜厚度均呈增加趋势;4 组中不孕年限 ≤ 2 年患者的子宫内膜增长厚度均大于不孕年限 > 2 年者,有显著性差异 ($P < 0.05$) (表 3)。血清 E_2 升高水平组间差异存在显著差异 ($P < 0.01$)。各组血清

P 变化趋势不同, A 组升高, B 组、C 组和 D 组降低, 不具有可比性; D 组 P 降低水平有大于 B 组和 C 组的趋势, 但 3 组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。血清 LH 均升高, 但组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$) (表 3)。

三、各组临床妊娠情况比较

A 组中有 4 例患者取消周期, B 组中有 2 例患

者取消周期, C 组和 D 组分别有 3 例和 1 例取消周期。统计进入周期的患者胚胎移植情况, 比较各组的临床妊娠率发现, 各组的临床妊娠率存在差别, 进一步两两比较, D 组显著高于 A 组 ($P = 0.010$); 其它各组间比较无显著性差异 ($P > 0.0125$) (表 4)。各组中 < 35 岁患者的临床妊娠率均有高于年龄 ≥ 35 岁患者的趋势, 但均无显著性差异 ($P > 0.05$) (表 5)。

表 2 子宫内膜厚度及雌激素使用天数 $[(\bar{x} \pm s), M(Q_L \sim Q_U)]$

| 组别 | 例数 | 治疗前内膜厚度 (cm) | 黄体酮转化时内膜厚度 (cm) | 内膜增长厚度 (cm) | 治疗/监测时间 ^a (d) | 雌激素使用时间 ^a (d) |
|-----|----|--------------|-----------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| A 组 | 34 | 0.50 ± 0.18 | 0.72 ± 0.14 | 0.21 ± 0.16 | 12(9~15) | - |
| B 组 | 41 | 0.55 ± 0.21 | 0.91 ± 0.16 | 0.36 ± 0.18 | 12(11~13) | 12(11~13) |
| C 组 | 28 | 0.54 ± 0.24 | 0.88 ± 0.20 | 0.34 ± 0.21 | 11(9~13) | - |
| D 组 | 27 | 0.52 ± 0.19 | 0.93 ± 0.21 | 0.44 ± 0.18* | 13(11~14) | 13(11~14) |

注: 与其他各组组间比较, * $P < 0.05$; ^a 不服从正态分布, 以中位数 (M)、上四分位数 (Q_U) 及下四分位数 (Q_L) 描述

表 3 子宫内膜厚度及血清 E_2 、P、LH 水平变化比较 $[(\bar{x} \pm s), M(Q_L \sim Q_U)]$

| 组别 | 例数 | 子宫内膜增加厚度 (cm) | | 子宫内膜增加厚度 (cm) | |
|-----|----|---------------|-------------|---------------|-------------|
| | | < 35 岁 | ≥ 35 岁 | ≤ 2 年 | > 2 年 |
| A 组 | 34 | 0.22 ± 0.08 | 0.18 ± 0.05 | 0.21 ± 0.11* | 0.15 ± 0.05 |
| B 组 | 41 | 0.40 ± 0.16 | 0.30 ± 0.19 | 0.39 ± 0.15* | 0.30 ± 0.19 |
| C 组 | 28 | 0.38 ± 0.10 | 0.33 ± 0.09 | 0.42 ± 0.18* | 0.34 ± 0.09 |
| D 组 | 27 | 0.46 ± 0.19 | 0.40 ± 0.18 | 0.45 ± 0.20* | 0.28 ± 0.10 |

| 组别 | 例数 | 血清 E_2 变化水平 (pmol/L)** | 血清 P 变化水平 ^a (nmol/L) | 血清 LH 变化水平 ^a (U/L) |
|-----|----|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| A 组 | 34 | 221.14(115.29~688.15) | 0.73(-0.22~2.63) | 7.88(5.40~14.55) |
| B 组 | 41 | 675.21(461.12~933.19) | -0.32(-0.75~0.16) | 6.27(1.19~9.31) |
| C 组 | 28 | 296.52(239.47~445.71) | -0.32(-0.70~0.38) | 6.31(2.10~10.01) |
| D 组 | 27 | 865.46(319.23~941.58) | -0.57(-0.79~-0.10) | 6.35(0.12~11.64) |

注: 与同组不孕年限 > 2 年者比较, * $P < 0.05$; 组间比较, ** $P < 0.01$; ^a 不服从正态分布或方差不齐, 以中位数 (M)、上四分位数 (Q_U) 及下四分位数 (Q_L) 描述

表 4 各组临床妊娠结局比较

| 组别 | 例数 | 取消周期数 | 进入周期例数 | 优质胚胎数 (枚) | 妊娠成功胚胎数 ^a (枚) | 妊娠失败胚胎数 ^b (枚) | 临床妊娠率 (%) |
|-----|----|-------|--------|-----------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| A 组 | 34 | 4 | 30 | 45 | 30 | 26 | 53.57 |
| B 组 | 41 | 2 | 39 | 65 | 57 | 29 | 66.27 |
| C 组 | 28 | 3 | 25 | 40 | 32 | 25 | 56.14 |
| D 组 | 27 | 1 | 26 | 44 | 43 | 11 | 79.63* |

注: 临床妊娠率 = $a/(a+b)$; 与 A 组比较, * $P < 0.0125$

表 5 各组按年龄分层后临床妊娠结局比较

| 组别 | 例数 | 妊娠成功胚胎数 ^a (枚) | | 妊娠失败胚胎数 ^b (枚) | | 临床妊娠率(%) | |
|-----|----|--------------------------|-------|--------------------------|-------|----------|-------|
| | | <35 岁 | ≥35 岁 | <35 岁 | ≥35 岁 | <35 岁 | ≥35 岁 |
| A 组 | 30 | 22 | 8 | 18 | 8 | 55.0 | 50.0 |
| B 组 | 39 | 34 | 23 | 14 | 15 | 70.8 | 60.5 |
| C 组 | 25 | 21 | 11 | 15 | 10 | 58.3 | 52.4 |
| D 组 | 26 | 32 | 11 | 8 | 3 | 80.0 | 78.6 |

注:临床妊娠率 = a/(a+b)

四、二元 Logistic 回归分析

将可能影响胚胎着床的因素纳入二元 Logistic 回归分析。其中年龄 ≥35 岁、A 组、B 组、C 组对 Logistic 回归分析模型系数经 χ^2 检验, P 均 > 0.05, 故回归模型无统计学意义。年龄 <35 岁及 D 组患者二元 Logistic 回归分析结果见表 6 和表 7。

<35 岁患者二元 Logistic 回归分析显示:模型系数综合检验 $\chi^2 = 20.50 (P = 0.009)$, 回归模型具有统计学意义。对胚胎是否着床进行分类判别, 该回归模型对妊娠率的判断正确率为 75.47%。<35 岁患者的年龄及移植胚胎数对薄型子宫内膜患者的妊娠率有较好的预测作用。将年龄 <35 岁患者的年龄和移植胚胎数代入回归方程, 发现 <35 岁患者的年龄越小、移植前内膜厚度越厚(0.7~1.2 cm),

移植优质胚胎数目少的患者妊娠率更高, 可得回归方程为: $\text{Logit}(P) = 11.07 - 2.28 \times \text{年龄} - 1.43 \times \text{移植优质胚胎数} + 5.95 \times \text{移植前内膜厚度}$, 其中 P 指妊娠率(表 6)。

D 组患者二元 Logistic 回归分析显示:模型系数综合检验 $\chi^2 = 20.15 (P = 0.01)$, 回归模型具有统计学意义。对胚胎是否着床进行分类判别, 该回归模型对妊娠率的判断正确率为 84.90%。D 组移植前 E₂ 水平和移植胚胎数对薄型子宫内膜患者的妊娠率有较好的预测作用。将 D 组患者的移植前 E₂ 水平和移植胚胎数代入回归方程发现, D 组患者移植前 E₂ 水平越高、移植优质胚胎数目少的患者妊娠率更高, 可得回归方程为: $\text{Logit}(P) = 37.29 + 16.03 \times \text{移植前 E}_2 \text{水平} - 6.42 \times \text{移植优质胚胎数}$, 其中 P 指妊娠率(表 7)。

表 6 <35 岁患者胚胎着床影响因素二元 Logistic 回归分析

| 指标 | B 值 ^a | S. E ^b | wald 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|-------------------------------|------------------|-------------------|--------|-------|------|------------|
| 常量 | 11.07 | 5.05 | 4.82 | 0.03 | 0.36 | - |
| 年龄(岁) | -2.28 | 0.14 | 3.92 | 0.05* | 0.32 | 0.02-0.14 |
| 不孕年限(年) | 0.16 | 0.15 | 1.12 | 0.29 | 1.17 | 0.87-1.51 |
| 治疗时间(d) | -0.03 | 0.06 | 0.29 | 0.59 | 0.97 | 0.87-1.09 |
| 移植前内膜厚度(cm) | 5.95 | 1.57 | 4.36 | 0.05* | 2.57 | 1.32-55.88 |
| 移植前 E ₂ 水平(pmol/L) | 0.00 | 0.00 | 3.09 | 0.08 | 1.00 | 0.64-1.03 |
| 移植前 P 水平(nmol/L) | 0.13 | 0.12 | 0.45 | 0.50 | 1.14 | 0.77-1.69 |
| 移植前 LH 水平(U/L) | 0.07 | 0.05 | 2.42 | 0.12 | 1.08 | 0.98-1.17 |
| 移植优质胚胎数(枚) | -1.43 | 0.50 | 8.09 | 0.00* | 0.24 | 0.09-0.64 |

注:^a偏回归系数; ^b偏回归系数标准误; *P ≤ 0.05

表 7 D 组患者胚胎着床影响因素二元 Logistic 回归分析

| 指标 | B 值 | S. E | wald 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|-------------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|------------|
| 常量 | 37.29 | 22.02 | 2.87 | 0.09 | 1.57 | - |
| 年龄(岁) | -0.86 | 0.60 | 2.08 | 0.15 | 0.42 | 0.13-0.96 |
| 不孕年限(年) | -0.54 | 0.46 | 1.35 | 0.25 | 0.58 | 0.24-1.45 |
| 治疗时间(d) | 0.04 | 0.35 | 0.01 | 0.91 | 1.04 | 0.52-2.08 |
| 移植前内膜厚度(cm) | 3.66 | 5.16 | 0.50 | 0.48 | 38.89 | 1.43-95.09 |
| 移植前 E ₂ 水平(pmol/L) | 16.03 | 2.11 | 3.67 | 0.04* | 1.72 | 1.50-3.69 |
| 移植前 P 水平(nmol/L) | 0.67 | 0.44 | 2.26 | 0.13 | 1.95 | 0.82-4.65 |
| 移植前 LH 水平(U/L) | 0.46 | 0.36 | 1.63 | 0.20 | 1.58 | 0.78-3.18 |
| 移植优质胚胎数(枚) | -6.42 | 3.56 | 3.26 | 0.02* | 0.00 | 0.00-0.73 |

注: *P<0.05

讨 论

多项研究表明 TEs 女性接受 IVF-ET 后,与子宫内膜厚度正常的女性相比其妊娠率显著降低^[3-4]。2014 年由 Kasius 等^[5]进行的一项包含 22 项研究的 Meta 分析显示 TEs 增加患者 IVF-ET 不良结局的发生率。本研究发现,雌激素、复方玄驹胶囊或两者联合均可促进子宫内膜增厚,尤其在不孕年限<2 年的患者中疗效更为明显,虽然年龄因素对子宫内膜厚度的影响无统计学意义,但不孕年限<2 年的患者,治疗后子宫内膜厚度的增加幅度更高,提示在临床工作中,对 TEs 所致不孕症的患者,应尽早明确诊断并应尽早给予相关治疗,为胚胎着床提供必要条件。

年龄除影响卵母细胞质量和卵泡数以外,还会作为一个独立因素影响子宫内膜的厚度。有研究发现,随着年龄的增大子宫内膜厚度减低,年龄>35 岁的患者内膜厚度与妊娠率呈正相关性,而在<35 岁的患者中则不存在这种相关性,但需要指出的是>35 岁的女性 IVF-ET 的妊娠率明显低于 20~34 岁女性^[6]。本研究结果显示,<35 岁患者中妊娠成功的胚胎数有高于同组中年龄≥35 岁患者的趋势,但无显著性差异(P>0.05);Logistic 回归分析显示,<35 岁患者,年龄越小胚胎着床率越高。一项随机对照实验(RCT)表明,高龄会影响内膜的血流供给和胚胎的植入,且无论患者进行 IVF 还是接受卵母细胞捐赠,经充分内膜准备后,胚胎着床成功率均高于未经充分准备的患者^[7]。

不孕年限对内膜的影响暂无定论,但诸多研究

或在实验设计时排除不孕年限可能造成的干扰,或在数据分析过程中强调说明组间不孕年限差别无统计学意义^[8-9]。也就说明,大家认为不孕年限可能会影响内膜厚度,至少生殖科医生进行内膜准备过程时会考虑不孕年限对内膜厚度的影响。有国内研究表明,不孕会影响女性心理健康,且随不孕年限延长,患者焦虑和抑郁的程度越重^[10]。而随着不孕年限增加,患者心理负担加重且患心理疾病的风险升高,最终是否会通过影响女性内分泌平衡,进而影响子宫内膜厚度和辅助生殖结局还有待进一步研究。本研究发现:不孕年限≤2 年的患者内膜增长厚度均高于不孕年限>2 年患者的内膜增长厚度(P<0.05),提示我们在临床工作中,对确定因内膜薄所致不孕症的患者,尤其是不孕年限≤2 年的患者,应尽早给予相关治疗以便获得满意的内膜增厚,为成功妊娠提供必要条件。因为在胚胎质量相同的条件下,良好的内膜容受性会大大提升 FET 的成功率,本研究中首选补佳乐联合复方玄驹胶囊。

FET 技术的发展,提高了胚胎移植的累积妊娠率。内膜的准备是冻胚移植不可或缺的重要前提,在内膜准备过程中雌激素更是扮演着重要的角色,主要原因还在于雌激素可以通过上调雌激素依赖蛋白合成,促进子宫内膜腺上皮细胞增殖。雌激素使用剂量暂未达成共识,临床大多为经验治疗。本研究回归分析表明,在一定范围内联合治疗组(D 组)患者移植前 E₂ 水平越高,妊娠率越高,这也在一定程度上为雌激素类药物的临床应用提供了理论依据,但因本研究样本含量有限,仍有待进一步多中心大样本的研究验证。孕激素主要在子宫内膜由增生

期向分泌期转化的过程中发挥决定性作用。有 Meta 分析指出,经阴道给药和肌肉注射给药对妊娠率的提高作用相似^[11]。本研究中,各组治疗前后孕激素变化趋势不同,其机制有待进一步研究。

传统医学认为“肾藏精,主生殖”^[2]。中医妇科学则认为在女性月经周期调节中“心-肾-子宫轴”起主要调节作用,辅以奇经八脉和肝脾气血的调节^[12]。只有肾精气充足,月经才能按时来潮,气血调和,冲任二脉通达,故中医建议用补肾填精、益气养血活血为主,佐以温肾、养肝之剂,促进子宫内膜生长。复方玄驹胶囊作为补肾中药代表之一,具有温肾、益精、壮阳之功效^[13],对薄型子宫内膜的治疗亦有其独特效果。有文献报道,人工授精的肾虚型女性加用复方玄驹胶囊,移植日内膜厚度增加,临床妊娠率升高^[14]。本研究表明复方玄驹胶囊可以促进子宫内膜增厚,与雌激素联用则可以进一步提高子宫内膜厚度。由于中药的疗效研究大多停留在临床研究层面,观察指标及评价标准主观性强,这便影响了中药的疗效评价和研究的可信度。在分子和基因水平上寻找中药有效成分的作用靶点和途径,以及寻找中药治疗疾病的规范化模式仍是中医药今后的研究重点。

本研究中胚胎着床率与移植胚胎数呈负相关,其原因可能与移植 1~2 枚胚胎的患者胚胎质量大多较优,而移植 3 枚胚胎的患者胚胎质量稍差有关。提示我们,在冻胚移植过程中除了关心内膜的准备,同时要注意所移植胚胎的质量。选择高质量的胚胎进行移植,即使仅移植 1 枚胚胎,往往也能获得较高的胚胎着床率;反之,为追求高的妊娠率,单纯增加移植胚胎数目,忽略了所移植胚胎的质量,可能造成移植越多失败越多的结果。更有国内文献报道指出,减少所移植的优质胚胎数目,可以获得更好的妊娠结局,并降低多胎妊娠率^[15]。

综上所述,FET 内膜准备过程中复方玄驹胶囊与补佳乐联用可有效促进子宫内膜增厚,改善内膜容受性,提高妊娠率。

【参 考 文 献】

[1] Liu SM, Zhou YZ, Wang HB, et al. Factors associated with effectiveness of treatment and reproductive outcomes in

patients with thin endometrium undergoing estrogen treatment [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128: 3173-3177.

- [2] 余小英,马科,胡卫华,等. 复方玄驹胶囊联合小剂量雌激素治疗肾阳虚型薄型子宫内膜不孕症患者的临床疗效观察[J]. 生殖与避孕, 2015, 35: 612-617.
- [3] Shufaro Y, Simon A, Laufer N, et al. Thin unresponsive endometrium—a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome [J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25: 421-425.
- [4] Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008, 20: 221-228.
- [5] Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2014, 20: 530-541.
- [6] Amir W, Micha B, Ariel H, et al. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology [J]. Fertil Steril, 2007, 87: 799-804.
- [7] Erel CT, Aydin Y, Kaleli S, et al. Is endometrial apoptosis evidence of endometrial aging in unexplained infertility? a preliminary report [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 121: 195-201.
- [8] 贺方方,丁利军,朱颖春,等. 子宫内膜厚度和体积对体外受精-胚胎移植临床结局的预测作用[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11: 570-573.
- [9] 凌丹丹,施晓波. 17β-雌二醇及生长激素在薄型子宫内膜患者冷冻胚胎移植内膜准备中的作用[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25: 72-76.
- [10] 王丽,姜俊怡,任春娥,等. 不孕妇女心理健康与不孕年限的相关性研究[J]. 山东医药, 2010, 50: 88-89.
- [11] 江兴,黄光庆,杨菁. 辅助生殖技术中经阴道及肌肉注射黄体酮临床疗效比较的 Meta 分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34: 467-472.
- [12] 罗丽兰 主编. 不孕与不育[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2009: 470-472.
- [13] 杨东,程强军,何生燕,等. 复方玄驹胶囊联合枸橼酸他莫昔芬治疗少弱精子症男性不育患者的临床疗效观察[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24: 753-756.
- [14] 陈莉,孙琴,沈涛,等. 肾阳虚型不孕女性行宫腔内人工授精术中补加复方玄驹胶囊的临床疗效[J]. 医学研究生学报, 2013, 26: 589-591.
- [15] 朱虹,孙莹璞,金海霞,等. 减少优质胚胎移植数目对重复体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21: 702-705.

[编辑:肖晓辉]