

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.02.017

生长激素联合 17 β -雌二醇治疗薄型子宫内膜 63 例临床评价

梅德华

(河南省平顶山市妇幼保健院优生生殖科, 河南 平顶山 467000)

摘要:目的 观察生长激素(GH)联合 17 β -雌二醇(E₂)治疗薄型子宫内膜的疗效及对子宫内膜下螺旋动脉血流情况的影响。方法 选取医院 2014 年 3 月至 2016 年 3 月收治的薄型子宫内膜患者 126 例,按随机数字表法分为联合组与对照组,各 63 例。联合组予以 GH 联合 17 β -E₂ 方案治疗,对照组仅予以 17 β -E₂ 治疗。结果 治疗 10 d 后,两组患者子宫内膜厚度(ET)、子宫容积(EV)水平均较治疗前显著上升,且联合组明显高于对照组同期($P < 0.05$);子宫螺旋动脉搏动指数(PI)、血流阻力指数(RI)、收缩期末与舒张期末最高血流速率比值(S/D)水平均较治疗前显著下降,且联合组明显低于对照组同期($P < 0.05$);联合组临床妊娠率明显高于对照组(46.03% 比 20.63%, $P < 0.05$)。结论 GH 联合 17 β -E₂ 可有效改善薄型子宫内膜患者的子宫内膜厚度及临床结局。

关键词:生长激素;17 β -雌二醇;薄型子宫内膜;临床疗效;血流动力学

中图分类号:R969.4;R977.1+2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)02-0063-03

Clinical Evaluation of Growth Hormone Combined with 17 β -Estradiol for Treating Thin Endometrium in 63 Cases

Mei Dehua

(Department of Eugenics, Pingdingshan Maternal and Child Health Hospital, Pingdingshan, Henan, China 467000)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of growth hormone(GH) combined with 17 β -estradiol(E₂) in the treatment of thin endometrium and its effect on endometrial spiral artery blood flow condition. **Methods** Totally 126 patients with thin endometrium admitted to our hospital from March 2014 to March 2016 were selected and divided into the combined group and the control group according to the random number table method, 63 cases in each group. The combined group was treated with GH combined with 17 β -E₂, while the control group was treated with 17 β -E₂ only. **Results** After 10 d of treatment, the levels of endometrial thickness(ET) and endometrial volume(EV) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and the levels in the combined group were significantly higher than those in the control group at the same time period($P < 0.05$). The levels of uterine spiral artery pulsatility index(PI), resistance index(RI), the ratio of systolic end peak blood flow velocity and diastolic end peak blood flow velocity (S/D) were significantly lower than those before treatment, and the levels in the combined group were significantly lower than those in the control group at the same time period($P < 0.05$). The clinical pregnancy rate in the combined group was significantly higher than that in the control group (46.03% vs. 20.63%, $P < 0.05$). **Conclusion** GH combined with 17 β -E₂ can effectively improve the endometrial thickness and clinical outcome of patients with thin endometrium.

Key words: growth hormone; 17 β -estradiol; thin endometrium; clinical effect; haemodynamics

一部分不孕症是由薄型子宫内膜(TE)导致,薄型内膜不能充分增殖与分泌,致使内膜结构、生化物质分泌异常而不能形成有利于胚胎着床的微环境,从而导致容受性降低,无法满足胚胎着床,因而难以受孕。因此,增加子宫内膜厚度(ET)是成功妊娠的关键。有调查指出,目前能成功妊娠的最小 ET 为 3.6 mm^[1],而临床通常认为 ET $\geq$ 8 mm 有利于胚胎着床。TE 的致病因素较多,根据原理可分为原发性与创伤性,其中原发性 TE 主要源于高孕激素持久作用,而创伤性 TE 多与人工流产造成子宫内膜结构剧变有关。目前,临床主要通过手术、激素类药物、血流灌注药物等方式改善 ET,但手术治疗存在一定风险,改善效果也极为有限^[2]。本研究中

采用生长激素(GH)联合 17 β -雌二醇(E₂)治疗 TE,效果满意。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合 TE 相关诊断标准^[3],排卵期予以足量戊酸雌二醇后行 B 超检查显示 ET $<$ 8 mm;年龄 20~35 岁;首次接受治疗。

排除标准:既往存在宫腔黏连或子宫内膜息肉;合并有子宫肌瘤、卵巢肿瘤等相关生殖器官肿瘤;配偶因素;中途退出治疗。

病例选择与分组:选取我院 2014 年 3 月至 2016 年 3 月收治的 TE 患者 126 例,按随机数字表法分为联合

第一作者:梅德华(1982-),女,大学本科,主治医师,主要从事优生、生殖、子宫内膜疾病的临床诊疗工作,(电子信箱)meidehua1981@sina.com。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 63$)

组别	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	不孕时间($\bar{X} \pm s$, 年)	病因(例)		Gonen 分型(例)		
			原发性	创伤性	A 型	B 型	C 型
联合组	28.70 ± 4.41	2.09 ± 1.21	23	40	19	32	12
对照组	28.81 ± 3.92	2.39 ± 1.40	25	38	17	33	13
t/χ^2 值	0.135	1.291	0.135		0.167		
P 值	0.893	0.199	0.714		0.920		

组与对照组,各 63 例。两组患者的年龄、不孕时间、病因、Gonen 子宫内膜形态分型^[4]等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

所有患者自月经周期第 3 天开始使用 17 β -雌二醇片(商品名芬吗通,为其中白色片,荷兰苏威制药有限公司,进口药品注册证号 H20110159,规格为每片 1 mg)1 mg/d,服药 10 d 后阴道超声监测 ET,如 ET < 6 mm,维持 17 β -雌二醇口服剂量不变的同时给予 17 β -雌二醇 1 片阴道上药。联合组患者在此基础上给予注射用重组人生长激素(长春金赛药业有限责任公司,国药准字 S10990021,规格为每支 4 U/mL)4 U/次,每日 1 次,持续注射 10 d,用药第 10 天阴道超声监测 ET,如 ET < 6 mm,维持 17 β -雌二醇口服剂量不变的同时给予 17 β -雌二醇 1 片阴道上药。

1.3 观察指标^[5]

分别于治疗前及治疗 10 d 后,嘱患者事先排空尿液,采用 ENVISION 彩色多普勒超声诊断仪经由阴道探头检测患者 ET、子宫内膜容积(EV),根据子宫内膜血流脉动信号通过软件处理形成脉冲频谱,记录子宫螺旋动脉搏动指数(PI)、血流阻力指数(RI)、收缩期末与舒张期末最高血流速率比值(S/D)等子宫内膜下螺旋动脉血流动力学数据。停经 6~8 周阴道超声检查宫腔内有孕囊及胎芽胎心为临床妊娠。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。联合组患者临床妊娠率为 46.03% (29/63),明显高于对照组的 20.63% (13/63) ($\chi^2 = 9.143, P = 0.002$)。

3 讨论

TE 的发生往往伴随相关组织细胞增殖障碍与外分泌异常,致使子宫内膜容受胚胎着床能力下降,不利于受孕。生理结构研究指出,子宫内膜包括上皮和基质 2 种基本细胞类型,在月经周期中 2 种细胞比例可呈现周期性变化^[6],当子宫内膜出现激素敏感度降低或生理

表 2 两组患者 ET 及 EV 水平比较($\bar{X} \pm s, n = 63$)

组别	时间	ET(mm)	EV(mL)
联合组	治疗前	6.50 ± 1.31	3.21 ± 1.80
	治疗 10 d 后	8.11 ± 1.19*	5.29 ± 2.40*
	t 值	7.178	5.556
	P 值	0.000	0.000
对照组	治疗前	6.31 ± 1.20	3.30 ± 1.59
	治疗 10 d 后	7.02 ± 1.29	4.11 ± 1.98
	t 值	3.140	2.479
	P 值	0.002	0.015

注:与对照组同时点比较, $t = 4.935, 3.049, * P = 0.000, 0.003$ 。

表 3 两组患者 PI, RI, S/D 水平比较($\bar{X} \pm s, n = 63$)

组别	时间	PI	RI	S/D
联合组	治疗前	1.18 ± 0.23	0.66 ± 0.05	2.96 ± 0.42
	治疗 10 d 后	0.92 ± 0.17*	0.56 ± 0.06*	2.40 ± 0.39*
	t 值	7.216	10.163	7.755
	P 值	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	1.16 ± 0.21	0.65 ± 0.05	2.94 ± 0.40
	治疗 10 d 后	1.07 ± 0.18	0.62 ± 0.07	2.73 ± 0.41
	t 值	2.583	2.768	2.910
	P 值	0.011	0.007	0.004

注:与对照组同时点比较, $t = 4.809, 5.166, 4.629, * P = 0.000, 0.000, 0.000$ 。

结构损坏的情况时,该周期性变化将明显减弱甚至消失,使得局部蜕膜化无法完成,且 ET 不足不利于胚胎着床。因此,如何安全有效地改善 TE 症状一直是临床研究的焦点。

对于创伤性 TE 患者,子宫内膜微刺激术(ELI)是较合适的子宫内膜结构修复手术,ELI 主要借助子宫内膜修复局部损伤能力,通过行子宫内膜活检术等方式造成细微损伤^[7],刺激子宫内膜发动自修复机制,一并纠正子宫内膜结构,可有效提高胚胎着床率。但由于该机制的具体过程尚待研究,微刺激程度在不同个体间有较大差异,此外,行 ELI 时极易产生炎性反应,对术后恢复不利,甚至有学者认为 ELI 对 ET 无明显改善效果^[8],建议医师选用药物治疗方式。

目前,临床药物治疗 TE 主要采用激素类药物或血流灌注类药物。其中低剂量阿司匹林与西地那非对子宫内膜血流动力学改善效果已得到证实,有关报道指出,

血流灌注类药物可明显改善子宫内膜下螺旋动脉血流量^[9],可为子宫内膜细胞的增殖打下良好的物质基础。

而以雌二醇为代表的激素类药物利用子宫内膜2种细胞增殖对雌激素的高度依赖性,促使子宫内膜增厚,并令孕激素受体合成加快,尤其配合经阴道给药能取得更好的疗效,减少乳房胀痛等不良反应的发生率^[10]。本研究结果显示,治疗后两组患者ET和EV水平均较治疗前显著上升,且联合组均明显高于对照组同期,提示雌二醇可有效改善TE症状,究其原因,可能与雌二醇口服配合阴道给药可提高药物利用率有关。部分学者得到相似的结论,认为雌二醇能协同GH改善子宫内膜血流动力学,并促进子宫内膜上皮细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF)^[11],有助于子宫内膜增厚。

GH属单链蛋白质激素,可由人脑垂体前叶嗜酸性细胞合成,早期应用于临床治疗小儿GH缺乏症,通过加快身体代谢使病情转归^[12]。进一步的药理研究发现,GH还可通过促进雌二醇与胰岛素样生长因子(IGF)等细胞因子的表达^[13],从而调控部分细胞的生长进程。李巍巍等^[14]认为,大多数TE患者体内缺乏GH,因而包括细胞增殖在内的GH调节作用受到限制,甚至部分患者出现雌二醇受体敏感度下降的迹象,对TE病情转归不利。本研究中,联合组患者治疗后子宫内膜下螺旋动脉血流情况明显改善,且妊娠结局明显较对照组更理想,表明GH可增强雌二醇改善子宫内膜局部血液循环的效果,促进子宫内膜血管增生,有利于胚胎着床,增加临床妊娠率。据报道,除ET和EV等指标外,子宫内膜血流动力学也是具有较高准确性的胚胎着床率预测指标,治疗后血流阻力若明显减小,则可消除子宫内膜供血障碍^[15],不仅对患者子宫内膜生长有利,更是妊娠期间为胚胎提供足量营养的重要保证。

综上所述,采用GH联合17 β -E₂方案治疗TE可显著提升患者ET、EV水平,明显改善子宫内膜局部血流动力学,有助于胚胎着床,提高临床妊娠率。

参考文献:

- [1] 魏丽坤,张雷,王嵩明,等. 子宫内膜微创术对薄型子宫内膜容受性的影响[J]. 山东医药,2015,55(25):66-68.
[2] 胡红,叶秀英,付译漫,等. 经阴道三维彩超评价中药内

薄方改善薄型子宫内膜容受性的研究[J]. 重庆医学,2017,46(19):2635-2637.

- [3] 金丹,朱亮. 薄型子宫内膜的评价与改善措施[J]. 生殖与避孕,2012,32(1):49-53.
[4] 王松峰,尹朝娥,高琦. 长方案人绒毛膜促性腺激素注射日不同子宫内膜厚度与形态对IVF-ET结局的影响研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(11):1716-1717.
[5] 陈林丽,彭成忠,涂美琳,等. 经阴道超声在不孕症患者子宫内膜容受性评估中的临床应用价值[J]. 浙江临床医学,2015,17(11):1959-1960.
[6] 凌丹丹,施晓波. 17 β -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(1):72-76.
[7] 李仪,王嵩明,赵勇. 子宫内膜微刺激术对胚胎着床的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2015,24(11):969-973.
[8] 武红琴,阮祥燕,张立. 固肾安胎丸治疗子宫内膜薄性不孕症疗效的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(9):1125-1127.
[9] 孙畅,陈亚琼,兰晓霞,等. 枸橼酸西地那非治疗子宫内膜生长不良疗效的系统评价[J]. 中国药物应用与监测,2016,13(6):333-337.
[10] 燕海亚,曹小荣,夏松云. 阴道摄入戊酸雌二醇在薄型子宫内膜不育症中的临床疗效分析[J]. 海军医学杂志,2016,37(6):548-550.
[11] 廖慧慧,胡晓文,赵颖,等. 滋肾育胎丸对人流术后患者子宫内膜血管内皮生长因子、雌激素受体、孕激素受体表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2015,17(4):22-25.
[12] 禹虹,唐慧珍,柳朝华,等. 生长激素宫腔灌注在薄型子宫内膜冻融胚胎移植中的疗效观察[J]. 中国医师杂志,2017,19(3):371-375.
[13] 吴洪波,李柳铭,李慕军,等. 冻融胚胎移植中生长激素对子宫内膜及内膜血流的影响[J]. 生殖医学杂志,2013,22(12):914-917.
[14] 李巍巍,张文乔,洪武,等. 生长激素在内膜生长不良患者人工FET周期中的应用[J]. 中国妇幼保健,2015,30(23):3957-3958.
[15] 刘红梅,何燕妮,邢福祺. 子宫内膜血流灌注在评价子宫内膜容受性中的作用[J]. 中国医学影像学杂志,2012,20(4):282-285.

(收稿日期:2017-09-05;修回日期:2017-10-11)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统