

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.07.012

复方玄驹胶囊联合补佳乐治疗薄型子宫内膜 不孕症 36 例临床观察

韩超¹, 苏辉¹, 乜春城¹, 任秀朋²

(1. 河北省衡水市人民医院, 河北 衡水 053000; 2. 河北省定州市人民医院, 河北 保定 073000)

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(EM)不孕症的临床疗效。方法 选取医院生殖中心 2016 年 2 月至 2017 年 2 月收治的因移植后妊娠失败或子宫内膜薄取消周期再次行 FET 的薄型 EM 患者 72 例,随机均分为 A 组和 B 组。A 组予补佳乐,B 组联合应用补佳乐和复方玄驹胶囊,均口服至移植日。每周随访子宫内膜厚度及生殖激素水平,移植后 1 个月随访妊娠情况及不良反应,对比治疗前后子宫内膜厚度的变化。结果 治疗后,B 组患者子宫内膜厚度均呈增加趋势,且与 A 组比较有显著性差异($P < 0.05$);B 组的妊娠率显著高于 A 组,且不良反应发生率明显低于 A 组($P < 0.05$);B 组雌二醇(E_2)水平明显提高,内膜增厚。结论 复方玄驹胶囊与补佳乐联用于 FET 内膜准备过程中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

中图分类号:R2-031;R271.14

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)07-0038-03

Clinical Observation on Fufangxuanju Capsules Combined with Progynova for Treating Thin Endometrium Infertility in 36 Cases

Han Chao¹, Su Hui¹, Mie Chuncheng¹, Ren Xiupeng²

(1. Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000; 2. Dingzhou City People's Hospital, Baoding, Hebei, China 073000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Fufangxuanju Capsules combined with Progynova for treating thin endometrium (EM) infertility during the process of frozen-thawed embryo transfer(FET). **Methods** Totally 72 patients with thin EM undergoing FET again due to the failure of pregnancy or cancelling cycle because of endometrial thin after FET from February 2016 to February 2017 in Reproduction Center of our hospital were selected and randomly divided into group A and group B. The group A was given Progynova, while the group B was given Fufangxuanju Capsules combined with Progynova, the patients in the two groups were taken orally to the date of FET. The EM thickness and reproductive hormone levels were followed up every week. The pregnancy conditions and adverse reactions were followed up 1 month after FET, and the changes of EM thickness before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the EM thickness of group B showed an increasing trend, and there was a significant difference compared with group A ($P < 0.05$). The pregnancy rate in group B was significantly higher than that in group A, but the incidence of adverse reactions was significantly lower than that in group A ($P < 0.05$). the level of E_2 in group B was significantly increased, and the intima was thickened. **Conclusion** Fufangxuanju Capsules combined with Progynova used in the process of FET can effectively increase EM thickness, EM receptivity and the pregnancy rate.

Key words: Fufangxuanju Capsules; Progynova; thin endometrium; frozen-thawed embryo transfer

第一作者:韩超(1983-),女,大学本科,护师,研究方向为临床护理学,(电子信箱)774292720@qq.com。

- 分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(25):3821-3822.
- [10] 杨有国,韦 凤,李小芬,等. 老年性狼疮性肾炎患者采用免疫抑制剂治疗的临床效果观察[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(10):997-1000.
- [11] Khan IS, Odom M, Ehtesham M, et al. Intraarterial administration of norcantharidin attenuates ischemic stroke damage in rodents when given at the time of reperfusion: novel uses of endovascular capabilities[J]. Journal of Neurosurgery, 2016, 125(1): 152.
- [12] Ma J, Teng H, Wang J, et al. A highly stable norcantharidin loaded lipid microspheres: Preparation, biodistribution and targeting evaluation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 473(1-2): 475-484.
- [13] 王明莉. 联合免疫抑制剂治疗系统性红斑狼疮性肾炎 45 例临床疗效观察[J]. 医药前沿, 2014(24): 113.
- [14] 刘玉平,李 瑛. 去甲斑蝥素抑制肾间质纤维化的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(12): 1121-1123.
- [15] 谭志美. 自制去甲斑蝥素急性毒性试验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(5): 94-95.
- [16] Wang Z, You D, Lu M, et al. Inhibitory effect of norcantharidin on melanoma tumor growth and vasculogenic mimicry by suppressing MMP-2 expression[J]. Oncology Letters, 2017, 13(3): 1660-1664.

(收稿日期:2017-12-09)

在辅助生殖技术发展融胚胎移植(FET)的过程中,通过超声等特殊影像学结果发现,薄型子宫内膜会使辅助生殖治疗出现失败^[1]。薄型子宫内膜是指子宫内膜的厚度低于能成功妊娠的临界内膜厚度,是子宫内膜的一种状态,而非特殊疾病。引发薄型子宫内膜的机制尚未阐明,有学说认为其可能与长期机体雌激素不足或口服避孕药有关,或与卵巢功能衰退、子宫内膜基底层损伤相关。目前,临床薄型子宫内膜主要治疗方法有改善内膜血流运行增加血流灌注治疗法和生殖内分泌治疗及中医药治疗促进内膜再生,常用方案为雌激素与中成药联合应用促进子宫内膜的生长。补佳乐是单一雌激素制剂,通过对子宫内膜的靶点作用来促进子宫内膜生长。中医学认为,肾气充,天癸至,月经方可按时盈泄,故中医学理论运用补肾填精之法以促进子宫内膜生长。中成药制剂复方玄驹胶囊温肾阳、益精血等,临床常用于薄型子宫内膜的治疗。复方玄驹胶囊联合补佳乐治疗子宫内膜厚度,疗效

显著。本研究中对中西医结合治疗薄型子宫内膜的效果进行了评价和观察,以期为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄21~45岁;子宫内膜厚度<7 mm而致周期取消或妊娠失败;研究方案经医院医学伦理委员会审批,所有产妇均签署知情同意书。

排除标准:宫腔形态异常且未接受治疗;本周期中准备开始试孕;精液检查异常;输卵管器质性病变;泌乳素(PRL)值、睾酮(T)值异常升高。

病例选择与分组:选取我院生殖中心2016年2月至2017年2月收治的因子宫内膜薄而取消周期或移植后妊娠失败再次行FET的薄型子宫内膜产妇72例,按随机数字表法分为补佳乐组(A组)和联合用药组(B组),各36例。两组产妇一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组产妇一般资料比较($\bar{X} \pm s, n=36$)

组别	年龄(岁)	子宫内膜厚度(mm)	不孕年限(年)	FSH(U/L)	PRL(U/L)	T(nmol/L)	治疗时间(d)
A组	22~43(31.9±2.1)	1~6.5(2.5±2.1)	1~5(2.5±2.1)	6.10±2.59	275.68±92.10	0.01±0.01	13(9~15)
B组	21~44(32.3±2.2)	1~7.0(2.4±2.2)	1~6(2.3±2.0)	5.68±1.67	312.57±132.29	0.01±0.01	12(11~13)
χ^2 值	0.3625		0.1561	1.2532	1.2321	0.5935	2.3025
P	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:FSH为卵泡刺激素,T为雄激素。

1.2 方法

A组口服补佳乐(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字J20080036,规格为每片1 mg),以患者取消周期/妊娠失败确认后,首次来月经的第3~5天口服用药,每日1片,至移植日停止;B组在A组治疗基础上加用复方玄驹胶囊(浙江施强药业有限公司,国药准字Z20060462,规格为每粒0.42 g),每次3粒,每日3次,至移植日停止。如移植日子宫内膜厚度≤7 mm,则取消移植周期。

冻融胚胎复苏:将冷冻管于30℃水浴摆动1 min→胚胎投入复苏液中10 min(20 g/L血清蛋白+0.5 mmol/L蔗糖)→移入复苏液中10 min(20 g/L血清蛋白+0.5 mmol/L蔗糖)→基础液洗涤每次1 min,共8次→复苏成功后→将胚胎移至胚胎培养液中→等待使用。

两组产妇在进行内膜准备工作后,仍需定期进行检查,由生殖科超声医师对阴道进行超声测量,进一步记录和了解其子宫内膜厚度;同时,检测血清的激素水平,如黄体生成素(LH)达峰值,且子宫内膜厚度>7 mm,则当天需增加黄体酮20 mg,肌肉注射,每日1次,子宫内膜成功转化后行胚胎移植。若移植胚胎为囊胚期,则首选A级胚胎;若仅有1~2枚胚胎,则移植B级胚胎。如移植日内膜厚度<7 mm,则取消移植周期。

1.3 观察指标

治疗前,所有产妇测量子宫内膜厚度,每周随访及监测生殖激素水平,加用黄体酮前再次测量内膜厚度,并对患者的雌二醇(E₂)、孕酮(P)、LH检测。若检测结果正常,则予黄体酮,观察内膜转化后的FET,分析子宫内膜厚度的变化,比较治疗前后各项指标水平变化。移植后1个月,随访妊娠情况,对比治疗前后子宫内膜厚度的变化。以妊娠率判断妊娠结局,临床妊娠率(%)=妊娠成功胚胎数/(妊娠成功胚胎数+妊娠失败胚胎数)×100%。观察并记录治疗期间出现的不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,不服从正态分布资料以中位数(下四分位数-上四分位数)[$M(Q_L - Q_U)$]表述;计数资料行 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。A组和B组产妇不良反应发生率分别为11.11%与2.78%,差异显著($\chi^2=4.1252$, $P<0.05$)。

3 讨论

FET技术可提高胚胎移植的妊娠成功率,但在冻胚

表 2 两组产妇产前内膜厚度及血清 E₂, P, LH 水平变化比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 36$)

组别	子宫内膜厚度(mm)		血清 E ₂ (pmol/L)		血清 P(nmol/L)		血清 LH(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	2.5 ± 2.1	5.2 ± 1.2	221.1 ± 112.3	424.3 ± 109.2	0.71 ± 0.18	0.72 ± 0.16	6.91 ± 2.32	7.94 ± 2.36
B 组	2.4 ± 2.2	8.1 ± 1.5	224.5 ± 191.4	688.7 ± 208.4	0.65 ± 0.13	0.67 ± 0.14	6.27 ± 2.12	6.78 ± 2.12
t 值	0.635 2	5.054 0	1.632 5	7.098 0	0.563 0	0.657 0	0.457 7	1.534 0
P 值	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 3 2 组产妇产前临床妊娠结局比较 ($n = 36$)

组别	取消周期数 (例)	进入周期数 (例)	优质胚胎数 (枚)	妊娠成功 胚胎数(枚)	妊娠失败 胚胎数(枚)	临床妊娠率 (%)
A 组	3	33	47	33	26	55.93
B 组	5	31	63	54	33	62.06*

注:与 A 组比较, $\chi^2 = 4.362 5$, * $P < 0.05$ 。

移植前,内膜的准备过程中,患者的雌激素水平更为重要,其原因是上调雌激素后,可依赖蛋白合成促进对子宫内膜腺上皮细胞增殖。目前,临床对雌激素的使用剂量尚无共识,治疗中多以临床经验为主。目前,薄型子宫内膜患者在接受 IVF-ET 治疗后,与子宫内膜的厚度正常女性相比,其妊娠率明显下降^[2-4]。Kasius 等^[5]研究发现,薄型子宫内膜显著增加了患者体外受精-胚胎移植失败的发生率。本研究结果显示,雌激素联合复方玄驹胶囊治疗,可增加产妇的子宫内膜厚度,特别是对于不孕年限低于 2 年的患者,治疗效果更显著,且治疗后的子宫内膜厚度也有明显增加。对于薄型子宫内膜所致不孕症的患者,应尽早诊断并治疗,可为胚胎着床提供必要条件。患者移植前 E₂ 水平越高,妊娠率越高,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^[6]。

中医学指出,“肾藏精,主生殖”^[7-9]。在女性月经周期中,对“心-肾-子宫轴”进行调节,同时配合调节奇经八脉,及肝脾气血,可获得显著疗效^[10-12]。只有患者肾气充足,气血调和,冲任二脉通达,月经才会按时来潮,因此,中医治疗多建议以补肾填精、益气活血等为主,辅助使用温肾、养肝的药剂,促进患者子宫内膜的生长。复方玄驹胶囊具有补肾阳、益肾精等功效^[13],对于肾虚型不孕症患者,其内膜厚度增加显著,可提高临床妊娠率^[14-15]。本研究结果提示,复方玄驹胶囊可促进产妇产前子宫内膜的增厚,与雌激素联用,则可进一步提高子宫内膜厚度。

综上所述,复方玄驹胶囊联合补佳乐在 FET 内膜准备过程中可有效增厚子宫内膜,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, 23(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(9): 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(8): 421-425.
- [4] Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008, 20(3): 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(4): 530-541.
- [6] 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(3): 467-472.
- [7] 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(5): 570-573.
- [8] 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(1): 72-76.
- [9] 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(38): 88-89.
- [10] 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(3): 467-472.
- [11] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 470-472.
- [12] 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(9): 702-705.
- [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(9): 753-756.
- [14] 陈 莉, 孙 琴, 沈 涛, 等. 肾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(6): 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(9): 702-705.

(收稿日期: 2017-12-28; 修回日期: 2018-01-31)