

# 夏天教授治疗胚胎移植中薄型子宫内膜的经验撷菁

茹慧波<sup>1</sup> 马瑞红<sup>2</sup> 张丽敏<sup>1</sup> 夏天<sup>2</sup>

(1 天津中医药大学, 天津, 300073; 2 天津中医药大学第一附属医院不孕不育科, 天津, 300193)

**摘要** 近代辅助生殖技术在不孕症中临床地位举足轻重, 子宫内膜菲薄作为影响胚胎移植的棘手因素之一, 日益受到临床医师的关注。文章将夏天教授中西医结合治疗本病的临床经验及验案整理。夏天教授治疗本病立足于脾肾两虚为本, 气虚寒凝血瘀为标的基本病机, 治疗以补肾健脾、补气活血化瘀为大法。

**关键词** 胚胎移植; 薄型子宫内膜; @ 夏天

## Professor Xia Tian's Experience on Treating Thin Endometrium in Embryonic Implantation

Ru Huibo<sup>1</sup>, Ma Ruihong<sup>2</sup>, Zhang Limin<sup>1</sup>, Xia Tian<sup>2</sup>

(1 Tianjin University of TCM, Tianjin 300073, China; 2 Department of Fertility, First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

**Abstract** Recently Assisted Reproductive Technique (ART) plays an important role in treating infertility. As one of the thorny factors, the thin endometrium was received more attention from clinical physicians. The article collected the clinical experience and medical cases of Profess Xia Tian in treating thin endometrium in embryonic implantation. Professor Xia Tian considered pathogenesis of thin endometrium was rooted in deficiency of the spleen and kidney, and manifested as qi deficiency, cold coagulation and blood stasis. The treatment should tonify the kidney and invigorate the spleen, as well as tonify qi, activate blood and remove blood stasis.

**Key Words** Embryonic implantation; Thin endometrium; @ Xia Tian

中图分类号: R249.2/.7 文献标识码: B doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.034

近年以来, 国家单独二胎政策的放开、不孕症患者的增多以及辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)的不断发展, 众多不孕症患者通过ART获得了后代。但缘于种种因素的限制, ART的抱婴率徘徊在30%<sup>[1]</sup>左右。其中, 子宫内膜菲薄作为取消移植周期的重要因素之一, 在一定程度上影响着胚胎移植的成功率<sup>[2]</sup>。薄型子宫内膜是指在自然排卵周期, 或ART周期(包括鲜胚移植、解冻移植)中排卵日或注射HCG日子宫内膜厚度≤7 mm。目前用于提高子宫内膜厚度的药物主要有: 大剂量的雌激素制剂、阿司匹林、西那地非、生长激素等<sup>[3]</sup>, 而中医药治疗薄型子宫内膜目前仅有少数临床个案报道<sup>[4-5]</sup>。现将夏天教授治疗子宫内膜菲薄的临证经验概括, 现将结果报道如下。

## 1 分类综述

1.1 病因病机 中医古籍中虽无“薄型子宫内膜”的病名与诊断, 根据其临床表现及历代文献描述, 可见于“月经量少”“闭经”“不孕”中, 因此可归为此

类。

《素问·奇病论》曰:“胞络者, 系于肾”, 《难经》亦言:“命门者……女子以系胞”, 《黄帝内经》认识到“冲为血海, 任主胞胎, 二者相资, 故能有子”, 且《类证治裁·调经脉案》曰:“冲任隶于阳明, 谓之血海”, 由此可见, 胞宫与脾肾关系密切, 其气血盈亏直接影响肾-天癸-冲任-胞宫轴的生理功能<sup>[6]</sup>。反复多次超促排、取卵等操作都在不同程度上使冲任受损, 脾肾两亏, 难以承嗣<sup>[7]</sup>。

《类经》言:“女子之胞, 子宫是也, 亦以出纳精气而成胎孕者为奇”, 《格致余论·受胎论》言:“父精母血因感而会, 精之施也。血能摄精成其子, 此万物资始于乾元也; 血成其胞, 此万物资生于坤元也”。可见胞宫恰似土壤, 乃繁衍之场所, 土壤的肥沃与贫瘠, 直接影响着胚胎的茹纳与长养。人工流产等宫腔操作, 极易损伤子宫内, 若其自身修复欠佳则导致胞宫瘀血残留, 瘀血不去, 新血难化, 则土壤贫瘠, 不易纳胎<sup>[8]</sup>。

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81603650)——基于傅氏“嫉妒不孕”理论研究肝郁—心理应激对小鼠卵母细胞ROS-线粒体凋亡通路的影响

作者简介: 茹慧波(1991.02—), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 中西医结合生殖内分泌方向, E-mail: doctor\_ru@163.com

通信作者: 夏天(1976.08—), 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合生殖内分泌方向, E-mail: xiatian76@163.com

《神农本草经·紫石英》条目下“女子风寒在子宫,绝孕十年无子”,《傅青主女科·种子》曰:“夫寒冰之地,不生草木;重阴之渊,不长鱼龙。今胞胎既寒,何能受孕……盖胞胎居于心肾之间,上系于心而下系于肾,胞胎之寒凉,乃心肾二火之衰微也。”现代女性常贪凉饮冷,着衣单薄,加之脾肾阳虚,内寒中生。

根据以上对薄型子宫内膜发病机制的病因病机分析归纳,夏天教授认为本病乃脾肾两虚为本,气虚寒凝血瘀为标。遣方用药应谨守病机,随证化裁。

## 1.2 辨证论治

### 1.2.1 健脾补气活血

健脾补气活血是指通过健运脾胃,使气血生化有源,从而达到胞宫冲任的气血充盈条达的目的。《妇人大全良方》中指出“妇人以血为本”,女性一生中的经、带、胎、产均以血为用。健脾补气,则气血化生有源,充盈冲任血海,濡养胞脉。活血化瘀则气血补而不滞,运行循经而有序。该类患者的主要临床表现为:不孕、多次因子宫内膜菲薄而胚胎移植失败或取消移植周期,兼或月经先期,月经量减少,经色淡红,有血块,神疲肢倦,气短懒言,小腹空坠刺痛,纳少便溏,舌淡红,苔薄白,脉细涩。夏天教授针对此类患者用药多以温阳健脾,补气活血之品:山药、炒白术、茯苓补气健脾,当归、紫河车、菟丝子大补气血,柴胡、郁金、丹参行气活血,砂仁、黄柏佐制诸药,以防过于温补及滋腻,并参考罗颂平教授经验,加入其经验药对红参、阿胶珠以补血活血。

### 1.2.2 补肾温经祛瘀

补肾温经祛瘀是指通过调补肾之阴阳、暖宫活血的方法,从而达到胞宫冲任温润畅达的目的。该类患者的主要临床表现为:不孕、多次因子宫内膜菲薄而胚胎移植失败或取消移植周期,兼或月经后期、闭经,月经量减少,经色黯,有血块,头晕耳鸣,四肢不温,腰膝酸软,舌淡黯,苔白,脉沉,两尺脉弱。冻融胚胎在移植前始终处于低温保存中,在解冻移植过程中重视补肾气,可籍其鼓动、温煦作用而利于寒凉之种植入于温暖之胞<sup>[9]</sup>。超促排的目标是实现多个卵泡同时发育,在短时间内消耗体内大量肾精<sup>[10]</sup>,补肾阳肾气时宜兼顾滋养肾精。故夏天教授根据临床经验,以《金匱要略》温经汤合补肾调冲方加减:桂枝入营血化寒凝,吴茱萸入厥阴温经散寒,两者缓温助土。紫石英暖胞宫,引药下行。当归、阿胶滋阴养血润燥,麦冬、养阴清热,合用则养阴润燥清虚热,并制约桂枝、吴茱萸之温燥。炮姜主升、半夏主降,升降相因,调理冲脉之气机。

芍药敛阴和营,川芎行气活血,收散同施。石斛、巴戟天、覆盆子、桑寄生滋肾温肾固肾。

在以上辨证施治的同时,也要配合患者胚胎移植周期的不同阶段进行方药的调整,新鲜胚胎移植中,降调节阶段大量激素抑制垂体反应,此期间应平调冲任,用药不宜过于温燥动阳。超促排阶段多卵泡的发育需要耗伤体内肾精,为了保证促排效果,故应填肾益精为主,取卵前后应以行气活血为主,胚胎移植后以补肾健脾为主。若冻胚移植,则建议患者服用中药3个月调理胞宫环境后,再行胚胎移植,并配合相应的中药治疗。

## 1.3 其他治疗方法

### 1.3.1 针灸治疗

取穴如下:百会、印堂、风池、内关、气海、中极、大赫、水道、归来、子宫使用平补平泻法,三阴交、血海、足三里、育俞、蠡沟只补不泻。治疗方法:使用一次性华佗牌针灸针,得气后留针30 min,隔日针灸1次,排卵后停止。

### 1.3.2 耳穴治疗

取穴如下:脾、肾、子宫、皮质下、内分泌、卵巢等反射区,临床根据情况辨证加减治疗。治疗方法:隔日1次,双耳交替,嘱患者定时自行按压已固定好的耳豆。

### 1.3.3 盆底震荡治疗

盆底震荡仪是一种作用于盆底肌群的现代化治疗仪器,其原理是通过放置于会阴部的喙形减震按摩凸起引发的不同震动频率,按摩盆底肌体,刺激盆底肌群,从而达到子宫血管平滑肌收缩和松弛的效果。盆底震荡仪可改善阴道、子宫、子宫内膜和盆底肌群的血液循环,进而增加局部组织营养,改善子宫内膜容受性及血流等。治疗方法:患者月经干净后开始治疗,1次/d,20~30 min/次,至排卵日为止。

### 1.4 典型病案

某,女,39岁,已婚,孕1产0,初诊:2015年7月22日,主诉:IUI失败5次,FET失败1次。现病史:2014年10月长方案取卵17枚,配成4枚,均冻存。2015年解冻移植2枚囊胚,于孕后2个月因稽留流产行清宫术。其后多次尝试自然周期、激素替代周期等多种内膜准备方案,均因子宫内膜菲薄放弃。现症:平素性情急躁,手脚冰凉,纳可,寐欠安,多梦易醒,大便不成形,小便调。月经史:患者平素月经规律,7/26 d,量少,色可,痛经(+),血块(+)。末次月经:2015年7月12日,5日净,量少,色黯,痛经(+),血块(+)。辅助检查:2015年4月10日(月经周期第2天)性激素6项: $E_2$ :30.4 pg/mL、FSH:4.8 mIU/mL、LH:4.1 mIU/mL、PRL:10.7 ng/mL、T<20.0 ng/mL;2015年7月22日

经阴道超声:子宫前位,大小 48 mm × 51 mm × 42 mm,内膜:6.0 mm, C 型,回声欠均。子宫肌壁间可见多个低回声区,较大者位于子宫右前壁,大小 22 mm × 17 mm × 25 mm,双附件未见明显异常;舌脉:舌暗红苔白腻,脉沉细。

西医诊断:不孕症;子宫内膜菲薄; IUI 失败 5 次, FET 失败 1 次, SA1 次。中医诊断:不孕症, 月经过少。中医辨证:肾虚寒凝血瘀证。中医治法:补肾暖宫祛瘀

诊疗计划:菟丝子 30 g、川续断 10 g、石斛 20 g、山药 30 g、茯苓 15 g、泽泻 10 g、炒白术 10 g、当归 12 g、紫河车 9 g、红参 5 g、阿胶珠 10 g、丹参 20 g、红藤 30 g、柴胡 10 g、郁金 10 g、黄柏 10 g,煎服法:7 剂,水煎服,2 次/d。

复诊:2015 年 7 月 28 日,月经第 17 天,患者诉服药平和,大便情况改善,近期腰酸,纳眠可,小便调。舌脉:舌暗红苔薄白,脉沉细。处方:上方加鹿角霜 20 g,橘核 10 g,煎服法:10 剂,水煎服,2 次/d。

复诊:2015 年 9 月 7 日,末次月经 2015 年 8 月 11 日。患者诉 2015 年 8 月 24 日自然周期解冻移植囊胚 2 枚,移植前 1 日 TVS 示子宫内膜 7.9 mm, A 型。2015 年 9 月 7 日查血  $\beta$ -HCG:625 mIU/mL, P:21.8 ng/mL, E<sub>2</sub>:190.0 pg/mL, 现服用地屈孕酮 10 mg, 2 次/d。刻下症:精神紧张,偶感腰酸,阴道少量出血,色褐,伴轻微腹痛,纳可,寐欠安,大便偏稀,小便调。舌脉:舌暗红苔薄黄,脉沉数。处方:生黄芪 60 g、女贞子 20 g、阿胶珠 10 g、菟丝子 30 g、川续断 10 g、桑寄生 15 g、覆盆子 15 g、黄芩炭 10 g、苎麻根 30 g、炒白术 10 g、茯苓 10 g、生地炭 10 g、山萸肉 10 g、山药 20 g、陈皮 10 g、炙甘草 6 g,煎服法:10 剂,水煎服,2 次/d。嘱患者地屈孕酮继服,告知密切观察,若腹痛或阴道出血加重,随诊,定期复查血  $\beta$ -HCG、孕酮。

后期电话随访:阴道出血等症状消失,孕期平和。

病情分析:该患者既往超促排 1 次,清宫术 1 次,损伤肾精肾气,且平素手脚冰凉,大便不成形,痛经,予中药以补肾调冲,暖宫祛瘀。其中菟丝子、川续断、石斛补益肾精肾气;山药、白术健脾,补后天以养先天;茯苓泽泻利湿;患者易急躁,故予柴胡、郁金疏肝解郁;紫河车、红参、阿胶珠补气血、养胞脉;患者胞脉寒瘀互结,日久可致癥瘕,超声提示多发子宫小肌瘤,故加当归、丹参、红藤养血活血;黄柏清热防止诸药温燥。诸药配合共同达到补肾益气,健脾除

湿、舒肝调血助孕的目的。二诊时患者服药平和,考虑患者癥瘕日久,并伴腰酸,故加橘核增强疏肝散结之效,添鹿角霜温肾补血。患者经治受孕,然素体禀赋虚实夹杂,孕早期宜注意保胎,予中药以固肾安胎。方中菟丝子、续断、覆盆子补益肾气安胎,女贞子、山萸肉、桑寄生、阿胶珠补益肝肾,养血固胎,乃寿胎丸之原方应用;茯苓、白术、黄芪、山药、陈皮健脾补气,保气血生化而有源,气足可摄胎有力,血盈而胎有所养,故补肾亦重健脾;苎麻根、黄芩炭、生地炭清热止血安胎,同时防止补益药温热动血。

## 2 讨论

上述病案中患者以肾虚寒凝血瘀为主,临床随证化裁,温养通并用,鼓舞胞宫气血,纳运相承,故效若桴鼓。

西医认为本病的病因有以下几点:1) 宫腔操作史及生殖器结核病史:子宫内膜基底层损伤,雌激素受体敏感性降低<sup>[11]</sup>;2) 炎症反应:炎症反应可改变宫腔内微环境,腺体对甾体激素的反应性变差<sup>[12]</sup>;3) 药物相关:a. 氯米芬及避孕药的使用<sup>[13-14]</sup>;b. 促排卵药物使用方法不同对内膜的影响也有差异,常规促排方案中,短方案子宫内膜最薄<sup>[15]</sup>。4) 年龄因素:有学者提出“内膜年龄”概念,即内膜厚度与年龄呈负相关,年龄是辅助生殖技术周期中子宫内膜菲薄的一个重要的独立影响因素<sup>[16]</sup>。5) 不明原因者:研究尚不明确,可能与基因多态性有关。

目前针对薄型子宫内膜的治疗主要围绕如下几种方法:1) 药物:雌激素、枸橼酸西地那非、低剂量阿司匹林、己酮可可碱联合维生素 E 等<sup>[17-18]</sup>;2) 手术:宫腔镜、内膜微刺激、粒细胞集落因子宫腔内注射、子宫内膜干细胞移植等<sup>[19-20]</sup>;3) 物理方法(盆底神经肌肉电刺激)<sup>[21-22]</sup>。虽然我们有以上诸多方法可以选择,但是临床上大剂量雌激素的安全性,宫腔操作的潜在的感染风险、多种方法联合仍然不起效者又如何处理,均有待进一步优化及研究。

现代中药药理研究显示,鹿角霜、菟丝子等补肾中药可增加雌激素水平,且能上调子宫内膜雌激素受体活性,促进其血液循环<sup>[23]</sup>。补肾中药还可以通过增强 IVF-ET 中薄型子宫内膜患者围着床期子宫内膜 LIF、IL-1 $\beta$  的时序表达,从而改善子宫内膜容受性<sup>[24]</sup>。温经汤可能通过调节卵巢血管舒缩因子 ET-1、Ang-2、CGRP、NO 的活性,从而调节 E<sub>2</sub> 水平,并明显改善子宫内膜形态。中药具有多靶点的特色,以上列举的现代研究直接或间接的佐证的中药作用机制,但有待进一步挖掘研究,中辨证施治仍然

是中医临证的重要一环。

夏天教授向中医药领域展望,根据多年临床经验治疗本病,取得了良好的疗效,可改善患者体质,辅助西医治疗以提高疗效,患者依从性良好,值得在临床中进一步验证及推广。

#### 参考文献

- [1] de Mouzob J, Goossens V, Bhattacharya S, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006; results generated from European registers by ESHRE[J]. Hum Reprod, 2010, 25(8):1851-1862.
- [2] 俞凌, 王淑芳, 叶明侠, 等. 薄型子宫内膜治疗新进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(2):165-169.
- [3] 郭欢欢, 孙蓬明, 林元. 薄型子宫内膜的临床处理进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(4):417-420.
- [4] 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(9):612-617.
- [5] 李群. 养膜汤对不孕症薄型子宫内膜的影响[J]. 河北中医, 2016, 38(3):378-380.
- [6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社, 2011:32-33.
- [7] 李冉, 连方. 连方治疗卵巢低反应性不孕症经验[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(9):38-40.
- [8] 李林娟, 王希浩. 王希浩主任医师诊治输卵管性不孕的经验举隅[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(6):26.
- [9] 肖承棕, 刘雁峰, 江媚. “补肾气, 通胞脉”改善子宫内膜容受性[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(7):595-597.
- [10] 连方, 辛明蔚. 体外受精-胚胎移植患者降调节后肾虚本质探讨[J]. 山东中医药大学学报, 2008, 32(8):109-110.
- [11] 刘彩姣, 王嵩明. 干细胞在子宫内膜损伤修复中的研究进展[J]. 安徽医药, 2017, 21(5):781-784.
- [12] 张群芝, 张静. 不孕与子宫内膜的病理变化的相关性分析[J].

中国妇幼保健, 2013, 28(17):2751-2752.

- [13] Kodama M, Onoue M, Otsuka H, et al. Efficacy of dienogest in thinning the endometrium before hysteroscopic surgery[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2013, 20(6):790-795.
- [14] Haritha S, Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2003, 81(3):287-292.
- [15] 汪离志. IVF-ET临床妊娠率和活产率及其影响因素研究[D]. 上海:复旦大学, 2014.
- [16] Amir W, Micha B, Ariel H, et al. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology[J]. Fertility and Sterility, 2007, 87(4):799-804.
- [17] 俞凌, 王淑芳, 叶明侠, 等. 薄型子宫内膜治疗新进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(2):165-169.
- [18] 常亚杰, 梁晓燕. 辅助生殖技术周期中薄型子宫内膜的相关机制及临床对策[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(11):820-823.
- [19] 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.
- [20] 潘萍, 李予, 杨冬梓. 粒细胞集落刺激因子治疗薄型子宫内膜的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(1):20-23.
- [21] 张宇迪, 卢丹, 孙如意, 等. 仿生物电刺激对薄型子宫内膜患者作用的研究[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(2):93-94.
- [22] 薛惠英, 仲纪祥, 左阳花, 等. 盆底仿生物电刺激干预治疗薄型子宫内膜患者的冷冻胚胎移植结局[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(1):12-16.
- [23] 符小航. 人工流产后月经过少、闭经的机理探讨分析[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(6):6-7.
- [24] 肖凤鑫, 张建伟. 补肾中药对IVF薄型子宫内膜种植失败者围着床期子宫内膜LIF、IL-1 $\beta$ 时空表达的影响[D]. 济南:山东中医药大学, 2011.

(2016-12-14 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第133页)

升,胃气不降,脾胃运化正常,水谷精微才能输布全身,气血调和,以充养五脏。在治疗中根据实际情况,以神曲、麦芽、鸡内金、白术、茯苓健脾助运,必要时加用参芪之品增加健脾功效,选用紫苏梗、陈皮、枳壳、姜厚朴以降胃气。

兼顾代谢病理产物。肝、脾、胃为人体水谷代谢,气机升降的枢纽,肝脾胃功能失调可以导致一系列的病理产物如气滞、湿阻、痰结、火郁、食积、瘀血等这些均导致了胃气失降。在治疗中常选用一两味药物来消除病理因素。

邓老治疗FD时,在调理肝脾胃气机升降同时,同时调和气血,消除气郁、痰湿等病理因素,以达到和降胃气的目的,能取得较好疗效。

#### 参考文献

- [1] 陈旻湖, 钟碧慧, 李初俊, 等. 广东城镇居民消化不良的流行病学

调查[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(5):312-314.

- [2] 仝甲钊, 曲波, 王蓓蓓, 等. 功能性消化不良的发病机制[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(9):785-790.
- [3] 李延青. 功能性胃肠病罗马Ⅲ标准解读:功能性胃十二指肠疾病[J]. 临床消化病杂志, 2006, 18(05):261-262.
- [4] 孙红艳. 口臭中医证治相应关系的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2):126-129.
- [5] 张羽, 陈曦, 冯希平. 口臭与幽门螺杆菌感染的关系一病例对照研究[J]. 口腔医学, 2016, 36(7):607-611.
- [6] 尹晓岚, 唐旭东, 王凤云, 等. 脾失健运与功能性消化不良发病机制探讨[J]. 世界中医药, 2017, 12(1):207-210.
- [7] 刘景源. “分消走泄”法在湿热病治疗中的应用(一)[J]. 中国中医药现代远程教育, 2006, 4(8):32-35.
- [8] 刘景源. “分消走泄”法在湿热病治疗中的应用(二)[J]. 中国中医药现代远程教育, 2006, 4(9):2-3.

(2017-02-06 收稿 责任编辑:杨觉雄)