

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.013

经阴道三维彩超评价中药内膜薄方改善薄型子宫内膜容受性的研究*

胡红¹, 叶秀英^{2△}, 付译漫², 魏薇¹, 郭鹏³

(1. 重庆市江北区中医院特检科, 重庆 400020; 2. 重庆市江北区中医院不孕不育专科, 重庆 400020;

3. 通用电气(中国)医疗集团超声部, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 探讨经阴道三维彩超评估中药内膜薄方改善薄型子宫内膜容受性的临床价值。**方法** 选取重庆市江北区中医院 2015 年 6 月至 2016 年 10 月确诊的薄型子宫内膜患者 76 例, 采用该院自拟中药内膜薄方治疗 3 个月, 通过经阴道三维彩超观测治疗前后子宫内膜的厚度、容积、内膜及内膜下血流参数改变情况, 进行统计学分析。**结果** 与治疗前比较, 治疗 3 个月后患者子宫内膜厚度、容积明显增加, 子宫内膜及内膜下血流阻力指数(RI)、搏动指数(PI)明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。应用三维能量多普勒检测治疗 3 个月后子宫内膜及内膜下血管指数(VI)、血流指数(FI)、血管-血流指数(VFI)均明显高于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 中药内膜薄方可增加薄型子宫内膜的厚度及容积, 改善内膜及内膜下血供, 明显提高其容受性, 经阴道三维彩超能简便客观地评估临床用药疗效, 具有较高的实用价值。

[关键词] 超声检查, 多普勒, 彩色; 经阴道; 成像, 三维; 子宫内膜容受性; 中草药**[中图分类号]** R730.41**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)19-2635-03

Study on efficacy of Chinese herbal drugs on improving endometrial receptivity detected by using trans-vaginal three-dimensional color Doppler ultrasound in patients with thin endometrium^{*}

Hu Hong¹, Ye Xiuying^{2△}, Fu Yiman², Wei Wei¹, Guo Peng³

(1. Department of Special Examination, Jiangbei District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400020, China; 2. Specialized Department of Infertility and Sterility, Jiangbei District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400020, China; 3. Department of Ultrasound, GE Healthcare, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical value of transvaginal three-dimensional color Doppler ultrasound in assessing effects of Chinese herbal drugs on improving endometrial receptivity in patients with thin endometrium. **Methods** A total of 76 cases of patients diagnosed with thin endometrium in Jiangbei District Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2015 to October 2016 were selected and treated with Chinese herbal prescription for three months. The endometrial thickness, endometrial volume and blood flow indexes before and after treatment were measured by using transvaginal three-dimensional color Doppler ultrasound. **Results** After 3 months treatment, the endometrial thickness and endometrial volume were increased, and the pulse index (PI) and resistance index (RI) of endometrial blood flow were decreased, compared with those before treatment, there were statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of three-dimensional color Doppler ultrasound indicates that after 3 months treatment the vascularization index (VI), flow index (FI) and vascularization flow index (VFI) were significantly higher than those before treatment, there were statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** The Chinese herbal prescription could increase the thickness and volume of endometrium, augment blood supply, and improve endometrial receptivity significantly. Transvaginal color three-dimensional Doppler ultrasound is a convenient and objective method for evaluating clinical efficacy of Chinese herbal prescription in patients with thin endometrium, which has high practical value.

[Key words] ultrasonography, Doppler, color; transvaginal; imaging, three-dimensional; endometrial receptivity; drugs, Chinese herbal

近年来, 不孕症的发病率日益增高成为困扰育龄期妇女的严重问题, 我国不孕症的发病率高达 7%~10%^[1]。在众多与不孕症相关的研究中, 子宫内膜容受性(uterine receptivity)较差所导致的胚胎着床障碍已经成为热点问题。子宫内膜容受性是指子宫内膜接受胚胎定位黏附, 穿入内膜并使内膜间质发生一系列利于胚胎种植的变化, 最终导致胚胎着床的一种微环境的状态, 是决定妊娠成功的重要因素^[2]。薄型子宫内膜患者在临床较为常见, 其不易受孕的原因主要是子宫内膜容受性较差, 厚度低于能够顺利妊娠的厚度阈值。传统中医药在治疗不孕症方面具有独到的作用, 特别是在调节容受性方面更具优

势^[3]。随着三维超声(three-dimensional ultrasound, 3D-US)的应用, 相比二维超声可获取更完整的空间信息, 并可以进行容积测量。本研究通过经阴道三维彩超观察比较中药内膜薄方对薄型内膜患者治疗前后子宫内膜的厚度、体积、内膜及内膜下的血流参数的变化, 以客观评估其对薄型内膜容受性的改善效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆市江北区中医院 2015 年 6 月至 2016 年 10 月经妇科门诊及彩超诊断的薄型子宫内膜患者 76 例(薄型内膜判定标准: 排卵日子宫内膜厚度小于 8 mm^[4]), 年

* 基金项目: 重庆市卫计委 2015 年市级名老中医专家传承工作室建设项目(渝中区[2015]43 号)。 作者简介: 胡红(1973-), 副主任医师, 本科, 主要从事超声诊断及中西医结合影像学方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: yxy191919@126.com。

龄 24~37 岁,中位年龄 27.5 岁,所有患者在参加本研究前 3 个月内未行性激素治疗,无内分泌疾病史,有规律的月经周期。彩超监测到有正常的卵泡生长及排卵,排除子宫畸形、肌瘤、内膜异位等造成的宫腔形态异常者,以及男方不育者。告知患者充分了解研究目的,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 中药治疗方案 (1)内膜薄方主要中药:党参、黄芪、莲肉、菟丝子、补骨脂、肉苁蓉、山药、覆盆子、桑葚子、鸡血藤、三七花等。(2)用法:中药每剂煎成每袋 200 mL 的汤剂 3 袋,每日 1 剂,早中晚餐前 1 h 或餐后 2 h 服,连续使用 3 个月为 1 个治疗周期,经期停用。(3)随访:用药后 3 个月复查,用三维彩超观察患者子宫内膜厚度、体积、内膜及内膜下血流参数的变化,并统计受孕人数,以评价治疗效果。

1.2.2 彩超设备参数及检测方法 采用 GE Voluson-E8 彩色多普勒超声诊断仪,腔内容积探头频率 5~9 MHz,兼具二维及三维扫查功能。用药前后所有患者均于月经周期 10 d 开始连续监测排卵,在围排卵期(卵泡大于或等于 18 mm 至优势卵泡消失日)进行二维及三维经阴道检查采集数据,所有操作采用相同设置,由同一有经验的医师进行。

1.2.2.1 子宫内膜厚度 在子宫矢状切面显示内膜全段时,距子宫底 10 mm 处测量双层内膜厚度(即子宫内膜交界面与前后壁肌层间垂直宫腔中线的最大距离),连续测量 3 次取平均值。

1.2.2.2 子宫内膜及内膜下二维血流参数 于子宫矢状切面加彩后,在内膜与子宫肌层交界处低回声带的彩色血流最明亮处取多普勒频谱,测量阻力指数(RI)、搏动指数(PI),连续测量 3 次取平均值。

1.2.2.3 子宫内膜容积和内膜及内膜下容积血流参数 激活能量多普勒,启用 3D 功能键,采用多平面模式,容积角度取 120°,调整取样框,尽可能把内膜完全包在取样框里,启动容积扫查,获取三维容积数据,存储以备分析处理。对获取的容积数据应用虚拟器官计算机辅助分析(virtual organ computer-aided analysis, VOCAL)软件,采取手动勾画描绘轮廓模式,设置提取容积数据的每一切面间角度为 30°,对内膜的轮廓进行勾画,完成 6 个不同切面(旋转 180°)的描记后,自动获得内膜的三维容积,并得到子宫内膜相关容积血流参数:血管指数(vascularization index, VI)、血流指数(flow index, FI)、血管-血流指数(vascularization flow index, VFI);在保留原来手动描记所得内膜边界的基础上,采用壳容积模式(shelling image),层厚定为 1 mm^[5],自动生成内膜下(包含内膜周边 1 mm)的 VI、FI、VFI 容积血流参数。所有病例均采用同一设置,连续测量 3 次取平均值。

1.3 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,非正态分布计量资料以中位数表示,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,中药治疗前后内膜厚度、容积、内膜及内膜下血流相关参数比较均采用配对样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

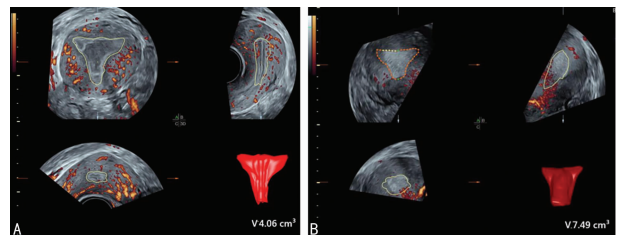
2 结果

治疗前后子宫内膜厚度、容积、内膜及内膜下血流参数见表 1。与治疗前比较,应用中药治疗 3 个月后子宫内膜厚度、内膜容积明显增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。采用三维能量多普勒检测治疗前后患者子宫内膜容积,治疗前薄型子宫内膜容积偏小(图 1A),同一患者治疗后子宫内膜容积明显增大(图 1B)。与治疗前比较,治疗 3 个月后 PI、RI 均明显降

低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗 3 个月后子宫内膜及子宫内膜下 VI、FI、VFI 均明显增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。采用三维能量多普勒检测治疗前后患者子宫内膜容积血流参数,治疗前子宫内膜容积血流参数偏低(图 2A),同一患者治疗后子宫内膜容积血流参数明显增加(图 2B)。后期随访,76 例患者中 19 例在第 1 个治疗周期受孕,另外 16 例在第 2 个治疗周期受孕。

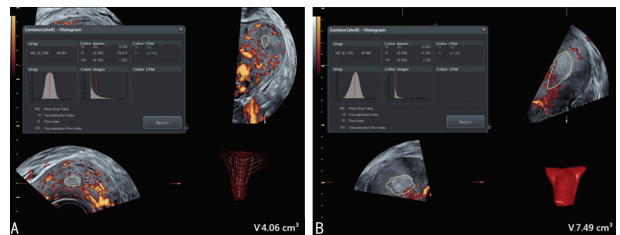
表 1 治疗前后子宫内膜厚度、容积、内膜及内膜下血流参数比较($n=76, \bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗前	治疗 3 个月后	<i>P</i>
内膜厚度(mm)	6.270±0.840	8.900±1.280	0.039
内膜容积(mL)	3.260±2.310	5.380±2.330	0.001
PI	1.670±0.540	1.140±0.290	0.023
RI	0.790±0.190	0.550±0.100	0.017
子宫内膜 VI(%)	4.541±1.472	8.373±2.603	0.001
子宫内膜 FI	20.827±4.751	29.724±3.961	0.000
子宫内膜 VFI	1.318±0.392	2.855±1.073	0.000
子宫内膜下 VI(%)	18.323±3.169	25.536±3.206	0.000
子宫内膜下 FI	29.431±3.167	36.424±3.375	0.000
子宫内膜下 VFI	5.637±2.104	9.173±2.321	0.001



A: 治疗前; B: 同一患者治疗后

图 1 治疗前后患者的子宫内膜三维容积



A: 治疗前; B: 同一患者治疗后

图 2 治疗前后患者的子宫内膜容积血流参数

3 讨论

薄型子宫内膜近年来较为多见,其内膜薄弱常常是由于宫腔感染、宫腔粘连及反复的宫腔操作史等因素所致,其影响胚胎着床的机制是内膜的基底螺旋动脉血供不够丰富,高氧张力不足,产生的活性自由基影响着胚胎的植入和发育^[6],故改善子宫内膜的容受性是临床治疗的重点之一。传统中医理论认为,肾藏精,主生殖,生天葵,为冲任之本。肾功能正常,子宫可得肾中精气的充养,胚胎才能够安稳着床,肾精不足则冲任匮乏,不能摄精成孕,故对不孕症多以补肾为主,具有独特疗效^[7]。现代药理学研究证实,中药补肾养血类可改善子宫内膜的血液供应,提升内膜上皮和间质的糖蛋白与脂类含量,从而增加内膜营养,调节内膜容受性^[8]。该院采用自拟内膜薄方,针对病因辨证施治,脾肾双补,补肾填精,健脾益气,从而帮助内膜长养,提高最终妊娠率。本研究 76 例患者中 35 例成功受孕,可以说明其具有明显、可靠的作用。现阶段评估子宫内膜

容受性的金标准是内膜活检的组织学评价,相对于这种创伤性的检查,超声因其无创性、操作方便、实时直观等优势日益受到重视,通过经阴道彩超对子宫内膜多项参数进行测量来评价内膜容受性已成为临床选择的新方法。

在二维超声条件下子宫内膜的厚度是比较容易获得的,本研究表明,在应用中药治疗后薄型子宫内膜的厚度明显增加。关于内膜厚度对容受性的预测价值目前仍有争议,Schild 等^[4]的研究提示子宫内膜的厚度与妊娠率虽无直接相关性,但妊娠所需要的子宫内膜最小值为 6.9 mm。据本研究观察,应用中药后子宫内膜厚度的增加较为显著,特别是妊娠成功者。随着三维技术的出现,子宫内膜厚度不能反映内膜整体容积的问题也得到改进,相关研究表明 3D-US 测量内膜容积具有高度的准确性和可重复性^[9],比二维计算更精确,能够作为子宫内膜容受性及妊娠结局预测的良好指标^[10]。本研究结果表明,中药治疗后子宫内膜容积增加明显,亦提示中药内膜薄方可促进内膜生长,向容受性好的方向改善。通过经阴道彩超监测子宫内膜厚度和容积,能较好地反映应用中药前后薄型内膜容受性的改变情况。

组织学证实,子宫内膜下层是子宫肌层和内膜之间的低回声区,子宫基底动脉在该层逐渐过渡为螺旋动脉,子宫内膜及内膜下血流主要指这些基底动脉和螺旋动脉供应内膜及内膜下,促使子宫内膜生长,从而为胚胎着床提供良好环境。近年来研究表明,子宫内膜血流比子宫动脉能更直观地反映胚胎着床部位的内环境^[11]。Chien 等^[12]认为,在排卵期检测出子宫内膜及内膜下的血流则妊娠率较高,即容受性较好。本研究通过二维彩色多普勒观察可看出经过中药治疗后,子宫内膜及内膜下血流参数 PI、RI 均明显降低,说明中药可以增加子宫内膜的血供,降低其血流阻力,促进局部灌注的改善。三维能量多普勒对低速、低流量的血流显示更加敏感,也能够全面反映感兴趣区的血流空间分布,弥补了二维彩色多普勒对微小血管和新生血管检出的不足,它还可以对子宫内膜进行血流定量分析且参数不受血流角度方向的影响,其容积数据 VI 为感兴趣区内彩色像素出现的比例,表示该组织内血管的丰富或稀疏程度;FI 为目标容积内血流信号的平均强度,表示三维扫查的瞬间血细胞数量;VFI 则为存在的血管信息和血流信息的结合。近期研究表明,子宫内膜及内膜下 3D-US 血流参数能够作为评价子宫内膜容受性及预测妊娠结局的客观指标,所有的参数中子宫内膜及内膜下 VI 有一定预测价值^[13]。Wu 等^[14]研究结果认为,子宫内膜下 VFI 较 VI、FI、内膜容积更能预测体外受精的妊娠率。而本研究发现,服用中药后患者 3D-US 子宫内膜及内膜下 VI、FI、VFI 3 项指数均较治疗前明显增高。3D-US 容积数据分析能够更加全面地反映治疗前后子宫内膜容积和血流空间分布的变化,说明这些参数对评价薄型内膜应用中药后血供的改善,内膜容受性的变化都具有较高价值。

综上所述,中药内膜薄方针对薄型内膜患者的病理机制为通过调理体质,整体辨证施治,促进机体阴阳协调,使精血充盈,冲任调畅,促进内膜发育增厚,改善子宫内膜血液循环,使内膜在胚胎种植期达到最佳状态。本研究结果显示,其对改善子宫薄型内膜容受性疗效显著,且无不良反应,患者受孕率较高。经阴道三维彩超可观察子宫内膜的容积、获取子宫内膜及内膜下血流参数的容积数据,与二维超声比较,能够更加全面、客观地评价内膜的状态和血流灌注情况,反映容受性是否良好,从而对帮助临床了解用药疗效,提高患者妊娠率具有较高价值。

参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:369.
- [2] Nardo LG, Nikas G, Makrigiannakis A. Molecules in blastocyst implantation. Role of matrix metalloproteinases, cytokines and growth factors[J]. J Reprod Med, 2003, 48(3):137-147.
- [3] 朱丽娟,徐义勇,胡菊兰. 中医药对子宫内膜容受性调节作用的研究进展[J]. 江西中医学院学报,2013,25(4):98-100.
- [4] Schild RL, Knobloch C, Dorn C, et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow[J]. Fertil Steril, 2001, 75(2):361-366.
- [5] Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, et al. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment[J]. Hum Reprod, 2006, 21(1):1612-1617.
- [6] 魏丽坤,张雷,王霁明,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,2015,59(25):66-68.
- [7] 黄羚,刘雁峰,江媚. 中西医改善子宫内膜容受性的治疗概况[J]. 世界中医药,2014,9(10):1388-1391.
- [8] 王利平,王焕焕. 补肾丸结合中医体质辨识治疗排卵障碍性不孕症临床观察[J]. 中医学报,2011,26(7):877-878.
- [9] Bordes A, Bory AM, Benchaib M, et al. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VO-CAL) during ovarian stimulation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002, 19(1):76-80.
- [10] 陈兰芳. 经阴道三维超声测定子宫内膜容积对体外受精-胚胎移植结局的预测价值[J]. 黑龙江医学,2015, 58(12):1372-1373.
- [11] 陈瑾,郝力丹,石华,等. 三维能量多普勒检测体外受精-胚胎移植患者子宫内膜血流参数与妊娠结局的关系[J]. 中华超声影像学杂志,2011,20(10):861-863.
- [12] Chien LW, Au HK, Chen PL, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2002, 78(2):245-251.
- [13] 王锦惠,于子芳,闫芳,等. 经阴道二维及三维超声对体外受精-胚胎移植子宫内膜容受性的评估价值[J/CD]. 中华超声医学杂志(电子版),2015,12(4):55-58.
- [14] Wu HM, Chiang CH, Huang HY, et al. Detection of the subendometrial vascularization flow index by three-dimensional ultrasound maybe useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro fertilization embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2003, 79(3):507-511.