

# Evolving Management of Thin Endometrium

Shiyun Xie, Ji Li\*

Gynecology Dept., Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai  
Email: [drlijj@163.com](mailto:drlijj@163.com)

Received: Feb. 24<sup>th</sup>, 2018; accepted: Mar. 7<sup>th</sup>, 2018; published: Mar. 14<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Careless operation of uterine cavity may cause endometrial damage, therefore, effecting endometrial receptivity, which is of great importance and servers as one of the necessary conditions of successful embryo implantation. Recently, various treatments of improving endometrial receptivity have emerged. Traditional Chinese Medicine (TCM) mainly aims at nourishing kidney and activating blood. Anticoagulants and Hormones are used by western medicine. In this paper, we reviewed treatments of improving endometrial receptivity by TCM and western medicine in recent years.

## Keywords

Thin Endometrium, Endometrial Receptivity, Nourishing Kidney and Activating Blood, Aspirin, Estrogen

---

# 薄型子宫内膜诊疗进展

解诗韵, 李 俊\*

上海中医药大学附属龙华医院, 上海  
Email: [drlijj@163.com](mailto:drlijj@163.com)

收稿日期: 2018年2月24日; 录用日期: 2018年3月7日; 发布日期: 2018年3月14日

---

## 摘 要

宫腔手术操作可能导致子宫内膜过薄, 从而影响子宫内膜容受性。而子宫内膜容受性的建立是成功胚胎植入的必要条件之一, 对胚胎植入和着床有重要意义。近年来, 研究改善子宫内膜容受性方法层出不穷。中医主要以补肾活血法为主, 西医主要以抗凝药、激素类药物等为主。本文就近年来中西医在改善子宫内膜容受性方面进展进行综述。

\*通讯作者。

## 关键词

薄型子宫内膜, 子宫内膜容受性, 补肾活血, 阿司匹林, 雌激素

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 子宫内膜生理及机械性损伤修复

正常月经周期中, 早在月经期子宫内膜脱落后创面便开始修复, 起始于非激素依赖的上皮再生。其来源有二, 其一来源于基底层残留的腺体, 腺上皮沿着腺体不断爬升[1], 其二来自于基底层表面间质细胞的分化[2] [3]。上皮愈合后间质细胞在雌激素受体和孕激素受体高表达环境下, 在各种细胞因子调节下合成细胞外间质[4], 继续下一次子宫内膜增生与脱落的循环。还有研究表明雌激素、血管内皮生长因子、中性粒细胞、子宫干细胞[5]在子宫内膜修复过程中均有促进作用。

子宫机械性损伤主要是内膜基底层甚至浅肌层的损伤, 一旦基底层甚至浅肌层损伤, 则造成子宫内膜干细胞缺损, 导致上皮细胞和间质细胞增生障碍, 成纤维细胞取代之则导致纤维结缔组织形成, 出现病理性增殖, 导致子宫内膜覆盖不连续, 腺体萎缩[6]。而且有研究发现子宫内膜机械性损伤修复进程慢于生理性损伤, 可能与生理性损伤的子宫内膜有大量白细胞浸润促进内膜修复, 而机械性损伤后白细胞浸润则十分罕见有关[5]。

## 2. 薄型子宫内膜病因

### 2.1. 医源性

宫腔手术包括人工流产术, 难免流产清宫术。其对子宫内膜损伤最主要便是子宫内膜变薄, 其发生率高达 54.7% [7], 这因为人流过程中反复刮宫、或负压吸引力过高, 损伤了子宫内膜的基底层, 使得细胞的生长受到了一定影响。

### 2.2. 药物性损伤

#### 2.2.1. 口服避孕药

口服地诺孕素可使子宫内膜厚度从 7 mm 降至 3.9 mm [8]。另外 Casper [9]也已证实了对雌激素无政策应答的薄型子宫内膜与长期(大于 10 年)应用口服避孕药有关, 而且这种作用能持续到停药多年后。

#### 2.2.2. 氯米芬

子宫内膜发育异常可能和枸橼酸氯米芬的应用有关[10]。Haritha [11]等为期两年的前瞻性研究发现: 氯米芬促排卵患者的子宫内膜厚度明显降低。同时还发现多囊卵巢综合征患者使用氯米芬促排卵治疗时, 其子宫内膜厚度也有不同程度的损害。

### 2.3. 结核与炎症

比如内膜结核痊愈后, 内膜对激素反应不良[12]以及自然流产所致继发感染。

### 2.4. 子宫血液供应

薄型子宫内膜病理生理特点可能是子宫动脉的高血流阻抗, 导致子宫动脉下支的位置过低, 内膜供

血减少, 子宫内膜生长受限而导致薄型子宫内膜[13]。

## 2.5. 不明原因

如雌激素受体 ER 异常, 有学者研究认为不明原因性薄型子宫内膜可能与 ER 基因多态性有关, 并认为基质细胞孕激素受体 PR 的高表达与子宫内膜三线征有关, ER、PR 在 A、B 型子宫内膜表达的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) [14]。

## 3. 中医治疗改善薄型子宫内膜容受性

### 3.1. 中药治疗

有研究显示[15] [16], 单用阿胶治疗不孕患者可以增加子宫内膜厚度, 可使子宫动脉血流阻力指数(RI)及搏动指数(PI)明显低, 加速子宫内膜增长并改善子宫动脉血供, 有利于胚胎着床。还有研究发现[17] [18]经补肾活血法治疗, 患者子宫内膜阻力指数及搏动指数明显降低。诸如覆盆子、菟丝子、紫河车、生熟地、女贞子、旱莲草等补肾药有雌激素、促性腺激素等性激素样作用, 但不能改变子宫内膜血流状态, 子宫内膜血运欠佳因气滞血瘀而成, 故在经前、经期使用活血类中药可促进盆腔血液循环, 改善子宫内膜血流灌注, 促进血管新生活性, 提高子宫内膜容受性, 进而提高妊娠率。肾既藏先天生殖之精, 又藏后天水谷之精。精能生血, 血能养精, 为女子生殖生理提供物质基础。《傅青主女科》种子篇提出: “血足则子宫易于容物”的论点。“女子以肾为本, 以血为用”的观点, 为众人接受。往往肾虚与血瘀在病因病机方面互为因果, 相互影响。无论是肾阴虚, 抑或肾阳虚都会因虚致瘀。肾虚则冲任失养, 胞脉不利, 气机不畅, 气滞血瘀, 瘀滞胞宫, 胞宫失养则胎元不固, 胚胎无以着床而致不孕。与现代医学所阐述的子宫内膜的容受功能相似[19]。

### 3.2. 针灸治疗

林树煌等[20]治疗多囊卵巢综合征不孕患者, 在克罗米芬促排卵基础上取三阴交(双侧)、子宫(双侧)、关元、中极治疗, 经 3 个月经周期治疗, 针灸治疗组较常规治疗组子宫内膜厚度增长明显, 且子宫内膜血流阻力明显低于对照组( $P < 0.05$ )。并认为三阴交补益肝肾; 关元调经温肾; 中极固本培元; 子宫穴调补胞宫, 是治疗不孕症的关键, 对改善子宫内膜容受性有积极作用。胡芳等[21]治疗排卵障碍性不孕患者, 在克罗米芬促排卵基础上加用艾灸。经治疗, 艾灸组内膜平均厚度为  $11.40 \pm 1.20$  (mm), 对照组为  $10.50 \pm 1.70$  (mm), 有统计学意义; 另外, 治疗组 PI 明显小于对照组; 在妊娠率方面, 两组无明显差异( $P > 0.05$ )。得出艾灸结合西药克罗米芬在整体调节患者的内分泌状态方面, 既发挥了西药高效促排卵作用, 同时也弥补了西药相关的副作用, 改善了薄型子宫内膜容受性的结论。

## 4. 西医治疗改善薄型子宫内膜容受性

### 4.1. 改善子宫内膜血流灌注

#### 4.1.1. 阿司匹林

研究表明低浓度的阿司匹林能使 COX 活性中心的丝氨酸乙酰失活, 不可逆地抑制血小板 COX, 减少血小板中血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)生成, 影响血小板的聚集[22], 一定程度上可增加子宫动脉的血流。此外阿司匹林还可以增加子宫内膜腺体周长、面积、间质面积以及腺体/间质比值等。郭玉琪[23]等采用前瞻性随机双盲的方法, 观察原因不明的不孕妇女在克罗米酚(CC)促排卵治疗同时, 从月经第 1~20 天连续服用小剂量阿司匹林 75 mg/d, 结果表明黄体期阿司匹林组 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 比值、子宫血流 RI 明显低于单用克罗米芬组( $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ )。黄体期子宫内膜腺体面积、间质面积、腺/间比值及雌、孕激素受体的数目均

明显大于单用克罗米芬组( $P < 0.01$ )。认为小剂量阿司匹林可改善促排卵时克罗米芬所致的子宫内膜发育不良。然而黄琳等[24]的研究将 340 例 WHO II 型无排卵患者促排周期随机分成对照组(从月经周期第 3~5 天起每天口服克罗米芬 50 mg 共 5 d)、治疗组(从月经周期第 3~5 天起每天口服克罗米芬 50 mg 共 5 d, 并同时每天口服阿司匹林 50 mg 至排卵日)。发现两组内膜厚度变化及妊娠率均无统计学差异( $P > 0.05$ ), 认为小剂量阿司匹林并不能改善克罗米芬诱导排卵对子宫内膜厚度的影响及妊娠率。

小剂量阿司匹林可以改善时克罗米芬促排卵治疗时子宫内膜发育不良, 改善子宫内膜血流灌注, 至于是否可提高孕卵着床率有待进一步研究。但是近年研究表明因免疫因素引起不孕的患者使用阿司匹林联合泼尼松, 可有效改善患者子宫内膜容受性[25]。

#### 4.1.2. 低分子肝素

低分子肝素同样具有预防血栓形成的作用, 可预防早孕期胚胎种植部位和胎盘附着部位血栓形成, 同时还可以调节子宫内膜某些细胞因子和生长因子的表达, 为胚胎植入提供良好的环境。Potdar 等[26]通过系统性回顾及 Meta 分析, 评价低分子肝素对多次行 IVF 不孕患者的胎儿出生存活率及着床率的影响。发现大于三次种植失败的不孕患者在应用低分子肝素治疗后胎儿出生存活率显著提高, 流产率也有所降低, 然而这些患者的胚胎着床率并没有得到显著的改善。但因样本量小, 低分子肝素不能作为常规治疗使用, 仍要多中心大样本的随机双盲实验来证明其有效性。

#### 4.2. 维生素 E

Takasaki 等[27]对 61 名薄型子宫内膜的患者单独使用维生素 E 治疗, 结果显示患者子宫内膜厚度增加, 子宫内膜血流阻力降低, 但缺乏最终妊娠结局的评价。廖寿雁等[28]研究发现在予克罗米芬促排卵基础上, 每天口服维生素 E100 IU, 能提高患者子宫内膜厚度, 但在植入率和持续妊娠率与对照组差异无统计学意义。认为维生素 E 可能通过抗氧化、抗凝作用改善不明原因不孕患者子宫内膜的环境, 但口服维生素 E 并不能显著提高植入率。

#### 4.3. 激素类药物

##### 4.3.1. 雌激素

吴雪娟等[29]将 75 例排卵障碍性不孕症随机分为克罗米芬组(C 组)、克罗米芬 + 戊酸雌二醇组(CE 组)以及克罗米芬 + 戊酸雌二醇 + 阿司匹林组(CEA 组), 每组各 25 例, 经治疗后 CE 组及 CEA 组 HCG 日子宫内膜厚度、A 型内膜率、排卵后 7 d 子宫内膜厚度显著高于 C 组, CEA 组的 PI 值和 RI 值低于 C 组和 CE 组, CEA 组临床妊娠率(40%)高于 C 组(20%)和 CE 组(30%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。故认为戊酸雌二醇联合小剂量阿司匹林可以改善子宫内膜容受状态, 提高临床妊娠率。

##### 4.3.2. 生长激素

有研究表明生长激素可以一定程度上改善薄型子宫内膜容受性。生长激素通过增加卵巢内 IGF-I 合成, 增加了 FSH 的效应, 使总体雌激素浓度增高, 进而促进内膜发育。生长激素还可以促进蛋白质合成, 通过改善内膜代谢促进内膜增生发育。生长激素还可以促进细胞有丝分裂加速, 通过细胞增殖内膜组织增生, 进而改善内膜超声学特征[30]。

#### 4.4. 其他

如一氧化氮(NO)供体(西地那非、精氨酸)、子宫内膜机械性损伤(包括内膜活检、搔刮、宫腔镜检查等)、宫腔灌注(人绒毛膜促性腺激素、粒细胞集落促进因子 G-CSF、外周血单核细胞 PBMC)、药物抑制宫缩(阿托西班)等方法。这些方法由于某些客观原因, 缺少高质量随机大样本双盲对照研究, 缺乏足够充

分的循证医学证据, 在临床中需依据患者不同情况, 谨慎使用[31]。

## 5. 结语与展望

除了子宫内膜炎引起的子宫内膜过薄没有较好的治疗方法, 其他原因引起的薄型子宫内膜均可尝试通过中西医药物或者手术治疗。如由子宫血流阻力过高引起的可以通过活血法或者抗凝剂改善子宫内膜血流灌注。对于医源性损伤引起的子宫内膜薄, 有研究认为可以通过子宫内膜搔挂或者宫腔镜子子宫内膜微创术可以刺激子宫内膜的生长, 但是该治疗方法若医师操作不当, 可能对子宫内膜再次造成损伤, 加之缺少循证医学依据, 临床应谨慎使用。祖国医学博大精深, 不仅有内治法, 还有诸如针灸的外治法, 也值得我们在临床推广使用。同时, 中医在活血方面较西医的抗凝类药物更安全, 减少了药物副作用。在临床上, 值得我们发挥中西医各自所长, 中西医结合治疗, 使患者受益。但是我们发现中医治疗方面的研究大多缺乏对妊娠结局的评价, 同时也发现中西医治疗方面的研究样本量均偏少, 因此, 我们还需要更多大样本随机双盲实验的进一步研究。

## 基金项目

上海市卫生和计划生育委员会科研重点项目: 补肾活血、益气生肌法治疗内膜损伤性月经量少的临床研究(项目编号: 201440028)。

## 参考文献

- [1] Garry, R., Hart, R., Kathigas, K.A., *et al.* (2009) A Re-Appraisal of the Morphological Changes within the Endometrium during Menstruation: A Hysteroscopic, Histological and Scanning Electron Microscopic Study. *Human Reproduction*, **24**, 1393-1401. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep036>
- [2] Garry, R., Hart, R., Kathigas, K.A., *et al.* (2010) Structural changes in endometrial basal glands during menstruation. *BJOG*, **117**, 1175-1185. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02630.x>
- [3] Salmonson, L.A. (2003) Tissue Injury and Repair in the Female Human Reproductive Tract. *Reproduction*, **125**, 301-311. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1250301>
- [4] Hyodo, S., Matsubara, K., Kameda, K., *et al.* (2011) Endometrial Injury Increase Side Population Cells in the Uterine Endometrium: A Decisive Role of Estrogen. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **224**, 47-55.
- [5] 关硕, 小鼠子宫内膜损伤后修复的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [6] Masuda, H., Matsuzaki, Y., Hirasu, E., *et al.* (2010) Stem Cell-Like Properties of Endometrial Side Population: Implication in Endometrial Regeneration. *PLoS ONE*, **5**, e10387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010387>
- [7] 刘昕, 于雪冬. 人工流产的次数对子宫内膜的损伤分析[J]. 中国保健营养, 2013, 23(8): 4202.
- [8] Kodama, M., Onoue, M., Otsuka, H., *et al.* (2013) Efficacy of Dianogest in Thinning the Endometrium before Hysteroscopic Surgery. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **20**, 790-795. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.04.020>
- [9] Casper, R.F. (2011) It's Time to Pay Attention to the Endometrium. *Fertility and Sterility*, **96**, 519-521. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1096>
- [10] Ghanem, M.E., Elboghady, L.A., Hassan, M., *et al.* (2013) Clomiphene Citrate Co-Treatment with Low Dose Urinary FSH versus Urinary FSH for Clomiphene Resistant PCOS: Randomized Controlled Trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **30**, 1477-1485. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0090-2>
- [11] Haritha, S. and Rajagopalan, G. (2003) Follicular Growth, Endometrial Thickness, and Serum Estradiol Levels in Spontaneous and Clomiphene Citrate-Induced Cycles. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **81**, 287-292. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(02\)00404-6](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(02)00404-6)
- [12] 于传鑫, 李诵絃. 实用妇科内分泌学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2004: 466-467.
- [13] Takasaki, A., Tamura, H., Taketani, T., *et al.* (2013) A Pilot Study to Prevent a Thin Endometrium in Patients Undergoing Clomiphene Citrate Treatment. *Journal of Ovarian Research*, **6**, 94. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-6-94>
- [14] Ohno, Y., Hosokawa, K., Tamura, T., *et al.* (1998) Endocrinology and Paracrinology: Endometrial Oestrogen and Progesterone Receptors and Their Relationship to Sonographic Endometrial Appearance. *Human Reproduction*, **10**, 708-711. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136020>



- [15] 苏念军, 李冰, 王芳. 阿胶对诱导排卵周期子宫内膜容受性的作用[J]. 热带医学杂志, 2009, 9(2): 155-157.
- [16] 杨黛玉, 杨桂艳, 张颖, 徐婕莹, 丁文双. 阿胶治疗对不孕症患者子宫内膜容受性的改善[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(12): 114-115.
- [17] 王梅, 周皓, 陈湘梅. 补肾活血法改善薄型子宫内膜容受性研究[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(12): 1076-1077.
- [18] 张雯婷. 补肾活血方对子宫内膜容受性的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(9): 55-56.
- [19] 李秀然, 方如丹. 中药改善促排卵周期子宫内膜容受性的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2009, 20(3): 147-149.
- [20] 林树煌, 邹小玲, 张关玲, 杨金龙, 冯木生. 针灸理疗对 PCOS 不孕症患者子宫内膜容受性的影响研究[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(5): 84-85.
- [21] 胡芳, 谢波. 艾灸对促排卵周期子宫内膜的影响[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [22] 杨宝峰. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 172.
- [23] 郭玉琪, 刘义, 丁玉莲, 孙永玉. 小剂量阿司匹林在诱发排卵中对子宫内膜组织形态学的影响[J]. 生殖医学杂志, 2002, 11(4): 203-206.
- [24] 黄琳, 黄丽娟, 胡素云, 张丽芬, 李燕. 克罗米芬联合阿司匹林对子宫内膜发育的影响[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(6): 485-488.
- [25] 张娉, 李静娟, 刘雨生, 骆丽华, 童先宏. 阿司匹林联合泼尼松对抗磷脂抗体阳性者行 IVF-ET 妊娠结局的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2013, 32(3): 162-165.
- [26] Potdar, N., Gelbaya, T.A., Konje, J.C. and Nardo, L.G. (2013) Adjunct Low-Molecular-Weight Heparin to Improve Live Birth Rate after Recurrent Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **19**, 674-684.
- [27] Takasaki, A., Tamura, H., Miwa, T., Shimamura, K. and Sugino, N. (2010) Endometrial Growth and Uterine Blood Flow: A Pilot Study for Improving Endometrial Thickness in the Patients with Thin Endometrium. *Fertility and Sterility*, **93**, 1851-1858.
- [28] 廖寿雁, 李东春. 维生素 E 在不明原因不孕患者促排卵中的作用[J]. 分子影像学, 2013, 36(1): 11-12.
- [29] 吴雪娟, 李少娟, 吴爱绵. 戊酸雌二醇联合阿司匹林对促排卵子子宫内膜容受性的影响[J]. 广州医科大学学报, 2014, 42(4): 125-127.
- [30] 沈永年. 生长激素的临床应用[J]. 中国新药与临床, 1998, 17(6): 377-378.
- [31] 李华, 李蓉, 王丽娜, 乔杰. 子宫内膜容受性治疗方法新研究[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(3): 240-243.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-6067, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [tcm@hanspub.org](mailto:tcm@hanspub.org)