

针灸基于改善子宫内环境治疗 薄型子宫内膜的研究进展

黄 蕾, 杨 洁

成都中医药大学, 四川 成都

收稿日期: 2024年8月18日; 录用日期: 2024年10月2日; 发布日期: 2024年10月15日

摘 要

薄型子宫内膜, 是由于多种原因导致子宫内膜受损、变薄, 子宫内膜容受性降低的一种疾病, 其发病率不断增加, 与女性年龄密切相关。薄型子宫内膜降低对受精卵的容受能力, 给越来越多育龄期妇女带来困扰以及较大的经济压力。针灸具有调补冲任, 补肾健脾疏肝等重要作用, 在改善子宫内膜容受性方面疗效优越。针灸治疗具有性价比高、疗效好、安全性高、患者接受度高等优势。本文将从子宫内膜、子宫内膜容受性、激素水平以及分子生物学四个方面, 探讨针灸通过改善子宫内环境治疗薄型子宫内膜的临床进展, 概述如下。

关键词

薄型子宫内膜, 针灸, 子宫内环境

Progress of Acupuncture Based on Improving the Intrauterine Environment in the Treatment of Thin Endometrium

Lei Huang, Jie Yang

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Aug. 18th, 2024; accepted: Oct. 2nd, 2024; published: Oct. 15th, 2024

Abstract

Thin endometrium, a condition in which the lining of the uterus is damaged and thinned for a variety of reasons, with reduced endometrial receptivity, is increasing in prevalence and is closely related to a woman's age. Thin endometrium reduces the ability to accommodate a fertilized egg,

causing distress and financial stress to an increasing number of women of childbearing age. Acupuncture has an important role in tonifying Chong Ren, tonifying the kidneys, strengthening the spleen and dredging the liver, and has superior efficacy in improving endometrial receptivity. Acupuncture treatment has the advantages of cost-effectiveness, efficacy, safety, and patient acceptance. In this paper, we will discuss the clinical progress of acupuncture in treating thin endometrium by improving the intrauterine environment from four aspects: endometrium, endometrial tolerance, hormone level and molecular biology, as summarized below.

Keywords

Thin Endometrium, Acupuncture, Intrauterine Environment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

薄型子宫内膜(thin endometrium)的定义目前尚无统一标准。根据 2018 年加拿大生殖与男科学会发布的薄型子宫内膜管理指南,在排卵日或体外受精(IVF)周期中的 HCG 日(注射人绒毛膜促性腺激素, human chorionic gonadotropin),超声检测下子宫内膜厚度 $< 7\text{ mm}$ [1],即考虑为薄型子宫内膜。在辅助生殖技术中,薄型子宫内膜的发生率为 2.4%,当女性年龄超过 40 岁时,TE 在自然周期的发生率高达 25% [2]。子宫内膜过薄可降低内膜对受精卵的容受能力,然而,多数女性妊娠失败的主要原因之一就是子宫内膜厚度过低[3]。薄型子宫内膜的病因复杂多样[4],例如反复的宫腔操作、不合理的使用口服避孕药和促排卵药物、宫腔感染、基因问题、年龄增加及不良的生活习惯等。目前临床上治疗薄型子宫内膜的西医常见方法[5]: (1) 雌激素疗法及其他激素类药物治疗; (2) 富含血小板血浆的治疗; (3) 粒细胞集落刺激因子治疗; (4) 改善子宫内膜血流灌注疗法。但存在受众群体小、治疗成本高、治疗方案不成熟、副作用大等缺点。因此,对薄型子宫内膜的探索是生殖医学领域的极大挑战,也是生殖医学研究的难点和热点问题。

在中医文化中,一般将薄型子宫内膜划分子“不孕症”范畴,传统中医认为,肾藏精,主生殖,生殖之精来源于肾,且精血同源,在一定条件下可互相转化,经筋络属胞宫,肾精不足则导致胞宫生血匮乏,精血两虚则影响子宫内膜,则女性易为不孕。因此将肾精亏虚,气血不足,冲任失调,作为薄型子宫内膜的主要病因病机,治疗原则是治肾调经,调理冲任。

针灸具有益气活血、温经通络、调节阴阳等优势。近年来,针灸在不孕症的治疗中发挥着重要作用。在辅助生殖技术领域,25%~50%接受 IVF 的美国女性在其周期中都接受针灸疗法[6]。针灸能调节女性激素、调理卵巢功能、对子宫内膜微循环及子宫内膜形态发挥着正向作用,提示针灸疗法对提高女性子宫内膜容受性有着不可或缺的作用,对薄型子宫内膜的治疗有重要意义。现本文将近年来开展的针灸治疗薄型子宫内膜的相关文献进行综述,为后期的研究与发展提供参考。

2. 针灸与子宫内膜

2.1. 针灸对子宫内膜厚度及类型的影响

子宫内膜厚度对胚胎植入率和妊娠率有着重要意义,合适的子宫内膜厚度更有利于胚胎着床。既往研究发现,在冻融周期中,当子宫内膜厚度(endometrial thickness, EMT)低于 7 mm 时,内膜厚度每下降 1

mm, 临床妊娠率($P=0.007$)和活产率($P=0.002$)也呈现显著下降趋势[7]。一直被认为的是, 在辅助生殖技术周期中, 监测子宫内膜厚度, 以帮助判断胚胎移植成功的可能性。当胚胎移植时, 若子宫内膜厚度低于临界值, 周期医生有可能建议取消胚胎移植。

目前临床上, 根据 Gonen 分型标准, 利用超声检查观察子宫内膜, 将内膜分为 A、B 和 C 3 种类型。不同的子宫内膜类型胚胎植入成功率不同。研究发现[8], 子宫内膜 A 型的成功率最高, 而 C 型成功率最低。瞿慧的研究表明[9], 接受腹针(气海、关元、中脘、下脘、归来、气穴等)治疗的排卵障碍性不孕妇女的子宫内膜厚度与西药组(克罗米芬)相比, 内膜厚度显著增加, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。范培等[10]研究发现, 热敏灸联合补肾活血法治疗不孕症患者, 子宫内膜厚度的增加效果显著优于西药组(克罗米芬)($P < 0.01$)。李玉等发现经皮穴位电刺激(TEAS)[11]对子宫内膜的增长也有帮助, 观察组使用经皮穴位电刺激进行三个月经周期的干预后, 移植前厚度及内膜类型对照组相比后有明显改善($P < 0.05$)。众多文献显示[11]-[13], 针灸能改善子宫内膜类型, 有利于提高妊娠率, 针灸治疗干预后 A 型内膜与 B 型内膜的百分比治疗前提高。基于上述文献研究, 针灸在一定程度上能有效改善不孕症患者的子宫内膜厚度及子宫内膜分型, 提高受精卵着床率。

2.2. 针灸对子宫内膜容受性的影响

子宫内膜容受性是指子宫内膜对胚胎的接受能力, 胚胎能否着床有赖于好的胚胎质量、良好的子宫内膜容受(Endometrial Receptivity, ER)及二者之间的协调对话。其中, 正常的子宫内膜容受性是女性妊娠成功的关键因素[14]。子宫内膜薄的患者, 通过彩色多普勒、宫腔镜等方法检测其子宫内膜面积、子宫血流灌注, 提示子宫内膜容受性低下[15]。当子宫内膜较薄时, 子宫内膜容受性下降, 子宫内膜血供减少, 不利于胚胎着床, 进而降低胚胎移植成功率。子宫动脉血流是评价子宫内膜容受性的重要指标, 动脉血流阻力越小, 则内膜血流灌注越多, 意味着血流灌注水平越高, 更有利于宫腔上皮细胞的发育完善, 那么子宫内膜容受性就越好[16]。相反, 血流灌溉条件差, 内膜容受性就低[17]。张智锋等研究发现[18], 在卵泡期、排卵期使用温针灸, 可有效降低血流阻力指数(RI)和内膜下血流搏动指数(PI)。潘荣等[19]治疗薄型子宫内膜, 采用中药灌肠联合电针的方式, 结果显示, 治疗组子宫内膜螺旋动脉收缩期峰值血流速度较对照组明显升高, 并且阻力指数、搏动指数均较前降低。我们课题先前研究发现, 电针的即时效应能降低反复失败患者双侧内膜下血流搏动指数, 明显改善子宫内膜血流类型。综上所述, 针灸能改善子宫内膜血流灌溉, 有效提高子宫内膜容受性。

2.3. 针灸对雌孕激素的影响

针刺通过刺激下“丘脑-垂体-肾上腺”和“下丘脑-垂体-卵巢轴”释放激素, 参与调节女性生殖内分泌系统。雌激素水平能促进子宫内膜增殖, 促使子宫发育, 肌层增厚, 帮助血管增生与重塑, 充足的雌激素有助于子宫内膜完成受孕[20]。因此, 西医临床上也会使用大剂量激素治疗薄型子宫内膜。汪秀梅等研究表明[21], 针刺(中极、关元)能提高薄型子宫内膜不孕症患者雌激素水平, 且明显高于对照组(拜耳戊酸雌二醇片, 黄体酮胶囊)。在动物试验中发现[22], 与对照组相比, 针刺有利于增加胚胎着床障碍小鼠内膜上的雌激素受体表达, 促进合成足量雌激素在靶器官上发挥生理效应。何丽的研究也表明[23], 针灸参与调节雌性大鼠的激素水平, 温针灸可能通过调节核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路, 使得血清中 E2、AMH、SOD、GSH-Px 水平较模型组均明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4. 针灸对分子生物学的影响

随着分子生物学的不断发展, 众多研究发现, 受精卵成功定位及顺利黏附于子宫内膜上依赖与某些生物小分子与子宫内膜细胞表面特异性受体结合。甚至一些生物小分子物质被认为是子宫内膜容受性的

标志物, 在子宫内膜血管的生成, 内膜组织生长等方面发挥着重要作用[24]。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 是一种能促进血管内皮细胞的增殖和生长, 帮助子宫内膜细胞的增生和分化的具有高度特异性的生长因子。何丹娟的动物研究发现[25], 与对照组相比, 针刺(足三里、三阴交)能有效增加米非司酮诱导的胚胎着床障碍大鼠的 VEGF 水平, 更有利于大鼠胚胎着床。

白细胞抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF), 一种具有广泛生物学多功能的细胞因子。在胚胎着床过程, LIF 中起着不可或缺的作用。LIF 积极参与子宫内膜转化, 胚胎-子宫内膜相互作用, 基质蜕膜化, 滋养层细胞侵袭以及囊胚生长和发育[26]。低水平 LIF 则不利于子宫滋养层细胞的生殖分化, 降低子宫内膜容受, 最终影响种植率和妊娠率[27]。Fu 等研究表明[28], 针刺克罗米芬(CC)诱导的大鼠模型, 针刺组 LIF 水平表达显著提高, 使雌性大鼠子宫内膜状态更好。

整合素, 不仅是胚胎着床和妊娠的代表性分子, 亦是激活因子, 促进内膜激活与退化, 提高血管通透性, 增加局部血管的舒张性[29]。既往研究认为[30], 针刺能有效改善子宫内膜容受性不良状态, 促进胚胎着床, 可能通过上调子宫内膜组织整合素、雌激素受体、孕激素受体及其 mRNA 水平来实现的。

3. 讨论

古籍《医学正传·妇人科》中记载:“月水全借肾水施化, 肾水既乏, 则经血自以干涸”。当肾精充盈时才有利于摄精成, 一旦肾精不足, 气血失调, 冲任失调, 则难以成孕。在不孕症中, 薄型子宫内膜是与妊娠成功率紧密相关的关键问题之一。传统中医认为肾精亏虚会影响子宫内膜生长, 降低子宫内膜容受, 影响受精卵或者胚胎着床。

针灸是我国传统中医外治法, 其治疗不孕症疗效甚佳且历史悠久。针灸是基于中医整体观, 调整阴阳, 补益气血, 调节机体的正气以达到治疗疾病的目的。目前临床与科研的结果都表明, 对于薄型子宫内膜的治疗, 不管是针刺或者艾灸, 还是针灸结合中药都具有一定的改善作用。针灸不仅能促进子宫内膜厚度的增长, 优化子宫内膜容受性, 降低血流阻力, 还能改善雌激素水平, 调控整合素、白细胞抑制因子、血管内皮生长因子等相关分子生物因。因此, 可以得出的结论是, 针灸能通过改善子宫内环境, 达到治疗薄型子宫内膜, 促进胚胎着床的目的。

目前, 西医治疗薄型子宫内膜的方法多种多样, 例如大剂量雌激素疗法、富含血小板血浆疗法(PRP)子宫内膜血流灌注法、干细胞疗法等。但是上述治疗方法疗效存在不明确性, 甚至有些疗法在个体应用方面缺乏大样本随机试验证据, 临床推广困难。此外, 西医治疗手段存在受众群体小、治疗成本高、副作用大等缺点给也薄型子宫内膜的治疗带来了困难。虽然随着科学技术的不断进步发展, 人工辅助生殖技术在人类生殖中成熟地运用, 但是依旧存在妊娠成功率低、生殖成本高等问题。

与药物治疗方式相比, 针灸具有患者认可度高、操作方便、易于临床推广, 且副作用小、不良反应低等优势, 与辅助生殖技术相比, 针灸具有成本低、性价比高等优点。但基于现有研究, 针灸治疗薄型子宫内膜的循证医学证据尚且不充足。针灸改善薄型子宫内膜的有效性虽已在一定程度上得到国内外专家及患者的肯定, 但面临许多亟待解决的问题, 例如: 针刺手法不同, 随机对照试验样本量不足, 机制研究层次不足等问题。但是, 在未来仍需要通过大样本随机对照试验, 严格规范的操作流程, 合理的盲法, 严谨的研究方案等高质量研究来进一步探讨针灸治疗薄型子宫内膜的作用机制, 为临床采用针灸疗法改善子宫内膜容受性的有效性及安全性提供高级别的证据。

致 谢

感谢为本研究做出贡献的所有研究人员和同门。

基金项目

国家自然科学基金(82174517)。

参考文献

- [1] Liu, K.E., Hartman, M. and Hartman, A. (2019) Management of Thin Endometrium in Assisted Reproduction: A Clinical Practice Guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reproductive BioMedicine Online*, **39**, 49-62. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.02.013>
- [2] Wang, Y., Tang, Z. and Teng, X. (2024) New Advances in the Treatment of Thin Endometrium. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1269382. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1269382>
- [3] 马黔红. 辅助生殖技术的新进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(1): 4-7.
- [4] 董慧静, 苗聪秀. 薄型子宫内膜宫腔微移植技术诊疗进展[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(1): 185-188.
- [5] 肖静, 庄元, 郭晨, 等. 薄型子宫内膜不孕症雌激素药物治疗的疗效研究[J]. 江西医药, 2019, 54(7): 721-723, 743.
- [6] Smith, J.F., Eisenberg, M.L., Millstein, S.G., Nachtigall, R.D., Shindel, A.W., Wing, H., *et al.* (2010) The Use of Complementary and Alternative Fertility Treatment in Couples Seeking Fertility Care: Data from a Prospective Cohort in the United States. *Fertility and Sterility*, **93**, 2169-2174. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.054>
- [7] Liu, K.E., Hartman, M., Hartman, A., Luo, Z. and Mahutte, N. (2018) The Impact of a Thin Endometrial Lining on Fresh and Frozen-Thaw IVF Outcomes: An Analysis of over 40 000 Embryo Transfers. *Human Reproduction*, **33**, 1883-1888. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey281>
- [8] 魏芳, 仝蕊, 赵兴元, 等. 超声评估在子宫内膜容受性判定中的应用[J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(6): 126-131.
- [9] 瞿慧. 腹针治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征排卵障碍的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [10] 范培, 梁瑞宁, 徐小英, 等. 补肾活血法联合热敏灸治疗卵泡发育不良不孕症 30 例临床观察[J]. 新中医, 2012, 44(1): 70-72.
- [11] 李玉, 冯晓军, 孙伟, 等. 经皮穴位电刺激改善冻融胚胎移植周期患者子宫内膜容受性的临床研究[J]. 现代中医药, 2012, 32(3): 12-15.
- [12] 陈林. 安神补肾针灸法改善脾肾虚型黄体功能不全患者子宫内膜容受性的临床疗效研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [13] 陈雪梅. 针刺疗法运用于辅助生殖技术对提高子宫内膜容受性的研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [14] Craciunas, L., Gallos, I., Chu, J., Bourne, T., Quenby, S., Brosens, J.J., *et al.* (2019) Conventional and Modern Markers of Endometrial Receptivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **25**, 202-223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
- [15] 徐淑萍. 子宫内膜容受性评价[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(34): 173-174.
- [16] 李思梦, 徐广立. 中医外治法在薄型子宫内膜中的应用研究[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(5): 106-110.
- [17] 李蕊. 针刺配合隔药灸联合雌激素治疗薄型子宫内膜不孕症的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [18] 张智锋. 温针灸对子宫内膜厚度及妊娠结局的影响[J]. 智慧健康, 2021, 7(8): 143-145.
- [19] 潘荣, 王丽旻, 刘秀英. 中药灌肠配合电针治疗薄型子宫内膜型不孕症临床疗效及对子宫内膜螺旋动脉血流参数的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(9): 1326-1330.
- [20] 彭影, 刘雨生. 子宫内膜对胚胎容受性的评估[J]. 医学综述, 2007, 13(13): 1006-1009.
- [21] 汪秀梅, 孙飒, 张秀红, 等. 基于“任主胞宫”理论探讨针灸治疗薄型子宫内膜不孕症临床疗效[J]. 陕西中医, 2024, 45(1): 120-123.
- [22] 刘新玉, 黄光英, 张明敏. 针刺改善大鼠胚胎着床障碍机制初探[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 633-636.
- [23] 何丽, 景荣华, 顾仁艳. 温针灸调节 Nrf2/ARE 通路对卵巢功能减退大鼠氧化应激损伤的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(2): 188-193, 231.
- [24] Lv, H., Zhao, G., Jiang, P., Wang, H., Wang, Z., Yao, S., *et al.* (2022) Deciphering the Endometrial Niche of Human Thin Endometrium at Single-Cell Resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

-
- America*, **119**, e2115912119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2115912119>
- [25] 何丹娟, 黄光英, 张明敏. 针刺后三里、三阴交对胚泡着床障碍大鼠子宫 VEGF 表达的影响[J]. 微循环学杂志, 2008, 18(4): 8-10.
- [26] Salleh, N. and Giribabu, N. (2014) Leukemia Inhibitory Factor: Roles in Embryo Implantation and in Nonhormonal Contraception. *The Scientific World Journal*, **2014**, Article ID: 201514. <https://doi.org/10.1155/2014/201514>
- [27] 张鸥, 李惠, 王巍, 等. 穴位埋线对着床期小鼠子宫内膜容受性的影响[J]. 针刺研究, 2010, 35(2): 108-112.
- [28] Fu, H., He, Y., Gao, Y., Man, Y., Liu, W. and Hao, H. (2010) Acupuncture on the Endometrial Morphology, the Serum Estradiol and Progesterone Levels, and the Expression of Endometrial Leukaemia-Inhibitor Factor and Osteopontin in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2011**, Article ID: 606514. <https://doi.org/10.1155/2011/606514>
- [29] Lessey, B.A. (2003) Two Pathways of Progesterone Action in the Human Endometrium: Implications for Implantation and Contraception. *Steroids*, **68**, 809-815. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2003.09.004>
- [30] 张维怡, 黄光英, 刘洁, 等. 针刺对克罗米芬治疗的多囊卵巢综合征大鼠子宫内膜容受性的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2009, 38(5): 649-654.