

盆底治疗仪联合重组人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对改善子宫内膜容受性的影响研究

黄伟媚, 陈昌益

基金项目: 贵港市科学研究与技术开发计划项目(编号: 贵科转 1701007)

作者单位: 537100 广西, 贵港市人民医院生殖医学中心(黄伟媚); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇科(陈昌益)

作者简介: 黄伟媚(1975-), 女, 研究生学历, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 妇科内分泌及辅助生殖技术。E-mail: 2871961817@qq.com

通讯作者: 陈昌益(1967-), 男, 研究生学历, 学士学位, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 妇科肿瘤及妇科腹腔镜、宫腔镜及阴式手术治疗。E-mail: 13978802456@163.com

[摘要] **目的** 探讨盆底治疗仪联合重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)宫腔灌注对改善子宫内膜容受性的影响。**方法** 选取2017-02~2018-07在广西贵港市人民医院生殖中心行体外受精(in-vitro fertilization, IVF)助孕的薄型子宫内膜患者60例,均以人工周期准备内膜后行冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)。按就诊顺序分为对照组(采用G-CSF宫腔灌注治疗)和观察组(采用G-CSF宫腔灌注联合盆底治疗仪治疗),每组30例。比较两组治疗前后的子宫内膜厚度(endometrial thickness, Em)、阻力指数(resistance index, RI)、A型子宫内膜率,治疗后的胚胎种植率、妊娠率。**结果** 治疗后,观察组Em值和A型子宫内膜率大于对照组,RI值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胚胎种植率和妊娠率在治疗后两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 盆底功能障碍治疗仪结合G-CSF宫腔灌注可以改善薄型子宫内膜的容受性,增加Em。

[关键词] 盆底治疗仪; 薄型子宫内膜; 重组人粒细胞集落刺激因子; 宫腔灌注

[中图分类号] R 771 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)12-1303-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.12.12

Effects of pelvic floor therapeutic apparatus combined with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor for intrauterine perfusion on improving endometrial receptivity HUANG Wei-mei, CHEN Chang-yi. Reproductive Medicine Centre, the People's Hospital of Guigang City, Guangxi 537100, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of pelvic floor therapeutic apparatus combined with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF) for intrauterine perfusion on improving endometrial receptivity. **Methods** Sixty patients with thin endometria were selected from the Reproductive Medicine Centre of the People's Hospital of Guigang City for in-vitro fertilization(IVF) assisted pregnancy during February 2017 and July 2018. All the patients were prepared for artificial cycles and then underwent frozen-thawed embryo transfer(FET). According to the visiting order, the patients were divided into the control group(treated with G-CSF for intrauterine perfusion) and the observation group(treated with G-CSF for intrauterine perfusion combined with pelvic floor therapeutic apparatus), with 30 cases in each group. The endometrial thickness(Em), resistance index(RI) and the proportion of type A endometria were compared between the two groups before and after treatment. The embryo implantation rate and the pregnancy rate were compared between the two groups after treatment. **Results** After treatment, the Em value and the type A endometrium rate of the observation group were significantly greater than those of the control group, and the RI value of the observation group was significantly less than that of the control group($P < 0.05$). There were no significant differences in the embryo implantation rate and the pregnancy rate between the two groups after treatment($P > 0.05$). **Conclusion** The pelvic floor therapeutic apparatus combined with G-CSF for intrauterine perfusion can improve the endometrial receptivity of the thin endometria and increase the Em.

[Key words] Pelvic floor therapeutic apparatus; Thin endometria; Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF); Intrauterine perfusion

薄型子宫内膜是指子宫内膜厚度 (endometrial thickness, Em) 低于能够获得妊娠的阈厚度, 其发生可能与宫腔操作、感染等因素相关^[1]。一般认为薄型子宫内膜为 $Em < 7 \text{ mm}$ ^[2]。子宫内膜容受性是指子宫内膜可以接受胚胎着床的一种综合状态^[3], 良好的子宫内膜容受性是妊娠成功的关键因素之一。有研究^[4]表明, 薄型子宫内膜的子宫动脉具有高血流阻抗的特点。子宫动脉是子宫的营养血管, 而高血流阻抗则使其子宫内膜的血供减少, 影响子宫内膜的生长。目前, 治疗薄型子宫内膜的方法多样, 但仍缺少疗效确切的治疗方案。为改善薄型子宫内膜的治疗预后, 我科引进了仿生物电治疗仪-盆底治疗仪。通过宫腔灌注重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 联合盆底仿生物电刺激促进盆底阴道、子宫内膜和子宫肌肉的血液循环, 改善子宫动脉血流高阻抗的状态, 以促进子宫内膜获取营养, 使子宫内膜生长, 进而改善子宫内膜容受性。本研究旨在探讨盆底治疗仪联合 G-CSF 宫腔灌注术对薄型子宫内膜厚度、容受性以及妊娠结局的影响。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017-02 ~ 2018-07 在广西贵港市人民医院生殖中心行体外受精 (in-vitro fertilization, IVF) 助孕患者 60 例, 按就诊的顺序将其进行分组, 单号为对照组, 双号为观察组, 每组 30 例。其中对照组接受 G-CSF 宫腔内灌注治疗, 观察组接受 G-CSF 宫腔内灌注联合盆底仿生物电刺激治疗。纳入标准: (1) 既往 ≥ 2 次自然月经周期排卵日超声检查 $Em \leq 7 \text{ mm}$; (2) 既往激素替代周期 (hormone replacement therapy, HRT) 孕酮添加日超声检查 $Em \leq 7 \text{ mm}$; (3) 促排周期人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 注射日超声检查 $Em \leq 7 \text{ mm}$ 。排除标准: (1) 明确有子宫内膜因素者, 包括子宫内膜息肉、宫腔积液、子宫肌瘤、未矫正的子宫畸形等; (2) 有 G-CSF 禁忌证, 包括对 G-CSF 过敏者, 严重心、肺、肝、肾功能障碍者或白血病患者等; (3) 患有上呼吸道感染、肺炎者, 曾患或现患有恶性肿瘤者; (4) 有使用雌激素禁忌证者。所有患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有纳入对象用人工周期准备内膜后行冻融胚胎移植 (frozen embryo transfer, FET): 月经第 2 天开始口服戊酸雌二醇片 (补佳乐, 德国拜耳), 2 mg/次, 2 次/d, 连用 4 ~ 6 d 后改为 2 mg/次,

3 次/d, 再连用 4 d 后改为 3 mg/次, 3 次/d, 整个疗程 12 ~ 14 d。在用药过程中择机行 B 超监测, 当内膜厚度 $\geq 8 \text{ mm}$, 血雌二醇 (E_2) $\geq 100 \text{ ng/ml}$ 时加用黄体酮针 (浙江仙琚制药有限公司, 1 ml: 20 mg) 40 ~ 60 mg 肌注, 1 次/d, 共 3 ~ 5 d, 转化内膜后移植第 3 天 (D3) 或第 5 天 (D5) 胚胎。对照组患者于月经干净后 3 d 接受 G-CSF 宫腔内灌注治疗, 排除禁忌证, 并于治疗前 30 min 行肌内注射阿托品 0.5 mg, 患者取截石位, 臀部稍高, 使用人工授精管 (COOK 公司) 及 2 ml 注射器组合的灌注器抽吸 G-CSF 注射液 (齐鲁天和惠世制药有限公司, 规格 150 $\mu\text{g}/0.9 \text{ ml}$) 150 μg 后行宫腔内灌注, 每隔 3 d 行灌注 1 次, 共灌注 3 ~ 4 次。观察组接受 G-CSF 灌注治疗的同时联合盆底功能障碍治疗仪 (PHenixu 4, 杉山医疗器械实业有限公司) 治疗。共使用电极片 4 个, 2 个贴在患者的耻骨联合上方, 2 个贴于患者的骶骨。治疗参数设为双击间隙电流频率 40 Hz, 脉冲 250 μs , 刺激强度由弱到强, 以患者不觉疼痛的电流强度 (0 ~ 120 Ma) 逐渐调节到患者可以耐受的最大量, 30 min/次, 1 次/d, 一直使用至患者的排卵日或子宫内膜转化日 (共约 10 次)。

1.3 观察指标 (1) 一般基线指标: 于治疗前记录、检测所有研究对象的年龄、体重指数 (BMI)、不孕年限、窦卵泡数 (antral follicles, AFC) 和基础促卵泡生成素 (basic follicle stimulating hormone, bFSH) 水平。(2) 子宫内膜指标: 以彩色多普勒超声仪 (GE VOLUSON E8 型超声仪, 探头频率选用 5 ~ 10 MHz) 在子宫纵切面检测患者 Em, 并将取样框置于子宫动脉处, 记录其阻力指数 (RI); A 型子宫内膜类型根据 Gonen 标准^[5] 进行分型评定。(3) 疗效指标: 胚胎种植率、妊娠率。胚胎种植率 = (孕囊数目/移植总胚胎数) $\times 100\%$ 。妊娠率 = (妊娠人数/总人数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用成组 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验, 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组年龄、BMI、不孕年限、AFC、bFSH 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	不孕年限(年)	AFC(个)	bFSH(MIU/ML)
观察组	30	30.07 ± 5.11	22.40 ± 2.31	2.63 ± 1.61	10.53 ± 3.56	6.41 ± 1.95
对照组	30	28.87 ± 5.79	22.17 ± 2.28	3.50 ± 2.06	11.97 ± 4.06	6.43 ± 2.35
<i>t</i>	-	0.851	0.394	1.815	1.453	0.042
<i>P</i>	-	0.398	0.695	0.075	0.152	0.967

2.2 两组治疗前后 Em、RI 和 A 型子宫内膜率比较
治疗前,两组子宫内膜 Em 值、RI 值及 A 型子宫内膜率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 Em 值和 A 型子宫内膜率均大于同组治疗前水

平,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组 Em 值和 A 型子宫内膜率大于对照组,RI 值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组治疗前后 Em、RI 和 A 型子宫内膜率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Em(mm)		RI		A 型子宫内膜率(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	5.53 ± 1.04	9.76 ± 1.91 *	0.77 ± 0.12	0.71 ± 0.13	20.00(6/30)	66.67(20/30) *
对照组	30	5.35 ± 1.06	8.64 ± 1.30 *	0.82 ± 0.09	0.83 ± 0.09	16.67(5/30)	40.00(12/30) *
t/χ^2	-	0.688	2.638	1.826	4.157	0.113	4.286
<i>P</i>	-	0.495	0.011	0.073	0.001	0.739	0.038

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 两组治疗后胚胎种植率和妊娠率比较 对照组共移植胚胎 61 个,成功种植 10 个,胚胎种植率为 16.39%;观察组共移植胚胎 59 个,成功种植 12 个,胚胎种植率为 20.34%,两组胚胎种植率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组 10 例获得临床妊娠,妊娠率为 33.33%;观察组 11 例获得临床妊娠,妊娠率为 36.67%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表3 两组治疗后胚胎种植率和妊娠率比较[n(%)]

组别	例数	胚胎种植率	妊娠率
观察组	30	12/59(20.34)	11/30(36.67)
对照组	30	10/61(16.39)	10/30(33.33)
χ^2	-	0.312	0.073
<i>P</i>	-	0.577	0.787

3 讨论

胚胎着床的必备条件是胚胎和子宫内膜同步协调发育^[6]。对于健康者,卵泡发育过程中,成熟卵泡直径可达 18~25 mm,Em 可达 10~14 mm,在辅助生殖技术中,内膜厚度 ≥ 8 mm 是胚胎成功着床的保证^[7]。王莹等^[8]的报道显示,在 Em 达 9~12 mm 时,88.2% 的患者能获得临床妊娠。近年来,薄型子宫内膜发生率越来越高。2014 年 Kasius 等^[9]报道,薄型子宫内膜发生率高达 24%。目前,薄型子宫内

膜的治疗方法多样,主要有雌激素药物、手术、G-CSF 宫腔灌注、干细胞移植、盆底仿生物电刺激、中医药等。雌激素可以促进子宫内膜腺体的发育^[10]。本研究两组均使用了雌激素刺激子宫内膜生长、增厚,并行宫腔灌注 G-CSF。G-CSF 具有抗炎、保护血管、促进血管生长的作用,能促进子宫内膜细胞增生及内膜血管网再生,进而促进子宫内膜细胞增殖及胚胎着床。另外,G-CSF 还可以刺激滋养原细胞增生,从而刺激子宫内膜的生长,提高胚胎种植率和临床妊娠率^[11]。Kunicki 等^[12]运用 G-CSF 灌注后明显改善了子宫内膜容受性,并在一定程度上增加了 Em,使妊娠率达到 18.9%。盆底仿生物电刺激治疗是通过物理电刺激的一种治疗方法,低频率电流可刺激血管平滑肌收缩和松弛,促进子宫血液循环,增加局部组织营养及内膜厚度,改善子宫内膜容受性。有研究^[13]提示,仿生物电刺激在薄型子宫内膜患者治疗中可以明显增加 Em,并增加子宫内膜的血流灌注。Zhao 等^[14]的研究表明,A 型子宫内膜能够促进胚胎成功种植,提高临床妊娠率。本研究结果显示,G-CSF 联合盆底仿生物电刺激治疗能够增加 Em,提高 A 型子宫内膜率,这与 Bodombossou-Djobo 等^[15]的报道相似。薄型子宫内膜病理学主要表现为内膜腺上皮增生差,子宫动脉血流阻力高,血管生成减少。在正常子宫内膜的周期性生长中,良好的血液

循环可为新生组织的增殖及发育提供良好的营养。子宫内膜血流如果持续呈高阻抗状态,则会影响血管内皮生长因子的表达,新生血管的生成受阻,子宫内膜组织的生长发育受影响,继而导致内膜过薄而影响胚胎着床^[16]。位玲霞^[17]的研究也证明了较低的子宫动脉的 RI 值有利于孕卵着床和发育,此时子宫内膜容受性增加。在本研究中,宫腔内灌注 G-CSF 联合盆底仿生物电刺激可降低 RI,增加血流信号,刺激子宫内膜生长,改善子宫内膜类型,增加 Em;两组胚胎种植率和妊娠率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与样本量少相关,需要继续进行随机对照的大样本研究。

综上所述,雌激素、G-CSF 宫腔内灌注均可以刺激子宫内膜生长,改善子宫内膜容受性,同时联合盆底仿生物电刺激可以降低子宫动脉的 RI 值,使子宫内膜的血流灌注增多,Em 增加。这为薄型子宫内膜的治疗开辟了一个新的思路,且具有无创、经济等优点,可在临床上进一步推广,但其确切的疗效还需要进一步的研究加以证实。

参考文献

- 1 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.
- 2 Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2016, 9(1):3–8.
- 3 Cryle P. Vaginismus: A Franco-American Story[J]. *J Hist Med Allied Sci*, 2012, 67(1):71–93.
- 4 Takasaki A, Tamura H, Taketani T, et al. A pilot study to prevent a thin endometrium in patients undergoing clomiphene citrate treatment [J]. *J Ovarian Res*, 2013, 6(1):94.
- 5 Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, et al. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation

- in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 1989, 52(3):446–450.
- 6 谢 幸,苟文丽,林仲秋,等. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社,2013:28.
- 7 刘 萍,胡艳萍. 芬吗通联合 U8 仿生物电治疗不明原因薄型子宫内膜不孕的疗效观察[J]. *医学理论与实践*, 2015,28(6):783–784.
- 8 王 莹,皮 洁,朱敬香,等. IVF-ET 中阴道超声对子宫内膜容受性的评价[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010,18(8):3–4.
- 9 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.
- 10 李春洋,黄朝霞,程 静,等. 不同雌激素对克罗米芬促排卵周期子宫内膜、子宫动脉血流及临床妊娠率的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(36):5195–5197.
- 11 甘永安,刘 芳,王一青,等. 宫腔灌注粒细胞集落刺激因子对薄型子宫内膜不孕疗效的 Meta 分析[J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(10):816–821,828.
- 12 Kunicki M, Łukaszuk K, Wołcawek-Potocka I, et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(3):913235.
- 13 张催兰,蓝小梅. 仿生物电刺激在妇产科领域中的临床应用概况[J]. *中国临床新医学*, 2017,10(10):1015–1018.
- 14 Zhao J, Zhang Q, Wang Y, et al. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(3):291–298.
- 15 Bodombossou-Djobo MM, Zheng C, Chen S, et al. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: A preliminary report[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(1):122.
- 16 Takasaki A, Tamura H, Miwa I, et al. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(6):1851–1858.
- 17 位玲霞. 经阴道超声评价不孕症患者子宫内膜容受性的临床应用价值[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2011,3(1):18–21.

[收稿日期 2019-05-21][本文编辑 余 军 吕文娟]