宫腔灌洗联合中药保留灌肠对子宫内膜炎辅助生殖的妊娠预后影响

王梅梅 郝翠芳 包洪初 张 宁 曲庆兰 葛 丽

摘要 **目的** 探讨宫腔灌洗联合中药保留灌肠对体外受精－胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)失败后行宫腔镜检查示子宫内膜炎患者的治疗作用。**方法** 对131例接受常规IVF或卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)-ET失败患者再次助孕前行宫腔镜检查,其中,66例子宫内膜炎患者为试验组,65例宫腔正常患者为对照组。试验组进行宫腔灌洗联合中药保留灌肠治疗后再次助孕;对照组直接行再次助孕。比较两组再次助孕后的胚胎着床率及临床妊娠率。**结果** 再次助孕后,试验组临床妊娠率48.5%,胚胎着床率24.2%;对照组临床妊娠率29.2%,胚胎着床率14.9%;两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),试验组优于对照组。**结论** 子宫内膜炎患者经宫腔灌洗联合中药保留灌肠治疗能够提高再次助孕的临床妊娠率及胚胎着床率。

关键词 子宫内膜炎;宫腔灌洗;中药灌肠;体外受精;临床妊娠率

Clinical Efficacy of Chinese Herbal Retention Enema Combined with Intrauterine Douching for Patients with Endometritis WANG Mei-mei, HAO Cui-fang, BAO Hong-chu, et al *Reproductive Medical Center of Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong (264000)*

ABSTRACT **Objective** To study the clinical efficacy of Chinese herbal retention enema combined with intrauterine douching for patients with endometritis diagnosed by hysteroscopy. They failed in *in vitro* fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI)-embryo transfer (ET) treatment. **Methods** 131 patients received hysteroscopy after they failed in routine IVF/ICSI-ET treatment. Of them, 66 patients diagnosed as endometritis were enrolled as the test group and 65 patients without endometritis were enrolled as the control group. Chinese herbal retention enema combined with intrauterine douching was performed on patients in the test group before the next IVF/ICSI, while direct IVF/ICSI was performed on those in the control group. The embryo implantation rate and the clinical pregnancy rate were compared between the two groups. **Results** The clinical pregnancy rate and the embryo implantation rate were 48.5% and 24.2% respectively, while they were 29.2% and 14.9% respectively in the control group, showing significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Chinese herbal retention enema combined with intrauterine douching could improve the embryo implantation rate and the clinical pregnancy in patients with endometritis.

KEYWORDS endometritis; intrauterine douching; Chinese herbal retention enema; *in vitro* fertilization; clinical pregnancy rate

在辅助生殖技术中,胚胎质量和子宫内膜的容受性是影响临床妊娠结局的两个关键因素。在体外受精－胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)周期中常常有优质胚胎移植,但着床率低,可能与子宫腔内环境的异常有关。我中心对IVF助孕失败行宫腔镜检查提示子宫内膜炎的患者给予宫腔灌洗及中药保留灌肠治疗,取得较好的临床效果,现报道如下。

资料与方法

1 宫腔镜检查及诊断标准 患者于月经干净后3~5天(早卵泡期)进行宫腔镜检查。采用日本Olympus宫腔镜及摄像系统,膨宫介质选用5%葡萄糖注射液,膨宫压力100~150 mm Hg。宫腔内病变诊断参照文献[1]标准。子宫内膜炎诊断标准为:内膜充血呈绛红色或火红色,上皮下血管网明显密集、增多,并经病理结果证实子宫内膜有浆细胞及淋巴细胞浸润。病

作者单位:山东省烟台市毓璜顶医院生殖医学中心(山东 264000)
通讯作者:郝翠芳,Tel:0535-6691999转83905,E-mail:yyyhcf@yahoo.com.cn

万方数据

变较轻者，宫腔充血面积≤1/3，有散在的充血点；病变呈中、重度者，宫腔充血面积 >1/3，弥漫性充血或大片充血；病变严重者，充血遍布整个宫腔。

2　研究对象与分组　选择 2009 年 1 月—2010 年 5 月于我中心行 IVF-ET 或卵胞浆内单精子注射（intracytoplasmic sperm injection，ICSI）助孕失败行宫腔镜检查后再次助孕的患者 131 例，分为试验组与对照组。试验组 66 例，为宫腔镜检查示子宫内膜炎患者，平均年龄（33.2 ±3.7）岁，平均不孕年限（4.9 ±3.1）年；其中，无冷冻胚胎者 24 例，有冷冻胚胎者 42 例。对照组 65 例，为宫腔镜检查为宫腔正常的患者，平均年龄（32.7 ±4.0）岁，平均不孕年限（5.2 ±3.8）年；其中，无冷冻胚胎者 21 例，有冷冻胚胎者 44 例。两组年龄、不孕年限比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。试验前所有患者签署知情同意书。

3　治疗方案　试验组患者于 IVF-ET 或 ICSI 助孕失败后 3 个月视子宫内膜炎程度开始治疗。其中，病变较轻者（43 例），单用宫腔灌洗或中药保留灌肠 1 ~2个疗程；病变呈中、重度者（23 例），采用宫腔灌洗联合中药保留灌肠 3 个疗程，复查宫腔镜，若好转，继续治疗 1 ~2 个疗程；病变严重者联合治疗 6 个疗程。疗程结束复查宫腔镜进行疗效评价。

3.1　宫腔灌洗　月经干净后禁性生活，待月经干净后 3 ~5 天，白带检查无异常，进行宫腔灌洗 1 ~2 次，间隔 2 天。灌洗液成分：生理盐水 10 mL，地塞米松（天津新郑药业，批号：1005053）5 mg，庆大霉素（烟台只楚药业，批号：100505）16 IU。灌洗方法：采用一次性子宫通液管与注射器相连，缓慢推注并保留 5 ~10 min。术后 2 周禁盆浴及性生活，酌情给予抗生素预防感染。1 个月经周期为 1 个疗程。

3.2　中药保留灌肠　妇炎宁灌肠液处方及煎制法：鸡血藤 30 g　益母草 30 g　淫羊藿 30 g　栝蒌 15 g　续断 15 g　当归 15 g　香附（炙）15 g　茜草（单煎）15 g　桃仁（去皮）12 g　牡丹皮 10 g　川牛藤 10 g　茯苓 10 g　赤芍 10 g　肉桂 10 g　五灵脂（炒）10 g　郁金 10 g　莪术（炒）10 g　皂角刺 10 g　三棱（炒）10 g。用冷水将上述中药浸泡 30 min，加水适量，煎 2 次，将 2 次煎煮药液浓缩成 200 mL 备用，药温约 37.0 ℃。灌肠方法：嘱患者排空大便，取左侧卧位，将药液输入一次性灌肠袋内，插入肛门内约 15 cm，药液经导管缓慢注入，20 ~30 min 注完，取出导管。令患者侧卧保留灌肠 60 ~120 min，每天 1 次，7 ~10 天为 1 个疗程。非经期进行，一般于月经干净 3 天后开始，1 个月经周期仅进行 1 个疗程。

4　再次助孕　无冷冻胚胎的行再次 IVF 或 ICSI 助孕，有冷冻胚胎的患者行冻融胚胎移植（thaw-embryo transfer，TET）。试验组患者在子宫内膜炎治疗好转后再次助孕，对照组患者于 IVF-ET 或 ICSI 助孕失败后 3 个月再次助孕。

5　子宫内膜炎疗效判定标准　（1）治愈：子宫内膜基本正常；（2）好转：子宫内膜充血面积及程度明显改善，但局部仍有充血点；（3）无效：内膜充血未见明显改善。

6　观察指标　观察胚胎移植日的子宫内膜（endometrium，EM）厚度、胚胎着床率（着床胚胎总数/移植胚胎总数）、临床妊娠率（临床妊娠周期数/移植周期数）、TET 周期的存活胚胎率（存活胚胎数/解冻胚胎数）以及 IVF 周期移植的优质胚胎数。

7　统计学方法　采用 SPSS 11.5 软件行 t 检验及 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　子宫内膜炎的治疗效果　66 例子宫内膜炎患者治疗后治愈 60 例，好转 6 例。

2　两组再次 IVF 周期移植的优质胚胎数及 EM 厚度比较（表 1）　试验组再次 IVF 周期移植的优质胚胎数及 EM 厚度与治疗前比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。两组间再次 IVF 周期移植的优质胚胎数及内膜厚度比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

表 1　两组再次 IVF 周期移植的优质胚胎数及 EM 厚度比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	移植优质胚胎数（个）	EM 厚度（mm）
试验	24	治疗前 IVF 周期	1.63 ±0.65	11.5 ±2.1
		再次 IVF 周期	1.87 ±0.85	10.9 ±1.8
对照	21	再次 IVF 周期	1.62 ±0.97	10.2 ±2.0

3　两组 TET 周期的移植胚胎数、EM 厚度及存活胚胎率比较（表 2）　两组间再次 TET 周期的移植胚胎数、EM 厚度及存活胚胎率比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

表 2　两组 TET 周期的 EM 厚度、存活胚胎率及移植胚胎数比较

组别	例数	移植胚胎数（个，$\bar{x}\pm s$）	EM 厚度（mm，$\bar{x}\pm s$）	存活胚胎率（%）
试验	42	2.36 ±0.75	10.5 ±1.7	82.5(99/120)
对照	44	2.23 ±0.76	10.1 ±1.9	78.4(98/125)

4　两组再次助孕情况及临床妊娠结局比较（表 3，图 1）　与对照组比较，试验组治疗后再次助孕的胚

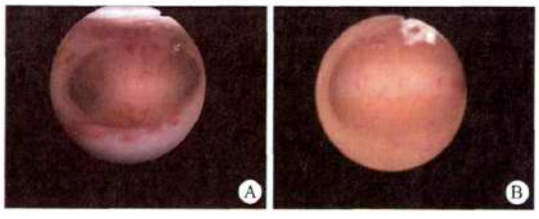
万方数据

胎着床率及临床妊娠率差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者治疗前后宫腔镜检查结果示(图 1),治疗前子宫内膜炎宫底部内膜散在点状充血,前壁内膜片状充血,后壁点片状充血,左右侧壁散在充血点,呈暗红色,充血面积约占宫腔 2/3;治疗后表现正常宫腔形态:宫底部展平,双侧输卵管开口显示,内膜平滑,呈淡红色,腺体开口较清晰。

表 3 两组再次助孕情况及临床妊娠结局比较 (%)

组别	再次助孕	例数	临床妊娠率	胚胎着床率
试验	TET	42	40.5	19.8
	IVF/ICSI	24	62.5	31.3
	合计	66	48.5*	24.2*
对照	TET	44	27.3	13.3
	IVF/ICSI	21	33.3	18.4
	合计	65	29.2	14.9

注:与对照组比较,* $P<0.05$



注:A 为治疗前;B 为治疗后

图 1 试验组治疗前后宫腔镜检查结果

讨 论

子宫内膜容受性是指子宫内膜对胚胎的接受能力,是其接受胚胎着床的一种综合状态。在着床窗期,子宫内膜受激素、细胞因子、黏附分子及糖蛋白等多种因素调节,达到具有容受胚胎着床的能力。在辅助生殖技术的促排卵方案及实验室培养系统趋于成熟的前体下,目前着床率仍徘徊在 20% ~30%[2,3]。子宫内膜容受性作为胚胎着床的重要条件,一直备受关注。

宫腔镜检查是评价子宫内环境的金标准,其在 IVF 失败患者中评价其宫腔内环境中的应用价值已得到共识[4,5]。对于宫腔镜检查后病变的正确处理能够改善妊娠率,而且对治疗后的妊娠结局有预测价值[6]。Rama 等[5]报道,行宫腔镜检查后正常宫腔组及异常宫腔组经治疗后的临床妊娠率均高于未作宫腔镜检查组。但是人们普遍关注的是子宫内膜息肉、子宫内膜增生、子宫黏膜下肌瘤、宫腔粘连等宫腔器质性病变的处理,而往往忽视宫腔内存在的微小病变(如子宫内膜炎)对宫腔内环境造成的不良影响。

子宫内膜炎主要表现为子宫内膜基质的水肿,局部点状或弥散性的充血[7]。子宫内膜炎对着床的影响:子宫内膜炎患者的 EM 上皮细胞及间质细胞被炎性细胞浸润,同时伴有细胞坏死率增加,上皮细胞膜表面微绒毛破坏明显,从而导致 EM 对于胚胎容受性下降[8]。同时,宫腔内炎性渗出物对胚胎的毒害作用,导致胚胎的着床能力下降。子宫内膜炎的宫腔镜检查应由经验丰富的医师操作,以排除镜体反复进出宫腔导致的子宫内膜急性充血而造成的误诊。

本研究旨在从细微处着手改善宫腔内环境,提高临床妊娠率,突破临床妊娠率徘徊在 40% ~50%[3] 的瓶颈。适当厚度的 EM 易于胚胎着床,辅助生殖技术中,EM 厚度至少要达到 8 mm 才能保证胚胎的正常植入。另外,优质胚胎也是妊娠的重要前提。因此,对于子宫内膜炎的患者,在排除治疗前后胚胎质量及 EM 厚度对胚胎着床及妊娠结局的影响下,未行其他特殊处理,经宫腔灌洗结合中药保留灌肠后,再次 IVF 助孕的临床妊娠率高达到 62.5%,TET 周期达 40.5%。两组在再次 IVF 周期的移植优质胚胎数和 EM 厚度方面比较差异无统计学意义;试验组再次助孕的临床妊娠率(48.5%)及胚胎着床率(24.2%)均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示试验组患者,主要是由于宫腔内环境的异常导致的胚胎着床率下降,经相应治疗后,改善了子宫内膜的容受性,提高了妊娠率。有研究报道对既往有 IVF 失败史的患者进行常规宫腔镜检查并行相应的治疗后,再次行 IVF 的临床妊娠率达 53.13%[4],与本研究再次助孕后的临床妊娠率 48.5% 接近。

宫腔灌洗及中药灌肠的可能作用机制:宫腔灌洗液中的庆大霉素是应用于输卵管通液中的经典药物,局部吸收少,因此宫腔内的药物浓度高,可以直接作用于充血的 EM,有利于减轻局部炎症充血;地塞米松有抗炎作用,可以减轻炎性渗出及白细胞浸润,两者共同作用于宫腔局部,达到改善宫腔局部内环境的作用。中药灌肠:由于直肠与女性生殖器官在解剖学上特殊的毗邻关系,采用直肠给药,中药成分通过直肠黏膜吸收、局部血液循环及渗透作用,进入盆腔器官及组织而发挥治疗作用。王雅楠等[9]综合性地阐述了中药对于改善子宫内膜容受性所发挥的积极作用。谢泳泳报道关于中药灌肠对于子宫内膜炎的治疗作用[10]。本研究汲取输卵管通液术的治疗方法,首次提出宫腔灌洗的方法,并结合中药灌肠的局部治疗作用,应用于子宫内膜炎患者收到了较好的临床妊娠结局。

总之,对于 IVF 失败的患者,可常规给予宫腔镜检查,对于宫腔镜检查提示子宫内膜炎的患者给予宫腔

万方数据

灌洗结合中药保留灌肠的治疗，可以改善宫腔内环境，改善子宫内膜的容受性，提高再次助孕的临床妊娠率。有条件的患者，亦可以在 IVF 助孕前行常规宫腔镜检查，以提高子宫内膜炎的检出率，改善临床妊娠结局。

参 考 文 献

[1] 夏恩兰. 宫腔镜学及图谱[M]. 第 2 版. 郑州：河南科学技术出版社，2009：117.
Xia EL, editor. Hysteroscope and atlas (2nd ed) [M]. Zhengzhou: Henan Science and Technology Press, 2009: 117.

[2] Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis [J]. Fertil Steril, 2010, 9. [Epub ahead of print].

[3] 徐士儒，李媛，刘红，等. 重组人黄体生成素在体外受精－胚胎移植促排卵治疗中的应用[J]. 中华妇产科杂志，2010，45(6)：420－423.
Xu SR, Li Y, Liu H, et al. Use of recombinant human luteinizing hormone for ovulation stimulation in *in vitro* fertilization-embryo transfer[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2010, 45(6): 420－423.

[4] 黄晓燕，冯云，张爱军，等. IVF-ET 失败者行宫腔镜检查的临床价值[J]. 生殖与避孕，2006，26(8)：483－485.
Huang XY, Feng Y, Zhang AJ, et al. Hysteroscopic interventions in patients undergoing repeatedly *in vitro* fertiliaztion-embryo transfer who failed to conceive [J]. Reprod Contracept, 2006, 26(8): 483－485.

[5] Rama Raju GA, Shashi Kumari G, Krishna KM, et al. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome [J]. Arch Gynecol Obstet, 2006, 274(1): 160－164.

[6] Makrakis E, Pantos K. The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after *in vitro* fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22(4): 339－343.

[7] Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy [J]. J Minim Invas Gynecol, 2005, 12(6): 514－518.

[8] 徐步芳，孙晓溪，冯云，等. 早期复发性流产与亚临床性子宫内膜炎相关性及可能机制[J]. 生殖与避孕，2009，29(9)：792－795.
Xu BF, Sun XX, Feng Y, et al. Research on relationgship between early recurrent miscarriage and subclinical endometritis and the possible mechanism[J]. Reprod Contracept, 2009, 29(9): 792－795.

[9] 王雅楠，宋殿荣. 中药改善子宫内膜容受性的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志，2009，29(7)：666－668.
Wang YN, Song DR. Progress of research in respect of improving uterine membranous receptivity by Chinese drugs[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29(7): 666－668.

[10] 谢泳泳. 中药内服及灌肠治疗慢性子宫内膜炎 80 例观察[J]. 实用中医药杂志，2005，25(11)：650－651.
Xie YY. Observation on Chinese drugs oral administration and enema in treating 80 patients with chronic endometritis [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2005, 25(11): 650－651.

（收稿：2010－11－21　修回：2011－01－14）

2011 年全国时间生物医学学术会议征文通知

由中国中西医结合学会时间生物医学专业委员会主办，苏州大学承办、山东省医学科学院山东省抗衰老研究中心协办的“2011 年全国时间生物医学学术会议”将于 2011 年 9 月 15－18 日在广西南宁市召开。现将会议事项通知如下。

会议内容　(1) 学术交流　时间生物医学：现代时间生物医学研究方法与技术、生物节律基因控制、时间生理、时间药理、时间毒理、时间治疗、时间护理、时间营养、睡眠、时差及轮班不适应症的防治等相关研究；中医时间医学与时间针灸：脏腑经络气血生理节律、疾病病理节律、疾病时间治疗、时间养生保健、传统时间针灸等相关研究。(2) 国内外时间生物学著名专家作研究进展报告。(3) 时间生物医学专业委员会换届。(4) 成立时间生物医学青年委员会。

征文要求　详情参见中国时间生物医学网：www. chrono-biology. net；论文全文（包括 400 字以内的中、英文摘要，研究性论文请按目的、方法、结果、结论四部分撰写），以电子邮件的附件方式（采用 Word 文档格式）发送至会议联系人邮箱：ziyanzhao@163. com 或 ziyanzhao@sina. com；联系人：赵子彦。截稿日期：2011 年 7 月 31 日。

万方数据