

• 综 述 •

中医药改善子宫内膜容受性的效应机制

江 媚¹ 刘雁峰^{2*} 吕艳莹³ 黄 玲¹

(1. 北京中医药大学第一临床医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029;

2. 北京中医药大学东直门医院; 3. 呼伦贝尔职业技术学院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81273789)

* 通讯作者: liuyaf8888@sina.com, 13910024921

[摘 要] 系统回顾了近 15 年中医药改善子宫内膜容受性研究的国内外文献, 从形态学、分子生物学、基因学等三个层面总结中医药改善子宫内膜容受性的效应机制, 认为中医采用补肾填精、益气养血活血为主治疗, 佐以温肾、养肝之剂, 可以显著提高子宫内膜厚度, 增加子宫血流量, 并促进子宫内膜相关生物活性因子的表达, 从而改善内膜容受性, 但其具体机制尚不完全清楚。

[关键词] 子宫内膜容受性; 中医药疗法; 体外受精-胚胎移植; 综述

中医药对提高体外受精—胚胎移植(In Vitro Fertilization-Embryo Transfer, IVF-ET) 妊娠率的研究越来越受到重视。总结近 15 年相关文献, 我们发现中医药在提高 IVF-ET 妊娠率的问题上多从以下两个方面着手, 一是提高卵泡质量^[1-3]; 二是改善子宫内膜容受性。而近年来, 如何提高子宫内膜容受性、使子宫内膜环境与受精卵发育同步成为 IVF-ET 技术研究的焦点。现将中医药改善子宫内膜容受性的效应机制研究综述如下。

在提高 IVF-ET 妊娠率方面, 西医多单纯促排卵, 很难使子宫内膜环境与受精卵发育同步, 缺乏协调性。中医药能够提高子宫内膜容受性, 具有整体调节的优势。《傅青主女科·种子》曰: “精满则子宫易于摄精, 血足则子宫易于容物, 皆有子之道也。”因此, 补肾填精、益气养血活血是改善子宫内膜容受性的关键。研究发现, 补肾中药可以改善子宫的血液供应, 同时还可增加内膜上皮及间质的糖蛋白和脂类含量而改善子宫内膜的营养, 滋阴养血的中药能提高子宫雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR) 含量, 而活血化瘀中药可以调节血液微循环, 改善内膜的营养状况^[4-5]。

1 形态学

胞饮突、子宫动脉及子宫内膜动脉血流情况和子宫内膜厚度及类型、容积等均可以反映子宫内膜的容受性。

1.1 胞饮突

在子宫内膜分泌期, 内膜上皮微绒毛细胞顶端

形成大而平滑的胞质外突起, 呈花朵状, 称为胞饮突, 它是子宫内膜和胚胎相互作用以及结合的部位^[6]。成熟的胞饮突标志着子宫内膜处于最佳的备孕状态。

通过动物实验研究, 王雅楠等^[7]发现, 补肾活血方(由菟丝子、巴戟天、黄精、淫羊藿、紫石英、丹参、鸡血藤等药物组成)能明显改善大鼠子宫内膜胞饮突的发育, 有助于子宫内膜容受性的建立。宋殿荣等^[8]将妊娠 SD 大鼠随机分为空白组、模型组和中药补肾活血方低、中、高剂量组, 于妊娠第 5 天观察各组子宫内膜胞饮突发育情况, 发现补肾活血方中、高剂量组可见发育中的胞饮突, 发育形态明显超前于模型组, 且补肾活血方中、高剂量组胚泡着床数显著高于模型组($P < 0.01$)。说明补肾活血方能通过改善大鼠子宫内膜表面胞饮突的发育, 调节子宫内膜容受性。王素霞等^[9]观察, 中药安胎合剂(由菟丝子、苎麻根、续断、黄芩等药物组成)对促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)超排卵小鼠子宫内膜容受性的影响, 结果显示, 安胎合剂组子宫内膜胞饮突数量、发育同步性均优于模型组, 说明安胎合剂可能通过改善 GnRHa 长周期辅助超排卵小鼠子宫内膜胞饮突的发育, 以提高子宫内膜的容受性。

1.2 子宫内膜血供

子宫动脉的血流速度会影响子宫内膜的发育, 丰富的血液供应是胚胎正常植入所必需的条件。

动物实验研究方面, 齐宁等^[10]观察, 健胎液(由桑寄生、黄芪、丹参、当归、川芎等组成)胚泡着床障

碍大鼠子宫血管生成作用的影响。结果表明,健胎液通过上调胚泡着床障碍大鼠子宫内皮细胞生长因子(COX-2)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)及 6 酮前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) 表达,促进子宫内皮血管增殖,可改善大鼠受孕后子宫内皮血液微循环,利于胚泡着床;张明敏等^[11]研究也证明,补肾安胎方(由菟丝子、桑寄生、川断、丹参、黄芪、当归等组成)能改善胚泡着床障碍小鼠子宫内皮微环境,从而有助于子宫内皮容受性的建立。

临床研究方面,补肾养血活血法在治疗不孕症中广泛应用,其不但能促进子宫内皮生长,改善子宫内皮形态,而且能降低子宫脉搏指数(PI)、阻力指数(RI),从而促进内皮局部血液循环。如李新玲等^[12]观察,补肾填精中药对不孕患者子宫内皮容受性的影响,结果显示,治疗组所采用的养精促孕汤(由山萸肉、菟丝子、补骨脂、仙茅、淫羊藿、当归、鹿角霜、赤芍等组成)较对照组采用的六味地黄汤能明显增加人绒毛膜促性腺激素(HCG)日子宫内皮厚度及降低子宫内皮动脉血流 PI。徐璐^[13]研究发现,调肝温胞饮(由女贞子、墨旱莲、枸杞子、制何首乌、桑寄生、鸡血藤等组成)在增加尿促黄体生成素(LH)阳性日子宫内皮厚度、降低 RI 等方面较小剂量的阿司匹林效果更明显。赵春梅等^[14]采用中药周期疗法治疗不孕患者,观察七对患者子宫内皮形态学的影响,结果中药周期疗法能改善因克罗米芬引起的抗雌激素作用的内膜厚度,从而改善子宫内皮容受性。丁彩飞等^[15]通过评价助孕汤(由当归、黄芪、鹿角、仙茅、淫羊藿、巴戟天、补骨脂、丹参、菟丝子等组成)对子宫内皮容受性的影响,发现助孕汤不但能改善抗雌激素作用的内膜厚度及类型,从而改善子宫内皮血流状况,同时还能拮抗克罗米芬降低子宫内皮容受性的副作用。

2 分子生物学

中医药的作用靶点是多样的,研究显示,补肾类中药的作用包括对整合素 $\alpha_5\beta_3$ 、白血病抑制因子(LIF)、增殖细胞核抗原(PCNA)、VEGF 及其受体 VEGFR、(碱性)成纤维细胞生长因子(bFGF/FGF)、表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、降钙素、基质金属蛋白酶(MMP)等的影响^[16-19]。其中 LIF 目前被认为是种植着床预测的金标准,整合素作为细胞黏附分子,是衡量子宫内皮容受性的一个公认指标^[20],其表达于子宫内皮腺上皮的时间与植入窗期一致。

动物实验研究显示,中药健胎液(由桑寄生、黄芪、丹参、当归、川芎等组成)可影响模型小鼠着床期子宫内皮的 ER、PR,使其子宫 ER mRNA、PR mRNA 表达均较模型组显著提高,说明健胎液能促进着床障碍小鼠子宫组织 ER、PR 基因的表达,改善子宫内皮容受性,利于胚泡着床^[21]。补肾安胎方也可能通过促进胚泡着床障碍小鼠子宫 LIF 及其受体的同步表达来改善子宫内皮容受性,促进胚泡着床^[22]。补肾助孕方(山药、山萸肉、白芍、柴胡、菟丝子、鹿角片等)可提高大鼠胚胎着床期子宫内皮整合素 $\alpha_5\beta_3$ 水平的表达,改善黄体功能不全状态下子宫内皮容受性,从而创造了良好的受孕环境^[16]。

临床观察显示,补肾活血方(当归、白芍、熟地黄、山萸肉、续断、菟丝子、紫石英、香附、丹参、白术、茯苓、柴胡、牡丹皮组成)可协同克罗米芬联合 HCG 增强子宫内皮降钙素(CT)mRNA 表达,可显著提高多囊卵巢综合征患者着床期子宫内皮 CT mRNA 的表达来改善内皮容受性^[18]。丁彩飞等^[15]临床研究则显示,助孕汤能显著提高子宫内皮厚度、ER、PR 蛋白和 mRNA 水平,并且效果优于克罗米芬联合 HCG。田葱等^[23]通过益肾种子丸与正常组对照对不明原因不孕症患者黄体中期子宫内皮 E-钙黏素表达的比较,发现益肾种子丸能增强不孕症患者黄体中期 E-钙黏素的表达,提高临床妊娠率。聂树霞^[24]也研究发现,补肾助孕中药能促进促排卵后子宫内皮 LIF mRNA 的表达,改善子宫内皮容受性,从而有助于胚胎着床。

3 基因学

在基因学方面,国内外学者已经做了大量研究,发现同源框基因 10(HOXA-10)、同源结构域基因 2(EMX2)和半乳糖凝集素 3(galectin-3)的表达可能与子宫内皮容受性密切相关,其中 HOXA-10 的表达与子宫内皮容受性之间的关系已经得到普遍认同,研究显示,其可能是影响子宫内皮容受性更深层次的起源^[25-26],但是目前缺少基因学层面的中医研究。

4 小结

IVF-ET 的成功与否与子宫内皮容受性密切相关,而子宫内皮容受性的调控机制需要多环节多因素的参与,各调控物间的相互关系以及相互作用在子宫内皮容受性调控环节及调控过程中很重要。在子宫内皮容受性调控机制中,雌激素、孕激素可通过 ER 和 PR 调节 HOXA-10 的表达,HOXA-10 继而可能直接或间接调节下游的 COX2、前列腺素 E 受

体 3(EP3)和前列腺素受体(EP)等前列腺素(PG)信号系统使子宫内膜进入窗口期,发生蜕膜化反应,同时 HOXA-10 可调节整合素 β_3 的表达和改变其表面超微结构,利于孕卵的黏附。而干细胞因子(SCF)与其他相关调控物表达之间的关系尚待研究。文献研究提示^[27-31],SCF 可能与子宫内膜容受性密切相关。但目前对于反复胚胎着床失败的患者的子宫内膜中,是否存在 SCF 缺陷尚无研究报道,也无中医药对子宫内膜 SCF 影响的研究文献,故 SCF 可能成为中医药作用于子宫内膜的新靶点。

综上所述,中医采用补肾填精、益气养血活血为主治疗,并佐以温肾、滋肝之剂,可以显著提高子宫内膜厚度,促进子宫内膜发育,增加子宫血流量,并促进子宫内膜相关生物活性因子的表达,从而改善内膜容受性,提高最终妊娠率。但是中药作用于子宫内膜容受性的机制尚不完全清楚,所以进一步研究补肾活络中药作用于子宫内膜容受性的效应机制显得尤为重要。

参考文献

- [1]连方,滕依丽,张建伟,等.二至天葵颗粒联合体外受精-胚胎移植治疗不孕症 61 例临床观察[J].中医杂志,2006,47(6):439-441.
- [2]连方,滕依丽,张建伟,等.二至天葵颗粒对体外受精-胚胎移植周期人卵泡液白血病抑制因子和卵细胞质量的影响[J].中国中西医结合杂志,2007,27(11):976-979.
- [3]连方,赵斌,吕雪梅,等.二至天葵颗粒对体外受精胚胎移植患者卵泡液代谢组学及 Ca^{2+} 浓度的影响[J].中国中西医结合杂志,2010,30(1):22-25.
- [4]郭佳,王丽娜,李东.改善子宫内膜血流状态提高体外受精-胚胎移植成功率的中医研究与思考[J].中西医结合学报,2011,9(12):1301-1306.
- [5]陈芊.补肾活血对子宫内膜的影响[J].青岛医药卫生,2004,36(2):112-113.
- [6]Bntin-Ley U, Sjogren A, Nilsson L, et al. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation invitro [J]. Hum Reprod, 1999, 14(2):515-520.
- [7]王雅楠,宋殿荣,刘亚琴,等.补肾活血方提高妊娠大鼠胚胎着床率的实验研究[J].天津中医药,2009,26(3):233-235.
- [8]宋殿荣,刘亚琴,张崴,等.补肾活血方中药对妊娠大鼠子宫内膜容受性的影响[J].国际妇产科学杂志,2009,36(2):161-163.
- [9]王素霞,赵红丽,孙玉英.安胎合剂对 GnRHa 超排卵小鼠子宫内膜容受性的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(2):344-346.
- [10]齐宁,黄光英,王开富,等.健胎液对胚泡着床障碍大鼠子宫血管生成作用的影响[J].医药导报,2009,28(9):1134-1137.
- [11]张明敏,黄玉琴,程亮亮,等.补肾安胎方对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜 HB-EGF 及其受体 EGFR 表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2008,37(1):85-88.
- [12]李新玲,张晋峰,徐润英.补肾填精中药对不孕患者子宫内膜容受性相影响的研究[J].中国现代药物应用,2009,3(14):92-93.
- [13]徐璐.中药改善子宫内膜血运 36 例[J].江西中医药,2008,39(2):31.
- [14]赵春梅,陈秀廉,朱巧玲.中药周期疗法对不孕患者子宫内膜形态学的影响[J].海南医学,2009,20(8):11-12.
- [15]丁彩飞,郑若姮,杨欣,等.助孕汤对子宫内膜容受性形态学的影响[J].浙江中西医结合杂志,2008,18(2):84-85.
- [16]周惠芳,李爱萍,谈勇.补肾助孕方对大鼠胚胎着床期子宫内膜 ER、PR 及整合素 $\alpha_5\beta_3$ 蛋白表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2009,29(7):628-631.
- [17]夏誉薇,张树成,蔡连香,等.女贞孕育汤对不孕症子宫内膜组织形态、雌孕激素受体和血管生成因子表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2004,11(1):26-28.
- [18]冉雪梦,张华,祁秀娟,等.补肾活血方影响子宫内膜容受性的实验研究[J].中国优生与遗传杂志,2007,15(4):56-58.
- [19]张丽,国宏莉,田林,等.MMP29、TIMP21 在不明原因不孕症子宫内膜的表达[J].西部医学,2008,20(3):501-503.
- [20]Creus M, Ordi J, Fabregues F, et al. The effect of different houn one therapies on integrin expresson and pinopode fomation in the human endometrium: a controlled study[J]. Hum Reprod, 2003,18(14):683-693.
- [21]刘艳娟,黄光英,杨明炜,等.健胎液对模型小鼠着床期子宫内膜容受性的影响[J].安徽中医学院学报,2006,25(5):28-31.
- [22]张明敏,尹红章.补肾安胎方对胚泡着床障碍小鼠子宫 LIF 及其受体表达的影响[J].中国妇幼保健,2008,23(24):3436-3439.
- [23]田葱,王文辉,李娟,等.益肾种子丸对不明原因不孕症患者黄体中期子宫内膜 E-钙黏素表达的影响[J].中医杂志,2006,47(11):834-835.
- [24]聂树霞.补肾助孕中药对促排卵后子宫内膜 LIF mRNA 表达的影响[J].中国优生与遗传杂志,2009,17(9):40-42.

(下转第 1075 页)

循长竿，曰肝病。死肝脉来，急益劲如新张弓弦，曰肝死”。都是通过比较脉象的变化，根据胃气的多少有无判断平、病、死脉。

同理色诊中的五色之隐然含蓄、明润光泽者，是有胃气，为“恒”；若见彰然外露、枯槁无泽者，脏气外脱，为“奇”。如《素问·脉要精微论》曰：“夫精明五色者，气之华也。赤欲如白裹朱，不欲如赭；白欲如鹅羽，不欲如盐；青欲如苍璧之泽，不欲如蓝；黄欲如罗裹雄黄，不欲如黄土；黑欲如重漆色，不欲如地苍。五色精微象见矣，其寿不久也”。

总之，就健康与疾病而言，有胃气为“恒”，为健康无病的表现；胃气少或无胃气则为“奇”、为病。就疾病而言，胃气少为一般病变，为“恒”；胃气全无则为死证，为“奇”，亦即奇中之奇，表明预后不良。故《素问·平人气象论》云：“平人之常气禀于胃，胃者，平人之常气也”；“人无胃气曰逆，逆者死”。

3.5 守中知变原则——中和不偏为恒，太过不及为奇

中和思想是传统文化的核心精神。《道德经》云：“多言数穷，不如守中。”《中庸章句》解释道：“中者，不偏不倚，无过无不及之名。”在中和思想的影响下，《黄帝内经》强调知常达变，《素问·三部九候论》曰：“必先知经脉，然后知病脉。”这里的经脉是指中正平和的常脉，即“恒”，病脉则是指太过不及的脉象，即“奇”。

《素问·平人气象论》用健康人的呼吸来测定病人脉搏的迟速，曰“人一呼脉再动，一吸脉亦再动，呼吸定息脉五动，闰以太息，命曰平人”。以此为判断基准，若“人一呼脉一动，一吸脉一动，曰少气。人一

呼脉三动，一吸脉三动而躁，尺热曰病温，尺不热脉滑曰病风，脉涩曰痹”。若太过不及至极，则为奇中之奇，预后往往不好，即所谓“人一呼脉四动以上，曰死；脉绝不至，曰死；乍疏乍数，曰死”。

4 结语

“揆度奇恒”是构建《黄帝内经》理论体系的重要思维方法，是用类比比较的方法分析识别人体的常与变、常变与异变，体现了一般与特殊的哲学观点。其理论基础是中国传统文化中多样性服从于同一性的整体观。“揆度奇恒”要立足于整体，从“象”层面入手，奇与恒的判断则要遵循天人相应、形神一体、五脏中心、胃气为本、守中知变等五大原则。

参考文献

- [1] 顾方. 困扰中医发展的“瓶颈”在哪里[N]. 中国改革报, 2010-03-14(11).
- [2] 郝光明. 突破中医瓶颈促进中医发展[J]. 中医药学刊, 2004, 22(5): 906-909.
- [3] 王永炎. 读经典做临床是培养优秀中医临床人才的重要途径[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(5): 385-386.
- [4] 邢玉瑞. 为什么要读经典[J]. 江西中医学院学报, 2010, 22(5): 1-3.
- [5] 翟双庆. 《黄帝内经》——中医思维之大成[N]. 中国中医药报, 2012-01-06(5).
- [6] 王永炎. 为培养优秀中医临床人才开展读经典做临床的读书活动[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 18-19.
- [7] 余云岫, 恽铁樵. 灵素商兑与群经见智录[M]. 北京: 学苑出版社, 2007: 93, 96.
- [8] 陈无咎. 内经辨惑提纲[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1984: 19.

(收稿日期: 2012-12-05; 修回日期: 2013-01-17)

[编辑: 黄健]

(上接第 1066 页)

- [25] Lamy V, Roussi S, Chaabi M, et al. Chemopreventive effects of lupulone, a hop {beta}2acid, on human colon cancer2derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2007, 4 (17): 191-203.
- [26] Sarno JL, Schatz f, Lakwood CJ, et al. Thrombin and inter2 leukin21 beta regulate Hoxa210 expression in human term decidua cells: implications for preterm labor [J]. J Clin Endo2 crinol Metab, 2006, 91 (6): 2366-2372.
- [27] Bazan JF. Genetic and structural homology of stem cell factor and macrophage colony - stimulating factor[J]. Cell, 1991, 65(1): 9-10.

- [28] Huang EJ, Nocka KH, Buck J, et al. Different expression and processing of two cell associated forms of the kitligand[J]. Mol Biol Cell, 1992, 3(3): 349-362.
- [29] Smikle CB, Dandelark PV, Schriock ED, et al. Elevated ovarian follicular fluid stem cell factor concentration are associated with improved pregnancy rates in vitro fertilization cycles[J]. Fertil Steril, 1998, 69(1): 70-72.
- [30] 张平, 张怡, 戴芙蓉, 等. c-kit 及其配体干细胞因子在子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(14): 2187-2190.
- [31] 赵丹青, 周从容, 黄永俐. 干细胞因子及其受体在不同子宫内膜及早孕蜕膜组织中的表达[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(9): 642-643.

(收稿日期: 2013-01-17; 修回日期: 2013-03-19)

[编辑: 崔京艳]