

补肾类中药改善子宫内膜容受性相关指标研究述评

蒋晓梅, 李贺月, 徐海霞, 张尊胜, 李虹, 张育斌, 马力凤, 李林霞

(上海中医药大学附属第七人民医院妇产科, 上海 202137)

摘要: 子宫内膜容受性是影响辅助生殖技术治疗不孕症能否取得妊娠成功的因素之一。补肾类中药可通过调整阴阳、益精补髓提高子宫内膜的容受性。通过综述补肾类中药对子宫内膜容受性相关的超声学指标、组织形态学指标、细胞间黏附分子、细胞因子、调节基因等的影响, 认为补肾类中药提高子宫内膜容受性可能与改善子宫内膜厚度、子宫内膜类型、子宫内膜血流等超声学指标及改善组织形态学结构、胞饮突等组织形态学指标, 促进子宫内膜整合素 $\beta 3$ 蛋白、白血病抑制因子蛋白及mRNA的表达, 提高血管内前列腺素水平及子宫内膜HOXA10水平等有关。综述补肾类中药改善子宫内膜容受性的作用机理, 可为提高中西医结合治疗不孕症患者的疗效提供参考。

关键词: 补肾类中药; 不孕症; 子宫内膜容受性; 辅助生殖技术; 超声学指标; 细胞间黏附分子

中图分类号: R271.14

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)07-1531-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.07.039

Review of Relevant Endometrial Receptivity Parameters Improved by Kidney-tonifying Chinese Medicine

JIANG Xiao-Mei, LI He-Yue, XU Hai-Xia, ZHANG Zun-Sheng,
LI Hong, ZHANG Yu-Bin, MA Li-Feng, LI Lin-Xia

(Dept. of Gynecology and Obstetrics, the Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 202137, China)

Abstract: Endometrial receptivity is one of the influencing factors for the successful pregnancy during the treatment of infertility with assisted reproductive technology. Kidney-tonifying Chinese Medicine has the actions of regulating the balance of yin and yang, nourishing essence and bone marrow, and can enhance the endometrial receptivity. In this article, we reviewed the influences of kidney-tonifying Chinese Medicine on the relevant endometrial receptivity parameters of ultrasonic indexes, histomorphology features, intercellular adhesion molecules, cytokines, regulatory genes, etc.. It is considered that the mechanism of kidney-tonifying Chinese medicine in increasing endometrial receptivity is probably related with the improvement of ultrasonic indexes of endometrial thickness, endometrium types, and endometrial blood flow, with the improvement of histomorphology features of morphological structure and pinopodes, with the increase of protein and mRNA expression levels of endometrial integrin $\beta 3$ and leukemia inhibitory factor, and with the enhancement of vascular prostaglandin and endometrial HOXA10 levels. The therapeutic mechanism of kidney-tonifying Chinese medicine in improving the endometrial receptivity was reviewed, aiming at supply reference for the increase of therapeutic efficacy of integrated Chinese medicine and western medicine in treating infertility.

Keywords: kidney-tonifying Chinese medicine; infertility; endometrial receptivity; assisted reproductive technology; ultrasonic indexes; intercellular adhesion molecules

我国育龄妇女中约有10%~15%遭受不孕的痛苦^[1], 目前体外受精-胚胎移植(IVF-ET)成为不孕症治疗的最有效手段^[2]。尽管此项技术已研究多年, 但胚胎成功率也只有30%~40%左右, 故即使

收稿日期: 2020-02-05; 修回日期: 2020-11-01

作者简介: 蒋晓梅(1989-), 女, 住院医师, 硕士研究生; E-mail: jiangxiaomei90@126.com

通讯作者: 李林霞, 女, 硕士, 副主任医师; E-mail: 243286825@qq.com

基金项目: 浦东新区卫生系统高峰高原学科建设资助项目(编号: PDZY-2018-0608)

移植优质的胚胎也不能保证全部着床成功^[9]。有研究^[14]报道,移植优质胚胎仍未妊娠的概率在50%~75%左右,因而如何提高子宫内腔容受性已成为治疗不孕症的关注点。中医药在IVF-ET中的研究优势逐渐得到肯定。中医认为,肾主生殖,藏生殖之精,为先天之本。肾之阴精与阳气充盈,气血充盛,则胞宫接纳能力强;补肾类中药可通过调整阴阳、益精补髓,提高子宫内腔的容受性。以下综述补肾类中药对子宫内腔容受性的几种标志物的影响,以期为提高中西医结合治疗不孕症患者的疗效提供参考。

1 补肾类中药对子宫内腔容受性的超声学指标的影响

临床上有关子宫内腔容受性的超声学指标最常见的为子宫内腔厚度、子宫内腔类型、子宫内腔血流。补肾类中药对子宫内腔容受性各超声学指标的影响如下:

1.1 子宫内腔厚度 子宫内腔厚度随月经周期呈周期性变化,子宫内腔厚度是自身功能状态的一种反映形式,也是内腔容受性的临床检测指标。受精卵需要一定的内腔厚度才能够顺利着床。正常月经周期中,在雌激素的影响下,子宫内腔厚度不断增加,排卵后,又在孕酮的作用下,内腔由增生期转化至分泌期,厚度较增生期略回缩,种植窗期适合着床的最佳厚度为8~12 mm;体外受精(IVF)过程中,内腔厚度<7 mm或>14 mm的患者的胚胎成功率均下降^[5-6]。李楠等^[7]将60例不孕症患者随机分为两组,对照组采用克罗米芬治疗,治疗组采用补肾调周系列方(紫河车、菟丝子、熟地黄、枸杞子、黄芪、淫羊藿、山药等)联合克罗米芬治疗,在相同的促排方案干预后治疗组子宫内腔厚度为(10.69±2.95)mm,优于对照组的(8.59±1.74)mm,且明显提高了患者的临床妊娠率。李楠等^[8]在另一项研究中发现,薄型子宫内腔厚度的大鼠服用补肾中药后,大鼠子宫内腔厚度明显增加,妊娠率明显提高。

1.2 子宫内腔类型 子宫内腔类型是指子宫内腔与肌层之间回声相对状态的分型,是内源性激素水平周期性变化作用在子宫内腔形态学上的反映。临床上对子宫内腔类型多采用Gonen分型^[9],各型的特征为:(1)A型:典型的三线征,外层和

子宫内腔中线均为强回声线;(2)B型:为均一的中等强度回声型,子宫内腔中线的强回声不清;(3)C型:为均质强回声,无子宫内腔中线回声。现代研究表明:子宫内腔形态为A型内腔的妊娠率最高,B型内腔妊娠率不如A型,而C型未有成功妊娠者。仇燕等^[10]的研究证实,不孕症患者A型子宫内腔较B型、C型更适合受孕。赵珂等^[11]对39例行IVF-ET移植失败的患者和因内腔因素而取消移植的患者予补肾调轴方颗粒进行治疗,结果发现患者经治疗后子宫内腔形态较治疗前明显改善,子宫内腔容受性得到明显提高。

1.3 子宫内腔血流 超声检测内腔及内腔下血流情况对子宫内腔容受性有良好的预测作用。李柳铭等^[12]提出,内腔血流是评价体外受精妊娠结局的真正有价值的指标,血流丰富,血管通透性越佳,内腔容受性就越高,随之妊娠率也就越高。肾气虚的患者精亏血少,血流得不到正常的灌注,胚胎不易着床。已有研究表明,胚胎移植妊娠女性子宫及内腔下血流较流产女性丰富^[13]。Chien L W等^[14]的研究表明,子宫内腔及内腔下血流是一个不可分割的整体,二者均存在时,妊娠率和种植率高于单个存在或两者均无者。张树成等^[15]的研究发现,补肾类中药能够增加血管生成因子的生成,促进血管重建,增粗子宫螺旋动脉,增加血流供应,提高内腔厚度及妊娠成功率。陈秋梅等^[16]的研究发现,调经补肾方药可以降低搏动指数(PI)与阻力指数(RI)的值,提高整合素 $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 蛋白的水平,使血管的通透性增加,子宫内腔容受性提高,从而有利于胚胎的种植。魏美娟等^[17]的研究发现,自拟补肾益气活血方可通过增强血管内皮细胞内皮素1的表达,促进血栓素等调节血管活性物质的合成,促进血流循环,增加内腔血管的通透性,进而改善子宫内腔的容受性。

2 补肾类中药对子宫内腔容受性相关的组织形态学指标的影响

与子宫内腔容受性有关的形态学指标最常见的为组织形态学结构与胞饮突。

2.1 组织形态学结构 在每个有排卵的月经周期中,子宫内腔都会出现表面上皮、腺上皮和间质的改变,为接收受精卵做准备。种植窗时期的内腔变化主要表现为细胞增殖、分泌活动旺盛和血

液供应增加,这与分泌期形态一致。分泌早期腺体扩大,出现核下空泡;分泌中期腺体扩张边缘不规则,间质水肿,螺旋动脉增粗,内膜蜕膜化;分泌晚期出现广泛的蜕膜化改变,腺体呈锯齿状改变。越是接近分泌期组织形态学,内膜容受性越好。冯苗等^[18]的研究显示,不孕女性子宫内腔腺体与间质发育不同步,腺体发育缓慢,偶可见顶浆分泌现象,蜕膜样反应不良。妊娠女性子宫内腔腺腔增大、腺体弯曲,分泌活动旺盛,间质水肿,蜕膜样反应明显。

2.2 胞饮突 胞饮突为子宫内腔容受性的重要标志物,约在黄体中期的第20~21天出现。成熟胞饮突的出现提示子宫内腔处于受孕的最好形态,胞饮突与血清孕酮水平的变化相一致,随着孕酮的升高与下降而增加或减少。在促排卵阶段早期,孕酮浓度若提高,胞饮突也会提早出现,这就使胚胎与内膜发育具不同步性^[19]。胞饮突丰富的患者比缺乏胞饮突的患者妊娠率高^[20]。范海燕^[21]研究补肾类中药二至天葵颗粒对肾阴虚型黄体功能不健患者胚胎着床期子宫内腔胞饮突的影响,采用扫描电镜法观察胚胎着床期子宫内腔胞饮突的形态以及数量。研究结果发现,与采用安慰剂治疗的对照组比较,治疗组电镜下可见大量的发育成熟的胞饮突,提示补肾类中药通过调整阴阳、益精补髓,从而促进了胞饮突的发育,使子宫内腔容受性得到提高,相应地提高了临床妊娠率。

3 补肾类中药对子宫内腔容受性相关性细胞间黏附分子的影响

与子宫内腔容受性有关的细胞间黏附分子包括整合素、选择素、钙黏蛋白。

3.1 整合素 整合素(integrin)为I型跨膜糖蛋白,在细胞表面表达,能够促进细胞黏附并可以传递信号,同时参与影响胚胎发育、免疫应答、创伤修复等过程,影响胚胎植入^[22]。作为反映子宫内腔容受性的有效指标之一的整合素 $\beta 3$ (Beta3-integrin),通常于黄体中期在子宫内腔的腺上皮和腔上皮表达,参与胚胎着床的黏附过程^[23],整合素越多,子宫内腔容受性越佳。已有研究^[24-25]发现,胚胎着床率低与种植窗期子宫内腔整合素 $\beta 3$ 蛋白的低表达密切相关;不明原因导致的不孕患者的整合素 $\beta 3$ 含量与正常生育组比较,差异有统计学意

义($P < 0.05$)。王振迎^[26]将超排卵小鼠分为补肾健脾活血中药组、阿司匹林组 and 对照组,观察不同组别的种植窗期子宫内腔整合素 $\beta 3$ 蛋白的表达,结果示中药组与阿司匹林组整合素 $\beta 3$ 蛋白的表达均明显高于对照组,中药组整合素 $\beta 3$ 高于阿司匹林组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明服用补肾类中药可在一定程度上改善超促排卵小鼠的子宫内腔容受性。

3.2 选择素 选择素为细胞间黏附分子家族重要因素之一,包括L-选择素、P-选择素和E-选择素。L-选择素是一种单链跨膜糖蛋白^[27],在胚胎的囊胚面染色呈强阳性。L-选择素活性越高,内膜容受性越佳,妊娠率越高。王颢^[28]在小鼠的“着床窗”时期采用L-选择素抗体降低L-选择素的活性;结果表明,随着抗体浓度渐渐增加,L-选择素的活性下降,植入的胚胎数也相应地明显减少,提示L-选择素可能与胚胎植入密切相关。Wang B等^[29]的研究证实,不孕患者中的L-选择素高表达组的临床妊娠率和种植率均显著高于L-选择素低表达组,故可认为在一定范围内,L-选择素高表达预示更高的临床妊娠率和种植率。目前尚无研究观察补肾类中药对不孕症患者选择素的影响。

3.3 钙黏蛋白 钙黏蛋白是一种糖蛋白,主要指E-钙黏蛋白这个亚类。E-钙黏蛋白在子宫内腔容受性的创建中发挥重要作用^[30]。有研究^[31]报道E-钙黏蛋白在母-胎面的蜕膜上皮层细胞和滋养层细胞上广泛表达,可能与胚胎着床、滋养细胞分化关系密切。目前暂未见补肾类中药提高子宫内腔容受性相关钙黏蛋白的文献阐述。

4 补肾类中药对子宫内腔容受性相关性细胞因子的影响

与子宫内腔容受性有关的细胞因子主要包括白血病抑制因子和白细胞介素1、前列腺素。

4.1 白血病抑制因子和白细胞介素1 白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)发挥着多种生物学效应,其中包括胚胎着床,是子宫内腔容受性标志物之一^[32]。它在子宫内腔上的表达具有明显的规律性,峰值的表达和子宫内腔着床窗口期开放一致^[33]。白细胞介素1(IL-1)亦由着床期子宫内腔表达。动物实验^[34]发现,敲除IL-1基因的小

鼠能够继续繁殖,在种植窗期小鼠腹腔内注射IL-1受体拮抗剂可显著阻断胚胎植入,提示IL-1可以在母体内起到免疫耐受作用并进一步促进胚胎的发育;在种植窗口期注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG),可提高子宫内膜间质细胞内IL-1的感受性,促进胚胎的着床。徐秋云^[35]观察补肾增膜方(由熟地黄、巴戟天、鸡血藤、当归、淫羊藿等药物组成)对控制性超排卵小鼠围着床期子宫内膜LIF基因表达的影响,结果显示补肾增膜方可以促进小鼠子宫内膜LIF蛋白及mRNA的表达,显著改善超促排卵状态下小鼠子宫内膜容受性较低的问题。肖凤鑫^[36]将体外受精患者随机分为2组,2组均于当日取内膜组织并开始口服补肾二至调经颗粒治疗3个月,3个月后于相同时间再次取内膜,通过分子生物学技术比较2组服药前后围着床期子宫内膜LIF的表达,结果显示:薄型子宫内膜种植失败者服药后LIF基因表达比服药前增强;补肾中药组与对照组比较,可显著改善患者子宫内膜容受性。目前暂未见补肾类中药对不孕症患者IL-1影响的研究。

4.2 前列腺素 前列腺素可影响着床位点基质细胞的增殖和分化,并能促进血管的通透性,增加内膜容受性^[37]。魏美娟等^[17]的研究发现,自拟补肾益气活血方可提高血管内前列腺素的表达,促进血栓素等调节血管活性的物质的合成,促进血液循环,增加内膜血管的通透性,进而改善子宫内膜的容受性。

5 补肾类中药对子宫内膜容受性调节基因的影响

HOXA10和HOXA11基因是一种同源框转录调节基因,在胚胎着床过程中起着重要的调节作用。作为衡量子宫内膜容受性的重要标志之一的HOXA10主要参与了胞饮突和微绒毛的形成、子宫内膜容受性的创建、胚胎的着床和发育等,HOXA10功能的丧失可引起子宫内膜蜕膜化和胚胎着床障碍^[38-39]。研究证实黄体中期HOXA10基因表达增加,尤其在子宫内膜的上皮层细胞和基质层细胞呈特异性地表达;HOXA10与HOXA11参与子宫内膜的增生与分化、容受性建立等环节,是成功妊娠过程中不可或缺的基因^[40-43]。王晓慧等^[44]观察补肾活血方对小鼠子宫内膜HOXA10 mRNA表达的影响,将小鼠随机分为空白组(生理盐

水)、模型组(控制性超排卵造模)和中药组(造模同时给予补肾活血方汤剂),比较各组小鼠子宫指数,并通过原位杂交技术检测子宫内膜中HOXA10 mRNA的表达水平。结果发现模型组的子宫指数显著低于中药组;模型组小鼠子宫内膜HOXA10 mRNA表达水平明显低于空白组,中药组HOXA10表达水平则明显高于模型组。结果提示补肾活血方可明显改善超排卵小鼠子宫指数,提高内膜HOXA10 mRNA表达水平,从而改善子宫内膜容受性,提高着床率。

综上,中医认为“肾主生殖”,肾中所藏的先天之精来自于父母的生殖之精,具有生殖、繁衍的功能。子宫内膜容受性与肾精密切相关。若肾精与肾气充沛,血海充盈,胞宫胞脉气血条达,则女子易受孕;反之,则男女之精无以植入胞宫。补肾类中药可通过调整阴阳、益精补髓,影响子宫内膜容受性相关标志物的水平,从而改善子宫内膜容受性。但至目前为止,补肾类中药调节子宫内膜容受性的确切机制仍有待进一步研究,从而为中医药提高辅助生殖技术的妊娠成功率提供依据。

参考文献:

- [1] KIM A, JUNG H, CHOI W J, et al. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(3): 360-365.
- [2] 徐晓旭, 郁琦. 不明原因不孕病因与治疗[J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2643-2647, 2653.
- [3] NORWITZ E R, SCHUST D J, FISHER S J. Implantation and the survival of early pregnancy [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1400-1408.
- [4] MAKLED A K, ELMEKKAWI S F, EL-REFAI T A, et al. Three-dimensional power Doppler and endometrial volume as predictors of malignancy in patients with postmenopausal bleeding [J]. Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(5): 1045-1051.
- [5] 武泽, 李蓉, 乔杰. 辅助生殖技术治疗中子宫内膜容受性标志变化的研究进展[J]. 生殖与避孕, 2011, 31(8): 538-543.
- [6] GONEN Y, CASPER R F. Prediction of implantation by sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF) [J]. J In Vitro Fert Embryo Transf, 1990, 7(3): 146-152.
- [7] 李楠, 金哲, 刘艳霞, 等. 补肾调周法对促排卵周期宫腔内人工授精患者子宫内膜厚度及形态影响的临床研究[J]. 北京中医药, 2013, 32(6): 431-433.
- [8] 李楠, 陈梅, 李翡, 等. 补肾中药复方对缺血性损伤大鼠薄型

- 子宫内腔厚度及组织病理学的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(10): 1425-1427.
- [9] MERCELT, BARCOM J, BAUS, et al. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(1): 111-117.
- [10] 仇燕, 郝天羽, 刘海萍. 种植窗期子宫内膜厚度、类型和宫腔冲洗液中LIF水平与IVF-ET妊娠结局的关系[J]. 山东中医药, 2014, 54(24): 4-9.
- [11] 赵珂, 马宗娟, 李灵芝, 等. 补肾调轴方改善体外受精-胚胎移植失败患者子宫内腔容受性的临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 534-536.
- [12] 李柳铭, 吴洪波, 袁华, 等. 彩色多普勒超声检测子宫内膜和内腔下血流评价IVF-ET结局[J]. 生殖与避孕, 2008, 28(9): 558-562.
- [13] NG E, CHAN C C, TANG O S, et al. Endometrial and subendometrial vascularity is higher in pregnant patients with livebirth following ART than in those who suffer a miscarriage [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(4): 1134-1141.
- [14] CHIEN L W, AU H K, CHEN P L, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(2): 245-251.
- [15] 张树成, 刘效群, 张志洲, 等. 补肾调经方药对人着床期子宫内膜血管生成因子及其受体的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(5): 64-66.
- [16] 陈秋梅, 张树成, 沈明秀. 调经孕育方药对排卵障碍性不孕者同步测试的卵泡和子宫内膜生长发育、血流特性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(2): 58-61.
- [17] 魏美娟, 俞瑾. 补肾中药对雄激素致不孕大鼠肾上腺皮质形态学观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(12): 736-738.
- [18] 冯苗, 李素春, 潘萍, 等. 不明原因不孕患者着床窗期子宫内膜形态结构与性激素及其受体表达[J]. 现代妇产科进展, 2009(6): 437-441.
- [19] 夏春兰, 韩玉芳. 子宫内腔容受性标志物的研究进展[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(16): 151-152.
- [20] NIKAS G, MAKRIKIANNAKIS A, HOVATTA O, et al. Surface morphology of the human endometrium. Basic and clinical aspects [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 900: 316-324. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06244.x.
- [21] 范海燕. 补肾中药对肾阴虚黄体功能不健患者子宫内膜腔饮食、HB-EGF的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [22] 孙振高. 补肾中药对超排卵周期子宫内膜容受性及整合素 β 3/骨桥蛋白时序表达的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2009.
- [23] REDDY K V R, MANGALE S S. Integrin receptors: the dynamic modulators of endometrial function [J]. *Tissue Cell*, 2003, 35(4): 260-273.
- [24] NARDO L G, BARTOLONI G, MEREURO S D, et al. Expression of alpha(v) beta3 and alpha4beta1 integrins throughout the putative window of implantation in a cohort of healthy fertile women [J]. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 2002, 81(8): 753-758.
- [25] BOROUJERDIA M G, NIKBAKHT R. Beta3 integrin expression within uterine endometrium and its relationship with unexplained infertility [J]. *Pak J Biol Sci*, 2008, 11(21): 2495-2499.
- [26] 王振迎. 补肾健脾活血方对超排卵小鼠种植窗期子宫内膜整合素 β 3和LIF的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2010.
- [27] GENBACEV O D, PRAKOBPHOL A, FOULK R A, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface [J]. *Science*, 2003, 299(5605): 405-408.
- [28] 王颖. L-选择素及配体在胚胎植入过程中的表达及作用研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2008.
- [29] WANG B, SHENG J Z, HE R H, et al. High expression of L-selectin ligand in secretory endometrium is associated with better endometrial receptivity and facilitates embryo implantation in human being [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 60(2): 127-134.
- [30] RAHNAMA F, THOMPSON B, STEINER M, et al. Epigenetic regulation of E-cadherin controls endometrial receptivity [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(3): 1466-1472.
- [31] JHA R K, TITUS S, SAXENA D, et al. Profiling of E-cadherin, β -catenin and Ca^{2+} in embryo-uterine interactions at implantation [J]. *FEBS Letters*, 2006, 580(24): 5653-5660.
- [32] LEDEN, DUBAN CHET S, OGER P, et al. Uterine receptivity and cytokines: new concepts and new applications [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2007, 64(3): 138-143.
- [33] KRUSSEL J S, BIELFELD P, POLAN M L, et al. Regulation of embryonic implantation [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003, 110(Suppl 1): S2-S9.
- [34] KODAMAN P H, TAYLOR H S. Hormonal regulation of implantation [J]. *Clin Lab*, 2004, 31(4): 745-766.
- [35] 徐秋云. 补肾增膜方对控制性超排卵小鼠围床期子宫内膜LIF表达的影响[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [36] 肖凤鑫. 补肾中药对IVF薄型子宫内膜种植失败者围床期IL-1 β 、LIF时空表达的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [37] 彭章龙, 孙大金. PG12临床治疗研究进展[J]. 国外医学: 麻醉学与复苏分册, 2000, 14(8): 1147-1161.
- [38] 魏美娟, 俞瑾. 补肾中药对雄激素致不孕大鼠肾上腺皮质形态学观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(12): 736-738.
- [38] 李红. HOXA10基因在人子宫内膜的表达、调控及其与不孕的关系[D]. 广州: 第一军医大学, 2000.
- [39] ZHU Y, LUO M N, HUANG H L, et al. HOXA10, EMX2 and teneurin-1 expression in the mid-secretory endometrium of infertile women with a Müllerian duct anomaly [J]. *Reprod Bio Med Online*, 2016, 32(4): 388-393.
- [40] GARRIDO-GOMEZ T, RUIZ-ALONSO M, BLESA D, et al.

- Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results[J]. Fertil Steril, 2013, 99(4): 1078-1085.
- [41] RUIZ-ALONSO M, BLESÁ D, DIAZ-GIMENO P, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure[J]. Fertil Steril, 2013, 100(3): 818-824.
- [42] KASER DJ, GINSBURG E S, MISSMER S A, et al. Intramuscular progesterone versus 8% crinone vaginal gel for luteal phase support for day 3 cryopreserved embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2012, 98(6): 1464-1469.
- [43] BERMEJO A, CERRILLO M, RUIZ-ALONSO M, et al. Impact of final oocyte maturation using gonadotropin-releasing hormone agonist triggering and different luteal support protocols on endometrial gene expression[J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 138-146.
- [44] 王晓慧, 姜国华, 刘宏, 等. 补肾活血方对小鼠HOXA10基因表达水平的影响[J]. 中医药信息, 2016, 32(4): 49-51.

【责任编辑：贺小英】

原发性痛经的肌肉骨骼因素及中医非药物治疗述评

王宣尹, 邝梓君, 袁烁, 陈浩然, 叶丽妮, 曾诚
(广州中医药大学, 广东广州 510405)

摘要: 对近年来原发性痛经的肌肉骨骼致病因素及中医非药物治疗的效果与机制进行综述。原发性痛经的发生与子宫和骨盆解剖结构密切相关, 子宫位置、骨盆结构、骨盆周围肌肉和韧带等的改变, 都可能造成子宫骨盆血液循环障碍, 局部代谢异常, 前列腺素分泌增加, 子宫收缩增强, 导致原发性痛经的发生。中医非药物治疗如整脊、推拿、局部针刺、肌肉拉伸、运动疗法等可改善原发性痛经的疼痛以及其他症状; 部分疗法具有较好的远期疗效。中医非药物治疗的疗效机制可能与恢复和改善子宫与骨盆的解剖结构, 使周围神经、肌肉、韧带、血管发生微观改变有关; 在分子生物学机制方面, 可能与调节前列腺素的分泌有关。中医非药物治疗可减轻患者对药物治疗的依赖性, 提高患者的生活质量, 有望成为原发性痛经的补充和替代疗法。

关键词: 原发性痛经; 肌肉骨骼因素; 整脊; 推拿; 针刺; 运动疗法; 综述

中图分类号: R271.11*3

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)07-1536-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.07.040

Review of Musculoskeletal Factors of Primary Dysmenorrhea and Non-drug Therapy of Traditional Chinese Medicine for Primary Dysmenorrhea

WANG Xuan-Yin, KUANG Zi-Jun, YUAN Shuo,
CHEN Hao-Ran, YE Li-Ni, ZENG Ceng

(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: The musculoskeletal factors for the pathogenesis of primary dysmenorrhea (PD) in recent year as well as the efficacy and mechanism of non-drug therapy of traditional Chinese medicine for PD were reviewed. The results showed that the pathogenesis of PD is closely related with the anatomical structures of uterus and pelvis,

收稿日期: 2020-10-16

作者简介: 王宣尹(1996-), 女, 在读硕士研究生; E-mail: wxysbt9988@qq.com

通讯作者: 曾诚(1969-), 男, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师; E-mail: 1090405465@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82074481); 广东省高水平手术项目鼓励计划项目(编号: 2019ZD02); 广东省自然科学基金项目(编号: 2018A030313786); 广东省科技计划项目(编号: 2017A020220003); 广东省中医药局罗颂平名中医工作室建设项目(粤中医办函[2019]5号)