

子宫腺肌病合并不孕症的临床研究进展

刘婷婷, 朱颖*

天津中医药大学第一附属医院, 天津

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月25日

摘要

近年文献报道子宫腺肌病和不孕症有密切的联系, 令患者饱受身体与心理上的折磨, 其发病因素尚未明确, 临床治疗一直备受重视, 手术、促性腺激素释放激素、孕激素为目前西医常用的治疗手法, 针灸、中药制剂等内外疗法对缓解症状与临床妊娠率都有明确疗效, 现总结近年中西医治疗子宫腺肌病合并不孕症的方法为临床治疗提供参考。

关键词

子宫腺肌病, 不孕症, 中西医治疗

Clinical Research Progress on Adenomyosis Combined with Infertility

Tingting Liu, Ying Zhu*

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

Received: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 25th, 2024

Abstract

In recent years, it has been reported in the literature that adenomyosis and infertility are closely related, causing patients to suffer from physical and psychological torture, and its pathogenesis has not yet been clarified, and clinical treatment has always been paid attention to. Surgery, gonadotropin-releasing hormone, and progesterone are commonly used therapeutic techniques in Western medicine, and internal and external therapies such as acupuncture and Chinese herbal

*通讯作者。

medicines are effective in relieving the symptoms and the clinical pregnancy rate. We summarize the recent Chinese and Western medical treatments for uterine adenomyosis combined with infertility to provide reference for clinical treatment.

Keywords

Adenomyosis, Infertility, Chinese and Western Medicine

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

子宫腺肌病(Adenomyosis, ADS)是一种由于异位内膜渗透至子宫肌层所引起的炎症反应,根据异位内膜在子宫肌层分布模式不同,将 ADS 分为局灶性和弥漫性[1],表现为逐渐加重的疼痛、月经增多、不孕等,合并不孕的发病率为 20% [2],诊断方法除却金标准病理检查,超声、核磁等影像学结合临床症状有助于早发现、早治疗。

2. ADS 致不孕症的西医发病原因

2.1. 子宫形态结构和功能异常

ADS 患者约有 58.1%的患者合并子宫肌瘤,肌瘤占据正常的受孕场所。子宫体积扩大,超过 90 cm³时,流产风险增加[3]。Meylaerts L.J.等[4]对 28 名不孕妇女进行了骨盆 1.5T MRI (T2 加权涡轮自旋回波序列)检查,发现每组不孕妇女的平均 JZ 比健康的未产妇略厚,提示 JZ 增厚可能会影响收缩力,子宫过度蠕动阻碍精子运输或胚胎植入。

2.2. 免疫机制异常

子宫内膜中需要足够的 Treg 细胞才能保证胚胎成功植入并进展至妊娠[5]。Treg 细胞通过免疫系统影响女性免疫系统,进而影响女性生殖能力[6],特别是在受孕和胚胎植入期间 ADS 患者全身和局部的免疫环境有所改变,包括巨噬细胞和 T 细胞数量的增加,细胞因子和其他免疫标志物增加,导致子宫内膜和子宫肌层免疫环境紊乱[7]。

2.3. 子宫内膜容受性改变

由于子宫内膜具有多重功能,可以精确筛选优质胚胎发育融合,若产生炎症反应或生长阻滞导致子宫内膜异常增殖,进而引起种植缺陷[8]。Guan X 通过实验证明 ADS 小鼠子宫内膜发生氧化应激反应,激活 Bax/caspase-3 线粒体凋亡通路,增强 NF- κ B 信号传导,在植入窗口期引起炎症反应诱导子宫内膜细胞凋亡[9]。胚胎植入后子宫内膜氧气浓度不足,影响胚胎正常发育导致植入失败,其中 HIF- α 家族调节缺氧转录反应,Guo S.等以缺氧微环境为切入点,发现黄体期 HIF-2 α 表达增加,可能通过激活 Wnt 和 Notch 通路影响胚胎植入,但确切机制尚需进一步研究[10]; Khan K.N. [11]等对患有 ADS 和正常妇女的子宫内膜进行的一项前瞻性队列研究提出,患有局灶性和弥漫性 ADS 的女性子宫内膜会发生强烈的炎症反应,子宫内膜炎症导致顶端子宫内膜微绒毛的损伤或运动受限可能会导致精子捕获迁移失败,受精和随后的成功植入异常。

3. 西医治疗

3.1. 药物治疗

使用 GnRH 类似物治疗 ADS, 与 ADS 病变表达的 GnRH 受体相结合, 通过下调中枢和深度抑制促性腺激素合成和释放来达到全身和局部低雌激素作用[12], 长期使用可致异位内膜萎缩。35 岁以内的年轻患者, 生育能力尚可, 具备自然受孕条件, ADS 病情较轻, 可在促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)治疗 3~6 个月后自然受孕或给予促排卵治疗, 12 个月仍未孕应考虑采取辅助生殖[13]。

3.2. 体外受精

胚胎移植技术对不孕症患者进行治疗已经取得了良好的临床结果, 在 IVF-ET 辅助治疗下, 使患者的妊娠结果得到明显的改善, 可作为临床治疗 ADS 合并不孕患者的一种简便、有效、治疗的新选择[14]。

3.3. 手术治疗

1) ADS 现多选择保守性病灶切除术, 精准切除病灶的同时最大限度地保留子宫的正常组织, 保护患者生育力[15], 但术后妊娠合并症风险无法避免。目前对有生育要求患者执行三瓣法或双瓣法, 两者病灶剔除更为彻底、采用重叠肌瓣法保证一定正常肌层厚度进而减少妊娠期子宫破裂风险[16]。刘玲回顾分析 60 例 ADS 致不孕症患者, 2 组患者均在腹腔镜下进行病损切除, 术后试验组应用 GnRH-a, 患者妊娠率提高, 通过腹腔镜手术治疗 ADS 合并不孕症, 术后应用 GnRH-a 能够显著改善患者的生殖激素水平, 促进患者妊娠[17]。

2) 高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound, HIFU)消融术具有无辐射、无创伤、可反复操作的优点, 在医学影像引导下, 使体外的超声波束聚焦于体内的靶点区域, 通过热效应和机械效应使病变组织发生坏死凝固, 而不损害覆盖和相邻的组织[18] [19]。Jeng C.J. [20]回顾 500 例 HIFU 治疗的子宫肌瘤和 ADS 3 个月后的临床结果, 病灶面积缩小, 生活质量改善, 为 ADS 合并不孕的患者提供更好的选择, 需要注意的是希望保留生育能力的患者通常在 HIFU 治疗时避免消融到子宫内膜。

4. ADS 致不孕症中医病因病机

中医学没有“子宫腺肌病”的病名记录, 依据其临床特点归属为“痛经”“不孕”“月经过多”“癥瘕”等。ADS 患者因肾虚、气滞、寒凝、湿热导致气血津液流通不佳, 加重气血阻塞, 癥瘕壅遏胞宫, 新血更难化生, 胞宫失养, 则受孕不能。

5. 中医药治疗

5.1. 内治法

一篇有关中医治疗 ADS 的 meta 分析总结临床有效率在 76.92%~100.00%, 其中包括提高生育能力[21], 郑颖[22]给予中药口服治疗 ADS 患者, 发现患者子宫内膜胞饮突丰富或成熟的患者比例均明显高于治疗前及对照组, 表明中药可以提高子宫内膜的容受性, 改善子宫内膜胞饮突的生长。滕淑玲[23]发现 ADS 患者应用宫瘤消胶囊后, 子宫体积缩小最为明显、痛经状况有所改善、血清 CA125 水平下降、妊娠率提高。

5.2. 外治法

采用隔药灸脐法[24], 可以增加肾虚血瘀型排卵障碍性不孕症患者的优势卵泡大小, 提高患者受孕潜

力。陈琰[25]在单一排卵监测指导怀孕基础上联合雷火灸治疗,发现对照组的妊娠率提高、痛经症状改善、血清 CA125 以及子宫直径变化有所下降,提示雷火灸能够有效改善胞宫局部血液循环,化瘀消癥,缓解疼痛,同时提高受孕率。

6. 中西医结合治疗

潘丽贞[26]选择实验组予尿促卵泡素 + 绒促性素 + 来曲唑联合化瘀消癥方治疗,结果显示两组患者生育力都有所提高,中西药结合组的妊娠率高达 60%,同时可以缓解应用 GnRH-a 后伴随的更年期症状。潘鑫[27]探讨镇痛胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗子宫腺肌症,能显著下调子宫内 E2 浓度,减轻痛经临床症状,改善卵巢功能;为进一步受孕提供良好的容受环境。

ADS 合并不孕症的病因机制仍不清楚,但是目前已经开始采取积极的措施来改善病情,由于本病的确诊具有滞后性,导致多数患者错过最佳治疗时间,在其具有症状但尚未达到诊断标准或无需手术治疗时,积极采取措施,为患者提供生育相关评估和指导;因此需要更多的研究深入探寻本病的病理基础、诊断标准,通过特定的针对性治疗手段进一步提高患者的生育力。中医药治疗本病具有临床疗效,与西医治疗联合时,还可以改善患者的假绝经症状。但查阅文献发现,中医药治疗 ADS 合并不孕症缺乏临床对照研究的支持,后续需要更多队列研究探究其发病机制、临床疗效。

参考文献

- [1] Chapron, C., Vannuccini, S., Santulli, P., Abrão, M.S., Carmona, F., Fraser, I.S., Gordts, S., Guo, S.W., Just, P.A., Noël, J.C., Pistofidis, G., Van den Bosch, T. and Petraglia, F. (2020) Diagnosing Adenomyosis: An Integrated Clinical and Imaging Approach. *Human Reproduction Update*, **26**, 392-411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>
- [2] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会. 子宫腺肌病诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(6): 376-383.
- [3] 李小雪, 潘宁宁, 张文, 等. 子宫体积对子宫腺肌病合并不孕症患者新鲜胚胎移植临床结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(3): 231-236.
- [4] Meylaerts, L.J., Wijnen, L., Ombelet, W., Bazot, M. and Vandersteen, M. (2017) Uterine Junctional Zone Thickness in Infertile Women Evaluated by MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **45**, 926-936. <https://doi.org/10.1002/jmri.25422>
- [5] Jasper, M.J., Tremellen, K.P. and Robertson, S.A. (2006) Primary Unexplained Infertility Is Associated with Reduced Expression of the T-Regulatory Cell Transcription Factor Foxp3 in Endometrial Tissue. *Molecular Human Reproduction*, **12**, 301-308. <https://doi.org/10.1093/molehr/gal032>
- [6] Robertson, S.A., Care, A.S. and Moldenhauer, L.M. (2018) Regulatory T Cells in Embryo Implantation and the Immune Response to Pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 4224-4235. <https://doi.org/10.1172/JCI122182>
- [7] Bourdon, M., Santulli, P., Jeljeli, M., Vannuccini, S., Marcellin, L., Doridot, L., Petraglia, F., Batteux, F. and Chapron, C. (2021) Immunological Changes Associated with Adenomyosis: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **27**, 108-129. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa038>
- [8] Kliman, H.J. and Frankfurter, D. (2019) Clinical Approach to Recurrent Implantation Failure: Evidence-Based Evaluation of the Endometrium. *Fertility and Sterility*, **111**, 618-628. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.011>
- [9] Guan, X., Liu, D., Zhou, H., Dai, C., Wang, T., Fang, Y., Jia, Y. and Li, K. (2022) Melatonin Improves Pregnancy Outcomes in Adenomyosis Mice by Restoring Endometrial Receptivity via NF- κ B/Apoptosis Signaling. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 1317. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5493>
- [10] Guo, S., Zhang, D., Lu, X., Zhang, Q., Gu, R., Sun, B. and Sun, Y. (2021) Hypoxia and Its Possible Relationship with Endometrial Receptivity in Adenomyosis: A Preliminary Study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **19**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00692-y>
- [11] Khan, K.N., Fujishita, A., Suematsu, T., Ogawa, K., Koshiba, A., Mori, T., Itoh, K., Teramukai, S., Matsuda, K., Nakashima, M. and Kitawaki, J. (2021) An Axonemal Alteration in Apical Endometria of Human Adenomyosis. *Human Reproduction*, **36**, 1574-1589. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab090>
- [12] Wang, S. and Duan, H. (2023) The Role of the Junctional Zone in the Management of Adenomyosis with Infertility. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1246819. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1246819>

- [13] 冷金花, 史精华. 子宫腺肌病合并不孕治疗策略[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(6): 516-519.
- [14] 刘阳, 许汴菊. 醋酸亮丙瑞林微球在子宫腺肌病合并不孕患者行体外受精-胚胎移植治疗中的应用[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(2): 223-226.
- [15] 王纪元, 郭战坤, 胡雪英, 等. 不同方式治疗子宫腺肌瘤的疗效及妊娠结局的临床分析[J]. 医学研究与教育, 2021, 38(1): 23-31.
- [16] 张信美, 徐萍. 子宫腺肌病的手术策略[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(7): 26-31.
- [17] 刘玲, 汤鲜, 张先平. 促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫腺肌病所致不孕症的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(29): 126-128.
- [18] Izadifar, Z., Izadifar, Z., Chapman, D. and Babyn, P. (2020) An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 460. <https://doi.org/10.3390/jcm9020460>
- [19] 艾星子·艾里, 郭铮宇, 张晓霏. 子宫腺肌病高强度聚焦超声消融治疗研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(7): 36-42.
- [20] Jeng, C.J., Ou, K.Y., Long, C.Y., Chuang, L. and Ker, C.R. (2020) 500 Cases of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Ablated Uterine Fibroids and Adenomyosis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **59**, 865-871. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.09.013>
- [21] 朱心怡, 谭丽, 张婷婷. 中医治疗子宫腺肌病的临床研究文献分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1646-1649.
- [22] 郑颖, 赵玉, 梁琦, 等. 中药消异方对子宫腺肌症患者疼痛症状及子宫内膜容受性的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(20): 2174-2177.
- [23] 滕淑玲, 凌素平, 刘金莲. 宫瘤消胶囊治疗子宫腺肌病 60 例疗效观察[J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(6): 465-466.
- [24] 韩兴军, 王璇. 脐疗治疗肾虚血瘀型排卵障碍性不孕症的机理与临床疗效研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(7): 999-1000, 1008.
- [25] 陈琰, 王华, 王赛莉, 等. 雷火灸治疗子宫腺肌病合并不孕的疗效观察[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(5): 75-79.
- [26] 潘丽贞, 王英, 陈弦. 化瘀消癥方在子宫腺肌病合并不孕患者 GnRH-a 治疗后窗口期应用的临床研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(2): 68-70, 75.
- [27] 潘鑫, 李珉. 散结镇痛胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗子宫腺肌症对卵巢储备功能及血管生成因子水平影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(3): 534-537, 541.