

低频电刺激对雌激素治疗效果欠佳薄型子宫内膜患者的临床疗效分析

宋婧 李环 张巍颖 胡艳 王苏梅 肖爱民

【摘要】 **目的** 探讨低频电刺激对雌激素治疗效果欠佳薄型子宫内膜患者的临床疗效。**方法** 选择接受雌激素治疗效果欠佳的薄型子宫内膜患者 50 例, 分别继续接受雌激素治疗(对照组, 25 例)或低频电刺激治疗(治疗组, 25 例), 治疗前、后分别测量尿黄体生成素(LH)峰日子宫内膜厚度, 比较 2 组子宫内膜增长情况, 评价疗效。**结果** 治疗后, 2 组患者的子宫内膜厚度均比治疗前有所增长(P 均 < 0.05), 治疗组患者的子宫内膜厚度增长值大于对照组患者($P < 0.01$)。治疗组中, 有效 5 例, 有效率为 20%; 对照组中无有效病例, 有效率为 0%, 治疗组有效率高于对照组($P < 0.05$)。对照组患者因治疗后子宫内膜厚度均未达到 7 mm, 无患者接受冻融胚胎移植(FET), 治疗组行 FET 后胚胎成功种植 2 例, 均为宫内妊娠, 其中 1 例现孕 36⁺ 周, 另 1 例现孕 15⁺ 周, 产检均未见异常。**结论** 低频电刺激在改善薄型子宫内膜方面明显优于雌激素治疗, 可用于治疗雌激素治疗效果欠佳的薄型子宫内膜患者。

【关键词】 薄型子宫内膜; 低频电刺激; 雌激素; 疗效

Clinical efficacy of low-frequency electrical stimulation for patients with thin endometrium with poor response to estrogen therapy Song Jing, Li Huan, Zhang Weiyang, Hu Yan, Wang Sumei, Xiao Aimin.

Department of Gynecology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen Early Diagnosis of Gynecological Major Disease Laboratory, Shenzhen 518035, China

Corresponding author, Li Huan, E-mail: szbdllh@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical efficacy of low-frequency electrical stimulation for patients with thin endometrium who exhibited poor response to estrogen therapy. **Methods** Fifty patients with thin endometrium who had poor response to estrogen therapy were selected. Twenty five patients were continuously administered with estrogen (control group), and the other 25 received low-frequency electrical stimulation (treatment group). Endometrium thickness on urinary LH peak day was measured by B ultrasound before and after corresponding treatment. The increase in endometrium thickness was statistically compared between two groups to evaluate the clinical efficacy. **Results** Following corresponding therapy, the endometrium thickness was significantly increased in both groups (both $P < 0.05$). The increase in endometrium thickness in the treatment group was significantly higher compared with that in the control group ($P = 0.009$). The effective rate in the treatment group was 20% ($n = 5$), significantly higher than 0% ($n = 0$) in the control group ($P < 0.05$). In the control group, the endometrium thickness of all patients was less than 7 mm, thus none was eligible for FET. In the treatment group, 2 cases achieved successful embryo implantation after frozen embryo transfer (FET) and both had intrauterine pregnancy. One patient was pregnant for 36⁺ weeks and 15⁺ weeks for the other case. No abnormality was observed during antenatal examination. **Conclusions** Low-frequency electrical stimulation is significantly superior to estrogen therapy in treating thin endometrium. Thus, it can be applied to treat thin endometrium for patients who exhibit poor response to estrogen therapy.

【Key words】 Thin endometrium; Low frequency electrical stimulation; Estrogen; Clinical efficacy

子宫内膜厚度可在一定程度上反映子宫内膜容受性, 薄型子宫内膜患者在辅助生殖技术中的妊娠成功率较低^[1]。部分不孕症患者可因内膜菲薄而面临胚胎移植周期被迫取消的命运, 大大增加了其心理负担。雌激素是薄型子宫内膜治疗中应用最广泛的药物, 但临床上确实存在部分患者经雌激素治疗后效果欠佳, 因此, 临床工作者迫切需要找到一种可以有效改善这部分患者内膜厚度的治疗方法。本课题采用低频电刺激治疗雌激素治疗效果欠佳的薄型子宫内膜患者, 并对其疗效作出评价, 以期为薄型子宫内膜的治疗提供更多的理论依据, 现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在北京大学深圳医院生殖中心接受雌激素治疗失败的薄型子宫内膜患者作为研究对象。

二、病例纳入及排除标准

纳入标准: ①育龄期女性; ②拟行冻融胚胎移植 (FET); ③接受过雌激素治疗 (≥ 3 个月) 后尿黄体生成素 (LH) 峰日子宫内膜厚度仍 < 7 mm; ④入组前 3 个周期 LH 峰日子宫内膜厚度均 < 7 mm; ⑤无子宫内膜器质性病变 (如子宫畸形、子宫内膜结核、子宫内膜炎、子宫内膜恶性病变、子宫腔粘连、子宫内膜息肉等); ⑥已行全面的不孕症检查, 排除其他原因导致的不孕症 (包括男方精液常规检查、女方输卵管通畅度检查、基础性激素检查、B 超监测排卵并排除多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等)。排除标准: ①合并慢性疾病 (如高血压病、糖尿病等) 者; ②有低频电刺激禁忌证 (如安装心脏起搏器、局部感觉缺失及对电过敏、精神及心理障碍、癫痫等神经系统疾病、急性感染性疾病、恶性肿瘤等) 者。

三、分组

本研究的课题设计经北京大学深圳医院伦理委员会审批通过后, 根据入组条件严格筛选研究对象。患者签署知情同意后, 根据自己意愿选择治疗方式, 选择继续外源性雌激素治疗者为对照组, 选择低频电刺激治疗者为治疗组, 2 组各选择 25 例患者入组。研究期间, 接诊医师、康复师、研究对象本身对所接受的干预措施知情, 而负责测量子宫内膜厚度的超声科医师对研究对象接受的干预措施不知情。

四、治疗方法

1. 雌激素治疗

口服戊酸雌二醇片 (补佳乐) 每日 3 次, 每次 2 mg。从月经周期的第 5 日开始吃, 连服 21 d 后停药 1 周, 连用 3 个周期。

2. 低频电刺激治疗

采用法国 PHENIX USB 4 低频刺激治疗仪, 于月经干净后即开始治疗, 每个月经周期连续治疗 10 d, 每日 1 次, 每次 30 min。具体方法如下: 患者取仰卧位平躺于治疗床上, 双手放松置于身体两侧, 阴道探头连接 A1 通道后置于患者阴道内, 再选择片状电极片 (50 mm \times 50 mm) 2 个与 A2 通道连接, 将电极片粘贴于盆腔中心位置, 选择频率 40 Hz、脉宽 250 μ s 的电流、阶段持续时间为 5 s, 间隔时间为 10 s, 电流强度以引起肌肉震颤但不引起患者疼痛为主要原则, 根据患者自身情况选择能够耐受的最大强度, 调节范围为 10 ~ 50 mA。

五、观察内容

1. 尿 LH 峰监测

课题组为研究对象免费提供排卵检测试纸, 嘱其按试纸自带说明书使用, 监测到阳性结果后立即来院行 B 超检查, 无需预约。

2. B 超测量子宫内膜厚度

由同一组专职超声医师于治疗前的尿 LH 峰日以及完成 3 个周期治疗后的第 1 个尿 LH 峰日测量。具体方法如下: 嘱患者取膀胱截石位, 超声医师将探头置于阴道穹窿处, 在二维超声模式下, 采用 5.0 MHz 探头置于子宫正矢状面进行测量, 电子游标置于内膜强回声与肌层交界处测得最大前后径, 即内膜厚度。若存在宫腔积液, 则分别测量前后 2 层内膜厚度, 两者相加即为内膜厚度, 液体深度不计入。反复测量 2 次, 取其平均值作为尿 LH 峰日子宫内膜厚度。从生殖医学角度考虑, 治疗后子宫内膜厚度 ≥ 7 mm 为有效; < 7 mm 为无效。

六、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组设计 t 检验; 不符合正态分布的计量资料采用中位数 (上、下四分位数) 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以频数表示, 组间比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、治疗组与对照患者的一般情况比较

对照组 25 例患者均完成 3 个周期的治疗, 其中 2 例因工作繁忙无法完成 B 超测量, 1 例因联系表 1

治疗前后治疗组与对照患者的一般情况比较

项 目	治疗组 ($n=20$)	对照组 ($n=22$)	t/Z 值	P 值
年龄 (岁)	31.1 ± 5.4	31.0 ± 4.5	0.062	0.951
BMI (kg/m^2)	22.6 ± 2.4	22.1 ± 1.4	3.876	0.541
不孕年限 (年)	3.0 (2.3, 4.8)	3.0 (2.8, 4.3)	0.067	0.947
流产次数 (次)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	0.093	0.926

二、治疗前后治疗组与对照患者的子宫内膜厚度比较

治疗前, 2 组患者子宫内膜厚度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个周期后, 2 组患者的子宫内膜厚度均比治疗前有所增长 (P 均 < 0.05), 见表 2。治疗后, 治疗组患者的子宫内膜厚度增长 $0.70 (0.03, 1.98)$ mm, 对照组增长 $0.20 (0, 0.40)$ mm, 治疗组患者的子宫内膜厚度增长值大于对照组患者 ($Z = 2.596, P = 0.009$)。

表 2 治疗前后治疗组与对照患者的子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$) mm

组 别	例数	子宫内膜厚度		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
治疗组	20	4.88 ± 1.23	5.94 ± 1.98	4.427	< 0.001
对照组	22	4.84 ± 0.98	5.08 ± 1.12	3.763	0.001
t 值		0.128	1.710		
P 值		0.899	0.098		

三、治疗组与对照组的疗效比较

治疗组中, 有效 5 例, 有效率为 20%; 对照组中无有效病例, 有效率为 0%。治疗组有效率高于对照组 ($P = 0.018$)。

四、治疗组与对照患者的妊娠情况比较

对照组患者因治疗后子宫内膜厚度均未达到 7 mm, 无患者接受 FET, 治疗组行 FET 后胚胎成功种植者 2 例, 均为宫内妊娠, 其中 1 例现孕 36⁺ 周, 另 1 例现孕 15⁺ 周, 产检均未见异常。

讨 论

临床上将子宫内膜厚度低于能够获得妊娠的阈值称为薄型子宫内膜。月经周期中子宫内膜组织

不到失随访, 纳入研究 22 例; 治疗组仅 21 例患者完成 3 个月治疗, 其中 1 例因联系不到失随访, 纳入研究 20 例。2 组患者在年龄、BMI、不孕年限、流产次数方面比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

可随卵巢甾体激素水平改变发生周期性变化, 排卵期子宫内膜螺旋动脉紧缩, 功能层氧气张力减少, 而较低的氧气张力有利于受精卵着床, 对于薄型子宫内膜患者来说, 胚胎的着床部位接近基底层的螺旋动脉, 此处氧气张力大可阻碍胚胎的着床发育^[2]。目前, 子宫内膜厚度与妊娠率的正相关性已得到广泛证实, 多数学者认同将子宫内膜厚度 > 7 mm 作为胚胎移植后良好结局的预后指标, 同时也有学者提出 6 mm 或者 8 mm 的界值^[3]。临床上多把辅助生殖技术中人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 注射日或 LH 峰日经阴道 B 超测定子宫内膜厚度 < 7 mm 作为薄型子宫内膜的诊断标准。

1991 年 Sher 等^[4]报道, 小于 40 岁的女性薄型子宫内膜发病率为 5%, 41 ~ 45 岁女性的发病率可达到 25%。2014 年 Kasius 等^[1]的荟萃分析报道, 女性薄型子宫内膜发病率为 24%。其发生主要与宫腔操作史、炎症、药物、年龄、内分泌情况等因素有关^[5-6]。在我国, 近年来居高不下的人工流产率使得薄型子宫内膜更为普遍。Miwa 等^[7]发现, 薄型子宫内膜的主要病理生理学特征为: 子宫动脉血流阻力增高、腺上皮生长缓慢、血管生长不良、血管表皮生长因子 (VEGF) 表达低下。薄型子宫内膜的治疗方式多样, 其治疗主要是从促进子宫内膜腺体发育和改善子宫内膜血流灌注两方面入手, 包括: ①雌激素治疗; ②低剂量阿司匹林治疗; ③促性腺激素释放激素激动剂; ④生长激素; ⑤西地那非; ⑥粒细胞-集落刺激刺激因子; ⑦维生素 E 和己酮可可碱; ⑧干细胞治疗; ⑨中医中药治疗; ⑩子宫内膜机械性刺激; ⑪低频电刺激治疗等^[8-12]。其中, 雌激素和低频电刺激治疗在临床应用较多, 且更为安全无创, 费用较低, 故本研究着重就这 2 种方法进行对比。

正常子宫内膜的修复过程包括宫腔上皮再生、血管新生、间质结构重建等过程, 上皮组织再生属于非雌激素依赖性, 间质组织的修复属于雌激素依赖性, 上皮愈合后, 内膜雌孕受体高表达, 间质血管开始修复^[13]。外源性雌激素为治疗薄型子宫内膜最常用的药物, 可有效促进子宫内膜增生变厚。Liu 等^[14]回顾性分析了 101 例接受雌激素治疗的薄型子宫内膜患者的资料, 结果表明有效率可达 92.1%, 且其疗效与治疗前子宫内膜厚度及疗程有关。不同文献所报道的雌激素给药途径、剂量和疗程各不相同, 关于其疗效的评价也尚不统一, 暂无循证医学证据明确何种为最佳治疗方式, 本研究采用口服戊酸雌二醇片每天 3 次, 每次 2 mg, 从月经周期的第 5 日开始吃, 连服 21 d, 连用 3 个月, 对照组治疗前后子宫内膜厚度虽有增长, 但增长值较小, 且治疗后无一例患者的子宫内膜厚度达到 7 mm, 故仍被视为雌激素治疗后效果欠佳。

近几年我国妇科盆底专业的发展迅猛, 低频电刺激治疗已被广泛应用于盆底功能障碍性疾病的诊治中, 如盆底脏器脱垂、尿失禁、粪失禁以及性功能障碍等, 2011 年 Bodombossou-Djjobo 等^[12]率先将低频电刺激用于薄型子宫内膜患者的治疗中, 证实了低频电刺激可有效增加子宫内膜厚度、改善子宫内膜容受性, 其治疗机制主要是通过生物电流刺激盆底肌肉或神经, 提高低频兴奋性, 诱导盆底肌肉的收缩, 间接增加子宫内膜血流灌注, 从而促进子宫内膜生长, 改善内膜容受性。本研究采用频率 40 Hz、脉宽 250 us 的电流模式作用于 25 例雌激素治疗效果欠佳的薄型子宫内膜患者, 其中 20 例完成了全部治疗及后期随访, B 超结果显示患者在治疗后子宫内膜厚度明显增加, 且内膜厚度增长值大于对照组, 提示在雌激素治疗无效的情况下, 患者或可尝试低频电刺激治疗进行改善。

胚胎移植是辅助生殖技术的重要步骤, 其成功与否取决于胚胎质量的好坏、子宫内膜容受性的高低以及胚胎与内膜之间的相互作用是否正确, 成熟的子宫内膜是胚胎移植成功的必备条件之一, 从生殖医学角度考虑, 本研究将治疗后子宫内膜厚度 ≥ 7 mm 定义为有效, < 7 mm 定义为无效, 结果表明治疗组有效率为 25%, 大于对照组的 0%。本课题研究对象经雌激素治疗后效果欠佳, 而低频电刺激治疗后可有明显改善, 其原因可能与以下因素有关: ①雌激素受体 (ER) 广泛分布于子宫内膜中, 其与雌激素结合后变构并形成二聚体, 继而在细胞

核内与靶基因调节区的雌激素反应元件结合, 或者与转录因子 (如 Apl、Spl) 发生相互作用调节靶基因转录及复制, 从而刺激靶器官细胞增殖和分化^[15]。薄型子宫内膜患者接受雌激素治疗后疗效不一, 其原因可能在于个体间 ER 表达不一致, 加之雌激素在个体体内吸收代谢情况也各不相同, 进一步导致雌激素疗效存在个体化差异, 而低频电刺激是通过诱导肌肉收缩间接改善子宫内膜血流灌注, 其作用较外源性雌激素更具有普遍适用性。②雌激素发挥作用主要在于促进腺体发育, 但不能增加子宫动脉血流^[16]。低频电刺激可通过改善子宫内膜血流灌注进一步促进腺体发育, 其作用具有多面性。

综上所述, 低频电刺激在改善薄型子宫内膜方面明显优于雌激素治疗, 可用于治疗雌激素效果欠佳的薄型子宫内膜患者, 为其临床治疗带来新的希望, 但本试验仅仅是对治疗雌激素效果欠佳的薄型子宫内膜的初步探索, 未来研究者还可以进一步拓展研究方向, 比如: ①增加联合治疗组进行比较, 可以是雌激素联合低频电刺激治疗, 也可以是雌激素联合其他治疗方式; ②增加激素水平及子宫内膜血流的相关测量, 条件允许的情况下可留取内膜观察治疗前后子宫内膜腺体发育和 VEGF 表达情况, 以明确 2 种治疗方式在改善薄型子宫内膜中的具体作用机制。相信通过医务工作者的共同努力, 薄型子宫内膜这一辅助生殖技术中的绊脚石终将被移除!

参 考 文 献

- [1] Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJ. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2014, 20 (4): 530-541.
- [2] 俞凌, 王淑芳, 叶明侠, 左昭, 姚元庆. 薄型子宫内膜治疗新进展. *国际生殖健康计划生育杂志*, 2016, 35 (2): 165-169.
- [3] Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: how thin is thin? *J Hum Reprod Sci*, 2016, 9 (1): 3-8.
- [4] Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod*, 1991, 6 (2): 232-237.
- [5] Kumbak B, Sahin L. Woman age and morphologic pattern should be taken into consideration while talking about "thin" endometrium. *Fertil Steril*, 2009, 92 (2): e38.
- [6] Shufaro Y, Simon A, Laufer N, Fatum M. Thin unresponsive en-

- dometrium—a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J Assist Reprod Genet*, 2008, 25 (8): 421-425.
- [7] Miwa I, Tamura H, Takasaki A, Yamagata Y, Shimamura K, Sugino N. Pathophysiologic features of “thin” endometrium. *Fertil Steril*, 2009, 91 (4): 998-1004.
- [8] Gleicher N, Kim A, Michaeli T, Lee HJ, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Barad DH. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Hum Reprod*, 2013, 28 (1): 172-177.
- [9] Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with “thin” endometrium—an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30 (6): 409-414.
- [10] 李群. 养膜汤对不孕症薄型子宫内膜的影响. *河北中医*, 2015, 38 (3): 378-379.
- [11] Parsanezhad ME, Dadras N, Maharlouei N, Neghaban L, Keramati P, Amini M. Pregnancy rate after endometrial injury in couples with unexplained infertility: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*, 2013, 11 (11): 869-874.
- [12] Bodombossou-Djobo MM, Zheng C, Chen S, Yang D. Neuro-muscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9: 122.
- [13] Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008, 20 (3): 221-228.
- [14] Liu SM, Zhou YZ, Wang HB, Sun ZY, Zhen JR, Shen K, Deng CY, Lang JH. Factors associated with effectiveness of treatment and reproductive outcomes in patients with thin endometrium undergoing estrogen treatment. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (23): 3173-3177.
- [15] 封意兰, 谌小卫. 雌激素受体、孕激素受体和细胞增殖核抗原在绝经前子宫内膜息肉中的表达及其临床意义. *新医学*, 2015, 46 (4): 236-239.
- [16] 李春洋, 黄朝霞, 程静, 吕杰强, 段萍, 林桂凤. 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. *中国妇幼保健*, 2007, 22 (36): 5195-5197.

(收稿日期: 2016-05-31)

(本文编辑: 林燕薇)

