

促排卵过程中应用小剂量阿司匹林对改善子宫内膜发育的研究

杨倩

(浙江省温岭市第一人民医院 妇科, 浙江 温岭 317500)

【摘要】目的: 分析采用小剂量阿司匹林治疗对促排卵期间改善子宫内膜发育的临床价值。**方法:** 收集 50 例因排卵功能低下而不孕女性患者, 分为研究组与对照组, 各 25 例。对照组采用克罗米酚治疗, 研究组在克罗米酚治疗的基础上采用阿司匹林 ($75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗。**结果:** 排卵前 1 d, 研究组的血栓素 A_2 (TXA_2) 水平与 TXA_2 / 前列环素 (PGI_2) 比值均显著低于对照组; 与对照组对比, 研究组排卵前 1 d 的子宫动脉血流 RI 明显更低, 内膜厚度更明显 ($P < 0.05$); 与对照组对比, 研究组排卵后的子宫内膜厚度明显更高 ($P < 0.05$); 与对照组对比, 研究组排卵后 10 d 的子宫内膜面积、间质面积、腺腔周长及腺 / 间比值明显更大 ($P < 0.05$); 与对照组对比, 研究组排卵后 10 d 的子宫内膜 ER、子宫内膜 PR 明显更高 ($P < 0.05$)。**结论:** 在排卵期间, 采用小剂量阿司匹林治疗, 有利于增加子宫血流供应, 能有效促进子宫内膜发育、增厚, 有利于提高妊娠率。

【关键词】 促排卵过程; 小剂量; 阿司匹林; 子宫内膜; 发育

【中图分类号】 R711

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)03-0057-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.013

Research on use of low-dose aspirin in the process of promoting ovulation to improve endometrial development

YANG Qian

(Department of Gynaecology, Wenling First People's Hospital Gynecology, Wenling 317500, China)

【Abstract】Objective: To analyze the clinical value of using low-dose aspirin during ovulation to improve endometrial development. **Methods:** 50 cases of infertility due to ovulatory dysfunction and female patients were collected and divided into study group and control group with 25 cases each. The control group received clomiphene treatment, and the research group received aspirin ($75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) treatment on the basis of clomiphene. **Results:** 1 d before ovulation, TXA_2 level and TXA_2 / PGI_2 ratio of study group were significantly lower than those of the control group. Compared with the control group, uterine artery RI in the study group 1d before ovulation was significantly lower, with endometrial thickness more significantly obvious ($P < 0.05$). Compared with the control group, endometrial thickness in the study group after ovulation was significantly higher ($P < 0.05$). Compared with the control group, the interstitial area, perimeter and glandular gland / room ratio in the study group 10d after ovulation endometrial area, were significantly greater ($P < 0.05$). Compared with the control group, endometrial ER, PR endometrial in the study group 10d after ovulation were significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusion:** During ovulation, the use of low-dose aspirin therapy was helpful to increase blood supply to the uterus, promote the development of endometrial thickening, and improve the pregnancy rate.

【Keywords】 ovulation process; small doses; aspirin; endometrial; development

目前, 诱发排卵法是临床治疗不孕症的常规手段, 而克罗米酚则是诱发排卵治疗中的常规药物。克罗米酚在一定程度上对子宫内膜发育造成影响, 严重的还会降低子宫血流供应, 从而影响患者治疗后的妊娠率^[1]。近年来, 小剂量阿司匹林在促排卵过程中逐渐得到应用, 其对子宫血流供应、子宫内膜发育及妊娠率的影响受到临床的高度重视^[2-3]。

为了分析该药物在促排卵期间对子宫内膜发育的改善效果, 笔者对 50 例因排卵功能低下而不孕的患者进行了分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取本院于 2011 年 12 月—2013 年 12

[收稿日期] 2015-02-02

[作者简介] 杨倩, 女, 主治医师, 研究方向: 妇科, E-mail: yangqian198111@163.com

月收治不孕女性 50 例, 根据数字法分为研究组与对照组, 各 25 例。研究组: 年龄 27~42 岁, 平均 (33.65 ± 2.83) 岁; 不孕年限为 2~9 年, 平均 (5.21 ± 1.28) 年。对照组: 年龄 28~41 岁, 平均 (33.81 ± 2.90) 岁; 不孕年限 2~10 年, 平均 (5.42 ± 1.34) 年。纳入标准: ① 因中枢神经系统性、垂体性、卵巢性、下丘脑性无排卵引起的排卵障碍; ② 因多囊卵巢综合征、卵泡黄素化不破裂综合征及性腺轴以外的其他内分泌系统功能失调引起的排卵障碍; ③ 因排卵功能低下而不孕者; ④ 不孕年限 2 年或 2 年以上者; ⑤ 签署知情同意书。排除标准: ① 合并心、肝、肾功能不全者; ② 子宫输卵管碘油造影 (HSG) 异常者; ③ 血清催乳素 (PRL) 异常者; ④ 溃疡病或其他活动性出血者; 两组的各项资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可作对比。

试验方案获得我省本县中医院伦理委员会批准并全过程跟踪。

1.2 方法

对照组给予克罗米酚 (上海衡山药业有限公司) 口服治疗, $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 于月经周期第 5 ~ 9 天给药。研究组在克罗米酚的基础上给予阿司匹林片 (太原市卫星制药有限公司) 口服治疗, $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 于月经周期第 1~20 天给药。两组患者在月经第 9 天均给予 B 超连续监测卵泡发育的情况, 当一个以上卵泡的直径 $\geq 15 \text{ mm}$ 时, 开始监测尿 LH 水平。

1.3 标本的采集及处理

分别抽取两组患者于排卵前 1 d 和排卵后 10 d 清晨抽取 6 mL 静脉血, 然后溶于 0.4 mL EDTA Na_2 液中, 在混匀后以 $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 转速进行离心处理, 时间为 15 min, 分离血浆, 最后保存在 -70°C 的冰箱中。同时, 监测两组患者的子宫动脉血流阻力指数 (RI)、子宫内膜厚度。

1.4 测定方法

血栓素 A_2 (TXA_2) / 前列环素 (PGI_2) 比值的测定: 因 TXA_2 和 PGI_2 的稳定性都比较差, 在体内容易代谢生成 TXB_2 和 6 -Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$, 所以应借助碘放射免疫法进行测定, 并以其测定结果作为判断 TXA_2 和 PGI_2 水平的指标。

RI 与子宫内膜厚度的测定: 用彩色多普勒超声诊断仪 (美国 GE 公司生产, 型号为 LOGIQ 400), 探头频率为 7.0 MHz 进行测定。

1.5 统计学方法

用 SPSS22.0 软件统计, 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 当 $P < 0.05$ 时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 TXA_2 、 PGI_2 及其比值

排卵前 1 d, 研究组的 TXA_2 水平与 TXA_2 / PGI_2 比值均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组排卵后 10 d 的 TXA_2 、 PGI_2 、 TXA_2 / PGI_2 比值差异无显著性 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 排卵前后 RI 与内膜厚度

与对照组对比, 研究组排卵前 1 d 的子宫动脉血流 RI 明显更低, 内膜厚度更明显 ($P < 0.05$); 与对照组对比, 研究组排卵后的子宫内膜厚度明显更高 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 子宫内膜面积、间质面积、腺腔周长及腺 / 间比值

与对照组对比, 研究组排卵后 10 d 的子宫内膜面积、间质面积、腺腔周长及腺 / 间比值明显更大 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 子宫内膜 ER、PR 水平

与对照组对比, 研究组排卵后 10 d 的子宫内膜 ER、子宫内膜 PR 明显更高 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 排卵前后的血清 E_2 、P 水平

排卵前、排卵 10 d 后, 两组患者血清 E_2 、P 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 1 两组患者血浆 TXA_2 、 PGI_2 及其比值的对比. $n=25$, $\bar{x} \pm s$

组别	排卵前 1d			排卵后 10 d		
	$\text{TXA}_2 / \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{PGI}_2 / \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{TXA}_2 / \text{PGI}_2$	$\text{TXA}_2 / \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{PGI}_2 / \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{TXA}_2 / \text{PGI}_2$
克罗米酚组	51.48 ± 12.25	75.88 ± 26.29	0.59 ± 0.23	65.03 ± 34.38	56.91 ± 16.82	1.28 ± 0.68
克罗米酚 + 阿司匹林	90.60 ± 16.29	77.39 ± 28.82	1.24 ± 0.37	62.42 ± 33.85	72.97 ± 28.35	0.84 ± 0.36
t 值	4.262	0.062	0.128	0.239	2.164	5.164
P 值	0.042	2.308	1.274	1.062	0.267	0.038

表 2 两组患者排卵前后 RI 与内膜厚度的对比 . $n=25, \bar{x} \pm s$

组别	排卵前 1 d		排卵后 10 d	
	血流 RI	内膜厚度 /cm	血流 RI	内膜厚度 /cm
克罗米酚组	0.81 ± 0.05	0.92 ± 0.16	0.82 ± 0.05	1.02 ± 0.19
克罗米酚 + 阿司匹林	0.89 ± 0.06	0.72 ± 0.18	0.85 ± 0.05	0.80 ± 0.16
t 值	4.183	6.280	1.368	5.226
P 值	0.043	0.017	0.082	0.036

表 3 子宫内膜面积、间质面积、腺腔周长及腺 / 间比值的对比 . $n=25, \bar{x} \pm s$

组别	腺体面积 / μm^2	间质面积 / μm^2	腺腔周长 / μm	腺 / 间比值
克罗米酚组	$13\,451.48 \pm 3\,208.36$	$50\,846.37 \pm 3\,730.68$	529.62 ± 348.20	0.45 ± 0.12
克罗米酚 + 阿司匹林	$8\,586.63 \pm 938.62$	$60\,668.29 \pm 1\,938.26$	431.26 ± 83.27	0.19 ± 0.04
t 值	32.683	24.760	11.256	6.207
P 值	0.000	0.000	0.001	0.028

表 4 子宫内膜 ER、PR 水平的对比 . $n=25, \bar{x} \pm s$

组别	子宫内膜 ER	子宫内膜 PR
克罗米酚组	0.10 ± 0.02	0.25 ± 0.12
克罗米酚 + 阿司匹林	0.06 ± 0.02	0.14 ± 0.06
t 值	5.287	6.120
P 值	0.034	0.027

表 5 排卵前后的血清 E_2 、P 水平的对比 . $n=25, \bar{x} \pm s$

组别	排卵前 1 d		排卵后 10 d	
	$E_2/\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	$P/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	$E_2/\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	$P/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
克罗米酚组	154.58 ± 77.59	0.97 ± 0.75	129.86 ± 52.67	8.10 ± 5.58
克罗米酚 + 阿司匹林	155.26 ± 62.15	1.07 ± 0.69	135.92 ± 55.68	8.86 ± 5.20
t 值	0.856	1.208	0.738	1.163
P 值	2.685	1.340	2.826	1.750

3 讨论

3.1 对子宫血流的影响

阿司匹林可通过前列腺素 (PG) 合成而形成环氧化酶, 促使脂肪酸环氧化酶失活, 有效抑制 TXA_2 、 PGI_2 的合成^[4]。由于血小板环氧化酶对阿司匹林较为敏感, 通过给予患者使用小剂量阿司匹林, 能有效抑制血小板 TXA_2 的合成, 但不会直接影响血管壁 PGI_2 的合成, 从而使 TXA_2 / PGI_2 之间处于平衡状态, 对血小板活性产生抑制, 有效避免微血栓形成, 从而有效改善子宫动脉血流及局部血液循环^[5]。阿司匹林通过发挥抗炎作用, 有效抑制卵巢血管收缩及血小板聚集, 确保良好的局部血液供应^[6]。以上研究表明, 与对照组对比, 研究组的排卵前 1 d 的 TXA_2 / PGI_2 比值与子宫血流 RI 水平明显更低, 子宫内膜厚度较厚 ($P<0.05$)。可见, 小剂量阿司匹林可对 TXA_2 / PGI_2 之间的平衡产生调节作用, 确保良好的子宫血流供应, 有效增厚子宫内膜厚度, 从而促进子宫内膜正常发育。

3.2 对子宫内膜组织形态学的影响

临床研究^[7]表明, 克罗米酚治疗不孕症可减小内膜腺上皮、腺体数量及腺体面积, 使腺体与间质之间的比值远远低于同期自然周期。通过以上研究表明, 与对照组对比, 研究组排卵后 10 d 的子宫内膜面积、间质面积、腺腔周长及腺 / 间比值明显更大 ($P<0.05$)。可见, 应用小剂量的阿司匹林治疗, 可确保良好的子宫血流供应, 有效增大内膜腺体数量、间质面积及腺体面积、腺体和间质之间的比值, 达到治愈子宫内膜发育不良的目的。

3.3 对子宫内膜雌、孕激素受体的影响

相关文献^[8]表明, 克罗米酚将会降低增生晚期与分泌晚期子宫内膜 ER、PR 水平。以上研究表明, 与对照组对比, 研究组排卵后 10 d 的子宫内膜 ER、子宫内膜 PR 明显更高 ($P<0.05$)。表明小剂量能有效提升患者的子宫内膜 ER、PR 水平, 可能和该药物能增加子宫血流量有关。通过促进子宫内膜 ER、PR 受体的形成, 促使子宫内膜的厚度增大, 从而改善内膜异常状况, 确保胚胎着床的顺利进展。

另外, 克罗米酚具有很好的抗雌激素与弱化雌激素的作用, 可直接或间接对内源激素平衡进行影响, 从而干扰子宫内膜发育^[9]。本研究表明, 排卵前、排卵 10 d 后, 两组患者血清 E_2 、P 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示通过小剂量阿司匹林治疗, 也未能有效改善克罗米酚治疗引起的内源激素紊乱状态。

3.4 促进子宫内膜发育改善

不孕症是一种常见的妇产科疾病, 随着现代人们流产率的不断升高, 不孕症的发病率也随之升高^[10]。辅助促排卵是目前临床中治疗不孕症常用的手段之一^[11], 也是不孕症患者实现妊娠目的的希望之一。临床实践表明, 辅助促排卵虽然能使患者获得较多的成熟卵泡, 但患者的妊娠率往往比较低, 约为 25%^[12]。究其原因, 可能和克罗米酚等促排卵药物在促进卵泡发育的过程中阻碍 ER 的产生, 使 PR 功能大幅降低, 且有利降低对子宫内膜的影响, 甚至会使子宫内膜发育不全^[13]。路平等^[14]相关研究已经证实, 以 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的阿司匹林治疗不孕症, 有利于促进与改善患者的子宫内膜发育, 故能有效提升妊娠率。本试验中, 研究组在接受克罗米酚治疗期间给予阿司匹林 ($75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗。结果发现, 研究组的血浆 TXA_2 水平为 $(51.48 \pm 12.25) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 显著低于对照组的 $(90.60 \pm 16.29) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$; 且研究组的 $\text{TXA}_2 / \text{PGI}_2$ 比值为 (0.59 ± 0.23) , 显著低于对照组的 (1.24 ± 0.37) , 且研究组的血流 RI 水平、内膜厚度分别为 (0.81 ± 0.05) 、 $(0.92 \pm 0.16) \text{ cm}$, 与对照组的 (0.89 ± 0.06) 、 $(0.72 \pm 0.18) \text{ cm}$ 存在差异性。而在排卵 10 d 后, 研究组的子宫内膜厚度为 $(1.02 \pm 0.19) \text{ cm}$, 与对照组的 $(0.80 \pm 0.16) \text{ cm}$ 存在差异性。而且, 研究组的子宫内膜面积为 $(13\,451.48 \pm 3\,208.36) \mu\text{m}^2$ 、间质面积为 $(50\,846.37 \pm 3\,730.68) \mu\text{m}^2$ 、腺腔周长为 $(529.62 \pm 348.20) \mu\text{m}$ 、腺 / 间比值为 (0.45 ± 0.12) , 均显著大于对照组的 $(8\,586.63 \pm 938.62) \mu\text{m}^2$ 、 $(60\,668.29 \pm 1\,938.26) \mu\text{m}^2$ 、 $(431.26 \pm 83.27) \mu\text{m}$ 、 (0.19 ± 0.04) 。另外, 研究组的子宫内膜 ER、PR 分别为 (0.10 ± 0.02) 、 (0.25 ± 0.12) , 与对照组的

(0.06 ± 0.02) 、 (0.14 ± 0.06) 存在明显差异。表明小剂量阿司匹林能有效改善子宫血流供应与增加子宫内膜厚度, 有利于改善子宫内膜发育不良。

综上所述, 将小剂量阿司匹林应用于排卵治疗中, 可确保良好的子宫血流供应, 促使子宫内膜厚度增大, 有利于改善因克罗米酚治疗引起的子宫内膜发育不良, 确保较高的妊娠率, 值得推广。

【参考文献】

- [1] 项云改, 谭丽, 赵冬梅, 等. 生长激素对子宫内膜发育不良患者内膜容受性及体外受精-胚胎移植临床结局的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(22):56-58.
- [2] 陈爱丽. 天然雌激素加小剂量阿司匹林对促排卵子宫内膜发育临床观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(9):447-448.
- [3] 刘萍. 阿司匹林对多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(10):1521-1522.
- [4] 刘萍, 何艳舫, 刘洋. 阿司匹林对多囊卵巢综合征患者着床期子宫内膜形态结构与性激素受体表达的影响 [J]. 河北联合大学学报: 医学版, 2013, 15(3):305-306.
- [5] 冯雪花, 杨楠, 陈晓会, 等. 内膜方对促排卵周期中肾虚型患者子宫内膜容受性的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(10):66-68.
- [6] 王开秀, 王君梅, 江梅, 等. 促孕汤联合阿司匹林对克罗米芬治疗排卵障碍性不孕症的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(28):4418-4421.
- [7] 杨柳, 魏占才, 张学红. 生长激素对体外受精-胚胎移植中子宫内膜发育不良患者有效性的 Meta 分析 [J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(7):560-563.
- [8] 张敏, 齐聪, 张勤华. 温肾活血汤联合克罗米芬改善促排子宫内膜容受性疗效研究 [J]. 生殖与避孕, 2010, 30(9):601-604, 600.
- [9] 赵雯, 周惠芳. 子宫内膜容受性不足中西医结合治疗进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(12):211-213.
- [10] 姜朵生, 吴献群, 张迎春. 温针灸配合长膜汤对促排卵患者子宫内膜容受性的影响 [J]. 中国针灸, 2014, 34(2):130-134.
- [11] 邵晓曼. 小剂量雌激素对促进排卵和对子宫内膜的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(2):50-51.
- [12] 张静, 朱志洁, 孙旎, 等. 雌激素与阿司匹林联合应用促进子宫内膜发育及增加受孕率的研究 [J]. 科技创新导报, 2014, 30(28):202.
- [13] 黄琳, 黄丽娟, 胡素云, 等. 克罗米芬联合阿司匹林对子宫内膜发育的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(6):485-488.
- [14] 路平, 郭玉琪. 超声预测子宫内膜发育及小剂量阿司匹林在促排卵过程中对改善子宫内膜发育的研究 [J]. 疑难病杂志, 2011, 10(3):192-194.