

克氯米芬治疗不孕症对子宫内膜容受性影响的 三维超声评价

于姣姣 张利华 胡 兵 赵 云

摘要 **目的** 应用三维超声评价克氯米芬治疗不孕症对子宫内膜容受性的影响,探讨其对妊娠结局的影响。**方法** 选取接受克氯米芬促排卵治疗的不孕患者 46 例,按妊娠结局分为妊娠组(17 例)与非妊娠组(29 例),分别于用药前后应用经阴道三维超声测量子宫内膜容积、厚度、子宫内膜及内膜下的血流分布类型、血管指数(VI)、血流指数(FI)、血管血流指数(VFI)、搏动指数(PI)、收缩峰速度与舒张末期速度比值(S/D)、阻力指数(RI)、收缩期峰值(PS)及舒张末期血流速度(ED),结果进行对比分析。**结果** 两组患者用药前后子宫内膜厚度和容积比较差异均无统计学意义。用药前两组子宫内膜及内膜下血流相关参数比较差异均无统计学意义,用药后妊娠组 RI、PI、ED、VI 及 VFI 均降低,S/D、PS 及 FI 升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。46 例患者用药后子宫内膜及内膜下血流分布类型与用药前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),A 型血流内膜患者增多。**结论** 克氯米芬促排卵治疗后对不孕症患者子宫内膜厚度和容积影响不大,克氯米芬治疗后子宫内膜及内膜下血流灌注状况改善的患者更有利于妊娠,三维超声检测血流参数可用于评价子宫内膜容受性并预测妊娠结局。

关键词 超声检查,三维;克氯米芬;不孕症;子宫内膜容受性

[中图法分类号]R711;R445.1

[文献标识码] A

Assessment of endometrial receptivity by three-dimensional ultrasound in infertile women during treatment with clomiphene

YU Jiaojiao, ZHANG Lihua, HU Bing, ZHAO Yun

Medical College of China Three Gorges University, Hubei 443000, China

ABSTRACT **Objective** To evaluate endometrial receptivity by three-dimensional ultrasound in infertile women during treatment with clomiphene, and to explore effects of clomiphene on the outcome of pregnancy. **Methods** Forty-six infertile patients were collected from reproductive center treated with clomiphene, and divided into pregnant group (17 cases) and non-pregnant group (29 cases) according to the outcome of pregnancy. The endometrial volume, thickness, type, endometrial and subendometrial blood flow parameters (RI, PI, S/D, PS, ED, VI, FI, VFI) of two groups were detected by transvaginal three-dimensional ultrasound before and after treatment. **Results** There was no difference in endometrial volume and thickness before and after treatment between two groups. Before the treatment, endometrial and subendometrial blood flow parameters (RI, PI, S/D, PS, ED, VI, FI, VFI) had no difference between two groups. After the treatment, pregnant group had lower RI, PI, ED, VI, VFI and higher S/D, PS, FI of blood flow parameters, with statistical significant difference (all $P < 0.05$), the type of endometrial and subendometrial blood flow distribution had changed, patients in type A were increased. **Conclusion** Clomiphene has little effect on endometrial volume and thickness to infertile women, patients with good condition of endometrial and subendometrial blood flow perfusion are helpful to improve the pregnancy rate. The blood flow parameters measured by three-dimensional ultrasound can evaluate the receptivity of endometrium and predict the pregnancy outcome.

KEY WORDS Ultrasonography, three-dimensional; Clomiphene; Infertility; Endometrial receptivity

基金项目:湖北省宜昌市科技研究与开发项目(A12301-48)

作者单位:443000 湖北省宜昌市,三峡大学医学院(于姣姣、张利华、赵云);三峡大学第二临床医学院超声科(胡兵)

通信作者:赵云, Email: zhaoyun@ctgu.edu.cn

目前,全球不孕症发生率高达 15%^[1],而子宫内膜容受性的异常是致其发生的一重要因素,因此,子宫内膜容受性在女性不孕症研究方面倍受关注。在不孕症的治疗中,良好的子宫内膜容受性和卵巢反应性是胚胎成功着床的先决条件^[2],了解子宫内膜容受性的状态对不孕症治疗方案的制定有极其重要的指导意义。本研究应用三维超声技术检测克氯米芬用药前后不孕症患者子宫内膜容受性各项参数的变化,旨在评价其对内膜容受性及妊娠成功率的影响。

资料与方法

一、研究对象

选取 2013 年 1 月至 2015 年 1 月在三峡大学仁和医院生殖中心接受克氯米芬促排卵治疗的不孕患者 46 例,经治疗后其中 17 例妊娠(妊娠组,停经 6~7 周),29 例未妊娠(非妊娠组)。入选标准:患者月经周期规则,无生殖器官异常,无妇科手术史及其他严重妇科或全身性疾病,无抽烟、酗酒等不良嗜好。促排卵治疗前,患者经子宫造影或超声检查明确子宫形态正常,无输卵管阻塞或积水。排除标准:有妇科炎症或全身感染,有子宫病变或血液系统疾病,卵巢反应不良或有卵巢过度刺激综合征,可移植优质胚胎数 <2 个,近期服用激素药物。本研究符合医学伦理学标准,患者愿意配合并签署知情同意书。

二、仪器与方法

1.仪器及试剂:使用 GE Voluson 730 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 5~9 MHz。克氯米芬(每片 50 mg,上海高特制药),耦合剂(武汉耦合医学科技)。

2.克氯米芬促排卵治疗:于月经第 5 天开始连续口服克氯米芬 5 d(100 mg/d),第 10 天监测卵泡发育情况,第 21 天应用超声监测子宫内膜形态学指标和血流动力学参数。

3.超声检查:患者排空膀胱,取截石位,应用经阴道三维超声进行检测。在服用克氯米芬的上一个月经周期,分别于月经周期第 10 天监测卵泡,第 21 天监测子宫内膜厚度、容积、内膜及内膜下血流分布类型、血管指数(VI)、血流指数(FI)、血管血流指数(VFI)、搏动指数(PI)、收缩期峰值速度与舒张末期速度比值(S/D)、阻力指数(RI)、收缩期峰值(PS)及舒张末期血流速度(ED)。于第 2 个月经周期第 5 天服用克氯米芬后,按相同方法测量上述超声指标。获取子宫最大纵切面,测量垂直宫腔线的子宫前壁、后壁肌层与内膜交界处的最大距离。观察内膜蠕动方式,使感兴趣区框叠加在二维能量多普勒取样框上,以中等扫描速度采集图像,使用超声诊断仪内置虚拟器官计算机辅助分析软件处理上述图像,合成三维宫腔图像并计算子宫内膜容积,见图 1,2。应用直方图功能自动计算内膜及内膜下的 VI、FI、VFI、PI、S/D、RI、PS 及 ED,见图 3,4。全部血流信号至少连续显示 3~5 个周期,以平均值作为最后结果。

4.内膜及内膜下血流分布类型:A 型,子宫内膜及内膜下均有血流;B 型,子宫内膜下有血流显示,内膜未见血流显示;C 型,子宫内膜及内膜下均未见血流显示。

三、统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

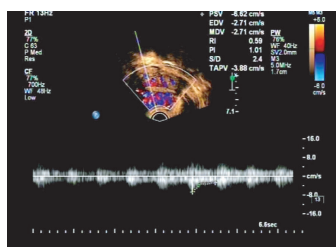


图 1 三维宫腔图像的合成

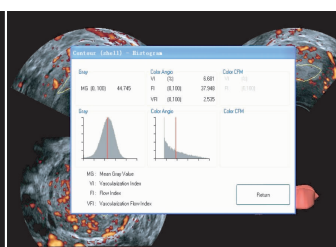


图 2 子宫内膜容积的计算

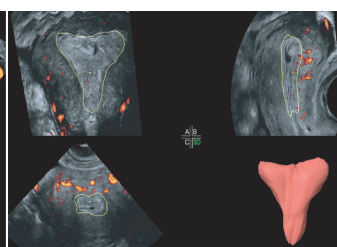


图 3 三维超声检测子宫内膜参数 (PI、S/D、RI、PS、ED)

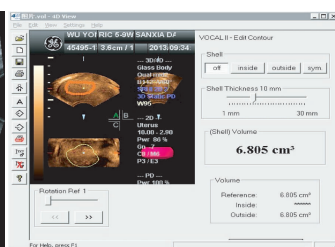


图 4 三维超声检测子宫内膜参数 (VI、FI、VFI)

结 果

两组患者一般资料比较差异均无统计学意义。见表 1。克氯米芬治疗前后子宫内膜厚度和容积比较见表 2。用药前后两组子宫内膜厚度和容积比较差异均无统计学意义。

克氯米芬治疗前后子宫内膜及内膜下血流相关参数比较见表 3,4。两组用药前子宫内膜及内膜下血流相关参数比较差异均无统计学意义;用药后妊娠组 RI、PI、ED、VI 及 VFI 较非妊娠组降低,而 S/D、PS 及 FI 升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。非妊娠组用药前后子宫内膜及内膜下血流相关参数比较差异均

表 1 克氯米芬治疗前两组一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	不孕时间(年)	基础促卵泡生长素(U/L)	基础黄体生成素(U/L)	基础窦状卵泡(个)
妊娠组	26.27±2.41	22.34±2.78	4.67±3.51	7.49±1.60	5.77±1.71	7.56±2.63
未妊娠组	27.29±2.93	21.85±2.63	5.95±3.17	7.86±1.08	5.06±2.78	6.82±2.85
P 值	0.892	0.291	0.183	0.083	0.0621	0.087

表 2 克氯米芬治疗前后两组子宫内膜厚度和容积比较($\bar{x}\pm s$)

组别	用药前		用药后	
	内膜容积(ml)	内膜厚度(cm)	内膜容积(ml)	内膜厚度(cm)
妊娠组	3.73±0.28	0.97±0.14	3.75±0.21	1.04±0.21
未妊娠组	3.76±0.17	0.82±0.22	3.68±0.15	0.97±0.15
P 值	0.14	0.16	0.13	0.22

表 3 克氯米芬治疗前子宫内膜及内膜下血流参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	RI	PI	S/D	PS(cm/s)	ED(cm/s)	VI(%)	FI(%)	VFI(%)
妊娠组	0.75±0.17	1.44±0.76	2.25±0.66	5.81±0.34	2.59±0.29	3.98±2.24	25.09±2.86	1.13±0.58
未妊娠组	0.65±0.01	1.20±0.26	2.35±0.15	5.77±0.32	2.52±0.42	3.87±2.12	25.22±3.50	1.09±0.92
P 值	0.134	0.147	0.117	0.234	0.432	0.247	0.703	0.339

RI:阻力指数;PI:搏动指数;S/D:收缩期峰值速度与舒张末期速度比值;PS:收缩期峰值;ED:舒张末期血流速度;VI:血管指数;FI:血流指数;VFI:血管血流指数。

表 4 克氯米芬治疗后子宫内膜及内膜下血流参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	RI	PI	S/D	PS(cm/s)	ED(cm/s)	VI(%)	FI(%)	VFI(%)
妊娠组	0.63±0.09	1.24±0.25	2.79±0.56	5.67±0.17	2.48±0.12	3.01±0.19	26.53±1.53	0.98±0.07
未妊娠组	0.75±0.07	1.41±0.16	2.35±0.46	5.31±0.31	2.62±0.04	3.38±0.16	25.23±1.28	1.09±0.08
P 值	0.034	0.007	0.017	0.004	0.032	0.047	0.003	0.039

RI:阻力指数;PI:搏动指数;S/D:收缩期峰值速度与舒张末期速度比值;PS:收缩期峰值;ED:舒张末期血流速度;VI:血管指数;FI:血流指数;VFI:血管血流指数。

表 5 克氯米芬治疗对子宫内膜及内膜下血流分布类型的影响

时间	例		
	A 型	B 型	C 型
治疗前	11	23	12
治疗后	19	21	6

讨 论

子宫内膜容受性是当今研究不孕症方面的热点,主要是指子宫内膜处于允许胚胎黏附,直至胚胎完成着床的特殊化状态,其受严格的时间和空间限制,排卵后第 6~8 天临床上通常称子宫内膜的“种植窗”,一般持续时间不到 48 h,同时在于着床窗口期,子宫内膜受到多种蛋白及分子的调节,发生一系列变化,从而达到容受胚胎着床的状态^[3]。子宫发生的主要形态学改变包

括子宫内膜厚度、形态、类型、多间质的发育状态、腔上皮、腺上皮及子宫内膜的血供状态。评价子宫内膜容受性最精确的方法是子宫内膜活检和病理学检查,但由于其侵入性,临床应用受到一定限制。三维能量多普勒超声可以准确检测子宫内膜的厚度、类型、体积及子宫内膜的血流灌注状态,已成为评价妊娠期子宫内膜容受性的重要手段之一^[4-5]。其优势在于:三维超声有其独特的立体成像功能,多普勒模式可以观察到更微小的血管情况,更接近病理诊断;还可以获取不规则器官的容积及感兴趣区内的 VI、FI、VFI 等参数,很容易地监测卵泡成熟和排卵过程,判断卵泡的成熟,预测排卵时间,准确指导患者受孕最佳时间,同时观察内膜厚度、体积及血流信号,以此确定子宫内膜对于受精卵的容受性。临床医师可根据超声提供的信息了解治疗效果,指导用药,减少相关并发症,提高妊娠的成功率。

无统计学意义;妊娠组用药后与用药前比较,RI、PI、ED、及 VFI 均降低,S/D、PS 及 FI 均升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。克氯米芬治疗对子宫内膜及内膜下血流分布类型的影响见表 5。用药后子宫内膜及内膜下血流分布类型与用药前比较差异有统计学意义($P<0.05$),且 A 型血流内膜患者增多。

在不孕症的治疗中,克氯米芬是临床最常用的促排卵药物之一,促排卵率达 60%~80%,累计妊娠率 30%~40%^[6]。克氯米芬对雌激素既有激动也有拮抗作用,但是在下丘脑部位主要表现为拮抗作用,它可以与下丘脑雌激素受体结合竞争性抑制内源性雌激素与其结合,影响并干预内源性雌激素的负反馈作用,继而促卵泡生成激素(FSH)和促性腺激素释放激素分泌增加,垂体产生黄体生成素、FSH 增多,尤其是 FSH 的分泌,可以刺激卵泡的生长发育,并诱发最终排卵^[7]。

本研究主要探讨克氯米芬治疗不孕症对子宫内膜容受性的影响,并应用三维超声检测子宫内膜厚度、容积、类型、内膜及内膜下血流分布、血流参数。结果显示,两组患者的子宫内膜厚度、容积、内膜及内膜下血流参数比较差异均无统计学意义,说明本研究中患者子宫内膜容受性无差异,对课题研究不存在干预因素。经克氯米芬治疗后,三维超声检测发现子宫内膜厚度和容积均未发生改变。也有学者^[8]认为子宫内膜厚度和容积与种植并无关系。但目前比较公认的是,妊娠所需的子宫内膜厚度最小值在 7 mm 左右,容积的最小值为 1.5 ml^[9]。本研究中患者子宫内膜厚度为 8~10 mm,容积 >3 ml,均符合妊娠的要求。治疗后,部分患者妊娠成功,其子宫内膜及内膜下血流参数 RI、PI、ED、VI、VFI 均降低,S/D、PS 及 FI 升高,说明克氯米芬治疗后子宫内膜及内膜下血流灌注状况发生改善者,更有利于提高妊娠率。Dechaud 等^[10]认为最适合妊娠的子宫内膜厚度为 7~14 mm,在同条件下,增加内膜血供可提高妊娠率;也有文献报道^[11-12]子宫内膜及内膜下良好的血流灌注是子宫内膜容受性良好的标志,血流灌注情况能反映胚胎着床微环境的好坏,这对于受精卵的着床成功十分重要。本研究中未妊娠患者血流参数无明显改变,可能是对克氯米芬敏感性不强,导致子宫内膜容受性未发生改变,从而未改变妊娠结局。本研究中克氯米芬治疗后子宫内膜及内膜下血流分布类型也发生了改变,且更倾向于往 A 型血流内膜发展。有研究^[13]报道,A 型子宫内膜妊娠率要高于 B 型和 C 型,认为 A 型子宫内膜是适合胚胎着床并成功妊娠的最佳形态。这表明三维超声检测子宫内膜的类型也可以在某种程度上预测妊娠结局。

综上所述,克氯米芬促排卵治疗后对不孕症患者子宫内膜厚度和容积影响不大,其厚度和容积不能作为对子宫内膜容受性的可靠评价指标。克氯米芬治疗

后子宫内膜及内膜下血流灌注状况发生改善的患者,更有利于妊娠。三维超声检测血流参数可用于评价子宫内膜容受性并预测妊娠结局。

参考文献

- [1] Cui W. Mother or nothing: the agony of infertility [J]. Bull World Health Organ, 2010, 88(12): 881-882.
- [2] Chen ZY, Liao JY, Zhou QL, et al. Assessment and application of ultrasound in ovarian reserve and endometrial receptivity during in vitro fertilization-embryo transfer treatment [J]. Cur Med Imaging Rev, 2014, 10(1): 2-11.
- [3] Rashid NA, Lalitkumar S, Lalitkumar PG, et al. Endometrial receptivity and human embryo implantation [J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 66(1): 23-30.
- [4] Riad ON, Hak AA. Assessment of endometrial receptivity using Doppler ultrasonography in infertile women undergoing intrauterine insemination [J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(1): 70-73.
- [5] Morad AW, Farag MA. Impact of letrozole on ultrasonographic markers of endometrial receptivity in polycystic ovary syndrome women with poor endometrial response to clomiphene citrate despite adequate ovulation [J]. Middle East Ferti Soc J, 2015, 20(3): 182-187.
- [6] Siebert TI, Kruger TF, Lombard C. Evaluating the equivalence of clomiphene citrate with and without metformin in ovulation induction in PCOS patients [J]. J Assist Reprod Genet, 2009, 26(4): 165-171.
- [7] Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome [J]. N Engl J Med, 2014, 371(2): 119-129.
- [8] Schild RL, Knobloch C, Dorn C, et al. Endometrial receptivity in an invitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow [J]. Fertil Steril, 2001, 75(2): 361-366.
- [9] Bu Z, Sun Y. The impact of endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotrophin (hCG) administration on ongoing pregnancy rate in patients with different ovarian response [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145703.
- [10] Dechaud H, Bessueille E, Bousquet PJ, et al. Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation [J]. Reprod Biomed Online, 2008, 16(3): 368-375.
- [11] Kim A, Han JE, Yoon TK, et al. Relationship between endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound and pregnancy after intrauterine insemination [J]. Fertil Steril, 2010, 94(2): 747-752.
- [12] Wang L, Jie Q, Rong L, et al. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2010, 8(1): 1-7.
- [13] 耿琳琳, 王宁, 王幼劼, 等. 阴道超声评估子宫内膜容受性的研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(4): 253-256.

(收稿日期: 2016-06-21)