

阿司匹林肠溶片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装改善薄型子宫内膜的临床研究

刘桂娟¹, 霍艳芬², 焦守凤¹, 刘中会¹, 王鑫¹

1. 衡水市第二人民医院 不孕不育科, 河北 衡水 053000

2. 衡水市第二人民医院 宫腔镜室, 河北 衡水 053000

摘要: **目的** 研究阿司匹林肠溶片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装在改善薄型子宫内膜的临床效果。**方法** 选择2013年1月—2015年6月在衡水市第二人民医院就诊的薄型子宫内膜患者160例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各80例。对照组口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装, 每28天为1个周期。前14d每日口服1片砖红色片(内含雌二醇2mg); 后14d, 每日口服1片黄色片(内含雌二醇2mg和地屈孕酮10mg)。治疗组在对照组的治療基础上口服阿司匹林肠溶片, 1片/d, 1次/d, 至当月排卵后的第7天停止服药。两组均连续治疗3个周期。观察两组治疗前后子宫内膜的微血管密度(MVD)、子宫内膜厚度、整合素 β_3 、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)、动脉血流收缩期峰值(S)和舒张末期的谷值(D)比值(S/D)的变化情况。比较两组妊娠情况。**结果** 治疗后, 两组子宫内膜MVD和厚度、整合素 β_3 均较治疗前有所增加, 两组RI、PI、S/D均较治疗前有所降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的妊娠率分别为27.50%、53.75%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿司匹林肠溶片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装能够显著增加薄型子宫内膜患者的子宫内膜厚度, 改善子宫血流情况, 增加妊娠率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 阿司匹林肠溶片; 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装; 薄型子宫内膜; 妊娠率

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)09-1491-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.040

Clinical study on Aspirin Enteric-coated Tablets combined with Complex Packing Estradiol Tablets/Estradiol and Dydrogesterone Tablets in improvement of thin endometrium

LIU Gui-juan¹, HUO Yan-fen², JIAO Shou-feng¹, LIU Zhong-hui¹, WANG Xin¹

1. Department of Infertility, the Second People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, China

2. Department of Hysteroscopy Room, the Second People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Aspirin Enteric-coated Tablets combined with Complex Packing Estradiol Tablets/Estradiol and Dydrogesterone Tablets in improvement of thin endometrium. **Methods** Patients (160 cases) with thin endometrium in the Second People's Hospital of Hengshui from January 2013 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 80 cases. The patients in the control group were *po* administered with Complex Packing Estradiol Tablets/Estradiol and Dydrogesterone Tablets, and every 28 d was as one course. Before 14 d, the patients in the control group were *po* administered with brick red tablets (containing 2 mg estradiol), one tablet/time, once daily, and after 14 d, they were *po* administered with yellow tablets (containing 2 mg estradiol and 10 mg progesterone), one tablet/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets until day 7 after ovulation on the basis of the control group, one tablet/time, once daily. The patients in two groups were treated for three courses. After treatment, the changes of the endometrial MVD, endometrial thickness, integrin β_3 , RI, PI, and S/D in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, endometrial MVD, endometrial thickness, and integrin β_3 in two group were significantly increased, and RI, PI, and S/D in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$).

收稿日期: 2016-03-25

作者简介: 刘桂娟(1971—), 副主任医师, 研究方向是排卵障碍的治疗及输卵管近端不通的介入治疗。E-mail: hslgj1201@163.com

And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the pregnancy rates in the control and treatment groups were 27.50% and 53.75%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Aspirin Enteric-coated Tablets combined with Complex Packing Estradiol Tablets/Estradiol and Dydrogesterone Tablets can significantly increase the endometrium thickness in patients with endometrial thickness, and can improve uterine blood flow, also can increase the pregnancy rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Aspirin Enteric-coated Tablets; Complex Packing Estradiol Tablets/Estradiol and Dydrogesterone Tablets; thin endometrium; pregnancy rate

薄型子宫内膜是女性常见病,临床规定,如果女性在一定雌激素的作用下,超声检查子宫内膜厚度 $<8\text{ mm}$ 则判定为薄型子宫内膜^[1]。临床指出,导致患者子宫内膜变薄的常见原因是雌激素水平过低、孕激素水平不足、生长激素缺乏等^[2]。对于单纯分泌因素造成的薄型子宫内膜患者,可以给予适量的孕激素、雌激素治疗。雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装是地屈孕酮和 17β -雌二醇的复合制剂,其中 17β -雌二醇是纯天然的雌激素,不需要生物转换就可以直接作用在雌激素受体上,增加子宫内膜的厚度。但有关研究指出,虽然雌激素、孕激素能够在一定程度上增加子宫内膜的厚度,但是长期使用会导致患者发生免疫功能下降、器官衰竭等情况^[3]。阿司匹林肠溶片是乙酰水杨酸类药物,有研究指出阿司匹林能够增强薄型子宫内膜患者整合素 β_3 的表达,促进子宫内膜血管的生成^[4]。本研究观察了阿司匹林肠溶片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装对改善薄型子宫内膜的改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年1月—2015年6月在衡水市第二人民医院就诊的薄型子宫内膜患者160例,年龄24~35岁,平均年龄 (28.02 ± 3.49) 岁;病程6个月~1年,平均 (7.38 ± 1.02) 个月。所有患者子宫内膜厚度均 $<8\text{ mm}$ 。

纳入标准 所有患者均符合薄型子宫内膜的诊断标准^[5];患者最近3个月没有服用激素类药物,患者最后一次分娩后没有进行子宫内膜检查;对本次研究知情,且愿意签署知情同意书。

排除标准 患者患有其他肿瘤性疾病;患者患有精神病或精神病史;排卵功能不正常。

1.2 药物

阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健有限公司生产,规格 100 mg/片 ,产品批号20130101;雌二醇

片/雌二醇地屈孕酮片复合包装由荷兰 Abbott Healthcare Products B.V.生产,规格雌二醇片含雌二醇 2 mg ;雌二醇地屈孕酮片含雌二醇 2 mg 和地屈孕酮 10 mg ,产品批号20130102。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有入选患者随机分为对照组和治疗组,每组各80例。其中,对照组年龄为 (27.20 ± 3.22) 岁,月经周期 $(28.50 \pm 2.26)\text{ d}$,病程6个月~1年,平均病程 (7.48 ± 1.93) 个月。治疗组年龄 (28.37 ± 3.02) 岁,月经周期 $(28.61 \pm 2.33)\text{ d}$,病程6个月~1年,平均病程 (7.38 ± 2.93) 个月,两组患者年龄、月经周期比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装,每28天为1个周期。前14 d每日口服1片砖红色片(内含雌二醇 2 mg);后14 d,每日口服1片黄色片(内含雌二醇 2 mg 和地屈孕酮 10 mg)。治疗组在对照组的治療基础上口服阿司匹林肠溶片,1片/d,1次/d,至当月排卵后的第7天停止服药。两组均连续治疗3个周期。

1.4 观察指标

两组患者于月经周期第7~9天接受阴道B超连续监测排卵,记录患者的子宫内膜厚度。如果患者的卵巢内最大的卵泡平均直径超过 14 mm ,则对患者的尿黄体生成素进行监测;采用免疫组化SP法对患者子宫内膜的微血管密度(MVD)进行检测;采用免疫组化SABC法对患者子宫内膜的整合素 β_3 进行检测;根据治疗后患者的妊娠例数计算妊娠率;运用彩超技术检测动脉血流收缩期峰值(S)和舒张末期的谷值(D),计算出S/D比值即收缩期与舒张期速度比,同时计算阻力指数(RI)、搏动指数(PI);记录两组患者治疗期间不良反应。

妊娠率=妊娠例数/总例数

$RI = (S - D) / S$

$PI = 2(S - D) / (S + D)$

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心呕吐、头晕等不良反应。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 11.5 统计软件对数据进行统计学分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组子宫内膜 MVD 和厚度、整合素 β_3 比较

治疗前, 两组患者的子宫内膜 MVD 和厚度、整合素 β_3 比较差异无统计学意义。治疗后, 两组子宫内膜 MVD 和厚度、整合素 β_3 均较治疗前有所增加, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P <$

0.05); 且治疗组这些观察指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者血流改善比较

治疗后, 两组 RI、PI、S/D 均较治疗前有所降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者妊娠结局比较

治疗后, 对照组 22 例妊娠, 妊娠率为 27.50%; 治疗组 43 例妊娠, 妊娠率为 53.75%, 治疗组妊娠率明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者子宫内膜 MVD 和厚度、整合素 β_3 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 80$)

Table 1 Comparison on the MVD and thickness of endometrial and integrin β_3 between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 80$)

组别	子宫内膜 MVD/(条·视野 ⁻¹)		整合素 β_3		子宫内膜厚度/cm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	12.57 ± 3.20	13.30 ± 3.72*	69.01 ± 5.84	72.33 ± 5.40*	0.64 ± 0.10	0.87 ± 0.18*
治疗	12.64 ± 3.32	19.02 ± 3.21* [▲]	68.83 ± 5.56	80.34 ± 5.42* [▲]	0.63 ± 0.12	1.09 ± 0.20* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组患者血流改善比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 80$)

Table 2 Comparison of two groups of patients with blood flow improvement ($\bar{x} \pm s$, $n = 80$)

组别	RI		PI		S/D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	0.85 ± 0.11	0.55 ± 0.01*	1.14 ± 0.56	0.85 ± 0.10*	2.98 ± 0.97	2.39 ± 0.11*
治疗	0.86 ± 0.09	0.51 ± 0.02* [▲]	1.15 ± 0.61	0.76 ± 0.10* [▲]	3.00 ± 0.87	2.16 ± 0.29* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者妊娠结局比较

Table 3 Comparison on pregnancy outcome between two groups

组别	n/例	妊娠	
		n/例	妊娠率/%
对照	80	22	27.50
治疗	80	43	53.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗期间, 对照组出现 1 例恶心呕吐, 不良反应发生率为 1.25%; 治疗组出现 1 例恶心呕吐, 1 例出现头晕, 不良反应发生率为 2.50%, 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义。

3 讨论

目前, 不孕不育已经成为困扰生殖健康的世界性问题, 影响女性妊娠的重要因素之一即为子宫内膜的容受性, 而子宫内膜厚度又是影响其容受性的因素^[5]。临床中, 如果女性在一定雌激素的作用下, 超声检查子宫内膜厚度 < 8 mm 则判定为薄型子宫内膜。造成子宫内膜薄的原因主要分为局部因素和全身因素, 其中, 全身因素主要是指孕激素、雌性激素分泌不足, 生长激素缺乏等^[6]。内分泌严重失调是造成子宫内膜薄的常见原因。子宫内膜薄的患者经期短、经量极少, 同时会产生足跟痛、腰酸腿软、耳鸣头晕等症状, 还会影响女性的妊娠率, 因此如何治疗薄型子宫内膜成为临床亟待解决的问题^[7]。

临床常采用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗子宫内膜薄,雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装是地屈孕酮和17 β -雌二醇的复合制剂,其中17 β -雌二醇是纯天然的雌激素,不需要生物转换就可以直接作用在雌激素受体上,增加子宫内膜的厚度。但是有关研究指出^[8],虽然雌激素、孕激素能够一定程度上增加子宫内膜的厚度,但是长期使用会导致患者发生免疫能力下降、器官衰竭等情况。阿司匹林肠溶片是乙酰水杨酸类的药物,有关研究指出^[9-10],阿司匹林能够增强薄型子宫内膜患者整合素 β_3 的水平,促进子宫内膜血管的生成。本次研究结果显示,治疗后,治疗组患者MVD和整合素 β_3 均较对照组增加。治疗后,两组患者的子宫内膜均有显著增加,且治疗组患者子宫内膜厚度大于对照组,该结果表明雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装有助于增加薄型子宫内膜厚度,阿司匹林肠溶片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装二者起到协同作用,显著增加薄型子宫内膜的厚度。阿司匹林肠溶片能够降低血小板活性,抑制微血栓的形成,使得患者局部血液循环得到改善,子宫内膜腺体的周长、面积增加,进而促进子宫内膜发育、厚度增加。本次研究结果显示,治疗组RI、PI、S/D低于对照组,该结果说明,治疗组患者的血流改善情况好于对照组,且治疗组的妊娠率为53.57%,高于对照组27.5%,主要是因为联合用药改善了患者的薄型子宫内膜症状,改善子宫血流情况,进而增加了妊娠率。本次研究中,治疗组患者出现1例恶心呕吐,1例出现头晕;对照组患者出现1例恶心呕吐,该结果说明,两药联用治疗薄型子宫内膜具有较好的安全性。

综上所述,阿司匹林肠溶片联合雌二醇片/雌二

醇地屈孕酮片复合包装能够显著增加薄型子宫内膜患者的子宫内膜厚度,改善子宫血流情况,增加了妊娠率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 金丹,朱亮.薄型子宫内膜的评价与改善措施[J].生殖与避孕,2012,32(1):49-53.
- [2] Gleicher N, Vidali A, Barad D H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6): 2123.e13-2123.e17.
- [3] 赵诗艺,刘英,杨晓葵.薄型子宫内膜冻融胚胎移植周期中应用雌二醇/雌二醇地屈孕酮的疗效观察[J].实用妇产科杂志,2015,31(4):270-273.
- [4] 王旭菲,罗旭清,胡丽莎,等.阿司匹林联合补肾活血中药对薄型子宫内膜影响的研究[J].中国中医药资讯,2010,2(17):178-179.
- [5] Schild R L, Knobloch C, Dorn C, *et al*. Endometrial receptivity in an in vitro 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.
- [6] 黎雪茹,王中海.薄型子宫内膜的研究进展[J].中华妇幼临床医学杂志,2015,11(1):109-112.
- [7] 郭欢欢,孙蓬明,林元.薄型子宫内膜的临床处理进展[J].国际妇产科学杂志,2015,42(4):417-420.
- [8] 张秦溪,杜伯涛,苗瑞超,等.经阴道补充雌激素对促排卵期薄型子宫内膜的影响[J].生殖与避孕,2014,34(4):287-291.
- [9] 区小牧,王敬玲,申微.小剂量雌激素及阿司匹林对促排卵中增殖期子宫内膜的影响[J].中国医师进修杂志,2010,33(6):21-23.
- [10] 谭晓珊,秦娟,谭兵兵,等.小剂量阿司匹林对薄型子宫内膜发育的影响[J].中国综合临床,2006,22(5):464-465.