

自体富血小板血浆宫腔灌注对薄型子宫患者的 子宫内膜厚度、血流动力学及排卵率的影响

何六六,梅秋英,徐奕胜,李秋平

(赣南医学院第二附属医院检验科,江西 信丰 341600)

摘要:目的 研究自体富血小板血浆宫腔灌注对薄型子宫患者的子宫内膜厚度、血流动力学及排卵率的影响。方法 选取2022年4月-2023年4月在我院行冻融胚胎移植的薄型子宫内膜患者60例为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各组30例,对照组采用生理盐水宫腔灌注,观察组采用富血小板血浆(PRP)宫腔灌注。比较两组子宫内膜厚度、血流动力学[血管阻力指数(RI)、搏动指数(PI)、收缩末期/舒张末期血流速度比值(S/D)]指标、优势卵泡发育率、排卵率及不良反应发生率。结果 观察组子宫内膜厚度大于对照组($P<0.05$);两组RI、PI、S/D均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组优势卵泡发育率、排卵率均高于对照组($P<0.05$);观察组不良反应发生率(10.00%)与对照组(6.67%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 自体富血小板血浆宫腔灌注对薄型子宫患者的子宫内膜厚度、血流动力学及排卵率均具有积极的影响,可增加子宫内膜厚度,提高排卵率,改善子宫血流动力学,且无显著不良反应,是一种可行、安全的治疗方法。

关键词:自体富血小板血浆;宫腔灌注;薄型子宫;子宫内膜厚度;排卵率

中图分类号:R711.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.22.007

文章编号:1006-1959(2024)22-0030-04

Effect of Autologous Platelet-rich Plasma Intrauterine Perfusion on Endometrial Thickness, Hemodynamics and Ovulation Rate in Patients with Thin Uterus

HE Liuliu, MEI Qiuying, XU Yisheng, LI Qiuping

(Laboratory Department of the Second Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Xinfeng 341600, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To study the effect of intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma on endometrial thickness, hemodynamics and ovulation rate in patients with thin uterus. Methods A total of 60 patients with thin endometrium who underwent frozen-thawed embryo transfer in our hospital from April 2022 to April 2023 were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group by random number table method, with 30 patients in each group. The control group was treated with normal saline intrauterine perfusion, and the observation group was treated with platelet-rich plasma (PRP) intrauterine perfusion. The endometrial thickness, hemodynamics [vascular resistance index (RI), pulsatility index (PI), end-systolic/end-diastolic blood flow velocity ratio (S/D)], dominant follicle development rate, ovulation rate and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Results The endometrial thickness of the observation group was greater than that of the control group ($P<0.05$). RI, PI and S/D in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The dominant follicle development rate and ovulation rate in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group (10.00%) and the control group (6.67%) ($P>0.05$). Conclusion Autologous platelet-rich plasma intrauterine perfusion has a positive effect on endometrial thickness, hemodynamics and ovulation rate in patients with thin uterus. Meanwhile, it can increase endometrial thickness, improve ovulation rate and uterine hemodynamics, and has no significant incidence of adverse reactions. It is a feasible and safe treatment method.

Key words: Autologous platelet-rich plasma; Uterine perfusion; Thin uterus; Endometrial thickness; Ovulation rate

子宫内膜(endometrium)是反映女性月经情况的重要指标,也是女性是否能够受孕并且生育的重要影响因素,如果子宫内膜较薄,很可能会导致女性

不孕^[1]。关于薄型子宫内膜的概念目前并无较为统一的说法,研究人员普遍认为子宫内膜的厚度在自然周期LH峰日 ≤ 7 mm时,即可认为是薄型子宫内膜^[2,3]。临床治疗薄型子宫内膜,通常采用大剂量雌激素或促排卵治疗,其中最常用的促排卵药物枸橼酸氯米芬片属于雌激素拮抗剂,但是其效果不明显,且会干扰卵子与精子的结合,影响受精卵在子宫着床^[4]。而富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是采集新鲜的全血制备的富含血小板的血浆,PRP中

基金项目:2023年赣州市指导性科技计划项目(编号:2023DXNS4762)

作者简介:何六六(1987.6-),男,江西赣州人,本科,主管技师,主要从事疾病检验诊断及研究工作

通讯作者:李秋平(1988.9-),女,江西赣州人,本科,主管技师,主要从事检验科疾病诊断研究工作

高浓度的血小板被激活后能释放多种生长因子,生长因子可通过脱颗粒方式与细胞膜表面相关因子受体相结合,刺激子宫内膜细胞或子宫内膜干细胞的有丝分裂和增殖,激活性腺轴内分泌旁分泌通路,改善子宫内膜反应,促进子宫内膜增生和内膜组织生长^[5,6]。但是目前关于自体富血小板血浆宫腔灌注治疗薄型子宫方面的研究存在争议,是否具有好的应用效果,还需要临床进一步探究证实^[7]。本研究结合 2022 年 4 月-2023 年 4 月在我院行冻融胚胎移植的 60 例薄型子宫内膜患者为研究对象,观察自体富血小板血浆宫腔灌注治疗的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 4 月-2023 年 4 月在赣南医学院第二附属医院行冻融胚胎移植的薄型子宫内膜患者 60 例为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各组 30 例。对照组年龄 24-39 岁,平均年龄(30.28±2.34)岁;未婚 9 例,已婚 21 例。观察组年龄 25-40 岁,平均年龄(30.60±2.59)岁;未婚 10 例,已婚 20 例。两组年龄、婚姻状况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究已获医院伦理委员会审议通过,患者均知情且自愿参加,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①年龄 ≤ 40 岁;②既往至少 2 次自然排卵周期或促排卵周期卵泡成熟时子宫内膜厚度 ≤ 7 mm,或激素替代人工周期(HRT)准备子宫内膜时,雌激素持续用药 12 d 时内膜厚度 ≤ 7 mm^[8];③本次移植至少有 1 个为优质胚胎。排除标准:①既往有肿瘤病史;②合并巨大子宫肌瘤(直径 >4 cm);③严重子宫腺肌病患者。

1.3 方法 对照组采用生理盐水宫腔灌注,观察组采用 PRP 宫腔灌注治疗。具体方法:①子宫内膜准备方案及内膜测量:对月经周期规则、有正常排卵的患者选择自然或促排卵周期方案或 HRT 方案;对无正常排卵患者选择 HRT 方案。HRT 方案:于月经第 2-3 天开始口服戊酸雌二醇(补佳乐,拜耳,德国)4-8 mg/d,并根据内膜及血激素水平调整剂量,雌激素持续用药 12-16 d 及雌二醇水平 >734 pmol/L 时予以内膜转化,转化日开始给予黄体支持用药。②胚胎移植当日检测子宫内膜厚度及内膜血流,内膜测量值均在 2 名超声医生的核对后得出结果。检测到

内膜和内膜下均无血流为 A 级内膜,仅检测到内膜下有血流为 B 级内膜,内膜和内膜下均检测到血流为 C 级内膜。③PRP 采集:本试验所用 PRP 主要通过机器由患者自体静脉血采取制备而成,通过静脉穿刺利用蠕动泵旋转将人体血液传送到离心杯里,再利用离心杯高速旋转(5500 rpm)分层,离心 15 min 后,即可将富血小板血浆分离出来,最后再将自体血其他成分回输回去。制备而成的 PRP 中血小板浓度是外周血中血小板浓度的 3-5 倍。④PRP 储存:一次机采制备的 PRP 一般可达到 20 ml 左右,然后分装于 8 个无菌储存袋中,若在 PRP 制备完成 24 h 内宫腔灌注,则将 PRP 在 22 °C 环境下振摇保存(可预防细菌污染,减少储存损伤),若在 PRP 制备完成 24 h 或者更长时间后进行宫腔灌注,则将 PRP 于-80 °C 环境中冷冻保存(可长时间减少细菌污染,且储存损伤率等同于 22 °C 储存)。⑤宫腔内灌注:自然周期或促排周期中优势卵泡约 12 mm 时或 HRT 周期用药第 8 天子宫内膜厚度 ≤ 6 mm 时,观察组给予 PRP 宫腔内灌注 1 次。对照组予生理盐水 0.7 ml 宫腔灌注;在转化日再次给予宫腔灌注以强化治疗效果^[9]。⑥宫腔灌注操作:常规消毒铺巾下,患者取膀胱截石位,用人工授精管(COOK,美国)抽吸 0.8 ml 患者自体 PRP(观察组)或 0.7 ml 生理盐水(对照组),在腹部超声引导下经宫颈插入宫腔,看到管尖在宫腔中部时,将灌注液在无阻力下缓慢注入宫腔,将液体全部推入宫腔后缓慢外退管芯后完成,术后患者平卧休息 30 min^[10]。

1.4 观察指标 比较两组患者子宫内膜厚度、血流动力学[血管阻力指数(RI)、搏动指数(PI)、收缩末期/舒张末期血流速度比值(S/D)]指标、优势卵泡发育率、排卵率以及不良反应(阴道出血、腹痛、感染)发生率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组子宫内膜厚度比较 观察组子宫内膜厚度大于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血流动力学指标比较 两组治疗后 RI、PI、S/D 均低于治疗前,且观察组低于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组优势卵泡发育率、排卵率比较 观察组优势

卵泡发育率、排卵率均高于对照组 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较 观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 4。

表 1 两组子宫内膜厚度比较 ($\bar{x}\pm s$, mm)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	30	6.02±0.43	8.77±0.60*
对照组	30	6.05±0.39	8.01±0.42*
t		1.593	4.305
P		0.987	0.028

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 2 两组血流动力学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	RI		PI		S/D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	0.94±0.16	0.48±0.10*	0.98±0.13	0.64±0.03*	3.44±0.45	2.13±0.33*
对照组	30	0.93±0.14	0.76±0.08*	0.97±0.11	0.89±0.04*	3.40±0.48	2.40±0.40*
t		1.091	3.984	0.870	6.945	1.227	4.674
P		0.921	0.030	0.476	0.010	0.985	0.023

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组优势卵泡发育率、排卵率比较[n(%)]

组别	n	优势卵泡发育率	排卵率
观察组	30	28(93.33)	24(80.00)
对照组	30	22(73.33)	17(56.67)
χ^2		14.034	20.394
P		0.000	0.000

表 4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	阴道出血	腹痛	感染	发生率
观察组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	3(10.00)*
对照组	30	1(3.33)	0	1(3.33)	2(6.67)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.933$, $P=0.465$ 。

3 讨论

薄型子宫内膜是一种病理状态^[11]。对于薄型子宫内膜的治疗,主要包括雌激素治疗、改善子宫内膜血流药物治疗、宫腔灌注治疗等,不同治疗方法临床疗效存在差异^[12]。即使同一种治疗方法,不同治疗药物的治疗效果也存在差异。如何科学合理选择治疗方案是当前研究的重点问题之一^[13,14]。自体富血小板血浆宫腔灌注治疗,可将药物直接灌注到宫腔内,

可在一定程度上改善子宫内膜厚度、子宫内膜容受性。但是也有部分研究显示,自体富血小板血浆宫腔灌注治疗并不能改善子宫内膜厚度^[15]。因此,自体富血小板血浆宫腔灌注治疗薄型子宫的效果还需要临床进一步探究证实。

本研究结果显示,观察组子宫内膜厚度大于对照组 ($P<0.05$),提示宫腔灌注自体富血小板可增厚子宫内膜,促进子宫内膜的正常发育。分析认为,宫

腔灌注给药方式可使局部药物高浓度作用于子宫内膜,减少药物在外周血循环中的损耗,因而可以促进子宫内膜增厚。同时自体富血小板包含多种颗粒和因子,可促进自体生长因子表达,加之孕激素受体具有较强亲和力,可刺激卵巢产生孕酮,从而增厚子宫内膜厚度^[16,17]。本研究发现,两组治疗后 RI、PI、S/D 均低于治疗前,且观察组低于对照组 ($P<0.05$),表明自体富血小板宫腔灌注治疗可改善血流动力学指标,促进局部血液循环。分析认为,自体富血小板富含的多种生长因子,可参与内皮细胞的趋化作用,促进毛细血管形成,从而促进子宫内膜生长,为妊娠提供有利的条件^[18,19]。另外,观察组优势卵泡发育率、排卵率均高于对照组 ($P<0.05$),提示该治疗方案可促进排卵,为胚胎着床提供条件。因为,宫腔灌注自体富血小板血可使自体富血小板直达子宫,并释放表皮生长因子、转化生长因子和细胞因子,激活血小板,诸多因子协同作用可保障卵巢内优势卵泡发育,改善卵巢局部微环境,从而提高排卵率。此外,观察组不良反应发生率与对照组基本一致 ($P>0.05$),提示该治疗方案应用安全性良好,无显著不良反应。故,宫腔灌注自体富血小板,不会增加不良反应,具有良好的应用耐受性和安全性。

综上所述,自体富血小板血浆宫腔灌注治疗可增加薄型子宫患者子宫内膜厚度,促进子宫血流动力学,提升排卵率,且不良反应少,可作为临床治疗薄型子宫内膜的首选方法。

参考文献:

[1] Kim JH, Park M, Paek JY, et al. Intrauterine infusion of human platelet-rich plasma improves endometrial regeneration and pregnancy outcomes in a murine model of Asherman's syndrome[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 105.
[2] 王巍, 马海兰. 自体血小板富集血浆宫腔灌注在反复种植失败患者中的应用研究[J]. *微创医学*, 2018, 13: 497-499.
[3] 汪佳, 葛红山, 陈新萍, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子灌注改善子宫内膜容受性的临床研究[J]. *中国处方药*, 2019, 17: 74-75.
[4] Zhang SW, Chang QY, Li PP, et al. Concentrated small extracellular vesicles from menstrual blood-derived stromal cells improve intrauterine adhesion, a pre-clinical study in a rat model[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(15): 7334-7347.
[5] 黄艳, 曾诚, 吴培莉, 等. 异位子宫内膜间质细胞中 LIF 及 IL-

6 对 VEGF 的调控作用[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(5): 324-329.
[6] 邵小光, 魏晗, 房圣梓. 辅助生殖技术中薄型子宫内膜的诊断标准与临床处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(6): 496-500.
[7] 屠世炯, 李洁. 子宫内膜容受性预测体外受精胚胎移植成功率的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(4): 668-670.
[8] 赵蕾, 陈志芳, 杜蓉, 等. 月经血子宫内膜间充质干细胞向子宫内膜上皮细胞分化的实验研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(5): 470-473.
[9] 单桂秋, 施琳颖, 李艳辉, 等. 自体富血小板血浆制备技术专家共识[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(7): 677-683.
[10] 郑娟, 谈勇. 定坤丹联合戊酸雌二醇对肾阳虚薄型子宫内膜大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2021, 52(2): 235-240.
[11] 钟丽珍, 艾丹, 许婷, 等. 定坤丹治疗肾阳虚证薄型子宫内膜不孕症的临床研究[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(16): 2790-2792.
[12] 赵芳, 石占荣, 张艳萍, 等. 子宫内膜厚度和移植胚胎类型对冻融胚胎移植周期临床结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(1): 125-129.
[13] 成慧, 刘科鹏, 刘媛, 等. 富血小板血浆对薄型子宫内膜患者冻融周期妊娠结局的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(6): 450-453.
[14] 唐宁, 李泽武, 王靖雯, 等. 富血小板血浆宫腔灌注对薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植妊娠结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(11): 1630-1633.
[15] 王晓寒, 刘玲, 牟善茂, 等. 富血小板血浆治疗小鼠薄型子宫内膜的效果及机制研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(7): 401-403.
[16] Li W, Cao Z, Yu X, et al. Effect of growth hormone on thin endometrium via intrauterine infusion[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1325.
[17] 向富森, 孙甫, 刘丽莹, 等. 生长激素宫腔灌注联合激素替代周期在薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植效果分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(10): 2299-2301.
[18] 魏琬琬, 张翠莲. 两种非依赖内源性卵巢周期的内膜准备方案对薄型子宫内膜冻融胚胎移植患者妊娠结局的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(3): 269-274.
[19] 张玉茜, 苏琼, 伍琼芳, 等. 宫腔灌注人粒细胞巨噬细胞刺激因子凝胶对薄型子宫内膜 FET 结局的影响[J]. *宜春学院学报*, 2023, 25(9): 1770-1772.

收稿日期: 2023-12-30; 修回日期: 2024-01-13

编辑/成森