

桂枝茯苓汤灌肠联合宫腔灌注对慢性子宫内膜炎患者 IVF-ET 助孕结局、子宫内膜微生态的影响[△]

周雪*, 赵静, 凌秀凤, 赵纯, 丁卉[#] (南京市妇幼保健院生殖医学中心, 南京 210004)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)12-1425-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.12.003



摘要 目的:探讨桂枝茯苓汤灌肠联合宫腔灌注对慢性子宫内膜炎患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕结局、子宫内膜微生态的影响。方法:选取2023年1月至2024年1月该院生殖医学中心收治的行IVF-ET的慢性子宫内膜炎患者120例,根据随机数字表法分为宫腔灌注组和中药灌肠组,每组60例。两组患者均接受常规抗菌药物治疗,宫腔灌注组患者行粒细胞集落刺激因子灌注治疗,中药灌肠组患者在宫腔灌注组的基础上行桂枝茯苓汤灌肠治疗,两组患者均连续治疗3个周期。比较两组患者临床疗效、中医证候评分、助孕结局、子宫内膜组织CD138表达情况、子宫内膜微生态情况以及子宫内膜免疫微环境[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素4(IL-4)和白细胞介素1 β (IL-1 β)]情况。结果:中药灌肠组治疗总有效率为91.67%(55/60),显著高于宫腔灌注组的76.67%(46/60),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的中医证候评分及总分较治疗前明显降低,中药灌肠组患者的中医证候评分及总分明显低于宫腔灌注组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。中药灌肠组患者临床妊娠率、活产率分别为78.33%(47/60)、71.67%(43/60),高于宫腔灌注组的61.67%(37/60)、53.33%(32/60),差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者CD138细胞数均较治疗前明显降低,中药灌肠组患者CD138细胞数明显低于宫腔灌注组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,中药灌肠组患者致病微生物阳性比例为11.67%(7/60),低于宫腔灌注组的30.00%(18/60),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清TNF- α 、IL-1 β 含量较治疗前明显降低,血清IL-4含量较治疗前明显升高;中药灌肠组患者血清TNF- α 、IL-1 β 含量明显低于宫腔灌注组,IL-4含量明显高于宫腔灌注组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:桂枝茯苓汤灌肠联合宫腔灌注有助于提高慢性子宫内膜炎患者的临床疗效,提高IVF-ET术后胚胎移植成功率和活产率,并改善子宫内膜微生态和减轻子宫内膜免疫炎症。

关键词 桂枝茯苓汤; 中药灌肠; 宫腔灌注; 慢性子宫内膜炎; 体外受精-胚胎移植术

Exploration on Effects of Guizhi Fuling Decoction Enema Combined with Intrauterine Perfusion on Pregnancy Outcome, Endometrial Microecology in IVF-ET of Patients with Chronic Endometritis[△]

ZHOU Xue, ZHAO Jing, LING Xiufeng, ZHAO Chun, DING Hui (Reproductive Medicine Center, Nanjing Maternal and Child Health Hospital, Nanjing 210004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of Guizhi Fuling decoction enema combined with intrauterine perfusion on pregnancy outcome and endometrial microecology *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) of patients with chronic endometritis. **METHODS:** Totally 120 patients with chronic endometritis who underwent IVF-ET in the Reproductive Medicine Center of the hospital from Jan. 2023 to Jan. 2024 were extracted to be divided into the intrauterine perfusion group and traditional Chinese medicine enema group according to the random number table method, with 60 cases in each group. Both groups received conventional antibiotic treatment. Patients in the intrauterine infusion group received granulocyte colony-stimulating factor intrauterine infusion treatment, while the traditional Chinese medicine enema group was given enema treatment with Guizhi Fuling decoction based on the intrauterine infusion group. A total of 3 infusions were performed. The clinical efficacy, traditional Chinese medicine syndrome scores, assisted reproductive outcomes, CD138 expression in endometrial tissue, endometrial microecological conditions, and endometrial immune microenvironment [tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), and interleukin-1 β (IL-1 β)] of two groups were compared. **RESULTS:** The total effective rate of traditional Chinese medicine enema group was 91.67% (55/60), significantly higher than that 76.67% (46/60) of intrauterine perfusion group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the scores of traditional Chinese medicine syndromes and total score in both groups were significantly lower than those before treatment, and the traditional Chinese medicine enema group were significantly lower than the intrauterine perfusion group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The clinical pregnancy rate and live birth rate in the traditional Chinese medicine enema group were respectively 78.33% (47/60) and 71.67% (43/60), higher than those of the intrauterine

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82371670);江苏省妇幼健康研究会课题(No. JSFY202203)

* 副主任中医师。研究方向:针刺及中药治疗不孕不育。E-mail:meihaoyuanwang002@163.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:不孕不育方面。E-mail:29708635@qq.com

perfusion group [61.67% (37/60) and 53.33% (32/60)], the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the number of CD138 cells in both groups decreased compared with those before treatment, and the traditional Chinese medicine enema group was lower than the intrauterine perfusion group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the positive proportion of pathogenic microorganisms in the traditional Chinese medicine enema group was 11.67% (7/60), lower than 30.00% (18/60) in the intrauterine perfusion group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α and IL-1 β in both groups decreased significantly compared with those before treatment, while the level of serum IL-4 significantly increased compared with those before treatment; the levels of serum TNF- α and IL-1 β in the traditional Chinese medicine enema group were significantly lower than those in the intrauterine perfusion group, and the level of IL-4 was significantly higher in the traditional Chinese medicine enema group than that in the intrauterine perfusion group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Guizhi Fuling decoction enema combined with intrauterine perfusion can help to improve the clinical efficacy of patients with chronic endometritis, enhance the success rate of embryo transfer and the live-birth rate after IVF-ET, as well as improve the endometrial microecology and alleviate endometrial immune-inflammation.

KEYWORDS Guizhi Fuling decoction; Traditional Chinese medicine enema; Intrauterine perfusion; Chronic endometritis; *In vitro* fertilization-embryo transfer

慢性子宫内膜炎为非特异性慢性盆腔炎症,当这种炎症持续存在时可能影响受孕过程,导致女性无法正常怀孕^[1]。慢性子宫内膜炎多因病原体如细菌、支原体等感染导致发病,经期、产后等子宫内膜损伤时更易侵入,致内膜免疫失衡、炎症细胞浸润,还可因宫腔粘连、避孕器等异物刺激持续存在炎症。临床上常采用体外受精-胚胎移植(IVF-ET)进行辅助生殖治疗,但临床研究发现,慢性子宫内膜炎占IVF-ET失败因素的36.58%~58.49%^[2-3],原因在于慢性子宫内膜炎可能影响子宫内膜蜕膜化并感染子宫内膜免疫细胞表达,降低子宫内膜容受性从而导致IVF-ET失败。目前,临床上针对慢性子宫内膜炎的治疗,常规抗菌药物是主要手段之一。抗菌药物能较为有效地抑制或杀灭引起炎症的病原体,在一定程度上缓解炎症症状,但长期使用易引发诸多问题。一方面,抗菌药物的广泛应用促使耐药菌株不断增加,导致治疗效果逐渐降低;另一方面,抗菌药物在杀灭有害菌的同时,也会破坏子宫内微生态平衡,使得有益菌数量减少,进一步影响子宫内膜的正常生理功能,对胚胎着床及发育造成潜在威胁^[4]。因此,探索更为安全、有效的治疗方案为当务之急。中医在治疗女性不孕症方面有丰富的经验,桂枝茯苓汤作为经典中药方剂,由桂枝、茯苓、丹皮、桃仁、芍药等药材组成,对于湿热瘀结证,其活血化瘀功效能够促进血液循环,消除子宫内的瘀血,改善子宫内膜的血液供应,为胚胎着床提供充足的营养支持。宫腔灌注是将特定药物直接输送至宫腔内,使药物能够直接作用于子宫内膜,提高局部药物浓度,增强治疗效果。灌肠疗法是通过直肠注入药液治疗疾病的中医外治法,可从整体上调节机体的气血和脏腑功能,改善盆腔内环境。既往研究显示,中药灌肠能够更有效消除慢性子宫内膜炎的炎症,提高子宫内膜容受性,为胚胎种植创造适宜的条件^[5]。本研究采用桂枝茯苓汤灌肠联合宫腔灌注用于行IVF-ET术的慢性子宫内膜炎患者,以期提高患者移植成功率。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2023年1月至2024年1月于我院生殖医学中心行IVF-ET的慢性子宫内膜炎患者120例。诊断标准:(1)慢性非

特异性子宫内膜炎参考《实用妇产科学》(第3版)^[6]及《宫腔镜学及图谱》(第3版)^[7]诊断,①临床特征,患者下腹坠胀疼痛,腰骶酸痛,伴有阴道不规则出血,痛经,白带异常等;②宫腔镜诊断,a.类草莓样,中间有小白点,上皮血管网密集增多,表面有轻微皱褶;b.异物、恶性肿瘤等宫内病变患者周围子宫内膜伴有炎症,呈充血状水肿、渗出,甚至坏死;③子宫内膜经CD138免疫组织化学染色(苏木精-伊红染色),400倍高倍镜(HPF)下显示子宫内膜间质中有典型浆细胞 ≥ 5 个。(2)中医辨证标准参考《女性盆腔炎症性疾病中西医结合诊治指南》^[8]慢性盆腔炎“湿热瘀结证”标准,主症为下腹胀痛,腰骶胀痛,带下量多,色黄味臭;次症为低热起伏,神疲乏力,月经量多或经期延长,阴道不规则出血,经期腹痛加重,小便黄,大便干燥或溏而不爽;舌质红,苔黄腻,脉弦滑或滑数。纳入标准:符合慢性子宫内膜炎诊断及湿热瘀结证中医辨证标准;年龄为20~40岁;在本院有优质胚胎2~3枚储存;知情同意参与本研究。排除标准:合并宫腔粘连、子宫畸形、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫内膜息肉、输卵管积液等可能影响胚胎着床因素疾病者;卵巢早衰或卵巢储备功能下降者;遗传学检查显示夫妇双方存在重大遗传学疾病不宜妊娠;患者躯体上存在不宜妊娠条件;有中药灌肠治疗禁忌证者。

按照随机数字表法将患者分为宫腔灌注组和中药灌肠组,每组60例。宫腔灌注组患者年龄为28~38岁,平均(33.07 \pm 5.66)岁;慢性子宫内膜炎病程为2~6年,平均(4.15 \pm 1.33)年;不孕时间为2~5年,平均(3.39 \pm 0.86)年;平均体重指数(BMI)为(23.12 \pm 2.87) kg/m²。中药灌肠组患者年龄为28~37岁,平均(33.26 \pm 4.83)岁;慢性子宫内膜炎病程为2~5年,平均(4.29 \pm 1.21)年;不孕时间为2~5年,平均(3.27 \pm 0.94)年;平均BMI为(23.30 \pm 2.75) kg/m²。两组患者年龄、不孕时间、病程、BMI等基础资料相似,具有临床可比性。本研究经我院医学伦理委员会审核通过(伦理批号:2022KY-132-01)。

1.2 方法

(1)两组患者均接受常规抗菌药物治疗,口服盐酸多西环素片(规格:50 mg),1次100 mg,1日2次;甲硝唑片(规格:

0.2 g),1次0.2 g,1日2次,经期停药,共服用14 d。(2)宫腔灌注组患者在常规抗菌药物治疗的基础上行宫腔灌注治疗,采用碘伏冲洗患者阴道环境后,使用一次性宫腔灌注管,将5 mL灌注液[人粒细胞刺激因子注射液(规格:0.3 mL:75 μg)50 μg与0.9%氯化钠注射液]缓慢注入宫腔,注入过程中密切观察患者有无腹痛等不适症状。灌注后患者平卧休息30 min,以利于药物在宫腔内充分作用。每月进行1次宫腔灌注,共灌注3次。(3)中药灌肠组患者在宫腔灌注组的基础上给予桂枝茯苓汤灌肠治疗,于月经结束3 d后开始治疗,组方为桂枝10 g、茯苓10 g、赤芍10 g、丹皮10 g、桃仁10 g,洗净药材,清水浸泡30 min后浓煎至约150 mL。治疗前嘱患者排空大小便,取左侧卧位,屈曲双膝,将煎煮完的中药灌肠液倒入灌肠袋,连接肛管和灌肠袋,在灌肠导管前端涂抹少量润滑剂,轻轻插入肛门15~20 cm,打开灌肠袋开关,使药液缓慢流入肠道;灌肠结束后轻轻拔出灌肠导管,嘱患者抬高臀部,保留药液在肠道内1~2 h。每日治疗1次。两组患者均连续治疗3个月,治疗结束后采取相同的IVF-ET治疗方法,包括内膜准备、胚胎复苏及移植方法。

1.3 观察指标

(1)中医证候评分。将主症下腹疼痛、腰骶胀痛、带下异常根据症状严重程度分别记2、4、6分,将次症低热起伏、神疲乏力、月经不调、经行腹痛加重根据症状严重程度分别记1、2、3分,相加即中医证候评分总分^[8]。(2)IVF-ET助孕结局。两组患者于IVF-ET术后4~5周行超声检查,观察宫腔内孕囊个数,孕囊个数≥1个为临床妊娠。比较两组患者的临床妊娠率和活产率。(3)子宫内膜组织CD138表达情况。在治疗周期开始前后,移植治疗前,采用负压抽吸法分别采集子宫内膜组织获取2份标本,其中1份固定在福尔马林液体中保存。采用免疫组化分析法检测子宫内膜组织CD138表达情况,其中CD138(-)为每HPF下均未见染色浆细胞,CD138(+)为每HPF下CD138细胞数为1~5个,CD138(++)为每HPF下CD138细胞数>5个。(4)子宫内膜微生态。低温保存另一份子子宫内膜组织送往实验室进行微生物培养,观察两组患者克

雷伯菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌以及微球菌检出情况。(5)子宫内膜免疫炎症微环境。采集两组患者治疗周期开始前后、移植治疗前的外周空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素4(IL-4)和白细胞介素1β(IL-1β)含量。

1.4 疗效评定标准

以患者出组后HPF子宫内膜间质中阳性浆细胞数量作为疗效评定标准^[9]。有效:HPF下子宫内膜间质中未见浆细胞或淋巴细胞浸润;改善:HPF下子宫内膜间质中可见1~4个浆细胞和淋巴细胞浸润;无效:HPF下子宫内膜间质中可见≥5个的浆细胞及大量淋巴细胞浸润。治疗总有效率=(有效病例数+改善病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析,若计量资料符合正态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;若不符合正态分布,则用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内治疗前后比较采用Wilcoxon秩和检验,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数数据以率(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

中药灌肠组患者的治疗总有效率为91.67%,显著高于宫腔灌注组的76.67%,差异有统计学意义($\chi^2=5.065, P=0.024$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]				
组别	有效	改善	无效	总有效
中药灌肠组($n=60$)	19(31.67)	36(60.00)	5(8.33)	55(91.67)
宫腔灌注组($n=60$)	13(21.67)	33(55.00)	14(23.33)	46(76.67)

2.2 两组患者中医证候评分比较

治疗前,两组患者的中医证候评分及总分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的中医证候评分及总分较治疗前明显降低,中药灌肠组患者明显低于宫腔灌注组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$,分)									
组别	时间	下腹疼痛评分	腰骶胀痛评分	带下异常评分	低热起伏评分	神疲乏力评分	月经不调评分	经行腹痛加重评分	症状总分
中药灌肠组($n=60$)	治疗前	4.35±1.21	3.59±1.19	3.20±0.75	1.64±0.48	1.71±0.56	1.40±0.35	1.44±0.41	17.33±1.40
	治疗后	1.96±0.47 ^{##}	1.88±0.65 ^{##}	1.64±0.53 ^{##}	0.98±0.27 ^{##}	1.02±0.30 ^{##}	0.85±0.21 ^{##}	0.73±0.22 ^{##}	9.06±1.24 ^{##}
	t	14.262	9.769	13.158	9.283	8.413	10.438	11.820	34.253
	P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
宫腔灌注组($n=60$)	治疗前	4.22±1.29	3.74±1.06	3.28±0.88	1.59±0.56	1.75±0.49	1.33±0.39	1.40±0.32	17.31±1.28
	治疗后	2.56±0.85 [*]	2.43±0.77 [*]	2.12±0.53 [*]	1.21±0.36 [*]	1.30±0.35 [*]	0.99±0.25 [*]	0.87±0.21 [*]	11.48±1.08 [*]
	t	8.323	7.745	8.747	4.421	5.789	5.685	10.726	26.945
	P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与宫腔灌注组治疗后比较,^{##} $P<0.05$ 。

2.3 两组患者IVF-ET助孕结局比较

中药灌肠组患者的临床妊娠率为78.33%(47/60),高于宫腔灌注组的61.67%(37/60),差异有统计学意义($\chi^2=3.968, P=0.046$);中药灌肠组患者的活产率为71.67%(43/60),高于宫腔灌注组的53.33%(32/60),差异有统计意义($\chi^2=4.302, P=0.038$)。

2.4 两组患者子宫内膜组织CD138表达情况比较

治疗前,宫腔灌注组、中药灌肠组患者的CD138细胞数分别为(8.35±1.62)个/HPF、(8.85±1.44)个/HPF,差异无统计

学意义($t=1.787, P=0.076$)。治疗后,宫腔灌注组、中药灌肠组患者的CD138细胞数分别为(2.45±1.05)个/HPF、(1.59±0.65)个/HPF,均较治疗前明显降低($P<0.05$),且中药灌肠组明显低于宫腔灌注组($t=5.394, P<0.05$),差异均有统计学意义。

2.5 两组患者子宫内膜微生态比较

中药灌肠组致病微生物阳性比例(11.67%,7/60)低于宫腔灌注组(30.00%,18/60),差异有统计学意义($\chi^2=6.114, P=0.013$)。治疗前,两组患者克雷伯菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和微球菌定量比较,差异均无统计学意义($P>$

0.05)。治疗后,两组患者克雷伯菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和微球菌定量均较治疗前明显降低,且中药灌肠组明显低于宫腔灌注组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.6 两组患者子宫内膜免疫炎症微环境比较

治疗前,两组患者血清 TNF- α 、IL-4 和 IL-1 β 含量比较,差

异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 TNF- α 、IL-1 β 含量较治疗前明显降低,中药灌肠组明显低于宫腔灌注组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者血清 IL-4 含量较治疗前明显升高,中药灌肠组明显高于宫腔灌注组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表3 两组患者治疗前后子宫内膜微生态比较($\bar{x}\pm s$,CFU/mL)

组别	克雷伯菌		大肠杆菌		铜绿假单胞菌		金黄色葡萄球菌		微球菌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中药灌肠组($n=60$)	4.14 \pm 0.95	1.04 \pm 0.37 *	3.79 \pm 0.86	1.12 \pm 0.39 *	3.31 \pm 0.68	1.54 \pm 0.43 *	4.05 \pm 0.82	1.49 \pm 0.53 *	3.29 \pm 0.56	1.24 \pm 0.38 *
宫腔灌注组($n=60$)	3.95 \pm 0.83	1.56 \pm 0.45 *	3.54 \pm 0.78	1.45 \pm 0.42 *	3.15 \pm 0.56	1.73 \pm 0.45 *	3.86 \pm 0.75	1.74 \pm 0.65 *	3.12 \pm 0.68	1.45 \pm 0.53 *
t	1.167	6.914	1.668	4.460	1.407	2.365	1.324	2.309	1.495	2.494
P	0.246	<0.001	0.097	<0.001	0.162	0.019	0.188	0.023	0.138	0.014

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表4 两组子宫内膜免疫炎症微环境比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	TNF- α		IL-4		IL-1 β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中药灌肠组($n=60$)	35.72 \pm 9.11	20.50 \pm 5.89 *	12.30 \pm 2.35	31.43 \pm 4.93 *	45.12 \pm 8.01	26.78 \pm 6.21 *
宫腔灌注组($n=60$)	35.45 \pm 8.91	26.39 \pm 6.63 *	12.19 \pm 2.48	25.56 \pm 4.12 *	44.82 \pm 8.23	35.65 \pm 7.40 *
t	0.772	5.145	0.249	7.077	0.202	7.112
P	0.442	<0.001	0.803	<0.001	0.840	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

慢性子宫内膜炎的发病机制较为复杂。病原菌入侵子宫内膜后,长期隐匿感染,引发免疫细胞聚集和炎症因子释放,干扰内膜细胞正常代谢与功能。内膜微环境稳态失衡,血管生成和血流灌注异常,进而影响 IVF-ET 过程。炎症状态下的子宫内膜,其容受性下降,不利于胚胎着床。炎症介质还可能影响胚胎的早期发育,降低胚胎质量,增加胚胎着床失败及早期流产风险,严重阻碍 IVF-ET 的成功实施,给辅助生殖带来诸多挑战。

慢性子宫内膜炎在中医中可归属于“妇人腹痛”“带下病”和“不孕”等病症范畴。女性经期或产后,胞宫空虚,外界湿热之邪容易乘虚而入,蕴结于胞宫,与气血相搏,导致气血运行不畅,从而引发子宫内膜炎症。女性长期情志不舒,如抑郁、焦虑、恼怒等,导致肝气郁结,气滞则血行不畅,瘀血阻滞于胞宫脉络。胞宫为女子的生殖器官,气血不畅则易引发子宫内膜的病变,出现慢性炎症。因此,本病的病因病机在于湿热蕴结、气滞血瘀,应以清热活血化瘀之法进行治疗^[10]。桂枝茯苓汤出自《金匱要略》,是治疗瘀阻胞宫证的经典方剂。方中君药桂枝辛甘温,具有温通经脉、行滞化瘀的作用,能够温通血脉,促进血液循环,使瘀滞的血脉得以通畅,针对瘀血阻滞的主要病机发挥首要作用。桃仁、丹皮为臣药,桃仁善于活血化瘀,能破血行滞,与桂枝相伍,增强化瘀之力,针对瘀血这一主要病理因素加强治疗作用;丹皮既能清热凉血,又能活血化瘀,对于瘀血阻滞而可能化热的情况具有针对性,协助桂枝、桃仁化瘀、清瘀热。芍药、茯苓为佐药,芍药具有养血和营、缓急止痛的功効,既可养血,使祛瘀而不伤正,又可缓急止痛,缓解因瘀血阻滞引起的疼痛,同时制约桂枝的温燥之性;茯苓健脾渗湿,宁心安神,使水湿之邪从小便而去,并助桂枝通利血脉,防止瘀血与水湿互结。全方共奏活血化瘀、清热利湿、消癥散结、扶正祛邪的功効。此外,任脉、冲脉皆起于胞中,与女子的月经、生殖功能密切相关,而督脉总督一身之阳经,与任脉相互交通,共同维持女性生殖系统的正常功能。直肠与这些经络有着紧密的联系,中药灌肠后,药物经直肠黏膜吸收,可通过经络传导直达胞宫,

发挥温通经络、调和气血的作用,改善子宫内膜的血液循环和营养供应,促进炎症的吸收和消退^[11-12]。本研究中,宫腔灌注组患者采用宫腔灌注 G-CSF 治疗慢性子宫内膜炎,一方面是由于 G-CSF 能促进子宫内膜细胞增殖与分化,通过上调整合素 $\beta 3$ 等黏附分子的表达,从而增强内膜对胚胎的黏附力^[13];另一方面,慢性子宫内膜炎患者的子宫内膜因炎症的存在有不同程度的受损,G-CSF 可刺激相关信号通路修复内膜,为胚胎着床营造良好环境,进而改善内膜厚度与形态,利于胚胎着床,提升移植成功率^[14];此外,在免疫调节方面,G-CSF 可调节巨噬细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞活性,抑制巨噬细胞过度分泌促炎细胞因子,减少对胚胎的免疫攻击,促使免疫细胞分泌利于胚胎着床和发育的生长因子,从而提高移植成功率^[15]。

本研究结果表明,中药灌肠组患者的治疗总有效率为 91.67%,显著高于宫腔灌注组的 76.67%;中医证候评分及总分明显低于宫腔灌注组;临床妊娠率和活产率均高于宫腔灌注组,说明桂枝茯苓汤灌肠联合宫腔灌注有助于提高慢性子宫内膜炎患者的临床疗效,提高 IVF-ET 术后胚胎移植成功率和活产率。原因在于慢性子宫内膜炎患者处于瘀血阻滞胞宫的病理状态,而桂枝茯苓汤可促进子宫及盆腔血液循环,消散瘀血,改善局部血液瘀滞状态,缓解因瘀血阻滞引起的腹痛等症状,有利于炎症的吸收和消散,同时抑制子宫内膜的异常增生,使增生的组织逐渐软化、消散,恢复子宫内膜的正常形态和功能,由此提高了 IVF-ET 术后胚胎移植成功率和活产率。桂枝茯苓丸在《金匱要略》及《中华人民共和国药典》中虽以口服为主,但在本研究中改为灌肠给药,主要基于以下原因及量效关系依据:(1)慢性子宫内膜炎常伴随盆腔局部微环境紊乱,灌肠可使药物通过直肠黏膜直接作用于盆腔组织,绕过肝脏首过效应,快速在病灶区域达到有效浓度;(2)口服中药可能引起胃肠道刺激(如恶心、腹泻),而灌肠通过直肠吸收避免了这一风险;(3)与口服相比,灌肠给药可使药物成分通过直肠黏膜吸收后,更直接地作用于盆腔病灶区域,有助于提高病变部位的药物浓度。这种靶向递送方式,有望以相对较低的全身血药浓度,实现对局部炎症更高效的治疗,从而可能缩短起效时间。

CD138 为浆细胞的特异性标志物,也是目前诊断慢性子宫内膜炎的“金标准”。目前多数研究认为,CD138⁺细胞数可预测妊娠结局^[16]。研究表明,慢性子宫内膜炎患者的子宫内膜组织中,CD138⁺细胞的数量会显著增加^[17]。当子宫内膜存在炎症时,免疫细胞会聚集到炎症部位,浆细胞作为免疫反应的重要参与者,其数量增多可反映子宫内膜的炎症状态。CD138 呈阳性,提示可能存在子宫内膜炎症,这种炎症状态可能会对胚胎着床和发育产生不利影响。本研究中,治疗后中药灌肠组患者的 CD138 细胞数低于宫腔灌注组,说明桂枝茯苓汤灌肠联合宫腔灌注有助于减轻子宫内膜炎症状态,从而改善子宫内膜环境,促进胚胎着床。

有研究表明,子宫内膜微环境是影响慢性子宫内膜炎患者胚胎着床成功率的原因之一^[18]。克雷伯菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌以及微球菌等是常见的慢性子宫内膜炎致病菌,当致病菌侵入子宫内膜组织后,机体免疫系统会识别这些外来病原体,启动免疫反应,导致子宫内膜出现充血、水肿等病理改变并直接损伤子宫内膜细胞,导致细胞破裂、死亡,使子宫内膜的完整性受到破坏,影响其正常生理功能,同时降低子宫内膜容受性。本研究结果表明,治疗后中药灌肠组患者致病微生物阳性比例为 11.67%,低于宫腔灌注组的 30.00%,说明桂枝茯苓汤灌肠联合宫腔灌注有助于改善子宫内膜微生态情况;中药灌肠组患者血清 TNF- α 、IL-1 β 含量较宫腔灌注组更低,而 IL-4 含量更高。这是由于桂枝茯苓汤中的多种中药成分具有抗菌和抗炎活性。体外实验研究发现,桂枝中的桂皮醛对多种细菌如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等有一定的抑制作用^[19];茯苓中的茯苓多糖等成分也具有一定的抗菌功效,能够抑制部分病原菌的生长和繁殖^[20];丹皮中的丹皮酚对常见的妇科致病菌如白色念珠菌等也有抑制效果^[21]。这些成分通过灌肠进入体内后,可在一定程度上直接作用于子宫内膜的致病菌,减少其数量和活性,从而改善子宫内膜微环境。

综上所述,桂枝茯苓汤灌肠联合宫腔灌注有助于提高慢性子宫内膜炎患者的临床疗效,提高 IVF-ET 术后胚胎移植成功率和活产率,改善子宫内膜微生态,减轻子宫内膜免疫炎症。

参考文献

[1] 吕永焕,薛凤霞,刘朝晖,等.与生育相关的慢性子宫内膜炎诊治专家共识(2025 年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2025,41(07):715-722.

[2] ZHANG Y, XU H, LIU Y, et al. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone[J]. Am J Reprod Immunol, 2019,82(5):e13177.

[3] 李颖姗,尚素霜,冯杰,等. MUM-1、CD138 及 CD38 对慢性子宫内膜炎的诊断价值及体外受精-胚胎移植失败危险因素分析

[J]. 临床和实验医学杂志,2025,24(3):295-299.

[4] 苏楠,张磊,封艳梅. 桂枝茯苓汤结合金刚藤胶囊治疗慢性盆腔炎的疗效及对 MCP-1、TGF- β 1、GM-CSF 水平的影响[J]. 四川中医, 2024, 42(8): 162-165.

[5] 关心怡,赵春梅,鲁敏,等. 中药灌肠联合多西环素、甲硝唑治疗合并慢性子宫内膜炎的不孕患者的临床研究[J]. 中国当代医药,2024,31(10):84-87,109.

[6] 华克勤,丰有吉. 实用妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 464-468.

[7] 夏恩兰. 宫腔镜学及图谱[M]. 3 版. 郑州:河南科学技术出版社, 2016: 127-128.

[8] 薛晓鸥,俞超芹,翟东霞,等. 女性盆腔炎性疾病中西医结合诊治指南[J]. 世界中西医结合杂志,2024,19(3):618-626,636.

[9] 刘甘琳. 清热祛湿法联合多西环素治疗 IVF-ET 中慢性子宫内膜炎的疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学, 2022.

[10] 鲁改娟,王文娟,常瑛瑛,等. 中西医结合治疗慢性子宫内膜炎性不孕临床观察[J]. 光明中医, 2024, 39(16): 3301-3304.

[11] 关心怡,赵春梅,鲁敏,等. 中药灌肠联合多西环素、甲硝唑治疗合并慢性子宫内膜炎的不孕患者的临床研究[J]. 中国当代医药, 2024, 31(10): 84-87, 109.

[12] 鄂友梅. 中药保留灌肠联合多西环素对慢性子宫内膜炎患者的临床研究[J]. 中国医学创新, 2024, 21(6): 77-81.

[13] 唐洁,朱楚超. 粒细胞集落刺激因子对宫腔粘连子宫整合素 α v β 3 及 TYMP 表达的影响[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(7): 895-899, 封 3.

[14] 徐少蓉,马黔红,张耀,等. 宫腔灌注粒细胞集落刺激因子改善薄型子宫内膜患者内膜及血流参数的前瞻性临床对照试验[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(3): 574-579.

[15] 茹慧波,吴纯,徐坤,等. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗反复胚胎种植失败患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 2025-2029.

[16] 朱虹,容文琳,蒋志坚. 宫腔镜联合子宫内膜 CD138 检查对异常子宫出血合并慢性子宫内膜炎的诊断分析[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(16): 35-38.

[17] 孙迪,杨硕,杨蕊,等. 冻融胚胎移植前 CD38、CD138 联合筛查慢性子宫内膜炎对妊娠结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(7): 659-665.

[18] 钟明琳. 慢性子宫内膜炎的宫腔微生态及其致病性初探[D]. 广州:广州医科大学, 2023.

[19] 李哲,杨寒凇,曹应葵,等. 50 种中药提取物体外抗菌活性研究[J]. 皮肤病与性病, 2022, 44(3): 202-205.

[20] 黄松,崔明旭,刘爱玲,等. 茯苓多糖联合恩诺沙星体外抗菌活性评价[J]. 中国兽药杂志, 2020, 54(7): 55-60.

[21] 庞富华,龚红非,王秀,等. 丹皮酚类化合物的合成及其抗菌活性[J]. 化学研究与应用, 2018, 30(1): 164-168.

(收稿日期:2025-03-12 修回日期:2025-05-26)

(上接第 1424 页)

[13] 国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会,等. 中国儿童合理使用抗菌药物行动计划(2017—2020)[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(1): 1-5.

[14] 国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会,等. 中国儿童合理使用抗菌药物行动计划(2023—2025)[J]. 中国实用儿科杂志,2023,38(6):401-406.

[15] 常贺生,杨雪,鞠俊,等. 提高早产儿出院后随访率的质量改

进研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2025, 27(2): 148-154.

[16] 张莉,张抗怀. 案例教学与 OSCE 在临床药物治疗学教学中的应用研究[J]. 科教文汇, 2024(4): 111-115.

[17] 刘娟,徐中良,刘秋莎,等. CBL 教学法在通科专业住培胃肠外科中的应用效果[J]. 中国继续医学教育, 2024, 16(19): 69-72.

[18] 刘文燕,陈家仁,姜琛,等. 新生儿病区临床药学监护的探索与实践[J]. 药学与临床研究, 2025, 33(3): 262-266.

(收稿日期:2025-03-24 修回日期:2025-08-12)