

西地那非改善子宫内膜容受性的研究进展

战军, 宋燕, 邢爱耘, 乔林*

作者单位: 610041 四川 成都, 四川大学华西第二医院妇产科 妇儿疾病与出生缺陷教育部重点实验室

作者简介: 战军, 毕业于四川大学, 硕士, 住院医师, 主要研究方向为围产医学

* 通讯作者, E-mail: qiaolin2002@outlook.com

【关键词】 西地那非; 万艾可; 子宫内膜容受性; 辅助生殖

【中图分类号】R 714.12 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2019)08-016-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.08.05

当今辅助生殖技术中常见的难点问题之一是如何改善子宫内膜容受性, 何为子宫内膜容受性? 子宫内膜容受性是指子宫内膜允许胚胎黏附在子宫内膜上直至完成胚胎着床的状态^[1], 其包括子宫内膜腺上皮、子宫内膜腔上皮及间质的发育状态, 子宫内膜厚度以及子宫内膜的血液循环状态^[2]。子宫内膜容受性受到性激素及其受体、免疫因子及细胞因子等多种因素共同调节。子宫内膜容受性降低不能形成适于胚胎着床的微环境, 导致胚胎着床失败, 多数患者因既往有人工流产史、清宫史或患有其他疾病(如免疫系统异常、结核病史等)所致。目前改善子宫内膜容受性的治疗方法种类较多, 如干细胞、粒细胞集落刺激因子、西地那非、小剂量阿司匹林、生长激素和中药等, 但疗效缺乏循证医学证据。本文仅就西地那非在改善子宫内膜容受性及其疗效进行文献复习与综述分析, 以期为今后相关的研究与应用提供参考。

1 作用机制

西地那非俗称伟哥, 药品名万艾可, 可以选择性抑制细胞通路中环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)特异的5型磷酸二酯酶(phosphodiesterase type-5, PDE 5), 现主要用于治疗男性勃起功能障碍, 基础研究表明PDE 5不仅分布于男性海绵体平滑肌, 女性子宫动脉平滑肌等多种组织中亦大量存在。西地那非通过抑制PDE 5的活性, 提高一氧化氮(nitric oxide, NO)的

作用, 通过NO-cGMP通路达到舒张血管的目的; NO是引起阴茎海绵体血管舒张的神经递质, 血管内皮细胞产生NO激活鸟苷酸环化酶, 鸟苷酸环化酶将三磷酸鸟苷酸转化为cGMP, 后者可以降低血管平滑肌细胞内的钙离子浓度, 因而可以发挥舒张血管样作用; 在体内cGMP是通过PDE 5的降解而失去生物学活性, 而西地那非正是因为能选择性抑制并且降解PDE 5的活性, 从而增强cGMP的作用, 使阴茎海绵体平滑肌舒张, 从而使阴茎勃起。女性子宫存在大量平滑肌组织, 子宫动脉及其分支等为其提供血液循环。在正常月经周期中, 子宫内膜厚度发生周期性变化, 位于子宫内膜间质的螺旋小动脉相应的产生周期性的增生、卷曲等变化。因此, 西地那非也可能作用于子宫, 增加子宫螺旋动脉血流量, 提高子宫内膜血供, 从而达到改善子宫内膜发育的目的^[3]; 另有研究表明西地那非还可能通过影响血管内皮生长因子和子宫内膜整合素 $\beta 3$ 的表达改善子宫内膜容受性^[4]; Lessey B等^[5-8]将60例wistar雌性大鼠均分为对照组, 控制性超促排卵组, 西地那非组, 控制性超促排卵联合西地那非组, 使用免疫组化法研究子宫内膜整合素 $\beta 3$ 和血管内皮生长因子在受孕大鼠子宫中的表达情况, 整合素 $\beta 3$ 是子宫内膜容受性的标记分子之一, 其表达越高, 说明子宫内膜容受性越好, 它通过增加胚泡在子宫内膜中黏附的作用, 提高胚胎的种植率和妊娠率, 研究结果表明整合素 $\beta 3$ 在西地那非组大鼠子宫内膜基质细胞和腺上皮中的免疫组化表达尤为强烈, 血管

内皮生长因子免疫组化表达在子宫内管腔上皮中最为明显。

2 西地那非在妊娠与流产相关相关疾病中的应用

2.1 在薄型子宫内膜引起的不孕症中的应用

子宫内膜是胚胎发育的温床,子宫内膜容受胚胎黏附其上直至完成着床的时间非常短暂,仅为排卵后的第6~8 d,持续时间不超过2 d(即子宫内膜种植窗)^[9],期间子宫内膜的血液循环是否丰富对子宫内膜的容受性有着重要的影响。研究表明,在辅助生殖中,患者子宫内膜的血流是否丰富是胚胎能否成功着床并生长发育的关键因素,与血供较差的患者相比,子宫内膜血供丰富者在一定程度上能促进子宫内膜生长,更有助于胚胎着床,胚胎着床率和妊娠率更高^[10]。控制性超促排卵改善和推动了辅助生殖技术的发展,该过程中,通过促排卵药物的使用可以获得较多数量的卵子,然而研究表明像促性腺激素释放激素激动剂和尿绒毛膜促性腺激素等促排卵药物可以影响子宫内膜DNA的合成,干扰子宫内膜的生长,使其发育不能与胚胎发育同步,从而影响子宫内膜容受性,进而影响胚胎着床,降低妊娠率^[11-12]。Sher等^[13]首次在接受体外受精(in vitro fertilization, IVF)治疗的妇女中使用西地那非,发现其能够增加子宫血流,促使内膜增厚,他对4例不孕妇女给予西地那非治疗,在治疗开始时每次25 mg, qid, 经阴道给药,共7 d,该研究结果显示3例患者成功受孕,4例患者子宫内膜均增厚;他另一项针对子宫内膜厚度<8 mm并且多次接受人工授精及新鲜胚胎移植均妊娠失败的妇女经阴道使用西地那非,实验组73例不孕妇女,对照组为32例诊断为不孕症、接受IVF但未使用西地那非的妇女,在治疗开始时每次25 mg, qid, 经阴道给药,持续3~10 d不等[时间为自卵泡刺激素开始升高之日直至注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)日],实验结果显示该药可明显提高子宫内膜厚度(70%)、胚胎种植率(29% vs 2%, $P < 0.01$)及临床妊娠率(45% vs 0, $P < 0.01$)^[14]。Takasaki等^[15]对薄型子宫内膜患者阴道给药西地那非100 mg/d, 子宫内膜增厚(11/12, 92%)、血流阻力指数(resistant index, RI)降低(11/12, 92%),另国外多个报道使用西地那非可改善子宫内膜及内膜下的血液循环,提高妊娠率^[16-17]。国内学者亦就西地那非在薄型子宫内膜引起的不孕症患者中做了大量研究:李豫峰等^[19]发现取卵后开始阴道使用西地那非直至移植日可显著改善子宫内膜厚度[用药前(5.7±0.3) mm vs 用药后(8.5±1.7) mm, $P < 0.05$],用法为每次50 mg, qid, 效果与阿司匹林75 mg/d及补佳乐2 mg/d相似,但与上述两种药物相

比,西地那非能够显著提高胚胎种植率(16.85%)和临床妊娠率(33.33%),(P 均<0.05)。苏念军等^[20]对50例不孕同时促排卵周期中子宫内膜生长不良的患者,在下一个促排卵周期月经第7~8 d开始给予万艾可口服治疗,50 mg/d,至子宫内膜厚度达到8.0 mm或证实已排卵,该研究采用配对资料 t 检验比较实验组服药前后的成熟卵泡个数、排卵数及子宫内膜厚度等,服药前后的妊娠率比较采用 χ^2 检验。结果显示子宫内膜厚度 ≥ 8.0 mm占患者总数的54%,子宫内膜厚度明显增加(95% CI为0.33-1.42),临床妊娠率显著提高(0/50, 6/50),差异有统计学意义($P < 0.05$)。赵邦霞等^[21]对既往122例诱导排卵周期中子宫内膜生长不良的不孕症患者随机分为两组,A组(65例):予枸橼酸氯米芬(Clomifene Citrate, CC)联合hCG促排卵,月经第8 d阴道放置西地那非(100 mg/d)至排卵,B组(57例)单纯CC/hCG促排卵。检测用药前后两组患者子宫内膜厚度、内膜形态学变化、子宫动脉血流搏动指数(pulse index, PI)和RI,以及妊娠率。结果显示A组子宫内膜明显增厚[(9.25±1.23) mm vs (7.13±0.75) mm, $P < 0.05$],子宫内膜三线征发生率明显增高($P < 0.05$),PI和RI值显著降低($P < 0.01$),妊娠率(26.2%)也显著高于B组(10.5%)($P < 0.05$)。詹雅茜等^[22]研究了100例由于子宫内膜过薄而导致不孕的女性患者,将患者随机分为试验组和对照组,每组50例,对照组患者口服补佳乐,补佳乐剂量可根据个体来进行调整,一般3~6 mg/d,试验组患者首先口服补佳乐,同时阴道使用西地那非,补佳乐剂量调整方案同对照组,西地那非剂量为50 mg,每日1~2次,根据临床情况,调整个体所需的剂量。观察比较两组患者在治疗后的妊娠成功率和患者满意度等。实验组患者的妊娠成功率(64.00%)、满意度(64.00%)明显高于对照组患者的妊娠成功率(38.00%)、满意度(38.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组患者的子宫内膜厚度明显高于对照组患者[(9.28±2.43) mm vs (7.22±2.11) mm, $P < 0.05$],而子宫动脉PI值[(1.87±0.33) vs (2.98±0.84)],子宫动脉RI值[(0.68±0.25) vs (0.98±0.45)]则低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果表示患者口服补佳乐并联合阴道使用西地那非治疗子宫内膜过薄导致的不孕症效果明显,增加局部血液循环,妊娠率更高,患者满意度较高。上述研究均提示西地那非能改善子宫内膜的血液循环,促进子宫内膜的生长发育,从而提高子宫内膜容受性,使胚胎着床率和妊娠率均有所提高。但也有个别报道认为使用西地那非不论阴道或者口服给药,子宫内膜厚度均无明显改善,不能提高子宫内膜容受性^[23],但该相反的结论可能与此研究样本量少以及分组过多有关。

2.2 在重复性流产中的研究应用

连续3次或3次以上发生自然流产称为习惯性流产^[24],造成习惯性流产的病因多种多样,包括染色体异常、免疫功能异常、母体感染、女性生殖系统畸形、内分泌因素等,还有少数习惯性流产的病因至今不明。Jerzak M等^[25]对38例复发性流产患者在子宫内膜增殖期给予阴道内放置西地那非25 mg, qid,共使用3 d,即月经周期第5~7 d使用,而对于子宫内膜厚度<6 mm患者则使用6 d之后测量子宫内膜厚度、子宫动脉血流等,对照组为37例既往已正常妊娠的女性,结果显示习惯性流产组患者阴道使用西地那非治疗后,子宫内膜厚度明显增加,由治疗前平均2.23 mm增长至2.74 mm($P < 0.05$);但该研究发现西地那非不能改善子宫血供,双侧子宫动脉PI值在治疗前后无明显差异。该研究还发现复发性流产患者使用西地那非后自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的杀伤性明显降低,遗憾的是现在还没有西地那非与NK细胞杀伤性之间作用机制的研究,但已有研究表明外周血NK细胞数量的增加和子宫内膜NK细胞浸润的增加与妊娠并发症如流产有关^[26],并且NK细胞的活性与胚胎植入失败呈正相关性^[27]。

2.3 在Asherman综合征的应用

1948年Asherman首次报道施行刮宫或者人工流产后部分患者发生宫颈或宫腔粘连,即Asherman综合征,该病发生是由于宫腔操作损伤子宫内膜、肌层、导致宫腔局部或完全粘连引起的闭经^[28]。Asherman综合征患者妊娠率明显降低且不易妊娠。迄今为止还没有Asherman综合征患者使用西地那非的大规模研究,仅有少数个案报道,Zinger等^[29]等对2例Asherman综合征患者给予西地那非后成功妊娠。1例为35岁女性,既往有宫腔操作史并继发闭经,患者接受宫腔镜分离宫腔粘连,术后给予雌二醇治疗,但因子宫内膜增殖不良,患者决定尝试IVF助孕,胚胎植入后给予口服雌二醇和肌内注射孕激素,但胚胎着床失败,阴道B超提示子宫内膜厚度为6.5 mm,考虑胚胎着床失败与子宫内膜增殖不良相关,因此于月经的第1~14 d连续给予该患者阴道放置西地那非25mg, qid,并口服雌二醇和肌内注射孕激素,月经的第14 d B超提示子宫内膜厚度升至8.9 mm,本周期第18 d行胚胎移植,孕34 d查妊娠试验阳性。另1例为32岁女性,既往亦有宫腔操作史,患者口服枸橼酸克氯米芬促排卵治疗2个月经周期,均未受孕,妇科B超提示子宫内膜厚度仅为5 mm,口服阿司匹林81 mg/d,并给予促排卵治疗,患者仍未能成功受孕,因此在接下来的下一月经周期于月经的第3~9 d给予西地那非治疗,月经第13 d B超提示子宫内膜厚度增长至6.6 mm,因B超同时提示有成熟卵泡形成,遂予hCG 10 000 IU促排卵后患者成功妊娠。上述两例患者均足

月顺娩1健康新生儿。

3 西地那非的不良反

刘炜培等^[30]研究表明患者口服或阴道给药两种方式使用西地那非后患者子宫内膜厚度增长无差异,但患者在口服该药后出现不同程度的视物模糊、面部潮红、头晕、头胀、胃部不适、全身发热等不良反应,而阴道给药患者上述不良反应均不明显。现在并没有西地那非的阴道制剂,上述研究中阴道放置的西地那非均为口服剂型,并且西地那非在阴道酸性环境下具有亲脂性差和渗透差的特点,为提高西地那非在阴道内的吸收、提高生物利用度,消除口服该药物的不良反应,有学者尝试使用聚合物涂层脂质体或者热敏凝胶作为载体解决这一问题,这些研究表明使用新型西地那非阴道制剂后不但可以增加子宫内膜厚度、改善子宫血流量,还可避免上述药物不良反应,且可以延长药效,降低该药物的使用频率^[31-32]。

4 胚胎安全性

虽然女性使用西地那非为超药物说明书用药,但目前尚无西地那非造成胎儿畸形等不良影响的报道。西地那非是通过增加子宫螺旋动脉血流量,提高子宫内膜血供,改善子宫内膜发育,从而使胚胎着床率及妊娠率明显提高,并且该药不影响患者体内原有黄体生成素、卵泡刺激素等的水平,不改变患者黄体生成素、卵泡刺激素的周期性变化,因而对卵泡个数、成熟卵泡数、卵泡大小及生长速度等都无显著影响,因此不会对卵子的质量造成影响^[33],目前美国食品药品监督管理局认定该药物的妊娠安全级别为B级。

5 小结

虽然西地那非最初的药物作用是治疗男性勃起功能障碍,但在实际临床应用过程中,该药物新的临床疗效被不断发掘,临床应用范围逐渐拓宽。研究证实西地那非可以增加子宫动脉的血供,改善子宫内膜的发育、提高子宫内膜的容受性,提高妊娠率,并且不影响卵子质量,其作用机理值得进一步探讨。

【参考文献】

- [1] 孙咏,梁婧,兰晓霞,等.改善子宫内膜发育不良的药物治[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2015,34(3):251-254.
- [2] NIKAS G, PSYCHOYOS A. Uterine pinopodes in peri-implantation human endometrium. Clinical relevance [J]. Ann NY Acad Sci, 1997, 816: 129-142.
- [3] BIYIKSIZ P C, FILIZ S, VURAL B. Is sildenafil citrate affect endometrial receptivity? An immunohistochemical study [J].

- Gynecological Endocrinology, 2011, 27(10): 767 - 774.
- [4] Biyiksiz, Pelin Costur, Filiz, et al. Is sildenafil citrate affect endometrial receptivity? An immunohistochemical study [J]. Gynecological Endocrinology, 2011, 27(10): 767 - 774.
- [5] LESSEY B, CASTELBAUM A J, BUCK C A, et al. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy [J]. Fertil Steril, 1994 (62): 497 - 506.
- [6] MERVIEL P, CHALLIER J C, CARBILLON L, et al. The role of integrins in human embryo implantation [J]. Fetal Diagnosis and Therapy, 2001(16): 364 - 371.
- [7] 谭晓珊,秦娟,谭兵兵,等.薄型子宫内膜种植窗期血管生成状态及雌孕激素受体整合素 $\beta 3$ 表达的研究 [J].中国实用妇科与产科杂志,2007,23(3):195 - 197.
- [8] BOURGAIN C, DEVROEY P. The endometrium in stimulated cycles for IVF [J]. Human Reproduction Update, 2003(9): 515 - 522.
- [9] 何燕妮,刘红梅.子宫内膜血管生成与血流灌注指标在评价子宫内膜容受性中的价值 [J].中国实用妇科与产科杂志 2012, 28(12):958 - 960.
- [10] 孙莹璞,刘美霞,苏迎春,等.经阴道彩色多普勒监测子宫血流动力学变化评价 IVF - ET 中子宫内膜接受性 [J].生殖与避孕,2005, 25 (2) :99 - 102.
- [11] 罗国群,王芳,李英勇.控制性超促排卵对子宫内膜种植窗的影响 [J].国外医学 (计划生育/生殖健康分册), 2006, 25 (2) :74 - 76.
- [12] SANTOS M A. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo [J]. Reproduction, 2010, 139(1): 23 - 24.
- [13] SHER G, SILDENAFIL F V. A preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF [J]. Human Reproduction, 2000, 15(4): 806 - 809.
- [14] SHER G, FISCH J D. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development [J]. Fertility and Sterility, 2002, 78(5): 1073 - 1076.
- [15] A Takasaki, H Tamura, I Miwa, et al. Endometrial growth and uterine blood flow; a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium [J]. Fertility & Sterility, 2010; 93 (6) :1851 - 1858.
- [16] Alieva K, Kulakova E, Ipatova M, et al. Efficiency of recovery physiotherapy and sildenafil citrate in complex preparation of endometrium in women with disorders in uterine hemodynamics undergoing IVF [J]. Human Reproduction, 2012, 27(Suppl 2): 205 - 223.
- [17] DEHGhani F R, DAVAR R, HOJJAT F, et al. Effect of sildenafil citrate on endometrial preparation and outcome of frozen - thawed embryo transfer cycles; a randomized clinical trial [J]. Iranian Journal of Reproductive Medicine, 2013, 11 (2): 151 - 158.
- [18] JL Frattarelli, BT Miller, RTS Jr. Adjuvant therapy enhances endometrial receptivity in patients undergoing assisted reproduction [J]. Reproductive Biomedicine Online, 2006, 12 (6) :722.
- [19] 李豫峰,李媛,章汉,等.万艾可对 IVF - ET 中子宫内膜过薄病例临床结局的影响 [J].中国妇幼保健, 2009, 24 (26) :3673 - 3675.
- [20] 苏念军,杨翠莲.口服万艾可改善子宫内膜容受性的初探 [J].热带医学杂志,2006,6(8) :889 - 891.
- [21] 赵邦霞,田晓华,陈冬丽.万艾可对促排卵期子宫发育不良患者内膜容受性的影响 [J].湖北医药学院学报,2010,29(6) :503 - 505.
- [22] 詹雅茜.子宫内膜过薄导致的不孕患者应用万艾可治疗的效果分析 [J].中外医学研究, 2014,12(15) :40 - 41.
- [23] CHECK J H, GRAZIANO V, LEE G, et al. Neither sildenafil nor vaginal estradiol improves endometrial thickness in women with thin endometria after taking oral estradiol in graduating dosages [J]. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2004, 31 (2): 99 - 102.
- [24] 乐杰.妇产科学 [M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2013:76 - 78.
- [25] JERZAK M, KNIOTEK M, MROZEK J, et al. Sildenafil citrate decreased natural killer cell activity and enhanced chance of successful pregnancy in women with a history of recurrent miscarriage [J]. Fertility&Sterility, 2008, 90(5): 1848 - 1853.
- [26] QUENBY S, BATES M, DOIG T, et al. Pre - implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage [J]. Human Reproduction, 1999,14(9): 2386 - 2391.
- [27] NTRIVALAS E I, KWAK - KIM J, GILMAN - SACHS A, et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology [J]. Human Reproduction, 2001,16(5): 855 - 861.
- [28] Capella - Allouc S, Morsad F, Rongieres - Bertrand C, et al. Hysteroscopic treatment of severe Asherman ' s syndrome and subsequent fertility [J]. Hum Reprod,1999,14:1230.
- [29] ZINGER M, LIU J - h, Ma thomas. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman ' s syndrome [J]. Journal of Women's Health, 2006, 15(4): 442 - 444.
- [30] 刘炜培,张羽虹,陈红梅.万艾可治疗子宫内膜过薄性不孕症 [J].中国优生与遗传杂志,2004,12(3) :126.
- [31] Soliman GM, Fetih G, Abbas AM. Thermosensitive bioadhesive gels for the vaginal delivery of sildenafil citrate; in vitro characterization and clinical evaluation in women using clomiphene citrate for induction of ovulation [J]. Drug Dev Ind Pharm. 2017, 43(3) :399 - 408.
- [32] H Refai, D Hassan, R Abdelmonem. Development and characterization of polymer - coated liposomes for vaginal delivery of sildenafil citrate [J]. Drug Delivery, 2017, 24 (1) :278 - 288.
- [33] 曾祥生,秦家龙,吴景凤,等.西地那非对子宫内膜过薄不孕症患者子宫内膜厚度及受孕率的影响 [J].中国性科学,2015,24 (2) :87 - 89.