

薄型子宫内膜病因及治疗最新研究进展

马可欣¹ 王洋² 焦亚楼²

1.承德医学院研究生学院 河北承德 067000; 2.邢台市人民医院生殖医学科 河北邢台 054031

摘要 流产或各种宫腔器械操作引起的子宫内膜损伤是导致薄型子宫内膜的重要诱因，而薄型子宫内膜是女性生育能力的重要限制因素，也是导致妊娠不良结局的重要原因。目前关于薄型子宫内膜的治疗并无标准化方案且疗效不一，因此本文对临床常用治疗方案进行总结，以期为薄型子宫内膜的管理及辅助生殖治疗提供思路。

关键词 薄型子宫内膜；不孕症；病因机制；治疗；辅助生殖技术

中图分类号 R711.6

引言

不孕症已成为全球范围内重要的公共卫生问题之一，约有8%~12%的育龄期夫妇受困于此，我国发病率亦呈上升趋势。体外受精-胚胎移植作为辅助生殖技术（assisted reproductive technology, ART）的重要手段，能够使部分患者成功妊娠，但仍有部分患者出现胚胎种植失败，其中子宫内膜厚度<7 mm患者占据一定比例。子宫内膜厚度在很大程度上影响了子宫内膜对胚胎的容受性，决定了胚胎是否能够成功着床。多数学者推荐于排卵日或人绒毛膜促性腺激素日测量子宫内膜厚度<7 mm诊断为薄型子宫内膜(thin endometrium, TE)。本文主要围绕ART背景下薄型子宫内膜的病因机制及临床常用的治疗方案进行综述，以期为临床治疗提供依据。

1 子宫内膜受损病因机制

临床上可大致将TE分为功能性TE、器质性TE、不明原因性TE。功能性TE通常无明显的宫腔结构损伤，多与药物或医源性因素有关。长期使用口服避孕药或促性腺激素释放激素激动剂，可降低雌孕激素水平，抑制内膜增生及腺体分泌，导致内膜萎缩变薄。克罗米芬、来曲唑等促排卵药物使用不当，可通过拮抗雌激素抑制内膜生长；大剂量孕激素长期应用也可使内膜对雌激素反应减弱而萎缩。此外，子宫动脉血流阻力增加、微循环灌注不足及细胞代谢和微环境紊乱，也会限制内膜增殖与分化。

器质性TE则通常有物理性或结构性的损伤。反复的宫腔操作如刮宫、息肉切除会使子宫内膜基底层受损，导致子宫内膜干细胞数量减少或功能受损，子宫内膜异常修复后细胞外基质异常沉积，引起子宫内膜组织纤维化、弹性下降。加之子宫动脉血流阻力明显增加，使内膜处于缺血缺氧的环境，最终导致内膜细胞生长缓慢、内膜纤维化。慢性子宫内膜炎和子宫内膜结核亦可损伤基底层，形成纤维化瘢痕与子宫内膜血流异常相互影响最终导致内膜再生困难。研究表明，子宫内膜结核患者中约有52%患者子宫内膜显著变薄。

一部分TE患者临床上仅表现为子宫内膜菲薄，容受性下降及反应不良，但既无明确诱因也无宫腔操作及感染史，宫腔镜下亦无明显改变，临床上将此类患者归为原发性或不明原因性TE。研究发现，TE与正常子宫内膜相比，雌

通讯作者：焦亚楼，电子信箱：13373197113@163.com

激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α) 基因的 P 等位基因片段在 TE 中的表达增加, X 等位基因的表达减少, 提示 P 等位基因可能是该病的危险因素, X 等位基因可能是保护因素。初步研究提示 ER α 基因多态性可能与原因不明性 TE 有关, 但目前尚无研究区分不同类型 TE 中 ER α 基因多态性和表达水平的差异。

2 治疗

2.1 内分泌治疗

2.1.1 雌激素

雌激素是治疗 TE 最经典、循证证据最充分的一线治疗药物, 能够结合雌激素受体, 促进子宫内膜上皮细胞的增殖和再生。增加雌激素用量、延长雌激素使用时间能够延迟卵泡期改善子宫内膜厚度。常用制剂包括雌二醇戊酸酯以及结合雌激素。李亚梅等研究提示, 结合雌激素在改善 TE 患者子宫内膜厚度方面可能优于戊酸雌二醇, 用药后子宫内膜厚度的增加及妊娠率的提高均更明显。

在给药途径方面, 研究表明在自然周期 TE 患者中, 经皮雌二醇凝胶与口服补佳乐在促进内膜增厚方面疗效相近, 且经皮给药方式可避免肝脏首过效应, 具有更好的安全性。另外一项研究则表明, 相较于口服补佳乐或芬吗通, 芬吗通阴道给药更有利于增加子宫内膜厚度。

在剂量选择方面, 临床常采用高于生理替代剂量的雌激素方案促进内膜生长。在冻融胚胎移植中, 激素补充周期方案分为递增方案和恒定剂量方案。在递增方案中雌激素的常用剂量从 2 mg/d 逐步增加至 6~8 mg/d 用至胚胎移植。恒定剂量方案则口服雌激素 2~8 mg/d 用至胚胎移植。但对于两种雌激素给药方案的比较, 目前尚未形成一致结论。一项回顾性研究统计了 5452 个胚胎移植周期, 其中固定剂量组 4774 个周期、增加剂量组 678 个周期, 结果显示两组之间妊娠率无显著差别。然而, 高剂量或长期使用雌激素可能增加子宫内膜病变、乳腺癌、血栓形成等不良事件的风险, 在治疗中应对患者进行综合评估, 权衡获益与风险。

2.1.2 生长激素

生长激素 (growth hormone, GH) 可通过结合子宫内膜上皮细胞的生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)激活 JAK/STAT 信号通路, 上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 表达, 改善子宫内膜血流灌注。此外, GH 还可调节局部免疫微环境, 降低免疫排斥风险。黄柳静等比较了 GH 在

TE 患者冻融胚胎移植周期中皮下注射、宫腔灌注 GH 两种不同给药方式疗效的差异，结果显示，两组治疗后的内膜厚度及增幅均高于对照组，而两组间疗效无统计学差异，提示在促进内膜增厚方面，不同给药途径疗效可能相近。但胡淑敏等研究比较了宫腔灌注 GH、皮下注射 GH 以及单纯激素替代三种方案后发现，皮下注射与宫腔灌注两种 GH 给药方式均能增加子宫内膜厚度、改善血流参数，并提高临床妊娠率，并且宫腔灌注 GH 组表现出更明显的优势。上述两项不同的研究结果表明生长激素有助于改善 TE 患者的子宫内膜形态及局部血流状态，但不同给药方式对临床妊娠结局的影响尚未形成一致结论。

2.1.3 人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, HCG）

HCG 可通过与受体结合上调与子宫内膜容受性相关分子的表达，下调凋亡相关基因表达等机制改善子宫内膜局部微环境，为胚胎着床创造有利条件。张文权等研究表明，宫腔灌注 HCG 虽不增加内膜厚度，但可提高 TE 患者冻融胚胎移植的临床妊娠率与胚胎种植率，且不增加多胎妊娠与早期流产风险。在叶艳娜等研究中，采用激素替代治疗子宫内膜准备方案并分别联用 500 U、1000 U、2000 U HCG 进行宫腔灌注，2000 U 组子宫内膜厚度增加效果较明显，与既往周期差异具有统计学意义。现有研究提示宫腔灌注 HCG 可能通过提高子宫内膜容受性改善 TE 患者的妊娠结局，但对内膜厚度的改善作用尚不一致，且给药剂量、灌注时机和适用人群仍缺乏统一标准。

2.2 改善子宫内膜血流治疗

2.2.1 低剂量阿司匹林

阿司匹林是改善 TE 患者子宫微循环的常用药物，作为环氧化酶抑制剂可降低子宫动脉血流阻力，改善子宫内膜微循环；同时上调 VEGF 等因子表达，促进内膜血管生成与修复。冯书改等学者将 60 例 TE 不孕症患者随机分组，对照组仅给予地屈孕酮片，研究组给予地屈孕酮联合阿司匹林。结果显示，研究组可增加子宫内膜厚度、提升患者内膜厚度与 A 型内膜比例、改善子宫内膜血流灌注状态，调节血清性激素水平，并最终提高排卵率与临床妊娠率。另一项针对于自然周期 TE 治疗的研究发现，小剂量阿司匹林虽未显著增加内膜厚度，但有效提升了子宫内膜微血管密度（microvessel density, MVD）及整合素 β_3 的表达水平，并使其接近正常内膜水平。此外，若与深部热疗、电刺激等物理疗法联合应用不仅能够进一步改善子宫内膜灌注、促进血管生成，还有助于预防宫腔粘连。

2.2.2 枸橼酸西地那非

枸橼酸西地那非是一种 5 型磷酸二酯酶（phosphodiesterase type 5, PDE-5）抑制剂，其核心机制为通过抑制 PDE-5 活性，诱导血管平滑肌松弛，改善子宫动脉血流，促进内膜增厚与血管新生。一项 Meta 分析显示，与对照组相比，西地那非治疗可增加子宫内膜厚度，降低子宫动脉阻力指数（resistance index, RI）和搏动指数（pulsatility index, PI）。黄好等学者在一项随机对照研究中，将 90 例 TE 患者分为两组：对照组仅口服戊酸雌二醇，研究组加用枸橼酸西地那非。结果显示，研究组子宫内膜厚度、A 型子宫内膜等形态学指标均优于对照组；RI、PI 相较于对照组有明显改善。此外，研究组卵泡直径大于对照组，表明应用枸橼酸西地那非可能对卵泡发育无明显不利影响。翟一阳等学者研究了西地那非对 TE 冻融胚胎移植不孕患者子宫内膜容受性的影响，同样验证了西地那非对子宫内膜容受性的积极作用。

2.3 宫腔灌注治疗

2.3.1 粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）

G-CSF 可上调血管生成因子的表达，促进血管生成来增加血流灌注，从而改善内膜厚度及功能。另外，G-CSF 能够调节子宫内的免疫细胞平衡，特别是促进抗炎性 M2 型巨噬细胞的极化，改善子宫内膜的免疫微环境。徐少蓉等纳入 83 例 TE 患者，对比了宫腔灌注 G-CSF 前后的内膜厚度、子宫内膜容积、血流参数，结果显示，实验组内膜厚度及容积大于灌注前，差异具有统计学意义并且实验组患者未出现明显副作用，仅少数出现一过性白细胞轻度升高或轻微酸痛。

此外，部分研究者尝试将 G-CSF 与其他治疗手段联合应用，例如 G-CSF 联合他达拉非能够更好地改善子宫内膜血流灌注、改善子宫内膜容受性。联合电超声可有效地增加内膜厚度，改善子宫形态、血流灌注和雌孕激素水平，提高临床妊娠率；联合中药治疗例如联合补肾活血汤，相较于单独宫腔灌注 G-CSF 不仅能显著增加内膜厚度及子宫动脉血流动力学指标，调节雌激素和孕酮水平，还可以改善月经量少等临床症状。

2.3.2 间充质干细胞（Mesenchymal Stem Cells, MSCs）

MSCs 是目前研究最广泛的干细胞类型，凭借其强大的再生能力、多向分化潜力、免疫调节活性以及旁分泌等功能成为治疗 TE 的研究热点。MSCs 可通

过上调 VEGF 等因子，促进血管内皮细胞增殖和迁移，改善子宫内膜血流。同时抑制成纤维细胞过度增殖和胶原沉积，降低子宫内膜纤维化程度。此外，MSCs 还能分泌抗炎细胞因子调节免疫细胞，改善子宫内膜微环境。当前的临床进展主要聚焦于两大方面：第一，间充质干细胞外泌体的研究：外泌体富含 miRNA、蛋白质等活性分子，在 TE 的治疗中，MSCs 来源的外泌体治疗 TE 时，外泌体能发挥类似细胞修复功能，且安全性更高。Zhang 等学者研究证实，人脐带间充质干细胞及外泌体可增加 TE 大鼠模型子宫内膜厚度，促进内膜下血管形成，并抑制子宫内膜纤维化。第二，递送系统的研究：研究发现，将 MSCs 或其外泌体负载于生物相容性支架可实现局部释放、延长存活时间，并提供三维支架支持，显著提高治疗效率。例如，研究表明，超活化血小板溶解物联合脐带间充质干细胞在大鼠模型中显著改善了子宫内膜的厚度和形态，恢复了内膜功能，而胶原支架载体的应用则为细胞在子宫内膜内的定位和持久作用提供了有力保障。不过，现有的研究大多数停留在动物模型阶段，需要开展更系统的评估及大样本临床实验，才能应用于临床。

2.3.3 富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP)

在治疗 TE 时，PRP 可通过刺激内皮细胞增殖并上调 VEGF 表达，改善子宫内膜下血流；抑制促炎因子的表达、促进抗炎因子表达改善内膜局部炎症及免疫微环境；通过 PI3K/Akt 通路调节子宫内膜间充质干细胞迁移和分化能力，促进子宫内膜的增殖再生。

在治疗途径方面，Zaha 等人比较了宫腔灌注与内膜下注射 PRP 两种方法，发现灌注组的妊娠率低于注射组，但目前直接比较不同 PRP 治疗技术在胚胎移植期间的结局差异的研究仍较少。在 PRP 的成分争议上，是否去除白细胞仍存在分歧。部分学者认为 PRP 中含有的大量白细胞和单核细胞的抗炎特性能够清除坏死组织和增强抗感染能力，另一些研究则认为白细胞在组织损伤修复中并未起到抗菌作用，反而促进分解代谢，延缓组织修复时间。在 PRP 灌注时机方面，多数临床医师倾向在冻融胚胎移植周期选择子宫内膜转化日后 1-3 天内进行灌注，此时处于内膜分泌早期，PRP 能够有效诱导内膜腺体增生及血管生成，更好的配合胚胎着床的容受窗。在月经第 5-7 天进行首次灌注，此时子宫内膜处于增生早期，对应雌激素水平自然升高的阶段，内膜处于细胞增殖的高峰期，在此阶段灌注 PRP 能增加内膜厚度和血流灌注指数。然而，上述结论仍缺乏统一的高质量证据支持，PRP 在 TE 治疗中的标准化应用方案也有待进一步研究明确。

3.小结

适宜的子宫内膜厚度是胚胎着床的必要条件，也是决定 ART 妊娠结局的关键因素之一。造成子宫内膜薄的最重要原因是宫腔操作等医源性因素，临床上应加强生育力保护，减少不必要的宫腔损伤，从源头减少 TE 的发生。目前对于 TE 在 ART 周期中的治疗尚无统一标准，并且逐渐从激素补充治疗等传统方案逐渐向以宫腔灌注、干细胞及外泌体等治疗为中心的新型疗法转变。其中 PRP 作为热门研究方向仍需要进一步探索，尤其是在治疗时机方面需要建立标准化的临床路径，以期实现更精准的治疗。

参考文献

- [1] Lee MC, Chien PS, Zhou Y, et al. Prevalence and help-seeking for infertility in a population with a low fertility rate[J]. *PLoS One*, 2024, 19(7): e0306572.
- [2] Li H, Hu F, Xie F, et al. Advances in using biomaterials for repairing thin endometrium[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, 13: 1697669.
- [3] 雷荣静, 王轶蓉. 薄型子宫内膜的影响因素及治疗进展[J]. *中国处方药*, 2024, 22(2): 175-179.
- [4] 丛日敏, 王丽, 于月新. 薄型子宫内膜的治疗研究进展[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(9): 1058-1062.
- [5] Weizel I, Lasri D, Hersko Klement A, et al. Endometrial hypoperfusion: the missing link in refractory thin endometrium[J]. *Front Reprod Health*, 2025, 7: 1732672.
- [6] 蔡慧华, 何援利. 子宫内膜损伤的病因与发病机制[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(9): 869-873.
- [7] 董晓瑜, 冯咏子, 魏晗, 等. 结核性不孕患者宫腔镜下子宫内膜形态变化研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2025, 41(12): 1240-1244.
- [8] Yuan R, Le AW. A study on the estrogen receptor α gene polymorphism and its expression in thin endometrium of unknown etiology[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 74(1): 13-20.
- [9] 李亚梅, 张春花, 陈丽娜, 等. 不同雌激素治疗薄型子宫内膜不孕症患者的临床观察[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2024, 11(18): 39-43.
- [10] 袁怡清, 王丹瑾, 曹蕾, 等. 经皮雌二醇凝胶治疗自然周期薄型子宫内膜患者的临床效果观察[J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(14): 2660-2663.
- [11] 刘艳红, 王霞, 王爱华, 等. 雌激素在不明原因薄型子宫内膜治疗中的应用[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(7): 623-626.
- [12] Hizkiyahu R, Suarhana E, Kadour Peero E, et al. Does increasing estrogen dose during frozen embryo transfer affect pregnancy rate?[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(5): 1081-1085.
- [13] Feng Q, Zhang A, Xu D, et al. Effect of growth hormone on endometrium growth of intrauterine adhesion and the underlying mechanism[J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2022, 47(11): 1522-1531.
- [14] 黄柳静, 莫凤媚, 巫晶晶, 等. 重组人生长激素在薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植中的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(3): 213-217.
- [15] 胡淑敏, 冷义福, 牟琳琳, 等. 生长激素在薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植周期内膜准备中应用的临床研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(12): 963-967.
- [16] 张文权, 黄开淑, 陈程, 等. 宫腔灌注人绒毛膜促性腺激素对薄型子宫内膜冻融周期临床结局的影响[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(34): 9-12.

- [17] 叶艳娜. HCG 宫腔灌注改善子宫内膜和妊娠结局的研究[J]. 广东职业技术教育与研究, 2021(2): 174-177.
- [18] 赵慧敏, 赵佳敏, 孙东霞. 阿司匹林在生殖领域的应用研究进展[J]. 中国医学创新, 2024, 21(21): 184-188.
- [19] 冯书改, 王会娟. 地屈孕酮片联合阿司匹林治疗对薄型子宫内膜不孕患者子宫内膜厚度的影响[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(7): 57-60.
- [20] 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(5): 464-466.
- [21] 陈庆莉, 杨燕丽, 张丽霞. 深部热疗联合小剂量阿司匹林对薄型子宫内膜患者宫腔镜术后粘连预防效果分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(7): 48-52.
- [22] Li X, Luan T, Zhao C, et al. Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2020, 48(11): 0300060520969584.
- [23] 黄好, 王晓霜. 戊酸雌二醇联合枸橼酸西地那非治疗对薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(11): 1146-1149.
- [24] 翟一阳. 西地那非对薄型子宫内膜冻融胚胎移植不孕患者子宫内膜容受性的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(3): 357-358.
- [25] 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.
- [26] 史红珍, 王同力, 王倩, 等. 粒细胞集落刺激因子联合他达拉非对人工周期冻融胚胎移植薄型子宫内膜患者妊娠结局的改善[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(22): 3490-3495.
- [27] Saad-Naguib MH, Kenfack Y, Sherman LS, et al. Impaired receptivity of thin endometrium: therapeutic potential of mesenchymal stem cells[J]. Front Endocrinol, 2024, 14: 1268990.
- [28] Zhao G, Dai J, Hu Y. Development of regenerative therapies targeting fibrotic endometrium in intrauterine adhesion or thin endometrium to restore uterine function[J]. Sci China Life Sci, 2025, 68(8): 2264-2276.
- [29] Zhang S, Wang D, Yang F, et al. Intrauterine injection of umbilical cord mesenchymal stem cell exosome gel significantly improves the pregnancy rate in thin endometrium rats[J]. Cell Transplant, 2022, 31: 09636897221133345.
- [30] Xin L, Lin X, Zhou F, et al. A scaffold laden with mesenchymal stem cell-derived exosomes for promoting endometrium regeneration and fertility restoration through macrophage immunomodulation[J]. Acta Biomater, 2020, 113: 252-266.
- [31] Meng LQ, Zhang Y, Liu CX, et al. Therapeutic potential of super activated platelet lysate (sPL) and umbilical cord mesenchymal stem cells (UCMSCs) in enhancing endometrial regeneration in rats with thin endometrium[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 24698.
- [32] Feng K, Zhu L, Luo Y, et al. Comparison of the efficacy of single vs. double autologous platelet-rich plasma intrauterine infusion on endometrial receptivity in thin endometrium patients: a prospective randomized controlled trial[J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1609556.
- [33] 王晓寒. 富血小板血浆 (Platelet-rich Plasma, PRP) 治疗薄型子宫内膜的研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [34] Zaha IA, Huniadi A, Bodog F, et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in infertility-infusion versus injectable PRP[J]. J Pers Med, 2023, 13(12): 1676.