

· 临床论著 ·

滋肾育胎丸对体外受精—胚胎移植
患者胚胎种植率的影响

朱文杰 李雪梅 陈秀敏 张 黎

内容提要 目的:观察黄体期口服滋肾育胎丸对体外受精—胚胎移植患者胚胎种植率的影响。方法:140 例患者随机分成 A、B 两组,于取卵当日起两组均用绒毛膜促性腺激素健黄体,A 组同时加服滋肾育胎丸 6g,每天 3 次连续 14 天。结果:A 组平均血清黄体酮水平、胚胎种植率和临床妊娠率分别为 $(15.42 \pm 1.91) \mu\text{g/L}$ 、24.12% 和 51.52%,显著高于 B 组的 $(13.92 \pm 1.96) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.001$)、16.67% ($P < 0.05$) 和 34.78% ($P < 0.05$)。结论:黄体期口服滋肾育胎丸能有效地提高胚胎种植率。

关键词 体外受精—胚胎移植 滋肾育胎丸 种植率

Effect of Zishen Yutai Pill on Embryo Implantation Rate in Patients Undergoing Fertilization Embryo Transfer in vitro ZHU Wen-jie, LI Xue-mei, CHEN Xiu-min, et al *Shenzhen Women and Children's Hospital, Guangdong (518028)*

Objective: To observe the effect of Zishen Yutai pill (ZYP) on embryo implantation rate in luteal phase of patients undergoing fertilization embryo transfer in vitro. **Methods:** One hundred and forty subjects were divided into two groups, they were all administered with human chorionic gonadotropin to improve the luteal function. To Group A, ZYP were given additionally for 6 g, three times a day for 14 consecutive days. **Results:** In Group A, mean serum progesterone, embryo implantation rate and clinical pregnancy rate was $15.42 \pm 1.91 \mu\text{g/L}$, 24.12% and 51.52% respectively, significantly higher than those in Group B, $13.92 \pm 1.96 \mu\text{g/L}$, 16.67% and 34.78% ($P < 0.001$, $P < 0.05$ and $P < 0.05$). **Conclusion:** Oral administration of ZYP in luteal phase could raise the embryo implantation rate effectively.

Key words fertilization embryo transfer in vitro, Zishen Yutai pill, implantation rate

对于体外受精—胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)或者卵母细胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)患者黄体支持的常用药物是绒毛膜促性腺激素(HCG)和黄体酮(P),但尽管如此,仍然有许多失败周期,其原因是多方面的,尤其是在胚胎移植以后。本课题在取卵后的黄体期使用滋肾育胎丸,旨在补肾健脾、益气培元、养血安胎,提高胚胎种植率和临床妊娠率,为提高 IVF 的成功率寻找有效途径。

资料和方法

1 诊断标准 (1)不孕症:已婚育龄夫妇同居 2 年以上,性生活正常,无任何避孕措施而不孕;(2)输卵管阻塞:经输卵管碘油造影或腹腔镜检查证实为输卵

管阻塞或已行双侧输卵管切除者;(3)子宫内膜异位症:既往有开腹手术史证实或者经腹腔镜检查诊断为子宫内膜异位症者;(4)不明原因的不孕症:通过多项不孕因素检查仍不能明确不孕原因者;(5)男方少弱精症:3 个月内 3 次精液常规检查,精子数 $< 20 \times 10^6/\text{ml}$,精子成活率 $< 60\%$,至少两次人工授精失败者,或精子密度 $< 5 \times 10^6/\text{ml}$ 者。

2 临床资料 1999 年 8 月~2001 年 12 月在本院不孕症门诊共选择 140 例要求进行 IVF 或 ICSI 助孕的患者,年龄 24~45 岁,不孕年限 2~11 年。140 例患者按随机表分为两组。A 组 70 例,平均年龄 (31.7 ± 5.9) 岁,平均不孕年限 (5.91 ± 3.73) 年;病因:输卵管疾患 41 例,男性因素 9 例,子宫内膜异位症及其他因素 20 例。B 组 70 例,平均年龄 (31.3 ± 6.2) 岁,平均不孕年限 (5.40 ± 4.01) 年;病因:输卵管疾患 42 例,男性因素 11 例,子宫内膜异位症及其他因素 17 例。两组资料比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

3 给药方法 两组均于取卵当日起肌肉注射 HCG(serono, profas)2000u, 每 3 天 1 次, 共 4 次。A 组同时加服滋肾育胎丸(广州中药一厂产品; 丸剂, 60g/瓶; 主要成分为党参、续断、白术、巴戟天、何首乌、杜仲、枸杞子、菟丝子、熟地黄, 批号 ER0005)6g, 每天 3 次共 14 天, 饭前用白开水或淡盐水送服, 如觉口干等不适时可改用蜜糖水送服。

4 超排卵及实验室程序 两组均采用 GnRH-a 垂体降调节长方案, Buserelin 喷鼻, 200 μ g 每 8h 1 次⁽¹⁾, 在给药后 1 周行 B 超复查盆腔, 若有卵巢囊肿或积水则进行抽吸。月经第 3 天使用高纯度促卵泡素(Metrodin HP, serono,) 超排卵, 双侧卵巢有两个卵泡直径 ≥ 18 mm 或有 3 个卵泡直径 ≥ 16 mm 时, 注射 HCG 10 000u, 注射前无尿黄体生成激素(LH)峰出现者, 36h 后在 B 超指引下经阴道取卵(采用阿奴卡 1000, UST984-5 阴道探头), 否则提前抽吸卵子。受精和胚胎培养液采用 IVF-20(瑞典 Vitrolife 公司产品)。精液处理采用梯度 Percoll(美国 Sigma 公司产品)分离法⁽¹⁾。5% CO₂ 浓度胚胎培养(美国 Foma 公司培养箱)。采用 RI 显微操纵系统(英国 RI 公司产品)进行 ICSI 显微操作。胚胎培养第 3 天(72h)进行胚胎移植, 移植胚胎数为 3~4 个。14 天后尿妊娠试验阳性者为妊娠, 阴性者为失败, 孕 7 周 B 超检查孕囊与胎心。

5 监测内容

5.1 血清 P 含量 取卵后第 8 天测定血清 P 含量(采用美国 PE 公司药盒, 时间分辨快速放免测定)。

5.2 两组种植率和妊娠率 胚胎质量采用改良 Puissant 评分法⁽¹⁾, 一级胚胎: 卵裂细胞大小均匀一致, 无碎片或少许碎片; 二级胚胎: 卵裂细胞大小稍不均, 有碎片但小于细胞团块 1/3; 三级胚胎: 卵裂细胞大小不均, 碎片大于细胞团块 1/3; 四级胚胎: 胚胎几乎全是碎片。

5.3 胚胎移植后 14 天尿妊娠试验阳性者, 测定血清 HCG 和 β -HCG 水平。

6 统计学分析 用 t 检验, 率的比较用 χ^2 检验。

结 果

两组 140 例患者, 因卵巢反应等因素而停止治疗

的共 5 例, 其中 A 组 4 例, B 组 1 例。

1 两组移植胚胎质量比较 A 组移植 228 个胚胎, 其中一级胚胎 137 个(60.08%), 二级胚胎 72 个(31.58%), 三、四级胚胎 19 个(8.33%)。B 组共移植胚胎 264 个, 一级胚胎 154 个(58.33%), 二级胚胎 84 个(31.82%), 三、四级胚胎 26 个(9.85%), 两组比较, 差异无显著性($P>0.05$)。

2 两组平均每周期取卵数、受精率、卵裂率、种植率及妊娠率比较 见表 1。A 组 66 个治疗周期, 共移植 228 个胚胎, 种植 55 个, 妊娠 34 例, 种植率和妊娠率分别为 24.12% 和 51.52%; B 组 69 个周期移植 264 个胚胎, 种植 44 个, 妊娠 24 例, 种植率和妊娠率分别为 16.67% 和 34.78%, 两组种植率和妊娠率比较差异有显著性($P<0.05$); 其他指标两组比较差异无显著性。

3 血清 P、HCG、 β -HCG 水平比较 取卵后第 8 天 A 组平均血清 P 浓度为 $(15.42 \pm 1.91) \mu\text{g/L}$, 高于 B 组的 $(13.92 \pm 1.96) \mu\text{g/L}$ ($P<0.001$); A 组 34 例妊娠, 胚胎移植后 14 天平均血清 HCG 和 β -HCG 浓度分别为 $(59.73 \pm 16.24) \text{mIU/ml}$ 和 $(9.71 \pm 3.84) \text{mIU/ml}$; B 组妊娠 24 例, 血清 HCG 和 β -HCG 值分别为 $(61.30 \pm 21.19) \text{mIU/ml}$ 和 $(10.11 \pm 4.56) \text{mIU/ml}$, 两组比较, 差异无显著性。

4 药物不良反应 A 组服用滋肾育胎丸后有部分患者出现便秘, 多食纤维性食物后好转。未发现其他副反应。

讨 论

我们的观察表明, 黄体期口服滋肾育胎丸, 可以提高不孕症患者 IVF-ET 或 ICSI 助孕术后的胚胎种植率, 增强黄体功能, 从而提高临床妊娠率。目前国内试管婴儿的成功率一般为 40% 左右⁽²⁾, 失败多发生在胚胎移植以后, 其原因是多方面的, 其中主要是子宫内膜的容受性。滋肾育胎丸增加了血清 P 水平, 我们推测可能是因为其具有健黄体作用, 从而改善了子宫内膜的内环境, 提高了子宫内膜的容受性, 使移植的胚胎与之更相容, 减少了胚胎移植后不良因素的影响, 达到补冲任、固滑胎的目的, 提高了胚胎的种植率。

(下转第 737 页)

表 1 两组每周期种植率和妊娠率等比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	取卵数 (个)	受精数 (个)	受精率 (%)	内膜厚 (mm)	卵裂数 (个)	卵裂率 (%)	移植胚胎数	种植率 (%)	妊娠率 (%)
A	66	11.06 $\pm$ 6.22	8.09 $\pm$ 4.15	73.15	10.26 $\pm$ 1.73	7.60 $\pm$ 4.06	94.00	3.46 $\pm$ 0.54	24.12*	51.52*
B	69	11.07 $\pm$ 5.88	8.14 $\pm$ 2.78	79.45	10.17 $\pm$ 2.09	7.75 $\pm$ 4.56	95.19	3.60 $\pm$ 0.82	16.67	34.78

注: 与 B 组比较, * $P<0.05$

5 治疗前后 TCT 情况比较 治疗前 TCT 检查 6 例患者合并有意义不明的不典型鳞状细胞 (ASCUS), 治疗后 4 例转为正常, 1 例无变化; 22 例 CIN₁ 治疗后 12 例转为正常, 5 例转为意义不明的 ASCUS, 4 例无变化。15 例 CIN₂ 治疗后 4 例转为正常, 有 6 例转为 CIN₁, 1 例转为意义不明的 ASCUS, 4 例无变化。

6 治疗前后阴道镜检查情况比较 (1) 临床感染 16 例: 治疗前: 宫颈表面多发 (≥2 个) 的散在或融合的乳头状突起, 灰白色, 多数呈菜花状, 涂 5% 醋酸后, 疣体苍白水肿, 变得更明显。治疗后: 疣体完全消失有 9 例, 体积明显缩小有 5 例, 疣体体积无变化 2 例。(2) 亚临床感染 36 例: 治疗前: 经 5% 醋酸涂布后, 移行带内外出现块或扁平斑块状隆起的醋酸白上皮, 表面多粗糙不平, 边缘不规则为锯齿状, 涂碘液不着色或不均匀的浅着色; 部分醋酸白上皮可见增生异常的血管如点状血管。治疗后: 醋酸白上皮消失 13 例, 面积明显缩小有 18 例, 无变化 5 例。

7 病理形态学改变 52 例患者治疗后挖空细胞消失者 22 例, 较治疗前减少 2/3 以上者 13 例, 较治疗前减少 1/3~2/3 者 10 例, 无明显变化者 7 例。其他如棘层及基底层肥厚, 角化不全、角化亢进及慢性炎症等均有不同程度的改善。17 例中度非典型增生, 治疗后转为轻度 13 例, 正常 2 例, 2 例无改善; 25 例轻度非典型增生, 10 例消失, 15 例无改善。

8 免疫组化检测结果 阳性结果为表、中层细胞及角化不全细胞核内见棕黄色颗粒。52 例患者, 治疗前 29 例阳性。阳性者治疗后复查, 13 例转为阴性, 9 例转为弱阳性, 7 例仍为阳性。

讨 论

宫颈 HPV 感染有临床感染、亚临床感染和潜伏感染三种状态。临床常见的尖锐湿疣即为临床感染的表现, 症状隐匿的亚临床感染病变不典型, 需借助阴道

镜检查及醋酸白试验来发现和诊断。而宫颈 HPV 感染与宫颈上皮内瘤变、宫颈癌的发生关系密切; 同时也是宫颈糜烂的主要病因, 而宫颈糜烂亦是宫颈癌的高危因素。

我们认为宫颈 HPV 感染以宫颈局部病变为主, 本病的发病是由于“毒邪侵淫, 结聚于子门”, 治疗以辨病为主, 抓住“毒邪结聚”这一病机关键, 治法以攻毒散结为主, 以清毒栓宫颈上药外治, 使药物直接作用于病变局部, 药力直达病所。清毒栓中金银花性寒味甘, 清热解毒、化毒; 蜈蚣、全蝎解毒散结; 黄柏清热燥湿, 解毒消肿。现代医学研究金银花^[4]、蜈蚣、黄柏具有抗病毒、抗炎、提高免疫功能的作用。临床观察清毒栓不仅对宫颈 HPV 感染有很好的疗效, 同时对宫颈糜烂也有显著疗效。通过细胞学、病理形态学和免疫组化特征观察: 治疗后宫颈病变组织中挖空细胞消失或较治疗前减少, 棘层及基底层肥厚, 角化不全、角化亢进及慢性炎症等均有不同程度的改善; 非典型增生治疗后亦有不同程度的改善, 细胞中病毒颗粒减少或消失。结果表明, 清毒栓可逆转宫颈 HPV 感染的细胞学、组织病理学特征, 能有效治疗宫颈 HPV 感染。可作为治疗的有效药物应用于临床。

参 考 文 献

1. 宋学红, 陈 晨, 宋玉芬, 等. 应用计算机辅助细胞系统检测子宫颈涂片中人乳头瘤病毒感染. 中华妇产科杂志 1998; 33 (5): 261—264.
2. 范瑞强, 翟国维, 池风好, 等. 中药疣毒净治疗尖锐湿疣随机对照研究. 中国医药学报 1999; 14(2): 40—42.
3. 王兰芳, 陶 穆. 复方 5-氟尿嘧啶薄膜治疗子宫颈人乳头瘤病毒感染. 中华妇产科杂志 1992; 27(1): 49—50.
4. 余汉华. 金银花药理作用、炮制方法研究进展. 湖北中医杂志 1998; 20(2): 60—61.

(收稿: 2002-04-20 修回: 2002-06-30)

(上接第 730 页)

怎样提高 IVF 和 ICSI 的临床妊娠率, 是众多不孕患者及生殖医学领域所期盼解决的问题, 从多种途径着眼, 我们从中医角度辅以中药治疗, 也是方法之一。

滋肾育胎丸是一种成品中药, 开发于 1983 年^[3], 主要功能为补肾健脾、益气培元、养血安胎。临床广泛用于早期妊娠的保胎治疗, 对先兆流产有确切疗效^[4]。基于该药的功能和疗效, 我们首次将其用于 IVF 或 ICSI 助孕术后的保胎治疗, 使得 IVF 或 ICSI 的胚胎种植率和临床妊娠率都得到了提高。

参 考 文 献

1. 罗丽兰. 不孕与不育. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 427.
2. 庄广伦. 辅助生育技术进展. 中国实用妇科与产科杂志 2001; 17(1): 4—5.
3. 张玉珍. 罗元恺教授经验方滋肾育胎丸临床总结 (附 150 例疗效分析). 新中医 1983; 15(3): 11—13.
4. 陈 倩, 赵瑞琳, 郭燕燕, 等. 滋肾育胎丸治疗先兆流产临床观察 231 例报告. 中华围产医学杂志 2001; 4(2): 85—87.

(收稿: 2002-03-18 修回: 2002-07-12)