

## · 临床报道 ·

## 补肾调周法用于体外授精 - 胚胎移植的临床观察

孙永忠

体外授精 - 胚胎移植 (*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 及其派生技术发展至今, 已具备一定的规模, 且成效显著。但其中仍有诸多不尽人之处, 移植的成功率仍然不高。笔者自 2006 年 1 月—2008 年 12 月采用中药介入 IVF-ET 治疗, 取得较好疗效, 现将观察结果报告如下。

## 资料与方法

1 诊断标准<sup>[1]</sup> (1) 不孕症: 已婚夫妇同居 1 年以上, 性生活正常未避孕而不孕。(2) 输卵管阻塞: 经子宫 - 输卵管碘油造影或腹腔镜检查证实, 或已行双侧输卵管切除。(3) 子宫内膜异位症: 既往开腹手术、腹腔镜检查确诊。(4) 不明原因不孕症: 经多种相关检查仍不能明确不孕症原因, 或经 3~5 次宫腔内人工授精失败者。(5) 男方因素 (严重少弱畸精症): 精子密度  $< 5 \times 10^6$ /mL、活动率  $< 20\%$  或正常形态精子  $< 4\%$ 。病例纳入标准: 符合诊断标准并经患者知情同意; 本研究经本院生殖医学伦理委员会批准。

2 一般资料 病例来自金华市人民医院生殖医学中心。常规 IVF-ET 或单精子卵胞浆内注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 治疗失败 1~2 次, 再行助孕治疗者 100 例, 按患者就诊顺序编号, 根据随机分配表, 将患者分为对照组和治疗组各 50 例。对照组年龄 24~42 岁, 平均 (31.4 ± 3.8) 岁, 月经初潮年龄 11~18 岁, 平均 (14.4 ± 1.6) 岁, 月经周期 26~36 天, 平均 (28.3 ± 2.6) 天, 不孕时限 2~11 年, 平均 (4.5 ± 3.1) 年; 不孕原因: 输卵管因素 28 例、男方因素 7 例、子宫内膜异位症 9 例、不明原因 6 例。治疗组年龄 25~42 岁, 平均 (32.1 ± 3.9) 岁, 月经初潮年龄 11~18 岁, 平均 (14.2 ± 1.6) 岁, 月经周期 28~35 天, 平均 (28.6 ± 2.5) 天, 不孕时限 2~10 年, 平均 (4.6 ± 3.2) 年; 不孕原因: 输卵管因素 27 例、男方因素 9 例、子宫内膜异位症 10 例、不明原因 4 例。两组一般资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

3 治疗方法 两组每个疗程均分 5 个步骤。(1) 在使用促性腺激素 (Gn) 治疗周期前的黄体中期 (排卵后 7 天) 或治疗周期的月经第 1~2 天, 肌肉注

射促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 醋酸曲普瑞林 [商品名达菲林, 每支 3.75 mg, 博福-益普生 (天津) 制药有限公司生产, 生产批号 T0051] 1.25 mg。(2) 至月经第 2~4 天或第 12~14 天垂体完全降调节后 ( $E_2 < 50$  pg/mL, 卵泡直径  $< 10$  mm, 子宫内膜厚度  $< 5$  mm) 加用促性腺激素 (Gn), Gn 采用卵泡刺激素 (FSH) [商品名果纳芬, 每支 FSH 75 IU, 默克-雪兰诺公司生产, 生产批号 Y08A5780] 或人绝经期促性腺激素 (HMG) [商品名乐得宝, 每支含 FSH 75 IU、黄体生成激素 (LH) 75 IU, 丽珠集团有限公司生产, 生产批号 080307B], 剂量通常为 150~225 IU/d, 肌肉注射, 连用 10 天, 剂量根据患者年龄、体重、卵巢反应确定。(3) Gn 用至主导卵泡直径达 18 mm 或 2 个以上卵泡直径达 16 mm 时 (可同时测到 LH 峰) 停用, 当晚肌肉注射人绒毛膜促性腺激素 (HCG, 商品名 Profasi, 每支 5 000 IU, 默克-雪兰诺公司生产) 5 000~10 000 IU。(4) 36 h 后在阴道超声引导下穿刺取卵, 在体外受精 48~72 h 后进行胚胎移植, 移植胚胎数 2~3 个。(5) 取卵后用黄体酮 40~60 mg 支持黄体功能, 用到胚胎移植后 14 天, 查血或尿以确定是否妊娠。若妊娠则用至胚胎移植后 60 天。

治疗组加用中药治疗: 从进入 IVF 治疗周期前 1~2 个月经周期开始至胚胎移植后 28 天运用补肾调周法治疗, 方剂用程径临床经验方滋肾益冲抗衰汤<sup>[2]</sup> 为主随证加减。方剂由熟地、巴戟天、当归、鹿角片 (先煎)、龟甲 (先煎)、牛膝、菟藟子各 12 g, 灵芝、枸杞子、菟丝子、怀山药、仙灵脾、太子参、丹参各 15 g, 知母、黄柏各 10 g, 紫河车 6 g (研粉吞) 组成。若有阴虚发热加丹皮 12 g, 女贞子 12 g, 旱莲草 12 g; 脾阳虚加炙黄芪 15 g, 淡附片 10 g; 夹有瘀阻加桃仁 15 g, 红花 15 g, 鸡血藤 15 g; 兼有肝郁加柴胡 10 g, 郁金 12 g, 制香附 12 g; 兼有痰阻加胆星 6 g, 海藻 10 g, 石菖蒲 10 g; 兼心肾不交加酸枣仁 15 g, 麦冬 10 g。卵泡期 (至月经第 2~4 天或第 12~14 天垂体完全降调节后, 相当于卵泡期) 重用熟地 18 g, 当归 15 g, 枸杞子 18 g; 排卵前期重用仙灵脾 18 g, 巴戟天 15 g, 鹿角片 15 g, 加桃仁 10 g, 红花 6 g, 制香附 12 g; 黄体期 (取卵后相当于黄体期) 重用菟丝子 20 g, 巴戟天 15 g, 鹿角片 15 g。每日 1 剂, 水煎分 2 次服。

作者单位: 浙江省金华市人民医院 (浙江金华 321000)  
Tel: 0579-82308683, E-mail: suny254768@sina.com

4 观察指标 在取卵日(1)测量子宫内膜厚度:冠状切面,前后壁内膜与子宫肌层交界处强回声内膜厚度;(2)观察子宫内膜形态:按 Gonen 等分为 3 型<sup>[3]</sup>:A 型;典型三线型或多层子宫内膜,外层中央为强回声线,外层和宫腔中线间为低回声区或暗区。B 型:均一的中等回声型,宫腔强回声中线,断续不清。C 型:均质型回声,无宫腔线。(3)观察妊娠结局。

5 统计学方法 计量资料用 *t* 检验,计数资料用  $\chi^2$  检验。

结果

1 两组子宫内膜厚度及类型比较(表 1) 治疗组内膜厚度优于对照组 ( $P < 0.05$ ),两组子宫内膜形态比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 两组子宫内膜厚度及类型

组别	例数	内膜厚度 (mm, $\bar{x} \pm s$ )	内膜形态(例)		
			A 型	B 型	C 型
治疗	50	11.6 ± 3.4	12	33	5
对照	50	10.4 ± 3.6*	20	24	6

注:与治疗组比较, \* $P < 0.05$

2 两组妊娠结果比较(表 2) 治疗组临床妊娠率优于对照组 ( $P < 0.01$ )。

表 2 两组妊娠结果比较 [例(%)]

组别	例数	生化妊娠	临床妊娠	流产
治疗	50	28(56)	25(50)	4(16)
对照	50	20(40)	16(32)*	4(25)

注:与治疗组比较, \* $P < 0.01$

讨论

IVF-ET 失败患者的病机特点是肾气亏虚、肾阴不足为主导病机,气血虚弱为主要病机,肝郁气滞为协调病机。控制性超排卵使短期内大量卵泡快速发育,消耗大量精血,造成肝血、肾精进一步亏虚,同时长期不孕或 IVF-ET 失败,各方面的压力及精神负担使患者肝气郁滞,气血失和,导致肾气-天癸-冲任(胞宫)生殖轴的功能异常。另外 IVF-ET 大量激素在体内存积,干扰体内自身激素的平衡。故 IVF-ET 失败后宜用中药调理。“调经”是“种子”的重要手段,《妇科要旨·种子》曰:“种子之法,即在于调经之中。”在补肾的基础上予以活血调经,纠正黄体功能不全,建立正常月经周期,为受孕创造条件<sup>[4]</sup>。

滋肾益冲抗衰汤中熟地、灵芝、枸杞子、怀山药滋补肾精;牛膝补肝肾,强筋骨,菟丝子、紫河车、巴戟天、仙灵脾、鹿角片补阳而暖子宫,既于阳中求阴,又于阴中求阳,阴阳双补;太子参健脾补气、滋生化源,以后天养先天;鹿角片、龟甲为血肉有情之品,能补益冲任。当归、丹参、菟藟子补血调经,血旺则冲脉充足,月经化

源旺盛;知母、黄柏滋阴抑亢。全方共奏滋肾活血益冲之效。

在进入 IVF 治疗周期前 1~2 个月经周期运用补肾调周法,促进生殖功能的恢复,以调节肾的阴阳平衡失调为主,并兼调心肝脾等脏腑,促进失调脏腑功能的恢复;达到阴阳平衡、精血充足,增加再次 IVF-ET 的成功率。

进入 IVF 治疗周期,垂体完全降调节后用 Gn 期间,中药用滋肾活血、调节冲任,以调动卵巢的潜能,刺激较多的卵泡发育。取卵后黄体支持期间,益肾健脾、巩固冲任,肾精充足,气血旺盛于冲任、胞宫为种子提供理想的场所。《傅青主女科》云:“冰寒之地,不生草木;重阴之渊,不生鱼龙。今胞宫既寒,何能受孕。”故黄体期通过补肾健脾、益气培元、养血安胎,并重用菟丝子、巴戟天、鹿角片等温补肾阳,以提高胚胎种植率和临床妊娠率。

子宫内膜是胚胎种植的场所,研究发现子宫内膜厚度和类型与妊娠率有关<sup>[5]</sup>。本研究提示子宫内膜厚度与妊娠率相关,但子宫内膜类型与妊娠率无相关性。

恰当的子宫内膜的发育对正常的着床是必需的。而内膜的发育和生长受到雌、孕激素的控制。西药多用黄体酮、HCG 支持治疗。中医认为“人之育胎,阳精之施也,阴血能摄之,精成其子,血成其胞,胎孕乃成。今妇人无子,率由血少不足以摄精,血少固非一端,然欲得子者,必须补其精血,使无亏欠,乃可成胎孕”。现代药理证实补肾类药物能提高雌激素水平,增加子宫内膜雌激素受体、孕激素受体的含量<sup>[6]</sup>。酌情加入紫河车等血肉有情之品,滋肾填精。少佐理气活血之品,改善子宫局部微循环。改善子宫内膜的内环境,提高子宫内膜容受性。为胚胎移植营造一个较理想的内环境,达到受孕目的。

综上所述,补肾调周法通过提高子宫内膜容受性和胚胎种植率,提高妊娠率。

参 考 文 献

[1] 中华医学会. 临床诊疗指南/辅助生殖技术与精子库分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:33,64.  
Chinese Medical Association. Clinic guidelines for the diagnosis and management/Section of assisted reproductive technique and sperm bank[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 33,64.

[2] 程涇. 妇科疑难病现代中医诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:275.

Cheng J, editor. *Diagnostics and treatment of refractory gynecopathy with current traditional Chinese medicine* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003; 275.

[3] Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization (IVF) [J]. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1990, 7(3): 146-152.

[4] 杨桂云. 补肾活血汤治疗卵巢功能失调性不孕的临床观察[J]. *中西医结合学报*, 2004, 2(2): 138-139.

Yang GY. Treatment of ovaries dysfunctional disease with Bushen Huoxue Decoction [J]. *J Chin Integr Med*, 2004, 2(2): 138-139.

[5] 汤惠茹, 李蓉, 张青萍. 阴道 B 超下子宫内膜形态与试

管婴儿成功率的关系[J]. *放射学实践*, 2005, 20(3): 265-267.

Tang HR, Li R, Zhang QP. Relation of transvaginal sonographic endometrial appearance with clinical pregnancy by *in vitro* fertilization. [J] *Radiol Pract*, 2005, 20(3): 265-267.

[6] 张晓红, 杨正望, 尤昭玲. 补肾中药对卵巢功能及子宫内膜的影响[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(11): 2054-2055.

Zhang XH, Yang ZW, You ZL. Effects of kidney-reinforcing Chinese medicine herbs on ovary function and endometrium [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2005, 23(11): 2054-2055.

(收稿 2009-09-23 修回: 2010-03-16)

## 仙灵骨葆胶囊联合保妇康栓防治萎缩性阴道炎临床疗效分析

王雅琴<sup>1</sup> 郭侠<sup>2</sup> 单涛<sup>1</sup> 耿昭<sup>3</sup> 杨静<sup>1</sup> 张成秋<sup>1</sup>

绝经女性由于雌激素水平下降, 易反复发生萎缩性阴道炎, 针对病因的激素替代疗法 (HRT) 副作用大, 禁忌症多; 单纯西药抗炎治疗易复发。近几年, 含有植物雌激素的补肾中药, 因其对人体的弱雌激素作用和较少的毒副作用<sup>[1]</sup>, 正被探索用于取代 HRT, 仙灵骨葆胶囊含有黄酮类植物雌激素, 不但具有类雌激素作用, 还具有调节垂体-性腺轴内分泌功能、提高性激素水平的作用<sup>[2,3]</sup>。我院自 2006 年 3 月将仙灵骨葆胶囊与保妇康栓联合用于绝经期萎缩性阴道炎的防治, 取得满意效果, 现报道如下。

### 资料与方法

1 一般资料 全部病例来自我院 2006 年 3 月—2009 年 7 月门诊及查体发现的绝经后萎缩性阴道炎患者, 共 136 例, 均符合全国高等学校教材《妇产科学》第 7 版萎缩性阴道炎诊断标准<sup>[4]</sup>。纳入标准: 自然或手术绝经 1 年以上, 符合萎缩性阴道炎症状体征, 血清雌二醇 (E<sub>2</sub>) 水平均低于早卵泡期 (30~40 pg/mL) 的低限; 子宫内膜无增厚 (<4 mm); 宫颈涂片 TBS 分级为中度或重度萎缩性炎性反应性改变, 巴氏分级 II 级; 近 6 个月未接受过雌激素治疗; 无雌激素使用禁忌症, 肝、肾功能正常。阴道分泌物检查排除特异性阴道炎, 可疑患者上级医院活检排除阴道癌。全部入选患者均在知情的情况下, 同意按要求用药及随访。

采用分段随机法将 136 例患者分为两组, 观察组 69 例, 年龄 46~69 岁, 平均 (56.77 ± 6.56) 岁; 绝经年龄 (48.83 ± 3.12) 岁; 绝经年限 1~19 年, 平均 (8.94 ± 8.01) 年; 其中自然绝经 62 例, 手术绝经 7 例。对照组 67 例, 年龄 47~69 岁, 平均 (55.83 ± 5.89) 岁; 绝经年龄 (49.07 ± 4.00) 岁; 绝经年限 1~18 年, 平均 (9.02 ± 8.43) 年; 其中自然绝经 62 例, 手术绝经 5 例。两组患者各项指标比较差异无统计学意义。

2 治疗方法 两组均采用保妇康栓 (含莪术油 88 mg, 冰片 75 mg, 其余成分为基质, 每粒重 1.74 g, 海南碧凯药业有限公司生产, 生产批号: 060103; 071012; 090325) 外用, 每晚由患者自行纳入阴道深部 1 粒, 2 周后改为维持量每周 1 粒, 观察期间病情复发, 改每日 1 粒, 1 周后改维持量, 达全疗程 6 个月时停药。观察组加服仙灵骨葆胶囊 (成分: 淫羊藿、续断、丹参、知母、补骨脂、地黄; 每粒 0.5 g, 贵州同济堂制药有限公司生产, 生产批号: 050128099; 070634) 口服, 治疗量每次 3 粒, 每日 2 次, 1 个月后改为维持量每次 2 粒, 每日 1 次, 连用 6 个月。

3 观察指标 用药 2 周时行阴道检查并进行阴道健康评分 (表 1)<sup>[5]</sup>; 用药前及用药后 1、6 个月行阴道健康评分及阴道巴氏涂片检测阴道脱落细胞成熟指数 (maturation index, MI) 并评分, 据 MI 计算阴道细胞成熟值 (maturation value, MV, MV = 中层 × 0.5 + 表层 × 1)<sup>[4]</sup>; 用药后每 3 个月行妇科 B 超 (型号 SSD-630) 检查, 观察子宫内膜厚度; 外科门诊检查双侧乳腺, 可疑乳腺小叶增生及乳腺包块患者进行 B 超检查; 检查肝肾功能; 每月随访复发情况及药物不良反应。

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (No. Y2006C40)

作者单位: 1. 山东大学校医院妇科 (济南 250061); 2. 山东大学校医院检验科; 3. 山东大学医学院分子生物研究所

通讯作者: 王雅琴, Tel: 13280018260, E-mail: wyaqin@sdu.edu.cn