

# 中药复方联合针灸疗法改善胚胎种植及妊娠预后的临床观察

刘颖 殷潜生 黄菊 杜鹏

随着体外受精-胚胎移植(*in-vitro fertilization-embryo transfer*, IVF-ET)技术的发展,IVF 的妊娠率得到了提高,但部分患者存在胚胎种植失败(*embryo implantation failure*, IF)<sup>[1]</sup>。为研究中医药对胚胎种植失败患者的影响,本研究对一部分再次接受 IVF-ET 的患者进行中医药干预,并与常规 IVF 组对照,以探讨中医药对移植失败患者再次行 IVF-ET 时种植率、临床妊娠率的影响。

## 资料与方法

1 诊断标准 有正常性生活,未经避孕一年未妊娠者为不孕症<sup>[2]</sup>。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)年龄 22~39 岁;(3)有一次或一次以上 IVF 或 ICSI 卵胞浆内单精子注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)移植周期未成功妊娠,欲再次行 IVF 或 ICSI 的患者;(4)患者对研究内容知情同意。

3 排除标准 (1)超排卵过程中不能按规定完成中药及针灸治疗、微刺激方案及自然周期方案的患者;(2)未能取到卵子或无受精或无胚胎可移植的患者;(3)因发生卵巢过度刺激综合征(OHSS)而取消行胚胎移植的患者;(4)合并其他系统严重疾患的患者。

4 一般资料 2011 年 12 月—2012 年 6 月在广东省妇幼保健院生殖健康与不孕症科符合纳入标准的患者共 122 例作为研究对象。将再次常规行 IVF 或 ICSI 促排卵过程中能全程配合中药及针灸治疗的患者设为治疗组,共 58 例,年龄( $34.0 \pm 3.5$ )岁,不孕年限 1~13 年,平均( $6.5 \pm 2.6$ )年;对照组为再次单纯采用常规 IVF/ICSI 的患者,共 64 例,平均年龄( $34.0 \pm 4.3$ )岁,不孕时间 1~15 年,平均( $6.5 \pm 4.7$ )年。两组的年龄、病程等方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

5 控制性超排卵 两组患者均进行控制性超排

卵。根据患者的情况主要应用黄体中期长方案,部分卵巢功能较差、年龄偏大的患者则应用短方案超排卵。(1)黄体期长方案:于月经第 19~21 天当日予醋酸曲普瑞林(促性腺激素释放激素激动剂,*gonadotrophin releasing hormone analogue*, GnRHa, 商品名达菲林,益普生法国生物技术公司,产品批号:F05001)1.00~1.25 mg 行垂体降调节。2 周后抽血检测雌激素( $E_2$ )、黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH),并行阴道 B 超,开始每日使用性腺激素(*gonadotrophin*, Gn):果纳芬(r-FSH,默克雪兰诺公司,生产批号:AU005900)或尿促性腺激素(HMG 丽珠集团丽珠制药厂,生产批号:130502)或普利康( $\beta$ -FSH,欧加农制药,生产批号:441786)等促排药物促排卵。每日 Gn 计量根据患者年龄、卵巢功能等情况在 100 U~300 U 之间。当主导卵泡平均径线达到 1 个 18 mm 或 2 个 17 mm 或 3 个达到 16 mm 时,结合血  $E_2$ 、孕激素(P4)、LH 值,停用 Gn 并于当晚注射绒毛膜促性腺激素(HCG,丽珠集团丽珠制药厂,生产批号:131001)10 000 IU。(2)短方案:于月经周期第 2 天开始每日使用短效 GnRHa(商品名达必佳,辉凌德国制药,产品批号:G14878A)0.1 mg 直到注射 HCG 当日。从周期第 3 天起,每日使用 Gn 促排卵。当主导卵泡平均径线达到 1 个 18 mm 或 2 个 17 mm 或 3 个达到 16 mm 时于当天停用 Gn,于当晚注射 HCG 10 000 IU。

6 卵细胞的收集、体外培养和胚胎移植 在 HCG 注射 35 h 后经阴道 B 超介导下行卵泡穿刺术,抽吸卵泡液,收集处理卵细胞。同时优化精子,精子的准备和培养条件两组完全相同。再进行 IVF,男方无精症、严重少弱畸精症的患者行 ICSI。取卵第 2 天,评估受精情况决定移植。对移植患者给予黄体酮注射液(上海通用制药有限公司,批号:121208)40 mg/日至移植后 14 天,测定血 HCG。对已妊娠者持续黄体支持至 10~12 周妊娠。

7 给药方法 治疗组于促排周期月经干净后,给予益菟 1 号:益母草 15 g 熟地 10 g 当归 10 g 川芎 6 g 菟丝子 30 g 枸杞 20 g 覆盆子 10 g

作者单位:广东省妇幼保健院生殖与不孕症科(广州 510010)

通讯作者:刘颖, Tel: 13710857845, E-mail: LY1232005@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.02.0239

香附 10 g 丹参 20 g 白术 10 g 白芍 10 g 女贞子 10 g 桑葚子 10 g 续断 10 g 桑寄生 10 g, 5~10 剂, 水煎, 1 天 1 剂, 分 2 次服。随证加减: 大便干结加黄精 15 g, 大便溏加山药 30 g, 卵泡发育慢又表现为阳虚的患者加肉桂 3 g。当至少 1 个卵泡最大直径 >15 mm 时改用益菟 2 号方: 益母草 15 g 熟地 10 g 当归 10 g 香附 10 g 川芎 6 g 白芍 10 g 白术 10 g 覆盆子 10 g 五味子 10 g 车前子 10 g 淫羊藿 10 g 紫河车 3 g 续断 10 g 桑寄生 10 g 丹参 20 g 枸杞子 20 g 菟丝子 30 g, 5~7 剂, 水煎, 1 天 1 剂, 分 2 次服, 至取卵前 1 日停药。同时在促排卵第 5 天时开始针灸(华佗牌针灸针, 苏州医疗用品厂有限公司出品, 批号: 001220), 穴位为: 中极、关元、气海、三阴交(双)、血海(双)、子宫(双)、足三里(双)、太溪(双)、合谷(双)。隔日一次, 共 3 次。每次针刺 0.5~1 寸深, 用提插捻转法使之得气, 继而接电子针疗仪(苏州医疗用品厂有限公司出品, 产品批号: YZB/苏 0359-2009), 选连续波 150 Hz, 强度以患者能耐受为度, 留针 30 min。在取卵后第 2 天开始给予安胎一号加减, 直至移植后 14 天验孕。安胎一号主方由党参 15 g 熟地 20~30 g 白术 15~30 g 山药 30 g 山茱萸 15 g 续断 15 g 杜仲 15 g 枸杞子 15 g 白芍 15 g 甘草 6 g 桑寄生 15 g 菟丝子 30 g 当归 10 g 组成, 共 16 剂, 水煎, 1 天 1 剂, 分 2 次服。随证加减: 阳虚者加鹿角霜 10 g 或鹿角胶 6 g; 气虚加黄芪 30 g; 血虚加阿胶 6 g; 便溏减熟地 10 g 或加茯苓 10 g; 如验孕成功后继续上方治疗至孕 10~12 周。

### 8 观察指标及方法

8.1 超排卵情况 比较两组患者注射 Gn 天数、Gn 用量(Gn 总量包括同一患者本周期使用 Gn 超排卵期间的剂量总和)、获卵数、优胚率(优胚为按照胚胎评分<sup>[3]</sup>, 第三天胚胎细胞数 >6 个, 碎片率 <

20%, 卵裂球轻度大小不均, 即胚胎评分为 6C/2.2 以上的胚胎。优胚率为优胚与所有正常受精胚胎的比值)。同时在移植日 B 超检测子宫内膜厚度、移植胚胎数。

8.2 助孕方式及妊娠情况 观察两组 IVF/ICSI 的使用例数及超排卵长、短方案的使用例数。在移植 14 天后检测患者血 HCG 至少两次以上 >5 min/mL, 判定为生化妊娠; 不仅两次以上血 HCG 值 >5 min/mL, 而且 B 超检查提示宫腔内见孕囊, 判定为临床妊娠。观察两组的生化妊娠率(生化妊娠患者人数/本组总患者人数)、临床妊娠率(临床妊娠患者人数/本组总患者人数)及胚胎种植率(孕囊总数/移植胚胎总数)。

9 统计学方法 应用 SPSS 13.0 软件进行数据处理和分析, 计数资料以百分率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

1 两组患者超排卵情况比较(表 1) 两组患者注射 Gn 天数、Gn 用量、获卵数、优胚率、子宫内膜厚度及移植胚胎数差异均无统计学意义(P > 0.05)。

2 两组的助孕方式及妊娠情况(表 2) 与对照组比较, 治疗组的临床妊娠率与种植率明显升高, 差异有统计学意义(P < 0.05, P < 0.01)。

## 讨 论

目前 IVF-ET 的临床妊娠率已达到 40%~60%<sup>[4]</sup>, 但仍有一部分患者接受了胚胎移植后仍不能成功妊娠, 甚至反复移植失败。有研究表明 IVF-ET 失败者再次行 IVF 获得妊娠的可能性较第一次接受 IVF-ET 者更低<sup>[5]</sup>。如何提高 IVF-ET 失败患者妊娠率是生殖领域的一个难题。

表 1 两组患者超排卵情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	移植次数	Gn 启动量 (IU)	Gn 总量 (IU, 含 HMG)	Gn 天数 (天)	优胚 (个)	内膜 (mm)	移植 (个数)
治疗	2~5	237.5 ± 137	2 830 ± 1 800	12.5 ± 4.5	12 ± 1	12 ± 7	2.5 ± 0.1
对照	2~6	239 ± 146	2 935 ± 1 905	14.0 ± 6.0	8 ± 7	12 ± 5	2.4 ± 0.2

表 2 两组的助孕方式及妊娠情况

组别	例数	IVF/ICSI	长方案/短方案	临床妊娠		生化妊娠		种植率 (%)
				例数	妊娠率 (%)	例数	妊娠率 (%)	
治疗	58	37/21	45/13	36	62.07*	5	8.62	36.96**
对照	64	42/22	49/15	27	42.19	5	7.81	24.14
合计	122	79/43	94/28	63	51.64	8	6.56	30.39

注: 与对照组比较, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01

中药益菟 1、2 号方是在刘云鹏名老中医的经验方上发展而来。益菟 1 号方中益母草、熟地、丹参、当归、川芎、白芍养血活血,枸杞子、菟丝子、覆盆子、女贞子、桑椹补肾填精,续断、桑寄生以补肾壮腰。在卵泡接近成熟时加入温肾暖阳之品,促进卵泡进一步成熟,改用益菟 2 号方。方中加入淫羊藿、紫河车温补肾阳。现代药理提示菟丝子具有雌激素样作用,可增加下丘脑-垂体-卵巢促黄体功能,提高垂体对 LRH 及卵巢对 LH 的反应性<sup>[6]</sup>。淫羊藿甙可促卵泡颗粒细胞分泌雌二醇,在一定浓度时促进肾上腺皮质细胞分泌皮质醇<sup>[7]</sup>,并能使子宫、肾上腺及胸腺重量明显增加,提高睾酮、E<sub>2</sub> 的水平<sup>[8]</sup>。紫河车具有抗变态反应及调节免疫功能的作用,具有雌激素样作用,能显著促进胸腺、脾脏、子宫阴道、乳腺的发育,对甲状腺、睾丸也有促进作用<sup>[6]</sup>。四物汤有补血作用,增强造血细胞的功能。有抗凝、抗血栓作用,可改善微循环。还有免疫调节作用,可调节自由基代谢而延缓衰老<sup>[9]</sup>,益母草对子宫有兴奋作用,丹参有抗凝血、抗血栓、改善微循环作用<sup>[10]</sup>。续断含有丰富的维生素 E;女贞子有调节雄雌激素的作用,对下丘脑-垂体-卵巢轴起促进作用。临床及实验研究亦证实补肾益气和血方药能通过改善胚泡着床障碍小鼠子宫内膜表面胞饮突的表达使子宫内膜容受性增强<sup>[11]</sup>。

安胎 1 号乃从固胎汤发展而来。以往的研究表明该药能抑制子宫平滑肌收缩,有对抗催产素及垂体后叶素收缩子宫的作用,并使 E<sub>2</sub>、孕酮及 LH 素呈增加趋势,并能够降低体外受精-胚胎移植妊娠流产率<sup>[12]</sup>。针灸具有调节内分泌和促排卵作用<sup>[13-16]</sup>。如俞瑾<sup>[13,14]</sup>发现针刺可诱发家兔卵巢内卵泡发育、成熟、甚至排卵;单纯电针可提高无排卵患者血 FSH 水平及促卵泡发育,认为针刺穴位的刺激向中枢传递,通过对边缘系统脑内诸核团的影响改变了一些不正常量的神经递质、内阿片肽类物质状态,并影响了下丘脑-垂体功能而使垂体前叶对促性腺激素的分泌。因此,本研究将已移植失败一次及以上的患者根据患者意愿分为两组,治疗组在常规超排卵的同时加用中药益菟 1、2 号方及针灸治疗,在取卵后继续给予安胎 1 号治疗直至验孕,得到了较好的种植率与临床妊娠率。

综上所述,中药结合针刺治疗可能通过改善子宫及卵巢的血液循环,调节内分泌,改善了卵子质量,从而有利于胚胎的种植与着床。这可能是胚胎移植失败

的患者再次促排时配合中药及针灸治疗可以提高临床妊娠率及种植率的原因。

### 参 考 文 献

- [1] 全松,陈雷宁,高瑞花,等. 胚胎反复着床失败的处理研究进展[J]. 广东医学, 2010, 31(19): 2475-2477.
- [2] 乐杰主编. 妇产科[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:351-353.
- [3] 陆小激,冯云,张爱军,等. 以胚胎质量评分预测体外受精-胚胎移植妊娠结局[J]. 上海医学, 2006, 29(3): 169-172.
- [4] 朱虹,孙莹璞,金海霞,等. 减少优质胚胎移植数目对重复体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 现代妇产科进展, 2012, (9): 702-705.
- [5] Silberstein T, Trimarchi JR, Gonzalez L, et al. Pregnancy outcome in *in vitro* fertilization decreases to a plateau with repeated cycles [J]. Fertil Steril, 2005, 84(4): 1043-1045.
- [6] 蔡永敏,任玉让,王黎,等. 最新中药药理与临床应用[M]. 北京: 华夏出版社, 1999:458-473.
- [7] 李芳芳,李恩,吕占军,等. 淫羊藿甙对大鼠卵泡颗粒细胞和肾上腺皮质细胞分泌功能的影响[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(8): 499-500.
- [8] 许青媛. 淫羊藿对大鼠性腺功能的影响[J]. 中药药理与临床, 1996, 12(2): 22-23.
- [9] 路晓钦,马增春,高月. 四物汤药理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(4): 56-64.
- [10] 刘广省. 益母草的药理研究进展[J]. 中药材, 2002, 25(1): 71-72.
- [11] 黄冬梅,黄光英,陆付耳. 补肾益气和血方中药对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜表面胞饮突表达的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(4): 230-233.
- [12] 刘颖. 固胎汤降低体外受精-胚胎移植妊娠流产率 127 例临床研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(4): 272-273.
- [13] 俞瑾. 谈针刺排卵[J]. 中西医结合杂志, 1985, 5(4): 200-201.
- [14] 俞瑾,邓怀美,陈伯英. 电针促排卵和血  $\beta$ -EPIS、手部皮肤温度变化的关系[J]. 针灸研究, 1986, 11(2): 86-89.
- [15] 韦伟. 电针促排卵 106 例临床观察[J]. 中国针灸, 1998, 9:541-542.
- [16] 闫怀士,刘雨生. 针灸促排卵临床概况[J]. 上海针灸杂志, 2005, 24(2): 40-42.

(收稿:2013-01-21 修回:2013-12-01)