

电针干预对体外受精 - 胚胎移植过程中临床结局的影响

洪艳丽¹ 谈 勇¹ 殷燕云² 邹奕洁² 郭银华² 聂小伟²

摘要 目的 观察电针干预治疗在辅助生殖技术运用过程中对妊娠结局及卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生的影响。**方法** 109 例将在本中心行体外受精/卵泡浆内单精子显微注射技术(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)助孕患者按降调节单双号日期分为针刺治疗组(53 例)和对照组(56 例)。对照组采用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案进行超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)。针刺治疗组在长方案 COH 基础上,从使用促性腺激素(gonadotropin, Gn)日开始至绒促性素(human chorionic gonadotrophin, hCG)注射日接受电针干预治疗。测定两组患者 hCG 注射日、取卵日、移植日(embryo transfer, ET)的雌二醇(estradiol, E₂)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、IL-6、血管紧张素 - II(angiotensin, AT-II)水平。比较两组获卵率、优胚率、临床妊娠率、流产率及 OHSS 发生率。**结果** 与对照组比较,针刺治疗组血清 E₂ 水平在取卵日、移植日均明显降低($P < 0.05$),取卵日卵泡液 VEGF、IL-6 水平亦明显降低($P < 0.05$)。两组患者血清 VEGF、IL-6 均在 hCG 注射日水平最高,随后呈下降趋势;与对照组同期比较,针刺治疗组 hCG 注射日、取卵日、移植日血清 VEGF、IL-6 均明显降低($P < 0.05$)。针刺治疗组移植周期取消率和 OHSS 发生率均明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 电针辅助治疗能有效防治 IVF 过程中 OHSS 发生,且不降低 IVF-ET 优胚率及妊娠率,可能与其降低患者卵巢局部血管通透性有关。

关键词 电针;体外受精 - 胚胎移植;卵巢过度刺激综合征;血管通透性

Effect of Electro-acupuncture on Clinical Outcomes and Ovarian Hyperstimulation Syndrome in *in Vitro* Fertilization and Embryo Transplantation HONG Yan-li¹, TAN Yong¹, YIN Yan-yun², ZOU Yi-jie², GUO Yin-hua², and NIE Xiao-wei² 1 Department of Gynecology, First Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210046), China; 2 Reproductive Center, Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029), China

ABSTRACT Objective To observe the effect of electro-acupuncture (EA) on clinical outcomes and the occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in *in vitro* fertilization and embryo transplantation. **Methods** Totally 109 patients who routinely received *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) at Reproductive Center were assigned to the control group (56 cases) and the EA group (53 cases) according to even and odd-numbered date. Patients in the control group received controlled ovarian hyperstimulation (COH) referring to GnRH-a long protocol. On the basis of COH, those in the EA group received EA from the day of Gn injection to the day of embryo transfer. Estradiol (E₂), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), and angiotensin (AT) II were measured in all patients on the day of hCG injection, the day of ovum pick up (OPU), and the day of embryo transfer (ET), respectively. The oocyte retrieval rate, good quality embryo rate, clinical pregnancy rate, the abortion rate, and the occurrence of OHSS were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, serum E₂ levels on the day of OPU and the day of ET were significantly lower in the

基金项目:江苏省中医药管理局科技项目(No. LZ13002);江苏省研究生创新课题(No. 2010457);江苏省高校优势学科建设工程资助项目(No. YS2012ZYX413);南京中医药大学中医学一级学科开放课题资助项目(No. YS2012ZYX413)

作者单位:1. 南京中医药大学第一临床医学院中医妇科教研室(南京 210046);2. 江苏省中医院生殖中心(南京 210029)

通讯作者:谈 勇, Tel: 025-85811147, E-mail: xijun@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.11.1292

EA group ($P < 0.05$). On the day of OPU levels of VEGF and IL-6 also significantly decreased ($P < 0.05$). Serum levels of VEGF and IL-6 reached the highest line on the day of hCG in the two groups, and then showed a decreasing trend. Compared with the control group at the same time point, serum levels of VEGF and IL-6 obviously decreased on the day of OPU, hCG, and ET ($P < 0.05$). The occurrence of OHSS and the canceling rate of transplant cycle were significantly lower in the EA group than in the control group ($P < 0.05$). Conclusions EA, as an adjunctive therapy, could reduce the occurrence of OHSS in IVF. Besides, it did not decrease good embryo rates and pregnancy rates in IVF-ET, which might be associated with lowering local vascular permeability of ovaries.

KEYWORDS electro-acupuncture; *in vitro* fertilization and embryo transplantation; ovarian hyperstimulation syndrome; vascular permeability

卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 是促超排卵技术 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 过程中常见的、严重的医源性并发症,且近年来发病呈上升趋势^[1]。目前,其发病机制尚未完全阐明,治疗只是对症处理,效果并不理想。自 2002 年以来,针刺被广泛运用于体外受精-胚胎移植 (*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 过程中,并取得较好疗效^[2,3]。本研究旨在明确针刺在 IVF 过程中对 OHSS 发生的影响,并探讨其作用机制,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 OHSS 诊断标准参照《中华妇产科学》^[4],分级方法参照 Golan^[5]分类法。轻度:Ⅰ级为腹胀和不适;Ⅱ级为Ⅰ级加恶心、呕吐和(或)腹泻、卵巢增大直径 ≤ 5 cm。中度:Ⅲ级为Ⅱ级加超声显示腹水征象;卵巢增大到 5~12 cm。重度:Ⅳ级为Ⅲ级加腹水和(或)胸腔积液、呼吸困难;Ⅴ级为Ⅳ级加血液浓缩、血液黏稠度增加、凝血功能异常和肾脏血流灌注减少。

2 纳入标准 (1)符合 OHSS 诊断标准;(2)年龄 ≤ 35 岁;(3)基础窦卵泡数(AFC) ≥ 15 个,基础性激素水平正常者;(4)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)近 3 个月内应用激素类药物者;(2)子宫不具备妊娠功能或严重躯体疾病不能承受妊娠者;(3)严重的精神疾患、泌尿生殖系统急性感染、性传播疾病者,具有吸毒等严重不良嗜好者,接触致畸量的射线、毒物并处于作用期者。

4 一般资料 109 例均为 2011 年 9 月-2013 年 12 月在南京中医药大学附属江苏省中医院生殖中心行常规 GnRH-a 长方案 IVF/ICSI (intracytoplasmic sperm injection, 卵泡浆内单精子显微注射技术)助孕的不孕症患者。依据降调开始日期,将患者分为两

组:单号日患者纳入针刺治疗组(53 例),双号日患者纳入对照组(56 例)。两组患者年龄、病程、BMI、AFC、基础卵泡刺激素(basal follicle stimulating hormone, bFSH)、基础雌二醇(basal estradiol, bE₂)等一般资料比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案经江苏省中医院伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	针刺治疗组(53 例)	对照组(56 例)
年龄(岁)	29.31 $\pm$ 3.42	30.09 $\pm$ 3.71
病程(年)	3.95 $\pm$ 1.21	4.01 $\pm$ 1.32
BMI(kg/m ²)	22.46 $\pm$ 3.39	22.67 $\pm$ 3.12
AFC(个)	19.39 $\pm$ 8.18	21.01 $\pm$ 8.04
bFSH(IU/L)	5.82 $\pm$ 1.87	5.78 $\pm$ 2.06
bE ₂ (ng/L)	50.66 $\pm$ 17.74	52.93 $\pm$ 18.29
Gn 起始剂量(IU)	144.39 $\pm$ 30.33	150.03 $\pm$ 40.84
Gn 总使用量(IU)	1 895.52 $\pm$ 472.86	1 920.89 $\pm$ 480.65
刺激天数(天)	10.04 $\pm$ 2.10	10.21 $\pm$ 1.77
hCG 用量(IU)	7 183.98 $\pm$ 1 578.07	7 501.03 $\pm$ 1 785.71

5 治疗方法 两组患者均采用 GnRH-a 长方案进行 COH,针刺治疗组在此基础上,从使用促性腺激素(gonadotropin, Gn)日开始至绒促性素(human chorionic gonadotrophin, hCG)注射日接受电针干预治疗。

5.1 COH 方案 所有患者均采用标准长方案进行 COH,患者于上 1 个月经周期的黄体中期注射短效 GnRH-a(达必佳,0.1 mg/支,德国辉凌制药有限公司,批号:H20100365)进行降调,下次月经周期的第 2 日进行激素及 B 超测定。若促黄体生成激素(LH) < 5 IU/L, E₂ < 20 ng/L,双侧卵泡直径 < 5 mm,子宫内膜厚度 < 5 mm,提示降调达标。增加注射 Gn,果纳芬(GONAL-F,注射用重组人促卵泡激素,450 IU/支,瑞士默克雪兰诺公司,批号:S20110005)和/或人绝经尿促性素(hMG, 75 IU/支,丽珠集团,批号:

H10940097), 根据患者卵泡发育情况及激素水平调整剂量。当双侧卵巢中直径 ≥ 18 mm 的卵泡数 ≥ 3 个, 停止注射 Gn, 当晚 21:00 时注射绒促性素(hCG, 5 000 IU/支, 丽珠集团, 批号: H44020668) 5 000 ~ 10 000 IU, 34 ~ 36 h 后阴道超声引导下穿刺取卵。取卵后 5 h 左右进行授精, 72 h 移植(年龄 < 35 岁患者移植 2 个胚胎, ≥ 35 岁患者移植 3 个胚胎), 剩余胚胎冷冻保存。移植后黄体酮肌注进行黄体支持; 移植后 14 日尿 hCG 阳性者为生化妊娠; 移植后 5 周 B 超检查, 显示孕囊或原始心管搏动者确定为临床妊娠。

5.2 电针治疗方法 针刺治疗组患者取穴: 足三里、血海、关元、三阴交、子宫穴、气海及中极; 辨证加减穴: 肾虚型加太溪穴; 痰湿内滞型加丰隆穴; 肝郁气滞型加太冲穴、合谷穴。采用华佗牌针灸针, 在所选的穴位上针刺定位, 有酸、胀、重、麻感后用 G 6805-1 型电针治疗仪(青岛鑫升实业有限公司), 频率 40 ~ 60 Hz, 幅度 15 ~ 30 V, 输出脉冲波型为疏密波型, 连于针灸针, 1 天 1 次, 1 次 30 min, 于注射 Gn 第 1 日开始至移植日接受电针治疗。

6 观察指标与方法

6.1 E_2 水平 采用化学发光法。检测两组 hCG 注射日、取卵日、移植日的血清 E_2 水平, 由江苏省中医院检验科完成。

6.2 取卵日卵泡液 VEGF、IL-6 及 AT-II 水平 采用酶联免疫吸附法(ELISA)。检测取卵日两组卵泡液 VEGF、IL-6 及 AT-II 水平, ELISA 试剂盒均购自深圳晶美生物有限公司, 具体操作按试剂盒说明书进行。

6.3 血清 VEGF、IL-6 及 AT-II 水平 采用酶联免疫吸附法(ELISA)法。检测两组 hCG 注射日、取卵日、移植日的血清 VEGF、IL-6 及 AT-II 水平, ELISA 试剂盒均购自深圳晶美生物有限公司, 操作按试剂盒说明书进行, 用 Bio-RAD 680 酶标仪测定所有结果, 检测波长为 450 nm。

6.4 体外受精情况及临床结局 比较两组获卵数、受精率、优胚率、周期取消率、OHSS 发生率、临床妊娠率及流产率。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 或率(%)表示; 计量资料中符合正态分布数据用 t 检验, 非正态分布数据采用非参数检验(Mann-Whitney U -test), 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 共纳入 109 例患者, 针刺治疗组

53 例, 对照组 56 例; 因患者个人因素中途脱落针刺治疗组 3 例, 对照组 2 例。共纳入 104 个取卵周期, 84 个移植周期, 其中考虑患者内膜因素、激素水平、OHSS 发生等因素, 针刺治疗组取消移植 6 例, 对照组 14 例。

2 两组不同时间血清 E_2 水平比较(表 2) 两组血清 E_2 均在 hCG 日水平最高, 随后呈下降趋势。与对照组比较, 针刺治疗组取卵日、移植日血清 E_2 均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), hCG 日差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组不同时间 E_2 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E_2		
		hCG 注射日	取卵日	移植日
针刺治疗	50	6 312.90 $\pm$ 1 420.59	2 812.82 $\pm$ 488.92 *	2 167.96 $\pm$ 457.08 *
对照	54	6 579.14 $\pm$ 1 425.69	3 793.68 $\pm$ 369.31	3 148.90 $\pm$ 551.47

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

3 两组取卵日卵泡液 VEGF、IL-6 及 AT-II 值比较(表 3) 与对照组比较, 取卵日针刺治疗组卵泡液 VEGF、IL-6 水平均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组 AT-II 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组取卵日卵泡液 VEGF、IL-6 及 AT-II 值比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF	IL-6	AT-II
针刺治疗	50	508.69 $\pm$ 98.80 *	44.11 $\pm$ 5.74 *	87.86 $\pm$ 6.65
对照	54	548.89 $\pm$ 153.12	57.36 $\pm$ 3.80	84.75 $\pm$ 9.43

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

4 两组不同时期血清 VEGF、IL-6 及 AT-II 值比较(表 4) 两组血清 VEGF、IL-6 均在 hCG 注射日水平最高, 随后呈下降趋势。与对照组同期比较, 针刺治疗组 hCG 注射日、取卵日、移植日血清 VEGF、IL-6 水平均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组血清 AT-II 均在取卵后呈上升趋势, 但与对照组同期比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

5 两组患者体外受精情况及临床结局比较(表 5) 针刺治疗组移植周期取消率(12.00%)明显低于对照组(25.93%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。针刺治疗组 OHSS 发生率为 16.00%, 对照组为 29.63%, 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中轻度 8.00%, 略低于对照组 11.11%, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 中重度为 8.00%, 低于对照组 18.52%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在获卵数、受精率、优胚率、临床妊娠率及流产率方面两组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组不同时期血清 VEGF、IL-6 及 AT-II 值比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VEGF	IL-6	AT-II
针刺治疗	50	hCG 注射日	1 775.95 $\pm$ 734.47 *	106.41 $\pm$ 42.45 *	146.22 $\pm$ 47.11
		取卵日	977.58 $\pm$ 622.99 *	73.71 $\pm$ 25.84 *	128.29 $\pm$ 19.95
		移植日	942.67 $\pm$ 249.99 *	56.41 $\pm$ 24.54 *	172.12 $\pm$ 43.14
对照	54	hCG 注射日	2 612.64 $\pm$ 1 062.79	198.52 $\pm$ 46.05	141.66 $\pm$ 39.39
		取卵日	2 286.35 $\pm$ 663.73	159.29 $\pm$ 37.35	126.51 $\pm$ 24.14
		移植日	1 387.08 $\pm$ 594.49	140.82 $\pm$ 37.72	182.17 $\pm$ 39.68

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$

表 5 两组患者体外受精情况及临床结局比较

项目	针刺治疗组(50 例)	对照组(54 例)
取卵周期(例)	50	54
移植周期(例)	44	40
卵泡数(个, $\bar{x} \pm s$)	22.13 $\pm$ 8.27	24.21 $\pm$ 7.98
获卵数(个, $\bar{x} \pm s$)	13.32 $\pm$ 5.43	13.92 $\pm$ 4.99
受精率(%)	69.02	68.34
优胚率(%)	39.44	40.51
周期取消率[例(%)]	6/50(12.00) *	14/54(25.93)
临床妊娠率[例(%)]	19(38.00)	19(35.19)
流产率[例(%)]	4(21.05)	5(26.31)
OHSS 发生率[例(%)]	8(16.00) *	16(29.63)
轻度	4(8.00)	6(11.11)
中重度	4(8.00) *	10(18.52)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

讨 论

COH 是 IVF-ET 过程中一个重要环节,目的是获得更多的卵子和胚胎,但随之而来的风险是 OHSS 发生率的增加。目前认为,OHSS 主要病理特征是全身毛细血管通透性增加,从而导致体液渗出、血液浓缩、水电解质平衡失调,并具有自限性、一过性和致命性的特点^[1]。研究证实,OHSS 与卵巢肾素-血管紧张素系统、血管内皮生长因子、白介素家族、前列腺素等有关^[6-8]。

中医学中无 OHSS 的记载,结合临床胸水、腹水,全身水肿,卵巢增大等基本特征,与“水肿”、“子肿”、“癥瘕”、“臌胀”等疾病相似。谈勇等^[9]认为,OHSS 的发生是肾虚基础上,加之受到医源性因素的侵袭之后,妨碍或破坏了正常的生理机转,导致脏腑功能失常,气血失调,从而影响到冲任、子宫、胞脉、胞络,而且这种病变所产生的病理产物可作为第二致病因素,再度妨碍脏腑气机的升降调节,导致脏腑气血的严重紊乱。本研究取穴足三里、关元及中脘,具有疏通气机,导滞止痛之功;配合子宫穴、三阴交补益肾气、理气化瘀;血海则补血行气,活血祛瘀;气海则可以调理一身气机运行。从中医学角度不难看出,针刺干预通过调理全身气血运行、达到行气活血,以利水液运行,缓解

患者症状的作用。

研究结果显示,在 IVF/ICSI 过程中进行针刺干预治疗,可明显降低 OHSS 的发生率,但并不影响 IVF 的成功率。有文献报道^[10,11],在 hCG 注射过程中,高水平的血清 E₂ 可增强患者对 hCG 敏感性,OHSS 发生率明显增加。本研究发现:两组患者在 hCG 注射日血清 E₂ 无明显差异($P > 0.05$),但在取卵日及移植日观察组 E₂ 则低于对照组($P < 0.05$)。结果提示,针刺治疗降低 OHSS 发生,可能是通过降低患者血清 E₂ 水平,减弱机体对 hCG 敏感性来实现的。

有研究还发现,观察组血清及卵泡液中 VEGF、IL-6 水平均显著降低,结果提示电针通过降低 VEGF 及炎症介质的释放,降低卵巢局部与全身毛细血管通透性^[12,13]。本研究提示两组患者 AT-II 水平在取卵后(进入黄体期),呈上升趋势;但在 hCG 注射日、取卵日及移植日 2 组间血清和卵泡液 AT-II 水平均差异无统计学意义。结果符合 Loret de^[14]提出的血管紧张素系统由内源 LH 峰或外源性 hCG 激活,在黄体中期达高峰观点。

综上所述,OHSS 作为辅助生殖技术严重的医源性并发症,为生殖医学界医生关注并亟需解决的难点问题。针刺干预治疗具备相对安全、经济、有效等优点,经初步研究证实,能有效降低 OHSS 发生率,同时不影响 IVF-ET 成功率,因此具有临床实用价值及意义,但仍需进一步深入研究明确其作用机制。

参 考 文 献

[1] 王雅琴,杨菁,徐望明,等.取卵后黄体期应用来曲唑降低血中雌激素水平不降低卵巢过度刺激综合征发生率[J].北京大学学报(医学版),2013,45(6):869-872.

[2] Paulus WE, Zhang M, Strehler E, et al. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy[J]. Fertil Steril, 2002, 7(4):721-724.

[3] 王春玲,段恒.中医药在辅助生殖技术中应用的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(8):1140-1143.

- [4] 曹泽毅主编. 中华妇产科学 (下册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 2627.
- [5] Golan A, Ronel R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review [J]. Obstet Gynecol Survey, 1989, 44(6): 430-440.
- [6] Ajonuma LC, Ajuonuma MU, Ajuonuma BC, et al. EG-VEGF concentrations may predict OHSS [J]. Fertil Steril, 2011, 95(7): e37.
- [7] 黄家佳, 杨健之. 卵巢过度刺激综合征危险因素及发病机制的研究进展 [J]. 生殖与避孕, 2011, 31(4): 283-287.
- [8] Chen SU, Chou CH, Lin CW. Signal mechanisms of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian hyperstimulation syndrome: dopamine targets their common pathways [J]. Hum Reprod, 2010, 25(3): 757-767.
- [9] 谈勇, 夏桂成. 卵巢过度刺激综合征的中医证治探讨 [J]. 山西中医学院学报, 2005, 4(6): 24-26.
- [10] Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzons NP, et al. Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Semin Reprod Med, 2010, 28: 458-462.
- [11] 崔彦芬, 刘英. 卵巢过度刺激综合征的预测及预防 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(1): 3-5.
- [12] Soares SR. Etiology of OHSS and use of dopamine agonists [J]. Fertil Steril, 2012, 97(3): 517-522.
- [13] 曹云霞. 卵巢过度刺激综合征及其防治 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(9): 752-755.
- [14] Loret de Mola JR, Goldfarb JM, Hecht BR, et al. Gonadotropins induce higher active renin levels in the follicular fluid of normal and hyper-stimulated cycles [J]. Gynecol Endocrinol, 1993, 13(3): 155-160.

(收稿: 2014-03-03 修回: 2014-07-23)

沉痛悼念本刊编委张之南教授

我国著名血液学家, 本刊编委张之南教授因病医治无效于 2014 年 7 月 18 日在北京去世, 享年 84 岁。

张之南教授 1929 年出生于北京, 1954 年毕业于北京协和医学院。毕业后一直在北京协和医院内科及血液科工作, 历任内科住院医师、总住院医师; 血液内科主治医师、副主任医师、主任医师; 曾任北京协和医院血液内科主任、教授和博士生导师。张之南教授曾任中华医学会血液学分会主任委员、北京医学会血液学分会主任委员、中国中西医结合学会常务理事兼血液学会副主任委员, 《中华血液学杂志》、《中华内科杂志》和《中国中西医结合杂志》等杂志的副主编或编委。

张之南教授医术精湛, 临床经验丰富。他知识渊博, 勤于思考, 刻苦钻研, 在血液学主要领域学术成就卓越, 尤其是与同道一起在国内创建了红细胞内肌酸含量、 ^{51}Cr 标记测定红细胞寿命、蛇毒因子溶血实验等红细胞疾病诊断指标, 对阵发性睡眠血红蛋白尿症的基础与临床进行了长期系统研究。他在国内外杂志发表科研论文 270 余篇, 主编医学专著 15 部, 其主编的《血液病诊断及疗效标准》已经成为血液学领域的经典著作。1981 年与陈可冀教授合作主编《血瘀证与活血化瘀研究》一书, 为该领域的早期著作。

张之南教授治学严谨, 倾尽心血, 为国家培养了大批优秀人才, 并深得学生爱戴。他为人心胸坦荡、严于律己、宽厚待人, 他一生不慕虚名、不图利禄、不计较个人得失, 堪称当代医生的楷模和榜样。

“协和英才, 承前启后一甲子; 血液儒医, 治病育人功德”。张之南教授的虽然离开了我们, 但是他的贡献已载入中国血液学的发展史册, 他的精神也将永远激励我们为医学事业的发展而奋斗, 我们永远怀念他!

(北京协和医院供稿)