

· 临床论著 ·

经皮穴位电刺激联合腔内理疗治疗肾虚型
卵巢低反应临床研究连 方¹ 李 冉²

摘要 **目的** 探讨经皮穴位电刺激联合腔内理疗治疗体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)肾虚型卵巢低反应(*poor ovarian response*, POR)临床疗效。**方法** 将 92 例行 IVF-ET 的 POR 患者随机分为观察组和对照组,每组 46 例。两组患者均采用拮抗剂方案进行 IVF-ET 治疗。观察组在 IVF-ET 超排卵周期的前 1 个月经周期以及超排卵过程中采用经皮穴位电刺激联合腔内理疗治疗,对照组不给予此治疗。观察两组治疗前后肾虚症状改善情况及注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日 E₂ 水平、促性腺激素(gonadotropin, Gn)用量及天数、获卵数、受精率、可利用胚胎率、优质胚胎率、移植周期临床妊娠率的情况。**结果** 与本组治疗前比较,观察组患者肾虚证候积分降低($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,观察组肾虚证候积分降低($P < 0.05$),Gn 用量减少($P < 0.05$),HCG 日 E₂ 水平增高($P < 0.01$),获卵数、受精率升高($P < 0.05$);与对照组比较,观察组 Gn 天数、可利用胚胎率、优质胚胎率及移植周期临床妊娠率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 经皮穴位电刺激联合腔内理疗可增加 IVF-ET 中 POR 患者的获卵数,减少 Gn 用量,提高受精率,改善肾虚症状。

关键词 经皮穴位电刺激;腔内理疗;卵巢低反应

Treatment of Poor Ovarian Response with Shen Deficiency by Transcutaneous Acupoint Electrical Stimulation Combined Intracavitary Physiotherapy LIAN Fang¹ and LI Ran² 1 Reproductive and Genetic Center of Integrated Traditional and Western Medicine, Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250000); 2 First Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250014)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical effects of transcutaneous acupoint electrical stimulation combined intracavitary physiotherapy in treating poor ovarian response (POR) with Shen deficiency (SD) in *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** Totally 92 POR patients undergoing IVF-ET were randomly assigned to the observation group and the control group, 46 cases in each group. All patients received GnRH antagonist (GnRH-ant) protocol. Transcutaneous acupoint electrical stimulation combined intracavitary physiotherapy were administered to patients in the observation group during the menstrual cycle before superovulation cycle and during the superovulation process. Patients in the control group did not receive this treatment. The improvement of SD symptoms was observed before and after treatment in the two groups. Besides, the estradiol (E₂) level on the day of human chorionic gonadotropin (HCG) injection, the amount and days of using gonadotropin (Gn), the number of retrieved oocytes, the fertilization rate, the available embryo rate, the high-quality embryo rate, and clinical pregnancy rate per embryo transfer cycle were observed. **Results** Compared with before treatment, scores of SD syndrome were significantly lower in the observation group ($P < 0.05$). Compared with the control group after treatment, scores of SD syndrome significantly decreased ($P < 0.05$), Gn dosage was significantly reduced ($P < 0.05$), the level of E₂ on the day of HCG injection significantly increased ($P < 0.01$), the number of re-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81273790, No. 81473720)

作者单位:1. 山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心(济南 250000); 2. 山东中医药大学第一临床医学院(济南 250000)

通讯作者:连 方, Tel: 0531-68617980, E-mail: f_lian@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170315.032

trieved oocytes and fertilization rate significantly increased ($P < 0.05$) in the observation group. Compared with control group, the number of days using Gn, the available embryo rate, the high quality embryo rate, and clinical pregnancy rate per embryo transfer cycle were not significantly different in the observation group ($P > 0.05$). Conclusion Transcutaneous acupoint electrical stimulation combined intracavitary physiotherapy could increase the number of retrieved oocytes and the fertilization rate in patients with POR, reduce the Gn dosage, and improve symptoms of SD.

KEYWORDS transcutaneous acupoint electrical stimulation; intracavitary physiotherapy; poor ovarian response

卵巢低反应 (poor ovarian response, POR) 是卵巢对促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 刺激反应不良的一种病理状态,以卵巢刺激周期生长的卵泡少、注射人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 日血 E_2 峰值低、Gn 用量及天数增加、获卵数及优胚数减少以及临床妊娠率低^[1] 为主要表现。对于辅助生殖技术助孕的高龄女性患者而言,卵巢对 Gn 的反应性是影响临床疗效的重要环节。本研究主要针对山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心 92 例肾虚型卵巢低反应患者,采用经皮穴位电刺激联合腔内理疗治疗,取得了较好的疗效,且无不良反应,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 POR 诊断标准 POR 诊断根据 2011 年欧洲人类生殖与胚胎学会 (ESHRE) 博洛尼亚标准^[2] (the Bologna Criteria)。以下 3 条中至少符合 2 条:(1) 高龄 >40 岁或具备 POR 的其他危险因素;(2) 前次 IVF 周期 POR (常规刺激获得 ≤ 3 枚卵子);(3) 卵巢储备功能低下 [如基础窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC) $<5 \sim 7$ 个,或抗苗勒管激素 (AMH) $<0.5 \sim 1.1$ ng/mL]。或者非高龄患者、卵巢储备试验正常,在最大刺激下两个周期的 POR 也足够诊断患者属于卵巢低反应。

1.2 肾虚证辨证标准 参照《实用中医妇科学》^[3] 肾虚证辨证标准:主症:月经不调、腰膝酸软或足跟痛;次症:头晕耳鸣、失眠多梦、健忘;舌脉:舌淡红,少苔,脉沉细。主症具备 2 项且次症具备 1 $\sim$ 2 项,结合舌脉即可诊断。

2 纳入标准 (1) 符合 POR 诊断标准及中医肾虚证辨证标准;(2) IVF-ET 适应症;(3) 年龄 35 $\sim$ 43 岁;(4) 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 接触 X 射线等暂不能妊娠者;(2) 有吸毒等严重不良嗜好者;(3) 夫妇外周血染色体

核型分析异常者。

4 一般资料 92 例均来源于 2014 年 11 月—2015 年 11 月就诊于山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心的患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 46 例,根据研究需要的观测项目记录病历资料。两组患者治疗前年龄、不孕年限、POR 累计次数、肾虚证候积分比较及自然月经周期第 3 天基础内分泌水平 [卵泡刺激素 (basal follicle stimulating hormone, bFSH)、促黄体生成激素 (basal luteinizing hormone, bLH)]、AFC 比较 (表 1),差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。此临床试验经过山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)		
项目	观察组 (46 例)	对照组 (46 例)
年龄 (岁)	40.18 $\pm$ 2.82	40.06 $\pm$ 2.62
不孕年限 (年)	4.03 $\pm$ 1.62	4.28 $\pm$ 1.57
POR 累计次数 (次)	1.72 $\pm$ 1.14	1.69 $\pm$ 1.35
治疗前肾虚证候积分 (分)	11.30 $\pm$ 4.41	10.91 $\pm$ 5.29
bFSH (mIU/mL)	9.70 $\pm$ 2.19	9.55 $\pm$ 2.54
bLH (mIU/mL)	3.93 $\pm$ 1.14	4.19 $\pm$ 0.86
基础窦卵泡数 (个)	4.22 $\pm$ 1.34	4.03 $\pm$ 1.06

5 治疗方法

5.1 经皮穴位电刺激联合腔内理疗 观察组患者自上一月经周期月经干净至控制性超排卵周期 HCG 日采取经皮穴位电刺激联合腔内理疗治疗,非经期隔日 1 次每次 30 min。经皮穴位电刺激取穴:子宫、三阴交 (双侧)、天枢 (双侧)。嘱患者排空膀胱,取平卧位,将韩氏穴位神经刺激仪 (南京济生医疗科技有限公司) 的电极贴片贴于上述穴位上,开机,选择频率为 2 Hz,强度为 20 $\sim$ 25 mA,以患者感觉舒适为宜,每次治疗 30 min。腔内理疗采用北京威力恒科技有限责任公司生产的多功能盆腔治疗仪 (VLH-D 型),使用 2 块腹部电极和腔内单极同时输出,将电极加热棒消毒后放入阴道,深度到阴道后穹窿,腹部电极放置于小腹部,治疗 30 min。对照组不给予此治疗。

5.2 拮抗剂方案 采用拮抗剂方案,于月经第

2~4 天 B 超检查子宫内膜厚度 <5 mm 最大卵泡直径 <10 mm, 根据患者情况给予尿促性腺激素 (HMG,75 U/支,丽珠集团丽珠制药厂)150~300 IU/d 肌肉注射,并根据阴道 B 超监测卵泡发育情况调整 Gn 的用量,当主导卵泡直径达到 12~14 mm 时,加用 GnRH 拮抗剂(思则凯,0.25 mg/支,Cetrorelix Acetate,默克雪兰诺公司)0.125~0.25 mg/d,皮下注射直到 HCG 日。双侧卵巢主导卵泡直径 >18 mm,子宫内膜 0.8~1.2 cm,呈两线或三线征时停用 Gn,于当晚 21:00 肌肉注射 HCG 6 000~10 000 IU 后 34~36 h 取卵,行常规体外受精(IVF),3 天后移植胚胎,移植后 29~36 天检查见孕囊或宫外孕,确定为临床妊娠。

6 观察指标及检测方法

6.1 临床观察指标 包括本周期 Gn 使用天数、Gn 用量、HCG 日 E₂ 水平、获卵数、受精率、可利用胚胎率、优质胚胎率及临床妊娠率。(1)受精率(%)=2PN 受精卵数/卵母细胞总数×100%;(2)可利用胚胎率(%)=[(移植胚胎数+冷冻胚胎数)/2PN 受精卵数]×100%;(3)优质胚胎率:根据卵裂期胚胎质量评估标准分为 4 级^[4],优质胚胎率(%)=(Ⅰ级+Ⅱ级)胚胎数/胚胎总数×100%;(4)移植周期临床妊娠率:ET 后 14 天查外周血 β-HCG,可判断是否为生化妊娠;29~36 天行阴道 B 超,可判断是否为临床妊娠。移植周期临床妊娠率(%)=临床妊娠周期数/移植周期数×100%。

6.2 肾虚证候积分 参照参考文献[5]肾虚证评分标准:(1)月经不调:先期或后期,计 4 分;量少或量多色淡,计 2 分;无症状,计 0 分。(2)腰膝酸软或足跟痛:酸痛难忍,计 6 分;酸痛明显但能耐受,计 4 分;轻微酸痛,计 2 分;无症状,计 0 分。(3)头晕:平时即见且影响日常生活,计 6 分;平时即见但不影响日常生活,计 4 分;劳累后出现,计 2 分;无症状,计 0 分。(4)耳鸣:有症状计 2 分,无症状计 0 分。(5)失眠多梦:无计 0 分;偶有发生计 2 分;经常发生计 4 分;持续发作,影响日常生活计 6 分。(6)健忘:无计 0 分;偶有发生计 2 分;经常发生计 4 分;持续发作,影响日常生活计 6 分。

7 统计学方法 数据运用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 或百分率(%)表示,正态分布的计量资料用 *t* 检验,非正态分布用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 观察组 46 例患者中,2 例患者因未受精取消移植,3 例患者因无可利用胚胎而取消移植,11 例患者因个人原因或激素水平过高取消鲜胚移植而改为冷冻胚胎保存。对照组 46 例患者中,1 例患者因未取到卵取消移植,1 例患者因未受精取消移植,3 例患者因无可利用胚胎而取消移植,9 例患者因个人原因或激素水平过高取消鲜胚移植而改为冷冻胚胎保存。

2 两组患者临床观察指标比较(表 2) 与对照组比较,观察组 Gn 用量减少($P < 0.05$),HCG 日 E₂ 水平增高($P < 0.01$),获卵数、受精率升高($P < 0.05$)。Gn 天数、可利用胚胎率、优质胚胎率及移植周期临床妊娠率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者临床观察指标比较

项目	观察组(46 例)	对照组(46 例)
Gn 用量(IU, $\bar{x} \pm s$)	2 377.65 ± 381.77 *	2 547.35 ± 425.76
Gn 天数(天, $\bar{x} \pm s$)	11.07 ± 2.15	11.23 ± 2.36
HCG 日 E ₂ 水平 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	2 008.93 ± 881.33 **	1 367.24 ± 846.84
获卵数(个, $\bar{x} \pm s$)	4.88 ± 1.84 *	3.95 ± 1.66
受精率(%)	81.64 (169/207) *	71.17 (116/163)
可利用胚胎率(%)	66.86 (113/169)	61.21 (71/116)
优质胚胎率(%)	35.40 (40/113)	32.39 (23/71)
移植周期临床妊娠率(%)	26.67 (8/30)	21.88 (7/32)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 两组患者治疗前后肾虚证候积分比较(表 3) 与本组治疗前比较,观察组肾虚证候积分降低($P < 0.05$),与对照组治疗后比较,观察组肾虚证候积分降低更明显($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后肾虚证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	肾虚证候积分
观察	46	治疗前	11.30 ± 4.41
		治疗后	8.74 ± 2.28 * [△]
对照	46	治疗前	10.91 ± 5.29
		治疗后	10.28 ± 3.90

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$

讨 论

POR 患者对 Gn 的反应性差,获得优势卵泡及优质胚胎数少从而导致较差的治疗结局,是目前辅助生殖助孕中面临的棘手问题。Polyzos NP 等^[6]通过随机试验进行研究发现,在辅助生殖促排卵过程中,大约有 9%~24% 的患者发生 POR。虽然现代医学探索各种方法解决 POR^[7],但尚无显著临床疗效^[8,9]。

中医学虽无 POR 的病名,但可根据临床症状将其归属于“月经先期”、“闭经”、“经断前后诸证”、“不孕”等病证范畴。中医学认为,肾精亏虚、肾气不足是本病的发病基础,脾气虚弱为本病的重要发病环节。肾所藏先天之精及其化生的元气,赖脾气所化生后天之精的不断充养和培育,方能充盛。所以若要肾精充足,先要脾胃健旺。如《景岳全书·论脾胃》:“人之始生,本乎精血之源;人之既生,由乎水谷之养^[10]。非精血无以立形体之基;非水谷无以成形体之壮。”三阴交作为足三阴经交汇处的穴位,可健脾胃、益肝肾、调经带;电针刺激天枢,可通调气机,健脾和胃,提高临床疗效;冲脉、任脉、督脉,同源而三歧,同起于胞宫,而冲为血海,任主胞胎,督脉又为阳脉之海,通过刺激子宫穴达到疏通冲任督三脉经气,调补胞宫,利于胚胎着床,提高临床妊娠率的目的。本研究重在补脾胃后天之精以滋先天,暖胞宫以助孕育保胎,取得了较好的临床疗效。现代实验研究表明,针灸具有多方位的整体调节作用,可对女性的下丘脑-垂体-卵巢轴产生较大的影响^[11]。研究发现,卵巢血流动力学参数(PI、RI、S/D)是预测 IVF 妊娠结局的有效指标之一,针灸可改善卵巢血供,进而提高优胚率及妊娠率^[12]。临床实践也已证明,电针可有效提高肾虚型不孕患者卵泡液内 IGF 因子和血清 β -EP 的表达,进而提高患者卵细胞的质量及胚胎发育潜能,改善治疗结局^[13]。经皮穴位电刺激联合腔内理疗继承了传统针灸的优点,并在此基础上利用人体生物电、红外光辐射和振动按摩原理,既避免了针刺的疼痛使操作方便易于接受,又达到温通经络、活血化瘀、促进子宫及卵巢局部血液循环提高临床疗效的效果。本研究结果表明,经皮穴位电刺激联合腔内理疗,可以明显改善卵巢低反应患者的肾虚症状,减少卵巢低反应患者在 IVF-ET 中的 Gn 用量,增加获卵数,提高受精率,从而获得较好的 IVF 治疗结局,具有重要的临床研究价值。因本研究中样本例数偏少,其具体作用机制有待于进一步进行大样本的临床研究,且可以尝试从基因表达、信号转导通路等方面进行更加深入的研究。

参 考 文 献

- [1] 武学清,孔蕊,田莉,等. 卵巢低反应专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(2): 71-79.
- [2] Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal [J]. J Ovarian Res, 2015, 8: 76.
- [3] 罗元凯主编. 实用中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 287.
- [4] 乔杰,马彩虹,刘嘉茵,等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4): 211-223.
- [5] 沈自尹,王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [6] Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? [J]. Fertil Steril, 2011, 96(5): 1058-1061.
- [7] 徐海静,孙赞. 控制性超促排卵中卵巢低反应的治疗策略及其进展[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(10): 858-864, 874.
- [8] 李一宁,王秀霞. 体外受精-胚胎移植中卵巢低反应诊治进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(4): 307-310.
- [9] Szymusik I, Marianowski P, Zygula A, et al. Poor responders in IVF—is there any evidence-based treatment for them? [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2015, 36(3): 209-213.
- [10] 张景岳. 张景岳医学全书·景岳全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 887.
- [11] 李芸,连方. 从“肾藏精”角度探讨针灸治疗卵巢低反应机理[J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(4): 85-87.
- [12] 徐铮铮. 针刺对接受 IVF/ICSI 患者的卵巢血供及妊娠结局的影响[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [13] 连方,陈琛,相珊. 电针对提高肾虚型不孕患者卵细胞质量的研究[J]. 中国针灸, 2015, 35(2): 109-113.

(收稿:2015-12-22 修回:2017-03-02)

责任编辑:白霞

英文责编:张晶晶