

· 临床论著 ·

针刺改善体外受精 - 胚胎移植患者
临床妊娠结局及其机制的研究金志春 郑洁 夏敏 孙虹 刘杰 杨青 张明子 胡兴文 雷亚兰
文晓凤 王维鹏 张纯 吴璇 何联 姚娟 张倩 艾华

摘要 **目的** 通过针刺介入体外受精 - 胚胎移植 (IVF-ET) 过程, 观察针刺改善 IVF-ET 临床妊娠结局的作用效果, 并以血清和卵泡液相关生殖激素、细胞因子和子宫内膜状态为指标探索针刺改善 IVF-ET 临床妊娠结局的作用机制。**方法** 将 193 例符合研究标准的病例随机分为针刺组 (96 例) 与对照组 (97 例)。两组病例均采用短效 GnRH-a 长方案降调节垂体功能, 垂体降调节后采用 Gn 促排卵, 针刺组自 Gn 启动日开始针刺, 每日 1 次, 至移植后 7 天。观察两组患者不同时期血清和卵泡液内 FSH、LH、E₂、P、T、PRL 等生殖内分泌激素和 IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β ₁、VEGF、TNF- α 相关因子水平, 以及子宫内膜状态和临床妊娠情况。**结果** 针刺组着床率、临床妊娠率分别为 42.70% (79/185)、61.70% (58/94), 对照组分别为 32.04% (58/181)、44.68% (42/94), 针刺组优于对照组 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 血清中针刺组 hCG 注射日 E₂、P、T 水平降低, OPU 日 E₂、P 及 ET 日 E₂ 水平降低 ($P < 0.05$), 卵泡液中 E₂ 含量升高而 P 含量降低 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 针刺组 OPU 日血清及卵泡液中 TNF- α 水平降低, IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β ₁、VEGF 水平升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), ET 日血清 TNF- α 水平降低, IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β ₁、VEGF 水平升高 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 针刺组子宫内膜形态显著改善 ($P < 0.05$)。**结论** 针刺可显著改善 IVF-ET 临床妊娠结局, 其机制可能与针刺可以调节血清和卵泡液相关生殖激素 (E₂、P、T)、细胞因子 (IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β ₁、VEGF 和 TNF- α) 和子宫内膜形态有关。

关键词 针刺; 体外受精 - 胚胎移植; 临床妊娠; 生殖内分泌; 激素; 细胞因子

Study of Acupuncture Improving Clinical Pregnancy Outcome and Its Mechanisms in IVF-ET Patients JIN Zhi-chun, ZHENG Jie, XIA Min, SUN Hong, LIU Jie, YANG Qing, ZHANG Ming-zi, HU Xing-wen, LEI Ya-lan, WEN Xiao-feng, WANG Wei-peng, ZHANG Chun, WU Xuan, HE Lian, YAO Juan, ZHANG Qian, and AI Hua Hubei Maternal and Child Health Care Hospital, Wuhan (430070)

ABSTRACT **Objective** To investigate whether acupuncture could improve the clinical pregnancy outcome of patients who received IVF-ET, and to explore the possible mechanisms from the reproductive hormones and cytokines in the serums and follicular fluid and endometrial status. **Methods** According to their order of admission, 193 female patients were randomly divided into acupuncture group (96 cases) and control group (97 cases). The patients in the two groups were treated with the long-program of short-effect GnRH-a to down-regulate the hypophysis, and then Gn were used to control ovarian hyperstimulation. The acupuncture began from the Gn start-up date to 7 days after the embryo transplant, once a day in the acupuncture group. The reproductive endocrine hormones such as FSH, LH, E₂, P, T, PRL, and related factors such as IGF-2, IL-1 β , IL-6, LIF, TGF- β ₁, VEGF, TNF- α in the different periods serum and follicular fluid were measured, and also the status of endometria and clinical pregnancy were observed. **Results** The implantation rate and the clinical pregnancy rate were respectively 42.70% (79/185) and

基金项目: 湖北省自然科学基金重点项目 (No. 2009CDA065)

作者单位: 湖北省妇幼保健院 (武汉 430070)

通讯作者: 金志春, Tel: 027-87889320, E-mail: jzc88@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.201800822.249

61.70 % (58/94) in the acupuncture group, and 32.04 % (58/181) and 44.68 % (42/94) in the control group, and that were superior in the acupuncture group to in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, in the acupuncture group, the levels of E_2 , P, T on the hCG-injection day, the levels of E, P on the OPU day, and the level of E_2 on the ET day, all decreased in the serums ($P < 0.05$), the content of E_2 increased while the content of P decreased in follicular fluid ($P < 0.05$). Compared with the control group, in the acupuncture group, the levels of TNF- α decreased on the OPU day in the serums and follicular fluid, while the levels of IGF-2, IL-1 β , IL-6, LIF, TGF- β_1 , VEGF increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), at the same time, the level of TNF- α decreased in the serums on the ET day, and the levels of IGF-2, IL-1 β , IL-6, LIF, TGF- β_1 , VEGF increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the endometrial morphology was significantly improved in the acupuncture group ($P < 0.05$). Conclusion Acupuncture could significantly improve the clinical pregnancy outcome of IVF-ET, its mechanism may be related to regulating the levels of reproductive hormones (E_2 , P, T) and cytokines in the serums and follicular fluid (IGF-2, IL-1 β , IL-6, LIF, TGF- β_1 , VEGF and TNF- α) and endometrial status.

KEYWORDS acupuncture; *in vitro* fertilization-embryo transfer; clinical pregnancy; reproductive endocrine; hormone ; cytokines

不孕症发病率因国家、民族和地区不同存在差别,我国发病率约 10% ~ 15%^[1-3]。在不孕不育人群中,部分患者必须通过体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)来解决生育问题,尤其是输卵管堵塞因素引起的女性不孕,只有通过 IVF-ET 才有可能实现孕育的愿望。目前,西医学在提高 IVF-ET 妊娠成功率方面并无更好的办法,而针刺运用于辅助生殖技术(*assisted reproductive technology*, ART)以提高妊娠成功率,越来越受到关注^[4]。本研究拟探讨针刺对 IVF-ET 患者临床妊娠结局、生殖内分泌激素水平及相关因子表达的影响。

资料与方法

1 诊断标准 女性无避孕,性生活至少 12 个月而未孕者,可诊断为不孕症^[1,5]。

2 纳入标准 女方输卵管因素引起的不孕;女方年龄 25 ~ 40 岁,男方年龄 25 ~ 45 岁;男女双方无全身性疾病影响孕育者;愿意参加研究,签署知情同意书者;男方精液常规检查指标正常。

3 排除标准 既往有卵巢手术史或盆腔放疗史;合并子宫内膜异位症、子宫腺肌症和子宫肌瘤;男女双

方一方有较严重的全身性疾病,如心、肝、肾功能不良,血液疾病,内分泌疾病(如甲状腺、肾上腺功能异常或糖尿病),全身代谢性疾病,精神疾病者,恶性肿瘤,染色体异常。

4 一般资料 193 例均来源于 2011 年 9 月—2013 年 12 月在湖北省妇幼保健院生殖医学中心就诊的患者,采用随机数字表法分为针刺组和对照组,针刺组 96 例,对照组 97 例。两组患者均行新鲜胚胎移植。本临床研究经湖北省妇幼保健院伦理委员会批准(No.鄂妇幼伦审字第 20110016 号)。两组患者一般资料比较,均无统计学差异($P > 0.05$,表 1)。

5 治疗方法

5.1 控制性超促排卵和取卵 患者均采用长方案降调节,从月经第 20 天开始肌肉注射促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a,本研究使用醋酸曲普瑞林,商品名达菲林, Ipsen Pharma Biotech 生产,生产批号: D21432)0.1 mg/d,连续 14 d,达到降调标准后启动促性腺激素(gonadotropin, Gn)促卵泡发育,从 Gn 启动日开始肌肉注射促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH,本研究使用 Gonal-F,商品名果纳芬,由默克雪兰诺有限公司生产,生产批号: AU002365)

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	不孕年限 (年)	Gn 用量 (IU)	Gn 使用天数 (天)	获卵数 (个)	移植胚胎个数 (个)
对照	97	29.01 $\pm$ 3.44	2.74 $\pm$ 2.19	27.41 $\pm$ 8.85	10.46 $\pm$ 1.43	16.60 $\pm$ 7.79	1.93 $\pm$ 0.37
针刺	96	29.87 $\pm$ 3.00	2.86 $\pm$ 2.57	27.66 $\pm$ 7.62	10.25 $\pm$ 1.38	14.86 $\pm$ 7.06	1.97 $\pm$ 0.23
<i>t</i> 值		1.827	0.345	0.208	1.025	1.605	0.891
<i>P</i> 值		0.069	0.731	0.836	0.307	0.110	0.375

150 ~ 375 IU/d, 直至注射人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, hCG) 日, 在此期间根据卵泡发育情况适当调整剂量。两组均定期 B 超监测卵泡, 当至少有 1 个卵泡直径 ≥ 17 mm 时抽血测促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E_2) 和孕酮 (progesterone, P); 当至少有 1 个优势卵泡直径 ≥ 18 mm 时肌肉注射 hCG 10 000 IU, 34 ~ 36 h 后在 B 超引导下经阴道常规穿刺取卵, 并收集优势卵泡内清亮、无血染的卵泡液, 离心取上清液备测。

5.2 针刺方法 针刺组在 Gn 启动日开始针刺, 每日 1 次, 至移植后 7 天。移植前选关元、内关、地机、太冲、三阴交、归来、子宫穴, 移植后选足三里、血海、肾俞、气海、太溪、阴陵泉、神门穴。采用一次性不锈钢毫针 (根据患者体型及穴位选取毫针规格, 毫针长度为 25 ~ 65 mm), 进针“得气”后采用平补平泻法, 10 min 行针 1 次, 留针 20 min。移植前加配穴: 实证, 肝气郁结者加太冲、阴廉、曲泉, 痰瘀互结者加阴陵泉、丰隆、膈俞, 胸肋胀痛者加膻中, 白带量多者加次髎, 纳差脘闷者加中脘、足三里, 用毫针泻法, 直刺进针, 10 min 行针 1 次, 留针 20 min; 虚症, 肾虚者加太溪、命门, 头晕、耳鸣者加百会、然谷, 腰膝酸软者加腰眼、阴谷, 用毫针补法, 45° 斜刺进针, 10 min 行针 1 次, 留针 20 min。移植后不加配穴。

6 观察指标及方法

6.1 临床妊娠相关指标 根据卵裂球数目、大小、形态、是否均匀、有无碎片和发育速率进行胚胎质量评估。将卵裂速度正常, 第 2 天 ≥ 3 个卵裂球, 或第 3 天出现至少 6 细胞, 卵裂球大小均匀或轻度大小不均, 无 (或) 核碎片 $\leq 20\%$ 的胚胎确定为优质胚胎^[6]。选择优质胚胎移植, 移植胚胎数 ≤ 2 个, 剩余优质胚胎冷冻保存。胚胎移植后给予黄体支持。若移植术后第 14、18 天测血 β -hCG 阳性, 第 35 天 B 超观察宫腔内孕囊数、原始心血管搏动和是否发生异位妊娠。记录两组获卵数、正常受精数、可移植胚胎数、移植胚胎个数并计算着床率及临床妊娠率。着床率 (%) = B 超确认的孕囊总数/移植胚胎总数 $\times 100\%$, 临床妊娠率 (%) = B 超确认有孕囊的周期数/移植周期数 $\times 100\%$ 。

6.2 血清及卵泡液生殖激素检测 两组月经周期第 3 日 (D3)、Gn 启动日、hCG 注射日、取卵日 (OPU 日) 及胚胎移植日 (ET 日) 血清中和卵泡液中生殖激素。血清 FSH、LH、 E_2 、P、睾酮 (testosterone, T)、泌乳素 (prolactin, PRL) 检测采用电化学发光法, 检测试剂盒由德国 Roche Diagnostics GmbH

公司生产, 检测方法按试剂盒说明书操作。

6.3 血清及卵泡液相关因子 检测两组 OPU 日和 ET 日血清中和卵泡液中胰岛素样生长因子-2 (IGF-2)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF)、转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)。检测采用 ELISA 法, ELISA 试剂盒由美国 R&D 公司生产, 上海西唐公司分装, 检测方法按试剂盒说明书操作。

6.4 子宫内膜厚度和形态测定 hCG 注射日行阴道 B 超检查子宫内膜厚度和形态。检测方法: 以阴道 B 超测量子宫纵切面上前后壁肌层与内膜交界回声间的双层子宫内膜最大距离作为子宫内膜厚度 (mm); 内膜分型按照 Gonen 分型标准^[7], 将子宫内膜分为 A、B、C 型, A 型呈三线型, 外层和中央为强回声线, 外层与宫腔中线之间为低回声区或暗区; B 型为均一的中等强度回声, 同子宫肌层图像, 宫腔中线强回声断续不清或不明显; C 型为均质强回声, 无宫腔中线回声。记录不同子宫内膜形态患者例数。

7 统计学方法 采用 PEMS 3.2 统计分析软件处理数据, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料比较采用 t 检验, 计数资料中率的比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Ridit 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 依从性结果 针刺组有 2 例未按要求完成治疗, 对照组有 3 例未按要求完成治疗, 两组 5 例均未纳入统计分析, 最终符合研究标准的病例针刺组和对照组均为 94 例。

2 两组患者临床妊娠相关指标比较 (表 2) 两组患者均未发生异位妊娠。两组获卵数、正常受精数、可移植胚胎数、移植胚胎个数比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 针刺组患者着床率、临床妊娠率分别为 42.70% (79/185)、61.70% (58/94), 对照组分别为 32.04% (58/181)、44.68% (42/94), 针刺组优于对照组 ($\chi^2 = 4.438, 5.469, P < 0.05$)。

表 2 两组患者临床妊娠相关指标比较 (个, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	获卵数	正常受精数	可移植胚胎数	移植胚胎个数
对照	94	16.60 $\pm$ 7.79	14.20 $\pm$ 7.64	11.06 $\pm$ 6.75	1.93 $\pm$ 0.37
针刺	94	14.86 $\pm$ 7.06	12.83 $\pm$ 6.92	9.97 $\pm$ 6.07	1.97 $\pm$ 0.23
t 值		1.600	1.476	1.170	1.301
P 值		0.110	0.198	0.244	0.341

3 两组患者不同时期血清及卵泡液生殖激素比较(表 3、4) 在 D3 及 Gn 启动日,两组患者血清生殖激素(包括 FSH、LH、E₂、P、T 和 PRL)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。hCG 注射日除 LH 外,针刺组血清 E₂、P、T 均明显低于对照组($P<0.05$)。OPU 日两组除 T 水平外,针刺组血清 E₂、P 明显低于对照组($P<0.05$)。ET 日针刺组仅血清 E₂明显低于对照组($P<0.05$)。针刺组卵泡液内 E₂含量明显高于对照组,P 含量则明显低于对照组($P<0.05$)。两组卵泡液内 T 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 两组患者血清不同时期及卵泡液内 IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β_1 、VEGF 及 TNF- α 水平比较(表 5、6) OPU 日及 ET 日针刺组患者血清 IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β_1 和 VEGF 均明显高于对照组($P<0.05$),血清 TNF- α 则明显低于对照组($P<$

0.05)。针刺组 卵泡液内 IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β_1 、VEGF 因子含量均明显高于对照组,TNF- α 含量则明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。

5 两组患者 hCG 日子宫内膜情况比较(表 7) 对照组 HCG 注射日子宫内膜厚度为(10.97 $\pm$ 2.11)mm,针刺组为(10.48 $\pm$ 2.36)mm,两组比较差异无统计学意义($t=1.48$, $P>0.05$)。两组子宫内膜形态比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

讨 论

针刺改善 IVF-ET 妊娠结局尚有争议,但多数研究认为针刺可以提高 IVF-ET 的临床妊娠率^[8-11],也有研究显示,针刺改善 IVF-ET 患者临床妊娠率效果不显著^[12]。研究结果的差异性可能与多方面因素有关,如针刺方案、针刺时机、针刺持续时间、针刺方法、穴位选

表 3 两组患者不同时期血清生殖激素比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	E ₂ (pg/mL)	P(ng/mL)	T(ng/mL)	PRL(pg/mL)
对照	94	D3	6.14 $\pm$ 1.71	5.48 $\pm$ 3.25	42.20 $\pm$ 20.12	0.35 $\pm$ 0.18	0.31 $\pm$ 0.15	18.53 $\pm$ 7.80
		Gn 启动日	3.10 $\pm$ 1.01	1.36 $\pm$ 0.64	13.80 $\pm$ 8.00	0.47 $\pm$ 0.26	0.23 $\pm$ 0.12	21.19 $\pm$ 11.02
		hCG 注射日	—	1.00 $\pm$ 0.81	4848.45 $\pm$ 2628.97	1.15 $\pm$ 0.64	0.73 $\pm$ 0.38	—
		OPU 日	—	—	2472.63 $\pm$ 1424.56	21.25 $\pm$ 13.10	0.97 $\pm$ 0.52	—
		ET 日	—	—	1828.03 $\pm$ 979.35	58.85 $\pm$ 4.53	0.61 $\pm$ 0.35	—
针刺	94	D3	6.28 $\pm$ 1.32	4.79 $\pm$ 2.10	39.91 $\pm$ 18.06	0.32 $\pm$ 0.18	0.30 $\pm$ 0.13	19.67 $\pm$ 8.63
		Gn 启动日	3.12 $\pm$ 0.89	1.49 $\pm$ 0.65	14.64 $\pm$ 8.98	0.45 $\pm$ 0.38	0.23 $\pm$ 0.13	21.26 $\pm$ 9.33
		hCG 注射日	—	1.19 $\pm$ 0.67	4103.74 $\pm$ 1985.09*	0.94 $\pm$ 0.47*	0.60 $\pm$ 0.24*	—
		OPU 日	—	—	2114.70 $\pm$ 1009.93*	17.04 $\pm$ 12.01*	0.83 $\pm$ 0.40	—
		ET 日	—	—	1550.95 $\pm$ 728.92*	58.31 $\pm$ 5.18	0.54 $\pm$ 0.23	—

注:与对照组同期比较, * $P<0.05$

表 4 两组患者卵泡液生殖激素比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	E ₂ (pg/mL)	P(ng/mL)	T(ng/mL)
对照	94	370 522.94 $\pm$ 153 818.77	12 740.83 $\pm$ 3 796.39	6.80 $\pm$ 3.95
针刺	94	417 072.68 $\pm$ 168 926.87	11 488.33 $\pm$ 3 883.00	7.07 $\pm$ 3.73
t 值		1.980	2.251	0.464
P 值		0.049	0.026	0.643

表 5 两组患者血清 IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β_1 、VEGF 及 TNF- α 水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IGF-2	IL-1 β	IL-6	LIF	TGF- β_1	VEGF	TNF- α
对照	94	OPU 日	3 142.48 $\pm$ 2 258.33	22.23 $\pm$ 10.66	14.41 $\pm$ 16.25	32.74 $\pm$ 15.97	7 396.59 $\pm$ 4 322.36	27.31 $\pm$ 13.04	5.86 $\pm$ 5.57
		ET 日	3 049.83 $\pm$ 1 939.78	18.21 $\pm$ 6.54	19.01 $\pm$ 12.69	32.94 $\pm$ 12.28	5 218.97 $\pm$ 3 347.42	46.65 $\pm$ 12.61	5.85 $\pm$ 6.27
针刺	94	OPU 日	3 848.87 $\pm$ 2 342.61*	25.53 $\pm$ 10.34*	19.61 $\pm$ 18.99*	39.20 $\pm$ 25.04*	8 914.84 $\pm$ 5 607.94	32.20 $\pm$ 17.44*	4.16 $\pm$ 4.66*
		ET 日	3 661.05 $\pm$ 1 718.98*	20.60 $\pm$ 6.81*	23.59 $\pm$ 17.61*	37.38 $\pm$ 15.93*	6 263.76 $\pm$ 3 493.80*	51.36 $\pm$ 14.70*	4.23 $\pm$ 3.38*

注:与对照组同期比较, * $P<0.05$

表 6 两组患者卵泡液内 IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β_1 、VEGF 及 TNF- α 水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	IGF-2	IL-1 β	IL-6	LIF	TGF- β_1	VEGF	TNF- α
对照	2 688.15 $\pm$ 1 631.83	29.13 $\pm$ 9.92	145.98 $\pm$ 115.29	133.74 $\pm$ 101.29	491.86 $\pm$ 280.04	515.61 $\pm$ 423.76	18.25 $\pm$ 16.04
针刺	3 196.46 $\pm$ 1 811.68	34.28 $\pm$ 12.21	184.79 $\pm$ 145.62	164.13 $\pm$ 74.71	577.24 $\pm$ 298.45	664.72 $\pm$ 540.87	13.94 $\pm$ 12.86
t 值	2.0264	3.179	2.030	2.349	2.061	2.108	2.038
P 值	0.040	0.002	0.044	0.020	0.041	0.036	0.043

表 7 两组患者 hCG 日子宫内膜情况 (例)

组别	例数	子宫内膜形态		
		A 型	B 型	C 型
对照	94	41	36	17
针刺	94	56	28	10
U 值			2.051	
P 值			0.040	

择、是否辨证选穴等,都可能会对针刺效果产生一些影响,从而出现不同的研究结果^[4]。为了获得较好的研究结果,本研究在方案的设计上进行改进,在疗程上适当延长,采用自 Gn 启动日开始针刺,每日 1 次,至移植后 7 天;在穴位选择上,改变过去许多研究固定选穴方式,在补肾调肝、调理气血为基本治法进行选择穴位的基础上,结合个体差异,辨证选穴。因此,疗程延长和辨证选穴,可能对提高疗效起到了一定的促进作用。

针刺影响 IVF-ET 妊娠结局作用机制尚未完全阐明,目前认为主要可能与以下几个方面有关:一是针刺可能对下丘脑-垂体-卵巢轴有一定的调节作用^[10,12],二是针刺可能有一定的促进卵巢和子宫供血,改善子宫内膜容受性^[13],三是针刺可能有一定的抑制子宫收缩作用^[8,9],四是针刺可能有一定的缓解压力、紧张、焦虑和抑郁等情绪状态^[14],这些作用对改善 IVF-ET 妊娠结局可能会起到一定作用。

生殖内分泌激素是生殖功能的基础。参与女性生殖内分泌功能的主要激素有 FSH、LH、E₂、P、T、PRL 和 hCG。本研究中,两组病例在月经 D3 天和 Gn 启动日,血清生殖内分泌激素均无统计学差异,提示两组病例在针刺治疗前具有可比性。hCG 注射日,针刺组血清 E₂、P 和 T 值均显著低于对照组,LH 两组无显著性差异,提示针刺可能降调此期过高的 E₂、P、T 水平;OPU 日针刺组血清 E₂、P 值均显著低于对照组,提示针刺可能降调此期过高的 E₂、P 水平;ET 日针刺组血清 E₂ 值明显低于对照组,提示针刺可能降调此期过高的 E₂ 水平。卵泡液为卵子提供成熟的微环境,在卵子发育、成熟和排出过程中起重要作用,可能影响以后的受精和胚胎发育。本研究中,两组卵泡液中生殖内分泌激素存在差异,针刺组 E₂ 值显著高于对照组,P 值显著低于对照组,T 值两组无显著性差异,提示针刺可能对卵泡液中的 E₂ 有一定升调作用,对 P 有一定降调作用,对 T 无明显影响。以上血清和卵泡液中生殖激素结果说明,针刺可能有一定的改善接受 IVF-ET 治疗妇女的生殖内分泌功能,从而提高妊娠成功率。

人类生殖功能的调节受多种因素影响,至今尚未

完全明了。多项研究提示,IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β_1 、VEGF 和 TNF- α 与生殖密切相关^[15-25]。人类的精液、卵泡液、输卵管液、子宫液中均能检测到 IGF-2 表达,IGF 可以自分泌和(或)旁分泌方式促进精子、卵子和胚胎的发育^[15]。IL-1 β 在卵巢、子宫和子宫内膜中表达,通过对黄体细胞分泌孕酮和对 Na⁺-K⁺ATPase 活性的调节,以及子宫内膜着床窗的影响,参与生殖功能调节^[16,17],IL-6 可诱导滋养层及蜕膜组织产生 hCG,有利于妊娠的维持^[18]。LIF 可以促进卵泡发育及成熟,诱发排卵,参与受精过程,促进胚胎发育,参与胚胎着床和妊娠^[19-21]。TGF- β_1 具有调节细胞生长分化,促进细胞外基质形成和血管发生以及免疫功能,可能参与卵泡发育及其后的受精和着床的调控过程。VEGF 可促进血管内皮细胞分裂、增殖,在刺激新血管的生成和维持血管壁的通透性和完整性方面发挥着重要作用,参与月经周期血管自然生长过程,包括卵泡发育、黄体形成、子宫内膜增生和受精卵在子宫内膜种植。卵泡液为卵子提供成熟的微环境,在卵子发育、成熟和排出过程中起重要作用,可能影响以后的受精和早期的胚胎发育。卵泡液 TNF- α 浓度与胚胎质量和 IVF-ET 妊娠结局密切相关,TNF- α 水平越低,胚胎质量越好,妊娠率就越高^[22-25]。本研究提示,OPU 日针刺组血清及卵泡液中 IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β_1 、VEGF 值均明显升高,TNF- α 值则较对照组明显降低;ET 日针刺组血清 TNF- α 较对照组明显降低,血清 IGF-2、IL-1 β 、IL-6、LIF、TGF- β_1 、VEGF 值则均较对照组明显升高,这些结果说明,针刺对相关因子具有一定的调节作用,产生有利于妊娠的环境,从而提高妊娠成功率。

子宫内膜是胚胎着床发育的土壤,其功能状态直接关系到胚胎种植是否成功。子宫内膜容受性是指子宫内膜接受胚胎种植的能力。子宫内膜厚度和形态可以客观反映子宫内膜容受性。本研究结果表明,hCG 注射日两组子宫内膜厚度无显著性差异,提示针刺可能对子宫内膜厚度无显著影响,然而针刺组子宫内膜形态明显优于对照组,提示针刺可能有一定的改善子宫内膜形态的作用,这与针刺组着床率、临床妊娠率高于对照组可能有一定的关联。

综上所述,本研究结果显示,针刺组着床率、临床妊娠率均显著高于对照组,提示针刺介入 IVF-ET 过程有可能提高着床率,改善临床妊娠结局。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] 谢幸,苟文丽主编.妇产科学[M].第8版.北京:人民

- 卫生出版社, 2014: 369-372.
- [2] 单伟颖, 李青, 杨坤宝, 等. 不孕症患病状况的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2010, 27(1): 72-75.
- [3] 金志春主编. 实用不孕不育诊断与治疗技术[M]. 湖北: 湖北科学技术出版社, 2009: 3-7.
- [4] 谢政芸, 姚兵, 陈莉, 等. 针刺对体外受精-胚胎移植妊娠结局影响的问题及讨论[J]. 中国针灸, 2016, 36(5): 449-454.
- [5] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The international Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of art technology, 2009 [J]. Hum Reprod, 2009, 24(11): 2683-2687.
- [6] Ge HS, Huang XF, Zhang W, et al. Exposure to human chorionic gonadotropin during *in vitro* maturation does not improve the maturation rate and developmental potential of immature oocytes from patients with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2008, 89(1): 98-103.
- [7] Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sono-graphic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization [J]. J In Vitro Fert Embryo Transf, 1990, 7(3): 146-152.
- [8] Paulus WE, Zhang M, Strehler E, et al. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergoing assisted reproduction therapy [J]. Fertil Steril, 2002, 77(4): 721-724.
- [9] 张明敏, 黄光英, 陆付耳, 等. 针刺对胚胎移植率的影响和机理: 随机安慰对照研究[J]. 中国针灸, 2003, 23(1): 325-327.
- [10] Westergaard LG, Mao Q, Krogslund M, et al. Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial [J]. Fertil Steril, 2006, 85(5): 1341-1346.
- [11] Dieterle S, Ying G, Hatzmann W, et al. Effect of acupuncture on the outcome of *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study [J]. Fertil Steril, 2006, 85(5): 1347-1351.
- [12] 崔薇, 孙伟, 刘莉莉, 等. 电针干预对体外受精-胚胎移植患者的作用研究[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(24): 3403-3405.
- [13] Stener-Victorin E, Kobayaski R, Watanabe O, et al. Effects of electro-acupuncture stimulation of different frequencies and intensities on ovarian blood flow in anaesthetized rats with steroid induced polycystic ovaries [J]. Repro Biol Endocrinol, 2004, 2: 16-21.
- [14] Domar AD, Meshay I, Kelliher J, et al. The impact of acupuncture on *in vitro* fertilization outcome [J]. Fertil Steril, 2006, 85(5): 1359-1363.
- [15] Watson AJ, Westhusin ME, Winger QA. IGF paracrine and autocrine interactions between conceptus and oviduct [J]. J Reprod Fertil, 1999, 54: 303-315.
- [16] 李庆雷, 倪江, 边淑玲, 等. 白细胞介素 1 β 对离体大鼠黄体细胞孕酮分泌及钠-钾三磷酸腺苷酶活性的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2000, 9(2): 88-91.
- [17] Huang HY, Wen Y, Kruessel JS, et al. Interleukin (IL)-1 beta regulation of IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(3): 1387-1393.
- [18] Matsuzaki N, Neki R, Sawai K, et al. Soluble interleukin-6 (IL-6) receptor in the sera of pregnant women forms a complex with IL-6 and augments human chorionic gonadotropin production by normal human trophoblasts through binding to the IL-6 signal transducer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(10): 2912-2917.
- [19] Özörnek MH, Bielfeld P, Krussel JS, et al. Epidermal growth factor and leukaemia inhibitory factor levels in follicular fluid. Association with *in vitro* fertilization outcome [J]. J Reprod Med, 1999, 44(4): 367-369.
- [20] Lédée-Bataille N, Laprée-Delage G, Taupin JL, et al. Follicular fluid concentration of leukaemia inhibitory factor is decreased among women with polycystic ovarian syndrome during assisted reproduction cycles [J]. Hum Reprod, 2001, 16(10): 2073-2078.
- [21] Lavranos TC, Rathjen PD, Seamark RF. Tropic effects of myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF) on mouse embryos [J]. J Reprod Fertil, 1995, 105(2): 331-338.
- [22] Falconer H, Sundqvist J, Gemzell-Danielsson K. IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-Müllerian hormone [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18(4): 582-588.
- [23] 王秀霞, 易晓芳, 何丽霞. 卵泡液中肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 水平对体外受精结局的影响 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(11): 859-860.
- [24] 李芳, 郑月慧, 肖秋香. 肿瘤坏死因子- α 与卵子生成 [J]. 生殖与避孕, 2007, 27(7): 479-483.
- [25] Fabian D, Juhas S, Il'kova G, et al. Dose- and time-dependent effects of TNF α and actinomycin D on cell death incidence and embryo growth in mouse blastocysts [J]. Zygote, 2007, 15(3): 241-249.

(收稿: 2017-08-07 在线: 2018-09-12)

责任编辑: 汤 静