

· 临床论著 ·

经皮穴位电刺激及小剂量绒毛膜促性腺激素
对冻融胚胎移植妊娠结局的影响张 娟¹ 周月希² 陶水红¹ 解 迪¹
许 燕¹ 王立群¹ 谢守珍¹

摘要 **目的** 探讨经皮穴位电刺激 (TEAS) 及小剂量绒毛膜促性腺激素 (hCG) 对冻融胚胎移植 (FET) 妊娠结局的影响。**方法** 收集 2016 年于中部战区总医院生殖中心行 FET 患者的临床资料, 共 529 例 (573 个周期), 均采用激素替代治疗 (HRT) 方案。根据治疗方法的不同分为 A 组 (HRT + TEAS, 66 例) 67 周期、B 组 (HRT + hCG, 43 例) 45 周期、C 组 (HRT + TEAS + hCG, 81 例) 83 周期、D 组 (只进行 HRT, 339 例) 378 周期。比较各组的一般情况、妊娠情况及对照组 42 例第一次 FET 失败后加用 TEAS、hCG、TEAS + hCG 治疗前后自身对照比较, 并对其妊娠影响因素进行二元 *Logistics* 分析。**结果** 4 组在年龄、不孕年限、移植次数、移植个数、优质胚胎数, 转化日内膜、A 型内膜率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。C 组着床率、妊娠率均高于 D 组 ($P < 0.05$), 多胎率、异位妊娠率和早期流产率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。C 组临床妊娠率及胚胎着床率均高于 D 组 ($P < 0.05$), A、B 组临床妊娠率及胚胎着床率均高于 D 组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。D 组 42 例自身治疗前后比较, 内膜厚度、A 型内膜率、移植优胚数均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但临床妊娠率及胚胎着床率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。二元 *Logistics* 回归分析显示, 年龄是影响妊娠结局的因素。**结论** TEAS 联合 hCG 能改善 FET 患者胚胎着床率、提高临床妊娠率, TEAS 及 hCG 单独使用有改善胚胎着床率、提高临床妊娠率的趋势; 使用 TEAS、hCG 对 FET 患者的多胎率、异位妊娠率、早期流产率无明显影响; 临床上对于多次 FET 失败患者可选用 TEAS + hCG 治疗。

关键词 冻融胚胎移植; 经皮穴位电刺激; 绒毛膜促性腺激素; 妊娠结局; 回顾性分析

Effect of Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation Combined with Low-dose Human Chorionic Gonadotropin on Pregnancy Outcome of Frozen-thawed Embryo Transfer ZHANG Juan¹, ZHOU Yue-xi², TAO Shui-hong¹, XIE Di¹, XU Yan¹, WANG Li-qun¹, and XIE Shou-zhen¹ 1 *Reproductive Medicine Center, Central Theater General Hospital of PLA, Wuhan (430070)*; 2 *Graduate School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510000)*

ABSTRACT **Objective** To observe the effects of percutaneous acupoint electrical stimulation (TEAS) and low-dose human chorionic gonadotropin (hCG) on the pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfer (FET). **Methods** Recruited were 573 cycles of FET (529 cases) which used hormone replacement therapy (HRT) at Reproductive Medicine Center of Central Theater General Hospital of PLA in 2016. They were assigned to group A (67 cycles, 66 cases, HRT + TEAS), group B (45 cycles, 43 cases, HRT + hCG), group C (83 cycles, 81 cases, HRT + TEAS + hCG), and group D (378 cycles, 339 cases, HRT only, as the control group) according to different treatment methods. General conditions and pregnancy status in all groups were compared. Pre-post treatment contrast were performed in 42 patients with the first FET failure in the control group after additionally treated with TEAS, hCG, and TEAS + hCG in the second FET cycle. Binary influence analysis was performed on the factors affecting pregnancy. Re-

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助项目 (No. 320.6755.15032); 武汉市应用基础研究计划 (No. 2016060101010030); 湖北省自然科学基金 (No. 2018CFC806)

作者单位: 1. 中国人民解放军中部战区总医院生殖医学中心 (武汉 430070); 2. 广州中医药大学研究生院 (广州 510000)

通讯作者: 张 娟, Tel: 027-50772439, E-mail: ZHANGJL27@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190905.283

sults There were no significant differences in age, infertility years, times of transfer, numbers of transplanted embryos, numbers of high quality embryos, endometrial thickness, or type A intima ratio among the 4 groups ($P > 0.05$). The implantation rate and the pregnancy rate were higher in group C than in group D ($P < 0.05$). There was no significant difference in multiple birth rate, ectopic pregnancy rate, or early abortion rate ($P > 0.05$). The clinical pregnancy rate and the embryo implantation rate in group C were higher than those in group D ($P < 0.05$). The clinical pregnancy rate and the embryo implantation rate in group A and group B were higher than those in group D, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There were no significant differences in intimal thickness, type A intimal rate, and numbers of transplanted high quality embryos in the 42 patients of group D between before treatment and after treatment ($P > 0.05$), but the clinical pregnancy rate and the embryo implantation rate were statistically significant ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that age was a factor influencing pregnancy outcomes. Conclusions TEAS combined with hCG improved the implantation rate of FET patients and elevated the clinical pregnancy rate. TEAS and hCG used alone had the trend of improving the embryo implantation rate and increasing clinical pregnancy rate. The use of TEAS and hCG had no significant effect on the multiple birth rate, the ectopic pregnancy rate, and the early abortion rate of FET patients. Clinically patients with multiple FET failures could be treated with TEAS + hCG.

KEYWORDS freeze-thawed embryo transfer; transcutaneous electrical acupoint stimulation; human chorionic gonadotropin; pregnancy outcome; retrospective analysis

冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)作为辅助生殖技术的衍生技术之一,是目前不孕不育症常用的治疗方法。目前影响冻胚移植成功率的因素仍然不是十分清楚,因而寻求新的治疗方法提高冻胚移植成功率十分必要。笔者通过收集 2016 年中国人民解放军中部战区总医院生殖医学中心行 FET 治疗患者的临床资料,回顾性分析经皮穴位电刺激(transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)及小剂量人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)的治疗效果,探讨 TEAS 及小剂量 hCG 在 FET 中的应用前景,旨在更好指导临床治疗。

资料与方法

1 FET 适应症标准 (1)在本中心行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)助孕患者;(2)新鲜胚胎未移植或移植后未孕;(3)有剩余冷冻胚胎者。

2 纳入标准 (1)年龄 <40 岁;(2)冻存 2 个或

2 个以上胚胎者;(3)第 3 日卵裂期胚胎移植者;(4)无严重器质性疾病者。

3 排除标准 (1)夫妻双方或一方有染色体异常者;(2)内膜生长不良移植者;(3)所需统计资料不完善者及失访者。

4 一般资料 回顾性分析 2016 年 1—12 月于中国人民解放军中部战区总医院生殖中心门诊行 FET 患者 529 例(573 个周期)的临床资料,按是否接受 TEAS 或 hCG 治疗分为 TEAS 组(简称 A 组)、hCG 组(简称 B 组)、TEAS + hCG 组(简称 C 组)和对照组(简称 D 组)。其中 A 组 67 个周期(66 例),B 组 45 个周期(43 例),C 组 83 个周期(81 例),D 组 378 个周期(339 例)。各组年龄、不孕年限、移植次数、移植个数、优质胚胎数、转化日内膜厚度和 A 型内膜率比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 方法

5.1 FET 治疗方法 所有纳入病例均采用 FET 常规雌孕激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)方案,即移植周期当月月经第 3 天开始

表 1 各组一般资料比较

组别	周期数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	不孕年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	移植次数 (次, $\bar{x} \pm s$)	移植个数 (个, $\bar{x} \pm s$)	移植优质 胚胎(个, $\bar{x} \pm s$)	转化日内膜厚度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	转化日 A 型内膜率 [例(%)]
A	67	31.04 $\pm$ 4.49	3.81 $\pm$ 2.87	1.73 $\pm$ 0.90	2.16 $\pm$ 0.45	1.54 $\pm$ 0.75	9.18 $\pm$ 1.41	47(70.1)
B	45	32.44 $\pm$ 4.88	3.67 $\pm$ 2.27	1.93 $\pm$ 0.86	2.18 $\pm$ 0.49	1.58 $\pm$ 0.78	9.33 $\pm$ 1.77	33(73.3)
C	83	32.31 $\pm$ 4.73	3.93 $\pm$ 2.90	1.83 $\pm$ 0.81	2.23 $\pm$ 0.48	1.70 $\pm$ 0.76	8.86 $\pm$ 1.77	61(73.5)
D	378	31.41 $\pm$ 4.56	3.89 $\pm$ 2.98	1.64 $\pm$ 0.91	2.17 $\pm$ 0.41	1.67 $\pm$ 0.69	9.3 $\pm$ 1.56	282(74.6)

口服戊酸雌二醇片(1 mg/片,德国拜耳有限公司),按照 4、6、8 mg 逐渐递增方式各服用 4 天,共计 12 天。服药第 13 天阴道 B 超下测量子宫内膜,若子宫内膜厚度 ≥ 8 mm 开始内膜转化,予以黄体酮针剂(20 mg/支,广州白云山制药股份有限公司)肌肉注射,注射方式:40 mg 注射 1 天,60 mg 注射 2 天。注射黄体酮同时口服地屈孕酮片(10 mg/片,苏威制药有限公司)20 mg,服用 2 天。若服药第 13 天 B 超子宫内膜厚度 < 8 mm,继续予以戊酸雌二醇片 8 mg/天,内膜达标后予以转化。移植后予以戊酸雌二醇片 8 mg/天,地屈孕酮 20 mg/天,黄体酮 60 mg/天黄体支持。

5.2 TEAS、hCG 治疗方法 根据选用 TEAS、hCG 治疗的不同,A 组除使用 HRT 方案外,从移植周期当月月经第 7 天开始加用 TEAS 治疗(采用韩氏穴位神经刺激仪,HANS-200A,南京济生科技有限公司产品),选穴:关元、中极、子宫、天枢、三阴交,频率 2 Hz,电流 20 ~ 25 mA,以患者自觉舒适为宜,治疗 30 min,每天 1 次,直至移植日。B 组除使用 HRT 方案外,在月经第 7 天加用 150 IU hCG(丽珠集团丽珠制药厂)肌肉注射,每天 1 次,治疗 7 天。C 组在 HRT 方案基础上加用 TEAS 及 hCG 治疗。D 组仅采用常规 HRT 方案治疗。

5.3 妊娠结局判定 (1)临床妊娠:冻胚移植 14 天后血清 β -hCG 检测呈阳性,移植后 30 ~ 35 天出现宫内或宫外妊娠囊者即为临床妊娠。(2)胚胎着床个数:临床妊娠者中出现妊娠囊的个数即为着床个数。(3)早期流产:妊娠 14 周前发生的自然流产。(4)胚胎着床率(%)为胚胎着床总数/胚胎移植总数 $\times 100\%$ 。(5)临床妊娠率(%)为临床妊娠周期数/冻胚移植周期总数 $\times 100\%$ 。(6)异位妊娠率(%)为异位妊娠周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$ 。(7)早期流产率(%)为早期流产周期数/临床妊娠周

期数 $\times 100\%$ 。

5.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 F 检验,自身前后对照采用 t 检验,计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。把临床可能影响妊娠的相关因素作为自变量,妊娠情况作为因变量,使用逐步回归法统计,以 $P \leq 0.05$ 为入选变量的标准, $P \geq 0.10$ 为剔除变量的标准。

结 果

1 4 组妊娠结局比较(表 2) A、B 组临床妊娠率及胚胎着床率均高于 D 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。C 组临床妊娠率及胚胎着床率高于 D 组($P < 0.05$)。4 组在多胎率、异位妊娠率和早期流产率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2 D 组 42 例第 1 次 FET 失败后自身对照比较 D 组中 42 例第 1 次 FET 治疗助孕失败后第 2 次 FET 加用 TEAS 或 hCG 或 TEAS + hCG 联合治疗后,转化日患者内膜厚度、A 型内膜率、移植优胚数自身前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后临床妊娠率为 40.5%(17/42),胚胎着床率为 22.2%(22/99),较治疗前[临床妊娠率 10.5%(4/42)、胚胎着床率 5.6%(5/90)]差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 二元 *Logistics* 回归分析(表 3) 将年龄、不孕年限、移植次数、移植方案、移植胚胎个数、移植优质胚胎、内膜厚度、内膜类型作为自变量,妊娠情况为因变量,通过二元 *Logistics* 回归分析,可见年龄是临床妊娠率的独立影响因素($P = 0.048$)。

讨 论

hCG 与促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的生物活性类似且远高于 LH 效应,它是胚胎种植

表 2 4 组妊娠结局比较 (%)

组别	周期数	胚胎着床率	临床妊娠率	多胎率	异位妊娠率	早期流产率
A	67	26.5(35/132)	41.8(28/67)	28.6(8/28)	3.6(1/28)	10.7(3/28)
B	45	23.4(23/98)	46.7(21/45)	14.3(3/21)	9.5(2/21)	19.0(4/21)
C	83	30.2(56/185)*	49.4(41/83)*	26.8(11/41)	4.9(2/41)	19.5(8/41)
D	378	22.4(184/822)	35.7(135/378)	34.1(46/135)	7.4(10/135)	21.5(29/135)

注:与 D 组比较,* $P < 0.05$

表 3 二元 *Logistics* 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	OR 值 Exp(B)	95%CI	
							lower	upper
年龄	-2.197	1.112	3.906	1	0.048	0.111	0.013	0.982
常量	2.197	1.269	2.997	1	0.083	9		

中的重要调控因子,介导多种细胞因子作用于子宫内膜,促进子宫内膜蜕膜化改变,启动种植期绒毛膜胎盘的建立,调节母胎免疫耐受^[1,2]。国外研究选取 IVF 中的供卵者,在取卵后第 3 天宫内注射 500 IU hCG,第 5 天行子宫内膜活检,发现移植前行 hCG 注射可以调节子宫内膜腺体和间质的功能,促进胚胎与内膜的同步化,提高内膜容受性^[3]。小剂量 hCG 在国内的辅助生殖中主要用于控制性超促排,可以有效降低卵巢过度刺激综合征的发生率^[4]、降低促卵泡生成素、尿促性腺激素用量^[4,5],也用于卵巢低反应患者、下丘脑垂体性闭经患者的治疗^[6,7],用量在 50~200 IU/d 不等。目前用于胚胎移植方面的报道较少,王薇等^[8]对拟行 FET 的反复种植失败患者自月经周期第 7 天起肌内注射 hCG 150 IU/d 直至胚胎移植后第 6 天,结果发现运用小剂量 hCG 可以增加子宫内膜厚度、改善子宫内膜血流情况,胚胎种植率和临床妊娠率均显著高于对照组。本研究使用 150 IU 的小剂量 hCG 以刺激内膜增长,改善内膜厚度及形态。

TEAS 作为一种电针脉冲电刺激,具有可重复性高、无创、强度可量化等优点,低频 TEAS 通过对穴位的短时刺激,能够提高子宫内膜容受性相关因子如整合素 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、白血病抑制因子、肝素结合性表皮生长因子、同源框基因-10 的表达,促进胞饮突发育并提高其数量^[9],降低子宫动脉血流搏动指数和阻力指数,改善植入后子宫内膜血流^[10],提高子宫内膜的容受性,进而促进胚胎的黏附与种植。

中医学认为,不孕症的病机多因肾虚、肝气郁结、瘀滞胞宫、痰湿内阻,与冲、任、督脉关系密切,因此不孕症的针灸取穴大多以冲、任、督脉或肝、脾、肾经上的穴位为主。本研究选取关元、中极、子宫、天枢、三阴交作为 TEAS 刺激的穴位,诸穴远近配合使用,补肾活血,健脾益气,调经助孕。已有临床研究表明^[11,12],TEAS 可提高 FET 胚胎植入率、临床妊娠率和活产率。

本中心探索性的将 TEAS、小剂量 hCG 作为常规移植方案外的补充治疗运用于临床。现经回顾性分析发现,TEAS 联合小剂量 hCG 能改善 FET 患者胚胎着床率、提高临床妊娠率,不会增加多胎妊娠、异位妊娠、早期流产的发生机率。临床上对于 FET 失败患者可选用 TEAS 或 hCG 治疗,本研究为 FET 患者,尤其是 FET 移植失败患者提供了新的治疗方式。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Furcron AE, Romero R, Mial TN, et al. Human chorionic gonadotropin has anti-inflammatory effects at the maternal-fetal interface and prevents endotoxin-induced preterm birth, but causes dystocia and fetal compromise in mice [J]. Biol Reprod, 2016, 94(6): 136-149.
- [2] Schumacher A. Human chorionic gonadotropin as a pivotal endocrine immune regulator initiating and preserving fetal tolerance [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2166-2175.
- [3] Strug MR, Su R, Young JE, et al. Intrauterine human chorionic gonadotropin infusion in oocyte donors promotes endometrial synchrony and induction of early decidual markers for stromal survival: a randomized clinical trial [J]. Hum Reprod, 2016, 31(7): 1552-1561.
- [4] 傅永伦,章晓乐,汪云,等. 200 IU hCG 替代 hMG 在晚卵泡期应用于控制性卵巢刺激的疗效观察 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2014, 34(3): 205-209.
- [5] Theusen LL, Smits J, Loft A, et al. Endocrine effects of hCG supplementation to recombinant FSH throughout controlled ovarian stimulation for IVF: a dose-response study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 79(5): 708-715.
- [6] 潘萍,李予,陈晓莉,等. 控制性卵巢刺激中慢反应患者添加低剂量人绒毛膜促性腺激素的临床观察 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(9): 76-79.
- [7] 王海燕,李北氢,谷祝君. 下丘脑垂体性闭经应用 HMG 联合小剂量 hCG 促排卵成功妊娠 4 例分析及文献回顾 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2017, 36(5): 364-367.
- [8] 王薇,袁月,杨婷,等. 人绒毛膜促性腺激素改善反复种植失败患者冻融周期子宫内膜厚度及血流的研究 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(10): 837-841.
- [9] 冯雪花. 经皮穴位电刺激对冻融胚胎移植患者子宫内膜容受性影响的临床研究及初步机制探讨 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [10] 杨菁,冯亭亭,孙伟,等. 子宫内膜轻刮联合经皮穴位电刺激对反复种植失败患者解冻胚胎移植的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(3): 238-243.
- [11] Zhang R, Feng XJ, Guan Q, et al. Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: a prospective randomized placebo-controlled study [J]. Fertil Steril, 2011, 96(4): 912-916.
- [12] 李蓉,孙伟,林戈,等. 电针/经皮穴位电刺激技术在生殖医学中的应用专家共识 [J]. 生殖与避孕, 2016, 36(7): 527-535.

(收稿: 2019-04-14 在线: 2019-09-29)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶