

· 临床论著 ·

温阳化浊方对反复种植失败患者冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响

胡祖贤 张 琦 宋佳怡 夏 天

摘要 **目的** 研究温阳化浊方对反复种植失败(RIF)患者冻融胚胎移植(FET)周期妊娠结局的影响。**方法** 93例均为2018年4月—2019年8月期间就诊于天津中医药大学第一附属医院生殖中心的脾肾阳虚湿浊内蕴证RIF患者,按是否行温阳化浊方中医治疗进行分组。其中治疗组52例(自然妊娠5例,实际进入FET周期47例),对照组41例。治疗组于冻融胚胎移植前1~3个月至移植后14天予温阳化浊方治疗,对照组不予任何干预,两组患者均于上次移植失败后3~6个月内行再次FET。比较两组FET子宫内膜容受性相关指标以及移植后12周内妊娠结局。**结果** 治疗组服用中药期间,5例自然妊娠;行FET的患者中临床妊娠率、持续妊娠率、子宫内膜厚度两组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);早期流产率、子宫内膜形态及子宫内膜血流两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 温阳化浊方可改善RIF患者子宫内膜厚度,提高其临床妊娠率及持续妊娠率。

关键词 温阳化浊方;反复种植失败;子宫内膜容受性;冻融胚胎移植;妊娠结局

Effect of Wenyang Huazhuo Compound on Pregnancy Outcomes in Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycle of Patients with Repeated Implantation Failure HU Zu-xian, ZHANG Yu, SONG Jia-yi, and XIA Tian *Reproduction Center, First Teaching Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300381)*

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Wenyang Huazhuo Compound (WYHJC) on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer (FET) in patients with repeated implantation failure (RIF). **Methods** A retrospective analysis was performed in RIF patients with Pi-Shen yang deficiency and dampness accumulation syndrome (PSYD-DAS) treated in Reproduction Center, First Teaching Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from April 2018 to August 2019. RIF patients with PSYD-DAS were recruited as the treatment group (52 cases including 5 with natural pregnancy and 47 with actual entry into FET cycle), while RIF patients with PSYD-DAS without traditional Chinese medicine treatment were recruited as the control group (41 cases). Patients in the treatment group received WYHJC from 1–3 months before FET to 14 days after transplantation, while those the control group did not receive any intervention. All patients underwent FET within 3–6 months after the last transplantation failure. The general data of endometrial receptivity during FET and pregnancy outcomes within 12 weeks after transplantation were compared between the two groups. **Results** Five patients had natural pregnancy in the treatment group during the period of taking traditional Chinese medicine. There were significant differences in clinical pregnancy rate, sustained pregnancy rate, and endometrial thickness between the two groups ($P<0.05$). There were no significant differences in early abortion rate, endometrial morphology, or endometrial blood flow between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** WYHJC improved the endometrial thickness of RIF patients, and elevated the clinical pregnancy rate and the continuous pregnancy rate.

KEYWORDS Wenyang Huazhuo Compound; repeated implantation failure; endometrial receptivity;

基金项目:天津市教委自然科学基金一般项目(No. 2019KJ047)

作者单位:天津中医药大学第一附属医院生殖中心(天津 300381)

通讯作者:夏 天, Tel: 022-27987351, E-mail: xiatian76@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200119.138

frozen-thawed embryo transfer; pregnancy outcome

反复种植失败(repeated implantation failure, RIF)指不孕症患者在接受体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)周期中,连续移植 ≥ 3 个周期,累积移植 ≥ 4 个优质卵裂期胚胎或 ≥ 2 个优质囊胚却未获临床妊娠^[1],其发生率约占接受辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)助孕患者的 10%^[2]。RIF 的发生机制尚未明确,现多归因于胚胎因素与母体因素,子宫内膜容受性不良是引发 RIF 重要的母体因素之一^[3]。RIF 可归于中医学“不孕症”“滑胎”等范畴,中医学理论认为“肾主生殖”,补肾在不孕症的治疗中至关重要。研究显示,在 ART 过程中辅助中医补肾治疗可改善患者子宫内膜厚度及血流、调节相关细胞因子,增加 RIF 患者子宫内膜容受性,进而提高妊娠率^[4,5]。夏天教授通过长期临床实践发现,RIF 患者子宫内膜容受性不良的根本病机为脾肾阳虚、湿浊内蕴。创立温阳化浊方用于 RIF 患者冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)周期妊娠结局以及子宫内膜容受性相关指标的观察,以期为其应用提供数据支持,为 RIF 患者治疗提供新思路。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证诊断标准

1.1 RIF 诊断标准 参照参考文献[1]拟定诊断标准如下:患者至少经历 3 个新鲜或冻融移植周期,不少于 4 枚优质卵裂期胚胎或者 2 枚囊胚植入子宫但未获临床妊娠。

1.2 中医辨证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]及《中医妇科学》^[7],拟定脾肾阳虚湿浊内蕴证诊断标准如下:主症:(1)婚久不孕;(2)腰膝酸软,性欲减退;(3)畏寒肢冷,脘腹痞闷;(4)大便黏腻或溏泻;(5)月经或延后,量或多或少,色黯或夹有黏液,或伴有痛经;(6)带下量多、质清稀。次症:(1)小腹隐痛、喜温喜按;(2)头晕耳鸣,夜尿频多;(3)头身困重,食少纳呆。舌脉:舌淡胖,苔薄白或白腻,脉沉缓无力。注:主症(1)必备,且主症见两项或

以上,兼备次症两项,结合舌脉即可。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 RIF 诊断标准;(2)年龄 20~40 岁;(3)中医辨证为脾肾阳虚湿浊内蕴证;(4)拟行 FET 治疗且冻存囊胚 ≥ 1 个或第 3 天细胞数 ≥ 6 个细胞的优质胚胎 ≥ 1 个。排除标准:(1)男方无精症;(2)排卵障碍所致不孕症者,如多囊卵巢综合征、卵巢储备功能不良、卵巢早衰、下丘脑性闭经或月经失调、垂体性闭经或月经失调、卵巢性闭经或月经失调;(3)合并有其他生殖系统疾病,如子宫内膜异位症、子宫内膜结核、宫腔粘连、子宫肌瘤、子宫畸形;(4)合并有其他内分泌疾病,如高泌乳素血症、高雄激素血症、甲状腺功能异常、糖尿病。

3 一般资料 93 例均为 2018 年 4 月—2019 年 8 月于 FET 前就诊于天津中医药大学第一附属医院生殖中心的脾肾阳虚湿浊内蕴证 RIF 患者,按是否行温阳化浊方治疗分为治疗组 52 例,其中自然妊娠 5 例,实际进入 FET 周期 47 例;对照组 41 例,不予任何干预。两组一般资料(表 1)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(No. TYLL2020[K]字 017)。

4 治疗方法

4.1 温阳化浊方的应用 治疗组于 FET 前 1~3 个月至 FET 后 14 天予温阳化浊方(组成:生黄芪 20 g 菟丝子 30 g 鹿角霜 20 g 肉苁蓉 10 g 巴戟天 10 g 茯苓 15 g 炒白术 10 g 苍术 5 g 炒薏苡仁 20 g 车前子 20 g 陈皮 10 g 荷梗 10 g 藿香 10 g 黄柏 5 g),并随症加减。症见:口干欲饮,或潮热盗汗,舌质偏红加生地 20 g、女贞子 20 g、黄精 10 g;若少腹胀痛,或情志抑郁,或烦躁易怒,或经前胸胁、乳房胀痛,善太息加香附 10 g、柴胡 10 g、紫苏梗 10 g;若恶心欲呕,或形体肥胖,舌苔白腻加白芥子 15 g、法半夏 10 g;平素小腹或少腹疼痛,或肛门坠胀不适,或舌紫黯脉涩加当归 10 g、丹参 15 g、赤芍 10 g。先将诸药浸泡 30 min,武火煮沸后改用文火煎煮 30~45 min 滤出药汁 200~300 mL;再加水,武火煮

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	不孕年限 (年)	既往种植 失败次数	移植 胚胎数	移植胚胎类型[例(%)]		
							卵裂期胚胎	囊胚	复合移植
治疗	47	33.53 $\pm$ 4.32	21.94 $\pm$ 2.50	2(1.5,4)	3.74 $\pm$ 1.07	1.77 $\pm$ 0.43	35(74.5)	11(23.4)	1(2.1)
对照	41	32.17 $\pm$ 5.23	21.88 $\pm$ 2.57	3(1.5,5)	3.51 $\pm$ 0.98	1.73 $\pm$ 0.50	28(68.3)	12(29.3)	1(2.4)

沸后改用文火煎煮 10~20 min 滤出药汁 100~200 mL,将两次所取药汁混匀。1 天 1 剂,1 天 2 次,分别于早、晚餐后 0.5 h 温服,每次 200 mL。

4.2 两组 FET 周期子宫内膜的准备 (1)自然周期:于经期第 12 天使用阴道 B 超监测卵泡至排出,阴道 B 超监测子宫内膜>7 mm,排卵后 3~6 天行 FET;(2)促排卵周期:采用来曲唑(芙瑞,江苏恒瑞医药股份有限公司)联合注射用尿促性素(HMG,丽珠集团丽珠制药厂)促排卵治疗,于经期第 5 天使用阴道 B 超监测卵泡成长至排出,阴道 B 超监测子宫内膜>7 mm、卵泡直径>18 mm,予注射用绒促性素(HCG,中国上海第一生化药业有限公司)5 000~10 000 IU 肌肉注射 1 次诱导排卵,排卵后 3~6 天行 FET;(3)激素替代周期:于经期第 3 天口服戊酸雌二醇片(补佳乐,拜耳医药保健有限公司)6~8 mg/d,17~21 天,后 5 天同时加用黄体酮注射液(天津金耀药业有限公司)60 mg/d,阴道 B 超监测子宫内膜>7 mm,行 FET。

5 观察指标及方法

5.1 疗效指标 主要疗效指标:临床妊娠率、持续妊娠率;次要疗效指标:早期流产率、FET 周期子宫内膜厚度、子宫内膜形态及子宫内膜血流分级。

5.2 安全性指标 通过临床观察、记录或及时报告不良反应、不良事件和副作用^[8],并详细记录不良事件发生的时间、症状、体征、是否用药缓解、缓解的时间、是否由治疗措施引起等信息。

6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料采用率或构成比表示。计量资料符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布采用秩和检验;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 两组 FET 周期子宫内膜准备比较 治疗组自然周期 7 例(14.9%),促排卵周期 3 例(6.4%),激素替代周期 37 例(78.7%);对照组自然周期 6 例(14.6%),促排卵周期 4 例(9.8%),激素替代周期

31 例(75.6%),两组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.342, P>0.05$)。

2 两组患者自然妊娠情况 治疗组 52 例患者,自然妊娠 5 例,自然妊娠率 9.62%,对照组患者无自然妊娠。

3 两组患者移植后 12 周内妊娠结局比较 治疗组临床妊娠 24 例,临床妊娠率 51.1%(24/47),对照组临床妊娠 12 例,临床妊娠率 29.3%(12/41),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.303, P<0.05$);治疗组持续妊娠 20 例,持续妊娠率 42.6%(20/47);对照组持续妊娠 8 例,持续妊娠率 19.5%(8/41),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.359, P<0.05$);治疗组早期流产 4 例,早期流产率 16.7%(4/24);对照组早期流产 4 例,早期流产率 33.3%(4/12),两组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.502, P>0.05$)。

4 两组患者子宫内膜厚度、子宫内膜形态、子宫内膜血流比较(表 2) 治疗组及对照组 FET 周期平均子宫内膜厚度差异有统计学意义($t = 2.154, P<0.05$);两组患者子宫内膜形态比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.732, P>0.05$);两组患者子宫内膜血流分级比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.432, P>0.05$);与对照组比较,治疗组子宫内膜血流分级 2 级有增高趋势,但差异无统计学意义($\chi^2 = 2.788, P>0.05$)。

5 不良反应 治疗组患者使用中药治疗过程中,未见相关不良反应。

讨 论

RIF 是目前辅助生殖领域的焦点问题,早期研究报道 2/3 的 RIF 是由子宫内膜容受性不良引起^[9],因此提高子宫内膜容受性是提高 RIF 患者妊娠率的关键。子宫内膜容受性是指子宫内膜在特定时期允许胚胎黏附、侵入并且成功种植的能力,导致子宫内膜容受性不良的常见病因包括子宫内膜炎、子宫内膜增生、子宫内膜息肉、黏膜下肌瘤、子宫内膜蠕动异常等^[10]。现代医学常对症采用抗炎、宫腔镜下去除相应病变、改善子宫内膜蠕动等策略治疗^[11]。中医药复方在改善子宫内膜容受性方面具有多靶点作用、整体调节的独特优势,在西医基础上结合中医药治疗可更好地提高疗效^[12]。

表 2 两组患者 FET 周期子宫内膜容受性情况比较

组别	例数	子宫内膜厚度(mm, $\bar{x} \pm s$)	子宫内膜形态[例(%)]			子宫内膜血流分级[例(%)]		
			A 型	B 型	C 型	1 级	2 级	3 级
治疗	47	9.41 $\pm$ 1.87*	25(53.2)	14(29.8)	8(17.0)	13(27.7)	29(61.7)	5(10.6)
对照	41	8.66 $\pm$ 1.33	20(48.8)	11(26.8)	10(24.4)	19(46.3)	18(43.9)	4(9.8)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

夏天教授师承妇科名家韩冰、罗颂平教授,长期致力于试管反复种植失败、复发性流产等中医临床诊疗以及基础研究,总结大量子宫内膜容受性不良的病例,发现脾肾阳虚、湿浊内蕴为 RIF 人群子宫内膜容受性不良的主要病机,结合肖承棕教授“肾阳虚为不孕首要病机”理论^[13]及齐聪教授“补肾健脾,培补先后天”理论^[14]、夏桂成教授“膜样血瘀、湿浊样血瘀”理论^[15]等妇科大家的现代中医学理论,制定“温肾健脾,化湿蠲浊”的治疗大法,并倡导“温阳化浊法改善子宫内膜容受性”。

RIF 患者脾肾不足,气中阳衰,中药治疗对改善此类病证具有一定疗效,如丁彩飞等^[16]研究也报道了益肾调冲,理气导痰,消脂通络为法治疗不孕症患者可增加其子宫内膜厚度及血供并改善其胰岛素抵抗情况。夏天教授所用的用温阳化浊方(药物组成:生黄芪、菟丝子、鹿角霜、肉苁蓉、巴戟天、茯苓、炒白术、苍术、炒薏苡仁、车前子、陈皮、荷梗、藿香、黄柏),其中菟丝子、生黄芪为君药,温补肾脾之阳,益元气而不燥烈;鹿角霜、肉苁蓉、巴戟天、茯苓、白术为臣药,温肾助阳、健脾益气,利水渗湿;佐助以炒薏苡仁、车前子、苍术、藿香、荷梗、陈皮,理气燥湿,芳香蠲浊,反佐黄柏以制诸药温燥之性。全方温肾助阳,健脾益气,化湿蠲浊,标本兼顾,对改善反复种植失败患者子宫内膜容受性及提高其妊娠率有良好的临床疗效。

本研究分析拟再行 FET 的 RIF 患者临床资料,结果显示,在 FET 治疗前加用温阳化浊治疗可显著改善患者子宫内膜厚度,提高临床妊娠率及持续妊娠率。因此,建议 RIF 患者在行 FET 前 2~3 个月使用温阳化浊法治疗以改善 FET 结局。此外,治疗组在治疗过程中有 5 例患者自然妊娠,提示此类患者经温阳化浊法治疗后存在自然受孕可能性,在治疗过程中若条件允许且患者同意,可尝试自然妊娠,以免受 FET 治疗所带来的经济压力及精神负担,若自然试孕 2~3 个月仍未成功受孕,再继续 FET 治疗。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, et al. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(4): 409-423.
- [2] 祁静, 腊晓琳. 反复种植失败的相关对策新进展[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(2): 149-154.
- [3] Coughlan C, Yuan X, Nafee T, et al. The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure[J]. *J Obstetr Gynaecol*, 2013, 33(5): 494-498.
- [4] 杨永琴, 尤昭玲, 游卉. 浅谈尤昭玲教授体外受精-胚胎移植中医调治诊疗框架策略[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1): 198-201.
- [5] 张琦, 张勤华. 温肾活血方对反复移植失败患者种植窗子宫内膜形态及血流的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(12): 1217-1222.
- [6] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-243.
- [7] 罗颂平主编. 中医妇科学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2011: 281-286.
- [8] 韩梅, 王禹毅, 李青, 等. 中医药临床试验中统计分析计划的制定[J]. *中医杂志*, 2014, 55(15): 1280-1283.
- [9] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation[J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6): 731-746.
- [10] Hertig AT, Rock J, Adams EC. A description of 34 human ova within the first 17 days of development[J]. *Am J Anatomy*, 1956, 98(3): 435-493.
- [11] 姚元庆, 王辉. 反复种植失败的子宫内膜因素及对策[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(5): 326-328.
- [12] 夏宛廷, 曾倩. 子宫内膜容受性不良的中医药对策[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(2): 97-99.
- [13] 肖承棕, 刘雁峰, 江媚. “补肾气, 通胞脉”改善子宫内膜容受性[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(7): 595-598.
- [14] 于莎, 张勤华, 齐聪. 齐聪教授采用预培其损治则干预胚胎反复移植失败的经验[J]. *四川中医*, 2013, 31(6): 1-2.
- [15] 范欢欢, 夏桂成, 谈勇, 等. 国医大师夏桂成调理经期用方探析[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9): 153-155.
- [16] 丁彩飞, 王晨晔, 杨欣, 等. 苍附导痰汤加减方对多囊卵巢综合征不孕症患者子宫内膜容受性的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(11): 1297-1301.

(收稿: 2019-09-24 在线: 2020-06-29)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶