

二至天癸颗粒联合体外受精-胚胎移植治疗 不孕症 61例临床研究

连 方¹ 滕依丽² 张建伟¹ 孙振高¹ 刘延荷¹
穆 琳² 王 琳² 张 宁¹ 孟 茜¹

摘要 目的: 观察二至天癸颗粒对不孕症患者肾气阴两虚证候的疗效, 评定其对卵细胞质量、优质卵、受精卵、优质胚数目及妊娠率的影响。方法: 治疗组为超促排卵方案加服二至天癸颗粒, 对照组单用超排。观察两组治疗前后肾气阴两虚证候改变、取卵数、优质卵率、受精率、优质胚胎率、妊娠率, 统计促性腺激素 (Gn) 用药情况, 并做相关性分析。结果: 肾气阴两虚证候改善、优质卵率、受精率、优质胚胎率等方面两组比较差异有显著性; 治疗组 Gn 剂量明显少于对照组; 肾气阴两虚证候改善程度与优质卵率呈正相关。结论: 二至天癸颗粒可明显改善肾气阴两虚证候, 在不减少卵细胞数目的情况下, 增加优质卵、优质胚数目, 提高临床妊娠率。

关键词 不育, 女 (雌) 性 中西医结合疗法 @ 二至天癸颗粒

Clinical Study on Erzhi Tiangui Granules Combined with In Vitro Fertilization-Embryo Transplant for Treatment of 61 Cases of Infertility

Lian Fang¹, Teng Yili², Zhang Jianwei¹, et al.

(1. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011; 2. Shandong University of TCM)

Objective To observe effects of Erzhi Tiangui Granules on the patient of infertility with both kidney Qi and Yin deficiency, and to evaluate its effect on quality of oocytes, the number of high-quality ovum, fertilized ovum and high-quality embryo, and the clinical pregnancy rate. **Methods** Patients of the treatment group were treated with promoting ovulation program and oral administration of Erzhi Tiangui Granules, and the control group with simple the promoting ovulation program. Changes of symptoms of both kidney Qi and Yin deficiency, the number of mature oocytes, the high-quality ova, fertilization rate, high-quality embryos rate, pregnancy rate and dose of gonadotropin (Gn) before and after treatment were observed, and the correlative analysis was conducted. **Results** The treatment group was significantly superior to the control group in improvement of the symptoms of both kidney Qi and Yin deficiency, high-quality oocytes rate, fertility rate, high-quality embryos rate and clinical pregnancy rate, and Gn dose in the treatment group was significantly lower than that in the control group. Improvement of symptoms of both kidney Qi and Yin deficiency was positively correlated with high-quality oocytes rate. **Conclusion** Erzhi Tiangui Granules can significantly improve symptoms of both kidney Qi and Yin deficiency, increase high-quality oocytes, high-quality embryo and the clinical pregnancy rate.

Key Words Infertility, female / integrated therapy of Chinese and western medicine; @ Erzhi Tiangui Granules

近年来, 现代医学辅助生殖技术 (ART), 尤其是体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 技术有了进一步发展, 促排卵方案亦逐步成熟, 使临床能够获得较多的卵细胞应用于实验室培养, 从而获得更多的优质胚胎。但目前试管婴儿种植率及妊娠率较低。我们在行 IVF-ET 治疗的同时配以补肾调冲任之二至天癸颗粒, 可以改善患者肾气阴两虚症状, 提高优质卵率、受精率、优质胚胎率, 从而获得较高的种植率及较好的妊娠率。

1 临床资料

1.1 一般资料: 122例患者全部来源于 2002年 1月~2004年 3月在山东中医药大学附属医院生殖与遗

传中心行 IVF治疗并符合标准的病例。按照随机数字表, 单盲随机分为治疗组、对照组各 61例。年龄: 治疗组中 25~29岁 20例, 30~34岁 32例, 35~39岁 9例; 对照组分别为 18例、36例、7例。不孕病程: 治疗组 1~2年 20例, 3~4年 25例, 5~6岁 7例, 7年以上 9例; 对照组分别为 18例、21例、9例、13例。治疗组原发性不孕 37例, 继发性不孕 24例; 对照组分别为 40例、21例。两组患者年龄、不孕病程、病史等经统计学处理, 差异无显著性, 具有可比性 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准: 中医肾气阴两虚不孕症参考《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分 (肾系证类)》(国家技术监督局, 1997年 10月 1日) 及《中医妇科学》^[1]。(1) 经色淡暗或经质稀; (2) 腰骶酸痛; (3) 脘酸膝软或足跟痛; (4) 头晕耳鸣; (5) 精神疲倦;

1 山东中医药大学附属医院, 济南市文化西路 42号 (250011)

2 山东中医药大学

收稿日期: 2005-04-29; 修回日期: 2005-07-30

(6)性欲减退;(7)阴中干涩或阴毛、腋毛稀疏脱落;(8)两尺脉沉弱。其中第(7)项必备,(1)至(6)项具备3项即可诊断。试管婴儿入选参考《卫生部关于修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则》(卫科教发 2003-176号)。(1)未避孕未孕2年以上者;(2)子宫输卵管造影或腹腔镜检查示双侧输卵管不通;(3)子宫内膜异位症经药物治疗2年以上仍未能妊娠者。以上(1)项必备,(2)、(3)项具备1项,即可入选。

1.3 纳入与排除标准:符合试管婴儿入选标准,符合中医肾气阴两虚辨证标准,生殖内分泌激素在降调后的“去势”水平,男方精液常规正常,年龄25~40岁,签署知情同意书者纳入。排除近3个月内应用其他激素类药物者;有心血管、肝脏、肾脏严重原发性疾病者;合并有神经、精神疾患无法合作者;过敏体质者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组患者均于上个月经周期黄体中期肌肉注射达菲林 1.5mg,促排卵周期从月经第3天开始每天肌肉注射基因重组卵泡刺激素(r-FSH)或和人尿促性腺激素(HMG),至注射绒毛膜促性腺素(HCG)日。用药期间B超连续监测卵泡发育情况,根据患者卵巢的反应情况及时调整药物剂量,用药至双侧卵巢有3或4个优势卵泡(直径16~18mm)时停药,同时当天肌肉注射HCG 10000U,36小时后在超声引导下经阴道行取卵术。治疗组从月经第3天始至HCG日,加服二至天癸颗粒(山东中医药大学附属医院制剂室提供,批号01-FZ032-03,药物组成:女贞子、墨旱莲、枸杞子、菟丝子、当归、白芍、生地黄、川芎、制香附、甘草),每次10g,每日3次。对照组为中药空白组。

2.2 观察方法:(1)月经第3天与取卵前进行肾气阴两虚证候评分;(2)HCG日B超测定优势卵泡血流阻力指数(RI);(3)取卵当天记录取卵个数、测定卵细胞成熟度分级及Ⅲ级卵所占百分率(优质卵率);(4)取卵后第1天评定受精率;(5)取卵后第2天测定分裂期胚胎分级及I级胚胎所占百分率(优质胚胎率);(6)胚胎移植后14~16天进行尿HCG定性测定和血 β -HCG定量测定(妊娠率);(7)胚胎移植后第27~30天B超监测妊娠囊及胎心搏动情况(临床妊娠率);(8)统计促性腺激素(Gn)用量。

2.3 统计学方法:采用 χ^2 检验、配对t检验及直线相关进行统计分析。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:临床证候疗效判定标准参照中华

人民共和国卫生部《中药新药临床研究指导原则》(1997),通过证候有效率进行判定。证候有效率=(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分 $\times$ 100%。痊愈:治疗后各症状消失,证候积分值减少 $\geq$ 95%;显效:治疗后各症状明显减轻,证候积分值减少 $\geq$ 70%,但 $<$ 95%;有效:治疗后各症状有所减轻,证候积分值减少 $\geq$ 30%,但 $<$ 70%;无效:治疗后各症状无减轻或加重,证候积分值减少 $<$ 30%。卵细胞评估标准参照《现代辅助生育技术》^[2];胚胎评估标准参照《人类生殖与生殖工程》^[3]。

3.2 临床疗效:观察两组患者用药前后(月经第3天、HCG日)临床肾气阴两虚证候改善情况,治疗组61例,痊愈40例,显效13例,有效6例,无效2例,愈显率86.9%,总有效率96.7%;对照组61例,痊愈14例,显效15例,有效20例,无效12例,愈显率47.5%,总有效率80.3%。两组愈显率($P < 0.01$)、总有效率($P < 0.05$)比较差异均有显著性。两组患者治疗前后肾气阴两虚证候评分差值差异有显著性($P < 0.01$),治疗组证候改善明显优于对照组,见表1。

表1 两组患者治疗前后肾气阴两虚证候积分差值比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前后差值
治疗组	61	11.30 $\pm$ 5.13
对照组	61	7.73 $\pm$ 4.56

3.3 HCG日阴道B超测定两组患者优势卵泡血流RI比较:表2示,两组患者优势卵泡血流RI差异有显著性($P < 0.01$)。治疗组优势卵泡血流RI小于对照组。

表2 两组患者优势卵泡血流RI比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RI
治疗组	61	0.4955 $\pm$ 0.0393
对照组	61	0.5233 $\pm$ 0.0501

3.4 实验室评定优质卵率、受精率、优质胚胎率^[4,5]比较:治疗组共取卵793枚,其中成熟度Ⅲ级卵598枚(优质卵率75.41%);取卵后第1天形成受精卵(双原核期)608枚(受精卵率76.67%);取卵后第2天测定分裂期胚胎535枚,其中I级胚胎470枚(优质胚胎率87.85%),II级胚胎45枚。对照组共取卵789枚,其中成熟度Ⅲ级卵525枚(优质卵率66.54%);取卵后第1天形成受精卵538枚(受精卵率68.19%);取卵后第2天测定分裂期胚胎447枚,其中I级胚胎347枚(优质胚胎率77.63%),II级胚胎68枚。结果显示两组在优质卵率、受精率、优质胚胎率方面差异均有显著性(均

$P < 0.01$)

3.5 妊娠率比较: 治疗组妊娠 24 例(临床妊娠 23 例),妊娠率 39.34%,临床妊娠率 37.70%;对照组妊娠 18 例(临床妊娠 13 例),妊娠率 29.51%,临床妊娠率 21.31%。两组妊娠率及临床妊娠率经统计学处理,差异均无显著性($P > 0.05$)。

3.6 促性腺激素用量: 我们所用 Gn 包括 r-FSH 和(或) HMG,剂量规格均为每支 75IU 表 3 示,两组 Gn 用药时间差异无显著性($P > 0.05$);两组使用 Gn 总剂量及平均每天用量两项指标经统计学分析,差异均有显著性($P < 0.01$)。

表 3 两组患者应用 Gn 情况比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	Gn 应用总量(支)	Gn 治疗时间(天)	Gn 每日用量(支)
治疗组	61	33.8 $\pm$ 12.5	13.3 $\pm$ 3.5	2.57 $\pm$ 0.69
对照组	61	47.6 $\pm$ 18.2	13.8 $\pm$ 2.8	3.40 $\pm$ 1.22

与对照组比较,* $P < 0.01$

3.7 相关性分析: 治疗前后患者肾虚症状积分差值与优质卵率呈正相关($P < 0.01$)

4 讨论

卵细胞是生殖之源,它禀赋于母体肾气,母体肾气充盛,则卵细胞发育成熟。在试管婴儿应用的超排卵方案中,要求多个卵细胞共同发育,而临床实践中常遇到虽可获得较多卵细胞,但优质卵率、优质胚胎率不高^[6,7],从而临床妊娠率不容乐观的现实。究其原因可能与母体肾气阴相对不足有关。“夫妇人受妊,本于肾气之旺也”,肾气盛而天癸至,方可任通冲盛;两精相搏,合而成形。故肾是生殖之源,肾精气充足,阳得阴生,阴得阳化,则能行经孕育。女子以血为先天,其血上应太阴,下应海潮,孕育的正常全赖血海充盈,运行周流不息。由此可见,肾气充盛,冲任通调是孕育的基本条件,而肾气不足、血海亏虚、冲任胞脉阻滞是不孕症的基本病机,故补肾和血是调经种子的根本治疗大法。二至天癸颗粒即以此理论为依据配伍而成,以二至丸、菟丝子、枸杞子培补肾气,四物汤养血活血,佐以“女科

之主帅”制香附行气调经、全方平补肾气,滋而不膩;气行血运,静中有动,切合不孕之病机。

在超排卵前垂体降调节治疗后,多数患者肾中阴阳动态平衡遭到破坏,从而体内阴精失于润泽,阳气不能施化,天癸艰于泌至,冲任气血相对不足,出现阴中干涩、性欲减退、胫酸膝软等肾气阴两虚证候。服用二至天癸颗粒明显使上述症状得到显著改善,并且发现临床肾气阴两虚证候的改善与优质卵率呈正相关,从而验证了中医“肾气盛”而“天癸至”,“肾藏精,主生殖”的理论。我们运用补肾益天癸、调经助孕育之二至天癸颗粒,在改善临床肾气阴两虚证候的同时,与西药发挥协同促排卵作用,在不减少卵细胞数目的前提下,有效提高卵细胞的质量,增加优质卵、优质胚数目,改善子宫内膜“种植窗”胚胎容受性,从而提高临床妊娠率^[8]。同时减少临床促性腺激素的用量^[9],减轻患者经济负担。

参考文献

- 1 刘敏如,谭万信.中医妇产科学.北京:人民卫生出版社,2001:729-757.
- 2 黄荷凤.现代辅助生育技术.北京:人民军医出版社,2003:203-205.
- 3 卢惠霖,卢光鼐.人类生殖与生殖工程.郑州:河南科学技术出版社,2001:127.
- 4 连方,孙振高,张建伟,等.二至天癸颗粒对小鼠卵细胞质量的影响.中国中西医结合杂志,2004,24(7):625-628.
- 5 韩贻仁.分子细胞生物学.北京:科学出版社,2001:224-235.
- 6 陈丹青,石一复.促排卵周期卵泡发育与胰岛素样生长因子I及其受体 mRNA 关系的研究.中华内分泌代谢杂志,2002,18(1):36-38.
- 7 Nuttinck F,Charpigny G,Mermillod P,et al. Expression of components of the insulin-like growth factor system and gonadotropin receptors in bovine cumulus-oocyte complexes during oocyte maturation. Domest Anim Endocrinol,2004,27(2):179-195.
- 8 Gomez E,Tarin JJ,Pellier A. Oocyte maturation in humans: the role of gonadotropins and growth factors. Fertil Steril,1993,60(1):40-46.
- 9 Demeestere I,Gervy C,Centner J,et al. Effect of insulin-like growth factor-I during preantral follicular culture on steroidogenesis, in vitro oocyte maturation, and embryo development in mice. Biol Reprod,2004,70(6):1664-1669.

(上接第 426 页)

术,1 个月前胃痛发作日渐加重,进食及入夜痛剧,伴背痛、纳呆、便秘、不寐,于 2003 年 11 月 7 日初诊。胃镜检查示:食管、胃吻合口处(距门齿 36~37cm)前壁黏膜充血、水肿、结节状突起,表面糜烂,质脆易出血,吻合口扩张度差,胃底部、胃窦黏膜红白相间、血管显露。病理诊断:贲门癌术后,食管、胃吻合口癌复发。给予降浊化瘀汤加减治疗。药用:瓜蒌 30g,半夏 15g,黄连 9g,茵陈 15g,鸡内金 12g,蒲黄 12g,五灵脂 15g,三

棱 12g,败酱草 30g,仙鹤草 30g,焦三仙 30g,女贞子 20g,墨旱莲 20g,炒酸枣仁 15g,合欢花 15g,夜交藤 20g,沙参 30g,三七粉 4g(冲服)。10 天后胃痛明显减轻,背痛亦减,能进软食,每日 150g 左右;30 天后胃痛消失,纳增,每日 200~250g,大便秘结基本消失,夜寐安。继续治疗 8 个月后恢复日常工作,于 2004 年 7 月复查胃镜:食管、胃吻合口通畅,四壁软,弹性良,扩张可,表面充血水肿,触之软。病理诊断为:慢性炎性变化。证实其癌变消失,随访健在。