

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.02.011

固胎汤对反复胚胎移植失败患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响

周薇^{1,2}, 雷磊^{*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南省长沙市岳麓区学士路 300 号, 410208; 2. 湘潭市妇幼保健院)

摘要 目的 探讨固胎汤对反复胚胎移植失败患者体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 妊娠结局的影响及可能作用机制。方法 120 例接受 IVF-ET 治疗失败 2 次及以上的患者随机分为治疗组和对照组各 60 例, 对照组从移植前 2 天开始注射黄体酮, 每日 40 ~ 80 mg, 治疗组在对照组基础上于移植前月经周期黄体生成素峰值日联用固胎汤, 每日 1 剂, 分早晚口服。两组连续用药 3 个月经周期。统计两组患者着床率、临床妊娠率及妊娠结局情况, 检测两组着床成功患者移植 12 天、移植 3 周血清孕激素 (P)、 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG)、基础卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E_2) 水平。结果 治疗组患者着床率为 71.7%, 临床妊娠率为 63.3%, 流产率为 10.5%, 足月活婴率为 84.2%, 对照组分别为 56.7%、45.0%、29.6%、59.3%, 治疗组着床率、临床妊娠率、足月活婴率高于对照组, 而流产率低于对照组 ($P < 0.05$)。移植 3 周后两组着床成功患者 P、 β -HCG、 E_2 水平显著高于移植 12 天, FSH 水平显著低于移植 12 天 ($P < 0.05$); 移植 3 周后治疗组着床成功患者 P、 β -HCG、 E_2 水平均显著高于对照组, FSH 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论固胎汤能提高反复胚胎移植失败患者的临床妊娠率、降低流产率, 其机制可能与升高 P、 β -HCG、 E_2 水平, 降低 FSH 水平有关。

关键词 不孕症; 固胎汤; 体外受精-胚胎移植; 妊娠率; 妊娠结局

调查显示, 不孕症困扰全球超过 1/10 以上的育龄夫妇^[1], 目前已经成为全世界范围内的医学和社会学问题。随着女性结婚、生育年龄逐渐增加, 女性生育功能明显降低。女性生育功能降低主要体现在卵泡质量和卵巢对促性腺激素的反应性降低, 导致女性接受体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 后妊娠率降低^[2]。目前临床上多采用大剂量促性腺激素或小剂量阿司匹林改善妊娠结局, 但是妊娠率仅为 30% ~ 40%^[3]。中医药在辅助生殖方面具有显著优势, 本研究对反复 IVF-ET 失败患者在进入周期前给予固胎汤辅助治疗, 观察患者最终妊娠结局, 现总结如下。本研究通过湘潭市妇幼保健院伦理委员会审查 (批件号: 2011081720)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《妇产科学》^[4]: 有规律、无避孕的性生活持续 12 个月以上未孕。

中医辨证标准参考《中医虚证辨证参考标准》^[5]拟定。肾阳虚证: 主症: 1) 经色淡黯或经质稀; 2) 腰骶酸痛; 3) 阴中干涩; 4) 舌质淡红, 苔薄白或少苔; 5) 两尺脉沉细或沉细数。兼症: 1) 头晕耳鸣; 2) 五心烦热; 3) 性欲减退; 4) 胫酸膝软或足跟痛。以上主症必备, 兼症具备 1 或 2 项即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合以上诊断及辨证标准; 2) 胚胎移植失败 2 次及以上者; 3) 拟再次行 IVF-ET 治疗; 4) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 染色体异常、生殖系统先天畸形所致不孕; 2) 卵巢综合征、子宫肌瘤等病变所致不孕; 3) 精神障碍或严重器官病变者; 4) 对试验药物过敏者; 5) 入组前 3 个月内接受过激素类药物治疗者。

1.4 一般资料

纳入 2011 年 9 月至 2013 年 9 月湘潭市妇幼保健院符合标准的住院患者 120 例, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 60 例。治疗组年龄 27 ~

基金项目: 国家自然科学基金 (81473714)

* 通讯作者: leilei1398@sina.com, 13874804056

42 岁, 平均 (35.8 ± 3.9) 岁; IVF-ET 失败次数 2~5 次, 平均 (2.7 ± 0.8) 次; 不孕症病程 3~7 年, 平均 (4.6 ± 0.6) 年; 原发性不孕 28 例, 继发性不孕 32 例。对照组年龄 25~44 岁, 平均 (36.3 ± 4.8) 岁; IVF-ET 失败次数 2~6 次, 平均 (2.9 ± 1.1) 次; 不孕症病程 3~6 年, 平均 (4.4 ± 0.5) 年; 原发性不孕 24 例, 继发性不孕 36 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组从移植前 2 天开始肌肉注射黄体酮注射液 (河南科伦药业有限公司, 批号: 110418) 每天 40~80 mg, 持续至移植后 10~12 天, 检测血 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG) ≥ 5.0 IU/L 判定为着床成功; 对于着床成功者继续给药, 着床失败者停止注射黄体酮。着床成功者于移植 5 周后行 B 超检查, 以发现孕囊作为临床妊娠的标准。临床妊娠者继续给药至 3 个月经周期, 失败者停止注射黄体酮。

治疗组在对照组基础上给予固胎汤, 组方: 人参 15 g, 白术 15 g, 山药 30 g, 续断 9 g, 杜仲 9 g, 山萸肉 30 g, 枸杞子 9 g, 菟丝子 9 g, 炙甘草 3 g, 桑寄生 10 g, 白芍 20 g。移植前于月经周期第 10 天开始测量尿黄体生成素 (LH) 水平, 于 LH 峰值日服用固胎汤, 每日 1 剂, 分早晚服用。移植后口服固胎汤和注射黄体酮标准及时间均同对照组。

2.2 观察指标及方法

统计两组着床及妊娠情况。移植 12 天、移植 3 周后检测两组患者血清孕酮 (P)、 β -HCG、基础卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E_2) 水平。对妊娠

成功者进行 12 个月随访, 记录两组妊娠结局。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者着床率及临床妊娠率比较

表 1 示, 治疗组着床率、临床妊娠率均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组反复胚胎移植失败患者着床及临床妊娠情况比较 例 (%)

组别	例数	着床	临床妊娠
治疗组	60	43 (71.7)	38 (63.3)
对照组	60	34 (56.7)	27 (45.0)
χ^2 值		4.083	3.680
P 值		0.044	0.033

3.2 两组着床成功患者移植后不同时间性激素水平比较

表 2 示, 两组着床成功患者移植 12 天的 P、 β -HCG、 E_2 、FSH 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组着床成功患者移植 3 周后的 P、 β -HCG、 E_2 水平均显著高于移植 12 天, FSH 水平显著低于移植 12 天 ($P < 0.05$); 治疗组着床成功患者移植 3 周后的 P、 β -HCG、 E_2 水平均显著高于同时间对照组, FSH 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者妊娠结局比较

表 3 示, 治疗组流产率显著低于对照组, 足月活婴率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组反复胚胎移植失败患者着床成功移植后不同时间性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P ($\mu\text{g/L}$)		t 值	P 值	β -HCG (IU/L)		t 值	P 值
		移植 12 天	移植 3 周			移植 12 天	移植 3 周		
治疗组	43	7.59 ± 1.39	22.43 ± 4.39	23.390	<0.001	36.16 ± 2.21	479.78 ± 34.29	95.525	<0.001
对照组	34	7.63 ± 1.23	10.17 ± 2.44	6.318	<0.001	34.14 ± 2.74	387.43 ± 28.41	90.580	<0.001
t 值		0.189	15.902			47.658	12.575		
P 值		0.451	<0.001			0.425	<0.001		

组别	例数	FSH (IU/L)		t 值	P 值	E_2 ($\mu\text{g/L}$)		t 值	P 值
		移植 12 天	移植 3 周			移植 12 天	移植 3 周		
治疗组	43	13.79 ± 4.31	9.38 ± 2.21	6.257	<0.001	29.55 ± 5.73	39.86 ± 11.47	7.591	<0.001
对照组	34	13.37 ± 4.13	11.12 ± 2.94	3.338	<0.001	30.53 ± 6.02	34.63 ± 8.43	5.187	<0.001
t 值		0.515	4.243			0.268	2.782		
P 值		0.379	<0.001			0.414	<0.001		

注: P, 孕酮; β -HCG, β -人绒毛膜促性腺激素; FSH, 基础卵泡刺激素; E_2 , 雌二醇

表 3 两组反复胚胎移植失败患者临床妊娠后
妊娠结局比较 例 (%)

组别	例数	流产	异位妊娠	早产儿	足月活婴
治疗组	38	4(10.5)	1(2.6)	1(2.6)	32(84.2)
对照组	27	8(29.6)	1(3.7)	2(7.4)	16(59.3)
χ^2 值		5.339	0.797	0.083	8.141
P 值		0.034	0.441	0.616	0.003

4 讨论

IVF-ET 妊娠成功与否与子宫内膜状态、胚胎质量密切相关^[6]。近年来 IVF-ET 胚胎植入技术得到了快速发展,然而 IVF-ET 移植后临床妊娠率一直偏低,其原因可能与促排卵药物降低子宫内膜容受性和卵巢反应不良有关^[7-8]。研究发现,促性腺激素释放激素虽然能够获得多个卵子,但是也会影响体内性激素水平,导致孕激素、雌激素升高,改变子宫内膜的功能和形态,从而影响胚胎着床和卵巢反应性,导致妊娠率降低^[9]。

中医学认为,肾藏精,主生殖及女子血海盈亏有期,而肾虚是导致不孕症的主要病因。有研究证实,补肾活血法能够有效促进卵泡发育和诱发排卵^[10]。固胎汤中人参、白术益气活血,熟地黄、山萸肉、枸杞子养血益精,菟丝子补肾安胎,白芍则敛血养阴,诸药合用从而保证胎儿无恙。研究证实,固胎汤能够缓解子宫平滑肌的收缩,具有抵抗垂体后叶素、催产素宫缩的作用,并显著增加性激素水平,增加子宫对胚胎的容受性,且能够在孕早期维持正常 β -HCG 水平,降低 IVF-ET 妊娠流产率^[11-12]。

女性正常的生殖功能是通过下丘脑-垂体-卵巢轴机制调节的,当卵巢功能降低时,FSH 会负反馈性升高,而已有研究证实 FSH 水平升高可以作为卵巢排卵、储备功能降低的早期标志^[13]。将 FSH 水平与 E_2 水平联合起来,能够提高对卵巢功能预测的准确性^[14]。本研究治疗组对反复胚胎移植失败再次行 IVF-ET 患者在常规治疗基础上加用固胎汤,结果显示,移植 3 周后两组着床成功患者的 P、 β -HCG、 E_2 水平显著高于移植 12 天,FSH 水平显著低于移植 12 天,提示固胎汤能够显著提高胚胎反复移植失败患者 E_2 水平,从而为妊娠提供良好的条件。进一步随访临床妊娠成功患者的妊娠结局,结果显示治疗组流产率显著低于对照组,足月活婴率显著高于对照组,提示固胎汤不仅能提高患者的妊娠率,对于妊娠成功的产妇保胎亦有一定

效果。但是本研究样本量偏少,关于固胎汤提高妊娠率、降低流产率的具体作用机制尚有待进一步研究。

参考文献

- RAJ V, VIJAYAN AN, JOSEPH K. Naked eye detection of infertility using fructose blue: a novel gold nanoparticle based fructose sensor [J]. Biosens Bioelectron, 2014, 54: 171-174. doi: 10.1016/j.bios.2013.10.073.
- PAN J, QIAN Y, WANG J. Bilateral interstitial pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer with bilateral fallopian tube resection detected by transvaginal sonography. [J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(12): 1829-1832.
- 邓华丽,叶虹,裴莉,等. 不同 GnRH-a 降调节方案用于子宫内膜异位症合并不育者的体外受精-胚胎移植研究 [J]. 重庆医学, 2012, 41(4): 333-335, 338.
- 乐杰. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 17-19.
- 沈自尹,王文健. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 中西医结合杂志, 1986, 12(10): 11-13.
- NI L, SADIQ S, MAO Y, et al. Influence of various tubal surgeries to serum antimullerian hormone level and outcome of the subsequent IVF-ET treatment [J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(4): 345-349.
- 张莹莹,樊琳琳,苏迎春,等. 体外受精-胚胎移植术后输卵管妊娠与宫腔因素的关系 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2012, 47(6): 847-849.
- 何于夏,夏容,陈薪,等. 在体外受精-胚胎移植中应用多项卵巢储备功能评估指标预测卵巢反应性 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(2): 216-220.
- 黄铄,李蓉,陈新娜,等. 体外受精-胚胎移植中促性腺激素用药时间对妊娠结局的影响 [J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(6): 873-876.
- 蔡竞,吴克明,熊婷婷,等. 补肾活血法促进卵泡发育障碍模型大鼠卵巢颗粒细胞增殖的实验研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(4): 231-235.
- 刘颖,吴敬之. 固胎汤降低体外受精-胚胎移植妊娠流产率 127 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2006, 47(4): 272-273.
- LIU Y, WU JZ. Effect of Gutai decoction on the abortion rate of in vitro fertilization and embryo transfer [J]. Chin J Integr Med, 2006, 12(3): 189-193.
- 李长忠,韦德英,王飞,等. 腹腔镜卵巢内异症囊肿剔除术中不同止血方法对卵巢储备功能的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(1): 11-15.
- 孟昱时,周红林,杨洁,等. 年龄,基础 FSH、 E_2 , 窦卵泡数预测卵巢反应性的回顾性研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(12): 836-839.

Effect of *Gutai Decoction* (固胎汤) on Outcome of Pregnancy after In Vitro Fertilization and Embryo Transfer in Patients with Repeated Embryo Transfer Failure

ZHOU Wei^{1,2}, LEI Lei¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208; 2. Xiangtan Maternal and Child Health-Care Hospital)

ABSTRACT Objective To investigate the effect and the possible mechanism of *Gutai Decoction* on outcome of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) in patients with repeated embryo transfer failure.

Methods One hundred and twenty patients with 2 times or more unsuccessful IVF-ET were randomly divided into a treatment group (60 cases) and a control group (60 cases). Both groups were given 40 ~ 80 mg of progesterone injection every day since two days before transplantation. The treatment group was also given *Gutai Decoction* orally, one dose per day, taking both in the morning and evening, for three consecutive menstrual cycles. The implantation rate, the clinical pregnancy rate, and the pregnancy outcome in the two groups were analyzed. Twelve days and 3 weeks after transplantation, serum levels of progesterone (P), human chorionic gonadotropin- β (β -HCG), basal follicle stimulating hormone (FSH), and estradiol (E_2) in successful implantation patients in the two groups were tested.

Results Implantation rate was 71.7%, the clinical pregnancy rate was 63.3%, the abortion rate was 10.5%, and the full-term live infant rate was 84.2% in the treatment group; while those corresponded in the control group were 56.7%, 45.0%, 29.6%, and 59.3% respectively. The implantation rate, the clinical pregnancy rate and the full-term live infant rate in the treatment group were higher than those in the control group, and the abortion rate was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Three weeks after implantation, the levels of P, β -HCG and E_2 in the successful implantation patients in both the two groups were significantly higher than those 12 days after implantation, and the level of FSH significantly lower than that 12 days after implantation ($P < 0.05$); three weeks after implantation, the levels of P, β -HCG and E_2 in successful implantation patients in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and the level of FSH significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Gutai Decoction* could improve clinical pregnancy rate and reduce abortion rate in patients with repeated embryo transfer failure. The mechanism may be associated with increasing levels of P, β -HCG, and E_2 , and decreasing level of FSH.

Keywords infertility; *Gutai Decoction*; in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET); pregnancy rate; pregnancy outcome

(收稿日期: 2016-07-22; 修回日期: 2016-10-20)

编辑: 王利芬