

补肾养血活血法联合体外受精-胚胎移植 对妊娠率的影响

李 东

(北京大学第三医院中医科, 北京市海淀区花园北路 49 号, 100191)

[摘要] **目的** 观察补肾养血活血法在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)过程中对超促排卵反应、子宫内膜改善及临床妊娠率的影响。**方法** 将 63 例接受体外受精-胚胎移植的患者随机分为治疗组(31 例)和对照组(32 例), 对照组采用促性腺激素释放激素激动剂/基因重组人促卵泡激素/人绝经后促性腺激素/人绒毛膜促性腺激素(GnRHa/r-FSH/HMG/HCG)方案, 治疗组在对照组的治疗基础上分阶段服用补肾养血活血中药, 观察两组促性腺激素(Gn)的用量及子宫内膜厚度、计算取卵数、测定优质卵率、观察受精率、计算优质胚胎率和妊娠率。**结果** 治疗组可以减少促性腺激素的用量($P < 0.01$), 提高子宫内膜的厚度($P < 0.05$); 而且在提高优质卵率、受精率、优质胚胎率及最终提高妊娠率方面均优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 补肾养血活血法可以促排卵、健内膜、辅助胚胎着床, 联合体外受精-胚胎移植可以提高妊娠率。

[关键词] 补肾养血活血法; 体外受精-胚胎移植; 妊娠率

Effect of Reinforcing Kidney, Nourishing and Activating Blood Combined with In Vitro Fertilization - Embryo Transplantation on Pregnancy Rate

LI Dong

(The Third Hospital of Peking University, Beijing 100191)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of the reinforcing kidney, nourishing and activating blood on promoting ovulation and improving the endometrium thickness and pregnancy rate in the process of in vitro fertilization - embryo transplantation (IVF-ET). **Methods** The 63 cases receiving IVF-ET were randomly divided into two groups: the treatment group ($n = 31$) treated with GnRHa/r-FSH/HMG/HCG combined with the herbs of kidney-reinforcing, blood-nourishing and blood-activating in different periods of IVF-ET, and the control group ($n = 32$) with GnRHa/r-FSH/HMG/HCG alone. The dose of gonadotropin (Gn), endometrium thickness, follicular oocyte number, high-quality oocyte rate, fertilization rate, high-quality embryo rate and pregnancy rate of both groups were observed. **Results** In the treatment group, Gn dose was significantly lower ($P < 0.01$) and endometrium thickness increased ($P < 0.05$), and the effect on increasing the high-quality oocyte rate, fertilization rate, high-quality embryo rate, and pregnancy rate was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The therapy of replenishing kidney, nourishing and activating blood is effective in promoting ovulation, increasing endometrium thickness, and helping embryo implantation. In combination with IVF-ET, it increases the pregnancy rate, serving as an effective treatment for infertile women.

Key Words Kidney-reinforcing, blood-nourishing and blood-activating Method; In vitro fertilization - embryo transplantation; Pregnancy rate

以体外受精-胚胎移植(IVF-ET)为代表的辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technique, ART)已被临床广泛应用, 但由于卵巢反应功能低下而取消促排卵周期, 子宫内膜接受能力差引起的着床障碍等原因使总的孕育成功率依然不令人满意。为了提高IVF-ET的成功率, 我们在行IVF-ET治疗的同时配合补肾养血活血中药, 取得了一定疗效, 现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

63 例均为 2005 年 3 月~2007 年 5 月在北京大学第三医院生殖中心门诊准备行IVF-ET并志愿接受中药治疗的患者, 按随机数字表法随机分为两组。治疗组

31 例, 年龄 25~39 岁, 平均(32.83 ± 4.64)岁; 不孕病程 3~12 年, 平均 6.85 年; 其中原发性不孕 12 例, 继发性不孕 19 例; 病因: 输卵管因素 25 例, 男方因素 6 例。对照组 32 例, 年龄 27~40 岁, 平均(32.69 ± 3.40)岁; 不孕病程 2~10 年, 平均 6.74 年; 其中原发性不孕 13 例, 继发性不孕 19 例; 病因: 输卵管因素 27 例, 男方因素 5 例。两组患者年龄、不孕病程、病因等比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断及纳入标准

患者符合西医输卵管性不孕症诊断标准^[1]; 年龄 ≤ 40 岁; 既往血清基础卵泡刺激素(bFSH) ≤ 10 mIU/ml; 月经周期第 2~3 天 B 超双侧窦卵泡数 ≥ 5 ; 卵泡刺激素(FSH)/黄体生成素(LH) < 3.6 , 卵巢功能良好。

1.3 排除标准

先天性生理缺陷或畸形所致不孕;子宫内 膜异位症、子宫腺肌病、子宫发育不良等所致不孕;合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;对研究药物过敏者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组采用促性腺激素释放激素激动剂/基因重组人促卵泡激素/人绝经后促性腺激素/人绒毛膜促性腺激素(GnRHa/r-FSH/HMG/HCG)方案,即患者于上月经周期黄体中期给予促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)进行调节,用醋酸曲普瑞林每日1支皮下注射(0.1mg/支,IPSEN Pharmabiotech 生产,进口药品注册证号:H20030578),至月经第2天,可根据患者情况调整用量。促排卵周期从月经第3天开始每日肌肉或皮下注射基因重组人促卵泡激素(r-FSH)2~3支(75IU/支,雪兰诺公司瑞士药厂生产,进口药品注册证号:S20030041),或/和人尿促性腺激素(HMG)2~4支(75IU/支,丽珠集团丽珠制药厂生产,国药准字:H10940097),从月经周期第8天起阴道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的剂量,用药至双侧卵巢有3~4个优势卵泡(直径16~18mm)时,肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)2支(5000IU/支,丽珠集团丽珠制药厂生产,国药准字:H44020672),32~36小时后取卵,体外受精,胚胎培养至4~8细胞时行胚胎移植,并给予黄体支持,用黄体酮2~3支(20mg/支,上海通用药业股份有限公司生产,国药准字:H31021401)。胚胎移植后14天测尿HCG和血βHCG,阳性者诊断为生化妊娠,移植后5周做阴道B超以确定是否为临床妊娠。

治疗组在上述治疗的基础上从月经第3天开始加服滋肾养血活血中药,以二至丸和四物汤加减,药物组成:女贞子15g,墨旱莲12g,枸杞子15g,生地黄、熟地黄各15g,当归12g,白芍10g等,每日1剂水煎服,分2次服用,连续服用5天,根据卵泡发育和子宫内膜生长情况,调整用药情况,若卵泡发育缓慢,改用温肾养血活血中药,以二仙促孕汤和四物汤加减,药物组成:仙茅10g,淫羊藿15g,巴戟天15g,菟丝子20g,紫石英15g,熟地黄15g,当归15g,川芎12g等,用到HCG注射日。在胚胎移植第2天除肌肉注射黄体酮外,加服温肾养血安胎饮(自拟方),药物组成:熟地黄15g,菟丝子15g,续断15g,桑寄生20g,杜仲15g,巴戟天15g,白术12g,当归10g,丹参15g,黄芩6g等,连服5~7天。

2.2 观察方法

两组分别记录促性腺激素(Gn)的用量;HCG注射日子宫内膜的厚度;采用阴道B超监测卵泡发育,HCG注射日后32~36小时,在阴道B超引导下取卵,计算获卵数,测定优质卵率(优质卵个数/取卵数);将卵母细胞放入培养液2~4小时后,与处理后的精子共培养18小时,观察受精率(受精卵数/取卵数);受精后36~42小时受精卵分裂至4~8个细胞时行胚胎移植,同时根据细胞分裂数计算优质胚胎率(优质胚胎/总胚胎数),移植后5周根据阴道B超确定是否为临床妊娠,计算妊娠率(临床妊娠例数/各组总例数)。

2.3 统计学方法

应用SPSS10.0软件进行统计分析,计量资料用t检验,计数资料用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者应用Gn情况及子宫内膜厚度比较

表1示,两组Gn用药时间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组使用Gn总剂量及每日用量比较差异均有统计学意义($P<0.01$);子宫内膜厚度治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 两组患者应用Gn情况及子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Gn应用总量 (支)	Gn治疗时间 (天)	Gn每日用量 (支)	子宫内膜厚度 (cm)
治疗组	31	34.7±13.4**	13.5±3.7	2.62±0.78**	0.98±0.17*
对照组	32	46.6±17.8	13.7±3.2	3.56±1.32	0.86±0.15

与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3.2 两组患者超促排卵反应及妊娠率比较

表2示,治疗组取卵数、优质卵率、受精率、优质胚胎率、妊娠率均高于对照组($P<0.05$)。

表2 两组患者超促排卵反应及妊娠率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	取卵数 (个)	优质卵率 (%)	受精率 (%)	优质胚胎率 (%)	妊娠率 (%)
中药组	31	15.8±6.5*	78.4±12.6*	75.5±11.8*	62.3±23.7*	43.5*
对照组	32	13.2±7.8	65.4±15.7	62.7±12.2	48.6±20.7	28.8

与对照组比较,* $P<0.05$

4 讨论

试管婴儿技术虽然已成功地为广大不孕症夫妇提供了宝贵的生育机会,但仍未达到人们的期望值,卵巢反应低下,不能募集足够数量的卵子和子宫内膜接受能力受限(即着床障碍)成为制约成功率的主要因素。对于前者,往往用加大促卵泡激素剂量的方法,但过多使用促卵泡激素又会引起内源性激素紊乱,进而影响着床;对于着床障碍,尽管人们用观察子宫内膜的厚度、血流和血清雌激素水平等多方面来把握胚胎移植的时间,但仍不尽人意,因而运用中医药辅助生殖过

程,提高卵细胞的质量,改善子宫内膜的容受性,协助胚胎着床具有非常重要的意义。

中医学认为,女子又以血为本,经血充足,任通冲盛,则经调成孕,故肾气充盛,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大法^[2]。在本研究中,笔者在促性腺激素使用的同时,适当运用生地黄、熟地黄、女贞子、枸杞子、当归等滋阴养血药改善因卵泡急速发育,造成精血的相对不足,从而使肾中阴阳平衡。对于卵泡发育不良,运用巴戟天、菟丝子、紫石英、熟地黄、当归等温肾养血活血药可益肾填精,促使肾中阴阳转化,促进卵泡发育成熟,为取卵做好准备。大量中西医结合研究也证明,补肾中药具有类似内分泌激素样作用,对女性性腺轴功能具有双相调节作用,能够促使下丘脑-垂体-卵巢轴的调节功能得以改善^[3,4];在补肾的基础上加活血药又能改善患者的循环与微循环,增加卵巢血流量,从而诱发成熟卵泡排卵及促进黄体发育^[5,6]。本研究结果表明,在超促排卵阶段,补肾养血活血中药可与外源性激素发挥协同作用,减少外源性激素的用量,提高获卵数和卵细胞的质量,进而提高优质卵率、受精率、优质胚胎率。

胚胎着床障碍也是近年来辅助生殖技术中一个难以解决的问题,正常的子宫内膜仅在极短的时期内允许胚胎着床,这一时期的子宫内膜容受性达到最高水平,被称为“种植窗”开放,现已证实,补肾活血中药能降低子宫动脉的血流阻力,改善子宫的血液供给,促进内膜发育,为受精卵着床提供良好的条件^[7],从而使着床日子宫内膜容受性达到较高水平。子宫内膜的增殖与孕卵着床有密切关系,补肾养血活血能使分泌期子宫内膜厚度增加,促进内膜发育,有利于受精卵着床,从而提高受孕机率。

(上接第 1074 页)

例 2: 张某,男,77 岁。患重症肌无力 11 年,高血压 15 年,糖尿病 4 年及前列腺增生。于 2005 年 10 月首诊,患者左眼睑下垂 11 年,复视、咀嚼吞咽困难,曾用肌痿灵、黄芪注射液等好转。停药后 15~20 天复发,情绪波动亦作,本次发作 8 个月,腿软懒言,二便时有失控,便干,腰酸痛,常肌肉跳动,舌暗胖、苔白润,脉弦虚有力沉取弱。治以扶阳健脾温肾。方四逆法化裁:制附子 10g (先煎),干姜 40g,炙甘草 15g,桂枝 10g,炒白芍 10g,通草 10g,当归 20g,夜交藤 30g,白芷 10g,鹿角霜 20g (先煎),龟甲胶 10g (烊化),肉桂 10g,鸡内金 30g,枳实 15g,瓜蒌 20g,肉苁蓉 30g。水煎,每日 1 剂,7 剂。二诊:患者

笔者体会在治疗上虽言补肾,但有阴阳之分,要注重肾中阴阳的转化,另外在胚胎移植后除肌肉注射黄体酮或配合 HCG 外,改变传统不用药物的方法适当配合温肾养血活血药,如菟丝子、续断、桑寄生、巴戟天、丹参、当归等能使着床率显著提高,尤其配合丹参、当归养血活血,比单纯温肾保胎效果好。子宫内膜的容受状态受雌、孕激素的协同调节,取卵抽吸后造成的机械性黄体损伤影响了黄体功能,而温肾养血活血药可增强黄体功能,使机体达到阴阳平衡,同时丹参、当归养血活血、安神润肠,能缓解患者焦虑紧张情绪,缓解移植后子宫内膜的收缩,提高子宫内膜的容受性。总之,发挥中医药整体调节的优势,将补肾养血活血法渗透入辅助生殖技术的各个环节,与西药发挥协同作用,可以调经、促排卵、健内膜,辅助胚胎着床,提高孕育率。

参考文献

[1] 乐杰主编. 妇产科学. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 416.
[2] 连方, 滕依丽, 张建伟, 等. 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. 中医杂志, 2006, 47(6): 439~441.
[3] 归绥琪, 余瑾, 魏美娟, 等. 补肾中药对雄激素致不孕大鼠垂体、卵巢及肾上腺作用的实验研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(12): 735.
[4] 钟雪梅, 周灵, 杨家林, 等. 补经合剂促卵泡发育和排卵的实验研究. 江苏中医, 1998, 19(3): 45.
[5] 赵瑞华, 刘亚绵, 杨琳, 等. 补肾调经汤促排卵的临床研究. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(5): 264.
[6] 奚明. 中医药改善黄体功能的临床研究进展. 现代诊断与治疗, 1995, 6(1): 6.
[7] 陈芊. 补肾活血对子宫内膜的影响. 青岛医药卫生, 2004, 36(2): 112~113.

(收稿日期: 2008-10-08; 修回日期: 2008-10-14)

[编辑: 崔京艳]

眼睛复视恢复, 懒言改善, 语多觉口拙, 夜间小腿抽筋消失, 述咳嗽日久且每年冬季发作, 咳白痰易出, 舌暗胖、苔薄白, 脉弦虚有力右寸弦沉取弱。原方基础上改制附子 20g (先煎), 干姜 50g, 炙甘草 20g, 炒白芍 15g, 通草 12g, 当归 40g, 肉苁蓉 60g, 生白术 15g, 炙杷叶 15g, 浙贝母 12g, 生姜 25g, 7 剂。三诊: 患者眼睑下垂好转, 语多时略口拙, 排便已畅, 咳嗽腰痛消失, 舌暗胖苔薄白, 脉弦虚有力沉取弱。原方改制附子为 30g、鹿角霜 40g, 去炙杷叶, 加法半夏 10g, 7 剂。后随访患者述精神身体均好, 至今未复发。

(收稿日期: 2008-01-18)

[编辑: 洪涛]