

体外受精-胚胎移植失败后成功妊娠临证思路分析

傅译漫, 叶秀英*, 吕君, 蒲丽萍

(重庆市江北区中医院, 重庆市江北区建新东路一村 35 号, 400020)

摘要 介绍运用中医药治疗体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 失败后的临证经验, 认为其发病机制与肾-天癸-冲任-胞宫轴对排卵的调节机制异常有关。从“病-证-期-时”模式在 IVF-ET 的运用、补肾为要改善卵巢功能及补肾活血除湿改善子宫内膜容受性等方面阐述, 分析其辨证思路及遣方用药特点, 并附验案 1 则。

关键词 体外受精-胚胎移植; 不孕症; 病-证-期-时模式

体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 开展至今已 30 余年, 逐渐发展成为生殖医学的重要治疗手段, 但仍有相当一部分患者因各种原因失败。我们对于多次 IVF-ET 不成功者辅以中医治疗取得显著疗效, 现将经验总结如下。

1 运用“病-证-期-时”模式辨治 IVF-ET 反复失败

所谓“病-证-期-时”模式即“病证结合”诊断模式与“期时结合”治疗模式^[1-2]。“病证结合”模式即辨病辨证相结合, 是中医临床的重要诊疗模式, 既重视对病的诊断、又注重辨证论治, 其诊疗核心就是先辨病后辨证。“期时结合”模式则属于时间治疗学范畴, 其中“期”是择期治疗, “时”是择时治疗。在临床诊疗过程中, 根据月经周期及卵泡生长发育的周期, 充分运用“病-证-期-时”模式进行 IVF-ET 辅助治疗。

肾为先天之本, 月经出现周期性的藏泻是肾阴与肾阳相互转化、气血盈亏与变化的结果, 因此, 肾气在月经产生的机理中起主导和决定性的作用。而天癸源于先天, 藏之于肾, 受后天水谷精微的滋养, 是维持胞宫行经的物质基础。冲任二脉皆源于胞宫, 且冲脉受十二经脉及脏腑气血灌注, 渗诸阳, 渗三阴, 为十二经气血运行的要道, 为总领诸经气血的要冲, 其特定走行和生理功能维系了子宫的阴阳平衡及经、带、胎、产的正常功能。胞宫作为奇恒之腑, 其功能不同于一般脏腑, 亦泻亦藏, 藏泻有时, 在肾气旺盛、天癸成熟、冲任通盛、血

溢胞宫之际则月经来潮, 因此, 肾-天癸-冲任-胞宫是月经产生的主轴。

结合“病-证-期-时”模式, 认为肾-天癸-冲任-胞宫轴是一个功能和实体相结合的具有时空特征的生殖轴, 以肾为主导, 对排卵具有时空调控作用^[3], 随肾阴阳的消长变化和冲任气血的充盛, 卵泡的发育、排出至月经来潮有时空的变化, 如生殖轴的任一环节发生异常, 则卵泡的生长发育、排出及孕卵着床于胞宫的时空即发生异常, 从而导致月经异常及不孕。接受 IVF-ET 术的患者, 通过降调、促排、取卵、体外受精、胚胎移植等一系列人为药物及程序的干预, 打破了机体原有的阴阳平衡和时空调控。因此, 中医在辅助治疗 IVF-ET 过程中, 需遵循 IVF-ET 程序, 顺势而为, 让卵泡发育、取卵、胚胎移植适应这一人为导致的时空变化, 顺利着床。临床上遵循这一时空变化, 中药治疗采取: 1) 进周前: 补肾健脾以护卵养泡, 疏肝调冲以改善着床环境。常用药物有: 熟地黄、紫河车、石斛、菟丝子、桑椹、覆盆子、山药、莲肉、黄精、橘络、月季花等。2) 进周后: 脾肾双补, 助卵长养。常用药物有: 党参、黄芪、莲肉、茯苓、黄精、菟丝子、枸杞子、桑椹、覆盆子、石斛、玉竹、百合等。3) 移植后: 健脾助膜, 固肾安胎。常用药物有: 党参、黄芪、白术、山药、陈皮、桑椹、苎麻根、山茱萸等。4) 调养结合, 药食并施。以补肾精为关键, 补之以厚味, 药食同服, 使精髓逐渐充实。“药食并用”可以使药借食力, 食助药效。进周前常用冬虫夏草、石斛、黄精、山药煲鹌鹑或鸽子汤, 以暖巢填精; 进周后常用莲子、

基金项目: 重庆市名老中医专家传承工作室建设项目

* 通讯作者: yxy191919@126.com

百合、山药、大枣煲虾皮粳米粥，能有效促进卵泡生长、发育；移植后常用莲子、山药、黑豆、大枣煮糯米，以健脾补肾，益气固胎。

2 补肾为要，改善卵巢功能

卵巢储备功能下降是指卵巢产生卵子的能力减弱、卵母细胞质量下降^[3]，属于中医学“月经过少”“月经后期”“血枯”“不孕”等范畴。月经的产生与肾气-天癸-冲任-胞宫轴密切相关。肾气盛，肾精充足，则肾主生殖的功能正常；若肾虚则肾所藏之精不足，影响卵泡的发育，降低卵母细胞的质量，导致卵巢储备功能低下。肾主生殖，主藏精；精生血，精血同源，是胎元种植的物质基础。肾又主二阴，为先天之本。且肾为冲任之本，月经的异常与肾关系密切，直接影响到妊娠。因此常用桑椹、枸杞子、山萸肉、山药、菟丝子、沙苑子、金樱子、覆盆子、鹿角霜、肉苁蓉、补骨脂、紫石英等补肾填精的药物来改善卵巢的储备功能，并辅以食疗（冬虫夏草、黄芪、当归、石斛、熟地黄、山药等添加鹌鹑 100 g 或乳鸽 100 g 煲汤服用，每 5 天煲汤 1 次），提高卵子的质量与数量，为 IVF-ET 奠定良好的基础，提高妊娠率。研究表明，补肾类药物能够明显改善患者症状，改善卵巢储备功能，提高卵巢对促性腺激素的反应性，从而提高 IVF-ET 技术中的妊娠成功率^[4-5]。

3 补肾活血除湿，改善子宫内膜容受性

尽管 IVF-ET 技术受到关注，但其临床妊娠率仍在 30% 左右^[6]。其中胚泡着床障碍是导致妊娠率低的主要原因之一，而子宫内膜容受性降低又是阻碍胚泡着床的重要因素之一。肾藏精的功能决定了子宫的正常生理功能。肾气虚导致胞脉、胞络空虚，无力摄精受孕；肾阳虚则导致寒凝血瘀，阻碍孕卵着床，甚至反复着床失败。此外，多次行流产手术或清宫术、盆腔手术等导致金刃损伤冲任留瘀，易感湿热，湿热瘀血阻滞于胞宫、冲任。临床上常表现为月经量少、经期延长、痛经、闭经、癥瘕、胎漏、胎萎等病症。在治疗该类患者时，将“改善子宫内膜容受性”作为诊疗的核心和关键，从补肾入手，并佐以活血除湿药物，以改善子宫周围的血流灌注，为胚胎受孕提供良好的内环境^[7]。故而常在经期用椿根皮、败酱草、夏枯草、皂角刺、土鳖虫、延胡索、鸡血藤、大血藤等活血化瘀、清热解毒的药物促湿热瘀血邪毒随经血排出体外，改善宫腔微环境；在非经期以健脾补肾之品如

黄芪、党参、莲肉、石斛、覆盆子、桑椹、菟丝子、沙苑子、鸡血藤、山药、补骨脂、肉苁蓉等以改善子宫内膜。临床与实验研究^[8-9]表明，健脾补肾中药可以促进子宫内膜增长，改善子宫内膜形态，降低子宫脉搏指数与阻力指数，加强内膜局部血液循环，从而促进子宫内膜血管增殖、改善子宫内膜微环境，有利于子宫内膜容受性的建立。

4 验案举隅

患者，女，34 岁。2013 年 11 月 27 日初诊。主诉：继发性不孕 3 年，IVF-ET 失败 1 次。患者自 2006 年结婚后共妊娠 4 次：药物流产 + 清宫术 1 次，宫外孕 2 次，IVF-ET 移植术失败 1 次。因 2 次宫外孕分别于 2010 年 4 月 18 日、10 月 27 日行左侧输卵管伞端造口术及右侧输卵管开窗取胚术，并于 2011 年 1 月 2 日行右侧输卵管结扎后，出现右下腹疼痛。2013 年 2 月 3 日行短效长方案 IVF-ET（达菲林，注射用醋酸曲普瑞林）/（丽申宝，注射用尿促卵泡素），获取卵子 12 枚，形成受精卵 5 枚，冻胚 3 枚，因子宫内膜薄而取消移植。同年 11 月行人工周期的冻胚复苏，移植 2 枚胚胎未孕。患者 12 岁初潮，末次月经 2013 年 11 月 22 日，月经周期为 30 天，经期 3~5 天，月经量减少 2 年，经色鲜红，无痛经、无血块。刻诊：形体消瘦，面色萎黄，口唇无华。平素右下腹疼痛，睡眠欠佳，易惊醒；白带略少，有腥臭味；纳可，二便调。舌质淡嫩，舌下络脉紫粗，苔薄白，脉弦数。诊断：IVF-ET 失败，继发不孕。中医辨证：肾虚血瘀湿热。治法：补肾活血除湿热。处方：党参 12 g，黄芪 12 g，白术 10 g，香附 10 g，金银花 10 g，连翘 10 g，红藤 15 g，地骨皮 12 g，知母 10 g，鳖甲 10 g（先煎），酸枣仁 20 g，苏木 10 g，月季花 10 g，椿根皮 10 g，败酱草 20 g，夏枯草 10 g，皂角刺 10 g，土鳖虫 10 g，枳壳 10 g，延胡索 12 g，川芎 10 g，甘草 5 g。10 剂，水煎服，每日 1 剂。

2013 年 12 月 5 日二诊：月经周期第 15 天，睡眠改善，偶尔下腹隐痛，舌暗淡、边有齿痕、舌下络脉紫粗、苔薄白、脉弦细。B 超显示：子宫内膜厚约 0.7 cm。辨证：脾肾两虚挟湿瘀。治法：补肾健脾、祛湿化瘀。处方：党参 15 g，三七花 5 g，山药 12 g，补骨脂 10 g，黄芪 15 g，肉苁蓉 12 g，补骨脂 12 g，鸡血藤 15 g，路路通 10 g，土鳖虫 10 g，香附 10 g，覆盆 10 g，桑椹 10 g，菟丝子 10 g，沙苑子 10 g，鹿角霜 10 g，甘草 5 g，栀子

5 g。10 剂，每日 1 剂，水煎服。同时在月经第 7 ~ 25 天以黄芪 15 g、当归 9 g、石斛 5 g、巴戟天 5 g 等添加鹌鹑或乳鸽 100 g，煲汤服用，每 5 天 1 次。

2013 年 12 月 18 日三诊：现月经周期第 27 天，经前基础体温（BBT）双相。现入睡困难，无下腹痛。唇紫，舌紫暗淡、边有齿痕、舌下络脉紫粗、苔薄白，脉弦细数。辨证：气滞血瘀痰凝。治法：活血化瘀除痰。处方：当归 12 g，赤芍 12 g，川芎 12 g，泽兰 10 g，白术 12 g，鸡血藤 15 g，土贝母 12 g，土茯苓 12 g，红花 5 g，旋覆花 9 g（包煎），三七花 5 g，凌霄花 10 g，吴茱萸 5 g，益母草 15 g，香附 10 g，川牛膝 15 g，乌药 10 g，甘草 5 g。6 剂，每日 1 剂，水煎服。

2013 年 12 月 31 日四诊：末次月经 2013 年 12 月 18 日。现月经周期第 14 天，月经周期第 12 ~ 14 天有拉丝白带，未同房，睡眠易醒。右下腹胀痛，舌紫暗淡、边有齿痕、舌下络脉紫粗、苔薄黄，脉弦紧。B 超显示：子宫大小约为 4.6 cm × 3.7 cm × 4.0 cm，内膜厚 0.6 cm，宫颈多个囊肿；右侧卵巢有 1 个 1.7 cm × 1.4 cm 的卵泡。守二诊方 10 剂，每日 1 剂，水煎服。

2014 年 1 月 15 日五诊：末次月经 2014 年 1 月 12 日。月经周期 25 天，经前 BBT 升高 10 天。今月经周期第 4 天，经量少、色鲜红，入睡困难，易醒，大便稀溏，舌暗淡、质嫩、舌下络脉紫粗、苔薄黄，中有裂纹，脉弦细。辨证：脾肾两虚，阴虚内热夹湿瘀。治法：健脾补肾、滋阴降火、化瘀除湿。处方：熟地黄 12 g，代代花 5 g，百合花 5 g，玉竹 10 g，山药 12 g，黄精 10 g，香附 6 g，酸枣仁 30 g，知母 10 g，黄柏 6 g，白芍 12 g，地骨皮 12 g，龟甲 12 g（先煎），莲子 12 g，枸杞子 10 g，桑椹 10 g，肉苁蓉 10 g，补骨脂 10 g，沙苑子 10 g，黑豆 10 g，灵芝 10 g，太子参 12 g。10 剂，每日 1 剂，水煎服。

2014 年 1 月 29 日六诊：月经周期第 18 天，月经周期第 14 天有拉丝白带并同房，BBT 升高 4 天，舌灰暗、质嫩、苔薄黄，脉弦细。二诊方去红藤、路路通、土鳖虫，10 剂，每日 1 剂，水煎服。

经 2 个月余的周期性治疗，患者于 2014 年 2 月 13 日复诊查尿妊娠（+），血清人绒毛膜促性腺激素（HCG）：301.6 mIU/ml，孕酮（P）：85.9 nmol/L。诊断：早孕。治法：健脾补肾，固冲安胎。患者妊娠期间共服安胎方 22 剂、安胎煲 4 个。于 2014 年 11 月 7 日剖宫产下一健康男婴。

按：该患者以“继发性不孕 3 年，IVF-ET 失败 1 次”为主诉就诊，中医诊断为不孕。且该患者正处于 IVF-ET 失败后的时期，加之 2 次宫外孕手术，此时患者肾气已虚，胞宫、冲任曾受金刃损伤，瘀血留滞，症见下腹疼痛、经量减少。纵观患者诊治过程，该患者存在子宫内膜薄、卵泡发育不良，舌下络脉瘀紫等问题。故而在治疗过程中，在病证结合的基础上，充分利用月经周期、卵泡生长发育以及内膜生长的时空变化，将“期”与“时”充分结合，指导临床用药。以补肾助卵、调泡养膜、活血化瘀除湿为治疗大法，月经期及非经期进行分期治疗，在补肾、活血除湿法各有侧重，特定时间配合食疗助卵养膜，卵巢功能及子宫内膜容受性均得到改善，患者成功受孕。受孕后又以健脾补肾固冲安胎为准则，最终成功产子。

参考文献

- [1] 叶秀英, 尤昭玲. 尤昭玲教授辨治不孕症“病、证、期、时”模式浅析 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2223-2226.
- [2] 叶秀英, 尤昭玲, 冯桂玲. 尤昭玲教授应用时空观辨治卵泡发育异常经验浅析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(2): 3-7.
- [3] 严炜, 何月萍. 卵巢储备功能下降的中医证治思路和优势 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(10): 909-911.
- [4] 常秀峰, 高星, 张敏, 等. 补肾调经方在体外受精-胚胎移植助孕中的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1123-1125.
- [5] 葛明晓, 张金玉, 赵彦鹏, 等. 益气血补肝肾中药对体外受精-胚胎移植周期中卵泡液转化生长因子 β -1 和性激素水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 327-330.
- [6] PRASAD S, KUMAR Y, SINGHAL M, et al. Estradiol level on day 2 and day of trigger: a potential predictor of the IVF-ET success. [J]. J Obstet Gynaecol India, 2014, 64(3): 202-207.
- [7] 于莎, 齐聪. 补肾活血法改善子宫内膜容受性相关因素的研究概况 [J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(5): 87-89.
- [8] 江媚, 刘雁峰, 吕艳莹, 等. 中医药改善子宫内膜容受性的效应机制 [J]. 中医杂志, 2013, 54(12): 1064-1066, 1075.
- [9] 王春玲, 段恒. 中医药在辅助生殖技术中应用的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1140-1142, 1150.

（收稿日期：2016-08-30；修回日期：2017-03-15）

编辑：侯建春