

“三步三期法”用于辅助生殖应用体会

缪晨韵¹, 章勤^{2*}

(1. 温州市中医院, 浙江省温州市鹿城区蛟尾路 9 号, 325000; 2. 杭州市中医院)

摘要 根据辅助生殖技术不同的促排卵方案, 结合临床实践, 提出“三步三期法”, 三步即术前调理, 术中配合, 术后固冲安胎; 三期即降调期滋阴补肾、清心降火, 超排卵期滋补肝肾、柔肝疏肝, 移植前期补肾健脾、养血活血。“三步三期法”的合理运用可使冲任调和, 胞宫气血充盈, 提高胚胎移植妊娠率。

关键词 辅助生殖; 不孕症; 体外受精; 胚胎移植

辅助生殖技术是运用医学技术和方法对配子、合子、胚胎进行人工操作, 以达到受孕目的^[1], 尽管目前体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中取卵率及胚胎移植率可达 90%, 但其临床妊娠率仅为 40%^[2]。未能妊娠的原因很多, 如卵巢反应功能低下而取消促排卵周期、子宫内膜容受力差等。如何防止垂体降调节后黄体功能不足, 降低流产率; 如何在有效促进多卵泡发育的同时, 防止卵巢过度刺激综合征; 如何在保证卵泡数量的同时, 提高卵细胞的质量; 如何使子宫内膜与胚胎发育同步化, 改善子宫内膜容受性等, 已成为目前生殖医学界研究的热点问题。我们采用“三步三期法”辅助治疗 IVF-ET 患者, 临床可显著提高胚胎移植妊娠率。现将体会浅述如下。

1 三步法辅助治疗

1.1 术前调理

IVF-ET 患者多伴基础疾病, 如多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、输卵管炎、卵巢储备功能下降等, 虽然复杂多样, 但中医辨证辨病以虚实为总则。虚者多为先天不足或后天劳伤, 致肾气不足, 冲任气血失调, 治宜补肾填精, 养血助孕; 实者由于痰湿、气滞、湿热等实邪阻滞胞宫致难孕, 日久则致虚实夹杂。如合并子宫内膜异位症者, 多由肾虚血瘀、气虚血瘀或气滞血瘀所致; 合并输卵管梗阻者, 多由湿热瘀结或寒湿凝滞所致; 治疗均以活血消癥、逐瘀荡胞为法; 合并多囊卵巢综合征者多

因痰湿壅盛或气滞水停所致, 治宜利水化痰、健脾益气。

1.2 术中配合

根据辅助生殖技术用药的规律, 将其术程分为降调期、超排卵期、移植前期三个时期。此时把握用药时机, 针对三个时期的特点进行中药干预治疗, 注重阴阳转化, 动静结合, 使冲任调和, 胞宫气血充盈, 可以增强西药疗效, 减轻西药的副作用, 提高妊娠率。

1.2.1 降调期 垂体降调节是控制性超排卵长方案中的重要一环, 其应用促性腺激素释放激素类似物(GnRH-α)类药物可使卵泡发育同步化, 为超排卵做准备, 募集更多成熟卵泡, 从而提高 IVF-ET 的成功率^[3]。患者在临床症状上有其特征性表现, 如潮热、盗汗、性欲低下、五心烦热等肾阴亏虚、相火妄动症状, 或可见眩晕、耳鸣、腰膝酸软等肾气不足表现, 治疗上常用生地黄、熟地黄、菟丝子、葛根、天冬、麦冬、制玉竹、柏子仁、龟甲、制何首乌等滋阴补肾、清心降火。

1.2.2 超排卵期 运用大量外源性促性腺激素使处于始基卵泡阶段的卵细胞同时发育, 以便取得更多、更均衡的优质卵泡^[4]。超排卵药物干扰了机体的内环境, 造成了人为的、相对的虚损状态, 其病位主要在冲任, 病机为肾精亏虚难以化生卵泡, 阴液失于润泽, 阳气无以化生, 冲任血少失资。此期阴阳急剧转化, 兼见有肝失疏泄, 藏泄失衡, 应适当运用中药滋补肝肾, 柔肝疏肝。所用滋阴之药物应当选用清补之品, 以防过于滋腻有碍脾胃运

* 通讯作者: zhqin@zjwh.gov.cn

化、气机生发。常用药物有生地黄、熟地黄、山萸肉、山药、天冬、麦冬、炒白芍等。

1.2.3 移植前期 移植前期患者的内膜容受性及黄体分泌功能是治疗干预的关键。在常规应用黄体酮维持黄体功能基础上,辅以补肾健脾、养血活血,可改善子宫内膜的容受性及临床妊娠率。肾为先天之本,主生殖,《石室秘录·子嗣论》谓“肾水衰者,则子宫燥涸,禾苗无雨露之润,亦成萎黄,必有堕胎之叹”,故有“肾以载胎”之说。脾为后天之本,气血生化之源,子宫内膜如土壤,脾属土,居中焦而化生万物,调补后天中土可改善内膜容受性。胎元之载养全赖于先天之肾气与后天之脾气的相互协调,两者共同维系着正常的妊娠过程。故在移植前培补脾肾以益胎元,常用药物有黄芪、肉苁蓉、菟丝子、淫羊藿、杜仲、桑寄生、鹿角片等。此时佐以鸡血藤、当归、川芎等养血活血之品,使精血充足,胞宫得养。实验研究亦证实,活血类中药可提高子宫内膜的血液灌注,改善子宫内膜容受性^[8],提高胚胎的种植成功率。

1.3 术后安胎

有研究^[9]报道通过辅助生殖技术获得妊娠者中的自然流产率为 15%~30%,有 30%~40% 的患者在孕早期出现少量阴道出血,个别可达中量出血,甚至超过月经量,B 超或可发现宫腔积血。妊娠用药必以固冲安胎为主,养胎之法最宜清淡润和,平补益气而不助火消阴,养血而不碍胃恋湿,宜清不宜泻,宜凉不宜热。治疗方药以寿胎丸加减,反复出血加桑叶、藕节、墨旱莲、仙鹤草、白及等;对宫内有积血的患者,可用大黄炭、生地炭、银花炭清热化瘀安胎,三七粉化瘀止血安胎。

2 典型医案

患者,女,36 岁,2016 年 3 月 18 日初诊。主诉:不避孕未再孕 2 年。现病史:患者 2010 年顺产 1 女,既往有 2 次人工流产史,末次流产 2013 年,近 2 年余未避孕未孕。查卵泡刺激素 (FSH) 16.72 IU/L,2015 年行 IVF-ET,2015 年 9 月及 12 月移植两次冻胚均未成功。平素月经周期 30 天,经期 7 天,量中等偏少,无痛经。末次月经 2016 年 3 月 11 日。刻诊:舌淡红、苔白,脉细。中医诊断:不孕症(肾虚型),治以补肾养血。处方:当归 15 g,炒白芍 10 g,川芎 10 g,郁金 10 g,香附 10 g,淫羊藿 15 g,肉苁蓉 10 g,菟丝子 20 g,覆盆子 15 g,炙甘草 6 g,黄精 20 g,陈皮 5 g。14

剂,每日 1 剂,水煎服。

2016 年 4 月 22 日二诊:末次月经 2016 年 4 月 14 日,4 月 19 日起每日肌肉注射尿促性素针 75 U 促排卵,拟于 24 日 B 超引导下取卵。刻下稍感腹胀,白带量多色黄,舌红、苔白、脉弦。治以补肾养阴,疏肝理气。处方:当归 15 g,白芍 10 g,川芎 10 g,香附 10 g,郁金 10 g,肉苁蓉 10 g,淫羊藿 15 g,菟丝子 20 g,怀牛膝 10 g,柏子仁 10 g,覆盆子 15 g,绿梅花 5 g,桑椹 12 g,制玉竹 12 g,荆芥 6 g。7 剂,每日 1 剂,水煎服。

2016 年 6 月 24 日三诊:患者告知 4 月份取卵 8 枚,配成 5 枚优质胚胎冻存。末次月经 2016 年 6 月 20 日,已于月经次日开始内膜准备,口服戊酸雌二醇片,每次 3 mg,每日 2 次口服,将于月经第 10 天行胚胎移植。舌淡红、苔薄,脉细弱。继予移植前补肾养血调理。处方:淫羊藿 10 g,巴戟天 10 g,炒白芍 10 g,熟地黄炭 9 g,当归 15 g,郁金 10 g,香附 10 g,黄精 20 g,肉苁蓉 15 g,川芎 10 g,覆盆子 15 g,鸡血藤 15 g,陈皮 5 g,葫芦巴 10 g,丹参 15 g,绿梅花 6 g,荔枝核 10 g。7 剂,每日 1 剂,水煎服。嘱移植后改服健脾补肾养血中药,处方:黄芪 15 g,党参 15 g,当归 10 g,白芍 15 g,续断 10 g,桑寄生 15 g,覆盆子 16 g,杜仲 10 g,黄精 15 g,麸炒白术 10 g,炙甘草 3 g。14 剂,每日 1 剂,水煎服。

2016 年 7 月 20 日四诊:查绒毛膜促性腺激素 (HCG) 517.7 IU/L、雌二醇 (E_2) 598.2 pg/ml、孕酮 (P) 90.89 nmol/L,移植后生殖中心予地屈孕酮口服,每次 10 mg,每日 2 次;戊酸雌二醇片 3 mg,每日 2 次;黄体酮胶囊 0.2 g,每晚塞阴道支持治疗。今晨有少许淡红色阴道出血,舌淡红、苔薄,脉滑尺弱。处方:党参 30 g,黄芩 10 g,白芍 15 g,麸炒白术 10 g,桑寄生 15 g,苎麻根 30 g,菟丝子 15 g,杜仲 10 g,阿胶珠 12 g,墨旱莲 10 g,藕节炭 10 g,仙鹤草 15 g,山药 15 g,陈皮 5 g。7 剂,每日 1 剂,水煎服。1 周后复诊时诉阴道漏红已止,宗前方之意续服两个月,查胎儿颈透明层 (NT) 及产科 B 超示胎儿发育正常。

按:患者未避孕 2 年未孕,FSH 偏高,月经量偏少,综合考虑为卵巢储备功能低下。其与肾虚密不可分,培其肾精,通达冲任可助其受孕。结合患者舌脉,故在患者行 IVF-ET 术前,以当归、川芎、

(下转第 1620 页)

- 析 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(14): 44-45.
- [10] 栗清亮. 中西医结合治疗慢性前列腺炎 123 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(9): 837-837, 838.
- [11] 刘德运, 柳泽坤, 李国达. 中药联合治疗慢性前列腺炎 56 例疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2014, 23(3): 233-235.
- [12] 代睿欣, 吕立国, 白遵光, 等. 温阳益气法对晚期前列腺癌免疫水平的影响 [J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(4): 30-32.
- [13] 王昭辉, 吕立国, 白遵光, 等. 陈志强教授温阳法治老年男性前列腺癌骨转移的学术思想介绍 [J]. 中外健康文摘, 2012(30): 406-407.
- [14] 张卫平, 戴继舫. 前列腺癌 PSA 筛查: 基于流行病学的证据 [J]. 公共卫生与预防医学, 2014, 25(6): 74-76.
- [15] HUGGINS C, HODGES CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate 1941 [J]. J Urol, 2002, 168(1): 9-12.
- [16] 万克松. 手术去势间断联合抗雄激素药物治疗晚期前列腺癌临床疗效研究 [J]. 广州: 南方医科大学, 2012: 19-21.
- [17] 胡凯文. 肿瘤的“绿色治疗” [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(4): 5-7.
- [18] 周天, 胡凯文. 论肿瘤绿色治疗体系 [J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2049-2052.
- [19] GARCAÍ JR, RIERA E, VALLS E, et al. Metabolic and osteogenic pattern of prostate cancer bone metastases [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2013, 32(1): 33-36.
- [20] 胡政邦. ^{89}Sr 与唑来膦酸对前列腺癌骨转移疗效的评估 [J]. 南昌: 南昌大学, 2017: 14.
- [21] 吴玉华, 易舒婧, 王华中, 等. 自拟温肾壮阳活血汤治疗前列腺癌骨转移疼痛临床观察 [J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(4): 22-23.

(收稿日期: 2018-03-18; 修回日期: 2018-04-20)

编辑: 黄 健

(上接第 1614 页)

郁金、香附、淫羊藿、肉苁蓉、菟丝子、覆盆子、黄精等补肾填精、益气养血。二诊时患者正处于超排卵期，阴阳急剧转化，气机疏泄失司，故出现腹胀、舌红、脉弦等症，治宜补肾养阴，疏肝理气。方中肉苁蓉、淫羊藿、菟丝子、怀牛膝、覆盆子、桑椹调和肾中阴阳，当归、白芍、川芎、香附、郁金理气和血，绿梅花可加强清肝理气通络之功，再佐以风药荆芥，其轻灵透散，倍增调畅气机之效。三诊时为移植前期，宗此期补肾健脾、养血活血之治法，改善子宫内膜的容受性，移植后健脾补肾，提高黄体功能。四诊时患者属肾虚血热之胎漏，故以寿胎丸加减以固本安胎，使胞宫得宁，胎元得固。

参考文献

- [1] 乔杰. 人类辅助生殖技术的新进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(1): 33-34.
- [2] 崔丹丹, 张明敏. 中医配合人工辅助生殖技术之思路与方法 [J]. 中西医结合研究, 2012, 4(5): 274-275.
- [3] 吴欢, 徐千花, 贺小进, 等. 长、短效促性腺激素释放激素激动剂在体外受精周期长方案中应用效果比较 [J]. 生殖与避孕, 2014, 34(11): 945-949.
- [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与策略 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 198-201.
- [5] 宋殿荣, 刘亚琴, 张巍, 等. 补肾活血方中药对妊娠大鼠子宫内膜容受性的影响 [J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(2): 161-166.
- [6] 黄荷凤. 现代辅助生育技术 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 110-115.

(收稿日期: 2017-12-20; 修回日期: 2018-07-05)

编辑: 侯建春