

• 临床研究 •

体外受精—胚胎移植中控制性超排卵后的 中医证候分布

连 方^{1*} 梁静雅²

(1. 山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心, 济南市文化西路 42 号, 250011;

2. 山东中医药大学临床医学院 2008 级硕士研究生)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30672706); 山东省中医药管理局项目(2007—046)

* 通讯作者: f_lian@163.com, (0531)68617980

[摘要] 目的 研究 280 例行体外受精—胚胎移植(IVF-ET)的患者控制性超排卵(COH)后的中医证候分布规律。方法 对 280 例患者进行信息采集, 采用变量聚类分析研究 IVF-ET 中 COH 后的证型分布特点, 探讨其证候分布规律及规范化证型。同时比较不同中医证型患者注射绒毛膜促性腺激素(HCG)当日血清雌二醇(E₂)水平。结果 患者 COH 后主要表现为肾气阴两虚、脾肾阳虚、肝郁气滞兼血瘀 3 种证型。其中肾气阴两虚证最多, 共 113 例占 40.4%, 其次为脾肾阳虚证, 共 77 例占 27.5%, 肝郁气滞兼血瘀证共 51 例占 18.2%, 其他证型 39 例占 13.9%。肾气阴两虚组患者注射 HCG 当日 E₂ 水平低于其他组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余证型间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 IVF-ET 中 COH 后临床上所出现中医证型按出现频率由高到低依次为肾气阴两虚证、脾肾阳虚证、肝郁气滞兼血瘀证、其他证型。肾气阴两虚证患者注射 HCG 当日的低 E₂ 水平提示本证型患者的获卵数目及获卵质量可能低于其他证型患者。

[关键词] 体外受精—胚胎移植; 控制性超促排卵; 中医证候; 绒毛膜促性腺激素; 雌二醇

Chinese Medical Syndrome Disposition of 280 Controlled Ovarian Hyperstimulation Patients Undergoing in Vitro Fertilization-Embryo Transplantation

LIAN Fang¹, LIANG Jingya²

(1. Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province 250011; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To study Chinese medical syndrome disposition of controlled ovarian hyperstimulation (COH) during in vitro fertilization-embryo transplantation (IVF-ET). **Methods** The information acquisition and cluster analysis was used to research Chinese medical syndrome disposition in 280 cases of COH during IVF-ET. The level of estradiol (E₂) at the date of human chorionic gonadotrophin (HCG) injection was compared among different syndromes. **Results** The major syndromes were dual deficiency of kidney qi and yin syndrome (113 cases, 40.4%), spleen-kidney yang deficiency syndrome (77 cases, 27.5%) and liver depression and qi stagnation with blood stasis syndrome (51 cases, 18.2%). The rest 39 cases of other syndromes accounted for 13.9%. E₂ level of dual deficiency of kidney qi and yin syndrome was significantly lower than those of other syndromes ($P < 0.05$). The differences between other syndromes were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The syndrome frequency of COH during IVF-ET from high to low is dual deficiency of kidney qi and yin syndrome, spleen-kidney yang deficiency syndrome, liver depression and qi stagnation with blood stasis syndrome and other syndromes. E₂ level of dual deficiency of kidney qi and yin syndrome is low, which maybe indicates that the amount and quality of producing ova is lower than that of other syndromes as well.

Keywords in vitro fertilization-embryo transplantation; controlled ovarian hyperstimulation; Chinese medical syndrome; human chorionic gonadotrophin; estradiol

最初的体外受精—胚胎移植(IVF-ET)采用的是自然周期取卵, 获卵数极其有限, 我们现在已使用促性腺激素(Gn)进行控制性超排卵(COH)。COH是指以药物的手段在可控制的范围内诱发多卵泡的

发育和成熟, 随着获卵数的提高也大大增加了 IVF-ET 成功率。但 COH 的应用导致的卵泡爆发式生长改变了患者本来的生理状态, 势必出现机体状态的相应变化。本研究主要是在中医证候基础上结合

聚类分析,探讨 IVF-ET 中 COH 后的证型分布特点,分析其证候分布规律及规范化证型。

1 临床资料

1.1 诊断标准

不孕症诊断标准参考全国高等医药院校教材《妇产科学》^[1]:凡婚后有正常性生活未避孕,同居两年未受孕者,称不孕症。婚后未避孕而从未妊娠者称原发性不孕;曾有过妊娠而后未避孕连续 2 年不孕者称继发性不孕。

参考卫科教发(2003)176 号《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》制定 IVF-ET 入选标准:①女方各种因素导致的配子运输障碍;②排卵障碍;③子宫内膜异位症;④不明原因的不育;⑤免疫性不孕;⑥男方少精子、弱精子症。

1.2 纳入标准

符合不孕症诊断标准;符合 IVF-ET 入选标准;签署知情同意书;IVF-ET 周期月经第 3 天激素水平在垂体降调后范围;年龄 20~48 岁。患者存在绝对配子运输障碍,如患者双侧输卵管均因异位妊娠行切除术,虽不孕年限不足 2 年,但符合 IVF-ET 入选标准,可准予入组。

1.3 排除标准

子宫不具备妊娠功能或严重躯体疾病不能承受妊娠者;近 3 个月内应用激素类药物者;患有严重的精神疾患、泌尿生殖系统急性感染、性传播疾病者;患有《中华人民共和国母婴保健法》(1995 年 6 月 1 日起施行)规定的不宜生育、目前无法行胚胎植入前遗传学诊断(PGD)的遗传性疾病者;具有吸毒等严重不良嗜好者;过敏体质者;接触致畸量的射线、毒物、药品并处于作用期者。

1.4 一般资料

280 例患者来源于 2009 年 4 月至 2010 年 11 月山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心、济南军区总医院生殖中心。年龄 23~44 岁,平均(31.9±4.4)岁;身高 152~176cm,平均(161.8±4.5)cm;体重 40.5~85kg,平均(58.7±9.0)kg;不孕年限 0.5~18 年,平均(4.9±3.3)年。

280 例患者中,输卵管因素 183,免疫因素 24 例,排卵因素 67 例,子宫内膜异位症 30 例,年龄因素 25 例,男方因素 114 例。

2 方法

2.1 研究方法及观察指标

采用 IVF-ET 治疗中目前通用的促性腺激素释

放激素激动剂/基因重组卵泡刺激素/人绝经期促性腺激素/绒毛膜促性腺激素(GnRH-a/r-FSH/HMG/HCG)超排卵长方案^[2],即入选患者均于前一个月经周期的黄体期(月经 21 天左右)给予达菲林(法国博福—益普生工业公司,国药准字 H20090274)1.2mg 肌肉注射,7 天达到稳定水平,此时垂体对内源性黄体生成激素释放激素(LHRH)不敏感,黄体生成素(LH)分泌低于基础水平,卵巢功能处于静止状态,血循环的垂体促性腺激素量很少,即达到所谓降调节^[2],之后开始应用 Gn 启动,待卵泡发育至主导卵泡在 18mm 以上或至少双侧卵巢分别有 2 个直径≥18mm 的卵泡,子宫内膜 8~10mm,呈两线或三线征时给予肌肉注射 HCG 5000~10000U(珠海丽珠集团丽宝生物化学制药公司,国药准字 H44020642)。

在患者 COH 后注射 HCG 收集中医四诊信息,将采集的数据输入 SPSS 18.0 建立数据库。中医证候群的筛选采用系统聚类分析中的变量聚类法,再结合专家意见,归纳出中医证型,并判定每种分型的代表症状及体征。同时比较不同中医证型患者注射 HCG 当日血清雌二醇(E₂)水平。

2.2 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 IVF-ET 中 COH 后中医证型的分布

对采集的证候信息进行频数统计,观察所得数据的集中趋势,剔除频数在 30%以下的指标。将滤过后得到的 26 项指标利用统计软件进行频数分布统计、系统聚类分析,聚类方法选用组间距离法,结合《中医临床诊疗术语证候部分》^[3]及临床特点,最后确定 IVF-ET 中 COH 后中医证型主要为肾气阴两虚、脾肾阳虚、肝郁气滞兼血瘀 3 种证型。肾气阴两虚证最多,其后依次为脾肾阳虚证、肝郁气滞兼血瘀证及其他证型。

肾气阴两虚证:共 113 例占 40.4%。临床表现为口干咽燥、五心烦热、潮热盗汗、头晕、食欲不振、气短懒言、失眠多梦、脉细或细数、神疲乏力、肢体困重、腰膝酸软、胸闷泛恶、经色鲜红、经色深红、白带量少、口渴喜饮。

脾肾阳虚证:共 77 例占 27.5%。临床表现为畏寒肢冷,白带量多,脉沉细尺弱。

肝郁气滞兼血瘀证:共 51 例占 18.2%。临床

表现为经前乳胀、经前烦躁易怒、经行腹痛、腹胀痛、腹胀、经质有块、经量或多或少。

其他证型:39例占13.9%。此部分患者COH后未表现出明显的证型特点,或症状轻微,无明显寒热虚实,此类患者多先天禀赋良好,未见重大疾病史,或单纯因为男方因素前来行IVF-ET,故列为其他证型。

3.2 不同中医证型患者注射HCG当日血清E₂水平比较

表1示,肾气阴两虚组患者注射HCG当日血清E₂水平低于其他组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余证型间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 不同中医证型患者注射HCG当日血清E₂值水平比较(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)

证型	例数	E ₂
肾气阴两虚证	113	9781.20 ± 5529.230
脾肾阳虚证	77	11793.61 ± 7298.674*
肝郁气滞兼血瘀证	51	12004.49 ± 6428.807*
其他证	39	12878.56 ± 7411.161*

注:与肾气阴两虚证比较,* $P < 0.05$

4 讨论

本研究结果显示,IVF-ET患者COH后主要表现为肾气阴两虚、脾肾阳虚、肝郁气滞兼血瘀3种证型。其中肾气阴两虚为最常见证型,由于应用Gn进行控制性超促排卵,使得卵泡在短期内呈爆发式生长,以获得数目适量的卵子,满足体外受精的需要^[4]。肾藏精,为先天之本,主人体的生长发育与生殖,在女性生理中起着最重要的作用。肾中所藏精气是肾阴肾阳的物质基础。精气充足,则肾阴肾阳平衡协调;精气亏损,则肾之阴阳失调。在女子生长发育的过程中,肾、天癸、冲任、胞宫构成肾—天癸—冲任—胞宫轴,彼此相互影响,形成女性性周期的调节系统,而肾是该轴的主导,起决定性作用^[5]。女性生殖系统的调节以肾气—天癸—冲任—胞宫的平衡协调关系为前提,肾气盛,天癸至,冲任通盛,则月经如期,孕育正常。《素问·上古天真论》曰:“女子七岁,肾气盛,齿更发长,二七天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。”形象而系统地论述了女子生殖生理轴的理论。西医学下丘脑—垂体—卵巢—子宫轴(HPOA),其作用与中医学肾—天癸—冲任—胞宫轴相似。生殖之精藏于肾,肾中精气是卵泡发育的原动力,而COH使短时间卵泡数目及体积剧增耗损肾中精气,使得患者出现口干咽燥、五心烦

热、潮热盗汗、神疲乏力、腰膝酸软等一系列肾气阴两虚表现。患者长久不孕,情志不畅,精神压力较大,易导致肝郁气滞,气滞则血行不畅,所以部分患者表现为经前乳胀、经前烦躁易怒、经行腹痛、腹胀痛、腹胀、经质有块、经量或多或少等肝郁气滞兼血瘀之证。若患者COH后肾中精气损耗,间接损及一身之阳,或素体阳气不足,加之卵巢体积骤然增加,导致全身水液气化失常,则出现脉沉细尺弱、畏寒肢冷、白带量多等一系列脾肾阳虚之证。

注射HCG当日E₂的水平可以配合超声观测卵泡数目及判断卵子质量^[6],且E₂使子宫内膜出现增生期改变,维持内膜适当的厚度,为胚胎植入后的着床提供必备的环境,本研究发现肾气阴两虚型患者的注射HCG当日E₂水平低于其他3组患者,提示肾气阴两虚证患者获卵数目及获卵质量可能低于其他各组患者,在这类患者后期黄体支持治疗中可以应用补肾益阴的中药改善患者症状,以期对胚胎的着床提供良好的机体环境及状态。

参考文献

- [1]乐杰.妇产科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2004:381.
- [2]庄广伦.现代辅助生育技术[M].北京:人民卫生出版社,2005:120-121.
- [3]国家中医药管理局.中医临床诊疗术语证候部分[S].2004:5-54.
- [4]庄广伦.卵泡发育与超促排卵[J].生殖医学杂志,2007,16(4):226-227.
- [5]连方,王瑞霞.辅助生殖技术在治疗不孕症中的问题与中医药干预策略[J].中国中西医结合杂志,2010,30(7):677-681.
- [6]连方,郭颖.HCG注射日血清E₂、P、LH及子宫内膜厚度对IUI妊娠率的影响[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(6):59,125-126.

(收稿日期:2011-02-18;修回日期:2011-11-07)

[编辑:叶晨]

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951—1986年(4张光盘)480元;1987—1994年(1张光盘)260元;1995—2004年(1张光盘)280元。光盘合订本为计算机用数据光盘,收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容,可对所有文章进行任意字检索,方便实用。

汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志北京医海林音像书店,邮政编码:100700,电话:(010)64035632。网址:<http://www.jtcm.net.cn>。