

• 临床研究 •

腔内短波理疗联合针刺对体外受精—胚胎移植
子宫内膜容受性的影响孙振高¹ 连 方^{1*} 张建伟² 张竹梅¹ 吴海萃² 郭 颖¹ 薛明玥¹ 张 宁² 孟 茜¹ 赵 帅²

(1. 山东中医药大学附属医院生殖中心, 山东省济南市文化西路 42 号, 250011; 2. 山东中医药大学)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901920); 山东省自然科学基金资助项目(Q2008C17);

山东省中医药科技发展计划项目(2009—038)

* 通讯作者: f_lian@163.com, 13706403122

[摘要] 目的 观察腔内短波理疗联合针刺对体外受精—胚胎移植(IVF-ET)患者子宫内膜容受性的影响。方法 将 97 例 IVF-ET 患者随机分为腔内短波理疗联合针刺组(51 例)和单纯西药组(46 例), 两组患者均采用黄体期长方案, 在超排卵的同时, 腔内理疗联合针刺组在月经干净后, 每天进行理疗和针刺, 直至注射绒毛膜促性腺激素(HCG)日。测定两组患者 HCG 日子宫内膜厚度、分型及子宫内膜血流阻力指数(RI), 并观察两组患者取卵数、优卵率、受精率、优胚率以及临床妊娠率。结果 子宫内膜厚度两组比较差异无统计学意义($P>0.05$); A 型内膜腔内短波理疗联合针刺组所占比例为 74.5%, 单纯西药组为 45.7%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.01$); 卵泡膜血流 RI 腔内短波理疗联合针刺组明显低于单纯西药组($P<0.01$); 两组患者取卵数、受精率差异无统计学意义($P>0.05$); 优卵率、优质胚胎率及临床妊娠率腔内短波理疗联合针刺组均高于单纯西药组($P<0.05$)。结论 腔内短波理疗联合针刺能明显提高 IVF-ET 患者子宫内膜容受性, 提高临床妊娠率。

[关键词] 腔内短波理疗; 针刺; 体外受精—胚胎移植; 妊娠率; 子宫内膜容受性

Effect of Intracavitary Shortwave Physiotherapy Combined with Acupuncture on Endometrial Receptivity in Vitro Fertilisation and Embryo Transplantation

SUN Zhengao¹, LIAN Fang¹, ZHANG Jianwei², ZHANG Zhumei¹, WU Haicui², GUO Ying¹, XUE Mingyue¹, ZHANG Ning², MENG Qian¹, ZHAO Shuai²

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

ABSTRACT Objective To observe the effect of intracavitary shortwave physiotherapy combined with acupuncture on the endometrial receptivity of in vitro fertilisation and embryo transplantation (IVF-ET) patients and evaluate the treatment outcome.

Methods Ninety seven IVF-ET patients were randomized into combined treatment group of 51 cases and western medicine group of 46 cases. Both groups were given luteal phase long protocol. During the controlled ovarian hyperstimulation, the combined treatment group was given acupuncture combined with intracavitary shortwave physiotherapy after menstruation and lasted to the day of injecting human chorionic gonadotropin (HCG). The western medicine group was given western medicine treatment only. The endometrial thickness, type and endometrial blood flow resistance index (RI) on the day of injecting HCG and the number of retrieved oocytes, rate of high-quality oocytes, fertilization rate, rate of high-quality embryos and clinical pregnancy rate were observed and compared. **Results** There was no significant difference in the endometrial thickness between groups ($P>0.05$). There was 74.5% (38/51 cases) of A-type endometrium in the combined treatment group and 45.7% (21/46 cases) in the western medicine group, with significant difference between groups ($P<0.01$). The blood flow RI of follicle membrane on the day of injecting HCG in the combined treatment group was significantly lower than that in the western medicine group ($P<0.01$). There was no significant difference in the number of retrieved oocytes and the fertilization rate between groups ($P>0.05$). The rate of high-quality oocytes, high-quality embryos and clinical pregnancy rate in the combined treatment group were significantly higher than those in the western medicine group ($P<0.05$). **Conclusion** Intracavitary short-wave physiotherapy combined with acupuncture could obviously improve the endometrial receptivity of IVF-ET patients and improve pregnancy rate.

Keywords intracavitary shortwave physiotherapy; acupuncture; vitro fertilisation and embryo transplantation; pregnancy rate; endometrial receptivity

自 1978 年首例试管婴儿(in vitro fertilization, IVF)诞生以来,以体外受精—胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)为代表的辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)蓬勃发展,给不孕患者带来希望。超促排卵药物的应用,可明显影响子宫内膜的种植条件,从而影响 IVF 的治疗结局。我们通过在 IVF-ET 过程中,进行腔内短波理疗联合针刺干预,观察其对子宫内膜种植环境的影响,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

不孕症中医诊断标准参照《中医妇科学》^[1]及《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定。西医诊断经子宫输卵管造影或腹腔镜证实,标准参照《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》^[3]IVF-ET 适应症制定。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准;年龄 24~40 岁;病程 2~14 年;签署知情同意书。

1.3 排除标准

排除标准:多囊卵巢综合征等排卵障碍性不孕;子宫内膜异位症;男方少、弱精子症;子宫不具备妊娠功能或患有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;过敏体质者。

1.4 一般资料

97 例均为 2011 年 6 月至 2012 年 2 月山东中医药大学附属医院生殖中心行 IVF-ET 治疗的患者,按随机数字表将患者分为两组,腔内短波理疗联合针刺组 51 例,年龄 25~39 岁,平均 (32.3 ± 3.2) 岁;不孕年限 2~14 年,平均 (4.7 ± 3.9) 年。单纯西药组 46 例,年龄 24~40 岁,平均 (32.2 ± 3.3) 岁;不孕年限 3~13 年,平均 (4.8 ± 3.6) 年。两组患者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

单纯西药组:采用促性腺激素释放激素激动剂/基因重组卵泡刺激素/人绒毛膜促性腺激素(Gn-RHa/r-FSH/HCG)方案,即黄体期长方案。入选患者于前 1 个月经周期的黄体期(月经 21 天左右)给予 GnRHa(达菲林,每支 3.75mg,德国辉灵公司 AG 药厂产品,批号 U506)1.1mg 肌肉注射,降调 14 天左右开始肌肉注射 r-FSH(果纳芬,瑞士 Sero-

no 公司产品,批号 Y14A6694),于用药第 5 天起根据阴道 B 超调整用药量,剂量采用个体化方案。一直服用至“HCG 日”(即阴道 B 超检查显示至少有 3 个直径 ≥ 1.8 cm 的卵泡),给予 HCG(每支 5000IU,上海生物化学制药厂生产,批号 090515B)10000IU 一次性肌肉注射。注射 HCG 36h 后在阴道 B 超指引下行穿刺取卵术。后将卵子按每孔 3~4 个置入 4 孔培养皿中,置于 5%CO₂、37℃培养箱中培养,然后采用改良上游法或梯度法处理精液,取卵后 4~6h 受精。受精后 18~22h 观察受精情况,并换液,受精后根据胚胎发育的情况,适时选取优质胚胎行宫腔内移植。按患者取卵情况给予黄体酮做黄体支持,移植后 14 天检测尿 HCG 或血 β -HCG,阳性者诊断为生化妊娠,移植后 5 周做阴道 B 超检查,可见胎囊胎芽及胎心者诊断为临床妊娠。

腔内短波理疗联合针刺组:在单纯西药组治疗的基础上,于月经干净后,每日 1 次,连续用至“HCG 日”。腔内理疗采用北京威力恒科技有限责任公司生产的多功能盆腔治疗仪(VLH-D 型)。使用 2 块腹部电极和腔内单极同时输出,治疗 30min,将电极加热棒消毒后放入阴道,深度到阴道后穹窿。针刺方法:患者排空膀胱,仰卧位。太冲:向下斜刺 1~1.5 寸,施提插捻转补法,使针感传至会阴;三阴交:针尖向上斜刺 0.5~1.0 寸,施提插捻转平补平泻法,使针感传至会阴;中极:向曲骨方向斜刺 1~1.5 寸,施捻转泻法,使针感传至会阴;子宫:向下斜刺 1.5~2 寸,施提插捻转补法,使针感传至会阴。

2.2 观察指标

2.2.1 卵泡膜血流阻力指数(RI)及子宫内膜厚度、分型测定 两组患者均在“HCG 日”经专人由同一台阴道 B 超检查以监测卵泡发育情况,采用日本 ALOKA-SSD1700 彩色多普勒超声诊断仪,阴道探头频率 5.0MHz。调整探头进入的深度并左右、上下摆动及旋转探头,以获得清晰的二维图像,显示子宫矢状面图像,测量子宫内膜厚度及分型。采用 Gonen 和 Capser 的分类方法^[4]分为 3 型,A 型:即三线型或多层子宫内膜,为外层和中部强回声以及内层低回声或暗区,宫腔中线回声明显;B 型:为中部孤立回声,同子宫内膜肌层图像,宫腔中线回声不明显;C 型:为均质强回声,无宫腔中线回声。同时测定主导卵泡卵泡膜血流,记录 RI。RI=(收缩期峰值血流速度-舒张末期血流速度)/收缩期峰值血流速度。

表1 两组患者子宫内膜厚度、A型例数及RI比较

组别	例数	子宫内膜厚度(cm, $\bar{x} \pm s$)	A型例数[例(%)]	RI($\bar{x} \pm s$)
腔内短波理疗联合针刺组	51	0.97 $\pm$ 0.20	38(74.50)	0.47 $\pm$ 0.04
单纯西药组	46	0.98 $\pm$ 0.22	21(45.7)*	0.53 $\pm$ 0.07*

注:与单纯西药组比较,* $P < 0.01$

表2 两组患者取卵及胚胎移植结果比较

组别	例数	取卵数(个, $\bar{x} \pm s$)	优卵率(% , $\bar{x} \pm s$)	受精率(% , $\bar{x} \pm s$)	优胚率(% , $\bar{x} \pm s$)	临床妊娠率[例(%)]
腔内短波理疗联合针刺组	51	10.39 $\pm$ 4.21	85 $\pm$ 25	80 $\pm$ 7	78 $\pm$ 8	31(60.78)
单纯西药组	46	10.44 $\pm$ 4.22	72 $\pm$ 19*	79 $\pm$ 11	67 $\pm$ 13*	19(41.30)**

注:与单纯西药组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2.2 取卵、胚胎移植结果 记录两组患者取卵数、优卵率(优质卵个数/取卵数)、受精率(受精的卵细胞数/取卵数)、优胚率(第3天优质胚胎/第3天胚胎总数)、临床妊娠率。

2.3 统计学方法

采用SPSS 11.0版统计软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者子宫内膜厚度、A型例数及RI比较

表1示,子宫内膜厚度两组差异无统计学意义($P > 0.05$),子宫内膜分型A型所占比例,腔内短波理疗联合针刺组高于单纯西药组($P < 0.01$);腔内短波理疗联合针刺组卵泡膜血流RI小于单纯西药组($P < 0.01$),说明腔内短波理疗联合针刺可以明显降低血管阻力,改善卵泡膜血流灌注。

3.2 两组患者取卵、胚胎移植结果比较

表2示,两组患者取卵数、受精率差异无统计学意义($P > 0.05$);优卵率、优胚率、临床妊娠率,腔内短波理疗联合针刺组均高于单纯西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

4 讨论

IVF-ET技术已经成为治疗不孕症的有效方法。IVF治疗中,超促排卵周期子宫内膜的种植窗口可能发生偏移^[5]。许多学者从形态学、生物化学标志物、基因谱表达、表观遗传学等^[6-10]方面表明超促排卵药物对子宫内膜容受性的不良影响。因此如何改善超促排卵周期子宫内膜的容受性是目前研究的热点问题。

VLH-D短波理疗仪的治疗原理是通过红外光热辐射,使局部血管扩张,血流加速,改善了微循环及局部组织的营养状态,提高了机体白细胞及巨噬能力,即提高了机体的免疫功能,有温经通脉的作用,有学者报道可以改善IVF子宫内膜容受性^[11]。

针刺在VF-ET中的应用研究很多,研究表明,应用针刺可以明显的缓解疼痛,提高优质卵率,预防卵巢过度刺激等环节发挥作用^[12]。针刺可以明显改善促排卵大鼠的子宫内膜容受性^[13]。针刺太冲具有疏肝解郁、清肝养血之功效,为理气疏肝的要穴。中极为任脉的要穴,《普济方》也有“治妇人断续及疗失精绝子,穴中极”的记载。中极通于女子胞宫,具有温阳行气、理血调经之疗效。三阴交为肝、脾、肾三经的枢纽,足三阴经通过三阴交和中极穴相联系、沟通。子宫穴是任脉的主要经外奇穴。因此肝之腧穴太冲,冲任之穴中极和肝脾肾三经交会穴三阴交,以及不孕穴子宫穴的刺激,使肾气得盛,肝气得疏,气血调,阴阳衡,氤氲时期应时而至,故能有子。

本研究结果表明,腔内短波理疗联合针刺改善了IVF患者子宫内膜血供,改善了卵泡膜血流,优化了子宫内膜种植条件,进而提高了临床妊娠率。其作用机理可能与改善微循环,协调整体生殖内分泌环境,从而改善子宫内膜容受性有关。由于临床取材条件的限制,目前对于IVF子宫内膜容受性的研究只能通过超声、内分泌和动物实验等手段进行监测,因此如何利用科学的检测手段和指标,更加规范地应用于临床,并指导临床,将是进一步研究的问题。

参考文献

- [1]张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2005:320.
- [2]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:385-390.
- [3]中华人民共和国卫生部. 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的通知[Z]. 北京:中华人民共和国卫生部办公厅, 2003.
- [4]Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization(IVF)[J]. J In Vitro Fert Embryo Transf, 1990, 7(3):146-152.

(下转第1940页)

亦可避免或减少消化液、消化酶等对药物的影响和破坏,减轻药物对胃肠道的刺激及避免口服中药的苦涩感,有着传统口服给药无法比拟的优势^[13]。芪黄肠康液方中黄芪味甘,性微温,归脾肺二经,具有健脾补中、升阳举陷、利尿托毒、排脓、敛疮生肌等功用;黄连、黄柏及白头翁具有清热解毒燥湿的功效;青黛可凉血解毒,丹参活血化瘀,使气血流通,瘀滞得散,邪去正复,顽疾可愈;白及收敛止血、生肌,赤石脂能生肌肉、厚肠胃、除水湿,配以甘草共收清热化湿、敛疮止血、健脾止泻之效。本研究结果显示,治疗3个月后虽然两组临床疗效相当,但试验组临床症状积分显著低于对照组,治疗后试验组患者FI血清特异性IgG抗体阳性率显著降低($P < 0.05$),而对照组患者治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。中药导入气流弥散法将芪黄肠康液直接作用于肠道病变部位,影响机体内环境免疫反应,调整机体对相关食物的不耐受状态,显著降低UC患者FI血清特异性IgG抗体检测阳性率,祛除引起或诱发UC发作的因素,为UC的临床诊治提供新的视角。

参考文献

- [1] Ioannidis O, Varnalidis I, Paraskevas G, et al. Nutritional modulation of the inflammatory bowel response [J]. *Digestion*, 2011, 84(2): 89-101.
- [2] Wang ZW, Ji F, Teng WJ, et al. Risk factors and gene polymorphisms of inflammatory bowel disease in population of Zhejiang, China [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(1): 118-122.
- [3] 何新颖, 唐志鹏. 饮食与溃疡性结肠炎 [J]. *世界华人消*

化杂志, 2007, 15(36): 3826-3829.

- [4] 杨旭, 张苏闽, 章金春, 等. 溃疡性结肠炎患者食物不耐受检测结果初步分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(11): 2576-2579.
- [5] 周燕, 王红玲, 肖建群. 四种常见消化系疾病患者食物不耐受的检测 [J]. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(3): 134-136.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 [J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(8): 545-550.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(6): 891-895.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-133.
- [9] Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis [J]. *Br Med J*, 1964, 1(5375): 89-92.
- [10] Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, et al. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(10): 1696-1707.
- [11] 任素芳, 邱服斌. 精神心理与饮食疗法治疗溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. *山西医药杂志*, 2012, 41(2): 127-128.
- [12] 杨旭, 章金春, 李梅, 等. 食物不耐受与炎症性肠病 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(30): 3182-3185.
- [13] 杨旭, 张苏闽, 刘翠, 等. 溃疡性结肠炎的气药灌肠疗法 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(11): 983-984.

(收稿日期: 2012-04-13; 修回日期: 2012-08-10)

[编辑: 邓媛]

(上接第1929页)

- [4] Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, et al. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(5): 1025-1029.
- [5] Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, et al. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(2): 221-233.
- [6] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6): 731-746.
- [7] Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors [J]. *J Endocrinol*, 2011, 210(1): 5-14.

- [8] Yamagata Y, Asada H, Tamura I, et al. DNA methyltransferase expression in the human endometrium: down-regulation by progesterone and estrogen [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(5): 1126-1132.
- [9] Vincent ZL, Farquhar CM, Mitchell MD, et al. Expression and regulation of DNA methyltransferases in human endometrium [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(4): 1522-1525.
- [10] 黄伟, 张学红, 薛石龙, 等. 超短波物理治疗辅助体外受精-胚胎移植术的研究 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2006, 18(4): 316-319.
- [11] 李娜. 体外受精-胚胎移植术中辅助针刺治疗的临床应用研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2011.
- [12] 张维怡, 黄光英, 刘洁, 等. 针刺对促排卵治疗的多囊卵巢综合征大鼠子宫内腔容受性的影响 [J]. *世界针灸杂志*, 2009, 30(2): 30-37.

(收稿日期: 2012-05-11; 修回日期: 2012-08-27)

[编辑: 雷洪涛]