

• 综 述 •

中医药在体外受精-胚胎移植中的应用

邱冉冉¹ 谈珍瑜^{2*} 邹芝香²

(1. 湖南中医药大学研究生院, 湖南省长沙市韶山中路 113 号, 410007;

2. 湖南中医药大学第一附属医院)

* 通讯作者: tcmty@163.com, 13808429103

[摘要] 体外受精-胚胎移植(IVF-ET)是辅助生殖技术的重要组成部分,但由于其自身因素的制约,IVF-ET 后的妊娠成功率及正常分娩率都比较低。近年来,采用中医药从整体上对其过程进行干预,包括 IVF-ET 术前调理、术中辅助、术后预防并发病等,取得了比较理想的效果,现就中医药在 IVF-ET 过程中的临床应用、效果观察及实验研究情况作一综述。

[关键词] 体外受精-胚胎移植;中医药疗法;综述

1978 年英国诞生了世界上第 1 例体外受精-胚胎移植(IVF-ET)婴儿,俗称试管婴儿,这是不育症治疗史上的里程碑^[1]。英国人 Robert G. Edwards 开创的体外受精技术,至 2010 年已有超过 400 万个试管婴儿诞生^[2]。虽然 IVF-ET 在短短 30 年间获得了较大的成功,但是妊娠成功率却仅有 30%~40%,成功妊娠后正常分娩率则更低^[3]。如何提高 IVF-ET 妊娠率是医学界亟待解决的关键问题。本文就中医药在 IVF-ET 过程中的临床应用、效果观察及实验研究情况综述如下。

1 IVF-ET 术前用药

王艳妮等^[4]抓住肾主生殖这一理论,在 IVF-ET 前,采用补肾活血调经的方法来调节月经周期。卵泡期益肾健脾、活血化瘀,排卵期理气活血,黄体期益肾温阳、活血化瘀。发现其可改善患者基础内分泌水平,为 IVF-ET 打下良好基础,从而获得良好的妊娠率。谈勇^[5]在 IVF-ET 前,用补肾调周的方法调整月经周期,卵泡期滋肾养阴,排卵期补肾活血通络促进排卵,黄体期温肾助阳以充黄体功能,根据患者基础体温情况分别于各期给予相应的处方,以基础体温(BBT)、B 超加性激素水平等监测卵泡发育、黄体功能情况,调整自然周期趋于正常后再进入下一阶段的治疗,结果发现,在 IVF-ET 前采用补肾调周法治疗的患者受精卵数及移植胚数均明显地增加。李东等^[6]采用相似的补肾调周法后发现,运用中药治疗可以降低血清基础卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)的水平及 FSH/LH 比值,而且在降低 FSH 水平及增加高龄妇女窦卵泡数方面优于西药对照组,认为中药可以改善不孕妇女的卵巢储备。

单志群等^[7]于助孕技术前运用补肾调冲中药(当归、赤芍、牡丹皮等)调理,发现能促进血清雌激素、孕激素水平,使成熟卵子数量增加,并促进 IVF-ET 获得成功。陈秋梅等^[8]收集子宫内膜组织形态学表现异常的排卵障碍不孕者,给予以补肾为主的调经孕育方药,药后内膜形态学有明显改善,增殖期和分泌期内膜功能明显活跃旺盛,接近或完全符合正常生理状态下的表现。李新玲等^[9]的研究也证明了中医药能明显改善黄体功能,提高子宫内膜容受性。

2 IVF-ET 术中用药

控制性超排卵已经广泛应用于临床,但其使用超过生理剂量的外源性激素使子宫内膜的形态学发生改变,标志物表达异常,降低子宫内膜容受性,导致 IVF-ET 妊娠率低。而中药干预能有效地改善子宫内膜容受性,从而提高妊娠率。

王艳妮等^[4]认为进入超排卵周期后,应以改善卵泡质量及子宫内膜为主,当滋阴益肾,并添加血肉有情之品以利精血化生。张建伟等^[10]发现在 IVF-ET 治疗周期中,于人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日配合口服桂枝茯苓胶囊,除具有促使卵泡发育或诱导成熟卵泡外排作用外,尚可利用其活血化瘀、改善盆腔微循环的作用,有效地提高子宫内膜容受性。丁彩飞等^[11]研究发现,中药助孕汤除有雌激素作用外,还可以改善子宫血流的作用,改善内环境,提高妊娠率。赵春梅等^[12]则发现中药周期疗法可以增加内膜厚度,改善内膜类型,降低黄素化未破裂卵泡综合征(LUFS)的发生率。张金玉等^[13-14]的研究证明了益气补肝法能显著提高种植窗期血清雌激素、孕激素水平,还可以提高种植窗期白血病抑

制因子及瘦素水平,从而改善子宫内膜容受性,提高胚胎种植率。Lusine 等^[15]也认为,白血病抑制因子在胚胎着床中发挥重要作用。超排卵汤调节阶段中使用的促性腺激素释放激素类似物可以使着床期内膜整合素表达减弱,导致子宫内膜容受性降低^[16]。

子宫内膜下螺旋动脉为直接供应内膜营养物质的血管,螺旋动脉的血流参数为评价子宫内膜容受性的良好指标^[17]。Kuriak 等^[18]报道反映内膜血流灌注的螺旋动脉血流有周期性变化,即排卵前阻力高,排卵前 1 天开始下降,于第 18 天达最低并维持数天,为胚胎着床做准备,此时是子宫内膜容受性最佳的时期。李淑文等^[19]选择 HCG 注射日后第 3 天测定螺旋动脉血流参数,结果显示中药的应用对子宫内膜的血流灌注具有有利影响,可降低子宫螺旋动脉血流阻力,促进内膜生长从而提高内膜的容受性。

胞饮突是目前公认的子宫内膜容受性的形态学标志^[20]。王文娟等^[21]的实验证实,经过中药治疗后,胚泡着床障碍小鼠较模型组子宫内膜腺体数目增多,腺腔扩张、弯曲,腺腔、宫腔均有较多分泌物。王素霞等^[22]也发现,中药可以使实验动物子宫内膜间质疏松、水肿,间质血管丰富,腺体数目增多,腺腔增大,胞饮突数量、发育同步性均优于模型组。

宋殿荣等^[23]在大鼠围窗期皮下注射米非司酮造成胚泡着床障碍模型,给予中药补肾活血方干预后发现,补肾活血方能够改善子宫内膜的容受性。王振迎等^[24]的研究说明了以补肾健脾活血中药组成的寿胎丸加减方可以显著提高超排卵小鼠子宫内膜整合素 $\beta 3$ 蛋白的表达,进而在一定程度上改善超排卵小鼠的子宫内膜容受性。

尤昭玲等^[25]在辨证论治的前提下,与 IVF-ET 常规方案相适应,制定了中医辅治的“六期七步曲”并将其由六期精简为三期,即卵泡募集期、取卵期和移植后期。一期滋肾调肝、清心安神,调和阴阳,助卵长养,协同促性腺激素释放素- α (GnRH- α)募集多个卵泡,并使卵泡生长同步化,治疗重在肝、肾、心;二期益肾助卵,温阳通络,协同 HCG 促进优势卵泡发育,以利于顺利取卵,同时健脾益气,交通心肾,使子宫内膜同步长养,治疗多重视肾、脾、心;三期滋补肾精,助膜长养,最大限度的减少因抽吸卵泡,导致颗粒细胞的过多丢失,颗粒黄体细胞数减少,提高孕激素、HCG 水平,以加速子宫内膜长养,使之尽可能与种植胚胎发育同步,以提高胚胎种植率,此期中医从脾、肾、心论治^[26]。

3 IVF-ET 术后用药

3.1 防治先兆流产

中药保胎最早见于张仲景的《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》中。罗元恺^[27]认为肾虚封藏失司是发生胎漏、胎动不安的主要原因。哈荔田^[28]认为,导致胎漏、胎动不安的原因不外脾肾虚损、气血不足、冲任失固等几个方面,其中尤以肾不载胎、脾失濡养为发病关键。中药治疗着重辨证论治,整体调节,多从补肾健脾、固冲安胎着手。

刘颖等^[29]将移植后 14 天 HCG 大于 251U/L 的患者 237 例,分为治疗 A 组(移植后服用固胎汤)、治疗 B 组(验孕后服用固胎汤)及西药对照组,结果治疗 A 组、B 组及西药对照组的流产率分别为 13.08%、15.00%、24.00%,两个治疗组与西药对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明中药固胎汤能降低 IVF-ET 妊娠流产率。杨丽萍^[30]运用中医药治疗先兆流产也取得了令人满意的效果。董娟等^[31]认为,补肾健脾药含大量维生素 E,能强壮、镇静、抑制子宫平滑肌收缩,提高妊娠期孕激素及其受体水平,同时能改善免疫功能,促进封闭抗体形成,从而达安胎目的;张西蓉^[32]也认为,对流产的治法,除注意补肾外,还必须并用健脾益气之品,使脾与肾,先天与后天互相促进以固胎元。中医中药保胎补肾健脾,不但能使阴道出血停止,腹痛、腰痛等症状得以改善,并且还有维持妊娠黄体,促进妊娠发育的作用。

3.2 对术后并发症的预防及治疗

卵巢过度刺激综合征(OHSS)是 IVF-ET 的常见并发症。IVF-ET 周期控制性超促排卵(COH)的目的是获得多个卵泡发育,由于个体卵泡优势化和群体卵泡发育的阈值相当接近,一旦卵泡发育启动,大量卵泡常呈爆发式生长,致血清雌二醇(E_2)水平急剧升高引起 OHSS^[33]。

齐璇^[34]认为,活血祛瘀、温通散结之中药促排卵汤和 HCG 一样有着促使卵泡从卵巢中排出的作用,但无明显的激活肾素-血管紧张素 II 活性的作用。对于有高危因素的患者可用小剂量 HCG 配合中药治疗避免或减轻 OHSS 的发生。孙云^[35]总结马大正经验,认为 OHSS 属中医“癥瘕”范畴,证属水湿内停,且临床以阳虚证居多。方药应用五苓散合五皮散加味共奏温阳化湿、理气行滞、疏肝通络、健脾利水之功。谈勇^[36]认为,多囊卵巢综合征(PCOS)患者在辅助生育过程中所出现的 OHSS 并

发症是因受到医源性因素的刺激之后,妨碍或破坏了正常的生理机转,导致脏腑功能失常,气血失调,影响到冲任、子宫、胞脉、胞络,产生相应病变,而这种病变产生的病理产物可作为第二致病因素,再度妨碍脏腑气机的升降调节,导致脏腑气血的严重紊乱,病理产物为气、血、水,以气滞为先,瘀滞乃病发之关键,最终水湿停滞为患。刘凤云、祝佩芹、朱长玲等则分别从临床和动物实验角度为此提供了依据^[37-39]。

现代中药药理研究表明,党参、白术可明显降低全血比黏度和血浆比黏度、抑制体内内外血栓形成,因此可有效防治重度 OHSS 的血液浓缩和血栓的形成^[40]。

3.3 IVF-ET 失败后的调理

金保方等^[41]对 480 例反复不明原因 IVF-ET 失败的患者进行中药分期论治,经期以疏肝理气、和营调经为主,卵泡期以养血滋肾、疏肝和络为主,排卵期以滋肾助阳、活血和络为主,黄体期以养血补阳、疏肝和络为主,认为 IVF-ET 反复失败患者选择中药治疗是一种有益的尝试,经过中药治疗后有可能自然怀孕。赖玉琴等^[42]认为,IVF-ET 失败后继发的月经不调在临床上以肾虚、肝郁患者较多。肾为生殖之本,也为月经之源,肾气损伤,肾阴亏虚均可引起月经失调。其对肝的影响,主要因为不孕及 IVE-ET 失败,给患者较大的精神压力,以致气血失和,肝主疏泄失常,或肝郁化火以致月经失调。另外肝肾同源,二者可以相互影响,所以在治疗上应该以滋补肝肾、调养冲任为重。李丽萍等^[43]对多次行常规控制性超排卵的 IVF-ET 或卵泡浆内单精子注射技术(ICSI)治疗失败者给予补肾益气活血汤治疗后,再行常规控制性超排卵 IVF-ET 或 ICSI 治疗,结果显示胚胎移植当天子宫内膜厚度明显增厚,子宫动脉搏动指数和子宫动脉阻力指数明显改善。江胜芳等^[44]观察 20 例曾行 1 次或 1 次以上 IVF-ET 治疗失败、有规律月经周期且前次 IVF-ET 周期中卵巢反应不良患者,在其排卵前后不同时期分别给予补肾养血汤、补肾固黄汤。经 3 个周期的治疗后发现,补肾调周系列方可以改善促排卵过程中卵巢反应性,减少促排卵天数和促性腺激素(Gn)用量。

4 结语

虽然辅助生殖技术在不断发展,许多不孕不育患者也越来越有信心,但是妊娠率低也是客观存在的事实。纵观上述文献,中医药通过整体调节在辅助生殖技术的整个过程中发挥了独特作用。术前运用中医药来调理月经周期,改善黄体功能及卵巢储

备,为下一步 IVF-ET 打好基础;术中通过中医药促进卵泡发育,提高子宫内膜的容受性,从而促进胚胎着床,提高妊娠率;术后中医药还可以防止流产及术后并发症;部分 IVF-ET 失败后通过中医药治疗的患者甚至可能自然妊娠。但中医药如何改善黄体功能,如何提高子宫内膜容受性,其作用机制、作用位点是什么,这些都需要进一步的探讨和研究。

参考文献

- [1]韩望,郑源强,石艳春.人类辅助生殖技术研究进展[J].中国妇幼健康研究,2008,19(6):606-609.
- [2]林戈,卢光绣.“试管婴儿”技术 30 年——回顾和展望[J].生命科学,2010,22(12):1200-1206.
- [3]吴晓婷,傅萍,王亚萍.中医药在现代辅助生殖技术中的应用概况[J].中华中医药学刊,2009,27(9):1910-1913.
- [4]王艳妮,谈勇.补肾活血法在子宫内膜异位症不孕患者行试管婴儿术中的应用体会[J].实用中医药杂志,2010,26(4):264-265.
- [5]谈勇.中医药在辅助生殖技术中应用的优势与思路[J].江苏中医药,2002,23(1):7-10.
- [6]李东,郭佳.补肾调周法改善卵巢储备功能在辅助生殖技术中运用的临床研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(2):131-134.
- [7]单志群,曾勇,胡晓东.补肾调冲法在试管婴儿助孕技术中的运用——附 96 例临床报告[J].中医药学报,2002,30(6):10-11.
- [8]陈秋梅,张树成,贺彬.调经孕育方药对排卵障碍性不孕者子宫内膜感受态的影响——组织形态学分析[J].中医药学刊,2004,32(3):464-467.
- [9]李新玲,张晋峰,徐润英.补肾填精中药对不孕患者子宫内膜容受性相影响的研究[J].中国现代药物应用,2009,3(14):92-93.
- [10]张建伟,连方.桂枝茯苓胶囊在辅助生殖技术中的应用体会[J].中国中医药信息杂志,2005,12(10):88-89.
- [11]丁彩飞,郑若姐,杨欣,等.助孕汤对子宫内膜容受性形态学的影响[J].浙江中西医结合杂志,2008,18(2):84-88.
- [12]赵春梅,陈秀廉,朱巧玲.中药周期疗法对不孕患者子宫内膜形态学的影响[J].海南医学,2009,20(8):11-12.
- [13]张金玉,邓伟民,葛明晓,等.益气血补肝法在体外受精-胚胎移植治疗周期中对雌二醇、孕酮水平的影响[J].广州中医药大学学报,2008,25(6):485-487.
- [14]张金玉,葛明晓,郭新宇,等.益气血补肝法在体外受精-胚胎移植周期中对白血病抑制因子、瘦素的影响[J].中国中医药科技,2009,16(5):341-342.
- [15]Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Nikas Y, et al. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium[J]. Fertil Steril, 2003,79(Suppl 1):808-814.
- [16]高娟,章汉旺.GnRHa 超排卵对小鼠着床期子宫内膜厚

- 度及整合素 $\alpha_v\beta_1$ 表达的影响[J]. 现代妇产科进展, 2005,14(2):135-137.
- [17] 贡雪灏,张青萍,朱桂金. 助孕术治疗结果不同的患者子宫动脉及分支血流特征的比较[J]. 中华超声影像学杂志,2004,13(2):112-114.
- [18] Kurjak A, Kupesic-Urek S, Schulman H, et al. Transvaginal color Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women[J]. Ferti Steril, 1991,56(13):870-873.
- [19] 李淑文,林琳,金海红,等. 中药配伍克罗米芬诱导排卵对子宫内膜容受性的影响[J]. 山东医药,2009,49(12):82-83.
- [20] Oki Y, Sasano H. Localization and physiological roles of urocortin [J]. Peptides,2004,25(10):1745-1749.
- [21] 王文娟,余峥,江胜芳,等. 补肾固黄汤改善胚泡着床障碍小鼠子宫内膜组织形态的实验研究[J]. 中国中医急症,2010,19(3):478-479.
- [22] 王素霞,孙玉英. 安胎剂对 GnRHa 超排卵小鼠子宫内膜形态学的影响[J]. 中医药学报,2006,34(5):45-47.
- [23] 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.
- [24] 王振迎,陈晓勇,陈瑾,等. 寿胎丸加减方对超排卵小鼠种植窗期子宫内膜整合素 β_3 蛋白表达的影响[J]. 南昌大学学报,2010,50(3):33-36.
- [25] 尤昭玲,王若光,谈珍瑜. 体外受精-胚胎移植中医辅助方案的构建[J]. 湖南中医药大学学报,2009,29(5):3-5.
- [26] 林洁,谈珍瑜,熊桀,等. 尤昭玲教授对体外授精-胚胎移植中医辅助治疗的构思与实践[J]. 湖南中医药大学学报,2010,30(9):11-13.
- [27] 罗元恺. 实用中医妇科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1994:128-136.
- [28] 哈荔田. 哈荔田妇科医案医话选[M]. 天津:天津科学技术出版社,1982:111.
- [29] 刘颖,吴敬之. 固胎汤降低体外受精-胚胎移植妊娠流产率 127 例临床研究[J]. 中医杂志,2006,47(4):272-273.
- [30] 杨丽萍. 中西医结合治疗先兆流产临床分析[J]. 光明中医,2009,24(10):1960.
- [31] 董娟,夏光惠. 试管婴儿晚期先兆流产治验 2 则[J]. 新中医,2007,39(3):76.
- [32] 张西蓉. 补肾健脾治疗先兆流产[J]. 中医临床研究,2010,2(16):44.
- [33] 张浩波,张慧琴,邓晓惠. 卵巢过度刺激综合征 22 例分析[J]. 山东医药,2003,43(30):20.
- [34] 齐璇. 中药促排卵汤配合小剂量 HCG 预防 OHSS15 例临床观察[J]. 江苏中医药,2005,26(7):24-25.
- [35] 孙云. 马大正主任医师治疗卵巢过度刺激综合征经验[J]. 北京中医药大学学报,2005,12(5):25-26.
- [36] 谈勇. 卵巢过度刺激综合征的辨证论治[J]. 江苏中医药,2006,27(3):13-14.
- [37] 刘风云,吴先哲,张敏,等. 益肾利水方对卵巢过度刺激综合征患者血管通透性的影响[J]. 中医杂志,2007,48(11):989-991.
- [38] 祝佩芹,李莲. 参芪利水汤治疗大鼠卵巢过度刺激综合征模型的实验研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(10):2449-2450.
- [39] 朱长玲,卢帅军,程泾. 滋阴抑亢调冲汤治疗卵巢过度刺激综合征 200 例[J]. 浙江中医杂志,2010,45(6):407.
- [40] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:96,212-216.
- [41] 金保方,杨晓玉,张新东,等. 中医治疗反复不明原因 IVF 失败后成功妊娠 52 例[J]. 南京中医药大学学报,2009,25(1):56-58.
- [42] 赖玉琴,段利军. 中医治疗 IVF 失败后月经失调的思考[J]. 四川中医,2003,21(5):49-50.
- [43] 李丽萍,孙振高. 补肾中药在体外授精-胚胎移植中的应用[J]. 山东医药,2008,48(17):116-117.
- [44] 江胜芳,张昌军,黄晓卉,等. 补肾调周系列方改善体外受精-胚胎移植失败患者卵巢反应性的临床观察[J]. 湖北中医学院学报,2010,12(3):54-55.

(收稿日期:2012-10-31;修回日期:2012-12-27)

[编辑:侯建春]

基层医生手穴诊疗培训班招生通知

为了发掘民族瑰宝、弘扬中医精粹,满足广大基层医生对中医特色诊疗的需求,中国人体健康科技促进会医药科技专业委员会、世界针灸学会联合会世针针灸交流中心拟于 2013 年 5 月 26~28 日在重庆市举办 2013 年国家中医药继续教育项目“第一期基层医生手穴诊疗培训班”。由中国人体健康科技促进会医药科技专业委员会副主任委员、中国老年教授协会医药专业委员会手诊分会副会长、江苏省常州市手穴诊疗研究所所长刘浩兴主讲,传授“望诊、触诊、压诊”的手穴诊疗方法。

一、培训内容:该法以中医整体观念为基石,结合中医“四诊”与经络腧穴,创造性的将中医整体理论运用于手诊,数分钟即可概知家族遗传性疾病和自身健康状况,鉴别诊断多种疑难病症,方法独特,在临床有较高的实用价值。该法还能根据掌、指的各种特征预测部分隐患。该手诊方法直观明了、易学易用,为广大医务工作者诊病寻根、治病求本、治未病提供了新思路、新方法,尤其适用于基层医疗领域。二、报名须知:每人学费 1200 元(含培训费、资料费等),学期 3 天,交通、食宿费用自理,会务组可协助安排食宿事宜。每班 40 人开班。学习经考核合格予以结业,颁发中英文对照的结业证书和国家继续教育学分证书(12 分)。凡参加专修班学员的优秀论文,《世界中医药》杂志将优先发表。欲学习者请先交报名费 50 元,并附个人简历、身份证复印件(注明通讯地址、邮政编码、联系电话、邮箱以及职业等)。收到报名函后即做排名和安排。经审查合格,在开班前一个月内发入学通知。三、培训地点与住宿:第一期:重庆金考源会议服务有限公司,重庆市渝北区红锦大道 61 号。第二期:世针针灸交流中心 701 会议室,绿景苑宾馆。四、联系方式:1. 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 302 室《世界中医药》杂志社。邮编:100101,电话:(010)62143672,13901318403。传真:(010)58239066。邮箱:13901318403@139.com。联系人:王炳岐、徐晖、赵和爱。2. 北京市广渠门内夕照寺大街东玖大厦 B 座 7 层,世界针灸学会联合会世针针灸交流中心。邮编:100061,电话:(010)87190518,13051608026,邮箱:info@wfas-acu.org。联系人:邓爱英。