

引用:渠莉,夏天. 夏天治疗体外受精-胚胎移植反复失败经验[J]. 湖南中医杂志,2021,37(12):36-38.

夏天治疗体外受精-胚胎移植反复失败经验

渠莉¹,夏天²

(1. 天津市宁河区中医医院,天津,301500;

2. 天津中医药大学第一附属医院,天津,300193)

[摘要] 介绍夏天主任医师运用中医药治疗体外受精-胚胎移植(IVF-ET)反复失败的临证经验。夏师治疗本病多运用中医药疗法,取卵前采用补肾调冲法,以改善卵巢功能,提高卵子质量;移植前采用温阳化浊法,以提高子宫内膜容受性;移植后采用固肾安胎法,以促进胚胎着床;同时将疏肝解郁法配合心理疗法贯穿于整个治疗周期,以缓解患者紧张焦虑的情绪,并辨证论治,随证加减,获效较佳。并附验案 1 则,以资佐证。

[关键词] 体外受精-胚胎移植;反复失败;中医药疗法;名医经验;夏天

[中图分类号] R271.948 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.12.013

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)是目前治疗不孕症的有效方法之一,IVF-ET 的迅速发展提高了不孕症的临床妊娠率及活产率。但由于各种因素限制,IVF-ET 抱婴率仅维持在 30%左右^[1]。高龄伴随的卵巢储备功能低下会降低 IVF-ET 的成功率,甚至出现 IVF-ET 反复失败。针对 IVF-ET 反复失败的情况,很多生殖中心在改良超排卵方案,如高孕激素状态下的促排卵方案^[2]、优化实验室培养系统^[3]、改变卵子体外培养的受精时间^[4],或通过改变禁欲时间以获得更优的实验室指标及临床结局^[5],或运用先进的分子生物学技术^[6]等,但成效仍不显著。

夏天主任医师在治疗 IVF-ET 反复失败方面具

有丰富的临床经验,其认为本病应着重改善患者卵巢功能和子宫内膜容受性,缓解紧张焦虑情绪,同时注意移植后促进着床。其采用补肾调冲、温阳化浊、疏肝解郁、固肾安胎为基本治法,辨证用药,随症加减,获效满意,现将其经验介绍如下。

1 取卵前——补肾调冲法

补肾调冲法可改善患者卵巢功能,提高卵母细胞质量。卵母细胞质量是影响 IVF-ET 成功率的关键因素之一。因此,提高卵母细胞及胚胎质量对于提高 IVF-ET 妊娠率及分娩率具有重要的临床意义。梁琳琳等^[7]认为,多次连续促排卵会增加卵巢内异常的初级卵泡和次级卵泡数,降低卵母细胞质量,进而影响妊娠结局。

第一作者:渠莉,女,医学硕士,医师,研究方向:中医妇科学

通讯作者:夏天,女,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合生殖内分泌学,E-mail:xiatian76@163.com

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:852-855.
- [2] 尹凤祥,王振宇,于慧敏,等. 乌梅透骨糖浆联合塞来昔布治疗膝骨关节炎 30 例临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2020,9(9):25-28.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(6):416-419.
- [4] 黄杰,黄肖华,闫连杰,等. 中医药治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(25):2835-2838.
- [5] 陈李专,陈斌,林安阳,等. 膝骨关节炎中西医疗法的临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(2):203-206.
- [6] 刘淑刚,王金榜. 现代中医对膝骨关节炎的认识[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(13):1473-1475.
- [7] 郝胜坤,纪斌,石继祥,等. 膝骨关节炎中医药治疗近况[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(8):178-180.
- [8] 徐方琼,于德宁,石立鹏,等. 中医药治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 中医临床研究,2018,10(10):140-143.
- [9] 王承德,沈不安,胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:761.
- [10] 李芳,杨城,冷文飞,等. 四步联合疗法治疗膝骨关节炎 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2019,35(3):10-12.

(收稿日期:2020-11-11)

中医妇科学专家韩冰教授认为肾与冲任是女性生殖功能的核心,具有协同作用,共司经、孕、胎、产等一系列生殖活动。肾虚与冲任失调是导致卵巢储备功能下降所致不孕症发生的根本原因。韩冰教授结合多年临床实践创立补肾调冲方,该方包括菟丝子、熟地黄、巴戟天、肉苁蓉、鹿角霜、当归、川芎、紫石英、五味子等,具有滋补肝肾、疏理肝气、调理冲任气血的功效。夏师师从于韩冰教授,多年来研究补肾调冲方改善卵巢储备功能的疗效及作用机制,证实该方在临床上可改善卵母细胞质量以提高卵巢储备功能,并可调节内分泌水平,提高排卵率及妊娠率,且未出现明显的毒副作用^[8-9]。

夏师认为,对于计划再次行IVF-ET的患者,促排卵前3~6个月是改善患者卵巢功能的黄金时期,可先予补肾调冲法进行预处理,为控制性超促排卵药物的使用做准备,并随症加减。IVF-ET反复失败的患者由于心理负担重易导致肝气不舒,其运用柴胡、郁金、白芍等疏肝养肝、调畅气机;对于促排卵过程中出现卵巢过度刺激综合征的患者,可加茯苓、猪苓、泽泻等淡渗利水药物,以加快腹水代谢。

2 移植前、排卵期前后——温阳化浊法

温阳化浊法可改善子宫内膜容受性。子宫内膜容受性的高低是胚胎能否着床的关键因素之一。有研究显示,反复促排卵治疗会降低子宫内膜容受性^[10]。夏师认为子宫内膜容受性不良患者的根本病机为脾肾阳虚,湿浊瘀结是其重要的病理产物,也是关键的致病因素。针对其根本病机,夏师创立温肾健脾、化湿蠲浊的治法,并拟温阳化浊方以改善子宫内膜容受性^[11]。临床研究证实,温阳化浊方可改善反复种植失败患者的子宫内膜厚度,提高其临床妊娠率及持续妊娠率^[12]。

在胚胎移植前或排卵期前后夏师多采用温阳化浊方治疗。该方由生黄芪、菟丝子、鹿角霜、肉苁蓉、巴戟天、茯苓、炒白术、苍术、炒薏苡仁、车前子、陈皮、荷梗、藿香、黄柏组成。方中菟丝子、鹿角霜、肉苁蓉、巴戟天温肾助阳、化气利水、补肾填精、营养内膜;生黄芪、茯苓、炒白术、炒薏苡仁、车前子健脾益气化湿,使血脉畅通,胞宫得养,以助摄纳孕胎;苍术、藿香、荷梗、陈皮芳香蠲浊、理气燥湿,以助分化痰湿脂膜之浊,改善子宫内环境;黄柏清热燥湿,防诸药过于温燥而伤阴。夏师遵循“治水必先化气,化气必先温通”的原则,达到“凡阴阳之要,

阳密乃固”的治疗目的。针灸可通过改善子宫动脉血流,调节孕激素水平而提高子宫内膜容受性^[13]。因此夏师临床配合针灸治疗,多取脐周八卦、子宫、水分、关元、足三里、三阴交等穴。

3 移植后——固肾安胎法

在临证过程中,夏师发现IVF-ET周期移植后运用固肾安胎法可促进患者胚胎着床,提高其IVF-ET成功率。固肾安胎法以滋肾固本、清热安胎为主,多选取菟丝子、续断、桑寄生、太子参、黄芪、阿胶、鹿角胶、苎麻根、白术、黄芩、紫苏等。菟丝子与续断补益肾气以固摄胎元;黄芪与太子参合用补脾益气、生津润燥;桑寄生、阿胶补益肝肾、养血安胎;白术健脾益气,与黄芪合用,使气血生化有源,气旺则摄胎有力,血盛则胎有所养;苎麻根清热安胎止血;阿胶与鹿角胶均为血肉有情之品,可补肾益精,养血安胎;黄芩清热安胎;紫苏理气安胎。

4 重视疏肝解郁法

《济生方·求子》载:“女子应养血抑气,以减喜怒……阴阳平和,则妇人乐有子矣。”有多次IVF-ET失败史者,大部分承受着来自家庭、社会等各方面的心理压力,故近年来对于IVF-ET反复失败者的心理干预逐渐得到重视和研究。有研究证实,对IVF-ET反复移植失败患者开展心理护理干预,可明显缓解患者心理状态,改善妊娠结局^[14]。夏师基于《傅青主女科》中“嫉妒不孕”的理论基础,在临证过程中多从肝论治,以“解四经之郁,以开胞胎之门”,其运用开郁种玉汤(白芍、香附、当归、白术、牡丹皮、茯苓、天花粉)疏肝解郁、理血调经而治疗不孕症,使肝疏泄有常,气血调和,冲脉充盛,任脉通调,气血往来流利,则经调孕成。傅青主言该方“解肝气之郁,宣脾气之困,而心肾之气亦因之俱舒,所以腰脐利而带任通达,不必启胞胎之门,而胞胎自启”。该方重用白芍为君,因其味酸入肝,可养肝血、益肝阴;配伍补血之当归,可补肝体而助肝用,且当归气轻而辛、补中有动之特性,恰在补肝体时又顺肝喜条达而恶抑郁之性,是其配伍之妙处。加香附辛散开郁之性,补肝气为用,则疏泄功能正常,诸郁得解。另加助脾健运之白术、茯苓,防肝病之传脾;牡丹皮、天花粉泻火解郁,能通能散,可使腰脐之气利,通达任带。夏师将疏肝解郁法贯穿整个治疗周期,临床效果满意。与此同时,夏师的生殖中心门诊专门设立了心理咨询室,通过心理问卷测

评、音乐疗法、正念冥想、体育锻炼等方式,为 IVF-ET 反复失败的患者提供心理指导。

5 典型病案

徐某,女,34岁,2013年2月23日初诊。主诉:未避孕未孕6年,IVF-ET失败3次。现病史:结婚11年,性生活正常,婚后前5年工具避孕,后解除避孕,2年未孕。2009年行 IVF-ET 取卵5枚,配成3枚,移植2枚,孕40余天自然流产,行清宫术。2010年冻融胚胎移植周期移植1枚,未孕。2011年12月自然周期取卵1枚,配成1枚移植,未孕。月经及婚育史:初潮12岁,孕1产0,月经周期23~25 d,5 d净,量少,无痛经。末次月经:2013年2月3日。舌红、苔白,脉弦细。月经周期第2天性激素检查(2012年4月):促卵泡生成素(FSH) 26 mIU/ml,促黄体生成素(LH) 5.67 mIU/ml,雌二醇(E_2) <20 pg/ml,泌乳素(PRL) 19.3 ng/ml,促甲状腺激素(TSH) 2.78 uIU/ml。输卵管造影:右侧输卵管通畅,左侧输卵管通并远端轻度黏连。子宫内膜活检:分泌期子宫内膜,部分腺体分泌反应不良。染色体:男女均未见异常。妇科检查示:外阴已婚式;阴道畅;宫颈光滑;宫体前位,正常大小,质中,活动可,未及明显压痛;双侧附件未及明显异常。阴道B超检查示:子宫大小4.6 cm×4.2 cm×3.8 cm;子宫内膜厚度0.6 cm/C型;左卵巢2.0 cm×1.8 cm,其内可见2~3个窦卵泡;右卵巢1.9 cm×1.7 cm,其内可见2~3个窦卵泡。西医诊断:1)继发性不孕症;2)IVF-ET失败3次;3)卵巢储备功能降低;4)左输卵管远端轻度黏连。中医辨证:肝肾阴虚,冲任失调。予中西医结合治疗。西药予脱氢表雄酮口服,25 mg/次,3次/d。中药治以滋补肝肾、补气养血。处方:菟丝子30 g,巴戟天20 g,鹿角霜20 g,当归10 g,川芎10 g,生黄芪30 g,紫石英30 g,柴胡12 g,郁金10 g,白芍16 g,紫河车6 g,甘草10 g。守此法,随证加减,中西医结合治疗3个月。2013年6月月经周期第2天复查FSH 6.6 mIU/ml, LH 5.36 mIU/ml, E_2 49 pg/ml。并于当月开始使用人绝经后促性腺激素(HMG)及人绒毛膜促性腺激素(HCG)促排卵3个周期,均有优势卵泡排出,考虑患者排卵日内膜偏薄,中药原方基础上加用茯苓、白术、藿香、黄柏以健脾利湿,并给予补佳乐、芬吗通,排卵后予地屈孕酮。2013年11月患者停经34 d,查血HCG 8780 mIU/ml,末次月经为2013年10月22日。孕后继续中药配合地屈孕酮保胎治疗。于孕56 d时,B超示宫内早孕,见胎心胎芽。2014年7月足月剖宫娩一女活婴。

按语:本案患者月经周期缩短,月经量少,多年不孕,结合性激素及超声检查可诊断为卵巢储备功能低下。卵巢储备功能低下是其IVF-ET周期中获卵数目少、移植成功率低的根本原因。同时该患者子宫内膜偏薄,导致胚胎着床率低,也是IVF-ET失败的重要原因。治疗应以提高卵巢功能为主,故夏师运用补肾调冲方加减,并结合患者子宫内膜偏薄

的情况在月经中期配合温阳化浊法,以改善子宫内膜容受性,且全程采用疏肝解郁法以缓解患者IVF-ET反复失败后的抑郁情绪。该患者采用补肾调冲方加减配合脱氢表雄酮治疗3个月后,性激素水平明显改善,后配合西药促排卵,于第4个促排周期自然妊娠。

综上所述,中医药治疗IVF-ET反复失败具有多角度、多环节、多靶点的优势,可辨证论治,整体调节,运用中医药助力辅助生殖过程中的疑难病例势必成为一种趋势。

参考文献

- [1] DE MOUZON J, GOOSSENS V, BHATTACHARYA S, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: Results generated from European registers by ESHRE [J]. Human Reproduction, 2010, 25(8): 1851-1862.
- [2] 高红, 林莉, 颜晓红, 等. 高孕激素状态下促排卵方案在反复常规超促排卵失败的体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植患者中的应用[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(2): 94-100.
- [3] 中华医学会生殖医学分会第一届实验室学组. 人类体外受精-胚胎移植实验室操作专家共识(2016) [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(1): 1-8.
- [4] 吴竺, 刁英. IVF-ET治疗中卵子体外培养不同时间受精对治疗结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3): 559-562.
- [5] 何连利, 刁英, 杨名慧, 等. 不同禁欲时间采集精液对IVF-ET实验室指标及临床结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(6): 909-912.
- [6] 何培, 李正伟, 许益娟, 等. 主动免疫疗法对体外受精-胚胎移植反复着床失败影响的研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(5): 673-676.
- [7] 梁琳琳, 朱桂金. 反复多周期促排卵对小鼠母体卵巢组织及胚胎发育潜能的影响[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(4): 211-215.
- [8] FENGYI GUO, TIAN XIA, YEDAN ZHANG, et al. Menstrual blood derived mesenchymal stem cells combined with bushen tiaochong recipe improved chemotherapy-induced premature ovarian failure in mice by inhibiting GADD45b expression in the cell cycle pathway [J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2019, 17(1): 56.
- [9] 夏天, 高慧, 柴淑娟, 等. 韩冰教授运用冲任学说治疗卵巢功能失调性疾病的研究总结[J]. 天津中医药, 2011, 28(4): 271-273.
- [10] 李敏, 李蓉, 乔杰. 促排卵药物对卵母细胞和子宫内膜的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 29(6): 409-411.
- [11] 李兆惠, 官政, 夏天, 等. 温阳化浊法改善子宫内膜容受性体会[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 533-536.
- [12] 胡祖贤, 张巧, 宋佳怡, 等. 温阳化浊方对反复种植失败患者冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(9): 1038-1041.
- [13] 陈芊, 郝翠芳. 针灸对IVF-ET反复失败患者子宫内膜血流及胞饮突表达的影响[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4): 159-164.
- [14] 汤惠霞, 陈春玲, 王湘. 心理护理干预对IVF-ET反复移植失败患者妊娠结局的影响[J]. 中国实用医药, 2020, 15(17): 189-191.

(收稿日期:2020-12-02)