

二至天癸方联合分期针灸 对体外受精-胚胎移植女性妊娠率的影响*

张芳芳¹, 孙梦¹, 田丽颖^{2△}

1 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230031; 2 安徽中医药大学第二附属医院/安徽省针灸医院, 安徽 合肥 230061

【摘要】目的:探讨二至天癸方联合分期针灸提高体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)女性妊娠率的效果。方法:回顾性选取91例行IVF-ET的不孕症患者的临床资料,根据治疗方法分为对照组(55例)和联合组(36例)。对照组患者采用分期针灸治疗,联合组采用二至天癸方联合分期针灸治疗。比较两组患者治疗后妊娠结局、治疗前后症状评分、雌二醇(estradiol, E_2)、孕酮(progesterone, P)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、子宫内膜容受性[子宫内膜厚度、阻力指数(resistance index, RI)、搏动指数(pulsation index, PI)],以及治疗期间安全性情况。结果:治疗后与对照组比较,联合组生化妊娠率更低,临床妊娠率更高($P<0.05$);治疗后两组症状评分均降低,且与对照组比较,联合组更低($P<0.05$);治疗后两组 E_2 、P、FSH水平均升高,且与对照组比较,联合组更高($P<0.05$);治疗后两组子宫内膜容受性指标均改善,且与对照组比较,联合组子宫内膜容受性指标更优($P<0.05$);治疗期间,两组副作用发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:二至天癸方联合分期针灸治疗行IVF-ET的不孕症患者,可以改善妊娠结局、性激素及子宫内膜容受性,减轻临床症状,且安全性好。

【关键词】 体外受精-胚胎移植; 不孕症; 二至天癸方; 分期针灸; 女性; 妊娠率

【中图分类号】 R271.41 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 2096-9600(2025)04-0153-04

Clinical Observation on the Improvements of Pregnancy Rate in Women Undergoing IVF-ET by Erzhi Tiangui Prescription Combined with Staged Acupuncture

ZHANG Fangfang¹, SUN Meng¹, TIAN Liying^{2△}1 Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2 The Second Affiliated Hospital
of Anhui University of Chinese Medicine/Anhui Acupuncture and Moxibustion Hospital, Hefei 230061, China

Abstract Objective: To discuss the effects of Erzhi Tiangui prescription and staged acupuncture on the improvement of pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). Methods: Clinical data of 91 infertile patients undergoing IVF-ET were retrospectively chosen, and they were divided into the control group (55 cases) and the combination group (36 cases) according to therapeutic methods. The control group adopted staged acupuncture, Erzhi Tiangui prescription and staged acupuncture were administered to the combination group. To compare pregnancy outcome after the treatment, symptom scores before and after the treatment, the levels of E_2 , P and FSH, endometrial receptivity (endometrial thickness, RI and PI) and the safety during therapeutic period between both groups. Results: After the treatment, compared with the control group, the rate of biochemical pregnancy was lower while clinical pregnancy rate was higher in the combination group ($P<0.05$); after the treatment, symptom scores were reduced in the two groups, and compared with the control group, the combination group was lower ($P<0.05$); after the treatment, the levels of E_2 , P and FSH were elevated in the two groups, and compared with the control group, the combination group was higher ($P<0.05$); after the treatment, the indexes of endometrial receptivity were improved, and compared with the control group, the indexes of the combination group were better ($P<0.05$); during therapeutic period, the difference had no statistical meaning in the incidences of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Conclusion: Erzhi Tiangui prescription and staged acupuncture in the treatment of infertile patients undergoing IVF-ET could improve the outcome of pregnancy, sex hormone and endometrial receptivity, relieve clinical symptoms with good safety.

Keywords in vitro fertilization-embryo transfer; infertility; Erzhi Tiangui prescription; staged acupuncture; female; pregnancy rate

伴随社会快速发展,女性工作压力增加,生育年龄晚、人流、药流史的女性越来越多,导致不孕症的发病率不断升高^[1]。辅助生殖技术(assisted reproductive technique, ART)自问

世以来,深受广大女性及医师喜爱,其中,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是治疗不孕症最常用的手段之一^[2]。有研究指出,IVF-ET的临床妊娠和分娩率

并不高,临床上许多女性拥有优质胚胎,但是由于多种因素的影响,容易导致反复种植失败(repeated implantation failure,RIF)^[3-4]。中医治疗不孕症经验丰富,针刺可以改善女性生殖内分泌系统功能,提高卵细胞数量和质量,配合现代ART技术,有助于提高不孕症患者临床妊娠率,但效果有限^[5];针对不孕症的病因病机,中医认为,IVF-ET成功的关键在于肾的阴阳平衡,而二至天癸方可以补益肾气,但在IVF-ET中的应用效果尚未明确^[6]。本研究探讨二至天癸方联合分期针灸提高IVF-ET女性妊娠率的临床疗效,旨在为提高IVF-ET的成功率提供参考。

1 资料与方法

1.1 试验设计 本研究参考邢利威等^[7]研究,联合组和对照组临床妊娠率分别为 $P_1=67.6\%$ 、 $P_2=38.2\%$,及样本量公式:

$$n_2 = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 [P_1(1-P_1)/k + P_2(1-P_2)]}{(P_1 - P_2)^2},$$

$n_1 = k \times n_2$,假设I类错误 $\alpha=0.13$,II类错误 $\beta=0.1$, $Z_{1-\alpha/2}=1.51$, $Z_{1-\beta}=1.28$,联合组和对照组比例 $k=0.65$,得到联合组样本量34例,对照组样本量52例,假设失访率为5%,则联合组至少需要样本量36例,对照组需要55例。患者基本信息资料由两位医务人员独立通过病历系统收集,并剔除存在明显不合理(缺项、漏项或是明显逻辑矛盾)的病例,信息资料不一致时重新核实统计。

1.2 临床资料 选取2022年12月至2023年7月在安徽中医药大学第二附属医院(安徽省针灸医院)妇科就诊的91例行IVF-ET的不孕症患者的临床资料,根据治疗方法分为对照组(55例)和联合组(36例)。两组患者的基础资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组基线资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	不孕年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)
对照组	55	31.76 ± 4.36	3.72 ± 0.32	22.42 ± 3.35
联合组	36	32.05 ± 4.28	3.59 ± 0.37	22.80 ± 3.27
χ^2/t		0.313	1.781	0.534
P		0.755	0.078	0.595

1.3 纳入标准 1)符合不孕症诊断标准^[8]者;2)符合中医不孕症肾气阴两虚证^[9]者;3)25~40周岁已婚妇女;4)男方行精液常规检查显示正常。

1.4 排除标准 1)近3个月服用激素类药物者;2)子宫无妊娠功能者;3)严重脏器功能不全者;4)有吸毒或药物依赖史者;5)伴精神类疾病者;6)合并多囊卵巢综合征等生殖泌尿系统疾病者;

7)对本研究药物不耐受者;8)有造血系统疾病者;9)急慢性感染者。

1.5 治疗方法 所有患者于月经来潮第8天口服戊酸雌二醇片(DELPHARM L11eS. A. S.,国药准字120171038,规格:1 mg/片),每日1片,治疗3个月经周期。

1.5.1 对照组 采用分期针灸治疗。取公孙、内关为主穴,同时根据女性生理周期分期取穴,月经期取肾俞、肝俞、合谷;卵泡期取足三里、子宫、育俞;排卵期取中极、归来、水道;黄体期取肾俞、膈俞、至阳。在相应穴位行平补平泻法,每10 min捻针1次,点燃灸条行温针灸,留针30 min。然后交互选用KWD-808 I型脉冲针灸治疗仪(常州英迪电子医疗器械有限公司)进行治疗,留针30 min,每周3次,1个月为1个疗程,治疗3个疗程后进行IVF-ET。

1.5.2 联合组 在对照组的基础上联合二至天癸方治疗。二至天癸方药物组成:菟丝子、墨旱莲、熟地黄、女贞子、枸杞子各15 g,白芍、当归、制香附、川芎各12 g,炙甘草9 g。每日1剂,水煎早晚温服,共治疗3个月经周期。

1.6 观察指标

1.6.1 妊娠结局^[10] 未妊娠:患者经IVF-ET治疗14天后,行血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)检查,结果为阴性;生化妊娠:HCG检查结果为阳性;临床妊娠:IVF-ET治疗5周后,行阴道超声检查,宫内见胎囊、胎芽反射及胎心。

1.6.2 症状评分^[11] 将腰骶酸软、神疲乏力、头晕耳鸣、阴中干涩根据严重程度,分为4个等级,分别计0、2、4、6分,分数与症状严重程度呈正比。

1.6.3 雌二醇(estradiol, E_2)、孕酮(progesterone,P)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone,FSH) 于治疗前后采集患者的静脉血5 mL,分离血清,采用酶联免疫法测定 E_2 、P、FSH水平。

1.6.4 子宫容受性 治疗前后使用彩色多普勒超声仪(Beckman Coulter,Inc.)测量患者的子宫内膜厚度;使用盆腔B超测量子宫内螺旋动脉血流参数,包括阻力指数(resistance index,RI)、搏动指数(pulsation index,PI)。

1.6.5 安全性分析 观察治疗过程中,两组患者出现的不良反应并做比较。

1.7 统计学方法 使用SPSS 24.0统计软件处理数据;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示并以 χ^2 进行检验; $P<0.05$ 表示数据差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠结局 治疗后与对照组比较,联合组妊娠结局更优($P<0.05$)。见表2。

2.2 症状评分 治疗后两组症状评分均降低($P<0.05$),且与对照组比较,联合组降低更明显($P<0.05$)。见表3。

2.3 E_2 、P、FSH水平 治疗后两组性激素水平均升高($P<0.05$),且与对照组比较,联合组升高更明显($P<0.05$)。见表4。

2.4 子宫容受性 治疗后,两组子宫内膜容受性

指标均改善($P<0.05$),且与对照组比较,联合组子宫内膜容受性指标更优($P<0.05$)。见表5。

2.5 不良反应 治疗期间,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表2 两组妊娠结局比较[n(%)]

组别	例数	未妊娠	生化妊娠	临床妊娠
对照组	55	13(23.64)	24(43.64)	18(32.73)
联合组	36	6(16.67)	7(19.44)	23(63.89)
χ^2		0.640	5.669	8.535
P		0.424	0.017	0.003

表3 两组治疗前后症状评分比较($\bar{x}\pm s$)

分

组别	例数	时间	腰骶酸软	神疲乏力	头晕耳鸣	阴中干涩
对照组	55	治疗前	3.72±0.56	4.43±0.58	4.14±0.35	3.36±0.77
		治疗后	2.82±0.32*	3.57±0.25*	2.94±0.37*	2.76±0.42*
联合组	36	治疗前	3.59±0.64	4.56±0.41	4.23±0.32	3.81±0.65
		治疗后	1.58±0.24**	2.34±0.31**	1.61±0.50**	1.28±0.29**

注:*表示与同组治疗前比较, $P<0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表4 两组治疗前后 E_2 、P、FSH水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	E_2 (pg/mL)	P(ng/mL)	FSH(mIU/mL)
对照组	55	治疗前	76.64±14.81	3.37±0.49	4.84±0.67
		治疗后	206.31±21.49*	17.14±3.16*	8.38±1.15*
联合组	36	治疗前	74.34±15.56	3.45±0.31	4.68±0.71
		治疗后	265.49±24.61**	32.67±5.14**	10.60±1.36**

注:*表示与同组治疗前比较, $P<0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表5 两组治疗前后子宫容受性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	子宫内膜厚度(mm)	RI	PI
对照组	55	治疗前	5.83±0.61	1.16±0.21	2.53±0.53
		治疗后	7.24±1.38*	0.73±0.17*	2.06±0.45*
联合组	36	治疗前	5.69±0.49	1.19±0.24	2.46±0.42
		治疗后	9.36±1.70**	0.54±0.13**	1.65±0.31**

注:表示与同组治疗前比较,* $P<0.05$;#表示与对照组比较, $P<0.05$

表6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	例数	胃痛	恶心呕吐	乳房胀痛	发生情况
对照组	55	1(1.82)	2(3.64)	1(1.82)	4(7.27)
联合组	36	1(2.78)	2(5.56)	2(5.56)	5(13.89)
χ^2					1.069
P					0.301

3 讨论

近年来,由于多种因素的影响,女性不孕症的患者明显增加,临床上常选用IVF-ET技术来促使患者受孕,但是其妊娠率较低,在妊娠早期,有70%~80%的患者会出现自然流产^[12-13]。西医使用促排卵药物,可以改善不孕症患者妊娠情况,但是也会增加卵巢过度刺激综合征等风险^[14]。如何提高行IVF-ET的不孕症患者妊娠率,是临床研究者的重大挑战。

中医认为,肾主生殖,藏精气,“肾气盛,则天癸至”,肾气充盈可以保障卵泡正常发育,而肾阴

亏虚,卵细胞发育不足,数量少。不孕症的基本病机为肾气不足,因此,治疗不孕症需要益肾暖宫^[15-16]。针灸疗法具有价格低、操作简单、安全性高的优势,作为中医学中非药物治疗方法,在治疗不孕症中受到广泛应用^[17]。在中医传统伦理的指导下,使用中医药治疗不孕症是近年来研究的热点。

本研究发现,治疗后与对照组比较,联合组临床妊娠率更高、症状评分更低,说明二至天癸方联合分期针灸治疗可以提高妊娠率,减轻临床症状。分析其原因:1)采用分期针法,取公孙、内关为主穴,可以调阴经、摄阴血;月经期“重阳转阴”,取肾俞、肝俞、合谷等穴,可以改善子宫血海,促进内膜脱落;卵泡期“胞宫空虚”,取足三里、子宫、育俞等穴,可以改善性激素水平,促进卵泡发育;排卵期“重阴转阳”,取中极、归来、水道等穴,可以宣散气血,促进排卵;黄体期“阳长”,取肾俞、膈俞、至阳

等穴,可以温养胞宫,促进着床。2)二至天癸方中,女贞子为补阴之最,菟丝子为平补阴阳之妙品,二者共为君药,可以滋阴气、补肝肾;熟地黄、墨旱莲及枸杞子为臣药,可以直入肾经,平补肾精肝血;制香附、当归、川芎及白芍为佐药,可以理气调中、补益阴血;炙甘草为使药,调和诸药。诸药共用发挥补肾活血的效果。3)二至天癸方与分期针灸相辅相成,可以增进疗效。

在人绒毛膜促性腺激素的刺激下,女性的黄体会分泌类固醇激素,其中 E_2 可以维持黄体功能,P具有促进卵泡成熟、维持子宫静息状态的作用,FSH可以促进卵泡发育、排卵,这些激素的调节对于正常妊娠具有重要作用^[18]。本研究发现,治疗后与对照组比较,联合组 E_2 、P、FSH水平更高,提示与分期针灸治疗相比,二至天癸方联合分期针灸治疗能够改善性激素水平,这可能是由于二至天癸方可以作用于下丘脑-垂体-卵巢轴,调节性腺激素的分泌,促进 E_2 、P、FSH水平升高,从而增强患者的排卵功能。

临床上部分患者拥有优质胚胎,但最终无法着床,其重要原因是子宫内膜容受性较差^[19]。本研究结果显示,治疗后与对照组比较,联合组子宫内膜厚度更大,RI和PI水平更低,提示二至天癸方联合分期针灸治疗可以提高子宫内膜容受性。现代药理学研究显示,熟地黄、当归、川芎及白芍可以抑制血小板聚集,降低子宫动脉血流阻力,促进子宫血液通畅,为子宫内膜发育提供良好的环境,改善子宫内膜容受性。本研究中,治疗期间,两组胃痛、恶心呕吐、乳房胀痛等情况比较,差异无统计学意义,提示二至天癸方无明显药物副作用,安全性好。

综上所述,对于行IVF-ET的不孕症患者,采用二至天癸方联合分期针灸治疗可以改善妊娠结局,减轻临床症状,调节性激素水平,提高子宫内膜容受性,且安全性好。

参考文献

- [1] 梁怡嫻,谢言信,杨茜,等. 子宫内膜不典型增生或早期高分化子宫内膜癌患者保留生育功能治疗后体外受精-胚胎移植助孕妊娠结局分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(7):741-744.
- [2] LI Y, WANG Y, LAN Y, et al. Antinuclear antibodies in follicular fluid may reduce efficacy of in vitro fertilization and embryo transfer by invading endometrium and granular cells[J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 84(4):13289.
- [3] 朱磊,彭惠平,陈翔,等. 益肾暖宫汤联合针灸治疗多次体外受精-胚胎移植患者疗效及对妊娠结局、性激素水平的影响[J]. 天津中医药, 2021, 38(6):756-760.
- [4] 白煜君,靳凡钰,王韶华,等. 王氏养卵汤联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征伴不孕症疗效观察[J]. 西部中医药, 2024, 37(10):124-129.
- [5] 吴家满,马飞,李艺彤,等. 基于“养肾和血”构建体外受精-胚胎移植针灸分期辅治方案的临床应用探析[J]. 中国医药导报, 2023, 20(19):130-134.
- [6] 连方,孙金龙,孙振高,等. 二至天癸方对高龄妇女体外受精技术中优质胚胎率的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(11):1306-1311.
- [7] 邢利威,刘凡,董芹作,等. 基于“冲为血海”的分期针灸治疗多囊卵巢综合征冷冻胚胎移植的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5):2755-2758.
- [8] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:86.
- [9] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2002:323-324.
- [10] 张君探,连方,赵地. 复方二至天癸颗粒对IVF准备周期子宫内膜Galectin-3的影响研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(10):1970-1973, 1977.
- [11] 徐迪华,徐剑秋. 中医量化诊断[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 1997:52-78.
- [12] LAM M T, LI H W R, NG E H Y. Impact of endometrial thickness and volume compaction on the live birth rate following fresh embryo transfer of in vitro fertilization[J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(6):1455-1463.
- [13] CHEN Z, WANG Z, DU M, et al. Artificial intelligence in the assessment of female reproductive function using ultrasound: a review[J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(6):1343-1353.
- [14] 赵鑫,陈梅,李楠,等. 基于“阳化气,阴成形”理论探讨调理肝肾对排卵障碍性不孕的治疗[J]. 西部中医药, 2023, 36(2):36-39.
- [15] 贾菲,曹慧,冯艳霞. 补肾疏肝健脾方对反复体外受精-胚胎移植失败患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(1):153-156.
- [16] 代亚利,李艳青,楚健子,等. 异病同治理论在补肾活血法治疗排卵障碍性不孕中的应用[J]. 西部中医药, 2023, 36(7):151-153.
- [17] 刘继红,钟秀芳,吴嫣,等. 针药结合对行体外受精-胚胎移植多囊卵巢综合征患者妊娠结局的影响[J]. 中医学报, 2022, 37(5):1087-1091.
- [18] 蔡靓,李丽,宗道宽,等. 针刺辅助治疗在体外受精-胚胎移植术反复种植失败的不孕症患者中的应用效果[J]. 广西医学, 2020, 42(21):2755-2758, 2776.
- [19] 毕翠,杨秀梅,刘洋,等. 中药穴位贴敷联合推拿对腹腔镜子宫肌瘤剔除术后气虚血瘀证患者胃肠功能的影响[J]. 西部中医药, 2023, 36(9):124-127.

收稿日期:2024-09-20

*基金项目:田丽颖全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)。

作者简介:张芳芳(1993—),女,在读硕士研究生。研究方向:中医药防治不孕不育。

△通讯作者:田丽颖(1960—),女,硕士研究生导师。主任医师。研究方向:中医药防治不孕不育。Email:1493910307@qq.com。