

RIF 患者子宫内膜血流的络脉瘀阻理论研究

解丽菲¹, 徐金龙¹, 张翼雯¹, 姜丽娟^{2*}

(1. 云南省妇幼保健院中医科, 云南 昆明 650021; 2. 云南省中医医院妇科, 云南 昆明 650021)

摘要: 近年来,随着社会经济的高速发展及婚姻观念的改变,婚育年龄全面推迟,导致全球不孕症的发生率逐年上升。体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是目前治疗不孕不育症的有效措施,但仍有部分患者经过多次优质胚胎移植后始终不能成功妊娠,使得患者面临巨大的心理负担和经济压力。因此,寻找更有效的治疗方法来帮助这些患者实现生育愿望迫在眉睫。当前,中医药的治疗贯穿辅助生殖全程,本文认为络脉瘀阻与微循环血流有互相耦合的作用,通过络脉瘀阻找到该病的症结所在,从而改善子宫内的血液灌注、促进子宫血液循环、降低子宫动脉阻力,提高胚胎种植率及临床妊娠率,为中医精准干预、精准治疗的临床应用与研究提供有力的依据。

关键词: 反复种植失败;子宫内膜血流;络脉瘀阻;理论研究

中图分类号: R271.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2023)05-0010-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.05.003

Study on the Theory of Stagnant Blockade of Collaterals in Endometrial Blood Flow of RIF Patients

XIE Lifei¹, XU Jinlong¹, ZHANG Yiwen¹, JIANG Lijuan²

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Yunnan Maternal and Child Health Hospital, Kunming 650021, China;
2. Gynecology Department of Yunnan Traditional Chinese Medicine Hospital, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: In recent years, with the rapid development of social economy and changes in marriage concepts, the age of marriage and childbirth has been comprehensively postponed, leading to an increasing incidence of infertility worldwide. In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) is currently an effective measure for treating infertility. However, some patients still cannot successfully conceive after multiple high-quality embryo transfers, posing a huge psychological burden and economic pressure on them. Therefore, it is urgent to find more effective treatment methods to help these patients achieve their reproductive aspirations. The current treatment of traditional Chinese medicine runs through the entire process of assisted reproduction. This article believes that there is a coupling effect between stagnant blockade of collaterals and microcirculatory blood flow. By identifying the root cause of this disease through stagnant blockade of collaterals, it can improve blood perfusion in the uterus, promote uterine blood circulation, reduce uterine artery resistance, increase embryo implantation rate and clinical pregnancy rate, and provide a strong basis for the clinical application and research of precise intervention and treatment in traditional Chinese medicine.

KEY WORDS: recurrent implantation failure; endometrial blood flow; stagnant blockade of collaterals; theoretical research

当前,我国的生育面临着严峻的形势,2022 年我国人口出现负增长,2023 年我国的出生人口跌破 800 万,低生育率将影响我国人口的均衡发展。而根据全

国生殖健康流行病学调查结果,我国不孕不育发生率也在逐年上升,2007 年到 2020 年这十余年间,由 12%上升至 18%^[1-2],尽管随着辅助生殖技术的快速发

基金项目: 国家自然科学基金项目(82060882);云南省妇幼保健院 2022 年度“妇幼健康研究项目”(FYJK2022-05)

作者简介: 解丽菲(1994-),女,住院医师,研究方向:中医对妇科疾病的防治,E-mail: 502664273@qq.com

* **通信作者:** 姜丽娟(1965-),女,主任医师,博士生导师,研究方向:中医防治妇科疾病,E-mail: 502664273@qq.com

展,不孕症患者的临床妊娠率明显提高,但仍有部分患者经过多次优质胚胎移植后始终不能成功妊娠,临床称为反复胚胎种植失败(recurrent implantation failure, RIF),其发生率高达10%~15%^[3-4],是体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)中比较棘手的问题之一,也是阻碍妊娠率提高的主要原因之一。

近年来,大量研究证实子宫内膜血流异常是导致RIF的关键问题,胚胎的着床和发育必须依靠良好的子宫内膜血流供给^[5],因此研究子宫内膜血流异常的发生机制及改善措施,通过改善微循环及内膜血流灌注,降低子宫动脉血流,对提高RIF患者的临床妊娠率和助孕结局意义重大。

络病研究已经成为当前中医临床与理论研究的热点内容之一,络脉从主干发出后,将运行于主干的气血不断地渗透灌注于全身,其在结构上是气血运行的通道,在功能上与气血的运行密切相关,络脉通过环流气血津液、疏通身体上下内外来沟通各个脏腑组织,女子的孕育功能与具有“血海”“五脏六腑之海”之称的冲脉密切相关,胞脉瘀阻是RIF的主要病机,中医学认为“女子以血为本”“血以养胎”。瘀血内阻,气机不畅,冲任不调,阻滞胞宫,导致胚胎着床失败^[6]。

中医中药成为辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)中重要的辅助方案,研究显示^[7]中医药可以改善子宫内膜血供及容受性,从而促进胚胎的移植。因此,基于络脉瘀阻理论探讨反复种植失败患者的子宫内膜血流,通过改善RIF患者血瘀状态,从而降低患者子宫血流阻力,促进子宫血液循环,改善内膜血流灌注,营造适宜胚胎着床的微环境,可以提高IVF-ET妊娠率。

1 RIF概述

1.1 西医对RIF的认识 关于RIF至今没有明确的诊断标准,目前普遍认为年龄<40岁,且新鲜或冻融胚胎移植≥3次、移植优质胚胎数≥4枚而无法获得临床妊娠^[8]。该病的发生与高龄、治疗方案、胚胎质量、移植技术、精子质量、卵巢功能低下、子宫解剖结构异常、子宫内膜容受性低、子宫内膜炎、血栓形成倾向(血液高凝状态)、自身免疫、染色体异常等密切相关。目前,RIF常用的治疗方法有:胚胎植入前遗传学筛查、激光辅助孵化技术、药物及宫腔灌注、子宫内膜

搔刮术改善血液高凝状态、调整内膜厚度和改善局部血液供应及免疫治疗等。上述方法在一定程度上可提高临床妊娠率,但仍存在一定的局限性^[9-10]。RIF的难治性给不孕症夫妇带来重大的经济与心理负担。

1.2 中医对RIF的认识 中医典籍中没有关于“胚胎反复种植失败”病名的记载,根据其临床特征,可将其归属“不孕”“滑胎”范畴。该病病因较复杂,究其成因可主要归于胎元及母体两个方面。胞宫是女性孕育生命的器官,胚胎着床所需的精微物质必须依赖胞宫内充足的气血化生濡养,若气血失和,运行不畅,瘀滞胞宫,则胚胎着床和发育受影响^[11]。另外,多次种植失败患者因急于求子,情志不舒,心绪不宁,日久气机失于调达,肝郁血瘀而屡不受孕,加重RIF;再者,血瘀在女性生殖中也有重要体现,女子以血为本,血足则子宫易于容物,子宫内膜作为养育胚胎的土壤,需要充足的气血及畅通的道路为其输送营养物质来支持内膜的长养,土壤质地肥沃方能正常摄胎、纳胎、载胎、养胎,从而保障妊娠中胚胎的正常发育^[12]。又古人云“久病伤肾,久病致瘀”,RIF患者久病多致气机失于调达,气血运行不畅致气滞血瘀,瘀血阻滞胞宫络脉,影响气血运达胞宫濡养内膜。由此可见,肾中精气是否充盛、气血运行是否畅通是影响子宫发育及内膜容受的关键环节,故肾虚血瘀为RIF的基本病机。综上,肾虚则五脏六腑皆虚,气血生成乏源、运行乏力,瘀血内停;加之反复不孕,情绪抑郁不畅,气血瘀滞,致冲任、胞宫、脉络不畅,肾精无以通过子宫络脉下达胞宫濡养内膜,导致行多次胚胎移植仍难以受孕。

2 络脉瘀阻与子宫内膜血流的关系

2.1 络脉与微循环

2.1.1 络脉的分布与微循环的结构具有相似性 祖国医学将络脉视为布于人体各处的脉络系统,其分布范围极广,遍布于人体五脏六腑、四肢百骸。而微循环本身也没有特定的走行规律,而是由微动脉、微静脉、毛细血管组成的网状结构,纵横交错,遍布全身。可见,微循环与络脉在分布、走行、吻合等特点上有其相似之处^[13]。

2.1.2 络脉的流向与微循环的循行具有相似性 气血可游离络脉而布散于脏腑组织、四肢百骸;而脏腑组织、四肢百骸的血气也可回渗至络脉,起到全身循环的作用。微循环是血液循环的通路,在整个人体循环

中,几乎所有血液都在微血管中流动以灌注组织细胞。而毛细血管内外液双向流动是细胞组织、血液、淋巴液间物质交换的重要途径。因此,络脉内气血双向流动的特征与微循环毛细血管内外液双向流动具有高度相似性^[14]。

2.1.3 络脉的生理作用与微循环的生理功能具有相似性 络脉的生理作用,不仅协同经脉流通气血沟通表里,抗御外邪,还具有渗灌气血和互渗津液的特殊作用。人体的精微物质(营、血、津液)通过络脉实现相互渗透、相互转化,从而达到濡养和滋润的作用。微循环是人体的循环通路和物质交换的场所,微血管内的血液渗透至组织细胞中起到濡养作用,而组织间液及其代谢产物经微血管向血管内渗透并排出体外。可见,微循环的生理功能不仅类似于络脉中营、血、津液的相互渗透和转化作用,也类似于络脉渗灌气血、濡养组织的作用^[13]。

2.1.4 络脉病变和微循环的病变具有相似性 络脉体小支多分布广,是气血津液输布贯通的枢纽,若病变则会出现:(1)经脉津血失渗,留滞络中溢于脉外;(2)络脉气血不畅,导致血行瘀阻;(3)络脉血液发生青紫等颜色变化;(4)络脉出现变形、扭曲、扩张、充血等形态变化。微循环的主要病理变化有:(1)微血管发生渗出、出血等周围病变;(2)微血流的速度和流动状态发生变异形成血栓等;(3)微血流出现血色深红、青紫等血色改变;(4)微血管发生收缩变细、扭曲等形态变异^[14]。

络病的主要特征为络脉阻滞,其发生多与“瘀”相关。络脉瘀滞是络病共同的病理基础,血液循环障碍是痰瘀的病理基础,而痰瘀阻塞络脉是络病的病理基础,故可认为血液循环障碍是络病的病理基础之一,络脉病变和微循环的病变具有相似性^[15]。有学者发现只要使用微循环仪检查,就能发现当孙络发生形态病变(结、曲、弯、长、短)及颜色呈紫黑色改变时,微血管会呈现管径变形、血管数目减少、血流减慢或停滞等改变^[16-17]。

2.2 胞络与女性生殖 脏腑经脉、奇经八脉共同影响胞宫脉络的充盈,对胚胎的形成尤为重要。从经络微观来看,胞宫受精血充养程度决定其怀胎育子的生理功能,胞脉上属在心,血随心脉下而输于胞脉;胞络下系在肾,肾中生殖之精通过胞络向胞宫灌输,则胞

宫得精血所滋养,故曰“精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物”,胎孕乃成。现代医学认为,对女性生殖健康影响较为突出的有子宫(体)、子宫内膜、子宫结合带、卵巢、卵泡和输卵管,其分别承担重要的生殖功能且相互维系,而此六者均可囊括在中医学“胞宫”的概念中^[18]。

中医理论认为,胞络为胞宫络脉,十五络脉相互联系,沟通内外表里气血,起到协调人体五脏及人体自身与环境关系的作用,尤其是经脉、气血、津液等营养精微物质需要通过络脉散布于脏腑、肌肉关节中,胞络与胞宫的关系类似于西医学解剖概念中的微血管及其分支所起到的能量交换和物资供养的作用。

2.3 RIF 症结——子宫内膜血流变化 研究表明子宫内膜血流异常是导致反复移植失败的关键因素。良好的子宫内膜血流是胚胎着床成功的重要保障。

2.3.1 血管生成是贯穿于胚胎种植与胎盘形成过程的重要因素 血管生成是贯穿于胚胎种植与胎盘形成过程的重要因素,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以促进内皮细胞增殖,有助于血管生成,增加血管通透性。当其及相关受体在分泌中期(种植窗期)子宫内膜中高表达,可提高子宫内膜容受性,使围着床期子宫内膜建立起丰富的毛细血管网,促进子宫螺旋动脉血管新生,改善 RIF 患者种植窗期内膜血流,增加基底区动脉的血流灌注,减轻螺旋动脉外周阻力,增强内膜血流供应,使内膜分泌的各种生物活性因子达到更利于胚胎植入的状态,为胚胎顺利着床提供良好的微环境^[19-21]。

2.3.2 子宫动脉血供与 RIF 的发生息息相关 子宫动脉是供应子宫血液的主要动脉,子宫内膜的血液供应主要是子宫动脉的终末支螺旋动脉。在胚胎植入过程中,滋养细胞会对子宫螺旋动脉进行重塑,从而降低子宫动脉阻力,为胚胎的定植、发育提供充足的营养物质。该过程的异常则会导致反复植入失败^[22-23]。此外,当子宫动脉血流呈高阻力状态时,子宫内膜的血流灌注则会受影响,子宫内膜局部血管化程度降低,局部缺血或血栓形成,导致子宫血供障碍,影响胚胎着床及妊娠维持,造成反复种植失败^[24-26]。因此,通过降低双侧子宫动脉及子宫内膜血流阻力指数可显著改善子宫动脉血流参数,增加子宫血流,对胚胎着床和临床妊娠具有积极影响。

2.3.3 高凝状态和血栓形成是 RIF 发生的重要原因

研究指出,与正常育龄妇女相比,RIF患者血栓前状态的发病率较高^[27-28]。由于血液持续呈高凝状态,机体容易出现血栓前状态,即易栓症。另有研究表明,反复移植失败与抗磷脂抗体、血液高凝状态及易栓症有关^[29-30]。此外,促排期间的患者由于大剂量使用孕激素和机体雌激素水平升高,进一步加重母体血液高凝状态,使得子宫内膜下血栓形成、绒毛膜间隙血液灌注不足,导致胚胎组织得不到营养物质供应而使得着床失败^[31-35]。

3 总结

近年来,有学者认为 RIF 的机制与早期胚胎丢失类似,与异常的子宫血流灌注有关^[36],子宫动脉血流在正常月经周期中的变化是规律的,而在胚胎着床期明显增加。因此,充足的子宫内膜血流灌注是成功妊娠至关重要的一个条件。中医认为,血瘀则胞脉血行滞涩不畅,胞宫失养,受纳失常,冲任不能相资,则难于摄精成孕。“血结于子宫”故而无子、“女子绝子,衄血在内不下”体现了古代医家非常重视“血瘀”,并强调要运用活血化瘀的方法来治疗该病,其观点与现代医学通过改善子宫内膜血流来改善妊娠结局的方法不谋而合。络以通为用,保持络脉通畅是确保气血顺畅运行的必要条件,而保持络脉畅通无阻则是实现气血流动的前提。冲任二脉旺盛,胞宫得以充养而易于摄精受孕,中医主要通过宣透化瘀、活血理气来降低子宫动脉血管阻力、改善子宫内膜血液供应、促进胎儿与母亲之间的微循环,从而提高反复胚胎种植失败患者再次移植术后的临床妊娠率。因此,以络脉瘀阻理论为指导,从调养冲任胞宫气血入手,探讨子宫内膜血流变化对子宫内膜容受性的评估及子宫内膜接纳胚胎过程具有实际临床意义,并为中医药应用于 RIF 的治疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] QIAO J, WANG Y, LI X, et al. A Lancet Commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China[J]. Lancet, 2021, 397(10293):2497-2536.
- [2] 王焰,孟庆霞.反复种植失败的临床处理策略[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2022,41(4):302-307.
- [3] LI N, GUAN Y C, LIU J J, et al. History of recurrent implantation failure is associated with the incidence of adverse perinatal outcomes in singleton live births following frozen-thawed embryo transfer cycles[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 12:774646.
- [4] 刘雪莹,党玉洁,秦莹莹.生长激素在体外助孕中的应用进展[J].现代妇产科进展,2021,30(11):872-875.
- [5] 郭梅苓,颜军昊.反复胚胎种植失败患者异常子宫内膜血流的评价和治疗方法的相关研究进展[J].现代妇产科进展,2021,30(11):876-878.
- [6] 邢利威,何喆,孙玉环,等.基于“冲为血海”的分期针灸对薄型子宫内膜反复移植失败患者子宫内膜容受性和焦虑情绪的影响[J].中国针灸,2023,43(3):289-293.
- [7] 叶倩.基于代谢组学探讨补肾活血方治疗反复胚胎移植失败的作用机制[D].南昌:江西中医药大学,2021.
- [8] 中国医师协会生殖医学专业委员会,中国女医师协会生殖医学专业委员会.反复种植失败临床诊治中国专家共识[J].中华医学杂志,2023,103(2):89-100.
- [9] TUROCY J, WILLIAMS Z. Novel therapeutic options for treatment of recurrent implantation failure[J]. Fertil Steril, 2021, 116(6):1449-1454.
- [10] 唐诗,尤昭玲,邢艺璇,等.反复胚胎种植失败的临证认知与策略—全国名中医尤昭玲学术思想与临床经验研究[J].湖南中医药大学学报,2023,43(4):643-647.
- [11] 林雯雯,谢一红,李虹虹.中医综合疗法对反复种植失败患者再次种植效果的影响[J].浙江中医杂志,2022,57(9):662-663.
- [12] 杨媛.中药联合针刺对反复着床失败患者冻融胚胎移植结局及子宫内膜容受性的影响[D].北京:北京中医药大学,2018.
- [13] 刘伍立,江一平.浅谈微循环与络脉的关联[J].北京中医,1986(2):45-47.
- [14] 黄凤英,王永军.络脉失常与微循环障碍探幽[C]//中华中医药学会络病分会.首届国际络病学大会论文集.中国科学技术出版社,2005:84-85.
- [15] 王国利,雷燕,王铭.从络病的角度谈血管老化[J].中华中医药杂志,2011,26(9):2055-2058.
- [16] 臧颖颖,袁静云,孙娇,等.《黄帝内经》络脉理论与血症治疗探析[J].中华中医药杂志,2022,37(4):1991-1994.
- [17] 王朋,杨明会,李绍旦,等.孙络与微血管相关性探析[J].环球中医药,2012,5(10):736-738.
- [18] 徐佳.温阳通络法治疗 IVF-ET 种植失败的临床应用[D].南昌:江西中医药大学,2019.

- [19] ROWE A J, WULFF C, FRASER H M. Localization of mRNA for vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietins and their receptors during the peri-implantation period and early pregnancy in marmosets (*Calithrix jacchus*) [J]. *Reproduction*, 2003, 126(2): 227-238.
- [20] 梁嘉玲, 刘雁峰, 肖承棕, 等. 二补助育汤治疗肾虚血瘀型反复胚胎种植失败低子宫内膜容受性患者的临床观察[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(1): 415-418.
- [21] 马娟娟, 张勤华, 翁晓晨, 等. 温针灸对 IVF-ET 肾阳虚型反复移植失败患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2018, 37(12): 1339-1344.
- [22] 江胜芳, 张颖, 孙志丰, 等. 浓缩当归丸对胚胎反复种植失败患者冻融胚胎移植妊娠结局的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(9): 2201-2203.
- [23] 吴娟, 崔世红, 黎全华, 等. 异常多普勒血流频谱与重度子痫前期围产儿结局的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(20): 4303-4305.
- [24] JAMAL A, ABBASALIZADEH F, VAFAEI H, et al. Multicenter screening for adverse pregnancy outcomes by uterine artery Doppler in the second and third trimester of pregnancy [J]. *Med Ultrason*, 2013, 15(2): 95-100.
- [25] 李丽斐, 火明, 寇志坚, 等. 针刺疗法对反复种植失败患者子宫内膜容受性的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(2): 407-411, 415.
- [26] SILVA MARTINS R, HELIO OLIANI A, VAZ OLIANI D, et al. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 62.
- [27] SAFDARIAN L, NAJMI Z, ALEYASIN A, et al. Recurrent IVF failure and hereditary thrombophilia [J]. *Iran J Reprod Med*, 2014, 12(7): 467-470.
- [28] 倪亚莉, 邓伟. 易栓症与反复胚胎种植失败的相关性研究[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(1): 60-63.
- [29] KOHN T P, KOHN J R, DARILEK S, et al. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(5): 571-576.
- [30] 詹桃桃, 吴丽敏, 栾红兵, 等. 丹红注射液对反复种植失败患者冻胚移植妊娠结局的影响[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(10): 26-29.
- [31] 陈巧莉, 叶虹, 刘卫卫. 辅助生殖助孕中反复种植失败的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(8): 977-981.
- [32] KOO H S, PARK C W, CHA S H, et al. Serial evaluation of endometrial blood flow for prediction of pregnancy outcomes in patients who underwent controlled ovarian hyperstimulation and in vitro fertilization and embryo transfer [J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(4): 851-857.
- [33] EL-ZENNENI H, MOUSTAFA R, ABDEL-HAFEEZ M, et al. Assessment of uterine, subendometrial blood flows and endometrial gland vascular endothelial growth factor (EG-VEGF) in women with unexplained infertility [J]. *Middle East Fertil Soc J*, 2015, 20(2): 119-126.
- [34] 王玮, 马大正, 杨石慧, 等. 补肾填精中药联合阿司匹林对反复种植失败患者子宫血液动力学及冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(8): 792-797.
- [35] 宫慧君, 何碧嫦, 周惠芳. 子宫内膜容受性治疗进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(1): 177-180.
- [36] SIMON A, LAUFER N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF) [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(11): 1227-1239.

(收稿日期: 2023-07-27)