

活血化瘀法预处理对输卵管性不孕体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠结局的影响*

刘瑞华^{1,2}, 吴丽敏^{2△}, 乔宗惠^{1,2}, 庞丽娥^{1,2}, 童先宏², 刘雨生²

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; 2. 安徽省立医院生殖中心, 安徽 合肥 230001)

摘要: **目的** 观察中药活血化瘀法预处理对体外受精-胚胎移植超促排卵周期妊娠结局的影响。**方法** 将 413 例因输卵管因素行 IVF-ET 的患者随机分为中药+控制性超促排卵组 198 例(试验组)和单纯控制性超促排卵组 215 例(对照组)。观察两组生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、流产率、异位妊娠率等,做相关性分析。**结果** 试验组和对照组生化妊娠率分别为 61.11%和 58.14%($P>0.05$);临床妊娠率分别为 56.57%和 55.81%($P>0.05$);活产率分别为 51.52%和 45.58%($P>0.05$);宫外孕妊娠率分别为 0.89%和 1.67%($P>0.05$);流产率分别为 8.04%和 16.67%($P<0.05$)。**结论** 对输卵管性不孕行 IVF-ET 患者用中药活血化瘀法预处理可降低输卵管性不孕患者 IVF-ET 中的流产率,但对生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、异位妊娠率无明显影响。

关键词: 输卵管性不孕症; 活血化瘀; 体外受精-胚胎移植

中图分类号: R271.14

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2016)05-0062-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.05.016

近几年来,由输卵管病变所导致的不孕症的发病率越来越高,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是当前治疗女性输卵管性不孕症的重要方法,但目前临床妊娠成功率仍然徘徊在 40%~50%左右^[1],加之临床妊娠患者中又有流产者,故活产率更低。如何提高 IVF-ET 成功率,降低流产率目前已成为生殖医学领域的重要课题。发挥中医药传统优势,积极参与到 IVF-ET 中来,是中医界的当务之急。中医认为,输卵管性不孕症多属气虚血瘀、气滞血瘀、热盛血瘀、寒湿瘀滞、痰湿瘀滞等,但病机均不离“瘀”和“滞”^[2-3]。现代药理研究证实,活血化瘀药物可以改善微循环、抑制炎症、软化炎症增生病灶、抑制纤维增生,促进组织修复再生,促进增生性瘢痕病变转化和吸收的作用,可促进局部血液循环,改变血液流变,改善宫腔内环境^[4-5]。本文对在安徽省立医院生殖医学中心就诊的输卵管性不孕患者,在 IVF-ET 移植前给予活血化瘀中药预处理,以期改善体外受精胚胎移植妊娠结局,现总结和分析如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2011 年 5 月至 2015 年 7 月于我科就诊的因输卵管因素不孕接受 IVF-ET 治疗的患者,记录患者的基本资料,年龄,不孕年限,促排天数, Gn 用量等。剔除不符合标准者,共筛选 413 例(均知情同意),将此 413 例分为 2 组。试验组:中成药宫炎康颗粒(当归、赤芍、北败酱、醋制香附、炮姜、泽兰、川芎、红花、柴胡、盐制车前子、海藻、延胡索)预处理;对照组:未予中药治疗。

1.2 诊断标准

女性未避孕性生活至少 12 个月而未孕,称为不孕症。未避孕而从未妊娠者为原发性不孕;曾有过妊娠史,而后无避孕连续 12 个月未孕者,称为继发性不孕^[6]。子宫输卵管造影(HSG)示:双侧输卵管梗阻;或双侧输卵管通而不畅;或一侧输卵管梗阻,另一侧输卵管通而不畅。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准为符合输卵管性不孕症诊断标准,年

* 基金项目: 国家自然科学基金(81373671)

收稿日期: 2016-07-19

作者简介: 刘瑞华(1989-),女,河南周口人,在读硕士研究生,研究方向:不孕不育、生殖医学。

△通信作者: 吴丽敏, E-mail: wuliminmail@126.com

龄 ≤ 35 岁,卵巢储备功能正常,常规长方案促排卵。排除标准为:夫妇双方任何一方染色体的核型分析异常;女方生殖道解剖结构异常;子宫不具有妊娠功能或合并有心、肝、脑、肾和血液系统等严重原发性疾病和严重躯体性疾病不能承受妊娠;接触致畸量的射线、毒物并处于作用期^[7];患有严重的精神疾患、泌尿生殖系统感染、性传播疾病、具有吸毒等严重不良嗜好;重度子宫内膜异位症;腺肌症;卵巢储备功能下降;因卵巢过度刺激各种原因放弃鲜胚移植者。

2 方法

2.1 治疗方法

试验组:行辅助生殖(controlled ovarian hyper-stimulation)的常规西医促排前2个月经周期给予宫炎康颗粒预处理,用法及用量:冲服,每次18g,每日2次。对照组:常规西医促排卵前不予中药预治疗。

2组患者均采用长方案超排卵:于移植的前1个月经周期B超下检测排卵,于排卵后1周即黄体期开始皮下注射GnRH-a(常用药有达必佳、达菲林、贝依,根据患者情况及体重指数确定剂量)进行垂体降调节。降调后根据垂体降调水平和窦卵泡数目给予Gn[丽申宝;果纳芬,Merk Serono;或人绝经期促性腺激素(HMG),丽珠集团丽珠制药厂]1~4支起步超排卵,根据阴道超声检测卵泡生长酌情调整药量。当B超监测至少1个卵泡的平均直径达18mm,或2个达17mm时,停用Gn,当晚9~10时肌肉注射hCG(中国丽珠集团)10 000IU或艾泽250 μ g(Merk Serono),36h后在阴道B超监测下经阴穿刺取卵。

2.2 体外受精-胚胎移植

取卵后2~4h行常规IVF/ICSI受精,16~18h后显微镜下观察卵子的受精情况,并继续培养,于取卵后3d选择2个优质胚胎进行移植。各组患者均使用黄体支持,即自取卵日开始每日肌注黄体酮40mg,2d后改60mg,共应用12周。

2.3 观察方法

①移植后14d测血、尿hCG阳性者为生化妊娠;②移植5周后B超检查到孕囊及原始心管搏动确定为临床妊娠;胚胎着床于子宫腔外的位置为异位妊娠;③电话随访最终妊娠结局记录两组的情况:包括流产、活产。

2.4 统计学方法

数据使用软件SPSS 17.0进行处理。计量数据资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数比较用 t 检验;率的比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为有统计学差异。

3 结果

3.1 基本资料

试验组与对照组,平均年龄,平均不孕年限,Gn天数,Gn用量均无统计学差异,见表1。不孕症分为原发性不孕症和继发性不孕症2大类,试验组198例中,原发性不孕症100例,继发性不孕症98例;对照组215例中,原发性不孕症110例,继发性不孕症105例。

表1 基本资料

组别	平均年龄 /岁	不孕年限 /年	Gn天数 /d	Gn用量 /100单位
试验组	28.9 $\pm$ 3.85	4.78 $\pm$ 3.00	12.51 $\pm$ 2.74	32.77 $\pm$ 9.22
对照组	29.3 $\pm$ 3.80	4.80 $\pm$ 3.25	12.35 $\pm$ 2.41	31.65 $\pm$ 10.23

3.2 活血化瘀法预处理对胚胎质量和妊娠结局的影响

如表2所示,试验组和对照组获卵数和优质胚胎率没有显著差别($P>0.05$)。试验组和对照组生化妊娠率分别61.11%(121/198),58.14(125/215),($P>0.05$)。临床妊娠分别为56.57%(112/198)和55.81%(120/215),($P>0.05$)。宫外孕妊娠率分别为0.89%(1/112),1.67%(2/120),($P>0.05$)。活产率分别为51.52%(102/198),45.58%(98/215),($P>0.05$)。流产率分别为8.04%(9/112),16.67%(20/120),($P<0.05$)。试验组的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、宫外孕妊娠率与对照组比较,无明显统计学差异;试验组流产率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 妊娠结局(%)

组别	获卵数	优质胚胎率	生化妊娠率	临床妊娠率	宫外孕妊娠率	流产率	活产率
试验组	9.41 $\pm$ 3.99	68.75 $\pm$ 18.21	61.11	56.57	0.89	8.04	51.52
对照组	8.99 $\pm$ 3.80	68.35 $\pm$ 18.12	58.14	55.81	1.67	16.67	45.58
卡方值			0.38	0.02	0.27	3.95	1.45
P值			0.539	0.878	0.602	0.047	0.228

4 讨论

体外受精胚胎移植(IVF-ET)解决了输卵管性不孕患者的精卵结合问题,然而输卵管性不孕患者行 IVF-ET 成功率并非百分之百,这说明输卵管性不孕患者不孕的因素并不只是精卵结合障碍。如何提高 IVF-ET 活产率、降低流产率已成为生殖医学领域亟待解决的热点问题。本研究发现,活血化瘀中药预处理可降低输卵管性不孕助孕患者流产率,并有提高活产率的趋势。

4.1 IVF 助孕周期的高凝状态和输卵管性不孕患者的瘀血阻滞

IVF-ET 周期雌激素水平较高,由于高雌激素可导致高凝^[8],这与西医中所说的血栓前状态(pre-thrombotic state, PTS)非常相似。PTS 是指多种因素引起的纤溶和抗纤溶系统,凝血和抗凝血系统功能失调的一种病理变化过程,使机体容易持续高凝状态,有导致血栓形成的倾向^[9-10]。越来越多的证据表明,血栓前状态在流产的发病中起着重要作用^[11-12]。现代研究发现,输卵管性不孕患者盆腔存在炎性渗出、增生等不同程度的病理变化,进而造成局部组织的增生粘连、血液循环障碍或微血栓形成,这些病变相当于中医学理论“瘀血内阻,冲任不通”^[2,13]。据中医学文献报道,大多医家认为,输卵管性不孕患者的主要病因是邪瘀相搏,并将其总病机归纳为邪瘀胞中、胞络受阻、瘀滞不通。瘀是本病的最重要病因,因此,可将本病的病机总结为:诸邪瘀滞胞中,胞络受阻。瘀血阻滞胞脉,气血运行不畅,故活血化瘀方是治疗输卵管性不孕症的重要方法。活血化瘀药物可促进局部血液循环,改变血液流变,改善高凝状态,防止血栓形成,促进宫内胎儿生长^[14]。

4.2 活血化瘀方宫炎康颗粒的方解和功效

针对本病的病机,对于血瘀引起的输卵管性不孕,拟行 IVF-ET 术,在取卵前服用活血化瘀中成药宫炎康颗粒两个月经周期,预处理以改善妊娠结局。宫炎康颗粒是我科常用的活血化瘀的中成药,具有肯定疗效。组方以活血化瘀,行气止痛,解毒消肿为主治,方中当归有补血调经、活血止痛之功效;赤芍、北败酱具有活血祛瘀、清热解毒凉血之功效;香附(醋制)、炮姜、泽兰、川芎、红花、延胡索具有祛瘀止痛、活血行气通经之功效;柴胡、海藻具有疏肝解郁、清热消肿、软坚散结之功效;车前子(盐炙)有

利水通淋之功效^[15]。试验表明,本方有显著的抗炎作用能降低血液黏度,改善高凝状态^[16]。

本研究结果显示,对输卵管性不孕行 IVF-ET 患者用中药活血化瘀方预处理可降低输卵管性不孕 IVF-ET 中的流产率。

参考文献:

- [1] Hasdemir PS, Kamali MB, Calik E, et al. A Comparison of Success Rates of Embryo Transfer on Weekdays and Week-ends [J]. International Journal of Fertility & Sterility, 2016, 10(1):48-52.
- [2] 李楠楠, 李超, 陈晓会, 等. 化瘀散对合并输卵管积水行体外受精-胚胎移植患者妊娠结局的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(4):79-80.
- [3] 张蔚苓, 胡国华. 输卵管性不孕中医外治法概述[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2):104-106.
- [4] 梁琦, 李静, 闻姬, 等. 通管冲剂治疗衣原体感染所致输卵管性不孕疗效探讨 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(35):5046-5047.
- [5] 连若纯. 丹参注射液对 Ct、Uu 炎性输卵管的影响及作用机理探讨[D]. 广州:广州中医药大学, 2012.
- [6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [7] 王肖. 护卵汤对体外受精——胚胎移植长方案干预效应的临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2015.
- [8] 吴丽敏, 韩辉, 胡美红, 等. 黄体期添加滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植周期胚胎着床和妊娠结局的影响[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(2):209-212.
- [9] Brenner B. Hypercoagulability and recurrent miscarriages. [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8(7):467-469.
- [10] 王翌华, 张建平. 血栓前状态与复发性流产及抗凝治疗 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2):102-106.
- [11] 肖世金, 赵爱民. 复发性流产病因学研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1):41-45.
- [12] 谢振荣, 林思瑶, 沈柏儒, 等. 血栓前状态与不良妊娠关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2015, 12(24):53-56.
- [13] 王玉玲. 化瘀通管促孕汤保留灌肠加离子导入治疗输卵管阻塞性不孕症分析[J]. 中国医药科学, 2015, 5(10):62-64.
- [14] 冯晓玲, 代立霞, 倪雪萍, 等. 复发性流产的中医药现代研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(5):458-460.
- [15] 王俊霞. 宫炎康颗粒治疗慢性盆腔炎 50 例[J]. 现代中医药, 2009, 29(3):13-14.
- [16] 刘奕漠. 宫炎康颗粒妇炎贴结合抗生素治疗慢性盆腔炎 [J]. 基层医学论坛, 2011, 15(S1):13-14.

(编辑:徐建平)

(英文摘要见第 73 页)

Effects of Yishen Pinggan Decoction on Blood Pressure and hs-CRP、ICAM-1、SDF-1 in Patients of Essential Hypertension

GE Huaxun, ZHU Xiyang, LUO Guodong, YU Yang, GUO Yuanyuan, WANG Dan, LIU longmin
(Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effects of Yishen Pinggan decoction on high blood pressure and endothelial function with some related indicators. **Methods** These 69 patients with Yang hyperactivity and Yin deficiency type of essential hypertension were randomly divided into 2 groups, combination of Chinese and western medication group (the Yishen Pinggan decoction and losartan potassium tablets), western medicine control group (losartan potassium tablets). Before and after 3-month treatment, the blood pressure and clinical symptoms were tested or measured. The expression of hs-CRP, ICAM-1, SDF-1 levels were measured by commercial ELISA kits. After the treatment, SPSS18.0 statistical software was used to analysis the results. **Results** After three months of treatment, all the BP datas were decreased in control and treated group ($P<0.05$), 24hSBP, 24hDBP, dSBP, dDBP, nSBP were decreased more in the treated group ($P<0.05$), no significant difference in nDBP was found between control and treated group ($P>0.05$), which indicates the antihypertensive effect of the treated group is superior to the control group. The endothelial damage relevant indicators were found improved in control and treated group ($P<0.05$), hs-CRP, ICAM-1, SDF-1 were improved more in the treated group ($P<0.05$). **Conclusion** Yishen Pinggan decoction could decrease blood pressure, improve the Endothelial function which was associated with the decreasing in the expression of hs-CRP, ICAM-1 and increasing in the expression of SDF-1.

KEY WORDS: Yishen Pinggan decoction; Yang hyperactivity and Yin deficiency type; hypertension; endothelial function

(原文见第 62 页)

Effect of Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis on the Outcome of IVF-ET Pregnancy Outcome in Infertile Women with Tubal Infertility

LIU Ruihua^{1,2}, WU Limin², QIAO Zonghui^{1,2}, PANG Lie^{1,2}, TONG Xianhong², LIU Yusheng²
(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;
2. Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effect of promoting blood circulation and removing blood-stasis pretreatment method of traditional Chinese medicine (TCM) therapy on pregnancy outcome concerning the patients who take IVF-ET due to tubal infertility. **Methods** The patients who take IVF-ET with tubal infertility were randomly divided into traditional Chinese medicine + controlled ovarian hyperstimulation group 198 cases (experimental group) and simple controlled ovarian hyperstimulation group 215 cases (control group). To observe the two groups of biochemical pregnancy rates, clinical pregnancy rates, live birth rates, abortion rates, ectopic pregnancy rates, and so on, and do the correlation analysis. **Results** The experimental group and the control group biochemical pregnancy rates were 61.11% and 58.14%, respectively ($P>0.05$); clinical pregnancy rates were 56.57%, and 55.81%, respectively ($P>0.05$); live birth rates were 51.52% and 45.58%, respectively ($P>0.05$); ectopic pregnancy rates were 0.89% and 1.67% respectively ($P>0.05$); abortion rates were 8.04% and 16.67% respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The method of promoting blood circulation and removing blood-stasis can reduce the abortion rate of the patients who take IVF-ET due to tubal infertility, but on biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, live birth rate, ectopic pregnancy rate had no significant effect.

KEY WORDS: tubal Infertility; promoting blood circulation and removing blood-stasis; in vitro fertilization-embryo transfer