

反复种植失败的中西医治疗进展

王立婧¹, 谈 勇^{2*}

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院生殖医学科, 南京 210029)

中图分类号: R271.9

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)05-0995-07

摘要: 随着反复种植失败发生率的升高及临床研究的深入, 其相关发病机制及诊疗方法逐渐完善。西医多以宫腔操作、药物及实验室操作等方式提高种植率, 但由于宫腔操作的有创性、药物的相关不良反应、实验室操作费用昂贵且技术要求高等因素, 许多西医治疗手段在临床应用受限。中医治疗以辨证论治为基础, 应用中药复方或针刺疗法治疗反复种植失败, 具有简、效、便、廉的优势。但由于中医治疗机制不明、证型不统一等, 限制了其在临床的推广使用。未来, 应发挥中西医的优势, 将治病与调理相结合, 以提高临床治疗效果。

关键词: 反复种植失败; 不孕症; 体外受精-胚胎移植; 植入前遗传学筛查; 针灸

Progress of Traditional Chinese and Western Medicine Treatment for Repeated Implantation Failure WANG Lijing¹, TAN Yong². (1. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Department of Reproductive Medicine, Affiliate Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: With the increasing incidence of repeated implantation failure and the deepening of clinical research, the related pathogenesis and diagnosis and treatment methods are gradually improved. Western medicine can improve the implantation rate by uterine cavity operation, medicine and laboratory operation. However, due to the invasive nature of uterine cavity operation, adverse reactions related to drugs, the high cost of laboratory operation and the high technical requirements, many western medicine treatments are limited in clinical application. Traditional Chinese medicine (TCM) treatment is based on syndrome differentiation and treatment, which has the advantages of simplicity, effectiveness, convenience and inexpensiveness to treat repeated planting failure with compound prescription or acupuncture therapy. However, due to the unclear mechanism of TCM treatment and the different syndromes, its clinical application is also limited. In the future, we should give full play to the advantages of TCM and western medicine and combine treatment with conditioning in order to improve the clinical therapeutic effect.

Key words: Repeated implantation failure; Infertility; In vitro fertilization-embryo transfer; Preimplantation genetic screening; Acupuncture and moxibustion

近年来,随着辅助生殖技术的不断进步,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)及其相关衍生技术成为治疗不孕症的主要手段之一,这在很大程度上提高了不孕症患者的临床妊娠率。目前,胚胎种植成功率仅为 30% ~ 40%,

临床妊娠率为 29% ~ 35%^[1]。多次胚胎种植失败造成的心理、身体、经济上的压力,严重影响了女性的身心健康和生活质量。反复种植失败(repeated implantation failure, RIF)是指连续移植 ≥ 2 个周期(IVF、卵质内单精子注射或冷冻胚胎移植),累积移植 ≥ 4 个优质卵裂期胚胎或 ≥ 2 个优质囊胚,仍种植失败^[2]。其作为辅助生殖技术中的难点,西医治疗通过宫腔镜操作改善宫腔环境、口服药物调节免疫改善高凝、实验室技术提高胚胎质量等,但相关操作易引起并发症,且费用昂贵,有些药物疗效仍不理想,甚至病因无法明确,故现有治疗方法不能满足

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2019.05.030

基金项目:江苏省研究生培养创新工程研究生科研与实践创新计划(SJCX18_0502);江苏省临床医学中心(创新平台)建设项目(YXZXB2016006)

*通信作者 E-mail: xijun1025@163.com

临床需求。现代药理研究表明,中医药对辅助生殖技术的干预治疗具有整体性、多层次及多靶点的特点,其具有调节内分泌和免疫功能的作用,在提高卵泡质量、促进胎元强健、改善子宫内膜容受性、孕后安胎等方面均有独特优势^[3]。但因临床治疗 RIF 的方药繁多、重复性低,研究多局限于小样本或非随机对照试验,难以做更深一步的机制研究,故无法形成和推广标准化的中医治疗体系^[4]。现就 RIF 的中西医治疗进展予以综述。

1 西医治疗

胚胎种植是一个复杂且精细的过程,着床前任何环节的异常均可引起 RIF。其主要包括以下几方面:①母体因素,如宫腔解剖结构异常、宫腔感染、输卵管积水、免疫紊乱、血栓前状态、患者年龄增大、体质指数过大、甲状腺功能紊乱、心理因素等;②胚胎因素,如透明带硬化、胚胎质量差、胚胎发育潜能低等;③子宫内膜容受性降低,如子宫内膜菲薄、子宫收缩频率高等;④其他因素,如移植操作欠成熟、种植窗口期不同步等^[5]。RIF 的西医治疗方法如下。

1.1 改善宫腔环境 据统计,25%~50%的不孕症患者存在宫腔异常^[6],宫腔解剖结构的异常、子宫内炎症等均可直接影响胚胎种植及临床妊娠。宫腔镜检查作为评价宫腔状态的金标准,同时具有安全、微创、方便、准确等特点,其逐渐成为辅助生殖技术中提高临床妊娠率的重要手段。Al-Turki^[7]研究表明,对 RIF 患者行宫腔镜检查提示有宫腔异常者,如宫腔粘连、子宫内膜息肉、子宫内膜增生、子宫肌瘤、弓形子宫、感染等,予对症处理后可提高再次移植的临床妊娠率。Hosseini 等^[8]研究指出,对于宫腔基本正常的 RIF 患者,在鲜胚移植周期卵巢刺激前或冻融周期子宫内膜准备前行宫腔镜检查,其临床妊娠率可显著提高。因此,推荐 RIF 患者再次行助孕治疗前常规行宫腔镜检查,以改善宫腔环境,从而提高妊娠率。

1.2 调节免疫异常 免疫因素是导致 RIF 的重要因素之一,免疫细胞因子失衡、氧化应激水平的升高、滋养层细胞的损伤等均可导致胚胎着床失败,如抗磷脂抗体^[9]、甲状腺自身免疫抗体^[10]、抗核抗体、抗精子抗体等的出现,子宫内膜细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4、转化生长因子 β_3 、分化抑制因子 3 等因子的异常表达,辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2

及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)亚群平衡失调。研究发现,宫腔灌注外周血单个核细胞可以增加白血病抑制因子、血管内皮生长因子等内膜容受性细胞因子的表达,分泌趋化因子以提高滋养层细胞的侵蚀力,刺激黄体细胞分泌孕激素,从而改善 RIF 患者的妊娠结局,但同时应关注其免疫排斥反应及感染风险^[11]。陈丹等^[12]将 179 例胚胎 RIF 患者随机分为治疗组(淋巴细胞主动免疫治疗)和对照组(无特殊处理),结果发现治疗组的妊娠率高于对照组。同时,在胚胎移植扳机日予宫腔灌注粒细胞集落刺激因子治疗,可以提高生化妊娠率及胚胎植入率,但对临床妊娠率及流产率无明显改善^[13]。此外,糖皮质激素及环孢素 A 等免疫抑制药物可以降低子宫内膜 NK 细胞水平,改善子宫内膜免疫排斥状态,使妊娠成功,但目前尚无确实证据证明其在提高 RIF 患者种植率中的作用^[14]。

1.3 改善高凝倾向 研究发现,易栓症可影响胚胎成功种植^[15]。易栓症患者的子宫及卵巢的血管易形成微血栓,致使胚胎微循环障碍,影响滋养层细胞黏附及分化,从而导致种植失败。且在辅助助孕过程中,大剂量促排卵激素及黄体支持激素的使用,易加重 RIF 患者的病理性高凝状态,促发微血栓的形成,致微循环障碍、子宫内膜容受性降低,从而影响胚胎种植。一项 Meta 分析显示,与对照组(安慰剂)相比,治疗组(低分子肝素)的活产率明显升高,流产率明显降低^[16]。此外,小剂量阿司匹林可抗血小板聚集、促进血管舒张,改善抗磷脂抗体和抗核抗体阳性 RIF 患者的妊娠结局。但由于缺乏大样本随机对照试验证据,目前仅支持对已知合并有遗传性或获得性易栓症的 RIF 患者进行抗凝治疗。因此,推荐 RIF 患者常规检测高凝指标,且对高凝指标异常或已知血栓疾病史、相关凝血基因突变等高危因素患者,可予以预防性抗凝治疗,改善高凝倾向,以提高种植成功率,但其安全有效性仍需大规模随机对照试验证实,应密切关注药物过敏及严重出血事件发生等不良反应。

1.4 激光辅助孵化(laser-assisted hatching, LAH)胚胎 胚胎冻融技术有效减少了胚胎移植数、降低了多胎率、提高了 IVF-ET 周期的累积妊娠率,但胚胎的冷冻保存会导致透明带的硬化,影响胚胎孵化,从而影响种植成功率。而 LAH 能克服透明带硬化,

减少囊胚扩张和孵化所需能量,促进胚胎的孵出,同步胚胎及内膜着床窗口,改善胚胎冻融技术所致的缺陷,因此其常被应用于解冻周期,以提高种植率。大部分研究认为,对于 RIF 患者特别是高龄妇女行 LAH 对着床率和妊娠有积极影响^[17-19]。Kanyo 等^[20]纳入 413 例不同年龄的 RIF 患者,随机分为治疗组(LAH)和对照组(非 LAH),结果表明治疗组特别是 37 岁以上女性临床妊娠率显著升高。Ghannadi 等^[19]、左阳花等^[21]的研究结果与其一致。但由于操作经验、研究设计、使用 LAH 方法等的不同,也有研究人员认为 LAH 对高龄不孕症女性的妊娠结局没有影响^[22]。因此,考虑其作用及价格,不提倡对冷冻胚胎常规行 LAH 操作,但 LAH 较不做任何处理更有优势,故对于胚胎 RIF 患者尤其是高龄患者,或可推行 LAH。

1.5 筛选高妊娠潜能胚胎 胚胎染色体的异常是 RIF 的主要原因之一,因此 RIF 患者在行胚胎植入前行植入前遗传学筛查(preimplantation genetic screening, PGS)有助于选择最佳移植胚胎,以规避因异常胚胎植入所导致的种植失败。张丹丹等^[23]研究发现,对于 RIF 患者,PGS 组患者的种植率及临床妊娠率明显高于对照组,其中亚组 1(≥ 35 岁)患者的胚胎异常率明显高于亚组 2(< 35 岁)。但作为一种有创操作,PGS 会对胚胎造成损伤,在一定程度上降低胚胎发育的潜力,同时因荧光原位杂交技术的局限性、实验室污染等因素,所以 PGS 的结果不一定准确。有研究显示,接受 PGS 的 RIF 患者在临床妊娠率、自然流产率上与未行 PGS 的 RIF 患者相比差异无统计学意义^[24]。而随着高效检测技术的不断发展,胚胎基因筛查的准确性也相应提高,微阵列比较基因组杂交技术可更精准地分析单基因疾病,新一代基因测序技术可有效检测到 RIF 患者染色体中的小片段易位,但由于检测技术要求较高且费用昂贵,所以它们未广泛应用于 PGS 中。此外,随着 RIF 患者年龄的增大,其胚胎染色体异常比例也相应增加,因此高龄患者应侧重考虑胚胎因素,故推荐行 PGS 获取高妊娠潜能的胚胎,以改善妊娠结局。

1.6 改善子宫内膜容受性 子宫内膜容受性不足在很大程度上影响了子宫内膜接纳胚胎种植,是造成 RIF 的重要原因之一,而内膜的厚度、形态、免疫机制及性激素水平等因素均会影响子宫内膜的容受性。

对于 RIF 患者,在胚胎移植前行子宫内膜搔刮,可激发内膜炎症反应,促进炎症因子表达,提高子宫内膜容受性,从而提高患者胚胎种植率及临床妊娠率^[25]。Celik 等^[26]研究表明,细胞周期调控因子及容受性基因的表达缺陷导致子宫内膜容受性降低,而通过模拟胚胎及内膜间各路信号调控建立的人工容器与胚胎共同移植或将提高子宫内膜容受性。也有文献报道,可通过宫腔内灌注地塞米松抑制子宫 NK 细胞,从而提高 RIF 患者的子宫内膜容受性^[27]。适宜的子宫内膜厚度对于 RIF 患者接受胚胎种植是有利的,通常在准备内膜时添加雌激素以促进内膜增长,从而提高子宫内膜容受性。Altmae 等^[28]将 105 例 RIF 患者(接受赠卵治疗)分为治疗组(生长激素组)、阴性对照组(非生长激素组)、阳性对照组(首次接受赠卵治疗),结果表明接受生长激素治疗的 RIF 患者子宫内膜厚度增加,临床妊娠率也相应升高,但仅支持接受赠卵治疗的 RIF 患者。

1.7 改进胚胎移植方法 有研究表明,与鲜胚移植相比,冻胚移植方案避免了大量促性腺激素的影响,能提高 RIF 患者的胚胎植入率及临床妊娠率^[29]。而序贯移植是指在一个解冻移植周期将第 3 日卵裂期胚胎和第 5 或 6 日囊胚进行移植。张玲^[30]纳入 252 例 RIF 患者,比较序贯移植、卵裂期移植及囊胚期移植的临床结局,结果表明序贯移植组的临床妊娠率显著高于卵裂期移植组,而与囊胚期移植组相近。将胚胎培养到囊胚期,可在一定程度上筛选没有发育潜能及遗传物质异常的胚胎,且缩短胚胎与子宫内膜种植窗的时间差,有利于胚胎着床,改善妊娠结局^[31]。虽然囊胚移植取消率相对较高,但序贯移植可以弥补这一不足,且适当的子宫内膜的机械刺激能够增加子宫内膜容受性,更利于胚胎植入。因此,对于 RIF 患者,若有足够的胚胎,序贯移植可作为一种有效的移植手段来提高胚胎种植率和临床妊娠率。同时,规范的移植操作技术、先进的超声引导仪器、合适的移植导管、适宜的胚胎着床位置等均利于提高胚胎着床率及妊娠率。此外,良好的医患沟通及必要的心理干预能够减轻患者的心理负担,是提高 RIF 患者妊娠成功率至关重要的方法。

2 中医治疗

RIF 在中医上归属于“不孕”范畴,其主要归因于胎元及母体两方面。中医学认为,肾虚为 RIF

的基本病机,故补肾是治疗 RIF 的关键。肾中阴阳失调,冲任虚损,精血失和,心-肾-子宫交合轴功能紊乱,以致胎元薄弱不健,母体阴阳失衡,着床不利。《妇科玉尺·求嗣》云:“阳精溢泻而不竭,阴血时下而不愆,阴阳交畅,精血合凝,胚胎结而生育滋矣”。胎元之本以母为基,以父为楛,其形成有赖父精母血等物质基础;若母体羸损或父气薄弱,则胎元多不能成实而易殒堕,以致 RIF。女子天癸以七为纪,满七则形变,随年长而肾气不充,天癸始竭,冲任、血海之气血无以浇灌,卵巢储备功能及卵泡质量下降,或卵巢低反应、获卵数少,可直接影响胎元强健;胞宫孕育胎儿,与胞脉、胞络相连,精满血足使得胞宫易于容物,若肾精亏虚,气血生化无源,阴阳失以调和,胞脉不畅、胞络失养,则不能摄精成孕,子宫内膜失于润养,孕卵难以着床,以致 RIF。中医药介入辅助生殖领域时间虽短,但已取得初步成效。

2.1 辨证论治 目前,对于 RIF 的中医辨证分型尚无统一标准。李庆龄^[32]对 92 例 RIF 患者进行流行病学研究发现,RIF 的常见病位证素为肾、胞宫、肝、脾、心,常见病性证素为血瘀、阴虚、气滞等。方晓红等^[33]对 416 例 IVF-ET 失败患者进行统计学分析,结果显示证候分型主要有肾虚肝郁血瘀证、肾虚肝郁证、肾虚肝郁血瘀夹湿热证,且随不孕病程延长及流产次数的增加,肾虚肝郁血瘀证的发生率升高。谭惠子等^[34]研究发现,辅助生殖技术失败患者证型以肾虚、肝郁为主。RIF 的中医治疗多以补肾为主,根据辨证归纳为以下几种。

2.1.1 补肾健脾,预培其损 肾主藏精,为先天之本,肾阳温煦脾土以助健运;脾主统血,为后天之本,运化水谷精微充养肾精,两者相互资生,精血同源。《傅青主女科》云:“精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物”,精血充旺乃受孕之道,因此治疗 RIF 应当重视肾脾二脏。齐聪创立“健脾补肾、调补结合”的中医序贯疗法治疗 RIF,以培补先后天为原则,治母病、养精元,孕前孕后双调,改善 RIF 患者妊娠结局^[35]。李晶等^[36]将 66 例高龄 RIF 患者随机分为治疗组(补肾健脾中药+IVF 取卵)和对照组(仅行 IVF 取卵),结果显示与对照组相比,随着年龄的增长治疗组的获卵数、胚胎数减少较为缓慢,且其优质卵率、优胚率明显升高。王肖和尤昭玲^[37]的结果与其一致,提示补肾健脾中药不仅可以减缓

高龄患者卵巢功能及卵子质量的下降,还可以明显提高优质卵率、优胚率,从而为 RIF 患者再次移植提供优质选择。对于 RIF 患者,尤其是高龄患者,多次的控制性超促排卵、取卵及移植耗竭大量精微物质,故应注意在补肾的同时加以健脾,以充养血海,助养卵巢,润养胞宫,长养内膜,摄养胎元,有助于改善卵巢及内膜的条件,从而提高 RIF 患者的胚胎种植率、改善妊娠结局。

2.1.2 补肾益精,益气活血 肾虚则胎失所养,胞失所系,血瘀则胞宫阻滞,难于容物,从而影响胚胎着床及发育。因此,治疗 RIF 时应关注肾虚、血瘀两个因素。张琦和张勤华^[38]自拟温肾活血方(紫石英 10 g、紫河车 6 g、巴戟天 10 g、鹿角霜 9 g、熟地黄 10 g、当归 10 g、炒白芍 10 g、红花 6 g)治疗 100 例 RIF 患者,以人工周期方案进行冷冻胚胎移植的内膜准备为对照组,治疗组在对照组的基础上加用温肾活血方,结果发现温肾活血方在提高子宫内膜容受性、提高种植率、改善妊娠结局等方面均有良好疗效。周薇和雷磊^[39]自拟固胎汤(人参 15 g、白术 15 g、山药 30 g、续断 9 g、杜仲 9 g、山茱萸 30 g、枸杞子 9 g、菟丝子 9 g、炙甘草 3 g、桑寄生 10 g、白芍 20 g)联合黄体酮治疗 RIF 患者。全方益气活血、补肾安胎、养血益精,能明显提高临床妊娠率、降低流产率。因此,在补肾的基础上加益气活血中药可有效改善子宫内膜血流状态,促进子宫内膜发育,改善子宫内膜容受性,从而有利于提高 RIF 患者胚胎种植率。

2.1.3 补肾疏肝,畅调情志 多次移植失败、昂贵的医药费,给予患者心理及经济的双重压力,极易造成患者紧张、焦虑和抑郁等情绪。因此,临床在治疗 RIF 时应注意情志的调节,重视肝郁气结的病机。女子以肝为先天,肝主疏泄、藏营血、调气机、畅情志,若肝失疏泄,气机郁结,血脉失通,冲任失养,则难以成孕。肾藏精,肝藏血,精血互滋,清肝理气通络,补肾填精养血,肝肾同治,滋水涵木,则利于妊娠。严骅等^[40]在冻融周期予以肝郁肾虚型患者疏肝滋肾方可有效缓解其不良情绪,增加子宫内膜容受性,改善患者妊娠结局。因此,治疗 RIF 的同时应注意心理的疏导,帮助患者改善不良情绪,减轻心理负担,重新树立信心。

2.2 分期疗法 中医药治疗 RIF 在顺应女性生殖节律的前提下,也要配合辅助生殖技术方案的实施,

方案实施的阶段不同,中医药切入的思路也不同。分期疗法主要指在辨证论治的基础上,根据月经周期进行分期及根据 IVF-ET 步骤分期。月经周期多分为行经期、经后期、经间期、经前期四期,IVF-ET 步骤多分为降调期、促排卵期、移植后期。

2.2.1 补肾调周,燮理阴阳 肾为先天之本,藏生殖之精,系胞络,肾气充盛,封藏有权,蓄养阴精,肾阴涵养精卵发育、濡养内膜,肾阳推动卵泡排出、温煦胞宫;若肾虚则肾中阴阳平衡失调,生殖轴失职,胎失所系,冲任不固,精血失和,以致难以摄精成孕或反复着床失败。郭倩^[41]将 51 例 RIF 患者随机分为治疗组(滋阴补阳方序贯+多维元素片)和对照组(多维元素片),结果显示治疗组的总有效率(92%)及胚胎着床率(26%)明显高于对照组(38.46%、9.62%),提示以补肾燮理阴阳为治疗原则,调节心-肾-子宫交合轴,可使胞脉胞宫得养,提高胚胎种植率。杨维等^[42]将 70 例 RIF 患者随机分为滋肾调周治疗组和空白对照组,结果显示与空白对照组相比,滋肾调周治疗组排卵期的子宫内膜厚度明显增加,子宫内膜分型 A 型显著增加,子宫螺旋动脉搏动指数和阻力指数均明显下降。故得出,滋肾调周法可通过补肾调周,平衡阴阳,调节“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴,促进子宫内膜向利于胚胎着床的方向转化,从而提高 RIF 患者的临床妊娠率。对于 RIF 患者,顺应女性生殖节律,结合月经周期阴阳转化规律,补肾燮理阴阳,因势利导,动静结合,心肾相交,使冲任血海得充,胞脉胞宫得养,可为胚胎生长发育奠定基础。已有研究证实,补肾调周法可改善卵巢功能和反应性,提高卵泡质量,调节内分泌环境,是提高 RIF 患者临床妊娠率的有效治疗方法^[43]。但其具体机制尚未明确,需进一步设计分子或动物实验研究,完善理论以更好地应用于辅助生殖技术。

2.2.2 多阶辅治,顺而施之 中医药介入 RIF 患者助孕已逐渐成为国内外辅助生殖领域的研究热点和难点,由于外源性激素的加入及机械性操作等因素,患者在不同环节的中医证候特点不同。尤昭玲和周芳^[44]曾提出“六期七步曲”(治疗前期、降调期、取卵前期、取卵后期、种植期、安胎期)^[45],后精简为“三期三法”(降调期、促排卵期、移植后期),药食互补,药针互助,为 RIF 患者的再次移植清扫了障碍,

改善妊娠结局。陈婷婷和傅萍^[46]根据移植步骤将 RIF 患者的治疗分为孕前调理、顺势促孕、孕后安胎 3 方面,移植前进行辨证论治(肾精不足、瘀血内阻、肝失调达、痰湿内停);移植月顺势促孕,行经期用桃红四物汤加减,经后期用养血试孕方,移植后用自拟安胎方;确定妊娠后补肾健脾孕后安胎。通过以上分期治疗,温肾填精、调达气血冲任,以达到妊娠的目的。中医治疗 RIF 在进入 IVF-ET 取卵周期前通常以整体调理为主,不盲目进入下一周期;降调期多静养卵泡,以提高卵子数量改善卵泡质量;超促排卵期益肾助卵,滋阴养血,阴中求阳,促进卵泡募集;取卵期补肾养血活血,润养内膜,促进卵子排泄;移植后予以补肾健脾固胎,改善妊娠结局。中医药介入 IVF-ET 不同阶段,环环相扣,多层次、多靶点作用于卵泡、内膜,以提高 RIF 患者的胚胎种植率。

2.3 针灸治疗 近年来,针灸因其简便易行、高疗效低价格等优势不断被应用于辅助生殖领域。研究发现,针灸在调整月经周期、提高卵巢功能、促进卵泡发育及排出、缓解紧张焦虑抑郁情绪等方面较有优势,其通过改善子宫卵巢及内膜微循环、调节激素及细胞因子等帮助胚胎着床,以提高辅助生殖技术的成功率^[47]。徐金龙等^[48]将 72 例 RIF 患者随机分为两组,治疗组予分期针灸配合口服戊酸雌二醇治疗,月经期取合谷、三阴交、肝俞等穴,滤泡期取育俞、子宫(灸)、三阴交等穴,排卵期取水道(电针)、归来(电针)、中极等穴,黄体期取三阴交、至阳、膈俞等穴;对照组予单纯戊酸雌二醇片治疗,连续治疗 3 个月。结果显示,治疗组在改善子宫内膜厚度、提高妊娠率方面优于对照组,提示分期针灸疗法可促进子宫内膜生长,改善妊娠结局。此外,随着中医针刺技术的发展,其各种衍生技术也越来越多应用于生殖领域中,经皮穴位电刺激因其无创性、操作简单等特性逐渐被大家接受。Hsu 等^[49]研究表明,在胚胎移植前,经皮穴位电刺激应用于关元、中极、子宫、天枢、三阴交穴,胚胎移植后 30 min 和 1 周分别应用于足三里、太溪、肾俞、关元穴,结果显示接受经皮穴位电刺激治疗的 IVF 周期的植入率和临床妊娠率显著提高。关于针刺时机的报道较多,被誉为金标准的 Paulus 针刺处方强调于移植前后 25 min 予以针刺,而许多医者则侧重于个体化治疗,不局限于胚胎移植过程。此外,由于针刺选穴、操作者的技术、

诊疗环境、患者本身对于针刺的接受程度不同,所以针刺治疗 RIF 的临床疗效仍存在争议,需更多大样本的临床随机对照试验来验证。

3 小 结

随着辅助生殖技术的发展,RIF 的发病机制及治疗研究也日趋深入,各类药物、手术方式、用药途径均不断更新应用于治疗 RIF 中。但由于其病因复杂,母体、胚胎、实验室操作等众多环节均影响辅助生殖技术结局,甚至无法查明病因,故无法对每位患者有效对症治疗。随着病程的延长,西医治疗所引发的严重不良反应、价格昂贵等问题逐渐凸显。而中药由于其不良反应少,价格适宜,更易为患者接受,但目前 RIF 在中医经典中并无记载,其病因病机、辨证分型及理法方药尚不健全,中医中药改善 RIF 患者结局的机制尚待进一步阐明。未来,可结合中西医疗法,在治疗病因的同时改善相关不良反应,从而达到改善生殖结局的效果。

参考文献

- [1] Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, *et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2013: Results generated from European registers by ESHRE [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32 (10): 1957-1973.
- [2] Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, *et al.* What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(4): 409-423.
- [3] Jiang D, Li L, Zeng BY. Treatment of Chinese herbal medicine for female infertility [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 135: 233-247.
- [4] 孙丹杰, 张小庆. 中医药在辅助生殖技术中的应用进展 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(9): 873-876.
- [5] Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF) [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(11): 1227-1239.
- [6] El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, *et al.* Outpatient hysteroscopy: A routine investigation before assisted reproductive techniques? [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1): 272-276.
- [7] Al-Turki HA. Hysteroscopy as an investigation tool in recurrent implantation failure in vitro fertilization [J]. *Saudi Med J*, 2018, 39(3): 243-246.
- [8] Hosseini MA, Ebrahimi N, Mahdavi A, *et al.* Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(5): 1324-1330.
- [9] 唐君, 毛增辉, 刘人杰, *等.* 体外受精-胚胎移植反复种植失败与抗磷脂抗体的相关性研究 [J/CD]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2017, 4(1): 48-50.
- [10] Huang C, Liang P, Diao L, *et al.* Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity T cells in women with repeated implantation failure [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(9): 10352-10361.
- [11] 史亚兰, 张婧, 刘恋, *等.* 自体外周血单个核细胞 (PBMCs) 治疗改善反复种植失败患者妊娠结局的免疫学机制 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(10): 849-854.
- [12] 陈丹, 刘仲伟, 陈慧, *等.* 反复胚胎种植失败免疫治疗疗效及淋巴细胞免疫表型变化的研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(12): 910-914.
- [13] Davari-Tanha F, Shahrokh Tehraninejad E, Ghazi M, *et al.* The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial [J]. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2016, 14(12): 737-742.
- [14] 李倩, 张清学. 辅助生殖技术中免疫治疗的作用与安全性 [J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(8): 631-634.
- [15] 邓伟, 倪亚莉, 杨杰, *等.* 遗传性易栓症与不明原因反复种植失败关系的系统评价 [J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24(3): 214-219.
- [16] Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, *et al.* Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(6): 674-684.
- [17] Le MT, Nguyen TTA, Nguyen TTT, *et al.* Thinning and drilling laser-assisted hatching in thawed embryo transfer: A randomized controlled trial [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2018, 45(3): 129-134.
- [18] Lu HF, Peng FS, Chen SU, *et al.* The outcomes of intracytoplasmic sperm injection and laser assisted hatching in women undergoing in vitro fertilization are affected by the cause of infertility [J]. *Int J Fertil Steril*, 2015, 9(1): 33-40.
- [19] Ghannadi A, Kazerooni M, Jamalzadeh F, *et al.* The effects of laser assisted hatching on pregnancy rates [J]. *Iran J Reprod Med*, 2011, 9(2): 95-98.
- [20] Kanyo K, Zeke J, Kriston R, *et al.* The impact of laser-assisted hatching on the outcome of frozen human embryo transfer cycles [J]. *Zygote*, 2016, 24(5): 742-747.
- [21] 左阳花, 冯播, 仲纪祥, *等.* 激光辅助孵化在反复移植失败及高龄患者冻融胚胎移植中的临床应用 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(1): 127-129.
- [22] 丁锦丽, 杨菁, 李风和. 移植胚胎数量和辅助孵化对高龄不孕症患者助孕临床结局的影响 [J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(1): 16-21.
- [23] 张丹丹, 解洪强, 吴倩倩, *等.* 植入前遗传学筛查对不明原因反复种植失败患者的临床治疗价值 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56(4): 64-69.
- [24] Hatimaz S, Ozer A, Hatimaz E, *et al.* Pre-implantation genetic screening among women experiencing recurrent failure of in vitro fertilization [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 137(3): 314-318.

- [25] Gnainsky Y, Granot I, Aldo P, *et al.* Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: The mechanism of action[J]. *Reproduction*, 2015, 149(1):75-85.
- [26] Celik O, Acet M, Celik S, *et al.* Hypothesis: Co-transfer of genuine embryos and implantation-promoting compounds via artificial containers improve endometrium receptivity [J]. *Med Hypotheses*, 2017, 103:65-70.
- [27] Zhang T, Huang C, Du Y, *et al.* Successful treatment with intrauterine delivery of dexamethasone for repeated implantation failure[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(6).
- [28] Altmae S, Mendoza-Tesarik R, Mendoza C, *et al.* Effect of growth hormone on uterine receptivity in women with repeated implantation failure in an oocyte donation program: A randomized controlled trial[J]. *J Endocr Soc*, 2018, 2(1):96-105.
- [29] Magdi Y, El-Damen A, Fathi AM, *et al.* Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(1):72-77.
- [30] 张玲. 反复种植失败患者复苏周期不同移植方案的临床结局比较[D]. 衡阳:南华大学, 2017.
- [31] Stamenov GS, Parvanov DA, Chaushev TA. Mixed double-embryo transfer: A promising approach for patients with repeated implantation failure[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2017, 44(2):105-110.
- [32] 李庆龄. 反复体外受精-胚胎移植失败证素特点及其与病史相关性的研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2016.
- [33] 方晓红, 高涛, 马景, 等. 体外受精-胚胎移植失败患者中医辨证分型及相关因素的分析[J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(3):326-327.
- [34] 谭惠予, 王学乾, 梁路, 等. 辅助生殖技术失败女性患者中医证候分析[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(19):55-56.
- [35] 于莎, 张勤华, 齐聪. 齐聪教授采用预培其损治则干预胚胎反复移植失败的经验[J]. *四川中医*, 2013, 31(6):1-2.
- [36] 李晶, 齐聪, 匡延平. 补肾健脾法对高龄冻融胚胎反复移植失败患者胚胎质量的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(7):1606-1608.
- [37] 王肖, 尤昭玲. 护卵汤对体外受精-胚胎移植长方案干预效应的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(7):806-809.
- [38] 张琦, 张勤华. 温肾活血方对反复移植失败患者种植窗子宫内膜形态及血流的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(12):1217-1222.
- [39] 周薇, 雷磊. 固胎汤对反复胚胎移植失败患者体外受精胚胎移植妊娠结局的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58(2):133-136.
- [40] 严骅, 张勤华, 翁晓晨, 等. 疏肝滋肾方对冻融胚胎移植周期临床结局影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(10):80-82.
- [41] 郭倩. 滋阴补阳方治疗肾虚型 RIF 的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2017.
- [42] 杨维, 郭春雨, 李玛健, 等. 滋肾调周法对反复体外受精-胚胎移植失败者子宫内膜容受性的影响[J]. *北京中医药*, 2015, 34(4):267-271.
- [43] 邹奕洁, 谈勇, 王育良, 等. 滋阴补阳序贯中药对光照损伤大鼠卵巢基因表达谱的影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(20):1765-1769, 1792.
- [44] 尤昭玲, 周芳. 中医“六期七步曲”应用于 IVF-ET 之路径浅探[J]. *中国中医药科技*, 2011, 18(1):48-49.
- [45] 杨永琴, 尤昭玲, 游卉. 浅谈尤昭玲教授体外受精-胚胎移植中医调治诊疗框架与策略[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1):198-201.
- [46] 陈婷婷, 傅萍. 傅萍治疗胚胎反复移植失败经验介绍[J]. *新中医*, 2017, 49(7):144-146.
- [47] Seto MTY, Cheung KW, Lo TK, *et al.* Pregnancy outcomes of women randomized to receive real versus placebo acupuncture on the day of fresh or frozen-thawed embryo transfer [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 218:119-122.
- [48] 徐金龙, 杨增荣, 钱婧, 等. 分期针灸对 IVF-ET 反复移植失败患者子宫内膜厚度的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2018, 37(2):200-204.
- [49] Hsu YC, Liang IT, Huang SY, *et al.* Transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) treatment improves pregnancy rate and implantation rate in patients with implantation failure [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(5):672-676.

收稿日期:2018-07-24 修回日期:2018-12-25 编辑:黄晓芳