

# 中医药在体外受精—胚胎移植中的实验研究进展

庞清洋 庞保珍 庞慧卿

(山东省聊城市中医医院,聊城,252000)

**摘要** 目的:探讨中医药在体外受精—胚胎移植中的实验研究精华;方法:翻阅有关文献,并结合自己的实验研究经验进行综述;结果:中医药对生殖内分泌轴、体外受精—胚胎移植中卵巢反应与卵细胞质量、子宫内膜容受性、妊娠黄体、免疫系统等方面的调治、动物模型的构建及针灸治疗的实验研究均有其独特的优势,积累了丰富的经验;结论:中医药在体外受精—胚胎移植中的实验研究表明其具有优势及疗效,值得进一步研究加以提高。

**关键词** 不孕症;辅助生殖技术;体外受精;胚胎移植;实验研究;中医;中药

## Development of Chinese Medicine in Vitro Fertilization and Embryo Transfer

Pang Qingyang, Pang Baozhen, Pang Huiqing

(Liaocheng Traditional Chinese Medicine Hospital, Liaocheng 252000, China)

**Abstract Objective:** To explore the mechanism of Chinese medicine in vitro fertilization-embryo transfer. **Methods:** To review literature and summarize own experimental experience. **Results:** Traditional Chinese Medicine has its unique advantage in regulating the reproductive endocrine axis, vitro fertilization-embryo transfer, ovarian response, oocyte quality, endometrial receptivity, corpus luteum, immune system, and animal model of construction and acupuncture treatment of experimental research. **Conclusion:** Traditional Chinese Medicine has its strong edge and remarkable curative effect in vitro fertilization-embryo transfer, and it is worth of further research.

**Key Words** Infertility; Assisted reproductive technology; Vitro fertilization-embryo transfer; Experiment study; Chinese Medicine; Herb

中图分类号:R271.41 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.047

从目前治疗不孕症的情况看体外受精—胚胎移植(In vitro Fertilization and Embryo Transfer, IvF—ET)已成为其治疗的主要手段之一,中医药在体外受精—胚胎移植的实验研究中积累了丰富的经验,为更好的发挥中医药在体外受精—胚胎移植方面的独特优势,现将近年来的实验研究进展综述如下。

### 1 中医药对生殖内分泌轴的调整

中医认为女性生殖调控体系为:“肾-天癸-冲任-胞宫”之生殖轴,其肾主生殖,为生殖之本,天癸为生殖之源,冲任调控生殖,胞宫为生殖之脏,而经、孕、产、乳为生殖之象。肾为女性生殖的核心,“女子……肾气盛……天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子”(《素问·上古天真论》),其中生殖调控中任何一个环节失常均可影响女性生理功能而产生疾病,尤其是肾的功能失常最为严重,故在体外受精—胚胎移植中必须宜辨证科学补肾为主,兼顾它脏。在体外受精辅-胚胎移植的治疗中,外源性性激素将影响人体自然生殖周期的生殖内分泌平衡,中药具有对人体的整体调节之优势,可以重建生殖内

分泌环境的平衡<sup>[1]</sup>。葛明晓<sup>[2]</sup>等研究益气血补肝肾中药能适当提高垂体降调节后 HCG 日的 LH 水平,减少 Gn 用量和使用天数,增加胚胎种植率。申可佳<sup>[3]</sup>等研究护卵汤能改善 GnRHa 超排卵大鼠的生殖内分泌环境,增强卵巢功能,增加血清 E<sub>2</sub> 的含量。

### 2 中医药对体外受精—胚胎移植中卵巢反应与卵细胞质量的影响

通过超促排卵获得数量适中的优质卵子,是体外受精-胚胎移植能否成功的关键环节之一,优质卵子的数目是获得可移植胚胎的前提,卵子的成熟度及卵子的质量是获得妊娠成功的关键。但临床观察一些患者特别是大龄不孕症患者因其卵巢反应低下,不能募集出来足够数量之优质卵子,甚至无法继续治疗而被迫取消该次促排卵周期。对于由于卵巢反应功能低下而取消促排卵周期者,人们以往采用加大促卵泡激素剂量之手段,但经临床观察若过多地应用促卵泡激素又可导致内源性激素的紊乱从而影响着床。中医认为肾主生殖,肾气盛可以促使天癸成熟,从而改善卵巢反应性,提高卵巢储备,提高

卵细胞质量。同时卵子的发育与排出与肝的疏泄功能密切相关,后天养先天,后天脾胃功能正常则气血充盛,从而促进肾精的充盛。因此,酌情科学辨证补肾为主,佐以健脾补肾,益气养血是改善卵巢反应与提高卵细胞质量的重要手段。连方等<sup>[4]</sup>研究二至天癸方能提高卵细胞质量。进一步研究<sup>[5]</sup>二至天癸方能提高颗粒细胞 IGF-1R mRNA 的表达量。郭新宇<sup>[6]</sup>等研究中药益气血方可促进超促排卵小鼠卵巢 GDF-9 与 GDF-9B 的表达。张树成<sup>[7]</sup>等研究补肾生血胶囊具有增加年青 GH 超排卵能力的作用,对卵巢排卵功能有明显促进作用,促进老龄 GH 卵巢排卵功能恢复,使超排卵能力显著增加。杨丽芸<sup>[8]</sup>等研究补肾法、疏肝法对超促排卵小鼠可增加小鼠卵母细胞数量、提生优质的卵泡率、促进卵子的正常排出,其机制可能和调控卵母细胞 GDF-9 表达相关。申可佳<sup>[9]</sup>等研究护卵汤能改善 GnRHa 超排卵大鼠的卵泡发育及卵子质量;护卵汤能改善 GnRHa 超排卵大鼠卵巢微环境,从而有利于卵泡发育及卵子质量<sup>[10]</sup>;护卵汤能减少 GnRHa 超排卵大鼠卵巢体细胞凋亡<sup>[11]</sup>;护卵汤能改善 GnRHa 超排卵大鼠卵巢 FSHR 和 LHR 的蛋白表达,从而改善卵泡发育及卵巢反应性<sup>[12]</sup>。

### 3 中医药对体外受精—胚胎移植中子宫内膜容受性的作用

子宫内膜容受性正常是提高孕卵着床率、胎儿与胎盘发育正常的重要环节之一。较好的子宫内膜容受性的建立是体外受精—胚胎移植的临床妊娠率提高的关键一环。中医认为肾气盛可以促进天癸成熟,促进冲任通盛,促进胞宫生殖功能正常,因此,酌情辨证科学补肾是提高子宫内膜容受性的重要手段。陈阳<sup>[13]</sup>等研究提示中药五子衍宗丸可上调因 GnRHa 长方案 COH(控制性超促排卵)所致下降的 S100A11 基因的表达,提高子宫内膜容受性,改善小鼠妊娠率和胚胎着床率。张建伟<sup>[14]</sup>研究二至天癸颗粒可明显改善 HMG 促排卵周期子宫内膜组织形态学指标,提高子宫内膜成熟度。王素霞<sup>[15]</sup>等研究认为,可能是通过应用中药安胎合剂改善了 GnRHa 长周期辅助超排卵小鼠的子宫内膜间质、腺体与血管等组织结构、胞饮突的发育,来提高其子宫内膜的容受性。王素霞<sup>[16]</sup>等研究认为可能通过应用中药安胎合剂促进了 GnRHa 长周期超排卵小鼠子宫内膜整合素 β3、白血病抑制因子以及腺上皮细胞雌孕激素受体的表达,以改善其子宫内膜容受性,提高妊娠率。

### 4 中医药对体外受精—胚胎移植中妊娠黄体的作用

降调节使垂体处于脱敏状态,促性腺激素分泌处于低水平,卵巢自身的内分泌功能处于抑制状态,从而影响着卵后黄体功能的正常,造成临床妊娠率下降。中医认为“肾主生殖”“胞络者系于肾”“胎茎系于脾”“气以载胎”“血以养胎”。因此,滋肾补肾为主,辅以健脾而调气血是促进体外受精—胚胎移植中妊娠黄体功能正常的重要手段,如此,使肾与脾、先天与后天相互支持,相互促进,以促进黄体功能,巩固胎元。杜莹等<sup>[17]</sup>报道补肾药不但有雌激素的作用,而且具有通过性腺轴促进卵泡发育成熟,健全黄体与提生 P、E<sub>2</sub> 激素水平的功能。王玲等<sup>[18]</sup>研究提示功血宁能够提高假孕大鼠血清 P 水平,在假孕大鼠黄体功能旺盛期可提高及支持黄体功能,且研究认为不干扰黄体生理性的退化。

### 5 中医药对体外受精—胚胎移植中免疫系统的作用

中医认为“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”,在正气不足的情况下,邪气乘虚而入,导致免疫功能异常。因此,扶正(补肾为主)祛邪(尤其是瘀血、湿、热之邪)是促进体外受精—胚胎移植中免疫功能正常的重要手段。在体外受精-胚胎移植的过程中,免疫因素可影响卵细胞质量与抑制胚胎着床,因此降低试管婴儿的成功率<sup>[19]</sup>。罗硕平<sup>[20]</sup>等研究证实助孕 1 号丸、2 号丸具有抑制抗体形成的作用。赖安妮<sup>[21]</sup>的实验研究提示补肾活血作用的胎宝冲剂(当归、菟丝子等)对生殖免疫有调节功能,且能抑制精子细胞毒抗体,提高免疫性不育小鼠的生育力。

### 6 关于体外受精—胚胎移植动物模型的构建及针灸治疗的实验研究

体外受精—胚胎移植动物模型构建的科学与否是决定实验研究成败的关键。张树成<sup>[7]</sup>等研究认为雌性金黄地鼠(Golden Hamster, GH)是观察排卵与超排卵疗效很好的实验动物,若观察动情周期、排卵功能和卵巢功能等指标,可选用金黄地鼠作为实验动物。沈宗姬等<sup>[22]</sup>研究体外受精~胚胎移植模型的建立方法:小白鼠超排卵方法:每只雌鼠腹腔内注射人绝经期促性腺激素(HMG)(HMG75IU/支,上海生化药物公司)10 IU,48 h 后腹腔内注射绒毛膜促性腺激素(HCG,500 IU/支,上海生化药物公司)10 IU,与雄鼠(1B1)合笼交配,将雌鼠放入雄鼠笼中。金春兰<sup>[23]</sup>等研究提示,通过针刺三阴交穴,具有显

著增加动物排卵数目,增加倍数达到1.5倍左右,且将成熟卵泡全部经排卵的方式排出体外。

## 7 关于体外受精—胚胎移植中标志物的研究

7.1 子宫内膜容受性标志物 王素霞<sup>[16]</sup>等研究认为整合素 $\beta 3$ 与白血病抑制因子是目前医学界公认的衡量子宫内膜容受性的分子生物学指标。王素霞<sup>[15]</sup>等研究提示子宫内膜厚度不能作为评价是否有利于胚泡着床的可靠指标,胞饮突是子宫内膜容受性或着床窗的特异性形态标记,而且可能直接参与囊胚与子宫内膜的黏附。张建伟<sup>[24]</sup>研究中以子宫内膜动脉血流参数为评估子宫内膜容受性的指标。陈阳<sup>[13]</sup>等研究认为S100A11已经成为子宫内膜容受性的标志性因子之一。杨维<sup>[28]</sup>将观察中医证候,检测排卵期子宫内膜厚度、分型、子宫螺旋动脉的平均搏动指数(MK)和阻力指数(JK),及进入体外受精(IVF)周期后的临床妊娠率作为子宫内膜容受性的标志物。

7.2 卵巢反应性及卵泡发育标志物 杨丽芸<sup>[8]</sup>研究中认为GDF-9是卵母细胞来源的生长因子,是最主要的OSFs(卵母细胞分泌因子)之一,主要表达于人与哺乳动物卵母细胞。张建伟<sup>[24]</sup>研究中依据卵泡膜血流作为评估卵泡生长发育、成熟与排卵的有效参数。申可佳<sup>[12]</sup>研究认为卵巢FSHR和LHR蛋白是卵巢反应性及卵泡发育的指标。申可佳<sup>[11]</sup>研究增加大鼠卵巢体细胞凋亡,对卵泡的正常发育不利,减少GnRHa超排卵大鼠卵巢体细胞的凋亡,可促进卵泡发育与提高卵母细胞的质量。申可佳<sup>[10]</sup>等研究认为卵巢微环境是卵泡发育及卵子质量指标。郭新宇<sup>[6]</sup>等研究采用GDF-9、GDF-9B作为评价卵母细胞质量和发育潜能的标志物。沈明洁<sup>[29]</sup>等将基础卵泡刺激素(bFSH)窦卵泡计数(AFC)作为体外受精-胚胎移植中卵巢低反应的标志物。洪艳丽等<sup>[30]</sup>人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日、穿刺取卵(OPU)日、ET日血清雌二醇( $E_2$ )及血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、血管紧张素II(AT-II)水平作为电针对体外受精-胚胎移植结局及卵巢过度刺激综合征发生的影响标志物。洪艳丽等<sup>[31]</sup>促超排卵过程中促性腺激素(Gn)使用情况、性激素水平及子宫内膜厚度,并检测患者卵泡液颗粒细胞生长分化因子-9(GDF-9)骨形态发生蛋白-15(BMP-15)表达作为卵巢反应性的标志物。

7.3 预测妊娠成功指标 谭丽等<sup>[25]</sup>研究种植窗期子宫内膜PR和VEGF的表达可作为预测妊娠是否成功的指标。

## 8 讨论

目前国际上IVF—ET妊娠率仍在30%~40%左右<sup>[26]</sup>。虽然初始阶段(如诱导排卵与受精)的成功率较高,但试管婴儿出生率却低到15%~20%<sup>[27]</sup>。中医药在体外受精—胚胎移植应用中取得了令世人瞩目的成就,尤其中医药对生殖内分泌轴、体外受精—胚胎移植中卵巢反应与卵细胞质量、子宫内膜容受性、妊娠黄体、免疫系统等方面的调治、动物模型的构建及针灸治疗的实验研究均有其独特优势,但目前的体外受精-胚胎移植的实验研究中仍存在一定的不足之处:能够熟练进行辅助生殖技术实验的中西医结合的医师较少,实验方案不够规范,缺乏统一、客观的实验标准,缺乏体外受精—胚胎移植的中医证候模型的研究,缺乏用中医的思维指导体外受精—胚胎移植的实验研究。为了进一步发挥中医药在辅助生殖技术中的优势,提高体外受精—胚胎移植实验水平,有必要制定全国统一的体外受精—胚胎移植实验标准及实验方案。以中医的思维指导体外受精—胚胎移植的实验研究,以辨证论治为前提,衷中参西,针对目前辅助生殖技术中的瓶颈问题,进行中医药的科学实验研究,走好中西医结合之路,提高体外受精-胚胎移植的临床妊娠率与出生率。

## 参考文献

- [1]侯丽辉,王耀廷.今日中医妇科[M].2版.北京:人民卫生出版社,2011:527-554.
- [2]葛明晓,赵彦鹏,张金玉.益气血补肝肾法对垂体降调节超促排卵周期性激素水平及临床结局的影响[J].广州中医药大学学报,2010,27(5):457-460.
- [3]申可佳,熊桀,尤昭玲.护卵汤对GnRHa超排卵大鼠血清生殖激素的影响[J].湖南中医药大学学报,2012,32(12):55-57.
- [4]连方,孙振高,张建伟,等.二至天葵方对小鼠卵细胞质量影响的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2004,24(7):625-627.
- [5]连方,孙振高,穆琳,等.二至天葵颗粒提高卵细胞质量与小鼠卵巢内IGF-IRmRNA表达量关系的研究[J].中国中西医结合杂志,2006,26(5):431-434.
- [6]郭新宇,张金玉,李海霞,等.中药益气血方对超促排卵小鼠卵巢生长分化因子表达的影响[J].广州中医药大学学报,2012,29(6):679-682.
- [7]张树成,郭海洲,吴志奎.补肾生血胶囊对雌性金黄地鼠性周期和超排卵效果的影响[J].中国中医基础医学杂志,1999,5(7):24-25.
- [8]杨丽芸,杜惠兰,白静.补肾法、疏肝法对超促排卵小鼠卵母细胞数量及GDF-9表达的影响[J].中医杂志,54(7):597-604.
- [9]申可佳,尤昭玲,熊桀.护卵汤对GnRHa超排卵大鼠卵巢形态的影响[J].湖南中医药大学学报,2012,32(9):25-28.
- [10]申可佳,尤昭玲,熊桀.护卵汤对GnRHa超排卵大鼠卵巢细胞因子及受体的影响[J].湖南中医药大学学报,2013,33(2):8-10.

- [11] 申可佳,熊桀,尤昭玲. 护卵汤对 GnRHa 超排卵大鼠卵巢细胞凋亡及活胎率的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(1):99-117.
- [12] 申可佳,熊桀,尤昭玲. 护卵汤对 GnRHa 超排卵大鼠卵巢 FSHR 和 LHR 蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(7):26-29.
- [13] 陈阳,付正英,张引国. 五子衍宗丸对 GnRHa 控制性超促排卵小鼠着床期 S100A11 基因的调控[J]. 中医药导报,2014,20(8):14-17.
- [14] 张建伟. 补肾中药对超促排卵小鼠着床期子宫内膜组织形态学的影响[J]. 中华中医药学刊,2009,27(11):2320-2322.
- [15] 王素霞,孙玉英. 安胎合剂对 GnRHa 超排卵小鼠子宫内膜形态学的影响[J]. 中医学报,2006,34(5):45-47.
- [16] 王素霞,赵红丽,孙玉英. 安胎合剂对 GnRHa 超排卵小鼠子宫内膜容受性的影响[J]. 中华中医药学刊,2009,27(2):344-346.
- [17] 杜莹,张玉珍. 黄体功能不全的中医治疗概述[J]. 新中医,2006,38(3):22-23.
- [18] 王玲,哈孝贤,张远,等. 功血宁对假孕大鼠黄体功能的影响[J]. 天津中医,2001,18(4):31-33.
- [19] 田秀珠,张丽珠,杨池菘,等. 血清抗精子抗体对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 中华妇产科杂志,1998,33(6):366-367.
- [20] 罗硕平,张玉珍,梁国珍. 免疫性自然流产与免疫性不孕的床与实验研究[J]. 中医杂志,1997,38(6):351-354.
- [21] 赖安妮. 免疫性不孕症的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(7):491.
- [22] 沈宗姬,徐文新,华月琴. 体外受精-胚胎移植模型的建立[J]. 苏州医学院学报,2000,20(9):811-812.
- [23] 金春兰,木村通郎,平尾幸久. 针刺对超排卵小鼠卵巢反应及卵巢组织 FSH-R 表达的影响[J]. 北京中医药,2012,31(8):620-623.
- [24] 张建伟. 补肾对控制性超排卵周期卵泡膜及子宫内膜血流的影响[J]. 世界中医药,2009,4(5):248-250.
- [25] 谭丽,董方莉,郑英. 种植窗期预测体外受精-胚胎移植结局指标的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2006,22(12):918-920.
- [26] 连方,王瑞霞. 辅助生殖技术在治疗不孕症中的问题与中医药干预策略[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(7):677-681.
- [27] NandedkarTD, KelkarRL. Potential researchableareasinARTs—oocyte maturation and embryo development[J]. Indian J ExpBiol,2001,39(1):1-10.
- [28] 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.
- [29] 沈明洁,齐聪,匡延平. 补肾健脾法治疗体外受精胚胎移植中卵巢低反应临床研究[J]. 上海中医药杂志,2014,48(3):57-59.
- [30] 洪艳丽,谈勇,殷燕云,等. 电针对体外受精-胚胎移植结局及卵巢过度刺激综合征发生的影响[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报),2015,30(6):2110-2113.
- [31] 洪艳丽,谈勇,施艳秋,等. 益气养阴方联合体外受精-胚胎移植对卵巢低反应患者卵细胞质量及妊娠结局的影响[J]. 中医杂志,2015,56(2):115-119.

(2015-05-01 收稿 责任编辑:王明)

## (上接第 178 页)

- [7] 张大奇,周乐,付言涛,等. “立体定向三点一线择优穿刺法”在甲状腺结节微创组织病理活检术中的应用价值[J]. 中国实验诊断学,2013,17(2):284-286.
- [8] 刘玲,余江毅. 甲状腺结节的中医治疗优势[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(1):136-138.
- [9] 赵恩俭. “瘰”病考[J]. 天津中医,1994,11(4):1-3.
- [10] 雍淑凤,雍晓燕,史国东,等. “婴”族字补析——《试析“婴”及〈说文解字〉中的“婴”族字》续论[J]. 巢湖学院学报,2008,10(4):102-106.
- [11] 赵进喜,邓德强,王新歧. 甲状腺疾病相关中医病名考辨[J]. 陕西中医学院学报,2005,28(4):1-3.
- [12] 宋·陈无择. 三因及一病症方论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:258.
- [13] 吕瑞. 中医古籍中治疗瘰疬的用药规律研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2010.
- [14] 胡志洁. 瘰疬证治的古代文献研究[D]. 济南:山东中医药大学,2010.
- [15] 高梦新,王东. 中医治疗甲状腺肿大简况[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(2):170-172.
- [16] 李希岭,赵泉霖. 赵泉霖治疗桥本甲状腺炎经验[J]. 山东中医杂志,2014,25(1):56-57.
- [17] 张忠礼,徐潜. 中学生·余秋雨散文赏析[M]. 上海:上海中医药大学出版社,2002:495.
- [18] 穆俊霞,王平. 素问[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:36.
- [19] 曹琳,余江毅. 肝脾同调法在内分泌疾病中的应用[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(5):84.
- [20] 支颖川. 从肝脾论治甲状腺结节[J]. 环球中医药,2015,8(2):184-186.
- [21] 刘岗,黄建平. 结甲 1 号方治疗肝郁肾虚型结节性甲状腺肿 44 例[J]. 上海中医药杂志,2014,48(6):53-54.
- [22] 仇莲胤,阙华发. 甲状腺结节辨证分型标准的临床研究[J]. 上海中医药大学学报,2013,27(4):26-30.
- [23] 李经纬. 简明中医词典[M]. 北京:中国中医药出版社,2001:601.
- [24] 陈兴,郭智华,罗辉遇,等. 甲状腺激素与甲状腺结节良恶性的关系[J]. 天津医药,2014(7):687-689.
- [25] 谢淑仪,李建亚,王蓉生,等. 初探血清 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 测定对肾阳虚的诊断价值[J]. 成都中医药大学学报,1998,21(4):27-28.

(2015-05-06 收稿 责任编辑:徐颖)