中医药在体外受精—胚胎移植中的理论研究进展

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—胚胎移植中的理论研究精华,以便更好的指导临床;方法:翻阅有关文献,并结合自己的理论研究经验进行综述;结果:中医药对生殖脏象与生殖调控、对降调节的认识、对超排卵的认识、对超排卵并发症的认识、对提高卵细胞质量、子宫内膜容受性等方面的理论研究有了突出贡献;结论:中医药在体外受精—胚胎移植中的理论研究有许多创新,对指导临床、提高临床疗效做出了较大贡献,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;理论研究;中医;中药

Theory Progress of Traditional 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 collect classic TCM theories about vitro fertilization and embryo transfer to provide reference for clinical practice. **Methods:** Searching relevant literature and summarizing own experience to form a literature review. **Results:** It has been found that TCM had made new progress and contribution to following areas; reproductive viscera and reproductive regulation, down regulation, controlled ovarian hyper-stimulation(COH), complications of COH, quality improvement of oocytes, endometrial receptivity and so on. **Conclusion:** TCM had made new discoveries in vitro fertilization and embryo transfer, which has improved clinical efficacy; thus it is worthy of further studying.

Key Words Infertility; Assistive reproductive technology; In vitro fertilization; Embryo transfer; Theoretical research; Chinese medicine; Traditional Chinese Medicine

中图分类号:R271.14 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.047

目前体外受精—胚胎移植(IVF—ET)已成为治疗女性不孕症的重要方法之一,中医药在体外受精—胚胎移植的理论研究中积累了丰富经验,为更好的让其理论指导临床与科研,发挥中医药在体外受精—胚胎移植方面的独特优势,现将近年来的理论研究进展综述如下。

1 对体外受精—胚胎移植基础理论的研究

1.1 对卵巢的研究 连方^[1]认为卵巢为奇恒之脏,其功能分藏泄两方面,受肝的疏泄和肾的封藏调节,藏泄失常与卵巢排卵障碍有密切关系。

1.2 对卵子的研究

1.2.1 卵子的生成与排出 中医认为肾藏精,主生殖。笔者认为肾为产生卵子之本,女子肾气盛,则天癸至,任脉通,太冲脉盛,在肝气调达,疏泄正常的协调下,卵子得以肾精的濡养,逐渐发育成熟,阳主动,卵子发育到一定程度,在肾阳达到一定的推动力、肝的疏泄开合、经络通畅之际顺利排出。

1.2.2 卵泡发育异常的病因病机 1)肾虚:傅友丰^[2]认为,肾虚血瘀是本病的基本病机。张玉芬^[3]认为,肾虚可引起卵泡发育异常。即肾虚血亏为其

本,血瘀、湿热、痰浊等为其标。孙红等^[4]认为,本病肾虚为主。蔡竞等^[5]认为,卵泡发育成熟、排出是以肾精充盛而滋养、肾气旺盛而推动为前提条件的。2)肝郁:庞保珍^[6]认为,卵子的生长与排出与肝的疏泄功能有密切关系,卵子的排出必须借助肝的疏泄功能才能有规律的排出。马月香^[7]认为,肝失疏泄,肝气郁结,气机失调,血脉不畅,是阻碍卵子排出的重要病机。3)血瘀:庞保珍^[8]认为,活血可促进卵子的生长、促进排卵、促进精卵的结合。4)痰湿:庞保珍认为,痰湿可影响卵子的生长和排出。闫宁^[9]认为,肾虚血瘀为本病的重要病机。近代医家对于本病的病因分析归纳起来,关键在于肾虚,以肾虚血瘀、肝郁肾虚、脾肾两虚、痰湿阻滞等证型多见。

1.2.3 对卵子的辨证 笔者认为根据阴阳学说的分属规律,就精子与卵子而言,精子为阳,卵子为阴;卵泡液为阴中之阴,卵子则为阴中之阳。卵子本身又可分为阴阳,即卵体为阴-阳中之阴;卵子活动力为阳-阳中之阳。根据阳化气、阴成形的理论,卵子数量的多少,发育的大小,多责之于肾阴的盈亏;卵子活力的强弱,排卵与否,取决于肾阳的盛衰。

1.2.4 对卵子的施治 笔者认为治疗卵子数量少,发育小,主要以滋肾阴为主;治疗卵子活动力差,排出障碍,则以壮肾阳为主。总之卵子异常所致的不孕,治疗即应该以辨卵施治,又要与整体辨证施治相结合,这样方可取得事半功倍的效果。

1.3 对精子的研究

1.3.1 精子的生成与排出 中医认为肾藏精,主生殖。笔者认为肾气盛,则天癸泌至,冲任二脉充盛,在肝气调达,疏泄正常的协调下,人脉等经络通畅的条件下,精气由此到达肾子(睾丸与附睾),肾子得以蓄积人之元精,精子得以肾精的濡养,逐渐发育成熟,阳主动,精子发育到一定程度,在肾阳达到一定的推动力、肝的疏泄开合适度、经络通畅之际交合顺利排出。总之,笔者认为精子是在“肾-天癸-冲任-肾子”之中医生殖轴的调控下生成的。

1.3.2 对精子的辨证 庞保珍^[6]研究认为精液是由前列腺液、精囊液、附睾液、尿道球腺和尿道旁腺液组成。根据精气属火为阳,精液属水为阴的阴阳学说,精液为阴中之阴,精子则为阴中之阳。精子本身又可分为阴阳,即精液为阴-阳中之阴;精子存活率及活动力为阳-阳中之阳。根据阳化气、阴成形的理论,精子数量的多少,多责之于肾阴的盈亏;精子活力的强弱,取决于肾阳的盛衰。

1.3.3 精液异常的施治 庞保珍^[6]研究认为治疗精子数量少,主要以滋肾阴为主;治疗精子存活率低、精子活动力差,则以壮肾阳为主。又由于阴阳之间互相依存、互相制约的特点,往往阴损及阳,阳损及阴,临床出现阴阳两虚的表现,即精子数量少合并精子存活率低、精子活动力差,此时则应该阴阳双补,酌情辨证用药。总之精液异常所致的不育,治疗应该以辨精施治为主,又要与辨证施治相结合,这样方可取得事半功倍的效果。

1.4 对中医生殖调控的研究

1.4.1 女性生殖调控体系研究 中医认为人体是一个以五脏为中心的整体,且天人合一,人体的各种功能互相协调,共同完成人体的各种生理功能。就中医的生殖调节而言,侯丽辉^[1]等认为中医女性生殖调控体系应包括:肾(脏腑)-天癸-冲任-胞宫,其中肾为生殖之本,天癸为生殖之源,冲任调控生殖,胞宫为生殖之脏(器)。经、孕、产、乳为女性生殖之象,即女性在“肾(脏腑)-天癸-冲任-胞宫”生殖调控体系作用下产生的生理特点。女子生殖生理的整个过程,主要以肾为中心。

1.4.2 中医妇科调周理论体系研究 在整个月经

周期中,受下丘脑-垂体-卵巢生殖生理轴的调节,中医认为是在“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴的调控下完成的。笔者认为切忌机械的套用调周方法,必须在各期辨证施用。谈勇^[10]认为在 IVF-ET 前期,尤其对 35 岁以上不孕或 IVF-ET 多次失败患者,加以应用。连方^[11]认为一般在助孕前 3 个月开始调理。研究提示:补肾调周中药可改善卵巢储备^[12]提高患者对促性腺激素的敏感性,增加获卵数,改善卵子质量,提高辅助生殖技术的种植率和妊娠率^[13],并促进再次 IVF-ET 成功^[14]。

2 对体外受精—胚胎移植过程中理论的研究

2.1 中医对垂体降调节的认识

2.1.1 垂体降调节时的病因病机 由于垂体降调节时外源性激素的应用,打破生理常规,募集多量成熟卵泡,大量卵泡的发育,消耗大量的肾阴,导致肾阴亏虚的特殊生理变化,阴虚太甚,伤及肾阳,故此时的病因病机为肾阴虚为主,兼有肾阳不足。

2.1.2 垂体降调节后机体表现证候—肾虚证 连方^[11]研究认为接受 IVF/ICSI-ET 的不孕患者尽管初始病因各异,证候表现不同,但应用垂体降调节后,机体特殊生理状态的证候为肾虚证,以肾阴虚证为主,兼有肾阳虚证。

2.1.3 垂体降调节时的治则——补肾滋阴助阳 连方^[11]研究认为以补肾滋阴助阳为治则。

2.2 中医对超排卵的认识

2.2.1 超排卵时病因病机 超排卵要求多个卵细胞共同发育,卵泡期由于短时间内天癸大量分泌,大量耗损肾之阴精,已经超过了正常机体的调控能力,使得肾阴极度匮乏,卵子缺乏形成的物质基础,导致肾阴虚为主,兼肾精亏虚的病因病机。连方^[11]认为病位在冲任,病机为肾阴、肾精亏虚难以化卵,兼见有肝失疏泄,藏泄失衡。

2.2.2 超排卵时机体主要证候(肾阴虚) 连方^[11]研究认为超排卵时机体特殊生理状态的中医证候特点以肾阴虚为主,兼肾精亏虚。

2.2.3 超排卵时治则 1) 补肾益阴养精:连方^[11]研究认为超排卵治疗的同时,着重补肾益阴养精;卵泡成熟时,加用补肾助阳。2) 绒毛膜促性腺激素(HCG)日温肾活血、促卵泡排出,连方^[11]研究认为在排卵期,应用温肾活血法可起到一种激发卵子顺利排出,种子育胎的“扳机”作用。

2.2.4 体外受精-胚胎移植中控制性超排卵后的中医证候 连方^[15]等研究 IVF-ET 中 COH 后临床上所出现中医证型按出现频率由高到低依次为肾气阴

两虚证,脾肾阳虚证,肝郁气滞兼血瘀证,其他证型。

2.3 中医对体外受精—胚胎移植妊娠黄体的研究

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,从而影响取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。杜莹等^[16]报道补肾药有健全黄体与提高 P、E2 激素水平的作用。刘显磊等^[17]研究提示补肾健脾的助孕 3 号方和补肾方均可增强黄体功能,提高血清 P 含量,增加子宫蜕膜孕激素受体 mRNA 的表达,从而降低肾虚黄体抑制动物流产模型的流产率,单纯健脾方无此作用。

3 对体外受精—胚胎移植重要并发症——卵巢过度刺激综合征(OHSS)的认识

3.1 中医对 OHSS 病证名称与定义 OHSS 是辅助生殖技术药物控制性超排卵后引起的严重医源性并发症。连方^[11]认为根据其临床表现:胸腔积液、腹腔积液、全身水肿、卵巢增大等,OHSS 可归于中医“子肿”“臌胀”“症瘕”等病症范畴。

3.2 病因病机研究 连方^[11]研究认为 OHSS 为脏腑功能失常,气血失调所致。具体病理机制可归纳为 3 个方面^[18]:1)肝气郁结、气滞血瘀;2)脾肾阳虚、水湿停滞;3)病延日久,元阳衰退,气阴两竭,形成危象。

3.3 辨证用药研究 连方^[11]认为临床分型多见肝郁气滞血瘀型、脾肾阳虚型、水湿停滞型、肾阴虚型、脾肾两虚型、水湿内停型、气阴衰竭型七型。洪艳丽^[19]等研究认为电针辅助能有效防治 IVF 过程中 OHSS 发生,且不降低 IVF 优胚率及妊娠率,可能与其降低患者卵巢局部血管通透性有关。

4 对如何提高体外受精—胚胎移植疗效理论的研究

4.1 中医对体外受精—胚胎移植中改善卵巢反应与提高卵细胞质量的研究

4.1.1 助孕前补肾调周法整体调节 3 个月 连方^[11]研究认为助孕前进行中医整体调理,可明显改善妊娠率。一般在助孕前 3 个月开始调理,主要使用补肾调周法。

4.1.2 补肾为主 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,佐以健脾益气养血、疏肝、活血等治法。刘芳^[20]等研究提示加味左归丸方预处理可以改善卵巢功能,提高 COH 中卵巢反应性,提升获卵数量和质量。连方等^[21]研究补肾调冲二至天癸方能提高卵细胞质量。许小凤^[22]等研究认为补肾活血中药干预卵巢储备功能下降(DOS)疗效确切,可改善卵巢储备功能、提高辅助生育技术(ART)的成功率、预防及延缓卵巢早衰(POF)的发生。沈明洁^[23]等研究补肾健脾法可改善体外受精-胚胎移植中卵巢低反应,提高卵巢储备功能。洪艳丽^[24]等研究认为益气养阴方可改善卵巢低反应(POR)患者体外受精-胚胎移植过程中的卵巢反应性,提高获卵数并增加患者妊娠率。尤昭玲之护卵汤^[25]有益肾健脾,暖巢增液,助养泡膜,宣散脉络,促泡速长,顺势而出;滋补肾精,助膜长养之功。

4.2 中医对体外受精—胚胎移植子宫内膜容受性的研究 子宫内膜容受性是保证孕卵着床、胎儿与胎盘发育的重要环节。良好子宫内膜容受性的建立是提高辅助生殖技术临床妊娠率的关键措施之一。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。

4.2.1 补肾中药对子宫内膜血流的影响 张奕民^[26]与张明敏等^[27]的研究发现补肾活血是改善子宫内膜血流,提高体外受精-胚胎移植成功率的重要手段之一。

4.2.2 补肾中药对子宫内膜组织形态学的影响 子宫内膜的形态是影响子宫内膜容受性的重要因素。研究^[28-30]表明通过补肾可改善子宫内膜组织形态学指标,提高子宫内膜成熟度,改善子宫内膜的容受性。

4.2.3 补肾中药对子宫内膜容受性相关因子、基因的影响 研究^[31-32]表明通过补肾可改变子宫内膜容受性相关因子的表达,说明补肾可以改变子宫内膜的容受性。陈阳^[33]等研究提示中药五子衍宗丸可上调因 GnRHa 长方案 COH 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。

4.2.4 补肾调周法对反复体外受精-胚胎移植失败(JKL)患者子宫内膜容受性的影响 杨维^[34]等研究认为补肾调周法可改善反复体外受精-胚胎移植失败(JKL)患者的中医证候及子宫内膜容受性,提高临床妊娠率。

5 讨论

中医药在体外受精—胚胎移植应用中取得了令人瞩目的成就,尤其中医药对生殖脏象的认识、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、妊娠黄体等方面的研究积累了丰富经验,均有其独特而强大的优势,但目前的理论研究中仍存在一些不足之处:由于治疗方案不规范,缺乏统一、客观的诊疗标准,更缺乏循证医学的研究,导致理论可重复性差,理论深度不够;受西医的理论框架约束,有以西医的思维指导中医用药的倾向;缺乏用中医的思维指导体外受精——胚胎移植的科研与临床。为了进一步发挥中医药在辅助生殖技术中强大优势,提高体外受精——胚胎移植水平,有必要在中医理论思维的指导下,制定全国统一的体外受精——胚胎移植临床与实验标准及方案;且在体外受精—胚胎移植中必须男女同时就诊,酌情男女同治,精子与卵子均优质,才能优生,才能提高其体外受精-胚胎移植的成功率;读经典,做临床,以中医的思维指导体外受精——胚胎移植的理论研究,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,进行中医药的理论研究,做到中西医,取长补短,相互促进,提高辅助生殖技术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,2011:521-554.

[2]陆葳,卢苏,傅友丰.傅友丰教授治疗卵泡发育不良经验[J].长春中医药大学学报,2012,28(5):807-809.

[3]张淑芬,张玉芬.张玉芬辨治卵泡发育不良性不孕症验案举隅[J].山西中医,2011,27(4):44-45.

[4]孙红,王祖龙.褚玉霞诊治排卵障碍的经验[J].光明中医,2010,25(9):1571-1573.

[5]蔡竞,吴克明.补肾活血法治疗卵泡发育障碍性疾病[J].长春中医药大学学报,2012,28(6):1050.

[6]庞保珍.不孕不育中医治疗学[M].北京:人民军医出版社,2008:107-109.

[7]马月香.从疏肝论治多囊卵巢综合征排卵障碍思路探讨[J].山东中医药大学学报,2010,34(5):407-408.

[8]庞保珍,赵焕云.活血促排卵的前瞻性研究—活血胤嗣丹治疗无排卵性不孕症65例[J].中国性科学,2007,16(12):29-31.

[9]闫宁.补肾活血调经汤治疗排卵障碍性不孕症的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2007.

[10]谈勇.中医药在辅助生殖技术中应用的优势与思路[J].江苏中医药,2002,23(1):7-11.

[11]连方,王瑞霞.辅助生殖技术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.

[12]李东,郭佳.补肾调周法改善卵巢储备功能在辅助生殖技术中运用的临床研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(2):131-134.

[13]连方,王琳,张建伟,等.二至天葵方对高龄不孕妇女卵巢反应性的影响[J].中国中西医结合杂志,2006,26(8):685-688.

[14]单志群,曾勇,胡晓东,等.补肾调冲法在试管婴儿助孕技术中的运用—附96例临床报告[J].中医药学报,2002,30(6):10-11.

[15]连方,梁静雅.体外受精-胚胎移植中控制性超排卵后的中医证候分布[J].中医杂志,2012,53(6):485-487.

[16]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.

[17]刘显磊,罗颂平,梁国珍,等.助孕3号方及拆方防治肾虚黄体抑制动物流产模型的实验研究[J].生殖与避孕,2003,23(1):17-22.

[18]谈勇,夏桂成.卵巢过度刺激综合征的中医证治探讨[J].山西中医学院学报,2005,6(4):24-26.

[19]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.

[20]刘芳,唐雪莲,范媛媛.加味左归丸方预防治疗对控制性超排卵治疗中卵巢低反应患者临床结局的影响[J].广州中医药大学学报,2013,30(6):824-827.

[21]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.

[22]许小凤,谈勇,陈秀玲,等.补肾活血中药对卵巢储备功能的影响[J].江苏中医药,2007,39(2):18-23.

[23]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.

[24]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.

[25]庞保珍.不孕不育治疗名方验方[M].北京:人民卫生出版社,2015:39.

[26]张奕民.肾虚型不孕症和宫内灌注不良的相关性研究[J].江苏中医,1999,20(1):14-15.

[27]张明敏,黄光英,陆付耳,等.补肾益气活血汤对多次助孕技术失败患者结局的影响[J].微循环杂志,2002,12(2):10-12.

[28]罗颂平.中医临床家·罗元恺[M].北京:中国中医药出版社,2001:86.

[29]张树成,张志洲,刘彬,等.补肾调经方调经促排卵健内膜作用的临床实验研究[J].中医药学刊,2002,20(6):720-721.

[30]张树成,沈明秀,吴志奎.补肾生血和补肾调经方药对老龄雌性金黄地鼠生殖器官组织形态的影响[J].中国民间疗法,1998,6(5):56-57.

[31]宋殿荣,刘亚琴,张岚,等.补肾活血方中药对妊娠大鼠子宫内膜容受性的影响[J].国际妇产科学杂志,2009,36(2):161-163.

[32]张明敏,黄玉琴,程亮亮,等.补肾安胎方对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜H13-EGF及其受体EGFR表达的影响[J].华中科技大学学报:医学版,2008,37(1):85-88.

[33]陈阳,付正英,张引国.五子衍宗丸对GnRH α 控制性超促排卵小鼠着床期S100A11基因的调控[J].中医药导报,2014,8(20):14-17.

[34]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.