温针灸对肾阳虚型高龄患者试管婴儿成功率及对患者月经和子宫内膜厚度的影响

刘亚敏　唐菊花

（海南省三亚市人民医院妇产科，三亚，572000）

摘要　目的：探讨温针灸对肾阳虚型高龄患者试管婴儿成功率、月经和子宫内膜水平的影响。方法：选取2015年1月至2016年12月三亚市人民医院收治的高龄不孕不育症患者68例作为研究对象，随机分为对照组和观察组，每组34例。对照组采用Gn-RH-/PSH-r/HMG/HCG超排卵长方案进行体外受精-胚胎移植（IVF-ET）治疗，观察组在上述治疗的基础上联合温针灸进行治疗，连续治疗3个月，待子宫内膜水平稳定后进行胚胎移植。比较2组治疗前后肾阳虚症状积分及月经情况积分变化，治疗前后检测并比较2组子宫内膜改善情况及性激素水平，观察治疗后2组临床疗效及妊娠结局。结果：治疗后观察组和对照组的治疗有效率分别为90.32%、50.00%，观察组治疗有效率明显高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后2组肾阳虚症状积分及月经情况积分明显降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。与治疗前比较，治疗后观察组子宫内膜厚度明显增高，子宫内膜A型患者比例及血清E_2和P水平明显升高，且均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后观察组临床妊娠率明显高于对照组（$P<0.05$），2组生化妊娠及早孕流产率，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结论：温针灸可明显提高肾阳虚型高龄患者试管婴儿临床妊娠成功率，可能与改善患者肾阳虚体征，调节患者月经情况及子宫内膜厚度有关。

关键词　不孕症；温针灸；肾阳虚型；试管婴儿；临床妊娠；子宫内膜；生殖；性激素；妊娠

A Randomized Controlled Study on the Success Rate of Warm Acupuncture on Tube Baby in Elderly Patients with Kidney-Yang Deficiency and its Effect on Menstruation and Endometrial Level

Liu Yamin, Tang Juhua

(*Department of Gynaecology and Obstetrics*, *Sanya Municipal People's Hospital*, *Sanya* 572000, *China*)

Abstract **Objective**: To investigate the effects of warm acupuncture on the success rate of tube baby, menstruation and endometrial level in elderly patients with kidney-yang deficiency. **Methods**: A total of 68 cases of elderly infertility patients in Sanya Municipal People's Hospital from Jan. 2015 to Dec. 2016 were selected and randomly divided into an observation group and a control group, with 34 cases in each group. The control group was treated with Gn-RH-/PSH-r/HMG/HCG superovulation program for in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET); and the observation group combined with warm acupuncture for treatment on the basis of the control group, and continuously treated for 3 months. The 2 groups were performed embryo transfer after the level of endometrium was stabilized. The scores of kidney-yang deficiency syndrome and the change of menstrual status before and after treatment were compared between the 2 groups. The endometrium improvement and sex hormone levels were detected and compared between the 2 groups before and after treatment. The clinical efficacy and outcome of pregnancy of the 2 groups were observed after the treatment. **Results**: After treatment, the total effective rate of the observation group and the control group were 90.32%, 50.00% respectively, and the total efficiency of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.01$). After treatment, the scores of kidney-yang deficiency syndrome and menstruation in the 2 groups were obviously decreased than before treatment, and the observation group was lower than those of the control group ($P<0.01$). Compared with before treatment, the endometrial thickness, the proportion of endometrial type A and serum E_2 and P levels increased significantly in the observation group, and which were higher than those in the control group ($P<0.01$). After treatment, the clinical pregnancy rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), and there was no significant difference between the 2 groups in biochemical pregnancy rate and early pregnancy miscarriage rate ($P>0.05$). **Conclusion**: Warm acupuncture can improve the success rate of clinical pregnancy in elderly patients with kidney-yang deficiency. It may be related to the improvement of the symptoms of kidney-yang deficiency, the regulation of menstruation and the endometrial level.

Key Words Infertility; Warm acupuncture; Kidney-yang deficiency; Tube baby; Clinical pregnancy; Endometrium; Reproduction; Sex hormone; Pregnancy

基金项目：海南省卫生计生行业科研项目（14A200017）

作者简介：刘亚敏（1980.12—），女，本科，主治医师，研究方向：高危产科及妇科内分泌，E-mail：36457125@qq.com

中图分类号:R245;R711　**文献标识码**:A　**doi**:10.3969/j.issn.1673－7202.2019.07.056

随着现代社会的发展,不孕不育症的发病率呈明显上升趋势,而近些年体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术得到全世界的关注,作为辅助生育技术的重要组成部分极大地解决了女性不孕不育的问题。然而临床应用显示,IVF-ET 的胚胎种植率始终为 20～30%,妊娠成功率也不够理想[1-2]。胚胎种植失败的主要原因包括胚胎因素、卵巢反应低下及子宫内膜因素等,其中子宫内膜容受性(ER)是胚胎种植成功与否的主要制约因素[3]。中医认为肾阳虚型是不孕症的常见类型,肾主藏精,与生长发育及生殖密切相关,针灸治疗不孕症历史悠久,且已积累了丰富的临床经验。研究显示,针灸治疗可减少子宫结合带的收缩率,促进胚胎着床,提高妊娠成功率[4]。本研究对收治的肾阳虚型高龄不孕不育症患者在 IVF-ET 治疗中联合应用温针灸,旨在观察其胚胎移植成功率及对患者月经、子宫内膜水平的影响。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月三亚市人民医院收治的高龄不孕不育症患者 68 例作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组 34 例。对照组患者平均年龄(39.38±2.29)岁;平均体质量指数(24.81±3.22)kg/m^2;平均不孕年限(7.05±4.22)年;原发性不孕 18 例,继发性不孕 16 例。观察组患者平均年龄(38.42±2.64)岁;平均体质量指数(24.56±3.34)kg/m^2;平均不孕年限(7.57±4.31)年;原发性不孕 20 例,继发性不孕 14 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得我院伦理委员会批准。

1.2　诊断标准　西医诊断参照《妇产科学》[5]中不孕症的相关诊断标准;中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》[6]及《中医妇产科学》[7],所有患者均为肾阳虚型。

1.3　纳入标准　符合中西医诊断标准者;年龄大于 35 岁;签署知情同意书者。

1.4　排除标准　生殖器官严重器质病变者;合并泌尿、生殖系统感染性疾病者;心血管及重要脏器原发性疾病无法承受妊娠者;伴有严重精神疾病、抑郁焦虑者;过敏性体质者;任何一方有接触有致畸量的毒物、射线或药品者等。

1.5　脱落与剔除标准　治疗期间擅自增减治疗药物者;未能按照治疗方案完成既定治疗周期者;主动提出退出本研究者等。

1.6　治疗方法　所有患者均于上 1 个月经周期的黄体期采用 Gn-RH-/PSH-r/HMG/HCG 超排卵长方案进行 IVF-ET 治疗,选取优质卵细胞,通过体外受精及试管培育技术获得胚胎,并进行冷冻处理。对照组在胚胎移植前连续 3 个月超声检查子宫内膜情况,恢复正常即可进行单胚胎移植。观察组在对照组的基础上给予温针灸(华佗牌针灸针,0.35 mm×40 mm)治疗。取穴:中脘、天枢、关元、气海、带脉、足三里、三阴交、太冲、中极、子宫、血海,每穴灸 3 壮,留针 30 min。每个月经周期前 10 d 开始,1 次/d,连续治疗至月经前 1 d,连续治疗 3 个月后进行胚胎移植。

1.7　观察指标　1)治疗后 2 组临床疗效。2)肾阳虚症状积分及月经情况积分:根据《中华人民共和国国家标准-中医临床诊疗术语》[8]及《中医病证诊断疗效标准》[9]制定积分表,肾阳虚症状积分分为头晕耳鸣、性欲淡漠、腰酸、便溏、分泌物、舌脉,积分越高表明肾阳虚证候越严重;月经情况积分分为月经周期、月经量、痛经情况,并分别记为 0～3 分,积分越高表明月经情况不良程度越重。3)子宫内膜厚度及类型:治疗前后超声下测量子宫最大纵切面上一侧内膜强回声与声晕交界处至另一侧交界处的最大距离,并记录子宫内膜厚度;按照 Gonen 的分型标准,根据超声回声强调,将子宫内膜分为 A、B、C3 型。4)治疗前后分别于排卵后第 7 天,抽取患者空腹静脉血 5 mL,检测血清雌二醇(E_2)、孕酮(P)等性激素水平。5)妊娠结局:移植后 14 d,经检测人绒毛膜促性腺激素(HCG)或尿妊娠试验阳性,停经 8 周超声显示宫内有妊娠囊并有胎心搏动者为临床妊娠,若超声检查宫内外未见妊娠囊,复查血 HCG 逐渐下降且行经者为生化妊娠,不计入临床妊娠;移植后 14 d HCG 或尿妊娠试验阳性,随后出现自然流产、胚胎停育或阴道排出妊娠囊为早孕流产。

1.8　疗效判定标准　参照《中药新药临床研究指导原则》制定[6]。治愈:超声检查为临床妊娠,临床症状及体征消失;显效:超声检查未妊娠或早期流产,但临床症状明显改善,子宫内膜厚度正常,内膜类型改善,黄体功能正常;有效:未妊娠,临床症状缓解,子宫内膜未达最佳着床厚度,内膜类型及黄体功能有所提高但未达正常水平。无效:未妊娠,临床症状无缓解,子宫内膜厚度、类型及黄体功能无变化。治

疗有效率=治愈率+显效率+有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，经正态性和方差齐性检验后，符合正态分布者采用 t 检验，非正态分布者采用 Wilcoxon 秩和检验，计数资料以百分率表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗期间观察组和对照组分别有 2 例提前进入周期未能完成治疗，观察组中途放弃治疗 1 例，最终观察组纳入统计的有效病例为 63 例，对照组为 32 例，观察组 31 例。

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗后观察组治疗有效率明显高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较

组别	治愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	治疗有效[例(%)]
对照组($n=32$)	8	8	0	16	16(50.00)
观察组($n=31$)	17	7	4	3	28(90.32)*

注：与对照组比较，*$P<0.05$

2.2 2 组患者肾阳虚症状积分及月经情况积分比较 治疗后 2 组肾阳虚症状积分及月经情况积分明显降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者子宫内膜改善情况及性激素水平比较 与治疗前比较，治疗后观察组子宫内膜厚度增高，子宫内膜 A 型患者比例及血清 E_2 和 P 水平明显升高，且均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者妊娠结局比较 治疗后观察组临床妊娠率明显高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，2 组生化妊娠及早孕流产率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 2 2 组患者肾阳虚症状积分及月经情况积分比较($\bar{x} \pm s$，分)

组别	肾阳虚症状	月经情况
对照组($n=32$)		
治疗前	13.05±0.84	7.66±0.58
治疗后	8.96±1.03*	5.68±0.54*
观察组($n=31$)		
治疗前	12.97±0.92	7.59±0.46
治疗后	5.62±1.82*△	4.12±0.39*△

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，△$P<0.05$

3 讨论

经过 30 余年的发展，IVF-ET 技术已日趋成熟，通过标准化的方案大部分患者可获得理想的治疗效果。随着社会经济的发展，女性生育年龄普遍推迟，进行 IVF-ET 治疗的患者逐渐增多。然而，临床应用显示，高龄患者 IVF-ET 治疗效果不能令人满意，对于年龄超过 35 的患者其妊娠成功率更低[10-11]。因此解决高龄患者 IVF-ET 治疗效果，帮助其获得满意的助孕疗效是目前临床医生面临的一大挑战。研究显示，卵巢旁分泌减弱，卵巢反应性的下降，对促性腺激素的敏感性下降是高龄患者助孕最大的问题之一[12-13]。Schild 等[14]研究发现，IVF-ET 治疗失败的病例中超过 60%的患者是由于 ER 的原因导致，胚胎移植成功的关键是子宫内膜与胚泡之间的相互作用，只有在着床窗的开放和 ER 的建立与胚胎发育同步时，胚胎才能正常植入并着床。

表 3 2 组患者子宫内膜改善情况及性激素水平比较

组别	子宫内膜厚度($\bar{x} \pm s$, mm)	子宫内膜 A 型[例(%)]	E_2($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	P($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
对照组($n=32$)				
治疗前	7.54±1.32	10(31.35)	49.85±10.32	4.53±1.69
治疗后	7.58±1.21	10(31.35)	49.58±12.04	4.68±1.93
观察组($n=31$)				
治疗前	7.48±1.24	11(35.48)	49.16±11.27	4.62±1.85
治疗后	10.02±1.13*△	22(70.97)*△	74.19±12.05*△	8.62±1.71*△

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，△$P<0.05$

表 4 2 组患者妊娠结局比较[例(%)]

组别	临床妊娠	生化妊娠	早孕流产
对照组($n=32$)	8(25.00)	15(46.88)	3(9.38)
观察组($n=31$)	17(54.84)*	17(54.84)	0(0.00)

注：与对照组比较，*$P<0.05$

中医学认为不孕多由肾虚、血瘀、痰湿等引起，其中肾虚是不孕症的基本病机，《傅青主女科》所云："夫胎之成，成于肾脏之精"。《圣济总录》亦云："妇人所以无子者，冲任不足，肾气虚寒也"。另外，先天禀赋不足，后天失养等使肾气亏损，亦可引起冲任失调，胞宫失养，气血不足，从而不能受孕，因此不孕症与肾气不足，冲任气血失调等密切相关，而肾阴阳平衡，肾气充盛则是月经来潮，孕育胚胎的基础与关键[15]。进行 IVF-ET 治疗的患者通常有 1 次或多次治疗失败的经历，且不孕症病程较长，多数患者呈现出面色晦暗、手脚冰凉、腰膝酸软、经期异常、月经不调等肾阳虚表现，因此常导致卵子无法发育成熟或胚胎着床不成功。针灸是中医传统疗法，早在《黄帝内经》中就指出"针所不为，灸之所宜"，针灸能平衡阴阳、疏通经络气血，改善子宫内膜状况，而温针灸时产生的温热效应更可提高针灸的治疗效果，艾叶燃烧时产生的红外辐射可直接渗透到深层组织，为人体所吸收，进而促进胚胎着床[16-17]。

本研究结果中，治疗后观察组的治疗有效率明显高于对照组，治疗后肾阳虚症状积分及月经情况积分较对照组降低程度更为显著，表明对于肾阳虚证进行 IVF-ET 治疗的高龄不孕患者，采用温针灸治疗效果更佳，使患者肾阳虚症状得以明显改善，月经更趋于正常。本研究中对温针灸穴位的选择，以助阳为法，可激发卵巢功能的正常化，改善子宫内膜血液循环；同时，针灸可促进任脉、督脉、冲脉的通畅，使脾化生血液、肾生精气血的功能得以改善，经络脏腑功能得以协调，有效达到补肾益气、疏肝养血的功效。Yadav 等[18]发现，当内膜厚度为 9 mm 时妊娠率明显提高。研究表明，多囊卵巢大鼠子宫内膜发育异常，针灸治疗后，大鼠雌激素水平异常及 ER 不良状态得以改善，可促进卵泡着床。本研究结果中，治疗后观察组子宫内膜厚度明显增加，子宫内膜 A 型患者比例大大提高，患者血清雌激素 E_2 和 P 水平明显升高。因此观察组临床妊娠率显著高于对照组，充分表明温针灸作为中医特色疗法，补充了单纯西药治疗的不足，通过整体调节患者身体功能，进而提高临床妊娠率，该治疗方案是有效可行的。

综上所述，温针灸可明显提高肾阳虚型高龄患者试管婴儿临床妊娠成功率，可能与其改善患者肾阳虚体征，调节患者月经情况及子宫内膜厚度有关。

参考文献

[1] Baalbergen A, Janssen JW, van der Weiden RM. CA-125 levels are related to the likelihood of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Am J Reprod Immunol, 2000, 43(1): 21-24.

[2] Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(3): 647-655.

[3] Ni H, He S, Li H, et al. Ovarian response and pregnancy outcome in hyper-responders during repeated in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Journal of Southern Medical University, 2015, 35(6): 912-915.

[4] 严红莲，何淑祯，邢彦君等. 针灸治疗在体外受精—胚胎移植技术中的临床应用研究[J]. 广州医药，2015，46(1)：13-16.

[5] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京：人民卫生出版社，2005：327-328.

[6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京：中国医药科技出版社，2002：201.

[7] 张玉珍. 新编中医妇科学[M]. 7 版. 北京：中国中医药出版社，2001：382.

[8] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语[S]. 北京：中国国家标准出版社，1998.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：54.

[10] 耿育红，陈莉娟，李艳辉，等. 重组人黄体生成素在体外受精-胚胎移植高龄患者促排卵中的应用[J]. 实用妇产科杂志，2012，28(3)：190-193.

[11] 李青. 针刺改善肾虚肝郁型试管婴儿受试者周期前子宫内膜容受性的临床疗效研究[D]. 成都：成都中医药大学，2014.

[12] 周林燕，李松，林海燕，等. 高龄非输卵管性不孕妇女不同助孕方案妊娠结局的比较[J]. 中华生殖与避孕杂志，2017，37(2)：129-133.

[13] 张明哲，彭先敏，叶贵丹. 高龄不孕症患者经自然周期排卵后继续黄体期促排的可行性分析[J]. 重庆医学，2017，46(2)：201-202，206.

[14] Schild RL, Knobloch C, Dorn C, et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow[J]. Fertil Steril, 2001, 75(2): 361-366.

[15] 黄永俐，冉利梅. 88 例接受 IVF-ET 治疗的不孕症患者焦虑、抑郁发生情况及妊娠成功率[J]. 山东医药，2016，56(7)：66-68.

[16] 姜朵生，张迎春，吴献群，等. 针药联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征导致不孕症：随机对照研究[J]. 中国针灸，2015，35(2)：114-118.

[17] 李艳梅，宋立中，姜豪杰. 中药温针灸合用治疗输卵管阻塞性不孕症 50 例[J]. 中国针灸，2005，25(4)：259-260.

[18] Yadav P, Singla A, Sidana A, et al. Evaluation of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness as predictors of ectopic pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 136(1): 70-75.

（2018－10－29 收稿　责任编辑：杨觉雄）