

〔文章编号〕 1007-0893(2023)05-0033-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.05.010

固肾安胎丸对 IVF-ET 术后性激素水平、妊娠成功率的影响

赵莹莹 王欣 岳洁 马萌

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

〔摘要〕 目的: 探究固肾安胎丸对体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 术后性激素水平、妊娠成功率的影响。方法: 选取南阳市中心医院 2020 年 5 月至 2022 年 5 月收治的 120 例行 IVF-ET 术患者, 采取随机数字表法分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组患者给予常规西药治疗, 观察组患者给予固肾安胎丸联合常规西药治疗。比较两组患者人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 注射日、移植日、种植窗日性激素水平, 妊娠成功率及治疗期间的不良反应。结果: 观察组患者在移植日、种植窗日血清雌二醇 (E2)、孕酮 (P) 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者移植日血清 E2 水平均低于 HCG 注射日, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者移植日血清 P 水平、种植窗日血清 E2、P 水平均高于 HCG 注射日, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者种植窗日血清 E2、P 水平均高于移植日, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者临床妊娠率、持续妊娠率均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 固肾安胎丸可有效调节 IVF-ET 患者术后性激素水平, 提高患者的临床妊娠率和持续妊娠率, 且安全性良好。

〔关键词〕 体外受精-胚胎移植; 固肾安胎丸; 醋酸曲普瑞林; 性激素

〔中图分类号〕 R 271.4 〔文献标识码〕 B

不孕症是一种妇科常见病, 在育龄夫妇人群中发病率约占 10%~15%, 且呈逐年上升趋势。体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 术是一种应用较广泛的辅助生殖技术, 临床常规用促性腺激素释放激素激动剂联合促性腺激素促进排卵、刺激卵泡发育, 注射人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, HCG) 后取卵, 用黄体酮进行黄体支持。但有研究显示^[1], IVF-ET 术后临床妊娠率仅为 30%~40%, 活产率更低, 仅为 20%~30%。因此, 如何提高 IVF-ET 术后妊娠成功率成为临床关注的热点。近年来研究表明^[2], 中医辨证论治在辅助 IVF-ET 术治疗不孕症方面取得了显著成效。中医学理论认为, 肾藏精, 主生殖, 肾虚是不孕的主要病因, 且多以肾阴虚型为主, 应以滋肾养阴、调补冲任为治则。固肾安胎丸

是一种治疗早期先兆流产的中成药, 有滋阴补肾、固肾安胎的作用。但该药物是否可联合常规西药调节 IVF-ET 术后患者的性激素水平、提高妊娠成功率及其可能的作用机理尚不明确。因此, 本研究特选取 120 例患者开展临床对照试验, 对比采用固肾安胎丸辅助治疗的 IVF-ET 术后患者性激素水平变化及妊娠成功率, 并观察安全性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取南阳市中心医院 2020 年 5 月至 2022 年 5 月收治的 120 例行 IVF-ET 术患者, 采取随机数字表法分为对照组和观察组, 各 60 例。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

(n = 60)

组别	年龄/ $\bar{x} \pm s$, 岁	不孕年限/ $\bar{x} \pm s$, 年	原发不孕/n(%)	继发不孕/n(%)	首次移植/n(%)	既往移植/n(%)
对照组	31.61 ± 3.71	3.52 ± 0.69	15(25.00)	45(75.00)	40(66.67)	20(33.33)
观察组	32.47 ± 3.46	3.43 ± 0.57	14(23.33)	46(76.67)	38(63.33)	22(36.67)

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 参照《妇产科学》^[3], 符合不孕症的诊断标准: 性生活正常且未避孕 1 年以上未孕称

不孕症, 既往未怀过孕, 未避孕至少 1 年未孕者称原发性不孕, 既往有妊娠史, 之后 1 年以上未避孕未孕者为继发性不孕; (2) 符合因输卵管发育不全、子宫内膜异

〔收稿日期〕 2022-12-16

〔作者简介〕 赵莹莹, 女, 住院医师, 主要从事产科工作。

位症、多囊卵巢综合征引起的原发性不孕和因结扎、切除、盆腔粘连、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征引起的继发性不孕；(3) 中医证型符合《中医妇科学》^[4] 中的肾阴虚证诊断标准, 主症: 不孕, 即未避孕 1 年以上未怀孕, 次症: 月经量少、色淡, 腰膝酸软, 疲倦乏力, 舌质淡红、苔薄, 脉沉、细弱; 主症具备且兼具次症 ≥ 2 项即可确诊; (4) 患者对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 种植失败 ≥ 4 次者; (2) 治疗前 3 个月内服用中药调理不孕症者; (3) 男女任一方有严重的心、肺、肝和肾等疾病、内分泌疾病、血液病、遗传病等。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予注射用醋酸曲普瑞林(法国博福益普生制药有限公司, 国药准字 H20090274) 1.25 mg 单次肌肉注射降调节; 同时给予注射用重组人促卵泡激素(默克雪兰诺公司, 国药准字 S20110006) 150 ~ 225 IU · d⁻¹ 促卵泡发育, 用量随卵泡生长情况进行加减, 当至少 3 个卵泡直径达 18 mm 停用; 给予注射用绒促性素(丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H44020674) 单次肌肉注射 5000 IU, 36 h 后取卵。自取卵日给予黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H33020828) 肌肉注射, 60 mg · 次⁻¹, 1 次 · d⁻¹, 持续治疗 2 个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联用固肾安胎丸(北京勃然制药有限公司, 国药准字 Z20030144, 6 g · 袋⁻¹) 口服, 1 袋 · 次⁻¹, 3 次 · d⁻¹, 自取卵日开始用药, 持续治疗 2 个月。

1.4 观察指标

(1) 比较性激素水平: 于 HCG 注射日、胚胎移植日、种植窗日(一般在胚胎移植后第 3 ~ 4 天), 在应用黄体酮前晨起空腹采集患者血样, 离心后取上层血清检测雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)。(2) 比较两组患者术后妊娠率, 临床妊娠率: 术后 30 d 在阴道超声下见宫内孕囊即为临床妊娠, 临床妊娠例数与移植周期数的比值即为临床妊娠率; 持续妊娠率: 持续妊娠 ≥ 20 周为持续妊娠, 持续妊娠例数与临床妊娠例数比值即为持续妊娠率。(3) 比较两组患者的不良反应: 醋酸曲普瑞林不良反应主要有发热、潮红; 重组人促卵泡激素不良反应主要有头痛、注射部位红肿、疼痛; 注射用绒促性素不良反应主要有卵巢囊肿、轻微胃胀胃痛; 黄体酮的不良反应主要有恶心、头晕头痛、疲倦、肝功能异常、浮肿, 注射部位红肿、压痛、质硬、瘙痒、脂膜炎; 固肾安胎丸不良反应尚不明确。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后性激素水平比较

观察组患者在移植日、种植窗日血清 E2、P 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者移植日血清 E2 水平均低于 HCG 注射日, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者移植日血清 P 水平、种植窗日血清 E2、P 水平均高于 HCG 注射日, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者种植窗日血清 E2、P 水平均高于移植日, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后性激素水平比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	E2/pm $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	P/nmol $\cdot \text{L}^{-1}$
对照组	HCG 注射日	6639.33 \pm 1086.82	3.53 \pm 0.65
	移植日	3858.85 \pm 535.26 ^a	457.73 \pm 88.45 ^a
	种植窗日	7085.21 \pm 1183.55 ^{ab}	627.15 \pm 115.16 ^{ab}
观察组	HCG 注射日	6822.47 \pm 1157.42	3.47 \pm 0.68
	移植日	4137.36 \pm 617.43 ^{ac}	545.74 \pm 107.30 ^{ac}
	种植窗日	8126.35 \pm 1325.57 ^{abc}	726.84 \pm 134.53 ^{abc}

注: HCG 一人绒毛膜促性腺激素; E2 一雌二醇; P 一孕酮。与同组 HCG 日比较, ^a $P < 0.05$; 与同组移植日比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组同时段比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者妊娠率比较

观察组患者临床妊娠率、持续妊娠率均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者妊娠率比较 ($n = 60, n(\%)$)

组别	临床妊娠	未妊娠	临床妊娠率/%	持续妊娠	终止妊娠	持续妊娠率/%
对照组	21(35.00)	39(65.00)	35.00	15(71.43)	6(28.57)	71.43
观察组	37(61.67)	23(38.33)	61.67 ^d	34(91.89)	3(8.11)	91.89 ^d

注: 与对照组比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间观察组有 6 例患者注射部位出现红肿、压痛、硬结, 不良反应发生率为 10.00% (6/60), 对照组有 1 例患者出现头晕头痛症状, 7 例注射部位出现红肿、压痛、硬结, 不良反应发生率为 13.33% (8/60), 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。以上不良反应头晕头痛患者未经处理自行缓解, 注射部位红肿、疼痛、质地变硬者给予生土土豆片局部外敷后均缓解。

3 讨论

随着医学技术的快速发展, IVF-ET 作为治疗不孕症的辅助生殖技术已在临床上广泛应用, 患者的年龄、胚胎的质量、子宫内膜的容受性影响是 IVF-ET 成功的主要因素。在 IVF-ET 中, 垂体降调节会抑制垂体, 引起黄体

功能不足,此外由于降调节促排卵后的溶黄体作用引起黄体发育不良和取卵抽吸操作时会丢失部分卵母细胞和大量颗粒细胞,也会导致黄体支持不足。有研究表明^[5],在 IVF-ET 中几乎所有患者都会有黄体功能不足现象,引起子宫内膜的容受性发生改变,从而影响胚胎的种植和生长。目前针对这一问题常应用孕激素或 HCG 进行黄体支持,尽管其妊娠成功率有所提高,但结果仍不太理想。

本研究结果显示,两组患者血清 E2 水平均呈先降低后升高趋势,血清 P 水平均呈逐渐升高趋势,且移植日、种植窗日观察组患者上述水平均高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明固肾安胎丸可在 IVF-ET 周期中支持黄体功能,调节雌激素、孕激素水平,避免血清 E2 水平持续下降,维持血清 P 水平持续升高。此外,观察组患者的临床妊娠率和持续妊娠率均高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明固肾安胎丸可以有效提高 IVF-ET 术后临床妊娠率和持续妊娠率。在中医学称不孕症为“全不产”“断绪”“无子”等,中医辨证分型多以肾阴虚型为主,由肾精不足、冲任不固所致,以滋阴补肾、调补冲任为治则。固肾安胎丸方剂由制何首乌、白术(炒)、地黄、菟丝子、肉苁蓉(制)、续断、钩藤、桑寄生、黄芩、白芍组成,方中君药制何首乌擅益精养血,滋养肝肾之功;使药白术、菟丝子、桑寄生、续断可滋肾补肝、健脾补虚、补益精血、保胎安胎,地黄、黄芪有滋阴补肾、益精、补气、养血之效,佐以钩藤、白芍清热敛阴、养血柔肝,肉苁蓉为全方之使,调和诸药,益精血、补肾阳,诸药合用,共奏滋肾养血、补益精气、安胎固胎之效。现代药理学研究表明^[6-8],何首乌是一种二苯乙烯类的天然植物雌激素,可替代治疗人体雌激素缺乏,菟丝子、黄芩均能提取黄酮类化合物,对雌激素有激动和阻断作用,可双向调节雌激素水平,促进卵巢黄体的形成,进一步调节性激素水平。因此,固肾安胎丸可在 IVF-ET 周期中支持黄体,调节性激素水平,提高临床妊娠率。

在 IVF-ET 的胚胎移植期,由于垂体降调节、排卵后的溶黄体作用以及取卵造成大量颗粒细胞丢失引起黄体支持不足,排卵后至移植期雌激素水平会下降。目前国内报道关于移植期血清 E2 下降是否影响胚胎种植生长及妊娠率的观点不一,有研究发现^[9],当移植日血清 E2 下降超过 30% 会降低妊娠率,但也有研究指出^[10],此期血清 E2 下降并不影响妊娠结局,这一争议尚待进一步研究。在种植窗期,由于 HCG 的作用和外源性药物进行黄体支持,以致雌激素、孕激素水平又逐步升高。有研究表明^[11],种植窗期提高雌激素、孕激素水平可改善子宫内膜的容受性,提高胚胎种植率,进而提高妊娠成功率。现代药理学表明^[12],固肾安胎丸中桑寄生提取物中具有雌激素样活性的黄酮类化合物,肉苁蓉成分中的毛蕊

花糖苷和松果菊苷能结合雌激素受体发挥雌激素作用,续断提取物续断总苷能够促进雌激素和孕激素的表达。此外,本研究中两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此说明固肾安胎丸在联合常规西药辅助 IVF-ET 过程中并未显著增加患者的不良反应,用药安全性良好。

综上所述,固肾安胎丸在辅助 IVF-ET 治疗中可有效调节性激素水平,提高临床妊娠率和持续妊娠率,且安全性良好。

〔参考文献〕

- (1) 苏文武,高修安,潘佳蕾,等. 温针灸结合穴位注射治疗冻融胚胎移植者经宫腔镜子宫内膜息肉电切术后子宫内膜容受性低下的临床疗效分析 (J). 中国全科医学, 2019, 22(27): 3357-3360.
- (2) 严诗丝,黄金珠,马黔红,等. 中医药多途径介入肾虚肝郁血瘀型再次 IVF-ET 长方案患者临床研究 (J). 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 756-761.
- (3) 申素芳,靳双玲. 妇产科学 (M). 3 版. 北京:人民军医出版社, 2009: 242-247.
- (4) 马宝璋. 中医妇科学 (M). 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2012: 385-393.
- (5) Scheffer JB, Scheffer BB, Carvalho RF, et al. A comparison of the effects of three luteal phase support protocols with estrogen on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes in patients on a GnRH antagonist protocol (J). JBRA Assist Reprod, 2019, 23(3): 239-245.
- (6) 林艳,肖榕,李春,等. 生/制/发酵何首乌化学成分、药理作用及肝毒性研究进展 (J). 中药新药与临床药理, 2018, 29(5): 133-144.
- (7) 苗明三,彭孟凡,闫晓丽,等. 菟丝子总黄酮对来曲唑致多囊卵巢综合征大鼠模型的影响 (J). 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 17-23.
- (8) 杨维,王树瑶,吴思琦,等. 基于 PREC-IDA-EPI 技术的黄芩中黄酮成分研究 (J). 中国中药杂志, 2018, 43(2): 345-352.
- (9) 金志春,郑洁,夏敏,等. 针刺改善体外受精-胚胎移植患者临床妊娠结局及其机制的研究 (J). 中国中西医结合杂志, 2018, 38(10): 23-28.
- (10) Jiang Z, Jin L, Shi W, et al. A combination of follicle stimulating hormone, estradiol and age is associated with the pregnancy outcome for women undergoing assisted reproduction: a retrospective cohort analysis (J). Sci China Life Sci, 2019, 62(1): 112-118.
- (11) Kim SK, Kim H, Oh S, et al. Development of a novel nomogram for predicting ongoing pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer (J). Obstet Gynecol Sci, 2018, 61(6): 669-674.
- (12) 邹家丽,李安遥,王启铭,等. 归肾经补阳药的网络药理学机制研究 (J). 中草药, 2019, 50(8): 99-108.