

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.019

滋肾育胎丸联合曲普瑞林对体外受精-胚胎移植患者妊娠结局的影响*

曹霁雯, 刘华美, 孙 佳

(河北生殖妇产医院, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨滋肾育胎丸联合曲普瑞林对体外受精-胚胎移植患者妊娠结局的影响。方法 选取医院2017年8月至2019年8月收治的体外受精-胚胎移植患者94例,随机分为观察组和对照组,各47例。两组患者均实施体外受精-胚胎移植,并给予曲普瑞林治疗,观察组加用滋肾育胎丸。结果 观察组患者的激素[促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)、雌二醇(E₂)]水平均显著低于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组患者卵泡液细胞因子[转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、生长分化因子-9(GDF-9)]水平均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的受精率、优质胚胎率、胚胎种植率、妊娠率均显著高于对照组,流产率、早产率均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组的不良反应发生率相当(17.02%比10.64%, $P > 0.05$)。结论 滋肾育胎丸联合曲普瑞林对体外受精-胚胎移植患者的治疗效果良好,能改善性激素水平,提升卵泡质量,改善妊娠结局,提高妊娠成功率,且安全性好。

关键词: 体外受精; 胚胎移植; 曲普瑞林; 滋肾育胎丸; 激素水平; 妊娠结局

中图分类号: R969.4; R2-031; R984

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)03-0066-03

Effect of Zishenyutai Pills Combined with Triptorelin on Pregnancy Outcome in Patients Undergoing *in Vitro* Fertilization Embryo Transfer

CAO Jiwen, LIU Huamei, SUN Jia

(Hebei Reproductive Maternity Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Zishenyutai Pills combined with triptorelin on the pregnancy outcome of patients undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** Totally 94 patients underwent IVF-ET admitted to our hospital from August 2017 to August 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 47 cases in each group. The patients in the two groups received IVF-ET and they were treated with triptorelin, on this basis, the patients in the observation group were treated with Zishenyutai Pills. **Results** The levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E₂) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of cytokines in follicular fluid [transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), vascular endothelial growth factor (VEGF), growth differentiation factor-9 (GDF-9)] of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The fertilization rate, high-quality embryo rate, embryo implantation rate and pregnancy rate of the observation group were significantly higher than those of the control group, while the abortion rate and premature delivery rate of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (17.02% vs. 10.64%, $P > 0.05$). **Conclusion** Zishenyutai Pills combined with triptorelin has a good therapeutic effect on patients undergoing IVF-ET, it can improve the levels of sex hormone, the quality of follicle, the outcome of pregnancy, the success rate of pregnancy, and it is safe.

Key words: *in vitro* fertilization; embryo transfer; triptorelin; Zishenyutai Pills; hormone levels; pregnancy outcome

不孕不育症的发生原因主要有排卵障碍、精液异常、输卵管异常、子宫内膜异位等^[1]。随着辅助生育技术的发展和成熟,体外受精-胚胎移植技术的应用给不孕不育症患者带来了福音^[2],但受精率、胚胎种植率及最终妊娠状态难以达到理想状态,仍会导致胚胎移植术后出现胚胎着床和早期妊娠失败等^[3]。临床通常采用激素类药物进行干预,在患者的黄体期给予促性腺激素释放激素激动药促进卵泡发育,以获得高质量的卵子,培养更

优质的胚胎,提高妊娠率。曲普瑞林作为一种经典的促性腺激素释放激素激动药物,广泛应用于体外受精-胚胎移植围术期的辅助治疗^[4]。单纯的促性腺激素释放激素激动药的应用对妊娠结局的改善欠佳,妊娠率仍有较大提升空间。中医治疗不孕不育等妇科疑难病症经验丰富,通过辨证论治和整体观念的实施,可从根本上缓解不孕症,实现标本兼治的目的^[5]。本研究中探讨了滋肾育胎丸联合曲普瑞林对体外受精-胚胎移植患者妊娠

*基金项目: 河北省2018年度医学科学研究重点课题计划项目[20180993]。

第一作者: 曹霁雯,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为妇产科生殖医学,(电子信箱)g21ii19@163.com。

结局的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:不孕症;不孕时间 ≥ 3 年;有体外受精-胚胎移植治疗指征;对曲普瑞林、滋肾育胎丸等主要治疗药物无过敏反应和禁忌证。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中伦理学要求,患者签署知情同意书。

排除标准:并发其他妇科疾病;严重肝肾功能异常;精神状态、认知功能异常,不能配合治疗;染色体异常,卵巢切除术史;自身免疫病、甲亢、恶性肿瘤。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;基础资料、临床资料缺失或不完整;未严格按本研究治疗方案服用药物;随访期间失访。

病例选择与分组:选取我院2017年8月至2019年8月收治的体外受精-胚胎移植患者94例,随机分为观察组和对照组,各47例。两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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 47$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 47$)

组别	年龄 (岁)	不孕时间 (年)	体质量指数 (kg/m ²)	基础性激素		
				FSH(U/L)	LH(U/L)	E ₂ (ng/L)
观察组	37.10 $\pm$ 8.09	7.23 $\pm$ 2.98	23.57 $\pm$ 2.19	82.10 $\pm$ 8.27	71.34 $\pm$ 7.19	48.11 $\pm$ 5.89
对照组	36.23 $\pm$ 7.92	7.91 $\pm$ 2.85	22.79 $\pm$ 2.34	80.97 $\pm$ 8.45	70.48 $\pm$ 6.92	57.45 $\pm$ 5.92
t值	0.527	1.131	1.668	0.655	0.591	0.542
P值	0.600	0.261	0.099	0.514	0.556	0.589

1.2 方法

两组患者均实施体外受精-胚胎移植术治疗,肌肉注射注射用醋酸曲普瑞林(商品名达菲林,法国博福益普生制药有限公司,国药准字H20090274,规格为每支3.75 mg)50 μ g/kg,每4周给药1次。观察组患者加用滋肾育胎丸(广州白云山中一药业有限公司,国药准字Z44020008,规格为每瓶60 g),每次5 g,每日3次,饭后服用,至胚胎移植后2周。

1.3 观察指标

分别于治疗前1 d、治疗结束后1 d采集患者的空腹静脉血5 mL,离心、分离得血清样本,采用放射免疫法检测激素指标,包括促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)、雌二醇(E₂)。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、生长分化因子-9(GDF-9)的水平。评估并对比两组患者治疗后的妊娠结局,包括受精率、优质胚胎率、胚胎种植率、妊娠率、流产率、早产率。统计两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料以率(%)

表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

体外受精-胚胎移植术的应用可使不孕症患者的精子和卵子结合,但宫腔的着床环境、子宫内膜的容受及妊娠率有待进一步提高。因此,在体外受精-胚胎移植术治疗期间仍需采用相应辅助干预措施,以改善妊娠结局,提高妊娠率。排卵障碍患者多给予外源性激素进

表2 两组患者激素水平比较($\bar{X} \pm s, n = 47$)

Tab. 2 Comparison of hormone levels between the two groups

组别	FSH(U/L)		LH(U/L)		E ₂ (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	82.10 $\pm$ 8.27	41.82 $\pm$ 5.78*	71.34 $\pm$ 7.19	34.12 $\pm$ 4.84*	48.11 $\pm$ 5.89	29.61 $\pm$ 3.93*
对照组	80.97 $\pm$ 8.45	47.03 $\pm$ 5.92*	70.48 $\pm$ 6.92	38.45 $\pm$ 4.96*	57.45 $\pm$ 5.92	34.12 $\pm$ 4.12*
t值	0.655	4.317	0.591	4.283	0.542	5.430
P值	0.514	0.000	0.556	0.000	0.589	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 3.

表3 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s, n = 47$)

Tab. 3 Comparison of serological indexes between the two groups

组别	TGF- β_1 (ng/L)		VEGF(ng/L)		GDF-9(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.19 $\pm$ 4.03	45.34 $\pm$ 6.76*	21.78 $\pm$ 4.89	56.10 $\pm$ 6.83*	9.18 $\pm$ 2.75	21.06 $\pm$ 4.62*
对照组	16.97 $\pm$ 4.21	40.73 $\pm$ 6.58*	22.69 $\pm$ 4.92	51.58 $\pm$ 6.54*	8.57 $\pm$ 2.70	17.53 $\pm$ 4.22*
t值	1.435	3.350	0.899	3.277	1.085	3.868
P值	0.155	0.001	0.371	0.001	0.281	0.000

表4 两组患者妊娠结局比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 4 Comparison of pregnancy outcome between the two groups [case(%), $n = 47$]

组别	受精	胚胎种植	优质胚胎	妊娠	流产	早产
观察组	43(91.49)	40(85.11)	35(74.47)	36(76.60)	6(12.77)	8(17.02)
对照组	36(76.60)	31(65.96)	25(53.19)	27(57.45)	14(29.79)	17(36.17)
χ^2 值	3.887	4.663	4.608	3.899	4.065	4.414
P值	0.048	0.031	0.032	0.048	0.044	0.036

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 47$]

组别	恶心呕吐	关节痛	腹泻	皮疹	合计
观察组	2(4.26)	2(4.26)	2(4.26)	2(4.26)	8(17.02)
对照组	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	5(10.64)
χ^2 值					0.803
P值					0.370

行替代治疗,控制子宫内膜的生长速度,促进子宫内膜种植窗的开放,有助于获得最佳的胚胎移植时机^[6]。曲普瑞林是十肽促性腺激素释放激素类似物,促进促性腺激素的分泌作用强,其活性显著强于天然的促性腺激素。应用于患者体外受精-胚胎移植周期内时,曲普瑞林与子宫内膜上的促性腺激素释放激素受体有效结合,子宫内膜细胞黏附因子表达增加,子宫内膜容受性提高,胚胎毒性抗体减少,胚胎种植率提高,临床妊娠率提高^[7-8]。但曲普瑞林仅能促进排卵,调整排卵周期,提高妊娠率,对于已排卵的患者无显著效果。

中医认为,不孕不育属“胎漏”“滑胎”等病变范畴,由肾气亏虚、冲任不能相资、气血失调等导致的胎不能固,而出现的流产、滑胎等^[9-10],故以养血安胎、健脾补肾、培元益气为主要治则。我国著名中医学家罗元恺在寿胎丸基础上研制了滋肾育胎丸,由菟丝子、砂仁、熟地黄、人参、桑寄生、阿胶、首乌、艾叶、巴戟天、白术、党参、鹿角霜、枸杞子、续断、杜仲等多味中药材组方,主要用于习惯性流产和先兆流产,有较好的临床疗效。方中菟丝子、砂仁、地黄滋补肝肾、行气调中、固精缩尿、安胎养神,为君药;人参、桑寄生、阿胶、首乌、艾叶补中益气、补肝益肾、滋阴养血、强壮胎气,为臣药;巴戟天补肾阳、强筋骨,白术健脾益气、活血安胎,党参补虚扶正、益气健脾,鹿角霜、枸杞子温肾助阳、补肾益气,续断补肝肾、续筋骨、调血脉,杜仲补肾安胎,为佐使。多药合用,共奏补肾健脾、益气培元、养血安胎、强筋健骨、温中安胎之功效,对于体外受精-胚胎移植患者的助孕作用和提高妊娠率有较好疗效^[11-12]。本研究中观察组加用滋肾育胎丸治疗,患者的性激素指标 FSH, LH, E₂ 水平均显著改善,表明滋肾育胎丸能改善机体的激素水平,发挥中医整体调节的优势,改善机体的内环境和卵巢分泌系统。观察组患者卵泡液细胞因子 VEGF, TGF- β_1 , GDF-9 水平均高于对照组,表明滋肾育胎丸的联合应用可显著改善患者的卵巢储备功能。卵泡液是卵子发育的主要微环境,卵泡液中的细胞因子水平反映卵子的代谢和生长状态, TGF- β_1 , VEGF, GDF-9 均为代表性生长因子。其中, TGF- β_1 对机体成纤维细胞具有较强的分化作用,在组织细胞生长过程中发挥重要作用; VEGF 是血管内皮生长因子,有促进新生血管的形成作用; GDF-9 是生长分化因子家族中重要的一员,其水平的升高对于表皮细胞的增殖、分化有重要促进作用。卵泡液中 TGF- β_1 , VEGF, GDF-9 水平升高,表明滋肾育胎丸对于患者卵子的分化、形成、生长有促进作用^[13-14]。观察组患者的受精率、优质胚胎率、胚胎种植率、妊娠率均高于对照组,流产率、早产率均低于对照组 ($P < 0.05$),表明滋肾育胎丸能改善患者的妊娠结局,提高妊娠率,充分显现了滋肾育胎丸对于体外受精-胚胎移植过程中所

具备的调经-受孕-安胎作用,可降低患者早产、流产等不良事件的发生,提高妊娠质量。观察组的不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,滋肾育胎丸联合曲普瑞林对体外受精-胚胎移植患者的治疗效果良好,能改善患者的性激素和卵泡液细胞因子水平,提升卵泡质量,改善妊娠结局,提高妊娠成功率,且治疗安全性好,为中西医结合治疗体外受精-胚胎移植患者提供新思路。

参考文献

- [1] 陆碧玉,黄际卫,黄 诚,等. 免疫因素对体外受精-胚胎移植结局的影响研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(10):7-9.
- [2] 路新梅,刘素英,董 曦. 二步法(序贯)胚胎移植策略在体外受精-胚胎移植中的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(4):333-336.
- [3] 蔡美燕,孙小玲. 体外受精-胚胎移植术后卧床休息时间对妊娠结局的影响[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版, 2017, 13(1):84-87.
- [4] 姜晶晶,高姗姗,张 洋,等. 注射用醋酸西曲瑞克用于辅助生殖 91 例临床评价[J]. 中国药业, 2015, 24(23):38-40.
- [5] 邱玉莹,曲文玉. 人类体外受精-胚胎移植技术的中医药辅助治疗[J]. 新中医, 2016, 48(5):298-299.
- [6] 戚静宜,刘格琳,周晓景,等. 体外受精-胚胎移植中口服避孕药对非排卵障碍患者治疗的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(16):2258-2260.
- [7] ZHAO L, ZHENG XL, LIU JF, et al. The placental transcriptome of the first-trimester placenta is affected by *in vitro* fertilization and embryo transfer[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2019, 17(1):50-63.
- [8] FLEDDERJOHANN J, BARNES LM. Reimagining infertility: a critical examination of fertility norms, geopolitics and survey bias[J]. Health Policy Plan, 2017, 33(1):34-40.
- [9] 张建伟. 体外受精-胚胎移植降调节后中医辨证思路与方法[J]. 中医药通报, 2017, 6(3):36-37.
- [10] 邱冉冉,谈珍瑜,邹芝香. 中医药在体外受精-胚胎移植中的应用[J]. 中医杂志, 2013, 54(8):711-714.
- [11] 李 佳,刘逸超,于 洋,等. 滋肾育胎丸对反复失败肾虚型 IVF-ET 患者子宫内膜容受性影响的临床观察[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(4):369-372.
- [12] 赵金青,陈玉荣. 滋肾育胎丸联合黄体酮对高龄二胎先兆流产孕妇血清性激素及妊娠结局的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(12):1695-1696.
- [13] CANNARELLA R, CONDORELLI RA, VIGNERA SL, et al. Effects of the insulin-like growth factor system on testicular differentiation and function: A review of the literature[J]. Andrology, 2017, 6(1):3-9.
- [14] XU XG, GONG L, JIANG TL, et al. Stimulation of mouse vibrissal follicle growth by recombinant human fibroblast growth factor 20[J]. Biotechnology Letters, 2018, 40(6):1009-1014.

(收稿日期:2019-09-03;修回日期:2020-09-10)