

本文引用:曹琪,温晋英,张淑芬.张淑芬基于“杂合以治”分期辅助体外受精-胚胎移植术的经验[J].湖南中医药大学学报,2023,43(1):153-157.

张淑芬基于“杂合以治”分期辅助体外受精-胚胎移植术的经验

曹琪,温晋英,张淑芬*

山西省中医药研究院/山西省中医院,山西太原 030012

[摘要] 张淑芬认为多次体外受精-胚胎移植术失败患者多虚、多瘀、多郁,病因病机复杂,遵循“杂合以治”理论,在辨证论治基础上,按照体外受精-胚胎移植术的不同阶段,适时、合理、有效地将汤药方剂、针刺、耳穴压豆、穴位贴敷等中医传统治疗方法应用到体外受精-胚胎移植术中。降调期予以方药逍遥散加减合耳穴压豆以安巢,促排期予以养泡助膜方加减合针刺以助膜充盛,妊娠期予以泰山磐石散加减合穴位贴敷以纳胎,循序渐进,一方多法,内外结合,医患结合,提高了体外受精-胚胎移植术的成功率,临床疗效显著,为中医药辅助体外受精-胚胎移植术提供了切入点。

[关键词] 体外受精-胚胎移植;辅助生殖;杂合以治;临床经验;张淑芬

[中图分类号] R271.9

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.01.025

ZHANG Shufen's experience of in vitro fertilization-embryo transfer based on various methods by stages

CAO Qi, WEN Jinying, ZHANG Shufen*

Shanxi Institute of Chinese Medicine/Shanxi Hospital of Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030012, China

[Abstract] ZHANG Shufen believes that the patients with multiple failures of in vitro fertilization-embryo transfer are suffering from deficiency, blood stasis, and depression. Due to the complicated causes and mechanisms, she proposes to follow the theory of "various methods by stages". Guided by treatment based on pattern differentiation, Chinese medicine treatments such as decoction, formula, acupuncture, ear point pressing beans and acupoint application are applied timely, properly and effectively for different stages of in vitro fertilization-embryo transfer. In the down-regulation period, modified Xiaoyao Powder and ear point pressing beans were administered to settle the uterus; in the ovulation period, modified Foam-nourishing Membrane Formula and acupuncture helps the membrane filling; during pregnancy, modified Taishan Panshi Powder and acupoint application are utilized for imbedding. The above measures are taken step by step, featured by various methods for one formula, internal-external combination, and doctor-patient combination. These have increased the success rate of in vitro fertilization-embryo transfer, and have demonstrated clinical efficacy. It provides a starting point for the adjuvant treatment of in vitro fertilization-embryo transfer with Chinese medicine.

[Keywords] in vitro fertilization-embryo transfer; assisted reproduction; various methods in stages; clinical experience; ZHANG Shufen

[收稿日期] 2022-10-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(22176116)。

[第一作者] 曹琪,女,硕士研究生,研究方向:中医妇科学。

[通信作者] *张淑芬,女,主任医师,硕士研究生导师,E-mail: zhsfen@hotmail.com。

近年来,随着现代医学技术的发展,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)被广泛应用于不孕症患者,极大提高了妊娠率^[1]。而体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)临床妊娠率为 30%~40%^[2],成功率比较低,给患者带来了极大的精神压力和经济压力^[3]。反复 IVF-ET 失败仍然是 ART 过程中最棘手的问题,属于中医学“不孕症”“滑胎”的范畴^[4]。胚胎质量和子宫内膜容受性与胚胎种植关系密切,且 60%的移植失败是子宫内膜容受性差引起的^[5]。ART 面临耗资巨大、妊娠成功率低于期望值、活产率低等问题^[6],因此,发挥传统中医药优势配合 ART 以提高妊娠率是值得深入研究的热点问题。张淑芬老师是第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,专注于妇产科临床、教学、科研工作 30 余年,基于多年临床经验,提出运用“杂合以治”理念辅助 IVF-ET,取得了良好的临床疗效,现将其治疗经验总结如下。

1 “杂合以治”思想

“杂合以治”最初是指杂合砭石、毒药、灸炳、九针、导引按跷 5 种治法来治疗疾病^[7]。中医学以整体观念和辨证论治为基础,“杂合以治”的思想体现了中医学将环境、饮食、情志等因素与病情结合起来全面思考疾病的思路,因此,相比单一治疗方式,一方多法、一病多法疗效更佳。在前人思想基础上,张老师认为“杂合以治”体现在治则、治法、医患双方。然而,中医传统疗法众多,如何适时、合理、有效地将“杂合以治”运用到疾病的不同阶段,需要获得病情,而后方可知治之大体也。IVF-ET 反复失败病因复杂、缠绵难治,绝非单一治则治法所能凑效,一方多法、内外相合、医患共参无疑是相得益彰的治疗良策。在辨证的基础上,既要“杂合”补肾健脾、活血化瘀、疏肝解郁等治则,又要“杂合”汤药方剂、穴位贴敷、耳穴压豆、针刺等治疗方法,同时在饮食、情志上亦需要患者主动参与,即医患双方的“杂合”。如此,在前人基础上扩大理解“杂合以治”,充分发挥“杂合以治”在 IVF-ET 中的应用。

2 病因病机复杂,合而为病

2.1 虚——脾肾亏虚,胞宫失养为本

IVF-ET 患者进行降调、超促排卵、促排等治疗后,消耗大量精微物质,化生肾阴的物质基础丧失,肾水不足,子宫内膜失于滋养,则容受性低下,子宫接纳和孕育功能不佳;肾阳为一身阳气之根,肾阳不足,脏腑失于温煦,子宫内膜失于温养,正如《傅青主女科歌括·下不冰冷不孕》“夫寒冰之地,不生草木;重阴之渊,不长鱼龙”,胞宫温暖,土壤肥沃是受孕的基本条件。《景岳全书·血证》载“血即精之属也,但精藏于肾,所蕴不多,而血富于冲,所至皆是。盖其源源而来,生化于脾”,脾为后天之本,后天养先天,脾为气血生化之源,精血充旺,方能受孕。子宫内膜是有形之物,有赖于水谷精微的濡养,脾胃健运为胚胎的种植提供充足的物质基础。脾胃虚弱,水谷运化功能障碍,肾精缺失,精血无以形成,血海空虚,子宫内膜无以充养。

2.2 瘀——瘀血阻滞,胞脉受阻为标

《医林改错·论小儿抽风不是风》载“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,血的生成、统摄与运行,有赖于气的生化和调节,气血不足,引起瘀血留滞冲任、胞宫,胞脉受阻。女子以血为本,血气贵在流畅,《读医随笔·病后调补须兼散气破血》载“脉络之中必有推荡不尽之瘀血,若不驱除,新生之血不能流通,元气终不能复,甚有传为劳损者”,血脉不畅,瘀阻冲任,脉道不通,子宫内膜血流减少或瘀阻不通,不易容物,犹如土壤贫瘠,胚胎着床困难,或者着床以后胞宫难以滋养胎元,即现代医学视角下“子宫内膜容受性低下”^[8],也就是子宫对胚胎植入的敏感性下降,自然受孕能力及辅助生殖能力均受到影响。

2.3 郁——肝气郁结,胎孕难成

《素问·举痛论》载“百病生于气也”,肝主调畅一身之气机,肝体阴而用阳,喜疏泄而畅调达,是机体调节气血的枢纽,肝不调达而致郁。《傅青主女科歌括·嫉妒不孕》云:“妇人怀抱素恶,不能生育者。人以为天心厌之也,谁知是肝气郁结乎?”IVF-ET 失败患者多求子心切,长期奔波,加之家庭、经济等方面

的压力,大多情志不畅,紧张、压抑,肝失调达,气血运行不畅,冲任不能相资,胞宫血流不充,内膜循环欠佳,而难以育胎。研究证实,肝郁会直接损伤女性生殖功能,导致胚胎发育受到干扰^[9-10]。

3 杂合以治,分期论治

3.1 降调期——静息安巢,杂合以调

降调期^[11]是指从前一个月经周期的黄体期至本次月经周期的第3~5天,此期西医使用促性腺激素释放激素类似物,从而使垂体处于脱敏状态,卵巢处于休眠状态,患者出现潮热盗汗、五心烦热、失眠等类似绝经期的症状^[12],张老师认为此时应抚卵静养,用药宜静勿动,忌用壮阳滋腻之品惊扰卵巢,而木中之火易动难静,宜养肝疏肝。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》载“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,因此,调肝健脾是重点。方以逍遥散加减:当归15g,白芍15g,柴胡6g,郁金10g,香附10g,茯苓15g,白术12g,熟地黄15g,山茱萸15g,枸杞子15g,甘草6g。方中柴胡、郁金、香附理气疏肝,予以山茱萸、枸杞子补肾滋阴,缓缓补之。辅以耳穴压豆,刺激肝、脾、内分泌、神门等穴位,以宁心安神、养肝疏肝,亦可加强卵巢静养作用。研究表明,耳穴压豆可以调节下丘脑-垂体-卵巢轴,调节机体内分泌功能,从而可以起到气血调畅,阴平阳秘的作用^[13]。此外,嘱患者清淡饮食,以免辛辣刺激之品引动君火、相火,扰动卵巢静养。

3.2 促排期——针药结合,杂合以养

肾阴是卵泡发育的物质基础,肾精充盛有利于卵泡的正常生长发育,而肾阳是卵泡成熟排出的推动力,IVF-ET患者多次降调或超促排卵,精血耗伤,卵泡发育不良,优势卵泡减少,甚或可能取出空卵,宜补肾滋阴、养血填精,精血得充,阳得阴生,阴得阳化。《理虚元鉴·治虚有三本》载“脾为百骸之母”,卵泡的发育尤需要后天水谷精微的助养,张老师强调顾护中气,多选用黄精、山药、莲子等中和平调之品,以免损伤中阳,为优势卵泡发育提供充足的物质基础。移植成功不仅需要优质的胚胎,还需要与之同步发育的子宫内膜^[14],张老师强调在促排期亦要注重调养子宫内膜,通过补肾健脾,卵长膜生,方以自

拟养泡助膜方:当归9g,川芎15g,女贞子15g,墨旱莲15g,山药15g,莲子12g,黄精15g,枸杞子15g,熟地黄15g,白芍12g,茯苓12g,白术15g,山茱萸6g,石斛9g,龟甲9g,鳖甲9g,鹿角霜6g,甘草6g。针刺治疗调理冲任脉之气机,可以改善卵巢的低反应状态,促进卵泡生长和发育的同步,与促排卵药物有良好的协同作用^[15]。研究显示,针刺辅助IVF-ET可提高临床妊娠率^[16],因此,张老师重视卵泡的监测,当有卵泡开始发育,加以针刺治疗,选太溪、三阴交、照海、足三里、气海。平补平泻,留针30min,隔日1次,当卵泡发育到18mm时停止针刺,以免卵泡早排,影响取卵。

3.3 移植期——助膜充盛,杂合以治

移植期,是辅助生殖环节的最后环节,也是最关键的一步,子宫内膜是胚胎移植的“土壤”,土壤优渥,胚胎生长环境良好,易于着床。脾属土,有受纳、生化之性,脾旺血气充,内膜充盛,胎方可安。肾属水,主生殖,肾水足而胎安。此时宜补肾健脾,濡养子宫内膜,助膜充实,通过改善子宫内膜血供,提高子宫内膜容受性,使胚胎顺利完成黏附、植入,提高着床率。肾虚脾失充养可致脾肾两虚,血脉不通,易生瘀滞,方以自拟温宫助孕方:黄芪15g,白术15g,当归12g,仙茅12g,淫羊藿12g,枸杞子15g,鹿角霜10g,巴戟天10g,紫河车6g,香附10g,苍术9g,丹参9g,甘草6g。补肾的中药可以改善内分泌功能,促进子宫内膜生长,提高子宫内膜容受性^[17]。当归、川芎、丹参改善子宫内膜血流,以便摄胚^[18]。研究显示,IVF-ET治疗过程中采用耳穴压豆疗法,可以缓解患者的焦虑情绪^[19]。患者移植期承受的压力较大,紧张抑或是焦虑,合以耳穴压豆:肝、心、神门等穴贴敷,轻柔按穴,48h换1次。

3.4 妊娠期——预培其损,杂合以用

移植后10~14d,通过血人绒毛膜促性腺激素明确妊娠后,要预培其损,序贯治疗,预防流产,此期当补肾健脾,固系胎元,方以泰山磐石散加减。IVF-ET患者因取卵、移植等手术,易造成瘀血留滞胞宫,应兼顾化瘀,以免影响胚胎生长,予小剂量丹参、当归以养血活血。研究表明,丹参具有改善微循环的作

用,从而改善血供^[20]。孕后阴血下聚养胎,阴血渐虚,热扰冲任,扰动胎元,还应兼顾清热,予以生地黄、牡丹皮、桑叶、石斛,意在“壮水之主以制阳光”。同时,张老师主张外治之理即内治之理,外治之药即内治之药,所异者法尔,口服中药基础上,合以穴位贴敷。研究证实,中药穴位贴敷联合口服中药明显改善了IVF-ET患者术后的临床症状,提高了保胎成功率^[21]。采用桑寄生、续断、杜仲、菟丝子、陈皮等中药研成细末,添加蜂蜜后加热30 min呈糊状,置凉后贴敷于双侧足三里、肾俞、三阴交等穴,以补肾健脾安胎。

4 验案举隅

王某,30岁,初诊:2021年5月8日。末次月经时间:2021年4月20日,5~7/28~30 d,经量中等,色红,无痛经,已婚4年,未避孕,未孕,无生育史,行IVF-ET两次均失败。丈夫精液检查正常。既往性激素检查(月经第2天)显示:促卵泡生成激素10.01 mIU/mL,促黄体生成激素7.25 mIU/mL,雌二醇50.00 pg/mL,睾酮20.02 ng/dL,泌乳素3.10 ng/mL,孕酮0.45 ng/mL。当日阴道B超显示:子宫内膜厚0.6 cm。次日行IVF-ET术前准备,降调后促排,欲中医调理辅助IVF-ET助孕治疗。现烦躁易怒,眠差,二便调,舌黯,苔薄黄,脉涩,方以逍遥散加减:当归15 g,白芍12 g,茯苓15 g,柴胡6 g,白术15 g,酸枣仁30 g,百合15 g,香附10 g,牡丹皮12 g,枸杞子15 g,山茱萸12 g,黄芩9 g,甘草6 g。7剂,水煎服,1日1剂。耳穴压豆:肝、脾、内分泌、神门,轻柔按穴,48 h换1次。

二诊:2021年5月27日。患者月经干净2 d,烦躁易怒、眠差症状较前改善。阴道B超显示:子宫内膜厚4 mm,右卵巢可见3枚窦卵泡。予以养泡助膜方10剂口服,隔日1次针刺治疗,选太溪、三阴交、照海、足三里、气海,卵泡生长至18 mm,注射人绒毛膜促性腺激素时停止针刺治疗。

三诊:2021年6月18日。患者院外取卵5个,受精3个(其中,2个为优质胚胎),3 d前移植新鲜胚胎2个,方以温宫助孕方7剂,水煎服,1日1剂。辅以耳穴压豆:肝、心、神门等穴贴敷,轻柔按穴,48 h换1次。

四诊:2021年7月5日。移植后14 d,患者自测血人绒毛膜促性腺激素300 mIU/mL,患者现下腹部轻微隐痛,口干舌燥,阴道无出血,无恶心、呕吐等早孕反应,舌红,苔薄黄,脉细滑,方以泰山磐石散,加牡丹皮9 g、石斛9 g。7剂,水煎服,1日1剂。辅以穴位贴敷:双侧足三里、肾俞、三阴交,贴敷后8 h取下即可,1日1次。

五诊:2021年7月25日。移植后30 d,患者阴道少量出血,色暗红,下腹部隐痛,腰酸,纳眠可,舌黯,苔薄白,脉沉滑。B超显示:宫内早孕,单活胎,宫腔内可见液性暗区3 mm。守前方,加丹参6 g、当归6 g、三七3 g。7剂,水煎服,1日1剂。继续予以穴位贴敷治疗。

六诊:2021年8月5日。服药后阴道出血减少,无下腹部隐痛、口干舌燥等症,继续服上方7剂后阴道无出血。B超显示:宫内无积血。以泰山磐石散随症加减,保胎治疗至孕12周。随访至足月,顺产一子,母子平安。

按:患者有多次IVF-ET失败病史,再次行IVF-ET助孕时欲中医辅助调理,结合IVF-ET流程,患者初次就诊时即将进入降调期,为避免影响卵巢静养,予以逍遥散加减合耳穴压豆以调肝健脾、宁心安神;二诊患者经净2 d,此时西医促排卵治疗,为促进卵泡发育,予以养泡助膜方及针刺治疗,为取卵做好充足的准备;三诊患者已移植新鲜胚胎,子宫内膜是胚胎移植后最直接的生长环境,予以温宫助孕方以助膜充盛,帮助胚胎顺利完成黏附、植入,患者焦虑紧张情绪会影响子宫内膜血供,予以耳穴压豆以疏肝解郁;四诊确认妊娠后,积极保胎治疗,自觉口干舌燥,是为阴血虚,火热上扰之症,加牡丹皮、石斛以滋阴清热,并配合穴位贴敷以补肾健脾安胎;五诊患者阴道少量出血、下腹部隐痛、腰酸,且B超见宫内液性暗区,宜活血祛瘀,而不可伤胎,加小剂量的药性平和的当归、丹参以破宿血,补新血,加三七养血止血;六诊上述症状消失,为避免妊娠失败,继续辨证保胎治疗至12周。

5 结语

根据IVF-ET术不同阶段病机的不同,将“杂合

以治”理论应用于 IVF-ET 中,采取汤药方剂、针刺、耳穴压豆、穴位贴敷以安巢、养泡助膜、充膜、纳胎,降调期主张安巢论,抚卵静养,予以逍遥散加减以疏肝解郁、宁心安神;促排期主张养泡助膜论,予以养泡助膜方以促进优势卵泡发育,为取卵做好充足的准备;移植期主张充膜论,内膜的“优渥”与否是胚胎植入的关键,助膜充盛,帮助胚胎顺利完成黏附、植入;妊娠期主张纳胎论,移植后明确妊娠,要预培其损,积极保胎治疗,兼顾清热、化瘀,可以达到事半功倍的效果,张老师结合个人临床经验,将各种中医特色疗法合而为用,将中医药应用于 ART 中,为中医药治疗在 ART 中的应用提供了新的思路和借鉴。

参考文献

- [1] 杨云,乔宠.辅助生殖技术与复发性流产[J].中国计划生育和妇产科,2017,9(11):7-9.
- [2] 孙晓燕,杨嫦玉.体外受精-胚胎移植助孕与自然受孕的分娩情况及新生儿结局分析[J].中国当代医药,2021,28(17):126-128,132.
- [3] 谭佳,匡继林,张翼,等.促黄体汤合地屈孕酮对 IVF-ET 术后妊娠结局的影响[J].湖南中医杂志,2018,34(7):88-89,108.
- [4] 金萍,李月梅,薛红梅,等.通元针对 IVF-ET 反复种植失败患者妊娠结局、性激素和焦虑抑郁影响的前瞻性随机对照研究[J].现代生物医学进展,2022,22(19):3689-3693.
- [5] 薛园园,杨鉴冰,朱虹丽,等.杨鉴冰运用中医扶正泄浊化痰法改善子宫内膜容受性临证心得[J].中医药导报,2021,27(3):190-192,214.
- [6] 应瑛,刘见桥.以辅助生殖技术为基础的临床新技术的发展[J].实用妇产科杂志,2020,36(4):251-253.
- [7] 郭雅玲,周德生.基于“杂合以治”理论探讨陈大舜和法论治经验[J].湖南中医杂志,2018,34(10):16-19.
- [8] 孙莹,张拴成,管凤丽,等.杜惠兰论治子宫内膜容受性低下经验[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(6):1014-1016,1050.
- [9] ZHAO X L, MA R H, ZHANG X Y, et al. Reduced growth capacity of preimplantation mouse embryos in chronic unpredictable stress model[J]. Molecular Reproduction and Development, 2021, 88(1): 80-95.
- [10] 马瑞红,宫政,李萌,等.基于“木郁达之”理论探究女性不孕症的古今证治[J].时珍国医国药,2022,33(10):2465-2467.
- [11] 蓝戈,邓高丕.邓高丕采用中医分期调理提高体外受精-胚胎移植失败患者妊娠率的经验[J].广州中医药大学学报,2022,39(9):2166-2170.
- [12] 王冉冉,李月梅.李月梅教授通元针法 IVF-ET 分期应用经验[J].按摩与康复医学,2020,11(5):60-62.
- [13] 夏宛廷,马黔红,王珍,等.中医药分步论治再次 IVF-ET 患者降调日至胚胎移植日助孕疗效分析[J].时珍国医国药,2017,28(11):2684-2686.
- [14] 富宏怡,谢京红,黄欲晓,等.蔡连香在体外受精-胚胎移植技术中应用中医辨证与分期结合辨治经验[J].环球中医药,2022,15(8):1400-1403.
- [15] 兰颖,陈瑶,吴节.针对体外受精促排卵周期中卵泡发育及优质胚胎的影响[J].陕西中医,2021,42(11):1607-1610,1615.
- [16] PAULUS W E, ZHANG M M, STREHLER E, et al. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy[J]. Fertility and Sterility, 2002, 77(4): 721-724.
- [17] 张若楠,魏绍斌.魏绍斌治疗卵巢储备功能下降患者体外受精-胚胎移植经验[J].山西中医,2022,38(2):9-11.
- [18] 戴芳芳,郑波,郭钰英,等.中西医药物干预对子宫内膜容受性及 IVF 助孕结局的影响[J].生殖医学杂志,2021,30(11):1460-1465.
- [19] 唐晖,赵雪燕,徐健炎,等.耳穴压豆疗法对体外受精-胚胎移植患者焦虑抑郁情绪及手术结局的影响[J].山西中医,2022,38(8):43-44.
- [20] 陈晓利.丹参与低分子肝素联合治疗复发性流产的疗效分析[J].临床研究,2021,29(7):124-126.
- [21] 张静.中药穴位贴敷联合口服对胚胎移植术后先兆流产患者的保胎效果观察[J].中国妇幼保健,2020,35(18):3465-3468.

(本文编辑 黎志清)