

## 反复胚胎移植失败中医个体化方案治疗 1 例

俞楚仪<sup>1</sup>, 温小慧<sup>2</sup>, 马红霞<sup>2</sup>, 赖毛华<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>广州中医药大学青蒿研究中心, 广东 广州 510405;

<sup>2</sup>广州医科大学附属第一医院中医科, 广东 广州 510120

通信作者: 赖毛华, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合生殖内分泌方向, E-mail: lmhlchy@126.com

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774353)

**摘要:** **目的** 通过分析呈现 1 个中医个体化方案治疗女性试管反复胚胎移植失败并成功自然受孕的案例, 为女性反复胚胎移植失败提供了新的治疗思路。**方法** 对 2016 年 6 月广州医科大学附属第一医院门诊诊治的 1 例试管反复胚胎移植失败病人的治疗前临床资料、治疗方式和治疗后效果进行分析解读。**结果** 1 例因连续 4 周期氯米芬促排未孕、连续 2 周期来曲唑促排未孕、前后 4 次胚胎移植共 8 个胚胎均着床失败的女性不孕症病人, 通过连续 5 个月循序渐进的中医个体化方案治疗, 用药予补肾健脾兼化瘀清热中药配合炔雌醇环丙孕酮片调经 2 个月, 基础性激素水平和月经周期均恢复正常, 再配合氯米芬促排 2 个月, 自然受孕成功, 改予补肾健脾安胎中药巩固胎元 1 个月, 最终足月顺娩 1 活男婴。**结论** 中医个体化方案治疗试管反复胚胎移植失败具有可行性和深入研究的价值。

**关键词:** 不育, 女(雌)性; 胚胎移植; 中医个体化方案; 补肾健脾; 来曲唑

## Successful treatment with personalized Chinese medicine for repeated implantation failures: a case report

YU Chuyi<sup>1</sup>, WEN Xiaohui<sup>2</sup>, MA Hongxia<sup>2</sup>, LAI Maohua<sup>2</sup>

*Author Affiliations:* <sup>1</sup>Artemisinin Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; <sup>2</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China

**Abstract: Objective** To analyze and present a case of personalized Chinese medicine treating women with repeated implantation failures and successful natural conceptions, and to provide a new treatment idea for women's repeated plant failures. **Methods** The pre-treatment clinical data, treatment methods and post-treatment effects of patients with repeated test tube failure in The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University in June 2016 were analyzed and interpreted. **Results** A female infertility patient who was not pregnant due to 4 consecutive cycles of clomiphene citrate tablets for ovulation induction, 2 consecutive cycles of letrozole for ovulation induction, and 4 times embryo transfers, was given five consecutive months of individualized programs of traditional Chinese medicine treatment, medication to the Bushen Jianpi and Huayu Qingre traditional Chinese medicine combined with ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets for menstrual adjustment for 2 months, both basic sex hormone levels and menstrual cycles were back to normal, then combined with clomiphene citrate to promote ovulation for 2 months, the natural conception was successful, and Bushen Jianpi Antai Chinese traditional medicine was given for 1 month to protect the fetus, eventually gave birth to a live baby boy at full term. **Conclusion** The personalized Chinese medicine has the feasibility and in-depth research value in treating repeated failure to test tube.

**Key words:** Infertility, female; Embryo transfer; Personalized Chinese medicine; Invigorating the kidney and the spleen; Letrozole

尽管体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的临床妊娠率已大幅度提高, 近年国内外文献报道 IVF-ET 临床妊娠率达 34%~60%<sup>[1-3]</sup>, 然仍有 40%~56% 病人经历多次 IVF-ET 未获妊娠, 同时也给这些病人带来昂贵的费用和心理负担<sup>[4-5]</sup>, 而反复胚胎移植失败(RIF)发病率约为 10%<sup>[6]</sup>, 其仍是目前棘手的临床问

题。在接下来这个临床报告中, 分析呈现了 1 个中医个体化方案治疗女性试管 RIF 并成功自然受孕的案例, 表明中医个体化方案治疗 RIF 具有可行性和深入研究的价值。

### 1 病例资料

女, 31 岁, 体质量 53 kg, 身高 160 cm, 体质量指

数20.7 kg/m<sup>2</sup>,婚后未避孕未孕3年。自然受孕后胚胎停育行药物流产,药物流产后未避孕未孕6年。既往月经30~60 d一行。2015年12月17日外院超声子宫输卵管造影示左侧输卵管通畅,右侧输卵管峡部阻塞、阴道B超可疑多囊、基础性激素六项正常、免疫检查正常(抗核抗体谱、抗心磷脂抗体两项、抗卵巢抗体、抗子宫内膜抗体、Anti-I、Anti-II、B2糖蛋白1抗体、抗甲状腺自身抗体均阴性)、夫精正常、双方染色体正常。2012年3月连续4周期氯米芬促排未孕,2015年10月连续2周期来曲唑促排未孕,前后4次胚胎移植共8个胚胎,均着床失败,其中包括2015年4月2枚卵裂期胚胎移植、2015年8月2枚优质囊胚移植、2015年11月单枚优质囊胚移植,2016年4月宫腔镜下子宫内膜息肉切除术后第二步胚胎法移植1枚卵裂期胚胎和1枚优质囊胚。于2016年6月至广州医科大学附属第一医院中医科门诊介入中药治疗。

2016年6月23日首诊:婚久不孕,月经后期,量中,色暗红,额部痤疮多,伴腰酸腿软,精神疲惫,形体中等,面色晦暗,容易烦躁。大便溏,小便正常,睡眠一般,胃纳差。舌质暗淡,苔薄黄,脉沉细涩。G1P0A1,末次月经2016年6月4日,C20,有同房,有痛经,可忍受。

根据中医辨证论治的理论基础,因病人久病体虚,肾精亏损,冲任不足,脾气虚弱,气虚血瘀,瘀而不畅,瘀久化热,精亏瘀阻热灼,故血海不能按时满溢,故经行错后,经不调则难摄精成孕。治疗当补肾健脾,化瘀清热,调经种子。故予13味常用的中药颗粒组方而成:菟丝子20 g、白术30 g、黄芪20 g、淫羊藿20 g、鹿角霜20 g、巴戟天20 g、丹参30 g、石菖蒲6 g、桔红6 g、黄芩10 g、胆南星3 g、茯苓20 g、麦芽30 g。水冲服,7剂,日1剂。病人自述口服上药后精神好转,白带量较前稍增,痤疮减少。继续原方加减至2016年7月10号月经来潮,检查C2基础性激素六项:促卵泡激素(FSH)9.40 mIU/mL,促黄体生成素(LH)13.6 ng/L,雌二醇43.4 ng/L,孕酮1.12 μg/L,泌乳素12.08 μg/L,睾酮0.8 nmol/L。调整药物予炔雌醇环丙孕酮片配合原方加减。连续治疗2个月经周期后9月6号复查C2基础性激素六项:促卵泡生成素7.50 IU/L,促黄体生成素6.32 IU/L,雌二醇83.00 ng/L。与7月11日对比,恢复正常。

2016年9月10复诊:病人月经规律,色红,量中,白带量中。额部痤疮基本恢复,精神佳,胃纳可,睡眠好,大小便正常。舌暗红,苔薄黄,脉沉弦。予氯米芬50 mg配合补肾健脾兼化瘀清热中药颗粒

加减治疗+指导同房,未孕。10月8日月经来潮后予氯米芬50 mg配合补肾健脾兼化瘀清热中药颗粒加减治疗,10月19号阴道B超提示右侧卵巢见优势卵泡,指导同房,2016年11月11日血人绒毛膜促性腺激素(HCG)1 702.00 mIU/mL,诊断早孕。予补肾健脾安胎中药颗粒:紫河车3 g、菟丝子20 g、桑寄生30 g、续断20 g、阿胶3 g、白术20 g、党参10 g、茯苓20 g、陈皮6 g。水冲服,7剂,日1剂。后继续补肾健脾安胎药巩固1个月。

## 2 结果

2016年12月19日阴道B超:示宫腔内见妊娠囊25 mm×12 mm×26 mm,可见心管搏动。2017年7月2日外院顺产1活男婴。

## 3 讨论

一般来说,RIF定义为至少3个IVF周期,且每个周期均有1~2个优质胚胎移植,均没有着床<sup>[7]</sup>。引起RIF主要原因有子宫内膜容受性差<sup>[8-9]</sup>,胚胎缺陷<sup>[10]</sup>,或者复合因素的原因<sup>[11-12]</sup>,而此例RIF考虑上述因素都具备。子宫内膜容受性差与宫腔形态和容积、子宫内膜厚度和病变、内膜和内膜下血流、黏附分子及免疫因子表达、输卵管积水以及血雌、孕激素水平等密切相关<sup>[13]</sup>。男方或女方的遗传学异常、精子缺陷、胚胎非整倍体及透明带硬化等是移植失败中胚胎方面的因素。而同时影响子宫内膜容受性和胚胎方面的因素有肥胖、甲状腺功能低下、甲状腺功能亢进、全身和子宫局部免疫细胞如辅助性T细胞及其细胞因子异常、子宫内膜自然杀伤细胞异常、抗心磷脂抗体和抗核抗体阳性。RIF的治疗以提高子宫内膜容受性和促进胚胎着床能力为主,主要包括宫腔镜检查及治疗、囊胚移植、序贯移植、辅助孵化、免疫治疗、植入前胚胎遗传学筛查等。宫腔镜检查本身可能有一个附加的好处,可以通过机械性刺激增加子宫内膜容受性<sup>[14]</sup>。在治疗方面,宫腔镜切除不孕症病人子宫内膜息肉可提高妊娠率<sup>[15]</sup>。囊胚移植技术在辅助生殖技术中已比较成熟,Kaur等<sup>[16]</sup>的前瞻性研究提出囊胚移植的临床妊娠率与胚胎移植率明显高于卵裂期胚胎移植。序贯移植在治疗RIF中逐渐兴起,疗效可观<sup>[17]</sup>,但尚待进一步评估。而目前尚无充分证据证明辅助孵化技术有利于妊娠结局,用在辅助生殖技术的免疫治疗主要针对有异常免疫危险因素的病人<sup>[18]</sup>,且运用不广泛。此例病人先后行1次卵裂期胚胎移植、2次囊胚移植、1次宫腔镜序贯移植仍然失败,疗效不理想,因条件限制,未能行胚胎植入前染色体病筛查以排除胚胎染色体方面的因素,进而求助中

医治疗。

根据病人的体质特点进行针对性个体化治疗是中医的特点。本例病人婚久不孕,月经后期,量中,色暗红,有痛经,偶有血凝块,平素带下量少,额部痤疮多,腰酸腿软,精神疲惫,形体中等,面色晦暗,容易烦躁。大便溏,小便正常,睡眠一般,胃纳差。舌质暗淡,苔薄黄,脉沉细涩。结合病人的临床特点,其符合脾肾虚夹有瘀热的诊断。肾为先天之本,藏生殖之精,肾精包括先天之精和后天之精,先天之精来源于父母,后天之精来源于脾胃,先天之精必得后天之精的充养,才能充盛。脾为后天之本,气血生化之源,助母体孕育胎元正常发育。因病人脾肾亏虚,则生殖之精不全,天癸不能如期而至,加上久病气机不畅有瘀,瘀则胞脉不通,瘀久化热,热扰冲任,故不能正常排卵,或黄体功能不全,自难受孕或易生化流产。再加上肾虚失于闭藏,脾虚导致气血不足不能巩固胎元,故可出现RIF。

根据中医的理论,对于女子不孕,不应急于种子,应根据病人的体质特点进行辨证论治,首重调经<sup>[19]</sup>。根据此例病人的体质特点,采用补肾健脾,活血化瘀兼祛热的治疗方法,使肾精得充,肾充则精血俱旺,脾健气血化生有源,脾健则气血充盛而流自畅,活血则瘀化畅通,佐以祛热则冲任得安,用药予炔雌醇环丙孕酮片配合补肾健脾兼化瘀清热中药,中医个体化方案治疗实现了上述目标。正所谓“男精壮而女精调,有子之道也。”循序渐进,故以氯米芬结合补肾健脾兼化瘀清热中药治疗,两个周期后成功实现摄精成孕,且受孕当月为右侧卵巢见优势卵泡,可推测中药治疗后右侧输卵管复通,成功受孕。

此病人曾进行连续4周期氯米芬促排未孕,连续2周期来曲唑促排未孕,前后4次胚胎移植共8个胚胎均着床失败,而通过连续5个月循序渐进的中医个体化方案治疗,成功自然受孕并活产。总之,基于个人体质的辩证论证和个体化中医替代治疗,为女性试管RIF提供了新的治疗方法。当然,此案例的结果需要大规模临床研究进一步证实,其具体作用机制也需更深入的研究调查。

### 参考文献

- [1] European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), CALHAZ-JORGE C, DE GEYTER C, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE[J]. Hum Reprod, 2016, 31(8): 1638-1652.
- [2] YANG X, HUANG R, WANG Y, et al. Pituitary suppression before frozen embryo transfer is beneficial for patients suffering from idiopathic repeated implantation failure[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2016, 36(1): 127-131.
- [3] MACE KE, ARGUIN PM. Malaria surveillance-united states, 2014[J]. MMWR Surveill Summ, 2017, 66(12): 1-24.
- [4] KWAK-KIM J, HAN AR, GILMAN-SACHS A, et al. Current trends of reproductive immunology practices in In Vitro Fertilization (IVF)-a first world survey using IVF-Worldwide.com[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2013, 69(1): 12-20.
- [5] 廖光华. 心理护理对体外受精-胚胎移植重复周期患者心理状态及妊娠结局的影响[J]. 中国当代医药, 2017, 24(15): 173-175.
- [6] 祁静, 腊晓琳. 反复种植失败的相关对策新进展[J]. 生殖与避孕, 2014(2): 149-154.
- [7] COUGHLAN C, LEDGER W, WANG Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2014, 28(1): 14-38.
- [8] DING JL, DIAO LH, YIN TL, et al. Aberrant expressions of endometrial Id3 and CTLA-4 are associated with unexplained repeated implantation failure and recurrent miscarriage [J/OL]. American Journal of Reproductive Immunology, 2017, 78(2): e12632. DOI: 10.1111/aji.12632.
- [9] 钮怡超, 张婷, 童婧. 子宫内膜容受性标志物与反复种植失败的相关性研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(7): 12-16.
- [10] DAS M, HOLZER HE. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors[J]. Fertility & Sterility, 2012, 97(5): 1021-1027.
- [11] BASHIRI A, HALPER KI, ORVIETO R. Recurrent implantation failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 121.
- [12] 张丽. 胚胎移植反复种植失败的原因及治疗研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(8): 559-562.
- [13] 李欢欢, 刘珊, 李媛. 子宫内膜容受性影响因素的研究进展[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(10): 833-838.
- [14] KODAMAN PH. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? [J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2016, 28(3): 184.
- [15] MANVELYAN V, HAMBARTSOUMIAN E, GRIGORYAN H, et al. About infertility treatment issue: hysteroscopic polypectomy and outcome[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2015, 22(6S): S193.
- [16] KAUR P, SWARANKAR ML, MAHESHWARI M, et al. A comparative study between cleavage stage embryo transfer at day 3 and blastocyst stage transfer at day 5 in in-vitro fertilization/intra-cytoplasmic sperm injection on clinical pregnancy rates[J]. Journal of Human Reproductive Sciences, 2014, 7(3): 194-197.
- [17] FANG C, HUANG R, LI TT, et al. Day-2 and day-3 sequential transfer improves pregnancy rate in patients with repeated IVF-embryo transfer failure: a retrospective case-control study[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2013, 26(1): 30-35.
- [18] COULAM CB, ACACIO B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? [J]. Am J Reprod Immunol, 2012, 67(4): 296-304.
- [19] 魏娇娇, 赵金远, 孙正灏, 等. 从“治未病”谈“求子之道莫如调经”不孕症辨治思路[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(6): 118-119.

(收稿日期: 2019-07-08, 修回日期: 2019-08-16)