

DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2018.03.05

紫河车联合寿胎丸加味治疗冷冻胚胎移植术后 雌激素低下先兆流产患者临床研究^{*}

刘昱磊, 刘新玉, 贝剑宏, 宁 艳, 滕 辉, 王俊玲, 余佩琳

(南方医科大学深圳妇幼保健院中医科, 深圳 518033)

摘要 [目的] 以冷冻胚胎移植(FET)术后雌二醇(E_2)低的先兆流产患者为对象, 采用紫河车联合寿胎丸加味治疗, 观察临床疗效。[方法] 选择 FET 术后 14 d, $100 < E_2 < 200$ pg/mL 的先兆流产患者 160 例, 随机分配至治疗组和对照组。观察治疗前后中医症状评分、 E_2 、血清绒毛膜促性腺激素(β -HCG)上升情况及妊娠成功率。[结果] 两组患者治疗后中医临床症状积分较治疗前显著下降($P < 0.01$)。血清 E_2 、 β -HCG 水平均显著高于本组治疗前水平($P < 0.01$)。与对照组相比, 治疗组治疗后所有症状积分显著下降($P < 0.05$)。血清 E_2 、 β -HCG 水平显著升高($P < 0.05$)。治疗组和对照组妊娠成功率分别为 77.5%、62.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。[结论] 紫河车联合寿胎丸加味中药可有效改善 FET 术后雌激素低下先兆流产中医临床症状, 显著提升雌激素及 β -HCG 水平, 提高妊娠成功率, 值得临床中推广使用。

关键词 雌激素; 先兆流产; 冷冻胚胎移植; 临床研究

中图分类号: R714.21

文献标志码: A

文章编号: 1672-1519(2018)03-0175-04

冷冻胚胎移植(FET)技术已经广泛应用于临床。作为体外受精-胚胎移植(IVF-ET)新鲜周期失败或因各种原因放弃移植后的补充治疗, 能明显提高累积妊娠率, 降低患者费用。IVF-ET 的妊娠成功率在 20%~50%, 妊娠流产率较自然妊娠流产率明显增高^[1]。如何增加妊娠成功率, 降低自然流产率是生殖医学研究的重点之一。中药参与 FET 前治疗, 可以提高移植后的临床妊娠率^[2]。自然周期冻胚移植中采用补肾调周法可以增加移植时子宫内膜的厚度, 促进胚胎着床, 辅助安胎, 提高临床妊娠率^[3]。子宫内膜的容受性与胚胎着床和自然流产都有关系。黄体期子宫及子宫内膜必须在合适的孕酮及雌激素的作用下才能使胚胎成功着床, 并维持正常的妊娠过程^[4]。早期妊娠中雌二醇(E_2)对妊娠的维持有重要作用, 临床观察, 雌激素偏低, 上升缓慢甚至下降提示胚胎发育不良可能, 但目前尚无统一公认的治疗方案。本研究以 FET 术后雌激素低的先兆流产患者作为研究对象, 采用紫河车联合寿胎丸加味治疗取得了良好的疗效, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 8 月—2017 年 3 月在南方医科大学深圳妇幼保健院中医科门诊

及住院的 FET 术后(激素替代周期)14 d, 因出现先兆流产症状而要求保胎的患者, 血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG) > 100 U/L, 但 100 pg/mL $< E_2 < 200$ pg/mL, 符合诊断标准和纳入标准者共 160 例。按照简单随机法(随机数字法), 平均分配至治疗组和对照组。治疗方案获得医院伦理委员会批准。

治疗组孕妇平均年龄(32.35 ± 2.76)岁, 平均流产次数(0.35 ± 0.59)次; 对照组孕妇平均年龄(32.20 ± 3.57)岁, 平均流产次数(0.36 ± 0.72)次, 经统计学分析, 差异无统计学, 组间具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《妇产科学》第 7 版和《中药新药临床研究指导原则》(2002 年试行): 1) 因不孕症接受 IVF-ET 治疗, 因前次卵巢过度刺激综合征(OHSS)或移植失败等原因而接受 FET 的患者。2) 早期妊娠先兆流产, 妊娠 12 周以前出现少量阴道出血, 无妊娠物排出, 相继出现下腹痛或腰背痛。妇科检查宫颈口未开, 子宫大小与停经周数相符。

1.3 纳入标准 1) 移植冷冻胚胎术后 14 d, 血清 β -HCG > 100 U/L, 但 100 pg/mL $< E_2 < 200$ pg/mL。2) 符合早期妊娠先兆流产诊断标准。3) 中医辨证属于脾肾两虚型。辨证依据参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年试行)和《中医妇科学》^[5]主症: 妊娠期间出现阴道少量出血, 色淡暗, 质薄, 小腹坠痛, 腰酸痛, 两膝酸软, 纳呆便溏。次要症状: 头晕耳鸣, 夜尿频多, 或曾有堕胎, 面色暗黄。舌脉: 舌质淡胖大

^{*} 基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20150402090412999)。
作者简介: 刘昱磊(1975-), 女, 硕士, 副主任中医师, 主要研究方向为中西医结合治疗不孕不育。

色暗,苔白,脉沉细略滑。以上主症阴道少量出血必备,另应具备1~2项,次症具备2项或以上,结合舌脉辨证为脾肾两虚型。4)年龄20~40岁。

1.4 排除标准 1)年龄>40岁。2)连续自然流产达到或超过3次者。3) $E_2 < 100 \text{ pg/mL}$ 者。4)风疹、巨细胞病毒、弓形虫、单纯疱疹病毒感染者。5)有严重贫血、心力衰竭、慢性肾炎、高血压、糖尿病、全身性感染如高热者。6)子宫畸形、子宫肌瘤、子宫腺肌症者。7)宫腔粘连、宫腔积液、子宫内膜息肉、内膜增生病变等未治疗者。

1.5 治疗方法

1.5.1 FET 激素替代周期方案 用于患者平素月经不规律,或排卵障碍,或自然周期子宫内膜或卵泡发育欠佳者,于月经周期第2~3日开始口服戊酸雌二醇片(补佳乐,拜耳医药保健有限公司)4 mg/d 共5 d,6 mg/d 共5 d,8 mg/d 维持,月经周期第10~12日行阴道超声检查,了解内膜生长状况,当子宫内膜厚度 $\geq 8 \text{ mm}$ 时,给予黄体酮60 mg,肌肉注射转化内膜,72 h后再行FET。至彩超提示宫内可见胎心搏动补佳乐开始减量,每周减2 mg,直至减完。

1.5.2 对照组 给予地屈孕酮片(Abbott Biologicals B. V 公司)口服,每日2次,每次20 mg,黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司)每次20~60 mg,每日1次,肌肉注射。

1.5.3 治疗组 在对照组治疗基础上,采用紫河车配方颗粒联合寿胎丸加味治疗,紫河车配方颗粒选用华润三九医药股份有限公司生产的紫河车颗粒(1 g相当于临床使用量3 g饮片)每次3 g,每日3次水冲服。寿胎丸加味方药物组成:菟丝子20 g,桑寄生15 g,续断15 g,阿胶15 g(烊化),党参15 g,黄芪20 g,茯苓10 g,白术15 g,砂仁5 g(后下),甘草5 g。若阴道出血鲜红量多加苎麻根15 g,仙鹤草30 g,荆芥炭15 g。中药方每日1剂,水煎取汁共400 mL,早晚分服。两组患者治疗2周为1个疗程,共治疗4个疗程。

1.6 观察指标 两组治疗前后中医症状评分参照《中药新药临床研究指导原则》(2002年试行)中早期先兆流产症状的分级量化指标,包括阴道出血、腰酸胀痛。按照程度的无、轻、中、重度,分别记分为0、1、2、4分。

以FET后14 d首次监测的 E_2 值作为基础值,观察治疗前后 E_2 、 β -HCG的上升情况。 E_2 、 β -HCG采用化学发光法检测,试剂盒为美国 Beckman

Coulter 公司生产。

分别于FET后25、35、56 d行阴道彩超检查以了解胚胎发育情况,判定不同组别的妊娠成功率。若患者出现阴道流血增多或腹痛加剧、 β -HCG上升缓慢或下降则提前行阴道彩超检查以排除异位妊娠或胚胎停止发育的情况,出现上述情况则停止保胎治疗并根据病情进行对症治疗。

1.7 疗效判定标准 妊娠成功 治疗后先兆流产症状消失,FET后孕12周B超显示宫内妊娠活胎。自然流产 先兆流产症状加重或未见明显改善,排出胚胎组织或B超提示胚胎停育。

1.8 统计方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据的统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,正态分布计量资料的比较采用 t 检验,偏态分布计量资料的比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医临床症状积分比较 两组患者治疗后临床症状较前改善,中医临床症状积分较治疗前显著下降($P < 0.01$)。与对照组相比,治疗组治疗后阴道出血、下腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛积分均显著下降($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后中医临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of TCM clinical symptom scores between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	阴道出血	下腹疼痛或坠胀	腰酸胀痛
对照组	80	治疗前	3.43 $\pm$ 1.12	1.97 $\pm$ 0.84	2.12 $\pm$ 0.79
		治疗后	0.95 $\pm$ 0.94*	0.87 $\pm$ 0.85*	0.95 $\pm$ 0.93*
治疗组	80	治疗前	3.31 $\pm$ 1.08	1.95 $\pm$ 0.78	2.21 $\pm$ 0.82
		治疗后	0.50 $\pm$ 0.68**	0.51 $\pm$ 0.54**	0.52 $\pm$ 0.53**

注 组内治疗前后比较,* $P < 0.01$ 治疗后两组比较,** $P < 0.05$ 。

2.2 妊娠结局分析 两组妊娠成功率比较有统计学差异($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗后妊娠结局

Tab.2 Pregnancy outcomes between two groups after treatment 例(%)

组别	例数	妊娠成功率	自然流产率
对照组	80	50(62.5)	30(37.5)
治疗组	80	62(77.5)*	18(22.5)

注 与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 E_2 、 β -HCG水平分析 两组患者血清 E_2 、 β -HCG水平治疗后均显著高于本

组治疗前水平($P<0.01$)。治疗组治疗后 E_2 、 β -HCG 显著高于对照组($P<0.05$) ,见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 E_2 、 β -HCG 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of E_2 and β -HCG levels of patients between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	E_2 (pg/mL)	β -HCG(U/L)
对照组	80	治疗前	153.25± 30.00	1 983.24± 1 521.32
		治疗后	455.23±167.22*	71 762.35±59 241.54*
治疗组	80	治疗前	154.04± 33.61	1 931.16± 1 666.70
		治疗后	620.29±265.36**	92 235.88±65 979.39**

注 组内治疗前后比较 ,* $P<0.01$ 治疗后两组比较 ,** $P<0.01$ 。

3 讨论

IVF-ET 的胚胎移植主要包括新鲜胚胎移植和 FET 两种方式。FET 在预防重度卵巢过度刺激综合征 ,提高累积妊娠率 ,降低患者费用及降低多胎率等方面起着重要的作用^[3]。但临床研究发现 FET 后部分患者出现 E_2 偏低的情况 ,对妊娠结局有不利影响。

雌激素在妊娠早期主要是由卵巢黄体分泌 ,在孕 10 周后主要由胎儿-胎盘单位合成^[6]。推测雌激素高低可以反映卵巢黄体和胎盘的功能。雌激素在早期妊娠中有重要的作用 ,雌激素低下 ,上升缓慢或下降预示胚胎发育不良。魏璐华等^[7]研究发现 ,动态监测 E_2 对预测早期先兆流产妊娠结局有着重要的意义 ,当监测过程中 E_2 的水平呈平台期或者下降状态 ,有可能提示胚胎发育不良。李维艳等^[8]发现妊娠 4~8 周的各个孕周中 ,先兆流产组孕妇的血清 E_2 水平均明显低于正常妊娠组 ,并且下降到一定水平时 ,难免会导致流产的发生。Alexis 等^[9]研究将体外受精后孕 28 d E_2 水平分为 3 组 ,A 组 ≤ 50 pg/mL ,B 组 51~100 pg/mL ,C 组 >100 pg/mL ,活产率分别为 15.4%、41.2%、77.4% ;生化妊娠率分别为 66.5%、30.7%、7.31% ,说明 IVF-ET 后孕早期雌激素低下与不良妊娠结局相关。雌激素可以独立或与 HCG 联合预测活产率 ,需要早期监测并及时治疗。

目前雌激素偏低的治疗方法主要为口服补佳乐 ,研究显示孕 4~5 周先兆流产患者给予适量补佳乐治疗后可提高妊娠成功率^[10] ,有多次胚停史妇女再次妊娠时可适当使用补佳乐预防胎停的发生^[11]。补佳乐含有雌激素戊酸雌二醇 ,是人体天然雌激素 17 β -雌二醇的前体。使用补佳乐期间不会抑制排卵 ,也基本不影响内源性激素的生成。药品说明书提示服药 1 mg 后通常 4~9 h 达到 E_2 的最高血清浓度 ,约为 15 pg/mL。多次给药后血清 E_2 浓度

的平均值在 15~30 pg/mL 之间。本组患者为人工周期 FET ,在孕前及孕早期每日已经服用 6~8 mg 补佳乐 ,但胚胎移植后 14 日雌激素水平仍然偏低 ,考虑可能与卵巢黄体功能不良 ,孕后产生的内源性雌激素偏低有关。在补充孕酮的同时需要刺激黄体增加内源性雌激素的分泌。临床使用高剂量补佳乐有部分患者可出现恶心、乳房胀痛、头痛、头晕、肝功异常等不良反应 ,同时还存在血栓、肝脏肿瘤、胆囊疾病等风险。因此有必要探讨更安全有效的提高患者雌激素水平从而降低自然流产率 ,提高 FET 妊娠成功率的方法。

中医认为肾主生殖 ,肾气肾精不足均可导致冲任不固 ,胎失所系 ,造成自然流产 ,脾为后天之本 ,气血生化之源 ,气血充盈则助于长养胎儿。《医宗金鉴·妇科心法要诀》指出孕妇气血充足 ,形体壮实 ,则胎气安固。《校注妇人良方》曰 :“若气血虚弱 ,无以滋养 ,其胎终不能成也。”寿胎丸为名医张锡纯的经验方 ,由菟丝子、桑寄生、续断、阿胶 4 味药物组成 ,是治疗肾虚型胎漏、胎动不安、滑胎的代表方 ,临床疗效显著。高飞霞等^[12]Meta 分析表明单纯的寿胎丸治疗或者联合西药治疗先兆流产的有效率达到 90% 以上。治疗组在西药基础上采用紫河车联合寿胎丸加味治疗 ,腰为肾之府 ,肾虚则腰痛 ,菟丝子、桑寄生、续断 ,补肾益先天之精 ,固肾安胎缓解腰痛 ,党参、黄芪、茯苓、白术、砂仁、甘草 ,健脾益后天之气 ,有助于升提 ,缓解下腹坠胀感 ,阿胶养血止血安胎 ,苎麻根清热凉血止血安胎 ,仙鹤草、荆芥炭收敛止血 ,改善阴道出血情况 ,加紫河车补肾益精、益气养血 ,使肾精充 ,气血足 ,胎元稳固。药理研究显示续断总生物碱能显著抑制妊娠大鼠在体子宫平滑肌的自发收缩活动 ,降低其收缩幅度和张力 ,具有对抗大鼠摘除卵巢后导致的流产作用^[13]。白术醇提取物能完全拮抗催产素对豚鼠在体怀孕子宫的紧张性收缩^[14]。本研究显示治疗组治疗后阴道出血、下腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛积分均显著下降 ,优于对照组 ,说明紫河车联合寿胎丸加味可以有效缓解先兆流产症状 ,优于单纯使用西药的对照组。寿胎丸联合西药治疗先兆流产可以显著提高先兆患者 β -HCG 水平 ,预防自然流产的发生^[12]。动物实验表明寿胎丸对米非司酮造模的肾虚-黄体抑制流产模型具有提高雌激素水平、增强黄体功能、维持妊娠、补肾安胎的作用^[15]。紫河车性温 ,味甘、咸 ,入肺、肝、肾经 ,有较强的补肾益精、益气养血之功效。

许玲莉等^[16]研究提示与单纯使用中药相比紫河车联合中药能较快提高妊娠早期雌激素低下患者的血清 E_2 水平,有利于维持正常妊娠结局及缩短疗程。

治疗组采用紫河车联合寿胎丸加味治疗后血清 E_2 、 β -HCG 明显提升,治疗后妊娠成功率达到 77.5%,优于对照组。说明在 FET 术后 14 日基础雌激素低下的不利条件下紫河车联合寿胎丸加味中药能显著提高妊娠早期雌激素低下患者的血清 E_2 、 β -HCG 水平,有利于维持正常妊娠,提高妊娠成功率。

综上,雌激素低下与不良妊娠相关,需要早期监测并及时治疗。对于 FET 术后雌激素水平偏低的先兆流产患者,紫河车联合寿胎丸加味治疗可有效改善先兆流产中医临床症状,显著提升雌激素及 β -HCG 水平,提高妊娠成功率,值得在临床中推广使用。但还需要多中心、大样本、长期的临床来进一步验证,治疗机制方面也有待进一步研究。此外,本研究没有观察到活产率指标,需要在今后临床工作中进一步完善。

参考文献:

- [1] 李力,乔杰.实用生殖医学[M].北京:人民卫生出版社,2012:359,381.
- [2] 钟秀芳,陈敏,尹萍,等.温肾益气法对冻融胚胎移植周期的影响[J].河南中医,2014,34(11):1-2.
- [3] 刘建国,金保方,杨晓玉,等.补肾调周法对自然周期冻融胚胎移植的影响[J].中国医刊,2015,50(11):69-72.
- [4] 袁雪菲,曹阳,张婷婷.中医药在体外受精-胚胎移植中的研究现状与展望[J].河北中医,2016,38(1):130-134.
- [5] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2013:222.
- [6] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2012:39.
- [7] 魏璐华,罗艳,戴峻,等.雌二醇的监测对预测早期先兆流产妊娠结局的重要性探讨[J].中国妇幼保健,2014,29(14):2204-2205.
- [8] 李维艳,刘玉昆,郭仲杰,等.妊娠 4-9 周孕妇血清雌二醇变化与妊娠结局的关系[J].热带医学杂志,2012,12(4):450-452.
- [9] Melnick AP, Pereira N, Murphy EM, et al. How low is too low? Cycle day 28 estradiol levels and pregnancy outcomes[J]. Fertility and Sterility, 2016, 105(4):905-909.
- [10] 胡菊兰,肖少芳,朱丽娟,等.血清雌二醇水平变化对早期先兆流产结局的预测及联合雌激素安胎治疗的临床研究[J].中国医学创新,2015,12(33):53-55.
- [11] 何文杰,韩松.基于测定血清雌二醇的早期补佳乐补充在有多次胚停史妇女再次妊娠预后的应用[J].中国性科学,2017,26(4):114-116.
- [12] 高飞霞,巫海旺,郝洁,等.寿胎丸治疗先兆流产随机对照试验的 Meta 分析[J].中华中医药学刊,2016,34(11):2637-2642.
- [13] 李婧,赵颖,罗颂平,等.寿胎丸药理作用研究进展[J].新中医,2015,47(5):282-284.
- [14] 沈映君.中药药理学[M].北京:人民卫生出版社,2000:886.
- [15] 郝洁,罗颂平.寿胎丸对肾虚-黄体抑制流产模型大鼠雌激素水平的影响[J].现代药物与临床,2011,26(4):287-289.
- [16] 许玲莉,章勤.紫河车对先兆流产患者雌二醇水平及妊娠结局的影响[J].浙江临床医学,2014,16(12):1920-1921.

(收稿日期 2017-11-29)

(本文编辑 张震之,高树明)

Clinical study of estrogen deficiency in patients with threatened abortion after transplantation treated by placenta combined with Shoutai pill on the frozen embryos

LIU Yulei, LIU Xinyu, BEI Jianhong, NING Yan, TENG Hui, WANG Junling, YU Peilin

(Department of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Southern Medical University, Shenzhen 518033, China)

Abstract: [Objective] At low E_2 after FET in patients with threatened abortion as the object, the placenta combined with Shoutai pill therapy, clinical observation. [Methods] The 160 cases of threatened abortion with $100 < E_2 < 200$ pg/mL 14 days after FET were randomly assigned to the treatment group and the control group. The TCM symptom score, E_2 , β -HCG increase and pregnancy success rate were observed before and after treatment. [Results] The clinical symptom scores of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the serum levels of E_2 and β -HCG were significantly higher than those in the group before treatment ($P < 0.01$). Compared with the control group, the scores of all symptoms in the treatment group decreased significantly ($P < 0.05$), and the levels of E_2 and β -HCG increased significantly ($P < 0.05$). The successful rate of pregnancy in the treatment group and the control group were 77.5% and 62.5%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). [Conclusion] Placenta combined with Shoutai pill of Chinese medicine can effectively improve the frozen embryo transplantation of low estrogen symptoms of threatened abortion, significantly increased estrogen and β -HCG level, improve the success rate of pregnancy, which is worthy to be popularized in clinical.

Key words: estrogen; threatened abortion; frozen embryo transfer; clinical research