

· 临床论著 ·

复方玄驹胶囊对宫腔粘连术后冻融胚胎移植妊娠结局影响

周晓景^{1,2} 谭丽² 王芳¹

摘要 **目的** 观察复方玄驹胶囊对宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)松解术后冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)患者妊娠结局的影响。**方法** 将300例轻、中度IUA行FET患者随机分为对照组和治疗组,每组150例。两组宫腔镜下粘连松解术后行雌、孕激素序贯疗法,治疗组加用复方玄驹胶囊。3个周期后行FET。比较两组患者胚胎着床率、临床妊娠率、流产率、宫外孕率。**结果** 治疗组临床妊娠率47.3%(71/150)高于对照组[34.0%(51/150), $P=0.019$];治疗组胚胎着床率25.4%(80/315),高于对照组[19.6%(61/312), $P=0.080$]。与本组轻度IUA患者比较,两组中度IUA患者胚胎着床率及临床妊娠率均降低($P<0.01$, $P<0.05$)。与对照组比较,治疗组中度IUA患者临床妊娠率升高($P<0.05$)。**结论** 复方玄驹胶囊可改善宫腔粘连术后患者子宫内膜容受性,提高宫腔粘连术后FET助孕周期妊娠率。

关键词 复方玄驹胶囊;宫腔粘连;冻融胚胎移植;妊娠结局

Effect of Compound Xuanju Capsule on Pregnancy Outcomes of Frozen Embryo Transfer Undergoing Release Surgery of Intrauterine Adhesion ZHOU Xiao-jing^{1,2}, TAN Li², and WANG Fang¹

1 Reproductive Center, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan (471000); 2 Reproductive Center, Second Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou (450014)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Compound Xuanju Capsule (CXC) on pregnancy outcomes of frozen embryo transfer (FET) undergoing release surgery of intrauterine adhesion (IUA). **Methods** A total of 300 FET patients with mild to moderate IUA were randomized into the treatment group and the control group, 150 cases in each group. All patients received sequential therapy of estrogen and progesterone after undergoing release surgery of IUA under hysteroscope. Patients in the treatment group additionally took CXC. FET treatment was performed after 3 cycles. Then the embryo implantation rate, clinical pregnancy rate, abortion rate, and ectopic pregnancy rate were compared between the two groups. **Results** The pregnancy rate in the treatment group was higher than that of the control group [47.3% (71/150) vs. 34.0% (51/150), $P=0.019$]. The embryo implantation rate in the treatment group was 25.4% (80/315), higher than that of the control group [19.6% (61/312), $P=0.080$]. The embryo implantation rate and the clinical embryo implantation rate of moderate IUA patients were lowered, as compared with mild IUA patients in the same group ($P<0.01$, $P<0.05$). Compared with the control group, the clinical pregnancy rate was elevated in moderate IUA patients of the treatment group ($P<0.05$). **Conclusion** CXC could improve endometrial receptivity and elevate the clinical pregnancy rate after undergoing release surgery of IUA.

KEYWORDS Compound Xuanju Capsule; intrauterine adhesion; frozen embryo transfer; pregnancy outcome

宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)又称

Asheman综合征,是宫腔组织损伤后生理愈合过程的并发症,引起月经失调和不孕综合征^[1],能显著降低子宫内膜容受性,同时也是引起体外受精—胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)失败的主要原因之一^[2]。复方玄驹胶囊可作用于下丘脑—垂体—卵巢—子宫内分泌调节轴,促进子宫内膜的增生及黏膜

作者单位:1.郑州大学附属洛阳中心医院生殖中心(河南 471000);

2.郑州大学第二附属医院生殖中心(郑州 450014)

通讯作者:谭丽, Tel:15838171296, E-mail:15838171296@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170203.007

腺体的生长,从而用于不孕症的治疗^[3]。本研究拟探讨 IUA 松解术后冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)前应用复方玄驹胶囊对妊娠结局的影响。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 IUA 诊断标准参照美国生育学会(American Fertility Society, AFS)^[4]宫腔粘连评分和分级,该系统由 3 个方面组成:(1)IUA 累及范围:<1/3 为 1 分,1/3~2/3 为 2 分,>2/3 为 3 分;(2)IUA 类型:膜样粘连为 1 分,膜样及致密粘连为 2 分,致密粘连为 4 分;(3)月经状况:正常为 0 分,月经量减少为 2 分,闭经为 4 分。将 3 个方面的评分相加记为总分,总分 1~4 分即视为轻度 IUA,5~8 分为中度 IUA,9~12 分为重度 IUA。中医学将 IUA 归于“血滞经闭”等范畴^[5]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合 IUA 诊断标准;轻、中度分级;拟行 FET,既往反复流产、月经过少、前次胚胎移植失败且有生育要求的 IUA 患者行宫腔镜下粘连松解术^[2],患者均签署手术知情同意书。排除标准:子宫畸形、子宫内异位症、子宫腺肌病、输卵管积水未钳夹者;男方因素;夫妻双方染色体异常及基因病。脱落标准:治疗后子宫内膜 <6 mm 的患者或 <7 mm 拒绝 FET 的患者。

3 一般资料(表 1) 方案经过临床研究医院伦理委员会批准。选择 2012 年 1 月—2015 年 12 月在郑州大学附属洛阳中心医院行 FET 的 IUA 患者 300 例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 150 例。两组患者年龄、不孕年限和不孕因素及体重指数等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均移植第 3 天胚胎,移植胚胎数量差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 治疗方法 两组宫腔镜下粘连松解术后行雌、孕激素序贯疗法:口服戊酸雌二醇 4 mg/日(1 mg,法国,

DELPHARM Lille S.A.S.,批号:J20130009),连续用药 21 天,后 10 天加服黄体酮胶囊 200 mg/日(50 mg,浙江仙琚制药股份有限公司生产,批号:H20041902),周期用药;治疗组加用复方玄驹胶囊(组成:玄驹、淫羊藿、枸杞子、蛇床子,0.42 g,浙江施强药业生产,批号:Z20060462,3 粒/次,3 次/日)。3 个周期后行 FET。按宫腔镜诊断评分标准^[4],诊断为轻度、中度 IUA。轻度 IUA 患者术后仅行雌孕激素序贯疗法;中度 IUA 患者术后放置宫内节育器结合雌孕激素序贯疗法。宫内节育器于 FET 前一个月经周期宫腔镜下取出。

5 观察指标及方法 FET 后 14 天检测血 HCG 阳性确定为生化妊娠,孕 5~6 周 B 超检查见妊娠囊定义为临床妊娠。各种率的计算参考龚斐等^[6]研究,观察比较两组患者胚胎着床率(着床胚胎总数/移植胚胎总数×100%)、临床妊娠率(临床妊娠数/移植周期数×100%)、流产率(流产数/妊娠数×100%)、宫外孕率(宫外孕数/妊娠数×100%)。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 两组均无脱落患者,经治疗后子宫内膜厚度均 ≥ 6 mm。内膜厚度 <7 mm 患者,在被充分告知病情后均签署知情同意书后行 FET。

2 两组妊娠率及胚胎着床率比较 治疗组临床妊娠率[47.3%(71/150)]高于对照组[34.0%(51/150)],差异有统计学意义($P = 0.019$);治疗组胚胎着床率[25.4%(80/315)]高于对照组[19.6%(61/312)],差异无统计学意义($P = 0.080$)。

3 两组分级妊娠结局比较(表 2) 与本组轻度

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IUA 分级	周期数	年龄(岁)	不孕年限(年)	体重指数(kg/m ²)	移植胚胎数量(个)
对照	150	轻度	60	32 ± 4	3.8 ± 2.0	21.7 ± 2.0	2.06 ± 0.22
		中度	90	32 ± 4	3.8 ± 1.2	21.1 ± 3.4	2.09 ± 0.21
治疗	150	轻度	65	32 ± 6	3.9 ± 1.2	21.8 ± 2.0	2.09 ± 0.28
		中度	85	32 ± 4	3.6 ± 1.1	22.0 ± 2.0	2.10 ± 0.24

表 2 两组患者妊娠结局比较 [例次(%)]

组别	例数	IUA 分级	周期数	移植胚胎数	胚胎着床	临床妊娠	流产	宫外孕
对照	150	轻度	60	124	37(29.8)	29(48.3)	2(6.9)	1(3.4)
		中度	90	188	24(12.8)**	22(24.4)**	3(13.6)	2(9.1)
治疗	150	轻度	65	136	44(32.4)	38(58.5)	3(7.9)	1(2.6)
		中度	85	179	36(20.1)*	33(38.8)* [△]	2(6.1)	1(3.0)

注:与本组轻度比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同分级比较,[△] $P < 0.05$

IUA 患者比较,两组中度 IUA 患者胚胎着床率及临床妊娠率均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组中度 IUA 患者比较,治疗组中度 IUA 患者临床妊娠率升高($P < 0.05$)。

4 不良反应 治疗组服用复方玄驹胶囊期间 4 例大便干结,2 例恶心,均症状轻微、自行好转。其余未发现明显不良反应。对照组未出现明显不良反应。

讨 论

胚胎的成功植入取决于胚胎的质量及子宫内膜的容受性,内膜因素是 IVF-ET 失败的主要原因之一^[7]。IUA 所致的宫腔炎性反应及免疫调节失衡是子宫内膜容受性降低导致胚胎种植失败最主要病因之一^[8]。本病的中医病因病机多为肾虚冲任失调、胞宫瘀阻^[9]。有学者认为 IUA 是以肾虚为本,血瘀为标,属于本虚标实之证^[10]。

复方玄驹胶囊具有温肾、壮阳、散瘀的功效,其有效成分主要包括蛇床子、玄驹、枸杞子、淫羊藿等,该药物优点在于安全,不良反应较小,药效稳定。其中玄驹(大黑蚂蚁)有补肾壮阳、调节生殖内分泌作用^[11];而蛇床子中具有多种类似激素样作用的挥发油,有利于改善卵巢组织、子宫的血液循环以及血流供应情况,有利于胚胎着床;枸杞子中的枸杞多糖可通过刺激垂体分泌性激素多层次调节下丘脑—垂体—卵巢轴,增加子宫内膜厚度;淫羊藿有利于促进胸腺轴、肾上腺皮质轴、下丘脑—垂体—性腺轴等多个内分泌系统功能,促进子宫内膜腺体分泌,增加妊娠成功率^[12]。有临床研究显示不孕症患者采用复方玄驹胶囊治疗后可增加子宫内膜厚度及妊娠率等^[13]。贾伟等^[14]证明复方玄驹胶囊具有明显的免疫调节作用和抗炎作用,因此,临床上也用于免疫性疾病的治疗^[15]。本研究结果显示,治疗组患者的 FET 临床妊娠率明显高于对照组,提示 IUA 松解术后口服复方玄驹胶囊增加了子宫内膜容受性,从而提高临床妊娠率。

本研究结果显示,对照组总的胚胎着床率低于治疗组,差异无统计学意义,但其临床妊娠率低于治疗组,提示对照组有较多的早期妊娠丢失。其重要影响因素可能与母体的内分泌异常及免疫异常有关^[16]。复方玄驹胶囊具有内分泌调节和免疫调节作用,可能因此减少了早期妊娠丢失。治疗组和对照组轻度 IUA 患者临床妊娠率均高于本组中度 IUA 患者临床妊娠率,说明宫腔粘

连严重程度与子宫内膜容受性密切相关。故如何进一步提高中度以上 IUA 患者临床妊娠率尚有待进一步研究。本研究中治疗组中度宫腔粘连临床结局显著好于对照组,说明中度 IUA 松解术后口服复方玄驹胶囊能改善子宫内膜容受性并改善妊娠结局。

参 考 文 献

- [1] 罗丽兰主编. 不孕与不育[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 241.
- [2] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887.
- [3] 马科, 余小英, 彭弋峰, 等. 复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(7): 882-883.
- [4] The American Fertility Society. Classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions[J]. Fertil Steril, 1988, 49(6): 944-955.
- [5] 清·唐容川. 血证论[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 116.
- [6] 龚斐, 罗克莉, 卢光琇. 改良的超长方案在 PCOS 不孕患者 IVF/ICSI-ET 中的疗效[J]. 基础医学与临床, 2010, 30(9): 984-987.
- [7] Simón C, Martin JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. Baillière's best practice & research[J]. Clin Obstetr Gynaecol, 2000, 14(5): 815-826.
- [8] 李敏. 宫腔粘连的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(8): 1267-1270.
- [9] 杨树花. 程泾教授治疗宫腔粘连经验总结[J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(4): 36-37.
- [10] 叶青, 高进军, 郭瑞华. 活血补肾法加宫腔镜分离术治疗宫腔粘连所致月经过少、继发性闭经、继发不孕 57 例临床观察[J]. 中医杂志, 2007, 48(9): 806-808.
- [11] 杨志欣, 王艳宏, 邓伟哲. 蚂蚁的药理作用研究集释[J]. 中医药学刊, 2002, 20(11): 93-94.
- [12] 鲁美芳. 复方玄驹胶囊治疗不孕不育临床疗效观察[J]. 中国社区医师, 2015, 31(5): 88-90.
- [13] 黄晓虹. 复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(33): 5426-5428.
- [14] 贾伟, 薛京, 王永新, 等. 复方玄驹胶囊免疫调节和抗炎作用的研究[J]. 中草药, 2003, 34(2): 154-157.
- [15] 柳围堤, 白阳涛, 张芳. 复方玄驹胶囊治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医药学报, 2012, 40(3): 77-80.
- [16] 龙文, 尹太郎, 赵庆红, 等. 冻融胚胎移植中周期生化妊娠发生率及影响因素分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(17): 5154-5157.

(收稿: 2016-05-01 修回: 2017-01-11)

责任编辑: 赵芳芳

英文责编: 张晶晶