

罗志娟“病证结合，阶期互参” 辅助 IVF - ET 治疗不孕症经验

郑虹¹ 罗志娟^{2*} 吴媛媛² 李胤颖¹ 陈湫锦¹ 杜立¹ 龙云霞¹

1. 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530001;

2. 广西中医药大学附属瑞康医院妇科, 广西 南宁 530011

【摘要】 中医药辅助体外受精-胚胎移植 (IVF - ET) 治疗不孕症提高成功率和活产率独具优势。罗志娟教授认为中医药辅助体外受精-胚胎移植应当“病证结合、阶期互参”个体化论治, 针对 IVF - ET 患者的疾病、证型特点, 采取不同中药及外治方案。进周前为调理阶段, 结合月经周期特点补肾调周, 自拟了系列调经方分期论治。进周后为助孕阶段, 中医药适时切入 IVF - ET 不同时期, 降调期平补肾阴, 取卵期肾阴阳双补佐以活血行气, 移植前益宫养泡, 移植后健脾补肾, 摄胎养胎。并偶举继发性不孕患者反复 ET 失败, 经中医药个体化方案治疗自然妊娠并活产病案一例, 以期为中医药辅助 IVF - ET 提供新的思路。

【关键词】 中医药; 体外受精-胚胎移植; 个体化论治; 名医经验; 罗志娟

【中图分类号】 R271.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007 - 8517 (2023) 21 - 0091 - 04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2023.21.zgmzmjyzz202318019

Luo Zhijuan's Experience in "Combination of Disease and Syndrome, Mutual Intervention of Stages" Assisted IVF - ET in the Treatment of Infertility

ZHENG Hong¹ LUO Zhijuan^{2*} WU Yuanyuan² LI Yinying¹ CHEN Qiuji¹ DU Li¹ LONG Yunxia¹

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Department of Gynaecology, Nanning 530011, China

Abstract: In vitro fertilization and embryo transfer (IVF - ET) has unique advantages in the treatment of infertility to improve the success rate and live birth rate. Professor Luo Zhijuan believes that TCM - assisted IVF - embryo transfer should be treated with "combination of disease symptoms and stage cross - reference", and adopt different TCM and external treatment plans according to the characteristics of the disease and symptom type of IVF - ET patients. Before entering the week, it is the conditioning stage, combined with the characteristics of the menstrual cycle to supplement the kidney and regulate the cycle, and self - drafted a series of menstrual adjustment prescription phased treatment. After entering the week for the fertility stage, Chinese medicine cut into different periods of IVF - ET in a timely manner, flattening kidney yin during the down - regulation period, taking kidney yin and yang in the egg stage to supplement blood and qi, benefiting the uterus before transplantation, strengthening the spleen and tonifying the kidney after transplantation, and raising the fetus and raising the fetus. In addition, a case of repeated ET failure in patients with secondary infertility was cited as a case of natural pregnancy and live birth treated by an individualized scheme of traditional Chinese medicine, in order to provide new ideas for traditional Chinese medicine - assisted IVF - ET.

Key words: Traditional Chinese Medicine; In Vitro Fertilization And Embryo Transfer; Treatment Strategy; Individualized Treatment; Experience of Famous Doctors Professor; Luo Zhijuan

我国老龄化趋势越来越显著, 我国不孕不育率已经由 20 年前的 3% 上升到 12% ~ 15% 甚至更高^[1], 生育问题已经上升到社会层面, 以体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF - ET) 为主要手段的辅助生殖技术 (Assisted reproductive technology, ART) 显著发展, 为

众多不孕不育患者家庭带去生育希望。虽然 IVF - ET 技术已经非常成熟, 但其成功率仍只有 30% ~ 40% 左右^[2-4], 同时在技术实施过程中也存在一些不可避免的副作用, 如降调后黄体功能不足、长促排方案卵泡发育不同步, 使用促性腺激素后患者出现恶心, 呕吐, 腹痛甚至发生卵巢过度刺激

基金项目: 自治区中医药民族医药事业传承与发展专项资金项目 - 罗志娟广西名中医传承工作室建设项目 ([2022] 2)。

作者简介: 郑虹 (1996—), 女, 汉族, 本科, 住院医师, 研究方向为不孕症的中西医治疗研究。E - mail: zh17783561618@163.com

通信作者: 罗志娟 (1975—), 女, 汉族, 本科, 主任医师、教授, 研究方向为不孕症的中西医治疗研究。E - mail: lzj60123@163.com

症等, 中医药介入辅助生殖在诱导排卵、降低西药的不良反应以及改善子宫内腔容受性, 提高成功率等方面独具优势与特色^[5]。

罗志娟, 广西名中医, 广西中医药学会妇科分会主任委员、十二五国家中医药管理局重点建设专科妇科学术带头人。其擅长于运用中医、中西医结合方法治疗不孕症、辅助生殖技术前后调理、复发性流产、多囊卵巢综合征、卵巢早衰等妇科疾病。从医近 40 年, 罗志娟教授在中医药助孕 IVF - ET 失败的患者方面积累了丰富的临床经验, 总结出中医药辅助 IVF - ET 治疗不孕症患者病证结合, 阶期互参的治疗理论, 并在临床取得了显著疗效。笔者有幸随罗志娟教授学习, 现总结罗志娟教授的用药经验如下。

1 病证结合

罗志娟教授认为, 治病必审证求因, 病证结合, 医生应当将中医望闻问切和现代辅助检查手段结合起来, 对男女双方不孕不育相关病因进行筛查, 个体化辨证论治。据统计, 我国不孕不育患者寻求 ART 的主要原因有: 输卵管因素、卵巢功能减退、排卵障碍、子宫内膜异位症以及男方精子质量等^[6]。造成 IVF - ET 失败的原因多有: 子宫、输卵管病变, 胚胎因素, 子宫内膜容受性低下, 免疫因素, 高凝状态、易栓症等^[7]。罗志娟教授治疗时, 首先从导致不孕的疾病入手, 对于存在输卵管积水、宫腔粘连等盆腔疾病的患者多为湿热瘀等有形之邪, 阻滞胞宫, 可采用自拟道地通管汤(蒲黄、黄芪、三七、土茯苓、千斤拔、紫花地丁、苦玄参、红藤、皂角刺、小茴香、十大功劳)保留灌肠或自拟漏渍方(川芎、紫花地丁、大血藤、野菊花、赤芍、金银花、路路通、皂角刺、千斤拔)外用漏渍以活血化瘀、清热利湿; 多囊卵巢综合征患者多以痰湿为标, 脾肾不足为本, 治以健脾益气、化痰除湿, 多予苍附导痰丸加减健脾化湿之药; 卵巢功能减退其病理基础为肾虚, 兼有肝脾肾失调, 治以补肾为基础, 可与左归丸或毓麟珠加减; 子宫腺肌症多为离经之血瘀滞胞宫, 多治以活血化瘀, 予血府逐瘀汤加减。

辅助生殖可归于中医“不孕症”“无子”“求子”等范畴。对于不孕的病因病机, 西晋皇甫谧《针灸甲乙经》提出了癖血不孕的说法。明代张景岳《妇人规·下篇》云“男女胎孕所由, 总在血气。若血气和平壮盛者, 无不孕育, 育亦无不长。其有不能孕者, 无非气血薄弱育而不长者, 无非根本不固”, “妇人久宿痞, 脾肾必亏, 邪正相搏, 牢固不动, 气联子脏则不孕”, 说明了脾肾虚弱和气血不足皆可引起不孕^[8]。清代傅青主《傅青主

女科·种子》有云“经水出诸肾”, “嫉妒不孕, ……谁知是肝气郁结乎”“妇人有身体肥胖, 痰涎甚多, 不能受孕者……谁知是湿盛之故乎……湿邪散除, 自可受种”^[9], 论述到情志不畅及肥胖皆可致不孕。罗志娟教授认为辨病论治的同时, 还应根据中医病因病机辨证论治: 肾阴虚证者治宜滋阴补肾, 多予左归丸加减; 肾阳虚证者治宜温肾助阳, 多予右归丸加减; 脾虚痰湿证者治以化痰除湿, 多予苍附导痰汤加减, 痰湿较轻者, 可与二陈汤加减; 气滞血瘀证者治宜行气活血, 多予血府逐瘀汤加减; 肝气郁结者, 治以疏肝解郁, 多予柴胡疏肝散或逍遥散加减。

2 阶期互参

2.1 阶段一: 调理期, 补肾调周 现代生殖内分泌理论认为从窦卵泡发育到成熟卵泡需要 85 日, 实际上跨越了 3 个月经周期^[10]。精子的形成也需要 2.5 个月。所以罗志娟教授建议 IVF - ET 前夫妻双方至少调理三个月, 提高辅助生殖助孕的成功率。明代吴道源《女科切要》道“医之上工, 因人无子, 着方立论, 男以补肾为要, 女以调经为先”, 说明调经是种子的基础, 罗志娟教授根据胞宫的藏泄规律与肾阴阳消长的协调转化规律, 所创调经之法以补肾贯穿始终, 分为“行经期活血 - 经后期补肾阴 - 经间期补肾活血 - 经前期调补肾阴肾阳”论治, 拟以系列调经方。

行经期重阳转阴, 胞宫泻而不藏, 经血冲破肾之藩篱, 血室大开, 当顺势通泄, 荡涤瘀滞, 祛瘀生新, 治以活血祛瘀通经, 予自拟调经 4 号方(当归、川芎、桃仁、红花、泽兰、路路通、王不留行、甘草等)加减, 偏血瘀者可加三棱、莪术。

经后期血海空虚, 重阴转阳, 胞宫藏而不泻, 肾水、天癸、阴精、血气渐复, 阴生至盛, 应当补肾填精, 养血滋阴, 促进卵泡生长发育, 予自拟调经 1 号方(菟丝子、枸杞子、白芍、熟地、女贞子、当归等)加减, 偏肾气虚者予毓麟珠加减, 偏肾阴虚可予左归丸加减。

经间期阴盛阳动, 氤氲之时, 阴液满溢, 阳性躁动, 当促进阴阳转化, 协助其气血运行, 预防经血非期而下, 治以补肾填精, 活血固冲, 可予调经 2 号方(菟丝子、川芎、当归、覆盆子、红花、陈皮、甘草等)加减, 偏气虚者加党参, 偏血热者当归、川芎减量加赤芍、丹皮, 偏血瘀者可加鸡血藤。

经前期阴消阳长, 阴盛阳生渐至重阳, 肝血藏于胞宫, 当补肾温阳, 益气养血, 兼疏肝气, 防止阴阳失调出现月经前后诸症, 予以自拟桂罗氏调经 3 号方(菟丝子、覆盆子、女贞子、枸杞子、党参、桑寄生、续断、甘草)合自拟五子养

脏汤(菟丝子、枸杞子、覆盆子、女贞子、桑葚)加减,偏血瘀者可加红花、鸡血藤。

2.2 阶段二:助孕期,补肾助孕

2.2.1 降调期 降调是通过使用促性腺激素释放激素类似物,一般为 GnRHa,使垂体降低调节,抑制卵巢分泌功能和自发性排卵,使一个月多个卵泡同时发育。目的是为提取更多成熟卵泡、培育多个胚胎、选择质量更好的胚胎进行移植做准备。罗志娟教授认为,肾主藏精,卵子的生长依赖生殖之精,精血充足,卵泡才能发育好,降调期卵泡生长属于相对平秘的状态,应当滋肾育阴、调补冲任,拟方以左归丸为基础,阴虚为主可合二至丸或五子养脏汤加减;精血不足可合养精种玉汤加减;阴阳俱虚可合归肾丸加减促进肾之阴精滋长和阳气温煦;反复 IVF-ET 患者易心情焦虑则需养血调肝,合当归芍药散加减,少佐玫瑰花、素馨花、郁金等疏肝行气之品;值得一提的是,长降调方案患者因长期处于低雌激素状态容易出现潮热、盗汗、阴道干涩、睡眠差等类似更年期症状,此时可予自拟安脏汤(左归丸合甘麦大枣汤加减)加减滋阴补肾、敛汗安神。

2.2.2 促排卵期 降调成功的标准为发现多个大小 < 5 mm 的卵泡,此时加用促性腺激素,促卵泡生长,同时监测卵泡生长情况,相应地调整促排卵药物的使用剂量,卵泡生长至直径 17~18 mm 后绒毛膜促性腺激素扳机,后 36 小时取卵手术。在促排卵环节,肾中气血充盈,阴阳转化,肾阳充足则助气运化,为卵泡破裂排出提供动力,此期治当肾阴阳双补,活血行气,推动卵泡破巢,可于扳机前 3 日开始予以自拟调经 5 号方(当归、桃仁、熟地、川芎、路路通、穿破石、枳壳)加减。

2.2.3 移植期 《傅青主女科》言:“精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物。”^[9]可见提高种植成功率的关键是改善子宫内膜的容受性,血流越丰富子宫内膜容受性越好。大量研究证明,中药能够改善其子宫内膜的厚度和血流状况^[11]。移植前尤其着重保养内膜,中医药治疗子宫内膜容受性降低所致不孕症可从补肾填精、益气养血、活血通脉等方面着手,可予毓麟珠或自拟益宫养泡汤(菟丝子、覆盆子、熟地黄、白芍、当归、党参、川芎等)加减,佐以少量桃仁、红花,以助补血活血之效。移植后 14 日内为胚胎着床的关键时期,治疗仍以补肾贯穿始终,从脾肾论治,予自拟培土固肾汤(菟丝子、覆盆子、桑寄生、续断、党参、杜仲、大枣、白术)加减,此期当重用方中白术、山药、党参等健脾益气之品,健脾补肾,聚精助膜,益气摄胎,增强子宫内膜粘附能力,帮助胚胎着床。

2.3 阶段三:妊娠期,补肾养胎 胚胎着床后应

当安胎养胎,孕 12 周左右黄体功能才能被胎盘的功能所取代,所以一般建议患者确认宫内妊娠后继续保胎至 12 周以后,继续予以自拟培土固肾汤加减,安胎期当重用菟丝子、覆盆子补肾益精,方中党参、白术、山药、大枣健脾益气,补后天而资先天,桑寄生补肾固冲合菟丝子补肾气,养血固胎。

3 病案隅举

患者陈某,女,37岁,已婚,2021年5月31日以“未避孕未孕3年,胚胎移植失败2次”为主诉初诊。患者近3年有规律性生活未避孕未孕,2019年行输卵管造影示:左侧输卵管堵塞,右侧输卵管通而不畅,遂行 IVF-ET 术,分别于 2021 年 1 月和 4 月各移植 1 个囊胚,2 次移植均未着床。欲再次移植,为寻求中药辅助 ET 来诊,末次月经 2021 年 5 月 26 日至今,2018 年后无明显诱因下出现月经量较前减少,量较前少约 1/2,余未诉特殊不适。舌质暗红,苔白,脉细滑。既往 2016 年异位妊娠保守治疗,2019 年异位妊娠手术治疗。西医诊断:①继发性不孕症;②月经过少查因;③ET 失败 2 次;④再次 ET 前调理。中医诊断:①断绪-肾虚血瘀证;②月经过少;③ET 失败 2 次;④再次 ET 前调理;⑤不良孕产史。建议中药治疗 3 个月再行 ET,予以方药:桃仁 10 g,红花 8 g,当归 10 g,川芎 8 g,牛膝 6 g,泽兰 15 g,路路通 15 g,王不留行 10 g,麸炒枳壳 10 g,甘草 6 g,白芍 10 g,熟地 10 g,山茱萸 6 g,红景天 15 g,肉桂 6 g,丹参 8 g。7 剂,日 1 剂,水煎 300~400 mL,分早、晚饭后温服。

二诊:2021年06月07日。患者末次月经 2021 年 05 月 26 日,行经 5 天,月经量少,色黯黑,无痛经,无腰酸、乳胀。纳寐可,二便调。查:AMH 2.21 ng/mL。患者调理阶段,经后期,予以方药:山药 10 g,熟地黄 10 g,山茱萸 10 g,枸杞子 10 g,牛膝 6 g,菟丝子 30 g,鹿角霜 10 g,醋龟板 10 g,当归 10 g,白芍 10 g。15 剂,服法同前。

三诊:2021年06月28日。患者末次月经 2021 年 06 月 16 日,行经 5 天,量少同前,色暗红,予方同二诊,7 剂,服法同前。

四诊:2021年10月18日,患者自行于 2021 年 8 月 11 号移植 1 个囊胚未着床。末次月经 2021 年 09 月 22 日,行经 7 天,量少同前,色褐。纳寐可,二便调。至此,患者已有 3 次 ET 失败史,补充西医诊断:反复种植失败。患者拟再行 ET,要求继续中药调治,予方药:桃仁 7 g,红花 8 g,当归 9 g,川芎 9 g,牛膝 5 g,泽兰 12 g,路路通 12 g,枳壳 7 g,王不留行 7 g,甘草片 4 g,肉桂 5 g。7 剂,服法同前。

五诊：2021 年 10 月 25 日，末次月经 2021 年 10 月 19 日至今，量较前少 1/2，色黑。异地患者要求开 28 天的中药，予方药：当归 12 g，川芎 10 g，白芍 10 g，熟地黄 12 g，党参 30 g，白术 10 g，茯苓 10 g，甘草片 6 g，菟丝子 30 g，鹿角霜 12 g，杜仲 10 g，桑葚 10 g，蒸黄精 12 g，丹参 5 g，佛手 10 g，肉桂 8 g，莱菔子 6 g。28 剂，服法同前。

六诊：2021 年 12 月 06 日，末次月经 2021 年 11 月 16 日，行经 5 天，量较前稍增多，色褐。予方药：山茱萸 6 g，桂枝 9 g，川芎 6 g，当归 9 g，白芍 10 g，牡丹皮 9 g，法半夏 9 g，党参 22 g，菟丝子 25 g，覆盆子 10 g，女贞子 8 g，枸杞子 9 g，桑葚 9 g，阿胶 5 g。10 剂，服法同前。

七诊：2021 年 12 月 20 日。患者停经 35 天，LMP：2021 年 11 月 16 日，行经 5 天，有同房史，未避孕。查： β -HCG 432.00 mIU/mL。阴道 B 超声：En 9 mm，盆腔积液（41 mm×16 mm），子宫及双侧附件未见明显异常；停经查因（宫内早孕？异位妊娠待排）。予方药：菟丝子 30 g，桑寄生 10 g，大枣 6 g，覆盆子 15 g，续断 10 g，炙甘草 5 g，党参 30 g，杜仲 10 g，白术 6 g，煅紫石英 9 g。7 剂，服法同前。患者继续规律中药保胎至 11 周余，经电话随访，患者 2022 年 10 月于当地医院顺产 1 男孩，体重 2.5 kg，身长 55 cm。

按语：患者高龄不孕，移植失败 2 次，寻求中药辅助 ET，女子五七阳明脉始衰，肾气渐弱，天癸渐亏，冲任、血海无以灌溉，月经量少，胞宫、胞脉及胞络均失于濡养，胎元不固，孕卵难以着床；本例患者既往 2 次异位妊娠，致瘀血阻滞于胞脉胞络，两精无法相搏致不孕；经久求子未果，情志内伤，肝失条达，气郁血瘀于胞宫。因此治疗时着重以补肾贯彻全周期，兼以理气活血化瘀，标本同治。完善相关检查后，先调理 3 个月经周期，初诊时患者月经将净，治当活血调经补肾，予以调经 4 号方加山茱萸、熟地黄、红景天补肾填精。二诊患者处于经后期，予以左归丸合养精神玉汤加减滋阴补肾，养精益髓。三诊患者处于经后期，此次月经情况较前改善，效不更方，予方同前。四诊患者调治不足三个月经周期，再次行 ET 失败，要求继续调治，就诊时月经将至，当因势利导，活血化瘀调经，予桂罗氏调经 4 号方加减 7 剂，五诊患者处于调理阶段经后期，治当补肾填精，调理冲任，予以毓麟珠加减 28 剂，补益气血与温补肝肾药同用，既补先天以益气肾精，又补后天以生气血，使精充血足，冲任调摄。六诊患者再次 ET 失败后，损伤气血，当益气养血，暖宫补肾为胚胎着床创造良好环境，予以温经汤合五子养脏汤加减，方重用菟丝子补肾阳，覆盆子性温味甘酸养阴合温经汤益气养血，暖宫补肾。七

诊患者反复 ET 失败经治疗后自然受孕，此次受孕难得，虽未明确宫内宫外，也立即保胎，予桂罗氏培土固肾汤加减，精藏之于肾，盛则能种胎；血生之于脾，足则能养胎。遂重用菟丝子、党参增强补肾益气，养血固胎之效，合白术健脾益气，以补后天资助补先天之力，使肾旺自能荫胎；加煅紫石英暖宫降逆预防早孕反应。孕后当健脾养血，补肾固胎养胎至 12 周左右。

4 结语

对于 IVF-ET 的不孕症患者，中医辅治不应急于种子，应当尽早完善不孕或反复种植失败的相关检查，排除导致不孕的其他因素（如免疫、子宫输卵管等因素）。根据病人的体质特点进行个体化辨证论治，病证互参。求子以调经为先，随后据 IVF-ET 各时期特点助孕，孕后固胎养胎 3 个月，阶期互参。中医辨证辨病个体化方案治疗辅助生殖技术治疗不孕症具有可行性和深入研究的价值。针对目前辅助生殖技术中遇到的问题，可以通过中医药的科学研究，做到中西医取长补短，有效提高辅助生殖受孕率、活产率。

参考文献

- [1] 新京报. 我国不孕不育率达 12%~15% [N]. 新京报, 2018-10-30 (D03).
- [2] PIRTEA P, DE ZIEGLER D, AYOUBI J M. Recurrent Implantation Failure - Is It the Egg or the Chicken? [J]. Life (Basel, Switzerland), 2021, 12 (1): 39.
- [3] SANDRO C. E, PETER H, MATHEUS R, et al. Female infertility and assisted reproductive technology [J]. Panminerva Medica, 2019, 61 (1): 1-2.
- [4] WANG C, GUAN D, LI Z, et al. Emerging trends and frontier research on recurrent implantation failure: a bibliometric analysis [J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10 (6): 307.
- [5] 郑倩华, 黄梅芳, 秦源, 等. 中医针药合用在人工辅助生殖技术中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26 (5): 1198-1200.
- [6] 张孝东, 邓成艳, 黄学锋, 等. 中华医学会生殖医学分会: 2019 年辅助生殖技术数据报告 [J]. 生殖医学杂志, 2022, 31 (8): 1015-1021.
- [7] 徐步芳. 反复着床失败病因分析及应对策略 [J]. 诊断学理论与实践, 2017, 16 (3): 245-249.
- [8] 张景岳. 妇人规 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 9.
- [9] 傅山. 傅青主女科 [M]. 欧阳兵, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 10.
- [10] 谢幸, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 19.
- [11] 董相丽, 刘卓, 张宁. 对中医药改善子宫内膜容受性的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15 (16): 30-31.

(收稿日期: 2023-02-13 编辑: 杜玲玉珊)