

中成药制剂在助孕技术中的应用

陈晓莉,杨冬梓*

基金项目:2016 年广东省名医中医药“二次开发”项目(项目编号:粤中办 20174002)

作者单位:510120 广东 广州,中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心

作者简介:陈晓莉,毕业于中山大学,医学博士,副主任医师,主要研究方向为生殖内分泌疾病。杨冬梓,医学博士、教授、博士生导师,现任中山大学孙逸仙纪念医院妇产科生殖专科一级主任医师、二级教授、博导;澳门医学科学院院士,兼任澳门镜湖医院生殖中心顾问医生。现担任中国医师协会生殖医学专业委员会副主委、《中华妇产科杂志》副总编、第五届广东省女医师协会副会长、第一届粤港澳大湾区妇产科医生联盟主委、第二、三届广东省医师协会妇产科医师分会主委、中华医学会妇产科学分会常委、中国医促会生殖医学委员会副主任委员、中国医促会妇产科专业委员会副主任委员、中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组副组长和中国医师协会妇产科分会常委等。任多份国内杂志的常务编委、编委和多份国外学术杂志审稿人。曾担任中山大学孙逸仙纪念医院妇产科主任、生殖医学专科主任多年。荣获首届“中山大学名医”,首届“逸仙名医”,首届“羊城好医生”、“岭南名医”和中国医师协会第六届“妇产科好医生,林巧稚杯”,第二届“广东医师奖”等荣誉。

* 通信作者,E-mail:yangdz@mail.sysu.edu.cn

【关键词】中成药;辅助生殖技术;不孕症

【中图分类号】R 271.14

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)09-021-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.05

最新《全球及中国不孕不育医药行业现状研究分析及发展趋势预测报告(2019 年)》显示,我国不孕不育人数已超过 4 000 万,不孕症将成为继肿瘤和心脑血管病之后的第三大疾病。在生育状况并不乐观的当下,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)给很多家庭带来了希望。

近年来,辅助生育的各项技术操作获得快速发展,在保证安全性的前提下,我们的最终目标是提高妊娠成功率,其中体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是一种有效手段,在全世界第一例试管婴儿出生 40 多年来取得了不断的进步,妊娠率由最初的 10% 提高到现在的 40%~50%,活产率也上升至 30% 以上。

尽管 IVF-ET 取得了一定发展,但仍有许多的问题有待探讨。例如高龄患者卵巢功能下降,子宫内膜容受性受限,胚胎质量降低,控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)过程中对促性腺激素反应低,从而导致 IVF 不良结局等问题是影响 ART 发展的众多难题^[1]。因此,如何提高患者的获卵数量、卵子和胚胎质量,改善妊娠结局是现在生殖医学界研究的热点,也是生殖医生面临的难题^[2]。另外,随着辅助生殖助孕周期的增加,母体和孩子的安全性问题也值得关注,例

如促排中出现的卵巢过度刺激综合征、妊娠多胎、孕期并发症,新生儿出生缺陷等风险^[3]。

现代妇产科提出的“下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴”和中医理论提出的“肾-天癸-冲任-胞宫轴”都是女性生殖主轴,从中枢调节女性生殖激素。补肾中成药的药理作用从中枢到局部,调理生殖内分泌激素功能,有助于妊娠安胎。近年来,研究发现在辅助生殖过程中使用中成药,在协调和改善患者的整体生殖机能^[4],增加取卵数,改善受精率、优胚率、种植率、临床妊娠率等各个方面都显示出一定优势^[5-8]。

刘慧萍等^[9]在 Meta 分析中提出,中药方剂结合 ART 周期同时应用,在改善卵泡生长,改良卵子和胚胎质量,COH 中降低促性腺激素用量,改善内膜容受性,促进胚胎种植,提高临床妊娠率以及降低流产率等方面有相应的作用。但目前中医药的研究主要围绕中药方剂应用于助孕人群,中成药制剂的研究还很有限。本文拟从目前对中成药制剂在 ART 领域应用的以下几个方面,作一综述。

1 中成药在女性不孕症中的应用

1.1 促进中枢性腺功能,改善卵子数量和质量

补肾中成药结合超促排卵药的应用,促进中枢性腺功

能,改善卵子的数量及质量。宋晖等^[10]研究发现,坤泰胶囊有利于多囊卵巢综合征患者的卵泡发育生长,诱发排卵,同时改善卵子质量。连方等^[11]研究显示,COH 前预处理,从月经第3天开始,用药组连续3个周期口服坤泰胶囊+优思明,患者hCG 日雌二醇水平、获卵数、优胚率均较对照组(口服安慰剂+优思明)升高,提示坤泰胶囊应用于COH,可能改善卵巢低反应患者的促排卵结局。

基础研究方面,张绍芬等^[12]的研究提示,坤泰胶囊作用于大鼠,可使其卵巢体积增大,促进卵泡生长,同时增加黄体数量。

1.2 改善子宫内膜容受性

补肾中成药改善子宫内膜容受性,提高胚胎种植率;其中滋肾填精养血法使子宫精血充足,为胚胎提供了适宜的种植条件;而养气活血法可改善子宫动脉的血液循环,使子宫的微循环得以改善,并补充了黄体的功能。陈晓莉等^[13]的研究发现在IVF患者中,应用滋肾育胎丸组hCG 日内膜厚度比对照组要厚,优胚率无差异,临床妊娠率比对照组升高,提示应用滋肾育胎丸后可能有助于增加内膜厚度,从而改善内膜容受性,改善妊娠结局,原因可能是超排卵过程中高剂量激素影响了内膜容受性,应用滋肾育胎丸可能会改善超排卵导致的内膜发育障碍。动物实验研究发现,滋肾育胎丸可轻度增加实验兔的子宫内膜厚度,增加性腺和性器官的血液供应,促进卵泡和黄体发育^[14]。有研究发现,滋肾育胎丸可增加促排卵小鼠模型的同源框基因家族成员之一HOXA10的表达,上调靶基因整合素(Integrin) $\alpha 5 \beta 3$,而同源框基因EMX2则下调,滋肾育胎丸可以通过上调HOXA10减轻促排卵引起的子宫内膜早熟并改善子宫内膜容受性^[15]。

同时,我们课题组进行的细胞生物学研究,观察滋肾育胎丸对子宫内膜细胞因子变化特点,探讨其作用机制。实验结果显示,滋肾育胎丸能够影响Ishikawa细胞及Ishikawa/ESC共培养细胞中mRNA表达谱,并通过影响与子宫内膜容受性相关mRNA的表达,调控子宫内膜的容受性。滋肾育胎丸能够影响子宫内膜细胞分泌的雌孕激素、IL-15及TGF- $\beta 1$ 的水平,调控子宫内膜的容受性。

1.3 益肾健脾

中医理论认为肾为冲任之本,脾为气血生化之源,中药使肾精充足,从而提高临床妊娠率和活产率。王艳丽^[16]研究发现,滋肾育胎丸对提高排卵率及妊娠率,降低流产率疗效确切。而且,人体黄体期口服滋肾育胎丸对IVF-ET患者胚胎种植率有显著提高,有效地提高了IVF-ET的成功率^[17]。

栾红兵等^[18]将400例患者随机分为两组,治疗组在周期前加用中成药预处理,针对不同证型分别予:①瘀滞胞宫证:宫炎康颗粒;②肝郁气滞证:逍遥丸;③肾阳虚证:调经促孕丸;④肾阴虚证:六味地黄丸。如果兼有两种以上证候者需同时用药,疗程持续两个月。结果提示:治疗组患者移植日子宫内膜厚度 $[(10.11 \pm 1.78) \text{ mm}]$ 和优质胚胎率 $[(70.96 \pm 17.84) \ %]$ 较对照组 $[(9.67 \pm 1.92) \text{ mm}, (66.05 \pm 16.74) \ %]$ 明显改善,从而提高IVF-ET成功率。

2 中成药在男性不育症中的应用

在辅助生殖助孕夫妇中,由男方引起的不育占不孕症40%左右^[19-20]。男性的内分泌代谢紊乱,可能是导致男性不育的主要原因^[21-22]。近十年来,伴随社会不断进步,不良的生活习惯、环境污染和精神压力增大等均可能导致机体功能紊乱,使男性精液质量不达标,男性不育症发病率增加^[23]。

许多研究在中成药治疗男性不育症中,更着重关注分型论治。临床研究中,张秉汉^[24]发现,将60例男性不育症患者随机分为治疗组 and 对照组。治疗组予复方玄驹胶囊治疗,对照组予维生素E治疗。两组治疗持续12周,治疗后两组患者的精液量、精子密度、活动精子百分率、正常形态精子率均升高,且治疗组升高更为明显。徐瑛瑛等^[25]的研究中,将170例少弱精子症患者随机分为两组,治疗组予菟仙海蛇胶囊治疗,对照组予五子衍宗丸治疗。两组治疗持续3个月,治疗组精子数量改善率为92.73%,高于对照组精子数量改善率66.67%。李艳春^[26]将120例男性不育症患者随机分为两组,观察组应用麒麟丸,对照组应用左卡尼汀口服溶液和枸橼酸氯米芬片,两组均用药25天,然后停药5天,治疗后均改善了两组患者精子密度、精子存活率、前向运动精子比例及顶体酶活性,且观察组改善程度尤为明显。

中医药调节治疗男性不育症的研究除了临床研究外,也重视基础研究的探索,旨在提高辨证论治的方向性和精确性。王彬等^[27]研究表明,在少弱精子症大鼠的研究中,左归丸的应用有助于增加睾丸体积,改善精子质量(活力、数量)。

中医观点认为,男性不育症发病原因复杂,以肾虚为本,兼夹湿、热、瘀、毒、郁,与肝、脾密切相关,治疗方面以补肾生精为主。但目前中医药治疗男性不育症存在局限性,临床病例对照研究较多,循证医学证据不足,药理机制研究和动物实验研究较少,为改进这种局限性的现象,还需深入地将临床研究和基础研究相结合,探讨发病机制,为临床治疗提供更有力的支持。

3 中成药在辅助生殖技术领域的循证医学证据

在辅助生殖助孕过程中,中成药研究多见于临床回顾性病例对照研究,样本量较小,循证医学级别较低,临床上需设计严密的大样本、多中心和前瞻性研究,深入研究中医药的作用机制,以期进一步增强疗效,缩短疗程,探讨中成药对超促排卵周期的影响作用,以及对子宫内膜、胚胎质量的影响,为我们提供更严谨的循证医学证据。因此我们课题组牵头以下两项随机、安慰剂对照、双盲试验,研究结果如下:

2014年开始的补肾中成药(滋肾育胎丸)在新鲜周期IVF-ET的随机、安慰剂对照、双盲试验(Chictr-TRC-14004494),全国共19家中心参与。2016年3月完成入组,共入组2265例,随机入组分为滋肾育胎丸组和对照组,分析两组的临床妊娠率和活产率,研究显示滋肾育胎丸能显著提高高龄妇女、有流产史患者在IVF-ET中的临床妊娠率及活产率^[28]。

2016年开始的“补肾中成药(滋肾育胎丸)在辅助生

殖冻融胚胎移植中的一项多中心、临床随机对照研究”(ChiCTR-INR-17010809),通过 RCT 双盲研究,全国共 11 家中心参与,共入组受试者 880 例,评价滋肾育胎丸对行体外受精-冻融周期胚胎移植患者种植率及妊娠结局的影响。临床试验结果提示:滋肾育胎丸能够显著提高有流产史患者冻融胚胎移植的临床妊娠率;滋肾育胎丸能够促进受试者胚胎移植前子宫内膜类型的改善;对反复移植失败受试者(既往移植次数 ≥ 3),与安慰剂组相比,滋肾育胎丸具有提高受试者临床妊娠率的作用趋势;对高龄受试者(年龄 ≥ 35 岁),与安慰剂组相比,滋肾育胎丸具有提高受试者临床妊娠率的作用趋势。

两项 RCT 研究,对于所有受试者,试验组不良事件、不良反应以及严重不良事件的发生率与安慰剂组相比,均无显著性差异。说明滋肾育胎丸应用于 ART 安全性好,不良反应发生率较低。

4 结语

随着中成药在助孕领域的广泛应用,以及中成药机制研究不断深入,中成药使用日益引起临床医生的关注。中成药是祖国医学的精髓,以中草药为原料,经现代制药技术研制,形成不同剂型的中药品种,药物的方剂是中国历代中医药学家经过数百年尝试改造和总结的精华。伴随现代医学的发展、制药技术工艺的精准化,中成药剂型及种类也不断增加,其在预防和治疗中的重要地位日趋显现,从而使中成药在临床应用范围更加广泛。

但据有关资料统计,中成药在各级医院的应用可能占总体中药使用量的 70%~80%,且其中大部分为西医师开具,因此如何合理使用中成药的问题必须引起高度关注。

由于中成药在辅助生殖领域中的应用价值,辅助生殖助孕的医生均广泛使用,更需要合理使用中成药,才能有效提高药物的临床疗效和保证患者的用药安全。因此,用药中应遵循中医辨证论治原则,严格按照药品说明书,禁止超剂量、超疗程、超适应证用药,同时应根据助孕患者的病理生理特点用药。此外,我们应进一步设计更严谨的临床研究,观察中成药的临床疗效,为临床医生提供高级别的循证医学证据,充分发挥中成药在 ART 中的优势,改善不孕不育人群的妊娠结局。

【参考文献】

- [1] Opoien HK, Fedorcsak P, Omland AK, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility [J]. *Fertility and Sterility*, 2012, 97(4): 912.
- [2] 张楚, 朱彤, 严为巧, 等. 卵泡期高孕激素状态下促排卵对改善卵巢储备功能低下患者 IVF 结局的临床研究 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(10): 111-114.
- [3] 马黔红. 辅助生殖技术的新进展 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(1): 4-7.
- [4] 黄舒娥. 中药人工周期疗法配合辅助生育技术对体外受精胚胎种植率的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2006, 23(4): 302-304.
- [5] 常秀峰, 高星, 张敏, 等. 补肾调经方在体外受精-胚胎移植助孕中的应用 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(5): 1123-1125.
- [6] 连方, 滕依丽, 张建伟, 等. 二至天葵颗粒联合体外受精-胚胎移植治疗不孕症 61 例临床研究 [J]. *中医杂志*, 2006, 47(6): 439-441.
- [7] 马景兰, 马建新, 王旭初, 等. 促孕丸在“试管婴儿”中的应用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(6): 547-548.
- [8] 连方, 辛明蔚. 体外授精-胚胎移植患者降调节后肾虚本质探讨 [J]. *山东中医药大学学报*, 2008, 32(2): 109-110.
- [9] 刘慧萍, 曾柳庭, 杨凯麟, 等. 中药复方对体外受精-胚胎移植干预治疗的 Meta 分析和系统评价 [J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(11): 904-916.
- [10] 宋晖, 韩星, 田国华, 等. 坤泰胶囊对多囊卵巢综合征促排卵临床疗效观察 [J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(32): 5194-5196.
- [11] 连方, 姜晓媛. 坤泰胶囊对体外受精卵巢低反应患者获卵数、卵细胞及胚胎质量的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(8): 917-921.
- [12] 张绍芬, 刘旸, 谢倩, 等. 坤泰胶囊对更年期大鼠卵巢及子宫内膜组织形态的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2004, 23(9): 648-652.
- [13] 陈晓莉, 李琳, 潘萍, 等. 滋肾育胎丸对辅助生殖助孕中妊娠结局的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(增刊): 42-44.
- [14] 罗颂平. 罗元恺 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 86.
- [15] Gao Q, Han L, Li X, et al. Traditional Chinese medicine, the zishen yutai pill, ameliorates precocious endometrial maturation induced by controlled ovarian hyperstimulation and improves uterine receptivity via upregulation of HOXA10 [Z], 2015: 317510-317586.
- [16] 王艳丽. 滋肾育胎丸治疗习惯性流产临床观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(12): 120-121.
- [17] 朱文杰, 李雪梅, 陈秀敏, 等. 滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植患者胚胎种植率的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(10): 729-730, 737.
- [18] 栾红兵, 吴丽敏. 中医辨证预防对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2012, 24(7): 662-665.
- [19] 宋春生, 赵家有. 《EAU 男性不育症指南(2012 年版)》解读 [J]. *中国性科学*, 2012, 21(10): 13-16, 23.
- [20] 陈在贤. 实用男科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 69-70.
- [21] 孙雪, 张蛟, 桑敏, 等. 男性不育症病因探讨 [J]. *吉林中医药*, 2016, 36(6): 560-563, 564.
- [22] Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis [J]. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2014, 35(2): 197-220.
- [23] Barratt C, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities [J]. *Human Reproduction Update*, 2017, 23(6): 660-680.
- [24] 张秉汉. 复方玄驹胶囊治疗男性不育精液异常的疗效观察 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(3): 539-540.
- [25] 徐瑛瑛, 马红, 张银川, 等. 菟仙海蛇胶囊治疗少精、弱精症的临床与实验研究 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(21): 152-154.
- [26] 李艳春. 麒麟加减方辨治男性不育肾精亏损证临床研究 [J]. *中医学报*, 2017, 32(12): 2448-2451.
- [27] 王彬, 马健雄, 马凰富, 等. 左归丸对少弱精子症大鼠模型生殖内分泌激素的作用研究 [J]. *中国性科学*, 2017, 26(11): 78-81.
- [28] Yang D. CSRM Symposium: The interaction between traditional Chinese medicine and western medicine [C]. The 70th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, 2014.

(收稿日期: 2021-03-16 编辑: 舒祝)