

从肾论治胚胎反复移植失败析微

薛冰洁 殷燕云

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 反复移植失败的发生责之胚胎先天亏损、胞宫环境失宜及内膜容受不良, 病机关键为肾精不足, 治疗以补肾为核心, 临证时分期辨证。移植前明确病因, 整体辨治, 以补肾调周法为基础进行加减, 又当顾护他脏, 随证治之, 并注意调畅情志, 规律作息; 移植月补肾活血, 调节内膜; 妊娠后固肾安胎, 稳固胎元。附验案1则以佐证。

关键词 胚胎移植; 移植失败; 中医病机; 分期辨证; 补肾调周; 中医药疗法; 女性

中图分类号 R271.916 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2020) 09-0046-03

基金项目 国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设第二批科研专项 (JDZX2015099)

随着现代社会环境污染加重、生活节奏加快、生育年龄推迟、人工流产次数增多, 不孕症的发病率日益升高, 尤其是二孩政策的放开, 再生育要求明显增加, 不孕症已经成为临床上一大难点。体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 需求高涨, 现已被广泛应用于临床, 但其周期平均妊娠率仅处于40%左右^[1]。影响IVF-ET妊娠率的原因复杂, 其中反复移植失败 (RIF) 是亟待解决的关键问题。

RIF定义为经过2~6个IVF-ET周期, 移植10枚以上优质胚胎均未妊娠^[2]。现代医学认为RIF的病因为解剖学、自身免疫、遗传学、血栓性异常及不明原因, 治疗以移植前胚胎筛查、激光辅助孵化、改善子宫内膜血流、宫腔镜检查、子宫内膜搔刮、免疫抑制等对症处理为主, 这些治疗尚不能满足临床需求。中医学并未见相关病名的记载, 但根据其临床特点可归属于“不孕”“滑胎”等范畴。笔者根据RIF患者的生理病理特点, 结合临床实践, 认为其与胚胎、胞宫及内膜关系密切, 病机关键在于肾精不足, 临证之时根据各期特点分期辨治, 现将治疗反复移植失败的临证思路阐述如下。

1 病因多端, 病机重在肾精不足

1.1 肾精耗伤, 胚胎先天亏损 《灵枢·经脉》曰“人始生, 先成精”, 肾中所藏先天之精是卵子发育、构成胚胎的物质基础。育龄期女性每月从卵巢中选择一枚卵子, 优胜劣汰, 以肾精培养灌溉至卵子成熟, 后两精相搏, 构成胚胎, 子宫摄受, 培育生长。IVF-ET患者在大量的西药促排卵药物作用下使多个卵泡同

时发育成熟, 肾中精气倾巢而出, 耗伤根本, 所获卵子质量良莠不齐, 随后在人工条件下受精、分裂, 耗伤胚胎先天肾气, 故胚胎普遍存在先天肾精不足的情况。

1.2 肾虚邪阻, 胞宫环境失宜 胞宫是胚胎安居之所, 宫内具备孕育胚胎的适宜环境, 肾精充足、气血旺盛, 且无其他邪气侵袭, 方可受孕。在促排卵过程中, 母体大量卵泡发育, 肾精耗竭, 胞宫失去濡养, 大大降低怀孕概率。在胚胎移植过程中, 需人为置入胚胎, 造成胞宫局部气血运行受阻, 同样影响胚胎孕育。此外, 如若各种致病邪气, 如气滞、寒凝、湿热、血瘀等凝聚胞宫, 阻碍气血运行, 长此以往形成癥瘕; 或胞宫先天畸形, 占用安胎之地, 则无法容纳胚胎, 导致本病的发生。

1.3 本虚标实, 内膜容受不良 内膜是胚胎扎根的土壤, 子宫内膜对胚胎的接受能力即子宫内膜容受性决定了胚胎能否着床^[3]。笔者认为子宫内膜容受性不良是心-肾-子宫轴功能发生紊乱所致, 肾虚为本, 涉及心、肝、脾, 气滞、血瘀、痰湿为标, 本虚标实, 共同致病。“肾藏精、主生殖”, 《女科经纶》亦云“女子肾藏系于胎, 若肾气亏损, 便不能固摄胎元”, 故肾精是固摄胎元的基础, 也是必备条件。肾精充足, 子宫内膜方能在“窗口期”接受胚胎, 才能使胚胎扎根于土壤并茁壮成长。患者无论先天禀赋不足, 还是后天损耗, 均会导致肾精不足, 影响子宫内膜容受性, 从而导致移植失败。本病以肾虚为本, 但是心、肝、脾三脏失调, 均会导致肾精缺乏, 引起心-

肾-子宫轴功能紊乱,并产生气滞、血瘀、痰湿等标邪致病。

1.3.1 心火偏旺、肾水不生 维持心-肾-子宫轴正常运转功能的基础是心肾相交。《傅青主女科》云:“胞胎上系于心包,下系于命门。系心包者通于心,心者阳也;系命门者通于肾,肾者阴也,盖胞胎居于心肾之间,上系于心而下系于肾。”心主血脉,属火,肾主生殖,属水,心肾相交,水火相济,阴阳平衡,则胞宫功能正常,才能固摄胎元。临床上RIF患者常有夜寐不沉、多梦、子夜时分睡觉等特点,心火偏旺,耗损肾水,肾水不生,肾所藏之精缺乏,内膜缺乏营养失于濡润,脉络不充,故不易于摄固胎元。

1.3.2 肝郁气滞、化火铄精 “女子以肝为先天”,RIF患者长期不孕,求子心切,影响肝脏疏泄功能,大多肝郁气滞,气血失于畅达,气血不畅,则致瘀血阻滞冲任,冲任不能相资,内膜失于濡养而难受孕。另《傅青主女科》亦云:“血藏于肝,精涵于肾……以肾为肝之母,母既泄精,不能分润以养其子,则木燥乏水,而火且暗动以铄精,则肾愈虚矣”,肝气郁滞,久而化火,消铄肾精,肾为肝之母,母体受损,阴精亏少,不能涵养其子,肝木缺乏滋润更易化火损伤肾精,形成恶性循环,肝火愈旺,肾精愈虚,影响内膜容受胎元。

1.3.3 脾虚痰湿、肾精失资 脾主运化,脾功能正常,则津液运化正常,无法生成痰湿。傅山于《傅青主女科》中言:“脾不能受,必浸润于胞胎,日积月累,则胞胎竟变为汪洋之水窟矣……阳精直达子宫,而其水势滔滔,泛滥可畏,亦遂化精成水矣,又何能成妊哉。”若脾运化功能失调,脾虚不能运化水湿,凝聚成痰,痰湿充盈胞宫,内膜土壤如洪水泛滥,故胚胎无法扎根。另外,肾为先天之本,先天精气之源;脾为后天之本,气血生化之源。肾精依赖后天水谷精微滋养,脾运化功能依赖于先天肾气推动,先后天互资互用,相辅相成。若脾失运化,气血生化乏源,则肾精缺乏水谷精微滋养,内膜容受不良。

2 分期辨证,治疗重在补肾为先

2.1 移植前明确病因,整体辨治 RIF患者不能盲目急于新周期移植,而应先明确病因病机,整体辨治,建议先予3个周期中药调理。对于子宫内膜息肉、宫腔粘连以及不明原因多次移植失败患者,建议先行宫腔镜检查,修整子宫内膜。有研究发现在移植前行宫腔镜检查,并及时处理,能提高子宫内膜容受性

及种植成功率^[4]。待患者达到“阴平阳秘”、脏腑调和的生理状态后,再行IVF-ET,对提高临床妊娠率有积极作用。

2.1.1 补肾调周,平衡阴阳 国医大师夏桂成教授创立的“补肾调周法”,是以补肾为基础,根据女性月经周期不同阶段的阴阳转化及气血盈亏特点而制定的周期性序贯式用药方法^[5]。行经期重阳必阴,当活血调经,重在排浊,取方五味调经散加减,药用丹参、赤芍、茯苓、川续断、牛膝、益母草、泽兰叶、五灵脂、艾叶等。经后期阴长阳消,当滋阴养血,扶助天癸之水,取方归芍地黄汤加减,药用丹参、白芍、淮山药、熟地黄、山萸肉、丹皮、茯苓、川续断、桑寄生、怀牛膝、郁金、制苍术等。经间期重阴必阳,为氤氲之时,当补肾活血,促进转化,取方补肾促排卵汤加减,药用丹参、赤白芍、山药、山萸肉、续断、菟丝子、炙杜仲、炙鳖甲等。经前期阳长阴消,应当补肾助阳,扶助阳长,取方毓麟珠加减,药用丹参、赤白芍、山药、香附、茯苓、炒苍术、续断、杜仲、五灵脂等^[6]。对RIF患者移植前行“补肾调周法”调理,以期恢复患者正常的阴阳消长转化的节律。

2.1.2 顾护他脏,随证治之 本病在治疗时还需辨证论治、顾护多脏,将交通心肾、肝脾同治贯穿调周治疗始终,同时根据临床兼证,随证治之。治疗上始终以补肾为大法,心火旺而致失眠多梦、心神不宁者加青龙齿、紫贝齿、钩藤、酸枣仁、莲子心、远志、茯神;肝郁气滞加柴胡、延胡索、郁金、绿梅花;肝火旺盛加龙胆草、菊花、枸杞子;脾虚加党参、炒白术;脾虚夹湿加三仁汤(砂仁、薏苡仁、白扁豆);纳差食少加陈皮、焦六曲;瘀血阻滞加炒当归、红花等。

2.1.3 调畅情志,规律作息 临床很多患者因反复移植失败、多年不孕而焦虑、紧张,而这种不良情绪会影响内分泌水平,导致不孕。除了中药中加用疏肝理气中药外,还需对夫妻双方进行心理疏导,缓解患者不良情绪。除此之外,《素问·上古天真论》云:“上古之人,其知道者,法于阴阳,和于术数,饮食有节,起居有常,不妄作劳,故能形与神俱。”强调避免熬夜,适量运动,控制体重,规律生活作息必不可少。

2.2 移植月补肾活血,调节内膜 移植当月治疗重点在于准备子宫内膜,具有与胚胎发育同步的子宫内膜,方能使胚胎着床。在移植前后加入当归、川芎、少量红花等活血中药改善子宫内膜血流灌注,能提高子宫内膜容受性,帮助胚胎着床。

2.3 妊娠后固肾安胎,稳固胎元 因移植的胚胎存在先天亏虚、肾精不足的情况,与自然妊娠相比自然流产率高,建议患者中药保胎至120 d预培其损或者保胎超过既往流产天数。方用益肾安胎汤,药如党参、炒白术、炒白芍、生山药、山萸肉、桑寄生、菟丝子、杜仲、鹿角霜等,如有出血,加用苎麻根、地榆炭、白及粉止血,诸药同用,共奏固肾安胎之效。

3 验案举隅

陈某,女,33岁。2018年5月25日初诊。

患者反复移植3次失败,再次胚胎移植前调理。结婚4年,性生活正常,未避孕未孕。期间于外院行辅助生殖技术,共移植3次胚胎,均失败,余囊胚1枚,现拟近期再次移植胚胎,要求中药调理。月经史:12岁初潮,5-6/30-35 d,量中等,色暗,时夹血块,伴腰酸,有痛经史,末次月经:5月10日。自诉两侧腰部经常酸痛难忍,饮食尚可,入睡困难,多梦,二便尚调。舌紫暗苔薄白,脉沉细。相关检查:宫腔镜、性激素未见明显异常。B超示:内膜6.2 mm,左侧卵巢见黄体。中医诊断:不孕症(肾虚血瘀,心火偏旺);西医诊断:原发性不孕症、反复移植失败。证属肾虚血瘀、心火偏旺。治法:补肾宁心,活血化瘀。处方:

香附10 g,丹参10 g,赤白芍(各)10 g,山药10 g,茯苓10 g,炒苍术10 g,续断10 g,杜仲10 g,五灵脂10 g(包煎),青龙齿10 g(先煎),紫贝齿10 g(先煎)。14剂,水煎,日1剂,早晚饭后温服。嘱患者早睡、保持心情愉悦,切忌熬夜。

二诊(6月13日):患者月经周期第1天,月经量少,色暗,夹少量血块,小腹疼痛难忍,腰酸较前好转,入睡困难好转,仍多梦,二便调。舌紫暗苔薄白,脉细滑。处方:

丹参10 g,赤芍10 g,茯苓10 g,川续断10 g,川牛膝10 g,益母草10 g,泽兰10 g,五灵脂10 g(包煎),山楂10 g,茜草10 g,红花6 g,肉桂5 g(后下)。7剂。

三诊(6月20日):经周第8天,入睡困难、多梦好转,但易反复,大便干结,小便调,舌边紫暗、苔白,脉细弦。自然周期监测排卵提示:内膜5.2 mm,右侧卵巢见12 mm×12 mm大小卵泡。处方:

当归10 g,白芍10 g,淮山药10 g,熟地黄10 g,山萸肉10 g,丹皮10 g,茯苓10 g,川续断10 g,桑寄生10 g,怀牛膝10 g,广郁金10 g,制苍术10 g,青龙齿(先煎)10 g,紫贝齿(先煎)10 g。7剂。

四诊(6月27日):经周第15天,见少量锦丝样白带,易入睡,无多梦,二便调,舌淡红、苔白,脉细弦。自然周期监测排卵,提示:内膜6.4 mm,右侧卵巢见18 mm×17 mm大小卵泡。三诊方减青龙齿、紫贝齿,加五灵脂(包煎)10 g、鹿角片(包煎)10 g、红花5 g。7剂。

后患者根据补肾调周中药辨证加减,治疗3个月经周期后,进入移植周期成功妊娠,并予益肾安胎经验方保胎治疗,现电话随访已分娩一个健康男婴。

按:本案首诊按经前期论治,患者失眠多梦、心火旺盛,故在补肾助阳同时加入青龙齿、紫贝齿清心火。二诊按月经期论治,丹参活血调经,赤芍凉血散瘀,五灵脂行气止痛,益母草祛瘀生新、促进子宫收缩,泽兰、茯苓利湿排浊,续断补肾。患者痛经剧烈,加入生茜草、红花、生山楂活血化瘀,肉桂温阳止痛。三诊按经后期论治,此时患者心火偏旺症状虽已好转,但易反复,故在归芍地黄汤滋阴补肾同时继续予清心火治疗。四诊按经间期论治,患者锦丝样白带较少,阴虚阳弱,继用上方滋阴,同时加入鹿角片补肾助阳,五灵脂、红花二药行气活血,帮助气血活动,有助卵子排出。经过三个周期序贯调周治疗后,阴阳平衡,达到“阴平阳秘”状态,继而进入移植周期,最终成功妊娠。

参考文献

- [1] 袁燕,伍琼芳.辅助生殖技术后的妊娠风险及子代健康分析[J].中国妇幼保健,2016,31(8):1777.
- [2] 黄荷凤.实用人类辅助生殖技术[M].北京:人民卫生出版社,2018:159.
- [3] 杨东霞,侯乐,李红梅,等.中西医改善不孕症患者子宫内膜容受性的研究进展[J].辽宁中医杂志,2019,46(9):2006.
- [4] 徐千花,陈奥博,徐玉萍,等.宫腔镜诊治在反复种植失败患者中的临床疗效[J].生殖医学杂志,2016,25(5):406.
- [5] 杨桂云.不孕症的中医调周治疗及其作用机理初探[J].江苏中医药,2004,36(3):17.
- [6] 徐波,殷燕云,谈勇.国医大师夏桂成调周法治排卵障碍性不孕症经验撷要[J].中华中医药杂志,2017,32(7):2983.

第一作者:薛冰洁(1994—),女,硕士研究生,中医妇科学专业。

通讯作者:殷燕云,医学博士,主任中医师,副教授,硕士研究生导师。yinyanyun2011@163.com

修回日期:2020-05-20

编辑:吕慰秋