

针刺辅助体外受精 - 胚胎移植治疗不孕症临床研究概述*

徐梦浩, 朱文馨, 郑翠红

华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所, 湖北 武汉 430030

摘要:目的: 对近20年针刺辅助体外受精 - 胚胎移植(in vitro fertilization - embryo transfer, IVF - ET)治疗不孕症的临床研究进行全面回顾与分析, 为针刺在辅助生殖领域中的应用提供参考依据。方法: 分别以“针刺”“体外受精 - 胚胎移植”和“acupuncture”“in vitro fertilization”“embryo implantation”“IVF”等为检索词, 在中国知网、万方和PubMed数据库检索, 收集2002年1月至2022年6月期间发表的文献, 归纳其治疗方法, 分析其选穴规律及治疗效果, 并阐述针刺潜在的作用机制。结果: 最终纳入49项针刺辅助IVF - ET治疗不孕症的临床研究, 所用十四经经脉腧穴、奇穴及耳穴共有55个。共有4437例IVF患者接受针刺治疗并完成胚胎移植, 其中实现临床妊娠2015例, 针刺组总临床妊娠率为45.41%, 显著高于对照组总临床妊娠率(36.39%)。治疗方法包括手针、电针、经皮穴位电刺激、温针灸、针灸综合疗法等。结论: 针刺可以调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴功能, 提高子宫内膜容受性, 调节相关蛋白、细胞因子和相关基因表达, 改善患者焦虑抑郁状态, 提高IVF - ET女性的妊娠率。

关键词: 不孕症; 体外受精 - 胚胎移植; 针刺

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.08.294

中图分类号: R246.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2024)08-1787-10

Overview of Clinical Research on Acupuncture Assisted in Vitro Fertilization - Embryo Transfer in Treating Infertility

XU Menghao, ZHU Wenxin, ZHENG Cuihong

Institute of Integrated Medicine, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei China 430030

Abstract: Objective: To conduct a comprehensive review and analysis of clinical research on acupuncture assisted in vitro fertilization - embryo transfer (IVF - ET) in treating infertility for nearly 20 years, to provide reference for the application of acupuncture in the field of assisted reproduction. Methods: "Zhen Ci" "Ti Wai Shou Jing - Pei Tai Yi Zhi" "acupuncture" "in vitro fertilization" "embryo implantation", "IVF" etc. were searched from CNKI, Wanfang and PubMed databases. The literature published from January 2002 to June 2022 was collected, the treatment methods were summarized, the acupoint selection rules and therapeutic effects were analyzed, and the potential mechanism of acupuncture was expounded. Results: A total of 49 clinical trials of acupuncture assisted IVF - ET in the treatment of infertility were included, utilizing 55 acupoints from fourteen meridians, extraordinary acupoints and ear acupoints. A total of 4437 IVF patients received acupuncture and completed embryo transfer, of which 2015 cases achieved clinical pregnancy. The total clinical pregnancy rate of the acupuncture group was 45.41%, which was significantly higher than that of the control group (36.39%). The treatment methods include hand acupuncture, electro - acupuncture, transcutaneous electrical acupoint stimulation, warm acupuncture and comprehensive acupuncture therapy. Conclusion: Acupuncture can regulate the function of hypothalamic - pituitary - ovarian axis, improve endometrial receptivity, regulate the expression of related proteins, cytokines and related genes, improve the anxiety and depression of patients, as well as increasing the pregnancy rate of women undergoing IVF - ET.

Key words: infertility; in vitro fertilization - embryo transfer; acupuncture

近年来,不孕症发病率有所上升。体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo implantation, IVF-ET)在辅助生殖中得到广泛应用。但IVF-ET的临床妊娠率较低,为30%~35%^[1]。针刺是中医疗法的一种,由于其不良反应少、使用便捷,在临床中应用广泛。研究表明,针刺可改善IVF-ET的妊娠结局^[2]。因此,本研究检索了近20年已发表的临床文献,归纳其治疗方法,分析其选穴规律,总结并讨论其改善妊娠结局的可能机制。

1 资料与方法

1.1 文献检索方法 以“IVF”“acupuncture”“in vitro fertilization”“embryo implantation”等为检索词在PubMed数据库进行检索;在中国知网、万方数据库中,以“针刺”“辅助生殖”“体外受精和胚胎移植”等为关键词进行检索,检索时间为2002年1月至2022年6月。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究类型为随机对照研究;(2)研究对象为接受IVF的女性患者;(3)干预组的患者接受针刺[手针、电针、耳针、经皮穴位电刺激(transcutaneous acupoint electrical stimulation, TEAS)、温针灸、穴位埋线]作为IVF的辅助手段,而对照组患者在接受IVF时,可接受安慰针刺或无针刺干预;(4)新鲜和冷冻解冻胚胎移植均可,需要报告至少临床妊娠率(clinical pregnancy rate, CPR)或活产率(live birth rate, LBR)其中一项;(5)如果同一研究有多篇相关文献,则取主要的文献作为参考,并从次要文献中获得更多的详细信息。

排除标准:(1)无针刺治疗,或针刺联合中药,或针刺联合艾灸治疗的文献;(2)回顾性研究、交叉设计研究和病例报告;(3)未明确给出针刺处方的研究。

1.3 文献筛选 由两位独立评价者根据纳入、排除标准进行文献筛选,资料提取并且交叉核对,若两位评价者在文献筛选过程中存在分歧,则以第3位评价者的意见为准。最终纳入49篇临床研究文献,总计8438例患者,其中28篇以英文发表^[3-30],21篇以中文发表^[31-51]。

1.4 内容提取及统计 资料提取采用统一的内容提取表,提取内容包括:题目、作者、样本量、干预措

施、结局指标等。对于设置2个或多个试验组或对照组的研究,根据分析因素的不同对数据进行分别提取或合并。采用RevMan 5.4软件对纳入文献的数据进行统计分析,使用相对危险度(RR)、95%置信区间(CI)、固定效应模型,比较针刺组和对照组的CPR和LBR。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

$CPR = \text{临床妊娠例数} / \text{接受移植例数} \times 100\%$

$LBR = \text{活产婴儿数} / \text{接受移植例数} \times 100\%$

2 结果

2.1 针刺辅助IVF-ET的穴位分析

2.1.1 腧穴频次分析 纳入的49项针刺辅助IVF-ET的临床研究中,共涉及穴位55个,其中十四经腧穴47个,耳穴7个,经外奇穴1个。使用频次最高的腧穴为三阴交,频次达到40次,见表1。耳穴中使用频次最高的为耳穴神门、耳穴子宫以及内分泌。

表1 使用频次≥10次的腧穴 (次)

主要穴位	频次	主要穴位	频次	主要穴位	频次
三阴交	40	归来	23	内关	17
足三里	34	太冲	22	百会	17
关元	32	气海	19	地机	16
血海	24	合谷	19	肾俞	13
子宫	25	中极	19	太溪	10

2.1.2 腧穴归经分析 对纳入的针刺辅助IVF-ET的临床研究腧穴处方进行归经和频次分析,选用的腧穴涉及经络12条。从经络涉及的腧穴个数分析,涉及穴位个数最多的经络为足太阳膀胱经,其次为任脉、足少阴肾经、足太阴脾经。从经络腧穴使用的累计频次分析,腧穴使用频次前5位的经络由高到低依次为:足太阴脾经、任脉、足阳明胃经、督脉、足太阳膀胱经。经外奇穴中以子宫穴使用为主,见表2。

2.1.3 选穴部位分析 选穴部位多分布在下肢和胸腹部,其次为上肢和腰背部,见表3。

2.2 针刺辅助IVF-ET的干预时机及次数 纳入的49项针刺辅助IVF-ET的临床研究中,共有4437例IVF患者接受针刺治疗并完成胚胎移植,其中实现临床妊娠(移植后4~6周超声确认至少1个宫内妊娠囊或胎心)为2015例,针刺组总CPR为45.41%,显著高于对照组总CPR(36.39%),差异有统计学意义($P < 0.00001$)。不同针刺时机和次数对应的CPR各不相同。

表2 针刺辅助 IVF-ET 的腧穴归经及频次

归经	腧穴频次/次	腧穴个数/个	具体腧穴/次
足太阴脾经	86	6	三阴交(40)、血海(24)、地机(16)、阴陵泉(3)、公孙(2)、大横(1)
任脉	77	6	关元(32)、中极(19)、气海(19)、中脘(5)、承浆(1)、膻中(1)
足阳明胃经	66	5	足三里(34)、归来(23)、天枢(7)、丰隆(1)、气冲(1)
督脉	30	5	百会(17)、命门(5)、腰阳关(5)、印堂(2)、后顶(1)
足厥阴肝经	22	1	太冲(22)
手阳明大肠经	20	2	合谷(19)、手三里(1)
足太阳膀胱经	25	9	肾俞(13)、肝俞(1)、次髎(5)、心俞(1)、膈俞(1)、脾俞(1)、膀胱俞(1)、委中(1)、白环俞(1)
手厥阴心包经	17	1	内关(17)
足少阴肾经	16	6	太溪(10)、复溜(1)、横骨(1)、大赫(2)、然谷(1)、水泉(1)
足少阳胆经	7	4	带脉(3)、阳陵泉(2)、足临泣(1)、悬钟(1)
手少阴心经	3	1	神门(3)
手少阳三焦经	2	1	外关(2)
经外奇穴	25	1	子宫(25)

表3 针刺辅助 IVF-ET 的腧穴部位分布及频次

分布	腧穴频次/次	腧穴个数/个	具体腧穴/次
下肢	160	16	三阴交(40)、足三里(34)、太冲(22)、血海(24)、地机(16)、太溪(10)、复溜(1)、阴陵泉(3)、丰隆(1)、公孙(2)、阳陵泉(2)、然谷(1)、足临泣(1)、委中(1)、悬钟(1)、水泉(1)
胸腹部	139	13	归来(23)、关元(32)、子宫(25)、中极(19)、气海(19)、中脘(5)、天枢(7)、横骨(1)、大赫(2)、大横(1)、带脉(3)、膻中(1)、气冲(1)
上肢	42	5	内关(17)、合谷(19)、外关(2)、神门(3)、手三里(1)
腰背	34	10	肾俞(13)、命门(5)、肝俞(1)、腰阳关(5)、次髎(5)、心俞(1)、膈俞(1)、脾俞(1)、膀胱俞(1)、白环俞(1)
头面	21	4	百会(17)、印堂(2)、承浆(1)、后顶(1)
耳部	18	7	耳穴:神门(6)、内分泌(3)、子宫(4)、脑点(2)、内生殖器(1)、交感(1)、卵巢(1)

2.2.1 针刺干预时机 临床研究中针刺干预时机主要包括以下5种:控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)前,COH过程中(鲜胚移植)或内膜准备过程中(冻胚移植),取卵前后,取卵过程中,移植前后。针刺仅在COH前的研究为2项^[28,47],针刺仅在COH过程中或内膜准备过程中的研究为17项,针刺仅在取卵过程中的研究为2项^[4-5],针刺仅在移植前后的研究为13项。15项研究在两个或多个时间进行针刺,如针刺在COH前

和COH过程中,针刺在取卵前和移植前^[20],针刺在COH中和移植前后^[7]等,其中针刺在COH前和COH过程中的研究最多,为6项。从研究数量分析,COH中或内膜准备中应用针刺的研究最多;从CPR分析,除取卵过程中针刺组和对照组CPR比较,差异无统计学意义($P=0.36$)外,在COH前($P=0.02$)、COH中或内膜准备中($P<0.00001$)、移植前后($P<0.00001$)、COH前和COH中($P=0.002$),针刺组CPR均显著高于对照组,见表4。

表4 针刺干预时机分析

针刺时机	研究数量/项	针刺组 CPR/%	对照组 CPR/%	P 值
COH 前	2	60.66(74/122)	45.90(56/122)	0.02
COH 中或内膜准备中	17	46.42(409/881)	31.97(274/857)	<0.00001
取卵过程中	2	35.29(66/187)	38.89(75/188)	0.36
移植前后	13	42.34(802/1894)	35.51(603/1698)	<0.00001
COH 前和 COH 中	6	50.55(139/275)	37.45(100/267)	0.002

2.2.2 针刺次数 将所纳入的文献按针刺治疗的次数分类,针刺次数大于5次的研究为26项,针刺组总CPR(46.88%)显著高于对照组(32.97%)($P < 0.000\ 01$);大于3次且不超过5次的研究为4

项,针刺组和对照组的总CPR比较,差异无统计学意义($P = 0.09$);不超过3次的研究为19项,针刺组总CPR(42.13%)显著高于对照组(34.96%)($P < 0.000\ 01$),见表5。

表5 针刺次数分析

针刺次数/次	研究数量/项	针刺组 CPR/%	对照组 CPR/%	P 值
5 < 针刺次数	26	46.88(660/1 408)	32.97(456/1 383)	<0.000 01
3 < 针刺次数 ≤ 5	4	62.53(242/387)	56.85(220/387)	0.09
针刺次数 ≤ 3	19	42.13(1 113/2 642)	34.96(780/2 231)	<0.000 01
合计	49	45.41(2 015/4 437)	36.39(1 456/4 001)	<0.000 01

2.3 针刺辅助 IVF - ET 的治疗方法

2.3.1 手针 在纳入的49项研究中,单纯使用手针治疗的研究有21项,均报告CPR,共有1 816例患者接受手针治疗并完成IVF - ET,其中临床妊娠771例,总CPR为42.46%,显著高于对照组总CPR(33.95%)($P < 0.000\ 01$)。21项研究中,7项研究报告LBR,手针组总LBR为34.51%,与对照组总LBR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Güven等^[26]将76例接受IVF的患者随机分为针刺组(38例)和对照组(38例),针刺组在移植前1周、移植前30 min和移植后30 min接受3次手针治疗,不同针刺时间选用不同穴位组方,以中极、关元、足三里、三阴交等体穴为主,辅以耳穴神门;对照组不接受针刺治疗,结果表明针刺组CPR和LBR均显著高于对照组,且针刺显著改善了患者的焦虑抑郁状态。Wu等^[28]将83例接受IVF的多囊卵巢综合征患者随机分为针刺组(40例)和对照组(43例),针刺组在COH前1个月经周期内隔日接受1次手针治疗,选用关元、气海、中极、子宫等穴位,对照组不接受针刺治疗,结果表明针刺组CPR显著高于对照组,针刺组LBR高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究发现,针刺可显著降低多囊卵巢综合征患者促性腺激素(Gn)用量,显著提高A型子宫内膜的比例,改善子宫内膜形态,并且显著降低因促排卵升高的雌激素水平,从而提高子宫内膜容受性。

2.3.2 电针 在所纳入的49项研究中,单纯使用电针治疗的研究有16项,均报告CPR,共有1 061例患者接受电针治疗并完成IVF - ET,其中临床妊娠528例,总CPR为49.76%,显著高于对照组总CPR(38.93%)($P < 0.000\ 01$)。16项研究中,4项研究报告LBR,电针组总LBR为36.30%,显著高于对照组总LBR(16.89%)($P = 0.000\ 3$)。郭裕

霞^[45]将59例反复着床失败患者随机分为针刺组(29例)和对照组(30例),针刺组在连续3个月经周期内隔日1次接受“通元针法”电针治疗,在足三里、三阴交、归来、子宫等主穴基础上,根据患者所处不同生理周期阶段采用不同配穴方案,如卵泡期配内关、公孙、太溪、然谷,排卵期配合谷、承浆、足临泣,对照组不接受针刺治疗,结果表明电针组CPR显著高于对照组,且电针“通元针法”显著增加了电针组子宫内膜厚度,并改善子宫内膜形态。

2.3.3 经皮穴位电刺激 在所纳入的49项研究中,单纯使用经皮穴电刺激治疗的研究有6项,均报告CPR,共有880例患者接受经皮穴电刺激治疗并完成IVF - ET,其中临床妊娠393例,总CPR为44.66%,显著高于对照组总CPR(33.65%)($P = 0.000\ 5$)。7项研究中,4项研究报告LBR,经皮穴电刺激组总LBR为38.56%,显著高于对照组总LBR(24.09%)($P = 0.000\ 3$)。Qu等^[20]将481例接受IVF的患者随机分为对照组(120例)和3个经皮穴电刺激组,3个经皮穴电刺激组根据电刺激频率不同分为经皮穴电刺激-2 Hz组(121例)、经皮穴电刺激-100 Hz组(119例)、经皮穴电刺激-2/100 Hz组(121例),3组均在取卵前24 h和移植前2 h各进行1次经皮穴电刺激治疗,选用血海、地机、太冲、足三里等穴位,对照组不接受经皮穴电刺激治疗,结果表明经皮穴电刺激-2/100 Hz组CPR和LBR均显著高于其他3组,且经皮穴电刺激-2/100 Hz组和经皮穴电刺激-100 Hz组患者神经肽Y水平显著升高。

2.3.4 温针灸 在所纳入的49项研究中,单纯使用温针灸治疗的研究有2项,均报告CPR,共有61例患者接受温针灸治疗并完成IVF - ET,其中临床妊娠30例,总CPR为49.18%,显著高于对照组总

CPR(25.81%)($P=0.01$)。刘亚敏等^[43]将68例接受IVF的患者随机分为试验组(34例)和对照组(34例),试验组患者自月经周期前10d至月经前1d每日接受1次温针灸治疗,连续治疗3个月经周期,选用足三里、三阴交、太冲、中极、子宫、血海等穴位;对照组不接受温针灸治疗;结果表明,试验组CPR显著高于对照组,试验组患者肾阳虚症状积分显著降低,且显著低于对照组,试验组A型子宫内膜比例及排卵后第7天雌激素、孕激素水平明显升高,且显著高于对照组。

2.3.5 耳针 在所纳入的49项研究中,有6项研究选用体穴和耳穴进行针刺治疗,其中有4项研究使用手针疗法,2项研究使用电针疗法。6项研究均报告CPR,共有717例患者接受体穴和耳穴针刺治疗并完成IVF-ET,其中临床妊娠348例,总CPR为48.54%,显著高于对照组总CPR(38.78%)($P=0.0002$)。2项研究报告LBR,针刺组总LBR为41.55%,与对照组总LBR比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Paulus等^[3]将160例接受IVF的患者随机分为针刺组(80例)和对照组(80例),针刺组在移植前和移植后各接受1次25min手针治疗(体穴+耳穴),移植前取穴为内关、地机、太冲、百会、归来,移植后取穴为足三里、三阴交、血海、合谷,耳穴取穴为神门、子宫、内分泌、脑点,针刺耳穴时在两侧各针刺两个穴位;对照组不进行针刺治疗;结果表明:针刺组CPR显著高于对照组。之后有临床研究使用此穴位组方,如Moy等^[13],Morin等^[19]。

2.3.6 针刺综合治疗 汪秀梅等^[40]将60例接受

IVF的肾阳虚证患者随机分为治疗组(30例)和对照组(30例),治疗组于每个月经周期前10d至月经前1d连续10d左右,每日进行1次综合治疗,选穴为中脘、天枢、带脉、关元、气海、中极、子宫、血海、足三里、三阴交、太冲进行针刺疗法,选穴为子宫和足三里进行温针灸疗法,每次30min,同时联合穴位埋线治疗(10~15d操作1次),取穴肾俞、肝俞、命门、腰阳关、八髎,连续治疗3个月;对照组仅接受IVF治疗,结果表明:治疗组CPR(46.67%)显著高于对照组(23.33%),且治疗组患者肾阳虚症状体征积分显著降低。

2.4 针刺辅助IVF-ET临床研究的对照方式 在纳入的49项针刺辅助IVF-ET的临床随机对照研究中,对照方式可大致分为3类:空白对照(无针刺治疗,30项)、安慰针刺对照(22项)、阿芬太尼对照(2项),其中5项研究设置空白对照和安慰针刺对照两个对照组。安慰针刺对照按照定位不同分为非穴位安慰针对照(5项)、无关穴位安慰针对照(取用风市、四渎等和女性生殖功能无关的穴位,4项)以及相同穴位安慰针对照(取用和针刺组相同的穴位,13项);按照安慰针刺方式不同可分为钝针不入皮肤(5项)、正常针刺(和针刺组操作相同,5项)、浅刺(刺入2~5mm,2项)、Streitberger安慰针(4项)、假经皮穴电刺激(强度为5mA,5项)、假激光针(1项)。除阿芬太尼对照外,空白对照组、非穴位安慰针刺组、无关穴位安慰针刺组、相同穴位安慰针刺组的CPR均显著低于相应针刺组CPR,见表6。

表6 不同对照方式的CPR比较

对照方式	研究数	针刺组 CPR/%	对照组 CPR/%	P 值
空白对照	30	47.12(1243/2638)	36.56(820/2243)	<0.00001
非穴位安慰针	5	45.19(141/312)	36.69(113/308)	0.04
无关穴位安慰针	4	45.49(116/255)	25.61(63/246)	<0.00001
相同穴位安慰针	13	44.42(557/1254)	37.89(385/1016)	0.0006
阿芬太尼对照	2	35.29(66/187)	39.89(75/188)	0.36

3 针刺辅助IVF-ET的机制

3.1 调节下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamus-pituitary-ovary axis, HPOA) HPOA在维持女性正常生理功能中起着重要作用。促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)作用于脑下垂体, GnRH调节卵泡刺激素(follicle stimula-

ting hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的产生, FSH与LH作用于卵巢并调节卵巢产生雌激素和孕激素,雌激素、孕激素可反过来作用于下丘脑、垂体,调节上游激素的产生。研究表明,针刺可促进卵巢排卵,减少促排药物用量^[28],增加获卵数^[49],减少卵巢过激综合征的发生率^[30],并且可改善卵细胞和胚胎质量^[30,37]。针刺表现出对

激素水平的双向调节作用,既可降低人绒毛膜促性腺激素注射日、取卵日过高的雌激素、孕激素和 LH 水平^[28,41],又可升高患者较低的雌激素、孕激素水平^[43-44,49],从而使患者激素水平处于较适宜受孕的状态。

3.2 改善子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)

ER 是指子宫内膜成熟期间,囊胚的滋养外胚层可以附着在子宫内膜上皮细胞上,进而侵入子宫内间质和脉管系统,在胚胎植入过程中起着至关重要的作用,2/3 的 IVF - ET 植入失败是由于 ER 过低,改善 ER 是治疗不孕和提高 IVF - ET 妊娠率的关键^[52]。ER 与子宫内膜形态、内膜厚度、细胞因子等多种因素有关。A 型子宫内膜呈现三线型,是最适宜着床的内膜形态。研究表明,针刺可提高 A 型子宫内膜在患者中的比例,并增加子宫内膜厚度^[42,45-46,49],从而提高 ER。

子宫血流情况是影响 ER 的重要因素,衡量子宫血流状态的指标包括子宫血管血流指标(动脉搏动指数、阻力指数等)和子宫内膜血流指标(血管化指数、血流指数、血管化 - 血流指数等)。有研究表明,上述指标均可反映子宫内膜血流情况,从而可在一定程度上反映 ER 和预测妊娠结局,其中内膜血流指标预测效果优于动脉血流指标^[53]。研究表明,针刺可显著降低动脉搏动指数和阻力指数^[35,42],也可显著降低血管化指数、血流指数、血管化 - 血流指数^[39],从而改善 ER。此外,子宫内膜血流还受到血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的影响,其可促进血管生成。动物实验表明,针灸可以提高血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)的蛋白表达水平,激活 VEGFR2/磷脂肌醇 3 - 激酶(phosphoinositide - 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB, 又称 AKT)和 VEGFR2/细胞外信号调节激酶(extracellular signal - regulated kinase, ERK)信号通路,增加微血管密度,改善内膜血流,促进胚胎着床^[54]。

3.3 调节相关蛋白、细胞因子水平和相关基因表达

针刺可调节生殖功能相关蛋白、细胞因子水平和相关基因表达,从而使患者各方面生理指标趋于更易受孕的状态。神经肽 Y 是卵泡发育、排卵和 HPOA 发挥调节功能过程的重要物质,针刺可显著

提高卵泡液中的神经肽 Y 水平^[20]。干细胞因子(stem cell factor, SCF)与卵母细胞发育、成熟密切相关,针刺可显著提高卵泡液中 SCF 富集程度^[22]。胰岛素样生长因子(insulin - like growth factors, IGFs)、 β - 内啡肽(beta - endorphin, β - EP)、白细胞介素(interleukin, IL)、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)、转化生长因子 - β 1(transforming growth factor - β 1, TGF - β 1)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)等细胞因子和生殖过程中多个环节密切相关,在卵细胞发育、排卵、着床、性激素分泌等多个过程中起着重要作用。研究表明,针刺可显著提高 IGFs、 β - EP 水平^[37]。有研究发现,针刺可显著提高 IGF - 2、IL - 1 β 、IL - 6、LIF、VEGF、TGF - β 1 水平^[41]和 IL - 10 水平^[46],并可显著降低 TNF - α 水平^[30,41]。

HOXA10 基因作为一种转录因子,在胚胎着床过程和子宫内膜对类固醇激素的反应中发挥着重要作用。缺乏 HOXA10 表达的女性会因植入失败而导致不孕。临床研究发现,针灸后子宫内膜 HOXA10 基因表达增加^[17]。PI3K/Akt/Foxo3a 信号通路对卵泡发育、颗粒细胞和卵母细胞凋亡起着重要作用。研究表明,针刺可显著促进 PI3K 和 Akt mRNA 在颗粒细胞中的表达,显著降低 Foxo3a mRNA 在颗粒细胞中的表达^[24]。P53 基因和 Bax 基因均有促进细胞凋亡的作用。研究表明,针刺可显著降低颗粒细胞中 P53 mRNA 和 Bax mRNA 含量,从而减少颗粒细胞凋亡,提高卵母细胞质量^[50]。PCOS 患者易发生胰岛素抵抗,从而影响 IRS1/PI3K/葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)信号通路,使卵巢颗粒细胞中 GLUT4 表达量降低,导致卵泡摄取和利用葡萄糖减少而能量不足。研究表明,针刺可促进颗粒细胞中 IRS1、PI3K 及 GLUT4 mRNA 表达,提高胰岛素敏感性和胚胎质量^[27]。

有研究对接受或未接受针刺治疗的不孕患者子宫内膜样本进行了小 RNA 测序,鉴别出差异常表达的 microRNA(DEmiRNAs),并将其用于预测靶基因,通过分析目标基因的功能和途径发现,DEmiRNAs 可能通过胞吞作用、轴突导向、催产素信号通路、Hippo 通路、雌激素信号通路参与针刺治疗,推测针刺治疗可能通过上调 hsa - miR - 3135b 和 hsa - miR - 345 - 3p 的表达影响 ADCY2 的活性,从而上调下游

cAMP 信号级联活性,最终增加 ER^[55]。

3.4 改善焦虑抑郁状态 不孕症患者,尤其是接受 IVF - ET 的患者往往承担巨大的心理压力,大多处于焦虑抑郁状态,可对 IVF - ET 的结局产生负面影响。研究表明,怀孕女性压力水平低于不孕女性^[56]。多项研究表明,针刺可明显缓解接受 IVF 的不孕患者的焦虑抑郁状态^[9,15,26],从而改善 IVF - ET 妊娠结局。

3.5 针刺镇痛 卵母细胞抽吸是体外受精和胚胎移植的必经阶段,其过程通常较短,持续 20 ~ 30 min,但通常是 IVF 治疗中最痛苦的时候。研究表明,在取卵过程中进行针刺治疗,针刺组患者视觉模拟评分显著低于阿芬太尼对照组^[5],取卵后 2 h 腹痛、恶心、紧张等指标显著低于阿芬太尼对照组^[4]。

4 讨论

本文纳入针刺辅助 IVF - ET 治疗的中英文文献 49 篇,共计 8 438 例患者,其中 4 437 例患者接受针刺治疗并完成 IVF - ET,涉及的十四经经脉腧穴、奇穴及耳穴共有 55 个。从腧穴使用频次分析,使用最频繁的穴位为三阴交、足三里、关元、血海和子宫。三阴交为足太阴脾经、足少阴肾经及足厥阴肝经的交会穴,可滋阴补阳。足三里为补益要穴,可补益气血。关元为任脉与足三阴经的交会穴,可补肾培元。血海可祛瘀生血、调经止带。子宫穴是任脉的主要经外奇穴,也是临床治疗不孕的经验穴,可调补胞宫胞脉,使肾精充盛,故能有子。从腧穴归经分析,涉及穴位个数最多的经络为足太阳膀胱经,其次为任脉、足少阴肾经、足太阴脾经。从经络上腧穴使用的累计频次分析,腧穴使用频次最多的是足太阴脾经,其次为任脉、足阳明胃经、督脉、足太阳膀胱经。从选穴部位分析,针刺穴位选在下肢部最多,其次为胸腹部和腰背部。

从针刺干预时机分析,针刺在 COH 中或内膜准备中的研究最多,且针刺组 CPR 显著高于对照组。针刺在移植前后的研究数量仅次于针刺在 COH 准备过程中或内膜准备中,且患者例数最多,针刺组 CPR 显著高于对照组。但也有 Meta 分析认为,在移植前后针刺不能提高 CPR 或 LBR^[57]。所纳入的取卵过程中的针刺研究发现,针刺组和对对照组 CPR 比

较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但仅有两项研究,故此结果需要未来的研究进一步确认。从针刺次数分析,针刺 3 ~ 5 次不能显著提高 CPR,但研究数量较少,存在一定偶然性。针刺超过 5 次的研究数量最多,且针刺超过 5 次和不超过 3 次均能显著提高 CPR,但有 Meta 分析指出,针刺治疗 4 次以上才有明显效果^[58]。针刺时机和针刺次数具有较强的相关性,针刺在 COH 前、COH 中或内膜准备中,则治疗次数均超过 5 次;针刺在移植前后,则针刺次数不超过 3 次。这提示针刺时机和针刺次数都可能为影响针灸效果的潜在因素,针刺在 COH 前、COH 中或内膜准备中可能疗效更佳,且增加针刺次数可提高针刺疗效。

针刺辅助 IVF - ET 的治疗方法包括手针、电针、经皮穴电刺激、温针灸和针刺综合疗法等。按研究数和干预人数从多到少依次为:手针、电针、经皮穴电刺激。本研究结果表明,电针和经皮穴电刺激可显著提高 CPR 和 LBR,手针仅显著提高 CPR,未显著提高 LBR,可能因为手针治疗操作简便,应用广泛,但因操作力度难以控制且患者耐受程度不一,因此治疗效果难以保证。研究表明,电针改善 IVF 结局效果可能优于传统手针,电针组 CPR、LBR 和持续妊娠率明显高于对照组^[57]。在体穴基础上采用耳穴的针刺组 CPR 显著高于对照组,提示耳针可能是一种有效的辅助针刺方式。从本文纳入的研究分析,空白对照是使用最广泛的对照方式,安慰针刺对照也存在多种不同的方式,且空白对照组、非穴位安慰针刺组、无关穴位安慰针刺组、相同穴位安慰针刺组的 CPR 均显著低于相应针刺组 CPR。因此,空白对照和各种安慰针对照在开展针刺临床研究时均可选用。理论上安慰针刺对照可以排除针刺的安慰效应,但安慰对照可能产生类似针刺的效应,即使是非穴位安慰针刺也无法保证该位置一定没有穴位存在,靠近穴位的非穴位位置也可能会有有一定的治疗效果^[59]。因此,在针刺研究中是否有必要设置安慰针刺一直存在争议,何种对照方式最理想也一直没有定论。

针刺主要通过调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴功能,达到改善 ER,调节相关蛋白、细胞因子水平和相关基因表达,改善焦虑抑郁状态,针刺镇痛等效果,从而改善 IVF - ET 结局。

本文的优点在于纳入文献全面,有代表性,样本量大,综合比较得出的结论有一定的可信度。影响针刺效果的因素较多,包括穴位选择与配伍、干预时机与次数、针刺时长、手针捻转补泻手法、电针刺刺激参数、对照组的设置及患者整体状态等。本研究仅对部分因素进行合并统计,选择有代表性的研究进行介绍,未对各因素进行亚组统计分析,且合并统计时因部分研究中存在多种针刺时机、选穴、对照方式等的组合,导致统计结果的可信度下降。

总之,近20年临床已广泛开展针刺辅助IVF-ET治疗不孕症的临床研究,已应用多种针刺治疗方案(不同取穴、针刺时机、针刺次数、针刺方式),结果表明,针刺可通过多种机制提高IVF-ET妊娠结局。希望未来有更多设计科学严谨的大样本、多中心的临床随机试验,以探讨针刺对IVF-ET的辅助作用,并深入分析针刺影响患者情绪及生理的机制,从而更好地指导临床治疗。

参考文献:

- [1] 赵海君,张哲卉,卢静,等. 高纯度人绝经期促性腺激素对不同年龄卵巢储备功能正常不孕患者体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 新乡医学院学报,2022,39(6):544-547.
- [2] NANDI A, SHAH A, GUDI A, et al. Acupuncture in IVF: a review of current literature[J]. J Obstet Gynaecol,2014,34(7):555-561.
- [3] PAULUS W E, ZHANG M M, STREHLER E, et al. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy[J]. Fertil Steril,2002,77(4):721-724.
- [4] STENER - VICTORIN E, WALDENSTRM U, WIKLAND M, et al. Electro - acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid[J]. Hum Reprod,2003,18(7):1454-1460.
- [5] GEJERVALL A L, STENER - VICTORIN E, MOLLER A, et al. Electro - acupuncture versus conventional analgesia: a comparison of pain levels during oocyte aspiration and patients' experiences of well - being after surgery[J]. Hum Reprod,2005,20(3):728-735.
- [6] DIETERLE S, YING G, HATZMANN W, et al. Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study[J]. Fertil Steril,2006,85(5):1347-1351.
- [7] SMITH C, COYLE M, NORMAN R J. Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer[J]. Fertil Steril,2006,85(5):1352-1358.
- [8] WESTERGAARD L G, MAO Q H, KROGSLUND M, et al. Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial[J]. Fertil Steril,2006,85(5):1341-1346.
- [9] DOMAR A D, MESHAY I, KELLIHER J, et al. The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome[J]. Fertil Steril,2009,91(3):723-726.
- [10] SO E W, NG E H, WONG Y Y, et al. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment[J]. Hum Reprod,2009,24(2):341-348.
- [11] MADASCHI C, BRAGA D P, FIGUEIRA R D E C, et al. Effect of acupuncture on assisted reproduction treatment outcomes[J]. Acupunct Med,2010,28(4):180-184.
- [12] SO E W, NG E H, WONG Y Y, et al. Acupuncture for frozen - thawed embryo transfer cycles: a double - blind randomized controlled trial[J]. Reprod Biomed Online,2010,20(6):814-821.
- [13] MOY I, MILAD M P, BARNES R, et al. Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization[J]. Fertil Steril,2011,95(2):583-587.
- [14] ZHANG R, FENG X J, GUAN Q, et al. Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: a prospective randomized placebo - controlled study[J]. Fertil Steril,2011,96(4):912-916.
- [15] ISOYAMA D, CORDTS E B, DE SOUZA VAN NIEWEGEN A M, et al. Effect of acupuncture on symptoms of anxiety in women undergoing in vitro fertilisation: a prospective randomised controlled study[J]. Acupunct Med,2012,30(2):85-88.
- [16] RASHIDI B H, TEHRANI E S, HAMEDANI N A, et al. Effects of acupuncture on the outcome of in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovarian syndrome[J]. Acupunct Med,2013,31(2):151-156.
- [17] SHUAI Z H, LIAN F, LI P F, et al. Effect of transcutaneous electrical acupuncture point stimulation on endometrial re-

- ceptivity in women undergoing frozen – thawed embryo transfer; a single – blind prospective randomised controlled trial[J]. *Acupunct Med*, 2015, 33(1) : 9 – 15.
- [18] PEYVANDI S, ROKHGIREH S, ESMAEELI N. A survey of acupuncture effect on the result of invitro fertilization[J]. *World J Acupunct Moxibustion*, 2016, 26(3) : 55 – 58.
- [19] MORIN S J, FRATTARELLI J L, FRANASIAK J M, et al. Laser acupuncture before and after embryo transfer improves in vitro fertilization outcomes; a four – armed randomized controlled trial[J]. *Med Acupunct*, 2017, 29(2) : 56 – 65.
- [20] QU F, WANG F F, WU Y, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation improves the outcomes of in vitro fertilization; a prospective, randomized and controlled study [J]. *Explore*, 2017, 13(5) : 306 – 312.
- [21] XU Z Z, GAO Y. Effects of acupuncture on ovarian blood supply and pregnancy outcomes in patients receiving assisted reproduction[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2018, 16(4) : 253 – 259.
- [22] 崔薇, 李静, 孙伟, 等. 电针对多囊卵巢综合征患者体外受精 – 胚胎移植中卵细胞质量及妊娠的影响[J]. *中国针灸*, 2011, 31(8) : 687 – 691.
- [23] SHUAI Z H, LI X M, TANG X L, et al. Transcutaneous electrical acupuncture point stimulation improves pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure undergoing in vitro fertilisation and embryo transfer; a prospective, randomised trial [J]. *Acupunct Med*, 2019, 37(1) : 33 – 39.
- [24] WU H C, ZHANG J W, SUN Z G, et al. Effects of electroacupuncture on expression of PI3K/Akt/Foxo3a in granulosa cells from women with Shen (kidney) deficiency syndrome undergoing in vitro fertilization – embryo transfer[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(4) : 252 – 258.
- [25] DEGHANI A S, HOMAYOUNI K, KANANNEJAD Z, et al. The effect of acupuncture on the day of embryo transfer on the in vitro fertilization outcomes; an RCT[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2020, 18(3) : 209 – 214.
- [26] GUVEN P G, CAYIR Y, BOREKCI B. Effectiveness of acupuncture on pregnancy success rates for women undergoing in vitro fertilization; a randomized controlled trial[J]. *J Obstet Gynecol*, 2020, 59(2) : 282 – 286.
- [27] XIANG S, XIA M F, SONG J Y, et al. Effect of electro – acupuncture on expression of IRS – 1/PI3K/GLUT4 pathway in ovarian granulosa cells of infertile patients with polycystic ovary syndrome – insulin resistance of phlegm – dampness syndrome[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(5) : 330 – 335.
- [28] WU J M, NING Y, YE Y Y, et al. Effects of acupuncture on endometrium and pregnancy outcomes in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing in vitro fertilization – embryo transfer; a randomized clinical trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(8) : 736 – 742.
- [29] ZHAI Z J, LIU J E, LEI L L, et al. Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on ovarian responses and pregnancy outcomes in patients undergoing IVF – ET; a randomized controlled trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(5) : 434 – 439.
- [30] LI J, CUI W, SUN W, et al. Effect of electroacupuncture on egg quality and tumor necrosis factor – α of patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *WJAM*, 2014(3) : 9 – 15.
- [31] 张明敏, 黄光英, 陆付耳, 等. 针刺对胚胎移植怀孕率的影响及其机理: 随机安慰对照研究[J]. *中国针灸*, 2003, 23(1) : 3 – 5.
- [32] 崔薇, 孙伟, 刘莉莉, 等. 电针干预对体外受精 – 胚胎移植患者的作用研究[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(24) : 3403 – 3405.
- [33] 苏秋菊. HCG 日雌孕激素比值与针刺介入试管婴儿技术妊娠率相关性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2008.
- [34] 陈军, 赵英, 孙伟. 电针干预对自然周期冻融胚胎移植的影响[J]. *中国性科学*, 2009, 18(8) : 33 – 35.
- [35] 陈雪梅. 针刺疗法运用于辅助生殖技术对提高子宫内腔容受性的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [36] 洪艳丽, 谈勇, 殷燕云, 等. 电针对体外受精 – 胚胎移植结局及卵巢过度刺激综合征发生的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(6) : 2110 – 2113.
- [37] 连方, 陈琛, 相珊. 电针对提高肾虚型不孕患者卵细胞质量的研究[J]. *中国针灸*, 2015, 35(2) : 109 – 113.
- [38] 严红莲, 何淑祯, 邢彦君, 等. 针灸治疗在体外受精 —— 胚胎移植技术中的临床应用研究[J]. *广州医药*, 2015, 46(1) : 13 – 16.
- [39] 董浩旭. 围着床期针刺对 IVF 病人子宫内膜血流动力学的影响及其调控控制性超促排卵大鼠子宫内膜血管生成和树突状细胞的机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [40] 汪秀梅, 周钰. 穴位埋线联合温针灸对肾虚型不孕症患者试管婴儿成功率影响的研究[C]. 合肥: 世界中医药大会第三届夏季峰会暨大健康博览会论文汇编, 2017: 80 – 82.
- [41] 金志春, 郑洁, 夏敏, 等. 针刺改善体外受精 – 胚胎移植

- 患者临床妊娠结局及其机制的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(10): 1174 - 1179.
- [42] 马娟娟, 张勤华, 翁晓晨, 等. 温针灸对 IVF - ET 肾阳虚型反复移植失败患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(12): 1339 - 1344.
- [43] 刘亚敏, 唐菊花. 温针灸对肾阳虚型高龄患者试管婴儿成功率及对患者月经和子宫内膜厚度的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1880 - 1883.
- [44] 蔡靛, 李丽, 宗道宽, 等. 针刺辅助治疗在体外受精 - 胚胎移植术反复种植失败的不孕症患者中的应用效果[J]. 广西医学, 2020, 42(21): 2755 - 2758, 2776.
- [45] 郭裕霞. 通元针法对反复种植失败患者妊娠结局的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [46] 邓超. “标本配穴”针刺对反复移植失败患者妊娠结局的影响及调控胚胎着床障碍大鼠细胞因子表达的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [47] 方舟, 周雪源, 赵梦璐, 等. 经皮穴位电刺激对体外受精 - 胚胎移植患者脑源性神经营养因子含量及辅助生殖结局的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1435 - 1440.
- [48] 李洁, 杨丽娟, 李琳, 等. 电针对反复着床失败患者 FET 妊娠结局的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(19): 3027 - 3031.
- [49] 吴家满, 卓缘圆, 唐梦, 等. 调任通督针刺法对多囊卵巢综合征不孕症行体外受精 - 胚胎移植术后妊娠结局的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(5): 565 - 570.
- [50] 相珊, 郝昊, 连方. 电针对高龄不孕 IVF 患者卵细胞质量影响的研究[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(3): 284 - 288.
- [51] 杨婷, 王雅琦, 马晓玲, 等. 年轻 POR 患者在体外受精 - 胚胎移植拮抗剂方案中辅助传统针刺疗法效果分析[J]. 健康管理, 2021(15): 118, 137.
- [52] LESSEY B A, YOUNG S L. What exactly is endometrial receptivity? [J]. Fertil Steril, 2019, 111(4): 611 - 617.
- [53] 陈瑾, 郝力丹, 郭瑞强, 等. 体外授精 - 胚胎移植患者三维能量多普勒子宫内膜血流参数与妊娠结局的关系[C]. 郑州: 中国超声医学工程学会第十一届全国超声医学学术大会论文汇编, 2012: 40 - 41.
- [54] CHEN W, CHEN J, XU M H, et al. Electroacupuncture facilitates implantation by enhancing endometrial angiogenesis in a rat model of ovarian hyperstimulation [J]. Biol Reprod, 2019, 100(1): 268 - 280.
- [55] MU Y Y, LI Q, CHENG J, et al. Integrated miRNA - seq analysis reveals the molecular mechanism underlying the effect of acupuncture on endometrial receptivity in patients undergoing fertilization: embryo transplantation [J]. Biotech, 2020, 10(1): 6.
- [56] CSEMICZKY G, LANDGREN B M, COLLINS A. The influence of stress and state anxiety on the outcome of IVF - treatment: psychological and endocrinological assessment of Swedish women entering IVF - treatment [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000, 79(2): 113 - 118.
- [57] QIAN Y, XIA X R, OCHIN H, et al. Therapeutic effect of acupuncture on the outcomes of in vitro fertilization: a systematic review and meta - analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 295(3): 543 - 558.
- [58] ZHENG C H, HUANG G Y, ZHANG M M, et al. Effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta - analysis [J]. Fertil Steril, 2012, 97(3): 599 - 611.
- [59] ZHENG C H, WAN X Y, XU X H, et al. General issues in clinical research of acupuncture and in vitro fertilization [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3460641.

收稿日期: 2024 - 03 - 09

作者简介: 徐梦浩 (1997 -), 男, 河南许昌人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗妇科与生殖内分泌疾病。

通信作者: 郑翠红 (1978 -), 女, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗妇科与生殖内分泌疾病。E - mail: chzheng@tjh.tjmu.edu.cn

编辑: 秦小川