

温阳化浊法针刺对脾肾阳虚型反复种植失败患者 子宫内膜容受性及妊娠结局的影响

伏瑛瑛¹, 王宝娟^{2,3}, 夏天^{2,3}, 窦真^{2,3}

(¹天津市西青区中医医院, 天津 300380; ²天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381;

³国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

【摘要】 目的:观察温阳化浊法针刺对脾肾阳虚型反复种植失败(RIF)患者子宫内膜容受性及冻融胚胎移植结局的影响。方法:将80例脾肾阳虚型RIF患者随机分为对照组(40例,脱落3例)和治疗组(40例,脱落4例)。对照组行常规胚胎解冻移植(FET)。治疗组于FET前2月至FET日行温阳化浊法针刺治疗,每次留针30 min,隔日1次,每周3次。两组FET后均予以黄体支持治疗。比较两组临床妊娠率、胚胎种植率、持续妊娠率、活产率;超声检测FET周期排卵日/内膜转化日子宫内膜厚度、形态、血流,子宫动脉血流动力指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期峰值速度/舒张末期流速(S/D);Western blot法检测子宫内膜组织黄体中期子宫内膜同源框基因10(HOXA10)、整合素 $\beta 5$ (ITGB5)、白细胞抑制因子(LIF)的蛋白表达情况。结果:与对照组相比,治疗组临床妊娠率、胚胎种植率、持续妊娠率、活产率均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组FET前内膜转化日/排卵日的子宫内膜明显增厚($P < 0.05$),子宫内膜A型率显著增高($P < 0.01$),子宫动脉RI显著降低($P < 0.01$),子宫内膜血流、PI、S/D差异无统计学意义;治疗组黄体中期子宫内膜HOXA10、ITGB5和LIF的蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.001$)。结论:温阳化浊法针刺可以提高脾肾阳虚型RIF患者冻融胚胎移植周期的种植率、妊娠率及活产率,有效改善妊娠结局,其机制可能与上调黄体中期子宫内膜HOXA10、ITGB5和LIF的蛋白表达量,改善子宫内膜容受性有关。

【关键词】 温阳化浊;针刺;反复种植失败;子宫内膜容受性;妊娠结局

Effect of Wenyang Huazhuo acupuncture therapy on endometrial receptivity and pregnancy outcomes in patients with repeated implantation failure of spleen and kidney yang deficiency pattern

FU Ying-ying¹, WANG Bao-juan^{2,3}, XIA Tian^{2,3}, DOU Zhen^{2,3} (¹Tianjin Xiqing District Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300380, China; ²The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381; ³National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381)

【ABSTRACT】 **Objective** To observe the effect of Wenyang Huazhuo (warming yang and resolving turbidity) acupuncture therapy on endometrial receptivity and the outcome of frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure (RIF) of spleen and kidney yang deficiency. **Methods** A total of 80 patients with RIF of spleen and kidney yang deficiency were randomly divided into a control group (40 cases, 3 cases dropped out) and a treatment group (40 cases, 4 cases dropped out). In the control group, frozen embryo transfer (FET) was operated. In the treatment group, starting 2 months before FET and ending on the day of FET, Wenyang Huazhuo acupuncture therapy was given once every other day, 3 times a week and the needles were retained for 30 min in each treatment. Luteal support therapy was administered after FET in two groups. The comparison was conducted in clinical pregnancy rate, embryo implantation rate, sustained pregnancy rate and live birth rate between two groups. Using ultrasound, endometrial thickness and morphology, endometrial blood flow, uterine artery hemodynamic index (PI), resistance

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20250236

引用格式:伏瑛瑛,王宝娟,夏天,等.温阳化浊法针刺对脾肾阳虚型反复种植失败患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J].针刺研究,2026,51(4):501-508.

项目来源:天津中医药大学第一附属医院拓新工程科研项目(No.YB202122)

通信作者:窦真,E-mail:dz-0820@126.com

index (RI), and peak systolic velocity/end diastolic flow velocity (S/D) were detected on ovulation day/endometrial transformation day in FET cycle separately; and using Western blot method, the protein expressions of the mid-luteal endometrial homologous frame gene 10 (HOXA10), integrin β 5 (ITGB5) and leukocyte inhibitory factor (LIF) in endometrial tissue were detected. **Results** Compared with the control group, in the treatment group, clinical pregnancy rate, embryo implantation rate, sustained pregnancy rate and live birth rate increased ($P<0.05$, $P<0.01$); the endometrial thickness on the endometrial transformation day/ovulation day before FET was thickened ($P<0.05$), the rate of endometrial type A increased ($P<0.01$), and the RI of the uterine artery decreased ($P<0.01$); endometrial blood flow, PI, and S/D ratio showed no statistically significant differences. The protein expressions of the mid-luteal endometrial HOXA10, ITGB5 and LIF increased ($P<0.05$, $P<0.001$) in the treatment group. **Conclusion** Wenyang Huazhuo acupuncture therapy can increase the implantation rate, pregnancy rate and live birth rate in frozen-thawed embryo transfer cycle for the patients with RIF of spleen and kidney yang deficiency, and effectively improve the pregnancy outcome, which may be related to the up-regulation of the protein expressions of the mid-luteal endometrial HOXA10, ITGB5 and LIF and the improvement of endometrial receptivity.

【KEYWORDS】 Wenyang Huazhuo (warming yang and resolving turbidity); Acupuncture; Repeated implantation failure; Endometrial tolerance; Pregnancy outcome

反复种植失败(RIF)尚无统一诊断标准,2023年《反复种植失败临床诊治中国专家共识》建议将其定义为:40岁以下成年女性在3个新鲜或冷冻周期内移植至少3枚优质胚胎后仍未能实现临床妊娠^[1]。RIF病理因素十分复杂,成功妊娠的概率仅为20%左右^[2]。据统计,约2/3的种植失败都是由于子宫内膜容受性(ER)不良引起^[3]。因此,提高子宫内膜容受性,改善RIF患者的妊娠结局是目前辅助生殖领域亟待解决的关键问题。针刺在不孕症治疗方面有其独特的临床优势和应用价值,有研究显示针刺通过多环节、多层次、多靶点发挥治疗作用,可改善ER,提高妊娠率,改善不孕患者妊娠结局^[4]。RIF的中医核心病机为脾肾阳虚、湿浊内蕴,治疗应以温肾健脾、化湿祛浊为法,本团队采用温阳化浊法针刺治疗RIF取得了一定的临床疗效。目前,关于针刺治疗不孕症的临床研究在辨证分型、穴位选择、行针手法、刺激强度、治疗频率、疗程及针刺方案的成熟度等方面均存在一定的差异性^[5-6],缺乏有效的分类评价标准。本研究观察了温阳化浊法针刺对中医辨证为脾肾阳虚、湿浊内蕴证的RIF患者ER及冻融胚胎移植结局的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源与分组方法

研究对象为2021年12月至2024年1月就诊于天津中医药大学第一附属医院生殖医学科符合纳排标准的RIF患者,自愿签署知情同意后运用临床试验公共管理平台(ResMan)系统采用中央随机化分组,按照1:1的比例分为治疗组和对照组。本

研究参照《医学统计学》^[7]中两独立样本率的差异性比较,样本量估算公式为 $n=8pq \div (p_1-p_2)^2$,公式中 $p=(p_1+p_2)/2$ 为两组合并率, $q=1-p$,两组样本量一致。根据文献数据^[8],针灸和对照治疗RIF的临床妊娠率分别为 $p_1=37.8\%$, $p_2=16.2\%$,经计算得出基础样本量 $n \approx 34$ 例/组,为控制15%的样本脱落及不可预见因素,进一步扩充样本量,最终确定每组纳入40例受试者,总计80例。本研究经天津中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(批件号:TYLI2022[K]字007)。本研究在中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR2200062754)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

不孕症诊断标准:夫妻双方有正常性生活并同居 ≥ 12 个月,未采取任何避孕措施而未妊娠者。其中,从未有过妊娠史者为原发性不孕,既往有过妊娠后未避孕连续 ≥ 12 个月不孕者为继发性不孕^[9]。

RIF诊断标准:不孕症患者在体外受精-胚胎移植周期中,连续移植 ≥ 2 个周期,连续移植4个优质卵裂期胚胎或 ≥ 2 个优质囊胚,却未获得临床妊娠^[10]。

1.2.2 中医诊断标准

中医辨证为脾肾阳虚、湿浊内蕴证的诊断标准参照《中医妇科学》^[11]及《中药新药临床研究指导原则:试行》^[12]拟定。主症:①婚久不孕;②腰膝酸软,性欲减退;③畏寒肢冷,脘腹痞闷,大便黏腻或溏泻;④月经或延后,量或多或少,色黯或夹有黏液,或伴有痛经;⑤带下量多、质清稀。次症:①小腹隐痛,喜温喜按;②头晕耳鸣,夜尿频多;③头身困重,

食少纳呆等。舌脉:舌淡胖、苔薄白或白腻,脉沉缓无力。具备主症2项加次症2项,参照舌脉即可诊断为脾肾阳虚、湿浊内蕴证。

1.3 纳入标准

①已婚妇女,年龄 ≥ 22 岁且 ≤ 40 岁;②符合RIF诊断标准;③符合中医辨证为脾肾阳虚、湿浊内蕴证;④拟行胚胎解冻移植(FET)治疗且有可移植的冻存囊胚 ≥ 1 个或第3天 ≥ 6 个细胞的优质胚胎1个;⑤自愿参加本试验并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①接受供卵或供精者;②合并有其他内分泌疾病如甲状腺疾病、高催乳素血症、胰岛素抵抗、糖尿病、肾上腺疾病等;③合并可能影响胚胎着床的子宫病变(包括子宫畸形、子宫结核、宫腔粘连、黏膜下子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌病、直径 > 4 cm的肌壁间肌瘤);④合并内科、外科、精神科等严重原发疾病者,急性传染病、躯体器质性疾病、肿瘤疾病患者;⑤夫妻双方或一方染色体异常(染色体多态性除外);⑥既往有晕针史者。患者具备以上条件中任意一项均不予以纳入。

1.5 脱落标准

①受试者出现不适合继续进行研究的并发症;②受试者依从性差,在试验过程中更改或接受其他治疗;③受试者要求终止试验或自行退出;④胚胎解冻失败。

1.6 干预方法

对照组常规行FET,FET后予地屈孕酮片(规格:10 mg \times 10片)10 mg/次,2次/d,口服14 d,FET 14 d后检测血清人绒毛膜促性腺激素(HCG),若妊娠继续行黄体支持治疗,若未妊娠则停药。治疗结束后随访妊娠结局。

治疗组在对照组基础上于FET前2个月至FET日行温阳化浊法针刺治疗。取穴:脾俞、肾俞、次髎、秩边、天枢、气海、关元、中极、水道、子宫、血海、地机、丰隆、阴陵泉、三阴交。患者取俯卧位,选取双侧肾俞、脾俞,采用快针法,直刺20~30 mm,得气后施捻转提插相结合补法1 min起针;双侧次髎直刺20~30 mm,采用快针法,得气后平补平泻1 min起针,双侧秩边采用快针法,用长100 mm的芒针与矢状面呈20°夹角的方向刺入一侧秩边,向同侧水道方向透刺,进针深度90~100 mm,使针感向会阴部传导,得气后起针;然后嘱患者取仰卧位,气海、关元、中极直刺25~30 mm,施捻转提插相结合补法1 min,双侧天枢、水道、子宫直刺20~30 mm,

得气后平补平泻1 min;双侧三阴交、血海直刺30~35 mm,施小幅度高频率捻转补法1 min;双侧丰隆、地机、阴陵泉直刺30~35 mm,施捻转提插泻法1 min,留针30 min。FET前针刺频率为隔日1次,每周3次,共8周。所有针刺操作均由临床经验5年及以上的针灸医师执行。

1.7 观察指标及检测方法

1.7.1 主要结局指标

临床妊娠率:临床妊娠标准为血清 β -HCG > 25 mIU/mL或尿妊娠试验阳性,且经超声检查证实子宫内存在一个或多个妊娠囊。临床妊娠率(%)=临床妊娠患者数 \div 患者总数 $\times 100\%$ 。

1.7.2 次要结局指标

妊娠结局:包括胚胎种植率、持续妊娠率、活产率。胚胎种植:移植后4周经超声证实宫内存在妊娠囊且位置良好,着床成功;胚胎种植率(%)=着床胚胎数 \div 正常移植胚胎数 $\times 100\%$ 。持续妊娠:确认临床妊娠且持续至孕12周以上;持续妊娠率(%)=持续妊娠患者数 \div 患者总数 $\times 100\%$ 。活产率:胎儿成功娩出的概率;活产率(%)=成功分娩胎儿患者数 \div 患者总数 $\times 100\%$ ^[13-14]。

超声观察ER指标:使用美国General Electric Company Voluson S6型阴道超声诊断仪,探头聚焦区10 cm,设置频率5.0 MHz。所有超声测量均由同一名具备彩色多普勒显像资质并工作经验 ≥ 5 年的医师进行操作。经阴道彩色多普勒超声动态监测确定排卵日,分别测定入组前及FET前排卵日/内膜转化日ER相关超声指标。包括子宫内膜厚度、子宫内膜形态、子宫内膜血流及子宫动脉血流动力学(PI)、阻力指数(RI)、收缩期峰值速度/舒张末期流速(S/D)。①子宫内膜形态按Gonen分型标准,A型:“三线征”明显,子宫内膜呈外层高回声,内层低回声,宫腔线高回声;B型:子宫内膜为均一中等强回声,宫腔中线断续不清;C型:子宫内膜为均质强回声,无宫腔中线回声。②子宫内膜血流分级:0级:内膜面几乎无血流信号;1级:血流仅到达内膜高回声基底层;2级:血流到达低回声功能层内膜;3级:血流到达宫腔中央内膜^[15-16]。

Western blot法检测子宫内膜容受性相关蛋白表达水平:检测黄体中期子宫内膜同源框基因10(HOXA10)、整合素 $\beta 5$ (ITGB5)、白细胞抑制因子(LIF)的蛋白表达量。采用子宫内膜微搔刮术取对照组及治疗组FET前1周期的黄体中期子宫内膜,两组各6例,使用一次性宫腔组织吸引管吸取少量

内膜组织,用0.9%氯化钠溶液冲洗后置于1.5 mL EP管中,做好标记并登记患者信息后放置于-80℃超低温冰箱冷冻保存。取内膜组织研磨后加入裂解液,匀浆,离心15 min取上清液,BCA法测定蛋白浓度;制胶后上样,凝胶电泳;转膜后5% BSA恒温箱摇床孵育1 h,加入一抗(HOXA10抗体,英国Abcam,稀释比例1:100;ITGB5抗体,美国Proteintech,稀释比例1:1 000;LIF抗体,美国Proteintech,稀释比例1:500;GAPPH抗体,英国Abcam,稀释比例1:5 000)4℃冰箱过夜;次日TBST清洗条带4次,每次15 min;选择相应二抗(英国Abcam,稀释比例1:2 000)孵育1 h后按上述方法清洗;清洗后的NC膜沥水与显影液反应3 min,避光显影。使用Image J软件分析条带灰度值,以目的蛋白与内参GAPDH蛋白条带的灰度值比值为目的蛋白相对表达量。

安全性评价:详细记录研究过程中不良反应发生情况。

1.8 统计学处理

统计分析采用SPSS26.0软件进行分析。计量资料符合正态分布用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布用中位数(上下四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料采用率或构成比表示。符合正态分布与方差齐性检验的计量资料采用独立样本 t 检验比较,不符合正态分布采用Wilcoxon秩和检验;计数资料满足 $n\geq 40$,且 $T\geq 5$,采用 χ^2 检验,若 $n<40$ 或至少1个 $T<1$ 则采用Fisher确切法检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义的标准。采用GraphPad Prism 8软件对Western blot结果归一化

处理后进行统计学分析及作图。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入80例患者,两组各40例,其中治疗组自然妊娠1例,因感染新型冠状病毒取消周期1例,未按时治疗脱落2例,最终纳入统计36例;对照组因感染新型冠状病毒取消周期2例,胚胎解冻失败1例,最终纳入统计37例。两组患者年龄、体质指数、不孕类型、不孕年限、既往移植次数比较,差异无统计学意义,两组患者基线一致,具有可比性。见表1。

2.2 两组患者妊娠结局比较

与对照组相比,治疗组临床妊娠率明显升高($P<0.05$),胚胎种植率、持续妊娠率、活产率显著升高($P<0.01$)。见表2。

2.3 两组患者ER比较

两组患者入组前排卵日子宫内膜厚度、内膜A型率比较差异无统计学意义,具有可比性。与对照组FET前相比,治疗组FET前内膜转化日/排卵日的子宫内膜明显增厚($P<0.05$),子宫内膜A型率显著增高($P<0.01$)。见表3。

两组患者入组前排卵日子宫内膜血流及子宫动脉PI、RI、S/D比较差异无统计学意义,具有可比性。与对照组FET前比较,治疗组FET前内膜转化日/排卵日子宫动脉RI显著降低($P<0.01$)。见表4。

2.4 两组患者黄体中期子宫内膜HOXA10、ITGB5和LIF蛋白表达水平比较

与对照组相比,治疗组患者黄体中期子宫内膜

表1 两组反复种植失败患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between repeated implantation failure patients of the 2 groups

组别	例数	年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$)	体质量指数/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ($\bar{x}\pm s$)	不孕类型/%(例)		不孕年限/年 [$M(P_{25}, P_{75})$]	既往移植次数/次 [$M(P_{25}, P_{75})$]
				原发	继发		
对照组	37	34.05±3.08	22.31±1.66	48.6(18/37)	51.4(19/37)	4(2.50, 5.50)	3(3, 4)
治疗组	36	33.78±3.56	21.66±1.79	52.8(19/36)	47.2(17/36)	4(2.25, 6.00)	2(2, 4)

表2 两组反复种植失败患者妊娠结局比较

[% (例)]

Table 2 Comparison of pregnancy outcomes between repeated implantation failure patients of the 2 groups (% [cases])

组别	例数	临床妊娠率	胚胎种植率	持续妊娠率	活产率
对照组	37	18.9(7)	13.5(7, 正常移植胚胎数为52)	8.1(3)	8.1(3)
治疗组	36	44.4(16)*	37.9(22, 正常移植胚胎数为58)**	38.9(14)**	38.9(14)**

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

表3 两组反复种植失败患者治疗前后子宫内膜厚度、形态比较

Table 3 Comparison of endometrial thickness and morphology before and after treatment between repeated implantation failure patients of the 2 groups

组别	例数	时间点	内膜厚度/mm ($\bar{x} \pm s$)	内膜形态/%(例)	
				A型	B+C型
对照组	37	入组前	7.34±0.85	16.2(6)	83.8(31)
		FET前	8.07±1.10	10.8(4)	82.9(33)
治疗组	36	入组前	7.09±2.02	30.6(11)	69.4(25)
		FET前	8.74±1.59*	50.0(18)**	50.0(18)

注:FET为胚胎解冻移植。与对照组FET前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表4 两组反复种植失败患者治疗前后子宫内膜血流、子宫动脉血流比较

Table 4 Comparison of endometrial blood flow and uterine artery blood flow before and after treatment between repeated implantation failure patients of the 2 groups

组别	例数	时间点	子宫内膜血流分级/%(例)			子宫动脉血流[M(P_{25} , P_{75})]		
			1级	2级	3级	PI	RI	S/D
对照组	37	入组前	54.1(20)	45.9(17)	0	2.12(1.85,2.75)	0.97(0.88,1.32)	7.53(6.73,8.52)
		FET前	29.7(11)	62.2(23)	8.1(3)	1.93(1.71,2.15)	0.90(0.80,1.19)	6.72(5.56,7.53)
治疗组	36	入组前	50(18)	47.2(17)	2.8(1)	2.44(2.03,2.87)	0.90(0.81,0.94)	6.46(5.33,8.15)
		FET前	27.8(10)	69.4(25)	2.8(1)	1.94(1.52,2.59)	0.78(0.67,0.86)**	5.73(4.82,7.57)

注:FET为胚胎解冻移植,PI为动力指数,RI为阻力指数,S/D为收缩期峰值速度/舒张末期流速。与对照组FET前比较,** $P < 0.01$ 。

HOXA10、ITGB5和LIF的蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$, $P < 0.001$)。见图1。

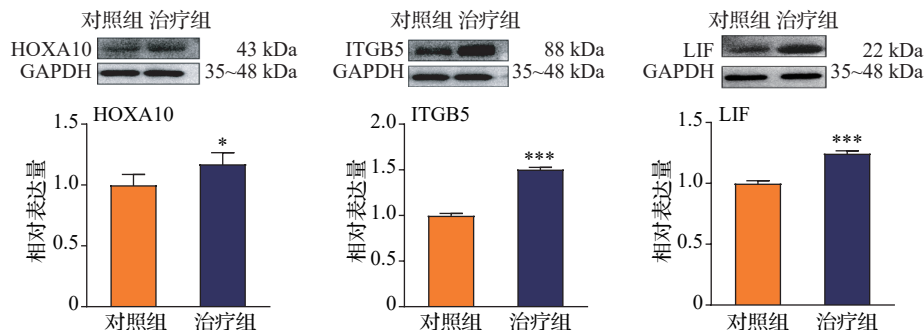
2.5 安全性评价

治疗组36例患者针刺治疗期间均未发生晕针、惊厥、滞针、断针、剧烈疼痛及局部感染等不良反应。

3 讨论

RIF属于中医学“不孕”“滑胎”“断续”或“全不

产”等疾病范畴,夏天教授认为脾肾阳虚、湿浊内蕴为其根本病机,并提出温阳化浊法治疗不孕症的学术理念^[17-20]。本团队前期研究显示温阳化浊法中药治疗可提高RIF患者子宫内膜厚度,改善其临床妊娠率及持续妊娠率^[21-22],表明温阳化浊法对脾肾阳虚型RIF患者具有积极的治疗作用。经过长期深入、广泛的临床实践,并结合脾肾阳虚证的病机特点,本团队以温肾健脾、化湿蠲浊为治疗原则,创立了温阳化浊法针刺。



注:HOXA10为同源框基因10,ITGB5为整合素 $\beta 5$,LIF为白细胞抑制因子。与对照组比较,* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$ 。

图1 两组反复种植失败患者黄体中期子宫内膜HOXA10、ITGB5和LIF蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$,对照组37例,治疗组36例)

Fig. 1 Comparison of protein expression levels of HOXA10, ITGB5 and LIF in endometrium of luteal phase between repeated implantation failure patients of the 2 groups ($\bar{x} \pm s$, 37 cases in the control group, 36 cases in the treatment group)

《素问·宝命全形论篇》曰：“人生有形，不离阴阳。”《素问·注证发微·卷一》亦云：“故阳化万物之气，吾人之气由阳化之；阴成万物之形，而吾人之形由阴成之。”“阳化气，阴成形”是机体生命活动的基本规律，“阳化气”主导生命活动的功能状态，“阴成形”强调生命形体的构成及变化。《格致余论·受胎论》云：“阴阳交媾，胎孕乃凝。”新生命的形成及人体生命活动的起始动因和源泉皆为阴阳的运动变化。《素问·生气通天论篇》曰“生之本，本与阴阳”，强调阴阳是构成生命形体的本源，新生命的孕育形成是阳气与阴精气化运动的结果，这种气化运动的本质就是阴精与阳气、化气与成形的对立统一，其运动转化的过程可以概括为“阳化气，阴成形”。由此可见，“阳化气，阴成形”与孕育新生息息相关，缺一不可。若“阳化气，阴成形”功能异常，阳化气不足或阴成形太过使机体阴阳失衡，阴精和阳气各失其职，机体阳气亏虚，脏腑功能减退，温煦推动乏力，气化不足使阴不化精，反而生成湿浊等有形阴邪，出现“阳气亏虚不化气，阴不成胎反成浊”的病理状态^[17]，影响机体正常的孕育功能，导致胎孕不摄或屡孕屡堕。温阳化浊法针刺的核心要义在于平衡阴阳，激发胞宫阳气，蠲除湿浊阴邪。背为阳，腹为阴，通过快针刺激足太阳膀胱经上属于太阴脾经、少阴肾经的背俞穴等穴位以温肾健脾，秩边透刺水道以引阳至阴，督导背部阳气通达腹部阴位，激发冲任、胞宫之阳，温煦土壤，促进子宫内膜增殖变厚，从而保障其在肾精、肾阳的蒸腾鼓动下发挥血海满盈、摄胎成孕的功能；脾胃为后天之本，气血生化之源，气机升降之枢，中焦太阴脾经、阳明胃经的天枢、地机、丰隆、阴陵泉等腧穴，得气后留针以升清降浊，调节机体水液代谢，疏导壅滞胞宫、胞脉的一切有形湿浊，开通闭塞，调畅气机，改善胞宫环境，提升孕育生命的潜力和质量。

ER不良是RIF的主要病因之一，有研究证实子宫内膜在容受性窗口期间会经历显著的形态学变化，包括腺体扩张、间质水肿和血管增生等，这种变化会将子宫内膜调节至最适合胚胎植入的状态，而这一过程受大量生物因子的调控，目前已知的有整合素、HOXA10、LIF及黏蛋白1等。整合素是参与细胞间和细胞外基质黏附的细胞表面受体，参与多种细胞过程，包括胚胎发生、伤口愈合和免疫反应等^[23]。ITGB5是一种常见的整合素 β 亚基，其只与 αV 亚基组成异二聚体发挥生物学功能，有研究证实ITGB5在植入窗期间在子宫内膜上皮中表达。

HOXA10是同源框家族成员，在子宫上皮细胞和基质细胞中呈周期性表达，种植窗期显著增加，可以调节子宫内膜的增殖、分化和蜕膜化^[24]。Yuan等^[25]的研究显示针刺可以显著提高超排卵小鼠子宫内膜HOXA10和血管内皮生长因子的表达水平，同时增加其子宫内膜胞饮突数量和内膜厚度。LIF是子宫内膜腺体分泌的一种具有多种生物活性的细胞因子，属于白细胞介素-6家族，LIF在生殖中发挥着积极的作用，参与卵泡和胚胎的发育、胚胎着床及妊娠维持。在种植窗口期，LIF能促进胞饮突的发育，支持胚泡的附着、侵袭，是调节ER最重要的因子之一^[26]。汪秀梅等^[27]的研究显示，针刺治疗可以显著提高辅助生殖患者子宫内膜LIF水平，降低子宫内膜血流参数PI、RI，增加子宫内膜容积和厚度。本研究前期数据^[28]显示两组临床妊娠率无统计学意义，随着样本量扩大并进一步随访至活产，本研究结果显示，与对照组相比，温阳化浊法针刺可以提高脾肾阳虚型RIF患者胚胎种植率、临床妊娠率、持续妊娠率、活产率，增加其子宫内膜厚度，提高子宫内膜A型率，降低子宫动脉RI，提高黄体中期子宫内膜HOXA10、LIF、ITGB5的蛋白表达量，说明温阳化浊法针刺可能通过上调ER相关蛋白的表达，促进滋养细胞与子宫内膜细胞间的黏附力，加强胚胎在子宫内膜的黏附和种植，提高RIF患者的ER，从而改善其妊娠结局。“标本配穴”针刺治疗对RIF妊娠结局的研究^[29]表明，针刺组临床妊娠率(44.9% vs 25.49%)、活产率(28.57% vs 9.8%)均高于常规移植，与本研究结果一致，但其活产率略低，可能与未进行中医辨证分型有关。本研究干预对象中医辨证为脾肾阳虚型的RIF患者，因证施治疗效显著。“通元针法”治疗薄型子宫内膜RIF妊娠结局的研究^[8]显示，针刺组临床妊娠率优于对照组(38.8% vs 16.2%)，但胚胎种植率两组比较无统计学意义，与本研究差异较大，这可能与其研究对象为薄型子宫内膜(子宫内膜厚度 ≤ 7 mm)的RIF人群相关。一项前瞻性研究^[30]显示，RIF患者的活产率为32.8%，本研究结果显示温阳化浊法针刺治疗后的脾肾阳虚型RIF患者活产率为38.9%，提示温阳化浊法针刺可以有效改善RIF患者妊娠结局，但本研究对照组胚胎种植率、临床妊娠率及活产率均偏低，考虑与样本量较小有关。

综上所述，温阳化浊法针刺可以提高脾肾阳虚型RIF患者冻融胚胎移植周期的种植率、妊娠率及活产率，有效改善妊娠结局，其机制可能与上调黄

体中期子宫内膜HOXA10、ITGB5和LIF的蛋白表达量,改善子宫内膜容受性相关。未来还需进一步明确其作用机制及具体信号通路,以期为RIF的辩证针刺治疗提供严谨的科学依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国女医师协会生殖医学专业委员会. 反复种植失败临床诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(2): 89-100.
Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Women's Medical Doctor Association. China expert consensus on clinical diagnosis and treatment of repeated implantation failure (in Chinese) [J]. National Medical Journal of China, 2023, 103(2): 89-100.
- [2] SCHEFFER J B, SCHEFFER B B, DE CARVALHO R F, et al. A comparison of the effects of three luteal phase support protocols with estrogen on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes in patients on a GnRH antagonist protocol [J]. JBRA Assist Reprod, 2019, 23(3): 239-245.
- [3] CRACIUNAS L, GALLOS I, CHU J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(2): 202-223.
- [4] 程英龙, 马晓荣, 刘丽. 针灸治疗不孕症的研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(4): 94-100.
CHENG Y L, MA X R, LIU L. Research progress of acupuncture and moxibustion in the treatment of infertility (in Chinese) [J]. Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion, 2020, 36(4): 94-100.
- [5] 岗卫娟, 孟醒, 景向红. 临床试验中针刺方案充分性评价: 现状与建议[J]. 中国针灸, 2019, 39(3): 229-233.
GANG W J, MENG X, JING X H. Assessing the adequacy of acupuncture in clinical trials: current status and suggestions (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2019, 39(3): 229-233.
- [6] ZHU C, XIA W T, HUANG J Z, et al. Effects of acupuncture on the pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Public Health, 2022, 10: 987276.
- [7] 徐刚, 闫国立. 医学统计学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 20-21.
XU G, YAN G L. Medical statistical methodology (in Chinese) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2019: 20-21.
- [8] 薛红梅, 李月梅, 陈雨婷, 等. “通元针法”分期施治对薄型子宫内膜反复种植失败患者妊娠结局的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(12): 1338-1342.
XUE H M, LI Y M, CHEN Y T, et al. Effect of staging treatment of Tongyuan acupuncture on pregnancy outcome in patients with recurrent implantation failure of thin endometrium type (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2021, 41(12): 1338-1342.
- [9] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
XIE X, KONG B H, DUAN T. Obstetrics and gynecology (in Chinese) [M]. 9th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [10] POLANSKI L T, BAUMGARTEN M N, QUENBY S, et al. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion [J]. Reprod Biomed Online, 2014, 28(4): 409-423.
- [11] 谈勇. 中医妇科学[M]. 4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
TAN Y. Traditional Chinese gynecology (in Chinese) [M]. 4th edition. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-243.
ZHENG X Y. Guiding principles for clinical research of new Chinese medicine: trial implementation (in Chinese) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 239-243.
- [13] 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔, 等. 辅助生殖技术临床关键指标质控专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(9): 828-835.
HU L L, HUANG G N, SUN H X, et al. CSRMS consensus on key indicators for quality control in ART clinical operation (in Chinese) [J]. Journal of Reproductive Medicine, 2018, 27(9): 828-835.
- [14] OKUN N, SIERRA S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(1): 64-83.
- [15] CHIEN L W, AU H K, CHEN P L, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer [J]. Fertil Steril, 2002, 78(2): 245-251.
- [16] SCHILD R L, KNOBLOCH C, DORN C, et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow [J]. Fertil Steril, 2001, 75(2): 361-366.
- [17] 宫政, 夏天, 马赛花, 等. 从温阳化浊论治不孕症的理论内涵与临床实践[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6144-6147.
GONG Z, XIA T, MA S H, et al. Theoretical connotation and clinical practice in the treatment of infertility from the theory of warming Yang and resolving turbidity (in Chinese) [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2020, 35(12): 6144-6147.
- [18] 李兆惠, 宫政, 夏天, 等. 温阳化浊法改善子宫内膜容受性体会[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 533-536.
LI Z H, GONG Z, XIA T, et al. Improve endometrial receptivity by warming Yang and dissolve turbidity method (in Chinese) [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020,

- 61(6): 533-536.
- [19] 渠莉, 夏天. 夏天治疗体外受精-胚胎移植反复失败经验[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(12): 36-38.
QU L, XIA T. Experience of treating repeated failure of IVF-ET in summer (in Chinese)[J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 37(12): 36-38.
- [20] 宫政, 马赛花, 王梦瑶, 等. 夏天辨治不明原因不孕症经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(4): 642-645.
GONG Z, MA S H, WANG M Y, et al. XIA Tian's experience in treating unexplained infertility (in Chinese)[J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2022, 28(4): 642-645.
- [21] 胡祖贤, 张珂, 宋佳怡, 等. 温阳化浊方对反复种植失败患者冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(9): 1038-1041.
HU Z X, ZHANG Y, SONG J Y, et al. Effect of Wenyang Huazhuo compound on pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycle of patients with repeated implantation failure (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 40(9): 1038-1041.
- [22] 冯伟华, 赵晓丽, 陈明丽, 等. 基于Wnt通路探讨温阳化浊方含药血清对Ishikawa和JAR细胞胚胎种植模型的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(20): 1975-1984.
FENG W H, ZHAO X L, CHEN M L, et al. The effect of Wenyang Huazhuo formula (温阳化浊方)-containing serum on ishikawa and JAr cell embryo implantation model based on Wnt pathway (in Chinese)[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 63(20): 1975-1984.
- [23] TAKADA Y, YE X J, SIMON S. The integrins [J]. Genome Biol, 2007, 8(5): 215.
- [24] ASHARY N, LAHERI S, MODI D. Homeobox genes in endometrium: from development to decidualization [J]. Int J Dev Biol, 2020, 64(1/2/3): 227-237.
- [25] YUAN L, FENG F, MAO Z, et al. Effects of Erbuzhuyu decoction combined with acupuncture on endometrial receptivity are associated with the expression of miR-494-3p [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020; 2020: 9739672.
- [26] YOU F, DU X, ZHANG T W, et al. Electroacupuncture improves endometrial receptivity through miRNA-223-3p-mediated regulation of leukemia inhibitory factor/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway [J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 10298-10312.
- [27] 汪秀梅, 孙飒, 袁红丽, 等. 针灸在辅助生殖技术中对患者子宫内膜容受性的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(7): 198-200.
WANG X M, SUN S, YUAN H L, et al. Effects of acupuncture assisted reproductive technology on endometrial receptivity (in Chinese) [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 48(7): 198-200.
- [28] 伏瑛瑛. “温阳化浊”法针刺对脾肾阳虚型反复种植失败患者冻融胚胎移植结局的影响[D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
FU Y Y. Effect of “warming Yang and resolving turbidity” acupuncture on the outcome of frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure due to spleen-kidney yang deficiency (in Chinese) [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [29] 邓超, 章红, 周艳平, 等. “标本配穴”针刺治疗对反复移植失败患者妊娠结局及子宫内膜的影响[J]. 浙江中医杂志, 2024, 59(10): 915-917.
DENG C, ZHANG H, ZHOU Y P, et al. The effect of acupuncture treatment with specimen matching points on pregnancy outcome and endometrium in patients with repeated transplant failure (in Chinese) [J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 59(10): 915-917.
- [30] KITAYA K, MATSUBAYASHI H, TAKAYA Y, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure [J]. American J Rep Immunol, 2017, 78(5): e12719.

收稿日期:2025-03-06 修回日期:2025-05-27
网络首发:2025-12-23 编辑:李天娇