

☆ XXXX ☆

富血小板血浆宫腔灌注联合通元针法对反复种植失败患者妊娠结局及免疫状态的影响

冯玉环¹, 周巧兰², 晏红伟¹, 乘风霞³, 樊桂玲⁴, 韩宝生¹

(¹唐山市妇幼保健院生殖遗传科, 河北唐山 063000; ²唐山市妇幼保健院超声医学科, 河北唐山 063000; ³邢台市妇幼保健院妇产科, 河北唐山 063000; ⁴唐山中心医院, 河北唐山 063000)

【摘要】目的:评估富血小板血浆(PRP)宫腔灌注联合通元针法对反复种植失败(RIF)患者妊娠结局及免疫状态的疗效。**方法:**将唐山市妇幼保健院于2023年1月至2024年4月收治的有冻融胚胎留存的125例RIF患者随机分为对照组64例、观察组61例。对照组移植前予以PRP宫腔灌注治疗,观察组在对照组基础上给予通元针法治疗。比较两组患者的妊娠结局指标、子宫内膜厚度及血流动力学、血清学相关指标、免疫状态、安全性。**结果:**治疗后观察组人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)阳性率、临床妊娠率和活产率均高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);与治疗前比较,两组治疗后内膜厚度即血清雌二醇(E_2)、孕酮(P)、整合素 $\alpha v\beta 3$ 、白血病抑制因子(LIF)、白细胞介素10(IL-10)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)均升高($P<0.05$),搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、白细胞介素-17(IL-17)、 γ -干扰素(IFN- γ)均降低($P<0.05$),且观察组较对照组上述各指标升高、降低更明显($P<0.05$)。**结论:**PRP宫腔灌注联合通元针法能够有效促进子宫内膜厚度及血流动力学指标、血清学相关指标改善,提高妊娠结局,增强机体免疫,且具有良好应用安全性。

【关键词】 反复胚胎种植失败;通元针法;富血小板血浆;宫腔灌注;妊娠结局;免疫状态

Effect of platelet-rich plasma endometrial infusion combined with Tongyuan acupuncture on pregnancy outcomes and immune status in patients with repeated implantation failure

Feng Yuhuan¹, Zhou Qiaolan², Yan Hongwei¹, Li Fengxia³, Fan Guiling⁴, Han Baosheng¹ (¹Department of Reproductive Genetics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China; ²Department of Ultrasound Medicine, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Xingtai Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province; ⁴Tangshan Central Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province)

【ABSTRACT】 Objective To evaluate the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) intrauterine perfusion combined with Tongyuan acupuncture (an acupuncture technique for regulating the Governor Vessel, nourishing the spirit, and guiding Qi back to its source) in improving pregnancy outcomes and modulating immune status in patients experiencing repeated implantation failure (RIF). **Methods** A total of 125 RIF patients with cryopreserved embryos were enrolled from Tangshan Maternal and Child Health Hospital between January 2023 and April 2024. Participants were randomly allocated to the control group (n=64), receiving PRP intrauterine perfusion alone prior to embryo transfer, and observation group (n=61), receiving Tongyuan acupuncture on the basis of PRP intrauterine perfusion. The positive rate of human chorionic gonadotrophin (β -HCG, being >10 mIU/mL) and pregnancy rate were used as the primary pregnancy outcome. The endometrial thickness and blood flow dynamics including the uterine arterial pulsatility index and resistance index were detected by using a color doppler ultrasonography. The contents of serum estradiol (E_2), progesterone (P), integrin $\alpha v\beta 3$ and leukemia inhibitor factor(LIF) were detected by chemiluminescence method), and the contents of interleukin-10 (IL-10), IL-17, γ -interferon (IFN- γ) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in the uterine cavity fluid supernatant were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The safety of the PRP

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20260279

引用格式:冯玉环,周巧兰,晏红伟,等.富血小板血浆宫腔灌注联合通元针法对反复种植失败患者妊娠结局及免疫状态的影响[J].针刺研究,XXXX,XX(X):1-8.

项目来源:河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20201483)

作者:冯玉环, E-mail: g67wjj@163.com

intrauterine perfusion combined with Tongyuan acupuncture was evaluated by observing the occurrence of adverse reactions such as lower abdominal distension and pain, uterine cavity infection, vaginal bleeding, and local microthrombosis. **Results** Comparison between two groups showed that after the treatment, the β -HCG positive rate, clinical pregnancy rate and live birth rate of the observation group were all significantly higher than those of the control group (86.21% vs 47.54%, 92.00% vs 17.19%, and 46.15% vs 33.33%, respectively; $P<0.05$, $P<0.01$). Following the treatment, both groups exhibited a significant increase in the endometrial thickness, contents of serum E2 and P, endometrial receptivity markers (integrin $\alpha\beta 3$ and LIF) and immunomodulatory cytokines (IL-10 and TGF- $\beta 1$), and a marked reduction in the uterine arterial PI and RI, and contents of pro-inflammatory cytokines IL-17 and IFN- γ ($P<0.05$). Concurrently, the amplitude of both the increase and decrease were notably larger in the observation group than in the control group (all $P<0.05$). Regarding the safety, the incidence of adverse reactions (abdominal pain and vaginal bleeding) was comparable between the control group (6.25%) and observation group (4.92%, $P>0.05$). **Conclusion** PRP intrauterine infusion combined with Tongyuan acupuncture effectively promotes improvements in the endometrial thickness and receptivity, hemodynamic parameters, and serum-related indicators, enhances pregnancy outcomes, strengthens the body's immune function, and demonstrates a favorable safety profile, supporting its potential as a promising strategy for managing RIF.

【KEYWORDS】 Repeated implantation failure; Tongyuan acupuncture; Platelet rich plasma; Intrauterine infusion; Pregnancy outcome; Immune status

作为新生命形成的重要步骤,胚胎顺利着床要求高质量囊胚、良好子宫内膜种植准备和母胎界面友好互动三者同时存在^[1]。尽管医疗卫生技术现今不断成熟,临床体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的成功率也逐渐升高,但仍有相当一部分患者多次移植胚胎仍未着床,被诊断为反复种植失败(RIF)^[2-3]。RIF不仅给女性患者带来了较大心理负担,影响家庭生活和谐,还会增加一系列社会隐患^[4]。宫腔灌注是临床针对RIF患者改善子宫内膜容受性的一种手段,通过将药物经宫颈推至宫腔内,使其与子宫内膜产生直接作用,达到调节局部微环境、提高内膜容受性的目的,在临床中应用广泛^[5]。富血小板血浆(PRP)由新鲜全血制备而成,内含多种生长因子,能够有效促进细胞增殖、分化,促进组织再生修复,在RIF的宫腔灌注治疗中有较多应用^[6]。但对于卵巢早衰、薄型子宫内膜等因素导致的RIF,临床单一应用PRP宫腔灌注效果有限,因此需寻找更为合适的联合治疗方案^[7]。通元针法是赖新生教授基于阴阳学说创立的针灸疗法,具有通督调神功效,后被应用于IVF-ET辅助治疗中,并取得良好治疗效果^[8-9]。尤其针对卵巢早衰患者,通元针法可通过刺激督脉及相关腧穴,调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能,促进卵泡发育及雌激素分泌,从而改善内膜生长基础;针对薄型子宫内膜,通元针法可提升子宫动脉血流灌注,降低血管阻力,增加内膜厚度与腺体分泌活性^[10-11]。通元针法在取穴配伍上注重整体调理与生殖轴的特异性干预,常选取百会、印堂、关元、气海、三阴交、子宫等穴,兼顾调神与调胞宫,其

作用靶点不仅局限于局部血液循环改善,还可影响中枢神经递质与生殖激素分泌,从而在改善子宫内膜容受性及母胎免疫耐受方面体现出多环节协同优势^[12]。本研究通过观察PRP宫腔灌注和通元针法联合治疗方案的疗效,为RIF的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究病例为2023年1月至2024年4月唐山市妇幼保健院生殖医学科收治的125例有冻融胚胎留存的RIF门诊患者。样本量计算公式为 $n = \frac{\pi_1(100 - \pi_1) + \pi_2(100 - \pi_2)}{(\pi_1 - \pi_2)^2} f(\alpha, \beta)$ 。 n 为单组样本数量, π_1, π_2 表示观察组、对照组预期 β -HCG阳性率,根据预实验结果记为47、20, $\alpha=0.05, \beta=0.10$,查表得到 $f(0.05, 0.10)=10.5$,计算得到 $n=59$,考虑存在10%脱落情况,则 n 应为66,两组共应纳入132例。研究已通过唐山市妇幼保健院伦理委员会批准(批号:2022-055-03)。

1.2 纳入标准

①符合RIF相关诊断标准^[13];②患者年龄在25~40岁之间,已婚未避孕, ≥ 1 年未孕;③患者有生育要求,且至少经历了 ≥ 3 次胚胎移植失败;④有 ≥ 1 颗优质冻融胚胎储存;⑤患者子宫内膜厚度约8~12 mm,具有正常内膜形态;⑥本人及家属均知情同意。

1.3 排除标准

①存在子宫畸形、子宫内膜异位、宫腔粘连等生殖系统疾病;②内分泌、免疫、凝血功能异常;③既往进行过影响子宫内膜功能的手术或有多次人工流产史;④器官功能障碍、恶性肿瘤或存在其他影响妊娠的疾病;⑤染色体异常;⑥精神、认知异常。

1.4 剔除、脱落与终止标准

①入组/合规性不符;②干预依从性 $<80\%$;③数据缺失;④未完成全程访视;⑤安全性/疗效异常;⑥方案重大失误/偏差、伦理/申办者要求终止者;⑦盲底泄露/应急信件拆阅率 $>20\%$ 。

1.5 干预方法

对照组采取PRP宫腔灌注的方式进行治疗。PRP制备^[14]:采用两次离心法,抽取患者月经结束后3 d的静脉血8.5 mL。抽血时使用预先装有1.5 mL柠檬酸钠抗凝溶液进行抽取,将抽出的血液以相对离心力300 g在18℃下离心10 min,离心后血液分为底层红细胞,中层血沉棕黄,上层血浆,吸取上、中层物质转移至另一离心管中,以相对离心力700 g在相同条件下再次离心15 min,丢弃上清液后获得PRP约1.5 mL。宫腔灌注:嘱患者于治疗床上取膀胱截石位,对外阴、阴道进行常规消毒,使用窥阴器暴露宫颈;将制备好的PRP使用胚胎移植管经宫颈注入宫腔,注入量约1.0 mL;成功灌注后保持患者静卧30 min。宫腔灌注时间为胚胎移植前48 h。在对照组采取PRP宫腔灌注的基础上,观察组加用通元针法。通元针法选穴参考赖新生教授创立的阴阳学说理论及李月梅教授在IVF-ET中的临床应用经验^[8-9],并结合《针灸学》教材及《辅助生殖针灸技术规范(试行)》选穴原则。通元针法分为两组治疗腧穴,第一组为脑户、强间、百会、双侧肾俞、双侧膈俞、双侧肝俞、双侧心俞、大椎、委中、双侧次髎、双侧涌泉(双侧);第二组为双侧子宫、双侧卵巢、双侧足三里、印堂、中脘、关元、气海、双侧天枢、双侧血海、双侧三阴交、双侧生殖区。使用75%乙醇对针刺穴位皮肤进行常规消毒,取第一组穴位时患者取俯卧位,取第二组穴位时仰卧位。选择0.30 mm $\times$ 25 mm、0.30 mm $\times$ 40 mm、0.30 mm $\times$ 50 mm等多规格一次性使用无菌针灸针(江苏三才五妍医疗科技发展有限公司),采用飞针法进针。百会、强间、脑户均向后平刺15 mm;印堂朝向鼻根方向进行平刺,平刺深度10 mm;心俞、膈俞、脾俞、肝俞沿脊柱方向,与皮肤约45°夹角进行针刺,针刺深度10 mm;

次髎穴直刺40 mm;其余穴位采用平补平泻的常规针刺方法。得气后留针30 min。所有针灸操作均由具有执业医师资格证、中级及以上职称,且完成通元针法专项培训 ≥ 20 学时的针灸科医师执行,具备 ≥ 5 年的辅助生殖针灸临床经验。治疗时间从取卵周期前1个月的月经周期第5天开始,2 d/次,至月经来潮为1个疗程,第2个疗程与上个月开始时间相同,2 d/次,取卵后休息2 d继续针刺至月经来潮,第3个疗程同样为本次月经周期第5天,2 d/次,持续治疗至移植日前1 d,移植后休息2 d继续针刺至月经来潮,共进行3个疗程。

胚胎移植方法:超声引导下,医生将无菌移植导管(含内、外管)经宫颈轻柔插入宫腔,通过宫颈内口时有轻微突破感。胚胎实验室将筛选的优质胚胎装入内管,经外管输送至宫腔中段(距宫底0.8~1.5 cm处),缓慢推注后静置10 s。退出导管后立即送实验室检查,确认无胚胎残留。全程约5~10 min,多数患者无痛感,子宫过度屈曲者可能轻微不适。术后平卧休息30 min即可排尿,无需长期卧床。避免剧烈运动、盆浴及性生活1周。遵医嘱使用黄体酮(阴道栓剂/肌内注射/口服),维持至孕10~12周。移植后14 d检测血 β -hCG判断妊娠,成功者2周后B超观察胎心。

1.6 观察指标及检测方法

1.6.1 主要结局指标

妊娠结局:通过比较两组患者治疗后人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)阳性率和临床妊娠率来评估患者的妊娠结局。于患者移植后14 d时进行抽血,结果显示 β -HCG >10 mIU/mL表示阳性。计算公式: β -HCG阳性率(%)=(β -HCG阳性例数/组内总例数) $\times 100\%$ 。于移植后7周对患者进行阴道超声检查,显示宫腔内有妊娠囊、胎芽、胎心搏动则为临床妊娠。活产定义为至少有1个活婴儿出生(至少妊娠28周)。临床妊娠率(%)=(临床妊娠例数/ β -HCG阳性例数) $\times 100\%$,活产率(%)=(活产例数/临床妊娠例数) $\times 100\%$ 。

1.6.2 次要结局指标

子宫内膜厚度及血流动力学:使用彩色多普勒超声诊断仪(绵阳市先锋医疗器械有限公司)对患者移植当月月经第3天(治疗前)、移植日(治疗后)子宫内膜厚度及血流动力学参数进行检测。血流动力学参数包括搏动指数(PI)、阻力指数(RI)。

血清学相关指标:取两组患者治疗前、后空腹静脉血3 mL,通过化学发光法(试剂盒购自上海通

蔚)检测雌二醇(E_2)、孕酮(P)、整合素 $\alpha v\beta 3$ 、白血病抑制因子(LIF)水平。

酶联免疫吸附法检测免疫状态:收集患者治疗前、后的宫腔液,经离心后取上清液[临床使用子宫内膜细胞采样器(刷头呈环形带刮齿)进行微创采集]。无菌操作下经宫颈送入宫腔底部,回缩套管暴露采集环,旋转刷头10周刮取子宫内膜样本;收回采集环退出体外。样本与涮洗液离心(4°C , $2\,000\sim 3\,000\text{ r/min}$, $10\sim 15\text{ min}$)后分层,吸取上层宫腔液上清液分装至无菌EP管, -80°C 长期保存备用。根据试剂盒(上海通蔚)说明测定白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-17(IL-17)、 γ -干扰素(IFN- γ)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平。

安全性:记录两组治疗期间出现下腹胀痛、宫腔感染、阴道出血、局部微血栓等不良反应发生情况。轻度胀痛予观察或热敷;出血 $>$ 月经量者暂停治疗并复查超声;疑似感染者予抗感染并按妇科常规处理。

1.7 统计分析

处理研究中RIF患者数据通过SPSS 26.0得到。计量资料符合正态分布,记为($\bar{x}\pm s$),组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料记为[$n(\%)$],经 χ^2 检验进行比较; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

每组纳入66例,其中观察组注射部位肿胀2例,自行退出3例,对照组自行退出2例。最终观察

组61例、对照组64例患者纳入研究。两组患者年龄、不孕时间、既往移植次数等一般资料比较,差异无统计学意义。见表1。

表1 两组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	不孕时间(年)	既往移植次数(次)
对照组	64	32.80 ± 3.55	3.17 ± 0.72	4.45 ± 0.99
观察组	61	32.67 ± 3.82	3.10 ± 0.78	4.34 ± 1.02

2.2 两组妊娠结局指标比较

观察组 β -HCG阳性、临床妊娠率和活产率均高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),见表2。

表2 两组妊娠结局指标比较 [$n(\%)$]
Table 2 Comparison of pregnancy outcome indicators between the two groups [$n(\%)$]

组别	例数	β -HCG阳性	临床妊娠	活产
对照组	64	13(20.31)	6(46.15)	2(33.33)
观察组	61	29(47.54) $\triangle\triangle$	25(86.21) $\triangle$	23(92.00) $\triangle\triangle$

注:与对照组比较, $\triangle P<0.05$, $\triangle\triangle P<0.01$ 。

2.3 两组子宫内膜厚度及血流动力学比较

与治疗前比较,两组治疗后内膜厚度均升高($P<0.05$),PI、RI均降低($P<0.05$);且治疗后观察组内膜厚度较对照组升高($P<0.05$),PI、RI较对照组降低($P<0.05$)。见表3。

表3 两组子宫内膜厚度及血流动力学比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of endometrial thickness and hemodynamic ratio between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	子宫内膜厚度(mm)		PI		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	6.55 ± 1.07	$7.97\pm 1.11^{\triangle}$	2.58 ± 0.33	$2.39\pm 0.28^*$	0.95 ± 0.12	$0.83\pm 0.10^*$
观察组	61	6.46 ± 1.13	$8.82\pm 1.20^{\triangle\triangle}$	2.64 ± 0.31	$2.20\pm 0.24^{\triangle}$	0.97 ± 0.11	$0.75\pm 0.08^{\triangle}$

注:PI为搏动指数,正常参考值为2.0~3.0;RI为阻力指数,正常参考值为0.6~0.8。与治疗前比较, $^*P<0.05$;与对照组比较, $\triangle P<0.05$ 。

2.4 两组血清学相关指标比较

治疗后两组患者血清 E_2 、P、整合素 $\alpha v\beta 3$ 、LIF均升高($P<0.05$);且治疗后观察组上述指标水平较对照组更高($P<0.05$),见表4。

2.5 两组免疫状态比较

治疗后两组患者血清IL-10、TGF- β_1 均升高

($P<0.05$),IL-17、IFN- γ 均降低($P<0.05$);且治疗后观察组上述指标较对照组升高、降低更明显($P<0.05$),见表5。

2.6 两组安全性比较

对照组出现2例下腹胀痛、2例阴道出血,观察组出现2例下腹胀痛、1例阴道出血,两组不良反应

表 4 两组血清学相关指标比较 (x±s)
Table 4 Comparison of serological markers between the two groups (x±s)

组别	例数	E ₂ (pg/mL)		P(ng/mL)		整合素 αvβ3(ng/L)		LIF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	50.17±8.15	167.58±29.13 ^{*△}	0.67±0.17	14.08±2.06 ^{*△}	124.67±25.84	186.53±32.45 ^{*△}	1814.74±232.84	1954.57±323.96 ^{*△}
		49.78±8.84	196.74±32.66 ^{*△}	0.64±0.18	15.23±2.21 ^{*△}	123.25±26.34	234.76±42.34 ^{*△}	1815.27±234.54	2466.59±422.66 ^{*△}

注: E₂为雌二醇, P为孕酮, LIF为白血病抑制因子。卵泡期 E₂正常参考值为 25~75 pg/mL, 黄体期正常参考值为 100~300 pg/mL; P 黄体中期峰值正常参考值为 >8 ng/mL。与治疗前比较, *P<0.05; 与对照组比较, [△]P<0.05。

表 5 两组免疫状态比较 (x±s, pg/mL)
Table 5 Comparison of immune status between the two groups (x±s, pg/mL)

组别	例数	IL-10		IL-17		IFN-γ		TGF-β ₁	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61	389.64±41.87	443.67±48.55 ^{*△}	379.84±48.77	332.16±24.86 ^{*△}	19.77±3.84	15.20±3.22 ^{*△}	231.74±25.71	277.64±28.54 ^{*△}
		397.58±37.66	420.36±32.14 ^{*△}	371.43±53.67	352.18±34.57 ^{*△}	19.62±4.03	16.71±3.57 ^{*△}	229.58±27.10	266.18±25.17 ^{*△}

注: 与治疗前比较, *P<0.05; 与对照组比较, [△]P<0.05。

(对照组: 6.25%; 观察组 4.92%) 经比较无统计学意义(P>0.05)。停止治疗后症状均自行缓解。

3 讨论

不孕症是指由多种因素引发的生育障碍情况, 相关研究显示世界范围内约有 16.7% 的不孕患者^[15]。随着辅助生殖技术的发展, 胚胎种植得到了多数不孕患者的青睐, 但仍有部分患者反复种植失败, 严重影响患者的身心健康及生活质量^[16]。RIF 所引起的不孕症状在中医学理论中被归为“不孕”“滑胎”范畴, 医家认为疾病发病与肾气不足、精血亏虚引起的冲任气血失调、血液瘀滞、寒客胞脉、孕卵难以着床等因素有关^[17-18], 治当通督调神、活血化瘀、引气归元、补肾温阳。

本研究选用的通元针法, 由赖新生教授基于《黄帝内经》阴阳学说及经络理论所创, 强调“通督以调神、调任以固本、调和冲任气血”, 后经李月梅教授系统引入 IVF-ET 辅助治疗领域并积累了临床证据^[8-9]。其治疗方案遵循中医理论: (1) 经络理论: 选取督脉腧穴(百会、强间、脑户、大椎)以振奋一身阳气、通调神明; 任脉及腹部要穴(关元、气海、中脘)以培元固本、温养胞宫; 足三阴经及背俞穴(肝俞、肾俞、心俞、脾俞)以调补肝肾、健脾益气、养心

安神。(2) 气血理论: 通过刺激血海、三阴交等活血养血要穴, 改善冲任气血运行, 化解胞宫瘀滞。(3) 脏腑辨证: 肾主生殖, 针刺肾俞、关元、气海可补肾填精; 肝主疏泄, 刺肝俞、太冲(本方案以三阴交代)可调畅气机; 心主神明, 用心俞、印堂、百会安神定志, 缓解情志因素对生殖轴的抑制。通元针法通过通督脉以调神清志, 缓解焦虑紧张; 温补任脉与腹部要穴以固护元气、温煦胞宫, 促进精血化生; 调补肝脾肾背俞穴以恢复脏腑功能协调, 使“肾-天癸-冲任-胞宫”轴运转有序; 活血通络以改善胞宫血供, 消除寒凝瘀阻, 从而为胚胎着床提供“温暖、充盈、通畅”的胞宫环境。

RIF 发病机制目前尚未明晰, 目前认为主要与子宫内膜容受性低下、母胎界面免疫失衡等因素有关^[19]。因此, 如何安全有效地改善 RIF 患者内膜容受性, 提高妊娠率, 仍为临床研究热点问题^[20]。子宫内膜血流、厚度作为子宫内膜相关指标, 不仅能够反映内膜状况, 还可对其容受性进行有效评估^[21]。围排卵期患者表现为内膜上皮、内皮、间质细胞等快速增殖, 增加内膜厚度, 血流阻力下降, 改善胚胎着床微环境, 促进临床妊娠^[22]。此外, 越来越多研究指出, 通过调节子宫内膜免疫应答可有效降低母体对胎儿的排斥, 提高胚胎种植率^[23-24]。调节性 T 细

胞是一类控制机体免疫反应的T细胞亚群,可分泌IL-10、TGF- β_1 等多种免疫抑制因子来达到降低母胎排斥反应的目的,还可抑制机体炎性反应,改善局部炎性反应和免疫耐受状态,进而达到促进临床妊娠的目的^[25]。

PRP宫腔灌注是辅助生殖领域改善子宫内膜容受性的成熟辅助手段,其核心应用依据为:PRP通过离心自体全血获得,血小板浓度可达正常血液的3~7倍,激活后可释放VEGF、PDGF、TGF- β 、EGF等多种生长因子,一方面可促进子宫内膜细胞增殖、血管新生,改善内膜厚度与血流动力学(降低子宫动脉PI、RI),另一方面能调节宫腔局部免疫微环境,上调整合素 $\alpha v\beta 3$ 、白血病抑制因子等容受性标志物,优化胚胎着床窗口期;其含有的纤维蛋白可形成三维支架缓释生长因子,为内膜修复提供支撑^[26-27]。近期一项荟萃分析也证实,宫腔灌注PRP可以增加子宫内膜厚度、提高种植率和临床妊娠率^[28]。本研究观察到观察组子宫内膜厚度显著增加,PI、RI值改善更明显,这直接印证了PRP通过促进内膜血管生成和改善血流灌注,为胚胎着床创造了更适宜的“土壤”环境。通元针法通过刺激任脉、督脉及特定脏腑背俞穴(如肾俞、肝俞、心俞)和特定穴(如关元、气海、三阴交),旨在通调督脉以调神、引气归元以固本、活血化瘀以通络^[29]。从现代医学视角解读,这种针刺干预可能通过多重途径发挥系统调节作用:通元针法可调节HPO轴功能,优化E₂、P分泌,为子宫内膜从增殖期向分泌期转化提供内分泌基础,进而促进整合素 $\alpha v\beta 3$ 、LIF等容受性分子的表达;通元针法可调节局部免疫平衡^[30],本研究观察到的IL-10、TGF- β_1 上调与IL-17、IFN- γ 下调,与PRP纠正Th1/Th2失衡、抑制子宫内膜过度炎性反应的作用协同,共同诱导母胎免疫耐受,减少胚胎排斥,这与RIF的免疫发病机制(如Th1/Th2失衡、NK细胞异常等)高度契合^[30]。通元针法刺激百会、印堂、心俞等穴,具有宁心安神、疏肝解郁之效,可能有助于缓解患者的心理应激,为胚胎着床创造更稳定的内环境。PRP宫腔灌注为子宫内膜提供了丰富的营养物质及生长因子,有效促使子宫内膜局部微环境改善,为通元针法的治疗作用提供了更好的基础^[28-30]。而通元针法通过调节经络气血和脏腑功能,加速了PRP生长因子的吸收和利用,增强了PRP宫腔灌注治疗效果。两者相互协同,共同促进患者子宫内膜容受性和免疫状态改善,进而提高了RIF患者的妊娠成功率和妊娠结局。结合安全性

指标结果可知,两组不良反应比较无统计学意义,提示PRP宫腔灌注联合通元针法具有良好应用安全性,可推广使用。本研究将现代生物疗法PRP宫腔灌注与通元针法相结合,用于治疗RIF患者。结果显示,联合治疗组在 β -HCG阳性率、临床妊娠率及活产率等关键妊娠结局指标上均显著优于单用PRP的对照组;同时,观察组在改善子宫内膜厚度、血流动力学参数(PI、RI)、性激素水平(E₂、P)、子宫内膜容受性标志物(整合素 $\alpha v\beta 3$ 、LIF)及调节免疫细胞因子(提升IL-10、TGF- β_1 ,降低IL-17、IFN- γ)方面也展现出更优的效果,且安全性良好。

综上所述,PRP可提供局部生物活性因子促进组织修复与血管新生,通元针法能进行系统性的神经-内分泌-免疫调节,使气血调和,PRP宫腔灌注联合通元针法治疗RIF,两者协同可实现从“局部微环境修复”到“全身稳态调节”再到“免疫耐受重塑”。这可能是其显著改善子宫内膜容受性、纠正免疫失衡、最终提高妊娠率的深层机制。本研究为RIF的治疗提供了安全有效的新策略,并凸显了中西医结合疗法的独特价值。未来的研究应致力于在更大规模人群中验证该疗法,并利用先进的技术手段深入揭示其分子细胞机制,同时探索个体化、精准化的应用方案,最终惠及更多受困于RIF的患者家庭。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 梁湘萍,王兆亿,邱锡坚,等.基于机器学习的反复种植失败相关泛素化基因与免疫浸润分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2024,40(8):840-844.
Liang X P, Wang Z Y, Qiu X J, et al. Ubiquitination-related gene signature based on machine learning for recurrent implantation failure and its associations with immune infiltration (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2024, 40(8): 840-844.
- [2] 陈军玲,傅薇,孙贻.反复种植失败的治疗进展[J].实用妇产科杂志,2024,40(7):505-508.
Chen J L, Fu W, Sun B/Y. Progress in treatment of repeated implant failure (in Chinese) [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2024, 40(7): 505-508.
- [3] 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专家共识[J].中华医学杂志,2023,103(2):89-100.
- [4] 刘珊,贾君,高艳霞,等.宫腔灌注自体外周血单个核细胞改善反复种植失败患者的妊娠结局[J].现代妇产科进展,2023,32(12):904-907,913.
Liu S, Jia J, Gao Y X, et al. Intrauterine infusion of autologous peripheral blood mononuclear cells improves pregnancy outcomes in patients with repeated implantation failure

- (in Chinese) [J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2023, 32(12): 904-907, 913.
- [5] 王梓骅, 任春娥, 任文超, 等. 宫腔内灌注地塞米松对胚胎反复种植失败患者的疗效[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(8): 1064-1067.
- Wang Z H, Ren C E, Ren W C, et al. The frozen? thawed embryo transfer (F? ET) outcomes of the patients with repeated embryo implantation failure after intrauterine injection of dexamethasone sodium phosphate (in Chinese) [J]. The Journal of Practical Medicine, 2021, 37(8): 1064-1067.
- [6] 刘思佳, 乔岩岩. 宫腔灌注治疗反复种植失败的研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2024, 47(4): 342-345.
- Liu S J, Qiao Y Y. Research progress on intrauterine infusion therapy for recurrent implant failure (in Chinese) [J]. Journal of Jining Medical University, 2024, 47(4): 342-345.
- [7] 李孟邻, 郑淑珍, 王浩然, 等. “通元针法”改善反复种植失败妊娠结局 51 例[J]. 中国针灸, 2022, 42(2): 155-156.
- Li M L, Zheng S Z, Wang H R, et al. Tongyuan acupuncture for improving therapeutic outcomes of 51 recurrent implantation failure patients (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2022, 42(2): 155-156.
- [8] 兰柔, 刘韵韵, 肖秋凯, 等. “通元针法”联合精玉药灸治疗肾虚血瘀型反复种植失败疗效观察[J]. 中国针灸, 2023, 43(12): 1405-1410.
- Lan R, Liu Y Y, Xiao Q K, et al. Observation of the therapeutic effect of Tongyuan needling combined with Jingyu herb-separated moxibustion on recurrent implantation failure of kidney deficiency and blood stasis (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2023, 43(12): 1405-1410.
- [9] 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.
- [10] 李晓喆, 张素娟. 赖新生教授“通元针法”结合中药治疗卵巢早衰临床经验[J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 303-306.
- Li X Z, Zhang S J. Professor LAI Xinsheng's clinical experience in the treatment of premature ovarian failure with Tongyuan acupuncture technique and Chinese herbal medicine (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2017, 37(3): 303-306.
- [11] 吴迪. 葛根黑苏汤联合通元针法对顽固性薄型子宫内膜患者临床疗效及妊娠情况的影响[J]. 当代医学, 2025, 31(1): 47-52.
- Wu D. Effect of Gegen Heisu decoction combined with Tongyuan acupuncture on clinical efficacy and pregnancy of patients with refractory thin endometrium (in Chinese) [J]. Contemporary Medicine, 2025, 31(1): 47-52.
- [12] 赖新生. 通元针法的理论基础与临床应用概况[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(10): 2734-2739.
- Lai X S. Overview of the theoretical foundation and clinical application of Tongyuan acupuncture method (in Chinese) [J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 41(10): 2734-2739.
- [13] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 151-155.
- Preimplantation Genetic Diagnosis/Screening Expert Consensus Development Group. Expert consensus on preimplantation genetic diagnosis/screening technology (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2018, 35(2): 151-155.
- [14] 王蕾, 赵红翠, 徐阳, 等. 不同宫腔灌注方法对薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(12): 1614-1619.
- Wang L, Zhao H C, Xu Y, et al. The effects of different intrauterine infusion treatments on pregnancy outcomes of patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer cycles (in Chinese) [J]. Journal of Reproductive Medicine, 2024, 33(12): 1614-1619.
- [15] Jiao S Y, Yang Y H, Chen S R. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice [J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(1): 154-189.
- [16] 郝莹莹, 张艳, 杨继虹, 等. 复方玄驹胶囊治疗反复胚胎种植失败患者的临床效果及对子宫内膜的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(13): 109-112.
- Hao Y Y, Zhang Y, Yang J H, et al. Clinical effect of compound Xuanju capsule in the treatment of patients with recurrent implantation failure and its influence on endometrial receptivity (in Chinese) [J]. Clinical Research and Practice, 2024, 9(13): 109-112.
- [17] 游秀密, 许金榜, 杨娟, 等. 针药结合治疗肾虚血瘀型反复种植失败不孕的临床疗效及对血清 p38MAPK、JAK/STAT 蛋白表达的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(12): 1399-1404.
- You X M, Xu J B, Yang J, et al. Clinical efficacy of acupuncture combined with Chinese herbal medication for recurrent implantation failure infertility of kidney deficiency and blood stasis and its effects on serum p38MAPK and JAK/STAT protein expression (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2023, 43(12): 1399-1404.
- [18] 肖秋凯, 李月梅, 林芸. 通元针法联合多西环素治疗反复种植失败合并慢性子宫内膜炎临床研究[J]. 新中医, 2024, 56(10): 107-112.
- Xiao Q K, Li Y M, Lin Y. Clinical study on Tongyuan acupuncture therapy combined with doxycycline for recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis (in Chinese) [J]. Journal of New Chinese Medicine, 2024, 56(10): 107-112.
- [19] 周羽西, 谢奇君, 沈嵘, 等. 免疫因素在反复种植失败中的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(2): 147-152.
- Zhou Y X, Xie Q J, Shen R, et al. Advances in immune

- Factors of recurrent implantation failure [J]. International Journal of Reproductive Health/Family Planning, 2021, 40(2):147-152.
- [20] 刘科鹏, 李丽斐, 成慧, 等. 富血小板血浆宫腔灌注对反复种植失败妇女妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(5): 667-670.
- Liu K P, Li L F, Cheng H, et al. Effect of intrauterine perfusion of platelet-rich plasma on pregnancy outcome of women with repeated implantation failure (in Chinese) [J]. Journal of Reproductive Medicine, 2020, 29(5): 667-670.
- [21] 王慧. 经阴道超声对宫腔粘连反复自然流产患者的子宫内膜容受性的评估准确性探讨[J]. 现代医学影像学, 2024, 33(6):1131-1133.
- Wang H. The accuracy of transvaginal ultrasound in evaluating endometrial receptivity in patients with intrauterine adhesion and recurrent spontaneous abortion [J]. Modern Medical Imaging, 2024, 33(6):1131-1133.
- [22] 张曦倩, 许虹, 罗燕群, 等. 宫腔灌注粒细胞刺激因子对反复种植失败患者妊娠结局及免疫状态的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(13): 1770-1773.
- Zhang X Q, Xu H, Luo Y Q, et al. Effect of intrauterine perfusion of granulocyte stimulating factor on the pregnancy outcomes and immune state in patients with recurrent implantation failure (in Chinese) [J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(13): 1770-1773.
- [23] 吕爱霞, 秦红平, 莫少康, 等. 冻融胚胎移植使用阿托西班、子宫内膜搔刮、粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对反复移植失败患者妊娠结局的影响[J]. 中国性科学, 2023, 32(6): 100-104.
- Lv A X, Qin H P, Mo S K, et al. Effects of using atosiban, endometrial curettage and granulocyte colony stimulating factor intrauterine perfusion in freeze-thaw embryo transfer on pregnancy outcome of patients with repeated transplantation failure (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2023, 32(6): 100-104.
- [24] 李丽斐, 火明, 寇志坚, 等. 针刺疗法对反复种植失败患者子宫内膜容受性的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(2): 407-411, 415.
- Li L F, Huo M, Kou Z J, et al. Evaluation of acupuncture on endometrium receptivity of recurrent implantation failure (in Chinese) [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2022, 17(2): 407-411, 415.
- [25] 石梦雨, 贾志诚, 杨鑫鑫, 等. 中医药调节复发性流产辅助性T细胞17/调节性T细胞平衡的研究进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(7):1212-1219.
- Shi M Y, Jia Z C, Yang X X, et al. Research Progress on the Regulation of T Helper Cell 17/Regulatory T Cell Balance in Recurrent Spontaneous Abortion by Traditional Chinese Medicine [J]. World Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 20(7):1212-1219.
- [26] 中国输血协会临床输血管理专业委员会富血小板血浆创新技术专家联盟子宫修复项目组. 自体单采富血小板血浆治疗薄型子宫内膜的专家共识[J]. 临床输血与检验, 2023, 25(3): 289-296.
- Uterine Repair Project Team of the Platelet-Rich Plasma Innovative Technology Expert Alliance, under the Clinical Blood Transfusion Management Professional Committee of the Chinese Blood Transfusion Association. Expert consensus on the use of autologous platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium (in Chinese) [J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2023, 25(3): 289-296.
- [27] 王晓寒. 富血小板血浆(Platelet-rich Plasma, PRP)治疗薄型子宫内膜的研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- Wang X H. Study on the use of Platelet-Rich Plasma (PRP) therapy for thin endometrium (in Chinese) [D]. Jinan: Shandong University, 2021.
- [28] 刘媛, 张学红, 郭雅琼, 等. 宫腔灌注富血小板血浆对反复种植失败患者妊娠结局影响的Meta分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2024, 50(2):60-65+86.
- Liu Y, Zhang X H, Guo Y Q, et al. Meta-analysis of the effect of intrauterine perfusion of platelet-rich plasma on pregnancy outcome of patients with repeated implantation failure [J]. Journal of Lanzhou University (Medical Edition), 2024, 50(2):60-65+86.
- [29] 金萍, 李月梅, 薛红梅, 等. 通元针法对IVF-ET反复种植失败患者妊娠结局、性激素和焦虑抑郁影响的前瞻性随机对照研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3689-3693.
- Jin P, Li Y M, Xue H M, et al. A prospective randomized controlled study on the effects of Tongyuan acupuncture on pregnancy outcome, sex hormone, anxiety and depression in patients with IVF-ET of repeated implantation failure (in Chinese) [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(19): 3689-3693.
- [30] 兰柔. “通元针法”联合精玉药灸治疗肾虚血瘀型反复种植失败患者的疗效观察[D]. 广州中医药大学, 2023: 3-5.
- Lan R. Observation on the therapeutic effect of “Tongyuan needle method” with Jingyu medicinal moxibustion in the treatment of failure of repeated implantation of kidney deficiency and blood stasis [D]. Guangzhou University of Chinese Medicine, 2023: 3-5.

收稿日期:2026-03-10 修回日期:2026-06-13