

分类号 271.1

学校代号 10572

UDC 610 密级 公开

学号 20132550175



广州中医药大学

Guangzhou University of Chinese Medicine

博士学位论文

(港澳台、境外生)

穴位刺激配合辅助生殖技术提高妊娠

结局的 Meta 分析及用穴规律研究

| | |
|--------|----------|
| 学位申请人 | 何婉珊 |
| 指导教师姓名 | 罗颂平 |
| 专业名称 | 中医妇科学 |
| 申请学位类型 | 科学学位 |
| 论文提交日期 | 2016年11月 |

广州中医药大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是个人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经特别加以注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明并致谢。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名 何晓珊
日期：2016年11月25日

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解广州中医药大学有关保留使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门机构送交论文的复印件和电子版，允许被查阅和借阅。本人授权广州中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复印手段保存和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)

论文作者签名 何晓珊 论文导师签名 李
日期：2016年11月25日

中文摘要

人类第一例体外受精后代于 1978 年在英国诞生。以体外受精—胚胎移植 (*In Vitro Fertilization and embryo transfer*, IVF-ET) 为代表的辅助生殖技术 (Assisted Reproductive Technology, ART) 在往后廿年间广泛应用于不孕的治疗, 成为不孕不育夫妇的佳音。但其妊娠率仍仅为三成左右, 并于 35 岁后按年龄显著下降。中医针刺等穴位刺激治疗不孕症历史悠久且疗效确切。2002 年 Paulus 等首先提出针刺可提高 IVF-ET 临床妊娠率的观点, 针刺等穴位刺激在 ART 中的辅助角色始受到关注。

随着相关随机对照临床研究 (Randomized Clinical Trials, RCTs) 的不断更新, 针刺、电针等不同穴位刺激方法在 IVF-ET 的辅助效果或能产生不同的结论。以循证医学方法, 通过对该课题的 RCTs 作 Meta 分析, 对穴位刺激配合 ART 提高妊娠率的疗效进行评价, 并总结其治疗及操作规律, 可指导临床应用, 并为未来科研提供参考。

目的:

本研究旨在审查并评估穴位刺激配合辅助生育技术 (ART) 中体外受精—胚胎移植 (IVF-ET) 及卵胞浆内单精子注射 (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) 的随机对照临床研究 (RCTs) 文献质量; 评价近年国内及国外穴位刺激辅助 IVF-ET (及 ICSI) 的 RCTs, 并以优质 RCTs 作 Meta 分析, 总结穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕对提高疗效及其安全性的效果; 同时, 探讨其用穴选经规律, 并按以穴测经、以经测脏之原则, 找出穴位刺激辅助 IVF-ET 改善妊娠结局的适应证候。

方法:

电子及手工检索检索了 1994 年至 2015 年 12 月的中国医学科学院的中国期刊全文数据库 (CNKI)、Cochrane Library、Ovid Medline、Embase、Web of Science、APC Journal Club 及 AMED (Allied and Complementary Medicine) 所有有关穴位刺激配合 IVF-ET (及 ICSI) 治疗不孕为主题的 RCTs 报告。制定文献的纳入及排除标准, 及文献检索策略, 检索获取全文文献, 根据改良 JADAD 计分法对文献进行质量评价。再以分析研究软件 Review Manager (Rev Man 5.3) 对高质量的 RCTs (改良 JADAD 评分 ≥ 4 分) 进行 Meta 分析, 并根据不同关注项目进行亚组分析, 总结穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗对提高妊娠结局的效应, 结合分析结果进行讨论。对所有检索得出的 RCTs 进行用穴选经、治疗参数 (治疗干预阶段、治疗手段、治疗时间、电针治疗之电流、强度、波形等) 等作频数统计。

结果:

根据检索策略, 共收集了于正式学术期刊发表的文献共 3273 篇。通过阅读标题、摘要排除文献及剔除重复, 确定文献 320 篇。阅读全文后纳入文献共 53 篇, 当中改良 JADAD 评分 ≤ 3 分 33 篇, 最终纳入 Meta 分析的 RCTs 共 20 篇。共有参与者 4118 例,

治疗组占 2138 例，安慰对照组占 1127 例，空白对照组占 853 例。全部纳入研究均提及随机方法。全数入选文献使用合适分配隐藏方法。全部研究均提及组间基线可比性。仅 15 篇详细提及样本量及功率计算。采用单盲 3 篇(15%)、双盲 8 篇(40%)，余未提及盲法 9 篇(45%)。研究结果统计以意向治疗分析(ITT)为概念的共 11 篇。改良 JADAD 评分方面，7 分文献共 8 篇(40%)、5 分文献共 5 篇(25%)、4 分文献共 7 篇(35%)。

Meta 分析显示，穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕的临床妊娠率较对照组为高，并具有统计意义[RR=1.20, 95% CI (1.02, 1.41), Z=2.24, P=0.02 (P≤0.05)]。当中能够实现盲法，更能确保研究质量而使用安慰对照组的入选文献，其临床妊娠率差别亦具有统计差异[RR= 1.29, 95% CI (1.01, 1.65), Z=2.00, P=0.05 (P≤0.05)]，提示穴位刺激配合 IVE-ET 确能有效提高其妊娠结果。

而在生化妊娠率、持续妊娠率、抱婴率、流产率方面，各入选研究中治疗组及对照组间的差异均未见统计学意义。

本研究再按主要研究目的、干预阶段、治疗组干预方法、安慰对照设计不同，对纳入研究的临床妊娠率作进一步亚组分析。RCTs 在设计干预时，均按其主要目的决定治疗方法及用穴，对作为 IVF-ET 结局之一的临床妊娠率有不同的影响。研究目的为改善 IVF-ET 结局的研究中，治疗组较对照组的临床妊娠率高[RR=1.26, 95% CI (1.03, 1.54), Z=2.24, P=0.03 (P≤0.05)]，反之在研究目的为取卵镇痛的研究中则未见差别。

按穴位刺激干预的不同时间阶段，分别进行合并效果的检验。发现仅在“干预进行于超促排卵阶段”、“干预进行于取卵阶段”及“干预进行于胚胎移植阶段”三个阶段分别进行穴位刺激，其辅助疗效未有让临床妊娠率提高，但在涉及多于一个阶段进行穴位刺激比较中，穴位刺激获得显著正面疗效[RR=1.65, 95% CI (1.32, 2.06), Z=4.43, P<0.00001 (P≤0.01)]，提示非单一阶段的穴位刺激对提高 IVF-ET 结局可能有决定性意义，值得在未来研究再作探讨。

再以“干预涉及超促排卵阶段”、“干预涉及取卵阶段”及“干预涉及胚胎移植阶段”三个不同干预阶段作比较，发现涉及超促排卵阶段及取卵阶段的穴位刺激干预，能显著提高 IVF-ET 治疗的妊娠结局[RR=1.79, 95% CI (1.10, 2.91.); Z=2.36, P=0.02 (P≤0.05); RR=1.31, 95% CI (1.01, 1.69), Z=2.02, P=0.04 (P≤0.05)]，涉及胚胎移植阶段的干预则未有差别。

针对治疗组干预方面，涉及电流刺激干预的治疗组较对照组的临床妊娠率为高[RR=1.25, 95% CI (1.00, 1.57), Z=1.96, P=0.05 (P≤0.05)]，提示电流刺激对穴位刺激辅助 IVF-ET 结局的疗效有正面影响。涉及手法针刺及耳穴刺激的治疗组干预则与对照组未有统计差异。针对安慰对照设计方面，以最小刺激或皮肤上针刺及非特定穴位刺激作为安慰对照方法的研究中，穴位刺激辅助 IVF-ET 对妊娠结局有显著正面疗效[RR=1.79, 95% CI (1.34, 2.39), Z=3.98, P<0.0001 (P≤0.01); RR=1.56,

95% CI (1.00, 2.43), $Z=1.96$, $P=0.05$ ($P\leq 0.05$)]。反之,以 Streitberger 安慰针作为安慰对照组干预针具,其安慰对照组的临床妊娠率更高于治疗组。

共 53 篇改良 JADAD 评分法 1-7 分的穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕症的研究文献中,共 44 篇以改善妊娠结局为目的,对这些 RCTs 进行用穴选经、治疗参数的频数统计。结果发现,穴位刺激配合 IVF-ET 的选经用穴上,最常使用经穴、奇穴为三阴交、足三里、子宫、太冲、关元、血海、内关、合谷、归来、太溪,最常应用耳穴为(耳)内生殖、(耳)神门及(耳)内分泌,使用频次最多经脉/穴位系统为足太阴脾经(SP)、足阳明胃经(ST)、任脉(CV)、耳穴(GB)、足厥阴肝经(LR)及奇穴(EX)。特定穴使用率高。

穴位刺激干预治疗操作包括纯手法刺激、电流刺激及耳穴刺激。“涉及手法刺激”的研究较多采用 25 分钟干预治疗时间,涉及电流刺激”的多用 30 分钟,“涉及耳穴刺激”则较多采用 25 分钟。大部份纳入文献提示穴位刺激须达到“得气”。干预治疗涉及电流刺激的纳入文献中,电针治疗仪最常使用的波型主要为疏密波,电流频率由 2Hz 至 60Hz 不等,当中主要集中在 10-20Hz 频率范围,电流强度大部份提及舒适为度或 15-30V 强度范围。

从纳入文献中归纳出干预治疗选经用穴的原则,包括:(i)近部取穴、(ii)远部取穴、(iii)循经取穴——取穴重在脾胃、任脉,配以肝肾(膀胱)经脉,以及(iv)善用耳穴。根据以穴测经、以经测证、以证测脏(腑)的原则,提出以穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕的适应证候,除了肾虚证候之外,脾虚血弱、肝气郁滞、冲任失调亦为常见证候,治疗方向以调补脾胃,配以疏肝滋肾养血,调和冲任为主。

结论:

穴位刺激配合 IVF-ET 可提高其妊娠结局——临床妊娠率。本研究归纳了穴位刺激配合 IVF-ET 随机对照研究中最常使用的经穴、奇穴、耳穴及应用频次最高的经脉/部份,归纳了治疗的选经用穴原则,提供了辅助 IVF-ET 治疗的穴位刺激方法及其适应证候的参考。

关键词: 穴位刺激; 体外受精—胚胎移植(IVF-ET); 临床妊娠率; Meta 分析; 选经用穴规律

Effects of acu-point stimulation on the outcomes of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET): The meta-analysis and its rule of application

Specialty: Gynecology of Chinese Medicine

Author: Ho Yuenshan

Tutor: Luo Songping

Abstract

The first human offspring by IVF-ET born in 1978 in the UK. *In vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET), as the representative of assisted reproductive technology (ART), was widely used in the treatment of infertility among the next twenty years, and became the hope for infertile couples. However, the pregnancy rate of IVF-ET is still about thirty percents, and descends significantly after 35 years old of female.

With the constantly updated of the randomized clinical trials (RCTs), the effect of acu-point stimulation (like acupuncture, electroacupuncture, etc.) on the outcomes of IVF-ET may bring different conclusions. Conducting Meta-analysis of the RCTs, a method of evidence-based medicine (EBM), the effect of acu-point stimulations on the outcomes of IVF-ET can be evaluated. The rule of acu-points and meridians selection and other applying parameters can also be concluded, which can instruct the clinical applications and provide references for further research.

Objectives

(1) To review the quality of the randomized clinical trials (RCTs) of acu-point stimulation on the treatment of female subfertility by assisted reproductive technology (ART), including *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) and intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI); (2) to evaluate whether acu-point stimulation could improve rates of clinical pregnancy when used as adjuvant treatment in women undergoing IVF-ET (and ICSI); (3) to explore the rule of selecting acu-points and the meridians and find out the indicating syndromes of using acu-point stimulation as an adjuvant in women undergoing IVF-ET (and ICSI), by using the principle of "predicting meridian by its acu-point" and "predicting syndrome by its organ-related-

meridian”.

Methods

All reports which described RCTs of acu-point stimulation in assisted conception were obtained through data searches of the China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Cochrane Library, Ovid Medline, Embase, Web of Science, APC Journal Club and AMED(Allied and Complementary Medicine)(all from inception to December 2015). The including and excluding criteria of the selected trial and the literature searching strategy were developed, before full text document were obtained. The qualities of the included studies then were evaluated by using the modified JADAD scoring. Meta-analyses of the high-quality included studies(with modified JADAD score ≥ 4) and further subgroup analyses were processed by using Review Manager 5.3. The effectiveness and safety of acu-point stimulation as an adjuvant to IVF-ET cycle for female subfertility were then determined and discussed. The frequency statistics of the selected acu-points, meridians and treatment parameters in all RCTs (with modified JADAD score 1-7) were also conducted and discussed.

Results

According to the literature searching strategy, 3273 articles published in formal academic journals were collected. By reading the titles and abstracts and removing the repeated documents, 320 articles left. After reading the full text, 53 articles were obtained, in which 33 articles with modified JADAD score ≤ 3 , thus eventually 20 articles were included in the meta-analysis. A total of 4118 participants contained treatment group 2138 cases, sham control group 1127 cases and control group 853 cases. All included studies used appropriate allocation concealment methods and mentioned baseline comparability between treatment group and controls. Only 15 articles mentioned sample size and power calculation in details. 3 studies (15%) applied single-blinded methods, 8 articles (40%) applied double-blinded methods and 9 articles (45%) had not mentioned blinding. Statistical results mentioned with concepts of intent to treat (ITT) analysis in 11 studies. Regarding modified JADAD scoring, 8 studies got 7scores, 5studies got 5scores and 7studies got 4 points

This updated meta-analysis showed the higher clinical pregnancy rate (CPR) in the acu-point stimulation treatment group than both control groups (sham

and no intervention control) with statistical significance [RR = 1.20, 95% CI (1.02, 1.41), P = 0.02 (P ≤ 0.05)]. Comparing with sham control group only, which complied blinding and even more ensuring the quality, CPR in treatment group was also higher than that in the control [RR=1.29, 95% CI (1.01, 1.65), P=0.05 (P≤0.05)]. This implied that acu-point stimulation could improve the pregnancy outcome in women undergoing IVF-ET for subfertility.

In the aspects in biochemical clinical rate, ongoing pregnancy rate, live birth rate and miscarriage rate, the difference between the treatment group and control groups in each individual study did not show any statistical significance.

Subgroup analyses were conducted in different aspects like aims of the study, intervention phases, forms of treatment group intervention, sham control designs, etc.

When designing the intervention in RCTs, the intervention method and acu-points selected were decided according to the aims of the studies, and would indeed affect the results like CPR. Treatment group in the studies aimed at improving IVF-ET pregnancy outcomes had higher CPR than both control groups [RR=1.26, 95% CI (1.03, 1.54), P=0.03 (P≤0.05)]. No significant difference was found between treatment and control groups in the studies aimed at oocyte aspiration analgesia.

On the basis of different intervention phases, the combined effects of acu-point stimulation were evaluated separately. All of the three intervention phase sub-group including "acu-point stimulation performed only around the time of embryo transfer (ET)", "acu-point stimulation performed only around the time of oocyte aspiration (OA)" and "acu-point stimulation performed only during and before controlled ovarian hyperstimulation (COH)" did not show elevation in CPR in treatment group, but found positive result when acu-point stimulation performed in more than one of above intervention phases [RR=1.65, 95% CI (1.32, 2.06), P<0.00001 (P≤0.01)]. This indicated acu-point stimulation performed in more than one intervention phases may have decisive significant effect, further studies are worthy in exploration.

Further comparisons were made in sub-groups "acu-point stimulation performed involved phase around the time of ET", "acu-point stimulation performed involved phase around the time of OA" and "acu-point stimulation performed involved phase during and before COH". The comparisons found that

"acu-point stimulation performed involved phase around the time of OA" and "acu-point stimulation performed involved phase during COH" could significantly promote the pregnancy outcome of IVF-ET [RR=1.31, 95% CI (1.01, 1.69, P=0.04 (P≤0.05); RR=1.79, 95% CI (1.10, 2.91.), P=0.02 (P≤0.05)]. However, the CPR did not elevate in the comparison "acu-point stimulation performed involved phase around the time of ET".

For the treatment group interventions, the treatment group of intervention involving electrical stimulation had higher CPR than the controls [RR=1.25, 95% CI (1.00, 1.57), P=0.05 (P≤0.05)]. This prompted that electrical stimulation has positive impact on the efficacy of IVF-ET outcome. "Minimal acu-point stimulation or superficial needling of true acu-points" and "non-specific acu-point stimulation" were contrasted in subgroup analyses for different designs of sham control, the treatment groups showed significant positive effect on CPR [RR=1.79, 95% CI (1.34, 2.39), P<0.0001 (P≤0.01); RR=1.56, 95% CI (1.00, 2.43), P=0.05 (P≤0.05)]. Conversely, sham control of Streitberger's needle showed higher CPR than in the treatment group.

In the 53 articles with modified JADAD score 1 to 7, a total of 44 articles reported RCTs with acu-point stimulation used as an adjuvant in IVF-ET aimed at improving the pregnancy outcome. Frequency statistics of the acu-points and its meridians selection, and other treatment parameters were conducted. The result found that the most commonly used meridian acu-points and extra acu-points as an adjuvant in IVF-ET were Sanyinjiao(SP6), Zusanli(ST36), Zigong(Ex-CA1), Taichong(LR3), Guanyuan(CV4), Xuehai(SP10), Neiguan(PC6), Hegu(LI4), Guilai (ST29), Taixi(KI3), Dijie(SP8), Zhongji(CV3) and Baihui(GV20). The most frequently used auricular acu-points were Internal genitals(TF2), Shenmen(TF4) and Endocrine(CO18). And the most frequently used meridians or body regions were Spleen Channel of Foot-Taiyin(SP), Stomach Channel of Foot-Yangming(ST), Conception Vessel(CV), Ear Point(GB), Liver Channel of Foot-Jueyin (LR) and Extra Point(EX). And specific acu-points were used in high rate.

Manipulations of acu-point stimulation intervention included pure hand-stimulation, electrical stimulation and ear point stimulation. Studies "only involved pure hand-stimulation" and "only involved ear point stimulation" more got use of 25minutes of intervention time, while studies "only involved electrical stimulation" commonly applied 30 minutes. Majority of the

included studies instructed acu-point stimulation should achieved "de-qi" sensation. In studies with interventions involved electrical stimulation, the most currently used parameters were: waveform was sparse-dense form, electrical frequency was 2-60Hz and more imploded in 10-20Hz, and the intensity achieved "comfort" or within 15-30V.

The rules of acu-point and its meridians selected were summerized: (i) around the affected region - "local therapeutic effect", (ii) far from the affected region - "remote therapeutic effect", and (iii) along the meridians/channels - "specific therapeutic effect", meant that acu-point stimulation focusing on the Spleen, Stomach and Conception Channels coordinating with Liver and Kidney Channels, and also (iv) making good use of ear point.

According to the principle of "predicting meridian by its acu-point" and "predicting syndromes by its organ-related-meridian", this study concluded that the main indication syndromes of acu-point stimulation as an adjuvant in women undergoing IVF-ET for subfertility was: blood deficiency with weak spleen and stomach, liver qi stagnation and disorder between Conception and Governor Vessels; apart from kidney deficiency syndrome. The corresponding treatment guidelines were: adjusting functions of spleen and stomach, coordinating with dredging liver qi and nourishing kidney yin and yang, and also regulating Conception and Governor Vessel' functions.

Conclusions

It was found that acu-point stimulations as an adjuvant could improve the pregnancy outcome of IVF-ET like clinical pregnancy rate. This study summarized the most commonly used meridian acu-points, extra acu-points, auricular acu-points and the most frequently used meridians or body regions in IVF-ET in the included RCTs. It also generalized the principles of acu-points selection, which provided the reference for clinical manipulation of acu-point stimulations and indicating syndromes women undergoing IVF-ET.

Key words: Acu-point stimulation; *In Vitro* Fertilization (IVF); Clinical Pregnancy Rate (CPR); Meta-analysis; rule of selecting acu-points and its meridians.

目 录

| | |
|--|----|
| 广州中医药大学学位论文原创性声明..... | |
| 中文摘要..... | I |
| Abstract..... | V |
| 目 录..... | XI |
| 引 言..... | 1 |
| 第一章穴位刺激治疗女性不孕的理论研究..... | 3 |
| 1.1 不孕概述..... | 3 |
| 1.1.1 不孕的定义..... | 3 |
| 1.1.2 不孕症的临床评估与诊断..... | 3 |
| 1.1.3 女性不孕的现代医学发生机制..... | 5 |
| 1.2. 不孕的西医治疗..... | 6 |
| 1.2.1 常用治疗手段..... | 6 |
| 1.2.2 辅助生育技术在不孕症中的参与..... | 8 |
| 1.3 体外授精—胚胎移植(IVF-ET)的步骤..... | 10 |
| 1.3.1 促排卵方案 ^[19] | 10 |
| 1.3.2 促排卵药物 ^[21] | 11 |
| 1.3.3 取卵 ^[22] | 14 |
| 1.3.4 体外受精及胚胎培养 ^[22] | 15 |
| 1.3.5 胚胎移植 ^[22] | 16 |
| 1.4. 中医对女性不孕的认识..... | 17 |
| 1.4.1 不孕的中医病因病机..... | 18 |
| 1.4.2 女性不孕的中医辨证论治及治疗原则 ^[23, 24] | 19 |
| 1.5 中医在辅助生育中的参与..... | 21 |
| 1.5.1 穴位刺激对 IVF 结局的作用..... | 22 |
| 1.5.2 穴位刺激对卵泡及卵巢的作用..... | 23 |
| 1.5.3 穴位刺激对性激素的作用..... | 23 |
| 1.5.4 穴位刺激对子宫内膜容受性的作用..... | 24 |
| 1.5.5 穴位刺激于取卵镇痛及改善情绪中的作用..... | 24 |

| | |
|---|----|
| 1.6. 小结 | 24 |
| 第二章穴位刺激辅助 IVF-ET 提高妊娠结局的疗效评价 | 27 |
| 2.1. 研究目的 | 27 |
| 2.2. 研究方法 | 27 |
| 2.2.1 提出问题, 制订研究计划 | 27 |
| 2.2.2 检索相关文献 | 29 |
| 2.2.3 筛选纳入文献 | 29 |
| 2.2.4 纳入文献的质量评价 | 30 |
| 2.2.5 提取纳入文献的数据信息 | 30 |
| 2.2.6 数据的统计学处理及敏感性分析 | 31 |
| 2.2.7 结果的分析与讨论 | 32 |
| 2.3. 结果描述 | 32 |
| 2.3.1 文献筛查/收集 | 32 |
| 2.3.2 纳入文献的研究特征 | 33 |
| 2.4. 疗效评价 | 39 |
| 2.4.1 妊娠结局 (Pregnancy Outcomes) | 39 |
| 2.4.2 亚组分析 | 54 |
| 2.5. 讨论 | 61 |
| 2.5.1 中医经络穴位刺激改善生殖功能的理论依据 | 61 |
| 2.5.2 文献质量评价 | 61 |
| 2.5.3 穴位刺激对 IVF-ET 妊娠结局的影响 | 61 |
| 2.6 小结 | 64 |
| 第三章 穴位刺激辅助 IVF-ET 提高妊娠结局的选经用穴规律探讨 | 65 |
| 3.1. 研究对象 | 65 |
| 3.2. 研究方法 | 65 |
| 3.2.1 文献检索 | 65 |
| 3.2.2 文献筛选 | 65 |
| 3.2.3 筛选纳入文献 | 67 |
| 3.2.4 提取及数据处理 | 67 |
| 3.3. 分析内容 | 67 |

| | |
|--|-----|
| 3.3.1 选经用穴数据处理 | 67 |
| 3.3.2 运用规律分析 | 67 |
| 3.4. 结果 | 68 |
| 3.4.1 文献筛查/收集结果 | 68 |
| 3.4.2 纳入文献的研究特征 | 69 |
| 3.5 取卵镇痛为研究目的的选经用穴分析 | 104 |
| 3.5.1 IVF-ET 取卵镇痛常规操作及现况 | 104 |
| 3.5.2 文献的基本特征及干预详情 | 105 |
| 3.5.3 选经用穴分析——取卵镇痛 | 107 |
| 3.6 讨论 | 112 |
| 3.6.1 穴位刺激辅助 IVF-ET 改善妊娠结局的选经用穴规律及原则 | 112 |
| 3.6.2 穴位刺激辅助 IVF-ET 取卵镇痛的选经用穴规律 | 119 |
| 3.7 小结 | 120 |
| 结 语 | 122 |
| 参 考 文 献 | 123 |
| 附 录 | 134 |
| 致 谢 | 139 |

引 言

随着社会经济结构的改变,女性迟婚迟育成为趋势。不良生活习惯、工作及社会压力、作息规律的改变,也使更多男女双方的身心状况每况越下。不孕不育的病例不断增加,对西医、中医治疗不孕的需求大增,对夫妇造成巨大的困扰。按世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2010年报告^[1],估计全球共有48.5亿夫妇受着不育不孕影响,而我国的不孕发病率约为10%^[2]。

1978年人类第一例体外受精后代在英国诞生,及随后建立的超促排卵技术,不孕症的治疗有了突破性的进展。在后来短短20年间,以体外受精—胚胎移植(*In Vitro Fertilizaion and embryo transfer*, IVF-ET)为代表的辅助生殖技术((Assisted Reproductive Technology, ART),已广泛应用于不孕的治疗。目前全球约有400万人通过试管婴儿技术出生。在发达国家,每100个婴儿出生,就有1个应用了ART技术。而在欧洲和北美地区,ART婴儿比例甚至达到了1%-3%^[3]。IVF-ET技术虽然渐趋成熟,但妊娠率仍仅为28%左右^[4],并于35岁后按年龄显着下降^[5]。

中医针刺等穴位刺激治疗不孕症历史悠久且疗效确切。研究指针刺对女性生殖内分泌系统发挥双向调节作用^[6],近年亦渐运用于IVF-ET以改善妊娠成功率及减少其并发症。于2002年,Paulus等首先提出针刺可提高IVF-ET临床妊娠率的观点^[7],纵然其后出现的相关研究结果并不一致,甚至有研究认为针刺在IVF-ET的辅助疗效在于其安慰效应^[8],针刺等穴位刺激在ART中的辅助角色已普遍受到关注。

随着相关随机对照临床研究(Randomized clinical trials, RCTs)的不断更新,针刺、电针等不同穴位刺激方法在IVF-ET的辅助效果或能产生不同的结论。本文以循证医学方法,通过对该课题的RCTs作Meta分析,对穴位刺激配合辅助生殖技术提高妊娠率的疗效进行系统综述,期望更好地指导临床应用。

第一章穴位刺激治疗女性不孕的理论研究

1.1 不孕概述

1.1.1 不孕的定义

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)文献^[9], 不孕症的医学定义为“连续 12 个月未有采取避孕措施, 而未能怀孕(the failure to conceive following twelve months of unprotected intercourse)”。而我国中医病证诊断标准中, 定义了育龄妇女结婚一年以上, 夫妇同居, 配偶生殖功能正常, 不避孕而未能受孕者, 为“原发不孕”; 曾有孕产史, 继又间隔 1 年以上, 不避孕而未怀孕者, 称为“继发不孕”^[10]。

受孕是一个复杂的生理过程: 男女双方必须有健康的生殖细胞(男性的精子和女性卵子), 成熟的卵子和活动的健康精子在输卵管通畅及充足精子数的情况下在输卵管内相遇, 再结合成为受精卵并送入宫腔, 同时子宫内膜的条件必须适宜受精卵着床和发育, 一个新的生命方能孕育。以上条件只要稍一缺失, 就会阻碍受孕的过程, 导致不孕不育的发生。引致不孕原因多样, 在对不孕症作出针对性治疗前, 临床评估及各种检查方法的选择, 对确定不孕病因至为重要。

1.1.2 不孕症的临床评估与诊断

由于不孕症的诊断牵涉夫妇双方, 良好的不孕症评估最好以医者与夫妇双方的共同交谈开始, 对行房规律、以往检查等病史和体检进行综合分析, 切合夫妇的个别情况, 制定出诊治计划, 加以解释并与患者进行讨论。不孕症的临床评估包括以下步骤:

1.1.2.1 病史采集

为了明确病因, 对不孕夫妇双方均应重视病史的采集。询问结婚或同居年龄, 性交频率、方式和习惯, 既往的避孕史, 任何一方有关妊娠史及其结局(包括分娩、流产等)。注意既往和目前的各种疾病, 目前的用药及治疗情况, 包括有无生殖器感染病史、内分泌病史、结核病史及腹部手术病史。男方须特别询问有否腮腺炎病史, 对女方则应详细问及月经情况, 以初步掌握有关女方排卵能力的资料。排除异常月经、带下情况, 以了解其可能存在的妇科疾病, 如子宫内膜息肉、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、多囊卵巢综合征、生殖道炎症等妇科疾病。

1.1.2.2 常规体检

1.1.2.2.1 男方体检^[11]

在检查外生殖器有无畸形或病变后, 男方生育能力的初步诊断主要依靠精液分析结果。此检验对男方精子浓度、活动力、动力学以及形态学提供详细信息。男性在接受检查前, 应禁 3-5 天, 但不超过 7 天, 以自慰的方式将精液取出置于干净收集瓶, 检体应避免低温, 并于 1 小时之内送到实验室检查。检查结果的正常标准, 可参考 2010 年世界卫生组织(WHO)所颁订的「正常精液标准」(见表 1)。

表1 2010年世界卫生组织(WHO)所颁订的「正常精液标准」^[11]

| 标准试验 | 正常值 |
|-------|---------------------------------|
| 液化时间 | 室温下, 30 分钟内 |
| 颜色 | 均匀的灰白色 |
| 精液量 | 1.5 ml 以上 |
| PH 值 | 7.2~7.8 |
| 精子总数 | $15 \times 10^6 / \text{ml}$ 以上 |
| 精子活动力 | 32% 以上属于 A 与 B 级 |
| 精子形态 | 4% 以上为正常外形 |
| 白血球 | 少于 $1 \times 10^6 / \text{ml}$ |

正常精液在室温下, 应在半个小时左右液化, 这是由于精液中有前列腺分泌的酸性磷酸酶(acid phosphatase)及纤维溶解素(fibrinolysin)。液化时间过长或无法液化, 都可能会影响精子的活动能力。若合并不正常的性交后试验, 则可能造成不孕。

精子的活动能力分为 4 级: 4 级(A 级): 具有高速运动能力的精子, 呈快速直线运动; 3 级(B 级, 非直线运动): 能向前运动, 但路径非直线呈弧形或 S 型; 2 级(C 级): 精子几乎不移动或者移动速度较低, 尽管它们的尾部是运动的; 1 级(D 级): 完全不运动。

异常情况的精液分析结果包括, 无精子症(精液中不存在精子)、无精液症(男性性行动不以射出精液为终结)、少精子症(精液中的精子计数值/密度过低)、少精液症(一次射精所产生的精液量过少)、弱精症(活动能力低下, 甚至完全不活动的精子所占比例过高)、精子畸形症(精子的头部、身部及(或)尾部的形态及(或)结构上出现畸形的比例过高)。应排除影响检验结果的因素(如禁欲时间过长、送检时间过长等), 以获得准确信息。如对精液分析结果有怀疑, 须最少相隔 2-4 周时间再检验。

确诊以上精液异常情况, 可进一步进行尿道检查、前列腺检查、精囊输精管检查、附睾检查、睾丸检查、性激素检查、性功能检查、射精功能检查、免疫因素检查、内分泌检查、精索静脉曲张检查、创伤检查、放射因素检查等确定病因。

1.1.2.2.2 女方体检^[12, 13]

女方的体格检查, 包括注意检查第二性征及内外生殖器的发育情况, 有无畸形、炎症、包块及乳房泌乳等。在病史采集、常规妇科检查后, 仍未能确定女方不孕病因, 应按个别状况考虑作下列女性不孕相关的特殊检查:

(1) 卵巢功能检查: 包括排卵的监测和黄体功能检查。常用方法有: B 型超声监测卵泡发育及排卵、基础体温测定(Basal Body Temperature, BBT)、宫颈黏液检查、阴道细胞涂片、诊断性刮宫或子宫内膜活组织检查、女性激素测定等。

(2) 子宫卵巢形态检查: 采用腹部或阴道超声检查, 以检查有否子宫肌瘤、子宫内膜异位症、多囊卵巢等常见妇科问题。

(3) 输卵管通畅试验: 常用方法包括输卵管通液术、及子宫输卵管碘油造影及子宫输卵管超声造影。当中, 子宫输卵管造影可明确输卵管阻塞部位。

(4) 宫腔镜检查：用于了解宫腔内情况，能发现宫腔黏连、黏膜下肌瘤、内膜息肉、子宫畸形、输卵管间质部阻塞等与不孕有关的病理情况。详见 1.2.1.2.2。

(5) 腹腔镜检查：若曾有腹部手术、盆腔炎等病史，可作腹腔镜检查了解盆腔情况，直接观察子宫、输卵管、卵巢有否病理状况或黏连，并可行输卵管通美蓝液，直视下确定输卵管是否通畅。详见 1.2.1.2.1。

(6) 性交后试验：夫妇双方经上述检查未发现异常进行此试验。应选择在预测的排卵期进行。在试验前 3 日禁止性交，避免阴道用药或冲洗。受试者在性交后 2-8 小时内接受检查，先取阴道后穹窿液检查有无活动精子，有精子证明性交成功，再取宫颈黏液，宫颈黏液拉丝长，放在玻片干燥后形成典型的羊齿植物叶状结晶，表明试验时间选择适当。用聚乙烯细导管吸取宫颈管黏液，涂于玻片上检查，每高倍视野有 20 个活动精子为正常。精子穿过黏液能力差或精子不活动，应怀疑有免疫问题。

(7) 免疫学血清检查：进行抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗弓形体抗体、抗心磷脂抗体等检查。

(8) 其他：其他检查如宫颈黏液精液相合试验、微量元素测量、甲状腺功能检查、血催乳素测定、血皮质醇测定等，排除可能导致不孕的其他疾病。

本文对穴位刺激辅助体外受精—胚胎移植 (IVF-ET) 技术治疗不孕对妊娠结局的影响，其主要作用于女性，以下仅就女性不孕进行讨论。

1.1.3 女性不孕的现代医学发生机制

现代医学认为导致不孕症的各种因素中，女方因素占 45% 左右，男方因素占约 25%，双方因素或原因不明占约 30%^[14]。本节仅就女性不孕进行讨论。

(1) 卵巢功能障碍

(i) 排卵障碍：无排卵现象可以出现在中枢神经系统性、下丘脑性、垂体性和卵巢性的若干层次，如无排卵功能性子宫出血、高催乳素血症、卵巢早衰。除此还有复杂因素的持续性无排卵如多囊卵巢综合症、卵泡黄素化不破裂综合征；或是甲状腺、肾上腺皮质功能失调和一些全身性疾病，均可导致排卵障碍。

(ii) 黄体功能不全：黄体功能低下，致使子宫内膜发育迟缓，胚胎发育不能同步，不利于胚胎的植入而不孕。黄体功能不健的诊断为：BBT 高相 < 11 日；排卵后 7-9 日血孕酮值低 (< 10ng/mL)；子宫内膜分泌发育不良或不同步。

(2) 输卵管因素：输卵管形态的异常、输卵管的发育不良及非特异性炎症、子宫内膜异位症、输卵管手术、输卵管的周围病变如手术后的黏膜及肿瘤的压迫，均可以影响输卵管的功能、导致输卵管阻塞、影响输卵管的蠕动功能或伞端的拾卵功能，导致不孕。

(3) 子宫因素：子宫发育不良、各种畸形、子宫内膜异位、结核、炎症、宫腔内黏连、狭窄等均可以导致受精卵的植入和胚胎的继续发育障碍。子宫的各肿肿瘤如子宫肌瘤等亦可造成不孕。在宫颈因素方面，宫颈发育异常、炎症、先天性宫颈管狭窄

或闭锁、宫颈的肿物如肌瘤、息肉、宫颈癌等，影响宫颈黏液的形状，或是改变了宫颈管的结构，也可影响受孕。

(4) 外阴、阴道因素：处女膜发育异常、阴道部份闭锁、阴道纵隔、阴道瘢痕狭窄等，可影响性生活和精子的进入，进而不孕。

(5) 免疫因素：引起不孕的免疫因素包括精子免疫、自身免疫、同种免疫、女方的体液免疫异常、子宫内膜局部细胞免疫异常等。精子对女性生殖道来说是异种抗原，正常情况下女性生殖道黏膜上皮完整，避免性交时进入生殖道的精子产生免疫反应。但当炎症、损伤时，女性生殖道的黏膜上皮完整性受到破坏，性交后进入生殖道的精液成份，尤其是精子的异抗原，可刺激女性免疫系统产生抗精子抗体。抗精子抗体不但可影响精子在女性生殖道中的运行，且可干扰精子的获能及顶体反应，影响精子穿透卵子周围透明带，从而影响受精，引起不孕。

原因不明的不孕当中，约 10% 属于免疫因素导致的不孕。夫妇双方性知识的缺乏，或对孕育的强烈期望以致精神高度紧张也可以导致不孕。

1.2. 不孕的西医治疗

1.2.1 常用治疗手段

西医对不孕症的治疗手段包括非手术治疗、手术治疗及辅助生育技术(ART)治疗，三者可互相配合采用。辅助生育技术(ART)于 1.2.2 介绍。

1.2.1.1 非手术治疗

非手术治疗包括适时行房、超声波卵子成熟检查、促排卵药物治疗及黄体支持药物。

(1) 适时行房：此为治疗不育最简单的方法，夫妇需要在适当时日行房。适当时日可由测试尿液倍增的黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、检测基础体温(BBT)或自行观察经间阴道分泌变化而获得。

(2) 超声波卵子成熟检查：阴道超声波能检查卵泡发育，准确地在排卵期间行房，增加怀孕机会。当发现卵子已经成熟，可配合注射人类绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, HCG)刺激排卵。

(3) 促排卵药物治疗：女方口服或注射药物以刺激卵泡发育。临床常用排卵药物包括克罗米芬(Clomiphene citrate, CC)、人类停经后促性腺激素(Human menopausalgonadotropin, hMG)、纯化的尿液促卵泡激素(purified urinary follicle-stimulating hormone, purified uFSH)、高度纯化的尿液促卵泡激素(Highly purified uFSH)、经由基因重组技术生产的FSH(Recombinant FSH, rFSH)、人类绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, hCG)、经由基因重组技术生产的hCG(Recombinant hCG, rhCG)及经由基因重组技术生产的LH(Recombinant LH, rLH)。其各自的主要作用归纳于表 2，于 1.3.2 再详细论述。

表2 临床常用促排卵药物及其主要作用

| 药物名称 | 主要作用 |
|------------------------------------|---|
| 克罗米芬(CC) | 可促进下视丘释放 GnRH, 而促使脑下垂体释放更多的促卵泡激素(FSH)及黄体生成激素(LH), 刺激卵巢内卵泡的生长。 |
| 人类停经后促性腺激素(hMG) | 促性腺激素(gonadotropin)包括促卵泡激素(FSH)及黄体生成激素(LH), 可直接作用于卵巢, 促进卵泡发育。 |
| 纯化的尿液促卵泡激素(Purified uFSH) | 促卵泡激素(FSH)可直接作用于卵巢, 促进卵泡发育。 |
| 高度纯化的尿液促卵泡激素(Highly purified uFSH) | 促卵泡激素(FSH)可直接作用于卵巢, 促进卵泡发育。 |
| 经由基因重组技术生产的FSH(rFSH) | 促卵泡激素(FSH)可直接作用于卵巢, 促进卵泡发育。 |
| 人类绒毛膜促性腺激素(hCG) | 人类绒毛膜促性腺激素(hCG)的主要功能是维持黄体(corpus luteum)。 |
| 经由基因重组技术生产的hCG(rhCG) | 人类绒毛膜促性腺激素(hCG)的主要功能是维持黄体(corpus luteum)。 |
| 经由基因重组技术生产的LH(rLH) | 黄体生成激素(LH), 可直接作用于卵巢, 促卵泡发育成熟、刺激排卵以及促使排卵后黄体的形成。 |

(4) 黄体支持药物: 黄体支持是胚胎植入子宫内膜后继续发展成长的重要一环, 若果妇女曾出现流产, 而医生怀疑流产是由于黄体功能不全引致, 可处方此类药物。补充黄体酮或绒毛膜促性腺激素(hCG)均可提供黄体支持。在成功怀孕, 医生将继续处方大约 8-10 星期, 至胎盘接近完全发育。

hCG 的使用方法通常以注射为主, 而黄体酮的用药方法则有好几种。可以选择的用药方法包括: 口服黄体酮、注射用黄体酮、阴道用黄体酮(阴道用黄体酮片剂、黄体酮栓剂、阴道用黄体酮凝胶)等。

1.2.1.2 手术治疗

女性不孕治疗常用的手术为妇科内镜治疗, 包括腹腔镜(laparoscopy, LS)、宫腔镜(hysteroscopy, HS)、凹陷镜(culdoscopy)、输卵管镜(salpingoscopy)等。在此简介最常用的腹腔镜及宫腔镜。^[16]

1.2.1.2.1 腹腔镜

腹腔镜检查可帮助医生诊断妇科问题, 包括子宫内膜异位、子宫纤维瘤和其他结构性异常, 及卵巢囊肿、粘连(瘢痕组织)和陈旧性宫外孕等。伴侣双方完成首次不孕不育评估后, 如怀疑子宫输卵管造影异常、无法解释性不孕、子宫内膜异位症, 或欲行 IVF 等辅助生殖技术治疗时, 医生可建议接受腹腔镜检查。

1.2.1.2.2 宫腔镜

宫腔镜检查是评估女性不孕不育, 复发性流产或子宫异常出血的常用手术程序。宫腔镜诊断用于检查宫腔, 并且能有效诊断子宫异常病症, 比如黏膜下肌瘤、瘢痕, 息肉和先天畸形等。在宫腔镜检查之前, 可能先进行子宫输卵管造影、盐水宫腔声学造影或子宫内膜活检评估子宫情况。

1.2.2 辅助生育技术在不孕症中的参与

随着医疗科技的进步, 不孕不育夫妇有了孕育的新曙光, 当中辅助生育技术在近 20 多年间有了长足的发展, 临床应用越见广泛。

1.2.2.1 辅助生育技术沿革及概述^[16]

现代辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)已经历 100 多年历史。现代辅助生殖技术(ART)是指运用医学技术和方法对配子、合子、胚胎进行人工操作, 以达到受孕目的的技术, 分为人工授精、体外体精-胚胎移植(IVF-ET)及各种衍生技术。

ART 最早发展于 19 世纪末。1884 年, Pancoat 首先创用人工授精, 是辅助生殖技术的开拓者。1890 年, 美国医生 Dr. Lemson 首次人工授精应用于临床。1959 年美国华裔学家张明觉首次报道兔卵体外受精成功。随后 Yanagamichi(1964 年)和 Whittingham(1968 年)分别报导仓鼠和小鼠体外受精成功。1969 年, 英国生殖生理学家 Edward 利用手术切除的卵巢中, 卵母细胞经体外培养成熟后受精而首次获得人卵体外受精成功, 但受精率低, 且出现相当多的异常受精, 此后他与英国妇科医师 stephoe 合作, 将腹腔镜下取出的成熟卵母细胞回收进行体外受精, 显着提高了受精率。1970-1975 年间, 他们采用诱发排卵药物, 提高了卵母细胞的回收率, 但未能导致正常妊娠。后来转向每 3 小时动态测定自然月经周期妇女的黄体生成素(LH)水平以寻找 LH 峰, 于 LH 峰起始后 24-48 小时行腹腔镜采卵, 再进行 IVF-ET, 获得妊娠成功。

由 Edward 和 stephoe 报告的世界首例试管婴儿 Louise Brown 于 1978 年 7 月 25 日在英国诞生, 标志着一个人类辅助生殖技术(ART)新世纪的开始。后来澳大利亚的 Lopata 重复 Edward 的工作亦获得成功。由于自然月经周期采卵率低, 1981 年 Trounson 采用氯米芬(clomiphene citrate, CC)及人绒毛膜促性腺激素(hCG)诱发排卵, 提高了 IVF-ET 的妊娠成功率。

1992 年 Palermo 应用显微注射技术首先开展的卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI), 是治疗男性不育的一个重大突破。至 20 世纪末, 对人类胚胎进行植入前遗传学诊断(PGD)迅速发展, 提高试管婴儿的总体质量, 成为辅助生殖技术发展的又一里程碑。

体外受精和胚胎移植(IVF-ET)及其衍生技术在这 30 多年间不断发展、改进, 针对技术不同程序(如卵细胞采集、诱发排卵药物选择)的变化, 对胚胎形成数量、临床妊娠率、抱婴率的影响虽然仍在观察及研究当中, 但已成为世界各国广泛采用的辅助生殖技术, 是处理多种原因所致不孕症的有效治疗方法。

1.2.2.2 常用的辅助生殖技术^[17, 18]

现代生物工程技术在医学领域中广泛使用, 极大地推动了人类辅助生殖技术的发展和进步。体外受精、胚胎移植及其各种衍生技术已日渐广泛用于临床, 为广大不孕患者解除痛苦。常用的辅助生殖技术概述如下:

1.2.2.2.1 人工授精(IUI)

人工授精(Intra-Uterine Insemination, IUI)是采人工技术将精子注入母体,在母体输卵管内完成受精,以达到受孕目的的一种辅助生殖技术。此项技术主要用于男性不育症。根据精子来源不同,人工授精可分为夫精人工授精(artificial, insemination with husband's semen, AIH)、供体人工授精(artificial insemination with donor's semen, AID)和混合精液人工授精(artificial insemination with mixture semen, AIM)。AIH是通过将丈夫的精液收集、分离,然后用浓缩的形式受精,适用于因生理或生理障碍,不能正常受精而导致的不育症,也适用于精子稀少症;AID往往采用他人提供的精子,适用于精液无精子等男性不育症,或男女患有严重遗传病,如染色体显性遗传病,男女双方均为同一常染色体隐性杂合体,以及男方为 Rh 阳性血型、女方为 Rh 阴性血型等情况。AIM 现在较少采用。

1.2.2.2.2 体外授精—胚胎移植(IVF-ET)

体外受精—胚胎移植(*In Vitro* Fertilization and Embryo Transfer, IVF-ET)技术又称“试管婴儿”技术,是指应用人促性腺激素刺激多个卵泡发育,而后将卵子从卵巢取出,在体外使之与精子受精并形成胚胎,一般在 48 至 72 小时后将胚胎移植入子宫,使其在母体子宫内继续发育。此项技术主要适用输卵管阻塞性、免疫性不育症及不明原因引起的不育症患者,包括促排卵、取卵、体外受精、胚胎体外培养、胚胎移植 5 个环节,当中每个环节都可能影响最终结果。

1.2.2.3 体外受精—胚胎移植(IVF-ET)的衍生技术

在 IVF-ET 的基础上,医学科技研究更发展出一步改善妊娠结局的衍生技术,包括单精子卵细胞浆内注射(ICSI)、种植前胚胎遗传学诊断(PGD)、未成熟卵母细胞体外成熟技术(IVM)等,前两者近年亦渐应用于临床。

1.2.2.3.1 单精子卵细胞浆内注射(ICSI)

单精子卵细胞浆内注射(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)又称第二代“试管婴儿”技术。此技术须在显微镜下操作,包括透明带钻孔技术、透明带部份切除(PZD)、透明带下受精(SUZI)和 ICSI,最后再将胚胎移植到子宫内,让其继续生长发育。前两者因正常受精率低、多精受精率高而渐被淘汰。与两者比较,ICSI 的正常受精率高、多精受精率低、精子浓度和形态对受精没有影响。ICSI 最早应用于男性不育、采用常规 IVF 无法受精者,现在亦用于常规 IVF-ET 失败者。

1.2.2.3.2 种植前胚胎遗传学诊断(PGD)

种植前胚胎遗传学诊断((Perimplantation genetic diagnosis, PGD)为最早期产前诊断,是遗传学与生殖医学组成的优生学。随着分子生物学的发展,有可能对配子、胚胎做出遗传学诊断。PGD 需要经过体外受精获得胚胎。当胚胎发育至 4-8 个细胞时,在显微镜下取出 1-2 个细胞进行遗传学检查,并保持其完整性。如果明确胚胎无遗传病,再将其移植到母体子宫内,使之继续生长发育,直至分娩。本项技术重点

诊断,是染色体的数目与结构异常、单基因疾病、X 性连锁疾病,除以胚胎卵裂球作为诊断材料外,还可以从卵子极体取材进行诊断。

1.2.2.3.3 未成熟卵母细胞体外成熟技术(IVM)

未成熟卵母细胞体外成熟技术(*In vitro* maturation, IVM)技术为解决控制性超排卵的难点,如多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)患者卵巢过度刺激或患者超促排卵反应低下等提供了手段。IVM 可以避免 IVF 的卵巢过度刺激综合症(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)风险,用药少、治疗时间短、患者经济负担轻,目前部份生殖中心除用于 PCOS 患者外,亦用作为 IVF 治疗中另一可选措施。其适合范围包括卵巢反应低下、自然周期 IVM 以及研究与卵子有关的生殖保存。IVM 理论及技术目前尚不成熟,有待发展。

1.3 体外授精—胚胎移植(IVF-ET)的步骤

1.3.1 促排卵方案^[19]

体外受精(IVF)周期中超促排卵的目的是获取足够数量且高质量的胚胎,以确保良好的妊娠结局,因此促排方案的选择至关重要。常用的促排卵方案主要有:长方案、短方案、超长方案、口服避孕药(OC)+促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)重迭(双压)方案、拮抗剂方案。

自 1978 年首例试管婴儿诞生以来,超促排卵的用药方案不断发展,但尚无一个方案对所有患者均可产生最满意的结果,在选择方案、药物剂量、用药次量等方面时,应根据患者自身条件,充分评估卵巢功能,作出个体化的调整,以期获得满意效果,取得 IVF 治疗的成功。常用于 IVF-ET 的促排卵药物包括克罗米芬(CC)、人绝经期促性腺激素(hMG)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、纯 FSH、促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRH_a)。

1.3.1.1 长方案

长方案该方案适用于年轻(≤ 38 岁)且卵巢储备正常者。一般来说,促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)开始于促性腺激素(Gonadotropin, Gn)治疗前的黄体中期或 Gn 治疗周期的卵泡期(前次月经周期第 21 天),在月经来潮第 2 天作超声检查、FSH、LH、E₂ 等评价降调效果,于月经第 3 天开始每日注射 Gn(FSH 或 hMG)以促排卵,直至注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)时停止。当有 2 个直径达 18mm 或 3 个达 17mm 或 4 个达 16mm 卵泡时停用 Gn,当日晚注射 hCG5000-10000IU,34-36 小时后采卵。

卵泡发育过程中,卵泡刺激素(FSH)和黄体生成激素(LH)是重要的调控激素。外源性 FSH 的重要意义在于卵泡的募集,然而 LH 和 FSH 的协同刺激才能保证卵泡的正常发育。GnRH-a 长方案可以促进卵巢内多个卵泡同步发育和成熟,抑制内源性 LH 峰,阻遏卵泡过早黄素化及卵子早熟。长方案为目前常用的超排卵方案之一。

1.3.1.2 口服避孕药(Oral Contraceptive, OC)+GnRH-a 重迭(双压)方案

多囊卵巢综合征(PCOS)和多囊卵巢(Polycystic ovary, PCO)的患者对 Gn 刺激的敏感性增加,卵泡和卵子数过多,雌二醇(E2)水平过高,中重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率高。PCOS 患者体内 LH 水平异常升高,早卵泡期过高的 LH 水平不利于妊娠。使用 GnRH-a 能够降低卵泡期 LH 的浓度;避免 LH 峰的过早出现;降低异常升高的 LH 浓度,从而提高妊娠率和降低流产率。OC(如达英-35)能够抑制下丘脑 GnRH 分泌的频率和幅度,使垂体 LH 分泌降低,降低循环和卵巢局部高雄激素水平。故有学者联合 GnRH-a 与 OC 的作用,提出了 OC+GnRH-a 重迭(双压)方案,主要适用于 PCOS 和 PCO 的患者。

1.3.1.3 超长方案

超长方案主要用于子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)的患者。月经初期注射长效 GnRH-a 3.75 或 1.875mg,间隔 28d 后再注射 1 支,连续注射 2-3 支后开始注射 Gn(FSH 或 hMG)。卵巢内有囊肿者,应于促排卵治疗前行阴道超声引导下卵巢囊肿穿刺术。

EMs 是一种多因素疾病,对不孕的影响是多环节、多因素的作用。异位的内膜组织使自身免疫应答异常,引起广泛的炎症反应,使盆腔正常解剖结构发生改变,引起腹腔局部免疫反应,降低受精和胚胎种植能力,使子宫内膜的容受性下降,影响胚胎着床,增加流产率等^[20]。有研究认为,使用超长方案再行人工助孕对提高 EMs 患者妊娠率更为有效。

1.3.1.4 短方案

短方案主要适用于年龄大、卵巢反应不良的患者。月经早期每天 OC 1 片,共 21 天。停药后,月经第 2 天开始使用 GnRH-a(0.05-0.1mg/d)至 hCG 注射日。于 GnRH-a 使用的第 3 天予 Gn300-450IU/d 刺激卵泡发育直至 hCG 注射日,Gn 启动剂量及同长方案。短方案通过 GnRH-a 的激发作用(flare up),增加早卵泡期内源性 Gn 的刺激,协同外源性 Gn 促进卵泡募集,对垂体的抑制作用较长方案轻。

1.3.1.5 拮抗剂方案

于月经周期第 2 天起用 Gn 促排卵,并根据卵巢反应和血 E2 水平调节用量。当血 E2 水平达 1468pmol/L,最大卵泡直径达 14mm 时,一次注射 Cetrorelix(思则凯)3mg,4 天后加用 1 次。或连续每天注射 Cetrorelix 0.25mg 至注射 hCG 日。在最大卵泡直径达 18-20mm 时,注射 hCG 诱发排卵。促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-A)可与垂体 GnRH 受体特异性结合,阻断 GnRH 对垂体的作用,能迅速抑制黄体生成激素。

1.3.2 促排卵药物^[21]

辅助生殖技术(ART)的重要内容之一是诱导排卵(Ovulation Induction, OI)和控制性卵巢刺激(controlled ovarian hyperstimulation, COH),OI 指对排卵障碍患者应用药物或手术方法诱发排卵,一般以诱导单卵泡或少数卵泡发育为目的。COH 指以药物手段在可控范围内诱发多卵泡发育和成熟。

促排卵最常用药物为克罗米芬(CC)、芳香化酶抑制剂、促性腺激素(Gn)类和促性腺激素释放激素类似物(GnRHa),包括激动剂(GnRH-a)和拮抗剂(GnRH-A)。各种药物有不同的适应证、禁忌证和用药方案,另外还可使用其他促排卵辅助药物,如口服避孕药(OC)、二甲双胍、多巴胺受体激动剂等。

1.3.2.1 抗雌激素类——克罗米芬(clomiphene citrate, CC)

CC 是一种三苯乙烯衍生的非甾体化合物,主要成分为枸橼酸氯米芬。CC 口服后经肠道吸收,进入肝血流循环,半衰期一般为 5-7d。服用 CC 抗雌激素当日,药物效应表现为潮热,3-5d 后表现为宫颈黏液和内膜改变,同时也可影响了宫内膜厚度,其与雌激素同用,可减轻其对宫内膜厚度的影响。

CC 对雌激素有弱的激动与强的拮抗双重作用,首先拮抗占优势,通过竞争性占据下丘脑雌激素受体,干扰内源性雌激素的负反馈,促使黄体生成激素(LH)与促卵泡生成激素(FSH)的分泌增加,刺激卵泡生长,卵泡成熟后,雌激素的释放量增加,通过正反馈激发排卵前 Gn 的释放达峰值,于是排卵。CC 还可直接作用于卵巢,增强颗粒细胞对垂体 Gn 的敏感性和芳香化酶的活性。

1.3.2.2 芳香化酶抑制剂

来曲唑(Letrozole, LE)口服后可完全被吸收,平均终末半衰期人约为 45 小时(范围 30-60 小时)。LE 的临床耐受性好,主要的副作用为胃肠道反应、潮热、头痛和背痛等。

LE 促排卵机制目前尚不十分明确,推测可能机制有二:阻断雌激素的产生,降低机体雌激素水平,可解除雌激素对下丘脑—垂体—性腺轴的负反馈抑制作用,导致 Gn 的分泌增加而促进卵泡发育;在卵巢水平阻断雄激素转化为雌激素,导致雄激素在卵泡内积聚,从而增强 FSH 受体的表达并促使卵泡发育。同时,卵泡内雄激素的蓄积可刺激胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及其它自分泌和旁分泌因子的表达增多,在外周水平通过 IGF-1 系统提高卵巢对激素的反应性。

1.3.2.3 Gn 类

Gn 类药物分为 2 大类:天然 Gn 和基因重组 Gn。天然 Gn 包括①从绝经妇女尿中提取的 Gn,如人绝经促性腺激素(hMG)、尿源性人卵泡刺激素(uFSH);②从孕妇尿中提取的人绒毛膜促性腺激素(uhCG)。基因重组 Gn 包括重组 FSH(rFSH)、重组黄体生成激素(rLH)和重组 hCG(rhCG)。

rFSH 分为 α 和 β 2 种,有粉针剂和水针剂 2 种剂型,水针剂的不良反应轻微,可以在更短的时间有更高效率的刺激排卵效能。可促进性腺功能障碍(卵巢功能衰竭除外)妇女卵巢卵泡的生长,并可用于 ART 促使多个卵泡发育。rFSH α 多次给药后,在 3-4 天内蓄积 3 倍达到稳态。rFSH β 肌肉注射或皮下注射后,达峰时间为 12 小时。重复给药后,FSH 的血药浓度比单次用药约高 1.5-2.5 倍。

rLH(rLH α) 为白色冻干粉或无色澄清的注射用溶剂,每支含 LH75IU。其主要药

理作用为与卵泡膜细胞膜上 LH/hCG 受体结合, 刺激其分泌雄激素, 为颗粒细胞合成雌激素提供底物, 以支持 FSH 诱导的卵泡发育; 在卵泡发育末期, 高水平的 LH 启动黄体形成并且排卵。150IU 剂量皮下注射时, 在无内源性 LH 的干扰下, 其药物血浆峰值浓度 (C_{max}) 为 1.1IU/L。

hMG 含有等量的 FSH 和 LH, 有国产 hMG 和进口高纯度 uhMG2 种。为白色或类白色冻干块状物或粉末注射剂, 以 FSH 效价计, 每支含 FSH75IU。进口高纯度 uhMG, 纯度 >95%, 其 LH 活性较非 hCG 驱动 LH 活性其有更长的半衰期和更高的生物活性。

hCG 分 uhCG 和 rhCG 2 类, uhCG 为白色或类白包冻干块状物或粉末注射剂, 剂型为每支 5000 IU、2000IU、1000IU 和 500IU; rhCG 为水针剂, 每支为 250 μ g, 注射 rhCG250 μ g 与注射 uhCG5000IU 和 10000IU 对诱导卵泡成熟和早期黄体化具有等效作用。[uhCG: 血药浓度达峰时间约 12 小时, 给药 32-36 小时排卵; rhCG: 中国妇女单剂量皮下注射 250 μ g, C_{max} 为 380.89 ± 177.63 IU/L, 药物达峰时 (T_{max}) 为 27.57 ± 11.98 小时。]

1.3.2.4 促性腺激素释放激素类似物

促性腺激素释放激素类似物 (GnRHa) 根据其与受体的不同作用方式, 可分为 GnRH 激动剂 (GnRH agonist, GnRH-a) 及 GnRH 拮抗剂 (GnRH antagonist, GnRH-A)。

1.3.2.4.1 GnRH-a

天然的 GnRH 为十肽, 可迅速被酶切启动, 血浆半衰期很短。GnRH-a 通过酶切位点的结构改变提高受体的活性并延长半衰期。

GnRH-a 与 GnRH 受体结合形成激素受体复合物, 刺激垂体 Gn 急剧释放 (flare up), 在首次给药的 12 小时内, 血清 FSH 浓度上升 5 倍, LH 上升 10 倍, E2 上升 4 倍。若 GnRH-a 持续使用, 则垂体细胞表面可结合的 GnRH 受体减少, 对进一步 GnRH-a 刺激不敏感, 即所谓降调节作用 (down regulation), 使 FSH、LH 分泌处于低水平, 卵泡发育停滞, 性激素水平下降, 用药 7-14d 达到药物性垂体-卵巢去势。停药后垂体功能会完全恢复, 具有正常月经周期的妇女停药后卵巢功能的恢复约需 6 周。GnRH-a 有短效制剂和长效制剂, 短效制剂为每日使用, 而长效制剂有 1、3、4、6 和 12 个月使用 1 次之分。

1.3.2.4.2 GnRH-A

GnRH-A 是将天然 GnRH 的十肽的第 1、第 2、第 3、第 6 和第 10 位以不同的氨基酸和酰胺取代原来氨基酸的结构。它与垂体 GnRH 受体竞争性结合, 抑制垂体 Gn 的释放, 起效快、作用时间短, 停药后垂体功能即迅速恢复, 抑制作用为剂量依赖性。

1.3.2.5 促排卵的辅助用药

1.3.2.5.1 口服避孕药 (OC)

OC 自 1980 年开始用于 ART 中, 主要利用雌、孕激素对内源性 FSH 及 LH 的负反馈抑制作用, 改善卵泡发育的同步性, OC 在 ART 中的应用后来被更为有效的 GnRH-a 降调节作用取代。但 OC 在促排卵过程中的其他益处仍被广泛利用。例如黄体期开始的

长方案中, GnRH-a 给药初期的“flare-up”作用可能导致功能性卵巢囊肿, 并对 IVF 的结局产生不利影响; 提前给予 OC 抑制卵泡发育, 可减少功能性卵巢囊肿的发生率, 并可避免 GnRH-a 开始用药时的意外妊娠。

1.3.2.5.2 二甲双胍

胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是多囊性卵巢症候群(PCOS)的重要特征之一, 高胰岛素血症通过增加卵巢雄激素的产生, 降低肝脏性激素结合球蛋白(Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG)的合成, 导致高雄激素血症; 同时可导致 PCOS 代谢异常改变的中心环节。二甲双胍是一种双胍类胰岛素增敏剂, 通过抑制肝糖输出, 增加外周组织(如肌肉)对糖的摄取, 发挥降血糖、降胰岛素作用; 同时可通过抑制体内 17α 羟化酶的活性而降低体内雄激素水平。二甲双胍是研究最为广泛和深入的胰岛素增敏剂, 其安全性相对较高。有研究指在 ART 前或中对 PCOS 患者给予二甲双胍可使 OHSS 的风险降低 70-80%。

1.3.2.5.3 其他

多巴胺(Dopamine, DA)在体内是合成肾上腺素和去甲肾上腺素的前体物质, DA 受体激动剂是一类在分子构象上同多巴胺相似, 能直接作用于 DA 受体的药物。DA 受体可分成 2 类 5 种亚型, 它们各具有不同的功能药理特征。常用的多巴胺受体激动剂如溴隐亭、卡麦角林(cabergoline)、诺果宁(又名喹高利特, quinagolide)等。

1.3.3 取卵^[22]

药物诱发多卵泡生长, 决定卵细胞的数量和质量、内膜反应的完整性及黄体功能, 是影响 IVF 成功的最重要因素。

1.3.3.1 卵泡生长的监测

诱发卵泡生长的效果及个体的反应状况必须依赖准确的监测方法, 监测结果亦指导调整用药剂量并决定停用 hMG 和使用 hCG 时间。常用的监测方法如下:

(1) 超声监测

B 型实时超声诊断仪能清楚显示卵巢大小变化、卵泡大小和数目、卵泡液、卵泡壁颗粒细胞及卵丘细胞等影像, 以反映卵泡生长发育的形态学变化。一般于第 6 日开始, 隔日监测 1 次, 待卵泡达 10mm 大小时, 或周期第 10 天改为每天监测。每次监测记录双侧卵巢大小、卵泡大小和个数。

(2) 激素监测

卵泡发育过程中能分泌雌激素等甾体激素, 故血清 E_2 放免测定可用于了解卵泡成熟和功能状态的主要监测方法。

在正常周期中, 血清 E_2 值迅速上升, 至排卵前 1-3d 高达 300-600pg/mL, LH 高峰开始后, E_2 水平即下降至 100-200pg/mL。血 E_2 监测常于周期第 6 天开始, 隔日 1 次, 第 10 天起, 改为每天 1 次。

据报导在克罗米芬(CC)诱发周期中, 血清 E_2 高峰值达(1150±65)pg/mL, 每个大

卵泡($\geq 18\text{mm}$)平均 E_2 值为 $(459 \pm 19)\text{pg/mL}$ 。而在 hMG 诱发周期中,血清 E_2 峰值与 hMG 剂量、使用时间及卵巢敏感性因素有关。当 E_2 达 300pg/mL 以上,具呈持续上升趋势,提示卵泡已发育成熟,功能良好,是停用 hMG 及注射 hCG 的指征。若 E_2 水平过高($>1500\text{pg/mL}$)或过低($<300\text{pg/mL}$),则提示卵巢过度刺激(hyperstimulation)或刺激不足(hypostimulation)。

1.3.3.2 卵细胞采集

体外受精和胚胎移植的成功,多胚胎移植的实行是公认的一项重要条件。要实行多胚胎移植,必备高效促排卵药物、精确的监测手段及优良实验室条件,良好的采卵方法亦非常重要,当中对采卵时间、器械、方法有一定规定。

(1) 采卵时间

当超声测量最大卵泡直径为 $16\text{--}20\text{mm}$,血清 E_2 为 $400\text{--}1000\text{pg/mL}$ 时,提示卵泡在形态和功能上已接近成熟。此时,冲击性肌注 hCG $5000\text{--}10000\text{IU}$,以模仿 LH 高峰,采卵时间多数在 hCG 注射后 $30\text{--}36$ 小时。

(2) 采卵方法

采卵方法有开腹采卵、腹腔镜受卵和 B 超(经腹 B 型超声及经阴道 B 型超声)引导下采卵 3 种。近年阴道 B 型超声引导采卵法已基本取代其他采卵技术。

经阴道 B 型超声引导采卵法,常用 7.5MHz 扇形阴道换能器。阴道消毒后,将探头插入阴道侧穹窿,当超声屏幕上显示最大卵泡后,固定探头,将取卵穿刺针沿针导向器刺入阴道黏膜,穿过盆腔。当针尖回声进入卵泡,即连接负压系统,卵泡立即萎缩,卵泡液被抽吸到集卵器内,并对余下的较大卵泡一一进行抽吸。

1.3.4 体外受精及胚胎培养^[22]

体外受精的主要影响因素包括培养基的选择、卵细胞前孵化、精液准备和受精。

1.3.4.1 培养基的选择

卵细胞从卵泡吸出至胚胎移植到母体子宫期间,卵子的成熟、受精和早期胚胎发育全在培养基内进行。为了创造与母体自然条件相近的人工环境,保证卵子在体外的生存和正常生长、发育,培养基须具备以下条件:

(1) 需有一定浓度无机离子的盐水溶液以代替输卵管液和血浆成分,如 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等,以及 $\text{CO}_2/\text{NaHCO}_3$ 以保持相当恒定的氢离子浓度和渗透压。

(2) 需有碳水化合物等作为卵子生长发育的能源,如葡萄糖、丙酮酸钠。

(3) 需有蛋白质来源,给卵子和胚胎提供营养和保护,常用母体或脐带血清。实验室常采用 HamF-10 培养基。

1.3.4.2 卵细胞前孵化

采集到的卵细胞常含放射冠和卵丘细胞,故称卵-冠-丘复合体。根据丘-冠分散程度,这种复合体可分成熟、中间和未成熟型 3 种。因延迟受精是 IVF 成功的经验之一,故一般主张成熟和中间型卵-冠-丘复合体均放入受精培养基内孵化 $6\text{--}8$ 小时,而

未熟型则孵化 24 小时后再受精。

1.3.4.3 精液准备和受精

在受精前 2-3 小时, 供精者用手按法收集精液于已消毒的广口塑料缸内, 液化后计数, 以受精培养基洗涤离心 2 次, 弃上清液, 再在精子沉淀物上加入受精培养基, 放入 37℃ 的二氧化碳培养箱中孵育 40-60 分钟, 使活动精子上游至培养基中, 从而得到已获能的、高活动力的精子。于卵子采集后 6-24 小时开始体外授精, 即以微吸管吸取 $(0.5-1) \times 10^6$ 精子, 加入盛有受精培养基和一个卵细胞的小培养皿内, 再放入培养箱孵化 16-18 小时。

1.3.4.4 受精卵的生长

授精后 16-18 小时, 取出培养皿在解剖显微镜下观察, 如发现有两个前核, 即为受精成功的表现。将受精卵或未受精卵转移至含生长培养基的培养皿内, 未受精者再次加入精子受精, 再放回培养箱内孵化 24-32 小时, 使其受精, 并使受精卵分裂成为早期胚胎, 以备移植。

1.3.5 胚胎移植^[22]

由于自然生殖时孕卵着的条件和机制十分复杂, 且成功率不高, 早期胚胎丧失率高达 50%。移植时间、移植胚胎数目及移植方法, 都可能影响移植后妊娠机会。

1.3.5.1 移植时间

常在卵细胞采集后 48-56 小时进行。为了减少体外环境对胚胎的不良影响, 一般主张早期移植, 即胚胎发育到 2-8 个细胞期就移植到母体子宫内。晚期移植, 即 8-细胞期后移植, 则更符合人类自然生殖过程。

1.3.5.2 胚胎数目

多胚胎移植是公认提高 IVF 成功率的重要经验。据报导, 单胎移植妊娠率为 13%, 双胎移植者为 31%, 而三胎移植者为 50%。但移植胚胎过多, 多胎妊娠发生率明显增加, 一般认为不宜超过 3 个。

1.3.5.3 移植方法

一般采用经宫颈移植法。步骤如下:

(1) 消毒外阴, 术者戴无菌手套, 以窥器插入阴道, 暴露宫颈。以浸有培养基的棉球拭净宫颈外口的分泌物;

(2) 技术人员先将胚胎转移至含有转移培养基的培养皿内, 并使多个胚胎靠拢, 再在消毒下以 Teflon 导管接近培养皿, 由助手以微升注射器连接导管远程, 并依次吸入 5 μ L 培养基、10 μ L 空气、5 μ L 培养基加胚胎、10 μ L 空气及 5 μ L 培养基;

(3) 术者将含有胚胎的 Teflon 导管插入金属套管内, 并将套管插至颈管内口, 将导管徐徐插入宫底部后, 再退出 1cm。由助手迅速将导管内容物注入宫腔, 停留 1 分钟后, 再抽 40 μ L 空气由导管注入宫腔, 即取出套管和导管;

(4) 技术人员将导管连接培养皿内培养液并反复抽推注射器, 在解剖显微镜下观

察有无胚胎残留；

(5)操作须准确轻柔，防止激惹子宫损伤内膜及丢失胚胎。

1.3.6 移植后处理^[22]

1.3.6.1 休息

为了防止注入宫内的微量培养基和胚胎由宫口流失，在移植完毕后，嘱患者在原移植手术床上，抬高臀部，绝对卧床休息 3 小时。3 小时后回病室或回家继续控制活动 24-48 小时。

1.3.6.2 直接或间接补充孕激素

足量的孕激素是孕卵种植的必备条件。可自移植日或提前至采卵日开始，每天直接肌注黄体酮 20-30mg，或间接通过 hCG 作用而增加体内孕激素水平，可于移植日始每 3 天肌注 hCG2000IU。孕激素的补充持续至月经来潮或确诊妊娠后停用。

1.3.6.3 及时诊断妊娠和严密监护

移植后 7 日，于 hCG 注射前，收集患者少量尿液，以 β -hCG 单抗快速而准确的妊娠试纸作 β -hCG 定性试验，如为阳性则改为每 48 小时以放射免疫法定量测血清 β -hCG 值。如 β -hCG 值增长率 $>66\%$ ，则为正常宫内妊娠，如增长缓慢、增长幅度小，则常提示生化妊娠、流产或异位妊娠。妊娠确诊后，停用黄体酮或 hCG，改用 B 超监测和随访。

1.4. 中医对女性不孕的认识

我国自古至今重视家庭观念，繁衍后代成为了男女婚配后对宗族理所当然的责任，即所谓“不孝有三，无后为大”。生育本是一个最自然的生理现象，到了一定年龄（即性功能成熟以后），男女婚配就能生儿育女，但超过生育年龄就可能失去生育功能。对于女性生育功能随年龄而改变，二千多年前《素问·上古天真论》已有描述：“女子二七而天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下故有子……七七任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，地道不通，故形坏而无子也。”，也指出女子月经正常是生育的重要条件。《灵枢·决气篇》中“两精相搏，合而成形，常先身生，是谓精。”概括了男女交媾，精子与卵子结合而成胎孕的机理，与现代医学理论所提及的不谋而合。

我国有关不孕症的文献记载最早见于公元前 11 世纪的《周易》，《易经·爻辞》中有“妇孕不育”和“妇三岁不育”。在《黄帝内经》、《脉经》等亦有提及不孕，《素问·骨空论》指“督脉生疾，从……为冲疝，其女子不字(孕)。”西晋·王叔和《脉经·平带下绝产无子亡血居经证第四》说：“妇人少腹冷，恶寒久，年少者得之，此为无子。年大者得之，绝产。”提出了“无子”和“绝产”的概念。唐代孙思邈《备急千金要方》亦提出“全不产”的概念。宋代赵佶《圣济总录·妇人无子》中已认识到不孕与冲任、肾气及气血积冷有关。明代万全认识到五种有先天生理缺陷之人是不能怀孕的，提出了“螺、纹、鼓、角、脉”五不女的说法，属现代医学先天的生理缺陷和生殖器官畸形，非药物治疗所能奏效。在不同典籍，不孕又称“无子”、“全不产”、

“绝产”、“绝嗣”、“绝子”（原发性不孕），“断绪”（继发性不孕）等。

1.4.1 不孕的中医病因病机

不孕的病因很广，很多疾病都可致不孕，不少中医典籍也有所提及。《神农本草经·紫石草》提到“女子风寒在子宫，绝孕十年无孕。”西晋皇甫谧《针灸甲乙经》提出血瘀不孕，并用针灸治疗。唐《千金要方·求子论》云：“凡人无子，当为夫妻俱有五劳七伤，虚羸百病所致。”指出各种劳伤所致百病也可导致不孕。元·《格致余论》云：“阳精之施也，阴血能摄之，精成其身，血成其胞，胎孕乃成，今妇人无子者，率由血少不足以摄精也。”指出阴血不足不能摄精成孕。《女科经纶·嗣育门》引元·朱丹溪云“肥盛妇人，禀受甚厚，恣于酒食，经水不调，不能成孕，以躯脂满溢，湿痰闭塞子宫故也。”指出肥盛女子不孕为痰湿致病。

至明代《济阴纲目》云“妇人之不孕，当求源而治之，至于大要则当审男女之尺脉。”又云：“有因邪伤冲任，宿疾淹留，传遗脏腑，或子宫虚冷或气旺血衰，或血中有伏热，又有脾胃虚弱，不能营养冲任。”指出妇人不孕治之当先求源而治本，尺脉的盛衰尤甚重视，另邪伤固疾、血中伏热、脾胃虚弱可致不孕。

张介宾《景岳全书·下篇》云：男女胎孕所由，总在血气。若血气和平壮盛，无不孕育，育亦无不长。其有不能孕者，无非气血薄弱；育而不长者，无非根本不固。”又云“妇人久宿痞，脾肾必亏，邪正相搏，牢固不动，气联子脏则不孕。”、“孕育由于气血，气血由于情怀，情怀不畅则冲任不充，冲任不充则胎孕不受。”说明脾肾虚弱、气血不足、肝气郁结皆可致病。李时珍《本草纲目·人傀》详细描述“五不女”：“五种非女不可为母，何也？…五不女，螺、纹、鼓、角、脉也。螺者，牝窍内旋有物如螺也。纹者，窍小即实女也。鼓者，无窍如鼓。角者，有物如角，古名阴挺是也。脉者，一生经水不调及崩带之类是也。”五不女中螺、纹、鼓、角皆属女性先天生理缺陷，非药物所能治疗取效。

清《医宗金鉴·妇科心法要诀·调经门》云：“不子之故，伤冲任……或因积血胞寒热。”指出血瘀可致不孕。傅山《傅青主女科·种子》云：“经水出诸肾”，“嫉妒不孕，……谁知是肝气郁结乎！”“妇人有身体肥胖，痰涎甚多，不能受孕者，……谁知是湿盛之故乎！……湿邪散除，自可受种……”指出情志不畅及肥胖皆可致不孕。

清代医家指出妇人无子皆由经水不调，强调了月经不调在女性不孕中的重要性，《女科切要》云：“妇女无子，皆由经水不调。”指导后世“调经种子”之治孕之法。陈修园《女科要旨·种子》提出：“妇人无子皆由经水不调，经水所以不调者，皆内有七情内伤，外有六淫之感，或气血偏盛，阴阳相乘所致。种子之法，即在于调经之中。”指出七情六淫所伤或是阴阳气血失调可致月经失调不孕，“若经水既调，身无他病，而亦不孕者，一则身体过于肥盛，脂满子宫而不纳精也……”说明了女子即使经调，肥胖亦可致不孕。

虽然历代医家论述女子不孕的篇幅较多，男性不育的原因亦未被忽视。

清代沈金鳌在《女科玉尺》中将不孕的原因归纳为十种：“女子不能生子有十病……十病维何？一胞胎冷也，二脾胃寒也，三带脉急也，四肝气郁也，五痰气盛也，六相火旺也，七肾水亏也，八任督病也，九膀胱气化不行也，十气血虚不能摄精也。”沈氏也归纳了男性不育的六种原因：“凡男不能生子有六病……六病维何？一精寒也，二气衰也，三痰多也，四相火盛也，五精少也，六气郁也。”而《景岳全书》曰“凡男子阳痿不起，多由命门火衰，精气虚冷，或以七情劳倦损伤生阳之气，多致此证。亦有湿热积热炽盛以致宗筋松弛而为痿弱也。”

综合古籍所述，中医学认为不孕不育有男女双方的因素。男性有精寒精少、气虚、痰湿、命门火衰、相火过旺、气郁、血虚、湿热等。而女子不孕，除先天器质因素，常因肾虚、脾虚、肝郁、痰湿、瘀血等病理因素，使脏腑功能失常，气血失调而致冲任病变，胞宫不能摄精成孕，“经水不调”常为不孕女子所表现的临床症状。

1.4.2 女性不孕的中医辨证论治及治疗原则^[23, 24]

中医治疗强调辨证论治。本论文重点论述中医在女性患者接受体外受精—胚胎移植(IVF-ET)的辅助角色及疗效，以下只论及女性不孕的中医辨证及治法。

1.4.2.1 辨证论治及中药治疗

女性不孕的中医证型主要包括肾虚(肾气虚、肾阴虚、肾阳虚)、脾虚、肝郁、痰湿、瘀血、血虚、湿热等，为各种病因导致脏腑功能失常，气血失调而致冲任病变，胞宫不能摄精成孕而致不孕。

(1) 肾虚肾主生殖，肾气旺盛，精血充沛，天癸泌至，任通冲盛，两精相搏，才能受孕。某些因素影响了上述的任一环节的正常功能，则导致不孕。

(i) 肾气虚：先天禀赋不足，肾气不充，或后天房劳多产，大病久病损伤肾气，或高龄肾气渐衰，肾气虚，则冲任虚衰不能摄精成孕。主要证候包括婚久不孕，月经先后不定或停闭，经量或多或少，腰酸腿软，头晕耳鸣，小便清长，舌淡，苔薄，脉沉细或细弱。治以补肾益气，温养冲任。方药用毓麟珠《景岳全书·妇人规》。

(ii) 肾阴虚：房劳多产，失血伤津，精血两亏，冲任失滋，不能摄精成孕。主要证候包括婚久不孕，月经先期量少或月经后期量少，色红，甚或闭经，形体消瘦，腰酸，头晕目眩，五心烦热，心悸失眠，舌红脉细数。治以滋肾益阴，调经助孕。方用养精种玉汤《傅青主女科》。

(iii) 肾阳虚：素体阳虚或寒湿伤肾或阴损及阳等导致肾阳虚弱，命门火衰，冲任不足，胞宫失于温煦，不能摄精成孕。主要证候包括婚久不孕，月经后期量少，色淡或见月经稀发，甚则闭经，面色晦暗，腰酸腿软，性欲淡漠，大便不实，小便清长，舌淡苔薄脉沉细。治以温肾养血，调补冲任。方用温肾丸《妇科玉尺》。

(2) 肝郁：素体肝血不足，情怀不畅，忧思郁怒，导致肝气郁结，疏泄失常，气血不调，冲任失和，不能摄精成孕。或有盼子心切，烦躁焦虑，肝郁不舒，久而不孕。主要证候包括婚久不孕，月经周期先后不定，经行小腹胀痛，经血夹块，经前乳房乳

痛、情志抑郁，烦躁易怒，舌质黯红，苔薄白，脉弦。治以疏肝解郁，养血理脾。方用开郁种玉汤《傅青主女科》。

(3) 痰湿：素体肥胖或脾肾不足，或恣食膏粱厚味，导致湿聚成痰，痰湿内蕴，阻滞冲任胞脉，不能摄精受孕。主要证候包括婚久不孕，经行后期，量少或闭经，带多质稠，面色（白光）白，形体肥胖，头晕心悸，呕恶胸闷，苔白腻，脉滑。治以燥湿化痰，调理冲任。方用启宫丸。

(4) 血瘀：经期产后余血不净，或因摄生不当，邪入胞宫，或寒湿及湿热邪毒久恋下焦，日久成瘀，瘀血阻滞，胞脉受阻，冲任不通不能成孕。主要证候包括婚久不孕，月经后期，经量多少不一，色紫夹块，经行腹痛，平时下腹作痛或腰骶疼痛，拒按，舌黯或紫，脉弦或涩。治以活血化瘀，调理冲任。方用少腹逐瘀汤或膈下逐瘀汤《医林改错》。

(5) 血虚：若素体虚弱，阴血不足；或脾胃虚损，化源亏少，营血不足；或久病失血伤津，导致冲任血虚，胞脉失养，血少则不能摄精成孕。主要证候包括婚后无子，月经后期，量少色淡，面色萎黄，皮肤不润，形体瘦弱，头晕目眩，舌淡苔薄，脉细弱。治以养血滋肾调经。方用加味四物汤《济阴纲目》。

(6) 湿热：手术、产后、经期将息失宜，导致湿邪乘虚入侵，蕴久生热，湿热流注下焦，阻滞冲任胞脉，不能摄精成孕。主要证候包括继发不孕，月经先期，经期延长，淋漓不断，赤白带下，腰骶酸痛，少腹坠痛，或低热起伏，舌红，苔黄腻，脉弦滑数。治以清热利湿，活血调经。方用止带方《世补斋·不谢方》。

除了上述证型治法，近代环境污染、毒物、社会因素等亦可扰乱脏腑、气血、冲任、胞宫的生殖功能，或使缢媾乐育的活动受到影响，也可导致不孕症的发生。重视这些干预因素，分析脏腑、气血、阴阳对生殖调节的整体作用，在药物治疗以外，配合心情开导、生活调节等，将造成生殖障碍的风险减至最小，以利于营造良性的孕育环境，增加受孕机会。

1.4.2.2 针刺治疗

中医历代医家对不孕证的病因病机及治疗方法早有提及，中药辨证治疗近年在中医妇科专业教材中得到系统论述。但针灸等非中药治疗不孕证的方法操作，仍未得到统一的系统归纳，多仅以不同针灸操作治疗不同疾病所致不孕的临床研究报导发表。少能归纳出针对不同证候的不孕证作出相应的针灸方案。

黄琴峰^[25]在 2010 年根据上海市针灸经络研究所研制的《中国现代针灸信息数据库》(1954-2007 年)收录关于不孕证 177 篇论文，共 6291 例患者，进行系统分析。总论出针灸治疗不孕证治疗原则不离“疏肝调经，健脾化湿，调理冲任，补益肝肾”，建议基础方为三阴交、关元、中极、子宫。按辨证随证加减，包括：肝气郁滞型加太冲、内关、肝俞，以疏肝调经；痰湿内阻型加足三里、丰隆、阴陵泉，以健脾化湿；气滞血瘀型加气海、归来、血海，以祛瘀行滞；肝肾亏虚型加肾俞、太溪、肝俞、次

髀、命门、大赫穴，以补益肝肾。

具体方法包括：

(1) 针刺：每次选基础穴，并辨证选穴。针用平补平泻或虚补实泻，留针 15-20 分钟，每日治疗 1 次。

(2) 灸法：取穴同针刺法，每穴以艾炷灸 10 壮，以温热为度，每日治疗 1 次。经 20 次治疗后，可改为月经后第 10 日起针灸，隔日治疗 1 次至下 1 个周期。痰湿内阻型和气滞血瘀型一般针灸并用。

(3) 穴位注射：取关元、归来、肾俞、次髀、三阴交、每次选 2-4 穴，用当归注射液或胎盘组织液，每穴 0.5-1mL，隔日治疗 1 次。

1.4.2.3 其他疗法

其他中医治疗方法还包含耳穴刺激、外治法等。

1.4.2.3.1 耳穴刺激

耳穴刺激以调理冲任。取穴内分泌、肾、子宫、皮质下、卵巢。操作方法包括：

(1) 毫针刺法，每次 2-3 穴，中等刺激，隔日 1 次；

(2) 埋针，每次 2-3 穴，3 日 1 次，双耳交替；

(3) 耳穴贴压，以王不留行籽贴压穴位，每日加压 2-3 次，双耳交替。

1.4.2.3.2 外治法

(1) 中药灌肠

丹参、赤芍、三棱、莪朮、枳实、皂角刺、当归、乳香、没药、透骨草等加水浓煎约 2000 毫升，保留灌肠每晚 1 次，每灌肠 10 日，休息 3-4 日。治以行气活血，通经走络，开窍透骨，用于气滞血瘀不孕。(中医杂志)

(2) 中药敷脐

杜仲、小茴香、川楝子、川附子、牛膝、续断、甘草、大茴香、天麻子、紫梢花、补骨脂、肉苁蓉、熟地黄、锁阳、龙骨、海马、沉香、乳香、母丁香、没药、木香、鹿茸等。上药熬制为膏，温热化开，贴于脐部，3-5 日换药 1 次。治以滋补肝肾，养血温经，用于肝肾亏虚不孕。(《方药集》)

1.5 中医在辅助生育中的参与

中医参与辅助生殖技术 (ART) 治疗不孕，大致可分为中药治疗、针灸治疗、中药结合针灸治疗、耳针治疗等，研究结果提示各种治疗皆有良好疗效。其中，国内研究以中药治疗最为普遍，而国外研究则以针灸治疗为主。随着 ART 的发展及临床广泛应用，中医针刺等穴位刺激参与 IVF-ET 及其衍生技术的研究由 20 世纪的零星病例报导，到近 10 年开展的大型随机对照研究 (RCTs)，其作用机制亦成为研究焦点。

针对促排卵、取卵、体外受精、胚胎体外培养、胚胎移植等各个主要步骤，中医以中药及针刺等穴位刺激为主要手段，配合 ART 治疗，取得良好效果。

中药主要参与改善超促排卵效果(卵泡质量及窦卵泡数量)^[26-34]、改善性激素水平

^[35]、改善着床率及子宫内膜环境^[36-43]、减少卵巢过度刺激综合征(OHSS)^[44-51]、先兆流产^[52, 53]等 IVF-ET 并发症,使患者整体机能改善^[54],提高妊娠结局。

而穴位刺激则分别透过其对卵泡及卵巢、对性激素、对子宫内膜容受性等作用,以及取卵镇痛及改善情绪等作用,辅助 IVF-ET 改善妊娠结局。穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗的现代研究,概述如下:

1.5.1 穴位刺激对 IVF 结局的作用

徐国男^[55]通过对 25 例已作过 1 次以上试管婴儿手术者配合中药(当归芍药散)+针灸(取穴:百会、内关、血海、足三里、三阴交、太冲、气海、肾俞,均用补法治疗),与 32 例空白组对比发现,针灸加中药治疗可显著提高试管婴儿成功率,其机制可能与改善血流状态,调节神经内分泌功能有关。

吴育宁^[56]提出,卵巢反应低下及既往超促排卵中卵泡不多的患者,还可加用针刺治疗。主穴:(1)关元、子宫、归来、足三里、三阴交、印堂。(2)五脏俞加膈俞、百会。两组交替使用。肾阳虚加命门,肾阴虚加太溪、照海,肝郁加太冲、行间。耳针取内分泌、肝、肾、脾、内生殖器、神门。

蔡惠颜等^[57]将 189 例 IVF 患者按不同年龄阶段分为 3 组。A 组(35 岁以下)30 例, B 组(35-39 岁)83 例, C 组(39 岁以上)76 例,各组进行辨证分型,脾肾气虚兼肝郁气滞证采用右归丸合开郁种子方;肝肾阴虚兼肝郁气滞证采用左归丸合开郁种子方,中药治疗 3 个月经周期,IVF 手术程序开始后停止。各型均采用针刺治疗,选穴百会、足三里、内关、公孙、关元、太溪;耳针穴位:内分泌、子宫、肾、皮质下、交感、卵巢与神门,两侧耳穴交替使用,每周针刺治疗 1 次,直至 IVF 手术程序结束。IVF 手术程序中给予神门耳穴压丸法。结果显示, A 组成活率为 50%, B 组成活率为 46%, C 组成活率为 26%, C 组成活率较 A、B 组偏低,说明高龄妇女受孕机率小。

崔薇等^[58]给接受 IVF-ET 助孕的患者 94 例随机分成观察组和对照组各 47 例,两组均给予促性腺激素释放激素激动剂长方案,观察组加用电针治疗,主穴为子宫、关元、三阴交,结果发现,观察组促性腺激素(Gn)用量少于对照组;受精率、优质胚胎率、冷冻胚胎数和临床妊娠率均高于对照组。

崔薇等^[59]在配合电针干预进行 IVF-ET 患者中选取肾虚型(A 组)52 例、肝郁型(B 组)44 例、痰湿型(C 组)30 例,3 组均在控制性超促排卵前及超促排卵过程中配合应用电针,结果发现, A 组受精率、种植率、临床妊娠率分别为 81.3%、23.5%、44.1%, B 组分别为 80.5%、27.8%、46.5%,两组均显著高于 C 组的 71.9%、17.1%、32.7%; B 组优质胚胎率为 70.7%,显著高于 C 组的 57.9%,认为在 IVF-ET 过程中的电针治疗对肾虚型及肝郁型不孕症患者较痰湿型效果好。

张明敏等^[60]在胚胎移植前后行体针和耳针干预,体针移植前取穴:内关、地机、太冲、百会、归来,移植后取穴:足三里、三阴交、血海和合谷,用平补平泻法治疗;耳针移植前后均在耳穴神门、子宫、内分泌、脑点针刺,不捻针。非针刺对照组同一

般的治疗周期。结果针刺组妊娠率(46%)显著高于对照组(26%)。

张明敏等^[61]于相关研究中,将 210 例进行 IVF-ET 患者随机分成针刺治疗组、安慰针灸组和空白对照组各 70 例,结果发现在胚胎移植前子宫结合带的收缩频率在 3 组间无差异,在胚胎移植后分组分别进行治疗,针刺治疗组患者子宫结合带的收缩频率显著低于安慰针灸组和空白对照组,治疗组妊娠率为 44.3%,显著高于安慰针灸组的 27.1%和空白对照组的 24.3%。研究还显示安慰针灸组怀孕率高于空白对照组,这提示针刺对心理因素在治疗中可能存在一定作用,但仍需进一步研究证明。

1.5.2 穴位刺激对卵泡及卵巢的作用

高天旻等^[62]分析针刺治疗多囊卵巢综合征(PCOS)所致不孕患者的效应机制,研究方法是于月经周期第 12 天起针刺关元、中极、卵巢、子宫、双侧三阴交等,每日 1 次至排卵,并于宫腔内人工授精(IUI)前 30min 针刺内关、地机、太冲、百会、归来等穴位,IUI 后 10 分钟针刺足三里、三阴交、血海、合谷等穴位,结果发现,针刺能稳定患者内分泌系统,不干扰患者的内分泌平衡,不替代体内激素作用,不影响正常黄体生成激素(LH)峰形成,使患者未破裂卵泡黄素化综合征(Luteinized Unruptured Follicle Syndrome, LUFs)发生率降低、排卵率提高。

有研究认为^[63-65],PCOS 及卵巢低反应患者血清及卵泡液中的血清干细胞因子(Serum cytokine factors, SCF)可作为评价卵泡发育及卵细胞质量的指标之一,而针刺相关穴位可启动患者内分泌免疫系统、提高 SCF 水平、促进 SCF 及其受体(c-Kit)的相互作用,并诱导多个原始卵泡同时发育,使窦前卵泡数增多、窦状卵泡产生甾体激素水平升高,从整体上调节机体内分泌和卵巢局部微环境,促进卵泡发育,改善卵细胞的质量,提高受精卵发育潜能,从而改善妊娠结局。

有研究发现^[66,67],取卵后第 3 天胚胎的质量评级与囊胚形成呈正相关,分级为 I—II 级的胚胎形成囊胚的潜力显著高于 III—IV 级胚胎;Farnoosh Bidoue^[68]采用针刺子宫、三阴交等穴位辅助胞浆内单精子注射(ICSI)技术治疗 120 例不孕症妇女。结果显示,治疗后患者卵泡数和卵母细胞数增多,取卵后第 3 天 I—II 级胚胎数明显提高。

研究表明^[69,70],卵巢血流动力学参数(PI、RI、S/D)是预测 IVF 妊娠结局的有效指标之一,卵巢动脉的血供决定卵泡的生长,血流指数越低,表明血管阻力下降,卵泡血供丰富,排卵侧卵巢动脉的血流指数在排卵时达到最低值。研究发现,卵泡期针刺关元、中极、子宫、归来、三阴交、血海等穴位能刺激下丘脑—垂体—卵巢轴的内分泌功能,明显降低卵巢动脉血流指数,改善 IVF/ICSI-ET 患者的卵巢血供,从而使性激素的分泌恢复正常,促进卵泡发育,使不孕患者恢复排卵功能,提高妊娠率。

1.5.3 穴位刺激对性激素的作用

张迎春等^[71]对 50 例卵巢储备功能下降的患者进行干预,选足三里、三阴交、关元、气海、地机、肾俞、肝俞、脾俞、子宫。根据其伴随症状随证加减,气滞血瘀者加合谷、血海、太冲;痰湿阻滞者加阴陵泉、丰隆;寒凝者加命门、腰阳关。中药予

以疏肝滋肾活血中药治疗,以逍遥丸合左归丸加减。药物组成柴胡 10g、白芍 15g、当归 15g、白术 15g、熟地 15g、山药 15g、枣皮 15g、云苓 15g、枸杞 15g、甘草 10g、女贞子 15g、墨旱莲 10g、丹参 20g、三七粉 3g(另包冲服),对患者运用针药治疗后,观测服药前后血 FSH、LH、E2、卵巢直径(OVD)、窦卵泡计数(OVF)的改变。结果为患者运用疏肝滋肾活血中药结合针刺后,FSH、LH、E2 及 OVD、OVF 水平较治疗前有显著性差异。

1.5.4 穴位刺激对子宫内膜容受性的作用

针灸对于改善子宫内膜容受性也有辅助作用,如李玉等^[72]观察经皮穴位电刺激对行 IVF-ET 患者的子宫内膜容受性的影响发现其能促进子宫内膜生长,推测针刺能改善子宫内膜血供,调节血清雌激素水平从而改善子宫内膜容受性,促进胚胎着床,提高临床妊娠率。研究显示^[73, 74],选取与子宫和卵巢在相应脊髓节段的主要穴位肾俞、膀胱俞、三阴交、承山等进行低频脉冲电刺激能使不孕患者的子宫动脉搏动指数较治疗前显著降低。

1.5.5 穴位刺激于取卵镇痛及改善情绪中的作用

孟平等将^[75]316 例行 IVF-ET 取卵的患者随机分组,取穴肾俞、次髂、百会、关元、三阴交、合谷、太冲、内关,结果针刺复合麻醉组在疼痛等级和疼痛积分方面明显改善。

陈前琼等^[76]针刺百会、疼痛穴(右)、三阳络(右)、足三里(右)、耳穴子宫(右),并于得气后在疼痛穴和三阳络行电针刺刺激至取卵结束,能刺激机体使脑脊液中的内啡肽、脑啡肽等镇痛物质增多,从而提高麻醉药物的药效,可在取卵术中起辅助镇痛作用。随后更深入的研究^[77]认为,神经肽 Y(NPY)及其受体在中枢神经系统中的痛觉调制中起重要作用,针刺双侧合谷穴可通过阿片受体或 Y1 受体刺激 IVF-ET 患者卵泡液中的 NPY 浓度明显升高,从而发挥镇痛效应。

孙振高等^[78]于注射促性腺激素当日起,隔日 1 次针刺中极、太冲、子宫、三阴交穴直至 hCG 日,能使 IVF-ET 患者交感神经系统兴奋性下降,感觉良好、心情放松,可明显缓解患者焦虑、抑郁等不良情绪,减少 ART 患者的压力,改善妊娠结局。

1.6. 小结

中医学治疗不孕不育历史悠久,配合辅助生殖技术治疗对妊娠结局的提高发挥了优势。随着 2002 年 Paulus^[7]等首先发表针刺可提高 IVF-ET 临床妊娠率临床研究报告,针刺在国外 ART 治疗中的角色备受广泛关注,此后国内学者对针刺等穴位刺激配合辅助生殖技术治疗不孕的课题亦渐见重视。对于穴位刺激对 IVF-ET 结局的影响,对卵泡、卵巢、性激素、子宫内膜容受性的作用,及穴位刺激减少取卵疼痛及改善情绪等范畴的临床研究报导渐增,近年的讨论重点更扩展至研究方法、设计(如干预组设计、安慰对照组设计、不同 IVF-ET 干预阶段等)^[73, 74, 79]之上。

近年国内外对穴位刺激辅助体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的临床研究文献

日渐增多，其研究方法亦渐臻成熟及规范。对于这些临床研究文献，以往学者从不同角度进行综述、归纳、分析，各有不同研究焦点。但这些综述文献往往未对临床研究的文献质量进行评价，部份综述文献所包括的临床研究数量过少，文献种类的选择多样但参差，影响文献综述的质量及学术价值，亦影响其中方药分析结论的可靠性及代表性。

本研究将对临床研究文献进行质量评价，对其进行系统综述及 Meta 分析，并尝试发现针刺等穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗的选经用穴的规律，及预测的适应证候，为穴位刺激配合辅助生殖技术提高妊娠结局的临床实践提供参考。

第二章穴位刺激辅助 IVF-ET 提高妊娠结局的疗效评价

2.1. 研究目的

随着女性在社会经济结构角色的改变,女性工作比例上升,但妇女持家的责任却未可放下,使已婚女性承受生活及工作的双重压力。加之近年中国女性偏向迟婚晚育,妇女准备怀孕时往往已错过最佳的孕育年龄,寻求中西医治疗不孕症有明显上升趋势。不孕症是一个妇科常见病,对夫妇造成巨大的困扰,按世界卫生组织(WHO)2010年报告^[1],估计全球共有48.5亿夫妇受着不育不孕影响,而我国的不孕发病率约为10%^[2]。

西医以辅助生殖技术治疗不孕近年取得长足的发展,成为了不孕夫妇的治疗佳音。自1978年人类第一例体外受精后代在英国诞生以来,及随后建立的超促排卵技术,不孕症的治疗便有了突破性的进展。在后来短短20年间,以体外受精一胚胎移植(IVF-ET)为代表的辅助生殖技术,已广泛应用于不孕的治疗,其技术虽然渐趋成熟,但妊娠率仍仅为28%左右^[4],并于35岁后按年龄显著下降^[6]。

中医以针刺为主的穴位刺激治疗不孕症历史悠久且疗效确切,研究指针刺对女性生殖内分泌系统发挥双向调节作用^[6],近年已运用于IVF-ET以改善成功率及减少其并发症。于2002年,Paulus等首先提出针刺可提高IVF-ET临床妊娠率的观点^[7]。纵然其后出现的相关研究结果并不一致,甚至有研究认为针刺在IVF-ET的辅助疗效在于其安慰效应^[8],针刺等穴位刺激在辅助生殖技术中的辅助角色已普遍受到关注。

近年,穴位刺激辅助IVF-ET治疗的随机临床对照试验(RCTs)不断更新,数量大幅增加。由较早时以国外试验较多,到近年国内试验渐增,研究设计渐见规范,研究质量也显著提高。然而,近年相关试验的结果与Paulus^[7]报道的正面疗效结果不相一致,甚至得出完全相反的结论,故对这些临床试验进行严格的系统综述与评价有其必要性。

本论文研究目的的主要分为四方面:

(1) 审查所有穴位刺激辅助IVF的临床研究文献质量;

(2) 系统回顾近年国内及国外穴位刺激在IVF-ET及其衍生技术作用的临床研究文献;

(3) 评价穴位刺激配合IVF-ET(及其衍生技术)对提高妊娠结局的临床疗效作用和安全性;

(4) 探讨相关的穴位刺激归经、用穴规律,及预测其适应证候。(见第三章)

2.2. 研究方法

执行系统综述和Meta分析的基本步骤包括:

2.2.1 提出问题, 制订研究计划

在Meta分析之前,首先应确立研究的主题。本论文提出的问题就是穴位刺激是否具有提高体外受精一胚胎移植(IVF)妊娠结局的作用,当中主要问题在于穴位刺激是

否可以提高 IVF 的临床妊娠率(CPR)，其他次要问题还包括穴位刺激在 IVF-ET 过程中能否提高生化妊娠率(BPR)、持续妊娠率(OPR)、抱婴率(LBR)，及减低流产率(MR)及不良反应等。

根据研究目的及专业要求，确定纳入文献的入选标准及排除标准。入选标准及排除标准包括：研究类型、参与者类型、干预类型及量度结果。本研究纳入文献的入选标准及排除标准详述如下：

2.2.1.1 研究类型及文献要求

在本论文研究中，只选取随机抽样试验(RCTs)或半随机对照试验(quasi-Randomized Clinical Trials, qRCTs)。排除非随机对照试验(Clinical Controlled Trials, CCTs)、回顾性研究(retrospective study)、自身对照研究(self-controlled study)、个案报导(case study report)等。只纳入比较妊娠率(包括主要结果指标的临床妊娠率，以及次要结果指标的生化/持续妊娠率、抱婴率)和安全性(早期流产率及不良反应)的研究；排除只比较其他生理指标的试验。纳入研究包括穴位刺激对照纯西药治疗、穴位刺激中药结合对照纯西药治疗、穴位刺激及安慰针刺对照纯西药治疗三种临床试验。

所有纳入研究文献，须为已发表的全文文献，不应包含摘要或未完整发表文献，数据必须详尽，包括参加者数据，治疗组穴位名称、穴位刺激方法、穴位刺激时间、加电加热与否、干预体外受精—胚胎移植的时机、对照组治疗方案、治疗效果所选用的指标、结果等。此外，不良反应亦应详细记录。

2.2.1.2 参与者类型

所有病人皆为女性病人，年龄在 20 岁或以上；病例均经医生诊断为不孕并符合卫科教发(2003) 176 号《卫生部关于修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则》IVF-ET 适应症(表 3)。排除患者年龄在 48 岁或以上者；高泌乳激素血症、子宫着床因素、生殖道畸型、男性无精症等的不孕症。

表3 《卫生部关于修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则》的IVF-ET适应症

| (1) 体外受精-胚胎移植适应症 | (2) 卵胞浆内单精子显微注射适应症 |
|--------------------|-----------------------|
| ① 女方各种因素导致的配子运输障碍； | ① 严重的少、弱、畸精子症； |
| ② 排卵障碍； | ② 不可逆的梗阻性无精子症； |
| ③ 子宫内膜异位症； | ③ 生精功能障碍（排除遗传缺陷疾病所致）； |
| ④ 男方少、弱精子症； | ④ 免疫性不育； |
| ⑤ 不明原因的不育； | ⑤ 体外受精失败； |
| ⑥ 免疫性不孕。 | ⑥ 精子顶体异常； |
| | ⑦ 需行植入前胚胎遗传学检查的。 |

2.2.1.3 干预类型

在本研究中，治疗组必须包含穴位刺激干预方案，包括单个穴位、穴位组合、辨证穴位刺激治疗、周期疗法、穴位刺激与中药联合治疗等。穴位刺激干预可为单一穴位刺激方法或加用另一种穴位刺激方法，如单纯针刺，或加用电流刺激、加热、艾灸

等。可选用任何穴位,采用任何手法(如不同补泻手法)等治疗,也可联合中药治疗。排除非常规穴位刺激或创伤性较大的中医治疗方法,包括离子导入法、小针刀等。

对照组须为西医治疗,西药可以是任何一种(IVF-ET)及其衍生技术超促排卵用药方案,可以用长方案、口服避孕药(OC)+GnRH-a 重迭(双压)方案、超长方案、短方案、拮抗剂方案;胚胎移植补充孕激素补充,可用直接肌注黄体酮,或间接通过 hCG 补充;西药可用任可剂型,可以是口服、注射、外用,采用任何药物种类,包括抗雌激素类(如克罗米芬)、芳香化酶抑制剂(如来曲唑, LE)、Gn 类(如人绝经促性腺激素(hMG)、人绒毛膜促性腺激素(uhCG))、促性腺激素释放激素类似物(GnRHa, 如 GnRH-a、GnRH-A 等),可单独使用或联合使用。对照组须排除任何中药及穴位刺激治疗方法。排除药物以外的治疗,如非辅助生殖技术所需的手术治疗、心理治疗等。

2.2.1.4 量度结果类型

量度结果必须包括临床妊娠率(移植后 5 周行阴道 B 型超声检查,见胎囊、胎芽及胎心者),或包括生化妊娠率(黄体支持 14 日后血 hCG 升高者)、持续妊娠率(妊娠超越 16 周)、抱婴率(活产)、早期流产率(妊娠 12 周内流产)。各种穴位刺激所致的不良反应如卵巢过度刺激综合征(OHSS)、恶心、头晕等也应加以描述。

2.2.2 检索相关文献

为保证 Meta 分析的质量,应尽可能地查找一切与研究主题相关的文献。文献检查包括电子与手工检索。检索策略就是利用电子方法和手动方法来检索所有与研究主题相关的临床研究报告,文献语文仅限中文及英文,只选取在正式学术期刊中发表的文献。

2.2.2.1 电子方法

电子检索 1994 年至 2015 年 12 月期间,中国期刊全文数据库(CNKI)、Cochrane Library、Ovid Medline、Embase、Web of Science、APC Journal Club 及 AMED(Allied and Complementary Medicine)的数据库。检索时,主题词和自由词检索均以“不孕”、“体外受精”、“胚胎移植”、“体外受精—胚胎移植”、“试管婴儿”、“infertility”、“*in vitro* fertilization”、“embryo transfer”、“embryo transplantation”、“IVF”、“IVF-ET”、“ICSI”。副主词为“针刺”、“穴位”、“电针”、“中医”、“acupuncture”、“acu-point”、“electroacupuncture”、“Chineses medicine”。

2.2.2.2 手动方法

手动检索 1994 年至 2015 年 12 月期间,有关以穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗的随机对照试验(RCTs)文献。有关手动检索在香港浸会大学李棕博士中医药图书馆内进行。

2.2.3 筛选纳入文献

临床研究文献质量评估,使 Meta 分析在设计、施行和分析上的偏倚与错误尽可能地减少,增加其可靠性。本研究中,笔者以阅读标题、摘要和前言,并根据 2.2.1.1

至 2.2.1.4 的纳入与排除标准进行文献筛选的工作。同一临床研究发表于不同期刊的文献会当作同一文献处理，取最新发表者。若试验中期及完整研究结果均已发表，选择完整结果文献。如遇数据遗漏或不确定的地方，以电邮等联络方法查询文献作者，予以验证。

2.2.4 纳入文献的质量评价

纳入的文献质量，采用改良 JADAD 评分量表进行^[80,81](表 4)。改良 JADAD 计分法按文献随机序列产生、分配隐藏、盲法及有否描述研究参与者撤出或退出详情等评分。总分 4-7 分为高质量研究，1-3 分为低质量研究。

以改良 JADAD 评分表筛选纳入文献可除去质素较低的试验文献，确保 Meta 分析的质量。为确保筛选过程可靠性，避免主观偏见，文献筛选和方法学质量评价由 2 名研究者独立完成、核对，如筛选过程中出现分歧，透过协商解决，存在差异时由论文导师(第三方)决定。

表4 改良Jadad量表(Modified Jadad's Scale)^[80,81]

| 评分项目 (Scoring Items) | 评分 (Score) | 依据 (Reasons) |
|---|---------------|--------------------------------|
| 1. 随机序列产生 (Random sequence production) | | |
| 恰当(Adequate) | 2 | 计算器产生的随机数字或类似方法 |
| 不清楚(Unclear) | 1 | 随机试验但未描述随机分配方法 |
| 不恰当(Inadequate) | 0 | 采用交替分配的方法，如单双号 |
| 2. 分配隐藏 (Allocation concealment) | | |
| 恰当(Adequate) | 2 | 中心或药房控制分配方案等，医生和受试者无法预知分配序列的方法 |
| 不清楚(Unclear) | 1 | 只表明使用随机数字或其他随机分配方案 |
| 不恰当(Inadequate) | 0 | 交替分配、病例号等任何不能防止分组的可预测性的措施 |
| 3. 盲法 (Blinding method) | | |
| 恰当(Adequate) | 2 | 采用了完全一致的安慰剂或类似方法 |
| 不清楚(Unclear) | 1 | 试验陈述为盲法，但未描述方法 |
| 不恰当(Inadequate) | 0 | 未采用双盲或设盲方法不恰当 |
| 4. 撤出与退出 (Withdrawal) | | |
| 已描述(Described) | 1 | 描述了撤出或退出的数目和理由 |
| 未描述(Undescribed) | 0 | 未描述撤出或退出的数目和理由 |

2.2.5 提取纳入文献的数据信息

在文献检索及质量评价后，采用文献数据提取表(见附录 2)以总结主要资料。将文献基本资料(年龄、不孕年期、基础体重指数等)、研究资料(干预措施、种类、次数、参与点、对照组设计等)、治疗组及对照组样本量、随机方法及详情、盲法进行详情、失访及退出人数、主要及次要研究结果(临床妊娠率、生化妊娠率、持续妊娠率、抱婴率、流产率等)、不良反应等记录，并输入到 Microsoft Office Excel XP 中，制作详尽的描述性表格，内容包括(1)纳入文献基本资料、(2)质量列表，及(3)干预详情总结。在进行数据处理及校正后，将有关信息导入 Review Manager 5.3 软件中生成数据库，并进行统计学分析。

当以上数据在文献中不能获得时，通过电话或电子邮件与文献作者联系询问。当

两位研究者对文献数据提取结果存在分歧时通过两人讨论的方式取得共识, 如不能解决由论文导师(第三方)仲裁。

2.2.6 数据的统计学处理及敏感性分析

2.2.6.1 统计学处理

分析各试验数据后, 发现各篇干预措施足够类似, 可进行 Meta 分析。采用统计分析软件 Review Manager 5.3 (Revman5.3) 软件中 MetaView5.0.2, 对提取数据进行 Meta 分析。

除对治疗组(针刺、电针、耳针、耳穴按压、针刺合并中药)与对照组(IVF-ET 治疗方案)合并效应量比较外, 各研究中的不同组合的合并效应有效性, 均可以 Q 检验 (MH Chi^2 test) 来检查各纳入文献结果的同构型, 而异质性定量分析采用 I^2 进行, 以 $P=0.10$ 为检验水平。对异质性检验采用 $P \leq 0.10$ 和 $I^2 \geq 50\%$ 作为显著性判断标准。当 $P > 0.1$ 和 $I^2 < 50\%$ 时, 采用固定效应模型 (fixed effects model); 当 $P \leq 0.10$ 和 $I^2 \geq 50$ 时, 采用随机效应模型 (random effects model)。总有有效率合并效应采用计算相对风险 (Risk Ratio, RR), 以 95% 可信区间 (Confident Interval, CI) 表示, $P \leq 0.05$ 表示差异具统计学意义, $P \leq 0.01$ 表示差异具显著统计学意义。合并效应量 (z) 的计算与显著性检验采用森林图 (forest plot) 表示。

2.2.6.2 敏感度分析

敏感度分析 (sensitivity analysis) 是根据具体可能的偏倚情况, 针对性地剔除某个或几个数据, 再做 Meta 分析, 考察剔除前后的结果差异。Q 检验、敏感度分析及亚组分析可检查 Meta 分析的异质性, 说明研究结论的可靠性。

2.2.6.3 偏倚评价

以 Meta 分析结果中的试验组与对照组疗效的效应量 (RR) 为横坐标, $\log RR$ 为纵坐标, 编制出漏斗图 (funnel plot)。分析所收集的数据的分布形态, 判断是否存在发表性偏倚等误差。样本量小的研究, 精度低, 分布在漏斗图的底部, 且向周围分散; 样本量大的研究, 精度高, 分布在漏斗图的顶部, 且向中间集中。当不存在偏倚时, 其形状类似一个对称倒置的漏斗。

2.2.6.4 亚组分析

如纳入文献数量较多, 可作以下效应的亚组分析:

- (1) 不同主要研究目的;
- (2) 不同 IVF-ET 干预阶段, 如干预涉及超促排卵、取卵、胚胎移植等不同阶段的影响;
- (3) 不同治疗组干预手法, 如手法针刺与针刺配合电流刺激对妊娠结局的不同影响;
- (4) 不同对照组设计, 如 Streitberger 伪针与非不孕特定穴位刺激作为对照设计的影响。

2.2.7 结果的分析与讨论

所有数据、表格形式均依从 Cochrane 协作网^[82]系统综述与 Meta 分析的建议。如欲详尽理解有关系统综述与 Meta 分析实践细节,可登入网址 <http://www.cochrane-handbook.org>。按照统计结果,作出具体分析与讨论,并对其可靠性作出评价。

2.3. 结果描述

2.3.1 文献筛查/收集

根据检索策略,共收集了正式学术期刊发表的有关穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕文献共 3273 篇,不包含研究生学位论文,剔除重复文献 1932 篇,共 1341 篇。通过阅读标题、摘要剔除 1021 篇,包括重复文献、综述和理论探讨文献,非中英文文献,确定文献 320 篇。再进一步获取全文,阅读全文后剔除 217 篇(会议摘要 6 篇、实验性研究 12 篇、研究方案介绍 8 篇、综述 70 篇、系统综述及荟萃分析 20 篇、期刊编者评价或回应 29 篇、回顾性研究 14 篇、评论性研究 26 篇、治疗经验 5 篇、问卷调查研究 10 篇、个案研究 11 篇、队列研究 6 篇),共选出临床研究 103 篇。再排除非以怀孕率作为主要或次要结果的研究 26 篇、非随机对照研究 16 篇、非全文文献 18 篇、改良 JADAD 评分 ≤ 3 分 33 篇(共 83 篇),最终纳入 Meta 分析的随机临床对照研究共 20 篇^[8,70,83-100]。检索流程如下(图 1)。

文献发表时间于 1999-2015 年之间,其中 2006 年及 2009 年发表文献最多,两年分别有 3 篇文献发表,共占总数 30%;纳入 Meta 分析的 20 篇文献中,包含 19 篇英文文献及 1 篇中文文献。全数纳入文献均经改良 JADAD 量表评质量评定,评分 ≥ 4 分的高质量文献。

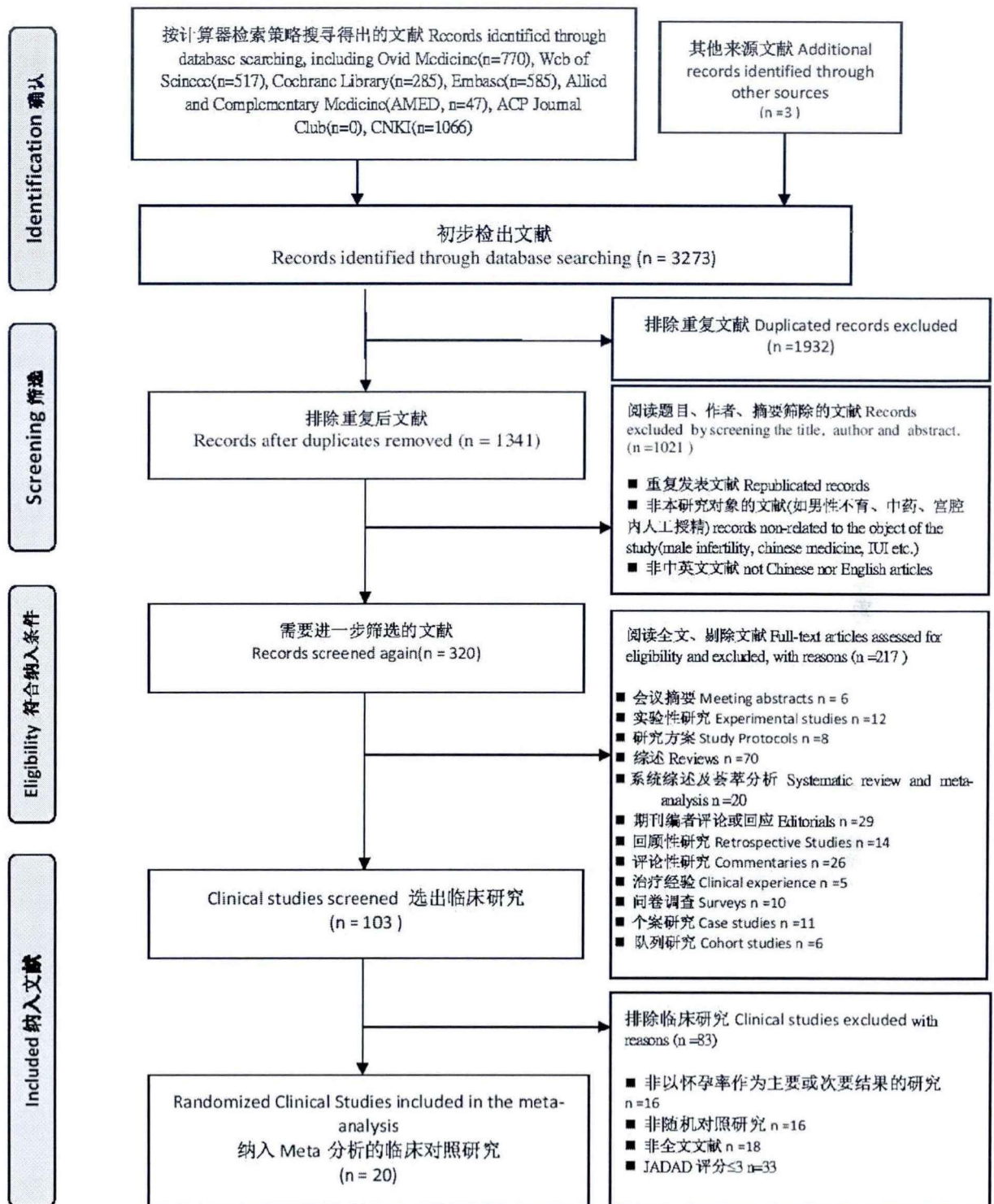


图1 文献检索流程图

2.3.2 纳入文献的研究特征

20 篇入选文献的质量评价详情及其基本特征，归纳于表 5 及表 6。

表 5 入选研究的方法学质量评价

| 文献 | 单/多中心试验 | 范围基线 具可比性 | 样本量及 功率计算 | 随机方法 | 分配 隐藏 | 盲法 | 给予针刺者 | 附台 CONSORT | 意向分 析(ITT) | 随机产生 隐藏 | 改良 JADAD 评分 盲法 退出/失访 | 总分 | | |
|--------------------------------|---------|--------------|--------------|--------------|----------|----|--------------------|---------------|---------------|------------|----------------------------|----|---|---|
| Andersen 2010 | 多中心 | 是 | 有 | 区段随机分配及密封信封法 | 合适 | 双盲 | 认可专业针刺护士或受针刺师指导 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Dieterle 2006 | 未提及 | 是 | 有 | 电子随机袋及密封信封法 | 合适 | 双盲 | 同一治疗师 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Di Villa Hermosa 2013 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机袋及密封信封法 | 合适 | - | 具备 5 年经验以上的针灸师 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| Donnar 2009 | 单中心 | 是 | 无 | 电子随机方法 | 合适 | 单盲 | 针灸师 | 未提及 | 否 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| Gejervall 2005 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 合适 | - | 受针灸训练及具经验的助产士 | 未提及 | 否 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| Ho 2009 | 单中心 | 是 | 无 | 密封信封法 | 合适 | - | - | 未提及 | 否 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 |
| Humeidan 2004 | 单中心 | 是 | 有 | 随机数字及密封信封法 | 合适 | - | 受针灸训练的护士 | 是 | 是 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| Isoyama 2012 | 单中心 | 是 | 有 | 区段随机分配及密封信封法 | 合适 | 双盲 | 同一专业针灸师 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Moy 2011 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机袋及密封信封法 | 合适 | 双盲 | 认可针灸师 | 未提及 | 否 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Qu 2014 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机袋 | 合适 | 双盲 | 受针灸训练的护士 | 是 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Rashidi 2013 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 合适 | - | 针刺专家 | 是 | 是 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| Sator-Katzen -schlager 2006 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 合适 | 双盲 | 受耳穴针刺训练的妇科学家 | 是 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Shuai 2015 | 单中心 | 是 | 无 | 电子随机袋及密封信封法 | 合适 | 单盲 | - | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| So 2009 | 单中心 | 是 | 有 | 区段随机分配及密封信封法 | 合适 | 双盲 | 针灸师具 2 年以上经验及中医学位) | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| So 2010 | 单中心 | 是 | 有 | 区段随机分配及密封信封法 | 合适 | 双盲 | 针灸师具 3 年以上经验及中医学位) | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Stener-Victorin 1999 | 多中心 | 是 | 无 | 密封信封法 | 合适 | - | - | 未提及 | 否 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 |
| Stener-Victorin 2003 | 多中心 | 是 | 有 | 区段随机分配及密封信封法 | 合适 | - | 受针灸训练及具经验的护士 | 未提及 | 否 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| Westergaard 2006 | 单中心 | 是 | 有 | 密封信封法 | 合适 | - | 由两个针刺从业员指导的护士 | 未提及 | 否 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 |
| Zhang 2011 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 合适 | 单盲 | - | 未提及 | 否 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| 李睿 2015 | 单中心 | 是 | 无 | 电子随机方法 | 合适 | - | - | 未提及 | 否 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |

表6入选研究的基本特征

| 文献 | 国家 | 进行周期 | 主要目的 | 干预阶段 | 干预措施 | | 总人数 | 空白对照 | 总人数 | 干预措施 | | 总人数 | |
|---------------------------|-----------|-------------|-------------|------|-----------------------|--------------------------------|-----|------|-----|--------------------------------|-----|-----|-----|
| | | | | | 对照组 | 干预组 | | | | 对照组 | 干预组 | | |
| Andersen 2010 | Denmark | OCT05-OCT06 | IVF/ICSI 结局 | A | 314 | MA | 321 | - | 635 | MA | Sc | - | 2 |
| Dietze 2006 | Germany | - | IVF/ICSI 结局 | A | 116 | MA+AuriS(Caryophyllaceae seed) | 109 | - | 225 | MA+AuriS(Caryophyllaceae seed) | Oc | - | 2 |
| Di Villahermosa 2013 | Brazil | APR09-OCT11 | IVF/ICSI 结局 | ABC | 28 | MA+MA | 28 | 28 | 84 | MA+MA | Oc | Pc | 4 |
| Domar 2009 | U.S.A. | JAN06-JUN06 | IVF/ICSI 结局 | A | 78 | MA+AuriA | - | 68 | 146 | MA+AuriA | - | Pc | 2 |
| Gejvall 2005 | Sweden | MAR02-OCT03 | 取卵结局 | B | 80 | MA+EA | - | 80 | 160 | MA+EA | - | Pc | 1 |
| Ho 2009 | China(TW) | FEB04-JAN05 | IVF/ICSI 结局 | C | 30 | EA | - | 26 | 56 | EA | - | Pc | 4 |
| Hemaisan 2004 | Denmark | APR02-DEC02 | 取卵结局 | B | 100 | MA+EA | - | 100 | 200 | MA+EA | - | Pc | 1 |
| Isoyama 2012 | Brazil | FEB09-OCT09 | IVF/ICSI 结局 | ABC | 22 | MA | 21 | - | 43 | MA | Oc | - | 4-6 |
| Moy 2011 | U.S.A. | AUG06-FEB09 | IVF/ICSI 结局 | A | 87 | MA+AuriA | 74 | - | 161 | MA+AuriA | Oc | - | 2 |
| Qw 2014 | China | JAN11-JUN11 | IVF/ICSI 结局 | AB | 101 | AuriS (semen vacarine) | 102 | 102 | 305 | AuriS (semen vacarine) | Oc | Pc | 23 |
| Rashidi 2013 | Iran | JUN09-SEP10 | IVF/ICSI 结局 | ABC | 31 | EA+AuriA | - | 31 | 62 | EA+AuriA | - | Pc | 5 |
| Saor-Katzen-schlager 2006 | Austria | APR04-DEC04 | 取卵结局 | B | EA32 A.32 | AuriA | 30 | - | 94 | EA+AuriA AuriA | Oc | - | 1 |
| Shui 2015 | China | JAN13-APR13 | IVF/ICSI 结局 | C | 34 | TEAS | 34 | - | 68 | TEAS | Oc | - | 18 |
| So 2009 | China(HK) | AUG06-JUL07 | IVF/ICSI 结局 | A | 185 | MA | 185 | - | 370 | MA | Sc | - | 2 |
| So 2010 | China(HK) | OCT06-NOV07 | IVF/ICSI 结局 | A | 113 | MA | 113 | - | 226 | MA | Sc | - | 1 |
| Stener-Victoria 1999 | Sweden | SEP96-MAY97 | 取卵结局 | B | 75 | MA+EA | - | 75 | 150 | MA+EA | - | Pc | 1 |
| Stener-Victoria 2003 | Sweden | 1999-2001 | 取卵结局 | B | 141 | MA+EA | - | 145 | 286 | MA+EA | - | Pc | 1 |
| Weisgaard 2006 | Denmark | MAR03-JUN04 | IVF/ICSI 结局 | A | Double100; Trouble100 | Double100; Trouble100 | - | 100 | 300 | Double100; Trouble100 | - | Pc | 2-3 |
| Zhang 2011 | China | JUL09-DEC09 | IVF/ICSI 结局 | A | Single10; Double10 | Single10; Double10 | 110 | - | 330 | Single TEAS; Double TEAS | Oc | - | 1-2 |
| 李静 2015 | China | JAN10-DEC13 | IVF/ICSI 结局 | C | 119 | EA | - | 98 | 217 | EA | - | Pc | 40+ |

A=acupuncture was performed around the time of embryo transfer; B=acupuncture was performed around the time of oocyte aspiration; C=acupuncture was mainly performed during the course of controlled ovarian hyperstimulation. MA=Manual Acupuncture; EA= Electro-Acupuncture; AuriA=Electrical Auri-acupuncture; EAuriA=Electrical Auri-acupuncture; AuriS=Auri-stimulation with seed of Caryophyllaceae/semen vacarine; TEAS= Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation. IVF= In Vitro Fertilization; ICSI= Intra-Cytoplasmic Sperm Injection. Sc=Strifberger placebo-needle control; Pc=Plain control; Oc=Other control.

2.3.2.1 纳入文献质量

在 20 篇纳入文献中, 单中心研究试验共 16 篇, 占 80%; 多中心研究试验共 3 篇 (Andersen2010^[83], Stener-Victorin1999^[97] 及 Stener-Victorin2003^[98]), 占 15%; Dieterle2006^[85] 的研究试验未有提及参与中心的具体详情。全部纳入研究均提及随机方法, 17 个采用电子随机方法 (当中 5 个为区段随机分派, 10 个同时使用封闭信封法), 3 个采用封闭信封法。

全数入选文献使用合适分配隐藏方法。全部研究均提及组间基线可比性, 包括女性年龄、不孕年期、基础体重指数、治疗前各激素水平等。对于样本量及功率计算, 只有 15 篇详细提及, 占总数 75%, 其余 5 篇未有提及。

各篇纳入文献中, 采用单盲 3 篇、双盲 8 篇, 未提及盲法 9 篇, 分别占 15%、40% 和 45%。只有 15 篇提及针刺给予者, 当中包括针刺专家、受过针刺训练的护士、助产士、受训的妇科学家, 其余 5 篇未有提及。在研究设计及报导方法, 只有 4 篇文献表示报导符合 CONSORT 指引, 其余未提及其报导方法符合指引要求。研究结果统计以意向治疗分析 (Intention-To-Treat, ITT) 为概念的共 11 篇, 占 55%, 其余未有提及。改良 JADAD 评分方面, 20 篇文献中, 改良 JADAD 7 分共 8 篇 (40%)、改良 JADAD 5 分共 5 篇 (25%)、改良 JADAD 4 分共 7 篇 (35%)。

[注: 随机对照试验的意向性治疗分析 (intention-to-treat analysis, ITT), 是指参与随机分组的对象, 无论其是否接受该组的治疗, 最终应纳入所分配的组中进行疗效的统计分析^[101, 102]。根据国际随机临床试验报告规范 (CONSORT Statement) 的要求, 以及循证医学的理念, 意向性治疗分析是极其重要的质量指标。]

2.3.2.2 参与者

20 篇纳入文献中, 参加者年龄在 21-46 岁之间。5 篇研究在中国 (其中 2 篇香港发表、1 篇台湾发表) 进行, 其余在国外进行, 包括丹麦、伊朗、德国、美国、瑞典、巴西、奥地利。共有参与者 4118 例, 治疗组占 2138 例, 安慰对照组占 1127 例, 对照组占 853 例。个别研究病例总数以 43 例 ((Isoyama2012^[91]) 至 635 例 (Andersen2010^[83]) 不等, 每组参与人数由 21 例 (Isoyama2012^[91]) 至 321 例 (Andersen2010^[83]) 不等。4 篇文献 (Rashidi2003^[84], Di Villahermosa2013^[92], Stener-Victorin1999^[97] 及李静 2015^[100]) 提及特定不孕原因的研究人群, 如多囊卵巢综合征、输卵管因素、子宫内膜异位症、排卵障碍、男方因素等, 其余 16 篇未有提及 IVF-ET 参与者的具体不孕病因。12 篇文献有提及研究参与者的纳入或排除标准, 其余 8 篇未有具体提及。

2.3.2.3 干预措施

全部纳入研究均进行门诊治疗, 无住院治疗, 治疗次数由 1 次 (Gejervall 2005^[88], Humaidan2004^[90], Sator-Katzenschlager2006^[94], So2010^[96], Stener-Victorin 1999^[97], Stener-Victorin2003^[98], Zhang2011^[70]) 至 40+ 次 (李静 2015^[100]) 不等。15 篇研究的干预目的为改善 IVF-ET 的妊娠结局, 5 篇^[88, 90, 94, 97, 98] 研究为提高 IVF-ET 取卵

过程镇痛作用。18 篇文献治疗组和对照组均接受 IVF-ET 治疗, 仅 2 篇接受冷冻胚胎移植(Shuai2015^[95], So2010^[96])。

接受 IVF-ET 治疗的 18 篇文献中, 超促排卵方案均为长方案(8 篇)、短方案(3 篇)、长方案或短方案(2 篇)及未提及(7 篇)。在治疗组中, 涉及单纯手法针刺干预的文献包括 Andersen2010^[83]、Dieterle 2006^[85]、Domar2009^[86]、Isoyama2012^[91]、Di Villahermosa2013^[92]、Moy2011^[93]、So2009^[8]、So2010^[96]、Westergaard2006^[99](9 篇), 当中 Dieterle2006^[85] 研究以手针合并王不留行籽耳穴刺激作为治疗干预, Domar2009^[86] 及 Moy2011^[93] 合并耳针治疗, Di Villahermosa2013^[92] 则以手针合并艾灸作治疗组干预。Ho2013^[89] 及李静 2015^[100] 两篇入选文献只使用电针作治疗组干预的研究。Gejervall2005^[88]、Humaidan2004^[90]、Stener-Victorin1999^[97] 及 Stener-Victorin2003^[98] 则用电针合并手法针刺作为治疗。Rashidi2013^[84] 以电针合并耳针治疗。Sator-Katzenschlager2006^[94] 则用耳针电刺激作治疗组干预。Qu 2014^[87] 以王不留行籽耳穴按压作为治疗干预。经皮穴位电刺激(Transcutaneous Electrical Acu-point Stimulation, TEAS) 治疗作为研究干预则出现在 Shuai2015^[95] 及 Zhang2011^[70] 两篇文献中。

对照组分为安慰对照组及空白对照组, 采用安慰对照组研究文献共 11 篇^[8, 70, 83, 85, 87, 91-96]、空白对照组研究文献共 11 篇^[84, 86, 87-90, 92, 97, 98, 99, 100], 当中 2 篇(Qu 2014^[87] 及 Di Villahermosa2013^[92]) 文献中研究同时包含安慰对照组及空白对照组。安慰对照组中包括 Streitberger 安慰针^[103, 104] (Streitberger placebo needle) (Andersen2010^[83], So2009^[8], So2010^[96])、最小刺激或皮肤上针刺(minimal acu-point stimulation or superficial needling of true acu-points) (Sator-Katzenschlager2006^[94], Zhang2011^[70], Shuai2015^[95])、非特定穴位刺激(non-specific acu-points stimulation) (Dieterle2006^[85], Qu2014^[87], Isoyama2012^[91], Di Villahermosa2013^[92], Moy2011^[93])。

2.3.2.4 结果量度

2.3.2.4.1 临床妊娠例数

在 20 篇入选文献 4118 例参与者中, 治疗组 2138 例, 当中妊娠 817 例, 对照组 1980 例, 当中妊娠 683 例。其中, 对照组分为安慰对照组(1127 例)及空白对照组(853 例), 两个对照组妊娠例数分别为 400 例及 283 例。

按照不同的研究目的, 15 篇研究目的为穴位刺激改善 IVF-ET 结局的文献中, 治疗组 1678 例, 妊娠 647 例, 对照组 1550 例, 妊娠 532 例。5 篇研究目的为穴位刺激取卵镇痛的文献中, 治疗组 460 例, 妊娠 170 例, 对照组 430 例, 妊娠 151 例。

对于干预进行于不同 IVF-ET 治疗阶段, 5 篇干预进行于超促排卵阶段的文献中, 治疗组 183 例, 妊娠 78 例, 对照组 158 例, 妊娠 55 例。5 篇干预进行于取卵阶段的文献中, 治疗组 460 例, 妊娠 170 例, 对照组 430 例, 妊娠 151 例。8 篇干预进行于

胚胎移植阶段的文献中, 治疗组 1313 例, 妊娠 483 例, 对照组 1080 例, 妊娠 382 例。

基于治疗组不同的干预方法, 10 篇入选文献涉及手法刺激(排除电流刺激), 治疗组 1258 例, 妊娠 443 例, 对照组 1196 例, 妊娠 427 例。10 篇文献涉及电流刺激, 治疗组 863 例, 妊娠 342 例, 对照组 729 例, 妊娠 240 例。6 篇文献涉及耳穴刺激, 治疗组 477 例, 妊娠 199 例, 对照组 516 例, 妊娠 172 例。

按不同对照组对照方法, 11 篇以治疗组与安慰对照组作临床妊娠率比较的文献, 3 篇文献采用 Streitberger 安慰针, 治疗组 612 例, 妊娠 214 例, 对照组 619 例, 妊娠 253 例。3 篇以最小刺激或皮肤上穴位刺激作为安慰对照组干预, 治疗组 318 例, 妊娠 142 例, 对照组 174 例, 妊娠 43 例。5 篇文献采用非特定穴位针刺作为安慰对照组干预方法, 治疗组 354 例, 妊娠 156 例, 对照组 334 例, 妊娠 104 例。

2.3.2.4.2 生化妊娠例数

20 篇入选文献, 共 12 篇提及生化妊娠率。治疗组 1472 例, 妊娠 621 例, 对照组 1268 例, 妊娠 516 例。其中 7 篇以治疗组与安慰对照组作比较, 治疗组 1063 例, 妊娠 452 例, 对照组 940 例, 妊娠 405 例。5 篇则与空白对照组比较。治疗组 437 例, 妊娠 180 例, 对照组 327 例, 妊娠 111 例。

2.3.2.4.3 持续妊娠例数

全数入选文献中, 共 7 篇提及持续妊娠率, 治疗组 1000 例, 妊娠 311 例, 对照组 1104 例, 妊娠 298 例。4 篇以治疗组与安慰对照组作比较, 治疗组 728 例, 妊娠 210 例, 对照组 728 例, 妊娠 232 例。3 篇则与空白对照组比较。治疗组 272 例, 妊娠 101 例, 对照组 376 例, 妊娠 66 例。

2.3.2.4.4 抱婴例数

20 篇入选研究中, 共 7 篇提及抱婴率。治疗组 1042 例, 抱婴 342 例, 对照组 1042 例, 抱婴 310 例。6 篇以治疗组与安慰对照组作比较, 治疗组 967 例, 抱婴 317 例, 安慰对照组 865 例, 抱婴 266 例。2 篇以治疗组与空白对照组比较, 治疗组 176 例, 抱婴 78 例, 空白对照组 177 例, 抱婴 44 例。

2.3.2.4.5 流产例数

全部入选文献共 9 篇提及流产率, 治疗组 477 例, 流产 82 例; 对照组 348 例, 流产 65 例。4 篇以治疗组与安慰对照组作比较, 治疗组 268 例, 流产 49 例, 安慰对照组 207 例, 流产 42 例。3 篇以治疗组与空白对照组作比较, 治疗组 209 例, 流产 33 例, 空白对照组 141 例, 流产 23 例。

2.3.2.5 不良反应

在 20 篇入选文献中, 只有 5 篇载有不良反应相关的描述(Qu 2014^[87], Sator-Katzenschlager2006^[94], So2009^[8], So2010^[96]及李静 2015^[100])。So2009^[8]及 So2010^[96]均表示不良反应的发生在治疗组及对照组之间差别并未具有统计学意义。So2009^[8]表示未见严重负面影响发生, So2010^[96]表示不良反应度仅为轻度至中度, 亦

未见严重负面影响发生。当中不良反应包括恶心、头晕、昏晕、疲倦、睡意、头痛、胸痛、针刺位置痕痒（详见表 7）。Qu 2014^[87] 则指无不良反应的报告。Sator-Katzenschlager2006^[94] 表示针刺本身并未产生不良反应如低血压、血肿或耳朵局部炎症。以上 4 篇均未有详细提及不良反应例数。李静 2015^[100] 报导卵巢过度刺激综合征 (OHSS)：治疗组 7.84%(8/102)、空白对照组 11.2%(11/98)。

表7 So2009及So2010不良反应详情

| | So2009 ^[8] | | So2010 ^[96] | | 总数 | |
|------------|-----------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------|------------------|
| | 治疗组 (n=185) | 安慰针刺组 (n=185) | 治疗组 (n=113) | 安慰针刺组 (n=113) | 治疗组 (n=298) | 安慰针刺组 (n=298) |
| 恶心 | 5 | 5 | 1 | 1 | 6 | 6 |
| 头晕 | 10 | 8 | 5 | 0 | 15 | 8 |
| 昏晕 | 11 | 6 | 6 | 2 | 17 | 8 |
| 疲倦 | 23 | 30 | 17 | 15 | 40 | 45 |
| 睡意 | 29 | 41 | 26 | 24 | 55 | 65 |
| 头痛 | 8 | 4 | 7 | 1 | 15 | 5 |
| 胸痛 | 3 | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 |
| 针刺位置 痕痒 | 52 | 36 | 31 | 19 | 83 | 55 |

2.4 疗效评价

2.4.1 妊娠结局 (Pregnancy Outcomes)

穴位刺激辅助 IVF-ET 提高妊娠结局的疗效指标，包括临床妊娠率、生化妊娠率、持续妊娠率、抱婴率及流产率。

2.4.1.1 临床妊娠率 (Clinical Pregnancy Rate, CPR)

2.4.1.1.1 合并效果

20 篇入选研究中，全均有提及临床妊娠率作为研究主要或次要结果。研究中的对照组可以分为安慰对照组及空白对照组。共纳入研究例数 4118 例，治疗组 2138 例，对照组 1980 例。各研究样本间具有异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 68\%$)，采用随机效应模型。两组比较具统计学意义 [$RR = 1.20$, 95% CI (1.02, 1.41), $Z = 2.24$, $P = 0.02$ ($P \leq 0.05$)], 提示治疗组总临床妊娠率比对照组高。(图 2)

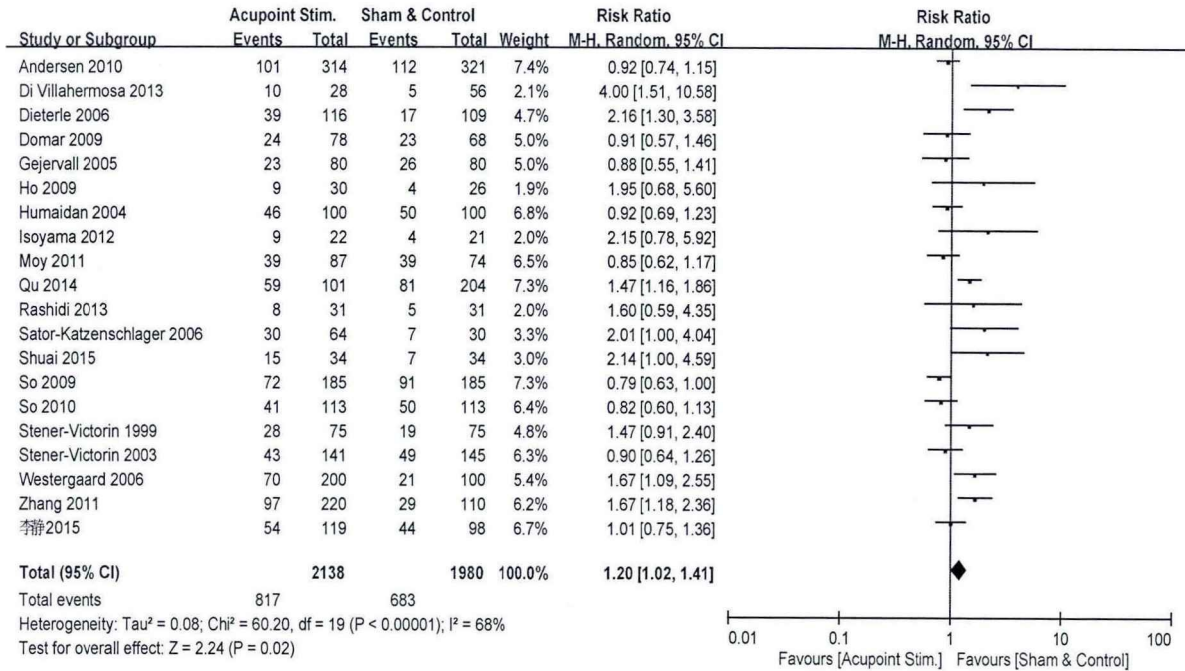


图2 穴位刺激辅助IVF-ET改善临床妊娠率(治疗组vs对照组) Meta分析森林图

20 篇纳入文献中,11 篇以治疗组与安慰对照组作比较。共纳入研究例数 2411 例,治疗组 1284 例,安慰对照组 1127 例。各研究样本间具有异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 77%$),采用随机效应模型。两组比较具统计学意义[RR= 1.29, 95% CI (1.01, 1.65), $Z = 2.00$, $P = 0.05$ ($P \leq 0.05$)],提示治疗组临床妊娠率比安慰对照组高(图 3)。

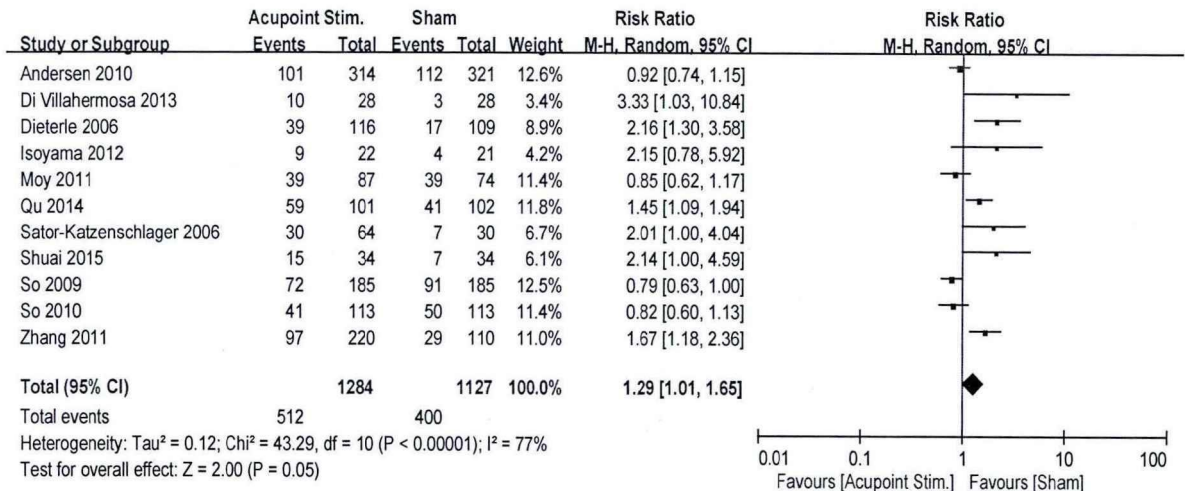


图3 穴位刺激辅助IVF-ET改善临床妊娠率(治疗组vs安慰对照组) Meta分析森林图

20 篇提及临床妊娠率的入选研究中,11 篇以治疗组与空白对照组作比较。共纳入研究例数 1836 例,治疗组 983 例,空白对照组 853 例。各研究样本间具有异质性($P = 0.03$, $I^2 = 49%$),采用随机效应模型。两组比较不具统计学意义[RR=1.17, 95% CI (0.97, 1.42), $Z = 1.64$, $P = 0.10$ ($P \geq 0.05$)],未能提示穴位刺激对 IVF-ET 临床妊娠率

有改善作用(图 4)。

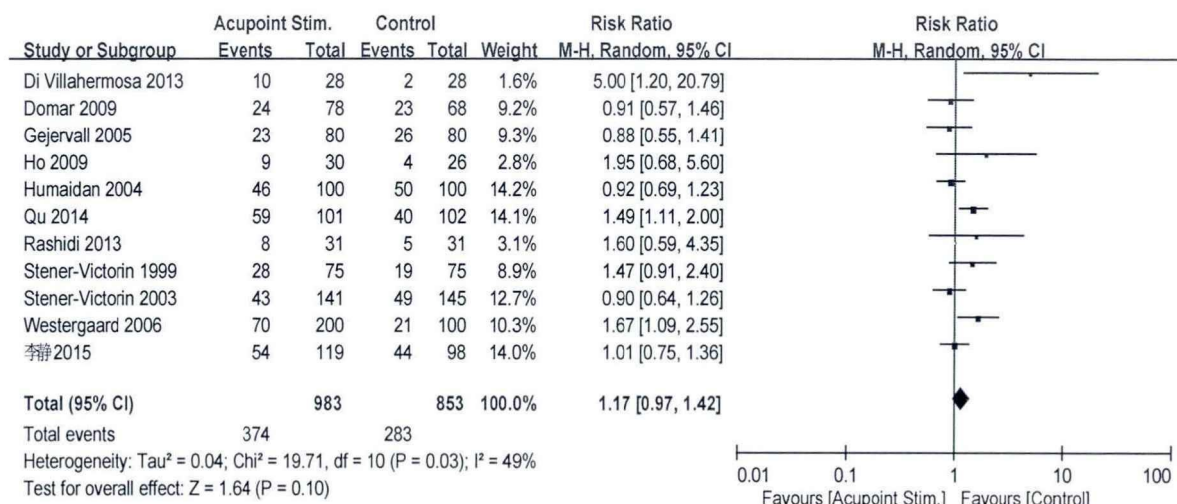


图4穴位刺激辅助IVF-ET改善临床妊娠率(治疗组vs空白对照组)Meta分析森林图

2. 4. 1. 1. 2 发表偏倚分析

对纳入临床妊娠率比较的 20 篇文献进行发表偏倚分析。以治疗组与对照组(包括安慰对照组及空白对照组)疗效效应量 RR 为横坐标, 研究样本量为纵坐标, 绘制漏斗图(图 5)。图中对称轴左右不呈漏斗分布, 漏斗底部即样本量较小文献多集中于对称轴右侧, 表示纳入文献存在一定程度的发表偏倚, 可能与小样本研究结果较易发表等因素有关。其偏倚所造成的结果误差可由排除文献质量评价、亚组分析等减低。

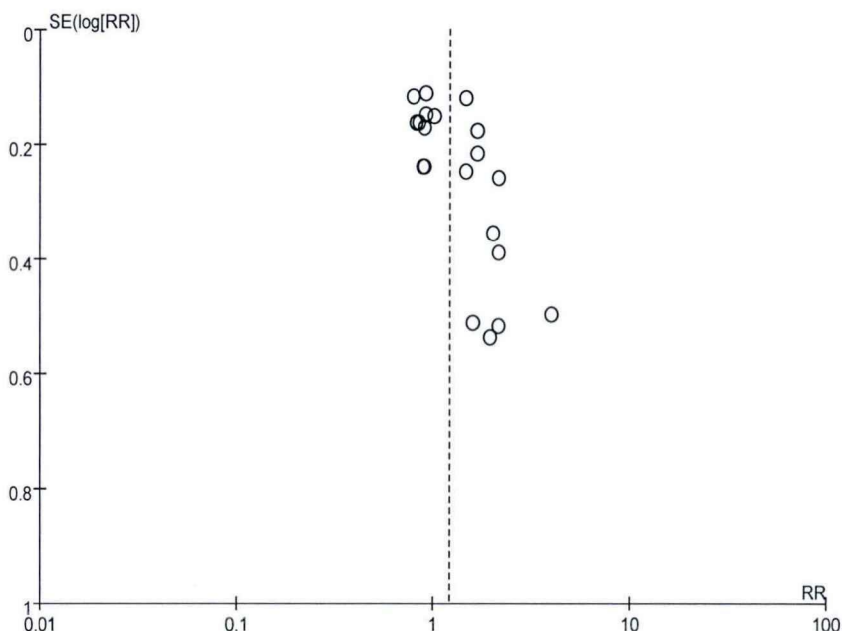


图5穴位刺激辅助IVF-ET改善临床妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析漏斗图

2.4.1.1.3 敏感度分析

从以上漏斗图(图 5)中可见,文献 Di Villahermosa2013^[92] Risk Ratio 远离其他文献,样本量较少。排除 Di Villahermosa2013^[92],再作 Meta 分析,得出结果如下:

共纳入研究 19 篇,总例数 4034 例,治疗组 2110 例,对照组 1924 例。各研究样本间具有异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 66\%$),采用随机效应模型。两组比较具统计学意义 [$RR = 1.17$, 95% CI (1.00, 1.36), $Z = 1.93$, $P = 0.05$ ($P \leq 0.05$)],提示治疗组总临床妊娠率比对照组高。(图 6,7) 排除 Di Villahermosa2013^[92] 未有影响穴位刺激辅助 IVF-ET 对临床妊娠率的合并结果,得出结果无差异。

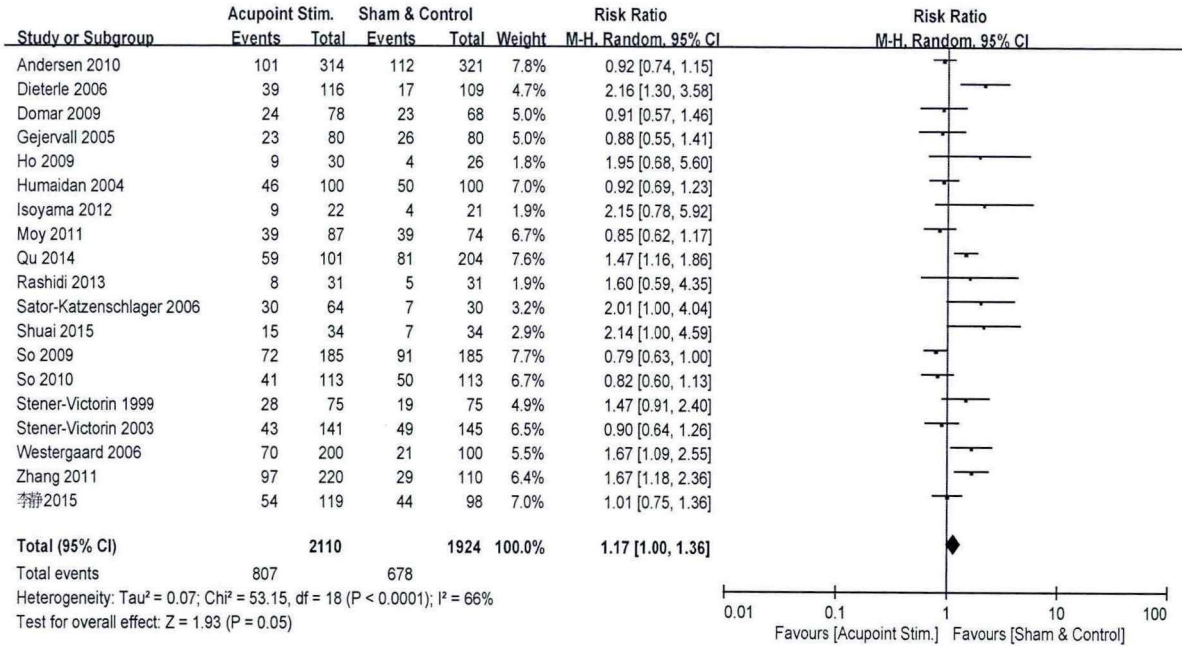


图6 穴位刺激辅助 IVF-ET 改善临床妊娠率(治疗组 vs 对照组) 敏感度森林图

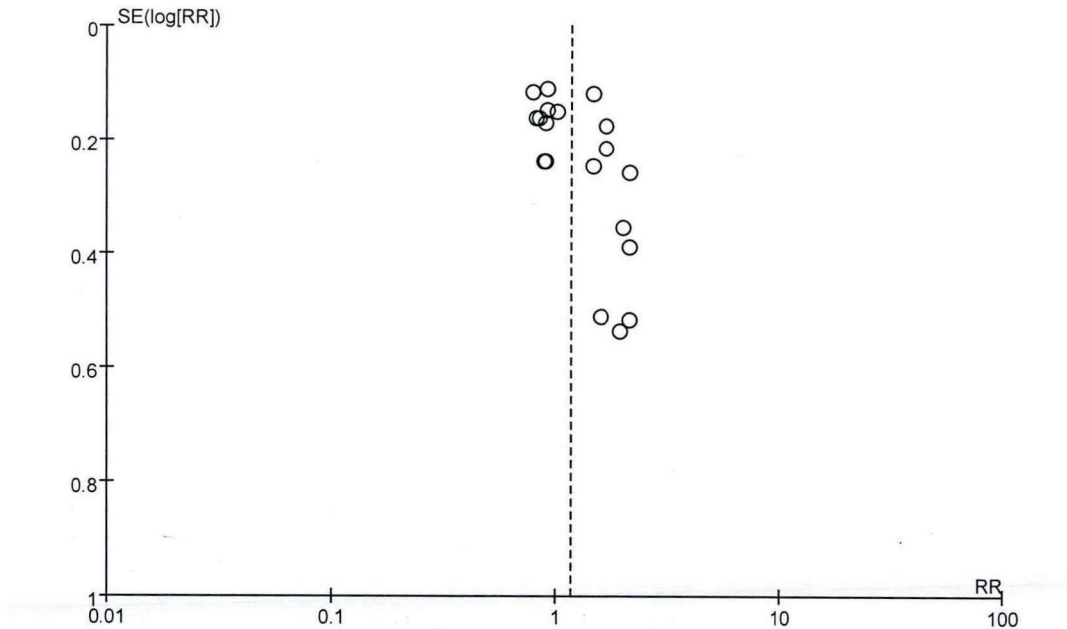


图7 穴位刺激辅助 IVF-ET 改善临床妊娠率(治疗组 vs 对照组) 敏感度漏斗图

2.4.1.2 生化妊娠率(Biochemical Pregnancy Rate, BPR)

2.4.1.2.1 合并效果

20 篇入选研究中, 共 11 篇提及生化妊娠率。11 篇研究中的对照组可以分为安慰对照组或空白对照组。共纳入研究例数 2739 例, 治疗组 1472 例, 对照组 1267 例。各研究样本间具有异质性($P < 0.00001$, $I^2=77$), 采用随机效应模型。两组生化妊娠率合并比值比 RR 值为 1.14, 95%CI (0.93, 1.40), 整体效果检验 $Z=1.26$, $P=0.21$ ($P > 0.05$) (图 8), 提示治疗组的生化妊娠率与安慰/空白对照组的差别未具统计学意义。

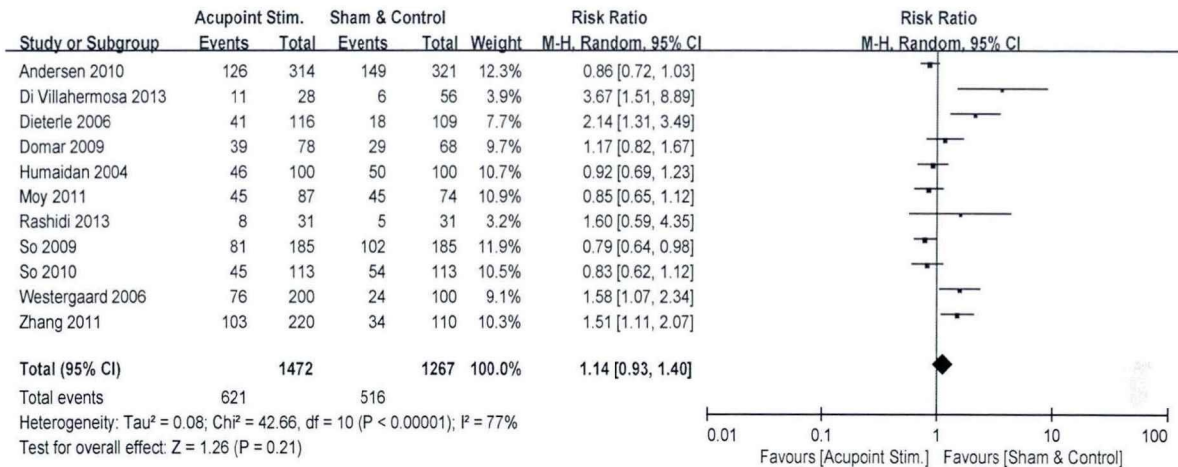


图8 穴位刺激辅助IVF-ET改善生化妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图

11 篇提及生化妊娠率的入选研究中, 7 篇以治疗组与安慰对照组作比较。共纳入研究例数 2003 例, 治疗组 1063 例, 安慰对照组 940 例。两组研究样本间具有异质性($P < 0.0001$, $I^2=80%$), 采用随机效应模型。两组生化妊娠率合并比值比 RR 值为 1.09, 95%CI (0.84, 1.41), 整体效果检验 $Z=0.62$, $P=0.53$ ($P > 0.05$) (图 9), 提示两组生化妊娠率的差别未具统计学意义。

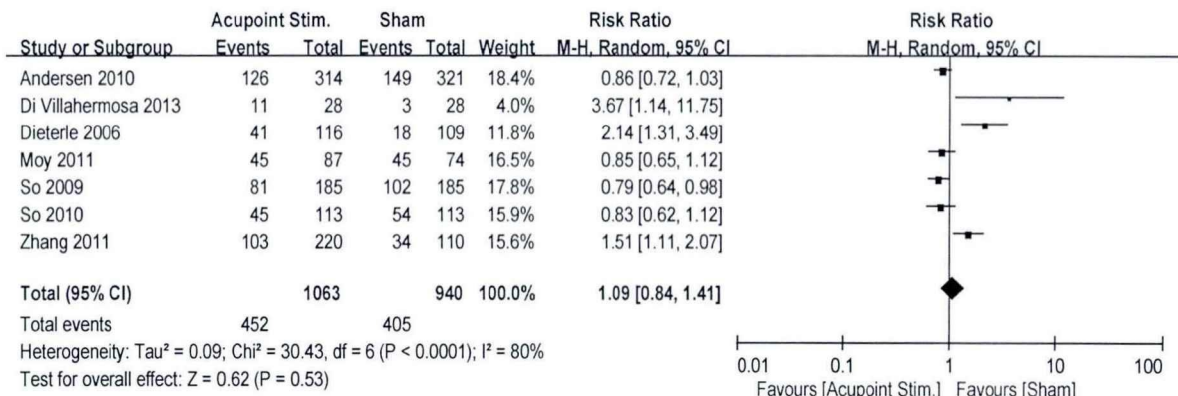


图9 穴位刺激辅助IVF-ET改善生化妊娠率(治疗组vs安慰对照组)Meta分析森林图

11 篇提及生化妊娠率的入选研究中, 5 篇以治疗组与空白对照组作比较。共纳入研究例数 764 例, 治疗组 437 例, 空白对照组 327 例。两组研究样本间具有异质性($P=0.05$, $I^2=58%$), 采用随机效应模型。两组总生化妊娠率合并比值比 RR 值为 1.31, 95%CI (0.93, 1.83), 整体效果检验 $Z=1.57$, $P=0.12$ ($P > 0.05$) (图 10), 提示两组

生化妊娠率的差别未具统计学意义。

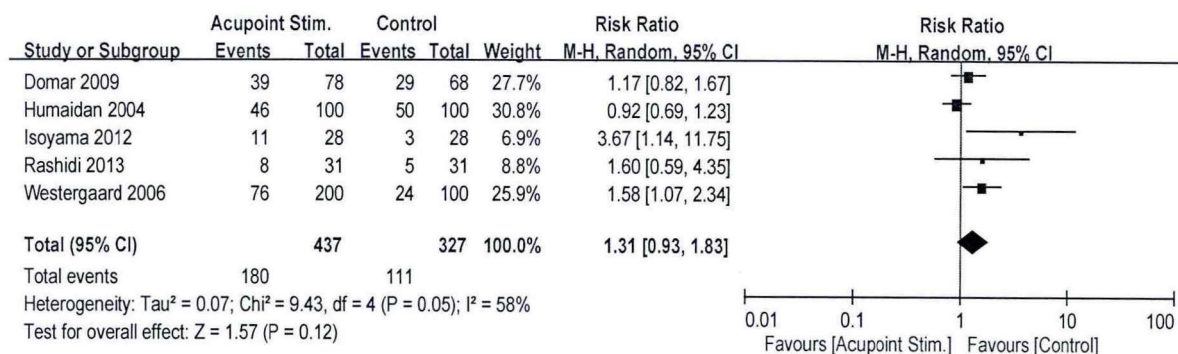


图10 穴位刺激辅助IVF-ET改善生化妊娠率(治疗组vs空白对照组)Meta分析森林图

2. 4. 1. 2. 2 发表偏倚分析

对纳入生化妊娠率比较的 11 篇文献进行发表偏倚分析。以治疗组与对照组疗效效应量 RR 为横坐标，研究样本量为纵坐标，绘制漏斗图(图 11)。图中对称轴左右不呈漏斗分布，漏斗底部即样本量较小文献多集中于对称轴右侧，表示纳入文献存在一定程度的发表偏倚，可能与小样本研究结果较易发表等因素有关。

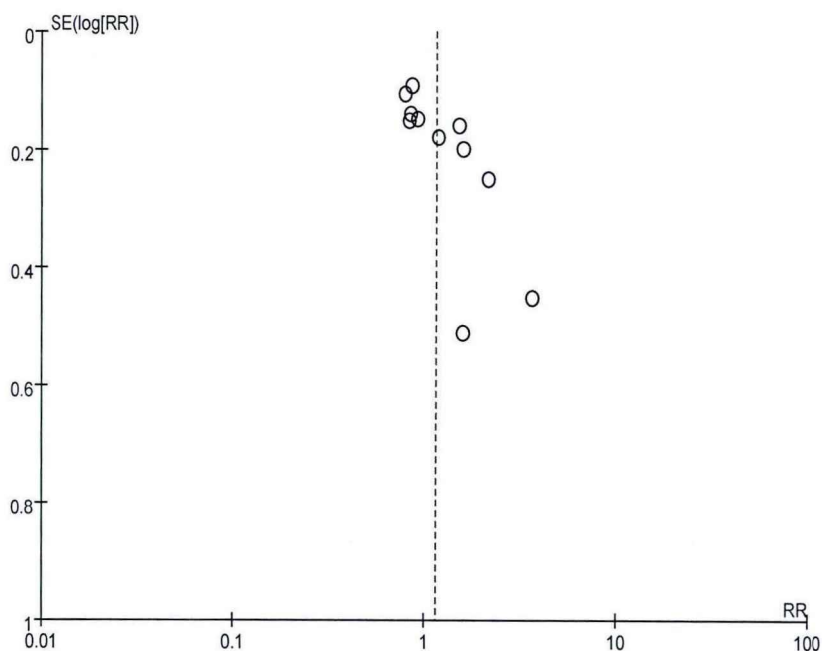


图11穴位刺激辅助IVF-ET改善生化妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析漏斗图

2. 4. 1. 2. 3 敏感度分析

从以上漏斗图(图 11)中可见，文献 Di Villahermosa2013^[92] Risk Ratio 远离其他文献，样本量较少。排除 Di Villahermosa2013^[92]，再作 Meta 分析，得出结果如下：

共纳入研究 10 篇，总例数 2655 例，治疗组 1444 例，对照组 1211 例。各研究样本间具有异质性(P<0.0001, I²=73%)，采用随机效应模型。两组比较未具统计学意义 [RR=1.08, 95% CI (0.89, 1.31), Z=0.79, P=0.43 (P≥0.05)]，提示两组生化妊娠率

未有差异 (图 12, 13)。排除 Di Villahermosa2013^[92] 未有影响穴位刺激辅助 IVF-ET 对生化妊娠率的合并结果, 得出结果无差异。

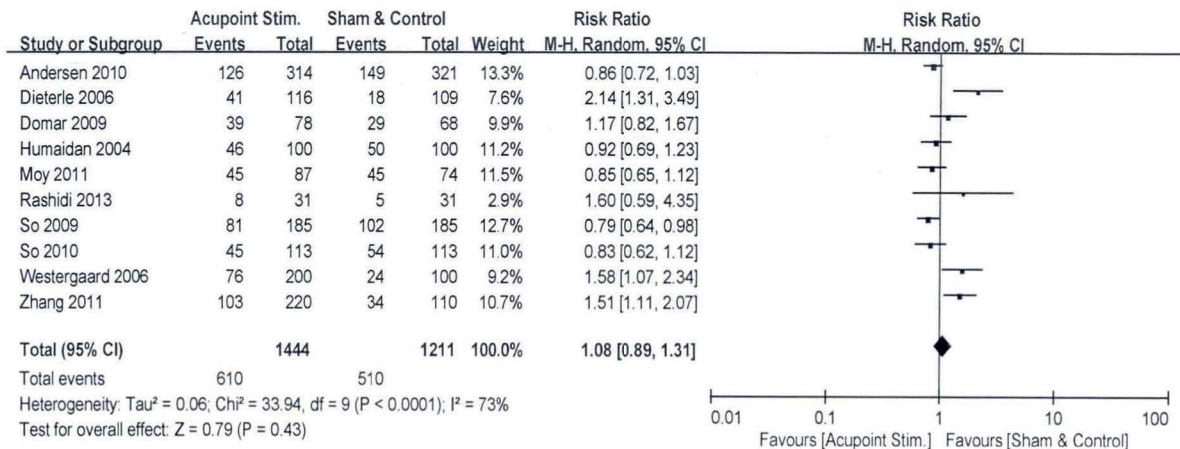


图12 穴位刺激辅助IVF-ET改善生化妊娠率(治疗组vs对照组) 敏感度分析森林图

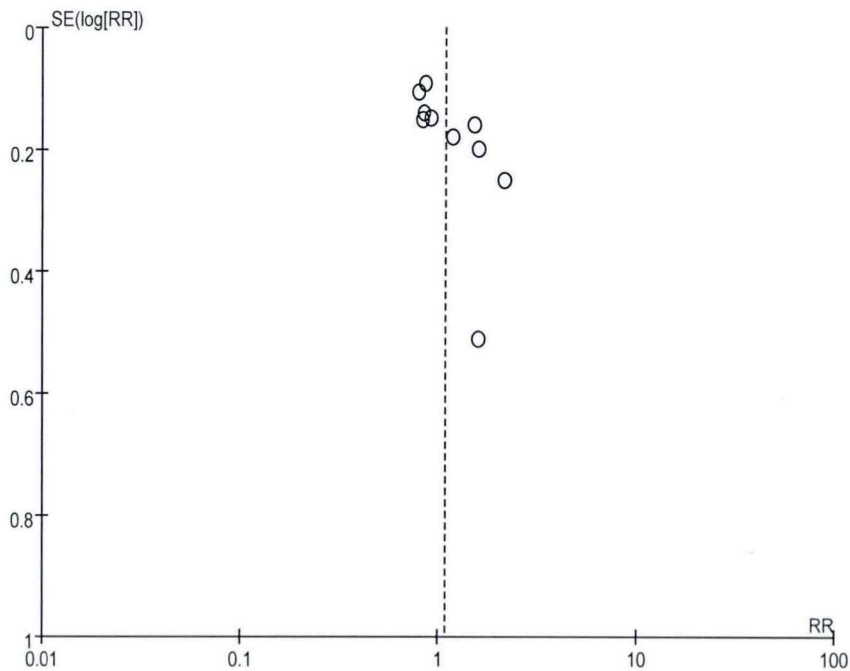


图13 穴位刺激辅助IVF-ET改善生化妊娠率(治疗组vs对照组) 敏感度分析漏斗图

2. 4. 1. 3 持续妊娠率(Ongoing Pregnancy Rate, OPR)

2. 4. 1. 3. 1 合并效果

20 篇入选研究中, 共 7 篇提及持续妊娠率。共纳入研究例数 2104 例, 治疗组 1000 例、对照组 1104 例。各研究样本间具有异质性(P<0.00001, I²=92%), 采用随机效应模型。两组总持续妊娠率合并比值比 RR 值为 1.34, 95%CI (0.80, 2.24), 整体效果检验 Z=1.11, P=0.27 (P>0.05) (图 14), 提示治疗组与安慰/空白对照组持续妊娠率的差别未具统计学意义。

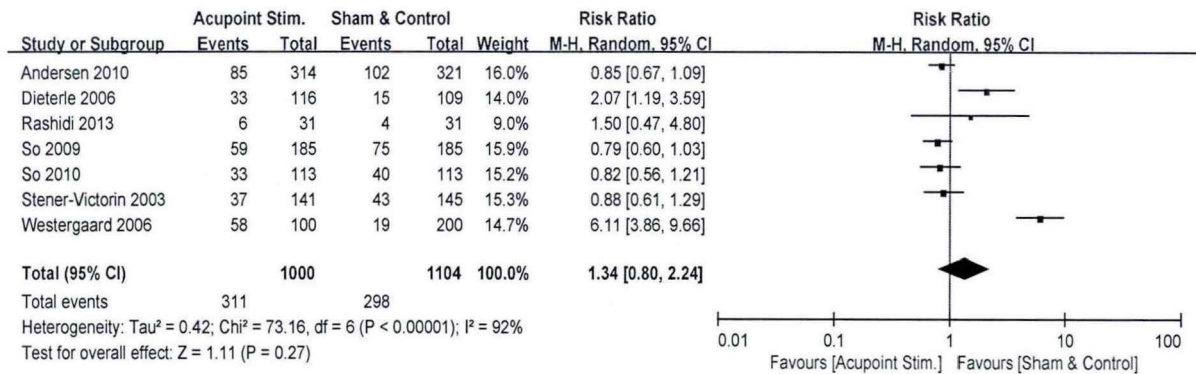


图14 穴位刺激辅助 IVF-ET 改善持续妊娠率(治疗组vs对照组) Meta 分析森林图

7 篇提及持续妊娠率的入选研究中, 4 篇以治疗组与安慰对照组作比较。共纳入研究例数 1456 例, 治疗组与安慰对照组均为 728 例。3 篇以治疗组与空白对照组作比较。共纳入研究例数 648 例, 治疗组 272 例, 空白对照组 376 例。治疗组与不同对照组样本间具有异质性(P=0.02, I²=70%; P<0.00001, I²=95%), 采用随机效应模型。两组总持续妊娠率合并比值比 RR 值分别为 [0.96, 95%CI(0.71, 1.31)] 及 [2.03, 95%CI(0.48, 8.71)], 整体效果检验 Z=0.25, P=0.80 (P>0.05) 及 Z=0.96, P=0.34 (P>0.05) (图 15 及图 16), 提示治疗组持续妊娠率与对照组(安慰对照组及空白对照组)的差别均未具统计学意义。

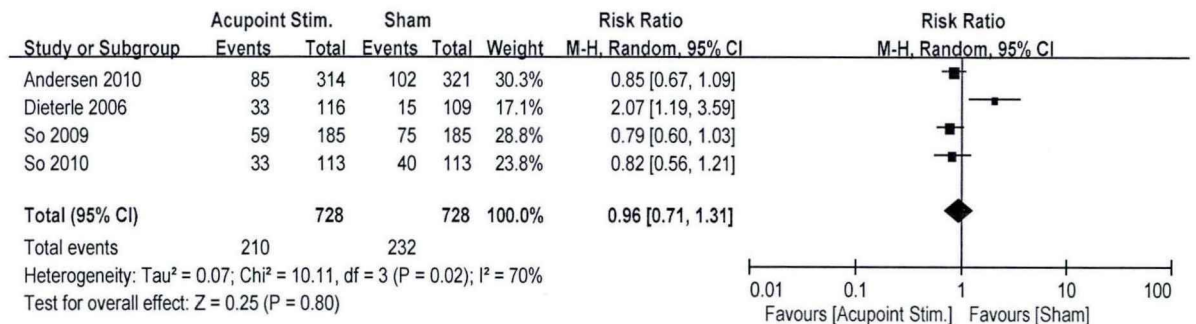


图15 穴位刺激辅助 IVF-ET 改善持续妊娠率(治疗组vs安慰对照组) Meta 分析森林图

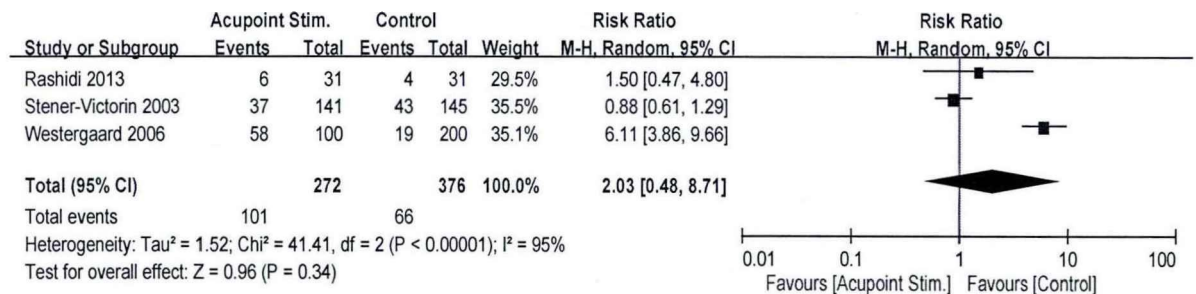


图16 穴位刺激辅助 IVF-ET 改善持续妊娠率(治疗组vs空白对照组) Meta 分析森林图

2.4.1.3.2 发表偏倚分析

对纳入持续妊娠率比较的 7 篇文献进行发表偏倚分析。以治疗组与对照组(包括安慰对照组及空白对照组)疗效效应量 RR 为横坐标, 研究样本量为纵坐标, 绘制漏斗

图(图 17)。图中对称轴左右不呈漏斗分布,漏斗底部即样本量较小文献多集中于对称轴右侧,表示纳入文献存在一定程度的发表偏倚。但纳入文献篇数较少,难以准确评价其发表偏倚。

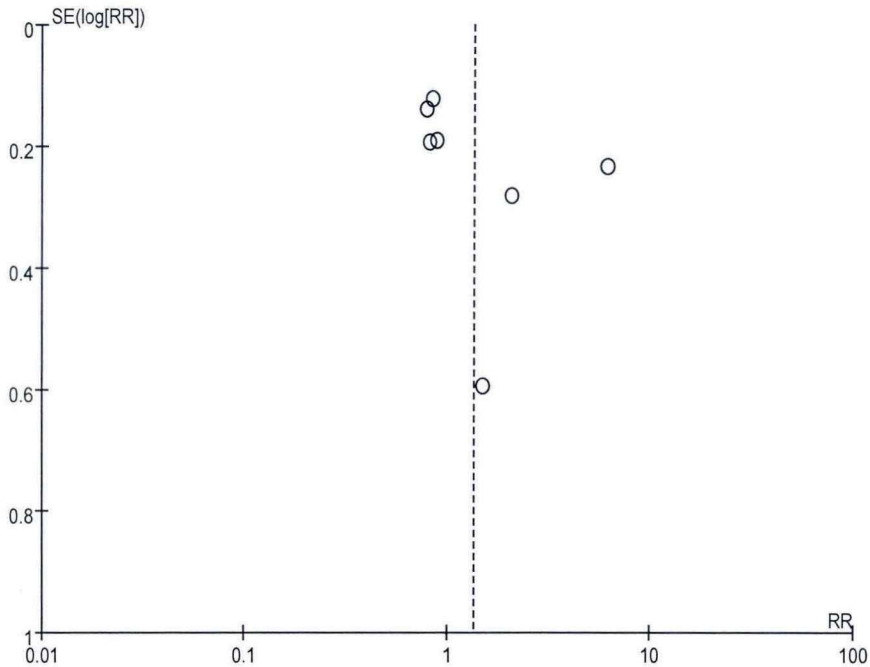


图17 穴位刺激辅助IVF-ET改善持续妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析漏斗图

2. 4. 1. 3. 3 敏感度分析

从以上森林图及漏斗图(图 14 及 17)中可见,文献 Westergaard2006^[99] Risk Ratio 远离其他文献。排除 Westergaard2006^[99], 再作 Meta 分析, 得出结果如下:

共纳入研究 6 篇, 总例数 1804 例, 治疗组 900 例, 对照组 904 例。各研究样本间具有异质性 ($P=0.05$, $I^2=54%$), 采用随机效应模型。两组比较不具统计学意义 [$RR=0.95$, 95% CI (0.75, 1.20), $Z=0.44$, $P=0.66$ ($P>0.05$)], 提示两组持续妊娠率无差异(图 18, 19)。排除 Westergaard2006^[99]未有影响穴位刺激辅助 IVF-ET 对持续妊娠率的合并结果, 所得出结果无差异。

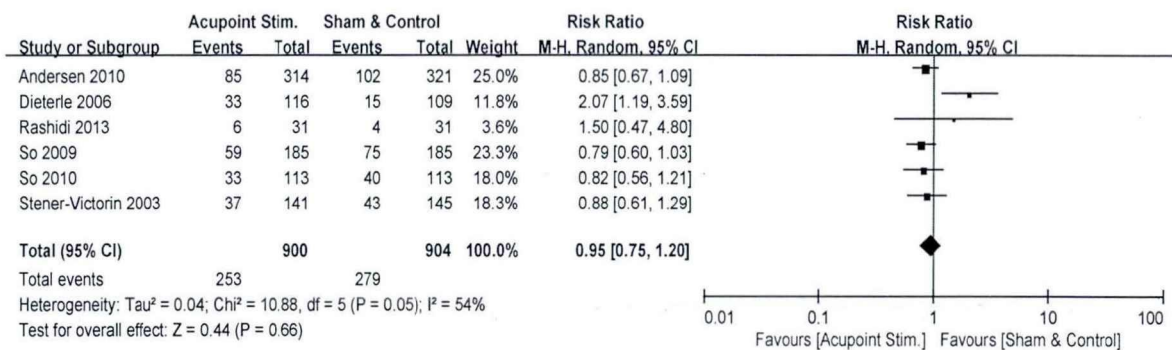


图18 穴位刺激辅助IVF-ET改善持续妊娠率(治疗组vs对照组)敏感度分析森林图

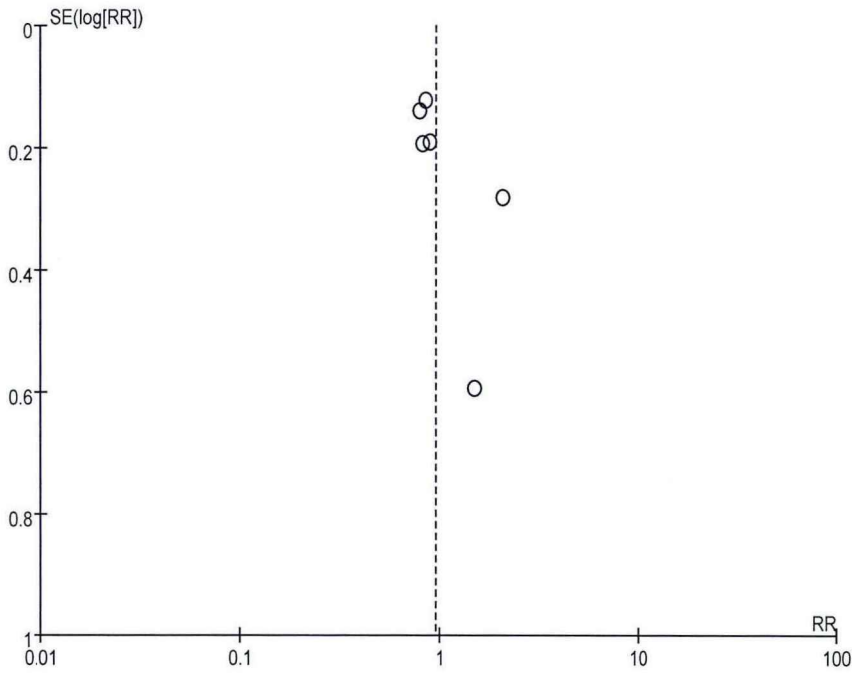


图19 穴位刺激辅助IVF-ET改善持续妊娠率(治疗组vs对照组)敏感度分析漏斗图
2.4.1.4 抱婴率(Live Birth Rate, LBR)

2.4.1.4.1 合并效果

20 篇入选研究中，共 7 篇提及抱婴率。7 篇研究中的对照组包括安慰对照组或空白对照组。共纳入研究例数 2084 例，治疗组与对照组均为 1042 例。各研究样本间具有异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 83$)，采用随机效应模型。两组总抱婴率合并比值比 RR 值为 1.27, 95%CI (0.90, 1.79)，整体效果检验 $Z = 1.37$, $P = 0.17$ ($P > 0.05$) (图 20)，提示治疗组与安慰/空白对照组抱婴率的差别未具统计学意义。

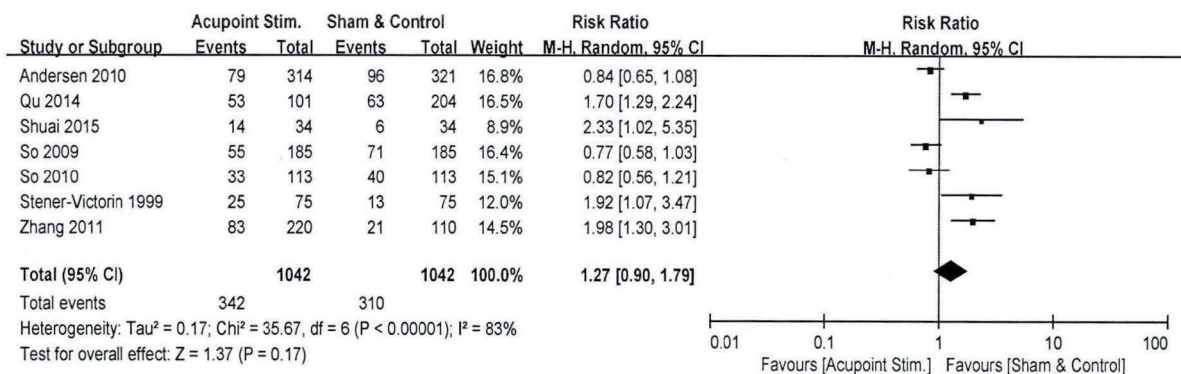


图20 穴位刺激辅助IVF-ET改善抱婴率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图

7 篇提及抱婴率的入选研究中，6 篇以治疗组与安慰对照组作比较。共纳入研究例数 1832 例，治疗组 967 例，安慰对照组 865 例。各研究样本间未具有异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 82\%$)，采用随机效应模型。两组总抱婴率合并比值比 RR 值为 1.19, 95%CI (0.83, 1.70)，整体效果检验 $Z = 0.96$, $P = 0.34$ ($P > 0.05$) (图 21)，提示两组抱婴率的差别未具统计学意义。

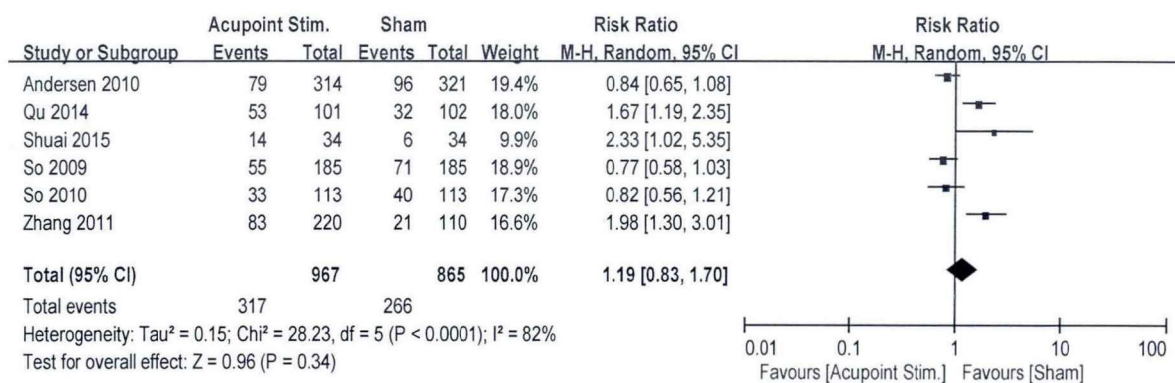


图21 穴位刺激辅助IVF-ET改善抱婴率(治疗组vs安慰对照组)Meta分析森林图

7 篇提及抱婴率的入选研究中，2 篇以治疗组与空白对照组作比较。共纳入研究例数 353 例，治疗组 176 例，空白对照组 177 例。两组研究样本间未具有异质性 ($P=0.76$, $I^2=0\%$)，采用固定效应模型。两组总抱婴率合并比值比 RR 值为 1.78，95%CI (1.32, 2.41)，整体效果检验 $Z=3.77$, $P=0.0002$ ($P<0.05$) (图 22)，提示治疗组抱婴率较空白对照组抱婴率高，并具有统计学意义。



图22 穴位刺激辅助IVF-ET改善抱婴率(治疗组vs空白对照组)Meta分析森林图

2. 4. 1. 4. 2 发表偏倚分析

对纳入抱婴率比较的 7 篇文献进行发表偏倚分析。以治疗组与对照组(包括安慰对照组及空白对照组)疗效效应量 RR 为横坐标，研究样本量为纵坐标，绘制漏斗图(图 23)。图中对称轴左右不呈漏斗分布，漏斗底部即样本量较小文献多集中于对称轴右侧，表示纳入文献存在一定程度的发表偏倚。但纳入文献篇数较少，难以准确评价其发表偏倚。

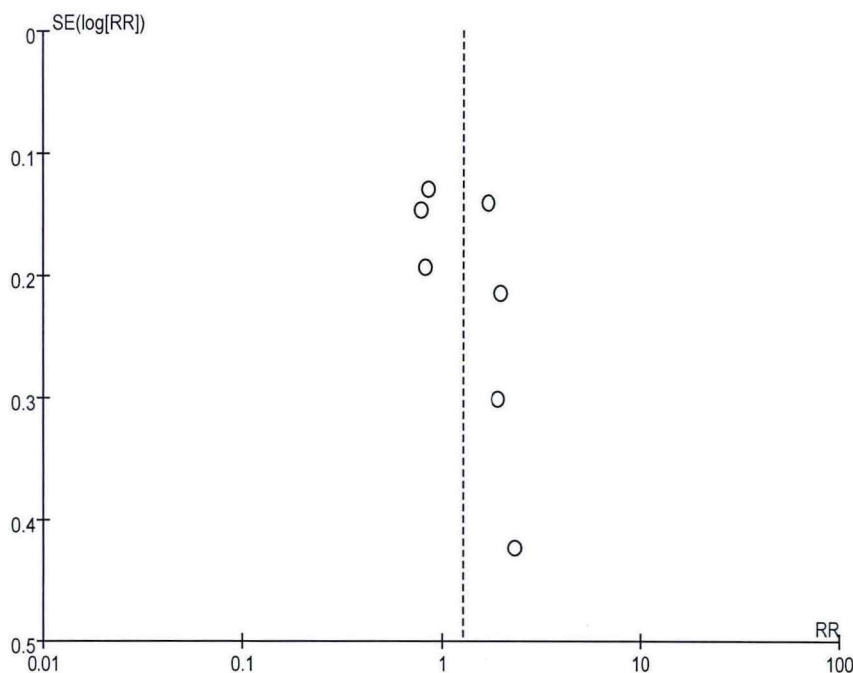


图23 穴位刺激辅助IVF-ET改善抱婴率(治疗组vs对照组)Meta分析漏斗图

2. 4. 1. 4. 3 敏感度分析

从以上森林图及漏斗图(图 20 及 23)中可见, 文献 Shuai2015^[95] Risk Ratio 远离其他文献。排除 Shuai2015^[95], 再作 Meta 分析, 得出结果如下:

共纳入研究 6 篇, 总例数 2016 例, 治疗组及对照组均为 1008 例。各研究样本间具有异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 85\%$), 采用随机效应模型。两组抱婴率比较不具统计学意义 [$RR = 1.20$, 95% CI (0.84, 1.71), $Z = 0.99$, $P = 0.32$ ($P > 0.05$)], 提示两组抱婴率未具差异(图 24, 25)。排除 Shuai2015^[95] 未有影响穴位刺激辅助 IVF-ET 对抱婴率的合并结果, 所得出结果无差异。

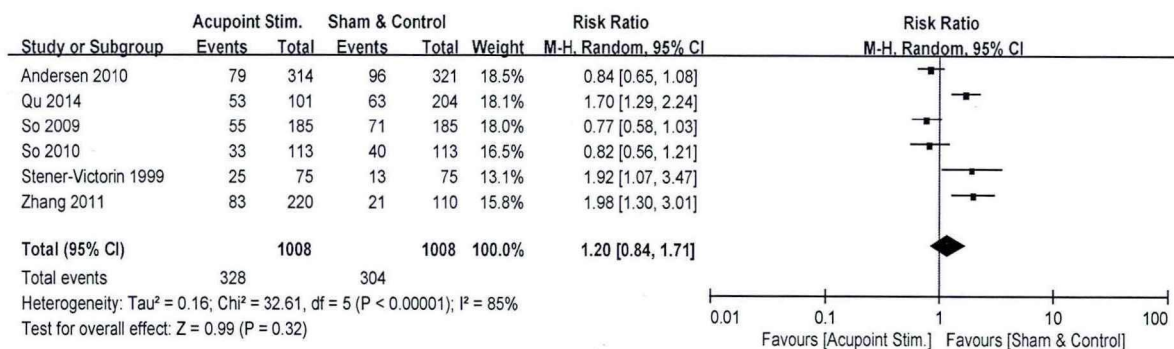


图24 穴位刺激辅助IVF-ET改善抱婴率(治疗组vs对照组)敏感度分析森林图

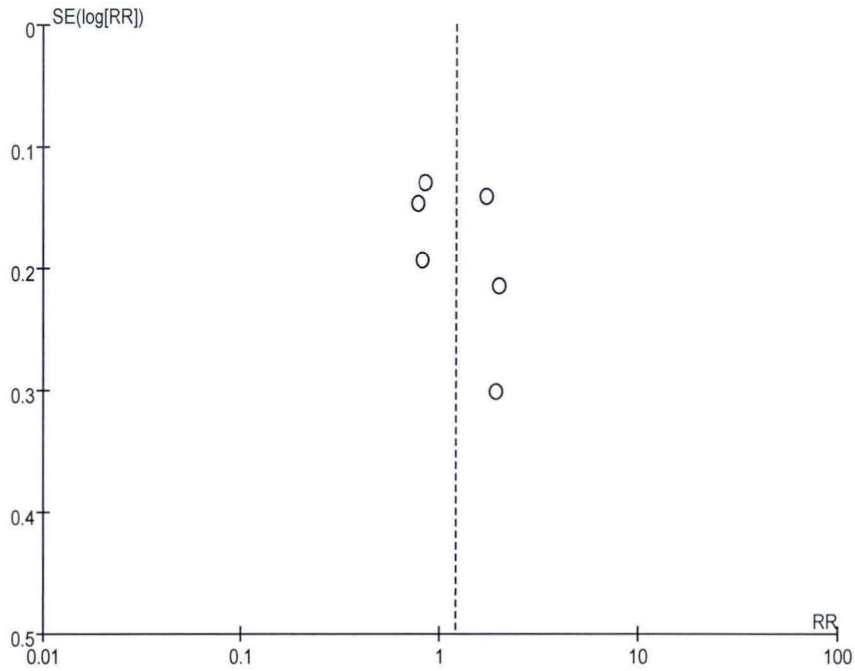


图25 穴位刺激辅助IVF-ET改善抱婴率(治疗组vs对照组)敏感度分析漏斗图

2.4.1.5 流产率(Miscarriage Rate, MR)

2.4.1.5.1 合并效果

20 篇入选研究中, 仅 9 篇记录流产率, 当中对照组可分为安慰对照组或空白对照组。共纳入研究例数 825 例, 治疗组 477 例, 对照组 348 例。两组研究样本间未具异质性($P=0.85$, $I^2=0$), 采用固定效应模型。两组流产率合并比值比 RR 值为 1.01, 95%CI (0.75 , 1.36), 整体效果检验 $Z=0.05$, $P=0.96$ ($P>0.05$) (图 26), 提示治疗组流产率与对照组流产率的差别未具统计学意义。

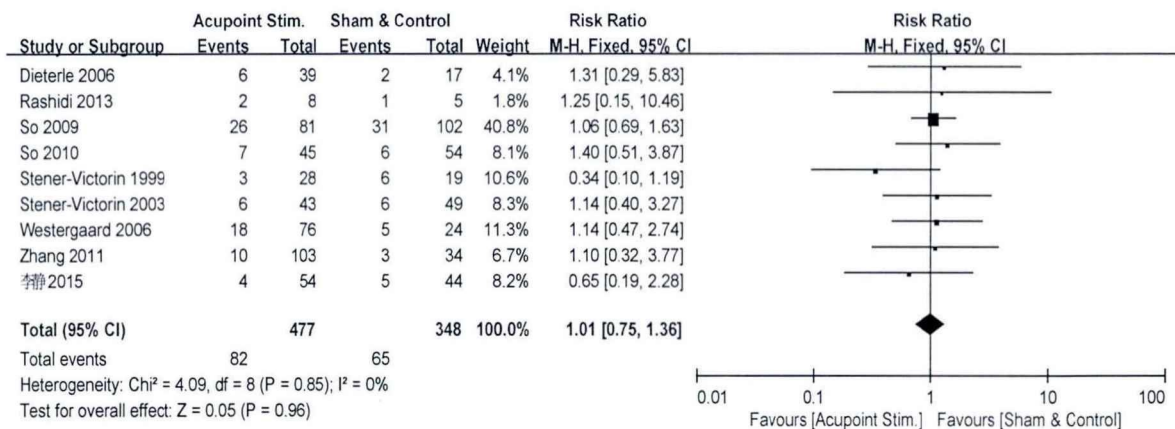


图26 穴位刺激辅助IVF-ET的流产率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图

9 篇提及流产率的入选研究中, 4 篇以治疗组与安慰对照组作比较, 共纳入研究例数 475 例, 治疗组 268 例, 安慰对照组 207 例。5 篇以治疗组与空白对照组作比较, 共纳入研究例数 350 例, 治疗组 209 例, 空白对照组 141 例。两组样本间未具有异质性($P=0.96$, $I^2=0\%$; $P=0.55$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型。

流产率在治疗组与安慰对照组、治疗组与空白对照组的合并比值比分别为 1.13, 95%CI (0.78, 1.63) 及 0.83, 95%CI (0.50, 1.38), 整体效果检验分别为 $Z=0.63$, $P=0.53$ ($P>0.05$) (图 27) 及 $Z=0.70$, $P=0.48$ ($P>0.05$) (图 28), 提示两组流产率的差别均不具统计学意义。

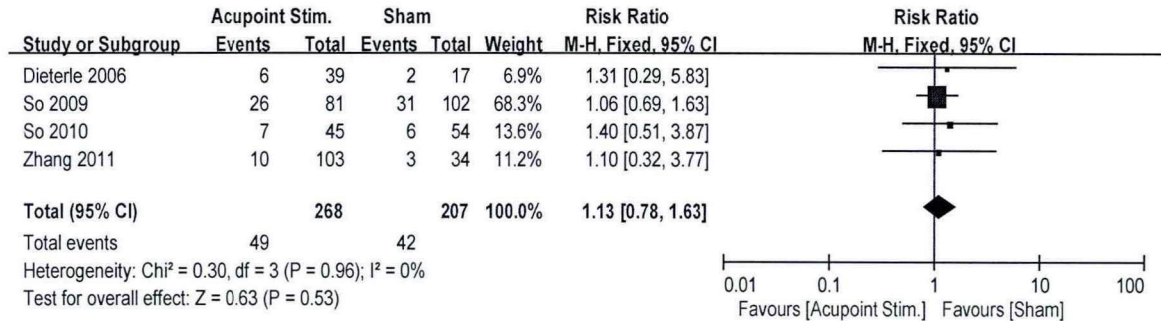


图27 穴位刺激辅助IVF-ET的流产率(治疗组vs安慰对照组)Meta分析森林图

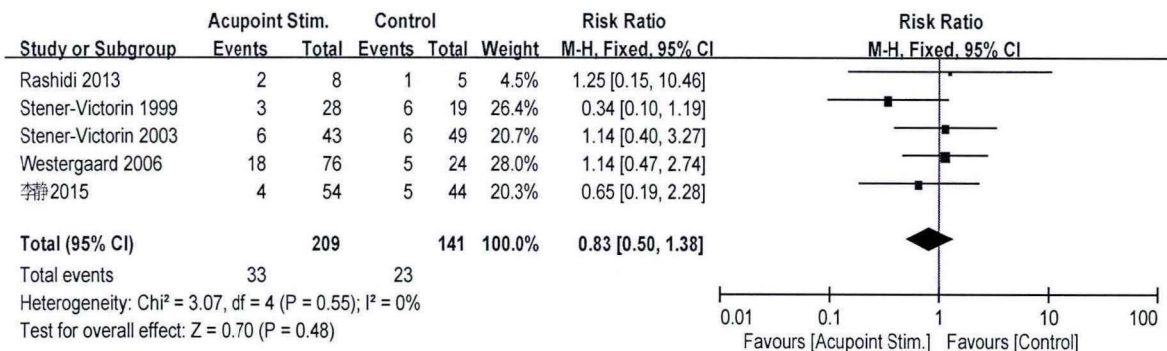


图28 穴位刺激辅助IVF-ET的流产率(治疗组vs空白对照组)Meta分析森林图

2.4.1.5.2 发表偏倚分析

对纳入流产率比较的 9 篇文献进行发表偏倚分析。以治疗组与对照组(包括安慰对照组及空白对照组)疗效效应量 RR 为横坐标, 研究样本量为纵坐标, 绘制漏斗图(图 29)。图中对称轴左右不呈漏斗分布, 漏斗底部即样本量较小文献多集中于对称轴右侧, 表示纳入文献存在一定程度的发表偏倚。但纳入文献篇数较少, 难以准确评价其发表偏倚。

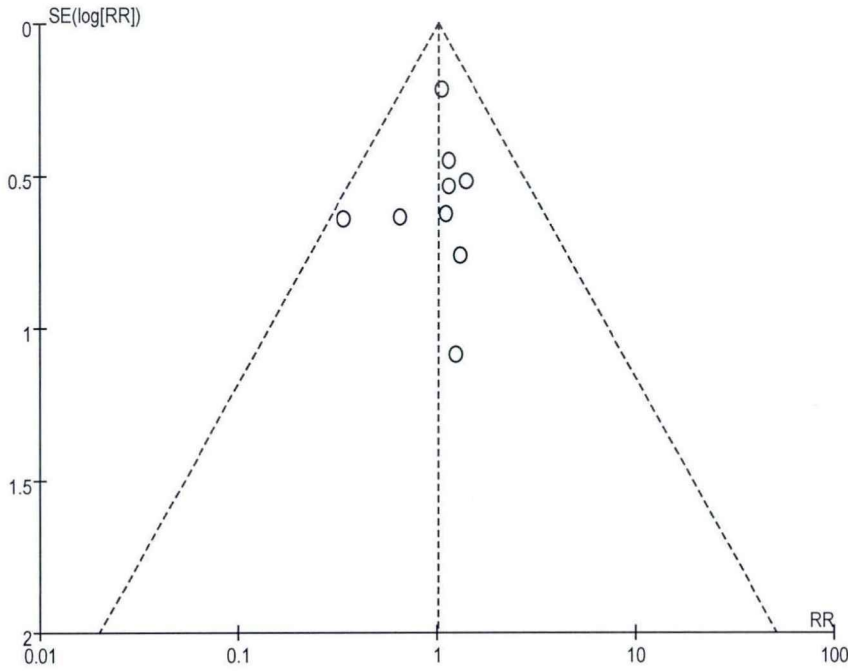


图29穴位刺激辅助IVF-ET的流产率(治疗组vs对照组)Meta分析漏斗图

2.4.1.5.3 敏感度分析

从以上森林图及漏斗图(图 26 及 29)中可见,文献 Stener-Victorin1999^[97] Risk Ratio 远离其他文献。排除 Stener-Victorin1999^[97],再作 Meta 分析,得出结果如下:

共纳入研究 8 篇,总例数 778 例,治疗组 449 例,对照组 329 例。各研究样本间具有异质性($P=1.00$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。两组比较不具统计学意义 [$RR=1.09$, $95\% CI (0.80, 1.48)$, $Z=0.53$, $P=0.60$ ($P>0.05$)],提示两组流产率未具统计学差异(图 30, 31)。排除 Stener-Victorin1999^[97] 未有影响穴位刺激辅助 IVF-ET 对流产率的合并结果,所得出结果无差异。

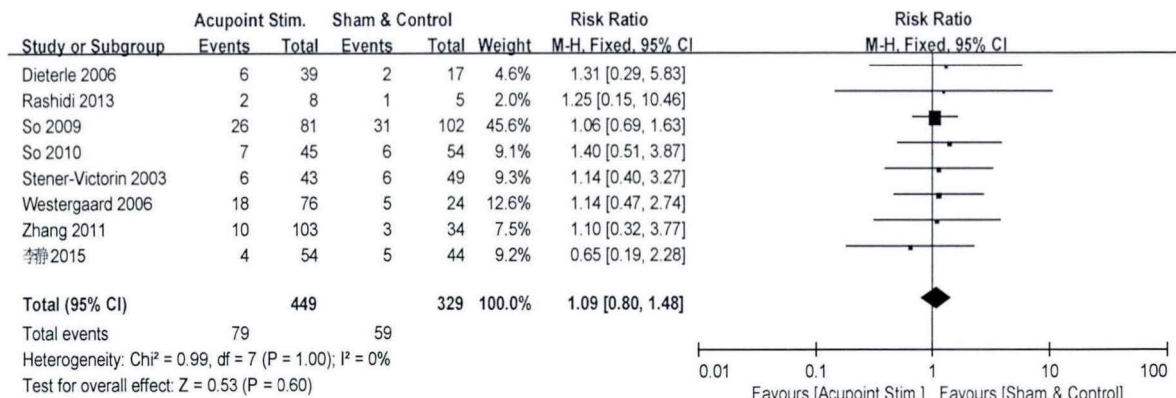


图30 穴位刺激辅助IVF-ET的早期流产率(治疗组vs对照组)敏感度分析森林图

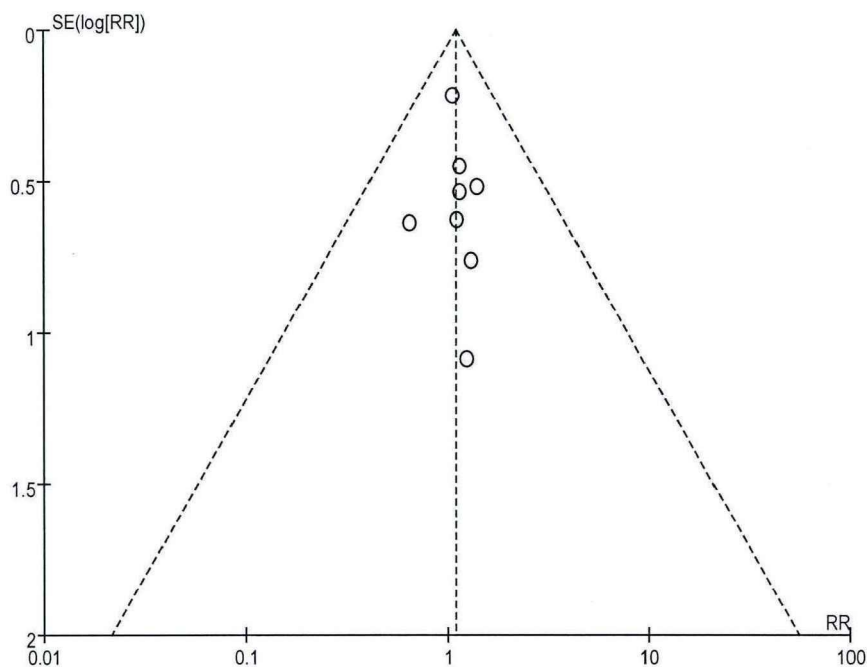


图31穴位刺激辅助IVF-ET的早期流产率(治疗组vs对照组)敏感度分析漏斗图

2.4.2 亚组分析

综合疗效评述(2.4.1)所述,在各种IVF-ET妊娠结局中,穴位刺激辅助IVF-ET对临床妊娠率(CPR)治疗组对安慰/空白对照组结果具有显著统计学意义。临床妊娠率作为本Meta分析的主要结果指标,本部份将针对纳入研究的不同研究主要目的、不同干预阶段、治疗组干预方法、不同对照设计等方面,对穴位刺激辅助IVF-ET于临床妊娠率的影响进行亚组分析。

2.4.2.1 临床妊娠率(不同研究主要目的)

研究按其主要目的决定治疗干预方法及用穴,对作为IVF-ET结局之一的临床妊娠率有不同的影响。按研究主要目的,20篇纳入文献中共15篇研究目的为改善妊娠结局,5篇^[88,90,94,97,98]研究目的为取卵镇痛。比较不同研究主要目的文献,发现15篇研究目的为改善妊娠结局的研究中,治疗组及对照组的临床妊娠率差别具有统计意义[RR=1.26, 95% CI(1.03, 1.54), Z=2.24, P=0.03 (P≤0.05)](图32)。研究目的为取卵镇痛的5篇文献,合并效应为[RR=1.05, 95% CI(0.87, 1.25), Z=0.48, P=0.63 (P≥0.05)],不具有统计学意义(图33)。

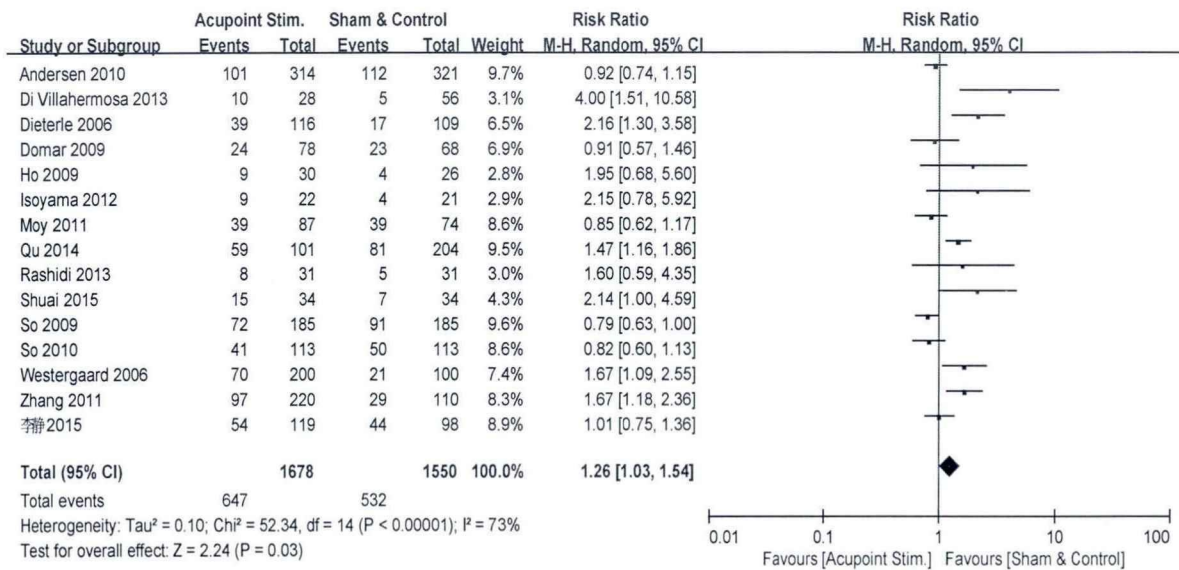


图32穴位刺激辅助IVF-ET的临床妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图—研究目的为改善妊娠结局

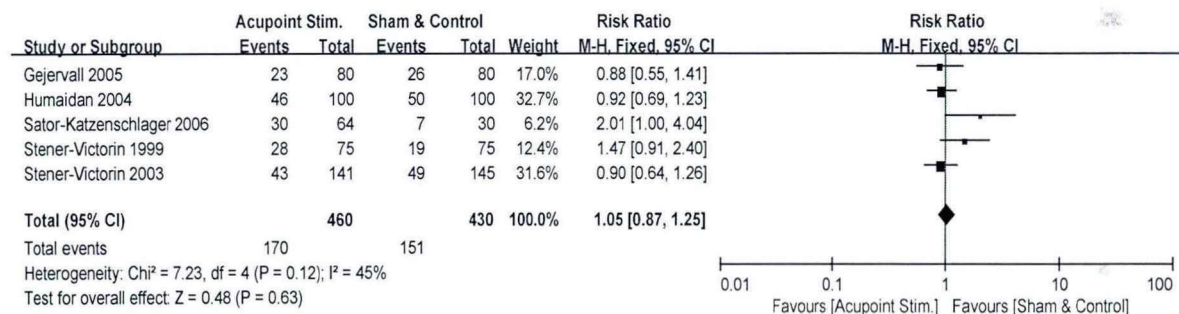


图33穴位刺激辅助IVF-ET的临床妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图—研究目的为取卵镇痛

2. 4. 2. 2 临床妊娠率 (不同干预阶段)

按穴位刺激辅助 IVF-ET 的不同干预阶段,可以分为“干预进行于超促排卵阶段”(共 3 篇)、“干预进行于取卵阶段”(共 5 篇)及“干预进行于胚胎移植阶段”(共 8 篇)三个阶段,部份研究(共 4 篇)的穴位刺激干预涉及多于一个 IVF-ET 阶段。基于不同干预阶段,对治疗组和对照组(包括安慰对照组及空白对照组)的临床妊娠率进行比较,“干预仅涉及超促排卵阶段”[RR=1.21, 95% CI (0.93, 1.58), Z=1.41, P=0.16 (P≥0.05)](图 34)、“干预仅涉及取卵阶段”[RR=1.05, 95% CI (0.87, 1.25), Z=0.48, P=0.63 (P≥0.05)](图 35)、“干预仅涉及胚胎移植阶段”[RR=1.10, 95% CI (0.86, 1.40), Z=0.75, P=0.45 (P≥0.05)](图 36),三者临床妊娠率的比较中,均不具统计学意义。仅“干预涉及多于一个 IVF-ET 阶段”的研究间的临床妊娠率比较,具有显著统计学意义 [RR=1.65, 95% CI (1.32, 2.06), Z=4.43, P<0.00001 (P≤0.01)](图 37),提示穴位刺激干预进行于多于一个 IVF-ET 阶段,对其临床妊娠率的提高或具有正面作用。

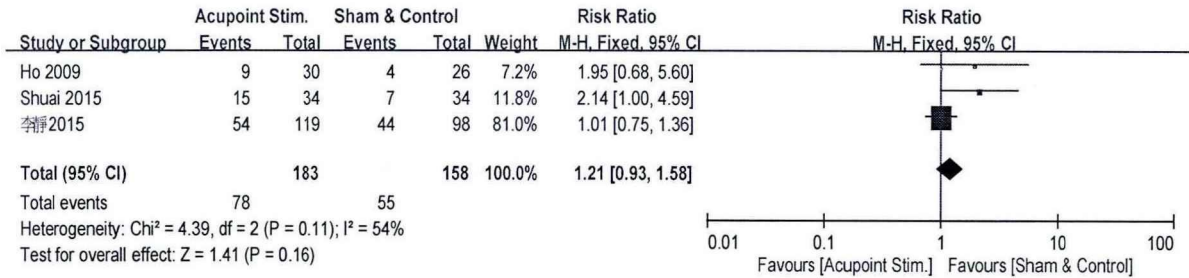


图34 穴位刺激辅助 IVF-ET 的临床妊娠率 (治疗组 vs 对照组) Meta 分析森林图—研究干预进行于超促排卵阶段

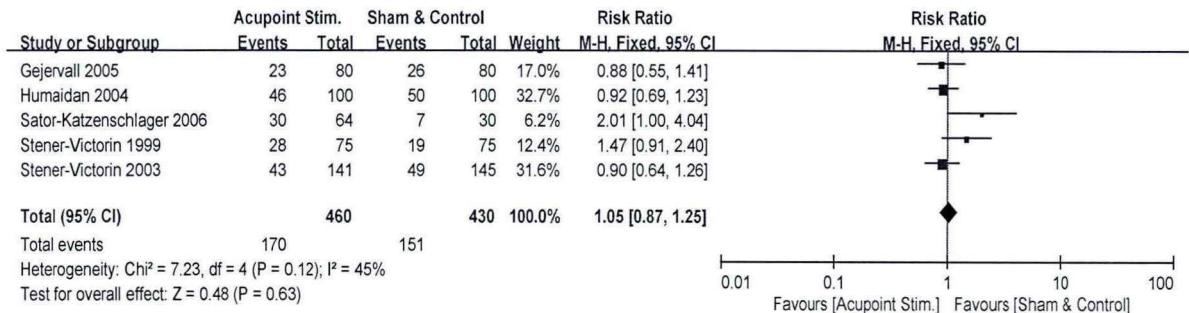


图35 穴位刺激辅助 IVF-ET 的临床妊娠率 (治疗组 vs 对照组) Meta 分析森林图—研究干预进行于取卵阶段

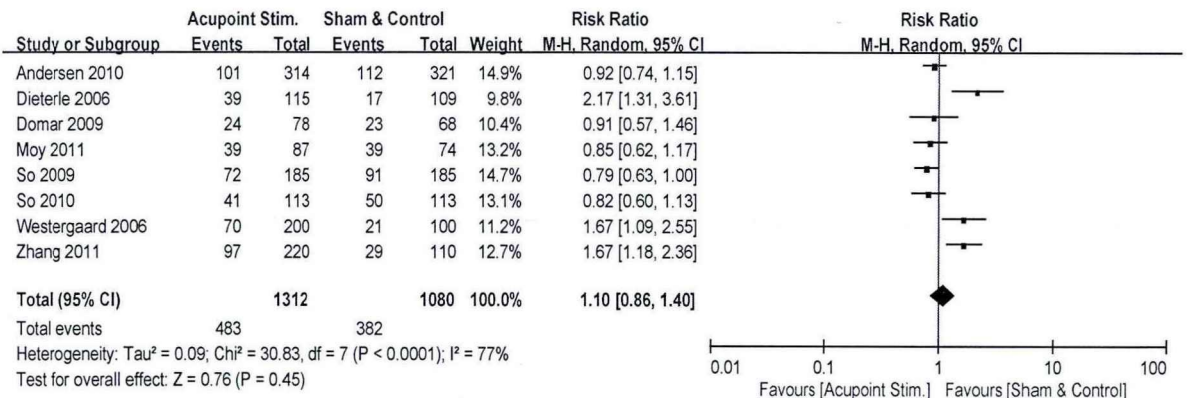


图36 穴位刺激辅助 IVF-ET 的临床妊娠率 (治疗组 vs 对照组) Meta 分析森林图—研究干预进行于胚胎移植阶段

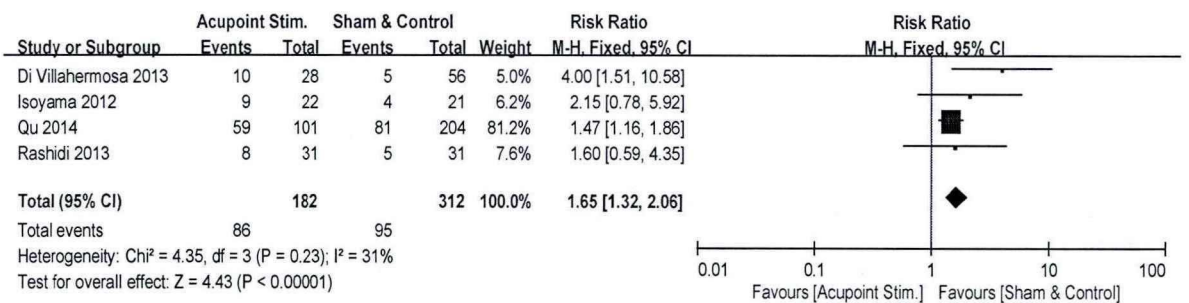


图37 穴位刺激辅助 IVF-ET 的临床妊娠率 (治疗组 vs 对照组) Meta 分析森林图—研究干预涉及多于一个 IVF-ET 阶段

基于以上结果，对穴位刺激涉及不同 IVF-ET 治疗阶段作进一步分析。按穴位刺

激干预阶段分为“干预涉及超促排卵阶段”、“干预涉及取卵阶段”及“干预涉及胚胎移植阶段”三组，以探讨其合并效果。

20 篇入选研究中，6 篇穴位刺激干预涉及超促排卵阶段，9 篇穴位刺激干预涉及取卵阶段，13 篇穴位刺激干预涉及胚胎移植阶段。穴位刺激干预涉及以上不同阶段的三组研究中，各样本间均具有异质性 ($P=0.04$, $I^2=57\%$; $P=0.008$, $I^2=61\%$; $P<0.00001$, $I^2=77\%$)，采用随机效应模型。

穴位刺激干预涉及超促排卵阶段的研究中，治疗组与对照组(安慰对照组及空白对照组)的临床妊娠率差别具有统计学意义 [$RR=1.79$, 95% CI (1.10, 2.91.) ; $Z=2.36$, $P=0.02$ ($P\leq 0.05$)] (图 38)，提示涉及 IVF-ET 超促排卵阶段的穴位刺激干预具有改善临床妊娠率作用。而穴位刺激干预涉及取卵阶段的研究中，治疗组与对照组的临床妊娠率异差亦具有统计学意义 [$RR=1.31$, 95% CI (1.01, 1.69; $Z=2.02$, $P=0.04$ ($P\leq 0.05$)] (图 39)，提示涉及 IVF-ET 取卵阶段的穴位刺激干预亦具有改善临床妊娠率作用。

但穴位刺激干预涉及胚胎移植阶段的研究中，治疗组与对照组的临床妊娠率差别不具统计学意义 [$RR=1.24$, 95% CI (0.99, 1.56); $Z=1.86$, $P=0.06$ ($P\geq 0.05$)] (图 40)。

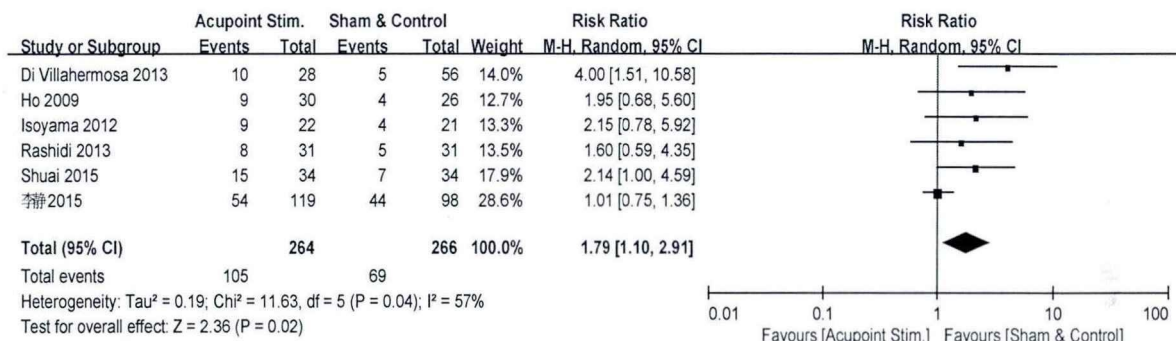


图38 穴位刺激辅助IVF-ET的临床妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图—研究干预涉及超促排卵阶段

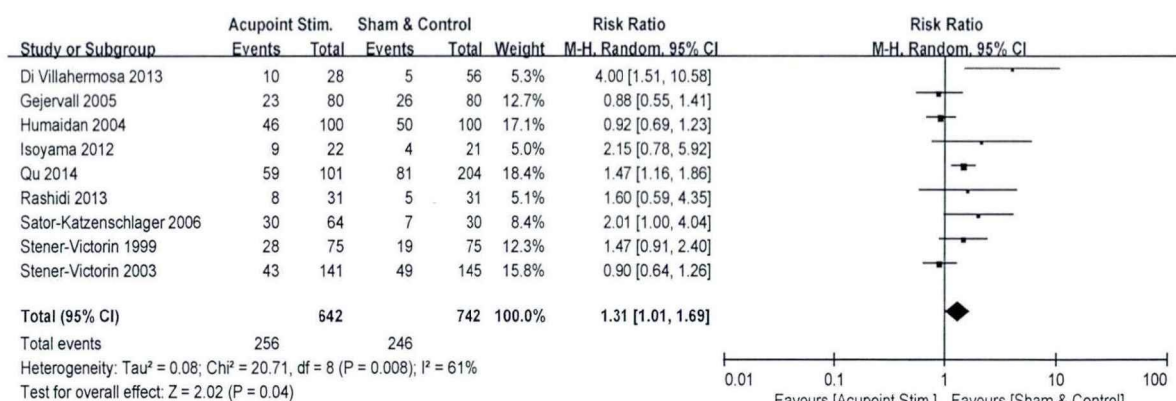


图39穴位刺激辅助IVF-ET的临床妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图—研究干预涉及取卵阶段

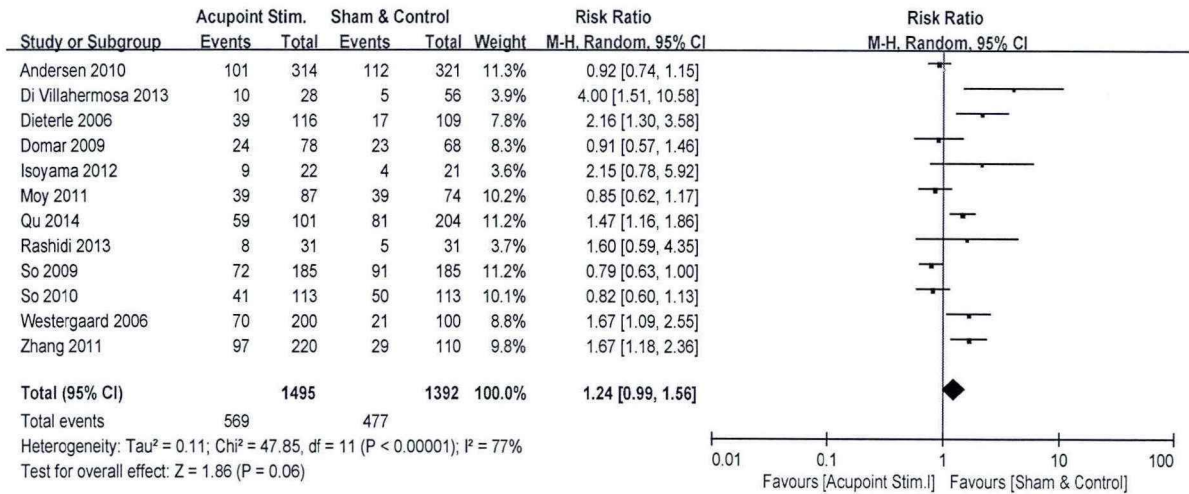


图40 穴位刺激辅助IVF-ET的临床妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图—研究干涉及胚胎移植阶段

2.4.2.3 临床妊娠率 (不同治疗组干预方法)

入选文献的治疗组干预方法包括各类临床常用的穴位刺激方法，如手法针刺、电针、耳穴刺激、TEAS 及艾灸。比较不同穴位刺激方法对 IVF-ET 临床妊娠率的影响，按治疗组干预手段分为“涉及手法刺激(非电流刺激)”、“涉及电流刺激”及“涉及耳穴刺激”三组，检验其合并效应。

20 篇入选研究中，10 篇研究治疗组干预涉及手法刺激，10 篇治疗干预涉及电流刺激，6 篇研究治疗干预涉及耳穴刺激。治疗组干预涉及以上三种刺激方法的入选研究中，各样本间均具有异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 75%$; $P = 0.01$, $I^2 = 57%$; $P = 0.008$, $I^2 = 68%$)，采用随机效应模型。治疗组干预涉及手法刺激的研究中，治疗组与对照组(安慰对照组及空白对照组)的临床妊娠率差别不具统计学意义[RR=1.15, 95% CI (0.89, 1.49), $Z = 1.04$, $P = 0.30$ ($P \geq 0.05$)](图 41)。治疗组干预涉及电流刺激的研究中，治疗组与对照组的临床妊娠率差异具有统计意义[RR=1.25, 95% CI (1.00, 1.57), $Z = 1.96$, $P = 0.05$ ($P \leq 0.05$)](图 42)，提示涉及电流刺激的干预治疗有助改善 IVF-ET 的临床妊娠率。

治疗组干预涉及耳穴刺激的 6 个研究中，治疗组与对照组的临床妊娠率差别不具有统计学意义[RR=1.34, 95% CI (0.96, 1.85), $Z = 1.74$, $P = 0.08$ ($P \geq 0.05$)](图 43)，提示治疗组干预涉及耳穴刺激未能提高 IVF-ET 的临床妊娠率。

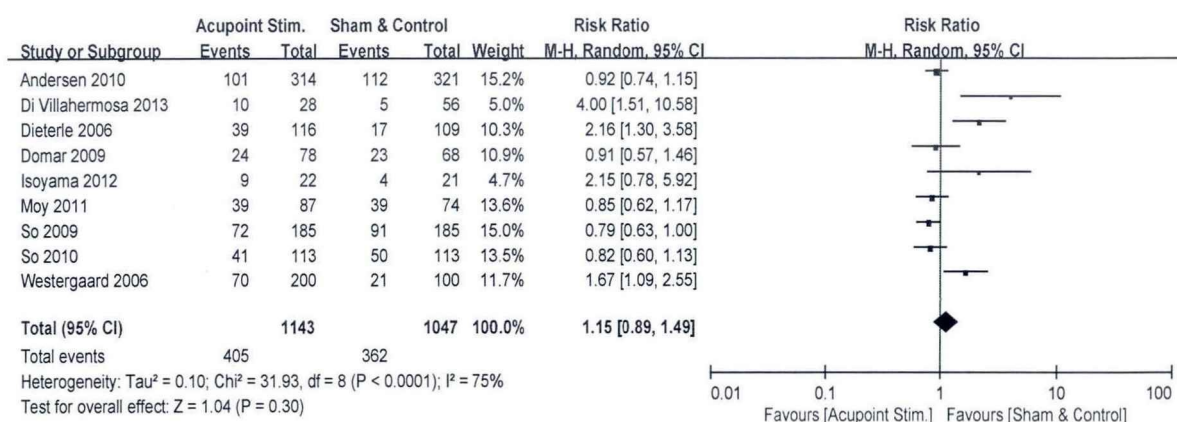


图41 穴位刺激辅助 IVF-ET 的临床妊娠率 (治疗组 vs 对照组) Meta 分析森林图—治疗组干预涉及手法刺激

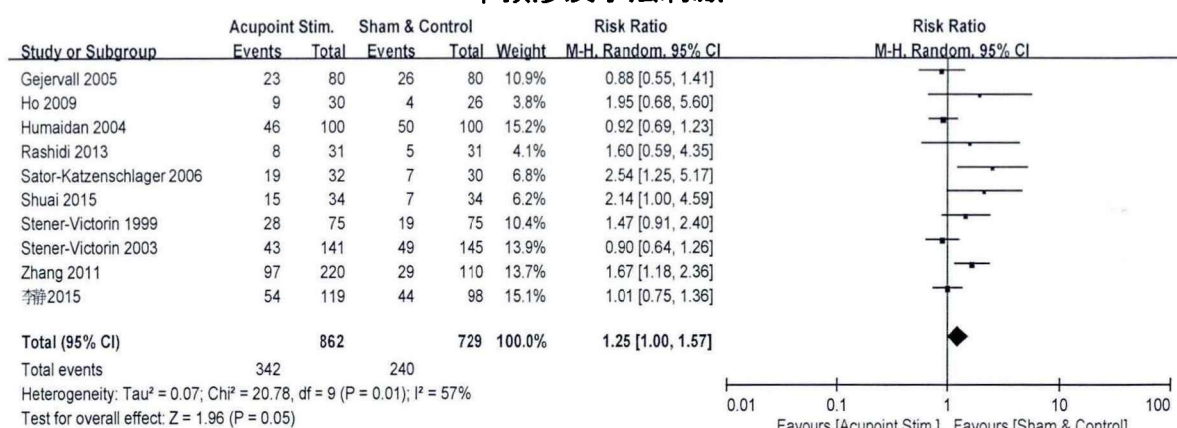


图42 穴位刺激辅助 IVF-ET 的临床妊娠率 (治疗组 vs 对照组) Meta 分析森林图—治疗组干预涉及电流刺激

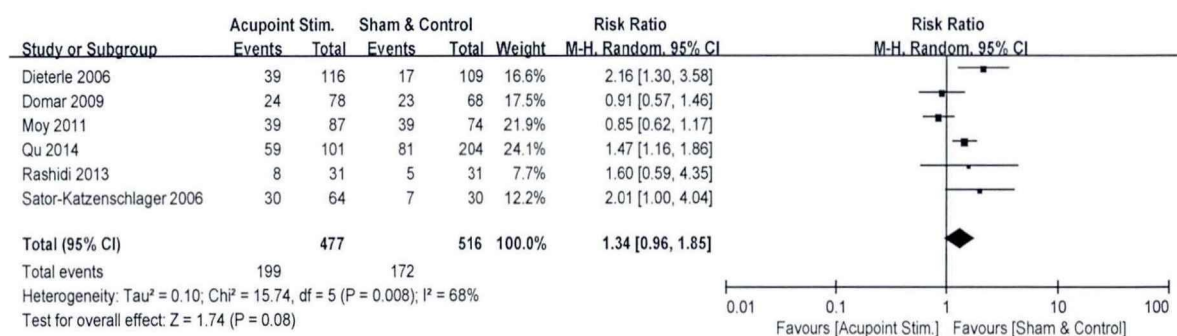


图43 穴位刺激辅助 IVF-ET 的临床妊娠率 (治疗组 vs 对照组) Meta 分析森林图—治疗组干预涉及耳穴刺激

2. 4. 2. 4 临床妊娠率 (不同对照设计)

与穴位刺激相关的临床研究中, 对照设计的合适与否, 往往决定了研究结果。因此, 比较对照设计, 探讨对照设计会否影响穴位刺激对 IVF-ET 妊娠结局的效果。

11 篇研究以治疗组与安慰对照组作临床妊娠率的比较。3 篇以 Streitberger 安慰针及 3 篇以最小刺激或皮肤上针刺作为安慰对照组干预针具。两组样本间不具有异质性 (P=0.62, I²=0%; P=0.79, I²=0%), 采用固定效应模型。5 篇非特定穴位刺激作为

安慰对照组干预方法的研究，两组样本间具有异质性 ($P=0.004$, $I^2=74%$)，采用随机效应模型。

使用 Streitberger 安慰针的研究中，安慰对照组的临床妊娠率较治疗组为高，并具统计学意义 [RR=0.85, 95% CI (0.74, 0.99), $Z=2.16$, $P=0.03$ ($P\leq 0.05$)] (图 44)。以最小刺激或皮肤上针刺及以非特定穴位刺激作为安慰对照组干预方法的研究，两种不同安慰对照组干预方法的治疗组临床妊娠率较安慰对照组为高，均具有统计学意义 [RR=1.79, 95% CI (1.34, 2.39), $Z=3.98$, $P<0.0001$ ($P\leq 0.01$) (图 45); RR=1.56, 95% CI (1.00, 2.43), $Z=1.96$, $P=0.05$ ($P\leq 0.05$) (图 46)]。提示安慰对照方法的不同，可能造成研究结果的显著差异。

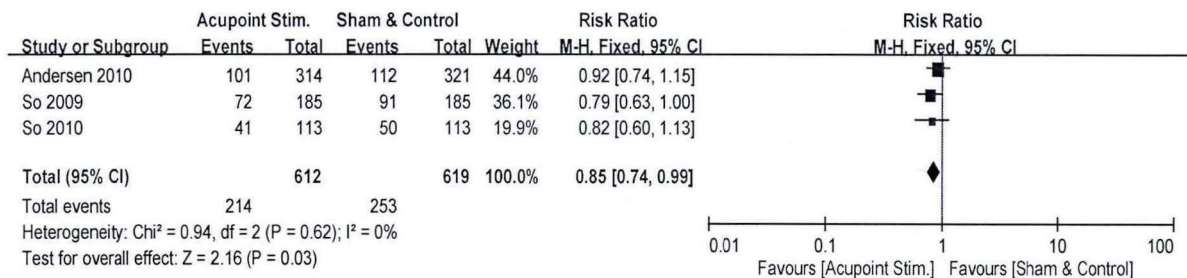


图44 穴位刺激辅助IVF-ET的临床妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图— Streitberger安慰针对照组



图45穴位刺激辅助IVF-ET的临床妊娠率(治疗组vs对照组)Meta分析森林图—最小刺激或皮肤上针刺对照组

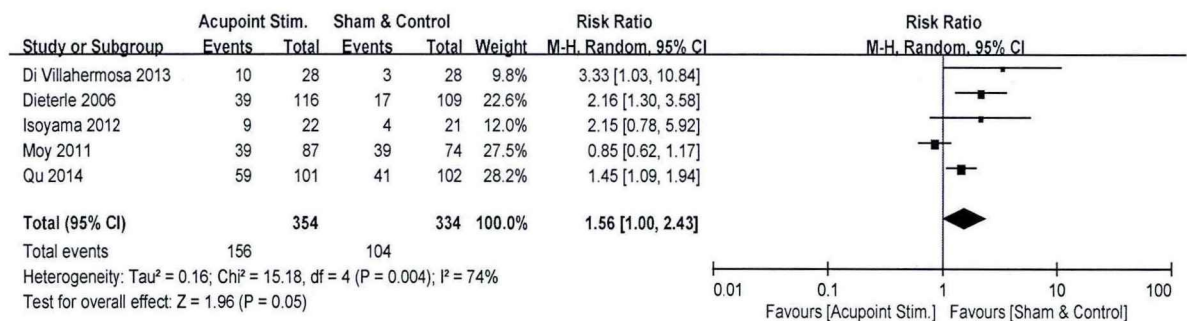


图46穴位刺激辅助IVF-ET的临床妊娠率(治疗组vs安慰/空白对照组)Meta分析森林图—非特定穴位针刺对照组

2.5. 讨论

2.5.1 中医经络穴位刺激改善生殖功能的理论依据

中医学对女性不孕症的认识历史悠久,早有女性生育功能随年龄而改变的概念。二千多年前《素问·上古天真论》已有描述:“女子二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下故有子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”,也指出女子月经正常是生育的重要条件。《灵枢·决气篇》中“两精相搏,合而成形,常先身生,是谓精。”概括了男女交媾,精子与卵子结合而成胎孕的机理,与现代医学理论所提及的不谋而合。

对女性不孕的病因病机,历代医家亦有不同的见解及论述。清代沈金鳌在《女科玉尺》中将不孕的原因归纳为十种:“女子不能生子有十病……十病为何?一胞胎冷也,二脾胃寒也,三带脉急也,四肝气郁也,五痰气盛也,六相火旺也,七肾水亏也,八任督病也,九膀胱气化不行也,十气血虚不能摄精也。”按照病机的变化,中医以中药及针刺艾灸等穴位刺激方法,改变体内阴阳气血的失衡,达到治疗不孕的效果。

自从 2002 年 Paulus 发表首篇随机对照研究文献,提出针刺可改善 IVF-ET 的临床结局,再一次唤起中医针刺等穴位刺激是否能改善不孕症妊娠结局的关注。现代研究探讨针刺改善妊娠结局的机理,主要包括 4 个方面:(1)针刺具有调节下丘脑—垂体—性腺轴及下丘脑—垂体—肾上腺的作用^[105-107]; (2)针刺能改善子宫及卵巢血流^[108,109]; (3)针刺影响细胞因子的产生^[110,111]; 及(4)针刺对压力、焦虑、抑郁等情绪的影响^[112,113]。这些针刺治疗不孕的可能机制,让针刺等穴位刺激在辅助生育技术治疗女性不孕,担当中减少取卵镇痛^[88, 90,114]、改善卵泡发育^[59]、提高子宫内膜容受性^[89,115]、促进胚胎着床^[7,70]、改善术中患者情绪^[116]的角色。

2.5.2 文献质量评价

本研究纳入的文献大部份为国外文献,说明穴位刺激辅助 IVF-ET 已经在许多国家被认可,并进行了较规范的临床研究。纳入文献全选改良 JADAD 评分 ≥ 4 的高质量文献,其随机方法、分配隐藏、盲法实施均较恰当,使本研究结果的可靠性提高。纳入文献的样本量大小均见,约半数总例数为 200 以上的文献,若更多高质量、大样本量的研究加入,必对 Meta 分析的论证强度有正面影响。纳入文献仅 4 篇提及根据 CONSORT (consolidated standards of reporting trials, 临床试验报告统一标准)中 STRICTA (Standards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture, 针刺临床试验干预措施报告的标准)^[117]作研究报导,但大部份研究均详细反映出治疗类型、干预使用穴位的数量、穴位应用或治疗变动、进针的深动、治疗操作员的背景等信息,然而并非所有文献均交待随访、不良反应。

2.5.3 穴位刺激对 IVF-ET 妊娠结局的影响

现代社会生活、工作压力渐增,不孕不育症成为了常见病、疑难症,困扰不少生育期夫妇。近年辅助生殖技术的诞生,成了不孕不育夫妻的新希望。但以 IVF-ET 为

首的辅助生育技术, 经过数十年的发展, 妊娠率仍停留于 30%以下, 涉及的促排卵西药、手术、激素治疗有其并发症风险及副作用, 使寻求提高其功效的辅助疗法需求殷切, 有数千年治疗历史的针刺等中医穴位刺激手段, 成为让人期待的治疗选择。

由本次 Meta 分析可见, 穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的临床妊娠率较对照组为高, 并具有统计意义 ($P \leq 0.05$)。当中能够实现盲法, 更能确保研究质量而使用安慰对照组的入选文献, 其临床妊娠率差别亦具有统计差异 ($P \leq 0.05$), 提示穴位刺激配合 IVE-ET 确能有效提高其妊娠结果。

进行亚组分析可减少异质性和对 Meta 分析结果可靠性的影响。本研究按不同主要研究目的、不同的干预阶段、不同治疗组干预方法及不同的对照设计, 对纳入文献治疗组及对照组临床妊娠率的合并效果作进一步亚组分析。

临床研究在设计干预时, 均按其主要目的决定治疗方法及用穴, 对作为 IVF-ET 结局之一的临床妊娠率有不同的影响。在穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕的全数研究中, 治疗组较对照组的临床妊娠率高 ($P \leq 0.05$)。在仅对主要研究目的为提高妊娠结局的文献进行治疗组及对照组临床妊娠率的合并效果比较, 结果未受影响, 仍可见穴位刺激对 IVF-ET 临床妊娠率有正面作用。反之, 在研究目的为取卵镇痛的文献中, 治疗组及对照组的临床妊娠率未见统计差别, 提示治疗方法及穴位的选用等操作细节, 将对穴位刺激配合 IVF-ET 的妊娠结局具造成莫大的差别。而以治疗组及空白对照组比较妊娠结局的 11 篇文献中, 包含较多、共 4 篇以取卵镇痛作为研究目的文献 (Gejervall2005^[88]、Humaidan2004^[90]、Stener-Victorin1999^[97]、Stener-Victorin2003^[98])。若排除该 4 篇文献比较两组临床妊娠率, 发现治疗组的临床妊娠率较空白对照组为高, 并具有显著统计意义 [RR 值为 1.34, 95%CI (1.13, 1.59), $Z=3.38$, $P=0.0007$ ($P \leq 0.01$)], 可见穴位刺激确能辅助 IVF-ET 提高临床妊娠率。

按穴位刺激干预于不同 IVF-ET 阶段, 分别进行合并效果的检验。发现穴位刺激仅应用于个别 IVF-ET 阶段(即超促排卵阶段、取卵阶段、胚胎移植阶段), 其辅助疗效未有让临床妊娠率提高, 但在涉及多于一个 IVF-ET 阶段作穴位刺激干预的临床妊娠率比较中, 则获得显著正面疗效 ($P \leq 0.01$), 提示非单一阶段的穴位刺激对提高 IVF-ET 结局可能有决定性的作用, 值得在未来研究再作探讨。

再以“干预涉及超促排卵阶段”、“干预涉及取卵阶段”、“干预涉及胚胎移植阶段”三个不同干预阶段作比较, 发现涉及超促排卵阶段及取卵阶段的穴位刺激, 能显著提高 IVF-ET 的妊娠结局, 于涉及胚胎移植阶段进行干预则未有差别, 与 2002 年 Paulus 等^[7]的研究认为的针刺进行于胚胎移植阶段并取得疗效有所不同, 其结局差异或与 Paulus 研究只纳入具优质胚胎 IVF-ET 患者有关, 须要进一步探讨。由于较多、共 5 篇入选研究 (Andersen2010^[83], Domar2009^[86], Moy2011^[93], So2009^[8]及 So2010^[96])均以 Paulus 等所用的针刺方案为治疗方案的基础, 在评价全数纳入研究的合并效果时, 可能造成低估穴位刺激配合 IVF-ET 改善妊娠结局的正面作用。

针对治疗组干预方面,涉及电流刺激干预的治疗组较对照组的临床妊娠率为高(分别 $P \leq 0.05$),提示电流刺激对穴位刺激作用于 IVF-ET 妊娠结局有正面影响,其具有能代替人手作较长时间的持续运针或穴位刺激,节省人力,且能比较客观地控制刺激量的作用。而电针等电流刺激对 IVF-ET 的正面作用在以往研究中亦得到了证实^[58,59]。

针对安慰对照设计方面,Streitberger 安慰针作为安慰对照组针具的研究中,发现安慰对照组的临床妊娠率高于治疗组,更具有统计学意义,与对照组不具疗效的预期不符。以最小刺激或皮肤上针刺及非特定穴位刺激作为安慰对照方法的研究中,穴位刺激治疗对提高临床妊娠率具有显著正面疗效(分别为均为 $P \leq 0.01$ 及 $P \leq 0.05$)。

安慰对照在临床试验有其重要作用,一是在对照组患者中产生与治疗组相同的安慰作用,另一作用是协助盲法的实现。临床试验中理想的安慰针必须具备两个首要条件:(1)它没有或仅有极小的特异治疗作用,故不影响对针灸治疗作用的准确评估;(2)与治疗措施没有区别或尽可能相似,能实现对研究的盲法。安慰针亦不应影响治疗针必要的手法操作,保证正常治疗作用,还应尽可能简单、安全、易于操作、适用性强等。根据针刺部位、深度和是否需要辅助工具,临床应用的安慰针主要可分为以下几类:(1)穴位点/非穴位点皮表针、(2)非穴位点深刺针、(3)非穴位点浅刺针、(4)特异穴位点皮表套迭式钝头针(Streitberger 安慰针属于此类)、(5)特异穴位点模拟皮表电刺激^[118]。只有应用非特定穴位刺激(属非穴位点深刺针)及最小刺激或皮肤上针刺(属特异穴位点模拟皮表电刺激)作为安慰方法的研究能反映出治疗组及安慰对照组的差别,但 Streitberger 安慰针的研究则未能反映,甚至得出 Streitberger 安慰针对对照组具较佳的临床妊娠率此与预期相反的结论。这或许由于 Streitberger 安慰针操作方法复杂,或为了使安慰针与治疗针在操作手法上一致,限制治疗针提插捻转等必要的操作手法和行针力度,因而降低针刺原有的治疗作用。另外,由于固定针体的需要,Streitberger 安慰针不太适用于一些需要浅刺或平刺的穴位,如太冲、百会等穴位,但这些穴位为不孕针刺治疗的常用穴位。Streitberger 安慰针是否适用于 IVF-ET(或不孕)相关的随机对照研究作为安慰对照组的应用,影响着未来相关课题安慰对照设计的选择考虑,值得进一步讨论。

而在生化妊娠率、持续妊娠率、抱婴率、早期流产率方面,各入选研究中治疗组及对照组间的差异均未见统计学意义,这或与各研究对相关结局指标未能详尽提供有关,未能作出全面分析,建议未来研究可在这些指标上再作记录、探讨。而在排除涉及 Streitberger 安慰针作安慰对照组的纳入研究后,治疗组的合并生化妊娠率及抱婴率则较对照组(安慰对照组与空白对照组)高,并获得显著统计学意义[(生化妊娠率)RR 值为 1.37, 95%CI(1.03, 1.82), $Z=2.20$, $P=0.03$ ($P \leq 0.05$)][(抱婴率)RR 值为 1.86, 95%CI(1.50, 2.31), $Z=5.70$, $P < 0.00001$ ($P \leq 0.01$)]。由于临床(及生化)妊娠率及抱婴率分别为 IVF-ET 较常采用的短期及远期妊娠结局,建议未来 RCTs 可以临床(及生化)妊娠率及抱婴率均作为研究主要结果指标,全面反映穴位刺激辅助 IVF-ET

的疗效。

2.6 小结

基于本 Meta 分析的证据表明,穴位刺激配合 IVF-ET 可改善其妊娠结局——临床妊娠率。在亚组分析的结果中,发掘出穴位刺激应用于辅助 IVF-ET 改善妊娠结局具有其疗效,于日后相关课题的临床研究中,须注意订立明确的研究目的,并以改善妊娠结局作用穴选择及治疗设计方向;治疗组的穴位刺激介入阶段应涉及超促排卵阶段及取卵阶段;治疗组加入电流刺激;对照方法或须排除使用 Streitberger 安慰针具。但以上建议须以较大规模、高质量的随机对照研究,方能得到证实。

本研究有其不足之处。本 Meta 研究存在发表偏倚等误差,其原因可能有:(1)纳入研究所用穴位刺激方法、刺激量、加用电流、耳穴与否等均有所不同,实施方式也存在差异;(2)纳入的研究之间部分存在异质性,如评估方法等可能有差异;(3)部份纳入的研究未有提及随机隐藏与盲法。

建议今后相关课题的 RCTs,采用正确的随机方法、分配隐藏方案、恰当盲法,并对于退出和失访病例进行 ITT 分析,以减少偏倚产生。研究应充分报告不良事件,关注操作安全问题。同时注意规范穴位刺激的种类、操作时间及强度、疗程、随访时间等。并增加生化妊娠率、抱婴率作为主要结果指标。

穴位刺激与超促排卵、黄体支持等西药互相作用少,操作亦相对安全,无明显不良反应,配合 IVF-ET 提高妊娠结局的作用上有较大发展前景。根据中医理论,穴位刺激的优势在于辨证论治、辨病论治相结合,以取得个体化的最佳疗效。然而在本 Meta 分析,入选的高质量文献大多为国外文献,其用穴选经原则并无辨证的基础及根据,所用穴位及刺激方案无助临床实践。有见于此,本论文第三章,将对研究目的为改善 IVF-ET 妊娠结局的随机对照试验中的用穴选经、治疗操作规律,进行归纳,并按计数分析结果,对穴位刺激配合 IVF-ET 提高妊娠结局的适应证候进行归纳及预测,找出符合临床实践的穴位刺激建议方案。

第三章 穴位刺激辅助 IVF-ET 提高妊娠结局的选经用穴规律探讨

近年运用穴位刺激配合体外受精—胚胎移植(IVF-ET)的研究增多,但治疗方案和选用穴位均见零散而无统一标准。本论文的第二章,以 Meta 分析论证了穴刺激配合 IVF-ET 对提高妊娠结局的正面作用。本部份(第三章)将从文献计量学角度分析穴位刺激辅助 IVF-ET 提高妊娠率的选经用穴规律,以期得出临床有效的选经、用穴及治疗方案。

3.1. 研究对象

本部份研究的对象为 1994 年至 2015 年 12 月间,刊登于国内、国外期刊,有关穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的随机对照临床研究。文献语文仅限中文及英文,只选取在正式学术期刊中发表的文献。

3.2. 研究方法

本部份论文以入选文献所用腧穴、其归经、耳穴选用等进行频次统计。为保证统计结果的代表性,应尽可能地查找一切与所研究的主题相关的文献。详细步骤包括:

3.2.1 文献检索

文献检查包括电子与手工检索。检索策略就是利用电子方法和手动方法来检索所有有关研究主题的临床研究报告,文献语文仅限中文及英文,只选取在正式学术期刊中发表的文献。

3.2.1.1 电子方法

电子检索 1994 年至 2015 年 12 月期间,中国期刊全文数据库(CNKI)、Cochrane Library、Ovid Medline、Embase、Web of Science、APC Journal Club 及 AMED(Allied and Complementary Medicine)的数据库。检索时,主题词和自由词检索均以“不孕”、“体外受精”、“胚胎移植”、“体外受精—胚胎移植”、“试管婴儿”、“infertility”、“*in vitro* fertilization”、“embryo transfer”、“embryo transplantation”、“IVF”、“IVF-ET”、“ICSI”。副主词为“针刺”、“穴位”、“电针”、“中医”、“acupuncture”、“acu-point”、“electroacupuncture”、“Chineses medicine”。

3.2.1.2 手动方法

手动检索 1994 年至 2015 年 12 月有关以穴位刺激辅助体外受精—胚胎移植(IVF-ET)治疗的 RCTs 文献。有关手动检索在香港浸会大学李棕博士中医药图书馆内进行。

3.2.2 文献筛选

根据研究目的,确定纳入文献的入选标准及排除标准。入选标准及排除标准包括:研究类型、参与者类型、干预类型及量度结果。本研究纳入文献的入选标准及排除标准详述如下:

3.2.2.1 研究类型及文献要求

在本论文研究中,只选取随机抽样试验(RCTs)或半随机对照试验(qRCTs)。排除非随机对照试验(CCTs)、回顾性研究(retrospective study)、自身对照研究(self-controlled study)、个案报导(case study report)等。只纳入比较妊娠率(包括临床妊娠率及生化妊娠率)和安全性的研究;排除只比较其他生理指标的试验。纳入研究包括穴位刺激对照纯西药治疗、穴位刺激中药结合对照纯西药治疗、穴位刺激及安慰穴位刺激对照纯西药治疗三种临床试验。

从第二部份 2.4.2.1 可见,以改善妊娠结局为主要研究目的的文献中,发现穴位刺激辅助 IVF-ET 有助提高临床妊娠率。基于 RCTs 在设计干预时,均按其目的决定治疗方法及用穴。干预方法及穴位的选用等操作细节,亦将影响穴位刺激配合 IVF-ET 能否改善妊娠结局,故本部份研究仅选取以改善 IVF-ET 结局作为研究目的的 RCTs,以得到更符合临床操作的穴位刺激方案。以减轻 IVF-ET 中取卵过程中出现的疼痛为目的的纳入研究,其选经用穴规律将于本部份(第三部份 3.5)再作探讨。

所有纳入研究文献,须为已发表的全文文献,不应包含摘要或未完整发表文献,数据必须详尽,包括参加者数据,治疗组穴位名称、方法或手法、穴位刺激时间、加电加热与否、参与 IVF-ET 的时机、对照组方案、治疗效果所选用的指标、结果等。

3.2.2.2 参与者类型

所有病人皆为女性病人,年龄在 20 岁或以上;病例均经医生诊断为不孕,并符合卫科教发(2003)176 号《卫生部关于修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则》IVF-ET 适应症(表 3)。排除患者年龄在 48 岁或以上者;高泌乳激素血症、子宫着床因素、生殖道畸型、男性无精症等的不孕症。

3.2.2.3 干预类型

在本研究中,治疗组必须包含穴位刺激干预方案,包括单方穴位、穴位组合、辨证穴位刺激、周期疗法、不同穴位刺激方式联合治疗,亦可以以穴位刺激与中药联合治疗。穴位刺激可以是单纯针刺、按压穴位、或加用艾灸。可选用任何穴位,采用任何手法(如不同补泻手法)、可选择加电、加热与否等治疗。排除非常规穴位刺激或创伤较大的中医治疗,包括离子导入法、小针刀等。

对照组须为西医治疗,西药可以是任何一种 IVF-ET 及其衍生技术促排卵用药方案,可以用长方案、口服避孕药(OC)+GnRH-a 重迭(双压)方案、超长方案、短方案、拮抗剂方案,及胚胎移植补充孕激素补充,可用直接肌注黄体酮,或间接通过 hCG 补充;任可剂型,可以是口服、注射、外用,包括抗雌激素类(如克罗米芬,CC)、芳香化酶抑制剂(如来曲唑,LE)、Gn 类(如人绝经促性腺激素(hMG)、人绒毛膜促性腺激素(uhCG))、促性腺激素释放激素类似物(GnRHa),如 GnRH-a、GnRH-A 等,可单独使用或联合使用。对照组须排除任何中药及穴位刺激治疗方法。排除药物以外的治疗,如非辅助生殖技术所需的手术治疗、心理治疗等。

3.2.2.4 量度结果类型

量度结果必须包括临床妊娠率(移植后 5 周行阴道 B 型超声检查, 见胎囊、胎芽及胎心者), 或包括生化妊娠率(黄体支持 14 日后血 hCG 升高者)、持续妊娠率(妊娠超越 16 周)、抱婴率(活产)、早期流产率(妊娠 12 周内流产)。各种针刺等穴位刺激所致的不良反应如卵巢过度刺激综合征(OHSS)、恶心、头晕等也应加以描述。

3.2.3 筛选纳入文献

本研究中, 笔者以阅读标题、摘要和前言, 并根据 2.2.1.1-2.2.1.4 的纳入与排除标准进行每篇文献筛选和数据提取的工作。同一临床研究发表于不同期刊的文献会当作同一文献处理, 取最新发表者。若试验中期及完整研究结果均已发表, 选择完整结果文献。如遇数据遗漏或不确定的地方, 以电邮等联络方法查询文献作者, 予以验证。

3.2.4 提取及数据处理

文献研究中所有穴位刺激采用的主穴、配穴、耳穴, 及其归经、部位、操作手法等信息, 都要纳入统计计数之中。

使用 Microsoft Excel 建文数据库, 采用双人录入的方法录入数据。对数据进行计数数据的统计描述分析, 以频数、百分率(%)为主要统计方法。对最终从文献归纳出来的腧穴按照腧穴的经络分布、腧穴特点、耳穴位置等加以分类、处理, 运用中医经络腧穴理论对统计结果进行分析、讨论, 探讨最佳的临床穴位刺激方案。

3.3. 分析内容

3.3.1 选经用穴数据处理

3.3.1.1 腧穴数据处理标准

腧穴数据处理标准是数据质量和挖掘结果准确性的前提。腧穴数据处理主要针对文献中因不规范命名而出现的“同名异穴”、“异穴同名”等情况进行处理, 主要包含对腧穴别名的规范和特定穴、腧穴、经络等概念的处理。

以《腧穴学》^[119]、《针灸穴名国际标准化手册》^[120]、《中国针灸穴位通鉴》^[121]等教材所载腧穴的标准穴名, 将腧穴定位, 国际代码、所属经络名称、特定穴名称等信息统一, 作为腧穴标准依据。

3.3.1.2 经络数据处理标准

以《经络学》^[122]、《中国针灸经络通鉴》^[121]所载经络名称标准, 录入经络名称、经络所含腧穴名称、经脉病候、经筋病候、络脉病候等。

3.3.2 运用规律分析

3.3.2.1 腧穴运用规律分析

腧穴是脏腑经络气血转输入的特殊部位, 也是病气反应之所。《素问·气穴论》: “肉之大会为谷, 肉之小会为溪, 肉分之间, 溪谷之会, 以行荣卫, 以会大气。”《灵枢·九针十二原》又言: “所言节者, 神气之所游行出入也。”说明腧穴通过出入的部位。可见人体的虚实盈亏, 必将通过经络反映到腧穴, 即《千金方》所云: “凡孔穴

在身，皆是脏腑营卫血脉流通，表里往来，各有所主”。不同腧穴的功能及主治病症均有差异，对配合 IVF-ET 治疗不孕的腧穴运用规律进行深入探讨，找出常用而具确切疗效的用穴规律，可为临床选经用穴提供重要依据。

3.3.2.2 经络运用规律分析

气血的传注输布，主要是通过经络系统而实现，经脉和络脉都是气血输注的径路。其作用包括：联系内外，网络全身；运行气血，协调阴阳；抗御病邪，反映症候；以及传导感应，调整虚实。《灵枢·经脉》指出：“经脉者，所以决死生，处百病，调虚实，不可不通”，概括说明了经络系统在生理、病理和防治疾病方面的重要性。

经络在正常情况下能运行气血和协调阴阳，在疾病情况下则出现气血不和和阴阳偏胜的虚实症候，这时运用针灸等穴位刺激以“调气”、“治神”，在于扶正祛邪使能恢复到正常的状态。经络的调整虚实功能是以它正常情况下的协调阴阳作为基础，穴位刺激就是通过适当的穴位和运用适量的刺激方法激发经络本身的功能，能使“泻其有余，补其不足，阴阳平复”（《灵枢·刺节真邪》）。针刺等穴位刺激治疗不孕历史悠久，但穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕所涉及经络运用规律亦为簇新课题，对所用经络进行研究、探讨，找出常用而具确切疗效的经络应用规律，为临床选经用穴提供依据。

3.3.2.3 特定穴规律分析

特定穴是十四经穴中具有特殊治疗作用，并以特定名称概括的腧穴，称为特定穴。特定穴包括五输穴、原穴、络穴、背俞穴、下合穴、募穴、郄穴、八会穴等。这些腧穴在十四经穴中不仅在数量上占有相当比例，而在针灸基本理论和临床应用方面也有着极其重要的意义。在穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的范畴中，归纳出运用规律，对指导临床选经用穴，至关重要。

3.4. 结果

3.4.1 文献筛查/收集结果

根据检索策略，共收集了正式学术期刊发表的有关穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕文献共 3273 篇，不包含研究生学位论文，剔除重复文献 1932 篇，共 1341 篇。通过阅读标题、摘要剔除 1023 篇，包括重复文献、综述和理论探讨文献，非中英文文献，确定文献 320 篇。再进一步获取全文，阅读全文后剔除 217 篇（会议摘要 6 篇、实验性研究 12 篇、研究方案介绍 8 篇、综述 70 篇、系统综述及荟萃分析 20 篇、期刊编者评价或响应 29 篇、回顾性研究 14 篇、评论文献 26 篇、治疗经验 5 篇、问卷调查研究 10 篇、个案研究 11 篇、队列研究 6 篇），共选出临床对照研究 103 篇。再排除非以怀孕率作为主要或次要结果的研究 26 篇、非随机对照研究 16 篇、非全文文献 18 篇、研究目的未包含改善 IVF-ET/ICSI 结局 9 篇（共 59 篇），最终纳入 Meta 分析的随机临床对照研究共 44 篇^[7, 8, 55, 60, 61, 70, 72, 78, 83-87, 89, 91-93, 95, 96, 99, 100, 123-145]。检索流程如下（图 47）。

研究目的未包含改善 IVF-ET/ICSI 结局的 9 篇文献中,其研究目的包括取卵镇痛(7 篇)及减少 OHSS 发生率(2 篇),前者的用穴归经规律将详述于本部份(第三章)3.5 篇章中。

3.4.2 纳入文献的研究特征

3.4.2.1 文献基本情况及质量

文献发表时间于 1999-2015 年之间,其中、2009 年(7 篇)、2010 年(6 篇)、2012 年(7 篇)及 2015 年(6 篇),发表文献最多,纳入文献出版年份分布见(图 48)。纳入本研究的 44 篇文献中,包含 19 篇英文文献及 25 篇中文文献。经改良 JADAD 量表评分作质量评定,筛选出评分 ≥ 4 分的高质量临床随机对照文献,共 15 篇,评分 ≤ 3 分的低质量文献共 29 篇,改良 JADAD 评分分布见(图 49)。全部 44 篇纳入文献的研究目的均包含改善 IVF-ET/ICSI 结局。质量评价详情归纳于(表 8)。

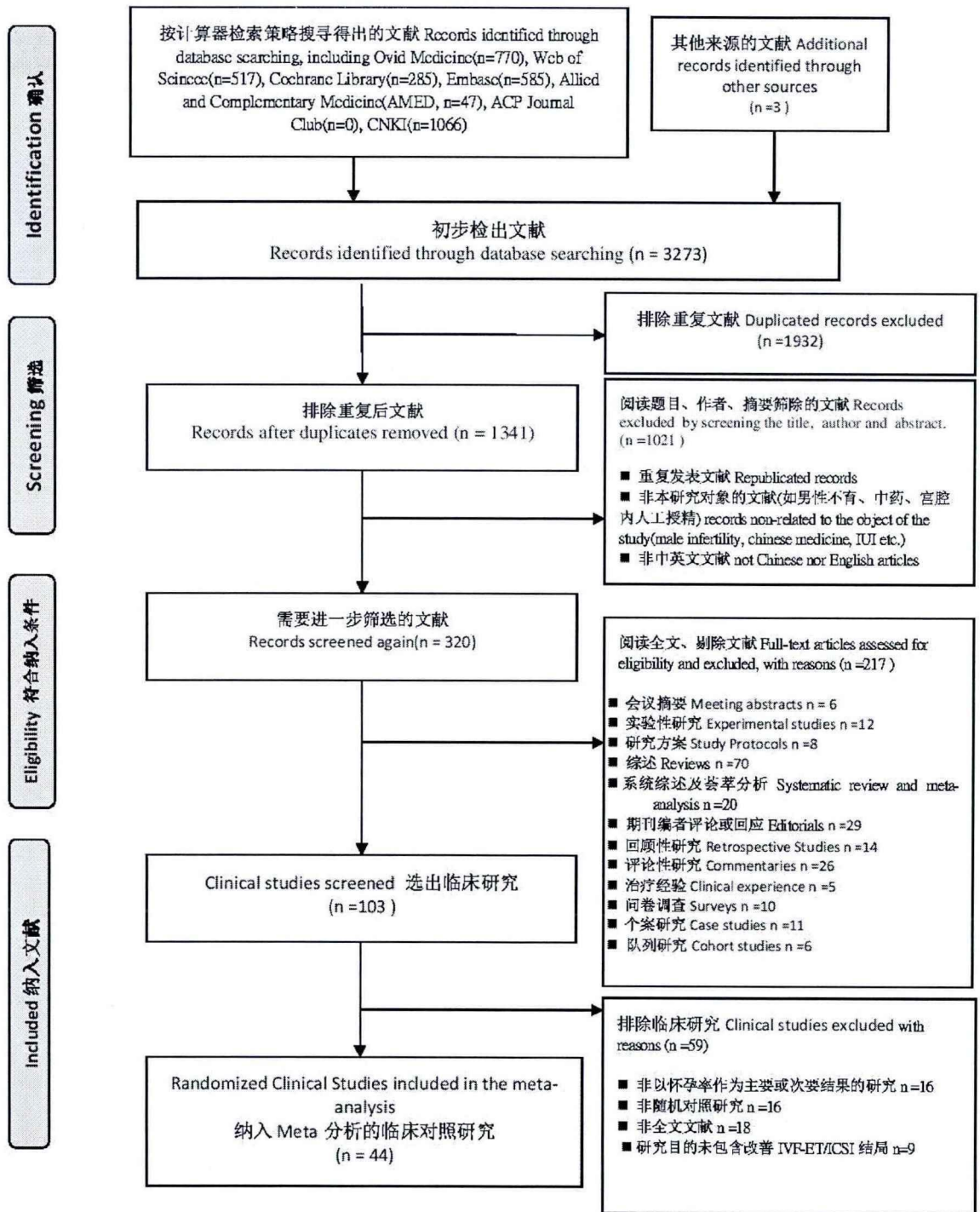


图47 文献筛选流程图

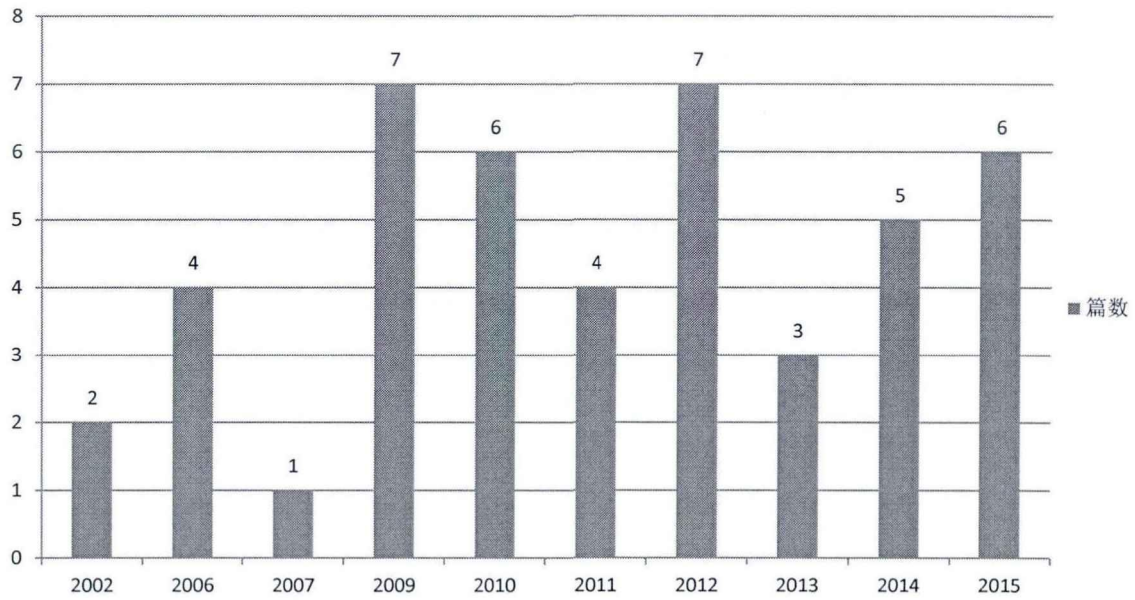


图48 纳入文献的年份分布

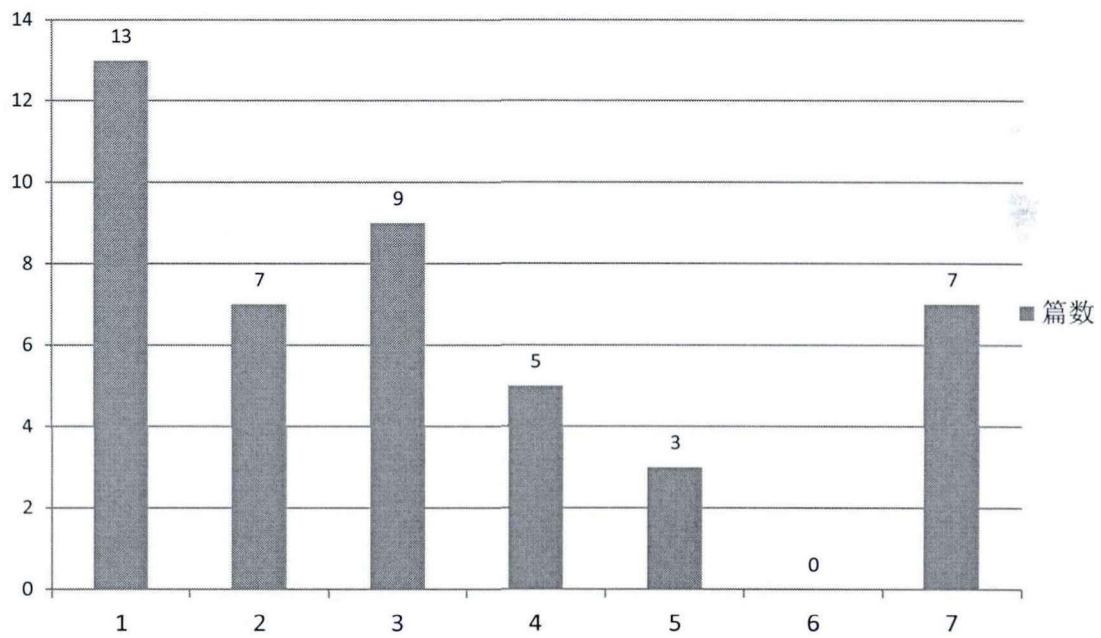


图49 改良JADAD评分分布

表8入选研究的质量评价(Quality evaluation of the included studies)

表入选研究的质量评价

| 文献 | 单/多中心试验 | 基线组间可比性 | 样本量及功效计算 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 给予针刺者 | CONSORT | 报导符合 | 意向分析(ITT) | 改良 JADAD 评分 | | 总分 | | |
|------------------------|---------|---------|----------|--------------|------|----|---------------------|---------|------|-----------|-------------|----|----|----|-------|
| | | | | | | | | | | | 随机产生 | 隐藏 | | 盲法 | 退出/失访 |
| 1 Andersen 2010 | 多中心 | 是 | 有 | 分段随机分配及模拟信封法 | 合适 | 双盲 | 认可专业针刺护士或受训教师指导 | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| 2 Dieterle 2006 | 未提及 | 是 | 有 | 电子随机表及模拟信封法 | 合适 | 双盲 | 同一治疗师 | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| 3 Di Villahermosa 2013 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机表及模拟信封法 | 合适 | -- | 具备 5 年经验以上的针刺医师 | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| 4 Domar 2009 | 单中心 | 是 | 无 | 电子随机方法 | 合适 | 单盲 | 针灸师 | 未提及 | 未提及 | 否 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| 5 Ho 2009 | 单中心 | 是 | 无 | 模拟信封法 | 合适 | -- | -- | 未提及 | 未提及 | 否 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 |
| 6 Itoyama 2012 | 单中心 | 是 | 有 | 分段随机分配及模拟信封法 | 合适 | 双盲 | 同一专业针灸师 | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| 7 Moy 2011 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机表及模拟信封法 | 合适 | 双盲 | 认可针灸师 | 未提及 | 未提及 | 否 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| 8 Qu 2014 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机表 | 合适 | 双盲 | 受针灸训练的护士 | 是 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| 9 Rashidi 2013 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 合适 | -- | 针刺专家 | 是 | 未提及 | 是 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| 10 Shuai 2015 | 单中心 | 是 | 无 | 电子随机表及模拟信封法 | 合适 | 单盲 | -- | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| 11 So 2009 | 单中心 | 是 | 有 | 分段随机分配及模拟信封法 | 合适 | 双盲 | 针灸师(具 2 年以上经验及中医学位) | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| 12 So 2010 | 单中心 | 是 | 有 | 分段随机分配及模拟信封法 | 合适 | 双盲 | 针灸师(具 3 年以上经验及中医学位) | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| 13 Westergaard 2006 | 单中心 | 是 | 有 | 模拟信封法 | 合适 | -- | 由两个针刺从业员指导的护士 | 未提及 | 未提及 | 否 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 |
| 14 Zhang 2011 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 合适 | 单盲 | -- | 未提及 | 未提及 | 否 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| 15 李静 2015 | 单中心 | 是 | 无 | 电子随机方法 | 合适 | -- | -- | 未提及 | 未提及 | 否 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| 16 Smith 2006 | 单中心 | 是 | 有 | 分段随机分配及模拟信封法 | 合适 | 单盲 | 针灸师 | 未提及 | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 17 Smith 2009 | 单中心 | 是 | 无 | 分段随机分配及模拟信封法 | 合适 | -- | 只经验的针灸师 | 未提及 | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 18 Paulus 2002 | 单中心 | 是 | 无 | 电子随机方法 | 未使用 | -- | 训练有素的检查员 | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 19 Madaschi 2010 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 未使用 | -- | 同一中医专业人员 | 未提及 | 未提及 | 否 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 20 Li 2014 | 单中心 | 是 | 无 | 随机数字表 | 不清楚 | -- | -- | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| 21 陈军 2009(1) | 单中心 | 是 | 无 | 未详述随机分为两组 | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 22 陈军 2009(2) | 单中心 | 是 | 无 | 电子随机方法 | 不清楚 | -- | -- | 未提及 | 未提及 | 是 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| 23 陈军 2009(3) | 单中心 | 是 | 无 | 未详述随机分为两组 | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 未提及 | 否 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 24 孙楷 2010 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述随机分为两组 | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |

(续)

| 文献 | 单/多中心试验 | 基线组间可比性 | 样本量及功率计算 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 给予干预者 | CONSORT | 意向性分析(ITT) | 改良 JADAD 评分 | | 总分 | |
|----------------|---------|---------|----------|----------------|------|----|-------|---------|------------|-------------|----|----|---|
| | | | | | | | | | | 随机产生 | 盲法 | | |
| 25 孙伟 2011 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(随机分为两组) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 26 崔薇 2007 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(随机分为两组) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 27 崔薇 2011 | 单中心 | 是 | 无 | 顺序对应信封号及随机数 | 不恰当 | 单盲 | -- | 未提及 | 是 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 28 崔薇 2012 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(随机分为两组) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 29 王波 2012 | 单中心 | 是 | 无 | 随机数字表 | 不清楚 | -- | -- | 未提及 | 是 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| 30 李玉 2012 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(随机分为两组) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 31 姚伊 2014 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(随机分为两组) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 32 连方 2014 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(随机分为两组) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 33 连方 2015 | 单中心 | 是 | 无 | 单双数配对 | 不合适 | 单盲 | -- | 未提及 | 是 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 34 陈宇 2015 | 单中心 | 是 | 无 | 信封信封法 | 合适 | 单盲 | -- | 未提及 | 是 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 35 张明敏 2002 | 单中心 | 是 | 无 | 单双数配对 | 不合适 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 36 张明敏 2003 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(按照随机、单盲原则) | 未使用 | 单盲 | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 37 徐国男 2006 | 单中心 | 未提及 | 无 | 未详述(随机分为两组) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 38 尹香花 2010 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(按照随机原则分组) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 39 于晓丽 2010 | 单中心 | 是 | 无 | 单双数配对 | 不恰当 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 40 孙振高 2012(1) | 单中心 | 是 | 无 | 随机数字表 | 不清楚 | -- | -- | 未提及 | 是 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| 41 孙振高 2012(2) | 单中心 | 是 | 无 | 随机数字表 | 不清楚 | -- | -- | 未提及 | 是 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| 42 顾淑英 2012 | 单中心 | 是 | 无 | 随机数字表 | 合适 | -- | -- | 未提及 | 是 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| 43 严红莲 2015 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(按照随机自愿原则) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 44 杨宝芝 2015 | 单中心 | 是 | 无 | 随机数字表 | 合适 | -- | -- | 未提及 | 是 | 2 | 1 | 0 | 3 |

3.4.2.2 参与者

纳入的 44 文献中, 29 篇研究在中国(其中 3 篇香港发表、1 篇台湾发表)进行, 其余 15 篇在国外进行, 包括丹麦、伊朗、德国、美国、巴西、澳洲、英国。共有参

与者 6763 例, 治疗组占 3367 例, 安慰对照组占 1423 例, 对照组占 1973 例。个别研究病例总数以 28 例(Smith2009^[124])至 635 例(Andersen 2010^[83])不等, 每组参与人数由 14 例(Smith2009^[124])至 321 例(Andersen 2010^[83])不等。纳入文献中, 参与者年龄在 18-45 岁之间, 15 篇文献(Rashidi2003^[84], Di Villahermosa2013^[92], Li2014^[126]、李静 2015^[100]、陈军 2009(1)^[127]、陈军 2009(2)^[128]、孙伟 2011^[131]、崔薇 2011^[133]、崔薇 2012^[134]、王波 2012^[135]、姚伊 2014^[136]、连方 2014^[137]、于晓丽 2010^[141]、顾淑英 2012^[143]、杨宝芝 2015^[145])提及特定不孕原因的研究人群, 如多囊卵巢综合征(PCOS)、输卵管因素、子宫内膜异位症、高龄不孕、卵巢低反应等, 其余 29 篇未有提及 IVF-ET 参与者的具体不孕病因。28 篇文献有提及研究参与者的纳入或排除标准, 其余未有具体提及。44 篇纳入文献的基本情况见(表 9)。

表 9 入选研究的基本情况(The basic characteristics of the included studies)

| 文献 | 国家 | 进行周期 | 主要目的 | 干预 | 干预人数 | | | 总数 | 干预措施 | | | 总次数 |
|----------------------|-----------|--------------|-------------|-----|-------------------------|------|-------|-------------------------------|--------|------|-------|-----|
| | | | | | 治疗组 | 安慰剂组 | 空白对照组 | | 治疗组 | 安慰剂组 | 空白对照组 | |
| Andersen 2010 | Denmark | OCT05-OCT06 | IVF/ICSI 结局 | A | 314 | 321 | 635 | MA | Se | Se | 2 | |
| Rashidi 2013 | Iran | JUN09-SEPT10 | IVF/ICSI 结局 | ABC | 31 | 31 | 62 | EA+AutA | - | Pe | 5 | |
| Diercke 2006 | Germany | - | IVF/ICSI 结局 | A | 116 | 109 | 225 | MA+AutS(Caryophyllaceae seed) | Ox | - | 2 | |
| Domar 2009 | U.S.A. | JAN06-JUN06 | IVF/ICSI 结局 | A | 78 | 68 | 146 | MA+AutA | - | Pe | 2 | |
| Qin 2014 | China | JAN11-JUN11 | IVF/ICSI 结局 | AB | 101 | 102 | 305 | AutS (semen vaccaetine) | Ox | Pe | 23 | |
| Ho 2009 | China(TW) | FEB04-JAN05 | IVF/ICSI 结局 | C | 30 | 26 | 56 | EA | - | Pe | 4 | |
| Isoyama 2012 | Brazil | FEB09-OCT09 | IVF/ICSI 结局 | ABC | 22 | 21 | 43 | MA | Ox | - | 4.6 | |
| Di Villalermosa 2013 | Brazil | APR09-OCT11 | IVF/ICSI 结局 | ABC | 28 | 28 | 84 | Mox+MA | Ox | Pe | 4 | |
| May 2011 | U.S.A. | AUG06-FEB09 | IVF/ICSI 结局 | A | 87 | 74 | 161 | MA+AutA | Ox | - | 2 | |
| Shuai 2015 | China | JAN13-APR13 | IVF/ICSI 结局 | C | 34 | 34 | 68 | TEAS | Ox | - | 18 | |
| So 2009 | China(HK) | AUG06-JUL07 | IVF/ICSI 结局 | A | 185 | 185 | 370 | MA | Se | - | 2 | |
| So 2010 | China(HK) | OCT06-NOV07 | IVF/ICSI 结局 | A | 113 | 113 | 226 | MA | Se | - | 1 | |
| Westergaard 2006 | Denmark | MAR03-JUN04 | IVF/ICSI 结局 | A | Double(00); Trouble(00) | - | 300 | @DoubleMA; @TroubleMA | - | Pe | 2.3 | |
| Zhang 2011 | China | JUL09-DEC09 | IVF/ICSI 结局 | A | Single(10); Double(10) | 110 | 330 | @Single TEAS; @Double TEAS | Ox | - | 1.2 | |
| 李静 2015 | China | JAN10-DEC13 | IVF/ICSI 结局 | C | 119 | - | 217 | EA | - | Pe | 40+ | |
| Smith 2006 | Australia | MAR03-JAN05 | IVF/ICSI 结局 | AC | 110 | 118 | 228 | MA+AutA | Se, Ox | - | 3 | |
| Smith 2009 | Australia | OCT07-DEC07 | IVF/ICSI 结局 | AC | 14 | - | 28 | MA+AutA | - | Pe | 3 | |
| Paulus 2002 | Germany | - | IVF/ICSI 结局 | A | 80 | - | 160 | MA+AutA | - | Pe | 2 | |
| Madaschi 2010 | Brazil | - | IVF/ICSI 结局 | A | 208 | - | 416 | MA | - | Pe | 2 | |
| Li 2014 | China | JAN09-DEC12 | IVF/ICSI 结局 | C | 102 | - | 200 | EA | - | Pe | 20+ | |
| 廖军 2009(1) | China | APR06-AUG08 | IVF/ICSI 结局 | C | 50 | - | 96 | EA | - | Pe | 10+ | |
| 廖军 2009(2) | China | JAN07-MAY08 | IVF/ICSI 结局 | C | 30 | - | 60 | EA | - | Pe | 40+ | |
| 廖军 2009(3) | China | FEB07-JUN08 | IVF/ICSI 结局 | AC | 50 | - | 100 | EA | - | Pe | 10+ | |
| 高伟 2010 | China | APR08-DEC08 | IVF/ICSI 结局 | C | 32 | - | 64 | EA+TDP | - | Pe | 30+ | |

表9 入选研究的基本情况(续)

| 文献 | 国家 | 进行周期 | 主要目的 | 干预 | | 干预人数 | | | 干预措施 | | | 总次数 |
|-------------|-----------|-------------|-------------|----|-------------|--------|---------|-----|-------------|-------|-------|------|
| | | | | 阶段 | 治疗组 | 安胎对照组 | 空白对照组 | 总数 | 治疗组 | 安胎对照组 | 空白对照组 | |
| 孙伟 2011 | China | JAN09-DEC09 | IVF/ICSI 结局 | C | TEAS+GCM 33 | GCM 36 | 34 | 103 | GCM+TEAS | GCM | Pe | 30+ |
| 崔薇 2007 | China | APR06-JAN07 | IVF/ICSI 结局 | C | 47 | -- | 47 | 94 | EA | - | Pe | 30+ |
| 崔薇 2011 | China | JAN07-DEC08 | IVF/ICSI 结局 | C | 34 | -- | 32 | 66 | EA | - | Pe | 20+ |
| 崔薇 2012 | China | JAN08-DEC10 | IVF/ICSI 结局 | C | 117 | -- | 107 | 224 | EA | - | Pe | 20+ |
| 王波 2012 | China | NOV10-NOV11 | IVF/ICSI 结局 | C | 50 | -- | 50 | 100 | GCM+TEAS | - | Pe | 140+ |
| 李天 2012 | China | JAN11-SEP11 | IVF/ICSI 结局 | C | 45 | -- | 45 | 90 | TEAS | - | Pe | 50+ |
| 姚伊 2014 | China | JAN11-FEB13 | IVF/ICSI 结局 | C | 50 | -- | 45 | 95 | 盆底肌按摩 | - | Pe | 50+ |
| 连方 2014 | China | MAR13-SEP13 | IVF/ICSI 结局 | C | 33 | 33 | -- | 66 | TEAS | 体针 | - | 5+ |
| 连方 2015 | China | Mar13-JAN14 | IVF/ICSI 结局 | C | 33 | 33 | -- | 66 | EA | Oc | - | 5-7 |
| 陈萍 2015 | China | JUL13-SEP13 | IVF/ICSI 结局 | C | 57 | -- | 57 | 114 | MoA+MA | - | Pe | 20+ |
| 张明敏 2002 | Germany | APR00-SEP00 | IVF/ICSI 结局 | A | 50 | -- | 50 | 100 | MA+AmA | - | Pe | 2 |
| 张明敏 2003 | Germany | JUL00-SEP01 | IVF/ICSI 结局 | A | 70 | 70 | -- | 210 | MA | 体针 | Pe | 2 |
| 徐国男 2006 | China | MAY03-APR06 | IVF/ICSI 结局 | AC | 32 | -- | 25 | 57 | HCM+MA | - | Pe | 10+ |
| 尹香花 2010 | China(HK) | JAN09-FEB10 | IVF/ICSI 结局 | A | 30 | -- | 30 | 60 | GCM+MA+AmA | - | Pe | 2 |
| 于晓刚 2010 | China | FEB06-FEB08 | IVF/ICSI 结局 | C | 60 | -- | WM60C60 | 180 | HCM+中药灌肠+EA | - | Pe | 40 |
| 孙梅高 2012(1) | China | JUN11-FEB12 | IVF/ICSI 结局 | C | 51 | -- | 46 | 97 | MA+腔内短波理疗 | - | Pe | 10+ |
| 孙梅高 2012(2) | China | MAR11-DEC11 | IVF/ICSI 结局 | C | 51 | -- | 46 | 97 | HCM+MA | - | Pe | 5+ |
| 顾晓英 2012 | England | APR05-JUN07 | IVF/ICSI 结局 | C | 32 | -- | 24 | 56 | MA | - | Pe | 14 |
| 严红莲 2015 | China | AUG13-AUG15 | IVF/ICSI 结局 | A | 36 | 36 | 36 | 108 | MA | Oc | Pe | 2 |
| 杨宝芝 2015 | China | JAN09-DEC12 | IVF/ICSI 结局 | C | 102 | -- | 98 | 200 | EA | - | Pe | 10+ |

3.4.2.3 干预措施

全部纳入研究均进行门诊治疗,无住院治疗,治疗次数由 1 次(So2010^[96])至 140+ 次(王波 2012^[135])不等。39 篇文献治疗组和对照组均接受 IVF-ET 治疗,仅 5 篇接受冷冻胚胎移植(Frozen Embryo Transfer, FET)(Shuai2015^[95], So2010^[96]、徐国男 2006^[65]、陈军 2009(3)^[129]、李玉 2012^[72])。

接受 IVF-ET 治疗的 39 篇文献中,超促排卵方案均为长方案(23 篇)、短方案(10 篇),[其中姚伊 2014^[136]采用改良超短方案]、长方案或短方案(2 篇)及未提及(4 篇)。

在治疗组中,单纯手法针刺干预的文献包括 Andersen2010^[83]、Isoyama2012^[91]、So2009^[8]、So2010^[96]、Westergaard2006^[99]、Madaschi2010^[125]、顾淑英 2012^[143]、严红莲 2015^[144]、杨宝芝 2015^[145](9 篇)。另外,Dieterle2006^[85]以手针合并王不留行籽耳穴刺激作为干预,Domar2009^[86]、Moy2011^[93]、Smith2006^[123]、Smith2009^[124]、Paulus2002^[7]、张明敏 2002^[60](6 篇)以手针合并耳针治疗,Di Villahermosa2013^[92]、陈芊 2015^[139]则以手针合并艾灸作治疗组干预。孙振高 2012(1)^[142]以手针结合腔内短波治疗作干预。张明敏 2003^[61]、徐国男 2006^[65]及孙振高 2012(2)^[78]以手针配合中草药为治疗组干预手段,尹香花 2010^[140]再加入王不留行籽耳穴刺激作为干预方法。

单纯以电针干预的文献包括 Ho2009^[89]、李静 2015^[100]、Li2014^[126]、陈军 2009(1)^[127]、陈军 2009(2)^[128]、陈军 2009(3)^[129]、崔薇 2007^[132]、崔薇 2011^[133]、崔薇 2012^[134]、连方 2015^[138]、杨宝芝 2015^[145](11 篇)。电针合并耳针的有 Rashidi2013^[84]。孙伟 2010^[130]以电针合并 TDP(电磁波治疗仪)作治疗干预。于晓丽 2010^[141]以电针联合中草药及中药灌肠作治疗手段。

还有以 TEAS 作干预治疗的,包括 Shuai2015^[95]、Zhang2011^[70]、李玉 2012^[72]及连方 2014^[137](4 篇)。孙伟 2011^[131]及王波 2012^[135]以 TEAS 联合中药颗粒作治疗组干预。Qu 2014^[87]以王不留行籽耳穴按压作为治疗干预。姚伊 2014^[136]则以盆底按摩作穴位刺激干预。

对照组分为安慰对照组及空白对照组,采用安慰对照组研究文献共 13 篇(当中 Smith2006 采用伪针以针刺与不孕无关穴位),其余 33 篇采用空白对照组。当中 3 篇(Di Villahermosa2013^[92]、Qu 2014^[87]及张明敏 2003^[61])文献中研究同时包含安慰对照组及空白对照组。安慰对照组的干预措施包括 Streitberger 安慰针、伪针、非不孕用穴、及未连电的电针或 TEAS 等。入选文献的干预详情见(表 10)。

表10 入选研究的干预详情 (The interventional details of the included studies)

| 文献 | 干预阶段 | 干预措施 | | 治疗次数 | 使用穴位 | |
|----------------------|------|---|--|------|------|--|
| | | 治疗组 | 安慰剂/对照组 | | | |
| Andersen 2010 | A | MA(30min pre- & post ET, deeper tissue layer) | Sc | -- | 2 | Before: DU20, M29, KS6, Mp8, Le3 After: DU20, Co4, Mpl0, M36, Mp6 <i>(original Paulus & Westergaard treatment protocol)</i> |
| Dieterle 2006 | A | MA(30min, immediate post-ET&3d after, 15-30mm, <i>deqi</i> sensation)+AurIS(seed of Caryophyllaceae, remained for 2d & pressed twice a day for 10min) | Oe-treatment designed not to influence fertility | -- | 2 | Group I(acu gp) Post-ET: RN4, RN6, ST29, PC6, SP10, SP8, AurIC: Ep55, Ep58, Ep22, Ep33 3d after ET: LH4, SP6, ST36, KI3, LR3 AurIS: opposite side as at opposite side Group II(placebo group) Post-ET & 3d after ET: SJ9, SJ12, GB31, GB32, GB34, AurIS: Ep17, Ep14, Ep8, Ep53 |
| Di Villahermosa 2013 | ABC | Mox(5min)+MA(20min, D1&D7 of ovulation induction, day before ovulation induction, post-ET(4sessions); <i>deqi</i> sensation) | Oe-no Mox, non-acu point, acu inserted superficially not <i>deqi</i> | Pc | 4 | Mox: BL18, BL22, BL23, BL52, CV3, CV4, CV5, CV7, GV4(uni) MA: PC6, KI3, KI6, KI7, KI10, LR3, SP4, SP6, SP10, ST40, LU7 (uni), Zigongbi |
| Doma r2009 | A | MA(25min, pre- & post- ET, <i>deqi</i> sensation, depth 10-20mm)+AurIA | -- | Pc | 2 | Pre-ET: Cx6, Sp8, Liv3, Gv20, S29 Post-ET: S36, Sp6, Sp10, Lj4 AurIA: Ep55, Ep58, Ep22, Ep34(2points at each ear, side change after ET) <i>(original Paulus treatment protocol)</i> |
| Ho 2009 | C | EA(30min, 10Hz, D2 to a day before OA, twice per week for 2wks, depth 10-20mm, <i>deqi</i> sensation) | -- | Pc | 4 | EA: LR3, SP6, ST28, EX-CA1, RN6, RN4(bi) |
| Isoyama 2012 | ABC | MA(25min, <i>deqi</i> sensation, once to twice a week during the whole IVF process from induction of ovulation to the result of β -Hcg) | Oe-at a distance 1.5 cm, depth 2mm, not known acu-points) | -- | 4-6 | MA: HT7(bi), PC6(bi), CV17, Yintang, GV20 |
| Moy2011 | A | MA(25min, pre- & post ET)+AurIA | Oe-on-qi line) AurIA: Ep(knee, heel, allergic area, mouth | -- | 2 | Pre-ET: CV6, SP8, ST29, Liv3, DU20 Post-ET: ST36, SP6, SP10, Lj4 AurIA: Ep55, Ep58, Ep22, Ep7(sympathetic) 2points at each ear, change side after ET) <i>(Cheong treatment protocol, Acupuncture and assisted conception)</i> |
| Qi 2014 | AB | AurIS (semen vaccine, 15mm local "auricle congestive, flushed and ache", 4times a day, 6d from a day before OA to a day after ET) | Oe-sham AurIS with aur-acupoint not for infertility | Pc | 23 | AurIS: TF4 shenmen, CO18 endocrine, TF2 Internal Genitals, Sham AurISCO17 triple energizer, CO7 large intestine, CO4 stomach |

表10入选研究的干预详情 (续)

| 文献 | 干预阶段 | 干预措施 | | 治疗次数 | 使用穴位 | |
|------------------|------|---|---|------|------|---|
| | | 治疗组 | 安慰对照组 | | | |
| Rashidi 2013 | ABC | EA(30min, previous D21, 1st stimulating d. 2d before OPU, immediate pre- & post ET. <i>deqi</i> sensation, 25mm depth)+AurA | -- | Pe | 5 | Session1-3: L4, SP6, LR3, CV4, GV20, ST36, AurA(bi); ovaries Ep7 & uterus Ep58 Pre- & Post-ET: LR3, SP10, PC6, ST29, AurA(bi); shenmen Ep55 |
| Shuai2015 | C | TEAS(30min, 2Hz, 10-20mA, dispersed-dense waves, 3MC before FET, 6 times on alternate days starting on D3) | Oc- Mock TEAS (2Hz, 5mA, 10s on & 20s off) | -- | 18 | CV3, CV4, SP6, Zigong(bi) |
| So2009 | A | MA(25min, pre- & post- ET, <i>deqi</i> sensation, depth 10-20mm) | Sc | -- | 2 | Pre-ET: PC6, SP8, LR3, ST29, GV20 Post-ET: ST36, SP6, SP10, LH <i>(2nd ed. of the Standard Acupuncture Nomenclature)</i> |
| So2010 | A | MA(25min, post- ET, <i>deqi</i> sensation, depth 10-20mm) | Sc | -- | 1 | Post-ET: ST36, SP6, SP10, LH <i>(2nd ed. of the Standard Acupuncture Nomenclature)</i> |
| Westergaard 2006 | A | ①DoubleMA(25min, immediate pre- & post ET, <i>deqi</i> sensation) ②TroubleMA(+2d later, same) | -- | Pe | 2-3 | DoubleMA: Pre-ET(DU20, ST29, SP8, PC6, LR3) & Post-ET (ST36, SP6, SP10, LH) TroubleMA(+2d after ET): DU20, Ren3, ST29, SP10, SP6, ST36, LH <i>(original Paulus treatment protocol)</i> |
| Zhang2011 | A | ①Single TEAS (30min, post- ET, 2Hz, pulse width 0.6ms, 10-12mA) ②Double TEAS (+24hr pre- ET, 2Hz, 10-12mA) | Oc- Mock single TEAS (2Hz intermittent-10s on & 20s off, 15mA) | -- | 1-2 | Post-ET: ST36, K13, BL23, RN4 Pre-ET: Sp8, S29, EX-CA1, Sp10 |
| 李静 2015 | C | EA(COH 前 1MC 及 COH 中(月经期除外), 得气感, 疏密波, 30min, 1次/日, EA 5d 休息 1-2d, 至取卵日) | -- | Pe | 40+ | 肾俞、气海、子宫(悬刺, 补法, 捻转进针行针) 足三里、三阴交、内关(直刺, 平补平泻法) |
| Smith2006 | AC | MA(25min, D9 of stimulating injection, pre- & post- ET, <i>deqi</i> sensation, tissue level)+AurA | Sc. Oc-close to but not on the real acupuncture points | -- | 3 | Pre-ET: Cx6, SP8, S29, Liv3; AurA: Ep55, Ep58, Ep22, Ep34 Post-ET: S36, Sp6, Sp10; AurA: Ep55, Ep58, Ep22, Ep34 (2pts at each ear, side changed after ET) <i>(modified Paulus treatment protocol)</i> |
| Smith2009 | AC | MA(25min, D9 of stimulating injection, pre- & post- ET)+AurA | -- | Pe | 3 | Pre-ET: PC6, SP8, LR3, ST29, CV4; AurA: Ep55, Ep58, Ep22, Ep34 Post-ET: ST36, SP6, SP10; AurA: EP55, Ep58, Ep22, Ep34 AurA: same in both Pre- & Post-ET. 2pts at each ear, side changed after ET) <i>(modified Paulus treatment protocol)</i> |

表 10 入选研究的干预详情 (续)

| 文献 | 干预阶段 | 干预措施 | | 治疗次数 | 使用穴位 |
|--------------|------|---|-----------|------|---|
| | | 治疗组 | 安慰 对照组 | | |
| Pautus2002 | A | MA(25min, pre- & post- ET, deqi sensation, depth 10-20mm)+AurA | - | Pc | 2 Pre-ET: Cx6, Sp8, Liv3, Gv20, S29 Post-ET: S36, Sp6, Sp10, Li4 AurA: Ep55, Ep58, Ep22, Ep34(2points at each ear, side change after ET) |
| Madaschi2010 | A | MA(immediately before and after ET, 25min, 10-20mm, deqi sensation) | - | Pc | 2 Post-ET: PC6, SP8, LR3, GV20, ST29 Pre-ET: ST36, SP6, SP10, Li4 |
| Li 2014 | C | EA(prior to COH & during COH, to extent of deqi and current intensity felt comfortable, 30min, once a day, 5d with 1-3d off, until OA) | - | Pc | 20+ BL23 肾俞、CV6 气海、ST36 足三里、SP6 三阴交、PC6 内关、EX-CA1 子宫 |
| 陈军 2009(1) | C | EA(COH 前 1MC 及 COH 过程中, 针刺得气, 15-30V 舒适为度, 疏密波, 30min, 1 次/日, 至取卵日) | - | Pc | 10+ 关元, 子宫, 三阴交, 太溪, 丰隆(平补平泻) |
| 陈军 2009(2) | C | EA(COH 前一周期及 COH 中 D2 进行, 针刺得气, 16-18 次/min, 舒适为度, 疏密波, 30min, 1 次/日, 至取卵日) | - | Pc | 40+ 关元, 太溪, 子宫(提插捻转补法); 三阴交(提插捻转平补平泻); 中极, 太冲(提插捻转泻法) |
| 陈军 2009(3) | AC | EA(①D6 起, 得气, 15-30V, 舒适为度, 疏密波, 1 次/日, 30min, ②至排卵日, ③FET 后 1 次) | - | Pc | 10+ 持卵前: 关元, 子宫, 肾俞, 三阴交; 配穴: 足三里, 太溪, 血海, 膻俞 ET 后: 足三里, 三阴交, 血海, 合谷 |
| 孙伟 2010 | C | EA(COH 前 1MC 及 COH 中, 月经干净 2d 后, 得气, 疏密波, 16-18 次/min, 15-30V, 舒适为度, 1 次/日, 30min, 5d 休息 1-2d, 至取卵日)+ YDP(小腹部) | - | Pc | 30+ 关元, 中极, 子宫(双), 金门, 太冲(双), 三阴交(双), 太溪(双); 痰湿内蕴者加丰隆穴, 肝郁气滞者加太冲, 合谷。(捻转进针) |
| 孙伟 2011 | C | GM+TEAS (IVF-ET 前 3MC, 月经净后 2d(月经期除外)始, 30min, 2Hz, 15-25mA, 舒适为度, 1 次/日, 10 天为 1 疗程, 连续 3 个月) | - | Pc | 60+ 关元, 子宫(双), 三阴交(双), 太溪(双), 丰隆(双) |
| 崔薇 2007 | C | EA(COH 前及 COH 过程中, 月经净后 2d 后始, 得气, 40-60Hz, 疏密波, 舒适为度, 15-30V, 30min, 1 次/日, 至取卵日) | - | Pc | 30+ 关元, 子宫(双), 三阴交(双); 肾虚加太溪穴, 痰湿内蕴加丰隆穴, 肝郁气滞型加太冲穴, 合谷穴 |
| 崔薇 2011 | C | EA(COH 前 1MC 及 COH 过程中(月经期除外), 16-18Hz, 疏密波, 舒适为度, 30min, 1 次/日, 5d 休息 2d, 至取卵日) | - | Pc | 20+ 关元, 中极, 三阴交, 子宫, 太溪(捻转进针) |
| 崔薇 2012 | C | EA(COH 前 1MC 及 COH 过程中(月经期除外), 16-18Hz, 疏密波, 舒适为度, 30min, 1 次/日, 5d 休息 2d, 至取卵日) | - | Pc | 20+ 关元, 中极, 三阴交, 子宫, 太溪, 丰隆(捻转进针) |

表10入选研究的干预详情 (续)

| 文献 | 干预阶段 | 干预措施 | | 治疗空白 | 治疗次数 | 使用穴位 |
|----------|------|--|--------------------------|------|------|--|
| | | 治疗组 | 安慰剂/对照组 | | | |
| 王波 2012 | C | GCM+TEAS(月经净后, 至月经来潮止, 共 3 疗程, 经净后至 D16, 2Hz, 15-25mA, D17 至月经, 100Hz, 10-20mA, IVF-ET 周期于经净后 COH 始, 2Hz, 15-25mA, 至取卵日, 30min, 早晚各 1 次) | — | Pc | 140+ | 关元(双)、中极(双)、三阴交(双)、子宫(双)、天枢(双)、肾俞(双)、腰阳关(双)、足三里(双)、太溪(双)、命门 |
| 李天 2012 | C | TEAS(D5 起至下次月经来潮, 此 1 疗程, 共 2 疗程, 后作 FET, D5 起 1 次/日, 至排卵日, 160Hz, 30min, 1 次/日。) | — | Pc | 50+ | 天枢(双)、太溪(双)、子宫(双)、三阴交(双) |
| 姚伊 2014 | C | 盆腔肌按摩治疗(COH 前 2MC 及 COH 周期, 1 次/日, 20min) | — | Pc | 50+ | 会阴、八(骨蒸) |
| 连方 2014 | C | TEAS(Gn 启动日至 HCG 日, 耐受为度, 30min, 隔日 1 次) | 0c-仿针, 穴位、时间相同, 钝针头不刺破皮肤 | — | 5+ | 关元、中极、子宫(双)、三阴交(双) |
| 连方 2015 | C | EA(IVF 周期 D5 始, 得气, 隔日 1 次, 至取卵日, 2Hz, 30min, 20-25mA) | 0c-安慰针, 取穴、时间、频率、相同 | — | 5-7 | 三阴交、子宫、中极、关元。 |
| 陈辛 2015 | C | 灸(COH 时始用灸 0.5-1hr, 温灸为宜)+MA(30min, 深度 10-20mm, 捻转至得气感, 1 次/日, 至移植日止, 此 1 疗程, 共 3 疗程) | — | Pc | 20+ | 灸: 神阙 针: 中极、关元、气海、子宫、血海、阴陵泉、三阴交、足三里、内关、合谷、太冲(平补平泻) |
| 张明峰 2002 | A | MA(25min, 10-20mm, 得气为度, ET 前及 ET 后)+AurIA(左右耳各取 2 穴, ET 前后相同穴位, 各 25min) | — | Pc | 2 | ET 前: 内关、地机、太冲、百会、归来(平补平泻) ET 后: 足三里、三阴交、血海、合谷(平补平泻) AurIA: 神门、子宫、内分泌、胰岛(ET 前左右耳各取 2 穴位, ET 后相同穴位针刺) |
| 张明峰 2003 | A | MA(25min, 10-20mm, 得气为度, ET 前及 ET 后) | 0c-仿针, 穴位、相同, 钝针头不刺破皮肤 | Pc | 2 | ET 前: 内关、地机、太冲、归来(平补平泻) ET 后: 足三里、三阴交、血海、合谷(平补平泻) |
| 徐国勇 2006 | AC | HCM+MA(30min, 1 次/周, 直至怀孕, ET 前 1d, ET 当天, ET 后 1d 再继续针灸 3 次) | — | Pc | 10++ | 百会、内关、血海、足三里、三阴交、太冲、气海、肾俞(补法) |
| 尹香花 2010 | A | GCM(经净后 COH 7d + ET 后 3d)+MA(ET 前半小时 MET 后 2hr, 25min)+AurIA(ET 后, 25min) | — | Pc | 2 | ET 前: 内关、地机、太冲、百会、归来(平补平泻) ET 后: 足三里、三阴交、血海、合谷(平补平泻) AurIA: 神门、子宫、内分泌、胰岛(不捻转, 留针) |
| 于晓雁 2010 | C | HCM+中药灌肠+EA(Gn 前 2 月经周期, 得气, 15-30V, 疏密波, 舒适为度, 30min, 1 次/日, 20 天为 1 周期, 2 周期为 1 疗程) | — | Pc | 40 | 关元、子宫、卵巢、三阴交、太溪、丰隆(快进针) |

| 文献 | 干预阶段 | 干预措施 | | 治疗空白 | 治疗次数 | 使用穴位 |
|-------------|------|--|-----------------------|------|------|---|
| | | 治疗组 | 安慰剂/对照组 | | | |
| 孙振高 2012(1) | C | MA(月经干净后, 30min, 得气, 1 次/日, 至 HCG 日)+腔内短波治疗 | — | Pc | 10+ | 腔内短波治疗联合针刺: 太冲(提插捻转补法)、三阴交(提插捻转平补平泻)、中极(捻转泻法)、子宫(提插捻转补法) |
| 孙振高 2012(2) | C | HCM+MA(Gn 日始, 隔天 1 次, 至 HCG 日) | — | Pc | 5+ | 太冲(提插捻转补法)、三阴交(提插捻转平补平泻)、中极(捻转泻法)、子宫(提插捻转补法) |
| 顾淑英 2012 | C | MA(D5 始, 1 次/日, 1d 为 1 疗程, 得气后留针, 30min) | — | Pc | 14 | 关元、太溪、然谷、急脉、气海、三阴交、足三里、太冲。(提插捻转之补法) |
| 严红莲 2015 | A | MA(ET 前 2hr 及 ET 后 30min 进行, 刺入 0.5-1.2 寸, 30min) | 0c-穴位与妊娠无关(针刺深度、时间相同) | Pc | 2 | ET 前: 归来、地机、子宫、血海 ET 后: 足三里、太溪、肾俞、关元 安慰剂组: 风市(双)、阳陵泉(双)、外关(双)、四渎(双) |
| 栾宝芝 2015 | C | EA(1MC 达英-35, 经净后始, 至取卵日, 得气, 疏密波, 频率 5Hz/20Hz, 15-30V, 舒适为度, 1 次/日, 30min, 5d 休息 1-2d, 至取卵日。) | — | Pc | 10+ | 肾俞(双)、气海、足三里(双)、三阴交(双)、内关(双)、子宫(双) |

A=acupuncture was performed around the time of embryo transfer; B=acupuncture was performed around the time of oocyte aspiration; C=acupuncture was mainly performed during the course of controlled ovarian hyperstimulation. MA=Manual Acupuncture; EA= Electro-Acupuncture; AurIA=Auri-acupuncture; EAurIA=Electrical Auri-acupuncture; AuriS=Auri-stimulation with seed of Caryophyllaceae/semen vaccarine; TEAS= Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation; HCM=Herbal Chinese Medicine; GCM=Granular Chinese Medicine; Mox= Moxibustion. Sc=Strietberger placebo-needle control; Pc=Plain control; Oc=Other control. OA=Oocyte aspiration; MC=Menstrual Cycle; COH=Controlled Ovarian Hyperstimulation, Gn=GnRH. D21=the 21th day of menstruation cycle; d= day(s); hr=hour(s); wk = week; min=minute(s).

3.4.3 选经用穴分析——改善妊娠结局

3.4.3.1 腧穴使用频次

在 44 篇入选随机对照文献中共享有穴位 52 个，总用穴频次为 362 次，其中 12 频次为配穴。(表 11、图 50)。

表11 穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕之腧穴使用频次

| 序号 | 腧穴名称 | 代号 | 频次 (配穴) | 百分率 (%) | 序号 | 腧穴名称 | 代号 | 频次 (配穴) | 百分率 (%) |
|----|--------|--------|------------|------------|----|--------|--------|------------|------------|
| 1 | 三阴交 | SP6 | 41(0) | 11.33 | 26 | 公孙 | SP4 | 1(0) | 0.28 |
| 2 | 足三里 | ST36 | 25(1) | 6.91 | 27 | 阴陵泉 | SP9 | 1(0) | 0.28 |
| 3 | 子宫 | EX-CA1 | 24(0) | 6.63 | 28 | 神门 | HT7 | 1(0) | 0.28 |
| 4 | 太冲 | LR3 | 24(2) | 6.63 | 29 | 肝俞 | BL18 | 1(0) | 0.28 |
| 5 | 关元 | CV4 | 22(0) | 6.08 | 30 | 脾俞 | BL20 | 1(1) | 0.28 |
| 6 | 血海 | SP10 | 21(1) | 5.80 | 31 | 三焦俞 | BL22 | 1(1) | 0.28 |
| 7 | 内关 | PC6 | 20(0) | 5.52 | 32 | 上髎 | BL31 | 1(0) | 0.28 |
| 8 | 合谷 | LI4 | 17(2) | 4.70 | 33 | 次髎 | BL32 | 1(0) | 0.28 |
| 9 | 归来 | ST29 | 16(0) | 4.42 | 34 | 中髎 | BL33 | 1(0) | 0.28 |
| 10 | 太溪 | KI3 | 15(2) | 4.14 | 35 | 下髎 | BL34 | 1(0) | 0.28 |
| 11 | 地机 | SP8 | 15(0) | 4.14 | 36 | 志室 | BL52 | 1(0) | 0.28 |
| 12 | 中极 | CV3 | 13(0) | 3.59 | 37 | 然谷 | KI2 | 1(0) | 0.28 |
| 13 | 百会 | GV20 | 13(0) | 3.59 | 38 | 照海 | KI6 | 1(0) | 0.28 |
| 14 | (耳)内生殖 | TF2 | 12(0) | 3.31 | 39 | 复溜 | KI7 | 1(0) | 0.28 |
| 15 | (耳)神门 | TF4 | 10(0) | 2.76 | 40 | 阴谷 | KI10 | 1(0) | 0.28 |
| 16 | 气海 | CV6 | 9(0) | 2.49 | 41 | 急脉 | LR12 | 1(0) | 0.28 |
| 17 | 肾俞 | BL23 | 9(0) | 2.49 | 42 | 腰阳关 | GV3 | 1(0) | 0.28 |
| 18 | (耳)内分泌 | CO18 | 9(0) | 2.49 | 43 | 会阴 | CV1 | 1(0) | 0.28 |
| 19 | 丰隆 | ST40 | 7(2) | 1.93 | 44 | 石门 | CV5 | 1(0) | 0.28 |
| 20 | (耳)脑点 | (Ep34) | 6(0) | 1.66 | 45 | 阴交 | CV7 | 1(0) | 0.28 |
| 21 | 命门 | GV4 | 3(0) | 0.83 | 46 | 神阙 | CV8 | 1(0) | 0.28 |
| 22 | 天枢 | ST25 | 2(0) | 0.55 | 47 | 膻中 | CV17 | 1(0) | 0.28 |
| 23 | 大赫 | KI12 | 2(0) | 0.55 | 48 | 印堂 | EX-HN3 | 1(0) | 0.28 |
| 24 | 列缺 | LU7 | 1(0) | 0.28 | 49 | (耳)皮质下 | AT4 | 1(0) | 0.28 |
| 25 | 水道 | ST28 | 1(0) | 0.28 | 50 | (耳)交感 | AH6a | 1(0) | 0.28 |
| | | | | | | 总计 | | 362(12) | 100 |

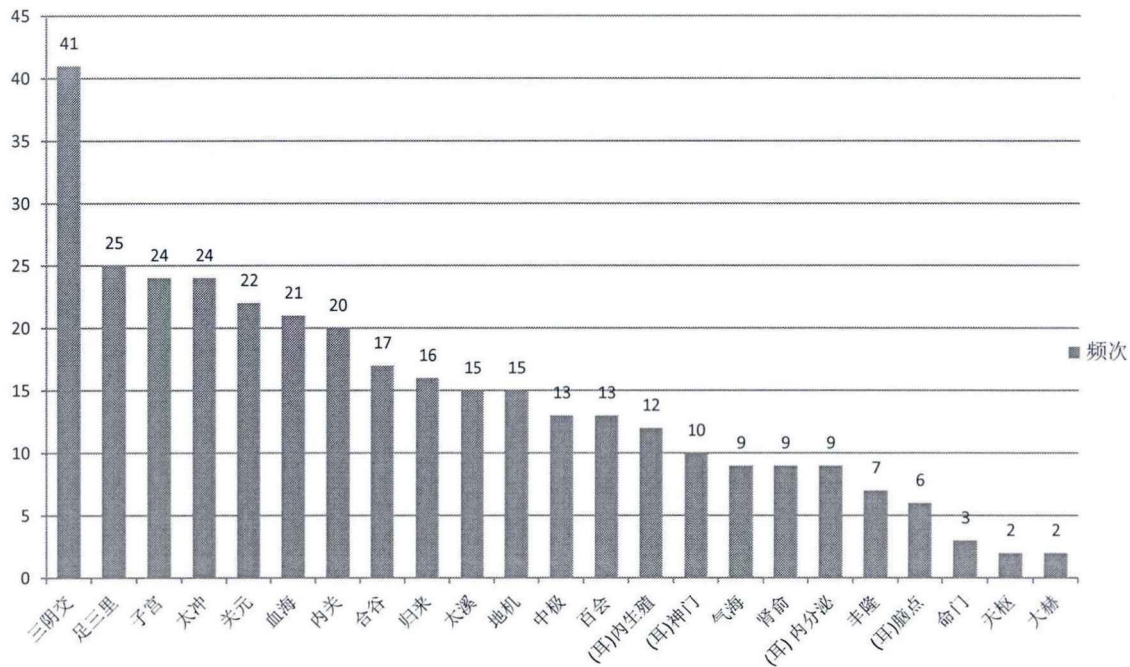


图50 穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕腧穴使用频次 (频次≥2)

3.4.3.1.1 十四经穴^[146, 147, 148]

腧穴是人体脏腑经络之气输注于体表的特殊部位。“腧”与“输”义通，有转输、输注的含义；“穴”即孔隙。腧穴在《内经》中又称作“节”、“会”、“气穴”、“气府”、“骨空”等，俗称穴位。人体腧穴是疾病的反应，又是针灸的施术部。经穴均分别归属于各经脉，经脉又隶属于一定的脏腑，故腧穴—经脉—脏腑间形成了不可分割的联系。

十四经穴，简称“经穴”，是指归属十二经和任脉、督脉循行在线的腧穴，有固定的名称、固定的位置和归经，且有主治本经病证的共同作用，是腧穴的主要部份。经外奇穴则指凡于经穴以外，具有固定名称、位置和主治等内容的腧穴，简称“奇穴”。穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕的经穴、奇穴应用频次最多的为三阴交，使用频次前 10 位依次为：三阴交、足三里、子宫、太冲、关元、血海、内关、合谷、归来、太溪。(表 12、图 51)

表12 穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕之经穴、奇穴使用频次

| 序号 | 经穴名称 | 代号 | 频次 (配穴) | 百分率 (%) | 序号 | 经穴名称 | 代号 | 频次 (配穴) | 百分率 (%) |
|----|------|--------|------------|------------|----|------|--------|------------|------------|
| 1 | 三阴交 | SP6 | 41(0) | 11.33 | 23 | 阴陵泉 | SP9 | 1(0) | 0.28 |
| 2 | 足三里 | ST36 | 25(1) | 6.91 | 24 | 神门 | HT7 | 1(0) | 0.28 |
| 3 | 子宫 | EX-CA1 | 24(0) | 6.63 | 25 | 肝俞 | BL18 | 1(0) | 0.28 |
| 4 | 太冲 | LR3 | 24(2) | 6.63 | 26 | 脾俞 | BL20 | 1(1) | 0.28 |
| 5 | 关元 | CV4 | 22(0) | 6.08 | 27 | 三焦俞 | BL22 | 1(1) | 0.28 |
| 6 | 血海 | SP10 | 21(1) | 5.80 | 28 | 上髎 | BL31 | 1(0) | 0.28 |
| 7 | 内关 | PC6 | 20(0) | 5.52 | 29 | 次髎 | BL32 | 1(0) | 0.28 |
| 8 | 合谷 | LI4 | 17(2) | 4.70 | 30 | 中髎 | BL33 | 1(0) | 0.28 |
| 9 | 归来 | ST29 | 16(0) | 4.42 | 31 | 下髎 | BL34 | 1(0) | 0.28 |
| 10 | 太溪 | KI3 | 15(2) | 4.14 | 32 | 志室 | BL52 | 1(0) | 0.28 |
| 11 | 地机 | SP8 | 15(0) | 4.14 | 33 | 然谷 | KI2 | 1(0) | 0.28 |
| 12 | 中极 | CV3 | 13(0) | 3.59 | 34 | 照海 | KI6 | 1(0) | 0.28 |
| 13 | 百会 | GV20 | 13(0) | 3.59 | 35 | 复溜 | KI7 | 1(0) | 0.28 |
| 14 | 气海 | CV6 | 9(0) | 2.49 | 36 | 阴谷 | KI10 | 1(0) | 0.28 |
| 15 | 肾俞 | BL23 | 9(0) | 2.49 | 37 | 急脉 | LR12 | 1(0) | 0.28 |
| 16 | 丰隆 | ST40 | 7(2) | 1.93 | 38 | 腰阳关 | GV3 | 1(0) | 0.28 |
| 17 | 命门 | GV4 | 3(0) | 0.83 | 39 | 会阴 | CV1 | 1(0) | 0.28 |
| 18 | 天枢 | ST25 | 2(0) | 0.55 | 40 | 石门 | CV5 | 1(0) | 0.28 |
| 19 | 大赫 | KI12 | 2(0) | 0.55 | 41 | 阴交 | CV7 | 1(0) | 0.28 |
| 20 | 列缺 | LU7 | 1(0) | 0.28 | 42 | 神阙 | CV8 | 1(0) | 0.28 |
| 21 | 水道 | ST28 | 1(0) | 0.28 | 43 | 膻中 | CV17 | 1(0) | 0.28 |
| 22 | 公孙 | SP4 | 1(0) | 0.28 | 44 | 印堂 | EX-HN3 | 1(0) | 0.28 |
| | | | | | | 总计 | | 323(12) | 100 |

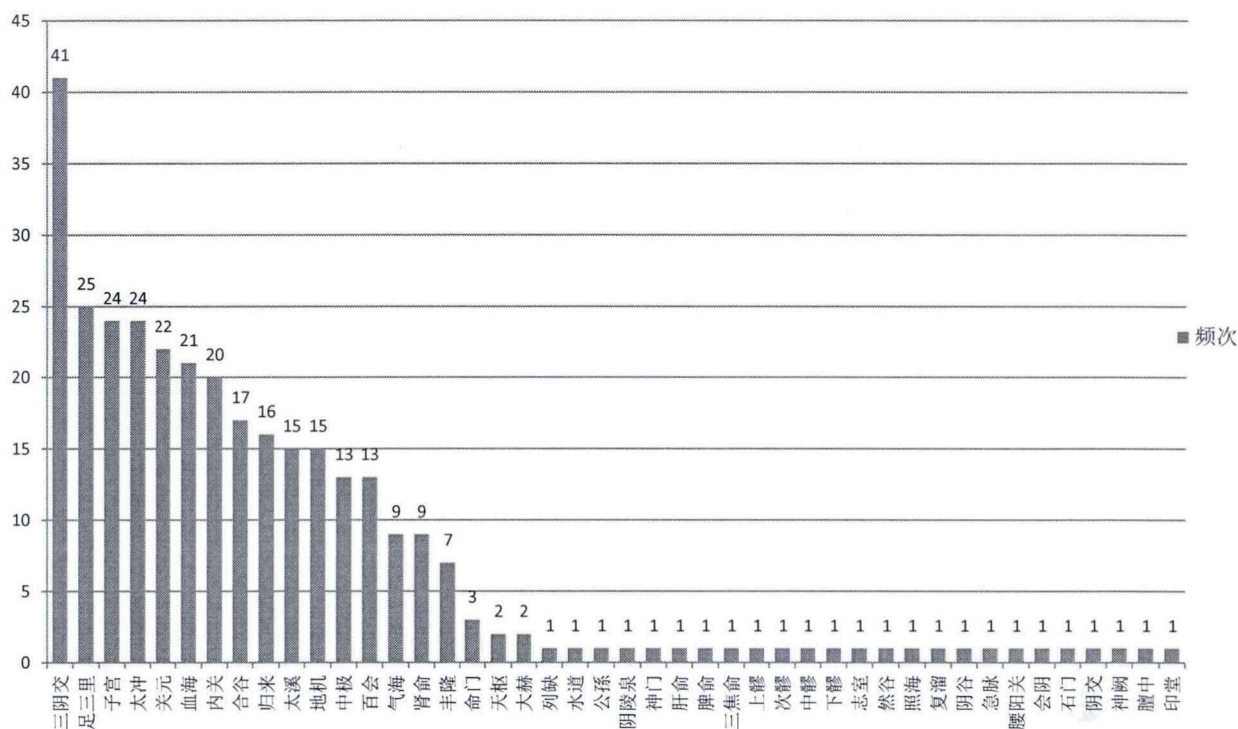


图51 穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的经穴、奇穴使用频次

穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的常用经穴、奇穴(频次>10 次)共 13 个, 穴位定位及功能见表 13。穴位介绍如下:

(1)三阴交(SP6): 穴名最早出于《甲乙经》: “在内踝上三寸, 骨下陷者中。” 别名有承命、太阴、下三里。属足太阴脾经腧穴, 亦为足三阴经的交会穴。由于肝脾肾三经气血均交会于此穴, 三阴交可治疗本经脾经的疾病, 同时亦可治疗肝、肾两经的证候。主要功能为健脾利湿, 兼调肝肾。肝、脾、肾三经均结聚于阴器, 肝经更“环阴器”而行, 故它具有治疗女子经、孕、胎、产及胞宫等疾患, 为治疗女子疾病之要穴。

《医学入门·卷一》: “三阴交, 妇人月水不调, 久不成孕”。《针灸大全》云: 取照海, 配中极、三阴交、子宫穴, 主治“女人子宫久冷, 不受胎孕”。《临证指南案》: “血海者, 即冲脉也, 男子藏精, 女子系胞, 不孕, 经不调, 冲脉病也” 三阴交为脾经腧穴, 脾主运化, 生化气血, 使血海冲脉得以气血充沛, 减少冲脉之病证, 用于治疗不孕, 早有记载。有报导针刺刺激此穴, 可促使孕子宫收缩: 使继发性闭经病人出现激素撤退性出血现象; 并有促进卵巢功能^[149]。

(2)足三里(ST36): 出于《灵枢·本输》。属足阳明胃经五输穴之合穴, 亦为足阳明经下合穴, 又名下陵、鬼邪、三里、下三里。功能为和胃健脾, 通腑化痰, 升降气机, 主治脾胃病损、虚损病证及气机不畅之证。《针灸集成·卷二·妇人》: “催乳:

下三里、至阴、合谷、三阴交、曲骨，七壮至七七壮，即有子”。胃经为多气多血之经，刺激足三里不仅可得全身强壮之功，亦同时补血活血，调整气血，使血气健旺，育胎有源。即明·载思恭《证治要诀》记载“大抵妇人以血为主，血衰气旺定无儿，正因血虚所以不育。”

(3) 子宫(EX-CA1)：属经外奇穴，出自《针灸大成》，记载“子宫：二穴，在中极两旁各开三寸，针二寸，灸二七壮，治妇人久无子嗣”，亦记载其配穴治病“妇女无子：子宫、中极；血崩漏下：中极、子宫；妇女血崩不止：丹田、中极、肾俞、子宫。”本穴具有调经种子，理气止痛作用，主治不孕、疝气、子宫脱垂、月经不调、血崩之症，为种子之经验取穴。

(4) 太冲(LR3)：出自《灵枢·本输》。太，大也。冲，指冲盛。本穴为足厥阴肝经之原穴，为冲脉之支别处。肝主脏血，冲为血海，肝与冲脉，气脉相应合而成大，故名太冲。其具有平熄肝风，健脾化湿作用。《甲乙经》载“女子疝，及少腹肿，溇泄，癰，遗溺，阴痛，面尘黑，目下眦痛，太冲主之；女子漏血，太冲主之。”在妇科临床中本穴主治月经不调、月经过多等症。其疏肝理气解郁、益气调畅气机之作用，为女子肝郁气滞型不孕常用穴位。其与合谷穴配用，成四关穴(作用详见(8)合谷)。

(5) 关元(CV4)：始见于《灵枢·寒热》，又名下纪(《素问·气穴论》)、三结交(《灵枢·寒热》)、次门(《甲乙经》)、大中极、丹田(《针灸资生经》)。《内经》曰：“卫气出于下焦，而行于表，元阴元阳之交关”，故名关元。其为小肠之募穴，亦为足三阴经及任脉交会穴，为人体元阴元阳关藏之处，具有培补元气，导赤通淋作用，妇科临床上主治月经不调、经闭通经、阴挺、赤白带下、崩漏、恶露不止、胞衣不下等。《针灸甲乙经·卷二十·第十》谓：“女子绝子，衄血在内不下，关元主之。”《舌金翼方·卷二十六·第一》又云：“针关元主妇人无子。”有研究更显示关元穴对垂体-性腺功能有促进作用，可引起血浆黄体生成素和卵泡刺激素水平发生变化，改善迟发排卵等^[149,150]。

(6) 血海(SP10)：出于《甲乙经》，又名百虫窠、血都。脾主裹血，温五藏(《难经·第四十二难》)。血海为足太阴脉气所发，气血归聚之海，为妇人调经要穴，故名血海。具有健脾化湿，调经统血作用。《会元针灸学》谓“血海者，是心生血，肝藏血，肾助血。肾之阴谷，肝之曲泉，脾之阴陵泉皆生潮之处，三阴并行，通血之要路。”《甲乙经》指“妇人漏下，若血闭不通，逆气胀，血海主之”。《神灸经纶·卷四·妇科症治》又云“不孕：三阴交、血海、……气门(关元旁三寸)”，主治血经不调、痛经、经闭，治疗血虚血瘀型不孕的常用穴之一。

(7) 内关(PC6)：出于《灵枢·经脉》。内，指内脏。关，指出入要地。本穴为手厥阴心包穴、络穴(别走手太阳)，亦为八脉交会之一，通于阴维。阴维有维系联络全身阴经的作用。《难经·二十九难》云“阴维为病苦心痛。”阴维为病在脏，为此本穴为擅治内脏疾病的要穴，故名内关。此穴具有宁神镇痛，疏肝和中作用，《百症赋》

提到“建里内关扫尽胸中之苦闷”，对患者于进行 IVF-ET 治疗中出现的焦虑情况有改善作用。

(8)合谷(LI4)：出自《灵枢·本输》。合，合拢也。谷，山谷也。穴在第一、二掌骨之间，言二骨相合形如山谷处是穴，故名。合谷为手太阳大肠经腧穴、原穴，为大肠原气经过和留止的腧穴。古代应用合谷穴治疗不孕的记载极少，更为人认识为合谷在孕妇针刺的禁忌，《铜人》“妇人妊娠刺之，损胎气。”，《针灸大成》又云“合谷，妇人妊娠可泻不可补，补即坠胎。”

然而，合谷与太冲配合使用，成为四关穴，其用于配合 IVF-ET 治疗不孕即具有额外意义。四关，一指部位，《类经·第八卷》谓“四关者，即两肘、两膝，乃周身骨节之大关也，故凡井、荣、输、经、合穴，皆手不过肘，足不过膝，而此十二原者，故可以治五脏疾也”。至后来四关穴意义改变代表合谷、太冲两穴，如明代徐凤在《针灸大全》注：“十二原出于四关，太冲、合谷是也”。四关穴后来主要被用于治疗疼痛痹证、精神疾患、失眠等病症，四关所以具有以上作用与阴阳气血关系密切。合谷为手太阳原穴，为阳，主气；太冲，肝经原穴，为阴，主血，两者为气化功能关键，气血通行之要塞。气为血帅，血为气母，合谷调气中之血，太冲理血中之气，气血调和则诸病自愈。合谷属大肠经，阳明为多气多血之乡，关乎十二经气血的盛衰，泻此穴能通过泻阳阴进而泻全身偏盛之阳；太冲穴名有要冲之意，指此处气血冲盛，泻此穴能泻亢盛的肝阳。四穴上疏下导，通过泻偏胜之阳而使体内阴阳平衡协调^[151]。在应用合谷为穴位刺激干预的 17 篇纳入文献中，仅 Westergaard2006^[99]、Madaschi2010^[125]、陈军 2009(3)^[129]、陈芊 2015^[139]、张明敏 2002^[60]、张明敏 2003^[61]、尹香花 2013^[140] (7 篇)提及合谷选穴原因。陈芊 2015^[139]以合谷与内关、太冲配合，作出调理肝脾之气，使气血调和、冲任充盛、血海通畅之效。Westergaard2006^[99]以太冲、合谷配合以起开通经络(open relevant meridians)及安神镇静(calm the mind)作用。其余提及以合谷振奋周身阳气作用。

(9)归来(ST29)：出自《甲乙经》，为胃经腧穴。归，还也(《玉篇》)。来，还也(《集韵》)。含恢复和复原之意。男子、妇人，胃气归原，谷化阴精，精化阳气，气和化质，质和精血，如归去而复来(《会元针灸学》)，故名，又名溪穴。其具有行气疏肝，调经止带作用，主治少腹疼痛、经闭、阴挺、白带、疝气、茎中痛。《甲乙经》载“女子阴中寒，归来主之”；《针灸大成》指归来治“妇人血脏积冷”。

(10)太溪(KI3)：出于《灵枢·本输》。太，大也(《康熙字典》)。溪，即溪，指山间之流水。太溪穴为足少阴腧穴、原穴，气血所注之处。足之阴经脉气出于涌泉，流经然谷，至此聚留成大溪，故名，又名吕细。其具益肾纳气，培土生金之功。治妇人月经不调、失眠健忘、小便频数、腰脊痛、下肢厥冷等症。《医宗金鉴》谓“消渴、房劳、妇人水蛊、胸胁胀满。”主治月经不调等病，是治疗肾阴虚型不孕常用穴位之一。

(11)地机(SP8):最早见于《甲乙经》,“足太阴郄,别走上一寸,空在膝下五寸”。地,土为地之体(《素问玄机原病式》);机,要也(《韵会》),故名地机,又名脾舍。为脾经腧穴,又为郄穴,义即足太阴气血深聚之要穴。具有健脾渗湿,调理月经作用。《格致余论》云“阳精之施也,阴血能摄之,精成其身,血成其胞,胎孕乃成,今妇人无子者,率由血少不足以摄精也。”刺激气血深聚的脾经要穴,对血虚不孕者尤其重要。《百症赋》提到“抑又论妇人经事改常,自有地机血海”,可见其为调经用穴,中医重视调经助孕,经调则孕可成。

(12)中极(CV3):始见于《甲乙经》,又名气原、玉泉。中,指中点。极,指尽头处。本穴为一身上下长度之中点,又为躯干尽头处,故名。本穴为膀胱之募穴,《甲乙经》载其为“足三阴、任脉之会”,为人体元气所在,为强壮要穴。其有益肾兴阳,调经止带作用,主治遗精、阳萎、遗尿、尿闭、月经不调、崩漏、阴挺、不孕、产后恶露不止、阴痒、带下等症。对不孕的治疗作用,中医古籍早有详细记载。《千金翼方·卷二十六·第二》:“中极穴,在关元下一寸,妇人断绪最要穴,四度针即有子,若未有,更针入八分留十呼,得气即泻,灸亦佳,但不及针。”《针灸资生经·卷三·虚损》云:“阳气虚惫,失精绝子,宜灸中极”,本穴在古代文献记载中治疗不孕频次较多。研究指针刺中极穴,有促进垂体-性腺功能的作用;针刺家兔中极穴,可见卵巢间质细胞增生、肥大、卵泡腔扩大、周围多层颗粒细胞增殖,其中有新鲜黄体生成^[149]。

(13)百会(GV20):始见于《甲乙经》,又名巅上(《灵枢·热病》)、三阳五会(《甲乙经》)、天满(《针灸资生经》)、维会(《医宗金鉴》)。头为诸阳之会,为手足三阳、督脉、足厥阴交会之处,统摄一身之阳,百病皆治(《类经图翼》、《针灸大成》)。其见熄风醒脑,升阳固脱作用。《黄帝内经》有“督脉者,此生病,其女子不孕”的记载。《素问·骨空论》记载:“其女子不孕、癰痔、遗溺、溢干”,说明百会除治头风中风、半身不遂、惊悸健忘、脱肛阴挺、癫疾等证外,还可治疗女子不孕。^[152,153]

表13 穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的常用经穴、奇穴的定位与功能^[119, 154, 155]

| 腧穴 | 归经 | 代号 | 定位 | 功能 |
|-----|-----|--------|--|----------------|
| 三阴交 | 脾经 | SP6 | 在小腿内侧，当足内踝尖上 3 寸，胫骨内侧缘后方。 | 健脾利湿，兼调肝肾 |
| 足三里 | 胃经 | ST36 | 在小腿前外侧，当犊鼻下 3 寸，距胫骨前缘一横指（中指）。 | 和胃健脾，通腑化痰，升降气机 |
| 子宫 | 奇穴 | Ex-CA1 | 在下腹部，当脐中下 4 寸，中极旁开 3 寸。 | 调经种子，理气止痛 |
| 太冲 | 肝经 | LR3 | 在足背侧，当第 1 跖骨间隙的后方凹陷处。 | 平熄肝风，健脾化湿 |
| 关元 | 任脉 | CV4 | 在下腹部，前正中在线，当脐中下 3 寸。 | 培补元气，导赤通淋 |
| 血海 | 脾经 | SP10 | 屈膝，在大腿内侧，腓底内侧端上 2 寸，当股四头肌内侧头的隆起处。 | 健脾化湿，调经统血 |
| 内关 | 心包经 | PC6 | 在前臂掌侧，当曲泽与大陵的连线上，腕横纹上 2 寸，掌长肌腱与桡侧腕屈肌腱之间。 | 宁神镇痛，疏肝和中 |
| 合谷 | 大肠经 | LI4 | 在手背，第 1、2 掌骨间，当第二掌骨桡侧的中点处。 | 清热解表，明目聪耳 |
| 归来 | 胃经 | ST29 | 在下腹部，当脐中下 4 寸，距前正中线 2 寸。 | 行气疏肝，调经止带 |
| 太溪 | 肾经 | KI3 | 在足内侧，内踝后方，当内踝尖与跟腱之间的凹陷处。 | 益肾纳气，培土生金 |
| 地机 | 脾经 | SP8 | 在小腿内侧，当内踝尖与阴陵泉的连线上，阴陵泉下 3 寸。 | 健脾渗湿，调理月经 |
| 中极 | 任脉 | CV3 | 在下腹部，前正中在线，当脐中下 4 寸。 | 益肾兴阳，调经止带 |
| 百会 | 督脉 | GV20 | 在头部，当前发际正中直上 5 寸，或两耳尖连线的中点处。 | 熄风醒脑，升阳固脱 |

3.4.3.1.2 耳穴

耳穴是指分布在耳廓上的腧穴，亦是人体各部份生理变化在耳廓上的反应点。耳穴不仅用于进行治疗，还可透过耳穴望诊、压诊、电测等方法协助诊断疾病。由于耳穴治疗操作方便，应用适应证较多，在临床上被广泛应用。

(1) 耳针在中国

中国耳穴诊治疾病的历史源远流长。早在二千多年前，古人已经发现了某些疾病与耳郭的关系。春秋战国时期的《阴阳十一脉灸经》就已记载有“耳脉”（后来发展为手少阳三焦经）与上肢、眼、颊、咽喉相联系^[156]。秦汉时期成书的《黄帝内经》^[157]中记载有耳与经络和望耳诊病、耳背放血治疗痉挛的内容，并有十二经脉、三百六十五络之气都上达于耳的论述，指出“耳者宗脉之所聚也”。《肘后备急方》^[158]又载：“若卒得风耳中怵怵者，急取盐七升甑蒸使热，以耳枕盐上，冷复易”，说明风邪侵犯人体，可用耳作为治疗部位，是众多以耳治病的记载之一^[159]。唐代孙思邈的《千金要方》^[160]首载“耳中”定位，并记载了耳穴治疗黄疸。《世医得救方》^[161]则以“蓖麻子、大枣肉、人乳和作枣核大，棉裹塞耳”，以治全身气血衰弱、耳袭、耳鸣。明代眼科专著《银海精微》^[162]首载了“耳尖”。《针灸大成》^[163]首载了“耳尖”的定位，并用艾灸耳尖穴“治疗眼生翳膜”。《理钥骈文》^[164]用“手摩耳轮，不拘数遍……此法也治不睡”，也是耳穴治病的论述。清代汪宏的《望诊遵经》^[165]专门

列出“望耳诊法提纲”一节，从耳部的变色、变形角度，以中医基础理论为依据，提出不同颜色变化分属五行、五脏的观点。可见古人已认识到耳在诊疗疾病中的重要作用，耳穴的运用包括直接灸疗法、按摩法等不同方法。以耳为主的治疗方法在不断创新和发展，成为现时耳穴、耳诊、耳针等治疗的理论基础，提供了实践依据。

第一幅中国耳穴图谱，耳背不同分区与五脏对应的理论在明末周于蕃的《小儿推拿术》中提到。清末 1888 年，张振鋆在《厘正按摩要术》^[166]中继承了周于蕃的耳背分属五脏的理论，指出“耳珠属肾，耳轮属脾，耳上轮属心，耳皮肉属肺，耳背玉楼属肝”，进一步将耳郭分为心、肝、脾、肺、肾五部，说明耳与脏腑在生理功能上是息息相关的。张氏更绘制了耳背图，是迄今为止世界耳穴史上最早的耳穴图^①。

(2) 耳针在欧洲^[167]

埃及古物学者 Alexandra Varille (1909-1951) 记载了古埃及妇女在耳郭上使用针、烙耳法来避孕。在古希腊著名内科医生，希波克拉底 (Hippocrates (公元前 460 年至公元前 370 年)) 报道过在耳后放血法缓解阳痿和促进射精”。希腊内科医生盖伦 (Galen) 在二世纪把希波克拉底医学介绍到罗马帝国，对烙耳法的治愈价值给予了肯定。后来荷兰画家，Hieronymus Bosch (1450-1516) 在其画册“欲望花园”中清晰地展示了耳针，在西班牙首都马德里 Prado 博物馆展览。1956 年，倒置胚胎在耳郭投射的理论由 Paul Nogier 医生在地中海针灸师会议上提出。德国针灸杂志主编 Bachmann 在《德国针灸杂志》上报道了这个发现。1958 年叶肖麟在《上海中医药杂志》上介绍了这一发现。

来自德国慕尼黑的 Frank Bahr 教授跟随 Nogier 医生学习。1974 年 Bahr 教授、老师 Nogier 医生和 Bourdiol 医生确定了著名的耳穴图谱，向人们展示了躯体在耳郭上的定位，包括解剖的、心理的和功能穴位，诞生了耳医学。这种全面的方法使凭借耳郭来诊断和治疗整个病人成为可能。2010 年，第一本系统介绍欧洲耳针的专著在德国正式出版。

(3) 中国与欧洲两个耳针系统间的交流

自从 1958 年 Nogier 的倒置胚胎理论 (图 52) 被介绍到我国，我国开展了大量的研究。1992 年我国出版了《耳穴名称与部位》国家标准^[168]，来分享科学研究和促进交流。由于文化差异、思维模式的不同，中国耳穴体系和欧洲耳穴体系分别向不同的方向发展。在耳穴标准制定方面，我国已经形成了较为完善的耳穴国家标准。

2008 年基于 16 年耳穴国内外研究，我国对 1992 年国家标准又进行了修订工作，出版了 2008 年国家标准 GB/T13734—2008《耳穴名称与定位》^[169] (简《GB 耳穴》，图 53)，取代了 1992 年国家标准。2013 年世界针灸学会联合会发布在世界针灸杂志 (WJAM, the World Journal of Acupuncture-Moxibustion) 发布了耳穴行业国际标准^[170]。

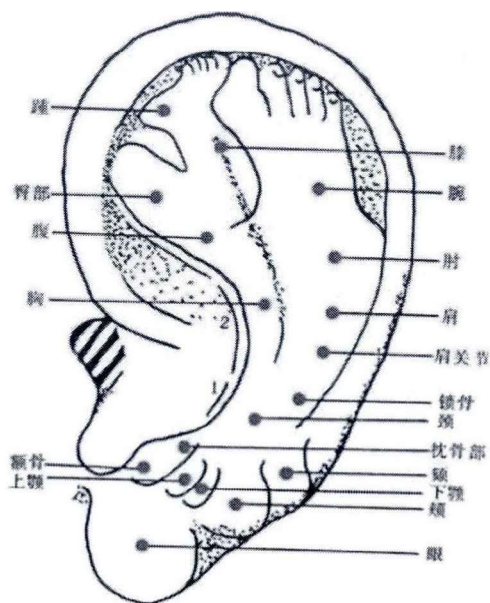


图52 Nogier的倒置胚胎耳穴图^[167]

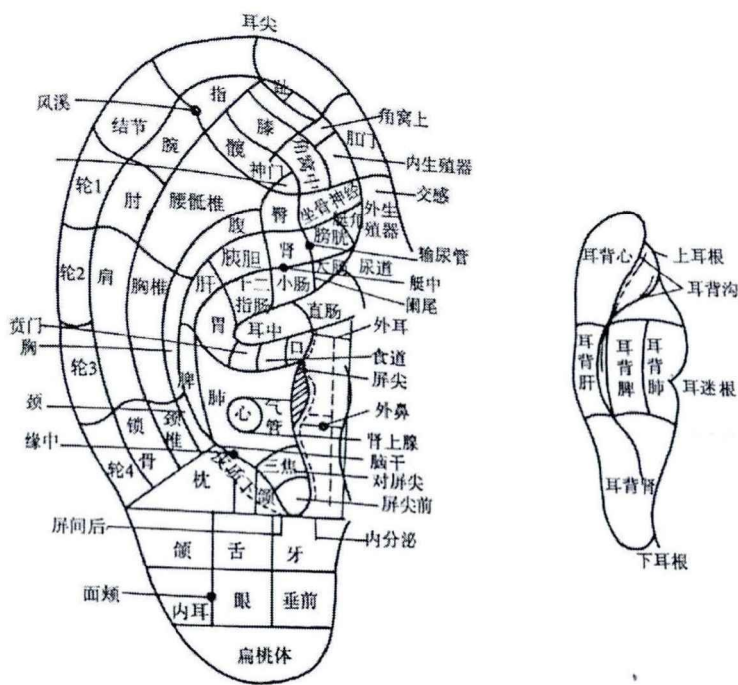


图53 2018年国家标准《耳穴名称与定位》^[169]

穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕的耳穴应用频次最多为(耳)内生殖, 应用耳穴使用频次依次为: (耳)内生殖、(耳)神门、(耳)内分泌、(耳)脑点、(耳)皮质下及(耳)交感。(表 14、图 54)。

表14 穴位刺激配合IVF-ET治疗不孕之耳穴使用频次

| 序号 | 耳穴名称 | 代号 | 频次 (配穴) | 百分率 (%) | 序号 | 耳穴名称 | 代号 | 频次 (配穴) | 百分率 (%) |
|----|--------|------|------------|------------|----|------|--------|------------|------------|
| 1 | 内生殖 | TF2 | 12(0) | 30.77 | 3 | 内分泌 | CO18 | 9(0) | 23.08 |
| | (耳)子宫 | Ep58 | 9(0) | 23.08 | 4 | 脑点 | (Ep34) | 6(0) | 15.38 |
| | (耳)卵巢 | Ep57 | 2(0) | 5.13 | 5 | 皮质下 | AT4 | 1(0) | 2.56 |
| | (耳)内生殖 | TF2 | 1(0) | 2.56 | 6 | 交感 | AH6a | 1(0) | 2.56 |
| 2 | 神门 | TF4 | 10(0) | 25.64 | - | - | - | - | - |
| 总计 | | | | | | | | 39(0) | 100 |

注：(耳)子宫、(耳)卵巢、(耳)内生殖归纳为2008年国家标准《耳穴名称与定位》中的内生殖(TF2)耳穴。

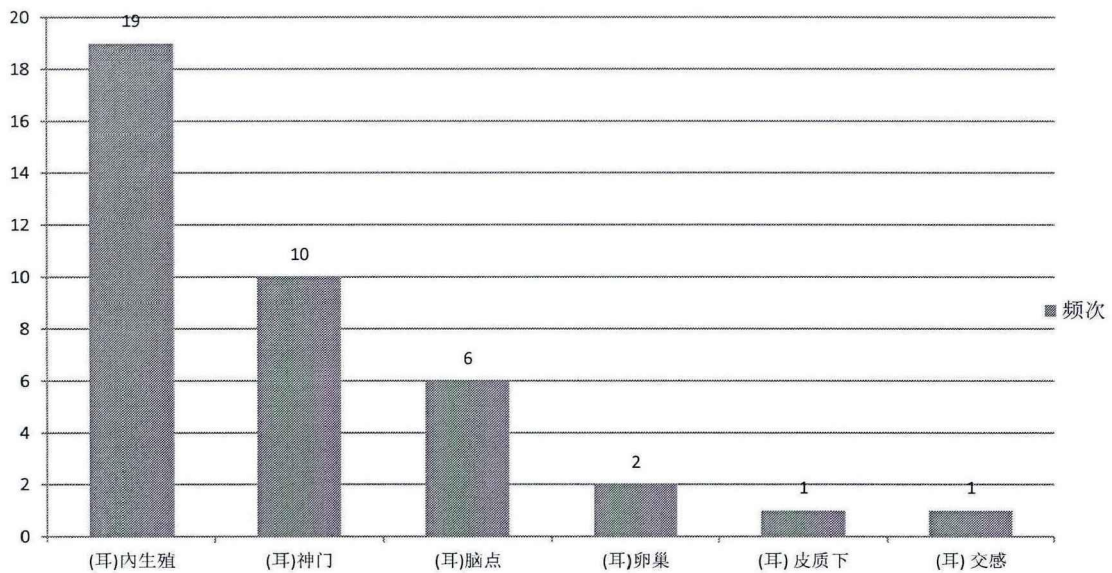


图54 耳穴使用频次

耳穴刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的常用耳穴共 6 个，包括：

(1) 内生殖器 (TF2, internal genitals)

其定位在三角窝前 1/3 的中下部，即三角窝 2 区。主治痛经、月经不调、白带过多、功能性子宫出血、阳痿、遗精、早泄。

在 2008 年《GB 耳穴》出版前，穴位名称及部份等尚未统一，但部份耳穴已广泛被应用，与女性内生殖器功能相关的耳穴包括子宫穴、卵巢穴等(图 55)。

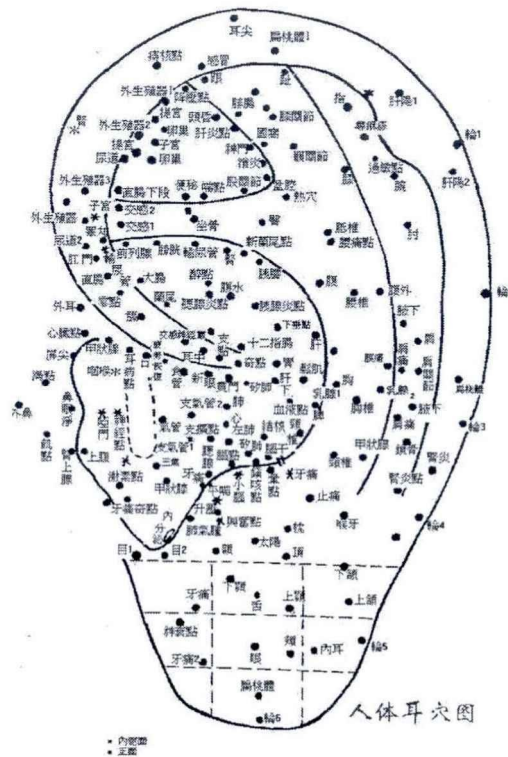


图55 2008年前常用耳穴图

(i) 子宫(Ep58):根据世界针联耳穴标准,内生殖器投射在三角窝前1/3的下部,即三角窝2区(TF2)。根据欧洲Nogier-Bahr耳针系统,子宫投射在耳轮上行段内侧,靠近艇角。C08与HX3、HX4的交界处。主治月经不调,痛经,闭经,崩漏;白带过多,盆腔炎;黄褐斑,痤疮;肥胖。

(ii) 卵巢(Ep57):位于屏间切迹外缘与对耳屏内侧缘之间。主治不孕、月经不调等。

根据世界针联耳穴标准,皮质下投射在对耳屏4区的内侧前中部。根据欧洲Nogier-Bahr耳针系统,卵巢/睪丸投射在耳轮上行段内侧与C07的交界处。主治不孕、月经失调等(表15、图56)。

表15(耳)子宫及(耳)卵巢投射位置比较

| 耳穴 | 世界针联耳穴标准 | Nogier-Bahr耳针系统 |
|----|------------------------|------------------------------|
| 子宫 | 三角窝前1/3的下部,即三角窝2区(TF2) | 耳轮上行段内侧,靠近艇角。C08与HX3、HX4的交界处 |
| 卵巢 | 对耳屏4区的内侧前中部 | 耳轮上行段内侧与C07的交界处 |

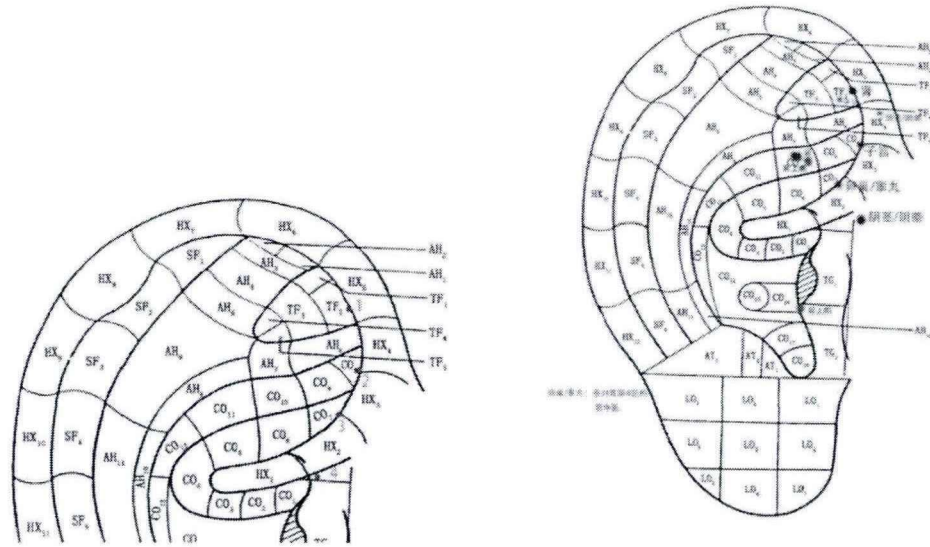


图56 (左) 欧洲Nogier-Bahr耳穴系统中泌尿生殖系统在世界针联耳穴标准分区中的分布图(1-肾; 2-子宫; 3-卵巢/睾丸; 4-阴茎/阴蒂); (右) 泌尿生殖系统和内分泌系统在耳廓上的投射(蓝字为欧洲Nogier-Bahr耳针系统, 红字为世界针联耳穴国际标准)^[167]

(2) 神门 (TF4, shenmen)

其定位在三角窝后 1/3 的上部, 即三角窝 4 区 主治失眠、多梦、戒断综合症、癫痫、高血压、神经衰弱等。

(3) 内分泌 (CO18, endocrine)

在屏间切迹内, 耳甲腔的底部, 即耳甲 18 区。主治痛经、月经不调、围绝经期综合征、痤疮、间日疟、甲状腺功能减退或亢进症。

(4) 脑点 (Naodian)

亦为 2008 年《GB 耳穴》出版前的常用耳位。其定位在对耳屏上缘脑干与平喘穴联机的中点。主治遗尿、失眠、崩漏等。

(5) 皮质下 (AT4, inferior cortex)

其定位在对耳屏内侧面, 即对耳屏 4 区。主治头痛、日间疟、神经衰经、假性近视、失眠。

(6) 交感 (AH6a, sympathetic nerve)

其定位在对耳轮下脚前端与耳轮内缘交界处, 即对耳轮 6 区前端。主治胃肠痉挛、心绞痛、胆绞痛、输尿管结石、自主神经功能紊乱。

3.4.3.2 经络/穴位系统使用频次

44 篇入选文献中, 共选用腧穴 52 个, 涉及部份十四经脉腧穴(手太阳小肠经(SI)、手少阳三焦经(TE)、足少阳胆经(GB)除外)、奇穴及耳穴。使用频次最多的经脉/部位前 5 位依次为: 足太阴脾经(SP) 79 次(21.82%)、足阳明胃经(ST) 51 次(14.09%)、任脉(CV) 49 次(13.54%)、耳穴(GB) 39 次(10.77%)、足厥阴肝经(LR)及奇穴(EX)均为 25 次(6.91%)。(表 16、图 57)

表16 穴位刺激配合IVF-ET治疗不孕之经络/穴位系统使用频次

| 经络 | 穴位[主穴(配穴)] | 总数 | 百分率(%) |
|-------------|--|---------|--------|
| 手太阴肺经 (LU) | 列缺 1(0) | 1(0) | 0.28 |
| 手阳明大肠经 (LI) | 合谷 17(2) | 17(2) | 4.70 |
| 足阳明胃经 (ST) | 天枢 2(0)水道 1(0)归来 16(0)足三里 25(1)丰隆 7(2) | 51(3) | 14.09 |
| 足太阴脾经 (SP) | 公孙 1(0)三阴交 41(0)地机 15(0)阴陵泉 1(0)血海 21(1) | 79(1) | 21.82 |
| 手少阴心经 (HT) | 神门 1(0) | 1(0) | 0.28 |
| 手太阳小肠经 (SI) | — | — | — |
| 足太阳膀胱经 (BL) | 肝俞 1(0)脾俞 1(1)三焦俞 1(1)肾俞 9(0)上髎 1(0)次髎 1(0)中髎 1(0)下髎 1(0)志室 1(0) | 17(2) | 4.70 |
| 足少阴肾经 (KI) | 然谷 1(0)太溪 15(2)照海 1(0)复溜 1(0)阴谷 1(0)大赫 2(0) | 21(2) | 5.80 |
| 手厥阴心包经 (PC) | 内关 20(0) | 20(0) | 5.52 |
| 手少阳三焦经 (TE) | — | — | — |
| 足少阳胆经 (GB) | — | — | — |
| 足厥阴肝经 (LR) | 太冲 24(2)急脉 1(0) | 25(2) | 6.91 |
| 督脉 (GV) | 腰阳关 1(0)命门 3(0)百会 13(0) | 17(0) | 4.70 |
| 任脉 (CV) | 会阴 1(0)中极 13(0)关元 22(0)石门 1(0)气海 9(0)阴交 1(0)神关 1(0)膻中 1(0) | 49(0) | 13.54 |
| 奇穴 (EX) | 子宫 24(0)印堂 1(0) | 25(0) | 6.91 |
| 耳穴 (GB) | 卵巢 2(0)子宫 9(0)神门 10(0)内分泌 9(0)皮质下 1(0)脑点 6(0)交感 1(0)内生殖 1(0) | 39(0) | 10.77 |
| | | 362(12) | 100 |

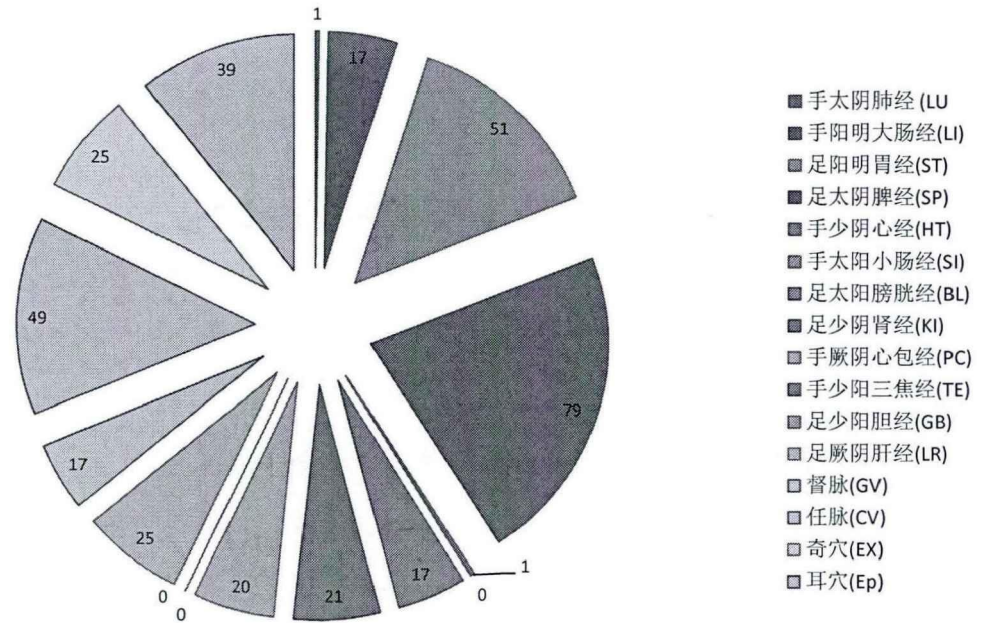


图57 经络/穴位系统使用频次

穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的常用经络/穴位系统共 6 个，主要包括足太阴脾经 (SP)、足阳明胃经 (ST)、任脉 (CV)、足厥阴肝经 (LR)、奇穴 (EX)、耳穴 (GB)。当中尤以脾经、胃经穴位使用频数特别集中，频次分别为 79 次及 51 次。其次为任脉 49 次，再继以肝经、肾经 (25 次、21 次)。

脾主运化、统血，为后天之本，是气血生化之源，内养五脏，外濡肌肤。脾所化生、统摄的血液为胞宫行经、妊娠、育胎提供了重要的物质基础；脾主中气，其气主升，具有统摄血液，固摄子宫之权，故经、带、胎、产有常，为胎孕奠下基础。胃为水谷气血之海，主受纳、腐熟，与脾同为后天之本，气血生化之源，是多气多血之脏。“冲脉隶于血海”指出胃经下行与冲脉相会于气街以充盈血海，因胃腑气血旺盛而冲脉亦然。胃腑功能正常，则经血生化有源、胎孕有了基础，《女科经纶》引程若水指：“妇人经水与乳，俱由脾胃所生。”可见刺激脾胃腧穴，可治疗女性不孕之证，使气以载胎、血以养胎，胎孕得养。

肝经通过冲、任、督脉与胞宫间接联系。肝经绕前阴，抵少腹，亦与前阴、少腹有密切生理关系。肝藏血、主疏泄，体阴而用阳。肝具有储藏血液、调节血量和疏泄气机的作用。脏腑将所生化之血储藏于肝，除濡养全身，有余之血通于肝的疏泄功能下注冲脉。冲为血海，肝司血海，加之肝主疏泄、肾主闭藏，一开一合，调节血海、子宫的定期藏泻，使月经周期、经期、经量保持常度。调经治孕，月经保持常度则易于受孕。女性行经、孕胎、分娩等是否正常，与肝的调节作用关系密切。

《灵枢·五音五味》指出任脉“起于胞中；杨玄操注《难经》谓：“任者妊也，

此是人之生养之本”。任脉起于小腹胞中，出于会阴，经曲骨以上毛际，沿腹部正中线上行……，其循行部份为胞宫所在之处。任脉具有滋养冲脉、维系月经，妊养胞胎，司化泌泄带液等作用。当中，人体精血津液均归人体主管，其担当身体阴液输注，有“阴脉之海”之称。任脉与肝、脾、肾三经交会，三经精血汇聚任脉，并得督脉相配，使任脉经气流通，冲任相滋，维系月经的正常生理。任脉主司人体精血津液，构成了妊养之本源，王冰谓：“冲脉任脉，皆奇经脉也，肾气全盛，冲任流通，经血渐盈，应时而下。冲为血海，任主胞胎，二者相资，故能有子”。可见任脉在脏腑精血资助下，与冲脉相配，确保胎孕正常。

《素问·奇病论》谓“胞络者，系于肾”，即肾通过胞络与胞宫直接取得联系。肾为先天之本；肾藏精，精化气，精气即肾气，寓元阴元阳，为维持人体阴阳的根本。肾主生殖、系胞的功能是基于肾是藏精、施精之所，为天癸之源，冲任之本，气血之根，是生长、生殖的根源。只有肾气盛，天癸才能泌至，冲任二脉方能通盛，精血才能濡养胞宫，化为月水，胞宫得濡养才能受孕育胎。即《傅青主女科》云：“经本于肾”、“肾水出诸肾”，可见肾在女性月经、胎孕生理中具有重要作用。肾与膀胱为表里脏腑，《素问·长刺节论》曰：“迫藏刺背”，指出刺激背部膀胱经的腧可治内脏病。当中使用频次较多的肾俞(9次)、八髎(4次)亦为调经用穴^[152, 171]。

总结穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的循经特点为多取任脉、足三阴经脉、及膀胱经穴，与治疗不孕的循经选穴相约。然而，肾及膀胱经选穴相对较肝、脾经及任脉的为少。

3.4.3.3 特定穴使用频次

特定穴在十四经穴中具有特殊治疗作用，当中包括五输穴、原穴、络穴、背俞穴、募穴、郄穴、八会穴、下合穴、八脉交会穴及交会穴。42个入选文献应用的十四经络穴位中(其余10个穴位属耳穴及奇穴)，仅有10穴属非特定穴，显示治疗处方中特定穴使用比率较高。特定穴共32个，总使用频次为370次，高于非特定穴总频次53次。(表17、图58)

表17入选文献特定穴与非特定穴使用频次

| 特定穴类别 /非特定穴 | 穴位[主穴(配穴)] | 用穴数 | 总频次 |
|----------------|--|-----|--------|
| 五输穴 | 然谷 1(0)、太溪 15(2)、复溜 1(0)、阴陵泉 1(0)、太冲 24(2)、 神门 1(0)、足三里 25(1) | 7 | 68(5) |
| 原穴 | 神门 1(0)、合谷 17(2)、太溪 15(2)、太冲 24(2) | 4 | 57(6) |
| 络穴 | 列缺 1(0)、内关 20(0)、公孙 1(0)、丰隆 7(2) | 4 | 29(2) |
| 背俞 | 肝俞 1(0)、脾俞 1(1)、三焦俞 1(1)、肾俞 9(0) | 4 | 12(2) |
| 募穴 | 天枢 2(0)、膻中 1(0)、石门 1(0)、关元 22(0)、中极 13(0) | 5 | 39(0) |
| 郄穴 | 地机 15(0) | 1 | 15(0) |
| 八会穴 | 膻中 1(0) | 1 | 1(0) |
| 下合穴 | 足三里 25(1) | 1 | 25(1) |
| 八脉交会穴 | 公孙 1(0)、内关 20(0)、列缺 1(0)、照海 1(0) | 4 | 23(0) |
| 交会穴 | 三阴交 41(0)、上髎 1(0)、中髎 1(0)、下髎 1(0)、大赫 2(0)、 照海 1(0)、膻中 1(0)、阴交 1(0)、关元 22(0)、中极 13(0)、会 阴 1(0)、百会 13(0)、命门 3(0) | 13 | 101(0) |
| 非特定穴 | 水道 1(0)、归来 16(0)、血海 21(1)、次髎 1(0)、志室 1(0)、阴 谷 1(0)、急脉 1(0)、腰阳关 1(0)、气海 9(0)、神阙 1(0) | 10 | 53(1) |

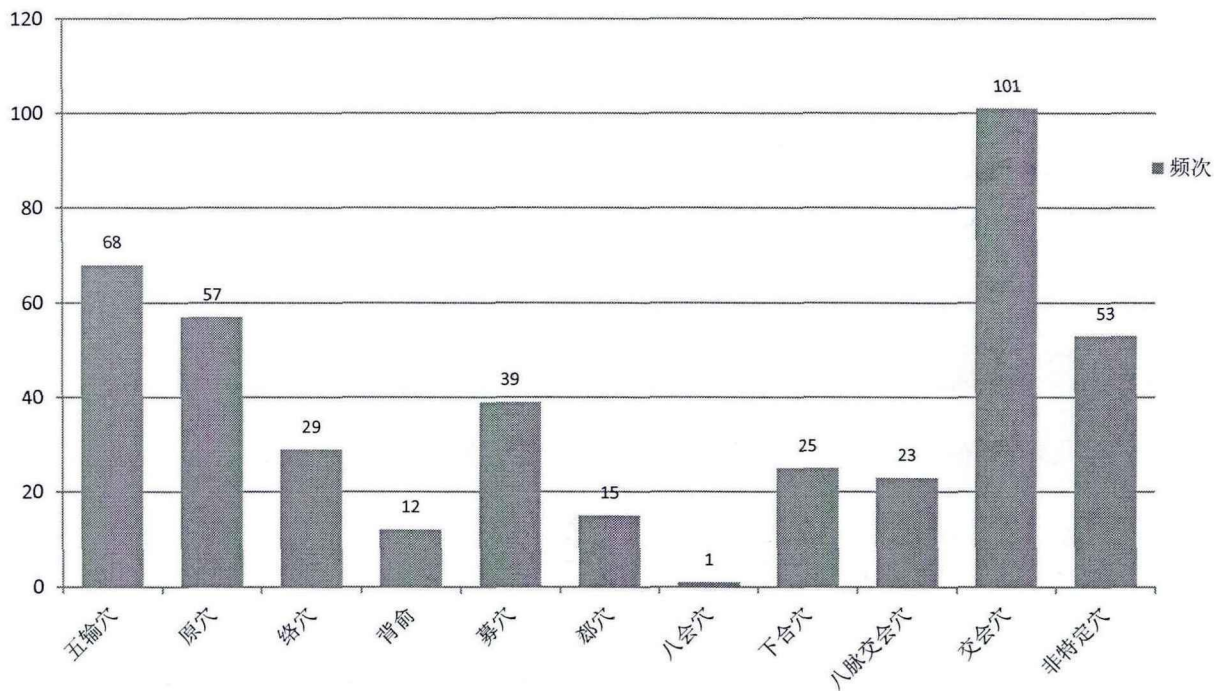


图58 特定穴使用频次

3.4.3.4 治疗操作分析

穴位刺激辅助 IVF-ET 的治疗操作详情，包括穴位刺激干预阶段的选择，以及干预手段、干预时间和干预强度的采用。

3.4.3.4.1 干预阶段

以改善 IVF-ET 结局为目的 44 篇入选文献中，干预阶段可分为“干预进行于胚胎移植阶段”（共 13 篇）、“干预进行于取卵阶段”（共 0 篇）、“干预进行于超促排卵阶段”（共 23 篇）及“干预进行多于一个阶段”（共 8 篇）。当中“干预进行于胚胎移植阶段”的 13 篇文献中，8 篇改良 JADAD 评分高质量文献，“干预进行于超促排卵阶段”的 23 篇文献中，仅 3 篇为高质量文献，而干预进行多于一个阶段”的 8 篇文献中 6 篇为高质文献(图 59)。

8 篇“干预进行多于一个阶段”的纳入文献中，Rashidi2013^[84]、Isoyama2012^[91]、Di Villahermosa2013^[92]（共 3 篇）的穴位刺激干预涉及全数超促排卵、取卵及胚胎移植三个阶段。Smith2006^[123]、Smith2009^[124]、陈军 2009(3)^[129]及徐国男 2006^[55]（共 4 篇）治疗干预及超促排卵及胚胎移植二个阶段。Qu 2014^[87]中耳穴刺激则选择于取卵及胚胎移植阶段进行。

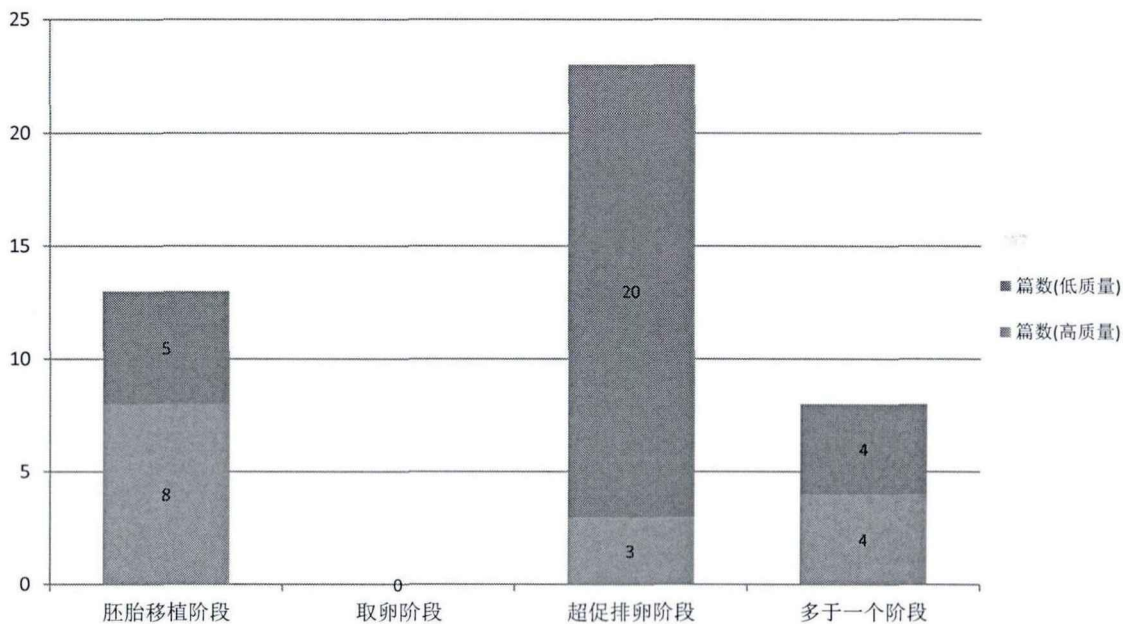


图59纳入文献的干预阶段分布

3.4.3.4.2 干预手段

入选文献的治疗组干预方法包括各类临床常用的穴位刺激方法，如手法针刺、电针、耳穴刺激、TEAS 及艾灸。单纯手法针刺干预的文献包括 Andersen2010^[83]、Isoyama2012^[91]、So2009^[8]、So2010^[96]、Westergaard2006^[99]、Madaschi2010^[125]、张明敏 2003^[61]、顾淑英 2012^[143]、严红莲 2015^[144]（9 篇），另有 Dieterle2006^[85]研究以手针合并王不留行籽耳穴刺激作为干预，Domar2009^[86]、Moy2011^[93]、Smith2006^[123]、

Smith2009^[124]、Paulus2002^[7]、张明敏 2002^[60] (6 篇)合并耳针治疗,尹香花 2012^[140]在此基础上再加用中药冲剂,Di Villahermosa2013^[92]及陈芊 2015^[139]则以手针合并艾灸作治疗组干预。徐国男 2006^[55]及孙振高 2012(2)^[78]在手针治疗上合并中草药治疗。孙振高 2012(1)^[142]合并应用腔内短波理疗。(共 22 篇)

Ho2009^[89]、Li2014^[126]、李静 2015^[100]、陈军 2009(1)^[127]、陈军 2009(2)^[128]、陈军 2009(3)^[129]、崔薇 2007^[132]、崔薇 2011^[133]、崔薇 2012^[134]、杨宝芝 2015^[145]及连方 2015^[138](11 篇)只使用电针干预的研究。Rashidi2013^[84]以电针合并耳针治疗。孙伟 2010^[130]以电针合并 TDP(电磁波治疗仪)作为治疗干预。于晓丽 2012^[141]则以电针配合中草药及中药灌肠作干预治疗。穴位电流刺激还包括 TEAS,选用单纯 TEAS 治疗作为干预治疗的包括 Shuai2015^[95]、Zhang2011^[70]、李玉 2012^[72]及连方 2014^[137]。孙伟 2011^[131]及王波 2012^[135]在 TEAS 治疗上合并中药冲剂治疗。(共 20 篇)

Qu 2014^[87]以王不留行籽耳穴按压作为治疗干预。较具特色的穴位刺激出现在姚伊 2014^[136],其用盆底肌肉按摩作为干预。

将入选文献按治疗组干预手段分为“涉及手法刺激”、“涉及电流刺激”及“涉及耳穴刺激”三组,分别包含 23 篇、19 篇、及 10 篇。当中耳穴刺激较多与手针联及应用(8 篇)^[7, 60, 85, 86, 93, 123, 124, 140],仅 Rashidi2013^[84]配合电针及 Qu 2014^[87]单纯王不留行籽耳穴按压。(图 60)。

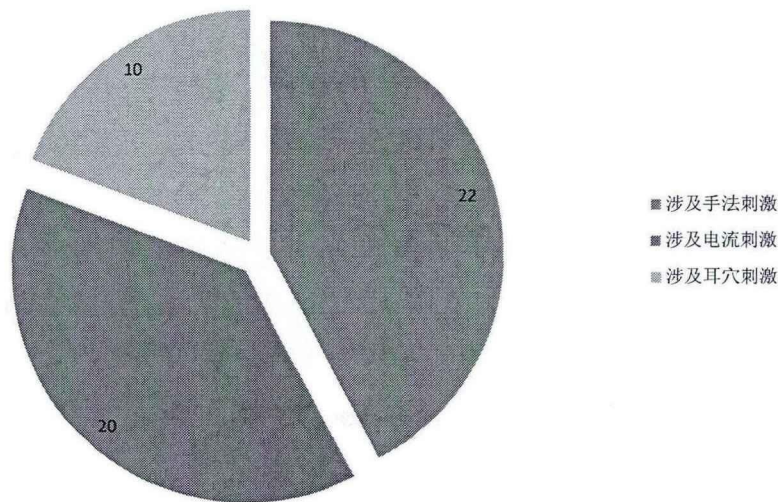


图60纳入文献的不同治疗组干预手段

3.4.3.4.3 干预时间

由于干预方法特殊,排除用盆底肌肉按摩作为干预的文献(姚伊 2014)。43 篇入选文献,共 42 篇提及穴位刺激干预时间,其余 1 篇(孙振高 2012(2)^[78])有提及。干预时间主要分为 30 分钟、25 分钟、20 分钟及 15 分钟。干预“涉及手法刺激”的文献中(总数共 22 篇),选用 25 分钟作为穴位刺激时间最多,有 13 篇(59%)。“涉及电流刺激”

作干预手段的文献全数(20 篇)以 30 分钟穴位刺激作治疗。干预治疗“涉及耳穴刺激”的文献(总数共 10 篇),则以选用 25 分钟干预持续时间为多,共 7 篇(70%)。(表 18、图 61)

表18纳入文献不同治疗干预的不同干预时间分布(及百分率)

| 治疗时间 | 涉及 手法刺激 | 百分率 (%) | 涉及 电流刺激 | 百分率 (%) | 涉及 耳穴刺激 | 百分率 (%) |
|-------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 30 分钟 | 7 | 31.81 | 20 | 100.00 | 2 | 20.00 |
| 25 分钟 | 13 | 59.09 | 0 | 0.00 | 7 | 70.00 |
| 20 分钟 | 1 | 4.55 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 15 分钟 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 10.00 |
| 未提及 | 1 | 4.55 | 0 | 0.00 | 0 | 10.00 |
| | 22 | 100.00 | 20 | 100.00 | 10 | 100.00 |

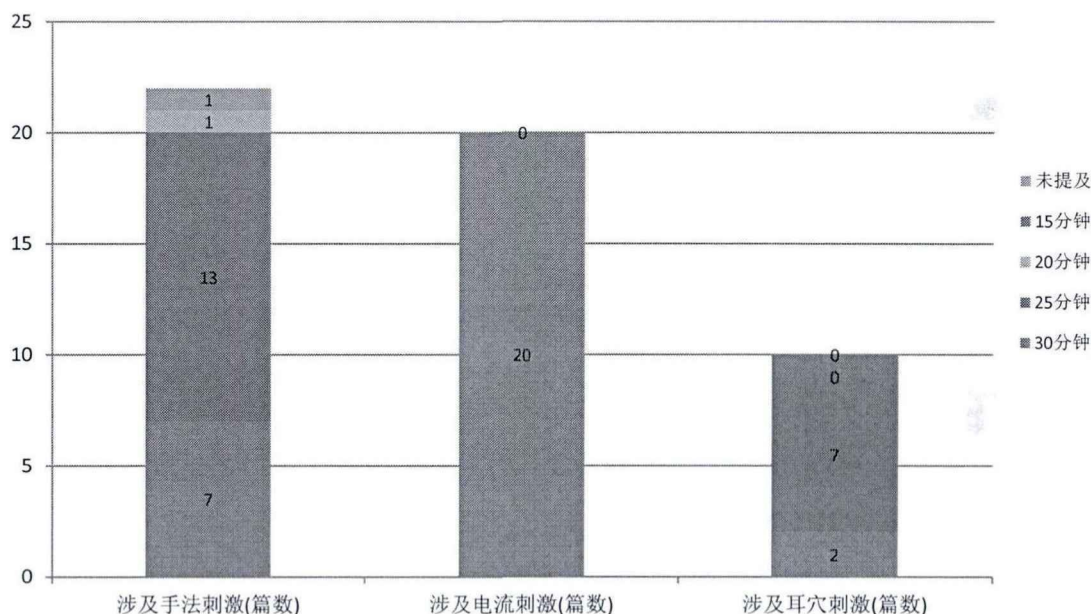


图61纳入文献不同治疗干预的不同干预时间

3.4.3.4.4 干预强度

针刺等穴位刺激之所以能治病,是因其具有“调气”作用。《灵枢·刺节真邪》篇说:“用针之类,在于调气。”《针灸大成》又云“宁失其时,勿失其气。”说明“气”在穴位刺激治疗中的重要意义。

“得气”一词首见于《素问·离合真邪论篇》:“吸则内针,无令邪布,静以久留。无令邪布,吸则转针,以得气为故。”意即针刺进入腧穴后,通过捻转提插等手法,使针刺部位产生特殊的感觉和反应,谓之“得气”又称“针感”。当“得气”产生时,医者常感到针下有徐和沉紧的感觉,患者也有针下出现酸、麻、胀、重等感觉。

在透过穴位刺激来治疗疾病的过程中,“得气”与否可直接影响治疗效果。《灵

枢。《九针十二原》曰“为刺之要，气至而有效”。《标幽赋》又谓“气速至而效速，气迟至而不治。”说明了穴位刺激必须得气方能得到疗效。当然，得气强弱，也须因人、因病而异。得气的强弱，应以患者舒适，疗效显着为目标^[172]。

由于“得气”在穴位刺激中的重要性，纳入文献是否以传统针刺及经络腧穴理论作为穴位刺激基础，有否顾及穴位刺激操作的细节，使穴位刺激达到“得气”程度等，对研究结果都有着重要影响。本部份就穴位刺激有否达到“得气”及“涉及电流刺激”的穴位刺激操作参数进行分析。

3.4.3.4.4.1 得气感

44 篇纳入文献当中，仅 31 篇提及穴位刺激至“得气”程度，其余 11 篇 (Andersen2010^[83], Moy2011^[93], Zhang2011^[70], 孙伟 2011^[131], 王波 2012^[135], Shuai2015^[95], 徐国男 2006^[55], 尹香花 2010, 李玉 2012^[72], 连方 2014^[137], 严红莲 2015^[144]) 未有提及。当中“涉及手法刺激”的纳入文献中(22 篇)，15 篇提及针刺治疗须达到“得气”；“涉及电流刺激”作为治疗干预的文献(20 篇)中，当中涉及 TEAS(经皮穴位刺激)作为治疗组干预的 6 篇文献^[70, 72, 95, 131, 135, 138]均未提及“得气”，其余的电针干预均提及“得气”；而“涉及耳穴刺激”的文献(10 篇)^[7, 60, 85, 86, 93, 123, 124, 140]中，仅 2 篇未有提及“得气”^[93, 140]。(表 19、图 62)

表19 纳入文献提及“得气感”比例

| | 涉及 手法刺激 | 百分率 (%) | 涉及 电流刺激 | 百分率 (%) | 涉及 耳穴刺激 | 百分率 (%) |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 提及“得气” | 15 | 68.18 | 14 | 70.00 | 8 | 80.00 |
| 未提及“得气” | 7 | 31.82 | 6 | 30.00 | 2 | 20.00 |
| | 22 | 100.00 | 20 | 100.00 | 10 | 100.00 |

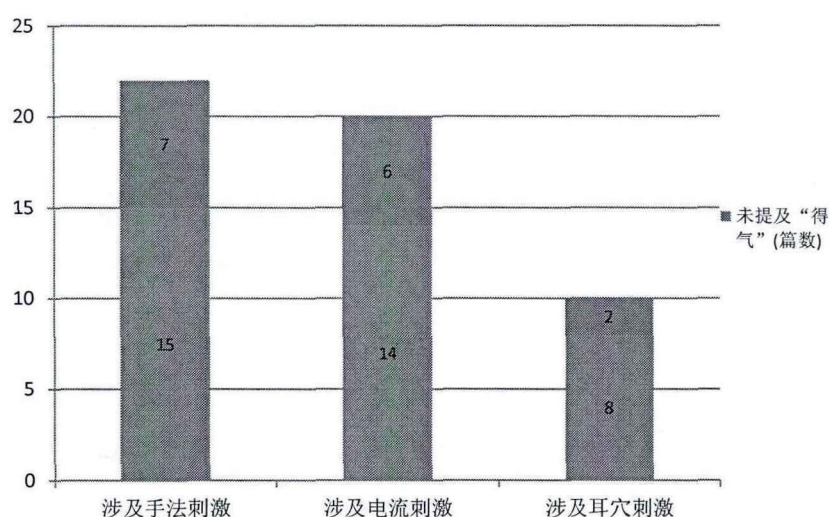


图62纳入文献提及“得气感”比例

3.4.3.4.4.2 涉及电流穴位刺激所用治疗参数

电针是在针刺得气，在针上通以接近人体生物电量的微量电流，利用针和电两种

刺激相结合,以防治疾病的一种方法。其优点是能代替人作较长时间的持续刺激,亦较手纯针刺手法更便于控制刺激因素。电针参数包括波形、频率、电流强度及留针时间等。留针时间已于 3.4.3.4.3 分析。本部份介绍其余参数在电针配合 IVF-ET 治疗不孕的应用。

干预治疗涉及电流刺激的纳入文献共 20 篇,其中 14 篇文献涉及电针治疗,6 篇为 TEAS。电针参数详情见(表 20)。

表 20 涉及电流穴位刺激纳入文献的治疗参数

| 文献 | 波型 | 频率 | 强度/幅度 | 治疗仪 |
|-------------|-----|------------|----------------------|--------------------------------------|
| 电针 | | | | |
| Rashidi2013 | -- | -- | -- | Model WQ6F Electronic Acupunctoscope |
| Ho2009 | -- | 10 Hz | -- | Electrical Stimulator Trio3300 |
| 李静 2015 | 疏密波 | -- | 舒适度 | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| Li2014 | | -- | 舒适度 | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| 陈军 2009(1) | 疏密波 | -- | 15-30V | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| 陈军 2009(2) | 疏密波 | 16-18 次/分钟 | 舒适度 | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| 陈军 2009(3) | 疏密波 | -- | 15-30V, 舒适度 | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| 崔薇 2007 | 疏密波 | 40-60 Hz | 15-30V | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| 崔薇 2011 | 疏密波 | 16-18 次/分钟 | 舒适度 | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| 崔薇 2012 | 疏密波 | 16-18 次/分钟 | 舒适度 | 电极线 |
| 连方 2015 | -- | 2 Hz | 20-25mA | 华佗牌 SDZ-II 电子针疗仪 |
| 孙伟 2010 | 疏密波 | 16-18 次/分钟 | 15-30V, 舒适度 | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| 于晓丽 2012 | 疏密波 | -- | 15-30V, 舒适度 | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| 杨宝芝 2015 | 疏密波 | 5 Hz/20 Hz | 15-30V, 舒适度 | G6805-1 脉冲治疗电针仪 |
| TEAS | | | | |
| Shuai2015 | 疏密波 | 2 Hz | 10-20mA, 耐受为度 | Electrostimulator (LH202H HANS) |
| Zhang2011 | -- | 2 Hz | 10-12/ 10-12mA | -- |
| 孙伟 2011 | -- | 2 Hz | 15-20mA, 舒适度 | HANS 韩氏治疗仪 |
| 王波 2012 | -- | 2 Hz | 15-25/ 10-12mA, 耐受为度 | HANS 韩氏治疗仪 |
| 李玉 2012 | -- | 100Hz | -- | HANS 韩氏治疗仪 |
| 连方 2014 | -- | -- | 耐受为度 | HANS 韩氏治疗仪 |

注：“--”表示未提及

在电针治疗仪使用波型方面,14 篇电针为干预的文献中,11 篇使用疏密波,占 78.57%,其余 3 篇未有提及。6 篇使用 TEAS 作干预治疗的文献中,仅 Shuai2015^[95]采用疏密波,其余未有提及。

在电流频率方面,电针治疗频率由 2 Hz 至 60 Hz 不等,当中有 6 篇频率为 10-20Hz 范围。以 TEAS 作干预治疗的 6 篇文献中,大部份采用 2 Hz 为电流频率,占 66.67%。

在电流强度/幅度方面。电针干预作治疗的 14 篇文献中,12 篇文献提及强度为舒适度或 15-30V 强度范围,占 85.71%。TEAS 为干预治疗的文献中,5 篇文献采用耐

受强度或 10-25mA 范围(83.33%)。

由于采用 TEAS 作为干预的文献数量较少,未能作系统而客观的归纳,仅能提供范围供日后 TEAS 随机对照临床研究作治疗参数参考。

3.5 取卵镇痛为研究目的的选经用穴分析

3.5.1 IVF-ET 取卵镇痛常规操作及现况

在 IVF-ET 过程中需采用超声引导下经阴道取卵术,但取卵过程由于针机械性刺激盆底组织结构,易于引起局部疼痛,称为取卵疼痛。纵然耗时甚短,但不同患者间由于个体差异,导致对疼痛程度不同反应。

取卵方法从最初的开腹取卵发展到腹腔取卵,再到目前主要采用的经阴道穿刺取卵。随着取卵方法的发展,取卵的镇痛或麻醉方式也跟从前大为不同。研究人员也从初始重视镇痛或麻醉药减轻疼痛的功效为主,到近年更关注这些药物或方法对卵子及胚胎质量的影响。

目前临床常用的镇痛或麻醉药物包括杜冷丁、异丙酚及笑气。杜冷丁属人工合成的中枢镇静剂,主要作用于中枢神经系统的阿片受体,因其对呼吸中枢抑制作用轻微而于临床广泛应用,具有镇痛镇静,消除疼痛所引起的紧张和恐惧等情绪反应的作用,消除扩宫时的疼痛、高负压、牵拉等不适。但其有奎尼甙样作用,使心肌收缩力下降,产生直接的心肌抑制作用,易于临床用药时发生如头晕、眼花、恶心、呕吐等直立性低血压情况。

异丙酚属短效静脉麻醉剂,能在短时间内起麻醉作用,具有诱导快速平稳,体内代谢快、停药后苏醒快及苏醒后病人意识清晰、无嗜睡眩晕、手术无记忆及并发症少的优点。但其不良反应曾被报导,如用药后血压、心率、呼吸及血氧饱和度下降等。

[196, 197]

笑气为一种镇痛作用较强而麻醉作用较弱的吸入性麻醉剂,通过抑制中枢兴奋性神经递质的释放和神经传导而产生镇痛作用,吸入笑气 30-50 秒即可镇痛,镇痛浓度为 25%-50%。停吸后作用消失快,短暂吸入不抑制宫缩,患者仍能保持清醒。但在使用过程中可能出现轻度头痛、乏力嗜睡的不良反应。

因方法经济简单、无需特殊设备,目前国内大部份 ART 中心均采用杜冷丁肌肉注射,镇痛效果尚可。但有报导指,对于痛阈较低、取卵时间较长或卵巢位置受限需穿经子宫体时,手术疼痛造成身体及精神方面痛苦,并影响手术正常地进行^[198, 199]。国外许多辅助生殖中心目前使用异丙酚^[200],但由其全麻要求高、价格贵,尚未能广泛使用,该药的使用对卵子质量、受精、卵裂及胚胎着床是否存在影响,仍处于试验研究阶段,国外文献报导有限。当中有报导提示,麻醉镇痛取卵后的卵子受精率、卵裂率、胚胎碎片含量、移植胚胎分级种植率、流产率等在治疗组及对照组间未有统计学差异^[199]。国内则有报导认为异丙酚静脉麻醉取卵,与传统杜冷丁镇痛取卵相比,能有限地缩短手术时间、镇痛效果较显,并减少头晕、恶心、呕吐等手术不良反应^[198, 199]胞质量等不

良影响的可能性, 还须将来进一步的研究。

理想的麻醉方式应具有起效快、效果好、恢复快、风险小等特点。现时所常用的中枢镇静剂及静脉麻醉剂均有其不良反应及可能对卵泡或胚胎的影响, 寻找其他麻醉方法或辅助方法以减少麻醉剂剂量, 成为现时研究重点。近 20 年针刺下取卵受到关注, 其具有成本低、副作用少、术后恢复快的优点, 临床上观察其能减少临床镇痛或麻醉药物的使用量, 其减痛作用在其他医学范畴已获得肯定^[201]。1996 年 Stener-Victorin^[97]等进行了前瞻性随机对照研究, 发现电针组患者术前的焦虑程度明显高于芬太尼组, 但术后却获得了较高的胚胎着床率、妊娠率以及新生儿出生率。其后的研究相继对其镇痛疗效及减少不良反应上作出总结^[94, 202]。

随后的研究进一步对针刺配合麻醉剂镇痛的效果。陈前琼等^[76]的随机对照试验, 以针刺百会、疼痛穴(右)、三阳络(右)、足三里(右)、耳穴子宫(右), 并于得气后在疼痛穴和三阳络行电针刺刺激至取卵结束, 发现针药组镇痛效较纯药物组为高, 并具有统计学意义。针药组不良反发生例数明显少于纯药物组, 结论出电针在经阴道取卵术中辅助镇痛效果好, 并在缓解杜冷丁术中及术后不良反应方面有明显的作用。王晓华^[77]对双侧合谷平补泻针刺治疗配合, 术前各组皆予哌啶美辛 0.1g 塞肛。发现针刺合谷穴在 IVF-ET 经阴道超声穿刺取卵术中镇痛效果显著, 可排除心理因素影响, 术中不良反应少, 对获卵数、受精率、优质胚胎率、临床妊娠率无不良影响, 是一种可供选择的安全有效的镇痛方法。孟平^[203]更进一步对针刺结合麻醉对不同痛阈患者的镇痛效果进行试验, 发现针刺结合麻醉对于痛阈处于中间段(痛阈为 1mA、1.5mA 和 2m)的患者镇痛效果最佳, 其镇痛效果有其适应组群。

3.5.2 文献的基本特征及干预详情

按 2.3.1 的文献筛查/收集流程(图 32), 检寻出以取卵镇痛作为研究目的的临床随机对照研究共 7 篇, 包括 Gejervall2005^[88]、Humaidan2004^[90]、Sator-Katzenschlager2006^[94]、Stener-Victorin1999^[97]、Stener-Victorin2003^[98]、孙伟 2011^[173]及寇志坚 2014^[174]。

文献发表时间于 1999-2014 年之间, 分别为 1999、2003-2006、2011、2014 各 1 篇。5 篇研究为单中心研究, 其余 2 篇为多中心研究(Stener-Victorin1999^[97]及 Stener-Victorin2003^[98])。纳入本研究的 7 篇文献中, 包含 5 篇英文文献及 2 篇中文文献。经改良 JADAD 量表评分作质量评定, 筛选出评分 ≥ 4 的高质量 RCTs, 共 5 篇, 评分 ≤ 3 分的低质量文献共 2 篇。纳入文献质量评价归纳于(表 21)。

纳入的 7 文献中, 5 篇研究在国外进行(其中 3 篇瑞典、1 篇丹麦及 1 篇奥地利), 其余两篇在国内进行。治疗组占 589 例, 安慰对照组占 30 例, 空白对照组占 883 例, 总例数 1502 例。个别研究病例总数以 94 例(Sator-Katzenschlager2006^[94])至 462 例(寇志坚 2014^[174])不等, 每组参与人数由 30 例(Sator-Katzenschlager 2006^[94])至 408 例(寇志坚 2014^[174])不等。纳入文献中, 参与者年龄在 21-46 岁之间, 5 篇文献

(Gejervall2005^[88], Humaidan2004^[90], Stener-Victorin1999^[97], Stener-Victorin2003^[98], 及寇志坚 2014^[174])提及特定不孕原因的研究人群,如多囊卵巢综合征(PCOS)、输卵管因素、子宫内膜异位症(EMs)、男性不育、排卵障碍、内分泌因素等。其余 2 篇(Sator-Katzenschlager2006^[94]及孙伟 2011^[173])未有提及 IVF-ET 参与者的具体不孕病因。3 篇文献有提及研究参与者的纳入或排除标准,其余 4 篇未有具体提及。7 篇纳入文献的基本情况见(表 22)。

表21以取卵镇痛为研究目的文献的质量评价详情

| 文献 | 单/多中心试验 | 基线组间可比性 | 样本量及功率计算 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 给予针刺者 | 附合 CONSORT | 意向分析(ITT) | 改良 JADAD 评分 | | | | |
|---------------------------|---------|---------|----------|----------------|------|----|---------------|------------|-----------|-------------|------|-------|----|---|
| | | | | | | | | | | 随机产生 | 隐藏盲法 | 退出/失访 | 总分 | |
| Gejervall2005 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 合适 | -- | 受针灸训练及具经验的助产士 | 未提及 | 否 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| Humaidan2004 | 单中心 | 是 | 有 | 随机数字及封闭信封法 | 合适 | -- | 受针灸训练的护士 | 是 | 是 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| Sator-Katzen-schlager2006 | 单中心 | 是 | 有 | 电子随机方法 | 合适 | 双盲 | 受耳穴针刺训练的妇科科学家 | 是 | 是 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Stener-Victorin1999 | 多中心 | 是 | 无 | 封闭信封法 | 合适 | -- | -- | 未提及 | 否 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 |
| Stener-Victorin2003 | 多中心 | 是 | 有 | 区段随机分派及封闭信封法 | 合适 | -- | 受针灸训练及具经验的护士 | 未提及 | 否 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| 孙伟 2011 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(双盲法随机分为两组) | 未使用 | 双盲 | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| 寇志坚 2014 | 单中心 | 是 | 无 | 未详述(按随机分组法) | 未使用 | -- | -- | 未提及 | 是 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |

表22以取卵镇痛为研究目的文献的基本情况

| 文献 | 国家 | 进行周期 | 主要目的 | 干预阶段 | 干预人数 | | | | 干预措施 | | | 总次数 |
|----------------------------|---------|-------------|------|------|------|-------|-------|-----|---------|-------|-------|-----|
| | | | | | 治疗组 | 安慰对照组 | 空白对照组 | 总数 | 治疗组 | 安慰对照组 | 空白对照组 | |
| Gejervall2005 | Sweden | MAR02-OCT03 | 取卵镇痛 | B | 80 | -- | 80 | 160 | MA+EA | -- | Pc | 1 |
| Humaidan2004 | Denmark | APR02-DEC02 | 取卵镇痛 | B | 100 | -- | 100 | 200 | MA+EA | -- | Pc | 1 |
| Sator-Katzen-schlager 2006 | Austria | APR04-DEC04 | 取卵镇痛 | B | EA32 | 30 | -- | 94 | ⊙EAuriA | ⊙e | -- | 1 |
| | | | | | A32 | | | | ⊙AuriA | | | |
| Stener-Victorin1999 | Sweden | SEP96-MAY97 | 取卵镇痛 | B | 75 | -- | 75 | 150 | MA+EA | -- | Pc | 1 |
| Stener-Victorin2003 | Sweden | 1999-2001 | 取卵镇痛 | B | 141 | -- | 145 | 286 | MA+EA | -- | Pc | 1 |
| 孙伟 2011 | China | NOV07-APR08 | 取卵镇痛 | B | 75 | -- | 75 | 150 | TEAS | -- | Pc | 1 |
| 寇志坚 2014 | China | DEC11-MAR12 | 取卵镇痛 | B | 54 | -- | V181 | 462 | EA+MA | -- | Pc | 1 |

全部纳入研究均进行门诊治疗,无住院治疗。全数研究病例均接受 IVF-ET 治疗,并于经阴道穿刺取卵术中接受穴位刺激治疗,治疗次数均为 1 次。7 篇以取卵镇痛为研究目的文献中,仅 2 篇提及超促排卵方案均为长方案(Gejervall2005^[88]及寇志坚 2014^[174]),其余 5 篇未有提及。

在治疗干预方面,5 篇文献单纯手法针刺合并电针干预(Stener-Victorin1999^[97]、Stener-Victorin2003^[98]、Humaidan2004^[90]、Gejervall2005^[88]及寇志坚 2014^[174])。孙伟 2011^[173]以 TEAS 作干预治疗的。Sator-Katzenschlager2006^[94]则以耳针(电流耳针及手法耳针)作治疗组干预。

对照组分为安慰对照组及空白对照组, 仅 Sator-Katzenschlager2006^[94]的耳穴刺激采用安慰对照组。其余均只采用空白对照组。Sator-Katzenschlager2006^[94]的安慰对照方法为不接电流的 P-stim 仪电极黏附相应耳穴。相关文献的干预详情见(表 23)。

表23以取卵镇痛为研究目的文献的干预详情

| 文献 | 干预阶段 | 干预措施 | | | 治疗次数 | 使用穴位 |
|---------------------------|------|--|--|-------|------|---|
| | | 治疗组 | 安慰对照组 | 空白对照组 | | |
| Gejervall2005 | B | MA+EA(30-45min before OA & directly terminated after OA, square-wave pulses, depth 15-30mm intramuscularly 80Hz & 2Hz) | -- | Pc | 1 | MA: ST36, GV20 EA: L4, LI10, ST29, KI11(80Hz in abdomen, 2Hz in hands) |
| Humaidan2004 | B | MA+EA(few min before & till the end of OA, 20Hz with continuous pulse duration of 0.5ms, intensity as high as possible just under pain threshold, depth 15-25mm intramuscularly) | -- | Pc | 1 | MA: SP6(bi), GV20 EA: L4(bi), 2pts in lower abdomen(Tb7-12, L1) <i>(acu points commonly used for gynaecological pain relief in Denmark)</i> |
| Sator-Katzen-schlager2006 | B | ①EAuria(30min, 1Hz, 2mA, continuous low-frequency, before OA and lasted 1hr after OA) ②AuriA(P-stim device attached without electrical stimulation, 30min before OA) | Oc-P-Stim device attached without electrical stimulation | -- | 1 | AuriA: Ep57, Ep55, Ep29(dominant side) EAuria: Ep57, Ep55, Ep29(dominant side)1Hz |
| Stener-Victorin 1999 | B | MA+EA(30min, depth 15-35mm, deep sensation, continuous square wave pulses, 30min before OA abdomen ST29 100Hz & hands TE5 & L4 2Hz) | -- | Pc | 1 | EA: L4(bi), TE5(bi), ST29(bi) MA: GV20, ST36(bi) |
| Stener-Victorin 2003 | B | MA+EA(30min, depth 15-35mm muscularly, continuous square wave pulses, 30min before OA, 80Hz for ST29 & 2Hz for TE5 & L4) | -- | Pc | 1 | MA: ST36, GV20 EA: ST29, TE5, L4 |
| 孙伟 2011 | B | TEAS(30min, OA前30min, 2-100Hz, 10-20mA) | - | Pc | 1 | 合谷、劳宫、外关、内关 |
| 寇志坚 2014 | B | MA+EA(OA前30min, 2Hz, 强度1-2, 连续波, 至手术完成) | - | Pc | 1 | MA: 百会、子宫(耳)、足三里、三阴交 EA: 三阳络(耳)、内关 |

B=acupuncture was performed around the time of oocyte aspiration. MA=Manual Acupuncture; EA= Electro-Acupuncture; AuriA=Auri-acupuncture; EAuria=Electrical Auri-acupuncture; TEAS= Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation; Pc=Plain control; Oc=Other control. OA=Oocyte aspiration; MC=Menstrual Cycle. min=minute(s).

3.5.3 选经用穴分析——取卵镇痛

3.5.3.1 腧穴使用频次

以取卵镇痛为研究目的的 7 篇文献中。共享穴位 17 个, 总用穴频次为 37 次, 当中无配穴。使用最多的穴位为百会(6 次), 使用频次前 5 位依次为: 百会、合谷、足三里、归来、内关、外关、三阴交、(耳)内生殖(表 24、图 63)。其名称、各腧穴应用频次(频次≥2)归纳如下:

表24以取卵镇痛为研究目的文献腧穴使用频次(频次≥2)

| 序号 | 腧穴名称 | 代号 | 频次 (配穴) | 百分率 (%) | 序号 | 腧穴名称 | 代号 | 频次 (配穴) | 百分率 (%) |
|----|--------|------|------------|------------|----|------------|--------|------------|------------|
| 1 | 百会 | GV20 | 6(0) | 16.22 | 10 | 神门 | HT7 | 1(0) | 2.70 |
| 2 | 合谷 | LI4 | 5(0) | 13.51 | 11 | 横骨 | KI11 | 1(0) | 2.70 |
| 3 | 足三里 | ST36 | 4(0) | 10.81 | 12 | 劳宫 | PC8 | 1(0) | 2.70 |
| 4 | 归来 | ST29 | 3(0) | 8.11 | 13 | 三阳络 | TE8 | 1(0) | 2.70 |
| 5 | 内关 | PC6 | 3(0) | 8.11 | 14 | 膻中 | CV17 | 1(0) | 2.70 |
| 6 | 外关 | TE5 | 3(1) | 8.11 | 15 | 印堂 | EX-HN3 | 1(0) | 2.70 |
| 7 | 三阴交 | SP6 | 2(0) | 5.41 | 16 | (耳)神门 | TF4 | 1(0) | 2.70 |
| 8 | (耳)内生殖 | TF2 | 2(0) | 5.41 | 17 | (耳)Cushion | (Ep29) | 1(0) | 2.70 |
| 9 | 手三里 | LI10 | 1(0) | 2.70 | -- | -- | -- | -- | -- |
| 总数 | | | | | | | | 37(0) | 100.00 |

注：(耳)子宫、(耳)卵巢、(耳)内生殖归纳为2008年国家标准《耳穴名称与定位》中的内生殖(TF2)耳穴。

百会、合谷、足三里、归来、内关、三阴交、(耳)内生殖的腧穴介绍见本论文本部份(第三部份 3.4.3.1.1 十四经穴)。外关穴简介如下：[接前腧穴简介(13)]

(14)外关(TE5)：此穴最外出于《灵枢·经脉》。《甲乙经》指出其位置“在腕后二寸陷者中。”外，指体表；关，指关隘。本穴为手少阳之络，为八脉交会穴之一，与阳维脉相通。阳维具维系、联络诸阳经之作用。其治疗之病位在外，穴为主治头面、躯干疾患之要穴。其功能解表清热，聪耳明目，主治伤寒、热病、头痛、颊痛、耳鸣耳聋、目赤肿痛、肩背痛、胁痛、手指疼痛、手颤等，可见其具镇痛作用。《玉龙歌》记载：“腹中疼痛亦难当，大陵、外关可消详。”指出外关可应用于“腹中疼痛”等妇科痛症”^[175]。

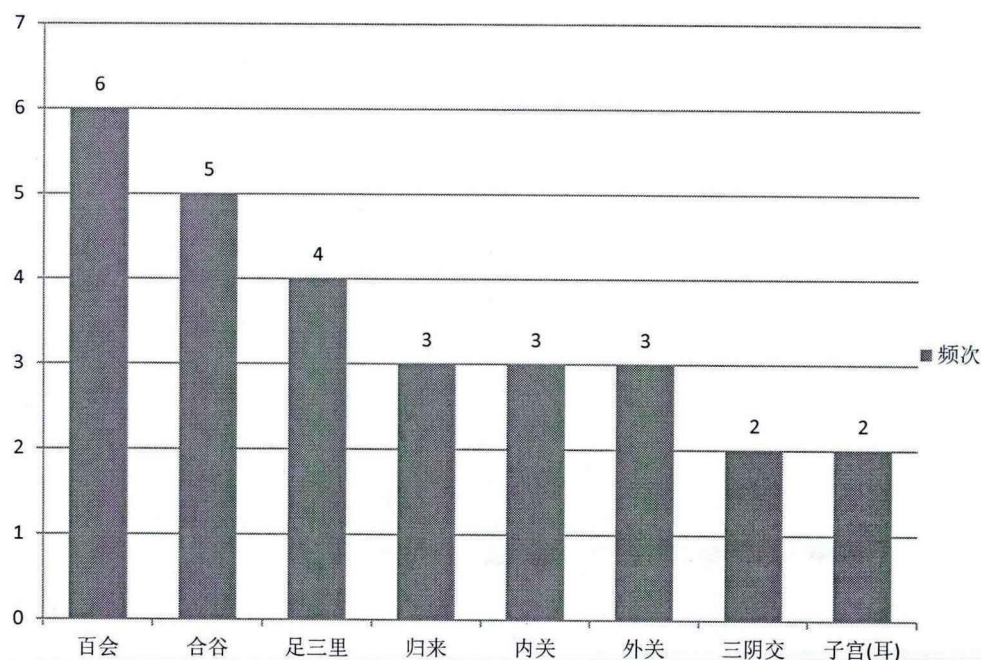


图63 以取卵镇痛为研究目的文献腧穴使用频次(频次≥2)

3.5.3.2 经络/穴位系统使用频次

7 篇入选文献中, 共选用腧穴 35 个, 涉及部份十四经脉腧穴(手太阴肺经(LU)、手太阳少肠经(SI)、足太阳膀胱经(BL)、足少阳胆经(GB)、足厥阴肝经(LR)除外)、奇穴及耳穴。使用频次最多的经脉/部位前 5 位依次为: 足阳明胃经(ST) 7 次(20.00%)、手阳明大肠经(LI) 6 次(17.14%)、督脉(GV) 6 次(17.14%)、手厥阴心包经(PC) 4 次(11.43%)、耳穴(GB) 4 次(11.43%)。(表 25、图 64)

表25以取卵镇痛为研究目的文献经脉/部位使用频次

| 经络 | 穴位[主穴(配穴)] | 总数 | 百分率(%) |
|------------|------------------------------|-------|--------|
| 手太阴肺经(LU) | -- | -- | -- |
| 手阳明大肠经(LI) | 合谷 5(0) 手三里 1(0) | 6(0) | 17.14 |
| 足阳明胃经(ST) | 足三里 4(0) 归来 3(0) | 7(0) | 20.00 |
| 足太阴脾经(SP) | 三阴交 2(0) | 2(0) | 5.71 |
| 手少阴心经(HT) | 神门 1(0) | 1(0) | 2.86 |
| 手太阳小肠经(SI) | -- | -- | -- |
| 足太阳膀胱经(BL) | -- | -- | -- |
| 足少阴肾经(KI) | 横骨 1(0) | 1(0) | 2.86 |
| 手厥阴心包经(PC) | 内关 3(0) 劳宫 1(0) | 4(0) | 11.43 |
| 手少阳三焦经(TE) | 外关 1(0) 三阳络 1(0) | 2(0) | 5.71 |
| 足少阳胆经(GB) | -- | -- | -- |
| 足厥阴肝经(LR) | -- | -- | -- |
| 督脉(GV) | 百会 6(0) | 6(0) | 17.14 |
| 任脉(CV) | 膻中 1(0) | 1(0) | 2.86 |
| 奇穴(EX) | 印堂 1(0) | 1(0) | 2.86 |
| 耳穴(GB) | 子宫 2(0) 神门 1(0) Cushion 1(0) | 4(0) | 11.43 |
| | | 35(0) | 100 |

以取卵镇痛为研究目的文献最常采用的经络/穴位系统共 4 个, 包括足阳明胃经(ST)、手阳明大肠经(LI)、督脉(GV)、手厥阴心包经(PC)、耳穴(GB), 当中尤以胃经、大肠经、督脉使用的腧位较为集中, 频次分别为 7 次、7 次及 6 次。

足阳明胃经主要分布在头、胸腹第侧及下肢外侧前缘, 其络脉、经别与之内外连接, 经筋分布其外部。“其直者, 从缺盆下乳内廉, 下挟脐, 入气街中。”、“其支者, 起于胃下口, 循腹里, 下至气街中而合..... 以下髀关.....。”此经分支循行经过腹部、腹股沟等胞宫周围部位。胃经主治胃肠病和头面、目、鼻、口齿病和神志病等, 其主病候《灵枢·经脉》这样记载: “是动则病, 洒洒振寒, 善伸, 数欠, 颜黑, 病至则恶人与火, 闻木声则惕然心惊, 心欲动, 独闭塞牖而处; 其则欲上高而歌, 弃衣而走; 贲响腹胀, 是为肝厥。是主血所生病者, 狂, 疟, 温淫, 汗出, 鼯衄, 口喎, 唇胗, 颈肿, 喉痹, 大腹水肿, 膝腘肿痛.....。”其具治疗躁狂、惊悸、易怒, 以及登高而歌、弃衣而走等神志病症, 反映其具有一定镇静、安神作用。^[176]

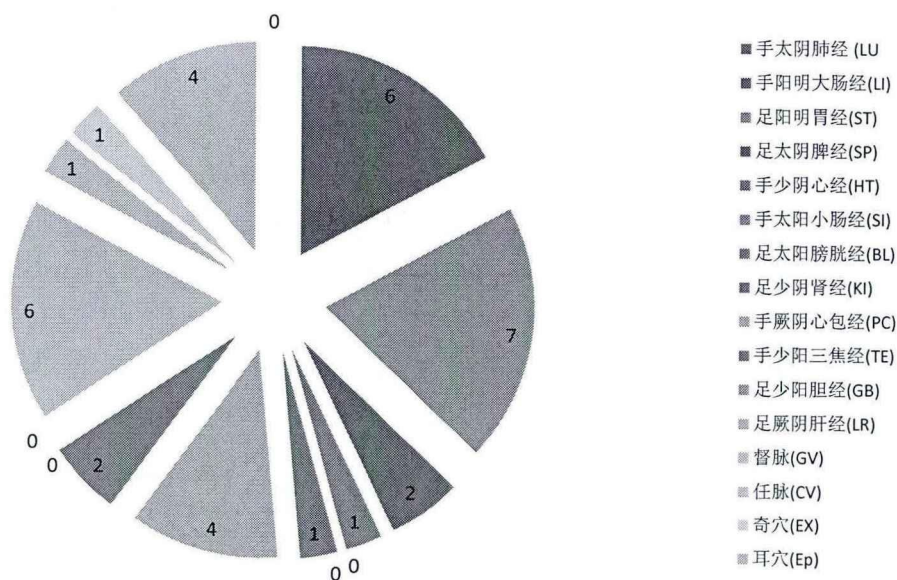


图64 经络/部位使用频次 (取卵镇痛)

手阳明大肠经起于食指外末端，沿食指侧向上，至肘外部，沿上臂外侧前缘，上走肩端，沿肩峰前沿出于颈椎(大椎，属督脉)，再向下进入缺盆，联络肺脏，通过横膈，属于大肠。此经走腹部大肠，《灵枢·邪气藏府病形》谓：“大肠病者，肠中切痛而鸣濯濯，冬日重感于寒即泄，当脐而痛，不能久站，与胃同彼，取巨虚上廉。”可见手阳明大肠经可主腹痛病侯。此经的原穴合谷为大肠腑原气输注经过留止的部位，原穴与三焦关系密切，《难经·六十六难》载：“三焦者，原气之别使也，主通行原气，经历于五脏六腑。”三焦之气导源于肾间动气，输布全身，调和内外，倡导上下，关系着脏腑气化功能。在古书典籍的适应证，发现此经原穴的合谷不仅能缓解头面部痛症，还能治疗全身各部份的疼痛病证。更有现代研究发现，针刺合谷穴增加人体对疼痛的耐受力，降低对痛觉的敏感性，所以临床上遇到怕痛的患者，也可以针刺合谷穴抑制疼痛。由此可理解，合谷成为以取卵镇痛为目的的研究较常采用的腧穴。^[177]

督脉行于脊柱正中，总督一身之阳，有“阳脉之海”之谓，督脉为诸经总汇，总督诸阳。阳气充则骨正筋柔，阳虚则寒，寒则筋拘挛，故督脉温经通络、散瘀止痛的功能，可用于腰背痛、痛证等。《奇经八脉考》云“其脉起于肾下胞中，至于少腹，乃下行于腰横骨围之中央，系溺孔之端。男子循茎下至篡，女子络阴器，合篡间，具绕篡屏翳，别绕臀，至少阴与太阳中络者合少阴上股内廉由会阳贯脊，会于长强穴……。”督脉行经胞中，对妇科痛证，甚或 IVF-ET 经阴道穿刺取卵的疼痛有镇止、舒缓作用。^[178]

3.5.3.3 特定穴使用频次

7 篇文献共应用的十四经络穴位 30 个(另有 5 个穴位属耳穴及奇穴),仅有 8 个(13 个次)腧穴属非特定穴,频次共 25 次。与非特定穴的 5 次使用频次为多,显示治疗处

方中特定穴使用频率较高(表 26)。

表26入选文献特定穴与非特定穴使用频次

| 特定穴类别 /非特定穴 | 穴位[主穴(配穴)] | 用穴数 | 总频次 |
|----------------|--|-----|-------|
| 五输穴 | 合谷 5(0)、神门 1(0) | 2 | 6(0) |
| 原穴 | 合谷 5(0)、神门 1(0) | 2 | 6(0) |
| 络穴 | 内关 3(0)、外关 1(0) | 2 | 4(0) |
| 背俞 | — | — | — |
| 募穴 | — | — | — |
| 郄穴 | — | — | — |
| 八会穴 | 膻中 1(0) | 1 | 1(0) |
| 下合穴 | — | — | — |
| 八脉交会穴 | 内关 3(0)、外关 1(0) | 2 | 4(0) |
| 交会穴 | 三阴交 1(0)、横骨 1(0)、膻中 1(0)、百会 1(0) | 4 | 4(0) |
| 非特定穴 | 水道 1(0)、归来 16(0)、血海 21(1)、次髎 1(0)、志室 1(0)、 阴谷 1(0)、急脉 1(0)、腰阳关 1(0)、气海 9(0)、神阙 1(0) | 13 | 25(0) |

3.5.4 干预操作分析

干预操作包括干预手段、干预持续时间、干预强度等,提供临床操作的实践参考。

3.5.4.1 干预阶段

以取卵镇痛为研究目的 7 篇文献中,全数干预均进行于取卵阶段。

3.5.4.2 干预手段

7 篇文献的治疗组干预方法包括手法针刺、电针、耳穴刺激、TEAS。5 篇文献的干预包括手法针刺及电针(Stener-Victorin1999^[97]、Stener-Victorin 2003^[98]、Humaidan2004^[90]、Gejervall2005^[88]及寇志坚 2014^[174])。Sator-Katzenschlager2006^[94]采用电流刺激耳穴为干预。孙伟 2011^[173]则以 TEAS 治疗。

3.5.4.3 干预时间

7 篇文献中,仅 Humaidan2004^[90]未提及干预确切时间,只提到于 IVF-ET 取卵前数分钟进行干预,其余 6 篇均有提及。当中 Gejervall2005^[88]“手法针刺+电针”干预时间为 30-45 分钟,其余 5 篇干预时间均为 30 分钟。

3.5.4.4 干预强度

干预强度包含穴位刺激有否达到“得气”及“涉及电流刺激”的穴位刺激操作参数两个部份。

3.5.4.4.1 得气感

7 篇纳入文献当中,仅 Stener-Victorin1999^[97]提及穴位刺激须达至“得气”程度。

3.5.4.4.2 涉及电流穴位刺激所用治疗参数

全部 7 篇文献的干预包含电流刺激。电针参数包括波形、频率、电流强度及留针时间等。以取卵镇痛为研究目的的的研究留针时间已述于论文本部份(第三部份)5.3.3。以下介绍其余参数在电针配合 IVF-ET 减轻取卵疼痛的应用。

在电针治疗仪使用波型方面,以 TEAS 作干预治疗的文献(孙伟 2011^[173])未有提及波型的选用。以电流刺激耳穴的研究(Sator-Katzenschlager2006^[94])则用连续波干预。其余 5 篇以“手法针刺+电针(MA+EA)”干预之研究中,Stener-Victorin(1999^[97]&2003^[98])采用连续方型波型, Humaidan2004^[90]及寇志坚 2014^[174]仅提及使用连续波, Gejervall2005^[88]则以方型波波型。

在电流频率方面,孙伟 2011^[173]采用 2-100Hz 的 TEAS 频率, Sator-Katzenschlager2006^[94]的电流刺激耳穴则用 2Hz 治疗。“手法针刺+电针(MA+EA)”的治疗干预当中, Gejervall2005^[88]及 Stener-Victorin(1999^[97]&2003^[98])采用手部穴位及腹部穴位不同电流频率,分别为 80-100Hz(手部)及 2Hz(腹部)。Humaidan2004^[90]及寇志坚 2014^[174]则分别统一采用 20Hz 及 2Hz。

在电流强度/幅度方面,仅 2 篇文献提及其强度。Humaidan2004^[90]以患者最高耐受为度,寇志坚 2014^[174]则提到强度为 1-2(SDZ-2 型六路电针仪)。

由于采用以取卵镇痛为研究目的文献数量较少,未能作系统而客观的归纳,仅能简述治疗操作详情,并不作频数统计。

3.6 讨论

以往研究集中讨论针刺等穴位刺激治疗不同病因不孕的选经用穴规律,研究数量日益增加,其质量亦渐趋成熟,提供了临床实践依据。近二十年,IVF-ET(体外受精——胚胎移植)技术的诞生及成熟,成为不孕患者的新希望,但其成功率仍仅停留于三成左右^[4,5]。针刺等穴位刺激作为辅助治疗,配合 IVF-ET 技术改善妊娠结局成为近年热门课题。

IVF-ET 解决了不孕患者受孕过程中卵泡成熟障碍、排卵障碍、输卵管因素、免疫因素等问题,任何治疗要改善 IVF-ET 的妊娠结局,理论上应当与改善自然受孕困难的焦点、手段不尽相同。针刺等穴位刺激作为辅助之法,其方案设计及选经用穴等操作规律,与单用针刺治疗不孕定必具有差异,值得深入研究。

本研究第二部份的 Meta 分析证实针刺等穴位刺激配合 IVF-ET 具有改善妊娠结局的作用。本部份(第三章)对穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕的选经用穴规律进行频数统计及归纳总结,为以后的研究提供方向,并指导临床应用。

3.6.1 穴位刺激辅助 IVF-ET 改善妊娠结局的选经用穴规律及原则

研究近二十年关于穴位刺激配合 IVF-ET 的随机对照研究(RCTs),发现其干预治疗选经用穴上有以下规律:(1)经穴、奇穴应用频次使用次数最多的为三阴交,使用频次(前 10 位(依次为三阴交、足三里、子宫、太冲、关元、血海、内关、合谷、归来、太溪;耳穴应用频次最多为(耳)内生殖,耳穴使用频次依次为:(耳)内生殖、(耳)神门、(耳)内分泌、(耳)脑点、(耳)皮质下及(耳)交感。腧穴涉及部份十四经穴、奇穴及耳穴。使用频次最多的经脉/部位(前 5 位)依次为足太阴脾经(SP、足阳明胃经(ST)、任脉(CV)、耳穴(Ep)、足厥阴肝经(LR)及奇穴(EX)。具有特殊治疗作用的特定穴使用

频次偏高。

干预治疗的具体操作方面,将入选文献按治疗组干预手段分为“涉及手法刺激”、“涉及电流刺激”及“涉及耳穴刺激”三组,以“涉及手法刺激”的研究最多,“涉及电流刺激”次之。当中耳穴刺激较多与手针联及应用(8篇)。“涉及手法刺激”的22篇文献中,干预时间多选用25分钟。“涉及电流刺激”干预手段的20篇文献,穴位刺激治疗时间均选30分钟。干预治疗“涉及耳穴刺激”10篇文献,较多选用25分钟治疗持续时间。

对于治疗强度,约逾七成的纳入文献提及穴位刺激须达到“得气”。但“涉及电流刺激”中的TEAS作为治疗干预的6篇文献均未提及“得气”,其余的电针干预均提及“得气”。这与TEAS在电流接通前未有针具刺穿皮肤以诱发“得气”感,仅靠电流作为穴位刺激的措施有关,故TEAS在实际操作中并不能得到“得气”反应。

涉及电针穴位刺激的治疗强度受着其波形、频率、电流强度等影响。干预涉及电流刺激的纳入文献(20篇)中并14篇涉及电针治疗。电针治疗仪使用的波型主要为疏密波,电流频率由2Hz至60Hz不等,当中主要集中在10-20Hz频率范围,电流强度大部份提及舒适为度或15-30V强度范围。

3.6.1.1 穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕的选经用穴原则

从以上研究结果,可归纳出干预治疗的选用原则,包括:

(1)近部取穴。根据腧穴普遍具有近治作用的特点,选取病痛所在部位或邻近部份的腧穴用于治疗疾病,称为“近部取穴”。不孕之病,病位离不开胞宫,于妇女小腹少腹周围,早于《神农本草经》提出此认识“女子风寒在子宫,绝孕十年无子”,《金匱要略·妇人杂病脉证并治》温经汤条下云“亦主妇人少腹寒,久不受胎”指出不孕的病位。本研究发现在使用频次较多的前十个腧穴中,子宫、关元、归来均为近部取穴原则下选取的穴位。子宫定位在下腹部,于脐中下4寸,中极旁开3寸。关元则在下腹部,前正中在线,当脐中下3寸。两穴在现代医学解剖学中,位置与子宫及附件极其接近,以往亦有研究指出针刺关元、子宫等穴能上调雌孕激素受体、子宫整合素 $\alpha v \beta 3$ 及mRNA表达,提高血清E2及子宫内膜容受性的标志分子蛋白Hoxz10水平,可明显改善克罗米芬促排卵治疗导致的子宫内膜容受性不良状态,改善胚胎着床机会^[179]。亦有研究以腹部腧穴配合远程取穴的电针刺激,使接受IVF-ET患者的子宫动脉搏动指数较治疗前明显下降($P < 0.01$)^[89]。可见针刺等穴位刺激腹部穴位,对配合IVF-ET治疗的不孕证具有近治作用。

(2)远部取穴。远部取穴是指选取距离病痛较远处部份的腧穴,其选穴原则是根据腧穴的远治作用而作出的。人体的腧穴,尤其五腧穴等特定穴,除了能治疗局部病证,还可治疗本经循行所及部份的远程病证。远部取穴应用范围广泛,包括选取所病脏腑经脉的本经腧穴,也可选取表里经或其他相关经脉上的腧穴。本研究发现在干预中采用频次最高的首10个腧穴中,除了子宫、关元、归来外,其余(三阴交、足三里、

太冲、血海、内关、合谷、太溪)均为远部取穴原则下选取的腧穴。

现代研究有选取与子宫、卵巢在同一神经节段上的穴位(如三阴交、肾俞)进行低频脉冲电刺激使不孕患者相应脊髓节段的交感神经传出支释放降钙素基因相关肽或 P 物质,并作用于周围神经末梢产生逆行的神经冲动,降低交感神经兴奋性,使子宫动脉搏动指数(PI)和阻力指数(RI)明显下降、子宫动脉的血流阻抗下降、子宫动脉扩张、子宫内膜血流灌注增加,从而改善内膜形态、提高内膜容受性,为胚胎着床提供良好的条件,提高 IVF-ET 妊娠率^[73, 74, 105]。

(3)循经取穴——取穴重在脾胃、任脉。循经取穴是将辨别病与证互相结合,按患者所患疾病的病因病机,找出相关脏腑及其对应的经络,配合腧穴的特殊功效,根据诊治原则选取穴位。历代医家对不孕证针灸选穴多选取任脉、足三阴(肝、脾、肾)经、膀胱经及督脉腧穴^[152, 171]。

虽然治疗不孕的选经用穴的规律不离肝、脾(与胃)、肾(与膀胱)及任脉,本研究发现穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕所涉及的经络/部份与之略有不同。配合 IVF-ET 治疗不孕使用频次最多的经脉/部位依次为足太阴脾经(SP)、足阳明胃经(ST)、任脉(CV)、耳穴(GB)、足厥阴肝经(LR)及奇穴(EX),肾经、膀胱经及督脉的选用频次也较多。可见配合 IVF-ET 治疗的选经用穴尤重视脾胃二经。其次是任脉、肝经,再次之为肾经、膀胱经及督脉。而耳穴属另一局部系统,奇经以子宫穴频次较多,则为辨病取穴。

这个差别或许与 IVF-ET 过程西药参与受孕过程相关。

IVF-ET 治疗中,以各种下丘脑促性腺激素药物进行超促排卵,取代自然卵泡成熟过程中窦前卵泡及窦状卵泡生长发育及雌二醇合成及分泌的促进作用;以经阴道穿刺取卵,取代排卵期卵母细胞的成熟及排卵;精卵体外受精、培养、分裂成胚胎,取代了自然受孕的“两神相搏,合而成形”(受精);胚胎移植后采用孕酮维持黄体功能,确保子宫内膜保持分泌期状态。

IVF-ET 治疗在下丘脑—垂体—卵巢—子宫轴(HPOA)中均有以药物作出调控,其作用与中医月经生理与调节中的轴心——肾气—天癸—冲任—子宫轴(图 65^[180])不谋而合,可相互参照。虽然超促排卵、取卵等加速卵泡储备的消耗,有违肾“主封藏”的生理作用,IVF-ET 周期用药治疗部份代替了肾“主生殖”作用,确保了卵泡生长发育、精卵结合,并减轻了男精不壮(男精弱)、女经不调对妊娠机会的影响。作为辅助 IVF-ET 的穴位刺激选经用穴,肾经腧穴在穴位刺激用穴处方中所占比例因而相应下降。然而,生殖之精藏之于肾,肾中精气是卵泡发育的原动力,IVF-ET 超促排卵于短时间卵泡数目及体积剧增耗损肾中精气,故补法刺激肾经腧穴仍为穴位刺激选穴中所需兼顾。

在近年研究上,亦发现针刺刺激患者后,针刺信号由穴位经外周神经传入中枢神经,引起脑内神经递质及神经肽类变化,导致生物活性介质释放,激发机体神经—内分泌系统活动,使生物活性物质释放,启动靶细胞信息传导功能。在神经—体液因素

作用下，将针刺信号的相应信息传递到细胞内，可产生一系列的生物学效应，最终实现针刺对机体各系统功能的调节。这种调节作用，与肾气—天癸—冲任—子宫轴的调节相类似，可能有助于卵泡的发育成熟。而卵母细胞的质量直接影响胚胎发育、着床以及随后的妊娠^[181]。

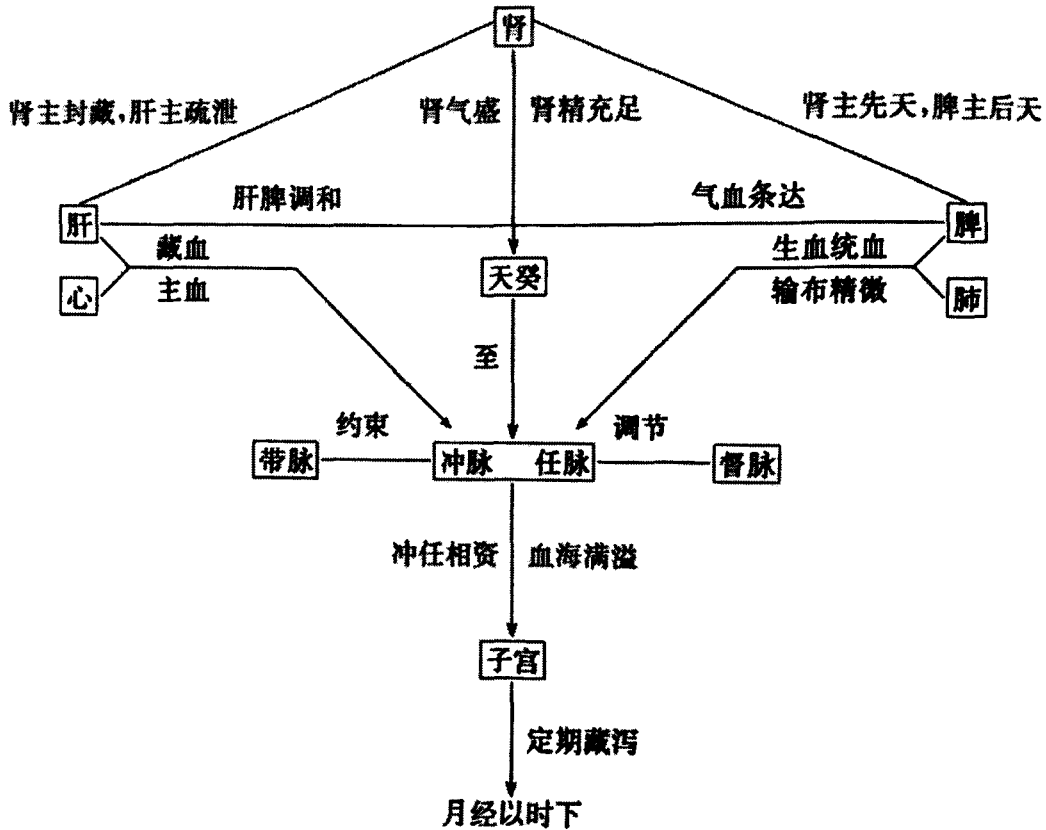


图65月经产生与调节机制(肾气—天癸—冲任、子宫轴)示意图^[180]。

另有研究发现，取卵后第3天胚胎的质量评级与囊胚形成呈正相关，分级为I—II级的胚胎形成囊胚的潜力显著高于III—IV级胚胎。Farnoosh Bidoue 采用针刺辅助胞浆内单精子注射(ICSI)技术治疗120例不孕症妇女。结果提示针刺治疗后患者卵泡数和卵母细胞数增多，取卵后第3天I—II级胚胎数明显提高^[68]，反映了穴位刺激配合IVF-ET治疗不孕中的补肾、固肾作用。

任脉，具承担、妊养之意，起于小腹中，其循行部位与胞宫所在之小腹部相关。王冰提过：“谓之任脉者，女子得以妊养也”指出胞胎的基础是总司人体精、血、津、液，构成了妊养之本，但其亦需与冲脉相配合，在脏腑的协助下完成其妊养功能，正如王冰言：“冲脉任脉，皆奇经经脉也，肾气全盛，冲任流通，经血渐盈，应时而下。冲为血海，任主胞胎，二者相资，故能有子”。可见任冲二脉，在肾气(肾气—天癸—冲任、子宫轴)充盛的情况下，具有妊养胞胎的作用。

有研究为了观察针刺对卵泡发育、卵子质量的影响，对行IVF-ET的不孕患者经

辨证论治后分为肾虚型、肝郁型、痰湿型。取穴以冲、任两脉为主，治则为调理冲任。所选主穴为关元、子宫、三阴交，针对不同证型，采用不同治则、按辨证增加选穴。结果发现针刺可调节肾虚型 IVF-ET 患者下丘脑—垂体—卵巢轴的功能，改善卵巢局部微环境，提高卵子质量。这反映了任脉穴位在 IVF-ET 中的辅助作用^[59,182]。

IVF-ET 在用药及操作上解决了不孕患者下丘脑—垂体—卵巢轴中的激素不协调、输卵管堵塞、行房障碍，以及精弱、无精等男性不育问题等。纵然 IVF-ET 治疗技术不断发展、成熟，其胚胎着床率、妊娠率等提升并未让人满意，妊娠率仍停留于三成左右。

为了提高 IVF-ET 治疗妊娠结局的有效性，研究人员对各种可能提高 IVF-ET 疗效的辅助疗法加以研究，并尝试找出机理。研究人员对针刺等穴位刺激作用于 IVF-ET 妊娠结局主要在五方面：对卵泡的作用、取卵镇痛作用、子宫内膜容受性作用、对情绪的作用，以及对卵巢的作用^[183]。

当中，穴位刺激辅助 IVF-ET 对子宫容受性作用及对卵巢的作用，与脾为气血生化之源(胃主受纳、腐熟)、脾主运化的作用相似。脾胃互为脏腑。胃为水谷之海，主受纳、腐熟，与主运化及统血的脾同为后天之本，气血生化之源，是多气多血之腑。

《灵枢·玉尺》：“胃者水谷气血之海也。”即胃经下行与冲脉相会于气街以充盈血海，因此胃的气血旺盛则冲任气血才能旺盛，即“冲脉隶于阳明”。《女科经纶》引程若水云“妇人经水与乳，俱由脾胃所生。”指出脾胃在女性生理月经与乳汁均有重要作用。脾所化生、统摄的血液为子宫行经、妊娠、育胎提供了重要的物质基础；脾又主中气，主升，具有统摄血液、固摄子宫之权。脾胃使妇女月水充盛、升提固摄的功能，对妇女孕胎最为重要。在现代医学角度，即与子宫内膜血流是充足畅顺、子宫内膜厚度是否足够相关。

胚胎着床是胚胎与子宫内膜之间复杂的相互交流过程，子宫内膜容受性是胚胎着床成功与否的关键，也即是对 IVF-ET 的妊娠结局有直接影响。故选取脾胃经穴作为辅助 IVF-ET 治疗，对妊娠结局具有正面作用。近年研究中，均以子宫内膜形态学、厚度及子宫动脉血流动力学作为评价子宫内膜容受性的重要指标，针刺等穴位刺激作用于以上指标的研究日益增加。

有研究选取以任脉、脾胃经腧穴为主(关元、中极、三阴交、归来、血海等)的针刺处方，配合 HCG 注射日用阴式超声检测子宫内膜厚度、形态，及子宫螺旋动脉的血流指数 PI、RI、S/D，比较针刺测试组、针刺对照组及空白对照之间的差异，结果发现针刺能减低子宫螺旋动脉的血流指数 PI、RI、S/D，改善子宫内膜形态，从而提高子宫内膜容受性及妊娠率^[73]。Ho Ming^[89]也以任脉、脾胃经腧穴(水道、三阴交、气海、关元等)的电针刺激辅助 IVF-ET 治疗，发现经电针后患者子宫动脉搏动指数下降，其研究是对 Stener-Victorin^[108]指电针能减低子宫血流阻力研究结果的进一步证实。其后的研究亦认为中药、针刺等可改善子宫内膜血流状态，成为针刺等穴位刺激辅助

IVF-ET 改善妊娠结果的理论依据^[89]。陈芊也以脾胃及任脉经穴为主的针灸辅助 IVF-ET 治疗,发现针灸可以影响 hCG 日雌孕激素水平,提高优胚率,改善子宫内膜的血流状态和内膜形态,从而改善子宫内膜容受性,认为针灸有望成为改善 IVF-ET 妊娠结局的辅助治疗手段^[140]。

脾脏生化气血、统摄血液及胃腑为水谷之海的生理作用,对 IVF-ET 妊娠结局的影响亦体现在卵巢周围血流的改善上。有报导指卵泡周围血流参数可评估卵泡的发育和成熟程度,并影响胚胎移植的成功率。不少研究提示^[184-187],卵泡周围血流阻力指数(RI)、收缩期峰流速/动脉舒张末期血流速度(S/D)等卵巢血流动加学参数与胚胎移植妊娠结局有着密切关系,为预测 IVF-ET 妊娠结局的有效指标之一。卵巢动脉的血供决定卵泡的生长,血流指数越低,表明血管阻力下降,卵泡血供丰富,排卵侧卵巢动脉的血流指数在排卵时达到最低值。Coulam^[188]等更发现发现卵泡周围血流信号越多,卵泡越成熟。卵泡周围彩色信号强,表明卵泡周围血管形成较多,卵泡液氧含量丰富,受精率也高,同时三倍体胚胎率降低。由于卵泡缺血所致卵泡缺氧严重时会导致卵子的胞质缺陷和多核卵裂,甚至染色体异常。卵泡发育受影响,进而影响卵裂率、种植率,甚至妊娠率。

徐铮铮^[69]以归来(双)、三阴交(双)、血海(双)等脾胃经腧穴,配合任脉关元、中极及奇穴子宫(双)辅助 IVF/ICSI 治疗,发现,针刺组的卵巢动脉血流动力学指数(PI, RI, S/D)均明显低于安慰针刺组和空白对照组。针刺组的生化妊娠率和临床妊娠率亦明显高于安慰针刺组和空白对照组。Zhang^[70]的临床随机对照研究,对进行 IVF-ET 治疗患者,以归来、足三里、血海、三阴交等脾胃经穴、任脉关元、奇穴子宫,配合肾俞、太溪作 TEAS(经皮穴位电刺激)治疗,发现治疗组的胚胎移植率、临床妊娠率及抱婴率均于安慰对照组。

肝脉与胞宫须通过冲、任、督而间接连系。肝藏血,主疏泄,体阴而用阳,具有储藏血液、调节血量和疏泄气机的作用。在女子表现为有余之血通过肝的疏泄功能则下注冲脉。冲为血海,与月经的化生和经量调节具有重要作用。肝肾为子母之脏,乙癸同源,肾藏精,肝藏血,精血互生,为月经提供物质基础。而肝主疏泄,肾主闭藏,其一开一合调节子宫,使藏泄有序,经量如常。月经得调是胎孕成功的基础。

在 IVF-ET 治疗过程中,患者长久不孕,也由于社会及家庭的压力、经济负担、对妊娠结局的预期等因素,常伴有过度紧张、焦虑不安等不畅情志,导致下丘脑—垂体—肾上腺轴过度亢进,刺激机体产生过量催乳素、肾上腺素及雄激素,进而抑制垂体促性腺激素分泌,使卵巢性激素合成减少,影响 IVF-ET 的妊娠结局。在中医理论中,肝性喜条达而恶抑郁,不同原因导致紧张、焦虑、抑郁等,使肝失疏泄,气机郁滞,经气不利,不仅于 IVF-ET 治疗其间出现胸胁、少腹胀满窜痛等不适。肝郁气滞,亦可使血行不畅,气血失和,冲任失调,影响女性妊养孕胎作用。针刺调神在 IVF-ET 患者中的应用及理论近年亦被进一步研究^[78, 189]。有研究指出行 IVF-ET 治疗的女性患

者取卵前期焦虑评分最高,取卵前期未妊娠患者焦虑评分明显高于妊娠者,取卵前期焦虑评分与治疗结局相关,评分较低者临床妊娠率较高。提示在 IVF-ET 周期中需特别关注取卵前期不孕妇女的焦虑情绪^[190]。

多项国外研究提示,针刺可减轻 IVF-ET 患者焦虑、抑郁等不良情绪^[119,191]。孙振高^[78]在超促排卵过程中联合应用补肾疏肝中药,于注射促性腺激素当日起,隔日 1 次针刺中极、太冲、子宫、三阴交四穴直至人绒毛膜促性腺激素(HCG)日,能使 IVF-ET 患者交感神经系统兴奋性下降,感觉良好、心情放松,可明显缓解患者焦虑、抑郁等不良情绪,并同时改善妊娠结局。虽然耳穴并不归属十四正经。耳神门为常用疏肝调神耳穴,Qu^[87]以能调整妇科功能的内分泌(耳)、内生殖(耳)及舒缓紧张情况为主的神门(耳)三个耳穴按压,经数次治疗,发现治疗组的焦虑情绪于胚胎移植当日较安慰对照组及空白对照组为低($P<0.05$),同时治疗组临床妊娠率较其余两组为高,具有统计意义。

由此可见,因应 IVF-ET 治疗当中所涉及的特殊步骤及相关情绪因素,穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕所选用的腧穴经络,与治疗非 ART 不孕的偏重略有不同。配合 IVF-ET 治疗不孕所用穴位偏重脾胃、任脉,配合肝、肾及膀胱经穴。

(4) 善用耳穴

早在二千多年前的医学帛书《阴阳十一脉灸经》记述了“耳脉”。《内经》对耳与经脉、经别、经筋的关系作了较详细的描述:手太阳、手足少阳、手阳明等经脉、经别均入耳中,足阳明、足太阳的经脉则分别上耳前、至耳上角,六阴经虽不直接入耳,但都通过经别与阳经相合,而与耳相联系。可见十二经脉都直接或间接上达于耳,奇经八脉中阴跷、阳跷脉并入耳后,阳维脉循头入耳,故云:“耳者,宗脉之所聚也”(《灵枢·口问》)。耳与脏腑的关系也有密切连系,《厘正按摩要述》将耳廓分为心肝脾肺肾五部,曰:“耳珠属肾,耳轮属脾,耳上轮属心,耳皮肉属肺,耳背玉楼属肝。”说明耳与脏腑在生理功能上息息相关,在病理改变上也是不可分割的。^[192]

耳穴刺激的作用及机理研究近年也得到长足的发展。现代医学认为神经是耳郭与内脏联系的主要途径:耳郭有丰富的神经分布,既有来自脊神经颈丛的耳大神经和枕小神经,有来自脑神经的耳颞、面、舌咽、迷走各神经的分支以及随颈外动脉而来的交感神经。总结出,刺激耳穴所产生的神经传导,可调节全身各系统的功能,及调整内分泌、免疫功能。^[193]

耳穴中以(耳)内生殖、(耳)神门及(耳)内分泌使用频率最高。(耳)内生殖穴为辨病取穴,可以调节胞宫的生理,直接影响子宫、卵巢功能。(耳)神门穴具有安神镇静作用,可减轻患者进行 IVF-ET 治疗期间常伴随的过度紧张、焦虑等不良情绪。不良情绪可导致下丘脑—垂体—肾上腺轴过度亢进,刺激机体产生过多肾上腺皮质激素、催乳素、雄激素等激素,进而抑制促性腺激素分泌,使卵巢性激素合成减少,最终影响 IVF-ET 妊娠结局。(耳)内分泌穴可调节雌激素等性激素分泌。因此,透过耳针、

耳穴按压、耳穴贴压、耳穴电刺激等刺激(耳)内生殖、(耳)神门、(耳)内分泌等穴,可收调节神经、内分泌,调整脏腑功能,有助改善 IVF-ET 妊娠结局。

3.6.1.2 以穴测经、以经测脏(腑)、以脏测证

穴位刺激配合 IVF-ET 治疗不孕所用穴位偏重脾胃、任脉,配合肝、肾及膀胱经穴。根据以穴测经、以经测证、以证测脏(腑)的原则,提出以 IVF-ET 治疗不孕的患者除了肾(肾阴肾阳)虚证候之外、脾虚血弱、肝气郁滞、冲任失调可预测为穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕的适用证候。其相应治疗方向以调补脾胃配以疏肝滋肾养血,调和冲任为主。其与连方(2012)^[194]对 IVF-ET 中超促排卵(COH)后中医主要辨证的研究结果(肾气阴两虚、脾肾阳虚、肝郁气滞兼血瘀)相似,但与栾红兵^[195]将患者中医辨证与中成药治疗对 IVF-ET 周期获卵数、胚胎质量、子宫内膜厚度和妊娠结局影响的研究中的辨证结果(血瘀胞络证、肝郁气滞证、肾阳虚证、肾阴虚证)不同。其差异期待未来研究的证实及阐述。

3.6.2 穴位刺激辅助 IVF-ET 取卵镇痛的选经用穴规律

由于本论文的研究目的为探讨穴位刺激辅助 IVF-ET 有否改善妊娠结局的效果及其选经用穴规律,本部份 3.5 仅对 7 篇提及妊娠结局,但以取卵镇痛为主要研究目的的文献的选经用穴及操作规律作出整理。

以取卵镇痛为研究目的的研究中,使用最多的穴位为百会(6 次),使用频次前 5 位依次为:百会、合谷、足三里、归来、内关。使用频次最多的经脉/部位前 5 位依次为足阳明胃经、手阳明大肠经、督脉、手厥阴心包经及、耳穴(GB)。由于入选篇数较少,使用频数最多的穴位直接影响使用频次最多的经脉/部位的结果。以下仅详述使用频次最多的腧穴选用依据。

中医早于《帛书·经脉篇》记载了早期针灸医学对疼痛与镇痛的认知,即在在相应的经脉上施以砭针或艾灸,就可以消除疼痛。《内经》对多种疼痛的症状、疼痛的分类、特点、病因机理及治疗等均有较大篇幅的记述。《甲乙经》首载了郄穴善治急性疼痛。其后的《针灸大成》记述了前贤的多种手法,为针刺镇痛的手法、刺激时间、选穴等都提供了重要依据。

中医认为疼痛产生的根本要素是,气血运行的异常变化和神对这一异常变化的感知。故纠正和改善气血运行的异常以及治神是治疗疼痛的关键所在。《内经》有云“用针之要,在于知调气”、“凡刺之真必本于神”。《灵枢·九针十二原》云:“欲以微针,通其经脉,调其血气”。《素问·宝命全角论》云:“凡刺之真,必本于神”。可见针刺兼有调气和治神的功能,故其具有良好的镇痛作用。《针灸聚英》云“苍龙摆尾气交流,血气奋飞遍体周。任君疼痛诸般疾,一插须臾万病休”,此话是明代医家高武对针刺镇痛效应极为形象的描述。

百会为督脉之要穴,为足太阳、手足少阳、督脉、足厥阴交会之处,故名“三阳五会”,对诸经之病皆治,具有安神定志、升阳益气、行气止痛等功效。陈华德等^[204]

研究表明,在“百会”穴埋线和电针可降低慢性应激抑郁模型大鼠血清皮质醇(CORT)和促肾上腺皮质激素(ACTH)含量,从而改善抑郁状态。^[76]

《难经》记载:“三焦者,原气之别使也,主通行三气,经历于五脏六腑。原者,三焦之尊号也,故所止辄为原。”原气借三焦之道,贯通运行上、中、下三焦,输布到五脏六腑、头身四肢。故将三焦运行的原气,其中注留于四肢部位的腧穴称之为原穴。合谷穴为手阳明大肠经的原穴,功用行气导滞,通经活络,通则不痛,故合谷也有镇痛功效。合谷穴有补气固脱、益气回阳之功,常用救治气虚晕厥(休克),是回阳九针穴之一,故针刺合谷可补气安神,缓解患者紧张情绪,改善因惊恐耗气而致气虚之心慌、出汗、头晕等症状。《针灸大成》又云:“合谷主治破伤风,痹痛筋急针止痛”,说明了合谷具有舒筋止痛之功。^[77]

足三里属足阳明胃经的合穴、胃腑下合穴,具有和胃降逆、行气止痛之效,《四总穴歌》“肚腹三里留”,是临床治疗胃肠疾患的经典要穴。李杰^[205]足三里、三阴交、合谷用于人工流产中的镇痛,结果发现能有效提高患者的痛。有研究^[206]显示大鼠在针刺“足三里”以后,网状核、孤束核迷走神经背核区能产生镇痛物质如P物质,说明足三里具有较好的止痛作用。

归来为胃经腧穴。具有恢复和复原之意。男子、妇人,胃气归原,谷化阴精,精化阳气,气和化质,质和精血,使气血和调,如归去而复来(《会元针灸学》)。其具有行气疏肝,调经止带作用,主治少腹疼痛、经闭、阴挺、白带、疝气、茎中痛等。可见此穴具有镇痛之功。

内关属手厥阴心包经络穴,联系三焦;八脉交会穴,通于阴维脉,是临床常用的镇痛有效穴之一。内关最早记载于《灵枢·经脉》“手心主之别,名曰内关,去腕二寸出于两筋之间”。《难经·二十九难》曰:“阴维为病苦心痛”,故针刺内关具有益气养心、疏通心脉、镇静止痛的功效。《针灸大成·腹痛胀满门》:“治疗腹痛首选内关穴。”《标幽赋》:“胸满腹痛刺内关”。说明内关治疗腹痛有效。^[207]

本论文纳入仅7篇以取卵镇痛为目的RCTs,对其选经用穴规律作初步归纳,有关特定穴的选用、治疗操作未能逐一分析,须进一步进行针刺改善取卵疼痛效应的更多相关研究,方能作出结论。

3.7 小结

本部份回顾穴位刺激辅助IVF-ET治疗不孕的文献,按研究目的的不同,运用频数统计方法,分别探究其文献特征、选经用穴、操作规律。得出以下结论:

(1) 穴位刺激配合IVF-ET改善妊娠结局的选经用穴规律及原则

穴位刺激配合IVF-ET的44篇随机对照研究(RCT),使用频次最多腧穴为三阴交、足三里、子宫、太冲、关元、血海、内关、合谷、归来、太溪,使用频次最多经脉/部位足太阴脾经(SP、足阳明胃经(ST)、任脉(CV)、耳穴(GB)、足厥阴肝经(LR)及奇

穴(EX)。特定穴使用率高。最常选用干预阶段为超促排卵阶段。穴位刺激的具体操作方面有纯手法刺激、电流刺激及耳穴刺激,当中,耳穴刺激较多与手针联合应用。“涉及手法刺激”的研究较多采用 25 分钟干预治疗时间,涉及电流刺激”的文献多用 30 分钟干预时间,“涉及耳穴刺激”则较多采用 25 分钟治疗持续时间。大部份纳入文献提示穴位刺激须达到“得气”,当中涉及 TEAS 作为治疗干预的 6 篇文献均未提及“得气”,其余“涉及电流刺激”作为治疗干预的文献(14 篇)全数提及“得气”。干预治疗涉及电流刺激的纳入文献共 20 篇,其中 14 篇文献涉及电针治疗。电针治疗仪使用的波型主要为疏密波,电流频率由 2 Hz 至 60 Hz 不等,当中主要集中在 10-20Hz 频率范围,电流强度大部份提及舒适为度或 15-30V 强度范围。

从以上研究结果,可归纳出干预治疗的选用原则,包括:近部取穴、远部取穴、循经取穴——取穴重在脾胃、任脉,配以肝肾(膀胱)经脉,以及善用耳穴。根据以穴测经、以经测证、以证测脏(腑)的原则,提出以 IVF-ET 治疗不孕的患者除了肾虚证候之外、脾虚血弱、肝气郁滞、冲任失调亦为常见证候,治疗方向以调补脾胃配以疏肝滋肾养,调和冲任为主。

(2) 穴位刺激配合 IVF-ET 取卵镇痛的选经用穴规律及原则

以减少取卵镇痛为研究目的的 7 篇文献中,使用最多的穴位为百会,使用频次前 5 位依次为百会、合谷、足三里、归来、内关。使用频次最多的经脉/部位前 5 位依次为足阳明胃经(ST)、手阳明大肠经(LI)、督脉(GV)、手厥阴心包经(PC)及、耳穴(GB)。由于仅纳 7 篇随机对照研究,只能对针刺麻醉的选经用穴规律作初步归纳,有关特定穴的选用、治疗操作未能逐一归纳分析。

对于日后穴位刺激配合 IVF-ET 改善妊娠结局的 RCTs,建议可结合本研究(第二、三章)发现,合并具中医辨证辨病论治特色,调整治疗组干预方法,如避免单一阶段(如仅在胚胎移植阶段)的穴位刺激,或在 IVF-ET 周期前开始穴位刺激干预等。对于选经用穴规律,可建议可针对脾虚血弱、肝气郁滞、冲任失调兼以肾虚之证候为蓝本,设计具有辨证特色的用穴方案,并开展大样本随机对照试验以测试其辅助 IVF-ET 治疗不孕的效果,确定其可靠性及实用性。

结 语

本研究主要针对穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗不孕的疗效进行评价及探讨其选经用穴规律,同时对穴位刺激的治疗操作规律及预期符合的适用证候进行探讨。总结如下:

1. 本文 Meta 分析结果表明,穴位刺激配合 IVF-ET 可提高其妊娠结局——临床妊娠率。

2. 穴位刺激配合 IVF-ET 的选经用穴上,最常使用经穴、奇穴为三阴交、足三里、子宫、太冲、关元、血海、内关、合谷、归来、太溪,最常应用的耳穴为(耳)内生殖、(耳)神门及(耳)内分泌,使用频次最多的经脉/部位为足太阴脾经(SP)、足阳明胃经(ST)、任脉(CV)、耳穴(GB)、足厥阴肝经(LR)及奇穴(EX)。另外,特定穴使用率高。

3. 穴位刺激治疗的操作中,最多选用的干预阶段为超促排卵阶段。耳穴刺激较多与手针联合应用。手法刺激多采用 25 分钟治疗时间,电流刺激多采用 30 分钟,耳穴刺激则多为 25 分钟。大部份纳入文献提示穴位刺激须达到“得气”,但涉及 TEAS 则未有提及。干预涉及电流刺激的文献中,电针治疗仪使用的波型主要为疏密波,电流频率由 2 Hz 至 60 Hz 不等,主要集中在 10-20Hz 频率范围,电流强度大部份提及舒适为度或 15-30V 强度范围。

4. 归纳出穴位刺激的选经用穴原则,包括:(i)近部取穴、(ii)远部取穴、(iii)循经取穴——取穴重在脾胃、任脉,配以肝肾(及膀胱)经脉,以及(iv)善用耳穴。根据以穴测经、以经测证、以证测脏(腑)的原则,穴位刺激辅助 IVF-ET 治疗的不孕患者,除了肾虚证候之外,脾虚血弱、肝气郁滞、冲任失调亦为常见证候,治疗方向以调补脾胃配以疏肝滋肾养血,调和冲任为主。

参考文献

- [1] Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med*, 2012; 9(12): e1001356.
- [2] 周猷, 庞成, 何电, 等. 我国不孕症研究进展. *中国计划生育学杂志*, 2011; 19(7): 445-446.
- [3] 王晓云, 戴江宏. 常用辅助生殖技术合理选择与运用. *医学信息*, 2014; (16): 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.16.861.
- [4] Ferraretti, A. P., Goossens, V., De Mouzon, J., et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction*, 2012; 27(9): 2571-2584.
- [5] CDC, Centres for Disease Control and Prevention. Reproductive health. Assisted reproductive technology. National Summary and Fertility Clinic Reports 2008. <http://www.cdc.gov/art/ARTReports.htm> (December 2010)
- [6] Chang R, Chung PH, Rosenwaks Z. Role of acupuncture in the treatment of female infertility. *Fertil Steril*, 2002; 78(6): 1149-1153.
- [7] Paulus WE, Zhang M, Strehler E, et al. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy. *Fertil Steril*, 2002; 77(3): 721-724.
- [8] So EW, Ng EH, Wong YY, et al. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment. *Hum Reprod*, 2009; 24(2): 341-348.
- [9] World Health Organization 2008. Gender and Genetics:7. (<http://www.who.int/genomics/gender/en/index6.html>)
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准, 南京: 南京大学出版社, 1994, 3.
- [11] 世界卫生组织着; 谷翊群, 陈振文, 卢文红译. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen), 北京: 人民卫生出版社, 2011, 1: 191-192.
- [12] 肖承惊. 中医妇科临床研究, 北京: 人民卫生出版社, 2009, 1:245-246.
- [13] 乐杰. 妇产科学, 北京: 人民卫生出版社, 2004, 6: 381-384.
- [14] Montoya, J. M., Bernal, A., Borrero, C. Diagnostics in assisted human reproduction. *Reproductive biomedicine online*, 2002; 5(2), 198-210.
- [15] 辉凌制药有限责任公司译. 腹腔镜和宫腔镜检查患者指南, 美国: 美国生殖医学会, 2012, 3-8.
- [16] 庄广伦. 辅助生殖技术的发展历程. *中国实用妇科与产科杂志*, 2010; (10): 729-731.
- [17] 钱玉梅. 现代辅助生殖技术研究现状. *人民军医*, 2011; 54(1), 59, 67
- [18] 贺昌海. 不孕不育现代诊治技术, 上海: 复旦大学出版社, 2003, 11: 27-39.
- [19] 王俊霞, 孙海翔. 体外受精周期中超促排卵方案选择. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015; (1): 21-24.
- [20] Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, et al. Effect of endometriosis on IVF/ICSI

outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. Hum Reprod, 2005; 20(11):3130-3135

- [21] 中华医学会生殖医学分会. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识. <http://csmr.cma.org.cn/index.asp>
- [22] 贺昌海. 不孕不育现代诊治技术, 上海: 复旦大学出版社, 2003, 11: 31-35.
- [23] 肖承惊. 中医妇科临床研究, 北京: 人民卫生出版社, 2009, 1: 249.
- [24] 沈雪勇. 针灸学, 北京: 人民卫生出版社, 2007, 2: 210.
- [25] 黄琴峰. 针灸治疗不孕症临床规律探讨. 辽宁中医杂志, 2010; 37(11): 2233-2234.
- [26] 金方. 何嘉琳谈在辅助生育技术中中医药的应用. 北京中医, 2004; 23(6): 329.
- [27] 李东, 郭佳. 补肾调周法改善卵巢储备功能在辅助生殖技术中运用的临床研究. 北京中医药; 2008; 31(2): 131-134.
- [28] 张建伟. 体外受精—胚胎移植降调节后中医辨证思路与方法. 中医药通报, 2007, 6(3): 36.
- [29] 连方, 辛明蔚. 体外受精—胚胎移植患者降调节后肾虚本质探讨. 山东中医药大学学报. 2008; 32(2): 109.
- [30] 连方, 张宁, 张建伟, 等. 中药配合体外授精及胚胎移植治疗不孕症 2 例. 中国中西医结合杂志, 2002; 22(8): 602.
- [31] 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. 中华中医药杂志, 2011; 26(5): 1123-1125.
- [32] 马景兰, 马建新, 王旭初, 等. 促孕丸在试管婴儿中的应用. 中国中西医结合杂志, 2005; 25(6): 547-548.
- [33] 李东. 补肾养血活血法联合体外受精—胚胎移植对妊娠率的影响. 中医杂志, 2008; 49(12): 1084.
- [34] 张明敏, 黄光英, 陆付耳, 等. 银杏叶制剂对体外受精治疗中卵巢反应低下患者的作用. 中国中西医结合杂志, 2003; 23(3): 171-174.
- [35] 单志群, 曾勇, 胡晓东, 等. 补肾调冲法在试管婴儿助孕技术中的运用—附 96 例临床报告. 中医药学报, 2002; 30(6): 10-11
- [36] 邓伟民, 邵玉, 张金玉, 等. 中药益气补肝肾法对辅助生育胚胎种植率的影响. 广州中医药大学学报, 2008; 25(2): 106-108.
- [37] 张建伟, 连方. 桂枝茯苓胶囊在辅助生殖技术中的应用体会. 中国中医药信息杂志, 2005; 12(10): 88.
- [38] 刘丽, 胡喜娇, 吴效科, 等. 中医药治疗胚泡着床障碍的研究进展. 中医杂志, 2010; 51(10): 259-260.
- [39] 孙芝芳. 中药改善子宫内膜容受性的临床研究进展. 中医临床研究, 2011; 3(14): 121-122.
- [40] 肖承惊, 刘雁峰, 江媚. “补肾气, 通胞脉”改善子宫内膜容受性. 生殖与避孕, 2014; 34(7): 595-598.
- [41] 张明敏, 黄光英, 陆付耳, 等. 补肾益气活血汤对多次助孕技术失败患者结局的影响. 微循环学杂志, 2002; 12(2): 10~12.
- [42] 赵彦鹏, 葛明晓, 张金玉, 等. 体外受精—胚胎移植过程中卵巢过度刺激综合征的中医证型临床分析. 中国中医急症, 2011; 20(3): 383-384.

- [43] 朱长玲, 卢帅军, 程涇. 滋阴抑亢调冲汤治疗卵巢过度刺激综合征 200 例. 浙江中医杂志, 2010; 45(6): 407.
- [44] 刘凤云, 张敏, 吴先哲. 中医药治疗卵巢过度刺激综合征的思路与方法. 中医杂志, 2004; 45(2): 143-144.
- [45] 刘颖. 中医药配合体外受精-胚胎移植技术治疗不孕症 2 例. 中医杂志, 2004; 45(8): 606-607.
- [46] 刘颖, 刘云鹏. 中西医结合治疗卵巢过度刺激综合征体会. 中国中医药信息杂志, 2004; 11(11): 1011.
- [47] 孙云. 马大正主任医师治疗卵巢过度刺激综合征经验. 北京中医药大学学报, 2005; 12(5): 25-26.
- [48] 王如跃. 中医药在试管婴儿助孕术中应用 2 例. 中医杂志, 2005; 46(6): 457.
- [49] 谈勇, 夏桂成. 卵巢过度刺激综合征的中医证治探讨. 山西中医学院学报, 2005; 6(4): 24-26.
- [50] 谈勇. 卵巢过度刺激综合征的辨证论治. 江苏中医药, 2006; 27(3): 13-14.
- [51] 谈勇. 中医药在辅助生育技术中应用的优势与思路. 江苏中医药, 2002; 23(1): 7-10.
- [52] 董娟, 夏光惠. 试管婴儿晚期先兆流产验 2 则. 新中医, 2007; 39(3): 67.
- [53] 张明敏, 黄光英, 陆付耳, 等. 银杏叶制剂对体外受精治疗中卵巢反应低下患者的作用. 中国中西医结合杂志, 2003; 23(3): 171-174.
- [54] 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. 广州中医药大学学报, 2006; 23(4): 302-304.
- [55] 徐国男. 针灸加中药治疗对提高试管婴儿成功率的疗效观察. 天津中医药, 2006; 23(4): 341-342.
- [56] 吴育宁. 中医药辅助试管婴儿的治疗经验. 中国中西医结合杂志, 2007; 27(3): 270.
- [57] 蔡惠颜, 佰翠沙, 拉什, 茱丽娅, 卡拉, 等. 中药配合针灸治疗对试管婴儿成功率影响的研究. 新中医, 2008; 40(3): 66.
- [58] 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. 中国妇幼保健, 2007; 22(24): 3403-3405.
- [59] 崔薇, 刘莉莉, 孙伟, 等. 电针对不同证型不孕症患者体外受精-胚胎移植作用的研究. 中国针灸, 2008; 28(4): 254-256.
- [60] 张明敏, 黄光英, 陆付耳, 等. 针刺对胚胎移植怀孕率的影响. 中国针灸, 2002; 22(8): 507-509.
- [61] 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. 中国针灸, 2003; 23(1): 3-5.
- [62] 高天扬, 王瑾, 王洁, 等. 针灸联合宫内人工授精(IUI)治疗多囊卵巢综合征所致不孕 65 例疗效观察. 生殖与避孕, 2009; 29(10): 680-682.
- [63] 陈军, 刘莉莉, 崔薇, 等. 电针干预对卵巢低反应患者体外受精胚胎移植的影响. 中国针灸, 2009; 29(10): 775-779.
- [64] 孙丽君, 孙慧霞, 钱秋然, 等. PCOS 患者血清及卵泡液中 SCF、TGF- β 1 水平与 PCOS 发病及 IVF 结局的关系. 中国优生与遗传杂志, 2012; 20(10): 111-120.
- [65] Cui W, Li J, Sun W, et al. Effect of electroacupuncture on oocyte quality and pregnancy

of patients with PCOS undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *World J Acupuncture-Moxibustion*, 2012; 22(1): 23-29.

[66] Zheng SL, Song FJ, Ma DZ. Guidelines for the number of embryo to transfer following in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008; 102(2): 203-216.

[67] 胡煜, 刘吉, 李宝山, 等. 人类辅助生殖技术中 Day3 胚胎质量与囊胚形成相关性分析. *中国优生与遗传杂志*, 2012; 20(7):114-116.

[68] Farnoosh Bidoue. 针灸辅助胞浆内单精子注射人工受精的临床疗效观察, 北京:北京中医药大学, 2010.

[69] 徐铮铮. 针刺对接受 IVF/ICSI 患者的卵巢血供及妊娠结局的影响, 武汉:华中科技大学, 2010.

[70] Zhang R, Feng XJ, Guan Q, et al. Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: a prospective randomized placebo controlled study. *Fertil Steril*, 2011; 96(4): 912-916.

[71] 张迎春, 李芳园, 李兰荣, 等. 针药对卵巢储备功能影响的临床研究. *四川中医*, 2010; 28(12): 103-104.

[72] 李玉, 冯晓军, 孙伟, 等. 经皮穴位电刺激改善冻融胚胎移植周期患者子宫内膜容受性的临床研究. *现代中医药*, 2012; 11(3): 12-15.

[73] 陈雪梅. 针刺疗法运用于辅助生殖技术对提高子宫内膜容受性的研究, 武汉:华中科技大学, 2010.

[74] 郭佳, 王丽娜, 李东. 改善子宫内膜血流状态提高体外受精-胚胎移植成功率的中医研究与思考. *中西医结合学报*, 2011; 9(12): 1301-1306.

[75] 孟平, 王玲玲, 徐斌, 等. 针刺复合麻醉在经阴道取卵术中的应用. *中国针灸*, 2008; 28(6): 451-455.

[76] 陈前琼, 魏清琳, 张学红. 电针在取卵术中辅助镇痛作用及对杜冷丁不良反应的影响. *中国针灸*, 2012; 32(12): 1113-1116.

[77] 王晓华. 针刺镇痛在体外受精-胚胎移植经阴道超声穿刺取卵术中的应用, 济南:山东中医药大学, 2011.

[78] 孙振高, 连方, 张建伟, 等. 补肾疏肝中药联合针刺对体外受精-胚胎移植患者焦虑抑郁情绪及手术结局的影响. *中国中西医结合杂志*, 2012; 32(8): 1023-1026.

[79] 帅振红, 连方. 针刺在辅助生殖领域中的应用及其作用机制研究进展. *中医杂志*, 2013; 54(24): 2149-2151.

[80] SH Halpern, M Douglas. Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Evidence-based Obstetric Anesthesia*, 2005; 237-238

[81] 梁万年. 医学科研方法学, 北京:人民卫生出版社, 2002: 451-486.

[82] Higgins, Julian PT, and Sally Green, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Vol. 5, Chichester: Wiley-Blackwell, 2008.

[83] Andersen D, Lossl K, Nyboe Andersen A, et al. Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 366 - 72.

[84] 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. *Acupuncture in Medicine*, 2013, acupmed-2012.
- [85] 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. *Fertil Steril*, 2006; 85: 1347-51.
- [86] Domar AD, Meshay I, Kelliher J, et al. The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 2009; 91: 723-6.
- [87] Qu, F., Zhang, D., Chen, L. T., et al. Auricular acupressure reduces anxiety levels and improves outcomes of in vitro fertilization: a prospective, randomized and controlled study. *Scientific reports*, 2014; 4:5028, DOI:10.1038.
- [88] Gejervall AL, 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. *Hum Reprod*, 2005; 20:728-35.
- [89] Ho M, Huang LC, Chang YY, et al. Electroacupuncture reduces uterine artery blood flow impedance in infertile women. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2009; 48:148-151.
- [90] Humaidan P, Stener-Victorin E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique—an alternative to conventional analgesic methods. *Hum Reprod*, 2004; 19: 1367-72.
- [91] Isoyama, D., Cordts, E. B., de Carvalho, et al. Effect of acupuncture on symptoms of anxiety in women undergoing in vitro fertilisation: a prospective randomised controlled study. *Acupuncture in Medicine*, 2012; 30(2), 85-88.
- [92] Di Villahermosa, Daniela Isoyama Manca, et al. Influence of acupuncture on the outcomes of in vitro fertilisation when embryo implantation has failed: a prospective randomised controlled clinical trial. *Acupuncture in Medicine*, 2013; 31(2): 157-161.
- [93] Moy I, Milad MP, Barnes R, et al. Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2011; 95: 583-7.
- [94] Sator-Katzenschlager SM, Wolfler MM, Kozek-Langenecker SA, et al. Auricular electro-acupuncture as an additional perioperative analgesic method during oocyte aspiration in IVF treatment. *Hum Reprod*, 2006; 21: 2114-20.
- [95] Shuai, Z., Lian, F., Li, P., et al. Effect of transcutaneous electrical acupuncture point stimulation on endometrial receptivity in women undergoing frozen-thawed embryo transfer: a single-blind prospective randomised controlled trial. *Acupuncture in Medicine*, 2014; acupmed-2014.
- [96] So, E. W. S., Ng, E. H. Y., Wong, Y. Y., et al. Acupuncture for frozen - thawed embryo transfer cycles: a double-blind randomized controlled trial. *Reproductive biomedicine online*, 2010; 20(6): 814-821
- [97] Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Nilsson L, Wikland M, Janson PO. A prospective randomized study of electro-acupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, 1999; 14: 2480 - 2484.
- [98] Stener-Victorin E, Waldenstrom 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. *Hum Reprod*, 2003; 18: 1454-60.

[99] Westergaard LG, Mao Q, Kroglund M, et al. Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*, 2006; 85: 1341-6.

[100] 李静, 崔薇, 孙伟, 等. 电针对多囊卵巢综合征患者纺锤体及卵子质量的影响. *中国中西医结合杂志*, 2015; 35(3): 304-309.

[101] 刘建平. 随机对照试验的依从性和意向性治疗分析. *中国中西医结合杂志*, 2003; 12(23): 884-886.

[102] KFSchulz, DGAltman, D Moher. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Medical Research Methodology*, 2001; (1): 2.

[103] Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998; 352(9125): 364-65.

[104] Lund, Iréne, Thomas Lundeberg. Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls? *Acupuncture in Medicine*, 2006; 24(1): 13-15.

[105] Cho, Z. H., Hwang, S. C., Wong, E. K., et al. Neural substrates, experimental evidences and functional hypothesis of acupuncture mechanisms. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006; 113(6): 370-377.

[106] Stener-Victorin, E., Lundeberg, T., Waldenström, U., et al. Effects of electro-acupuncture on corticotropin-releasing factor in rats with experimentally-induced polycystic ovaries. *Neuropeptides*, 2001; 35(5): 227-231.

[107] Stener-Victorin, E., Lundeberg, T., Cajander, S, et al. Steroid-induced polycystic ovaries in rats: effect of electro-acupuncture on concentrations of endothelin-1 and nerve growth factor (NGF), and expression of NGF mRNA in the ovaries, the adrenal glands, and the central nervous system. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2003; 1(1), 1.

[108] Stener-Victorin, E., Waldenstrom, U., Andersson, S. A., et al. Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture. *Human Reproduction*, 1996; 11(6), 1314-1317.

[109] Stener-Victorin, Elisabet, Rie Kobayashi, Mieko Kurosawa. Ovarian blood flow responses to electro-acupuncture stimulation at different frequencies and intensities in anaesthetized rats. *Autonomic Neuroscience*, 2003; 108(1): 50-56.

[110] Bonta, I. L. Acupuncture beyond the endorphin concept?. *Medical hypotheses*, 2002; 58(3): 221-224.

[111] Zijlstra, F. J., Van Den Berg-De Lange, I., Huygen, F. J, et al. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators of inflammation*, 2003; 12(2): 59-69.

[112] Yun, S. J., Park, H. J., Yeom, M. J., et al. Effect of electroacupuncture on the stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neuroscience letters*, 2002; 318(2), 85-88.

- [113] Han, S. H., Yoon, S. H., Cho, Y. W., et al. Inhibitory effects of electroacupuncture on stress responses evoked by tooth-pulp stimulation in rats. *Physiology & behavior*, 1999; 66(2), 217-222.
- [114] Stener -Victorin, E., Waldenström, 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. *Human Reproduction*, 2003; 18(7), 1454-1460.
- [115] 何丹娟, 黄光英, 张明敏. 针刺后三里, 三阴交对胚泡着床障碍大鼠子宫 VEGF 表达的影响. *微循环学杂志*, 2008; 18(4), 8-10.
- [116] El-Toukhy, Tarek, Yakoub Khalaf. The impact of acupuncture on assisted reproductive technology outcome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2009; 21(3): 240-246.
- [117] 费字形, 刘建平. 针刺临床试验中有关治疗措施的报告—STR ICTA 标准介绍及评价. *中医杂志*, 2007; 48(11): 983-985.
- [118] 张宏伟, 唐金陵. 针灸临床试验中安慰针的设计与选用. *中国中西医结合杂志*, 2003; 23(4), 247-250.
- [119] 罗永芬. 腧穴学, 上海: 上海科学技术出版社, 2000, 7-27.
- [120] 王德琛. 针灸穴名国际标准化手册 (中英对照), 北京: 人民卫生出版社出版, 1988.
- [121] 王德琛. 中国针灸穴位通鉴, 青岛: 青岛出版社. 2004, 2.
- [122] 李鼎. 经络学, 上海: 上海科学技术出版社, 1999, 1-17.
- [123] Smith, C., Coyle, M., Norman, R. J. Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer. *Fertility and sterility*, 2006; 85(5), 1352-1358.
- [124] Smith, C., Coyle, M., Norman, R. J. Does acupuncture improve the endometrium for women undergoing an embryo transfer: a pilot randomised controlled trial. *Australian Journal of Acupuncture and Chinese Medicine*, 2009; 4(1), 7.
- [125] Madaschi, C., Braga, D. P. A. F., Figueira, R. D. C. S., et al. Effect of acupuncture on assisted reproduction treatment outcomes. *Acupuncture in Medicine*, 2010; acupmed2022.
- [126] Jing, L. I., Wei, C. U. I., Wei, S. U. N., & Ji, W. E. N. Effect of electroacupuncture on egg quality and tumor necrosis factor- α of patients with polycystic ovarian syndrome. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion*, 2014; 24(3), 9-15.
- [127] 陈军, 崔薇, 李静, 等. 电针干预对多囊卵巢综合征患者体外受精胚胎移植的作用研究. *中国妇幼保健*, 2009; 24(30): 4262-4264.
- [128] 陈军, 刘莉莉, 崔薇, 等. 电针干预对卵巢低反应患者体外受精胚胎移植的影响. *中国针灸*, 2009; 29(10): 775-779.
- [129] 陈军, 赵英, 孙伟. 电针干预对自然周期冻融胚胎移植的影响. *中国性科学*, 2009; 18(8): 33-35.
- [130] 孙伟, 张敏, 崔薇. 电针联合 TDP 对肾虚型不孕患者体外受精胚胎移植的疗效观察. *山东中医药大学学报*, 2010; 34(1): 56-58.
- [131] 孙伟, 赵玉, 崔薇, 等. 针药联合应用对因 EM 行 IVF-ET 患者妊娠结局的研究. *中国优生与遗传杂志*, 2011; 19(5): 108-109.
- [132] 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. *中国妇幼保*

健, 2007; 22: 3403-3405.

[133] 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. 中国针灸, 2011; 31(8): 687-690.

[134] 崔薇, 李静, 孙伟, 等. 超促排卵过程中加用电针干预对体外受精—胚胎移植患者妊娠结局的影响. 山东医药, 2012; 52(37): 7-10.

[135] 王波, 陈琛, 王亚男, 等. 温肾养血冲剂联合经皮穴位电刺激治疗 IVF-ET 中卵巢低反应患者的临床疗效. 中国性科学, 2012; 21(5): 32-35.

[136] 姚伊, 孙伟, 闻姬. 盆底肌按摩对行 IVF-ET 卵巢储备低下患者妊娠结局影响. 辽宁中医药大学学报, 2014; 16(9): 169-171.

[137] 连方, 刘菲, 帅振虹. 经皮穴位电刺激对高龄妇女卵细胞质量及 Bcl-2、Bax 的影响. 上海针灸杂志, 2014; 33(12): 1097-1099.

[138] 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. 中国针灸, 2015; 35(2): 109-113.

[139] 陈芊, 郝翠芳. 针灸对体外受精—胚胎移植者妊娠结局的影响. 中国针灸, 2015; 35(4): 313-317.

[140] 尹香花, 岑祥庚, 尤昭玲. 针灸与中药在体外受精与胚胎移植中的助孕作用. 中国中医药信息杂志, 2010; 17(12): 81-82.

[141] 于晓丽, 陈军, 孙伟. 针药对因子宫内膜异位症体外受精患者妊娠结局的影响. 辽宁中医杂志, 2010; 37(4): 731-733.

[142] 孙振高, 连方, 张建伟, 等. 腔内短波理疗联合针刺对体外受精—胚胎移植子宫内膜容受性的影响. 中医杂志, 2012; 53(22): 1927-1929, 1940.

[143] 顾淑英, 田麒, 胡越吉, 等. 以中医补肾调冲针法辅助体外受精—胚胎移植治疗不孕症的临床疗效观察. 天津中医药, 2012; 29(5): 440-442.

[144] 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. 广州医药, 2015; 46(1): 13-16.

[145] 杨宝芝, 崔薇, 李静. 电针对多囊卵巢综合征患者卵子质量及妊娠结局的影响. 针刺研究, 2015; 40(2): 151-156.

[146] 孙国杰. 针灸学, 上海: 上海科学技术出版社, 2005, 5.

[147] 石学敏. 针灸治疗学, 北京: 人民卫生出版社, 2004, 1.

[148] 杨甲三. 针灸学, 台北: 知音出版社, 2008.

[149] 孙外主针灸临证指要香港: 商务印书馆(香港)有限公司, 2004, 1: 55-92.

[150] 辛万和, 张景祥. 针灸治疗不孕症的临床体会—临证治疗经验精华(九). 针灸临床杂志, 1995; 11(4): 38-39.

[151] 吴耀持, 邱伊白. 四关穴的理论与实践探析. 中医文献杂志, 1999; (2): 21-22.

[152] 刘立公, 顾杰, 杨韵华. 不孕证的古代针灸治疗特点分析. 中医文献杂志, 2005; (1): 14-16.

[153] 石学敏. 针灸治疗学, 北京: 人民卫生出版社. 2004, 1: 431-434.

[154] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准: 经穴部位, 北京: 国家技术监督局, 1991: 4-22.

[155] 杨甲三. 针灸学. 台北: 知音出版社, 2008: 431.

- [156]王磊. 中国和欧洲两个耳针体系中定位和诊巧程序的比较研究——不同耳穴心区定位的临床比较研究. 博士论文. 北京中医药大学, 45, 2016.
- [157] 王冰. 黄帝内经, 北京: 人民卫生出版社, 1963.
- [158] 葛洪. 肘后备急方, 广州: 广东科学技术出版, 2012.
- [159] 罗永芬. 腧穴学, 上海:上海科学技术出版社, 2000, 5: 244, 253.
- [160] 孙思邈. 千金要方, 北京: 人民卫生出版社, 1955.
- [161] 危亦林. 世医得效方, 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- [162] 孙思邈. 银海精微, 北京: 人民卫生出版社, 1956.
- [163] 杨继洲. 针灸大成, 北京: 人民卫生出版社, 1963.
- [164] 吴尚先. 理瀹骈文, 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [165] 汪宏. 望诊遵经, 上海: 上海科学技术出版社, 1959.
- [166] 张振艺. 厘正按摩要术, 北京: 人民卫生出版社, 1955.
- [167]王磊. 中国和欧洲两个耳针体系中定位和诊巧程序的比较研究——不同耳穴心区定位的临床比较研究. 博士论文. 北京中医药大学, 46, 2016.
- [168] 中国针灸学会耳穴诊治专业委员会, GB/T, 13734-92, 耳穴名称与部位. 北京: 中国标准出版社, 1992.
- [169] 中国针灸学会耳穴诊治专业委员会, GB/T, 13734-2008, 耳穴名称与定化北京; 中国标准出版社, 2008.
- [170] Zhao B, Zhou L. Auricular acupuncture point. World Journal of Acupuncture-Moxibustion (WJAM), 2013; 23(3): 12-21
- [171] 蕾兰, 刘迈兰, 曾芳, 等. 针灸治疗不孕症的古代文献分析. 辽宁中医杂志, 2009; 36(11): 1968-1969.
- [172] 孙国杰. 针灸学. 上海:上海科学技术出版社, 2000, 5: 188-189.
- [173] 孙伟, 纪春艳, 张敏. 两种不同镇痛方法在辅助生殖技术取卵手术中及术后镇痛疗效的观察比较. 中国妇幼保健, 2011; 26: 96-97.
- [174] 寇志坚. 不同麻醉方式在经阴道穿刺取卵术中的效果评价. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2014; 33(2): 103-106.
- [175] 杨甲三. 针灸学, 台北:知音出版社, 2008: 229-230.
- [176] 经络学. 李鼎, 上海:上海科学技术出版社, 1999, 4: 33-39.
- [177] 李宝岩. 合谷穴治疗痛证的整理研究. 中医临床研究, 2012; 4(12): 121-122.
- [178] 张海山, 高希言. 针刺督脉的临床研究概况. 中医文献杂志, 2008; 26(5): 47-49.
- [179] Hang WY, Huang GY, Liu J, et al. Acupuncture induced improvement of endometrial receptivity of rats with polycystic ovary syndrome treated by clomiphene for ovarian stimulation. World J Acupuncture -Moxibustion, 2009; 19(2):30-37.
- [180] 罗元恺, 张玉珍. 罗元恺妇科经验集, 上海: 上海科学技术出版社, 2005, 1: 68.
- [181] 王少锦. 针灸效应与细胞信息传导关系的初步探讨. 中国中医基础医学杂志, 2004; 10(11): 31-33.
- [182] 郭佳, 王丽娜, 李东. 改善子宫内膜血流状态提高体外受精—胚胎移植成功率的中医研究与思考[J]. 中西医结合学报, 2011; 9 (12): 1301-1306.
- [183] 黄晓燕. 针刺在辅助生殖领域中的应用. 中国计划生育学杂志, 2012; 20(10): 714-716.

- [184] 李柳铭, 吴洪波, 袁华, 等. IVF—ET 中卵巢基质血流动力学变化与卵巢反应性的关系. 广西医学, 2008; 30(2), 153-156.
- [185] 张燕, 杨菁, 徐望明, 等. 体外受精-胚胎移植中卵泡血流参数与妊娠结局的关系. 武汉大学学报, 2007; 28(6): 795-797, 816.
- [186] Kim KH, Oh DS, Jeong JH, et al. Follicular blood flow is a better predictor of the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than follicular fluid vascular endothelial growth factor and nitric oxide concentrations. Fertil Steril, 2004; 82(3): 586-592.
- [187] Shrestha SM, Costello MF, Sjoblom P, et al. Longitudinal assessment of ovarian perifollicular and endometrial and non-pregnant cycles in the IVF setting. J Assist Reprod Genet, 2004; 21(11): 387-395.
- [188] Coulam, C. B., Goodman, C., Rinehart, J. S. Colour Doppler indices of follicular blood flow as predictors of pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. Human Reproduction, 1999; 14(8), 1979-1982.
- [189] 傅巧慧, 李有第, 林咸明. 针刺调神法在 IVF-ET 术后患者中的应用浅析. 浙江中医药大学学报, 2015; 39(5): 391-393.
- [190] 徐丽平, 杨广清, 吴方贵, 等. 体外受精—胚胎移植不同阶段焦虑、抑郁情绪与治疗结局的相关性. 现代临床护理, 2014; 13(5) : 27-30.
- [191] Smith, C. A., Ussher, J. M., Perz, J., et al. (2011). The effect of acupuncture on psychosocial outcomes for women experiencing infertility: a pilot randomized controlled trial. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2011; 17(10), 923-930.
- [192] 黄丽春. 耳穴治疗学, 北京: 科学技术文献出版社, 2005
- [193] 杨卉. 耳针疗法作用机理的研究进展. 湖北中医药大学学报, 2011; 13(2): 65-67.
- [194] 连方, 梁静雅. 体外受精—胚胎移植中控制性超排卵后的中医证候分布. 中医杂志, 2012; 53(6): 485- 487.
- [195] 栾红兵, 吴丽敏. 中医辨证预处理对体外受精—胚胎移植妊娠结局的影响. 中医药临床杂志, 2012; 24(7): 662-665.
- [196] 杨艳, 胡敏. 静脉麻醉下行人工流产道德探讨. 实用护理杂志, 1999; 15(6): 23-24.
- [197] 林绮丽, 李林娜. 异丙酚不同给药速度在人工流产术中的应用研究. 中国医师杂志, 2004; (增刊): 234-235.
- [198] 张玲, 洪名云. 异丙酚、芬太尼复合麻醉用于阴道取卵术的临床探讨. 安徽医药, 2004; 8(6): 414-415.
- [199] 周寒鹰, 师娟子、刘朝阳等. 异丙酚用于阴道取卵术的妊娠结局观察. 国外医学妇幼保健分册, 2004; 15(5): 313-314.
- [200] Sleigh J W, Stern R D A, Steyn R M L, et al. Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment. Physiol Meas. 2004; 25(4): 921-934.
- [201] 边文会, 郝威, 陈惠娟, 等. 穴位电刺激在人流镇痛中应用的临床研究. 河北中医药学报: 2007; 22(3): 32-33.
- [202] Ann-Louise Gejervall, Elisabet Stener-Victorin, Anderson Möller. Electro-acupun

cture versus conventional analgesia: a comparison of pain levels during oocyte aspiration and patients' experiences of well-being after surgery. *Human Reproduction*. 2005; 11(3): 728-735.

[203] 孟平, 王玲玲. 针刺复合麻醉对不同痛阈患者的镇痛效果. *中国针灸*, 2009; 29(1):29-31.

[204] 陈华德, 金灵青, 娄冉, 等. 百会穴电针和埋线对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及血清 CORT 和 ACTH 的影响. *上海针灸杂志*, 2010; 29(4): 244-247.

[205] 李杰. 针刺法用于人工流产术中镇痛观察. *工企医刊*, 2005; 18(3):52-53.

[206] 姬广臣, 俞瑾, 董志强, 等. 电针镇痛时炎症痛大鼠 PAG 部位 I 型白细胞介素-1 受体 mRNA 表达的变化[J]. *针刺研究*, 2003; 28(2): 111-114.

[207] 孔伟. 针刺复合镇痛在 IVF-ET 取卵术中作用的研究, 济南: 山东中医药大学, 2006.

附 录

附录 1: 英文缩略词表

| 缩略词 | 英文全称 | 中文全称 |
|-------------------|--|--------------|
| AID | artificial insemination with donor's semen | 供体人工授精 |
| AIH | insemination with husband's semen | 夫精人工授精 |
| AIM | artificial insemination with mixture semen | 混合精液人工授精 |
| BPR | Biochemical Pregnancy Rate | 生化妊娠率 |
| ART | Assisted reproductive technology | 辅助生殖技术 |
| AurIA | Auricular acupuncture | 耳穴针刺 |
| BBT | Basal body temperature | 基础体温测定 |
| CC | Clomiphene citrate | 克罗米芬 |
| CCTs | Clinical controlled trials | 非随机对照试验 |
| COH | controlled ovarian hyperstimulation | 控制性卵巢刺激 |
| CPR | Clinical pregnancy rate | 临床妊娠率 |
| EA | Electro-Acupuncture | 电流刺激针刺 |
| EMs | Endometriosis | 子宫内膜异位症 |
| FET | Frozen embryo transfer | 冷冻胚胎移植 |
| FSH | Follicle-stimulating hormone | 促卵泡激素 |
| HCM | Herbal Chinese Medicine | 中草药 |
| hCG | Human chorionic gonadotropin | 人类绒毛膜促性腺激素 |
| GCM | Granular Chinese Medicine | 中药颗粒 |
| Gn | Gonadotropin | 促性腺激素 |
| GnRH _a | Gonadotropin releasing hormone analogue | 促性腺激素释放激素类似物 |
| GnRH-a | Gonadotropin releasing hormone-agonist | 促性腺激素释放激素激动剂 |
| GnRH-A | Gonadotropin releasing hormone antagonist | 促性腺激素释放激素拮抗剂 |
| hMG | Human menopausal gonadotropin | 人类绝经促性腺激素 |
| HS | Hysteroscopy | 宫腔镜 |
| ICSI | Intra-Cytoplasmic Sperm Injection | 卵胞浆内单精子注射 |
| IGF-I | Insulin-like growth factors-I | 胰岛素生长因素-I |
| IR | Insulin resistance | 胰岛素抵抗 |
| IUI | Intra-Uterine Insemination | 人工授精 |
| IVF-ET | In Vitro Fertilizaion and embryo transfer | 体外受精—胚胎移植 |

| | | |
|------|--|-----------------|
| IVM | In Vitro Maturation | 未成熟卵母细胞体外成熟技术 |
| LBR | Live Birth Rate | 抱婴率 |
| LE | Letrozole | 来曲唑 |
| LH | Luteinizing hormone | 促黄体激素 |
| LS | Laparoscopy | 腹腔镜 |
| LUFS | Luteinized unruptured follicle syndrome | 未破裂卵泡黄素化综合征 |
| MA | Manual Acupuncture | 手法针刺 |
| MR | Miscarriage Rate | 早期流产率 |
| OC | Oral Contraceptive | 口服避孕药 |
| OHSS | Ovarian Hyperstimulation Syndrome | 卵巢过度刺激综合征 |
| OPR | Ongoing Pregnancy Rate | 持续妊娠率 |
| OI | Ovulation Induction | 诱导排卵 |
| PCOS | Polycystic Ovary | 多囊卵巢 |
| PCOS | Polycystic Ovary Syndrome | 多囊性卵巢症候群 |
| PGD | Perimplantation genetic diagnosis | 种植前胚胎遗传学诊断 |
| PZD | Partial zonal dissection | 透明带部份切除 |
| RCT | Randomized Clinical Trials | 随机对照临床研究 |
| rFSH | Recombinant FSH | 经由基因重组技术生产的 FSH |
| rhCG | Recombinant hCG | 经由基因重组技术生产的 hCG |
| rLH | Recombinant LH | 经由基因重组技术生产的 LH |
| SCF | Serum cytokine factors | 血清干细胞因子 |
| SHBG | Sex Hormone-Binding Globulin | 性激素结合球蛋白 |
| SUZI | Subzonal insemination | 透明带下受精 |
| TEAS | Transcutaneous electrical acupoint stimulation | 经皮穴位电刺激 |
| uFSH | urinary FSH, purified | 尿液促卵泡激素 |
| WHO | World Health Organization | 世界卫生组织 |

附录 2：文献数据提取表

文献数据提取表(□纳入编号：)

| | | | | |
|-------|--------------------------|---|--|--------------|
| 数据来源 | 文献编号 (作者提供) | | | |
| | 作者/标题 | | | |
| | 文献出处/年份 | | | |
| | 病例来源 | □医院门诊□私家门诊□其他, 注明 | | |
| | 基金支持 | □有, 注明_____□无 | | |
| 纳入/排除 | 确定纳入条件 | 病例是否经诊断诊断为不孕并进行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)? | 是/否 | |
| | | 是否随机对照试验(RCT)? | 是/否 | |
| | | 是否比较任何一种穴位刺激方法或穴位刺激联合西药方法治疗的临床对照研究? | 是/否 | |
| | | 疗效指标是否包含生化/临床妊娠率? | 是/否 | |
| | | 是否全文文献? | 是/否 | |
| | | 是否属于已发表文献? | 是/否 | |
| | 排除原因 | 与研究主题无关、非临床临究文献、无医学对照、疗效数据缺乏或不足、只比较生理指针、无显示妊娠率等数据、非药物或针灸治疗或只比较西药治疗; 其他: | | |
| 研究方法 | 研究设计 | 针刺/电针/TEAS/艾灸/耳穴/针药结合对照(VS) 西药 | | |
| | 研究时限 | 年月至年月, 共年月 | | |
| | 研究应用方法 | 自身对照 /随机抽样(方法: _____)/其它: | | |
| | 盲法应用 | 采用盲法(单/双); 无 | | |
| 病例资料 | 研究总人数 | | | |
| | 年龄 (平均年龄/年限) | 年龄 年限 | 治疗组: 岁, 岁(平均); 对照组: 岁, 岁(平均) 治疗组: 年, 年(平均); 对照组: 年, 年(平均) | |
| | 诊断标准: (不孕病程) 不孕年期: 年; | □符合《中药新药临床研究指导原则》中不孕的诊断标准, 包括排卵障碍不孕、黄体不足不孕, 而进行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗。 □没有提及诊断标准 其他诊断标准: | | |
| | | | | |
| 干预 | 干预时限 | 个月/IVF-ET 前/后次; 总次数 | | |
| | 参与研究人数 | 治疗组:; 对照组: | | |
| | 干预方法 | 治疗组 | | |
| | | 对照组 | (安慰) (空白) | |
| | 干预详请 | 治疗组 | | |
| | | 对照组 | (安慰) (空白) | |
| 治疗结果 | 生化/临床妊娠率 | 治疗组 | (生化) | 较优/差 (临床) |

| | | | | |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------|
| | | 对照组 | (安慰) (空白) | |
| | 持续妊娠率 | 治疗组 | | 较优/差 |
| | | 对照组 | (安慰) (空白) | |
| | (其他)血清激素水平 | FSH, LH, PRL, E2, P, T | | 较优/差 |
| | (其他)获卵个数 | | | 较优/差 |
| | (其他)优质胚胎率 | | | 较优/差 |
| | (其他)胚胎种植率 | | | 较优/差 |
| | (其他)抱婴率 | | | 较优/差 |
| | (其他)早期流产率 | | | 较优/差 |
| | P 值 | 妊娠率: P = (生化); P = (临床) | | |
| 研究结果 | 脱落人数/原因 | 治疗组 | | |
| | | 对照组 | | |
| 不良反应 | 副作用人数(详情) | 治疗组 | | |
| | | 对照组 | | |
| 其他 | 改良 JADAD 评分 (详见: 附表) | (一) | 随机序列产生 (Random sequence production) | |
| | | (二) | 分配隐藏 (Allocation concealment) | |
| | | (三) | 盲法 (Blinding method) | |
| | | (四) | 撤出与退出 (Withdrawal) | |
| | | | 改良 JADAD 评分总值 | |
| 主要结论(研究作者) | | | | |
| 研究作者意见 | | | | |
| 备注 | | | | |

注表：改良 Jadad 量表 (Modified Jadad's Scale)

| 评分项目 (Scoring Items) | 评分 (Score) | 依据 (Reasons) |
|--|---------------|----------------------------------|
| 1. 随机序列产生 (Random sequence production) | | |
| 恰当 (Adequate) | 2 | 计算器产生的随机数字或类似方法 |
| 不清楚 (Unclear) | 1 | 随机试验但未描述随机分配方法 |
| 不恰当 (Inadequate) | 0 | 采用交替分配的方法, 如单双号 |
| 2. 分配隐藏 (Allocation concealment) | | |
| 恰当 (Adequate) | 2 | 中心或药房控制分配方案等, 使医生和受试者无法预知分配序列的方法 |
| 不清楚 (Unclear) | 1 | 只表明使用随机数字或其他随机分配方案 |
| 不恰当 (Inadequate) | 0 | 交替分配、病例号等任何不能防止分组的可预测性的措施 |
| 3. 盲法 (Blinding method) | | |
| 恰当 (Adequate) | 2 | 采用了完全一致的安慰剂或类似方法 |
| 不清楚 (Unclear) | 1 | 试验陈述为盲法, 但未描述方法 |
| 不恰当 (Inadequate) | 0 | 未采用双盲或设盲方法不恰当 |
| 4. 撤出与退出 (Withdrawal) | | |
| 已描述 (Descripted) | 1 | 描述了撤出或退出的数目和理由 |
| 未描述 (Undescripted) | 0 | 未描述撤出或退出的数目和理由 |

(改良 JADAD 计分法分为 1-7 分, 以总分 1-3 分为低质量研究, 4-7 分为高质量研究。)

致 谢

本研究课题和论文是在罗教授指导及协助下完成的。

在此，要衷心感谢我的导师罗颂平教授这三年多来对我学习上的指导与启发。导师渊博的学科知识、精湛的医术、丰富的临床经验、严谨的治学态度、高尚的医德对我影响至深。让我为未来医务生涯树立了目标、稳固了根基、掌握了科研概念，使诊疗能力得到提升，成为我受用终生的财富。罗教授能在百忙中还能坚持对教学、对临床的热诚，亦将成为我一生学习楷模。

另外要感谢广州中医药大学中医妇科教研室各位老师、学姐学妹们，给与我的协助与方便。感谢同学们的一路支持、鼓励。同时，感谢家人对我学业的支持及理解，是我能追求向前的坚强后盾。

谨此，向各位致以诚挚的感谢。