

Study on the Improvement of Endometrial Receptance in Repeated Implantation Failure by Regulating IDO by Bushen Tiaozhou Prescription

Ke Zhao¹, Qiaolong Wu², Chen Wu³

¹Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²Maternal and Child Health Hospital of Shangrao City, Shangrao Jiangxi

³Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

Email: zhaoke4635@sina.com

Received: Apr. 5th, 2019; accepted: Apr. 19th, 2019; published: Apr. 28th, 2019

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy of uterine immune microenvironment of Bushen Tiaozhou Recipe in IVF-ET repeated implant. **Methods:** 47 cases which failed implanting repeatedly were as the research objectives, and given Bushen Tiaozhou treatment; the expression of IDO was then tested. **Results:** The expression of IDO was higher after treatment. The difference was statistically significant. **Conclusion:** The traditional Chinese medicine recipe Bushen Tiaozhou can increase the expression of IDO. Besides, it can promote the embryo immune tolerance and help the embryo implantation success.

Keywords

Bushen Tiaozhou Recipe, IVF-ET, Uterine Immune Microenvironment

补肾调轴方调控IDO改善反复种植失败者子宫免疫微环境的研究

赵珂¹, 吴巧珑², 吴晨³

¹天津市中医药研究院附属医院, 天津

²上饶市妇幼保健院, 江西 上饶

³天津中医药大学, 天津
Email: zhaoke4635@sina.com

收稿日期: 2019年4月5日; 录用日期: 2019年4月19日; 发布日期: 2019年4月28日

摘要

目的: 评价补肾调轴方改善IVF-ET反复种植失败者子宫免疫微环境的临床疗效。**方法:** 将47例反复种植失败的患者作为研究对象, 予补肾调轴方颗粒进行治疗, 检测子宫内膜IDO的表达。**结果:** 治疗后IDO的表达较治疗前提高, 差异有统计学意义。**结论:** 中药补肾调轴方能上调子宫内膜IDO的表达, 促进胚胎免疫耐受, 有助于胚胎的着床成功。

关键词

补肾调轴方, 体外受精-胚胎移植(IVF-ET), 子宫免疫微环境

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着女性生育年龄的后移和二胎政策的放开, 生殖健康问题是妇产科目前面临的重要课题。不孕症虽不是致命性疾病, 但是可以造成家庭不和及个人心理创伤, 是影响男女双方身心健康的医学和社会问题。自20世纪以来辅助生殖技术发展迅速, 是不孕症治疗的伟大成就之一[1], 但是仍有许多患者反复种植失败, 造成巨大的生理及心理伤害。反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)是指患者连续多次(≥ 2 次)胚胎移植失败, 或累积移植 >10 个优质胚胎仍未成功[2]。RIF在辅助生殖技术中约占10%, 子宫免疫微环境是影响胚胎种植的重要因素。研究表明[3][4]: 移植过程中妊娠的发生是免疫耐受的过程。因此本课题在前期研究证实补肾调轴方能有效改善RIF患者子宫内膜容受性基础上, 观察补肾调轴方对子宫免疫微环境的影响, 证实中药能通过上调IDO改善IVF-ET内膜种植免疫微环境, 促进胚胎着床成功, 提高患者妊娠的几率。

2. 病例来源

1) 所有病例来源于2015年10月~2017年8月在天津武警后勤学院附属医院生殖中心(本课题合作单位)行IVF-ET反复失败患者, 总共纳入病例47例。

2) 纳入标准: ①符合“不孕症”诊断标准的患者; ②符合《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通知》(卫科教发[2003]176号)中规定的IVF-ET适应症; ③25岁 \leq 年龄 \leq 40岁者; ④经过2次植入优质胚胎失败的IVF患者; ⑤月经周期正常者。

3) 排除标准: ①符合《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通知》(卫科教发[2003]176号)中规定的IVF-ET禁忌症; ②年龄 >40 岁或卵巢低反应者; ③输卵管积水患者; ④女方子宫畸形、宫腔粘连、子宫内膜息肉、黏膜下肌瘤或子宫内膜营养不良者; ⑤患者不愿参与研究或不坚持配合治疗者。

3. 研究方法

3.1. 治疗方法

所有患者在月经来潮之后开始服用补肾调轴方，每日 2 次，每次 1 袋，连服 4 周后停药，于下一月经周期再开始服药，疗程共 3 个周期。

3.2. 治疗药物

补肾调轴方所用药物采用康仁堂全成分中药免煎颗粒剂。具体组成：紫河车 5 g，鹿角胶 10 g，党参 30 g，淫羊藿 30 g，女贞子 30 g，当归 15 g，白芍 30 g，川芎 15 g，赤芍 15 g，茯苓 15 g，白术 15 g，柴胡 8 g，香附 15 g，陈皮 15 g，炙甘草 10 g。

3.3. 检测指标

治疗前后子宫内膜 IDO；于自然月经周期的第 20~24 天，刮匙刮取少许子宫内膜组织，10%甲醛固定，免疫组化法检测。

最后统一用显微镜($\times 200$ 和 $\times 400$)拍片，Image-Pro Plus 6.0 分析结果。

4. 统计方法

SPSS17.0 软件包统计分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，非正态分布计量资料，以中位数 \pm 四分位数间距表示($M \pm Q$)，差值 d 进行正态性分析，若服从正态分布，统计分析用配对样本 t 检验表示，若不服从正态分布，统计分析用秩和检验表示。

5. 研究结果

子宫内膜 IDO 的表达见表 1

与治疗前相比，补肾调轴方治疗 3 周期后，子宫内膜组织中 IDO 表达增加，差异有统计学意义($P = 0.035$)。

Table 1. Changes of IDO content in endometrium during the implantation before and after treatment
表 1. IDO 治疗前后在种植窗期子宫内膜的平均光密度

组别	例数 (例)	IDO $M \pm Q$	Z 值	P 值
治疗前	47	0.08 ± 0.03	-2.103	0.035
治疗后	47	0.09 ± 0.05		

经秩和检验， $P < 0.05$ ，治疗前后 IDO 差异有统计学意义。

6. 讨论

胚胎着床过程是依赖由免疫细胞和免疫分子构成的免疫微环境下的一种积极的、主动的、被精细调控的免疫反应。吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)在哺乳动物的组织与细胞广泛表达，可抑制免疫细胞增殖及活性，并通过多种机制调节免疫。IDO 的表达参与并诱导了同种异体移植免疫耐受，在抑制同种器官移植排斥中发挥重要作用。研究证实 IDO 可以抑制 NK 细胞的增殖、活化，参与免疫耐受等多种生理病理过程[5]，还能通过影响环氧合酶 2 (COX-2)、基质金属蛋白酶(MMP)的表达，调控其他体细胞的生物学功能[6]。IDO 可以通过诱导色氨酸的代谢，从而抑制移植物排斥反应，延长移植

物的存活时间。是妊娠免疫耐受的重要机制之一，参与调节母胎免疫关系，保护胎儿免受母体 T 细胞的攻击。URSA 发生的机制之一可能是 IDO 的功能障碍或数量减少使母胎界面妊娠免疫耐受失败[7]，所以正常的 IDO 表达在胚胎着床和妊娠维持中发挥着不可替代的作用。本文研究显示经补肾调轴方治疗后，子宫内膜种植窗期 IDO 表达增强，与治疗前相比有统计学意义。

中医药治疗不孕症具有悠久的历史 and 强大的优势，早在夏商周时代既已有了治疗不孕症的药物[8]。因为补肾中药具有调经助孕、促排卵、促进早期胚胎发育的作用，因此有研究者将补肾中药应用于辅助生殖技术，以期提高受孕率。祖国医学认为肾主生殖，先天之本，“经水出诸肾”，对女性生殖功能起主导作用。肾精是构成人体的基本物质，肾气是机体功能活动的原动力。肾不仅主宰“肾-天癸-冲任-胞宫”轴之间的功能协调，并通过胞脉直接作用于胞宫。胞宫的生理功能是产生月经和孕育胎儿，胞宫的免疫功能正常是育龄妇女成功受孕的重要环节。肾主生殖，同时为免疫之本，可以有效调节免疫系统，肾的平衡与调节在机体的免疫中起着重要作用[9]。笔者认为 RIF 的中医病因病机正是“肾-天癸-冲任-胞宫轴”功能失调导致胞宫纳受胚胎障碍，故以补肾为核心，从疏肝、健脾、活血各靶点着手，确立了补肾填精调轴、疏肝活血益脾为基础的治法，以期达到整体优化患者生殖机能、改善子宫免疫微环境，提高 RIF 移植成功率的目的。补肾调轴方中以鹿角胶，紫河车、女贞子、淫羊藿为君，发挥补肾壮阳填精之效；柴胡、香附、白芍疏肝解郁，党参、白术、陈皮、茯苓益气健脾，燥湿化痰，当归、川芎、赤芍活血化瘀，三者共为臣药；炙甘草补脾益气，调和诸药，为佐使药。全方共奏补肾调轴，疏肝益脾填精之功。实验证实补肾调轴方可以上调内膜 IDO 的表达而改善子宫内膜免疫微环境，诱导胚胎免疫耐受，从而提高胚胎移植率。

基金项目

天津市中医药管理局中医、中西医结合科研专项课题(项目编号: 2015014), 天津市中医药研究院附属医院科研专项课题。

参考文献

- [1] 丰有吉. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 412-414.
- [2] Margalioth, E.J., Ben Chetrit, A., Gal, M., *et al.* (2006) Investigation and Treatment of Repeated Implantation Failure Following IVF-ET. *Human Reproduction*, **21**, 3036-3043. <https://doi.org/10.1093/humrep/del305>
- [3] Ng, S.C., Gihnan Sachs, A., Thaker, P., *et al.* (2002) Expression of intracellular Th1 and Th2 Cytokines in Women with Recurrent Spontaneous Abortion and Implantation Failures after IVF/ET or Normal Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, **48**, 77-86. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01105.x>
- [4] Kalu, E., Bhaskaran, S., Thum, M.Y., *et al.* (2008) Serial Estimation of Th1/Th2 Cytokines Profile in Women Undergoing In Vitro Fertilization-Embryo Transfer. *American Journal of Reproductive Immunology*, **59**, 206-211. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00565.x>
- [5] Rutella, S., Danese, S. and Leone, G. (2005) Regulatory T Cells for Immunotherapy of Autoimmune Diseases: From the Bench to the Bedside. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **15**, 1595-1616. <https://doi.org/10.1517/13543776.15.11.1595>
- [6] Banu, S.K., Lee, J., Speights Jr, V.O., *et al.* (2008) Cyclooxygenase-2 Regulates Survival, Migration, and Invasion of Human Endometriotic Cells through Multiple Mechanisms. *Endocrinology*, **149**, 180-1189. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1168>
- [7] 刘露, 王绍娟. 吡啶胺 2,3-双加氧酶与原因不明复发性流产关系的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(1): 34-37.
- [8] 李广文. 中国医药学是治疗不孕症的宝库[J]. 山东中医杂志, 1986(5): 29-30.
- [9] 张君探, 连方, 赵地. 复方二至天癸颗粒对 IVF 准备周期子宫内膜 Galectin-3 的影响研究[J]. 世界中医药, 2012, 11(10): 1970-1977.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8976，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjbm@hanspub.org