

· 临床指南 ·

电针/经皮穴位电刺激技术在生殖医学中的应用专家共识

李蓉 孙伟 林戈 张嵘 杨菁 田莉
曲凡 邢国刚 姜辉 龚斐 梁晓燕 王树玉
孟艳 刘嘉茵 韩松平 韩济生

(国家人口和计划生育委员会公益性科研专项课题组)

【摘要】不孕不育症近年来呈上升趋势, 尽管现代医学解决了多种生殖障碍, 但是总体活产率徘徊在20%~30%, 仍有进一步提高的社会需求。针灸是中国传统医学的代表, 在妇科不孕症治疗中积累了很多临床经验。本文从针刺/电针(EA)/经皮穴位电刺激(TEAS)相关的原理与技术演变入手, 阐述其在生殖领域多种病症类型中的应用原则。从最佳刺激参数筛选, 穴位辩证, 疗程与治疗次数确定, 疗效情况, 基本原理等几方面详细论述EA/TEAS技术在诱导排卵、取卵镇痛、卵巢储备功能减退、改善子宫内膜容受性或胚胎种植及男性少弱精子症中的具体应用, 以期为广大临床医生正确使用该技术提供帮助。

关键词: 电针(EA); 经皮穴位电刺激(TEAS); 子宫内膜容受性; 卵巢储备功能减退; 少弱精子症

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-357X(2016)07-0527-09

不孕不育症是一种特殊的生殖健康缺陷, 近年来呈上升趋势, 世界范围内不育夫妇占已婚育

本课题为国家人口和计划生育委员会公益性科研专项课题(项目编号201302013)

通讯作者: 韩济生; Tel: +86-10-82801109;

E-mail: hanjisheng@bjmu.edu.cn

作者单位: 北京大学第三医院(李蓉), 山东中医药大学第二附属医院(孙伟), 中信湘雅生殖与遗传专科医院(林戈), 北京大学神经科学研究所(张嵘), 湖北省人民医院(杨菁), 北京大学人民医院(田莉), 浙江大学医学院附属妇产科医院(曲凡), 北京大学神经科学研究所(邢国刚), 北京大学第三医院(姜辉), 中信湘雅生殖与遗传专科医院(龚斐), 中山大学附属第六医院(梁晓燕), 首都医科大学附属北京妇产医院(王树玉), 江苏省人民医院(孟艳), 江苏省人民医院(刘嘉茵), 无锡神平心泰医疗科技有限公司(韩松平), 北京大学神经科学研究所(韩济生)

龄夫妇的10%~15%^[1], 被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为与心血管疾病、肿瘤并列的影响人类生活和健康的三大疾病。有研究调查显示^[1], 我国不孕不育症发病率也在逐年增加, 近期报道约为9.3%。随着现代西方医学与辅助生殖技术(ART)的飞速发展, 多种原因导致的生殖障碍得到有效解决, 然而不孕不育症患者的受孕率仍有进一步提高的社会需求。针刺是中国古老医术, 已有2 500多年历史, 针刺在妇科中临床实践源远流长, 如何与现代生殖医学结合解决不孕不育患者的切实困难是一个医学问题。本文从针刺的原理与技术演变入手, 分别阐述电针(electroacupuncture, EA)/经皮穴位电刺激(transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)在生殖领域多种病症类型中的应用原则,

以期临床医生正确应用该技术提供理论依据。

1 针刺治疗的方法演变以及对生殖系统的调控原理

1.1 针刺治疗的主要方法与基本生理机制

1.1.1 针刺与神经调控 针刺疗法(acupuncture)是传统中医学的重要组成部分,它通过对特定穴位进针施加机械刺激,调整机体功能。也可以在针灸针上施加脉冲电刺激,称为EA。TEAS是从针刺疗法衍生出来的一种技术,用带有自粘性的皮肤电极代替针灸针,置于人体穴位表面的皮肤上,通过电流刺激穴位,也可达到镇痛或者治病的目的。针刺、EA和TEAS均可归属于“外周神经系统调控”方法。

1.1.2 针刺/EA/TEAS疗法的作用原理 目前已知,将穴位深部的神经用局麻药阻断,针刺就不产生酸麻胀重等得气感,针刺穴位的治疗效果也完全消失,因此神经组织是穴位不可或缺的组织^[2]。针刺穴位可以激活神经末梢,产生动作电位,由此产生的刺激信号沿着神经干传入中枢神经系统,调节神经系统的功能,达到治病的效果。针刺产生的信号由外周神经传导进入脊髓和大脑,到达不同脑区,可刺激脑内生成特定的化学物质,发挥生理效应^[3-5]。例如脑啡肽能产生镇痛作用;内啡肽不仅有镇痛作用,还能调节内分泌功能;催产素不仅能促进子宫收缩,还能加强亲性行为,促进社交活动;5-羟色胺不仅有镇痛作用,还能缓解抑郁、焦虑症状;此外,针刺还可以抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA),降低应激反应,发挥自上而下的神经化学调节。除中枢化学机制,针刺还可能通过刺激外周神经产生局部调控作用,如增加受刺激部位的血液循环,促进细胞因子的分泌,阻碍刺激部位神经向脊髓传导的异常放电,从而产生自下而上的调节作用。

1.1.3 针刺/EA/TEAS刺激条件的选择 刺激方式:手(捻)针运用的历史很长,但是由于手法因人而异,治疗效果难以重复。EA是在手针基础上施加固定参数的电信号,更加标准化,但有侵入性,可能引起刺痛感,且需要针灸医师参与,不便于居家治疗。TEAS在EA的基础上,将输出端改为电极贴片,贴在穴位皮肤上,两对电极片之间形成电流环路,刺激穴位下的神经末梢。电极片只需覆盖穴位区域即可,

不像针灸那样要求精准,无痛无创,可以在医患之间开通交流渠道,遵照医嘱在家治疗。脉冲电刺激波形的选择:脉冲电刺激条件包括频率、波宽、强度3个因素。波形包括频率与波宽。关于频率:EA和TEAS使用的有效频率范围在2~100 Hz。频率不同,产生的生物学效应可以完全不同。比如低频(2 Hz)电刺激促进脑内的脑啡肽释放,而高频(100 Hz)电刺激促进脊髓里的强啡肽释放。关于波宽:波宽大小显著影响治疗期间电极下产生的感觉,其变化范围为0.2~0.6 ms^[6,7]。刺激强度的选择:实践表明刺激强度不够,难以产生预期效果;过高则无必要,反而引起患者不适感。常用的方法是,当刺激强度逐渐增加到一定程度,患者感到轻微刺激,此时的电流称为“感觉阈”。当皮肤电极尺度为4 cm × 4 cm时,感觉阈值约为3~5 mA。继续增强电流强度达到感觉阈2倍(6~10 mA)时,刺激部位的肌肉会产生一定幅度的跳动,这是TEAS治疗需要达到的适宜刺激强度,具体强度因人而异。一般而言,刺激电流的强度变化范围在3~30 mA之间,个体差异较大,一般为上肢5~10 mA,下肢15~20 mA,躯干10~30 mA,根据患者认为舒适的程度而定。刺激部位的选择:刺激部位的选择可以根据中医经络理论和经验来选择穴位,也可根据神经调控理论选择特定部位,具体参见取穴原则^[7]。疗程和治疗次数的选择:手针、EA和TEAS都是通过对穴位进行物理或电刺激的方法达到治疗疾病的目的。上述几种治疗方法对多种疾病或症状有特定的疗效和作用机理。临床上每次治疗大多采用20~30 min的治疗时间。北京医学院基础部针麻原理研究组在正常人体不同穴位进行手针刺刺激^[2],用K⁺透入法测定了皮肤痛阈改变的时间-效应关系。结果表明,人体痛阈随针刺时间增长而提高,在30 min达到最高点,而后则保持一个稳定期,或缓慢降低。在大鼠EA镇痛实验中,也观察到相似的时-效曲线^[8]。有充分证据表明^[6],刺激时间延长到一定程度,疗效不会无限增加,这是由机体的耐受现象引起的。为了平衡EA疗效和耐受之间的利弊关系,每次治疗一般采用30 min的方案。治疗次数因适应证而异,如急性镇痛,一般1次即可;慢性内分泌紊乱及功能性疾病,需要较长时间调理,多则每日治疗1~2次,少则每周治疗1~2次。通常1个疗程需要治疗5~15次或更多。医师要根据循证医学实践结果细致总结而得到的最

佳条件, 结合患者的具体情况, 制订出最佳方案。

1.2 中医选穴原则

腧穴的形成与发展经历了一个从无到有, 从少到多, 从无定位到有定位, 从定位到定名, 从定位定名到归属经络、系统分类的漫长历史过程。祖国医学认为肾为先天之本, 主藏精, 并且与生殖密切相关。肾精是机体生命的根本, 肾精化生天癸, 若肾气充盛, 天癸则蓄极而泌, 天癸的节律性正常, 则月经的周期性正常, 因而具有生殖能力。若肾气不足, 天癸衰竭, 女子绝经, 生殖能力也逐渐减退甚至消失。中医之“肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴”与西医“下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonad axis, HPGA)”极为相似。

根据不孕机理不同, 选择相应穴位, 下面举例说明:

1.2.1 卵巢功能低下 以肾虚冲任不调, 气血不畅为基本病理, 故以补肾活血, 调理冲任为基本治法, 再结合十二经脉气血流注时间, 选取其主要治疗穴位^[9-11]。 养胃健脾, 益气活血: 如关元、天枢、中极; 活血养心, 疏肝理气调经: 如子宫、三阴交; 温肾和血, 填精益髓: 如肾俞、命门、腰阳关。

1.2.2 促进胚胎着床 以补肾养血, 调和冲任为治疗大法。 移植前需活血通络, 取穴归来、子宫、血海、地机; 移植后以健脾补肾, 益气安神为原则, 取穴中脘、关元、足三里、太溪、肾俞。

1.2.3 促排卵治疗 根据“虚则补之, 满则泻之, 宛陈则除之”原则, 以补肾疏肝活血、调理冲任为治疗大法, 取穴天枢、关元、中极、子宫、三阴交。

1.2.4 对于男性少、弱精子 祖国医学认为是肾气亏虚, 脾胃虚弱, 湿热滋扰所致, 根据“虚则补之”的原则^[12,13], 补后天以养先天, 以补肾填精为治疗大法, 可选取穴位为肾俞、关元、会阴, 足三里^[13]。

腧穴是脏腑经络气血的输注点, 又是疾病的反应点和治疗点, 可以通调气血从而达到“通”的状态, 改善病症, 起到治疗疾病的目的。总之, 利用腧穴进行治疗, 根据病症需要, 依据远部取穴、随症取穴或取阿是穴, 临床运用常能取得事半功倍的效果。

1.3 神经-生殖内分泌与调控原理

HPA、下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT)、HPGA, 是维持人类神经内分泌系统的3个重要轴, 其中, HPGA是维持生殖内分

泌与生殖功能的重要系统, 通过自上而下的控制以及自下而上的反馈, 实现稳态与平衡, 进而调节生殖系统的周期性变化与功能。HPGA轴中, 下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH), 调控腺垂体分泌卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)以及泌乳素(PRL)等, 生殖腺(卵巢或睾丸)则分泌性激素(女性以雌激素、孕激素为主, 男性以雄激素为主)。当性腺轴所涉及器官发生功能异常时, 将出现以生殖内分泌功能紊乱、生殖功能障碍为特征的疾病, 如闭经、月经紊乱、多囊卵巢综合征(PCOS)、高泌乳素血症等。HPA与HPT也被认为可与HPGA相互作用, 间接参与生殖系统的调节。如HPA轴激活可引起个体体内皮质酮增加, 产生应激、紧张焦虑等精神症状。甲状腺被认为参与了生殖过程的各个阶段, HPT轴紊乱后可直接导致不孕症。

针刺对神经内分泌的调节是治疗多种临床疾病的主要作用原理, 针刺具有维持机体内环境稳态的作用, 如对于低性激素状态、卵巢功能低下或更年期综合征, 针刺可以促进芳香化酶的产生^[14], 神经肽Y(NPY)的生成^[15], 改善卵巢局部血流, 促进卵巢雌激素的合成, 还可以增加雌激素受体的合成, 提高雌激素的利用效率, 反馈性抑制FSH与LH的增高。对于高性激素状态, 如PCOS, 针刺通过促进 β 内啡肽释放, 抑制下丘脑GnRH的产生, 进而降低FSH和LH水平。此外, 针刺对于通过 β 内啡肽降低交感(HPA轴)紧张, 并舒张血管, 增加生殖器官局部血流^[16]; 促进 β 内啡肽、内啡肽、脑啡肽、5-羟色胺等物质的释放, 缓解患者精神压力, 减少焦虑抑郁。因此, 针刺可以通过中枢与局部作用机制, 改善生殖器官功能, 使得HPGA良性反馈, 恢复稳态。对于不同疾病, 针刺的时机、部位、电刺激参数(频率和强度)均有差异, 需要各别而论。

1.4 生殖医学临床疗效评估指标的确立

干预手段的疗效评估需要采用国际公认的疗效指标, 在妇科与男科领域, 常用的评估指标如下。

1.4.1 女性卵巢功能的评估需要多个指标的联合评价 评价卵巢储备功能的指标常用的有年龄; 血清基础FSH^[17]、基础LH、基础雌二醇(E_2)、基础FSH/LH、抑制素B(INHB)^[18]、抗苗勒管激素(AMH); 阴道B超监测卵巢的大小、窦卵泡计数(AFC)^[17]、卵巢动脉血流信号如卵巢间质血流阻力

指数(RI)、搏动指数(PI)、收缩期血流速度(PSV)、舒张期血流速度(EDV)、收缩期血流速度 / 舒张期血流速度比值(S/D), 卵巢基质血流的血管化指数(VI)、血流指数(FI)及血管化血流指数(VFI)。还有较常用的动力学试验如氯米芬(CC)刺激试验、GnRH刺激试验等。

1.4.2 子宫内膜容受性的指标 B超子宫内膜厚度及分型、子宫内膜及内膜下螺旋动脉血流(子宫内膜及内膜下螺旋动脉PSV、EDV、RI、S/D等)。着床日子宫内膜胞饮突表达, 雌激素及孕激素受体、胚胎着床相关的细胞因子, 如整合素家族(integrins)、同源框基因A10(HOXA10)、肝素结合样表皮生长因子(HB-EGF)、白血病抑制因子(ILF)表达^[19]。

1.4.3 精子质量的评估指标 精液常规(如精子数量、精子活力、精子形态)、精浆生化(如精浆果糖、 α -葡萄糖苷酶)、精子DNA碎片分析等。

2 EA/TEAS技术在生殖医学领域中的主要应用

2.1 EA/TEAS技术在促排卵及PCOS患者中的应用

排卵障碍是不孕症的主要原因之一, 约占不孕患者的25%~35%。不排卵的原因有下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴紊乱或者其余内分泌紊乱(如甲状腺功能亢进, 高泌乳素血症, 全身营养不良), 导致规律的生殖内分泌变化异常; 卵巢局部病变, 如PCOS、卵巢功能低下、手术损伤等使卵子生长发育受阻; 未破裂黄素化综合征, 卵子成长为优势卵泡后无法排出继续生长。此类患者多为慢性功能失调患者, 需经过多次治疗方可改善。

针对排卵障碍, 临床常用的是CC、促性腺激素类(Gn)、人绒毛膜促性素(hCG)和促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)类药物等促排卵辅助药物, 但若使用不当, 极易造成卵巢过度刺激综合征(OHSS)。中医认为排卵障碍性不孕症与肾虚、肝郁、血瘀、痰湿、冲任不调、气血虚弱等相关。近年来, EA治疗不孕症疗效显著, 基于基本病机, EA治疗以补肝肾、调气血、调冲任为主, 以恢复排卵功能, 且副作用少, 安全性较高。

2.1.1 EA对PCOS患者的治疗 PCOS是育龄期

女性常见的内分泌失调、代谢紊乱性疾病, 是引起继发性闭经和无排卵性不孕的主要原因。PCOS由多个非特异的病理生理过程构成, 与神经内分泌、脂质代谢、葡萄糖代谢及蛋白质代谢等多因素相关, 从而呈现出复杂的异质性临床表现, 包括月经紊乱(闭经、月经稀发)、高雄激素症(多毛及痤疮)和卵巢多囊样改变(PCO); 并伴随一些并发症, 包括II型糖尿病、代谢综合征、妊娠期糖尿病和子宫内膜癌等^[20]。PCOS所引起的不孕症是现代社会的严重问题, 其发病机制非常复杂, 当前关于PCOS的病因学、诊断标准和最佳治疗方案还存在许多争论和悬而未决的问题, EA的独特优势在PCOS的治疗中逐渐得到体现。

EA是针刺与电效应的结合, 影响EA对PCOS疗效的主要因素为针刺的取穴、EA的频率、波形和强度及疗程等。基于中医基础理论, EA治疗PCOS多在任督二脉、胃脾两经上取穴, 主要穴位有中极、关元、中脘、三阴交、足三里、天枢、太冲, 外加子宫等。EA治疗PCOS选用的频率多为低频端, 包括2 Hz、20 Hz等。有研究报道^[21, 22], 采用低频(2 Hz)EA治疗可以使PCOS患者月经频次增加、LH/FSH比值下降, 从而提高PCOS患者排卵率。EA治疗使用的参数, 文献较少提及, 连续波或疏密波均有使用, 强度多以患者舒适或耐受为度。目前临床多以1个月经周期为1个疗程, 根据患者情况治疗1~6个疗程不定。

在疗效评价上, 其疗效指标有月经频次、体质质量指数(BMI)、LH/FSH比值、排卵率、临床妊娠结局等不一而足, 疗效结果也不尽相同。国内研究表明^[23], 针刺能显著提高PCOS患者排卵率, 改善PCO患者的生殖功能, 也有研究报道^[24], EA可以在早期提高患者的胚胎质量, 但对临床妊娠结局无明显影响。另有研究证实^[25], 对行IVF-ET的PCOS患者在超促排卵过程中加以EA干预, 可以改善卵子质量, 提高优质胚胎率, 进而提高患者的临床妊娠率。

针刺治疗PCOS的主要原理是调节HPO轴, PCOS患者阿片肽含量较正常人偏低, 针刺可以促进 β 内啡肽释放, 降低GnRH及其下游LH的分泌, 从而减少LH对卵巢生发卵子的刺激作用, 有利于形成优势卵泡。此外, 针刺还可以增加芳香化酶

的产生,促进雌激素的生成,也增加雌激素受体的敏感性。

2.1.2 针刺对其余排卵异常患者的治疗 未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFs)或卵泡发育不良(follicular maldevelopment, FM)等排卵异常也是造成不孕的常见原因,其发病机理目前尚不完全明确。在中医理论的指导下,EA的治疗关键在于促进卵泡发育并使其排卵,其中EA的取穴、频率、波形和强度和PCOS治疗类似,相关文献的参数描述同样不明确,无统一标准。有报道指出^[26],EA治疗FM、LUFs患者,可以提高患者的排卵率,且现代研究显示,EA可改善卵巢动脉血流灌注,使卵巢动脉舒张,导致舒张期血流阻力下降,流速增高,血流量增加,而利于成熟卵泡破裂、排出。

2.2 EA/TEAS技术在取卵镇痛中的应用

超声引导下经阴道穿刺取卵术(transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval, TUGOR)是ART中基础的一步。20余年来,人们采用多种方式进行术中镇痛或麻醉^[27],如采用静脉给药,常用药物包括鸦片类药物(吗啡、哌替啶、芬太尼和阿芬太尼)进行清醒镇静镇痛;或采用吸入麻醉、静脉麻醉和复合麻醉,吸入麻醉常用药物有异氟烷、七氟烷等,静脉麻醉常用巴比妥类、阿片类、异丙酚、苯二氮卓类、依托咪酯等进行全身麻醉;还有宫颈旁阻滞术局部麻醉。

然而,尽管上述麻醉方式极大地缓解了术中疼痛,但是麻醉后副作用如恶心、呕吐、嗜睡等的发生率很高,并且麻醉药品通过外周循环进入卵泡液,对卵子质量影响未知。

针刺麻醉在我国已有五十几年研究历史。针刺通过激活内源性阿片肽系统产生镇痛作用,除在外科围手术期广泛研究外,也在妇产科领域有报道^[28],如原发性痛经、分娩、剖腹产、人工流产和取卵。早在1999年,Stener-Victorin等率先研究在取卵前30 min开始使用EA(双手为2 Hz,腹部100 Hz)联合下肢手针的治疗^[29],其效果与0.25~0.5 mg阿芬太尼和0.25 mg阿托品静脉镇静所引起的镇痛效果相同。北京大学神经科学研究所组织4家生殖中心对406名取卵患者进行研究(数据未发表),结果显示,术前30 min开始,直到手术结束期间使用TEAS治疗,

2/100 Hz疏密波,合谷-内关穴位,对术中,术后的疼痛、恶心症状有明显抑制作用,并且提升患者血浆中 β 内啡肽水平。治疗条件选择与原理:术前30 min开始刺激,使机体镇痛物质(脑啡肽、 β 内啡肽、强啡肽)有充足的产生时间;选择2/100 Hz疏密波可以最大程度动员内源性镇痛物质释放^[5];合谷穴是被选用镇痛的最常见的穴位^[30],内关穴常被选做止吐穴^[31]。因此,合谷-内关联合使用很可能有最佳疗效。通过上述刺激条件以保证最佳镇痛效果。

2.3 EA/TEAS技术在卵巢储备功能减退患者中的应用

卵巢低反应(POR)是指卵巢储备功能减退,卵巢对Gn刺激反应低,Gn用量大,获卵数少,妊娠率低。目前多参照欧洲人类生殖及胚胎学会(ESHRE)的POR的诊断标准(the Bologna criteria, 2011)^[32],其中条件2为必须满足,条件1为备选。以往POR史(以往超促排卵治疗,获卵3枚);卵巢储备功能异常(如AFC, 5~7个卵泡或AMH 0.5~1.1 $\mu\text{g/L}$ 或2次基础FSH水平 ≥ 12 IU/L者)。

此类患者在超促排卵中效果不理想,卵巢对促排卵药物反应不良,最终获卵数少,卵子质量差,导致此类患者的体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠率极低。目前针对POR并无有效的治疗方法,只能通过调整Gn的使用,采用不同超促排卵方案,调整GnRH-a的使用,加用辅助药物治疗,如在周期的不同阶段给予生长激素(GH)等来改善这类患者的妊娠率。对于多数POR患者,除了给予口服维生素E、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)、中药^[10],尚没有规范系统的治疗方案,仍然缺乏有效逆转卵巢对超促排卵反应不良的方法。

POR及卵巢储备功能下降的患者在接受IVF-ET前,在人工周期的基础上,进行1~3个月的低频(2 Hz)TEAS的干预,可改善卵巢血液供应,降低卵巢动脉PI、RI,降低FSH与LH的水平,对下丘脑垂体的反馈性激活减弱。此外,TEAS治疗后,代表卵巢功能的窦卵泡数量增加,标志物AMH水平增加^[33,34]。如患者再次进入控制性超促排卵(COH)周期时,进行TEAS干预的患者,会提高卵巢对促排卵药物反应,增加获卵数,改善卵子质量,最终提高妊娠率^[10,35]。

卵巢功能低下患者对于干预的治疗时间要求较高,至少需要1个月时间,如能有2~3个月调整,疗效更好。2 Hz 与 100 Hz分别为低频和高频的代表,在我们前期的研究中显示^[36],2 Hz 对卵泡的生长作用较明显,且在增长内膜厚度、改善内膜形态方面更有优势,因此在治疗中采用2 Hz为其治疗频率。穴位方面,根据中医的理论,卵巢功能低下以肾虚冲任不调、气血不畅为基本病理,故以补肾活血、调理冲任为基本治法,选择关元、天枢、中极;子宫、三阴交;肾俞、命门、腰阳关几组穴位^[10]。

总之,对卵巢储备功能下降、卵巢反应不良的患者进行TEAS干预,可以对HPO起到良性的调节作用,提高自然妊娠的几率,同时增加卵泡的募集,从而获得更多高质量的卵细胞;此外,TEAS除了在IVF-ET中提高卵巢对Gn的反应外,还能增加子宫内膜厚度,改善子宫内膜容受性,最终获得更高的妊娠率^[10,35]。

2.4 EA/TEAS技术在改善子宫内膜容受性中的调节作用

ET是指将IVF得到的胚胎,移植到生理状态相同的母体内,使之继续发育为新个体的技术。随着医学技术的发展,ET成功率已逐步提高至目前的30%~50%,然而仍不能满足人们日益增长的生育需求。不断更新的COH药物及给药方案能在短时间内募集到较多卵泡,胚胎培养技术的进步和培养体系的完善大大提高了受精率和卵裂率,且IVF胚胎培养、冷冻及解冻等实验室操作技术已趋于稳定,因而临床上常常有较高质量的胚胎进行移植,但只有少数胚胎能够成功着床。尤其在自然周期IVF过程中,其临床妊娠率更低。子宫内膜容受性是指子宫内膜接受胚胎着床的能力,是其处于允许胚胎黏附、穿入内膜并着床的一种状态,此时也称为“植入窗口期”或“种植窗期”。在胚胎移植中有50%~75%的妊娠丢失是由于胚胎着床失败,其中胚胎质量约占着床失败的1/3,另外的2/3则是子宫内膜容受性差所引起的^[19]。因此,改善子宫内膜容受性是提高临床妊娠率的关键。

子宫内膜发育不良主要原因是患者因炎症、反复流产刮宫、机械损伤或宫腔粘连等因素减少子宫内膜血运和破坏了促进子宫内膜生长相关的细胞因子及其受体^[36,37]。适当的子宫内膜厚度及良好的

内膜血供,是成功妊娠必不可少的条件。子宫内膜容受性严格地受到时间和空间的影响,自然月经周期排卵后的第6~8日为其容受的最佳时期,持续时间不超过2 d^[38]。IVF-ET周期中进行COH,使用大剂量的外源性甾体类激素,将对卵巢激素产生直接或超生理作用,从而影响子宫内膜的功能,使植入窗较正常月经周期前移,而着床时胚胎和子宫内膜的同步发育与相互容受是非常关键的因素。

子宫内膜容受性可以从子宫内膜的形态学、超声学和分子生物学等指标进行评价,内膜下血流、E₂和孕酮(P)、细胞形态学的胞饮突以及分子生物学水平的整合素家族、LIF和HB-EGF等都为胚胎着床有重要的调节作用^[39]。目前主要使用中药治疗、激素调节、机械刺激、增加微循环、手术治疗等方法来改善内膜容受性。

现代研究表明^[40-42],在IVF-ET技术中为患者实施针灸治疗,可改善患者临床妊娠率,提高胚胎着床时的卵巢-子宫血流灌注率,在预移植阶段行TEAS刺激,理论着床日取子宫内膜研究后显示,经过TEAS治疗的患者,电子显微镜下子宫内膜胞饮突表达增加,代表子宫内膜容受性明显改善。其机制研究显示[数据未发表],TEAS治疗后孕激素水平增高,整合素家族的 $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$ 增高,及白细胞抑制因子LIF明显增高,并且 $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$ 的升高与孕激素的升高呈正相关。同时临床研究显示^[43],ET后30 min给予TEAS刺激30 min,可增加13%的临床妊娠率,移植前1日和移植后给予2次TEAS刺激增加20%的临床妊娠率。2 Hz的低频电刺激优于100 Hz的高频电刺激,腹背部选穴(归来、子宫、关元、肾俞)较四肢穴位(血海、地机、足三里、太溪)更利于着床率和临床妊娠率的提高。TEAS改善ET后临床妊娠率的治疗用于女性患者时,要考虑以下几个方面:对于年长妇女疗效更好(25~40岁组疗效高于<25岁组);对于女性原因或者双方原因导致的不孕症者疗效好,对于单纯男性因素导致不孕者疗效差;不孕症史<10年者疗效优于10年者。

2.5 EA/TEAS技术在男性少弱精症中的应用

不孕不育夫妇当中20%是单独由男性因素引起的,此外还有超过40%~50%与男性因素有关^[44]。从流行病学来看,夫妇同居达2年,未避孕有正常性生活,女方身体正常,尚未使女方受孕定义为男性不

育^[45]。欧洲男性不育指南认为^[46]，男性不育的主要因素有先天性或获得性泌尿生殖系统畸形、泌尿生殖道感染、阴囊温度升高(如精索静脉曲张引起的)、生殖内分泌紊乱、遗传学异常和免疫因素等。此外还有30%~40%的不育找不到明确的病因，成为特发性男性不育(idiopathic male infertility)。

经相关检查排除器质性损伤、重度精索静脉曲张、隐睾、免疫性、内分泌异常、感染等各种干扰睾丸生精功能的理化因素及染色体异常等先天性因素，患者精子数量、活力皆低于正常值者，称特发性少、弱精子症。其中由于男性特发性少、弱精子症引起的不育在男性因素所导致的不育夫妇中占30%。人们经过多年的临床经验总结出：男性的精液质量是决定男性生育力最主要的方面，然而男性的精液质量在过去的20多年里每年都呈下降的趋势^[47]。

精子是由精原细胞演变而来^[48]。精子的总数与精子活力是受孕的必要条件。每次射精的精子总数和精子浓度与妊娠时间和妊娠率存在联系，并且可以预测受孕。精子活力与生殖结局相关的更多数据也已被认可^[49]。

特发性少、弱精子症的发病机制目前尚不完全明确，针灸医学作为祖国医学的重要组成部分在治疗男性不育症方面历史悠久，伴随着近年来祖国医学对男性不育症的不断认识，利用针刺改善男性肾所主之生殖机能已经取得了不小的进展。据Siterman报道^[50]，对少、弱精子症患者进行针刺治疗，治疗后精子数量及活力较治疗前有显著的提高。TEAS对弱精子症患者治疗后表明，低频(2 Hz)刺激可改善精子活力，增加精子前向运动比率，改善睾丸生精功能，提高精子生成能力，而同样强度的100 Hz刺激却无此疗效，提示存在频率特异性。TEAS治疗还可以显著提高附属性腺的分泌水平，增加附睾的精浆中 α -葡萄糖苷酶、精囊内精浆果糖及前列腺的精浆锌分泌量，改善精子所在的精浆环境，为精子的运动能力提供保证，从而提高精子的运动能力。北京大学神经科学研究所研究显示(数据未发表)，与精子活力密切相关的一个钙通道蛋白——Catsperm与弱精子症的发生密切相关，在大鼠上采用2 Hz EA治疗，改善精子活力的同时明显增加Catsperm通道4种亚型的mRNA含量与蛋白表达，也提高了 Ca^{2+} 内流，提

示明显改善 Ca^{2+} 通道功能，为EA/TEAS治疗弱精子症提供了强有力的数据支持。

EA/TEAS技术与现代生殖医学的结合，使临床上一些西医棘手的问题得到了解决，尤其是TEAS操作简便，无创无痛的特点受到了广大患者的青睐。针刺技术在生殖领域的广泛应用，不仅在生殖领域解决了实际问题，还为在国际上传播我国传统医学作出了重要贡献，是中西医结合、理论实际结合的成功典范。

参考文献:

- [1] Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*, 2007, 22(6):1506-12.
- [2] 北京医学院基础部针麻原理研究组. 针刺人体某些穴位对皮肤痛阈的影响. *中华医学杂志*, 1973, 53(3):151-7.
- [3] Research Group of Acupuncture Anesthesia, Peking Medical College. The role of some neurotransmitters of brain in finger-acupuncture analgesia. *Pain*, 1974, 1(2):185-6.
- [4] Han JS. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1982, 22:193-220.
- [5] Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of identified frequencies. *Trends Neurosci*, 2003, 26(1):17-22.
- [6] Chen XH, Han JS. Optimal conditions for eliciting maximal electroacupuncture analgesia with DD mode of stimulation. *Europ J Pharmacol*, 1992, 211:203-10.
- [7] Han JS. Acupuncture analgesia: Areas of consensus and controversy. *Pain*, 2011, 152(3 Suppl):S41-8.
- [8] Wang Q, Mao LM, Han JS. Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. *Intern J Neurosci*, 1992, 65(1-4):117-29.
- [9] 姚娟, 李九凤. 经皮穴位电刺激对卵巢低反应患者胚胎质量及妊娠结局相关影响分析. *中国实用医药*, 2014, 13(9):155-6.
- [10] 米慧, 巩爱玲, 孙伟, 等. 经皮穴位电刺激治疗卵巢低反应30例疗效观察. *山东中医药大学学报*, 2013, 37(6):495-6.
- [11] 王波, 陈琛, 王亚男. 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):32-5.
- [12] 许小凤, 顾颖, 顾灵. 中医药干预在女性不孕症促排卵治疗中的优势探析. *中华中医药学刊*, 2012, 30(3):467-8.
- [13] 张元宝, 梁明, 张斌. 经皮穴位电刺激对弱精子症患者精

- 子活力的影响. 山东医药, 2012, 52(36):58-60.
- [14] Zhao H, Tian ZZ, Chen BY. Electroacupuncture stimulates hypothalamic aromatization. *Brain Res*, 2005, 1037(1-2): 164-70.
- [15] Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Wikland M, et al. Electroacupuncture as a preoperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid. *Hum Reprod*, 2003, 18(7):1454-60.
- [16] Stener-Victorin E, Lindholm C. Immunity and beta-endorphin concentrations in hypothalamus and plasma in rats with steroid-induced polycystic ovaries: effect of low-frequency electroacupuncture. *Biol Reprod*, 2004, 70(2):329-33.
- [17] Erdem M, Erdem A, Biberoglu K, et al. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle stimulating hormone levels: comparison between fertile and infertile women. *Gynecol Endocrinol*, 2003, 17(3):199-205.
- [18] Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, et al. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(1):105-11.
- [19] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6):731-46.
- [20] 乐杰. 妇产科学. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:351.
- [21] Johansson J, Redman L, Veldhuis PP, et al. Acupuncture for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(9):E934-43.
- [22] Jedel E, Labrie F, Odén A, et al. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(1):E37-45.
- [23] 赵美兰, 梁瑞宁. 电针用于多囊卵巢综合征促排卵的随机单盲临床对照研究. *实用中西医结合临床*, 2014, 14(8):66-8.
- [24] Rashidi BH, Tehrani ES, Hamedani NA, et al. Effects of acupuncture on the outcome of *in vitro* fertilisation and intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovarian syndrome. *Acupunct Med*, 2013, 31(2):151-6.
- [25] 崔薇, 李静, 孙伟, 等. 电针干预对多囊卵巢综合征患者纺锤体及卵子质量的影响. *上海针灸杂志*, 2015, 34(2): 109-12.
- [26] 金丽华, 张贺彬, 李爱萍, 等. 电针治疗未破裂卵泡黄素化综合征的临床研究. *浙江中医杂志*, 2014, 49(1):56-7.
- [27] Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, et al. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 31(1):CD004829.
- [28] Ng EH, So WS, Gao J, et al. The role of acupuncture in the management of subfertility. *Fertil Steril*, 2008, 90(1):1-13.
- [29] Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Nilsson L, et al. A prospective randomized study of electro-acupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in *in-vitro* fertilization. *Hum Reprod*, 1999, 14(10):2480-4.
- [30] Zhang J, Wang X, Lu R. Analgesic effect of acupuncture at Hegu (LI4) on transvaginal oocyte retrieval with ultra-sonography. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(3):294-7.
- [31] Lee S, Lee MS, Choi DH, et al. Electroacupuncture on PC6 prevents opioid-induced nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(4):277-81.
- [32] Ferranretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on poor ovarian response definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 2011, 26(7):1616-24.
- [33] Balk J, Catov J, Horn B, et al. The relationship between perceived stress, acupuncture, and pregnancy rates among IVF patients: a pilot study. *Complement Ther Clin Pract*, 2010, 16(3):154-7.
- [34] Magarelli PC, Cridennda DK, Cohen M. Changes in serum cortisol and prolactin associated with acupuncture during controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment. *Fertil Steril*, 2009, 92(6):1870-9.
- [35] 邱文喜, 张小玉, 林晓霞. 经皮穴位电刺激对卵巢低反应患者胚胎质量及妊娠结局影响的临床观察. *中国性科学*, 2012, 21(7):22-4.
- [36] Takasaki A, Tamura H, Miwa I, et al. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril*, 2010, 93(6):1851-8.
- [37] Zhao H, Huang B, Xiao N, et al. First case successful twin pregnancy by transdermal therapy for patients with 5.0 mm thick endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a case report. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(12):922-4.
- [38] 刘红梅, 何燕妮, 邢福祺. 子宫内膜血流灌注在评价子宫内膜容受性中的作用. *中国医学影像学*, 2012, 20(4):282-5.
- [39] 冯雪花. 经皮穴位电刺激对冻融胚胎移植患者子宫内膜容受性影响的临床研究及初步机制探讨[硕士学位论文]. 山东: 山东中医药大学, 2013.
- [40] 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.
- [41] 冯晓军. 经皮穴位电刺激对行体外受精胚胎移植患者妊娠结局的影响及初步机制研究[硕士学位论文]. 山东: 山

- 东中医药大学, 2011.
- [42] 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, 2012, 32(3):12-5.
- [43] Zhang R, Sun W, Han JS, et al. Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: a prospective randomized controlled study. Fertil Steril, 2011, 96(4):912-6.
- [44] Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Molecular screening for Yq microdeletion in men with idiopathic oligozoospermia and azoospermia. J Biosci, 2003, 28(2):163-8.
- [45] Castellon EA, Balbetin JB. Secretion of glycosidases in human epididymal cell cultures. Arch Androl, 2000, 45(1):35-42.
- [46] Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, et al. EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. Eur Urol, 2005, 48(5):703-11.
- [47] 张树成, 王弘毅, 王介东. 1981-1996年我国有生育能力男性精液质量的变化分析. 生殖与避孕, 1999, 19(1):27-33.
- [48] WHO人类精液检查与处理实验室手册. 5版. 瑞士, 日内瓦: WHO, 2011.
- [49] Patrick JR, Frank HC, Timothy BH, et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. London: Cambridge University Press, 2000.
- [50] Siterman S, Eltes F, Schechter L, et al. Success of acupuncture treatment in patients with initially low sperm output is associated with a decrease in scrotal skin temperature. Asian J Androl, 2009, 11(2):200-8.
- (2016年4月26日 收稿)

Application of transcutaneous electrical acupoint stimulation in reproductive medicine: a group consensus

Rong LI, Wei SUN, Ge LIN, Rong ZHANG, Jing YANG, Li TIAN, Fan QU,
Guo-gang XING, Hui JIANG, Fei GONG, Xiao-yan LIANG, Shu-yu WANG,
Yan MENG, Jia-yin LIU, Song-ping HAN, Ji-sheng HAN

(National Population and Family Planning Commission of the Public Welfare Research Projects)

【ABSTRACT】 There is an obvious tendency of rising incidence rate of infertility in recent years. With the rapid development of modern medicine and assisted reproductive technology (ART), part of reproductive disorders have been effectively resolved, but the live-birth rate after infertility treatment is still unsatisfactory stuck at 20% to 30%. Acupuncture is an important component of traditional Chinese medicine, known to be effective for certain clinical conditions in obstetrics and gynecology. This consensus illustrates the principle and technical evolution of acupuncture, and shows the effect of electroacupuncture (EA)/transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) in many aspects in reproductive medicine. It expounded the selection of optimal electrical parameters, correct acupoints, convenient time course and intervals of treatments, efficacy and certain mechanisms of EA/TEAS intervention in specific clinical conditions, including pain during oocyte retrieval, ovulation disorders, diminished ovarian reserve, low endometrial receptivity or embryo implantation, oligospermia and asthenospermia. It is attempted to serve as a guideline for using EA/TEAS in relevant clinical practice for the treatment of infertility.

Key words: electroacupuncture (EA); transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS); endometrial receptivity; poor ovarian reserve; oligospermia and asthenospermia