

针刺治疗改善体外受精胚胎移植妊娠结局 Meta 分析^{*}

邓超¹ 孔立红² 章红^{1△} 杜娟¹ 胡则林¹

¹华中科技大学医院中医科,武汉 430074

²湖北中医药大学针灸骨伤学院,武汉 430065

摘要 目的 探讨针刺治疗作为体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)的辅助手段改善患者妊娠结局的有效性。**方法** 本研究是一项针对随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)的系统评价和荟萃分析,结局指标为临床妊娠率(clinical pregnancy rate, CPR)与活产率(live birth rate, LBR)。采用 Pubmed 等英文数据库检索英文文献,采用中国知网等中文数据库检索中文文献,采用 Cochrane 手册评估纳入文献的质量,采用 Revman 5.3 软件对纳入的文献进行数据合并与分析。**结果** 共筛选出 34 项研究,包含 6 659 名女性纳入到这项 Meta 分析。针刺治疗与对照组在 CPR 方面存在明显的统计学差异 $[N/n=34/6\ 659, RR=1.21, 95\% CI(1.09, 1.35), Z=3.48, P=0.000\ 5]$, LBR 未表现出明显的统计学差异 $[N/n=13/3\ 911, RR=1.18, 95\% CI(0.96, 1.46), Z=0.38, P=0.12]$ 。然而,无论是 CPR($I^2=55\%$)还是 LBR($I^2=59\%$)均存在较大的异质性。CPR 亚组分析显示产生异质性的原因与选穴方案等因素有关。LBR 亚组分析显示产生异质性的原因与针刺次数等因素有关。**结论** 针刺治疗能显著提高接受 IVF-ET 患者的 CPR,但结果存在较大异质性,包括选穴方案、针刺时机在内的干预措施因素对结果的异质性具有重大影响。

关键词 针刺治疗;体外受精-胚胎移植;妊娠结局;Meta 分析

中图分类号 R246.3 **文献标志码** A

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)等辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)已广泛用于治疗不孕症^[1]。如今,已有超过 600 多万名儿童是通过 ART 受孕的^[2]。尽管这已是一种成熟的治疗方法,但 IVF-ET 同样是一项具有侵入性及较高失败率的治疗手段^[3]。无论是对于接受 IVF-ET 治疗的患者、家庭或公共卫生支出来说,IVF-ET 都是一种昂贵的治疗选择^[4]。因此,找寻能够提高 IVF-ET 妊娠结局的辅助疗法具有重大意义。目前,针刺治疗已经成为 IVF-ET 患者最常使用的辅助治疗手段^[5-7],相关的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)的数量也大幅增加。但与之而来的并不都是令人欣喜的研究结论,越来越多研究^[8]显示与对照组相比,针刺治疗并不能显

著提高 IVF-ET 患者的妊娠结局。因此,需要更多临床与循证医学研究来探讨这一问题。本项 Meta 分析研究是在之前多项 Meta 分析研究的基础上,进一步纳入最新发表的 RCTs 研究结果完成的,其目的是进一步探讨针刺治疗作为 IVF-ET 的辅助治疗手段改善患者妊娠结局的有效性而造成不同研究结论的原因。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

中文数据库:万方、中国知网、维普。中文检索词:针刺、针刺治疗、针刺疗法、电针、耳针、温针、生殖技术、辅助生殖技术、体外受精、胚胎移植。英文数据库:PubMed、Web of science、Cochrane。英文检索词:acupuncture, acupuncture treatment, acupuncture therapy, electroacupuncture, auricular acupuncture, warm needling, reproductive technology, assisted reproductive technology, in vitro fertilization, IVF, ICSI, embryo transfer, embryo implantation, egg col-

^{*} 针灸治未病湖北省协同创新中心资助项目(No. HBPCIC-2020-03);湖北省中医药管理局中医药科研项目(No. ZY2023Q004);湖北省自然科学基金项目(No. 2022CFD147)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: 498689521@qq.com

lection。查询时间:建库至 2023 年 8 月。

1.2 纳入标准

①研究类型:本研究只纳入以提高 IVF-ET 患者妊娠结局为目的,并以针刺治疗与对照组进行比较的 RCTs 研究;②研究对象:接受卵胞浆内注射或体外受精并计划接受新鲜或冷冻胚胎移植的妇女;③干预措施:针刺治疗,包括手针、电针和温针 3 种形式;④结局指标:临床妊娠率(clinical pregnancy rate,CPR)与活产率(live birth rate,LBR),纳入的研究必须包含以上结局指标之一才能被纳入(临床妊娠是指移植后 4~6 周经 B 超检查显示有至少 1 个宫内妊娠囊或胎儿心跳,活产是指妊娠 24 周后仍存活的婴儿)。

1.3 排除标准

①重复发表;②研究类型为非随机对照研究、个案报道、回顾性研究及交叉试验研究;③干预措施为经皮穴位电刺激、穴位激光刺激、穴位按压治疗、单纯耳穴贴压治疗、火针、艾灸、针药联合治疗等治疗方式。

1.4 文献筛选

文献标题和摘要由 1 位作者(DC)筛选,并由第 2 位作者(ZH)独立核实。DC 还检索了论文的全文。关于纳入哪些研究所产生的任何分歧都由第 3 位作者(CM)解决。每项研究都有 2 名作者(DC、ZH)独立提取数据。数据提取包括研究设计、患者特征、干预措施相关特征及研究结果。

1.5 文献质量评价

使用 Cochrane 5.3 手册评估每一项纳入的研究质量^[9]。偏倚的风险包括以下项目:①随机序列产生是否随机;②分配隐藏;③患者和人员的盲法;④结果评估的盲法;⑤不完全的结局指标;⑥选择性报告;⑦其他偏倚。

1.6 文献数据合并与分析方法

采用 Revman 5.3 Meta 分析软件评估针刺治疗

作为胚胎移植的辅助手段改善患者妊娠结局的有效性。使用风险比(RR)进行数据分析,可信区间(CI)为 95%;当组内的各项研究充分相似时($I^2 < 50\%$),采用固定效应模型;当组内的各项研究异质性明显时($I^2 \geq 50\%$),采用随机效应模型。效应对比采用 Z 检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过 I^2 统计量的大小判断研究的异质性情况,如果研究间存在明显异质性,再进行亚组分析判断异质性的来源。如果至少有 10 项研究用于 Meta 分析,则进一步通过 Stata 12.0 软件构建漏斗图及 egger test 来评估纳入研究的发表偏倚情况。

1.7 亚组分析方法

本研究对包括患者特征和干预特征在内的因素进行了亚组分析。患者特征因素包括患者平均年龄、移植的胚胎类型、对照组 CPR(表明整个研究的患者的基线情况以及移植的难易程度^[10])及已行周期数共 4 个因素。干预特征因素包括选穴方案、针刺次数、针刺时机、针刺时长、针刺形式、有无耳穴共计 6 项。

2 结果

2.1 检索结果

通过文献检索共筛选出 5218 篇潜在参考文献。去掉 2027 篇重复文献后,按标题、摘要进一步筛查共选出 56 篇符合条件的文献。进一步对这全文 56 项研究进行全文分析,发现其中有 9 项研究不符合 RCTs 的标准^[11-19];2 项研究的干预方式不是手针、电针或温针^[20-21];1 项研究是交叉研究^[22];4 项研究是纳入试验的重复发表^[23-26];3 项研究中干预方式包含艾灸或药物^[27-29];3 项研究无 CPR 或 LBR 指标^[30-32]。剩余 34 项研究符合本研究的纳入标准^[5-8,33-62]。见图 1。

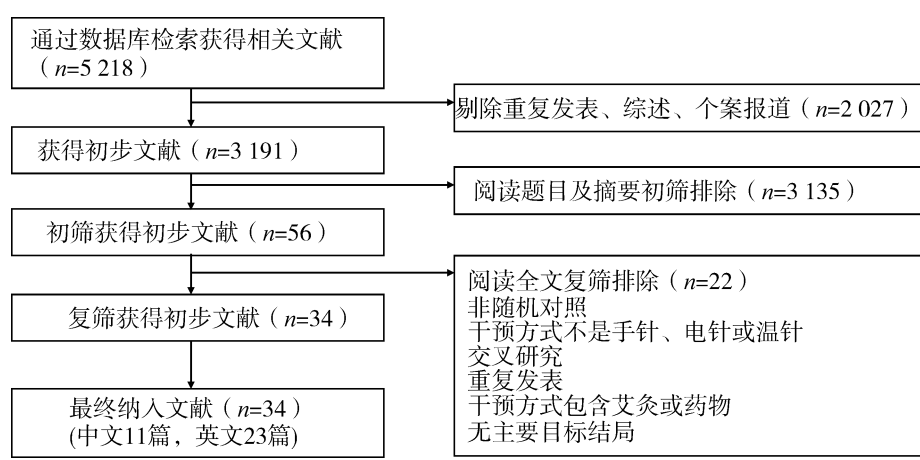


图 1 文献检索流程图

2.2 纳入研究的基本特征

2.2.1 纳入研究的患者特征

本研究共筛选出 34 项研究,包含 6 659 名女性患者。其中 15 项研究在中国进行,5 项研究在美国进行,意大利和德国各进行了 3 项研究,澳大利亚和丹麦分别进行了 2 项研究,巴西、伊朗、英国及土耳其分别进行了 1 项研究。34 项研究均报告了 CPR 这一妊娠结局指标,其中 13 项研究还报告了 LBR 这一妊娠结局指标。34 项研究的样本量从 29~848 名女性不等,研究报告分别在 2002 年—2021 年进行。其中 22

项研究患者采用新鲜胚胎进行移植,3 项研究采用的冷冻胚胎移植,3 项研究采用了新鲜和冷冻混合胚胎进行移植,剩余 6 项研究未明确说明这一特征。其中 25 项研究纳入的患者平均年龄在 35 岁以下,另外 9 项研究患者平均年龄超过 35 岁。14 项研究的对照组 CPR 低于 32%,另外 20 项研究的对照组 CPR 超过 32%。7 项研究纳入的患者在此次周期之前已进行至少 2 次移植,另外有 9 项研究报告纳入的患者先前进行的移植周期少于 2 次,剩余 18 项研究未明确说明这一特征。见表 1。

表 1 患者特征表

纳入的研究	国家	研究人数	平均年龄	妊娠结局指标	胚胎类型	已行周期数	对照组 CPR
Andersen 2010 ^[38]	丹麦	635	A	CPR,LBR	C	G	I
Arnoldi 2010 ^[52]	意大利	204	B	CPR	不明	F	H
Craig 2014 ^[39]	美国	113	A	CPR,LBR	C	不明	I
Dieterle 2006 ^[45]	德国	225	A	CPR	C	G	H
Domar 2009 ^[8]	美国	146	B	CPR	C	F	I
Feliciani 2011 ^[53]	意大利	46	A	CPR,LBR	C	不明	I
Gillerman 2018 ^[54]	英国	157	A	CPR,LBR	E	G	H
Madaschi 2010 ^[48]	巴西	416	A	CPR,LBR	不明	不明	I
Morin 2017 ^[44]	美国	843	A	CPR,LBR	E	不明	I
Moy 2011 ^[43]	美国	161	A	CPR	C	G	I
Omodei 2010 ^[62]	意大利	168	B	CPR	不明	不明	H
Paulus 2002 ^[51]	德国	160	A	CPR	C	F	H
Paulus 2003 ^[7]	德国	200	A	CPR	C	不明	I
Rashidi 2013 ^[50]	伊朗	62	A	CPR	C	G	H
Smith2019 ^[37]	澳大利亚	228	B	CPR	C	F	H
Smith 2018 ^[34]	澳大利亚	848	B	CPR,LBR	C	不明	H
So 2009 ^[49]	中国	370	B	CPR,LBR	C	G	I
So 2010 ^[33]	中国	226	B	CPR,LBR	D	G	I
Westergaard 2006 ^[41]	丹麦	300	B	CPR	C	F	H
Udoff 2014 ^[42]	美国	43	A	CPR,LBR	不明	不明	I
Xiang 2021 ^[46]	中国	76	A	CPR,LBR	不明	不明	I
Guyen 2020 ^[40]	土耳其	72	A	CPR,LBR	C	G	I
Wu 2019 ^[47]	中国	66	A	CPR	不明	不明	I
陈军 2009 ^[6]	中国	60	A	CPR	C	不明	H
李静 2009 ^[60]	中国	59	A	CPR	C	不明	I
崔薇 2011 ^[59]	中国	66	A	CPR,LBR	C	不明	I
洪艳丽 2014 ^[5]	中国	109	A	CPR	C	不明	I
连方 2015 ^[36]	中国	66	B	CPR	C	不明	H
马娟娟 2018 ^[61]	中国	60	A	CPR	C	F	H
金志春 2018 ^[35]	中国	193	A	CPR	C	不明	I
苏文武 2019 ^[58]	中国	29	A	CPR	D	不明	H
马娟娟 2019 ^[57]	中国	70	A	CPR	D	F	H
蔡靚 2020 ^[55]	中国	82	A	CPR	E	不明	I
吴家满 2021 ^[56]	中国	100	A	CPR	C	G	I

A 为患者年龄<35 岁,B 为患者年龄≥35 岁;C 为新鲜胚胎移植,D 为冰冻胚胎移植,E 为混合胚胎移植;F 为已行周期数≥2 次,G 为已行周期数≤2 次;H 为 CPR<32%,I 为 CPR≥32%

2.2.2 纳入研究的干预特征

19 项研究在未对患者进行辨证分型的情况下对所有纳入患者进行相同穴位针刺,归为非辨证选穴;15 项研究纳入的患者非某一特殊证型,研究者根据患者的具体证型进行辨证选穴。13 项研究针刺次数<3 次,8 项研究 3≤针刺次数≤5 次,另有 13 项研究针刺次数>5 次。12 项研究仅在移植前进行针刺干预,另外 22 项研究包含移植后针刺。11 项研究针刺时长为 30 min,17 项研究针刺时长为 25 min,1 项研究针刺时长为 60 min,2 项研究针刺时长为 20 min,3 项研究针刺时间不明。针刺形式为手针的共 25 项研究,采用电针的共 7 项研究,仅 2 项采用温针。26 项研究的治疗中包含耳穴,另外 8 项未采用耳穴。见表 2。

2.3 文献质量评价

所有 34 项研究都是 RCTs,大多数研究提供了关

于随机方法、分配隐藏和盲法的详细信息。由于针刺研究的特殊性,难以做到绝对双盲,对于对照组,一些使用假针刺的研究可接近双盲,而以常规护理作为对照组的 研究被认为是完全非盲法研究。文献来自国内外相关领域权威期刊,纳入的文献总体质量较高。最常见的风险为盲法不充分,在所有 34 项研究中多达 22 项研究表现出研究患者的盲法不充分问题;这主要是因为对于对照组为常规护理的研究而言,无法进行盲法设计,是造成纳入的多数文献在盲法方面风险高的原因。有 3 项研究表现出明显的分配隐藏差的问题,有 3 项研究表现出明显的结局指标报告不全的问题,1 项研究表现出对结局指标选择性报告的问题,1 项研究存在其他高风险偏倚。见图 2、图 3。

表 2 干预特征表

纳入的研究	选穴	针刺次数	针刺时机	针刺时长	针刺形式	有无耳穴
Andersen 2010 ^[38]	A	2 次	D	30 min	手针	有
Arnoldi 2010 ^[52]	A	3 次	D	不明	手针	有
Craig 2014 ^[39]	A	2 次	D	25 min	手针	无
Dieterle 2006 ^[45]	A	2 次	D	30 min	手针	无
Domar 2009 ^[8]	A	2 次	D	25 min	手针	有
Feliciani 2011 ^[53]	A	3 次	D	25 min	手针	无
Gillerman 2018 ^[54]	B	3 次	D	25 min	手针	无
Madaschi 2010 ^[48]	A	2 次	D	25 min	手针	有
Morin 2017 ^[44]	A	2 次	D	25 min	手针	无
Moy 2011 ^[43]	A	2 次	D	25 min	手针	无
Omodei 2010 ^[62]	A	2 次	D	25 min	手针	有
Paulus 2002 ^[51]	A	2 次	D	25 min	手针	有
Paulus 2003 ^[7]	A	2 次	D	25 min	手针	有
Rashidi 2013 ^[50]	A	5 次	D	30 min	手针	无
Smith 2019 ^[37]	B	3 次	D	25 min	手针	有
Smith 2018 ^[34]	B	3 次	D	25 min	手针	无
So 2009 ^[49]	A	2 次	D	25 min	手针	有
So 2010 ^[33]	A	1 次	D	25 min	手针	有
Westergaard 2006 ^[41]	A	2 次	D	25 min	手针	有
Udoff 2014 ^[42]	B	4 次	D	不明	手针	有
Xiang 2021 ^[46]	B	超过 5 次	C	25 min	电针	有
Guyen 2020 ^[40]	A	3 次	D	30 min	手针	有
Wu 2019 ^[47]	B	超过 5 次	C	25 min	电针	有
陈军 2009 ^[6]	A	超过 5 次	C	30 min	手针	有
李静 2009 ^[60]	B	超过 5 次	C	30 min	电针	有
崔薇 2011 ^[59]	B	超过 5 次	C	30 min	电针	有
洪艳丽 2014 ^[5]	B	超过 5 次	C	30 min	电针	有
连方 2015 ^[36]	B	超过 5 次	C	30 min	电针	有
马娟娟 2018 ^[61]	B	超过 5 次	C	30 min	温针	有
金志春 2018 ^[35]	B	超过 5 次	D	20 min	手针	有
苏文武 2019 ^[58]	A	超过 5 次	C	60 min	温针	有
马娟娟 2019 ^[57]	B	超过 5 次	C	不明	手针	有
蔡靓 2020 ^[55]	B	超过 5 次	C	20 min	电针	有
吴家满 2021 ^[56]	B	超过 5 次	C	30 min	手针	有

A 为非辨证选穴,B 为辨证选穴;C 为仅移植前针刺,D 为包含移植后针刺

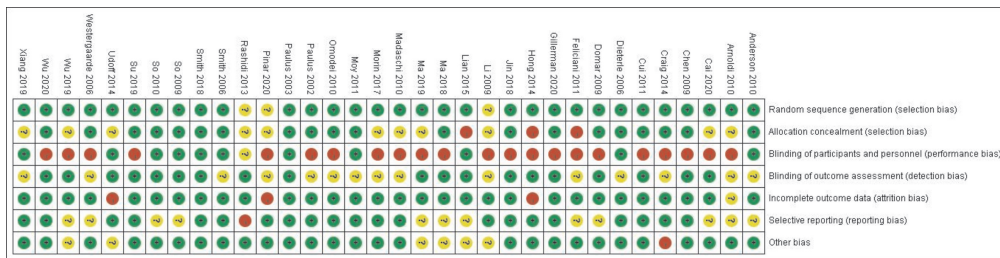


图 2 偏倚风险总结图

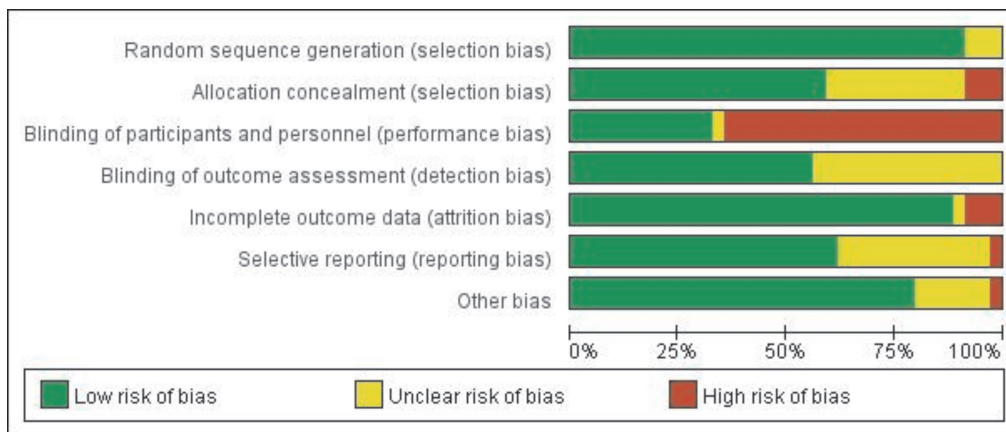


图 3 偏倚风险图

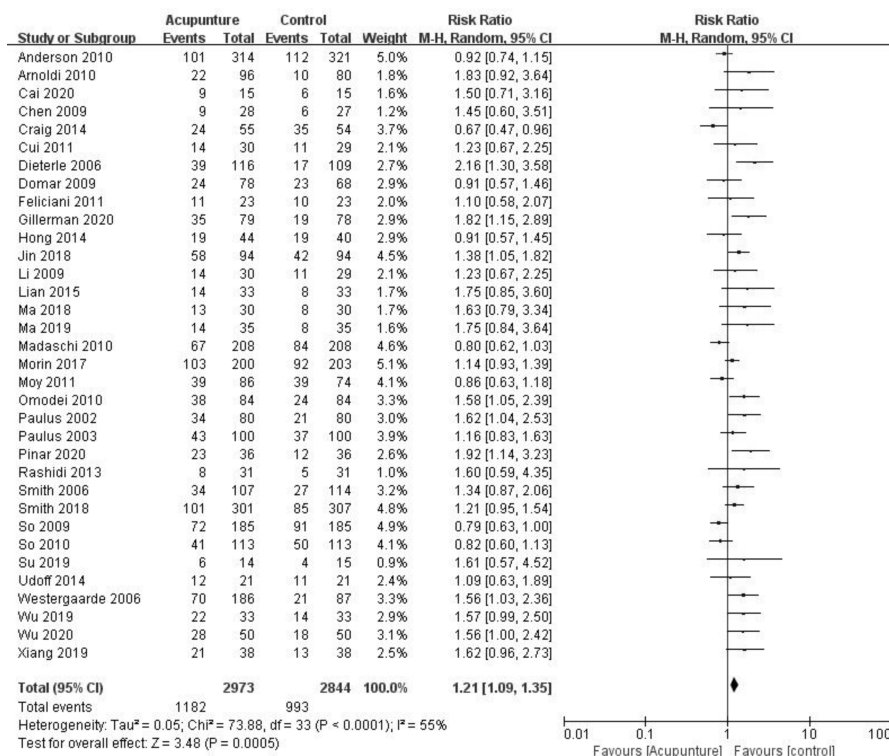


图 4 针刺治疗 IVF-ET 患者 CPR 的 Meta 分析森林图

2.4 妊娠结局指标的 Meta 分析

针刺干预与对照组在 CPR 方面存在明显的统计学差异 [$N/n = 34/6\ 659$, $RR = 1.21$, 95% $CI(1.09, 1.35)$, $Z = 3.48$, $P = 0.000\ 5$],而在 LBR 方面,2 组之

间未表现出明显的统计学差异 [$N/n = 13/3\ 911$, $RR = 1.18$, 95% $CI(0.96, 1.46)$, $Z = 0.38$, $P = 0.12$]. 异质性结果表明,无论是 CPR ($I^2 = 55\%$) 还是 LBR ($I^2 = 59\%$) 均存在较高的异质性。见图 4、图 5。

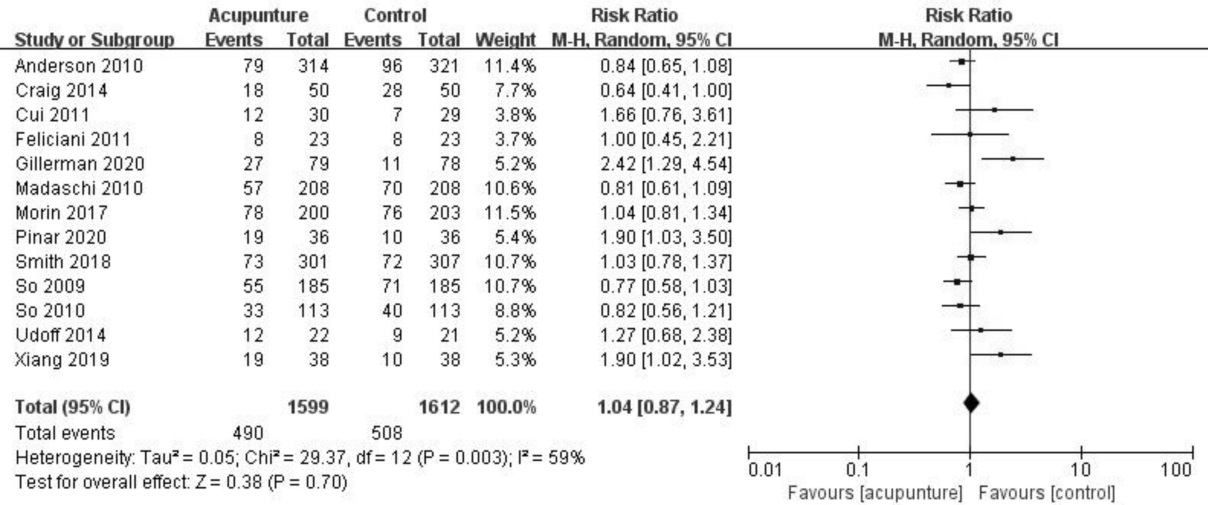


图 5 针刺治疗 IVF-ET 患者 LBR 的 Meta 分析森林图

表 3 CPR 的亚组分析

特征因素	亚组	纳入研究数	P 值	RR(95%可信区间)	I²
年龄	<35 岁	25	0.002	1.23(1.08,1.40)	53%
	≥35 岁	9	0.14	1.18(0.95,1.46)	65%
胚胎类型	鲜胚	22	0.01	1.19(1.04,1.36)	56%
	冻胚	3	0.57	1.18(0.67,2.08)	56%
	混合胚胎	3	0.07	1.36(0.98,1.89)	45%
对照组 CPR	<32%	14	<0.000 01	1.51(1.32,1.71)	0%
	≥32%	20	0.38	1.06(0.93,1.20)	54%
已行周期数	<2 次	9	0.16	1.20(0.93,1.54)	76%
	≥2 次	7	0.000 4	1.42(1.17,1.73)	0%
选穴方案	非辨证选穴	19	0.16	1.11(0.96,1.29)	64%
	辨证选穴	15	<0.000 01	1.37(1.22,1.54)	0%
针刺次数	<3 次	13	0.61	1.04(0.89,1.27)	70%
	3~5 次	8	0.000 1	1.36(1.16,1.60)	0%
	>5 次	13	<0.000 01	1.41(1.21,1.63)	0%
针刺时机	仅移植前	12	<0.000 01	1.41(1.19,1.68)	0%
	包含移植后	22	0.03	1.16(1.01,1.32)	65%
针刺时长	30 min	11	0.006	1.36(1.09,1.70)	46%
	25 min	17	0.13	1.12(0.97,1.29)	65%
针刺形式	手针	25	0.009	1.18(1.04,1.34)	61%
	电针	7	0.008	1.33(1.08,1.65)	0%
	温针	2	0.11	1.62(0.90,2.93)	0%
有无耳穴	有耳穴	26	0.19	1.17(0.92,1.49)	69%
	无耳穴	8	0.001	1.23(1.09,1.40)	52%

2.5 亚组分析

2.5.1 CPR 的亚组分析

本研究对患者平均年龄、胚胎类型、对照组 CPR、已行周期数、选穴方案、针刺次数、针刺时机、针刺时长、针刺形式、有无耳穴等 10 项可能对 CPR 有影响的患者或干预特征因素进行了亚组分析。结果显示，患者年龄、胚胎类型、有无耳穴等因素不是造成 CPR 异质性的原因，而对照组 CPR、已行周期数、选穴方案、针刺次数、针刺形式、针刺时机、针刺时长等因素对造

成 CPR 异质性有显著影响。见表 3。

2.5.2 LBR 的亚组分析

本研究对患者年龄、胚胎类型、对照组 CPR、选穴方案、针刺次数、针刺时机、针刺时长、有无耳穴等 8 项可能对活产率有影响的因素进行了亚组分析。结果显示，患者年龄、胚胎类型、对照组 CPR、选穴方案、针刺时长、耳穴等因素不是造成活产率结果异质性的原因，而针刺次数与针刺时机对造成 LBR 异质性具有显著影响。见表 4。

表 4 LBR 的亚组分析

特征因素	亚组	纳入研究数	P 值	RR(95%可信区间)	I ²
年龄	<35 岁	10	0.29	1.14(0.90,1.45)	65%
	≥35 岁	3	0.17	0.88(0.73,1.06)	5%
胚胎类型	鲜胚	7	0.65	0.95(0.76,1.19)	52%
	冻胚	1	0.32	0.82(0.56,1.21)	不适用
	混合胚胎	2	0.33	1.51(0.66,3.47)	84%
对照组 CPR	<32%	2	0.33	1.51(0.66,3.47)	83%
	≥32%	11	0.74	0.97(0.81,1.16)	51%
选穴方案	非辨证选穴	8	0.17	0.90(0.77,1.05)	36%
	辨证选穴	5	0.05	1.58(1.01,2.48)	63%
针刺次数	<3 次	6	0.008	0.85(0.75,0.96)	0%
	3~5 次	5	0.07	1.39(0.98,1.98)	51%
	>5 次	2	0.02	1.80(1.11,1.24)	0%
针刺时机	仅移植前	2	0.02	1.80(1.11,2.93)	0%
	包含移植后	11	0.75	0.97(0.82,1.15)	56%
针刺时长	30 min	3	0.88	0.98(0.80,1.21)	63%
	25 min	9	0.31	1.26(0.81,1.96)	63%
	20 min	2	0.02	1.80(1.11,2.93)	0%
有无耳穴	有耳穴	8	0.83	1.03(0.82,1.29)	58%
	无耳穴	5	0.71	1.06(0.77,1.45)	66%

2.6 发表偏倚

CPR 与 LBR 的漏斗图显示纳入的研究结果具有明显的不对称性。见图 6、图 7。

CPR 与 LBR 的 egger test 图也显示 CPR 与 LBR 的结果存在明显的发表偏倚 (CPR, $P=0.036$; LBR, $P=0.028$)。见图 8、图 9。

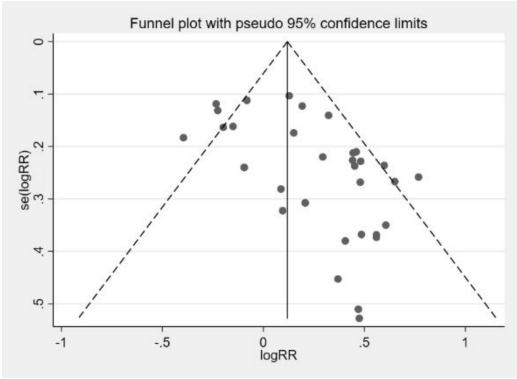


图 6 CPR 的发表偏倚漏斗图

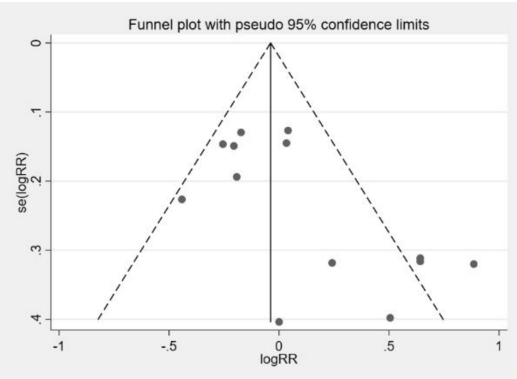


图 7 LBR 的发表偏倚漏斗图

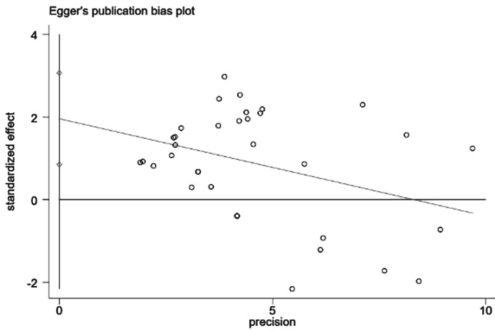


图 8 CPR 的发表偏倚 egger test 结果

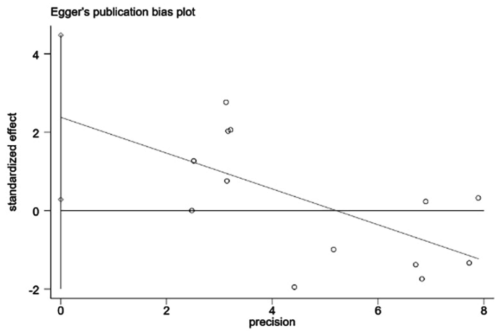


图 9 LBR 的发表偏倚 egger test 结果

3 讨论

由于众多临床研究结果不一致,导致针刺治疗对于 IVF-ET 患者妊娠结局是否真的有益始终存在争议。本研究纳入最新发表的 34 篇 RCTs 研究,文献形式包含中文与英文,纳入的文献数量是目前已有相关

Meta 分析中最全的,并且文献质量普遍较高,这有利于更真实地揭示这一问题的真相。其次,我们针对多达 10 项可能导致 CPR 与 LBR 结果异质性高的因素逐一进行了详实充分的亚组分析,并成功找到多项造成这 2 个结果异质性的原因。其中将不同研究的选穴方案分成辨证选穴与非辨证选穴为本次研究首次提出,结果显示,选穴方案确实是造成 CPR 结果异质性的原因之一,并且辨证选穴能显著提高针刺对接受 IVF-ET 患者的 CPR,这对于今后的临床应用与研究均具有较高的指导意义。虽然亚组分析显示选穴方案并不是造成 LBR 结果异质性的原因,这可能与包含 LBR 的文献较少有关。

辨证选穴是在中医核心基础理论辨证论治的指导下进行针刺治疗的一项基本原则,是针刺治疗的灵魂。然而,现在众多临床研究报告并未进行辨证选穴,尤其是国外研究者很少会根据患者的具体情况选择不同的穴位治疗,未进行辨证选穴的针刺治疗所得出的研究结论显然难以令人信服;这可能也是造成国内研究大多显示针刺治疗有效而国外研究大多显示针刺无效的原因。但是,令我们欣慰的是,目前已有一部分国外研究者认识到这一问题并开始接受辨证选穴思维,在他们提出的针刺选穴方案中,也开始逐渐加入根据患者的不同病情选择不同穴位进行干预的方法。例如在 Smith^[37]、Gillerman^[54]、Udoff 等^[42]国外学者的研究报告中均描述了根据患者的具体病情进行个性化选穴(可看作辨证选穴)的论述,而在这 4 篇文献中,仅 Smith 在 2018 年发表的那篇文献结果显示针刺对辅助生殖患者的妊娠结局无效^[34],而另外 3 项均得出了针刺有效的研究结论。因此,我们有理由相信选穴方案是造成目前针刺在辅助生殖领域结论不一的主要原因之一。另外,通过亚组分析本研究还发现对照组 CPR<32%、已行周期≥2 次、针刺次数≥3 次、仅移植前针刺、针刺时长=30 min、针刺形式为电针的患者经过针刺治疗后 CPR 得到显著提高,而针刺次数>5 次、仅移植前针刺的患者经过针刺治疗后 LBR 得到显著提高,以上结果不仅差异有统计学意义,并且异质性低,说明结果稳定可靠。这些发现对于后期进一步制定临床研究方案及应用于临床治疗均具有重要的指导意义。

本次 Meta 分析也存在一定的局限性。第一,本研究中无论是 CPR 还是 LBR 均显示出显著的异质性,虽然在研究中应用了随机效应模型,但异质性的影响仍然存在。第二,CPR 与 LBR 均显示出明显的发表偏倚,这对结果的可靠性造成了一定影响。第

三,以中文发表的研究大多在研究设计与方法上有所欠缺,文献质量一般。第四,本研究中纳入文献的对照组不同,包括常规护理、真穴假针刺、假穴假针刺、药物等多种类型,尤其是多项研究表明假针刺对 IVF-ET 患者可能并不是惰性的,将所有对照组一起研究可能对结果存在一定影响。

随着接受 IVF-ET 技术的女性患者越来越多地使用针刺治疗,在未来应该让患者充分了解针刺治疗作为 IVF-ET 辅助手段的益处与风险。本研究的亚组分析显示,选穴方案、针刺次数、针刺时机、针刺时长、针刺形式等针刺干预的特征因素对针刺治疗的结果具有重大影响,是其结论不一的重要原因。尤其是国内外针刺干预措施存在巨大的差异化,因此,未来的研究重点应该集中在制定更合理、规范、有效的针刺干预方案。本研究结果还表明,针刺对移植成功率低(对照组 CPR 低)或已行周期多的患者疗效更显著,这与既往多项研究相符。考虑到目前选择针刺治疗提高 IVF-ET 成功率的患者大多已经历多次移植失败,未来,有必要进一步探讨针刺治疗对反复移植失败患者的有效性。

综上所述,针刺治疗能显著提高接受 IVF-ET 患者的 CPR,但结果存在较大异质性,包括选穴方案、针刺时机在内的干预措施因素对结果的异质性具有重大影响。

参 考 文 献

- [1] Szamatowicz M. The role and place of the assisted reproductive technology(ART) in treatment of infertility[J]. Ginekol Pol, 2007, 78(3): 175-179.
- [2] Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21 st century[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(4): 411-426.
- [3] Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(6): 660-680.
- [4] Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, et al. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries [J]. Fertil Steril, 2009, 91(6): 2281-2294.
- [5] 洪艳丽, 谈勇, 殷燕云, 等. 体外受精-胚胎移植过程中电针辅助干预对卵巢过度刺激综合征发生的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(9): 644-648.
- [6] 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[J]. 中国针灸, 2009, 29(10): 775-779.
- [7] Paulus W, Zhang M, Strehler E, et al. Placebo-controlled trial of acupuncture effects in assisted reproduction therapy[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(1): 18-19.
- [8] Domar AD, Meshay I, Kelliher J, et al. The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(3): 723-726.
- [9] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343(1): d5928.
- [10] 周莉, 夏有兵, 马翔, 等. 针灸序贯疗法对卵巢储备功能下降患者 IVF-ET 的影响[J]. 中国针灸, 2016, 36(1): 25-28.
- [11] 董晓蕾, 冉皎琨, 张海军, 等. 针刺联合克龄蒙治疗体外受精-胚胎移植患者卵巢低反应的疗效观察[J]. 针刺研究, 2019, 44(8): 599-604.
- [12] Villahermosa DI, Santos LG, Nogueira MB, et al. Influence of acupuncture on the outcomes of in vitro fertilisation when embryo implantation has failed: a prospective randomised controlled clinical trial[J]. *Acupunct Med*, 2013, 31(2): 157-161.
- [13] Çoksüer H, Barut MU, Bozkurt M, et al. Acupuncture enhances chances of pregnancy in unexplained infertile patients who undergo a blastocyst transfer in a fresh-cycle[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(4): 298-302.
- [14] 孔风云, 张琪瑶, 管群, 等. 电针对不同证型不孕症患者胚胎种植潜能的影响[J]. 中国针灸, 2012, 32(2): 113-116.
- [15] Emmons S, Patton P. Acupuncture treatment for infertile women undergoing intracytoplasmic sperm injection[J]. *Med Acupuncture*, 2000, 12(1): 18-20.
- [16] Ke R, Xu M, Kutteh W. Comparison of outcomes in women who accepted or rejected acupuncture treatment during in vitro fertilization and embryo transfer (IVF)[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(1): S267.
- [17] Porat-Katz A, Eldar-Geva T, Kahane A, et al. Using propensity score matching to evaluate the effect of complementary medicine on clinical and embryologic outcomes of in vitro fertilization[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 138(1): 212-218.
- [18] Teshima D, Nune C, Chedid-grieco S. The effect of acupuncture in assisted reproduction techniques[J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(1): S329-S330.
- [19] Wang W, Check J, Liss J, et al. A matched controlled study to evaluate the efficacy of acupuncture for improving pregnancy rates following in vitro fertilization-embryo transfer[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2007, 34(1): 137-138.
- [20] Porat-Katz A, Eldar-Geva T, Kahane A, et al. Using propensity score matching to evaluate the effect of complementary medicine on clinical and embryologic outcomes of in vitro fertilization[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 138(2): 212-218.
- [21] Younan D, Bopp B, Colver R, et al. Acupuncture performed before and after embryo transfer improves pregnancy rates[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(1): S240-S241.
- [22] Shuai Z, Lian F, Li P, Yang W. Effect of transcutaneous electrical acupuncture point stimulation on endometrial receptivity in women undergoing frozen-thawed embryo transfer: a single-blind prospective randomized controlled trial[J]. *Acupunct Med*, 2015, 33(1): 9-15.
- [23] Zhang CS, Tan HY, Zhang GS, et al. Placebo devices as effective control methods in acupuncture clinical trials: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0140825.
- [24] Quintero R, Centre G. A randomized, controlled, double-blind, crossover study evaluating acupuncture as an adjunct to IVF[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 11-12.
- [25] Fratterelli J, Leondires M, Fong K, et al. Laser acupuncture before and after embryo transfer improves art delivery rates: results of a prospective randomized double-blinded placebo controlled five-armed trial involving 1000 patients[J]. *Fertil Steril*, 2011, 90(1): S267.
- [26] Miller KA, Elkind-Hirsch K, Benson M, et al. A new follicle aspiration needle set is equally effective and as well tolerated as the standard needle when used in a prospective randomized trial in a large in vitro fertilization program[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 191-193.
- [27] 张明敏, 黄光英, 陆付耳, 等. 针刺对胚胎移植怀孕率的影响[J]. 中国针灸, 2002, 22(8): 4-6.
- [28] 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[J]. 中国针灸, 2003, 23(1): 7-9.
- [29] Wang W, Check JH, Liss JR, et al. A matched controlled study to evaluate the efficacy of acupuncture for improving pregnancy rates following in vitro fertilization-embryo transfer[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2007, 34(3): 137-138.
- [30] Manheimer E, Zhang G, Udoff L, et al. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ*, 2008, 336(7643): 545-549.
- [31] Kusuma AC, Oktari N, Mihardja H, et al. Electroacupuncture enhances number of mature oocytes and fertility rates for in vitro fertilization[J]. *Med Acupunct*, 2019, 31(5): 289-297.
- [32] Djaali W, Abdurrohman K, Helianthi DR. Management of

- acupuncture as adjuvant therapy for in vitro fertilization [J]. *Med Acupunct*, 2019, 31(6):361-365.
- [33] So EW, Ng EH, Wong YY, et al. Acupuncture for frozen-thawed embryo transfer cycles: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20(6): 814-821.
- [34] Smith CA, de Lacey S, Chapman M, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture on live births among women undergoing in vitro fertilization: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(19):1990-1998.
- [35] 金志春, 郑洁, 夏敏, 等. 针刺改善体外受精-胚胎移植患者临床妊娠结局及其机制的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(10):1174-1179.
- [36] 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[J]. *中国针灸*, 2015, 35(2):109-113.
- [37] Smith CA, de Lacey S, Chapman M, et al. The effects of acupuncture on the secondary outcomes of anxiety and quality of life for women undergoing IVF: A randomized controlled trial[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(4):460-469.
- [38] Andersen D, Løssl K, Nyboe Andersen A, et al. Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients[J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 21(3):366-372.
- [39] Craig LB, Rubin LE, Peck JD, et al. Acupuncture performed before and after embryo transfer: a randomized controlled trial [J]. *J Reprod Med*, 2014, 59(5-6): 313-320.
- [40] Guven PG, Cayir Y, Borekci B. Effectiveness of acupuncture on pregnancy success rates for women undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(2):282-286.
- [41] Westergaard LG, Mao Q, Krogslund M, et al. Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(5): 1341-1346.
- [42] Udoff LC, McClamrock HD, Chen K, et al. The effect of acupuncture on pregnancy outcomes in in-vitro fertilization(IVF): a randomized controlled trial[J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(3):25-28.
- [43] Moy I, Milad MP, Barnes R, et al. Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2):583-587.
- [44] Morin SJ, Frattarelli JL, Franasiak JM, et al. Laser acupuncture before and after embryo transfer improves in vitro fertilization outcomes: a four-armed randomized controlled trial[J]. *Medical Acupuncture*, 2017, 29(2):56-65.
- [45] 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 [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(5): 1347-1351.
- [46] Xiang S, Xia MF, Song JY, et al. Effect of electroacupuncture on expression of IRS-1/PI3K/GLUT4 pathway in ovarian granulosa cells of infertile patients with polycystic ovary syndrome-insulin resistance of phlegm-dampness syndrome [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(5): 330-335.
- [47] Wu HC, Zhang JW, Sun ZG, et al. Effects of electroacupuncture on expression of PI3K/Akt/Foxo3 a in granulosa cells from women with Shen(Kidney) deficiency syndrome undergoing in vitro fertilization-embryo transfer [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(4):252-258.
- [48] Madaschi C, Braga DP, Figueira Rde C, et al. Effect of acupuncture on assisted reproduction treatment outcomes [J]. *Acupunct Med*, 2010, 28(4):180-184.
- [49] So EW, Ng EH, Wong YY, et al. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(2):341-348.
- [50] 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 [J]. *Acupunct Med*, 2013, 31(2): 151-156.
- [51] Paulus WE, Zhang M, Strehler E, et al. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy [J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(4):721-724.
- [52] Arnoldi M, Diaferia D, Cprbucci M, et al. The role of acupuncture in patients at unfavourable reproductive prognosis in IVF[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(1):i257.
- [53] Feliciani F, Paesano C, Pellizzaro E, et al. The role of acupuncture in ART: preliminary results of an ongoing prospective randomized study[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(2): 320.
- [54] Gillerman K, Kulkarni A, Shah A, et al. The impact of acupuncture on IVF success rates: A randomised controlled trial [J]. *Fertility Science and Research*, 2018, 5(2): 48-54.
- [55] 蔡靓, 李丽, 赵以琳, 等. 健脾补肾针刺法对 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 促排卵及子宫内膜容受性的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(11):48-52.

- tate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8⁺ T cell immunity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5):988-1000. e7.
- [32] Guo H, Chou WC, Lai Y, et al. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites[J]. *Science*, 2020, 370(6516):eaay9097.
- [33] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371):97-103.
- [34] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079-1084.
- [35] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1084-1089.
- [36] Hammer HF. Medical complications of bariatric surgery: focus on malabsorption and dumping syndrome[J]. *Dig Dis*, 2012, 30(2):182-186.
- [37] Zheng C, Chen T, Lu J, et al. Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy[J]. *Food Funct*, 2021, 12(14):6294-6308.
- [38] Li M, Zheng Y, Zhao J, et al. Polyphenol mechanisms against gastric cancer and their interactions with gut microbiota: A review [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(8):5247-5261.
- [39] Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4):570-580.
- [40] Gurbatri CR, Lia I, Vincent R, et al. Engineered probiotics for local tumor delivery of checkpoint blockade nanobodies[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(530):eaax0876.
- [41] Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of helicobacter pylori infection: A large cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3):527-536. e7.
- [42] Sung JJY, Coker OO, Chu E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gut*, 2020, 69(9):1572-1580.

(收稿日期:2023-05-12)

(上接第 403 页)

- [56] 吴家满, 卓缘圆, 唐梦, 等. 调任通督针刺法对多囊卵巢综合征不孕症行体外受精-胚胎移植术后妊娠结局的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2021, 40(5):565-570.
- [57] 马娟娟, 张勤华. 针刺改善肾虚肝郁型 IVF-ET 反复移植失败患者子宫内膜容受性、焦虑抑郁状态及妊娠结局的临床研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(5):32-38.
- [58] 苏文武, 高修安, 高志云, 等. 温针灸治疗体外受精-胚胎移植中宫腔积液临床疗效观察[J]. *中国针灸*, 2019, 39(9):923-926.
- [59] 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[J]. *中国针灸*, 2011, 31(8):687-691.
- [60] 李静, 崔薇, 孙伟. 电针治疗对肾虚型 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局的影响[J]. *中国性科学*, 2009, 18(7):28-30.
- [61] 马娟娟, 张勤华, 翁晓晨, 等. 温针灸对 IVF-ET 肾阳虚型反复移植失败患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2018, 37(12):1339-1344.
- [62] Omodei U, Piccioni G, Tombesi S, et al. Effect of acupuncture on rates of pregnancy among women undergoing in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(4):201-205.

(收稿日期:2023-08-02)