

生殖醫學與中醫針灸



吳鴻裕醫生
香港大學婦產科學系臨床副教授

針灸

- 中醫療法一種
- 起源於中國，具有3,000多年悠久歷史
- 近年在西方國家亦被廣泛應用
 - 英國 7% (Thomas et al., 2001)
 - 美國 4% (Burke et al., 2006)



針灸文獻

- 現時已有52篇關於針灸應用的文獻回顧發表於 Cochrane library 內。
- 針灸的研究於以下臨床病症，包括止痛、戒煙、戒毒、中風、面癱、抑鬱症、癲癇症、精神分裂症、腸易激綜合症、哮喘、小孩夜尿症、術後及化療後的噁心嘔吐症狀、引產和輔助生育等。

MODERN TRENDS

Edward E. Wallach, M.D.
Associate Editor

The role of acupuncture in the management of subfertility

Ernest Hung Yu Ng, M.D., Wing Sze So, B.Sc., Jing Gao, B.Sc., Yu Yeuk Wong, M.D.
and Pak Chung Ho, M.D.

Department of Obstetrics & Gynaecology, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, People's Republic of China

1. 無排卵型不孕
2. 男性不育
3. 取卵手術時用作止痛
4. 改善體外受精治療的懷孕機會

無排卵型不孕的針灸研究

- 觀察性研究: 24 個多囊卵巢綜合症婦女，接受三個月的針灸治療後，有排卵周期由 15% 上升至 66%。(Stener-Victorin et al., 2000)
- 隨機對照實驗: 84 個多囊卵巢綜合症婦女，被隨機分配到三組：針灸組、運動組、對照組，為期十六周。結果顯示針灸和運動組比對照組能有效改善月經周期的次數。(Jedel et al., 2011)

男性不育的針灸研究

- 現時大部分發表的研究是無對照組、無標準選穴、細樣本數的病案分析。
 - 28 個精子濃度 $<1 \times 10^6/\text{ml}$ 的男士
 - 隨機分配到針灸組或安慰針灸組，接受每周兩次，為期六周的治療。
 - 結果顯示兩組的精子濃度並無分別，但針灸組的精子活躍度有明顯上升。
- (Dieterle et al., 2009)

男性不育的針灸研究

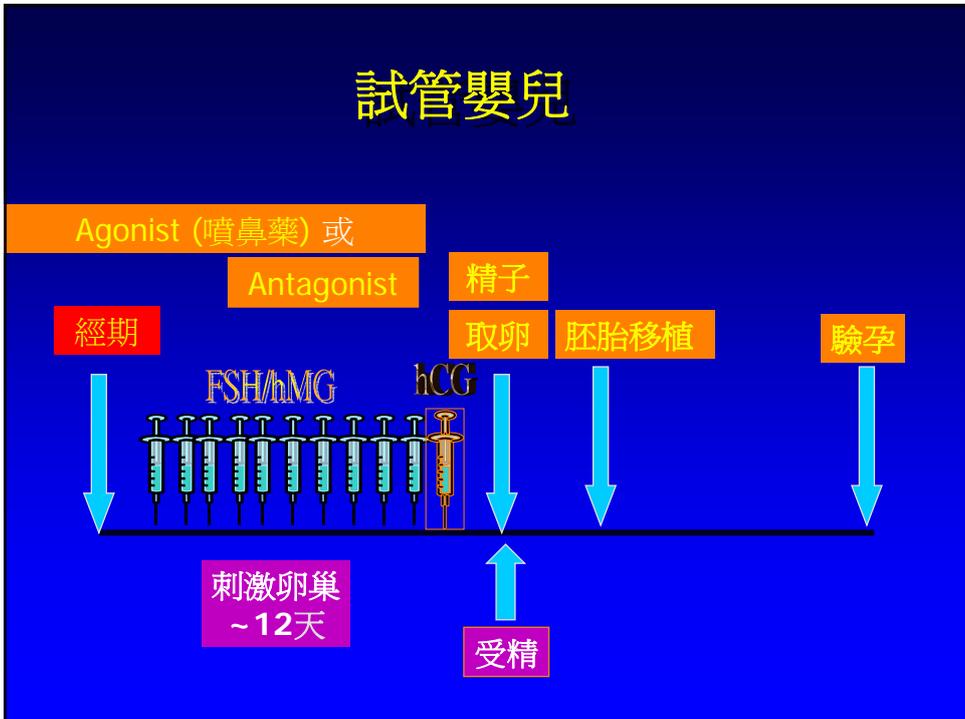
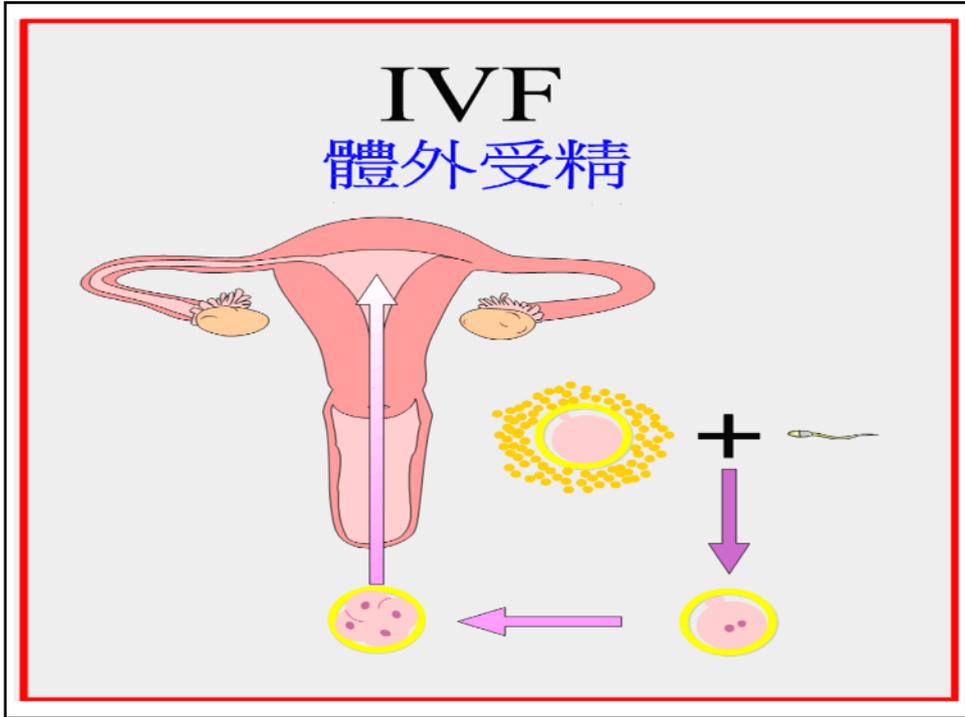
Variable	Group I	Group II
Motility A before intervention (%)	11.5 ± 12.5	16.0 ± 13.4
Motility A after intervention (%)	12.1 ± 8.6	13.1 ± 13.3
P value	NS	NS
Motility B before intervention (%)	8.1 ± 10.2	8.0 ± 8.0
Motility B after intervention (%)	10.5 ± 11.8	8.8 ± 7.5
P value	NS	NS
Motility C before intervention (%)	4.6 ± 6.9	8.2 ± 8.4
Motility C after intervention (%)	11.2 ± 13.7	7.8 ± 7.8
P value	NS	NS
Motility A-C before intervention (%)	24.2 ± 17.0	32.2 ± 18.1
Motility A-C after intervention (%)	33.8 ± 18.2	29.7 ± 17.6
P value	.035	NS
Motility D before intervention (%)	75.8 ± 17.0	67.8 ± 18.1
Motility D after intervention (%)	66.2 ± 18.2	70.3 ± 17.6
P value	.035	NS
Concentration before intervention (million/mL)	0.039 ± 0.128	0.016 ± 0.085
Concentration after intervention (million/mL)	0.465 ± 1.206	0.468 ± 1.712
P value	NS	.0180
Volume before intervention (mL)	4.2 ± 1.8	4.0 ± 1.8
Volume after intervention (mL)	3.7 ± 1.4	3.8 ± 1.6
P value	.041	NS

(Dieterle et al., 2009)

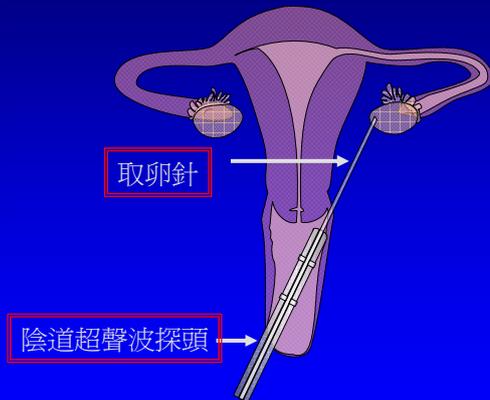
針灸在生殖醫學中的應用

1. 無排卵型不孕
2. 男性不育
3. 取卵手術時用作止痛
4. 改善體外受精治療的懷孕機會





針灸在取卵手術時的止痛作用



止痛方法

1. 宮頸旁局部麻醉
2. 鎮靜劑
3. 全身麻醉
4. 針灸
 - 無全身性不良反應
 - ?↑妊娠率

針灸在取卵手術時的止痛作用

- 比較電針組和鎮靜劑組的體外受精病人

	<u>EA</u>	<u>Sedation</u>
病人數目	75	74
壓力指數 (取卵前)	36.6 (25.2)	29.1(25.9)
最大痛楚值	48.6 (23.1)	43.6 (28.5)*

- 結果顯示電針組中有較高的妊娠率和活產率。

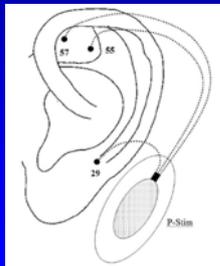
(Stener-Victorin et al., 1999)

針灸在取卵手術時的止痛作用

- 綜合文獻分析
 - 與針灸組比較時，鎮靜劑組中的平均痛楚值和最大腹痛值有明顯下降
 - 針灸組和鎮靜劑組的妊娠率相同
- (Stener-Victorin, HR 2005)

在取卵當天的耳穴電針治療

- 耳穴電針治療能明顯降低取卵手術時的痛楚強度和止痛藥的所需劑量。



	耳穴電針組	耳穴組	對照組
周期數目	32	32	30
胚胎移植	32	32	27
妊娠率	19 (59.4%)*	11 (34.4%)*	7 (25.9%)*

(Sator-Katzenschlager et al., 2006)

針灸在生殖醫學中的應用

1. 無排卵型不孕
2. 男性不育
3. 取卵手術時用作止痛
4. 改善體外受精治療的懷孕機會



體外受精中首篇針灸研究報導

- 160 名體外受精病人隨機分配到兩組：針灸組或對照組
- 在胚胎移植前後接受 25 分鐘的針灸治療
- 根據中醫理論選取能放鬆子宮的穴位
- 與對照組比較，結果顯示針灸組的臨床妊娠率明顯較高 (42.5% Vs 26.3%; P=0.03).

(Paulus et al., 2002)

針灸的作用機理

1. 改善子宮血流量 (Stener-Victorin et al., 1996)
2. 改善子宮收縮度 (Kim et al., 2000)
3. 舒緩壓力

綜合文獻分析

- 針灸能明顯改善
 - 臨床妊娠率 (OR 1.65, 95% CI 1.27 to 2.14; NNT 10 (7 to 17),
 - 持續妊娠率 (1.87, 1.40 to 2.49; NNT 9 (6 to 15)
 - 活產率 (1.91, 1.39 to 2.64; NNT 9 (6 to 17)
- (Manheimer, et al. BMJ 2008)

綜合文獻分析

- 次組分析(局限於對三個對照組擁有較高臨床妊娠率的研究的分析)提示針灸對妊娠率只有不明顯的細小改善作用

(Manheimer, et al. BMJ 2008)

綜合文獻分析

- 在胚胎移植當天接受針灸治療能改善活產率 (OR 1.89, 95% CI 1.29 to 2.77)；但在胚胎移植後兩三天再接受針灸治療並沒有額外的改善作用 (OR 1.79, 95% CI 0.93 to 3.44)

(Cheong et al., Cochrane review, 2008)

- 無證據證實輔助性針灸治療能改善體外受精病人的臨床妊娠率

(El-Toukhy et al., BJOG, 2008)

A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment

Emily Wing Sze So, Ernest Hung Yu Ng¹, Yu Yeuk Wong, Estella Yee Lan Lau, William Shu Biu Yeung and Pak Chung Ho

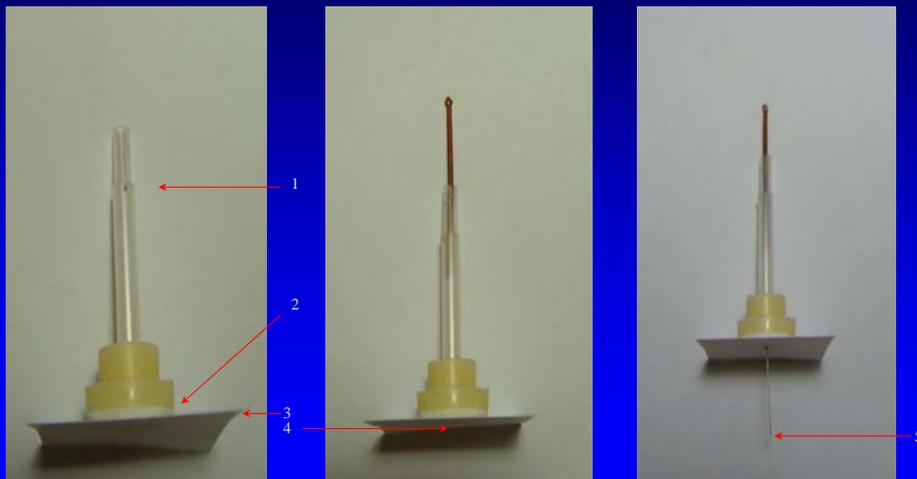
Department of Obstetrics and Gynaecology, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, Pokfulam Road, Hong Kong, People's Republic of China

隨機、雙盲式研究一
在相同穴位上應用非入侵性安慰針作對照

針灸治療儀器

安慰針灸組

針灸組



1. Park's 安慰針固定儀
2. 雙面膠貼
3. 皮膚
4. Streitberger's 安慰針(鈍針頭)
5. 真針灸針(尖針頭)

篩選條件及研究流程

納入條件

- 在超聲波顯示出正常子宮腔

排除條件

- 取消胚胎移植
- 曾參與本研究

在取卵當天進行招募

同意參與

拒絕參與

在胚胎移植當天隨機分配入針灸組或安慰針灸組

在胚胎移植前

- 中醫辨證分型
- 憂慮指數問卷調查
- 抽取血液樣本，以檢查血液中皮質醇濃度
- 三維能量多普勒陰道超聲波，以檢查子宮內膜和內膜下的血流量

隨機分配

針灸組

安慰針灸組

第一次二十五分鐘的針灸後

- 三維能量多普勒陰道超聲波，以檢查子宮內膜和內膜下的血流量

胚胎移植

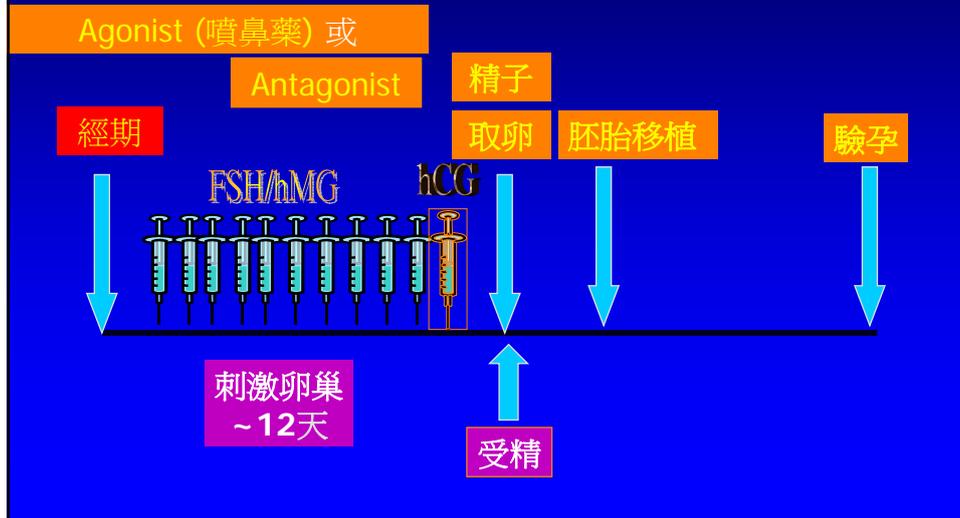
針灸組

安慰針灸組

第二次二十五分鐘的針灸後

- 憂慮指數問卷調查
- 抽取血液樣本，以檢查血液中皮質醇濃度
- 不良反應的問卷調查

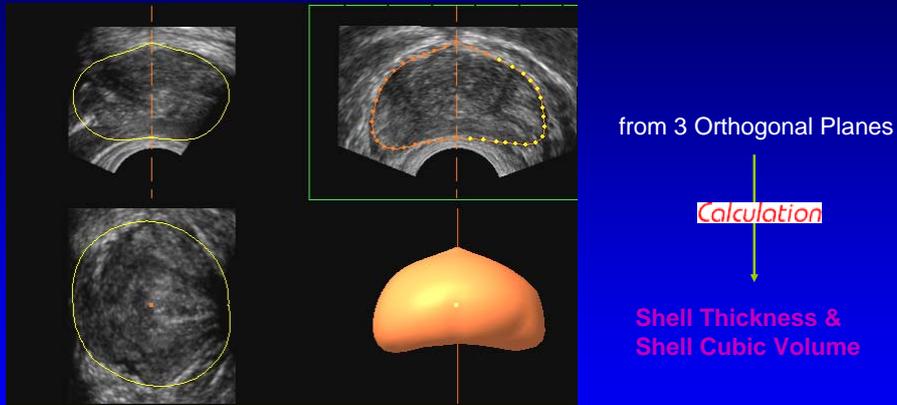
試管嬰兒



研究方法

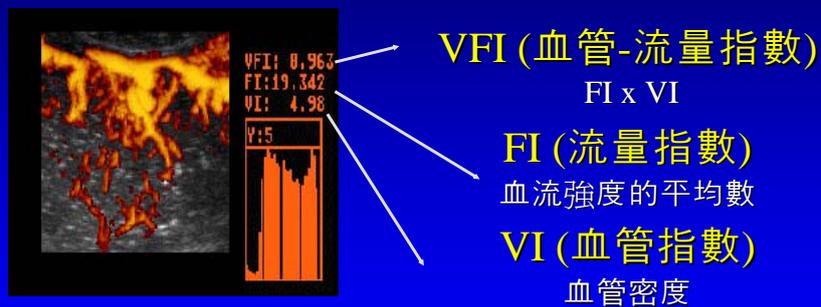
- 取卵後48小時，兩個正常分裂的胚胎會放回子宮腔內，剩餘的好質素胚胎會被冷存。
- 測量結果
 - ✓ 首要測量結果—妊娠率
 - ✓ 次要測量結果—憂慮指數、皮質醇、子宮內膜及內膜下的血流量

VOCAL™ → 容積計算

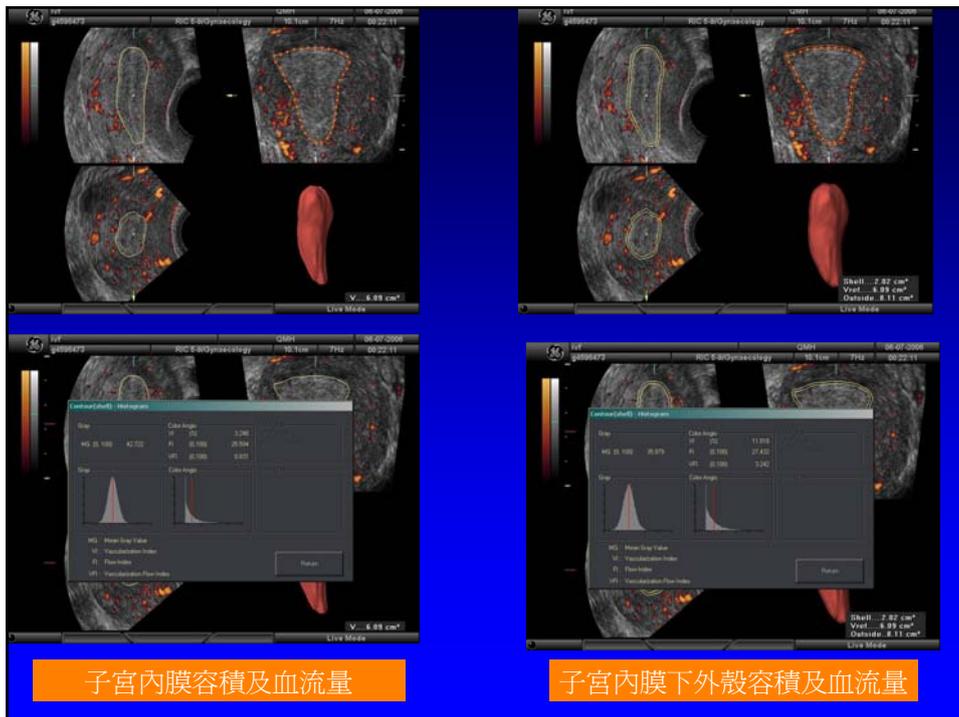


VOCAL™ 程式可在三維影像中計算出容積大小

能量多普勒: 血管分佈統計圖



血管分佈的量化分析



樣本數目計算

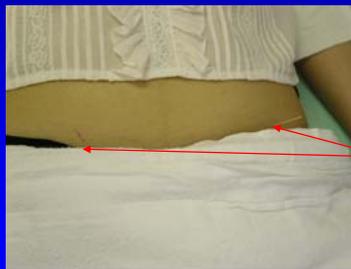
- 在 2005 年，每次胚胎移植的妊娠率為 35%。
- 假設病人針灸後的妊娠率上升 15%，每組需要招募 185 名病人，以達到統計檢定力為 80% 和顯著水平為 5%。
- 370 病人被徵募



GV 20
百會



PC6
內關



ST 29
歸來



SP8
地機

胚胎移植前



LR3
太沖

胚胎移植前



雙盲式研究

病人



主診醫生



研究流程

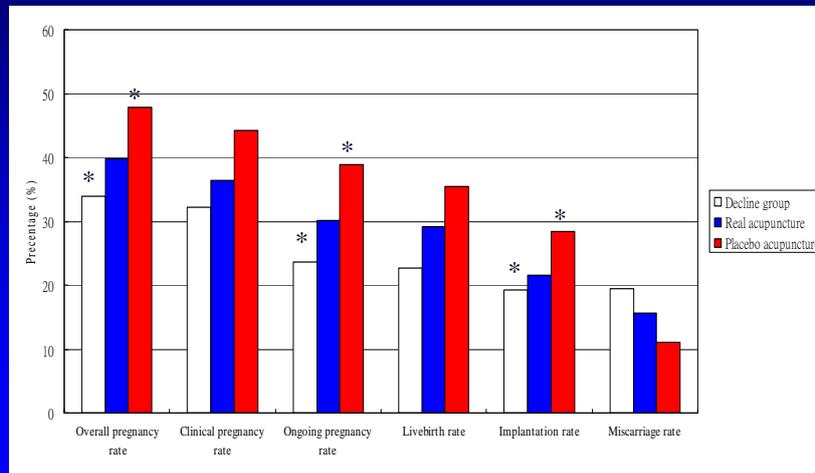
(2006年8月- 2007年7月)



妊娠結果

妊娠結果	針灸組 (n=185)	安慰針灸組 (n=185)	P
妊娠試驗陽性比率	43.8 % (81/185)	55.1 % (102/185)	0.029*
臨床妊娠率	39.5 % (73/185)	49.2 % (91/185)	0.060
持續妊娠率	32.4 % (60/185)	40.5 % (75/185)	0.130
活產率	29.7% (55/185)	38.4 % (71/185)	0.1

凍存胚胎移植周期的妊娠結果



(So et al., RBM Online, in press)

非侵入性針灸對體外授精妊娠率的影響

妊娠結果	針灸組 (n=400)	對照組 (n=400)	<i>P</i>
妊娠試驗陽性比率	41.5 % (166/400)	42.5 % (170/400)	0.830
臨床妊娠率	39.3 % (157/400)	39.8 % (159/400)	0.942
持續妊娠率	32.3 % (129/400)	33.3 % (133/400)	0.821

最新發表的綜合文獻分析

- 此綜合分析包含 14 項試驗研究 (共 2670 人)
- 綜合分析結果顯示無證據證實針灸在輔助生育治療中有任何有益處的作用
(Cheong et al., 2009)

總結

- 針灸在誘導排卵和治療男性不育的問題上，暫時沒有好的證據證實其功效。
- 如病人不能承受傳統鎮靜藥物所引起的不良反應，在取卵手術中，針灸止痛是另類的選擇。
- 胚胎移植當天進行針灸並不能提升體外受精的妊娠率。



**A New Approach to the Understanding
of Oviduct Function**
輸卵管功能新解說

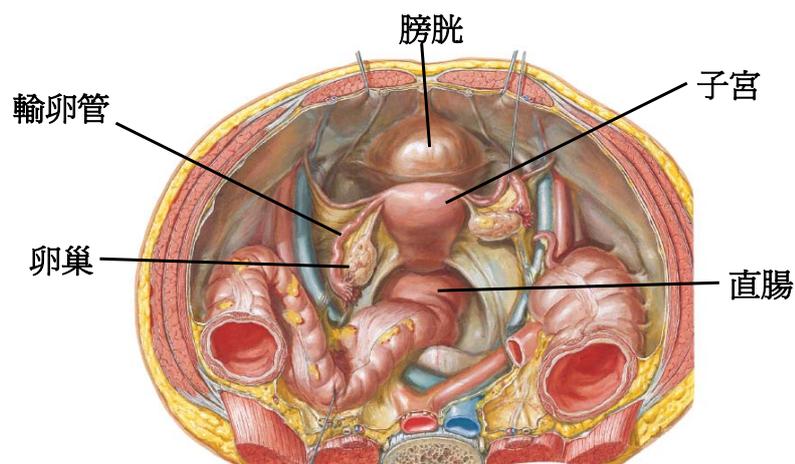
Dr O Wai Sum

柯慧心博士

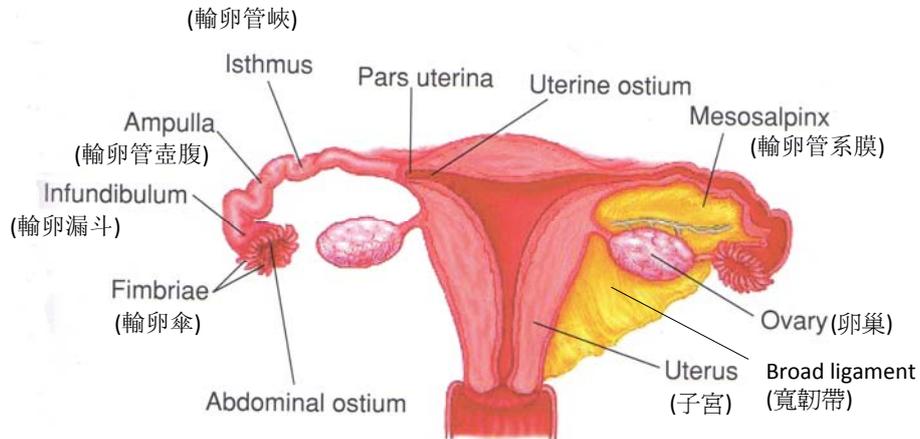
*Department of Anatomy,
The University of Hong Kong.*

香港大學解學剖系

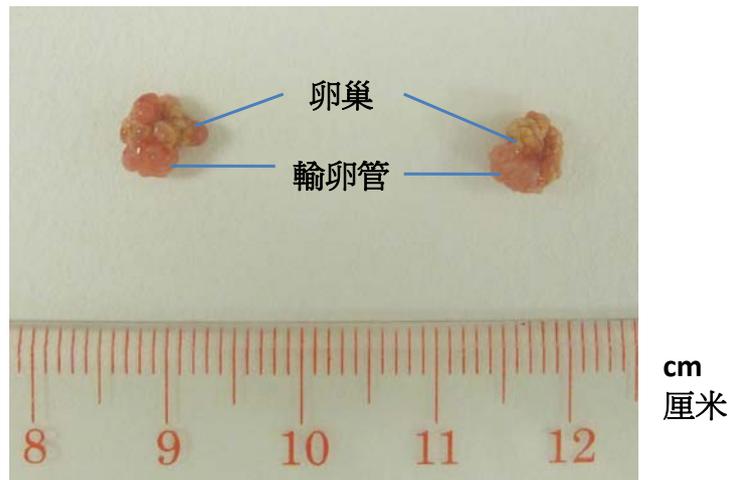
在盆腔內的女性內生殖器官



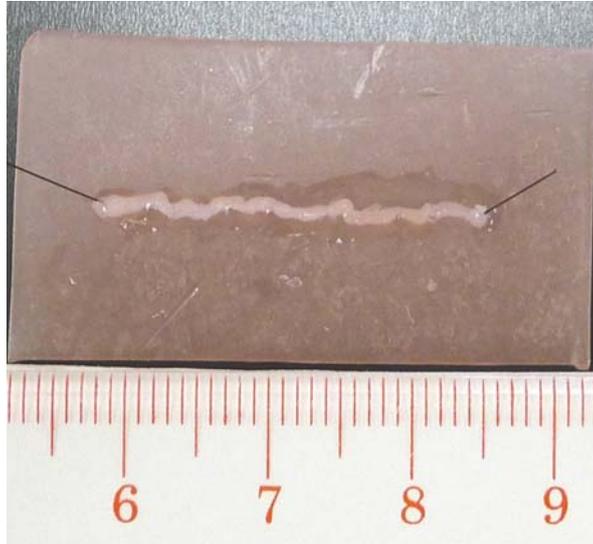
女性的內生殖器官



小鼠的卵巢及輸卵管

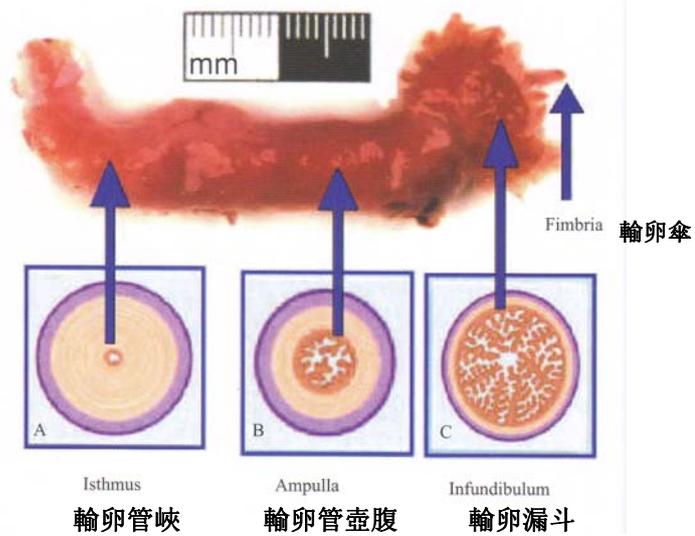


小鼠的輸卵管



cm
厘米

輸卵管的結構



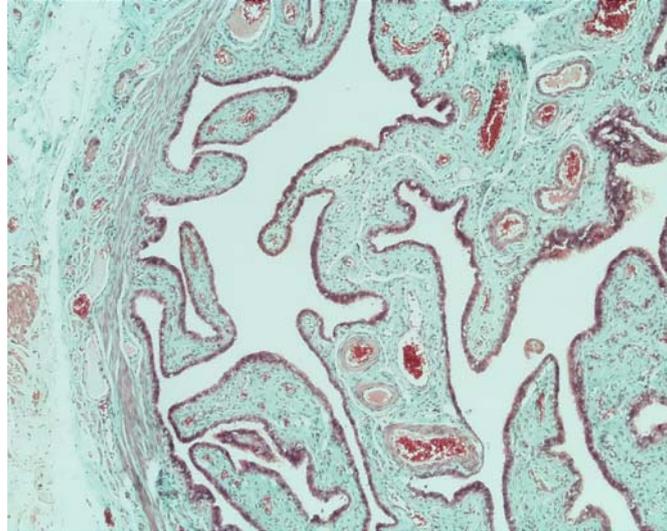
Fimbria 輸卵傘

Isthmus
輸卵管峽

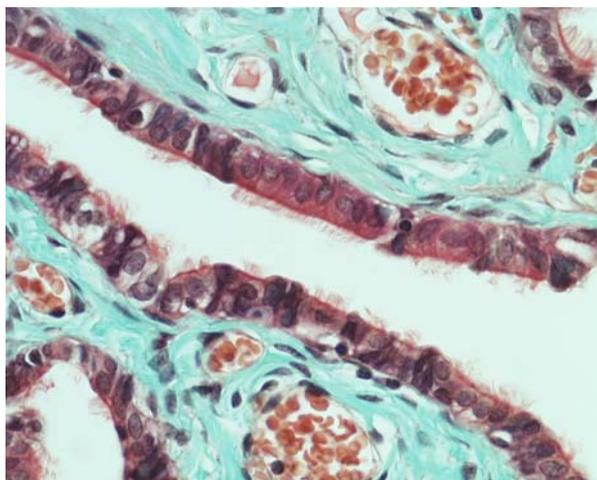
Ampulla
輸卵管壺腹

Infundibulum
輸卵漏斗

輸卵管漏斗橫切面



輸卵管漏斗橫切面



輸卵管的功能

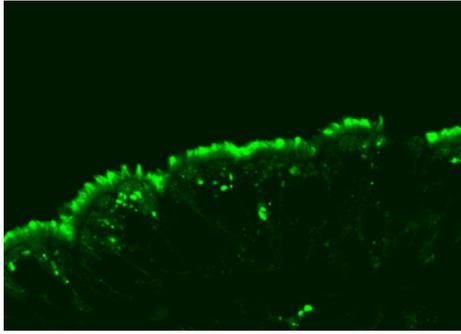
- 在排卵後,把卵子收入輸卵管
- 提供一個合適的環境
 - 讓精子獲能
 - 讓卵子受精
 - 讓胚胎發育
- 輸送胚胎到子宮
- 輸卵管的粘膜 – 分泌養份及生長因子 (e.g. EGF, IL-6, LIF)

輸卵管的分泌功能

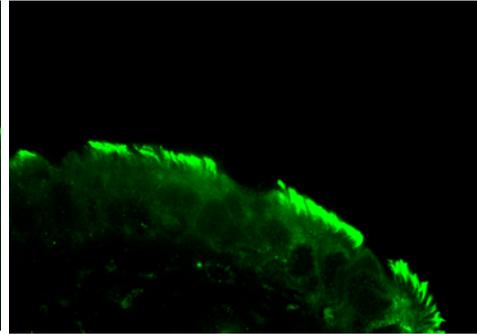
- 輸卵管的上皮層分泌細胞, 分泌養份及生長因子
- 受卵巢週期不同的激素(雌激素及孕酮)水平影響
- 輸卵管內的精子, 卵子或植入前胚胎, 都會改變輸卵管的分泌
- 腎上腺髓質素 (adrenomedullin, ADM), 增加輸卵管的分泌功能
- 輸卵管的分泌, 可促進植入前胚胎的發育

Rat and human oviduct (α -tubulin staining, 微管蛋白螢光染色)

大鼠輸卵管纖毛



人輸卵管纖毛



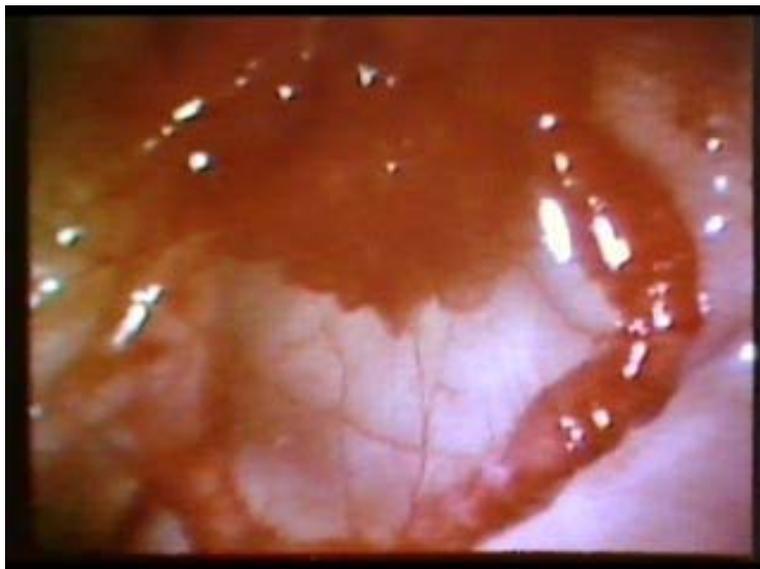
輸卵管的運輸功能

- 纖毛擺動 - 向子宮方面擺動, 方向一致
 - 擺動頻率, 受雌激素及孕酮的水平影響
 - 腎上腺髓質素, 增加纖毛擺動
- 輸卵管平滑肌層的收縮性, 受以下四類激素影響
 - 雌激素及孕酮 (estradiol and progesterone)
 - 腎上腺素及去甲腎上腺素 (epinephrine and norepinephrine)
 - 前列腺素 (prostaglandin)
 - 腎上腺髓質素 (adrenomedullin)

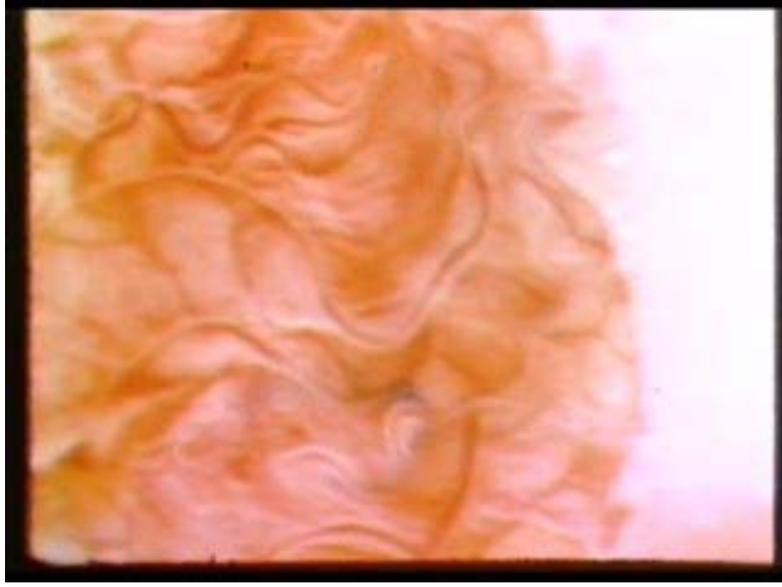
白兔的排卵過程



排卵後卵子由輸卵傘收集過程



卵子由輸卵傘進入輸卵漏斗



卵子由輸卵漏斗運送至輸卵管壺腹



輸卵管的病理生理學

- 輸卵管的功能,全靠輸卵管上皮層細胞的分泌,纖毛擺動,和平滑肌的收縮蠕動,來運輸植入前胚胎進入子宮
- 任何影響輸卵功能機制,都可引致不育或宮外孕。九成的宮外孕,是由胚胎植入輸卵管所引起
- 輸卵管的損傷,可分為結構性(如瘢痕,黏連等)及功能性(如纖毛擺動和平滑肌的收縮蠕動,或激素的分泌,受到影響)。這都會影響輸卵管功能

輸卵管妊娠 (Tubal Ectopic pregnancy, tEP)

- 發生率 – 1-2% 妊娠
- 引至輸卵管爆裂及內出血,是妊娠前期引至死亡的主要原因
- 近二十年來,輸卵管妊娠有上升趨勢
- 量度血液中絨膜促性腺激素濃度 (human chorionic gonado-trophin, hCG),加上超聲波,可診斷出輸卵管妊娠
- 及時做剖腹輸卵管切除手術,可免除孕婦死亡

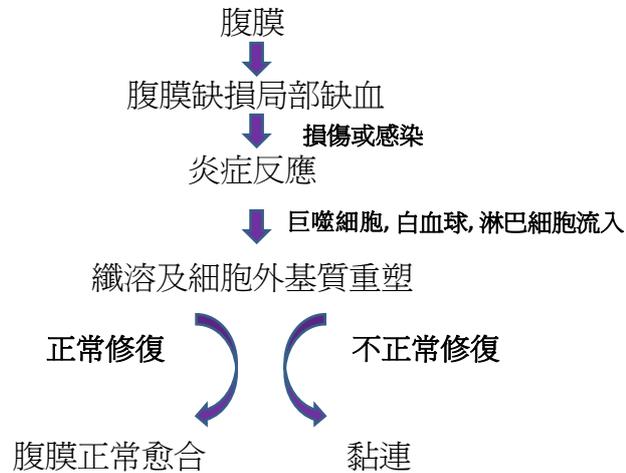
引至宮外孕的高危因素

- 盆腔炎症
- 宮外孕先例
- 佩帶子宮環
- 胚胎移植程序體外受精(試管嬰兒)
- 子宮內膜異位
- 吸煙
- 先天性子宮輸卵管異常
- 胚胎成長時受 己烯雌酚(diethylstilbestrol ;DES) 影響

盆腔炎

- 衣原體屬菌(*Chlamydia trachomatis*) – 子宮頸炎 (初期), 可引至盆腔炎
- 淋球菌(*Nisseria gonorrhoeae*) 感染
- 結核病 – 輸卵管積液, 積膿
- 克羅恩史病 (Crohn's disease) – 慢性腸炎症, 可影響附近器官

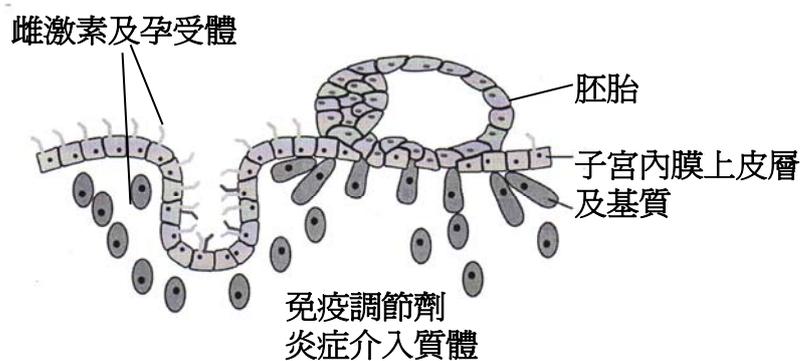
炎症後細胞修復



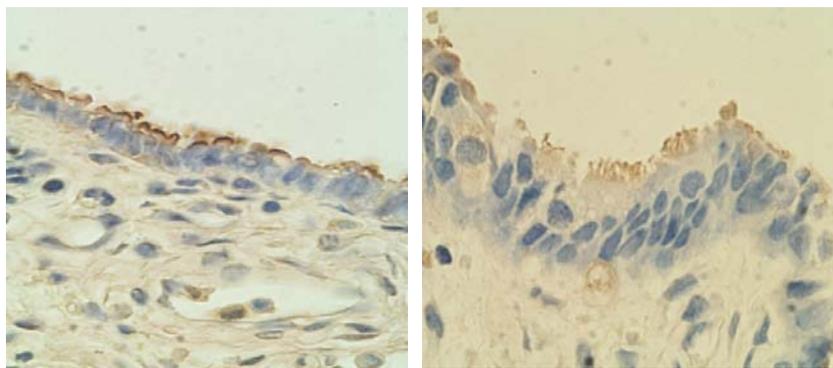
輸卵管妊娠 (Tubal Ectopic pregnancy, tEP)

- 輸卵管妊娠的成因不甚明確, 而缺乏實驗研究的動物模型
- 從輸卵管的功能, 及胚胎著床的機制, 總括輸卵管妊娠的成因有二:
 - 胚胎留在輸卵管內 (由於輸卵管的纖毛擺動頻率及輸卵管壁的收縮性失誤);
 - 輸卵管發生炎症, 改變了輸卵管內的環境, 令胚胎誤在輸卵管植入

胚胎在子宮內膜植入



腎上腺髓質素免疫組織化學染色法



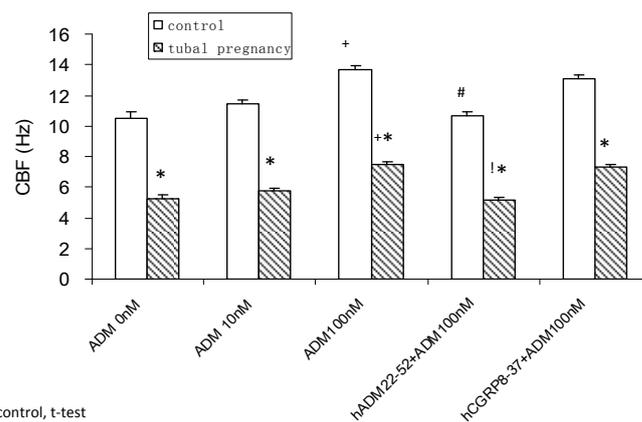
妊娠輸卵管

宮外孕輸卵管

腎上腺髓質素在輸卵管的功能

- 輸卵管的上皮層分泌腎上腺髓質素
- 當精子到達輸卵管時,可增加腎上腺髓質素分泌
- 腎上腺髓質素可提升精子向前行能力,及增加輸卵管纖毛擺動頻率
- 同時,腎上腺髓質素可減低輸卵管的收縮蠕動
- 腎上腺髓質素亦可抑制發炎作用

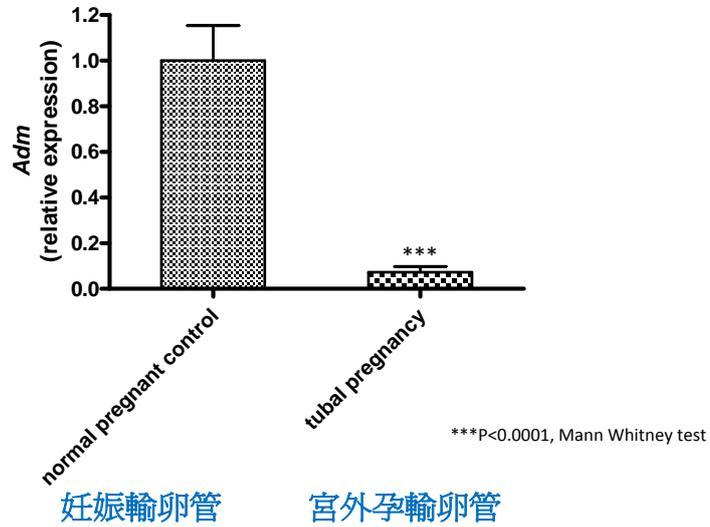
輸卵管纖毛擺動頻率



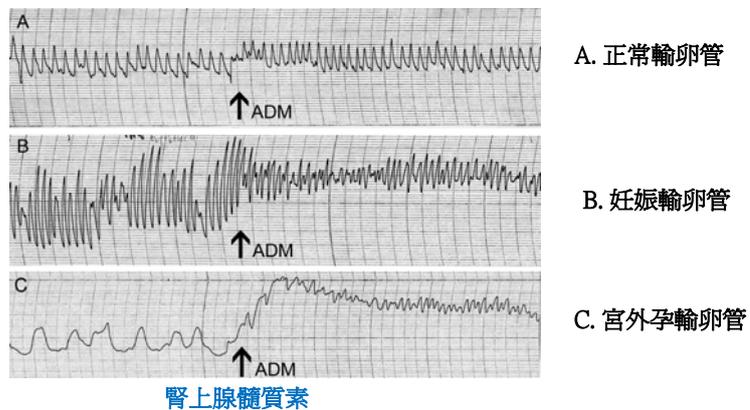
*P<0.001, TP vs control, t-test
*P<0.001, ADM100nM vs ADM 0nM, One way ANOVA
#P<0.001, hADM22-52+ADM100nM vs ADM100nM,
One way ANOVA
!P<0.001, TP hADM22-52+ADM100nM vs TP ADM100nM,
One way ANOVA

- CBF decreased in tEP oviduct compared with control.
- ADM 100nM significantly increased the CBF.
- hADM22-52 blocked the ADM effect on CBF.

腎上腺髓質素基因表達



輸卵管的收縮蠕動



Contractility recordings from (A) non-diseased control, (B) non-diseased control primed with E2+P4+hCG for 24h, (C) tEP oviducts

實時聚合酶鏈反應 – 量度免疫調節劑及受體

目的:分析84個免疫調節劑及受體基因表達

方法: PCR microarray 微陣列分析

Chemokine Genes:

C5, CCL1 (I-309), CCL11 (eotaxin), CCL13 (mcp-4), CCL15 (MIP-1d), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19, CCL2 (mcp-1), CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MIP-2), CCL23 (MIPF-1), CCL24 (MIPF-2 / eotaxin-2), CCL25 (TECK), CCL26, CCL3 (MIP-1a), CCL4 (MIP-1b), CCL5 (RANTES), CCL7 (mcp-3), CCL8 (mcp-2), CXCL1, CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC / IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL2, CXCL3, CXCL5 (ENA-78 / LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9, IL13, IL8.

Chemokine Receptors:

CCL13 (mcp-4), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CR1, IL8RA, XCR1 (CCXCR1).

Cytokine Genes:

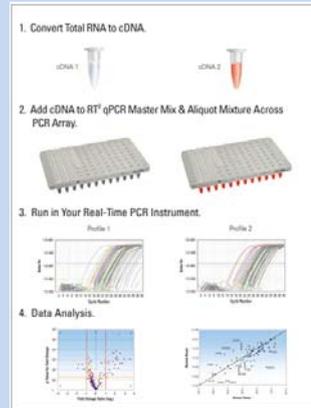
CD40LG (TNFSF5), IFNA2, IL10, IL13, IL17C, IL1A, IL1B, IL1F10, IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9, IL22, IL5, IL8, IL9, LTA, LTB, MIF, SCYE1, SPP1, TNF.

Cytokine Receptors:

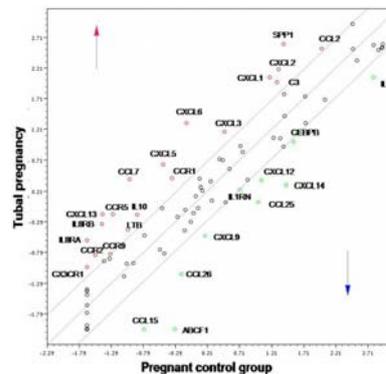
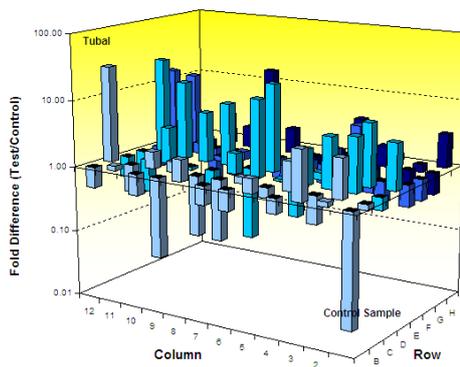
IFNA2, IL10RA, IL10RB, IL13, IL13RA1, IL5RA, IL9, IL9R.

Other Genes Involved in Inflammatory Response:

ABCF1, BCL6, C3, C4A, CEBPB, CRP, ICEBERG, IL1R1, IL1RN, IL8RB, LTB4R, TOLLIP.



免疫調節劑及受體基因微陣列分析結果

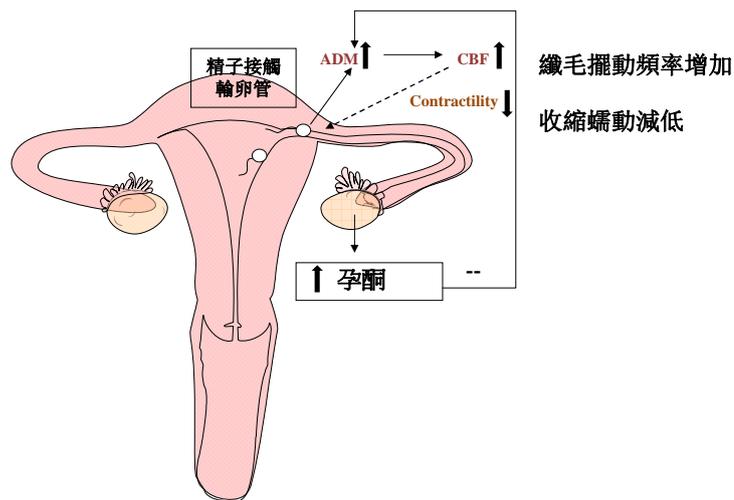


宫外孕的輸卵管表達多種(18種)免疫調節劑及受體基因,比對照組高出3倍以上。這證明或宫外孕輸卵管發生炎症

總結:

實驗結果顯示

- 腎上腺髓質素(ADM)可以影響輸卵管的纖毛擺動頻率, ADM亦可舒張輸卵管
- 腎上腺髓質素基因在宮外孕的輸卵管表達比在正常輸卵管低。纖毛擺動頻率及收縮張力都低
- 宮外孕的輸卵管表達多種免疫調節劑及受體基因, 這證明輸卵管發炎。而低水平ADM的表達, 不能抑制炎症
- 在宮外孕的輸卵管ADM 水平低的原因, 仍待研究



腎上腺髓質素控制輸卵管纖毛擺動
及收縮蠕動的模型