

· 临床 ·

## 温肾养血方干预对卵巢低反应性患者体外受精-胚胎移植结局的影响

李彧<sup>1</sup>, 张澜<sup>1</sup>, 朱萍<sup>2</sup>, 李梦元<sup>2</sup>, 何军琴<sup>2\*</sup>

(1. 北京中医药大学 中医学院, 北京 100029;

2. 首都医科大学 附属北京妇产医院, 北京 100026)

**[摘要]** 目的:评价温肾养血方提高卵巢低反应性不孕症患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)临床妊娠率的有效性与安全性。方法:收集首都医科大学附属北京妇产医院中医科和生殖中心2016年6月至2019年6月就诊的符合纳入、排除标准的患者116例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,两组分配比例为1:1。两组均进行常规控制性超促排卵治疗,对照组直接进入促排周期,观察组在进入促排周期前加用温肾养血方干预3个月经周期,成功受孕者观察至生产结束,未孕者观察12个月。记录患者促性腺激素(Gn)使用量、使用天数;治疗前后血清促卵泡刺激素(FSH)、基础促卵泡刺激素(bFSH)、基础黄体生成素(bLH)、基础雌激素( $E_2$ )水平,子宫内膜厚度(Em)、窦卵泡数(AFC);检测注射绒毛膜促性腺激素(HCG)当天血清雌激素( $E_2$ )、孕酮(P)、黄体生成素(LH)水平;注射HCG 36 h后卵泡液FSH、LH、 $E_2$ 、睾酮(T)、P水平;评估受精数、受精率、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率、活产率;记录患者治疗前后中医证候评分;检测治疗前后肝、肾功能,记录治疗过程中出现不良反应。结果:与对照组比较,观察组Gn使用天数存在减少的趋势,但差异无统计学意义,用量明显减少( $P<0.05$ ),Em厚度明显增加( $P<0.05$ );获卵数有增多趋势,注射HCG日 $E_2$ 、LH有升高趋势,卵巢储备功能增加,但差异无统计学意义;注射HCG 36 h后卵泡液中FSH水平明显降低( $P<0.05$ ),LH、 $E_2$ 水平升高( $P<0.05$ );T、P水平差异无统计学意义,受精数、可利用胚胎数、优质胚胎率升高( $P<0.05$ ),卵细胞质量提高;周期取消率有降低趋势,临床妊娠率、活胎生产率有提高趋势,但差异无统计学意义;与本组治疗前比较,观察组治疗中中医证候评分明显下降( $P<0.05$ );两组治疗过程中均未发生严重不良反应,治疗前后安全性指标均在正常范围内。结论:温肾养血方可降低接受IVF-ET不孕症患者Gn的使用时间和剂量,提高卵细胞质量,增加优质胚胎率,改善IVF-ET患者妊娠结局。

**[关键词]** 不孕症; 临床妊娠率; 体外受精-胚胎移植; 温肾养血方

**[中图分类号]** R242;R285.5;R2-031;R271.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0100-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220692

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220118.1400.002.html>

**[网络出版日期]** 2022-01-18 20:40

### Effect of Wenshen Yangxue Prescription on Outcome of *In Vitro* Fertilization-embryo Transfer in Patients with Poor Ovarian Response

LI Yu<sup>1</sup>, ZHANG Lan<sup>1</sup>, ZHU Ping<sup>2</sup>, LI Meng-yuan<sup>2</sup>, HE Jun-qin<sup>2\*</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine (TCM), Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the effect of Wenshen Yangxue prescription (WSYX) on the outcome of *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in poor ovarian responders and the safety. **Method:**

**[收稿日期]** 2021-07-06

**[基金项目]** 北京市科委首都临床特色应用研究与成果推广项目(Z161100000516072)

**[第一作者]** 李彧,博士,研究员,从事中医药防治器官纤维化研究,Tel:010-64286374,E-mail:liyubeijing1973@163.com

**[通信作者]** \*何军琴,硕士,主任医师,从事中西医结合治疗妇科疾病研究,Tel:010-52276423,E-mail:hejunqin@ccmu.edu.cn

A total of 116 eligible patients who were admitted to Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital in June 2016-June 2019 were randomized into the experimental group and the control group with random number table method (58 in either group). Conventional controlled ovarian hyperstimulation (COH) was directly implemented in the control group, while the experimental group was intervened with WSYX for 3 menstrual cycles before the COH. The pregnant patients were observed till childbirth and the non-pregnant patients for 12 months. Gonadotropins (Gn) dosage and the days of use were recorded. Serum levels of follicle-stimulating hormone (FSH), basal FSH (bFSH), basal luteinizing hormone (bLH), and basal estrogen ( $bE_2$ ), endometrial thickness, and antral follicle count (AFC) before and after treatment were measured. The serum levels of estrogen ( $E_2$ ), progesterone (P), and luteinizing hormone (LH) on the day of human chorionic gonadotropin (HCG) injection, and levels of FSH, LH,  $E_2$ , testosterone (T), and P in follicular fluid 36 h after HCG injection were determined. Number of fertilization, rate of fertilization, number of high-quality embryos, cycle cancellation rate, clinical pregnancy rate, and live birth rate were evaluated. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores before and after treatment were recorded. Liver and kidney functions were detected before and after treatment, and adverse reactions during treatment were recorded. **Result:** Compared with the control group, the experimental group showed the decrease in the days of Gn use and dosage of Gn ( $P<0.05$ ), endometrium thickening ( $P<0.05$ ), and increase in oocytes obtained, levels of  $E_2$  and LH on the day of HCG injection, and ovarian reserve function. Moreover, in follicular fluid 36 h after HCG injection, the reduction in level of FSH ( $P<0.05$ ), rise of levels of LH and  $E_2$  ( $P<0.05$ ), and insignificant changes in levels of T and P in the experimental group were observed as compared with those in the control group. In addition, larger number of fertilization, more available embryos, and higher rate of high-quality embryos were observed in the experimental group than in the control group ( $P<0.05$ ). The experimental group demonstrated improvement in quality of oocytes, decrease in cycle cancellation rate, and increase in clinical pregnancy rate and live birth rate compared with the control group. The TCM syndrome score in experimental group was decreased after treatment compared with that before treatment ( $P<0.05$ ). No serious adverse reactions occurred in two groups during treatment and the safety indexes before and after treatment were all within the normal ranges. **Conclusion:** WSYX can reduce the use duration and dosage of Gn in infertile patients receiving IVF-ET, improve the quality of oocytes, increase the rate of high-quality embryos, and improve the pregnancy outcome of IVF-ET patients.

**[Keywords]** infertility; clinical pregnancy rate; *in vitro* fertilization-embryo transfer; Wenshen Yangxue prescription

不孕症的发病率约占已婚夫妇的10%~15%,属于世界性的生殖健康问题之一,严重影响育龄夫妇家庭和社会和谐<sup>[1]</sup>。随着国家生育政策二胎的全面开放,其发病率呈快速增长趋势,目前我国不孕症的发病率为6%~15%<sup>[2]</sup>,其中卵巢因素占女性不孕的25%~35%<sup>[3]</sup>。卵巢低反应等疾病在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)控制性超排卵治疗周期中的发生率为9%~24%<sup>[4]</sup>,周期取消率高达76%,临床妊娠率低至3.2%~14%<sup>[5]</sup>,极大地影响到IVF-ET患者的妊娠率和妊娠结局。因此,卵母细胞质量的研究在IVF-ET技术工作中愈发显示出极高的临床价值,提高卵母细胞质量和胚胎质量对提高IVF-ET妊娠率和孕育健康子代具有重大意义<sup>[6]</sup>。近年来,中医药在辅助生殖技术领域显示出较大的优势并得到

广泛的认可<sup>[7-8]</sup>,但目前仍缺乏循证医学证据支持。

温肾养血方是首都医科大学附属北京妇产医院赵松泉主任医师的经验方,临床研究发现本方可通过调节“下丘脑-垂体-卵巢”系统、调控卵巢局部因子抑制素B(INHB)、激活素A(ACTA)、卵泡抑素(FS)的表达,改善肾虚血瘀不孕症患者卵巢功能状态,促进卵泡发育及排卵<sup>[9-10]</sup>。基础研究发现温肾养血方可通过调控卵母细胞线粒体DNA拷贝数,提高卵母细胞质量和胚胎发育潜能<sup>[11]</sup>,促进高龄ICR小鼠卵泡发育,增加排卵数、优质卵泡数及生育数量<sup>[12]</sup>。

本研究旨在通过前瞻性随机对照试验,将温肾养血方引入到IVF-ET技术的前期治疗当中,评价温肾养血方提升卵巢低反应性不孕症患者IVF-ET

临床妊娠率的有效性 & 安全性,为中医药在辅助生殖技术领域的应用提供研究证据。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料与研究设计** 本研究为前瞻性、随机对照试验,项目通过首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会批准(批件号 2016-KY-078)。

样本量估算:根据文献报道,常规运用控制性超促排卵治疗卵巢低反应性不孕症有效率为 20%~30%(以平均 26% 计算,即原有疗效  $P_0$  为 26%),将中医药序贯周期疗法应用于 IVF,获卵率可达 78%,优质胚胎率可达 72%,不孕症治疗有效率可达 54%(即预计可达到的疗效  $P_1$  为 56%),本研究采用公式  $n=2P(1-P)(U_\alpha+U_\beta)^2/(P_1-P_0)^2$  进行样本量预估,其中  $\alpha$  为假阳性错误,通常控制在 5% 之内, $\beta$  为假阴性错误,通常控制在 10% 以内,即设  $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.10$ ,查阅正态分布分位数表得到  $U_\alpha=1.6449$ 、 $U_\beta=1.2816$ , $P=(P_0+P_1)/2 \times 100\%=40\%$ ,通过计算,每组需样本数

52 例,两组共需 104 例,将脱落率设为 10%,共需患者 116 例。

募集 2016 年 6 月至 2019 年 6 月在首都医科大学附属北京妇产医院中医科及生殖中心就诊的符合纳入排除标准的患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 58 例。

**1.2 诊断标准** 参照第八版《妇产科学》符合不孕症的诊断标准,一对配偶未避孕、有正常性生活至少 12 个月而未获得临床妊娠,女方称为不孕症。

肾虚血瘀型辨证标准。主证为①婚后不孕,或月经先期,或月经后期,经量时多时少,色淡或黯红,经色黯红有块;②腰膝酸软;③头晕耳鸣;次证为①少腹疼痛拒按,临经尤甚或经行小腹胀痛拒按,血块排出后胀痛减轻;②头晕耳鸣,夜尿频多,面色晦暗,性欲减退,或第二性征不足;舌脉为舌紫黯,边有瘀点、苔薄白;或舌暗红、苔薄白;脉细滑、沉细或沉涩。中医证候评分标准见表 1。

表 1 中医证候评分标准

Table 1 Traditional Chinese medicine(TCM) syndrome scoring standard

主证	分值			
	0分	2分	4分	6分
腰膝酸软	无	偶有	频发	持续
痛经	无	较轻	较重	持续
经色紫黑有块	无	色红偏暗无血块	色暗红少量血块	色紫暗大量血块

  

次证	分值			
	0分	1分	2分	3分
头晕耳鸣	无	偶有	时有	常有
夜尿频多	无	<2次	<3次	≥4次
面色晦暗	无	轻微	明显	严重
性欲减退	无	轻微	明显	严重
舌质暗红或紫黯,舌边有瘀点	无	淡暗	紫暗	紫暗伴有瘀点
脉细滑、沉细或沉涩	无	细滑	沉细	沉涩

中医证候疗效判定标准为①临床痊愈,证候积分减少≥95%;②显效,证候积分减少≥70%;③有效,证候积分减少≥30%;④无效,证候积分减少<30%。  
疗效指数(%)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%;总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

**1.3 纳入标准** 符合不孕症的诊断,同意接受 IVF-ET 助孕西医常规治疗,年龄<38 岁,基础促卵泡生成素(bFSH)<10 U·L<sup>-1</sup>,经医院伦理委员会批准,签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①患有子宫内膜异位症、宫腔病变

等疾病,子宫不具备妊娠功能的患者;②患有严重躯体疾病、有吸毒等严重不良嗜好等会对妊娠过程产生重大影响的患者。

**1.5 剔除/脱落标准** 剔除标准:①入组后发现受试者不符合纳入标准的病例;②使用方案规定的禁用品;③纳入后未按规定服药。

脱落标准:符合纳入标准而因各种原因未完成试验的受试者。

**1.6 干预措施** 对照组:使用常规控制性超促排卵方案(促性腺激素释放激素激动剂长方案促排卵),月经黄体中期或者第 21 天每日皮下注射醋酸曲普

瑞林(达必佳,辉凌制药有限公司,批准文号JX20090203,0.1 mg/支)0.1 mg,至少14 d。达到降调节标准后,每日注射重组人卵泡刺激素(FSH)(果那芬,默克雪兰诺有限公司,批准文号S20080030,75 IU/支)150、225、300 U·d<sup>-1</sup>,当较多卵泡直径达到或超过18 mm时停药,重组人绒毛膜促性腺激素(HCG)250 μg(艾泽,默克雪兰诺有限公司,批准文号S20080030,250 μg/支)诱导卵泡成熟,36~38 h经阴道超声引导下穿刺取卵,常规体外受精。

观察组:促排前3个月经周期,月经第5天开始服用温肾养血方(柴胡6 g、赤芍10 g、白芍10 g、泽兰10 g、益母草10 g、木香6 g、香附10 g、鸡血藤10 g、怀牛膝10 g、刘寄奴10 g、苏木10 g、生蒲黄10 g、女贞子10 g、覆盆子10 g、菟丝子10 g、枸杞子10 g、淫羊藿10 g、肉苁蓉10 g、鹿角霜15 g),每个月经周期月经第5天开始服用温肾养血方,连续服用10 d,经3个月经周期干预后进入常规控制性超促排卵周期,治疗方案同对照组。方中饮片购自北京同仁堂连锁药店有限责任公司,经王小芳执业药师鉴定符合2015年版《中华人民共和国药典》规定。每剂药物煎煮2次,加入适量清水,武火煮沸后文火煎煮30 min。混合药液,分为2袋,每袋150 mL,每日早晚饭后30 min温服1袋。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 基线指标** 记录患者一般情况,包括年龄、身体质量指数(BMI)、不孕年限、基础激素水平、抗苗勒管激素(AMH)水平、窦卵泡数(AFC)。

表2 两组患者基线资料比较(n=58)

Table 2 Comparison of baseline data between two groups (n=58)

组别	年龄 <sup>1)</sup> /岁	BMI <sup>1)</sup> /kg·m <sup>-2</sup>	不孕年限 <sup>1)</sup> /年	AFC <sup>2)</sup> /个	bFSH <sup>1)</sup> /IU·L <sup>-1</sup>	bLH <sup>2)</sup> /IU·L <sup>-1</sup>	bE <sub>2</sub> <sup>2)</sup> /ng·L <sup>-1</sup>	bFSH/bLH <sup>2)</sup>	AMH <sup>2)</sup> /μg·L <sup>-1</sup>
观察组	33.95±2.76	22.56(5.93)	3.33±1.96	8(6.25)	6.98±1.96	3.51(2.33)	44.10(19.70)	2.04(1.30)	2.16(4.55)
对照组	33.67±3.06	21.50(3.68)	3.52±2.19	8(6.00)	7.10±2.06	3.57(2.83)	43.81(14.4)	2.23(1.35)	2.07(4.44)

注:<sup>1)</sup>为 $\bar{x}\pm s$ ;<sup>2)</sup>为M(QR)

### 2.2 两组患者疗效指标比较

**2.2.1 两组患者Gn用量、用药天数比较** 研究显示,与对照组比较观察组患者Gn用量明显减少( $P<0.05$ ),Gn使用天数有减少的趋势,但差异无统计学意义。见表3。

**2.2.2 两组患者卵巢储备功能比较** 与治疗前比较,观察组FSH水平明显降低( $P<0.05$ ),E<sub>2</sub>水平明显升高,差异具有明显统计学意义( $P<0.05$ );LH水平存在升高趋势,但差异无统计学意义,提示温肾

**1.7.2 疗效指标** ①促性腺激素(Gn)使用量、使用天数;②卵巢储备功能评估:检测治疗前后血清促卵泡激素(FSH)、bFSH、基础黄体生成素(bLH)、基础雌激素(bE<sub>2</sub>)水平,子宫内膜厚度、AFC;检测注射HCG当天雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)、黄体生成素(LH)水平;③卵细胞质量评估(卵母细胞发育与成熟情况):注射HCG 36 h后,在阴道B超下行穿刺取卵,获取卵泡液,检测卵泡液中的生殖内分泌激素FSH、LH、E<sub>2</sub>、睾酮(T)、P水平,以评估卵细胞质量;④受精数、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率、活产率评估;⑤中医证候评分;⑥安全性评估:检测治疗前后血、尿常规;肝、肾功能;记录治疗过程中出现的发热、恶心、呕吐、腹泻等不良反应。

**1.8 统计学处理** 应用SPSS 26.0统计软件分析数据。计量资料符合正态分布,采用独立样本t检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,若不符合正态分布,则采用非参数检验,用中位数(四分位数间距)[M(QR)]表示;计数资料用卡方检验;等级资料采用Ridit分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者基线资料比较** 依据纳入排除标准,共纳入患者116例,无剔除与脱落病例,最终观察组纳入58例、对照组纳入58例患者进行统计分析。两组患者的年龄、BMI、不孕年限、AFC差异无统计学意义,治疗前bFSH、bLH、bE<sub>2</sub>、bFSH/bLH、AMH水平比较,差异均无统计学意义,资料具有可比性。见表2。

表3 两组患者Gn用量、用药天数比较(n=58)

Table 3 Comparison of Gn dosage between two groups after treatment (n=58)

组别	Gn( $\bar{x}\pm s$ )/μg	Gn使用天数/d
观察组	2 063.71±664.17 <sup>1)</sup>	9(2.25)
对照组	2 280.60±964.30	10(3.00)

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表3-表7同)

养血方可降低FSH水平,提升E<sub>2</sub>水平,改善卵巢储备功能。见表4。

表4 观察组治疗前后卵巢功能变化 (n=58)

Table 4 Changes of ovarian function after treatment in test group (n=58)

组别	FSH /IU·L <sup>-1</sup>	bLH /IU·L <sup>-1</sup>	bE <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	bFSH/bLH
观察组	6.89(3.32) <sup>1)</sup>	3.51(2.33)	44.1(19.70)	2.04(1.30)
对照组	6.00(1.74)	4.43(2.89)	51.11(17.48)	1.40(1.01)

表5 两组患者Em厚度、获卵数、注射HCG日E<sub>2</sub>、LH、HCG水平比较 (n=58)

Table 5 Comparison of EM thickness, number of eggs obtained, levels of E<sub>2</sub>, LH and HCG on HCG day between two groups (n=58)

组别	Em/mm	获卵数/个	E <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	LH/IU·L <sup>-1</sup>	P/μg·L <sup>-1</sup>
观察组	1.09±0.61 <sup>1)</sup>	10.72±6.10	2 913.70(2287.92)	1.455(3.16)	0.87(0.63)
对照组	0.86±0.35	9.14±6.30	2 401.90(1698.30)	1.680(3.05)	0.81(0.48)

2.2.3 两组患者卵细胞质量比较 注射HCG 36 h后比较两组卵泡液激素水平,与对照组比较,观察

与对照组比较,观察组Em厚度明显增加(P<0.05),获卵数有增多趋势,但差异无统计学意义;注射HCG日血清激素水平比较结果显示,观察组E<sub>2</sub>、LH有升高趋势,P水平差异无统计学意义,提示温肾养血方可改善卵巢储备功能,且不会影响卵巢功能。见表5。

组FSH水平明显降低(P<0.05),LH、E<sub>2</sub>水平明显升高(P<0.05);T、P水平差异无统计学意义。见表6。

表6 两组患者注射HCG 36 h后卵泡液激素水平比较 (n=58)

Table 6 Comparison of hormone levels in follicular fluid after HCG injection for 36 h between two groups (n=58)

组别	FSH/U·L <sup>-1</sup>	LH/U·L <sup>-1</sup>	E <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	P/μg·L <sup>-1</sup>	T/μg·L <sup>-1</sup>
观察组	6.62±1.15 <sup>1)</sup>	0.23(0.09) <sup>1)</sup>	441 587.39±124 898.59 <sup>1)</sup>	9 497.82±4 781.53	6.05±1.39
对照组	7.06±1.15	0.25(0.12)	393 233.06±116 084.20	9 060.37±3 691.44	5.57±1.35

2.2.4 两组患者受精数、受精率、可利用胚胎数、优质胚胎率、周期取消率、临床妊娠率、活产率比较 与对照组比较,观察组周期取消率有降低趋势,但差异无统计学意义;受精数、可利用胚胎数、优质胚胎率明显升高(P<0.05);受精率、临床妊娠率、活胎生产率有提高趋势,但差异无统计学意义。见表7。

胎,取消周期,对照组5例患者无可移植胚胎,取消周期。其中随访两组共35例临床妊娠患者,对照组2例患者分别于孕8周、孕11周胚胎停育,观察组1例患者孕7周胚胎停育,行人工流产,余顺利分娩。结合统计学分析结果,提示温肾养血方辅助IVF-ET治疗可降低IVF-ET患者周期取消率,提高IVF-ET患者受精率,提高优质胚胎率,增加临床妊娠,改善妊娠结局。

此外,实验过程中,观察组2例患者无可移植胚

表7 两组周期取消率、受精率、优质胚胎率、临床妊娠情况比较

Table 7 Comparison of cycle cancellation rate, fertilization rate, high quality embryo rate and clinical pregnancy between two groups

组别	周期取消率 /例(%)	受精数 /个 <sup>1)</sup>	受精率 /例(%)	可利用胚胎数 /例 <sup>1)</sup>	优质胚胎率 /例(%)	临床妊娠率 /例(%)	活胎生产率 /例(%)
观察组	2/58(3.45)	6.00(6.00)	421/594(70.86)	5.00(4.25)	135/243(55.56) <sup>1)</sup>	20/56(35.71)	19(33.93)
对照组	5/58(8.62)	4.00(6.00)	357/530(67.36)	2.00(4.00)	86/188(45.74)	15/53(28.30)	13(24.53)

注:<sup>1)</sup>为中位数(四分位间距)[M(IQR)]

2.2.5 两组患者中医证候积分比较 研究结果显示,与本组治疗前比较,观察组患者中医证候积分明显降低(P<0.05),对照组患者中医证候积分差异无统计学意义。提示温肾养血方可改善中医证候积分,改善相关临床症状。见表8。

表8 两组患者中医证候评分比较 (x̄±s, n=58)

Table 8 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores (x̄±s, n=58)

分组	治疗前	治疗后
观察组	21.34±4.05	19.72±4.09 <sup>1)</sup>
对照组	20.41±3.95	19.07±4.13

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>P<0.05

2.2.6 两组患者安全性比较 与对照组比较,观察组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平差异无统计学意义,研究过程中两组患者均未出现发

热、呕吐、腹泻等不良反应。见表9。

表9 两组安全性比较 [M(QR), n=58]

Table 9 Comparison of safety between the two groups [M(QR), n=58]

组别	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	Cr/μmol·L <sup>-1</sup>	BUN/mmol·L <sup>-1</sup>
观察组	14.95(8.18)	16.67(7.23)	55.40(10.15)	3.76(1.16)
对照组	14.00(11.82)	16.70(5.20)	53.56(9.55)	3.84(1.23)

### 3 讨论

卵巢低反应是指卵巢对促性腺激素刺激反应不良的病理状态,在辅助生殖过程中,患者接受大量 Gn 刺激,仍出现回收的卵泡质量下降、数目减少的情况,导致可移植胚胎数减少、周期取消率高、临床妊娠率低<sup>[13]</sup>。近年来辅助生殖技术已经取得了巨大进步,但卵巢低反应性仍是导致辅助生殖技术失败率高的原因之一,二胎政策开放后高龄产妇的增加更是加剧了这一现象,如何改善卵巢低反应性状态,增加妊娠率,减少流产率,已成为辅助生殖领域中亟需解决的问题。

中医认为,月经之本在冲任,冲任之本在肾,肾气盛,肾精足,则肾主生殖的功能维持正常,卵子作为生殖之精才能正常发育、成熟而排出<sup>[14]</sup>。肾虚是不孕症的根本原因,一方面,肾主藏精,精血同源,肾精化血,是形成月经的物质基础,肾精气充足,则天癸按时至,任脉通畅,太冲脉充盛,血海蓄溢有常而能有子,现代医学研究亦认为月经正常是卵细胞正常发育、成熟及逸出、形成胎孕的前提<sup>[15]</sup>;另一方面,肾精化气,肾气包含肾阴和肾阳,肾阴是卵子发育的物质基础,肾阳是卵子生长的动力,肾阴不足,卵子因缺乏物质基础而不能成熟;肾阳亏虚,不能鼓舞肾阴的生化和滋长,也会导致卵子的发育不成熟,更不会排卵<sup>[16]</sup>。因此,肾气旺盛、肾精充足是卵巢功能正常和排卵的基础,肾精亏损、肾气不充则会影响生殖轴的调节,导致排卵障碍。由于肾在女性生理病理中的特殊作用,补肾法即成为妇科调经种子的治本之法<sup>[17-18]</sup>,参照女性月经周期的生理改变而创立的中药调周法,将辨证与辨病有机结合,是中西医理论结合临床治疗较为成功的尝试,对于反复 IVF-ET 失败患者进行中药调周显得尤为重要。温肾养血方为首都医科大学附属北京妇产医院赵松泉主任医师研制的经验方,方中女贞子、覆盆子、菟丝子、枸杞子滋补肝肾之阴,使肾水、天癸、阴精、血气等逐渐充盈,仙灵脾、肉苁蓉、鹿角霜温补肾阳,取阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭,香附、木香、柴胡、白芍疏肝解郁,赤芍、生蒲黄、鸡血藤、益母草、怀牛膝养血活血,加苏木行气活血止痛、刘寄

奴经脉症结、泽兰活血调经,促进卵泡的发育与排出。动物实验研究发现,温肾养血颗粒能显著改善卵巢储备功能低下模型大鼠的卵巢储备功能及子宫内膜形态,增加生长卵泡总数、降低闭锁卵泡数<sup>[19]</sup>;改善无排卵大鼠卵巢结构,促进其卵泡发育<sup>[20]</sup>。长期的临床实践发现,对于接受体外受精-胚胎移植的不孕症患者,在进入促排周期前加用温肾养血方补肾养阴,益气养血,可促进卵子生长,为下一周期的取卵、受精、胚胎着床等做好准备<sup>[21-23]</sup>。

本课题通过临床随机对照研究,筛选 IVF-ET 患者,通过观察治疗组(温肾养血方+控制性超促排卵)与对照组(单纯控制性超促排卵)IVF-ET 患者促性腺激素(Gn)使用天数及使用量,注射 HCG 日患者血清中 E<sub>2</sub>、P、LH 水平,移植日患者的获卵率、受精率、优质胚胎率,移植后两周的妊娠率,探讨温肾养血方对降低促性腺激素的使用时间和剂量、增加优质胚胎率、提高卵母细胞质量、提高临床妊娠率的疗效研究。

课题研究过程中,在北京妇产医院生殖中心和中医科共入组 116 例患者,治疗后共 35 例临床妊娠患者,对照组 2 例患者胎停育,观察组 1 例患者胎停育,余顺利分娩,妊娠者随访至妊娠结束,81 例患者随访至用药结束后 12 周,整体患者依从性良好。数据分析结果显示,将温肾养血方引入到 IVF-ET 技术的前期治疗当中,在控制性超促排卵前,加用温肾养血方干预 3 个月经周期进行周期性调理,改善患者肾虚血瘀症候,可提高卵巢对 Gn 的敏感性,降低 Gn 的使用时间和剂量,改善卵巢储备功能,提高卵细胞质量,增加受精数、优质胚胎率,增加子宫内膜厚度,提高 IVF 患者临床妊娠率及活产率,且对肝肾功能无不良影响,证实了温肾养血方在辅助生育技术中的临床应用价值,提供了解决辅助生殖技术中因卵母细胞质量下降导致妊娠率偏低的临床治疗依据,为温肾养血方治疗不孕不育症的临床应用以及推广提供了充分的临床医学证据。

但同时,本研究中也存在着一些不足。由于进入 IVF-ET 的患者多数伴有卵巢储备功能低下,患者前期已经历了长时间往返于多家医院反复就诊状

态,就诊期间多处于情绪压抑状态,药物敏感性降低,因此干预3个周期并不能达到所期望的理想状态。此外,本研究也存在个体间差异较大的情况,导致部分数据离散程度较大,课题组将在后面的临床试验中通过适当延长治疗周期和开展大样本、多中心的临床研究加以解决,以期形成较为完善的温肾养血方辅助治疗IVF-ET的规范,提升中医药在辅助生殖技术中应用研究的水平。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] ZEGERS-HOCHSCHILD F, ADAMSON G D, DYER S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(3): 393-406.

[2] 赵剑英. 不孕症发生的现状趋势与建议[J]. *中医药管理杂志*, 2016, 24(10): 163-164.

[3] 赵燕燕, 关青艳, 田晓勤, 等. 卵巢储备功能下降的研究进展[J]. *新疆中医药*, 2018, 36(4): 120-123.

[4] 黄丽萨, 张耀, 杨德辉, 等. 卵泡期高孕激素状态下促排卵方案与拮抗剂方案在预期卵巢低反应患者中的应用比较[J]. *四川医学*, 2020, 41(9): 938-941.

[5] 黄玉玲, 龙晓林, 刘见桥, 等. 影响体外受精-胚胎移植临床妊娠的相关因素分析[J]. *广东医学*, 2013, 34(15): 2347-2349.

[6] 周小花, 游慧娟, 汪晨曦, 等. 卵泡输出率与成熟卵子输出率预测卵巢反应性及妊娠结局[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(11): 1453-1460.

[7] 马堃. 中西医结合诊治肾虚血瘀型排卵障碍性不孕(不育)优势的探究[J/OL]. *中国中药杂志*, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210319.501.

[8] 张良, 张建伟, 吴海萃, 等. 中医药在辅助生殖技术中的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(11): 81-84.

[9] 辛明蔚, 梁欣韞, 何军琴, 等. 温肾养血颗粒治疗卵泡发育不良性不孕症临床研究[J]. *中医学报*, 2012, 27(02): 233-236.

[10] 辛明蔚, 梁欣韞, 何军琴, 等. 温肾养血颗粒联合枸橼酸氯米芬对卵泡发育不良性不孕症抑制素-激活素-卵泡抑素系统的调控[J]. *中国中西医结合杂志*,

2011, 31(12): 1596-1600.

[11] 辛明蔚, 何军琴, 贾朝霞, 等. 温肾养血方提高高龄雌鼠卵母细胞质量和胚胎发育潜能的研究[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(6): 815-820.

[12] 辛明蔚, 张莹, 何军琴, 等. 温肾养血方对高龄雌鼠卵泡发育的作用及其对PI3K-Akt-FOXO3a通路影响的研究[J]. *首都医科大学学报*, 2019, 40(3): 344-351.

[13] 郑媛媛, 徐士儒, 肖珊, 等. 高孕激素状态下促排卵方案在卵巢低反应患者中的治疗进展[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(4): 546-549.

[14] 李康梅, 戴明明, 蒋越, 等. 卵泡发育不良的中医病因病机及中医药治疗研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(18): 37-40.

[15] 连方, 王瑞霞. 辅助生殖技术在治疗不孕症中的问题与中医药干预策略[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(7): 677-681.

[16] 王凯莉. 补肾促卵方治疗早发性卵巢功能不全导致不孕症的临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.

[17] 厉健, 宗惠, 刘宏奇. 补肾、祛湿、活血法治疗不孕症[J]. *中医杂志*, 2020, 61(11): 997-999, 1003.

[18] 何金群, 刘凤萍, 黄亚玲, 等. 五子衍宗丸加减联合西药对排卵障碍性不孕患者的促孕效果[J]. *世界中医药*, 2021, 16(9): 1463-1467.

[19] 王景尚, 张莹, 杨维, 等. 温肾养血颗粒对卵巢储备功能低下模型大鼠卵巢储备功能及子宫内膜形态的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2931-2935.

[20] 辛明蔚, 张秋霞, 赵晖, 等. 温肾养血方对无排卵模型大鼠卵巢质量和形态的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2015, 34(3): 68-71.

[21] 辛明蔚, 何军琴. 从“胞络者系于肾”探讨温肾养血法提高子宫内膜容受性[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(20): 2203-2205.

[22] 杨维, 何军琴, 郭春雨, 等. 滋肾调周法对反复体外受精-胚胎移植失败者卵巢反应性的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(11): 16-20.

[23] 张易欣, 张强, 王菊荣, 等. 养精神玉汤辅助体外受精-胚胎移植对排卵障碍性不孕患者的影响[J]. *世界中医药*, 2020, 15(18): 2743-2746.

[责任编辑 王鑫]