

· 学术探讨 ·

卵巢储备功能降低不孕症中西医结合治疗的理论与临床研究探讨

孙爱军^{1*}, 唐旭东², 张巧利³, 朱建平⁴, 夏天⁵, 周灿权⁶, 金哲⁷, 尤昭玲^{8*}

- (1. 中国医学科学院 & 北京协和医学院 北京协和医院, 北京 100032;
2. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091; 3. 首都医科大学 附属北京妇产医院, 北京 100026;
4. 中国中医科学院 中国医史文献研究所, 北京 100700;
5. 天津中医药大学 第一附属医院, 天津 300193; 6. 中山大学 附属第一医院, 广州 510080;
7. 北京中医药大学 东方医院, 北京 100078; 8. 湖南中医药大学 第一附属医院, 长沙 410007)

[摘要] 卵巢储备功能降低(DOR)导致的不孕症已成为生殖健康领域的难题,引起了国内外学者的广泛关注,其根本病机为肾精亏虚。中医学治疗不孕症历史悠久、经验丰富,针对DOR不孕症,从肾论治。将中西医疗思想相结合,辨病论治与辨证论治结合,采纳中医专病通治方的理念,确定补肾养血、疏肝健脾的治法治则,组方遣药,通过中药补肾方加减可多系统、多靶点、多环节调节生殖功能,充分发挥中医药优势。同时,提出“长(卵)排(卵)并调,数量质量并举”假说,临床上采用中西医结合的两阶段疗法,达到增加卵泡数量,改善卵泡质量,促进卵泡发育和排出的效果,有效规范治疗DOR不孕症。

[关键词] 不孕症; 卵巢储备功能降低; 补肾; 中西医结合; 临床试验; 自然妊娠; 辅助生殖

[中图分类号] R2-031;R271.14;R4;C37;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)08-0148-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190452

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181102.1556.002.html>

[网络出版时间] 2018-11-05 16:36

Theoretical and Clinical Studies of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine for Infertile Women with Diminished Ovarian Reserve

SUN Ai-jun^{1*}, TANG Xu-dong², ZHANG Qiao-li³, ZHU Jian-ping⁴, XIA Tian⁵,
ZHOU Can-quan⁶, JIN Zhe⁷, YOU Zhao-ling^{8*}

- (1. *Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100032, China;*
2. *Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;*
3. *Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China;*
4. *Institute of China History of Medicine and Medical Literature, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*
5. *First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;*
6. *The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;*
7. *Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;*
8. *The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)*

[收稿日期] 20181028(090)

[基金项目] 北京中医药科技发展项目(JJ2018-73);国家自然科学基金面上项目(11471024)

[第一作者] 孙爱军,主任医师,博士,从事妇科内分泌研究,Tel:010-69156039,E-mail:sunaijun20@163.com

[通信作者] *孙爱军,主任医师,博士,从事妇科内分泌研究,Tel:010-69156039,E-mail:sunaijun20@163.com;

*尤昭玲,主任医师,从事中医妇科研究,Tel:0731-85600709,E-mail:youzhaoling012@163.com

[Abstract] Infertility with diminished ovarian reserve (DOR) is a major problem in the field of reproductive health and it has attracted great attention worldwide. Function deficiency of the kidney is one of the fundamental pathogenesis for DOR. Traditional Chinese medicines (TCMs) have a long history with rich experience for the treatment of infertility. Some TCMs are very effective in the treatment of kidney deficiency for infertility with DOR. The integrated TCMs and western medicine, and combination of disease differentiation and syndrome differentiation may help for diagnosis and treatment of infertility with DOR. We adopt the concept of unified treatment for special disease, and the methods and principle of treatment can be used. Therefore, we adopt the TCM concept of kidney-tonifying, blood-nourishing, liver-dispersing and spleen-invigorating. The TCMs kidney-tonifying formulae are added and subtracted. TCMs can regulate the reproductive function via multiple systems for simultaneous conditioning of follicular development and ovulation. At the same time, a hypothesis of "simultaneous conditioning of follicular development and ovulation" was proposed. Two-stage therapy with integrated TCMs and western medicine has been used, mainly for increasing the number of eggs, and improving follicle quality. The goal is to achieve simultaneous conditioning of follicular development and ovulation and ultimately for effective treatment of infertility with DOR.

[Key words] infertility; diminished ovarian reserve; kidney-tonifying; integrated traditional Chinese medicine and western medicine; clinical trials; natural pregnancy; assisted reproduction

卵巢储备是指卵巢皮质区卵泡的生长、发育,进一步形成可受精卵母细胞的能力,表现为卵巢中卵泡的数量及卵母细胞的质量;卵巢储备功能可反映女性的生育能力和辅助生育结局。卵巢储备功能降低(DOR)是指卵巢产生卵母细胞的数量减少、质量下降^[1-2]。临床主要表现为40岁以下的女性出现月经稀发、经量减少、闭经以及生育能力下降等问题,如果不及时治疗,可能会在1~6年内进一步发展为卵巢早衰(POF),严重影响女性的身心健康。卵巢储备功能下降在不孕症人群的发生率为10%,其发病率有逐年上升且呈现年轻化的趋势^[3],约占女性卵巢疾病的20%^[4]。美国辅助生殖技术临床结果报告系统中指出DOR发生率在2004—2011年从19%上升至26%^[5]。卵巢储备功能下降在中医范畴中尚无明确定义,据其临床表现,可将其归于月经先后无定期、月经过少、闭经、血枯、不孕症等范畴^[6-8]。DOR是目前世界范围生殖健康领域研究的热点和难点,国内外学者已进行了广泛深入的研究,但目前其病因和治疗不明确,中医博大精深,对于DOR治疗有一定的优势和疗效,临床可采用中西医结合治疗,以期使DOR不孕症治疗效果最优。

1 DOR 诊断

DOR目前尚无统一的诊断标准,本文汇总了近年国内外有关DOR的诊断标准^[1,9-18],见表1。美国疾病预防控制中心辅助生育协会(SART-CDC)提出DOR是由于年龄、遗传因素、医源性或手术原因导致的卵巢内存留卵子的质量和数量的下降,临床表

现为窦卵泡计数(AFC)减少,卵泡刺激素(FSH)水平升高,以及抗苗勒氏管激素(AMH)降低^[19],美国生殖医学会发表的观点与此一致^[1]。AMH结合AFC是评价卵巢储备功能灵敏度和特异度最好的2个指标,如果不能进行AMH的监测,AFC的预测价值最高,同时参考基础卵泡刺激素(bFSH)的数值^[15-16]。目前国内临床操作过程中还是以bFSH > 10 IU · L⁻¹为诊断的临界值^[10]。2011年欧洲人类生殖与胚胎学学会(ESHRE)首次发表了卵巢反应不良的诊断标准,又被称为博洛尼亚标准,其中关于卵巢储备功能试验异常的标准^[16]为AFC < 5~7个或AMH < 0.5~1.1 μg · L⁻¹,临床研究中倾向于同时满足任意2项指标即可提示为DOR^[12-13,17]。

2 DOR 不孕症病机

肾为先天之本,主藏精气,为胞络所系,是人体生长发育、生殖繁衍的根本。夏桂成依据《黄帝内经·素问·上古天真论》的相关论述,提出了“肾-天癸-心(脑)-冲任-胞宫”的生殖轴观点,提示肾与女性生殖关系最为密切,主宰着女性生殖轴的启动、发育和衰退^[20]。肾为冲任之本,肾气的强弱会对冲任二脉产生影响,对女性卵巢功能起决定性作用^[21]。中医认为卵子是生殖之精,靠肾阳发育成熟,肾精不足卵子不能成熟,排出无力,导致不孕,肾虚是不孕症主要病机^[22]。《黄帝内经》曾曰:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也。”始基卵泡在胚胎时期就已形成,为先天之精,发育有赖于肾精的滋养,若肾精不足,则卵泡缺乏物质基础,发育不良,甚至小卵泡排

表 1 国内外有关 DOR 诊断的文献资料汇总

Table 1 Summary of literature related to DOR diagnosis at home and abroad

题目	诊断标准	依据
Ovarian reserve testing: a user's guide ^[9]	①FSH > 10 ~ 20 IU · L ⁻¹ ; ②AFC < 3 ~ 4 个; ③AMH < 0.1 ~ 1.66 μg · L ⁻¹	-
Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion ^[1]	① FSH > 10 ~ 20 IU · L ⁻¹ ; ② AFC < 3 ~ 6 个; ③AMH < 1 μg · L ⁻¹ ; ④E ₂ > 60 ~ 80 ng · L ⁻¹ ; ⑤CCCT	-
Testing and interpreting measures of ovarian reserve : a committee opinion ^[10]	① FSH > 10 ~ 20 IU · L ⁻¹ ; ② AFC < 3 ~ 10 个; ③AMH < 1 μg · L ⁻¹ ; ④E ₂ > 60 ~ 80 ng · L ⁻¹ ; ⑤CCCT	-
定坤丹治疗卵巢储备功能下降致月经后期肾虚证的临床观察 ^[11]	① FSH: 10 ~ 40 IU · L ⁻¹ ; ② AMH < 3.31 mg · L ⁻¹ (20 ~ 30 岁), AMH < 1.55 mg · L ⁻¹ (31 ~ 40 岁), AMH < 1.0 mg · L ⁻¹ (41 ~ 45 岁); ③AFC < 5 个	《实用妇科内分泌学(第 2 版)》《临床诊疗指南·妇产科学分册》《绝经:内分泌与临床》以及博洛尼亚国际诊断标准
坤泰胶囊治疗卵巢储备功能低下不孕症患者 33 例临床观察 ^[12]	① 10 IU · L ⁻¹ < FSH < 25 IU · L ⁻¹ ; ② E ₂ ≥ 50 ng · L ⁻¹ ; ③FSH/LH ≥ 3.6 IU · L ⁻¹ ; ④AFC < 5 个; ⑤AMH < 1.1 μg · L ⁻¹ ; 符合以上任意 2 项	人类生殖和胚胎学协会关于卵巢低反应的标准
中药合脱氢表雄酮治疗卵巢储备功能降低所致不孕症疗效观察 ^[13]	① 10 IU · L ⁻¹ < FSH < 40 IU · L ⁻¹ ; ② E ₂ > 50 ng · L ⁻¹ ; ③AFC ≤ 5 个; ④AMH 和 INHB 降低; 其中满足以上任意 2 项	《妇产科学》《不孕与不育》
坤泰胶囊对卵巢储备功能降低所致不孕症临床症状的疗效分析 ^[14]	①AFC < 5 ~ 7 个; ②AMH < 0.5 ~ 1.1 μg · L ⁻¹	《妇产科学》
卵巢储备功能低下评估及治疗方法研究进展 ^[15]	①10 IU · L ⁻¹ < bFSH < 40 IU · L ⁻¹ ; ②结合 B 超及其他血清学检查评估, 辅助诊断	-
卵巢低反应专家共识 ^[16]	①FSH > 10 IU · L ⁻¹ ; ②AFC < 5 ~ 7 个; ③AMH < 0.5 ~ 1.1 μg · L ⁻¹	参考文献[10]
补肾调冲方与脱氢表雄酮治疗卵巢储备功能降低所致不孕症临床症状疗效观察 ^[17]	① 10 IU · L ⁻¹ < FSH < 40 IU · L ⁻¹ ; ② E ₂ > 50 ng · L ⁻¹ ; ③AFC ≤ 5 个; ④AMH 和 INHB 水平降低; 其中满足以上任意 2 项	第 7 版《妇产科学》
滋肾育胎丸治疗脾肾虚弱型卵巢储备功能减退临床观察 ^[18]	①年龄 ≤ 40 岁; ②有正常的月经及生育史, 突然出现月经稀少, 甚至闭经; ③10 IU · L ⁻¹ < FSH < 40 IU · L ⁻¹	2004 年版《实用妇科内分泌学》和 2002 年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》

注: E₂. 雌二醇; INHB. 抑制素 B; CCCT. 克罗米酚刺激试验。

卵, 影响最终的妊娠结局。从病机而言, 肾精亏虚是导致卵巢储备功能低下的根本病机, “肾气-天癸-冲任-子宫”生殖轴失衡。DOR 患者可募集的卵泡数量少, 卵母细胞质量差, 表示营养卵泡发育的精微匮乏, 针对 DOR 不孕病机进行补肾可使卵子得到滋养生长、成熟、受精、着床并成长^[23]。

DOR 如未经积极干预, 可进一步发展至卵巢储备功能降低的末端, 即 POF, 国医大师柴嵩岩、夏桂成和中医名家尤昭玲、肖承惊对于卵巢储备功能有着深厚的理论和实践研究, 将这些学者有关卵巢功能降低病机的阐述进行总结^[24-27], 见表 2。

3 DOR 不孕症治法

对于 DOR, 西医主要采用激素补充治疗(HRT), 建立正常的月经周期, 疗效立竿见影, 但无法改善卵子质量, 无法激活剩余卵泡库, 无法改变生育结局, 绝大多数激素类药物在服用过程中禁忌证

诸多, 而且不良反应比较多, 一旦停药病情容易反复, 不仅会增加整体治疗的周期, 还会延缓整个治疗过程的进度。另有研究表明, 中药补肾具有多系统、多靶点、多环节的整体调节功能, 从肾论治, 从根本上运用中医药治疗卵巢储备降低^[28], 总结所有临床研究文献, “补肾”贯穿于中医不孕症周期疗法的始终^[29]。

有学者认为 DOR 的病机关键在于肾虚, 冲任失调, 故在治疗上应以补肾为根本, 在此基础上加以调理冲任, 方可从根本上加以治疗^[30]。吴献群教授认为, 卵巢储备降低的病机特点为本虚标实, 肾虚为本, 瘀为标, 故以补肾活血为其治疗大法^[31]; 蔡连香教授认为, 治疗卵巢储备降低当以补肾为本, 扶脾为要, 疏肝为先, 兼以活血通络^[32]; 夏桂成教授认为, 治疗卵巢储备降低性不孕症以补肾宁心为要, 兼以清肝解郁、健脾助阳^[33]。女子以血为本, 血随气行, 气血与月事的产生密切相关, 若脾虚则生化无权,

表 2 中医名家关于卵巢功能降低的病机分析

Table 2 Analysis of pathogenesis of decreased ovarian function by famous Chinese doctors

中医名家	病名	病机
柴嵩岩 ^[24]	卵巢早衰	①肾虚是卵巢早衰的病理根源;②脉络瘀滞是卵巢早衰持续存在的病理状态
夏桂成 ^[25]	卵巢功能低下性不孕症	①本为肾中阴阳失调,以肾虚偏阴,癸水不足为主;②心肝郁火为发病之标,耗伤阴液、津液亏少、血海空虚,神魂失于安宁;③发作时在“心”,而前提在于“肾”,关乎肝脾,日久可夹痰夹瘀
尤昭玲 ^[26]	卵巢早衰	①肾虚为主要病机。若肾阴不足,精亏血少,冲任血虚;若肾阳不足,不能温化肾精,冲任气血不通;②肝、心、脾为重要影响因素;③瘀是重要的病理环节
肖承棕 ^[27]	卵巢早衰	①肾虚为病之根源:肾气不足,精不化血;肾阳亏虚,命门火衰,温煦失职;肾精亏损,精血不足;②血虚为病之基础;③冲脉虚衰为病之关键

血海空虚,出现月经不调。故补肾同时还需重视健脾助运;此外,还需追根溯源,根据病因不同而论治;并注重形神俱存,身心同治,最终使肾精充足,冲任充盈,胞宫的生理功能恢复正常,从而促进受孕^[34]。对于卵巢储备降低性不孕症,中医运用补肾中药调治法,促使卵泡发育、子宫内膜生长、卵巢排卵及维持黄体功能,使卵巢功能和女性的生育能力得到逐渐恢复^[35]。研究发现补肾疏肝养血方治疗能够有效改善不孕症患者的临床症状,提高患者的卵巢储备功能和子宫内膜容受性^[36];另有报道同样证实使用补肾中药可以降低中医证候积分,明显改善卵泡和子宫内膜的发育,改善卵巢功能,为卵子的发育、成熟、着床奠定了良好的基础^[37]。有关补肾药的研究表明,补肾中药具有明显的调经和促排卵作用,其强度可增加 50% ~ 100%,提高排卵细胞质量和卵裂能力,是以增加正常卵细胞和卵裂细胞为主,对卵细胞质量和卵裂过程不产生异常影响^[38]。

DOR 以肾虚为主,治疗以补肾益精中药为大法,使用 3 个月左右的疗程,疗效值得肯定^[39],补肾治法改善卵巢功能的作用机制主要是对下丘脑-垂体-卵巢轴的调节^[40]。补肾中药能使性腺轴功能恢复正常,增加雌激素水平,反馈性降低 FSH 水平,抑制卵巢颗粒细胞凋亡,改善卵巢储备功能^[41],促进卵母细胞成熟和排出^[35,42]。研究表明温补肾阳中药能够增强性腺轴功能,促进卵泡发育和排出^[43]。

4 中医在 DOR 不孕症辅助生殖中的应用

中医运用多种手法干预,注重整体观念,从病机入手,辨证论治,在 DOR 不孕症改善中表现出了一定的效果和优势,既能控制、改善 DOR 症状,又可以预防进一步发展为 POF,并且无 HRT 所导致的弊端。目前,中医已被广泛用于 DOR 不孕患者的体外受精-胚胎移植 (*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET),近年中医药在辅助生殖技术 (ART) 中的应用情况见表 3^[44-50]。系统评价认为中

药对提高 IVF-ET 的妊娠率、降低早期流产率、改善子宫内膜容受性和提高优质胚胎率有明确的效果。由于干预治疗的中药呈现多样性,故而目前中药在 IVF-ET 中的治疗原则还未统一,但治疗的主要法则为补肾、疏肝、健脾、养血活血、调经^[49]。通过对卵母细胞、颗粒细胞、卵子和胚胎质量的调节以及子宫内膜血流的改善可以提高 IVF-ET 成功率^[45]。在辅助生殖中应用补肾治法可改善卵巢储备功能,并在此基础上改善卵巢反应性,提高卵子质量,改善子宫内膜容受性,提高优质胚胎着床率和临床妊娠率,同时降低药物使用量,避免卵巢过度刺激综合征的发生^[38,46,48]。IVF-ET 的中医辅助治疗运用了中医宏观的辨证论治和整体调理的优势,中西与西医相辅相成,完善了不孕症的治疗,其发展前景广阔。

5 DOR 不孕症中西医结合治疗——“长(卵)排(卵)并调,数量质量并举”

经典理论“肾主生殖”一直贯穿于不孕症的诊疗中,肾虚为 DOR 不孕症主要病机,治则以补肾为主。研究提示补肾中药亦具有类似激素样的作用,能提高卵巢对促性腺激素反应性和卵巢中性激素受体含量,改善生殖轴功能^[51]。西医认为 DOR 本质是可募集的卵泡数量减少与质量下降,结合中西医看法,可考虑通过补肾法激活 DOR 的剩余卵泡库,促进卵泡生长及其质量改善,在卵泡被激活与改善基础上,结合促排卵西药促使卵泡生长排出,形成中西医结合的“长(卵)排(卵)并调,数量质量并举”的新假说,因此可将治疗规范为两阶段,第一阶段使用补肾方药 3 个月,激活自身的剩余卵泡库,增加窦卵泡数量,改善卵泡质量,第二阶段使用西药促进卵泡发育和排出,达到中西医结合的无缝对接,有效治疗 DOR 不孕症。贡欣等^[6]认为 DOR 治疗遵循“养”与“促”的关系,认为种子必先调经,调经方能促孕。调经实则是“养”的过程,即养卵泡、养内膜、养气血。“养”重在补肾,需辅佐养血、健脾,气血足

表 3 近年中医在辅助生殖技术中的应用

Table 3 Application of traditional Chinese medicine (TCM) in assisted reproductive technology in recent years

中医治法	文献题目	参考文献
补肾益气 and 血法	补肾益气 and 血法中药对 IVF-ET 患者血清相关因子及妊娠结局的影响	[44]
术前中药调周 3 个周期;术中滋肾助阳益气;术后滋肾助阳益气安胎	中药复方提高体外受精胚胎移植临床妊娠的作用机理研究进展	[45]
补肾益气 (益肾调经、补肾填精、补肾健脾)	补肾益气中药在辅助生殖技术应用中的研究进展	[46]
促排卵前调养气血、补益肝肾;促排卵周期活血通络;移植后益气健脾、固肾安胎	胡国华中医干预辅助生殖技术思路与方法	[47]
益气养血补肾活血	益气养血补肾活血中药在体外受精-胚胎移植患者中的应用	[48]
补肾、疏肝、健脾、养血活血、调经是治疗的主要法则	中药对体外受精-胚胎移植干预治疗的系统评价	[49]
益气血补肝肾	益气血补肝肾中药对辅助生殖技术胚胎质量的影响	[50]
补肾治法	中医药应用于辅助生殖技术中改善卵巢储备功能和子宫内膜容受性的进展	[38]

而精血生。调经后 B 超检查提示为优势卵泡,子宫内膜厚度佳、内膜血流信号良好,可以进行“促”的阶段,精确辨证用药,疏通经络,避免卵泡不破。贡欣等^[6]提出的“养”与“促”,实则与两阶段中西医结合疗法实现“长(卵)排(卵)并调,数量质量并举”为同一原理。

对于 DOR 不孕症补肾中药的干预时机需进行深入探讨,目前常规在西药促排卵前使用补肾中药预处理 3 个周期,补肾中药和促排卵西药同时使用或经过 3 个周期的预处理进行促排卵依然使用补肾中药,到底哪种方案疗效更确切?可采用交叉试验设计,在前期已经完成的自然妊娠和辅助生殖助孕人群观察性研究基础上,进行双盲安慰剂对照试验,按照国际通用的循证研究方案与公认的评价指标,验证中西医结合疗法“长(卵)排(卵)并调,数量质量并举”的疗效,探索最佳的 DOR 不孕症治疗方案,形成可遵循的诊疗规范,解决 DOR 不孕症这一世界性难题。补肾方药治疗 DOR 不孕症经过验证后疗效确切,但使用繁琐,需要药味加减,甚或分期治疗,这在一定程度上限制了中医在西医领域大范围的推广普及,笔者建议可以借鉴中医史上专病通治方理念和经验,例如青蒿素治疗疟疾,这一点与西医抗感染的理念相同,使用广谱抗菌素治疗感染患者;对于 DOR 不孕症采用辨病论治与辨证论治相结合,形成以补肾为主,健脾、疏肝、养血为辅的 DOR 不孕症通治方药。

依据笔者所提出的“两阶段疗法-长排并调”这一理念,分别在自然妊娠人群与辅助生殖助孕人群中通过高级别多中心、双盲、双模拟安慰剂对照试验,对中药补肾方加减治疗 DOR 不孕症的疗效进行验证。实验设计采用了交叉试验,以明确 DOR 不孕

症补肾中药复方的最佳干预时机,补肾中药复方分别于促/超促排卵前及促/超促排卵时的全程给药、西药促/超促排卵前的预处理、西药开始促/超促排卵时,比较这 3 种给药方式的疗效,筛选补肾中药的最佳有效干预时机。

5.1 自然妊娠人群

5.1.1 临床研究方案 基于以上的研究思路,将纳入研究的自然妊娠人群分为 4 组,具体用药方案为第 1 组:口服补肾中药复方,3 个月;之后继续口服中药同时进行西药促排卵 3 个周期。第 2 组:口服补肾中药复方,3 个月;之后停止口服中药开始口服安慰剂,同时进行西药促排卵 3 个周期。第 3 组:服用安慰剂,3 个月;之后继续口服安慰剂同时进行西药促排卵 3 个周期。第 4 组:服用安慰剂,3 个月;之后停止口服安慰剂开始口服中药,同时进行西药促排卵 3 个周期。受试者流程图见图 1。

研究第一阶段的 3 个月中,若研究对象怀孕[通过尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)和血 HCG 确定],则停止服药,随访妊娠情况。研究第二阶段按照临床常规进行监测排卵和指导同房,临床病例详细记录是否注射 HCG 和黄体支持情况。若研究对象怀孕(通过尿 HCG 和血 HCG 确定),则停止服药,随访妊娠情况。

5.1.2 研究内容 在 DOR 不孕自然妊娠人群中,笔者期望明确补肾中药复方对卵巢功能、卵泡发育和排卵、子宫内膜容受性和妊娠的改善情况,以及所生子女的安全性,临床研究线路图见图 2。

①探索不同治疗方案对于 DOR 不孕症患者卵巢功能的改善情况。评价补肾中药治疗 1 个疗程(3 个月),患者月经和卵巢功能的改善情况,主要评估指标包括 FSH,FSH/黄体生成素(LH),AFC 和

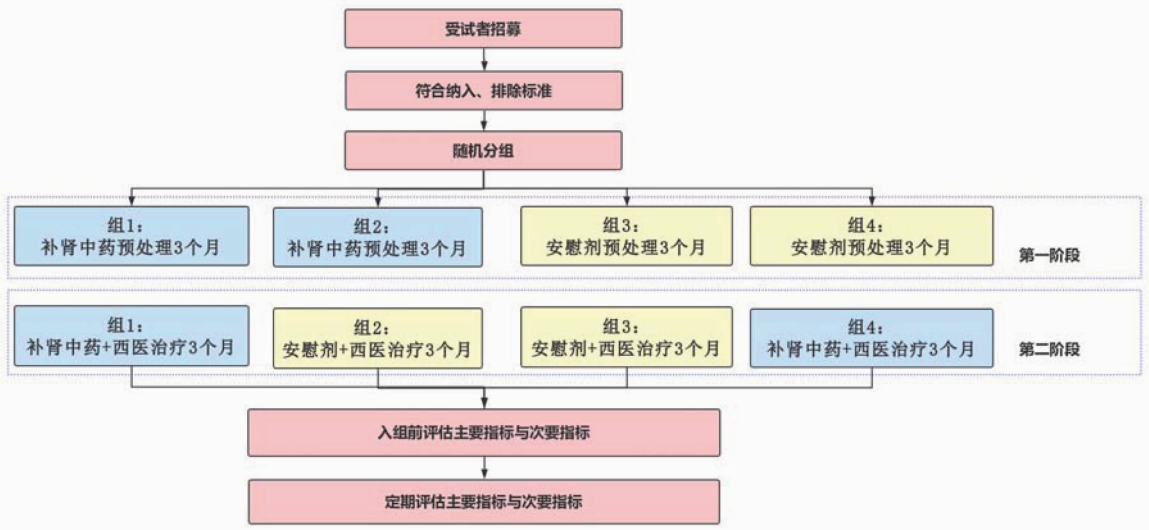


图 1 DOR 不孕症中西医结合治疗方案的临床评价——自然妊娠人群受试者流程

Fig. 1 Subject procedure: clinical trial of integrated TCM and western medicine for infertile women with DOR-natural pregnancy population

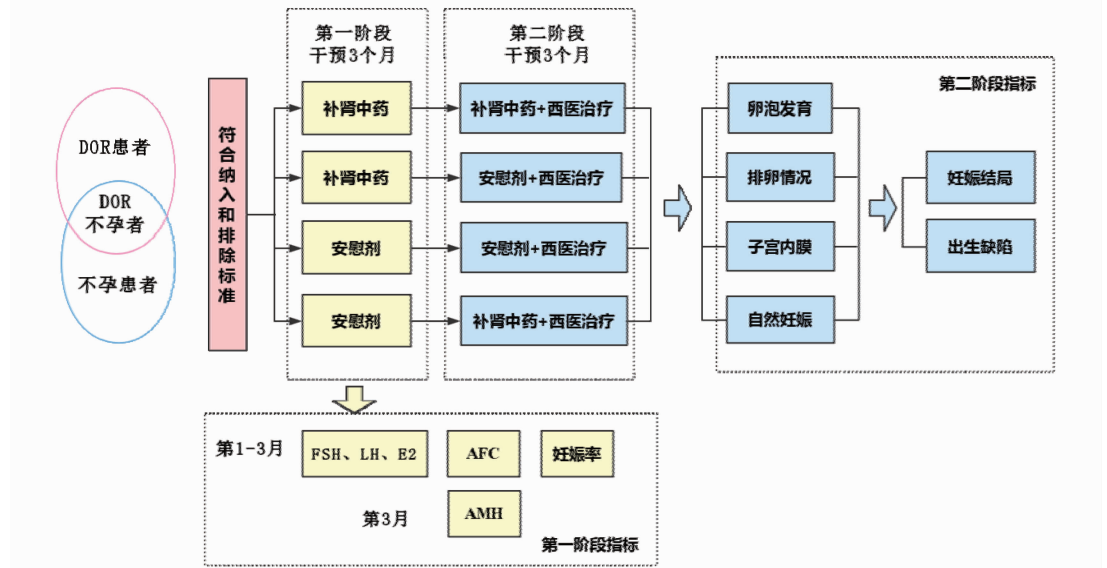


图 2 DOR 不孕症中西医结合治疗方案的临床评价——自然妊娠人群研究技术路线

Fig. 2 Technical route: clinical trial of integrated TCM and western medicine for infertile women with DOR-natural pregnancy population

AMH 水平。统计用药期间患者的妊娠情况。

②观察不同治疗方案对于 DOR 不孕症的临床疗效。经第一阶段治疗 3 个月后,对 DOR 不孕症患者采用监测排卵,指导同房,时限为 3 个月。具体方法为患者自月经来潮第 8~10 天开始卵泡监测,之后根据卵泡大小及内膜情况定期进行经阴道超声 (TVS) 监测,直至卵泡成熟排出,指导患者同房。同时研究不同方案对于 DOR 不孕症患者卵泡发育、排卵、子宫内膜容受性和妊娠的改善情况。

卵泡发育和排卵情况:记录卵泡成熟时(尿 LH 试纸和 TVS 同时监测)的大小、优势卵泡数(直径 ≥ 18 mm)和卵泡生长天数、总卵泡数、优势卵泡是否

排出等指标,以评估药物对于卵泡发育和排卵的影响。子宫内膜容受性:记录卵泡成熟时子宫内膜厚度、形态和血流,评估药物对于子宫内膜容受性的改善情况。妊娠情况:在药物开始治疗的 3 个月至其后的 3 个月内,观察 DOR 不孕症女性的生化妊娠、临床妊娠、流产等相关妊娠情况,评估药物对于不孕症的改善情况。

③探索中西医结合治疗 DOR 不孕症的最佳指标临界值(cut-off 值)。DOR 不孕患者血检指标和临床症状个体差异大,本研究探索中西医结合治疗 DOR 不孕症患者疗效最佳的相关指标临界值(如 FSH, AMH 或 AFC),以及疗效最佳的临床表现,

形成 DOR 不孕症治疗的规范流程,使中西医结合治疗 DOR 不孕症具有科学性。

④评价不同治疗方案对 DOR 不孕症女性所分娩子代的安全性。DOR 不孕症患者在药物的辅助下妊娠,其子代的安全性是临床医生和患者共同关注的重点,本研究观察随访不同治疗方案所娩胎儿的出生缺陷发生情况,探讨中西医结合治疗方案的子代安全性。出生缺陷按照《国际疾病与相关问题统计分类第十版索引》(ICD-10 索引)进行随访登记。包括 Q00-Q07 神经系统先天性畸形;Q10-Q18 眼、耳、面和颈部先天性畸形;Q20-Q28 循环系统先天性畸形;Q30-Q34 呼吸系统先天性畸形;Q35-Q37 唇裂和腭裂;Q38-Q45 消化系统的其他先天性畸形;Q50-Q56 生殖器官先天性畸形;Q60-Q64 泌尿系统先天性畸形;Q65-Q79 肌肉骨骼系统先天性畸形和变形;Q80-Q89 其他先天性畸形;Q90-Q99 染色

体异常,不可归类在他处者。

5.2 辅助生殖助孕人群

5.2.1 临床研究方案

基于上述研究思路,将纳入研究的 DOR 不孕辅助生殖助孕人群分为 4 组,具体方案为第 1 组:予补肾中药复方治疗 3 个月后予辅助生殖助孕治疗并行全胚冷冻;之后再予补肾中药复方治疗 3 个月后行激素替代治疗冻胚移植(TET)。第 2 组:予补肾中药复方治疗 3 个月后予辅助生殖助孕治疗并行全胚冷冻;之后停用补肾中药复方予中药安慰剂治疗 3 个月后行激素替代治疗冻胚移植。第 3 组:予中药安慰剂治疗 3 个月后予辅助生殖助孕治疗并行全胚冷冻;之后再予中药安慰剂治疗 3 个月后行激素替代治疗冻胚移植。第 4 组:予中药安慰剂治疗 3 个月后予辅助生殖助孕治疗并行全胚冷冻;之后停用中药安慰剂予补肾中药复方治疗 3 个月后行激素替代治疗冻胚移植,受试者流程图见图 3。

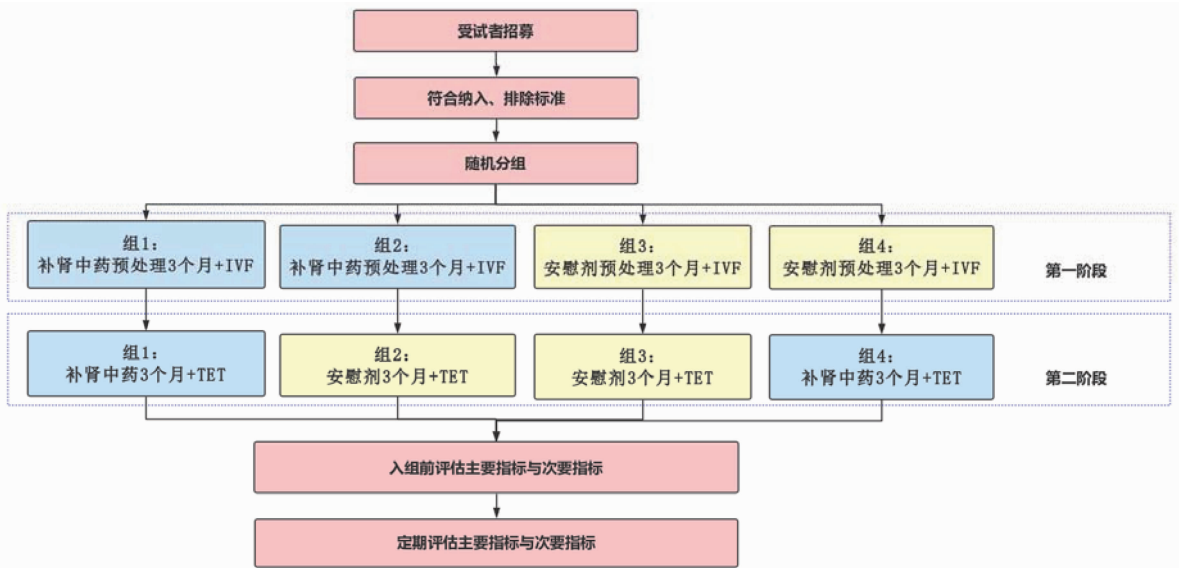
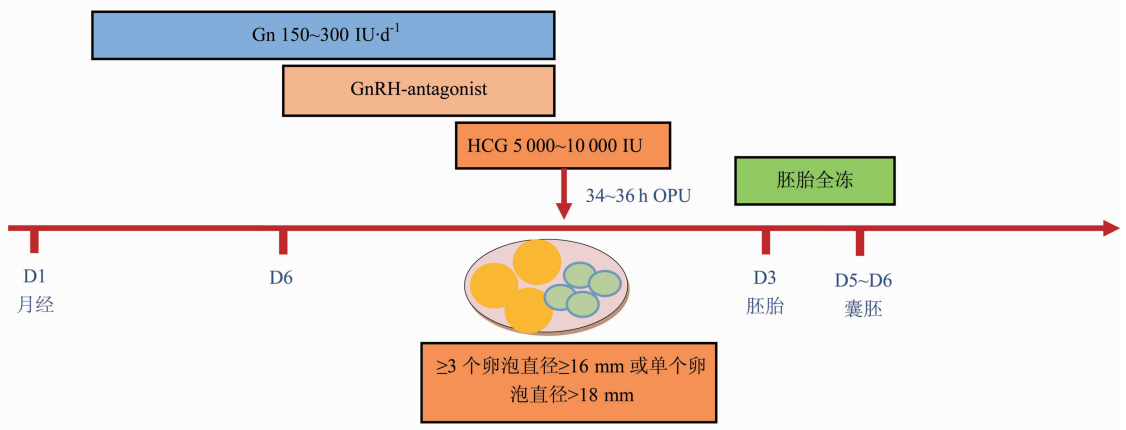


图 3 DOR 不孕症中西医结合治疗方案的临床评价——辅助生殖助孕人群受试者流程

Fig. 3 Subject procedure: clinical trial of integrated TCM and western medicine for infertile women with DOR-assisted reproductive population

①DOR 不孕女性超促排卵方案的选择。为避免促排卵方案差异所致获卵数、卵子质量与患者子宫内膜容受性存在差异,所有 DOR 患者均统一采用拮抗剂方案。于月经第 2 天开始使用促卵泡生长激素,最大剂量为每天 300 IU,月经第 6 天根据卵泡径线与血清 E₂ 水平决定是否添加拮抗剂,当有 3 个以上主导卵泡径线 > 16 mm 时予 HCG 扳机,32 ~ 34 h 后取卵。取卵后第 3 天(D3)选择优质的 D3 胚胎进行全胚冷冻,具体的方案流程见图 4。

②DOR 不孕女性冷冻胚胎移植方案选择。所有患者均选择激素替代方案进行冻胚的移植,月经第 5 天开始口服戊酸雌二醇,逐渐加量,最大剂量可达每天 9 mg;持续口服 10 ~ 14 d,当子宫内膜厚度 ≥ 7 mm 时使用黄体酮进行内膜转化并决定冻融胚胎移植时间。移植后 14 d 抽血检测 HCG 水平,如 HCG > 200 IU · mL⁻¹ 则于 2 ~ 3 周后行阴道 B 超了解胚胎着床与发育情况。追踪患者妊娠过程相关并发症发生情况与新生儿分娩情况,具体的方案流程见图 5。



GnRH - antagonist. 促性腺激素释放激素拮抗剂;OPU. 采卵

图 4 DOR 不孕女性辅助生殖助孕超促排卵方案的流程

Fig. 4 The procedure of controlled ovarian stimulation for infertile women with DOR

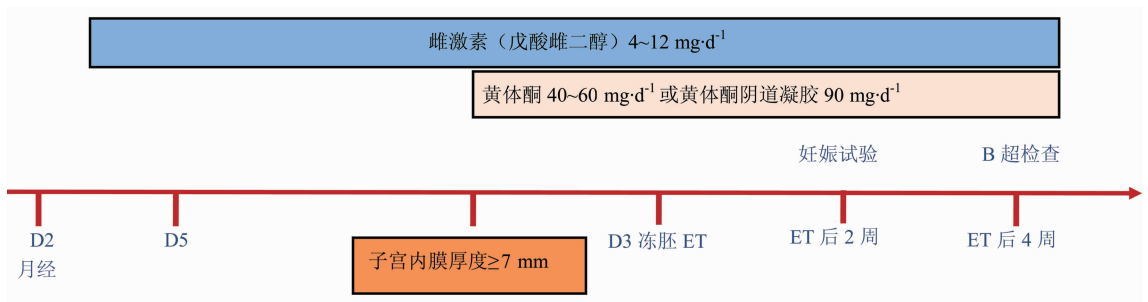


图 5 DOR 不孕女性辅助生殖助孕冻融胚胎移植方案的流程

Fig. 5 Procedure of frozen-thawed embryo transfer for infertile women with DOR

5.2.2 研究内容 在 DOR 不孕辅助生殖助孕人群中,笔者期望明确补肾中药复方对超促排卵、胚胎质量和冻融胚胎移植时子宫内膜容受性的改善情况,以及所娩子代的安全性,临床研究线路图见图 6。

①补肾中药复方预处理治疗方案对于 DOR 不孕女性辅助生殖助孕超促排卵与胚胎质量改善的临床疗效。观察与比较不同补肾中药复方方案处理组 DOR 不孕女性超促排卵过程中促性腺激素(Gn)使用总量,Gn 的使用天数,HCG 日血清 E_2 和孕酮(P)水平,获卵数,卵子受精率,D3 优质胚胎形成率。②观察补肾中药复方预处理方案对于 DOR 不孕女性冻融胚胎移植时子宫内膜容受性的改善。观察与比较不同补肾中药复方预处理后 DOR 不孕女性行激素替代治疗子宫内膜容受性的改变,B 超评估 D3 胚胎移植日子宫内膜厚度、形态与血流阻力的变化。评估各组间胚胎种植率、流产率。③补肾中药复方预处理对 DOR 不孕女性辅助生殖助孕治疗后子代安全性的评估。对 DOR 不孕症女性行辅助生殖助孕分娩的胎儿进行随访登记,出生缺陷按照 ICD-10

索引(具体分类见 5.1.2 项下)进行记录,具体同自然妊娠人群。

笔者基于中医“肾主生殖”的理论,以中医“补肾”为根本治则,辅以疏肝、健脾、养血,结合西医促排卵与辅助生殖助孕技术,围绕“两阶段疗法-长排并调”这一理论,开展多中心大样本的随机对照试验(RCT)研究,遵循国际通行的研究规范,采用公认的评价指标验证具有疗效优势的中西医结合治疗方案,在 DOR 不孕患者自然妊娠和辅助生殖妊娠 2 个层面的临床疗效方面,形成高级别的临床循证证据,以揭示具有中医优势环节的中西医结合治疗方案,完成 DOR 不孕症诊疗决策支持系统的循证研究。

6 小结

DOR 是一个渐进的发病过程,目前西医治疗结局不尽人意,卵母细胞数量与质量无法得到真正改善。众多文献研究及临床实践表明,肾虚为主,兼夹肝郁、脾虚、血虚是 DOR 不孕症的主要病机。中医在 DOR 不孕症改善中已表现出一定的效果和优势,中医治疗可在多途径、多靶点发挥作用,在症状、

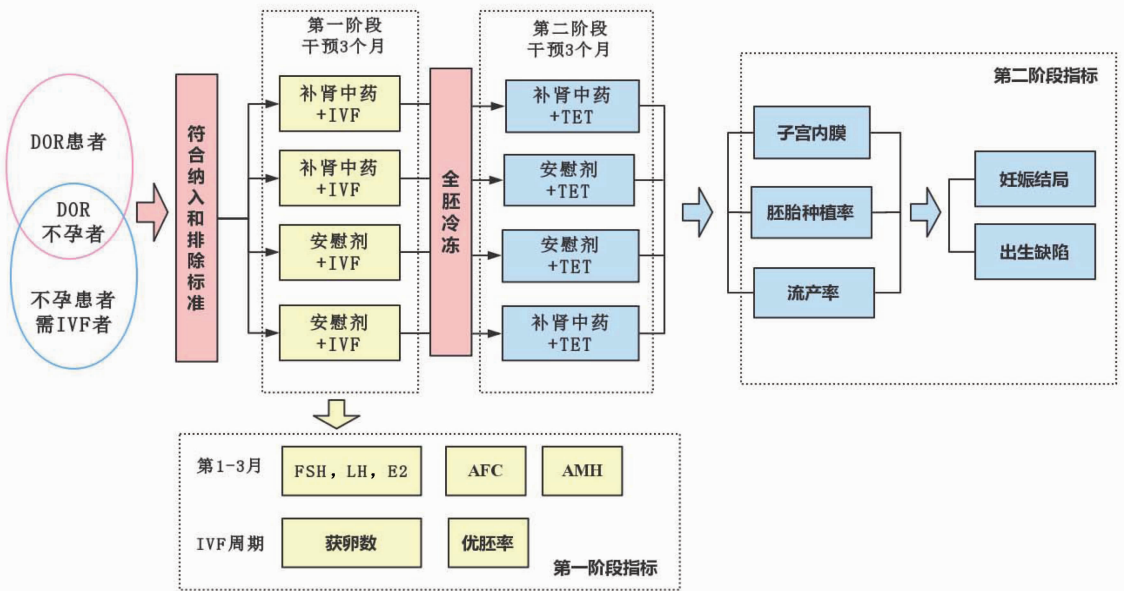


图 6 DOR 不孕症中西医结合治疗方案的临床评价——辅助生殖助孕人群研究技术路线

Fig. 6 Technical route: clinical trial of integrated TCM and western medicine for infertile women with DOR-assisted reproductive population

内分泌等指标及妊娠结局等方面有所改善,目前已被临床广泛使用^[52]。运用中医药治疗卵巢储备降低可以改进现代医学在治疗卵巢储备功能问题方面的不足,为相关的临床诊疗提供更多的理论经验和思路。临床采用中西医结合的两阶段疗法——“长(卵)排(卵)并调,数量质量并举”,有效治疗 DOR 不孕症,期待临床多中心大样本高质量的循证研究进行有效评估。

【致谢】东直门医院田金洲教授与首都医科大学附属北京中医医院刘清泉教授对本文的编写与试验方案设计策划支持与指导。

【参考文献】

[1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve; a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2015, 103(3): e9-e17.
 [2] 刘珊,师娟子. 妇女年龄和卵巢储备与反应的关系 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(10): 879-883.
 [3] 李焱,陈闯. 雌孕激素序贯治疗卵巢功能低下的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(4): 113-114.
 [4] 陈士岭. 卵巢储备功能的评价 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2009, 28(5): 281-286.
 [5] Devine K, Mumford S L, WU M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population; diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System [J]. Fertil Steril, 2015, doi: 10. 1016/j. fertnstert. 2015.

05. 017.

[6] 贡欣,庄雨龙,金哲. 不孕症患者卵巢储备功能低下辨治浅释 [J]. 北京中医药, 2015, 34(4): 282-284.
 [7] 陈舒,何嘉琳. 何嘉琳治疗卵巢储备功能下降的临床经验 [J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(1): 22-23.
 [8] 乔宗惠,吴丽敏. 卵巢储备功能下降病因病机及中医药治疗研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1): 88-91.
 [9] Tal R, Seifer D B. Ovarian reserve testing; a user's guide [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(2): 129-140.
 [10] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting meagures of ovarian reserve; a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2012, 98(6): 1407-1415.
 [11] 谈珍瑜,游卉,尤昭玲. 定坤丹治疗卵巢储备功能下降致月经后期肾虚证的临床观察 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(5): 406-409.
 [12] 崔娜,姜蕾,杨爱敏,等. 坤泰胶囊治疗卵巢储备功能低下不孕症患者 33 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2018, 59(2): 132-136.
 [13] 柴淑娟,夏天. 中药合脱氢表雄酮治疗卵巢储备功能降低所致不孕症疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(7): 20-23.
 [14] 刘玉兰,高慧,夏天,等. 坤泰胶囊对卵巢储备功能降低所致不孕症临床症状的疗效分析 [J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(4): 263-266.
 [15] 陈文俊,李慧芳,周蓓蓓,等. 卵巢储备功能低下评估及治疗方法研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 19-22.
 [16] 武学清,孔蕊,田莉,等. 卵巢低反应专家共识 [J]. 生殖与避孕, 2015, 35(2): 71-79.

- [17] 夏天,赵丽颖,王宝娟,等. 补肾调冲方与脱氢表雄酮治疗卵巢储备功能降低所致不孕症临床疗效观察[J]. 天津中医药大学学报,2014,33(2):71-74.
- [18] 史云,杨胜华,陶莉莉,等. 滋肾育胎丸治疗脾肾虚弱型卵巢储备功能减退临床观察[J]. 山东中医药大学学报,2013,37(4):292-294.
- [19] 陈子江,田秦杰,乔杰,等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(9):577-581.
- [20] 李健美. 夏桂成教授心(脑)-肾-子宫生殖轴学说及其临床应用[J]. 四川中医,2013,31(7):1-4.
- [21] 陈舒,何嘉琳. 何嘉琳治疗卵巢储备功能下降的临床经验[J]. 浙江中医杂志,2014,49(1):22-23.
- [22] 沈坚华,杨洪伟,杨俊雯,等. 中医体质类型与不孕症证型相关性的调查[J]. 光明中医,2016,31(3):322-324.
- [23] 范晓迪,马堃,单婧,等. 补肾活血促卵方治疗排卵障碍性不孕症的疗效观察[J]. 中国中药杂志,2013,38(1):119-122.
- [24] 滕秀香. 柴松岩辨证治疗卵巢早衰经验[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(11):92-93.
- [25] 陈赟,钱菁. 夏桂成教授辨治卵巢功能低下性不孕症经验探析[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(2):129-131.
- [26] 李长艳,尤昭玲. 尤昭玲教授治疗卵巢早衰经验[J]. 湖南中医杂志,2012,28(3):18-20.
- [27] 吴丽婷,石玥,刘雁峰,等. 肖承棕治疗卵巢早衰经验[J]. 中医杂志,2017,58(2):108-110.
- [28] 张飒,高慧,徐文君,等. 从肾论治卵巢储备功能低下[J]. 亚太传统医药,2018,14(3):51-53.
- [29] 王宪,刘金星,刘桂荣. 中医周期疗法治疗不孕症的用药规律及作用机制探析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(20):207-212.
- [30] 韩开梅,王雪,夏天,等. 韩冰教授治疗卵巢储备功能下降所致不孕经验[J]. 陕西中医学院学报,2015,38(4):31-33.
- [31] 赵井苓,李成银. 吴献群从肾虚血瘀论治卵巢储备功能下降[J]. 湖南中医药大学学报,2015,17(6):98-100.
- [32] 张翠珍. 蔡连香教授治疗卵巢储备功能低下不孕症的临床经验[J]. 世界中医药,2016,11(10):2062-2065.
- [33] 陈赟,钱菁,卢苏. 初探夏桂成教授治疗卵巢储备功能低下性不孕症临床经验[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(11):66-68.
- [34] 张越,周惠芳. 卵巢储备功能低下性不孕症临证思路举要[J]. 江苏中医药,2018,50(7):42-44.
- [35] 姜智瑞,夏天. 中医治疗卵巢储备功能下降的临床研究进展[J]. 天津中医药大学学报,2014,33(4):249-252.
- [36] 高璐. 补肾疏肝养血方对不孕症患者卵巢储备功能和子宫内膜容受性的影响[J]. 河南中医,2018,38(10):1562-1564.
- [37] 洪英,曹文富,梁景岩. 补肾活血法治疗肾虚血瘀型不孕妇女的疗效及对卵巢储备功能的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(7):1409-1411.
- [38] 戴欣然. 中医药应用于辅助生殖技术中改善卵巢储备功能和子宫内膜容受性的进展[J]. 四川中医,2013,31(2):143-145.
- [39] 张越,周惠芳. 卵巢储备功能低下性不孕症临证思路举要[J]. 江苏中医药,2018,50(7):42-44.
- [40] 张立杰,夏天,马瑞虹,等. 和颜坤泰胶囊治疗卵巢储备功能下降验案1则[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(9):118-121.
- [41] 张妙,邱晓晓,朱长玲,等. 补肾益冲抗衰汤对卵巢储备功能下降大鼠卵巢颗粒细胞凋亡因子 Bcl-2、Bax、Caspase-3 的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2014,38(1):68-72.
- [42] 归绥琪,俞珑,魏美娟,等. 补肾中药对雄激素致不孕大鼠垂体、卵巢及肾上腺作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(12):735-738.
- [43] 钱风雷,曾繁辉,冯炜权. 补肾中药对运动大鼠下丘脑-垂体-性腺轴功能的调节作用[J]. 中国运动医学杂志,2005,24(5):571-575.
- [44] 刘敏. 补肾益气 and 血法中药对 IVF-ET 患者血清相关因子及妊娠结局的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.
- [45] 王慧智,马志,袁秀梅,等. 中药复方提高体外受精胚胎移植临床妊娠的作用机理研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(10):1122-1126.
- [46] 胡婧楠,郭薇,何涛. 补肾益气中药在辅助生殖技术应用中的研究进展[J]. 河北中医,2017,39(3):463-467.
- [47] 何珏,冯颖,张琪,等. 胡国华中医干预辅助生殖技术思路与方法[J]. 河南中医,2017,37(2):328-331.
- [48] 王铮,帅文,腾晓明. 益气养血补肾活血中药在体外受精-胚胎移植患者中的应用[J]. 中华生殖与避孕杂志,2014,34(2):160-166.
- [49] 何彩虹,李友第. 中药对体外受精-胚胎移植干预治疗的系统评价[J]. 浙江中西医结合杂志,2014,24(5):467-470.
- [50] 谭新,赵彦鹏,张金玉,等. 益气血补肝肾中药对辅助生殖技术胚胎质量的影响[J]. 实用医学杂志,2013,29(22):3761-3763.
- [51] 李艳红,李玉莲. 卵巢储备功能下降的中医证治思路探讨[J]. 环球中医药,2013,6(4):265-267.
- [52] 陈丽霞,黎燕华,梁晓云,等. 补肾健脾法对卵巢功能围早衰患者卵巢储备功能影响的临床研究[J]. 中国临床研究,2013,26(1):73-74.

[责任编辑 刘德文]