

# 固阴煎加减对育龄期卵巢低反应肾阴虚型患者 卵巢储备功能的影响

刘颖群<sup>1</sup>, 周莹<sup>1</sup>, 张小翠<sup>1</sup>, 曾选<sup>2</sup>, 陈凌燕<sup>2</sup>, 李莹<sup>3\*</sup>

(1. 上饶市人民医院, 江西 上饶 334000; 2. 江西省妇幼保健院, 南昌 330000;  
3. 江西医学高等专科学校, 江西 上饶 334000)

**[摘要]** **目的:**观察固阴煎加减对育龄期卵巢低反应(POR)肾阴虚证患者卵细胞质量、妊娠结局和卵巢储备功能的影响。**方法:**将 90 例符合要求的患者,随机按数字表法分为对照组和观察组各 45 例。两组均采用拮抗剂方案进行治疗,观察组在此基础上加用固阴煎加减内服。记录促性腺激素(Gn)使用时间和使用量、取卵周期;检测扳机日促卵泡激素(FSH),促黄体生成激素(LH),血清雌二醇(E<sub>2</sub>)水平和子宫内膜厚度;记录取消周期率、受精率、可利用胚胎率、优质胚胎率、取卵周期临床妊娠率;检测治疗前后抗苗勒管激素(AMH)水平;采用 B 超检测治疗后卵巢动脉血流指标,记录阻力指数(RI),搏动指数(PI),舒张末期流速(EDV)和收缩期峰值流速(PSV)4 个指标,计算 PSV/EDV(S/D);进行治疗前后肾阴虚证评分。**结果:**观察组 Gn 使用总量少于对照组( $P < 0.01$ ),两组患者 Gn 使用天数和取卵周期数组间比较差异无统计学意义;在扳机日,观察组患者 FSH 水平低于对照组( $P < 0.01$ ),LH, E<sub>2</sub> 水平均高于对照组( $P < 0.01$ ),子宫内膜厚度优于对照组( $P < 0.01$ ),获卵数多于对照组( $P < 0.01$ );观察组患者取消周期率为 13.33%,低于对照组的 17.91%,观察组患者优质胚胎率为 41.86%,高于对照组的 31.43%,观察组患者取卵周期临床妊娠率为 25%,高于对照组的 11.94%,但组间比较差异均无统计学意义;观察组患者受精率为 82.12%,高于对照组的 72.96%( $\chi^2 = 5.124, P < 0.05$ );观察组患者可利用胚胎率为 73.71%,高于对照组的 60.34%( $\chi^2 = 5.767, P < 0.05$ );治疗后观察组患者 AMH 水平高于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组患者的肾阴虚证评分低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组患者 RI, PI 和 S/D 均低于对照组, PSV 和 EDV 均快于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**固阴煎加减治疗肾阴虚型 POR 患者能增加卵巢血供,提高卵巢储备功能,能减少 Gn 用量,增加获卵数,提高受精率,减轻肾阴虚症状,起到改善卵巢反应性和改善妊娠结局的效果。

**[关键词]** 卵巢低反应; 肾阴虚证; 固阴煎; 卵巢储备功能; 血流动力学; 抗苗勒管激素

**[中图分类号]** R71; R289; R271; R271.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)10-0087-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191032

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190104.1108.001.html>

**[网络出版时间]** 2019-01-6 7:01

## Influence of Addition and Subtraction Therapy of Guyinjian to Ovarian Reserve Function for Patients with Poor Ovarian Response with Kidney Yin Deficiency Syndrome

LIU Ying-qun<sup>1</sup>, ZHOU Ying<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-cui<sup>1</sup>, ZENG Xuan<sup>2</sup>, CHEN Ling-yan<sup>2</sup>, LI Xuan<sup>3\*</sup>

(1. Shangrao People's Hospital, Shangrao 334000, China; 2. Jiangxi Maternal and Child Health Care Hospital, Nanchang 330000, China; 3. Jiangxi Medical College, Shangrao 334000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of addition and subtraction therapy of Guyinjian on oocyte quality, pregnancy outcome and ovarian reserve function in patients with poor ovarian response (POR) with kidney

**[收稿日期]** 20180929(141)

**[基金项目]** 江西省教育厅科技项目(GJJ151336)

**[第一作者]** 刘颖群, 硕士, 副主任医师, 从事妇产科临床工作, E-mail: lyqliuyingqun@126.com

**[通信作者]** \*李莹, 硕士, 副教授, 从事病理学教学与科研工作, E-mail: 3428012@qq.com

Yin deficiency syndrome. **Method:** Ninety patients were randomly divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) by random number table. The patients in both groups got antagonist. Based on such treatment, the patients in observation received additional addition and subtraction therapy of Guyinjian. The using time and amount of gonadotropin (Gn), ovum taking cycle, cycle canceling rate, fertilization rate, available embryo rate, quality embryo rate, ovulation cycle clinical pregnancy rate were recorded. Levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), serum estradiol ( $E_2$ ) and endometrial thickness, anti mullerian hormone (AMH), resistance index (RI), pulsation index (PI), end diastolic velocity (EDV) and peak systolic velocity (PSV) were detected. Ratio of PSV/EDV (S/D) was calculated, and scores of kidney yin deficiency syndrome were graded before and after treatment. **Result:** Total amount of Gn in observation group was less than that in control group ( $P < 0.01$ ), but there was no statistically significant difference in Gn using days and ovum taking cycle between two groups. On the trigger day, level of FSH in observation group was lower than that in control group ( $P < 0.01$ ), while levels of LH and  $E_2$  were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). Endometrial thickness was superior to that in control group ( $P < 0.01$ ), and number of acquired eggs was larger than that in control group ( $P < 0.01$ ). Cycle canceling rate in observation group was 13.33%, lower than 17.91% in control group, and the quality embryo rate was 41.86% in observation group, higher than 31.43% in control group; ovulation cycle clinical pregnancy rate was 25% in observation group, higher than 11.94% in control group, but with no statistically significant differences. The fertilization rate was 82.12% in observation group, higher than 72.96% in control group ( $\chi^2 = 5.124, P < 0.05$ ). Available embryo rate was 73.71% in observation group, higher than 60.34% in control group ( $\chi^2 = 5.767, P < 0.05$ ). After treatment, level of AMH in observation group was higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). Score of kidney Yin deficiency syndrome in observation group was lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). And levels of RI, PI and S/D were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ), while levels of PSV and EDV were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Addition and subtraction therapy of Guyinjian can increase ovarian blood supply, improve high ovarian reserve function, reduce Gn consumption, increase number of acquired eggs, alleviate symptoms of kidney yin deficiency, and can ameliorate ovarian responsiveness and pregnancy outcome.

**[Key words]** ovarian low response; kidney Yin deficiency syndrome; Guyinjian; ovarian reserve function; hemodynamics; anti mullerian hormone

卵巢低反应(ovarian low response, POR)是卵巢对促性腺激素(Gn)刺激反应不良的病理状态,以卵巢刺激周期发育的卵泡少、低获卵数、雌激素峰值低, Gn用量多、高取消率、低临床妊娠率等为特点<sup>[1]</sup>。因女性生育年龄延后,导致辅助生殖技术助孕的高龄女性逐年增加,在辅助生殖促排卵过程中,有9%~24%的人发生POR,低获卵数、下降的卵母细胞质量是导致辅助生殖技术(ART)失败主要原因,并给患者造成巨大的心理压力、沉重的经济负担<sup>[1-2]</sup>。POR机制尚未阐明,可能与年龄、遗传和免疫因素、环境因素、获得性因素、体质量指数(BMI)及既往促排卵用药不当等多种因素有关,目前尚无明确有效的治疗方案改善POR和临床助孕结局, POR是目前ART面临的棘手问题<sup>[1-2]</sup>。

根据POR临床症状,可归为中医“不孕”“月经不调”“经断前后诸证”等病证,中药、针灸、中医外

治等方式获得了临床的广泛认可<sup>[1]</sup>。中医认为肾精亏虚、肾气不足是发病基础,脾气虚弱、肝郁血虚为本病的重要发病环节,病位在卵巢,临床治疗以补肾健脾为主<sup>[1,3]</sup>。卵泡乃属肾精,卵泡的进一步发育亦依赖肾气的蒸腾,临床治疗以补肾为主<sup>[4]</sup>。中医药具有多方位的整体调节作用,对下丘脑-垂体-卵巢轴有明显的调节作用,补肾中药在治疗卵巢低反应患者的临床实践中已取得了较显著的疗效,补肾中药能改善卵巢功能,具有提高卵巢反应性,增加获卵数,改善卵子质量,提高妊娠率等<sup>[1,3,4]</sup>。固阴煎为明·医家张景岳于《景岳全书·新方八阵》所创,具有健中气、补肝肾之功,该方以补肾为主导,用于肝肾阴虚之妇人诸证的治疗,现广泛用于月经后期、经断前后诸证、卵巢早衰、免疫不孕症、排卵性功血及雌激素水平子宫出血等,显示了较好的临床效果<sup>[5-6]</sup>。本方正投POR的病机特点,笔者以此加减

治疗肾阴虚型POR,能改善卵巢储备功能,增加获卵数和提高卵子质量方面有较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究共纳入90例符合要求的POR患者,均来源于2016年3月至2018年3月上饶市人民医院和江西省妇幼保健院妇产科和生殖医学中心,采用SAS软件生成的随机按数字表法分为对照组和观察组各45例。对照组年龄25~40岁,平均(35.84±5.75)岁;不孕年限2~8年,平均(4.14±2.84)年;窦卵泡数(AFC)(4.91±1.88)个;促卵泡激素(FSH)(14.67±3.93)U·L<sup>-1</sup>;促黄体生成激素(LH)(4.26±1.82)U·L<sup>-1</sup>;血清雌二醇(E<sub>2</sub>)(35.09±9.53)ng·L<sup>-1</sup>;体质量指数(BMI)(22.37±2.95)kg·m<sup>-2</sup>。观察组年龄25~40岁,平均(36.39±6.13)岁;不孕年限2~11年,平均(4.39±2.77)年;AFC(5.15±2.04)个;FSH(15.69±4.27)U·L<sup>-1</sup>;LH(4.54±1.79)U·L<sup>-1</sup>;E<sub>2</sub>(34.41±10.28)ng·L<sup>-1</sup>;BMI(21.87±2.81)kg·m<sup>-2</sup>。两组患者年龄、不孕病程,AFC,FSH,LH,E<sub>2</sub>和BMI等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 采用《卵巢低反应专家共识》<sup>[1]</sup>和美国生殖医学协会和胚胎学会博洛尼亚标准<sup>[7]</sup>拟定。①存在卵巢反应不良的其他危险因素;②前次体外受精(IVF)周期POR,常规方案获卵数≤3个;③卵巢储备下降,AFC<5~7个或抗苗勒管激素(AMH)<0.5~1.1μg·L<sup>-1</sup>;④满足以上3条中的2条即可诊断为POR;⑤如果年龄<40岁或卵巢储备功能检测正常,患者连续2个周期应用最大化的卵巢刺激方案仍出现POR也可诊断。

**1.2.2 中医肾阴虚证诊断标准** 参照《中医妇科常见病诊疗指南》<sup>[8]</sup>制定。婚久不孕,或月经不调,经量少,色红,质稠,头晕耳鸣,腰膝酸软,心悸失眠,口干烦热,舌质红,少苔,脉细数。

**1.3 纳入标准** ①符合上述POR诊断标准;②符合中医肾阴虚证诊断标准;③年龄22~40岁的育龄已婚妇女;④卵巢储备功能低下AFC<7个;⑤本研究获得上饶市人民医院伦理委员审查批准,批号KY2016017;江西省妇幼保健院伦理委员审查批准,批号2016JXFYKY06013),取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①夫妇染色体异常者、有严重性遗传疾病、先天性性腺发育不全者;②生殖器官先天

畸形或缺损或脑垂体肿瘤等引起的不孕者;③卵巢手术史或卵巢切除者、合并子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫内膜息肉、附件炎症等妇科疾病者;④严重内分泌疾病,如多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、席汉氏综合征等,恶性肿瘤、精神病患者;⑤过敏体质及对本研究药物已知成分过敏者;⑥合并其他系统严重躯体疾病者;⑦同期采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 对照组采用拮抗剂方案。月经周期第3天,B超子宫内膜厚度<5mm,最大卵泡直径<10mm,注射用尿促性素(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H10930135),150~300U·d<sup>-1</sup>,肌肉注射,监测卵泡发育情况,优势卵泡直径达到11~14mm,加用GnRH拮抗剂,注射用醋酸西曲瑞克(默克雪兰诺公司,注册文号H20140476),0.25mg·d<sup>-1</sup>,皮下注射,监测调整用药量,调整用药量至扳机日,于当日23:00时,注射用醋酸曲普瑞林(Triptorelin Acetate for Injection公司,注册文号H20130797),0.2mg,皮下注射,扳机日后36~38h取卵。观察组拮抗剂方案同对照组,并加用固阴煎加减,药物组成熟地黄30g,人参片10g,山药片15g,山茱萸10g,菟丝子15g,覆盆子15g,淫羊藿10g,桑葚15g,当归10g,白术15g,五味子、甘草片各5g。随证加减,肾气虚者加鹿角霜10g;肾阳虚者加补骨脂、锁阳各10g;肝郁者加柴胡、香附各10g;痰湿者加苍术15g,香附10g;瘀滞者加川芎、延胡索各10g。1剂/d,药物由各自医院进行调配,采用煎药机煎煮2次,混合成400mL,真空包装,每日分早、晚2次温服,直至扳机日。

**1.6 观察指标** ①记录Gn使用时间和使用量、取卵周期;②检测扳机日FSH,LH,E<sub>2</sub>水平和子宫内膜厚度。③记录取消周期率(取消周期数/取卵总周期数)、受精率(受精数/获卵数)、可利用胚胎率[(移植胚胎数+冷冻胚胎数)/受精卵数]、优质胚胎率(优质胚胎数/卵裂数)、取卵周期临床妊娠率(妊娠周期数/取卵总周期数)<sup>[9]</sup>。④检测治疗前后抗苗勒管激素(AMH)水平,采用双酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海康朗生物科技公司,批号201712064)。采用B超检测治疗后卵巢动脉血流指标,记录阻力指数(RI),搏动指数(PI),舒张末期流速(EDV)和收缩期峰值流速(PSV)4个指标,计算PSV/EDV(S/D)。⑤肾阴虚证症状分级与评分,参照《中药新药临床研究指导原则》制定。月经少或经闭,0分见月经正常;1分见月经量少色红,先后

不定期;2 分见月经量少色红,数月一行;3 分见闭经。腰膝酸软,0 分见无;1 分见偶有发作;2 分见反复发作;3 分见持续发作,影响日常生活。心悸,0 分见无;1 分见偶有发作;2 分见反复发作;3 分见持续发作,影响日常生活。失眠,0 分见无;1 分见偶有发作;2 分见反复发作;3 分见持续发作,影响日常生活。口干,0 分见无;1 分见偶有发作;2 分见反复发作;3 分见持续发作,影响日常生活。烦热,0 分见无;1 分见手足心发热;2 分见手足欲露衣被外;3 分见手足欲握冷物则舒。头晕耳鸣,0 分见无;1 分见偶有发作;2 分见反复发作;3 分见持续发作,不能缓解。于治疗前后各评价 1 次。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据管理与统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料采用秩和检验,均以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

表 2 两组患者扳机日 FSH, LH, E<sub>2</sub> 水平和子宫内膜厚度比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 2 Comparison of FSH, LH, E<sub>2</sub> levels and endometrial thickness between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	FSH/U·L <sup>-1</sup>	LH/U·L <sup>-1</sup>	E <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	子宫内膜厚度/mm	获卵数/个
对照	10.22 ± 2.79	5.14 ± 1.56	2065.81 ± 337.92	8.12 ± 1.79	3.92 ± 1.37
观察	7.76 ± 2.02 <sup>1)</sup>	7.49 ± 1.88 <sup>1)</sup>	2487.39 ± 425.63 <sup>1)</sup>	10.44 ± 2.15 <sup>1)</sup>	5.07 ± 1.45 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.3 两组患者取消周期率、受精率、优质胚胎率、取卵周期临床妊娠率比较** 治疗后,观察组患者取消周期率为 13.33%,低于对照组的 17.91%,但组间比较差异无统计学意义;观察组患者受精率为 82.12%,高于对照组的 72.96%,组间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.124, P < 0.05$ );观察组患者可

表 3 两组患者受精率、优质胚胎率、取消周期率、取卵周期临床妊娠率比较

Table 3 Comparison of fertilization rate, quality embryo rate, cycle canceling rate, ovulation cycle clinical pregnancy rate between two groups  
(受精数/获卵数)

组别	取消周期	受精	可利用胚胎	优质胚胎	取卵周期临床妊娠
对照	17.91(12/67)	72.96(116/159)	60.34(70/116)	31.43(22/70)	11.94(8/67)
观察	13.33(8/60)	82.12(175/213) <sup>1)</sup>	73.71(129/175) <sup>1)</sup>	41.86(54/129)	25.00(15/60)

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 两组患者治疗前后 AMH 水平和肾阴虚证评分比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者的 AMH 水平均升高,观察组患者 AMH 水平高于对照组( $P < 0.01$ );治疗后两组患者肾阴虚证评分均明显下降,观察组患者的肾阴虚证评分均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4。

## 2 结果

**2.1 两组患者 Gn 使用情况比较** 观察组 Gn 使用总量少于对照组( $P < 0.01$ ),两组患者 Gn 使用天数和取卵周期数组间比较,差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者 Gn 使用情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of Gn between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	取卵周期/个	Gn 使用总量/U	Gn 使用天数/d
对照	67	2592.78 ± 316.52	10.98 ± 2.04
观察	60	2284.78 ± 277.16 <sup>1)</sup>	10.42 ± 1.93

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ (表 2 同)。

**2.2 两组患者扳机日 FSH, LH, E<sub>2</sub> 水平和子宫内膜厚度比较** 治疗后在扳机日,观察组患者 FSH 水平低于对照组( $P < 0.01$ ),LH, E<sub>2</sub> 水平均高于对照组( $P < 0.01$ ),子宫内膜厚度优于对照组( $P < 0.01$ ),获卵数多于对照组( $P < 0.01$ ),见表 2。

利用胚胎率为 73.71%,高于对照组的 60.34%,组间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.767, P < 0.05$ );观察组患者优质胚胎率为 41.86%,高于对照组的 31.43%,比较差异无统计学意义;观察组患者取卵周期临床妊娠率为 25%,高于对照组的 11.94%,比较差异无统计学意义,见表 3。

**2.5 两组患者治疗前后卵巢动脉血流指标变化情况比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者 RI, PI 和 S/D 均有下降,PSV 和 EDV 较治疗前均有增快( $P < 0.01$ );治疗后观察组患者 RI, PI 和 S/D 均低于对照组,PSV 和 EDV 均快于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 4 两组患者治疗前后 AMH 水平和肾阴虚证评分比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 4 Comparison of AMH level and score of kidney Yin deficiency syndrome in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	AMH/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	肾阴虚证/分
对照	治疗前	0.82 ± 0.29	18.64 ± 3.71
	治疗后	1.67 ± 0.53 <sup>1)</sup>	9.05 ± 2.17 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	0.79 ± 0.26	19.13 ± 3.79
	治疗后	2.31 ± 0.72 <sup>1,2)</sup>	5.82 ± 1.14 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 5 同)。

表 5 两组患者治疗前后卵巢动脉血流指标变化情况比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 5 Comparison of changes of ovarian artery blood flow index between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	RI	PI	EDV/ $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$	PSV/ $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$	S/D
对照	治疗前	0.71 ± 0.10	1.43 ± 0.22	4.17 ± 0.99	10.12 ± 2.47	2.58 ± 0.27
	治疗后	0.65 ± 0.06 <sup>1)</sup>	1.14 ± 0.19 <sup>1)</sup>	6.25 ± 1.44 <sup>1)</sup>	13.78 ± 2.62 <sup>1)</sup>	2.23 ± 0.21 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	0.70 ± 0.09	1.48 ± 0.24	4.23 ± 1.05	10.26 ± 2.53	2.66 ± 0.28
	治疗后	0.58 ± 0.07 <sup>1,2)</sup>	0.96 ± 0.13 <sup>1,2)</sup>	8.73 ± 1.58 <sup>1,2)</sup>	16.54 ± 3.11 <sup>1,2)</sup>	1.97 ± 0.19 <sup>1,2)</sup>

有效的辅助治疗方案,目前没有证据支持哪一种方案绝对优于另一种方案,期待更有效的临床管理策略<sup>[10]</sup>。常规的 COH 方案对 POR 不理想,临床加大 Gn 剂量不能显著增加卵泡的数目、改善卵子的质量和提高妊娠率,同时存在明显的副作用及必须昂贵的医药费用。

中医认为生殖能力取决于肾精及肾气的盛衰,肾精亏虚,精亏血少,冲任精血不盛,胞宫无以滋养;肾气不足,封藏失司,固摄无权,冲任不固,卵巢与胞宫藏泄功能紊乱;男精女血,合而成形,方能成孕,肾精亏虚、肾气不足为卵细胞发育障碍的基础病机,故补肾法是治疗 POR 的根本之法<sup>[3]</sup>。中医妇科专家尤昭玲教授认为卵泡的发育成熟,除了肾中精气的蒸腾气化启动发育外,还需要脾胃运化水谷精微补充培育;脾肾二脏同为至阴,相互滋养,肾精得脾所运化的水谷精微而充盛,因此促排过程中宜脾肾双补,增泡助卵,增加卵巢的血液供应,以募集更多的优势卵泡及提供卵泡生长发育成熟所需的精微物质,促卵泡顺势而出<sup>[12]</sup>。朱辰隽等<sup>[4]</sup>的总结显示补肾中药通过改善卵巢血供、降低卵巢颗粒细胞凋亡、调节卵泡刺激素受体表达、改善卵巢细胞因子的表达等起到治疗 POR 的作用。左文婷等<sup>[13]</sup>的研究显示在微刺激方案基础上,给予补肾调周法能增加 POR 患者超促排卵周期的获卵数, M II 卵数,提高优质胚胎率,增加子宫内膜厚度,提高妊娠率。

### 3 讨论

卵巢对促排卵药物反应低下,是控制性促排卵(COH)中的难题,POR 助孕具有低获卵数、高取消率、低临床妊娠率等特点<sup>[2]</sup>。POR 病理基础为卵巢储备功能的下降,部分患者可能是起始 Gn 剂量低和 FSH 受体多态性等,其治疗关键在于如何使这部分患者获得数量适中、质优的卵母细胞<sup>[10]</sup>。在 IVF 助孕中,共识建议采用常规的 GnRHa 长方案, GnRHa 短方案和 GnRHa 方案、非传统的微刺激方案、自然周期方案等进行促排卵<sup>[1]</sup>,但仍无统一

固阴煎加减方中熟地黄补血滋阴、益精填髓,山茱萸补益肝肾、收涩固精,桑葚补血滋阴生津,当归补血活血,五味子补肾宁心、益气生津,人参片、山药片、白术、甘草片健脾补益中气,菟丝子温肾补肝、止遗固精,覆盆子益肾固精养肝,淫羊藿补肾阳、调冲任。全方共奏滋补肝肾,健脾益气,养血生精,调补冲任之功。熟地黄对生殖内分泌-免疫网状具有一定的调节作用,对小鼠脾细胞和卵巢颗粒细胞有较好的调节作用<sup>[14]</sup>。菟丝子增强性功能、改善机体内分泌、免疫调节和抗氧化的作用,菟丝子黄酮可调节性激素水平,可有效改善羟基脲引起的肾虚排卵障碍<sup>[15]</sup>。覆盆子水提取液能降低下丘脑 LHRH,垂体 LH,FSH 及性腺  $E_2$  含量,而提高胸腺 LHRH 和血液 T 水平<sup>[16]</sup>。淫羊藿可调节下丘脑-垂体-卵巢性腺轴,能促进性激素分泌,或表现性激素样作用,对性器官表现出一定的保护作用,可延缓卵巢的衰老,延长女性的生殖寿命<sup>[17]</sup>。

本组资料显示治疗后观察组 Gn 使用总量少于对照组;观察组患者的肾阴虚证评分低于对照组;在扳机日,观察组患者 FSH 水平低于对照组, LH,  $E_2$  水平均高于对照组,子宫内膜厚度优于对照组,获卵数多于对照组,观察组患者受精率为 82.12%,高于对照组的 72.96%;观察组患者可利用胚胎率为 73.71%,高于对照组的 60.34%;观察组患者周期取消率有低于对照组的趋势,优质胚胎率和取卵周

期临床妊娠率均有高于对照组的趋势,可见固阴煎加减能改善肾阴虚型 POR 患者卵巢反应性,减少 Gn 用量,增加获卵数,提高受精率和可利用胚胎率,减轻肾阴虚症状,从而起到改善妊娠结局的效果。由于本研究的样本量少,未能得出统计学阳性结果。

AMH 是评估卵巢反应性的重要指标,月经周期第 3 天 AMH 与 AFC 最为相关,可反映始基卵泡发育为生长卵泡的个数,AMH 作为判断卵巢储备功能低下的指标优于 AFC,并且可将其作为评估卵巢衰老的标志物,反映卵巢储备功能。虽然 AFC 可较好的反映卵巢储备能力,但因 B 超扫描角度等问题,影响了计数的精确性。因此 AMH 作为卵巢储备功能评估指标具有重要意义<sup>[18-19]</sup>。卵巢血供正常与否影响着卵巢的功能,决定了卵泡的发育,在窦卵泡的发育过程中,卵泡内膜的毛细血管网与卵泡外膜的毛细血管网相互交通。卵巢基质动脉血流情况直接影响着卵泡的数量和质量,卵巢血流灌注丰富与否与卵巢的反应性密切相关<sup>[4]</sup>。欧蕾等<sup>[20]</sup>的研究显示 POR 患者 PSV, EDV 降低,卵巢基质动脉血流 PSV, EDV 与卵巢反应性密切相关,是预测卵巢反应性的有效指标。本组资料显示治疗后观察组患者 AMH 水平高于对照组,RI, PI 和 S/D 均低于对照组, PSV 和 EDV 均快于对照组,提示了固阴煎加减能改善卵巢储备功能和增加了卵巢血供情况,从而起到改善卵巢反应性的作用。

综上,固阴煎加减治疗肾阴虚型 POR 患者能增加卵巢血供,提高卵巢储备功能,能减少 Gn 用量,增加获卵数,提高受精率,减轻肾阴虚症状,起到改善卵巢反应性和改善妊娠结局的效果。

#### [参考文献]

[1] 中华医学会生殖医学分会. 卵巢低反应专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(2):71-79.  
[2] 龚斐, 李元. 卵巢低反应辅助治疗策略[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(10):901-903.  
[3] 李冉, 连方. 卵巢低反应的中医证治思路和优势[J]. 吉林中医药, 2016, 36(6):553-556.  
[4] 朱辰隽, 齐聪. 补肾法治疗卵巢低反应的相关机制探讨[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(2):87-89.  
[5] 张敏, 匡洪影. 固阴煎的临床应用[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(3):94-95.

[6] 李孟佳, 郭明凯, 任美玲, 等. 基于升降圆运动理论的固阴煎方义及应用浅析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(28):4-6.  
[7] Ferraretti A P, La M A, Fauser B C, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria [J]. Human Reproduction, 2011, 26(7):1616-1624.  
[8] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[J]. 北京:中国中医药科技出版社, 2012:83-87.  
[9] 洪艳丽, 谈勇, 施艳秋, 等. 益气养阴方联合体外受精-胚胎移植对卵巢低反应患者卵细胞质量及妊娠结局的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(2):115-119.  
[10] 杨静, 朱亮. 卵巢低反应患者控制性促排卵方案的选择[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(1):79-82.  
[11] 沈明洁, 齐聪, 匡延平, 等. 补肾健脾法治疗体外受精胚胎移植中卵巢低反应临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(3):57-59.  
[12] 王肖, 尤昭玲, 刘文娥. 尤昭玲教授对卵巢低反应的认识及中医辅助治疗特色[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8):1008-1009.  
[13] 左文婷, 谈勇, 殷燕云, 等. 补肾调周法联合微刺激干预卵巢低反应不孕患者的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(5):526-529.  
[14] 田晓宇, 周韬, 张伟伟, 等. 地黄煎水提取与醇提物体外作用的比较研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8):1852-1854.  
[15] 朱晓南, 宗利丽, 张宸铭, 等. 菟丝子及其主要成分黄酮对肾虚排卵障碍大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8):169-172.  
[16] 陈坤华, 方军, 匡兴伟, 等. 覆盆子水提取液对大鼠下丘脑-垂体-性腺轴功能的作用[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(9):560-562.  
[17] 刘忠平, 李质馨, 李守远, 等. 淫羊藿对生殖系统影响的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(5):884-886.  
[18] 刘红, 李雪梅, 林碎玲, 等. 血清抗苗勒氏管激素在体外授精-胚胎移植中预测卵巢反应性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(7):110-112.  
[19] 柯嘉敏, 夏薇, 苏宁, 等. 卵巢反应性指标的临床研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(1):62-65.  
[20] 欧蕾, 郭艺红, 孙莹璞, 等. IVF/ICSI 中卵巢基质动脉血流参数与卵巢反应性及妊娠结局的关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(7):476.

[责任编辑 何希荣]