

· 临床论著 ·

中药序贯周期疗法对高龄卵巢低反应患者在 IVF-ET 技术中的疗效观察

何军琴¹ 朱 萍¹ 李梦元¹ 张 莹¹ 杨 维¹
辛明蔚¹ 武 颖¹ 尹晓丹¹ 马延敏²

摘要 **目的** 观察中药序贯周期疗法对高龄卵巢低反应(POR)患者在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术中的临床疗效。**方法** 将符合纳入标准的 116 例 POR 患者,按照随机数字表法分为试验组(中药序贯周期疗法+拮抗剂方案)和对照组(拮抗剂方案),每组各 58 例。检测试验组治疗前后基础促卵泡生成素(bFSH)、bFSH/基础促黄体生成素(bLH)比值、抗缪勒管激素(AMH)、窦卵泡数(AFC)、中医证候积分及肝、肾功能;比较两组 IVF-ET 周期中获卵数、促性腺激素(Gn)用药时间及用量、注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日雌二醇(E₂)及子宫内膜厚度(EmT)、受精数、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率和活产率。**结果** 与本组治疗前比较,试验组治疗后 bFSH、bFSH/bLH、中医证候积分降低,AFC 增多($P<0.01$),AMH 升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,试验组治疗后,获卵数、受精数明显增多,HCG 日 E₂ 水平明显升高($P<0.01$),HCG 日 EmT、优质胚胎数增多、Gn 用量减少($P<0.05$),Gn 用药时间、周期取消率降低,临床妊娠率、活产率升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 中药序贯周期疗法联合拮抗剂方案可改善高龄 POR 患者卵巢储备功能,提高 POR 状态。

关键词 高龄卵巢低反应;中药序贯周期疗法;体外受精-胚胎移植

Efficacy of Chinese Medicine Sequential Periodic Therapy on the Elderly Patients with Poor Ovarian Response in IVF-ET HE Jun-qin¹, ZHU Ping¹, LI Meng-yuan¹, ZHANG Ying¹, YANG Wei¹, XIN Ming-wei¹, WU Ying¹, YIN Xiao-dan¹, and MA Yan-min² *1 Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing (100026); 2 Department of Reproductive Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing (100026)*

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of Chinese medicine sequential periodic therapy (CMSPT) on the elderly patients with poor ovarian response (POR) in *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** Totally 116 POR patients in line with inclusion standards were equally assigned to the experimental group (CMSPT+antagonists) and the control group (antagonists) by random digit table. The levels of basic follicle stimulating hormone (bFSH) and anti-Müllerian hormone (AMH), bFSH/basic luteinizing hormone (bLH) ratio, antral follicle number (AFC), integrals of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, liver and renal functions were detected before and after treatment in the experimental group. The numbers of oocytes obtained, gonadotropin (Gn) usage days and dosages, the estradiol (E₂) and endometrial thickness (EmT) on the day of hCG, fertilization number, high-quality embryos number, cycle cancellation rate, clinical pregnancy rate and live birth rate in IVF-ET cycles were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, bFSH, bFSH/bLH, and integrals of TCM syndrome all decreased, AFC increased ($P<0.01$), AMH were increased in the experimental group after treat-

基金项目:首都临床特色应用研究项目(No.Z161100000516072);北京市属医院科研培育计划项目(No.PZ2016030)

作者单位:1.首都医科大学附属北京妇产医院中医科(北京 100026);2.首都医科大学附属北京妇产医院生殖中心(北京 100026)

通讯作者:何军琴, Tel: 010-52276423, E-mail: junqinhe@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200315. 128

ment, but with no significant difference ($P>0.05$). Compared with the control group, the number of oocytes obtained, fertilization number, and E_2 level on hCG day increased significantly ($P<0.01$); EmT, high-quality embryos increased, Gn dosage decreased in the experimental group ($P<0.05$). Gn usage days and cycle cancellation rate decreased, clinical pregnancy rate and live birth rate increased in the experimental group, but with no significant difference when compared with those in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** CMSPT combined with antagonists improved the ovarian reserve function and elevated the state of POR.

KEYWORDS the elderly patients with poor ovarian; Chinese medicine sequential periodic therapy; *in vitro* fertilization-embryo transfer

卵巢低反应(poor ovarian response, POR)是卵巢对促性腺激素(gonadotropin, Gn)刺激反应不良的病理状态,主要表现为卵巢刺激周期发育的卵泡少、血雌二醇(estradiol, E_2)峰值低、Gn用量多、周期取消率高、获卵数少和临床妊娠率低,其发病机制与年龄、遗传因素、免疫因素、环境因素、获得性因素、体重指数和既往超促排卵失败等因素有关^[1]。POR发生率为9%~24%^[2],临床妊娠率、活产率较低^[3],是体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)技术中目前面临的难点与瓶颈。目前生殖医学主要通过改进调整IVF-ET促排卵方案和使用药物预处理(如生长激素、雄激素、雌激素、避孕药等)来改善POR状态,但临床疗效并不明显,且尚无统一规范治疗方案。Patrizio P等^[4]通过对45个国家272个IVF单位网络调查显示,52%的POR患者使用促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)拮抗剂方案。因此,本研究拟采用中药序贯周期疗法联合GnRH拮抗剂方案,来探讨中药序贯周期疗法对高龄POR患者的临床效果。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 POR诊断标准 参照2011年欧洲人类生殖与胚胎学协会(European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE)的Bologna诊断标准^[5],至少具备下列3条中的2条:(1)高龄(年龄 ≥ 40 岁)或存在POR的其他危险因素(影响卵巢储备和卵巢反应性的遗传或获得性的疾病;既往的盆腔炎、子宫内膜异位症、卵巢囊肿手术、放化疗史等)^[1];(2)前次IVF周期POR,常规方案获卵数 ≤ 3 个;(3)卵巢储备下降:窦卵泡数(antral follicle count, AFC) $<5\sim 7$ 个或抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH) $<0.5\sim 1.1$ mg/L。若患者年龄 <40 岁或卵巢储备功能检测正常,连续2个周期应用最大化的卵巢刺激方案仍出现POR亦可诊断。

1.2 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究

指导原则》^[6]中的标准辨证属肾虚血瘀证。主症:婚久不孕,月经稀发或闭经,经行腹痛,经色紫暗有块,腰膝酸软;次症:头晕耳鸣,夜尿频多,面色晦暗,性欲减退,舌质紫暗,或有瘀点,苔白,脉沉细或弦涩。

2 纳入标准 (1)符合POR诊断标准及中医肾虚血瘀证标准;(2)年龄 ≥ 35 岁;(3)宫腔正常,无子宫病变;(4)患者知情同意,并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)伴有严重全身性疾病者;(2)过敏体质或已知对本药组成分过敏者;(3)3个月内接受过激素治疗者。

4 一般资料 116例均为首都医科大学附属北京妇产医院中医科及生殖中心2016年1月—2018年12月就诊的POR患者,均符合纳入标准。按照随机数字表法分为试验组和对照组,每组58例。试验组年龄 $35\sim 49$ 岁,平均 (39.50 ± 3.62) 岁;体重指数 (22.47 ± 3.13) kg/m²;不孕年限 (4.50 ± 3.30) 年;AFC为 (4.33 ± 2.38) 个;AMH为 (1.62 ± 1.87) ng/mL;基础促卵泡生成素(basic follicle stimulating hormone, bFSH)为 (11.62 ± 5.48) IU/L;基础黄体生成素(basic luteotropic hormone, bLH)为 (4.21 ± 2.52) IU/L;b E_2 为 (45.51 ± 19.61) pg/mL;bFSH/bLH比值为 (4.46 ± 10.59) 。对照组年龄 $35\sim 46$ 岁,平均 (40.64 ± 3.28) 岁;体重指数 (23.31 ± 3.31) kg/m²;不孕年限 (5.50 ± 4.87) 年;AFC为 (4.38 ± 2.78) 个;AMH为 (1.08 ± 0.97) ng/mL;bFSH为 (10.46 ± 3.89) IU/L;bLH为 (3.61 ± 1.64) IU/L;b E_2 为 (50.20 ± 19.15) pg/mL;bFSH/bLH比值为 (3.21 ± 1.36) ,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会批准(No.IEC-C-03-V03)。

5 治疗方法 对照组直接予GnRH拮抗剂方案促排卵:月经第2天予重组人促卵泡激素(75 IU/支,默克雪兰诺,批号:S20080030),每天150~300 IU,肌肉注射,直至注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)日,检测卵泡及血清 E_2 、LH水平,调整Gn用量,当LH <0.5 mU/mL时,使用尿促性素(75 IU/支,丽珠制药厂,批号:H10940097)75~150 IU/天,肌肉注射,当主导卵泡直径 ≥ 14 mm或血清 $E_2\geq 300$ pg/mL时,予思则

凯 (GnRH 拮抗剂, 0.25 mg/支, 默克雪兰诺, 批号: H20100369), 每天皮下注射 1 支, 直至 HCG 日, 当卵泡直径 ≥ 18 mm, 或有 2 个卵泡直径 ≥ 17 mm, 或有 3 个卵泡直径 ≥ 16 mm 时, 停用重组人促卵泡激素和 GnRH 拮抗剂, 当晚予 HCG (1 000 IU/支, 烟台北方制药有限公司, 批准文号: H20044054) 10 000 IU, 肌内注射 1 次, 36 h 之后在阴超引导下穿刺取卵, 常规 IVF。取卵后第 2~3 天胚胎移植, 移植后 2 周检查尿或者血妊娠试验; 移植后 4 周, 阴超检查, 若见孕囊及胎心胎芽为临床妊娠。

试验组在对照组治疗基础上 (即 GnRH 拮抗剂方案促排卵前) 予中药序贯周期疗法, 治疗 3 个月经周期。在月经周期第 5 天开始服用温肾养血方 (组成: 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 仙灵脾 10 g 肉苁蓉 10 g 鹿角霜 15 g), 每天 1 剂, 分早、晚 2 次服, 连服 10 天; 月经第 15 天开始服用培育方 (组成: 桑寄生 12 g 菟丝子 12 g 川断 10 g 杜仲 10 g 椿根皮 10 g 石莲肉 10 g 苎麻根 10 g 芡实 12 g 山萸肉 10 g 升麻 6 g 熟地黄 10 g 山药 15 g 太子参 10 g), 每天 1 剂, 分早、晚 2 次服, 连服 10~15 天。中药饮片均由同仁堂药店统一煎煮, 每剂煎 2 袋, 每袋 150 mL, 分早、晚饭后 0.5 h 内温服。

6 观察指标及检测方法

6.1 中医证候改善情况 采用《中药新药临床研究指导原则》^[6] 标准对主、次症进行评分。主症按其无、轻度、中度、重度分别计以 0、2、4、6 分; 次症按其无、轻度、中度、重度分别计以 0、1、2、3 分。

6.2 检测试验组使用中药治疗前后 bFSH、bFSH/bLH 比值、AMH、AFC 水平 于月经第 3 天, 抽取静脉血送本院检验科检验, 采用免疫化学发光法测定 bFSH、bLH, 采用酶联免疫吸附法检测 AMH 水平, 并计算 bFSH/bLH 比值。使用阴超监测双侧卵巢 AFC。

6.3 观察两组 IVF-ET 过程中 Gn 用量及用药时间、HCG 日 E_2 水平及子宫内膜厚度 (endometrial thickness, EmT)、获卵数、受精数、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率、活产率 (1) 记录 Gn 用量及用药时间, 采用免疫化学发光法测定注射 HCG 日 E_2 水平, 使用阴超监测注射 HCG 日 EmT; (2) 获卵数、受精数测定: 将取卵获得的卵泡液置于体视镜观察, 挑取卵冠丘复合物, 培养并且计数获卵数。受精数测定: 于受精后 16~18 h 仔细分开丘

细胞、放射冠, 观察胞浆和原核 (pronucleus, PN), 正常受精卵有 2 个 PN, 2 个极体, 卵母细胞的透明带完整、规则, 胞浆清晰, 均匀; 未受精的卵母细胞无 PN; 另外还包括 1 个 PN 及 3 个 PN 等, 均为异常受精。观察并记录正常受精数; (3) 优质胚胎数测定: 从形态学角度将胚胎质量分为 4 级: 1 级胚胎: 胚胎卵裂球均匀规则, 胞浆均质透明, 胚胎无或仅有极少量碎片 ($<5\%$); 2 级胚胎: 卵裂球不甚均匀规则, 胞浆折光性有轻微改变, 卵裂球碎片占 $10\% \sim 25\%$; 3 级胚胎: 胚胎卵裂球不均欠规则, 卵裂球碎片占 $25\% \sim 50\%$; 4 级胚胎: 胚胎卵裂球严重不均, 形态不规则, 卵裂球碎片 $>50\%$ 。胚胎质量 ≤ 2 级作为优质胚胎; 若 >2 级且 ≤ 3 级为可移植胚胎, 4 级为弃胚; (4) 周期取消率: 取消周期数/总周期数 $\times 100\%$; (5) 临床妊娠率测定: 胚胎移植后 1 个月, 在阴超下可见到胎囊、胎芽及原始心管搏动, 记为临床妊娠。临床妊娠率 = 临床妊娠例数/移植胚胎的周期数 $\times 100\%$; (6) 活产率: 活胎生产数/移植胚胎周期数 $\times 100\%$ 。

6.4 不良反应 检测血、尿常规及肝、肾功能。

7 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 软件进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若两组数据均符合正态分布, 采用 t 检验, 若不符合正态分布, 采用秩和检验; 计数资料采用 % 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 两组患者均无脱落。试验组 58 例, 5 例患者无可移植胚胎, 取消周期; 对照组 58 例, 7 例患者无可移植胚胎, 取消周期。

2 试验组治疗前后卵巢功能相关指标及中医证候积分比较 (表 1) 与本组治疗前比较, 试验组治疗后 bFSH、bFSH/bLH、中医证候积分降低, AFC 增多, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), AMH 升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 两组 IVF-ET 过程中 Gn 用量及用药时间、HCG 日 E_2 及 EmT 比较 (表 2) 与对照组比较, 试验组 Gn 用量减少, HCG 日 Em 增厚 ($P < 0.05$), HCG 日 E_2 水平升高 ($P < 0.01$), Gn 用药时间减少, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 两组 IVF-ET 过程中获卵数、受精数、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率及活产率比较 (表 3) 与对照组比较, 试验组获卵数、受精数、优质胚胎数增加 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 而周期取消率降低, 临床妊娠率及活产率升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 试验组治疗前后 bFSH、bLH 及比值、AMH、AFC 及中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	bFSH (IU/L)	bFSH/bLH	AMH (ng/mL)	AFC (个)	中医证候积分 (分)
治疗前	11.62 $\pm$ 5.48	4.46 $\pm$ 10.59	1.62 $\pm$ 1.87	4.33 $\pm$ 2.38	23.08 $\pm$ 5.23
治疗后	7.53 $\pm$ 2.09*	2.91 $\pm$ 2.74*	2.04 $\pm$ 2.85	6.29 $\pm$ 4.04*	7.81 $\pm$ 0.51*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

表 2 两组 Gn 用量及用药时间、HCG 日 E₂ 及 EmT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Gn 用量(IU)	Gn 用药时间(天)	HCG 日 E ₂ (pg/mL)	HCG 日 EmT(mm)
试验	58	1 950.00±909.49*	8.88±2.84	2 098.02±1585.15**	10.19±2.46*
对照	58	2 443.97±988.19	9.90±2.42	1 382.85±1160.76	9.10±2.39

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 3 两组获卵数、受精数、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率及活产率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	获卵数(个)	受精数(个)	优质胚胎数(个)	周期取消率(%)	临床妊娠率(%)	活产率(%)
试验	58	6.83±5.91**	4.76±4.31**	2.74±2.30*	8.62(5/58)	30.19(16/53)	28.30(15/53)
对照	58	3.83±2.66	2.83±2.31	1.88±1.58	12.07(7/58)	21.57(11/51)	19.61(10/51)

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

5 不良反应 试验组中药治疗期间未出现发热、腹痛、恶心、呕吐等症状,肝、肾功能未见明显异常。

讨 论

中医学无 POR 病名,散见于“闭经”“不孕症”“经断前后诸证”等疾病文献中。肾虚是导致 POR 的根本原因,脾虚血少是基本因素,肝郁血瘀是主要病理因素,故本研究治以温肾养血、疏肝理气、调理冲任为主。

中药序贯周期疗法是依据中医学“肾主生殖”及“肾—天癸—冲任—胞宫”生殖轴理论,将 POR 中医辨证论治与女性月经周期(月经期、经后期、经间期、经前期)的气血阴阳变化相结合进行分期论治。王飞虹等^[7]研究表明滋阴与补阳序贯方的应用可增加 POR 患者 GnRH 拮抗剂方案周期的获卵数、优质胚胎数,提高卵子质量,从而提高妊娠率。王铮等^[8]报道了月经后至排卵期使用卵泡方、黄体期使用黄体方预处理 POR 患者,可以提高卵巢反应性,增加子宫内膜厚度及优质胚胎数。本研究结合 IVF-ET 周期特点,将中药序贯周期疗法分为排卵前期(月经期及经后期)和排卵后期(经间期及经后期)序贯用药。在排卵前期,肾气渐盛,气血渐调,血海渐充,呈现阴长的动态变化,渐至重阴状态,此期宜滋肾养血、活血疏肝为主,故予以温肾养血方,方中女贞子、覆盆子、菟丝子滋补肝肾之阴,使肾水、天癸、阴精、血气等逐渐充盈,淫羊藿、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、柴胡疏肝解郁,赤芍、生蒲黄、鸡血藤、益母草养血活血,促进卵泡的发育与排出;在排卵后期,重阴转阳,为阴盛阳生渐至重阳阶段,此期宜健脾养血,温肾固冲,阴阳双补,故予培育方,方中桑寄生、川断、杜仲、山萸肉、菟丝子滋肾阴温肾阳,石莲子、芡实、山药补任脉之虚,补脾益肾固冲,太子参、熟地黄益气养血调冲。两方序贯应用,共奏滋肾阴养血以助卵泡发育、内膜生长,温肾阳活血以助卵泡成熟与

排出,阴阳双补、健脾疏肝、养血固冲以助胚胎着床发育与长养之功。

现代药理学研究表明,女贞子、淫羊藿提取物可调节下丘脑—垂体—性腺轴,上调雄、雌激素受体^[9];菟丝子可促进卵泡发育及颗粒细胞增殖,增加血 E₂ 水平^[10];鹿角霜含有孕酮、睾酮和 E₂^[11];川断可上调孕酮受体,激活 Notch 信号,促进子宫内膜蜕膜化,有助于胚胎着床^[12];太子参具有增强免疫,保护肾脏作用^[13];蒲黄具有纤维蛋白溶解酶,发挥活血化瘀作用^[14];益母草碱可提高血清 E₂ 水平,增强子宫收缩,抑制子宫出血^[15]。补肾活血中药可通过改善卵巢动脉血供,减少颗粒细胞凋亡,上调生长分化因子-9 mRNA、白血病抑制因子及 bFSH 受体等改善卵巢功能^[16-20]。

bFSH、bLH 在卵巢激素正、负反馈调节下,维持在正常范围。POR 患者卵巢储备功能下降,bFSH 会升高,在卵巢功能下降早期,bFSH 较 bLH 升高更早更明显,使 bFSH/bLH 比值升高。bFSH 及 bFSH/bLH 比值皆可预测 POR^[21-23]。Jaiswar SP 等^[24]通过 Logistic 回归模型分析发现,不孕妇女血清 bFSH 值>7.10 IU/L 者,卵巢刺激反应不良的风险较高。Lyu SW 等^[23]回顾性分析了 1 211 名 IVF 妇女在 IVF 前 3 个月的内的 bFSH/bLH 比值,发现 bFSH/bLH>2 组较 bFSH/bLH<2 组的获卵数数少、临床妊娠率低。本研究中,POR 患者 bFSH、bFSH/bLH 比值升高,经中药序贯周期疗法治疗后 bFSH、bFSH/bLH 比值显著下降,提示中药序贯周期疗法可调节内分泌轴功能,改善卵巢功能。

AFC 是指经阴道超声计算卵泡早期双侧卵巢中直径在 2~9 mm 卵泡的总和。AMH 由卵巢窦卵泡的颗粒细胞分泌,具有周期稳定性。AFC 和 AMH 都是辅助生殖技术中卵巢反应性的良好预测因子^[25]。本研究中,试验组 AFC 显著升高,提示中药序贯周期疗法可以提高卵巢储备功能,增加窦卵泡数量。AMH 有升高趋

势,但差异无统计学意义,考虑 AMH 的浓度与促性腺激素无关,在整个月经周期中相对稳定,短期内无明显变化。课题组前期研究亦表明,温肾养血方可增加小鼠卵母细胞线粒体 DNA、提高小鼠卵子质量及胚胎发育潜能,还可通过上调小鼠卵巢 PI3K mRNA、AKT mRNA,提高卵泡数量、受精率,从而促进胚胎发育^[26,27]。

体外受精超促排卵的目的是诱导妇女产生更多的成熟卵母细胞,并提供足够数量的高质量胚胎供移植,因此,Gn 的使用显得尤为重要,而高剂量 Gn 可作为独立因素导致较低的临床妊娠率,降低卵泡质量,影响卵泡发育,增多卵母细胞非整倍体数,增加胚胎形成中单倍体和嵌合体异常染色体,降低子宫内膜容受性,影响胚胎着床和发育^[28-30]。本研究中,试验组 Gn 用量减少,获卵数、受精数、优质胚胎数增多,HCG 日 E₂ 水平增高,HCG 日 EmT 增加,并可明显改善中医证候积分,对肝、肾功能影响不明显。以上均提示中药序贯周期疗法可增加卵巢对 Gn 的敏感性,提高 POR 状态。此外,试验组周期取消率、Gn 用药时间有减少趋势,临床妊娠率、活胎率有增高趋势,但差异均无统计学意义,考虑与 GnRH 拮抗剂方案本身改善 POR 作用^[31]、样本数偏少有关,今后课题组还将继续观察中药序贯周期疗法在辅助生殖技术中的应用,通过开展多中心试验研究,扩大样本量,进一步验证该法对妊娠率、活胎率的有效性。

综上所述,应用中药序贯周期疗法,通过降低 bF-SH、bFSH/bLH 值、增加 AFC 数量,从而提升卵巢储备功能,优化卵子质量;通过增加 EmT,改善子宫内膜容受性;联合 GnRH 拮抗剂方案促进卵泡发育,增加获卵数、优质胚胎数,改善妊娠结局,为辅助生殖领域中 POR 不孕症患者提供一种安全、有效的治疗方法。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? [J]. Fertil Steril, 2011, 96(5): 1058-1061.
- [3] Lamazou F, Fuchs F, Grynberg M, et al. Cancellation of IVF-ET cycles: poor prognosis, poor responder, or variability of the response to controlled ovarian hyperstimulation? An analysis of 142 cancellations [J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012, 41(1): 41-47.
- [4] Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics [J]. Reprod Biomed Online, 2015, 30(6): 581-592.
- [5] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria [J]. Hum Reprod, 2011, 26(7): 1616-1624.
- [6] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 388-389.
- [7] 王飞虹, 谈勇, 殷燕云, 等. 滋阴补肾方序贯联合拮抗剂方案对卵巢低反应体外受精结局的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3327-3329.
- [8] 王铮, 滕晓明, 俞而慨. 益气血填肾精分段法在卵巢低反应患者预处理中的助孕作用[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(9): 2018-2021.
- [9] 李凝旭, 涂艳, 沈莹, 等. 淫羊藿和女贞子提取物对骨质疏松大鼠性激素功能水平的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(8): 1145-1149.
- [10] 王永霞, 马娜, 钟兴明, 等. 菟丝子总黄酮对卵巢早衰大鼠卵巢功能的作用研究[J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2695-2699.
- [11] 权石范, 张秀莲, 常忠娟. 梅花鹿三种茸片和鹿角盘性激素含量测定[J]. 特产研究, 2014, 36(1): 10-11.
- [12] Gao J, Zhou C, Li Y, et al. Asperosaponin VI promotes progesterone receptor expression in decidual cells via the notch signaling pathway [J]. Fitoterapia, 2016, 113(6): 58-63.
- [13] 宋叶, 林东, 梅全喜, 等. 太子参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药师, 2019, 22(8): 1506-1510.
- [14] 施如枫, 于瑞雪, 白现广. 基于中西药理比较的蒲黄生物活性成分分析[J]. 曲靖师范学院学报, 2017, 36(6): 37-40.
- [15] 李霞, 陈飞虎, 袁凤来, 等. 益母草碱对药物流产后大鼠子宫的作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(5): 481-486.
- [16] 张晓南. 补肾化痰法治疗多囊卵巢综合征不孕症患者的子宫与卵巢动脉血流动力学研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(5): 864-867.
- [17] 江胜芳, 王华, 黄晓卉, 等. 补肾活血汤对多囊卵巢大鼠卵巢形态及颗粒细胞凋亡的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(21): 1835-1837.
- [18] 常秀峰, 杜惠兰, 高星, 等. 补肾调经方对输卵管

- 性不孕症患者体外受精—胚胎移植超排卵周期 GDF-9 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 780-783.
- [19] 连方, 滕依丽, 张建伟, 等. 二至天葵颗粒对体外受精—胚胎移植周期人卵泡液白血病抑制因子和卵细胞质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(11): 976-979.
- [20] 胡兴文, 王维鹏, 洪媛, 等. 补肾活血方对小鼠卵泡刺激素及其受体 mRNA 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(11): 1003-1006.
- [21] Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(2): 129-140.
- [22] Younis JS, Jadaon J, Izhaki I, et al. A simple multivariate score could predict ovarian reserve, as well as pregnancy rate, in infertile women [J]. Fertil Steril, 2010, 94(2): 655-661.
- [23] Lyu SW, Kim JW, Choi CH, et al. Impact of high basal FSH/LH ratio in women with normal FSH levels on *in vitro* fertilization outcomes[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(5): 424-429.
- [24] Jaiswar SP, Natsu SM, Sujata S, et al. Prediction of poor ovarian response by biochemical and biophysical markers: A logistic regression model[J]. J Obstet Gynaecol India, 2015, 65(6): 411-416.
- [25] Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, et al. Assessing ovarian response: antral follicle count *versus* anti-Müllerian hormone[J]. Reprod Biomed Online, 2015, 31(4): 486-496.
- [26] 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.
- [27] Xin M, He J, Zhang Y, et al. Chinese herbal decoction of Wenshen Yangxue Formula improved fertility and pregnancy rate in mice through PI3K/Akt signaling[J]. J Cell Biochem, 2018, 120(3): 3082-3090.
- [28] Stadtmauer L, Ditkoff EC, Session D, et al. High dosages of gonadotropins are associated with poor pregnancy outcomes after *in vitro* fertilization-embryo transfer [J]. Fertil Steril, 1994, 61(6): 1058-1064.
- [29] Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, et al. Milder ovarian stimulation for *in vitro* fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial [J]. Hum Reprod, 2007, 22(4): 980-988.
- [30] Ma WG, Song H, Das SK, et al. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(5): 2963-2968.
- [31] 周莉娜, 陈威, 吴煜, 等. 拮抗剂方案与微刺激方案对卵巢低反应患者体外受精—胚胎移植结局的比较[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(5): 374-388.
- (收稿: 2019-10-24 在线: 2020-04-09)
责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶