

· 临床论著 ·

补肾中药联合避孕药预处理肾虚型卵巢低反应临床观察

连方¹ 李冉²

摘要 目的 探讨补肾中药联合避孕药预处理体外受精-胚胎移植(IVF-ET)肾虚型卵巢低反应(POR)患者的临床疗效。**方法** 将 180 例行 IVF-ET 的 POR 患者按照随机数字表法分为联合治疗组、复方口服避孕药(COC)治疗组和对照组,每组 60 例。3 组患者均采用短方案进行 IVF-ET 治疗。联合治疗组自 IVF-ET 超排卵周期的上 1 个月经周期行补肾中药联合 COC 预处理,COC 治疗组于同一时期 COC 治疗,对照组口服等剂量安慰剂。观察 3 组治疗前后肾虚证候改善情况及予短方案后 3 组人绒毛膜促性腺激素(HCG)日雌激素(E₂)水平、促性腺激素(Gn)用量及天数、获卵数、受精率、可利用胚胎率、优质胚胎率及临床妊娠率。**结果** 与对照组比较,联合治疗组 Gn 用量及使用天数减少,HCG 日 E₂ 水平、获卵数、受精率及可利用胚胎率增高($P < 0.05$, $P < 0.01$);肾虚证候积分降低($P < 0.01$),且与本组治疗前比较,肾虚症状改善明显($P < 0.01$);与对照组比较,COC 治疗组获卵数增高($P < 0.01$);与 COC 治疗组比较,联合治疗组 Gn 用量及使用天数减少,HCG 日 E₂ 水平增高,获卵数及受精率较高,肾虚证候积分降低($P < 0.01$)。**结论** 补肾中药联合口服避孕药预处理可增加 IVF-ET 中肾虚型 POR 患者的获卵数,增加 HCG 日 E₂ 水平,减少 Gn 用量及天数,提高受精率及可利用胚胎率,改善肾虚症状。

关键词 补肾中药;避孕药;卵巢低反应

Treatment of Poor Ovarian Response Patients with Shen Deficiency Syndrome by Chinese Drugs for Invigorating Shen Combined Compound Oral Contraceptives LIAN Fang¹ and LI Ran² 1 Reproductive and Genetic Center for Integrated Traditional and Western Medicine, Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250000); 2 First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250000)

ABSTRACT Objective To study clinical effect of Chinese drugs for invigorating Shen (CDIS) combined compound oral contraceptives (COC) in treatment of poor ovarian response (POR) patients with Shen deficiency syndrome (SDS) undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** Totally 180 IVF-ET POR patients were assigned to the combined treatment group, the COC treatment group, and the control group by random number table, 60 cases in each group. All patients were treated with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) short protocol IVF-ET treatment. Patients in the combined treatment group took CDIS combined COC from the IVF-ET superovulation cycle of the last menstrual cycle. Patients in the COC treatment group took COC at the same period. Those in the control group took equal dose of placebos. The improvement of SDS was observed in the three groups before and after treatment. The estradiol (E₂) level on the day of human chorionic gonadotropin (HCG), gonadotropin (Gn) dosage, the number of days using Gn, the number of retrieved oocytes, the fertilization rate, rate of available embryos, high quality embryo rate, and clinical pregnancy rate were also observed and calculated. **Results** Compared with the control group, Gn dosage and the number of days using Gn were significantly reduced, the level of E₂ on the day of HCG, the number of retrieved oocytes, the fertilization rate, and the available

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81273790, No. 81473720);山东省研究生教育创新计划项目(No. sdy11099)

作者单位:1.山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心(济南 250000);2.山东中医药大学第一临床医学院(济南 250000)

通讯作者:连方, Tel: 0531-68617980, E-mail: f_lian@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170828.250

embryo rate were significantly higher in the combined treatment group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). SDS scores were significantly lower ($P < 0.01$). Compared with before treatment, symptoms of SDS were significantly improved in the combined treatment group ($P < 0.01$). Compared with the control group, the number of retrieved oocytes increased in the COC treatment group ($P < 0.01$). Compared with the COC treatment group, Gn dosage and the number of days using Gn were significantly reduced; the level of E_2 on the day of HCG, the number of retrieved oocytes and the fertilization rate were significantly higher; SDS scores were significantly lower ($P < 0.01$) in the combined treatment group ($P < 0.01$). Conclusion CDIS combined with COC could increase the number of retrieved oocytes and E_2 level on the day of HCG, reduce the Gn dosage and the number of days using Gn, elevate the fertilization rate and the rate of available embryos, and improve the symptoms of SDS in POR patients undergoing IVF-ET.

KEYWORDS Chinese drugs for invigorating Shen; contraceptives; poor ovarian response

卵巢低反应(poor ovarian response, POR)是卵巢对促性腺激素(gonadotropin, Gn)刺激反应不良的一种病理状态,以卵巢刺激周期生长的卵泡少、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)日血雌二醇(estradiol, E_2)峰值低、Gn用量及天数增加、获卵数及优胚数减少以及临床妊娠率低为主要表现^[1-3]。对于辅助生殖技术(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕的高龄女性患者而言,卵巢对Gn的反应性是影响临床疗效的重要环节。本研究采用补肾中药联合复方口服避孕药(compound oral contraceptives, COC)针对本中心180例肾虚型POR患者预治疗,取得了显著的疗效,且无明显不良反应,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 POR 诊断标准 根据2011年欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)博洛尼亚标准^[4]。以下3条中至少符合2条:(1)年龄>40岁或具备POR的其他危险因素;(2)前次IVF周期POR(常规刺激获得 ≤ 3 个卵子);(3)卵巢储备功能下降[如窦卵泡计数(AFC) $< 5 \sim 7$ 个,或抗苗勒管激素(AMH) $< 0.5 \sim 1.1$ ng/mL]。或者非高龄患者、卵巢储备试验正常,在最大刺激下2个周期的POR。

1.2 肾虚证辨证标准 参照《实用中医妇科学》^[5]肾虚证辨证标准:主症:月经不调、腰膝酸软或足跟痛;次症:头晕耳鸣、精神疲倦、失眠健忘、小便频数或余沥未尽;舌脉:舌淡红,苔薄白,脉沉细。主症具备2项且次症具备1~2项,结合舌脉即可诊断。

2 纳入标准 (1)符合POR诊断标准及中医肾虚证辨证标准;(2)符合IVF-ET适应症;(3)年龄35~43岁;(4)签署知情同意书。

3 排除标准 患有精神疾患、泌尿生殖系统急性感染、性传播疾病者;(2)患有生殖道畸形、先天性性腺发育不全等器质病变者;(3)内分泌腺功能异常者,如患有甲状腺疾病、高催乳素血症、糖尿病等;(4)短期内用过相关或有拮抗作用的药物。

4 一般资料 180例为2015年1月—2016年6月就诊于山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心患者,按随机数字表法分为3组,对照组,COX治疗组,联合治疗组,每组60例。3组患者治疗前平均年龄、不孕年限、POR累计次数、肾虚证候积分及自然月经周期第3天基础内分泌水平[促卵泡刺激素(bFSH)、促黄体生成激素(bLH)、AMH、bAFC]比较(表1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本课题获本院伦理委员会讨论批准(伦理号:KY20141216)。

表1 3组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	不孕年限(年)	POR累计次数(次)	肾虚证候积分(分)
联合治疗	60	40.78 ± 3.91	4.85 ± 1.49	2.33 ± 1.10	12.95 ± 2.83
COX治疗	60	40.45 ± 2.95	5.38 ± 1.25	2.50 ± 1.22	12.90 ± 2.52
对照	60	40.52 ± 4.18	5.30 ± 1.64	2.45 ± 1.20	12.30 ± 2.71

组别	例数	bFSH(mIU/mL)	bLH(mIU/mL)	AMH(ng/mL)	bAFC(个)
联合治疗	60	18.85 ± 6.65	3.55 ± 0.58	0.82 ± 0.19	3.30 ± 1.92
COX治疗	60	18.68 ± 4.83	3.32 ± 0.65	0.83 ± 0.18	3.15 ± 2.02
对照	60	18.73 ± 5.83	3.48 ± 0.66	0.82 ± 0.21	3.43 ± 1.93

5 治疗方法 COX治疗组患者自上1个月经周期的月经第2~3天口服屈螺酮炔雌醇片(优思明),每天1片,连服21天。对照组口服等剂量安慰剂。联合治疗组,即补肾中药联合COX预治疗,在COX治疗的基础上,于月经周期的第4天口服二至天葵颗粒[组成:枸杞子、菟丝子、女贞子、旱莲草、熟地、香附、当归、白芍、川芎、甘草,每袋2g,由山东中医药大

学附属医院制剂室提供], 每次 6 g, 每天 3 次, 连服 11 天后于月经周期第 15 天开始口服二仙调经颗粒(组成: 仙茅、淫羊藿、川断、杜仲、香附、当归、白芍、川芎、甘草, 每袋 2 g, 由山东中医药大学附属医院制剂室提供), 每次 6 g, 每天 3 次, 连服 12 天。

采用短方案, 患者预治疗的下 1 个月经周期月经来潮的第 3 天开始应用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, Gn-RHa) + Gn 进行控制性超排卵: 根据患者的年龄、bFSH 水平、卵巢体积、bAFC 及既往对促排卵药物的反应性等确定 FSH(Gonal-F, Serono, 瑞士)或尿促性腺激素(HMG, 丽珠集团丽珠制药厂)的初始用量(一般为 150~300 IU/d), 注射 4~5 天后根据阴道 B 超监测卵泡发育情况调整 Gn 的用量, 同时每天皮下注射醋酸曲普瑞林(达必佳, 0.1 mg/支, 德国辉凌制药有限公司)1 支, 当患者至少有 1 个优势卵泡(直径 ≥ 18 mm), 子宫内膜 0.8~1.2 cm, 呈两线或三线征时停用 Gn, 于当晚 21:00 注射 HCG(丽珠集团丽珠制药厂)6 000~10 000 IU 后 34~36 h 取卵, 行常规 IVF, 3 天后移植胚胎, 移植后 29~36 天检查是否妊娠。

6 观察指标及检测方法

6.1 完成情况 本周期 Gn 使用天数、Gn 用量、HCG 日 E₂ 水平、获卵数、受精率、可利用胚胎率、优质胚胎率及临床妊娠率。

6.2 肾虚证候积分 参照《中医虚证辨证参考标准》^[6]及《中药新药临床研究指导原则》^[7]进行评分: 月经不调: 先期或后期, 计 4 分; 量少或量多色淡, 计 2 分; 无症状, 计 0 分。腰膝酸软或足跟痛: 酸痛难忍, 计 6 分; 酸痛明显但能耐受, 计 4 分; 轻微酸痛, 计 2 分; 无症状, 计 0 分。头晕: 平时即见且影响日常生活, 计 6 分; 平时即见但不影响日常生活, 计 4 分; 劳累后出现, 计 2 分; 无症状, 计 0 分。耳鸣: 有症状计 2 分, 无症状计 0 分。疲倦乏力: 平时即见且影响日常生活, 计 6 分; 平时即见但不影响日常生活, 计 4 分; 劳累后出现, 计 2 分; 无症状, 计 0 分。小便频数或余沥未尽: 有症状计 2 分, 无症状计 0 分。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 或百分率(%)表示, 正态分布

的计量资料采用方差分析, 非正态分布用秩和检验, 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 完成情况 联合治疗组 60 例患者中, 2 例患者因未受精取消移植, 1 例患者因无可利用胚胎而取消移植, 11 例患者因个人原因或激素水平过高取消鲜胚移植而改为冷冻胚胎保存。COC 治疗组 60 例患者中, 2 例患者因未受精取消移植, 2 例患者因无可利用胚胎而取消移植, 9 例患者因个人原因或激素水平过高取消鲜胚移植而改为冷冻胚胎保存。对照组 60 例患者中, 1 例患者因未取到卵取消移植, 2 例患者因未受精取消移植, 3 例患者因无可利用胚胎而取消移植, 8 例患者因个人原因或激素水平过高取消鲜胚移植而改为冷冻胚胎保存。

2 3 组患者治疗前后肾虚证候积分比较(表 2)与本组治疗前比较, 联合治疗组肾虚症状改善明显($P < 0.01$); 与对照组及 COC 组治疗后比较, 联合治疗组肾虚证候积分降低更明显($P < 0.01$)。

表 2 3 组治疗前后肾虚证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	肾虚证候积分
联合治疗	60	治疗前	12.95 \pm 2.83
		治疗后	10.20 \pm 2.71 * Δ \blacktriangle
COC 治疗	60	治疗前	12.90 \pm 2.52
		治疗后	12.33 \pm 2.87
对照	60	治疗前	12.30 \pm 2.71
		治疗后	12.28 \pm 3.03

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与 COC 组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P < 0.01$

3 3 组患者本周期 Gn 使用天数、Gn 用量、HCG 日 E₂ 水平、获卵数、受精率、可利用胚胎率、优质胚胎率及临床妊娠率比较(表 3、4) 与对照组比较, 联合治疗组 Gn 用量及 Gn 使用天数减少, HCG 日 E₂ 水平增高, 获卵数, 受精率及可利用胚胎率更高($P < 0.05$, $P < 0.01$); COC 治疗组获卵数增高($P < 0.01$); 与 COC 治疗组比较, 联合治疗组 Gn 用量及 Gn 使用天数减少, HCG 日 E₂ 水平、获卵数及受精率更高($P < 0.01$)。

表 3 3 组患者本周期 Gn 用量及天数、HCG 日 E₂ 水平及获卵数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Gn 用量(IU)	Gn 使用天数(天)	HCG 日 E ₂ 水平(pg/mL)	获卵数(个)
联合治疗	60	2 062.25 \pm 448.86 * Δ	13.40 \pm 1.52 * Δ	2 000.43 \pm 488.09 * Δ	5.43 \pm 1.75 * Δ
COC 治疗	60	2 473.50 \pm 697.40	14.85 \pm 1.92	1 646.23 \pm 389.23	4.43 \pm 1.64 **
对照	60	2 328.13 \pm 602.70	14.80 \pm 1.54	1 507.80 \pm 412.38	3.58 \pm 1.32

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 COC 治疗组比较, $\Delta P < 0.01$

表 4 3 组患者受精率、可利用胚胎率、优质胚胎率及临床妊娠率比较 (%)

组别	例数	受精率	可利用胚胎率	优质胚胎率	临床妊娠率
联合治疗	60	83.13(271/326)** [△]	80.44(218/271)*	37.16(81/218)	28.26(13/46)
COC 治疗	60	71.80(191/266)	76.44(146/191)	34.93(51/146)	23.91(11/46)
对照	60	71.16(153/215)	70.59(108/153)	32.41(35/108)	26.09(12/46)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 COC 组比较,[△] $P < 0.05$

讨 论

POR 患者对 Gn 的反应性差,获得优势卵泡及优质胚胎数少从而导致较差的治疗结局,是目前辅助生殖助孕中面临的棘手问题。Polyzos NP 等^[8]通过对 47 个随机试验进行研究,在辅助生殖促排卵过程中,大约有 9%~24% 的患者发生 POR。现代医学也在探索各种方法解决 POR^[9,10],改善 IVF 治疗结局。在 POR 患者中,因为晚黄体期 FSH 过早升高,促使卵泡提早发育,在早卵泡期卵泡大小差异很大,黄体期使用雌激素或避孕药抑制 FSH,可以改善早卵泡期卵泡发育的同步性,改善卵巢反应性^[11]。Fanchin R 等^[12]认为在促排卵前使用避孕药、雌激素等进行预处理,可以提高卵巢对促排卵药物的敏感性,增加卵子数量和提高卵子质量,目前常用的预治疗药物有生长激素(GH)类药物、雄激素、雌激素、避孕药、抗氧化药物等。而中医学虽然无 POR 的病名,但可根据临床症状将本病归于“月经先期”、“闭经”、“经断前后诸证”、“不孕”等范畴。中医学认为,肾精亏虚、肾气不足是本病的发病基础。而补肾法亦成为调经种子、治疗 POR 的根本之法。补肾中药具有多方位的整体调节作用,可对女性的下丘脑—垂体—卵巢轴产生较大的影响。现已有研究表明,补肾中药改善卵巢功能的相关机制主要包括,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(如生长分化因子-9、白血病抑制因子)的表达等^[13]。因此补肾中药联合 COC 治疗肾虚型 POR 患者,可以改善肾虚型 POR 患者的症状,有效提高卵泡发育同步性及卵细胞的质量,提高卵巢对 Gn 的反应性,减少 POR 患者在 IVF-ET 中的 Gn 用量及 Gn 使用天数,增加获卵数,提高受精率及可利用胚胎率,从而获得较好的治疗结局,具有重要的临床应用价值。

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] Lamazou F, Fuchs F, Grynberg M, et al. Cancel-

lation 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.

- [3] Spremović -Radjenović S, Bila J, Gudović A, et al. Poor ovarian response to stimulation for *in vitro* fertilization [J]. Srp Arh Celok Lek, 2015, 143(5-6): 354-361.
- [4] Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal [J]. J Ovarian Res, 2015, 8: 76.
- [5] 罗元凯主编. 实用中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 287-288.
- [6] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 385-390.
- [8] 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.
- [9] 徐海静, 孙贇. 控制性超促排卵中卵巢低反应的治疗策略及其进展[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(10): 858-864, 874.
- [10] 李一宁, 王秀霞. 体外受精-胚胎移植中卵巢低反应诊治进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(4): 307-310.
- [11] 肖红梅. 降调节与口服避孕药联用的意义[J]. 生殖医学杂志, 2009, 18(S1): 24-25.
- [12] Fanchin R, Méndez Lozano DH, Schönauer LM, et al. Hormonal manipulations in the luteal phase to coordinate subsequent antral follicle growth during ovarian stimulation [J]. Reprod Biomed Online, 2005, 10(6): 721-728.
- [13] 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.

(收稿: 2016-07-29 修回: 2017-08-16)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶