

左五合方对卵巢低反应者 IVF/ICSI-ET 助孕结局的影响

谢璐¹, 姚俐², 陈烨², 吕霄³, 何田田¹, 潘碧琦¹, 刘颖²

(1.广东省妇幼保健院中医科, 广东 广州 511400; 2.广东省妇幼保健院生殖中心, 广东 广州 511400; 3.广东省妇幼保健院妇女保健科, 广东 广州 511400)

摘要:目的 评价左五合方对卵巢低反应(POR)者体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)卵巢反应性、妊娠相关指标的影响。方法 将100例肾精不足合脾气虚型POR患者随机分为治疗组和对照组各50例,2组均常规行IVF/ICSI-ET,其中治疗组以左五合方治疗3月再行IVF/ICSI-ET。比较2组患者促性腺激素(Gn)用量及用药天数、人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日雌二醇(E₂)及孕酮(P)水平、获卵数、优胚率、生化妊娠率、临床妊娠率、持续妊娠率。结果 2组Gn用量及用药天数、HCG日E₂和P水平、优胚率、生化妊娠率差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗组获卵数、临床妊娠率、持续妊娠率均高于对照组($P<0.05$)。结论 左五合方能提高POR者IVF/ICSI-ET的获卵数、临床妊娠率和持续妊娠率。

关键词:左五合方; 卵巢低反应; 体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植

中图分类号:R271.14 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2019)04-0395-04

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0395

引文格式:谢璐,姚俐,陈烨,等.左五合方对卵巢低反应者IVF/ICSI-ET助孕结局的影响[J].南京中医药大学学报,2019,35(4):395-398.

Effect of Zuowu Decoction on the Outcome of Poor Ovarian Response Patients with IVF/ICSI-ET

XIE Lu¹, YAO Li², CHEN Ye², LYU Xiao³, HE Tian-tian¹, PAN Bi-qi¹, LIU Ying²

(1.Department of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, 511400, China; 2.Reproductive Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, 511400, China; 3. Department for Women's Health Care, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, 511400, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the impact of Zuowu decoction on ovarian response and pregnancy related indicators of poor ovarian response (POR) patients with *in vitro* fertilization/ intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET). **METHODS** 100 patients with POR due to deficiency of kidney-essence and spleen-qi were randomly divided into the treatment group and the control group with 50 cases in each. Both groups received routine IVF/ICSI-ET while the treatment group was pre-administrated with Zuowu Decoction for 3 months, and then given IVF/ICSI-ET. The dosage and administration duration of gonadotropin (Gn), the levels of estradiol (E₂) and progesterone (P) on human chorionic gonadotropin(HCG) trigger day, number of retrieved oocytes, high-quality embryo rates, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate and ongoing pregnancy rate were compared between the two groups. **RESULTS** The differences of the following indicators were no statistically significant: the dosage and administration duration of Gn, the level of E₂ and P on HCG trigger day, high-quality embryo rates and biochemical pregnancy rate ($P>0.05$). The number of retrieved oocytes, clinical pregnancy rate and ongoing pregnancy rate in the treatment group were all higher than those in the control group ($P<0.05$). **CONCLUSION** Zuowu Decoction can increase the number of retrieved oocytes, clinical pregnancy rate and ongoing pregnancy rate in POR patients with IVF/ICSI-ET treatment.

KEY WORDS: Zuowu Decoction; poor ovarian response; IVF/ICSI-ET

卵巢低反应(POR)是卵巢对促性腺激素(Gn) 刺激反应不良的病理状态,常有 Gn 刺激周期发育

收稿日期:2018-12-03

基金项目:第三批广东省名中医师承项目(2209131808)

第一作者:谢璐,女,主治医师,E-mail:410717397@qq.com

通信作者:刘颖,女,主任医师,主要从事不孕症的研究,E-mail:ly1232019@163.com

卵泡数少、用量大、获卵少、周期取消率高及临床妊娠率低^[1-3],是辅助生殖技术面临的棘手问题。在体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)新鲜周期移植中 POR 的发生率为 9%~24%^[4]。然而,现代医学仍无确切的方法可以有效改善妊娠结局,越来越多的患者求助于传统中医药。

补肾中药治疗非器质性原因导致的不孕症,是祖国医学的一大特色。中医理论认为,“肾主生殖”,整个妊娠过程从两精结合,到胚胎着床,再到分娩都与肾有密切的关系。本研究采用随机对照研究,运用补肾填精、健脾益气之左五合方对拟行 IVF/ICSI

-ET 助孕的 POR 者进行预处理,观察其对助孕结局的影响,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究共纳入 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在广东省妇幼保健院生殖中心拟行 IVF/ICSI-ET 助孕的肾精不足脾虚型患者 100 例。随机分为 2 组,治疗组与对照组各 50 例。2 组间患者的年龄、不孕年限、血清基础卵泡刺激素(bFSH)、抗苗勒氏管激素(AMH)、窦状卵泡数(AFC)比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=50$)

组别	年龄/岁	不孕年限/a	bFSH/(U·L ⁻¹)	AMH/(ng·mL ⁻¹)	AFC
治疗组	41.72±1.39	4.08±5.16	9.24±4.14	1.24±0.73	4.00±1.75
对照组	41.86±1.67	4.94±5.84	8.44±3.06	1.25±0.92	3.41±1.38

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

沿用博洛尼亚共识^[5],至少满足 3 条中的 2 条:①高龄(≥ 40 岁)或存在其它 POR 的危险因素;②既往有 POR 史(常规促排卵方案获卵 ≤ 3 个或因生长卵泡 ≤ 3 个而取消周期);③卵巢储备检测异常,即 AFC $<5\sim 7$ 个或 AMH $<0.5\sim 1.1$ ng/mL。

1.2.2 中医辨证标准

参照《中医诊断学》^[6]《中药新药临床研究指导原则》^[7]关于“肾精不足证”“脾气虚证”的证候诊断标准。

①肾精不足证主症:腰膝酸软,耳鸣耳聋。次症:齿松发脱,失眠健忘,性欲淡漠,阴中干涩,性交疼痛,经少,经闭,不孕,小便余沥或失禁。舌质淡,苔薄白,脉沉细无力。②脾气虚证主症:食少纳呆,体倦乏力,食后或午后腹胀,大便异常(溏、烂、先硬后溏、时溏时硬)。次症:神疲懒言,口淡不渴,腹痛绵绵,恶心呕吐,脘闷,肠鸣,面色萎黄,浮肿,排便无力,舌质淡,舌体胖或有齿印,苔薄白,脉细弱。具备①②主症各 2 项;或主症 1 项加次症 2 项,即可诊断。

1.3 纳入标准

同时满足以下全部条件者可纳入本研究:①年龄 ≥ 40 岁;②月经规律(周期 25~35 d,经期 4~7 d);③符合上述诊断标准;④拟行 IVF/ICSI-ET 助孕;⑤签署知情同意书。

1.4 排除标准

①年龄 <40 岁;②其他内分泌疾病,如多囊卵

巢综合征、高泌乳素血症、甲状腺功能异常、糖尿病等;③子宫解剖异常:纵隔子宫、双角子宫、双子宫、单角子宫、始基子宫;④子宫或宫腔器质性病变:内膜息肉、宫腔粘连、子宫黏膜下肌瘤、内膜结核、子宫内异位症等;⑤输卵管积水;⑥复发性流产;⑦染色体异常;⑧经期孕酮 >1.0 ng/mL;⑨拟行胚胎植入前遗传学筛查/诊断者;⑩3 月内曾接受激素类药物(如口服避孕药、促排卵药、雄激素、糖皮质激素、生长激素等)或中医治疗(中药、针灸)者。

1.5 剔除标准

①出现严重的并发症或不良反应;②受试者依从性差,未能按设计用药或因自身原因中途终止治疗;③使用了研究方案规定禁止使用的药物。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 GnRH-ant 方案:从月经第 2~3 天开始给予 Gn,起始剂量 150~300 U 不等,Gn 第 5 或第 6 天开始加用 GnRH-ant(醋酸加尼瑞克,瑞士默克雪兰诺公司)0.25~0.5 mg 至人绒毛膜促性腺激素(HCG)扳机日,密切监测卵泡发育情况和血清激素水平。当至少 3 个卵泡直径 ≥ 17 mm 或 2 个卵泡直径 ≥ 18 mm 时,于当日注射重组 HCG(珠海丽珠制药厂)10 000 U 促进卵泡最终成熟。注射 HCG 后 35~36 h 取卵。取卵后 72 h,根据胚胎情况选取 1~2 个胚胎行新鲜胚胎移植。取卵术后 1 d 起予黄体支持。移植后第 14 天查血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG),以明确有无妊娠。确定妊娠后第 14 天行阴道 B 超检查妊娠情况,妊娠者继续黄体支持直

至移植后 10 周,并定期随访。

2.1.2 治疗组 IVF/ICSI-ET 术前给予左五合方口服。组成:熟地 20 g,山药 30 g,山茱萸 10 g,菟丝子 25 g,枸杞 15 g,龟板胶(烊化)10 g,鹿角胶(烊化)10 g,杜仲 10 g,当归 10 g,五味子 10 g,覆盆子 10 g,女贞子 15 g,桑椹子 10 g,黄芪 20 g。随证加减:阴虚火旺者加黄柏 10 g,知母 10 g;潮热、盗汗加地骨皮 15 g,鳖甲(先煎)15 g,生龙骨(先煎)30 g,煅牡蛎(先煎)30 g;月经量少,大便干结加制何首乌 20 g;腰酸痛加续断 15 g,桑寄生 15 g;失眠加夜交藤 30 g,生龙骨(先煎)30 g,生牡蛎(先煎)30 g,或珍珠母(先煎)30 g。经净后开始服药,经期停药,每日 1 剂,疗程 3 月。随后进行常规 IVF/ICSI-ET 术,治疗方案同对照组。

2.2 观察指标及方法

比较 2 组的 Gn 用量及 Gn 天数,HCG 日血清 E₂和 P 水平,获卵数,优质胚胎率,生化妊娠率、临床妊娠率及持续妊娠率。

妊娠确定:移植后第 14 天测定 β-HCG,阳性者为生化妊娠;移植后 4 周,经阴道超声检查确定宫内孕囊,见胎心搏动则为宫内妊娠,诊断为临床妊娠;妊娠 10~12 周再次行 B 超检查,至少 1 个宫腔内发育的胚胎存活≥12 周,诊断为持续妊娠。

胚胎质量评判:对胚胎质量的评估在取卵后第 3 天进行,根据卵裂球对称性和碎片的多少划分胚胎等级,取卵后 3 d≥7 个分裂细胞且卵裂球碎片≤15%的胚胎定义为优质胚胎^[8]。

统计指标计算方法:优质胚胎率=优质胚胎数/双原核(2PN)卵裂数×100%。临床妊娠率=临床妊娠数/移植周期数×100%。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对资料进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,服从正态分布的,采用独立样本 t 检验;不服从正态分布或方差不齐者采用秩和检验。计数资料以构成比及率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组患者 Gn 用量及天数比较

2 组比较无显著性差异, $P > 0.05$,见表 2。

3.2 2 组患者 HCG 日血清 E₂和 P 水平比较

2 组比较无显著性差异, $P > 0.05$,见表 3。

表 2 2 组患者 Gn 用量及天数比较($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	Gn 用量/U	Gn 天数/d
----	---------	---------

治疗组	2 484.00±569.70	8.84±1.39
对照组	2 538.00±706.61	8.88±1.96

表 3 2 组患者 HCG 日 E₂和 P 比较($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	E ₂ /(pg·mL ⁻¹)	P/(ng·mL ⁻¹)
治疗组	1 331.37±695.68	0.68±0.38
对照组	1 284.92±746.24	0.95±1.72

3.3 2 组患者获卵数及优胚率比较

结果见表 4。

表 4 2 组患者获卵数及优胚率比较($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	获卵数	优胚率/%
治疗组	5.74±3.29*	68.93±35.92
对照组	5.04±3.91	66.99±37.81

注:2 组比较,* $P < 0.05$ 。

3.4 2 组妊娠结局比较

治疗组中有 35 例进行新鲜胚胎移植,对照组中有 33 例进行新鲜胚胎移植。结果见表 5。

表 5 2 组妊娠结局比较(%)

组别	例数	生化妊娠率	临床妊娠率	持续妊娠率
治疗组	35	14.3	34.3*	28.6*
对照组	33	12.1	12.1	9.1

注:2 组比较, $\chi^2_{\text{临床妊娠率}} = 4.637, \chi^2_{\text{持续妊娠率}} = 4.169, * P < 0.05$ 。

4 讨论

随着我国二胎政策的出台,寻求辅助生殖技术的高龄妇女越来越多,年龄是影响女性生育结局的一项关键因素。随着年龄的增大,卵巢中的卵泡数量逐渐减少和卵母细胞质量下降,临床妊娠率及活产率随之下降,流产率增加^[3,9]。高龄妇女尤其是 40 岁以上的女性在促排卵过程中出现 POR 的概率增大,目前没有确切的方法可以有效改善妊娠结局^[9]。

传统中医理论认为肾气的盛衰、天癸的至与竭,主宰着女性的生长、发育、生殖与衰老的过程。《素问·上古天真论》曰:“女子七岁,肾气盛,齿更发长,二七天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”^[10]随着肾气的充盛,每月天癸泌至,呈现消长盈亏的月节律,经调而子嗣;其后又随着肾气的虚衰,天癸渐竭,经断无子。卵子的生长发育离不开天癸的滋养、肾阳的温煦和肾气的推动。低反应患者 AFC 数少,可募集到的卵泡数量少,甚至无卵可取说明肾精亏虚。低反应者对 Gn 的反应差,卵泡数量少,发育慢,说明肾阳的温煦和肾气的推动不足。《景岳全书》曰:“盖人之始生,本乎精血之源,人之既生,由乎水谷之养,非精血无以立形体

之基,非水谷无以成形体之壮。……水谷之司在脾胃……精血之海又必赖后天为之资。”^[11]《素问·上古天真论》:“五七阳明脉衰,面始焦,发始堕”^[10],女性的生殖功能从五七阳明脉衰开始由盛转衰,脾胃运化功能衰退,先天之肾得不到后天脾胃的资助,向卵泡输送精微物质的能力不足,卵泡数量少或质量差,导致 POR 的发生。而超促排卵过程中,短时间内募集多个卵泡,更需要先天肾精充实,后天脾胃健运,能运化大量精微物质使卵泡液在短时间内增多,从而使卵泡的生长发育速度正常。因此,我们认为 POR 的病因病机是肾精不足为本,兼有脾虚。治疗上应以补肾填精为主,辅以健脾益气为原则。

本研究选用左五合方,系左归丸合五子衍宗丸为基本方加减,方中熟地、山茱萸滋肾填精,枸杞益精明目,补肝肾之阴。龟、鹿二胶为血肉有情之品,鹿角胶偏于补阳,龟甲胶偏于滋阴,两胶合用沟通任督二脉,益精填骨髓,有阳中求阴之意。菟丝子滋补肾精,偏于温阳。山药滋补脾肾,杜仲补肾壮腰。当归养血活血。覆盆子固肾涩精,五味子大补五脏之气,因其入肾,故补肾之力更强。女贞子、桑椹子补肝肾之阴。黄芪益气健脾。全方滋肾填阴,益精养血,补气健脾。先后二天并重,健后天以补先天,先后天互相资助,从而使补肾填精之力事半功倍。

本研究结果提示:2 组患者 Gn 用量及 Gn 天数、HCG 日 E₂ 及 HCG 日 P 水平、优胚率比较,差异均无统计学意义。治疗组获卵数为 5.74±3.29,高于对照组 5.04±3.91,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但我们看到,Gn 用量治疗组 (2 484.00±569.70)U,较对照组 (2 538.00±706.61)U 有降低趋势,HCG 日 E₂ 治疗组为 (1 331.37±695.68)U,较对照组 (1 284.92±746.24)U 略升高,提示左五合方对高龄 POR 患者进行干预或许能减少 Gn 剂量,提高卵子质量与获卵数,但需要我们进一步细化、增加样本量进行研究。临床妊娠率、持续妊娠率治疗组 (34.3%、28.6%) 明显高于对照组 (12.1%、9.1%),

差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),提示左五合方可能通过改善卵巢储备功能而改善妊娠结局。

综上所述,左五合方能提高 POR 患者 IVF/IC-SI-ET 的获卵数、临床妊娠率和持续妊娠率。但由于样本量较小,其疗效还有待进一步大样本研究证实,且其作用机制也有待进一步阐明。

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] EBRAHIMI M, AKBARIASBAGH F, GHALANDARATTAR M. Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT[J]. Int J Reprod Biomed, 2017, 15(2):101-108.
- [3] DUPOUR PM, ANAHORY T, RANISAVLJEVIC N, et al. Poor responders: How could we improve our results? [J].Gynecol Obstetrique Fertil Senol,2017, 45(2):95-103.
- [4] TARLATZIS BC, ZEPIDIS L, GRIMBIZIS G, et al. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review[J]. Hum Reprod Upd, 2003, 9(1):61-76.
- [5] FERRARETTI AP, LA MARCA A, FAUSER BC, et al. ES-HRE 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] 成都中医药大学.中医诊断学[M].成都:四川科学技术出版社,2007:313-314.
- [7] 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.
- [8] STEER CV, MILLS CL, TAN SL, et al. The cumulative embryo score: A predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos, to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme[J]. Hum Reprod, 1992, 7(1):117-119.
- [9] MUSTAFA KB, KEANE KN, WALZ NL, et al. Live birth rates are satisfactory following multiple IVF treatment cycles in poor prognosis patients[J]. Reprod Biol, 2016, 17(1):34-41.
- [10] 黄帝内经素问[M].北京:人民卫生出版社,1963:4-5.
- [11] 张介宾.景岳全书[M].北京:中国中医药出版社,1996:1091.

(编辑:周建英)