

本文引用:岑 怡,邢长英,梁 芳,曲立娟. 促排汤序贯治疗对多囊卵巢综合征患者行控制性超促排卵的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(3): 462-466.

促排汤序贯治疗对多囊卵巢综合征患者 行控制性超促排卵的影响

岑 怡¹, 邢长英^{2*}, 梁 芳², 曲立娟¹

(1.上海市第八人民医院, 上海 200235; 2.上海市第六人民医院, 上海 200233)

[摘要] **目的** 探讨促排汤序贯治疗对多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者行控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)的影响。**方法** 将60例行COH的PCOS患者随机分为观察组和对照组,每组30例。其中,观察组中超重患者19人,体质量指数(body mass index, BMI)正常患者11人;对照组中超重患者20人,BMI正常患者10人。两组患者均采用COH(拮抗剂方案)治疗,观察组在对照组基础上采用促排汤序贯治疗,两组均治疗1个COH周期。观察两组促性腺激素(gonadotropin, Gn)使用总量和时间、获卵数、受精数、受精率、优质胚胎数、优质胚胎率及卵巢过度刺激综合征发生情况。**结果** 观察组受精率、优质胚胎率高于对照组($P<0.05$);观察组不同BMI患者COH各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$),但对照组中超重患者受精率显著低于BMI正常患者($P<0.05$),优胚率较BMI正常患者有下降趋势($P=0.05$);超重患者中观察组受精率和优胚率均高于对照组($P<0.05$)。**结论** 促排汤序贯可使PCOS患者在行COH中获得更高质量的胚胎,为进一步改善体外受精-胚胎移植结局奠定基础。

[关键词] 多囊卵巢综合征;促排汤;序贯治疗;控制性超促排卵

[中图分类号] R271.9

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.03.026

The Effect of Sequential Method of Cupai Decoction on Patients with Polycystic Ovary Syndrome During Controlled Ovarian Hyperstimulation

CEN Yi¹, XING Changying^{2*}, LIANG Fang², QU Lijuan¹

(1. Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai 200235, China; 2. Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of sequential method of Cupai Decoction on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) during controlled ovarian hyperstimulation (COH). **Methods** 60 patients with PCOS who underwent COH were randomly divided into the treatment group and the control group, 30 cases in each group. In the treatment group, 19 patients were overweight and 11 patients had normal body mass index (BMI). In the control group, there were 20 overweight patients and 10 normal BMI patients. The COH (antagonist regimens) protocol was used in both groups, the treatment group was given sequential method of Cupai Decoction intervention on the basis of the control group, both groups treated in one COH period. The amount and duration of gonadotropins (Gn), the number of retrieved eggs, the number of fertilization, fertilization rate, the number of high-quality embryo, high-quality embryo rate, ovarian hyperstimulation syndrome incidence were compared between the two groups. **Results** The quality embryo rate and fertilization rate of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$); there were no significant differences in COH indexes among different BMI patients in the observation group

[收稿日期] 2020-10-23

[基金项目] 国家中医药管理局全国老中医药学术经验传承项目(国中医药人教发[2017]29号);上海市卫计委中医药科研项目(2016LP011);江苏大学医学临床科技发展基金项目(JLY20180127)。

[作者简介] 岑 怡,女,硕士,副主任医师,研究方向:中医治疗内分泌疾病。

[通讯作者] *邢长英,女,博士,副主任医师, E-mail: xingchangying8@163.com。

($P>0.05$), but the fertilization rate of overweight patients in the control group was significantly lower than that of normal BMI patients ($P<0.05$), and the rate of excellent embryo had a downward trend compared with that of normal BMI patients ($P=0.05$); in overweight patients, the fertilization rate and embryo excellent rate in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Sequential method of Cupai Decoction intervention can achieve higher quality embryos in patients with PCOS undergoing COH, which lays a foundation for further improving the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer.

[**Keywords**] polycystic ovary syndrome; Cupai Decoction; sequential method; controlled ovarian hyperstimulation

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期妇女常见的内分泌代谢紊乱综合征, 其发病率在 5%~15%^[1], 具有排卵障碍、内分泌异常、胰岛素抵抗等特征, 因此, PCOS 患者的不孕存在高度异质性。虽然辅助生殖技术已经成为 PCOS 不孕患者的有效治疗方案, 但其获卵率、活产率并不理想^[2]。且 PCOS 患者在控制性超促排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 过程中易出现卵泡发育障碍以及卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 等情况^[3]。如何提高辅助生殖治疗的 PCOS 患者胚胎质量、减少不良反应的发生率, 一直是临床研究的热点, 其关键一环就是改善卵泡的发育, 本研究旨在探索促排汤序贯治疗对 PCOS 患者行 COH 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 8 月至 2019 年 12 月在上海市第六人民医院、上海市第八人民医院就诊行 COH 治疗的 PCOS 患者 60 例。采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 30 例。经上海市第八人民医院医学伦理委员会同意 (沪八伦审 2016006), 研究入组的 60 例患者均完成治疗方案及随访。两组患者年龄、不孕时间、体质量指数 (body mass index, BMI)、空腹血糖、基础性激素水平、改良毛发评分法 (modified Ferriman-Gallwey, mFG)、窦卵泡计数 (antral follicle count,

AFC)、胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 两组具有可比性。见表 1。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 参照 2003 年鹿特丹会议推荐的 PCOS 诊断标准^[4]。(1) 月经稀发或无排卵; (2) 临床和/或生化有高雄激素表现; (3) 超声检查在月经周期或黄体酮撤退后出血的 3~5 d 进行, 显示双卵巢卵泡 ≥ 12 个, 且直径 2~9 mm 的小卵泡, 即卵巢多囊样改变, 和(或)卵巢体积 >10 mL [卵巢体积 = $0.5 \times$ 长 (cm) \times 宽 (cm) \times 厚 (cm)]。至少符合上述 2 项并除外高雄激素血症的其他疾病可诊断为 PCOS。

1.2.2 纳入标准^[5] (1) 符合诊断标准; (2) 患者年龄 <40 岁, BMI: $18\sim30$ kg/m²; (3) 男方精子质量正常; (4) 基础卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) <10 U/L; (5) 无严重器质性及精神疾病; (6) 无反复流产史及中重度 OHSS 史; (7) 至少 3 个月内未服用类固醇激素药物。

1.2.3 排除标准^[5] (1) 临床失访或未能遵医嘱治疗者; (2) 有血栓性疾病史者; (3) 合并生殖系统器质性问题, 如输卵管积水、未处理的宫腔粘连、曾行单侧附件切除术、子宫畸形等病史者; (4) 夫妇任一方染色体核型异常者及体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 禁忌症者。

1.3 治疗方法

两组患者均采用 COH (拮抗剂方案), 取卵 (取

表 1 治疗前两组患者一般临床资料比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄/ 岁	不孕时间/ 年	BMI/ (kg·m ⁻²)	空腹血糖/ (mmol·L ⁻¹)	mF-G 评分/分	AFC/ 个	T/ (nmol·L ⁻¹)	LH/ (IU·L ⁻¹)	FSH/ (IU·L ⁻¹)	E ₂ / (pmol·L ⁻¹)	HOMA-IR
观察组	29.20±2.73	3.83±2.15	23.25±3.31	5.40±0.75	4.03±1.73	22.53±5.46	1.57±1.37	8.32±2.76	6.34±1.70	67.23±22.63	2.11±0.71
对照组	30.07±3.23	4.06±1.84	23.20±3.59	5.18±0.48	3.80±1.82	21.27±5.75	1.93±1.12	7.67±3.25	5.89±1.69	75.26±26.59	2.52±0.95
<i>t</i> 值	1.122	0.452	0.046	1.355	0.508	0.875	1.098	0.832	1.008	1.259	1.898
<i>P</i> 值	0.266	0.653	0.964	0.181	0.614	0.385	0.277	0.409	0.318	0.213	0.063

精)后行 IVF,再行冻胚移植,及黄体支持的治疗步骤。其中拮抗剂方案:在月经周期的第 3 天使用 75~300 IU 注射用重组人促卵泡激素(瑞士默克雪兰诺有限公司,批号:S20130055)启动,启动剂量根据患者的年龄、BMI、卵巢储备及卵巢反应性而定。每使用注射用重组人促卵泡激素 4~5 d 后根据患者对药物的反应性及时调整剂量。当优势卵泡直径 ≥ 14 mm,或雌二醇(estradiol, E₂) >300 pg/mL,或黄体生成素(luteinizing hormone, LH) >10 IU/L 时,开始皮下注射拮抗剂:醋酸加尼瑞克注射液(荷兰 N.V.Organon,批号:N028399)0.25 mg/d 或注射用醋酸西曲克林(瑞士 Merck Serono,批号:H20140476);维持拮抗剂至使用注射用绒促性素(丽珠集团丽珠制药厂,批号:H44020674)诱发排卵日。若直径 >18 mm,卵泡 >3 个时,用注射用绒促性素 6 000~10 000 IU 诱发排卵;若检测 E₂ 在 6 000 pg/mL,适当选用醋酸曲普瑞林注射液(德国 Ferring GmbH & Co. KG,批号:H20100365)联合注射用绒促性素 2 000 IU 诱发排卵。35~36 h 后超声引导下卵泡穿刺取卵,体外受精,胚胎培养 3~5 d,全胚冻存。

观察组在上述基础上予中药治疗 1 个 COH 周期。(1)预处理期(COH 前 1 个月)。促排汤:淫羊藿 15 g,菟丝子 10 g,枸杞子 10 g,桑椹 10 g,女贞子 10 g,皂角刺 10 g,莪术 10 g,丹参 15 g,虎杖 10 g,生甘草 10 g,黄连 6 g,苍术 15 g,姜黄 6 g。(2)促排期(COH 期:从月经第 3 天,即加用注射用重组人促卵泡激素日至诱发排卵日)。促排汤加泽兰 15 g,夏枯草 9 g,浙贝母 12 g,海藻 9 g,昆布 9 g。中药饮片均由上海市第六人民医院药房提供,中药予代煎,每袋 200 mL,早、晚饭后各 1 袋温服。

1.4 观察指标

观察患者促性腺激素(gonadotropins, Gn)使用总量和时间、获卵数、受精数、受精率、优质胚胎数、优质胚胎率,以及周期取消和 OHSS 发生情况等。其中受精率=(受精卵数/获卵总数) $\times 100\%$;优质胚胎率=(优质胚胎数/正常受精卵裂胚胎数) $\times 100\%$ ^[6]。HOMA-IR=空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(mIU/L)/22.5,结果 >2.69 为胰岛素抵抗^[7]。根据我国成人 BMI 划分标准,正常 BMI 为 $18.5 \leq \text{BMI} < 24.0$,超重为 $\text{BMI} \geq 24.0$ ^[8]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计软件进行处理,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,符合正态分布的两组样本间采用 *t* 检验,不符和则采用秩和检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 COH 比较

60 例患者均完成取卵周期,两组获卵数、受精数、优质胚胎数差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组优胚率、受精率高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组内不同 BMI 患者 COH 比较

观察组中超重患者 19 人,BMI 正常患者 11 人;对照组中超重患者 20 人,BMI 正常患者 10 人。观察组不同 BMI 患者间 COH 各项指标均差异无统计学意义($P > 0.05$),但对照组中超重患者受精率显著低于 BMI 正常患者($P < 0.05$),优胚率较 BMI 正常患者有下降趋势($P = 0.05$)。超重患者中观察组受精率和优胚率高于对照组($P < 0.05$)。BMI 正常患者中观察组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者 COH 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Gn 总量/IU	Gn 时间/d	≥ 14 mm 卵泡数/个	获卵数/个	成熟卵数/个	受精数/个	优胚数/个	受精率/%	优胚率/%
观察组	30	1 725.80 \pm 531.96	9.26 \pm 1.08	14.56 \pm 6.70	13.47 \pm 5.59	11.87 \pm 4.78	11.03 \pm 3.93	5.87 \pm 3.57	81.9*	53.2*
对照组	30	1 860.30 \pm 566.53	9.87 \pm 1.50	15.17 \pm 5.93	14.23 \pm 5.24	12.46 \pm 4.38	10.20 \pm 4.35	4.37 \pm 3.84	71.7	42.8
<i>t</i> / χ^2 值		0.948	1.776	0.367	0.548	0.507	0.779	1.568	12.230	6.838
<i>P</i> 值		0.347	0.081	0.715	0.586	0.614	0.439	0.122	0.000	0.009

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表3 两组内不同BMI患者COH比较($\bar{x}\pm s$)

组别	BMI	n	Gn总量/IU	Gn时间/d	获卵数/个	受精率/%	优胚率/%
治疗组	超重	19	1 801.32±494.73	9.94±1.43	13.63±5.17	79.7	53.9
	正常	11	1 623.55±448.11	9.09±0.94	15.64±5.66	79.5*	52.6*
	t/ χ^2 值		0.980	1.766	0.989	0.001	0.058
	P值		0.335	0.088	0.331	0.977	0.809
对照组	超重	20	1 927.45±665.50	9.55±1.19	12.75±4.60	67.8*	32.4
	正常	10	1 695.00±492.41	9.40±1.71	14.50±6.99	83.4	48.8
	t/ χ^2 值		0.976	0.281	0.823	11.557	8.032
	P值		0.338	0.781	0.418	0.001	0.050

注:与BMI正常患者比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

2.3 两组患者并发症和不良反应情况的比较

两组患者未有不舒适主诉(如头晕、腹泻等情况),两组均无中重度OHSS的发生,肝肾功能均无异常波动。

3 讨论

PCOS患者在排卵障碍类不孕症中约占70%^[8],且多需要内分泌、生殖科等多学科的综合干预治疗,在生活方式和药物等一线治疗失败时,可考虑辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)。随着该技术在临床不断的深入实践,多项研究已明确提示外源性激素的使用损害了线粒体功能或造成卵子透明带颜色异常,由此,可能对卵母细胞的发育潜能存在不利的影晌^[9]。COH可能使卵泡过快发育导致成熟度缺乏,又可能改变卵细胞的表观遗传修饰,致使卵细胞质量下降^[10]。ART的发展过程中,中医药的参与率不高,但是中医药对于调经种子,即现代医学所认识的对生殖内分泌轴的调控作用,效果明显^[11]。因此,中医药在COH过程中是否能改善卵巢过度敏感、卵泡发育不足、卵子质量和利用率下降等一系列问题,值得当代中医工作者深入研究。

促排汤是我专科治疗PCOS的验方,前期的临床及实验研究均提示具有改善代谢、氧化应激、性激素水平的良好效果^[12-13]。因此,本研究在预处理期采用促排汤,在促排移植期加泽兰、夏枯草、浙贝母、海藻、昆布等治以散结破瘀、固守“通络”法。从现代药理学而言,化痰祛瘀散结中药能改善卵巢血供和功能,提高卵泡质量^[14]。同时PCOS患者的卵巢体积较正常增大2~5倍,包膜增厚、坚韧,切面见白膜较正

常均匀性增厚2~4倍,镜下见白膜增厚、硬化,皮质层纤维化,细胞少,血管显著存在,中医可作为卵巢“癥瘕”辨治^[15],化痰祛瘀法可有效改善机体高雄性激素、高LH、高胰岛素的抵抗状态,并改善卵子发育的微环境,提高卵子质量^[16]。补肾药物的运用可有助于减少外源性激素的用量^[17],同时可避免高雌激素、孕酮水平的出现,而出现早发黄体化等情况,影响卵子的质量^[18]。

本研究验证了在同等条件下,观察组和对照组虽然获卵数、受精数、胚胎着床数、优质胚胎数差异无统计学意义;但观察组患者优胚率、受精率高于对照组,显示了中医药干预后更符合PCOS患者COH时对于提高卵泡质量的现代策略,且卵子利用率得到明显提高,提示了中药治疗能提升卵母细胞质量和胚胎发育潜能。另一方面,既往研究^[19]已明确BMI既是PCOS发生发展的重要因素,也是COH的重要影响因素。此次研究也发现对照组中超重患者受精率显著低于BMI正常患者($P<0.05$);优胚率较BMI正常患者有下降趋势($P=0.05$)。但在观察组中通过促排汤序贯治疗,不同BMI患者间COH各项指标均差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步分析结果显示:超重患者中观察组受精率和优胚率均高于对照组($P<0.05$)。提示中医药的干预,可能改善超重的PCOS患者更为复杂的代谢内分泌失调,从而显著影响卵子质量,提高受精率、优胚率。

本研究由于样本量较少,且前期中药干预时间较少,可能造成观察组和对照组在COH中获卵数、受精数、优质胚胎数虽呈现出差异趋势,但无明显统计学意义,日后将优化设计方案,扩大病例数做

进一步研究。

中医学源远流长,虽然 COH 是现代医学的产物,但中医整体观、动态观、辨证论治^[20]的特色优势可以在现代诊疗中融会贯通,指导当代中医工作者不断解决临床出现的新问题,提高临床疗效,减少不良事件的发生。

参考文献

- [1] 刘丹,李丽,童国庆.IVF-ET 促排卵方案在多囊卵巢综合征患者中的应用进展[J].大连医科大学学报,2019,41(4):361-365.
- [2] 连方,张帅,孙振高,等.基于 AKT-GLUT4 通路探讨二至天癸合启宫丸方对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 的影响[J].中国中西医结合杂志,2018,38(4):410-414.
- [3] 王海燕,李北氢,李跃红.拮抗剂方案与标准长方案用于多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结果分析[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2018,37(3):201-204.
- [4] 杜尚明,马梦君,林淡钰,等.PCOS 对女性健康影响的共识:ESHRE/ASRM 在阿姆斯特丹发起的第三届 PCOS 共识研讨会(上)[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2013,32(3):222-225.
- [5] 肖卓妮,杨菁,徐望明,等.拮抗剂与高孕激素下促排卵方案用于多囊卵巢综合征患者 IVF 治疗效果比较[J].生殖医学杂志,2018,27(12):1170-1174.
- [6] 乔杰,马彩虹,刘嘉茵,等.辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J].生殖与避孕,2015,35(4):211-223.
- [7] HICKEY M, DOHERTY D A, ATKINSON H, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: Implications for diagnosis[J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2011, 26(6): 1469-1477.
- [8] 田莉峰,伍琼芳,苏琼,等.多囊卵巢综合征高 BMI 患者使用超长方案临床结局分析[J].江西医药,2017,52(2):97-100.
- [9] 闵彬,刘芳.辅助生殖技术对试管婴儿活产率影响的研究进展[J].中国妇幼健康研究,2018,29(8):1057-1062.
- [10] 薛森森,杜丽荣.中医药在辅助生殖技术中的应用研究进展[J].河北中医,2017,39(9):1417-1421.
- [11] 张磊,王秀凤,伍庆华,等.基于因子分析的定经汤主要药对菟丝子-柴胡调节卵巢早衰的作用机制[J].广东药学院学报,2014,30(6):758-761.
- [12] 岑怡,周建华,徐竺婷.补肾化痰清解法对胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征氧化应激影响的临床观察[J].上海中医药杂志,2018,52(2):62-66.
- [13] 岑怡.促排汤对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者瘦素及性激素水平影响的临床研究[J].河北中医,2016,38(5):654-657.
- [14] 宋丽娜,周琦,唐丹艺.中医补肾活血法在体外受精-胚胎移植技术中的应用研究进展[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(7):10-12,21.
- [15] 文乐兮,刘思璐,尤昭玲,等.多囊卵巢综合征中医辨治思路探讨[J].湖南中医药大学学报,2018,38(5):524-527.
- [16] 张宁.中药干预在多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植治疗中疗效评价[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(7):56-58.
- [17] 郭银华,童星丽,谈勇.补肾促排卵汤治疗体外受精-胚胎移植助孕的 PCOS 肾虚证患者的临床研究[J].南京中医药大学学报,2020,36(4):438-443.
- [18] 叶红娟,陈秋菊,何雯,等.诱发日内源性孕酮升高对 PCOS 患者的 IVF/ICSI 临床结局的影响[J].生殖与避孕,2016,36(9):712-718.
- [19] 丁凤娟,万彦伶,郝翠芳.PCOS 患者胰岛素抵抗与肥胖对 IVF 结局的影响[J].生殖医学杂志,2019,28(5):462-468.
- [20] 郭宇,魏玮,杨俭勤.代谢组学在病证相关中药复方研究中的应用[J].环球中医药,2015,8(11):1416-1421.

(本文编辑 贺慧斌 黎志清)