

[2]

宁素云, 滕 丹, 慕杨娜, 等. 基于肠道微生态研究山楂粉调节高脂膳食小鼠血脂的机制[J]. 中成药, 2020, 42(11): 3062-3069.

[3]

桑艳峰, 刘咏梅, 冯会颖, 等. 参苓白术散联合微生态疗法、锌剂对腹泻患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(4): 922-926.

[4]

吴肇汉, 秦新裕, 丁 强. 实用外科学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 369-370.

[5]

李灿东. 中医诊断学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 108-111.

[6]

郑筱萸. 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.

[7]

Ware J E, Sherbourne C D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection[J]. *Medical Care*, 1992, 30(6): 473-483.

[8]

毛 苇, 赵心恺, 冯菲菲, 等. 圈套器冷切除与活检钳摘除结肠小息肉的疗效比较[J]. 新医学, 2018, 49(5): 337-340.

[9]

万亚玲, 张 虹, 彭淑莉. 内镜黏膜切除术治疗结直肠息肉疗效观察及术后迟发性出血的相关危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(4): 55-57; 87.

[10]

毛文昕, 钟子劭, 黄穗平, 等. 腺瘤性息肉发病危险因素及中医机制分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(10): 726-729; 734.

[11]

郭丽双. 中药“神曲”对小鼠肠道微生态失调调节作用的实验研究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2003.

[12]

崔树婷, 刘喜平, 崔国宁, 等. 参苓白术散与痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠 BMSCs 向结肠黏膜组织归巢作用的影响[J]. 中成药, 2020, 42(2): 480-484.

[13]

王燕萍, 贾旭森, 牛伟霞, 等. 新鲜党参酵母菌固体发酵工艺优化及其有效成分、抗氧化活性研究[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3428-3433.

[14]

李 芳, 杨扶德. 党参多糖提取分离、化学组成和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 42-49.

[15]

王军民, 刘思远, 杨 莹, 等. 茯神化学成分的研究[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2728-2732.

针灸联合毓麟珠对行体外受精-胚胎移植卵巢低反应患者的临床疗效

何嘯兰¹, 周月希¹, 刘 莉¹, 吴尚蓉¹, 王鹄鹏², 胡雅君^{1*}
(1. 武汉市中西医结合医院生殖医学科, 湖北 武汉 430022; 2. 武汉市中医医院, 湖北 武汉 430030)

摘要: **目的** 探讨针灸联合毓麟珠对行体外受精-胚胎移植卵巢低反应患者的临床疗效。**方法** 60 例患者随机分为对照组、毓麟珠组、针灸+毓麟珠组, 每组 20 例, 疗程 3 个月经周期。检测卵巢功能指标 (AMH、FSH、LH、E2、基础窦卵泡数、可用胚胎数)、移植胚胎情况 (移植胚胎数、移植优质胚胎数)、妊娠结局 (生化妊娠率、临床妊娠率、活产率) 变化。**结果** 毓麟珠组临床妊娠率高于对照组 ($P<0.05$), 针灸+毓麟珠组生化妊娠率、临床妊娠率高于对照组 ($P<0.05$), 而 3 组活产率无明显差异 ($P>0.05$)。治疗后, 毓麟珠组和针灸+毓麟珠组 FSH 降低 ($P<0.05$), 基础窦卵泡数、可用胚胎数增加 ($P<0.05$), 比对照组更明显 (毓麟珠组基础窦卵泡数除外) ($P<0.05$); 3 组 AMH、LH、E2、移植胚胎情况、妊娠结局无明显变化 ($P>0.05$), 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 针灸联合毓麟珠可改善行体外受精-胚胎移植卵巢低反应患者卵巢功能和妊娠结局, 提高卵巢对促排卵药物的反应性。

关键词: 毓麟珠; 针灸; 卵巢低反应; 体外受精-胚胎移植

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)03-1053-04

doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2024. 03. 055

卵巢低反应是卵巢对促性腺激素 (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、雌激素峰值低、Gn 用量多、周期取消率高、获卵数少和临床妊娠率低。临床约 9%~24% 的体外受精超促排患者会发生卵巢低反应^[1], 其致病因素复杂, 包括高龄、卵巢手术、盆腔粘连、子宫内膜异位症、遗传因素、医源性等^[2], 除了对促排卵方案的争议外, 大多数研究建议联合使用辅助

治疗, 包括雄激素补充剂、生长激素、重组 LH 和辅酶 Q10 等^[3-7], 用于改善卵泡发育和卵母细胞成熟, 但目前仍存在使用剂量不明确、安全性存疑、临床证据缺乏等问题。因此, 寻找积极有效的治疗方式对改善体外受精-胚胎移植过程中卵巢低反应患者的妊娠结局意义重大, 也是响应国家生育政策的需要。

毓麟珠是《景岳全书》中补益肾气的经典方剂, 临床

收稿日期: 2023-01-20
基金项目: 湖北省卫健委中医药科研项目 (ZY2019M005)
作者简介: 何嘯兰 (1975—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为辅助生殖、生殖内分泌。Tel: 13397113116
*** 通信作者:** 胡雅君 (1971—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为辅助生殖、生殖内分泌。E-mail: 2862948345@qq.com

上常用于改善卵巢功能^[8]；研究表明，针灸可改善卵巢内分泌，提高卵子质量，调节下丘脑垂体性腺轴，但两者联用是否可起到协同提高卵巢功能的作用尚不明确^[9]。因此，本研究考察针灸联合毓麟珠对行体外受精-胚胎移植卵巢低反应患者的临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

表 1 2 组一般资料比较 [$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$, $n=20$]

项目	对照组	毓麟珠组	针灸+毓麟珠组
平均年龄/岁	35.95±5.452	35.05±5.071	35.40±4.616
平均 BMI/(kg·m ⁻²)	23.45±2.599	23.12±2.282	22.28±2.528
平均不孕年限/年	3(2.45,4.26)	2(2.22,3.92)	2(2.05,4.03)
平均孕次/次	1(0.95,1.83)	2(1.21,2.44)	1(0.94,2.54)
平均产次/次	0(0.32,0.89)	0(0.14,0.51)	0(0.26,0.77)
平均流产次数/次	0.5(0.37,1.06)	1(0.83,1.89)	0(0.39,1.61)

1.2 纳入标准 根据博洛尼亚卵巢低反应标准，包括（1）高龄（≥40 岁）或存在卵巢反应不良的其他危险因素（如卵巢手术史）；（2）前次体外受精周期卵巢低反应，常规方案获卵数≤3 个；（3）卵巢储备下降（AFC<5~7 个或 AMH<0.5~1.1 ng/L）；（4）年龄<40 岁或卵巢储备功能检测正常，但连续 2 个周期应用最大化的卵巢刺激方案仍出现卵巢低反应；（5）患者了解本研究，签署知情同意书，至少满足（1）至（3）中的 2 条或符合（4）即可确诊。

1.3 排除标准 （1）反复自然流产 2 次及 2 次以上；（2）反复着床失败；（3）具有子宫畸形（单角子宫、双角子宫、双子宫、未治疗的纵膈子宫）及其他影响宫腔形态的疾病（子宫腺肌病、黏膜下子宫肌瘤、宫腔粘连及瘢痕子宫）；（4）患者及其丈夫染色体核型异常（不包括染色体多态性）；（5）未进行治疗的输卵管积水；（6）有 ART 及妊娠禁忌症，或患有对妊娠有明确影响的疾病，如高血压、有临床症状的心脏病、糖尿病、肝脏疾病、肾脏疾病、重度贫血、静脉血栓、肺栓塞或脑血管疾病、恶性肿瘤；（7）病史资料不完整。

1.4 治疗手段

1.4.1 对照组 再次体外受精启动前，不采用任何预处理。

1.4.2 毓麟珠组 自月经第 5 天起采用毓麟珠，组方药材熟地 12 g、当归 9 g、川芎 6 g、白芍 15 g、党参 15 g、白术 12 g、茯苓 9 g、菟丝子 15 g、杜仲 9 g、鹿角霜 15 g，阳虚者，加紫河车 15 g、巴戟天 15 g、覆盆子 15 g；阴虚者，加沙参 9 g、玉竹 9 g、枣皮 9 g；肝郁者，加牡丹皮 9 g、香附 9 g，水煎服，每天 1 剂，分早晚 2 次服用，自月经来潮停药，连续 3 个月经周期。

1.4.3 针灸+毓麟珠组 采用毓麟珠，具体同“1.4.2”项；月经干净后采用针灸，选穴百会、关元、子宫、大赫、天枢、肾俞、次髎、三阴交，肾阳虚者，配命门、腰阳关、足三里、血海；肾阴虚者，配合谷、太溪；肝郁者，配气海、阳陵泉、太冲，毫针针刺，平补平泻，得气即可，每次先取仰卧位，针刺得气，疏密波刺激 30 min，取针后换俯卧位，针刺方法同前，每周 3 次，每 2~3 d 1 次，连续 3

1.1 一般资料 2018 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于武汉市第一医院生殖医学科的 60 例行体外受精-胚胎移植卵巢低反应患者，随机数字表法分为对照组、毓麟珠组、针灸+毓麟珠组，每组 20 例，2 组一般资料见表 1，可知差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。研究经医院伦理委员会批准。

个月经周期。

1.5 指标检测

1.5.1 卵巢功能指标 ①血浆 E2、FSH、LH、AMH 水平；②基础窦卵泡数；③可用胚胎数。

1.5.2 妊娠结局 移植 14 d 后 HCG 阳性即为生化妊娠，B 超见胎芽及原始心管搏动即为临床妊娠，生化妊娠率=（生化妊娠例数/总例数）×100%、临床妊娠率=（临床妊娠例数/总例数）×100%、活产率=（出生活产例数/临床妊娠例数）×100%。

1.6 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理，计量资料采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验，满足正态分布者以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，不满足者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，服从正态分布者采用单因素方差分析，方差齐性者事后多重比较采用 LSD 法，不齐者采用 Dunnett’s T3 法，而不服从正态分布者采用独立样本 Kruskal-Wallis 秩和检验，差值服从正态分布者组间比较采用配对样本 t 检验，不服从者采用配对设计的 Wilcoxon 符号秩和检验（检验水准 $\alpha=0.05$ ）；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验（检验水准 $\alpha=0.05$ ）；多组间两两比较采用调整后的检验水准 $\alpha'=0.017$ 。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢功能指标 如表 2 所示，治疗后毓麟珠组、针灸+毓麟珠组 FSH 水平降低（ $P<0.05$ ），也低于对照组（ $P<0.05$ ）；针灸+毓麟珠组基础窦卵泡数增加（ $P<0.05$ ），并且毓麟珠组、针灸+毓麟珠组其数量多于对照组（ $P<0.05$ ）；毓麟珠组、针灸+毓麟珠组可用胚胎数增加（ $P<0.05$ ），也多于对照组（ $P<0.05$ ）；3 组 AMH、LH、E2 水平无明显变化（ $P>0.05$ ），组间比较差异也无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

2.2 移植胚胎情况 如表 3 所示，3 组移植胚胎数、移植优质胚胎数比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

2.3 妊娠结局 如表 4 所示，针灸+毓麟珠组生化妊娠率、临床妊娠率高于对照组（ $P<0.05$ ），而毓麟珠组仅临床妊娠率高于对照组（ $P<0.05$ ）；3 组活产率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 2 3 组卵巢功能指标比较 [$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$, $n=20$]

指标	时间	对照组	毓麟珠组	针灸+毓麟珠组
AMH/(ng·mL ⁻¹)	治疗前	0.79(0.51,1.29)	0.86(0.60,2.21)	1.04(0.52,2.54)
	治疗后	0.78(0.53,1.23)	1.17(0.99,1.88)	1.14(0.86,1.57)
FSH/(IU·L ⁻¹)	治疗前	12.4(10.44,14.30)	10.06(9.55,14.30)	11.7(10.49,14.82)
	治疗后	12.62±5.502	7.38±3.079 ^{#*}	6.33±2.422 ^{#*}
LH/(IU·L ⁻¹)	治疗前	4.9(3.83,6.22)	4.98(4.11,7.35)	5.89(4.35,9.20)
	治疗后	4.95(4.49,7.69)	5.02(3.79,10.30)	5.35(4.41,8.03)
E2/(pg·mL ⁻¹)	治疗前	43.82(25.42,101.88)	40.10(22.35,86.32)	39.68(30.45,52.90)
	治疗后	38.56(29.54,59.34)	30.38(26.35,48.95)	26.32(26.53,65.87)
基础窦卵泡数/个	治疗前	5.47±2.590	6.47±3.438	6.25±3.432
	治疗后	4.35±2.621	7.65±3.281 [*]	8.30±2.975 ^{#*}
可用胚胎数/个	治疗前	1.00±0.224	0.94±0.210	0.91±0.204
	治疗后	0.97±0.218	1.47±0.328 ^{#*}	1.89±0.422 ^{#*}

注：与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 3 3 组移植胚胎情况比较 [个, $M(P_{25}, P_{75})$, $n=20$]

情况	对照组	毓麟珠组	针灸+毓麟珠组
移植胚胎数	2(1.48,1.92)	1(1.23,1.87)	2(1.61,1.99)
移植优质胚胎数	0(0.19,0.86)	1(0.43,1.26)	1(0.56,1.33)

表 4 3 组妊娠结局比较 [例 (%), $n=20$]

临床结局	对照组	毓麟珠组	针灸+毓麟珠组
生化妊娠	4(20.0)	9(45.0)	12(60.0) [*]
临床妊娠	1(5.0)	6(30.0) [*]	8(40.0) [*]
活产	1(100.0)	5(83.3)	6(75.0)

注：与对照组比较,^{*} $P<0.05$ 。

3 讨论

中医认为,“天癸”“肾气”应与卵巢储备能力相关,病机以肾虚、冲任虚损为本,治则补肾固冲。卵巢反应差患者的助孕策略是体外受精治疗卵巢低反应中的疑难问题,患者即使给予合适的卵巢刺激仍处于低反应,影响周期获卵及成胚情况^[10]。FSH、LH、E2 的基础水平,以及 AFC、AMH 被用作促排卵过程中卵巢反应的预测指标^[11-12]。本研究发现,治疗后 FSH 降低,AFC 增加,可用胚胎数、妊娠结局改善,但 E2、LH 无明显变化,即未影响周期成胚及妊娠结局。目前,尚无能评价卵巢反应性的特异性标志物,仍需结合临床多种指标进行评估,而本研究认为 FSH 和 AFC 是更有临床指导意义的指标。

毓麟珠是辅助生殖领域的常用中成药,方中党参、白术、茯苓、炙甘草益气,当归、芍药、川芎、熟地补血调经,菟丝子、杜仲、鹿角霜温肾养肝,花椒温煦胞宫,全方有气血双补,补肾健脾的功效。既往研究采用化疗药物环磷酰胺建立大鼠卵巢早衰(POF)模型,证实了毓麟珠可显著改善卵巢功能,上调血清雌激素水平,抑制氧化应激,改善卵巢组织形态异常,增加成熟卵泡数量,减少卵泡闭锁,并有效抑制颗粒细胞凋亡,提高窝产仔数^[13]。本研究发现,毓麟珠可降低临床卵巢低反应患者 FSH,增加窦卵泡数,这与前期基础实验一致,进一步证实了毓麟珠

的有效性。

从经络学说角度来说,卵巢低反应的发生大多与冲任督带损伤或胞宫、胞脉、胞络、生殖轴损伤有关,故针灸取穴以任、督脉或肝脾肾经脉上的穴位为主,可提高卵巢对 Gn 的敏感性,其中调经促孕针刺法可改善卵巢储备功能下降患者血清激素水平,降低 FSH,缩小 FSH/LH,升高 E2,增加 AFC,对 AMH 也有一定改善趋势^[14]。本研究发现,毓麟珠组和针灸+毓麟珠组均能在一定程度上改善卵巢低反应患者卵巢功能,但针灸+毓麟珠组更明显,同时其改善 AFC 数、降低 FSH 效果更显著,体外受精-胚胎移植临床妊娠率更高。

另外,本研究采用严谨的统计对照,设置治疗前组间对比,可确保各组之间基线资料一致,结果发现毓麟珠组和针灸+毓麟珠组均可改善卵巢功能及妊娠结局。然后,设置各组治疗前后对比,进一步证实了药物和针药联用的有效性。

综上所述,针灸联合毓麟珠可改善行体外受精-胚胎移植卵巢低反应患者卵巢功能和妊娠结局,提高卵巢对促排卵药物的反应性,增加获胚率。但本研究纳入病例数较少,活产率未体现明显差异,今后将进行更多的临床观察以使结论更可靠。

参考文献:

[1] Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, *et al.* What is new in the management of poor ovarian response in IVF? [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2018, 30(3): 155-162.

[2] Merviel P, Cabry-Goubet R, Lourdel E, *et al.* Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: Effect on implantation rate and ongoing pregnancy

[J]. *Reprod Health*, 2015, 12: 52.

[3] Nagels H E, Rishworth J R, Siristatidis C S, *et al.* Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(11): CD009749.

[4] Lattes K, Brassesco M, Gomez M, *et al.* Low-dose growth hormone supplementation increases clinical pregnancy rate in poor responders undergoing *in vitro* fertilisation[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(7): 565-568.

[5] Davar R, Neghab N, Naghshineh E. Pregnancy outcome in delayed start antagonist versus microdose flare GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF/ICSI: An RCT[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2018, 16(4): 255-260.

[6] Ferraretti A P, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: Is there a need for revision? [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(9): 1842-1845.

[7] Xu Y Y, Nisenblat V, Lu C L, *et al.* Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: A randomized controlled trial[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 29.

[8] 杨 珍, 冯逊逊, 董晓英. 毓麟珠通过改善小鼠卵巢微环境防治早发性卵巢功能不全的作用机制研究[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(2): 231-237.

[9] 王 伟, 黄 勇. 针灸八髎穴联合脱氢表雄酮对卵巢功能不全合并不孕症患者的治疗效果[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(4): 832-835; 840.

[10] Zhang Y, Zhang C, Shu J, *et al.* Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(2): 247-263.

[11] Arat Ö, Deveci D, Özkan Z S, *et al.* What is the effect of the early follicular phase FSH/LH ratio on the number of mature oocytes and embryo development? [J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(2): 420-425.

[12] 李肖然, 朱小凤. 不同指标对 IVF-ET 患者卵巢反应性的预测价值 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28 (12): 1688-1691.

[13] 何啸兰, 王鹏鹏, 周月希, 等. 毓麟珠对卵巢早衰大鼠 SIRT1-FoxO1-自噬通路的调控作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6): 1091-1104.

[14] 杨福霞, 杨卓欣. 针刺调经促孕治疗卵巢储备功能下降的前瞻性病例序列研究 [J]. *中国针灸*, 2020, 40 (6): 619-622.

清热祛风汤联合常规治疗对热痹证老年类风湿性关节炎患者的临床疗效

吴晓东¹, 罗穆玲², 徐立峰¹, 陈碧燕¹, 林 浩¹
(1. 儋州市中医医院老年病科, 海南 儋州 571799; 2. 儋州市人民医院全科医学科, 海南 儋州 571799)

摘要：目的 探讨清热祛风汤联合常规治疗对热痹证老年类风湿性关节炎患者的临床疗效。**方法** 90 例患者随机分为对照组和观察组，对照组给予常规治疗，观察组在对照组基础上加用清热祛风汤，疗程 12 周。检测临床疗效、临床体征（肿胀指数、压痛指数、晨僵时间、疼痛程度）、疾病活动指标（CRP、RF、抗 CCP）、骨代谢指标（BALP、NTX-1、PINP）、骨密度（股骨近端、腰椎 L1-L4）变化。**结果** 观察组 ACR20、ACR50、ACR70 高于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗后，2 组临床体征、疾病活动指标、NTX-1 降低（ $P<0.05$ ），BALP、PINP 升高（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ）；观察组骨密度增加（ $P<0.05$ ），并比对照组更明显（ $P<0.05$ ）。**结论** 清热祛风汤联合常规治疗可提高热痹证老年类风湿性关节炎患者临床疗效，减轻临床体征，调节骨代谢，增加骨密度。

关键词：清热祛风汤；常规治疗；老年类风湿性关节炎；热痹

中图分类号：R287 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2024)03-1056-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.03.056