

# 滋肾育胎丸对肾虚型 PCOS 有 IVF-ET 失败史患者再次助孕结局的干预研究

王飞虹<sup>1</sup>, 殷燕云<sup>1\*</sup>, 邹奕洁<sup>1</sup>, 童云<sup>1</sup>, 周竞<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 江苏 南京 210029;

2. 南京红十字血液中心, 江苏 南京 210000)

**【摘要】目的** 观察有体外受精-胚胎移植(IVF-ET)失败史的肾虚型多囊卵巢综合征(PCOS)患者再次助孕前予滋肾育胎丸预处理后联合应用生长激素-拮抗剂方案的临床效果,探讨滋肾育胎丸对改善肾虚型 PCOS 患者肾虚证候、卵子及胚胎质量,减少卵巢过度刺激综合征(OHSS)风险,增加移植机会,提高临床妊娠率从而改善助孕结局的作用。**方法** 将需要再次 IVF-ET 助孕的符合肾虚型 PCOS 诊断患者共 60 例,随机分为治疗组(滋肾育胎丸+生长激素+拮抗剂方案)和对照组(生长激素+拮抗剂方案),每组 30 例,比较治疗组治疗前后中医证候积分、月经周期上限、抗苗勒氏管激素(AMH)、对照组治疗前后中医证候积分、月经周期上限、AMH,两组治疗后促性腺激素(Gn)总量、Gn 天数、扳机日子宫内膜厚度、A 型内膜例数、取卵数、获卵数、有第一极体排出的卵子(MII 卵)数、双原核受精卵(2PN)数、MII 卵受精率、2PN 卵裂数、可移植胚胎数、优质胚胎数、优质胚胎率、鲜胚移植周期数、临床妊娠率。**结果** ①中医证候积分比较:与本组治疗前比较,治疗组患者中医证候积分显著降低( $P < 0.01$ ),与本组治疗前比较,对照组患者中医证候积分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );②月经周期上限、AMH 比较:与本组治疗前比较,治疗组患者月经周期上限明显下降( $P < 0.05$ ),AMH 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与本组治疗前比较,对照组患者月经周期上限、AMH 差异无统计学意义( $P > 0.05$ );③IVF 临床和实验室两组指标对比:与对照组治疗后比较,治疗组患者月经周期上限、Gn 天数明显降低( $P < 0.05$ ),2PN 数、MII 卵受精率、可移植胚胎数、优质胚胎数、优质胚胎率、扳机日子宫内膜厚度明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),AMH、中医证候积分、Gn 总量、取卵数、获卵数、MII 卵数、2PN 卵裂数、A 型内膜例数、鲜胚移植周期数、临床妊娠率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 滋肾育胎丸预处理后联合应用生长激素-拮抗剂方案可以改善肾虚型 PCOS 患者中医证候、卵子、胚胎质量、子宫内膜厚度,缩短 Gn 天数,从而改善二次助孕的临床结局。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征; 滋肾育胎丸; 生长激素; 拮抗剂方案; 体外受精-胚胎移植

DOI 标识:doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.10.16

**【中图分类号】**R285.6 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2024)10-2404-06

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)影响多达 15% 至 18% 的育龄妇女<sup>[1]</sup>,是最常见的内分泌代谢疾病,具有生殖能力低下、代谢以及心理障碍的特征<sup>[2-5]</sup>。PCOS 患者进行体外受精-胚胎移植(In Vitro Fertilization-Embryo Transfer, IVF-ET)超促排卵后会有更多的卵细胞产生,但由于一些原因常常出现非预期的卵巢反应不良、卵泡生长均一性差、获卵少、胚胎质量不佳、可移植胚胎数目少,移植后胚胎未着床或者发生早期流产等。可能与其存在下丘脑-垂体-性腺轴功能调节障碍有关,并与多种内分泌生物分子的表达、代谢和信号途径异常有关<sup>[6-9]</sup>。对于有 IVF-ET 失败史的患者在进入下一个促排周期前可以进行一段时间的预处理,有针对性地建议患者减重、改善代谢、调整身体状态等。生长激素

(Growth Hormone, GH)具有改善卵巢反应性,促进卵泡发育,提高优质卵母细胞质量,改善内膜血流灌注的作用<sup>[10,11]</sup>。因此对于上 1 周期促排时发现卵巢反应不良、胚胎质量不佳、子宫内膜薄的患者可以使用生长激素进行干预。

拮抗剂方案具有无需降调、促排时间短<sup>[12]</sup>、卵巢过度刺激发生率低、获得妊娠时间(time to pregnancy, TTP)短的优势,因此现在已经是临床 PCOS 患者首选方案,但也有研究认为拮抗剂方案无法获得与经典长方案相似的临床结局<sup>[13]</sup>。如何在细节上优化拮抗剂方案,改善有 IVF-ET 失败史的 PCOS 患者再次助孕的结局,我们在临床上开展了对多囊卵巢综合征患者使用滋肾育胎丸预处理后联合应用生长激素+拮抗剂方案的研究,观察其对于助孕结局的影响。

收稿日期:2024-02-23; 修订日期:2024-06-08

基金项目:江苏省中医药科技发展专项(2020ZX02);罗元恺滋肾育胎丸中青年科研基金项目(20190507)

作者简介:王飞虹(1989-),女(汉族),江苏南京人,江苏省中医院生殖医学科主治中医师,硕士学位,主要从事中医妇科及生殖内分泌研究工作。

\*通讯作者简介:殷燕云(1968-),女(汉族),江苏南京人,江苏省中医院生殖医学科主任中医师,博士学位,主要从事中医妇科及生殖内分泌研究工作。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择江苏省中医院生殖医学科 PCOS 肾虚证因不孕行 IVF-ET 助孕的患者(2019 年 1 月至 2022 年 12 月),随机将参试者分为治疗组(滋肾育胎丸+生长激素+拮抗剂方案)和对照组(生长激素+拮抗剂方案)。样本量的计算公式为  $n = Z^2 \times \alpha^2 / d^2$ 。其中 Z 为置信区间双侧取 0.95, n 为样本容量, d 为抽样误差范围,容许误差为 0.1,  $\alpha$  为标准差,一般取 0.5。将参数代入样本量公式得到结果样本为 22.563,即每组各需研究对象 22.563 例。该研究最终包括 60 例患者,30 例治疗组(滋肾育胎丸+生长激素+拮抗剂方案)和 30 例对照组(生长激素+拮抗剂方案),结果具有检验

效能。

### 1.2 一般资料

该研究已通过江苏省中医院(批号 2021NL-090-02)伦理委员会审查。所有患者自愿并签署知情同意书。两组患者在年龄、不孕年限、中医证候积分、抗苗勒氏管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)、基础窦卵泡数(antral follicle count, AFC)、体重指数(body mass index, BMI)、促性腺激素(gonadotropin, Gn)启动量、前一周可移植胚胎数、月经周期上限方面,差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。两组患者提前进行口服葡萄糖耐量试验,如出现异常,同时口服盐酸二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370,规格:500 mg)治疗,3 次/d,500 mg/次,随餐服用,复查正常后入组。

表 1 两组患者的一般资料对比( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组  | 年龄/岁         | 不孕年限/年      | 中医证候积分       | 月经周期上限/d      | Gn 启动量/IU      |
|-----|--------------|-------------|--------------|---------------|----------------|
| 治疗组 | 29.30 ± 2.71 | 2.47 ± 1.41 | 13.60 ± 6.40 | 74.30 ± 34.50 | 133.33 ± 21.61 |
| 对照组 | 28.97 ± 2.99 | 2.57 ± 1.60 | 11.70 ± 5.80 | 69.50 ± 23.70 | 135.42 ± 16.77 |

  

| 分组  | AFC/个        | AMH/ng · mL <sup>-1</sup> | BMI/kg · m <sup>-2</sup> | 前 1 周期可移植胚胎个数 |
|-----|--------------|---------------------------|--------------------------|---------------|
| 治疗组 | 29.13 ± 5.43 | 8.87 ± 2.79               | 23.32 ± 4.22             | 2.80 ± 0.925  |
| 对照组 | 28.60 ± 7.28 | 8.18 ± 2.78               | 22.68 ± 2.77             | 2.53 ± 1.042  |

### 1.3 诊断标准

#### 1.3.1 西医诊断标准

PCOS 的诊断标准:参照鹿特丹标准(2003 年)及中华妇产科杂志上 PCOS 中国诊疗指南(2018 年)<sup>[14]</sup>,具体包括:①必备条件为闭经或月经稀发或子宫不规则出血。再符合以下 2 项中的 1 项:有高雄激素的体征或生化指标;阴道 B 超提示双侧卵巢多囊样改变。②排卵障碍。

不孕症的诊断标准:夫妇同居,性生活正常,未避孕未孕 1 年<sup>[15]</sup>。

#### 1.3.2 中医诊断标准

肾虚证:参考《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》《中医妇科学》《中药新药治疗月经不调的临床研究指导原则》有关内容,结合临床症状拟定,主症:①月经周期延迟,经量少,色淡质稀,渐至闭经;②月经周期紊乱,经量多或淋漓不净,婚久不孕。次症:①面色淡暗或者暗斑;②腰腿酸软;③头晕耳鸣;④畏寒;⑤便溏。舌脉:舌淡暗,苔薄,脉沉细。具备主症中 1 项,次症 1~2 项者,结合舌脉即可诊断。

### 1.4 纳入标准

①女方年龄为 24~35 岁;②符合上述西医诊断标准以及中医辨证标准;③经夫妇二人完善检查证实有 IVF/单精子卵泡浆内注射(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)适应症;④在前一次取卵周期内未获得活产,需再次进行 IVF/ICSI 助孕;⑤依从性良好,同意进

入本研究。

### 1.5 排除标准

①糖尿病未控制、甲状腺功能异常、高雄激素血症等内分泌代谢性疾病;②器质性病变,影响胚胎的种植;子宫畸形、B 超可见的输卵管积水、子宫内膜异位症、宫腔疾病;③易过敏的人;④其他辅助生殖技术的禁忌症。

### 1.6 剔除及脱落标准

①对疗效评价有影响者,如不配合治疗,资料不全者;②中途受试者因各种原因自动退出研究或脱落者;③治疗中出现其他情况,急需相关治疗者;④已出现难以继续接受本研究治疗的严重药物不良反应者;⑤未说明原因的失访者。

### 1.7 治疗方法

治疗组:连续口服滋肾育胎丸(广州白云山中一药业有限公司,国药准字 Z44020008,规格:6g/袋)治疗,月经期第 5 天开始,3 次/d,6g/次,月经来潮后停药,第 5 天继续口服,这样连服 3 个月,若月经逾期,建议患者自行进行尿妊娠检测监测,阴性继续用药,阳性者就诊保胎。治疗满 3 个月若月经仍未来潮,予外用黄体酮软胶囊(安琪坦)(Besins Healthcare,国药准字 HJ20160264,规格:0.1g/粒)治疗,1 次/d,0.2g/次 × 7 天(塞阴道),停药待月经来潮,月经来潮第 2 天,进入拮抗剂 IVF-ET 周期的查性激素、阴道 B 超。月经期第 5 天开始继续服用滋肾育胎丸,若行鲜胚移植,则服

用至移植后 14 天测血绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG), 若为阳性继续服用至孕 12 周, 若为阴性立即停药待月经来潮。血 HCG (+) 者移植后 28 天 B 超检查确定临床妊娠。

对照组: 月经来潮第 2 天, 进入拮抗剂 IVF-ET 周期的查性激素、阴道 B 超。

拮抗剂方案 IVF-ET: 月经来潮第 2~3 天起开始予促性腺激素(gonadotrophin, Gn) 果纳芬(默克雪兰诺, 国药准字 SJ20235002, 规格: 450IU/支) 皮下注射启动, 同时予生长激素(赛增)(长春金赛药业股份有限公司, 国药准字 S20050024, 规格 30IU/支) 4IU/d 皮下注射直至扳机日, Gn 第 4 天开始监测性激素、阴道 B 超, 根据雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>), 卵泡发育大小、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH) 水平灵活添加醋酸西曲瑞克(思则凯)(Baxter Oncology GmbH, 国药准字 H20100369, 规格: 0.25mg/支), 扳机的时机根据卵泡大小及数量适时扳机, 若扳机日孕酮(progesterone, P) 升高( $\geq 1.5\text{ng/ml}$ ), 子宫内膜厚度不达标( $< 7\text{mm}$ ), 或有卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 风险, 或有其他无法鲜胚移植的因素存在则全胚冷冻, 予醋酸西曲瑞林(达必佳)(瑞士辉凌, 国药准字 H20100365, 规格: 0.1mg/支) 0.2g 皮下注射扳机, 若无上述取消移植因素则予注射用重组人绒毛膜促性素(艾泽)(瑞士雪兰诺公司, 国药准字 H20020526, 规格: 250 $\mu\text{g}$ /支) 250 $\mu\text{g}$  皮下注射扳机, 36h 后取卵。取卵后若考虑鲜胚移植, 当日开始予口服地屈孕酮片(达芙通)(Abbott Biologicals B. V., 国药准字 HJ20170221, 规格: 10mg/片) 3 次/d, 10mg/次、外用黄体酮软胶囊(安琪坦) 2 次/天, 0.2g/次健黄体, 取卵后第 3 天根据患者、胚胎情况移植 1~2 枚卵裂期胚胎, 移植后第 14 天测血 HCG, 若为阳性 14 天后复诊查阴道 B 超确定是否为临床妊娠, 若有胎心继续服药至孕 10 周, 若血 HCG 阴性立即停药待月经来潮。期间无特殊情况电话随访。

## 1.8 观测指标

### 1.8.1 治疗前后肾虚证证候积分

根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[16]</sup> 中相关标准, 对患者的中医临床症状进行评分, 分为主症无(计 0 分)、轻(计 3 分)、中(计 6 分)、重(计 9 分) 4 级, 次证无(计 0 分)、轻(计 1 分)、中(计 2 分)、重(计 3 分) 4 级。

### 1.8.2 AMH、月经周期上限

分别于治疗前及治疗后空腹采肘静脉血采用酶联免疫吸附试验(ELISA) 检测仪检测血清中 AMH(试剂盒购于 Abcam 公司); 月经周期上限: 月经周期长度取最大值(天)。

### 1.8.3 IVF 临床及实验室指标

比较两组 Gn 总量、Gn 天数、取卵数、获卵数、有第

一极体排出的卵子(M II 卵)数、双原核受精卵(2PN)数、M II 卵受精率(2PN 数/M II 卵数)、2PN 卵裂数、可移植胚胎数(胚胎质量  $> 2$  级且  $\leq 3$  级)、优质胚胎数(胚胎质量  $\leq 2$  级)、优质胚胎率(优质胚胎数/胚胎数)、扳机日子宫内膜厚度、子宫内膜形态、鲜胚移植周期数、临床妊娠率(临床妊娠发生次数/移植周期数)。

## 1.9 安全性评价

观察两组患者治疗前后出现不良反应的情况和安全性评价数据, 如肝、肾功能等。

## 1.10 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料用率表示, 采用卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者完成情况

本研究最终纳入 60 患者, 随机分为治疗组、对照组各 30 例, 治疗期间各组无患者脱落或退出。

### 2.2 月经周期上限、AMH、中医证候积分

与本组治疗前比较, 治疗组患者中医证候积分显著降低( $P < 0.01$ ), 月经周期上限明显下降( $P < 0.05$ ), AMH 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 治疗组治疗前后临床及实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间  | 月经周期<br>上限/d       | AMH/<br>$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 中医证<br>候积分        |
|-----|--------------------|------------------------------------------|-------------------|
| 治疗前 | 74.27 $\pm$ 34.53  | 8.87 $\pm$ 2.79                          | 13.60 $\pm$ 6.40  |
| 治疗后 | 56.33 $\pm$ 19.16* | 8.05 $\pm$ 3.35                          | 9.50 $\pm$ 4.30** |

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;  $n = 30$

与本组治疗前比较, 对照组患者中医证候积分、月经周期上限、AMH 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 对照组治疗前后临床及实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间  | 月经周期<br>上限/d      | AMH/<br>$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 中医证<br>候积分       |
|-----|-------------------|------------------------------------------|------------------|
| 治疗前 | 69.50 $\pm$ 23.70 | 8.18 $\pm$ 2.78                          | 11.70 $\pm$ 5.80 |
| 治疗后 | 66.40 $\pm$ 18.90 | 8.35 $\pm$ 3.93                          | 10.60 $\pm$ 4.20 |

### 2.3 两组 IVF 临床及实验室指标

与对照组治疗后比较, 治疗组患者月经周期上限、Gn 天数明显降低( $P < 0.05$ ), 2PN 数、M II 卵受精率、可移植胚胎数、优质胚胎数、优质胚胎率、扳机日子宫内膜厚度明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), AMH、中医证候积分、Gn 总量、取卵数、获卵数、M II 卵数、2PN 卵裂数、A 型内膜例数、鲜胚移植周期数、临床妊娠率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4~6。

表 4 两组患者治疗后一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组  | AMH/<br>ng · ml <sup>-1</sup> | 月经周期<br>上限/d   | 中医证候<br>积分   | 鲜胚移植<br>周期个数 | 临床妊娠 |       |
|-----|-------------------------------|----------------|--------------|--------------|------|-------|
|     |                               |                |              |              | 例    | 率/%   |
| 对照组 | 8.35 ± 3.93                   | 66.40 ± 18.90  | 10.60 ± 4.20 | 13           | 6    | 46.15 |
| 治疗组 | 8.05 ± 3.35                   | 56.30 ± 19.10* | 9.50 ± 4.30  | 16           | 11   | 68.75 |

与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;  $n = 30$ 表 5 两组患者治疗后体外受精-胚胎移植周期临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组  | Gn 总量/IU         | Gn 天数         | 取卵个数         | 获卵个数         | 扳机日子宫内膜厚度/mm | A 型内膜例数 |
|-----|------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| 对照组 | 1580.42 ± 324.21 | 11.63 ± 1.45  | 21.37 ± 6.23 | 16.20 ± 4.34 | 8.22 ± 1.84  | 16      |
| 治疗组 | 1438.75 ± 323.24 | 10.77 ± 1.41* | 21.00 ± 7.00 | 16.17 ± 5.29 | 9.31 ± 2.11* | 20      |

与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;  $n = 30$ 表 6 两组患者治疗后体外受精-胚胎移植周期实验室资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组  | M II 卵<br>个数 | 2PN<br>个数                 | M II 卵<br>受精率/%            | 2PN 卵<br>裂个数 | 可移植胚<br>胎个数               | 优质胚胎<br>个数                | 优质<br>胚胎率/%                 |
|-----|--------------|---------------------------|----------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 12.47 ± 3.67 | 9.70 ± 2.89               | 60.32 ± 10.96              | 8.57 ± 2.34  | 5.90 ± 1.58               | 3.10 ± 1.06               | 37.05 ± 11.48               |
| 治疗组 | 13.23 ± 4.17 | 11.53 ± 3.71 <sup>†</sup> | 71.75 ± 9.74 <sup>†*</sup> | 9.87 ± 3.03  | 8.13 ± 2.08 <sup>††</sup> | 5.07 ± 1.20 <sup>†*</sup> | 53.40 ± 11.35 <sup>†*</sup> |

与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,<sup>†</sup> $P < 0.01$ ;  $n = 30$ 

## 2.4 不良反应及安全性评价

治疗期间两组患者均无不良反应。

## 3 讨论

拮抗剂方案获得活产时间短,患者返院次数少,卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生几率低<sup>[17]</sup>,较之传统长方案具有明显优势。但其掌握起来较长方案等有一定难度,尤其对于有 IVF/ICSI 助孕失败史的患者,其启动剂量、拮抗剂添加时机、扳机时机、扳机药物的选择、内膜厚度、黄体支持上都需要精准把握<sup>[18, 9]</sup>。对于 PCOS 人群来说,OHSS 风险较高,如果期待鲜胚移植,启动量不宜过高,但剂量不足,促排中也可能出现卵巢慢反应甚至低反应,导致临床结局不佳,因此需要综合考虑患者年龄、BMI、AFC、AMH 和既往促排史等因素。过高的 Gn 总量可能会使优质胚胎所占比例下降,从而影响胚胎的质量。有研究表明 Gn 总量过高会使鲜胚移植的活产率下降,这可能与高剂量 Gn 间接影响子宫内膜有关<sup>[20]</sup>。拮抗剂的添加时机我们一般使用的是灵活方案,结合卵泡直径以及 E<sub>2</sub> 水平判断,常规为 0.25mg,不减量。扳机时机我们一般参考 Gn 天数,卵泡大小、数量, E<sub>2</sub> 水平选择扳机。若有过度刺激风险,予达必佳扳机,其余予艾泽扳机,排除 P 高、内膜薄、OHSS 风险或其他因素需要全胚冷冻的,均考虑予鲜胚移植,移植后予黄体支持治疗。拮抗剂方案减少了患者返院次数,减少了 Gn 天数和 Gn 总剂量,从而减轻了再次助孕患者经济和心理负担。

在有 IVF/ICSI 助孕失败史,特别是前一周卵母细胞或胚胎质量差导致临床结局不佳的患者中,生长

激素是我们常常考虑应用的辅助治疗药物<sup>[21]</sup>。使用外源性生长激素可以促进 PCOS 患者小卵泡生长并阻止其闭锁,并提高卵子质量及胚胎质量,使 PCOS 患者获得一个良好的助孕结局。其主要通过 4 种途径改善妊娠结局:一是增加卵巢对 Gn、FSH 等激素的敏感性,增强下丘脑垂体卵巢轴的效能,刺激卵泡发育成熟和排卵,提高优质卵母细胞数量的生长因子途径, GH 促进肝脏和卵巢颗粒细胞的合成胰岛素样生长因子-1 (IGF-1);二是线粒体途径, GH 通过激活 Sirt3-FOXO3-Sod2 信号通路,减轻卵母细胞、颗粒细胞内过量活性氧(ROS)对线粒体的损伤,提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 比例,使细胞线粒体功能增强、数量增加,为细胞增殖过程提供足量 ATP,保障染色体分离正常进行<sup>[22]</sup>;三是上调受体途径, GH 增加卵泡膜细胞和颗粒细胞受体相关 mRNA 表达,提高细胞膜表面 GH、LH、FSH 受体密度,调整促进卵巢反应性的信号因子与促性腺激素受体的结合,促进卵泡发育<sup>[23]</sup>;四是改善内膜途径, GH 通过 JAK-STAT 信号通路,增加子宫内膜血管内皮生长因子(VEGF)表达,改善内膜血流灌注,促进腺体分泌、内膜增生,同时协调内膜整合素  $\alpha/\beta 3$  等着床因子,为胚胎黏附、着床创造更好的条件。对于血糖控制不佳、有复发或进展性肿瘤不能排除的患者,不建议使用生长激素。

笔者观察临床上肾虚型 PCOS 患者常见形体消瘦,时有腰酸,发量少,月经后期量少色红,舌红舌体瘦小苔薄白,此为肾阴不足,不能滋养癸水之阴,卵泡发育成熟的物质基础不足,导致卵子不能正常生长。另一种常见患者,形体肥胖困倦,倦怠懒散,脸上长痘,头发油腻,舌质淡苔厚腻,脉滑,此为肾阳虚,不能温助癸水

之阳,鼓动卵泡成熟之力不足,卵子成熟欠佳。另有火不暖土,脾虚不运,痰湿停滞于胞宫,不能正常孕育。因此 PCOS 致不孕中医证候以肾虚为本。在 IVF 促排卵过程中应用的促卵泡生成素类似于一种外源性类水样物质,短期内大量使用势必加重患者的肾虚,而再次促排必将更加耗伤,肾虚益甚,因此,多数多囊卵巢综合征的患者都会面临卵子质量不佳,受精率不高,胚胎发育不全等问题,另有“真阴既病,则阴血不足者不能育胎,阳气不足者不能摄胎”,肾虚又将影响后期胚胎的种植及孕育,因此在围体外受精-胚胎移植时期联合应用补肾之品很有必要。

滋肾育胎丸是根据我国著名中医罗元恺教授的补肾固冲丸——安胎方剂,结合清代名医张锡纯的寿胎丸,加以修改、配制而成。本药配方为人参、菟丝子、桑寄生、杜仲、续断、党参、白术、鹿角霜、巴戟天、枸杞子、阿胶、何首乌、熟地黄、砂仁、艾叶,共十五味中药,熬成浓缩蜜丸,能壮肾阴肾阳,补气补血,益脾益胃<sup>[24]</sup>。滋肾育胎丸以菟丝子、人参为君药,补一身元气,补肾精肾气,加入寿胎丸中的杜仲、续断、寄生益肾安胎,同时选用巴戟天、鹿角霜,对肾阳有温补作用,这些成分无一不起着举足轻重的作用。予四君子中灵魂党参、白术益气健脾,熟地黄、何首乌、枸杞子补肾填精,阿胶养血补虚,合为佐药,砂仁、艾叶为使,安胎圣药又补气行气助运。在调节阴阳平衡、相互促进补充、共同受益的同时,促进肾的滋养和精力充沛,温补阳气;补益气血、脾胃功能,后天进补,养足先天之力,使机体运行平衡,补而不堵。在围 IVF-ET 期应用可弥补不孕患者肾不足,减少促排中肾阴肾阳的损耗,又能降低后期因肾阳虚,温运不足,水湿停滞造成的 OHSS 风险。早期研究指出,在试管助孕过程中使用改善卵子质量和胚胎质量的滋肾育胎丸,可使患者卵巢功能增强,助孕结局改善<sup>[25-28]</sup>。这项研究表明,经过滋肾育胎丸治疗后,肾虚型多囊卵巢综合征患者的肾虚症状,如月经紊乱等得到了改善,AMH 水平降低,表明可能减少了患者的窦卵泡数量,调节患者卵巢高反应状态。与 Gn 合用的滋肾育胎丸缩短了 Gn 天数,提高了 2PN 数,提高了 MII 卵受精率,提高了可移植胚胎数,提高了优质胚胎数、优质胚胎率,提示其通过改善机体生殖内分泌环境,提高 PCOS 患者优质卵子和优质胚胎的产出率。由于其缩短了 Gn 天数,可减少患者发生 OHSS 的风险,因此增加患者鲜胚移植的几率。另滋肾育胎丸还可以增加扳机日子宫内膜厚度、改善子宫内膜容受性<sup>[29,30]</sup>,帮助胚胎种植,其浓缩水蜜丸的剂型服用方便,不需要辨证调整处方,对于有生长激素禁忌症的患者可单独使用,改善再次助孕临床结局。

综上所述,滋肾育胎丸联合生长激素方案弥补了部分肾虚型 PCOS 患者因卵巢对促排卵药物反应性较

差以及拮抗剂的影响,降低 OHSS 风险,改善卵子和胚胎质量,子宫内膜容受性,进而改善妊娠结局不佳等问题。采用的滋肾育胎丸联合生长激素方案值得临床推广,是一种综合治疗方案。

#### 参考文献:

- [1] Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM - Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group [J]. Fertil Steril, 2012, 97(1): 28.
- [2] Teede HJ, Misso ML, Boyle JA, et al. Translation and implementation of the Australian - led PCOS guideline: clinical summary and translation resources from the International Evidence - based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome [J]. Med J Aust, 2018, 209(S7): S3.
- [3] Rosenfield RL, Ehmman DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited [J]. Endocr Rev, 2016, 37(5): 467.
- [4] Rodgers RJ, Avery JC, Moore VM, et al. Complex diseases and co-morbidities: polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus [J]. Endocr Connect, 2019, 8(3): R71.
- [5] Jiang NX, Li XL. The Disorders of Endometrial Receptivity in PCOS and Its Mechanisms [J]. Reprod Sci, 2022, 29(9): 2465.
- [6] Roa J, Tena - Sempere M. Kiss - 1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals [J]. Gen Comp Endocrinol, 2007, 153(1-3): 132.
- [7] 李凤英, 翟婷婷, 杨 华, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨温肾助阳调周法对肾阳虚证 PCOS 患者性激素、胰岛素及排卵的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 84.
- [8] 周艳艳, 袁俊俊, 黄旭博, 等. 基于 AMH/AMHR II 信号通路探讨消痰调经汤治疗 PCOS-IR 模型大鼠的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 137.
- [9] 陈苗, 杜小利, 冯亚宏等. 基于 NLRP3 炎症通路探讨健脾益肾化湿方对多囊卵巢综合征大鼠卵巢功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(20): 61.
- [10] Safdarian L, Agahosseini M, Alyasin A, et al. Growth hormone (GH) improvement of ovarian responses and pregnancy outcome in poor ovarian responders: a randomized study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20: 2033.
- [11] Gleicher N, Darmon SK, Molinari E, et al. Importance of IGF - I levels in IVF; potential relevance for growth hormone (GH) supplementation [J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39: 409.
- [12] 刘博文, 陈 娇, 杨亦青, 等. 拮抗剂方案和长方案促排卵对患者妊娠结局影响的分析 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(4): 512.
- [13] Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta - analysis accounting for patient type [J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(5): 560.
- [14] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 66(1): 2.
- [15] 中华医学会妇产科学分会. 不孕症诊断指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(8): 505.
- [16] 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.
- [17] 魏 艺, 凌秀凤, 赵 纯, 等. 多囊卵巢综合征患者行拮抗剂方案发生卵巢过度刺激综合征危险因素分析及临床预测模型的构建 [J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(12): 1849.

- [18] 黄云. 试管婴儿植入前基因检测周期中正常反应人群三种促排卵方案的临床结局[J]. 中国当代医药, 2023, 30(33): 82.
- [19] 孙丽, 李欣欣, 李跃, 等. 拮抗剂方案新鲜胚胎移植和冻融胚胎移植临床结局比较[J]. 中国临床解剖学杂志, 2024, 42(2): 185.
- [20] Munch EM, Sparis AE, et al. High FSH dosing is associated with reduced live birth rate in fresh but not subsequent frozen embryo transfers[J]. Hum Reprod, 2017, 32(7): 1402.
- [21] 肖育红, 于月新. 低剂量重组人生长激素预处理对体外受精-胚胎移植治疗失败患者胚胎质量和妊娠结局的影响[J]. 中国性科学, 2022, 31(8): 50.
- [22] Poudel SB, Dixit M, Neginskaya M, et al. Effects of GH/IGF on the aging mitochondria[J]. Cells, 2020, 9: 1384.
- [23] Regan SL, Knight PG, Yovich JL, et al. Growth hormone during in vitro fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes[J]. Fertil Steril, 2018, 110: 1298.
- [24] 杨荣仙, 朱蕊璞. 基于阴阳节律理论探讨滋肾育胎丸对多囊卵巢综合征的治疗作用[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(9): 1793.
- [25] 谭秀飞, 哈斯夫, 孙林. 滋肾育胎丸对肾虚型不孕患者的促排卵效果研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(5): 143.
- [26] 张敬华, 白利晶, 于春梅. 滋肾育胎丸在卵巢功能下降患者首次冻融胚胎移植中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(19): 3037.
- [27] 张艳萍, 赵芳, 朱光丽, 等. 滋肾育胎丸联合宫腔灌注粒细胞刺激因子对反复种植失败患者临床结局的影响[J]. 临床医学, 2023, 43(9): 122.
- [28] 杨虹, 李晶晶. 滋肾育胎丸联合阿托西班治疗反复胚胎移植失败患者的效果及对妊娠率的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(9): 104.
- [29] 赵颖, 刘朝霞, 王琴, 廖莹. 滋肾育胎丸对枸橼酸氯米芬周期子宫内膜容受性及妊娠率的影响[J]. 中国当代医药, 2020, 27(34): 122.
- [30] 李佳, 刘逸超, 于洋, 等. 滋肾育胎丸对反复失败肾虚型 IVF-ET 患者子宫内膜容受性影响的临床观察[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(4): 369.

(责任编辑:熊久林)