

· 综 述 ·

体外受精—胚胎移植周期卵巢低反应 中西医诊疗进展

葛明晓¹ 陶莉莉²

诱发排卵的成功,为辅助生殖技术奠定了基础。控制性超排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)是应用促性腺激素刺激卵巢产生超生理的大量的卵泡发育,从而获得多个卵子,克服自然周期单个卵泡实施体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)过程中多环节导致的失败,从而提高妊娠率。在决定体外受精—胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)成功与否的多项因素中,卵巢的反应性起着重要的作用。目前生殖领域的多数研究认为 COH 的目标定为获得 10~15 个或 6~16 个卵子,在此区间的获卵数能达到最高的受益/风险比率。过去 20 多年中,辅助生殖技术取得了举世瞩目的成绩和进步,但对卵巢低反应(poor ovarian response, POR)患者预后的影响是微小的,评估和处理 IVF-ET 周期中卵巢低反应是目前辅助生殖领域临床工作中具挑战性的问题之一。笔者从 POR 的概念及诊断标准、POR 的相关因素及其预测、现代医学对 POR 的治疗策略和中医学对 POR 的认识和诊疗进展综述如下。

1 卵巢低反应 早在 1983 年 Garcia JE 等^[1]就提出了 POR 的概念。POR 是卵巢对促性腺激素(gonadotropins, 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数量少、血 E₂ 峰值低、Gn 用量大、周期取消率高、获卵数少和妊娠率极低。文献报道 POR 在 IVF-ET 控制性超排卵助孕治疗中的发生率为 9%~24%^[2]。1983—2010 年,众多文献研究分别以不同的参考指标来界定 POR,指标包括年龄、基础窦卵泡数(antral follicle count, AFC)、获卵数、E₂ 水平、Gn 用量等,但始终没有达成一致的参考指标。2010 年欧洲人类生殖与胚胎学组织(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)会议对 POR 定义首次达

成共识^[3],其诊断标准为:(1)年龄≥40 岁或 POR 其他危险因素;(2)既往 POR 史:既往卵巢刺激方案获卵数≤3 个;(3)卵巢储备功能降低:AFC<5~7 个或抗苗勒氏管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)<0.5~1.1 ng/mL。符合以上 2~3 项。POR 定义共识的达成,有利于临床试验中减少选择性偏倚,科学评估和分析关于 POR 的各种诊疗措施的疗效。

2 POR 的相关因素及其预测 年龄增长、卵巢或输卵管手术史等导致的卵巢功能减退及卵巢功能损害是 POR 的相关或危险因素^[4]。某些疾病和盆腔手术,如子宫内膜异位症、盆腔结核、严重的盆腔及卵巢周围粘连、输卵管手术等破坏了卵巢组织或影响了卵巢血供,损害卵巢功能。此外还存在自身免疫因素、遗传因素、先天性因素及原因不明的低反应患者。预测卵巢反应的指标包括年龄、基础血促卵泡生成素(basal follicle-stimulating hormone, bFSH)水平、AMH、抑制素 B、AFC、卵巢体积及既往卵巢反应等。

2.1 年龄 随着女性年龄的增长,卵巢中卵母细胞的数量及质量均下降,生育功能逐渐减退,这一过程在 35 岁后开始加速^[5],40 岁达到警戒状态。Watt AH 等^[6]报道随着年龄增长,卵巢对 COH 的低反应增加,表现为 E₂ 低水平,需更大剂量的 Gn,获卵数低,与 IVF 的周期取消率呈正相关,与受精率、妊娠率呈负相关。年龄是 IVF 周期妊娠率最强预测指标。研究表明,35 岁以后年龄每增加 1 岁,胚胎种植率下降 2.77%^[7]。Zhen XM 等^[8]报道 40 岁以上患者助孕成功率为 2.8%。高龄妇女的助孕成功率远远低于期望值。

2.2 内分泌激素测定 内分泌激素测定是预测卵巢反应的重要指标,如基础 FSH、E₂、抑制素 B、AMH 等。Bancsi LF 等^[9]分析了 21 项有关 bFSH 水平预测卵巢反应性和 IVF 周期中继续妊娠率的研究,认为 bFSH 预测卵巢反应性和妊娠结局的价值有限,仅对 bFSH>20 IU/L 者有一定意义。这与 FSH、E₂ 和抑制素 B 在卵巢老化末期才有变化有关,FSH 在生育后期月经不规律时才升高。对正常排卵妇女的

作者单位:1. 广州军区广州总医院妇产科生殖医学中心(广州 510010); 2. 广州中医药大学第一附属医院二妇科(广州 510405)

通讯作者:葛明晓, Tel: 020 - 88654199, E-mail: gmxyx@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 06. 0763

研究发现随年龄增加,AMH 下降明显,FSH、抑制素 B 和 AFC 无变化,提示 AMH 比 AFC、FSH 和抑制素 B 更早反映妇女生育能力的下降^[10]。

2.3 窦卵泡数 1998 年 Chang MY 等^[11]首次将 AFC 用于预测卵巢反应性,结果显示 AFC 与患者年龄、FSH、Gn 用量、获卵数呈显著相关性,AFC ≤ 3 的周期取消率高达 68.8%。Hendriks DJ 等^[12]认为,AFC 预测 POR 明显优于 bFSH,建议将 AFC 作为 IVF 前评价卵巢储备功能的首选指标。Bancsi LF 等^[13]研究也认为 AFC 是预测 POR 的最好的单独指标,AFC 在 IVF 卵巢刺激周期比年龄及内分泌指标具有更好的预测率。目前公认 AFC 是影响获卵数最重要因素。经阴道超声测量 AFC 简便易行、重复性好、无创伤性,因此 AFC 可作为 IVF 治疗周期前预测卵巢反应性的首选指标。

任何单指标预测 POR 都有 10%~20% 的假阳性率,2~3 个指标联合使用可提高预测 POR 的准确率。

3 现代医学对 POR 的治疗策略 POR 是辅助生殖技术中的一个相当棘手的问题,如何提高患者的促排卵治疗的效果,一直是辅助生殖技术研究的热点和难点。在 POR 的患者诱发多个卵泡发育是一个富有挑战性的问题。目前国内外生殖领域对 POR 的治疗策略包括对患者进行预处理和不断调整改进促排卵方案。

3.1 预处理

3.1.1 口服短效避孕药(oral contraceptive, OC)预处理 在开始 COH 治疗前是否需要使用 OC 预处理仍然存在争议,OC 对 IVF-ET 妊娠结局的影响也存在着争议。Copperman AB^[14]研究认为对 POR 者予以 OC 预处理可提高其临床妊娠率、降低周期取消率。有作者研究认为,促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)加 Gn 短方案促排卵前用 OC 预处理,能调整月经周期,使卵泡发育同步性增加,能获得比较好的促排卵效果,取卵日成熟卵泡数及获得的卵子数均较多,周期取消率降低,临床妊娠率能够得到适当的提高^[15]。但 OC 预处理后可能抑制了早期内源性 FSH 的上升,对卵巢的抑制加重,使小卵泡发育缓慢而用药时间延长。Griesinger G 等^[16]回顾性研究了 847 例不孕患者的资料,认为 OC 处理组比对照组平均 Gn 天数和 Gn 用药量增加。Duvan CI 等^[17]研究发现 OC 联合 GnRH-a 与单用 GnRH-a 相比,妊娠率无显著性升高。Shapiro DB 等^[18]研究也发现 OC 预处理未改善临床妊娠结局,相反周期取消率增加。

3.1.2 E_2 预处理 卵巢储备功能低下的患者黄体期 E_2 水平下降,对垂体负反馈作用减低,在黄体中后期出现 FSH 升高,卵泡募集提前,影响刺激周期卵泡发育同步性和卵子质量。Fanchin R 等^[19]最早提出在 COH 前 1 个周期的黄体期给予 E_2 预处理,可降低早卵泡期窦卵泡大小不一性,提高卵子质量、增加获卵数及可移植胚胎数;谢广妹等^[20]研究认为较短方案促排卵前一周期采用口服 OC 预处理, E_2 (4 mg/d) 预处理能改善 POR 患者的卵巢功能,募集到相对多的卵子数和获得较好的妊娠结局。Frattarelli JL 等^[21]研究也显示 POR 患者在黄体期添加雌激素将改善胚胎数量和质量。有研究认为 E_2 对垂体的主要作用不仅依赖于剂量,而且更多地依赖于 E_2 作用时间的长短,而且 E_2 的作用时间越长,HCG 日血清孕酮值越低,这可能与卵子质量的提高有关^[22]。目前临床应用的文献及相关研究均尚有限,缺乏大样本研究及具体应用方法的共识。

3.1.3 脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)预处理 DHEA 是人体血循环中含量最为丰富的甾体物质,主要在肾上腺网状带合成,具有弱雄激素作用,在外周组织主要转化成睾酮(testosterone, T)和 E_2 。循环中 DHEA 水平随年龄增长明显下降^[23]。2000 年, DHEA 可改善 POR 患者临床结局的研究首次在辅助生殖领域中报道^[24]。临床上,对于 POR 患者在进入 IVF 周期前口服 DHEA, 25 mg/次, 3 次/日,连续 3~6 个月。2010 年 Wiser A 等^[25]的随机化前瞻性研究纳入了 33 例卵巢储备功能严重低下患者,观察 51 个 IVF 周期,结果显示 DHEA 组胚胎质量提高,活产率增加,认为 DHEA 对 IVF 治疗周期卵巢反应低下患者有益,但目前缺乏临床大样本数据研究。

3.2 调整和改进行促排卵方案 近年来,对于 POR 患者,众多学者在卵巢刺激方案方面进行不断的尝试和探索性研究,包括增加 Gn 用量、卵泡晚期加用 LH 和加用生长激素(growth hormone, GH)、改良 GnRH 激动剂方案、GnRH 拮抗剂方案、微刺激和自然周期取卵等。

3.2.1 增加 Gn 剂量 由于 POR 患者的卵巢储备功能下降,对外源性 Gn 的反应性差,首选和最简单的方法是增加 Gn 的量,过去也多主张增加 Gn 用量,但是使用大剂量的 Gn 后,是否能增加获卵数,提高临床妊娠率,文献报道不一。更多的文献研究认为,增加 Gn 剂量不能改善 POR 妊娠结局^[26,27]。反而,过高剂量的 Gn 增加患者的负担和影响卵子质量,对患者及

后代可能造成负面影响^[28]。

3.2.2 添加 GH 用量 Homburg R 等^[29]首次尝试在促排卵过程中添加 GH, 并且证明 HMG 促排卵反应低下的妇女, 在使用 GH 后(促排卵的第 1 天开始, 4 IU, 皮下注射, 1 次/天)对 HMG 的反应有所提高。然而, 对 3 项 ART 中应用 GH 提高周期结局研究的荟萃分析认为在 COH 过程中添加 GH, 不会提高 POR 患者 COH 的反应性, 获卵数也无增加, 但是妊娠率及活产率得到了提高, 推测 GH 的作用可能在于提高卵子质量^[30]。但目前尚缺乏大样本的临床研究数据来评价。

3.2.3 添加 LH COH 周期低 LH 水平患者易出现卵巢反应不良, 对 POR 患者, 卵泡生长晚期添加外源性 LH 有利于卵泡发育。Musters AM 等^[31]将年龄在 35~41 岁的 POR 患者 244 例随机分添加 LH 组(联用 r-FSH 与 r-LH, 比例为 2:1, 116 例)和单用 r-FSH(128 例)组, 均采用长方案降调节, 结果发现两组患者临床妊娠率无统计学差异。Wong PC 等^[32]主张, 对于年龄 >35 岁, COH 第 6~8 天卵泡过小(直径 <10 mm), E₂ 水平低(<180 ng/L)或卵泡生长速度减慢的患者可在 COH 过程中适量反向添加 LH。

3.2.4 改良促排卵方案 临床实践中, 多种卵巢刺激方案均可用于 POR 患者, 常用方案有短方案和拮抗剂方案。研究显示, 与短方案比较, 低反应患者采用 GnRH 拮抗剂方案治疗临床妊娠率并无明显改善^[33,34]。也有作者尝试超短方案和改良的超长方案用于 POR 并取得一定的疗效。微刺激方案可以获得与 GnRH-a 短方案相近的临床效果, 同时降低 Gn 使用总量, 减轻患者单周期治疗费用, 是卵巢储备功能低下患者较理想的促排卵方案。POR 患者 IVF 促排卵周期应用来曲唑微刺激方案可以获得与 GnRH-a 短方案相近的临床效果, 同时降低 Gn 使用总量, 减轻患者单周期治疗费用^[35]。自然周期和微刺激方案可能是高龄低反应患者更好的选择^[36,37]。但一项大样本研究表示, 尚无充分的证据表明哪种方案能提高低反应患者的妊娠率^[34]。

目前, 临床上各种不同的方案都有应用, 新方案也在不断尝试探索, 尚无公认的最优方案用于 POR。促排卵方案应根据患者的具体情况实施个体化选择, 以期获得理想的治疗效果。POR 诊断标准首次达成共识, 有助于今后各种新的卵巢刺激方案疗效的评估。

4 中医学 POR 诊疗进展

4.1 POR 病因病机 POR 是现代医学的病名, 在中医古籍中并无记载。王波等^[38]认为 POR 属于中

医学“不孕”、“月经不调”、“经断前后诸证”、“闭经”、“血枯”等病证。冯桂玲等^[39]认为 POR 的病机为脾肾两虚、冲任瘀阻。病因有肾虚、肝郁、痰湿、血瘀, 主要与肾气不足、冲任气血失调有关。根据中医学理论, 卵泡可谓先天之精、生殖之精。低反应患者募集到的卵泡数量少, 甚至无卵可取说明肾精不足, 肾气开始虚衰, 因此 POR 中医辨证应属肾虚。

年龄是引起 POR 的一个重要原因。随着年龄的增加, 卵巢储备功能会逐渐下降以致竭绝, 35 岁以后卵泡的数量急剧下降, 年龄超过 40 岁是 POR 的一个重要指标, 这与《内经》的生殖理论相吻合。《内经》: “女子七岁肾气盛, 齿更发长; 二七而天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下, 故有子。三七肾气平均, 故真牙生而长极。四七筋骨坚, 发长极, 身体盛壮。五七阳明脉衰, 面始焦, 发始堕; 六七三阳脉衰于上, 面皆焦, 发始白。七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也”^[40]。

脾胃虚弱是 POR 的另一因素。脾为后天之本, 肾为先天之本。脾之健运, 化生精微, 需借助肾阳的温煦, 故有“脾阳根于肾阳”之说。肾中精气亦有赖于脾运化水谷精微的培养和充养才能充盛。即先天温养后天, 后天滋养先天, 先后天相互资助, 相互促进。“五七阳明脉衰”, 脾胃的运化功能在女子“五七”时已经开始衰退。

冲任瘀阻是 POR 发生的第三个因素。盆腔手术如输卵管手术、子宫手术、卵巢手术、阑尾切除手术等都不可避免会损伤肾气、胞脉胞络以及瘀阻冲任二脉。

4.2 中医药治疗 POR 临床应用 中医药治疗不孕不育有悠久的历史 and 明确的临床疗效。近年来, 越来越多的 POR 患者求助于中医调理, 诸多中医药学者对 POR 患者进行了中医药相关的临床应用研究和探索。中医学认为 POR 多因肾虚所致, 补肾是基础, 肾气旺, 肾精足, 任脉充盈方能摄精成孕。中药人工周期疗法就是根据中医学月经产生的机制以及“肾藏精”、“肾主生殖”、“冲为血海, 任主胞胎”等理论, 结合现代医学月经周期中卵巢功能变化的规律, 模仿妇女月经周期, 采用补肾法和活血调经法交替, 来调整肾—冲任—胞宫之间功能的平衡, 而达到调经种子的目的^[41]。尤昭玲教授^[39]采用补肾健脾周期疗法治疗 POR 取得一定的疗效。在 POR 患者进入周期治疗前以补肾填精为主, 辅以健脾益气, 药用熟地、紫河车、石斛、菟丝子、覆盆子补肾精, 桔叶、山药、莲肉、黄精疏肝健脾。进入周期后补肾的同时加强健脾益气。刘瑜

等^[42]对 POR 患者采用中药周期疗法,在进入治疗周期前进行 3 个月经周期的周期疗法。把一个月经周期分为三个阶段:卵泡期、排卵期和黄体期,分别予以中药治疗。卵泡期滋肾养阴(月经第 3~10 天),药物选用菟蔚子、赤芍、路路通、桃仁、红花、牛膝、当归、丹参、香附、乌药、泽泻、王不留行等。排卵期(月经第 11~17 天)药物选用女贞子、当归、墨旱莲、山萸肉、紫河车、丹参、香附、木香、乌药、泽泻等。黄体期(月经第 18~28 天)温肾助阳,选用桂枝、仙灵脾、龟板胶、桃仁、红花、当归、丹参、香附、木香、乌药、泽泻等。以上三方序贯应用,降低 POR 患者 Gn 用量,提高了临床妊娠率。罗曼^[43]也认为 POR 患者治疗应当补肾益精、调养冲任。邱文喜等^[44]采用经皮穴位电刺激方法治疗 POR,认为针刺可有效调节下丘脑—垂体—卵巢轴进而影响各种激素的分泌,从而影响女性生殖器官的功能。选用子宫、命门、肾俞、三阴交、关元为主穴,配用天枢、足三里、血海、腰阳关培本固原、补肾益精、通调气机。诸穴共奏调畅冲任气血胞宫之效。王波等^[38]采用温肾养血冲剂联合经皮穴位电刺激治疗 POR 患者,选穴以关元、中极为主穴,关元穴是“足三阴经,任脉之会”,培肾固本,补益精血,调理冲任;中极穴是任脉、足三阴交会,补肾培元;选取三阴交、肾俞、腰阳关、命门、子宫、天枢、足三里、太溪,补肾助阳,调经活血通络。

近年来,中医药在辅助生殖技术领域中有不少探索性应用研究,但目前中医药在 POR 患者中的应用研究,无论文献数量还是病例数量都非常有限,各种方剂和治疗方法的优劣性还有待进一步的研究和论证。

参 考 文 献

- [1] Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, et al. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981 [J]. Fertil Steril, 1983, 39(2): 174-179.
- [2] Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, et al. Management of poor responders in IVF [J]. Reprod Biomed Online, 2005, 10(2): 235-246.
- [3] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE 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.
- [4] Castelo Branco A, Achour-Frydman N, Kadoch J, et al. *In vitro* fertilization and embryo transfer in seminatural cycles for patients with ovarian aging [J]. Fertil Steril, 2005, 84(4): 875-880.
- [5] Lass A. Assessment of ovarian reserve—is there a role for ovarian biopsy [J]. Hum Reprod, 2001, 16(6): 1055-1057.
- [6] Watt AH, Legedza AT, Ginsburg ES, et al. The prognostic value of age and follicle-stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing *in vitro* fertilization [J]. J Assist Reprod Genet, 2000, 17(5): 264-268.
- [7] Spandorfer SD, Churg PH, Kligman I, et al. An analysis of the effect of age on implantation rates [J]. J Assist Reprod Genet, 2000, 17(6): 303-306.
- [8] Zhen XM, Qiao J, Li R, et al. The clinical analysis of poor ovarian response in *in vitro*-fertilization embryo-transfer among Chinese couples [J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(1): 17-22.
- [9] Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, et al. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after *in vitro* fertilization: a meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2003, 79(5): 1091-1100.
- [10] de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging [J]. Fertil Steril, 2002, 77(2): 357-362.
- [11] Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies [J]. Fertil Steril, 1998, 69(3): 505-510.
- [12] Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi FJ, et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after *in vitro* fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level [J]. Fertil Steril, 2005, 83(2): 291-301.
- [13] Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, et al. Predictors of poor ovarian response in *in vitro* fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve [J]. Fertil Steril, 2002, 77(2): 328-336.
- [14] Copperman AB. Antagonists in poor-responder patients [J]. Fertil Steril, 2003, 80 (Suppl 1): S16-S24.
- [15] 钱秋然, 孙丽君, 王兴玲, 等. 口服避孕药在 IVF-ET 短方案促排卵中的作用 [J]. 中国优生与遗传杂志,

- 2011, 19(2): 102–104.
- [16] Griesinger G, Venetis CA, Marx T, et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta analysis[J]. *Fertil Steril*, 2007, 90(4): 1055–1063.
- [17] Duvan CI, Berker B, Turhan NO, et al. Oral contraceptive pretreatment does not improve outcome in microdose gonadotrophin-releasing hormone agonist protocol among poor responder intracytoplasmic sperm injection patients[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2008, 25(2): 89–93.
- [18] Shapiro DB, Mitchell-Leef D, Carter M, et al. Ganirelix acetate use in normal- and poor-prognosis patients and the impact of estradiol patterns[J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(3): 666–670.
- [19] Fanchin R, Cunha-filho JS, Schonauer LM, et al. Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled ovarian hyperstimulation regimens[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(2): 316–321.
- [20] 谢广妹, 冯帆, 倪亚莉. 卵巢低反应患者口服避孕药、雌激素预处理对 IVF-ET 影响的比较研究[J]. *中国计划生育学杂志*, 2012, 20(8): 541–561.
- [21] Frattarelli JL, Hill MJ, McWilliams GD, et al. A luteal estradiol protocol for expected poor responders improves embryo number and quality[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5): 1118–1122.
- [22] Guivarc'h-Levêque A, Homer L, Arvis P, et al. Programming *in vitro* fertilization retrievals during working days after a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol with estrogen pretreatment: does the length of exposure to estradiol impact on controlled ovarian hyperstimulation outcomes[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(4): 872–876.
- [23] Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams textbook of endocrinology[M]. 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008: 683.
- [24] Casson PR, Lindsay MS, Pisarka MD, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series[J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(10): 2129–2132.
- [25] Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, et al. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(10): 2496–2500.
- [26] Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, et al. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(1): 61–76.
- [27] 余楠, 杨菁, 赵庆红, 等. 卵巢低反应患者不同剂量促性腺激素促排卵对体外受精结局的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(4): 1019–1021.
- [28] 黄荷凤, 吴琰婷, 王婷婷. 大剂量促性腺激素超排卵的安全性——负面影响[J]. *生殖医学杂志*, 2008, 17(6): 412–414.
- [29] Homburg R, Eshel A, Abdalla HI, et al. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1988, 29(1): 113–117.
- [30] de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, et al. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(5): 1069–1076.
- [31] Musters AM, van Wely M, Mastenbroek S, et al. The effect of recombinant LH on embryo quality: a randomized controlled trial in women with poor ovarian reserve[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(1): 244–250.
- [32] Wong PC, Qiao J, Ho C, et al. Current opinion on use of luteinizing hormone supplementation in assisted reproduction therapy: an Asian perspective[J]. *Reprod Biomed Online*, 2011, 23(1): 81–90.
- [33] Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, et al. Gonadotropin releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 97(2): 202–207.
- [34] Kyrrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: a systematic review and meta analysis[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(3): 749–766.
- [35] 夏欢, 孙丽君, 王兴玲, 等. 来曲唑微刺激促排卵方案在卵巢低反应患者中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(30): 4725–4728.
- [36] Yoshimura Y, Iwashita M, Karube M, et al. Growth hormone stimulates follicular development by stimulating ovarian production of insulin like growth factor[J]. *Endocrinology*, 1994, 135(3): 887–894.
- [37] Requena A, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction; a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Up-*

date, 2008, 14(6): 571-582.

- [38] 王波,陈琛,王亚男,等. 温肾养血冲剂联合经皮穴位电刺激治疗 IVF-ET 中卵巢低反应患者的临床疗效[J]. 中国性科学, 2012, 21(5): 32-35.
- [39] 冯桂玲,尤昭玲. 尤昭玲教授补肾健脾法辅治卵巢低反应经验总结[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2379-2381.
- [40] 虞舜,于莉英点校. 四库全书黄帝内经[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2008:4-5.
- [41] 国家中医药管理局. 国内外中医药科技进展[M]. 上海:上海科学文献出版社,1991: 117-121.
- [42] 刘瑜,高修安,李海仙,等. 中药人工周期疗法对 IVF-ET 卵巢低反应患者的影响[J]. 佛山科学技术学院学报(自然科学版), 2012, 30(1): 83-85.
- [43] 罗曼. 补肾中药配合地塞米松治疗卵巢低反应临床分析[J]. 中医药导报, 2007, 13(10): 41-43.
- [44] 邱文喜,张小玉,林晓霞,等. 经皮穴位电刺激对卵巢低反应患者胚胎质量及妊娠结局影响的临床观察[J]. 中国性科学, 2012, 21(7): 22-23.

(收稿:2013-11-12 修回:2016-01-28)

我国现代脾胃学和中药药理学开拓者王建华教授辞世

2016 年 4 月 9 日广州中医药大学终身教授,我国现代脾胃学和中药药理学的开拓者和杰出代表,著名中西医结合脾胃学家、药理学家王建华教授因病逝世,享年 89 岁。

王建华教授 1951 年毕业于同济大学医学院,同年进入协和医学院药理高级师资进修班学习。高师班学习期间,在著名药理学家周金黄教授倡导下,王建华教授第一次接触人参等中药药理。而后药理学家陈克恢介绍研究麻黄碱的经过,使王建华教授决心研究中药药理。

1974 年,王建华教授进入广州中医药大学工作,他坚持中医学与现代医学科学技术相结合,临床研究与实验研究相结合,多学科相结合的主体方向,致力于中西医结合脾虚证辨证论治规律和中药复方药理研究。1975 年,王建华创建了全国最早的脾胃研究所——广州中医药大学脾胃研究所。在中西医结合脾胃学说研究中,王建华教授创造性地提出了“负荷理论在虚证研究中的作用”,为中西医结合虚证研究指明了方向。王建华教授发现“麻沸散”中主药洋金花的麻醉有效成分为东莨菪碱,这一首要重大发现为其后的中药麻醉剂型改革及麻醉作用机理的研究提供了依据。王建华教授提倡中药药理研究必须结合中医理论,从整体方面进行研究,提出了中药整体药理学的观点,首倡中药复方药理研究,使得中药复方药理研究从无到有,不断壮大。

王建华教授先后主持国家七五攻关项目,国家自然科学基金、卫生部、广东省自然科学基金等多项课题研究,其中,他主持的“脾虚证辨证论治的系列研究”获得 2000 年国家科技进步二等奖。相关成果“脾虚证辨证论治的基础研究”获 1999 年国家中医药管理局中医药基础研究二等奖,“微电脑胃肠电检测和分析系统”获 1986 年卫生部重大科技成果乙级奖,“脾胃学说研究”获广东省科学大会奖。

摘录自广州中医药大学网站