

· 临床论著 ·

温肾健脾方对脾肾阳虚型卵巢储备功能下降患者 IVF/ICSI-ET 妊娠结局的影响

张 珣 宋佳怡 夏 天

摘要 **目的** 探讨温肾健脾方对脾肾阳虚型卵巢储备功能下降(DOR)患者行体外受精/单精子卵胞浆显微注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)妊娠结局的影响。**方法** 将2018年4月—2019年3月于IVF/ICSI-ET前就诊天津中医药大学第一附属医院生殖中心的脾肾阳虚型DOR患者46例作为治疗组,并于同期未接受中药治疗的脾肾阳虚型DOR患者40例作为对照组,比较两组患者的妊娠结局。**结果** 治疗组温肾健脾中药治疗期间有6例患者自然妊娠;行IVF/ICSI-ET患者中,治疗组平均获卵数(4.05 ± 1.93)枚、平均优胚数(1.30 ± 0.46)枚,均高于对照组($\chi^2_1 = 2.726, \chi^2_2 = 4.081, P < 0.05$);治疗组临床妊娠率40.00%(16/40)高于对照组15.00%(6/40, $\chi^2 = 6.270, P < 0.05$);持续妊娠率、生化妊娠率及早期流产率两组比较,差异均无统计学意义($\chi^2_1 = 3.660, \chi^2_2 = 0.000, \chi^2_3$ 值无, $P > 0.05$)。治疗组治疗时间 ≥ 2 个月患者临床妊娠率及持续妊娠率高于治疗时间 < 2 个月患者($\chi^2_1 = 4.448, \chi^2_2 = 4.316, P < 0.05$)。两组临床妊娠率及持续妊娠率在年龄划分范围比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但年龄 ≤ 35 岁,治疗组和对照组的临床妊娠率及持续妊娠率比较,差异有统计学意义($\chi^2_1 = 10.211, \chi^2_2 = 7.352, P < 0.01$)。**结论** 温肾健脾方治疗可提高脾肾阳虚型DOR患者IVF/ICSI-ET的平均获卵数、平均优胚数及临床妊娠率。

关键词 卵巢储备功能下降;体外受精/单精子卵胞浆显微注射-胚胎移植;妊娠结局;温肾健脾;脾肾阳虚

Effect of Wenshen Jianpi Recipe on IVF/ICSI-ET Pregnancy Outcomes in Decreased Ovarian Reserve Patients with Pi-Shen Yang Deficiency Type ZHANG Yu, SONG Jia-yi, and XIA Tian *Reproductive Center, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300381)*

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Wenshen Jianpi Recipe (WSJPR) on pregnancy outcomes of diminished ovarian reserve (DOR) patients with Pi-Shen yang deficiency syndrome (PSYDS) undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transformation (IVF/IVCSI-ET). **Methods** Totally DOR 46 patients with PSYDS admitted to Reproductive Center of First Teaching Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine before IVF/IVCSI-ET from April 2018 to March 2019 were recruited as the treatment group. And 40 DOR patients with PSYDS who were not treated with traditional Chinese medicine during the same period were recruited as the control group. The pregnancy outcomes of the two groups were compared. **Results** In the treatment group, 6 patients got natural pregnancy during the treatment of Chinese herbs for warming Shen and invigorating Pi. Among the IVF/ICSI-ET patients, the average number of obtained eggs (4.05 ± 1.93) and the average number of good embryos (1.30 ± 0.46) in the treatment group were higher than those in the control group ($\chi^2_1 = 2.726, \chi^2_2 = 4.081, P < 0.05$). The clinical pregnancy rate in the treatment group was 40.00% (16/40) higher than that in the control group [15.00% (6/40); $\chi^2 = 6.270, P < 0.05$]. Sustained pregnancy rate, biochemical

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81774351)

作者单位: 天津中医药大学第一附属医院生殖中心(天津 300381)

通讯作者: 夏 天, Tel: 022-27987351, E-mail: xiatian76@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200228.139

pregnancy rate, and early abortion rate were not significantly different between the two groups ($\chi^2_1=3.660$, $\chi^2_2=0.000$, $\chi^2_3=\text{none}$, $P>0.05$). The clinical pregnancy rate and sustained pregnancy rate in the treatment group ≥ 2 months were higher than those in the treatment group < 2 months ($\chi^2_1=4.448$, $\chi^2_2=4.316$, $P<0.05$). The clinical pregnancy rate and sustained pregnancy rate of the two groups were not significantly different in the age range ($P>0.05$). However, the clinical pregnancy rate and sustained pregnancy rate ≤ 35 years old were significantly different between the treatment group and the control group ($\chi^2_1=10.211$, $\chi^2_2=7.352$, $P<0.01$). **Conclusion** WSJPR improved the average number of eggs obtained by IVF/ICSI-ET, the average number of good embryos and the clinical pregnancy rate of DOR patients with PSYD.

KEYWORDS diminished ovarian reserved; *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transform; pregnancy outcome; warming Shen and invigorating Pi; Pi-Shen yang deficiency

卵巢储备功能下降(diminished ovarian reserved, DOR)指卵巢内储备的卵母细胞数量减少及质量下降,代表着女性生育潜能的降低,是导致女性不孕症的原因之一^[1]。近年来辅助生殖技术的发展为不孕症患者带来希望,但相关报告显示 DOR 患者辅助生殖技术成功率仅为 17.4%^[2]。中医学认为肾主生殖,肾之精气亏虚、天癸难以满至是导致卵巢储备功能下降的重要原因。有研究表明,补肾中药可通过提高卵子及胚胎质量、增加获卵率及优胚数以改善妊娠结局^[3,4]。本中心前期研究发现 DOR 患者临床常见证型为脾肾阳虚型,在体外受精/单精子卵细胞浆显微注射-胚胎移植(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transform, IVF/ICSI-ET)前采取温肾健脾类中药治疗具有较好的临床疗效^[5],笔者将 2018 年 4 月—2019 年 3 月于 IVF/ICSI-ET 前采用自拟方温肾健脾方治疗对妊娠结局的影响报告如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 DOR 诊断标准 参照文献[6]拟定诊断标准如下:(1)年龄 20~40 岁;(2)抗苗勒管抑制激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平:20~25 岁:AMH ≤ 3.0 ng/mL, 26~30 岁:AMH ≤ 2.5 ng/mL, 31~35 岁:AMH ≤ 1.5 ng/mL, 36~40 岁:AMH ≤ 1.0 ng/mL;(3)基础窦卵泡数(basic antral follicle count, bAFC) ≤ 5 个(月经第 2~5 天)。(1)为必要条件,(2)、(3)项为次要条件,符合必要条件和次要条件中的任意一条即可作 DOR 诊断。

1.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]及《中医妇科学》^[8]中“月经病”“不孕症”的辨证,拟定脾肾阳虚证的诊断标准如下:主症:

(1)婚久不孕;(2)月经量少、色淡;(3)性欲减退,腰膝酸软;(4)畏寒肢冷,四肢倦怠,神疲乏力。次症:(1)头晕耳鸣,食少纳呆;(2)小腹冷感,夜尿频;(3)脘腹痞闷,大便溏泄等;舌脉:舌淡或淡胖,苔白或薄白,脉沉细或缓弱、尺部弱。注:主症(1)必备,且主症必备两项加次症两项,参照舌脉即可诊断为脾肾阳虚证。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 DOR 诊断标准和 IVF/ICSI-ET 适应证;(2)符合中医脾肾阳虚证诊断标准;(3)拟行 IVF/ICSI-ET 的患者;(4)年龄 20~40 岁。排除标准:(1)男方精子生成障碍无精症;(2)下丘脑性闭经或月经失调、垂体性闭经或月经失调、其他内分泌疾病所致不孕症者;(3)卵巢早衰、原发性卵巢功能不全、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、子宫肌瘤、子宫内膜粘连等所致不孕者;(4)染色体异常、生殖系统先天畸形、结核、子宫内膜病变所致不孕症者。

3 一般资料 选取 2018 年 4 月—2019 年 3 月于 IVF/ICSI-ET 前就诊于天津中医药大学第一附属医院生殖中心的脾肾阳虚型 DOR 患者 86 例,按照是否接受温肾健脾方治疗分为治疗组 46 例(自然妊娠 6 例,实际进入 IVF/ICSI-ET 周期 40 例),对照组 40 例。两组一般资料(表 1)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审批(No.TYLL2020[K]字 016)。

4 治疗方法

4.1 两组均行 IVF/ICSI-ET 治疗 (1)拮抗剂方案:月经周期第 3 天开始给予促性腺激素(gonadotropin, Gn)rFSH(果纳芬,75 IU/支,MerckSerono,生产批号:AU023076)起始剂量 150~300 U/d,当达到下列条件之一时开始注射拮抗剂(思则凯,0.25 mg/支,MerckSerono,生产批号:P0037A)0.125~0.25 mg/d;至少 1 个卵泡直径 ≥ 14 mm,雌激素(estrogen, E_2) >220 pmol/L;定期监测卵泡发育情况并及

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组 (40 例)	对照组 (40 例)	P 值
平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	34.75 $\pm$ 4.16	34.57 $\pm$ 1.48	0.831
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.20 $\pm$ 3.33	22.28 $\pm$ 1.78	0.900
不孕类型[例(%)]			
原发不孕	25(62.50)	25(62.50)	1.000
继发不孕	15(37.50)	15(37.50)	
不孕年限[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.1(2,4)	4(2,6)	0.082
孕次[次, $M(P_{25}, P_{75})$]	0(0,1)	0(0,1)	0.907
产次[次, $M(P_{25}, P_{75})$]	0(0,0)	0(0,0)	1.000
既往 IVF/ICSI-ET 失败次数 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1(1,2)	2(1,2)	0.468
AMH (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	1.27 $\pm$ 0.46	1.16 $\pm$ 0.17	0.148
bFSH (mIU/mL, $\bar{x} \pm s$)	10.10 $\pm$ 1.17	10.69 $\pm$ 4.92	0.459
促排方案[例(%)]			
拮抗剂方案	25(62.50)	26(65.00)	0.816
长方案	7(17.50)	6(15.00)	0.762
自然周期方案	3(7.50)	4(10.00)	1.000
PPOS 方案	5(12.50)	4(10.00)	1.000

时调整用药,当 1 个卵泡直径 ≥ 20 mm 或者 3 个以上卵泡直径 ≥ 18 mm 时,肌肉注射注射用重组人绒毛膜促性腺激素(艾泽, 250 μ g/支, MerckSerono, 生产批号: BAD44164) 250 μ g 诱导排卵,诱发排卵 36 h 后取卵。(2) 长方案:前 1 个月经周期的黄体中期给予皮下注射促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa; 醋酸曲普瑞林, 0.1 mg/支, 法国益普生生物技术公司, 生产批号: No.3730) 0.1 mg/d 进行垂体降调节,在月经第 2~3 天降调节满 14~16 天后,通过阴道 B 超及性激素水平评估降调效果,达到降调标准后,减少 GnRHa 的剂量,同时给予 rFSH(果纳芬)或 uFSH(丽申宝, 75 IU/支, 丽珠集团丽珠制药厂, 生产批号: 181207) 进行控制性超促排(controlled ovarian stimulation, COH);阴道超声监测卵泡发育情况,个体化调整用药剂量。当 1 个主导卵泡直径 ≥ 20 mm 或者 3 个以上卵泡直径 ≥ 18 mm 时,注射艾泽 250 μ g 诱导排卵,诱发排卵 36 h 后取卵。(3) 自然周期方案:根据月经周期的长短在月经周期的第 10~12 日开始监测窦卵泡,监测过程中随时关注性激素的变化,当卵泡直径达 16 mm 且 $E_2 \geq 150$ pmol/L 时,注射艾泽 250 μ g 诱导排卵,根据次日血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、 E_2 、孕激素(progesterone, P)水平决定取卵时间:若 E_2 水平下降超过 1/3,或 LH 较月经期基础值升高 2~3 倍,或尿 LH(+),则扳机后 24 h 左右取卵;若 E_2 水平略下降或升高,则扳机后 33~36 h 取卵。(4) 高孕激素状态下促排卵:月经周期第 2~3 天开始给予 Gn, 起始剂量平均为 75~150 IU/天,通过监

测阴道 B 超及性激素水平,个体化调整用药剂量;同时口服地屈孕酮片(达芙通, 10 mg/片, 荷兰 Abbott Biologicals B.V., 生产批号: 357673) 10 mg/d 至扳机日,扳机时机同自然周期,扳机后 36 h 取卵。

4.2 中药治疗 治疗组 IVF/ICSI-ET 之前采用中药自拟方温肾健脾方(组成:菟丝子 30 g 生黄芪 30 g 鹿角霜 15 g 肉苁蓉 10 g 巴戟天 10 g 枸杞子 10 g 熟地黄 15 g 山药 20 g 茯苓 10 g 炒白术 10 g 黄柏 5 g 广藿香 10 g 炒薏仁 20 g 炙甘草 6 g)治疗。兼口干欲饮,或潮热盗汗,或舌质偏红者,酌加女贞子 10 g、黄精 10 g、生地 10 g 等;兼经行少腹胀痛,或情志抑郁,或烦躁易怒,或经前胸胁、乳房胀痛,善太息者,加香附 10 g、柴胡 10 g、紫苏梗 10 g 等;兼形体肥胖,或胸闷泛恶,或头身困重,苔白腻者加苍术 10 g、陈皮 10 g、半夏 10 g、白芥子 10 g 等;兼经色黯,或有血块,或伴痛经,或平素小腹或少腹疼痛,或舌紫黯,加当归 10 g、丹参 10 g、赤芍 10 g 等。煎服方法:先将诸药浸泡 30 min,武火煮沸后改用文火煎煮 30~45 min 滤出药汁 200~300 mL;再加水,武火煮沸后改用文火煎煮 10~20 min 滤出药汁 100~200 mL,将两次所取药汁混匀。每日 1 剂,1 日 2 次,分别于早、晚餐后 0.5 h 温服,每次 200 mL,治疗至少 2 个月。

5 观察指标及检测方法

5.1 疗效指标 主要疗效指标:(1)临床妊娠率;(2)持续妊娠率。次要疗效指标:(1)IVF/ICSI-ET 平均获卵数;(2)平均优胚数;(3)生化妊娠率;(4)早期流产率。

5.2 安全性指标 通过临床观察、记录或及时报告不良反应、不良事件^[9],并详细记录不良事件发生的时间、症状、体征、是否用药缓解、缓解的时间、是否由治疗措施引起等信息。

6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,不符合正态分布采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验;计数资料采用频数和百分比描述,二分类资料采用 χ^2 检验或确切概率的 Fisher 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组自然妊娠情况 治疗组 46 例患者,自然妊娠 6 例,自然妊娠率 13.04% (6/46),其中早期流产 2 例,早期流产率 33.33% (2/6)。对照组无自然妊娠。

2 两组 IVF/ICSI-ET 平均获卵数、平均优胚数比较 治疗组及对照组平均获卵数分别为(4.05±1.93)枚及(3.10±1.06)枚、平均优胚数分别为(1.30±0.46)枚及(0.93±0.35)枚,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2_1=2.726, \chi^2_2=4.081, P<0.01$)。

3 两组患者 IVF/ICSI-ET 临床妊娠率、持续妊娠率比较 两组临床妊娠率分别为 40.00% (16/40) 及 15.00% (6/40), 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.270, P<0.05$); 两组持续妊娠率分别为 30.00% (12/40) 及 12.50% (5/40), 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.660, P>0.05$)。

3.1 治疗时间对疗效的影响 治疗组 46 例患者按照治疗时间分为 <2 个月患者 13 例、≥2 个月 33 例。两组临床妊娠率 23.08% (3/13) 及 57.58% (19/33) 及持续妊娠率 7.69% (1/13) 及 45.45% (15/33) 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2_1=4.448, \chi^2_2=4.316, P<0.05$)。

3.2 年龄对疗效的影响 (表 2) 同组中年龄 ≤35 岁和年龄 >35 岁的患者临床妊娠率与持续妊娠率比较, 差异均无统计学意义 (临床妊娠率的 χ^2 值分别为 2.333、0.000; 持续妊娠率的 χ^2 值分别为 3.409、0.000, $P>0.05$)。与年龄 ≤35 岁对照组比较, 治疗组的临床妊娠率及持续妊娠率, 差异均有统计学意义 ($\chi^2_1=10.211, \chi^2_2=7.352, P<0.01$)。

表 2 年龄对疗效的影响 [例(%)]

组别	例数	年龄(岁)	临床妊娠	持续妊娠
治疗	26	≤35	15(57.69)*	12(46.15)*
	20	>35	7(35.00)	4(20.00)
对照	30	≤35	5(16.67)	4(13.33)
	10	>35	1(10.00)	1(10.00)

注:与对照组同年龄段比较, * $P<0.01$

4 两组患者 IVF/ICSI-ET 生化妊娠率、早期流产率比较 两组患者 IVF/ICSI-ET 生化妊娠率分别为 5.00% (2/40)、2.50% (1/40); 早期流产率分别为 25.00% (4/16)、16.67% (1/6); 两组比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2_1=0.000, \chi^2_2$ 值无, $P>0.05$)。

5 安全性分析 治疗组服用中药后 2 例患者出现恶心症状, 嘱患者饭后服药, 后续随访症状未再出现。

讨 论

DOR 是导致女性生育力降低的重要原因, 为提高 DOR 患者妊娠率, 临床多采用脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA)^[10]、辅酶 Q10 (Coenzyme

Q10, CoQ10)^[11]、促排卵药物^[12-14]等增加卵子数量或选择辅助生殖技术助孕, 但目前尚无公认可改善卵巢功能的药物, 且全国各生殖中心 IVF/ICSI-ET 的种植率仅为 10%~20%^[15,16]。中医学认为肾为先天之本, 藏五脏六腑之精气, 是生命活动之根, 生殖繁衍之本, 脾主运化, 为后天之本, 气血生化之源, 脾肾互根互生, 肾中之精有赖于脾胃所化生的后天之精充养, 脾胃健运肾精方可充盛溢泻, 因此临床治疗此病多以补肾健脾为主。有研究显示, 补肾健脾类药物可以通过调节下丘脑—垂体—卵巢轴的神经内分泌, 平衡女性激素水平, 改善卵巢储备功能^[17-20], 进而改善 DOR 患者的临床症状、提高其临床妊娠率及 IVF-ET 的妊娠结局^[21-24]。

结合本团队前期临床研究^[25-28]发现, DOR 患者多以脾肾阳虚证为主, 兼夹阴虚、肝郁、痰湿、血瘀等证, 临床上采用温肾健脾方治疗, 方中以菟丝子、鹿角霜、巴戟天、枸杞、肉苁蓉、熟地黄温补肾阳、填精益髓, 以生黄芪、山药、茯苓、炒白术、炒薏苡仁、藿香健脾和胃、利湿化浊, 佐黄柏清热除湿, 以制诸药温燥之性, 加炙甘草甘平和五脏, 调和诸药, 全方温补脾肾之阳, 兼顾益气、调血、养肝、宁心、安神, 共奏温肾健脾之功, 和安五脏, 益肾助孕。

本研究提示中药用药时间对 DOR 患者 IVF/ICSI-ET 妊娠结局有一定的影响, 服用中药治疗 2 个月以上的患者疗效优于治疗不足 2 个月患者, 由于卵子从窦前卵泡发育至成熟卵子约需 90 天, 故建议患者在条件允许的情况下, 治疗应至少满足 2~3 个月的疗程后再行 IVF/ICSI-ET 试孕, 以取得更好的疗效。

女性生育力随年龄增长而降低, 本研究显示, 治疗组 35 岁以下患者的临床妊娠率和持续妊娠率较对照组均得到显著提高, 提示中医药干预对年轻患者具有更好的疗效, 行 IVF/ICSI-ET 的 DOR 患者应尽早辅助中医药治疗, 避免错过最佳时机。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2012, 98(6): 1407-1415.
- [2] Hornstein Mark D. State of the ART: Assisted reproductive technologies in the United States [J]. Reprod Sci (Thousand Oaks, Calif.), 2016, 23(12): 1630-1633.
- [3] 庞保珍, 庞清洋, 庞慧卿, 等. 中医药在体外受精—胚

- 胎移植中的临床研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(2): 133-138.
- [4] Tan Y, Shi CMN. Clinical observation of regulation menstrual cycle by tonifying the kidney prior to IVF-ET[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2001, 8(12): 45-46.
- [5] 孙爱军, 唐旭东, 张巧利, 等. 卵巢储备功能降低不孕症中西医结合治疗的理论与临床试验研究探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 148-157.
- [6] Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217: 129-140.
- [7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-387.
- [8] 谈勇主编. 中医妇科学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 56-253.
- [9] 韩梅, 王禹毅, 李青, 等. 中医药临床试验中统计分析计划的制定[J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1280-1283.
- [10] 许晓璐, 刘芸. 脱氢表雄酮在卵巢储备功能减退患者中的应用研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(4): 382-386.
- [11] 张媛媛, 杨小龙, 薛娟, 等. 辅酶 Q10 联合克龄蒙治疗卵巢功能减退的疗效及对患者卵巢内分泌功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(24): 6101-6103.
- [12] 江丽萍, 杨超, 许伟标, 等. 卵巢储备功能下降妇女行促排卵疗法后经阴道彩超结果分析[J]. 海南医学, 2017, 28(11): 1804-1807.
- [13] Kyrou 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.
- [14] Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, et al. Growth hormone for *in vitro* fertilization[J]. Cochr Data-base Syst Rev, 2010, 1: CD000099.
- [15] Mansour R, Tawab N, Kamal O, et al. Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer significantly improves the implantation and pregnancy rates in *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study[J]. Fertil Steril, 2011, 96(6): 1370-1374.
- [16] Opoiem HK, Fedorcsak P, Omland AK, et al. *In vitro* fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility[J]. Fertil Steril, 2012, 97(4): 912-918.
- [17] 陈丽霞, 黎燕华, 梁晓云, 等. 补肾健脾法对卵巢功能围早衰患者卵巢储备功能影响的临床研究[J]. 中国临床研究, 2013, 26(1): 73-74.
- [18] 陈丽霞, 张玉珍, 徐发彬, 等. 补肾健脾法对卵巢早衰小鼠抑制素 B 含量及基因表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(6): 583-666.
- [19] 李慧芳. 补肾脾膏方配合芬吗通治疗脾肾两虚型卵巢储备不足的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [20] 冯桂玲, 李静, 周小琳. 补肾健脾方对免疫性卵巢功能衰退小鼠性激素及卵子质量的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(16): 1416-1420.
- [21] 张越. 补肾温阳方对 DOR 不孕症患者进行预处理及促排卵结局的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [22] 王雪, 夏天, 韩开梅. 韩冰教授补肾调冲方治疗卵巢储备下降所致不孕症[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(4): 720-721, 724.
- [23] 苍荣, 夏天, 王宝娟. 韩冰教授运用补肾调冲方治疗卵巢储备下降性不孕症经验介绍[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(4): 7-8.
- [24] 许珂. 疏肝补肾方对卵巢储备不良患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 河南中医, 2018, 38(12): 1890-1894.
- [25] Gao H, Xia T, Ma RH, et al. Heyan Kuntai Capsule versus dehydroepiandrosterone in treating Chinese patients with infertility caused by diminished ovarian reserve: a multicenter, randomized controlled trial[J]. J Tradit Chin Med, 2017, 37(4): 530-537.
- [26] Ma SH, Ma RH, Xia T, et al. Efficacy and safety of Ding-Kun-Dan for female infertility patients with predicted poor ovarian response undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 120-124.
- [27] Xia T, Li S, Ma RH, et al. Effects of liver depression and psychological stress on human uterine leiomyoma cells by an AR-cAMP-PKA signal transduction pathway, Taiwanese[J]. J Obstet Gynecol, 2017, 56(3): 291-301.
- [28] Xia T, Fu Y, Gao H, et al. Recovery of ovary function impaired by chemotherapy using Chinese herbal medicine in a rat model[J]. Systems Biology Reprod Med, 2014, 60(5): 293-303.

(收稿: 2019-07-12 在线: 2020-06-29)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶