

调周法联合辅酶 Q10 对高龄 DOR 不孕症患者卵巢功能及高孕激素状态下促排卵方案 IVF 结局的影响

——附 30 例临床资料

唐培培 郭银华 谈勇 殷燕云 周阁

(江苏省中医院生殖医学科, 江苏南京 210029)

摘要 目的:观察调周法联合辅酶Q10治疗高龄卵巢功能减退(DOR)不孕症患者的临床疗效及对高孕激素状态下促排卵方案体外受精(IVF)结局的影响。方法:将符合纳入标准的DOR不孕症患者随机分为对照组及治疗组各30例。对照组予辅酶Q10预处理,治疗组在对照组基础上联合调周法,2组均采用高孕激素状态下促排卵方案。治疗3个月经周期后,比较2组治疗前后的性激素水平、促排卵周期促性腺激素(Gn)使用天数及总量、获卵数、成熟卵率、正常受精率、卵裂率、优质胚胎数、优质胚胎率及周期取消率。结果:2组促卵泡生成素(FSH)、抗苗勒管激素(AMH)均较治疗前明显改善($P<0.01$),治疗组明显优于对照组($P<0.05$);治疗组获卵数、优质胚胎数、优质胚胎率均显著优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:调周法联合辅酶Q10可改善DOR不孕症患者卵巢功能,提高卵子质量及优质胚胎率,改善IVF结局。

关键词 卵巢功能减退;不孕;排卵诱导;体外受精;调周疗法;中药复方;辅酶Q10;女性

中图分类号 R711.605 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)09-0035-03

基金项目 江苏省中医院院级课题(Y2018CX21)

随着我国生育年龄的推后及二胎政策的全面开放,有生育要求的卵巢功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)患者越来越多。然而,女性生育力与年龄密切相关^[1],通常35岁后生育能力呈显著下降,主要与卵巢储备功能减退、卵母细胞质量差等密切相关。调周法是国医大师夏桂成教授集60余年临床实践经验总结出的中医药调整月经周期节律的理论和方法。前期课题组研究表明^[2-3],调周法可调节生殖内分泌,改善卵巢功能,从而“调周-种子-助孕”。辅酶Q10是目前临床公认的线粒体营养剂,可通过抗氧化、清除自由基,从而改善卵巢储备功能。本研究旨在探讨调周法联合辅酶Q10对DOR不孕症患者卵巢功能及高孕激素状态下促排卵方案体外受精(in-vitro fertilization, IVF)结局的影响,以期为此类患者提供有效的助孕策略,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2018年1月至2019年6月于江苏省中医院生殖医学科行IVF的DOR不孕症患者60例,采用随机数字表法分为治疗组30例和对照

组30例。2组患者在年龄、不孕年限、双侧卵巢窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)、抗苗勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)、基础状态下的雌二醇(estradio, E_2)、促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)、促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)等方面比较,均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 治疗组与对照组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	不孕年限/年	窦卵泡总数/个	E_2 /(ng/L)	LH/(mIU/mL)	FSH/(mIU/mL)	AMH/(ng/mL)
对照组	30	37.27±1.34	4.33±1.18	4.77±0.77	58.53±16.09	4.86±1.40	12.82±1.96	1.53±0.37
治疗组	30	37.43±1.36 [#]	4.43±1.28 [#]	4.73±1.08 [#]	61.87±15.90 [#]	4.38±1.16 [#]	13.09±2.04 [#]	1.51±0.36 [#]

注:与对照组比较, # $P>0.05$ 。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 目前DOR尚无统一的诊断标准,参考文献[4-5]拟定高龄DOR标准:(1)35岁≤年龄≤40岁;(2)自然周期基础促卵泡生成素(FSH)连续两个周期及以上介于10 mIU/mL~25 mIU/mL之间;(3)AMH≤1.1 ng/mL;(4)自然周期双侧基础窦卵泡计数(AFC)≤5枚。其中(1)、(2)必须具备,(3)和(4)中具备一条即可诊断。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医妇科学》^[6]拟定肾虚证辨证标准。(1)肾阳虚证:不孕,或月经不调,量少,

色淡质稀,腰膝酸冷,面色晦暗,夜尿频多,舌淡、苔白,脉沉迟。(2)肾阴虚证:不孕,或月经不调,量少,色红质稠,腰膝酸软,潮热,阴中干涩,舌红、少苔,脉细数。

1.3 纳入标准 (1)符合高龄DOR及肾虚证诊断标准;(2)未避孕未孕1年以上;(3)签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)夫妇任何一方染色体异常;(2)男方重度少弱精症;(3)生殖道畸形;(4)合并子宫内异症、高泌乳素血症、多囊卵巢综合征、甲状腺功能异常等其他内分泌疾病者;(5)精神病患者。

2 治疗方法

2组均行基础治疗,即采用高孕激素状态下促排卵(progesterin primed ovarian stimulation, PPOS)方案:自月经周期第2~4天起开始口服醋酸甲羟孕酮(MPA,浙江仙琚制药,规格:2 mg/片,批号:160619),每日8 mg,同时肌肉注射人绝经期促性腺激素(HMG,丽珠集团丽珠制药厂,规格:75 U/支,批号:H10940097)150~225 U/d,当有2个卵泡直径 ≥ 17 mm或1个卵泡直径 ≥ 18 mm时,予注射用人绒毛膜促性腺激素(HCG,丽珠集团丽珠制药厂,规格:2 000 U/支,批号:H44020668)2 000 IU及醋酸曲普瑞林(GnRH-a,达必佳,德国辉凌制药,规格:0.1 mg/支,批号:H20160237)0.1 mg。注射后36 h左右经阴超引导下取卵术。行常规IVF,取卵后第3天行胚胎评级^[7],I级、II级胚胎定义为优质胚胎。玻璃化冷冻可移植胚胎,择期行冻胚移植术。

2.1 对照组 给予辅酶Q10胶囊(上海上药信谊药厂有限公司,规格:10 mg/粒,国药准字:H19999132),每日3次,每次10 mg,连续服用3个月经周期。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用中医调周法治疗。处方组成如下:(1)经期方(周期第2至5天服用):制香附10 g,乌药10 g,丹参、丹皮各10 g,五灵脂10 g(包煎),赤芍10 g,茯苓10 g,山楂10 g,益母草10 g;(2)经后期方(周期第6天至排卵前服用):炙龟甲12 g(先煎),熟地黄10 g,山萸肉10 g,淮山药15 g,白芍15 g,菟丝子15 g,川断10 g,丹参10 g;(3)经间期方(排卵期服用):山药10 g,茯苓10 g,川断10 g,丹参、丹皮各10 g,赤芍10 g,川芎10 g,红花10 g,炒薏苡仁10 g;(4)经前期方(排卵后至下次月经来潮时服用):党参15 g,山药10 g,白芍10 g,白术10 g,茯苓10 g,淫羊藿10 g,川断15 g,杜仲10 g,紫石英15 g,鹿角霜10 g。随证加减,每日1剂,水煎,分2次口服,连续服用3个月经周期。所有中药饮片来源于江苏省中医院中药房。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 观察2组患者治疗前后基础性激素及AMH的变化,以了解卵巢功能的改善情况。

3.1.2 观察2组患者促性腺激素(Gn)用量及使用天数、获卵数、优质胚胎数、成熟卵率(MII卵数/获卵数)、受精率[两原核(2PN)受精数/MII卵数]、卵裂率(2PN卵裂数/2PN受精数)、优质胚胎率(优质胚胎数/2PN卵裂数)、周期取消率。

3.2 统计学方法 本研究数据采用SPSS 21.0软件进行统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布者采用 t 检验,非正态分布者采用非参数检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后卵巢功能比较 治疗后2组卵巢功能指标FSH、AMH均较治疗前明显改善($P < 0.01$),且治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后卵巢功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E_2 /(ng/L)	FSH/(mIU/mL)	AMH/(ng/mL)
对照组	30	治疗前	58.53 \pm 16.09	12.82 \pm 1.96	1.53 \pm 0.37
		治疗后	55.20 \pm 12.97	10.38 \pm 1.24**	1.88 \pm 0.33**
治疗组	30	治疗前	61.87 \pm 15.90	13.09 \pm 2.04	1.51 \pm 0.36
		治疗后	54.97 \pm 10.82	9.75 \pm 1.11** Δ	2.09 \pm 0.32** Δ

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.3.2 2组IVF中临床情况及实验室指标比较 2组均为30个促排卵周期及30个取卵周期,其中对照组1个未获卵周期、3个无可移植胚胎周期,治疗组1个未获卵周期、1个无可移植胚胎周期。治疗组获卵数、优质胚胎数、优质胚胎率均显著优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表3。

表3 治疗组与对照组IVF中临床情况及实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=30$)	治疗组($n=30$)
Gn使用天数/d	9.80 \pm 0.66	9.50 \pm 0.86
Gn总量/IU	2 106.25 \pm 159.12	2 040 \pm 146.60
获卵数/个	4.03 \pm 1.38	5.33 \pm 1.67 $\Delta\Delta$
优质胚胎数/个	1.07 \pm 0.58	2.33 \pm 1.12 $\Delta\Delta$
成熟卵率/(个/个)	81.0(98/121)	87.5(140/160)
正常受精率/(个/个)	81.6(80/98)	89.3(125/140)
卵裂率/(个/个)	93.8(75/80)	96.0(120/125)
优质胚胎率/(个/个)	42.7(32/75)	58.3(70/120) Δ
周期取消率/(个/个)	13.33(4/30)	6.67(2/30)

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

4 讨论

卵巢功能减退表现为女性卵泡池内卵泡数量减少及卵母细胞质量降低,从而导致生育力明显下降^[8]。临床研究显示^[9],在IVF过程中,DOR不孕症患者易发生

卵巢低反应(POR),导致获卵数减少、优胚率下降,最终临床妊娠率下降。相关研究表明^[10],辅酶Q10有较强的抗氧化作用,对卵母细胞线粒体有保护作用,可有效地改善卵巢储备功能,并能在一定程度上提高卵巢反应性。PPOS方案为一种新型促排卵方案,其主要原理为在Gn促排卵同时,通过孕激素“抗正反馈机制”有效抑制内源性LH峰^[11]。该方案简单、安全、方便、对卵巢刺激小、可重复性高,且费用低,极大地减轻了患者经济负担,在卵巢功能减退患者IVF治疗中的疗效已得到证实^[12]。

卵巢储备功能减退在中医学中并无明确记载,可散见于“月经后期”“闭经”“月经过少”“不孕症”中。中医学认为,“肾为先天之本”,“肾藏精”,“肾气盛则天癸至”,“肾主生殖”。卵巢功能减退者肾中精气衰少、肾虚精亏,则不能妊娠,这与围绝经期前后所表现出的肾气渐衰、肾精不足、天癸耗竭等类似,故临床上本病多辨证属肾气不足、肾精亏耗、心肾不交、阴虚内热等证^[13]。

调周法是国医大师夏桂成教授多年临床实践经验总结出的中医药调整月经周期节律的理论和方法。经期方中制香附、乌药理气止痛,丹参、丹皮、五灵脂、赤芍、山楂、益母草活血散瘀,茯苓健脾宁心,共奏活血散瘀、理气止痛之功,以助经血排出;经后期方中炙龟甲、熟地黄、山萸肉、淮山药、白芍补肾滋阴养血,佐以菟丝子、川断阳中求阴,丹参活血,共奏滋阴养血、补肾填精之功,以促进卵泡的发育;经间期方中丹参、丹皮、赤芍、川芎、红花活血通络,川断补肾助阳,炒薏苡仁、山药、茯苓健脾除湿,共奏活血通络、补肾助阳之功,以助转化,促进卵泡排出;经前期方中淫羊藿、川断、杜仲、紫石英、鹿角霜补肾助阳,党参、山药、白芍、白术、茯苓健脾益气宁心,共奏温肾健脾、益气助阳之功,以健运黄体,促进胚胎着床。前期课题组研究显示^[14-15],调周法联合拮抗剂方案IVF、调周法联合长方案IVF均可增加获卵数、提高优质胚胎率,改善子宫内膜容受性并提高临床妊娠率。

本研究结果显示,调周法联合辅酶Q10可显著改善卵巢功能,增加PPOS方案IVF助孕中的获卵数及优胚数,明显提高优质胚胎率,进一步提示调周法可改善高龄DOR患者的卵巢反应性,提高卵子质量及胚胎质量。考虑到PPOS方案会影响到子宫内膜容受性,均需行全胚冷冻,择期行冻胚移植,本研究中临床妊娠率、流产率、活产率等相关数据回归较晚,有待后期作进一步观察分析。

综上所述,调周法可改善高龄DOR患者卵巢功能,进而改善IVF助孕结局。但其具体作用靶点及作用机制尚未明,今后将扩大样本量进行相关研究,为

中西医结合治疗DOR不孕症提供思路与依据。

参考文献

- [1] 石玉华,李敬.高龄女性助孕措施选择[J].山东大学学报(医学版),2017,55(1):22.
- [2] 谈勇,任青玲,陈婕,等.调周法治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的临床研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):541.
- [3] 陈婕,谈勇.中药调周法治疗PCOS不孕症疗效的Meta分析[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(10):1417.
- [4] 于传鑫,李诵絃.实用妇科内分泌学[M].上海:复旦大学出版社,2004:100.
- [5] WEBBER L, DAVIES M, ANDERSON R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J].Human Reproduction, 2016, 31(5):926.
- [6] 谈勇.中医妇科学[M]4版.北京:中国中医药出版社,2016:249.
- [7] 李力,乔杰.实用生殖医学[M].北京:人民卫生出版社,2011:368.
- [8] 沈杨,任慕兰.卵巢储备功能的影响因素[J].实用妇产科杂志,2013,29(9):643.
- [9] 曹云霞.高龄女性生育力的变化与评估[J].中国计划生育和妇产科,2014,6(8):8.
- [10] 邹宇洁,尹太郎,李洁,等.辅酶Q10联合维生素E对高龄女性卵巢功能及IVF结局的影响[J].生殖医学杂志,2017,26(10):1028.
- [11] KUANG Y P, CHEN Q J, FU Y L, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization[J].Fertil Steril, 2015, 104(1):62.
- [12] KUANG Y P, CHEN Q J, HONG Q Q, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol) [J].Reprod Biomed Online, 2014, 29(6):684.
- [13] 张晓芬,佟庆,李云波,等.补肾宣郁法干预肾虚肝郁型卵巢储备功能减退患者临床疗效观察[J].天津中医药,2018,45(7):495.
- [14] 左文婷,谈勇,殷燕云,等.补肾调周法联合微刺激干预卵巢低反应不孕患者的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2017,37(5):526.
- [15] 童星丽,谈勇,殷燕云,等.补肾调周联合长方案对辅助生殖技术中多囊卵巢综合征不孕症患者临床结局干预的研究[J].吉林中医药,2017,37(11):1114.

第一作者:唐培培(1990—),女,医学硕士,主治中医师,主要从事生殖医学临床工作。

通讯作者:郭银华,医学博士,副主任中医师。gyhwelcome@126.com

收稿日期:2020-04-17

编辑:傅如海