

• 临床指南 •

卵巢低反应专家共识

武学清 孔蕊 田莉 龚斐 胡琳莉 孙莹璞

陈新娜 朱依敏 胡燕军 孙伟 乔杰

(中华医学会生殖医学分会)

【摘要】 卵巢低反应(POR)是卵巢对促性腺激素(Gn)刺激反应不良的病理状态。POR诊断标准满足以下3条中的2条即可: ① 高龄(≥ 40 岁)或存在卵巢反应不良的其它危险因素; ② 前次IVF周期卵巢低反应, 常规方案获卵数 ≤ 3 个; ③ 卵巢储备下降[窦卵泡数(AFC) $< 5 \sim 7$ 个或抗苗勒管激素(AMH) $< 0.5 \sim 1.1 \mu\text{g/L}$]。其病因主要与年龄、遗传和免疫因素、环境因素等有关。在IVF助孕中建议采用常规的GnRHa长方案、GnRHa短方案和GnRHa方案进行促排卵, 也可采用非传统的微刺激方案、自然周期方案等方法。另外, 使用生长激素(GH)、雄激素(A)、雌激素、口服避孕药(OC)等及中医中药来预处理有利于患者治疗结局的改善。

关键词: 卵巢低反应(POR); 控制性超促排卵(COH); 体外受精-胚胎移植(IVF-ET); 中医

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-357X(2015)02-0071-09

1 卵巢低反应概述

卵巢低反应(poor ovarian response, POR)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、血雌激素峰值低、Gn用量多、周期取消率高、获卵数少和临床妊娠率低。

女性生育年龄延后, 导致辅助生殖技术助孕的高龄女性逐年增加, 对于年龄 > 35 岁的女性而言, 卵巢对Gn的反应性下降是影响妊娠率的重要环节。目前有报道显示^[1], 在辅助生殖促排卵过程中, 大约有9%~24%的人发生POR。

1983年, Garcia首次报道^[2], 1例不孕患者使用FSH/hMG进行卵巢刺激时, 血清雌激素浓度低, 卵巢反应差。1982年有学者认为^[3], 实时二维(2D)盆腔超声是一个相对准确和可靠的确定卵巢体积和形态的方法, 经阴道超声测量卵巢体积, 可以预测卵巢储备和临床妊娠率。女性生殖衰老是由于卵巢中的卵泡数量逐渐减少和卵母细胞质量下降。基于卵巢组织学研究表明^[4], 始基卵泡由出生时的几百万个到青春期时约剩下40万个, 37.5岁时约剩2.5万个, 卵泡连续在生殖过程中损耗, 直至月经周期开始不规则甚至停经进入更年期时达到临界数量的几千甚至明显低于1 000个窦前卵泡, 此时女性平均年龄在45岁。Chang等认为^[5], 卵泡循环周期中早卵泡期的卵泡直径为2~10 mm, 早期窦卵泡数(antral follicle count, AFC)可能代表实际的卵巢储备功能。卵巢刺激可以被当作对一个静止卵巢池进行的一些检测试验, 包括: 氯米芬刺激试验(CCCT)、促性腺激素释放激素激动剂抑制试验(GAST)、外源性卵泡刺激

通讯作者: 乔杰; E-mail: jie.qiao@263.net

作者单位: 山西省妇幼保健院生殖医学中心(武学清); 北京大学人民医院(孔蕊, 田莉); 中南大学生殖与干细胞工程研究所(龚斐); 郑州大学第一附属医院生殖医学中心(胡琳莉, 孙莹璞); 北京大学第三医院(陈新娜, 乔杰); 浙江大学医学院附属妇产科医院(朱依敏, 胡燕军); 山东中医药大学第二附属医院(孙伟)

素卵巢储备试验(EFFORT)。通过各项血激素水平测定[基础FSH(bFSH)、bE₂、FSH/促黄体生成素(LH)、抗苗勒管激素(AMH)、抑制素B(INHB)]亦可对卵巢储备和卵巢反应性进行预测,目前AMH和AFC被认为是最可信和最准确的卵巢储备预测因子。

针对POR诊断标准、发生的影响因素、相关分子机制、预测方法、如何增加获卵数及可利用移植胚胎数等问题,研究人员经不同试验设计进行了大量的基础和临床研究,以期提高妊娠率和活产率等,并取得了一定的成果。2011年欧洲人类胚胎与生殖学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)在博洛尼亚形成了POR诊断的共识标准,但共识标准适用于欧洲人群,研究对象与亚洲人群,特别是中国人群可能存在不足够同质问题。目前,还没有足够的数据来支持博洛尼亚标准的适用范围。

本文通过总结POR诊断标准、病因及高危因素(包括年龄、卵巢储备试验、前次POR史),总结各文献中POR患者IVF周期中的主要对策(添加LH、添加Gn等)、POR患者再次行体外受精(IVF)治疗策略,包括控制性超促排卵(COH)方案(自然周期、微刺激、超短方案、拮抗剂方案、温和刺激方案、改良超长方案)和该类患者常用的预处理方法[生长激素(GH)、脱氢表雄酮(DHEA)等]及中医治疗方法(中药、经皮穴位电刺激等),以期在将来的临床工作中能提高预测POR的能力,对POR的发生率做出正确的预测和诊断。如何从该类患者有限的卵泡储备中获取足量的、优质的卵子供IVF使用,同时改善子宫内膜容受性,提高POR患者妊娠率,是研究POR的新方向。

2 POR 诊断标准

在COH中,卵巢的反应性主要是指卵巢对外源性Gn刺激作出的反应,包括正常反应和异常反应(过激或者反应低下)。POR是指卵巢对Gn刺激反应不良,又叫卵巢反应不良。

在对POR的认识过程中,2010年前对POR国际上没有统一的诊断标准;2011年ESHRE和美国生殖医学协会(ASRM)讨论并制定了一个有关POR的诊断共识^[6]。POR博洛尼亚共识具体内容包括:①高龄(≥ 40 岁)或存在卵巢反应不良的其它危险

因素;②前次IVF周期POR,常规方案获卵数 ≤ 3 个;③卵巢储备下降(AFC $< 5 \sim 7$ 个或AMH $< 0.5 \sim 1.1 \mu\text{g/L}$);如果年龄 < 40 岁或卵巢储备功能检测正常,患者连续2个周期应用最大化的卵巢刺激方案仍出现POR也可诊断;至少满足以上3条中的2条即可诊断为POR。

目前该共识也是国际上绝大多数有关POR研究普遍接受的标准。在临床使用过程中,共识中第1、2条标准及补充标准容易识别及应用,但对于以下情况需加以说明:

2.1 年龄与POR

文献报道^[7],50%年龄 ≥ 40 岁的女性患者会发生POR;对于 ≥ 40 岁患者既往IVF周期出现过至少1次POR,即常规方案获卵数 ≤ 3 个,可诊断为POR;年龄 ≥ 40 岁患者,卵巢储备功能检查异常,即AFC或/和AMH异常,在未行IVF周期之前,应诊断为预期的(或疑似的)POR(expected PORs)。年龄 < 40 岁,存在卵巢反应不良的高危因素,常规超促排卵后至少出现1次低反应可诊断为POR;对于不存在卵巢反应不良高危因素、年龄 < 40 岁的患者,如果2次常规超促排卵后获卵数都 ≤ 3 个,可诊断为POR。

2.2 导致卵巢反应不良的其它危险因素

其他危险因素包括:影响卵巢储备和对卵巢刺激反应的遗传或获得性的疾病,如染色体的数量和结构异常、基因突变(如Turner综合征等);既往的盆腔炎、子宫内膜异位症、卵巢囊肿手术史、放化疗(特别是烷基化的化疗药)史。

2.3 前次IVF周期POR

前次IVF取消周期(生长卵泡 ≤ 3 个);或常规促排卵方案,至少使用300 IU/d Gn后获卵数仍 ≤ 3 个。获卵数只单纯指卵子的数量,不包含对卵子质量的评估;如果通过微刺激方案获得 ≤ 3 个卵子不能作为诊断POR的参考指标。

2.4 卵巢储备功能(ORT)低下

真正的ORT应能反映卵巢中原始卵泡数量,因无法操作,目前只能通过窦卵泡的储备情况来反映ORT,另外ORT对卵泡数量的预测力较好,但不能预测卵子质量。其中对预测ORT有意义的指标如下:bFSH、AFC、INHB、AMH、卵巢体积、卵巢刺激实验。

2.4.1 bFSH 指月经周期第2~3日的血清FSH水平,是评价ORT的一项常用指标,随着年龄的增长,

ORT开始下降,表现为FSH升高,因而bFSH作为预测卵巢反应性的常用指标广泛应用于临床。但是bFSH预测卵巢功能存在以下问题:①各实验室的实验方法和诊断标准不同;②同一患者bFSH水平存在周期的差异;③bFSH作为预测卵巢功能减退目前没有临界值标准,国内、外文献选择标准10~15 IU/L不等;目前国内临床中还是以bFSH>10 IU/L为诊断的临界值^[8]。

2.4.2 AFC AFC是最早用于卵巢对Gn反应性的预测指标之一,其测定的最好时机为月经周期的第2~5日,以第3日最佳。主要计数双侧卵巢直径为2~9 mm的卵泡数。以双侧卵巢AFC 5~7个为预测POR的截点值,AFC诊断卵巢反应性准确性高,成本低,实用性高,优于bFSH,与AMH相当,建议作为卵巢储备和反应性评价的首选指标。

2.4.3 AMH 也称苗勒氏管抑制物(MIS),是转化生长因子B超家族成员,由窦前卵泡和小窦卵泡产生,主要生理功能是在性腺分化过程中抑制副中肾管(即苗勒氏管)发育。AMH对卵泡的生长和发育有抑制作用,基础AMH(MIS)水平<0.5~1.1 μg/L,预示卵巢储备下降和POR。许多研究表明^[9-12],AMH水平在自然周期各阶段均无明显波动,因此其检测不受月经周期的限制,而且在不同的月经周期中也相对稳定,相应预测价值优于bFSH和INHB。AMH预测POR界值的敏感度为40%~97%,特异度为78%~92%^[5];但由于国内检测技术问题并未广泛应用于临床。

2.4.4 INHB INHB亦由窦卵泡的颗粒细胞产生,主要功能是抑制垂体FSH分泌,其水平的下降提示卵巢卵泡数量的减少、卵巢储备下降。INHB在月经周期第2~4日测定,以40~45 μg/L为预测POR的界值,敏感度为40%~80%,特异度为64%~90%^[8],但亦由于国内检测技术问题同样并未广泛应用于临床。

2.4.5 卵巢体积 一般认为卵巢体积<3 cm³,预示POR。但由于测量仪器及测量者差异,本项指标应与其它指标同时应用,才能评价卵巢功能。

综上所述,目前认为AMH结合AFC是评价卵巢储备功能灵敏度和特异度最好的2个指标,如果不能进行AMH的监测,AFC的预测价值为最高,同时参考bFSH的值。

3 POR病因

POR机制尚未阐明,目前认为病因有以下几点:

3.1 年龄

年龄是卵巢反应性最重要的影响因素,随着年龄的增大,卵巢反应性逐渐下降,>35岁下降速度更明显。随年龄增加,卵泡的数量下降,且卵子的质量也下降^[13]。对IVF/ICSI中未受精卵子做染色体分析,结果显示染色体降解发生率随年龄增加而升高;卵泡闭锁率增加会使生育能力下降的同时增加卵母细胞核的异常和非整倍体发生率。随年龄增长,POR发生率增加,在>40岁的女性中发生率>50%^[6]。

3.2 遗传和免疫因素

①染色体畸变;②细胞Gn受体缺陷,卵巢对Gn的反应低下,Gn受体减少,受体后的信号转导异常,已证实基因突变可引起Gn受体结构和功能发生异常而导致卵巢反应不良;③部分患者体内存在抗透明带抗体;④易感基因多态性,单个基因多态性对卵巢反应性影响有限,卵巢的反应性是多基因共同作用的结果;⑤先天性酶缺失。

3.3 获得性因素

卵巢手术、自身免疫性疾病、盆腔感染、化疗及盆腔放疗等都会直接或间接影响ORT,降低其反应性。

3.4 体质指数(BMI)

通过阴道超声研究卵巢储备与BMI在不孕症患者和正常生育妇女之间的关系显示^[14],30~39岁不孕症组卵巢的体积和BMI呈负相关,可以推测随着体质量的增加,生育能力则随之降低。

3.5 既往促排卵用药不当

低反应史,包括未正确评估卵巢储备功能以及促排卵方案使用不当,过度的降调节以及Gn的使用量不足。

3.6 环境因素

①长期接触有机溶剂、聚氯联二苯多环芳烃、氯乙烷、杀虫剂、重金属等有害物质;②辐射;③不良生活习惯,如节食、肥胖、饮酒、吸烟及咖啡因等均可直接或间接损害卵巢功能,致其反应性下降。

3.7 原因不明的POR

有部分基础FSH水平及E₂等水平均正常、ORT正常的患者,会在超促排卵过程中出现POR,又称为未预期的卵巢低反应(unexpected poor ovary response)。此类卵巢反应不良的文献报道很少,因

此类患者往往在 IVF 治疗前无法正确预测其卵巢反应不良,只有在控制性卵巢刺激(COS)治疗中其才体现出来。

4 POR 患者 IVF 周期促排卵方案

对于具有 POR 危险因素的及明确诊断为 POR 的患者,须准确评估 ORT 后选择个体化的促排卵方案,是第一周期和多个刺激周期成功的关键。

4.1 COH 方案的选择

4.1.1 促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)长方案 前1个月经周期的黄体期给予 GnRHa 进行垂体降调节,当垂体完全脱敏后减少GnRHa的剂量,同时给予Gn刺激多卵泡发育,应用GnRHa有效地抑制内源性LH分泌,但同时也抑制了内源性 FSH 的产生。垂体降调节对POR患者出现垂体过度抑制,导致Gn启动剂量增加、卵巢反应性下降,因此对POR患者和具有POR危险因素的患者是否适用受到质疑。对POR患者降低GnRHa的使用剂量能够降低取消率,提高获卵数和胚胎数,从而使妊娠率有升高的趋势^[15]。也可在黄体期开始降调节,使用Gn前停用GnRHa的方案(GnRHa“stop”),此方案虽然能够增加获卵数,减少Gn的用量,但是妊娠结局无明显提高^[16]。

4.1.2 GnRHa 短方案 与长方案相比,减少了前一个黄体期的垂体降调节时间,在早卵泡期与Gn一起使用GnRHa,不仅能够有效地抑制内源性LH分泌,而且可以起flare up作用,使早卵泡期FSH分泌剧增,启动卵泡募集,有利于内源性Gn的释放,减少Gn的用量,增加获卵数。为了进一步减少对POR患者的垂体抑制作用,在早卵泡期使用GnRHa后停用,该超短方案同样利用GnRHa对垂体产生的flare up作用,使早卵泡期FSH分泌剧增,启动卵泡募集,同时给予高剂量外源性Gn,促进卵泡发育,获卵更多。但是大量资料显示^[16],其临床结局并不优于长方案和拮抗剂方案。

4.1.3 促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRHA)方案 GnRHA 不仅能直接有效地抑制早发LH峰,而且在卵泡发育的中、晚期开始使用,避免了早卵泡期卵泡募集阶段内源性FSH和LH的显著抑制,使卵泡发

育的早期更接近于自然。Meta分析显示^[17],GnRHA方案和GnRHa方案对POR患者的IVF结局无统计学差异,但是GnRHA方案减少了Gn用量和缩短了Gn使用时间。

4.2 用药的选择

4.2.1 Gn 的剂量 POR患者卵巢储备下降并且对Gn的反应性下降,增加Gn剂量从标准的150~300 IU/d提高到450~600 IU/d,以此来提高卵巢的反应、增加获卵数,这也是目前针对POR患者普遍使用的治疗方案。也有研究显示^[18],对于AFC<5枚的患者Gn使用剂量从150 IU增加到300 IU,并未提高平均获卵数和继续妊娠率。

4.2.2 卵泡晚期添加 LH 卵泡发育和成熟需要一定的LH活性,诱导卵巢局部产生各种因子以促进卵泡膜细胞的生长、雄激素和雌激素的生成。随着年龄的增长,卵巢旁分泌功能随着ORT的降低而降低,LH过低,可能影响卵子的成熟。虽然目前尚无前瞻性研究证据证实添加LH能够提高临床妊娠率,在卵泡募集的早期添加LH能够改善卵子成熟度和受精率,从而提高可利用胚胎率。特别是第1周期被预测为非POR的患者,在第2个刺激周期不增加Gn用量,而全程添加LH,能够提高获卵数、卵成熟率和可利用胚胎率。

5 POR 患者 IVF 非传统促排卵方案

对于有过IVF促排卵史的POR患者,回顾患者的病史及上一周期的促排卵方案、具体用药、卵泡发育的情况、扳机时机、获得的卵母细胞成熟情况、受精结局及胚胎质量等,对POR患者进行IVF促排卵治疗时,可考虑采用以下非传统的促排卵方案。

5.1 微刺激方案^[19]

克罗米酚(CC)50~100 mg[或来曲唑(LE)2.5~5.0 mg],加或不加Gn(一般不超过150 IU),加或不加拮抗剂或后期用低剂量(CC 25 mg)抑制LH峰,GnRHa或hCG扳机,酌情可用环氧化酶-2(COX-2)抑制剂(非甾体类消炎药,NSAID),如吲哚美辛、芬必得、消炎痛等预防卵泡提前破裂。为减少CC对内膜的影响,可将CC减量至12.5 mg/d,也可在卵泡增多、增大后改用GnRHA抑制LH,从而增加新鲜

胚胎移植的机会。CC引起内膜变薄或其他原因导致内膜变薄时应尽量冻存胚胎(采取玻璃化冷冻),随后采取措施改善内膜后再解冻胚胎进行移植,效果更好。微刺激方案的优势是经济、简单、周期短;OHSS及其他不适的发生风险低;对患者更友善,减少患者的流失;能够获得较好的卵子和胚胎质量及内膜容受性。

5.2 自然周期^[20]

主要适用于:①因病(如激素相关性恶性肿瘤,乳腺癌、卵巢恶性肿瘤等)不能进行卵巢刺激;②至少2个刺激周期胚胎质量差;③女方年龄>40岁;④自愿选择自然周期;⑤bFSH为15~25 IU/L,甚至更高;⑥AFC为1~2个。根据月经周期的长短可在月经周期的第6~8日开始监测,监测过程中应随时关注性激素LH、E₂、P的变化,特别是E₂的变化,以决定是否注射GnRHa扳机及取卵时机,适时应用NSAID以预防卵泡提前破裂,可提高获卵率^[21]。

5.3 改良自然周期

适用于月经周期极不规律,卵巢功能已濒临衰竭状态,偶然可见卵巢内有生长的卵泡后,为促进卵泡生长和防止卵泡提前破裂而加用Gn或拮抗剂,之后监测卵泡,适时进行hCG扳机及取卵。

5.4 黄体期促排卵^[22]

此法为优势卵泡排卵或P水平上升后继续促排卵后取卵,适用于其他促排卵方法无法取得有效胚胎者。排卵后1~3d,卵巢内有直径<8mm的卵泡3个左右者,可尝试黄体期促排卵。黄体期促排卵可用hMG 225 IU/d和LE 2.5 mg/d,1周后开始监测卵泡发育情况,当主导卵泡直径>12mm时停用LE,如果排卵后12d卵泡直径还没有达到14mm,就需用安宫黄体酮(MPA)10 mg/d来预防出血,当至少3个卵泡直径>18mm或1个直径>20mm时,醋酸曲普瑞林0.1 mg皮下注射扳机,32~36h后取卵,冻存所有胚胎,以备解冻移植。

6 POR患者常用的预治疗方法

卵巢对促排卵治疗反应低下是卵巢功能减退的标志,9%~24%的IVF/ICSI促排卵周期为POR^[23]。POR常导致所获卵子少,胚胎质量差,影响妊娠率。为改善IVF治疗结局,在促排卵前进行预处理,提高

卵巢对促排卵药物的敏感性,增加卵子数量和质量。目前常用的预治疗药物有GH类药物、雄激素、芳香化酶抑制剂、雌激素、避孕药、乙酰胆碱酯酶抑制剂、抗氧化药物等。

6.1 GH

GH作为旁分泌激素在卵巢甾体激素合成和卵泡发育中起重要作用。在POR患者中添加GH协同Gn可增加颗粒细胞上的LH受体水平和刺激卵巢芳香化酶的活性,从而改善卵巢对Gn的反应性,促进POR患者卵泡的募集,并且增加子宫内膜容受性,有利于胚胎着床。RCTs研究显示^[24],POR患者长方案、micro-dose flare up(MDF)方案中从前一月经周期第21日开始应用GH 4~24 IU/d,直至hCG注射日,可以提高临床妊娠率和活产率。也有在Gn启动前的1~2个月隔日应用4~24 IU/d,启动后改为1~5 IU/d,5~7d后停药,可能有助于改善子宫内膜,提高临床妊娠率和活产率。也有研究认为^[25],GH增加了获卵数和双原核(2PN)数,提高了卵巢反应性,但对妊娠结局无改善。总的来说,GH治疗在POR患者的促排卵中是获益的,能改善卵巢的反应性^[26]。

6.2 雄激素

雄激素在卵泡微环境的适量积聚,可促进颗粒细胞的增殖,增加窦前和窦卵泡的数量,刺激早期卵泡的生长。在POR患者中增加卵泡微环境雄激素浓度的治疗可能增加IVF患者卵巢刺激的卵泡数和成熟度,这些治疗包括DHEA、经皮给药睾酮、添加芳香化酶抑制剂、添加LH、添加hCG等。

6.2.1 DHEA 早期的研究显示^[27],DHEA可改善POR者ART过程中卵巢的反应性,改善胚胎质量,降低流产率,增加妊娠率。目前全世界超过1/4的IVF中心对POR患者使用DHEA。Meta分析结果显示^[28-30],DHEA预处理对POR患者长方案、MDF方案、抑制剂方案中获卵数、妊娠率和活产率无改善作用。

6.2.2 睾酮 根据Meta分析和随机对照试验(RCTs)研究^[31,32],在长方案、MDF方案以及抑制剂方案中促排卵治疗前应用睾酮,能显著增加POR患者的获卵数、活产率,起始周期临床妊娠率和移植周期临床妊娠率。应用方法为促排卵前每日涂敷经皮睾酮凝胶(1%TTG 12.5 mg)1.25 mg,持续应用21d,

在应用 Gn 日停药。

6.2.3 LE LE能抑制颗粒细胞芳香化酶的活性,增加卵巢内雄激素水平,促进颗粒细胞 FSH 受体的表达,改善卵巢对 FSH 的反应性。LE 已经广泛应用于多囊卵巢综合征(PCOS)患者、肿瘤患者以及大龄患者的促排卵治疗。在卵巢早衰(POR)患者中,目前的 RCT 研究结果认为^[33,34], IVF 常规卵巢刺激方案中添加 LE(周期第 2~6 日, 2.5~5.0 mg/d),可以减少 Gn 用量,缩短 Gn 刺激时间,减少治疗费用,获得更合适的激素环境,降低流产率,但是不能改善妊娠率、活产率。

6.3 雌激素

POR 患者卵巢储备低下,前一月经周期黄体末期 FSH 上升(rising FSH)过早,促使卵泡募集提前,月经第3日促排卵后主导卵泡过早出现,卵泡发育不平衡,获得成熟卵子数目减少。在前一周周期黄体期应用雌激素可以抑制过早升高的上升型FSH,抑制黄体期过早募集卵泡,促使卵泡同步生长;同时外源性雌激素治疗,抑制循环 FSH,上调颗粒细胞 FSH 受体,增加颗粒细胞对 FSH 的敏感性。LH 峰后 10 d 或者前一周期第 21 日开始口服补佳乐 2 mg bid,直至月经第 3 日,或者直至 hCG 注射日,雌激素预处理能降低 POR 患者抑制剂方案的周期取消率,并能获取更多的卵和正常 2PN 卵,高质量胚胎数、妊娠率有升高趋势,但无统计学差异^[35],提示黄体期雌激素预处理能提高 POR 患者 Gn 对卵巢的反应性。

6.4 口服避孕药(OC)

在 POR 患者中,因为晚黄体期上升型 FSH 过早升高,促使卵泡提早发育,在早卵泡期卵泡大小差异很大,黄体期使用雌激素、避孕药或者 GnRHa 抑制 FSH,都能改善早卵泡期卵泡发育的同步性,改善短方案的卵巢反应性^[36]。采用抑制剂方案使用 OC 预处理的 POR 患者,卵巢反应性优于未使用 OC 者,但 OC 预处理不能提高妊娠率。同时 POR 患者 OC 预处理抑制剂方案与低剂量 GnRHa 长方案妊娠结果相当,且可以减少刺激天数和 FSH 使用总量。

6.5 吡啶斯的明

吡啶斯的明是一种乙酰胆碱酯酶抑制剂,通过增强乙酰胆碱的作用,可以抑制脑内生长抑素的释放,从而增加 GH 的分泌。POR 患者常规长方案中,自给予 Gn 促排卵日开始口服吡啶斯的明 30 mg bid,

直至 hCG 注射日,结果显示口服吡啶斯的明后 Gn 用量减少和使用时间缩短,获卵数、受精率显著升高,但不能改善临床妊娠率^[37]。

6.6 左旋精氨酸

左旋精氨酸是很多细胞内和细胞间生物活动的调节器。体内一氧化氮(NO)的来源是左旋精氨酸,而 NO 与卵泡发育和子宫内膜容受性相关。POR 患者常规短方案中,口服左旋精氨酸 16 g/d,可使周期取消率下降,获卵数及可移植胚胎数显著增加,左旋精氨酸添加组患者子宫和卵泡血流与对照组比更丰富,但妊娠率无显著改善^[37]。

对于 POR 者,促排卵治疗前的预处理采用何种方案更有效,目前尚缺乏有力的循证医学证据,较为肯定的意见认为 GH 和雄激素预处理或许能改善卵巢反应性和胚胎质量,提高妊娠率和出生率。

7 POR 中医治疗方法

“POR”是现代医学的病名,在中医古籍中并无记载。根据其临床症状归属于中医“不孕”、“月经不调”、“经断前后诸证”、“闭经”、“血枯”等病证。根据不同病因制定相应的治疗原则:补肾养血、活血化瘀、疏肝理气,以补肾为主。

目前中医治疗 POR 常用方法主要有中药、针灸、中医外治等,应用这些方法已经取得了一定的临床疗效,并在进一步探索和论证中。

7.1 中药治疗 POR

中药治疗 POR 遵循补肾养血、活血化瘀、疏肝理气的治疗原则,辨证施治,以补肾健脾为主^[38]。填补肾精以熟地、紫河车、石斛、菟丝子、桑葚子、覆盆子、肉苁蓉、巴戟天等为主,疏肝健脾以山药、莲肉、黄精为主,偏阴虚者,佐以滋肾阴药,如沙参、玉竹等;偏阳虚者,加温补肾阳药,常用药物有淫羊藿、巴戟天、紫石英、腹胀者去滋腻之熟地,小便短赤者加车前子清热利湿,大便干结者加生白术。注重补肾健脾,健后天以补先天,先后两天并重,从而使补肾填精之力事半功倍。

因时制宜主要体现在:经期以桃红四物汤加减乘势利导,促使经血排出,促使卵巢功能得以改善和恢复,为始基卵泡发育成窦前卵泡做好准备,也为募集与促排卵打下良好基础。进入人工助孕周期后脾、肾双补,兼以疏肝,此期围绕阴长为主,兼顾护

阳,从肾论治,健脾益气,滋养卵泡正常生长,同时疏肝理气,调节患者紧张焦虑情绪。健脾益气药物为党参、黄芪、茯苓、黄精、芡实等,补肾精的药物为菟丝子、枸杞子、桑椹子、覆盆子,滋补肾阴的药物以石斛、玉竹、百合、女贞子等为主,善补阴者必于阳中求阴,加紫河车、巴戟天、仙灵脾等温补肾阳的药物,如此脾、肾双补,补肾填精,健脾益气,后天助先天,合力共助卵泡发育长养,提高促排卵的成功率。现代研究表明^[39],补肾中药配合 COH 方案可明显减少 Gn 用量,提高卵巢反应性,增加获卵数,改善卵子质量,提高妊娠率。补肾活血法能对 ORT 低下者进行干预的效应机制为调节生殖激素、抑制卵巢颗粒细胞凋亡、促进卵巢血管生成^[40]。

7.2 针灸治疗 POR

针灸作为祖国传统医学的瑰宝,发展至今已有手针、电针、经皮穴位神经电刺激等多种方法。对于 POR 的治疗来讲,主要重视穴位和频率的选择。研究表明^[41],针刺能够正向调整下丘脑-垂体-卵巢轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴的分泌功能,使促性腺激素的分泌趋于正常,改善卵巢功能和卵子质量、提高 IVF-ET 妊娠率,同时能改善患者卵巢储备能力,调节月经情况及降低 FSH、LH 水平。现代研究证实^[42],低频电刺激可以改善卵巢血供,提高卵巢反应性。所以治疗的代表性频率一般选择 2 Hz。穴位选择以冲任脉穴位为主,兼取足少阴肾经、足太阳膀胱经及足阳明胃经穴位,补肾调冲的同时兼以顾护脾胃。经皮穴位神经电刺激仪,具有固定的频率和强度,无需刺破皮肤,患者易于接受,前期已经有临床数据证实其效果^[43,44]。POR 选取的穴位主要有 3 组:第 1 组为双侧子宫穴、三阴交穴;第 2 组为双侧天枢穴、关元穴、中极穴;第 3 组为双侧肾腧穴、命门穴、腰阳关穴。除月经期外,每日将 3 组穴位分早、中、晚 3 次做完^[45],频率选择 2 Hz,电刺激强度为 20~30 mA,治疗周期为 1~3 个月经周期。研究证实^[46],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,诸穴共奏调畅冲任任气胞宫之效。通过临床实践证明^[47,48],进入 IVF

周期前给予经皮穴位电刺激可提高窦卵泡的数目,可显著提高胚胎的质量、受精率、优质胚胎率等。中药配合针灸能够相得益彰,发挥更好的治疗效果。中医外治用于 POR 的主要有脐灸、督灸及针刺经络放血疗法。

参考文献:

- [1] Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril*, 2011, 96(5): 1058-61.e7.
- [2] Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, et al. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertil Steril*, 1983, 39(2):167-73.
- [3] Campbell S, Goessens L, Goswamy R, et al. Real-time ultrasonography for determination of ovarian morphology and volume. A possible early screening test for ovarian cancer? *Lancet*, 1982, 20(1):425-6.
- [4] Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas*, 1998, 30(2):137-42.
- [5] Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*, 1998, 69(3):505-10.
- [6] Ferranetti 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. *Hum Reprod*, 2011, 26(7):1616-24.
- [7] El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, et al. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve an eight year study. *Hum Reprod*, 2002, 17(6):1519-24.
- [8] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 98(6): 1407-15.
- [9] Tsepidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*, 2007, 22(7):1837-40.
- [10] Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, et al. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrin Metab*, 2006, 91(10):4057-63.
- [11] La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, et al. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*, 2006, 21(12):3103-7.

- [12] Renato F, Daniel H, Jean B, et al. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*, 2005, 20(4):923-7.
- [13] Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for estimating menopause. *Hum Reprod*, 1992, 7(10):1342-6.
- [14] Zaidi S, Usmani A, Shokh IS, et al. Ovarian reserve and BMI between fertile and subfertile women. *Coll Physician Surg Pak*, 2009, 19(1):21-4.
- [15] Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, et al. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*, 1994, 62(2):343-6.
- [16] Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A, et al. High doses of gonadotropins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod*, 2000, 15(11):2292-6.
- [17] Sbracia M, Farina A, Poverini R, et al. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols for superovulation in patients ≥ 40 years old undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 2005, 84(3):644-8.
- [18] Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, et al. A three-arm randomised controlled trial comparing gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist long regimen versus GnRH agonist short regimen versus GnRH antagonist regimen in women with a history of poor ovarian response undergoing *in vitro* fertilisation (IVF) treatment: poor responders intervention trial (PRINT). *Reprod Health*, 2007(4):12.
- [19] Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online*, 2007, 15(2):134-48.
- [20] Matsuura T, Takehara Y, Kaijima H, et al. Natural IVF cycles may be desirable for women with repeated failures by stimulated IVF cycles. *J Assist Reprod Genet*, 2008, 25(4):163-7.
- [21] Kawachiya S, Matsumoto T, Bodri D, et al. Short-term, low-dose, non-steroidal anti-inflammatory drug application diminishes premature ovulation in natural-cycle IVF. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24(3):308-13.
- [22] Kuang YP, Hong QQ, Chen QJ, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril*, 2014, 101(1):105-11.
- [23] Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril*, 2011, 96(5):1058-61.e7.
- [24] Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, et al. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by *in-vitro* fertilization: a systematic review and Meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(6):613-22.
- [25] Eftekhari M, Aflatoonian A, Mohammadian F, et al. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287(5):1017-21.
- [26] de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, et al. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertil Steril*, 2011, 96(5):1069-76.
- [27] Sonmez M, Ozmen B, Cil AP, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves ovarian response and cycle outcome in poor responders. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(4):508-13.
- [28] Yeung TW, Chai J, Li RH, et al. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and *in vitro* fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril*, 2014, 102(1):108-15.
- [29] Kara M, Aydin T, Aran T, et al. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 173:63-5.
- [30] Narkiewicz A, Maalouf W, Campbell BK, et al. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a Meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013(11):44.
- [31] Kim CH, Howles CM, Lee HA. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. *Fertil Steril*, 2011, 95(2):679-83.
- [32] Luo S, Li S, Li X, et al. Effect of pretreatment with transdermal testosterone on poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI: a Meta-analysis. *Exp Ther Med*, 2014, 8(1):187-94.
- [33] Lee VC, Chan CC, Ng EH, et al. Sequential use of letrozole and gonadotrophin in women with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*, 2011, 23(3):380-8.
- [34] Mohsen IA, El Din RE. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI.

- Gynecol Endocrinol, 2013, 29(2):105-8.
- [35] Chang EM, Han JE, Won HJ, et al. Effect of estrogen priming through luteal phase and stimulation phase in poor responders in *in-vitro* fertilization. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(3): 225-30.
- [36] Fanchin R, Mendez Lozano DH, Schonauer LM, et al. Hormonal manipulations in the luteal phase to coordinate subsequent antral follicle growth during ovarian stimulation. Reprod Biomed Online, 2005, 10(6):721-8.
- [37] Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, et al. Adjuvant l-arginine treatment for *in-vitro* fertilization in poor responder patients. Hum Reprod, 1999, 14(7):1690-7.
- [38] 沈明洁, 齐聪, 匡延平, 等. 补肾健脾法治疗体外受精胚胎移植中卵巢低反应临床研究. 上海中医药杂志, 2014, 48(3):57-9.
- [39] 李东. 补肾养血活血法联合体外受精—胚胎移植对妊娠率的影响. 中医杂志, 2008, 49(12):1084-6.
- [40] 许小凤, 谈勇. 补肾活血法对卵巢储备功能低下干预的效应机理研究与临床证治探讨. 南京: 南京中医药大学, 2010: 4-6.
- [41] 马瑞芬, 陆海娟, 施孝文. 中药合穴位针刺治疗排卵障碍性不孕疗效观察. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16(1):62.
- [42] Stener-Victorin E, Kobayashi R, Watanabe O, et al. Effect of electro-acupuncture stimulation of different frequencies and intensities on ovarian blood flow in anesthetized rats with steroid-induced polycystic ovaries. Reprod Biol Endocrinol, 2004, 2:16.
- [43] 米慧, 巩爱玲, 孙伟, 等. 经皮穴位电刺激治疗卵巢低反应30例疗效观察. 山东中医药大学学报, 2013, 37(6):495-6.
- [44] 邱文喜, 张小玉, 林晓霞. 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. 中国性科学, 2012, 21(7):22-4.
- [45] 朱娜. 经皮穴位电刺激对卵巢反应不良不孕患者妊娠结局影响的临床研究[硕士论文]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [46] 沈晓明, 杜元灏, 石学敏. 针灸对下丘脑-垂体-卵巢轴的影响. 针灸临床杂志, 2002, 18(2):41-2.
- [47] 李玉. 经皮穴位电刺激对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)患者妊娠结局影响的临床研究[硕士论文]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [48] 姚娟. 经皮穴位电刺激对卵巢低反应患者胚胎质量及妊娠结局相关影响分析. 中国实用医药, 2014, 13(9):155-6.

(2014年12月17日 收稿)

A consensus of poor ovarian response

Xue-qing WU, Rui KONG, Li TIAN, Fei GONG, Lin-li HU, Ying-pu SUN,
Xin-na CHEN, Yi-min ZHU, Yan-jun HU, Wei SUN, Jie QIAO

(Society of Reproductive Medicine Study Groups of the Chinese Medical Association)

【ABSTRACT】 Poor ovarian response (POR) is the pathological state of ovarian stimulation. POR can be diagnosed when at least two of the following three features must be present: 1) advanced maternal age (aged over 40 years) or any other risk factor for POR; 2) a previous POR (oocytes retrieved less than or equal to 3 in conventional protocols); 3) an abnormal ovarian reserve test (ORT) [antral follicle count (AFC) <5-7 or anti-Müllerian hormone (AMH) <0.5-1.1 µg/L]. The causes of POR were mainly related with age, genetic factors, immune factors, and/or environmental factors. In IVF treatment, besides conventional GnRHa long and short protocols, and GnRHA protocols for ovarian stimulation, microstimulation, natural cycle scheme can be chosen. In addition, growth hormone (GH), androgen (A), estrogen, oral contraceptives (OC), and Chinese traditional medicine can be used in pretreatment which may improve the treatment outcomes.

Key words: poor ovarian response (POR); controlled ovarian hyperstimulation (COH); *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET); Chinese traditional medicine