



中药对 IVF 患者临床妊娠率的疗效

吴馨怡医师
蔡欣容医师

主要内容

- 1) 体外受精-胚胎移植 (IVF-ET)主要内容简介
- 2) RCT 分析
- 3) Meta-分析： 中药对IVF妊娠结局影响
- 4) 总结

什么是不孕症？

凡婚后未避孕，有正常性生活，同居**1年**以上没有成功妊娠。

世界卫生组织（WHO）：定义为**1年**

美国生殖学会（American Society for Reproductive Medicine）对35岁以上女性不孕定义为**半年**。

原发性不孕（“全不产”）：从未妊娠者

继发性不孕（“断绪”）：有过妊娠而后不孕

在新加坡大约影响~**15%**的育龄夫妇。

大约**40%**是女性不孕因素，**40%**是男性不育因素，其余**20%**是双方因素。

女性不孕原因：

- 1) 排卵功能障碍 (~20%)
- 2) 输卵管因素 (~35%)
- 3) 子宫及子宫颈因素
- 4) 子宫内膜异位
- 5) 男性不育 (30-40%)
- 6) 免疫与不明诱因 (5-10%)

西医不孕症主要治疗方法

1) 药物

2) 手术

3) 辅助生殖技术（Assisted Reproductive Technology ART）：

- **人工授精：**包括丈夫精液人工授精（AIH）和供精人工授精（AID）
- **体外受精 - 胚胎移植技术：**包括体外受精 - 胚胎移植（IVF）、配子或合子输卵管内移植（GIFT或ZIFT）、卵胞浆内单精子显微注射（ICSI）、胚胎冻融（CET/FET）、植入前胚胎遗传学诊断（PGD）等。

AIH: Artificial Insemination with Husband's Sperm

AID: Artificial Insemination by Donor

IVF: In-vitro Fertilization

GIFT: Gamete Intrafallopian Transfer

IFT: Zygote Intrafallopian Transfer

ICSI: Intracytoplasmic Sperm Injection

CET/FET: Cryo-Embryo Transfer/ Frozen Embryo Transfer

PGD: Pre-implantation Genetic Testing

什么是体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) ?

体外受精术 (IVF-ET)，也称为试管婴儿治疗，是利用实验技术将卵子和精子在体外受精的一种人工生育技术。

可包括以下几个阶段：

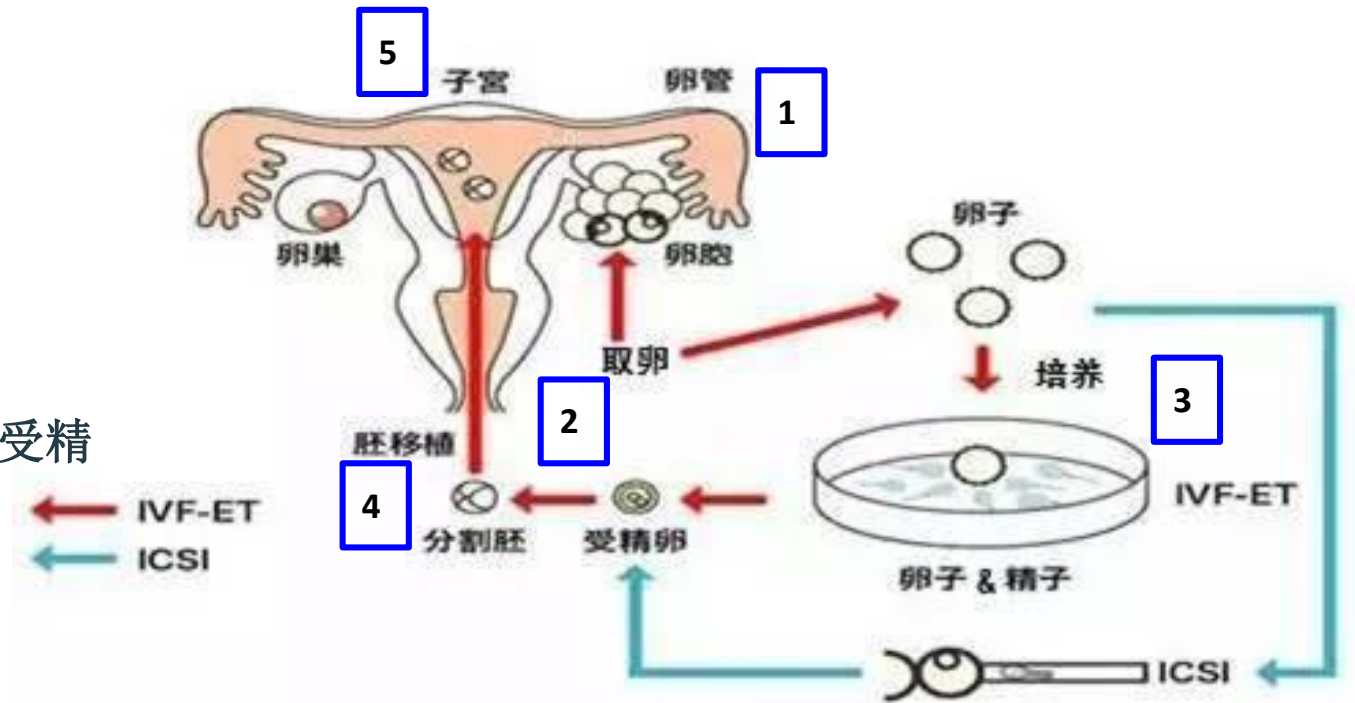
第一： 药物诱导多卵泡发育

第二： 经阴道超声取卵母细胞

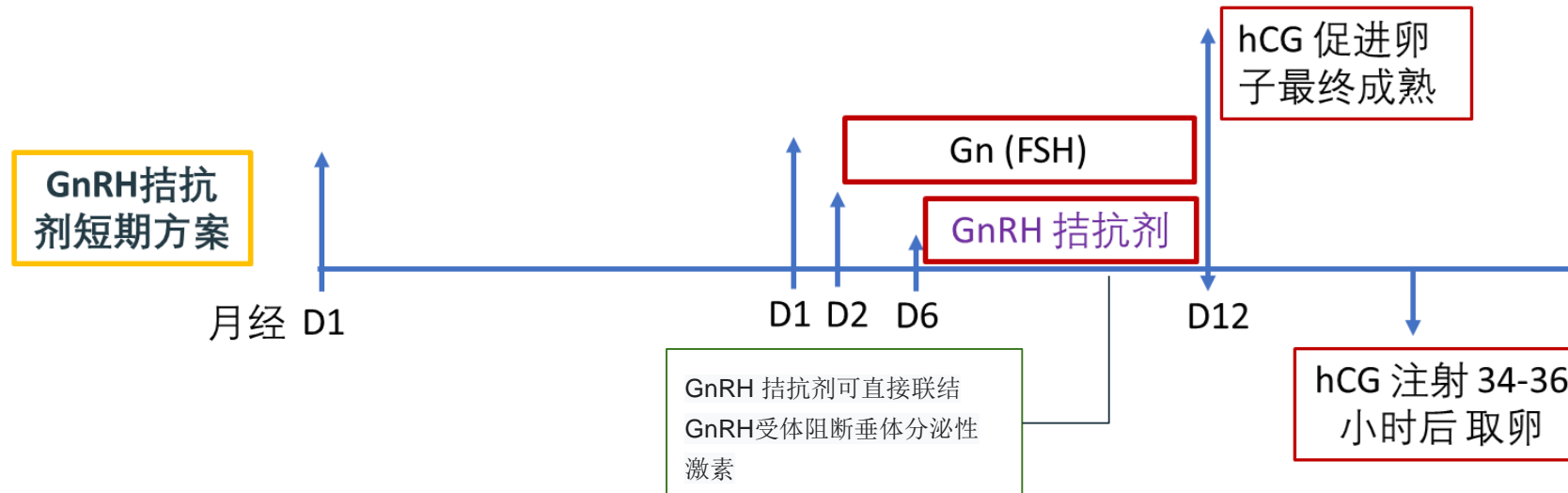
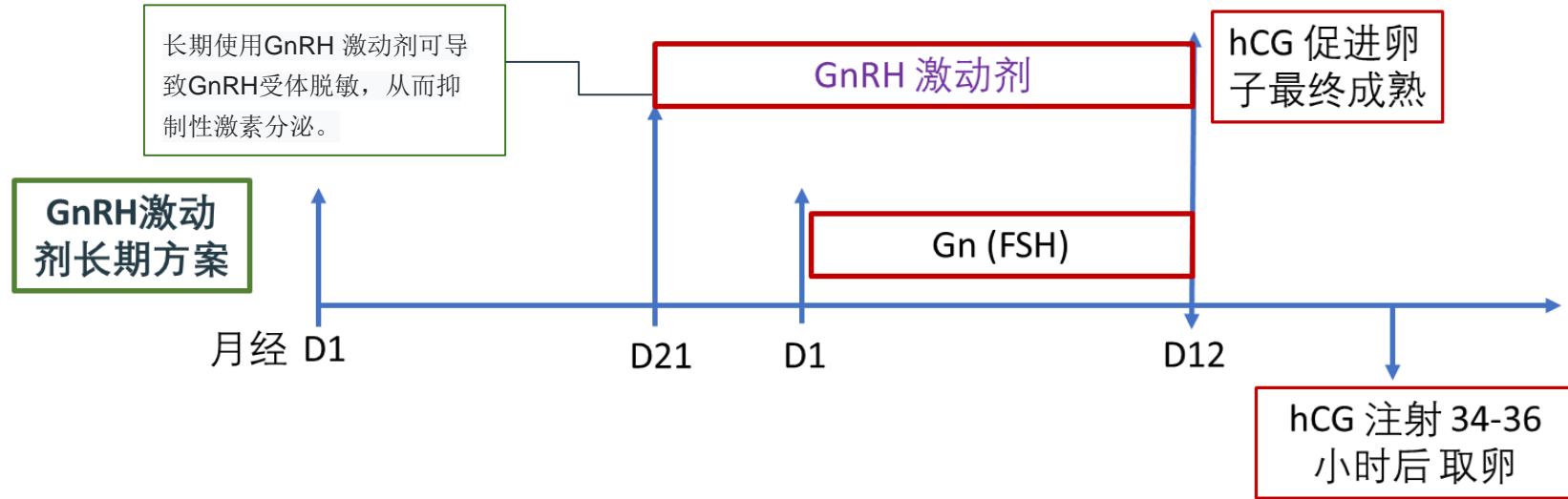
第三： 体外授精和胚胎培养 卵子与精子受精

第四： 胚胎移植

第五： 黄体支持



什么是体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) ?



体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 的适应症

- 1) 输卵管阻塞或功能障碍导致的卵子运输障碍
- 2) 子宫内膜异位症
- 3) 排卵障碍
- 4) 男方少、弱畸形精子症
- 5) 不明因不孕
- 6) 女性免疫性不孕

辅助生殖技术成功率

辅助生殖技术成功率：

随着年龄增长，成功率随即减低，尤其>40岁以后：

<30岁： 26.6%

30-34岁： 24.6%

35-39岁： 17.1%

>40岁： 6.7%

妊娠并发症也随着年龄增长增加。

IVF 次数	1	2	3	4	>4
临床妊娠率	33.7%	33.9%	28.9%	25.9%	21.0%
活产率	27.0%	27.4%	23.4%	16.1%	15.4%

<https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/response-to-adjourment-motion-on-providing-more-help-for-those-undergoing-ivf>

Meldrum DR, Silverberg KM, Bustillo M, Stokes L. Success rate with repeated cycles of in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril. 1998 Jun;69(6):1005-9. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00083-1. PMID: 9627284.

辅助生殖技术与中药合用使用率

美国前瞻性队列研究（Prospective cohort study）：17% 夫妻使用中药治疗不孕不育。

爱尔兰横断面研究（Cross-Sectional Study）：46% 在进行IVF治疗中使用中药辅助治疗，其中38%在IVF-ET前3个月使用中药治疗。

Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Shindel AW, et al. (2010) The use of complementary and alternative fertility treatment in couples seeking fertility care: data from a prospective cohort in the United States. *Fertil Steril* 93(7): 2169–2174.

Shannon J, El Saigh I, Tadrous R, Mocanu E, Loughrey J (2010) Usage of herbal medications in patients undergoing IVF treatment in an Irish infertility treatment unit. *Ir J Med Sci* 179(1): 63–5.

不孕症中医疗法

“肾藏精，主生殖，肾气盛则天癸至，任脉通，太冲脉盛，血溢胞宫，月事以时下”

一、分型论治，分为四大类型： (1) 肾虚证； (2) 肝郁证； (3) 痰湿证； (4) 血瘀证

二、分期论治，分为四期：

(1) 行经期（D1-7）：“重阳转阴”，治宜行气活血调经。

(2) 经后期（D6-10）：“阴长期”，治宜滋养肾阴，养血益精，促使子宫内膜修复增厚，促进卵泡发育。

(3) 经间期（D11-16）：“重阴转阳期”，治宜补肾通络，活血化瘀，促进排卵。

(4) 经前期（D17-28）：“阳长期”，治宜温阳补肾，滋养冲任，促进黄体成熟，以利受精卵著床。

IVF技术中会遇到哪些问题？

1) 促排卵过程中

- 卵巢低反应或卵巢储备功能减退，卵子取出过少或卵子质量差或空卵
- 卵巢过度刺激

2) 男方精子数少或活力太差，或畸形率高

3) 取卵过程中

- 盆腔炎，卵巢周围粘连，影响取卵，炎症渗出物过多，对卵子也有一定毒性作用

4) 受精过程中

- 卵子与精子产生免疫排斥反应，精卵不结合

5) 移植前

- 子宫内膜过薄
- 子宫内膜血流差

6) 移植后

- 子宫内膜容受性差

7) 受孕后

- 黄体支持
- 易栓证

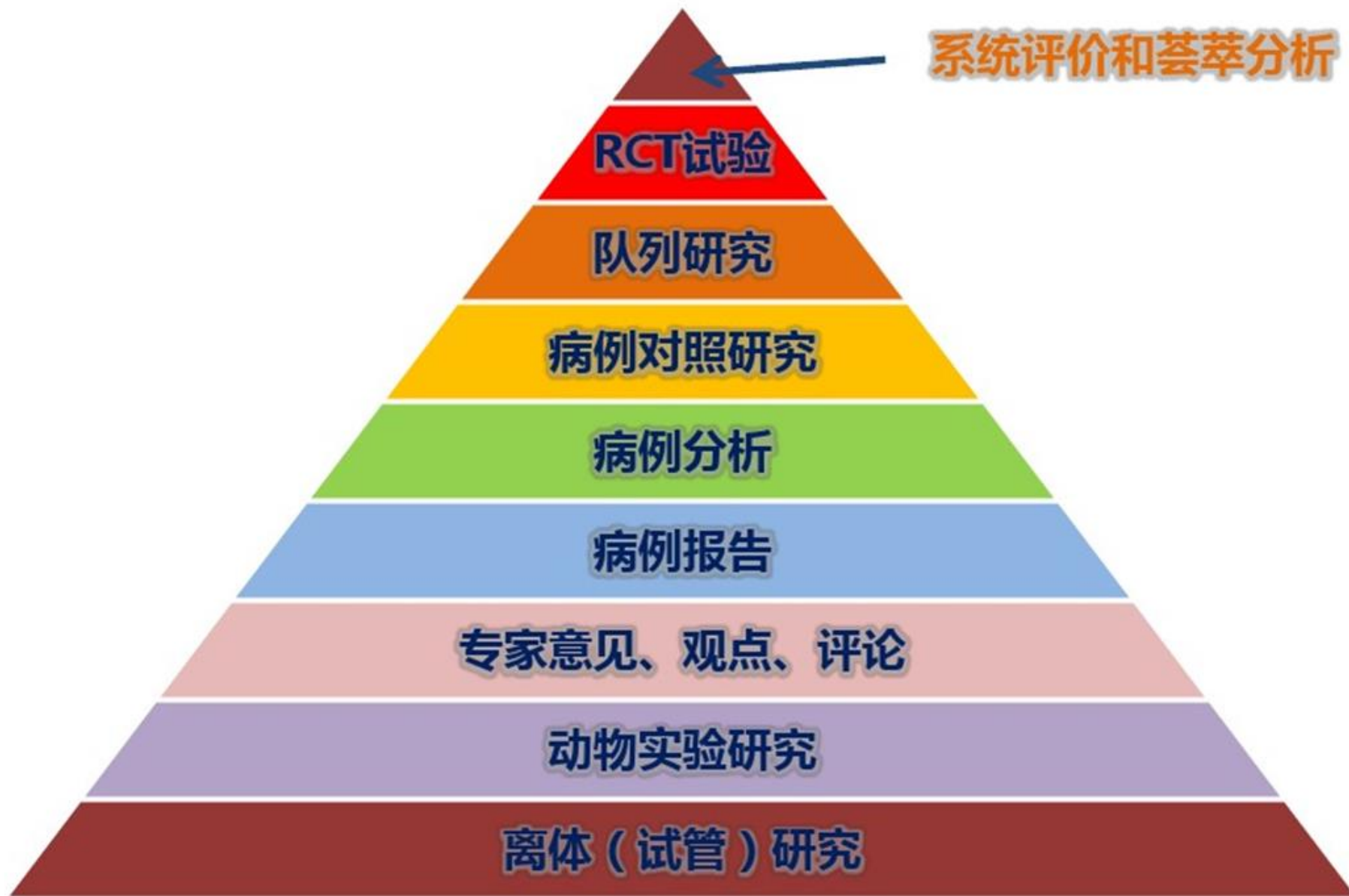
文献报道中药在IVF-ET可能的作用

- 1) 改善卵巢储备功能 (DOR-卵巢功能下降 和 POR卵巢低反应)
- 2) 提高卵子质量
- 3) 改善内膜容受性
- 4) 提高胚胎种植率
- 5) 减少早期妊娠流产率
- 6) 预防及治疗卵巢过度刺激征

中药是否可以增加IVF的成功率？

中药如何增加IVF的成功率？

使用中药安全吗？



RCT 1 分析

中药序贯周期疗法对高龄卵巢低反应患者在 IVF-ET 技术中的疗效观察

何军琴¹ 朱 萍¹ 李梦元¹ 张 莹¹ 杨 维¹
辛明蔚¹ 武 颖¹ 尹晓丹¹ 马延敏²

什么是卵巢低反应 (Poor Ovarian Response)

卵巢低反应 (Poor Ovarian Response, POR) 是卵巢对促性腺激素 (gonadotropin, 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、血雌二醇 (estradiol, E2) 峰值低、Gn 用量多、ART 周期取消率高、获卵数少和临床妊娠率低。

POR 诊断标准 [参照 2011 年欧洲人类生殖与胚胎学协会 (European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 的 Bologna 诊断标准], 至少具备下列 3 条中的 2 条:

- (1) 高龄 (年龄 ≥ 40 岁) 或存在 POR 的其他危险因素 (影响卵巢储备和卵巢反应性的遗传或获得性的疾病; 既往的盆腔炎、子宫内膜异位症、卵巢囊肿手术、放化疗史等)
- (2) 前次 IVF 周期 POR (常规方案获卵数 ≤ 3 个或周期取消)
- (3) 卵巢储备下降: 窦卵泡数 (antral follicle count, AFC) $< 5-7$ 个或抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) $< 0.5-1.1$ mg/L。

若患者年龄 < 40 岁或卵巢储备功能检测正常, 连续 2 个周期应用最大量的卵巢刺激方案仍出现 POR 亦可诊断。

RCT 1 一般资料

	试验组 (58)	对照组 (58)
年龄 (岁)	35 - 49; 平均 (39.50 ± 3.62)	35 - 46; 平均 (40.64 ± 3.28)
不孕年限 (年)	4.50 ± 3.30	5.50 ± 4.87
窦卵泡数 antral follicle count AFC (个)	4.33 ± 2.38	4.38 ± 2.78
抗苗勒管激素 anti-Müllerian hormone AMH (ng/mL)	1.62 ± 1.87	1.08 ± 0.97
基础促卵泡生成素 basic follicle stimulating hormone bFSH (IU/L)	11.62 ± 5.48	10.46 ± 3.89
基础黄体生成素 basic luteotropic hormone bLH (IU/L)	4.21 ± 2.52	3.61 ± 1.64
基础血雌二醇 basic estradiol bE2 (pg/mL)	45.51 ± 19.61	50.20 ± 19.15
两组一般资料比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。		

RCT 1 干预措施

对照组（58）： GnRH拮抗剂方案

实验组（58）： GnRH拮抗剂方案 + 中药

月经 D5-D14： 温肾养血方

柴胡 6g， 赤芍 10g， 白芍 10g， 泽兰 10g， 益母草 10g， 木香 6g， 香附 10g， 鸡血藤 10g， 怀牛膝 10g， 刘寄奴 10g， 苏木 10g， 生蒲黄 10g， 女贞子 10g， 覆盆子 10g， 菟丝子 10g， 枸杞子 10g， 仙灵脾 10g， 肉苁蓉 10g， 鹿角霜 15g。

月经 D15-D28： 培育方

桑寄生 12g， 菟丝子 12g， 川断 10g， 杜仲 10g， 椿根皮 10g， 石莲肉 10g， 苎麻根 10g， 芡实 12g， 山萸肉 10g， 升麻 6g， 熟地黄 10g， 山药 15g， 太子参 10g。

治疗3个月经周期。每天 1 剂，分 2 次服，早晚饭后半小时温服。

RCT 1 结果（卵巢功能指标-POR/DOR）

bFSH: 基础促卵泡生成素
bLH: 基础促黄体生成素
AMH: 抗缪勒管激素
AFC: 窦卵泡数

表1 试验组治疗前后 bFSH、bLH 及比值、AMH、AFC 及中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	bFSH (IU/L)	bFSH/bLH	AMH (ng/mL)	AFC (个)	中医证候积分(分)
治疗前	11.62 ± 5.48	4.46 ± 10.59	1.62 ± 1.87	4.33 ± 2.38	23.08 ± 5.23
治疗后	7.53 ± 2.09*	2.91 ± 2.74*	2.04 ± 2.85	6.29 ± 4.04*	7.81 ± 0.51*

注:与本组治疗前比较,* P < 0.01

卵巢储备功能低下: bFSH ↑

实验中, 治疗后的 bFSH 均显著下降, 提示中药治疗后可调节内分泌轴功能, 改善卵巢功能。

AFC 和 AMH 都是辅助生殖技术中卵巢反应性的良好预测因子

实验中, 治疗后 AMH 有升高趋势, 但差异无统计学意义, 考虑 AMH 的浓度与促性腺激素无关, 在整个月经周期中相对稳定, 短期内无明显变化。

实验中, 治疗后 AFC 显著升高, 提示中药治疗可以提高卵巢储备功能, 增加窦卵泡数量。

RCT 1 结果（实验室指标和临床结局比较）

表3 两组获卵数、受精数、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率及活产率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	获卵数(个)	受精数(个)	优质胚胎数(个)	周期取消率(%)	临床妊娠率(%)	活产率(%)
试验	58	6.83 ± 5.91 **	4.76 ± 4.31 **	2.74 ± 2.30 *	8.62 (5/58)	30.19 (16/53)	28.30 (15/53)
对照	58	3.83 ± 2.66	2.83 ± 2.31	1.88 ± 1.58	12.07 (7/58)	21.57 (11/51)	19.61 (10/51)

注:与对照组比较,* P < 0.05, ** P < 0.01

试验组的获卵数、受精数、优质胚胎数增加, 差异均有统计学意义 (P < 0.01, P < 0.05)。

试验组的周期取消率降低、临床妊娠率及活产率升高, 但差异无统计学意义 (P > 0.05)。

RCT 1 安全性

试验组中药治疗期间未出现发热、腹痛、恶心、呕吐等症状，肝、肾功能未见明显异常。

RCT 1 小结

- 1) 本研究在**IVF前3月**使用中药序贯疗法。本研究提示可改善卵巢储备功能，提高卵巢低反应 (POR) 状态但未见改善妊娠结局：
 - 虽未见取消周期的显著改善，但实验室指标显示获卵数，受精数 ($p<0.01$) 和优质胚胎数 ($p<0.05$) 明显改善，提示中药可促进卵泡发育，增加获卵数和优质胚胎，改善卵巢低反应。
 - 临床卵巢功能指标显示 bFSH 和 AFC 有明显改善 ($p<0.01$) 提示中药可改善卵巢储备功能。
- 2) 未见明显妊娠结局改善（临床妊娠和活产率）可能因素：1) 使用中药调理的时间； 2) 其他影响妊娠的因素； 3) 妊娠后继续使用中药的重要性。
- 3) 中药安全性：未出现不良反应。
- 4) （一）研究方法和报道方法有些许缺陷：本研究没有双盲试验，可存在偏倚风险，影响研究准确性和可靠性； 没有明确报告正式的样本量计算，没有遵循科研治疗疗程，这可影响研究准确性和可靠性。

RCT 2 分析

Effects of Chinese herbs combined with *in vitro* fertilization and embryo transplantation on infertility: a clinical randomized controlled trial

Jia Guo, Dong Li, Cheng Liu, Xiaolan Ji, Rong Li, Xiaoguo Du

RCT 2 一般资料

Table 1 Comparison of baseline characteristics in intervention (Chinese herb) and control groups

Item	Chinese herb group (<i>n</i> =216)	Control group (<i>n</i> =217)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	32.1±4.3	31.6±4.3
BMI ($\bar{x} \pm s$)	22.1±3.4	22.1±3.0
Years of infertility ($\bar{x} \pm s$)	4.9±3.4	4.9±3.2
bFSH (IU/L, $\bar{x} \pm s$)	7.1±2.4	6.9±2.1
bLH (IU/L, $\bar{x} \pm s$)	4.3±2.7	4.3±3.5
bE ₂ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	151.4±71.6	161.0±64.0
Primary/secondary [<i>n</i> (%)]	104 (54.8)/102 (45.2)	106 (53.4)/101 (46.6)
Female factor / male factor / couple [<i>n</i> (%)]	105 (48.6) / 56 (25.9) / 55 (25.5)	93 (43.9) / 66 (30.4) / 58 (26.7)
Standard long pattern / short pattern / sizekai pattern / ultra long pattern [<i>n</i> (%)]	122 (56.5) / 19 (8.8) / 55(25.4) / 20 (9.3)	120 (55.3) / 21(9.7) / 58 (26.7) / 18 (8.3)
IVF/ICSI [<i>n</i> (%)]	100 (46.3)/116 (53.7)	107 (49.3)/110 (50.7)

Notes: BMI: body mass index; bFSH: basal follicle-stimulating hormone; bLH: basal luteinizing hormone; bE₂: basal estrogen; IVF: *in vitro* fertilization; ICSI: intra-cytoplasmic sperm injection. *P*>0.05, in data of all the items between the two groups.

RCT 2 干预措施

对照组（217）： GnRH拮抗剂短期方案 / GnRH类似剂长期方案

治疗组（216）： GnRH拮抗剂短期方案 / GnRH类似剂长期方案 + 中药

月经 D3-D7： 二至丸合四物汤

女贞子15g，墨旱莲12g，枸杞子15g，菟丝子20g，熟地黄20g，山茱萸15g，当归10g，白芍12g，紫河车15g，山药20g。

脾虚便溏者：去白芍，加白术15g。

气虚者：加黄芪15g。

热盛津伤者：加黄芩10g，生地黄15g。

月经 D8-D12： 加味二仙初孕汤合四物汤

仙茅10g，淫羊藿15g，巴戟天15g，菟丝子20g，紫石英15g，熟地黄20g，当归15g，川芎10g。

咽干便秘者：加白术20g，生地黄15g，北沙参15g。

舌红苔黄热盛者：加黄芩12g。

紧张心悸失眠者：加香附10g，炒酸枣仁30g。

胚胎移植后 D1-D5： 温肾安胎汤

熟地黄15g，菟丝子20g，川续断15g，炒杜仲15g，桑寄生20g，巴戟天15g，枸杞子15g，丹参15g，黄芩10g，黄芪15g，当归10g。

胚胎移植后 D6-D15： 温肾安胎汤 去丹参

熟地黄15g，菟丝子20g，川续断15g，炒杜仲15g，桑寄生20g，巴戟天15g，枸杞子15g，黄芩10g，黄芪15g，当归10g。

汤剂口服，每日1剂，早晚 2 次温服。

RCT 2 结果（子宫内膜和实验室指标）

Table 2 Comparison of endometrial characteristics, number of acquired eggs, fertility and embryo quality in the two groups

Item	Chinese herb group (n=216)	Control group (n=217)	Statistic value	P value
Endometrial thickness (mm, $\bar{x} \pm s$)	10.84±1.75	10.52±1.50	- 2.312	0.021
Endometrium A [n (%)]	192 (88.9)	197 (90.8)	0.426	0.514
Average number of acquired eggs ($\bar{x} \pm s$)	13.93±7.87	13.60±7.29	- 0.519	0.604
Normal fertility rate [n (%)]	1760 (58.5)	1615 (54.7)	8.592	0.003
High-quality embryo rate [n (%)]	1047 (51.9)	929 (48.7)	4.389	0.036
OHSS incidence [n (%)]	8 (3.7)	9 (4.1)	0.023	0.879
Cycle-cancelling rate [n (%)]	11 (5.1)	21 (9.7)	3.325	0.068

实验中发现，治疗组的子宫内膜厚度显著增厚 ($P<0.05$), 并具有统计学意义。

子宫内膜厚度可以反应子宫内膜的功能，因此提示中药能改善子宫内膜的接受度，有利于胚胎着床。

治疗组的受孕率及优质胚胎率也有明显的提升 ($P<0.05$)。

OHSS: 卵巢过度刺激综合征

PCOS: 多囊卵巢综合征

RCT 2 结果（实验室指标和OHSS指标）

Table 2 Comparison of endometrial characteristics, number of acquired eggs, fertility and embryo quality in the two groups

Item	Chinese herb group (n=216)	Control group (n=217)	Statistic value	P value
Endometrial thickness (mm, $\bar{x} \pm s$)	10.84±1.75	10.52±1.50	- 2.312	0.021
Endometrium A [n (%)]	192 (88.9)	197 (90.8)	0.426	0.514
Average number of acquired eggs ($\bar{x} \pm s$)	13.93±7.87	13.60±7.29	- 0.519	0.604
Normal fertility rate [n (%)]	1760 (58.5)	1615 (54.7)	8.592	0.003
High-quality embryo rate [n (%)]	1047 (51.9)	929 (48.7)	4.389	0.036
OHSS incidence [n (%)]	8 (3.7)	9 (4.1)	0.023	0.879
Cycle-cancelling rate [n (%)]	11 (5.1)	21 (9.7)	3.325	0.068

研究者认为，因服中药的时间相对较短，而卵泡数在短时间内无法增加，因此获卵数未能得到明显的改善 ($P>0.05$)。

研究者认为，因此研究未录取 PCOS 患者，而 OHSS 好发于 PCOS 患者，因此 OHSS 的发生率并无明显改善 ($P>0.05$)。

RCT 2 结果（妊娠结局指标）

Table 3 Comparison of pregnancy outcomes in the two groups [n (%)]

Item	Chinese herb group (n=206)	Control group (n=198)	χ^2	P value
Biochemical pregnancy rate	104 (51.0)	77 (38.9)	5.490	0.019
Clinical pregnancy rate	91 (44.2)	68 (34.8)	4.089	0.043
Embryo transplantation rate	98 (20.6)	81 (19.0)	0.369	0.554
Early abortion rate	7 (7.7)	4 (5.9)	0.198	0.656
Living baby rate	57 (27.7)	51 (25.8)	0.189	0.664

治疗组的生化妊娠率及临床妊娠率都显著升高 ($P < 0.05$)。

活产率未见明显改善 ($P > 0.05$)。研究者认为，这可能因中药治疗时间较短，无法很好的改善该指标。

RCT 2 安全性

胚胎移植前:

5位受试者(治疗组) 出现腹胀, 恶心, 腹泻。

2位受试者(治疗组) 出现轻度阴道出血。怀疑与荷尔蒙方案有关, 并非中药所致。

胚胎移植后:

1位受试者(治疗组) 出现乳房胀痛。停用中药后未见改善, 怀疑与荷尔蒙方案有关, 并非中药所致。

1位受试者(治疗组) 出现腹泻, 1位受试者出现呕吐。怀疑与受试者饮食不规律有关, 并非中药所致。

中药治疗2周后, 血常规、尿常规、肝肾功能检测均正常, 说明中药是安全的。

RCT 2 小结

1) 本研究在IVF月经周期使用辩证施治，中药周期疗法。本研究提示中药周期疗法可改善卵子质量，子宫内膜的功能和改善妊娠结局：

- 子宫内膜厚度显著增厚 ($P<0.05$) 。
- 受孕率及优质胚胎率有明显的提升 ($P<0.05$)，但获卵数未有明显改善。
→ 服中药的时间相对较短（只在IVF周期），而卵泡数在短时间内无法增加。
- 生化妊娠率及临床妊娠率都显著升高 ($P<0.05$)，但活产率未见显著改善。
→ 使用中药调理的时间较短；其他影响妊娠的因素；妊娠后继未续使用中药。

2) 中药安全性：基本安全。研究中所出现的症状可与荷尔蒙方案有关。

- OHSS 指标未见明显改善 → 可能和受试者有关。

3) (一) 研究方法和报道方法有些许缺陷：本研究没使用双盲试验，可存在偏倚风险，影响研究的准确性和可靠性；荷尔蒙方案是按照卵巢储备而设定，没有规范性，可影响研究结果可靠性；使用辩证施治，有中医辨证的特色在内，但对研究结果的统一性有待考量。

RCT 3 分析

固胎汤对反复胚胎移植失败患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响

周薇^{1,2}, 雷磊^{PK}

RCT 3 一般资料

	治疗组 (60)	对照组 (60)
年龄	27-42 岁 (35.8 ± 3.9)	25-44 岁 (36.3 ± 4.8)
IVF-ET 失败次数	2-5 次 (2.7 ± 0.8)	2-6 次 (2.9 ± 1.1)
不孕病程	3-7 年 (4.6 ± 0.6)	3-6 年 (4.4 ± 0.5)
原发性不孕 / 继发性不孕	28 / 32	24 / 36
两组一般资料比较差异无统计学意义 (P>0.05)，具有可比性。		

RCT 3 干预措施

	治疗组 (60)	对照组 (60)
方案	<p>胚胎移植 2 天前: 每日注射黄体酮 (40-80mg/d)。</p> <p>胚胎移植 10-12 天后: 检测血 HCG 阳性为着床成功 (生化妊娠)。着床成功者继续每日注射黄体酮。着床失败者停止注射黄体酮。</p> <p>胚胎移植 5 周后: 行 B 超检测, 发现孕囊为临床妊娠。临床妊娠者继续每日注射黄体酮至 3 个月经周期。无发现临床妊娠者停止注射黄体酮。</p>	
中药	<p>固胎汤</p> <p>人参 15g, 白术 15g, 山药 30g, 续断 9g, 杜仲 9g, 山萸肉 30g, 枸杞子 9g, 菟丝子 9g, 桑寄生 10g, 白芍 20g, 炙甘草 3g。</p>	
中药服法	<p>月经周期 D10 开始测量尿黄体生成素 (LH) 水平, 于 LH 峰值日, 开始口服固胎汤, 每日 1 剂, 分早晚服用。</p> <p>移植后口服固胎汤和注射黄体酮标准及时间均同对照组。</p>	

RCT 3 结果（妊娠结局指标）

表 1 两组反复胚胎移植失败患者着床及临床妊娠情况比较 [例（%）]

组别	例数	着床	临床妊娠
治疗组	60	43 (71.7)	38 (63.3)
对照组	60	34 (56.7)	27 (45.0)
χ^2 值		4.083	3.680
<i>P</i> 值		0.044	0.033

治疗组的着床率及临床妊娠率有所增加，并具有统计学意义 ($p < 0.05$)。

RCT 3 结果（妊娠结局指标）

表 3 两组反复胚胎移植失败患者临床妊娠后妊娠结局比较 [例 (%)]

组别	例数	流产	异位妊娠	早产儿	足月活婴
治疗组	38	4(10.5)	1(2.6)	1(2.6)	32(84.2)
对照组	27	8(29.6)	1(3.7)	2(7.4)	16(59.3)
χ^2 值		5.339	0.797	0.083	8.141
P 值		0.034	0.441	0.616	0.003

治疗组的流产率明显降低，足月活产率也明显升高，并具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

中药固胎汤有安胎效果。

RCT 3 结果（性激素水平）

P: 孕酮

β -HCG: β -人绒毛膜促性腺激素

表 2 两组反复胚胎移植失败患者着床成功移植后不同时间性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P ($\mu\text{g/L}$)		t 值	P 值	β -HCG (IU/L)		t 值	P 值
		移植 12 天	移植 3 周			移植 12 天	移植 3 周		
治疗组	43	7.59 \pm 1.39	22.43 \pm 4.39	23.390	<0.001	36.16 \pm 2.21	479.78 \pm 34.29	95.525	<0.001
对照组	34	7.63 \pm 1.23	10.17 \pm 2.44	6.318	<0.001	34.14 \pm 2.74	387.43 \pm 28.41	90.580	<0.001
t 值		0.189	15.902			47.658	12.575		
P 值		0.451	<0.001			0.425	<0.001		

治疗组的 P 及 β -HCG 均在胚胎移植后 3 周明显升高，并具有统计学意义 ($p < 0.05$)。

中药固胎汤能为妊娠提供良好条件。

P 升高， β -HCG 升高：
健康妊娠的早期标志。

FSH: 基础卵泡刺激素
E2: 雌二醇

RCT 3 结果 (性激素水平)

表 2 两组反复胚胎移植失败患者着床成功移植后不同时间性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH (IU/L)		t 值	P 值	E ₂ (μg/L)		t 值	P 值
		移植 12 天	移植 3 周			移植 12 天	移植 3 周		
治疗组	43	13.79 ± 4.31	9.38 ± 2.21	6.257	<0.001	29.55 ± 5.73	39.86 ± 11.47	7.591	<0.001
对照组	34	13.37 ± 4.13	11.12 ± 2.94	3.338	<0.001	30.53 ± 6.02	34.63 ± 8.43	5.187	<0.001
t 值		0.515	4.243			0.268	2.782		
P 值		0.379	<0.001			0.414	<0.001		

治疗组的 FSH 在胚胎移植后 3 周明显降低，而 E2 在胚胎移植后 3 周明显升高，并具有统计学意义 ($p < 0.05$)。

高FSH，低E2：

卵巢排卵、储备功能降低的早期标志。卵巢储备功能低有可能影响妊娠结局成功率。

中药固胎汤能为妊娠提供良好条件。

RCT 3 安全性

本研究中作者未说明两组中是否有副作用。

RCT 3 小结

1) 本研究在IVF周期排卵前LH峰值日至临床妊娠3个月服用中药。

本研究提示可通过改善P、 β -HCG、FSH、E2水平，提升机体妊娠条件，以提高妊娠结局（生化妊娠，临床妊娠及足月活产率）

2) 本研究中，活产率增高，流产率降低，并具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

→ 也许与治疗组在确定生化妊娠后，继续服中药至3个月经周期有关，提示中药安胎的重要性

3) （一）研究方法和报道方法有些许缺陷：本研究未对患者的不孕原因做出判断；本研究未提到两组是否有不良反应或副作用；研究样本偏少，本方的作用机制仍不明确；本研究没有采用双盲试验，可存在偏倚风险，影响研究准确性和可靠性。

4) （一）本研究中，对照组的临床妊娠率高于一般IVF的水平，因此怀疑研究结果是否高估临床妊娠率。

系统性评价和荟萃分析

Herbal medicine in women undergoing in vitro fertilization/
intracytoplasmic sperm injection: A systematic review and meta-analysis

Chan-Young Kwon^a, Boram Lee^b, Sun Haeng Lee^{a,c,**}, Junyoung Jo^{d,*}

系统性评价：文献纳入标准

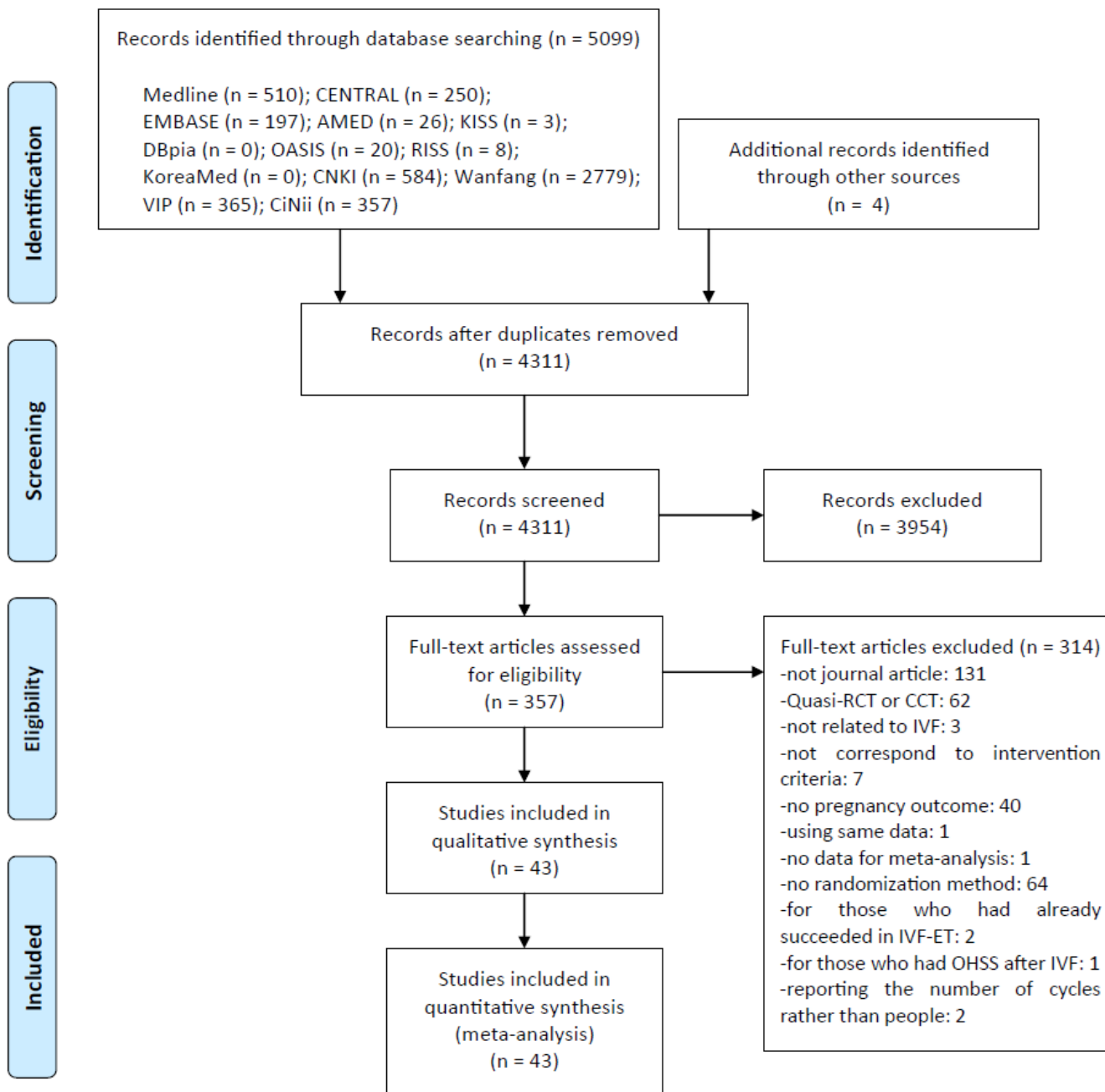
研究类别： 前瞻性随机对照试验 (Prospective Randomized Controlled Trials)

研究对象： 行 IVF-ET 的不孕妇女，排除重症患者如患有癌症、肝肾疾病

研究介入类别： 行 IVF-ET 之前、当时或之后使用口服中药

中药对比安慰剂、或无治疗、或其他治疗（双组）

系统性评价： 文献纳入标准



系统性评价：结局指标

- 1) **活产率**：孕周满20周后分娩活胎
- 2) **妊娠率（进行中）**：在12周孕期通过超声波可见妊娠囊或胎儿心跳
- 3) **临床妊娠率**：经血液或阴道超声波（存在至少一个妊娠囊或可见胎儿心跳）证实，通常在6-9周孕期。
- 4) **不良反应**：包括流产、宫外孕、子宫畸形、卵巢过度刺激综合征 OHSS、等

系统性评价：受试人群

证型	肾虚型	痰湿型	气滞型	血瘀型
文献数量	16	3	3	2

不孕原因	文献数量
输卵管因素 Tubal infertility	13
多囊卵巢综合征 PCOS	4
卵巢功能减退 DOR	5
体外受精—胚胎移植 IVF-ET 失败史	3
子宫内膜异位症 Endometriosis	2
多重原因（包括输卵管因素、子宫内膜异位症、男方异常）	7
无提出原因	7

系统性评价： 干预措施

体外受精 - 胚胎移植		39	冻存胚胎移植	4
服中药时间	IVF 之前	12		
	IVF 期间	16		
	IVF 之后	4		
	IVF 之前至 IVF 期间	3		
	IVF 期间至 IVF 之后	3		
	IVF 之前至 IVF 之后	1		

系统性评价：用药规律

常用方剂	二至天癸颗粒（7）	补肾调经方（3）		
常用中药	菟丝子（43）	熟地黄（39）	当归（38）	白芍（28）
	枸杞子（26）	香附（24）	川芎（20）	女贞子（20）
	山药（19）	白术（19）	甘草（18）	茯苓（17）
	山茱萸（17）			

系统性评价 结果（活产率对比无治疗）

Outcomes		RCT	Sample size	RR	Effects model	95% CI	I2 value	Z value	P value
vs. no treatment									
Live birth rate	Total	5	837	1.34	Random	1.05, 1.72	35	2.31	0.02

活产率：中药治疗后，活产率有显著的提升 ($p < 0.05$)。

系统性评价 结果（临床妊娠率）

Outcomes		RCT	Sample size	RR	Effects model	95% CI	I2 value	Z value	P value
vs. no treatment									
Clinical pregnancy rate	Total	35	3596	1.38	Random	1.29, 1.49	0	8.59	< 0.00001
vs. placebo									
Clinical pregnancy rate	Total	5	330	1.85	Random	1.42, 2.42	0	4.57	< 0.00001
vs. active control									
Clinical pregnancy rate	Total	3	185	1.19	Random	0.71, 2.01	0	0.65	0.51

临床妊娠率：中药治疗后，临床妊娠率均有显著的提升 ($p < 0.05$)。

中药治疗后，临床妊娠率不具有统计学意义 ($p > 0.05$)。考虑因文献数量较少，不足以达到统计学意义。

主动控制是指一种已被证实的治疗方法。本研究中主要包括的主动控制包括：口服激素（脱氢表雄酮 DHEA）；输卵管结扎术或切除术；其他生长激素等。

系统性评价 中药安全性

- 1) 8/43 报道有关中药使用的不良反应。
- 2) 8项文献只报道轻微不良反应（腹胀，恶心，轻微腹泻，大便秘结）。文献自述受试者在用餐后或饮食调整后不良症状改善。
- 3) Guo (2014) 报道2项少量阴道出血病历，但称阴道出血与荷尔蒙方案有关。

系统性评价 中药安全性（对比无治疗）

Outcomes		RCT	Sample size	RR	Effects model	95% CI	I ² value	Z value	P value
vs. no treatment Miscarriage rate	Total	8	897	0.82	Random	0.49, 1.36	0	0.77	0.44
vs. no treatment Ectopic pregnancy rate	Total	2	365	0.95	Random	0.31, 2.87	0	0.10	0.92
vs. no treatment OHSS incidence	Total	5	906	0.53	Random	0.26, 1.06	11	1.80	0.07

流产率，宫外孕发生率，OHSS发生率：中药治疗后，流产率，宫外孕发生率，OHSS发生率的差距并无统计学意义 ($p>0.05$)。

考虑因文献数量较少，不足以达到统计学意义。

系统性评价小结

- 1) 研究内容提示中药可提高接受 IVF 治疗不孕妇女的临床妊娠率和活产率。
- 2) 文献中提到了中药使用时间和不孕原因与妊娠结局有关。
→ 但考虑文献数量较少，不足以完整分析关系。因病情、证型、卵巢及机体状况的不同，治疗时间有所区别，也应结合不孕病因和中医辨证依据以指导治疗。
- 3) 用药规律：补虚药使用频率高，尤其是补益肝肾的药物（如菟丝子，熟地黄，当归，等）。
- 4) 安全性：分析研究中只见轻微不良反应，提示IVF治疗中使用中药是安全的。
→ 但仅有8项研究报告不良反应，因此还需要更大样本的研究来评定中药使用的安全性。
- 5) （一）研究中使用中药的种类（使用方剂），切入时间和使用时间的不规定，对研究结果的统一性有待考量。
- 6) （一）科研限制：纳入文献研究方法和报道方法存在缺陷（如未使用双盲试验，遵循科研治疗疗程），而多数研究没有明确报告正式的参与者数量计算。

总结

- 1) 随机对照试验：妊娠结局受到多方面的影响（如年龄、卵巢状况、证型、中药使用时间及切入点、方剂等）。随着女子月经周期各个阶段阴阳变化的特点，结合中医辨证论治，给予不同中药方剂有着良好的疗效。
- 2) 系统性评价：IVF 患者使用中药可提高妊娠结局（如临床妊娠率、活产率等）。
- 3) 中药可通过提高优质卵子，减少卵巢低反应，增强子宫内壁及子宫内膜受容性，来提高临床妊娠率和活产率。但是，还需更大面积好质量的研究来评定中药的作用机制。
- 4) 用药规律：补益肝肾药物（如菟丝子，熟地黄，当归，等）用药较为广泛。
- 5) 不良反应：未见严重不良反应，提示中药在IVF期使用的安全性。但是，仍需要更大样本的研究来评定中药使用的安全性。
- 6) 多数文献质量差，有发表偏倚，文献的研究方法和报道方法存在缺陷，还需要更大样本高质量的研究。



Q&A



谢谢！