

中药在辅助生育技术IVF-ET中干预卵巢过度刺激综合症发生及妊娠结局的Meta分析

叶俊宏^{1,2,3}, 林响^{1,2,3}, 俞瑾^{2,4,5}, 朱南孙^{3,6}, 陈海勇^{1,2,3*}, 孟炜^{1,2,3*}

¹香港大学中医药学院, 香港

²香港大学中医药学院, 中西醫結合婦科教研基地(香港分中心)俞瑾名中医传承工作站, 香港

³香港大学中医药学院, 海派朱氏妇科流派基地(香港分中心)朱南孙国医大师传承工作站, 香港

⁴上海复旦大学妇产科医院, 上海

⁵上海泰坤堂中医院, 上海

⁶上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海

收稿日期: 2022年8月23日; 录用日期: 2022年9月16日; 发布日期: 2022年9月26日

摘要

目的: 系统评价中药在辅助生育技术IVF-ET中干预卵巢过度刺激综合症发生及妊娠结局。方法: 电子检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、中国知网数据库和万方数据库, 检索自建库至2022年5月发表有关中药在辅助生育技术(IVF-ET)中干预卵巢过度刺激综合症发生及其妊娠结局的随机对照试验。按照既定的纳入及排除标准筛选文献, 并对所纳入文献研究进行质量评价及提取数据, 再以Review Manager 5.4.1软件进行Meta分析。结果: 纳入14篇文献研究, 共1854例。Meta分析显示: 中药组在辅助生育技术IVF-ET中减低卵巢过度刺激综合症的发生优于对照组(OR = 0.32, 95% CI [0.24, 0.42], P < 0.00001); 中药干预亦有效控制IVF-ET中的获卵数目(MD = -2.21, 95% CI [-4.03, -0.39], P = 0.02), 而中药组的临床妊娠率较对照组高(OR = 1.68, 95% CI [1.31, 2.16], P < 0.0001)。结论: 中药在辅助生育技术IVF-ET中有效减低卵巢过度刺激综合症发生, 控制(降低)IVF-ET中的获卵数目, 并提高临床妊娠率。但纳入研究质量偏低、疗效评价标准不一, 尚需更多高质量、多中心的随机双盲试验, 以进一步支持上述结论。

关键词

中药, 辅助生育技术, 体外受精 - 胚胎移植, 卵巢过度刺激综合症, 临床妊娠率, Meta分析

*通讯作者。

Meta-Analysis of Traditional Chinese Medicine in the Intervention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome and Pregnancy Outcome in Assisted Reproductive Technology IVF-ET

Chun Wang Yip^{1,2,3}, Xiang Lin^{1,2,3}, Jin Yu^{2,4,5}, Nansun Zhu^{3,6}, Haiyong Chen^{1,2,3*}, Wei Meng^{1,2,3*}

¹School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

²Hong Kong Branch of Workstation of Distinguished Professor Yu Jin for Training and Research in Integrative Gynaecology, Hong Kong

³Hong Kong Branch of Workstation of National Master Zhu Nansun for Chinese Medicine Gynaecology, Hong Kong

⁴Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai

⁵Shanghai Taikuntang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

⁶Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Aug. 23rd, 2022; accepted: Sep. 16th, 2022; published: Sep. 26th, 2022

Abstract

Objective: To systematically evaluate the effect of Chinese medicines on the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and pregnancy outcomes of patients undergoing *in vitro* fertilization and embryo transplantation (IVF-ET). **Methods:** Databases such as PubMed, Cochrane Library, Web of Science, CNKI and Wanfang database were searched to collect the randomized clinical trials about the effect of Chinese medicines on the incidence of OHSS and pregnancy outcomes of patients undergoing IVF-ET from the establishment of the database to May 2022. The literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria. The selected literatures underwent quality evaluation prior to data extraction. Then carry out meta-analysis which was performed by using Review Manager 5.4.1. **Results:** 14 literatures were included in this study, there were 1854 cases in total. The result of meta analysis showed that the effect of lowering the incidence of OHSS was more significant in Chinese medicines group than that of the control group (OR = 0.32, 95% CI [0.24, 0.42], $P < 0.00001$); Intervention of Chinese medicine could effectively control the number of oocytes retrieved in IVF-ET (MD = -2.21, 95% CI [-4.03, -0.39], $P = 0.02$). The clinical pregnancy rate in Chinese medicine group was higher than that of control group (OR = 1.68, 95% CI [1.31, 2.16], $P < 0.0001$). **Conclusion:** Using Chinese medicine in IVF-ET, it can effectively reduce the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome, control (lower) the number of oocytes retrieved; and enhance the clinical pregnancy rate. However, for the poor quality of included RCTs and unstandardized evaluation standards, more randomized-double-blind trials with high quality and multicenter are needed to support the above mentioned conclusion.

Keywords

Chinese Medicines, Assisted Reproductive Technology, *In Vitro* Fertilization and Embryo

Transplantation (IVF-ET), Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), Clinical Pregnancy Rate, Meta-Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

始于八十年代的辅助生殖技术不断发展，不但为人类解决不孕问题，现代医学更视为人类优生辅助生育的重要手段。卵巢过度刺激综合症(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)是体外受精 - 胚胎移植(*in vitro* fertilization + Embryo Transfer, IVF ET)以及促排卵药物使用，而引起的医源性并发症[1]。据报导 OHSS 总体发生率可以达到 23.3%~30% [2] [3]，而 75% OHSS 患者需要住院超过 24 小时进行治疗[4]。临床常表现为体重及腹围增加，出现恶心、呕吐、腹痛、卵巢增大，低蛋白血症，平衡及电解质酸碱紊乱，少尿或无尿，腹胸水等；严重者更可因血栓形成、组织液渗出引起呼吸窘迫综合症，肾功能衰竭，甚至弥漫性血管内凝血而死亡[5]。所以预防 IVF ET 中出现 OHSS 具有重要意义。

中医将 OHSS 按其发病的症状及特征，归于「症瘕」、「子肿」及「腹痛」范畴[6] [7]。《金匱要略》曰：「妊娠有水气，身重，小便不利，洒淅恶寒，起即头眩，葵子茯苓散主之」，谈勇[7]根据 OHSS 的临床发病症状特征，结合临床经验，将 OHSS 病因归纳为肝气郁结，气滞血瘀；脾肾阳虚，水湿停滞两大类；另外中重度 OHSS 患者则以阴虚阳亢夹瘀型为主[8]。OHSS 的成因并未完全了解，西医在治疗方面亦主要采用对症治疗。但国内已有报导提出中药促排周期前或促排周期时的预防方案。中医药在 IVF ET 中防治 OHSS，从提高临床妊娠率，保护妇女生活质量方面有明显优势。本文旨在为中药在 IVF-ET 中减低卵巢过度刺激综合症发生及提升临床妊娠率提供依据。

2. 数据与方法

2.1. 检索策略

电子检索中文数据库：中国知网 CKNI、万方医学网；英文数据库：PubMed、Cochrane Library、Web of Science 数据库中有中药在体外受精 - 胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo Transfer, IVF-ET)中预防卵巢过度刺激综合(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的临床随机对照研究。检索时间由数据库建库至 2022 年 5 月 20 日。中文检索词包括「体外受精 - 胚胎移植」、「卵巢过度刺激综合」、「中医」、「中药」、「随机对照」等，英文检索词为「*in vitro* fertilization」、「Embryo Transfer」、「ovarian hyperstimulation syndrome」、「Traditional Chinese Medicine」、「TCM」、「randomized controlled trial」等。检索采用主题词与自由词相结合的方式进行。

2.2. 纳入标准及排除标准

2.2.1. 纳入标准

1) 研究类型：国内外期刊公开发表使用口服中药预防 OHSS 发生的随机对照试验，是否采用盲法、分配隐藏、中英文文献不限；

2) 研究对象：采用体外受精 - 胚胎移植助孕的对象，并具有 OHSS 的高危因素，研究对象的不孕病

程、年龄不限；

3) 干预及对照措施：干预措施为 IVF 促排卵过程期间，采用常规促排卵或西药辅助，配合使用口服中药；对照措施为常规促排卵或西药辅助。干预措施的中药或中成药成份、份量、使用天数不限；

4) 结局指标：OHSS 发生率(包括轻、中、重度)，以 Golan 或 Navot 标准分度、促排卵后的获卵情况(平均获卵数)、临床妊娠率(临床妊娠数/植入总周期数)。

2.2.2. 排除标准

1) 非临床研究类文献；2) 非随机对照试验的文献；3) 重复发表、内容不全或无法获取全文的文献；4) 治疗组的干预措施中采用针灸、中药灌肠、穴位敷贴等中医针灸或外治法文献；5) 中医治疗 OHSS 相关文献研究

2.3. 文献筛选及数据提取

采用 EndNote 20 软件作文献管理，初步筛选各数据库重复的文献。阅读所得研究的题目与摘要，排除明显不符合纳入标准的研究文献，并筛选有可能符合相关标准的文献。下载并阅读全文以确定符合纳入标准。纳入文献后，按照设计提取研究资料。

2.4. 质量评价

采用 Cochrane 评估偏倚风险工具进行文献质量评价。包括随机分组、分组隐匿、分配盲法、测量盲法、结果完整性、选择性报告及其他偏倚；针对以上 7 项内容做出 3 种风险评估结果：低风险、不清楚、高风险。

2.5. 统计学方法

采用 RevMan5.4.1 版本软件，以 $P = 0.1$ 为检验界限，纳入试验，统一进行异质性检验。若异质性检验结果为 $P \geq 0.1$ ， $I^2 \leq 50\%$ ，提示各试验之间一致性较好，采用固定效应模型；若异质性检验结果为 $P < 0.1$ ， $I^2 > 50\%$ ，提示各试验之间异质性显著，采用随机效应模型。组间差异比较，当 $P < 0.05$ 时，认为有统计学差异，分析结果用森林图表示。采用漏斗图来分析潜在的发表性偏倚。

3. 纳入结果

3.1. 临床文献检索结果

按文献检索策略检索，共得 CNKI: 81 篇、WF: 68 篇，PubMed 62 篇，Cochrane Library 54 篇，Web of Science 56 篇共 321 篇。经初步筛选，剔除五个数据库重复发表及非相关的文献后为 81 篇。通过阅读标题与摘要，筛选后为 25 篇。全面仔细阅读全文后，最终纳入进行 Meta 分析数目为 14 篇(见图 1)。

3.2. PubMed 的检索式

按文献检索策略检索，以 PubMed 作例子进行检索，共得文献 62 篇。(见表 1)。

3.3. 纳入研究的基本特征

经筛选后纳入进行 Meta 分析之 14 项研究[9]-[22]，总包含研究对象 1854 例。所有研究皆提及 OHSS 发生率。12 项研究[9]-[15] [17] [19] [20] [21] [22]提及 IVF ETI 中的获卵数；13 项研究[9]-[14] [16] [17] [18] [19] [20]提及临床妊娠率。另外 1 项研究[17]分为取消及未取消鲜胚胎移植两组，1 项研究[19]分为中药组、强的松组及联合组三组。(见表 2)。

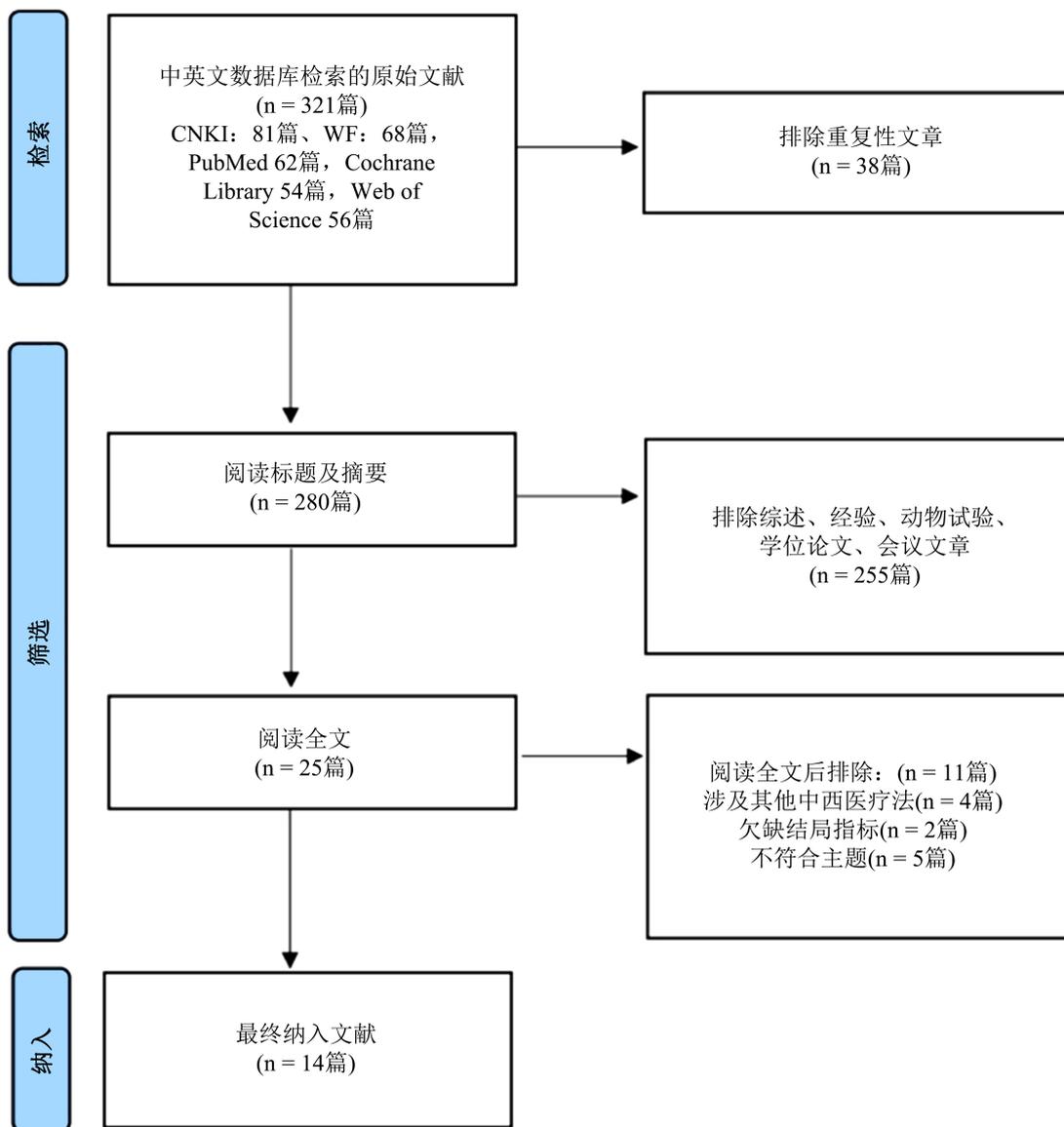


Figure 1. PRISMA flow diagram
图 1. PRISMA 流程图

Table 1. Literature retrieval in PubMed
表 1. PubMed 检索式

Search number	Query	Results
1	<p>“<i>in vitro</i> fertilisation” [All Fields] OR “fertilization in vitro” [MeSH Terms] OR (“fertilization” [All Fields] AND “vitro” [All Fields]) OR “fertilization in vitro” [All Fields] OR (“vitro” [All Fields] AND “fertilization” [All Fields]) OR “<i>in vitro</i> fertilization” [All Fields] OR (“embryo transfer” [MeSH Terms] OR (“embryo” [All Fields] AND “transfer” [All Fields]) OR “embryo transfer” [All Fields]) OR (“ovarian hyperstimulation syndrome” [MeSH Terms] OR (“ovarian” [All Fields] AND “hyperstimulation” [All Fields] AND “syndrome” [All Fields]) OR “ovarian hyperstimulation syndrome” [All Fields])</p>	69,849

Continued

2	“medicine, Chinese traditional” [MeSH Terms] OR (“medicine” [All Fields] AND “Chinese” [All Fields] AND “traditional” [All Fields]) OR “Chinese traditional medicine” [All Fields] OR (“traditional” [All Fields] AND “Chinese” [All Fields] AND “medicine” [All Fields]) OR “traditional Chinese medicine” [All Fields] OR (“trends cardiovasc med” [Journal] OR “case manager” [Journal] OR “tcm” [All Fields])	128,827
3	#1 AND #2	619
4	Filter: Randomized Controlled Trial	62

Table 2. The characteristics of included studies

表 2. 纳入研究的基本特征

纳入研究	组别	干预措施		促排卵方案	服药天数	结局指标
	T/C	中药组	对照组			
范月梅 2021 [9]	41/41	参苓白术散	空白对照	长方案	14	①②③④
刘红丹 2020 [10]	32/32	麒麟丸	阿司匹林及强的松	长方案	10	①②③④
郭银华 2020 [11]	25/25	补肾促排卵汤	空白对照	长方案	3 个周期	①②③④⑤
姚俐 2020 [12]	42/42	温阳利水活血方	空白对照	长方案	14	①②③④
李晓琴 2019 [13]	110/108	姜黄四物汤	阿司匹林	长方案	Gn 开始至取卵后 3 天	①②③④
陈小莉 2018 [14]	150/48	陈皮杜仲水	空白对照	长方案	14	①②③④
陈小燕 2017 [15]	148/150	益气血补肝肾中药	空白对照	长方案	GnRH-a 始至取卵后 10 天	①②④
张连娣 2016 [16]	43/43	坤灵丸	空白对照	长方案	月经后至卵泡排出	①③
赵芳 2015 [17]	128/177	五皮饮加减	阿司匹林等	未提及	未提及	①②③
牛煜 2013 [18]	56/56	补肾活血中药	空白对照	长方案	连用 2~4 天至排卵	①③
卢亦彬 2013 [19]	43/32/32	五苓散合五皮饮加味	强的松组及联合组	长方案	Gn5-7 天至取卵后 3 天	①②③④
葛明晓 2012 [20]	37/31	温阳健脾利湿中药 (经后增殖方 + 促黄体方)	空白对照	长方案	Gn 开始至取卵后 10 天	①②③
张宁 2011 [21]	50/48	补肾化痰中药	空白对照	长方案	3 个月	①②③④
邓伟民 2011 [22]	115/134	益气血补肝肾中药 (经后增殖颗粒 + 促黄体颗粒)	空白对照	长方案	GnRH-a 始至取卵后 1 周	①②③④

T: 治疗组, C: 对照组。① OHSS 发生率; ② 获卵数; ③ 临床妊娠率; ④ 实验室数据(VEGF, E2 等); ⑤ 中医证候积分。① 为必要的结局指标。

3.4. 纳入试验的质量情况(误差风险分析)

按照 Cochrane Handbook 5.1.0 质量评价标准分析经筛选后纳入的 14 篇文献[9]-[22]。当中 11 篇试验 [9]-[17] [19]采用随机数字表法分组，评价为「低风险」。1 篇研究[12]未有清楚提及入组方法评价为「不清楚」。另外有 3 篇文献[18] [20] [22]仅按入组顺序随机分组，评价为「高风险」。所有文献皆未有清楚提及纳入分配隐藏和盲法的实施，评价为「不清楚」。各研究中使用客观疗效指标，而且未见明显的选择性报告，故评价为「低风险」。另外因各文献均未报道其他来源的偏倚，皆评价为「不清楚」。(见图 2 及图 3)。

劉紅丹2020	+	?	?	?	+	+	+	+	?
姚俐2020	+	?	?	?	+	+	+	+	?
張寧2011	+	?	?	?	+	+	+	+	?
張連娣2016	+	?	?	?	+	+	+	+	?
李曉琴2019	+	?	?	?	+	+	+	+	?
牛煜2013	+	?	?	?	+	+	+	+	?
盧亦彬2013	+	?	?	?	+	+	+	+	?
范月梅2021	+	?	?	?	+	+	+	+	?
葛明曉2012	+	?	?	?	+	+	+	+	?
趙芳2015	+	?	?	?	+	+	+	+	?
郭銀華2020	+	?	?	?	+	+	+	+	?
鄧偉民2011	-	?	?	?	+	+	+	+	?
陳小燕2017	+	?	?	?	+	+	+	+	?
陳小莉2018	?	?	?	?	+	+	+	+	?

Figure 2. Risk of bias summary of the randomized controlled trials
图 2. 随机对照试验的偏倚风险总结

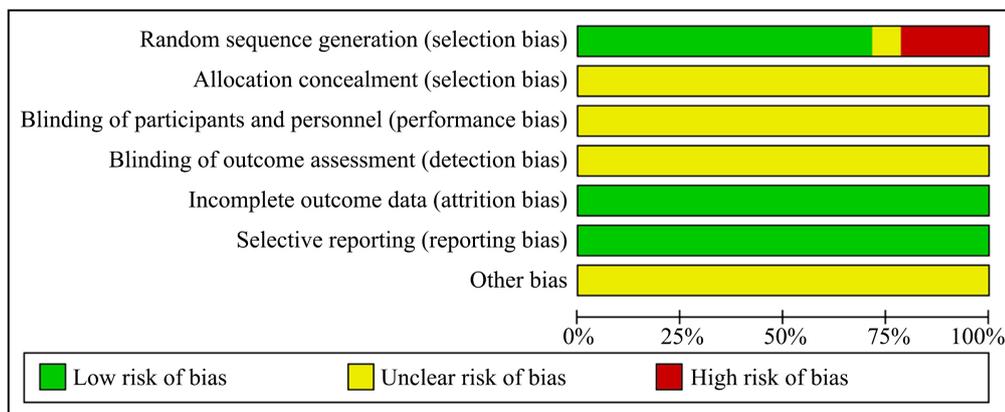


Figure 3. Risk of bias graph
图 3. 偏倚风险评估汇总

4. 疗效分析

4.1. OHSS 发生率

14 篇文献分析了中药组与对照组 OHSS 发生率[9]-[22]，共计 1854 例，中药组 905 例，对照组 949 例，异质性检验结果为 $P = 0.82$ ， $I^2 = 0\%$ ，提示无异质性。共计 10 篇文献[9]-[14] [18] [19] [20] [21] [22] 分组为 OHSS 「总发生」包括轻、中及重度 OHSS。及另外 4 篇文献[15] [16] [17] 分组提供中及重度 OHSS

发生率。合并后 Meta 分析结果显示: OR = 0.32, 95% CI [0.24, 0.41], $z = 8.29$, $P < 0.00001$, 提示中药组 OHSS 发生低于对照组。其中总发生亚组与中重度发生组检验无差异, 提示中药组在两亚组中效果无差异($P = 0.95$)。(见图 4)。

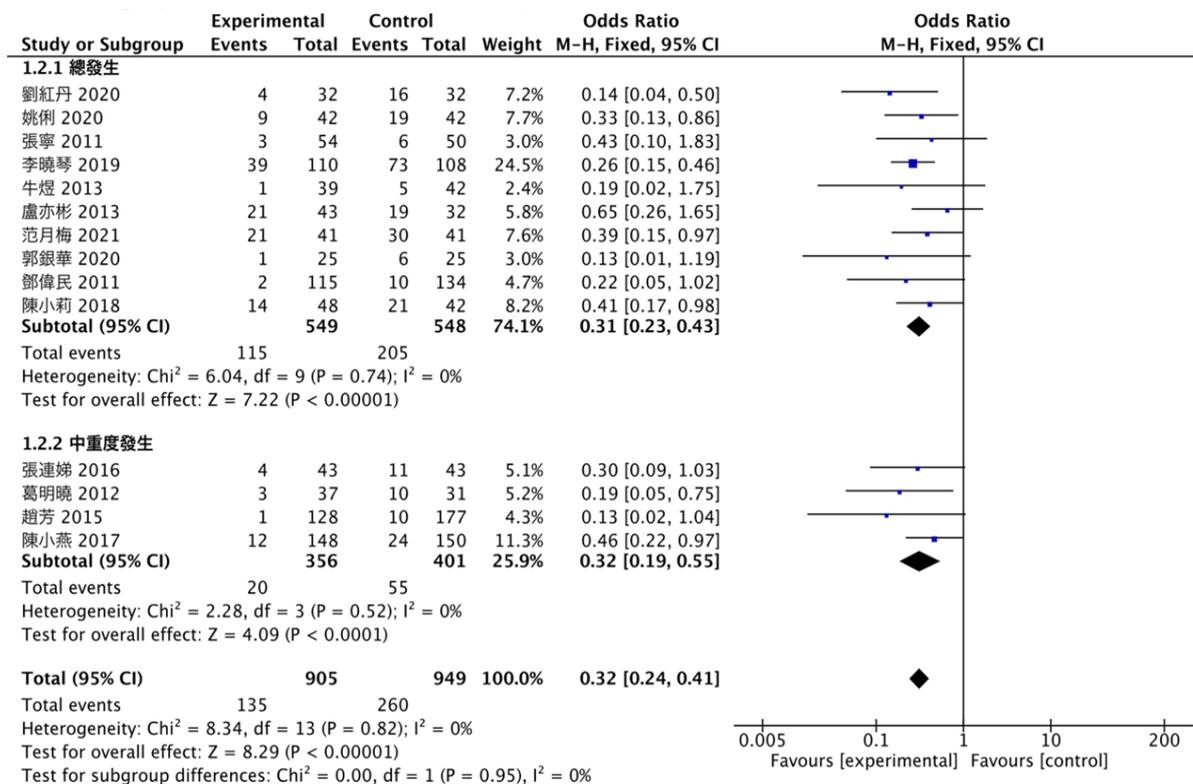


Figure 4. Forest plot of the effect of Chinese medicines on the incidence of OHSS in IVF-ET

图 4. 中药 IVF ET 中干预后 OHSS 发生率影响的森林图

4.2. 平均获卵数目

所选 12 篇文献[9]-[15] [19] [20] [21] [22]报导中药干预后的平均获卵数目(获卵数/取卵人数), 共计 1562 例对象, 中药组 781 例, 对照组 781 例。异质性检验结果显示各研究存在较大异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 94\%$)。敏感性分析示剔除任意研究或改变模式后均不能逆转分析结果。对异质性原因进行分析, 平均取卵的时间均为人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日后 36~38 h, 因此排除测量时间的差异性。进一步考虑, 其异质性应来源于促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)、促性腺激素(Gn)及人绒毛膜促性腺激素使用量及使用时间不一, 故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果两组差异具有统计学意义[MD = -2.21, 95% CI (-4.03, -0.39), $z = 2.39$, ($P = 0.02$)], 表明中药应用于 IVF-ET 可以帮助稳定卵巢, 减低过多的获卵数目。(见图 5)。

4.3. 临床妊娠率

13 篇文献[9]-[14] [16]-[22]报道有关中药应用 IVF-ET 后的临床妊娠率(临床妊娠数/植入总周期数), 共计 1279 例, 中药组 644 例, 对照组 635 例。异质性检验结果显示无显著异质性($P = 0.51$, $I^2 = 0\%$)。Meta 分析结果提示中药组的临床妊娠率较对照组高 OR = 1.79, 95% CI [1.42, 2.26], $z = 4.90$, $P < 0.0001$ (见图 6)。

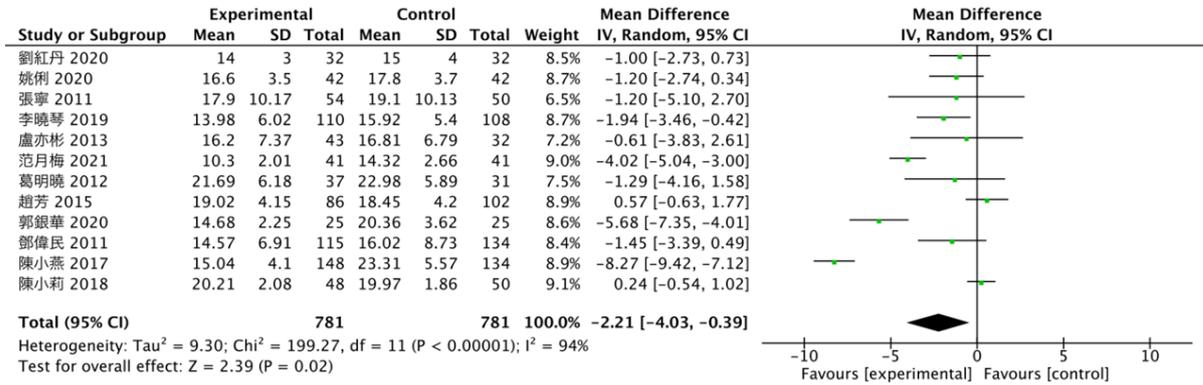


Figure 5. Forest plot of the effect of Chinese medicines on the number of oocytes retrieved in IVF-ET

图 5. 中药 IVF ET 中干预后获卵情况影响的森林图

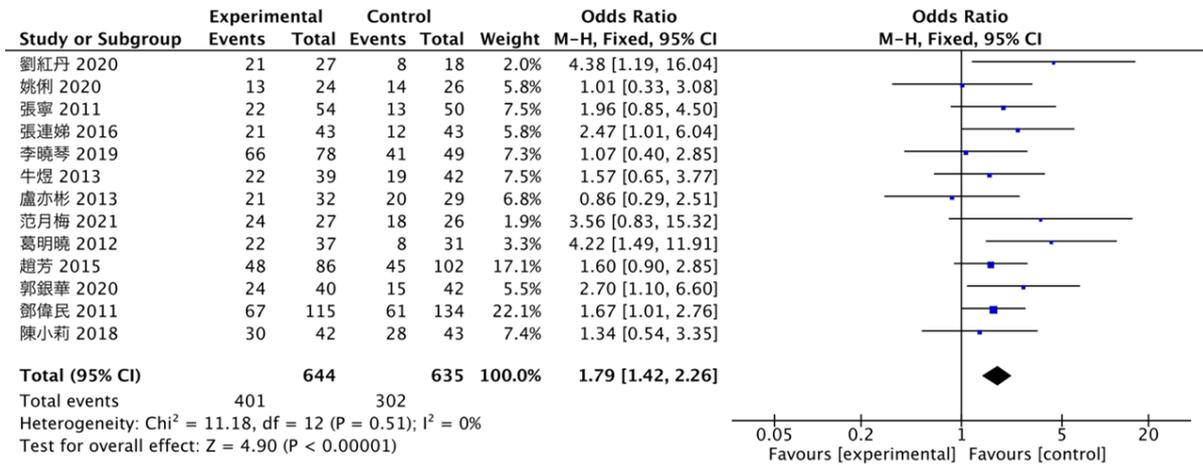


Figure 6. Forest plot of the effect of Chinese medicines on the clinical pregnancy rate in IVF-ET

图 6. 中药在 IVF ET 中干预后临床妊娠率影响的森林图

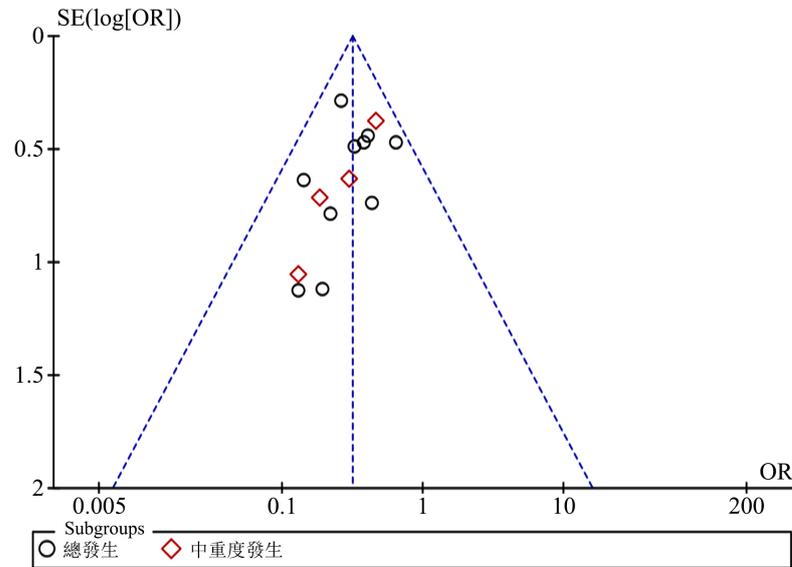


Figure 7. Funnel plot of the effect of Chinese medicines on the incidence of OHSS in IVF-ET

图 7. 中药 IVF ET 中干预后 OHSS 发生率相关文献的漏斗图

5. 发表偏倚分析(漏斗图分析)

分析 OHSS 发生率的漏斗图以探讨相关文献的发表偏倚。漏斗图的右侧图点较少, 出现右下侧缺角。但基本对称程度较大, 图点皆处于置信区间, 未见明显的发表偏倚情况。有可能因为部分研究样本量不足, 或文献随机对照的质量偏低等原因造成。(见图 7)。

6. 其他分析

6.1. 常用中药出现频次分析

从纳入的 14 篇文献中[9]-[22], 经过药物名称及种类整理后[23] [24], 共涉及 77 种中药, 当中补虚药占 23 种。总频次为 168 次, 频次达 5 次或以上的中药共 7 种。以补虚药中的白术出现频次最高, 其次为地黄、菟丝子、茯苓、甘草、杜仲。(见表 3)从资料分析可见, 中药在 IVF ET 干预 OHSS 发生中多使用补虚药, 辅以利水渗湿药及理气药。另有活血化瘀药、温里药、化湿药等。

Table 3. List of occurrence frequency of commonly used Chinese medicine

表 3. 常用中药出现频次列表

排序	药物名称	药物类别	出现频次
1	白术	补气药	9
2	地黄(包括生地及熟地黄)	补血药	8
3	菟丝子	补阳药	7
	茯苓	利水渗湿药	6
4	甘草(包括生甘草及炙甘草)	补气药	6
	杜仲	补阳药	6
5	陈皮	理气药	5

6.2. 中药不良反应

所选的 14 篇文献中[9]-[22], 皆没有报导口服中药后或治疗过程中出现任何明显的药物不良反应。

7. 讨论

7.1. 结局指标统计分析

本研究选取 OHSS 发生率、平均取卵数、临床妊娠率作分析, 以上三种指标代表 IVF-ET 并发症(不良反应)的发生情况, 卵巢刺激的情况及最终妊娠结局, 从以探讨中药在 IVF ET 中的干预地位及优势。按上述文献的 Meta 分析, 显示中药在 IVF-ET 中的干预有效降低 OHSS 发生率、控制过多取卵数目, 并提高 IVF-ET 中临床妊娠率。首先, 服用中药后的患者, 卵巢处于相对稳定状态, 卵泡发育数量下降, 有助优质卵泡发育, 最终有助提高成胚率[25]。第二, 取卵数目与 OHSS 的发生有一定关系, 有报导[26]指获卵数达 15 个以上时 OHSS 风险增加, 但可利用胚数并未有显著上升。IVF 长方案助孕的患者获卵数应达到 7~≤12 个[27], 以兼顾因获卵不足而无可利用胚胎周期取消, 或因 OHSS 高危情况而需要全胚冷冻的情况。不少妇女因为 OHSS 的发生, 身体处于不利胚胎移植的状态。所以中药减低 OHSS 发生, 有利降低鲜胚移植周期取消率, 减轻妇女因此延长 IVF ET 过程造成的身心负担。适量的获卵数[28]有利获

得较满意妊娠结局，并降低 OHSS 等并发症风险，增加胚胎利用率，避免胚胎浪费、减少治疗费用。最后，因为中药的介入令 IVF ET 临床妊娠率增高，有助达到辅助生育的最终目的：妊娠。

7.2. 中医降低 OHSS 发生分析

《金匱要略》曰：「夫治未病者，见肝之病，知肝传脾，当先实脾」。IVF ET 发生 OHSS 与年龄、多囊卵巢综合症(Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS)、基础性激素指标、促排卵方法等[29]有密切关系，但现代医学仍未掌握明确病因。所以中医「治未病」思维[30]，配合传统病因病机、辨证论治方法，对预防 OHSS 发生及提高辅助生殖治疗成效有莫大优势。

中医药现时有针对 IVF ET 促排卵方案、体质、名老中医经验等方向进行研究。有指 IVF ET 的促排卵方案使大批的卵泡在短时间内同时发育成熟，属肾精耗损之举[30]；再在上述基础上引起水饮停滞。而外源性药物的刺激增加毛细血管通透性，减少血容量，即中医的脉内阴血亏虚、脉络失和，脉外组织间隙水湿内停，聚而化痰成饮，既影响血管周围的组织营养的灌溉，也因痰饮水湿的压迫，血管直径缩窄，导致红细胞的流速降低，形成典型的管外痰饮内停，管内血行受阻的中医痰饮血瘀的病理变化[31]。故治疗重视补肾健脾调冲养肝血。如所纳文献使用姜黄四物汤[13]、参苓白术散[9]、补肾活血[18]、温阳健脾[19]、益气血类药物[22]等。又如 PCOS 患者多见痰瘀型体质，痰湿内盛，壅塞胞脉，故治疗重视活血化痰。名老中医李祥云教授[32]提出「分期序贯疗法」以补肾通络，针对 PCOS 肾虚之本，痰瘀壅滞胞络、任脉受阻之标实。

从纳入的 14 篇文献中[9]-[22]，最高频用药为补虚药，77 种中药中占 23 种。包括补虚药的白朮、地黄(包括生地及熟地黄)、菟丝子、甘草(包括生甘草及炙甘草)及杜仲。以及，利水渗湿药的茯苓及理气药陈皮。白朮补气健脾利水安胎；甘草益气补中。熟地黄补血滋阴，益精填髓。菟丝子补肾固精安胎；杜仲补肝肾，强筋骨，安胎。茯苓利水渗湿健脾；陈皮理气健脾燥湿。可见，中药常见干预 OHSS 的总治则为补气健脾利水，补血养肾安胎，辅以渗湿健脾理气。另外，中医强调「整体观念」，除辨证论治使用中药外亦可配合情志调护、饮食护理、起居护理等[33] [34]。个体化定制符合「三因制宜」的方案，因时，地，人的不同，如 OHSS 患者年龄、居住地、不孕原因、促排卵方案等[34]、随所需情况运用中药，辨证论治，辨证施膳。

7.3. 研究局限分析

本研究存在一定的局限性：

- 1) 纳入的文献质量总体不高，包括纳入之样本量不足，随机方法、分组隐匿、分配盲法、测量盲法、结果完整性、选择性报告、其他偏倚等描述过于简单或未有提及。有些随机方法存在错误，如按时序安排随机方法。
- 2) 中药干预 IVF-ET 中未有客观化标准，包括中药干预的时间，加减用药，相关方药、剂量等缺少可以遵循的规范。另外各研究接受 IVF-ET 患者的促排卵的流程及用药不一。所以都有机会影响随机试验异质性及文献质量。
- 3) 缺乏明确的循证依据，比较单用中药、中药联合西药干预 IVF-ET 的最佳方案。
- 4) 纳入研究之临床指标结果评价缺乏统一标准。
- 5) 因部分文献缺少其他关键性结局评价指标进行验证。未有探讨中药在 IVF-ET 中促排卵有效性及各项因子如管内皮生长因子、白介素-6 等，诱使 OHSS 发生的因素。

8. 结论

中药在辅助生育技术 IVF-ET 中可有效减低卵巢过度刺激综合症(包括轻度、中度、重度)的发生，中

药在 IVF-ET 中能控制 IVF-ET 中的获卵数目, 并有效提高临床妊娠率。

但因局限纳入研究数量不足、现有研究质量偏低、客观标准不一, 故需要纳入更多研究质量高、设计严谨、样本量多、多中心的随机双盲临床研究, 以进一步支持本研究。

参考文献

- [1] 庄广伦. 现代辅助生殖技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 408.
- [2] 朱梦甜, 谈勇. 中医防治卵巢过度刺激综合征的研究进展[J]. 中医药导报, 2015, 21(20): 92-94.
- [3] Timmons, D., Montrief, T., Koyfman, A. and Long, B. (2019) Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review for Emergency Clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine*, **37**, 1577-1584.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.018>
- [4] Tomás, C., Colmorn, L., Rasmussen, S., Lidegaard, Ø., Pinborg, A. and Andersen, A.N. (2021) Annual Incidence of Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Danish Medical Journal*, **68**, Article ID: A12190738.
- [5] 连方. 中西医结合生殖医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 392.
- [6] 银景艳, 段金良. 中医防治卵巢过度刺激综合征研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(13): 52-54+58.
- [7] 谈勇, 夏桂成. 卵巢过度刺激综合征的中医证治探讨[J]. 山西中医学院学报, 2005, 6(4): 24-26.
- [8] 程慧芳, 程蕾, 程泾. 278 例中重度卵巢过度刺激综合征的中医证型分析[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(11): 832-833.
- [9] 范月梅, 张娟. 参苓白术散防治卵巢过度刺激综合征的临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(11): 73-75.
- [10] 刘红丹, 殷一红. 麒麟丸预防体外受精胚胎移植术后所致卵巢过度刺激综合征患者的疗效及对血浆相关指标的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(2): 196-202.
- [11] 郭银华, 童星丽, 谈勇. 补肾促排卵汤治疗体外受精-胚胎移植助孕的 PCOS 肾虚证患者的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 438-443.
- [12] 姚俐, 谢璐, 龚照, 赵春梅. 温阳利水活血方预防卵巢过度刺激综合征的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(11): 198-200.
- [13] 李晓琴, 张新东, 孙超峰, 周建军, 孙海翔. “姜黄四物汤”预防卵巢过度刺激综合征 110 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2019, 51(10): 36-38.
- [14] 陈小莉, 吴东旭, 郭一彪, 王育梅, 谢辉奕, 姚建凤. 陈皮杜仲水在预防卵巢过度刺激综合征中的临床应用[J]. 中医临床研究, 2018, 10(36): 66-68.
- [15] 陈小燕, 邓伟民, 郭新宇, 张金玉. 益气血补肝肾中药对卵巢过度刺激综合征患者血管内皮生长因子的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(16): 2788-2791.
- [16] 张连娣, 夏岩, 李智原, 张晶. 中药坤灵丸防治卵巢过度刺激综合征的临床探析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(9): 183-184.
- [17] 赵芳. 五皮饮加减对体外受精-胚胎移植过程中 OHSS 倾向结局的影响[J]. 河南中医, 2015, 35(3): 600-601.
- [18] 牛煜, 林颖珣. 补肾活血中药替代促排卵药 HCG 预防 OHSS 的临床观察[J]. 中医临床研究, 2013, 5(16): 29-30.
- [19] 卢亦彬, 林佳, 赵军招, 王佩玉, 周玮, 金武敏. 温阳健脾中药干预体外受精-胚胎移植周期卵巢过度刺激综合征的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(10): 1171-1176.
- [20] 葛明晓, 张金玉, 邓伟民, 赵彦鹏, 梁欣媚, 林德伟. 补肾健脾利湿中药在体外受精—胚胎移植周期中防治卵巢过度刺激综合征的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(3): 257-260.
- [21] 张宁. 中药干预在多囊卵巢综合征患者体外受精胚胎移植治疗中疗效评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(7): 56-58.
- [22] 邓伟民, 赵彦鹏, 葛明晓, 张金玉, 郭新宇. 益气血补肝肾中药对体外受精-胚胎移植临床结局的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(6): 5-7.
- [23] 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社 2012.
- [24] 国家药典委员会. 中国药典(一部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [25] 陈悠然, 陈炜钰, 胡蓝雅文. 中医防治卵巢过度刺激综合征研究进展[J]. 新中医, 2021, 53(2): 7-11.
- [26] 王芳, 吴成平. 长方案 IVF-ET 周期获卵数与临床结局的关系分析[J]. 中国医学创新, 2014, 11(33): 37-40.

- [27] 陈圆辉, 张翠莲, 徐晓航, 王倩, 张晴雯. 体外受精-胚胎移植长方案周期最佳获卵数的探讨[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(12): 993-997.
- [28] 陈圆辉, 徐晓航, 张翠莲. 获卵数对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(5): 419-423.
- [29] 高影, 屈丽娜, 于杜娇. 体外受精-胚胎移植中发生中重度卵巢过度刺激综合征患者的临床特征分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(22): 5240-5242.
- [30] 李蕊, 张建伟. 基于“治未病”思想探讨卵巢过度刺激综合征的防治[J]. 江西中医药, 2020, 51(8): 17-18.
- [31] 董丽, 连方, 吴海萃, 辛欣. 连方教授辨治卵巢过度刺激综合征经验[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 21-24.
- [32] 岑怡, 徐红. 李祥云教授中药干预多囊卵巢综合征行 IVF-ET 经验[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(3): 1-4.
- [33] 王华伟, 李煜阳, 徐丽, 龙艳喜, 苏真芳, 唐莉. 中医整体观在辅助生殖中的应用探讨[J]. 医学争鸣, 2022, 43(5): 479-481.
- [34] 杜宁娜, 谈勇, 包正英, 张蓓蓓, 甄亚楠. 卵巢过度刺激综合征相关因素分析及中西医结合护理体会[J]. 中国医药导报, 2013, 10(33): 144-147.