

◆ 针灸推拿 ◆

针刺治疗卵巢储备功能减退不孕症临床研究

文彩玉珠, 张晓柯, 万留霞, 李丽, 李俊敏, 管一春

郑州大学第三附属医院生殖医学科, 河南 郑州 450052

[摘要] 目的: 观察针刺治疗卵巢储备功能减退(DOR)不孕症的疗效及其对促排卵周期胚胎情况的影响。方法: 将120例运用体外受精(IVF)或胞浆内单精子显微注射(ICSI)助孕治疗的DOR不孕症患者分为对照组和针刺组, 每组各60例。对照组接受常规促排卵(COH)周期治疗; 针刺组在接受常规促排卵周期治疗前接受针刺治疗, 每周3次, 治疗12周。比较2组治疗前后血清卵泡刺激素(FSH)、抗缪勒管激素(AMH)水平、双侧卵巢窦卵泡计数(AFC)、双侧卵巢体积、焦虑自评量表(SAS)评分和改良Kupperman评分量表评分, 并比较2组治疗后胚胎情况(包括获卵数、正常受精数、可利用胚胎数), 同时进行针刺的安全性评价。结果: 与治疗前比较, 针刺组治疗后FSH水平明显下降, AMH水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 对照组卵巢体积增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较, 针刺组AFC数量上升, SAS评分降低, 可利用胚胎数增多, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在针刺治疗过程中, 无严重不良反应发生。结论: 针刺能够降低卵巢储备功能减退不孕症患者血清FSH水平, 增加AFC数量, 升高AMH水平, 改善焦虑症状, 改善卵巢功能, 增加患者在促排卵周期中的可利用胚胎数, 且安全性好。

[关键词] 卵巢储备功能减退; 不孕症; 针刺; 体外受精; 卵巢窦卵泡计数; 抗缪勒管激素; 可利用胚胎数; 焦虑自评量表

[中图分类号] R711.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 02-0127-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.02.031

Clinical Study on Acupuncture for Infertility Induced by Diminished Ovarian Reserve

WEN Caiyuzhu, ZHANG Xiaoke, WAN Liuxia, LI Li, LI Junmin, GUAN Yichun

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of acupuncture for infertility induced by diminished ovarian reserve(DOR) and its effect on embryos in ovulation induction cycle. **Methods:** A total of 120 cases of patients with DOR infertility treated by in vitro fertilization(IVF) or intracytoplasmic sperm injection(ICSI) were divided into the control group and the acupuncture group, with 60 cases in each group. The control group was given cycle treatment of routine controlled ovarian hyperstimulation(COH), and the acupuncture group was treated with acupuncture before the cycle treatment of routine COH. Both groups were treated for 12 weeks with 3 times a week. Before and after treatment, the levels of follicle stimulating hormone (FSH) and anti-Müllerian hormone(AMH) in serum, antral follicle count(AFC) in the bilateral ovaries, the volume of bilateral ovaries, and scores of Self-rating Anxiety Scale(SAS) and Modified Kupperman Scale in

[收稿日期] 2022-09-01
[修回日期] 2022-10-26
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81904291)
[作者简介] 文彩玉珠(1991-), 女, 医学硕士, 主治医师, E-mail: wcyzhu@126.com。
[通信作者] 管一春(1977-), 女, 医学博士, 主任医师, E-mail: lisamayguan@163.com。

the two groups were compared. After treatment, the embryo situation including retrieved oocyte number, normal fertilization number and number of available embryos in the two groups were compared, and the safety evaluation of acupuncture was performed. **Results:** After treatment, the FSH level in the acupuncture group was significantly decreased when compared with that before treatment, and AMH level was increased, differences being significant($P < 0.05$). The ovarian volume in the control group was increased when compared with that before treatment, the difference being significant($P < 0.05$). The AFC number and number of available embryos in the acupuncture group were increased when compared with those in the control group after treatment, and the SAS score was decreased, differences being significant($P < 0.05$). During the treatment of acupuncture, there was no serious adverse reaction. **Conclusion:** Acupuncture can reduce the FSH levels in serum of patients with DOR infertility, increase the number of AFC and the AMH level, improve the symptom of anxiety and ovarian function, and increase the number of available embryos in the ovulation induction cycle, with good safety.

Keywords: Diminished ovarian reserve; Infertility; Acupuncture; In vitro fertilization; Antral follicle count in ovary; Anti-Müllerian hormone; Number of available embryos; Self-rating Anxiety Scale

卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是由于卵母细胞的数量减少和(或)质量下降,导致卵巢功能不足,引起女性生育能力下降的疾病,其主要临床表现为不孕以及情绪改变、睡眠障碍等围绝经期症状,同时伴有抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平降低、双侧卵巢窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)减少、基础卵泡刺激素(basal follicle-stimulating hormone, bFSH)水平升高^[1-2]等内分泌变化。2016年,中国高龄妊娠女性人口占比已升高至31%^[3],随着晚婚、晚育女性人群的不断增大,以及国家“三孩政策”的落实,有生育需求的高龄女性的比例将会进一步升高。有生育要求、明确诊断DOR不孕的女性,采用积极试孕或直接应用辅助生殖技术(ART)进行助孕治疗。然而由于卵巢功能下降,卵母细胞的数量减少,内分泌紊乱等,导致ART助孕中获卵数减少,异常受精比例增高,可利用胚胎少,移植机会减少^[4],DOR不孕的女性承受巨大的生育压力以及ART助孕过程中的经济和精神压力。有研究显示,针刺能改善DOR患者血清激素水平、改善焦虑情绪^[5],但尚缺乏针刺对DOR不孕症及对促排卵周期胚胎情况的研究。本研究观察针刺对DOR不孕症的疗效及其对促排卵周期胚胎情况的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准 目前临床上尚无DOR的统一诊断标准,参照《妇产科学》^[6]、《妇科内分泌疾病检查项目选择及应用》^[7]以及欧洲人类辅助生殖协会博洛尼亚会议标准^[8]制定DOR的诊断标准。具备以下2项中的任何1项,即可以诊断:双侧卵巢AFC总数 $< 5 \sim 7$ 个;AMH < 1.1 ng/mL(或7.85 pmol/L)。

1.2 纳入标准 符合以上DOR诊断标准。拟行体外受精(IVF)/卵胞浆内单精子显微注射(ICSI)助孕的不孕症患者;18岁 $\leq$ 年龄 ≤ 40 岁;依从性好,能配合治疗,资料完善者。

1.3 排除标准 因卵巢局部手术、放射治疗、化学治疗或服用免疫抑制剂等药物引起卵巢功能减退者;合并严重全身器质性病变,不能耐受IVF/ICSI助孕治疗,难以实现妊娠的患者;有出血倾向以及容易发生感染者,或皮肤有溃疡、瘢痕等禁止针刺的患者;女性先天性生殖器官发育异常者。

1.4 一般资料 120例拟行IVF/ICSI助孕治疗的DOR不孕症患者均来自2019年8月—2021年12月郑州大学第三附属医院生殖医学科。在患者知情同意之后,按照随机数字表法将患者分为对照组和针刺组各60例。对照组平均年龄(32.92 ± 5.13)岁;不孕年限(5.13 ± 3.69)年;促卵泡激素(FSH)($14.47 \pm$

8.53) IU/L; AMH (3.17 ± 2.97) pmol/L; AFC (3.27 ± 1.70)个。针刺组平均年龄(32.90 ± 4.90)岁; 不孕年限(4.47 ± 3.73)年; FSH(17.54 ± 10.35)IU/L; AMH(2.98 ± 2.59)pmol/L; AFC(3.52 ± 1.80)个。2组一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过郑州大学第三附属医院伦理委员会审批(伦理学批件号202012701)。

2 治疗方法

2.1 对照组 患者分组等待12周后接受常规控制性超促排卵(COH)周期治疗。

2.2 针刺组 患者在进入COH周期治疗前, 接受针刺治疗, 每周3次(2次腹面穴组, 1次背面穴组), 治疗12周。针具: 采用华佗牌一次性使用无菌针灸针(苏州针灸用品有限公司; 规格: 25 mm×25 mm, 25 mm×40 mm, 30 mm×75 mm)。电针仪: 华佗牌SDZ-II型电子针疗仪(苏州医疗用品厂有限公司)。取穴: ①腹面穴组: 百会、本神、神庭、中脘、关元、大赫、子宫、天枢、阴廉、足三里、三阴交、太冲; ②背面穴组: 肾俞、次髂。操作: 头部穴位采用25 mm×25 mm规格针灸针向后平刺, 腹部、下肢穴位和肾俞均采用25 mm×40 mm规格针灸针直刺, 次髂采用30 mm×75 mm规格针灸针斜下刺入第二骶后孔中。所有腧穴均要求得气, 留针30 min; 背部穴位连接电针仪, 疏密波, 输出电流强度以患者耐受为度。针刺治疗均由一名针灸专科医生完成。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血清性激素水平、双侧卵巢AFC以及双侧卵巢体积。分别于针刺治疗前和治疗结束后月经第2~5天采集清晨空腹静脉血, 并行阴道超声检查AFC和双侧卵巢体积, 检测血清性激素FSH、AMH水平, 均由郑州大学第三附属医院检验科检验, 超声检查由生殖医学科超声专科医师操作。②自评量表。分别于针刺治疗前和治疗结束后填写焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和改良Kupperman评分量表。SAS评分量表包含20条自评项目, 各项相加即为原始分, 原始分乘以1.25为标准分, 标准分越高, 焦虑症状越严重。改良Kupperman评分是对于围绝经期女性出现围绝经期症状的测评量表。评分方法: 程度评分分为0~3分。将每一项程度评分所选择的分值与固定的症状分值相乘, 所得数值相加之和即为总分, 总分越

高, 表示围绝经期症状越严重。③获卵数及胚胎情况。患者COH结束后获卵数、正常受精数(2PN)和可利用胚胎数。④安全性指标。记录研究过程中的不良反应, 由研究者判断是否与针刺治疗相关。

3.2 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 经方差齐性检验, 若方差齐则采用配对 t 检验, 若方差不齐则采用校正 t 检验(t' 检验), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 研究结果

4.1 2组卵巢功能比较 见表1。与治疗前比较, 针刺组治疗后FSH水平明显下降, AMH水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。针刺组双侧卵巢体积、AFC数量治疗前后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, 对照组治疗前后FSH水平、AMH水平、AFC数量比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 对照组治疗后卵巢体积增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较, 针刺组AFC数量上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组卵巢功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FSH(IU/L)	AMH(pmol/L)	AFC(个)	卵巢体积(cm^3)
针刺组	治疗前	60	17.54 ± 10.35	2.98 ± 2.59	3.52 ± 1.80	6.36 ± 2.23
	治疗后	60	14.68 ± 8.04^{①}	3.84 ± 2.66^{①}	3.83 ± 1.60^{②}	6.61 ± 2.18
对照组	治疗前	60	14.47 ± 8.53	3.17 ± 2.97	3.27 ± 1.70	6.51 ± 2.03
	治疗后	60	15.20 ± 7.27	3.09 ± 2.56	3.08 ± 1.46	6.84 ± 1.78^{①}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.2 2组治疗前后SAS评分及改良Kupperman评分比较 见表2。与治疗前比较, 针刺组治疗后SAS评分降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Kupperman评分治疗前后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组SAS评分及改良Kupperman评分治疗前后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组治疗后比较, 针刺组SAS评分下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示针刺能够改善DOR不孕症患者的焦虑症状。

4.3 2组获卵数及胚胎情况比较 见表3。治疗后, 针刺组2PN数、获卵数与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 针刺组可利用胚胎数多于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示针刺能改善胚胎质量, 增加COH周期中的可利用胚胎数。

表2 2组治疗前后SAS评分及改良Kupperman评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SAS评分	Kupperman评分
针刺组	治疗前	60	40.92 ± 8.03	12.85 ± 5.49
	治疗后	60	38.10 ± 5.81 ^{①②}	11.45 ± 4.35
对照组	治疗前	60	40.48 ± 8.08	12.75 ± 5.16
	治疗后	60	41.23 ± 8.36	12.47 ± 4.11

注：①与治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

表3 2组获卵数及胚胎情况比较($\bar{x} \pm s$) 个

组别	例数	获卵数	2PN数	可利用胚胎数
针刺组	60	2.62 ± 1.68	1.85 ± 1.42	1.35 ± 1.20 ^①
对照组	60	2.77 ± 1.43	1.55 ± 1.08	0.97 ± 0.92

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

4.4 针刺安全性 在针刺治疗过程中，3例出现腹部皮下瘀血，局部瘀青、轻微疼痛，局部热敷2~3天自行吸收；1例出现治疗后双腿酸痛不适，可能针感过强所致，休息1天后明显缓解；无严重不良反应发生。

5 讨论

DOR不孕症属中医不孕范畴。本研究采用房氏调经促孕针法，针对DOR不孕症的肾精亏虚、冲任失调、情志不畅的三大基本病因病机，选取相应的穴位进行针刺治疗，使肾精充足、冲任条畅、情志安定，从而达到恢复卵巢功能、改善焦虑、提高受孕率的作用^[9]。另外，在卵泡的发育周期中，窦前卵泡发育至窦卵泡、优势卵泡、成熟卵泡大约需要85天左右，因此，本研究的针刺干预时间持续12周(约3个月)，与卵泡生长发育时间一致。肾为先天之本，后天精血化生需要肾精(肾阳)的推动，肾藏精，主生殖，为五脏六腑之根，故取背俞穴肾俞，以培补肾精，补充肾气；“冲为血海，任主胞胎，两者相资，故能有子”，大赫为冲脉与足少阴肾经的交汇，体内五脏六腑之气血在此处与肾经先天之气相汇合，使气血充盛；关元属任脉，足三阴、任脉之会，为元阴元阳所在之处，《素问·举痛论》中有“冲脉起于关元”的论述，针刺关元可补益元气、调和冲任，调节胞宫及卵巢的功能；女子以血为用，人体先天之本以及冲脉需要依赖后天脾胃的充养，使气血生化充足，针刺天枢、中脘、足三里可健脾和胃，使水谷充盈，血海得养。三阴交是足太阴脾经上的重要穴位，为足太阴脾经、足少阴肾

经、足厥阴肝经交会之处，取之能健脾、疏肝、益肾，调补冲任，为治疗妇科疾病之要穴；次髎是足太阳膀胱经腰骶部的重要腧穴，现代解剖学提示次髎穴与盆腔受相同神经节段支配，故针刺之能促进盆腔气血运行、改善局部功能状态，为治疗妇科病的要穴；子宫穴为经外奇穴，也为局部取穴，是治疗妇科疾病之要穴、效穴。此外，肝肾同源，肝藏血，调情志，主升发疏泄，取头部穴位神庭、本神、百会，配合肝经原穴太冲，疏肝滋肝、益髓充脑调神。诸穴配伍可以调补肾精、调理冲任、调畅情志，从而达到改善卵巢功能的目的。

本研究结果显示，经过针刺治疗后，DOR不孕症患者的血清FSH水平下降，AFC数量上升，AMH水平升高，SAS评分降低，焦虑症状改善，但是双侧卵巢体积和Kupperman评分无明显改善。与多数学者的研究结果大致相似^[10-12]。由于ART助孕治疗周期长，费用昂贵，造成较大的压力，容易导致焦虑等不良情绪的产生，这种情绪改变会发生在辅助生殖治疗的各个阶段，对不孕症的治疗效果造成不良影响，其原因可能是持续的焦虑通过神经或内分泌系统影响血清激素水平，影响卵子发育，导致妊娠率降低。选取头部穴位和太冲，可以安神、疏肝，有效缓解焦虑，可能通过调整内分泌系统，促进窦前卵泡、窦卵泡的发育。因此，针刺治疗在血清FSH水平，AFC数量，AMH水平和SAS评分方面改善显著。此外，可能由于治疗周期短，对双侧卵巢体积改善不明显。Kupperman评分主要用于围绝经期如潮热出汗、失眠、情绪波动、抑郁等多重症状测评。本研究结果显示，针刺改善Kupperman评分不明显，未达到前期文献报道的治疗效果，可能是因为DOR不孕患者因不孕因素及时就诊，早期发现卵巢功能减退，围绝经期症状尚不明显，而早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)、卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)等严重卵巢功能减退并伴有月经异常的患者围绝经期症状严重，因此针刺能显著降低Kupperman评分，改善围绝经期症状^[11]。

此外，DOR助孕患者在IVF/ICSI助孕治疗周期中，由于卵巢功能下降，获卵数少，可利用胚胎数少，需要多次COH治疗攒胚胎数，一般选用COH成本较低的温和刺激方案，例如黄体期促排方案，

高孕激素状态下促排卵(PPOS)方案以及微刺激方案,甚至自然周期取卵方案^[13]。然而这些方案导致胚胎与内膜发育不同步,改变子宫内膜容受性或者影响子宫内膜种植窗,鲜胚移植成功率会明显下降,一般会进行胚胎冻存,取消鲜胚移植。因此,本研究未随访鲜胚移植妊娠率,活产率等指标。2组患者经过COH治疗后,针刺组可利用胚胎数增多,将会为冻融胚胎移植提供更多的机会。

针刺后出现局部淤青,临床较为常见。腹部毛细血管丰富,皮下脂肪组织疏松,针刺不可避免地触碰或刺破毛细血管,而出现出血,血液弥漫、淤积皮下,容易导致皮下淤青。针刺时应尽量避开血管,出针后使用干棉签压迫止血。同时,针刺手法应轻柔,避免针感过强,以免患者难以承受。

综上所述,针刺治疗DOR不孕症能改善或恢复卵巢功能,在COH治疗中获得更多的可利用胚胎,可能与针刺改善焦虑,调节神经内分泌系统相关^[14],并且临床应用安全性好。同时,本研究只是对于针刺治疗DOR不孕症的初步探索。在今后的研究中,需要多中心、大样本的临床试验和基础研究进一步验证,并且应该对针刺治疗的干预节点、频次、疗程等进一步明确,比较针刺治疗对不同促排卵方案中促排药物剂量、妊娠率、活产率的影响,通过针刺和辅助生殖相结合,运用中西医结合的治疗方式以期让DOR不孕症患者获得更好的助孕结局。

[参考文献]

- [1] PASTORE L M, CHRISTIANSON M S, STELLING J, et al. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(1): 17-23.
- [2] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组,中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊

治专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(4): 425-434.

- [3] SHAN D, QIU P Y, WU Y X, et al. Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age: a retrospective cohort study from China[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12239.
- [4] YU R, JIN H, HUANG X, et al. Comparison of modified agonist, mild-stimulation and antagonist protocols for in vitro fertilization in patients with diminished ovarian reserve[J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2327-2337.
- [5] 李晓彤,许焕芳,刘保延,等. 调经促孕针刺法治疗卵巢储备功能下降的随机对照试验[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1736-1739.
- [6] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 11.
- [7] 杨冬梓. 妇科内分泌疾病检查项目选择及应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 100.
- [8] FERRARETTI A P, LA MARCA A, FAUSER B C, et al. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria[J]. Hum Reprod, 2011, 26(7): 1616-1624.
- [9] 李晓彤,房繁恭,尚洁,等. 卵巢早衰的针灸治疗思路与探讨[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3170-3172.
- [10] 李晓彤,许焕芳,房繁恭,等. 针刺调经促孕治疗卵巢储备功能下降的前瞻性病例序列研究[J]. 中国针灸, 2017, 37(10): 1061-1065.
- [11] 房繁恭,陈滢如,王飞,杨莉. 预针刺干预卵巢早衰24例[J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 256-258.
- [12] 崔蕾蕾,康敏霞,彭波. 穴位埋线配合运中定坤汤治疗早发性卵巢功能不全疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(6): 573-578.
- [13] YU R, JIN H, HUANG X, et al. Comparison of modified agonist, mild-stimulation and antagonist protocols for in vitro fertilization in patients with diminished ovarian reserve[J]. J INT MED RES, 2018, 46(6): 2327-2337.
- [14] SMITH C A, LACEY DE S, CHAPMAN M, et al. The effects of acupuncture on the secondary outcomes of anxiety and quality of life for women undergoing IVF: A randomized controlled trial[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98(4): 460-469.

(责任编辑:刘淑婷)