

中医辅助治疗卵巢储备功能减退改善妊娠结局的研究进展

侯思嘉¹, 郑洁^{2*}, 宋光林¹, 曹丹阳¹

作者单位: 1. 430000 湖北 武汉, 武汉科技大学医学部医学院; 2. 430000 湖北 武汉, 湖北省妇幼保健院生殖科

作者简介: 侯思嘉, 武汉科技大学硕士研究生在读, 住院医师, 主要研究方向为生殖医学

* 通信作者, E-mail: 471406854@qq.com

【关键词】 卵巢储备功能减退; 中医; 中医辅助治疗; 作用机制; 妊娠结局

【中图分类号】R 271

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)12-040-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.12.11

近年, 卵巢储备功能减退 (diminished ovarian reserve, DOR) 的发病率逐年升高, 约 10% ~ 30%^[1], 且呈低龄化趋势^[2]。DOR 是由于卵母细胞数量减少和 (或) 质量下降, 导致卵巢功能不足, 引起生育能力下降, 同时伴有抗苗勒管激素 (AMH) 水平降低、窦卵泡数 (AFC) 减少、基础卵泡刺激素 (FSH) 水平升高^[3]。

对于育龄期女性而言, DOR 是引起不孕症的常见病因之一, 严重影响了女性生活质量和生育能力, 但目前没有最佳的治疗方案来改善 DOR 患者的临床症状和妊娠结局。临床上多使用激素替代、促排卵治疗、辅助生殖等技术, 但存在复发率高、不良反应明显、远期患癌可能性增加等问题^[4]。

近年来随着中医的大力发展, 中医辅助疗法在生殖医学领域广泛应用。本文从多种中医辅助治疗方式出发, 探究近五年来中医辅助治疗对改善 DOR 患者妊娠结局的研究进展。

1 中医对 DOR 的病机认识

中医认为“肾藏精, 主生殖, 肾为产生卵子之本”^[5], 强调了肾与生殖之间的密切关系。中医学中并没有与“卵巢储备功能减退”相对应的定义, 相关论述散见于“月经后期”“月经过少”“闭经”“血枯”“不孕”等病症范畴。中医学家普遍认为肾虚是 DOR 发病之本, 严如根等^[6]将肾虚分为肾精亏虚、肾阴虚、肾阳虚、肾虚血瘀等病机, 大多数专家支持肾精亏虚或者肾虚血瘀为 DOR 的主要病机。除肾虚之外, 肝气郁滞、脾胃久虚、心气郁结、气滞瘀血等都是 DOR 的重要病机。郑伟等^[7]也认为 DOR 的病机以肾虚为主, 多脏腑功能失调并见, 进而引起气血津液代谢异常变化, 精气血不足致胞宫失养。DOR 常见的中医证型主要有肾虚肝郁型、肾虚血瘀型、肾阴阳虚型、脾肾两虚型、肝肾阴虚型、心肾不交型。谢

秀梅等^[8]研究了 300 例育龄女性的中医症候, 认为肾虚肝郁、肾虚血瘀是最常见的证型。由此看来, 更多学者认为肾虚血瘀为 DOR 的病机; 肾虚时肾气衰弱, 通过“肾-天癸-冲任-胞宫”轴影响女性经带胎产的发生, 导致月经衰竭、胎孕失败; 而气血津液受阻不畅时, 形成气滞、血瘀、痰饮等病理状态, 可导致经络不通, 肾经不通可加重肾虚, 冲任、胞宫经络不通可使卵巢血供减少, 导致 DOR。

2 中医治疗 DOR 的作用机制

通过大量临床研究和动物实验发现, 中医治疗 DOR 常通过调节 PI3K/Akt、Nrf2/HO-1 等多个信号通路, 在减少卵巢颗粒细胞凋亡、抗机体氧化应激、抗炎、维持机体免疫稳态等方面发挥作用, 进而改善卵巢储备功能, 改善 DOR 患者妊娠结局。

2.1 减少卵巢颗粒细胞凋亡

发生 DOR 将导致卵泡闭锁加速、颗粒细胞凋亡、卵母细胞数量及质量降低, 其中颗粒细胞凋亡是影响卵巢功能的重要机制, PI3K/Akt 信号通路参与调控各级卵泡和卵巢颗粒细胞。

据报道, PI3K/Akt 信号通路可以调节广泛的细胞功能, 参与卵巢中原始卵泡的发育和增殖, 也是调控颗粒细胞和卵母细胞的关键信号通路^[9]。实验证明, 高剂量更年春方通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 减少了卵巢促凋亡分子的表达, 使 DOR 大鼠的原始卵泡、初级卵泡及窦卵泡数量增加, AMH 升高, 卵巢储备功能得到改善^[10]; 有学者用艾灸治疗 DOR 大鼠, 治疗后大鼠的磷酸化 PI3K 和 AKT 水平升高, 激活了 PI3K/AKT 信号通路, 使抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达升高, 促凋亡蛋白 Bax 表达降低, 卵巢颗粒细胞的凋亡减少, 各发育阶段的卵泡数量增加^[11]。紫槐方治疗 DOR 大鼠, 通过调节 PI3K/Akt 信

号通路,抑制颗粒细胞凋亡,增加卵巢内各级卵泡及窦卵泡的数量,减少闭锁卵泡的数量,改善卵巢功能^[12]。使用针刺疗法治疗 DOR 大鼠,针刺疗法通过上调 PI3K/Akt 信号通路,大鼠的 PI3K、Akt、Bcl-2 基因和蛋白表达水平升高,颗粒细胞凋亡明显减少,卵巢功能得到改善^[13]。

中医复方及针灸疗法等方式,可以通过上调 PI3K/Akt 信号通路,使颗粒细胞的凋亡减少,闭锁卵泡减少,而各级卵泡及窦卵泡数量增加,从而改善卵巢的储备功能。

2.2 抗机体氧化应激

研究发现,当活性氧生产过量时,氧化和抗氧化机制失衡,细胞凋亡、坏死,机体呈氧化应激状态,引起卵巢微环境受损,进而发生颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁;也引起线粒体功能障碍,进而导致卵母细胞及胚胎质量下降^[14],所以抗机体氧化应激尤为重要。加味地黄汤治疗后的 DOR 大鼠,抗氧化酶的表达增加,卵巢抗氧化能力提高,Bcl-2 表达升高,Bax 表达降低,抑制了 Bcl-2 相关的线粒体凋亡信号通路,进而改善机体氧化应激状态^[15]。也有学者对 DOR 大鼠进行电针疗法,治疗后的 DOR 大鼠颗粒细胞增加,闭锁卵泡减少,抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)及 GSH 相关调控酶的表达升高,说明电针可以通过调节卵巢 GSH 相关调控酶的表达,提高机体抗氧化应激能力,进而改善卵巢功能^[16]。

Nrf2/HO-1 信号通路是细胞自身抗氧化的重要途径,超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)是细胞氧化应激和自由基反应相关的重要分子,汪倩等^[17]研究了艾灸治疗 DOR 大鼠的作用机制,治疗后大鼠卵巢组织中的 Nrf2 和 HO-1 蛋白及 mRNA 表达增多,SOD 增多,MDA 减少,提示艾灸可上调 Nrf2/HO-1 信号通路,提高大鼠的抗氧化应激能力。

中医可通过抑制 Bcl-2 相关的线粒体凋亡信号通路,通过调节卵巢 GSH 相关调控酶的表达、上调 Nrf2/HO-1 信号通路等作用机制,改善机体氧化应激状态,提高卵巢储备功能。

2.3 抗炎

机体发生炎症反应时,卵泡质量下降、数量减少,易导致 DOR。Nrf2/HO-1 信号通路不仅参与抗机体氧化应激,也参与抗炎,Nrf2 和 HO-1 表达升高时,减少炎症因子的表达,减少卵泡闭锁,进而改善 DOR。卢鸽等^[18]针刺 DOR 大鼠的“肾俞”“关元”“中脘”穴,发现针刺组大鼠的性激素及 AMH 水平得到改善,卵巢组织中 Nrf2、HO-1 蛋白增多,炎症体 NLRP3 mRNA 表达减少,外周血中抗炎因子 IL-10 水平升高,促炎因子 TNF- α 水平降低,可见针刺疗法通过上调 Nrf2/HO-1/NLRP3 抗炎通路,减轻卵巢炎症反应,改善卵巢功能;Lu 等^[19]使用艾灸治疗 DOR 大鼠时,也得到相同结论。可见针灸疗法中,针刺和艾灸都可以通过上调 Nrf2/HO-1/NLRP3 抗炎通路,减轻卵巢炎症反应,减少卵泡闭锁,治疗 DOR。

2.4 维持机体免疫稳态

当机体受到侵害时,促进 CD4⁺T 细胞活化为 Th 细

胞,分泌炎症因子,诱导 NK、CD8⁺T 等杀伤细胞增殖分化,从而诱发卵巢自身免疫应答^[20],抑制了卵泡的生长发育,导致卵泡闭锁。郎佳佳^[21]研究了益经汤辅助治疗肾虚肝郁型 DOR 患者,发现治疗组 CD4⁺T 细胞水平升高,CD8⁺T 细胞水平降低,并根据相关性研究发现 FSH 水平与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平呈负相关,雌二醇(E₂)水平与 CD4⁺/CD8⁺ 水平呈正相关,可见益经汤可通过调节淋巴细胞的免疫功能改善卵巢功能,性激素水平的调节也与淋巴细胞的免疫功能相关;焦瑞芹等^[22]研究左归丸联合艾灸治疗 DOR 患者时,也发现治疗组 CD4⁺T 细胞水平升高,CD8⁺T 细胞水平降低,性激素水平改善,最终得到相同结论:多种中医辅助治疗方式均可改善淋巴细胞的免疫功能,维持机体免疫稳态,并调节性激素水平,进而改善卵巢功能。

3 中医辅助治疗 DOR 的临床应用

3.1 中医药内服

3.1.1 中药经典复方 中药经典复方大多以补肾为主,佐以疏肝解郁、健脾温肾、理气活血之法。

经典名方补肾活血方出自《伤科大成》,主要由熟地黄、菟丝子、枸杞、女贞子、红花等中草药制成,近年常用于肾虚血瘀型 DOR 患者,如丁泓玉^[23]用其治疗行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的肾虚血瘀型 DOR 患者,治疗组 AMH、FSH、AFC 水平均有改善,优质胚胎率和临床妊娠率均高于对照组;马堃等^[24]为治疗肾虚血瘀型 DOR 患者,试验组在补肾活血方的基础上加仙灵脾、巴戟天、泽兰等草药组成补肾活血促卵方,对照组给予克龄蒙+克罗米芬,发现试验组可降低 FSH 水平、增加 AMH 水平,改善肾虚血瘀的临床症状,且试验组妊娠率(56%)优于对照组(22%),妊娠成功率(89.29%)优于对照组(36.36%)。由此可知,补肾活血方辨证论治肾虚血瘀型 DOR 患者,可以显著改善性激素水平、卵巢功能和妊娠结局。

崔楠等^[25]将由炙龟板、补骨脂、刺五加等中草药制成的补肾填精方,使用补肾填精方联合西药治疗肝肾阴虚型 DOR 患者,发现联合治疗组的 AMH、AFC 水平升高,中医证候评分下降,妊娠率为 35.29%,均优于单纯西药组。

中医在中药复方原有方剂的基础上,根据患者不同症状加减草药,对中医专业性要求较高,且中草药研磨、煎制较为困难,均限制了中药复方的应用。但大量临床研究证明,中药复方辨证论治 DOR 患者可以显著改善性激素水平,提高卵巢功能,进而改善患者的妊娠结局,故中药复方,尤其补肾活血方,在临床上应用广泛、深受喜爱。

3.1.2 中药周期序贯疗法 中药周期序贯疗法重在辨证论治、分期用药,是根据女性月经来潮时随机体气血阴阳的消长变化来制定的,常在卵泡期、黄体期、月经期予以相同或不同的中草药治疗 3 个月经周期。

Duan 等^[26]纳入了 80 例 DOR 患者,试验组在月经

周期第5天给予由菟丝子、茯苓、白芷等制成的助孕汤,第15天给予由菟丝子、生地、女贞子等制成的固冲汤,对照组则在月经周期第5天给予雌激素,第15天给予孕激素,治疗3个月经周期,最终补肾序贯疗法组的FSH、黄体生成素(LH)降低, E_2 、AMH升高,中医证候评分降低,相较于对照组(25%),试验组妊娠率(47.5%)提升。

王如芯^[27]研究滋阴补阳方序贯疗法对行IVF-ET的DOR患者的影响,中药组在月经周期第4天起口服由熟地黄、山萸肉、炙龟板等组成的滋阴方,取卵后改服由川续断、菟丝子、炙杜仲等组成的补阳方,对照组则予以激素常规疗法,治疗3个月经周期;最终中药组的获卵数、可移植胚胎数和优质胚胎数均高于对照组,但临床妊娠率和活产率与对照组无统计学差异,可见滋阴补阳方序贯疗法能够增强胚胎的质量,而患者妊娠结局无明显改善。

中药序贯疗法需要观察并记录患者卵泡期、黄体期、月经期的不同症状,辨证用药,对中医专业性要求高,同时患者的问诊次数加倍、用药周期长是中药序贯疗法临床广泛应用的困难之处。根据上述研究,中药序贯疗法能否改善DOR患者妊娠结局仍有争议,故临床应用较少。

3.1.3 中成药 中成药既来源于经典的中医药复方,又将多种药材制配成胶囊、丸剂、片剂等形式,疗效确切、方便快捷。目前中成药在我国非处方药品中有重要地位,约占80%^[28]。

徐莉莉^[29]将94例DOR患者随机分为两组,在常规激素疗法的基础上分别予以坤泰胶囊和脱氢表雄酮口服3个月,坤泰胶囊组的AFC、AMH均升高,性激素水平改善,随访1年内的自然受孕率为18.37%,显著高于脱氢表雄酮组(4.44%)。Gao等^[30]相同的研究发现坤泰胶囊组的AMH、AFC均升高,但两组治疗期间的自然受孕率无显著差异,随访3个月内行IVF-ET治疗的患者临床妊娠率也无显著差异,可见坤泰胶囊在改善性激素水平和卵巢储备功能方面疗效显著,但在改善妊娠结局方面仍有争议。

Xu等^[31]前瞻性研究发现资癸女贞胶囊治疗DOR患者3个月后,其性激素水平和子宫内膜环境得到改善,但随访3月的妊娠率为16%、随访6月的累计妊娠率为26.7%,均与对照组无显著差异。而马郡等^[32]研究资癸女贞胶囊疗效发现,随访3年后患者的累计妊娠率和活产率为70%和85.71%,显著高于对照组。对于资癸女贞胶囊能否改善妊娠结局,两项研究结论不一致,考虑为资癸女贞胶囊的远期疗效因素,随着追踪时间增加,其累计妊娠率增加。

中成药有方便快捷、易于推广的优点,生殖科医生可根据药品的适应证开药,对医者专业性要求较低,患者依从性高,在临床上应用广泛。然而,大多研究使用中成药时没有对患者进行中医证型分析和辨证论治,使中成药对妊娠结局的影响不够确切,所以仍需进一步验证,但这也可能与中成药的远期疗效有关,追踪时间越

久,累计妊娠率越高,越能改善妊娠结局。

3.2 针灸疗法

针灸疗法作为一种非药物干预手段,包括针刺、穴位埋线、电针和经皮穴位电刺激、艾灸等方式,具有多系统、多层次、多靶点治疗DOR的优势。针灸疗法治疗DOR以循经、分部和辨证取穴为原则,以补肾精、调冲任、行气血为目的^[33]。

3.2.1 针刺疗法 勾明会^[34]使用以百会、太冲、关元等穴位为主的“调经促孕针刺法”治疗DOR患者, ≥ 35 岁的试验组患者治疗后的临床妊娠率、胚胎着床率和活产率分别为48.9%、30.8%和34%,显著高于同年龄段对照组。彭湘萍^[35]根据患者“肾虚肝郁”的特点,选择气海、关元、子宫等16个穴位,制定了“补肾疏肝针法”治疗来自加拿大东部拟行IVF-ET的DOR患者,在胚胎移植前、后30分钟内各针灸一次,最终不同年龄组患者的临床妊娠率均高于加拿大2016年公布的临床妊娠率平均值,可见针灸疗法可以明显改善加拿大DOR患者的妊娠结局。

然而,也有学者^[36]研究结果相反,在DOR患者进入促排卵周期前4周选择百会、本神、神庭等11个穴位进行针刺治疗,最终试验组优质胚胎率和临床妊娠率均无统计学差异,此种针灸疗法没有改善DOR患者的胚胎质量和妊娠结局。

针刺疗法对医者行针的技术要求较高,辨证论治时选择不同穴位、不同针灸方法的经验要求较高,以及针刺可能发生感染、晕针等不良反应,使临床应用针刺疗法的受限较大;由于不同研究中,患者接受的穴位、针灸频率不同,得到的研究结果不同,在改善妊娠结局上仍有争议,需大量研究验证。

3.2.2 穴位埋线疗法 穴位埋线疗法是以线代针的方式,把可吸收的胶原蛋白线埋入穴位,从而持续刺激穴位,达到疏通经络、平衡阴阳、调整代谢的作用。

张霖云等^[37]纳入了60例DOR患者,观察组采用“任主胞胎”穴位埋线联合周期疗法,以任脉经穴为主穴,选取气海、关元、中极等穴位,每2周埋线治疗1次,对照组则采用常规西药疗法,治疗3个月后,观察组的中医证候积分、AMH水平升高,FSH、LH降低,但两组妊娠率无统计学差异。杨兴等^[38]对拟行IVF-ET的DOR患者在拮抗剂固定方案的基础上,联合使用脾胃十针针刺和穴位埋线疗法,配穴为子宫、关元、三阴交等,最终试验组的临床症状和性激素水平均得到改善,颗粒细胞凋亡率下降,其临床妊娠率78.0%、活产率87.5%均高于对照组,该方案可改善妊娠结局。

单独使用穴位埋线辅助治疗DOR时,可以改善临床症状、激素水平和卵巢功能,但无法提高妊娠率,但当穴位埋线联合其他中医疗法时,妊娠结局显著改善,可见单独使用穴位埋线效果较差,故临床上常使用穴位埋线联合其他中医方式共同治疗DOR。

3.2.3 电针和经皮穴位电刺激疗法 电针和经皮穴位电刺激是针灸疗法衍生出的一项中西医结合技术,是

基于电刺激信号的穴位刺激方法。

对于电针,沈洁等^[39]对行 IVF-ET 的 DOR 患者选取膈俞、肾俞、命门等穴位针刺,次髂、中髂等穴位连续电针治疗 3 个月,观察组子宫内膜得到改善,hCG 日阳性率、胚胎种植率、临床妊娠率和活产率均高于对照组,显著改善了妊娠结局。

对于经皮穴位电刺激(TEAS),Feng 等^[40]纳入了 739 例行 IVF-ET 的 DOR 女性,TEAS 组在胚胎移植前 24 小时刺激地机、归来、子贡等穴位,胚胎移植后 30 分钟刺激足三里、太溪、肾俞等穴位,最终 TEAS 组临床妊娠率为 55.1%,高于对照组;根据年龄分组,≥35 岁的 TEAS 组患者胚胎着床率和临床妊娠率也显著高于同年龄段对照组。Zheng 等^[41]纳入了 240 例行 IVF-ET 的 DOR 患者,TEAS 组采用韩氏穴位神经刺激器刺激膈穴治疗 3 个月,最终 TEAS 组的临床妊娠率显著高于其他组。

电针和经皮穴位电刺激均是选择不同穴位后由仪器操作,对操作技术要求低,使用时方便快捷,不良反应少,在临床上应用较为广泛,且以上研究说明,电针和 TEAS 均可以显著提高 DOR 患者的妊娠率,改善妊娠结局,TEAS 对高龄女性效果更加显著。

3.2.4 艾灸疗法 艾灸是以艾叶制成的各种灸材为工具,产生艾热刺激人体穴位,激发经气的活动来调整人体紊乱的生理生化功能。

有学者^[11]将 64 只 DOR 大鼠随机分为对照组、DOR 组、艾灸组和激素组,艾灸组的 FSH 和 LH 降低,E₂ 和 AMH 升高,艾灸组妊娠率(66.7%)高于 DOR 组(16.7%),表明艾灸可以改善激素水平,提高大鼠妊娠率。查阅文献发现,艾灸联合其他中医方式辩证治疗 DOR 患者时^[22,42],艾灸组的临床症状、性激素水平、卵巢功能均得到明显改善,但未统计其妊娠结局,艾灸影响 DOR 患者的妊娠结局方面仍需更多研究验证。

艾灸在临床中常和其他中医疗法联合使用,起到辅助之职。其用法简单、可操作性强,在临床上应用广泛。希望有更多以艾灸疗法为单一变量,分析艾灸对 DOR 患者妊娠结局影响的研究出现。

4 小结

近年来,随着中医在生殖医学领域的广泛应用,已有越来越多有关中医辅助治疗 DOR 的研究发表。中医可根据 DOR 患者的个体差异辨证论治、对症用药,能参与调节 PI3K/Akt、Nrf2/HO-1 等多个信号通路,在减少卵巢颗粒细胞凋亡、抗机体氧化应激、抗炎、维持机体免疫稳态等各个方面发挥作用,改善卵巢储备功能。

大量研究证明,中医辅助治疗 DOR 患者,在缓解临床症状、改善性激素水平,提高卵巢储备功能等方面,比单纯西医治疗有更加明确且显著的效果;在改善妊娠结局方面,中药经典复方如补肾活血方、补肾填精方以及电针和经皮穴位电刺激的治疗方式明确改善了妊娠结局,其他治疗方式仍存在争议。这可能与研究样本量

少、中医辨证论治的差异大、追踪时间短有关,且中医专业性强、治疗周期长等种种原因的限制,这些临床研究缺乏代表性,期待未来有更多高质量、多中心的大样本数据研究,以明确中医辅助治疗对卵巢储备功能减退患者妊娠结局的影响。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Jiao Z, Bukulmez O. Potential roles of experimental reproductive technologies in infertile women with diminished ovarian reserve [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2021, 38 (10): 2507-2517.
- [2] Zhang QL, Lei YL, Deng Y, et al. Treatment progress in diminished ovarian reserve: Western and Chinese medicine [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2023, 29 (4): 361-367.
- [3] 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.
- [4] 贾兰, 贾林娜, 周娟, 等. 补肾活血法治疗卵巢储备功能减退的临床疗效 Meta 分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18 (8): 1524-1531, 1557.
- [5] 庞保珍, 庞清洋, 庞慧卿, 等. 中医药在体外受精—胚胎移植中的临床研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17 (2): 133-138.
- [6] 严如根, 刘恭雪, 曹焕泽, 等. 卵巢储备功能减退的中西医病因学研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28 (8): 1367-1372.
- [7] 郑伟, 郑敏, 张芳, 等. 卵巢储备功能减退的中医病因病机分析及辨治概要 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26 (4): 559-562.
- [8] 谢秀梅, 来玉芹. 育龄妇女卵巢储备功能下降患者的中医辨证分型初步研究 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7 (3): 93-94.
- [9] Liu M, Qiu Y, Xue Z, et al. Small extracellular vesicles derived from embryonic stem cells restore ovarian function of premature ovarian failure through PI3K/AKT signaling pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14 (1): 276.
- [10] Zhao F, Wang W. Gengnianchun recipe protects ovarian reserve of rats treated by 4-vinylcyclohexene diepoxide via the AKT pathway [J]. International Journal of Endocrinology, 2020, 2020: 9725898.
- [11] Li HX, Shi L, Liang SJ, et al. Moxibustion alleviates decreased ovarian reserve in rats by restoring the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Journal of Integrative Medicine, 2022, 20 (2): 163-172.
- [12] Liu W, Chen Q, Liu Z, et al. Zihuai recipe alleviates cyclophosphamide-induced diminished ovarian reserve via suppressing PI3K/AKT-mediated apoptosis [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 277: 113789.
- [13] Wang S, Lin S, Zhu M, et al. Acupuncture reduces apoptosis of granulosa cells in rats with premature ovarian failure via restoring the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (24): 6311.
- [14] 徐紫薇, 陈静, 万怡婷, 等. 氧化应激在卵巢储备功能减退中的机制及中西医抗氧化治疗的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18 (10): 2105-2110.
- [15] 张双, 周惠芳, 刘玉楠, 等. 加味地黄汤调控 Bcl-2 相关线粒体凋亡信号通路改善小鼠卵巢储备功能的研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (24): 6493-6501.

- [16] 时玲,卢鸽,李红晓,等.电针对卵巢储备功能减退大鼠卵巢谷胱甘肽相关调控酶的影响[J].针刺研究,2023,48(4):378-384,410.
- [17] 汪倩,卢鸽,解子婧,等.艾灸对卵巢储备功能减退大鼠 Nrf2/HO-1 信号通路的影响[J].中国针灸,2021,41(1):53-58.
- [18] 卢鸽,解子婧,汪倩,等.针刺对卵巢储备功能减退模型大鼠血清炎症因子及卵巢组织 Nrf2/HO-1/NLRP3 信号通路的影响[J].中医杂志,2020,61(15):1350-1356.
- [19] Lu G, Wang Q, Xie ZJ, et al. Moxibustion ameliorates ovarian reserve in rats by mediating Nrf2/HO-1/NLRP3 anti-inflammatory pathway [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021:8817858.
- [20] 秦莹莹,张茜萌.卵巢早衰的免疫学病因及免疫干预研究进展[J].山东大学学报(医学版),2018,56(4):33-37.
- [21] 郎佳佳.基于免疫调节和氧化应激探究益经汤治疗卵巢储备功能减退的疗效机制[D].济南:山东中医药大学,2023.
- [22] 焦瑞芹,博玉婷.左归丸加减联合艾灸对肾阴虚型卵巢储备功能减退的疗效及其对细胞免疫的影响[J].临床与病理杂志,2023,43(2):331-337.
- [23] 丁泓玉.补肾活血方对肾虚血瘀型卵巢储备功能下降不孕症患者 IVF-ET 术前调理的临床观察[D].济南:山东中医药大学,2020.
- [24] 马堃,吴静娴,张会仙,等.补肾活血促卵方治疗肾虚血瘀型卵巢储备功能低下所致不孕的临床研究[J].中国中药杂志,2021,46(11):2644-2649.
- [25] 崔楠,杨文文,王晓甜,等.补肾填精中药联合克罗米芬治疗肝肾阴虚型卵巢储备功能减退相关不孕的临床研究[J].时珍国医国药,2023,34(4):922-926.
- [26] Duan W, Cheng Y. Sequential therapy for kidney-tonifying via traditional Chinese medicine effectively improves the reproductive potential and quality of life of women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled study [J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(4):3165-3173.
- [27] 王如忠.滋阴补阳方序贯对 DOR 患者辅助生殖助孕结局影响的临床观察[D].南京:南京中医药大学,2021.
- [28] 赵莹莹.我国中成药与美国植物药、日本汉方药在非处方药管理方面的比较研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [29] 徐莉莉.脱氢表雄酮联合坤泰胶囊治疗卵巢储备功能减退不孕症的临床效果分析[J].中国妇幼保健,2020,35(20):3851-3854.
- [30] Gao H, Xia T, Ma R, et al. Heyan Kuntai capsule versus dehydroepiandrosterone in treating Chinese patients with infertility caused by diminished ovarian reserve: a multicenter, randomized controlled trial [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 37(4):530-537.
- [31] Xu Z, Ruan X, Xu X, et al. Efficacy and safety of Zi Gui Nv Zhen® capsules used in TCM for fertility preservation in patients with diminished ovarian reserve [J]. Gynecological Endocrinology, 2022, 38(1):73-77.
- [32] 马郡,阮祥燕,许仲婷,等.资葵女贞胶囊对卵巢储备功能减退女性妊娠结局的影响[J].首都医科大学学报,2023,44(4):540-543.
- [33] 何婷,杨硕,莫倩,等.基于数据挖掘技术探讨针灸治疗卵巢储备功能下降的选穴规律[J].广州中医药大学学报,2022,39(9):2200-2205.
- [34] 勾明会.调经促孕法针刺治疗卵巢储备功能减退的疗效评价和妊娠预测模型建立[D].北京:中国中医科学院,2023.
- [35] 彭湘萍.补肾疏肝针法对加拿大东部 IVF-ET 患者妊娠结局影响的研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [36] 郭燕京,马淑霞,赵芳.针灸疗法对卵巢储备功能减退患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J].河南中医,2022,42(4):615-619.
- [37] 张霖云,叶炎生,林旺,等.穴位埋线治疗卵巢功能减退性不孕症的临床研究[J].中国卫生标准管理,2021,12(5):121-124.
- [38] 杨兴,王蒙娜,王旭初,等.针刺和穴位埋线联合拮抗剂固定方案对卵巢储备功能减退患者颗粒细胞凋亡及 IVF-ET 结局的影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(12):2704-2709.
- [39] 沈洁,高友玲,卢鸽,等.电针对卵巢储备功能下降患者子宫内膜容受性和 IVF-ET 妊娠结局的影响[J].中国针灸,2022,42(8):879-883.
- [40] Feng X, Zhu N, Yang S, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation improves endometrial receptivity resulting in improved IVF-ET pregnancy outcomes in older women: a multicenter, randomized, controlled clinical trial [J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2022, 20(1):127.
- [41] Zheng Y, Feng X, Mi H, et al. Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on ovarian reserve of patients with diminished ovarian reserve in in vitro fertilization and embryo transfer cycles [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2015, 41(12):1905-1911.
- [42] 王飞虎.电针结合艾灸治疗脾肾阳虚型卵巢储备功能下降的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学,2023.

(收稿日期:2024-05-07 编辑:陈郢霖)

(上接第 35 页)

- [43] Zhang S, Wang H, Liu J, et al. RGS1 and related genes as potential targets for immunotherapy in cervical cancer: computational biology and experimental validation [J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1):334.
- [44] 李函阳. TC2N 通过调控 MAPK/ERK 通路在宫颈瘤增殖、凋亡中的作用及机制研究[D].长春:吉林大学,2023.
- [45] Gursoy G, Esmekaya MA, Cicek Z. Treatment of cervical cancer by electrochemotherapy with bleomycin, cisplatin, and calcium: an in vitro experimental study [J]. Medical Oncology, 2022, 40(1):52.
- [46] Liu Y, Zheng Z, Han J, et al. Delivery of sPD1 gene by anti-CD133 antibody conjugated microbubbles combined with ultrasound for the treatment of cervical cancer in mice [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2023, 474:116605.

(收稿日期:2024-03-11 实习编辑:康溱)