

# 辅助生育技术IVF-ET与妇科卵巢肿瘤发病关系及中医药干预的地位和意义探讨

欧韵怡<sup>1,2,3</sup>, 俞瑾<sup>2,4,5</sup>, 朱南孙<sup>3,6</sup>, 董莉<sup>6</sup>, 潘芳<sup>5</sup>, 杨优州<sup>5</sup>, 赵佳<sup>1</sup>, 孟炜<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>香港大学中医药学院, 香港

<sup>2</sup>香港大学中医药学院, 中西医结合妇科教研基地(香港分中心), 俞瑾名中医传承工作站, 香港

<sup>3</sup>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

<sup>4</sup>上海复旦大学妇产科医院中西医结合科, 上海

<sup>5</sup>上海泰坤堂中医院妇科, 上海

<sup>6</sup>上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院妇科, 上海

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年9月11日; 发布日期: 2023年9月22日

## 摘要

近年来不孕症的发病率升高, 不孕夫妇使用辅助生殖技术也相应增加, 而体外受精 - 胚胎移植(IVF-ET)是其中一个最常见及有效的辅助生殖技术, 惟在IVF过程中所应用的大剂量卵巢刺激药物及穿刺取卵在理论上均有诱发恶性肿瘤的风险, 但相关研究数据一直存有争议。即使如此, IVF与卵巢肿瘤的风险仍然不容忽视。目前就文献统计, IVF-ET最有效解决不孕的排行榜依次为: 1) 男性因素; 2) 女性因素(两侧输卵管闭塞); 3) 最差的是原因不明的不孕。经研究发现中医药能有效地改善这些因素, 还能改善子宫内膜厚度及胚胎质量, 从而提高临床妊娠率。「种子必先调经」, 中医的调周疗法除了可应用在治疗月经病外, 亦可应用在辅助治疗中, 可增加受孕的成功率及预防流产。近年来认为辅助生殖技术与卵巢肿瘤发病风险有一定相关性的文献研究在数量上相对较多, 但相关结论仍有待更多的研究数据和分析方能确定。虽然如此, IVF-ET所使用的卵巢刺激药物, 确实会导致高于一般生理水平的激素量, 及令卵巢细胞过度增殖, 这些是形成肿瘤的重要因素。姑且勿论IVF-ET是否直接引致卵巢肿瘤发病, 使用中医药进行干预, 以提升IVF-ET促孕的成功率, 无疑能减少接受IVF的次数, 并减少副作用。而中医药不仅有助不孕夫妇成功妊娠, 在结合西药治疗后, 更能减少使用有增加卵巢肿瘤发病风险嫌疑的药物取得良好疗效, 故此推荐在IVF-ET同时, 辅助中医药治疗有益。

## 关键词

辅助生殖, 体外受精 - 胚胎移植, 不孕症

\*通讯作者。

# The Relationship between Assisted Reproductive Technology IVF-ET and the Incidence of Gynecological Ovarian Tumors and the Position and Significance of the Intervention of Traditional Chinese Medicine

Wanyi Au<sup>1,2,3</sup>, Jin Yu<sup>2,4,5</sup>, Nansun Zhu<sup>3,6</sup>, Li Dong<sup>6</sup>, Fang Pan<sup>5</sup>, Youzhou Yang<sup>5</sup>, Jia Zhao<sup>1</sup>, Wei Meng<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

<sup>2</sup>Workstation for Training and Research (Hong Kong Branch) Yu Jin Master of Gynaecology of Chinese Medicine & Integrative Medicine, School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

<sup>3</sup>Workstation of Zhu Nansun National Master of Chinese Medicine, Hong Kong Branch of Zhu's School of Gynaecology of Chinese Medicine from Shanghai, School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

<sup>4</sup>Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai

<sup>5</sup>Department of Gynaecology, Shanghai Taikuntang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

<sup>6</sup>Department of Gynaecology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Jul. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

The incidence rate of infertility has been increasing in recent years. The use of assisted reproductive technology became more popular, and In-vitro Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET) is one of the most common and effective assisted reproductive technology. However, the safety of IVF-ET has not been clearly ascertained in medical industry. Theoretically, high-dose of ovarian stimulation drugs and oocyte retrieval in IVF associated with the risk of inducing malignant tumors, yet the research data on this aspect has been controversial. That being said, the correlation between IVF and ovarian tumors cannot be ignored. According to the literature statistics, the most effective solution of infertility by IVF-ET is: 1) Male factor; 2) female factor (bilateral fallopian tube occlusion); 3) the worst is unknown infertility. Studies have found that traditional Chinese medicine can effectively improve these factors, as well as improve endometrial thickness and embryo quality, thereby increasing the clinical pregnancy rate. "Seeds must first regulate menstruation." In addition to the treatment of menstrual disorders, traditional Chinese medicine's cycle-regulating therapy can also be used in adjuvant therapy, which can increase the success rate of pregnancy and prevent miscarriage. In recent years, there are relatively more results of literature research concluded that there is a certain correlation between assisted reproductive technology and the risk of ovarian tumor. Research data and analysis are still required to reach a conclusion. Yet, the stimulation drugs used in IVF-ET will inevitable result in high hormone level, and cause excessive hyperblastosis of ovarian cells, in which these are important factors for the formation of tumors. Regardless of whether IVF-ET will cause ovarian tumors, the use of traditional Chinese medicine can increase the success rate of IVF-ET will undoubtedly reduce the number of time for conducting

**IVF and reduce the potential side effects. Traditional Chinese medicine can not only help infertile couples to successfully conceive, but also reduce the use of stimulation drugs that may potentially increase the risk of ovarian tumors, and achieve good curative effect. Therefore, Chinese medicine treatment during IVF-ET should be further promoted and adopted in clinical application.**

## Keywords

Assisted Reproduction, IVF-ET, Infertility

Copyright © 2023 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. 背景

### 1.1. IVF-ET

大约有 5%~15% 尝试怀孕的夫妇被界定为不孕, 其中主因为女性的病例约占四成[1] [2]。随着近年不孕症的发病率愈趋上升, 不孕夫妇使用辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology)亦越见增加, 现在全球每 100 个初生婴儿中就至少有 1 个婴儿是依靠辅助生殖技术而妊娠[3] [4], 而体外受精(In-Vitro Fertilization, IVF) - 胚胎移植(Embryo Transfer, ET)是其中一个最常使用的辅助生殖技术。辅助生殖技术 IVF-ET 分为两个主要部分, 第一部分的 IVF 为女性注射卵巢刺激药物后进行取卵及体外授精, 第二部分的 ET 会把已授精的胚胎进行移植。目前就文献统计, IVF-ET 最有效解决不孕的排行榜依次为: 1) 男性因素; 2) 女性因素(两侧输卵管闭塞); 3) 最差的是不明原因的不孕。

然而 IVF 的安全性问题一直在医学界受到关注, 由于 IVF 过程中通常会应用大剂量的卵巢刺激药物以促使排卵, 这样会导致体内高于生理水平的各种激素存在, 并令卵巢细胞过度增殖, 同时, 反复穿刺取卵亦会令卵巢组织不断受损和进行修复, 致使卵巢细胞可能发生突变, 或者已突变的细胞有可能增加。理论上这些因素均有诱发恶性肿瘤的风险[5] [6]。然而, 就 IVF 与女性恶性肿瘤的发病风险的研究数据一直存有争议。

### 1.2. 卵巢恶性肿瘤

卵巢恶性肿瘤的分类主要包括卵巢癌及低恶性的交界性卵巢肿瘤(Borderline Ovarian Tumours)。其中, 卵巢癌在女性生殖系统中的发病率为第 3 位, 而其死亡率也是妇科恶性肿瘤中最高的。卵巢癌好发于 50 至 60 岁的中年人。由于卵巢癌的发病征状隐蔽, 且卵巢位于盆腔深部, 故大多数患者在确诊卵巢癌时已经处于第三或第四期, 癌症已经存在局部或远处播散。目前可使用 HE4、CA125、ROMA 综合评估, 作早期筛查, 是目前管理卵巢病变的有效手段, 故日后可更有效地探讨辅助生育技术与妇科卵巢癌的发病关系。至于交界性卵巢肿瘤属于低恶性的卵巢肿瘤, 占有原发性卵巢肿瘤的 14%~15% [7], 其预后相比一般的卵巢癌较好。

## 2. 辅助生育技术与妇科卵巢肿瘤发病关系

### 2.1. 辅助生育技术与卵巢肿瘤发病的风险

尽管医学界有不少文献研究辅助生殖技术与卵巢肿瘤发病风险的相关性, 这项议题一直在未能在医

学界得出确实的定论。还有不少相关的研究结果更存有两极化的结论。虽然近五年来(即 2017 至 2022 年)认为辅助生殖技术与卵巢肿瘤发病风险有一定的相关性的文献研究在客观数量上相对较多,但相关结论仍有待更多的研究数据和分析方能确定。

### 2.1.1. 提示辅助生殖技术与卵巢肿瘤发病有相关性的研究

有研究认为辅助生殖技术与卵巢肿瘤发病风险有一定的相关性。

在 2011 年 Källén 等[8]纳入了 24,058 位女性及平均随访时间 8.3 年的队列研究,结果显示:接受辅助生殖技术 IVF 的女性和其他在观察期间怀孕的女性,患上卵巢癌的风险增加(OR = 2.09, 95% CI = 1.39~3.12)。同年在 2011 年 van Leeuwen 等[9]纳入了 19,146 名进行过 IVF 的女性及随访时间中立数为 14.7 年的队列研究,比较了 IVF 治疗后的女性、低生育力女性和普通女性。结果显示:接受 IVF 后的女性与一般女性相比,其患上交界性卵巢肿瘤的风险有所增加(SIR = 1.76, 95% CI = 1.16~2.56),而当随访时间达到 15 年时卵巢癌发病风险显着增加(SIR = 3.54, 95% CI = 1.62~6.72)。同时,结果亦显示:进行 IVF 后的女性比低生育力女性在卵巢肿瘤发病的风险亦有增加(SIR = 2.14, 95% CI = 1.07~4.25)。在 2013 年 Stewart 等[10]纳入了 21,639 位女性及平均随访时间 16.9 年的队列研究,显示女性在接受 IVF 后交界性卵巢肿瘤的发病风险上升(HR = 2.46, 95% CI = 1.20~5.04),而卵巢癌的风险则没有统计学意义的差别。此外,2013 年 Brinton 等[11]纳入了 87,403 位女性及平均随访时间 8.1 年的队列研究,亦显示:与 IVF 相关的卵巢癌风险有所增加(HR = 1.58, 95% CI = 0.75~3.29),而接受 IVF 的周期达到四次或以上的女性风险更高(HR = 1.78, 95% CI = 0.76~4.13)。另一项 2013 年 Li 等[12]进行的 META 分析,综合了 8 项队列研究共纳入了 746,455 名患者,显示接受 IVF 后患上卵巢癌的风险增加(RR = 1.59, 95% CI = 1.24~2.03)。同年, Siristatidis 等[13]综合了 9 项队列研究共纳入了 109,969 名患者的 META 分析发现接受 IVF 后的女性与一般人群相比卵巢癌风险有所增加(RR = 1.50, 95% CI = 1.17~1.92)。另外,这研究亦发现接受 IVF 后的女性与低生育力女性相比,患上卵巢癌的风险没有统计学意义的差异。在 2015 年 Kessous 等[14]的队列研究纳入了 106,031 例的数据及平均随访时间为 12 年,结果亦显示:女性在进行 IVF 后卵巢癌的发病风险显着增加(HR = 4.0, 95% CI = 1.2~12.6)。

在 2017 年 Reigstad 等[15]的队列研究纳入了 1,353,724 例的数据及随访时间中位数为 11 年,结果显示未生育及已生育女性患上卵巢癌的风险均有上升(未生育女性: HR = 2.49, 95% CI = 1.30~4.78; 已生育女性: HR = 1.37, 95% CI = 0.64~2.96)。2018 年 Williams 等[16]对 255,786 例数据进行平均随访为 8.8 年的队列研究发现,女性接受辅助生育技术后患上原位乳腺癌及卵巢癌的数目比预期数目为高,显示发病风险有所增加。2019 年 Lundberg 等[17]的队列研究纳入了 1,340,097 例数据,结果显示接受辅助生育技术后患上卵巢癌的风险上升(HR = 2.43, 95% CI = 1.73~3.42),而患上交界性卵巢肿瘤的风险同样有所增加(HR = 1.91, 95% CI = 1.27~2.86)。对比有不孕症及未接受辅助生育技术而成功怀孕的产妇,卵巢癌和交界性卵巢肿瘤的风险也有所上升(卵巢癌: HR = 1.79, 95% CI = 1.18~2.71; 交界性卵巢肿瘤: HR = 1.48, 95% CI = 0.90~2.44)。2019 年 Vassard 等[18]的队列研究纳入了 683,802 例的数据及平均随访时间约为 9.7 至 9.9 年,研究结果显示辅助生育技术会增加不孕女性患上卵巢癌的风险(HR = 1.36, 95% CI = 1.25~1.48),而患有子宫内膜异位症接受辅助生育技术后患上卵巢癌的风险更高(HR = 3.78, 95% CI = 2.45~5.84)。2021 年 Spaan 等[19]的队列研究纳入了 40,613 例的资料及随访时间中位数为 24 年,结果显示:接受辅助生育技术后女性患上卵巢癌的风险(SIR = 1.43, 95% CI = 1.18~1.71)比没有接受的女性(SIR = 1.15, 95% CI = 0.81~1.59)为高。同样,接受辅助生育技术后女性患上交界性卵巢肿瘤的风险亦有所增加(HR = 1.84, 95% CI = 1.08~3.14)。

### 2.1.2. 提示辅助生殖技术与卵巢肿瘤发病未有相关性的研究

相反,也有研究认为 IVF 与卵巢肿瘤发病风险没有相关性,有部分研究更显示接受辅助生育技术后

卵巢肿瘤的发病风险较低。

2011年 Källén 等[20]纳入了 1,394,061 例数据的研究显示未接受 IVF 的女性患上卵巢癌的风险较高(SIR = 1.15, 95% CI = 0.81~1.59)。2012年 Liat 等[21]的队列研究纳入了 88,181 例的数据及平均随访时间约为 33.8 年, 研究结果显示辅助生育技术未有增加不孕女性患上卵巢癌的风险(SIR = 1.0, 95% CI = 0.6~1.6)。在 2012年 Yli-kuha 等[22]纳入了 9,175 位女性及平均随访时间约为 7.8 年的队列研究把进行 IVF 后女性的卵巢癌发病率与一般女性进行比较, 结果虽然显示接受 IVF 后的女性患上浸润性卵巢癌的数量是对照组的三倍, 惟所纳入数据的数目较少, 结果未能得出有统计学意义的差异。在 2015年 Luke 等[23]的队列研究纳入了 113,226 例数据及平均随访时间约为 4.87 年, 接受辅助生育技术后女性的卵巢癌发病率与一般女性进行比较未有统计学意义的差异。在 2015年由 Gronwald 等[24]进行的一项病例对照研究显示: 使用促排卵药物或接受 IVF 治疗与随后患上卵巢癌的风险没有显著关系(OR = 0.66, 95% CI = 0.18~2.33)。

## 2.2. 辅助生育技术中使用的促排卵药物与卵巢肿瘤发病的风险

除了直接分析辅助生育技术与卵巢肿瘤发病的关系外, 过往的文献研究亦有分析辅助生育技术可能增加卵巢肿瘤发病的其中一个风险因子 - 卵巢刺激药物。卵巢刺激药物可以促使女性排卵, 但会令女性身体的雌激素水平高于一般的生理水平。如同辅助生育技术与卵巢肿瘤发病风险的相关性类似, 医学界对促排卵药物与卵巢肿瘤发病的风险亦存有两极化的观点。在 2012年一项病例对照研究观察到, 曾经使用促排卵药物, 但仍未怀孕的女性患上卵巢癌风险显著增加(OR = 3.13, 95% CI = 1.01~9.67) [25]。相反, 2013年 Asante 等[26]进行的一项病例对照研究显示: 不孕女性使用促排卵药物则未有增加患上卵巢肿瘤的风险(OR = 0.64, 95% CI = 0.37~1.11), 在单独分析交界性卵巢肿瘤和浸润性卵巢肿瘤后, 亦得出未有增加患上卵巢肿瘤的风险。

在辅助生育技术中会使用的卵巢刺激药物包括 1960 年代开始使用的氯米芬(Clomiphene)、1980 年代末出现的促性腺激素释放激素(Gonadotropin Releasing Hormone)及近年来开始得到广泛接受的促性腺激素(Gonadotropin) (主要为促卵泡激素(Follicle-Stimulating Hormone))和芳香环转化酶抑制剂(Aromatase Inhibitors) [27], 而孕激素类药物及人绒毛膜促性腺激素(Human Chorionic Gonadotropin)亦会在过程中使用。然而, 由于促排卵药物经历多代更替, 部分在对早期接受辅助生育的女性所进行随访的研究, 其实正在评估一些现时甚少或不再使用的促排卵药物的长期影响, 而近年才开始使用的促排卵药物对人体的潜在影响可能要在数年、甚至数十年后才会开始被发现或证实。

### 2.2.1. 氯米芬(Clomiphene)

由 1960 年代开始, 氯米芬一直是治疗排卵障碍的主要药物[28]。根据一个纳入了 1,353,724 例的数据及随访时间中立数为 11 年的队列研究, 结果显示: 未有生育的女性使用氯米芬后患上卵巢癌风险有所升高(HR = 2.49, 95% CI = 1.30~4.78) [29]。另一个纳入了 11 例卵巢肿瘤患者的病例对照研究亦发现使用氯米芬会增加卵巢肿瘤的风险(RR = 2.3, 95% CI = 0.5~11.4), 而使用氯米芬多于一年后卵巢肿瘤发病的风险亦会增加[30]。瑞典有一项队列研究结果亦显示: 有排卵障碍的女性采用氯米芬治疗后患上卵巢肿瘤的风险增加(SIR = 7.47, 95% CI = 1.54~21.83) [31]。

### 2.2.2. 促性腺激素/促性腺激素释放激素(Gonadotropin Releasing Hormone)

促性腺激素释放激素于 1987 年开始使用, 促性腺激素释放激素拮抗剂则于 1999 年在临床上可用, 目前它们都是在进行 IVF 中最常用使用的药物[23]。一项队列研究显示使用促性腺激素(成分主要为促卵泡激素)后女性卵巢癌发病的风险有所增加, 其中患有排卵障碍的女性卵巢癌发病风险增加 5.28 倍(RR =

5.28, 95% CI = 1.70~16.47), 而没有排卵障碍的女性卵巢癌发病风险更增加至 5.89 倍。(RR = 5.89, 95% CI = 1.91~13.75) [31]。

### 2.2.3. 孕激素类药物

另外, IVF 过程中亦有机会使用孕激素, 有队列研究结果显示孕激素增加了卵巢肿瘤发病风险(RR = 1.82, 95% CI = 1.03~3.24), 当使用孕激素多于 4 个周期时发病风险亦会有所增加(RR = 2.63, 95% CI = 1.04~6.64) [32]。

## 2.3. 辅助生育技术、促排卵药物与卵巢肿瘤发病风险的讨论

辅助生育技术与卵巢肿瘤发病风险及促排卵药物与卵巢肿瘤发病风险的相关性一直在未能在医学界得出确实的定论, 但当中的风险不容忽视。至于相对早期的文献研究呈现两极化的结果, 其主因可能是由于对卵巢肿瘤发病风险而进行的研究存有一定难点: 1) 包括不孕症自身已是导致妇科肿瘤的其中一个危险因子; 2) 卵巢恶性肿瘤的发病率低; 3) 研究存在局限性。

### 2.3.1. 不孕自身已是导致妇科肿瘤的危险因子

接受 IVF 的不孕女性本已有机会患有子宫或卵巢疾病, 其因素亦可能对研究的准确度造成影响。另外, 就算撇除考虑 IVF 的影响, 纯粹就不孕女性与其患上卵巢癌风险所进行的研究亦未有定论。当中, 有研究显示不孕女性患卵巢癌的风险会有所增加[33] [34]。但 Horn-Ross 等在 1992 年则发现未有接受生育药物治疗的低生育力女性与一般女性相比, 卵巢癌发病的风险并未增加[35]。故此, 独立分析 IVF 治疗与卵巢肿瘤发病风险的相关性并不容易。

### 2.3.2. 卵巢恶性肿瘤的发病率低

不论有否接受 IVF, 卵巢恶性肿瘤的疾病发生率不高, 导致难以开展双盲随机对照研究。而且恶性肿瘤发展需时, 患者一般要在多年后才会开始发病, 这样亦会增加证明两者相关性的难度。IVF 大约在 1980 年代开始出现, 而期间 IVF 所使用的技术及药物亦一直有所改进。故此, 对 IVF 技术进行的相关研究的随访时间或未能给予足够时间以观察到肿瘤发病, 以及其结论或未能准确反映现代的 IVF 技术的风险。

### 2.3.3. 研究存在局限性

虽然不少就 IVF 与卵巢恶性肿瘤发病的相关性研究都是属于可靠度较高的队列研究, 但亦有部分为病例对照研究, 而各项研究都有其局限性, 主要包括随访时间较短、纳入研究的病例嫌少, 以及存在选择性、失访性及混杂偏倚等。此外, 辅助生育中会使用的促排卵药物经历过多代更替, 部分早期接受辅助生育的女性所使用的促排卵药物现时已甚少或不再使用, 而近年才开始使用的促排卵药物对人体的潜在影响可能要在多年后才会开始被发现, 这样亦会对研究造成一定偏差。

虽然如此, IVF-ET 所使用的卵巢刺激药物的确会导致高于一般生理水平的激素量, 使卵巢细胞过度增殖, 这些都是形成肿瘤的重要因素。姑且勿论 IVF-ET 是否直接引致卵巢肿瘤发病, 使用中医药进行干预, 以提升 IVF-ET 促妊娠的成功率, 无疑能减少接受 IVF-ET 的次数, 并减少副作用。因此中医药应在临床中多作推广及应用。

## 3. 中医干预的地位和意义探讨

### 3.1. 不孕症的相关中医学理论

不孕症可因不同因素而发病, 而其中一个主要因素与肾气相关。「肾主生殖」, 早在《黄帝内经》

时已明确指出男女双方只有在肾气充盛的前提下,天癸才能如期产生,任脉冲盛,女子月事才能按时而下,男子才能精气溢泄,阴阳和谐地结合才能成功妊娠。

除了与肾气有关外,不孕亦与脏腑、气血、经络息息相关。正如陈士铎《石室秘录·卷之五·论子嗣》中所云“女子不能生育有十病:……一胞胎冷也,一脾胃寒也,一带脉急也,一肝气郁也,一痰气盛也,一相火旺也,一肾水衰也,一任督病也,一膀胱气化不行也,一气血虚而不能摄也”。

总结前人的理论,导致女性不孕病机可总结为四大原因:肾虚、肝郁、痰湿及血瘀。

### 3.2. 根据不孕症病因中医药干预措施

目前就文献统计,IVF-ET最有效解决不孕的排行榜依次为:1) 男性因素;2) 女性因素(两侧输卵管闭塞);3) 最差的是不明原因的不孕[36]。这些因素亦可以被视为临床进行IVF-ET时最有可能面对的不孕主因,针对各项因素分别使用中医药干预治疗能进一步提升IVF-ET促怀孕的成功率。

#### 3.2.1. 男性因素

至于男性不育症定义为男方因各种问题而导致女方不能怀孕[37]。根据统计,有四分之一的育龄夫妇的生育障碍原因是由于男性不育,而少弱精子症占男性不育的四分之三[38],是男性不育最常见的病因。根据定义,若精子总数小于 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 是为少精子症;若a和b级运动的精子小于50%或a级运动的精子小于25%是为弱精子症;若少精子症及弱精子症这两种疾病并存时则称为少弱精子症[39]。至今,导致少弱精子症的机制尚不明确,西医仍缺乏治疗该病的有效药物。

早在1994年,林珊如等[40]运用HCG合龙胆泻肝汤、八正散合逍遥丸等方治疗精少不育症32例,结果2~3月内全部患者均可令其妻子怀孕。

张华等[41]认为特发性弱精子症的发病关键为肾精亏虚,日久瘀积,久病入络,故治疗重在补肾填精通络,运用生精通络赞育方(熟地黄24克,菟丝子24克,黄芪35克,淫羊藿18克,丹参15克,川牛膝15克,水蛭6克,鸡血藤15克,路路通10克)治疗特发性弱精子症,结果显示临床疗效显著,精子活力、活动率及精子直线运动速度均有改善,且无明显不良反应。

孙建明等[42]认为少弱精子不育症属中医「精少」、「精冷」的范畴,常见病机为肾虚及瘀血,故治疗重在补肾活血,运用补肾活血方(淫羊藿15克,仙茅15克,巴戟天10克,熟地10克,枸杞子10克,菟丝子10克,山萸肉10克,黄芪15克,党参10克,当归10克,白术10克,丹参30克,川牛膝15克)治疗特发性少弱精子症55例,结果显示经治疗后精子密度及成活率均有改善。

商学军等[43]认为若阴阳调和,天癸充盈,精满溢泻,便能有子,故少弱精子证的治疗应重在补肾填精,以麒麟丸(淫羊藿、菟丝子、锁阳、墨旱莲、桑椹、枸杞子、覆盆子、党参、山药、黄芪,白芍、青皮、丹参、郁金、制何首乌)治疗后,患者的精子浓度、a级精子、a+b级精子、精子活动率方面均有改善,显示麒麟丸除了能够增加精子浓度,还能提高精子活力,能有效地治疗少弱精子症所致的男子不育。

姜辉等[44]认为少弱精子证治疗应重在温肾、壮阳、益精,运用复方玄驹胶囊(以玄驹为君药,辅以淫羊藿,以蛇床子、枸杞子为佐药)治疗少弱精子证患者,结果显示复方玄驹胶囊能有效地改善少弱精子证患者的精液质量,且未见不良反应。

李博悻等[45]共纳入44篇使用中西医治疗男性少弱精子证的文献进行研究分析,发现相比于单纯使用西医治疗,使用中医或中西医结合治疗少弱精子证效果显著,经治疗后精液量、精子密度、a级精子、a+b级精子、治愈率等指标均有所提高,证明中医药可有效提升精子数量及精子活力度。

#### 3.2.2. 输卵管因素

通畅的输卵管是使自然受孕成功的其中一个必要条件之一,若输卵管受炎症、积水、手术后粘连等

各因素影响输卵管的通畅程度，甚至导致输卵管阻塞，便会阻碍精子及卵子的相遇结合，导致不孕的发生。在女性不孕的病因中，因输卵管阻塞性不孕症的发病率约占不孕症的 67% [46]，是导致女性不孕的主要因素，特别是继发性不孕，近年发病率更有上升的趋势。子宫输卵管造影(HSG)检查结果显示输卵管因素之不孕症中最为常见的原因因为输卵管近端阻塞及输卵管远程阻塞，分别占 40%及 35% [47]。输卵管性不孕的病因主要为盆腔感染性疾病、子宫内膜异位症及先天性输卵管原因。

吴茗玉等[48]以疏肝理气、化瘀通络、燥湿化痰、调经助孕为主，便用自拟中药方(柴胡 9 克，枳实 6 克，赤芍 12 克，丹参 10 克，羌活 6 克，香附 6 克，广木香 9 克，益母草 12 克，三七 6 克)结合针灸(关元、中极、足三里、太溪、肾俞、命门、三阴交)治疗输卵管阻塞性不孕症患者，显示中西医结合治疗输卵管阻塞性不孕症更有效。

高丽霞等[49]认为输卵管阻塞性不孕症大多属于湿热瘀阻，故治疗应重于破血逐瘀，通络荡浊，兼以温通祛湿。又因直肠与盆腔内的脏器距离十分接近，故运用通络方进行保留灌肠(丹参 30 克，路路通 15 克，桃仁 15 克，赤芍 30 克，红花 10 克，鸡血藤 30 克，三棱 15 克，莪术 15 克，苍术 15 克，茯苓 15 克，天仙藤 15 克，桂枝 10 克等)，通过直肠黏膜吸收药物，从而达到直达病所的作用。经过治疗后，中药组的妊娠率明显高于单纯使用西药。

胡玉姣等[50]共纳入 10 篇使用针灸治疗输卵管阻塞性不孕症的文献进行研究分析，发现相比于单纯使用西医治疗，临床运用针灸于输卵管阻塞性不孕症更能明显地提高输卵管通畅率及妊娠率，亦更安全，获得较好的临床治疗效果。

龙梅等[51]共收纳了 19 篇有关中西医结合治疗输卵管阻塞性不孕症的文献进行研究分析，发现相比于单纯使用西医治疗，经过中西医结合治疗后不仅患者的妊娠率、总有效率及输卵管再通率得到提高，其后再粘连率和非腹腔镜手术治疗患者的异位妊娠率亦能降低，而且有较少的不良反应，证明中西医结合治疗输卵管阻塞性不孕症更有效，安全性亦较高。

输卵管性不孕的病因主要为盆腔感染性疾病，魏学勤[52]以活血化瘀、消症、止痛、清热解毒为原则，使用自拟化瘀消症汤(当归 15 克，赤芍 18 克，蒲公英 10 克，则酱草 30 克，三棱 10 克，莪术 10 克，红藤 30 克，延胡索 15 克，香附 12 克，散红花 18 克，紫花地丁 20 克)灌肠治疗盆腔感染 30 例，结果显示效果良好。

### 3.2.3. 使用促性腺激素药物 HMG

约有 25%~30%导致女性不孕的原因为排卵障碍，亦是女性不孕症的主要原因之一[53]。约 80%~90%的排卵障碍性不孕是正常促性腺激素性排卵障碍不孕，主要是因为下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴(H-P-O 轴)功能的失调而导致的，临床上西医治疗首选之药物为克罗米芬(CC)，或促性腺激素(如 HMG，FSH)治疗[54]。

冯敬华等[55]认为排卵障碍的基本病机为肾虚血瘀，故治疗应重在补肾活血，运用补肾活血药：在排卵前服补肾促排卵汤(熟地 10 克，山萸肉 8 克，山药 10 克，丹皮 10 克，茯苓 10 克，当归 10 克，赤芍 10 克，白芍 10 克，菟丝子 12 克，覆盆子 10 克，川断 10 克，紫石英 10 克，川芎 10 克，桃仁 10 克，红花 5 克等)；在排卵后服补肾助孕汤(丹参 10 克，赤芍 10 克，白芍 10 克，山药 10 克，山萸肉 10 克，川断 12 克，菟丝子 12 克，紫河车 10 克，紫石英 10 克等)治疗正常促性腺激素性排卵障碍不孕，结果显示使用中西医结合治疗所使用的 HMG 的用量明显低于纯西药下，患者的排卵前卵泡直径及子宫内膜厚度均达到了排卵前正常水平，而且中西医结合治疗的排卵率较高，显示补肾活血药可能通过增加垂体分泌 FSH 以协同 HMG 促卵泡的发育生长，同时亦能提高卵巢对 FSH 的反应，从而降低 HMG 的用量，还可能高卵泡的质量，为成功受孕提供合适条件，从而提高妊娠率。



### 3.3. IVF-ET 与中医药配合

罗元恺教授提出女性生殖调节轴为肾气 - 天癸 - 冲任 - 子宫, 并认为妊娠与肾气和冲任二脉有极密切的关系, 妊娠之机理主要在于肾气的盛实, 使男精女血得以结合才能成孕。而此理论亦与现代医学之生殖内分泌轴下丘脑 - 垂体 - 卵巢 - 子宫理论相似。

中医调周法总原则以补肾为主, 兼以行气活血, 平衡阴阳, 根据月经各期的生理、病理特征、月经各阶段的阴阳消长、转化特点等, 通过对病理状态下产生的气血阴阳变化的辨证分析提出相应的治疗原则, 因势施治, 选方用药, 从而调整月经周期的节律, 以达到规律的月经周期及协调气血阴阳的目的, 临床应用时亦需依据各患者的体质差异作出适当的调整。而研究亦显示中医学在治疗各种基于不同病因的不孕症均有其效用。

「种子必先调经」[56], 中医的调周疗法除了可应用在治疗月经病外, 亦可应用在 IVF-ET 上。在助孕前治疗重在改善体质为主, 为日后怀孕作准备。

卵泡期则重在益肾养阴, 使用如地黄、当归、白芍、菟丝子等药物, 以增长雌激素为主, 以促进卵泡发育生长。排卵期则重在调理气血, 益肾活血通络, 使用如赤芍、丹参、川断、紫石英等药物, 以提高卵巢功能, 促进排卵功能。因黄体功能的发挥有赖于肾气的充盛, 故黄体期则重在温补肾阳, 使用如杜仲、巴戟天、淫羊藿等药物, 促进孕激素分泌, 以增强黄体功能, 从而改善卵巢的储备功能, 营造一个有利于胚胎生殖的内分泌环境。此时若接受 IVF-ET, 即能采取质量良好的卵子, 又能创造一个较理想的胚胎生长环境, 增加受孕的成功率。

此外, 在辅助生殖技术治疗的过程中, 不良的妊娠结局受诸多因素影响。现代医学研究发现其中约三分之二是由子宫内膜容受性(Endometrial Receptivity)不足所致, 三分之一是受胚胎质素影响[57], 可见子宫内膜容受性的重要性。Al Chami A 等[58]研究发现子宫内膜容受性对受精卵着床具有决定性的影响。子宫内膜容受性又为子宫内膜着床能力, 是指在胚胎植入子宫内膜的过程中, 子宫内膜处于可被胚胎着床的状态。不少研究发现中医药可有助改善子宫内膜容受性。汪秀梅等[59]认为薄型子宫内膜不孕症的主要病机为肾气亏虚, 经血不足, 冲任胞宫失养, 故治疗重在补肾气为主, 在月经结束后 3 天开始治疗至 LH 峰日, 选取中脘、天枢、带脉、气海、关元、子宫、血海、足三里、三阴交、太冲、肾俞、命门穴, 其中双子宫、双足三里、关元、双肾俞给予温针灸及使用补法治疗, 并根据辨证随证配穴, 留针 30 分钟, 发现经过此治疗后患者的子宫内膜容受性得以改善, 临床妊娠率亦有所提高。

子宫内膜厚度(Endo-Metrial Thickness)在月经周期中呈现一个规律性的变化, 它可反映出子宫内膜的生长情况及其功能状态。在移植日, 子宫内膜因受卵泡刺激素(Follicle Stimulating Hormone)的刺激作用下而增厚, 从而为胚胎提供一个良好的着床环境。子宫内膜的充分增厚是胚胎着床的必要条件之一, 而其中一个简易预测子宫内膜容受性的指标便是子宫内膜厚度, 临床中可通过测量子宫内膜的厚度以判断其增生程度, 从而预测是否适合胚胎着床。一项共纳入 25 项研究的 META 分析[60]总结得出 HCG 日所测量的子宫内膜厚度与临床妊娠率具有相关性。

不少研究[61][62][63]亦认为子宫内膜的厚度、形态及血流状态可作为预测子宫内膜容受性的指标, 一般认为正常子宫内膜厚度在 8~11 mm 为最佳。Fang R [64]等研究亦显示当移植日内膜厚度 > 8 mm 时, 临床妊娠率较高。Brooks 等[65]亦发现当内膜厚度为 > 9 mm 时妊娠率随之增加。过厚的子宫内膜也被认为不利于胚胎着床。若发现内膜厚度 ≤ 7 mm 时, 子宫内膜容受性便会下降, 种植率和妊娠率亦会下降, 尤其是当内膜厚度 < 5 mm 时情况会更为明显, 几乎没有妊娠的可能性[63]。临床中极少数出现内膜厚度 < 4 mm 也能成功分娩的病例[66]。

不少临床研究表明中医药对子宫内膜有改善的作用。梁少荣等[67]认为薄型子宫内膜的病机主要为肾

虚血瘀,故治疗以补肾活血化瘀为主,研究以脐腹灸疗法(灸粉主要以乳香、没药、血竭、沉香、桂枝等组成,将其置入患者脐中,再以神阙穴为中心向腹四周推开,将灸粉均匀地覆盖整个腹部)合补肾养血活血方(熟地 20 克,丹参 20 克,菟丝子 15 克,巴戟天 12 克,炙龟板 12 克,茯苓 15 克,炒赤白芍各 12 克,益母草 15 克,当归 15 克,鸡血藤 10 克,川芎 9 克)治疗薄型子宫内膜 40 例,治疗 3 个月后发现不仅患者的临床症状明显减轻,而且子宫动脉血流搏动指数(PI)和阻力指数(RI)均有降低,从而使子宫内膜的厚度和形态得以更有效的改善。

羊妹琴等[68]认为子宫内膜型不孕症的根本原因为肾虚,而薄型子宫内膜妇女又因气滞血瘀而导致血运欠佳,故治疗重在补肾养气,活血化瘀,在常规西药治疗的基础上配用补肾养血汤(熟地 20 克、黄芪 30 克、紫石英 30 克、砂仁 6 克、川牛膝 15 克、香附 15 克、丹参 30 克、菟丝子 30 克、当归 15 克、仙灵脾 15 克、枸杞子 20 克)治疗薄型子宫内膜不孕 60 例,研究结果发现经治疗后子宫内膜厚度增加,E2 水平有所调节,从而提高妊娠率。

至于胚胎素质则是另一个会影响妊娠率的主要因素,研究[69]显示随着移植的优质胚胎数量增加,胚胎种植的成功率亦显著增加,可预见的妊娠成功率亦较高。朱依敏等的研究[70]亦显示若使用优质胚胎,移植 2 个胚胎便可取得理想的临床妊娠率,亦可明显地减少多胎妊娠的发生。亦有研究[71]显示若患者移植的胚胎全部均为优质胚胎,其妊娠率会显著地提高。而年龄分别 < 30 岁及介乎 30~35 岁的患者应该分别地选择单个优质胚胎和 2 个优质胚胎移植,这既可获得理想的妊娠率的同时,又可减少多胎妊娠的发生,是较为安全、有效的选择。对于年龄  $\geq 35$  岁的患者不要为了增加妊娠率而移植非优质胚胎。从这些研究可见移植胚胎的质量很大程度地影响 IVF-ET 的种植率、临床妊娠率和多胎率。

亦有临床研究[72]认为不孕症的基本病机的为肾气不足、血海亏虚、冲任胞脉阻滞,故调经种子的治疗应重在补肾和血。研究妇女从月经第 3 天起至 HCG 日,在试管婴儿技术运用的超排卵方案中上配合二至天癸方中药(女贞子、墨旱莲、枸杞子、菟丝子、当归、白芍、生地黄、川芎、制香附、甘草),发现此治疗方案能在保证临床促排卵疗效的前提下促进卵细胞发育,增加优质卵、优质胚胎的数目,提升受精率及妊娠率。此外,此研究亦提示了二至天癸方有助减少卵巢过度刺激综合征(Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome, OHSS)的发生机会。

移植胚胎后则重在补肾活血,改善子宫内膜容受性,提高妊娠率。妊娠后则以补肾健脾,养血安胎为主,使用如白术、党参、菟丝子、桑寄生、续断等药物,预防流产。谈勇[73]用上述方法,采卵数、受精卵数及移植胚数均明显增加,妊娠率亦提高。

而曾多次进行 IVF-ET 的患者常具有肾阴亏虚、肾气不足的肾阴虚表现,如腰膝酸软、五心烦热、月经量少质稀等。肾藏精,亦是先天之本,是肾阴、肾阳的物质基础,说明肾藏精主生殖的功能是子宫内膜生长、发育,建立容受性的基础条件。若肾的生理功能正常,则易于女性受孕、生殖;若肾阴阳失去平衡时,肾生精化气生血的功能则不足,阳气不得煦化,阴精失于濡润,导致冲任失于濡养,血行不畅,子宫内膜失于濡养,使子宫内膜容受性差,女子则难以受孕、生殖。而此时亦可应用补肾益精、暖宫为其主要治疗原则。

亦有研究[59]表明,针灸可以以补益先天肾气、调补冲任之法,治疗后子宫内膜容受性、子宫内膜厚度均得到改善,卵巢功能亦有所改善,从而提高临床妊娠率。

中医药不仅能有助不孕夫妇成功怀孕,在结合西药治疗后更能减少使用有增加卵巢肿瘤发病风险嫌疑的药物,而且能取得良好疗效,中医药应在临床中多作推广及应用。

#### 4. 结论

都市人生活节奏急促及工作压力大,近年来不孕症的发病比率愈来愈高。故此,不孕夫妇使用辅助

生殖技术亦愈见普及，而 IVF-ET 是其中一个最常见及有效的辅助生殖技术，惟 IVF 过程中应用大剂量的卵巢刺激药物以促排卵，直接导致女性身体出现高于生理水平的雌激素，并令卵巢细胞过度增殖；同时，穿刺取卵亦会对卵巢组织造成损伤，卵巢细胞在修复时亦有可能会发生突变或者已突变的细胞亦有可能增新。

理论上这些因素均有诱发恶性肿瘤的风险，而对 IVF 与卵巢肿瘤的发病风险的研究数据一直存有争议。有一部分研究认为 IVF 与卵巢肿瘤发病风险有一定的相关性，而另一部分则得出相反的结论认为它们之间没有统计学意义的相关性。此外，对 IVF 中会使用的卵巢刺激药物与卵巢肿瘤发病风险所进行的研究亦出现类似的两极化结论。至于未能得出确定性结论的主因是由于 IVF 与卵巢肿瘤的相关性研究均存在一定的难点，例如不孕症自身已是妇科肿瘤的危险因子、卵巢肿瘤发病率低及研究本身存在局限性。即使如此，IVF 与卵巢肿瘤的风险仍然不容忽视。

目前就文献统计，IVF-ET 最有效解决不孕的排行榜依次为：1) 男性因素；2) 女性因素(两侧输卵管闭塞)；3) 最差的是不明的不孕。经研究发现中医药能有效地改善这些因素，还能改善子宫内膜厚度及胚胎质素，从而提高临床妊娠率。

「种子必先调经」，中医的调周疗法除了可应用在治疗月经病外，亦可应用在 IVF-ET 上：在助孕前治疗重在改善体质为主，为日后怀孕作准备；卵泡期则重在益肾养阴，以增长雌激素为主，以促进卵泡发育生长；排卵期则重在调理气血，益肾活血通络，以提高卵巢功能，促进排卵功能；因黄体功能的发挥有赖于肾气的充盛，故黄体期则重在温补肾阳，促进孕激素分泌，以增强黄体功能，从而改善卵巢的储备功能，营造一个有利于胚胎生殖的内分泌环境。此时可接受 IVF-ET，增加受妊的成功率。移植胚胎后则重在补肾活血，改善子宫内膜容受性。妊娠后则以补肾健脾，养血安胎为主以预防流产。

中医药除了能有效地提升 IVF-ET 受妊的成功率外，对于曾多次进行 IVF-ET 的患者经研究显示中医药治疗亦有成效。

由于近年来认为辅助生殖技术与卵巢肿瘤发病风险有一定的相关性的文献研究在数量上相对较多，但相关结论仍有待更多的研究数据和分析方能确定。虽然如此，IVF-ET 所使用的卵巢刺激药物的确会导致高于一般生理水平的激素量，及令卵巢细胞过度增殖，这些是形成肿瘤的重要因素。IVF-ET 最有效解决不孕依次为男性因素及女性因素等，这些因素亦是临床进行 IVF-ET 时最有可能面对的不孕主因，针对这些因素分别使用中医药干预治疗能进一步提升 IVF-ET 促怀孕的成功率。姑置勿论 IVF-ET 会否直接引致卵巢肿瘤发病，使用中医药进行干预，以提升 IVF-ET 促怀孕的成功率，无疑能减少接受 IVF-ET 的次数，并减少副作用。而中医药不仅能有助不孕夫妇成功怀孕，在结合西药治疗后更能减少使用有增加卵巢肿瘤发病风险嫌疑的药物而又能取得良好疗效，故此在 IVF-ET 期间同时进行中医药应在临床中多作推广及应用。

## 参考文献

- [1] Mascarenhas, M., Flaxman, S., Boerma, T., Vanderpoel, S. and Stevens, G.A. (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS Medicine*, **9**, e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
- [2] Boivin, J., Bunting, L., Collins, J.A. and Nygren, K.G. (2007) International Estimates of Infertility Prevalence and Treatment-Seeking: Potential Need and Demand for Infertility Medical Care. *Human Reproduction*, **22**, 1506-1512. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem046>
- [3] Del Pup, L., Peccatori, F., Levi-Setti, P., et al. (2018) Risk of Cancer after Assisted Reproduction: A Review of the Available Evidences and Guidance to Fertility Counselors. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 8042-8059.
- [4] Brinton, L. (2007) Long-Term Effects of Ovulation-Stimulating Drugs on Cancer Risk. *Reproductive Biomedicine Online*, **15**, 38-44. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60689-X](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60689-X)
- [5] Fathalla, M. (1971) Incessant Ovulation—A Factor in Ovarian Neoplasia? *The Lancet*, **298**, 163.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)92335-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92335-X)
- [6] Henderson, B., Ross, R. and Bernstein, L. (1988) Estrogens as a Cause of Human Cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation award Lecture. *Cancer Research*, **48**, 246-253.
- [7] Skirmisdóttir, I., Garmo, H., Wilander, E. and Holmberg, L. (2008) Borderline Ovarian Tumors in Sweden 1960-2005: Trends in Incidence and Age at Diagnosis Compared to Ovarian Cancer. *International Journal of Cancer*, **123**, 1897-1901. <https://doi.org/10.1002/ijc.23724>
- [8] Källén, B., Finnström, O., Lindam, A., et al. (2011) Malignancies among Women Who Gave Birth After *in vitro* Fertilization. *Human Reproduction*, **26**, 253-258. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq307>
- [9] Van Leeuwen, F., Klip, H., Mooij, T., et al. (2011) Risk of Borderline and Invasive Ovarian Tumours after Ovarian Stimulation for *in vitro* Fertilization in a Large Dutch Cohort. *Human Reproduction*, **26**, 3456-3465. <https://doi.org/10.1093/humrep/der322>
- [10] Stewart, L.M., Holman, C.D.J., Finn, J.C., Preen, D.B. and Hart, R. (2013) *In vitro* Fertilization Is Associated with an Increased Risk of Borderline Ovarian Tumours. *Gynecologic Oncology*, **129**, 372-376. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.027>
- [11] Brinton, L., Trabert, B., Shalev, V., et al. (2013) *In vitro* Fertilization and Risk of Breast and Gynecologic Cancers: A Retrospective Cohort Study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertility and Sterility*, **99**, 1189-1196. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.029>
- [12] Li, L.L., Zhou, J., Qian, X.J. and Chen, Y.D. (2013) Meta-Analysis on the Possible Association between *in vitro* Fertilization and Cancer Risk. *International Journal of Gynecological Cancer*, **23**, 16-24. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318277608b>
- [13] Siristatidis, C., Sergentanis, T., Kanavidis, P., et al. (2013) Controlled Ovarian Hyperstimulation for IVF: Impact on Ovarian, Endometrial and Cervical Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **19**, 105-123. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms051>
- [14] Kessous, R., Davidson, E., Meirovitz, M., Sergienko, R. and Sheiner, E. (2015) The Risk of Female Malignancies after Fertility Treatments: A Cohort Study with 25-Year Follow-Up. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **142**, 287-293. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2035-x>
- [15] Reigstad, M., Storeng, R., Myklebust, T., et al. (2017) Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity Status—A Registry-Based Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **26**, 953-962. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0809>
- [16] Williams, C., Jones, M., Swerdlow, A., et al. (2018) Risks of Ovarian, Breast, and Corpus Uteri Cancer in Women Treated with Assisted Reproductive Technology in Great Britain, 1991-2010: Data Linkage Study Including 2.2 Million Person Years of Observation. *BMJ*, **362**, K2644. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2644>
- [17] Lundberg, F., Johansson, A., Rodriguez-Wallberg, K., Gemzell-Danielsson, K. and Iliadou, A.N. (2019) Assisted Reproductive Technology and Risk of Ovarian Cancer and Borderline Tumors in Parous Women: A Population-Based Cohort Study. *European Journal of Epidemiology*, **34**, 1093-1101. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00540-3>
- [18] Vassard, D., Schmidt, L., Glazer, C., et al. (2019) Assisted Reproductive Technology Treatment and Risk of Ovarian Cancer—A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Human Reproduction*, **34**, 2290-2296. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez165>
- [19] Spaan, M., Van Den Belt-Dusebout, A., Lambalk, C., et al. (2021) Long-Term Risk of Ovarian Cancer and Borderline Tumors after Assisted Reproductive Technology. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **76**, 408-410. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000767232.06229.85>
- [20] Källén, B., Finnström, O., Lindam, A., et al. (2011) Malignancies among Women Who Gave Birth after *in vitro* Fertilization. *Human Reproduction*, **26**, 253-258. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq307>
- [21] Lerner-Geva, L., Rabinovici, J., Olmer, L., et al. (2012) Are Infertility Treatments a Potential Risk Factor for Cancer Development? Perspective of 30 Years of Follow-Up. *Gynecological Endocrinology*, **28**, 809-814. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.671391>
- [22] Yli-Kuha, A., Gissler, M., Klemetti, R., Luoto, R. and Hemminki, E. (2012) Cancer Morbidity in a Cohort of 9175 Finnish Women Treated for Infertility. *Human Reproduction*, **27**, 1149-1155. <https://doi.org/10.1093/humrep/des031>
- [23] Luke, B., Brown, M.B., Spector, L.G., et al. (2015) Cancer in Women after Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility*, **104**, 1218-1226. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1135>
- [24] Gronwald, J., Glass, K., Rosen, B., et al. (2015) Treatment of Infertility Does Not Increase the Risk of Ovarian Cancer among Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Fertility and Sterility*, **105**, 781-785. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.034>
- [25] Kurta, M., Moysich, K., Weissfeld, J., et al. (2012) Use of Fertility Drugs and Risk of Ovarian Cancer: Results from a U.S.-Based Case—Control Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **21**, 1282-1292. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0426>

- [26] Asante, A., Leonard, P.H., Weaver, A., *et al.* (2013) Fertility Drug Use and the Risk of Ovarian Tumors in Infertile Women: A Case-Control Study. *Fertility and Sterility*, **99**, 2031-2036. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.010>
- [27] Holzer, H., Casper, R. and Tulandi, T. (2006) A New Era in Ovulation Induction. *Fertility and Sterility*, **85**, 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.078>
- [28] Kistner, R. (1965) Induction of Ovulation with Clomiphene Citrate (Clomid). *Obstetrical & Gynecological Survey*, **20**, 873-900. <https://doi.org/10.1097/00006254-196512000-00001>
- [29] Adashi, E.Y. (1984) Clomiphene Citrate: Mechanism(s) and Site(s) of Action—A Hypothesis Revisited. *Fertility and sterility*, **42**, 331-344. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)48069-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)48069-6)
- [30] Rossing, M.A., Daling, J.R., Weiss, N.S., Moore, D.E. and Self, S.G. (1994) Ovarian Tumors in a Cohort of Infertile Women. *The New England Journal of Medicine*, **331**, 771-776. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409223311204>
- [31] Sanner, K., Conner, P., Bergfeldt, K., *et al.* (2009) Ovarian Epithelial Neoplasia after Hormonal Infertility Treatment: Long-Term Follow-Up of a Historical Cohort in Sweden. *Fertility and Sterility*, **91**, 1152-1158. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.073>
- [32] Bjørnholt, S.M., Kjaer, S.K., Nielsen, T.S.S. and Jensen, A. (2015) Risk for Borderline Ovarian Tumours after Exposure to Fertility Drugs: Results of a Population-Based Cohort Study. *Human Reproduction*, **30**, 222-231. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu297>
- [33] Jensen, A., Sharif, H., Olsen, J.H. and Kjær, S.K. (2008) Risk of Breast Cancer and Gynecologic Cancers in a Large Population of Nearly 50,000 Infertile Danish Women. *American Journal of Epidemiology*, **168**, 49-57. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn094>
- [34] Brinton, L., Lamb, E., Moghissi, K., *et al.* (2004) Ovarian Cancer Risk after the Use of Ovulation-Stimulating Drugs. *Obstetrics and Gynecology*, **103**, 1194-1203. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000128139.92313.74>
- [35] Horn-Ross, P., Whittemore, A., Harris, R., Jacqueline, I. and the Collaborative Ovarian Cancer Group (1992) Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 U.S. Case-Control Studies. VI. Nonepithelial Cancers among Adults. *Epidemiology*, **3**, 490-495. <https://doi.org/10.1097/00001648-199211000-00005>
- [36] (日本)加藤修. 不孕症治疗的成功之路[M]. 上海: 上海科学普及出版社, 2004.
- [37] 世界卫生组织. 人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册 4 版[M]. 国家计划生育委员会科学技术研究所, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 7-20.
- [38] 刘媛, 葛平玉. 中医药治疗少、弱精子症的现状[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(6): 79-83.
- [39] 郭应禄, 胡礼泉. 男科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 28.
- [40] 林珊如, 伊岱旭. 中药与 HCG 治疗精少不育症 32 例小结[J]. 江西中医药, 1994(4): 16.
- [41] 张华, 孙自学, 李鹏超, 等. 生精通络赞育方治疗特发性弱精子症肾虚瘀阻证 57 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2018, 59(6): 490-493.
- [42] 孙建明, 郝建国, 杨振熙, 等. 补肾活血方对特发性少弱精子不育症的精子密度及成活率的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2233-2234.
- [43] 商学军, 郭军, 陈磊, 等. 麒麟丸治疗少弱精子症的多中心临床疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(12): 1139-1142.
- [44] 姜辉, 商学军, 郭军, 等. 复方玄驹胶囊治疗少弱精子症患者的多中心临床研究[J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(8): 755-758.
- [45] 李博悻, 王琦, 朱斌, 等. 中医药治疗男性少弱精子症疗效的 Meta 分析[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(10): 863-872.
- [46] 苑中甫, 王娇娇. 80 对不孕症夫妇解脲支原体感染与输卵管阻塞的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(7): 423-426.
- [47] 张炜, 夏和霞. 输卵管性不孕的病因和流行病学[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(8): 561-563.
- [48] 吴茗玉, 邓小娟. 中药配合针灸治疗输卵管阻塞性不孕症 40 例临床观察[J]. 中医药导报, 2013, 19(6): 61-62.
- [49] 高丽霞, 赵彦鹏, 张文红. 中西医结合治疗输卵管阻塞性不孕症 60 例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(8): 1122-1124, 1128.
- [50] 胡玉姣, 陈昊, 夏有兵. 针灸治疗输卵管阻塞性不孕症的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(12): 2469-2473.
- [51] 龙梅, 巩晓芸, 万晓慧. 中西医结合治疗输卵管阻塞性不孕症有效性和安全性的系统评价[J]. 中国全科医学, 2015, 18(25): 3089-3095.
- [52] 魏学勤. 化癥消症汤灌肠治疗盆腔感染 30 例[J]. 辽宁中医杂志, 1995, 22(11): 505.

- [53] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 第2版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2010: 254-358.
- [54] 于传鑫, 李儒芝. 妇科内分泌疾病治疗学[M]. 上海: 上海复旦大学出版社, 2009: 454-455.
- [55] 冯敬华, 谈勇, 钱云. 补肾活血药辅助 CC/HMG/HCG 治疗正常促性腺激素性排卵障碍不孕的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(30): 4728-4731.
- [56] 叶燕萍. 女性更年期综合征病机及辨证分型的研究-附 106 例临床资料[J]. 江苏中医, 2000(8): 18-19.
- [57] Craciunas, L., Gallos, I., Chu, J., et al. (2019) Conventional and Modern Markers of Endometrial Receptivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **25**, 202-223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
- [58] Al Chami, A. and Saridogan, E. (2016) Endometrial Polyps and Subfertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, **67**, 9-14. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0929-4>
- [59] 汪秀梅, 袁红丽, 刘欢, 等. 温针灸对肾虚薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(7): 758-761.
- [60] 于珍, 唐英, 龙囿霖, 等. 超声评估子宫内膜容受性预测体外受精-胚胎移植临床妊娠结局的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(3): 284-290.
- [61] Dechaud, H., Bessueille, E., Bousquet, P., et al. (2008) Optimal Timing of Ultrasonographic and Doppler Evaluation of Uterine Receptivity to Implantation. *Reproductive Biomedicine Online*, **16**, 368-375. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60598-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60598-6)
- [62] 朱鹏云, 刘芸. 辅助生殖技术周期中子宫内膜厚度的改善措施及机制[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(6): 20-21.
- [63] Kasius, A., Smit, J., Torrance, H., et al. (2014) Endometrial Thickness and Pregnancy Rates after IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **20**, 530-541. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu011>
- [64] Fang, R., Cai, L., Xiong, F., et al. (2016) The Effect of Endometrial Thickness on the Day of hCG Administration on Pregnancy Outcome in the First Fresh IVF/ICSI Cycle. *Gynecological Endocrinology*, **32**, 473-476. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1132304>
- [65] Brooks, A., Johnson, M., Pawson, M., et al. (1996) Endometrial Thickness: Individual and Mean Growth Profiles for Different Hormone Replacement Regimens. *Human Reproduction*, **11**, 2724-2731. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019198>
- [66] Amui, J., Check, J.H. and Cohen, R. (2011) Successful Twin Pregnancy in a Donor Oocyte Recipient Despite a Maximum Endometrial Thickness in the Late Proliferative Phase of 4 mm. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, **38**, 328-329.
- [67] 梁少荣, 黄晓桃, 王璐, 等. 脐腹灸配合补肾养血活血方治疗薄型子宫内膜的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5): 1183-1185.
- [68] 羊妹琴, 郑新秋, 华海琴, 等. 补肾养宫汤联合芬吗通对薄型子宫内膜不孕患者子宫内膜厚度、雌激素水平及妊娠率的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(2): 112-115.
- [69] 陆小激, 冯云, 张爱军, 等. 以胚胎质量评分预测体外受精-胚胎移植妊娠结局[J]. 上海医学, 2006, 29(3): 169-172.
- [70] 朱依敏, 叶英辉, 黄荷凤. 移植优质胚胎及减少移植胚胎数量对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(8): 559-560.
- [71] 李莉, 刘见桥, 杜红姿, 等. 体外受精-胚胎移植周期中年龄、移植胚胎数量和质量对妊娠结局的影响[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(8): 1900-1902.
- [72] 连方, 滕依丽, 张建伟, 等. 二至天癸颗粒联合体外受精-胚胎移植治疗不孕症 61 例临床研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(6): 439-441.
- [73] 谈勇. 中医药在辅助生殖技术中应用的优势与思路[J]. 江苏中医药, 2002, 23(1): 7-11.