

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.02.008

临床研究

益气养阴方联合体外受精-胚胎移植对卵巢低反应患者卵细胞质量及妊娠结局的影响

洪艳丽*, 谈 勇, 施艳秋, 邹奕洁, 郭银华, 聂小伟

(南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210046)

摘要 目的 观察益气养阴方在卵巢低反应 (POR) 患者体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 过程中对卵细胞质量及妊娠结局的影响, 并探讨其可能作用机制。方法 将既往曾行体外受精 (IVF) 治疗并诊断为 POR 的 59 例患者随机分为治疗组 28 例和对照组 31 例。两组均采用微刺激方案, 治疗组从促超排卵当月经第 2 天开始至人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 注射日给予益气养阴方, 每日 1 剂。比较两组患者获卵及妊娠结局情况, 观察促超排卵过程中促性腺激素 (Gn) 使用情况、性激素水平及子宫内膜厚度, 并检测患者卵泡液颗粒细胞生长分化因子-9 (GDF-9)、骨形态发生蛋白-45 (BMP-45) 表达。结果 治疗组平均获卵数、受精率、优胚率、取卵周期临床妊娠率分别为 (4.51 ± 2.49) 个、51.93%、47.19%、23.81%, 对照组分别为 (2.02 ± 1.98) 个、46.90%、42.42%、10.42%, 治疗组获卵数、取卵周期临床妊娠率均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 受精率、优胚率两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 治疗组 Gn 用量显著降低, 雌二醇水平、子宫内膜厚度均显著升高, 颗粒细胞 GDF-9、BMP-45 表达显著升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 益气养阴方可改善 POR 患者 IVF-ET 过程中的卵巢反应性, 提高获卵数并增加患者妊娠率, 其作用机制可能与调控卵巢颗粒 GDF-9、BMP-45 表达有关。

关键词 卵巢低反应; 体外受精-胚胎移植; 益气养阴方; 生长分化因子-9; 骨形态发生蛋白-45

卵巢对外源性促性腺激素的反应是体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 成功的关键, 卵巢低反应 (POR) 患者因其卵巢对药物的反应性差, 无法获得数量适中的优质卵子及胚胎, 往往造成周期取消率高而妊娠率降低^[1]。本研究通过在常规 IVF-ET 过程中辅以益气养阴中药治疗, 观察其对 POR 患者妊娠结局的影响, 并探讨可能的作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

POR 诊断标准采用 2011 年欧洲人类生殖与胚胎学会制定的博洛尼亚标准^[2]: 1) 年龄 ≥ 40 岁或 POR 其他危险因素 (减少卵泡数量的相关疾病包括基因异常、盆腔感染、卵巢肿瘤手术和化疗史等); 2) 既往 POR 史: 既往卵巢刺激方案获卵数 ≤ 3 个; 3) 卵巢储备功能降低: 窦卵泡数

(AFC) $< 5 \sim 7$ 个或抗苗勒管激素 (AMH) $< 0.5 \sim 1.1 \mu\text{g/L}$ 。符合以上标准 2 条者即可诊断。

1.2 纳入标准

符合 POR 诊断标准; 签署知情同意书; 患者既往曾行体外受精 (IVF) 治疗并满足以下条件之一: 1) 人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 注射日直径 $\geq 14 \text{ mm}$ 的卵泡 2 ~ 5 个, 血清雌二醇 (E_2) $< 300 \sim 600 \text{ pg/ml}$, 或获卵数 3 ~ 4 个; 2) 平均每天促性腺激素 (Gn) 剂量 $\geq 300 \text{ IU}$, 或刺激天数 ≥ 15 天, 或 Gn 总量 $\geq 3300 \text{ IU}$; 3) 标准的卵巢刺激方案失败史, 或者具有卵巢刺激周期取消史。

1.3 排除标准

染色体异常者; 有卵巢手术史或一侧卵巢切除者; 合并其他内分泌疾病, 如多囊卵巢综合征、高泌乳素血症等; 合并子宫内膜异位症; 男方重度少弱精症。

1.4 一般资料

本研究经江苏省中医院伦理委员会批准。选择

基金项目: 江苏省高校自然科学研究面上项目 (13KJB360004)

* 通讯作者: njutcmhongli@126.com, (025) 86617141

2011 年 9 月至 2014 年 3 月在南京中医药大学附属医院江苏省中医院生殖中心行 IVF-ET 助孕, 既往曾行 IVF 治疗并诊断为 POR 的 59 例不孕症患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为治疗组 28 例和对照组 31 例。治疗组年龄 30 ~ 39 岁, 平均 (36.42 ± 1.94) 岁; 不孕年限 2 ~ 10 年, 平均 (6.39 ± 3.57) 年; AFC (4.59 ± 1.97) 个; 促卵泡激素 (FSH) (12.03 ± 4.67) IU/L; 促黄体生成激素 (LH) (3.84 ± 1.06) IU/L; E₂ (34.72 ± 10.25) pg/ml。对照组年龄 29 ~ 40 岁, 平均 (35.56 ± 3.81) 岁; 不孕年限 2 ~ 11 年, 平均 (6.05 ± 3.28) 年; AFC (5.01 ± 2.03) 个; FSH (12.03 ± 4.67) IU/L; LH (3.84 ± 1.06) IU/L; E₂ (34.72 ± 10.25) pg/ml。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组患者促超排卵 (COH) 均采用微刺激方案^[9]。月经周期第 2 天 B 超检查子宫内膜厚度 ≤ 5 mm、最大卵泡直径 < 10 mm、E₂ < 50 pg/ml, 即开始使用枸橼酸氯米芬片 (CC, 每片 50 mg, 塞浦路斯高特制药有限公司, 批号: A1208) 每次 50 ~ 100 mg, 每日 1 次, 或来曲唑 (芙瑞, 每片 2.5 mg, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号: H19991001) 每次 2.5 ~ 5.0 mg, 每日 1 次, 连续服用 5 天; 根据卵泡发育情况使用 Gn [人绝经尿促性素 (HMG), 每支 75 IU, 丽珠集团, 批号: H10940097] 每次 75 ~ 150 IU, 每日 1 次; 当最大卵泡直径 ≥ 16 ~ 18 mm, 或内源性 LH 峰出现时, 当晚 21:00 注射 HCG (每支 5000 IU, 丽珠集团, 批号: H44020668) 5000 ~ 10000 IU; 34 ~ 36 h 后阴道超声引导下穿刺取卵术 (OPU)。

治疗组在对照组治疗基础上, 于 COH 当月月经第 2 天开始加服益气养阴方 (组成: 党参 10 g, 白术 10 g, 山药 10 g, 山萸肉 9 g, 白芍 10 g, 当归 10 g, 熟地黄 10 g, 菟丝子 10 g, 枸杞子 10 g, 茺蔚子 10 g, 甘草 5 g 等), 每日 1 剂, 水煎服, 直至 HCG 注射日。

2.2 受精方式、胚胎质量评估及胚胎移植

两组均在 OPU 术后 4 ~ 6 h 进行常规 IVF, 根据卵裂球形态与大小、核碎片量和分布、胞质均质情况等进行胚胎评分, 共分为 6 级^[10], 其中 1、2 级为优质胚胎。OPU 术后 72 h 行胚胎移植术

(ET)^[10] (35 岁以下患者移植 2 个胚胎, 35 岁及以上患者移植 3 个胚胎)。ET 后给予黄体酮软胶囊 (安琪坦, 每片 100 mg, 法国 Laboratoires Besins-Tscovesco 公司, 批号: H20090062) 每次 200 mg, 每日 2 次, 地区孕酮 (每片 10 mg, 荷兰苏威制药有限公司, 批号: H20090470) 每次 20 mg, 每日 2 次, 支持 14 天。ET 后 14 天, 检测血 HCG 值, 确定是否妊娠; 5 周后 B 超检查显示孕囊或原始心管搏动者确定为临床妊娠。

2.3 观察指标和方法

观察两组 Gn 用量及时间; 受精率 (受精数/获卵数)、优质胚胎率 (优质胚胎数/卵裂数)、取消周期率 (取消周期数/取卵总周期数)、取卵周期临床妊娠率 (妊娠周期数/取卵总周期数)^[5-7]; 化学发光法^[8]检测 HCG 注射日两组血清 LH、E₂、孕酮 (P) 水平; B 超检测 HCG 注射日两组子宫内膜厚度。

参照文献 [9-10] 方法, 在行阴道超声引导下穿刺取卵术时, 留取卵泡液采用 Western Blot 检测生长分化因子-9 (GDF-9)、骨形态发生蛋白-15 (BMP-15) 表达。加磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 制成 5 ml 混悬液, 另取 15 ml 离心管加入人淋巴细胞分离液 5 ml, 将混悬液缓慢加入淋巴细胞分离液的液面上, 1200 r/min 离心 20 min, 吸取两液面间的颗粒细胞层, 加 PBS, 3000 r/min 离心 5 min, 弃上清, 下层即为颗粒细胞, -80℃ 冻存待测。将提取的人颗粒细胞加入蛋白裂解液, 冰浴 30 min, 充分裂解。4℃, 8000 r/min 离心 10 min, 收集上清, 采用考马斯亮蓝法测定蛋白浓度。样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 转膜, 封闭, 加入一抗孵育, 4℃ 静置过夜, 洗涤后加入二抗, 孵育, 充分洗涤, 化学发光, 显影, 定影, 蒸馏水冲洗终止。以 β-actin 为内参, 采用凝胶图像处理系统分析结果。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或率 (%) 表示; 计量资料中符合正态分布数据用 t 检验, 非正态分布数据采用非参数检验 (Mann-Whitney U -test), 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者体外受精及临床结局比较

治疗组: 42 个取卵周期, 其中 39 个周期获卵, 36 个新鲜移植周期, 取消 6 个周期, 取消周

期率为 14.28% (6/42)。取消原因包括: 未获得卵母细胞 (3 个周期), 卵母细胞未受精 (2 个周期), 子宫内膜发育欠佳改行全胚冷冻 (1 个周期)。平均获卵数 (4.51 ± 2.49) 个, 共获卵 285 个, 受精 148 个, 受精率 51.93% (148/285); 卵裂 89 个, 优质胚胎 42 个, 优胚率 47.19% (42/89); 新鲜移植周期临床妊娠 9 个, 冷冻周期临床妊娠 1 个, 取卵周期临床妊娠率为 23.81% (10/42)。

对照组: 48 个取卵周期, 其中 42 个周期获卵, 36 个新鲜移植周期, 取消 12 个周期, 取消周期率为 25.00% (12/48)。取消原因包括: 因卵泡发育欠佳取消 (2 个周期), 穿刺取卵但未获得卵母细胞 (4 个周期), 胚胎发育异常致无可移植胚胎 (3 个周期), 子宫内膜发育欠佳改行全胚冷冻 (3 个周期)。平均获卵数 (2.02 ± 1.98) 个, 共获卵 145 个, 受精 68 个, 受精率 46.90% (68/145); 卵裂 33 个, 优质胚胎 14 个, 优胚率 42.42% (14/33); 新鲜移植周期临床妊娠 4 个, 冷冻周期临床妊娠 1 个, 取卵周期临床妊娠率为 10.42% (5/48)。

与对照组比较, 治疗组获卵数、取卵周期临床妊娠率均显著升高, 取消周期率则显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组受精率、优胚率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者 Gn 使用情况比较

表 1 示, 与对照组比较, 治疗组 Gn 总使用量较低 ($P < 0.05$); 两组 Gn 使用时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组卵巢低反应患者促超排卵过程中 Gn 使用情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	周期数	Gn 总使用量 (支)	Gn 使用时间 (d)
治疗组	28	42	$25.66 \pm 9.09^*$	9.82 ± 2.41
对照组	31	48	34.58 ± 11.67	10.54 ± 2.03

注: Gn, 促性腺激素; 与对照组比较, * $P < 0.05$

3.3 两组患者 HCG 日激素水平及子宫内膜比较

表 2 示, 与对照组比较, 治疗组 HCG 日 E_2 水平、子宫内膜厚度均明显升高 ($P < 0.05$); 两组

患者 P、LH 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 两组患者卵泡颗粒细胞 GDF-9、BMP-15 蛋白表达的比较

表 3 示, 治疗组颗粒细胞 GDF-9、BMP-15 水平平均高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 两组卵巢低反应患者卵泡液颗粒细胞 GDF-9、BMP-15 灰度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	周期数	GDF-9	BMP-15
治疗组	28	42	$0.84 \pm 0.06^*$	$0.51 \pm 0.04^*$
对照组	31	48	0.67 ± 0.07	0.24 ± 0.03

注: GDF-9, 生长分化因子-9; BMP-15, 骨形态发生蛋白-15; 与对照组比较, * $P < 0.05$

4 讨论

IVF-ET 的成败与否, 关键在于 COH 过程中卵巢的反应, 即获得卵子和胚胎的数量及质量。自 1983 年 Garcia 等^[1]首先提出 POR 以来, 其发病率可达 9% ~ 24%, 严重影响 IVF 成功率。如何改善卵巢反应性, 提高临床妊娠率及活产率, 是生殖医学领域亟待解决的难点问题之一。

中医学认为“肾主生殖”“肾藏精”, 天癸由肾中精气化生, 受后天水谷精微滋养, 天癸的盛衰调控冲任的通盛, 决定月经的潮止和生殖功能的盛衰。POR 是指在 COH 过程中, 卵巢对 Gn 的刺激反应不良, 获得优质卵子和可移植胚胎的数目较少。始基卵泡在母体胚胎时期已经形成, 即为先天之精。父精母卵结合方能形成胚胎, 因此卵泡可谓先天之精、生殖之精^[2]。在 COH 过程中, 短时间内募集多个卵泡, 需要先天肾精充实, 后天脾胃健运, 能运化大量精微物质使卵泡液在短时间内增多, 从而使卵泡的生长速度正常, 形态饱满^[3]。POR 者基础 AFC 数少, 因而可募集卵泡基数不足, 提示肾精不足, 肾气虚衰, 不能在短时间内使卵泡迅速生长和发育。因此, 对 PRO 患者在填补肾精的同时, 须加大健运脾胃, 助卵泡发育, 以后天之力助先天之精发育成长。本研究益气养阴方中熟地黄、枸杞子、山茱萸滋补肝肾, 填精养血, 调补冲任; 菟丝子温肾填精, 于滋补肾阴药中配以补阳药, 旨在阳中求阴, 使“阴得阳升而泉源不竭”;

表 2 两组卵巢低反应患者人绒毛膜促性腺激素注射日激素水平及子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	周期数	E_2 (pg/ml)	P (ng/ml)	LH (IU/L)	子宫内膜厚度 (mm)
治疗组	28	42	$2547.76 \pm 381.54^*$	1.94 ± 0.37	3.05 ± 1.73	$10.10 \pm 2.03^*$
对照组	31	48	1875.00 ± 306.52	2.17 ± 0.58	2.88 ± 1.26	7.02 ± 2.10

注: E_2 , 雌二醇; P, 孕酮; LH, 促黄体生长激素; 与对照组比较, * $P < 0.05$

党参、白术、山药健脾益气; 当归、白芍养血调经, 调补冲任; 菟蔚子理气活血, 交通阴阳; 甘草调和诸药。全方脾肾双补, 补肾填精, 健脾益气, 后天助先天, 合力共助卵泡发育长养。

本课题组前期临床研究发现, 益气养阴方(别名乌鳖颗粒)能显著改善卵巢早衰患者的内分泌水平, 缓解临床症状^[3]; 动物实验证实, 益气养阴方具有类雌激素样作用, 能促进幼鼠子宫、卵巢发育, 并能调节卵巢摘除大鼠的内分泌功能, 抑制老年大鼠超氧化物歧化酶(SOD)及脂质过氧化物(LPO)生成^[4-15]。进一步体外实验发现, 益气养阴方(更名抗早衰方)能降低颗粒细胞 Bcl-2 蛋白表达, 显著抑制顺铂所致颗粒细胞凋亡, 从而发挥保护卵巢的作用^[4]。本研究结果表明, 益气养阴方能减少 COH 过程中 Gn 使用量, 提高获卵数, 改善卵细胞质量, 进而提高优质卵率、优胚率及妊娠率, 降低周期取消率。

转化生长因子超家族的新成员 GDF-9 与 BMP-15, 被证实与卵泡的生长发育密切相关。研究发现, GDF-9 和 BMP-15 可以刺激颗粒细胞和卵泡膜细胞的增生, 增加窦卵泡的 FSH 受体表达, 抑制颗粒细胞凋亡和卵泡闭锁, 促进窦前卵泡向窦卵泡的生长; 外源性 BMP-15 还可以促进次级卵泡的生长。GDF-9、BMP-15 可以在 LH 峰前促进排卵前卵泡中的卵丘细胞胆固醇及葡萄糖合成, 为卵细胞的成熟提供底物。颗粒细胞中的 GDF-9 表达水平还可用于预测卵母细胞和胚胎质量; 而发育潜能好的卵母细胞其卵泡液中含有较高水平的 BMP-15, 并且 BMP-15 与 E₂ 水平正相关^[17-18]。本研究结果表明, 治疗组颗粒细胞 GDF-9、BMP-15 表达均显著高于对照组, 提示 IVF-ET 过程中, 益气养阴方可协同外源性 Gn 提高 IVF-ET 临床妊娠率, 作用机制与其增强卵巢颗粒细胞 GDF-9、BMP-15 表达、改善卵细胞质量有关。

综上所述, 益气养阴方具有多靶点、整体调节作用, 在 IVF-ET 过程中, 能与外源性促性腺激素协同作用, 相辅相成, 对 POR 患者的临床结局具有实际价值与意义, 值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 陈颖, 扎西, 李瑞文, 等. 垂体降调节后促性腺激素启动日两种雌二醇水平与体外受精-胚胎移植结局的关系[J]. 中国计划生育和妇产科, 2012, 2(2): 19-21.
- [2] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stim-

ulation for in vitro fertilization: the Bologna Criteria [J]. Hum Reprod, 2011, 26(7): 1616-1624.

- [3] 邱文喜, 张小玉, 林晓霞, 等. 经皮穴位电刺激对卵巢低反应患者胚胎质量及妊娠结局影响的临床观察[J]. 中国性科学, 2012, 21(7): 22-24.
- [4] 李力, 乔杰. 实用生殖医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 368-375.
- [5] 陈子江. 人类生殖与辅助生殖[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 425-429.
- [6] 庄广伦. 现代辅助生殖技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 236-238.
- [7] Botros R, Juan GV, Hassan S, et al. 不孕症与辅助生殖[M]. 孙鲲, 主译. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 589-590.
- [8] 周新, 涂植光. 临床生物化学和生物化学检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 406.
- [9] Su YQ, Sugiura K, Wigglesworth K, et al. Oocyte regulation of metabolic cooperativity between mouse cumulus cells and oocytes: BMP-15 and GDF-9 control cholesterol biosynthesis in cumulus cells [J]. Development, 2008, 135(1): 111-121.
- [10] 郭新宇, 李海霞, 谢妍, 等. 自然排卵、促排卵和超促排卵状态下小鼠卵巢组织中生长分化因子-9(GDF-9)的表达[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(1): 1-5.
- [11] Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, et al. Human menopausal gonadotropin/ human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II 1981 [J]. Fertil Steril, 1983, 39(2): 174-179.
- [12] 冯桂玲, 尤昭玲. 尤昭玲教授补肾健脾法辅助卵巢低反应经验总结[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2379-2381.
- [13] 施艳秋, 夏桂成. 乌鳖口服液治疗卵巢功能早衰临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 1998, 14(5): 270-271.
- [14] 朱萱萱, 施荣山, 施艳秋, 等. 乌鳖口服液对卵巢摘除大鼠雌激素活性的影响[J]. 药物研究, 2000, 9(6): 6-7.
- [15] 朱萱萱, 彭青, 施艳秋, 等. 乌鳖口服液对甲亢阴虚大鼠滋阴作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(2): 39-41.
- [16] 洪艳丽, 施艳秋, 何贵翔. 抗早衰方对顺铂造模的大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 904-905.
- [17] Orisaka M, Jiang JY, Orisaka S, et al. Growth differentiation factor-9 promotes rat preantral follicle growth by up-regulating follicular androgen biosynthesis [J]. Endocrinology, 2009, 150(6): 2740-2748.
- [18] Wu YT, Tang L, Cai J, et al. High bone morphogenetic protein-15 level in follicular fluid is associated with high

quality oocyte and subsequent embryonic development

J. Hum Reprod, 2007, 22(6): 1526-1531.

Effect of *Yiqi Yangyin Formula* on Oocyte Quality and Pregnancy Outcome in Poor Ovarian Response Patients with In Vitro Fertilization and Embryo Transfer

HONG Yanli, TAN Yong, SHI Yanqiu, ZOU Yijie, GUO Yinhua, NIE Xiaowei

(First Clinical Medical School, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu province, 210046)

ABSTRACT Objective To observe the effect of *Yiqi Yangyin Formula* on oocyte quality and pregnancy outcome in poor ovarian response (POR) patients with in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) and discuss the possible mechanism. **Methods** In total 59 POR patients with the history of IVF-ET were randomly divided into a treatment group with 28 cases and a control group with 31 cases. Both groups adopted the Minimal Stimulation IVF (Mini-IVF), and the treatment group was also administered with *Yiqi Yangyin Formula* one dose daily from the second day of the menstrual cycle in the month when the control ovarian hyperstimulation started until the day when the patients were injected with human chorionic gonadotropin (HCG). Retrieved oocytes and pregnancy outcomes between the two groups were compared. The usage of Gn during tropic hyper ovulation, sex hormone levels and endometrial thickness in both groups were observed. Also, the expression of growth differentiation factor-9 (GDF-9) and bone morphogenetic protein-15 (BMP-15) in granulosa cell in follicle fluid from patients were detected. **Results** The average number of retrieved oocytes, fertilization rate, optimal embryo rate, clinical pregnancy rate in oocyte retrieval cycles were 4.51 ± 2.49 , 51.93%, 47.19% and 23.81% in the treatment group, and 2.02 ± 1.98 , 46.90%, 42.42%, and 10.42% in the control group, respectively. There were significant differences in the number of retrieved oocytes and clinical pregnancy rate between the two groups ($P < 0.05$), while no statistical differences showed in fertilization rate and optimal embryo rate between the two groups ($P > 0.05$). Compared with those in the control group, the usage of Gn was less, the estradiol levels, the endometrial thickness, and the expression of GDF-9 and BMP-15 were higher in the treatment group, with significant differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Yiqi Yangyin Formula* could improve the ovarian response in POR patients in the process of IVF-ET, and increase the number of retrieved oocytes and pregnancy rate. The possible mechanism might be related with regulating the expression of GDF-9 and BMP-15 in ovarian granulosa cells.

Keywords low ovarian response; in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET); *Yiqi Yangyin Formula*; growth differentiation factor-9 (GDF-9); bone morphogenetic protein-15 (BMP-15)

(收稿日期: 2014-05-07; 修回日期: 2014-07-03)

编辑: 叶 晨

欢迎订阅 2015 年《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主，兼顾普及”的办刊方针，是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一，是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国期刊协会评为“新中国 60 年有影响力的期刊”。2011 年和 2013 年分别荣获“国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖”，并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。2013 年被国家新闻出版总署评为“中国百强科技期刊”。

本刊主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验；临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果；学术探讨、思路与方法、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目，提供最新学术观点、研究成果与治疗方法，成为学习中医药、研究中医药，不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊，每月 2 日和 17 日出版，每期 15.00 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续（邮发代号：2-698），也可以与本刊读者服务部联系邮购，邮购免邮费。电话：010-64035632。国外发行：中国国际图书贸易总公司（北京 399 信箱，邮编：100044，代号：M140）。本社地址：北京市东直门内南小街 16 号，邮编：100700，网址：<http://www.jtcm.net.cn>。