

中成药滋肾育胎丸临床应用新进展

陈晓莉^{1#}, 彭晓青^{2#}, 刘风华³, 欧建平⁴, 唐洪梅⁵, 伍俊妍¹, 梅清华⁶, 莫小兰⁷, 王穗琼³, 罗颂平^{5*}, 杨冬梓^{1*} (1. 中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120; 2. 广州市第一人民医院, 广东 广州 510180; 3. 广东省妇幼保健院, 广东 广州 511400; 4. 中山大学附属第三医院, 广东 广州 510630; 5. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 6. 广东省第二人民医院, 广东 广州 510317; 7. 广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623)

摘要: 滋肾育胎丸为岭南名优中成药, 上市 40 余年, 临床广泛用于先兆流产、复发性流产。通过现代科学技术及前瞻性、大样本、多中心、随机双盲对照临床研究证实了滋肾育胎丸能够提高辅助生殖技术的胚胎种植率、临床妊娠率、活产率, 改善卵巢储备功能和子宫内膜容受性。科学地验证了滋肾育胎丸在辅助生殖、卵巢储备功能下降的良好疗效和安全性, 拓展了滋肾育胎丸原有的功能主治, 创新性地开发了其临床新应用。对标《中成药创新内涵专家共识》, 滋肾育胎丸具备中成药创新内涵特征。本文就滋肾育胎丸临床应用研究新进展和循证医学证据进行综述, 以期临床提供有价值的参考。

关键词: 滋肾育胎丸; 流产; 辅助生殖; 卵巢储备功能下降

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-229X(2022)08-0573-05

Doi: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.08.002

New Progress in Clinical Application of Zishen Yutai Pill

CHEN Xiaoli^{1#}, PENG Xiaoqing^{2#}, LIU Fenghua³, OU Jianping⁴, TANG Hongmei⁵, WU Junyan¹, MEI Qinghua⁶, MO Xiaolan⁷, WANG Suiqiong³, LUO Songping^{5*}, YANG Dongzi^{1*} (1. Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 2. Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510180, China; 3. Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 511400, China; 4. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China; 5. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 6. Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou, Guangdong 510317, China; 7. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510623, China)

ABSTRACT: Zishen Yutai pill is a famous Chinese patent drug in southern China. It has been commercially available for more than 40 years and is widely used in threatened abortion, recurrent spontaneous abortion. Studies proved that Zishen Yutai pill could improve implantation rate, clinical pregnancy rate and live birth rate with the use of modern scientific technology and prospective, large-sample, multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical studies. In addition, Zishen Yutai pill could improved ovarian reserve function and endometrial receptivity. A series of studies were conducted, proving its promising efficacy and safety during the use of assisted reproduction and decreased ovarian reserve. The original function of Zishen Yutai pill was expanded and its new clinical application was innovatively developed. On the standard of *Expert consensus on innovation connotation of Proprietary Chinese medicine*, Zishen Yutai pill has the characteristics of innovation connotation of Chinese patent medicine. This article reviews the new progress of clinical application and evidence-based medical evidence of Zishen Yutai pill, in order to provide valuable references for its clinical application.

KEY WORDS: Zishen Yutai pill; abortion; assisted reproduction; decreased ovarian reserve

基金项目: 广东省名优中成药二次开发项目(20174002); 广州市科技计划项目(201807010044)

*共同第一作者: 陈晓莉, 副主任医师, 研究方向: 生殖内分泌; 彭晓青, 主任药师, 研究方向: 合理用药评价; *共同通信作者: 罗颂平, 教授, 主任中医师, 研究方向: 妇产科医学, E-mail: luosongping@gzucm.edu.cn; 杨冬梓, 教授, 主任医师, 研究方向: 生殖内分泌, E-mail: yangdz@mail.sysu.edu.cn

滋肾育胎丸来源于全国中医妇科泰斗、素有岭南“送子观音”美誉罗元恺教授防治先兆流产和反复流产的经验方,为岭南罗氏妇科最具代表性的中成药。滋肾育胎丸由菟丝子(盐水制)、砂仁、熟地黄、人参、桑寄生、阿胶珠、制何首乌、艾叶、盐巴戟天、白术、党参、鹿角霜、枸杞子、续断、杜仲组成,具有补肾健脾、益气培元、养血安胎、强壮身体的功效。入选现行2018版《国家基本药物目录》和2021版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险的药品目录》(乙类)。滋肾育胎丸上市40余年,在防治先兆性流产、复发性流产方面疗效确切,在临床上得到广泛的应用。近年来,通过现代科学技术及前瞻性、大样本、多中心、随机双盲对照临床研究证实了滋肾育胎丸能够提高辅助生殖技术的胚胎种植率、临床妊娠率、活产率,改善卵巢储备功能和子宫内膜容受性,科学地验证了滋肾育胎丸在辅助生殖、卵巢储备功能下降的良好疗效和安全性,拓展了滋肾育胎丸原有的功能主治,创新性地开发了其临床新应用。对标《中成药创新内涵专家共识》,滋肾育胎丸具备中成药创新内涵特征,为疗效优势明显的创新中成药。本文就滋肾育胎丸临床应用研究新进展和循证医学证据进行综述,以期临床提供有价值的参考。

1 防治流产

20世纪80年代罗元恺教授首次提出“肾-天癸-冲任-子宫轴”的中医生殖轴理论,在国内产生较大的学术影响,形成了现代中医妇科调经、助孕、安胎的基本思路,先后出版《罗元恺医著选》《罗元恺论医集》《罗元恺女科述要》等学术专著,创制以滋肾育胎丸为代表的补肾安胎中药制剂。

滋肾育胎丸在治疗先兆流产方面,具有良好的临床应用基础,能明显改善患者阴道出血、下腹痛等症状,具有良好临床疗效和安全性。马丹丽等^[1]对滋肾育胎丸治疗先兆流产研究进行Meta分析,共纳入18项研究,涉及1790名患者,结果显示滋肾育胎丸联合孕激素治疗先兆流产优于单用孕激素,可提高14%的临床总有效率和11%的保胎成功率,单用滋肾育胎丸比单用孕激素可提高16%的临床有效率,且安全性良好。刘芳等^[2]对脾肾亏虚中孕早期先兆流产合并绒毛膜下出血的患者进行观察,研究发现除了明显改善患者阴道出血、腹痛症状,滋肾育胎丸还可促进宫腔积血吸收消失,总有效率达93.33%。许小凤等^[3]从人类白细胞抗原-G(HLA-G)

介导的母-胎免疫耐受效应角度,研究发现滋肾育胎丸可上调HLA-G水平,使CD4、CD8、NK细胞水平下降,提高早孕期血清人绒毛膜促性腺激素(hCG)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)水平,改善妊娠结局,并且滋肾育胎丸具有携带、服用方便的优势。还有研究显示,滋肾育胎丸与黄体酮、地屈孕酮片、间苯三酚等联合使用,均能获得良好的疗效^[4-6]。Yi等^[7]通过建立米非司酮先兆流产大鼠模型,从细胞因子方面发现,滋肾育胎丸组、滋肾育胎丸联合黄体酮组可提高血清E₂、P水平,促进IL-4/IL-2、IL-10/IL-2平衡转向Th2型,调节Th1/Th2平衡,提高先兆流产大鼠的活仔数。

滋肾育胎丸在治疗复发性流产方面,亦具有良好的效果。梁荣丽等^[8]研究发现,对抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者,滋肾育胎丸联合低分子肝素治疗可以缩短治疗时间,提高抗体清除率。杨学妞等^[9]研究发现滋肾育胎丸联合地屈孕酮在早期不明原因复发性流产患者中,可缓解患者焦虑抑郁的心理状态,抑制子宫收缩,促进Th1/Th2细胞因子平衡,改善β-hcg水平,提高妊娠率。纪毅梅等^[10]则发现滋肾育胎丸联合地屈孕酮能改善复发性流产患者子宫内膜容受性和卵巢功能。华彩虹等^[11]发现应用滋肾育胎丸联合烯丙雌醇能改善患者腹胀不适、下腹隐痛、腰膝酸软及阴道出血等症状,提高孕激素水平。高郁森等^[12]研究发现滋肾育胎丸联合安明在复发性流产患者应用中能提高保胎的有效率,并降低患者并发症及新生儿不良结局。邹素芬等^[13]研究发现滋肾育胎丸能够有效恢复复发性自然流产患者外周血Th17/Treg细胞的平衡,调节相关炎症因子的表达。动物实验显示,滋肾育胎丸与调控VEGF/PI3K/Akt通路蛋白表达相关,能降低大鼠肉瘤蛋白(RAS)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR-2)的水平和提高可溶性血管内皮生长因子受体-1(sVEGFR-1)的表达,显著降低复发性流产小鼠的胚胎丢失,促进蜕膜血管新生^[14-15]。

2 在辅助生殖领域的应用

随着人们思想观念的更新,我国女性的平均婚龄及育龄的不断推迟,生殖系统感染性疾病发病率的上升,生活压力大等因素导致不孕不育的发生率呈上升趋势,不孕症已成为影响我国人民群众健康的一大主要疾病。随着国家“单独二胎”“二胎全面

放开“三孩生育”等生育政策的调整,不孕不育的问题也愈发受到重视,医疗需求逐年上涨。辅助生殖技术是治疗不孕症的有效方法之一,在全球范围内已带来超过 500 万例新生儿的诞生^[16-18]。国际上体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的临床妊娠率在 30%~40%左右,仍有很多原因影响辅助生育妊娠率的提升,如超促排卵药物在使获卵数增加的同时,改变子宫环境,使子宫内膜与胚胎发育不同步,子宫内膜容受性差导致胚胎着床障碍、反复种植失败等,如何提高妊娠率一直是生殖医学界研究的热点、难点问题。经过临床实践应用,滋肾育胎丸在辅助生殖改善妊娠结局起到积极的作用。

2.1 提高种植率、临床妊娠率、活产率

研究发现,在辅助生殖助孕过程中加用滋肾育胎丸可改善超促排卵周期的患者子宫内膜厚度,提高辅助生殖周期的胚胎着床率、临床妊娠率^[19-21],提高活产率^[22]。以临床价值为导向,1项采用国际公认的循证医学研究方法设计,滋肾育胎丸在体外受精-胚胎移植中应用的前瞻性、随机双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究开展,全国 19 个生殖中心参加,受试者来自中国 11 个省份,样本量为 2 265 例,研究结果显示,滋肾育胎丸组的主要结局指标活产率明显高于安慰剂组(26.8% vs. 23.0%, $RR = 1.16$,95% CI :1.01~1.34, $P = 0.038$),次要结局指标种植率、生化妊娠率、临床妊娠率方面,滋肾育胎丸组也优于安慰剂组,具有统计学意义,且安全性良好;高龄亚组分析显示,滋肾育胎丸对提高高龄妇女种植率、生化妊娠率、临床妊娠率均有良好的疗效作用^[23]。代谢组学研究表明,滋肾育胎丸结合 IVF-ET 治疗不孕症差异代谢物在鞘脂代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,氨酰 tRNA 生物合成,牛磺酸与次牛磺酸代谢等通路富集,可能与促进子宫内膜增值、改善脂代及氧化应激相关^[24]。

2.2 改善卵巢功能,提高卵子质量和优质胚胎数

滋肾育胎丸在改善卵巢功能和卵子质量方面起到积极作用。刘思诗等^[25]研究发现,在再次取卵或移植冻胚前,服用滋肾育胎丸 3 个月经周期,能提高再次接受 IVF-ET 移植女性窦卵泡数,改善卵巢功能。高琦等^[26]研究不同疗程滋肾育胎丸对 IVF-ET 的疗效影响,研究发现,在促排卵前一个周期持续使用滋肾育胎丸改善卵细胞质量,提高 2PN 受精数、优质胚胎数;姚建凤等^[27]对既往有生化妊娠史的不孕患者,促排卵前一周开始服用滋肾育胎丸,研究结

果也显示,滋肾育胎丸有助于改善卵子及胚胎质量,提高 2PN 受精率、D₃ 优胚率、囊胚形成率、可利用囊胚率,降低生化妊娠的风险。

实验研究显示:滋肾育胎丸干预免疫性不孕大鼠可明显上调其卵母细胞转化生长因子(TGF- β)水平,改善卵母细胞功能^[28];对肾阳虚型多囊卵巢综合征模型小鼠,滋肾育胎丸能促进卵巢组织形态恢复,降低血清睾酮(T)、黄体生成激素(LH)/卵泡刺激素(FSH)、抑制素 B(INHB),升高血清 E₂、环磷酸腺苷(cAMP)/环磷酸鸟苷(cGMP)、干细胞因子(SCF),并能改善内分泌紊乱^[29]。

2.3 改善子宫内膜容受性

子宫内膜容受性是指子宫内膜对胚胎的接受能力,即允许胚胎在子宫腔内进行定位、黏附、侵入等过程的能力。据报道,约三分之二的植入失败或妊娠丢失可归因于子宫内膜因素^[30]。因此,良好的子宫内膜状态是成功妊娠的关键。研究显示,滋肾育胎丸能够改善子宫内膜容受性,提高胚胎种植率。陈晓莉等^[20]研究发现,滋肾育胎丸在 IVF-ET 应用中,能提高 HCG 日子宫内膜厚度和临床妊娠率,有助于改善子宫内膜容受性和妊娠结局。对于冻融胚胎移植患者,滋肾育胎丸可提高子宫内膜厚度、形态、胚胎着床率及妊娠率^[31]。对于反复失败肾虚型 IVF-ET 患者,滋肾育胎丸可改善子宫内膜容受性与临床症状,提高胚胎种植率和临床妊娠率^[32]。此外,刘鸽等^[33]研究发现,滋肾育胎丸可改善未破裂卵泡黄素化综合征患者卵巢及子宫内膜下血流灌注,促进卵泡及子宫内膜发育。

研究显示,滋肾育胎丸可通过上调分析同源框基因 A10(HOXA10),改善控制性超促排卵诱导下子宫容受性^[34]。陈晓莉等^[35]从子宫内膜细胞因子方面进行观察,实验结果显示,滋肾育胎丸能够影响 Ishikawa 细胞及 Ishikawa/ESC 共培养细胞中 mRNA 的表达,能够影响子宫内膜分泌的雌孕激素、IL-15 及 TGF- β 1 的水平,调控子宫内膜的容受性。Li 等^[36]研究显示对于流产大鼠模型,滋肾育胎丸可以提高子宫内膜厚度和腺体数量,改善子宫内膜纤维化,提高 VEGF、(雌激素受体)ER、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白血病抑制因子(LIF)和肝素结合表皮生长因子(HB-EGF)表达,降低 TGF- β 表达,促进动情后期吞饮泡数量,提高流产大鼠再次妊娠后产仔的数量,可加快流产大鼠子宫内膜修复和生育力恢复。

3 改善卵巢储备功能

卵巢储备功能下降是高龄女性不孕的常见因素。近年来患者呈年轻化的趋势,其导致的月经不调、闭经、生育力减退、不孕等,严重影响妇女的身体健康及生活质量。滋肾育胎丸入选《卵巢储备功能减退临床诊治专家共识》中医药治疗,有效改善卵巢储备功能下降患者卵巢功能,且不良反应少^[37]。

研究显示滋肾育胎丸能改善卵巢功能,降低FSH,提高抗苗勒管激素(AMH)、INHB水平,改善脾肾两虚中医症状^[38]。马新想等^[39]对不孕症卵巢储备功能下降患者进行观察,给予滋肾育胎丸治疗3个月经周期,研究发现可促进排卵,对于卵巢基质血流参数,能降低阻力指数(RI)、搏动指数(PI),升高卵巢动脉收缩期峰值血流速度(PSV),并且提高临床妊娠及活产率。庞震苗等^[40]观察300例卵巢储备功能下降患者服用滋肾育胎丸的临床疗效,研究结果显示滋肾育胎丸对于不同年龄段卵巢储备功能下降的患者,在高FSH等激素水平的下调改善上,有一定疗效,在11个与卵巢储备功能下降相关的中医症状评分指标改善上,35岁以上的患者中医症状改善明显。其他临床研究显示,滋肾育胎丸联合雌孕激素克龄蒙、避孕药妈富隆、针灸、耳穴压豆等治疗卵巢储备功能下降、卵巢早衰也取得良好效果^[41-44]。

网络药理学研究提示滋肾育胎丸治疗早发性卵巢功能不全可能是通过调节糖代谢和缺氧诱导因子1(HIF-1)信号通路介导^[45]。动物实验显示,滋肾育胎丸可使卵巢储备功能下降模型大鼠B淋巴细胞瘤2基因(Bcl-2)表达水平上升,Bcl-2相关X基因(Bax)表达水平下降,抑制卵泡过早、过快地凋亡,促进卵巢中的卵泡生长发育,恢复卵巢各类卵泡数量^[46];滋肾育胎丸能防治受电磁辐射的大鼠的卵巢组织引起的氧化损伤,促进卵巢功能的恢复,可能与其使毛细血管扩张—共济失调突变基因(ATM)蛋白表达增加,促进DNA损伤修复有关^[47-48]。

滋肾育胎丸目前已获得了国家药品监督管理局许可开展“卵巢储备功能下降”新功能主治药物临床试验批准通知书,有望为卵巢储备功能下降患者提供更好的治疗方案。

4 安全性研究

非临床安全性研究显示,滋肾育胎丸SD大鼠灌胃生育力与早期胚胎发育毒性试验、滋肾育胎丸SD

大鼠灌胃胚胎-胎仔发育毒性试验、滋肾育胎丸免灌胃胚胎-胎仔发育毒性试验、滋肾育胎丸SD大鼠灌胃围产期毒性试验显示滋肾育胎丸未观察到临床不良反应的剂量水平(NOAEL 值)分别为临床等效剂量的8.8.8.16倍^[49-51]。正常比格犬连续9个月灌胃给予滋肾育胎丸(剂量分别为1.5.3.0.6.0 g·kg⁻¹)均未见明显慢性肝脏毒性^[52]。在正常大鼠中使用剂量高达9.450 g·kg⁻¹·d⁻¹(相当于临床剂量的6倍)的滋肾育胎丸灌胃24周后,没有观察到肝毒性或其他毒性作用;在CCl₄诱发的肝损伤大鼠中使用同样剂量的滋肾育胎丸16周后,滋肾育胎丸治疗未加重肝损伤^[53]。临床研究显示,经滋肾育胎丸安胎对出生后子代智力和体格发育无不良影响^[54]。滋肾育胎丸已上市40余年,具有良好的安全性。

5 创新性评价

滋肾育胎丸是体现中医理论创新的代表性中成药。具有独立的知识产权,获授权发明专利2件,在荣获1983年卫生部重大科技成果二等奖的基础上,2020年又获得中国中西医结合学会科学技术奖一等奖,2020年广东省科技进步一等奖。滋肾育胎丸除了在原有功能主治防治先兆流产和复发性流产取得良好的临床疗效,基于临床价值,通过不断的研究和验证,突破原有功能主治,目前也广泛应用于辅助生殖、卵巢储备功能下降等,改善妇女的生殖健康,有效安全,获得国家药品监督管理局核准签发的药物临床试验通知书[中药改良型新药注册分类2.3类(中药增加功能主治)]。此外,通过大样本(2265例)、随机对照临床试验,科学客观地证明了滋肾育胎丸可改善行IVF/ICSI新鲜胚胎周期移植妇女妊娠结局的作用优势,在辅助生殖领域实现大规模临床应用,取得良好学术成果,研究文章发表在国际妇产科Obstetrics and Gynecology杂志[JCR分区Q1,影响因子排名妇产科学分区第三(3/83)]。

对标《中成药创新内涵专家共识》^[55],滋肾育胎丸具备中成药创新内涵特征,为疗效优势明显的创新中成药,具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] 马丹丽,习元堂,蒋凯林,等.滋肾育胎丸联合孕激素治疗先兆流产的Meta分析和间接比较[J].广州中医药大学学报,2018,35(4):751-757.
- [2] 刘芳,范媛媛,江丽萍,等.滋肾育胎丸治疗中孕早期先兆流产合并绒毛膜下出血的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2013,8(10):1028-1030.
- [3] 许小凤,顾灵,涂春燕,等.滋肾育胎丸治疗早期先兆流产HLA-G

- 介导的母-胎免疫耐受效应:一项随机对照研究[J].中华生殖与避孕杂志 2021 41(12):1109-1116.
- [4] 韩凤娟,李佳,田苗,等.滋肾育胎丸联合黄体酮注射液治疗先兆流产患者的临床效果[J].世界中医药 2018 13(4):826-829.
- [5] 林洁娜,廖秀玲,郭惠娟.滋肾育胎丸联合地孕酮片治疗早期先兆流产的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析 2017 17(4):459-461.
- [6] 钱桂红.间苯三酚联用黄体酮、滋肾育胎丸治疗先兆流产的临床观察[J].中医临床研究 2016 8(28):95-96.
- [7] Zhang Y, Yan W, Ge P F *et al.* Study on prevention effect of Zishen Yutai pill combined with progesterone for threatened abortion in rats [J] Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2016 9(6):577-581.
- [8] 梁荣丽,黄信,余凤花.低分子肝素联合滋肾育胎丸治疗抗心磷脂抗体阳性复发性流产的临床研究[J].中国当代医药 2016 23(10):150-152.
- [9] 杨学姝,廖会姝,包华琼,等.地孕酮联合滋肾育胎丸在早期不明原因复发性流产患者保胎治疗中的效果观察[J].中国计划生育和妇产科 2021 13(9):63-67.
- [10] 纪毅梅,周艳茹,徐丽娟.滋肾育胎丸联合地孕酮对复发性流产患者子宫内膜容受性及卵巢功能的影响[J].中国妇幼保健, 2021 36(2):364-367.
- [11] 华彩虹,郝尚辉,赵淑珍,等.滋肾育胎丸联合烯丙雌醇治疗复发性流产的疗效及其对患者性激素水平的影响[J].新乡医学院学报 2019 36(2):139-142.
- [12] 高郁森,刘利敏,王海疆,等.滋肾育胎丸联合法安明在复发性流产双胎妊娠保胎中的作用[J].中国妇幼保健 2017 32(12):2758-2760.
- [13] 邹素芬,张伟.滋肾育胎丸对复发性自然流产患者外周血 Th17 Treg 细胞及相关细胞因子表达水平的影响[J].中国中医药科技 2019 26(1):52-53.
- [14] 邹琦,黄秋凌,崇立明,等.滋肾育胎丸对 SD 大鼠胚胎-胎仔发育的影响[J].中国新药杂志 2017 26(3):330-336.
- [15] 储继军,王瑞雪,余欣慧,等.滋肾育胎丸对复发性流产小鼠调节因子表达的影响[J].中成药 2018 40(4):777-782.
- [16] Kissin D M, Jamieson D J, Barfield W D. Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology [J] N Engl J Med 2014 371:91-93.
- [17] Child T. Optimising the management of patients with infertility [J]. Practitioner 2013 257(19-22):2-3.
- [18] Lindsay T J, Vitrikas K R. Evaluation and treatment of infertility [J]. Am Fam Physician 2015 91:308-314.
- [19] 朱文杰,李雪梅,陈秀敏,等.滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植患者胚胎种植率的影响[J].中国中西医结合杂志 2002(10):729-730,737.
- [20] 陈晓莉,李琳,潘萍,等.滋肾育胎丸对辅助生殖助孕中妊娠结局的影响[J].实用医学杂志 2019 35(增刊):42-44.
- [21] 柏海燕,王婷,刘晓娟.滋肾育胎丸在体外受精-胚胎移植中效果的研究[J].世界中医药 2018 13(3):658-661.
- [22] 吴丽敏,韩辉,胡美红,等.黄体期添加滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植周期胚胎着床和妊娠结局的影响[J].中医药临床杂志 2016 28(2):209-212.
- [23] Chen X, Hao C, Deng W, *et al.* Effects of the Zishen Yutai Pill Compared With Placebo on Live Births Among Women in a Fresh Embryo Transfer Cycle [J]. Obstetrics & Gynecology, 2022 139(2):192-201.
- [24] Li L, Ning N, Wei J, *et al.* Metabonomics Study on the Infertility Treated With Zishen Yutai Pills Combined With In Vitro Fertilization-embryo Transfer [J]. Frontiers in Pharmacology 2021 12:686133.
- [25] 刘思诗,赵颖.滋肾育胎丸对 IVF-ET 女性卵巢储备功能影响的临床研究[J].广州中医药大学学报 2016 33(4):469-472.
- [26] 高琦,王松峰,田海清,等.不同疗程滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植的疗效影响[J].新疆医科大学学报 2015 38(3):320-324.
- [27] 姚建凤,黄燕芳,王育梅,等.滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植中生化妊娠患者的疗效观察[J].中医临床研究 2018 10(15):102-105.
- [28] 张晓丽,赵晓勇.滋肾育胎丸对免疫性不孕模型大鼠卵巢细胞生物学行为的调节作用[J].中国中西医结合杂志 2017 37(3):351-355.
- [29] 邢佳,傅萍,陈婷婷.滋肾育胎丸对肾虚型多囊卵巢综合征模型小鼠血清抑制素 B 及干细胞因子的影响[J].浙江中医杂志, 2017 52(8):576-578.
- [30] 陈子江,颜军昊.子宫内腔容受性影响因素的研究进展[J].山东大学学报(医学版) 2021 59(8):1-7.
- [31] 王松峰,高琦,玛依热,等.滋肾育胎丸对冻融胚胎解冻移植周期的影响[J].河南中医 2015 35(9):2233-2234.
- [32] 李佳,刘逸超,于洋,等.滋肾育胎丸对反复失败肾虚型 IVF-ET 患者子宫内膜容受性影响的临床观察[J].天津中医药大学学报 2019 38(4):369-372.
- [33] 刘鸽,赵萍,梁诗莹,等.滋肾育胎丸同步促进未破裂卵泡黄素化综合征患者卵泡与子宫内膜发育的三维超声评价[J].中华中医药杂志 2016 31(5):1746-1751.
- [34] Gao Q, Lu H, Li X, *et al.* Traditional Chinese Medicine, the Zishen Yutai Pill, Ameliorates Precocious Endometrial Maturation Induced by Controlled Ovarian Hyperstimulation and Improves Uterine Receptivity via Upregulation of HOXA10 [J] Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine 2015:317586.
- [35] 陈晓莉,杨冬梓.中成药制剂在助孕技术中的应用[J].中国计划生育和妇产科 2021 13(9):21-23.
- [36] Li M, Ning N, Liu Y, *et al.* The potential of Zishen Yutai pills to facilitate endometrial recovery and restore fertility after induced abortion in rats [J] Pharmaceutical Biology 2021 59(1):1505-1516.
- [37] 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.
- [38] 史云,杨胜华,陶莉莉,等.滋肾育胎丸治疗脾肾虚弱型卵巢储备功能减退临床观察[J].山东中医药大学学报 2013 37(4):292-294.
- [39] 马新想,崔海玲,张富青.滋肾育胎丸对不孕症患者卵巢储备功能及妊娠结局的影响[J].陕西中医 2019 40(2):198-200.
- [40] 庞震苗,梁菁,钟秀驰,等.滋肾育胎丸治疗卵巢储备功能下降 300 例临床研究[J].中国中医药现代远程教育 2017 15(24):43-45.
- [41] 解娟,陈明芳.滋肾育胎丸联合克龄蒙治疗卵巢早衰的临床观察[J].湖南中医药大学学报 2017 37(12):1396-1399.

(下转第 582 页)

- pray ionization tandem mass spectrometry [J]. *J Sep Sci* ,2015 ,38 (7) : 1156.
- [8] Liu M ,Liu C ,Chen H ,*et al.* Prevention of cholesterol gallstone disease by schaftoside in lithogenic diet-induced C57BL/6 mouse model [J]. *Eur J Pharmacol* 2017 815: 1.
- [9] Liu X ,Fan X ,Wang X *et al.* Structural characterization and screening of chemical markers of flavonoids in *Lysimachiae Herba* and *Desmodii Styracifolii Herba* by ultra high-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry based metabolomics approach [J]. *J Pharm Biomed Anal* 2019 ,171: 52.
- [10] Meng C ,Liu R ,Wang W *et al.* Metabolic profiling comparison of isovitexin in normal and kidney stone model rats by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Sep Sci* 2020 43(12) : 2363.
- [11] 林裕英 ,郑志华 ,李明慧 ,等.基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析广金钱草水提物灌胃大鼠后肾组织中的化学成分及其代谢产物 [J]. *今日药学* 2021 31(6) : 433-437.
- [12] 刘梦丽 ,余函纹 ,单婷玉 ,等.天麻中糖基转移酶基因 GeGT1 的克隆及原核表达分析 [J]. *中草药* 2021 52(14) : 4327-4333.
- [13] 张初梅 ,何卓儒 ,林爽 ,等.布渣叶糖基转移酶 MpUGT1 基因 cDNA 克隆及生物信息学和表达分析 [J]. *基因组学与应用生物学* 2019 38(5) : 2137-2143.
- [14] 蔡启忠 ,周良云 ,刘露 ,等.何首乌糖基转移酶基因的克隆、生物信息学及表达分析 [J]. *中草药* 2021 52(19) : 6013-6022.
- (收稿日期: 2022-08-11; 在线出版日期: 2022-09-05)

(上接第 577 页)

- [42] 杨艳彬 ,张彩红 ,曹玲 ,妈富隆联合补肾周期治疗卵巢储备低下的临床疗效分析 [J]. *中国医药科学* 2017 7(23) : 194-196 214.
- [43] 卢巧毅 .滋肾育胎丸配合针刺治疗肾气虚小卵泡排卵的临床研究 [J]. *中医临床研究* 2018 ,10(13) : 23-25.
- [44] 梁菁 ,庞震苗 .滋肾育胎丸配合耳穴压豆治疗卵巢储备功能下降的临床研究 [J]. *实用中西医结合临床* 2018 ,18(5) : 143-145.
- [45] Feng Y ,Chai X ,Chen Y ,*et al.* Network Pharmacology Approach for Predicting Targets of Zishen Yutai Pills on Premature Ovarian Insufficiency [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2021: 8215454.
- [46] 陈思 ,樊耀华 ,李婧 ,等.滋肾育胎丸对 DOR 大鼠模型 Bcl-2、Bax 表达的影响 [J]. *重庆医学* 2018 47(14) : 1853-1856 ,1861.
- [47] 刘云肖 ,马惠荣 ,陈景伟 ,等.滋肾育胎丸对电磁辐射大鼠卵巢组织氧化损伤和 Nr1 蛋白表达的影响 [J]. *中国药房* ,2016 ,27 (4) : 471-473.
- [48] 马惠荣 ,陈景伟 ,罗亚萍 ,等.滋肾育胎丸对手机辐射大鼠卵巢功能和 ATM 蛋白表达的影响 [J]. *广州中医药大学学报* ,2014 31 (2) : 252-324.
- [49] Zhou L ,Huang Q ,Wang R ,*et al.* Reproductive Toxicity of Zishen Yutai Pill in Rats: The Fertility and Early Embryonic Development Study (Segment I) [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016: 3175902
- [50] Zhou J ,Zhou L ,Chong L ,*et al.* The Zishen Yutai pill shows no reproductive toxicity on embryo-fetal development in rats and rabbits [J]. *Toxicology Research* 2015(4) : 914-921.
- [51] Zhou L ,Zhou J ,Jiang J *et al.* Reproductive toxicity of Zishen Yutai pill in rats: Perinatal and postnatal development study [J]. *Regulatory Toxicology & Pharmacology Rtp* 2016 81: 120-127.
- [52] 骆永伟 ,崇立明 ,李雷 ,等.含何首乌的中药滋肾育胎丸对犬的慢性肝脏毒性研究 [J]. *中国中药杂志* 2018 43(15) : 3184-3191.
- [53] Xing X ,Deng X ,Shi J *et al.* The chronic hepatotoxicity assessment of the herbal formula Zishen Yutai pill [J]. *Regulatory Toxicology & Pharmacology* 2017 83: 81-88.
- [54] 董燕 ,赵颖 .补肾健脾中药安胎后对子代智力和体格发育的影响 [J]. *新乡医学院学报* 2007(5) : 477-479.
- [55] 广东省药学会.中成药创新内涵专家共识 [J/OL]. *今日药学*: 1-7 [2022-06-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20220527.1500.002.html>.
- (收稿日期: 2022-06-22; 在线出版日期: 2022-06-26)