

项目编号 BYSYZD2023049

北京大学第三医院 临床重点项目（人才类）任务书

项目类型： 人才项目 C 类

项目名称： 引火汤调控雌激素信号通路改善女性更年期焦虑症的作用
机制研究

负责人： 叶阳

所属科室： 中医科

金额： 10 万元

联系电话：

Email 地址

项目年限： 2024 年 01 月 01 日 至 2026 年 12 月 31 日

北京大学第三医院
科研处制

一、项目基本信息

课题负责人						
姓名	叶阳	性别	男	出生年月		
科室	中医科		学历	博士研究生	技术职称	助理研究员
项目情况						
项目名称	引火汤调控雌激素信号通路改善女性更年期焦虑症的作用机制研究					
金额	10 万元					
中文关键词	更年期, 焦虑, 引火汤, 机制, 雌激素					
英文关键词	menopause, anxiety, Yin Huo Tang, mechanism, estrogen					
中文摘要 (限 500 字)	<p>更年期焦虑症是一种发生于妇女更年期的常见精神疾病, 主要症状包括紧张、易怒、焦虑、注意力不集中、睡眠障碍等。更年期焦虑症不仅影响患者家庭生活, 还可引起其他精神类疾病, 已成为困扰中年女性健康的重要问题。现代医学对更年期焦虑症的治疗方法主要是激素替代治疗和抗焦虑治疗, 有一定疗效, 但是不良反应多。引火汤源于我国清代著名医家陈士铎所著的《辨证录》, 能够滋阴补肾, 引火归元。有临床研究表明该方对女性更年期焦虑、失眠、潮热出汗等症均有改善作用, 但其作用机制尚不清楚。申请人前期研究表明, 引火汤对女性更年期动物模型的焦虑、睡眠障碍等症均有改善作用, 并且引火汤还能逆转动物模型血清雌二醇水平的下降。申请人进一步通过 LC-MS 技术结合网络药理学和实验验证分析发现, 引火汤可能通过调控雌激素信号通路改善女性更年期焦虑症。为进一步明确引火汤调控雌激素信号通路改善更年期焦虑症的分子机制, 本项目拟通过行为学分析、分子生物学和细胞生物学等技术, 在动物模型和细胞模型上探讨引火汤减轻更年期焦虑症的生物学基础。该项目研究结果有望为引火汤在临床上的广泛应用提供理论支持和实验依据, 同时有助于阐明中医“引火归元”传统理论的科学内涵。</p>					
英文摘要	<p>Menopause anxiety is a common mental illness occurring in women's menopause. The main symptoms include tension, irritability, anxiety, inattention, sleep disorders etc. Menopause anxiety not only affects the patient's family life, but also causes other mental diseases, has become an important problem troubling middle-aged women's health. Modern medical treatment of menopausal anxiety is mainly hormone replacement therapy and anti-anxiety therapy, there is a certain effect, but many adverse reactions exist. Yin Huo Tang (YHT), originated from an old medical book, can nourish Yin and restore fire. Clinical studies have shown that YHT can improve the symptoms of menopausal anxiety, insomnia, hot flashes, and sweating, but its mechanism remains unclear. Our previous studies showed that YHT can improve anxiety, sleep disorders, and reverse the decrease of serum estradiol in female menopausal animal models. It was found that YHT probably improve menopausal anxiety by regulating the estrogen signaling pathway. To further study the mechanism, we intend to explore the biological basis of YHT underlying alleviating menopausal anxiety in animal and cell models through behavioral analysis, molecular biology, and cell biology techniques. This study is expected to provide theoretical support and experimental basis for the wide application of YHT in clinical practice, and help to clarify the scientific connotation of traditional theory of traditional Chinese medicine.</p>					

二、主要学术成绩、创新点及其科学意义（建议不超过 4000 字着重阐述所取得的研究成果的创新性和科学价值）

1. 学术成绩概况

项目申请人博士毕业于北京中医药大学，博士后训练于北京大学基础医学院，现为北京大学第三医院中医科助理研究员，受过系统的科学研究训练，主持并完成国家自然科学基金和中国博士后科学基金各 1 项，参与课题 9 项，共发表科研论文 44 篇，其中以第一或通讯作者在 *Stroke*、*Science of the Total Environment*、*Phytomedicine*、*Frontiers in Pharmacology*、*Frontiers in Endocrinology*、*Nutrients* 等期刊发表 SCI 收录论文 19 篇，其中 IF>5 分 9 篇，Scopus *h-index*: 13，总被引次数 617 次，关于中药复方和针刺的研究分别入选“2021 年度中医药十大学术进展”。曾获得北京大学基础医学院年度青年基金奖（2019 年）、北京市普通高等学校优秀毕业生（2018）、博士研究生国家奖学金（2017）等奖项，担任 *Frontiers in Neurology* 中医药专刊客座副主编，担任 *Traditional Medicine Research* 和 *Acupuncture and Herbal Medicine* 杂志青年编委，担任 *Phytomedicine*、*CNS Neuroscience & Therapeutics*、*Frontiers in Aging Neuroscience* 等多个国际期刊审稿人。

2. 主要学术成绩、创新点及科学意义具体阐述

申请人主要从事中医药治疗神经系统和妇科系统疾病的研究工作，取得如下成果：

神经系统疾病方面：①在针刺治疗血管性痴呆研究方向，首先发现针刺可通过激活海马 DG 区多巴胺 D1/D5 受体改善血管性痴呆大鼠的认知能力（*Stroke* 2017），总结了针刺治疗血管性痴呆的常用穴位和作用机制（*Neurochemistry International* 2017），设计了针刺治疗血管性痴呆的系统评价研究方案（*BMJ Open* 2017），同时对中药复方治疗血管性痴呆的机制进行了综述（*中华中医药杂志* 2019）；②在保护溶栓后血脑屏障完整性研究方向，首先发现芪参益气滴丸可用于改善 tPA 溶栓诱导的脑出血和脑水肿且其作用机制可能与抑制 MMP-9 的激活有关（*Frontiers in Pharmacology* 2022），通过系统评价发现中草药可改善卒中溶栓后动物模型的脑出血和脑梗死，具有较大开发潜力（*Phytomedicine* 2022），还通过 Meta 分析方法对抗血栓药物和免疫调节药物治疗卒中溶栓后脑出血的效果进行了评价（*Journal of the American Heart Association* 2020; *Frontiers in Pharmacology* 2020），同时建立了一种新型的缺血性脑卒中后溶栓伴出血性转化的小鼠动物模型（*Heliyon* 2023）。申请人作为专刊团队负责人在 *Frontiers in Neurology* 杂志组织了一期中医药治疗神经系统疾病的专刊，最终发表 13 篇学术论文，

并为专刊配发社论 (*Frontiers in Neurology* 2023)。

妇科系统疾病方面：①在更年期焦虑抑郁研究方向，发现了卵巢摘除可改变某些抗抑郁药物的效果，提示并非所有抗抑郁药物都适合更年期妇女服用 (*Gynecological Endocrinology* 2016)，首次将卵巢摘除与空瓶刺激联合制备了一种新型的更年期综合征动物模型 (*Gynecological Endocrinology* 2018)，利用该模型发现中药复方引火汤可有效改善更年期焦虑症状，且其作用机制与雌激素信号通路有关 (*Frontiers in Endocrinology* 2022)。此外，还对抑郁症的中医临床治疗进行了概况总结 (*中医药学报* 2014)，发现焦虑抑郁也是制备功能性消化不良动物模型的重要因素 (*Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2018)。②在多囊卵巢综合征研究方向，针对中草药和黄酮类化合物改善多囊卵巢综合征动物模型的作用进行了系统评价 (*Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022; *Nutrients* 2022)，系统总结了针刺治疗多囊卵巢综合征的作用机制 (*Frontiers in Endocrinology* 2022)；③在乳腺癌研究方向，全面总结了乳腺癌治疗的新辅助靶向治疗药物的相关心血管副作用，为相关研究提供了借鉴 (*Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2023)。

三、拟开展的研究工作 (建议不超过 4000 字，着重阐述拟开展的研究工作的科学意义和创新性，技术路线、研究方案等的可行性)

1、研究背景和科学意义

(1) 国内外研究现状、前期研究基础

更年期又称围绝经期，是指女性从生育旺盛的性成熟期逐渐进入失去生殖机能的老年期的过渡期。女性的生命中大约有三分之一的时间处于更年期，该阶段由于卵巢功能发生退行性变化，脑垂体功能亢进，性激素水平低下可导致女性生殖系统、心血管系统、内分泌系统、神经及精神系统等出现一系列变化和不适症状^[1]。更年期焦虑症是指特发于女性更年期阶段的焦虑症，女性在此生理转折期极易受到来自社会、心理、生理等各方面不稳定因素的干扰，产生焦虑、紧张、易怒、注意力不集中、睡眠障碍等精神问题，严重者甚至出现自杀倾向^[2]。

1.1 更年期焦虑症的发病机制

更年期最明显的变化就是卵巢功能下降，而卵巢功能下降及其功能障碍正是更年期焦虑症发病的罪魁祸首。卵巢分泌的雌激素正反馈调节中枢分泌的促性腺激素，并起着

维持下丘脑-垂体-卵巢轴动态平衡的作用。更年期卵巢功能下降,导致雌激素分泌减少,促性腺激素水平升高,下丘脑-垂体-卵巢轴的动态平衡被打破^[3]。并且,由于雌激素受体广泛分布于女性的 400 多个组织和器官,随着雌激素水平的减少,这些组织及器官相继出现退行性改变,最终出现焦虑、失眠等各种不适症状^[4]。更年期女性体内雌激素的变化导致了性腺轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴改变,干扰了中枢神经递质的代谢及分泌,调节情绪的 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)系统在雌激素变化过程中失去平衡,容易造成情绪异常,易出现焦虑、抑郁、易怒等情绪变化^[5]。此外,更年期焦虑还与植物神经功能紊乱有关,更年期外周血浆内啡肽含量降低,对儿茶酚胺系统的紧张性抑制作用减弱,出现一系列精神和植物神经系统功能紊乱^[2]。长期受应激刺激导致了炎症介质的释放,通过与神经内分泌系统相互作用又可影响情绪调节^[6]。生物因素是更年期焦虑症的生理基础,而社会心理因素不仅是更年期焦虑症中焦虑行为的诱发因素,也是直接的致病因素。更年期女性处于心理和生理的转折期,属于比较特殊的时期,社会、家庭等多方面压力以及家人的不理解、自我情绪疏于调节等多方面因素均可诱发更年期焦虑症的发生^[7]。有研究表明,经前期紧张综合征病史、家庭生活满意度、社会支持和生活事件等都与更年期焦虑症状密切相关^[8]。

1.2 更年期焦虑症的治疗现状

激素替代治疗(HRT)是对更年期妇女通过补充性激素,调整更年期紊乱的月经周期,缓解绝经前后出现的症状,提高生活质量的一种治疗方法^[9]。雌激素可通过减少单胺氧化酶和增加色氨酸羟化酶的活性从而提高 5-HT 的含量,调节 5-HT 再摄取转运体的表达,从而改善围绝经期焦虑不良情绪^[10]。HRT 的益处还包括很多方面,比如为对潮热、出汗等血管舒缩症状及泌尿生殖萎缩症状的缓解,预防绝经后骨质疏松症,减少心血管疾病的危险性等方面^[11]。同时,HRT 也可能导致乳腺癌、子宫内膜癌等雌激素相关肿瘤发病风险的增加^[12, 13]。此外有研究表明,HRT 可能会导致梗塞和心血管疾病风险增加,且心血管意外事件的风险随年龄增加而上升^[11]。

由于植物雌激素的分子结构和哺乳动物雌激素的分子结构非常相似,并且它们的作用也很相似,但是副作用小于动物雌激素,因此使用植物雌激素治疗更年期综合征越来越受到重视^[14]。植物性雌激素,如大豆异黄酮、葛根素等据报道可改善更年期综合征患者的血管舒缩和骨质疏松等症状^[14, 15]。植物性雌激素通常能很好地被身体吸收,但可能会伴有胃肠道不适、过敏等副作用限制了其临床应用。

抗焦虑治疗相关药物通过有效地抑制神经元对 5-HT 和 NE 的再摄取, 进而提高脑内 5-HT 和 NE 的水平。目前, 治疗焦虑症的一线药物是选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs) 和 5-HT 及 NE 再摄取抑制剂(SNRIs), 二线用药是苯二氮卓类药物。西酞普兰^[16]、阿戈美拉汀^[17]、曲唑酮^[18]等, 作为经典的 5-HT 或去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 已在临床上用于围绝经期焦虑症的治疗。

1.3 更年期焦虑症的中医病机及治疗

中医学古代医籍中并无“更年期焦虑症”的病名, 但按照其临床表现, 可归纳于中医学“经断前后诸证”范畴。古代医家对妇女在经断前后出现的诸类症状, 依其临床表现的侧重不同, 将其归属于“百合病”、“脏躁”、“郁证”等范畴进行辨证分析。《素问·上古天真论》提出: “女子七岁, 肾气盛, 齿更发长; 二七而天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下, 故有子; ……六七, 三阳脉衰于上, 面皆焦, 发始白; 七七, 任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也”围绝经期正值“六七”至“七七”之间, 女性从肾精充盛到肾精渐衰, 肾阴阳易失调。《素问·阴阳应象大论》: “年四十而阴气自半也, 起居衰矣。”又因女性“经孕胎产乳”的生理, 伤精耗血加重肾精血不足。“五七, 阳明脉衰, 面始焦, 发始堕”, 脾运化功能不足, 气血生化乏源, 后天不能滋养先天, 源头截断而肾阴不足。水不济心, 心火偏旺, 出现潮热、盗汗、烦躁、心慌、惊恐等症。水不涵木, 肝阳上亢, 出现烦躁易怒, 头晕目眩、面红目赤、情绪激动。因此更年期焦虑症多以肾阴虚为本, 心肝火盛为标, 本虚标实为其特点^[2]。

中医药经过长期的临床应用, 在防治更年期焦虑症方面积累了丰富的经验, 大量的现代实验研究和临床观察也进一步证实了其确切的治疗作用。中药治疗更年期焦虑症同时具有副作用少、患者耐受好、价格低等优势。中医治疗可包括中药治疗、针灸治疗、健身气功等不同方法, 总的治疗原则是调和脏腑阴阳、补肾滋阴、疏肝解郁^[19]。

1.4 引火汤与更年期焦虑症

引火汤由清代医家陈士铎所创, 首次记载于其所著《辨证录》中, 该方有五味药组成: 熟地、巴戟天、茯苓、麦冬、五味子, 方中重用熟地为君, 取其大补肾水之功, 麦冬和五味子为佐, 重滋其肺余, 金水相资, 子母原有滂沱之乐, 水旺足以制火矣; 又加入巴戟之温, 则水火既济, 水趋下, 而火已有不得不随之势, 更加之茯苓之前导, 则水火同趋, 共安于肾宫, 奏引火归元之功。陈士铎使用引火汤主要用于治疗“阴蛾证”, 该证的主要临床表现为: 咽喉部干、痒、疼痛, 夜间加重, 有似痛非痛、干痒不舒之感

等，其基本病机为虚阳上浮。经过后世医家不断探索，引火汤的应用范围也不断扩大，涉及多种疾病如口腔溃疡^[20]、卒中后认知障碍^[21]、颈椎病^[22]等，但病机不外乎肾阴亏耗，虚火上炎。

引火汤被报道在临床上可有效用于治疗焦虑和失眠相关症状。吉莛发现引火汤可有效改善虚阳上浮型卒中患者汉密尔顿焦虑量表（HAMA）评分和焦虑自评量表（SAS）评分，并增加患者 Barthel 指数^[23]。段益文发现加味引火汤在改善肾阴亏虚型老年失眠症状方面比单用阿普唑仑治疗好，停药后加味引火汤后期疗效的维持比单用阿普唑仑也更有优势^[24]。王开娜发现引火汤联合针刺治疗可显著改善帕金森患者睡眠质量^[25]。薛宵发现引火汤治疗原发性失眠（心肾不交型）的总体疗效与阿普唑仑具有等效关系，且在改善中医证候方面优于阿普唑仑，尤其在改善头晕、耳鸣、腰膝酸软、潮热盗汗、腰及膝下寒冷等证候因子方面更有优势^[26]。

本研究将引火汤用于治疗更年期焦虑症，主要原因有两个：一、在理论上，引火汤适用于更年期焦虑症的病机特点。更年期焦虑症的一些常见症状，包括潮热、自汗盗汗、焦虑、烦闷、失眠、多梦等，在中医理论中常与阴虚火旺的病机相关。而且女子以阴血为本，到了中老年阶段，身体机能日渐衰退，出现阴虚的症状也是合乎医理的。由此分析，阴虚火旺本身就是更年期焦虑症的主要病机，因而从滋阴降火、引火归元的角度予以治疗在理论上是合理的；二、在临床上，已有多人应用引火汤治疗更年期焦虑相关症状，并取得满意疗效，发现该方能够有效缓解更年期诸症^[27-30]。在基础研究方面，近期有两项动物实验结果表明引火汤可改善慢性应激诱导的双侧卵巢摘除小鼠焦虑抑郁样行为^[31, 32]。

1.5 前期研究基础

申请人查阅中医学对抑郁症临床治疗的相关文献，对抑郁症的中医病因病机、辨证分型、方药治疗及其它治法进行了概括总结，并提出了对现状的思考，为中医药治疗抑郁症的相关研究提供了参考（*中医药学报* 2014）^[33]。申请人关注女性更年期与抑郁焦虑的关系，分别在卵巢摘除术后 1 周、2 周和 2 个月时观察更年期小鼠在悬尾实验中对三种不同机制抗抑郁药物（多塞平、帕罗西汀、文拉法辛）的反应。研究发现，卵巢摘除影响了部分抗抑郁药物的效果，提示并非所有种类抗抑郁药物都适合更年期服用（*Gynecological Endocrinology* 2016）^[34]。

为研究女性更年期焦虑症的相关机制，申请人将卵巢摘除与空瓶刺激相结合建立了

一种全新的更年期焦虑症小鼠动物模型。卵巢摘除是用手术模拟更年期妇女雌激素大量减少的生理状态，可诱导小鼠出现雌激素减少、子宫萎缩等病理表现。而空瓶刺激是在动物喝水的固定时间段随机用空瓶替代水瓶 3 周，该方法可诱导小鼠出现失眠、焦虑的症状。研究发现，将卵巢摘除与空瓶刺激相结合可从生理和心理的角度同时模拟了女性更年期焦虑症的临床表现，且该方法简单、廉价、重复性好，适合用于更年期焦虑症的相关实验研究（图 1， *Gynecological Endocrinology* 2018）^[35]。

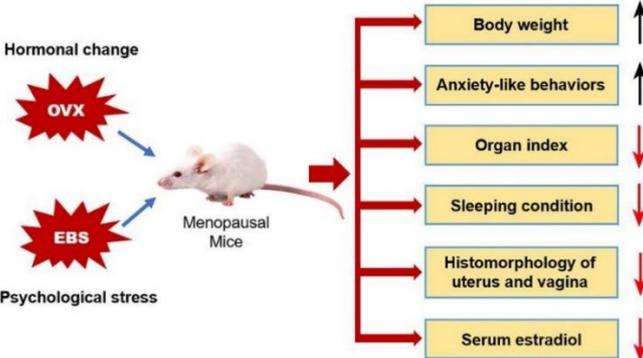


图 1 一种新型更年期焦虑症小鼠模型的建立^[35]

申请人前期研究显示，给予引火汤治疗 3 周后，女性更年期焦虑症小鼠模型的焦虑样症状和睡眠障碍均得到不同程度的改善（图 2， *Frontiers in Endocrinology* 2022）^[36]。

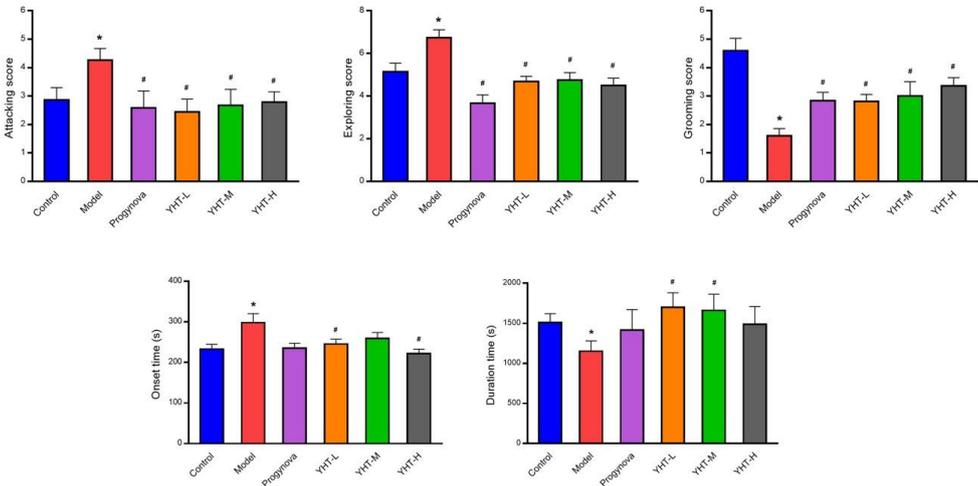


图 2 引火汤改善更年期焦虑症小鼠的焦虑样行为和睡眠障碍^[36]

申请人基于 LC-MS 和网络药理学对引火汤改善女性更年期症状的有效成分和潜在靶点进行了分析。通过 LC-MS 技术，鉴定出了引火汤中的 74 个有效成分，用网络药理学方法预测了引火汤改善更年期焦虑症的潜在作用机制，发现雌激素信号通路和 AKT1

基因可能参与其中（图 3, *Frontiers in Endocrinology* 2022）^[36]。

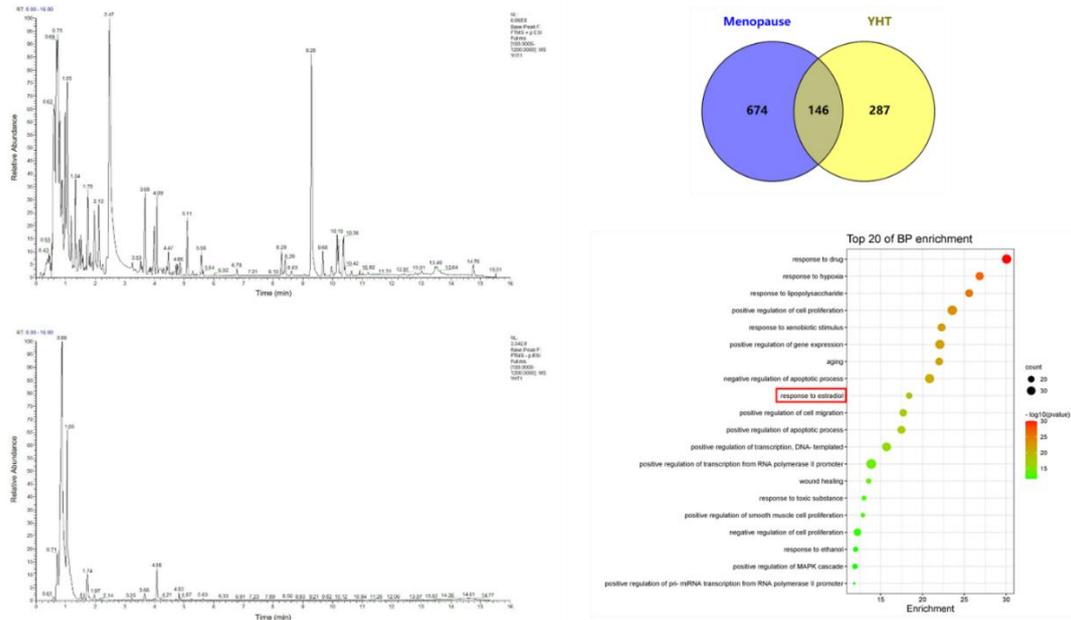


图 3 基于 LC-MS 的引火汤改善更年期综合症的网络药理学分析^[36]

课题组接着通过 ELISA 检测发现引火汤逆转了更年期焦虑症小鼠的血清 E2 水平降低, KEGG 数据库预测引火汤可能通过 E2/ER/PI3K/Akt 通路改善女性更年期焦虑症 (图 4, *Frontiers in Endocrinology* 2022) ^[36]。

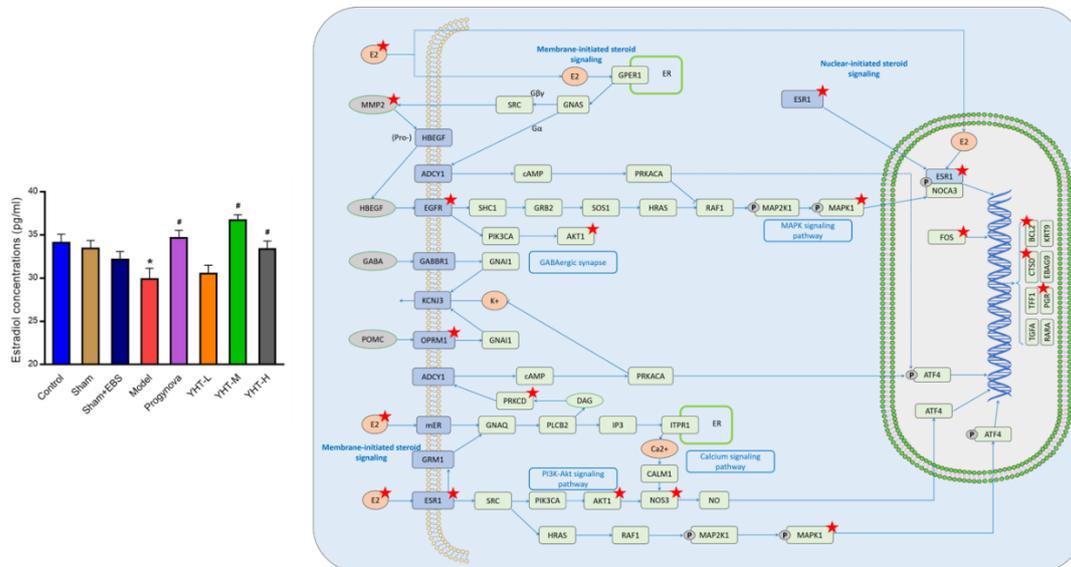


图 4 引火汤可能通过 E2/ER/PI3K/Akt 通路改善女性更年期焦虑症^[36]

1.6 发表相关论文

- (1) Ye Y, Zhang B, Li Y, Xu HD, Liu XM, Huang SM, Wang R, Li D. Yin Huo Tang, a traditional Chinese herbal formula, relieves ovariectomy and empty bottle stimulation-induced menopause-like symptoms in mice. *Front Endocrinol.* 2022,13:994642.
- (2) Ye Y, Liu CZ, Liu XW, Huang SM. Ovariectomy changes the response to antidepressant drugs in tail suspension test in mice. *Gynecol Endocrinol.* 2016,32(12):986-990.
- (3) Ye Y, Liu CZ, Wang R, Zhang YW, Zhang B, Cui Y, Liu XW, Huang SM. A new animal model for menopausal transition: combination of ovariectomy and empty bottle stimulation. *Gynecol Endocrinol.* 2018,34(10):840-844.
- (4) Ye Y, Li H, Yang JW, Wang XR, Shi GX, Yan CQ, Ma SM, Zhu W, Li QQ, Li TR, Xiao LY, Liu CZ. Acupuncture Attenuated Vascular Dementia-Induced Hippocampal Long-Term Potentiation Impairments via Activation of D1/D5 Receptors. *Stroke.* 2017,48(4):1044-1051.
- (5) Ye Y, Li Q, Pan CS, Yan L, Sun K, Wang XY, Yao SQ, Fan JY, Han JY. QiShenYiQi Inhibits Tissue Plasminogen Activator-Induced Brain Edema and Hemorrhage after Ischemic Stroke in Mice. *Front Pharmacol.* 2022,12:759027.
- (6) Ye Y, Zhu YT, Xin XY, Zhang JC, Zhang HL, Li D. Efficacy of Chinese Herbal Medicine for tPA Thrombolysis in Experimental Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phytomedicine.* 2022,100:154072.
- (7) Ye Y, Zhu YT, Tong HX, Han JY. The Protective Role of Immunomodulators on Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Hemorrhagic Transformation in Experimental Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020,11:615166.
- (8) Ye Y, Zhang FT, Wang XY, Tong HX, Zhu YT. Antithrombotic Agents for tPA-Induced Cerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *J Am Heart Assoc.* 2020,9(24):e017876.
- (9) Ye Y, Zhu W, Wang XR, Yang JW, Xiao LY, Liu Y, Zhang X, Liu CZ. Mechanisms of acupuncture on vascular dementia-A review of animal studies. *Neurochem Int.* 2017,107:204-210.
- (10) 叶阳,王睿,温萍,刘学伟,黄树明. 抑郁症的中医临床治疗研究概况[J]. *中医药学报.* 2014,42(5):99-101.

(2) 研究的目的和意义、对医院和学科发展的推动作用

更年期焦虑症极大地影响中年女性正常的工作和生活。一项国外的流行病学调查显示，50.8%的更年期女性会出现焦虑样症状，38.5%的更年期女性会出现失眠症状^[37]。而在我国，社区更年期女性焦虑样症状的发生率高达80.6%，已成为严重影响中老年女性生活质量的疾病之一^[38]。因此，如何帮助妇女平稳渡过更年期，改善焦虑和失眠症状，提高生活质量在近近年来受到越来越多的重视。现代医学对于更年期焦虑症的药物治疗方法主要是激素替代治疗和抗焦虑治疗，该疗法对于更年期焦虑症有一定治疗效果，但是伴随着胃肠道不适、口干、嗜睡等副作用，甚至还有潜在的致癌危险^[39]。这些不良反应在一定程度上影响了患者的依从性和该疗法的适用范围。**因此，寻找一种安全有效且经济实惠的治疗方法变得非常迫切。**

中医学在更年期焦虑症的治疗方面，积累了大量的理论知识和实践经验。中药复方成分的复杂性决定了其多因素、多靶点的特点，能够针对疾病多个病理方面进行治疗，相较于单因素的治疗无疑更有优势。引火汤源于清代名医陈士铎所著的《辨证录》，功效为滋阴补肾，引火归元。有研究表明该方对更年期综合征疗效良好，尤其对于焦虑、失眠和潮热出汗等更年期症状有明显改善作用^[28-30]。申请人前期建立了一种简单实用的更年期焦虑症动物模型^[35]，并在该模型基础上证实了引火汤对更年期小鼠焦虑样行为和睡眠障碍有改善作用，且预测出 E2/ER/PI3K/Akt 信号通路可能是引火汤作用的潜在机制之一^[36]。基于既往研究，我们提出科学假说，即引火汤通过升高循环系统中的 E2 水平，调节大脑海马或前额叶皮层神经元的 ER/PI3K/Akt 信号通路，调节 5-HT、NE、DA 等神经递质的释放，进而改善更年期焦虑症小鼠模型的焦虑样症状（图 5）。

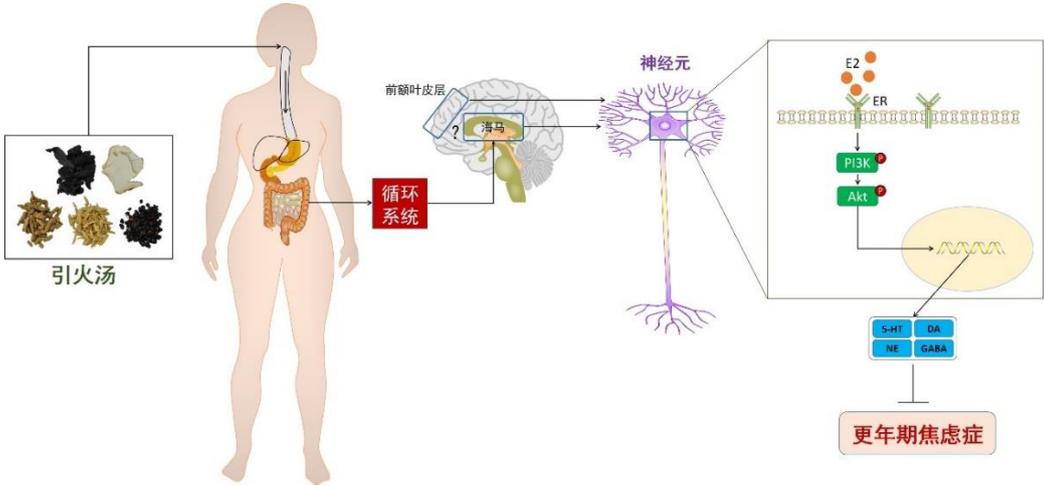


图 5 本项目科学假说

为验证以上假说，本项目拟通过动物实验证实引火汤可调控海马或前额叶皮层神经元的 ER/PI3K/Akt 信号通路，逆转 5-HT、DA 等神经递质的减少，改善更年期小鼠模型的焦虑样症状。同时通过体外实验进一步研究引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤是否有效，以及是否同样影响 ER/PI3K/Akt 信号通路。

本项目的顺利实施，有以下推动作用：1、将为更年期焦虑症的治疗提供源于中医的新思路和新方法，为引火汤在临床上的广泛应用提供理论支持和实验依据；2、将引火汤开发为我院治疗更年期综合征患者的院内制剂，甚至对该药进行剂量剂型优化并转化给药企，最终成为新药上市以造福更多更年期患者；3、我院中医科将继续保持中医药治疗更年期综合征的临床优势，同时在该疾病的基础研究方向处于国内领先水平；4、本项目的顺利完成将有助于阐明中医引火归元传统理论的科学内涵，为中医药现代化建设贡献力量。

【参考文献】

- [1] Lobo, RA, Gompel A. Management of menopause: a view towards prevention[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022, 10(6):457-470.
- [2] 何于琼, 蔡红霞, 刘爱玲. 围绝经期焦虑症研究进展[J]. *新疆中医药.* 2021, 39(01):122-124.
- [3] 李美娟. 滋癸泻火汤治疗围绝经期妇女阴虚火旺型广泛性焦虑症的临床疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2019.
- [4] Morani, A, Warner M, Gustafsson JA. Biological functions and clinical implications of oestrogen receptors alfa and beta in epithelial tissues[J]. *J Intern Med.* 2008, 264(2):128-42.
- [5] Lan, XY, Yu H, Chen QJ, et al. Effect of liquiritin on neuroendocrine-immune network in menopausal rat model[J]. *Phytother Res.* 2020, 34(10):2665-2674.
- [6] 李晓娟, 刘群, 马庆宇, 等. 焦虑症引起免疫系统异常机制及中医药研究探讨[J]. *中华中医药杂志.* 2016, 31(12):5171-5174.
- [7] 徐玲. 电针三阴交对自然围绝经期大鼠焦虑行为及单胺类神经递质影响规律的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [8] 李颖. 围绝经期妇女抑郁症状的流行病学调查及其与雌激素 β 受体基因多态性的相关性研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.

- [9] Vigneswaran, K, Hamoda H. Hormone replacement therapy - Current recommendations[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022, 81:8-21.
- [10] Pan, M, Pan X, Zhou J, et al. Update on hormone therapy for the management of postmenopausal women[J]. Biosci Trends. 2022, 16(1):46-57.
- [11] 罗思源. 围绝经期妇女抑郁焦虑症状及其影响因素分析[D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [12] Rozenberg, S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021, 35(6):101577.
- [13] Gompel, A. Progesterone and endometrial cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020, 69:95-107.
- [14] 顾建忠, 李海. 植物性雌激素防治绝经后妇女骨质疏松症的研究进展[J]. 右江医学. 2020, 48(03):229-232.
- [15] 柳林, 张玉珍. 植物性雌激素对更年期症状及癌症的临床作用[J]. 2003(06):462-463.
- [16] 曹德. 用草酸艾司西酞普兰对存在抑郁、焦虑症状的围绝经期女性进行治疗的效果探讨[J]. 当代医药论丛. 2017, 15(22):155-156.
- [17] 王俊明, 张勇, 唐吉友. 阿戈美拉汀对围绝经期失眠伴焦虑抑郁的临床研究[J]. 徐州医科大学学报. 2020, 40(05):344-346.
- [18] 张见平. 曲唑酮对围绝经期伴有焦虑抑郁患者睡眠障碍的影响[J]. 北方药学. 2018, 15(07):97.
- [19] 贺微, 刘爱玲. 围绝经期焦虑症的中医病机研究[J]. 新疆中医药. 2017, 35(02):1-3.
- [20] 邓巧玲, 谭华儒. 傅山引火汤加减治疗复发性口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报. 2021, 38(12):2623-2628.
- [21] 李秋琼. 引火汤联合多奈哌齐治疗肾阴亏虚型 PSCI 的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [22] 张学思, 高景华, 王宝剑, 等. 引火汤治疗椎动脉型颈椎病 56 例[J]. 中国中医骨伤科杂志. 2020, 28(04):41-43.
- [23] 吉堃. 引火汤治疗卒中后焦虑（虚阳上浮型）的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.

- [24] 段益文. 加味引火汤治疗肾阴亏耗型老年失眠的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [25] 王开娜, 李永锋. 引火汤加减联合针刺治疗帕金森病睡眠障碍的临床疗效及安全性观察[J]. 贵州医药. 2021, 45(11):1720-1721.
- [26] 薛宵. 引火汤治疗原发性失眠(心肾不交型)临床疗效研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [27] 陈萍, 王淼, 何凤玲. 李氏引火汤联合经方治疗女性更年期不寐 108 例[J]. 西部中医药. 2016, 29(12):66-67.
- [28] 刘玉如. 引火汤辨证治疗女性更年期不寐的临床疗效[J]. 名医. 2019(05):275.
- [29] 黄慧琳, 谭桂云, 魏美霞, 等. 引火汤治疗更年期综合征 38 例[J]. 湖南中医杂志. 2010, 26(04):76-77.
- [30] 赵国庆, 赵晓玲. 引火汤治疗女性更年期潮热出汗[J]. 甘肃中医学院学报. 2008(04):30-31.
- [31] 伊金月, 张悦, 邱琦, 等. 引火汤改善长期 OVX 小鼠焦虑样行为的机制研究[J]. 中医药信息. 2020, 37(05):27-32.
- [32] 徐红丹, 邱琦, 杜艳秋, 等. E2/ER β 信号通路介导引火汤改善慢性应激诱导的双侧卵巢摘除小鼠抑郁样行为[J]. 中国实验方剂学杂志. 2021, 27(21):10-18.
- [33] 叶阳, 王睿, 温萍, 等. 抑郁症的中医临床治疗研究概况[J]. 中医药学报. 2014, 42(05):99-101.
- [34] Ye, Y, Liu CZ, Liu XW, et al. Ovariectomy changes the response to antidepressant drugs in tail suspension test in mice[J]. Gynecol Endocrinol. 2016, 32(12):986-990.
- [35] Ye, Y, Liu CZ, Wang R, et al. A new animal model for menopausal transition: combination of ovariectomy and empty bottle stimulation[J]. Gynecol Endocrinol. 2018, 34(10):840-844.
- [36] Ye, Y, Zhang B, Li Y, et al. Yin Huo Tang, a traditional Chinese herbal formula, relieves ovariectomy and empty bottle stimulation-induced menopause-like symptoms in mice[J]. Front Endocrinol. 2022, 13:994642.
- [37] Yahya, S, Rehan N. Age, pattern and symptoms of menopause among rural women of Lahore[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2002, 14(3):9-12.
- [38] 赵晔. 太原地区绝经综合征流行病学调查[J]. 山西大同大学学报(自然科学版).

2015, 31(03):47-49+83.

[39] 张丹, 王怡文杉, 刘爱玲. 围绝经期焦虑症的临床治疗研究概况[J]. 世界最新医学信息文摘. 2019, 19(16):60-61.

2、研究内容和创新性

(1) 研究内容

- ① 评价引火汤对更年期焦虑症模型小鼠焦虑样行为和相关蛋白水平的影响
 - 通过多种行为学方法分析引火汤对更年期焦虑症模型小鼠焦虑样行为的影响;
 - 采用 ELISA 检测引火汤对更年期焦虑症模型小鼠血清 E2、T、P、FSH 含量的影响;
 - 采用 ELISA 检测引火汤对更年期焦虑症模型小鼠血清和海马中 5-HT、NE、DA 含量的影响。
- ② 评价引火汤对更年期焦虑症模型小鼠海马组织 ER/PI3K/Akt 信号通路的影响
 - 采用 RT-PCR 和 Western Blot 法检测引火汤对更年期焦虑症模型小鼠海马中 ER α 和 ER β 的 mRNA 水平和蛋白表达的影响;
 - 采用 RT-PCR 和 Western Blot 法检测引火汤对更年期焦虑症模型小鼠海马中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 水平和蛋白表达的影响;
 - 采用通路抑制剂完成引火汤通过 ER/PI3K/Akt 通路改善更年期焦虑症的机制特异性研究。
- ③ 评价引火汤含药血清对 PC12 焦虑细胞模型 ER/PI3K/Akt 信号通路的影响
 - 通过 LC-MS 技术对引火汤含药血清的有效化学成分进行鉴定;
 - 通过 CCK-8 法检测引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞模型细胞活力的影响;
 - 采用 HPLC 检测引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞模型释放 5-HT、NE、DA 含量的影响;
 - 采用 RT-PCR 和 Western Blot 法检测引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞模型 ER α 、ER β 、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 水平和蛋白表达的影响。

(2) 创新性

①药物创新: 尚没有一种安全有效的药物用于更年期焦虑症的临床治疗, 本研究将更年期焦虑症的治疗提供源于中医的新方法。

②方法创新: 本项目采用体内实验和体外实验相结合的方法系统地揭示引火汤改善

更年期焦虑症的分子机制。

③理论创新：本项目从雌激素信号通路的角度揭示引火汤改善更年期焦虑症的作用机制，部分揭示了中医“引火归元”传统理论的现代科学内涵。

3、研究方案和技术路线

(1) 研究方案

① 评价引火汤对更年期焦虑症模型小鼠焦虑样行为和相关蛋白水平的影响

● 实验动物及分组

SPF 级 C57BL/6N 雌性小鼠，体重 22 ± 2 g，由北京大学医学部实验动物科学部提供。动物饲养温度控制在 $23\pm 2^\circ\text{C}$ ，相对湿度 $45\pm 5\%$ ，12 小时光照/黑暗交替，自由摄食饮水。动物在实验前 12 小时禁食并可自由饮水。实验操作规程按北京大学生物医学伦理委员会实验动物福利伦理分会要求执行。按照随即原则将小鼠分为 7 组：①空白对照组；②模型组；③赛乐特组；④引火汤低剂量组；⑤引火汤中剂量组；⑥引火汤高剂量组。

● 药物准备

引火汤：我们根据实验需要对原方的剂量进行了调整，实际使用成人日用剂量为：熟地 15 g，巴戟天 10 g，麦冬 10 g，茯苓 5 g，北五味 5 g，共计 45 g。将此成人日用剂量折算成 20 g 小鼠等效日用剂量为 0.117 g，并将此剂量作为实验中的低剂量，低、中、高剂量的药物浓度比例为 1:2:4。由此计算得引火汤低、中、高剂量分别为：5.85 g/kg，11.7 g/kg，23.4 g/kg。引火汤生药计划购于北京同仁堂药店，生药加 8 倍量水浸泡 2 小时，水煎提取两次各 1 小时，两次所得的药液混合浓缩至所需浓度。

赛乐特：即盐酸帕罗西汀片，计划购于葛兰素史克有限公司，成人正常日用量为 20 mg，则 20 g 小鼠等效日用量为 0.052 mg，则所使用的赛乐特日用剂量为 2.6 mg/kg。

引火汤和阳性药均在空瓶刺激开始的同时开始给药，直至取材结束，持续 3 周。所有药物均灌胃给药，一日一次。给药前各组药液水浴加热至室温，以防止小鼠因药物温度过低而引起腹泻等不良反应。

● 更年期焦虑症小鼠模型的建立

申请人前期将卵巢摘除与空瓶刺激相结合建立了一种全新的更年期焦虑症小鼠模型 (*Gynecol Endocrinol.* 2018)，该方法机能模拟更年期焦虑症患者的性激素水平降低，又能模拟心理应激和失眠状态，而且操作简单、可重复，因此用于本项目。模型制备流

程是：1-10 天进行定时饮水训练，第 11 天进行卵巢摘除手术，第 12-14 天，继续定时饮水训练，同时让小鼠在术后休息 3 天时间。在实验第 15-35 天，予以空瓶刺激 3 周时间。至此，动物模型制备完毕，具体方法如下：

卵巢摘除：取 C57 雌性小鼠腹腔麻醉，仰卧位固定，备皮，75%医用酒精消毒，切开皮肤和腹肌约 1-1.5cm，打开腹膜，用镊子夹起位于腹膜下一侧的卵巢，分离乳白色脂肪团，可见黄红色菜花状的卵巢，结扎卵巢下输卵管，切除卵巢，验证卵巢的完整性和切口无出血后将子宫放回原处，同法摘除另一侧卵巢。随后生理盐水冲洗，关腹，洒青霉素粉，依次缝合肌肉和皮肤，消毒。术后连续三天腹腔注射青霉素钠以预防感染。并在术后第 4、5、6、7、8 日逐只进行阴道涂片检查，以确定卵巢切除完全。

空瓶刺激：首先训练动物在每天的 8:00—8:10 和 20:00—20:10 定时饮水 10 天。其余时间撤下水瓶不给水，平时还要注意把水瓶放在小鼠的视线之外。实验期间所有动物均自由摄食。在 10 天的定时饮水训练结束后，随即进行卵巢摘除手术并继续定时饮水训练 3 天。然后开始进行为期 3 周的空瓶刺激，具体方法为：在定时喂水期间给予空瓶诱发其情绪应激，空瓶给予无规律，但应做到一天一次或一天两次，持续 21 天。

● 高架十字迷宫实验

迷宫测试前将每只小鼠放入一个 50 cm×50 cm×30 cm 塑料盒中，任其自由探究 5 min 后迅速置于高架十字迷宫的中央平台处，使其头部正对其中一个开放臂，释放后即开始记录下述指标：开放臂进入次数（OE）：进入到任一开放臂的次数，以小鼠 4 个爪子均进入到臂内为准，中途 1 个爪子从该臂中完全退出则为该次进入活动完成；开放臂时间（OT）：进入开放臂的时间（s）；封闭臂进入次数（CE）：进入到任一封闭臂的次数，以小鼠 4 个爪子均进入到臂内为准；封闭臂时间（CT）：进入封闭臂的时间（s）；实验结束后分别计算出：①开放臂和封闭臂的总进入次数，即 OE+CE，表示小鼠的运动活力；②开放臂进入次数比例（OE%），即 $[OE/(OE+CE)] \times 100\%$ ；③开放臂时间比例（OT%），即 $[OT/(OT+CT)] \times 100\%$ 。每只小鼠测试 5 min，其间用 10%乙醇溶液擦拭迷宫清除动物遗迹，并用干布擦净后再进行下 1 只小鼠的测试。

● 焦虑样行为观察

观察空瓶刺激 10 min 实验期间动物的行为。所观察行为分为三种类型：一、攻击行为，主要指小鼠撕咬或攻击空瓶和鼠笼；二、探究行为，主要指小鼠前后左右上下的运动和频繁光顾水瓶所在位置；三、修饰行为，主要指小鼠梳理皮毛和用前爪摸脸。将

空瓶刺激的 10 min 等分为 10 个时间段，每个 1 min，在每个时间段内记录和分析每只小鼠上述三种行为出现与否，行为出现记为 1 分，不出现记为 0 分。10 min 内每种行为的总得分在 0-10 之间。本实验全程进行录像，便于后期观察分析。将空瓶刺激的最后 3 天的平均得分用于统计分析。

- 体重增长情况

从实验分组后开始，每周对实验小鼠称重一次，直至处死，总计 6 次。为确保实验数据准确，每次称重每只动物均称两次，上午和下午各一次，取两次称重的平均值用于数据分析。

- 血清 E2、T、P、FSH 含量的检测

从 4°C 冰箱取出试剂盒，室温下平衡 20 min。从低温冰箱中取出待测血清，室温下平衡 20 min，离心 20 min（3000 转/分），取上清液待测。取出 96 孔板，加入 10 μL 标准品、10 μL 标本于相应反应板孔中。每孔加入 40 μL 一抗 POD，轻轻混匀 30 秒，封住板孔，室温孵育 45 min。甩出板内液体，用洗涤液洗涤反应板（每孔内加入 350 μL 洗涤液），并去除水滴（在厚叠吸水纸上拍干），反复洗涤 5 次。每孔加入 100 μL 显色液，轻轻混匀 10 秒，室温孵育 20 min。每孔加入 100 μL 终止液，轻轻混匀 30 秒。30 min 内在酶标仪 450 nm 处读取 OD 值。以 OD 值为纵坐标，以标准品浓度为横坐标，绘制标准曲线，根据样品 OD 值在标准曲线上计算出其浓度。

- 血清和海马 5-HT、NE、DA 含量的检测

采用 ELISA 法测定血清和海马匀浆液中 5-HT、NE、DA 的含量。方法同前。

② 评价引火汤对更年期焦虑症模型小鼠脑组织 ER/PI3K/Akt 信号通路的影响

- 海马中 ERα 和 ERβ 的 mRNA 水平和蛋白表达的检测

通过 RT-PCR 法检测海马中 ERα 和 ERβ 的 mRNA 水平。将 -80°C 保存的海马组织取出，加入 Trizol 提取总 RNA，测定 RNA 浓度及纯度后合成 cDNA。以反应条件 95°C 预变性 10 min，95°C 变性 15 s，60 °C 退火 60 s，40 个循环进行 RT-PCR 检测，所得 CT 值采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行计算。

通过 Western Blot 法检测海马中 ERα 和 ERβ 的蛋白表达。将 -80°C 保存的海马组织取出，按照组织重量加入 RIPA 裂解液和蛋白酶抑制剂。将离心管中组织超声匀浆，低温离心后取上清液。制胶后将胶板固定在电泳架上，往电泳槽内倒满电泳液。取出样品

加热 5 min。上样 10 μ l，设置转膜电流为 240 mA，结束后取出 PVDF 膜，放入 TBST 中冲洗 10 min。PVDF 膜放入 5%奶粉中，摇床室温封闭 60 min。用 1% BSA 稀释一抗至所需浓度，把 PVDF 膜放入抗体稀释液中，4 $^{\circ}$ C摇床过夜。取出 PVDF 膜，用 TBST 洗膜。用 3%脱脂奶粉稀释二抗，浓度为 1:5000。将 PVDF 膜放入二抗稀释液中，室温摇床上孵育 90 min。取出 PVDF 膜，用 TBST 洗膜。将配制好的发光剂滴于 PVDF 膜正面上，室温下保持 2 min。将 PVDF 膜放于透明塑料薄膜中，放入机器中曝光。每个条带的相对强度通过其对应的内参蛋白 β -actin 进行归一化，使用图像分析软件 Image J 进行半定量分析。

- 海马中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 水平和蛋白表达的检测

通过 RT-PCR 法检测海马中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 水平。通过 Western Blot 法检测海马中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的蛋白表达。所用方法同前。

- 引火汤通过 ER/PI3K/Akt 通路改善更年期焦虑症的机制特异性研究

将动物分为四组：模型组、模型+引火汤组、模型+引火汤+LY294002 组，模型+LY294002 组。LY294002 组在治疗的同时腹腔注射 PI3K 抑制剂 LY294002，0.025 g/kg，每日一次。观察各组小鼠的抑郁样行为和血清、海马中 5-HT、NE、DA 含量。

③ 评价引火汤含药血清对 PC12 焦虑细胞模型 ER/PI3K/Akt 信号通路的影响

- 引火汤含药血清的化学成分鉴定

采用 LC-MS 技术对引火汤含药血清的有效化学成分进行鉴定。小鼠每天两次灌胃引火汤，连续五天，最后一次给药后一小时，用戊巴比妥腹膜内麻醉小鼠。从腹主动脉采集小鼠血样，并在 4 $^{\circ}$ C下以 4000 r/min 离心 15 min。收集血清并通过 0.22 μ m 过滤器过滤，在 56 $^{\circ}$ C下热灭活 30 min，并在-80 $^{\circ}$ C下储存待用。取 1 mL 的培养液，在 5 mL 离心管中冻干；用 1 mL 纯水复溶（涡旋 30 s，超声 3 min），加入内标（L-2-氯苯丙氨酸，0.06 mg/mL；甲醇配置）20 μ L，随后-20 $^{\circ}$ C下静置 2 小时；离心 10 min（13000 rpm，4 $^{\circ}$ C），用注射器吸取 150 μ L 的上清液，使用 0.22 μ m 的有机相针孔过滤器过滤后，转移到 LC 进样小瓶，-80 $^{\circ}$ C下保存，直到进行 LC-MS 分析。色谱条件设定为：色谱柱：ACQUITY UPLC HSS T3（100 mm \times 2.1 mm，1.8 μ m）；柱温：45 $^{\circ}$ C；流动相：A-水（含 0.1%甲酸），B-乙腈（含 0.1%甲酸）；流速：0.35 mL/min；进样体积：2 μ L。质谱条件设定为：ESI 离子源；样品质谱信号采集分别采用正负离子扫描模式。通过保留时间和化学成分的比较

对，鉴定出引火汤含药血清的主要化学成分。

- 引火汤含药血清对焦虑细胞模型细胞活力的影响

通过 CCK-8 法检测引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞模型细胞活力的影响。低分化 PC12 细胞培养在含 10%胎牛、100 U/mL 青霉素和 100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素的 DMEM 培养基，放置于 37°C、5% CO_2 的培养箱中培养，待 2~3 d 后进行细胞传代处理。取对数生长期的 PC12 细胞，以 $1 \times 10^4/\text{mL}$ 接种于 96 孔板中，分为对照组、模型组和模型+含药血清组、对照+含药血清组，每组设置 5 复孔。培养 24 h 后，弃去培养基，模型组加入含 200 μM 皮质酮的无血清培养基；给药组加入含 25 μM 引火汤含药血清和 200 μM 皮质酮的无血清培养基；对照组加入等量的无血清培养基。各组继续培养 24 h 后，根据 CCK-8 试剂盒进行细胞活力检测。

- PC12 细胞中 5-HT、NE、DA 含量的检测

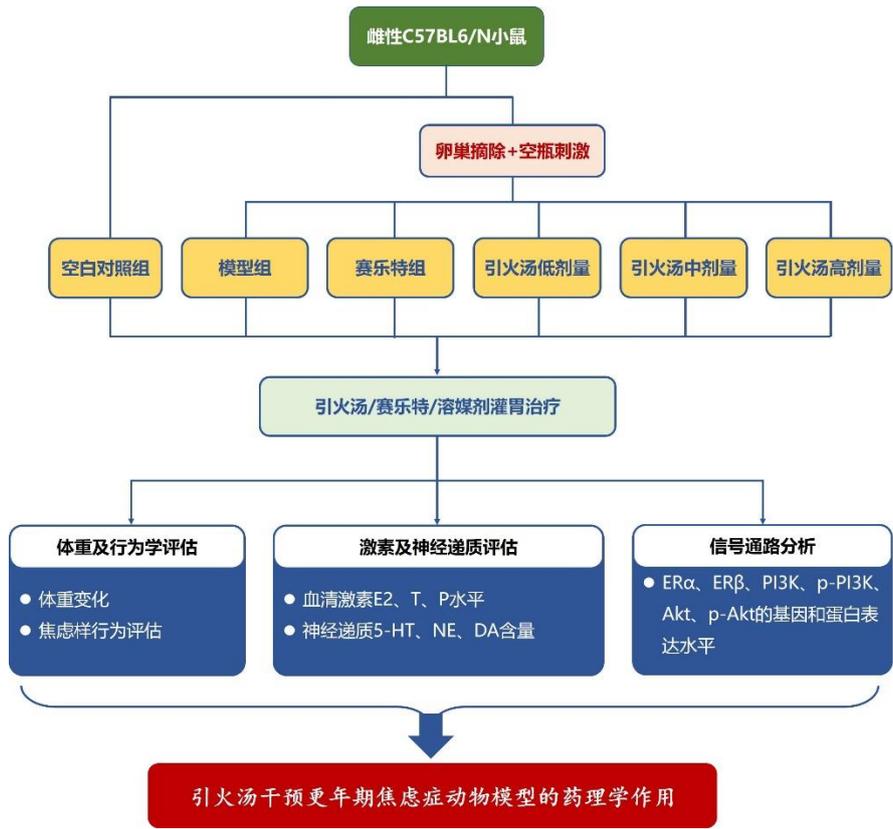
采用 HPLC 检测引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞模型释放 5-HT、NE、DA 含量的影响。细胞处理完成后，分别收集培养液和细胞，培养液离心(17500g, 10 min, 4°C) 去掉蛋白及可能存在的细胞碎屑，立即取 5 μL 用做 HPLC 检测。

- PC12 细胞中 $\text{ER}\alpha$ 、 $\text{ER}\beta$ 、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 水平和蛋白表达的检测

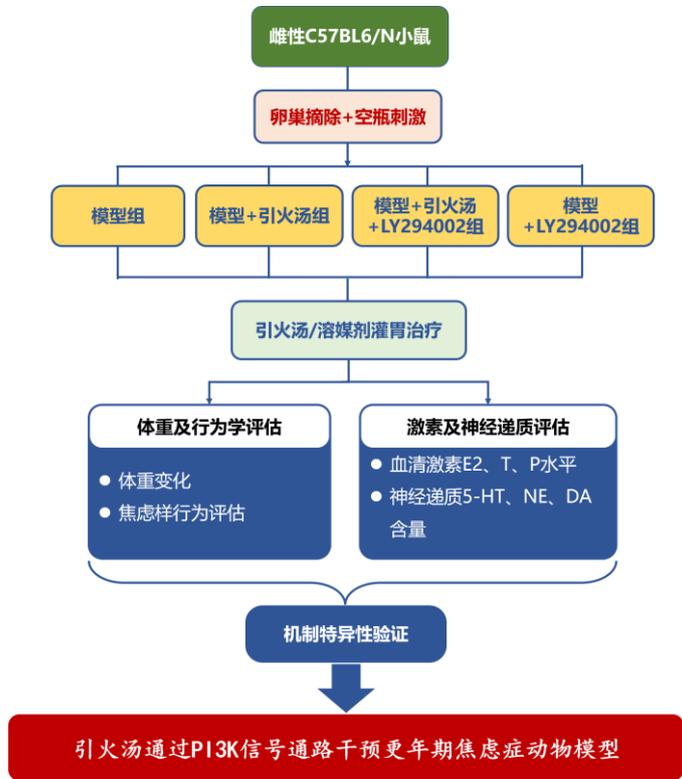
通过 RT-PCR 法检测细胞裂解液中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 水平。通过 Western Blot 法检测细胞裂解液中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的蛋白表达。所用方法同前。

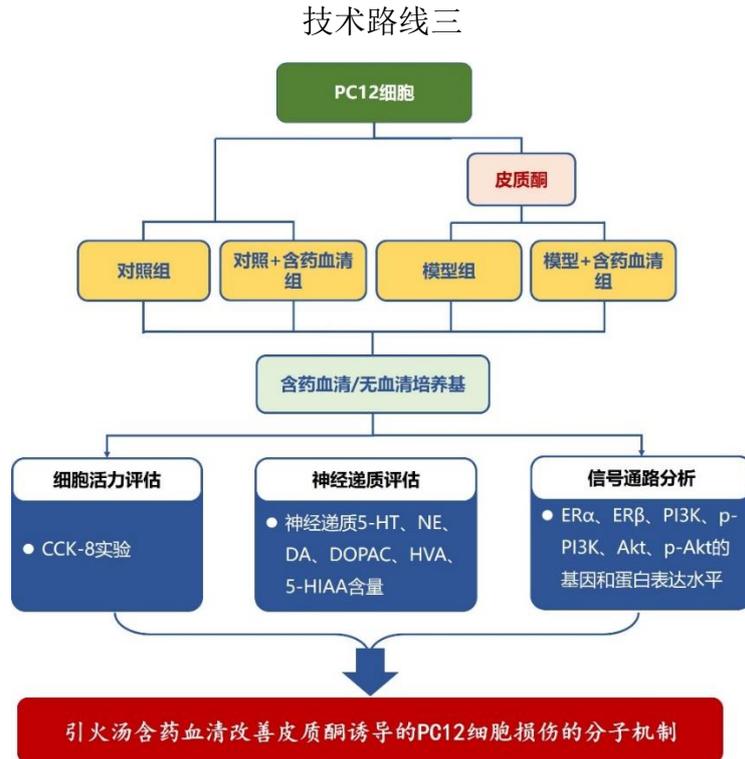
(2) 技术路线

技术路线一



技术路线二





4、可行性分析

(1) 理论依据和工作基础

更年期焦虑症在中医理论上主要属于肾阴虚火旺的证型，而引火汤主要功用为补肾滋阴、引火归元，适用于阴虚火旺证型，因此在中医理论上引火汤很适合治疗更年期焦虑症。有临床报道引火汤对女性更年期焦虑症有改善作用，但是其作用机制不清，本项目是基于临床现象进行的基础研究，在理论上是可行的。

申请人前期建立了一种简单、实用、可重复的女性更年期焦虑症动物模型，研究所选用的观察指标可行，前期结果也表明引火汤对更年期焦虑症动物模型的焦虑行为和睡眠障碍有改善作用，现有实验结果提示 E2/ER/PI3K/Akt 可能是引火汤作用的关键通路之一，本项目所提出的研究方案能够回答所提出的科学问题，具体方案切实可行。

(2) 实验设备与科研条件

本项目依托于北京大学第三医院医学创新研究院基础医学研究中心和北京大学医学部实验动物科学部，拥有分子生物学、细胞生物学、组织病理学、免疫学等多个专业实验技术平台和 SPF 级动物实验室，拥有完成本项目所需要的全部研究设备，并有专职研究人员提供技术支持。

(3) 研究团队

项目申请人从硕士、博士、博士后至今一直从事中医药的作用机制研究，经历了系统的科学研究训练，以第一/通讯作者身份在 *Stroke*、*Frontiers in Endocrinology*、*Frontiers in Pharmacology*、*Phytomedicine*、*Gynecological Endocrinology* 等 SCI 收录期刊发表学术论文 18 篇，其中 IF>5 分 9 篇，Scopus *h-index*: 12，总被引次数 543 次，主持国家自然科学基金和中国博士后科学基金各 1 项，在中医药基础研究领域积累了一定的经验，具备主持本项目所需的科学素养。项目组成员结构合理，兼具高中初级研究人员，研究经验丰富，能够熟练完成项目中所涉及的动物实验、细胞培养和分子生物学等实验操作。

四、考核指标

1. 临床指标

本研究为基础研究，无临床指标。

2. 科研成果指标

发表 JCR Q2 分区及以上 SCI 收录论文 ≥ 2 篇，统计源论文 ≥ 1 篇，申请该方向省部级以上课题 ≥ 1 项，在省级以上学术会议交流研究进展 1-2 次。

3. 人才指标

将项目申请人培养为北京大学新体制助理教授和中华中医药学会青年托举人才，在项目开展过程中培养硕士研究生 1 名，建立一支专注于中医药妇科-脑病交叉领域的研究团队。

五、本人研究方向预期成果对学科发展方向的贡献

1. 本研究成果将进一步解释中药复方引火汤改善更年期焦虑症的分子机制，为阐明中医“引火归元”传统治疗理论提供重要实验依据。
2. 目前尚没有一款安全有效的药物专门用于治疗更年期焦虑症，本研究成果将推动引火汤以更年期焦虑症为适应症进入市场，为更年期焦虑症的治疗带来新方法。

六、个人简历

1. 教育、工作经历

教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：

2015/09-2018/06，北京中医药大学，针灸推拿学，博士，导师：刘存志

2012/09-2015/07，黑龙江中医药大学，中西医结合基础，硕士，导师：黄树明

2007/09-2012/07，河南中医药大学，中西医临床医学，本科

科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾有博士后研究经历，请列出合作导师姓名）：

(1) 2021/07-至今，北京大学第三医院，中医科，助理研究员

(2) 2018/07-2021/06，北京大学，医学部中西医结合学系，博士后，合作导师：
韩晶岩

2. 代表性论著（包括论文与专著，合计5项以内）

①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

(1) **Ye Y**, Li H, Yang JW, Wang XR, Shi GX, Yan CQ, Ma SM, Zhu W, Li QQ, Li TR, Xiao LY, Liu CZ*. Acupuncture Attenuated Vascular Dementia-Induced Hippocampal Long-Term Potentiation Impairments via Activation of D1/D5 Receptors. Stroke. 2017,48(4):1044-1051. (IF: 10.17)

(2) Zhang FT, Chen X, Yao SH, **Ye Y***, Zhang B*. Responses of soil mineral-associated and particulate organic carbon to carbon input: A meta-analysis. Science of the Total Environment. 2022,829:154626. (IF: 10.753)

(3) **Ye Y#**, Zhang B#, Li Y, Xu HD, Liu XM, Huang SM, Wang R*, Li D*. Yin Huo Tang, a traditional Chinese herbal formula, relieves ovariectomy and empty bottle stimulation-induced menopause-like symptoms in mice. Frontiers in Endocrinology. 2022,13:994642. (IF: 6.055)

(4) **Ye Y***, Li Q, Pan CS, Yan L, Sun K, Wang XY, Yao SQ, Fan JY, Han JY*. QiShenYiQi Inhibits Tissue Plasminogen Activator-Induced Brain Edema and Hemorrhage after Ischemic Stroke in Mice. Frontiers in Pharmacology. 2022,12:759027. (IF: 5.988)

(5) Ye Y[#], Zhu YT[#], Xin XY, Zhang JC, Zhang HL^{*}, Li D^{*}. Efficacy of Chinese Herbal Medicine for tPA Thrombolysis in Experimental Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phytomedicine*. 2022,100:154072. (IF: 6.656)

3. 承担课题情况

主持或参加科研项目（课题）情况（按时间倒序排序）：

(1) 国家自然科学基金面上项目，82274234，芪参益气滴丸及其主要成分固摄血管屏障，抑制双抗引起的胃出血的作用和机理，2023/01-2026/12，51 万元，在研，参加

(2) 国家自然科学基金面上项目，32171418，紫杉醇生物合成关键羟化酶 T5 α H 晶体结构和 5 α -羟基紫杉烯微生物转化研究，2022/01-2025/12，58 万元，在研，参加

(3) 国家自然科学基金面上项目，82174151，基于肠道菌-胆汁酸-肠 FXR 通路探讨针刺改善多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的机制研究，2022/01-2025/12，55 万元，在研，参加

(4) 首都卫生发展科研专项项目，2022-2-4098，针刺治疗多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的随机对照试验研究，2022/01-2024/12，41.6 万元，在研，参加

(5) 北京市“十四五”中医药重点专科—“妇科”并超类项目，BJZKBC0011，2022/12-2025/12，50 万元，在研，参加

(6) 北京大学第三医院队列建设项目，BYSYDL2022013，补肾中药对 DOR 患者卵巢储备功能及 IVF-ET 结局影响的队列研究，2023/01-2025/12，30 万元，在研，参加

(7) 国家自然科学基金青年项目，81903942，芪参益气滴丸抑制颈动脉血栓形成后 tPA 溶栓引起的脑血管性水肿和出血的作用及机理，2020/01-2021/12，21 万元，已结题，**主持**

(8) 中国博士后科学基金面上资助，2019M650393，芪参益气滴丸抑制 tPA 溶栓所致 BBB 损伤的作用及机理，2020/01-2021/12，8 万元，已结题，**主持**

(9) 北京市自然科学基金青年项目，7184217，电针治疗术后肠麻痹的迷走神经-胆碱能抗炎通路机制研究，2018/01-2019/12，10 万元，已结题，参加

(10) 国家自然科学基金青年项目, 81403288, 基于脑缺血动物模型的“肾通于脑”中医理论的生物学实质研究, 2015/01-2017/12, 23 万元, 已结题, 参加

(11) 国家自然科学基金青年项目, 81303248, 基于调节 β -淀粉样蛋白分解酶活性的开心散防治 AD 的机制研究, 2014/01-2016/12, 23 万元, 已结题, 参加

4. 论著之外的代表性研究成果和学术奖励

(1) 北京大学医学部中西医结合学科学术年会优秀报告奖 (2021)

(2) 北京大学基础医学院年度青年基金奖 (2019)

(3) 北京市普通高等学校优秀毕业生 (2018)

(4) 北京中医药大学优秀毕业生 (2018)

(5) 博士研究生国家奖学金 (2017)

(6) 北京中医药大学新奥创新奖学金 (2017)

(7) 在 *Frontiers in Neurology* 杂志 (IF: 4.086) 作为客座副主编组织中医药专刊 “Complementary Therapies for Neurological Disorders: From Bench to Clinical Practices”, 共发表 13 篇研究论文。

七、研究工作年度计划

年度	计划进度及建设和研究内容
第一年度	<ol style="list-style-type: none"> 1.完成引火汤对更年期焦虑症模型小鼠焦虑样行为影响的研究； 2.完成引火汤对更年期焦虑症模型小鼠血清激素 E2、T、P 含量影响的研究； 3.完成引火汤对更年期焦虑症模型小鼠血清、海马中单胺类神经递质 5-HT、NE、DA 含量影响的研究。
第二年度	<ol style="list-style-type: none"> 1.完成引火汤对更年期焦虑症模型小鼠海马中雌激素受体 ERα 和 ERβ 的 mRNA 水平和蛋白表达影响的研究； 2.完成引火汤对更年期焦虑症模型小鼠海马中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 水平和蛋白表达影响的研究； 3.采用通路抑制剂完成引火汤通过 ER/PI3K/Akt 通路改善更年期焦虑症的机制特异性研究。
第三年度	<ol style="list-style-type: none"> 1.采用 LC-MS 技术完成对引火汤含药血清的有效成分鉴定； 2.完成引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞模型细胞活力影响的实验研究； 3.完成引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞模型释放 5-HT、NE、DA 含量影响的研究； 4.完成引火汤含药血清对皮质酮诱导的 PC12 细胞模型 ERα、ERβ、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 水平和蛋白表达影响的研究。

八、经费预算

预算科目	金额 (万元)	测算依据
设备费	0	无
材料费	4	试剂及耗材：4万元
测试化验加工费	2.5	指标外送检测：2.5万元
差旅费	0	无
会议费	0	无
国际合作交流费	0	无
档案/出版/文献/知识产权事务费	1.3	论文版面费 0.65 万元/篇*2 篇=1.3 万元
专家咨询费	1	专家咨询费：0.1 万元/人次*10 次=1 万元
劳务费（≤40%）	1.2	研究生劳务费：0.1 万元/人/月*1 人*6 月/年*2 年=1.2 万元
合计		<u>10</u> 万元

说明

1. 设备费预算，设备为专业设备，不可购买电脑、打印机、硬盘等
2. 劳务费为预算不超过总预算 40%，每人每月不超过 3000 元，主要用于发放研究生助研津贴、科研人员聘用、CRO 公司项目管理服务
3. 专家咨询费不可以支付给课题组成员
4. 其余经费科目按照《北京大学第三医院科研经费管理规定》及财务相关制度执行

九、项目负责人承诺

我保证上述填报内容是真实的。我与本项目组成员将严格遵守“北京大学第三医院临床重点项目管理规定”的有关要求，切实保证按计划开展工作，按时报送有关材料，接受检查与监督。

项目负责人（签字）
2023年11月21日



十、科室意见

同意任务书内容，支持研究开展。

科室主任（签字）
2023年11月28日



十一、医学创新研究院临床流行病学研究中心意见

方法学已通过审核。

临床流行病学研究中心负责人（签字）：
年 月 日

十二、院主管部门意见

主管部门（盖章）：
年 月 日

北京大学第三医院院重点项目方法学评价与建议表

项目编号：**BYSYZD2023049** 项目负责人：叶阳

评估指标			等级分值与得分				主要问题及建议（如选择 B 或 C，请填写此栏）
一级指标	二级指标	评价标准	A	B	C	得分	
科学问题 (20分)	专业问题	清楚、明确，重点突出	10-7	6-3	2-0	<p>该项目不属于临床研究类型， 不适合进行方法学评价。</p> <p>（统一评价成绩 80 分）</p>	
	研究问题或假设	清晰、明确，凝练准确	10-7	6-3	2-0		
研究方案 (70分)	研究设计类型选择	研究设计与研究问题或假设相适应	10-7	6-3	2-0		
	研究对象	明确	10-7	6-3	2-0		
	样本估算	合理	10-7	6-3	2-0		
	观察指标	科学、可行	10-7	6-3	2-0		
	实施和质量控制	规范、合理	10-7	6-3	2-0		
	统计分析方法	正确	10-7	6-3	2-0		
技术路线图	清晰、明确	10-7	6-3	2-0			
预期产出 (10分)	—	能回答科学问题或验证科学假设	10-7	6-3	2-0		
总 体 得 分		(80) 分					
评 价 结 论		不涉及临床试验					
项目负责机构		北京大学第三医院 北京大学第三医院医学创新研究院	临床流行病学研究 中心评阅人		张华		

注：方法学评审不考虑项目专业方面的技术问题，仅从方法学角度进行评价和打分，提出改进建议。

2022 年 12 月

此表一式二份，委托机构留存一份，申请单位凭此件提交项目申请。

项目编号 BYSYDL2022013

北京大学第三医院 院队列建设项目（课题）任务书

项目类型： 队列建设 C 类

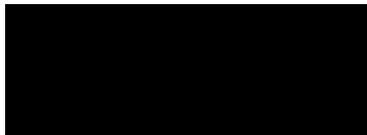
项目名称： 补肾中药对 DOR 患者卵巢储备功能及 IVF-ET 结局影响的队列研究

负责人： 李东

所属科室： 中医科

项目金额： 30 万元

联系电话



项目年限： 2023 年 1 月 1 日 至 2025 年 12 月 31 日

北京大学第三医院
科研处制

一、项目组成员

序号	姓名	科室	角色	职称	主要分工
1	李东	中医科	课题负责人	主任医师	课题方案制定、总体把控与监督
2	陶立元	流行病学中心	方法学负责人	副研究员	数据统计与数据监察
3	甄秀梅	生殖中心	项目组成员	主任医师	课题方案制定
4	辛喜艳	中医科	项目组成员	副主任医师	课题总体设计与实施
5	祝雨田	中医科	项目组成员	助理研究员	课题数据分析
6	叶阳	中医科	项目组成员	助理研究员	课题数据分析
7	张浩琳	中医科	项目组成员	主治医师	课题设计规划
8	樊瑞文	中医科	项目组成员	住院医师	课题数据分析
9	胡航绮	中医科	项目组成员	博士研究生	课题数据采集、论文撰写
10	金宇鑫	中医科	项目组成员	博士研究生	课题数据采集、论文撰写

11	张家诚	中医科	项目组成员	硕士研究生	课题数据采集、论文撰写
12	徐静	中医科	项目组成员	硕士研究生	课题数据采集
13	刘坤	中医科	项目组成员	硕士研究生	课题数据采集

二、拟建立队列的背景、意义、核心优势及拟解决的关键问题

1. 研究背景

卵巢功能减退（DOR）对女性体外受精-胚胎移植（IVF-ET）成功率的不良影响是临床重点难题，目前国内外对 DOR 的诊断和治疗尚无统一意见，改善 DOR 患者的生育措施也不完善。现阶段，DOR 治疗策略大多依据医生临床经验，对于有生育要求女性，推荐积极试孕，或直接应用辅助生殖技术等助孕，或应用不同的控制性促排卵方案以及预处理药物，但上述方法的受孕率欠佳，治疗效果尚无定论。对于 IVF-ET 治疗，往往助孕花费大，但获卵数较少，胚胎质量欠佳，周期取消率居高不下，远期临床妊娠率低且流产率高。祖国医学在治疗不孕症领域长期临床需求大，且具有治疗潜力与独特优势。根据我们前期临床观察、实验研究以及文献挖掘，补肾中药可改善患者血清抗苗勒管激素（anti-Müllerian hormone, AMH）、基础卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone, FSH）、雌二醇（E2）、窦卵泡数（antral follicle count, AFC）。对行体外受精-胚胎移植（in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET）的不孕女性，在促排卵周期内合用补肾类中药，可提升患者获卵数、受精率、优质胚胎率、胚胎着床率和临床妊娠率。在胚胎移植后，以寿胎丸为代表的补肾安胎方案，可以减少女性的先兆流产的发生。同时，中药具有不良反应较少、操作方便、副作用低、安全性高等优点，容易被患者接受和选择。因此，设计科学严谨的队列研究，观察各中医证型亚组的具体疗效，十分迫切。

2. 意义

①**补肾中药疗效评价** 通过科学严谨、高水平、高质量的队列研究，观察随访有无补肾中药改善卵巢功能减退（不孕症）的疗效结果差异，可以为中医药的有效性、安全性提供权威证据，也为将来开展大规模、多中心、国内外 RCT 提供研究基础。

②**DOR 中医/中西医诊疗方案的形成** 目前我国尚缺乏 DOR 中医/中西医诊疗方案的专家意见、共识及指南，本研究有望为其提供以“辨证论治”为基础的“理、法、证、方、药”的疗效证据及循证依据。

③**阐释“肾主生殖”理论的科学意义** 《黄帝内经》中“肾主生殖”理论是指自

古以来指导中医治疗生殖功能低下的核心思想。肾之阴精滋长是卵子发育成熟的基础，肾精、肾气与天癸是促使卵细胞发育成熟的源泉。本团队以祖国医学“肾主生殖”理论为基础，通过国内外认可的循证医学研究，为补肾中药改善卵巢储备功能减退（不孕症）的临床疗效提供循证，阐述“肾主生殖”科学意义。

3. 拟建队列的核心优势

相比与该疾病领域的其他现有队列，本队列在哪些维度有优势？（如：患者、亚人群优势；队列建设过程及方法是否有优势；基线、暴露因素观察指标或生物样本；随访结局；其他优势或特色）

3.1. 患者优势

北京大学第三医院中医科在日常临床工作中所接收和诊治的 DOR 患者数量多、依从性好、信息完善、随访便利，有助于队列研究的推进与完成。

3.2. 队列建设优势

本课题采用双向队列研究方法，符合循证医学证据要求。本研究方案选用的补肾中药复方为国内研究团队现存证据，临床运用范围广，且申请人和其他主要研究者们已掌握队列研究方法。北京大学医学部、北京大学第三医院科研平台及数据库具备顺利开展本课题所需试验条件、仪器设备、统计支撑、随访管理、研究监管及其他帮助，研究方案可行。

3.3. 研究方法优势

传统 RCT 严格要求研究人群、实施环境和干预措施，随访与现实存在差异，并且研究结论的实用性及外推性欠佳。相比之下，队列研究可以在现实医疗环境下的自然实施，设计方案利于操作，研究结果外部真实性好，提供了传统 RCT 无法提供的证据。目前尚缺乏中医药治疗 DOR 的队列研究，我们团队旨在通过高质量的队列研究，为补肾中药改善卵巢储备功能减退（不孕症）的临床疗效提供循证依据，包括真实环境下补肾中药干预措施的疗效、长期用药的安全性、依从性、不孕症疾病负担等证据。

3.4. 观察指标优势

目前，尚无明确评估卵巢功能和 IVF-ET 临床结局的特异性指标和标准。一项纳入了 16 篇 RCT 的补肾类中成药治疗 DOR 的 Meta 分析结果显示，补肾类中成药在提

高临床疗效、AMH、AFC 和改善 FSH、LH 及中医证候积分等结局指标方面有显著优势。上述传统结局指标是临床评估卵巢的常用指标，可直接或间接反映卵巢储备。由于卵巢储备功能的下降，导致 DOR 患者可获取的卵母细胞数少，是 IVF-ET 治疗过程中的棘手难题。获卵数少易导致可移植胚胎数目减少，进而影响 IVF 临床结局，获卵数少的患者临床妊娠率明显降低。由此可见，获卵数可作为评估补肾中药治疗 DOR 患者卵巢储备能力及 IVF-ET 助孕的临床妊娠结局的新结局指标。

3.5. 理论优势

目前，中医理论认为，不孕症秉于先天之肾、天癸，变化在肝、脾、肾，病位在胞宫，冲任，治则为补肾养血、调理冲任。我们团队李东教授长期临床经验认为，以“肾主生殖，藏精”为中心，补肾仍然是女性不孕症治疗的核心治法。但临床工作中不孕患者往往证型各异，因此治疗 DOR 须从单纯补肾，逐渐转变为以“补肾”理论为基础，辅以疏肝、温阳、化痰、滋阴、活血等法对证治疗。

4. 拟解决的关键问题

(1) 拟解决的临床问题（以下条目供参考，可酌情进行问题条目增减）

4.1. 疾病治疗相关问题（可分多个子问题列出）

问题一：补肾中药对 DOR 患者卵巢储备功能的影响

① 回顾性研究：回顾性分析三年内就诊于我院的 DOR 患者病历资料，将有卵巢储备功能指标的患者根据是否服用补肾类中药分为暴露组和非暴露组，分析补肾中医对 DOR 患者卵巢储备功能的影响。

② 前瞻性研究：按照研究标准纳入 DOR 患者，根据是否服用补肾类中药进入暴露组和非暴露组，随后观察卵巢储备功能指标，分析暴露组与非暴露组结局指标是否有差异，分析补肾中药对 DOR 患者卵巢储备功能的影响。

问题二：补肾中药对 DOR 患者 IVF-ET 结局的影响

① 回顾性研究：回顾性分析三年内就诊于我院的 DOR 患者病历资料，将有 IVF-ET 结局指标的患者根据是否服用补肾类中药分为暴露组和非暴露组，分析补肾中药对 DOR 患者 IVF-ET 结局的影响。

② 前瞻性研究：按照研究标准纳入 DOR 患者，根据是否服用补肾类中药进入暴

露组和非暴露组，随后观察 IVF-ET 结局指标，分析暴露组与非暴露组结局指标是否有差异，分析补肾中药对 DOR 患者 IVF-ET 结局的影响。

问题三：不同补肾治法对 DOR 患者卵巢储备功能和 IVF-ET 结局的影响

① 回顾性研究：回顾性分析 DOR 患者病历资料，将有 IVF-ET 结局指标的患者根据是否服用补肾类中药分为暴露组和非暴露组，分析不同补肾方法（单纯补肾、补肾疏肝、补肾健脾、补肾活血、补肾化痰等）对 DOR 患者卵巢储备功能和 IVF-ET 结局的影响是否有差异。

② 前瞻性研究：按照研究标准纳入 DOR 患者，根据是否服用补肾类中药进入暴露组和非暴露组，随后观察 IVF-ET 结局指标，分析不同补肾方法（单纯补肾、补肾疏肝、补肾健脾、补肾活血、补肾化痰等）对 DOR 患者卵巢储备功能和 IVF-ET 结局的影响是否有差异。

问题四：不同中药治疗时间对 DOR 患者卵巢储备功能和 IVF-ET 结局的影响

① 回顾性研究：回顾性分析 DOR 患者病历资料，将有 IVF-ET 结局指标的患者根据是否服用补肾类中药分为暴露组和非暴露组，分析不同时长（如 1 个月、2 个月或者 3 个月）服用补肾中药对 DOR 患者卵巢储备功能和 IVF-ET 结局的影响是否有差异。

② 前瞻性研究：按照研究标准纳入 DOR 患者，根据是否服用补肾类中药进入暴露组和非暴露组，随后观察 IVF-ET 结局指标，分析不同时长（如 1 个月、2 个月或者 3 个月）服用补肾中药对 DOR 患者卵巢储备功能和 IVF-ET 结局的影响是否有差异。

三、队列建立与可持续发展规划

1. 研究对象及其招募、抽样方法

(1) 队列的目标总体（结论拟外推到的人群）

本队列研究的目标总体为具有卵巢储备功能减退的不孕症患者。

(2) 入组研究对象的中心、各中心预期收集的时间段及样本数量

本研究为单中心的双向性队列研究，目标人群为明确诊断 DOR 且拟行 IVF-ET 治疗的不孕症患者。研究机构为北京大学第三医院，研究地点为北医三院生殖医学中心和本部中医科，拟于 3 年内招募在北京大学第三医院生殖中心就诊的拟行 IVF-ET 治疗的 DOR 受试 800 例。

(3) 抽样方法和实施方式

本研究采用目的抽样，连续入组病例。在北京大学第三医院生殖医学中心和中医科连续入组符合纳排标准的研究对象 800 例，三年内完成受试者募集和所有受试者妊娠结局的随访。

2. 拟收集暴露因素、基线特征

(1) 关键的暴露因素

2.1. 首要暴露因素、测量时点（时段）、测量方法

是否在 IVF-ET 前 3 个月内使用过 ≥ 30 天的补肾中药治疗（补肾类中药包括单纯补肾、补肾疏肝、补肾健脾、补肾活血、补肾化痰等各类补肾为主的方剂，汤剂或中成药均可，但不包括针刺或艾灸治疗）。测量时点（段）：行 IVF-ET 前；测量方法：记录及溯源行 IVF-ET 前 3 月内临床诊疗方案。

2.2. 次要暴露因素、测量时点（时段）、测量方法

① 年龄

- 测量时点（段）：入组当天；
- 测量方法：记录入组时临床病例资料；

2.3. 其他混杂因素、测量时点（时段）、测量方法

① 不孕原因

- 测量时点：入 IVF 周期时；
- 测量方法：生殖中心临床医生根据病人病史判定；

② 激素水平

- 测量时点：初诊月经第二天，进周期第二天，HCG 日；
- 测量方法：外周血化学发光检测；

③ 促排卵方案

- 测量时点：月经前 7-10 天制定促排卵方案；
- 测量方法：根据生殖中心病例记录促排卵方案；
 - ④辅助生育过程相关合并用药
- 测量时点：入 IVF 周期时及移植后；
- 测量方法：根据生殖中心病例记录辅助生育过程相关合并用药；

(2) 基线人口学特征

本研究收集年龄、身高、体重、不孕年限等资料。

(3) 留存生物样本

本研究留取血清标本，进行相关炎症因子检测，探讨机制。

(4) 各类信息的来源、采集方式（医院信息系统、单独收集、院外收集等）

医院信息系统(生殖中心, 中医科会诊)结构化电子病案系统, 统一提取收集相关信息、生殖中心随访系统。

3. 拟随访的指标及随访时点、主要结局事件（建议绘制随访表格）

(1) 关键的过程随访指标、随访时点

① 随访内容一：DOR 患者服用中药情况

- 随访时点：入组当天、移植当天；
- 随访指标：进行卵巢储备功能检测和 IVF-ET 之前 3 个月内是否服用过 1 个月的补肾类中药。补肾类中药类型：包括单纯补肾、补肾疏肝、补肾健脾、补肾活血、补肾化痰等各类补肾为主的方剂，汤剂或中成药。

② 随访内容二：DOR 患者卵巢储备功能情况

- 随访时点：入组当天、促排当天、移植当天；
- 随访内容：检测血清 AMH 值、促排药物用量、获卵数。

③ 随访内容三：DOR 患者 IVF-ET 结局指标

- 随访时点：胚胎移植后 14 天及 21 天、移植后 30 天及 37 天、产后 3 个月；
- 随访内容：受精率、胚胎数、囊胚形成率、胚胎种植率、临床妊娠率、流产率及活产率等。胚胎移植后 14 天及 21 天：抽血查 HCG (生殖中心登记入数据库)；移植后 30 天及 37 天：做阴式 B 超，观察胎心胎芽发育情况 (生殖中心登记入数

据库); 产后 3 个月: 随访妊娠结局 (是否流产、活产、胎儿体重等指标)。

(2) 潜在的主要结局事件定义、测量时点、测量方法

①获卵数:

- 测量时点 (段): 接受促排方案后;
- 测量方法: 采集与评估临床病例资料, 促性腺激素释放激素拮抗剂方案 (方案 I)、快速激动剂方案 (协议 II) 或长期黄体下调方案 (方案 III) 的卵巢刺激方案。第 I 方案从月经周期的第二天开始, 使用促卵泡激素 (rFSH, GONAL-f®, 100 或 150 IU/天, 瑞士日内瓦 Serono 有限公司) 和 GnRH 拮抗剂 (Cetrotide®, 0.25 mg/天, 土耳其伊斯坦布尔默克 Serono) 联合治疗。第二方案在月经周期的第二天开始, 剂量为 rFSH (约 150 IU/天) 和固定剂量的促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa, 双菲林®, 约 0.1 mg/天, 法国巴黎益普生制药有限公司)。对于方案 III, 在黄体中期注射 GnRHa。当 >1 个卵泡直径达到 18 mm 时, 给予人绒毛膜促性腺激素 (hCG, 6000 - 10000 IU, 中国广东丽珠有限公司), 36 小时后回收卵母细胞。在中期 II (MII) 停滞期收集的卵母细胞根据配偶的精液质量使用标准 IVF 授精或胞浆内精子注射 (ICSI) 受精。受精卵通过受精后 16-20 小时和受精后 48-72 小时出现两个原核 (2PN) 来鉴定; 优质胚胎的特征是受精后 72 小时有 6-10 个球形、大小相等的卵裂球, 碎裂率 <10%。

(3) 留存生物样本的类别、时点、方式、采集地点、留存方法

①血清 AMH 水平

- 测量时点 (段): 给予促性腺激素第 1 天、第 6 天及刺激最后一天及取卵当天。第 1 天的血样在开始给予促性腺激素之前采集, 第 6 天和最后刺激日的样品在前一次促性腺素剂量后至少 8 小时采集;
- 测量方法: 血液样品在 1800g 下离心 10 分钟。在转移至 2708C 并随后在中心实验室进行分析之前, 血清在 2188C 或更冷的温度下在诊所单独储存最多 2 周。血清仅解冻一次。

②妊娠率:

- 测量时点 (段): IVF-ET 后 14 天, IVF-ET 后 6 周;
- 测量方法: 妊娠率=临床妊娠数/移植周期数。血清 β -hcg 水平 >25 IU/L, 生化

妊娠定义为阳性；6周妊娠超声上至少存在一个宫内孕囊定义为临床妊娠。

③活产率：

- 测量时点（段）：IVF-ET后39周；
- 测量方法：活产率=活产数/临床妊娠数。活新生儿的分娩定义为活产。

④流产率：

- 测量时点（段）：IVF-ET后14周-26周；
- 测量方法：流产率=流产数/临床妊娠数。早期流产被定义为胎龄<12周的胎儿分娩；晚期流产定义为胎龄<24周的胎儿分娩。

⑤早产率：

- 测量时点（段）：IVF-ET后24周-39周；
- 测量方法：早产率=早产数/临床妊娠数。极端早产定义为以下情况下的胎儿分娩：≥胎龄24周但小于32周。早产被定义为胎儿分娩≥32周但小于胎龄37周。

(4) 随访表格（各时点的随访项目）

时点 项目	入组当 天	促排当 天	移植当 天	移植后 14天	移植后 21天	移植后 30天	产后3 个月
DOR患者服用中药情况	√		√				
DOR患者卵巢储备功能情况	√	√	√				
DOR患者IVF-ET结局指标				√	√	√	√

4. 随访管理计划（随访的组织实施、数据集过程、随访/数据管理工具、随访及数据管理人员分工等）

（1）随访的组织实施计划

北京大学第三医院生殖中心及中医科有完善的随访系统，由专人随访患者卵巢功能（获卵数、AMH 值）及 IVF-ET 妊娠结局（临床妊娠/流产/活产），并详细登记患者的家庭住址、患者及家属的联系方式，与受试者良好沟通，尽量保证高的随访率，确保控制失访率低于 5%。

（2）数据集过程

三院生殖中心拥有完善的数据库登记系统，登记患者信息，包括年龄、身高、体重、不孕因素、促排卵因素，并由专人随访患者卵巢功能（获卵数、AMH 值）及 IVF-ET 妊娠结局（临床妊娠/流产/活产）。

（3）随访/数据管理工具

三院生殖中心拥有完整的随访流程，及专业的电子数据录入人员进行随访，并将数据录入电子数据库。

（4）随访及数据管理人员分工

三院生殖中心拥有完善的数据库登记系统，登记不孕症 IVF-ET 患者信息，包括年龄、身高、体重、不孕因素、促排卵因素，并由专人随访患者卵巢功能（获卵数、AMH 值）及 IVF-ET 妊娠结局（临床妊娠/流产/活产）。

5. 队列质量控制

（1）具备质量管理职能的委员会/小组的设置计划

本队列在北京大学第三医院生殖中心领导指导下进行，生殖中心有具体的课题负责人，定期例会沟通，对队列质量进行汇报及自检。

（2）质量管理计划

每月召开质量管理委员会会议、队列质控小组会议，对队列建设情况、受试者资料、及数据采集情况进行分析。

（3）监察委员会/小组的设置及监察计划

研究设置包括生殖中心、中医科专家组成的监察小组，每月监察队列建设情况及数据采集情况。

(4) 数据核查、清洗计划

本研究核查数据的完整性、可溯源性，并针对不同变量的内在逻辑关系、离群值、异常值等进行数据核查、清洗工作。

(5) 失访的控制与管理

本研究详细登记患者的家庭住址、患者及家属的联系方式，与受试者良好沟通，尽量保证高的随访率，确保控制失访率低于 5%。

(6) 研究论文报告质量的控制规划

本研究团队由生殖中心、中医科、流行病中心多学科组成，主要负责人均有成功申报课题及发表多篇 SCI 论著的经验，将对论文质量严格把关，保证论文立意前瞻、数据可靠、对临床具有指导意义、结果可推广、对同行具有借鉴性。

6. 队列发展的阶段性规划（近期、中长期、长期发展目标，获取外部资助计划，科研产出计划）

(1) 近期研究产出目标、产出计划

①研究队列在 clinicaltrials.gov 网站上注册并获得注册号；

②发表 Protocol；

③发表 1-2 篇 SCI 论著。

(2) 研究期间拟申报省部级课题规划（列出可能的选题方向、对应的基金项目）

本团队拟申报首都发展基金，“中药干预 DOR 患者 IVF-ET 后的妊娠结局研究”。

(3) 中长期发展目标

① 完成大样本队列成员的纳入与随访，在国际知名期刊发表研究结果，为补肾中药改善 DOR 患者的卵巢储备功能及 IVF-ET 结局提供高质量的循证医学证据；

② 推动将 DOR 作为中医药干预的优势病种，为相关指南和专家共识的出台提供证据支持；

③ 建立完善中西医结合临床研究范式，为今后中西医结合相似临床研究提供借鉴；

④ 组建高水平的多学科交叉中西医协作团队和中西医临床研究平台,培养中西医结合研究骨干人才,持续提升我院中西医结合科研水平。

(4) 长期发展目标

①深入研究,对于高危患者进行预防性治疗,比较对妊娠结局的影响,开展下一步的队列研究;

②对发病及治疗机制方面深入研究,申报国家自然科学基金;

③填补指南空白;

④形成专家共识 1 项。

7. 可行性分析(核心困难及对策,保证可行性的其他内在、外在条件)

(1) 预期核心难点及对策

在采用队列设计探讨疗效问题时,会存在大量的混杂偏倚难以校正,混杂因素的筛选直接影响到后续多因素分析的结果。所以在搜集数据时,应当尽可能考虑详细全面,病例报告中应体现出可能存在的所有混杂因素。在数据分析阶段,混杂因素的纳入需要考虑会受到样本量、结局事件数量是否足够,是否存在共线性等问题,此外还得结合经验判断是否存在专业意义。在考虑是否纳入该混杂因素时,研究根据控制变量对暴露因素与结局变量之间影响是否足够大来判断是否纳入模型。其具体方法包括:分层分析,多因素分析,倾向性分析以保证研究结果的真实性和可靠性。具体步骤为第一步:必须明确研究假设,确定暴露因素 X 和结局变量 Y。第二步:将候选的控制变量与 Y 做单因素分析,观察是否有统计学意义。第三步:纳入多因素分析模型后,根据 X 与 Y 的回归系数(β 、OR 等)变化量是否 $>10\%$,若 $>10\%$ 则保留,否则剔除。

在以补肾中药为暴露因素进行分析时,可能存在多种补肾中药亚组,如补肾活血,补肾疏肝及补肾化痰等类,为了进一步分析探讨不同补肾配伍的不同影响,突显中医辨证论治特色,可以在使用补肾中药的队列中再次以不同配伍为暴露因素进行深入分析。

(2) 确保队列持续运行的内在、外在条件分析

本课题采用双向队列研究方法,符合循证医学证据要求。本研究方案选用的补肾

益肝中医药为国内研究团队现存证据，临床运用范围广，患者偏好良好、依从性高，且申请人和其他主要研究者们已掌握队列研究方法。北京大学医学部、北京大学第三医院科研平台及数据库具备顺利开展本课题所需试验条件、仪器设备、统计支撑、随访管理、研究监管及其他帮助，研究方案可行。

（3）确保队列持续运行需要进一步配备的资源

在设备上需要专门的数据库对实验数据进行存放，并购置相应软件以便后续分析。在人员上需要配置专门的随访人员，并进行培训，对随访数据进行初步分类整理。同时需要与统计学专家建立联系，将阶段性的数据进行分析统计，观察是否需要调整方案。

四、队列近期完成的研究目标

1. 本阶段课题的研究背景（临床问题、科学问题与研究假说）

现阶段，DOR 治疗策略大多依据医生临床经验，对于有生育要求女性，推荐积极试孕，或直接应用辅助生殖技术等助孕，或应用不同的控制性促排卵方案以及预处理药物，但上述方法的受孕率欠佳，治疗效果尚无定论。对于 IVF-ET 治疗，往往助孕花费大，但获卵数较少，胚胎质量欠佳，周期取消率居高不下，远期临床妊娠率低且流产率高。祖国医学在治疗不孕症领域长期临床需求大，且具有治疗潜力与独特优势。根据我们前期临床观察、实验研究以及文献挖掘，补肾中药可改善患者 AMH、FSH、E2、AFC。对行 IVF-ET 的不孕女性，在促排卵周期内合用补肾类中药，可提升患者获卵数、受精率、优质胚胎率、胚胎着床率和临床妊娠率。在胚胎移植后，以寿胎丸为代表的补肾安胎方案，可以减少女性的先兆流产的发生。同时，中药具有不良反应较少、操作方便、副作用低、安全性高等优点，容易被患者接受和选择。因此，设计科学严谨的队列研究，观察各中医证型亚组的具体疗效，十分迫切。

本研究拟回答①“中医补肾中药能否改善 DOR 患者的卵巢储备功能”的临床科学问题，为补肾中药干预 DOR 患者卵巢功能低下提供高质量的循证医学证据；②“中医补肾中药能否改善 DOR 患者 IVF-ET 的相关结局”的临床科学问题，为补肾中药干预 DOR 患者 IVF-ET 提供高质量的循证医学证据；③从临床角度部分阐明中医“肾

主生殖”传统理论的科学内涵，为从现代医学角度理解中医理论提供有力证据。

2. 研究方案设计的核心要素（预后、病因学研究：研究对象、暴露因素、结局指标、随访时间；诊断研究及预后模型研究：研究对象、待评价指标/模型、金标准/远期预后、诊断效能评价指标）

本研究预计将建成总样本量约 800 人的大型队列，计划随访 6 次，时间跨度 36 个月，分析指标包括卵巢储备功能和 IVF-ET 结局指标共 10 个，研究设计为结合回顾性队列研究和前瞻性队列研究的双向队列研究。

① 回顾性研究：回顾性分析三年内就诊于我院生殖中心和中医科的 DOR 患者病历资料，将有卵巢储备功能或 IVF-ET 结局指标的患者根据是否服用补肾类中药分为暴露组和非暴露组，数据缺失的可以考虑进行补充随访，分析暴露因素对 DOR 患者卵巢储备功能和 IVF-ET 结局指标的影响。

② 前瞻性研究：在研究时间内按照纳入标准纳入 DOR 患者，将服用补肾类中药作为暴露因素，符合该因素的纳入暴露组，未服用中药的 DOR 患者纳入非暴露组，在不同时间点对队列内成员进行随访，分析暴露因素对 DOR 患者卵巢储备功能和 IVF-ET 结局指标的影响。

本研究为单中心研究，研究机构为北京大学第三医院，研究地点为北医三院院本部（北京市海淀区花园北路 49 号）生殖医学中心和中医科，前瞻性队列研究招募时间为：2023 年 1 月 1 日-2025 年 12 月 31 日。

暴露、随访和数据收集：

① 暴露因素：进行卵巢储备功能检测和 IVF-ET 之前 3 个月内至少服用过 1 个月的补肾类中药。补肾类中药包括单纯补肾、补肾疏肝、补肾健脾、补肾活血、补肾化痰等各类补肾为主的方剂，汤剂或中成药均可，但不包括针刺或艾灸治疗。入组时近 3 个月无中药治疗的 DOR 患者纳入非暴露组。

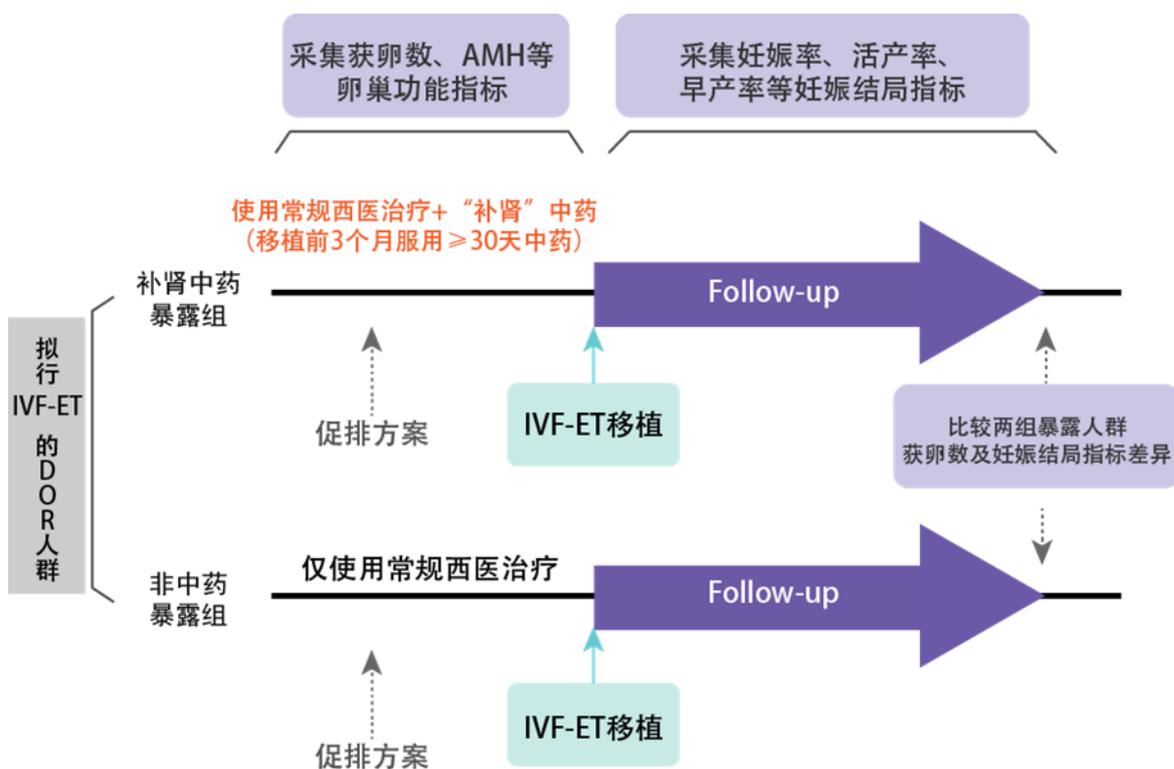
② 随访计划：随访时间为入组后 3 个月内第一次，3-6 个月内第二次，10-12 个月内第三次，20-24 个月内第四次，24 个月-34 个月内第 5 次。

③ 随访指标：随访指标包括 AMH、HCG、妊娠结局（是否妊娠、是否流产、是否活产、胎儿体重等指标）。AMH 和 HCG：采血检测。是否妊娠：检测 B 超。妊娠率=临床妊娠

数/移植周期数。活产：有存活的婴儿分娩。活产率=有活产婴儿出生的分娩次数/移植周期数。流产：移植后血 HCG 升高，但宫内妊娠囊未发育或发育成胎芽后出现胚胎停育，≤12 周称为早期流产，13-27 周为晚期流产。流产率=流产数/临床妊娠数。

④ 数据收集过程：我院生殖中心有完善的数据库登记系统，登记患者信息，包括年龄、身高、体重、不孕因素、促排卵因素，并由专人随访妊娠结局。随访/数据管理工具：我院生殖中心有完整的随访流程，及专业的电子数据录入人员进行随访，并将数据录入 Redcap 电子数据库以进行交互式数据共享与管理。

3. 简要的技术路线



五、项目的总体任务、目标、考核指标

1. 项目任务（队列建设任务、近期研究课题任务）

本队列研究拟采用双向性队列研究方法，于 2023 年 1 月-2025 年 12 月，在北京大学第三医院生殖中心招募 800 名在拟行 IVF-ET 治疗的 DOR 患者，对其进行临床观察及长期随访，针对补肾中药治疗是否影响 DOR 患者 IVF-ET 结局这一临床问题开展队列研究，根据患者在行 IVF-ET 治疗前是否接受中药治疗，将其分为中药干预队列与非中药干预队列，分析比较两组人群的临床特征与妊娠结局。为补肾中药提高 DOR 患者卵巢储备功能，改善其 IVF-ET 结局提供循证医学证据。

2. 队列建设目标

- (1) 建立中药组与对照组两个队列，成功完成中医暴露组患者与对照组受试者纳入。
- (2) 对两个队列的患者进行妊娠结局随访。
- (3) 完成所有的入组及随访。

3. 近期研究课题目标

- (1) 对两个队列的患者进行妊娠结局随访。
- (2) 数据分析及论文撰写。
- (3) 发表论文 2-4 篇，参加国内外学术会议 2-3 次。

3. 考核指标

(1) 队列建设考核指标

①入选患者，建成中药组与对照组两个队列，行 IVF-ET，分别进行妊娠结局的随访；

②拟入组行 IVF-ET 的 DOR 患者 800 人，根据前期工作基础，预计接受中药治疗患者与未接受中药治疗患者比约为 1:1，接受中药治疗患者与未接受中药治疗患者各约为 400 人；

③完成所有 800 例患者的随访，预计 770 人可以随访到活产；控制失访率低于 5%。

(2) 近期研究课题考核指标

①研究队列在 clinicaltrials.gov 网站上注册并获得注册号；

②发表 Protocol;

③发表 2-4 篇 SCI 论著;

④申报国家自然科学基金或首都发展基金。

六、各年度计划进度及研究内容

年度	计划进度及研究内容	队列建设考核指标	研究课题考核指标
2023 年	项目报伦理委员会 (IRB) 批准、知情同意书、病例报告表设计、研究培训、标准操作流程、项目启动会、项目流程验证； 建立中药组与对照组两个队列，入选中医暴露组患者 200 例，同时纳入对照组受试者 200 例	完成方案注册； 开始队列研究	撰写 protocol；队列研究相关数据库建设。
2024 年	继续建立中药组与对照组两个队列，继续入选患者，第二年度拟增加 400 余例，累计完成 800 例； 数据初步分析。	对已入组两个队列的患者进行妊娠结局随访。	数据分析；发表学术论文 1-2 篇。
2025 年	完成对两个队列的患者的妊娠结局随访； 撰写学术论文；参加相关学术会议	完成所有的入组及随访。	发表论文 1-2 篇，参加国内外学术会议 2-3 次。

七、经费预算

预算科目	金额 (万元)	测算依据
材料费	2.5	购买相关耗材及试剂
测试化验加工费	3.0	检测样本
差旅费/会议费/ 国际合作交流费	3.5	国内会议差旅费
档案/出版/文献/ 知识产权事务费	3.0	论文版面费、润色费
专家咨询费	3.0	咨询专家费用 (1000元/人次×10人次/年×3年=3.0万元)
劳务费(≤75%)	15.0	参与课题的科研人员、研究生、CRO公司项目管理服务等劳务费
其他(≤5%)	0.0	无

说明:

- 劳务费为预算不超过总预算 75%，每人每月不超过 3000 元，主要用于发放研究生助研津贴、科研人员聘用、CRO 公司项目管理服务
- 专家咨询费不可以支付给课题组成员
- 其余经费科目按照《北京大学第三医院科研经费管理规定》及财务相关制度执行

八、项目负责人承诺

我保证上述填报内容是真实的。我与本项目组成员将严格遵守“北京大学第三医院临床队列建设项目管理规定”的有关要求，切实保证按计划开展工作，按时报送有关材料，接受检查与监督。

项目负责人（签字）：

年 月 日

九、科室领导意见

同意任务书内容，支持研究开展。

科室主任（签字）：

年 月 日

十、医学创新研究院临床流行病学研究中心意见

方法学已通过审核。

临床流行病学研究中心主任（签字）：

年 月 日

十一、院长办公会意见

同意立项。

科研院长（签字）：

年 月 日

北京大学第三医院
妇产科
开放基金任务书
(2023 年)

项目名称: 针刺对高龄 DOR 患者卵巢储备功能和妊娠结局影响的探索性前瞻性队列研究

项目编号: BYSYSZKF2023027

申请者: 叶 阳 电话

通讯地址: 北京市海淀区花园

邮政编码: 100191 电子邮件

申报日期: 2023 年 10 月 26 日

基本信息

申请者信息	姓名	叶阳	性别	男	身份证号		民族	汉族
	学位	博士	职称	助理研究员	主要研究领域		中医药的疗效评价和作用机制研究	
	电话							
	传真							
	工作单位	北京大学第三医院						
依托单位信息	名称	北京大学第三医院						
	联系人	曹天宇		电子邮件				
	电话	01082265883		网站地址				
项目基本信息	项目名称	针对高龄 DOR 患者卵巢储备功能和妊娠结局影响的探索性前瞻性队列研究						
	项目编号	BYSYSZKF2023027						
	申请经费	10 万元						
	预计研究年限	2 年（2024.01-2025.12）						
	妇产科合作人员	赵越						
摘要	<p>(限 400 字): 由于我国生育政策的放开, 高龄女性的生育需求显著增加, 而卵巢储备功能减退 (DOR) 是导致这部分女性无法生育的主要原因。高龄 DOR 患者对促排卵药物反应低下, 即使行辅助生殖技术临床妊娠率也只有 2%~4%。针刺治疗 DOR 的研究报道很多, 但缺乏高质量证据支持, 尤其治疗高龄 DOR 的效果尚不清楚。本项目以高龄 DOR 患者为研究对象, 通过队列研究方法观察针刺治疗这一暴露因素对改善患者卵巢储备功能和妊娠结局的影响。研究拟将中医科针灸门诊中接受至少 4 次针刺治疗的高龄 DOR 患者纳入暴露组, 选择年龄相匹配的未进行针刺治疗的高龄 DOR 患者为非暴露组, 比较两组患者卵巢储备功能 (AMH 值和窦卵泡数) 和妊娠结局 (生化妊娠率、临床妊娠率、流产率), 初步明确针刺治疗高龄 DOR 的有效性和安全性。研究结果将为针刺能否改善高龄 DOR 患者的生育能力提供循证依据, 并为后续拓展性临床研究奠定基础。</p>							
关键词 (用分号分开, 最多 5 个)	卵巢储备功能减退; DOR; 高龄; 针刺; 临床妊娠率							

项目组主要成员

编号	姓名	身份证号码	性别	职称	学位	单位名称	电话	电子邮件	项目分工	在重点实验室工作时间(月/年)
1	叶阳	[REDACTED]	男	助理研究员	博士	北京大学第三医院	[REDACTED]	[REDACTED]	项目统筹	8
2	赵越		女	研究员	博士	北京大学第三医院			课题设计	6
3	张浩琳		女	主治医师	博士	北京大学第三医院			病例收集	6
4	辛喜艳		女	副主任医师	博士	北京大学第三医院			质量控制	4
5	祝雨田		男	主治医师	博士	北京大学第三医院			数据分析	4
6	胡航绮		女	博士生	硕士	北京大学第三医院			病例收集	6
7	金宇鑫		女	博士生	硕士	北京大学第三医院			病例收集	6
8	张家诚		男	博士生	学士	北京大学第三医院			数据录入	6

总人数	高级	中级	初级	博士后	博士生	硕士生
8	2	3	0	0	3	0

经费申请表

(金额单位: 万元)

科目	申请经费	备注(计算依据与说明)
一. 研究经费		
1. 科研业务费		
(1) 测试/计算/分析费	0	
(2) 能源/动力费	0	
(3) 会议费/差旅费	0.7	参加学术会议
(4) 出版物/文献/信息传播费	1	论文版面费
(5) 其它	0	
2. 实验材料费		
(1) 原材料/试剂/药品购置费	0	
(2) 其它	0.3	CRF 量表打印装订
3. 仪器设备费		
(1) 购置	0	
(2) 试制	0	
4. 专家咨询费	1	1000 元/次*10 人次
5. 劳务费	6	1000 元/月/人*5 人次*12 个月
6. 其他费用	1	课题组发放绩效
合 计	10	
	其他经费资助(含部门匹配)	0
	其他经费来源合计	0.0000

报告正文

（一）立项依据与研究内容

1. 立项依据

卵巢储备功能减退（DOR）是指卵巢内存留的可募集卵泡数量减少，卵泡发育障碍，并伴随卵母细胞质量降低，临床表现为月经异常及生育能力下降。DOR 是目前生殖领域研究的热点和难点问题^[1]，如不及时干预，可在 1~6 年内发展为卵巢早衰^[2]，是造成不孕症的主要病因之一。DOR 患者对促排卵药物反应低下，获卵数及优质胚胎减少，再加上高龄因素影响，即使行辅助生殖技术，临床妊娠率仍只有 2%~4%^[3]。高龄 DOR 患者主要表现在随着年龄增长，卵巢卵泡池中始基卵泡丢失速度加倍，卵巢储备功能持续下降和卵母细胞内的活性氧簇积聚，线粒体功能下降，这就导致其卵子质量在不断的减退，非整倍体发生比例由于年龄增加而迅速增加。近年来随着我国二孩、三孩政策的放开，高龄妇女的生育需求显著增加。但女性超过 40 岁后 DOR 的发病率高达 50%^[4]，是影响这类女性实现生育愿望的主要原因。衰老是导致高龄 DOR 患者卵巢储备功能下降的关键原因，目前现代医学对高龄 DOR 的治疗效果无法令人满意。因此，如何改善这类患者的卵巢储备功能，提高临床妊娠成功率已成为生殖领域研究的热点。

中医药治疗是我国的原创优势，课题组前期研究发现，针刺能改善 DOR 患者的体外受精-胚胎移植（IVF-ET）成功率和临床妊娠率，最新发表的一项 meta 分析结果也显示针刺对 DOR 具有治疗作用^[5]。但是针刺对高龄 DOR 患者的作用尚未被专门研究过。因此，本项目拟通过探索性前瞻性队列研究的试验设计，初步明确针刺对高龄 DOR 患者的卵巢储备功能和妊娠结局是否有改善的作用。本研究结果有望为针刺改善高龄 DOR 患者的卵巢储备功能和妊娠结局提供循证依据，有助于发挥中医药在现代妇科生殖领域的治疗优势，提高高龄女性的生殖健康水平。

1.1 现代医学对 DOR 的认识

现代医学虽对 DOR 展开了大量的研究，但目前，医学界对本病的病因及发病机制尚未完全明朗，现认为主要与以下因素有关：1) 遗传学因素；2) 免疫性因素；3) 酶缺陷；4) 卵巢破坏性因素；5) 环境因素；6) 心理因素等^[6]。正常

月经周期及生殖功能主要体现在下丘脑-垂体-卵巢轴对人体激素水平的调节。卵巢功能常用的预测指标有：1) 年龄，女性的生殖衰老从 30 岁开始，35 岁后衰老的速度明显加快；2) 月经周期，卵巢储备功能下降可以导致卵泡的提前募集，使卵子数量及质量均下降，从而导致卵泡期和月经周期的缩短以及卵泡发育与月经周期的不同步现象；3) 血型，有研究认为 O 型抗原不易发生卵巢储备功能下降，B 型抗原与卵巢储备功能下降的发生有一定的关系，A 型抗原则与 B 型抗原不同，其与卵巢储备功能下降的发生无关；4) 基础内分泌-雌二醇，卵巢储备功能下降时，促卵泡激素 (FSH) 增加可促进更多窦前卵泡和窦卵泡颗粒细胞增殖分化，雌二醇 (E2) 水平可代偿性升高；5) FSH 及黄体生成素 (LH)，FSH/LH 的值可在基本 FSH 或 LH 无变化或轻微变化时预测体外受精 (IVF) 治疗效果和卵巢功能，并可与 FSH 联合预测卵巢储备功能。FSH/LH 值升高提示卵巢储备功能下降。6) 抗缪勒管激素 (AMH)，其临床作用非常广泛，不仅能够作为早期卵巢储备功能检测的指标，还可在 IVF 治疗中 (特别是年龄 >35 岁的女性) 预测卵巢对控制性超排卵的反应性及 IVF 妊娠结局，也可预测近期绝经的风险值；7) 窦卵泡计数 (AFC)，窦卵泡是成熟卵泡的前体，在早卵泡期主要指超声影像下直径为 2~10mm 的小卵泡，其数量的多少能很好地反映卵泡池中残余的原始卵泡数目，因此可作为反映卵巢功能的直接指标之一^[7]。

年龄是卵巢衰老的主要原因，高龄所致的卵巢功能减退包括了卵泡数量、质量的下降及卵巢微环境的改变，其机制主要与线粒体功能障碍、自由基与抗氧化系统失衡等因素有关^[8]。德纳姆·哈曼在 20 世纪中叶首次提出的“衰老自由基理论”，一直是衰老领域最经典、最具影响力的理论。氧化应激导致卵巢微环境发生变化，进而导致卵巢衰老和卵泡储备的减少^[9]。在衰老过程中，活性氧簇 (ROS) 水平升高，而氧化防御系统相关酶的表达和活性显著降低，这些都会导致广泛的氧化损伤，包括细胞膜脂质过氧化、蛋白质氧化和酶失活和线粒体 DNA 损伤^[10]。氧化应激是诱导卵母细胞自噬和凋亡的主要因素之一，卵巢内 ROS 与抗氧化物失衡可启动细胞凋亡路径的关键信号，有研究发现颗粒细胞凋亡与 ROS 含量呈正相关^[11]。此外，卵巢内 ROS 水平与女性年龄呈正相关，卵巢基质细胞中核基因组、蛋白质和脂质的氧化损伤产物也随着年龄的增长而显著增加，高龄女性的卵母细胞、黄体细胞和卵泡液中的活性氧显著增加，而抗氧化酶减少，同

时颗粒细胞 FSH 受体 (FSHR) 表达减少和 FSHR 信号通路的紊乱, 这导致高龄女性对 FSH 的反应不佳, 辅助生殖技术的成功率远低于育龄期女性^[12]。

1.2 针刺治疗 DOR 具有独特的优势和特色

DOR 病因复杂, 目前发现的较明确的机制包括颗粒细胞正常增殖分化功能低下、颗粒细胞凋亡及卵母细胞过快耗竭, 还有一部分卵泡是对促性腺激素刺激的无效反应^[13,14], 现代医学针对 DOR 的治疗主要是激素替代疗法 (HRT), 但长期应用可增加乳腺癌和子宫内膜癌的患病风险, 且对子代安全仍存争议, 导致一部分人群忌用或慎用 HRT 治疗。其他药物包括脱氢表雄酮 (DHEA) 和促性腺激素释放激素激动剂及拮抗剂。DHEA 可能通过抑制卵泡凋亡从而改善卵母细胞质量^[15], 而促性腺激素释放激素激动剂及拮抗剂主要用于放化疗前对卵巢功能的保护。近年也有学者尝试将免疫抑制剂应用于卵巢功能保护中^[16], 但临床和基础证据不足, 仍存在争议。中医治疗 DOR 具有独特的优势和特色, 课题组前期完成的北医三院临床重点项目 (No. BYSY2018030) 结果显示中药复方和针刺均能改善 DOR 患者的 IVF-ET 妊娠结局。最新的一项纳入 13 个 RCT 研究的 meta 分析结果显示, 针刺在改善性激素水平和增加窦卵泡计数方面对 DOR 患者具有显著的临床疗效^[5]。

1.3 研究团队前期相关基础

本研究团队以北医三院中医科李东教授为核心, 以北京市中西医结合生殖医学研究所为平台, 是北京市中医管理局“十四五”中医药重点专科 (妇科), 也是北京中西医结合学会生殖医学专委会主任委员单位, 课题组前期在中药、针刺介入辅助生殖提高临床妊娠率方面积累了丰富的临床经验, 成立了中西医结合生殖专病门诊和中西医结合生殖病房, 围绕着女性生殖内分泌疾病开展了一系列科学研究工作。

在中医药改善卵巢储备、改善卵巢低反应、提高临床妊娠率方面, 本研究团队自 2008 年即开展了相关的临床研究^[17,18], 之后完成了首都医学发展基金“中药分阶段介入体外受精-胚胎移植提高孕育率的临床随机对照研究” (SF-2009-III-33), 发现补肾养血活血中药与促性腺激素联合使用有助于改善促排卵结果和提高子宫的容受性^[19-21], 在另外一项首发专项基金“补肾调血中药序

贯治疗提高卵巢储备功能减退患者 IVF-ET 成功率的随机对照研究”（2020-2-40912）的资助下本研究团队进一步深入探讨了补肾调血中药在改善卵巢储备功能、提高临床妊娠率方面的治疗优势。在中医药改善子宫内膜容受性方面，课题组亦取得了一定了研究成果，首都临床特色研究项目“冻融周期中药针刺改善子宫内膜容受性的临床随机对照研究”（Z141107002514022）证实了中药、针刺治疗冻融胚胎移植前不孕症患者可改善子宫内膜血流状态，从而提高子宫内膜容受性，改善临床妊娠结局^[22,23]。最近完成的北医三院临床重点项目“冻融周期中药和针刺短期干预提高妊娠率的随机对照研究”（BYSY2018030）更是进一步发现针刺对 DOR 患者的 IVF-ET 结局有改善作用，为我们开展本研究奠定了基础。同时，本研究团队正围绕着中医药治疗 DOR 开展系列研究，比如首发专项基金“补肾调血法不同干预时间改善 DOR 患者 IVF-ET 妊娠结局的非劣效随机对照研究”（2022-2-4098）和北医三院队列建设项目“补肾中药对 DOR 患者卵巢储备功能及 IVF-ET 结局影响的队列研究”（BYSYDL2022013）等，本项目正是对该系列研究的一个重要补充。通过这一系列的临床研究，我们有望为 DOR 患者的中医药治疗提供更多循证医学证据。

参考文献

- [1] Zhang HH, Xu PY, Wu J, Zou WW, Xu XM, Cao XY, et al. Dehydroepiandrosterone improves follicular fluid bone morphogenetic protein-15 and accumulated embryo score of infertility patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial[J]. *J Ovarian Res.* 2014;7:93.
- [2] Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide[J]. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-140.
- [3] 王玮,马大正,陈浩波,黄镇华. 马氏补肾助孕疗法联合脱氢表雄酮保护高龄卵巢储备功能减退不孕症患者生育力临床研究[J]. *新中医.* 2021,53(15):79-83.
- [4] Dogan S, Cicek OSY, Demir M, Yalcinkaya L, Sertel E. The effect of growth hormone adjuvant therapy on assisted reproductive technologies outcomes in patients with diminished ovarian reserve or poor ovarian response[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(2):101982.
- [5] Lin G, Liu X, Cong C, Chen S, Xu L. Clinical efficacy of acupuncture for diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol*[J]. 2023;14:1136121.
- [6] 韩靖佩,夏天. 卵巢储备功能下降的中西医发病机制研究进展[J]. *湖南中医杂志.* 2019,35(03):157-160.

- [7] 闫益芬,晁晶,戴峻. 卵巢储备功能常用预测指标的临床价值[J]. 医学综述. 2018,24(21):4318-4323.
- [8] 贾志诚,李永谦,王培璇,刘洋,鞠文涵,连方,孙振高,郭颖. 中药缓解年龄相关卵巢功能减退的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志. 2023,29(11):255-265.
- [9] Udagawa O, Ishihara T, Maeda M, Matsunaga Y, Tsukamoto S, Kawano N, et al. Mitochondrial fission factor Drp1 maintains oocyte quality via dynamic rearrangement of multiple organelles[J]. *Curr Biol*. 2014;24(20):2451-8.
- [10] Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA[J]. *Free Radic Res*. 2012;46(4):382-419.
- [11] Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox?[J] *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5698931.
- [12] Wang S, He G, Chen M, Zuo T, Xu W, Liu X. The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries[J]. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4371714.
- [13] 王世宣. 卵巢衰老的影响因素、临床评价及管理策略共识[J]. 实用妇产科杂志. 2019,35(11):823-827.
- [14] Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. 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.
- [15] Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR)[J]. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;17;9:67.
- [16] 袁丽芳,黄伟育,覃爱平, 杨一华. 免疫抑制剂在卵巢功能保护应用中的研究进展[J]. 生殖医学杂志. 2021,30(1):131-135.
- [17] 李东,郭佳. 补肾调周法改善卵巢储备功能在辅助生殖技术中运用的临床研究[J]. 北京中医药大学学报. 2008,(2):131-134.
- [18] 李东. 补肾养血活血法联合体外受精—胚胎移植对妊娠率的影响[J]. 中医杂志. 2008,49(12):1084-1086.
- [19] 姬晓兰,李东,郭佳,刘承. 中药分阶段介入对提高体外受精-胚胎移植孕育率的临床随机对照研究[J]. 中国医药. 2016,11(2): 258-260.
- [20] 郭佳,李东,刘承,姬晓兰,李蓉,杜晓果. 补肾养血活血中药对超促排卵周期干预作用的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志. 2013,33(4):484-487.
- [21] Guo J, Li D, Liu C, Ji X, Li R, Du X. Effects of Chinese herbs combined with in vitro fertilization and embryo transplantation on infertility: a clinical randomized controlled trial[J]. *J Tradit Chin Med*. 2014;34(3):267-73.
- [22] 辛喜艳,李东,郭佳,姬晓兰,张浩琳. 补肾养血活血法改善冻融胚胎移植周期子宫内膜血流状态提高临床妊娠率的研究[J]. 中华中医药杂志. 2020,35(01):469-472.
- [23] 王心怡,李东,辛喜艳. 冻融胚胎移植结局相关影响因素的研究进展[J]. 生殖医学杂志. 2019,28(04):444-449.

2、研究内容、研究目标，以及拟解决的关键问题。

2.1 研究内容

采用前瞻性的队列研究设计，以高龄 DOR 患者为研究对象，以至少接受 4 次针刺干预为暴露因素，符合该条件的纳入暴露组，将年龄相匹配的未进行针刺治疗的高龄 DOR 患者纳入非暴露组，比较两组患者卵巢储备功能（AMH 值和窦卵泡计数）和妊娠结局（生化妊娠率、临床妊娠率、流产率）是否有统计学差异，评估针刺治疗高龄 DOR 患者的有效性和安全性。

2.2 研究目标

初步明确针刺治疗对高龄 DOR 患者的预后影响，为后续开展更大样本的队列研究或随机对照研究提供前期数据支持。

2.3 拟解决的关键问题

回答“针刺能否改善高龄 DOR 患者的卵巢储备功能和妊娠结局”的临床科学问题，为针刺干预高龄 DOR 提供循证医学证据。

3、拟采取的研究方案及可行性分析。

3.1 拟采取的研究方案

3.1.1 研究设计

本项目为探索性的单中心、前瞻性临床队列研究，研究机构为北京大学第三医院，研究地点为北医三院院本部生殖医学中心和中医科，研究拟招募时间为：2024 年 1 月 1 日- 2025 年 12 月 31 日。将符合要求的病例纳入队列，进行观察和随访，针对针刺能否改善高龄 DOR 患者的卵巢储备功能和妊娠结局这一临床问题开展研究。

3.1.2 研究对象

本研究目标人群为年龄 ≥ 40 岁且明确诊断 DOR 的不孕症患者。拟于 2 年内入组在北京大学第三医院生殖中心和中医科就诊的高龄 DOR 患者 200 例。

纳入标准：（1）年龄 ≥ 40 岁；（2）临床确诊为 DOR 患者【参考“博洛尼亚共识”对 DOR 的诊断标准：10 U/L $<$ FSH $<$ 40 U/L、AMH $<$ 0.5-1.1 ng/mL、两侧卵巢 AFC $<$ 4-6 个（以上三项满足一项即可，*月经第 2-5 天，空腹静脉血）】。

排除标准：①严重的妇科生殖疾病；②严重的其他系统疾病如恶性肿瘤等。

3.1.3 暴露、随访和数据收集

①暴露因素：接受过至少 4 次针刺治疗的高龄 DOR 患者。手针、电针或两者均有皆可。非暴露组为近一年未接受过针刺治疗的高龄 DOR 患者，仅接受过 1-3 次针刺治疗的高龄 DOR 患者不纳入本研究。

②随访计划：随访指标包括卵巢储备功能指标（AMH 和 AFC）和妊娠结局（生化妊娠率、临床妊娠率、流产率）。随访时间为入组后 3 个月第一次，6 个月第二次，12 个月第三次，24 个月第四次，共四次。随访方式为电子病例检索以及电话随访。随访/数据管理工具：我院生殖中心有完整的随访流程，及专业的电子数据录入人员进行随访，并将数据录入电子数据库。

3.1.4 观察指标

①主要结局指标：AMH 和临床妊娠率。

②次要结局指标：AFC、生化妊娠率、流产率。

3.1.5 研究对象管理方案

随访的组织实施计划：北京大学第三医院生殖中心及中医科有完善的随访系统，由专人随访患者卵巢功能（AMH 值、AFC）及妊娠结局（临床妊娠率、生化妊娠率、流产率），并详细登记患者的家庭住址、患者及家属的联系方式，与受试者良好沟通，尽量保证高的随访率，确保失访率<5%。

3.1.6 样本量确定依据

本研究为探索性研究，考虑到临床实际情况，没有按照标准队列研究的样本量公式计算样本量。我们考虑病人可能的入组和失访情况、研究周期和经费支持情况、以及我们临床工作人员精力情况，综合考虑确定暴露组和非暴露组研究对象各为 100 例，总计需要纳入 200 例研究对象。

3.1.7 数据采集和管理

数据收集：生殖中心有完善的数据库登记系统，登记患者信息，包括年龄、身高、体重、不孕因素、促排卵因素、用药情况、针刺治疗情况等，并由专人随访患者卵巢功能（AMH 值、AFC）及妊娠结局（生化妊娠/临床妊娠/流产）。

随访/数据管理工具：生殖中心有完整的随访流程，及专业的电子数据录入人员进行随访，并将数据录入电子数据库。

3.1.8 质量控制措施

具备质量管理职能的委员会/小组的设置计划：本队列在生殖中心和中医科领导指导下进行，生殖中心和中医科有具体的课题负责人，定期例会沟通，对队列质量进行汇报及自检。

质量管理计划：每月召开质量管理委员会会议、队列质控小组会议，对队列建设情况、受试者资料、及数据采集情况进行分析。

监察委员会/小组的设置及监察计划：设置包括生殖中心、中医科专家组成的监察小组，每月监察队列建设情况及数据采集情况。

失访的控制与管理：详细登记患者的家庭住址、患者及家属的联系方式，与受试者良好沟通，尽量保证高的随访率，确保失访率<5%。

研究论文报告质量的控制规划：本研究团队由生殖中心、中医科多学科组成，主要负责人均有成功申报课题及发表多篇SCI论著的经验，将对论文质量严格把关，保证论文立意前瞻、数据可靠、对临床具有指导意义、结果可推广、对同行具有借鉴性。

3.1.8 技术路线（图1）



图1 本项目技术路线

3.2 可行性分析

① 良好的平台条件

北京大学第三医院是国家中西医协同旗舰医院试点单位、国家妇产疾病临床医学研究中心和北京市中西医结合生殖医学研究所依托单位，中医科是北京中西医结合学会生殖医学专业委员会主任委员单位、全国综合院中医药工作示范单位、北京市中医重点专科（妇科）、国家和北京市中西医协同旗舰科室，年门诊

量接近 30 万人次，连续多年居北京地区综合医院之首，充足的病源能够很好地满足我们的研究需求。

② 充分的前期工作

课题组前期研究结果表明针刺有改善 DOR 以及 IVF-ET 妊娠结局的作用，对于高龄 DOR 患者有治疗潜力，这为我们开展本研究提供了坚实的研究基础。研究团队围绕中医药改善 DOR 以及 IVF-ET 妊娠结局从各个角度开展了多种临床研究，本项目是对团队研究方向的重要补充。

③ 较好的研究能力

本研究团队在李东教授的带领下列以中医药改善女性不孕症为研究方向，开展了大量的临床和基础研究工作，在该领域取得了一定的成绩，积累了一定经验。项目申请人从硕士、博士、博士后至今一直从事针刺和中药的相关研究，经历了系统的科学研究训练，以第一/通讯作者身份在 *Stroke*、*Phytomedicine*、*Frontiers in Pharmacology* 等 SCI 收录期刊发表学术论文 19 篇，其中 IF>5 分 9 篇，主持国家自然科学基金和中国博士后科学基金等 3 项课题，在中医药基础研究领域积累了一定的经验，具备主持本项目所需的科学素养。项目组成员结构合理，兼具高中初级研究人员，研究经验丰富，能够完成项目中所涉及的病例纳入和数据分析工作。

4、本项目的特色与创新之处。

4.1 内容创新

目前尚未有专门针对针刺治疗高龄 DOR 临床疗效的研究报道，本项目的选题角度新颖，将为针刺治疗高龄 DOR 提供循证医学证据，有望为高龄 DOR 患者的治疗带来源于中医的新思路。

4.2 方案创新

本研究采用探索性前瞻性、队列研究的试验设计，避免了 RCT 研究的众多限制条件，在真实世界里研究针刺的临床疗效，研究结果更能反映临床实际，预期外部推广性较高。本项目的结果将为我们下一步开展更大样本的队列研究和 RCT 研究提供数据支撑。

5、年度研究计划及预期研究结果

5.1 第一年度（2024.1-2024.12）

研究计划：进一步进行相关文献检索，完善病例报告表，课题组成员培训，病例纳入和指标观察，召开专家论证会。

预期结果：完成人员培训，完成 80~120 例病例的纳入和部分指标观察，做好数据监察，根据专家意见对方案进行适当调整。

5.2 第二年度（2025.1-2025.12）

研究计划：根据第一年度工作完善研究方案，继续病例纳入和指标观察。进行课题研究资料整理和数据统计，召开研究结果专家讨论会 1 次，撰写论文和结题报告。

预期结果：完成全部病例纳入、随访和指标观察，完成数据统计分析，完成学术论文及结题报告。

（二）研究基础与工作条件

1、工作基础

本研究团队以北京市中西医结合生殖医学研究所为平台，是北京市中医管理局“十四五”中医药重点专科（妇科），也是北京中西医结合学会生殖医学专委会主任委员单位，课题组前期在中药、针刺介入辅助生殖提高临床妊娠率方面积累了丰富的临床经验，成立了中西医结合生殖专病门诊和中西医结合生殖病房，围绕着女性生殖内分泌疾病开展了一系列科学研究工作。

在中医药改善卵巢储备、改善卵巢低反应、提高临床妊娠率方面，本研究团队自 2008 年即开展了相关的临床研究，之后完成了首都医学发展基金“中药分阶段介入体外受精-胚胎移植提高孕育率的临床随机对照研究”（SF-2009-III-33），发现补肾养血活血中药与促性腺激素联合使用有助于改善促排卵结果和提高子宫的容受性，在另外一项首发专项基金“补肾调血中药序贯治疗提高卵巢储备功能减退患者 IVF-ET 成功率的随机对照研究”（2020-2-40912）的资助下本研究团队进一步深入探讨了补肾调血中药在改善卵巢储备功能、提高临床妊娠率方面的治疗优势。在中医药改善子宫内膜容受性方面，课题组亦取得了一定了研究成果，首都临床特色研究项目“冻融周期中药针刺改善子宫内膜容受性的临床随机对照研究”（Z141107002514022）证实了中药、针刺治疗冻融胚胎移植前不孕症患者可改善子宫内膜血流状态，从而提高子宫内膜容受性，改善临床妊娠结局。

最近完成的北医三院临床重点项目“冻融周期中药和针刺短期干预提高妊娠

率的随机对照研究”（BYSY2018030）更是进一步发现针刺可将 DOR 患者的 IVF-ET 临床妊娠率提高 10%（图 2），为我们开展本研究奠定了基础。

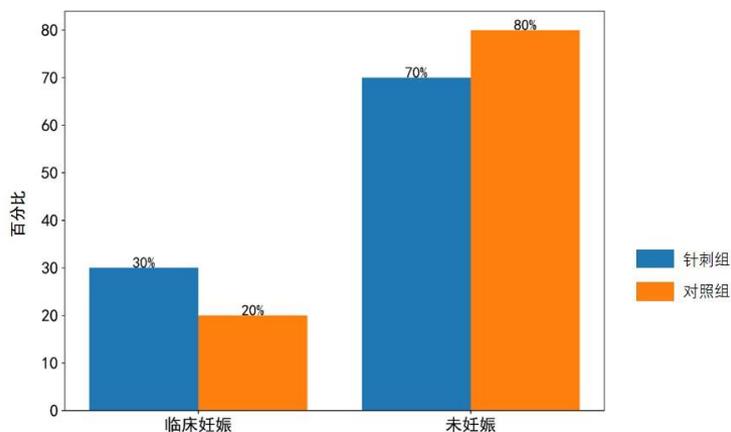


图 2 针刺对 DOR 患者 IVF-ET 临床妊娠率的影响

同时，本研究团队正围绕着中医药治疗 DOR 开展系列研究，比如首发专项基金“补肾调血法不同干预时间改善 DOR 患者 IVF-ET 妊娠结局的非劣效随机对照研究”（2022-2-4098）和北医三院队列建设项目“补肾中药对 DOR 患者卵巢储备功能及 IVF-ET 结局影响的队列研究”（BYSYDL2022013）等，本项目正是对该系列研究的一个重要补充。

2、工作条件

项目以北京市中西医结合生殖医学研究所为依托平台，临床病例采集在我院生殖医学中心和中医科完成，北京大学第三医院生殖医学中心作为北京市人类辅助生殖技术质量控制和改进中心主任委员单位，辅助生殖技术量化标准、实施规范的建立者，能够有效保障辅助生殖技术相关研究的数据质量。同时作为全国重点的实验室，仪器设备先进，人员配备齐整，具备全部实验指标测定的仪器设备。

北医三院中医科为全国综合院中医药工作示范单位，北京市综合医院示范中医科，中医妇科是北京市中医管理局“十四五”中医药重点专科，国家和北京市中西医协同旗舰科室，是北京中西医结合学会生殖医学专业委员会主任委员单位，并于 2021 年成立了中西医结合妇科病房。目前承担国家级、省部级妇科、生殖方向的科学研究多项，科室研究团队在妇科、生殖领域积累了丰富的临床经验和科学研究能力。

北医三院科研处具备较完善的科研项目管理方法及科研经费管理办法；财物部门具备完善的财物管理制度，均可保障本课题的顺利实施。

3、申请人简历

叶阳，北京大学第三医院中医科，医学博士，博士后，助理研究员。主要研究方向为中医药治疗神经系统疾病和妇科生殖疾病的疗效评价和作用机制研究。共发表学术论文 45 篇，其中以第一或通讯作者在 *Stroke*、*Sci Total Environ*、*Phytomedicine*、*Front Pharmacol*、*Front Endocrinol*、*Nutrients* 等期刊发表 SCI 收录论文 19 篇，其中 IF>5 分 9 篇，Scopus h-index: 13，总被引次数 612 次，关于中药复方和针刺的研究分别入选“2021 年度中医药十大学术进展”。主持国家自然科学基金青年项目、中国博士后科学基金等课题 3 项，参与课题 9 项。担任 *BMC Complement Med Ther* 编委，*Front Neurol* 客座副主编，*Tradit Med Res* 和 *Acupunct Herb Med* 杂志青年编委，中华中医药学会内科分会青年委员。

教育工作经历：

2021 年-至今，北京大学第三医院，中医科，助理研究员

2018 年-2021 年，北京大学医学部，中西医结合学系，博士后

2015 年-2018 年，北京中医药大学，针灸推拿学，博士

2012 年-2015 年，黑龙江中医药大学，中西医结合基础，硕士

2007 年-2012 年，河南中医药大学，中西医临床医学，学士

开展课题：

1. 主持国家自然科学基金青年项目“芪参益气滴丸抑制颈动脉血栓形成后 tPA 溶栓引起的脑血管性水肿和出血的作用及机理”，81903942，2020-2021，21 万元
2. 主持第 65 批中国博士后科学基金面上资助“芪参益气滴丸抑制 tPA 溶栓所致 BBB 损伤的作用及机理”，2019M650393，2020-2021，8 万元
3. 主持北京大学第三医院临床重点项目（人才类）“引火汤调控雌激素信号通路改善女性更年期焦虑症的作用机制研究”，2024-2026，10 万元

代表性论文：

1. **Ye Y***, Li Q, Pan CS, Yan L, Sun K, Wang XY, Yao SQ, Fan JY, Han JY*. QiShenYiQi Inhibits Tissue Plasminogen Activator-Induced Brain Edema and Hemorrhage after Ischemic Stroke in Mice. *Front Pharmacol*. 2022,12:759027. (IF: 5.6)
2. **Ye Y#**, Zhang B#, Li Y, Xu HD, Liu XM, Huang SM, Wang R*, Li D*. Yin Huo Tang,

- a traditional Chinese herbal formula, relieves ovariectomy and empty bottle stimulation-induced menopause-like symptoms in mice. *Front Endocrinol.* 2022,13:994642. (IF: 5.2)
3. Ye Y[#], Zhu YT[#], Xin XY, Zhang JC, Zhang HL^{*}, Li D^{*}. Efficacy of Chinese herbal medicine for tPA thrombolysis in experimental stroke: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2022,100:154072. (IF: 7.9)
 4. Ye Y[#], Zhou CC[#], Hu HQ, Fukuzawa I, Zhang HL^{*}. Underlying mechanisms of acupuncture therapy on polycystic ovary syndrome: Evidences from animal and clinical studies. *Front Endocrinol.* 2022,13:1035929. (IF: 5.2)
 5. Zhang FT, Chen X, Yao SH, Ye Y^{*}, Zhang B^{*}. Responses of soil mineral-associated and particulate organic carbon to carbon input: A meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2022,829:154626. (IF: 9.8)
 6. Ye Y, Li H, Yang JW, Wang XR, Shi GX, Yan CQ, Ma SM, Zhu W, Li QQ, Li TR, Xiao LY, Liu CZ^{*}. Acupuncture Attenuated Vascular Dementia-Induced Hippocampal Long-Term Potentiation Impairments via Activation of D1/D5 Receptors. *Stroke.* 2017,48(4):1044-1051. (IF: 8.3)

赵越，北京大学第三医院生殖医学中心，研究员，博士生导师，女性生育力促进全国重点实验室 PI。研究方向重点聚焦生殖内分泌代谢紊乱疾病发病机制及干预策略研究。主持国家重点研发计划课题、国家自然科学基金7项；以通讯/第一作者在 *EbioMedicine*、*BMC Medicine* 等发表 SCI 论文 30 篇；授权专利 5 项；作为主要完成人之一获得国家科技进步二等奖、中华医学科技进步一等奖、北京市科技进步一等奖等。

教育工作经历：

2022 年-至今，北京大学第三医院，妇产科生殖医学中心，研究员

2016 年-2021 年，北京大学第三医院，妇产科生殖医学中心，副研究员

2011 年-2016 年，北京大学第三医院，妇产科生殖医学中心，助理研究员

2005 年-2010 年，中国科学院上海生命科学研究院，生殖生物学，博士

2001 年-2005 年，浙江大学竺可桢学院，生物化学与分子生物学，学士

开展课题：

1. 主持国家重点研发计划课题“中枢型和卵巢型 PCOS 的病因与发病机制研究”，2021YFC2700402，2021-2024，256 万元
2. 主持国家重点研发计划课题“借助模式动物评价 PCOS 不同亚型干预措施的有效性和安全性”，2017YFC1001003，2017-2021，292 万元
3. 主持国家自然科学基金面上项目“BCKDH 缺陷通过增强 SQSTM1 泛素化介导 PCOS 卵巢颗粒细胞线粒体自噬过度激活的机制研究”，82271665，2023-2026，52 万元
4. 主持国家自然科学基金面上项目“KAT4 乙酰化修饰介导色氨酸-犬尿氨酸代谢异常调控 PCOS 患者卵巢颗粒细胞炎症反应及线粒体损伤的作用机制研究”，82071608，2021-2024，55 万元
5. 主持国家自然科学基金面上项目“环状 RNA 通过靶向 BCKDHA 调控支链氨基酸介导的 PCOS 卵巢局部胰岛素抵抗与炎症反应发生的机制研究”，81871139，2019-2022，56 万元
6. 主持国家自然科学基金面上项目“NLRP1 炎症小体调控多囊卵巢综合征患者卵巢颗粒细胞炎症反应和代谢紊乱的作用机制研究”，81671419，2017-2020，60 万元

代表性论文：

1. Mu L[#], Ye Z[#], Hu J[#], Zhang Y, Chen K, Sun H, Li R, Mao W, Long X, Zhang C, Lai Y, Liu J^{*}, **Zhao Y^{*}**, Qiao J^{*}. PPM1K-regulated impaired catabolism of branched-chain amino acids orchestrates polycystic ovary syndrome. *EbioMedicine*. 2023;89:104492. (IF: 11.1)
2. Yang H, Wang G, Liu C, Ding L, Li Y, Chen Y, Teng Y, Xu Z, Ye Z, **Zhao Y^{*}**, Mu L^{*}. Elevated serum uric acid level is associated with adverse reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(3):324.e1-324.e10. (IF: 9.8)
3. Lai Y[#], Ye Z[#], Mu L, Zhang Y, Long X, Zhang C, Li R, **Zhao Y^{*}**, Qiao J. Elevated levels of follicular fatty acids induce ovarian inflammation via ERK1/2 and inflammasome activation in PCOS. *J Clin Endocr Metab*. 2022;107(8):2307-2317. (IF: 5.8)

4. Min Z[#], Long X[#], Zhao H[#], Zhen X, Li R, Li M, Fan Y*, Yu Y*, **Zhao Y***, Qiao J. Protein Lysine Acetylation in Ovarian Granulosa Cells Affects Metabolic Homeostasis and Clinical Presentations of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8:567028. (IF: 5.5)
5. Min Z, Gao Q, Zhen X, Fan Y, Tan T, Li R, **Zhao Y***, Yu Y*. New insights into the genic and metabolic characteristics of induced pluripotent stem cells from polycystic ovary syndrome women. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9:9(1):210. (IF: 7.5)

张浩琳，北京大学第三医院中医科，医学博士，博士后，主治医师，助理研究员。聚焦中药、针刺介入生殖内分泌疾病的临床疗效和机制研究，获批国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项子课题、国家自然科学基金面上/青年项目、中德 DAAD 项目、首都卫生发展科研专项、北京市自然科学基金等 9 项基金，以第一/通讯作发表 SCI 和核心期刊论文 20 余篇，其中被 *BMJ*, *Cell Rep*, *J Neurosci*, *Phytomedicine* 等 SCI 期刊收录 14 篇，Scopus h-index: 13，文章总被引次数 370 次，授权发明专利 5 项，作为主编出版专著《最强大脑使用手册》，作为副主编出版专著《妇科名家治疗不孕症验案集》（获北京大学医学出版基金资助）。

教育工作经历：

2020 年-至今，北京大学第三医院，中医科，主治医师

2015 年-2020 年，北京大学第三医院，中医科，住院医师

2013 年-2015 年，北京大学第三医院，妇产科，博士后

2008 年-2013 年，北京大学，神经生物学，博士

2003 年-2008 年，成都中医药大学，针灸推拿学，学士

开展课题：

1. 主持国家自然科学基金面上项目“基于肠道菌-胆汁酸-肠 FXR 通路探讨针刺改善多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的机制研究”，82174151，2022-2025，55 万元
2. 主持国家自然科学基金青年项目“前扣带回通过 HPO 轴参与针刺改善多囊卵巢综合征情绪和生殖障碍”，81603446，2017-2019，18 万元
3. 主持北京市自然科学基金青年项目“基于 DNA 甲基化探讨多囊卵巢综合征的表观遗传机制”，7174363，2017-2018，10 万元

4. 主持首都卫生发展科研专项项目“针刺治疗多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的随机对照试验研究”，2022-2-4098，2022-2024，32 万元
5. 主持中国博士后科学基金“多囊卵巢综合征传代模型的 DNA 甲基化研究”，2015M570904，2015-2015，5 万元

代表性论文：

1. Shao S, Zheng Y, Fu Z, Wang J, Zhang Y, Wang C, Qi X, Gong T, Ma L, Lin X, Yu H, Yuan S, Wan Y, **Zhang H***, Yi M*. Ventral hippocampal CA1 modulates pain behaviors in mice with peripheral inflammation. *Cell Rep.* 2023;42(1):112017. (IF: 8.8)
2. **Zhang H**, Wang W, Zhao J, Jiao P, Zeng L, Zhang H, Zhao Y, Shi L, Hu H, Luo L, Fukuzawa I, Li D*, Li R*, Qiao J. Relationship between body composition, insulin resistance, and hormonal profiles in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol.* 2023;13:1085656. (IF: 5.2)
3. Ye Y[#], Zhu YT[#], Xin XY, Zhang JC, **Zhang HL***, Li D*. Efficacy of Chinese herbal medicine for tPA thrombolysis in experimental stroke: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2022,100:154072. (IF: 7.9)
4. Ye Y[#], Zhou CC[#], Hu HQ, Fukuzawa I, **Zhang HL***. Underlying mechanisms of acupuncture therapy on polycystic ovary syndrome: Evidences from animal and clinical studies. *Front Endocrinol.* 2022,13:1035929. (IF: 5.2)
5. **Zhang HL**, Yi M, Li D, Li R, Zhao Y, Qiao J*. Transgenerational Inheritance of Reproductive and Metabolic Phenotypes in PCOS Rats. *Front Endocrinol.* 2020;11:144. (IF: 5.2)

辛喜艳，北京大学第三医院中医科，医学博士，副主任医师，副教授。北京中西医结合学会杰出青年专家，北京大学第三医院优秀教师。北京中西医结合学会生殖专业委员会常务委员兼秘书长，中华中医药学会生殖分会委员，北京中医药学会生殖分会委员，中华中医药学会慢病管理分会委员，世界中联慢病管理专业委员会常务理事，中国中药协会女性生殖健康药物研究专业委员会委员。北京中西医结合学会肿瘤康复分会委员，主编书籍 2 部，参编书籍 3 部。主持国家自然科学基金、首都医学发展基金、北京大学交叉医学研究等课题多项，发表学术论文 20 余篇。

教育工作经历:

2020年-至今, 北京大学第三医院, 中医科, 副主任医师

2015年-2020年, 北京大学第三医院, 中医科, 主治医师

2012年-2015年, 北京大学第三医院, 中医科, 住院医师

2009年-2012年, 北京中医药大学, 中医内科学, 博士

2006年-2009年, 北京中医药大学, 中医内科学, 硕士

2001年-2006年, 辽宁中医药大学, 中医学, 学士

开展课题:

1. 主持首都医学发展基金“补肾调血法不同干预时间改善DOR患者IVF-ET妊娠结局的非劣效随机对照研究”, 2022-2-4097, 2022-2024, 32万元

2. 主持国家自然科学基金应急管理项目“化痰通腑法改善脑卒中急性期神经功能缺损程度的大脑功能性网络机制研究”, 81541170, 2016-2016, 10万元

3. 主持北京大学医学部学科建设项目“基于脑电(EEG)和代谢组学技术研究星蒺承气汤改善脑卒中急性期神经损伤的作用机制”, BMU2018MX027, 2019-2019, 6万元

4. 主持北京大学第三医院种子基金“接受IVF_ET多囊卵巢综合征患者中医证候特征及相关因素研究”, Y82527-01, 2014-2015, 1万元

代表性论文:

1. Ye Y, Zhu YT, Zhang JC, Zhang HL, Fan RW, Jin YX, Hu HQ, **Xin XY***, Li D*. Burden and attributable risk factors of ischemic stroke in China from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Neurol.* 2023;14:1216777. (IF:3.4)

2. Ye Y#, **Xin XY#**, Zhang HL, Fan RW, Zhu YT*, Li D*. A modified mouse model of haemorrhagic transformation associated with tPA administration after thromboembolic stroke. *Heliyon.* 2023;9(1):e13102. (IF:4)

3. **Xin X**, Duan F, Kranz GS, Shu D, Fan R, Gao Y, Yan Z*, Chang J*. Functional network characteristics based on EEG of patients in acute ischemic stroke: A pilot study. *NeuroRehabilitation.* 2022;51(3):455-465. (IF: 2)

4. **Xin X**, Chang J, Gao Y, Shi Y. Correlation between the revised Brain Symmetry Index, an EEG feature index, and short-term prognosis in acute ischemic stroke. *J*

Clin Neurophysiol. 2017,34(2):162-167. (IF: 2.4)

5. **Xin X**, Gao Y, Zhang H, Cao K, Shi Y. Correlation of continuous electroencephalogram with clinical assessment scores in acute stroke patients. Neurosci Bull. 2012;28(5):611-7. (IF: 5.6)

祝雨田，北京大学第三医院中医科，医学博士、博士后，主治医师，助理研究员。临床擅长中西医结合诊治男、女生殖相关疾病、男性性功能障碍、前列腺疾病等。中华中医药学会青托人才、北京市科协青托人才，现任中国性学会中西医结合生殖医学分会、中医性学分会常委常委、副秘书长，中国性学会性医学分会委员，北京市健康教育学会生殖医学分会委员，北京预防医学男性健康管理与疾病防控专业委员会委员等多项任职。主持国家自然科学基金 1 项、北京市自然科学基金 1 项、参与科技部国家重点研发计划等课题 10 余项，先后在国内外核心期刊发表学术论文 20 余篇、其中 SCI 收录 8 篇，参编著作 3 部。参与获得北京医学科技奖二等奖、北京医学科技奖医学科普奖、浙江省科学技术进步二等奖等多个奖项。

教育工作经历：

2023 年-至今，北京大学第三医院，中医科，主治医师

2020 年-2023 年，北京大学第三医院，中医科，住院医师

2018 年-2020 年，北京大学第三医院，泌尿外科，博士后

2015 年-2018 年，北京中医药大学，中医外科学，博士

2008 年-2015 年，浙江中医药大学，中医妇科学，本硕连读

开展课题：

1. 主持国家自然科学基金青年项目“基于 miR-125b-2-3p 介导的线粒体凋亡通路探讨“菟丝子-枸杞子”药对改善生精功能的分子机制”，82104865，2022-2024，30 万元
2. 主持北京市自然科学基金青年项目“菟丝子-枸杞药对通过 miR-455-5p/PI3K 通路抑制生精细胞凋亡的机制研究”，7204329，2020-2021，10 万元
3. 主持中华中医药学会青年人才托举工程，2022-QNRC2-A06，2022-2024，3 万元
4. 主持北京市科协青年人才托举工程，BYESS2023175，2023-2024，3 万元

5. 主持北京大学第三医院临床重点项目“菟丝子-枸杞子通过影响线粒体功能改善衰老模型小鼠生精功能的研究”，BYSY2022068，2023-2025，10 万元

代表性论文：

1. **Zhu Y[#]**, Dong L[#], Wang J[#], Liu Q, Tong H, Li Y, Guan S. Semen Cuscutae-Fructus Lycii improves spermatogenic dysfunction by repairing the blood-testis barrier in rats according to in silico and in vitro methods. *J Ethnopharmacol.* 2021;274:114022. (IF:5.4)
2. Guan S[#], **Zhu Y[#]**, Wang J[#], Dong L, Zhao Q, Wang L, Wang B, Li H. A combination of Semen Cuscutae and Fructus Lycii improves testicular cell proliferation and inhibits their apoptosis in rats with spermatogenic dysfunction by regulating the SCF/c-kit--PI3K--Bcl-2 pathway. *J Ethnopharmacol.* 2020;251:112525. (IF:5.4)
3. Ye Y[#], Xin XY[#], Zhang HL, Fan RW, **Zhu YT^{*}**, Li D^{*}. A modified mouse model of haemorrhagic transformation associated with tPA administration after thromboembolic stroke. *Heliyon.* 2023,9(1):e13102. (IF: 4)
4. Ye Y[#], **Zhu YT[#]**, Xin XY, Zhang JC, Zhang HL^{*}, Li D^{*}. Efficacy of Chinese herbal medicine for tPA thrombolysis in experimental stroke: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2022,100:154072. (IF: 7.9)
5. Ye Y^{#*}, **Zhu YT[#]**, Tong HX, Han JY^{*}. The Protective Role of Immunomodulators on Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Hemorrhagic Transformation in Experimental Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020,11:615166. (IF: 5.6)

签字和盖章页

申请者：叶阳
 申报单位：北京大学第三医院
 项目名称：针刺对高龄 DOR 患者卵巢储备功能和妊娠结局影响的探索性前瞻性队列研究
 资助类别：开放基金

申请者承诺：

我保证申请书内容的真实性。如果获得基金资助，我将履行项目负责人职责，严格遵守有关规定，切实保证研究工作时间，认真开展工作，按时报送有关材料。若填报失实和违反规定，本人将承担全部责任。

签字

项目组主要成员承诺：

我保证有关申报内容的真实性。如果获得基金资助，我将严格遵守北京大学第三医院辅助生殖教育部重点实验室的有关规定，切实保证研究工作时间，加强合作、信息资源共享，认真开展工作，及时向项目负责人报送有关材料。若个人信息失实、执行项目中违反规定，本人将承担相关责任。

编号	姓名	工作单位名称	项目分工	每年工作时间(月)	签字
1	叶阳	北京大学第三医院	项目统筹	8	
2	赵越	北京大学第三医院	课题设计	6	
3	张浩琳	北京大学第三医院	病例收集	6	
4	辛喜艳	北京大学第三医院	质量控制	4	
5	祝雨田	北京大学第三医院	数据分析	4	
6					
7					
8					

申报单位承诺：

已按填报说明对申请人的资格和申请书内容进行了审核。申请项目如获资助，我单位保证对研究计划实施所需要的人力、物力和工作时间等条件给予保障，严格遵守有关规定，督促项目负责人和项目组成员以及本单位项目管理部门按照规定及时报送有关材料。

申报单位公章：

日期：

2023.12.11



首都卫生发展科研专项首都工

课题任务书编号	密级
首发 2022-2-4097	

首都卫生发展科研专项项目 任务书

(试行)

项目名称: 补肾调血法不同干预时间改善 DOR 患者 IVF-ET 妊娠结局的
非劣效随机对照研究

专业类别: 中医

项目类型: 自主创新

申报单位: 北京大学第三医院

项目负责人: 辛喜艳

联系人: 辛喜艳

联系电话: [REDACTED]

起止年限: 2022 年 01 月至 2024 年 12 月

北京市卫生健康委员会

二〇二〇年一月

首都卫生发展科研专项首都工

项目信息表

项目中文名称		补肾调血法不同干预时间改善 DOR 患者 IVF-ET 妊娠结局的非劣效随机对照研究										
项目英文名称		A non inferior Randomized controlled study of kidney-tonifying and blood-regulating therapies at different intervention times on improving IVF-ET pregnancy outcome in patients with DOR										
申报指南代码		妇产科疾病-自主创新-不孕症及相关疾病的临床研究										
项目申报单位	名称	北京大学第三医院										
	通讯地址	北京市海淀区花园北路 49 号				邮编	100191					
	单位类别	中央所属医疗机构	中央所属			组织机构代码	12100000400011489N					
	单位性质	差额拨款单位										
单位上级主管部门		北京大学										
合作单位	序号	单位名称										
项目负责人	姓名	辛喜艳	性别	女	出生年月	[REDACTED]						
	学历	博士										
	职称	副主任医师										
	联系电话	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]						
项目组成员		总人数	9 人	高级	5 人	中级	1 人	初级	1 人	其他	2 人	
投入人月数		95 人月 (本课题满月度工作量人员数)										
起始时间		2022 年 01 月			终止时间	2024 年 12 月						
项目活动类型		应用研究										
预期成果		新技术, 专利, 论文										
经费预算		41.6 万元			专项经费	32 万元						
					自筹经费	9.6 万元						
					其他经费	0 万元						

首都卫生发展科研专项首都工

<p>项目摘要 (400 字以内)</p>	<p>IVF-ET 是解决 DOR 患者不孕的主要手段之一，但卵巢反应低下、妊娠率低是瓶颈问题。中医药治疗是我国原创优势，补肾调血法为课题组前期研究形成的以月经周期序贯治疗为特色的 IVF-ET 前干预方法，可改善卵巢低反应、提高 IVF-ET 成功率，但由于干预时间较长，依从性较差。明确中医药干预时点，进一步优化治疗方案是提高妊娠率的关键。因此，本项目以接受 IVF-ET 的 DOR 患者为研究对象，通过非劣效随机对照研究，将患者分为试验组和对照组，分别于 IVF-ET 前 2 个月经周期和 3 个月经周期月经第 5 天予以补肾调血中药序贯治疗至 HCG 日，比较两组患者获卵数、优质胚胎率、Gn 用量和用药天数、HCG 日 E2、P 水平及临床妊娠率，并比较两组治疗方案依从性。验证 IVF-ET 前 2 个月经周期治疗方案在改善 DOR 患者妊娠结局方面可能不低于 3 个月经周期治疗方案，且依从性更高。研究结果将为 IVF-ET 前中医精准治疗提供可参考的依据。</p>
<p>关键词：（5 个以内）</p>	<p>卵巢储备功能低下；体外受精-胚胎移植；补肾调血法；妊娠结局</p>

发展科研专项首都工

展

首都卫生发展科研专项首都工

编写说明

(“编写说明”在系统填写后生成的任务书中就不要打印出来。)

1. 任务书甲方为北京市卫生健康委员会，乙方为项目承担单位。
2. 项目任务书编号按北京市卫生健康委员会统一编制的编号填写。
3. 项目密级由项目承担单位根据保密相关规定划定密级。
4. 项目本年度经费来源与支出预算，须与项目预算书一致。
5. 任务书编写流程：

(1) 项目负责人按照申报时原有用户名和密码登陆“首都卫生发展科研专项项目管理系统（网址：<http://www.bjhbkj.com:81/pub/toPubHome>）——申请人”填写本任务书；

(2) 项目负责人认真编写，对所填内容确认完整无误后，报项目承担单位。

(3) 项目承担单位审定任务书内容及经费预算（含匹配经费），签署项目承担单位意见，报北京市卫生健康委员会。

(4) 书面报送：申报单位统一将完成网上填报的申报书进行在线打印并上报。书面材料字体统一使用宋体小四，A4纸打印并装订成册（不另加封面），正本一式三份。正本内容应与网上填报的申报书内容一致。

首都卫生发展科研专项首都

一、目标与任务

1. 研究目标

1.1 明确补肾调血中药 IVF-ET 前干预 2 个月经周期在改善 DOR 患者卵巢低反应及妊娠结局方面的临床疗效是否不低于干预 3 个月经周期。

1.2 明确 DOR 患者 IVF-ET 前补肾调血中药干预 2 个月经周期治疗方案依从性是否高于 3 个月经周期，找准 IVF-ET 前中医干预的最佳时点，进一步优化治疗方案。

2. 研究内容（即研究什么，可分条阐述，说明要解决的主要技术难点和问题）

2.1 IVF-ET 前补肾调血中药不同干预时间对 DOR 患者卵巢低反应的影响
应用非劣效性随机对照试验方法，将患者分为试验组（2 个月方案组）和对照组（3 个月方案组），分别于 IVF-ET 前 2 个月经周期和 3 个月经周期的月经第 5 天予以补肾调血中药序贯治疗至 HCG 日。比较两组患者的卵巢储备功能、获卵数、优质胚胎率、促性腺激素（Gn）用量和用药天数、HCG 日 E2、P 水平、周期取消率及临床妊娠率，旨在揭示 IVF-ET 前补肾调血中药 2 个月治疗方案的临床疗效是否不低于 3 个月治疗方案。

2.2 IVF-ET 前补肾调血中药不同治疗时间临床依从性比较
将试验组依从性设置为：IVF-ET 前持续治疗满 2 个月的病例数/入组总例数，对照组依从性设置为：IVF-ET 前持续治疗满 3 个月的病例数/入组总例数，比较补肾调血中药不同治疗时间对患者依从性的影响。旨在揭示保证临床疗效的基础上，2 个月治疗方案临床依从性是否优于 3 个月治疗方案，从而优化治疗方案，提高疾病的治愈率。

3. 特色与创新点

3.1 研究问题是首都卫生发展科研专项中的重点研究方向

首都卫生发展科研专项首都工

本项目符合首都卫生发展科研专项重点研究方向：卵巢储备功能下降中医治疗方案优化及疗效评估研究。IVF-ET 是解决 DOR 患者不孕的主要手段之一，但卵巢反应低下、临床妊娠率低仍是瓶颈问题。中医药 IVF-ET 前干预有助于改善卵巢低反应、提高临床妊娠率，但目前治疗时间不统一，本研究专注于中医治疗方案的优化，明确中医药干预时点。

3.2 创新性的采用非劣效性试验研究中药不同干预时间对 DOR 患者妊娠结局的影响

既往文献报道中，DOR 患者 IVF-ET 前中药辅助治疗时间 1-3 个月不等，但多以 3 个月治疗方案为主，并无研究提示 3 个月治疗在改善 DOR 患者卵巢低反应、提高妊娠率方面较其它时间更有优势，且课题组前期研究发现 3 个月的中药治疗临床依从性较差。因此，本项目创新性的应用非劣效随机对照试验，探索 IVF-ET 前中药干预 2 个月的临床疗效可能不低于 3 个月，且依从性更好，研究结果有助于进一步优化治疗方案，减少患者经济负担。

二、研究方案与技术路线

1.研究方案

1.1 研究设计（包括研究开展的类型、研究假设及可能涉及的治疗方案）

1.1.1 研究类型

本项目采用单中心非劣效随机对照研究。项目中盲指标评价人员和数据分析人员。

随机分组方法：本研究由第三方统计学方法人员应用 SAS 软件，采用混合区组随机（区组大小为 4 和 6）方法编制随机分组编码，应用 REDCap 在线系统进行随机编码的隐藏。受试者在筛选过程中得到一个筛选编号，待正式入选后，在 REDCap 系统获取分组编码，被随机分入试验组或对照组。

1.1.2 研究假设

首都卫生发展科研专项首都

在卵巢储备功能减退拟行体外受精-胚胎移植的助孕者人群中，2个月治疗方案（试验组）在改善卵巢低反应、提高临床妊娠率方面可能不低于3个月方案（对照组），且治疗方案的依从性高于对照组。

1.1.3 治疗方案

（1）治疗药物

入组患者分为试验组和对照组，均应用补肾调血法进行治疗，试验组于IVF-ET前2个月开始治疗，对照组于IVF-ET前3个月开始治疗。补肾调血法即补肾养血活血中药根据月经周期序贯治疗改善卵巢储备功能，根据月经周期肾阴阳消长的特点，排卵前以补肾阴为主，排卵后以温肾阳为主，具体治疗方案如下：

排卵前方，二至丸合四物汤加减，月经第5天开始用药，连续服用10-15天：女贞子15g 墨旱莲10g 枸杞子15g 菟丝子20g 熟地15g 当归10g 白芍10g 生山药20g 覆盆子15g 山萸肉15g。

排卵后方，二仙促孕汤合四物汤加减，根据B超监测的卵泡发育和子宫内膜生长情况，排卵后连续服用10-15天：仙茅10g 仙灵脾15g 巴戟天15g 菟丝子20g 女贞子15g 紫石英15g 熟地15g 当归10g 白芍10g 川芎10g。

以上中药由本院统一代煎，每剂400ML，每日1剂，分早晚2次饭后1小时温服。

西医治疗方案：入组患者根据个体情况选择适宜的常规超促排卵方案。

（2）用药方法

符合入选标准的患者签订知情同意后，随机分为两组，均于月经第5天开始用药，先后应用排卵前方和排卵后方，月经期不服药。试验组IVF-ET前2个月开始中药干预，对照组IVF-ET前3个月开始中药干预，直至HCG日停药。随时记录服用期间是否自然妊娠及不良反应，及时处理。

1.2 研究对象（含纳入和排除标准）

以2022年1月至2024年12月就诊于我院生殖医学中心的拟行IVF-ET的DOR不孕症患者为研究对象。

诊断标准

首都卫生发展科研专项首都工

不孕症诊断标准：（参考全国高等医药院校教材《妇产科学》第六版）凡婚后有正常性生活未避孕，同居两年未受孕者，称不孕症。婚后未避孕而从未妊娠者称原发性不孕；曾有过妊娠而后未避孕连续 2 年不孕者称继发性不孕。

卵巢储备功能低下诊断标准：参考“博洛尼亚共识”和《高领妇女不孕症诊治指南》对 DOR 的诊断标准：年龄 > 35 岁的妇女、 $10\text{IU/L} < \text{bFSH}^* < 40\text{IU/L}$ 、 $\text{AMH} < 0.5\text{-}1.1\text{ng/mL}$ 、 $\text{AFC} < 4\text{-}6$ 个（以上四项满足一项即可，*月经第 2-5 天，空腹静脉血）；

肾虚证诊断标准：参照全国高等医药院校教材《中医妇科学》第七版，1993 年卫生部颁布《中药新药临床指导原则》和 1986 年修订的《中医虚证辨证参考标准》。

纳入标准

- （1）女性，年龄 ≥ 20 周岁且 ≤ 42 岁；
- （2）月经周期基本规律， $21\text{天} < \text{月经周期} < 35\text{天}$ ；
- （3）符合卵巢储备功能低下西医诊断标准；
- （4）符合中医肾虚证诊断标准；
- （5）拟行体外受精-胚胎移植助孕者；
- （6）自愿参加本项临床试验并签署书面知情同意书。

排除标准

- （1）既往 2 次及以上自然流产史者（不包括生化妊娠流产）或既往移植 3 次及以上未获得临床妊娠者；
- （2）卵巢早衰或卵巢促性腺激素抵抗综合征；
- （3）未经治疗的子宫畸形或异常：双子宫、纵隔子宫（完全或不完整）；
- （4）未经治疗的一侧或两侧输卵管积水（子宫输卵管造影检查证实）；
- （5）宫腔粘连、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、子宫内膜病变（粘膜下肌瘤、子宫内膜息肉等）、子宫肌瘤 $> 4\text{cm}$ ；
- （6）多囊卵巢综合征、高催乳素血症、高雄激素血症、甲状腺功能减退、肾上腺功能异常等内分泌疾病影响排卵者；
- （7）免疫因素、遗传因素或先天性生理缺陷所致卵巢功能异常的不孕患者；

(8) 曾接受过盆腔放疗者；

(9) 已知或怀疑患有性激素相关的恶性肿瘤；

(10) 对研究中涉及药物过敏或不能耐受者；

(11) 合并辅助生殖技术或妊娠禁忌症，如未控制的肝肾功能异常、糖尿病、高血压、甲状腺疾病、症状性心脏病、中重度贫血、恶性肿瘤病史或血栓栓塞史或血栓形成倾向，严重精神疾患、泌尿生殖系统急性感染、性传播疾病，具有吸毒等严重不良嗜好，接触致畸量的射线、毒物、药品（如强的松等激素，肾上腺素类，抗生素，高血压、心脑血管类，抗病毒类）并处于作用期，和子宫不具备妊娠功能或孕中躯体疾病不能承受妊娠；

(12) 近 30 天内服用其他补肾或影响药物疗效评价的中药或中成药；

(13) 研究人员认定不适于参加本研究的其他患者；

(14) 正在参加其它临床试验者；

(15) 不同意参与本研究或未签署知情同意书者。

1.3 观察指标和随访计划

1.3.1 观察指标

(1) 主要观察指标

治疗前后试验组与对照组的获卵数。

(2) 次要观察指标

①临床妊娠率：胚胎移植后 30 天行 B 超监测，记录临床妊娠结局，计算临床妊娠率。临床妊娠率=胚胎移植后 30 天内临床妊娠例数/胚胎移植的妇女人数；

②优质胚胎率（%）：优质胚胎数 / 正常受精卵裂胚胎数×100%；

③依从性：记录研究对象的持续治疗情况；

试验组依从性=持续治疗满 2 个月的病例数/入组总例数

对照组依从性=持续治疗满 3 个月的病例数/入组总例数

④促性腺激素（Gn）使用天数、Gn 用量；

⑤HCG 日 E2、P 水平；

⑥窦卵泡数（AFC）：中药干预前、后窦卵泡数的变化；

⑦FSH、LH、E2、AMH：中药干预前后指标变化；

首都卫生发展科研专项首都工

⑧卫生经济学指标：日均费用及总费用。

(3) 安全性指标

①血常规、尿常规、肝功能、肾功能；

②不良事件（随时记录）。

1.3.2 随访计划

鲜胚移植或冻胚移植（因某些因素当月无法移植）后 14 天行抽血检查 P、 β -HCG。若血结果确定妊娠，于 2 周后经阴道 B 超检查，若宫内见孕囊则为临床妊娠，确定有无宫外孕及着床胎数。确定临床妊娠者，随访其最终妊娠结局（是否流产/活产、分娩孕周及新生儿个数）、分娩情况（分娩方式及妊娠合并症）及子代情况（新生儿性别、体重、身长、是否存在出生缺陷、是否出现死产）。

具体观察指标及观察时点见表 1：

表 1 观察指标及观察时点

项目 \ 时点	入组当天 (月经 2-5d)	中药治疗 2/3 个月 (月经 2-5d)	HCG 日	取卵日 - 取卵后 1 周	移植 日	移植 后 14d	移植 后 30d	随访
一般情况	√	√						
知情同意	√							
窦卵泡数	√	√						
FSH	√	√						
LH	√	√						
AMH	√	√						
E2	√	√	√					
P			√					
β -HCG						√		
治疗情况	√	√	√		√	√	√*	
促排卵方案		√						
Gn 使用情况		√	√					
阴道 B 超	√	√					√*	
中医证候量表	√	√						
获卵数				√				
优质胚胎率				√				

移植情况					√			√
临床妊娠率							√*	
累计临床妊娠率								√
方案依从性			√					
安全性指标	√		√					
分娩及子代								√
√* - : 妊娠试验结果阳性时, 进行此操作。								

1.4 样本量的确定依据

根据文献【徐晨,王亮,李文,等.麒麟丸对卵巢储备功能减退患者体外受精-胚胎移植的影响[J].发育医学电子杂志,2016,4(03):158-161】中的研究结果,中药组的获卵数为 4.4 ± 2.2 个,假设本研究中试验组和对照组的主要疗效指标获卵数均与文献中相同,即为 4.4 ± 2.2 个,非劣效界值一般为均值的 5%-20%,即 0.11 个-0.88 个,本研究为探索性研究,非劣效界值取较大值,即设定非劣效界值(Δ)为 0.8 个,试验组和对照组样本量比例(k)为 1 :1,设定假设检验的 I 类错误 $\alpha=0.025$, II 类错误

$\beta=0.2$, 根据样本量计算公式:
$$n_2 = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(mean_1 - mean_2 + \Delta)^2}, n_1 = k \times n_2$$
 其中 $z_{1-\alpha}=1.64$, $z_{1-\beta}=0.84$, $\sigma = \sqrt{sd_1^2 + sd_2^2}$, 得到试验组和对照组的样本量均为 119。假定失访率为 10%, 则两组样本量至少需要 133, 共计 266 例。

1.5 统计分析方法

应用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析。所有进行随机分组并至少进行一次治疗的患者,按意向性治疗原则,按随机分组方案纳入全分析数据集(FAS)。完成治疗方案并根据实际的干预方案纳入符合方案集(PPS)。至少接受一次治疗,且有安全性指标记录的数据进行安全数据集(SS)分析。检验指标缺失时,根据前后该指标的值进行多重插补或进行末次结转,其它指标缺失时不进行填补。

基线分析中,定量数据先进行正态性检验,符合正态分布,采用均值±标准差表示,两组间比较采用 t 检验,不符合正态分布,采用中位数和四分位数表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类数据:采用频数、构成比进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。主要疗效指标临床妊娠率的分

首都卫生发展科研专项首都

析采用两组临床妊娠率差值的置信区间，如果置信区间的下限高于非劣效界值，认为非劣效假设成立。依从性分析采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。次要指标分析同基线分析方法。所有统计检验均采用双侧检验。

1.6 数据采集和管理

1.6.1 数据采集和录入

详细描述数据来源以及数据传递过程和手段，包括研究者根据受试者的原始观察记录，将数据及时、完整、正确、清晰地载入病例报告表。录入采用相应的数据库系统双人双机录入，之后对数据库进行两遍比对，期间若发现问题及时通知监查员，要求研究者做出回答。他们之间的各种疑问及解答的交换应当采用疑问表形式，疑问表应保存备查。

1.6.2 数据核查和管理

所有病例报告表经双份输入并核对无误后，由数据管理员写出数据库检查报告，其内容包括研究完成情况（含脱落受试者清单）、入选/排除标准检查、完整性检查、逻辑一致性检查、离群数据检查、时间窗检查、合并用药检查、不良事件检查等。

1.6.3 数据存档

病例报告表在按要求完成数据录入和核查后，按编号的顺序归档保存，并填有检索目录等，以备查考。电子数据文件包括数据库、检查程序、分析程序、分析结果、编码本和说明文件等，应分类保存，并有多个备份保存于不同磁盘或记录介质上，妥善保存，防止损坏。所有原始档案应按相应规定内的期限保存。

2.技术路线

该项目技术路线图以时间为横轴，包括干预方案与评价指标两条主线：

首都卫生发展科研专项首都工

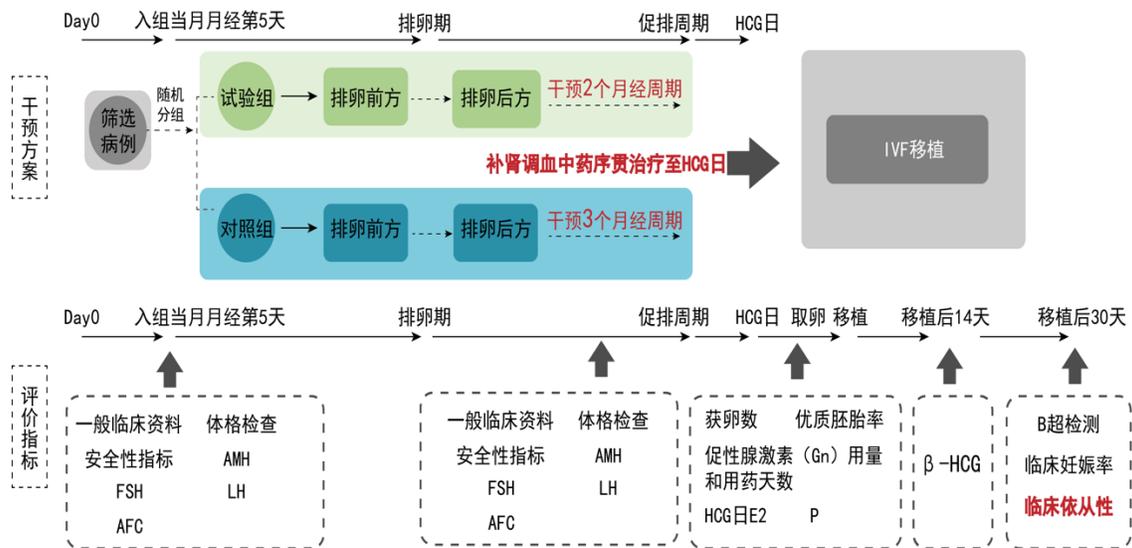


图 1

3. 临床研究过程中质量控制措施

3.1 定期召开课题方案研讨会及质量控制培训会

课题组在启动临床研究工作之前进行文献调研、专家咨询，邀请本研究领域专家对顶层设计进行论证。针对本研究的特点与难度，全面分析可能出现的问题，保证临床研究目标的实现。

3.2 定期进行研究人员培训，制定工作手册

注重加强对科研人员的培训，鼓励课题参与人员积极参加本项目相关的学术交流，提高科研人员素质，树立“质量第一”的科研理念，保证临床研究的一致性；根据研究方案制定《工作手册》，问题及时反馈，保证临床研究的质量。

3.3 详细记录试验过程与不良事件

3.3.1 详细记录试验过程

(1) 入组患者应每日填写服药日志，详细记录当日服药情况等问题；若患者由于自身或外界因素（发烧、服药后出现不良反应、外出等）未按时服药，应将原因记录在服药日志中；

首都卫生发展科研专项首都

(2) 对试验开始前已有的合并疾病或症状应详细记录，需继续使用或加用的药品或其它疗法，必须在病例报告中记录药品通用名和商品名或其它疗法名、用量、使用原因、使用次数和时间等，以便总结时加以分析和报告；

(3) 试验期间，不得合并使用影响疗效评价的药物或其他中医治疗方案；

(4) 外地患者采用邮寄药品方式，要求患者在服药完毕后将药品包装寄回。

3.3.2 合理处理不良事件和终止研究

(1) 服药后若出现不良反应不适合服药，应立即停止用药，严重者做脱落处理。

(2) 定义提前终止研究的原则及处理办法：试验中发现严重安全性问题，应及时终止临床试验；申请人要求终止或行政管理部门要求终止试验。

三、预期成果及考核指标

1.主要技术指标：包括新技术（含预防、诊断或治疗等）、新产品（含药品、医疗器械、院内制剂等）、计算机软件、新方法、技术标准（含临床路径、技术规范或操作指南等）、专利（含授权或受理）、论文、专著等。

(1) 优化后的治疗方案：针对行 IVF-ET 的 DOR 患者，明确中药最佳干预时机；

(2) 形成院内制剂：补肾调血中药 IVF-ET 前应用已有多年临床经验，并有课题组前期成果作为支撑，本项目实施期间，拟形成相关院内制剂；

(3) 论著：发表学术论文 5 篇，其中 SCI 2 篇，中文 3 篇；

(4) 专利：申请研究项目相关的专利 2 项。

2.人才队伍建设

(1) 培养交叉学科人才：从中医的临床实际出发，在多学科交流的过程中，注重边缘学科人才的培养，是多学科交叉、其他学科为中医临床研究服务的保障。通过本研究，将进一步提高课题组研究人员的科研能力，注重多学科人才的培养，

首都卫生发展科研专项首都

通过与我院生殖医学中心合作，培养综合型人才；

(2) 培养研究生 2 名：通过本课题的研究，培养中西医结合生殖医学方面的研究生 2 名；

(3) 培养高层次中医临床人才：鼓励课题组人员积极参与国家优秀中医临床人才研修，积极参与高级别的学术交流活动，并在大会发言。

3.社会效益和经济效益及项目推广前景

本项目的开展有助于进一步优化中医药介入 IVF-ET 的诊疗方案，减少 DOR 患者中医药干预时间，减轻患者经济负担。研究结果对于发挥中医药在妇产科学方面的优势、提高首都医学的学术地位具有重要意义。同时可减轻广大不孕患者多次进行试管婴儿带来的巨大精神负担，对促进家庭和谐、减轻家庭经济负担、促进首都医学发展、实现首善之区的建设目标具有积极的作用，因此，本项目具有很好的社会效益和经济效益。

本课题可取得一个较完善、可以大范围推广的、具有中医特色并与国际标准接轨的中药介入辅助生殖技术治疗方案。成果可作为临床实践的指导，尤其是用于大型综合医院长期单纯以西药治疗为主的生殖医学中心，成果可在行业和全国推广应用，具备重要的实用价值，这对于中医现代化以及进一步提高临床疗效，为人类健康服务具有重要的意义。

4. 其他应考核的指标

无

四、课题年度计划及年度目标

年度	时间 (年、月)	研究内容	预期目标	考核指标 (量化)
第一年	2022-01 至 2022-12	完成课题实施前的试验材料准备(召开课题方案研讨会暨课题启动会，制定工作手	举办会议 1 次；开始临床病例收集，完成总样本量 1/3	举办会议 1 次；完成总样本量 1/3

首都卫生发展科研专项首都工

		册、CRF 表等资料)；明确研究人员分工；开展临床研究。		
第二年	2023-01 至 2023-12	继续临床信息采集；召开课题中期评估会，对已完成的临床研究进行问题分析与总结；积极参与学术交流；撰写相关综述或论文；申请专利。	完成全部病例纳入；发表文章 2 篇；申请专利 1 项，举办会议 1 次；参加学术交流 2 人次。	发表文章 2 篇；申请专利 1 项；举办会议 1 次；
第二年	2024-01 至 2024-12	完成全部病例的短期随访；完成项目研究报告；举办课题总结会议，促进成果产出及成果推广；撰写学术论文及专利；参加学术交流。	完成病例短期随访；统计研究结果；发表学术论文 3 篇；申请专利 1 项；举办会议 2 次；参与学术交流 2 人次。	完成病例纳入及随访；项目总结报告；发表学术论文 3 篇；申请专利 1 项；

五、课题经费来源与支出预算

1、课题经费来源：		单位：万元			
来源		2022 年	2023 年	2024 年	合计
市财政科技经费		16	16	--	32
其他来源	国家有关部委拨款	0	0	0	0
	课题承担单位自筹经费	0	0	9.6	9.6
	其他	0	0	0	0
合计		16	16	9.6	41.6
2、课题经费支出：		单位：万元			
(1)、课题经费支出预算：					

首都卫生发展科研专项首都工

科目	经费来源	2022年	2023年	2024年	合计
设备费	市财政科技经费	0.0	0.0	-	0.0
	其他来源	0.0	0.0	0.0	
业务费	市财政科技经费	7.02	13.6	-	28.22
	其他来源	0.0	0.0	7.6	
劳务费	市财政科技经费	1.6	2.4	-	6.0
	其他来源	0.0	0.0	2.0	
间接经费	市财政科技经费	7.38	0.0		7.38
	其他来源	0.0	0.0	0.0	
其中, 绩效支出	市财政科技经费	5.535	0.0	-	5.535
	其他来源	0.0	0.0	0.0	
分项合计	市财政科技经费	16	16	0	32
	其他来源	0	0	9.6	9.6
合计		16	16	9.6	41.6

2. 设备购置费用明细: (设备费不能超过专项经费 10%)

名称	型号	数量	金额	资金来源	购买时间	主要用途

六、合作单位任务分工及经费分配

(如无合作单位, 可不填写, 如有合作单位, 还需提供合作意向书(需盖章)作为附件)

合作单位	任务分工	经费分配	合作意向书

其他附件:

七、项目组成员

项目申请人									
姓名	性别	年龄	职务/职称	业务专业	任务分工	为本项目 工作时间 (月)	所在单位	身份证号	签字
辛喜艳	女	39	副主任医师	中医科	统筹课题设计与实施	30	北京大学第三 院		
主要研究人员									
姓名	性别	年龄	职务/职称	业务专业	任务分工	为本项目 工作时间 (月)	所在单位	身份证号	签字
李东	女	56	主任医师	中医科	协助课题设计	3	北京大学第三 院		
李蓉	女	47	主任医师	妇产科	协助课题设计与方案指导	3	北京大学第三 院		

王洋	女	37	副主任医师	妇产科	临床病例收集	12	北京大学第三医院		
张浩琳	女	36	主治医师	中医科	临床病例收集、质量控制	12	北京大学第三医院		
樊瑞文	女	30	医师	中医科	课题管理与临床资料整理	12	北京大学第三医院		
陶立元	男	37	副研究员	预防医学与公共卫生学	临床研究方法设计	3	北京大学第三医院		
张家诚	男	23	研究生	中医科	临床病例收集	10	北京大学第三医院		
谢宛裔	女	25	研究生	妇产科	临床病例收集	10	北京大学第三医院		

首都卫生发展科研专项首都

八、签署意见

1. 单位学术委员会意见

公 章：
年 月 日

2. 单位伦理委员会意见（涉及伦理问题须单位伦理委员会讨论并出据审查意见复印件）

公 章：
年 月 日

3. 单位意见

主管院长（签 章）：	盖 章：
年 月 日	

首都卫生发展科研专项首都

九、任务书签订各方签章

甲方：北京市卫生健康委员会（公章）

负责人（签字）：

年 月 日

乙方：项目承担单位（公章）

负责人（签字）：

项目负责人（签字）：

年 月 日

发展科研专项首都工 畏

首都卫生发展科研专项首都

十、共同条款

甲乙双方共同遵守《首都卫生发展科研专项管理办法》（以下简称《办法》）和《首都卫生发展科研专项资金管理办法》：

1. 乙方必须按甲方要求编报年度计划执行情况、年度经费预算和有关统计报表及时提交甲方，逾期不报，甲方有权暂停拨款。

2. 任务执行过程中，乙方如需调整任务，应根据《办法》中有关规定，向甲方提出变更内容及其理由的申请报告，经甲方审核批准或备案后实施。未接到正式批准以前，乙方须按原任务书履行，否则后果由乙方负责。

3. 乙方因某种原因（如：与研究内容有出入、挪用经费、技术措施或某些条件不落实）致使计划无法执行，而要求中止任务，应视不同情况，部分或全部退还市财政专项经费；如乙方没有提出中止任务的要求，甲方可根据调查情况有权提出中止任务的处理意见。

4. 乙方承担任务所需经费请按《首都卫生发展科研专项经费管理办法》和承担单位科研经费管理制度进行管理和使用，保证专款专用。

5. 甲方根据北京市财政经费开支的规定，监督经费的使用情况。凡不符合规定的开支，甲方负责提出调整意见。必要时，有权直接提出调整或撤销意见。

6. 任务执行过程中，甲方无故中止任务时，所拨经费、物资不得追回，并承担善后处理所发生的费用。甲方提出变更任务书有关内容时，要与乙方协商达成书面协议，备案后实行。

7. 本任务书甲乙双方均负有相应的责任。若有争议或纠纷时，按《办法》有关条款处理。

8. 本任务书自双方签字盖章之日起生效，正式文本一式三份，甲方一份、乙方二份。

9. 本任务书如有未尽事宜，甲乙双方沟通、协商达成共识，可作为补充条款。

首都卫生发展科研专项首都

发展科研专项首都工 展