

从“瘀”论治卵巢过度刺激综合征 23 例临床研究

乌兰 齐丹 赵纯

(南京医科大学附属妇产医院暨南京市妇幼保健院, 江苏南京 210014)

摘要 目的:评价从“瘀”论治卵巢过度刺激综合征的有效性。方法:选取46例卵巢过度刺激症患者,随机分为治疗组与对照组各23例。治疗组给予自制中药养血化瘀合剂治疗,对照组给予阿司匹林治疗,治疗时间1周。检测2组周期妊娠结局、排卵率、周期放弃率、卵泡增大的数量以及血清雌二醇(E_2)、血管内皮生长因子(VEGF)、白介素-6(IL-6)水平。结果:治疗组周期放弃率和增大卵泡数均显著低于对照组($P<0.05$);治疗组血清 E_2 、VEGF、IL-6水平及腹围、盆腔积液等临床指标均显著低于对照组($P<0.05$)。结论:从“瘀”论治卵巢过度刺激综合征疗效显著,能显著降低患者的多项炎症因子水平,且能提高排卵率、降低周期放弃率,而不影响临床妊娠率。

关键词 卵巢过度刺激综合征 养血化瘀合剂 从瘀论治 血清雌二醇 血管内皮生长因子 白介素-6

中图分类号 R711.750.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)12-0039-04

卵巢过度刺激综合征(OHSS)是在实施辅助生殖过程中的主要医源性并发症。在临床超促排卵药物作用下,大量卵泡快速发育,而卵泡黄素化之后,会分泌大量的多肽,促进血管新生,使血管渗透性显著升高,从而导致血管内液向第三间隙渗漏,产生胸、腹积水和心包积液。若不及时治疗,极易导致心、肝、肾等脏器功能的损害,严重者甚至会产生血栓栓塞,危及生命。我国传统中医药论治卵巢过度刺激综合征,认为发病之初脉络瘀滞,时日一长则机体内水液积聚。基于此,本研究拟通过中、西药物对OHSS进行治疗,检测受试者周期妊娠结局、排卵率、周期放弃率、卵泡增大的数量及血清中雌二醇(E_2)、血管内皮生长因子(VEGF)、白介素-6(IL-6)水平,探讨从“瘀”论治OHSS患者的临床有效性,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为2016年6月至2018年6月就诊于我院生殖医学科门诊进行体外受精-卵巢刺激(IVF-COS)(标准长方案)治疗,且发生轻、中度OHSS的患者,共46例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组各23例。治疗组平均年龄(28.33 ± 0.41)岁,平均体重指数(BMI)(22.63 ± 2.27) kg/m^2 ,平均不孕年限(1.87 ± 1.01)年;对照组平均年龄(28.21 ± 0.36)岁,平均BMI(23.08 ± 2.07) kg/m^2 ,平均不孕年限(1.80 ± 0.97)年。2组患者在年龄、平均体重指数、不孕年限等方面比较无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。参与试验

的患者均签定知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 OHSS分级标准^[1] 依据Golan分类OHSS的方法,将患者分成轻、中、重、危四度, I~VI六个等级。(1)轻度: I级者为卵巢增大,伴有腹胀和不适; II级为在I级基础上,尚有恶心、呕吐、腹泻,卵巢体积出现不同程度增大且直径 $\leq 5\text{cm}$,并且血中 E_2 水平不小于 $1500\text{pg}/\text{mL}$ 。(2)中度:轻度OHSS症状加重为III级,超声检测有腹水发生,卵巢直径在 5cm 到 12cm 之间。(3)重度:有OHSS胸、腹水及卵巢增大超过 12cm 的归为IV级; V级为血细胞比容不小于45%,白细胞计数不少于 $15 \times 10^9/\text{L}$,肾功能损害,无尿或少尿,在IV级的基础上出现血液浓缩甚至血栓。(4)危重: VI级为张力性腹水,血细胞比容大于55%,白细胞计数大于 $25 \times 10^9/\text{L}$,肌酐水平大于 $1.6\text{g}/\text{L}$,且肌酐清除率小于 $50\text{mL}/\text{min}$,并伴有急性呼吸窘迫综合征和血栓栓塞。

1.2.2 IVF-COS方案标准 从月经第4天至第5天始,给予克罗米芬(CC)或来曲唑(LE)口服5d,通过超声监测卵泡生长发育情况,适当调整人绝经促性腺激素(HMG)的用量和使用时间,当超声检查发现有优势卵泡直径发育达到 18mm 以上时,肌注人绒毛膜促性腺激素(HCG)5000或10000IU,指导夫妻同房,至优势卵泡排出卵巢之后,连续12d黄体酮健黄治疗,排卵后第14天检查血清中 β -HCG水平。

1.3 纳入标准 (1) COS治疗周期月经第3天性激素水平保持在正常范围;(2) COS治疗周期中双侧卵

巢直径大于12mm的卵泡达3个以上;(3)配偶精液正常;(4)OHSS属轻、中度者。

1.4 排除标准 (1)患有输卵管阻塞性不孕症的患者或者患有其他原因不孕症(如男方精子异常或者免疫性不孕及不明原因的不孕)者;(2)有严重的肝脏、肾病及原发性心血管疾病的患者;(3)COS治疗月经期内分泌异常者;(4)自动退出临床研究。

2 治疗方法

2.1 对照组 常规COS方案促排,周期中发生轻、中度OHSS的患者,取卵后每天给予阿司匹林100mg,持续服用1周。

2.2 治疗组 常规COS方案促排,周期中发生轻、中度OHSS的患者,取卵后给予我院自制中药养血化瘀合剂治疗。方药组成:当归10g,川芎10g,桃仁10g,炮姜1.5g,益母草30g,炙甘草3g。由南京市妇幼保健院制剂室煎制,浓煎至100mL,分装两袋,受试者每日早、晚各服1次,每日1剂,持续服用1周。

3 疗效观察

3.1 临床妊娠率诊断标准 排卵14d后采血检测血中 β -HCG阳性,且排卵后4周通过阴道超声检查,观察子宫腔内有妊娠囊及胎心搏动则判定为妊娠。

3.2 观察指标 (1)COS周期结局的比较;(2)直径 ≥ 16 mm卵泡数比较;(3)血清 E_2 、VEGF、IL-6水平的比较;(4)治疗前后腹围计数的比较;(5)治疗前后盆腔积液的比较。

3.3 统计学方法 所有数据均运用SPSS统计分析,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验或秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组COS周期结局比较 见表1。

表1 治疗组与对照组COS周期结局比较 (例)

组别	例数	排卵率	临床妊娠率	周期放弃率
治疗组	23	52.2% (12) [△]	13.0% (3)	30.4% (7) [△]
对照组	23	34.8% (8)	8.70% (2)	47.8% (11)

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.4.2 2组直径大于16mm卵泡数量比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后直径大于16mm卵泡数量比较 $(\bar{x} \pm s)$ 个

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	23	2.23 \pm 1.54	4.89 \pm 1.86 ^{*△}
对照组	23	2.31 \pm 1.47	7.81 \pm 2.13 [*]

注:与本组治疗前比较, $*P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.4.3 2组血清 E_2 、VEGF、IL-6水平比较 见表3。

表3 治疗组与对照组治疗前后血清 E_2 、VEGF、IL-6比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	E_2 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
治疗组	23	治疗前	1105.84 \pm 760.33	499.80 \pm 87.13	39.12 \pm 4.21
		治疗后	1996.14 \pm 972.43 [△]	555.99 \pm 110.05 [△]	42.72 \pm 5.92 [△]
对照组	23	治疗前	1202.91 \pm 690.47	481.52 \pm 79.79	38.58 \pm 4.98
		治疗后	2890.72 \pm 818.09 [*]	636.22 \pm 138.15 [*]	46.20 \pm 6.40 [*]

注:与本组治疗前比较, $*P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.4.4 2组腹围计数、盆腔积液比较 见表4。

表4 治疗组与对照组治疗前后腹围计数、盆腔积液比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	腹围计数 (cm)	盆腔积液 (mL)
治疗组	23	治疗前	82.33 \pm 10.12	68.23 \pm 9.12
		治疗后	75.19 \pm 8.99 ^{*△}	49.43 \pm 9.67 ^{*△}
对照组	23	治疗前	81.96 \pm 9.68	69.56 \pm 9.68
		治疗后	80.01 \pm 9.15 [*]	58.85 \pm 7.33 [*]

注:与本组治疗前比较, $*P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

4 讨论

现代医学治疗OHSS主要是对症治疗,着眼于改善患者症状,以临床体征采取对应的综合性治疗措施,缺乏针对患者本身设计个体化的特异性对因治疗。处理方式主要有鼓励患者多卧床休息、提升血容量、排出腹水,防治血栓栓塞的发生等,但疗效不尽人意。此外,用于特异性治疗OHSS的抑制前列腺素药物如消炎痛、糖皮质激素、血管紧张素转化酶抑制剂等均不可避免地涉及孕妇妊娠安全性问题,故应用于临床OHSS患者亦均有不同程度的限制性,又因为本病发生及伴随症状的危重性,因此探索有效的治疗监测手段已成为一个亟待解决的重要难题。

与西医不同的是,我国传统中医药论治卵巢过度刺激综合征,以中医学“天人合一”的整体概念出发,以“正本清源”为中心思想,重点在于调整人体阴阳平衡,改善整体气血状态,提升整体免疫力,固本培元地治病防病。中医药治疗卵巢过度刺激综合征优势在于副作用小,对因施治,特异性改善患者失调体质,使患者内分泌恢复到正常水平,因而对卵巢过度刺激综合征有更好的治疗效果,且避免了西药对妊娠周期的副作用,与不孕症的辅助生育技术相互协作,为广受不孕症困扰的患者提供一个全新的行之有效的方法。

中医学中瘀证多指由气机郁滞导致机体血气运行受阻而表现出的症候,多由情绪抑郁、外邪入侵,造成肝气郁结不舒所致。肝主藏血,喜条达而恶抑郁,调畅血气,主司情绪,情绪抑郁或有外邪入侵则

易郁结肝气,肝失疏泄,使人烦躁易怒,胸胀肋闷;又因气为血之帅,若肝气郁结,迁延不愈,必然导致血瘀,久之积块;肝司藏血,是妇女经血的来源,若肝血瘀积不畅,则会阻碍经血顺利下行,经血不畅导致诸多妇科疾病如月经失调、痛经等。津液随气而行,体内津液的分布流转需要气的运行,所谓水随气行,当气的运行不平时,人体内津液流转分布亦受到影响,而气不行水则会导致诸多病症的发生。OHSS病人发病之初脉络瘀滞,时日一长则机体内水液积聚,所以OHSS治疗中需要活血理气,使气血通畅从而避免因病症引发的水湿积聚。故治疗本病应首重活血化瘀,调节冲任二脉,畅通血气,血气畅通则水湿壅滞之症自解矣。此外,OHSS发病过程中,机体在促排卵药物的使用下,因过度刺激而造成体内气血运行紊乱,再加上患者大部分存在心情紧张抑郁的情况,肝的负担加重。所以在治疗过程中,运用理气活血的中药,可使气血活络,防止水湿壅滞而达到治疗OHSS的目的。本研究中,养血化瘀合剂由当归、川芎、桃仁、炮姜、益母草、炙甘草等组成,从治“瘀”入手。研究结果显示,治疗组排卵率显著高于对照组,说明中药治疗能够提高排卵率,降低周期放弃率。从大于16mm的卵泡数量及血中E₂水平比较上来看,中药可以减少OHSS异常增大的卵泡数量且降低E₂的血清水平。在腹围计数、盆腔积液指标上,治疗组治疗效果亦显著高于对照组,表明中药对降低腹围、减少盆腔积液的效果均优于西药组。

既往有关中医药治疗机制的探讨中,大量的实验已经证明中医药能够调节内分泌,改善整体内部环境,能有效调节改善机体生殖功能^[2-4]。研究发现,中药补肾活血的使用,能激活下丘脑-垂体-性腺轴的生理功能^[5-6]。而除此之外,还需要卵巢局部的细胞因子协同作用,才能使机体达到最好水平。在卵巢内,各种细胞因子调节促性腺激素的生理作用,或通过自分泌或者旁分泌进行调节。本研究发现,运用活血理气中药能改善卵巢局部内分泌环境,促进卵泡生长发育。现代实验研究证明,VEGF在血管生成中发挥着十分关键的作用^[7-10],OHSS发生的过程中,卵巢黄素化颗粒细胞产生过多的VEGF会引起血管通透性显著升高,而VEGF产生是具有HCG时间和剂量依赖性的^[8]。而不孕患者在接受超排卵治疗过程中,卵巢在对于HCG刺激的反应显著地提升了,对患者使用HCG后,卵巢内VEGF的水平显著升高,在OHSS的发生发展中产生着重要影响^[11]。IL-6是在机体免疫系统中发挥重要作用的细胞因子,它具有多种生理作用,包括可促进细胞的增殖和分化,研究

发现IL-6在排卵、新生血管生长的过程中都发挥着重要作用^[12]。McClure等^[13]的研究发现,在卵泡发育过程中,IL-6水平在新生血管生长时明显升高,却不激活内皮细胞发生增殖^[14],其可能机理是提升VEGF的表达水平从而激活血管新生过程^[15]。本研究发现,中药从“瘀”论治相对于常规西药能够显著降低VEGF与IL-6细胞因子的水平,减轻OHSS患者的症状。综上所述,中药养血化瘀合剂治疗OHSS的机理可能是通过活血理气化瘀调理患者内环境,使卵巢内的细胞因子表达回归到正常水平,使得气血通畅,脏腑阴阳调和,机体水液运化平衡,对卵巢内VEGF、IL-6细胞因子的表达进行调控,降低OHSS的致病因素。

中药诊治讲求从宏观入手,标本兼治,有整体调节之优势,若与西药联用,在提高疗效的同时,可降低西药用量及减少西药引起的毒副作用,并减轻患者经济负担。中医药是座大宝库,对于许多疾病的治疗有很好的疗效,但对其机理的研究仍有待阐明。随着分子生物学在中医药治疗机理探索方面的应用逐步深入,将会极大丰富和发展相关基础理论,为中医药的应用和发展做出贡献。

参考文献

- [1] GOLAN A, RON-EL R, HERMAN A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1989, 44 (6): 430.
- [2] 李桂娟, 史小林, 张亚滨, 等. 中草药促排卵汤对小鼠卵巢及子宫内膜作用的组织化学研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 1995 (6): 429.
- [3] 崔薇, 孙伟, 刘莉莉, 等. 电针干预对体外受精-胚胎移植患者的作用研究[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22 (24): 3403.
- [4] 闫怀士, 刘雨生. 针灸促排卵临床概况[J]. *上海针灸杂志*, 2005, 24 (2): 40.
- [5] 马渊, 周文霞, 程军平, 等. 六味地黄汤对悬吊应激小鼠下丘脑-垂体-卵巢轴激素的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2002, 8 (6): 18.
- [6] 张明敏, 黄光英, 陆付耳, 等. 补肾益气活血汤对多次助孕技术失败患者结局的影响[J]. *微循环学杂志*, 2002, 12 (2): 10.
- [7] AL-INANY HG. Human albumin is effective in prevention of severe OHSS[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, 80 (10): 878.
- [8] 周灿权, 于从一, 庄广伦. 血管内皮生长因子在卵巢过度刺激综合征发病机制中作用的初步研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2001, 6 (11): 654.
- [9] ABRAMOV Y, BARAK V, NISMAN B, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Fertil Steril*, 1997, 67 (2): 261.
- [10] ARTINI P G, MONTI M, FASCIANI A, et al. Vascular

宁心法在胎动不安治疗中的应用

——附 28 例临床资料

邹奕洁 赵娟 胡荣魁 王飞虹 郭银华 谈勇 周阁

(江苏省中医院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:观察宁心法在胎动不安治疗中的临床疗效。方法:选择胎动不安患者 84 例为研究对象,随机分为治疗组(采用黄体酮+益肾宁心安胎方治疗) 28 例、对照 1 组(采用黄体酮治疗) 27 例及对照 2 组(采用黄体酮+益肾安胎方治疗) 29 例,比较 3 组患者治疗天数、中医证候积分差值、出血持续时间、腹痛持续时间;此外,对于服用中药的 2 组患者随访至分娩,比较 2 组晚期妊娠出血、早产、低出生体重、新生儿出生缺陷等发生情况。结果:(1) 治疗组、对照 1 组、对照 2 组痊愈率相似;(2) 在腹痛持续时间、中医证候积分差值和治疗天数方面治疗组、对照 2 组与对照 1 组相比均具有显著性差异 ($P < 0.05$),且治疗组在中医证候积分差值和治疗天数方面与对照 2 组比较有显著性差异 ($P < 0.05$);(3) 治疗组及对照 2 组患者在妊娠晚期出血、早产、低出生体重、新生儿出生缺陷等方面均具有良好的安全性。结论:宁心法在胎动不安的治疗中具有重要价值,可显著改善临床症状及缩短治疗时间。

关键词 胎动不安 益肾宁心安胎 中药复方 黄体酮注射液 地屈孕酮片

中图分类号 R741.210.5 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2018)12-0042-03

早期先兆流产是指妊娠 12 周前出现少量阴道流血,常伴有下腹痛或腰痛,而无妊娠物的排出^[1],属于中医妇科学“胎漏”“胎动不安”范畴,是中医临床的常见病证。近 10 年的临床研究表明,中药保胎方较之经典的西药黄体酮、绒毛膜促性腺激素、阿司匹林等对预防自然流产有同样的疗效,并能有效改善出血及腹痛、腰酸等临床症状^[2-4],因此中药保胎一直

是体现中医妇科特色与优势的重要内容之一。

胎动不安辨证多责之肾气不足,冲任不固,临床使用频率最高的是寿胎丸、胎元饮等^[3,5]。国医大师夏桂成认为肾虚胎元不固虽为关键病机,但临证不可不重视宁心,并提出:“交通心肾,方能稳固安胎。”但临床医生多因宁心清心剂偏于沉降、味苦性寒,虑其克伐脾阳,且在经典医籍中记载不多,或质疑其安

endothelial growth factor, interleukin-6 and interleukin-2 in serum and follicular fluid of patients with ovarian hyperstimulation syndrome[J].Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 101 (2): 169.

[11] NEULEN J, YAN Z, RACZEK S, et al. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80 (6): 1967.

[12] COHEN T, NAHARI D, CEREM L W, et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor[J]. J Biol Chem, 1996, 271 (2): 736.

[13] MCCLURE N, HEALY D L, ROGERS P A, et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Lancet, 1994,

344 (8917): 235.

[14] GÓMEZ R, SIMÓN C, REMOHÍ J, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Activation Induces Vascular Permeability in Hyperstimulated Rats, and this Effect Is Prevented by Receptor Blockade[J]. Endocrinology, 2002, 143 (11): 4339.

[15] 董朝彤, 薛晴. 卵巢过度刺激综合征发病机制的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25 (11): 791.

第一作者: 乌兰 (1977—), 女, 医学博士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗妇产科疾病。

通讯作者: 齐丹, 医学博士, 主治医师。
425256700@qq.com

收稿日期: 2018-08-07

编辑: 傅如海 岐轩