

“姜黄四物汤”预防卵巢过度刺激综合征 110例临床研究

李晓琴 张新东 孙超峰 周建军 孙海翔

(南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏南京 210008)

摘要 目的:观察中药姜黄四物汤对体外受精-胚胎移植过程中卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生率及妊娠结局的影响,为预防OHSS提供一种临床治疗思路。方法:将218例患者随机分为治疗组110例和对照组108例,从注射促性腺激素日开始,治疗组口服姜黄四物汤,对照组口服阿司匹林,直至取卵后3日。检测患者注射HCG扳机日血清E₂水平,取卵日B超监测卵巢体积,记录获卵率、获胚率,比较2组患者OHSS发生率、周期取消率及妊娠结局。结果:治疗组较对照组能显著降低血清E₂水平($P<0.01$),减少获卵数($P<0.01$);治疗组较对照组能显著降低OHSS发生率($P<0.01$)、周期取消率($P<0.01$)及流产率($P<0.05$)。结论:姜黄四物汤可以显著降低卵巢过度刺激综合征的发生,且不降低体外受精-胚胎移植患者获胚率及临床妊娠率,可能与姜黄四物汤稳定卵巢,避免过多卵泡发育,降低E₂水平有关,值得进一步研究推广。

关键词 卵巢过度刺激;姜黄四物汤;妊娠结局;体外受精-胚胎移植;并发症;中西医结合疗法;血清雌激素

中图分类号 R711.750.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)10-0036-03

基金项目 江苏省医院协会医院管理创新研究课题(JSYGY-3-2018-352)

卵巢过度刺激综合征(Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)是体外受精-胚胎移植(IVF-ET)周期较为常见的并发症之一,尤其在高危人群(年龄<35岁,瘦小,多囊卵巢综合征)患者发生率可高达16%^[1]。OHSS主要病理变化为毛细血管通透性增加,血管稳定性失衡,血管内液外渗,造成一系列临床症状,甚至危及生命。OHSS作为医源性疾病,预防重于治疗,但目前临床还缺乏有效的预防办法。近年来,笔者从维持血管稳定性的思路出发,辨病(血管稳定性)与辨证相结合,临床运用自拟活血化瘀中药姜黄四物汤用于体外受精-胚胎移植患者以预防OHSS的发生,结果取得较好效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为2016年11月至2017年5月在我院生殖医学中心行试管婴儿/二代试管婴儿(IVF/ICSI)的218例“OHSS高风险”患者,于降调开始日,按照随机数字表法,将患者分为治疗组和对照组。治疗组110例:平均年龄(28.31 ± 3.61)岁;平均不孕年限(3.21 ± 1.22)年;平均体重指数(BMI)(23.33 ± 3.51) kg/m²;平均卵巢基础小卵泡(AFC)计数(22.17 ± 2.11)个。对照组108例:平均

年龄(29.27 ± 3.14)岁;平均不孕年限(3.08 ± 1.57)年;平均BMI(22.83 ± 3.12) kg/m²;平均AFC计数(22.61 ± 2.18)个。2组患者一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 卵巢过度刺激综合征诊断及分级标准 参考Golan及Rizk的分类方法^[2-3],将卵巢过度刺激综合征分为轻、中、重度。轻度:出现轻度腹胀或不适(恶心、呕吐、腹泻等),卵巢体积轻度增大(<7cm),血白细胞计数轻度升高;中度:轻度表现+B超证实有腹水,卵巢体积增大(7~12cm),血白细胞计数< $15\times 10^9/L$;重度:轻中度症状+难以缓解的恶心、呼吸困难、晕厥、严重腹痛、张力性腹水,卵巢体积>12cm,血白细胞计数> $15\times 10^9/L$ 。

1.3 纳入标准 月经3~5天B超监测AFC计数,单侧AFC ≥ 12 或双侧相加 ≥ 20 ;年龄 ≤ 35 岁;其他不孕病因主要合并输卵管因素和(或)男方因素。

1.4 排除标准 子宫内膜异常及子宫器质性病变;反复种植(移植次数 ≥ 2 ,且胚胎数 ≥ 4 枚)失败患者;3个及以上重复周期患者。

2 治疗方法

所有入选患者均采用GnRH-a长方案,于上一月

经周期2~4天,注射长效GnRH-a(达必佳3.75mg/支)进行降调。1个月后进行B超和基础性激素水平测定,若双侧卵泡直径<5mm,子宫内膜厚度<5mm,雌二醇(E_2)<20ng/mL, LH<5IU/L,提示降调达标。降调理想后,给予患者促性腺激素(Gn,果纳芬),根据卵泡发育情况及激素水平调整Gn用量,当18mm以上卵泡数达到3个以上,停Gn,并于当晚注射绒毛膜促性腺激素(HCG)5000~10000U,36h之后B超引导下穿刺取卵,3~5h左右受精,72h后进行胚胎移植,剩余胚胎冷冻保存(凡取卵后3日,综合考虑患者激素水平及OHSS发生等因素,决定是否取新鲜胚移植)。移植14d,HCG升高者(>10mIU/mL)为生化妊娠,移植5周B超检查显示孕囊及胎心搏动者确认为临床妊娠。如果怀孕,随访至胎儿出生。

2.1 治疗组 自Gn超排卵第1天,给予我院用于预防OHSS发生的经验方——姜黄四物汤口服。药物组成:姜黄20g,郁金10g,莪术10g,赤芍10g,当归10g,川芎5g,生地10g,黄芪15g,益母草20g。随症加味:腹胀加乌药10g;失眠加茯神10g。上述中药均采用江阴天江药业公司生产的中药配方颗粒,每日1剂,早晚分次温水冲服,直到取卵后3日。

2.2 对照组 自Gn超排卵第1天,给予阿司匹林(批号018170987,石药集团生产)口服,1次1片,1日2次,直至取卵后3日。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)记录并比较2组患者一般情况、临床症状。(2)行B超监测卵巢大小、胸腹水量,进行OHSS程度分级,计算OHSS发生率。(3)于HCG扳机日检测2组患者血清雌激素(E_2)水平,有OHSS倾向的患者检查血常规并记录白细胞水平。记录分析2组患者平均获卵数(获卵数/取卵人数)、平均获胚率(胚胎数/获卵数)、鲜胚移植周期取消率(不移植周期数/取卵总周期数)、临床妊娠率(临床妊娠数/植入总周期数)、流产率(流产数/临床妊娠数)。

3.2 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件进行处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,计数资料采用卡方检验,累计频数<5时,采用Fisher精确概率法,以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组促排卵结果比较 治疗组较对照组能显著降低HCG扳机日血清 E_2 水平,减少平均获卵个数

(P 均<0.01)。说明服用中药后,卵巢处于相对稳定的状态(相对应于“高反应性卵巢”),注射Gn后,卵泡发育数量减少, E_2 异常增高的程度被控制,所以获卵数有所下降,但是发育卵泡的质量更好,单位数目卵子的成胚率更高。见表1。

表1 治疗组与对照组治疗前后促排卵结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HCG扳机日 E_2 (pmol/L)	获卵数(个)	获胚数(个)
治疗组	110	3277.92±1966.19*	13.98±6.02*	5.96±3.03
对照组	108	4016.71±2212.09	15.92±5.40	6.28±2.97

注:与对照组比较,* $P<0.01$ 。

3.3.2 2组OHSS发生率及临床结局比较 治疗后,治疗组较对照组能显著降低OHSS发生率($P<0.01$)、周期取消率($P<0.01$)及流产率($P<0.05$)。说明中药姜黄四物汤具有显著的预防OHSS发生,降低鲜胚移植周期取消率,减少流产发生的作用。见表2。

表2 治疗组与对照组治疗后OHSS发生率及妊娠结局比较 例(%)

组别	例数	OHSS发生率				周期取消率	临床妊娠率	流产率
		总计	轻度	中度	重度			
治疗组	110	39 (35.45)*	28 (71.79)	9 (23.07)	2 (5.12)	32 (29.09)*	66 (84.61)	3 (4.55)#
对照组	108	73 (67.59)	50 (68.49)	19 (26.03)	4 (5.48)	59 (54.62)	41 (83.67)	4 (9.70)

注:与对照组比较,# $P<0.05$,* $P<0.01$ 。

4 讨论

OHSS是体外受精-胚胎移植周期较为常见的并发症,也是最严重的医源性疾病之一,其发病机制至今尚未完全明确,可能与促排药物的使用及患者的“高反应性卵巢”有关。OHSS的特征为过多的卵泡发育、卵巢体积显著增大,其主要病理变化血管通透性增加,体液从血管内转移到第三间隙,出现腹水,胸腔积液,少尿,电解质紊乱,肝肾功能受损,血液浓缩及血栓形成等,严重者可危及生命,已成为生殖医学界密切关注并亟须解决的问题。OHSS作为医源性疾病,重在预防。既往的研究多集中于OHSS的治疗方面,即OHSS发生后,针对OHSS的临床症状进行干预治疗,缓解症状,防治并发症。现代医学的三级预防原则包括“未病先防”、“已病防传”、“既病防变”,与中医学“治未病”理念高度契合,也是中医药的特色诊疗阵地。我院在长期的诊疗实践中,从中医学汲取学术精华,积极贯彻“治未病”诊疗理念,加强临床护理干预,将OHSS临床症候群归属于“癰瘕”“水肿”范畴,采用姜黄四物汤治疗预防OHSS的发生,取得显著效果。

《金匱要略·水气病脉证并治》云:“血不利则

为水。”超排卵过程中,由于E₂及血管活性物质的异常升高,血供通透性增高,血浆外渗,形成瘀血,血不利则病水,发为水肿。因此,气滞血瘀,血管内液外渗,可能是OHSS的基本病机之一。姜黄四物汤是在中医经典名方四物汤(赤芍、当归、川芎、生地)的基础上,重用姜黄、郁金、莪术等含姜黄素比较高的药物,本着辨病与辨证相结合,现代与传统相结合的思路组方而成。方中姜黄、郁金、莪术均含有姜黄素,姜黄素已被现代中药药理证实具有稳定血管,降低OHSS模型鼠毛细血管的通透性,预防OHSS发生的作用^[4]。四物汤中赤芍、当归、川芎、生地黄均有降低血管通透性的作用,亦有活血利水之功。黄芪补气统血而利水,气为血帅,气能固摄,统帅有力,则血不外渗。研究亦表明,黄芪总甙可以降低毛细管通透性,减少炎性渗出^[5]。益母草活血利水,《本草汇言》:“益母草,行血而不伤新血,养血而不滞瘀血,诚为血家之圣药。”现代药理显示,益母草总生物碱可以降低小鼠腹腔毛细血管通透性,抑制炎症发生^[6]。此外,方中黄芪、当归又含当归补血汤之意,体外细胞实验表明,当归补血汤可以改善内皮单层膜的通透性,维持正常的内环境稳定,阻止血管内液外渗^[7]。综上,诸药合用可以有效稳定血管,减少血管内液外渗。

本研究显示,在OHSS高危患者的超排卵周期服用姜黄四物汤,可显著降低OHSS的发生率,减少获卵数,进而降低鲜胚移植周期取消率及流产率,提高了治疗效果,节省了患者的时间成本,增加了患者的满意度。通过本研究,我们发现从增强血管稳定性角度出发,在辅助生殖患者超排卵过程中,应用姜黄四物汤进行干预,可以有效预防OHSS的发生。但是,关于姜黄四物汤如何发挥稳定血管、降低毛细血管

通透性,抑制血浆外渗的功效及其作用机制,都有待深入研究。

参考文献

- [1] MOHAMMADI Y L, MOINI A, SHIVA M, et al. Methylprednisolone for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing in-vitro fertilisation: a randomised controlled trial[J]. Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, 2018, 38 (2): 241.
- [2] GOLAN A, RONEL R, HERMAN A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review[J]. Obstetrical and Gynecological Survey, 1989, 44 (6): 430.
- [3] RIZK B, ABOULGHAR M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Human Reproduction, 1991, 6 (8): 1082.
- [4] 茹雪, 张昌军, 张颖, 等. 姜黄素对卵巢过度刺激综合征模型大鼠血管通透性的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54 (2): 142.
- [5] 杨沁, 路景涛, 王斌, 等. 黄芪总甙的抗炎作用及其作用机制探索[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2001, 6 (1): 21.
- [6] 王梦远, 郭晓, 刘晓婷, 等. 中药生物碱的提取及抗炎作用研究[J]. 动物医学进展, 2017, 38 (4): 80.
- [7] 樊懿, 吴大正, 龚燕晴, 等. 当归补血汤对低渗造成的血管内皮细胞单层通透性增高的抑制作用[J]. 中药材, 2001, 24 (11): 806.

第一作者: 李晓琴(1963—), 女, 本科学历, 主任护师, 从事辅助生殖护理及管理工作。
k kb9832@163.com

收稿日期: 2019-04-15

编辑: 傅如海 岐 轩

文末参考文献著录规则之页码的标注

根据国家标准GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》的规定,本刊关于参考文献页码的著录做重要修订如下:(1)专著或期刊中析出文献的页码或引文页码,应采用阿拉伯数字著录,引自序言或扉页题词的页码,可按实际情况著录(例:钱学森.创建系统学[M].2版.太原:山西科学技术出版社,2001:序2.);(2)阅读型参考文献的页码著录文章的起始页,引文参考文献的页码著录引用信息所在页。阅读型参考文献指著者为撰写或编辑论著而阅读过的信息资源;引文参考文献指著者为撰写或编辑论著而引用的信息资源。例如:将谈勇等发表在本刊2015年第1期第1—4页的文章《夏桂成国医大师调治复发性流产经验探赜》作为阅读型参考文献引用时,页码著录为“1”;作为引文文献引用“夏老提出心-肾-子宫轴功能失常是流产病机关键”这一观点或原文时,著录这些引用信息的所在页“3”。更多有关本刊参考文献著录规则见本刊网站(www.jstcm.cn)首页下载专区。