

“健脾利水方”联合常规疗法治疗卵巢过度刺激综合征57例临床研究

孙 莉 张勤华

(同济大学附属第一妇婴保健院, 上海 201203)

摘 要 目的:观察在纠正血液浓缩等常规干预基础上加用中药汤剂健脾利水方治疗卵巢过度刺激综合征的临床疗效。方法:将114例脾虚型卵巢过度刺激综合征患者随机分为治疗组与对照组,每组57例。对照组采用常规治疗,如纠正血液浓缩、健康宣教、心理干预、饮食指导等,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药汤剂健脾利水方,2组疗程均为10 d。观察并比较2组患者治疗前后卵巢直径、雌孕激素[雌二醇(E_2)、孕激素(P)]、血清学指标[纤维蛋白原(FIB)、白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)]、胸腹腔积液指标[乳酸脱氢酶(LDH)、腺苷脱氨酶(ADA)]改变情况,并进行临床疗效比较。结果:治疗组总有效率为96.49%,明显高于对照组的82.46% ($P < 0.05$)。治疗后2组患者卵巢直径、 E_2 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), P水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 治疗组上述指标改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后2组患者血清FIB、IL-6、VEGF水平及胸腹腔积液中LDH、ADA水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论:在常规疗法基础上加用健脾利水方治疗卵巢过度刺激综合征疗效确切,其可能的作用机制是调节雌孕激素水平抑制卵巢增大,并缓解炎症反应,改善心肌、肝脏功能,进而改善妊娠结局,值得进一步研究和推广。

关键词 卵巢过度刺激综合征;健脾利水方;雌二醇;孕激素;纤维蛋白原;血管内皮生长因子;乳酸脱氢酶;腺苷脱氨酶

基金项目 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2020 LQ015);上海市综合医院中西医结合专项(ZHYY-ZXYJHZX-202106);上海市2020年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项(20 Z21900404)

卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)在临床上较为常见,为辅助生殖技术应用过程中最常见也最严重的并发症,轻者仅表现为卵巢囊性增大,重者有胸腹腔积液形成,血液浓缩,电解质紊乱,肝、肾功能受损,形成血栓造成组织栓塞等,甚至导致死亡^[1]。本病在超促排卵过程

中有较高的发病率,是严重影响患者生理和心理健康的医源性并发症^{[2]2874}。流行病学调查表明,OHSS发生率为0.6%~14%,随着辅助生殖技术的不断发展,其发病率在迅速上升^{[2]2874},尤其在体外受精-胚胎移植周期中,轻、中、重度OHSS的发生率分别为20%~33%、3%~6%、0.1%~0.2%,极大地影响了辅助

- [7] FAN J G. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 (S1): 11.
- [8] ORMAN E S, ODENA G, BATALLER R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 (S1): 77.
- [9] 严清霜. 酒精性肝病中医证素分布规律研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2012.
- [10] 韩相国, 鹿守印, 罗爱琴, 等. 超声诊断脂肪肝与酒精肝的临床价值[J]. 实用医学影像杂志, 2017, 18 (1): 88.
- [11] 蔡婷婷. 酒精性肝病的中医体质认识与治疗[J]. 医药前沿, 2012 (31): 310.
- [12] 钟群燕. 湿热质酒精性肝病患者的证素分布规律及相关指标的临床研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2019.

- [13] 于成文, 卢秉久. 中医药辨证治疗酒精性肝病浅析[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25 (2): 60.
- [14] 唐艳芳, 刘旭东, 赵晓芳, 等. 肝脏硬度与慢性乙型肝炎中医证型的关系及联合APRI、FIB-4、GP对肝纤维化的诊断价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31 (4): 312.
- [15] 王玉衡, 张海鸥. 应用脂肪衰减参数评价非酒精性脂肪肝与中医证型关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27 (1): 16.

第一作者: 祝海娟 (1982—), 女, 本科学历, 副主任医师, 主要从事中医治疗肝病研究。13149402@qq.com

收稿日期: 2021-09-26

编辑: 吴 宁 张硕秋

生殖技术的成功率^[3]。中医学认为OHSS病位在脾,属本虚标实之证,治疗时应坚持健脾除湿、利水消肿的原则^[4]。笔者研究团队在《全生指迷方》白术散基础上总结出健脾利水方用于治疗OHSS,取得显著的临床疗效。本研究观察了在常规治疗基础上加用健脾利水方对OHSS患者卵巢直径、雌孕激素水平、血清学指标、胸腹腔积液指标的影响,并与单用常规治疗的对照组患者进行疗效比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2018年1月至2020年12月同济大学附属第一妇婴保健院确诊为脾虚型OHSS的患者114例,按随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组57例。治疗组平均年龄(28.50 ± 2.15)岁;平均不孕年限(5.81 ± 0.35)年;平均体质指数(BMI)为(22.42 ± 2.48) kg/m²。对照组平均年龄(28.46 ± 2.14)岁;平均不孕年限(5.65 ± 0.32)年;平均BMI(22.17 ± 2.50) kg/m²。2组患者平均年龄、不孕年限、BMI等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据2016年美国生殖医学协会《中重度卵巢过度刺激综合征的预防和治疗的临床指南》^[5]和Golan分类法^{[2][2875]}进行疾病诊断。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中医妇科学》^[6]中脾虚型中医辨证标准拟定。主证:腹大胀满,肤色淡黄或晄白,皮薄而光亮,胸闷气短,气虚懒言,脘闷纳呆。次证:小腹胀痛不舒,小便短少不利,大便溏薄。舌脉:舌质胖嫩、苔薄或薄腻、边有齿痕,脉沉弦无力或缓滑无力。具备主证2项、次证2项,参考舌脉即可辨为脾虚证。

1.3 纳入标准 符合OHSS西医诊断标准以及脾虚证中医辨证标准;OHSS发生于取卵术后或胚胎移植术后;病人及家属知情同意,愿意接受本研究的治疗方法,并签署治疗知情同意书。

1.4 排除标准 近3个月内进行了OHSS相关治疗者;有严重心肝肾等器质性病变者;凝血造血功能异常者;对本研究使用药物存在禁忌或过敏者;有传染性疾病者;有精神和认知障碍者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予常规干预措施,如纠正血液浓缩、健康宣教、心理干预、饮食指导等。纠正血液浓缩方案:羟乙基淀粉500/0.5氯化钠注射液(杭州民生药业有限公司,国药准字H20061302,规格:500 mL/袋)500~1000 mL;人血白蛋白(绿十字中国生物制品有限公司,国药准字S10980016,规格:5 g/瓶)10 g。

均予静脉滴注给药,1次/d,持续用药10 d。

2.2 治疗组 在对照组干预基础上加用中药汤剂健脾利水方。药物组成:炒白术15 g,茯苓皮30 g,大腹皮10 g,生姜皮12 g,陈皮9 g,党参15 g,黄芪15 g,猪苓15 g,枳实9 g,厚朴9 g,木香15 g,木通9 g,杜仲12 g,菟丝子15 g,甘草9 g。随证化裁:肝郁气滞血瘀证加柴胡、郁金、赤芍各12 g;脾肾阳虚水泛证加泽泻9 g、熟附片9 g;肝肾阴虚证加生地15 g、枸杞子6 g、麦冬10 g;血瘀证加丹参15 g、红花9 g。每日1剂,水煎400 mL,分早晚温服。治疗5 d为1个疗程,持续用药2个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 卵巢直径 采用彩色多普勒超声(麦迪逊公司,型号:ACCUVX 10)于治疗前后检测2组患者卵巢直径。

3.1.2 雌二醇(E₂)、孕酮(P)水平 于治疗前后清晨空腹状态下采集患者静脉血5 mL,采用经化学发光酶联免疫法检测E₂、P水平。

3.1.3 血清学指标 于清晨空腹状态下采集患者静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,采用凝血分析仪(希森美康,型号:CN-6000)检测纤维蛋白原(FIB)水平。

3.1.4 胸腹腔积液指标 行腹腔穿刺取腹水200 mL,如胸腔积液多则行胸腔穿刺取胸水200 mL。采用乳酸底物法检测乳酸脱氢酶(LDH)水平,采用过氧化物酶法检测腺苷脱氨酶(ADA)水平。

3.2 疗效判定标准 根据《中重度卵巢过度刺激综合征的预防和治疗的临床指南》^[5]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定疗效判定标准。显效:胸闷、腹胀、腹腔积液等症状基本消失,卵巢大小基本恢复至正常水平,BMI恢复至采用超排卵措施前状态;有效:胸腔积液、腹腔积液症状缓解,腹围缩小,卵巢直径较治疗前明显缩小或者卵巢直径 < 8 cm,BMI下降但未恢复正常;无效:治疗后卵巢大小、BMI等无明显缓解,甚至加重。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。满足正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本的one-way ANOVA检验,组内比较采用配对 t 检验;不满足正态分布用四分位间距法表示,采用非参数检验。计数资料采用卡方检验、Fisher确切概率法或者CMH卡方。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者临床疗效比较 见表1。

表1 治疗组与对照组患者临床疗效比较 单位:例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	57	26	29	2	96.49
对照组	57	17	30	10	82.46
χ^2	-	-	-	-	7.230 3
<i>P</i>	-	-	-	-	0.027 2

3.4.2 2组患者治疗前后卵巢直径和雌孕激素水平比较 治疗前2组患者卵巢直径和 E_2 、 P 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者上述指标均较治疗前明显改善($P<0.05$),治疗组改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。见表2。

3.4.3 2组患者治疗前后血清学指标比较 治疗前2组患者FIB、IL-6、VEGF水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者上述指标均明显低于治疗前($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。见表3。

3.4.4 2组患者治疗前后胸腹腔积液指标比较 治疗前2组患者LDH、ADA水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者上述指标均较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。见表4。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后卵巢直径和雌孕激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	卵巢直径/cm		E_2 /(pg/mL)		P /(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	57	8.69±0.94	6.62±0.54*	2 792.00±110.63	1 521.56±52.49*	83.08±3.31	142.16±7.46*
对照组	57	8.44±0.96	7.42±0.72*	2 830.77±131.15	1 634.64±68.34*	82.80±2.98	101.73±7.79*
<i>t</i>	-	1.398 7	6.712 5	1.706 7	9.908 9	0.479 4	28.282 3
<i>P</i>	-	0.169 5	0.001 4	0.091 5	0.001 2	0.633 1	0.001 4

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FIB/(g/L)		IL-6/(pg/mL)		VEGF/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	57	5.88±0.37	3.42±0.29*	56.10±2.55	25.71±4.31*	1 263.23±57.45	808.49±24.76*
对照组	57	5.78±0.48	4.04±0.42*	56.49±2.14	30.77±3.03*	1 247.04±41.14	891.62±42.45*
<i>t</i>	-	1.273 4	9.010 3	0.869 0	7.255 2	1.730 4	12.772 1
<i>P</i>	-	0.206 3	0.001 0	0.387 4	0.001 4	0.086 3	0.001 3

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者治疗前后胸腹腔积液指标比较($\bar{x}\pm s$) 单位:U/L

组别	例数	LDH		ADA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	57	337.80±19.73	211.57±9.66*	39.72±4.50	23.05±1.74*
对照组	57	341.46±25.24	274.02±13.31*	38.64±3.47	30.02±2.57*
<i>t</i>	-	0.863 4	28.663 3	1.442 3	16.945 4
<i>P</i>	-	0.390 3	0.001 2	0.152 4	0.001 3

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

4 讨论

体外受精-胚胎移植技术是一种较为成熟的辅助生殖技术,近年来已广泛应用于临床,帮助生育困难群体实现生育的愿望,但在此过程中也容易引起一些并发症,OHSS便是其中之一^[1]。OHSS的发病机制尚不明确,目前多采用纠正血液浓缩、维持血容量、维持血浆渗透压等治疗以促进病情转归,若病情较轻时未及时给予干预,将会延误治疗最佳时机,导致病情进展^{[2]2874}。轻度患者一般不需要进行特殊处理,鼓励病人多饮水;中度患者指导其自我监护,包括卧床休息,摄入足够液体,监测腹围、尿量及体重,部分患者可住院观察,以便尽早发现转变为重度的迹象并进行处理;重度患者需住院治疗,进行严密监护,包括液体处理、预防血栓形成、腹腔积液处理,扩容以维持血浆渗透压、抗凝及利尿等是临床常规措施,必要时行腹腔穿刺引流腹腔积液,以上措施虽然能对患者的病情起到一定的改善作用,但依然有少部分患者经干预后仍会进展为极重度OHSS。本研究对照组采用白蛋白、羟乙基淀粉注射液静脉滴注给药治疗,是一种增加血浆胶体渗透压、扩容治疗的常见方式,在临床上广泛应用,能够促进病情转归,但疗效不佳^[8]。近年来,中西医结合治疗OHSS成为研究热点,笔者研究团队发现,中药具有通利小便、恢复肾脏功能的作用,药效持续缓和,如有妊娠还可兼顾安胎。

OHSS可归属于中医学“腹胀”“子肿”“子满”“胞阻”等范畴,主要表现为水肿。《素问·至真要大论》云:“诸湿肿满,皆属于脾”,故临证应从脾论治本病。脾为中土,主运化水谷精微,乃气血生化之源,又主运化水湿,为水液代谢之枢纽,脾失健运,脾虚气弱,中阳不振,运化失司,不能制约水分,水液代谢失常,引起水液潴留体内,水湿停滞,泛滥于肌体,而成水肿,治法以健脾利水为主。《丹溪心法》记载:“水肿因脾虚不能制水……当以参术补脾……运动其枢机,则水自行”,健脾利水方是在《全生指迷方》白术散基础上化裁而来,治疗OHSS临床疗效显著。方中白术、茯苓皮、猪苓健脾除湿行水;生姜皮温中理气化饮;大腹皮下气

宽中行水;陈皮理气和中;党参、黄芪补气益脾、利水消肿;枳实、木香行气止痛;厚朴行气导滞;木通利尿;杜仲、菟丝子补肾。全方共奏健脾除湿、行水消肿之功。现代药理学研究发现,白术、党参等药能够扩张血管,改善血液微循环,具有增加肾血流量、抗血栓形成等作用,同时还能利尿消肿,促进血管对胸腹腔液及组织液的重吸收,改善患者腹胀、胸闷等症状^[9]。随证化裁方面:肝郁气滞血瘀明显者,加柴胡、郁金、赤芍疏肝行气、活血化瘀、凉血止痛之效;脾肾阳虚水泛明显者,加泽泻利水渗湿、熟附片助阳化气;肝肾阴虚者加麦冬养阴生津,生地黄、枸杞子滋阴生津、补益肝肾;血瘀明显者加丹参、红花活血祛瘀。

研究表明,高浓度雌激素与OHSS的发生密切相关,但具体机制尚不明确。本研究2组患者治疗后 E_2 水平均明显降低,且治疗组明显低于对照组,证实OHSS与高浓度雌激素相关,且健脾利水方可显著下调雌激素水平。本研究2组患者治疗后孕酮水平明显升高,且治疗组明显高于对照组,表明一方面促排卵后黄体支持治疗使孕酮升高,另一方面杜仲含黄酮类化合物可促进孕酮分泌,孕酮拮抗 E_2 ,缓解OHSS症状。VEGF已被证实为引发OHSS的最可能的中介物质之一,VEGF通过刺激血管内皮细胞增殖、新生血管形成,使血管通透性增加,导致血管内液体渗漏至第三间隙,引起水电解质紊乱、血容量不足、脏器灌注不足、器官功能障碍、浆膜腔积液,表现出OHSS典型的病理改变^[212875]。本研究结果表明,治疗后治疗组患者血清VEGF水平明显低于对照组,表明健脾利水方可预防OHSS进一步恶化。IL-6介导或增强细胞对免疫细胞分泌物的反应,在免疫和内分泌系统中起重要的连接作用。OHSS患者的血清、卵泡液及胸腹腔积液中IL-6水平显著升高,提示IL-6可作为OHSS严重程度的标记物^[10]。本研究结果表明,治疗后2组患者血清IL-6水平均较治疗前明显降低,治疗组明显低于对照组,表明健脾利水方在降低OHSS患者IL-6水平、缓解炎症反应方面具有一定优势。治疗后治疗组患者血清FIB水平明显低于对照组,表明了健脾利水方可以促进OHSS患者凝血功能改善。LDH可作为检查心肌、肝脏功能的标志物,ADA可作为检查肝脏功能的标志物,LDH、ADA水平异常提示有肝脏功能损害。本研究结果表明,治疗后2组患者胸腹腔积液中LDH、ADA水平均较治疗前明显下降,且治疗组明显低于对照组,表明健脾利水方可以促进心肌、肝脏功能改善,可能与健脾利水方中黄芪、白术、茯苓等药物具有改善血管通

透性功能有关^[11],进而改善妊娠结局。

综上所述,在常规疗法基础上加用健脾利水方治疗卵巢过度刺激综合症疗效确切,其可能的作用机制是调节雌孕激素水平抑制卵巢增大,并缓解炎症反应,改善心肌、肝脏功能,进而改善妊娠结局,值得进一步研究和推广。本研究纳入样本量尚少,结果存在偏差,本研究团队未来将纳入更多的样本,进行多中心临床试验,进一步明确健脾利水方治疗OHSS的具体药理学机制及临床疗效。

参考文献

- [1] IOANNIDOU P G, BOSDOU J K, LAINAS G T, et al. How frequent is severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist triggering in high-risk women? A systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42 (3): 635.
- [2] 曹泽毅. 中华妇产科学: 下册[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [3] HUANG K L, HSU T Y, TSAI C C, et al. Right neck venous thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome in a patient with protein S deficiency: a case report and review of literature[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2021, 60 (1): 151.
- [4] 杜娟, 李莉, 杜珍珍, 等. 健脾利水法治疗卵巢过度刺激综合征临床研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12 (12): 108.
- [5] 牛志宏. 2016年美国生殖医学协会《中重度卵巢过度刺激综合征的预防和治疗的临床指南》解读[J]. 诊断学理论与实践, 2017, 16 (3): 260.
- [6] 罗元恺, 曾敬光. 中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 114.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 346.
- [8] 王晓宁, 刁红录, 张昌军. 羟乙基淀粉预防卵巢过度刺激综合征的应用进展[J]. 重庆医学, 2019, 48 (6): 1018.
- [9] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 96, 212, 216.
- [10] LIU W W, ZHANG C, WANG L, et al. Successful reversal of ovarian hyperstimulation syndrome in a mouse model by rapamycin, an mTOR pathway inhibitor[J]. Mol Hum Reprod, 2019, 25 (8): 445.
- [11] 王铭, 黄榕章, 郑芳, 等. 中药黄芪治疗心血管疾病的临床药理作用探讨[J]. 心血管病防治知识, 2019, 9 (18): 55.

第一作者: 孙莉(1975—), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗妇科疾病。

通讯作者: 张勤华, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师. shumeier@163.com

收稿日期: 2021-10-26

编辑: 傅如海 蔡 强