

· 临床论著 ·

银杏叶制剂对体外授精治疗中卵巢反应低下患者的作用

张明敏¹ 黄光英¹ 陆付耳¹ WE Paulus² K Sterzik²

摘要 目的 探讨银杏叶制剂对助孕技术治疗中卵巢反应低下患者的临床疗效。方法 38 例卵巢反应低下患者,按完全随机的方法分为两组,治疗组进行为期 2 个月经周期的银杏叶制剂治疗,对照组不经过任何治疗,歇息 ≥ 2 个月经周期,两组均再次行控制性超排卵人工助孕治疗。结果 两组(治疗组和对照组)治疗后在激素用量、激素的治疗天数和每天的激素安瓿数方面比较差异无显著性,而 E_2 水平(ng/L , 1750 ± 731 与 1134 ± 485)、卵泡数(个, 5.3 ± 2.2 与 1.6 ± 0.7)、卵细胞数(个, 4.2 ± 1.8 与 1.7 ± 0.6)、子宫内膜厚度(mm , 9.5 ± 1.1 与 8.3 ± 1.7)两组间的差异均有显著性($P < 0.05$),子宫动脉搏动指数和卵巢动脉搏动指数有所改善,但差异无显著性。治疗组临床妊娠率为 15.8%(3/19 例)。结论 银杏叶制剂能增加卵巢反应低下患者在助孕技术治疗中的卵泡和卵细胞的数量,改善子宫内膜厚度,提高临床妊娠率。

关键词 银杏叶制剂 体外授精 卵巢反应低下 控制性超排卵

Effect of Ginkgo Leaf Preparation on Patients with Poor Ovarian Response to Extracorporeal Fertilization

ZHANG Ming-min, HUANG Guang-ying, LU Fu-er, et al Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430030)

Objective : To investigate the clinical effect of Ginkgo leaf preparation (GLP) on patients with poor ovarian response to assisted reproductive technology. **Methods** : Thirty-eight patients who showed poor ovarian response to extracorporeal fertilization were randomly divided into two groups, the treated group was treated with GLP for 2 menstrual cycles, the control group was un-treated. They were undertaken the artificial assisted reproductive technology with controlled ovarian hyperstimulation treatment 2 months later again. **Results** : The two groups showed insignificant difference in amount of gonadotropic hormone, treatment days and daily dosage of hormone used, but it showed significant difference ($P < 0.05$) in blood estradiol ($1750 \pm 731 ng/L$ vs 1134 ± 485), number of follicles (5.3 ± 2.2 vs 1.6 ± 0.7), number of oocytes (4.2 ± 1.8 vs 1.7 ± 0.6) and endometrial thickness (0.95 ± 0.11 vs 0.83 ± 0.17). The pulsatility index of the uterine artery and the ovarian artery after treatment improved but with no significant difference in comparing with those in the control group. The pregnancy rate in the treated group was 15.8% (3/19). **Conclusion** : GLP can increase the numbers of follicle and oocyte as well as the endometrial thickness to elevate pregnancy rate in poor ovarian responder to assist reproduction technology treatment.

Key words Ginkgo leaf preparation, extracorporeal fertilization, poor ovarian response, controlled ovarian hyperstimulation

在助孕技术中,由于患者卵巢反应低下,不能募集一定数量的卵子,直接影响着受精卵及胚胎移植的数量,从而造成妊娠率降低。临床使用了控制性超排卵药物后,由于卵巢反应低下未能采卵而直接取消的治

疗周期占 15% ~ 24%^[1],这不仅给患者带来经济的负担,而且带来较大的精神压力。尽管有许多不同的刺激方案,但是对于卵巢反应低下患者的理想方案仍然还是未知的。本研究以 38 例卵巢反应低下患者为对象,并以银杏叶制剂对其中一组患者进行干预,现报道如下。

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院(武汉 430030); 2. 德国乌尔姆生殖医学研究所

临 床 资 料

1 研究对象 2000年1月—2001年6月将曾经在德国乌尔姆生殖医学研究所行人工助孕治疗,但2次以上体外授精-胚胎移植(in-vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)及卵细胞内精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)治疗未成功、卵巢反应低下(在常规控制性超排卵中有2次或2次以上由于卵泡的数量未达到3个而取消治疗周期的历史),伴有局部血流灌注减弱(子宫动脉搏动指数 ≥ 2.00 和(或)卵巢动脉搏动指数 ≥ 0.70)的38例患者作为研究对象。子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征及单侧卵巢切除的患者不进入本研究。

2 一般资料 用计算机随机处理的方法将患者分为两组:治疗组19例,年龄(36.4 ± 3.8)岁,不孕时间3~9年,平均4.5年;对照组19例,年龄(36.7 ± 4.8)岁,不孕时间2.5~10年,平均4.3年。

方 法

1 治疗方法 治疗组在患者同意的前提下给予银杏叶制剂,即银杏405片(每片含银杏叶提取物40.5mg,由德国DUOPHARM公司提供),每次2片,每天3次,疗程为2个月经周期,疗效结束后进行控制性超排卵。在控制性超排卵同时亦服用银杏405片,直至穿刺取卵当日,用法、剂量同前。对照组患者不经过任何治疗,在经过 ≥ 2 个月经周期的歇息后直接进入下一个常规控制性超排卵的体外授精(IVF)或ICSI治疗。

2 控制性超排卵 所有病例从月经第1天开始使用醋酸那法瑞林(nafarelin acetate, Synarel, Heumann Pharma Nuremberg, Germany)短期对垂体进行降调节,直到注射人绒毛促性腺激素(hCG)为止。卵泡刺激从月经周期的第3天开始使用2~6支促卵泡素(FSH, 75 IU, Serono, Unterschleissheim, Germany)或2~6支人类更年期促性腺激素(hMG, 75 IU, Serono, Unterschleissheim, Germany),其剂量实行个体化,并按照以前的反应决定。刺激的第8天(月经周期的第11天)通过经阴道B超在两个平面对卵泡直径进行测量,并借此调节激素的用量。如果B超提示少于3个卵泡就取消IVF周期。当至少一个卵泡的最大直径20mm或两个卵泡的直径在16mm时应用hCG 5000IU诱发排卵。

3 卵细胞的收集、体外培养和胚胎移植 在hCG注射36~38h后经阴道B超探头穿刺针穿刺吸取卵泡液,并立刻收集和处理卵细胞进行体外培养。精子的

准备和培养条件两组均完全相同。对严重的男性生育功能低下的患者实行ICSI。在常规IVF或ICSI治疗48h后根据Staessen等的方法^[2]对胚胎的质量按1、2、3、4级进行评估。在穿刺后第2、3天将胚胎经阴道移植入子宫腔内,胚胎移植数量最多不超过3个。通过阴道给予黄体酮(Utrogest Kade, Berlin, Germany) 200mg,每天3次以支持黄体期。从胚胎移植的当天开始使用黄体酮,直到测定血液中的hCG值,即胚胎移植后的第14~16天,对于已怀孕的患者一直持续到妊娠的第8周。

4 观察指标 (1)促性腺激素的用量:合计每个治疗周期的用量(支)。(2)FSH、促黄体生成激素(LH)和雌二醇(E_2)水平测定:用放射免疫法,采用美国DPC公司制造的IMMULITE 2000自动检测仪,药盒亦为美国DPC公司生产。(3)子宫内膜厚度:用彩色多普勒B超(LOGIQ400,美国GE医疗器械公司制造),阴道探头频率为7MHz进行测定,单位为mm。(4)子宫和卵巢动脉搏动测定:采用仪器同上;子宫动脉搏动指数=(收缩期峰值血流速度-舒张期峰值血流速度)/平均血流速度,卵巢动脉搏动指数=(收缩期峰值血流速度-舒张期峰值血流速度)/平均血流速度。(5)卵泡数:取卵前B超检查观察到的卵泡个数。(6)卵细胞数:穿刺后所获得的卵细胞个数。(7)移植的胚胎数:患者移植胚胎数。(8)临床妊娠情况。

5 统计学方法 采用t-检验(Student's t-test)和卡方检验(Chi-Square-Test)进行统计学处理。

结 果

1 两组治疗前的卵巢储备及相关指标 为了避免由于卵巢储备功能和血液循环障碍上的差异可能引起的两组治疗效果在统计分析上带来的误差,在治疗前遴选患者时,于月经的第3天测定血清FSH、LH和 E_2 水平,于月经的第11天观察子宫内膜的厚度、子宫动脉搏动指数和卵巢动脉搏动指数,见表1。两组治疗前在血清FSH、LH、 E_2 水平,子宫内膜的厚度、子宫动脉搏动指数和卵巢动脉搏动指数等参数差异均无显著性,有可比性。

2 两组控制性超排卵的反应结果 取消IVF治疗周期:治疗组19例中有5例,取消率为26.3%,对照组19例中有13例,取消率68.4%,两组间比较差异有显著性($P < 0.05$)。两组用FSH的安瓿数、FSH的治疗天数及每天的安瓿数比较差异无显著性,而胚胎移植当天血清 E_2 水平、卵泡数、子宫内膜的厚度比

表 1 两组患者治疗前的卵巢储备及相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 E ₂	FSH	LH	子宫内膜厚度	子宫动脉搏动	卵巢动脉搏动
		(ng/L)	(U/L)		(mm)	指数	指数
治疗	19	432.0 ± 271.4	5.8 ± 1.6	4.3 ± 2.6	7.9 ± 1.4	2.52 ± 0.47	0.85 ± 0.28
对照	19	412.0 ± 285.1	6.1 ± 1.7	4.1 ± 2.7	8.2 ± 1.6	2.45 ± 0.51	0.83 ± 0.26

表 2 两组患者控制性超排卵的反应结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用 FSH 总的安瓿数 (支)	FSH 的治疗天数 (天)	每天用 FSH 安瓿数 (支)	血清 E ₂ (ng/L)	卵泡数 (个)	子宫内膜厚度 (mm)	子宫动脉 搏动指数	卵巢动脉 搏动指数
治疗	19	45.6 ± 14.8	12.4 ± 2.5	3.6 ± 0.8	1750 ± 731 *	5.3 ± 2.2 *	9.5 ± 1.1 *	2.35 ± 0.56	0.76 ± 0.19
对照	19	43.4 ± 6.4	11.8 ± 2.1	4.2 ± 1.1	1134 ± 485	1.6 ± 0.7	8.3 ± 1.7	2.64 ± 0.52	0.86 ± 0.18

注 :与对照组比较 , * $P < 0.05$

较差异有显著性($P < 0.05$);子宫动脉搏动指数和卵巢动脉搏动指数治疗组有好转的趋势 ,但与对照组比较差异无显著性(见表 2)。

3 两组经过控制性超排卵后收集的卵细胞数和移植的胚胎数 将两组经过控制性超排卵后 ,治疗组有 14 例 ,对照组有 6 例成功获得卵细胞。治疗组收集的卵细胞数为(4.2 ± 1.8)个 ,对照组为(1.7 ± 0.6)个 ,两组比较差异有显著性($P < 0.05$);移植的胚胎数两组分别为(2.3 ± 0.6)个和(1.2 ± 0.4)个 ,两组比较差异无显著性 ,治疗组有 3 例患者临床妊娠 ,对照组无临床妊娠。

4 不良反应 所有患者在应用银杏 405 片期间无明显的不适 ,没有患者中断治疗 ,有较好的依从性。

讨 论

对卵巢反应低下各治疗中心有不同的判断标准 ,可从激素的水平、卵泡或卵细胞的数量进行判断^[3] ,本研究将经控制性超排卵后卵泡数低于 3 个的患者作为研究对象。卵巢反应低下的原因尚不清楚 ,主要原因有年龄的因素、卵巢对激素的反应低下、激素受体减少、受体后的信号传导异常、局部血液循环障碍、炎症、子宫内膜异位和直接损伤等 ,更多的患者则没有明确的原因^[4]。从逻辑的角度看 ,给予更大量的外源性的促性腺激素是较常规的治疗对策。尽管如此 ,再次取消 IVF 周期者竟高达 24% ~ 68%^[5] ,而且 ,一味的加大激素的用量 ,并不能达到较理想的治疗效果 ,还会影响子宫内膜的接纳能力 ,在增加医疗费用的同时并没有提高妊娠率^[6]。众所周知 ,血管形成的增加在自发的或刺激的 IVF 周期中对卵泡的选择和成熟有很重要的意义 ,除了促性腺激素、甾体激素对血流有调节作用外 ,前列腺素和其他的血管活性物质在血流的调节中亦起着重要的作用。因此 ,除了应用激素外 ,也有试图从改善局部的微循环的途径出发 ,此方法可不同程度地提高卵巢的反应 ,有较好的治疗效果^[7]。

中医药以其较广泛的作用而不良反应少已经受到

越来越多的注意。银杏叶制剂以其对血管调节作用而闻名^[8]。银杏叶制剂可参与一氧化氮、前列腺素和血栓素等调节血管活性物质的合成和释放 ,调节血管的功能 ,达到改善微循环的目的^[9]。本研究结果显示 ,治疗组卵泡的个数、回收的卵细胞的个数显著多于对照组 ,但并不增加激素用量。而且 ,血清雌激素的水平也显著高于对照组 ,19 例患者中有 14 例完成治疗周期 ,其中 3 例妊娠 ,这可能是由于治疗组移植的胚胎数增加 ,而且有较好的胚胎质量和(或)改善了子宫内膜的受容性。众所周知 ,一旦胚胎被移植 ,子宫内膜的受容性就是关键。虽然子宫内膜的受容性的评估还没有公认的可接受的标准 ,但是子宫内膜的厚度被认为是一个重要的指标 ,本研究中子宫内膜厚度的显著增加 ,可能与提高子宫内膜的受容性有关。尽管血液灌注指标动脉搏动指数没有显著性改变 ,但有改善的趋势 ,这可能是因为银杏叶制剂缓慢持续的作用与万艾可(Viagra)作用迅速的机制不完全相同有关。根据结果我们推论 ,银杏叶制剂可能改善子宫及卵巢周围的血液循环及微环境 ,使卵巢反应低下且伴有血液循环差的患者对促性腺激素的反应性增强而发生治疗作用的。研究中还发现患者对银杏叶制剂有很好的耐受性 ,无明显的不良反应 ,是值得推广的药物。但是 ,在增加治疗病例进一步证实疗效的同时加强作用机制的研究仍十分必要的。

参 考 文 献

1 Ben-Rafael Z , Bider D , Dan U , et al. Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRHa/hMG) in normal , high , and poor responder to hMG. J In Vitro Fert Embryo Transf 1991 8:33—36.

2 Staessen C , Camus M , Khan I. An 18-month survey of infertility treatment by in vitro fertilization , gamete and zygote intrafallopian transfer , and replacement of frozen-thawed embryos. J In Vitro Fert Embryo Transf 1989 6:22—29.

3 Keay SD , Liversedge NH , Mathur RS , et al. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotropin stimulation. Br J

Obstet Gynecol 1997 ;104:521—527.

- 4 Ben-Rafael Z, Strauss JF, Mastroianni L, et al. Differences in ovarian stimulation in human menopausal gonadotropin treated woman may be related to follicle-stimulating hormone accumulation. Fertil Steril 1986 ;46:586—592.
- 5 Tanbo T, Abyholm T, Bjoro T, et al. Ovarian stimulation in previous from in vitro fertilization : distinction of two groups of poor responders. Hum Reprod 1990 ;5:811—815.
- 6 Land JA, Yamolinskaya MI, Dumoulin JC, et al. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1996 ;65:

961—965.

- 7 Cesare B, Michela S, Nicoletta M, et al. Adjuvant L-arginine treatment for in vitro fertilization in poor responder patients. Hum Reprod 1999 ;14:1690—1697.
- 8 傅林莉. 银杏叶制剂的临床应用. 华夏医学 2000 ;13(2): 238—240.
- 9 冯小平, 王临光, 韩冰, 等. 冠心病患者血浆 NO、ET、PGI₂、TXB₂ 的变化及银杏叶提取物对其的影响. 中国微循环 1999 ;3(3): 255.

(收稿 2002 - 06 - 28 修回 2002 - 11 - 25)

· 病例报告 ·

重用四逆人参汤救治烧伤后低温败血症 2 例

庄廷芳 庄雷

低温败血症是烧伤感染的危急情况,病死率极高,笔者近年来重用四逆人参汤抢救成功多例,疗效显著,现将 2 例典型病例介绍于下。

病例 1 李某,女,36 岁。1997 年 8 月 6 日 21:00 因全身火药烧伤 3h 急诊入院。入院时 T 37℃,P 102 次/min,R 24 次/min,血压未测到,神志清楚,烦渴欲饮,呻吟不止,四肢冰冷,脉微欲绝。除头皮和腰围四周少量皮肤无损外,其它皮肤均被烧伤,表皮溃破,渗液甚多,有大量水泡形成。入院诊断 (1)特重度火药烧伤。(2)烧伤总体表面积约 92%,其中Ⅲ度 58%,深Ⅱ度 33%,浅Ⅱ度 1%。(3)低血容量性休克。入院后经快速静脉输液治疗,休克很快被纠正。次日因呼吸道梗阻行气管切开,整个休克期渡过不平稳。经清创换药、静脉滴注复达欣、妥布霉素和营养支持等治疗后,病情曾一度稳定。于 8 月 16 日晨 8:00(伤后第 10 天),体温突然降至 36℃以下,四肢欠温、脉微细,舌质淡白,病情危笃,创面分泌物和血培养均提示为绿脓杆菌生长。西医诊断为绿脓杆菌感染,低温败血症。中医辨证为气血两虚,阴寒内盛、阳气厥脱。立即采取全身保暖,仍以复达欣和妥布霉素抗感染,输新鲜血和能量合剂,并以西洋参 12g 煎汤频服,连续 3 天后收效甚微,病情每况愈下,体温持续在 35℃以下,四肢冰冷,精神极差。于第 4 日(8 月 20 日)在原疗法基础上加用四逆人参汤(红参、附片(先煎)、干姜各 30g,炙甘草 10g)煎服,于上午 10:00 服药 1 次,服毕 1h 自觉周身微热,但体温无变化,6h 后大汗出,汗罢体温渐升至 35.4℃,8h 后升至 35.7℃,随即又服第 2 次,服后 6h(24:00),体温升至 36℃,次日清晨再次降至 35.4℃。第 4 日服用四逆人参汤后虽未达到预期目的,但体温的细微回升,证实药证相吻,选方用药无误,第 5 日将方中附子和干姜用量增至 60g,再服 1 剂,2h 后体温升至 37℃,肢体由凉渐温,精神状态好转,于第 6、7 日又连服 2 剂,体温持续稳定在 37℃以上,未出现反跳。

月 6 日 21:00 急诊入院。入院时血压测不到,脉微弱,神志清楚,烦渴引饮,呻吟不止,烧伤总体表面积为 95%,其中Ⅲ度 49.5%,深Ⅱ度 40.5%,浅Ⅱ度 5%。经治疗休克期平稳渡过,此后又相继出现应激性溃疡和肺部感染等并发症,均得到纠正。于伤后第 13 天(8 月 19 日),体温骤然降至 35℃以下,精神倦怠,语言低微,肢体不温,舌尖红,舌心干裂乏津,尿液冰凉,血培养为绿脓杆菌生长。中西医诊断同病例 1。急用烤灯照射,静脉点滴复达欣、妥布霉素和环丙沙星等药,并配合营养支持疗法,同时口服四逆人参汤回阳救逆,次日精神仍差,病情未见改善,遂将附片、干姜加至 60g,再服 1 剂。第 3 日仍无变化,体温 35℃以下。考虑为阳气厥脱重症,于上午 10:00 又按先日剂量重复 1 剂,当日中午至 12:00 体温回升至 36.4℃,精神好转,肢体变暖,于第 4 日守方再服 1 剂,病情明显好转,第 5 日体温在 37℃以上。为巩固疗效,将姜、附用量由 60g 减为 20g,连服两剂,至第 7 日体温升至 38℃上下,低温危急状态得以纠正。

体会 四逆人参汤源于《伤寒论》,为治疗亡阳脱液而设,方中附子、干姜大辛、大热,温中回阳,炙甘草和中益气,不仅能加强姜附的温阳作用,而且又能降低附子毒性。人参益气生津固脱、扶正祛邪,增加机体的非特异免疫功能。诸药合用,回阳救逆、益气固脱。上述两例证属阳气脱绝、阴寒独盛,应用此汤,药证相吻,恰到好处,故而获得出奇制胜之功效。

大面积烧伤皮肤广泛溃烂,机体的防御屏障被破坏,其阴液流失和阳气的外泄非一般病症所能比。当出现低温败血症时,多属阳气厥脱重症,姜附两味若按常规剂量应用,往往杯水车薪,难以奏效。但在用药过程中应严密观察,视病情程度和受药者的体质状况灵活调整。初始也可小剂量起步,若显效不大或药后阳气萌动,即可加量。附子含乌头碱,易中毒,但入药前先煎,便可去其毒性。

(收稿 2002 - 06 - 17 修回 2002 - 11 - 20)

病例 2 刘某,女,35 岁。因全身火药烧伤 3h,于 1997 年 8