

中西医结合治疗中重度卵巢过度刺激综合征的临床观察

俞而慨 归绥琪 邹琴娣

摘要 目的 探讨中西医结合治疗中重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)临床疗效及其发展趋势的监测。方法 28例中重度OHSS患者分妊娠、未妊娠两组,每日静脉滴注低分子右旋糖酐、丹参注射液、人体白蛋白,肌肉注射黄体酮,并测定红细胞压积(HCT)、血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(Alb),B超监测卵巢大小。结果:28例OHSS患者经中西医结合治疗后痊愈8例,缓解20例,两组HCT均趋下降,TP、Alb逐步上升,未妊娠组卵巢逐渐缩小,而妊娠组则在入院第3、5天卵巢达到高峰后逐步缩小。结论:中西医结合治疗中、重度OHSS效果好。

关键词 卵巢过度刺激综合征 中西医结合治疗 红细胞压积 血清总蛋白 白蛋白 卵巢大小

Clinical Observation on Treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome of Moderate and Severe Degree by Integrative Traditional Chinese and Western Medicine YU Er-kai, GUI Sui-qi, ZOU Qin-di *Hospital of Obstetrics and Gynecology, Fudan University, Shanghai (200011)*

Objective: To investigate the clinical efficacy of the integrative traditional Chinese and western medicine (ICWM) in treating patients with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) of moderate and severe degree, and to monitor the developmental trend of the disease. **Methods:** Twenty-eight patients were divided into two groups, the pregnant group and the non-pregnant group, they were treated with low molecular dextran, Salvia injection, human sero-albumin and progesterone injection every day. Their blood indexes, including hematocrit (HCT), serum total protein (TP), serum albumin (Alb) were tested and the size of ovaries monitored by ultrasonography. **Results:** After treatment, OHSS was cured in 8 patients and remitted in 20. HCT lowered, TP and Alb increased gradually in both groups. The size of ovaries in the non-pregnant group shrunk gradually, while in the pregnant group, it enlarged after hospitalization and reached the peak at day 3 to 5, then shrunk gradually. **Conclusion:** ICWM shows good effect in treating OHSS of moderate and severe degree, it also could prevent the occurrence of severe complications.

Key words ovarian hyperstimulation syndrome, integrative traditional Chinese and western medical therapy, hematocrit, serum total protein, albumin, size of ovary

卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)是应用辅助生殖诱发排卵中最严重的医源性并发症。近年来随着一些新的促排卵药物如:纯卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)等的应用,OHSS的发生有增多的趋势。2000年1月—2002年3月笔者用中西医结合诊治中、重度OHSS住院患者28例,现报告如下。

临床资料

1 入选病例 选自2000年1月—2002年3月不孕症患者经超促排卵治疗后出现腹胀、恶心、呕吐、腹

水和(或)胸水、卵巢增大等,明确诊断为OHSS者。OHSS中、重度诊断标准参照《实用妇科内分泌学》^[1],中度:腹胀加恶心、呕吐和(或)腹泻、体重增加 $\leq 4.5\text{kg}$,超声检查见腹水,卵巢直径 $5\sim 10\text{cm}$;重度:中度过激的症状及体征,加上临床证据的腹水和(或)胸水或呼吸困难,体重增加 $> 4.5\text{kg}$,卵巢直径 $\geq 10\text{cm}$ 。28例中属中度16例,重度12例。排除病例(1)轻度OHSS患者;(2)卵巢良、恶性肿瘤伴胸腹水的患者。

2 一般资料 28例患者年龄 $24\sim 32$ 岁,平均 (29.82 ± 3.71) 岁,均为不孕,其中继发不孕6例,原发不孕22例;不孕原因:输卵管因素10例,排卵障碍10例,因男方因素而女方超促排卵后单精子卵母细胞浆内注射显微授精(ICSI)治疗5例,输卵管因素合并男方因素1例,排卵障碍合并男方因素2例。促排卵方案:GnRH-a-FSH-人绒毛膜促性腺激素(hCG)16例,克

罗米芬-人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)-hCG 4 例, HMG-hCG 7 例, FSH-hCG 1 例。应用 hCG 后发生中、重度 OHSS, 其中 3 天内发病 13 例, 4~8 天发病 9 例, 9~15 天 6 例; 未妊娠患者和妊娠患者分别平均在 3.6、8.2 天后发病。出现腹水 27 例(其中 12 例并胸水), 有胸水而无腹水 1 例。同时伴有腹痛 18 例, 伴有胃肠道症状 14 例, 自觉少尿 22 例, 住院期间腹围增大: $<5\text{cm}$ 13 例, $\geq 5\text{cm}$ 5 例; 体重增加 $>4.5\text{kg}$ 4 例; 入院时 $\text{Hb} > 130\text{g/L}$ 11 例; 血红蛋白压积(HCT) $>45\%$ 3 例, $40\% \sim 45\%$ 4 例; 血清总蛋白(TP) $50 \sim 60\text{g}$ 5 例, 血清白蛋白(Alb) $<35\text{g}$ 6 例, $35 \sim 40\text{g}$ 7 例; 血 $\text{K}^+ > 5.5\text{mmol/L}$ 1 例; 均未出现肝功能异常、酸中毒等。28 例卵巢均增大, 增大 $5 \sim 10\text{cm}$ 26 例, $>10\text{cm}$ 2 例; 28 例中 25 例按罗元恺主编《中医妇科学》辨证分型^[2], 疾病初起均为脾肾阳虚型, 随着病情加剧, 腹水大量增加, 尤其是妊娠患者有 8 例转化为阴虚火旺型。另 3 例因恶心呕吐剧烈不愿服用中药而未予辨证。

方 法

1 一般处理 卧床休息, 伴有胸水平卧困难者可采用半卧位。大量腹水患者可根据病情及患者的耐受情况不定期抽取腹水, 每次抽取腹水量在 $1000 \sim 3000\text{ml}$ 。同时合并胸水而导致呼吸困难者, 如抽取腹水后症状未缓解, 可胸腔穿刺引流胸水。

2 西医治疗 每日静脉滴注低分子右旋糖酐 $500 \sim 1000\text{ml}$, 并加入丹参注射液 10ml (每毫升含生药 1.5g , 上海中西药业股份有限公司生产), 28 例患者均未出现过敏等不良反应。根据 TP、Alb 值每日静脉滴注人体白蛋白 $10 \sim 40\text{g}$ 及适时输血浆 $200 \sim 400\text{ml}$; 每日肌肉注射黄体酮 $20 \sim 80\text{mg}$ 。在纠正血液浓缩及维持有效血容量的情况下合理使用速尿(每次 20mg , 肌肉注射), 防止肾功能衰竭。

3 中药治疗 脾肾阳虚型采用白术散合真武汤: 白术 15g 茯苓 15g 猪苓 15g 泽泻 12g 砂仁 3g (后入) 生姜皮 6g 大腹皮 15g 桂枝 9g 陈皮 6g ; 阴虚火旺型用猪苓汤加减: 猪苓 15g 茯苓 15g 泽泻 12g 滑石 9g 阿胶 9g (烊冲) 生地 15g 地骨皮 12g 知母 12g 恶心呕吐者, 酌加姜半夏 9g 、竹茹 9g ; 胸闷气促, 酌加枳壳 12g 、桔梗 12g ; 已妊娠者, 酌加菟丝子 12g 、杜仲 12g 、苎麻根 15g 。每天 1 剂, 水煎 2 次, 分 3~4 次服用。

4 监测指标 将 28 例患者按最后是否妊娠分为妊娠组(10 例)和未妊娠组(18 例)。入院后根据病情

按卫生部医政司 1997 年颁布的《全国临床检验操作规程》^[3] 每日或隔日用温氏管法测定 HCT, 双缩脲法测定 TP, 溴甲酚绿法测定 Alb; 每日或隔日 B 超随访双侧卵巢大小, 取其三维径线相加平均值; 同时监测 24h 出入液体量、腹围、体重、血电解质、肝肾功能, B 超随访解胸、腹水情况。

5 统计学方法 组间比较采用 t 检验。

结 果

1 疗效判定标准 痊愈: TP、Alb 及 HCT 分别恢复至正常范围, 卵巢直径缩小至正常大小, 腹围、体重恢复至超促排卵前水平。缓解: TP、Alb 及 HCT 分别恢复至正常范围, 卵巢直径缩小 $2 \sim 3\text{cm}$, 尿量增加, 腹围、体重呈下降趋势。

2 疗效 28 例中 7~15 天缓解 21 例, >15 天缓解 7 例(均为妊娠组)。抽取腹水情况: 抽取 1 次 9 例, 抽取 2 次 2 例, 抽取 6 次 1 例, 上述 12 例(共 19 例次)抽取腹水量每例 $800 \sim 1500\text{ml}$ 不等, 有胸水无腹水者(1 例)因胸水多影响呼吸, 引流胸水 600ml , 1 例腹水较多患者随后出现右斜疝, 予保守治疗。17 例 OHSS 患者行试管婴儿治疗而未行胚胎种植 9 例, 行胚胎种植 8 例中单胎妊娠 2 例, 双胎妊娠 3 例, 3 胎妊娠 1 例, 未孕 2 例。11 例未行试管婴儿中自然单胎妊娠 2 例, 双胎妊娠 2 例。28 例中 20 例(包括 2 例妊娠患者)因病情缓解即要求出院, 8 例妊娠患者(包括 1 例 <15 天缓解)要求保胎故痊愈后出院, 住院时间 $10 \sim 92$ 天。

3 两组患者 B 超监测卵巢大小(取三条径线相加平均值)结果 见图 1。未妊娠组患者卵巢明显呈逐日下降趋势, 故 9 天后不再监测; 妊娠组卵巢则分别于第 3、5 天增大达到最高峰后趋向缩小, 第 9、11 天略有反弹后再趋下降, 至 13 天趋势已明显而停止监测。

4 两组患者治疗前后 HCT、TP、Alb 测定结果见表 1。HCT、TP、Alb 测定值两组治疗前后比较差异有显著性($P < 0.01$), 而治疗后两组间比较差异均无显著性($P > 0.05$)。

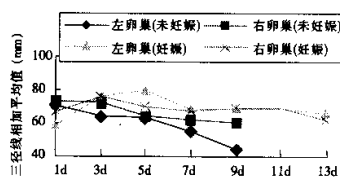


图 1 两组 OHSS 患者左、右卵巢三径线相加平均值比较

表1 两组 OHSS 患者治疗前后 HCT、TP、Alb 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HCT		Alb		TP	
		(%)		(g/L)			
未妊娠	18	治疗前	36.66 ± 5.25	40.35 ± 3.43	70.76 ± 6.81		
		治疗后	32.34 ± 3.07*	43.65 ± 3.98*	75.65 ± 7.56*		
妊娠	10	治疗前	38.36 ± 7.22	34.60 ± 4.74	63.60 ± 8.88		
		治疗后	31.36 ± 3.02*	41.20 ± 3.01*	71.90 ± 4.72*		

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

讨 论

1 OHSS 的发生和预防 OHSS 的发生与患者使用超促排卵药物的种类、剂量、方案、疗程长短及患者对促排卵药物反应性有关。使用外源性的促性腺激素是 OHSS 发生的基础,仅使用 HMG、FSH 不足以诱发典型的 OHSS,而 OHSS 通常在使用 hCG 后 3~10 天出现临床症状和体征^[4]。28 例 OHSS 患者发病均为注射 hCG 后,从注射 hCG 后发病的时间来看,3 天左右发病的患者一般是由于对促性腺激素敏感所致,最后并不一定妊娠。8 天左右发病的多为最后妊娠患者,可能为持续性的内源性 hCG 作用叠加所致,故发病较晚,因而 hCG 是 OHSS 发生的重要因素。OHSS 的发病机制目前不十分清楚,最近研究表明血管内皮生长因子(VEGF)作为 OHSS 发生介质更可信^[4],而有实验亦提示只有在 hCG 的诱导下血浆 VEGF 水平显著升高时才能发病^[5]。年轻、体重低、多卵泡巢患者在促排卵情况下 E_2 水平迅速上升,出现多个卵泡是发生 OHSS 的高危因素^[4]。本研究 28 例 OHSS 患者年龄 24~39 岁。9 例由于胚胎移植前高 E_2 水平及取卵后仍多个卵泡继续生长而未行胚胎移植的患者均为中度 OHSS,防止了病情的加剧。

2 OHSS 的诊治和监测 根据有超促排卵史、症状、体征、低蛋白血症、B 超等诊断 OHSS 并不困难。由于 OHSS 发病机制尚不清楚,因此治疗缺乏针对性,患者以住院支持治疗为主^[6]。予低分子右旋糖酐静脉滴注积极扩容,维持有效血容量及肾脏灌流量,降低血液粘稠度,并在此基础上合理使用速尿,增加尿量,减少腹腔穿刺及腹腔液中蛋白的丢失,也减少腹腔感染机会,同时防止了肾功能衰竭,故未出现血电解质紊乱、血液浓缩、血栓等。在胸、腹腔穿刺的选择上,应补充人体白蛋白提高胶体渗透压,尽量减少穿刺次数,而患者腹胀程度、耐受能力及能否平卧,是否影响呼吸是决定进行穿刺的主要依据。OHSS 患者除了常规监测 24h 出入液体量、腹围、体重、血电解质、肝肾功能等,根据病情每日或隔日随访 HCT、TP、Alb 及 B 超随访了解卵巢大小、腹水量,是预判 OHSS 发展演变趋势

的主要指标,而又以 B 超最为敏感。由 B 超监测可知,妊娠患者在入院后第 3~5 天卵巢大小达最高峰,此后外源性 hCG 作用逐渐消退,卵巢渐缩小,约在第 11~13 天内源性 hCG 逐渐上升,使卵巢略有增大后再行缩小,直至病情缓解。这也似乎从一个侧面说明 hCG 在 OHSS 发生发展中的重要性,而内源性 hCG 逐渐上升并不能使卵巢增大超过前次高峰,或许能用 VEGF 水平及受体的消耗来解释。总之,在对 OHSS 治疗过程中的发展演变监测,以 B 超最为敏感和有预见性,而整个病情缓解的判断尚需综合其他一些临床症状。

3 OHSS 的中医诊治 OHSS 中医学并无此病名,但视其症状、体征为“子满”有类似之处。OHSS 初起出现脾肾阳虚之候。脾阳虚弱,运化失司,水湿泛滥,上凌心肺则胸闷气急,甚者咳喘不能平卧;下聚脘腹则下腹胀满,清气不升,浊气不降而恶心呕吐。肾阳不足,膀胱气化无力则少尿或无尿。我们用白术散合真武汤以健脾理气、温阳行水,方中白术、茯苓健脾利水,猪苓、泽泻渗湿利水,砂仁、生姜皮温中理气,大腹皮下气宽中行水,桂枝通阳化气行水,陈皮调气和中。及至发展到后期,津液大量停聚脘腹,营阴被夺,阴血受热煎熬而见阴虚火旺之候,故改用猪苓汤加减以清热通淋、滋阴凉血,方中猪苓、茯苓、泽泻渗利小便,滑石清热通淋,阿胶、知母滋阴润燥,生地、地骨皮凉血祛瘀,诸药合用症状、体征得到改善,同时可降低白蛋白的用量,加速了病情的好转。而丹参注射液的使用则降低了血液的粘稠度,可防止血栓形成,避免了严重的并发症。28 例患者通过本法治疗取得良好的效果而无严重并发症的发生。

参 考 文 献

- 李诵,于传鑫.实用妇科内分泌学.上海:上海医科大学出版社,1999:220.
- 罗元恺.中医妇科学.上海:上海科学技术出版社,1986:26.
- 中华人民共和国卫生部医政司.全国临床检验操作规程.南京:东南大学出版社,1997:12—13,155—158.
- Whelan JG 3rd, Vlahas NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000;73(5):883—896.
- 刘国莉.血管内皮生长因子及其他血管活性物质在卵巢过度刺激综合征发病中的作用.实用妇产科杂志 2002;18(2):82—84.
- Mc Elhinney B, McClure N. Ovarian hyperstimulation syndrome. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14(1):113.

(收稿 2002-10-10 修回 2002-12-25)