

· 临床报道 ·

中西医结合治疗 26 例中重度卵巢过度刺激综合征的疗效观察

左文婷 谈 勇 殷燕云

随着不孕症发病率的逐年上升,辅助生殖技术的开展,大量促排卵药物的使用使得医源性并发症——卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的发病率也逐年增加,主要特点是多卵泡发育导致卵巢体积迅速增大,血管内液体迅速渗透到第三间隙,导致腹水、胸水以及血液浓缩、血液高凝。OHSS 为自限性疾病,轻度可不予治疗,中重度 OHSS 需住院观察治疗,笔者观察本院生殖医学科采用中西医结合方法治疗中重度 OHSS 患者 26 例的安全性和有效性,现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 OHSS 西医诊断及分度标准 参照参考文献[1]制定。中度:中度腹水伴或有胸水,腹胀、尿少、轻度呼吸困难,卵巢直径 < 12 cm;重度:下腹痛、腹胀、尿少,大量腹水伴或不伴有胸水,呼吸,卵巢直径 > 12 cm,可有血液浓缩、高凝状态、电解质紊乱、肝肾功能异常。

1.2 中医辨证分型标准 参考《中医妇科学》^[2]及《中药新药临床研究指导原则》^[3]。分为脾肾阳虚型(腹部膨满,恶心呕吐,腹水,面色㿔白,肢体肿胀,小便不利,肢冷畏寒,舌质淡,苔白滑,脉沉细)及气阴两虚型(胸闷气促,胸腹水,少尿,面色苍白,舌淡,脉细数)。

2 纳入标准 (1)符合中重度 OHSS 诊断标准及中医辨证分型标准;(2)因不孕症行体外受精-胚胎移植技术;(3)年龄 22~36 岁;(4)患者知情同意。

3 排除标准 (1)合并心、肝、肾等脏器疾病;(2)治疗过程中出现并发症,如血栓性疾病等;(3)对万汶、黄体酮药物过敏者。

4 一般资料 50 例均为 2014 年 4 月—2016 年 2 月于本院生殖医学科因不孕症行体外受精-胚胎

移植/卵泡浆内单精子注射(*in vitro* fertilization, IVF/intracytoplasmic sperm injection, ICSI)周期有发生 OHSS 倾向并住院治疗的患者,入院当天根据计算机随机数字法,分为对照组和观察组,两组年龄、BMI、不孕症因素、超促排卵方案、扳机用药、hCG 用量、hCG 日雌激素水平、获卵数、Gn 用量比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经江苏省中医院伦理委员会批准(伦理号:2015NL-037-04)。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(26 例)	对照组(24 例)
平均年龄(岁)	28.62 ± 3.97	28.04 ± 2.45
BMI	22.74 ± 2.96	22.30 ± 2.50
输卵管因素(例)	11	9
男方因素(例)	1	2
PCOS(例)	10	10
原发性不孕(例)	2	5
长方案(例)	21	22
拮抗剂(例)	4	1
短方案(例)	1	1
扳机(例)	HCG(19) 艾泽(3) 达必佳(4)	HCG(17) 艾泽(6) 达必佳(1)
HCG 扳机量(IU)	6833.33 ± 1585.92	6875.00 ± 1454.87
获卵数(个)	13.48 ± 5.95	14.58 ± 4.72
Gn 用量(IU)	2469.64 ± 822.63	2298.43 ± 694.95
hCG 日 E ₂ 水平(mg/L)	2780.00 ± 1435.93	3472.94 ± 1354.06

5 治疗方法 IVF/ICSI 方案:(1)黄体中期长方案,在黄体中期予 GnRH-a 垂体降调节,下次月经第 2~5 天给予外源性促性腺激素直到绒毛膜促性腺激素(HCG)日;(2)短方案,月经第 2 天始予 GnRH-a,同时予外源性促性腺激素直至 HCG 日;(3)拮抗剂(GnRH-ant)方案,月经第 2~3 天是始予外源性促性腺激素,最大卵泡直径达 14 mm 时予 GnRH-ant 直至 HCG 日,当主导卵泡中有 1 个直径达 18 mm 或 2 个达 17 mm 或 3 个达 16 mm 时,注射 HCG 5 000~10 000 IU,HCG 日后 34~36 h 经阴道超声监测下取卵细胞,同时男方取精,所有患者均取消新鲜周期移植,予全胚冷冻。所有患者 3 个月后人人工周期冻胚移植术,移植术后 14 天采血检测 β -HCG 阳性

基金项目:江苏省中医药资助项目(No. 2013039)
作者单位:江苏省中医院生殖医学科(南京 210000)
通讯作者:谈勇, Tel:15850532528, E-mail:875317115@qq.com
DOI: 10. 7661/j. cjim. 20171025. 264

为生化妊娠,妊娠 6~7 周阴道 B 超检查发现妊娠囊并见胎心搏动可诊断为临床妊娠。

对照组:自住院当天开始每天静脉滴注万汶(羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液)1~2 瓶(500 mL/瓶)、肌肉注射黄体酮注射液 20 mg、来曲唑 5 mg 口服、溴隐亭 5 mg 塞肛,D-二聚体水平升高时予阿司匹林肠溶片口服,最高剂量 75 mg/d,D-二聚体水平持续升高时改用每天皮下注射低分子肝素钠 5 000 IU;ALT 水平升高予多烯磷脂酰胆碱(易善复)口服。对于重度 OHSS 患者出现少尿甚至无尿时予多巴胺持续泵入维持尿量,胸腹腔大量积液,患者难以忍受时予腹腔穿刺放胸腹水。

观察组:在对照组用药基础上加用中药汤剂口服治疗,脾肾阳虚型以甘姜苓术汤合五皮饮加减,方药:党参 15 茯苓 10 g 白术 10 g 大腹皮 10 g 茯苓皮 10 g 广陈皮 9 g 生姜 6 g 肉桂 5 g;气阴两虚型以生脉散合猪苓汤加减,方药:太子参 10 g 黄芪 10 g 麦冬 10 g 五味子 5 g 猪苓 10 g 茯苓 10 g 泽泻 10 g 阿胶 10 g。每日 1 剂,共 14 剂。

6 观察项目及检测方法

6.1 观察血清 ALT、红细胞比积、D-二聚体、白蛋白用量、OHSS 中重度比例、放腹水比例、住院天数、妊娠率。血清 ALT、红细胞比积、D-二聚体均由我院检验科采用化学免疫发光法统一检查。

6.2 疗效评定 评定标准参照文献[1]拟定。痊愈:腹胀、腹水、胸水等症状基本消失;腹围、体重逐渐恢复至超促排卵前水平;双侧卵巢直径恢复正常大小。好转:腹胀、腹水、胸水等症状缓解;腹围、体重呈下降趋势,但未恢复至超促排卵前水平;双侧卵巢直径缩小 2~3 cm。未愈:腹胀、腹水、胸水等症状未减轻或加重,双侧卵巢直径未缩小或持续增大。出院指标:两组均治疗至痊愈或好转后出院。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用方差分析,定性资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组疗效比较 观察组痊愈 20 例,好转 6 例,治愈率 76.9%,对照组痊愈 9 例,好转 15 例,痊愈率 37.5%,观察组治愈率高于对照组($P < 0.05$)。

2 两组 ALT、RBC 比积、D-二聚体水平比较(表 2) 两组 3 项指标与治疗前比较,均显著下降($P < 0.05$);两组治疗后 RBC 比积比较,观察组下降更明显($P < 0.05$)。

3 两组万汶用量、住院天数、白蛋白用量、OHSS 中重度例数、放腹水比例比较(表 3) 观察组住院天数、白蛋白用量、OHSS 中重度例数较对照组少($P < 0.05$)。

4 妊娠率比较 观察组妊娠 19 例,对照组妊娠 15 例,观察组妊娠率 73.1%(19/26),对照组妊娠率 60.0%(15/24),两组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.32, P > 0.05$)。

讨 论

OHSS 是超促排卵过程中出现的严重并发症,其发病机制尚未明确,其主要发病机制可能与全身血管毛细血管通透性增加有关^[4]。中重度 OHSS 的住院治疗主要为对症处理,包括纠正血容量、预防血栓、维持水电解质平衡等。

OHSS 在中医学中尚无相对应的病名,根据其发病的症状及体征,可归属为“癥瘕”、“臌胀”等相应范畴,早期表现为脾肾阳虚,水湿停滞;病延日久,元阳衰退,气阴两竭,形成危象。脾肾阳虚型以甘姜苓术汤合五皮饮加减,方中党参、茯苓、白术健脾利湿,生姜、肉桂温阳化气,大腹皮、茯苓皮、广陈皮健脾行气利水,后

表 2 两组治疗前后 ALT、RBC 比积及 D-二聚体比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT(U/L)	RBC 比积	D-二聚体(mg/L)
观察	26	治疗前	39.85 ± 11.06	0.359 ± 0.031	5.04 ± 2.81
		治疗后	23.25 ± 19.05 *	0.294 ± 0.033 * [△]	1.79 ± 1.20 *
对照	24	治疗前	39.60 ± 13.61	0.362 ± 0.045	5.64 ± 2.78
		治疗后	27.80 ± 18.67 *	0.312 ± 0.024 *	1.51 ± 1.58 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与观察组同期比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组万汶用量、住院天数、白蛋白用量、OHSS 中重度比例及放腹水比例比较

组别	例数	万汶 (瓶, $\bar{x} \pm s$)	住院天数 (天, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白 (g, $\bar{x} \pm s$)	中度 [例(%)]	重度 [例(%)]	放腹水 [例(%)]
观察	26	13.46 ± 8.27	8.52 ± 2.55	66.44 ± 59.90	20(76.9)	6(23.1)	7(26.9)
对照	24	15.08 ± 4.06	10.50 ± 3.03 *	128.00 ± 64.30 *	12(50.0)	12(50.0) *	13(54.2)

注:与观察组同期比较, * $P < 0.05$

期出现气阴两虚型,以生脉散合猪苓汤加减,方中太子参、黄芪、阿胶益气养阴,麦冬、五味子敛肺生津,猪苓、茯苓、泽泻利水,共奏益气凉血滋阴之效。动物实验表明中药可以降低血管内皮生长因子(VEGF)和 IL-6 在模型动物卵巢和子宫内膜的表达,降低血中 E_2 、VEGF 和 IL-6 含量,降低腹腔血管通透性,从而减少腹水的形成^[5]。

本研究观察发现中药结合西药治疗 OHSS 能显著改善患者的自觉症状,降低穿刺放腹水的几率,两组在转氨酶、D-二聚体水平、红细胞比积方面比较无统计学意义,组内比较治疗前后均有统计学意义,提示转氨酶、D-二聚体、红细胞比积可能与病情的进展有关。观察组在住院天数、白蛋白用量、中重度比例、放腹水比例方面显著优于对照组,表明在缩短 OHSS 病程、延缓 OHSS 的进一步加重等方面具有优势,有研究表明 OHSS 患者的临床妊娠率显著高于非 OHSS 患者,而在活产率、早产率、多胎妊娠率、流产率方面无差异^[6],本研究中两组妊娠率差异无统计学意义,但治疗组妊娠率高于对照组,提示中药可能对 OHSS 患者的妊娠结局存在有利的干预作用,有待于后期进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Golan A, Ronel R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review [J]: Obstet Gynecol Survey, 1989, 44(6): 430-44.
- [2] 张玉珍主编. 中医妇科学[M]. 第7版. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 320.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 385-390.
- [4] Whelan JC 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Fertil Steril, 2000, 73(5): 883-896.
- [5] 刘风云, 吴先哲, 张敏, 等. 益肾利水方对卵巢过度刺激综合征患者血管通透性的影响[J]. 中医杂志, 2007, 48(11): 989-991.
- [6] Jiang X, Deng CY, Sun ZY, et al. Pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization with or without ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective cohort study in Chinese patients [J]. Chin Med J, 2015, 128(23): 3167-3172.

(收稿:2016-07-20 修回:2017-09-28)

责任编辑:段碧芳

英文责编:张晶晶

欢迎订阅 2018 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2003—2016 年连续 14 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(Medline)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:30.00 元/期。全年定价:360.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim@cjim.cn;网址: <http://www.cjim.cn>。