

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

刘凤云 吴先哲 张 敏 郭广洲 黄志欣

(深圳市第五人民医院妇产科、中心实验室、生殖医学中心, 广东省深圳市友谊路47号, 518001)

[摘要] **目的** 比较中西医结合方法与西药常规治疗卵巢过度刺激综合征(OHSS)的临床疗效,探讨益肾利水方的治疗作用机制。**方法** 将30例 OHSS 患者随机分为中西医结合治疗组(治疗组)与西药对照组(西药对照组)各15例。同步观察两组临床疗效,比较两组患者血清中血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素6(IL-6)的含量。**结果** 治疗组在痊愈率、使用白蛋白及放腹水病例数等方面明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗组患者血清 VEGF 水平基本降至正常范围,而西药对照组血清 VEGF 水平仍显著高于正常组。**结论** 益肾利水方能增强 OHSS 患者的临床疗效,减少白蛋白使用,其作用可能是通过降低患者血管通透性而实现的。**[关键词]** 卵巢过度刺激综合征;益肾利水方;中西医结合治疗;血管内皮生长因子;白细胞介素6

Effect of Yishen Lishui Recipes on Vascular Permeability of the Patients with Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome

LIU Feng-yun¹, WU Xian-zhe², ZHANG Min³, et al.

(1. The Fifth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518001; 2. Central Laboratory of the Fifth People's Hospital of Shenzhen; 3. Reproduction Medicine Center of the Fifth People's Hospital of Shenzhen)

ABSTRACT **Objective** To compare the clinical effect of integrated Chinese and western medicine and the routine treatment of western medicine on ovarian hyper-stimulation syndrome (OHSS) to discuss the mechanism of Yishen Lishui (tonify kidney and induce diuresis) Recipes for it. **Methods** The 30 OHSS patients were randomized into the treated group (treated by integrated Chinese and western medicine) and the control group (treated by western medicine) with 15 in each. Compare the effect of different treatments on vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-6 (IL-6) of two groups. **Results** In the treated group, the curative rate, number of patients using albumin and large volume paracentesis (LVP) were significantly superior to those of the control group ($P < 0.05$). The VEGF of the treated group decreased to normal range and VEGF of the control group was obviously higher than that of the normal group. **Conclusion** Yishen Lishui Recipes can raise the therapeutic effect for OHSS patients and reduce consumption of albumin. The function may be realized through reducing the vascular permeability.

Key Words Ovarian hyper-stimulation syndrome (OHSS); Yishen Lishui (tonify kidney and induce diuresis) Recipes; Therapy of integrated Chinese and western medicine; Vascular endothelial growth factor (VEGF); Interleukin-6 (IL-6)

卵巢过度刺激综合征(OHSS)是应用促性腺激素(Gn)超促排卵和体外受精-胚胎移植(IVF-ET)等辅助生育技术治疗不孕过程中的一种严重并发症。我院妇产科和生殖医学中心采用中西医结合方法治疗本病,同时与单纯西药治疗比较,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断纳入标准

参考《不孕与不育》^[1]相关标准而制定。(1)轻度:血雌二醇(E₂)水平至少达1500pg/ml,卵巢增大,但直径≤5cm,可伴轻度腹胀不适,有恶心呕吐或腹泻等症状。(2)中度:在轻度的基础上,B超证实有腹水,卵巢进一步增大,直径>5cm,但<12cm,可伴有腹胀、腹痛等。(3)重度:在中度的基础上,出现胸水、腹水,呼吸困难,卵巢直径≥12cm,血容量不足,血液浓缩,出现高

凝状态,或肾动脉灌注不足及肾动脉损害,少尿或无尿,或电解质紊乱、血栓形成等。中度、重度患者纳入本项目临床观察范畴。

1.2 一般资料

30例均为2003年1月~2005年11月本院生殖辅助治疗中心行控制性超排卵时发生OHSS而入妇科治疗。随机分为中西医结合治疗组(治疗组)与单纯西药治疗对照组(西药对照组)各15例。其中治疗组年龄26~38岁,平均(31.67±3.75)岁;不孕症原因:输卵管因素5例,排卵障碍4例,男性不育2例,免疫性不孕3例,不明原因者1例;临床分度:中度9例,重度6例;11例已行胚胎移植术,4例已行促排卵治疗但未行胚胎移植术;促排卵方式:促性腺激素释放激素的激动剂(GnRH-α+促性腺激素(Gn)。西药对照组年龄22~35岁,平均(29.73±3.85)岁;不孕症原因:输卵管因素6例,排卵障碍3例,男性不育4例,免疫性不孕1例,不明原因者1例;临床分度:中度10例,重度5例;12例已

行胚胎移植术,3例已行促排卵治疗但未行胚胎移植术;促排卵方式同治疗组。

同时选取未发生 OHSS 的妇女15例作正常对照组,年龄19~37岁,平均(30.71±3.92)岁;不孕症原因:输卵管因素5例,排卵障碍3例,男性不育3例,免疫性不孕2例,不明原因者2例;14例已行胚胎移植术,1例已行促排卵治疗但未行胚胎移植术;促排卵方式同前。

两组患者临床资料经统计学处理差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法

2.1.1 西药对照组 一般处理:确诊为 OHSS 后,立即停用绒毛膜促性腺激素(HCG),注意休息,严密监护各项生命体征,定时测体重、腹围及水出入量;检查血常规、尿常规,雌激素、孕激素水平,血凝指标,电解质及肝肾功能,定期复查B超,必要时心电监护。有胸水伴呼吸困难者给予间断吸氧;有腹水、胸水者采用半卧位,进软食或半流质饮食,少食多餐,低盐。纠正血容量:每日静脉滴注低分子右旋糖酐500~1000ml。出现腹水、胸水者,根据腹水、胸水量和低蛋白血症程度,每日补充20%白蛋白25~50ml,必要时采用利尿剂(如速尿)及放腹水等治疗。或适当补充10%或50%葡萄糖液及维生素等。其他治疗:胚胎移植术后当天开始,每天肌肉注射黄体酮50mg,连用10天,妊娠者继续使用至OHSS 症状、体征缓解后逐渐减量停药,一般不超过3个月。注意纠正水电解质平衡紊乱等。

2.1.2 治疗组 在对照组常规治疗的基础上加服益肾利水方:熟地黄、山茱萸、山药各15g,茯苓、泽泻各10g,黄芪30g,淫羊藿、菟丝子、人参、白术、丹参各12g。加减变化:水肿明显加猪苓20g,且加重茯苓、泽泻用量;卵巢增大明显适当增加活血化瘀药,如当归10g;妊娠加白术、续断各15g以益气安胎;恶心呕吐者加用生姜3片,姜半夏10g,降逆止呕。以上方药每日1剂,水煎取汁300ml,分两次服,有恶心呕吐者采用少量多次分服。5剂为1个疗程,一般连续治疗2个疗程。

两组均连续治疗10天后统计疗效。其中好转或无效病例分别继续采用上述方法治疗,直至痊愈或好转。

2.2 观察指标及方法

观察患者治疗前后各临床症状、体征。记录患者病程及外源性白蛋白用量,放腹水病例数及总量。检测患者治疗前后腹水量、卵巢大小,以及血清中血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素6(IL-6)含量。并于患者出院后对妊娠成功率进行统计。

2.3 统计学方法

采用SPSS10.0统计软件,定量资料用方差分析,定性资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 疗效标准

痊愈:恶心、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<3cm。好转:恶心、腹胀、腹水、胸水等症状缓解;腹围缩小,体重减轻,但未恢复至超促排卵前水平;双侧卵巢未进一步增大。无效:治疗3个疗程后病情无减轻,症状继续加重者。

3.2 两组临床疗效比较

表1示,两组总有效率比较差异无显著性意义($P>0.05$),经治疗后所有病例临床症状与体征均得到有效控制(西药对照组1例无效,患者经继续治疗20天后症状缓解),但治疗组在10天治疗效果统计期限内的痊愈率明显优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	好转	无效	总有效
治疗组	15	10(66.67) *	5(33.33)	0	15(100)
西药对照组	15	4(40.00)	10(53.33)	1(6.67)	14(93.33)

与西药对照组比较, * $P<0.05$

3.3 两组白蛋白用量、放腹水、妊娠成功率的比较

表2示,治疗组在白蛋白的使用、放腹水病例数方面亦优于西药对照组($P<0.05$);妊娠成功率两组比较差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗组6例共使用白蛋白共65支,全组平均使用4.33支;西药对照组12例共使用白蛋白共148支,全组平均使用9.86支。两组白蛋白平均使用量比较差异有显著性意义($P<0.05$)。

表2 两组使用白蛋白、放腹水及妊娠成功率比较[例(%)]

组别	例数	使用白蛋白	放腹水	妊娠
治疗组	15	6(40.00) *	3(20.00) *	9/11(81.81)
西药对照组	15	12(80.00)	9(60.00)	9/12(75.00)

与西药对照组比较, * $P<0.05$

3.4 治疗前后各组患者血清 IL-6、VEGF 含量比较

表3示,治疗前 OHSS 患者的血清 IL-6、VEGF 水平明显高于正常对照组($P<0.01$)。经10天治疗后,治疗组和西药对照组血清 IL-6、VEGF 含量均显著低于治疗前。但经治疗后各用药组血清 IL-6含量仍显著高于正常对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。而治疗后西药对照组 VEGF 含量仍显著高于正常对照组($P<0.05$),治疗组与正常对照组相比差异无显著性意义。

表3 各组患者治疗前后血清 IL-6、VEGF 含量比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6	VEGF
治疗组	治疗前	15	54.15 $\pm$ 17.03**	1262.86 $\pm$ 248.36**
	治疗后	15	31.62 $\pm$ 10.32*	816.15 $\pm$ 170.08
西药对照组	治疗前	15	56.21 $\pm$ 28.36**	1182.31 $\pm$ 289.43**
	治疗后	15	36.36 $\pm$ 9.39**	903.57 $\pm$ 157.27*
正常对照组		15	23.87 $\pm$ 7.54	764.00 $\pm$ 213.10

与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 讨论

OHSS 的发生与患者所用超促排卵药物的种类、剂量、治疗方案、疗程长短以及对超促排卵药物的反应性有关。但其具体形成及发病机理现代医学目前尚不十分清楚。通常认为其发病的中心环节是全身毛细血管通透性增加^[2]。VEGF 可诱导毛细血管通透性显著升高,血管内液大量进入第三间隙,造成低血容量和大量腹水,进而引起一系列临床症状。因此,VEGF 被认为是 OHSS 的最可能炎症介质^[2,3]。研究认为,血清或卵泡液中 VEGF 水平可用于预测 OHSS^[4]。同时,OHSS 患者的血清、腹水中 IL-6 水平较非发病组显著升高,提示 IL-6 可作为 OHSS 发生的标记物^[5]。

结合胸水、腹水、全身水肿、卵巢增大等症状,可归类于中医学“子肿”、“水肿”、“臌胀”、“积聚”等病症范畴。我们认为,OHSS 的中医病理机制主要是在肾虚的基础上水饮停滞,或累及脾、心诸脏,或气滞血瘀而发展成为积聚。中医学有“肾主水液,总司气化”之说,肾阳的气化功能贯穿于人体水液代谢的始终。因而机体水液代谢异常,诸如腹水、胸水乃至全身水肿,均与肾脏密切相关,其中肾中阳气尤为关键。

鉴于 OHSS 系以肾虚为本,水饮停滞为标,兼有气滞血瘀,因此,补肾填精、温阳利水,当为本病的基本治法。结合兼证的不同辅以活血化瘀、益气健脾等法。益肾利水方由熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、泽泻、淫羊藿、菟丝子、黄芪、人参、白术、丹参组成。方中仿六味地黄汤意补肾填精;淫羊藿、菟丝子、黄芪、人参益精温阳补气;茯苓、泽泻、白术、黄芪益气利水消肿;丹参活血化瘀。全方合用,共奏益肾温阳利水之效。同时可随病情变化略作加减。近年来的中药药理学研究表明,六味地黄汤加人参、黄芪、菟丝子、淫羊藿、丹参等药,具有改善全身毛细血管的通透性,降低患者血清、腹水中 IL-6 的作用,白术、茯苓、泽泻等有良好的利水功效^[6,7]。本研究的结果表明,在接受促超排卵治疗后发生 OHSS 的患者血清中 IL-6、VEGF 含量较正常人显著增高,而两组经治疗的患者在各种临床症状减轻或缓解的同时,其血清中 IL-6、VEGF 含量均显著降低。

治疗组患者血清 VEGF 水平基本降低至正常范围,而对照组血清 VEGF 水平虽然与中药辅助组比较差异无显著性意义,但仍然显著高于正常对照组。故认为本方对 OHSS 的较好辅助治疗作用可能与此作用相关。

研究结果显示,中西医结合治疗优势在于:(1) 缩短病程(治疗组平均住院时间11.2天,西药对照组为14.4天);(2) 增强疗效;(3) 减少手术穿刺放腹水的痛苦和感染的风险;(4) 降低了白蛋白的用量。结合两组的临床治疗效果和血管通透性的影响结果来看,结合使用益肾利水方在多方面均优于单纯西药治疗,其作用机制可能与血管通透性有关。

参考文献

[1] 罗丽兰主编. 不孕与不育. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 421.
[2] Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil, 2000, 73(5): 883~896.
[3] Ludwig M, Jelkmann W, Bauer O, et al. Prediction of severe ovarian hyperstimulation syndrome by free serum vascular endothelial growth factor concentration on the day of human chorionic gonadotrophin administration. Hum Reprod, 1999, 14(10): 2437~2441.
[4] 梁卫华, 陈士岭, 邢福祺. 血管内皮生长因子在预测卵巢过度刺激综合征中的作用. 中华妇产科杂志, 2001, 36(11): 651~653.
[5] 吕杰强, 陈文兵, 涂权梅, 等. 腹水自体回输治疗重度卵巢过度刺激综合征的探讨. 山西医科大学学报, 2002, 33(3): 260~262.
[6] 余小菁, 陈小蔓, 黄艳仪, 等. 加用丹参治疗重度卵巢过度刺激综合征. 广州医药, 1998, 29(4): 59.
[7] 王浩生, 邓文龙, 薛春生主编. 中药药理与应用. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 190, 337, 803, 965, 982, 1120.

(收稿日期: 2006-07-05; 修回日期: 2006-12-26)



真空式全自动煎药器

海元牌真空式全自动煎药器是国家专利产品(ZL 032127057)。本产品采用电加热,在密闭状态下可一次煎煮完成整剂中草药。采用内外两层特殊轻质耐高温玻璃真空煎煮,符合国家卫生标准。利用真空原理挤压药物,使中药有效成分得到充分析出,浓度高,成分均匀,煎完后不必人工榨药。自动控制药量、电源定时、调高低温3种控制系统。采用高效率的加热器,加热均匀,热效率高,省时、省电。产品有: 3000ml 真空式全自动、3000ml 陶瓷全自动,适用于家庭; 7000ml、14000ml、18000ml 真空式全自动,适用于中小中医院。产品还有简易封袋机,高温药液真空包装袋。

黑龙江省尚志市汇元塑胶有限公司电话: 0451-86027273, 传真: 86027283, 手机: 13039977082。