

中药配合超声下小卵泡穿刺术治疗耐克罗米芬多囊卵巢综合征不孕症临床研究

★ 张宁 (山东中医药大学 济南 250011)

摘要:目的:研究补肾活血祛痰中药配合B超引导下经阴道未成熟卵泡穿刺治疗耐克罗米芬(CC)的多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症患者的临床疗效。方法:对20例耐克罗米芬PCOS患者用CC/HMG促排卵后,当优势卵泡直径达到12~14 mm时,肌注HCG5 000~10 000 U,32~36小时在超声引导下经阴道卵泡穿刺治疗,同时口服中药,水煎服,日1剂,连用2~3个周期,检查穿刺后患者的内分泌、卵巢基础窦卵泡计数和排卵情况的变化,并随访其有无妊娠。结果:20例耐克罗米芬PCOS患者睾酮(TO)和促黄体生成素/促卵泡激素(LH/FSH)比值均明显降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.01$),基础窦卵泡计数降到10个/卵巢以下。术后14例恢复排卵,其中6例自然排卵,8例术后使用促排卵药物出现排卵。10例临床妊娠,无一例发生卵巢过度刺激综合征(OHSS)。结论:中药配合超声引导下经阴道未成熟卵泡穿刺技术可改善耐克罗米芬PCOS患者内分泌异常,减少基础窦卵泡计数,恢复排卵功能而妊娠。

关键词:多囊卵巢综合征;超声检查;经阴道卵泡穿刺;补肾;活血;祛痰

中图分类号:R 711.6 **文献标识码:**A

多囊卵巢综合征(PCOS)是月经不规律育龄妇女中常见疾病,也是无排卵性不孕的主要病因之一,其发病机理目前还不十分清楚,多认为与原发卵巢功能异常、下丘脑功能异常、高胰岛素血症、原发性肾上腺功能异常等因素有关^[1,2]。目前,对于耐枸橼酸氯米芬(克罗米芬,CC)的患者,无论是药物或手术治疗,还是辅助生殖技术的应用,均有棘手之处,体外受精(IVF)可部分解决患者的生育问题,但费用较高。2007年1月~2008年2月,我们采用补肾活血祛痰中药配合B超引导下经阴道未成熟卵泡穿刺术治疗PCOS合并不孕症,并观察其对患者内分泌和基础窦卵泡计数的影响,旨在提高卵巢排卵率,增加妊娠率,同时降低其发生OHSS的危险性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2007年1月~2008年2月来我院就诊确诊为PCOS不孕症患者20例,年龄23~35岁,平均27岁,不育时间2~10年,平均4年,诊断标准参照文献^[3],且阴道超声检查发现每侧卵巢中直径2~8 mm的卵泡均 ≥ 12 个,所有患者均曾用CC(150 mg/天,共5天)进行促排卵治疗3个周期

以上,且均无卵泡发育,无其他内分泌性疾病,并排除输卵管因素;患者在2个月内未接受任何药物治疗;丈夫精液分析正常。

1.2 治疗方法 于人工或自然月经周期第3天抽取外周血进行基础内分泌检测,并行阴道B超检查基础窦卵泡计数(包括卵巢各个层面的全部卵泡数)。月经第3天给予补肾活血祛痰中药(紫石英30 g、淫羊藿12 g、熟地黄15 g、山茱萸12 g、续断15 g、菟丝子15 g、桂枝6 g、白术12 g、茯苓12 g、陈皮6 g、姜半夏9 g、香附12 g、三棱6 g、莪术6 g、当归12 g、白芍12 g等),水煎服,日1剂,早晚分服,月经第5天开始,肌内注射人绝经期促性腺激素(HMG)150 IU/天,4~5天,当优势卵泡直径达到10 mm时,肌内注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)10 000 IU,并于注射后36小时在阴道超声引导下行小卵泡穿刺术。穿刺术在异丙酚(用量为200~400 mg)静脉麻醉下进行。采用澳大利亚COOK公司生产的KOPS-WOOD-1235型穿刺针,负压为7.5 kPa,常规消毒,以生理盐水冲洗外阴及阴道,铺无菌巾,探头套消毒避孕套,安装穿刺架和16G单腔穿刺针,将探头置于阴道穹隆部,明确卵巢位置,并尽量靠近卵

巢以减少损伤。选择最佳穿刺点,确定穿刺角度和深度,将卵泡置于穿刺针导线中的位置,快速进针至卵泡腔中央,彻底抽吸其内容物质再进入另一卵泡腔。尽可能将超声下能看到的卵泡全部抽吸干净。每侧卵巢进针次数为 2~4 次,抽吸完所有中小卵泡后观察 30 分钟,如无异常情况,经 B 超证实无腹腔内出血后病人可离开医院。

1.3 观察指标 在治疗 2~3 个周期后,患者月经来潮的第 3 天复查血 FSH、LH 和 T0 及卵巢基础窦卵泡计数,用阴道 B 超监测排卵。拟订的治疗有效标准为:T0 < 0.8ng/ml, LH/FSH < 2,基础窦卵泡计数 < 10 个/卵巢, B 超监测有优势卵泡且有排卵。

部分患者术后使用 CC 或 HMG 诱导排卵,同时进行阴道 B 超监测,当优势卵泡直径达 1.8 cm 时 1 次

肌注 5 000~10 000IU 绒毛膜促性腺激素(HCG)促排卵,嘱肌注 HCG 后约 36 小时同房,48 小时复查 B 超了解有无排卵及 OHSS 的发生,并随访 1 年了解妊娠情况。

2 结果

本组 20 例患者,进行了 51 个周期的未成熟卵泡穿刺治疗,经过 2~3 次穿刺后,患者内分泌状况明显好转,主要表现为 LH 降低和 T0 的明显下降,所有患者均达到 T0 < 0.8ng/ml, LH/FSH < 2。穿刺治疗后卵巢基础窦卵泡计数随穿刺次数增加而减少。阴道 B 超监测排卵,术后有 6 例患者恢复了自然排卵,8 例患者使用了促排卵药物出现排卵,10 例患者临床妊娠,无一例发生 OHSS。

表 1 PCOS 患者治疗前后激素水平变化($\bar{x} \pm s, n=20$)

	LH/MIU·ml ⁻¹	FSH/MIU·ml ⁻¹	T0/ng·ml ⁻¹	LH/FSH	卵巢基础窦卵泡计数/个
治疗前	14.47 ± 0.36	6.838 ± 0.07	1.4 ± 0.18	2.3 ± 0.25	25.8 ± 3.6
治疗后	6.98 ± 0.64 *	7.143 ± 0.29	0.7 ± 0.07 *	0.9 ± 0.14 *	9.7 ± 5.7 *

注: * 与治疗前比较, $P < 0.01$ 。

表 2 PCOS 患者治疗后排卵及妊娠情况 例

总例数	正常排卵	排卵障碍	妊娠	OHSS
20	14	6	10	0

3 讨论

多囊卵巢综合征主要是由于内分泌功能紊乱造成排卵功能障碍,导致月经紊乱和不孕,中医学无明确的命名,其病因病机主要是肾虚和痰瘀,其中以肾阳虚为多见。肾藏精,主生殖,为生命之源。精能生血,血能化精,精血同源,同为产生月经的物质基础。肾为脏腑阴阳之本,其内寓肾阴、肾阳。肾中阴阳平衡协调,才能维持机体功能正常。脏腑之中,肾与胞宫之间有密切的经络联系和功能上的一致性。然肾阴阳关系之中,又以阳气为主导。张介宾在《类经附翼·大宝论》中论述了阴阳两气和平,互相化生在人体生命活动中的重要性,并反复强调阳气在阴阳二气关系中的主导地位。肾阳为命门之火,肾阳虚则温煦、气化推动作用减弱,使气血运行无力而瘀滞冲任胞脉,使排卵缺乏原动力。肾虚则气化无力,温煦乏源,无力温煦、推动、激发脏腑之气,以致气机升降出入失常,血失流畅,脉道涩滞乃至血瘀。瘀血内阻,有碍新血化生,精微输布失常;另外肾阳虚弱,气化不利,一方面不能推动月经,以致闭经不潮或经水后期,另一方面水液精微失运,停聚而成痰湿,痰湿阻滞冲任,亦成后期闭经之疾,痰瘀阻滞,互为因果,久而成癥,发生肾虚血瘀痰湿的复合病机。故治疗

上以补肾之阳气为主,兼活血祛瘀、软坚散结,全方由熟地黄、山茱萸、紫石英、淫羊藿、续断、菟丝子、桂枝、白术、茯苓、陈皮、半夏、香附、三棱、莪术、当归、白芍等药组成。方中紫石英、淫羊藿补肾壮阳,温暖胞宫为君药,其中尤其重用紫石英,取其甘温之性,入心肝肾经,有温肾助阳,暖宫助孕之功;《神农本草经》谓紫石英有“主心腹咳逆邪气,补不足,女子风寒在子宫,绝孕十年无子之功”;续断、菟丝子补肾气,熟地黄、山茱萸补肾精,以阴中求阳,此外,根据月经周期分段施治的原理,经后期血海空虚为阴长阳消期,宜酌加滋阴养血药;桂枝既能补肾阳,又能活血通经,软坚散结;三棱、莪术活血化瘀,软坚散结;当归、香附养血理气;白术、茯苓健脾利湿,陈皮、姜半夏化痰软坚散结以改善 PCOS 患者的卵巢增大,包膜增厚,以及中晚期的卵巢变硬、间质纤维化等改变。全方重在补肾活血祛瘀,佐以养血行气,使肾中阴阳平衡协调,气血周流调畅,并能摄精成孕。

目前临床上 15%~20% 的 PCOS 患者表现有 CC 抵抗。若使用促性腺激素又易导致 OHSS 或多胎妊娠。而卵巢楔形切除术可使输卵管及卵巢周围粘连发生率增加,严重者可导致永久性不孕。腹腔镜下卵巢打孔术毕竟也是一种经腹手术,操作复杂,费用较高,且全麻状态会导致相关并发症,而且如何把握打孔数量,直接影响疗效,操作过度可能对卵巢功能造成不可逆的不良影响,如造成卵巢早衰。本研究结果表明, B 超引导下经阴道未成熟卵泡穿刺

术可以降低患者的睾酮水平和 LH/FSH 比值,并降低基础窦卵泡计数,在随后的促排卵治疗中,几乎没有严重的 OHSS 发生,其作用机理可能与腹腔镜下卵巢打孔术有类似的作用,且副作用小,卵泡穿刺抽吸将未排卵卵泡内的卵泡液吸出,去除了未成熟卵子及部分颗粒细胞,可能会减少卵巢内的雄激素的合成,减少雄激素对卵泡成熟的抑制。同时颗粒细胞芳香化酶活性恢复,使雄激素充分芳香化为雌激素,卵泡局部雄激素降低,优势卵泡得以进一步增长,以致卵泡发育并排卵^[4,5]。另外,穿刺术破坏了卵泡膜和间质细胞,使雄激素合成降低,阻断了 P-COS 患者高雄激素血症和 LH 血症形成的恶性循环,恢复对下丘脑—垂体的正常反馈^[6]。卵巢穿刺使卵巢白膜形成多处穿刺孔,有可能使卵巢白膜韧性降低,排卵阻力减少。另外,与腹腔镜手术相比,小卵泡穿刺术是经阴道穿刺,手术本身创伤小,风险小,由于是在超声引导下,穿刺针进入卵巢都是在卵巢的下极,部位局限,负压较小,对卵巢几乎没有大的损伤,不易造成术后的盆腔粘连;腹腔镜下卵巢打孔术后,盆腔粘连发生率大约为 19%~43%^[7,8],甚至有达到 82% 的报道^[9]。最近有作者提出,应当谨慎应用腹腔镜下卵巢打孔术进行治疗^[10]。

综上所述,补肾活血祛瘀中药配合 B 超引导下经阴道卵泡穿刺术的治疗方法能够使 PCOS 患者的激素水平发生变化,改善卵巢的排卵率,提高患者的妊娠率,为耐药 PCOS 患者的治疗开创了一种简便易行、行之有效的途径。

参考文献

[1] KaaiEM, SasanoH, SuzukiT, et al. Distribution of steroidogenic en-

zymes involved in androgen synthesis is in polycystic ovaries; an immunohistochemical study [J]. Mol Hum Reprod, 2000, 6: 443 - 447.

[2] Pirwani IR, YatesRW, Cameron IT, et al. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and Ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea [J]. Hum Reprod, 1999, 14: 2 963 - 2 968.

[3] 朱耀光, 苏延华, 张以文. 多囊卵巢综合征. 见: 曹泽毅, 主编. 中华妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 2 176 - 2 186.

[4] Ferraretti AP, Gianaro L, Magli MC, et al. Transvaginal ovarian drilling; a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Fertility And sterility, 2001, 76(4): 812 - 816.

[5] Felemban A, Tan SL, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries with insulated needle cauterization; a reappraisal [J]. Fertility And Sterility, 2000, 73(2): 266 - 269.

[6] Tropeano G, Liberale I, Vuolo Ip, et al. Effects of ovary suppression by a long-acting GnRH-Agonist on circulating GH, insulin levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. J Endocrinol Invest, 1997, 20(4): 220 - 224.

[7] Gurgan T, Urman B. Adhesions after ovarian drilling and intercede [J]. Fertil Steril 1994, 62: 424 - 426.

[8] Saravelos H, Li TC. Post-operative adhesions after laparoscopic electrosurgical treatment for polycystic ovarian syndrome with the application of Intercede to one ovary [J]. A prospective randomized controlled study. Hum Reprod, 1996, 11: 992 - 997.

[9] Gurgan T, Kismisci H. Evaluation of adhesion formation after laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease [J]. Fertil Steril, 1991, 56: 1 176 - 1 178.

[10] Pirwani I, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries is it time to relinquish the procedure. [J]. Fertil Steril, 2003, 80: 241 - 251.

(收稿日期: 2008-07-01)

《中医的现在与未来》征订启示

由我国著名中医基础理论学者、天津市精粹国医经验研究所所长张维耀编著的《中医的现在与未来》(第二版)已由天津科学技术出版社出版。全书 100 万字,分为九章:1. 命运攸关的抉择;2. 试评中医经典著作;3. 中医理论体系的形成;4. 理论核心的演变;5. 脏象学说的实质;6. 中医系统论假说;7. 中西医结合是里程碑;8. 中医现代化方向;9. 人才决定现代化的成败。

2006 年 6 月 10 日,《人民日报》海外版撰文评论此书,认为该书“具有里程碑的意义,是因为它具备了三个条件:其一,该书对经典中医学理论体系的形成作出了整体性的规范;其二,确定了现代中医学门类应该具备的要素和经典中医学的根本区别;其三,阐明了由中医学基本概念构成的现代中医基本原理和假说。该书系统介绍了经典中医学规范体系和未来发展方向,论述严谨,证明有据,剖析深入。”所以说此书是中医学发展史上里程碑式的著作,是经典中医学和现代中医学的分水岭,对当前中医学、中西医结合研究中的不规范和误区,提出了极具参考价值的论点,在当前发扬中医学还是废弃中医学的大讨论中有较大的指导意义。

该书是中医学、中西医结合研究者,中、高级中医师,各级管理人员的必读之书。定价:185 元,求购册数较多可优惠,书到后付款。联系地址:天津市南开区黄河道 467 号博爱门诊;邮编:300110;电话:02227641818;联系人:张子超,胡雯,张晓芳。