

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200928.1602.002.html\(2020-09-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200928.1602.002.html(2020-09-28))

IVF-ET 治疗周期中自然妊娠合并卵巢过度刺激综合征 1 例并文献复习^{*}

彭超男¹, 王志宵², 张亚芳¹, 王云燕², 王建萍¹, 杨晓丽², 李淑珍^{1△}

(1. 山西医科大学流行病学教研室, 太原 030001; 2. 太原市中心医院生殖中心 030009)

[摘要] **目的** 分析体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗周期中发生自然妊娠合并卵巢过度刺激综合征(OHSS)的诊疗过程。**方法** 对 1 例因不孕症行控制性超促排卵(COH)发生自然妊娠合并 OHSS 患者的诊断过程、治疗方案和出院随访进行总结分析。**结果** 该不孕患者因 COH 治疗后发生 OHSS 未行鲜胚移植, 入院后予对症支持治疗及 4 次穿刺抽液治疗后, 腹水仍有上升趋势, 病情反复, 迁延不愈。患者出院后 2 周检测尿妊娠试验阳性, 查血人绒毛膜促性腺激素(HCG)逐渐下降, 后发生生化妊娠, OHSS 逐渐自愈。**结论** 妊娠是 COH 治疗过程中 OHSS 发生的高危因素之一, 可致 OHSS 患者病情迁延不愈, 在黄体期促排卵治疗中应警惕自然妊娠发生的可能。

[关键词] 卵巢过度刺激综合征; 控制性超促排卵; 多囊卵巢综合征; 妊娠; 临床方案

[中图分类号] R711.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3799-04

Natural pregnancy and ovarian hyperstimulation syndrome during IVF-ET cycle: a case report and literature review^{*}

PENG Chaonan¹, WANG Zhixiao², ZHANG Yafang¹, WANG Yunyan²,
WANG Jianping¹, YANG Xiaoli^{2△}, LI Shuzhen^{1△}

(1. Department of Epidemiology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;
2. Reproductive Center, Taiyuan Central Hospital, Taiyuan, Shanxi 030009, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the diagnosis and treatment process of natural pregnancy with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) during in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) cycle. **Methods** The diagnosis process, treatment plan and discharge follow-up of a infertility patient with spontaneous pregnancy complicated with OHSS due to controlled ovarian hyperstimulation (COH) were analyzed. **Results** Because of OHSS after COH treatment, the infertility patient did not undergo fresh embryo transfer. After receiving symptomatic support treatment and four times of puncture and fluid extraction treatment, the volume of ascites fluid still showed an upward trend, and the condition was repeated and prolonged. Two weeks after discharge, the urine pregnancy test was positive, and the level of human chorionic gonadotropin (hCG) decreased gradually, and then biochemical pregnancy occurred. Finally, patient with OHSS was gradually recovered. **Conclusion** Pregnancy is one of the high risk factors of OHSS during COH treatment, which can lead to the prolonged condition in patient with OHSS. It is necessary to pay attention to the possibility of natural pregnancy in the luteal phase during ovulation induction therapy.

[Key words] ovarian hyperstimulation syndrome; controlled ovarian hyperstimulation; polycystic ovary syndrome; pregnancy; clinical protocols

卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)是一种辅助生殖治疗过程中控制性超促排卵(COH)引起的常见医源性并发症。随着我国“二孩政策”的开放,越来越多的家庭有生育二胎的意愿,不孕症发病率随之升高,目前辅助生殖已成

为治疗不孕症的重要手段。而 COH 的广泛应用导致 OHSS 发病率为 8.14%~23.3%,且呈逐年上升趋势^[1-2]。目前,OHSS 的发病机制尚不完全明确,难以预测和预防;其临床症状轻重不一,轻者表现为轻度腹胀、恶心、呕吐等,重者可致呼吸困难、肝肾功

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81471478)。 作者简介:彭超男(1991—),住院医师,硕士,主要从事生殖医学研究。 △ 通信作者, E-mail:lszlym@163.com。

能障碍、血栓栓塞,甚至危及生命,尤其合并妊娠时,应予高度重视并正确防治。本文对 1 例因不孕症行 COH 治疗后发生自然妊娠合并 OHSS 患者的诊断过程、治疗方案及出院随访进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患者,女,32 岁,因“结婚 3 年,生化妊娠后未避孕未孕 1 年”就诊于太原市中心医院生殖中心。现病史:患者 14 岁初潮,平素月经周期不规律,约 40 d,经期 4~5 d,量中,无痛经。2019 年 3 月 31 日末次月经。患者 3 年前结婚,婚后性生活正常,分别于 2017 年 1 月、2017 年 10 月、2018 年 8 月生化妊娠 1 次,此后未避孕,至今未孕。2018 年 8 月行子宫输卵管碘油造影(HSG)检查显示双侧输卵管通畅。查 B 型超声提示双侧卵巢多囊样改变。男方精液无明显异常。既往史:否认心血管、糖尿病等慢性疾病史,否认肝炎、结核等传染病史,否认药物过敏史。查体:体温 36.8℃,脉搏 107 次/分钟,呼吸频率 20 次/分钟,血压 97/69 mm Hg,体重指数(BMI)23.1 kg/m²。发育、营养正常,神志清楚,皮肤黏膜及淋巴结正常,两侧胸廓对称,气平,双肺呼吸音清,心率 107 次/分钟,心脏未闻及病理性杂音。腹膨隆,无压痛、反跳痛及肌紧张,无移动性浊音,肠鸣音正常。妇科检查:外阴采用已婚未产式检查,阴道通畅,宫颈光滑;子宫前位,大小正常,质地中,活动可,无压痛;子宫及双附件未见明显异常。辅助检查:血常规、尿常规、肝功能、肾功能、甲状腺功能、血糖、凝血均未见异常;HSG 显示双侧输卵管通畅;经阴道超声显示双侧卵巢多囊样改变;液基薄层细胞学检测(TCT)未见异常细胞;心电图未见异常;胸部 X 线片未见异常。初步诊断:(1)原发性不孕症;(2)多囊卵巢综合征(PCOS)。治疗方案:(1)来曲唑促排卵方案;(2)体外受精-胚胎移植(IVF-ET);(3)黄体期促排卵方案。所有诊疗方案告知患者,并签署知情同意书。

1.2 诊治过程

1.2.1 促排卵过程

患者于 2019 年 4 月 4 日来太原市中心医院生殖中心行助孕治疗。拟予来曲唑促排卵方案指导同房治疗,月经第 5 天予来曲唑 50 mg,每天 1 次,共 5 d;月经第 10 天 B 型超声监测提示多个卵泡同时发育,但无优势卵泡,同时查雌二醇(E2)89.87 ng/L,黄体酮 0.86 ng/mL,遂更改治疗方案为 IVF-ET+黄体期促排卵。月经第 10 天给予促性腺激素(Gn)150 IU,Gn 干预第 6 天 B 型超声监测卵泡生长缓慢,遂加量至 225 IU,Gn 干预第 13 天 B 型超声监测卵泡提示直径大于或等于 1.6 cm 的卵泡 13 枚,查 E2 1 485.24 ng/L、黄体生成素(LH)1.75 mIU/mL、孕酮 47.5 ng/mL。于当日 21:30 肌肉注射绒促性素 10 000 IU 触发排卵。

1.2.2 穿刺取卵术

肌肉注射绒促性素 36 h 行经阴道 B 型超声引导下穿刺取卵术。手术过程:患者取膀胱截石位,常规外阴、阴道消毒,B 型超声检查见双侧卵巢声像清晰,观测卵泡 11 枚,获卵 4 枚,手术过程顺利。

1.2.3 OHSS 治疗

术后 4 d 患者轻微腹胀,无恶心、呕吐等不良反应,B 型超声监测右侧卵巢 13.2 cm×8.2 cm,左侧卵巢 13.0 cm×10.0 cm,腹腔内可见不规则液性暗区较深约 7.3 cm,盆腔内不规则液性暗区较深约 13.7 cm。结合患者病史、体征及辅助检查考虑患者中度 OHSS,故取消胚胎移植,全部胚胎冷冻,建议患者住院治疗,但患者拒绝住院治疗。术后 8 d(5 月 2 日)患者诉腹胀明显,偶伴恶心,无呕吐、胸闷等症状。复查 B 型超声显示右侧卵巢 17.5 cm×7.8 cm,左侧卵巢 16.3 cm×9.4 cm,盆腔内不规则液性暗区较深约 5.6 cm,肝肾间隙较深约 8.8 cm。结合患者症状、体征及辅助检查诊断为重度 OHSS。因考虑患者病情严重,遂收入院给予羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液及清蛋白扩容等对症治疗,入院后完善相关检查,患者签署知情同意书后无菌条件下行经阴道后穹窿穿刺抽吸术,于 5 月 2 日抽取腹水 2 000 mL 治疗后患者腹胀减轻;5 月 5 日患者再诉腹憋胀严重,抽取腹水 3 300 mL 治疗后腹胀症状减轻;5 月 7 日患者再次出现腹憋胀严重,抽取腹水 3 300 mL 及卵泡液 80 mL 治疗后腹胀症状减轻;5 月 13 日患者诉无明显腹胀,复查 E2 仍较高,且腹部叩诊移动性浊音阳性,建议再次行穿刺抽液治疗,患者拒绝。5 月 14 日再次与患者沟通后,患者同意行穿刺抽液治疗,抽取腹水 3 550 mL 及卵泡液 45 mL。建议患者继续对症支持治疗,患者拒绝,要求出院。出院后嘱患者定期复查。

1.2.4 出院随访

5 月 25 日患者因月经推迟 2 周,测尿妊娠试验阳性,血人绒毛膜促性腺激素(HCG)527 mIU/mL;5 月 26 复查血 HCG 500 mIU/mL;5 月 29 日复查血 HCG 404 mIU/mL;6 月 2 日复查血 HCG 267 mIU/mL,考虑生化妊娠,随之,OHSS 亦逐渐自愈。

2 讨论

在 IVF-ET 周期中 OHSS 总体发病率为 3.1%~8.0%,并且高危患者发病率可高达 20%^[3]。据世界卫生组织报告,中度 OHSS 发病率为 3.0%~6.0%,重度 OHSS 发病率为 0.1%~2.0%^[4]。其发病机制尚不完全清楚,目前认为 OHSS 的发生依赖于 HCG,与 HCG 介导刺激卵巢产生多种血管活性物质有关。其病理改变为血管通透性增加,导致血管内液体外渗,发生血容量减少、血液浓缩等一系列病理变化。OHSS 分为轻、中、重、极重度。轻度:轻度腹胀、腹痛,卵巢直径小于 8 cm;中度:中度腹痛、恶心、呕吐,卵巢直径 8~12 cm,超声检查有腹水;重度:腹水/胸

腔积液、少尿、红细胞比容(Hct) >0.45 、高钾血症、低蛋白血症等,卵巢直径大于 12 cm;极重度:张力性腹水/大量胸腔积液、少尿/无尿、白细胞计数大于 $15 \times 10^9/L$ 、Hct >0.55 ,甚至出现血管栓塞、急性呼吸窘迫综合征^[5]。

OHSS 预防的关键是早期识别高危因素,重视高危人群的 COH 治疗前临床干预,促排卵中严密监测血 E2,且 B 型超声监测卵泡大小及数量,及时调整促排方案及促性腺激素剂量,防止 OHSS 的发生。OHSS 高危因素包括:年龄小于 35 岁;BMI $<22.5 \text{ kg/m}^2$;PCOS/多囊样卵巢(PCO)及 OHSS 病史;窦卵泡数(AFC) >14 枚;抗苗勒管激素(AMH) $>3.36 \text{ ng/mL}$;HCG 注射日 E2 $\geq 5000 \text{ ng/L}$;取卵穿刺卵泡数大于 20 个;早期妊娠等。常用 OHSS 的预防方法包括:(1)高危人群适当减少 Gn 用量;(2)促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)方案,可有效降低 LH 及雄性激素的产生;(3)促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案,可控制 LH 峰的出现;(4)可适当减少 HCG 日用量或选用 GnRH-a;(5)阿司匹林、二甲双胍、来曲唑、钙剂等药物预防;(6)全胚冷冻等。

中、重度患者主要采取扩容对症支持治疗。(1)根据 OHSS 临床分级及严重程度采取不同的针对性治疗方案。(2)监测生命体征,监测 24 h 出入量,B 型超声监测腹水量和卵巢大小,定期监测 E2、Hct、凝血功能及肝功能等。此外,因 OHSS 易累及肾脏,故需密切监测其功能^[6]。(3)纠正血容量、改善微循环,早期及时给予人血清蛋白、低分子右旋糖酐等静脉滴注^[7]。(4)对于大量胸腔积液或腹水伴胸闷、腹胀痛者,穿刺抽液术是改善症状最快捷、最有效的方法,但应严格掌握其适应证。(5)预防血栓形成,可早期给予抗血栓药物,如小剂量阿司匹林、低分子肝素,对预防血栓形成可起到一定作用。(6)穿刺抽吸卵泡,适用于卵泡较多的患者,重度 OHSS 者可取得良好的效果^[8-9]。(7)止痛、利尿等对症治疗。

回顾本例患者病史,该患者存在 OHSS 发生的高危因素:(1)年龄小于 35 岁;(2)PCOS;(3)HCG 触发排卵;(4)合并妊娠。年轻患者的卵巢中含有较多的窦卵泡,促排卵过程中募集的卵泡也增多,卵泡个数较多时,易发生 OHSS^[10]。此外,年轻患者卵巢中含有大量 Gn 受体,对促性腺激素易产生过度反应^[11]。PCOS 是一种排卵障碍和内分泌疾病,约累及 26% 的育龄妇女^[12],其显著增加了促排卵过程中 OHSS 的风险^[13]。患者在促排卵治疗中卵泡发育所需 Gn 差异较大,卵泡发育难以控制。HCG 在辅助生殖技术(ART)中被广泛用于促发排卵和黄体支持。外源性 HCG 致患者体内 HCG 水平上升,激活肾素-血管紧张素系统,致肾素、血管紧张素及其转化酶的活性加强,从而产生终级活性物质血管紧张素 II,造成血管通透性增加,诱发 OHSS 发生。

该患者因发生中度 OHSS 住院治疗,13 d 后病情仍迁延不愈,出院 2 周后验尿 HCG 阳性,查血 HCG 逐渐下降,考虑生化妊娠。该患者因考虑发生中度 OHSS 未行鲜胚移植,那么,胚胎是何时着床的呢?追问患者病史了解到患者黄体期促排卵期间并无同房史,但来曲唑促排卵期间有同房史,故推断患者在来曲唑促排卵期间曾发生过排卵,且正常受精并着床。考虑该患者因妊娠导致胎盘滋养细胞分泌大量内源性 HCG,增加了发生重度 OHSS 的风险,并使得病程延长。另有研究发现,HCG 在促进血管内皮细胞生长因子(VEGF)释放中起关键性作用,可增加 VEGF 活性,从而加重患者病情^[14]。

综上所述,年龄小于 35 岁、PCOS、HCG 触发排卵及妊娠是 COH 治疗过程中发生 OHSS 的高危因素。在 COH 治疗前应对患者进行综合评估,采取个体化方案,同时注意早期识别 OHSS 发生的高危因素。值得注意的是,妊娠既是 OHSS 发生的高危因素,亦可加重 OHSS 病情进展,导致病情反复,迁延不愈。有学者认为,严重 OHSS 后的妊娠与 IVF 妊娠相比妊娠的结局相似,不需要特别的护理^[15]。但有研究报道,OHSS 患者后代的智力下降,产前 E2 暴露可能与其发病机制有关^[16]。因此,在 COH 治疗过程中应注意监测妊娠的发生,尤其对于采取黄体期促排卵方案者,经住院积极扩容、支持治疗后仍迁延不愈的 OHSS 患者应警惕妊娠的可能,症状严重者应考虑适时终止妊娠。

参考文献

- [1] 戴蜜蜜,汪玲玲,陈一喆,等.卵巢过度刺激综合征的临床分析[J/CD].实用妇科内分泌杂志(电子版),2016,3(8):13-14,16.
- [2] CORBETT S, SHMORGUN D, CLAMAN P. Prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne[J]. J Obstet Gynaecol Canada, 2014, 36(11):1034-1036.
- [3] NASTRI C O, TEIXEIRA D M, MORONI R M, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(4):377-393.
- [4] BINDER H, DITTRICH R, EINHAUS F, et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1—incidence and pathogenesis[J]. Int J Fertil Womens Med, 2007, 52(1):11-26.
- [5] HUMAIDAN P, NELSON S M, DEVROEY P, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials[J]. Hum Reprod, 2016, 31

- (9):1997-2004.
- [6] DAVENPORT M J, VOLLENHOVEN B, TALMOR A J. Gonadotropin-releasing hormone-agonist triggering and a freeze-all approach: the final step in eliminating ovarian hyperstimulation syndrome? [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2017, 72(5):296-308.
 - [7] LEE D, KIM S J, HONG Y H, et al. Gonadotropin releasing hormone antagonist administration for treatment of early type severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case series [J]. *Obs Gynecol Sci*, 2017, 60(5):449-454.
 - [8] 张园, 崔毓桂, 刘嘉茵. 重度卵巢过度刺激综合征患者妊娠结局[J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24(10): 869-872.
 - [9] 郭瑞. 69 例重度卵巢过度刺激综合征临床病例分析[J/CD]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2018, 5(29):42.
 - [10] 黄家佳, 杨芳, 杨健之. 卵巢过度刺激综合征的影响因素及其对妊娠结局的影响[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2015, 34(3):220-224.
 - [11] 王元一, 张元珍. 卵巢过度刺激综合征的预防及治疗研究进展[J]. *医药导报*, 2016, 35(1): 62-66.
 - [12] LAURITSEN M P, BENTZEN J G, PINBORG A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(4):791-801.
 - [13] WU L, SUN Y, WAN J, et al. A proteomic analysis identifies candidate early biomarkers to predict ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian syndrome patients[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1):272-280.
 - [14] MELDRUM D R. Preventing severe OHSS has many different facets[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(3):536-538.
 - [15] XU G F, ZHOU C L, XIONG Y M, et al. Reduced intellectual ability in offspring of ovarian hyperstimulation syndrome: a cohort study[J]. *EBioMedicine*, 2017, 20:263-267.
 - [16] CHOUX C, BARBERET J, GINOD P, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome modifies early maternal serum beta-human chorionic gonadotropin kinetics, but obstetrical and neonatal outcomes are not impacted [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(4):650-658.

(收稿日期:2020-02-26 修回日期:2020-07-19)

(上接第 3798 页)

- [4] CHONG H A, GAN K B. Development of automated triage system for emergency medical service[C]//Institute of Electrical and Electronics Engineers. *International Conference on Advances in Electrical, Electronic and System Engineering*. New York:IEEE, 2016:642-645.
- [5] 阿瓦古丽·衣沙木, 张玲, 玛热亚木·阿不地里木. 降阶梯思维在急诊创伤患者预检分诊中的护理[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(2):126-127.
- [6] 孙立琴, 张小红. 降阶梯思维在主动脉夹层患者急诊抢救护理中的应用[J]. *中华现代护理研究*, 2014, 20(4):443-445.
- [7] 张凌峰, 汪东亮, 杨茗岚, 等. 降阶梯思维在胸痛患者急诊分诊中的应用[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2017, 12(5):499-500.
- [8] 王慧. 降阶梯思维在非创伤性胸痛患者急诊分诊中的应用[J]. *中外女性健康研究*, 2018, 26(3): 92, 95.
- [9] 游才恒, 赵春. 降阶梯型思维在急性心肌梗死患者急诊分诊管理中的运用[J/CD]. *实用临床护理学电子杂志*, 2019, 4(1):183, 193.
- [10] 顾玉慧, 陈小燕, 石卉, 等. 降阶梯思维在老年颅脑损伤患者急救中的应用效果研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(20):2475-2478.
- [11] 姚礼春, 陈桂兰. 降阶梯思维在非创伤性胸痛老年患者急诊分诊中的应用[J]. *护理学报*, 2017, 24(2):51-53.
- [12] 范志红, 赵辉, 严芳琴. 降阶梯思维导入 SBAR 模式在急诊、ICU 病人交接中的应用[J]. *护理研究*, 2015, 11(19):2367-2369.
- [13] 左奇. 探讨降阶梯思维方式在急性腹痛患者中的应用研究[J]. *中外医学研究*, 2015, 13(17): 123-125.
- [14] 马晓红. 降阶梯思维方式在颅脑损伤患者救治中的应用[J]. *国际护理学杂志*, 2018, 37(1): 76-78.
- [15] 汪红. 降阶梯思维方式用于颅脑损伤合并颈椎损伤患者急救护理的效果观察[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(3):226-227.

(收稿日期:2020-05-18 修回日期:2020-08-12)