

早期经阴道穿刺放腹水治疗中重度卵巢过度刺激综合征的临床效果分析

陆菲菲,沈晓月,王 玢,周建军,宋天然,孙海翔*

(南京医科大学鼓楼临床医学院生殖医学科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:探讨早期经阴道穿刺放腹水治疗中重度卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的临床效果。方法:回顾性分析 2014 年 1—9 月在本院生殖医学中心行体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植 (IVF/ICSI-ET) 术后出现中、重度 OHSS 的 96 例门诊患者临床资料。根据 OHSS 发生的时间分为早发型和晚发型。根据经阴道穿刺放腹水处理治疗的时间早晚,又进一步分为早处理组和晚处理组。结果:①中、重度 OHSS 患者早处理和晚处理组年龄、体重指数(BMI)、基础卵泡刺激素(FSH)等基本临床资料指标差异无统计学意义。其受精率、获卵数、流产率等指标差异也无统计学意义。②在两种 OHSS 分型患者中,早处理和晚处理组经阴道穿刺放腹水量差异均有统计学意义。结论:对于门诊管理的 OHSS 患者,无论是早发型还是晚发型,建议及早经阴道穿刺放腹水治疗,该治疗手段不增加流产率,降低了治疗后住院率,安全经济有效。

[关键词] 卵巢过度刺激综合征;早发型;晚发型;腹水

[中图分类号] R321.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)07-869-03

doi:10.7655/NYDXBNS20170717

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)是当前解决人类不孕不育问题的主要技术手段。但在解决问题的同时也会带来一系列并发症。其中严重的并发症包括卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS),是由于在辅助生殖超排卵过程中使用促性腺激素而导致的一种并发症。OHSS 病理生理过程是在控制性超排卵过程中由于甾体激素大量分泌,多个卵泡发育,卵巢明显增大,毛细血管壁通透性增大,血容量减少,体液移向第三间隙,形成腹水,或者伴发胸水等。OHSS 在一定程度上属于自愈性疾病,但在疾病进展过程中有可能导致多器官功能障碍,有文献指出重度 OHSS 发生率为 0.5%~1.8%^[1]。因此,如何及时处理和有效治疗在临床诊疗工作中尤为重要。为此,本研究回顾性分析相关部分临床病例资料,评估经阴道后穹窿穿刺放腹水治疗中重度 OHSS 患者的有效性和安全性,以便为今后临床工作提供指导。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性总结分析 2014 年 1—9 月在南京医科大学鼓楼临床医学院生殖医学中心行体外受精/卵

胞浆内单精子注射-胚胎移植 (*in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET)术后出现中、重度 OHSS 的门诊患者 96 例的临床资料。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准和分组处理方法

根据 OHSS 发生的时间,OHSS 可分为早发型和晚发型^[2];发生在人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)注射日后 9 d 以内的为早发型,发生在 HCG 注射日后第 10 天以后的为晚发型。OHSS 患者常最早出现的不适症状为腹胀,在本研究中根据患者出现腹胀的第 1 天作为 OHSS 的发生时间。依据 Golan 等^[3]提出的 OHSS 诊断及分度标准,可将 OHSS 分为 3 度:轻度:出现轻度腹胀、腹部不适,轻度恶心、呕吐和(或)腹泻、卵巢增大,伴实验室指标异常。中度:出现轻度 OHSS 症状,超声下可见到腹水,腹水量<1.5 L,伴实验室指标异常。重度:出现中度 OHSS 症状,伴张力性腹水,腹痛,水肿或胸水或呼吸困难等;多项指标异常,如伴血容量改变,血液浓缩、凝血异常和肝肾功能异常,出现少尿、无尿等。因为轻度 OHSS 患者临床症状基本能自愈,所以本研究选择中、重度 OHSS 患者入组研究。在超声引导下经阴道后穹窿穿刺放腹水,注意避免损伤增大的卵巢,缓慢抽放腹水,以免腹压下降过快引起患者不适。每次放腹水量以在超声监护下尽量排净

[基金项目] 南京市卫生局课题(LC153)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: stevensunz@163.com

为标准。由于患者第1次放腹水距离腹胀开始的平均时间(腹胀天数)为4.7 d,定为腹胀天数 ≤ 4 d为早处理组,腹胀天数 >4 d为晚处理组。对于经门诊治疗后仍有恶化倾向,症状不能有效缓解,不能摄入足够液体,血液浓缩明显者,给予收住院治疗。

1.2.2 控制性超促排卵方案

选用长方案个体化促排卵治疗,在月经周期中的黄体期,用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, Gn-Rha, 达必佳),进行垂体降调节,降调节满意后,使用促性腺激素(gonadotropin, Gn, 果纳芬)或者注射用尿促性素进行促排卵,当主导卵泡发育成熟后,注射人绒毛膜促性腺激素(HCG),34~36 h经阴道超声指引下取卵,3 d后选择优质胚胎进行移植。胚胎移植后14 d行尿妊娠试验或查血HCG阳性为生化妊娠,移植后30 d行阴道超声检查发现妊娠囊确诊为临床妊娠。

1.2.3 观察指标

包括一般情况的各项指标,如年龄、不孕年限、体重指数(body mass index, BMI)、基础卵泡刺激素(FSH)水平、Gn使用总量、Gn使用天数、HCG日雌激素(E₂)水平、HCG日获卵数、受精率、流产率等,门诊处理OHSS患者穿刺放腹水的次数,放腹水总量及治疗后住院情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件进行分析,计量资料比较采用独立样本 t 检验;计数资料中率的比较采用 χ^2 检验;样本数偏少时率的比较采用Fisher精确检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间一般资料比较

各组OHSS患者的平均年龄、不孕年限、BMI、基础FSH的差异均无统计学意义(表1)。

2.2 超促排卵相关指标比较

在两种分型中,两组行IVF/ICSI-ET治疗时,Gn使用时间、Gn使用量、获卵数及流产率等的差异无统计学意义(表2)。

2.3 抽放腹水治疗指标比较

在早发型和晚发型两种分型中,晚处理组所放腹水量均多于早处理组,差异有统计学意义(表3)。

3 讨论

目前OHSS的发病机制尚不明确,可能与多因素有关。黄家佳等^[4]研究认为,在促排卵过程中,由于使用了大量的Gn,最终使得接受ART助孕的患者卵巢处于高反应状态,多个卵泡在激素作用下同时发育并且黄体生成。黄素化颗粒细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF),导致血管通透性增加,最终导致OHSS的发生。Whalen等^[5]认为OHSS是一种在使用Gn治疗后出现的一种严重并发症,应引起医务人员的重视。但目前尚无明确根治性治疗手段。因此,及时对症处理显得尤为重要。除了常规低分子右旋糖酐扩容治疗,部分患者给予输白蛋白纠正低白蛋白血症外,Aboulghar等^[6]指出穿刺放腹水是治疗中重度OHSS的一个有效手段。对于超声下提示腹水伴呼吸困难等症状的患者,或者经扩容对症治疗

表1 一般临床资料

临床资料	早发型			晚发型		
	早处理组(n=7)	晚处理组(n=14)	P值	早处理组(n=50)	晚处理组(n=25)	P值
女方年龄(岁)	31.29±3.64	29.57±3.86	0.34	29.00±3.93	31.72±4.84	0.10
不孕年限(年)	3.00±1.55	3.50±1.95	0.56	3.82±2.42	3.90±2.82	0.89
FSH(mU/mL)	6.83±1.40	7.12±1.23	0.63	7.29±2.10	7.52±1.74	0.63
BMI(kg/m ²)	23.09±1.90	22.28±3.36	0.56	22.02±3.41	22.44±3.46	0.61

表2 超排卵相关指标

指标	早发型			晚发型		
	早处理组(n=7)	晚处理组(n=14)	P值	早处理组(n=50)	晚处理组(n=25)	P值
Gn用量(U)	1 473±419	1 771±484	0.18	1 866±544	1 860±681	0.96
Gn天数(d)	9.43±1.40	9.71±1.64	0.70	10.12±2.17	10.24±1.36	0.80
HCG日E ₂ 值(pmol/L)	7 207±1 643	6 328±2 071	0.34	5 536±2 287	6 016±1 539	0.34
获卵数(个)	14.71±5.71	13.93±2.73	0.67	13.02±3.99	12.88±2.55	0.87
受精率(%)	86.40	90.24	0.32	84.79	88.51	0.12
移植胚胎数(个)	2	2	1.00	1.96±0.19	1.96±0.20	1.00
流产率(%)	16.67(1/6)	0	0.30	8.00(4/50)	8.00(2/25)	1.00

表 3 抽放腹水治疗指标比较

指 标	早发型			晚发型		
	早处理组(n=7)	晚处理组(n=14)	P值	早处理组(n=50)	晚处理组(n=25)	P值
放腹水量(mL)	1 669±1 152	6 532±4 123	0.007	3 067±2 085	4 876±2 664	0.002
穿刺次数(次)	1.29±0.49	1.71±0.73	0.190	1.26±0.49	1.24±0.44	0.860
住院率(%)	14.29(1/7)	21.43(3/14)	1.000	2.00(1/50)	8.00(2/25)	0.256

后腹胀无减轻、伴少尿的患者,可在超声引导下经阴道后穹窿穿刺放腹水。穿刺后患者腹部压力明显降低,肾肌酐清除率增加,血流灌注量增加,尿排出量随之增加,红细胞压积降低,还可增加食物摄入量,改善生活质量,提高患者治愈信心。同时,穿刺治疗无严重并发症发生。与经腹部穿刺放腹水相比,经阴道穿刺术由于穿刺位置较低,可有效降低损伤脏器的风险,出血量少,更易排放腹水,更安全有效。

本研究将 OHSS 分为早发型和晚发型。有研究^[7]指出,早发型 OHSS 可能是患者对使用 Gn 过度刺激的表现且与外源性给予 HCG 有关,而晚发型 OHSS 主要与内源性 HCG 有关,是由于胚胎植入后产生 HCG 导致。晚发型由于内源性 HCG 的分泌,可进一步加重相关症状,如果及时终止妊娠,则症状很快缓解。在本研究中,晚发型患者全部临床妊娠,而早发型患者中早处理及晚处理组均有 1 例未妊娠,与上述机制相符。由于中重度 OHSS 患者大多为晚发型,妊娠率高,所以这部分人群的活产率也高于平均活产率。

本研究结果显示,对于门诊管理的 OHSS 患者,早期处理组经阴道穿刺抽取腹水量明显少于晚期处理组,差异有统计学意义。Chen 等^[8]研究认为 OHSS 的发生与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、血管活性介质如 VEGF、白介素家族、炎性介质等有密切关系。Aramahi 等^[9]研究发现腹水中含有血管活性物质如 VEGF 和多种细胞因子,包括白介素 2 及白介素 8 等。结合本研究结果,考虑可能在排放腹水后,这些物质在残留腹腔腹水中浓度及含量降低,所以能迅速有效地缓解 OHSS 患者的症状。同时由于这些物质,尤其是炎性介质减少,所以能有效减少处理治疗后患者腹水再形成。Ozgun 等^[10]研究认为可以根据具体病情反复行经阴道后穹窿穿刺放腹水缓解症状,即使单次放水量达到 7.5 L,累计总放腹水量达到 45 L,仍然安全有效。本研究的 96 例患者中,经治疗后最终只有 7 例患者住院,表明门诊经阴道穿刺放腹水是针对中重度 OHSS 患者的有效治疗手段,极大地降低了患者的住院概率。同时通过数据可以观察到早处理组住院率均低于晚处理组。

总之,对于门诊管理的 OHSS 患者,经阴道穿刺

放腹水操作方便、经济,患者不适感小,更容易接受。不管是早发型还是晚发型 OHSS,早处理相比较晚处理,穿刺放腹水量少,能及时有效缓解腹胀等不适症状,提高治愈信心。同时,穿刺操作不增加流产率,有效降低住院率。建议对于中重度 OHSS 患者,及早进行处理,减轻患者痛苦。

[参考文献]

- [1] Medical Research International, Society for Assisted Reproductive Technology (SART). The American Fertility Society: In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry [J]. *Fertil Steril*, 1992, 57(1): 15-24
- [2] 刘风华,杨亚洲,张松英,等. 辅助生殖技术及并发症诊断及处理共识[J]. *生殖与避孕*, 2015, 35(7): 431-439
- [3] Golan A, Ronel R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1989, 44(6): 430-440
- [4] 黄家佳,杨健之. 卵巢过度刺激综合征危险因素及发病机制的研究进展[J]. *生殖与避孕*, 2011, 31(4): 283-287
- [5] Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(5): 883-896
- [6] Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Management of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ascitic fluid aspiration and intensive intravenous fluid therapy [J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 81(1): 108-111
- [7] Lee KH, Kim SH, Jee BC, et al. Comparison of clinical characteristics between early and late patterns in hospitalized patients with ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(7): 2274-2280
- [8] Chen S, Chou CH, Lin CW, et al. Signal mechanisms of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian hyperstimulation syndrome: dopamine targets their common pathways [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(3): 757-767
- [9] Aramahi M, Leader A, Claman P, et al. A novel approach to the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Hum Reprod*, 1997, 12(12): 2614-2616
- [10] Ozgun MT, Batukan C, Oner G, et al. Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24(11): 656-658

[收稿日期] 2016-02-13