

## · 短篇论著 ·

## 自然受孕后卵巢过度刺激综合征的诊治并文献复习

赵庆红 杨菁 尹太郎 李星 陈瑾

**【摘要】** 目的 探讨少见类型卵巢过度刺激综合征(OHSS)的临床表现和治疗方法。方法 对1例早期自然妊娠发生OHSS的临床资料进行回顾性分析,并复习相关文献。结果 本例患者因停经44 d,腹胀4 d入院,经保守对症治疗腹胀仍未减轻,终止妊娠后症状减轻,2周后超声检查未见异常。结论 自然妊娠也可导致OHSS,终止妊娠可能是最后采取的最有效的治疗手段,临床应防止误诊而实施不适当的手术干预。

**【关键词】** 妊娠; 卵巢过度刺激综合征; 文献复习

## 一、病历摘要

患者女,28岁,身高156 cm,体重48 kg。患者平素月经欠规则,8/(36~45)d,末次月经:2010年1月16日,G0P0。患者1年前结婚,避孕套避孕半年,近半年未避孕。因感腹胀于2010年3月1日(停经43 d)在当地医院查血人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)值为498.67 IU/L,彩色超声检查宫腔内未见孕囊,右侧附件区囊性包块5.0 cm×4.0 cm,当时未予处理。3月2日来本院门诊就诊,查血 $\beta$ -HCG 696.4 IU/L,血常规:中性粒细胞百分数78.1%,淋巴细胞百分数19.3%,红细胞计数 $3.2 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白100 g/L,血小板计数 $151 \times 10^9/L$ ,余无异常;三维超声示子宫大小约5.0 cm×4.8 cm×5.5 cm,肌层回声均匀,右侧卵巢大小5.5 cm×3.5 cm,右侧附件区可见一2.3 cm×1.7 cm的低回声区,左侧卵巢大小4.7 cm×3.0 cm,左侧附件区无异常。陶氏腔有深约4.7 cm的液性暗区(图1)。为进一步诊治收住入院。患者停经44 d入院,4 d前开始稍感腹胀,渐加重,偶感腹痛,无恶心、呕吐等不适。入院查体:T 36.2 °C, P 82次/min, R 21次/min, BP 114/72 mm Hg,神清,自主体位,全身皮肤、巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大,心肺听诊无异常,腹软,稍膨隆,右下腹腹肌紧张,轻压痛,无反跳痛,左下腹无压痛、反跳痛,双下肢无水肿,神经反射正常。妇科检查:阴道畅,分泌物无异常,宫颈光滑,子宫前位,鸭蛋大,活动可,右侧附件增厚,有压痛,左侧附件区未触及异常。入院诊断:早孕、卵巢过度刺激综合征(OHSS)。入院后嘱患者卧床休息,给予补液等对症治疗。3月2日(入院当天)下午在超声监测下行后穹窿及右侧卵巢穿刺,抽出腹水及卵泡液分别约168 ml、143 ml,清亮,送常规检验结果:总蛋白57.2 g/L,中性粒细胞2%,淋巴细胞23%,间皮细胞75%,余无异常。3月5日患者仍感腹胀无减轻,查血 $\beta$ -HCG 7507.6 IU/L,阴道超声:宫腔内可见一大约2.5 cm×1.7 cm的孕囊回声,边界清,内未见胚芽组织及胎心搏动,右侧卵巢大小约6.0 cm×5.6 cm,陶氏腔有深约4.5 cm的液性暗区。因个人原因要求行药物流产。将药物流产的并发症如增加患不孕症的概率等告知患者及家属后,他们仍然坚持行药物流产。在签署知情同意的情况下,于3月6日给予米非司酮片+米索前列醇片口服。由于经济原因,患者家属强烈要求回当地医院进行药物流产,出院之后的检查结果未能收集到,2周后电话随访了解到患者症状消失,超声检查示双侧附件未见异常。



图1 患者入院当天腹部超声

## 二、讨论

本文报道自然受孕周期发生 OHSS 一例,其临床表现符合 OHSS 诊断,但缺少后期检查方面的结果,没能留下更为完善的临床资料以借鉴,是不足之处。OHSS 作为一种医源性疾病,其治疗方式主要是进行补液等对症支持治疗,减少血浆漏出,保持相对足够的血容量,避免肝、肾、脑等重要器官缺血,维持妊娠的进行。当出现严重胸腹水或卵巢过大时,可以进行穿刺放水,以减轻压迫症状或防止卵巢扭转的发生<sup>[1]</sup>。近 10 年全球报道相关自发性的 OHSS 仅十余例,其基本情况如下(表 1)。

表 1 十余例 OHSS 患者的基本情况和处理措施

报道时间	文献作者	OHSS 发生/发现时间	处理方法
2010 年	许孝凤等 <sup>[2]</sup>	孕 40 <sup>+</sup> 3 周,羊水过少,行剖宫产术中发现	右侧卵巢部分切除 + 双侧卵巢穿刺放液术
2010 年	许孝凤等 <sup>[2]</sup>	孕 41 <sup>+</sup> 3 周剖宫产术中发现	右侧卵巢部分切除 + 双侧卵巢穿刺放液术
2010 年	Ahmed Kamel <sup>[3]</sup>	孕中期	
2009 年	冯惠玲等 <sup>[4]</sup>	停经 63 d,腹痛 2 d,行药流术后 6 天腹胀难忍,剖腹探查中发现诊断	药流后再次行剖腹左侧卵巢探查 + 右侧卵巢打孔术
2009 年	Baba 等 <sup>[5]</sup>	孕 10 周	终止妊娠 + 垂体微腺瘤切除术
2008 年	He 等 <sup>[6]</sup>	剖宫产术后	双侧卵巢部分切除术 + 对症治疗
2008 年	姚穗等 <sup>[7]</sup>	孕 14 <sup>+</sup> 4 周难以忍受腹胀行剖腹探查术发现,术后并发颈静脉血栓	双侧卵巢部分切除术 + 抗凝治疗
2006 年	Oztekin 等 <sup>[8]</sup>	孕 9 <sup>+</sup> 4 周,腹胀、腹痛伴恶心 4 d	保守治疗
2005 年	许红雁等 <sup>[9]</sup>	孕 34 周,右下腹部疼痛 1 d 入院保守治疗好转出院。孕 40 周剖宫产术中发现	双侧卵巢楔形切除
2005 年	Eftekhar 等 <sup>[10]</sup>	剖宫产术后	卵巢扭转
2003 年	庞义存等 <sup>[11]</sup>	孕 4 个月余,腹部增长迅速,腹胀 10 d	剖宫取胎 + 剖腹双侧卵巢囊肿穿刺抽液术
2002 年	黄惠娟等 <sup>[12]</sup>	孕 34 <sup>+</sup> 2 周,因“胎儿窘迫”急诊剖宫产,术中发现	剖宫产术后 4 d 再次行剖腹左侧卵巢部分切除 + 右侧卵巢穿刺术
2002 年	张松英等 <sup>[13]</sup>	孕 22 周,下腹隐痛 5 d,气急 2 d 入院	剖宫取胎术 + 双侧卵巢黄素化囊肿穿刺抽液术
2002 年	张松英等 <sup>[13]</sup>	孕 29 <sup>+</sup> 3 周,腹胀加剧半个月入院	剖宫取胎术 + 双侧卵巢黄素化囊肿穿刺抽液术
2000 年	蒋慧萍等 <sup>[14]</sup>	停经 74 d,下腹隐痛 1 周入院保守治疗后出院,孕 40 <sup>+</sup> 1 周剖宫产术中发现	双侧卵巢楔形切除术

OHSS 是辅助生殖技术(ART)治疗过程中较常见的一种医源性疾病,发病率为 20%,中重度 OHSS 的发病率为 1% ~ 10%<sup>[15]</sup>。近几年文献报道 OHSS 在自然妊娠<sup>[10]</sup>,甚至在葡萄胎排空以后<sup>[16-17]</sup>以及在妊娠合并重度甲状腺功能减退<sup>[18-19]</sup>或垂体促性腺激素瘤等<sup>[5,20]</sup>患者中都有发生,而且自然妊娠卵巢过度刺激有复发性和家族性特点。

自发性 OHSS 的发生机制至今尚不清楚。过去认为是胚胎滋养细胞产生过量  $\beta$ -HCG,或卵巢对  $\beta$ -HCG 高度敏感而引起卵泡过度黄素化反应。Montanelli 等<sup>[21]</sup>的研究表明血卵泡刺激素(FSH)受体(FSHr)基因突变(D567N 和 T449Z/A)隐藏了受体的螺旋部分的氨基酸,从而导致突变个体对 HCG 的敏感性显著增加。突变个体体内分泌过多的 FSH 和黄体生成素(LH),卵巢多发性滤泡及黄体囊肿伴间质水肿而致卵巢不同程度的增大,该研究首次从分子学方面提出了自发性 OHSS 的发病机制。此后有学者相继提出 FSHr 突变导致的 OHSS 的发病机制<sup>[22-23]</sup>。此外,肾素-血管紧张素系统(RAAS)在 OHSS 的发病机制中也起着重要作用, $\beta$ -HCG 使卵巢肾素原分泌增加,激活 RAAS,毛细血管通透性增加,体液迅速转移到血管外形成胸、腹水,继而造成低血容量、血液浓缩,易导致血管内血栓形成、休克等,甚至威胁生命<sup>[7]</sup>。自发性 OHSS 的高危因素是多囊卵巢综合征(P-COS),身材瘦小者等。张松英等<sup>[13]</sup>报道 2 例自发性 OHSS 病例均是 PCOS 患者,在孕 22 周以上由于并发了严重的肺水肿和呼吸窘迫综合征,而行剖宫产术和双侧卵巢黄素囊肿穿刺抽液术来挽救孕妇的生命。本例患者身高 156 cm,体重 48 kg,平素月经不规则,周期 36 ~ 45 d,也可能是 PCOS。

ART 中,按注射尿促性腺激素 HCG 后发生 OHSS 的时间可分为早发 OHSS 和晚发 OHSS(HCG 注射后 <9 d 发生 OHSS 者为早发,≥9 d 为晚发)<sup>[24]</sup>。进行 ART 助孕治疗的患者,往往有明确的使用促排卵药物病史,而且在治疗期间对患者病情有严密的动态检测,所以这种医源性 OHSS 的发现比较早。而自然妊娠合并 OHSS 的患者大多妊娠顺利,无孕前详细相关病史及检查,一般无明确促排卵药物应用史,容易出现误诊和漏诊。临床发现此类患者的临床表现一般较轻,如腹胀、腹水等症状不是很明显,所以自然妊娠合并 OHSS 的发现比较晚。庞义存等学者报道的自发性 OHSS 均发生在妊娠 9 周以上,而本例患者

在停经40 d时就开始出现了OHSS的症状,发生时间比较早,这与以往报道不同<sup>[9,11,25]</sup>。患者的平素月经周期比较长(36~45 d),但是在停经44 d时,血 $\beta$ -HCG 696.4 IU/L,而3 d后血 $\beta$ -HCG 7507.6 IU/L,说明患者体内的 $\beta$ -HCG上升很快,患者对HCG的敏感性高;此外该患者腹胀3 d,在月经还没有明显延迟的情况下就已经就医,说明该患者的就医意识很强,这两方面可能是该患者发生或发现OHSS比较早的原因。

自发性OHSS的患者和医源性OHSS一样主要也是因“腹胀、腹痛”等症状入院<sup>[4,9]</sup>,同时有一部分是在剖宫产术中发现卵巢增大,似多囊样变,经病理诊断为OHSS<sup>[2,12]</sup>。

OHSS的治疗包括严密观察病情变化,同时进行对症治疗,保持充足的血容量,纠正血液浓度,维持正常的尿量和水电解质平衡;对中重度OHSS可在超声检测下抽吸卵泡液,该方法可以减少进入血循环的雌激素量,减轻患者的压迫症状,对缓解OHSS患者的症状有一定的积极作用。同时,由于抽吸卵泡是在超声引导下进行的,不会损伤周围器官,因此该方法创伤小、风险小,对卵巢几乎没有大的损伤,不会造成卵巢出血,也不会影响患者以后的生育能力。OHSS是一种自限性疾病,经过及时、恰当的处理,一般在10~14 d自然恢复。但妊娠后症状将加重或持续。受精卵着床后滋养细胞生长并分泌HCG,支持妊娠黄体分泌雌孕激素以及 $\beta$ -HCG,使血管通透性升高,导致OHSS的发生或使OHSS进一步加重,而OHSS的发生或加重反过来影响妊娠或继续妊娠。于丛一、许浩丽等<sup>[26-27]</sup>对OHSS发生危险因素 Logistic 回归分析中发现,OHSS发生的最危险因素是妊娠。对已妊娠患者出现严重的、难以控制的OHSS,终止妊娠是最终采取的最有效的手段之一。足月妊娠的患者剖宫产术后,子宫缩小,盆腹腔空间增大,增大的卵巢很容易发生蒂扭转<sup>[10]</sup>。所以在剖宫产术中应对增大的卵巢进行处理,其方法有楔形切除或卵泡穿刺放液等,卵泡穿刺放液是相对好的一种方法。

对OHSS做到早诊断、早处理是很重要的,尤其是对于不孕症患者,正确的处理可能保留患者的生育能力。有学者<sup>[25]</sup>指出,由于妊娠、腹膜刺激以及OHSS等共同作用,血CA125升高,加上妊娠后出现迅速增大的附件区肿物,临床上容易误诊为卵巢恶性肿瘤,甚至会切除卵巢,使患者的生育力降低。因此,对于这种少见病,临床工作者要提高警惕,能够做出及时正确地处理。

OHSS的发病有增多的趋势,目前临床上尚缺乏完全有效的防治措施,因此在临床工作中要注意识别OHSS高危患者,对可疑者应尽早行彩色超声检查,以早期诊断,正确处理。

## 参 考 文 献

- [1] 赵庆红,杨菁,谢青贞,等. 体外受精周期中促排卵治疗采卵后发生卵巢扭转一例[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2010,4:2634-2635.
- [2] 许孝凤,曹云霞,丛林,等. 自然妊娠并发卵巢过度刺激2例. 实用妇产科杂志,2010,26:43-44.
- [3] Ahmed Kamel RM. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a naturally conceived singleton pregnancy. Fertil Steril,2010,94:351,e1-4.
- [4] 冯惠玲,向阳. 自然妊娠致卵巢过度刺激综合征. 临床误诊误治,2009,22:53-54.
- [5] Baba T, Endo T, Kitajima Y, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and pituitary adenoma: incidental pregnancy triggers a catastrophic event. Fertil Steril,2009,92:390,e1-3.
- [6] He C, Huanq H, Song Y. A spontaneous and severe case of ovarian hyperstimulation syndrome after delivery. Gynecol Endocrinol,2008,24:450-451.
- [7] 姚德,魏颖颖. 自然妊娠并发卵巢过度刺激综合征和颈静脉血栓一例. 中华妇产科杂志,2008,43:160.
- [8] Oztekin O, Soyulu F, Tatli O. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a normal singleton pregnancy. Taiwanese J Obstet Gynecol,2006,45:272-275.
- [9] 许红雁,范舒舒,李华,等. 自然妊娠并发卵巢过度刺激综合征2例报道. 第一军医大学学报,2005,25:1192-1193.
- [10] Eftekhari Z, Rahimi Moghaddam P, Yarandi F, et al. An ovarian torsion in severe spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with a singleton pregnancy. Obstet Gynaecol,2005,25:393-394.
- [11] 庞义存,蒋玉清,张力. 自然妊娠合并重度卵巢过度刺激综合征1例. 中国计划生育学杂志,2003,11:384.
- [12] 黄惠娟,何春妮. 产后卵巢过度刺激综合征一例报道. 福州总医院学报,2002,9:114.
- [13] 张松英,石一复. 自然妊娠并发重度卵巢过度刺激综合征二例分析. 中华妇产科杂志,2002,37:422-423.
- [14] 蒋慧萍. 自然受孕并发卵巢过度刺激综合征病例分析. 中国实用妇科与产科杂志,2000,16:670.
- [15] Agrawal R, Conway C, Sladkevicius P. Vascular endothelial growth factor and Doppler blood flow velocities in vitro fertilization: relevance to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. Fertil Steril,1998,70:651-658.
- [16] Arora R, Merhi ZO, Khulpattee N, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome after a molar pregnancy evacuation. Fertil Steril,2008,90:1197,e5-7.
- [17] Strafford M, Moreno-Ruiz N, Stubblefield P. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy with a complete hydatidiform mole. Fertil Steril,2009,92:395,e1-3.
- [18] Taher BM, Ghariabeh RA, Jarrah NS, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome caused by hypothyroidism in an adult. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2004,112:107-109.
- [19] Edwards-Silva RN, Han CS, Hoanq Y, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation in a naturally conceived pregnancy with uncontrolled hypothyroidism. Obstet Gynecol,2008,111:498-501.



- [20] Chae HD, Park EJ, Kim SH, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome complicating a spontaneous singleton pregnancy: a case report. *J Assist Reprod Genet*, 2001, 18:120-123.
- [21] Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:1255-1258.
- [22] Rodien P, Beau I, Vasseur C. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) due to mutations in the follicle-stimulating hormone receptor. *Ann Endocrinol*, 2010, 71:206-209.
- [23] Dieterich M, Bolz M, Reimer T, et al. Two different entities of spontaneous ovarian hyperstimulation in a woman with FSH receptor mutation. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20:751-758.
- [24] Mathur RS, Akande AV, Keay SD, et al. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 2000, 73:901-907.
- [25] Di Carlo C, Bruno P, Cirillo D, et al. Increased concentrations of renin, aldosterone and CA125 in a case of spontaneous, recurrent, familial, severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*, 1997, 12:2115-2117.
- [26] 于丛一, 周灿权, 庄广伦. 卵巢过度刺激综合征发生危险因素的 Logistic 回归分析. *中华妇产科杂志*, 2002, 37:491-492.
- [27] 许浩丽, 丘映, 滕联秧. 发生中重度卵巢过度刺激综合征危险因素预测的相关分析. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18:141-144.

(收稿日期:2011-06-03)

(本文编辑:戚红丹)

赵庆红, 杨菁, 尹太郎, 等. 自然受孕后卵巢过度刺激综合征的诊治并文献复习[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(17):5161-5164.