

重度卵巢过度刺激综合征并发胸腹腔积液治疗的回顾性分析

龚斐^{1,2}, 郭慧¹, 沈艳², 黎娟², 卢光琇^{1,2}, 林戈^{1,2}

(1. 中信湘雅生殖与遗传专科医院; 2. 中南大学生殖与干细胞工程研究所, 长沙 410078)

[摘要]目的: 探讨体外受精-胚胎移植术(IVF-ET)后发生重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)并发胸腹腔积液的有效治疗方法。方法: 回顾性分析132例因IVF-ET术后发生重度OHSS患者的临床资料。分析比较3种不同的治疗方法: 低分子右旋糖苷联合白蛋白保守治疗(I组, 25例)、6%中分子羟乙基淀粉(维容)保守治疗(II组, 67例)和早期积极抽吸腹水治疗(III组, 40例)对控制OHSS并发胸腹水的治疗效果。结果: 3组治疗后均能有效改善OHSS症状和各项血液生化指标, 但是III组的住院天数 $[(7.4 \pm 4.5) \text{ d}]$ 显著少于I组和II组 $[(21.4 \pm 9.2) \text{ d}]$ 和 $[(15.6 \pm 6.7) \text{ d}]$, 治疗费用III组 $[(2656.2 \pm 1882.8) \text{ 元}]$ 也显著低于I组和II组 $[(11937.6 \pm 7989.8) \text{ 元}]$ 和 $[(5182.7 \pm 2991.7) \text{ 元}]$ 。结论: 尽早采用腹部B超引导下经腹壁放液术必要时结合维容扩容治疗OHSS是一种费用低, 效果好的方法。

[关键词] 体外受精-胚胎移植术; 卵巢过度刺激综合征; 经腹壁放液术

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.07.013

Retrospective analysis of treatment for severe ovary hyperstimulation syndrome complicated by pleural effusion and ascites

GONG Fei^{1,2}, GUO Hui¹, SHEN Yan², LI Juan², LU Guangxiu^{1,2}, LIN Ge^{1,2}

(1. CITIC Xiangya Hospital for Genetics and Infertility;
2. Institute of Reproduction and Stem Cell, Central South University, Changsha 410078, China)

ABSTRACT

Objective: To investigate the effectiveness of treatment for severe ovary hyperstimulation syndrome (OHSS) complicated by pleural effusion and ascites after in vitro fertilization pre-embryo transfer (IVF-ET).

Methods: One hundred and thirty-two patients with severe OHSS in our hospital (from January 2007 to December 2010) were retrospectively analyzed and the efficacy of three therapeutic methods was compared. Twenty-five patients in group I were treated with low-molecular dextran and albumin, 67 patients in group II were treated with 6% medium molecular-weight hydroxyethyl starch, and 40 patients in group III were treated with active aspiration of pleural effusion and ascites.

Results: All three therapies improved the symptoms of OHSS and various blood biochemical parameters. The duration of hospitalization of group III $[(7.4 \pm 4.5) \text{ d}]$ was significantly less than those of group I $[(21.4 \pm 9.2) \text{ d}]$ or II $[(15.6 \pm 6.7) \text{ d}]$, and the cost of group III $[(2656.2 \pm 1882.8) \text{ Yuan}]$ was also significantly lower than that of group I or II $[(11937.6 \pm 7989.8) \text{ and } (5182.7 \pm 2991.7) \text{ Yuan, respectively}]$.

收稿日期 (Date of reception): 2012-03-26

作者简介 (Biography): 龚斐, 硕士, 副主任医师, 主要从事女性不孕不育治疗及生殖工程研究。

通信作者 (Corresponding author): 林戈, Email: linggf36@yahoo.com.cn

基金项目 (Foundation item): 国家“973”项目(2012CB944901)。This work was supported by National Key Basic Research Program (973) of China (2012CB944901).

Conclusion: Abdominal B ultrasonography-guided trans-abdominal wall aspiration of pleural effusion and ascites combined with blood volume maintenance is an effective and economical way to treat OHSS.

KEY WORDS

in vitro fertilization and embryo transfer; ovary hyperstimulation syndrome; trans-abdominal wall aspiration

卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 是促排卵过程中最严重的并发症之一。卵巢过度刺激会产生大量的甾体激素、卵巢显著增大、血管通透性增加、富含蛋白质的体液漏入血管间隙、出现血液浓缩、“第三间隙”水肿, 严重者会有血栓形成甚至危及生命^[1-3]。近十余年来, 随着辅助生育技术的广泛开展, 超促排卵药物使用的增加, OHSS 的发生率有增加的趋势。其发病机制尚不完全明确, 临床上也缺乏安全有效的防治措施^[4]。本研究对重度 OHSS 并发胸腹腔积液患者的临床资料 and 治疗方法进行回顾性分析, 以探讨 OHSS 并发胸腹水的有效治疗手段。

1 资料与方法

1.1 资料与诊断标准

收集中信湘雅生殖与遗传专科医院 2007 年 1 月至 2010 年 12 月发生的 132 例重度 OHSS 并发胸腹腔积液患者的临床资料。

OHSS 诊断依据 Rizk 等^[5] 提出的诊断标准, 其中重度分 3 级, A 级: 呼吸困难、少尿、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、腹水等临床症状, 明显腹胀或胸水, 超声显示卵巢增大和腹水, 生化指标正常。B 级: A 级加大量腹水, 卵巢明显增大, 重度呼吸困难和明显少尿, 红细胞压积 (HCT) 增加, 肌酐和肝功能指标上升。C 级: 呼吸窘迫综合征 (ARDS), 肾功能下降或静脉血栓。

1.2 治疗方法

早期的 25 例患者采用低分子右旋糖苷联合白蛋白扩容保守治疗 (I 组), 每日缓慢静滴白蛋白 10~20 g 及低分子右旋糖苷 500~1000 mL, 至 HCT<0.38 停药。必要时抽吸腹水、胸水。抽腹水指征为: 在扩容的基础上, 明显的腹胀痛, 严重腹水, 肺功能受损 (呼吸困难、胸水等), 肾功能受损 (血肌酐增加、持续少尿等)。抽胸水指征为: 如临床症状以胸腔积液为主, 临床表现为刺激性咳嗽, 胸闷气促, 不能平卧, 经腹壁放液后仍不能改善。

这部分患者可以在 B 超定位下行经胸壁放液治疗。具体方法为: 患者抱头伏于舒适小桌上, B 超定位后用穿刺针从胸壁的肋骨间隙穿入至胸膜腔 (肺与胸壁之间), 抽取胸膜腔内的液体, 一般一次不超过 1000 mL, 抽吸的速度约为 30 mL/min。根据患者临床症状决定手术间隔时间。

中期的 67 例患者采用 6% 中分子羟乙基淀粉 (维容) 保守治疗 (II 组), 剂量每日 500~1000 mL, 至 HCT<0.38 停药, 必要时抽吸腹水、胸水, 指征同上。

后期的 40 例患者则采用早期抽吸腹水干预 (III 组), 当严重血液浓缩 HCT>0.5 或者患者放腹水后由于严重的恶心呕吐未缓解, 不能进食, 从而造成电解质紊乱时需结合维容治疗。第 III 组患者只要在腹部 B 超下显示腹水积液深度 ≥ 4 cm, 即行抽水治疗。具体方法为: 腹部 B 超找液暗区最深处定位进针, 以 800 mmHg 负压抽吸, 抽吸速度约为 200 mL/min, 直至腹水抽吸干净。手术完毕后, 患者半卧位休息 10 min 左右, 如无不适应则安返病房。放腹水后鼓励患者高蛋白饮食、适当喝水, 根据患者的临床表现决定手术间隔时间。抽胸水指征同上。

1.3 出院标准

当患者 HCT<0.38, 电解质正常, 盆腹腔或胸腔积液未进行性增多, 无明显腹胀痛、呼吸困难等临床表现时可出院。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS13.0 统计软件包进行分析, 所得数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组患者的年龄、BMI、注射 HCG 日雌激素 (E_2) 水平、干预前 E_2 水平、最大盆腔积水深度、最大胸腔积水深度、妊娠率、多胎率差异均无统计学意义 (表 1)。

I 组 25 例 OHSS 患者使用低分子右旋糖苷和白

蛋白扩容治疗, HCT 能恢复至正常(表 2), 住院治疗天数(21.4±9.2) d(表 3)。其中, 15 例患者进行经腹壁放液术 1~7 次, 每次(2455±777) mL, 抽腹水次数(2.9±2.0)次(表 3), 放液总量(6411±4818) mL。有 6 例合并胸水, 1 例患者行经胸壁放液治疗。25 例患者均妊娠, 无患者在治疗过程中终止妊娠。Ⅱ组 67 例 OHSS 患者使用维容治疗, HCT 可以恢复至正常(表 2), 住院天数(15.6±6.7) d。60 例患者进行经腹壁放液术 1~7 次, 每次(2683±992) mL, 放液次数(2.7±1.8)次, 放液总量(7019±5900) mL; 合并胸水 29 例, 1 例患者行经胸壁放液治疗。67 例患者均妊娠, 无患者在治疗过程中终止妊娠。Ⅲ组 40 例患者早期均进行经腹壁放液术, HCT 恢复正常(表 2)。每次放液量 600~4700 mL, 放腹水总量为(5141±3838)

mL, 放液(3.0±1.8)次, 放液次数和前两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。其中合并胸水 11 例, 无 1 例患者需行经胸壁放液治疗。只有 3 例患者需要维容治疗。34 例患者妊娠, 无患者因 OHSS 治疗过程中终止妊娠。Ⅲ组患者住院治疗(7.4±4.5) d, 明显少于Ⅰ组和Ⅱ组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。由于积极抽吸腹胸水后需要扩容治疗者不多, Ⅲ组患者治疗费用较前两组明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表 3)。

在Ⅲ组中, 进一步分析发现多胎妊娠组(19 例)与单胎妊娠组(15 例)相比, 病程长且放腹水次数多; 而雌激素在取卵日 ≥ 4000 pg/mL 的患者病程天数大于雌激素 <4000 pg/mL 患者, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表 4)。

表 1 3 组基本情况比较

Table 1 Comparison of the situation of the 3 groups

组别	n	年龄 / 岁	BMI/(kg/m ²)	注射 HCG 日 E ₂	干预前 E ₂	最大盆腔积水	最大胸腔积	妊娠率 / %	多胎率 / %
				水平 / (pg/mL)	水平 / (pg/mL)	深度 / cm	深度 / cm		
Ⅰ组	25	30.82±4.9	22.17±3.3	3317±573	4412±389	6.2±1.47	5.18±2.32	100(25/25)	48(12/25)
Ⅱ组	67	31.6±2.5	21.37±2.78	3218±328	4017±595	7.3±1.37	4.27±2.39	100(67/67)	44.78(30/67)
Ⅲ组	40	29.3±6.2	22.47±2.87	3451±518	3972±619	6.9±2.59	5.16±1.18	85(34/40)	55.86(19/34)

表 2 3 组治疗前后血生化指标比较

Table 2 Comparison of blood biochemical indice before and after the treatment in the 3 groups

组别	n		尿素氮 /	肌酐 /	总蛋白 /	白蛋白 /	钾 /	钠 /	白细胞 /	HCT
			(mmol/L)	(μ mol/L)	(g/L)	(g/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	$\times 10^9$ /L	
Ⅰ组	25	治疗前	2.99±1.28	57.76±16.30	49.06±4.73	31.18±3.48	4.20±0.47	133.18±2.32	16.69±5.53	0.43±0.64
		治疗后	2.53±0.92	50.13±14.62 [*]	55.77±7.25 [*]	37.06±5.60 [*]	4.18±0.48	133.62±3.22	12.38±2.51 [*]	0.35±0.44 [*]
Ⅱ组	67	治疗前	3.14±1.03	57.05±9.78	49.50±4.83	29.08±2.79	4.35±0.42	132.18±2.19	17.48±6.26	0.44±0.53
		治疗后	2.30±0.71 [*]	50.42±7.57 [*]	51.72±10.26	30.24±5.94 [△]	4.04±0.38	133.39±2.96	12.04±2.51 [*]	0.35±0.30 [*]
Ⅲ组	40	治疗前	3.60±1.13	57.42±11.87	57.25±5.18	35.02±3.12	4.65±0.59	133.9±4.18	16.62±4.54	0.43±0.45
		治疗后	2.97±0.90 [*]	50.22±13.08 [*]	48.95±6.87 [*]	29.07±4.63 [△]	4.53±0.41	135.18±3.03	12.57±3.96 [*]	0.36±0.33 [*]

与治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与Ⅰ组治疗后比较, [△] $P<0.05$ 。

表 3 3 组治疗方法疗程比较

Table 3 Comparison of treatment and course in severe OHSS patients in the 3 groups

组别	n	住院天数 / d	费用 / 元	抽腹水次数
Ⅰ组	25	21.4±9.2	11937.6±7989.8	2.9±2.0
Ⅱ组	67	15.6±6.7 [*]	5182.7±2991.7 [*]	2.7±1.8
Ⅲ组	40	7.4±4.5 ^{*†}	2656.2±1882.8 ^{*†}	3.0±1.8

与Ⅰ组比较, ^{*} $P<0.05$; 与Ⅱ组比较, [†] $P<0.05$ 。

表 4 妊娠胎数和 HCG 注射日 E₂ 水平对治疗效果的影响

Table 4 Effect of the number of births and the level of estrogen on day of HCG injection on pregnancy

组别	n	病程 / d	放腹水次数
妊娠			
单胎	15	5.40±4.82	2.60±0.83
多胎	19	8.89±4.89 [*]	3.74±1.99 [*]
E ₂			
≥ 4000 pg/mL	11	8.73±5.50	3.57±2.10
<4000 pg/mL	23	5.80±2.44 [*]	2.52±4.90

与对照组比较, ^{*} $P<0.05$ 。

3 讨论

OHSS 的主要病理生理特征表现为由于毛细血管壁的伤害, 血管通透性增加, 导致血管内液体漏出, 引起胸水、腹水和弥漫性水肿等, 进而使血容量减少, 血液浓缩, 肾血流量灌注不足, 少尿, 同时伴有电解质紊乱、氮质血症、血栓形成等, 严重者因肾衰竭、成人呼吸窘迫综合征而死亡^[6]。

以往研究^[7-8]和本研究结果都显示对于 OHSS 患者早期给予低分子右旋糖苷和白蛋白积极扩容处理有帮助。低分子右旋糖苷可以降低血液黏滞度, 改善微循环防止血栓的形成; 但是低分子右旋糖苷影响凝血功能, 有严重出血倾向者禁用, 并且低分子右旋糖苷并不能增加血浆的胶体渗透压。由于临床上常有过敏现象, 故目前已经少用^[9]。白蛋白占血浆胶体渗透压的 80%, 主要调节组织与血管之间水分的动态平衡; 每 5 g 白蛋白保留循环内水分的能力约相当于 100 mL 血浆或 200 mL 全血液制品。OHSS 的患者常伴有低蛋白血症。结合使用白蛋白治疗 OHSS, 对于恢复血液白蛋白水平效果较好; 但是白蛋白在使用中容易感染血液传播疾病, 并且价格比较昂贵^[10]。维容是一种理想的容量治疗的血浆代用品, 临床资料显示维容对凝血功能的影响最小, 并且可以改善毛细血管的通透性, 维容还可以抑制炎症介质的表达及减少白细胞与内皮细胞的相互作用(防止中性粒细胞黏附)。这些效果可以改善微循环, 减少内皮激活, 从而降低内皮损伤, 减少炎症反应^[11]。本结果也显示其较使用低分子右旋糖苷联合白蛋白的治疗更经济、疾病缓解时间更短, 是治疗 OHSS 的有效手段之一。但是两种治疗方式都不能有效控制胸腹腔积液及其引发的不适症状, 故需要找寻一种更安全、经济、有效的治疗方法。

Rabau 等^[12]在 1967 年第 1 次提出可以利用经腹壁放液术来治疗 OHSS 患者。其研究发现放腹水后子宫动脉的拨动指数明显减少, 使肾脏灌注量增加从而大大增加了 24 h 尿量。其机制在于通过经腹部放液术降低了腹内压、增加了静脉回心血量、提高了肾脏血液灌注、并且去除了 OHSS 患者腹水中富含的高浓度血管紧张素、血管内皮生长因子等血管活性因子, 从而消除了大量 OHSS 的致病因子, 有利于缓解病情、改善临床症状、缩短病程。在本研究 III 组中, 对于在 OHSS 发病期间患者有腹胀痛不适或恶心呕吐、进食受限或呼吸急促、胸水、少尿的情况, 只要腹部 B 超提示腹水深度 ≥ 4 cm, 均尽早行 B 超监测下行经腹壁放液术, 且尽量抽吸干净。通过经腹壁放液术, 可以在很大程度上改善患者的主观感受, 患者抽腹水后可以马上进食。在鼓励患

者高蛋白饮食及喝水的情况下, 大多数患者血液浓缩情况可自行恢复, 并不需额外使用扩容药物。另外, 在临床上还观察到绝大多数伴胸腹腔积液的患者抽腹水后, 胸腔积液可自行吸收, 呼吸功能得到改善, 并不需抽吸胸水, 本研究中 11 例胸水患者均不需要抽胸水, 患者可以轻松度过 OHSS 的病程, 妊娠得以继续。目前在国外一些生殖中心对于重度 OHSS 患者仅仅通过经阴道放液术治疗, 也获得了良好的疗效^[13]。但是经阴道放液术需要专门的穿刺针, 费用高。经腹部放液术穿刺针为 12 号无菌注射针头, 费用低廉, 完全能解决腹部脂肪 < 3 cm 的 OHSS 患者的手术要求。另外, 对于肥胖患者, 笔者采用专门订做的 6 cm 长的注射针头, 效果理想。同时经腹部放液术较经阴道放液术手术感染的风险更小、操作更方便、患者的痛苦更小且容易接受。传统观点认为 OHSS 患者由于白蛋白的丢失造成血液胶体渗透压下降, 从而使血管内的水分向血管外腔隙转移, 造成 OHSS 疾病的发展^[14]。所以在传统治疗中, 外源性补充白蛋白或胶体使血液胶体渗透压上升是治疗 OHSS 的一个重要环节。在本研究中, 第 III 组患者在 HCT < 0.5 的情况下仅行经腹部放液术治疗, 虽然在统计结果中患者的白蛋白含量明显低于第 I 组, 但 OHSS 患者的住院天数反而明显减少, 且在随访中, 患者在移植术后第 28 天复查白蛋白均恢复至正常水平。推测 OHSS 患者中白蛋白的减少仅仅可能为 OHSS 疾病发展的过程, 并不影响 OHSS 疾病的转归, 故笔者认为外源性的补充白蛋白和胶体并不一定必要, 经腹壁放液术治疗 OHSS 方法简单、费用低、并发症少, 同时可以明显改善患者的临床症状, 是一项治疗 OHSS 的强有效手段。当然, 对于入院患者如血液高度浓缩, HCT > 0.5 , 肝肾功能明显异常, 或已达重度 C 级的患者或抽腹水后患者症状不缓解, 恶心呕吐不能进食, 持续电解质紊乱, 应行积极的扩容对症处理。

尽管采用以上方法, III 组患者中仍有不可预测的严重并发症发生。因此对 OHSS 的预防是十分必要的。在本研究中, 多胞胎的 OHSS 患者的病程长、疾病严重程度高, 这可能与多胞胎患者内源性 HCG 高, 刺激 OHSS 的发生有关。因此, 对于 OHSS 的高风险患者, 尤其多囊卵巢(PCO)、多囊卵巢综合征(PCOS)、过敏体质的患者, 进行单囊胚移植是有利的。目前, 尚无明确的预测 OHSS 的指标, 多数学者认为联合应用 E_2 和超声诊断是最好的预测 OHSS 发生的指标^[15]。在本研究中注射 HCG 日雌激素高的患者 ($E_2 > 4000$ pg/mL) 发生 OHSS 的病程长, 故建议在注射 HCG 日 $E_2 > 4000$ pg/mL 或者取卵大于 30 个的患者应取消鲜胚胎移植, 行冷冻胚胎移植以避免 OHSS

的发生。

对于重度 OHSS 并发胸腹水, 经早期诊断、积极主动抽吸腹水处理、必要时扩容治疗, 与传统方法(早期扩容为主、必要时抽腹水)相比较, 患者不但住院费用及风险减少, 而且 OHSS 恢复更快, 值得推广。

参考文献

1. Goldsman MP, Pedram A, Dominguez CE, et al. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome[J]. *Fertil Steril*, 1995, 63(2):871-872.
2. Wallach EE. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician[J]. *Fertil Steril*, 2010,94(2):389-400.
3. 龚斐,蔡素芬,卢光琇. 体外受精-胚胎移植并发颈内静脉,锁骨下静脉及右头臂静脉血栓1例[J]. *中南大学学报:医学版*,2011,35(5):453-456.
GONG Fei,CAI Sufen,LU Guangxiu. Jugular vein thrombosis,subclavian vein thrombosis and right brachiocephalic vein thrombosis after in vitro fertilization and embryo transfer:a case report[J]. *Journal of Central South University.Medical Science*, 2011,35(5):453-456.
4. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventative measures[J]. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(3):275-289.
5. Rizk B, Aboulghar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Hum Reprod*, 1991,6(8):1082-1087.
6. Bangsboll S. Ovarian hyperstimulation syndrome--a risk of treatment for infertility[J]. *Nordisk Med*, 1997, 112(7):236-239.
7. Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, et al. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertile Steril*, 2011, 16(2):188-196.
8. Jee BC, Suh CS, Kim YB, et al. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010,70(1):47-54.
9. 王丽华,孙艳,王羽凝. 817例低分子右旋糖苷的不良反应[J]. *中国药物应用与监测*,2007,7(1):42-44.
WANG Lihua,SUN Yan,WANG Yuning. 817 side reaction cases of low molecule dextrans[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2007,7(1):42-44.
10. 吴国豪. 白蛋白临床不合理应用及其使用指征[J]. *药物不良反应杂志*,2008,10(4):261-263.
WU Guohao. Inappropriate use of albumin in clinical practice and its indication[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2008,10(4):261-263.
11. Catre D, Viana JS, Cabrita AM, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 attenuates early hepatic damage in ischemia/reperfusion injury[J]. *Can J Anaesth*, 2010,57(5):439-445.
12. Rabau E, David A, Serr DM, et al. Human menopausal gonadotropin for anovulation and sterility[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1967,98(2):92-98.
13. Laura P, Smith MD, Michele R, et al. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis[J]. *Fertil Steril*,2009,92(6):1953-1957.
14. Bellver J, Mounoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(11):2283-2288.
15. Verwoerd GR,MathewsT,Brinsden PR. Optimal follicle and oocyte numbers for cryopreservation of all embryos in IVF cycles at risk of OHSS[J]. *Reprod Biomed Online*, 2008,17(3):312-317.

(本文编辑 彭敏宁)