

双循环双通道方案对合并妊娠的重度卵巢过度刺激综合征的治疗效果

次旦拉姆, 陈 丽, 张 丹[△]

四川大学华西第二医院 生殖内分泌科 (成都 610041)

【摘要】 目的 分析比较不同治疗方案在合并妊娠的重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)中的治疗效果,以探讨双循环双通道方案对合并妊娠的重度 OHSS 的治疗优势。**方法** 收集 60 例经体外受精-胚胎移植(IVF-ET)成功妊娠的重度 OHSS 患者作为研究对象。回顾性分析其治疗方案,分为常规单循环治疗组(A 组),双循环双通道治疗组(B 组)。分别比较其治疗前、治疗后第 3 d、治疗后第 9 d 两组患者的体质量(BM)、腹围(AC)、B 超下的腹水最大深度(D)、血清白蛋白(ALB)、Na⁺ 浓度、白细胞计数(WBC)、红细胞压积(HCT)、尿量以及饮入量的变化;并比较两组的住院天数、住院费用、腹穿次数、总的白蛋白用量和妊娠结局。**结果** ①两组对象在入院时各指标差异均无统计学意义。②治疗后第 3 d BM、HCT 较治疗前的变化值两组间差异无统计学意义;治疗后第 9 d 仅 HCT B 组下降较 A 组更明显($P<0.05$)。③治疗后第 3 d, AC、WBC 均较治疗前降低, B 组减少更明显($P<0.05$), A 组 D 变化不明显, 有部分患者甚至增加, B 组则较治疗前降低($P<0.05$);治疗后第 9 d, AC、D、WBC 均较治疗前降低, B 组减少更明显($P<0.05$);两组尿量、饮入量均较治疗前增加, B 组增加更明显($P<0.05$)。④治疗后第 3 d, ALB 较治疗前降低, B 组下降少于 A 组($P<0.05$);治疗后第 9 d, 两组患者 ALB 均较治疗前升高, B 组升高更明显($P<0.05$)。⑤B 组的住院时间、住院费用均少于 A 组($P<0.05$), A 组输注白蛋白的量和腹穿次数多于 B 组($P<0.05$)。⑥B 组患者均成功妊娠, A 组有 1 例患者治疗效果差, 终止妊娠。**结论** 采用双循环双通道的治疗方案, 能有效纠正 OHSS 患者的“三低一高”(低蛋白血症、低渗透压、低血容量及高血凝状态)的病理状态, 减少患者的住院时间及费用。

【关键词】 卵巢过度刺激综合征 双通道双循环治疗方案 治疗效果

Dual Cycle and Dual Channel Regimen in the Treatment of Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome with Pregnancy
CIDAN La-mu, CHEN Li, ZHANG Dan[△]. Department of Reproductive Endocrinology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zdzdokok@126.com

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic effects and advantages of dual channel and dual cycle regimen in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with pregnancy. **Methods** This study enrolled 60 severe OHSS patients who were successfully pregnant with vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). The patients were divided into conventional single cycle treatment group (Group A) and dual cycle and dual channel treatment group (Group B). Before the treatment and at the 3rd d and 9th d of treatment, all the patients received the measurements of body mass (BM), abdominal circumference (AC), maximum depth of ascites in ultrasonic (D), serum albumin (ALB), Na⁺ concentration, white blood cell count (WBC), hematocrit (HCT), drink intake (Intake) and urine volume. The hospital days and costs, the times of paracentesis, the amount of albumin used and pregnancy outcomes were compared at discharge day. **Results** At the 3rd d of treatment, the changes of BM and HCT between the two groups had not significant difference, but AC and WBC were reduced in both groups, and Group B reduced more ($P<0.05$). At the 9th d of treatment, both groups had HCT, AC, D and WBC reduced as well as urine volume and Intake increased, Group B showed more changes ($P<0.05$). Compared to the levels of ALB before treatment, it was lower at the 3rd d but higher at the 9th d in both group, with more changes found in Group B ($P<0.05$). Compared with Group A, Group B had shorter hospital day, less use of album and paracentesis ($P<0.05$). All patients in Group B were successful pregnant, one patient in Group A terminated pregnancy because of poor treatment effect. **Conclusion** Dual-circulation and dual-channel therapeutic regimen could improve hypoproteinemia, low osmotic pressure, low blood volume for OHSS patients.

【Key words】 Ovarian hyperstimulation syndrome Dual cycle and dual channel treatment regimen Treatment effect

卵巢过度刺激综合征(OHSS)是辅助生育技术(ART)控制性超促排卵中常见的医源性疾病,指诱导排卵药物刺激卵巢后,导致多个卵泡发育、雌激素水平过高及颗粒细胞的黄素化,引起全身血流动力学改变的病理情况。近年来,由于 ART 的广泛开展,应用超促排卵药物致使 OHSS 发生率有增高趋势。据报道,在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中有 8.4%~23.3% 的患者并发 OHSS^[1],重度 OHSS 的发生率为 0.3%~5.0%,各国报道不一^[2]。OHSS 患者可出现腹胀、尿少、腹水、胸水、低蛋白血症、低血浆渗透压、低血容量、血液浓缩,甚至血栓、多器官受损,特别是合并妊娠时,患者病情可逐渐加重。严重者可能危及患者生命^[3]。因此,对合并妊娠的重度 OHSS 患者,有必要探索一种更适宜的方法,以提高治疗效果、改善妊娠结局。本研究通过分析双循环、双通道治疗方案,发现其治疗效果明显,分述如下。

1 资料与方法

1.1 对象

收集 2012 年 10 月至 2014 年 10 月在我院行 IVF-ET 成功妊娠的重度 OHSS 患者 60 例。纳入标准:①全部研究对象均为 IVF-ET 后成功妊娠者。②依据 Golan 分级诊断标准,诊断为重度 OHSS 者,即出现腹水、胸水或呼吸困难等临床表现以及血液浓缩、血容量改变、凝血异常、肾功能下降等改变^[4]。排除标准:患有心肝肾疾病、在院外接受过治疗的患者。回顾分析其治疗方案,根据治疗方案的不同,分为常规单循环治疗组(A 组)30 例,双循环双通道治疗组(B 组)30 例。

1.2 治疗方案

1.2.1 两组输液方案

1.2.1.1 A 组输液方案 5%葡萄糖氯化钠注射液(GNS)(1 000 mL)→低分子右旋糖酐或万汶(1 000 mL)→20%人血白蛋白(署阳)。输液原则:先晶体后胶体,一个循环。

1.2.1.2 B 组输液方案 第一通道:5%GNS 500 mL(可快速输注,最高滴速可达 270 mL/h)→低分子右旋糖酐或万汶 500 mL(滴速≤210 mL/h)→50%葡萄糖注射液(GS)20 mL+10%GS 100 mL(滴速≤180 mL/h)→20%人血白蛋白(署阳)(滴速≤90 mL/h);共两个循环(上述输液内容及顺序再重复一次)。第二通道:在上述第一通道输注白蛋白的同时,建立第二通道,输入 50%GS 20 mL+10%GS 500 mL,滴速<90 mL/h。

第一循环的白蛋白输注完毕后,进入第二循环,第一通道 5%GNS 500 mL 滴速由第一循环的 270 mL/h 减至<210 mL/h。此时第二通道输液速度降至 4~8 滴/min,作为维持静脉通道用。当第二循环开始输注白蛋白时,第二通道输液速度又恢复至<90 mL/h。

输液原则:必须按照上述顺序及速度依次输入(先晶体后人工胶体,最后白蛋白),第一循环白蛋白输注完毕后才进入第二循环。

1.2.2 白蛋白用法用量 根据实验室血清白蛋白(ALB)结

果而定,范围为 20~60 g/d。输注滴速<40 滴/min(<120 mL/h,开始 15 min 之内,注意速度缓慢,并逐渐加至上述速度^[5])。

1.2.3 每日补液量 呕吐明显、呕血者,予以禁食,每日补液 2 500~3 000 mL;进食差,每日补液 1 500~2 000 mL。根据患者的出入量调整输入液体总量(出量:尿量、胸腹水量、呕吐量;入量:进食、进饮量和输入量)。

1.2.4 腹腔穿刺放腹水 指征:张力性腹水导致腹胀难忍、腹痛;呼吸急促,不能平卧;肾脏受累,对液体疗法反应不佳(扩容后仍尿少);大量胸水。方法及引流量:均在 B 超引导下作腹腔穿刺引流腹水,每次放腹水<2 000 mL^[6,7]。

1.3 监测指标

1.3.1 一般指标 收集记录研究对象的身高(H)、体质量(BM)、腹围(AC)、尿量、饮入量以及 B 超测腹水的最大深度(D)。

1.3.2 血液检验指标 收集记录研究对象的白细胞计数(WBC)、红细胞压积(HCT)、血小板(PLT)、凝血功能、肝肾功能、Na⁺浓度、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)等。

1.3.3 主要观察指标 ①前 3 d 每日监测:渗透压监测指标,晶体渗透压主要监测 Na⁺浓度,胶体渗透压主要监测 ALB;血容量监测指标,尿量、AC、D、饮入量;血液浓缩监测指标,WBC、HCT;待病情好转后可 3 d 监测 1 次。②每周监测:E₂、P、HCG。③妊娠结局:移植后第 35 d 行 B 超结果,评估其妊娠率及流产率。④出院时:比较两组患者的住院时间及住院费用。

1.3.4 主要观察时段 入院时、治疗后第 3 d 及治疗后第 9 d 两组各指标的变化。

1.4 统计学方法

正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间均数比较采用两独立样本的 *t* 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入院时基线比较

两组患者的一般情况及血液学检查指标,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。故两组基线一致,具有可比性。

2.2 两组患者各项指标治疗后第 3 d 与治疗前的差值比较

结果见表 1。两组患者的 BM 变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。低血容量指标:其中 AC 均较治疗前降低,B 组减少更显著($P < 0.05$);A 组患者的 D 变化不明显,有部分患者甚至增加,B 组的 D 变化明显,两组 D 的变化差异有统计学意义($P < 0.05$);两组尿量、饮入量均较治疗前增加,B 组患者的尿量增加较 A 组增加更明显($P < 0.05$),两组饮入量的变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。血液浓缩指标:两组患者的 WBC 较治疗前均有所降低,B 组较 A 组的 WBC 更接近正常值($P < 0.05$),而两组 HCT 的变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。低渗透压指标:A 组的 ALB 均较治疗前

降低,B组大部分患者的 ALB 较前降低,A 组的 ALB 下降更明显($P<0.05$);两组血清 Na^+ 浓度变化差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者各项指标治疗后第 9 d 与治疗前的差值比较

结果见表 2。两组患者 BM 的变化差异无统计学意义($P>0.05$)。低血容量指标:两组患者的 AC、D 均较治疗前降低更多,B 组降低更明显($P<0.05$);B 组的尿量增加值已基本达到 3 000 mL 以上,而 A 组的尿量增加值为 2 000 mL 左右,有的甚至不足 1 000 mL,两组变化差异有统计学意义($P<0.05$)。血液浓缩指标:两组患者 WBC、HCT 均较治疗前降低且更接近正常值,且 B 组优于 A 组($P<0.05$)。低渗

表 1 两组患者各项指标治疗后第 3 d 较治疗前的变化值比较
Table 1 Comparison of the changes of indicators (the 3rd d minus baseline) between two groups

	Δvalue of Group A	Δvalue of Group B	P
BM (kg)	0.00±1.15	-0.75±1.16	0.191
AC (cm)	-0.30±2.08	-4.00±3.85	0.019
D (cm)	0.54±1.78	-0.33±0.18	0.036
WBC ($\times 10^{-9}/\text{L}$)	-0.84±1.85	-5.18±5.69	0.037
HCT (%)	-2.65±3.66	-4.90±1.15	0.115
ALB (g/L)	-2.77±2.27	0.13±1.75	0.009
Na^+ (mmol/L)	2.15±2.16	3.94±3.32	0.186
Urine (mL/d)	996.00±683.20	1 991.13±776.24	0.011
Intake (mL/d)	722.30±718.06	930.13±884.37	0.589

BM: Body mass; AC: Abdominal circumference; D: Maximum depth of ascites in ultrasonic; WBC: White blood cell count; HCT: Hematocrit; ALB: Serum albumin

表 3 两组患者住院天数、住院费用、腹穿次数及总白蛋白用量的比较
Table 3 Comparison of the hospital days, hospital costs, times of paracentesis and amount of protein used between two groups

	Hospital days (d)	Hospital costs (¥)	Times of paracentesis (times)	Total amount of albumin used (g)
Group A	26.00±23.18	28 442.44±22 437.14	0.90±0.79	233.00±121.48
Group B	8.13±3.18	10 647.53±7 639.00	0.43±0.52	128.75±72.79
P	0.047	0.049	0.035	0.049

2.5 两组患者的妊娠结局比较

B 组患者均成功妊娠、无 1 例流产,A 组有 1 例患者因症状严重,治疗效果差,最后不得不终止妊娠。

3 讨论

OHSS 一般与使用外源性促性腺激素刺激卵泡生长以及 HCG 促进卵泡成熟有关,其病理特征主要为毛细血管通透性增加,血液中富含蛋白的液体向“第三体腔”转移,腹水、胸水形成,出现“三低一高”的表现:低蛋白血症、低渗透压、低血容量、高凝血状态(血液浓缩)^[3,8],进一步发展可出现明显的电解质紊乱、肝肾功能受损甚至衰竭、血栓形成,特别是在妊娠状态下,内源性 HCG 可加重 OHSS 的病情,严重者可危及患者生命^[8]。目前常规单循环治疗方案对非孕期 OHSS 的治疗效果尚可,但对合并妊娠的重度 OHSS 的疗效较差,有的不得不终止妊娠,因此,对于合并妊娠的重度 OHSS 患者,有必要探索新的、有效的治疗方法。本研究通

透压指标:与治疗前比较,A 组大部分患者已恢复至正常状态,较治疗前升高,但是部分患者仍较低;B 组患者均较治疗前升高至正常或接近正常,两组 ALB 的变化值差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清 Na^+ 浓度变化差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者各项指标治疗后第 9 d 较治疗前的变化值比较
Table 2 Comparison of the changes of indicators (the 9th d minus baseline) between two groups

	Δvalue of Group A	Δvalue of Group B	P
BM (kg)	0.25±1.55	-1.81±3.21	0.091
AC (cm)	-0.80±3.43	-6.00±2.46	0.000
D (cm)	-2.00±1.32	-3.25±0.70	0.028
WBC ($\times 10^{-9}/\text{L}$)	-0.91±1.72	-5.78±5.92	0.008
HCT (%)	-3.25±4.10	-9.28±5.92	0.021
ALB (g/L)	0.99±4.10	3.08±5.04	0.048
Na^+ (mmol/L)	1.80±3.30	3.99±3.14	0.172
Urine (mL/d)	1 754.30±747.66	3 036.25±690.65	0.002
Intake (mL/d)	1 642.80±494.24	2 508.75±407.57	0.001

BM, AC, D, WBC, HCT, ALB: Denote the same as those in table 1

2.4 两组患者住院时间、费用、腹穿次数、白蛋白用量的比较

结果见表 3。B 组患者的住院时间、住院费用均低于 A 组(P 均 <0.05)。A 组所用白蛋白量、腹穿次数多于 B 组($P<0.05$)。进一步分析发现,A 组患者的住院时间最长达 90⁺ d,而 B 组患者的最长住院时间仅 21⁺ d,明显短于 A 组。

过分析双循环双通道治疗方案,发现其治疗效果良好,分析报道如下。

OHSS 的发病机理尚不清楚,可能与卵巢肾素-血管紧张素-醛固酮系统(R-A-A 系统)被激活、血管活性因子的释放以及排卵前卵泡内含的多种炎症介质有关^[2]。其基本病理改变是毛细血管通透性增加,使原本不能自由通过血管的蛋白漏出于“第三间隙”,形成低蛋白血症^[9]。蛋白的漏出使血液呈低渗状态。低渗时,血管内的水、电解质等随蛋白质漏出,进而出现低血容量。低血容量进一步加重,可使血液呈高凝状态,严重者可危及生命。这就是 OHSS“三低一高”形成的过程。此发生的中心环节是血浆低渗透压。血浆渗透压主要由白蛋白构成^[10],因此,治疗最基础的环节是输注白蛋白,以纠正低蛋白血症,进而改善低血浆渗透压,以及由低渗透压引起的低血容量^[11]。

本研究中,B 组治疗方案第一组液体为 5%GNS 500 mL 快速输入(最高滴速达 270 mL/h),快速输入的理由:低蛋白

血症导致患者的胃肠功能蠕动差,且妊娠状态的患者本身消化道症状重,故进食差,且大量液体漏入腹腔,患者早上常处于明显的入量不足的低血容量状态,因此需要快速输注晶体物质以使组织得到灌注。但如果继续大量快速补充 5% GNS(晶体),则可能进一步稀释血液,使渗透压更低,加重 OHSS 的病情。因此在快速补充晶体使组织得到一定的灌注之后,应补充胶体物质以提高胶体渗透压、减少液体的漏出。输注 5% GNS 500 mL 后,先输注人工胶体而不先输注白蛋白的原因:OHSS 患者本身进食差,体内能源物质缺乏,如果在输注 5% GNS 后先输注白蛋白,白蛋白可能被当做能源物质而被消耗,不能达到有效提升胶体渗透压的目的。B 组在补充蛋白前,先输注高渗糖水,既可以改善患者的低渗状态,防止水、电解质的进一步漏出,又可作为能量代谢物质,提供能量,保证蛋白质不被作为能源而消耗^[12]。在输注白蛋白的同时,建立第二通道,其内输注高渗糖(50% GS 20 mL+10% GS 500 mL),既能进一步扩容改善低血容量,又能为机体提供能量^[12],与前述高渗糖一起,进一步防止白蛋白作为能源物质而被消耗。采用双循环的目的在于,第一循环的总液体输注量仅为 1 300 mL 左右,仅初步改善低蛋白血症、低渗透压、低血容量及尿量。由于 OHSS 患者消化道症状明显,入量严重不足,1 300 mL 的液体不足以维持机体出入量平衡,所以采用第二循环再同样输注 1 300 mL 左右的液体,可进一步补充入量,改善机体“三低一高”的状态。因重度 OHSS 患者存在入量明显不足,因此每日输注的液体量应为 2 000~2 500 mL,若采用 A 组治疗方案,在一个循环内、短期内输注双循环的晶液体总量,可能使本身低渗透压的状态加重;再者,在同一个循环内输注双循环的蛋白总量,违背白蛋白的输注原则,并可能加重心脏负担。

通过比较两组治疗方案治疗后第 3 d 各指标的变化发现:WBC 较治疗前均有所降低,表明经过治疗后,初步改善了其低血容量导致的血液浓缩状态,但 B 组治疗方案明显优于 A 组;进一步分析发现 HCT 的变化两组差异无统计学意义,原因在于,血液浓缩状态下,WBC 的变化较 HCT 更快,更能反映血液浓缩状态的变化。通过对两组患者的 AC、尿量等变化分析,亦说明 B 组治疗方案明显优于 A 组。然而,对于血清 ALB 的变化,A 组均较治疗前降低,B 组大部分患者较治疗前降低,可能是因为治疗前 ALB 浓度是血液浓缩状态下的检测值,血容量提升、血液浓缩得以纠正后,其检测值自然降低,故对于重度 OHSS 患者入院时即使 ALB 正常或接近正常,亦应补充适当的白蛋白。进一步分析发现,A 组的 ALB 下降更明显,B 组下降明显少于 A 组。因为 A 组为单循环,且未补充高渗糖,而患者进食差或禁食,体内葡萄糖缺乏,不能充分为机体提供能量代谢,机体只有动用蛋白质参加能量代谢,故输入的部分白蛋白可能被作为能量代谢物而被消耗。加上血液浓缩状态已得到一定程度的改善,故 A 组患者的血清 ALB 较入院时反而更低。对于 B 组,在输

注白蛋白前及时输注了高渗糖提供能量,并且采用双循环输入,有效避免了白蛋白作为能源物质而被消耗,故即使在血液浓缩状态改善的情况下,B 组血清 ALB 的下降程度亦不如 A 组明显,达到了更有效改善低蛋白血症、提高胶体渗透压、扩容的目的。B 组患者的尿量增加较 A 组增加更明显,说明 B 组双循环双通道的输液方案,更能有效的提高血容量。

通过比较两组治疗方案治疗后第 9 d 各指标的变化,我们发现,无论是血容量指标(AC、D 及尿量、饮入量)、血液浓缩指标(WBC、HCT),还是渗透压指标(ALB),B 组的改善均较 A 组更显著。进一步说明 B 组治疗方案更优于 A 组。

从住院时间、住院费用分析发现,B 组明显优于 A 组。从妊娠结局上看,B 组患者均成功妊娠,A 组有 1 例患者因症状严重,治疗效果差,最后不得不终止妊娠,B 组妊娠结局似优于 A 组,但需扩大样本量进一步分析。

综上,合理有效的治疗方案对 OHSS,尤其是合并妊娠的重度 OHSS 至关重要。在遵循先晶后胶的输液原则下,采用双循环双通道的补液方案,能更好的纠正低蛋白血症、提高胶体渗透压、改善低血容量以及血液浓缩状态,及时、有效的增加尿量、入量等,有效改善患者的症状,减少患者的住院时间及费用。

参 考 文 献

- 1 单 丹,葛红山,陈 华等.卵巢过度刺激综合征高风险患者单胚胎移植妊娠结局分析.实用医学杂志,2013;29(6):901-903.
- 2 范光升.卵巢过度刺激综合征(OHSS).中国计划生育学杂志,2007;142(8):505-506.
- 3 全 松,陈雷宁主译.体外受精与辅助生殖.北京:人民卫生出版社,2009:171-202.
- 4 Carlos C, Vicente AM, Soraya AM, *et al*. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online,2008;17(6):751-754.
- 5 尹 明,李银平.危重病中白蛋白的应用——两难中的选择.中国危重病急救医学,2006;18(10):637-640.
- 6 马 涛,何海蓉,陈 廉.中重度卵巢过度刺激综合征 90 例临床分析.检验医学与临床,2013;10(7):803-807.
- 7 陈勤芳,方爱华.体外受精-胚胎移植术后并发卵巢过度刺激综合征的治疗.生殖与避孕,2008;28(4):252-254.
- 8 D' Angelo A. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: cryopreservation of all embryos. Semin Reprod Med,2010;28(6):513-518.
- 9 Bassil S, Godin PA, Stallaert S. Ovarian hyperstimulationndrome: a review. Hum Reprod,2002;8(6):559-577.
- 10 朱大年主编.生理学.第 7 版.北京:人民卫生出版社,2010:49.
- 11 龚 斐,郭 慧,沈 艳等.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.中南大学学报(医学版),2012;37(7):720-724.
- 12 胡晓梅,金秀梅,冯亚茹等.静脉注射 50%葡萄糖溶液对血渗透压的影响研究.中国综合临床,2013;19(7):626-627.

(2015-03-09 收稿,2015-09-09 修回)

编辑 余 琳