维普资讯 http://www.cqvip.com

222-224

47

重庆医科大学学报2000年第25卷第2期（Acta Universitatis Scientiae Medicinae Chongqing）

文章编号：0253-3626（2000）01-0222-03

卵巢过度刺激综合征．发病机制 预防

卵巢过度刺激综合征的发病机制及其预防

R588.6

刘东云[1] 综述 姚珍薇[2] 审校

（1. 重庆市妇产科医院生殖与遗传研究所 400013；2. 重庆医科大学临床学院妇产科 400016）

中国图书分类法分类号：R711.75 文献识别码：A 收稿日期：1999-01-20

随着辅助生育技术的发展，在超排卵过程中出现的卵巢过度刺激综合征(OHSS)越来越受到人们的重视。它是一组以出现双侧卵巢多囊性增大、体液潴留为特征的临床综合征，严重者出现胸腹水、电解质紊乱，甚至可危及患者生命。国外报道在超排卵(COH)中轻、中、重度OHSS的发病率分别为：8～23%、0.5～7%、0.8～1.8%[1]。

OHSS的主要病理变化包括：1.卵巢多发性滤泡及黄体囊肿，伴间质水肿，卵巢不同程度增大。2.毛细血管通透性增加，血管内体液外漏造成胸腹水、体重增加，继而出现低血容量、血浓缩、血粘度增加，极易形成血栓。3.低血容量易致肾灌注不足，继而少尿、高血钾、高血钠、氮质血症、酸中毒出现，严重威胁患者生命[2]。可见OHSS是以毛细血管通透性升高为中心环节而引起的一系列临床症状。

1 发病机制

OHSS发病机制目前研究较多的有以下方面：

1.1 肾素－血管紧张素系统(RAS)活化

RAS中最具生物活性作用的是血管紧张素II(ANG-II)。卵巢受促性腺激素(Gn)刺激产生ANG-II。妊娠通过hCG活化卵巢RAS，使腹水中ANG-II含量明显高于血中[3]。COH中发现，随卵泡数增多，腹水中ANG-II含量也升高，说明OHSS中ANG-II升高至少部分是由卵泡数增多所致[3]。ANG-II通过增加血管通透性及释放血管活性物质(如前列腺素)使血管内体液外渗，甚至引起血液动力学改变[3]。高E_2、P为OHSS发生的另一高危因素，E_2通过扩张血管及促进肝脏合成血管紧张素原影响血肾素活性；P则通过增加肾小管排Na刺激肾RAS。OHSS患者黄体期甾体激素快速大量增加，使以上刺激作用更加明显[3]。卵巢RAS与肾RAS互不影响，前者在OHSS腹水形成中起重要作用，其活性反映了OHSS的严重程度[3,4]。妊娠协同Gn对卵巢RAS具有最强刺激作用[3]。

1.2 细胞因子水平异常

细胞因子在机体内作用复杂，形成网络互相影响。严重OHSS患者腹水中IL-6、IL-8、TNF-α、IL-1、IL-2含量较其它原因引起的腹水中含量明显升高[5,6]。IL-6通过参与血管生成，IL-8通过对中性粒细胞的趋化作用，破坏血管内皮细胞稳定性，使血管通透性升高。Gn可诱导卵巢上皮细胞及巨噬细胞产生并释放TNF-α，TNF-α、IL-1刺激内皮细胞迅速合成淋巴细胞粘附因子，粘附中性粒细胞，增加血管通透性[5]。IL-2通过刺激IL-6、TNF产生同样的作用[6]。

以上细胞因子还可通过一氧化氮(NO)系统改变血管通透性。NO对血管内皮具有保护作用。TNF-α抑制NO合成酶mRNA，使NO合成减少，淋巴细胞、血小板粘附于血管内皮，超氧化物堆积，导致血管内皮功能紊乱，微循环通透性升高[5,6]。

1.3 血管内皮生长因子(VEGF)水平异常

VEGF可在有hCG的条件下由卵巢颗粒细胞产生[7]。血浆VEGF水平与白细胞增多、红细胞压积升高、血管通透性升高呈正相关[6,8]。OHSS患者血浆、卵泡液、胸腹水中VEGF均明显高于未发生OHSS的超排卵患者，且随临床症状好转而下降[5,6]。VEGF直接作用于内皮细胞，刺激卵泡周围血管生成、吻合支增加、血液阻力下降，从而增加血管通透性[8]。

1.4 血凝纤溶系统活化

OHSS在注射hCG后2天内，凝血系统活化，凝血酶-抗凝血酶III复合物水平升高；此后几天纤溶系统活化，纤溶酶α_2抗纤溶酶复合物升高，α_2纤溶酶抑制物下降，D二聚物升高；激肽系统活化，前激肽酶水平下降，缓激肽形成后可引起动脉扩张、

作者介绍：刘东云（1970-05出生），女，住院医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

小静脉收缩、外周血滞留、血管通透性升高[9]。

激活的部分凝血活酶时间(APTT)缩短为OHSS的另一特点，可能是内源凝血途径被激活、凝血因子水平异常引起[9]。机体在高雌激素水平时(如妊娠、避孕药服用期)处于高凝状态，此时血细胞组织因子表达增强，在上皮受损或通透性明显改变时通过旁路途径激活凝血系统，促进血栓形成，所以未发生OHSS的患者仍有可能发生血管栓塞[10]。

2 预 防

在IVF中，受孕周期OHSS发生率增加，国内报道其发生率为非孕周期的4倍，同时,发生OHSS的患者妊娠率也增加，较非OHSS者提高2～3倍[2]。人们希望在提高妊娠率的同时预防严重OHSS发生，具体预防措施如下：

2.1 充分认识高危因素

普遍认为OHSS的高危因素包括：年轻(<35岁)、消瘦、多囊卵巢综合征(PCOS)、排卵前高E_2水平(>4000pg/ml)、多个未成熟中介卵泡(>35个)、B超显示卵巢“项链征”、黄体期补充hCG、妊娠及多胎。

2.2 改变卵巢反应状态

利用GnRH激动剂(GnRH-a)对垂体持续刺激，消耗内源性GnRH受体，促性腺激素(Gn)一过性升高之后合成减少，使垂体达到降调节。同时GnRHa破坏了信息传递的钙通道，使垂体脱敏，进一步阻止Gn分泌，降低了LH基值，影响甾体激素合成[2]。当E_2降至20pg/ml以下时开始使用hMG或FSH可降低OHSS发生率[2]。目前普遍采用的方案为月经周期第21～22天开始使用短效GnRHa，如Buserelin，用至下一周期hCG注射日。最近报道使用长效GnRHa decapeptyl 3.75mg于月经周期第2天注射一次，一周后可达垂体降调节状态[11]。

2.3 促卵泡发育药物

促卵泡发育药物中，hMG最易致OHSS，使用剂量宜个体化，并可通过推迟注射hMG或提前注射hCG缩短刺激时间。PCOS患者因其卵巢对Gn刺激不敏感及肥胖，用药量更大，使用纯度>95%的重组FSH，可减少OHSS的发生[12]。使用剂量亦应个体化，可根据患者的腰臀比(WHR=经脐腰围/最大臀周径)及体表面积指数[BMI=体重(kg)/身高(m^2)]计算，具体方法如下：BMI<19者，uFSH每日用量37.5IU，BMI在19～25之间，uFSH每日用量75IU；BMI>25且WHR<0.8者，uFSH每日用150IU，如卵巢无反应，7天后uFSH剂量加倍：BMI>25且WHR>0.8的PCOS患者，uFSH开始剂量为每日75IU，如卵巢无反应，则每7天增加37.5IU[13]。

2.4 促排卵药物

hCG为常用的诱卵泡成熟、促排卵的有效药物。因每个患者、每个周期卵泡大小、E_2水平变异大，故应根据LH值采取hCG注射时机个体化，即内源性LH升高的同时注射hCG，有助于提高妊娠率，降低OHSS发生率[14]。最近有报道使用大剂量GnRH拮抗剂(ganirelix),而不用hCG促排卵，成功地防止了高危患者发生OHSS[15]，证实了GnRHa促排卵，具有妊娠率高，OHSS发生率低的优点，但该法不适用于垂体降调节的患者[16]。

2.5 避免黄体期hCG刺激

在缺乏黄体期hCG支持时，即使排卵前E_2水平高的患者，也很少发生严重OHSS。临床使用hCG时可根据E_2水平调节用量。当E_2在2500～3000pg/ml时，hCG 5000u促排卵，并避免黄体期补充hCG；E_2在3000～5000pg/ml时，hCG 5000u促排卵后，穿刺取卵、冻存胚胎，待以后自然周期或人工周期移植胚胎；当E_2>5000pg/ml时，避免注射hCG[17]。诱排卵成功后，注意应尽可能穿刺取净卵泡，尤其小卵泡，减少它们在LH峰后继续生长并分泌E_2，从而减少OHSS的发生[2]。

2.6 监测卵巢血流

受刺激卵巢的血流阻力与OHSS严重程度密切相关，阻力越低，越有可能发生严重OHSS[18]。实验发现，COH中，阻力指数(PI)<0.48的患者，2/3以上发生了胸水，而搏动指数<0.75或收缩峰值血流速度与舒张末血流速度比(S/D)<1.92的患者，一半以上出现胸水[18]。多普勒超声测血管阻力可间接反映卵巢血管的情况。OHSS的主要超声特点为基质血管增加，其机理可能是大量卵泡形成过程中伴大量血管生成，引起血流阻力下降[18]。所以在行配子或胚胎移植前，测卵巢内血流阻力或彩色多普勒测血管图可预测并预防严重OHSS发生[18,19]。

2.7 白蛋白注射

多项研究已证实注射白蛋白可降低OHSS发生率。各中心注射时间不一，分别采用取卵前或取卵时及取卵后12h及24h或5天[20,21]，每次注射20%人血白蛋白50ml。

维普资讯 http://www.cqvip.com

如何在提高妊娠率的同时避免严重OHSS发生是目前辅助生育治疗的一个重要环节,应结合患者具体情况，多环节、多角度综合预防。

参 考 文 献

[1] Iunenfe UB. Sheha Medical Center Israel[M]. 1988;53

[2] 魏志新，张丽珠. 卵巢过度刺激综合征[J]. 中华妇产科杂志，1997;32(8): 511~512

[3] Dalbaere A,Bergmann PJM, Gerve-Decoster C， et al. Increased angiotensin in ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrom:role of early pregnancy and ovarian gonadotropin stimulation[J]. Fertil Steril, 1997; 67(4): 1038~1045

[4] Delbaere A, Bergmann PJM, Englert Y. Features of the renin-angiotensin system in ascites and peural effusion during severe ovarian hyperstimulation syndrom[J]. J Assisted Reprod Genet. 1997; 14(5): 241~244

[5] Revel A, Barak V, Lavy Y. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with ovarian hyperstimulation syndrom[J]. Fertil Steril, 1996; 66(1): 66~71

[6] Orvieto R, Ben-Rafael .E. Etiology of ovarian hyperstimulation syndrom[J]. Fertil Steril, 1995; 64(4): 871~872

[7] Luduig M, Bauer O, Lopens A, et al. Serum concentration of vascular endothelial growth factor cannot predict the course of severe ovarian hyperstimulation sysdrom[J]. Hum Reprod, 1998; 13(1): 30~32

[8] Abramov Y, Barak V, Nisman B, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in sevsre ovarian hyperstimulation syndrom[J]. Fertil Steril, 1997; 67(2): 261~265

[9] Kodama H, Hatsui T. Stastus of the coagulation and fibrinolytic system in ovarian hyperstimulation syndrom[J]. Fertil Steril, 1996; 66(3): 417~424

[10] Kodama H, Mastsui T. Charateristics of blood hemostatic markers in a patient with ovarian hyperstimulation syndrom who actually developed thromboembolism[J]. Fertil Steril, 1996; 66(4): 608~613

[11] 李 蓉，庄广伦，周灿权. 体外受精周期中应用长效促性腺激素释放激素激动剂治疗多囊卵巢综合征[J]. 中华妇产科杂志，1996; 31(5): 283~286

[12] Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Recombinant FSH in the treatment of patients with history of sevsre ovarian hyperstimulation syndrom[J]. Fertil Steril , 1996; 66(5): 757~760

[13] Pellicano M, Zullo F, Di Carlo.C, et al. COH: Comparision between u-hFSH conventional protocol and personalized approch [J]. Int J Fertil Womens Med, 1997; 42(4): 264~267

[14] Jinno M, Satou M, Ubukata Y, et al. Administration of hCG for IVF-ET based on the serum LH concentration: the importance of synchronization with endogenous LH rises[J]. Fertil Steril, 1995; 63(4): 859~865

[15] De Jong D, Macklon NS, Mannaerts BMJ, et al. High dose GnRH-antagonist (ganirelix) may prevent ovarian hyperstimulation syndrom caused by ovarian stimulation for IVF [J]. Hum Reprod, 1998; 13(3): 573~575

[16] Balasch J, Tur R, Creus M, et al. Triggering of ovulation by a gonadotropin-release hormone-agonist in gonadotropin stimulation cycles for prevention of ovarian hyperstimulation syndrom and multiple pregnancy[J]. Gynecol Endocrinol, 1994; 8 (1): 7~12

[17] Priou G. Management of ovarian hyperstimulation syndrom during IVF program[J]. Contracept Fertil Sex , 1996; 24(9): 647~649

[18] Moohan JM, Curcio K, Leoni M, et al. Low introvarian vascular resistance: a marker for severe ovarian hyperstimulation syndrom[J]. Fertil Steril, 1997; 67(4): 728~732

[19] Ardaens Y, Lefebvre C, Leroy M, et al. Role of color Doppler sonography in detection and management of ovarian hyperstimulation syndrom[J]. Contracept Fertil Sex, 1996; 24(9): 642~646

[20] Isik AZ, Gokmen O, Zeyneloglu HB, et al. Intravenous albumin prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in IVF patients: a prospective radomized and cotrolled study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996; 70(2): 179~183

[21] Shaker AG, Zosmer A, Dean N, et al. Comparision of intravenous albumin and transfer of fresh embryos with cryopreservation of all embryos from subsequent transfer in prevention of ovarian hyperstimulation syndrom[J]. Fertil Steril, 1996; 65(6): 992~996