西曲瑞克联合阿司匹林预防早发型卵巢过度刺激综合征的疗效观察Δ

张莹莹*，张轶乐，史　昊，卜志勤，杨　丽，孟艳蕾，郭艺红#（郑州大学第一附属医院生殖与遗传专科医院生殖医学中心，郑州　450052）

中图分类号　R711；R984　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）16-2009-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.12

摘　要　目的　观察西曲瑞克联合阿司匹林预防早发型卵巢过度刺激综合征（OHSS）的疗效。**方法**　回顾性收集2022年1月1日至7月1日于我院治疗的38例早发型OHSS患者资料，根据用药方案的不同分为对照组（19例）和干预组（19例）。取卵术后第1天，对照组患者给予阿司匹林肠溶片100 mg，口服至月经来潮；干预组患者给予注射用西曲瑞克0.25 mg，连续3 d皮下注射+阿司匹林肠溶片（用法用量同对照组）。观察并检测两组患者的首个黄体期、OHSS严重程度分级及取卵术后卵巢体积、腹水体积、血清雌二醇（E_2）、白细胞计数（WBC）、红细胞比容（HCT）、中性粒细胞百分比（NEUT%）、D-二聚体（DD）、凝血酶原时间（PT）、纤维蛋白原（Fib）。**结果**　干预组患者的首个黄体期显著短于对照组，中、重度患者比例显著低于对照组（$P<0.05$或$P<0.01$）。取卵术后，干预组患者的卵巢体积、腹水体积、血清E_2、WBC、NEUT%、HCT、DD、Fib总体低于对照组，PT显著高于对照组（$P<0.05$）。**结论**　西曲瑞克联合阿司匹林预防早发型OHSS的疗效较单用阿司匹林更好。

关键词　卵巢过度刺激综合征；西曲瑞克；阿司匹林；卵泡期长效长方案；促排卵

Efficacy observation of cetrorelix combined with aspirin in preventing early-onset ovarian hyperstimulation syndrome

ZHANG Yingying, ZHANG Yile, SHI Hao, BU Zhiqin, YANG Li, MENG Yanlei, GUO Yihong (Reproductive Medical Center, Reproductive and Genetic Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the efficacy of cetrorelix combined with aspirin in preventing early-onset ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **METHODS** A retrospective analysis was conducted on clinical data from 38 early-onset OHSS patients, who received treatment in our hospital from January 1st to July 1st, 2022. These patients were divided into intervention group (19 cases) and control group (19 cases) according to the therapy regimen. On the first day after oocyte retrieval surgery, the control group was given aspirin enteric-coated tablets 100 mg orally until menstruation began. The intervention group was given cetrorelix for injection 0.25 mg subcutaneously, for consecutive 3 days+aspirin enteric-coated tablets (same usage and dosage as the control group). The first luteal phase, the degree of OHSS, and the ovarian volume, ascites volume, serum estradiol (E_2), white blood cell count (WBC), hematocrit (HCT), neutrophil ratio (NEUT%), D-dimer (DD), prothrombin time (PT), fibrinogen (Fib) after oocyte retrieval surgery were observed and measured in 2 groups. **RESULTS** The first luteal phase was significantly shorter, and the proportions of median and severe OHSS cases were significantly lower in the intervention group compared to the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). After oocyte retrieval surgery, the intervention group showed significantly lower ovarian volume, ascites volume, serum E_2, WBC, NEUT%, HCT, DD and Fib compared to the control group, but PT of intervention group was signiticantly higher than that of control group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Cetrorelix combined with aspirin is more effective in preventing early-onset OHSS than aspirin alone.

KEYWORDS　ovarian hyperstimulation syndrome; cetrorelix; aspirin; long-lasting follicular phase protocol; ovulation induction

卵巢过度刺激综合征（ovarian hyperstimulation syndrome，OHSS）是服用促排卵药物过程中出现的最严重的并发症之一[1]。早发型OHSS通常在注射人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，HCG）扳机后7 d内发生，主要与卵巢的高反应状态及外源性HCG水平有关；而迟发型OHSS则多见于扳机后10 d内或更长时间，其发生与妊娠产生的内源性HCG水平相关。OHSS的特征主要为卵巢体积增大，第三腔隙液体增加和血液浓缩等；尤为值得注意的是，血液浓缩易导致血栓形成，

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.32271169）

＊**第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：辅助生殖技术及生殖内分泌。E-mail：ZYY626065@163.com

＃**通信作者**　主任医师，教授，博士生导师，博士。研究方向：辅助生殖技术及生殖内分泌。E-mail：13613863710@163.com

严重者甚至发生血栓栓塞[2]，严重影响患者的健康和生活质量。

随着现代社会不孕不育问题的日益凸显，接受辅助生殖技术的患者越来越多，有研究显示，OHSS并发血栓在年轻患者中呈上升趋势[3]。因此，早期识别，实施个体化治疗，降低OHSS及其并发症的发生风险显得尤为重要。西曲瑞克为促性腺激素释放激素拮抗剂（gonadotropin-releasing hormone antagonist，GnRH-ant），在预防OHSS方面具有显著疗效。该药可通过抑制垂体促性腺激素的释放，来减少卵巢激素的合成和分泌，降低卵巢对刺激的敏感性，从而降低OHSS的发生风险[4]。阿司匹林为非甾体抗炎药，具有抗炎、抗凝血等作用，在预防OHSS方面有一定的辅助作用[5]。Elmahdy等[6]研究发现，阿司匹林在辅助生殖技术中用于预防早发型OHSS，能减少重度及危重度OHSS的发生。尽管单独使用这两种药物治疗早发型OHSS有一定的效果，但单一用药已不能满足临床治疗需求，加之已有研究发现，二者联用预防早期中重度OHSS可能会有更好的效果[7]。基于此，本研究回顾性分析了西曲瑞克联合阿司匹林预防早发型OHSS的疗效，旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）采用卵泡期长效长方案促排卵；（2）单用重组HCG注射液扳机；（3）扳机日雌二醇（estradiol，E_2）水平≥3 000 pg/mL；（4）直径＞14 mm的卵泡数≥25个，或取卵日获得的卵母细胞数≥15枚。

本研究的排除标准为：（1）取卵术后出现腹腔内出血、血栓等其他并发症者；（2）有免疫系统、血液系统、内分泌系统疾病或肿瘤等者；（3）采用了其他预防OHSS措施者。

1.2 资料来源

收集2022年1月1日至7月1日于我院治疗的38例早发型OHSS患者资料。按用药方案的不同分为对照组（19例）和干预组（19例）。两组患者的年龄、体重指数（body mass index，BMI）、抗缪勒管激素（anti-Müllerian hormone，AMH）、扳机日E_2等基本资料比较，差异均无统计学意义（P＞0.05），具有可比性，结果见表1。本研究方案经我院伦理审查委员会通过，伦理审批号：2023-KY-1549-002。

表1 两组患者的基本资料比较

指标	对照组（n=19）	干预组（n=19）
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	29.53±3.69	29.05±2.76
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	24.28±3.28	23.58±3.72
AMH[$M(P_{25},P_{75})$]/（ng/mL）	5.59(3.71,9.04)	5.24(4.25,10.19)
扳机日E_2[$M(P_{25},P_{75})$]/（pg/mL）	4 778.00(3 587.00,5 446.00)	4 637.00(3 714.00,6 114.00)
卵泡数[$M(P_{25},P_{75})$]/个	23(21,30)	31(22,34)
促性腺激素用药天数[$M(P_{25},P_{75})$]/d	12(10,15)	12(11,14)
促性腺激素总用量[$M(P_{25},P_{75})$]/IU	1 512.50(1 212.50,2 025.00)	1 350.00(1 187.50,1 800.00)
月经周期[$M(P_{25},P_{75})$]/d	30(28,35)	30(29,33)

1.3 用药方法

取卵术后第1天，对照组患者给予阿司匹林肠溶片（德国Bayer AG公司，国药准字号H20130339，规格100 mg）100 mg，口服至月经来潮。取卵术后第1天，干预组患者给予注射用醋酸西曲瑞克（法国皮尔法伯集团，国药准字HJ20140476，规格0.25 mg）0.25 mg，连续3 d皮下注射+阿司匹林肠溶片（用法用量同对照组）。

1.4 观察指标

1.4.1 首个黄体期及该时期的OHSS严重程度分级

记录两组患者的首个黄体期及患者该时期的OHSS严重程度分级。OHSS严重程度分级包括轻度、中度和重度——轻度：卵巢直径＜8 cm，伴有轻度腹胀、腹痛等；中度：B超证实有腹水，卵巢直径8～12 cm，伴有严重腹胀、恶心、呕吐；重度：出现腹水、胸腔积液、少尿（＜300 mL/d或＜30 mL/h）、红细胞比容（hematocrit，HCT）＞45%、血清钠（serum sodium，Na^+）＜135 mmol/L、血清钾（serum potassium，K^+）＞5 mmol/L、渗透压＜82 mOsm/kg、血清白蛋白＜35 g/L、卵巢直径＞12 cm[8]。

1.4.2 影像学指标

评估两组患者取卵术后第4天、第6天时的胸腔积液、卵巢体积、腹水体积。

1.4.3 血液生化指标及凝血功能指标

检测两组患者取卵术后第4天、第6天时的血清E_2、白细胞计数（white blood cell count，WBC）、HCT、中性粒细胞百分比（neutrophil ratio，NEUT%）、D-二聚体（D-dimer，DD）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、纤维蛋白原（fibrinogen，Fib）。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的数据以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验；不符合正态分布的数据以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Mann-Whitney U检验。计数资料以率（%）表示，采用χ^2检验。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 两组患者的首个黄体期、OHSS严重程度分级比较

干预组患者的首个黄体期显著短于对照组，中、重度患者比例显著低于对照组（P＜0.05或P＜0.01）。结果见表2。

表2 两组患者的首个黄体期、OHSS严重程度分级比较

组别	n	首个黄体期（$\bar{x}\pm s$）/d	OHSS严重程度分级[例（%）]		
			轻度	中度	重度
对照组	19	13.53±2.89	3(15.79)	8(42.11)	8(42.11)
干预组	19	8.37±1.74[a]	13(68.42)	4(21.05)[b]	2(10.53)[b]

a：与对照组比较，P＜0.05；b：与对照组比较，P＜0.01。

2.2 两组患者的影像学指标比较

取卵术后第4天，两组患者均未出现胸腔积液，干预组患者的卵巢体积、腹水体积均显著小于对照组（P＜0.05）。取卵术后第6天，对照组有2例患者出现胸腔积

液；两组患者的腹水体积比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），但干预组患者的卵巢体积显著小于对照组（$P<0.01$）。结果见表3。

表3　两组患者的影像学指标比较[$M(P_{25},P_{75})$，mm^3]

组别	n	时间点	卵巢体积	腹水体积
对照组	19	取卵术后第4天	136 959.58（112 080.21，177 145.33）	89 870.00（41 280.00，185 814.00）
		取卵术后第6天	100 409.20（92 649.45，144 515.36）	33 264.00（13 260.00，114 595.00）
干预组	19	取卵术后第4天	87 324.26（60 649.69，122 756.99）[a]	23 328.00（8 976.00，87 318.00）[a]
		取卵术后第6天	62 006.88（46 031.32，125 603.68）[b]	17 820.00（0，119 600.00）

a：与同时间点对照组比较，$P<0.05$；b：与同时间点对照组比较，$P<0.01$。

2.3　两组患者的血液生化指标比较

取卵术后第4天，两组患者的血清E_2比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；干预组患者的WBC、NEUT%、HCT均显著低于对照组（$P<0.05$）。取卵术后第6天，干预组患者的血清E_2、WBC及HCT均显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表4。

表4　两组患者的血液生化指标比较

组别	n	时间点	E_2[$M(P_{25},P_{75})$]/（pg/mL）	WBC（$\bar{x}\pm s$）/$\times10^9L^{-1}$	NEUT%（$\bar{x}\pm s$）/%	HCT（$\bar{x}\pm s$）/（L/L）
对照组	19	取卵术后第4天	2 361.40（1 673.00，3 000.00）	14.63±2.75	75.51±3.80	0.42±0.03
		取卵术后第6天	2 031.00（1 265.30，2 216.00）	12.44±2.89	73.72±2.97	0.41±0.04
干预组	19	取卵术后第4天	1 915.00（1 089.00，2 885.60）	11.49±3.12[a]	72.71±4.44[a]	0.38±0.04[a]
		取卵术后第6天	804.00（679.00，893.30）[a]	9.94±2.53[a]	72.22±4.34	0.38±0.03[a]

a：与同时间点对照组比较，$P<0.05$。

2.4　两组患者的凝血功能指标比较

取卵术后第4天，两组患者的DD、PT比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），但干预组患者的Fib显著低于对照组（$P<0.01$）。取卵术后第6天，干预组患者的DD、Fib均显著低于对照组，PT显著高于对照组（$P<0.01$）。结果见表5。

表5　两组患者的凝血功能指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	时间点	DD/（mg/L）	PT/s	Fib/（g/L）
对照组	19	取卵术后第4天	0.76（0.45，1.49）	10.20（8.90，10.90）	6.52（6.16，8.54）
		取卵术后第6天	1.20（0.83，2.50）	10.10（9.40，10.40）	5.30（4.53，6.72）
干预组	19	取卵术后第4天	0.70（0.39，0.94）	10.40（10.10，11.00）	5.36（3.75，5.54）[a]
		取卵术后第6天	0.44（0.32，0.63）[a]	10.80（10.10，11.10）[a]	3.80（3.24，4.52）[a]

a：与同时间点对照组比较，$P<0.01$。

3　讨论

有研究发现，在接受促排卵治疗的患者中，轻度OHSS发生率为20%～30%[9]，而中、重度OHSS虽相对较少，但其发生率也在3%～7%之间；尤其值得警惕的是，在特定的高风险人群中，中、重度OHSS发生率更是高达20%[10]。随着辅助生殖技术的推广，OHSS发生率也随之增加，已成为临床医疗中不可忽视的问题。

OHSS发病机制复杂，临床表现不仅局限于卵巢肿大、胸腔积液和腹水增加，还能触发一系列严重的血管并发症，严重威胁患者的健康。现有研究明确指出，促排卵药物的使用，尤其是注射HCG后，Fib、凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ和Ⅸ等的含量急剧上升[11]，纤维蛋白溶解系统也持续处于活化状态[12]，共同导致了OHSS患者血液的高凝倾向，是血栓形成的重要诱因[2]，从而增加了OHSS患者发生血管栓塞等严重并发症的风险，严重者甚至死亡[13]。阿司匹林作为抗血小板药物，可通过抑制血小板聚集的关键酶来降低血栓的发生风险[14]。王璐等[15]研究显示，血液浓缩是OHSS患者发生血栓的核心要素，而单纯的抗血小板治疗显然不够。西曲瑞克与阿司匹林联用可形成互补，西曲瑞克能通过减少腹水的生成[16]，从而直接缓解血液浓缩状态，还可通过调节血管内皮生长因子等因子水平来改善血管通透性，从而改善OHSS患者血液的高凝状态[17]。本研究结果显示，取卵术后第6天，干预组患者的WBC、HCT、DD、Fib均显著低于对照组，PT显著高于对照组，这提示西曲瑞克联合阿司匹林可有效改善OHSS患者血液的高凝状态。

既往研究提出，黄体期血清E_2水平与OHSS的发生密切相关，促排卵过程中血清E_2水平的升高预示OHSS风险的增加[18]。本研究结果显示，取卵术后第6天，干预组患者的血清E_2水平，中、重度OHSS患者比例均显著低于对照组，首个黄体期显著短于对照组，这提示西曲瑞克联合阿司匹林能够有效降低E_2水平，缩短黄体期，抑制中、重度OHSS的发生。笔者在临床实践中发现，发生重度OHSS患者的主要症状包括腹胀、腹痛、尿少、呼吸困难等。本研究中，取卵术后第4天，干预组患者的腹水体积显著小于对照组，这与叶景欣等[19]研究结果相似。这表明，西曲瑞克联合阿司匹林能够通过减少腹水，降低腹腔压力，解除腹水对膈肌和肺部的压迫，避免腹胀、胸闷的发生，这也与Petrenko等[20]研究结论基本一致。

Lainas等[21]研究发现，高危OHSS患者于取卵术后的第5天至第7天应用GnRH-ant，在取卵术后第9天和第11天观察到患者的卵巢体积、腹水体积均明显下降。而本研究在患者取卵术后第1天给予西曲瑞克联合阿司匹林，结果显示，取卵术后第4天，干预组患者的卵巢体积、腹水体积均显著小于对照组。这提示西曲瑞克联合阿司匹林能更早地控制早发型OHSS的发生，然而如何选择最佳治疗时机，仍需更多临床试验确定。

综上所述，西曲瑞克联合阿司匹林预防早发型OHSS的疗效较单用阿司匹林更好。本研究的局限性为：（1）本研究未探讨西曲瑞克联合阿司匹林影响患者凝血功能的机制；（2）未评估不同用药时机对早发型OHSS治疗效果的影响；（3）纳入的样本量较小。故所得结论还需更多大样本研究进一步证实。

参考文献

[1] BLUMENFELD Z. The ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Vitam Horm，2018，107：423-451.

[2] TIMMONS D，MONTRIEF T，KOYFMAN A，et al. Ovarian hyperstimulation syndrome：a review for emergency clinicians[J]. Am J Emerg Med，2019，37（8）：1577-1584.

[3] 赵晓鹏，李楠，白俊，等. 辅助生殖技术助孕后OHSS并发血栓的文献回顾性分析[J]. 中国优生与遗传杂志，

2022,30(8):1419-1423.
ZHAO X P, LI N, BAI J, et al. Retrospective analysis of OHSS complicated with thrombosis following assisted reproduction technology[J]. Chin J Birth Health Hered, 2022,30(8):1419-1423.
[4] 宋荣,李寿梅,石金月,等. 促性腺激素释放激素拮抗剂在防治早发型中重度卵巢过度刺激综合征的应用[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(3):175-180.
SONG R, LI S M, SHI J Y, et al. Application of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the prevention and treatment of early ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Chin J Reprod Contracept,2018,38(3):175-180.
[5] 梁晓燕. 辅助生殖临床技术:实践与提高[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:539-545.
LIANG X Y. Clinical techniques for assisted reproduction: practice and improvement[M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2018:539-545.
[6] ELMAHDY M, ABDELSALAM E A, MAGHRABY H A. Combining several interventions to reduce the incidence of OHSS: a prospective cohort study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2017,212:110-114.
[7] 哈灵侠,黎维霞,吴阳阳,等. 思则凯在预防早期中重度卵巢过度刺激综合征的应用[J]. 山东大学学报(医学版),2020,58(6):60-64.
HA L X, LI W X, WU Y Y, et al. Effect of cetrorelix on early moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome [J]. J Shandong Univ(Health Sci),2020,58(6):60-64.
[8] Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The management of ovarian hyperstimulation syndrome(green-top guideline No. 5) [EB/OL]. [2023-12-12]. https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/the-management-of-ovarian-hypersti-mulation-syndrome-green-top-guideline-no-5/.
[9] HUMAIDAN P, NELSON S M, DEVROEY P, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials[J]. Hum Reprod,2016,31(9):1997-2004.
[10] NASTRI C O, TEIXEIRA D M, MORONI R M, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2015,45(4):377-393.
[11] KOH H, KIM S D, YANG H. Ischemic stroke associated with ovarian hyperstimulation syndrome[J]. J Emerg Med, 2021,61(3):320-324.
[12] 赵晓鹏,陈桂芝,常飞,等. 卵巢过度刺激综合征并发血栓栓塞[J]. 生殖与避孕,2015,35(9):644-649.
ZHAO X P, CHEN G Z, CHANG F, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome complicating with thrombosis[J]. Chin J Reprod Contracept,2015,35(9):644-649.
[13] SUN B, MA Y J, LI L, et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) severity in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI[J]. Front Endocrinol,2020,11:615957.
[14] CRESCENTE M, ARMSTRONG P C, KIRKBY N S, et al. Profiling the eicosanoid networks that underlie the anti- and pro-thrombotic effects of aspirin[J]. FASEB J, 2020,34(8):10027-10040.
[15] 王璐,穆莎,左世栋,等. 重度卵巢过度刺激综合征患者高凝趋势及预后分析[J]. 解放军医学院学报,2022,43(4):390-394.
WANG L, MU S, ZUO S D, et al. Hypercoagulability and prognosis in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43(4): 390-394.
[16] ZENG C, SHANG J, JIN A M, et al. The effect of luteal GnRH antagonist on moderate and severe early ovarian hyperstimulation syndrome during *in vitro* fertilization treatment: a prospective cohort study[J]. Arch Gynecol Obstet,2019,300(1):223-233.
[17] MILLS G, DAHAN M H. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist administration to decrease the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in GNRH agonist cycles triggered with human chorionic gonadotropin [J]. Arch Gynecol Obstet,2022,306(5):1731-1737.
[18] 夏旖,谢青贞,张祎明. 取卵后使用GnRH-拮抗剂联合米非司酮和来曲唑预防早发型中重度OHSS:一项随机对照研究[J]. 生殖医学杂志,2019,28(7):730-735.
XIA Y, XIE Q Z, ZHANG Y M. Clinical effect of GnRH antagonist combined with letrozole and mifepristone in preventing early onset of moderate-severe OHSS post oocyte retrieval: a randomized controlled study[J]. J Reprod Med,2019,28(7):730-735.
[19] 叶景欣,钱卫平. 黄体期促性腺激素释放激素拮抗剂在防治卵巢过度刺激综合征的应用进展[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(6):503-506.
YE J X, QIAN W P. Progress of luteal phase gonadotropin-releasing hormone antagonist application in prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Chin J Reprod Contracept,2017,37(6):503-506.
[20] PETRENKO A P, CASTELO BRANCO C, MARSHALOV D V, et al. Alternative strategies for the management of ovarian hyperstimulation syndrome, the role of intra-abdominal hypertension control[J]. Gynecol Endocrinol, 2020,36(3):197-203.
[21] LAINAS T G, SFONTOURIS I A, ZORZOVILIS I Z, et al. Management of severe early ovarian hyperstimulation syndrome by re-initiation of GnRH antagonist[J]. Reprod Biomed Online,2007,15(4):408-412.

(收稿日期:2024-01-12 修回日期:2024-07-09)
(编辑:陈 宏)