

## 卵巢过度刺激综合征发病机制及预防

宁琼<sup>1</sup>, 张蒙夏<sup>1\*</sup>, 曾海涛<sup>2</sup>

(1. 南华大学医学院组织胚胎学教研室, 湖南 衡阳 421001;

2. 中山大学附属第六医院生殖医学中心, 广东 广州 510000)

**摘要:** 卵巢过度刺激综合征(OHSS)是一种由多种原因引起的医源性并发症,与使用外源性促性腺激素(Gn)诱发排卵有关,重度可危及生命,目前 OHSS 的发病机制未明,临床上,对不孕症妇女进行风险评估,选择合适的预防方案,避免或者减少 OHSS 的发病。本文综述了近年来 OHSS 的发病机制、高危因素及预测的研究进展。

**关键词:** 卵巢过度刺激综合征; 辅助生殖技术; 控制性超促排卵

中图分类号:R711.75 文献标识码:A

随着不孕症人数的增多,辅助生殖技术(Assisted reproductive techniques, ART)的需求日益增加。卵巢过度刺激综合征(Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)是控制性超促排卵(Controlled ovarian hyperstimulation, COH)下发生的潜在的并发症。大多数学者认为 OHSS 的发病机制是人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, hCG)激发卵巢释放大量的血管活性物质如组织胺、前列腺素和各种细胞因子等<sup>[1]</sup>,导致血管内皮功能受损,血液动力学改变,血管通透性增加,血液浓缩,液体停留在第三间隙,引起水电解质紊乱,血栓栓塞等,甚至死亡。病理生理的改变:卵巢体积增大,毛细血管通透性增加。OHSS 轻度发病率为 20%,中重度为 3~8%,高危人群发生率比正常人更高,其发病率呈逐年上升趋势。OHSS 目前没有特异性的治疗方案,只能对症处理和支持治疗,关键在于预防。

### 1 OHSS 发病机制

**1.1 血管内皮生长因子及受体与 OHSS** 近年来,研究证实血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与 OHSS 发生发展有着重要的关系,VEGF 在卵泡的卵泡膜细胞和颗粒细胞均表达,并随着卵子的成熟表达增强。促排卵周期中,OHSS 患者卵泡液、血浆和腹水的 VEGF 含量均明显升高。文献表明,激活 VEGF 信号通路需结合三

种特异性的受体,分别为血管内皮生长因子受体 1、2、3(Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3),它与受体结合后才能诱发新生的血管,增加血管的通透性。Nouri K 等<sup>[2]</sup>进行 OHSS 患者的 VEGF 及受体基因型的回顾性分析,结果只有 VEGF/VEGFR-2 统计具有明显差异。在动物实验中,运用多巴胺激动剂阻断 VEGF/VEGFR-2 信号通路,发现小鼠的 OHSS 症状减轻<sup>[3]</sup>。提示 VEGF 是 OHSS 发病最关键的因子,VEGF/VEGFR-2 是 OHSS 发生的信号通路之一。

**1.2 内皮素-1 与 OHSS** 内皮素-1(Endothelin 1, ET-1)是卵巢局部的重要调节因子,其受体主要分布在卵巢颗粒细胞和黄体血管中,广泛存在于卵泡液中,与卵泡发育、排卵、黄体形成与退化有密切关系。一项研究发现在 COH 过程中,OHSS 患者的卵泡液 ET-1 含量明显升高,与卵泡刺激素水平呈正相关性,提示 ET-1 不仅与卵巢的功能有关,还与 OHSS 的发生有关系<sup>[4]</sup>,但是鲜少学者研究 ET-1 与 OHSS 的作用机理。

**1.3 卵巢肾素—血管紧张素系统与 OHSS** 卵巢中肾素—血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)存在于卵泡膜细胞和颗粒黄体细胞,血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)是 RAS 最重要的效应物质,Ang II 与颗粒细胞上的受体结合调节黄体的形成、卵泡的发育及排卵;还能增加 VEGF 和前列腺素的释放,增加血管的通透性,促进血管的生成。报道指出,OHSS 早期 Ang II 浓度明显升高,RAS 与 OHSS 严重程度成正比。动物实验中,运用抗肾

素—血管紧张素酶抑制剂和 Ang II 抑制剂,明显减少了小鼠腹水的生成<sup>[5]</sup>,提示 Ang II 与 OHSS 的发生有关。因此,RAS 与 VEGF 的作用相似,同样增加血管的通透性,其作为体液调节因子参与 OHSS 发生。

**1.4 血管通透性因子与 OHSS** OHSS 中心环节是毛细血管通透性增高,研究发现白介素 2 (Interleukin 2, IL-2)、IL-6、IL-8 等炎症因子在 OHSS 患者的腹水和血清中含量明显升高。上述因子有趋化和粘附中性粒细胞的作用,并参与血管的生成,增加血管的通透性。由于 hCG 没有直接的血管活性作用,所以各种细胞因子在 OHSS 发病过程中有一定关系,其中 IL-6 作用最为关键。卵泡内皮细胞上存在 IL-6 受体,IL-6 水平升高能增加 VEGF 的表达和血管的通透性,并随着卵泡的发育而升高,在动物实验中,运用 IL-6 受体阻滞剂,结果 VEGF 的表达明显减少。OHSS 是一种自身免疫系统疾病,而 IL-2 在免疫应答中有重要的作用,它能刺激内皮细胞使其通透性增加,同时激活其他血管活性物质,如 Raoul Orvieto 等<sup>[6]</sup>发现 OHSS 颗粒细胞中 IL-2 mRNA 表达增加。另报道指出,细胞实验中分别运用 IL-8 与 VEGF 的抗体,明显减轻了血管的通透性,发现 IL-8 可通过内皮上化学因子趋化受体 1/2 激活 VEGFR-2,表明 IL-8 与 OHSS 发生有关,推断 IL-8 与 VEGF 有共同的信号通路<sup>[7]</sup>。以上细胞因子均参与 OHSS 发生,相互之间的作用机理尚需深入研究。

## 2 临床诊断

OHSS 根据发病时间分为早期和晚期,早期发生在 hCG 注射后 3~7 天,与外源性 hCG 有关,晚期发生在 hCG 促排卵后 12~17 天,与妊娠后内源性分泌的 hCG 有关。OHSS 根据临床表现、B 超和实验室检查,根据 Golan<sup>[8]</sup>标准分为 3 度 5 级,见表 1。

表 1 OHSS 分类标准

分类	分级	卵巢直径	临床症状
轻度	1 级	≤5cm	腹胀和不适;
	2 级		1 级症状加恶心、呕吐及(或)腹泻
中度	3 级	5~12cm	3 级;2 级症状加超声确定腹水;
	4 级		4 级;3 级症状加腹水、胸水的临床表现和呼吸困难
重度	5 级	>12cm	5 级;4 级症状加血液浓缩、血粘度增加,低血容量,少尿

## 3 OHSS 的高危因素

OHSS 可以发生在任何促排卵的妇女当中,但

是高危因素患者的发病率较正常人增加 20%,因此,在促排卵前先评估其是否为高危人群,拟定合适的促排卵方案,可减少 OHSS 的发生。分辨高危因素包括:年轻(<35 岁)对促排卵药物高度敏感者、血清抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)水平高、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、雌激素(Estradiol, E<sub>2</sub>)浓度高(>3 000 pg/mL)、卵泡数目过多(>20 个)、取卵日卵泡数过多、使用 hCG 促排卵及黄体支持,既往有 OHSS 病史。

## 4 OHSS 的风险预测

**4.1 血清抗苗勒管激素水平** AMH 又称苗勒管抑制物,仅在卵巢表达,是由卵泡的颗粒细胞分泌,具有抑制原始卵泡的发育并促进正常卵泡的发育,还能增加分泌卵泡刺激素的作用,在月经周期中具有良好的稳定性,不随月经周期变化而变化,是评估卵巢功能和储备能力的最敏感指标。Broer SL 等<sup>[9]</sup>结合 AMH 水平减少了 OHSS 和卵巢反应的不良发生。Wang L 等<sup>[10]</sup>选取 599 例不孕症妇女进行体外受精,在 AMH<15 pmol/L(或者<2 ng/mL)时选择性地运用促排卵药物,减少了 OHSS 的发生,同时提出以 AMH<15 pmol/L 作为安全用药的临界阈值。提示 AMH 有可能作为 OHSS 预测最有效的因子。

**4.2 窦卵泡计数** 窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)是月经早期经阴道超声对基础窦卵泡直径在 2~10 mm 左右的卵泡进行计数的方法,也是评价卵巢功能和反应性的指标。AFC 对卵巢高反应,但低于 AMH 的敏感性和特异性。据文献报道,分别运用 AMH 和 AFC 预测卵巢高反应,预测结果不但没有明显差异,而且结合 AFC 和 AMH 水平评估可提高预测 OHSS 发生的精准性<sup>[11]</sup>。

## 5 OHSS 预防

OHSS 是一种自限性免疫系统疾病,轻度在 10~14 天后痊愈,中重度可危及生命。轻度 OHSS 不需要特殊处理,中重度需要立即处理。因此,OHSS 的预防是最关键的。

**5.1 促性腺激素释放激素激动剂及拮抗剂** 近年来,促性腺激素(Gonadotropin, Gn)被认为是促排卵方案的“金标准”,能够有效预防重度 OHSS 的发

生。排卵周期中,运用 hCG 能诱发排卵,同时能刺激颗粒细胞和血管内皮细胞 VEGFR-2 mRNA 高表达,增加 OHSS 发生的风险,为使用促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)替代 hCG 提供了新的方案。在一项随机对照实验中,分别运用 hCG 和 GnRHa 方案促排卵,妊娠率及胚胎存活率均无明显差异,但减少了高危人群发生 OHSS<sup>[12]</sup>。

促性腺激素释放激素拮抗剂(Gonadotropin releasing hormone antagonists, GnRH-ant)正作为新型替代 hCG 的药物使用,其作用时间短,停药后卵巢能迅速恢复功能。最近研究报道,在促排卵过程中相比较 GnRHa,而是运用 GnRH-ant 发生 OHSS 概率减少 50%<sup>[13]</sup>,提高了患者的种植率与妊娠率,其效果优于 GnRHa。但有临床报道,两例患者没有使用 hCG,运用 GnRHa 和 GnRH-ant 联合促排卵,也发生了重度 OHSS,推断 OHSS 的发生可能与 GnRH 受体、促卵泡激素受体及黄体受体基因变异有关<sup>[14]</sup>,提示此方法也不能完全避免 OHSS 的发生。

**5.2 胚胎冻存** 文献表明,在 COH 中胚胎冻存能减轻早发型的 OHSS 程度,对极高危的风险患者可减少晚期发生 OHSS,待患者激素水平恢复正常后,解冻胚胎进行移植,可有效提高患者的妊娠率。Edson Borges Jr 等<sup>[15]</sup>在 COH 中比较新鲜胚胎与冻存胚胎的妊娠率和种植率,结果无明显差异,但减少了 OHSS 的发生。

最新研发的技术的胚胎玻璃化冷冻法,它实际上是一个脱水的过程,短时间内在超低温环境下将高浓度的冷冻保护剂凝固,形成玻璃化样固体,对细胞起到保护作用。此方法与普通胚胎冻存相比,冷冻速度快,并能减轻胚胎的低温损伤,目前胚胎玻璃化冷冻技术停留在动物实验。

**5.3 滑行方法** 滑行方法(coasting)是指在促排卵过程中血清 E<sub>2</sub> 水平过高、卵泡数目过多时停用 Gn,而促性腺激素释放激素类似物继续使用,待血清 E<sub>2</sub> 水平降到安全值(E<sub>2</sub><3000pg/ml)时继续使用 hCG,使小中卵泡发生闭锁,大卵泡继续发育,减少了对卵巢的刺激,也减少了卵泡血管活性物质的释放,降低中重度 OHSS 的发生。一项 400 例的随机对照实验中,运用 coasting 治疗中重度 OHSS 患者,体外受精—胚胎移植(In Vitro Fertilization and Embryo Transfer, IVF-ET)后观察囊胚移植与胚胎发育情况,结果与对照组无明显差异,既降低了 OHSS

的发生,也没有影响妊娠率<sup>[16]</sup>。但资料表明,在运用 coasting 超过 4 天以上,患者的取卵数减少,从而降低了着床率,提示 coasting 可能影响子宫内膜发育,并没有影响到卵母细胞<sup>[17]</sup>。

**5.4 未成熟卵母细胞体外培养** 未成熟卵母细胞体外培养(In Vitro Maturation, IVM)指在正常排卵的不孕妇女体内获取未成熟的卵泡,通过体外培养成熟,再结合体外受精的一种技术。在 PCOS 不孕症体内获取未成熟的卵泡,可减少或者避免 OHSS 的发生,同时也是为了避免 Gn 的副作用。一项回顾性研究中,都使用 GnRH-ant 促排卵方案比较 IVF 与 IVM 发生 OHSS 的风险,IVF 组中有 5 例患者发生 OHSS,而 IVM 组没有一例发生<sup>[18]</sup>。尽管 IVM 妊娠率和存活率低,但可以减少 OHSS 的发生。

**5.5 取消周期** 取消周期指的是取消使用促排卵药物诱导排卵,对促排卵后有严重 OHSS 的患者,取消 hCG 的使用是避免 OHSS 发生的最效的措施,但对于患者而言,取消周期意味着浪费时间、精力和金钱,患者不愿接受。因此,取消周期不是最常用的预防 OHSS 的方法。但是对于极高危的 OHSS 患者,它是唯一能完全阻止 OHSS 发生的方法。

## 6 结 语

综上所述,ART 是治疗不孕症成功率最高的一种方法,OHSS 是 ART 中最严重的并发症,因此,早期正确识别高危患者,选择合适的促排卵方案防治 OHSS 的发生最为重要。未来,我们应当深入研究 OHSS 的发病机制,找到特异性预防措施,提高妊娠率。

### 参考文献:

- [1] Herr D, Bekes I, Wulff C. Regulation of endothelial permeability in the primate corpora lutea: implications for ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Reproduction*, 2015, 149(2): R71-79.
- [2] Nouri K, Haslinger P, Szabo L, et al. Polymorphisms of VEGF and VEGF receptors are associated with the occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)—a retrospective case-control study [J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 54.
- [3] Lunger F, Vehmas AP, Fürnrohr BG, et al. Opiate receptor blockade on human granulosa cells inhibits VEGF release [J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 32(3): 316-322.

- [4] Pala S, Atilgan R, Ozkan ZS, et al. Effect of varying doses of tamoxifen on ovarian histopathology, serum VEGF, and endothelin 1 levels in ovarian hyperstimulation syndrome: an experimental study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:1761-1766.
- [5] Kwik M, Maxwell E. Pathophysiology, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016, 28(4):236-241.
- [6] Orvieto R, Dratviman-Storobinsky O, Cohen Y. Interleukin-2 production by cultured human granulosa cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 74(5):392-397.
- [7] Chen SU, Chou CH, Lin CW, et al. Signal mechanisms of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian hyperstimulation syndrome: dopamine targets their common pathways [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(3):757-767.
- [8] Nielsen AP, Korsholm AS, Lemmen JG, et al. Selective use of corifollitropin for controlled ovarian stimulation for IVF in patients with low anti-Müllerian hormone [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(8):625-628.
- [9] Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(1):46-54.
- [10] Wang L, Li H, Ai J, et al. Attenuated AMH signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(10):1925-1938.
- [11] Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, et al. Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2-6 mm) [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2009, 26(6):319-325.
- [12] Christopoulos G, Vlismas A, Carby A, et al. GnRH agonist trigger with intensive luteal phase support vs. human chorionic gonadotropin trigger in high responders: an observational study reporting pregnancy outcomes and incidence of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2016, 19(3):199-206.
- [13] Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (10):CD008046.
- [14] Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Humaidan P, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and “freeze-all” approach in GnRH antagonist protocol [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(4):1008-1011.
- [15] Borges E, Braga DP, Setti AS, et al. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-all cycles [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2016, 20(1):8-12.
- [16] Talebi CS, Zosmer A, Caraglia A, et al. Coasting, embryo development and outcomes of blastocyst transfer: a case-control study [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(2):231-238.
- [17] Nardo LG, Cheema P, Gelbaya TA, et al. The optimal length of ‘coasting protocol’ in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2006, 9(3):175-180.
- [18] Das M, Son WY, Buckett W, et al. In-vitro maturation versus IVF with GnRH antagonist for women with polycystic ovary syndrome: treatment outcome and rates of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(5):545-551.

(本文编辑:秦旭平)