

· 临床指南 ·

辅助生殖技术并发症诊断及处理共识

刘风华 杨业洲 张松英 乔杰 刘嘉茵

(中华医学会生殖医学分会)

【摘要】促排卵治疗是辅助生殖技术(ART)的重要内容之一,但其改善临床妊娠率的同时,亦使卵巢过度刺激综合征(OHSS)、多胎妊娠、多部位妊娠等并发症发生几率增高。本文从ART并发症的诊断、治疗及预防等方面进行阐述,结合近年来国内、外相关领域研究进展及临床应用,中华医学会生殖医学分会部分专家对ART并发症的诊断和处理达成共识,以指导规范的临床应用。

关键词: 辅助生殖技术(ART); 促排卵; 卵巢过度刺激综合征(OHSS); 医源性多胎妊娠; 多部位妊娠

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-357X(2015)07-0431-09

1 卵巢过度刺激综合征

卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)是促排卵治疗引起的严重并发症,以卵巢增大、血管通透性增加、第三体腔积液及相关的病理生理过程为主要特征,严重时危及患者生命。随着近年辅助生殖技术(ART)的发展,OHSS病例逐年增多。据文献报道^[1,2],体外受精(IVF)诱导排卵周期轻度OHSS发生率约20%~33%,中度OHSS发生率约2%~6%,重度OHSS发生率约0.1%~0.2%,OHSS死亡病例罕见,死亡率约为0.1%~0.3%。OHSS病因尚不明确,其表现形式多样,给临床预测、治疗及相关研究带来很多困难。现就OHSS预防及治疗最新进展进行讨论。

1.1 OHSS的高危因素及预测指标

OHSS预防重于治疗,采取有效的手段可显著降低OHSS发生,因此,如何预测OHSS发生尤为重要。目前,有许多用于预测OHSS的指标^[3](表1),但其敏

感性及特异性存在差异,阈值(cut-off)仍存在争议。

1.2 早发型OHSS的预防

1.2.1 个体化的促排卵方案 通过充分评估患者卵巢功能、年龄等情况,设计个体化的促排卵方案,降低周期取消率、预防OHSS,获得更好的临床结局。个体化促排卵方案包括 降低促性腺激素(Gn)使用剂量:对于卵巢高反应患者,起始Gn剂量不超过150 IU; 采用促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂(GnRH-A)方案:此方案可有效预防OHSS发生,重度OHSS的发生率可降低约50%,显著降低“Coasting”方法的应用及周期取消率;与常规长方案相比,拮抗剂方案的获卵数、成熟卵数、受精率、卵裂率、种植率、妊娠率与其相当^[4]; 微刺激方案:克罗米芬(CC)或来曲唑(LE)联合尿源性/重组Gn,可用作卵巢高反应者的促排卵方案,以降低OHSS的发生率。

1.2.2 Coasting方法 针对Coasting方法的研究大部分是回顾性研究,且病例数较少,因此其预防OHSS的有效性仍存在争议。

Coasting方法的最佳时机是当主导卵泡直径>16 mm,继续应用GnRH激动剂(GnRH-a)或GnRH-A,而停用Gn或Gn减量,直至血清E₂水平降至3 000 ng/L,给予hCG扳机。一般Coasting方法

通讯作者: 乔杰; E-mail: jie.qiao@263.net

作者单位: 广东省妇幼保健院生殖中心(刘风华); 四川大学华西第二医院(杨业洲); 邵逸夫医院(张松英); 北京大学第三医院(乔杰); 南京医科大学第一附属医院(刘嘉茵)

表1 OHSS的高危因素/预测指标^[3]

高危因素	标准
原发因素(患者本身因素)	
高抗苗勒氏管激素(AMH)水平(A级证据)	>3.36 μg/L可独立预测OHSS
低龄(A级证据)	<33岁可预测OHSS, 2013年ESHRE建议<30岁
既往OHSS病史(B级证据)	既往有中、重度OHSS史, 住院患者
多囊样(PCO)卵巢(A级证据)	双侧卵巢窦卵泡计数>24枚
基础窦卵泡计数(AFC)(A级证据)	AFC>14枚
低体质量指数(存争议)	结论存在争议
过敏体质(自身免疫性疾病)(存争议)	结论尚不确定
甲状腺功能低下(存争议)	促甲状腺激素使卵巢增大
继发因素(卵巢功能相关因素)	
中/大卵泡数量多(存争议)	13个直径 11 mm的卵泡或>11个直径 10 mm的卵泡
高的或增长迅速的雌二醇(E ₂)水平及大量卵泡(存争议)	E ₂ 5 000 ng/L和/或 18个卵泡可预测重度OHSS
获卵数(存争议)	获卵数>11个, 2013年ESHRE建议>20个获卵数
应用hCG触发排卵或黄体支持(A级证据)	hCG触发排卵或黄体支持与OHSS相关
早期妊娠(hCG)(A级证据)	早期妊娠致内源性hCG升高与晚发型OHSS相关

持续时间不超过4 d, 否则种植率下降。Coasting方法用于GnRH-A方案可更快地降低血清E₂水平, 而不影响卵母细胞质量、受精率及有效胚胎数。

1.2.3 减少hCG的“扳机”剂量 研究显示^[5], 使用3 300 IU的hCG扳机可有效促使卵母细胞成熟, 但低至2 000 IU则无效。另有文献提示^[6], 即使降低hCG“扳机”剂量, 亦无法降低高危患者OHSS发生率。

1.2.4 GnRH类似物的使用 黄体期使用GnRH-a: 对于OHSS高风险患者给予hCG 5 000 IU扳机后, 使用GnRH-a一周, 同时全部胚胎冷冻, 可预防重度OHSS的发生^[7-12]。然而此研究非随机试验, 证据级别不高, 因此结论受到质疑。黄体期使用GnRH-A: 取卵后第3日给予GnRH-A, 同时全部胚胎冷冻, 可降低OHSS的发生^[7-12]。Lainas研究表明^[7,8], 黄体期使用GnRH-A可以缓解早发型严重OHSS症状, 并可生育健康儿童, 但目前还需大样本临床研究进一步明确GnRH-A对胎儿的安全性。由于GnRH-A预防OHSS的作用并不明确, 因此不推荐GnRH-A用于常规预防OHSS。

1.2.5 GnRH-a代替hCG诱导卵泡成熟和触发排卵 应用GnRH-A方案, 利用GnRH-a代替hCG诱导卵泡成熟和触发排卵, 这是用于OHSS高危患者的金标准方案, 能显著降低早发型OHSS风险^[13], 目前尚无其它预防手段优于此法。与hCG扳机相比,

GnRH-a扳机方案的新鲜周期妊娠结局较差, 流产率较高, 然而, 不影响全部胚胎冷冻, 随后冻融胚胎移植(FET)周期的妊娠结局, 这可能与GnRH-a对卵巢黄体及子宫内膜存在不良影响有关。

改善新鲜周期妊娠结局的黄体支持方案有 黄体酮联合应用雌激素: 肌肉注射黄体酮, 同时口服雌激素4 mg/d, 维持血清E₂水平200 ng/L; 单次添加hCG: GnRH-a扳机后35 h注射hCG 1 500 IU 1次; 多次添加hCG: 取卵后1 d、4 d、7 d分别注射hCG 500 IU; 补充重组LH(rLH): 取卵日起给予rLH, 隔日300 IU × 6次。但有报道指出^[14], 注射1 500 IU hCG触发排卵后, 仍可能发生严重的早发型OHSS, 因此需谨慎应用hCG进行黄体挽救。

1.2.6 取消促排卵周期 由于OHSS与hCG有关, 因此, 取消促排卵周期, 避免hCG扳机及内源性hCG升高是预防OHSS较为有效的方法。然而, 取消周期会增加患者的经济及心理负担, 不推荐常规使用。

1.2.7 卵母细胞体外成熟(IVM) IVM是另一种可选择方案, 然而与常规IVF相比, IVM技术存在一定难度, 活产率较低, 目前尚未广泛应用于临床。

1.2.8 其他药物 多巴胺受体激动剂(dopamine agonist, DA): 如卡麦角林可显著降低IVF/ICSI周期早发型OHSS的发生率, 而对临床妊娠率、继续妊娠率、流产率及活产率并无显著影响; 但对于晚发型OHSS无法有效预防。卡麦角林从hCG扳机日开始

服用,理想的使用时间是hCG注射前数小时。卡麦角林的最佳使用剂量为0.5 mg/d,持续使用8 d。也可以选择溴隐亭2.5 mg/d,持续使用16 d。DA联合应用GnRH-A:有报道认为^[15],早发型OHSS患者在取卵后联合应用DA 7 d + GnRH-A 2 d,同时全部胚胎冷冻,OHSS临床症状可迅速消失,但仍需进一步确定其疗效。胰岛素增敏剂:研究认为^[16],多囊卵巢综合征(PCOS)患者应用二甲双胍(metformin)可有效预防OHSS的发生。取卵时的静脉用药:白蛋白(albumin)有增加血液渗透性及转移液体的作用,因此可用于预防OHSS的发生,然而需注意过敏反应、潜在病毒传染风险等。羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)是胶体血浆扩容剂,或可替代白蛋白用于预防OHSS发生。然而HES无白蛋白的体液转移作用。阿司匹林(aspirin):在促排卵周期中,卵巢刺激开始时使用小剂量的阿司匹林,可显著降低重度OHSS的发生,对临床结局无影响^[17]。

1.3 晚发型OHSS的预防

1.3.1 全部卵子或选择性胚胎冷冻 全部卵子或选择性胚胎冷冻是预防晚发型OHSS的常规方法,此法可避免黄体期继续暴露于hCG,避免周期取消及保证累积妊娠率。目前FET周期的临床妊娠率与新鲜胚胎移植周期相当^[18]。全部卵子或选择性胚胎冷冻可降低但无法完全避免早发型OHSS的发生;与Coasting方法相比有更高的累积妊娠率。然而,2014年欧洲人类生殖及胚胎学会(ESHRE)提出胚胎冷冻可能增加胚胎表观遗传改变的风险,建议与患者充分权衡利弊风险后,选择胚胎移植策略。

1.3.2 黄体支持方案的选择 与黄体酮相比,使用hCG黄体支持增加了发生OHSS的风险。因此,有OHSS风险的患者应避免使用hCG进行黄体支持。

图1、表2是2013年ESHRE年会上专家们得出的OHSS应对策略,以预防OHSS的发生。

1.4 OHSS的诊断

OHSS最早出现的临床表现是腹胀,可在hCG注射24 h后发生,并在hCG注射后7~10 d伴随早期妊娠出现重度OHSS。

OHSS根据发生时间分为早发型及晚发型。早发型与促排卵相关,多发生在hCG注射后9 d内。晚发型与早期妊娠内源性hCG升高及应用外源性hCG黄体支持有关,多发生在hCG注射9 d后,临床症状

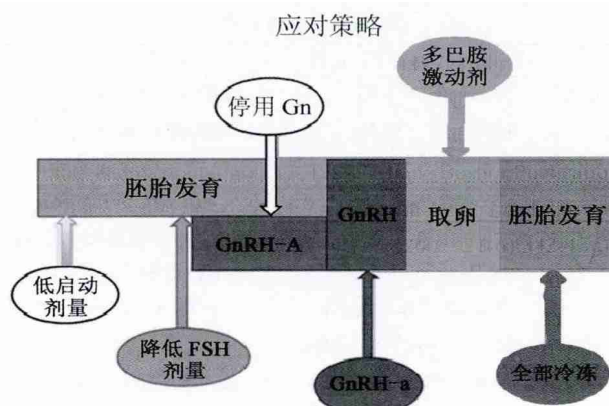


图1 OHSS应对策略(2013年ESHRE)

表2 OHSS预防策略的循证医学依据

预防策略	证据	文献
早发型		
GnRH-A 方案	有效	[19-22]
GnRH-A 或 GnRH-a 方案	可能有效	[23-27]
合并Coasting方法		
黄体期使用GnRH-a 或 GnRH-A	可能有效	[7-12]
GnRH-A 方案		
GnRH-a 扳机	最为有效	[28-33]
DA; DA+GnRH-A; 白蛋白; 糖皮质激素	可能有效	[34-36]
晚发型		
冷冻全部胚胎或卵子	最为有效	[37-40]
GnRH 类似物	证据不足	[41]
DA	无效	[42]

更为严重。

B超、血常规、凝血常规、肝肾功能、血清电解质等检查、检验是必要的。腹水穿刺术可了解腹水性质。OHSS诊断主要依据促排卵病史,结合腹痛、腹胀、体质量增加和尿少等症状,以及相应的实验室检查。但应与盆腔感染、盆腹腔出血、异位妊娠、阑尾炎、卵巢蒂扭转及卵巢黄体破裂等疾病相鉴别,同时要警惕OHSS有发生卵巢蒂扭转或破裂的风险。

一旦确诊OHSS,详细分级是必要的,因OHSS的严重程度决定临床治疗方案。有多种分度标准,目前仍存在争议,目前参考Golan^[43]、Navot^[44]、Risk和Aboulghar^[45]及2004年国际妇女和儿童健康合作中心分类标准,根据临床表现及实验室指标将OHSS分为轻度、中度及重度(表3),严重OHSS甚至威胁生命。

表3 OHSS的分度

OHSS 分度	临床表现	实验室指标
轻度	腹胀 / 腹部不适	红细胞压积(Hct)<0.45
	轻度恶心 / 呕吐	白细胞(WBC)数升高
	腹泻	(<15 × 10 ⁹ /L)
	卵巢增大(<8 cm)	
中度	轻度表现 +B 超证实	红细胞压积(Hct)<0.45
	腹水	WBC 数升高
	卵巢增大(8~12 cm)	(<15 × 10 ⁹ /L)
重度	轻、中度症状 + 难以缓解的恶心、呕吐、严重呼吸困难; 晕厥	血液浓缩(Hct>0.45)
	严重腹痛; 少尿/无尿;	WBC>15 × 10 ⁹ /L
	卵巢增大(>12 cm)	Cr>1.0 g/L
	腹水的临床表现	K ⁺ >5 mmol/L
	张力性腹水; 胸水	Na ⁺ <135 mmol/L
	低血压 / 中心静脉压	肝酶升高
	快速体质量增加(>1 kg/24 h)	
	静脉血栓	

1.5 OHSS的治疗^[46]

1.5.1 OHSS患者的评估 建议对患者进行细致的评估, 并确定其严重程度。

1.5.2 OHSS患者的治疗

1.5.2.1 患者的管理 当患者接受Gn治疗时, 需详细评估患者发生OHSS的风险。每个助孕中心需建立记录OHSS情况的表格, 内容包括: 潜在风险、症状、体征及处理方式。与患者充分沟通, 如出现相关症状时, 联系临床医生进行相应诊断及处理。

1.5.2.2 门诊患者的处理 轻度OHSS、单纯卵巢体积增大的中度OHSS, 一般不会发生并发症, 无需特殊治疗, 根据病情适当对症治疗, 并在门诊监测相关指标。门诊处理OHSS患者需要医生和患者共同努力, 为预防血液浓缩, 建议每日液体摄入量约2~3 L。注意休息(但避免绝对卧床), 进易消化饮食, 避免剧烈活动或性生活以预防黄体破裂或卵巢蒂扭转。如有任何病情恶化的表现应及时就诊。建议患者记录每日体质量和尿量, 避免使用hCG进行黄体支持。所有门诊患者应由专业医生进行常规检查, 包括血压、脉搏、体质量、腹围以及必要的胸部和腹部检查。

确诊为中、重度OHSS的患者, 建议动态监测以下实验室项目: 凝血功能、血常规、肝肾功

能、电解质等, 超声检查卵巢大小, 是否合并腹腔或胸腔积液。患者出现呼吸困难, B超监测胸腔积液, 必要时与患者权衡利弊后, 选择胸部X线检查; 怀疑有心包积液者建议超声心动图和心电图检查。

若重度OHSS患者依从性好, 遵医嘱可在门诊监测及治疗。腹部不适可使用对乙酰氨基酚和/或阿片类止痛药, 但阿司匹林的使用仍存在争议。必要时可在门诊行经阴道腹水穿刺术, 以减轻患者症状。临床医生应密切观察患者病情发展并嘱患者定期就诊, 同时不断评估患者是否需要住院治疗。

当患者有严重腹水、显著腹痛、呼吸困难时, 腹水穿刺可以明显缓解症状, 同时因腹压降低, 增加了肾脏血液灌注, 从而改善患者尿量。可在B超引导下避开重要器官进行穿刺, 并留置腹腔引流管引流腹水, 同时预防感染的发生。建议计量每日引流量, 当每日尿液增加及引流量减少时说明症状好转。每日引流量<50 ml时可拔除引流管。如单次腹腔穿刺放液, 一般腹腔穿刺液体量不超过3 000 ml。经阴道后穹窿穿刺腹水可预防中度OHSS发展至重度, 缓解患者症状。当严重胸水、呼吸困难时, 胸水穿刺可缓解症状。

1.5.2.3 住院患者的处理 住院治疗的指征包括门诊无法处理的严重症状: 严重腹痛或腹膜炎, 严重恶心呕吐, 无法进食, 无法依靠口服药缓解严重腹痛、少尿、肺功能损害、低血压、头晕、严重电解质紊乱、严重血液浓缩以及社会因素(如患者无法及时去医院就诊)。对于住院患者, 应严密监测出入量(尿液需维持30 ml/h)、体质量改变和病情变化, 及时跟踪实验室检查结果, 进行系统治疗。

首要的治疗措施是纠正低血容量和电解质酸碱平衡紊乱。静脉注射晶体(生理盐水100~150 ml/h)以增加尿量; 当出现持续的低血容量时, 给予白蛋白(体积分数25%白蛋白15~20 ml/h持续4 h)直至症状缓解^[47], 在低血容量未纠正时, 不应使用利尿剂。若有显著腹痛且排除并发症时, 可使用对乙酰氨基酚或注射阿片类制剂缓解疼痛。早期妊娠可使用止吐剂缓解恶心、呕吐症状; 伴随高凝状态和/或长期卧床的OHSS患者, 有发生血栓的风险, 建议每日应用低分子肝素(如肝素钠500 IU/d)预防血栓发生。出现肾衰竭、血栓形成、心包积液及急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等危及生命的并发症, 需早期发现, 并多学科

联合处理。当并发症严重威胁生命时，应终止妊娠以缓解疾病的进程。

建议向患者及其家属解释疾病及患者病情：

OHSS为自限性疾病；如发生妊娠，病程将延长；有可能仅需住院数天，也有可能需住院长达4周；

若不发生严重并发症，OHSS不影响妊娠；如果发生严重OHSS及并发症，必要时需终止妊娠以挽救患者生命。

总之，OHSS是一种复杂的医源性疾病，严重时危及患者生命。接受ART促排卵治疗的患者可能有发生OHSS的风险，临床医生应认真评估患者的高危因素，制定个性化促排卵方案，最大限度地预防OHSS发生。一旦OHSS发生，应详细评估患者病情，给予适当治疗并防止严重并发症的发生。

2 医源性多胎妊娠

2.1 定义及发生率

单次妊娠胎儿数超过1个称为多胎妊娠，以双胎妊娠最为常见，三胎及以上称为高序多胎(high-order multiples, HOMs)。按照1895年Hellin得出的 $1/89^{n-1}$ 自然受孕多胎发生率公式计算，自然受孕后的双胎妊娠发生率在1.2%左右。

药物诱导排卵和体外受精-胚胎移植(IVF-ET)等医疗干预后受孕发生的多胎妊娠称为医源性多胎妊娠(iatrogenic multiple pregnancies)，医源性多胎妊娠的发生率显著高于自然妊娠。CC与LE诱导排卵后妊娠的多胎发生率达3%~10%，使用Gn制剂诱导排卵后妊娠的多胎妊娠发生率可接近25%^[47]。

2.2 多胎妊娠的风险

多胎妊娠孕产妇发生妊娠剧吐、妊娠高血压疾病、妊娠期糖尿病、贫血、产前及产后出血、产后抑郁等孕产期并发症发生率显著高于单胎妊娠，剖宫产率也明显升高；早产和胎儿宫内生长受限发生率成倍增加，导致低出生体质量儿尤其是极低体质量出生儿、新生儿窒息、新生儿呼吸窘迫综合征、颅内出血等发生率也数倍甚至数十倍于单胎妊娠，新生儿死亡率显著升高，存活下来的新生儿此后的体格发育落后，心理发育障碍风险增加^[48]。

2.3 多胎妊娠的处理

减少多胎妊娠的胎儿数可降低母体孕产期并发症发生率，改善围产儿结局，自然减胎或实施手术减

胎后的流产率以及母儿围产期病患率和死亡率与同数目的宫内妊娠胎儿相似^[49]。

多胎妊娠后可能发生自然减胎，但目前尚无法预测多胎妊娠是否发生自然减胎以及所减除的胎儿数目，由熟练的医生进行手术减胎后的流产率与期待观察的流产率近似，因此手术减胎应成为处理多胎妊娠的主要手段。

留存胎儿的数目一般为1个或2个。因既往病史不同，孕妇对妊娠全过程的内科合并症的可耐受性差异较大。因既往剖宫产、子宫肌壁间肌瘤剥除或子宫较大穿孔修复等形成的瘢痕子宫、子宫畸形、曾发生过妊娠中、晚期自然流产、早产或孕妇及家属要求仅留存1个胎儿，应仅留存1个胎儿。

医源性多胎妊娠一般在妊娠6~12周实施经阴道减胎手术，术前完成血常规、尿常规、凝血功能指标、阴道分泌物、心电图等检查，孕妇应收入住院，可于手术开始前0.5~2.0 h静脉或单次口服一代或二代头孢菌素。确定多胎妊娠的绒毛膜数和羊膜数，选择靠近宫颈或胎囊最小的胎儿予以减除。高序多胎首先选择减除单绒毛膜单羊膜内的全部胎儿，其次选择减除单绒毛膜双羊膜囊内的全部胎儿，不单独减除单绒毛膜内的单个胎儿^[50]。

2.4 多胎妊娠的预防

医源性多胎妊娠重在预防，严格掌握排卵诱导药物的使用和控制移植胚胎数目是减少多胎妊娠的有效措施。对无排卵患者使用排卵诱导药物时，应首先选择CC或LE等口服药物，在无效的情况下，选用Gn制剂，但应从<75 IU/d小剂量开始。应用排卵诱导药物后，应进行超声结合E₂测定来监测卵泡发育，当直径14 mm的卵泡数>3个时，应停用药物并劝告患者使用避孕套避孕；接受宫腔内人工授精(IUI)者应停止治疗，有自然受孕可能者应建议其使用避孕套避孕。实施IVF-ET技术时移植的胚胎数目：卵裂期胚胎应3个，囊胚应2个，但鼓励患者接受选择性单胚胎移植^[51]。

3 异位妊娠、多部位妊娠

胚胎在子宫腔以外的任何部位着床者，称为异位妊娠。根据着床部位不同，分为输卵管妊娠、卵巢妊娠、腹腔妊娠、宫颈妊娠及子宫残角妊娠等，

其中以输卵管妊娠最多见。多部位妊娠指的是胚胎在 2 个不同部位着床者,以复合妊娠(宫内合并宫外孕)最常见。ART 后的异位妊娠发生率较自然妊娠明显增加,报道可达4%~10%^[53];罕见的异位妊娠类型发生率也有增加,输卵管间质部妊娠占所有异位妊娠的 1%~6%^[52],宫内、外同时妊娠发生率达 1%~3%^[50],并有增加的趋势。输卵管病变是造成 ART 异位妊娠率升高的主要原因,而输卵管切除是间质部妊娠的高危因素。如何早期诊断和正确处理 ART 后输卵管妊娠,特别是输卵管间质部妊娠和复合妊娠尤为重要。卵巢妊娠、腹腔妊娠、宫颈妊娠及子宫疤痕处妊娠发生率相对较低,具体的诊断及治疗方法可参考相关文献报道。

3.1 输卵管妊娠处理

输卵管妊娠的治疗包括药物保守治疗及手术治疗,其中以手术治疗为主,主要术式是腹腔镜下患侧输卵管切除术。对有生育要求的年轻妇女,如对侧输卵管已切除或病变明显,可行保守性手术,如伞端妊娠行妊娠物挤压取出术,壶腹部妊娠行输卵管切开取胚术,峡部妊娠行病灶切除及输卵管端端吻合术。保守性手术并无保留生育功能的优势,反而增加持续性异位妊娠和再次异位妊娠率^[54]。输卵管切除术后对卵巢储备功能的影响一直颇有争议,输卵管切除的手术操作可能是直接影响因素。紧贴输卵管肌层切除管性组织,最大程度保留系膜组织,可以减少系膜内吻合和动脉弓的损伤,减少对卵巢血供的影响。

用甲氨蝶呤(MTX)和/或中药行保守治疗,也是治疗输卵管妊娠手段之一,优点是免除了手术创伤,保留患侧输卵管,适用于患者一般情况良好、无活动性腹腔内出血、超声未见胚胎原始血管搏动、无药物治疗禁忌证、盆腔包块最大直径<3 cm、血 hCG<2 000 IU/L;但在治疗过程中可能出现胚胎继续生长、异位妊娠部位破裂和腹腔内出血等情况,一旦保守治疗失败需改行手术治疗。

3.2 输卵管间质部妊娠处理

由于 ART 人群中输卵管切除率较高,输卵管间质部妊娠的发生率有增加趋势。输卵管切除后间质部妊娠破裂可能提早发生,破裂后短时间内即出现休克症状,临床医生需引起足够重视。超声检查是主要的无创识别手段,必要时可宫腔镜检查排除宫角部妊娠。治疗手段有药物保守治疗、开腹或腹腔镜

下子宫切除术、宫角切除术、宫角楔形切除术及输卵管间质部切开取胚+宫角修复术。

药物保守治疗包括静脉或者肌肉注射 MTX 和妊娠囊内氯化钾(KCl)或 MTX 局部注射^[55],据报道^[56],早期未破裂者成功率在90%以上,注射剂量尚未有统一意见。保守治疗最大的风险是破裂继发腹腔内出血,因此对于 hCG 水平相对较高的患者仍建议手术治疗。

手术治疗目前主要是宫角楔形切除术和切开取胚术,开腹或腹腔镜下手术可根据病情及本单位手术能力决定。楔形切除将丧失部分子宫角部肌层,可能增加妊娠期子宫破裂的风险,因此近年来有一些学者对输卵管间质部妊娠采用腹腔镜下宫角切开取胚+宫角修复术^[57],该术式最大程度保留子宫完整性。术中细节处理有:沿输卵管走向切开宫角;全层兜底缝合关闭腔隙;务必完全清除妊娠物,以免发生持续性间质部妊娠;可注射垂体后叶素减少术中出血。

3.3 复合妊娠

复合妊娠主要包括宫内合并输卵管峡部或者壶腹部妊娠、宫内合并输卵管间质部妊娠。复合妊娠未破裂时症状不明显,破裂出血后也易与 OHSS 或早孕反应混淆。因此,移植>2 个胚胎者初次 B 超随访应注意宫腔以外有无孕囊样结构存在,如孕妇孕期出现突发性下腹痛、胃部疼痛或里急后重感,应重点排查是否复合妊娠。

复合妊娠的治疗原则是去除异位妊娠并保护宫内继续妊娠。复合输卵管妊娠者建议行输卵管切除,其它宫外部位妊娠也应尽早清除妊娠物。手术方式与非孕期基本相同,主要注意点是:尽量减少麻醉时间和麻醉药物的剂量;尽量缩短手术时间;腹腔镜手术尽可能降低气腹压力;减少子宫刺激;围手术期抑制宫缩,同时行黄体支持。有报道显示^[58],超声引导下妊娠囊内 KCl 注射治疗宫内合并间质部妊娠取得成功,具体基本同多胎妊娠减胎术。因术中有即刻大出血风险,须在有大出血抢救措施的手术室实施该术。且因术后子宫破裂及宫内妊娠流产不可预知,所以需要对患者进行充分知情谈话和密切的随访。

参考文献:

- [1] Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 2006, 85(1):112-20.
- [2] Busso C, Fernández-Sánchez M, García-Velasco JA, et al. The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Reprod*, 2010, 25(4):995-1004.
- [3] Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*, 2010, 94(2):389-400.
- [4] Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5):CD001750.
- [5] Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10:32.
- [6] Tsoumpou I, Muglu J, Gelbaya TA, et al. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Optimal dose of hCG for final oocyte maturation in IVF cycles: absence of evidence? *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(1):52-8.
- [7] Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, et al. Management of severe early ovarian hyperstimulation syndrome by reinitiation of GnRH antagonist. *Reprod Biomed Online*, 2007, 15(4):408-12.
- [8] Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, et al. Management of severe OHSS using GnRH antagonist and blastocyst cryopreservation in PCOS patients treated with long protocol. *Reprod Biomed Online*, 2009, 18(1):15-20.
- [9] Wada I, Matson PL, Horne G, et al. Is continuation of a gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) necessary for women at risk of developing the ovarian hyper-stimulation syndrome? *Hum Reprod*, 1992, 7(8):1090-3.
- [10] Endo T, Honma H, Hayashi T, et al. Continuation of GnRH agonist administration for 1 week, after hCG injection, prevents ovarian hyperstimulation syndrome following elective cryopreservation of all pronucleate embryos. *Hum Reprod*, 2002, 17(10):2548-51.
- [11] Giles J, Requena A, García-Velasco JA, et al. GnRH analogue for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a pilot study. *Fertil Steril*, 2009, 91(4 Suppl):1366-9.
- [12] Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Hum Reprod*, 2003, 18(6):1140-1.
- [13] Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update*, 2011, 17(4):510-24.
- [14] Ata B, Seyhan A, Polat M, et al. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome: relevance of the number of follicles, serum estradiol levels and the number of oocytes collected. *Hum Reprod*, 2013, 28(9):2595.
- [15] Rollene NL, Amols MH, Hudson SB, et al. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: a case series. *Fertil Steril*, 2009, 92(3):1169, e15-7.
- [16] Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2006, 21(6):1387-99.
- [17] Várnagy A, Bódis J, Mánfalvi Z, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 2010, 93(7):2281-4.
- [18] Herrero L, Martínez M, García-Velasco JA. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011, 23(4):245-50.
- [19] Fluker M, Grifo J, Leader A, et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*, 2001, 75(1):38-45.
- [20] Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(3):CD001750.
- [21] Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5):CD001750.
- [22] Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6):651-71.
- [23] Delvigne A, Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(3):291-6.
- [24] Gustofson RL, Larsen FW, Bush MR, et al. Treatment with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists in women

- suppressed with GnRH agonist may avoid cycle cancellation in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 2006, 85(1):251-4.
- [25] Aboulghar MA, Mansour RT, Amin YM, et al. A prospective randomized study comparing coasting with GnRH antagonist administration in patients at risk for severe OHSS. *Reprod Biomed Online*, 2007, 15(3):271-9.
- [26] Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, et al. In vitro fertilization cycle outcome after coasting in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist versus GnRH antagonist protocols. *Fertil Steril*, 2009, 91(2):377-82.
- [27] D' Angelo A, Amso N. "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(3):CD002811.
- [28] Delvigne A, Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Hum Reprod*, 2001, 16(12):2491-5.
- [29] Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B, et al. First established pregnancy after controlled ovarian hyperstimulation with recombinant follicle stimulating hormone and the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462). *Hum Reprod*, 1998, 13(2):294-5.
- [30] Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod*, 2000, 15(9):1965-8.
- [31] Kol S. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome: why predict if we can prevent! *Hum Reprod*, 2003, 18(7):1557-8.
- [32] Orvieto R. Can we eliminate severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod*, 2005, 20(2):320-2.
- [33] Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update*, 2011, 17(4):510-24.
- [34] Papaleo E, Doldi N, De Santis L, et al. Cabergoline influences ovarian stimulation in hyperprolactinaemic patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2001, 16(11):2263-6.
- [35] Gómez R, Simon C, Remohi J, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology*, 2002, 143(11):4339-48.
- [36] Bel Iver J, Muñoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod*, 2003, 18(11):2283-8.
- [37] Cobo A, Meseguer M, Remohi J, et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*, 2010, 25(9):2239-46.
- [38] Cobo A, Kuwayama M, Perez S, et al. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril*, 2008, 89(6):1657-64.
- [39] Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the Cryotop method. *Theriogenology*, 2007, 67(1):73-80.
- [40] Balaban B, Urman B, Ata B, et al. A randomized controlled study of human Day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod*, 2008, 23(9):1976-82.
- [41] Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, et al. Management of severe OHSS using GnRH antagonist and blastocyst cryopreservation in PCOS patients treated with long protocol. *Reprod Biomed Online*, 2009, 18(1):15-20.
- [42] Busso C, Fernandez-Sanchez M, Garcia-Velasco JA, et al. The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Reprod*, 2010, 25(4):995-1004.
- [43] Golan A, Ron-el R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv*, 1989, 44(6):430-40.
- [44] Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril*, 1992, 58(2):249-61.
- [45] Risk B, Aboulghar MA. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. / Brinsden P (ed). *In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1999: 131-55.
- [46] Shmorgun D, Claman P. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33(11):1156-62.
- [47] The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod*, 2000, 15(8):1856-64.
- [48] Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Birth: final data for 2011. *Nat Vital Stat Rep*, 2013, 62(1):1-70.
- [49] Dodd JM, Crowther CA. Reduction of the number of fetuses

- for women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(10):CD003932. doi: 10.1002/14651858.CD003932.pub2. (Meta-analysis).
- [50] Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, et al. Impact of selective reduction of the monochorionic pair in vitro fertilization triplet pregnancies on gestational length. *Fertil Steril*, 2010, 94(7):2930-1.
- [51] American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 97(4):825-34.
- [52] Tunimon IS, Whitmore NA, Daniel SA, et al. Transferring more embryos increases risk of heterotopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1994, 61(6):1065-7.
- [53] Warda H, Mamik MM, Ashraf M, et al. Interstitial ectopic pregnancy: conservative surgical management. *JLS*, 2014, 18(2):197-203.
- [54] Mol F, van Melick NM, Strandell A, et al. Salpingectomy versus salpingostomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2014, 383(9927):1483-9.
- [55] Jermy K, Thomas J, Doo A, et al. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG*, 2004, 111(11):1283-8.
- [56] Hafner T, Aslam N, Ross JA, et al. The effectiveness of non-surgical management of early interstitial pregnancy: a report of ten cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 13(2):131-6.
- [57] 王晏鹏, 张松英, 黄东, 等. 宫内伴宫角妊娠行宫角切开取胚后足月活产一例. *中华医学杂志*, 2012, 92(31):2228.
- [58] Ghazeeri GS, Phillips OP, Emerson DS, et al. Live birth after treatment of a heterotopic cornual pregnancy with fetal intra-thoracic KCl. A case report. *J Reprod Med*, 2002, 47(12):1038-40.

(2015年5月2日 收稿)

A consensus of diagnosis and treatment for complications during assisted reproductive technology

Feng-hua LIU, Ye-zhou YANG, Song-ying ZHANG, Jie QIAO, Jia-yin LIU

(Society of Reproductive Medicine Study Groups of the Chinese Medical Association)

【ABSTRACT】Ovarian stimulation is one of the important contents of assisted reproductive technology (ART), the application of which improves the clinical pregnancy rate, but increases the rate of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), multiple pregnancy and heterotopic pregnancy. This article elaborated the diagnosis, treatment, and prevention of these complications. Combining the study progress and clinical application of related fields domestic and abroad in recent years, some experts of Chinese Medical Association reproductive medicine group reached a consensus in order to guide the standardization of its clinical use.

Key words: assisted reproductive technology (ART); ovarian stimulation; ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS); iatrogenic multiple pregnancies; heterotopic pregnancy