

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-019

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

辅助生殖技术中卵巢过度刺激综合征危险因素及针刺干预效果分析

王子涵

(商丘市第一人民医院妇科二病区, 商丘 476100)

摘要 目的 分析辅助生殖技术(ART)中发生卵巢过度刺激综合征(OHSS)的危险因素,观察针刺干预效果。方法 选取 123 例实施 ART 治疗的不孕患者,将未发生 OHSS 的 70 例为对照组,将发生 OHSS 的 53 例为合并组,分析 ART 中发生 OHSS 的危险因素,观察针刺干预的效果。结果 年龄、BMI、FSH、LH、AMH、扳机日 E_2 、AFC、Gn 首次用药量、Gn 总用量、Gn 天数是影响不孕患者 ART 治疗中发生 OHSS 的独立因素。年龄 <28 岁、BMI <20 kg/m²、LH ≥ 5 mIU/mL、AMH ≥ 4 ng/mL、AFC ≥ 20 个、Gn 首次用药量 >200 IU、Gn 总用量 $>3 000$ IU、Gn 时间 >10 d、扳机日 E_2 水平 $>4 000$ pg/mL 为导致不孕患者 ART 中发生 OHSS 的危险因素。针刺干预后,OHSS 患者 LH、AMH、全胚冻存率均低于干预前,获卵数量高于干预前($P<0.05$)。结论 年龄小、BMI 指数低、LH、AMH 水平高、AFC 数量多、Gn 用药量大、应用时间长以及扳机日 E_2 水平高均为 ART 期间诱发 OHSS 的危险因素。针刺干预可降低 OHSS 患者的性激素水平及全胚冻存率并提升获卵数。

关键词: 辅助生殖技术; 卵巢刺激综合征; 性激素; 促性腺激素; 危险因素; 针刺干预

中图分类号: R711

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)01-0122-06

Risk factors and acupuncture intervention effect analysis of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology

WANG Zihan

(The Second Gynecological Ward, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, China)

Abstract Objective To analyze the risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in assisted reproductive technology (ART) and observe the effectiveness of acupuncture intervention. **Methods** 123 infertile patients who underwent ART treatment were selected, 70 cases without OHSS were included in the control group, and 53 cases with OHSS were included in the combined group. The risk factors of ART were analyzed, and the effect of acupuncture intervention was observed. **Results** Age, BMI, FSH, LH, AMH, trigger day E_2 , AFC, initial dose of Gn, total dose of Gn, and Gn days were

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ2021012412)。

第一作者: 王子涵, 本科, 医师, 研究方向为子痫前期不良妊娠结局, wangzihanyt67@163.com。

independent factors affecting the occurrence of OHSS in ART treatment for infertile patients. Age < 28 years old, BMI < 20 kg/m², LH baseline value ≥ 5 mIU/mL, AMH ≥ 4 ng/mL, AFC ≥ 20, Gn initial dosage > 200 IU, Gn total dosage > 3 000 IU, Gn time > 10 d, trigger day E₂ level > 4 000 pg/mL are risk factors for OHSS during ART in infertile patients. After acupuncture intervention, the LH, AMH and whole embryo freezing rate of OHSS patients were lower than that before intervention, and the number of eggs obtained was higher than that before intervention ($P < 0.05$). **Conclusion** Young age, low BMI index, high LH and AMH levels, high AFC, high Gn dosage, long duration, and high E₂ levels on trigger day are risk factors for OHSS during ART. Acupuncture intervention can reduce sexual hormone levels and OHSS whole embryo cryopreservation rate in patients with OHSS, and increase the number of retrieved eggs.

Keywords: assisted reproductive technology; ovarian hyperstimulation syndrome; sexual hormones; gonadotropin; risk factors; acupuncture intervention

不孕症为一种多因素所致生育障碍,当女性无任何避孕措施规律性生活下持续 12 个月仍未受孕时即可诊断为不孕症^[1]。人类辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)是一项替代正常人类受孕过程的生殖医学技术,目前较为常见的 ART 主要包括人工受精 AI、体外受精-胚胎移植(IVF-ET)等两种类型,其中体外受精/单精子卵胞浆内显微注射(IVF/ICSI)为一种常见 IVF-ET 技术^[2-3]。ART 均可为多个不孕不育家庭带去生育福音,为确保患者成功妊娠,在 ART 治疗期间,临床还会为女性注射多种超促排卵药辅助治疗^[4]。但研究指出^[5],过量促排卵药可导致患者卵巢过度发育并诱发卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)。OHSS 作为一种医源性并发症,可影响 ART 治疗效果并严重威胁患者生命安全,对 OHSS 的高危因素进行早期识别并进行积极干预对改善不孕症患者预后具有重要意义。OHSS 发病机制较为复杂,单纯依赖西医治疗或难以达到满意效果。中医认为,脾肾阳虚、气血凝滞为其主要发病原因,在不孕症患者 ART 治疗期间实施健脾补肾、活血化瘀等中医治法或有一定临床优势^[6]。本研究旨在分析 ART 中 OHSS 的危险因素,以及实施针刺干预的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2022 年 12 月商丘市第一人民医院收治的 123 例不孕患者为研究对象,所有患者

均接受 ART 治疗,根据治疗期间是否发生 OHSS 将其分为对照组 70 例(未发生 OHSS)和合并组 53 例(合并 OHSS)。合并组平均年龄(27.3±3.1)岁;平均 BMI(19.4±5.3) kg/m²;不孕年限(4.3±1.4)年;本科 13 例,大专 28 例,中专或其以下学历 12 例。对照组平均年龄(29.4±3.4)岁;平均 BMI(22.14±5.39) kg/m²;不孕年限(4.3±1.3)年;本科 15 例,大专 37 例,中专或其以下学历 18 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经商丘市第一人民医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:①入组患者均符合不孕症诊断要点^[7];②符合 ART 治疗指征^[8],具体治疗方案为 IVF/ICSI^[9];③均知悉此次研究目的及内容,同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①患者本人或伴侣存在先天性染色体异常;②伴严重心脑血管疾病;③恶性肿瘤;④伴其他内分泌异常疾病;⑤临床资料缺失。

1.2 方法

研究方法:根据采用 ART 时是否发生 OHSS,将未发生 OHSS 的 70 例患者列为对照组,将发生 OHSS 的 53 例患者列为合并组,收集并对比两组的一般资料、临床资料,单因素分析、Logistic 多因素回归分析采用 ART 治疗时发生 OHSS 的危险因素,对合并组患者实施针刺干预,比较该组干预前后的激素水平变化、获卵数及全胚冻存率。

针刺干预方法:①嘱患者排空膀胱取仰卧位,取穴包括三阴交、合谷、归来、足三里、内关及子宫。②应用长 25 mm 的毫针依次刺入上述穴位,进针 10~

20 mm 得气后留针。③进针后每间隔 10 min 以平补平泻法行针 1 次, 后再留针 20 min, 1 次/日, 干预时间为 14 d。

1.3 观察指标

(1) 一般资料。包括年龄、BMI、不孕年限、文化程度等。(2) 临床资料。包括性激素水平、窦卵泡数(AFC)、促性腺激素(Gn)。①性激素水平需采集患者外周静脉血作抗凝处理, 并按 3 000 r/min 的速度(半径 10 cm)离心 5 min 后将血清样本送入 AU5800 型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测并对比两组性激素水平, 检测指标包括促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、抗缪勒氏管激素(AMH)、扳机日雌二醇(E_2)等。②Gn 评估参数包括 Gn 首次用药量、Gn 总用量以及 Gn 应用时间。(3) 危险因素分析^[10]。由于单因素、多因素间存在非线性关系, 本研究将是否合并 OHSS 设为自变量,

其余单因素设为因变量。当 $P < 0.05$ 时, 认为该因素为导致不孕患者进行 ART 治疗中发生 OHSS 的危险因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 进行 t 检验; 计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示, 进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ART 治疗中发生 OHSS 的单因素分析

单因素分析结果显示, 年龄、BMI、FSH、LH、AMH、扳机日 E_2 、AFC、Gn 首次用药量、Gn 总用量、Gn 天数是影响不孕患者 ART 治疗中发生 OHSS 的独立因素($P < 0.05$), 如表 1 所示。

表 1 ART 治疗中发生 OHSS 的单因素分析

单因素	合并组		对照组		χ^2	P	
	n /例	占比/%	n /例	占比/%			
年龄	<28 岁	39	73.58	25	35.71	28.932	<0.05
	≥ 28 岁	14	26.42	45	64.29		
BMI	<20 kg/m ²	35	66.04	30	42.86	10.832	<0.05
	≥ 20 kg/m ²	18	33.96	40	57.14		
FSH	≥ 5 mIU/mL	37	69.81	29	41.43	16.315	<0.05
	<5 mIU/mL	16	30.19	41	58.57		
LH	≥ 5 mIU/mL	36	67.92	27	38.57	17.301	<0.05
	<5 mIU/mL	17	32.08	43	61.43		
AMH	≥ 4 ng/mL	40	75.47	26	37.14	29.869	<0.05
	<4 ng/mL	13	24.53	44	62.86		
扳机日 E_2	>4 000 pg/mL	39	73.58	20	28.57	40.537	<0.05
	≤ 4 000 pg/mL	14	26.42	50	71.43		
AFC	≥ 20 个	34	64.15	22	31.43	21.454	<0.05
	<20 个	19	35.85	48	68.57		
Gn 首次用药量	>200 IU	32	60.38	23	32.86	16.875	<0.05
	≤ 200 IU	21	39.62	47	67.14		
Gn 总用量	>3 000 IU	30	56.60	25	35.71	8.780	<0.05
	≤ 3 000 IU	23	43.40	45	65.29		
Gn 时间	>10 d	33	62.26	28	40.00	9.915	<0.05
	≤ 10 d	20	37.74	42	60.00		

注: 合并组 53 例, 对照组 70 例。

2.2 ART 治疗中发生 OHSS 多因素 Logistic 回归分析
结合单因素分析结果,应用 Logistic 进行多因素回归分析。研究结果显示,年龄 <28 岁、BMI <20 kg/m²、LH ≥ 5 mIU/mL、AMH ≥ 4 ng/mL、AFC ≥ 20 个、Gn 首

次用药量 >200 IU、Gn 总用量 $>3\ 000$ IU、Gn 时间 >10 d、扳机日 E₂水平 $>4\ 000$ pg/mL 为导致不孕患者 ART 期间发生 OHSS 的危险因素,如表 2 所示。

表 2 ART 治疗中发生 OHSS 多因素 Logistic 回归分析

因素	β	标准误	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄 <28 岁	1.675	0.852	7.336	5.311	1.235~8.441	<0.05
BMI <20 kg/m ²	1.633	0.814	8.520	5.622	1.423~8.252	<0.05
FSH ≥ 5 mIU/mL	1.101	0.411	2.421	0.419	0.272~0.933	>0.05
LH ≥ 5 mIU/mL	1.664	0.852	7.336	6.414	1.358~9.461	<0.05
扳机日 E ₂ 水平 $>4\ 000$ pg/mL	1.521	0.836	7.715	6.252	1.259~10.362	<0.05
AMH ≥ 4 ng/mL	1.627	0.828	7.306	5.348	1.365~8.779	<0.05
AFC ≥ 20 个	1.627	0.814	8.520	5.419	1.311~8.745	<0.05
Gn 首次用药量 >200 IU	1.652	0.883	7.441	6.233	1.241~10.326	<0.05
Gn 总用量 $>3\ 000$ IU	1.634	0.728	7.826	5.411	1.255~8.792	<0.05
Gn 时间 >10 d	1.625	0.791	8.113	6.033	1.424~9.626	<0.05

2.3 针刺效果

通过实施针刺干预后,53 例 OHSS 患者的 LH、AMH、全胚冻存率均低于干预前,获卵数量高于干预前,差异具有统计学意义($P<0.05$) 如表 3 所示。

表 3 OHSS 患者干预前后针刺效果比较

时间	n/例	LH/(mIU/mL)	AMH/(ng/mL)	获卵数量/个	全胚冻存率/%
干预前	53	7.35 \pm 2.41	5.44 \pm 1.46	8.23 \pm 2.25	37.74
干预后	53	4.23 \pm 1.41	2.25 \pm 0.31	12.24 \pm 4.14	9.43
$t\chi^2$		8.135	15.560	6.196	22.223
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

女性不孕症为一种雌激素水平紊乱引发的生育障碍疾病,生殖系统畸形、子宫机能不全、子宫结构异常等为其发病的重要原因^[11]。AFC 是反映女性卵巢储备功能的重要标志物,一般正常女性 AFC 为 4~10 个,若 AFC <4 个则提示卵巢功能减退,但若 AFC >12 个则提示其卵巢存在多囊样改变,此时患者可能出现排卵障碍^[12]。除 AFC 外,FSH、LH 也是评

估卵巢储备功能的主要性激素指标,其表达水平与 AFC 数量有密切关联^[13]。目前,针对以排卵障碍为主要特征的不孕症患者,临床多会实施 ART 及促排卵治疗。ART 技术能满足广大不孕不育家庭的生育需求,但治疗期间部分女性可因应用过量超促排卵药而导致卵巢过度发育,并诱发 OHSS^[14]。OHSS 是一种以 AFC 数目增多、AMH 水平升高为典型特征的临床疾病,此病可严重影响 ART 治疗效果,并给患者生命安全造成一定威胁^[15]。

本研究结果显示,年龄、BMI、FSH、LH、AMH、扳机日 E₂、AFC、Gn 首次用药量、Gn 总用量、Gn 时间是影响不孕患者 ART 治疗中发生 OHSS 的独立因素。经 Logistic 多因素回归分析结果显示,年龄 <28 岁、BMI <20 kg/m²、LH ≥ 5 mIU/mL、扳机日 E₂水平 $>4\ 000$ pg/mL、AMH ≥ 4 ng/mL、AFC ≥ 20 个、Gn 首次用药量 >200 IU、Gn 总用量 $>3\ 000$ IU、Gn 时间 >10 d 为导致不孕患者 ART 期间发生 OHSS 的危险因素。除性激素水平紊乱及 AFC 数量增多等因素外,患者年龄过小、BMI 指数过低也是诱发 OHSS 的危险因素,考虑与年轻女性的体重较轻、身体素质较差、感染风险较高等原因相关^[16]。除上述客观原因

外, ART 中的 Gn 治疗情况也是影响疗效、增加 OHSS 发病风险的危险因素。研究^[17]表明,人绒毛促性腺激素(HCG)水平升高为导致 OHSS 的重要原因。超促排卵药会导致女性卵巢过度发育,当卵巢呈囊性增大时,随毛细血管通透性增强,大量内源性 HCG 渗漏至血管外部后,即可诱发 OHSS。规范 Gn 等促排卵药的用药剂量并严格控制用药时长或可实现对 OHSS 的有效预防。目前西医仅会对中度、重度 OHSS 实施扩容及抗凝治疗以预防血栓形成。医源性 OHSS 发病机制较为复杂,单纯依赖西医疗效欠佳,部分患者还可因此出现药物相关副反应^[18]。中医认为,OHSS 发病与脾虚、肾虚、气血凝滞等多种机制相关,脉络淤阻会进一步导致脏腑失调^[19]。针刺法为一种常见中医外治法,通过对特定穴位进行针刺刺激能产生疏经通络、活血化瘀之效果。雷薇等^[20]研究表明,对采用 ART 所致 OHSS 患者实施针刺及中药治疗可显著改善其临床症状。本研究结果显示,53 例 OHSS 患者经占针刺干预后的 LH、AMH、全胚冻存率均低于干预前,获卵数量高于干预前,提示在 ART 治疗期间实施中医针刺干预效果较好,与上述学者研究结论一致。

4 结论

年龄小、BMI 指数低、LH、AMH 水平高、AFC 数量多、Gn 用药量大、应用时间长以及扳机日 E₂ 水平高均为 ART 期间诱发 OHSS 的危险因素。在不孕患者接受 ART 治疗期间辅以针刺干预能显著改善 OHSS 患者的激素水平并降低 OHSS 所致全胚冷冻风险。

参考文献

[1] ROMEIRO J, CALDEIRA S. The human responses and nursing diagnoses of those living with infertility: a qualitative systematic review [J]. *Int J Nurs Knowl*, 2019, 30(3): 173-189.

[2] 黎欣盈, 张念樵, 钟筱华, 等. 人类辅助生殖技术应用的伦理问题及工作实践 [J]. *中国医学伦理学*, 2021, 34(7): 856-860.

[3] 付景丽, 丁秋霞, 黄燕. 人类辅助生殖技术的研究进展 [J]. *局解手术学杂志*, 2019, 28(5): 418-421.

[4] 陈丽萍, 刘芳, 林巧樱, 等. 辅助生殖技术中超促排卵对 PCOS 患者 AMH 水平及妊娠率的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(7): 849-853.

[5] 张孝东, 邓成艳, 黄学锋, 等. 中华医学会生殖医学分会: 2019 年辅助生殖技术数据报告 [J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(8): 1015-1021.

[6] 刘天楠, 边小慧, 段子博, 等. 中医药防治卵巢过度刺激综合症的临床研究进展 [J]. *河北中医*, 2020, 42(11): 1741-1745.

[7] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(8): 505-511.

[8] 李艳, 杨蕾, 杨玲竹. 高龄女性经辅助生殖技术受孕后单胎妊娠的围产结局 [J]. *临床医学*, 2019, 39(1): 23-26.

[9] 彭清妹, 周志军, 黄筱金. 体外受精或卵胞浆内单精子显微注射的 GnRH 拮抗剂方案中应用 rLH 与 rFSH 的有效性及安全性 Meta 分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(11): 958-963.

[10] AKEBI T, MATSUGAKI R, ONO T. Relationship between wearing a lead apron and work-related musculoskeletal disorders: a questionnaire survey of Japanese radiological technologists [J]. *Acta Med Okayama*, 2022, 76(5): 541-545.

[11] BEDENK J, VRTAČNIK-BOKAL E, VIRANT-KLUN I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(1): 89-100.

[12] 郭艳艳, 王秀妹, 王康. AMH 与 AFC 在预测卵巢子宫内膜异位囊肿排卵障碍患者临床妊娠中的应用 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(35): 4527-4529.

[13] 李苗苗, 苏至嘉, 薛蓓蓉. 针灸联合克罗米芬对卵巢储备功能下降患者窦卵泡计数血清学指标及中医证候积分的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(23): 4442-4446.

[14] 王甜, 莫少康, 王玲. 卵巢过度刺激综合症的基因组学研究进展 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(1): 208-211.

[15] GUAN S G, FENG Y Z, HUANG Y H, et al. Progesterone-primed ovarian stimulation protocol for patients in assisted reproductive technology: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 702558.

[16] 刘素芳. 人类辅助生殖技术对卵巢过度刺激综合征影响分析及其防治措施 [J]. *基因组学与应用生物学*,

2018, 37(12): 5552-5557.

[17] 刘聪, 李伟伟, 殷秀荣. 宫腔灌注人绒毛膜促性腺激素对行冻融胚胎移植的多囊卵巢综合征患者性激素水平和妊娠结局的影响[J]. 广西医学, 2021, 43(11): 1297-1300.

[18] 王慧芳, 万利静. 补肾化瘀法联合西药治疗卵巢过度刺激综合征 75 例[J]. 中医研究, 2020, 33(12): 13-15.

[19] 董丽, 连方, 吴海萃, 等. 连方辨治卵巢过度刺激综合

征经验[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 21-24.

[20] 雷薇, 方茜, 邹德庆. 针刺联合中药治疗辅助生殖技术致卵巢过度刺激综合征疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(5): 555-559.

[收稿日期: 2023-06-27]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]