

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.06.031

## 羟乙基淀粉预防卵巢过度刺激综合征的应用进展\*

王晓宁 综述,刁红录,张昌军<sup>△</sup> 审校

(湖北医药学院附属人民医院生殖医学中心/湖北省胚胎干细胞重点实验室,湖北十堰 442000)

**[摘要]** 卵巢过度刺激综合征(OHSS)是一种主要发生在辅助生殖技术促排卵时的自限性疾病,没有特异性疗法。近年来国内外有大量文献报道羟乙基淀粉溶液能够起到显著预防 OHSS 的作用。本文就近年羟乙基淀粉溶液预防 OHSS 的应用进展进行分析总结,基于目前对羟乙基淀粉溶液的研究,发现其对预防 OHSS 的效果是明确的,可以降低 OHSS 发生率及严重程度,且妊娠期使用对胎儿也是安全的。然而羟乙基淀粉溶液预防 OHSS 的使用尚缺乏适应证,所以在大量使用于临床前,仍需要质量高的随机对照研究来证实。

**[关键词]** 卵巢过度刺激综合征;羟乙基淀粉;预防医学

**[中图分类号]** R399.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)06-1018-03

随着“二孩生育政策”的到来,辅助生殖技术的应用也越来越广泛,伴随着超促排卵技术的应用,卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)等并发症的发生率也会随之增加。

OHSS 是人类辅助生殖技术促排卵过程中常见的一种医源性自限性疾病,虽然轻度的 OHSS 临床意义不大,但是重度 OHSS 可表现为毛细血管通透性增加,体液大量外渗至机体第三间隙,比如胸腔积液、腹水、弥漫性水肿和血液浓缩、低血容量,继发肾脏灌流量减少,肾脏近曲小管对盐和水分重吸收增加,导致尿量减少,甚至无尿,同时伴水电解质紊乱、氮质血症、低血容量休克,也引起血黏稠度增加,凝血功能障碍甚至血栓形成,严重时危及患者生命。OHSS 的发病机制尚不明确,目前普遍认为毛细血管通透性增加是其重要发病机制之一<sup>[1]</sup>;由于缺乏针对性强的有效治疗方法,预防远远较治疗更为重要;现有的预防措施主要有 Coasting 疗法、输注胶体液、清蛋白、终止周期等。近年来,有越来越多的文献报道羟乙基淀粉对预防 OHSS 有显著的作用,本文就近年羟乙基淀粉溶液预防 OHSS 的应用进展进行综述。

## 1 羟乙基淀粉预防 OHSS 的有效性

### 1.1 羟乙基淀粉预防 OHSS 的机制

OHSS 发病机制复杂,至今还没有完全阐明,主要病理特征是全身毛细血管通透性增加,从而导致血管内液体流向组织间隙,引起血液浓缩、水电解质平衡失调。卵巢肾素-血管紧张素-醛固酮系统、白细胞介素(IL)-1、血管内皮生长因子等多个因素都可能参与了 OHSS 的发病过程。研究发现 OHSS 患者的腹水和血清中 IL-8、IL-6、IL-2 等炎症因子水平明显升高。上述因子因有黏附和趋化中性粒细胞的作用,所以参与血管的生成,增加血管的通透性<sup>[2-3]</sup>。ABRAMOV 等<sup>[4]</sup>研究发

现重度 OHSS(参照 Golan 提出的 3 度 6 级分级标准)往往伴随着大量的清蛋白、IgG、IgA 等渗漏到腹腔,其相对分子质量为  $69 \times 10^3$ 、 $150 \times 10^3$ 、 $180 \times 10^3$ ,而相对分子质量大的 IgM( $\times 10^3$ )则几乎没有漏出,所以推测相对分子质量是限制 OHSS 中血清蛋白渗漏至血管外的主要因素。OHSS 的病理表现主要为毛细血管通透性增加,体液大量外渗至机体第三间隙,有效循环血容量降低,血液高凝浓缩,严重者可发生血栓性疾病,甚至危及生命<sup>[5]</sup>。鉴于以上观点,OHSS 发病机制与毛细血管渗漏综合征极为相似<sup>[6]</sup>,均为毛细血管通透性增加后,体液外渗导致的一系列并发症。

羟乙基淀粉溶液是一种类似糖原的多聚体,从支链淀粉中提取出来,是第三代羟乙基淀粉制剂,按相对分子质量可将羟乙基淀粉划为 3 类:高分子量羟乙基淀粉、中分子量羟乙基淀粉、低分子量羟乙基淀粉,相对分子质量分别为大于  $300 \times 10^3$ 、 $100 \times 10^3 \sim 300 \times 10^3$ 、小于  $100 \times 10^3$ 。其中低分子量羟乙基淀粉及高分子量羟乙基淀粉在临床应用均不理想,低分子量羟乙基淀粉在体内代谢的速度相对快,作用时间短,故效果差,高分子量羟乙基淀粉在体内代谢的速度慢,停留时间相对长,容易在体内堆积从而损害凝血功能。所以临床常用的是中分子量羟乙基淀粉,与清蛋白相比较,其相对分子质量大,不容易从血管漏出,静脉注射后停留在血管内时间长短合适,可以使血管内胶体渗透压增加,恢复血容量,改善微循环,血液高凝状态也能够逆转,还能够使红细胞聚集降低。羟乙基淀粉溶液降低 OHSS 发生率的作用机制除了借助于其分子量相对大,能够形成形状及大小合适的分子筛堵漏之外,羟乙基淀粉本身可以抑制机体表达炎症介质,减少炎症介质的释放,防止中性粒细胞黏

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31671565);湖北医药学院创新团队(2014CXX03, FDFR201604)。 作者简介:王晓宁(1987-),主治医师,硕士,主要从事生殖与遗传研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:289636115@qq.com。

附<sup>[7]</sup>。此外,羟乙基淀粉可以通过结合血管活性因子从而使其失活,改善毛细血管渗漏性,改善微循环,减轻炎性反应,从而纠正血流动力学失衡<sup>[8]</sup>。

针对 OHSS 的预防方法,RIZK 等<sup>[9]</sup>提出二级预防策略,其主要作用机制是通过调节血浆胶体渗透压的增加,达到减少液体从血管内向血管外渗漏的目的,恢复正常的血流动力学,还可以通过结合血管活性因子并使其失活达到预防 OHSS 发生的目的。其中主要方法包括静脉注射胶体如羟乙基淀粉、清蛋白等,但是考虑到清蛋白资源有限珍贵,价格比较高,而且作为生物制剂类药物他还可能诱发过敏、免疫排斥及病毒感染等风险;除此之外,作为小分子量的物质(清蛋白相对分子质量仅为  $69 \times 10^3$ ),容易渗漏至血管外,清蛋白漏出血管后在局部形成高渗透压状态,从而使水分从血管内流出到组织间隙,病情加重,故清蛋白不能完全阻止腹水形成。而贺斯作为中分子量羟乙基淀粉的代表,因其分子量大,很少从血管漏出至组织间隙,同时静脉注射后因其半衰期及分子量大可以使药物长时间保留在血管之中,血浆胶体渗透压升高后,水分从组织间隙流向血管内,补充血管内血容量,血液黏滞度下降,血液高凝状态得到改善。除了羟乙基自身分子量大小可以起到分子筛的作用外,YOUSSEF 等<sup>[10]</sup>发现羟乙基淀粉溶液在重度 OHSS 患者中应用能够结合血管活性因子,并使血管活性因子失活,改善毛细血管渗漏性,增加血浆胶体渗透压,防止血液从血管内渗漏至血管外,从而达到纠正血流动力学失衡的目的。而且根据目前文献报道,羟乙基淀粉副反应(如荨麻疹等)发生轻微且发生率低。王佩玉等<sup>[11]</sup>认为羟乙基淀粉其具有合适大小及形状的分子筛,有效防堵毛细血管漏,改善毛细血管渗漏综合征,同时可抑制炎症介质的表达及减少白细胞与内皮细胞的相互作用,改善微循环,减少内皮激活,降低内皮损伤,对重度 OHSS 发生有一定的预防作用。

**1.2 羟乙基淀粉预防 OHSS 的临床效果** 1998 年 KONIG 等<sup>[12]</sup>结果表明,贺斯干预组中重度 OHSS 发生率明显低于对照组(2.0% vs. 14.0%,  $P=0.031$ )。MATORRAS 等<sup>[13]</sup>在 2013 年对羟乙基淀粉、羟乙基淀粉联合卡麦角林预防重度 OHSS 发生进行对照研究中发现,两组在预防重度 OHSS 发生的作用是接近的,且妊娠率无差异。由此推断,羟乙基淀粉联合卡麦角林并没有更多的降低重度 OHSS 发生风险,在临床应用中可以单用羟乙基淀粉同样可以达到预防 OHSS 发生的目的。2001 年 ABRAMOV 等<sup>[14]</sup>发现,清蛋白降低重度 OHSS 发病率的效果较羟乙基淀粉差,但其仅纳入 16 例患者,结果有待商榷。KIESEWETTER 等<sup>[15]</sup>研究发现,贺斯红细胞“泥塞现象”有减轻的效果,可以使低血液黏度降低,羟乙基淀粉通过

改善血液流变学相关指标,从而达到改善微循环的目的。YOUSSEF 等<sup>[16]</sup>在 2016 年对 1 867 例接受辅助生殖技术助孕的妇女进行 OHSS 发生的相关研究中证实,清蛋白、羟乙基淀粉、甘露醇在预防中重度 OHSS 均有一定效果,当未治疗组 OHSS 发生率为 12% 时,接受清蛋白治疗组 OHSS 发生率为 9%;当未治疗组发生率为 16% 时,接受羟乙基淀粉治疗组 OHSS 发生率为 5% 时;当未治疗组 OHSS 发生率为 52% 时,接受甘露醇治疗组 OHSS 发生率为 29%。在 2016 年的一项 Meta 分析<sup>[17]</sup>中通过对阿司匹林、清蛋白、羟乙基淀粉、卡麦角林<sup>[18]</sup>、二甲双胍、钙剂<sup>[19]</sup>、VEGF 受体拮抗剂<sup>[20]</sup>等的对比中发现,羟乙基淀粉是所有预防重度 OHSS 用药中效果最好的,价格便宜且用药安全性高,可能作为预防 OHSS 的优选药物。总之,目前的研究并不认为清蛋白在预防重度 OHSS 发生有积极作用,但部分研究认为羟乙基淀粉有预防重度 OHSS 发生的效果<sup>[21-22]</sup>。尽管很多研究证实羟乙基淀粉在预防中重度 OHSS 的效果是明确的,但是 2016 年 TANG 等<sup>[23]</sup>在对 14 篇 RCT 报道的分析研究中发现,与其他药物(如多巴胺)比较,羟乙基淀粉在预防中重度 OHSS 发生中并无明显优势。目前,对于羟乙基淀粉在预防 OHSS 发生中的疗效方面,可以明确其能够起到预防作用,但是相对于其他药物,羟乙基淀粉的预防作用是否是最好的,仍需要大样本的数据研究来证实其有效性。当然,也有研究者<sup>[24-26]</sup>的研究结果不支持羟乙基淀粉溶液可有效降低重度 OHSS 发生率这一论点,造成研究结果不同的主要原因是 OHSS 的分级类型繁多和各研究采用的分级标准不同,从而导致研究结果发生偏倚。

## 2 羟乙基淀粉的临床安全性

按照羟乙基淀粉药物使用说明书,每日剂量及输注速度应根据患者失血量、血液动力学参数的维持或恢复及稀释效果确定。没有心血管或肺功能危险的患者使用胶体扩容剂时,红细胞压积应不低于 30%。每日最大剂量按体质量 50 mL/kg。根据患者的需要,本品在数日内可持续使用,治疗持续时间取决于低血容量持续的时间和程度,以及血液动力学参数和稀释效果。目前现有的研究中<sup>[15-17, 21-22]</sup>羟乙基淀粉的使用剂量一般为 250~1 000 mL,并没有发现在使用羟乙基淀粉预防 OHSS 发生时出血不良反应的情况,可能与羟乙基淀粉在预防 OHSS 发生时用量不大有关。羟乙基可以通过改善血液流变学指标改善微循环,改善孕妇胎盘供血,有利于孕期胎儿循环,改善胎儿氧供,故孕期用药相对安全。羟乙基淀粉的分子结构与糖原非常相似,故过敏反应发生率低,与清蛋白比较,羟乙基淀粉溶液价格便宜,且不属于生物制剂,可以减少或避免生物制剂类药物引起的潜在的过敏、免疫排斥及病毒感染等风险;根据文献报道,羟乙基淀粉

不良反应轻微且发生率低,临床使用相对安全。但中分子量的羟乙基淀粉溶液如果长期大量的使用,容易引起皮肤瘙痒(顽固性)等症状。中分子量羟乙基淀粉溶液不良反应主要包括过敏及影响凝血、肾功能等。然而,相对于其他胶体中分子量羟乙基淀粉溶液引起的过敏反应发生率较低,目前尚少见有发生致死性过敏反应的报道<sup>[27]</sup>。然而除了在生殖助孕领域研究羟乙基淀粉之外,其他学科对于羟乙基淀粉使用的安全性方面也做了很多研究,对于其使用的安全性目前仍无定论。在 2014 年欧洲多名学者联合发表声明中提到,鉴于目前临床报道的因休克等原因使用羟乙基淀粉有可能增加肾脏功能不全的远期并发症的风险,强烈建议停止使用羟乙基淀粉<sup>[28]</sup>。2018 年 MARGRAF 等<sup>[29]</sup>在研究小鼠全身炎症反应中,羟乙基淀粉可以增加血管的稳定性,对于羟乙基淀粉使用后继发的肾功能不全并没有确切的证据。OH 等<sup>[30]</sup>在 2018 年进行的对羟乙基淀粉的安全性研究中发现,尽管羟乙基淀粉组的肾损害的风险较对照组升高,但是没有统计学差异,所以不能证明羟乙基淀粉使用后一定会造成肾脏损伤。

综上所述,国内外对羟乙基淀粉的研究已经成熟,其可以降低 OHSS 发生率及严重性,且妊娠期间使用羟乙基淀粉对胎儿也是安全的。但是由于 OHSS 的分级类型繁多和各研究采用的分级标准不同,从而导致现有的研究结果并不完全一致,在后期的临床研究中仍需按照规范的分标准进行大量的研究。

## 参考文献

- GOMEZ R, SOARES S R, BUSSO C, et al. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Semin Reprod Med*, 2010, 28(6): 448-457.
- 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.
- CHEN S U, CHOU C H, LIN C W, 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.
- ABRAMOV Y, NAPARSTEK Y, ELCHALAL U, et al. Plasma immunoglobulins in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Fertil Steril*, 1999, 71(1): 102-105.
- DELVIGNE A, ROZENBERG S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) [J]. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(1): 77-96.
- LEVIN I, GAMZU R, HASSON Y, et al. Increased erythrocyte aggregation in ovarian hyperstimulation syndrome: a possible contributing factor in the pathophysiology of this disease[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(5): 1076-1080.
- 郭莉, 张晓霞. 羟乙基淀粉溶液对卵巢过度刺激综合征的预防作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2016, 42(6): 1147-1150.
- 倪亚莉, 柴三明. 羟乙基淀粉溶液预防卵巢过度刺激综合征的系统评价[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(7): 539-542.
- RIZK B. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Genetics of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(1): 14-27.
- YOUSSEF M, AL-INANY H G, EVERS J L, et al. Intravenous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(2): CD001302.
- 王佩玉, 赵军招. 中药和万汶在预防卵巢过度刺激综合征中的临床应用比较[J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(2): 104-109.
- KONIG E, BUSSEN S, SUTTERLIN M, et al. Prophylactic intravenous hydroxyethyl starch solution prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study[J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(9): 2421-2424.
- MATORRAS R, ANDRES M, MENDOZA R, et al. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: randomized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and hydroxyethyl starch[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(2): 439-443.
- ABRAMOV Y, FATUM M, ABRAHAMOV D, et al. Hydroxyethylstarch versus human albumin for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(6): 1228-1230.
- KIESEWETTER H, BLUME J, JUNG F, et al. Haemodilution with medium molecular weight hydroxyethyl starch in patients with peripheral arterial occlusive disease stage IIb[J]. *J Intern Med*, 1990, 227(2): 107-114.
- YOUSSEF M A, MOURAD S. Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Coch Datab Syst Rev*, 2016(8): CD001302.
- GUO J L, ZHANG D D, ZHAO Y, et al. Pharmacologic interventions in preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19093.
- MOURAD S, BROWN J, FARQUHAR C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews[J]. *Coch Datab Syst Rev*, 2017, 1: CD012103.
- EL-KHAYAT W, ELSADEK M. Calcium infusion for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a double-blind randomized controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(1): 101-105.
- NAREDI N, TALWAR P, SANDEEP K. VEGF antagonist for the prevention of ovarian hyper-(下转第 1024 页)

1543(3):280-289.

- [25] SHEN W Z, LU K L, WANG J W, et al. Activation of mTOR signaling leads to orthopedic surgery-induced cognitive decline in mice through  $\beta$ -amyloid accumulation and tau phosphorylation[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4):3925-3934.
- [26] PLANEL E, RICHTER K E, NOLAN C E, et al. Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(12):3090-3097.
- [27] XIAO H B, RUN X Q, CAO X, et al. Temperature control can abolish anesthesia-induced tau hyperphosphorylation and partly reverse anesthesia-induced cognitive impairment in old mice[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 67(7):493-500.
- [28] TOURNISSAC M, VANDAL M, FRANÇOIS A, et al. Old age potentiates cold-induced tau phosphorylation: linking thermoregulatory deficit with Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 50(1):25-29.
- [29] HUANG C X, NG O T, HO Y S, et al. Effect of continuous propofol infusion in rat on Tau phosphorylation with or without temperature control[J]. *J Alzheim Dis*, 2016, 51(1):213-226.
- [30] SKREDE K, WYLLER T B, WATNE L O, et al. Is there a role for monocyte chemoattractant protein-1 in delirium? Novel observations in elderly hip fracture patients[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8:186.
- [31] JIANG P, LING Q, LIU H B, et al. Intracisternal admin-

istration of an interleukin-6 receptor antagonist attenuates surgery-induced cognitive impairment by inhibition of neuroinflammatory responses in aged rats[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3):982-986.

- [32] GEMPP E, LOUGE P, DE MAISTRE S, et al. Neuron-specific enolase and S100B protein levels in recreational scuba divers with neurological decompression sickness[J]. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 2014, 44(1):26-29.
- [33] SAHANI M H, ITAKURA E, NOBORU M. Expression of the autophagy substrate SQSTM1/p62 is restored during prolonged starvation depending on transcriptional up-regulation and autophagy-derived amino acids[J]. *Autophagy*, 2014, 10(3):431-441.
- [34] ZHANG X M, ZHOU Y F, XU M M, et al. Autophagy is involved in the sevoflurane Anesthesia-Induced cognitive dysfunction of aged rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153505.
- [35] FERNANDEZ A F, LOPEZ-OTIN C. The functional and pathologic relevance of autophagy proteases[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1):33-41.
- [36] KRAYCHETE D C, SAKATA R K, LANNES L D, et al. Postoperative persistent chronic pain: what do we know about prevention, risk factors, and treatment[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2016, 66(5):505-512.

(收稿日期:2018-10-28 修回日期:2018-12-25)

(上接第 1020 页)

stimulation syndrome: Current status[J]. *Med J Armed Forces India*, 2014, 70(1):58-63.

- [21] JEE B C, SUH C S, KIM Y B, et al. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 70(1):47-54.
- [22] 王兰, 赵义清. 卵巢过度刺激综合征临床相关研究进展[J]. *发育医学电子杂志*, 2015, 3(2):116-120.
- [23] TANG H, MOURAD S, ZHAI S D, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Coch Datab Syst Rev*, 2016, 11:CD008605.
- [24] JEE B C, SUH C S. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyper stimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 70(1):47-54.
- [25] VENETIS C A, KOLIBIANAKIS E M. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyper stimulation syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Fertile Sterile*, 2011, 95(1):162-164.

[26] 赵玲玲, 樊丽莎. 多囊卵巢综合征的诊断学现状[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(1):162-164.

- [27] LAXENAIRE M C, CHARPENTIER C, FELDMAN L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1994, 13(3):301-310.
- [28] BELLOMO R, BION J, FNFER S, et al. Open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(3):595-600.
- [29] MARGRAF A, HERTER J M, KUEHNE K, et al. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycolyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):111.
- [30] OH H W, LEE J H, KIM J T. Safety of hydroxyethyl starch 130/0.4 in paediatric cardiac patients - a reply[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(5):651-652.

(收稿日期:2018-10-12 修回日期:2018-12-26)