

## 体外受精 - 胚胎移植后卵巢过度刺激综合征并发脑梗死 1 例报道

张菲菲,石向群

兰州军区兰州总医院,甘肃省兰州市 730050

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.04.016

卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 是控制性卵巢刺激 (controlled ovarian hyperstimulation, COS) 过程中最常见并发症,其发生率为 8.4% ~ 23.0%,患者血液因持续处于高凝状态,可导致血栓形成,其中脑血栓是其最严重并发症。目前,此类病例在国内外罕有报道。2014 年 11 月 25 日我院收治 1 例体外受精 - 胚胎移植术 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 后并发 OHSS 致大面积脑梗死患者。现报道如下。

## 1 临床资料

患者,女,33 岁,因双侧输卵管狭窄就诊于我院接受 IVF-ET 治疗,给予“曲唑片、重组促卵泡素  $\beta$  注射液、注射用绒促性素、重组人绒促性素注射液”等药物促排卵治疗 10 d,成功诱导 20 个成熟卵母细胞,并成功转移 3 个胚胎于患者体内,术后 1 d 患者突感下腹胀痛,于 2014 年 11 月 25 日就诊于我院。入院诊断:①IVF-ET 术;②OHSS。

入院查体:生命体征平稳。心肺正常。腹膨隆,移动性浊音阳性。妇检:子宫增大如孕 40 d,有漂浮感,双附件区可触及拳头大小包块。B 超示左、右侧腹腔及盆腔内分别探及无回声区域,双侧卵巢增大。行腹腔穿刺术,抽出茶色液体 3000 ml,随即给予扩容、人血白蛋白等对症治疗。11 月 26 日突发意识障碍、失语、右侧偏瘫,遂立即给予 CRRT、脱水降颅压等治疗,患者病情仍持续恶化。查头颅 MRI:左侧额颞顶叶多发大面积脑梗死 (图 1A 和图 1B)。CTA:左侧大脑中动脉 M1 段以远管腔闭塞 (图 1C)。全脑血管造影 (DSA):左侧大脑中动脉完全闭塞 (图 1D),手术过程中行溶栓治疗

失败,随即给予开颅去骨瓣减压术。

2014 年 11 月 28 日患者进入深昏迷状态,脑干反射基本全消失,无自主呼吸。查经颅多普勒 (transcranial Doppler, TCD) 检查:右侧大脑中脉阻力指数较高、左侧大脑中动脉未探及血流信号,遂放弃行坏死脑组织清除、减压手术。脑电图 (EEG):双侧大脑半球可见极不规则的低电压慢活动,提示脑功能丧失。双上肢体感诱发电位示:双侧 N9 存在,双侧 N13、P14、N18、N20、P25 消失,符合脑死亡改变。鉴于患者持续不可逆深昏迷,脑干反射全无,自主呼吸停止,符合脑死亡临床标准,结合复查 EEG 呈静息电位及体感诱发电位结果,符合脑死亡确认标准。结合临床标准 + 确认标准最终诊断患者脑死亡成立。

## 2 讨论

脑血管栓塞是目前为止 IVF-ET 后罕见严重并发症<sup>[1,2]</sup>。研究发现 75% 是静脉源性,25% 是动脉源性<sup>[3,4]</sup>。目前对于 IVF-ET 后血栓形成病理机制仍不十分清楚。已知 IVF-ET 多采用激素诱导排卵法,因此考虑与促排卵药物应用可能有关。IVF-ET 过程中超生理剂量雌激素产生,导致凝功能改变<sup>[5]</sup>,且与凝血酶产生和纤维素形成增加有关,而与纤维蛋白溶解减少、纤维蛋白网状结构改变无关<sup>[5]</sup>。推测应用较低剂量激素长程控制诱导排卵可能会降低血管栓塞事件,但具体剂量仍缺乏相关研究,需要进一步探索。

多数研究证实 IVF-ET 后并发 OHSS,发生率为 8.4% ~ 23%<sup>[6]</sup>,其中 2/3 诱导排卵相关栓塞事件与其相关<sup>[7]</sup>。研究发现,大多数 OHSS 患者平均动脉压下降,约 16.6 mmHg<sup>[8]</sup>,影响器官功能,如肝

收稿日期:2016-12-19;修回日期:2017-07-25

作者简介:张菲菲(1990-),女,硕士研究生,主要从事癫痫发作性疾病的研究。

通信作者:石向群(1962-),男,博士后,教授,主任医师,主要从事脑血管病及发作性疾病临床研究。E-mail:shixq\_2003@163.com。

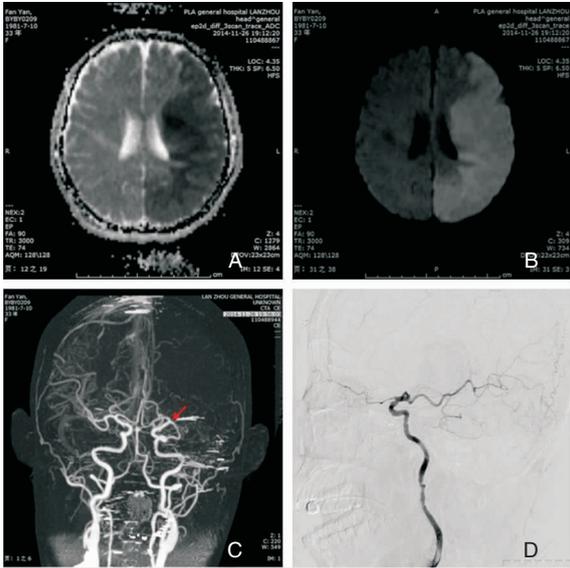


图1 影像学所示

注:A: MRI-ADC 示左侧额颞顶叶低信号;B: MRI-FLAIR 示左侧额颞顶叶明显高信号;C: CTA 示左侧大脑中动脉 M1 段以远管腔未见显影(红色箭头);D: DSA 示左侧大脑中动脉 M1 段以远管腔未见显影。

脏灌注不足致合成能力下降,尤其是抗凝血因子首先消耗殆尽<sup>[9]</sup>。另外,OHSS 患者均有第三间隙液体累积,考虑与 VEGF 表达有关<sup>[10,11]</sup>。推测 OHSS 可能是诱发 IVF-ET 后血栓形成的主要病因。然而,并不是所有血管栓塞性疾病都与 OHSS 相关,也并不是所有的 OHSS 患者都发生栓塞。

研究报道,IVF-ET 后增加血栓形成的一些潜在因素发生了变化,如抗凝血酶 III<sup>[12]</sup>、蛋白 C<sup>[13]</sup>、蛋白 S 缺乏<sup>[14]</sup>和 FV 突变<sup>[15]</sup>等。Kodama 等<sup>[16]</sup>证实促排卵药物可使凝血-抗凝血 III 复合物、抗纤维蛋白溶酶复合物、血小板、D-二聚体浓度升高。Eli Westerlund 等<sup>[5]</sup>发现 IVF-ET 患者血清 FVIII、纤维蛋白原、VWF 水平显著增加。提示预防这些潜在因素或许能够降低 IVF-ET 后血栓性事件的发生,这也为预防恶性栓塞事件提供新的契机。

总之,对于 IVF-ET 后并发血管栓塞机制仍不十分清楚。大多研究证实其可能与 IVF-ET 后并发 OHSS 及相关细胞因子、体内凝血系统、激素水平变化相关。因此,能够早期预防相关因素可能是降低血栓相关事件的关键。目前仍需要各学科专家密切配合,早期诊断,最小化血栓事件潜在致命性结局。

参考文献

[1] Zhao Jing MD, Li Yanping. Middle cerebral artery thrombosis

after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report [J]. Fertility and Sterility, 2011, 95(7): 13-15.

[2] Girolami A, Scandellari R, Tezza F, et al. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature [J]. Thrombolysis, 2007, 24: 169-174.

[3] Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Upper limb thrombosis associated with assisted conception treatment [J]. Hum Reprod, 1998, 12: 2174-2175.

[4] Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report [J]. Hum Reprod, 2005, 20: 3307-3312.

[5] Westerlund E, Henriksson P, Wallén H, et al. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis [J]. Thromb Res, 2012, 130: 649-653.

[6] Qazi A, Nazir A, Qazi MP. Ischaemic Stroke with Ovarian Hyperstimulation Syndrome [J]. J Pak Med Assoc, 2008, 58(7): 411-413.

[7] Belaen B, Geerinckx K, Vergauwe P, et al. Internal jugular vein thrombosis after ovarian stimulation [J]. Hum Reprod, 2001, 16: 510-512.

[8] Balasch J, Arroyo V, Fábregues F, et al. Neurohormonal and hemodynamic changes in severe cases of the ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Ann Intern Med, 1994, 121: 27-33.

[9] Fábregues F, Balasch J, Ginès P, et al. Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94: 994-999.

[10] 赵海波,何娅绒,李爱莉,等.白细胞介素-18及血管内皮生长因子对卵巢过度刺激综合征的预测价值[J].中国医师杂志,2009,11(2):208-209.

[11] Yamamoto S, Konishi I, Tsuruta Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) during folliculogenesis and corpus luteum formation in the human ovary [J]. Gynecol Endocrinol, 1997, 11: 371-381.

[12] Kligman I, Noyes N, Benadiva C, et al. Massive deep vein thrombosis in a patient with antithrombin III deficiency undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization [J]. Fertil Steril, 1995, 63: 673-676.

[13] Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C [J]. Nature, 1994, 369: 64-67.

[14] Thomas RV, Reid W, Pery DJ. Internal jugular vein thrombosis following in-vitro fertilization in a woman with protein S deficiency and heterozygosity for the prothrombin 30UTR mutation, despite anticoagulation with heparin [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2001, 12: 487-489.

[15] Ergas D, Levin D, Elbirt D, et al. Internal Jugular vein thrombosis following mild ovarian hyperstimulation syndrome in women with factor V Leiden mutation [J]. Am J Med Sci, 2006, 332(3): 131-133.

[16] Kodama H, Fukuda J, Karube H, et al. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Fertil Steril, 1997, 66(3): 417-424.