

辅助生殖患者卵巢过度刺激综合征管理的最佳证据总结

贺 钰,王紫莲,张永美,江雪纯,沈翔玲,徐美玲,韦 群

浙江大学医学院附属邵逸夫医院生殖医学中心,浙江 杭州 310016

[摘要] **目的:** 总结辅助生殖技术治疗患者卵巢过度刺激综合征管理的最佳证据,为医护人员管理卵巢过度刺激综合征提供循证依据。**方法:** 系统检索 UpToDate、BMJ Best Practice、世界卫生组织(WHO)网站、国际指南协作网(GIN)、英国国家医疗保健优化研究所(NICE)网站、美国国立指南网、美国生殖医学会(ASRM)网站、纽约科学院(NYAS)网站、澳大利亚乔安娜布里格斯研究所(JBI)循证卫生保健中心数据库、Cochrane Library、CINAHL、PubMed、万方数据、中国知网和中国生物医学文献数据库中辅助生殖技术治疗患者卵巢过度刺激综合征管理有关的证据,包括指南、临床决策、最佳临床实践、系统评价、专家共识、证据总结及相关原始研究。检索时限为建库至2024年5月31日。两名受过循证护理培训的研究人员独立进行文献质量评价,出现分歧时由第三名循证护理专家进行判断,最终决定纳入或剔除文献。**结果:** 共纳入15篇文献,经质量评价后剔除1篇,剩余14篇包括5篇指南、3篇系统评价、2篇专家共识、1篇证据总结和UpToDate中的3篇。最终得到包括风险评估、病情监测、早期预防、制度管理、健康教育五个方面共27条最佳证据。**结论:** 医护人员应早期开展卵巢过度刺激综合征的监测和预防,为患者提供个性化治疗方案,促使治疗资源得到合理配置,以提升对卵巢过度刺激综合征患者的有效管理。



[关键词] 卵巢过度刺激综合征;辅助生殖技术;管理;证据总结

[中图分类号] R715 **[文献标志码]** A

The best evidence for the management of ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing assisted reproductive therapy

HE Yu, WANG Zilian, ZHANG Yongmei, JIANG Xuechun, SHEN Xuling, XU Meiling,

收稿日期(Received):2024-07-30 接受日期(Accepted):2024-09-10 网络预发表日期(Online):2024-09-23

基金项目(Funding):浙江省中医药科技计划(2024ZF100);浙江省医药卫生科技计划(2024KY112)

第一作者(First author):贺 钰,护师,主要从事生殖管理研究;E-mail:heyu1945@126.com;https://orcid.org/0000-0003-4659-7124

通信作者(Corresponding author):韦 群,副主任护师,主要从事生殖医学管理等研究;E-mail:weiq@srrsh.com;https://orcid.org/0009-0006-2563-4052

WEI Qun (*Reproductive Medicine Center, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China*)

Corresponding author: WEI Qun, E-mail: weiq@srrsh.com, <https://orcid.org/0009-0006-2563-4052>

[**Abstract**] **Objective:** To summarize the best evidence for the management of ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing assisted reproductive therapy. **Methods:** Evidence related to the management of ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing assisted reproductive therapy, including guidelines, clinical decision, best clinical practice, systematic evaluation, expert consensus and evidence summary and related original research were systematically searched in UpToDate, BMJ Best Practice, World Health Organization (WHO) website, Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) website, National Guidelines website, American Society for Reproductive Medicine (ASRM) website, New York Academy of Sciences (NYAS) website, Joanna Briggs Institute (JBI) database, Cochrane Library, CINAHL, PubMed, Wanfang database, CNKI, and China Biomedical Literature Database from inception to May 31, 2024. Two researchers independently evaluated the quality of the literature, and a senior researcher made the final decision for literature inclusion. **Results:** A total of 15 articles were included in the study. Following quality assessment, one article was excluded. The remaining 14 articles included 5 practice guidelines, 3 systematic reviews, 2 expert consensuses, 1 evidence summary, and 3 from UpToDate. Ultimately, 27 pieces of evidence were identified across five key aspects: risk assessment, disease monitoring, early prevention, institutional management and health education. **Conclusion:** The updated evidence indicates that the monitoring and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome should start early, personalized treatment plans should be provided for patients, and the rational allocation of treatment resources needs to be promoted to enhance effective management of ovarian hyper-stimulation syndrome.

[**Key words**] Ovarian hyperstimulation syndrome; Assisted reproductive technology; Management; Evidence summary

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2024, 53(5): 632-640.]

[**缩略语**] 卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS); 乔安娜布里格斯研究所(Joanna Briggs Institute, JBI); 世界卫生组织(World Health Organization, WHO); 国际指南协作网(Guidelines International Network, GIN); 英国国家医疗保健优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE); 美国生殖医学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM); 纽约科学院(New York Academy of Sciences, NYAS); 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG); 促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)

辅助生殖技术包括促排卵、取卵和胚胎移植等过程^[1]。在促排卵和新鲜胚胎移植过程中,患者对控制性卵巢刺激易产生过度反应,从而引发

OHSS^[2]。研究表明,OHSS的发生率约为30%,按严重程度可分为轻度、中度、重度,严重时可出现腹水、腹腔室隔综合征、肾功能障碍、急性呼吸窘

迫综合征、血栓栓塞性疾病和血液动力学不稳定等并发症,严重影响患者的身心健康,不利于辅助生殖技术治疗结果^[3]。为了减轻患者痛苦,帮助患者顺利通过辅助生殖技术治疗实现妊娠,医护人员应对患者的OHSS尽早开展评估和管理。目前,已有一些针对辅助生殖技术治疗患者OHSS评估的证据总结、OHSS预防和治疗的临床指南^[4-5],对临床管理具有一定借鉴作用。国内临床上针对此类患者的干预研究较少,现有证据比较分散,暂未形成统一的管理规范,因此,本研究拟通过检索国内外采用辅助生殖技术治疗患者OHSS管理的高质量证据,将内容进行提取和归整,以便为OHSS患者临床管理提供循证依据。本研究已在复旦大学循证护理中心注册(ES20233888)。

1 资料与方法

1.1 研究问题确立

采用澳大利亚JBI循证卫生保健中心的PIPOST模式构建应用辅助生殖技术治疗患者OHSS管理的循证问题,以获取最佳证据。目标人群P(population)即OHSS患者;干预措施I(intervention)即OHSS的预防、评估、监测和干预;证据实施者P(professional)包括临床管理者、临床医生、临床护士、患者及家属;证据应用结局O(outcome)即应用辅助生殖技术治疗周期患者OHSS发生率及发生人数、OHSS住院率、住院时间、胚胎移植取消率、护理满意度、焦虑抑郁评分;证据应用地点S(setting)即生殖科、妇科的门诊或病房;证据类型T(type of evidence)包括指南、临床决策、最佳临床实践、系统评价、专家共识、证据总结及相关原始研究。

1.2 证据检索

基于“6S”证据资源金字塔模型,自上而下进行系统检索。检索资源包括UpToDate、BMJ Best Practice、WHO网站、GIN、NICE网站、美国国立指南网、ASRM网站、NYAS网站、澳大利亚JBI循证卫生保健中心数据库、Cochrane Library、CINAHL、PubMed、万方数据、中国知网和中国生物医学文献数据库。以“assisted reproductive techniques/reproductive medicine/reproductive techniques/in vitro fertilization/fertilization in vitro/intracytoplasmic sperm injections/test-tube babies/ovulation induction/oocyte retrieval/embryo transfer”“ovarian hyperstimulation

syndrome/ovarian hyperstimulation/superovulation”“nursing/management/risk evaluation”为英文检索词。以“辅助生殖/体外受精-胚胎移植/卵胞质内单精子注射/取卵/胚胎移植”“卵巢过度刺激/卵巢过度刺激综合征/超排卵”“护理/管理/风险评估”为中文检索词。检索时限为建库至2024年5月31日。

1.3 证据的纳入和排除标准

纳入标准:①研究对象为接受辅助生殖技术治疗的患者;②涉及对患者进行OHSS管理的研究;③结局指标包括辅助生殖技术治疗周期患者OHSS发生率及发生人数、OHSS住院率、住院时间、胚胎移植取消率、护理满意度、焦虑抑郁评分;④研究类型为指南(相同主题选取最新版)、临床决策、最佳临床实践、系统评价、专家共识、证据总结及相关原始研究;⑤语种为英文或中文。排除标准:①重复发表文献;②翻译版本文献;③无法获得原始文献。

1.4 文献质量评价

指南采用临床指南研究与评价系统(AGREE II)进行质量评价^[6]。该系统分为范围和目的、利益相关者的参与、开发的严谨性、演示的清晰度、适用性、编辑独立性等六个领域共23个条目。条目采用七级利克特量表计分,质量非常出色计7分,缺乏信息或质量差计1分,质量不完全符合标准时根据具体情况计2~6分。各领域标准化百分比(%)=(实际得分-最低可能得分)/(最高可能得分-最低可能得分)×100%。推荐依据:全部领域标准化百分比均超过60%为强烈推荐(A级);3个及以上领域标准化百分比为30%~60%为推荐(B级);3个及以上领域标准化百分比低于30%为不推荐(C级)。

系统评价采用澳大利亚JBI循证卫生保健中心系统评价方法学质量评价工具(AMSTAR 2)进行评价^[7]。该量表包含16个条目,对每个条目分别进行“是”、“否”、“部分是”的评价。被评价的文献不存在或只有一个非关键条目(关键条目2、4、7、9、11、15)缺陷为质量较高文献;文献有多个缺陷但不影响结果准确性为质量中等文献;文献存在严重缺陷以致可能无法保证结果准确性,或者有多个关键缺陷、结果意义很低,为质量较低文献。

专家共识采用澳大利亚JBI循证卫生保健中

心专家共识的质量评价工具进行评价^[8]。该评价工具包括6个条目,对每个条目分别进行“是”、“否”、“不适用”、“不清楚”的评价。

证据总结采用CASE(Critical Appraisal for Summaries of Evidence)工具进行评价^[9],涉及主题、方法、内容和应用等四个领域共10个条目,对每个条目分别进行“是”、“不完全是”、“完全不是”的评价。纳入标准:方法和内容领域所有评价条目中评价结果为“完全不是”的条目在3个及以下,且评价结果为“不完全是”的条目占比低于30%;排除标准:所有评价条目中“完全不是”的条目超过5个,或“不完全是”的条目占比在60%及以上。

临床决策、最佳临床实践追溯到证据的原始文献,根据原始文献的文献类型进行质量评价。

两名受过循证护理培训的研究人员独立进行文献质量评价,共同讨论评价结果。出现分歧时由第三名循证护理专家进行判断,最终决定纳入或者剔除。当评价结论存在冲突时,遵循高质量证据优先、循证证据优先、国内高质量指南及权威文献优先的原则。

1.5 最佳证据的等级及推荐级别

采用内容分析法,由两名研究人员从文献中独立遴选并汇总辅助生殖技术治疗患者OHSS管理的最佳证据。提取的所有证据参照澳大利亚JBI循证卫生保健中心证据推荐级别系统(2014)^[10],根据研究设计类型对纳入的证据进行级别划分,针对指南和系统评价中提取的证据需追溯到原始文献后再进行评级。1级为随机对照试验/其他试验性研究,2级为类实验研究,3级为观察性-分析性研究,4级为观察性-描述性研究,5级为专家意见或基础研究。根据证据的可行性、临床适宜性、证据的临床意义、应用的有效性确定推荐级别,划分为A级推荐和B级推荐(强推荐和弱推荐)。对两名研究人员提取的证据进行整合时,若推荐的内容互补,则按照语言逻辑将证据合并;若内容独立,则作原

始保留;若内容冲突,则由第三名研究人员参与讨论,追溯不同证据的来源,选择年代新、证据级别高的证据,最终形成一致结论。

2 结果

2.1 纳入文献的一般资料

初步检索共获取文献481篇,排除重复文献35篇,阅读题目和摘要后排除文献428篇,阅读全文后排除研究类型和内容不符的文献6篇,初步纳入文献12篇,包括指南5篇^[4, 11-14],系统评价4篇^[15-18],专家共识2篇^[19-20]、证据总结1篇^[5]。另外,纳入UpToDate中文献3篇^[21-23]。最终共纳入15篇文献。纳入文献的一般特征见表1。

2.2 文献质量评价结果

2.2.1 指南的质量评价结果 本研究共纳入5篇指南。指南在范围和目的、利益相关者的参与、开发的严谨性、演示的清晰度、适用性、编辑独立性等六个领域的得分及推荐级别见表2。

2.2.2 系统评价的质量评价结果 本研究纳入的4篇系统评价中,2篇质量较高,所有评价条目

表1 纳入文献特征一览
Table 1 Characteristics of included studies

序号	文献作者	发表年份	证据类型	证据主题
1	美国生殖医学会 ^[4]	2024	指南	中重度OHSS的预防和治疗
2	英国皇家妇产科学院 ^[11]	2016	指南	轻度、中度和部分重度OHSS的门诊管理
3	ESHRE卵巢刺激指南小组等 ^[12]	2020	指南	辅助生殖技术治疗OHSS的预防和管理
4	Humaidan等 ^[13]	2010	指南	OHSS的预防
5	Corbett等 ^[14]	2014	指南	OHSS的预防
6	Gebriel等 ^[15]	2018	系统评价	重度OHSS的门诊处理
7	Palomba等 ^[16]	2023	系统评价	预防或减少OHSS的发生率和严重程度的干预措施
8	Nastri等 ^[17]	2015	系统评价	OHSS的病理生理学、分期、预测和预防
9	Mourad等 ^[18]	2017	系统评价	辅助生殖技术治疗周期中预防OHSS的干预措施
10	Boothroyd等 ^[19]	2015	专家共识	OHSS的预防和诊断共识
11	刘风华等 ^[20]	2015	专家共识	OHSS的诊断及处理共识
12	吴祝凤 ^[5]	2023	证据总结	OHSS的风险评估
13	Busso等 ^[21]	2023	—	OHSS的病因、临床表现及诊断
14	Busso等 ^[22]	2024	—	OHSS的预防
15	Busso等 ^[23]	2023	—	OHSS的管理

—:UpToDate文献。OHSS:卵巢过度刺激综合征;ESHRE:欧洲人类生殖与胚胎学会。

结果均为“是”,予以纳入^[16-17];1篇未使用合适的统计学方法合并研究结果(关键条目11),未对纳入研究的偏倚风险进行分析(非关键条目13),其余条目结果均为“是”,该研究设计较为完整,质量尚可,予以纳入^[18];1篇系统评价在关键条目2、9、11和非关键条目5、6、12均被判定为“否”,可能无法保证结果准确性,质量较低,予以剔除^[15]。

2.2.3 专家共识的质量评价结果 本研究共纳入专家共识2篇。其中一篇由澳大利亚生殖内分泌与不孕症共识专家小组发布^[19],另一篇由中华医学会生殖医学分会发布^[20]。两篇专家共识的各项评价条目结果均为“是”,文献整体质量较高,均纳入。

2.2.4 证据总结质量评价结果 本研究纳入证据总结1篇。在方法和内容领域中,评价结果为“完全不是”的条目数为0,“不完全是”的条目数为1(占比<30%),质量较好,予以纳入。

2.3 最佳证据总结

最终纳入14篇文献进行辅助生殖技术治疗患者OHSS管理相关证据的汇总,共归纳出风险评估、病情监测、早期预防、制度管理、健康教育五个方面共27条最佳证据,见表3。

3 讨论

本研究依据循证护理学方法,检索了各数据库建库至2024年5月31日有关应用辅助生殖技术治疗患者OHSS管理的文献,经过对文献筛选后,最终纳入出自权威机构的指南5篇,其制订过程严谨、内容清晰;系统评价4篇,经文献评价与讨论后剔除质量差的1篇;专家共识2篇,分别由澳大利亚生殖内分泌与不孕症共识专家小组和中华医学会生殖医学分会制订,文献质量较高;

证据总结1篇,质量尚可;UpToDate文献3篇。文献质量评价与证据提取过程分别由两名研究组成员独立进行,存在分歧时由一名循证护理专家进行最终裁决,遵循高质量证据优先、循证证据优先、国内高质量指南及权威文献优先的原则,确保纳入证据的客观性和科学性。如证据2.5在文献[14]中被认定为“弱推荐”,而在文献[4]中被认定为“强推荐”,经过讨论和查阅原始文献后,认为证据2.5是“强推荐”级别。

由证据汇总结果可知,多囊卵巢综合征、低龄(<33岁)、抗米勒管激素值升高(>3.36 ng/mL)、雌二醇水平峰值较高(>3500 pg/mL)、多卵泡发育(>25个)和较多获卵数(>24个)、既往有OHSS病史的患者容易发生OHSS。在辅助生殖技术治疗周期开始前,护士可辅助医生详细询问患者病史,结合相应检查结果进行OHSS风险评估。开展早期宣教,在促排卵开始前为患者发放OHSS相关资料和手册,讲解OHSS的病因及临床表现,指导患者掌握测量腰围和记录摄入、排出量的方法。患者治疗期间,密切监测其生化指标检验结果和影像学检查结果,若有发泡数较多或卵巢体积明显增大者,应加强OHSS宣教,调整药物的种类或剂量,防止卵巢反应过度;观察患者的症状,若患者主诉有腹胀、恶心、呕吐伴有呼吸困难时,应立即为患者开展超声检查,查看胸腹腔积液情况,必要时配合医生完成穿刺治疗。对于重度OHSS患者,可以选择冷冻所有胚胎并推迟移植时间,等待身体恢复正常后再进行胚胎移植^[24-25]。

合理选择促排卵相关药物可以降低患者发生中重度OHSS的风险。降低外源性HCG剂量或内源性黄体生成素激增均可减少OHSS发生。辅助生殖治疗周期中外源性HCG常被用于诱导

表2 纳入文献中指南的质量评价结果

Table 2 Quality evaluation of guidelines

文献作者	各领域标准化百分比(%)						≥60% 领域数	≥30% 领域数	推荐 级别
	范围和 目的	利益相关 者的参与	开发的 严谨性	演示的 清晰度	适用性	编辑 独立性			
美国生殖医学会 ^[4]	87.5	82.5	87.8	98.6	89.3	81.4	6	6	A
英国皇家妇产科学院 ^[11]	56.7	48.3	69.6	61.5	74.8	79.2	4	6	B
ESHRE 卵巢刺激指南小组等 ^[12]	73.6	80.1	79.5	92.7	84.1	79.3	6	6	A
Humaidan 等 ^[13]	69.4	82.6	75.9	86.3	88.1	80.2	6	6	A
Corbett 等 ^[14]	74.6	80.1	78.2	89.7	86.4	79.3	6	6	A

ESHRE:欧洲人类生殖与胚胎学学会。

表3 辅助生殖患者 OHSS 管理最佳证据汇总

Table 3 Summary of the best evidence for management of OHSS in patients undergoing assisted reproductive therapy

主 题	证据内容	证据级别	推荐级别
1 风险评估	1.1 危险因素:多囊卵巢综合征、低龄(<33岁)、AMH值升高(>3.36 ng/mL)、雌二醇水平峰值较高(>3500 pg/mL)、多卵泡发育(>25个)和较多获卵数(>24个)、既往有OHSS病史 ^[4-5, 19, 21]	3	A
	1.2 OHSS发生时间:早期OHSS通常在注射HCG后7 d内出现;晚期OHSS通常在注射后10 d或更长时间出现 ^[13]	3	A
2 病情监测	2.1 监测项目:体格检查、超声检查、体重、全血细胞计数、电解质和血清肌酐。对继发呼吸道症状的患者进行胸部X射线或超声检查;怀疑有心包积液者行心电图和超声心动图评估 ^[21]	3	A
	2.2 监测频率:理想情况下每天一次。但OHSS症状加重时(如出现红细胞压积升高、血浆渗透压和血钠浓度降低),应尽早复查 ^[13]	3	A
	2.3 推荐住院指征:腹胀和疼痛增加、呼吸短促、心动过速或低血压、尿量减少(<1000 mL/24 h)、体重和腹围增加、红细胞压积增加 ^[13]	3	A
	2.4 鉴别诊断:盆腔感染、盆腔脓肿、阑尾炎、卵巢扭转或囊肿破裂、肠穿孔和异位妊娠 ^[13]	3	B
	2.5 在非受孕周期,轻度或中度OHSS可能在患者行经后自行消退。而对于新鲜胚胎移植患者,血清内源性HCG水平升高会增加发生严重OHSS的风险 ^[4, 14]	1	A
	2.6 临床表现:①轻度OHSS,在刺激周期中相对常见,症状包括下腹部疼痛和不适、轻度体重增加、恶心、呕吐或腹泻,超声检查显示卵巢增大。②中度OHSS,特征为超声检查存在腹水、血液浓度适中、白细胞计数增多,症状包括体重迅速增加(>1 kg/d)、腹胀、恶心和呕吐。③重度OHSS,增加的液体进入腹膜,并可能进一步进入胸膜和心包腔,导致低血容量和严重血液浓缩;并发症包括肝肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征、卵巢破裂出血和血栓栓塞 ^[11, 14, 21]	3	A
3 早期预防	3.1 促排卵阶段,GnRH激动剂方案能提高卵子质量,增加优质胚胎数,GnRH拮抗剂方案具有起效快、刺激时间相对较短、促性腺激素用量较少、可降低OHSS发生率等优点。推荐在多囊卵巢综合征患者中使用GnRH拮抗剂方案。若需要使用GnRH激动剂,建议选择长GnRH激动剂方案 ^[14, 17, 22]	1	A
	3.2 推荐降低促性腺激素的起始剂量和/或补充口服促排卵药物(柠檬酸克罗米芬和/或来曲唑) ^[4]	3	A
	3.3 促性腺激素的使用剂量应个体化,须考虑患者的年龄、体重、窦卵泡计数和既往对促性腺激素的反应 ^[12, 14, 18]	2	B
	3.4 推荐在注射HCG当天或之后尽早服用多巴胺激动剂数天 ^[4]	1	A
	3.5 不考虑新鲜胚胎移植的情况下,黄体期支持推荐使用黄体酮,而不是HCG ^[16]	2	B
	3.6 对晚发型OHSS发生概率高的患者,推荐采用冷冻胚胎移植而不是新鲜胚胎移植 ^[4, 16]	1	A
	3.7 对于接受体外受精的多囊卵巢综合征患者推荐添加使用二甲双胍 ^[4, 12, 14]	1	A
	3.8 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 ^[20]	3	B
4 制度管理	4.1 对于重度OHSS患者,推荐门诊超声引导下穿刺放腹水,这最具成本效益 ^[4, 12]	3	B
	4.2 对于患有重度OHSS且持续存在血液高凝状态和脱水的患者,推荐及时寻求多学科会诊,必要时转入重症监护室 ^[23]	5	B
	4.3 记录并上报严重或危急的OHSS病例 ^[13]	3	B
	4.4 向所有接受辅助生殖技术治疗的患者提供OHSS相关的口头和书面材料宣教,包括提供值班医生的联络方式 ^[13]	5	B
	4.5 拥有生殖医学中心的机构应制订适宜的应急方案,对可能发生OHSS的患者进行评估和管理,确保患者病情严重时能接触到经验丰富、技能熟练的临床医生 ^[13]	5	B
	4.6 提供辅助生殖技术治疗的机构应确保与可能接收OHSS患者的科室保持密切联系 ^[13]	5	B
5 健康教育	5.1 向患者介绍OHSS症状,告知患者若自觉明显腹痛、呼吸短促或主观感觉排尿量减少时尽快返院检查 ^[23]	3	A
	5.2 遵医嘱使用镇痛和止吐药,提醒患者切勿自行使用非甾体类药物和妊娠期禁忌用药 ^[13]	3	B
	5.3 告知患者妊娠合并OHSS可能会增加先兆子痫和早产的风险,同时做好心理疏导,安慰和鼓励患者积极配合治疗 ^[13, 19]	5	B
	5.4 指导患者每天称体重、测腰围和记录摄入、排出量 ^[13-14]	3	A
	5.5 评估患者血栓形成易感因素,必要时告诉患者使用静脉弹力袜;进行低分子量肝素注射期间,教会患者注意观察出血情况 ^[13]	3	A

OHSS:卵巢过度刺激综合征;AMH:抗米勒管激素;HCG:人绒毛膜促性腺激素;GnRH:促性腺激素释放激素.证据级别:1级为随机对照试验/其他试验性研究,2级为类实验研究,3级为观察性-分析性研究,4级为观察性-描述性研究,5级为专家意见或基础研究.推荐级别:A级为强推荐,B级为弱推荐.

排卵,可作为周期中期黄体生成素自然激增的替代品。在排卵前雌激素水平相似的情况下,使用外源性 HCG 的患者雌激素和黄体酮水平在排卵后明显升高,但极易诱发 OHSS^[26]。外源性 HCG 的其他不良反应也有报道,如降低子宫内膜容受性以及对于卵母细胞和胚胎质量的负面影响^[27-28]。目前,推荐使用单次 GnRH 激动剂作为外源性 HCG 的替代品来触发卵母细胞的成熟和排卵。GnRH 激动剂触发最显著的好处是其能诱导快速、可逆的黄体溶解,从而降低 OHSS 发生风险,已被用来诱导卵泡成熟的最后阶段^[29]。美国国家辅助生殖数据监测系统显示,通过采用 GnRH 激动剂触发卵母细胞成熟能有效降低重度 OHSS 的发生率^[30]。因此,临床中应参考高质量的证据,根据辅助生殖患者的病史、检查结果等制订个体化的促排卵方案,并时刻关注患者的身心变化,倾听患者诉求,以及时调整药物的使用。

OHSS 治疗资源需要得到合理配置。轻度 OHSS 的管理通常包括支持性门诊管理和密切随访,而对于中重度 OHSS 患者,一般需前往急诊或住院治疗。研究显示,OHSS 患者总平均住院时间为 3.1 d,住院期间接受积极的液体和电解质管理,出现并发症(如血栓栓塞、胸腔积液和肾衰竭)时及时处理^[31]。一项回顾性研究表明,2006—2016 年期间 OHSS 患者接受急诊治疗共 11 068 例次,年龄为 18~49 岁;每年急诊就诊的人数稳定,而急诊平均费用从 2006 年的 2896 美元/例增加到 2016 年的 5601 美元/例;住院率从 2006 年的 52.7% 下降到 2015 年的 31.3%,表明 OHSS 患者可能过多占用急诊资源^[32]。因此,制订 OHSS 患者门诊与急诊管理指南可以帮助医生以更经济有效的方式安全管理症状,使患者能够在门诊得到充分的治疗和监测,减少对急诊资源的不必要占用。即使是重度 OHSS 患者也推荐在门诊进行治疗^[15]。门诊治疗包括早期穿刺或培养穿刺,在黄体期使用 GnRH 拮抗剂,适当时预防血栓^[33-34]。因此,医院应加强对 OHSS 治疗资源的合理配置,优化治疗流程,为患者提供及时有效的管理措施,以减轻患者的经济负担。

综上,辅助生殖技术治疗周期中发生 OHSS 不仅影响患者健康,对生殖治疗结局也会造成影响,因此 OHSS 管理至关重要。本研究采用循证医学的方法,经过文献质量评价后共保留 14 篇文

献,从风险评估、病情监测、早期预防、制度管理、健康教育五个方面开展证据总结,为 OHSS 管理提供建议。临床医护人员应早期开展 OHSS 的监测和预防,为患者提供个性化的治疗方案,选择合理药物。医院应推动 OHSS 治疗的临床资源得到合理配置。另外,本研究纳入的部分证据来源于国外,应用时须考虑本土化后的适配度。

致谢 研究得到浙江省中医药科技计划(2024ZF100)、浙江省医药卫生科技计划(2024KY112)支持

Acknowledgements This work was supported by the Chinese Medicine Science and Technology Project of Zhejiang Province (2024ZF100), and Medical and Health Science and Technology Plan of Zhejiang Province (2024KY112)

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] WEI Q, WANG Z, HE Y, et al. A qualitative study on the experience of assisted reproductive technology in women with dyspareunia[J]. *Int J Womens Health*, 2024, 16: 543-553.
- [2] SUN B, MA Y, LI L, et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) severity in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 615957.
- [3] TIMMONS D, MONTRIEF T, KOYFMAN A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: a review for emergency clinicians[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37 (8): 1577-1584.
- [4] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2024, 121(2): 230-245.
- [5] 吴祝凤. 辅助生殖技术中卵巢过度刺激综合征的风险评估最佳证据[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(17): 105-110.
WU Zhufeng. The best evidence for risk assessment of

- ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology[J]. **China Modern Medicine**, 2023, 30(17): 105-110. (in Chinese)
- [6] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care[J]. **Prev Med**, 2010, 51(5): 421-424.
- [7] 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具AMSTAR 2解读[J]. **中国循证心血管医学杂志**, 2018, 10(1): 14-18.
ZHANG Fangyuan, SHEN Aomei, ZENG Xiantao, et al. An introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. **Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine**, 2018, 10(1): 14-18. (in Chinese)
- [8] 胡 雁, 郝玉芳. **循证护理学**[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83-105.
HU Yan, HAO Yufang. **Evidence-based nursing**[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 83-105. (in Chinese)
- [9] FOSTER M J, SHURTZ S. Making the critical appraisal for summaries of evidence (CASE) for evidence-based medicine (EBM): critical appraisal of summaries of evidence[J]. **J Med Libr Assoc**, 2013, 101(3): 192-198.
- [10] 王春青, 胡 雁. JBI证据预分级及证据推荐级别系统(2014版)[J]. **护士进修杂志**, 2015, 30(11): 964-967.
WANG Chunqing, HU Yan. JBI evidence pre-grading and evidence recommendation level system (2014 edition) [J]. **Journal of Nurses Training**, 2015, 30(11): 964-967. (in Chinese)
- [11] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of ovarian hyperstimulation syndrome (Green-top guideline No. 5)[EB/OL]. (2016-02-26)[2024-04-01]. https://www.rcog.org.uk/media/or1jqxbf/gtg_5_ohss.pdf.
- [12] The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, BOSCH E, BROER S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[J]. **Hum Reprod Open**, 2020, 2020(2): hoaa009.
- [13] HUMAIDAN P, QUARTAROLO J, PAPANIKOLAOU E G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician[J]. **Fertil Steril**, 2010, 94(2): 389-400.
- [14] CORBETT S, SHMORGUN D, CLAMAN P. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. **J Obstet Gynaecol Can**, 2014, 36(11): 1024-1033.
- [15] GEBRIL A, HAMODA H, MATHUR R. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and a review of existing guidelines[J]. **Hum Fertil (Camb)**, 2018, 21(2): 98-105.
- [16] PALOMBA S, COSTANZI F, NELSON S M, et al. Interventions to prevent or reduce the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic umbrella review of the best clinical evidence[J]. **Reprod Biol Endocrinol**, 2023, 21(1): 67.
- [17] NASTRI C O, TEIXEIRA D M, MORONI R M, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention[J]. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 2015, 45(4): 377-393.
- [18] MOURAD S, BROWN J, FARQUHAR C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews[J]. **Cochrane Database Syst Rev**, 2017, 1(1): CD012103.
- [19] BOOTHROYD C, KARIA S, ANDREADIS N, et al. Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, 2015, 55(6): 523-534.
- [20] 刘风华, 杨业洲, 张松英, 等. 辅助生殖技术并发症诊断及处理共识[J]. **生殖与避孕**, 2015, 35(7): 431-439.
LIU Fenghua, YANG Yezhou, ZHANG Songying, et al. A consensus of diagnosis and treatment for complications during assisted reproductive technology[J]. **Journal of Reproduction and Contraception**, 2015, 35(7): 431-439. (in Chinese)
- [21] BUSSO C E, SOARES S R, PELLICER A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome[EB/OL]. (2023-09-29)[2024-04-01]. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome>.
- [22] BUSSO C E, SOARES S R, PELLICER A. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome[EB/OL]. (2024-05-31)[2024-09-14]. <https://www.uptodate.cn/contents/prevention-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome>.
- [23] BUSSO C E, SOARES S R, PELLICER A. Management of ovarian hyperstimulation syndrome[EB/OL]. (2023-05-31)[2024-04-01]. <https://www.uptodate.cn/contents/management-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome>.
- [24] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline[J]. **Fertil Steril**, 2016, 106(7): 1634-1647.
- [25] MARINO A, GULLO S, SAMMARTANO F, et al. Algorithm-based individualization methodology of the starting gonadotropin dose in IVF/ICSI and the freeze-all strategy prevent OHSS equally in normal responders: a systematic review and network meta-analysis of the evidence[J]. **J Assist Reprod Genet**, 2022, 39(7): 1583-1601.
- [26] DELVIGNE A, ROZENBERG S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review[J]. **Hum Reprod Update**, 2002, 8(6): 559-577.
- [27] HAAHR T, ROQUE M, ESTEVES S C, et al. GnRH agonist trigger and LH activity luteal phase support versus hCG trigger and conventional luteal phase support in fresh embryo transfer IVF/ICSI cycles—a systematic PRISMA review and meta-analysis[J]. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 2017, 8: 116.

- [28] LIN X, DAI Y, TONG X, et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility[J]. **Redox Biol**, 2020, 30: 101431.
- [29] TANNUS S, BURKE Y, MCCARTNEY C R, et al. GnRH-agonist triggering for final oocyte maturation in GnRH-antagonist IVF cycles induces decreased LH pulse rate and amplitude in early luteal phase: a possible luteolysis mechanism[J]. **Gynecol Endocrinol**, 2017, 33(9): 741-745.
- [30] SCHIRMER D A 3RD, KULKARNI A D, ZHANG Y, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes[J]. **Fertil Steril**, 2020, 114(3): 567-578.
- [31] MEDWIN C, ROZEN G, AGRESTA F, et al. The ovarian hyperstimulation that truly matters: admissions, severity and prevention strategies[J]. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, 2023, 63(4): 583-587.
- [32] SCHON S B, KELLEY A S, JIANG C, et al. Emergency department utilization for ovarian hyperstimulation syndrome[J]. **Am J Emerg Med**, 2022, 60: 134-139.
- [33] LAINAS G T, KOLIBIANAKIS E M, SFONTOURIS I A, et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study[J]. **Reprod Biol Endocrinol**, 2012, 10: 69.
- [34] ROVA K, PASSMARK H, LINDQVIST P G. Venous thromboembolism in relation to *in vitro* fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles[J]. **Fertil Steril**, 2012, 97(1): 95-100.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]

· 学术动态 ·

郭雨刚研究员/唐力教授/樊荣教授团队发现Ⅱ型免疫反应对维持肿瘤长期治愈的关键作用

2024年9月25日,浙江大学药学院/金华研究院/先进药物递释系统全国重点实验室郭雨刚研究员团队联合瑞士洛桑联邦理工学院唐力教授团队以及耶鲁大学樊荣教授团队在《自然》(*Nature*)在线发表了题为“The type 2 cytokine Fc-IL-4 revitalizes exhausted CD8⁺ T cells against cancer”的研究论文(DOI: 10.1038/s41586-024-07962-4)。该研究解析了Ⅱ型细胞因子IL-4重振终末耗竭T细胞分子机制,揭示了Ⅱ型免疫反应在维持长期治愈的抗肿瘤免疫中的关键作用。

肿瘤免疫治疗是近年来迅速发展起来的肿瘤先进疗法,已经在部分肿瘤治疗中取得了积极进展。然而,仅有一小部分患者响应肿瘤免疫治疗,肿瘤复发或耐药依旧非常常见,其主要原因之一便是肿瘤免疫治疗中普遍存在的瓶颈难题——T细胞耗竭,特别是终末耗竭T细胞基本不响应具有免疫活化作用的Ⅰ型免疫疗法(如PD-1抗体、IL-2),产生的T细胞功能异常极大地限制了肿瘤免疫治疗的疗效。

为解决终末耗竭T细胞难题,研究人员通过多种技术手段,发现具有免疫抑制活性的Ⅱ型细胞因子IL-4可以通过STAT6和mTOR信号通路增强终末耗竭T细胞LDHA依赖的糖酵解代谢,从而再次激活终末耗竭T细胞,并有效降低终末耗竭T细胞凋亡水平,特异性增加终末耗竭T细胞在肿瘤微环境中的富集和抗肿瘤杀伤活性。上述国际合作团队开发了具有长效特性的Ⅱ型细胞因子Fc-IL-4,后者可以极大地增强嵌合抗原受体-T细胞疗法、T细胞受体-T细胞疗法以及免疫检查点抑制剂等多种肿瘤免疫疗法在不同实体瘤模型中的抗肿瘤疗效,部分肿瘤模型中甚至实现100%的肿瘤治愈。此外,所有被联合疗法治愈的小鼠均能抵抗第二次肿瘤细胞的接种,实现持久的免疫保护。进一步分析发现,Fc-IL-4可以诱导产生大量中央记忆表型T细胞,为维持肿瘤长期治愈奠定物质基础。

由樊荣教授和唐力教授等领衔的另一篇题为“Single-cell CART atlas reveals type 2 function in 8-year leukaemia remission”的论文也在同期上线。两项研究得出了一致的结论,即Ⅱ型免疫反应在维持长期治愈抗肿瘤免疫反应中的关键作用。这些发现挑战了Ⅱ型免疫反应在肿瘤免疫中负面作用的传统观念,揭示了Ⅱ型免疫反应在肿瘤免疫中的重要功能,并加速推进下一代肿瘤免疫疗法的研发,以实现“肿瘤治愈”。

瑞士洛桑联邦理工学院冯兵博士和耶鲁大学白志亮博士为论文(DOI: 10.1038/s41586-024-07962-4)第一作者。