

辅助生殖技术 疑难病例讨论

Complicated Cases Discussion
in the Field of
Assisted Reproductive Technology

主 编 ◆ 张清学 徐艳文



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

辅助生殖技术 疑难病例讨论

Complicated Cases Discussion in the Field of Assisted
Reproductive Technology

名誉主编 杨冬梓
主 编 张清学 徐艳文
副主编 方 丛 靳 锺 朱依敏 马彩虹



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

辅助生殖技术疑难病例讨论/张清学,徐艳文主编. —北京:人民军医出版社,2014. 4

ISBN 978-7-5091-7353-4

I. ①辅… II. ①张…②徐… III. ①试管婴儿—病案—分析 IV. ①R321

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 057158 号

策划编辑:崔玲和 文字编辑:王 英 陈 鹏 责任审读:黄栩兵

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8139

网址:www.pmmpp.com.cn

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:9.5 彩页 2 面 字数:239 千字

版、印次:2014 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2500

定价:39.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

作者挑选多所教学医院生殖中心的典型病例,分女性盆腔输卵管、内分泌、子宫、免疫、配子和胚胎、男方因素等部分,记录患者辅助生殖的详细过程,还介绍了肿瘤患者的辅助生殖技术。本书注重提供临床诊治思路,提出可能出现的问题及其对策。本书内容参考了大量国内外有关文献,融汇各单位的实践经验,可供从事辅助生育技术的广大医务人员及相关研究人员学习,以快速增长临床经验,更新知识。

编著者名单

名誉主编 杨冬梓

主 编 张清学 徐艳文

副主编 方 丛 靳 镛 朱依敏 马彩虹

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁晨曦	助理研究员	中山大学附属第一医院
万 子	博士研究生	中山大学附属第一医院
马彩虹	教授、主任医师	北京大学附属第三医院
王 波	住院医师	中山大学附属第六医院
王 洋	博士研究生	北京大学附属第三医院
王文军	副教授	中山大学孙逸仙纪念医院
方 丛	副研究员	中山大学附属第六医院
朱 莉	硕士研究生	中山大学附属第一医院
朱文杰	主任医师	深圳市妇幼保健院
朱依敏	主任医师	浙江大学附属妇产医院
刘雅峰	副主任医师	中山大学附属第一医院
李 轶	主治医师	中山大学孙逸仙纪念医院
李 琳	副主任医师	中山大学孙逸仙纪念医院
李宇彬	主治医师	中山大学附属第一医院
李婷婷	住院医师	中山大学附属第六医院
杨 星	主治医师	中山大学附属第六医院
杨 硕	主治医生	北京大学附属第三医院
杨冬梓	教授	中山大学孙逸仙纪念医院
邱 绮	硕士研究生	中山大学孙逸仙纪念医院
何钻玉	主治医师	中山大学孙逸仙纪念医院

应 璜	博士研究生	中山大学附属第一医院
沈昌理	副教授	中山大学孙逸仙纪念医院
张清学	主任医师	中山大学孙逸仙纪念医院
陈晓莉	副主任医师	中山大学孙逸仙纪念医院
陈菁特	住院医师	中山大学孙逸仙纪念医院
苗本郁	副主任医师	中山大学附属第一医院
林海燕	住院医师	中山大学孙逸仙纪念医院
欧建平	副主任医师	中山大学附属第一医院
岳超敏	硕士研究生	中山大学附属第六医院
钟依平	副教授	中山大学附属第一医院
徐艳文	研究员	中山大学附属第一医院
高 军	主治医师	中山大学附属第一医院
高 勇	主治医师	中山大学附属第一医院
涂响安	副主任医师	中山大学附属第一医院
黄丽丽	主治医师	中山大学孙逸仙纪念医院
常亚杰	住院医师	中山大学附属第六医院
度 平	住院医师	广州军区武汉总医院
梁中锬	主治医师	中山大学孙逸仙纪念医院
焦雪丹	住院医师(硕士)	中山大学孙逸仙纪念医院
谢言信	住院医师(硕士)	中山大学孙逸仙纪念医院
靳 镭	教授	华中科技大学附属同济医院
潘 萍	主治医师	广东省计划生育专科医院

序

病例讨论是让医师们分享病例的成功与失败的经验教训,从诊断及处理当中获得启发,继续受教育,更新知识。辅助生殖技术病例讨论有其特点,基于妇产科、男科的临床知识与经验,特别是生殖内分泌知识。因为辅助生殖技术依赖实验室的技术,因此需要胚胎学、生物学、遗传学、免疫学等多学科的基本知识;但是跟临床学科也有一致性,就是面对患者,重视患者的利益与尊严、总结取得成功与导致失败的环节,更重视患者及子代的安全性。

病例讨论需要解决最终的治疗结果,但重要的是认识诊断与治疗的全过程。对所实施治疗方面的每个环节需要探讨“为什么”,如对诊断的确立、助孕方案的制订、排卵及超排卵过程的监控、卵泡发育速度及同步性、与激素水平的分析,用药过程的干预与调节,卵泡发育的最大径线激发最后成熟的评估,取卵穿刺卵泡数、获卵数、受精率、卵裂率、优质胚胎数、移植胚胎数、移植操作、黄体期支持等。本周期最终导致失败与生化或临床妊娠治疗结局的相关因素是什么。

不孕症诊断从病史与提供的资料可作出直接诊断,常常缺少有“福尔摩斯”侦察样的临床学科排除鉴别诊断,由于现有研究水平的限制,不可能提供更高层次的鉴别诊断,事实上,女性的卵泡发育周期调控是十分复杂的,个别病例出现异常缺陷在现有文献资料中无法查及,推测诊断将作为进一步处理的基础。探索治疗经验,期待成功的结局。

反复种植失败是常见的辅助生殖技术病例讨论话题,从定义概念开始、胚胎质量发育潜能与子宫内膜容受性是讨论重心,所讨论的环节涉及年龄、既往治疗方案获卵子数量与质量,失败后宫腔

内环境与免疫学筛查,从实验室的角度来看,我们可以尽量使培养环境稳定,用现有的方法选择有发育潜能的胚胎,随着近年来科技的进步,可以运用 PGS 和 Time-lapse 来选择胚胎。辅助生育技术中的疑难病例常常表现为反复种植失败,这些疑难病例在每个生殖中心都有一定的积累,随着中心的技术进步,这些积累的疑难病例会越来越多,这就靠我们的关注,经常组织疑难病例的讨论。

张清学、徐艳文、方丛、靳镭、朱依敏、马彩虹等教授编写了《辅助生殖技术疑难病例讨论》一书,集他们多年临床与实验室的经验,从反复失败病例当中吸取教训,改进治疗方法,最终获得成功。将这些案例聚集在一起编成参考丛书,对从事辅助生殖技术的广大医务人员、研究生,甚至对久病成医的患者学习,是读者的良师益友。

马彩虹

2014年1月

前 言

临床医学是一门实践性和经验性都很强的学科,掌握好医学理论基础和相关的最新技术是成为一名好医师的前提,而在临床实践活动中获取的经验教训更是每个医师成长过程中的必修课,不管你有多聪明,也不可能只靠熟读教科书就能成为一个好医师,必须在临床实践的“摸、爬、滚、打”中逐渐成长,才能“百炼成钢”,否则,只能是从理论到理论的“纸上谈兵”,面对具体患者时则无所适从。生殖医学作为临床医学的重要学科之一也不例外,要想成为一个好的生殖医学专科医师或胚胎学家,也必须经过严格的培训,包括临床思维、手术技巧和治疗策略的训练等,良好的临床思维主要在临床实际工作中培养,包括个人经验的总结和上级医师的言传身教。辅助生殖技术是新近发展起来的新技术,其进步日新月异,作为生殖医学工作者需要不断学习、更新知识。目前不孕不育症的患者越来越多,生殖医学专科医师或胚胎学家每天都要处理数十位不孕症患者,经常在短时间内决定处理方案,即使高年资医师或胚胎学家,有时也会在病例讨论时反思,这是我当时给出的治疗方案吗?如果用其他方案处理患者会不会有更好的结局呢?这是我们在日常工作中经常遇到的问题,疑难病例讨论可以让我们静下心来认真思考,如何让患者得到最佳的助孕措施而受益,也是临床培训过程中的一个重要环节,对各年资的医师都有启发作用,帮助低年资医师吸取经验教训;帮助高年资医师更新知识。每个人的精力、时间和经历都是有限的,在有限的实践中,不可能每个医师或者胚胎学家都会遇上所有问题并积累相关经验。希望通过本书可使大家在短时间内吸取他人的经验教训,提高个人的业务水平。

本书挑选多间教学医院生殖中心的典型病例,记录患者辅助生殖的详细过程,重点在于提供临床诊治思路,以临床疑难病症入手,参考国内外的有关专著、综述、荟萃分析、临床指南、专题讨论、经验交流等文献,融汇各作者单位的实践经验,介绍辅助生殖过程中可能出现的问题及其对策,从中得到启发,积累经验。

本书的作者都是在医、教、研第一线工作的业务骨干,他(她)们既积累了多年的临床经验和教训,又有扎实的理论基础,写作中融进了作者作为生殖医学工作者成长过程的经验和体会,也介绍了现代辅助生殖的新理论、新概念、新技术。尽管我们尽了最大的努力,但由于水平有限,书中仍难免有错漏与缺憾之处,恳请各位同道们不吝指教。

张清学 徐艳文

2014年1月于广州

目 录

第 1 章 女性盆腔输卵管因素	1
一、短效长方案 IVF 失败后改用长效长方案 IVF 助孕成功	1
二、卵巢巧克力囊肿剔除术后辅助生殖助孕方案	4
三、输卵管炎症积液与反复 IVF 失败	7
四、子宫内膜异位症患者术后 IVF 助孕策略	16
五、盆腔广泛粘连松解术后反复 IVF 助孕失败	26
六、卵巢巧克力囊肿合并输卵管积液不孕患者的辅助生殖	30
第 2 章 女性内分泌因素	35
一、Turner 综合征(嵌合体)患者的辅助生殖助孕	35
二、低促性腺激素性腺功能减退症患者的促排卵助孕治疗	43
三、多囊卵巢综合征腹腔镜打孔助孕	47
四、多囊卵巢综合征患者的辅助生殖助孕	50
五、辅助生殖过程中空卵泡综合征的处理	55
六、垂体性闭经患者的助孕治疗	60
第 3 章 子宫因素	67
一、宫腔镜在胚胎移植困难患者中的应用	67
二、宫腔粘连术后患者行 IVF 治疗	72
三、女性生殖器结核抗结核治疗后 IVF 助孕	77
四、中医治疗对于辅助生殖技术中卵巢功能减退患者的辅助应用	84
五、子宫肌瘤不孕患者的 IVF 助孕	92
六、子宫内膜轻创术对反复优质胚胎种植失败患者的作用	95

第4章 免疫因素	102
一、宫外孕术后合并抗心磷脂抗体阳性患者的辅助生殖助孕	102
二、甲状腺功能亢进患者反复 IVF 失败的助孕方案选择	108
三、甲状腺自身抗体阳性对体外受精-胚胎移植的影响	113
四、胚胎移植前宫腔注射 HCG 对反复 IVF 失败患者的治疗作用	121
五、胚胎移植前宫腔注射粒细胞集落刺激因子对子宫内膜薄患者的治疗作用	129
六、系统性红斑狼疮不孕患者 IVF 助孕	136
第5章 妇科肿瘤患者治疗后的辅助生殖	143
一、卵巢癌术后不孕患者 IVF 助孕成功	143
二、卵巢未成熟畸胎瘤手术及化疗后卵巢早衰患者 IVF 助孕成功	148
三、早期宫颈癌根治性宫颈切除术后 IVF 助孕	155
四、子宫内膜不典型增生过长保守治疗后 IVF 助孕	160
第6章 配子和胚胎因素	167
一、两次 FISH 法 PGD 失败改行 array-CGH 成功妊娠	167
二、IVF-ET 助孕过程中的卵子成熟障碍	171
三、卵子成熟障碍患者 IVF 助孕	175
四、卵子发育—形态异常 IVF 助孕	186
五、卵子形态异常 IVF 助孕	192
六、卵母细胞成熟障碍 1 例	202
七、圆头精子症的不育患者采用人工激活助孕成功	208
第7章 男方因素	215
一、多处梗阻的梗阻性无精子症患者采用 TESE 联合 ICSI 助孕	215
二、47, XXY 的克氏综合征患者采用 ICSI 助孕	219
三、男方醉酒后 IVF 受精障碍	225

四、逆行射精患者的辅助生育治疗	231
五、射精障碍患者如何选择治疗方案	237
六、先天性输精管缺如患者的辅助生殖助孕	244
第 8 章 辅助生殖技术并发症	251
一、卵巢过度刺激并发卵巢扭转	251
二、IVF-ET 后合并卵巢过度刺激综合征和 triple 妊娠	256
三、采卵 3 个后出现重度 OHSS	261
四、宫内宫外同时妊娠	263
五、取卵术并发盆腔血肿	268
六、体外受精—胚胎移植后妊娠合并盆腔脓肿	274
七、IVF-ET 后重度卵巢过度刺激综合征	280
八、克罗米芬联合 HCG 诱发排卵后重度 OHSS 1 例	285

第 1 章 女性盆腔输卵管因素

一、短效长方案 IVF 失败后改用长效长方案 IVF 助孕成功

【病历摘要】

患者,女,30岁,婚前药物流产2次,2006年结婚,2008年7月外院行HSG提示右侧输卵管通而不畅,并轻度扩张积液,左侧输卵管通畅。同年12月于外院行腹腔镜手术,术中见双侧输卵管走行基本正常,左侧输卵管与左卵巢粘连,右侧伞端粘连包裹,行左侧输卵管造口术。术后至今仍未孕。2010年8月丈夫于本院查精液常规提示密度7.3百万/ml, $a+b\%=9.8+33.3\%$ 。现要求助孕治疗来诊。

既往史:既往体健,手术史详见现病史,否认药物过敏史。

月经婚育史:13岁初潮,月经周期37~45d,经期5d,经量中等,无痛经。G2P0A2,2003年及2004年各药流一次。丈夫体健。

体格检查:生命体征平稳,身高159cm,体重54kg。

妇科检查:外阴发育正常,阴道畅,宫颈光滑,宫体前位,质地中等,正常大小,无压痛,活动度好。双侧附件区未触及包块及压痛。

辅助检查:女方基础性激素FSH 6.74U/L,LH 3.24U/L, E_2

24pg/ml, PRL 27.82ng/ml, T 0.74ng/ml。男方精液常规检查见现病史。

初步诊断:①继发不孕;②盆腔粘连;③左侧输卵管造口术后;④男方少弱精症。

第1周期:2010年10月予达菲林0.05mg降调节16d,月经周期第8天子果纳芬225U启动,促排8d,HCG日卵巢激素检查提示FSH 7.24U/L, LH 1.39U/L, E_2 742pg/ml, P 0.2ng/ml。艾泽250 μ g激发排卵,获卵3个,受精2个,可用胚胎2个,因取卵日B超发现宫腔积液予胚胎全部冷冻。2010年11月行自然周期冷冻胚胎移植,移植2个胚胎(2.1/4, 2.1/6),未孕。

【讨论记录】

(一)住院医师汇报病例及提问

该患者30岁,第1周期行IVF治疗,予短效长方案降调节,促排8d,获卵3个,形成胚胎2个。冷冻胚胎移植后未孕。现拟再次助孕治疗。讨论助孕方案及下一步处理。

(二)主治医师分析诊疗过程,提出诊疗难点

该例患者因继发不孕,盆腔粘连要求助孕治疗来诊,其病例特点如下:①育龄妇女,继发不孕;②卵巢储备功能欠佳,Gn225U启动,获卵仅3个;③卵泡大小不均。下一周期是否应加大启动剂量?采用何种促排卵方案可避免卵泡大小不均问题?

(三)教授分析、引导诊断思路,提出诊疗原则,介绍相关进展

在控制性超促排卵(COH)中使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)进行降调节可以促进卵泡发育的同步化,抑制内源性LH峰,阻遏卵泡过早黄素化。一般认为,血清FSH $<$ 5U/L, LH $<$ 5U/L, E_2 $<$ 183pmol/L,内膜厚度 $<$ 5mm,卵泡直径 $<$ 5~10mm是垂体达到降调节的标准。长效GnRH-a单次注射即可达到垂体降调节的目的,但全量注射可能导致垂体过度抑制。目前临床上尝试将长效GnRH-a的降调节剂量减低至全量的1/3,其

目的是防止对卵巢反应的过度抑制,减少促排卵药物使用的时间和剂量。短效 GnRH-a 降调节方案是临床广泛使用的方案。与长效减量方案相比,短效 GnRH-a 降调节方案需要每天注射,比较繁琐,但其降调节剂量可根据患者的垂体抑制程度进行调整。

短效长方案利用 GnRH-a 的短时激发作用,每天注射后形成 GnRH 脉冲式释放,循环中增高的 FSH 刺激卵巢中窦卵泡生长,由于脉冲的形式,造成对 FSH 敏感或 FSH 受体多的卵泡发育较快,而 FSH 阈值较高或 FSH 受体少的卵泡发育较慢或不发育,导致卵泡大小不均,当大主导卵泡直径已达到注射 HCG 径线时,还有一些小卵泡没有发育成熟。

长效长方案在激发了 GnRH 一个高峰过后进入垂体抑制状态,垂体在充分降调节后卵巢中的窦卵泡均处于静止状态,卵泡发育同步性好,降调 14d 左右使用 rFSH 启动卵泡发育,在 Gn 用量恰当的情况下卵泡发育均一,所有窦卵泡同步发育,减少了卵泡发育不一致的情况。但是由于长效长方案存在垂体抑制过度情况,促排过程中需注意患者血清 LH 水平,在卵泡中晚期适当添加 HMG 或重组 LH 可减轻 LH 水平过低的情况。Cochrane 等综述也提示由于垂体脱敏更加明显,长效长方案需要的 Gn 总量和超排时间比短效长方案更多。

本例患者卵巢储备开始下降,前一周期采用短效长方案出现卵泡发育不同步,本周期可以考虑采用长效长方案以增加卵泡发育同步性,提高获卵数。

(四)最后诊断,进一步诊疗过程及结局

最后诊断:①继发不孕;②盆腔粘连;③左侧输卵管造口术后;④男方少弱精症。

患者于 2011 年 4 月行第 2 周期 IVF:达菲林 1.0mg 降调节,月经周期第 5 天子果纳芬 225U 启动,促排 11d,HCG 日卵巢激素检查提示 FSH 12.72U/L,LH 0.9U/L, E_2 986pg/ml, P 0.3ng/ml。HCG10 000U 激发排卵,获卵 8 个,受精 4 个,移植 3 个胚胎

(1. 1/8, 3. 3/8, 2. 1/10)。移植后 14d 验尿 HCG(+), 移植后 5 周 B 超提示宫内双胎妊娠, 胎儿均存活, 患者拒绝减胎, 于 2012 年 1 月 9 日孕 36 周剖宫产娩双活婴。

(高 军 徐艳文)

参 考 文 献

- [1] 张丽珠. 临床生殖内分泌与不育症[M]. 北京: 科学技术出版社, 2001:474.
- [2] Yu Li, Dongzi Yang, Qingxue Zhang. Clinical outcome of one-third-dose depot triptorelin is the same as half-dose depot triptorelin in the long protocol of controlled ovarian stimulation[J]. J Hum Reprod Sci, 2012, 5:14-19.
- [3] Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles[DB]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 25: CD002808.

二、卵巢巧克力囊肿剔除术后 辅助生殖助孕方案

【病历摘要】

患者,女,36岁,2005年结婚,未避孕未孕。2006年10月在我院行腹腔镜下双侧卵巢巧克力囊肿剔除术+盆腔粘连松解术。2007年9月及10月在我院行两次IUI均失败。2008年2月在我院行第1周期IVF,长方案降调节,Gn225U启动,促排13d因卵巢反应不良取消周期。2008年7月行第2周期IVF,微刺激方案,获卵2个,不受精无胚胎移植取消周期。2008年9月行第3周期ICSI,微刺激方案,获卵2个,ICSI后受精2个,移植2个胚胎(2.2/6,1.1/4),未孕。2008年11月行第4周期ICSI,微刺激