



继续医学教育教材

中华医学会

辅助生育技术 促排卵药物治疗共识

Expert Consensus Statement for Ovulation Stimulation in
Assisted Reproductive Technology

专家解读

主编 乔杰



人民卫生出版社



中华医学会

继续医学教育教材

国家卫生和计划生育委员会 主管
中华医学会 主办
中华医学会继续医学教育教材编辑部 编辑

辅助生育技术 促排卵药物治疗共识 专家解读

Expert Consensus Statement for Ovulation
Stimulation in Assisted Reproductive Technology

主 编 乔 杰

副 主 编 陈子江 刘嘉茵 孙莹璞

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

辅助生育技术促排卵药物治疗共识专家解读/乔杰主编.—北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-21319-6

I. ①辅… II. ①乔… III. ①排卵-药物治疗 IV. ①R711.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 215803 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

辅助生育技术促排卵药物治疗共识专家解读

主 编: 乔 杰

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 6 插页: 2

字 数: 142 千字

版 次: 2016 年 3 月第 1 版 2016 年 7 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21319-6/R·21320

定 价: 32.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

艾继辉	武汉同济医院	乔 杰	北京大学第三医院
陈新娜	北京大学第三医院	盛 燕	山东大学附属生殖医院
陈子江	山东省立医院	孙 贇	上海交通大学医学院附属仁济医院
龚 斐	中信湘雅生殖与遗传专科医院	孙 伟	山东中医药大学第二附属医院
胡琳莉	郑州大学第一附属医院	孙莹璞	郑州大学第一附属医院
胡燕军	浙江大学医学院附属妇产科医院	田 莉	北京大学人民医院
金晓莹	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	王晓红	第四军医大学唐都医院
腊晓琳	新疆医科大学第一附属医院	武学清	山西省妇幼保健院
李 蓉	北京大学第三医院	徐艳文	中山大学附属第一医院
李尚为	四川大学华西第二医院	杨业洲	华西妇产儿童医院
梁晓燕	中山大学第六附属医院	张 波	广西妇幼保健院
林 戈	中信湘雅生殖与遗传专科医院	张松英	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
刘风华	广东省妇幼保健院	章汉旺	武汉同济医院
刘嘉茵	南京医科大学第一附属医院	周从容	贵阳医学院附属医院
马彩虹	北京大学第三医院	朱桂金	武汉同济医院
马黔红	四川大学华西第二医院	朱依敏	浙江大学医学院附属妇产科医院

学术秘书 李 蓉

统筹策划 左 力 彭黎明

主编简介



乔杰 教授

北京大学第三医院妇产科主任、生殖医学中心主任，中华医学会生殖医学分会主任委员。作为国家杰出青年基金获得者、科技部“生殖与发育重大专项”首席科学家、教育部长江学者特聘教授、何梁何利奖获得者，一直从事妇产科及生殖健康相关的临床与基础研究工作，在应用辅助生育技术帮助数万名不孕患者得到有效治疗的同

时，建立了育龄女性生殖健康状况监控网络，从遗传学、表观遗传学角度对人类早期胚胎发育机制进行了深入的研究，将基础研究成果应用于临床上胚胎植入前遗传学诊断，提高疑难病例的试管婴儿治疗成功率。曾获国家科技进步二等奖、教育部科学进步奖一等奖、中央电视台科技盛典年度科技创新人物等；率领团队入选“国家妇产疾病临床医学研究中心”、“教育部创新团队”、“教育部重点实验室”和“北京市重点实验室”。作为第一或责任作者在 *Nature*、*Lancet*、*Cell* 等国际知名杂志发表 SCI 文章百余篇。

前言

随着社会的发展，人们生活环境、饮食结构的改变，不孕症的发病率显著升高。全世界超过 10% 的育龄期夫妇受到不孕症的困扰，世界卫生组织也已经提出，将不孕症、心血管疾病及肿瘤列为当今影响人类生活和健康的“三大疾病”。不孕症正在成为影响育龄人群最重要的健康问题之一，严重地影响了他们的工作和生活，并给社会带来不安定因素。辅助生育技术的出现，给受不孕症困扰的家庭带来了福音。据估计，迄今已有超过 500 万试管婴儿诞生。

促排卵治疗是不孕症治疗中的重要组成部分，如何安全、有效地为不同患者制定个体化的促排卵方案，一直是不孕症治疗中研究的热点问题。目前临床用于促排卵治疗的药物众多，剂型、剂量及方案也多种多样。药物如何选择？剂量如何控制？西医、中医如何相互结合？研究如何深入进行？促排卵治疗方面有许多令人困惑的问题需要统一意见，需要深入研讨。

为了更好地指导和规范促排卵治疗，在中华医学会生殖医学分会多位专家的努力下，2015 年在《生殖与避孕》杂志发表了《辅助生育技术促排卵药物治疗专家共识》以下简称《共识》。《共识》对辅助生殖促排卵药物治疗目标、适应证及禁忌证、药物分类及其药理作用、辅助生殖药物治疗方案、疗效常用的评估指标及计算方法等方面进行了介绍。但由于篇幅的限制，一些内容未能纳入其中，或未能详述。为此，在中华医学会继续医学教育教材编委会的大力帮助下，联合全国范围内不孕症及辅助生育技术领域的专家，通力合作，编写了此《辅助生育技术促排卵药物治疗共识专家解读》。本书将从病理生理学、药理学以及临床用药选择、相关疾病等方面，全方位地对促排卵药物的使用及相关知识及最新进展进行介绍，同时对《共识》进行解读。

衷心希望本教材的编写和出版有助于普及促排卵治疗基础理论知识和临床治疗领域的新进展，使更多从业人员掌握规范的促排卵治疗方案，提高临床治疗效果及安全性，从而更好地帮助广大患者。

本书出版之际，恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教，欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com，或扫描封底二维码，关注“人卫妇产”，对我们的工作予以批评指正，以期再版修订时进一步完善，更好地为大家服务。

乔 杰

2015 年 12 月

目 录

绪论	1
第一章 药物治疗的基本适应证和禁忌证	3
第一节 诱导排卵的适应证和禁忌证	3
第二节 控制性卵巢刺激的适应证和禁忌证	5
第二章 药物的分类及其药理作用	8
第一节 抗雌激素类：克罗米芬	8
第二节 芳香化酶抑制剂：来曲唑	11
第三节 促性腺激素类	13
第四节 促性腺激素释放激素类似物	19
第五节 促排药物的辅助用药	25
第六节 其他	26
第三章 辅助生育药物治疗方案介绍	29
第一节 诱导排卵方案（配合 IUI 或指导同房助孕）	29
第二节 控制性卵巢刺激方案介绍	33
第三节 各种方案的临床应用	40
第四节 预处理及辅助治疗	52
第四章 并发症及处理	60
第一节 卵巢过度刺激综合征	60
第二节 医源性多胎妊娠	78
第三节 其他并发症	83
第五章 促排卵治疗疗效常用评估指标及计算方法	91
第一节 评价成功率的指标	91
第二节 卵子质量评价方法	91

绪 论

辅助生育促排卵药物治疗的目标

辅助生育技术 (assisted reproductive technology, ART) 的重要内容之一是调节卵巢的排卵功能。从排卵的角度考虑卵巢功能的调节, 临床上包括了一系列的治疗方法。诱发排卵 (ovulation induced, OI) 指应用药物或手术的方法诱发卵巢的排卵功能, 一般以诱导单卵泡或少数卵泡的发育为目的, 其应用的对象本身多有排卵障碍。超促排卵又称控制性卵巢刺激 (controlled ovarian stimulation, COS), 指以药物手段在可控制的范围内诱发多卵泡的发育和成熟, 其应用的对象本身多有正常的排卵功能^[1]。

促排卵药主要用于治疗由于下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调而存在排卵障碍的患者, 服用药物可诱发卵泡生长发育并排卵。最古老、最常用的诱导排卵药物当属克罗米芬, 对此药物相关的研究报道已经很多, 但直到 2013 年美国生殖医学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 仍然在探讨其应用相关共识, 包括用药时机、监测方法、联合用药及个体化治疗等。近些年来, 芳香化酶抑制剂在诱导排卵领域的应用逐渐增加, 且很多文献报道效果甚至优于经典一线用药——克罗米芬, 其药物机制和具体监测方法也将在下文中具体阐述^[2,3]。对于下丘脑功能异常而无排卵患者, 则选用促性腺激素诱导排卵治疗。

最早期的体外受精与胚胎移植 (*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 技术在自然周期取卵进行, 每一周期可供应用的卵子通常只有一个, 经过一系列复杂的程序后, 最后进行胚胎移植的机会和移植的胚胎数目都受到严重的限制, 因而成功率很低。控制性卵巢刺激技术引入辅助生育技术后, 极大地改变了这种局面, 对于提高 IVF-ET 的成功率和现代辅助生育技术的建立和发展发挥了重要作用, 从而为一系列的辅助生育技术衍生技术奠定基础, 成为辅助生育技术中的常规和基础技术之一。

控制性卵巢刺激过程利用了一个月经周期中一批卵子都具有发育潜能的特点, 给予足够支持所有卵泡发育的促卵泡生成素, 打破它们的竞争, 促使一批卵子同时发育成熟, 避免这些卵子由于得不到足够的卵泡生成素而凋亡。外源性促性腺激素是控制性卵巢刺激的常用药物。对于促性腺激素的研究从动物实验开始, 目前已有近百年的历史, Zondek 提出卵泡发育的两种细胞、两种促性腺激素学说, 为机制的明确和最终临床应用提出可能性基础^[4,5]。20 世纪 60 年代促性腺激素开始应用于临床中不排卵患者的诱导排卵, 而 80 年代起主要以刺激多卵泡同时发育为目的在临床应用。最初的促性腺素发现于怀孕母牛的血浆中, 1958 年才成功分离出人类垂体促性腺激素。之后尿源性人绝经促性腺素 (human menopausal gonadotropin, HMG) 提取成功并应用于临床, 又经历

了尿源性 FSH 提纯成功以及重组 FSH、LH 制备成功，促性腺素发展到了目前我们看到的现状。

应用外源性的药物治疗，必定会带来相应的副作用。对于促排卵治疗，卵巢过度刺激综合征（ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS）和多胎妊娠（multiple pregnancy）是最为显著的两个并发症。OHSS 是一种完全医源性疾患，重者可危及患者生命；而多胎妊娠明显增加母儿孕产期并发症，影响母儿结局。如何更合理、适度的应用促排卵药物，制订更标准的监测评价指标，越来越成为生殖医生临床实践中需要重点考虑的问题，也受到专家的重视。

为了提高促排卵治疗效率，减少并发症的发生，我们决定制订这一促排卵治疗专家共识，将从诱导排卵以及控制性卵巢刺激的适应证和禁忌证；常用促排卵药物的分类和作用；常用临床治疗方案以及各种方案临床应用后不同反应人群特点、并发症及临床评价指标等几方面进行具体阐述，以期能为临床生殖医学工作者提供可靠的依据。

（乔杰 马彩虹）

参考文献

1. Huime JA, Lambalk CB, van Loenen AC, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs*, 2004, 64: 297-322.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2013, 100: 341-348.
3. Hajishafiha M, Dehghan M, Kiarang N, et al. Combined letrozole and clomiphene versus letrozole and clomiphene alone in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Drug Des Devel Ther*, 2013 Dec 3, 7: 1427-1431.
4. Franik S, Kremer JA, Nelen WL. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Feb 24, 2: CD010287.
5. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. *Fertil Steril*, 2008, 90: 7-12.

第一章

药物治疗的基本适应证和禁忌证

第一节 诱导排卵的适应证和禁忌证

一、适应证

1. 有生育要求 WHO I 型排卵障碍患者 WHO I 型排卵障碍患者是指低促性腺激素、低雌激素状态排卵障碍患者。主要包括下丘脑性闭经 (HA)，低促性腺素性功能减退症 (HH) 和垂体功能减退 (HP)。有生育要求患者通过诱导排卵获得妊娠与活产^[1]。

下丘脑性闭经多为继发性闭经，患者表现为正常或低促性腺激素水平，低雌激素水平，相较于促卵泡生成素，促黄体生成素影响更大。过度锻炼、体重指数过低、减重、严重的节食、食欲缺乏或神经性贪食及慢性疾病均可导致下丘脑性闭经。大约 30% ~ 50% 患者可出现卵巢多囊性表现。改变生活方式，使 BMI 保持 20 ~ 25 kg/m² 之间，有助于患者恢复下丘脑-垂体轴功能。建议患者 BMI 控制适宜范围再进行诱导排卵治疗^[1]。

促性腺激素释放激素缺乏或特发性低促性腺素性功能减退症患者表现为低促性腺激素及低雌激素水平。如伴有嗅觉消失，称之为 Kallmann 综合征。如果染色体异常或单基因突变可能引起特发性低促性腺素性功能减退症。获得性低促性腺素性功能减退症包括中枢神经系统疾病、垂体肿瘤、感染、大脑/垂体放射性损伤、垂体卒中、头部外伤，或应用糖皮质激素、服用毒品和化疗药物。其他如甲状腺功能减退患者也会出现低促性腺素性功能减退症。不同于下丘脑性闭经，低促性腺素性功能减退可能超重或肥胖，患者卵巢体积小于正常^[1]。

垂体功能减退指垂体激素分泌下降，可能由于垂体肿瘤或垂体肿瘤的治疗造成。其他如垂体外肿瘤、血色病、结节病或垂体前叶功能减退也会导致垂体功能减退。患者表现为促性腺激素及雌激素水平低下，卵巢体积小于正常^[1]。

2. 有生育要求 WHO II 型排卵障碍患者 80% 患者为多囊卵巢综合征患者，表现为促卵泡生成素水平正常或低于正常，促黄体生成素正常或高于正常水平，血清雌激素正常水平。诱导排卵增加患者排卵率，提高临床妊娠率及活产率^[2-6]。

3. 不明原因不孕症 诱导排卵对于不明原因不孕症治疗结局存在争议，需要更多的临床研究。基于目前现有的循证医学证据，建议如女性年龄 < 35 岁合并不孕年限 > 2 年或年龄 35 ~ 40 岁合并不孕年限 > 1 年，首选人工授精进行治疗。较期待治疗、定期性生活或自然周期人工授精 (IUI)，诱导排卵配合 IUI 显著提高患者临床妊娠率，但同

时增加多胎妊娠率。如女性年龄 >40 岁, IVF-ET 为一线治疗方式^[7,8]。

4. 黄体功能不足 使用诱导排卵可以改善低黄体功能不足女性的生育能力, 这一假设是基于卵泡发育和黄体之间的生理连续性。然而黄体功能不足尚缺乏准确的定义和诊断方法, 因此应用诱导排卵改善黄体功能不足患者临床结局尚存在争议。已经有一些研究试图确定诱导排卵的药物可以通过改善卵泡的质量和数量治疗黄体功能不足, 其中一项前瞻性研究认为“诱导排卵策略”是通过诱导多个卵泡排卵来提高生育力而不是通过纠正黄体功能不足实现^[3,9]。

5. 子宫内膜异位症 通过腹腔镜 AFS/ASRM 评分诊断为 I 期或 II 期子宫内膜异位症, 促性腺激素诱导排卵合并人工授精较期待治疗活产率提高约 5.6 倍, 较单纯 IUI 治疗临床妊娠率提高 5.1 倍; 手术后进行 6 个周期诱导排卵合并人工授精治疗, 临床妊娠率类似于不明原因不孕症。因此如女性年龄 <35 岁, 首选期待治疗或诱导排卵配合 IUI 治疗; 如女性年龄 >35 岁, 应选择更加积极治疗方案, 如诱导排卵配合 IUI 或 IVF-ET 治疗; III 或 IV 期子宫内膜异位症患者合并不孕, 选择手术或 IVF-ET 治疗方式^[10,11]。

二、禁忌证

1. 卵巢功能减退、卵巢早衰或卵巢促性腺激素抵抗综合征患者。这部分人群对促排卵药物反应不良, 即使用大剂量促排药物也达不到多个卵泡发育成熟的目的。

2. 卵巢肿瘤和其他雌激素依赖性恶性肿瘤患者 (如乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌等), 促排卵药物可能对上述肿瘤产生不良影响, 是促排卵治疗的相对禁忌证, 此类患者治疗过程中应该严密监测肿瘤的发展变化。

3. 急性盆腔炎症或者严重全身性疾病患者不适合妊娠患者。诱导排卵目的在于妊娠, 这部分患者不适合妊娠, 缺乏诱导排卵的意义。

4. 盆腔炎症性疾病后遗症, 如双侧输卵管炎症或积水导致输卵管阻塞。门诊诱导排卵的目的在于自然妊娠或进行人工授精, 因此患者缺乏诱导排卵的意义。

5. 男方重度少、弱精子症或无精子症, 无法自然受孕或进行人工授精治疗。

6. 先天性生殖道畸形或发育异常, 如先天性无阴道、无子宫或始基子宫等。

7. 对促排卵药物过敏或不能耐受患者。

(刘嘉茵 李尚为)

参考文献

1. Yasmin E, Davies M, Conway G, et al. British Fertility Society. Ovulation induction in WHO Type 1 anovulation: Guidelines for practice'. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. Hum Fertil (Camb), 2013, 16 (4): 228-234.
2. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod, 2008, 23 (3): 462-477.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. Fertil Steril, 2013, 100 (2): 341-348.
4. Alfredo Perales-Puchalt, Richard S. Legro. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Steroids, 2013, (78): 767-772.

5. Adam H. Balen. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2013, (373): 77-82.
6. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2010 (111): 95-100.
7. Ray A, Shah A, Gudi A, et al. Unexplained infertility; an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24 (6): 591-602.
8. Avi Tsafrir, Alex Simon, Ehud J Margalioth, et al. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age-ovulation induction and IUI, or IVF? *Reproductive Bio-Medicine Online*, 2009, 19 (S4): 47-56.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2012, 98 (5): 1112-1118.
10. Hatem Abu Hashim. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health*, 2014, (6): 671-680.
11. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014, 29 (3): 400-412.

第二节 控制性卵巢刺激的适应证和禁忌证

控制性卵巢刺激 (controlled ovarian stimulation) 过程涉及非生理剂量的促性腺激素 (Gn) 运用及超生理的雌激素水平, 因此应当严格掌握适应证与禁忌证。

一、控制性卵巢刺激的定义

由于自然周期取卵的限制, 最早的 IVF-ET 技术每一周期通常仅获一个卵母细胞, 获得可移植胚胎的机会严重受限, 因而成功率很低。后来人们尝试使用促排卵药物 CC、HMG 等后, 一个周期可以获得多个卵子, 但是由于早发的 LH 峰致使取卵时间难于掌控, 极大限制了获卵数及成功率。随着 GnRH 激动剂及拮抗剂的问世, 能够精确控制排卵时间, 成为真正意义上的控制性卵巢刺激, 其大大增加成熟卵获得率, 补偿了取卵、IVF-ET 治疗中各环节的丢失, 显著提高了临床妊娠率。

控制性卵巢刺激 (controlled ovarian stimulation, COS), 是指在严密监控下采用促排卵药物 (主要为外源性促性腺激素) 诱导多个卵泡发育, 以获得合适数量 and 高质量卵母细胞为目标的技术。

COS 过程涉及非生理剂量的促性腺激素运用及超生理的雌激素水平, 因此该技术的应用应当严格掌握适应证与禁忌证, 以获得适宜的卵巢反应, 较少的近远期并发症^[1-4]。

二、控制性卵巢刺激适应证

需要进行体外受精-胚胎移植技术 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 及其衍生技术治疗的妇女。

1. IVF-ET 技术 ①女方因各种因素导致的配子运输障碍, 造成精子和卵子结合困难, 如炎症引起的输卵管阻塞, 输卵管发育不全, 输卵管结扎术后, 宫外孕等双侧输卵管切除后等; ②排卵障碍; ③子宫内膜异位症; ④男性轻度少精、弱精症; ⑤原因不明的不育; ⑥免疫性不孕。

2. 卵泡浆内单精子显微注射 男方存在以下情况可行卵泡浆内单精子显微注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI): ①男方患有严重的少、弱、畸精子症; ②不可逆的梗阻性无精子症; ③生精功能障碍 (排除遗传缺陷所致); ④免疫性不育; ⑤常规体外受精失败; ⑥精子顶体异常; ⑦需行胚胎植入前遗传学检查的。

3. 胚胎植入前遗传学诊断 胚胎植入前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 主要适用于单基因相关遗传病、染色体病、性连锁遗传病及可能生育异常患儿的高风险人群等。

4. 赠卵 IVF-ET 女方存在以下情况可行赠卵 IVF-ET: ①丧失产生卵子的能力, 如卵巢早衰、卵巢缺失或功能衰竭等; ②严重的遗传性疾病携带者或患者又无法或者难以采用 PGD 技术; ③具有明显影响卵子数量和质量的因素, 如围绝经期, 多次卵巢刺激卵巢反应不良或不反应经治疗无效, 卵子异常导致反复受精失败等。

COS 用于赠卵 IVF-ET 的供卵者, 其基本条件应符合以下几点: ①赠卵属人道主义行为, 禁止任何组织和个人以任何形式募集供卵者进行商业化的供卵行为; ②赠卵只限于人类辅助生育治疗周期中剩余的卵子, 为保障赠卵者的切身利益, 应当在其每周期获取成熟卵子 > 20 个, 并保留 > 15 个的基础上进行赠卵; ③对供卵者必须进行相关的健康检查。无遗传病史和遗传病家族史, 染色体常规核型分析正常; ④赠卵者对所赠卵子的用途、权利和义务应完全知情并签订知情同意书; ⑤每位赠卵者最多只能使 5 名妇女妊娠; ⑥赠卵的临床随访率必须达 100%。

5. 供精 IVF-ET 男方存在以下情况可行供精 IVF-ET: ①存在非梗阻性无精症; ②不能通过 PGD 生育健康后代的染色体异常; ③附睾、睾丸取精失败; ④梗阻性无精症、畸精症等行 ICSI 不受精者^[1-4]。

三、控制性卵巢刺激禁忌证

1. 原发或继发性卵巢功能衰竭 此类患者本身卵巢功能已衰竭, 血 FSH > 40mIU/ml, 卵巢中窦卵泡已耗竭或对 FSH 刺激无反应, 即使应用大剂量外源性 Gn 也不能达到促进卵泡发育成熟的目的。

2. 已知或怀疑妊娠或哺乳期妇女 目前各种 COS 药物的研究仅限于已知的药理作用, 人类用药的安全性资料均来源于动物研究, 临床数据不足以排除 COS 药物的致畸作用, 因此妊娠期和哺乳期禁用。此外, 哺乳期间, 泌乳素的分泌使卵巢刺激的效果较差, 不能达到 COS 的目标。

3. 原因不明的阴道出血 原因不明的阴道出血可能与妊娠、炎症、肿瘤和某些影响凝血功能的全身疾病有关, 应明确诊断后选择是否行 COS。

4. 有严重的精神疾患、泌尿生殖系统急性感染、性传播疾病 ①严重的精神疾患一般需要使用精神类药物治疗, 该类药物本身可能有致畸风险。但是如果停药可能导致疾病复发的概率大大增加, 引起自伤、自杀更严重的后果。②泌尿生殖系统急性感染波及子宫浆膜层、卵巢或输卵管, 不宜此时行 COS。③性传播疾病的病原体多样, 可不同程度的累及外阴、阴道、宫颈, 甚至可能上行感染子宫内膜甚至输卵管等引起炎症, 从而对 COS 及妊娠产生不利影响。

5. 接触致畸量的射线、毒物、药品并处于作用期 COS 的目的不仅是获得一定数

量的卵母细胞，而且对其质量亦有要求。接触致畸量的射线、毒物、药品并处于作用期，可能通过直接作用和间接作用导致各种类型的 DNA 损失、基因组不稳定性及染色体畸变，从而影响配子及受精卵质量，造成胚胎停育、流产和胎儿畸形等不良结局。

6. 严重急性或慢性躯体疾病 严重的躯体疾病往往不能耐受 COS 中超生理剂量的雌激素水平，可能加重原有疾病。

7. 已知或怀疑患有性激素相关的恶性肿瘤 COS 本身使用大剂量外源性 Gn 及多个卵泡发育后超生理水平的雌激素水平可能对上述肿瘤产生不良影响。

8. 血栓栓塞史或血栓形成倾向 通常有血栓形成危险因素的妇女，如有个人或家族病史或血栓形成倾向，COS 期间或治疗后发生静脉或动脉血栓栓塞事件的风险增加。

9. 对控制性卵巢刺激药物过敏或不能耐受患者^[1-4]。

(李尚为 杨业洲)

参考文献

1. 人类辅助生育技术规范. 卫科教发[2003] 176 号文件.
2. 陈子江. 人类生殖与辅助生殖. 北京: 科学出版社, 2005.
3. 张丽珠. 临床生殖内分泌与不孕症. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2006.
4. 乔杰. 生殖工程学. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

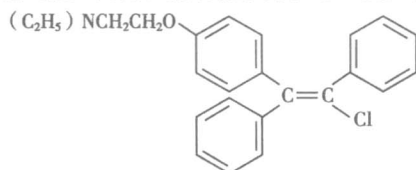
第二章

药物的分类及其药理作用

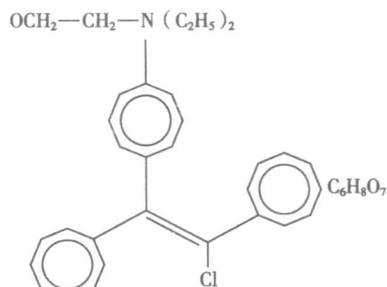
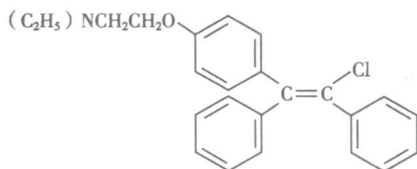
第一节 抗雌激素类：克罗米芬

1. 克罗米芬的结构 克罗米芬主要成分为枸橼酸氯米芬 (clomiphene citrate, CC), 化学名称为 N, N-二乙基-2-[4-(1, 2-二苯基-2-氯乙烯基) 苯氧基] 乙胺顺反异构体混合物的枸橼酸盐, 分子量为 598.09。CC 是一种三苯乙烯衍生的非甾体化合物, 常用制剂是由约 38% 顺式异构体 (zuclophene, 珠式克罗米芬) 和约 62% 反式异构体 (enclomiphene, 蒺式克罗米芬) 组成, 两者比例为 2:3, 如图 2-1 所示。蒺式 CC 同时具有抗雌激素和弱雌激素效应, 而珠式 CC 则是完全的抗雌激素效应。已有证据表明, 珠式 CC 诱导排卵的效果比蒺式高 5 倍^[1,2]。

蒺式克罗米芬反式异构体原名为“反式克罗米芬”



珠式克罗米芬顺式异构体原名为“顺式克罗米芬”



枸橼酸氯米芬

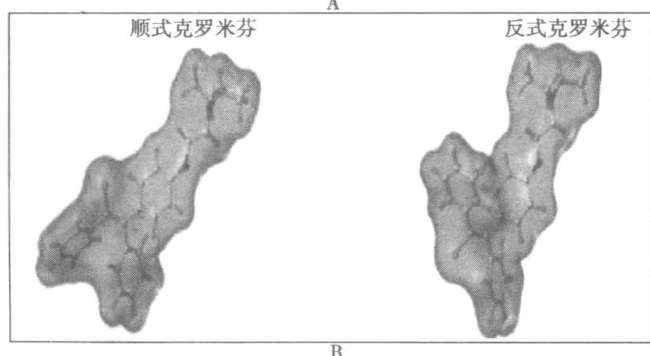


图 2-1 克罗米芬的结构以及两种异构体

2. 克罗米芬的药代动力学 CC 口服后经肠道吸收, 进入肝血液循环, 半衰期一般为 5~7 天。反相高效液相色谱表明, 两种异构体具有各自的药代动力学特点 (图 2-2)。CC 口服 5 天后, 51% 被代谢排出, 而完全排出至少需要 6 周。口服 50mg, 6 小时后, 珠式 CC 血药浓度可达峰值。48 小时达到稳态后, 血中浓度降至峰值浓度的 25%, 该浓度可维持 14 天不变。口服 50mg 克罗米芬 28 天后, 血中珠式 CC 的浓度至少仍维持为峰值的 10%。因此, 间隔 28 天口服 50mg CC, 效应是可叠加的。而蒽式 CC 口服后达峰值的时间较短, 在体内清除的速度较快。基于 CC 的叠加效应, 尽管每次口服剂量不变, 但在第 2 或更后面的周期 CC 诱导排卵的效果优于前次。此外, CC 的代谢因人而异, 尤其与体重有关 (表 2-1)。因此, 应根据个人体重而选择不同剂量。CC 每天剂量必须一次服完, 以保证足够的药量进入中枢神经系统, 并占据中枢神经和垂体受体^[3-5]。

CC 可以促进男性性腺激素的分泌, 提高血清睾酮浓度, 增加精子数目及其活力, 使不育症男子产生精子。

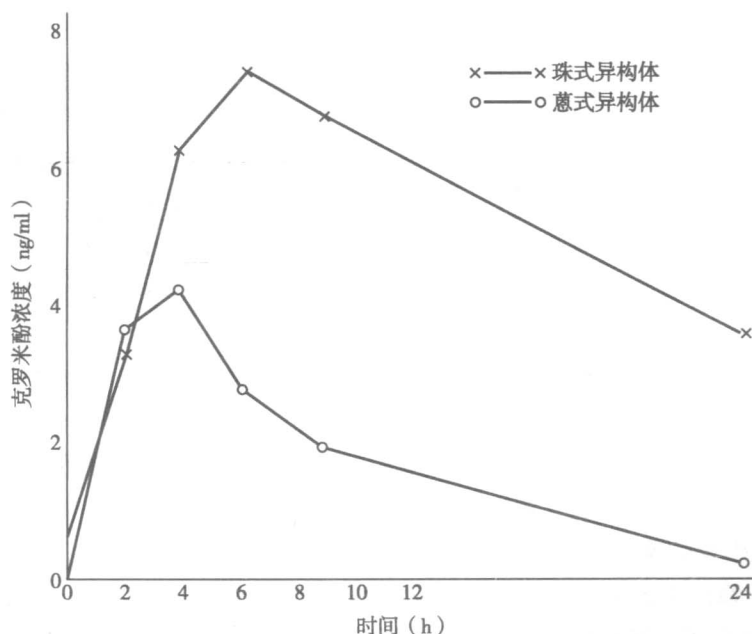


图 2-2 口服 50mg CC 后, 顺式和反式克罗米芬平均血药浓度

3. 克罗米芬的作用机制 CC 被认为是“选择性雌激素受体调节剂”, 依赖于体内内源性雌激素的水平而发挥雌激素激动剂和拮抗剂的特性。CC 主要以抗雌激素的特性发挥作用。由于 CC 对雌激素有弱的激动与强的拮抗双重作用, 刺激排卵可能是在下丘脑部位, 首先拮抗占优势, 通过竞争性占据下丘脑雌激素受体, 干扰着内源性雌激素的负反馈, 促使黄体生成素 (LH) 与促卵泡生成激素 (FSH) 的分泌增加, 继而刺激卵泡生长, 卵泡成熟后, 雌激素的释放量增加, 通过正反馈激发排卵前促性腺激素的释放达峰值, 于是排卵。此外, CC 可直接作用于卵巢, 增强颗粒细胞对垂体促性腺激素的敏感性和芳香化酶的活性。在排卵的妇女, CC 能增强 GnRH 脉冲的频率^[6]; 而在无排卵的 PCOS 妇女, GnRH 脉冲的频率已经异常增加, CC 只能增强振幅而非频率。在 CC 治疗过程中, FSH 和 LH 水平上调, 而用药 5 天后两者水平下降^[7-8]。在治疗成功周

表 2-1 克罗米芬剂量和妊娠者体重的关系

克罗米芬 剂量 (mg)	患者总数 (%)	妊娠时不同体重组别患者数量 (%)				
		<45kg/ <100lb	45 ~ 59kg/ 100 ~ 131lb	60 ~ 74kg/ 132 ~ 164lb	75 ~ 89kg/ 165 ~ 197lb	90kg/ 198lb
25	54 (3.2)	4 (9.1)	27 (3.4)	23 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
50	784 (46.6)	25 (56.8)	430 (54.4)	248 (42.6)	56 (38.3)	25 (24.5)
100	596 (35.5)	12 (27.3)	245 (31.0)	220 (37.2)	70 (45.4)	49 (48.0)
>100	247 (14.7)	3 (6.8)	88 (11.1)	100 (16.9)	28 (18.2)	28 (27.4)
150	197 (11.7)	3 (6.8)	73 (9.2)	83 (14.0)	21 (13.6)	17 (16.7)
200	44 (2.7)	0 (0.0)	14 (1.8)	17 (2.9)	5 (3.2)	8 (7.3)
250	8 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (2.9)
Total	1681	44	790	591	154	102

期，1 或 2 个主导卵泡发育和成熟。通常情况下，LH 峰出现在末次用药后 5 ~ 12 天。在黄体期，血清孕酮和雌激素浓度以剂量-反应的关系升高。雌激素的升高一直持续到妊娠 16 周，而孕酮升高持续到排卵后 11 周才降至与自然妊娠相似的值。在妊娠最初的 9 周，CC 引起血清孕酮和雌激素的升高，导致子宫动脉直径增大和子宫动脉体积流量缓慢增加，而阻力指数并无改变^[9]。

4. 克罗米芬的抗雌激素效应 服药当天，CC 抗雌激素效应表现为潮热，3 ~ 5 天后表现为宫颈黏液和内膜改变。在小动物短周期用药（3 ~ 5 天）的研究上表明，由于顺式和反式结构在整个周期均起作用，CC 具有避孕的作用。在人和其他动物长周期用药（5 天）的研究表明，当蒺式克罗米酚的作用减弱后，3 ~ 7 天即可发生排卵^[9]。

虽然卵泡生长的速度一样，但 CC 组主导卵泡晚期的直径显著大于自然周期组。相反，CC 组 LH 峰前 4 天子宫内膜的厚度显著小于自然周期组，可能与 CC 抗雌激素效应有关。B 超显示，CC 抗雌激素效应除了影响宫颈黏液的分泌外，同时也影响子宫内膜厚度。CC 抗雌激素效应还可能引起生化妊娠丢失。当 CC 与雌激素一同使用时，可减弱其对子宫内膜厚度的影响。也有研究表明，给药后，蒺式 CC 的浓度迅速下降，大剂量的雌激素不会对 CC 诱导排卵有影响，并且其对子宫内膜和宫颈黏液的抗雌激素效应也许只是在用药的早期（第 2 或 3 天）^[10-13]。

(张 波)

参考文献

1. Sovino H, Petermann T, Devoto L. Clomiphene citrate and ovulation induction. Reprod Biomed Online, 2002, 4 (3): 303-310.

2. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene; a review. Pharmacol Ther, 1982, 15 (3): 467-519.