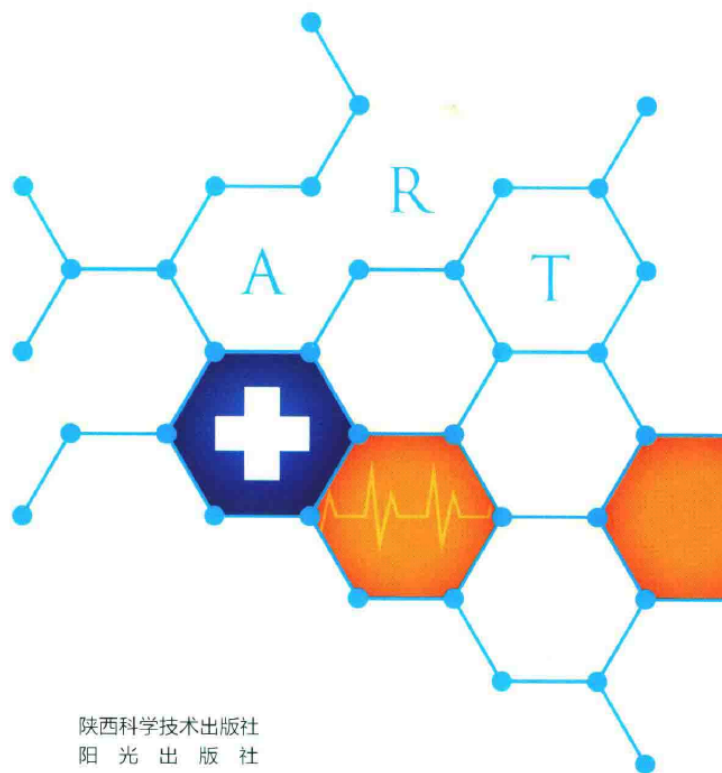


# 辅助生殖技术 超说明书用药经验集锦

EXPERIENCE COLLECTION OF  
SUPERINSTRUCTIONS MEDICATION IN ASSISTED  
REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

徐 仙 · 主编



陕西科学技术出版社  
阳光出版社

# 辅助生殖技术 超说明书用药经验集锦

徐 仙 · 主编

陕西科学技术出版社  
阳 光 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

辅助生殖技术超说明书用药经验集锦 / 徐仙主编.  
—西安:陕西科学技术出版社,2018.12  
ISBN 978-7-5369-7455-5

I. ①辅… II. ①徐… III. ①试管婴儿 — 临床药学 —  
经验 IV. ①R321

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 300927 号

辅助生殖技术超说明书用药经验集锦

徐 仙 主 编

---

|       |                                                         |                                                           |
|-------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 出 版 者 | 陕西科学技术出版社                                               | 阳光出版社                                                     |
|       | 西安北大街 131 号                                             | 宁夏银川市北京东路 139 号                                           |
|       | 邮编 750003                                               | 邮编:750001                                                 |
|       | 电话(029)87211894                                         | 电话(0951)5044614                                           |
|       | 传真(029)87218236                                         | 传真(0951)5014274                                           |
|       | <a href="http://www.snstp.com">http://www.snstp.com</a> | <a href="http://www.yrpubm.com">http://www.yrpubm.com</a> |
| 发 行 者 | 陕西科学技术出版社                                               | 阳光出版社                                                     |
| 印 刷   | 宁夏银报智能印刷科技有限公司                                          |                                                           |
| 开 本   | 720mm×980mm 1/16                                        |                                                           |
| 印 张   | 20                                                      |                                                           |
| 字 数   | 350 千字                                                  |                                                           |
| 版 次   | 2018 年 12 月第 1 版                                        |                                                           |
| 印 次   | 2018 年 12 月第 1 次印刷                                      |                                                           |
| 书 号   | ISBN 978-7-5369-7455-5                                  |                                                           |
| 定 价   | 48.00 元                                                 |                                                           |

---

版权所有 翻印必究

## 《辅助生殖技术超说明书用药经验集锦》编委会

主 编

徐 仙

副主编

陈 琰 赵君利 胡 蓉

编 者（按拼音排序）

陈耀平 董来慧 哈灵侠 景万红

林芳芳 李晓荣 李永丽 刘春莲

马丽丽 马小红 马晓龙 宋梦玲

王 荟 王彦飞 于 霞 袁莹莹

周恺玥

## 前言



ART

~ist

~ry

辅助生殖技术(Assisted reproductive technology, ART)及其衍生技术的发展可谓方兴未艾,层出不穷,有效地解决了男性和女性生殖功能障碍所致的家庭困扰,也代偿性地缓和了全球性生育力减退趋势引起的众多纷扰世界的社会和伦理现象。与之关联最密切的控制性超排卵是治疗过程中尤为关键的技术环节之一。促排卵药物、雌/孕/雄激素类药物、防治卵巢过度刺激综合征药物、男科用药、中医药以及相关的其他药物的有效性和安全性都是我们关注的核心内容和源泉。

泉眼无声惜细流,树阴照水爱晴柔。

小荷才露尖尖角,早有蜻蜓立上头。

横看成岭侧成峰,远近高低各不同。

不识庐山真面目,只缘身在此山中。

IVF

-ET

-BaBy

然而这些药物使用的剂量/途径/疗程/适应证/人群等均已超出了药物

自身说明书的范围,在选择治疗方案、与患者沟通以及签署各类知情同意书时,潜伏着不可预知的安全隐患和医患纠纷的可能后果。因此,我们根据国内外临床报道、专家治疗共识、临床操作指南等,充分结合我们中心的实际用药治疗经验,分门别类地整理归纳出比较常见的超说明书用药品种,上报医院医务处、药剂科和医院药事管理与药物治疗学委员会,经过反复讨论和论证,最终审定了适合 ART 的处方用药边界;同步我们也重新修订了“超说明书用药知情同意书”,以便于实施 ART 的不孕夫妇在阅读本书后达到一定的理解和认知。

知其雄,守其雌,为天下谿。为天下谿,常德不离,复归于婴儿。

知其白,守其黑,为天下式。为天下式,常德不忒,复归于无极。

无极而太极。太极动而生阳,动极而静,静而生阴,静极复动。

一动一静,互为其根;分阴分阳,两仪立焉。

焉能吾意,合抱之木,生于毫末,沉谋参载,召议三军,群奋呼应,师传徒承,立足实战,拙言立说,权谨作序。



丁酉年仲夏于唐徕渠畔

# 目 录

## 第一章 预处理药物 / 001

第一节 口服避孕药 / 001

第二节 二甲双胍 / 008

第三节 重组人生长激素 / 013

第四节 脱氢表雄酮 / 018

第五节 醋酸曲普瑞林 / 027

第六节 其他 / 034

## 第二章 促排卵中用药 / 038

第一节 来曲唑 / 038

第二节 重组人生长激素 / 045

第三节 二甲双胍 / 048

第四节 阿司匹林 / 051

## 第三章 抑制排卵药物 / 058

第一节 吲哚美辛 / 058

第二节 布洛芬 / 062

## 第四章 预防及治疗 OHSS 药物 / 065

第一节 溴隐亭 / 065

第二节 二甲双胍 / 068

第三节 醋酸泼尼松 / 070

第四节 阿司匹林 / 074

第五节 来曲唑 / 077

第六节 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠 / 079

第七节 促性腺激素释放激素拮抗剂 / 083

第八节 低分子右旋糖酐 / 086

第九节 低分子肝素钙 / 钠 / 088

## **第五章 性激素类药物 / 098**

第一节 雌激素及其复合物 / 098

第二节 黄体酮及其衍生物 / 105

## **第六章 改善子宫内膜容受性药物 / 116**

第一节 绒促性素 / 116

第二节 重组人生长激素 / 119

第三节 重组人粒细胞集落刺激因子 / 120

第四节 丹参注射液 / 124

## **第七章 中医药在辅助生殖技术中的应用 / 127**

第一节 改善卵巢储备功能 / 127

第二节 改善子宫内膜容受性 / 136

第三节 男性不育症 / 159

第四节 IVF/ICSI-ET 并发症的防治 / 165

第五节 女性性功能障碍 / 167

第六节 男性性功能障碍 / 171

## **第八章 生殖男科用药 / 176**

第一节 男性不育症药物治疗 / 176

---

第二节 男性性功能障碍治疗 / 211

第三节 前列腺炎治疗用药 / 237

## 第九章 特殊疾病用药 / 239

第一节 复发性流产 / 239

第二节 高泌乳素血症 / 247

第三节 子宫内膜增生性病变 / 251

第四节 垂体性闭经 / 257

第五节 性发育迟缓 / 261

第六节 性早熟 / 263

## 第十章 典型案例 / 267

第一节 卵巢早衰 / 267

第二节 卵巢储备功能减退 / 269

第三节 子宫内膜异位症 / 271

第四节 薄型子宫内膜 / 273

第五节 逆行性射精 / 276

第六节 取精困难 / 279

第七节 盆腔结核 / 281

## 第十一章 中医自然理疗法 / 285

第一节 耳穴疗法 / 285

第二节 脐疗 / 288

第三节 盐疗 / 294

第四节 磁疗 / 295

第五节 盆底理疗 / 298

第六节 中药灌肠疗法 / 300

第七节 宫腔灌注法 / 307

第八节 生物调息提肛操 / 310

后记 / 314

# 第一章 预处理用药

正如辅助生殖技术(Assisted reproductive technology, ART)为越来越多的不孕症患者带来希望,促排卵前的预处理用药为辅助生殖技术增添色彩。目前临床对于难治性体外受精—胚胎移植(IVF/ICSI-ET)患者促排卵前进行预处理用药,在提高临床妊娠率,降低并发症等方面取得较为满意的效果,因此预处理用药方案无论对于临床医生或不孕患者都是值得期待的治疗手段。目前常用的预处理用药主要包括口服避孕药、二甲双胍、重组人生长激素、脱氢表雄酮及醋酸曲普瑞林。此外,也有维生素 D、辅酶 Q10、VitE 等药物作为 ART 预处理的辅助用药报道。

## 第一节 口服避孕药

### 一、口服避孕药的成分

口服避孕药(Oral contraceptives, OCP)为甾体激素类药物,由人工合成的雌激素和孕激素配伍而成,其中的雌激素成分几乎全部为炔雌醇,另外一个主要成分是孕激素,常见的有炔诺酮、甲地孕酮、左炔诺孕酮、地索高诺酮和孕二烯酮、环丙孕酮、屈螺酮等。OCP 中雌激素含量不同,从 15~50ug 不等,而孕激素成分亦不同。如去氧孕烯炔雌醇(妈富隆),含炔雌醇 0.03mg,去氧孕烯 0.15mg,其中去氧孕烯与孕激素受体有较强的亲和力,较高的生物活性,而与雄激素受体几乎无亲和力;另有炔雌醇环丙孕酮(达英-35),其成分为炔雌醇 0.035mg,环丙

孕酮 2mg, 环丙孕酮具有较强的抗雄激素作用。临床常用的口服避孕药还有屈螺酮炔雌醇片(优思明), 含屈螺酮 3mg 和炔雌醇 0.03mg, 屈螺酮(Drospirenone)是一种具有抗盐皮质激素活性的新型合成孕激素, 其生化和药理性能与天然孕激素十分相似; 屈螺酮炔雌醇片(II)(优思悦)含炔雌醇 0.02mg 和屈螺酮 3mg。这两种药物均适用于合并高血压的患者。

## 二、药理作用

OCP 最初应用于避孕, 通过对性腺轴的负反馈作用抑制排卵; 同时雌孕激素联合作用, 引起子宫内膜增殖与分泌不充分, 不利于着床。

近年来, OCP 在 ART 中也得到广泛应用, 利用 OCP 中的类固醇激素成分具有负反馈抑制下丘脑垂体促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)以及促性腺激素(Gonadotropins, Gn)分泌的特点, 可以在 GnRH-a 长方案促排卵周期中联合使用 OCP, 从而发挥对垂体的双重抑制作用, 在不影响 IVF 妊娠结局的前提下, 能调整月经周期, 提高患者依从性, 进一步降低降调后 LH 水平, 提高获卵数、成熟卵泡数、正常受精率和可利用胚胎数, 且不增加 Gn 用量和使用天数。

## 三、应用方法及主要作用

### 1. GnRH-a 长方案前的预处理

使用 OCP 预处理有其特殊优势, 可以减少降调前患者多次 B 超监测的不便, 降低因前一周期卵泡未破裂黄素化而取消周期的发生, 避免使用 GnRH-a 降调期间妊娠的可能性, 也能够更灵活地控制促排卵时间, 有利于工作进程的安排。通常在前一月经周期的第 3~5d 开始口服避孕药, 1 片/d, 持续 21d, 在服药的第 16~18d 开始给予 GnRH-a 皮下注射进行垂体降调节。降调后 2~3 周, 进行 B 超及内分泌激素检查, 若垂体降调达标(子宫内膜厚度 $<5\text{mm}$ , 血清 FSH $<5\text{IU/L}$ , LH $<5\text{IU/L}$ ,  $\text{E}_2$  20~50pg/L), 根据患者年龄、BMI、卵巢储备功能测定、前次卵巢反应情况等给予适当剂量 Gn 启动超促排卵。此方案前给予 OCP 抑制卵泡

发育,可减少功能性卵巢囊肿的发生率,并可避免 GnRH-a 开始用药时的意外妊娠,还可进一步降低降调后 LH 值,对提高正常受精率及可利用胚胎数有一定积极作用。

## 2. 多囊卵巢综合征患者的双重降调节

OCP 联合 GnRH-a 长方案双重降调节可以调整月经周期,改善卵巢高反应性,从而降低卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率及周期取消率,提高临床妊娠率。然而,有学者认为 OCP 可导致卵泡期 LH 水平降低,控制性超促排卵(Controlled ovarian hyperstimulation, COH)启动日窦卵泡数目减少以及卵泡早、中期发育速度减慢,虽然能有效降低卵巢功能性囊肿形成和中、重度 OHSS 的发生率,但却不能改变卵泡发育的同步性及助孕结局。对比不同 OCP 预处理对长方案促排卵的多囊卵巢综合征(PCOS)患者效果,认为与妈富隆相比,达英-35 降低雄激素的作用有可能降低早期流产率。也有研究显示 OCP 预处理后,促排卵早期很少有大卵泡发育,且卵巢刺激时间延长、Gn 用量增加,并不能降低 OHSS 的发生率。

## 3. GnRH 拮抗剂方案前预处理

月经周期第 3d 口服 OCP,共 21d,下个月经周期第 2~3d(或停药 4~5d)应用 Gn,至卵泡中晚期(优势卵泡直径达 12~16mm),采用 GnRH-A 每日注射至 hCG 注射日。有文献报道,OCP 预处理可提高卵泡发育的同步性,Gn 天数及用量虽无统计学差别,但有下降的趋势,对比着床率、临床妊娠率、继续妊娠率虽无统计学差异,但均有增加,且妊娠率也有上升的趋势,这对在 IVF 中改善妊娠结局或许有积极作用。有学者提出,对于>35 岁的妇女,可以根据 OCP 预处理后血清 FSH 的变化,调整 Gn 用量,改善助孕结局。

## 4. 短/超短方案/微刺激方案/自然周期

治疗前一个月经周期第 3d 开始给予 OCP,连服 21d。下一个月经周期第 2d 注射短效达菲林(0.05~0.1mg/d)降调节至 hCG 注射日,月经周期第 2~3d 开始应用

Gn。微刺激方案/自然周期适用于卵巢储备功能减退,或既往超促排卵有卵巢反应不良者。用法:Gn启动前1~3个月经周期第3d服用OCP,1片/d,连服21d。下一个月经周期第5d口服克罗米芬(Clomiphene citrate,CC)100mg/d或来曲唑(Letrozole,LE)5mg/d,共5d,第10d应用人绝经促性腺激素(HMG)75~225IU/d。OCP预处理可引起抗苗勒管激素(AMH)水平下降,影响卵巢微环境,改善卵巢对CC的反应性。

#### 5. 卵巢囊肿及子宫内膜异位症患者中的应用

子宫内膜异位症(Endometriosis,EMs)是妇科常见的极具侵袭性和复发性的疾病。治疗方法主要有手术、药物及手术联合药物治疗,手术联合药物治疗比单纯手术治疗能更有效地缓解术后症状,减少术后复发,提高妇女的生活质量。OCP是术后常用药物之一。其中如妈富隆是一种安全、高效且不良反应较小的第三代短效口服避孕药,1片/d,连续服用治疗3~6个月。一项Meta分析结果显示,EMs保守术后服用OCP可提高症状缓解率,能明显降低复发率,但不能提高术后妊娠率。另有一项Meta分析显示,OCP治疗对功能性卵巢囊肿没有效果;OCP对功能性卵巢囊肿的作用尚无统一结论。但此结论尚需要大样本、多中心的研究进行验证。

#### 四、禁忌证

1. 严重心血管疾病;
2. 急、慢性肝炎或肾炎;
3. 血液病或血栓性疾病;
4. 内分泌疾病;
5. 恶性肿瘤、癌前病变、子宫或乳房肿块患者;
6. 哺乳期;
7. 月经稀少或年龄>45岁者;
8. 原因不明的阴道异常流血;

9. 患精神病生活不能自理者。

## 五、注意事项

现已证实,所有的 OCP 均有引发血栓的倾向,因此在用 OCP 预处理前,需要明确患者既往是否有血栓栓塞性疾病、高血压、糖尿病、高脂血症等病史,必要时行血常规、生化全套及凝血全套等检查,排除患者是否存在血红蛋白偏高、白细胞偏高及血液高凝状态等情况。若存在以上情况,则需谨慎使用 OCP,用药期间须定期复查相关检查,若有血栓形成应及时处理。此外,OCP 可致体内雌激素水平升高,对妇科疾病及乳腺癌有一定风险,故对此类病史的患者权衡利弊后慎用,且需定期复查。

## 六、不良反应及应对措施

1. 阴道出血:若阴道流血量少或偏多者,加服少量雌激素;流血量或时间如同月经者,则停止服药。

2. 闭经或月经过少:如果尿妊娠试验阴性,停药 7d 后仍可继续服用下周期的药物。若连续闭经 2 个月,则要立即停药观察。大多数人停药后月经会复潮。

3. 体内雌激素水平过高,对妇科疾病及乳腺癌有一定的危害作用,且会增加血栓的风险,因此选择 OCP 预处理之前,应该进行全面检查,凡是有急、慢性肝病、心脏病、肾病、高血压、乳腺增生症、乳腺癌、子宫肿瘤、血液病和血栓性疾病者最好不用或按医生意见慎用,且需定期复查。

## 【参考文献】

- [1] Damario MA. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: oral contraceptive pills—dual gonadotropin-releasing hormone agonist suppression with step-down gonadotropin protocols [J]. Semin Reprod Med, 2010, 28(6): 468–474.
- [2] 李黎. 口服避孕药预处理在体外受精-胚胎移植中的利弊研究[J]. 贵州医药,

2012,36(7):597-601.

- [3] 杨学舟,章汉旺. PCOS 不孕患者长方案 IVF 中采用不同口服避孕药预处理的结果比较[J]. 现代妇产科进展,2010,19(6):456-460.
- [4] 吴重聪,雷萍,阮永铭,等. 体外受精-胚胎移植中口服避孕药预处理对超排卵和妊娠结局影响的研究[J]. 中华男科学,2012,18(7):623-626.
- [5] Griesinger G,Kolibianakis EM,Venetis C,et al. Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles;an updated meta-analysis[J]. Fertil Steril,2010, 94(6):2382-2384.
- [6] Hauzman EE,Zapata A,Bermejo A,et al. Cycle scheduling for invitro fertilization with oral contraceptive pills versus oral estradiol valerate:A randomized, controlled trial[J]. Reprod Biol Endocrinol,2013,28(11):96.
- [7] 黄品秀,李蓉,付敏,等. 不同预处理促性腺激素拮抗剂方案在超促排卵中应用的临床分析[J]. 生殖与避孕,2012,32(2):105-110.
- [8] Choo YS, Han AR, Yang SH, et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for in vitro fertilization: A comparative study[J]. Korean J Obstet Gynecol, 2011, 54(10):599-604.
- [9] 王光演,牛志宏,孙贻娟,等. 口服避孕药预处理在 PCOS 患者行拮抗剂方案中的效果[J]. 生殖与避孕,2013,33(9):601-605.
- [10] Judith AF,Huirne AC,Jacques D,et al. Effect of an oral contraceptive pill on follicular development in IVF/ICSI patients receiving a GnRH antagonist:a randomized study[J]. Reprod BioMed,2006,13(2):235-245.
- [11] Garcia VJ,Bermejo A,Ruiz F,et al. Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol:a randomized, controlled trial[J]. Fertil Steril,2011,96(3):590-593.

- [12] Griesinger G, Venetis CA, Marx T, et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: A systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2008, 90(4): 1055-1063.
- [13] Cédric-Durnerin I, Guivarc'h-Levêque A, Hugues JN, et al. Pretreatment with estrogen does not affect IVF/ICSI cycle outcome compared with no pretreatment in GnRH antagonist protocol: A prospective randomized trial[J]. Fertil Steril, 2012, 97(6): 1359-1364.
- [14] Schmitz C, Bocca S, Beydoun H, et al. Does the degree of hypothalamic-pituitary-ovarian recovery after oral contraceptive pills affect outcomes of IVF/ICSI cycles receiving GnRH-antagonist adjuvant therapy in women over 35 years of age[J]. Assist Reprod Genet, 2012, 29(9): 877-882.
- [15] 李元, 罗克莉, 龚斐. 地屈孕酮预处理可以增加拮抗剂方案中卵泡均匀性[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(10): 806-810.
- [16] 唐奕, 张红, 龚斐, 等. 口服避孕药在控制性超排短/超短方案中的应用研究[J]. 医学临床研究, 2010, 27(11): 2013-2015.
- [17] 田莉, 吴丹, 沈婉, 等. 口服避孕药对促性腺激素释放激素激动剂短方案体外受精胚胎移植结局的影响[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(7): 454-457.
- [18] 王馥新, 杨辰, 吴惠华, 等. 血清抗苗勒氏管激素在体外受精超排卵中预测卵巢反应的价值[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(9): 652-657.
- [19] Andersen AN, Witjes H, Gordon K, et al. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment [J]. Hum Reprod, 2011, 26(12): 3413-3423.
- [20] 涂佳慧, 洛若愚, 王淑君. 口服避孕药治疗卵巢子宫内膜异位症保守手术后疗效的 Meta 分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2014, 33(1): 14-17.