

· 临床指南 ·

孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识

陈子江 林其德 王谢桐 田秦杰 朱依敏 朱桂金 乔杰 乔宠
刘平 刘兴会 刘嘉茵 阮祥燕 孙赞 李大金 李天照 张丹
张建平 陈倩 郁琦 罗颂平 金莉萍 赵爱民 段涛 洪燕
姚元庆 黄荷凤 盛燕 梁晓燕 鲍时华 颜军昊

孕激素在妊娠早期具有维持蜕膜化子宫内膜、松弛子宫平滑肌、改善子宫血液供应以及免疫调节等重要作用,在临床上广泛应用于防治流产和辅助生育技术相关的孕激素补充,取得了良好的效果^[1-2]。鉴于目前黄体功能的判断没有准确、适当的方法,且临床上所应用的孕激素剂型和剂量存在差异,影响了药效的观察,至今尚缺乏循证医学证据,因而在具体疗效方面尚存在争议^[3-5]。为此,我们成立了由妇科内分泌学、产科学、生殖医学专家共同参与的孕激素维持早期妊娠及防治流产共识的中国专家组,就孕激素应用的适应证、禁忌证和慎用情况及临床应用要点,专家们根据临床研究及诊疗经验,深入交流讨论,达成了本共识,旨在对妇科医师、产科医师以及生殖医学专科医师在孕激素用于维持早期妊娠、预防或治疗流产方面给出指导意见。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.07.001

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院妇产科(陈子江、王谢桐);上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科(林其德、孙赞、赵爱民、洪燕);中国医学科学院北京协和医院妇产科(田秦杰、郁琦);浙江大学医学院附属妇产科医院生殖内分泌科(朱依敏、张丹);华中科技大学同济医学院附属同济医院生殖医学中心(朱桂金);北京大学第三医院生殖医学中心(乔杰、刘平);中国医科大学附属盛京医院妇产科(乔宠);四川大学华西第二医院妇产科(刘兴会);江苏省人民医院生殖医学中心(刘嘉茵);首都医科大学附属北京妇产医院内分泌科(阮祥燕);复旦大学附属妇产科医院(李大金、金莉萍);香港中文大学威尔斯亲王医院妇产科(李天照);中山大学孙逸仙纪念医院妇产科(张建平);北京大学第一医院妇产科(陈倩);广州中医药大学第一附属医院妇科(罗颂平);上海市第一妇婴保健院(段涛、鲍时华);解放军总医院妇产科(姚元庆);上海交通大学医学院附属国际妇儿和平保健院辅助生殖科(黄荷凤);山东大学附属生殖医院(盛燕、颜军昊);中山大学附属第六医院生殖医学中心(梁晓燕)

通信作者:陈子江, Email: chen zijiang@hotmail.com; 林其德, Email: lin qidesh@126.com

一、孕激素应用的适应证

孕激素应用的适应证^[2,6-9]包括:

1. 早期先兆流产(孕12周前)。
2. 晚期先兆流产(孕13~28周)。
3. 复发性流产再次妊娠。
4. 助孕周期。

二、孕激素使用的禁忌证和慎用情况

1. 禁忌证:(1)对药物制剂成分(黄体酮或任何其他赋形成分)过敏者;(2)不明原因阴道流血;(3)妊娠期或应用性激素时发生或加重的疾病(或症状)者,如严重瘙痒症、阻塞性黄疸、妊娠期疱疹、哮喘病和耳硬化症患者;(4)异位妊娠、疑似妊娠滋养细胞疾病或者生殖系统之外的疾病引起的不明原因血hCG水平升高者;(5)胚胎已死亡或者难免流产,若阴道流血持续增多,考虑流产不可避免者;(6)脑膜瘤;(7)其他:胎膜早破、胎儿畸形、绒毛膜羊膜炎等。

2. 慎用的情况:主要包括以下方面^[10-12]:(1)严重肝损伤、肾病或心脏病性水肿、高血压、脑血管意外的患者应慎用。(2)自身免疫性疾病:研究表明,孕激素可以促进系统性红斑狼疮的发生,系统性红斑狼疮患者使用孕激素应慎重。而在其他自身免疫性疾病,包括类风湿性关节炎、多发性硬化、自身免疫性甲状腺疾病、干燥综合征、系统性硬化症等,缺乏明确的孕激素禁忌使用的依据。(3)血栓性疾病病史者,存在或疑似发生动静脉血栓的患者,既往有静脉炎、脑血管意外等病史的患者应慎用。

三、孕激素临床应用的要点

本共识涉及的需要使用孕激素的情况,均不建议将外周血孕激素水平监测作为常规评估指标;孕8~10周前可选择动态监测血 β -hCG水平,以了解胚胎发育情况。

(一) 早期先兆流产

1. 使用方法:孕激素的用药途径可分为口服、肌肉注射、局部应用(阴道用药)等,可酌情合并用药。(1)首选口服用药:地屈孕酮,每日 20~40 mg,或其他的口服黄体酮制剂;妊娠剧吐患者应谨慎使用。(2)肌肉注射黄体酮:每日 20 mg,使用时应注意患者局部皮肤、肌肉的不良反应。(3)阴道用黄体酮:微粒化黄体酮,每日 200~300 mg,或黄体酮阴道缓释凝胶,每日 90 mg;阴道流血的患者应谨慎使用。

2. 停药时机:用药后,临床症状改善直至消失,B超检查提示胚胎存活可继续妊娠,继续使用 1~2 周后可以停药;或者持续用药至孕 8~10 周。若治疗过程中,临床症状加重、 β -hCG 水平持续不升或者下降,B超检查提示难免流产,考虑流产不可避免,应停药并终止妊娠。

(二) 晚期先兆流产

1. 使用方法:用法、用量同早期先兆流产。

2. 停药时机:先兆流产的症状、体征消失后 1~2 周,有晚期复发性流产病史的孕妇应用至孕 28 周,有早产高危因素的患者参考早产指南使用。

(三) 复发性流产再次妊娠

1. 使用方法:用法、用量同早期先兆流产。

2. 停药时机:使用至孕 12~16 周,或前次流产的孕周后 1~2 周,若无先兆流产表现,超声检查正常,可予以停药。

(四) 助孕周期

在常规促排卵周期指导同房或人工授精治疗以及体外受精(IVF)-胚胎移植治疗实施过程中,患者均应补充孕激素,不论既往是否合并先兆流产或者自然流产史。孕激素的使用有一定的预防流产的作用。本共识将根据不同的助孕方式提出孕激素补充的建议。

1. 常规药物促排卵周期指导同房或人工授精治疗后的孕激素使用方法:

(1)起始时间:建议在排卵日当晚至排卵后 4 d 内开始补充孕激素。

(2)起始剂量:孕激素可选择不同用药途径如口服、阴道用药、肌肉注射。口服地屈孕酮每日 20~40 mg(分 2~3 次给药),或阴道用黄体酮(微粒化黄体酮每日 200~300 mg,分 2~3 次给药;黄体酮阴道缓释凝胶每日 90 mg,1 次给药),或肌肉注射黄体酮每日 20 mg。

(3)药量增减:按上述剂量维持给药,一般认为给予的药物剂量已足够。

(4)停药时机:孕激素使用 2 周后妊娠检测结果阴性,或正常月经来潮并排除妊娠,则停药。妊娠检测结果阳性者,维持用药至排卵后 35 d,行 B 超检查提示正常宫内孕,可逐渐减量或停药;有复发性流产病史者,其治疗同复发性流产患者的治疗策略。如提示异位妊娠则及时停药。

2. 常规 IVF 或卵母细胞胞质内单精子注射法(ICSI)治疗后新鲜胚胎移植周期的孕激素补充时机和原则:常规 IVF 或 ICSI 使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂超促排卵的周期,以及取卵过程由于多个卵泡发育,超生理水平的类固醇激素的产生,GnRH 激动剂或拮抗剂的使用抑制了内源性 LH 的水平导致黄体功能不全,表现为黄体期缩短。大量的临床资料证实,孕激素的使用能明显提高妊娠率,降低流产率。因此,IVF 或 ICSI 中孕激素的使用是合理的和必要的。

(1)起始时间和剂量:取卵当日或次日开始补充孕激素,建议不晚于第 3 天。阴道用黄体酮一般是黄体酮阴道缓释凝胶每日 90 mg,或者微粒化黄体酮每日 600 mg 分 3 次给药;口服黄体酮包括地屈孕酮每日 40 mg 分 2 次给药;肌肉注射黄体酮的用法一般是每日 40 mg。妊娠检测结果阳性后继续使用。

(2)药量增减:如出现少量阴道流血时,可酌情增加孕激素的剂量。

(3)停药时机:如超声检查示正常宫内孕后可逐渐减量或直接停药,对持续用药者可用至孕 8~10 周。

3. 自然周期冷冻胚胎移植的孕激素使用方法:

(1)起始时间和剂量:自然排卵或者使用 hCG 诱发排卵者,均可在排卵后开始使用孕激素。推荐口服地屈孕酮每日 20 mg,分 2 次给药至第 3 天胚胎(D3 胚胎)移植后 14 d 或第 5 天胚胎(D5 胚胎)移植后 12 d。如出现先兆流产表现,按本共识先兆流产方案实行。

(2)停药时机:如超声检查示正常宫内孕后可逐渐减量或直接停药,对持续用药者可用至孕 8~10 周。

4. 替代周期冷冻胚胎移植的孕激素补充:

(1)起始时间和剂量:使用雌激素+孕激素替代周期行胚胎移植者,孕激素使用的起始时间为胚胎移植前 3~4 d(D3 胚胎)或 5~6 d(D5 胚胎),选择阴道用黄体酮、口服或肌肉注射黄体酮均可,推荐使用口服地屈孕酮每日 20 mg+黄体酮阴道缓释凝胶每日 90 mg,或使用阴道用黄体酮(黄体酮阴道缓释凝胶每日 90~180 mg,分 1~2 次给药;微粒化黄

体酮每日 600 mg,分 3 次给药),或肌肉注射黄体酮每日 40 mg。

(2)停药时机:若妊娠,可持续用药至孕 10~12 周。对于 GnRH 激动剂降调节后的替代周期,其孕激素的使用与常规替代周期一样。

5. 促排卵周期冷冻胚胎移植的孕激素补充:促排卵周期行冷冻胚胎移植者,孕激素的使用可参考“常规药物促排卵周期指导同房或人工授精治疗后的方案”。

作者贡献声明 除通信作者外,其他作者对本共识的贡献相同

参 考 文 献

- [1] Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, et al. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies[J]. Am J Obstet Gynecol, 1972, 112(8): 1061-1067.
- [2] Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, et al. Progestogen for treating threatened miscarriage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(12):CD005943. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub4.
- [3] Schindler AE, Carp H, Druckmann R, et al. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(6):447-449. DOI: 10.3109/09513590.2015.1017459.
- [4] Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent

pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial[J]. Fertil Steril, 2014, 102(5):1357-1363.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.

- [5] Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22):2141-2148. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927.
- [6] Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(10):CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub3.
- [7] Lim CE, Ho KK, Cheng NC, et al. Combined oestrogen and progesterone for preventing miscarriage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(9):CD009278. DOI: 10.1002/14651858.CD009278.pub2.
- [8] Szekeres-Bartho J, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage[J]. Hum Reprod Update, 2008,14(1): 27-35. DOI: 10.1093/humupd/dmm035.
- [9] Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know?[J]. Reprod Biomed Online, 2009,19 Suppl 4:4331.
- [10] Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(6-7):A502-514. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.12.003.
- [11] Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2008, 29(16): 2031-2041. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn299.
- [12] Kaygusuz I, Gumus II, Sarifakioglu E, et al. Autoimmune progesterone dermatitis[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014,53(3):420-422. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.12.007.

(收稿日期:2016-04-19)

(本文编辑:沈平虎)

·启事·

《中华妇产科杂志》专业领域内公知公认的缩略语直接使用的说明

为了方便、简洁地使用本专业领域内的名词术语及其缩略语,本刊特公布公知公认的部分缩略语,作者在撰写文章时可以直接使用以下缩略语,而不必再注明其全称。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长(一般为超过 4 个汉字)且在文中多次出现者,若为中文缩略语可于第 1 次出现时写出全称,在括号内写出缩略语,如:卵巢上皮性癌(卵巢癌);若为外文缩略语可于第 1 次出现时写出中文全称,在括号内写出外文全称及其缩略语,如:体质指数(body mass index, BMI)。

本说明从 2016 年第 1 期开始执行。以下为可直接使用的缩略语,括号内为缩略语的全称。

一、英文缩略语

AFP(甲胎蛋白);AIDS(获得性免疫缺陷综合征);B 超(B 型超声);CA(癌相关抗原,如:CA₁₂₅);CD(分化群,如:CD₄⁺ T 淋巴细胞);cDNA(互补 DNA);CT(计算机体层摄影);DIC(弥漫性血管内凝血);ELISA(酶联免疫吸附试

验);ER(雌激素受体);FSH(卵泡刺激素);HBcAg(乙型肝炎病毒核心抗原);HBeAg(乙型肝炎病毒 e 抗原);HBsAg(乙型肝炎病毒表面抗原);hCG(人绒毛膜促性腺激素);HE 染色(苏木精-伊红染色);HELLP 综合征(溶血、肝酶升高和低血小板计数综合征);HIV(人类免疫缺陷病毒);HPV(人乳头状瘤病毒);ICU(重症监护病房);Ig(免疫球蛋白,如:IgA、IgM);LH(黄体生成素);MRI(磁共振成像);mRNA(信使 RNA);PCR(聚合酶链反应);PR(孕激素受体);SP 法(链霉菌抗生素蛋白-过氧化物酶连接法);TORCH(弓形虫病、其他病毒、风疹、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒)。

二、中文缩略语

彩超(彩色多普勒超声);查体(体格检查);电镜(电子显微镜);放疗(放射治疗);肛查(肛门检查);光镜(光学显微镜);化疗(化学药物治疗);活检(活组织检查);免疫组化(免疫组织化学);胸片(胸部 X 线片);诊刮(诊断性刮宫)。