

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2017.04.002

# 促排卵药物使用规范(2016)

胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔, 范立青, 冯云, 沈浣, 刘平, 卢文红, 张云山, 王秀霞, 张松英, 黄学锋, 伍琼芳, 全松, 周灿权, 周从容, 师娟子, 孙莹璞\*

(中华医学会生殖医学分会第四届委员会)

【摘要】 随着生育政策调整,越来越多女性采用促排卵技术提高受孕几率。为进一步规范我国促排卵药物及方法的应用,合理、适度使用促排卵药物,有效地控制促排卵并发症,保障医疗质量和医疗安全,中华医学会生殖医学分会编撰本规范。

【关键词】 辅助生殖技术; 诱导排卵; 控制性卵巢刺激

## CSRM guideline for the use of ovulation induction drug

HU Lin-li, HUANG Guo-ning, SUN Hai-xiang, FAN Li-qing, FENG Yun, SHEN Huang, LIU Ping, LU Wen-hong, ZHANG Yun-shan, WANG Xiu-xia, ZHANG Song-ying, HUANG Xue-feng, WU Qiong-fang, QUAN Song, ZHOU Can-quan, ZHOU Cong-rong, SHI Juan-zi, SUN Ying-pu\*

The Fourth Session of the Committee of Chinese Society of Reproductive Medicine

【Abstract】 With the adjustment of fertility policy, more and more women use ovulation induction technology to improve the chance of conception. In order to further standardize the application of ovulation drugs and methods, reasonably and properly use ovulation induction drugs, effectively control ovulation complications, and protect medical quality and safety in our country, Chinese Society of reproductive medicine(CSRM)compiled this guideline.

【Key words】 Assisted reproductive technology; Ovulation induction; Controlled ovulation stimulation

(J Reprod Med 2017;26(4):302-307)

由于不孕症患病率上升,门诊促排卵治疗及助孕周期数量显著增长,临床促排卵药物的不规范使用常导致多个卵泡发育,在提高妊娠率的同时也带来潜在风险,如多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征(OHSS)、异位妊娠等并发症发生率显著升高;同时随着生育政策调整,尤其是全面二孩政策开放,具有生育要求的高龄妇女增多,依据 2010 年第六次全国人口普查、2014 年全国人口变动抽样调查数据显示,已育一孩符合生育二孩政策的已婚育龄妇女,40 岁以上者占 49.6%,35 岁以上者占 61.8%,这部分人群生育力降低,因此促排卵药物使用也随之增多,但效果不佳。虽然药物刺激卵巢与肿瘤发生之间的关系仍有争论,但对高龄女性促排卵药物的过度使用,使体内产生大量雌/孕激素,可能增加乳腺癌和子宫内膜癌的潜在风险。

2003 年 10 月我国原卫生部修订实施的《人类

辅助生殖技术规范》(卫科教发[2003]176 号)中对开展体外受精胚胎移植(IVF-ET)及其衍生技术和人工授精(AI)的医疗机构的审批以及人员资质、管理方面都作了相应规定:医疗机构应建立包括使用促排卵药物在内的特殊药品管理等工作制度,并制定各项技术操作常规;要求从事辅助生殖技术(ART)的临床医师必须掌握女性生殖内分泌学临床专业知识,特别是促排卵药物的使用和月经周期的激素调控,并具备卵泡超声监测等能力;AI 可以在自然周期或药物促排卵周期下进行,但严禁以多胎妊娠为目的使用促排卵药;实施 IVF-ET 及其衍生技术和 AI 前,不育夫妇必须签定《多胎妊娠减胎术知情同意书》。

\* 通讯作者:孙莹璞,郑州大学第一附属医院, syyp2008@vip.sina.com

为进一步规范我国促排卵药物及方法的应用,合理、适度使用促排卵药物,有效地控制促排卵并发症,保障医疗质量和医疗安全,国家卫生和计划生育委员会医政医管局委托中华医学会生殖医学分会制订本规范。

### 一、促排卵治疗目标

促排卵是根据患者有排卵或无排卵的类型及医疗干预的目的,希望得到多个成熟卵母细胞。卵巢刺激分为诱导排卵(ovulation induction, OI)和控制性卵巢刺激(controlled ovulation stimulation, COS)。OI 指对无排卵妇女进行卵巢刺激,形成正常的排卵周期(模仿生理性的一个优势卵泡的选择和排卵来恢复正常的生理功能);COS 旨在诱导多个优势卵泡发育,即多个卵母细胞成熟,以增加妊娠机率。促排卵治疗由于干预了单个优势卵泡生长的生理机制,是超生理性的,既可以用于排卵正常的妇女,也可以用于无排卵妇女,是提高 IVF-ET 成功率和促进 ART 及其衍生技术发展的基础。

### 二、适应证和禁忌证

#### (一)OI 适应证和禁忌证

1. 适应证:①有生育要求但持续性无排卵或稀发排卵的不孕患者,常见为多囊卵巢综合征(PCOS)及下丘脑-垂体性排卵障碍患者;②排卵障碍导致的不孕;③黄体功能不足;④其它,如配合宫腔内人工授精(IUI)治疗的卵巢刺激、不明原因不孕症、轻型子宫内膜异位症(EMs)等。

2. 慎用情况:①原发或继发性卵巢功能低下;②血栓栓塞家族史或血栓形成倾向;③患有性激素相关恶性肿瘤(如乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌)治疗前后。

3. 禁忌证:①高促性腺激素性无排卵:FSH 值  $\geq 40$  U/L 时提示卵巢功能低下,包括性腺发育障碍/切除/损伤等,卵巢早衰(POF)或卵巢促性腺激素抵抗综合征;②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;③双侧输卵管阻塞/缺失;④急性盆腔炎症或者严重全身性疾病不适合妊娠者;⑤对卵巢刺激药物过敏或不能耐受者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦男方无精子症,非供精助孕周期。

#### (二)COS 适应证和禁忌证

COS 过程涉及非生理剂量的外源性促性腺激素(gonadotropin, Gn)使用及体内超生理剂量的雌激素水平,因此该技术应严格掌握适应证,排除禁忌

证,以获得适宜的卵巢反应及尽可能少的近、远期并发症。

1. 适应证:具备实施 IVF-ET 及其衍生技术指征并排除禁忌证的患者。

2. 慎用情况:①原发或继发性卵巢功能低下;②血栓栓塞家族史或血栓形成倾向;③患有性激素相关恶性肿瘤(如乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌)治疗前后。

3. 禁忌证:①严重的精神疾病、泌尿生殖系统急性感染期、性传播疾病活动期;②有吸毒等严重不良嗜好或接触致畸量的射线、毒物、药品并处于作用期;③子宫不具备妊娠功能或严重躯体疾病不能承受妊娠;④原因不明的子宫出血;⑤对 COS 药物过敏或不耐受者。

### 三、促排卵相关药物

#### (一)抗雌激素类药物

克罗米芬主要成分为枸橼酸氯米芬(Clomiphene citrate, CC),是“选择性雌激素受体调节剂”,CC 主要以抗雌激素的特性发挥作用,通过竞争性占据下丘脑雌激素受体,干扰雌激素的负反馈,促使促 FSH 与 LH 分泌增加,刺激卵泡生长。CC 还可直接作用于卵巢,增强颗粒细胞对垂体 Gn 的敏感性和芳香化酶的活性。

#### (二)芳香化酶抑制剂

来曲唑(LE)是芳香化酶抑制剂,可能从以下两个方面发挥促排卵作用<sup>[2]</sup>:限制了雄激素向雌激素转化,使体内雌激素相对不足,影响雌激素对下丘脑-垂体的负反馈作用,导致 Gn 分泌增加而促进卵泡发育<sup>[3]</sup>;雄激素在卵泡内积聚,增强 FSH 受体的表达并促使卵泡发育<sup>[4]</sup>。卵泡内雄激素的蓄积还可刺激胰岛素样生长因子-I(IGF-I)及其它自分泌和旁分泌因子的表达增多,在外周水平通过 IGF-I 系统提高卵巢对激素的反应性<sup>[5]</sup>。

#### (三)促性腺激素(Gn)

Gn 类药物分为 2 大类:天然 Gn 和基因重组 Gn。

前者包括天然的从绝经妇女尿中提取的 Gn,如人绝经期促性腺激素(HMG)、尿源性人卵泡刺激素(uFSH),从孕妇尿中提取的人绒毛膜促性腺激素(uHCG)。

基因重组 Gn 包括重组 FSH(rFSH)、重组 LH(rLH)和重组 HCG(rHCG)。FSH 有增加卵泡数量和促进卵泡发育的作用;LH 用于补充 LH 不足

或刺激排卵,适用于低 Gn、卵巢反应迟缓、年龄较大的患者;HCG 有诱发排卵和黄体支持的作用。

#### (四)促性腺激素释放激素类似物

促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)根据其受体的不同作用方式,可分为 GnRH 激动剂(GnRH agonist, GnRH-a)及 GnRH 拮抗剂(GnRH antagonist, GnRH-ant),被用于各种控制性卵巢刺激方案中。

1. GnRH-a:为合成类药物,有长效和短效两种剂型。GnRH-a 与 GnRH 受体有高度亲和力,使用后产生两种效应:①结合早期形成具有生物活性的激素受体复合物,刺激垂体 Gn 急剧释放,即一过性升高(flare up),在首次给药的 12 h 内,血清 FSH 浓度上升 5 倍, LH 上升 10 倍,  $E_2$  上升 4 倍;②由于此复合物能对抗蛋白酶的降解作用,从而延长了半衰期。若 GnRH-a 持续使用或使用长效制剂,垂体细胞表面可结合的 GnRH 受体被下调,对进一步 GnRH-a 刺激不再敏感,即发生了降调节作用(down regulation),使内源性 FSH、LH 分泌被抑制,雌激素处于绝经期水平,用药 7~14 d 达到药物性垂体-卵巢去势,由此作为临床应用的基础。停药后垂体功能会逐渐完全恢复,正常月经周期的妇女停药后卵巢功能恢复约需 6 周。

2. GnRH-ant:与垂体 GnRH 受体竞争性结合,直接抑制垂体 Gn 释放,起效快、作用时间短并可逆,停药后垂体功能即迅速恢复,抑制作用为剂量依赖性,不具有刺激促性腺激素释放的功能,不存在 flare up 作用。

#### 四、促排卵药物治疗方案

##### (一)OI 方案(配合 IUI 或指导同房试孕)

1. CC<sup>[6]</sup>:主要用于①PCOS:CC 诱导排卵妊娠多发生于治疗最初 3~6 个月,治疗超过 6 个月不推荐再用 CC;CC 成功诱导排卵 3~4 个周期仍未妊娠,建议进一步检查或治疗;合并轻微男方因素时,建议诱导排卵配合 IUI 治疗;②黄体功能不足:对于排卵障碍的黄体功能不足患者可试行 CC 诱导排卵;③其他:不明原因不孕症、I 或 II 期 EMs 等,CC 有益于患者获得妊娠;④因排卵障碍导致的不孕:建议先纠正引起排卵障碍的相关内分泌及代谢因素。

自月经周期第 2~6 日开始,推荐起始剂量为 50 mg/d,连用 5 d;如卵巢无反应,第二周期逐渐增加剂量(递增剂量 50 mg/d),最大剂量为 150 mg/d。

其它用法:单用 CC 诱发排卵失败时,建议根据

患者情况应用 CC 合并外源性 Gn、或合并二甲双胍等来诱发排卵。

2. 芳香化酶抑制剂:主要用于①PCOS:现有的研究结果显示<sup>[7]</sup>,LE 诱导排卵,每患者活产率、排卵率、单卵泡发育率优于 CC,多胎妊娠率低于 CC,出生缺陷无统计学差异。2013 年美国内分泌学会和欧洲内分泌学会在“内分泌学会的多囊卵巢综合征诊治指南”中建议“对于 PCOS 合并无排卵性不孕症患者,建议首选克罗米酚柠檬酸盐或其它类似的雌激素调节药物(如来曲唑)”<sup>[8]</sup>。因此 LE 也是 PCOS 患者一线卵巢刺激药物;②其它:对不明原因不孕症、I 期或 II 期 EMs, LE 的疗效尚不明确;③因排卵障碍导致的不孕:建议先纠正引起排卵障碍的相关内分泌及代谢因素。

LE 自月经第 2~6 日开始使用,推荐起始剂量为 2.5 mg/d,连用 5 d;如卵巢无反应,第二周期逐渐增加剂量(递增剂量 2.5 mg/d),最大剂量为 7.5 mg/d;其它用法:LE 可合并 Gn 使用。

3. Gn:主要用于①下丘脑-垂体中枢排卵障碍患者:建议 FSH 与 LH 同时参与诱导排卵。推荐 HMG 作为下丘脑-垂体中枢排卵障碍的首选用药;建议在诱导排卵前给予雌、孕激素序贯治疗预处理;②PCOS:Gn 作为 PCOS 二线诱导排卵方案药物,用于 CC 抵抗患者,及 CC 或 LE 后续的联合用药,可以增加卵巢对 Gn 的敏感性,降低 Gn 用量,控制募集卵泡数目,可有效减少卵巢过度刺激;③因排卵障碍导致的不孕:建议先纠正引起排卵障碍的相关内分泌及代谢因素;应用 Gn 可有效改善排卵不良,但需充分评估患者的风险与获益后选择适宜的卵巢刺激药物剂量;④其它:不明原因不孕症、I 期或 II 期 EMs,配合 IUI 治疗有益于妊娠结局。

根据病因、患者年龄、血清抗苗勒管激素(AMH)水平、基础窦卵泡数(AFC)选择适宜的启动剂量(75~150 U),隔日或每日肌肉注射;根据卵巢反应性逐渐调整剂量,如有优势卵泡发育,保持该剂量不变。

其它用法:Gn 可合并 LE 或 CC 使用。

4. 诱导排卵取消标准:诱导排卵的目标是获得一枚优势卵泡,配合性生活或人工授精而得到活产,因此,如多卵泡发育需及时取消周期,以降低多胎妊娠及卵巢过度刺激发生。如果诱导排卵时有>3 枚优势卵泡(卵泡直径 $\geq 14$  mm),建议取消该 OI 周期同时严格避孕,或改行 IVF 治疗。

## (二)COS 方案

方案的选择应根据患者基本情况(年龄、AMH、AFC)、患者的意愿和经济情况,以及医生的经验综合考虑。Gn 的启动时机要综合考虑已募集的窦卵泡大小及其同步性,Gn 启动剂量则根据患者年龄、AMH、AFC 及体重指数(BMI)综合确定。

1. GnRH-a 长方案:长方案是 COS 的常用方案,使用方法自月经周期第 2~4 日或黄体期中期开始给予 GnRH-a,短效制剂或长效缓释制剂均可,酌情选择用量,14 d 后垂体达到降调节标准时( $LH < 5 \text{ U/L}$ ,  $E_2 < 183.5 \text{ pmol/L}$ , 内膜厚度  $< 5 \text{ mm}$ , 无卵巢功能性囊肿),给予 Gn 促排卵( $75 \sim 300 \text{ U/d}$ ),在用药过程中根据卵巢反应性和激素水平调整 Gn 用量,若为短效制剂通常同时持续 GnRH-a 直至 HCG 日。

2. GnRH-a 短方案:利用 GnRH-a 的激发作用,协同 Gn 募集卵泡,仍可抑制自发 LH 峰,多应用于卵巢反应不良的患者。通常周期第 2 日开始使用短效激动剂直至 HCG 日,第 3 日用 Gn 促排卵( $150 \sim 300 \text{ U/d}$ )。

3. GnRH-a 超短方案:也是利用 GnRH-a 的激发作用,大多应用于卵巢反应不良的患者。通常月经第 2 日开始使用短效激动剂,第 3 日用 Gn 促排卵( $150 \sim 300 \text{ U/d}$ ),使用 Gn 的第 4 日停用短效激动剂。

4. GnRH-a 超长方案:主要适用于 EMs 患者,但卵巢反应不良患者放弃周期增加,需权衡利弊慎重使用。自月经第 2~4 日注射长效 GnRH-a 全量或半量,4 周后注射第 2 次全量或半量,再经 2~3 周后根据 FSH、LH 和  $E_2$  水平、卵泡直径/数量及子宫内膜厚度/形态启动 Gn,促排卵中 Gn 剂量( $75 \sim 300 \text{ U/d}$ ),但较其他方案 Gn 用量和时间适当增多。

5. GnRH-ant 方案:在卵泡中晚期采用 GnRH-ant 抑制内源性 LH 峰的 COS 方案,无“flare-up”效应,不会产生囊肿,保留垂体反应性,在 PCOS 及高反应患者,联合 GnRH-a 扳机可显著降低 OHSS 发生率。两种用药时机:①固定给药方案,在使用 Gn 促排卵第 6~8 日加用 GnRH-ant 至 HCG 日;②灵活给药方案,根据卵泡的大小/数目和 LH 水平加用 GnRH-ant,一般当主导卵泡直径达  $14 \text{ mm}$  或者  $LH \geq 10 \text{ U/L}$  时加用<sup>[9]</sup>。

6. 微刺激、温和刺激、自然周期或黄体期促排

卵方案:适用于因病不能进行卵巢刺激者,或常规超促排卵方案卵巢低反应,反复胚胎质量差,基础 FSH  $15 \sim 25 \text{ U/L}$  甚至更高,AFC 较少的患者。①微刺激、温和刺激:CC  $50 \sim 100 \text{ mg}$ (或来曲唑  $2.5 \sim 5 \text{ mg}$ )可加用 Gn(一般不超过  $150 \text{ U}$ ),GnRH-a 或 HCG 扳机,酌情可用 COX-2 抑制剂(非甾体类消炎药 NSAID)预防卵泡提前破裂;②自然周期:根据月经周期的长短可选择在早卵泡期(周期第 6~8 天)开始监测,同时监测性激素 LH、 $E_2$ 、P 的变化(特别是  $E_2$ ),以决定是否注射 GnRH-a 扳机及取卵时机;③黄体期促排卵:排卵后 1~3 d 内卵巢内有  $< 8 \text{ mm}$  的卵泡者,可尝试黄体期促排卵。可用 Gn 和来曲唑  $2.5 \text{ mg/d}$ ,当主导卵泡达  $12 \text{ mm}$  时停用来曲唑(如果排卵后 12 d 卵泡直径未达  $14 \text{ mm}$ ,需用孕激素来预防出血),GnRH-a 或 HCG 扳机,32~36 h 后取卵,冷冻胚胎再解冻移植。

## (三)HCG 扳机时机

HCG 扳机:正确掌握注射 HCG 使用时机是获得理想的诱导排卵或控制性卵巢刺激治疗效果的一个重要环节。一般情况下,决定 HCG 使用时机和剂量主要参考卵泡直径的大小/数目和外周血中雌激素水平,通常 HCG 剂量  $2000 \sim 10000 \text{ U}$ 。OI 周期以诱导优势卵泡进一步成熟并控制排卵时机为目的,在监测 LH 峰情况下等候其自行出现 LH 峰或卵泡成熟时注射 HCG;在 COS 周期,当主导卵泡中有 1 个直径  $> 18 \text{ mm}$  或 3 个  $> 17 \text{ mm}$  时,结合雌激素水平,适时给予 HCG。

GnRH-a 扳机:在非垂体降调节促排卵周期(如拮抗剂/微刺激方案)中有多个卵泡发育时,为预防 OHSS 发生,可以利用 GnRH-a 行扳机,激发内源性 LH 峰。

## 五、促排卵治疗的监测

### (一)B 超监测

1. 在 COS 前患者必须进行 1 次 B 超检查了解卵巢基本情况,明确无促排卵禁忌证。主要观察双侧卵巢大小/位置、有无病理性卵巢征象、卵泡数量等。进入 COS 周期后,一般在卵巢刺激第 4~6 天左右开始,按照卵泡生长规律进行连续 B 超监测。当评估有重度 OHSS 高风险时,应交代病情,征求患者意见是否放弃本周期或改变药物的使用(如 coasting 方案,非降调周期以 GnRH-a 代替 HCG 扳机,或低剂量 HCG 扳机等),或全胚冷冻等。OI 时有  $> 3$  枚优势卵泡(卵泡直径  $\geq 14 \text{ mm}$ ),建议取消

周期治疗或改行 IVF-ET。

2. 促排卵前须了解子宫的 B 超声像基本情况。主要注意子宫形态、大小、内膜厚度、肌层回声情况;以及有无子宫肌瘤(类型、大小)、腺肌瘤、腺肌病、内膜息肉、内膜增生异常和内膜过薄等病理子宫现象。在监测卵泡过程中,注意监测子宫原有病理改变在促排卵过程中有无变化。如子宫肌瘤、腺肌病(瘤)等有无增大,有无影响内膜;内膜息肉有无增大、出血;有无出现宫腔积液等不良情况。

3. 促排卵过程中出现输卵管积液。中、重度输卵管积液对自然妊娠以及 IVF-ET 成功率都有明显影响,因此在促排卵过程前后发现有明显输卵管积液时,应积极治疗,若有宫腔积液时建议放弃 IVF 周期新鲜胚胎移植。

### (二)常规激素测定

1. 血清  $E_2$  水平:血清  $E_2$  水平与生长卵泡的数量及其生长速度相关。注意几个重要时间点的测量:如 COS 方案中启动 Gn 时的常规检测,协同 FSH、LH 评估降调节效果;注射 HCG 日的监测,推测患者生长卵泡成熟水平及 OHSS 发生的可能。然而对于一些特殊患者,如 PCOS 及部分卵巢反应不良的患者,应按需要监测  $E_2$  水平以评估卵泡生长。

2. 血、尿 LH 水平:LH 水平是对排卵时间的评估,注意几个重要时间点的测量: COS 方案中启动 Gn 时的常规检测,了解患者降调节效果;当卵泡直径大于 12 mm 时适时检测 LH 水平,监测 LH 峰的早发;注射 HCG 日应常规检测 LH 水平(注意血 LH 峰较基础水平升高一倍以上提示可能出现隐匿性 LH 峰);在诱导排卵时监测 LH 水平,结合卵泡大小评估排卵时间,排卵经常发生在监测尿 LH 峰后 18~24 h。

3. 血 FSH 水平:FSH 水平在卵巢刺激中的监测意义主要在于监测血中 FSH 代谢情况。当进行降调节时,可在 Gn 启动前进行降调节的效果评估。

4. 血孕酮(P)水平:主要用于卵泡晚期评估是否出现卵泡的黄素化以及 P 在体内的转化情况,协同其他相关指标确定 HCG 的注射时间。在 HCG 日常规检测。

5. 其他激素指标:近年应用到卵巢刺激前的评估中,如 AMH、抑制素 B(inhibin B)等。

### (三)其他监测方法

宫颈评分一般从月经周期第 10 天起,视卵泡生

长情况进行宫颈口开合、拉丝度、羊齿状结晶观察。未产妇宫颈外口在围排卵期会扩张,典型者呈“瞳孔征”。

### 六、促排卵药物治疗的不良作用

#### (一)增加多胎妊娠及其相关母婴危险

多胎是双胎、三胎以及高序多胎的总称,自然妊娠的多胎发生率在 1.2% 左右,药物诱导排卵和多胚胎移植后发生的多胎妊娠称医源性多胎妊娠。促排卵治疗可显著增加卵泡同期发育数目,是多胎妊娠发生率增加的重要原因,多胎妊娠已成为促排卵药物应用不合理造成的一个突出现象。多胎妊娠孕产妇妊娠剧吐、妊娠高血压疾病、妊娠期糖尿病、贫血、剖宫产、产前及产后出血、产后抑郁等孕产期并发症的发生率显著高于单胎妊娠,早产和胎儿宫内生长受限发生率成倍增加,导致低出生体重儿尤其是极低体重出生儿、新生儿窒息、新生儿呼吸窘迫综合征、颅内出血等发生率也数倍甚至数十倍于单胎妊娠,新生儿死亡率显著升高,存活下来的新生儿此后的体格发育落后,心理发育障碍风险增加。

医源性多胎妊娠重在预防,严格掌握排卵诱导药物指征,控制 OI 周期单卵泡发育或优势卵泡  $\leq 3$  枚。控制移植胚胎数目是减少多胎妊娠的有效措施,控制 2 枚以内移植,提倡单胚胎移植。多胎妊娠减胎术是多胎妊娠的有效补救措施。

#### (二)卵巢过度刺激综合征(OHSS)

随着促排卵药物应用的增多及近年辅助生殖技术的发展,OHSS 的发病率逐年增多,多发生于使用 Gn 促排卵联合 HCG 触发排卵的易感患者或合并早期妊娠者。OHSS 是促排卵治疗引起的严重并发症,年龄  $< 35$  岁、低 BMI、PCOS 患者、血清  $E_2$  水平较高 ( $> 15\ 000$  pmol/L) 或优势卵泡数较多 ( $> 15$  个) 是发生 OHSS 的高危因素。根据文献报道<sup>[10]</sup>,约 20%~33% 的 IVF 周期发生轻度 OHSS,约 2%~6% 发生中度 OHSS,约 0.1%~0.2% 发生重度 OHSS。

OHSS 根据发生时间可分为早发型及晚发型。早发型与卵巢刺激相关,发生在 HCG 注射后 9 d 内;晚发型与早期妊娠的内源性 HCG 及黄体支持的外源性 HCG 有关,发生在 HCG 注射 9 d 后。早发与迟发并存时,临床症状更为严重。以卵巢增大、血管通透性增加、第三体腔积液及相关的病理生理过程为主要特征,临床表现为腹痛、腹胀、体重增加、少尿,严重时出现呼吸困难、严重的消化道症状等并

伴有肝肾功能损害及血栓形成,严重时甚至威胁生命。

由于 OHSS 为医源性疾病,因此预防是关键。临床医生对患者的准确评估、选用适当的 Gn 剂量和个体化促排卵方案、取消周期、coasting(滑行)疗法、减少 HCG 的“扳机”剂量、联合 GnRH-a 扳机和全胚冷冻等是可供选择的有效的预防措施,以最大限度减少 OHSS 特别是重度 OHSS 的发生。一旦发生中重度 OHSS,应及时住院治疗,并严密监测生命体征。

### (三)相关肿瘤

药物刺激卵巢与卵巢肿瘤、乳腺癌、生殖道肿瘤和激素依赖性肿瘤发生的关系目前尚无定论,但在临床应用促排卵药物中需警惕可能的风险。由于不孕妇女卵巢癌的发生率高于正常人群,因此认为不孕症是卵巢癌发病的独立风险因素<sup>[11]</sup>。因此,对接受促排卵治疗的不孕妇女,特别是对有肿瘤发病高危因素、大剂量卵巢刺激药物应用者、卵巢刺激药物长期应用者、有持续卵巢增大或卵巢刺激后出现卵巢囊肿及有癌症家族史者,更应进行追踪观察加强监测。

### 【参 考 文 献】

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589 [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123: 719-721.
- [2] Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction [J]. Semin Reprod Med, 2004, 22: 61-78.
- [3] Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, et al. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans [J]. Trends Endocrinol Metab, 2002, 13: 122-128.
- [4] Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in primate ovary [J]. J Clin Invest, 1998, 101: 2622-2629.
- [5] Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development [J]. Endocr Rev, 1992, 13: 641-669.
- [6] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2013, 100: 341-348.
- [7] Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome [J]. N Engl J Med, 2014, 371: 119-129.
- [8] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98: 4565-4592.
- [9] Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, et al. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial [J]. Fertil Steril, 2011, 95: 558-562.
- [10] Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles [J]. Fertil Steril, 2006, 85: 112-120.
- [11] Siristatidis C, Sergeantanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2013, 19: 105-123.

[编辑:罗宏志]

## 本刊对于一稿两投等问题处理的声明

为了维护本刊的声誉和读者的利益,对发生同一篇文稿在本刊和另一中文刊物同时刊登的一稿两投的问题,以及同一单位同时投来相同内容的两篇文稿或一篇多投的情况,本刊特此再次声明如下:凡发生上述情况,经查明,该作者从此撰写的一切文稿,将不得在本刊刊登。同时本刊重申,由于投稿到本刊的文稿数量较多,文稿在接受审阅及处理所需时间较长。因此,凡来稿在接到本刊回执后未接到退稿通知者,则表明该文稿仍在审阅中,作者如欲投他刊,应事先与本刊编辑部联系。同时,如一篇文稿以全文形式在其他刊物发表,则不可再将该文稿寄本刊。请各单位有关部门在向本刊推荐文稿时,除对文稿进行学术内容的审批外,还应于推荐信上注明该文稿有无一稿两投、是否涉及保密及作者署名有无争议等内容。

本刊编辑部