

· 临床指南 ·

辅助生殖促排卵药物治疗专家共识

乔杰 马彩虹 刘嘉茵 马翔 李尚为 杨业洲 张波 腊晓琳
王晓红 朱依敏 陈子江 周从容 徐艳文 张松英 孙赞 章汉旺
艾继辉 孙莹璞 胡琳莉 李蓉 盛燕 林戈 武学清 刘平

(中华医学会生殖医学分会)

【摘要】辅助生殖技术(ART)的重要内容之一是促排卵治疗,其应用改善了临床妊娠率,但多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征(OHSS)等并发症发生几率较高。促排卵最常用药物为克罗米芬(CC),芳香化酶抑制剂、促性腺激素(Gn)类和促性腺激素释放激素类似物(GnRHa),包括激动剂(GnRH-a)和拮抗剂(GnRH-A)近年来的应用也逐渐增加。各种药物有不同的适应证、禁忌证和用药方案,另外还可使用其他促排卵辅助药物,如口服避孕药(OC)、二甲双胍、多巴胺受体激动剂等,这些促排卵治疗效果可通过常用的疗效评估指标及计算方法来统计。中华医学会生殖医学分会部分专家结合近年来国内、外相关领域研究进展及临床应用,对促排卵药物在ART中的应用达成共识,以指导规范的临床应用。

关键词: 辅助生殖技术(ART); 促排卵; 促性腺激素(Gn); 促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a); 促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-A)

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-357X(2015)04-0211-013

1 辅助生殖促排卵药物治疗的目标

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的重要内容之一是诱导排卵(ovulation induction,

OI)和控制性卵巢刺激(control ovarian stimulation, COS), OI指对排卵障碍患者应用药物或手术方法诱发排卵,一般以诱导单卵泡或少数卵泡发育为目的。COS指以药物手段在可控范围内诱发多卵泡发育和成熟,其应用对象多有正常排卵功能^[1]。最常用的OI药物为克罗米芬(clomiphene citrate, CC),芳香化酶抑制剂近年来应用也逐渐增加^[2,3]。最早期的体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)技术在自然周期进行,获卵少,可供移植的胚胎少,成功率很低。COS技术极大地改变了这种局面,对提高IVF-ET成功率和促进ART衍生技术的发展发挥了重要作用。卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)和多胎妊娠(multifetal pregnancy)是COS常见并发症。如何合理、适度地应用促排卵药物,制定标准监测评价指标,越来越成为生殖医生临床实践中需要重

通讯作者: 乔杰; E-mail: jie.qiao@263.net

作者单位: 北京大学第三医院(乔杰, 马彩虹, 李蓉, 刘平); 南京医科大学第一附属医院(刘嘉茵); 江苏省妇幼保健院(马翔); 四川大学华西第二医院(李尚为); 华西妇产儿童医院(杨业洲); 广西省妇幼保健院(张波); 新疆医科大学第一附属医院(腊晓琳); 第四军医大学唐都医院(王晓红); 浙江大学医学院附属妇产科医院(朱依敏); 山东大学附属生殖医院(陈子江, 盛燕); 贵阳医学院附属医院(周从容); 中山大学附属第一医院(徐艳文); 邵逸夫医院(张松英); 上海交通大学附属仁济医院(孙赞); 华中科技大学同济医学院附属同济医院(章汉旺, 艾继辉); 郑州大学第一附属医院(孙莹璞, 胡琳莉); 中南大学生殖与干细胞工程研究所(林戈); 山西省妇幼保健院生殖医学中心(武学清)

点考虑的问题。中华医学会生殖医学分会专家组初拟此促排卵治疗共识, 以期为临床生殖医学工作者提供更佳的操作依据。

2 适应证及禁忌证

2.1 OI适应证和禁忌证

2.1.1 适应证 有生育要求但持续性无排卵和稀发排卵的不孕患者, 常见为多囊卵巢综合征(PCOS)及下丘脑性排卵障碍; 黄体功能不足; 因排卵障碍(卵泡发育不良)导致的不孕和复发性流产; 其它, 如配合宫腔内人工授精(IUI)治疗时、不明原因不孕症、轻型子宫内膜异位症(EMs)等。

2.1.2 慎用于以下情况 卵巢早衰(POF)或卵巢促性腺激素抵抗综合征; 急性盆腔炎症或者严重全身性疾病不适合妊娠者; 盆腔炎性疾病后遗症造成双侧输卵管阻塞; 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; 对促排卵药物过敏或不能耐受者; 男方无精子症, 暂无供精标本可提供者; 其它, 如男方重度少弱精子症、性质不明的卵巢囊肿、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)等情况。

2.2 COS的适应证和禁忌证

COS过程涉及非生理剂量的促性腺激素(gonadotropin, Gn)运用及超生理剂量的雌激素水平, 因此该技术应当严格掌握适应证与禁忌证, 以获得适宜的卵巢反应及较少的近、远期并发症。

2.2.1 适应证 需要进行IVF-ET及其衍生技术治疗的患者。

2.2.2 慎用于以下情况 原发或继发性卵巢功能衰竭; 原因不明的阴道出血或子宫内膜增生; 已知或怀疑患有性激素相关的恶性肿瘤; 血栓栓塞史或血栓形成倾向; 对超促排卵药物过敏或不能耐受。

2.2.3 禁用于以下情况 有严重的精神疾患、泌尿生殖系统急性感染、性传播疾病; 具有吸毒等严重不良嗜好; 接触致畸量的射线、毒物、药品并处于作用期; 子宫不具备妊娠功能或严重躯体疾病不能承受妊娠。

3 药物的分类及其药理作用

3.1 抗雌激素类——CC

CC主要成分为枸橼酸氯米芬, 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(zuclomiphene, 珠式CC)和约62%反式异构体(enclomiphene, 恩式CC)组成^[4]。恩式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, 珠式CC诱导排卵的效果比恩式高5倍^[5]。

CC口服后经肠道吸收, 进入肝血液循环, 半衰期一般为5~7 d。

CC对雌激素有弱的激动与强的拮抗双重作用, 首先拮抗占优势, 通过竞争性占据下丘脑雌激素受体, 干扰内源性雌激素的负反馈, 促使黄体生成激素(LH)与促卵泡生成激素(FSH)的分泌增加, 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Gn的释放达峰值, 于是排卵。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。

服药当日, CC抗雌激素效应表现为潮热, 3~5 d后表现为宫颈黏液和内膜改变, 同时也可影响子宫内膜厚度^[6]。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。

3.2 芳香化酶抑制剂

来曲唑(LE)口服后可完全被吸收, 平均终末半衰期大约为45 h(范围30~60 h), 主要在肝脏代谢。在临床应用, LE的耐受性好, 主要的副作用为胃肠道反应, 其他副作用包括潮热红、头痛和背痛^[7]。

LE促排卵机制目前尚不十分明确, 推测可能分为以下2个方面^[8]: 阻断雌激素的产生, 降低机体雌激素水平, 可解除雌激素对下丘脑-垂体-性腺轴的负反馈抑制作用^[9], 导致Gn的分泌增加而促进卵泡发育; 在卵巢水平阻断雄激素转化为雌激素, 导致雄激素在卵泡内积聚, 从而增强FSH受体的表达并促使卵泡发育^[10]。同时, 卵泡内雄激素的蓄积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^[11]。

3.3 Gn类

Gn类药物分为2大类：天然Gn和基因重组Gn。天然Gn包括从绝经妇女尿中提取的Gn，如人绝经促性腺激素(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)、重组促黄体生成素(rLH)和重组hCG(rhCG)。

rFSH分为 α 和 β 2种，均为运用基因工程技术将编码FSH的基因导入到中国仓鼠卵巢细胞，通过制备得到生化纯度超过99%的FSH制剂，平均比活性均可达到13 000 IU/mg^[12]。有粉针剂和水针剂2种剂型，水针剂的不良反应轻微，可以在更短的时间有更高效率的刺激排卵效能。可促进性腺功能障碍(卵巢功能衰竭除外)妇女卵巢卵泡的生长，并可用于ART促使多个卵泡发育。rFSH α 皮下给药后，绝对生物利用度约为70%。多次给药后，在3~4 d内蓄积3倍达到稳态。rFSH β 肌肉注射或皮下注射后，达峰时间为12 h，半衰期约40 h，绝对生物利用度约77%。重复给药后，FSH的血药浓度比单次用药高1.5~2.5倍。

rLH(rLH α)为白色冻干粉或无色澄清的注射用溶剂，每支含LH 75 IU。其主要药理作用为与卵泡膜细胞膜上LH/hCG受体结合，刺激其分泌雄激素，为颗粒细胞合成雌激素提供底物，以支持FSH诱导的卵泡发育^[13]；在卵泡发育末期，高水平的LH启动黄体形成并且排卵。150 IU剂量皮下注射时，在无内源性LH的干扰下，其药物血浆峰值浓度(C_{max})为1.1 IU/L，绝对生物利用度约为60%。

hMG含有等量的FSH和LH，有国产hMG和进口高纯度uhMG 2种。为白色或类白色冻干块状物或粉末注射剂，以FSH效价计，每支含FSH 75 IU。国产hMG在我国已应用多年，可独立作为促排卵治疗用药。进口高纯度uhMG，纯度>95%，其LH活性较非hCG驱动的LH活性具有更长的半衰期和更高的生物活性^[14]。

hCG分uhCG和rhCG 2类，uhCG为白色或类白色冻干块状物或粉末注射剂，剂型为每支5 000 IU、2 000 IU、1 000 IU和500 IU；rhCG为水针剂，每支为250 μ g，注射rhCG 250 μ g与注射uhCG 5 000 IU和10 000 IU对诱导卵泡成熟和早期黄体化具有等效作用。uhCG：血药浓度达峰时间约12 h，120 h后降至稳

定的低浓度，给药32~36 h内发生排卵。rhCG：中国妇女单剂量皮下注射250 μ g， C_{max} 为380.89 \pm 177.63 IU/L，药物达峰时间(T_{max})为27.57 \pm 11.98 h，分布半衰期($T_{1/2a}$)为19.39 \pm 9.18 h，消除半衰期($T_{1/2b}$)为77.26 \pm 45.17 h，曲线下面积(AUC)为每小时48 536.61 \pm 30 861.00 IU/L。

3.4 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-A)。

3.4.1 GnRH-a 天然的GnRH为十肽，可迅速被酶切激活，血浆半衰期很短。GnRH-a通过酶切位点的结构改变提高受体的活性并延长半衰期。切除第10位甘氨酸后，其生物效应下降90%，将乙基胺结合至第9位脯氨酸，恢复活性；或通过替代C端第10位甘氨酸增强GnRH的生物效应。并通过用D-氨基酸替代第6位甘氨酸来增强耐酶解能力，使GnRH-a具有更好的稳定性，且亲脂性增大，与血浆蛋白的结合力提高，可能减少肾脏对其的排泄，导致更长的半衰期。

GnRH-a与GnRH受体结合形成激素受体复合物，刺激垂体Gn急剧释放(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。若GnRH-a持续使用，则垂体细胞表面可结合的GnRH受体减少，对进一步GnRH-a刺激不敏感，即所谓降调节作用(down regulation)，使FSH、LH分泌处于低水平，卵泡发育停滞，性激素水平下降，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。停药后垂体功能会完全恢复，具有正常月经周期的妇女停药后卵巢功能的恢复约需6周。

GnRH-a有短效制剂和长效制剂，短效制剂为每日使用，而长效制剂有1、3、4、6和12个月使用1次之分。在健康志愿者中，曲普瑞林皮下注射100 μ g可以迅速被机体吸收。 T_{max} =0.63 \pm 0.26 h， C_{max} =1.85 \pm 0.23 μ g/L；经过3~4 h的分布期之后，生物半衰期为7.6 \pm 1.6 h。曲普瑞林由肝、肾共同清除。

3.4.2 GnRH-A GnRH-A是将天然GnRH的十肽的第1、第2、第3、第6和第10位以不同的氨基

酸和酰胺取代原来氨基酸的结构。它与垂体 GnRH 受体竞争性结合,抑制垂体Gn的释放,起效快、作用时间短,停药后垂体功能即迅速恢复,抑制作用为剂量依赖性,发挥线性药代动力学。一项包括45个随机对照试验(RCT)共 7 511 名妇女的 Meta 分析指出^[15],GnRH-A方案和GnRH-a长方案二者在妊娠率和活产率方面无明显统计学差异,但使用GnRH-A的患者OHSS的发生率明显低于使用GnRH-a的患者,差异有统计学意义。在低反应患者中,GnRH-A和GnRH-a长方案对于IVF的临床结局无显著性差异^[16]。

3.5 促排卵的辅助用药

3.5.1 口服避孕药(OC) OC自1980年开始用于ART中,主要利用雌、孕激素对内源性FSH及LH的负反馈抑制作用,改善卵泡发育的同步性,之后这一应用被更为有效的GnRH-a降调节作用所取代,但OC在促排卵过程中的其他益处仍被广泛利用。例如黄体期开始的长方案中,GnRH-a给药初期的“flare-up”作用可能导致功能性卵巢囊肿,并对IVF的结局产生不利影响^[17],提前给予OC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;利用OC调整月经周期的作用,选择促排卵开始的时间,便于合理安排取卵时间及平均分配工作量。

3.5.2 二甲双胍 胰岛素抵抗(IR)是PCOS的重要特征之一,高胰岛素血症一方面通过增加卵巢雄激素的产生,降低肝脏性激素结合球蛋白(SHBG)的合成,导致高雄激素血症;另一方面是导致PCOS代谢异常改变的中心环节。二甲双胍是一种双胍类胰岛素增敏剂,通过抑制肝糖输出,增加外周组织(如肌肉)对糖的摄取,发挥降血糖、降胰岛素作用;同时可通过抑制体内 17α 羟化酶的活性而降低体内雄激素水平^[18]。二甲双胍是研究最为广泛和深入的胰岛素增敏剂,其安全性相对较高。二甲双胍对PCOS患者ART助孕结局的作用已有较多的证据,在PCOS患者中,与安慰剂或不用药组比较,ART前或中给予二甲双胍不能提高活产率及临床妊娠率,但可使OHSS的风险降低70%~80%^[19],可能通过影响颗粒细胞上FSH受体的表达及活性发挥上述作用^[20]。

3.6 其他

多巴胺(DA)在体内是合成肾上腺素和去甲肾上

腺素的前体物质,DA受体激动剂是一类在分子构象上同多巴胺相似,能直接作用于DA受体的药物。DA受体可分成2类5种亚型,它们各具有不同的功能药理特征^[21]。

3.6.1 溴隐亭 是治疗泌乳素(prolactin,PRL)腺瘤的多巴胺受体激动剂的代表药物,是大多数PRL腺瘤的首选治疗药物^[22],为多巴胺2受体激动剂,兼有轻微拮抗多巴胺1受体的作用。口服吸收迅速完全,绝大部分能进入大脑。口服1~3h后血药浓度达峰值,服药后1~2h即发挥降低PRL的作用,5~10h达最大效应(血浆PRL降低80%以上),并维持8~12h。溴隐亭进入体内后90%~96%与血清蛋白结合,血浆半衰期约为6~8h。药物主要在肝脏代谢,原药及代谢物绝大部分经肝脏排泄,仅6%经肾排泄。与正常细胞或肿瘤细胞膜上的多巴胺2受体结合,导致细胞内腺苷酸环化酶活性下降,细胞内合成PRL系统关闭,PRL mRNA转录和PRL合成受到抑制,使胞质内分泌颗粒明显减少,进而使PRL合成和释放减少,降低血PRL水平,从而解除高泌乳素血症(HPRL)对GnRH脉冲式分泌的抑制,恢复排卵^[23,24]。口服使用剂量为2.5~12.5 mg/d,一般从小剂量开始,bid,每次1.25 mg(半片),餐中进食,若连服3d无不适,可增加剂量为2.5 mg,bid,能够适应,以后可加量至每日3~4次,根据血PRL下降情况调整最佳剂量。3个月为1个疗程。阴道放置可取得与口服相似的疗效。单次阴道给药药效可持续24h之久,且胃肠道反应较小。现有资料多认为溴隐亭在妊娠期的使用未见有致畸作用,但一般建议一旦妊娠确立后,应停止使用,对妊娠妇女在撤药期应严密监控。

3.6.2 其他多巴胺受体激动剂^[25] 卡麦角林(cabergoline)和诺果宁(又名喹高利特,quinagolide),均为具有高度选择性的多巴胺2受体激动剂,抑制PRL的作用更强大而不良反应相对减少,作用时间更长。对溴隐亭抵抗(15 mg/d溴隐亭效果不满意)或不耐受溴隐亭治疗的泌乳素腺瘤患者,改用卡麦角林或诺果宁后50%以上有效。诺果宁每日服用1次,每次75~300 μ g;卡麦角林每周1~2次,常用剂量为0.5~2.0 mg。最近的研究表明^[26],卡麦角林在治疗顽固性HPRL的停经/月经稀发、溢乳方面较溴隐亭更有效。

4 辅助生殖药物治疗方案

4.1 OI方案(配合IUI或指导同房试孕)

4.1.1 CC^[2,27-30] 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、或合并低剂量糖皮质激素来诱发排卵。主要用于PCOS^[2,27]:推荐CC作为PCOS一线促排卵治疗。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;黄体功能不足^[27]:对于卵泡发育不良的黄体功能不足患者可试行CC诱导排卵;因排卵不良导致的不孕:建议先纠正引起排卵不良相关内分泌及代谢因素,CC可有效改善排卵不良,有助于纠正不孕;其它:不明原因不孕症、EMs I或II期等,CC有益于患者获得临床妊娠^[29,30]。

4.1.2 芳香化酶抑制剂 LE自月经第2~6日开始使用^[27,29-31],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,增加卵巢对Gn敏感性,降低Gn用量。主要用于PCOS:现有的Meta分析和RCT研究结果显示^[26,30],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,因此LE可能成为PCOS一线促排卵药物;其它:对不明原因不孕症、EMs I期或II期,LE的疗效尚不明确。

4.1.3 Gn^[26-29,31] 包括uhMG、rFSH、rLH、hCG等。自月经周期第2~6日开始,推荐hMG或FSH起始剂量不超过75 IU/d,隔日或每日肌肉注射;应用7~14 d卵巢无反应,逐渐增加剂量(递增剂量为原剂量50%或100%),如有优势卵泡发育,保持该剂量不变,如应用7 d仍无优势卵泡,继续递增剂量,最大应用剂量为225 IU/d。其它用法:Gn可合并LE或CC使用,增加卵巢对Gn的敏感性,降低Gn用量^[27-30,32]。rLH可以应用于低Gn、卵巢反应迟缓、年龄较大的患者,配合

其它Gn诱导排卵^[27-30]。hCG一般用于对成熟卵泡的触发排卵,5 000~10 000 IU注射,模拟内源性LH峰值,可预测排卵时间。主要用于下丘脑-垂体中枢排卵障碍患者^[32]: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,经济、有效、患者耐受性好;建议在诱导排卵前给予雌、孕激素序贯治疗预处理;PCOS^[27]:Gn作为PCOS二线促排卵方案用药,应用于CC抵抗患者;建议选择小剂量FSH递增方案;FSH起始剂量为50~75 IU/d;注射FSH 14 d卵巢无反应,逐渐增加FSH用量,7 d为一观察期;递增剂量约为前次剂量的50%,可有效减少卵巢过度刺激,FSH最大应用剂量不超过225 IU/d;FSH诱导排卵治疗不建议超过6个排卵周期^[27];

黄体功能不足^[28]:临床经验性应用Gn治疗黄体功能不足;因排卵不良导致的不孕:建议先纠正引起排卵不良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促排卵药物剂量;其它:不明原因不孕症、EMs I期或II期,配合IUI治疗而有益于妊娠结局。

4.1.4 应用促排卵药物的注意事项 包括多胎妊娠、OHSS、流产及卵巢肿瘤等。

4.1.5 诱导排卵取消标准 诱导排卵时有>3枚优势卵泡(卵泡直径14 mm),建议取消周期治疗。

4.2 COS方案介绍

4.2.1 GnRH-a长方案 长方案是目前COS中使用最普遍的方案,其使用方法是从月经周期的第1日或黄体期中期开始使用GnRH-a,14~21 d后垂体达到降调节时(降调节标准为LH<5 IU/L, E₂<50 ng/L,内膜<4~5 mm,无功能性囊肿),再开始用外源性Gn促排卵,并维持GnRH-a的使用直至hCG注射日。

长方案中GnRH-a可使用短效制剂全量、半量或1/3量。在垂体达到降调节后GnRH-a的剂量可以减半,但目前没有证据支持垂体降调节后减量能提高妊娠率。另外,也可选用GnRH-a的长效缓释制剂。长效制剂的优点是一次注射即能达到降调节效果,避免短效制剂的多次注射,缺点是垂体可能过度抑制,增加了Gn的使用剂量和天数。为了降低长效制剂对垂体的抑制程度,近年来在长方案中,长效GnRH-a的剂量逐步被减为半量、1/3量、1/4量,甚

至1/10量。2013年Cochrane分析的结果显示^[33]，长方案中2种制剂的临床妊娠率和OHSS率无显著差别，但长效制剂的Gn用量更高，促排卵天数更长。

在垂体达到降调节标准后，Gn的启动时机还要综合考虑已募集的窦卵泡大小及其同步性。如果窦卵泡径线过小，还不能对FSH发生反应时，可适当推迟启动时机。当窦卵泡径线相差过大时，外源性Gn的启动可能加大卵泡间的区别，出现卵泡发育不同步。

Gn的启动剂量需要根据患者的年龄、基础窦卵泡(antral follicle count, AFC)、基础FSH和体表面积综合决定。一般35岁者可用225~300 IU/d启动，30~35岁者可用150~225 IU/d或更低剂量启动，<30岁者可用112.5~150.0 IU/d启动。用药4~5 d后超声监测卵泡发育和血E₂水平。根据卵泡数目、卵泡直径和血中FSH、LH和E₂水平调整Gn的用量。当2~3个主导卵泡直径达到18 mm，平均每成熟卵泡E₂水平为200~300 ng/L时，注射hCG 5 000~10 000 IU或rhCG 0.25 μg，36~38 h后取卵；通常Gn促排卵时间为10~13 d左右。

长方案的优点是抑制早发LH峰的发生，减少取消周期数，卵泡同步性好，获卵数目多，临床妊娠率稳定，并可通过调整启动时间而避免周末休息日取卵。长方案的缺点是垂体降调节后的低雌激素水平导致发生围绝经期改变，以及黄体功能不足，OHSS的发生率增加，Gn用量、时间和费用均增加，治疗时间长。激动剂的激发作用还可能会产生黄体囊肿。一般在使用激动剂1周后需复查是否有囊肿。如果囊肿大小在2 cm左右，可进行穿刺引流并送病理检查。

2011年Meta分析显示^[34]，与短方案和超短方案相比，长方案的获卵数更多，临床妊娠率更高，但使用的Gn量也更多。

4.2.2 GnRH-a短方案 GnRH-a短方案是利用GnRH-a的激发作用，通常月经第2日开始使用短效激动剂直至注射hCG日，第3日开始用Gn促排卵。由于GnRH-a的激发作用持续几天，短方案中Gn促排卵的第4~5日监测时LH水平仍可能高于基础值。判断是否出现早发LH峰时应慎重，需结合孕酮水平进行分析。在卵巢反应正常的人群中，短方案的临床妊娠率低于长方案；短方案多应用于卵巢反应不

良的患者^[35]。

4.2.3 GnRH-a超短方案 GnRH-a超短方案也是利用GnRH-a的激发作用，通常月经第2日开始使用短效激动剂，第3日开始用Gn促排卵，使用Gn的第4日停用短效激动剂。超短方案也大多应用于卵巢储备差的患者。

4.2.4 GnRH-a超长方案 GnRH-a超长方案是月经第2日注射长效GnRH-a全量或半量，28 d后注射第2次全量或半量，14 d后根据FSH、LH和E₂水平、卵泡直径及数量启动Gn促排卵，或者在首次注射长效GnRH-a全量或半量28 d后，使用短效GnRH-a的同时启动Gn促排卵。国内还有改良超长方案^[36]，即在黄体中期使用长效GnRH-a半量，14 d后再肌肉注射长效GnRH-a半量，然后再等待14 d后启动Gn促排卵。由于超长方案可能对LH抑制较深，需要补充LH或用hMG启动。其它监测与长方案相同。此方案主要适用于EMs患者或反复着床失败患者，但卵巢储备较少者慎用。

4.2.5 GnRH-A方案 GnRH-A方案即在卵泡中晚期采用GnRH-A抑制提前出现的内源性LH峰的COS方案，具有使用方便、促排卵时间短、促排卵用药少且无“flare-up”效应、不会产生囊肿、保留垂体反应性、显著降低OHSS发生率等优点。

用药时机：GnRH-A的用药时机有2种方案^[37]，a)固定给药方案，即在给予Gn超促排卵后的第5~7日加用拮抗剂；b)灵活给药方案，即根据卵泡的大小和LH水平加用拮抗剂，一般选择当主导卵泡达直径14 mm或者LH 10 IU/L时加用^[38]。拮抗剂剂量选择：目前，第3代拮抗剂的剂型有2种，0.25 mg和3 mg，3 mg剂型注射后如72 h后仍未注射hCG诱发排卵，需给予第2次用药；0.25 mg剂型需每日使用至注射hCG日。LH添加：在卵泡发育中晚期当LH<1 IU/L或高龄(年龄>38岁)低反应患者可以考虑加用rLH 75~150 IU/d^[39]。扳机时机及药物：拮抗剂方案的扳机时机与普通长、短方案相同，首选药物为hCG肌肉注射5 000~10 000 IU，如果出现多个卵泡发育，有OHSS发生高风险时，可以使用GnRH-a 0.1~0.2 mg +小剂量hCG(1 000~1 500 IU)诱导卵泡成熟^[40]。

4.3 各种方案的临床应用

4.3.1 卵巢正常反应人群 卵巢正常反应的定义或

者诊断,尚无统一的共识或者指南。目前主要根据年龄、卵巢储备功能以及既往促排卵周期中是否存在卵巢低反应或高反应史,综合评价卵巢是否属于正常反应。单纯输卵管性因素或/和男性因素不孕女性为卵巢正常反应人群。预测卵巢正常反应的指标^[41]: 年龄<35岁; 卵巢储备功能正常[1.0~1.4 μg/L<抗苗勒管激素(AMH)<3.5~4.0 μg/L, AFC为7~14个,基础FSH<10 IU/L]; 既往无卵巢低反应或高反应的IVF周期取消史。治疗方案: 正常反应患者COH的目标是提高卵子质量,尽可能获得最佳的IVF结局^[41]。最合适的获卵数目为5~15个,卵子成熟率高,质量佳,能够获得较好的IVF临床结局^[42]。

GnRH-a长方案: 在正常反应人群中的治疗结局优于其它常规促排卵方案及微刺激方案,其获卵数、临床妊娠率和持续妊娠率显著增加^[34]。有利于卵泡生长发育的同步化,可增加高质量卵子数目及提高子宫内膜容受性。Gn启动剂量可以根据年龄、卵巢储备功能指标(AMH、AFC和基础FSH)、体质量指数(BMI)等个体化制定。2012年美国人类胚胎与生殖学会(ASRM)和欧洲人类胚胎与生殖学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)推荐150~200 IU/d启动^[43]。促排卵过程中,可以依据B超测量卵泡大小及血清E₂、FSH、LH、P等水平,定期监测卵泡生长发育情况,及时调整Gn使用类型和剂量。GnRH-A方案: 拮抗剂方案在正常反应人群中亦是有效的促排卵方案,其与激动剂长方案的妊娠结局相似^[15]。由于拮抗剂方案用药时间短、简单方便、患者治疗费用等负担轻,依从性好,因此越来越受到青睐。

4.3.2 卵巢高反应人群 卵巢对Gn刺激异常敏感,多卵泡发育,OHSS发生的风险增加,并且超生理量的垂体激素环境可能会损害胚胎质量和子宫内膜容受性,影响妊娠结局。常见的诊断标准为: 超促排卵周期取卵数目>15个或由于卵泡发育过多取消周期; 超促排卵后发生中/重度OHSS; 超促排卵过程中检测到直径>12~14 mm的卵泡数>20个;

超促排卵过程中发生E₂>5 000 ng/L^[44-46]。卵巢高反应的常见人群为PCOS患者、年轻且低BMI患者^[45,46]。预测卵巢高反应的指标^[45,46], 年龄: 年轻女性高反应者多,一般<35岁; 卵巢的AFC(数目、大小、均一度): 一般AFC>20为高反应人群; 激

素水平[基础FSH、基础AMH、抑制素B(inhibin B)]: AMH>4.5 IU 预测高反应的假阳性和假阴性率均较低; 月经周期(menstrual cycle length): 月经周期长的稀发者发生高反应的几率大。曾有研究者设计预测高反应的模型^[47], 结果显示用AFC联合月经周期一起预测高反应准确率较高; 对促排卵药物的反应: 在既往的促排卵周期中有多卵泡(直径12~14 mm卵泡>15个)发育,或采卵数目>18个,或既往有OHSS发生。常用治疗方案^[48,49], GnRH-A方案: 通常Gn 100~200 IU/d启动,超声监测卵泡生长速度以调节Gn用量,主张逐渐增量方案,一次增量37.5~75.0 IU; 可用GnRH-a/降低剂量hCG(3 000~5 000 IU),即GnRH-a+hCG 减量双扳机可防止卵巢过度刺激;

不成熟卵体外成熟(IVM)方案: 减少应用Gn的天数, 卵泡生长至14 mm采卵、体外培养成熟后行ICSI; 微刺激方案: CC+小剂量Gn/LE+小剂量Gn。4.3.3 卵巢低反应人群 卵巢低反应(poor ovarian response, POR)是卵巢对Gn刺激反应不良的病理状态,主要表现为卵巢刺激周期发育的卵泡少、雌激素峰值低、Gn用量多、周期取消率高、获卵少和低临床妊娠率。2011年ESHRE组织部分欧洲对POR有较多研究的专业人员在意大利的博洛尼亚进行讨论,形成了POR诊断的共识标准^[50],至少满足以下3条中的2条即可诊断为POR: 高龄(40岁)或存在卵巢反应不良的其它危险因素;

前次IVF周期POR,常规方案获卵3个; 卵巢储备下降(AFC<5~7个或AMH<0.5~1.1 mg/L)。如果年龄或卵巢储备功能检测正常,患者连续2个周期应用最大化的卵巢刺激方案仍出现POR也可诊断; 若年龄40岁患者,有一项卵巢储备功能检查异常也可诊断为POR。常见人群为 高龄; 前次超促排卵周期POR者; 具有影响卵巢储备和卵巢刺激反应性的获得性或遗传性疾病者,如卵巢手术、盆腔感染、化疗及盆腔放疗、遗传免疫性疾病和环境因素等; 高BMI者。其预测指标包括基础FSH、AFC、抑制素B、AMH、卵巢体积、卵巢刺激实验,其中基础FSH值、AFC和AMH是评价卵巢储备功能最常用的指标,是敏感性和特异性均较高的POR预测指标^[51,52]。常用治疗方案有

GnRH-a长方案: 对POR患者降低GnRH-a剂量、使用Gn前停用GnRH-a的方案(GnRH-a“stop”)能

够降低取消率,提高获卵数和胚胎数,从而使妊娠率有升高的趋势^[53]; GnRH-a短方案:此方案更有效地提高了早卵泡期的募集作用,减少了垂体的过度抑制,但是大量资料显示其临床结局不优于长方案和拮抗剂方案^[54]; GnRH-A方案:此方案可减少Gn用量和缩短Gn用药时间,但IVF结局无统计学意义上的改善^[17]; 微刺激方案、改良自然周期和黄体期促排卵方案:对于一般低反应可先尝试常规COS方案,失败后再逐步尝试微刺激和自然周期方案;而对于极低反应者,可直接进行微刺激或自然周期。

总之,没有绝对有效和最理想的方案,对于POR人群需要准确评估卵巢储备功能后选择个体化的促排卵方案。

4.3.4 卵巢慢反应人群 卵巢慢反应(suboptimal ovarian response, SOR)是指在固定剂量FSH治疗初期,卵泡募集和激素水平正常,在周期第7~10日继续给予相同剂量的FSH,血清E₂水平及卵泡无明显增长。具体表现为卵泡刺激的第6~8日没有直径>10 mm的卵泡;卵泡刺激第6日E₂<658.8~732.0 pmol/L;卵泡发育缓慢,由直径增长1~2 mm/d减缓至3 d内增长<2 mm^[55,56]。降调后垂体抑制过深,而患者又缺乏内源性LH是SOR的主要原因;卵巢储备不足、携带LH变异体、GnRH-a剂量过大等也是慢反应的成因。SOR人群的处理包括

增加FSH剂量:当应用固定剂量FSH刺激到第8日而仍无优势卵泡或E₂水平很低时,应加大FSH用量;但也有研究表明^[57],单纯增加FSH并不能改善患者内源性LH极度缺乏的状态;添加外源性LH:早卵泡期LH作用于卵泡膜细胞,通过促进雄激素合成使颗粒细胞产生E₂增加,其增加可增强颗粒细胞FSH的敏感性,从而改善卵巢反应性^[2];添加剂量75 IU/d便可达到满意效果^[58]; 进入周期前预处理:如果选择GnRH-a垂体降调节长方案,可考虑应用半量长效针剂甚至1/4~1/3剂量,以防止对垂体抑制过深。当LH<1.0 IU/L时,也可考虑适当后推Gn使用时间;还可考虑启动Gn时即应用含有LH成分的制剂^[59]; 选用非降调节周期促排卵治疗:当患者存在SOR病史甚至不良促排卵结局时,可以考虑更改方案^[60],但临床结局是否可能改善仍需进一步探讨。

4.4 预处理及辅助治疗

4.4.1 口服避孕药 推荐用于月经不规律、卵巢

功能性囊肿、卵巢高反应及GnRH-a长方案前的预处理。目前国内常见的用法是:促排卵前1个月经周期3~5 d开始口服避孕药1片/d,用药21 d。若是长方案,后5 d叠加应用GnRH-a降调节。

4.4.2 二甲双胍 推荐二甲双胍用于糖耐量异常和IR进行助孕前的患者。目前国内较为常用的剂量是1 500 mg/d(500 mg, tid),糖耐量异常和IR改善后再进行助孕治疗。尚无证据表明早孕期服用二甲双胍增加子代畸形的发生率^[61],但仍建议确定妊娠后停用二甲双胍。

4.4.3 脱氢表雄酮(DHEA) 部分研究认为^[62,63],DHEA的应用可以改善卵巢储备、提高自然及ART妊娠率、降低流产率。主要用于以下患者:卵巢反应不良^[64];卵巢早老化(premature ovarian aging, POA)和卵巢储备低下(diminished ovarian reserve, DOR);卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)。

建议补充DHEA至少在IVF之前6周,国外通常的推荐用量为25 mg, tid, 1~2个月后复查睾酮水平,根据用药期间激素检测及患者的耐受情况进行调整。

4.4.4 人重组生长激素 生长激素(growth hormone, GH)调节生殖过程的作用机制包括:促进垂体激素和配子的生成;促进雄激素向雌激素转化;增加颗粒细胞对Gn的敏感性而促进卵泡发育;增加LH的作用促进小卵泡发育,抑制卵泡闭锁。

主要用于以下患者:GH缺乏、卵巢反应不良^[65]、反复着床失败及高龄患者。GH通常与促排卵药物同时开始或在促排卵前一周期的黄体中期开始应用,用量为2~8 IU/d,至hCG注射日停药。对无卵巢反应不良史的患者应用GH无明显优势。

5 疗效常用的评估指标及计算方法

5.1 卵子质量评价方法

合理的促排方案以获得数量适当的成熟卵母细胞为目的。取卵后通过对卵冠丘复合体(OCC)的观察初步判断卵母细胞的成熟度和卵母细胞的质量。在卵胞质内单精子注射过程时,去除丘和放射冠颗粒细胞后,能直接观察判断卵母细胞的核成熟度。理想的促排方案应能获得较高比例的1、2级OCC和M_{II}期卵母细胞;而不理想的促排卵,如促性腺激素起始时间,剂量和使用天数及hCG扳机时

机不当时, 卵泡成熟度同不化较差, 将会导致出现较高比例的 M_1 期或 GV 期卵母细胞, 且 M_{II} 卵质量较差, 进而影响随后卵母细胞受精, 使受精率及卵利用率下降。

OCC的评分在一定程度上可作为评价促排方案和预测胚胎发育潜能的依据, 具体评分方法如下^[66]:

5.1.1 1级OCC(成熟) 具有完全扩展的卵丘细胞, 完全分散排列的放射冠, 卵母细胞有清晰的透明带, 胞质均匀, 第一极体(Pb1)已排出。

5.1.2 2级OCC(近成熟) 具有完全扩展的卵丘细胞, 轻度紧密的放射冠。

5.1.3 3级OCC(未成熟) 卵丘细胞未扩展, 放射冠细胞排列紧密, 卵胞质中可看到生发泡, 膜颗粒细胞紧密。

5.1.4 4级OCC(过熟) 扩展的卵丘细胞呈簇状排列, 放射冠很分散常呈簇状不规则或不完整, 卵胞质颗粒化或发暗。

5.1.5 5级OCC(闭锁) 无卵丘细胞, 如有放射冠细胞, 多呈簇状或非常不规则, 卵胞质轻度发暗或不呈均质状。

正常卵母细胞应该为圆形结构, 周围围绕光滑均一厚度适中的透明带, 胞质颗粒均匀, 第一极体大小正常、圆形或椭圆形, 即卵母细胞核及胞质均有充分发育和适当的成熟度^[67]。恰当的促排方案扳机, 应使卵母细胞成功恢复减数分裂并进入第二次减数分裂中期(即核成熟), 且有同步成熟的卵细胞质。利用卵母细胞的形态学特征, 可以准确地判断卵母细胞核的成熟度, 但目前仍缺乏判断卵母细胞质成熟的有效指标。卵母细胞核成熟度评估如下^[68], 成熟卵母细胞(M_{II} 期): 卵胞质内生发泡消失, 卵周间隙中可见Pb1; 中间成熟期卵母细胞(M_I 期): 胞质内生发泡消失, 但卵周间隙中未见Pb1; 未成熟卵母细胞(GV 期): 胞质内可见生发泡。

5.2 合子和胚胎质量评价方法

细胞质和细胞核同步成熟的卵母细胞对于正常受精至关重要, 同时细胞质的成熟还是受精卵和早期胚胎正常发育的重要物质基础。因此, 正常受精卵的数目、随后胚胎发育时限、形态和移植后的临床妊娠结局也是评价促排方案疗效的重要指标。目前, 较普遍采用的合子和胚胎评价方法如下:

5.2.1 合子的评估 授精后16~18 h, 成熟的卵母细胞应完成受精, 原核形成。具体表现为卵母细胞排出第二极体(Pb2), 胞质内出现2个原核(2PN), 等大并在胞质中央相互靠近; 核仁数目相等; 极体位置正常^[67]。

5.2.2 卵裂期胚胎的评估 胚胎的发育遵循一定的时间规律: 一般在ICSI后 26 ± 1 h/IVF后 28 ± 1 h, 合子的原核消失, 胚胎分裂进入2-细胞阶段; 受精后第2日, 胚胎达到4-细胞阶段; 受精后第3日, 胚胎达到8-细胞阶段; 胚胎分裂过快或过慢都可能代表胚胎植入潜能降低, 分裂过快的胚胎常代表为异常胚胎。因此, 卵裂期胚胎评估主要指标之一是特定时间胚胎发育速度(形成的细胞数)是否合适^[67]; 除此之外, 胚胎质量的评价还包括: 卵裂球大小、碎片及多核。

具体卵裂期胚胎质量评估标准如下^[69], 1级: 卵裂球等大, 碎片很少($< 5\%$), 胞质均匀透明; 2级: 卵裂球不完全等大, 有少量碎片稍多($6\% \sim 20\%$), 胞质均匀透明或存在少量空泡; 3级: 卵裂球不完全等大, 有较多碎片($20\% \sim 50\%$), 可能存在胞质颗粒不均或大量空泡; 4级: 卵裂球不等大, 有大量碎片($> 50\%$); 可能存在胞质颗粒不均, 变黑, 或有大量空泡。

5.2.3 囊胚期 受精后的第5~6日, 胚胎应发育至囊胚期。囊胚的主要评估指标包括: 囊胚腔、内细胞团及滋养层细胞3个要素^[67]。优质囊胚应为囊胚腔充分扩张甚至孵出, 一定大小的内细胞团, 细胞数多较多且紧密成团, 向囊胚腔内突起, 滋养层细胞呈菱形或多边形, 数目较多, 沿透明带内壁排列形成一层连续的上皮样结构。内细胞团对胚胎着床后胎儿发育有很好的预测价值, 滋养层细胞对胚胎着床和发育的作用也很重要^[67]。

囊胚的分级标准如下^[70], 根据囊胚腔的大小分为 1级(早期囊胚): 囊胚腔小于胚胎体积的 $1/2$; 2级(囊胚): 囊胚腔 $>$ 胚胎体积的 $1/2$; 3级(完全囊胚): 囊胚腔几乎占满了整个胚胎; 4级(扩张囊胚): 囊胚体积扩大, 囊胚腔扩张, 透明带变薄; 5级(孵化囊胚): 透明带出现破口, 部分滋养层细胞开始从透明带破口孵出; 6级(孵出囊胚): 囊胚完全从透明带中孵出, 脱离透明带。

对 3级的囊胚进才能进行内细胞团和滋养层评分。内细胞团按3个等级评分, A级: 细胞数多, 紧密成团, 突起明显; B级: 细胞数较少, 疏散或

成群；C级：细胞数很少，难以辨别明显的内细胞团结构。滋养层也按3个等级评分，A级：细胞数多，形成一层连续的上皮样结构；B级：细胞数较少，上皮样结构不连续，较疏松；C级：细胞数很少。

5.3 关键评价指标

M_{II} 卵率 = 取卵日成熟的 M_{II} 卵数 / 获得卵母细胞总数 $\times 100\%$ ；可利用卵母细胞率 = (M_{II} 卵数 + IVM 后成熟的卵数) / 获卵总数 $\times 100\%$ ；IVF 正常受精率 = 2PN 受精卵 / 卵母细胞总数 $\times 100\%$ ；ICSI 正常受精率 = 2PN 受精卵 / M_{II} 卵总数 $\times 100\%$ ；卵裂率 = 卵裂数 / 受精总数 $\times 100\%$ ；优质胚胎率(分裂球期胚胎) = (I级 + II级胚胎数) / 卵裂数 $\times 100\%$ ；囊胚形成率 = 囊胚数 / 卵裂数 $\times 100\%$ ；着床率 = 着床胚胎数 / 移植胚胎数 $\times 100\%$ ；每刺激周期临床妊娠率 = 临床妊娠周期数 / 刺激周期数 $\times 100\%$ ；每移植周期临床妊娠率 = 临床妊娠周期数 / 移植周期数 $\times 100\%$ ；每刺激周期累积妊娠率 = 累积临床妊娠周期数(包括1个取卵周期内鲜胚与冻胚移植获得的妊娠周期数) / 刺激周期数 $\times 100\%$ ；流产率 = 流产周期数 / 妊娠周期数 $\times 100\%$ 。

其中：临床妊娠的诊断以孕囊内可见胎心搏动为准，包括宫内、外妊娠；流产诊断为妊娠不足28周或胎儿体质量不足1000g终止妊娠。

总之，促排卵用药通过影响卵子质量，进而影响胚胎的发育。在不同的方案中，合理使用促排卵用药对胚胎的正常卵裂率、形态、发育潜能、及降低碎片比例有益。然而，不合理的促排卵用药将会导致胚胎卵裂率，优质胚胎率，囊胚形成率及囊胚细胞数的下降，增加患者不良妊娠结局风险。此外，高剂量促排卵药物的应用还可能会增加早期胚胎非整倍体出现的概率，导致植入率下降及流产率上升^[71]。

参考文献：

- [1] Huime JA, Lambalk CB, van Loenen AC, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs*, 2004, 64(3):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(2):341-8.
- [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, 7:1427-31.

- [4] Sovino H, Petermann T, Devoto L. Clomiphene citrate and ovulation induction. *Reprod Biomed Online*, 2002, 4(3):303-10.
- [5] Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther*, 1982, 15(3):467-519.
- [6] Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, et al. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril*, 1993, 59(4):756-60.
- [7] Brueggemeier RW. Update on the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7(14):2000-11.
- [8] Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin Reprod Med*, 2004, 22(1):61-78.
- [9] Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, et al. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(3):122-8.
- [10] Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in primate ovary. *J Clin Invest*, 1998, 101(12):2622-9.
- [11] Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev*, 1992, 13(4):641-69.
- [12] Bassett RM, Drievergen R. Continued improvements in the quality and consistency of follitropin alfa, recombinant human FSH. *Reprod Biomed Online*, 2005, 10(2):169-77.
- [13] Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M, et al. Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil Steril*, 1999, 72(4):604-9.
- [14] Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod*, 2003, 18(6):1194-9.
- [15] Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD001750.
- [16] Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, et al. Effectiveness of the GnRH agonist long, GnRH agonist short and GnRH antagonist regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a three arm randomised controlled trial. 29th Annual meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), London, UK, 2013.
- [17] Qublan HS, Amar in Z, Tahat YA, et al. Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: inci-

- dence and impact. *Hum Reprod*, 2006, 21(3):640-4.
- [18] Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 1996, 335(9):617-23.
- [19] Qublan HS, Al-Khaderei S, Abu-Salem AN, et al. Metformin in the treatment of clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilisation treatment: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol*, 2009, 29(7):651-5.
- [20] Rice S, Elia A, Jawad Z, et al. Metformin inhibits follicle-stimulating hormone (FSH) action in human granulosa cells: relevance to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9):E1491-500.
- [21] 杜乃立, 威文航. 外周多巴胺受体激动剂及其应用. *外国医学*, 2000, 27(3):131-3.
- [22] 中华医学会神经外科学分会, 中华医学会妇产科学分会, 中华医学会内分泌学分会. 高催乳素血症诊疗共识. *中华医学杂志*, 2011, 91(3):147-54.
- [23] Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest*, 2012, 122(10):3467-8.
- [24] Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2012, 1:33.
- [25] Jinno M, Yoshimura Y, Ubukata Y. A novel method of ovarian stimulation for in vitro fertilization: bromocriptine-rebound method. *Fertil Steril*, 1996, 66(2):271-4.
- [26] Arduc A, Gokay F, Isik S, et al. Retrospective comparison of cabergoline and bromocriptine effects in hyper-prolactinemia: a single center experience. *J Endocrinol Invest*, 2014 Nov 25 [Epub ahead of print].
- [27] The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2008, 23(3):462-77.
- [28] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 98(5):1112-8.
- [29] Ray A, Shah A, Gudi A, et al. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24(6):591-602.
- [30] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014, 29(3):400-12.
- [31] Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2014, 371(2):119-29.
- [32] 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):228-34.
- [33] Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, et al. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1:CD002808.
- [34] Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 10:CD006919.
- [35] Muasher SJ, Abdallah RT, Hubayter ZR. Optimal stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2006, 86(2):267-73.
- [36] Tu J, Lin G, Lu C, et al. A novel modified ultra-long agonist protocol improves the outcome of high body mass index women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(3):209-12.
- [37] Mochtar MH, Dutch GnRH antagonist Study Group. The effect of an individualized GnRH antagonist protocol in folliculogenesis in IVF/ICSI. *Hum Reprod*, 2004, 19(8):1713-8.
- [38] Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, et al. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 2011, 95(2):558-62.
- [39] Depalo R, Jayakrishnan K, Garruti G, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10:26.
- [40] Kummer NE, Feinn RS, Griffin DW, et al. Predicting successful induction of oocyte maturation after gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger. *Hum Reprod*, 2013, 28(1):152-9.
- [41] La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(1):124-40.
- [42] Briggs R, Kovacs G, MacLachlan V, et al. Can you ever collect too many oocytes? *Hum Reprod*, 2015, 30(1):81-7.
- [43] Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2011,

- 17(2):184-96.
- [44] Steward RG, Lan L, Shah AA, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 2014, 101(4):967-73.
- [45] Polat M, Bozdogan G, Yarali H. Best protocol for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive technologies: fact or opinion? *Semin Reprod Med*, 2014, 32(4):262-71.
- [46] Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6):685-718.
- [47] Vassena R, Vidal R, Coll O, et al. Menstrual cycle length in reproductive age women is an indicator of oocyte quality and a candidate marker of ovarian reserve. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 177:130-4.
- [48] Griffin D, Benadiva C, Kummer N, et al. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist and low-dose human chorionic gonadotropin to optimize live birth rates in high responders. *Fertil Steril*, 2012, 97(6):1316-20.
- [49] Tan SL, Child TJ. In-vitro maturation of oocytes from unstimulated polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online*, 2002, 4(Suppl 1):18-23.
- [50] Ferranetti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 2011, 26(7):1616-24.
- [51] American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 98(6):1407-15.
- [52] Tselidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*, 2007, 22(7):1837-40.
- [53] Garcia-Velasco J, Isaza V, Requena A, et al. High doses of gonadotropins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod*, 2000, 15(11):2292-6.
- [54] Sbracia M, Farina A, Poverini R, et al. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols for superovulation in patients > or = 40 years old undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 2005, 84(3):644-8.
- [55] Ferranetti AP, Gianaroli L, Magli MC, et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril*, 2004, 82(6):1521-6.
- [56] The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH- deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(5):1507-14.
- [57] De Placido G, Alviggi C, Mollo A, et al. Effects of recombinant LH (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary downregulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 60(5):637-43.
- [58] Hill MJ, Levy G, Levens ED. Does exogenous LH in ovarian stimulation improve assisted reproduction success? An appraisal of the literature. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24(3):261-71.
- [59] Kovacs P, Kovacs T, Kaali SG. Results with early follicular phase recombinant luteinizing hormone supplementation during stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2010, 93(2):475-9.
- [60] Baerwald A, Anderson P, Yuzpe A, et al. Synchronization of ovarian stimulation with follicle wave emergence in patients undergoing in vitro fertilization with a prior suboptimal response: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*, 2012, 98(4):881-7.
- [61] Zangmo R, Singh N, Kumar S, et al. Role of dehydroepiandrosterone in improving oocyte and embryo quality, in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(6):743-7.
- [62] Wisner A, Gonen O, Ghetler Y, et al. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum Reprod*, 2010, 25(10):2496-500.
- [63] Fusi FM, Ferrario M, Bosisio C, et al. DHEA supplementation positively affects spontaneous pregnancies in women with diminished ovarian function. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(10):940-3.
- [64] Yeung TW, Chai J, Li RH, et al. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril*, 2014, 102(1):108-15.
- [65] Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, et al. Addition of growth hormone to gonadotropins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a system-

- atic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2009, 15 (6):613-22.
- [66] Rienzi LF, Ubaldi FM. Oocyte retrieval and selection. / Gardner DK, Weissman A, Howles CM, et al. *Textbook of Reproductive Techniques: Laboratory Perspectives*. 4th edition. London: Informa Health Press, 2012:96-113.
- [67] Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*, 2011, 26(6):1270-83.
- [68] Granot I, Dekel N. Preparation and evaluation of oocytes for ICSI. / Gardner DK, Weissman A, Howles CM, et al. *Textbook of Reproductive Techniques: Laboratory Perspectives*. 4th edition. London: Informa Health Press, 2012:114-21.
- [69] Sakkas D, Gardner DK. Evaluation of embryo quality: analysis of morphology. / Gardner DK, Weissman A, Howles CM, et al. *Textbook of Reproductive Techniques: Laboratory Perspectives*. 4th edition. London: Informa Health Press, 2012:240-53.
- [70] Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril*, 2000, 73(6):1155-8.
- [71] Santos MA, Kujik EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction*, 2010, 139(1):23-34.

(2015年3月2日 收稿)

A consensus of poor ovarian response

Jie QIAO, Cai-hong MA, Jia-yin LIU, Xiang MA, Shang-wei LI, Ye-zhou YANG,
Bo ZHANG, Xiao-lin LA, Xiao-hong WANG, Yi-min ZHU, Zi-jiang CHEN,
Cong-rong ZHOU, Yan-wen XU, Song-ying ZHANG, Yun SUN,
Han-wang ZHANG, Ji-hui AI, Ying-pu SUN, Lin-li HU, Rong LI,
Yan SHENG, Ge LIN, Xue-qing WU, Ping LIU

(Society of Reproductive Medicine Study Groups of the Chinese Medical Association)

【ABSTRACT】One of the important content of assisted reproductive technology (ART) is ovarian stimulation, the application which can improve the clinical pregnancy rate, but increase multiple pregnancy, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), and some other complication rates. The common used drugs for ovulation induced include clomiphene citrate (CC), aromatase inhibitors, gonadotropin (Gn), gonadotrophin-releasing hormone analog (GnRHa) such as GnRH-agonist (GnRH-a) and GnRH-antagonist (GnRH-A). Drugs have different indications, contraindication and protocols. There are other ovulation stimulants including oral contraceptive (OC), metformin, dopamine receptor agonists, etc. The commonly used therapeutic evaluation index and calculation method are also introduced. Combining the study progress and clinical application of related fields domestic and abroad in recent years, some experts of Chinese Medical Association Reproductive Medicine Group reached a consensus on the application of ovarian stimulation in ART, in order to guide the standardization of its clinical use.

Key words: assisted reproductive technology (ART); ovarian stimulation; gonadotrophin (Gn); GnRH agonist (GnRH-a); GnRH antagonist (GnRH-A)