

• 临床指南 •

黄体支持与孕激素补充共识

孙 赟 刘 平 叶 虹 伍琼芳 刘欣燕 杨慧霞 李 蓉 乔 杰

(中华医学会生殖医学分会, 中华医学会围产医学分会, 中华医学会儿科学分会)

【摘要】 黄体是甾体激素的主要来源, 正常的黄体功能是维持妊娠所必需。黄体功能不全会导致正常妊娠难以维持。黄体支持及补充适应症包括辅助生殖(ART)助孕后、复发性流产、先兆流产及先兆早产等。目前黄体支持药物包括: 黄体酮类、hCG、雌激素及 GnRH-a。常用给药途径包括肌肉注射、经阴道及口服给药等。通过结合近年来国内、外相关领域研究进展及临床应用, 对 ART 中黄体支持的用药选择、孕激素治疗在先兆流产、复发性流产及早产预防中的应用达成部分专家共识, 以指导规范的临床应用。

关键词: 黄体功能不全; 黄体支持; 孕激素; 雌激素; 黄体酮; GnRH-a

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-357X(2015)01-0001-08

1 黄体

1.1 黄体的概念

黄体是排卵后卵泡形成的富有血管的暂时性内分泌腺体, 是甾体激素的主要来源^[1]。在月经中期源性黄体生成素(LH)峰的诱导下, 成熟卵泡排出卵细胞, 排卵后残留的卵泡壁塌陷, 卵泡基底膜完整性丧失, 组织重塑, 卵泡膜血管侵入颗粒细胞层, 新生血管大量形成, 最终分化成充满毛细血管网的黄体组织^[2]。黄体由类固醇生成细胞(颗粒黄体细胞、膜黄体细胞)及成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞等非类固醇生成细胞组成。

1.2 正常黄体生理

1.2.1 合成甾体激素 黄体主要功能是合成甾体激素, 黄体实质内的黄体细胞主要合成孕激素; 膜黄体细胞位于黄体外周并随血管内折, 主要合成雄激素, 经黄体颗粒细胞芳香化作用后, 形成雌激素。①孕激素: 在 LH 峰发生之前, 由于颗粒细胞缺乏类固醇合成急性调节蛋白(StAR), 无法将胆固醇从线粒体膜

外转移至膜内, 因此在早卵泡期不合成孕激素; 当 LH 排卵峰发生时, 排卵前卵泡的颗粒细胞黄素化, StAR 表达增加, 胆固醇侧链裂解酶、 17α -羟化酶等激活, 使胆固醇转化为孕酮, 开始分泌少量孕酮。排卵后, 由于血管侵入颗粒细胞层, 黄体毛细血管网形成, 黄体颗粒细胞内胆固醇增加, 因此孕激素大量合成并得以释放到血液循环中。孕激素是妊娠建立和维持必不可少的甾体激素^[3], 可负反馈调节下丘脑-垂体-卵巢轴, 抑制卵泡生成素(FSH)和 LH 的分泌, 使妊娠期间无排卵发生。孕激素与子宫内膜孕激素受体结合, 使增生期内膜向分泌期转化, 为受精卵着床和发育做准备; 诱导内膜间质细胞增生、分化, 促进子宫内膜蜕膜化。妊娠过程中孕激素可通过与 Ca^{2+} 结合, 提高子宫平滑肌兴奋阈值, 抑制子宫收缩从而维持妊娠。除了内分泌效应外, 孕激素还具有免疫效应, 可直接参与调解母-胎界面微环境, 促进母-胎耐受。一定水平的孕激素对妊娠的维持至关重要, 妊娠 7 周前切除黄体可导致流产, 而外源性孕激素的补充, 可使妊娠得以维持^[4], 这表明, 孕激素是维持早期妊娠唯一必需的激素。正常黄体中期血浆孕酮浓度 $\geq 15(6\sim 30) \mu\text{g/L}$; $< 10 \mu\text{g/L}$ 提示黄体功能不全; $\leq 5 \mu\text{g/L}$ 提示无排卵^[5]。②雌激素: 黄体在 2 种促性腺激素的作用下合成雌激素。黄体期, 膜黄体细胞在 LH 的作用下产生雄激素, 在 FSH

通讯作者: 乔杰; E-mail: jie.qiao@263.net

作者单位: 上海交通大学医学院仁济医院(孙赟); 北京大学第三医院(刘平, 李蓉, 乔杰); 重庆妇幼保健院(叶虹); 江西省妇幼保健院(伍琼芳); 北京协和医院(刘欣燕); 北京大学第一医院妇产儿童医院(杨慧霞)

作用下经颗粒黄体细胞芳香化形成雌激素。雌激素并不是维持妊娠所必需的激素,但黄体雌激素分泌对维持孕酮、促进正常子宫内膜分泌转化有重要作用,黄体雌激素分泌不足,可引起不孕或早期妊娠流产^[5]。

1.2.2 合成蛋白激素 除了甾体激素外,黄体还合成和释放大量的蛋白激素,包括松弛素、缩宫素和抑制素等。

1.2.3 黄体溶解 黄体溶解是黄体退化的生理过程。自然月经周期排卵后未妊娠形成的黄体称为月经黄体,在排卵后 9~10 d 开始退化,黄体被结缔组织替代形成白体。自然月经周期黄体期维持 14 d 左右,促排卵周期中,黄体寿命明显缩短,若应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)诱导卵成熟,黄体期缩短更为明显。若卵子受精并成功妊娠,黄体在胚胎滋养细胞分泌的人绒毛膜促性腺激素(hCG)作用下继续生长成为妊娠黄体,在妊娠的 7~9 周,胎盘取代黄体产生甾体激素,即黄体与胎盘功能转换,黄体逐渐萎缩。黄体功能退化表现为孕激素生成减少,随之黄体出现不同形式的细胞凋亡导致黄体结构退化。黄体溶解的机制目前尚未完全阐明^[6]。

1.3 黄体功能不全

黄体功能不全是 1949 年由 Jones 提出,指排卵后黄体发育不良,分泌孕酮不足或黄体过早退化,致使子宫内膜分泌反应性降低;临床以内膜发育与胚胎发育不同步为主要特征,与不孕或流产密切相关。其病因至今尚不完全清楚,对于黄体功能不全的临床诊断目前尚无统一、准确的诊断标准。临床比较常用的判定方法有:基础体温(BBT)测定、子宫内膜活检以及黄体中期孕酮水平的测定。目前认为^[7],排卵后的第 5 日、第 7 日、第 9 日统一时间测定孕酮水平,其平均值<15 μg/L 为黄体功能不全。临床应用中,需结合各种方法的适用特点,综合评价黄体功能。

在自然月经周期,育龄期女性黄体功能不全发病率为 3%~10%;在超促排卵周期,由于多个黄体同时发育,合成并分泌超生理量的雌、孕激素,负反馈抑制下丘脑-垂体轴,抑制 LH 分泌,从而引起黄体功能不全,其发生率几乎 100%^[8]。

2 黄体支持与孕激素补充的适应证和禁忌证

2.1 适应证

①应用超促排卵方案行体外受精/卵泡质内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)等助孕治疗,ET 后存在一定程度的内源性黄体功能不足;②自然周

期排卵后实施冻融胚胎移植(FET)时,部分妇女存在自身黄体功能不全的可能;③促排卵周期实施 FET 时,存在潜在的内源性黄体功能不足;④雌、孕激素药物替代周期(人工周期)FET,完全使用外源性雌、孕激素药物替代黄体功能;⑤既往有复发性流产病史;⑥先兆流产;⑦先兆早产。

2.2 禁忌证

①存在或疑似发生动、静脉血栓的患者,有静脉炎、脑中风等既往病史患者应慎用;②乳腺恶性肿瘤或生殖激素依赖性肿瘤有明确孕激素治疗禁忌证患者;③黄体酮过敏者。

3 黄体支持常用药物

目前黄体支持药物包括:黄体酮类、hCG、雌激素及 GnRH-a。

3.1 黄体酮类

黄体酮(孕酮)是由卵巢黄体 and 胎盘分泌的一种天然孕激素;孕激素类药物分为天然孕激素和合成孕激素。合成孕激素多为孕酮或甾酮衍生物,具有雄激素样作用,可能增加子代出生缺陷风险。黄体酮是目前用于黄体支持的主要孕激素。1999 年美国 FDA 经过详细评估后认为暴露于黄体酮或 17α-羟己酸孕酮酯的妊娠母亲分娩的男性或女性子代的出生缺陷率没有增加。黄体酮主要通过发挥以下 3 方面的作用达到支持黄体的目的:①促使子宫内膜在雌激素作用的增生期基础上向分泌期转化,为受精卵植入做好准备;②降低子宫平滑肌的兴奋性及子宫对缩宫素的敏感性,保持子宫肌层静止,减少子宫收缩;使子宫颈口闭合,黏液减少并变稠,精子不易穿透;抑制输卵管肌节律收缩的振幅等,以保证受精卵及胎儿在子宫腔内安全生长;③妊娠后通过促进母-胎界面 CD56+ 淋巴细胞分泌孕酮诱导封闭因子(PIBF),促进母-胎界面的免疫耐受,防止胚胎排斥。PIBF 对 T 辅助细胞及自然杀伤(NK)细胞等均有调节作用。PIBF 对胚胎保护性免疫调节机制包括:①产生特异性的封闭抗体;②使 T 辅助细胞以 Th2 细胞因子应答为主,介导抑制炎症的体液免疫反应;③抑制 Th1 细胞因子,如:抑制巨噬细胞活化及 NK 细胞激活等,降低细胞免疫反应。黄体酮是黄体支持最重要的激素类药物。常用给药途径有肌肉注射、经阴道及口服,不同给药途径在体内吸收和代谢过程是不同的。

3.1.1 肌肉注射黄体酮 油剂型黄体酮,肌肉注射

后迅速吸收,无肝脏首过效应、生物利用度高,肌肉注射后血中孕酮浓度明显增高,血药浓度 6~8 h 达峰值,以后逐渐下降,可持续 48 h,72 h 消失。通常剂量为 20~100 mg/d。优点:疗效确切,价格低廉,属人类辅助生殖技术(ART)黄体支持传统用药。缺点:不良反应多,过敏反应,每日注射不方便,注射部位疼痛和刺激,易形成局部硬结,偶有发生局部无菌脓肿和损伤坐骨神经等,通常形成的局部硬结、无菌脓肿的吸收恢复需较长时间。

另外,美国 FDA 及中华医学会妇产科学分会产科组关于早产临床诊断与治疗指南(2014)推荐 17 α 羟己酸孕酮酯(17 α -OHPC)用于晚期流产或早产史的无早产症状者,不论宫颈长短^[9]。17 α -OHPC 属肌肉注射的合成孕激素,肌肉注射后在局部沉积储存,缓慢释放,发挥长效作用,能维持 1~2 周以上。大鼠肌肉注射后体内半衰期为 10 d 左右。推荐剂量及用法为:250 mg 肌肉注射,每周 1 次,从孕 16~20 周开始,至孕 36 周。优点是有明确循证医学证据支持有早产史的单胎妊娠孕妇可明显减少早产风险。缺点是对多胎妊娠或其他早产高危因素孕妇不能减少早产风险,故不推荐用于这部分有早产风险的孕妇。

3.1.2 阴道黄体酮 在 ART 黄体支持中,黄体酮经阴道途径给予是目前唯一可替代肌肉注射黄体酮的制剂。剂型主要有黄体酮缓释凝胶和微粒化黄体酮胶囊,经阴道途径给予黄体酮后,阴道上皮细胞迅速吸收并扩散至宫颈、宫体,并完成从子宫内膜向肌层的扩散,即“子宫首过效应”。阴道用黄体酮主要在子宫局部发挥作用,靶向子宫首过效应,子宫局部孕酮浓度高,阴道途径给予黄体酮后 1 h,子宫内膜和肌层开始出现黄体酮,4~5 h 后,黄体酮广泛分布于子宫内膜和肌层,并达到稳定浓度。黄体酮经阴道途径给予后 2~6 h 血药浓度达峰值,血中孕酮浓度显著低于肌肉注射黄体酮。经阴道途径给予黄体酮,由于靶向作用于子宫,子宫局部孕酮浓度高,可减少全身的不良反应。推荐剂量:黄体酮缓释凝胶 90 mg/d, qd; 微粒化黄体酮胶囊 300~800 mg/d, 分 3 或 4 次给予。与肌肉注射黄体酮比较,疗效相同,使用方便,无痛苦,不良反应少,在一些国家已成为 ART 黄体支持的首选治疗方式^[10]。阴道黄体酮较肌肉注射黄体酮在黄体期阴道出血发生率高,但不影响 IVF 的妊娠结局,补充雌激素可减少阴道出血发生率但不改变妊娠结局^[11]。

3.1.3 口服黄体酮 剂型包括微粒化黄体酮胶囊和

地屈孕酮,均存在肝脏首过效应。①微粒化黄体酮胶囊:微粒化黄体酮胶囊口服后,由于肝脏首过效应,有效成分大部分经肝脏代谢分解,生物利用度低,仅有 10% 产生孕激素活性,口服后血中孕酮浓度显著低于肌肉注射黄体酮,而且不稳定,口服后 1~3 h 血药浓度达峰值,以后逐渐下降,血药浓度不稳定,半衰期约 16~18 h,约 72 h 完全消失。推荐剂量 200~300 mg/d, 分 1 次或 2 次服用,1 次口服剂量不得超过 200 mg。由于其生物利用度低,需要较大剂量,副作用大,经肝脏代谢分解后产生的代谢产物多,其中 5 α 、5 β 代谢产物可与神经递质 γ 氨基丁酸(GABAa)受体作用,增强 GABAa 活性,产生明显的头晕、嗜睡等中枢神经系统症状,还会改变泌乳素和 GnRH 的分泌,以及肝功能损害等不良反应。目前研究显示^[12],口服微粒化黄体酮胶囊不能充分支持子宫内膜发育,在 ART 黄体支持中的有效性低于黄体酮肌肉注射和阴道给药,同时,副作用较黄体酮肌肉注射和阴道给药增加。因此,口服微粒化黄体酮胶囊在 IVF 中不推荐作为常规的黄体支持药物。②地屈孕酮:地屈孕酮并非真正的天然孕激素,它属逆转黄体酮,在碳原子 6 和 7 之间多了一个双键,9、10 位碳原子上的氢原子和甲基与天然孕激素反向,使地屈孕酮分子拥有弯曲的立体结构,称为“逆转”结构。该“逆转”结构使它对孕激素受体具有高度选择性,全部作用均由孕酮受体介导,与其他受体结合少,不良反应小,口服易吸收,口服后 0.5~2.5 h 达血药浓度峰值,服药 3 d 后血药浓度达稳态,5~20 mg/d 范围内药代动力学呈线性关系,平均生物利用度为 28%,高于微粒化黄体酮胶囊 10~20 倍,有效剂量 10~20 mg/d,肝脏负荷小,主要代谢产物经尿排出。地屈孕酮半衰期为 5~7 h。口服地屈孕酮后不改变原血清孕酮水平,与阴道黄体酮相比,更方便,耐受性更好;与口服微粒化黄体酮相比,低剂量生效,生物利用度高,代谢产物仍具孕激素活性,副作用小,患者依从性好等,但目前尚缺乏地屈孕酮在 ART 黄体支持中单独应用有效性的循证医学证据。

3.2 hCG

hCG 是由胎盘的滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素,剂型包括尿源性 hCG(uhCG)和基因重组 hCG(rhCG),uhCG 和 rhCG 除了原材料来源不同外,分子结构及药理药代特点完全相同。rhCG 250 μ g 相当于 uhCG 的 6 750 IU。hCG 与 LH 分子结构高度同源,有共同的 α 亚单位和高含量的胱氨酸成分,区

别仅在于 hCG 具有独特的 β 亚单位结构及最大的 β 亚单位, 有 145 个氨基酸残基及 24 个氨基酸簇的羧基末端, 因此 hCG 较 LH 半衰期长, 活性强。hCG 作用于 LH 受体, 代替 LH 作用, 具有诱发卵子成熟、引起黄素化和支持黄体的功能。卵巢黄体的存在是 hCG 可用于黄体支持的先决条件, hCG 黄体支持的可能机制包括: ①持续刺激黄体分泌雌、孕激素; ②可能刺激黄体产生与内膜转化和胚胎植入及胚胎发育相关的其他因子^[12]。hCG 注射(肌肉或皮下)后约 12 h 达血药峰值浓度, 120 h 后降至稳定的低浓度。黄体支持推荐剂量: 1 000~5 000 IU, qod。理论上, hCG 用于黄体支持可以刺激黄体持续分泌孕酮, 并刺激黄体分泌雌激素, 延长黄体寿命, 改善超促排卵引起的黄体功能不足, 其作用机制更符合生理, 且不需每日注射, 但 Meta 分析显示^[13], 在 ART 黄体支持中, hCG 在临床妊娠率、继续妊娠率、出生率和流产率上与黄体酮无差异, 没有优越性, 反而明显增加卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生, 而且会干扰妊娠试验结果, 需至少停药 5~7 d 后进行妊娠试验。因此, hCG 不再推荐作为 ART 促排卵周期中黄体支持的常规用药。

3.3 雌激素

女性体内的雌激素大部分由卵巢分泌, 主要有雌二醇(E_2)、雌三醇(E_3)及少量雌酮(E_1), 其中 E_2 最为重要, 活性最强。在卵泡期, 雌激素促使子宫内膜修复与增生; 排卵后, 雌、孕激素共同作用使增生期子宫内膜呈分泌期改变, 有利于胚胎的着床与植入。雌激素可增加子宫肌层的血液供应, 促进子宫平滑肌细胞增生, 使子宫肌层增厚, 有利于胚胎的发育。在正常月经周期, 排卵后黄体在 LH 的作用下进一步发育, 分泌大量雌、孕激素, 在黄体中期, 雌激素水平形成第二峰值。雌激素可上调孕激素受体, 增加子宫内膜 L- 选择性蛋白的表达^[14], 进而改善子宫内膜的容受性。黄体中期雌激素缺乏 / 不足可导致妊娠失败。在妊娠期, 孕酮的合成主要来源于母体血液循环中的低密度脂蛋白(LDL), LDL 通过胞饮突的方式进入滋养细胞。在灵长类动物研究显示^[15], E_2 可通过增强 LDL 受体基因的转录而增加 LDL- 胆固醇的摄取, 同时雌激素可增加胎盘 P450 侧链裂解酶的活性, 促进胆固醇转化为孕烯醇酮, 进而增加孕酮的合成。另外, 雌激素可增加子宫胎盘的血液, 促进胎盘血管形成, 为胎儿提供最佳的气

体及物质交换, 从而保证胎儿的正常发育。但对于 ART 助孕雌激素水平正常, 甚至过高的情况下继续添加雌激素是否有益仍存在争议。目前国内可用于生育相关治疗的雌激素类药物主要有戊酸雌二醇及微粒化 E_2 , 并可经口服、经阴道及经皮 3 种不同方式给药。

3.3.1 戊酸雌二醇 是人体天然雌激素 17β 雌二醇的前体, 口服吸收迅速而且完全, 在首次经过肝脏过程中分解为 E_2 和戊酸。由于肝脏的首过效应, 只有 3% 的 E_2 得到生物利用。服药 1 mg, 4~9 h 后血药浓度达高峰, 血清 E_2 水平约为 15 ng/L, 服药 24 h 下降为 8 ng/L。多次给药后观察到血清 E_2 水平约为单次给药的 2 倍, E_2 的浓度在 15~30 ng/L 之间, 停药 2~3 d 后 E_2 水平可恢复至治疗前的水平。戊酸雌二醇经阴道给药不能脱戊酸, 吸收少, 因此不推荐其经阴道给药。而口服给药方便, 吸收完全, 持续给药血药浓度稳定, 但生物利用度不高, 主要经肝脏代谢, 肝功能异常患者不建议使用。另外, 雌激素能刺激肝脏合成凝血因子增加, 引起凝血功能增强, 导致静脉血栓形成的风险增加。

3.3.2 17β 雌二醇 ①口服给药: 可在胃肠道中迅速吸收, 主要代谢产物为雌酮和硫酸雌酮, 代谢产物本身或转化为 E_2 后发挥雌激素效应。1 mg 17β 雌二醇口服给药, 4 h 后血药浓度达高峰, 24 h 内浓度大致稳定。药物平均浓度为 28 ng/L, 最小浓度为 20 ng/L, 最大浓度为 54 ng/L。 E_1/E_2 比值为 7.0。②经阴道给药: 阴道给药无肝脏首过效应, 吸收效果好, 绝经后妇女经阴道给予 0.5 mg 微粒化 E_2 1 h 后 E_2 水平可达基础值的 1.5 倍, 4 h 后达血药浓度高峰, 平均 E_2 水平约为 $1\ 105 \pm 160$ ng/L, 24 h 后逐渐降至正常水平。③ E_2 贴片(绝经期妇女用药): 经皮给药通过皮肤吸收良好。 E_2 贴片 -100 每日可向体内释放 100 μ g E_2 , 平均血清稳态 E_2 水平约为 70 ng/L(25 cm² 贴片)。不同部位给药血 E_2 水平稍有差异, 腹部给药 24~48 h 血药浓度达峰, 臀部给药 12~48 h 达峰值, 臀部给药后最大血药浓度及平均血清稳态 E_2 水平分别比腹部给药高 25% 及 17%。 E_2 半衰期为 1~2 h, 7 d 疗程结束后 12~24 h 时血 E_2 恢复正常。经皮给药避免了口服用药肝脏首过效应使肝脏负荷加重; 一周内多次使用未见 E_2 或 E_1 的蓄积。相应地, 这 2 种物质的血清稳态水平与单次用药后所见相似。

雌激素的黄体支持作用存在争议, 对于高龄患者

有血栓形成风险,大剂量使用有肝功能异常的报道。

3.4 GnRH-a

GnRH-a 是将 GnRH 第 6、10 位上的氨基酸结构替换,新产生的肽链结构稳定,半衰期延长(1~6 h),与相应受体的结合能力增加 100~200 倍^[16]。GnRH 有双向调节作用,自体正常情况下通过脉冲式分泌,经下丘脑-垂体-门脉循环进入垂体前叶,引起垂体前叶的促性腺激素也呈脉冲式释放,刺激 LH 与 FSH 的分泌,从而调节体内的生殖内分泌系统,GnRH-a 持续分泌/非脉冲式分泌消耗垂体的 GnRH 受体数量,产生垂体脱敏作用,抑制促性腺激素的释放。早期研究曾认为^[17],GnRH-a 有类似避孕药的作用,可导致黄体溶解,影响胚胎的种植。GnRH-a 可诱导脑垂体细胞脱敏,进而抑制脑垂体功能,且曾有报道描述^[18],给予 GnRH-a 后引起黄体溶解。但 1993 年首次报道^[19],在黄体中期意外给予 GnRH-a 并不影响妊娠结局,相反胚胎种植率更高。其后出现了大量关于 GnRH-a 作为黄体支持辅助用药的研究^[20,21],但结论仍存在争议,并且关于 GnRH-a 黄体支持作用的详细机制尚不清楚。主要认为 GnRH-a 可促进下丘脑垂体分泌 LH 作用于黄体,促进雌、孕激素的分泌,进而促进胚胎的种植发育。有研究表明^[22],围着床期的鼠胚存在 GnRH 受体 mRNA 的表达,在体外给予 GnRH-a 孵化可促进胚胎发育,但增加 GnRH-a 浓度则抑制胚胎的生长。随后进一步研究显示^[23,24],人类胚胎及子宫内膜基质细胞同样存在 GnRH 受体 mRNA,在黄体中期给予 GnRH-a 可促进着床早期的胚胎分泌 hCG。另外,LH 的释放可增加子宫内膜基质细胞血管生长因子及与胚胎种植相关的细胞因子(如 TIMP-1、TIMP-3、MMPs 等)的表达,进而促进胚胎的着床及发育。GnRH-a 用于黄体支持不增加 OHSS 发生风险,作用于下丘脑垂体分泌 LH 进而促进雌、孕激素的合成,更接近自然周期;但长效方案降调节等垂体功能抑制的患者不适用。

目前国内常用的 GnRH-a 代表药有醋酸曲普瑞林、醋酸布舍瑞林、醋酸亮丙瑞林等。在皮下单次注射 0.1 mg 短效醋酸曲普瑞林后,生物有效性可持续 24 h,血浆半衰期约 3 h,给药后 1~24 h 血浆水平波动在 0.28~1.28 $\mu\text{g/L}$ 之间。

4 黄体支持用药选择

4.1 ART 中黄体支持用药选择

4.1.1 ART 中黄体支持的特点 在 ART 过程中超促

排卵的应用,GnRH-a 和促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-A)能抑制内源性 LH 峰,导致内源性 LH 不足,从而导致黄体期孕酮(P)水平低下;黄体早期的 E₂和 P 异常升高,通过负反馈影响垂体 LH 的分泌,导致 LH 减少,溶黄体提早发生,黄体发育不良;大剂量外源性 hCG 诱发排卵,可能通过负反馈降低黄体期 LH 浓度,导致黄体功能不全;取卵时颗粒细胞的丢失导致黄体期产生激素的细胞减少,而缺乏内源性 LH 对黄体功能的支持,会直接影响雌、孕激素的分泌,降低胚胎种植率和临床妊娠率,并增加流产率^[25]。以上原因均可能导致患者黄体功能不全,所以在黄体早期需要进行黄体支持以改善妊娠结局。

4.1.2 黄体支持用法、用量及疗程 孕激素为最常用传统黄体支持药物,分为肌肉注射、局部应用(阴道用药)、口服等剂型。黄体酮注射液可以达到较高的血药浓度,价格便宜,应用最为普遍,剂量为 40~100 mg/d 不等^[26]。

阴道给予黄体酮与肌肉注射黄体酮进行黄体支持的比较,临床妊娠率和流产率均未见统计学差异^[27],但由于阴道给药子宫内黏膜首过效应,故阴道给黄体酮对子宫内膜的优化作用更佳。阴道黄体酮胶囊每日需应用 3 次,黄体酮阴道缓释凝胶是微粒化黄体酮颗粒包裹于交联聚合体(聚卡波非)中,聚卡波非通过氢键结合在阴道上皮细胞表面,缓慢释放给药,每日只需用药 1 次(90 mg)。口服黄体酮在取卵周期应用,结果显示黄体支持作用相对不足,临床结局较差,不推荐单独应用。

诱发排卵后第 3 日、第 6 日和第 9 日用 hCG 1 500/2 500 IU,或 1 500 IU 隔天使用,因会增加 OHSS 的风险^[25],现多数已被孕酮取代。

还有研究认为^[28],在 IVF-ET 黄体支持中,应用单剂量 GnRH-a 能够有效地提高妊娠率、种植率和出生率,用法为在常规黄体酮使用的基础上在取卵后第 6 日加用 GnRH-a 0.1 mg。

对于黄体支持药物的用法及用量目前尚无统一标准和最有力证据,因此还可考虑以上所述药物的联合应用。另外,中药保胎药物的应用也有可能起到黄体支持的作用,但机理尚不清楚。

对于用药的起止时间,目前,孕酮作为黄体支持开始的时间从取卵前至 ET 后 4 d 不等。在 IVF 周期中,ET 时高频率的子宫收缩可能影响胚胎定位,干扰着床,降低妊娠率。从赠卵中得出的经验为:ET 前就使用孕酮准备内膜,在移植时保持高浓度的血清

孕酮水平对移植有好处,故建议在ET前开始使用孕酮行黄体支持^[29]。目前推荐取卵后即开始黄体支持,最晚不超过移植日。

建议移植后12~14 d如hCG化验显示妊娠,继续应用黄体支持至ET后4~6周行早孕期超声检查,确定宫内妊娠后可考虑逐步减量至妊娠10~12周停止黄体支持。目前研究未观察到以上所述黄体支持方案增加子代畸形的发生率。不推荐新鲜周期、自然周期FET及自然妊娠患者应用雌激素行黄体支持治疗,除非有明确的使用指征。

4.1.3 黄体支持疗效评估 所有黄体支持方案认为给予的药物剂量已足够,且不是所有黄体支持都会表现为血清孕酮水平升高,因此临床只推荐检测血清hCG水平以判断妊娠绒毛活性,超声检测胚胎发育情况,不需要监测血清孕酮水平及其变化。

4.2 孕激素治疗在先兆流产及复发性流产中的应用

先兆流产是指妊娠20周前,出现少量阴道流血和(或)下腹痛,宫口未开,胎膜未破,妊娠物尚未排出,子宫大小与停经周数相符者,若阴道出血量多,腹痛加剧可发展为难免流产。复发性流产是指连续≥2次的自然流产。临床确诊妊娠后,20%~25%的孕妇会发生先兆流产,流产率为10%~20%,会有1%或更高的妇女发生复发性流产^[30]。

鉴于流产物的遗传学检查显示,50%流产的原因是胚胎染色体异常,因此传统上对于先兆流产患者,在向孕妇充分解释流产的相关病因并交代相关风险的基础上,建议其注意休息,避免情绪紧张,同时予以心理治疗直至症状消失。国际上对于先兆流产时是否需要补充孕激素是有争议的,目前没有充分证据支持补充孕激素可以减少先兆流产患者最终发生流产的几率^[30]。有一项样本量较小关于先兆流产予以黄体支持的Meta分析提示^[30]:先兆流产时予以黄体支持可以降低先兆流产后流产发生率($RR=0.53$, $95\%CI=0.35\sim0.79$),可减少47%的先兆流产发展为流产的几率(21%~65%)。

先兆流产是否需要补充孕激素需要综合考虑患者年龄、体检和实验室结果,孕激素的用法是经验性的。对于黄体功能不足者可给予黄体酮10~20 mg,每日或者隔日肌肉注射一次,经治疗2周,若阴道流血停止,B超检查提示胚胎存活可继续妊娠,若临床症状加重,B超提示胚胎发育不良,hCG持续不升或者下降,考虑流产不可避免,应终止妊娠。

对于不明原因复发性流产患者是否应给予黄体

支持及孕激素补充是有争议的。一项关于复发性流产的随机对照、半随机对照Meta分析显示^[31],对不明原因复发性流产患者给予黄体支持及孕激素补充是有益处的,但是没有证据支持在早中孕期常规予以孕激素补充可以减少流产的发生。目前一般经验用药为排卵后3 d开始至孕10周。可以选择阴道内用黄体酮200 mg, tid, 或者阴道内用黄体酮凝胶90 mg, qd, 也可以选择口服微粒化黄体酮100 mg, bid/tid^[32]。

Meta分析显示^[30,33],孕期黄体支持是安全的,不增加妊娠期高血压疾病、产后出血、早产、新生儿先天性畸形、低出生体质量的发生率。hCG、促子宫肌肉松弛的药物以及补充维生素等在先兆流产及复发性流产中的治疗效果报道不一,需要更多的证据支持。

4.3 孕激素在早产预防中的应用及药物选择

已有越来越多的研究显示,某些特殊类型的孕激素对预防早产有效。2013年,Dodd等对36项随机对照试验(包括8 523名孕妇和12 515名婴儿)进行了Meta分析,结果显示肌肉注射或阴道用孕激素能够显著降低有自发早产史或宫颈缩短患者的早产率,且在有自发早产史患者中能够降低新生儿患病及死亡率^[34]。

已被证实能预防早产的特殊类型孕酮主要有以下3种:17 α -己酸羟孕酮、微粒化孕酮胶囊及凝胶,但在不同药物的适应证、治疗时间及用药剂量等方面尚无统一标准。目前国内推荐的用药指征及方案如下:①对无早产史。但孕24周前阴道超声显示宫颈缩短(宫颈长度<20 mm)者,推荐微粒化孕酮胶囊200 mg/d或孕酮凝胶90 mg/d阴道给药,至妊娠34~36周^[35,36];②对有自发早产史者,此次孕24周前宫颈缩短(宫颈长度<25 mm)者,推荐微粒化孕酮胶囊200 mg/d或孕酮凝胶90 mg/d阴道给药,至妊娠34周。目前,有关上述用药对子代远期结局影响的研究较少。此外,孕激素预防多胎妊娠早产的作用尚不明确,且无证据显示孕激素对先兆早产有治疗效果;③对有自发早产史的无早产症状者,推荐自孕16~20周起每周肌肉注射17 α -己酸羟孕酮250 mg,至妊娠36周^[37]。

5 黄体支持对子宫内膜容受性的影响

子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)是指子宫内膜接受受精卵着床,并且发育成胚胎的能力。在正常月经周期中,受精卵着床开始发生于月

经第 19 日,持续 4~5 d,即月经第 19~24 日,临床上将其称为种植窗(window of implantation, WOI)。ART 中,通过控制性超促排卵(COH)能获得多个较高质量的胚胎,但每次胚胎移植的着床率仍然只有 20%~30%^[38],ER 受损被认为是导致胚胎着床失败的主要原因之一。

正常女性排卵后黄体颗粒细胞分泌孕酮,子宫内膜分泌各类细胞因子,并发生转化以适应胚胎的植入。超促排卵在 IVF 过程中应用,多卵泡同时发育,多个卵和胚胎的获得使得临床妊娠几率大大增加,但由于激素导致多卵泡发育及超生理量的类固醇激素水平,可能会干扰卵子胞质和核的成熟,并且可能影响内膜的发育^[39]。黄体支持对内膜容受性至关重要,雌、孕激素使用剂量、时间及给药方式应该更多地考虑子宫内膜容受性的个体化特点。近年使用子宫内膜容受性芯片(ERA)诊断子宫内膜种植窗,对于反复着床失败患者治疗后的临床结局改善明显,使之与正常 ART 人群相当^[40]。

参考文献:

- [1] Devoto L, Fuentes A, Kohen P, et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril*, 2009, 92(3):1067-79.
- [2] Chabbert Buffet N, Djakoure C, Maitre SC, et al. Regulation of the human menstrual cycle, *Front Neuroendocrinol*, 1998, 19(3):151-86.
- [3] Szekeres-Bartho J, Wilczynski JR, Basta P, et al. Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion and preterm labour. *Front Biosci*, 2008, 13:1981-90.
- [4] Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of lutectomy and progesterone replacement therapy in early pregnancy patients. *Am J Obstet Gynecol*, 1973, 115(6):759-65.
- [5] 李继俊. 妇产科内分泌治疗学. 3 版. 北京: 人民军医出版社, 2014:381-3.
- [6] Messinis I, Messini C, Dafopoulos K. Luteal-phase endocrinology. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(4):4314.
- [7] 艾继辉, 朱桂金. 黄体功能不全的诊断及对策. *中国实用妇科与产科杂志*, 2010, 26(10):748-50.
- [8] Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(4):4331.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南(2014). *中华妇产科杂志*. 2014, 49(7):481-5.
- [10] Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, et al. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported world wide by an updated website-based survey. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(3):330-5.
- [11] Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, et al. Patterns of luteal phase bleeding in *in vitro* fertilization cycles supplemented with Crinone vaginal gel and with intramuscular progesterone-impact of luteal estrogen: prospective, randomized study and post hoc analysis. *Fertil Steril*, 2011, 95(2):617-20.
- [12] Darwish A. Enhancing Success of Assisted Reproduction. Rijeka: InTech, 2012:155-72.
- [13] van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10):CD009154.
- [14] Vlahos NF, Lipari CW, Bankowski B, et al. Effect of luteal-phase support on endometrial L-selectin ligand expression after recombinant follicle-stimulating hormone and ganirelix acetate for *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10):4043-9.
- [15] Pepe GJ, Albrecht ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev*, 1995, 16(5):608-48.
- [16] Lahlou N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of triptorelin. *Ann Urol (Paris)*, 2005, 39(Suppl 3):S78-84.
- [17] Lemay A, Faure N, Labrie F, et al. Gonadotroph and corpus luteum responses to two successive intranasal doses of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist at different days after the midcycle luteinizing hormone surge. *Fertil Steril*, 1983, 39(5):661-7.
- [18] Herman A, Ron-El R, Golan A, et al. Impaired corpus luteum function and other undesired results of pregnancies associated with inadvertent administration of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone. *Hum Reprod*, 1992, 7(4):465-8.
- [19] Balasch J, Martinez F, Jove I, et al. Inadvertent gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRHa) administration in the luteal phase may improve fecundity in *in-vitro* fertilization patients. *Hum Reprod*, 1993, 8(7):1148-51.
- [20] Yildiz GA, Sukur YE, Ates C, et al. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 182:66-70.
- [21] Kung HF, Chen MJ, Guua HF, et al. Luteal phase support with decapeptyl improves pregnancy outcomes in intracytoplasmic sperm injection with higher basal follicle-stimulating hormone or lower mature oocytes. *J Chin Med Assoc*, 2014, 77(10):524-30.
- [22] Raga F, Casan EM, Kruessel J, et al. The role of gonadotropin-releasing hormone in murine preimplantation embryonic development. *Endocrinology*, 1999, 140(8):3705-12.
- [23] Casan EM, Raga F, Polan ML. GnRH mRNA and protein expression in human preimplantation embryos. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5(3):234-9.
- [24] Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a single administration of GnRH

- agonist at the time of implantation. *Hum Reprod*, 2004, 19(5): 1176-80.
- [25] Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod*, 2002, 17(9):2287-99.
- [26] Silverberg KM, Vaughn TC, Hansard LJ, et al. Vaginal (Crinone 8%) gel vs intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in *in vitro* fertilization: a large prospective trial. *Fertil Steril*, 2012, 97(2):344-8.
- [27] Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod*, 1997, 12(5):1073-9.
- [28] Ata B, Yakin K, Balaban B, et al. GnRH agonist protocol administration in the luteal phase in ICSI-ET cycles stimulated with the long GnRHa gonist protocol: a randomized, controlled double blind study. *Hum Reprod*, 2008, 23(3): 668-73.
- [29] Mochtar MH, van Wely M, van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Hum Reprod*, 2006, 21(4):905-8.
- [30] Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, et al. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(12):CD005943.
- [31] Coi BC, Polgar K, Xiao L, et al. Progesterone inhibits *in-vitro* embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*, 2000, 15(Suppl 1):46-59.
- [32] Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(10):CD003511.
- [33] Lim CE, Ho KK, Cheng NC, et al. Combined oestrogen and progesterone for preventing. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (9):CD0000009278.
- [34] Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(7):CD004947.
- [35] Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*, 2007, 357(5):462-9.
- [36] Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38(1):18-31.
- [37] Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, 2003, 348(24):2379-85.
- [38] van der Gaast MH, Classen-Linke I, Krusche CA, et al. Impact of ovarian stimulation on mid-luteal endometrial tissue and secretion markers of receptivity. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17(4):553-63.
- [39] Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003. *Fertil Steril*, 2011, 95(7):2209-22.
- [40] Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*, 2013, 100(3):818-24.

(2014年12月17日 收稿)

Luteal phase support with progesterone supplementation consensus

Yun SUN, Ping LIU, Hong YE, Qiong-fang WU,

Xin-yan LIU, Hui-xia YANG, Rong LI, Jie QIAO

(Chinese Society of Reproductive Medicine, Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Society of Family Planning)

【ABSTRACT】 The human corpus luteum is the main source of steroid hormones. Normal luteal function is essential for the maintenance of pregnancy. Luteal phase defect will make it difficult to maintain normal pregnancy. Luteal phase support and supplementation indications include assisted reproduction technology (ART) treatment, recurrent miscarriage, threatened abortion and threatened premature labor, etc. Current luteal support drugs include progesterone, hCG, estrogen and GnRH-a. Common routes of administration involve intramuscular, vaginal and oral, etc. Combined with domestic and foreign research progress and clinical application in recent years, a consensus was reached by part experts to guide the clinical applications on drug selection of ART luteal phase support, progesterone therapy in threatened abortion, recurrent miscarriage and the prevention of preterm.

Key words: luteal phase defect; luteal phase support; progesterone; estrogen; luteosterone; GnRH-a