



## 个体化选择促排卵方案

试管婴儿从最早的自然周期到促排卵周期，妊娠率由 5% 提高到 10-15%，但始终面临提早排卵和过早黄素化的困惑，阻碍了试管婴儿妊娠率的提高。针对这一难题，垂体降调节和控制性超促排卵技术在 80 年代中期应运而生，有效防止了提早排卵和过早黄素化，使新鲜胚胎移植的妊娠率高达 30-40%。目前全球广泛采用的长方案、超长方案和短方案等正是以垂体降调节为基础的超排卵技术，在提高获卵数和妊娠率的同时，由于大量、持续应用促排卵药所导致的卵巢过度刺激综合征也接踵而至。国内已发生多起因 OHSS 而死亡、脑栓塞、外周血管栓塞、严重肾功能衰竭的案例，对接受超排卵治疗的不孕妇女造成严重的生命威胁。此外，传统超促排卵技术还有诸多弊端，例如长期、反复的药物注射，药费高昂；用药复杂，卵巢过度抑制发生卵巢反应不良，不适合卵巢功能低下的患者；黄体支持复杂、时间长，胚胎移植于超生理的激素环境中可能对后代造成远期不良影响等等。针对传统超排卵的各种弊端，2007 年九院开始了自己的探索，发现了一种口服促排卵药——来曲唑，它可以用于试管婴儿的轻微刺激。此后，我们以“安全、高效、少干扰”作为奋斗目标，先后研究出多个非降调节的简单促排卵方案，如克罗米芬或来曲唑联合国产尿促性腺素（HMG）轻微刺激方案、黄体期促排卵等个体化方案，有效避免了 OHSS 的发生。



要了解不同的促排卵方案，首先要弄清楚月经周期。妇女的月经周期分为卵泡期和黄体期。月经的第一天是一个月经周期的开始，下次月经来潮是一个月经周期的终止，两次月经第一天的间隔时间就是月经周期的天数，一般是 23-35 天，平均 28 天。月经来潮到排卵是卵泡期，卵泡破裂排出卵子后形成黄体，所以排卵到下次月经来潮的一段时间称为黄体期。月经早期雌激素水平低，下丘脑和垂体由于没有雌激素的抑制，垂体释放大量的促卵泡生成素(FSH)，卵巢中的窦卵泡（一般 2-8mm）在促卵泡生成素的刺激下生长，卵泡逐渐长大。随着卵泡的长大，卵泡分泌的雌激素增加，至排卵前卵泡直径达到 15-20mm，雌激素水平达到 200-400pg/ml，在晚卵泡期卵泡增长迅速，直径 14mm 以后的卵泡平均每天增长 2mm。随着卵泡的快速增长，卵泡分泌的雌激素也快速增加，血雌二醇的水平在卵泡后期快速升高。雌二醇水平的快速上升、高水平的雌二醇，刺激下丘脑和垂体，垂体在短时间内释放大量的促黄体生成素（LH）和促卵泡生成激素（FSH），形成排卵前的促性腺激素峰，一般促性腺激素峰从开始到结束的时间是 24-36 小时，但每个妇女的 LH 峰的模式，即持续时间、上升速度、峰值高度、下降速度均不相同，差异很大，因此很难根据 LH 的模式预测排卵时间。卵泡在大量 LH 的刺激下启动排卵机制，卵泡中的颗粒细胞合成和分泌性激素的模式迅速发生转变，即由分泌雌二醇为主转化成分泌孕酮为主，血中雌二醇水平快速下降，孕酮缓慢上升。卵泡细胞受 LH 刺激发生的这种变化称为黄素化。一般排卵后第一天雌激素水平在



40-100pg/ml，孕酮 1.0ng/ml 左右，随后孕酮快速上升，雌二醇也开始升高，但黄体以分泌孕酮为主。临床上可以通过注射促性腺激素释放激素类似物（如曲普瑞林）刺激垂体释放促性腺激素，诱发 LH 的形成，启动排卵过程和卵泡黄素化。也可以注射绒毛膜促性腺激素（HCG）诱发卵泡黄素化和排卵。虽然每个月只有一个窦卵泡长大并排卵，但卵巢中有多个窦卵泡存在，无论是卵泡期还是黄体期都有多个窦卵泡，2mm 以上的窦卵泡可以通过阴道超声看见。

卵泡期超排卵的弊端：由于生理的卵泡生长时间是在卵泡期，所以历史上一直是从卵泡早期开始促排卵，即从月经的第 2-3 天开始用促排卵药物，外源性的促排卵药物使得血液 FSH 水平升高，诱发多个卵泡发育。卵泡期多卵泡发育使得雌二醇水平快速升高，刺激下丘脑和垂体，诱发 LH 峰的形成。如果卵泡未充分发育前出现 LH 峰，会导致卵子受损，卵泡发育成熟后 LH 峰会导致排卵。为了提高体外受精-胚胎移植的效率，往往使用促排卵药物刺激多个卵泡生长，由于多卵泡生长会诱发过早 LH 峰的形成和提早排卵，导致卵子受损和取卵失败，因此如何有效地抑制过早 LH 峰的出现一直卵泡期促排卵的头等大事。从 80 年代垂体降调节技术出现，到 90 年代 GnRH 拮抗剂（如思则凯）的问世，都是为了抑制过早 LH 峰的出现。为了防止 LH 峰，试管婴儿的超排卵技术变得复杂而昂贵，要注射大量药物。卵泡期超排卵另外一个难以避免的风险是发生卵巢过度刺激（OHSS）。自 80 年代中期至今，国内外广



泛采用降调节超排卵技术，重度 OHSS 的发生率达到 1-4%，严重者胸水、腹水、低蛋白血症、少尿、肾功能衰竭，甚至发生脑栓塞、外周血管栓塞、急性肾皮质坏死等，国内外均有因 OHSS 导致死亡的案列。卵巢储备功能好的妇女以及多囊卵巢综合症的妇女，由于卵巢中窦卵泡数量多，采用降调节超排卵后可以有 20 个以上的卵泡生长，是发生 OHSS 的高危人群。即使是不采用降调节，如使用思则凯抑制 LH 峰，卵泡期超排卵也同样会发生 OHSS，但发生率比降调节超排卵低。

黄体期超排卵的发展历史：我们在 2009 年对一名 41 岁、卵巢隐性衰竭的妇女做卵泡期促排卵，在促排过程中发现孕酮达到 19ng/ml，即相当于黄体中期的孕酮水平，由于看到卵巢中有卵泡生长，我们继续使用促排卵药物，卵泡顺利长大，奇迹般地得到 7 个珍贵的卵子，经体外受精得到 2 枚优质胚胎，冷冻保存。两个月后在自然周期解冻这 2 枚胚胎，移植后双胎怀孕，足月分娩 2 个健康婴儿。这个案例让我们深受启发：在高孕酮状态下得到的胚胎是有发育潜能的。由此推测黄体期促排卵得到的胚胎也是有发育潜能的，激发了我们对黄体期促排卵的兴趣。最初的想法是把黄体期促排卵用于卵巢储备低下的妇女，因为一些高龄或卵巢储备低下的妇女往往小卵泡排卵，卵泡期促排卵多是单卵泡发育，抑制 LH 峰非常困难，但我们观察到有些病人排卵后可以看到几个 2-8mm 的窦状卵泡出现，如果能够通过促排卵的方法让这几个种子长大成熟，对这些困难的病人来讲多了一份成功的希望。但随后的临床研究发



现，在黄体期单纯使用外源性促性腺激素（如 HMG）促排卵是很困难的，黄体期卵泡对促性腺激素的刺激不敏感，卵泡发育迟缓，促排卵时间超过 20 天。因此在黄体期单用促性腺激素促排卵没有优势。国外的研究也是以失败告终。黄体期促排卵要获得成功必须想办法提高卵泡对 HMG 的敏感性。经过不断地理论分析，以及反复回顾第一个黄体期促排卵成功的案列，2012 年初，我注意到第一个病例在卵泡期促排卵时使用过来曲唑。来曲唑是芳香化酶抑制剂，能够抑制卵泡颗粒细胞中的雄激素转化成雌激素，导致颗粒细胞内雄激素水平升高，适量的雄激素能够促进 FSH 受体的合成，增加卵泡对促排卵药物的敏感性。或许来曲唑就是黄体期促排卵的关键调节因素。随后对一名卵泡期促排卵失败的高龄妇女采用来曲唑联合 HMG 进行黄体期促排，卵巢反应非常好，获得 6 枚优质胚胎！冷冻保存两个月后在自然周期移植 2 枚胚胎，成功怀孕。这个结果和理论分析完全一致，随后更多的病例均证实在黄体期来曲唑联合 HMG 超排卵大大提高卵泡的反应性，促排卵平均时间 12 天，相当于降调节超排卵方案促性腺激素药物的使用时间。更多的观察还证明黄体期促排卵得到的胚胎移植成功率高，甚至超过卵泡期促排卵的移植成功率。

黄体期超排卵克服了卵泡期超排卵的弊端：在随后的研究中我们发现，黄体期超排卵不会出现自发的 LH 峰，困扰卵泡期超排卵的问题不再存在！因此黄体期超排卵变得相当简单，不需要使用防止提早排卵的药物，监测频度大大降低，减少了病人的就诊次数。



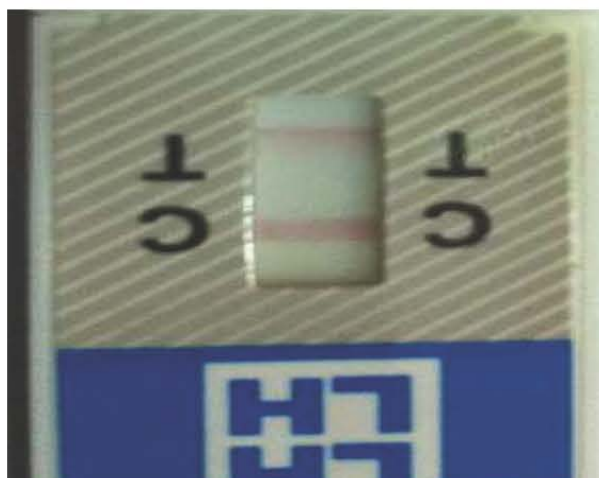
由于垂体被抑制，LH 水平保持在生理的水平，因此卵子质量高，胚胎质量好，胚胎种植率高。更让我们惊讶的是，黄体期超排卵不会出现 OHSS！即使获卵超过 20 个，也没有腹胀症状出现。为什么黄体期超排卵不会出现 LH 峰？为什么黄体期超排卵不会发生 OHSS？我们的研究发现黄体本身是抑制 LH 峰出现和防止 OHSS 发生的关键因素，虽然详细的分子机制我们还不明确，但有一点我们很肯定，黄体的存在是黄体期超排卵的必备条件，没有黄体就不会出现黄体期超排卵的两大优点。虽然我们最初研究黄体期促排卵的目的是为了给困难的病人增加一种获卵的机会，后来发现对于排卵前后，卵巢中有多个 2-8mm 窦卵泡的患者也适用（没有窦卵泡则不能进行黄体期促排卵）。可见，多囊卵巢综合症的患者同样可以进行黄体期促排卵，一般先用来曲唑诱发卵泡生长，排卵后就可以进行黄体期促排卵。此类患者黄体期促排卵的效果一般比较好。因此，我们得出结论：不是每个人都适合黄体期促排卵，卵泡期促排卵还是我们最常用的促排卵方案，不能被黄体期促排卵所替代。黄体期促排卵特别适合年轻、卵巢功能好的或者月经周期 40 天左右的人，也就是排卵后卵巢里还有多个 4-6 毫米的小卵泡。这是一种简单、方便、安全、费用低、效率高的理想超排卵方案。困扰生殖界几十年的两大难题：过早 LH 峰、OHSS，因为黄体期超排卵技术的出现而消失，是促排卵历史上重要进展之一。

黄体期超排卵的准备：想进行黄体期超排卵的病人，月经干净后需要避孕，以防意外妊娠。黄体期超排卵中如果意外怀孕，可能

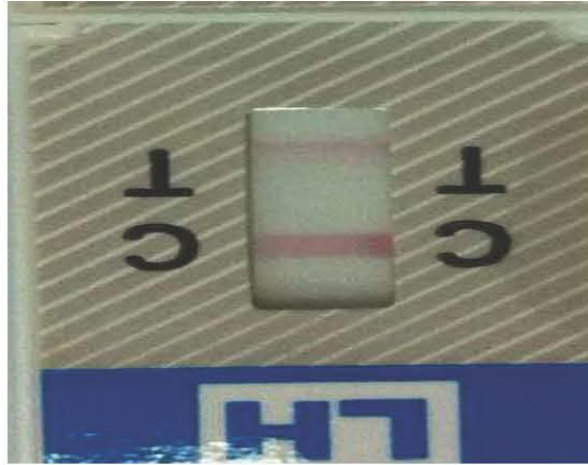


导致严重的卵巢过度刺激综合症,这 and 传统超排卵周期胚胎移植后怀孕发生晚期卵巢过度刺激的机理一样,是超排卵+内源性 HCG 刺激卵巢的结果,所以准备黄体期超排卵的病人排卵前一定要严格避孕,不要心存侥幸,我们有几例黄体期促排卵意外怀孕的案例,都是认为自己不大可能怀孕没有坚持采取严格的避孕措施所致,其中有严重少弱精症的患者,有外院 7 次移植失败的患者,所以只要丈夫有精子,只要双侧输卵管没有切除,都有自然怀孕的可能,应该采取严格的避孕措施。准备黄体期超排卵的患者,可以通过测基础体温或者测尿 LH 监测排卵,月经周期长的患者测基础体温比较好,或者感觉有透明白带时开始测尿 LH,排卵前后就诊,如果超声检查卵巢中有多个 2-8 毫米的窦卵泡,就可以采用黄体期超排卵。卵巢储备好的病人特别适合采用黄体期超排卵,胚胎的种植率高达 42%。排卵障碍的病人可以先用来曲唑诱发卵泡生长,排卵后开始黄体期超排卵。

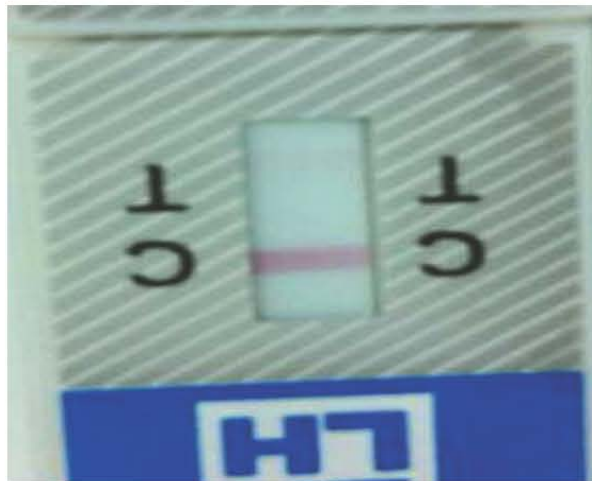
第一天 LH 峰阳性,注意 T 线,比较深



第二天 LH 峰稍减弱,注意 T 线



第三天 LH 峰接近消失，T 线几乎看不到



LH 峰消退后就可以开始黄体期促排卵

黄体期超排卵可和卵泡期超排卵联合使用，即先做卵泡期超排，取卵后继续促排，增加获卵的机会。

黄体期超排卵后的月经模式：不同的促排卵方案对取卵后第一次月经的影响是不一样的。卵泡期促排卵如果用过克罗米芬，第一次月经会减少，这主要是克罗米芬有抑制内膜生长的作用。黄体期促排卵一般取卵后七天来月经，由于黄体不消退，第一次月经会拖的时间较长，少量出血会超过十天，第一次月经周期也可能会延长，这些现象都是正常的。来曲唑+HMG 促排卵患者月经量的多少取





决于促排卵晚期雌激素水平的高低，卵泡数、来曲唑用量、来曲唑持续时间、个体对来曲唑的敏感性决定了每个促排周期的雌激素水平，因而内膜厚度各不相同。黄体期超排卵取卵后一般一周左右会来月经，如果取卵前没有用过安宫黄体酮，月经来得更早，第一次月经是促排卵前的黄体消退造成的。打了夜针后，卵泡要黄化，形成第二批黄体，第一次月经的时候第二批黄体还没有消退，体内的孕酮维持在较高的水平，孕酮抑制内膜生长，所以月经不干净，或者干净几天又来月经，但量少，第二次出血是第二批黄体消退的结果，从内分泌学的角度看，第二次出血是黄体完全消退的结果，是真正意义上的第一次月经（黄体消退，导致体内雌孕激素下降，引起子宫内膜剥脱，称为月经）。冷冻胚胎移植应该在第二次出血的下个月经周期进行，如果周期正常月经第12天开始监测排卵，如果月经周期延长，月经第3天就诊。也有少数人黄体期促排卵后的月经周期正常，和上面的月经模式不一样，有些人第二次月经周期会变长，这些都不要担心，你的身体会自己调节好的。如果你以往的月经周期紊乱，黄体期促排卵后第2次月经周期往往会延长，如果出现这种情况，不要随使用黄体酮催经，建议先做激素测定、超声检查，确认没有卵泡发育或者没有排卵方可使用黄体酮催经，不然会干扰卵泡的发育。

注意以下几点能减少你的就诊等待时间：

- 1) 月经2-3天的激素报告，是判断卵巢储备的重要依据之一。



- 2) 促排卵过程中的激素报告，特别是轻微刺激过程中的激素报告对于评估卵巢反应有重要价值，轻微刺激对血激素的检查比较依赖。
- 3) 激素替代过程中的激素报告每次都带上，特别是移植当日把前次的激素报告给医生看看，主要是看有没有孕酮上升。
- 4) 有些人在超声检查时当天的血报告已经出来了，如果超声的时候带上当天的血报告，我当时就可以下医嘱，节省你的时间。
- 5) 黄体期促排卵激素检查不重要，你可以先超声检查，如果决定打夜针再去抽血，夜针当日和次日的血激素检查很重要，一定要做。
- 6) 做自然周期取卵的病友激素检查很重要，应该一早来抽血，中午十一点拿到血报告，有时候要根据血报告决定是否复查血或者马上取卵。
- 7) 抽血在一楼检验科，目前的血激素报告时间请按照本书前述表格所示。请大家关注我科公众微信，如遇节假日或有特殊情况需要更改发报告时间时，会向大家推送消息。
- 8) 微刺激、自然周期、排卵周期冷冻胚胎移植的病友，使用好尿排卵试纸（LH 试纸）可以大大提高你的就诊效率，如果助理忘记给你开试纸，你可以主动提醒。
- 9) 卵巢功能差的病友，如果要再次取卵，只能是轻微刺激，如果你上次的促排卵方案好，可以从月经周期第 2-3 天开



始用药，按照上次的方案照方抓药就可以了。当然用药以前在当地做超声检查，看看卵巢上的窦卵泡有几个，测量窦卵泡的大小，测的详细点最好。同时查查性激素。有些有经验的老病人就是这么做的。

10)有问题就到好大夫上看我的文章，到微信群里看我的微博，或者微信咨询我，注意微信提醒，提高咨询效率。信息交流可以减少无效的就诊，让你少跑医院。

**案例分析：**匡大夫我是巧囊术后早衰患者。5月31日月经第二天挂的您的号初诊。5月吃一个月达英。血激素值为：fsh:22.3;LH:7.51;PRL:14.29;E2:28;P:0.1;BC结果为右侧仅一个卵泡；医生给我的处方是：月经第三天开始吃炔雌醇，每天三次，每次0.25mg，吃十天后过来。我想我的病例您应该没看过，这个方案您觉得怎样？我对B超的结果有点疑惑，未找到左侧卵巢。我在别的医院做过数百次B超，没有发生过这样的情况，虽然卵巢的位置不好找。上个月经周期卵泡为左9右5。对B超结果有疑问，所以对处置结果也有疑问。望解答。我从北京过来，现在已经离开上海了。谢谢。我这样就算进了周期要做试管了么？没我想的那么快。

**以下是我的回答：**如果有疑问，建议不要复诊，把药停掉。你的FSH22，你有14个窦卵泡，这根本不可能！

**点评：**在人们的心目中，北京的医疗条件应该比较好，但事实证明不是每个医生的水平都好。这位患者，卵巢已经衰竭，做了上百



次超声，每次能看到 10 几个窦卵泡，这样的错误非常离谱。但病人普遍有个心理，愿意相信好的诊断，不愿意相信预后差的诊断，这位是典型的例子。

## 经典问答

### **Q1、哪些药在医院取，哪里药是在童涵春堂药取？**

电脑打印处方药物需至医院取，手写处方药物需至童涵春堂药店取。注意药店只能支付现金。

### **Q2、哪些药是需要冷藏的呢？我路远怎么携带比较好？ 如果不小心放进冷冻柜了应该怎么办？**

需要冷藏保管的工作人员均会事先告。如路途较远，建议购买冰袋、保温桶。如不小心将药放入冷冻柜，需重新至九院开药。

### **Q3、助理开好医嘱后我就可以离开医院了吗？**

助理开好的医嘱需到前台交给护士核对，以防止出错。每次就诊都会安排好下次的就诊时间、需要做的检查，建议带好纸和笔记录清楚，就诊时间写在超声单上。护士核对好以后就诊结束，之后按照计划执行医嘱即可。九院生殖科的就诊流程以超声单为核心，超声单上纪录有重要的信息，一定妥善保管。每次就诊都应该将超声单和挂号单交给前台。

### **Q4、通过和病友的交流，我发现我的促排时间和别人不一样？**



促排卵有两个窗口期，月经 2-3 天，或者排卵后 1-3 天。月经 1-3 天是试管婴儿、普通促排卵或人工授精卵泡期促排卵的开始时间。排卵后 1-3 天是试管婴儿黄体期促排卵的开始时间，特别适用于卵巢功能很好的患者，也就是排卵后窦卵泡多的患者。准备黄体期促排卵的病友月经干净后至排卵前一定严格避孕。

**Q5、为什么我的促排是微刺激方案，而少数病友的是短方案？为什么我的药量和别人不一样？**

主治医生根据每个病人不同的病情，来制定用药方案、时机和剂量。上海九院主要采用轻微刺激的促排卵方案，我做过大量的对比研究，轻微刺激和传统的超排卵相比更加安全、对生理干扰少、痛苦少、效率高。

**Q6、我促排需要打好几天的针，打针的时间需要固定一个时间吗？可以自己打吗？**

建议尽量固定某一个时间段注射，但不需要太严格。如您已掌握注射方法，也可自行注射，如方便仍建议至附近医院/诊所注射。

**Q7、我促排后发现乳房胀痛、小腹变大、阴道分泌物增多，是否正常？**

均为正常现象。

**Q8、促排期间是否可以同房？**

可以。但如为黄体期促排卵的病友请在月经干净后至排卵这段时间避孕，以免因意外怀孕可能导致严重的卵巢过度刺激。



### **Q9、我们夫妻查出来均有支原体阳性，是否影响试管婴儿？**

支原体是条件致病菌，人体内广泛存在，如果不合并其它炎症，支原体阳性没有临床意义。而且支原体对阿奇霉素、强力霉素等药物敏感，容易清除。在精子处理液中、胚胎培养液中都含有抗生素，即使不治疗，支原体在胚胎培养中也会被抗生素杀死。

### **Q10、来曲唑促排，吃到第四天流血，还能继续吃药吗？**

部分患者服用来曲唑后，原本干净了的月经会再次出现，这是来曲唑抑制雌激素合成的效果，请继续按原计划服药。

### **Q11、进周后感冒了可以吃些消炎药吗，不知道会不会影响取卵的质量？**

必要时可以使用孕期安全的消炎药，如没有发热、咳嗽等症状，一般不会影响。

### **Q12、促排卵过程中持续性高 LH 对胚胎质量是否产生损伤？**

轻微刺激不同于传统的控制性超促排卵。它属于非降调节促排卵方案。所以，与传统促排卵方案相比，其治疗过程中 LH 水平更高。传统观念人为高 LH 会损害卵子及胚胎质量，导致周期取消率增加等。相悖于传统理念，我们的研究发现并非所有的高 LH 状态都会损害卵子及胚胎质量，在某些发问下依然能获得具有发育潜能的优质胎，临床妊娠率也与传统促排卵方案相似。