

宫缩抑制药物在胚胎移植中的应用

王艺璇, 孟昱时*

基金项目: 云南省“万人计划”名医专项人才项目(项目编号: 云卫人发[2019]35号); 昆明医科大学2021年研究生创新基金(项目编号: 2021S234)

作者单位: 650000 云南 昆明, 昆明医科大学第二附属医院生殖医学科

作者简介: 王艺璇, 昆明医科大学第二附属医院硕士研究生在读, 主要研究方向为生殖内分泌和人类辅助生殖技术。孟昱时, 昆明医科大学第二附属医院生殖医学科主任, 教授, 硕士生导师, 任云南省医师协会生殖医学分会主任委员、云南省医学会计划生育分会主任委员。云南省第一例试管婴儿主要参与者, 国家辅助生殖技术管理专家库专家、享受云南省政府特殊津贴。擅长难治性不孕症、复发性流产和反复种植失败的诊疗。

* 通信作者, E-mail: mengyushi0102@163.com

【关键词】宫缩抑制药物; 胚胎移植; 临床妊娠率; 胚胎种植率

【中图分类号】R 711.6 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)09-024-06

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.06

1978年以来, 辅助生殖技术(assisted reproduction technology, ART)在世界范围内取得了令人瞩目的进步, 体外受精-胚胎移植技术及卵胞浆内单精子注射技术(in vitro fertilization and embryo transfer and intra-cytoplasmic sperm injection, IVF-ET/ICSI)作为治疗不孕不育最有效的方法而被广泛应用, 但在实际过程中, 胚胎移植(embryo transfer, ET)后的植入率(implantation rate, IR)和临床妊娠率(clinical pregnancy rate, CPR)仍然低于预期, 每个胚胎移植周期的妊娠率最高仅达37.5%^[1]。影响因素多而复杂, 子宫收缩被认为是其中的一个影响因素^[2], 因此, 本文将针对子宫收缩进行干预的药物使用 and 安全性等进行综述。

1 子宫收缩对体外受精-胚胎移植技术及卵胞浆内单精子注射技术成功率的影响

IVF-ET/ICSI的成功取决于胚胎质量、子宫内膜容受性和宫腔内环境^[3], 其中, 子宫内膜容受性被公认为胚胎植入过程中起决定性作用^[4]。理想的子宫内膜容受性包括适宜的子宫内膜状态、充盈的内膜血流灌注和相对静止的子宫收缩。子宫收缩是子宫内膜容受性重要的也是最基本的组成部分。

缩宫素和加压素、前列腺素、肾上腺素受体和钙离子通道是与子宫收缩密切相关的因素。有研究提出缩宫素通过与子宫表面相应受体结合产生由宫颈至宫底的压力, 致使子宫内膜蠕动频率增加^[5]; 前列腺素在促进子宫收缩上与缩宫素有相同的作用机制; 钙离子通道的激活, 可使肌细胞内钙离子浓度提高, 钙离子快速地与肌球蛋白、肌动蛋白相结合, 通过维持神经肌肉组织

的兴奋性引发子宫收缩^[6]; α -肾上腺素受体的激活或 β -肾上腺素受体的抑制, 可导致肌浆网上钙离子的释放, 对肌球蛋白和肌动蛋白的滑动产生影响, 进而增强子宫收缩^[7]。总之, 缩宫素、前列腺素、钙离子浓度均与子宫内膜蠕动波频率呈正相关性, β -肾上腺素受体与之呈负相关性。

在实际ART助孕过程中, 多项研究表明: ①超促排卵超生理状态的雌二醇水平导致缩宫素受体表达增强; ②ET手术操作时, 使用宫颈钳牵拉子宫、移植管接触宫壁、移植管置于子宫内时间较长或移植操作困难会增加局部缩宫素和前列腺素释放; ③有基础疾病如子宫内膜异位症患者的子宫肌层缩宫素受体表达增加, 诱导产生过多内皮素和前列腺素促进子宫内膜蠕动; ④心理因素如移植日的抑郁、焦虑情绪可诱发异常的子宫内膜蠕动波^[8-10]。以上多个环节会导致围胚胎移植期的子宫过频收缩, Fanchin等^[11]研究发现, 在卵巢刺激的黄体期, 子宫收缩力逐渐降低, 尤其在注射hCG日(扳机日)7天后, 囊胚移植时的子宫收缩力几乎处于静止状态, 有助于胚胎着床。Zhu等^[8]学者对ART助孕的患者进行内膜蠕动波检测发现, ET后成功妊娠组患者的子宫内膜蠕动波频率明显低于失败组, 且在小于2.0次/min时, 妊娠率最高。Chung等^[12]研究得出ET后的子宫蠕动的频率可以用来预测妊娠结局。

ET是影响IVF-ET/ICSI妊娠结局的独立环节^[13-14], 随着ET前后子宫收缩频率的增加, 临床妊娠率、持续妊娠率和胚胎种植率明显下降。如何有效抑制宫缩, 促进胚胎着床, 降低流产率, 成为目前生殖领域医生在工作中亟需面对的问题。围胚胎种植期添加宫缩抑制药物

可能是提高临床妊娠率和胚胎种植率最简便有效的方法。

2 宫缩抑制药物的种类及其在胚胎移植中的应用

2.1 孕激素类制剂

2.1.1 孕酮 是一种由黄体最初产生的类固醇激素,虽然不属于宫缩抑制剂,但在辅助生殖领域添加孕酮可能是抑制宫缩最常用的方法之一。外源性给予孕酮,不仅可以在 ET 后起到黄体支持的作用,也可能通过降低子宫内膜蠕动波的频率促进胚胎着床^[15]。研究表明孕酮能够通过多条通路、多种途径改变子宫肌细胞膜离子通透性,使膜处于超极化状态,降低子宫平滑肌兴奋性及其对缩宫素的敏感性,同时抑制前列腺素的合成,阻断细胞因子的产生,进而抑制子宫收缩^[16-17]。

在 IVF-ET/ICSI 周期中,控制性超促排卵过程和取卵时对颗粒细胞的破坏和抽吸均会影响黄体功能,导致黄体功能不全、子宫内膜发育欠佳和子宫内膜收缩频繁,最终影响胚胎植入和免疫耐受过程^[18]。国内大部分生殖中心主张取卵后即开始黄体支持,临床妊娠后维持给药至 ET 后 8~10 周。常用的黄体支持药物包括^[19]:口服剂型(地屈孕酮片,如:达芙通),肌内注射剂型(黄体酮注射液)及阴道用剂型(微粒化黄体酮胶囊,如:安琪坦;阴道用黄体酮缓释凝胶,如:雪诺同)等。不同用药方案各有优缺点,目前国际上尚无最优选择^[18,20]。为了获得最佳妊娠结果,血清孕酮水平需要维持在一个最低阈值。因此,建议 ET 后对患者血清孕酮进行动态监测,并根据个体吸收情况确定个体化给药途径和剂量。

2.1.2 烯丙雌醇(商品名:多力姆) 作为一种人工合成的孕激素制剂,作用效果是孕酮的数倍,使用后可增强 hCG 水平,提高绒毛膜活性,改善胎盘功能以促进内源性孕酮分泌;其次还能降低机体缩宫素水平,拮抗前列腺素对子宫的刺激作用,使得子宫处于松弛状态^[21],有效治疗习惯性流产和先兆早产。近期还有研究指出,烯丙雌醇能通过神经介导的 β -肾上腺素选择性地作用于子宫肌层的 β 2 受体,降低子宫肌层活性,从而在 24 小时内迅速有效地松弛高张的子宫肌层,是一种不良反应小且患者依从性好的口服类黄体支持药物^[22]。但目前药物使用仅限于某些生殖中心的经验用法,在围胚胎移植期抑制宫缩或 ART 助孕后治疗先兆流产的应用未见相关文献报道及循证证据支持。

2.2 缩宫素受体拮抗剂

缩宫素受体拮抗剂是一种广泛用于妊娠中晚期先兆流产及先兆早产的药物,其代表药阿托西班是一种缩宫素与加压素 V1A 联合受体拮抗剂^[23],通过与缩宫素竞争位于子宫肌细胞膜、蜕膜和胎膜上的缩宫素受体,抑制细胞内质网钙离子的释放,阻断钙离子内流,同时抑制缩宫素诱导的前列腺 F2a 的产生,从而在受体水平高度、特异地抑制缩宫素对子宫的收缩作用,有效减少子宫内膜蠕动。自 2007 年 Pierzynski 等^[24]报道了首例 IVF-ET 患者接受阿托西班治疗后成功妊娠和分娩的病例起,此药被逐渐运用于 ART 领域,近年来国内外多位学者研究发现,在 ET 前应用阿托西班不仅可有效减少宫缩,还通过抑制血小板凝聚作用而增加子宫内膜血流

灌注,改善子宫内膜容受性^[5,25-26]。2016 年发表的一篇关于阿托西班治疗不孕症疗效的 Meta 分析得出结论,ET 当天应用阿托西班可明显改善 IVF/ICSI 周期的胚胎种植率($OR = 1.92$)^[27]。

据文献报道,阿托西班在 ET 中的用药大多采用小剂量方案^[28-31]或大剂量方案^[25,32-34]。前者即在 ET 前 30 min 单次静脉注射阿托西班 6.75 mg;后者则是在 ET 前 30 min 静脉注射阿托西班 6.75 mg,以 18 mg/h 速度持续输注 1 h,ET 后再将阿托西班剂量降至 6 mg/h,并维持 2 h(总剂量 37.5 mg)。阿托西班适用人群较为广泛,Moraloglu 等^[33]的一项前瞻性 RCT 研究发现,阿托西班治疗组每个周期的临床妊娠率和胚胎种植率显著高于对照组(46.7% 和 20.4% vs 28.9% 和 12.6%, $P = 0.01$),这是第一个研究阿托西班可能改善 IVF-ET 后临床妊娠率的研究。Hebisha 等^[29]也做了类似的 RCT 研究,得出阿托西班可改善 ICSI 周期患者临床妊娠率和胚胎种植率的结论。在解冻胚胎移植周期中,阿托西班也起着积极作用,He 等^[30-31]在 2016 年的两项研究发现,阿托西班能显著提高 3 次或 3 次以上 FET 周期的胚胎种植率,且合并子宫内膜异位症的不孕患者人群同样受益。近年来,不少学者的研究提示对于胚胎反复种植失败的人群,阿托西班在提高胚胎种植率和临床妊娠率、降低流产率方面表现出良好的应用前景^[26,28,32,35-36]。

阿托西班作为一种具有高度特异性的宫缩抑制剂,有效性高,不良反应的总体发生率明显低于其他宫缩抑制药物,尚未发现严重母体心血管事件或胚胎致畸作用的报道^[37],但因其价格较为昂贵,未在国内广泛应用。诺拉西班是一种新型的口服缩宫素受体拮抗剂,在抑制子宫收缩、提高胚胎种植率和临床妊娠率方面可能有积极作用,目前在欧洲已完成了两项 III 期临床研究^[38],或许诺拉西班的研究与推广将在未来为接受 IVF-ET/ICSI 治疗的患者带来福音。

2.3 β 2-肾上腺素受体激动剂

β 2-肾上腺素受体激动剂的代表药物是盐酸利托君(商品名:安保),是目前国内外应用较为广泛的宫缩抑制剂,位于我国《国家基本药物目录》之列,也是美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗早产抑制宫缩的唯一药物^[39]。盐酸利托君的有效成分为盐酸苄羟麻黄碱,可直接结合子宫平滑肌细胞膜上的 β 2 受体,激活腺苷酸环化酶,促进细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的水平提升,降低细胞内钙离子浓度,抑制肌球蛋白轻链激酶活化,以此达到抑制妊娠子宫或未孕子宫平滑肌收缩的目的^[7,40-41]。

近年来,该药也逐渐被运用在辅助生殖领域,用药大多采用在 ET 前和 ET 后的小剂量口服方案。Tsirigotis 等^[42]对 27 例反复种植失败且在 ET 后出现下腹痛的患者予宫缩抑制治疗,干预组自取卵日起口服盐酸利托君 5 mg/6 h,至妊娠试验日停药,与对照组相比临床妊娠率和持续妊娠率均有改善(46.7% 和 33.3% vs 16.7% 和 0%, $RR = 2.80$)。李宝香等^[43]的研究得出,使用盐酸利托君的患者(移植前 30 min 舌下含服 10 mg,移植后 30 min 开始每 8 h 1 次舌下含服 0 mg 至移植后第 3 天)hCG 阳性率稍高于未使用任何宫缩抑制剂的患者(59.37% vs 57.81%)。2011 年 Rabiee 等^[44]的另一项临

床研究则得出相反结论,干预组在给予基础治疗方案的同时口服盐酸利托君 10 mg,2 次/日,取卵后即开始用药,持续 10 天,生化妊娠率与对照组相比无统计学意义。此外,另一种 β_2 -肾上腺素受体激动剂特布他林也有文献报道被应用在胚胎移植中,但 Hanevik 等^[45]的研究显示,167 例 IVF/ICSI-ET 周期的患者,在胚胎移植前 3 h、胚胎移植后 6 h、胚胎移植后第二日早晨 8 时分别给予特布他林 5 mg,口服,活产率和临床妊娠率均未见明显提高。

值得注意的是,此类药物在兴奋 β_2 受体的同时也能兴奋 β_1 受体,若使用时间过长或剂量控制不当,可能产生如心动过速、低血压、震颤等严重不良反应^[17],在合并心脏病、甲状腺功能亢进、未控制的糖尿病以及妊娠期高血压等疾病中是相对禁忌,其他 β_2 -肾上腺素受体激动剂,如利妥曲明、沙丁胺醇的相关临床研究较少。该类药物在胚胎移植中改善临床妊娠率的有效性和安全性有待进一步评估。

2.4 解痉剂

代表药物是间苯三酚,在消化内科和泌尿外科等领域常用于缓解胃肠道、泌尿道等各种急性痉挛性疼痛^[46],在妇产科领域也被广泛应用,其可有效缩短第一产程,还可治疗痛经、子宫痉挛、先兆流产等^[47]。

间苯三酚是一种亲肌性非阿托品类、非罂粟碱类平滑肌解痉药,选择性直接作用于平滑肌,可有效抑制子宫收缩,促进解除平滑肌痉挛的同时,对正常的平滑肌影响小,不会引发低血压、头晕、心率加快、心律失常等抗胆碱样不良作用^[48],安全性高,不良反应例如皮疹、荨麻疹的发生率极低^[49]。目前未见报告其有致畸、致突变性。

Xu 等^[50]研究首次报告,从胚胎移植日下午开始静脉滴注间苯三酚 80 mg,2 次/d,连续使用 5 d,发现间苯三酚可有效抑制子宫内蠕动波,提高妊娠成功率及改善妊娠结局,与之后国内陈欢欢等^[51]的研究相符。近期耿旭景等^[52]回顾性分析 IVF-ET 治疗的 4 289 例不孕患者资料,发现术中静脉注射间苯三酚组与未用药组相比,患者胚胎种植率及妊娠率显著提高,且流产率降低(P 均 < 0.001)。土增荣等^[35]把间苯三酚用于反复种植失败行解冻胚胎移植的人群,在 FET 前 1 h 静脉推注 80 mg 间苯三酚,与对照组相比,用药组的胚胎着床率、临床妊娠率明显较高(26% vs 14%,45% vs 21%, P 均 < 0.05),表明此药在抑制子宫收缩、改善反复种植失败患者的子宫内膜容受性方面有积极作用。

以上研究均肯定了间苯三酚在胚胎移植中的疗效及其在改善 IVF/ICSI 治疗结局中的积极影响,与阿托西班相比,二者在改善患者子宫内膜容受性方面临床效果相近^[35],但间苯三酚较为经济,似乎更易被患者所接受。往后仍需行多中心、大样本的 RCT 研究来推进间苯三酚在 ART 领域更规范、更广泛地应用。

2.5 抗胆碱能药物

抗胆碱能药物广泛应用于抑制肠道平滑肌活动,其抗 M 样胆碱受体的机制同样可以作用在子宫平滑肌上,代表药物:东莨菪碱。2008 年发表在《放射学杂志(Radiology)》的一篇文献首次提示抗胆碱能药物可显著抑制散发性的子宫肌层收缩和子宫蠕动,有助于提高常规子宫磁共振图像的质量^[53]。此后在辅助生殖领域也有相关应用研究和文献报道。

Kido 等^[54]对 3 例不明原因胚胎反复种植失败的不

孕症患者,在再次 IVF-ET/ICSI 周期 ET 前予以注射丁溴东莨菪碱 20 mg,有效抑制了宫缩并使 3 例患者均获得了成功妊娠。同年,Sohrabvand 等^[55]发表了一项三臂随机对照试验,对 66 例行方案促排卵的 IVF/ICSI 患者随机分组,干预组 A 在 ET 前 30 min 给予吡啶美辛直肠栓 10 mg,干预组 B 在 ET 前 30 min 给予东莨菪碱直肠栓剂 100 mg,临床妊娠率在东莨菪碱组最高,为 10/22 (45.5%),而吡啶美辛组为 3/22 (13.6%),对照组为 8/22 (36.4%),差异有统计学意义。2013 年 Zargar 等^[56]发表的一项前瞻性研究得出同样的结论,对接受 IVF-ET/ICSI 治疗的 142 例不孕患者随机分组,对实验组的 71 例患者在 ET 前给予丁溴东莨菪碱 25 mg 处理,实验组的获卵率、胚胎质量和临床妊娠率均显著优于对照组。

据以上研究推测,抗胆碱能药物在抑制子宫内运动和改善胚胎移植的结局上有积极影响,但目前有待大样本、多中心的临床研究进一步证实此类药物在改善子宫内膜容受性和促进胚胎植入方面的作用。

2.6 前列腺素合成酶抑制剂

主要为非选择性环氧化酶(COX)抑制剂,代表药物为吡啶美辛(消炎痛),其他如吡罗昔康、布洛芬、阿司匹林、双氯芬酸等^[57-58]。前列腺素合成酶是花生四烯酸转换为前列腺素的关键酶,前列腺素可加强子宫平滑肌细胞间隙连接的建立,并促进跨膜内流和肌浆网释放钙离子,增加细胞内钙离子浓度,加强子宫收缩,因此前列腺素合成酶抑制剂通过减少前列腺素的产生而发挥减弱宫缩的作用^[59]。此类药物的不良反应较少,最常见的母体不良反应为消化道刺激症状。

早在 2004 年 Moon 等^[60]研究就发现,不孕患者 ET 前 1~2 h 口服吡罗昔康 10 mg,与对照组相比胚胎种植率和妊娠率(18.7% vs 8.7%,46.8% vs 27.6%, $P < 0.001$)均显著提高。之后 Firouzabadi 等^[61]也得出相同结论。相反的是,另外几项 RCT 研究没有发现移植前使用吡罗昔康或消炎痛对 IVF/ICSI 成功率有积极影响^[62-66]。

2019 年一篇 Cochrane 综述^[58]评估了非甾体抗炎药作为 IVF/ICSI 周期不孕妇女移植前辅助治疗的有效性和安全性,研究共纳入了 11 项随机对照试验(RCT),1 884 例妇女,涉及的前列腺素合成酶抑制剂有吡罗昔康、吡啶美辛、布洛芬或双氯芬酸等,其中个别研究提示使用布洛芬可以降低流产率,使用吡罗昔康可以提高临床妊娠率,但综合所有纳入的研究,没有证据支持在 ET 前使用非甾体抗炎药可改善 ET 妊娠结局。

2.7 一氧化氮供体

一氧化氮是一种血管内皮扩张因子,通过激活鸟苷酸环化酶,增加平滑肌和其他组织中 cGMP,使调节平滑肌收缩状态的肌球蛋白轻链去磷酸化,从而导致血管扩张,具有一定程度抑制宫缩的效果,同时增加子宫内血流,利于子宫内膜生长^[67]。代表药物是硝酸甘油。早年国外的几项研究表明 ET 前使用一氧化氮供体,如硝酸甘油贴片、硝酸甘油舌下喷雾剂等,并不能提高临床妊娠率和活产率^[68-70]。

目前尚无证据支持 ET 前常规使用一氧化氮供体,但考虑到其能提升子宫肌层的血流供应,对子宫内膜微循环有改善作用,或许对反复种植失败的薄型子宫内膜

患者有很好的应用前景,未来有待进一步研究予以证实并指导用药规范。

2.8 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCBs)是一种非特异性的平滑肌松弛剂,临床上广泛用于治疗心血管疾病。其作用机制为特异性地抑制 L 型电压门控钙离子通道上的跨膜钙离子内流^[71],通过降低细胞内钙离子水平来抑制动作电位的缓慢内向电流,降低平滑肌收缩性,以此引起血管扩张、子宫松弛和其他的一些全身效应^[72]。此类药物中使用和研究最广泛的是硝苯地平,它属于 CCBs 的一个亚类(二氢吡啶类),因其抑制宫缩、延长妊娠期的效果明确、不良反应少且价格低廉,自 1980 年由 Ulmsten U 等^[73]报道以来,硝苯地平已成为被用作治疗早产的一线药物^[74-75]。

2019 年一项双盲随机对照试验将硝苯地平用于 IVF/ICSI 治疗周期的 46 例不孕女性,于 ET 前 30 min 单次予口服硝苯地平 20 mg,后与安慰剂组比较得出:安慰剂组和治疗组的种植率(42.6% vs 39.1%, $P=0.737$)和临床妊娠率(23.4% vs 26.1%, $P=0.764$)相比差异无统计学意义^[76]。也就是说,此类药物在 ET 中的疗效至今尚无定论。

考虑到硝苯地平极佳的安全性和强大的松弛子宫特性,同时具有价格低廉、给药方便、患者依从性好等优点,它或许是改善 IVF/ICSI 治疗结局的十分具有临床应用前景的候选药物,未来需要更多的研究来证明其在 ET 中的临床益处和风险。

2.9 硫酸镁

硫酸镁于 1965 年首次在美国被应用,经 50 余年的临床实践,被医学界认可为安全有效的,在产科常用于促进胎儿脑神经发育,发挥脑神经保护作用及预防和治疗子痫^[77]。该药物的作用机制尚未明确,目前较多学者的观点是镁离子能直接对子宫肌细胞起作用,可特异性地竞争细胞膜上的钙离子结合部位,通过超极化细胞膜来降低细胞内钙离子浓度,同时可激活三磷酸腺苷酶,使得部分 ATP 迅速分解,随之 ATP 与肌细胞-肌浆蛋白轻链激酶的磷酸化程度减少,减弱肌球蛋白轻链激酶活性,从而起到抑制子宫收缩的作用^[78]。但其不良反应较多,如面色潮红、头痛等,血液中镁离子的安全范围较窄,超过 5 mmol/L 即可出现明显的毒副反应,所以使用过程中要定期严密监测患者生命体征,以防镁离子中毒^[17]。

根据硫酸镁抑制宫缩的可能机制,国内玛依努尔等^[79]学者对插管困难的患者实施在 ET 时使用硫酸镁,2.5 g 硫酸镁加入 5% 葡萄糖液 250 mL,40~60 滴/min 静脉滴注。ET 15 天后测血 hCG,用药组的临床妊娠率明显高于对照组(37.50% vs 8.69%, $P<0.05$)。研究提示硫酸镁不仅促成了移植操作过程的顺利进行,而且有效地提高了临床妊娠率。

硫酸镁具有起效快,作用持续时间短(约为 30 min)的药理特点,在 ET 中静脉滴注硫酸镁或许会带来良好的妊娠结局。但目前此类研究较罕见,其对胚胎发育的影响也尚未见相关文献报道,还需进一步的研究证实硫酸镁在 ET 中的有效性和安全性。

3 小结

综上所述,宫缩抑制药物种类繁多、各有所长。孕激素是最基础的抑制宫缩药物,与常规孕酮相比,烯丙雌醇拥有较强的生理活性;阿托西班和间苯三酚在抑制宫缩、改善患者胚胎种植率及临床妊娠率方面效果显著,安全性最高,目前二者在改善反复种植失败患者子宫内膜容受性的方向上是 ART 领域的研究热点; β_2 -肾上腺素受体激动剂给药方便,起效快,但其疗效尚存争议,出现不良反应的概率相比其他几种药物更高;抗胆碱能药物和钙通道阻滞剂也具有给药方便、价格亲民的优势,且不良反应少,但目前仅限于小样本的研究,有待未来进一步探索;前列腺素合成酶抑制剂及一氧化氮供体的临床使用经验还不够丰富,现存文献尚未显示其对改善临床妊娠率有显著作用;硫酸镁或许能改善困难移植的临床妊娠率,但在使用时需严格把控剂量,严密监测患者心率和呼吸等体征。

使用宫缩抑制剂时应结合患者自身的基础状况和病情需要,综合分析可能出现的不良反应及患者的经济情况、依从性等多方面因素,权衡利弊、恰当选择。未来有望大样本、多中心的 RCT 研究对各类宫缩抑制药物的安全性、疗效及耐受性进行进一步评价,以期对其在 ET 中的应用起到较好的指导作用。

【参考文献】

- [1] De GC, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE [J]. Human Reproduction Open, 2020(1):1-17.
- [2] Kuijsters NM, Methorst WG, Kortenhorst MQ, et al. Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives; a review and meta-analysis [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2017, 35(1):50-71.
- [3] Cozzolino M, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, et al. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2020, 37(12):2989-2997.
- [4] Paulson RJ. Introduction: endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition [J]. Fertility and Sterility, 2019, 111(4):609-610.
- [5] Schwarze JE, Crosby J, Mackenna A. Atosiban improves the outcome of embryo transfer. A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials [J]. JBRA Assisted Reproduction, 2020, 24(4):421-427.
- [6] Ling Z, Yao L, Cui Z, et al. Effect of carboprost tromethamine in prevention of postpartum hemorrhage in cesarean section [J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 31(5 (Special)):2257-2262.
- [7] Modzelewska B. Beta-adrenoceptors in obstetrics and gynecology [J]. Developmental Period Medicine, 2016, 20(2):93-98.
- [8] Zhu L, Che HS, Xiao L, et al. Uterine peristalsis before embryo transfer affects the chance of clinical pregnancy in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2014, 29(6):1238-1243.
- [9] Swierkowski-Blanchard N, Boitrelle F, Alter L, et al. Uterine contractility and elastography as prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination [J]. Fertility and Sterility, 2017, 107(4):961-968, e3.
- [10] Li J, Chen Y, Wang A, et al. A meta-analysis of atosiban

- supplementation among patients undergoing assisted reproduction [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2017, 296(4):623-634.
- [11] Hebchin R, Ayoubi JM, Righini C, et al. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2001, 16(6):1115-1119.
 - [12] Chung CH, Wong AW, Chan CP, et al. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2017, 34(3):240-247.
 - [13] Devesa-Peiro A, Sebastian-Leon P, Garcia-Garcia F, et al. Uterine disorders affecting female fertility: what are the molecular functions altered in endometrium? [J]. Fertility and Sterility, 2020, 113(6):1261-1274.
 - [14] Canella P, Barini R, Carvalho P, et al. Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure: The role of abnormal natural killer cell activity [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25(5):2290-2296.
 - [15] 陈子江, 林其德, 王谢桐, 等. 孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(7):481-483.
 - [16] Hudic I, Szekeres-Bartho J, Vrtacnik EB, et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF) taken in early pregnancy predicts the pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization procedure [J]. Journal of Reproductive Immunology, 2020, 140:103150.
 - [17] 陈晓丽, 黎静. 宫缩抑制剂联合应用的安全性及有效性 [J]. 妇产与遗传(电子版), 2020, 10(4):40-44.
 - [18] Labarta E, Rodríguez C. Progesterone use in assisted reproductive technology [J]. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2020, 69:74-84.
 - [19] 管一春, 范宏芳, 肖如英, 等. 不同黄体支持方案对新鲜周期移植双胎妊娠围生期结局的比较 [J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(7):541-544.
 - [20] Child T, Leonard SA, Evans JS, et al. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles [J]. Reprod Biomed Online, 2018, 36(6):630-645.
 - [21] 许雅娟, 任利单, 翟闪闪, 等. 盐酸利托君联合烯丙雌醇治疗先兆早产的效果评价 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(11):849-851, 855.
 - [22] Li Q, Li C, Jin H. Efficacy of allose combined with ritodrine on threatened premature labor and its influence on inflammatory factors in peripheral blood [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 19(2):907-912.
 - [23] Pierzynski PO. Oxytocin and vasopressin V1a receptors as new therapeutic targets in assisted reproduction [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2011, 22(1):9-16.
 - [24] Pierzynski P, Reinheimer TM, Kuczynski W. Oxytocin antagonists may improve infertility treatment [J]. Fertility and Sterility, 2007, 88(1):213. e19-213. e22.
 - [25] Wu MH, Lin CW, Su PF, et al. Atosiban and pregnancy outcomes following in vitro fertilization treatment for infertile women requiring one, two, or more embryo transfer cycles: a longitudinal cohort study [J]. Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.), 2020, 27(3):853-859.
 - [26] 吴小涛, 陈冬丽, 郑艳萍, 等. 阿托西班牙对体外受精-胚胎移植中既往种植失败患者临床疗效的研究 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(7):44-47.
 - [27] Kim SK, Han EJ, Kim SM, et al. Efficacy of oxytocin antagonist infusion in improving in vitro fertilization outcomes on the day of embryo transfer: A meta-analysis [J]. Clinical and Experimental Reproductive Medicine, 2016, 43(4):233-239.
 - [28] Chou PY, Wu MH, Pan HA, et al. Use of an oxytocin antagonist in in vitro fertilization-embryo transfer for women with repeated implantation failure: a retrospective study [J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2011, 50(2):136-140.
 - [29] Hebisha SA, Aboulazm BA, Adel HM, et al. Impact of the oxytocin receptor antagonist (ATOSIBAN) administered shortly before embryo transfer on pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) [J]. Fertility and Sterility, 2016, 106(3):e88-e89.
 - [30] He Y, Wu H, He X, et al. Application of atosiban in frozen-thawed cycle patients with different times of embryo transfers [J]. Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 2016, 32(10):811-815.
 - [31] He Y, Wu H, He X, et al. Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective, randomized study [J]. Fertility and Sterility, 2016, 106(2):416-422.
 - [32] Lan VT, Khang VN, Nhu GH, et al. Atosiban improves implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2012, 25(3):S54-260.
 - [33] Moraloglu O, Tonguc E, Var T, et al. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2010, 21(3):338-343.
 - [34] Yu NEH, Wu L RH, Leining C, et al. A randomized double blind comparison of atosiban in patients undergoing IVF treatment [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2014, 29(12):2687-2694.
 - [35] 土增荣, 高瑞璠, 王丽媛, 等. 间苯三酚与阿托西班牙在反复种植失败者行解冻胚胎移植的比较研究 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(11):1765-1767.
 - [36] Busnelli A, Somigliana E, Cirillo F, et al. Efficacy of therapies and interventions for repeated embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1):1747.
 - [37] Pierzynski P, Gajda B, Smorag Z, et al. Effect of atosiban on rabbit embryo development and human sperm motility [J]. Fertility and Sterility, 2007, 87(5):1147-1152.
 - [38] Griesinger G, Blockeel C, Pierzynski P, et al. Effect of the oxytocin receptor antagonist nolasiban on pregnancy rates in women undergoing embryo transfer following IVF: analysis of three randomised clinical trials [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2021, 36(4):1007-1020.
 - [39] 连岩, 王谢桐. 常用宫缩抑制药物对胎儿的影响 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(11):1144-1148.
 - [40] Leveno KJ, Klein VR, Guzik DS, et al. Single-centre randomised trial of ritodrine hydrochloride for preterm labour [J]. Lancet (London, England), 1986, 1(8493):1293-1296.
 - [41] Fedorowicz Z, Nasser M, Jagannath VA, et al. Beta2-adrenoceptor agonists for dysmenorrhoea [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012, 5(5):CD008585.
 - [42] Tsirigotis M, Pelekanos M, Gilhespie S, et al. Ritodrine use during the peri-implantation period reduces uterine contractility and improves implantation and pregnancy rates post-IVF [C]. Bologna: In Abstracts of the 16th Annual Meeting of the ESHRE, 2000: 0-024.
 - [43] 李宝香, 吴仕元, 廖美霞, 等. 阿托西班牙联合盐酸利托君在 IVF/ICSI 新鲜周期胚胎移植中的应用评价 [J]. 中外医疗, 2017, 36(15):22-25.
 - [44] Rabiee S, Farmani M, Ahmadi M. Evaluation of the effect of oral ritodrine on implantation rate in in-vitro fertilization-embryo transfer

- cycles [J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2011, 9(3): 239-242.
- [45] Hanevik HI, Friberg M, Bergh A, et al. Do acetyl salicylic acid and terbutaline in combination increase the probability of a clinical pregnancy in patients undergoing IVF/ICSI? [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: the Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 32(8): 786-789.
- [46] 叶萍, 李兆申, 邹多武, 等. 间苯三酚注射液治疗痉挛性腹痛的临床观察 [J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(4): 390, 426, 429.
- [47] 唐琼, 黎静. 论间苯三酚在临床上保胎治疗的争议 [J]. *妇产与遗传(电子版)*, 2019, 9(4): 57-60.
- [48] 王蓉华, 孙秀娟, 李倩, 等. 海洋功能分子间苯三酚的研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35(10): 115-121.
- [49] Fu W, Yao J, Li Q, et al. Efficacy and safety of parecoxib/phloroglucinol combination therapy versus parecoxib monotherapy for acute renal colic: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2014, 69(1): 157-161.
- [50] Xu AZ, Li YP, Zhu L, et al. Inhibition of endometrial fundocervical wave by phloroglucinol and the outcome of in vitro fertilization [J]. *Reproductive Biology*, 2013, 13(1): 88-91.
- [51] 陈欢欢, 洪莉. 间苯三酚对 IVF/ICSI-ET 治疗出现子宫内膜负向蠕动波的不孕患者的临床效果分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(8): 65-67, 76.
- [52] 耿旭景, 毛跟红, 赵冬梅, 等. 间苯三酚对体外受精-胚胎移植结局的影响 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2020, 40(7): 547-553.
- [53] Nakai A, Togashi K, Kosaka K, et al. Do anticholinergic agents suppress uterine peristalsis and sporadic myometrial contractions at cine Mr imaging? [J]. *Radiology*, 2008, 246(2): 489-496.
- [54] Kido A, Togashi K, Hatayama H, et al. Uterine peristalsis in women with repeated IVF failures: possible therapeutic effect of hyoscine bromide [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal dObstetrique et Gynecologie du Canada: JOGC*, 2009, 31(8): 732-735.
- [55] Sohrabvand F, Haghollahi F, Maasomi M, et al. The effect of administrating indomethacin or hyoscine before embryo transfer on ART outcome (a pilot study) [J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2009, 7(4): 169-173.
- [56] Zargar M, Kajbaf S, Hemadi M. The effect of administrating hyoscine bromide on pregnancy rate before embryo transfer in ART cycles [J]. *Open Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2013, 3(7): 586-592.
- [57] Kumbasar S, Gül Ö, Şik A. Evaluation of the effect of indomethacin and piroxicam administration before embryo transfer on pregnancy rate [J]. *the Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2017, 43(3): 536-542.
- [58] Nyachio A, Siristatidis CS, Vaidakis D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for assisted reproductive technology [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 10(10): CD007618.
- [59] 马燕, 陈丹青. 早产药物治疗的循证评价 [J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(7): 489-491.
- [60] Moon HS, Park SH, Lee JO, et al. Treatment with piroxicam before embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer [J]. *Fertility and Sterility*, 2004, 82(4): 816-820.
- [61] Firouzabadi RD, Ghandi S, Tayebi N. Effect of administration of single dose piroxicam before embryo transfer on implantation and pregnancy rates in IVF cycles [J]. *Journal of Biological Sciences*, 2007, 7(1): 123-126.
- [62] Asgharnia M, Mehrafza M, Oudi M, et al. Effect of piroxicam treatment on pregnancy rate in intracytoplasmic sperm injection (ICSI) [J]. *Fertility and Sterility*, 2007, 88(Supple 1): S159.
- [63] Bernabeu R, Roca M, Torres A, et al. Indomethacin effect on implantation rates in oocyte recipients [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2006, 21(2): 364-369.
- [64] Dal Prato L, Borini A. Effect of piroxicam administration before embryo transfer on IVF outcome: a randomized controlled trial [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2009, 19(4): 604-609.
- [65] Sohrabvand F, Haghollahi F, Maasomi M, et al. Effect of piroxicam on ART outcome: a pilot study [J]. *International Journal of Fertility & Sterility*, 2014, 8(3): 243-248.
- [66] Zhao H, Feng Y, Jiang Y, et al. Flurbiprofen axetil provides effective analgesia without changing the pregnancy rate in Ultrasound-Guided transvaginal oocyte retrieval: a Double-Blind randomized controlled trial [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2017, 125(4): 1269-1274.
- [67] 丁唤飞, 田莉. 薄型子宫内膜研究进展 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(6): 568-571.
- [68] Shaker AG, Fleming R, Jamieson ME, et al. Assessments of embryo transfer after in-vitro fertilization: effects of glyceryl trinitrate [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 1993, 8(9): 1426-1428.
- [69] Ohl J, Lefebvre-Maunoury C, Wittmer C, et al. Nitric oxide donors for patients undergoing IVF. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2002, 17(10): 2615-2620.
- [70] Farzi F, Mehrafza M, Mirmansouri A, et al. Administration of NTG before embryo transfer does not increase pregnancy rate [J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2005, 3(2): 95-100.
- [71] Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, et al. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium [J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016, 15(12): 1635-1642.
- [72] Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2006, 126(2): 137-145.
- [73] Ulmsten U, Andersson K, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine [J]. *Archives of Gynecology*, 1980, 229(1): 1-5.
- [74] Sharma C, Soni A, Gupta A, et al. Hydralazine vs nifedipine for acute hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, 217(6): 687. e1-687. e6.
- [75] Scott G, Gillon TE, Pels A, et al. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020 (Suppl 3): S0002-9378(20)30846.
- [76] Ng KL, Rozen G, Stewart T, et al. Does nifedipine improve outcomes of embryo transfer? Interim analysis of a randomized, double blind d, placebo-controlled trial [J]. *Medicine*, 2019, 98(4): e14251.
- [77] Reddy M, Fenn S, Rolnik D L, et al. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021, 224(2): 217. e1-217. e11.
- [78] Fomin VP, Gibbs SG, Vanam R, et al. Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006, 194(5): 1384-1390.
- [79] 玛依努尔, 滕雪峰, 黄卫东, 等. IVF-ET 技术中硫酸镁静脉点滴下胚胎移植对妊娠结局的影响 [J]. *新疆医学*, 2005, 35(5): 37-38.