

·临床研究·

单纯口服地屈孕酮在自然周期冻融胚胎移植中的临床疗效

冯书梅^{1,2}, 潘萍¹, 黄佳¹, 李予¹

(1. 中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心, 广东广州 510120; 2. 东莞市东部中心医院//暨南大学附属第六医院妇科, 广东东莞 523576)

摘要:【目的】探讨单纯口服地屈孕酮在自然周期冻融胚胎移植(NC-FET)中黄体支持的临床疗效。【方法】回顾性分析2019年1月至2021年9月在中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心行NC-FET周期的临床资料,共1530个治疗周期。根据不同黄体支持方案分为三组:A组单纯口服地屈孕酮片($n=524$),B组阴道用黄体酮软胶囊($n=401$),C组A+B联合用药($n=605$),比较三种黄体支持患者的临床结局和成本-效果比。主要观察指标是活产率。【结果】活产率A组43.13%(226/524)、B组39.15%(157/401)、C组42.64%(258/605),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),三组患者HCG阳性率、胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率、自然流产率、异位妊娠率、双胎分娩率、早产率和新生儿体质量均差异无统计学意义($P>0.05$)。logistic回归分析显示:三种黄体支持方案不影响活产率结果。从药物经济学分析,以B组为参照,A组每增加1%活产率,费用增加19227.30元。【结论】在NC-FET周期中,单纯口服地屈孕酮可获得与阴道用黄体酮软胶囊及联合用药相似的临床结局,与阴道用黄体酮软胶囊相比,单纯口服地屈孕酮黄体支持的成本有增加,但仍需大样本和多中心的前瞻性研究来验证。

关键词:冻融胚胎移植;自然周期;黄体支持;妊娠结局;成本-效果比

中图分类号:R714.8

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2023)02-0302-08

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0215

Clinical Efficacy of Oral Dydrogesterone Alone in Natural Cycle Frozen-thawed Embryo Transfer

FENG Shu-mei^{1,2}, PAN Ping¹, HUANG Jia¹, LI Yu¹

(1. Reproductive Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China;

2. Department of Gynecology, Dongguan Eastern Central Hospital//The Sixth Affiliated Hospital of Jinan University, Dongguan 523576, China)

Correspondence to: LI Yu; E-mail: liyuliyu0922@163.com

Abstract:【Objective】To investigate the clinical efficacy of oral dydrogesterone alone for luteal phase support in natural cycle frozen-thawed embryo transfer (NC-FET).【Methods】The clinical data of 1530 NC-FET cycles enrolled in our Reproductive Center from January 2019 to September 2021 were retrospectively analyzed. According to different luteal support protocols, the patients were divided into oral dydrogesterone alone (group A, $n=524$), vaginal progesterone soft capsules (group B, $n=401$) and vaginal progesterone soft capsules combined with dydrogesterone (group C, $n=605$). The clinical outcomes and cost-effectiveness ratio were compared among the three groups. The primary outcome was live birth rate.【Results】The live birth rate was 43.13% (226/524) in group A, 39.15% (157/401) in group B, and 42.64% (258/605) in group C. There was no statistical difference among the three groups ($P>0.05$). No statistical difference was observed in the HCG positive rate, implantation rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, spontaneous miscarriage

收稿日期:2022-09-16

基金项目:广东省自然科学基金(2021A1515010299)

作者简介:冯书梅,硕士,副主任中医师,研究方向:生殖内分泌助孕,E-mail: fengshumei812@163.com;李予,通信作者,主任医师,
E-mail: liyuliyu0922@163.com

rate, ectopic pregnancy rate, twin delivery rate, premature delivery rate and newborn weight among the three groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis revealed that the three luteal support regimens did not affect live birth rate. Pharmacoeconomic analysis showed that taking group B as a reference, the cost increased by 19 227.30 yuan for every 1% increase in live birth rate in group A.【Conclusions】 In NC-FET cycle, oral dydrogesterone alone can achieve the same clinical outcomes as vaginal progesterone soft capsules and vaginal progesterone soft capsules combined with dydrogesterone. Compared with that of progesterone soft capsules, the cost of oral dydrogesterone alone is increased, a large sample and multi-center prospective study is needed to further confirm our results.

Key words: frozen-thawed embryo transfer (FET); natural cycle; luteal phase support; pregnancy outcomes; cost-effectiveness ratio

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(2): 302-309]

随着冷冻保存技术的不断改进,冻融胚胎移植(freeze-thaw embryo transfer, FET)已达到与新鲜周期相当的妊娠率^[1-3],近年来FET周期显著增加^[4]。2021年我国《孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南》推荐:自然周期冻融胚胎移植使用孕激素行黄体支持治疗有效^[5],但对于药物种类、剂型、剂量的选择等尚未达成共识。目前阴道用黄体酮是全球最常用的黄体支持类型,约占所有周期的77%^[6]。近年来越来越多的研究显示,在辅助生殖技术中,口服地屈孕酮黄体支持效果与阴道用黄体酮相似^[7],但是在自然周期冻融胚胎移植(natural cycle freeze-thaw embryo transfer, NC-FET)周期中单纯口服地屈孕酮进行黄体支持的报道较少。本研究拟通过比较NC-FET周期助孕中单纯口服地屈孕酮、阴道用黄体酮软胶囊及两者联合三种黄体支持的临床结局及成本-效果的差异,为临床选择黄体支持方案提供依据。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

选择2019年1月至2021年9月在中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心行NC-FET周期治疗的不孕患者。纳入标准:①年龄22~43岁;②第一或第二周期且前三次FET助孕;③自然周期准备内膜;④胚胎解冻后有 ≥ 1 枚可利用胚胎(卵裂期或囊胚期)。排除标准:①对黄体支持药物不耐受停止治疗或更改黄体支持药物者;②采用其他方案准备内膜的FET者;③失访者。最终共有1 530个NC-FET周期周期纳入分析。根据黄体支持方案分成

三组:A组单纯口服地屈孕酮片524周期,B组阴道用黄体酮软胶囊(安琪坦)401周期,C组A+B联合用药605周期。本研究符合《赫尔辛基宣言》的基本原则,伦理审批号:SYSKY-2022-195-01。患者已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 FET方法 胚胎按照本中心的常规行玻璃化法冷冻与解冻。按照文献标准进行胚胎评分^[8-9]。在月经的第10~12天开始经阴道超声监测卵泡生长,若优势卵泡直径 ≥ 14 mm,测尿黄体生成素(luteinizing hormone, LH),每天2次,直至尿LH出峰,若卵泡直径 > 18 mm,尿LH峰仍未出现,则皮下注射人重组绒毛膜促性腺激素(rHCG)0.25 mg(艾泽,默克雪兰诺,德国),HCG日后36~40 h或尿LH峰后24 h为排卵日(标注为第0天),开始给予黄体支持直至胚胎移植后14 d。在腹部超声引导下,排卵后第3天移植卵裂期胚胎,排卵后第5天移植囊胚。

1.2.2 黄体支持方案 排卵日开始A组给予单纯口服地屈孕酮片(达芙通,Abbott Biologicals B.V.规格10 mg \times 20片,106元/盒),10 mg口服,每天3次,B组给予黄体酮软胶囊(安琪坦,Cyndea Pharma, S.L,规格100 mg \times 15粒,70.92元/盒),200 mg入阴,每天3次,C组给予A组+B组联合用药(达芙通10 mg口服每天3次+安琪坦200 mg,入阴,每天3次),三组均未使用其他辅助安胎药物,移植后12~14 d检测血清 β -HCG,若未孕则停药,若持续妊娠则继续用药,至孕10周停药。若出现不能继续妊娠指征予停药。

1.2.3 成本-效果比 从药物经济学角度,把药物

的经济成本和收益进行科学系统地分析,以形成决策所需的优选方案^[10]。在NC-FET周期中其他费用基本相同,此次仅计算黄体支持药品费用,用成本-效果比和增量成本-效果比评定,计算成本(C)/效果(E),成本即为每组活产例数黄体酮支持药物花费,效果为活产率,成本效果比即为每1%活产率的花费,增量成本-效果比: $\Delta C/\Delta E$,即成本之差和效果之差的比值,以最低成本为参考,计算其他组 $\Delta C/\Delta E=(C1-C2)/(E1-E2)$ 。

1.2.4 妊娠判断及随访 胚胎移植后12~14 d查血清 β -HCG,若 β -HCG<5 U/L定义为未妊娠; β -HCG \geq 5 U/L定义为HCG阳性,移植后28~35 d行阴道超声检查。血或尿 β -HCG阳性,阴道超声下未见孕囊样回声者为生化妊娠;超声下见宫内孕囊或流产物、宫外组织见绒毛者为临床妊娠;孕周<28周而自然终止者为自然流产;孕周 \geq 28周娩出有心跳、呼吸者为活产。

1.3 观察指标

主要观察的结局指标是活产率,其次是胚胎种植率、HCG阳性率、临床妊娠率、自然流产率、异位妊娠率、双胎分娩率、早产率、新生儿出生体质量、成本-效果比。活产率=活产周期数/移植周期数 \times 100%,胚胎种植率=着床胚胎总数/移植胚胎总数 \times 100%,HCG阳性率=HCG阳性周期数/移植周期数 \times 100%,临床妊娠率=临床妊娠周期数/总移植周期数 \times 100%,自然流产率=自然流产周期数/临床妊娠周期数 \times 100%,异位妊娠率=异位妊娠周期数/临床妊娠周期数 \times 100%,双胎分娩率=双胎分娩周期数/临床妊娠周期数 \times 100%,早产率=早产周期数/活产周期数 \times 100%,成本-效果比=黄体支持费用/活产率 \times 100%。

1.4 统计学方法

采用风锐1.5和SPSS 25.0软件进行统计学分析,计量资料采用Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态性分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,若不符合正态性分布,以中位数 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用Chi-square检验或Fisher确切概率法;活产率进行单因素和多因素logistic回归分析,计算优势比(odd ratio, OR)和95%置信区间(95%confidence in-

terval, 95%CI),以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究共纳入1 530个周期。在基础资料方面,三组患者的年龄、体质量指数(BMI)、抗苗勒管激素(AMH)、基础激素水平、不孕年限、不孕因素占比、总获卵数、受精方式占比比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在移植周期中,三组患者HCG日内膜厚度、可利用胚胎数、移植胚胎个数及类型比较差异无统计学意义($P>0.05$),黄体支持日B组孕酮值较A组有升高($P<0.05$;表1)。

2.2 临床结局比较

主要结局指标:活产率A组43.13%(226/524)、B组39.15%(157/401)、C组42.64%(258/605),组间比较无显著性差异($P>0.05$)。次要结局指标:三组患者HCG阳性率、胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率、自然流产率、异位妊娠率、双胎分娩率、早产率、新生儿体质量均显著性差异($P>0.05$;表2)。

2.3 影响活产率的单因素和多因素logistic回归分析

为了减少混杂因素的干扰,以活产作为因变量,进行单因素和多因素logistic回归分析,年龄、AMH、不孕年限、不孕因素、可利用胚胎数、HCG日内膜厚度、移植胚胎类型有统计学意义($P<0.05$),对年龄、BMI、AMH、不孕因素、不孕年限、可利用胚胎、移植胚胎个数、移植胚胎类型、HCG日内膜厚度、黄体支持日 P 值进行调整,结果显示,年龄、HCG日内膜厚度、移植胚胎数、序贯移植是活产率的独立影响因素,而三种不同黄体支持方案并不影响活产率结果(表3)。

2.4 成本-效果比较

以活产率为效果评价指标,A组为例,地屈孕酮一天的费用为15.9元,用至孕10周费用为890.4元,黄体支持总费用为890.4元/例 \times 226例=201 230.4元,成本-效果比=黄体支持总费用/活产率=4 665.67,同理得出其他两组黄体支持成本即B组124 705.73元,C组434 653.63元。三组患者的成本-效果比分别为4 665.67、3 185.33、10 193.57,

表1 三组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of basic information among the three groups [$(\bar{x}\pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$, $\%(n/N)$]

Items	Group A	Group B	Group C	F/χ^2	P
No. of cycles	524	401	605		
Age/years	33.42±4.40	34.01±4.49	33.40±4.46	2.713	0.067
BMI/(kg/m ²)	21.31±2.94	21.21±2.69	21.37±2.83	0.390	0.677
AMH/(ng/mL)	3.75(2.42, 5.79)	3.44(2.04, 5.67)	3.80(2.22, 5.94)	3.427	0.180
Basal FSH/(U/L)	7.81±2.34	7.83±2.78	7.86±2.66	0.048	0.953
Basal LH/(U/L)	4.63±2.07	4.58±2.08	4.85±2.39	2.266	0.104
Duration of infertility/years	3.00(2.00~5.00)	3.00(2.00~5.00)	3.00(2.00~6.00)	0.305	0.859
Infertility diagnosis				11.225	0.189
Male factor	15.65(82/524)	14.96(60/401)	12.89(78/605)		
Tubal factor	50.95(267/524)	49.88(200/401)	46.12(279/605)		
Ovulatory disorder	1.15(6/524)	2.00(8/401)	1.65(10/605)		
Endometriosis	2.67(14/524)	2.24(9/401)	1.82(11/605)		
Unexplained	29.58(155/524)	30.92(124/401)	37.52(227/605)		
Methods of ART				4.216	0.378
IVF	69.08(362/524)	67.83(272/401)	65.12(394/605)		
ICSI	17.94(94/524)	20.20(81/401)	22.81(138/605)		
IVF+ICSI	12.98(68/524)	11.97(48/401)	12.07(73/605)		
No. of oocytes retrieved	15.42±7.54	14.42±7.38	15.17±7.35	2.146	0.117
No. of available embryos	5.90±3.13	5.58±3.14	5.80±3.12	1.169	0.311
Endometrial thickness on HCG day/mm	10.51±2.21	10.64±2.06	10.37±2.07	1.974	0.139
LH at luteal support day/(U/L)	29.13±22.34	27.23±24.14	25.91±20.21	2.649	0.071
E2 at luteal support day/(ng/L)	257.41±180.29	238.21±240.90	254.45±191.13	1.042	0.353
P at luteal support day/(ng/mL)	1.46±1.00 ¹⁾	1.66±1.29	1.51±1.18	3.480	0.031
Percentage of embryos transferred				-	0.404
1	45.80(240/524)	46.88(188/401)	48.43(293/605)		
2	53.24(279/524)	52.87(212/401)	50.25(304/605)		
3	0.95(5/524)	0.25(1/401)	1.32(8/605)		
Stage of embryonic development				4.563	0.335
Cleavage embryo	39.69(208/524)	45.64(183/401)	40.99(248/605)		
Blastocyst	58.40(306/524)	52.87(212/401)	57.85(350/605)		
Sequential transplantation	1.91(10/524)	1.50(6/401)	1.16(7/605)		

Group A: oral dydrogesterone alone; Group B: progesterone soft capsule vaginal; Group C: progesterone soft capsule vaginal combined with dydrogesterone; BMI: body mass index; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; AMH: anti-Müllerian hormone; HCG: human chorionic gonadotropin; IVF: in vitro fertilization; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; E2: Estradiol; P: progesterone. ¹⁾ progesterone A group compared to progesterone B group.

以B组为参照, A组每增加1%活产率费用增加19 227.30元, C组每增加1%活产率费用增加88 810.29元, 三组活产率相似, B组成本-效果比优于A组和C组(表4)。

3 讨论

在解冻胚胎移植中, 准备子宫内膜的最佳方案尚不确定, 主要有激素替代周期、诱发排卵周期、自

表2 三组患者临床结局比较

Table 2 Comparison of pregnancy outcomes among the three groups

Items	Group A	Group B	Group C	χ^2/F	<i>P</i>
No. of cycles	524	401	605		
Live birth	43.13 (226/524)	39.15 (157/401)	42.64 (258/605)	1.707	0.426
HCG positive	66.98 (351/524)	65.84 (264/401)	64.96 (393/605)	0.513	0.774
Implantation	59.76 (355/594)	53.08 (233/439)	57.04 (385/675)	4.610	0.100
Biochemical pregnancy	12.60 (66/524)	17.21 (69/401)	12.89 (78/605)	4.916	0.086
Clinical pregnancy	54.39 (285/524)	48.63 (195/401)	52.07 (315/605)	3.025	0.220
Spontaneous miscarriage	18.60 (53/285)	17.44 (34/195)	15.87 (50/315)	0.786	0.675
Ectopic pregnancy	2.11 (6/285)	2.05 (4/195)	2.22 (7/315)	—	1.000
Twin delivery	16.49 (47/285)	12.82 (25/195)	14.60 (46/315)	1.258	0.533
Premature delivery	19.47 (44/226)	14.01 (22/157)	14.34 (37/258)	3.001	0.223
Twins newborn weight/g	2 385.96±583.92	2 593.48±443.18	2 447.67±461.82	2.532	0.082
Single newborn weight/g	3 146.24±498.61	3 102.66±467.55	3 187.70±471.02	1.249	0.288

Group A: oral dydrogesterone alone; Group B: progesterone soft capsule vaginal; Group C: progesterone soft capsule vaginal combined with dydrogesterone; HCG: human chorionic gonadotropin.

表3 影响活产率的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Logistic analysis of multiple factors influencing live birth rate

Variable	<i>b</i>	<i>Sb</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	\overline{OR}	OR 95% CI
Constant	-2.106	1.103	3.644	0.056	—	—
Age/years	-0.059	0.016	13.609	0.000	0.943	(0.914, 0.973)
AMH	0.044	0.022	3.819	0.051	1.045	(1.000, 1.091)
Endometrial thickness on HCG day/mm	0.089	0.030	9.000	0.003	1.093	(1.031, 1.158)
No. of embryos transferred	0.557	0.149	14.034	0.000	1.745	(1.304, 2.335)
Stage of embryonic development						
Cleavage embryo	—	—	27.104	0.000	—	—
Blastocyst	0.822	0.672	1.495	0.221	2.274	(0.609, 8.491)
Sequential transplantation	1.606	0.677	5.635	0.018	4.983	(1.323, 18.764)
Luteal support protocols						
Group A	—	—	1.114	0.573	—	—
Group B	0.088	0.146	0.365	0.546	1.092	(0.821, 1.453)
Group C	-0.087	0.167	0.274	0.601	0.917	(0.661, 1.270)

Group A: oral dydrogesterone alone; Group B: progesterone soft capsule vaginal; Group C: progesterone soft capsule vaginal combined with dydrogesterone; AMH: anti-Müllerian hormone; HCG: human chorionic gonadotropin.

然周期^[11]。有报道称,在基础研究水平上,自然周期较激素替代周期更优^[12]。自然周期中,优势卵泡排卵后会有黄体形成,但自然周期 FET 后给予黄体

支持仍是有益的,这是业界普遍认同的观点^[5, 13]。然而,目前国内外尚无黄体支持方案的统一标准,给药剂量、给药途径的选择一直是生殖医学研究的

表4 三组患者黄体支持药物成本-效果比较

Table 4 Comparison of luteal support drugs Cost-effectiveness among the three groups

Groups	Drug costs/yuan	Live birth rate/%	Cost-effectiveness	Incremental cost-effectiveness
A	201 230.40	43.13	4 665.67	19 227.30
B	124 705.73	39.15	3 185.33	-
C	434 653.63	42.64	10 193.57	88 810.29

Group A: oral dydrogesterone alone; Group B: progesterone soft capsule vaginal; Group C: progesterone soft capsule vaginal combined with dydrogesterone.

热点问题之一^[14]。临床上黄体支持药物主要有肌肉注射、口服和阴道给药三种方式。肌注黄体酮作用时效长、价格优惠、疗效稳定,但其操作复杂、不易吸收、易引发局部不良反应,导致患者配合度及耐受性降低,近年来逐渐被其他给药方式取代^[15]。阴道用黄体酮局部吸收,药物浓度高,效果稳定,逐渐被临床医患接受^[16]。但长期使用会有阴道分泌物增多、阴道刺激、外阴瘙痒等不适,患者耐受性和满意度下降^[17]。口服黄体酮的优势在于使用便利和耐受性好,但药物肝首过效应降低了生物利用度,目前ART黄体支持中,尚缺乏单独口服黄体酮的有效证据^[18]。

地屈孕酮是孕酮立体异构体,具有良好的口服生物利用度。2019年ESHRE提出口服地屈孕酮可作为IVF-ET黄体支持的标准用药方案之一^[19]。然而,地屈孕酮短期和长期的安全性一直是生殖医学界关注的问题。Jeschke等^[20]通过建立ART小鼠模型,发现暴露于地屈孕酮的后代生长正常,除了雄性后代的精子图发生改变外,没有出现生殖异常。最近三项大规模的Ⅲ期随机对照试验和荟萃分析表明^[7, 21-22],在辅助生殖技术(ART)中应用地屈孕酮黄体支持是安全有效的,并未增加子代风险。

地屈孕酮在ART中的应用,绝大多数的研究都是在新鲜胚胎移植的周期中进行的,只有为数不多的报NC-FET道。在国内,郭薇等^[23]对992例NC-FET周期患者进行回顾性分析,与黄体酮针剂相比,单纯口服地屈孕酮在临床妊娠率、胚胎种植率、早期流产率、异位妊娠率、继续妊娠率方面无显著性差异($P>0.05$),但并未与常用的阴道用黄体酮黄体支持方案进行比较。徐金等^[24]回顾性分析了6 840个NC-FET治疗周期,与口服黄体酮胶囊比,口服地屈孕酮在的临床妊娠率、胚胎种植率、继续

妊娠率等比较均无显著性差异,但考虑到药品成本,作者认为口服黄体酮胶囊是一种可选的适宜方案,但是,研究中未提及患者满意度和耐受情况在两者之间是否有差异,既往有研究提示口服黄体酮胶囊可能会出现头晕或嗜睡,不适宜驾驶机动车辆或操作机械,影响日常工作和生活。在国外,Ozer等^[24]把134名改良自然周期患者随机分为口服地屈孕酮组和阴道用黄体酮组各67例,两组持续妊娠率、临床妊娠率和流产率相似,地屈孕酮组的患者耐受性评分明显更高。Atzmon等^[26]回顾了599个FET周期,分为激素替代周期和自然周期,按照不同黄体支持方案分为地屈孕酮组和阴道用黄体酮组,结果妊娠和分娩率以及胎儿并发症相当。

本研究回顾性分析了中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心1 530个NC-FET治疗周期,比较三组不同黄体支持方案的临床结局,结果显示三组患者活产率、HCG阳性率、临床种植率、生化妊娠率、临床妊娠率、自然流产率、异位妊娠率、双胎分娩率、早产率及新生儿体质量均无显著性差异。为了减少混杂因素的干扰,对主要观察指标活产率进行了单因素和多因素logistic回归分析,发现不同黄体支持方案不影响活产率结果。可见在NC-FET周期中,单纯口服地屈孕酮黄体支持可达到与阴道用黄体酮软胶囊、两者联合用药相似的临床结局,这与既往国内外研究结果是一致的。另外从药物经济学角度分析,以B组为参照,单纯口服地屈孕酮黄体支持成本有增加,但B组活产率为39.15%,小于A组的43.13%,由于未能统计到活产结局以外患者的黄体支持费用,所以A组每增加1%活产率,地屈孕酮黄体支持费用的增加应小于19 227.30元。然而,C组用药成本显著升高,但未提高活产率。故

在NC-FET周期中可使用一种黄体支持药物,对介意阴道给药或有禁忌症者,单纯口服地屈孕酮是一个不错的选择。

综上所述,在NC-FET周期中,单纯口服地屈孕酮进行黄体支持可获得相似的临床效果,接受度和满意度可能是更高的选择,单纯口服地屈孕酮有

望成为未来简化黄体支持方案的标准用药。从成本-效果比分析,阴道用黄体酮软胶囊更有优势,临床工作中可综合患者个体差异、喜好及经济条件进行选择。但是,本研究为回顾性研究,数据库未能统计患者的不良反应和满意度,尚需更大样本量和多中心的RCT研究来验证。

参考文献

- [1] Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, et al. Comparison of perinatal outcomes following fresh and frozen-thawed blastocyst transfer [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 135(1):96-100.
- [2] 翟俊英, 王孜涵, 范宏芳. 高压氧对薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植妊娠结局的疗效[J]. *广东医学*, 2020, 41(19): 1995-1998.
Zhai JY, Wang ZH, Fan F, et al. Effect of hyperbaric oxygen on pregnancy outcome of frozen thawed embryo transfer in patients with thin endometrium [J]. *Guangdong Med*, 2020, 41(19): 1995-1998.
- [3] 王辉田, 张小霞, 朱洁茹, 等. 高龄女性新鲜与冷冻胚胎移植后妊娠及围产结局[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(5): 795-806.
Wang HT, Zhang XX, Zhu JR, et al. Pregnancy and perinatal outcomes after fresh versus frozen embryo transfer cycles in women of advanced age [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2022, 43(5): 795-806.
- [4] AbdelHafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, et al. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20(2): 209-222.
- [5] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(2): 95-105.
Chinese Association of Reproductive Medicine. Clinical practice guidelines for progesterone in pregnancy maintenance and luteal phase support [J]. *Chin J Reprod Contracep*, 2021, 41(2): 95-105..
- [6] Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, et al. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(3): 330-335.
- [7] Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(10): 2152.
- [8] Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(6): 1270-1283.
- [9] Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(6):1155-1158.
- [10] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿. 中国药物经济学评价指南(2011版)[J]. *中国药物经济学*, 2011, (3): 6-9.
Liu GE, Hu SL, Wu JH. China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluations (2011) [J]. *Chin J Pharmacoeconom*, 2011, (3): 6-9.
- [11] 屈凌寒, 余州, 宋保强. 促进自体冻存卵巢组织移植存活的方法研究进展[J]. *器官移植*, 2021, 12(1): 43-50.
Qu LH, Yu Z, Song BQ. Research progress of methods to promote the survival of cryopreserved ovarian tissue auto-transplantation [J]. *Organ Transplanta*, 2021, 12(1): 43-50.
- [12] Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(11):2234-2242.
- [13] Mizrachi Y, Horowitz E, Ganer Herman H, et al. Should women receive luteal support following natural cycle frozen embryo transfer? a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(4): 643-650.
- [14] 谢言信, 林海燕, 黄佳, 等. 联合使用地屈孕酮改善阴道微粒化黄体酮时低孕酮水平的不良围产结

- 局[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(5): 837-844.
- Xie YX, Lin HY, Huang J, et al. Additional dydrogesterone use improves the adverse perinatal outcomes during low progesterone levels by use of micronized vaginal progesterone alone [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2022, 43(5): 837-844.
- [15] 孙青苗, 金彦, 陈捷, 等. 肌肉注射黄体酮致局部不良反应相关因素分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2009, 6(5): 300-302.
- Sun QM, Jin Y, Chen J, et al. Analysis of risk factors of adverse reactions caused by injection of progesterone [J]. *Chin J Drug Applic Monit*, 2009, 6(5): 300-302.
- [16] Chi H, Li R, Qiao J, et al. Vaginal progesterone gel is non-inferior to intramuscular progesterone in efficacy with acceptable tolerability for luteal phase support: a prospective, randomized, multicenter study in China [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 237: 100-105.
- [17] Heine P, Sellar L, Whitten, et al. A questionnaire-based audit to assess overall experience and convenience among patients using vaginal progesterone tablets (Lutigest®) for luteal phase support during IVF treatment [J]. *Patient Relat Outcome Meas*, 2017, 8: 169-179.
- [18] Tomic V, Kasum M, Vucic K. The role of luteal support during IVF: a qualitative systematic review [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(10): 829-834.
- [19] Piette PCM. Questionable recommendation for LPS for IVF/ICSI in ESHRE guideline 2019: ovarian stimulation for IVF/ICSI [J]. *Hum Reprod Open*, 2021, 2021(1): hoab005.
- [20] Jeschke L, Santamaria CG, Meyer N, et al. Early-pregnancy dydrogesterone supplementation mimicking luteal-phase support in ART patients did not provoke major reproductive disorders in pregnant mice and their progeny [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5403.
- [21] Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, et al. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 45(2): 365-373.
- [22] Yang DZ, Griesinger G, Wang W, et al. A Phase III randomized controlled trial of oral dydrogesterone versus intravaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization (Lotus II): results from the Chinese mainland subpopulation [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(2): 175-183.
- [23] 郭薇, 陈薪, 叶德盛, 等. 口服地屈孕酮对冻融胚胎移植周期临床妊娠结局的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(6): 861-865.
- Guo W, Chen X, Ye DS, et al. Effects of oral dydrogesterone on clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. *J South Med Univ*, 2013, 33(6): 861-865.
- [24] 徐金, 王忠清, 郑叶, 等. 不同黄体支持方案在自然周期冻融胚胎移植中的临床疗效及成本分析 [J]. *生殖医学*, 2021, 30(11): 1433-1437.
- Xu J, Wang ZQ, Zheng Y, et al. Effects and cost analysis of different luteal supports protocols on pregnancy outcomes in nature cycles of frozen-thawed embryo transfer [J]. *J Reprod Med*, 2021, 30(11): 1433-1437.
- [25] Ozer G, Yuksel B, Yucel Cicek OS, et al. Oral dydrogesterone vs micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good prognosis patients [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(5): 102030.
- [26] Atzmon Y, Aslih N, Estrada D, et al. Comparable outcomes using oral dydrogesterone vs micronized vaginal progesterone in frozen embryo transfer: a retrospective cohort study [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(7): 1874-1881.

(编辑 余菁)