

The Role of Gonadotropins or GnRH Antagonist in Intrauterine Insemination#

吳孟興醫師

成大醫院婦產部暨生殖醫學中心/成大醫學院婦產學科

人工授精 (IUI) 之簡介與成功率的探討

人工授精 (Intrauterine insemination, IUI) 是將精子直接植入子宮內以提高懷孕率的人工協助生殖技術 (ART)，是多數不孕患者首先選擇的策略。此技術較適合續發性不孕症 (secondary infertility) 的患者、以及 38 歲以下且卵子存量和輸卵管功能正常，但因多囊性卵巢症候群 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 或其他不明原因而引起排卵問題的女性。IUI 最多只適合進行四次，其懷孕成功率除了和患者的年齡、不孕時間長短、子宮內膜厚度和罹患子宮異位症與否等因素有關以外，治療時所使用的荷爾蒙種類、單用或併用、以及刺激的時間點皆會產生影響¹。

在進行 IUI 時，年長女性可能需要透過荷爾蒙刺激以提高懷孕率²。而不同種類的荷爾蒙所產生的結果可能相異，譬如抗雌激素劑 (anti-estrogen，如 clomiphene) 可能導致子宮內膜變薄，使得懷孕率不及由尿液萃取之濾泡刺激素 (urinary follicle-stimulating hormone, uFSH)；然而抗雌激素劑發生多重懷孕 (multiple pregnancy) 和卵巢過度刺激症候群 (OHSS) 的機率較低^{2,3}，臨床安全性較高。

促性腺激素 (Gonadotropin) 的種類、來源與劑量皆會影響療效

在 IUI 治療所使用的荷爾蒙當中，促性腺激素的療效已獲證實，無論單用或與 clomiphene 併用皆可獲得良好結果³。而促性腺激素的療效亦因製造方式不同而有所差異，如研究結果顯示重組 FSH (recombinant FSH, rFSH) 每週期所需總劑量顯著低於 uFSH 和人類停經促性腺激素 (human menopause gonadotropin, HMG) (825 vs. 1107 vs. 1197 IU, $p=0.001$)；且其主要濾泡 (dominant follicle) 數目較多，並能達到較高之臨床懷孕率 (25.9% vs. 13.8% vs. 12.5%, $p=0.046$)⁴。而在劑量方面，雖然臨床試驗發現每天以促性腺激素刺激的活產率較每兩天刺激一次來得高 (OR=13.71)；然而高劑量的 FSH 容易會引發 OHSS 和多重懷孕³，因此目前臨床仍建議使用低劑量的療程。

低劑量促性腺激素刺激的懷孕率與高劑量療程無顯著差異，臨床建議以低劑量療程為優先選擇以避免 OHSS 及多重懷孕的副作用發生

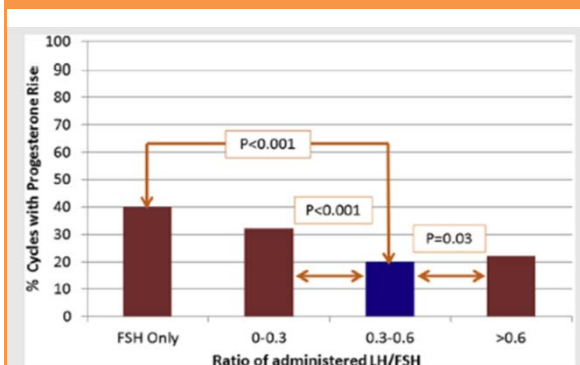
黃體刺激素 (LH) 是 IUI 過程中另一種常用的促性腺激素。在濾泡發育初期，LH 的作用在於刺激雄性激素生成⁵。這些雄性激素可進一步誘發顆粒層細胞內的 FSH 受體，增加對 FSH 的敏感度⁶；另外雄性激素也可與 IGF-1 作用，以促進濾泡的生長與聚集^{7,8}。而在濾泡發育晚期，LH 亦可促進雌二醇的合成與濾泡的生長和成熟⁵。此外，FSH 的刺激會導致黃體激素 (progesterone) 產生，可能造成胚胎發展和子宮內膜的不同步，降低著床的機率；而適當的 LH 刺激可將黃體激素轉化為雄性激素和雌激素，避免因黃體激素過早增加而影響懷孕率⁵。LH 製劑適用於低促性腺激素的性腺功能低下症(hypogonadotropic-hypoestrogenism)、年齡較大、對促性腺激素治療較不敏感的患者，或是因接受促性腺激素釋放荷爾蒙促進劑長療程 (long GnRH agonist protocol) 而導致 LH 濃度低下的病人⁹；其建議濃度介於 1.2 至 5 IU/L 之間⁵。

LH 合併 FSH 可進一步改善 IUI 治療成果

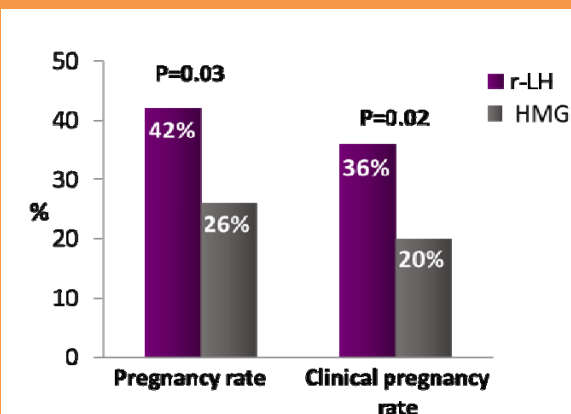
多項研究指出，LH 合併 FSH 可進一步增加 IUI 的胚胎著床率 (embryo implantation rate) 和卵母細胞數，進而增加臨床懷孕率¹⁰，

¹¹。而 LH/FSH 最佳的比例介於 0.3 至 0.6 之間，此區間內發生黃體激素過早增加和 LH 驟升 (surge) 的比率也較低¹²【圖一】。一項臨床試驗納入 35 歲以上接受 IUI 治療的患者，結果顯示 rFSH 與 rLH 併用組所取得的濾泡數高於高度純化的 HMG (highly purified HMG, HP-HMG)，且臨床懷孕率也較佳【圖二】；不過 HP-HMG 之 OHSS 和多重懷孕的機率則較低¹³。目前已有 rLH 和 rFSH 併用製劑 (如 Pergoveris) 問市，經動物實驗結果顯示合併使用並不影響個別激素的生物效益¹⁴；臨床試驗也證實其懷孕率顯著高於

【圖一】 LH/FSH 最佳比例為 0.3-0.6，可有效降低黃體激素過早增加的風險

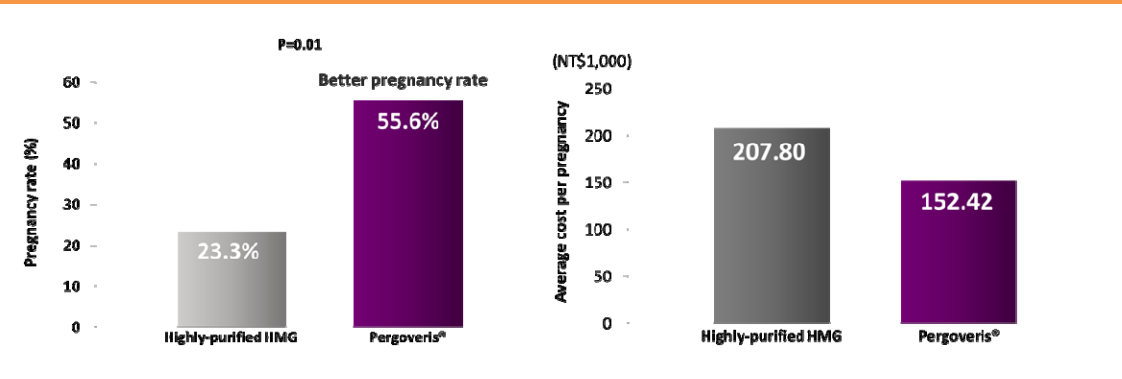


【圖二】併用 r-FSH 及 r-LH 之懷孕結果顯著優於 HMG



HP-HMG¹⁵，亦更符合成本效益【圖三】¹⁶，上市後監測調查數據亦證實 Pergoveris 不但臨床成效顯著，也具有高度安全性 (Grade 3 OHSS 發生率僅 0.05%)¹⁷。

【圖三】Pergoveris 可提供優於 HP-HMG 的懷孕率，且更符合經濟效益



促性腺激素與 GnRH 拮抗劑/促進劑之合併使用

目前已有數項臨床試驗和統合性分析探討促性腺激素合併 GnRH 拮抗劑用於 IUI 的成效。相較於單用 rFSH，GnRH 拮抗劑 (cetrorelix) 合併 rFSH 可降低 LH 與黃體激素之濃度並避免二者過早上升，且可降低黃體過早形成的風險和多重懷孕率^{3,18}。此外，併用 GnRH 拮抗劑可達到較高的活產率及臨床懷孕率^{3,19}，且在 PCOS 的患者族群中臨床懷孕率亦較佳¹⁹。而在促性腺激素結合 GnRH 促進劑方面，雖然其懷孕率優於單用促性腺激素，但多重懷孕的風險也較高；此外，中重度子宮內膜異位患者病情復發的機率在併用後也會增加^{3,20}，因此安全性上仍有疑慮。

藉由多項臨床試驗的探究和不同療程之間的比較，目前已知許多因子皆會影響 IUI 的成功率。因此從一開始便應選擇適合患者的 ART 方式，以及治療中刺激卵巢用藥的種類；此外，給藥的時間點、頻率和患者身體負擔等因素在臨床上亦應納入考量，以達到最理想的治療成果。

併用 GnRH 拮抗劑可有效避免 LH 及黃體激素濃度過早上升和黃體過早形成，進而提升臨床懷孕率

參考文獻

1. Jeon, Y.E., et al., Gynecol Endocrinol, 2013. **29**: p. 834-8.
2. Gomez, R., et al., Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**: p. 181-5.
3. Cantineau, A.E., et al., Cochrane Database Syst Rev, 2007: p. CD005356.
4. Demirel, A. and T. Gurgan, Hum Reprod, 2007. **22**: p. 97-100.
5. Raju, G.A., et al., J Hum Reprod Sci, 2013. **6**: p. 227-34.

#

6. Weil, S., et al., J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**: p. 2951-6.
7. Vendola, K., et al., Hum Reprod, 1999. **14**: p. 2328-32.
8. Vendola, K.A., et al., J Clin Invest, 1998. **101**: p. 2622-9.
9. Alviggi, C., et al., Reprod Biomed Online, 2011. **22 Suppl 1**: p. S33-41.
10. Hill, M.J., et al., Fertility and Sterility, 2012. **97**: p. 1108-1114.e1.
11. Leherter, P., et al., Reprod Biol Endocrinol, 2014. **12**: p. 17.
12. Werner, M.D., et al., Fertil Steril, 2014. **102**: p. 1312-7.
13. Moro, F., et al., Hum Reprod, 2015. **30**: p. 179-85.
14. Alper, M., et al., Reprod Biol Endocrinol, 2008. **6**: p. 31.
15. Carone, D., et al., J Endocrinol Invest, 2012. **35**: p. 996-1002.
16. Papaleo, E., et al., Ther Clin Risk Manag, 2014. **10**: p. 479-84.
17. Buhler, K., et al., Reprod Biol Endocrinol, 2014. **12**: p. 6.
18. Allegra, A., et al., Hum Reprod, 2007. **22**: p. 101-8.
19. Luo, S., et al., PLoS One, 2014. **9**: p. e109133.
20. van der Houwen, L.E., et al., Reprod Biomed Online, 2014. **28**: p. 590-8.