

# 不同剂量曲普瑞林降调节方案用于体外受精 - 胚胎移植的临床效果

单丹 赵军招 吕杰强 应映芬 张帆

**【摘要】** **目的** 探讨在体外受精 - 胚胎移植(IVF-ET)中不同剂量曲普瑞林降调节效果,探索最佳注射剂量,以寻找性价比最高的治疗方案。**方法** 回顾性分析行黄体期长方案治疗的 379 个 IVF-ET 周期,采用不同剂量曲普瑞林降调节(0.60~1.00mg 117 例为 A 组,1.75~2.00mg 65 例为 B 组,3.75mg 197 例为 C 组),比较 3 组患者降调节后启动日、注射绒毛膜促性腺激素(HCG)日雌激素水平,子宫内膜厚度,促性腺激素(Gn)使用时间及总量,获卵数、成熟卵子率、正常受精率、卵裂率、第 3 天优胚率,种植率、临床妊娠率、流产率、重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率等。**结果** 降调节后启动日 C 组促黄体生成素(LH)水平为(0.41±0.28)IU/L,分别低于 A 组(1.32±0.60)IU/L 和 B 组(1.17±0.51)IU/L(均  $P<0.05$ );注射 HCG 日 A 组 LH 水平为(0.98±1.09)IU/L,分别高于 B 组(0.57±0.30)IU/L 和 C 组(0.62±0.60)IU/L(均  $P<0.05$ );Gn 使用天数为 B 组>C 组>A 组(均  $P<0.05$ );Gn 使用总量 3 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。B、C 组成熟卵子率均高于 A 组(均  $P<0.05$ );B 组第 3 天优胚率明显高于 A 组( $P<0.05$ ),与 C 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3 组患者获卵数、正常受精率、卵裂率、种植率、临床妊娠率、流产率、重度 OHSS 发生率比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。**结论** 全量曲普瑞林降调节在不增加 Gn 用量的前提下,种植率、临床妊娠率均良好,流产率、重度 OHSS 发生率均较低,是一种安全有效的降调节方法。

**【关键词】** 降调节 促性腺激素释放激素激动剂 子宫内膜容受性 体外受精 - 胚胎移植

Optimal dosage of triptorelin for downregulation in in vitro fertilization-embryo transfer SHAN Dan, ZHAO Junzhao, LYU Jieqiang, et al. Reproductive Center, the Second Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

**【Abstract】** **Objective** To analysis of downregulating effect of different dosage of triptorelin (GnRHa), in vitro fertilization - embryo transfer (IVF-ET), to explore the best triptorelin injection dosage, looking for the best treatment for infertile patients. **Methods** A retrospective analysis of 379 IVF-ET cycle using luteal phase long acting, Divided them into three groups according to dose of GnRHa, GnRHa 0.6-1.0mg for group A ( $n=117$ ), GnRHa 1.75-2.0mg for group B ( $n=65$ ), GnRHa 3.75mg for group C ( $n=197$ ), compare the hormone level after downregulated and on day of HCG administration, Gn days and Gn dosage, oocyte numbers, laboratory data, implantation rate, pregnancy rate, abortion rate and the incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome. **Results** The LH level after downregulation (0.41±0.28)IU/L in group C was lower than that in group A (1.32±0.60)IU/L and group B (1.17±0.51)IU/L( $P<0.05$ ). LH level on the day of hCG administration in group A(0.98±1.09)IU/L is significantly higher than that in group B (0.57±0.30)IU/L and group C (0.62±0.60)IU/L ( $P<0.05$ ). Gn using days in group B turned longest, longer than group C and group A, comparing one to each other statistically significant ( $P<0.05$ ), but the dosage of the Gn using have no statistical difference in three groups. Oocytes mature rate in group B and C was obviously higher than that of group A. Optimal embryo rate in group B was obviously higher than that in group A, while there was no significant difference compare to group C. There were no significant difference in oocyte numbers, normal fertilization rate, cleavage rate, implantation rate, clinical pregnancy rate, abortion rate and severe OHSS rate in three groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Downregulation with full dose of Gn-RHa without increasing Gn usage turned out a fine outcome in implantation rate and clinical pregnancy rate, a lower abortion rate and less incidence of severe OHSS. It is a safe and effective method of downregulation.

**【Key words】** Downregulation Gonadotropin-releasing hormone agonist The receptivity of endometrium In vitro fertil-

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.15.2017-744

作者单位: 325027 温州医科大学附属第二医院生殖医学中心

通信作者: 单丹, E-mail: peaky803@126.com

1984 年首次报道的利用促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)行垂体降调节在人类辅助生殖技术领域[尤其是体外受精-胚胎移植(IVF-ET)]是一个重要转折点<sup>[1]</sup>。GnRHa 能抑制早熟的内源性黄体生成素峰,改善卵泡发育的同步化,募集到更多可利用的卵母细胞数量,提高卵母细胞质量,改善子宫内膜容受性。为了更好的临床妊娠率,国内外研究者尝试应用不同剂型、不同剂量 GnRHa 进行降调节,获得了不同结果<sup>[2-5]</sup>。早期研究认为与减量降调节相比,全量降调节可能会过度抑制垂体,增加促性腺激素(Gn)用量,增加患者经济和身心负担,只能获得相似的临床妊娠率甚至更差<sup>[2-3,6]</sup>。随着研究者对提高卵母细胞质量和改善子宫内膜容受性的关注,又开始在黄体期长效方案这个老话题上进行深入探索。近年来研究者们采用增加 GnRHa 用量来延长降调节持续时间,以改善临床结局<sup>[4,7-8]</sup>。曲普瑞林是一种常用的 GnRHa,本研究回顾性分析 379 例应用小、中剂量以及全量曲普瑞林降调节患者的临床资料,比较其临床效果,以寻找安全有效的治疗方法。

## 1 对象和方法

1.1 对象 选择 2016 年 4 月至 2017 年 1 月在本院生殖医学中心采用黄体期长效方案行 IVF-ET 治疗的 379 个新鲜移植周期,所有患者年龄 $\leq 38$ 岁,双侧窦卵泡总数 $\geq 5$ 个,排除严重的子宫内膜异位症及子宫腺肌病患者。患者不孕的原因包括输卵管因素、男方因素、多囊卵巢综合征(PCOS)、子宫内膜异位症 I~II 期、不明原因不孕。根据曲普瑞林(商品名:达必佳,3.75mg/支,德国辉凌制药有限公司)给药剂量不同,分为 3 组:A 组(0.60~1.00mg)117 例,降调节后约 2 周启动促排卵;B 组(1.75~2.00mg)55 例,降调节后约 3 周启动促排卵;C 组(3.75mg,全量)197 例,降调节后 28~38d 启动促排卵。3 组患者年龄、BMI 及基础卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇( $E_2$ )水平比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组患者临床资料比较

临床资料	A 组(n=117)	B 组(n=65)	C 组(n=197)	P 值
年龄(岁)	30.64 ± 3.99	31.37 ± 3.20	30.95 ± 3.60	>0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.52 ± 3.48	21.62 ± 2.73	21.75 ± 3.28	>0.05
基础 FSH(IU/L)	4.33 ± 2.42	3.84 ± 2.48	4.70 ± 2.82	>0.05
基础 LH(IU/L)	6.33 ± 2.02	5.66 ± 2.59	6.22 ± 1.92	>0.05
基础 $E_2$ (pg/ml)	53.18 ± 23.26	51.05 ± 31.22	52.43 ± 26.56	>0.05

1.2 方法 患者自上周期黄体中期(约月经第 19~22 天)予曲普瑞林垂体降调节,降调节后访视予 B 超检查及血 LH、 $E_2$ 、孕酮(P)检测;结合曲普瑞林剂量不同,若患者已达到垂体去敏状态(LH $< 5$ IU/L、 $E_2 < 50$ pg/ml、子宫内膜厚度 $< 5$ mm),予 Gn 启动促排卵,降调节至启动时间间隔如上所述。促排卵过程中阴道超声监测卵泡发育并测定血清 LH、 $E_2$ 、P 水平,当 2~3 个卵泡直径 $\geq 17$ mm 或至少有 1 个卵泡的直径达 18mm 时,予肌肉注射绒毛膜促性腺激素(HCG)4 000~10 000 IU,注射 HCG 后 32~36h 在阴道超声引导下取卵。取出卵母细胞后按实验室常规操作进行体外受精或卵泡浆内单精子显微注射,黄体支持开始于取卵日。取卵后第 3~6 天行早胚或囊胚移植,移植后第 14 天测定血清  $\beta$ -HCG,判断是否妊娠。移植后 4~5 周在 B 超下见宫腔内存在孕囊为临床妊娠。

1.3 观察指标 降调节后启动日及注射 HCG 日血清 LH、 $E_2$ 、P 水平,子宫内膜厚度,Gn 使用时间及总量,获卵数、成熟卵子率、正常受精率、卵裂率、第 3 天优胚率、种植率、临床妊娠率、流产率、重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率等。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组患者促排卵过程中激素水平及 Gn 使用情况比较 曲普瑞林降调节后启动日,C 组 LH 水平分别低于 A、B 组(均  $P < 0.05$ );注射 HCG 日,A 组 LH 水平分别高于 B、C 组(均  $P < 0.05$ )。经两两比较,Gn 使用天数为 B 组 $> C$  组 $> A$  组(均  $P < 0.05$ );Gn 使用总量为 C 组最低,但 3 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.2 3 组患者实验室结局及临床结局比较 B、C 组成熟卵子率均高于 A 组(均  $P < 0.05$ );B 组第 3 天优胚率明显高于 A 组( $P < 0.05$ ),与 C 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组患者获卵数、正常受精率、卵裂率、种植率、临床妊娠率、流产率、重度 OHSS 发生率比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 3。

## 3 讨论

两细胞两促性腺激素学说认为,黄体晚期和早卵泡

表 2 3组患者促排过程中激素水平及 Gn 使用情况比较

指标	A组(n=117)	B组(n=65)	C组(n=197)	P值
启动日 LH(IU/L)	1.32 ± 0.60*	1.17 ± 0.51*	0.41 ± 0.28	<0.05
启动日 E <sub>2</sub> (pg/ml)	30.41 ± 9.42	32.24 ± 15.21	27.15 ± 11.55	>0.05
启动日 P(pg/ml)	1.89 ± 0.41	0.45 ± 0.26	0.39 ± 0.22	>0.05
HCG 日 LH(IU/L)	0.98 ± 1.09	0.57 ± 0.30 <sup>Δ</sup>	0.62 ± 0.60 <sup>Δ</sup>	<0.05
HCG 日 E <sub>2</sub> (pg/ml)	2084.4 ± 1165.2	2082.2 ± 970.4	2034.4 ± 1141.1	>0.05
HCG 日 P(pg/ml)	0.68 ± 0.36	0.59 ± 0.31	0.66 ± 0.58	>0.05
子宫内膜厚度(mm)	10.99 ± 2.11	11.49 ± 2.21	11.27 ± 2.20	>0.05
Gn 使用时间(d)	11.74 ± 2.11*	13.37 ± 3.96 <sup>Δ</sup>	12.48 ± 2.85 <sup>Δ</sup>	<0.05
Gn 使用总量(IU)	2718.6 ± 1031.0	2655.7 ± 1125.0	2450.3 ± 1047.3	>0.05

注:与 C 组比较,\*P<0.05;与 A 组比较,<sup>Δ</sup>P<0.05;与 B 组比较,<sup>▲</sup>P<0.05

表 3 3组患者实验室结局及临床结局比较

结局	A组(n=117)	B组(n=65)	C组(n=197)	P值
获卵数(个)	130 ± 5.7	127 ± 5.7	124 ± 5.8	>0.05
成熟卵子率(%)	78.0(1187/1522)	81.1(674/831)*	85.7(2007/2342)*	<0.05
正常受精率(%)	84.5(1003/1187)	82.9(559/674)	80.7(1620/2007)	>0.05
卵裂率(%)	94.2(945/1003)	95.9(536/559)	94.8(1536/1620)	>0.05
第3天优胚率(%)	34.9(330/945)	41.4(222/536)*	39.1(601/1536)	<0.05
种植率(%)	41.9(98/234)	35.4(46/130)	45.0(171/380)	>0.05
临床妊娠率(%)	57.3(67/117)	50.8(33/65)	59.9(118/197)	>0.05
流产率(%)	7.4(5/67)	9.0(3/33)	4.2(5/118)	>0.05
重度 OHSS 发生率(%)	1.7(2/117)	1.5(1/65)	0.0(0/197)	>0.05

注:与 A 组比较,\*P<0.05

期的 FSH 水平开始上升,启动了下一周期卵泡的募集;卵泡中晚期 LH 上升使募集的卵泡被进一步选择与发育。在此学说基础上黄体中期应用 GnRH<sub>a</sub> 对垂体进行降调节,抑制早熟的内源性黄体生成素峰,解除优势卵泡对自身及其他卵泡发育的抑制,募集到更多可利用的卵母细胞数量,大大提高了人工生殖成功率。降调节后卵巢处于静息状态,在恰当的时机启动外源性 Gn 促使卵泡同步化生长发育。研究认为垂体降调节的程度则可能影响卵泡的同步化和结局,包括 GnRH<sub>a</sub> 使用剂量和降调节持续时间。本中心既往以低剂量降调节为主,后来对子宫内膜异位症、子宫腺肌病患者予全量降调节后临床结局不错,故扩大样本进行研究。本研究结果显示随着长效曲普瑞林降调节用量的增加,降调节后启动日、注射 HCG 日血清 LH 水平 C 组(全量)均明显低于 A 组(小剂量),降调节效果呈剂量依赖性。减量降调节可能出现的风险是早发的 LH 峰和 P 水平升高,这会导致不良的妊娠结局。相关文献指出早发 LH 峰会致卵泡颗粒细胞黄素化,提早排卵在一定程度上影响 P 水平升高,使内膜容受性变差,最终降低种植率、活产率<sup>[10-11]</sup>。

全量降调节几乎没有卵泡逃逸和内膜提前转化的后顾之忧,且增加了超促排卵的可控性。

此外,本研究发现 Gn 使用天数为 B 组>A 组>C 组;Gn 使用总量为 C 组最少,A 组最多,但 3 组比较差异无统计学意义;注射 HCG 日血清 E<sub>2</sub> 水平、获卵数比较差异亦均无统计学意义。可见全量降调节并不增加 Gn 用量,相应减少了注射 HCG 日雌激素水平,减少了重度 OHSS 发生的风险,它在安全性方面具有一定优势。以上研究结果与江成龙等<sup>[5]</sup>研究一致;这可能与本中心降调节至启动时间延长有关,C 组降调节持续时间 28~38d,平均 32.8d,尤其在窦卵泡直径<3mm 的情况下延后启动时间,等待卵泡的“苏醒”再启动。适当地延长降调节持续时间、推迟促排卵启动时间,能在一定程度上恢复垂体功能,使内源性 LH 水平稍有回升,从而“沉睡”的小卵泡被“唤醒”继续生长,缩小卵泡间大小的差距,最终超促排卵获得的卵母细胞较均匀,成熟度较一致<sup>[12-13]</sup>。

在临床结局方面,C 组种植率、临床妊娠率均高于 A、B 组,C 组流产率明显低于 A、B 组,但差异均无统计学意义;以上结果进一步体现了全量降调节的优越性,即提高卵母细胞的质量、改善内膜容受性,可在一定程度上增加种植率,减少流产的发生。杨婷等<sup>[7]</sup>研究发现增加 GnRH<sub>a</sub> 剂量并延长降调节持续时间,可能通过增加整合素、IL、生长因子等细胞因子表达来提高子宫内膜容受性。Hebisha 等<sup>[14]</sup>研究冷冻移植周期内膜准备的两种方法,即 A 组 GnRH<sub>a</sub> 降调节(从黄体中期到内膜转化日)结合激素替代周期,B 组单纯激素替代周期;结果发现 A 组种植率、临床妊娠率均明显高于 B 组;这充分表明了 GnRH<sub>a</sub> 改善内膜容受性的优越性。而本研究曲普瑞林全量降调节明显优化了子宫内膜环境,更利于胚胎种植;这解释了其高种植率、低流产率的结果。此外,本研究发现 C 组无一例重度 OHSS 发生,而 A、B 组分别为 1.7%,1.5%;随着垂体降调节的加深,重度 OHSS 发生率、住院率明显降低。

综上所述,曲普瑞林全量降调节在不增加 Gn 用量的前提下,种植率、临床妊娠率均良好,流产率、重度 OHSS 发生率均较低,是值得推广应用的方案。在降调节至启动时间方面,建议今后扩大样本深入研究,以寻找新的突破点。

#### 4 参考文献

[1] Porter R N, Smith W, Craft I L, et al. Induction of ovulation for in-

(下转第 1264 页)