

· 论 著 ·

## 长效和短效曲普瑞林在降调节对体外受精结局的影响

蔡桂丰, 吴重聪, 杨桂艳, 阮永铭, 梁英婴, 张丽娜

**摘要** :目的 探讨长方案中使用长效和短效曲普瑞林(triptorelin)降调节对体外受精结局的影响。方法 回顾性分析曲普瑞林长方案(985例)在控制性超排卵中应用的资料,其中短效曲普瑞林降调节的为A组(435例),长效曲普瑞林降调节的为B组(550例)。结果 A组临床妊娠率65.36% B组为66.29%,两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组促性腺激素(gonadotrophin, Gn)用量、获卵数、受精率、卵裂率等的差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。B组因孕酮(P)升高周期取消率为3.45% A组则为1.61%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 长方案降调节中曲普瑞林的不同剂型对体外受精结局没有显著影响,但长效曲普瑞林降调节中孕酮水平有升高趋势。

**关键词** :曲普瑞林;控制性超排卵;降调节;体外受精

中图分类号 R329.1 文献标识码 A 文章编号 :1009-9727(2013)3-337-03

Pregnant outcome after the application of long-acting and short-acting forms of triptorelin in down regulation. CAI Gui-feng, WU Chong-cong, YANG Gui-yan et al. (Centre of Maternal Reproduction, Zhuhai Municipal Maternal and Child Care Hospital, Zhuhai 519000, Guangdong P. R. China)

**Abstract** :Objective To investigate the effect of pituitary down regulation by long-acting and short-acting forms of triptorelin on the outcome of in vitro fertilization (IVF). Methods The data of patients adopted gonadotropin releasing hormone agonists (GnRH-a) long protocols in controlled ovarian hyperstimulation were analysed retrospectively. The patients were divided into group A (short-acting forms of triptorelin,  $n=435$ ) and group B (long-acting forms of triptorelin,  $n=550$ ). Results The formulation of triptorelin applied before the gonadotrophin used following long protocol did not show significant effect on gonadotrophin ampoules, the number of oocyte retrieved and the outcome of IVF-ET. Meantime, the cycle cancellation rate due to the elevated progesterone level was higher in group B compared with group A ( $P<0.05$ ). Conclusions The formulation of triptorelin before gonadotrophin used in long protocols did not show apparent effect on the outcome of IVF-ET, but the use of long-acting triptorelin might lead to an elevated progesterone level before hCG injection.

**Key words** :Triptorelin; Controlled ovarian hyperstimulation; Down regulation; Fertilization in vitro

体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)技术中提高妊娠率的关键是如何获取高质量卵子、进而得到高质量胚胎,因此控制性超排卵方案(Controlled ovarian hyperstimulation, COS)的选择尤为重要。COS的众多方案中,GnRH-a (Gonadotropin releasing hormone agonist,促性腺激素释放激素激动剂)长方案应用最广,但GnRH-a的不同剂型对促排卵和妊娠结局的影响尚无定论。本研究中我们将探讨长方案中应用长效或短效GnRH-a降调节对体外受精结局的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2011年1月~12月在珠海市妇幼保健院接受体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)治疗的病例共985个周期,均采用长方案。患者平均年龄( $32.67 \pm 3.84$ )岁,平

均不孕年限( $4.45 \pm 3.14$ )年,其中不孕原因包括输卵管因素652周期,子宫内膜异位症98周期,男性因素190周期,其它因素45周期。

**1.2 控制性超排卵方案** A组435例,从前一周期的黄体中期起,皮下注射短效曲普瑞林(Diphereline, 0.1mg/支,法国IPSEN公司)0.05mg·d<sup>-1</sup> B组550例,在Gn启动前一周期的黄体中期,一次肌注长效曲普瑞林(Diphereline 3.75mg/支,法国IPSEN公司)1.5mg。两组均达到垂体降调节标准(LH<5U/L, E2<183pmol/ml B超未见>10mm的卵泡,子宫内膜厚度<5mm)后,开始用Gn至注射hCG日。根据患者年龄、体重和既往卵巢反应确定Gn启动剂量,通常剂量为重组人促卵泡激素rhFSH(Gonal-F, 75IU/支,德国默克雪兰诺公司)或尿卵泡刺激素(丽申宝, 75IU/支,丽珠集团)150~300IU,并根据卵泡发育情况

作者单位:珠海市妇幼保健院生殖中心,广东 珠海 519000

作者简介:蔡桂丰(1968~),男,潮州人,大学,副主任技师,研究方向:生殖医学。

调整剂量,当至少有 2 个卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ 时停用 Gn,当晚注射重组人绒毛膜促性腺素(艾泽,德国默克雪兰诺公司)250 $\mu\text{g}$ ,34~36h 后经阴道超声引导下穿刺取卵,取卵后 72h 选取 2~3 个优质胚胎移植,移植后每日肌注黄体酮(浙江仙琚)60mg。移植后 14d 查血  $\beta\text{-HCG}$  确定妊娠,阳性者移植后 30d 左右 B 超显示孕囊和胎心搏动为临床妊娠成功,确定妊娠胎数,监测至妊娠 12 周。

1.3 检测指标 在治疗过程中测定 Gn 启动日血清 FSH、LH、 $\text{E}_2$  水平和 hCG 注射日 LH、P、 $\text{E}_2$  的水平,记录各组 Gn 用量、用药天数、获卵数、受精率、优质胚胎率及临床妊娠率、流产率。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用  $t$  检验或  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较 两组患者的平均年龄、不育年限、基础内分泌值均无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

2.2 长效和短效曲普瑞林降调节对超排卵效果的影响 两组间启动日激素水平、Gn 使用天数、Gn 总量比较无显著性差异, B 组 hCG 日 P 水平较 A 组高,因 P 升高周期取消率较 A 组高( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 长效和短效曲普瑞林降调节对体外受精结局的影响 两组间获卵数、受精率、卵裂率、优质胚胎率、

种植率、临床妊娠率比较无显著性差异。见表 3。

3 讨论

长效和短效 GnRH-a 在降调节中的差异 GnRH-a 是在天然 GnRH 基础上,以不同的氨基酸和酰基取代第 6 位和第 10 位原来的氨基酸结构后所得,其效能是天然 GnRH-a 的 100 倍。GnRH-a 与 GnRH 受体有高度亲和力,可形成具有生物活性作用的激素受体复合物,刺激垂体 Gn 急剧释放,持续作用可使 GnRH 受体下调,对 GnRH-a 的进一步刺激不敏感,垂体 LH、FSH 分泌减少到基础值以下,从而达到降调节作用。一般认为使用 GnRH-a 10~14d 后即可达到降调节目的,因此 COS 中在黄体中期应用 GnRH-a 约 14d 后,开始给予外源性 Gn,直至注射 hCG 时停用 GnRH-a<sup>[1]</sup>。目前已合成的 GnRH-a 有多种,主要分为短效和长效两种,国内各中心对于在 IVF-ET 的超排卵方案中应用 GnRH-a 的剂型、用量及用药时间尚无统一标准<sup>[2-8]</sup>,故对长效和短效 GnRH-a 在 COS 垂体降调节过程中应用的效果有必要进行临床研究,进一步指导临床用药。

Dadal 等<sup>[9]</sup>比较长、短效 GnRH-a 的降调节效果发现,降调后的 2 周长效 GnRH-a 的作用强于短效,而 3 周后无明显差异,长效和短效 GnRH-a 均能有效地抑制垂体,降调节和促排卵过程中 FSH、LH、雌二醇、孕酮水平无明显差异。刘景瑜等<sup>[10]</sup>对 45 例应用短效 GnRH-a 的患者在注射后的第 1、7、10、14d 分别检

表 1 两组患者的临床特征比较

Table 1 The clinical feature of patients in the two groups

组别 Group	周期数 No.cycle	年龄 Age(岁)	不育年限(年) Infertility year	FSH (U/L)	LH (U/L)	$\text{E}_2$ (pmol/L)	PRL (U/L)	T (nmol/L)
A	435	33.71 $\pm$ 4.62	4.82 $\pm$ 3.27	8.35 $\pm$ 2.65	4.21 $\pm$ 2.12	104.3 $\pm$ 57.2	205.71 $\pm$ 91.9	2.03 $\pm$ 1.10
B	550	32.92 $\pm$ 3.54	4.05 $\pm$ 3.06	7.04 $\pm$ 2.78	3.72 $\pm$ 1.96	103.2 $\pm$ 66.3	202.63 $\pm$ 95.7	2.11 $\pm$ 0.71

表 2 两组患者的超排卵效果比较

Table 2 The results of COS in patients of the two groups

组别 Group	周期数 No.cycle	Gn 日			Gn 天数 (days of Gn) (d)	Gn 总量 Total Gn (支)	周期取消率(%) Cancellation rate (P 升高)	hCG 日		
		FSH (U/L)	LH (U/L)	$\text{E}_2$ (pmol/L)				LH (U/L)	$\text{E}_2$ (pmol/L)	P (ug/L)
A	435	2.87 $\pm$ 1.62	2.32 $\pm$ 1.56	61.26 $\pm$ 23.76	10.35 $\pm$ 1.36	29.14 $\pm$ 8.18	1.61(7/435)	1.89 $\pm$ 0.99	4958 $\pm$ 3065	0.78 $\pm$ 0.23
B	550	2.54 $\pm$ 1.46	1.80 $\pm$ 1.37	59.54 $\pm$ 21.18	11.40 $\pm$ 1.57	29.92 $\pm$ 9.90	3.45(19/550)*	2.28 $\pm$ 1.94	5136 $\pm$ 3088	0.93 $\pm$ 0.37*

注:与 A 组比较,\*  $P < 0.05$ 。Compared to Group A\*  $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者的体外受精结局

Table 3 The outcome of IVF-ET in patients of the two groups

组别 Group	周期数 No.cycle	获卵数 Oocytes(n)	受精率 Fertilization rate(%)	卵裂率 Cleavage rate(%)	优质胚胎率 Good quality embryo rate(%)	种植率 Implantation rate(%)	妊娠率 Pregnancy rate(%)	流产率 Abortion rate(%)
A	435	13.47 $\pm$ 6.30	80.63	97.86	64.28	53.06	65.36	6.71
B	550	12.88 $\pm$ 4.45	79.96	98.11	63.67	50.33	66.29	7.68

测用药前和用药后 3h 的 FSH 和 LH 水平发现, 用药后两者均有增加, 第 1、7d 增加较明显, 第 10、14d 轻度增加, 故认为长、短效 GnRH-a 的降调模式并不完全一致。单次注射缓释剂长效 GnRH-a 后, FSH、LH 水平比较稳定地保持较低水平, 而每日注射短效 GnRH-a 前后 FSH、LH 水平均有波动, 类似于“一过性升高(flare up)”效应。该研究还发现, 在促排过程中长效和短效组的 LH 水平变化无显著差异, 但长效组的 Gn 用量和 Gn 天数明显增加, 短效组的临床妊娠率和胚胎种植率均显著高于长效组, 认为可能原因之一一是短效 GnRH-a 对控制 P 的异常升高发挥一定作用。

本研究回顾性分析了 985 个周期的治疗结果发现, 采用 1.5mg 长效曲普瑞林与 0.05mg/d 短效曲普瑞林降调后促排卵, Gn 用量及用药天数无明显差异, 这可能与我中心 GnRH-a 用量偏少、启动时机延迟有关, 卵巢反应正常的患者一般不会出现卵巢过度抑制; 启动时机一般选择月经周期第 6~10d, 长效曲普瑞林长方案中 P 升高趋势可能与此相关。我们的统计结果表明, 单次使用长效 GnRH-a 和每日注射短效 GnRH-a 均能达到满意的降调效果, 长效和短效组新鲜胚胎移植的临床妊娠率的差异亦无统计学意义, 长效 GnRH-a 临床治疗的优势体现在治疗过程中两人可以共用 1 支药, 治疗费用减少, 减少就诊时间, 且单次用药能减少每日注射带来的痛苦, 但促排卵过程中存在 P 升高趋势、周期取消数增加的不利因素, 短效 GnRH-a 的优点是可以根据垂体的抑制程度及卵泡的发育情况调整剂量, 但需要每天注射, 费用高, 患者依从性差。因此, 在 COS 中选择何种剂型的 GnRH-a 用于降调需要多方面综合考虑, 注意降调方案的个体化。

#### 参考文献:

- [1] Zhuang GL. Advanced assisted reproductive technology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 121. (In Chinese)  
(庄广伦. 现代辅助生育技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 121)
- [2] Zhou H, Zhang B, Feng GX, et al. Comparison of clinical effects of different low-dose long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in long protocol of controlled ovarian stimulation [J]. Chin J Family Plan, 2010, 18(5): 298-301. (In Chinese)  
(周红, 张波, 冯贵雪, 等. 小剂量长效 GnRH-a 黄体中期卵巢刺激方案的临床效果分析 [J]. 中国计划生育学杂志, 2010, 18(5): 298-301.)
- [3] Ye GD, Tan XS, Hu XM, et al. Discussion on dose of a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in controlled ovarian hyperstimulation [J]. Chin J Matern Child Hlth Care, 2008, 23(19): 2718-2720. (In Chinese)  
(叶贵丹, 谭晓珊, 胡雪梅, 等. 超促排卵方案中长效促性腺激素释放激素激动剂用量的探讨 [J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(19): 2718-2720.)
- [4] Zhong HY, Sun YP, Su YC, et al. Study on the effect of different dose of triptorelin on the outcome in controlled ovarian hyperstimulation [J]. ReproContracep, 2010, 30(1): 32-36. (In Chinese)  
(赵红岩, 孙莹璞, 苏迎春, 等. 短效达必佳两种降调方案在控制性超排卵中的效果比较 [J]. 生殖与避孕, 2010, 30(1): 32-36.)
- [5] Ni YL, Chai SM. Study on the effect of different dose of dipherelin on the outcome in vitro fertilization and embryo transfer [J]. J Repro Med, 2008, 17(4): 303-304. (In Chinese)  
(倪亚莉, 柴三明. 两种剂量达菲林用药方式对体外受精-胚胎移植结局的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2008, 17(4): 303-304.)
- [6] Chi HB, Qiao J, Liu P. Individualization in protocols of pituitary down-regulation by gonadotrophin-releasing hormone agonist and options in the timing of initiation of gonadotrophin administration [J]. J Repro Med, 2011, 20(1): 12-16. (In Chinese)  
(迟洪滨, 乔杰, 刘平. 促性腺激素释放激素激动剂降调的个体化与促性腺激素启动日时机选择 [J]. 生殖医学杂志, 2011, 20(1): 12-16.)
- [7] Su Y, Huang XJ. Effects of long and short-acting Diphereline on pituitary down-regulation and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer [J]. Prac Clin Med, 2010, 11(6): 5-8. (In Chinese)  
(粟舒, 黄筱金. 长效和短效达菲林对垂体降调的作用及对体外受精-胚胎移植结局的影响 [J]. 实用临床医学, 2010, 11(6): 5-8.)
- [8] Liu JY, Sun HX. The application of long- and short-acting forms of gonadotrophin-releasing hormone agonists in pituitary down-regulation [J]. J Repro Med, 2011, 20(1): 26-28. (In Chinese)  
(刘景瑜, 孙海翔. 长效和短效促性腺激素释放激素激动剂在垂体降调中的应用. 生殖医学杂志, 2011, 20(1): 26-28.)
- [9] Dal Prato L, Borini A, Cotichio G, et al. Half-dose depot triptorelin in pituitary suppression for multiple ovarian stimulation in assisted reproduction technology: a randomized study [J]. Hum Reprod, 2004, 19(10): 2200-2205.

收稿日期 2012-10-22 编辑 吴中菲