

## IVF/ICSI-ET 助孕患者超长方案中曲普瑞林和亮丙瑞林辅助应用疗效及安全性比较

熊平安<sup>1a</sup>, 罗晓宇<sup>1b</sup>, 杨柳<sup>2</sup>, 鲁颖<sup>3</sup>, 黄润强<sup>1a</sup>, 张志军<sup>1a\*</sup>

(1. 十堰市太和医院 a. 妇产科生殖医学中心; b. 肿瘤科, 湖北 十堰 442000; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 生殖医学中心, 武汉 430030; 3. 老河口市妇幼保健院 妇产科, 湖北 老河口 441800)

**【摘要】目的:**探讨超长方案中曲普瑞林和亮丙瑞林应用对行体外受精/卵泡浆内单精子注射-胚胎移植 (in vitro fertilization/intrafollicular sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET) 助孕患者疗效及安全性的影响。**方法:**选取十堰市太和医院 2014 年 5 月至 2017 年 5 月收治行 IVF/ICSI-ET 患者, 以随机数字表法分为对照组和观察组, 分别采用超长方案中曲普瑞林和亮丙瑞林, 比较 2 组患者降调节 30 d 后雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>)、卵泡生成激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 及黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平、促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 启动时间、早发性 LH 峰形成率、醋酸西曲瑞克添加率、Gn 天数、Gn 总量、绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG)、日子宫内膜厚度、获卵数、可利用胚胎数、移植胚胎数、胚胎种植率、临床妊娠率、早期流产率、周期取消率及中重度卵巢过度刺激综合征发生率。**结果:**观察组患者降调节 30 d 后 E<sub>2</sub> 和 FSH 显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者 Gn 启动时间、早发性 LH 峰形成率及醋酸西曲瑞克添加率均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者胚胎种植率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 2 组患者降调节 30 d 后 LH 水平、Gn 天数、Gn 总量、HCG 日子宫内膜厚度、获卵数、可利用胚胎数、移植胚胎数、临床妊娠率、早期流产率、周期取消率及中重度卵巢过度刺激综合征发生率比较差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )。**结论:**超长方案中亮丙瑞林用于行 IVF/ICSI-ET 助孕患者可有效改善降调节效果, 提高胚胎种植率, 价值优于曲普瑞林。

**【关键词】**曲普瑞林; 亮丙瑞林; IVF/ICSI-ET; 降调节; 妊娠结局

**【中图分类号】**R711

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2019)08-0045-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.011

## Clinical effects and safety of triptorelin and leuporelin in assisted treatment of patients undergoing IVF/ICSI-ET

XIONG Ping-an<sup>1a</sup>, LUO Xiao-yu<sup>1b</sup>, YANG Liu<sup>2</sup>, LU Ying<sup>3</sup>, HUANG Run-qiang<sup>1a</sup>, ZHANG Zhi-jun<sup>1a\*</sup>

(1. a. Gynecology and Obstetrics Reproductive Medicine Center; b. Department of Oncology, Taihe Hospital of Shiyan City, Hubei Shiyan 442000, China; 2. Reproductive Medicine Center, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Laohekou Maternity and Child Health Hospital, Hubei Laohekou 441800, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the influences of triptorelin and leuporelin-assisted therapy in super-long scheme on the down-regulation effects and pregnancy outcome of patients undergoing IVF/ICSI-ET. **Methods:** Patients undergoing IVF/ICSI-ET were chosen in the period from May 2014 to May 2017 in our hospital and randomly divided into control group with triptorelin and observation group with leuporelin for super-long scheme; and the levels of E<sub>2</sub>, FSH and LH after 30 d of down-regulation, Gn start time, formation rate of early LH peak, cetrotide addition rate, Gn days, Gn total dose, endometrial thickness in HCG day, number of oocytes, available embryos and implantation embryos, embryos implantation rate, clin-

[收稿日期] 2019-02-15

[作者简介] 熊平安, 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 子宫内膜异位症及辅助生殖技术; Tel: 13581364048; E-mail: 305177020@qq.com

[通信作者] \* 张志军, 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 子宫内膜异位症及辅助生殖技术; Tel: 15872730226; E-mail: zhangzhijun@taihehospital.com

ical pregnancy rate and early abortion ratio, cycle cancellation rate and incidence of mild and severe ovarian hyper stimulation syndrome in the two groups were compared. **Results:** The levels of  $E_2$  and FSH after 30 d of down-regulation in the observation group were significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The Gn start time, formation rate of early LH peak and cetrotide addition rate of the observation group were significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The embryos implantation rate of the observation group was significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels of LH, Gn days, Gn total dose, endometrial thickness in HCG day, number of oocytes, available embryos and implantation embryos, clinical pregnancy rate, early abortion ratio, cycle cancellation rate and incidence of mild and severe ovarian hyper stimulation syndrome after 30 d of down-regulation between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with triptorelin, leuprorelin-assisted therapy in super-long scheme can efficiently improve the lowering regulation effects and raise the embryo implantation rate in patients undergoing IVF/ICSI-ET.

**【Key words】** triptorelin; leuprorelin; IVF/ICSI-ET; lowering regulation; pregnancy outcome

体外受精/卵泡浆内单精子注射-胚胎移植 (in vitro fertilization/intrafollicular sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET) 是目前临床治疗不孕不育的重要方法之一, 20 世纪 80 年代国外学者首次将促性腺激素释放激素- $\alpha$  (gonadotropin-releasing hormone- $\alpha$ , GnRH- $\alpha$ ) 用于垂体降调节干预, 以促进卵泡同步发育, 降低周期取消率<sup>[1]</sup>; 同时还可有效避免促排卵过程中内源性促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 峰, 提高卵子和胚胎质量<sup>[2]</sup>。目前临床中应用 GnRH- $\alpha$  种类较多, 如曲普瑞林、亮丙瑞林、戈舍瑞林等, 其中以曲普瑞林最为常见<sup>[3]</sup>; 近年来亮丙瑞林以其价格低廉、效果良好等优势逐渐被应用于 IVF/ICSI-ET 促排卵干预<sup>[4]</sup>, 但其相较于曲普瑞林能否获得相近或更佳临床受益尚无明确定论。本研究回顾性研究旨在探讨超长方案中曲普瑞林和亮丙瑞林应用对行 IVF/ICSI-ET 助孕患者降调节效果及妊娠结局的影响, 旨在为更佳辅助药物方案选择积累更多循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取十堰市太和医院 2014 年 5 月至 2017 年 5 月收治的 280 例 IVF/ICSI-ET 患者为研究对象, 以随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各 140 例; 纳入标准: ①符合 IVF/ICSI-ET 干预指征<sup>[5]</sup>; ②35 岁及以下; ③基础 FSH 水平  $< 10 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ; ④基础  $E_2$  水平  $< 80 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 排除标准: ①输卵管积水; ②严重内分泌系统疾病; ③双方染色体异常; ④女方生殖系统异常; ⑤子宫疾病; ⑥既往子宫或卵巢手术史; ⑦临床资料不全。本方案经伦理委员会批准, 且患者及家属知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 以随机数字表法分为对照组和观察组, 各 140 例。

**1.2.2 治疗方法** 全部患者均在月经第 2~3 天给予 GnRH 类似物注射; 其中对照组患者采用曲普瑞林  $3.75 \text{ mg}$  肌肉注射, 观察组患者则采用亮丙瑞林  $3.75 \text{ mg}$  皮下注射; 用药 30 d 后检测血清激素水平和超声观察卵泡发育情况; 待卵泡生成激素 (follicle stimulating hormone, FSH)  $\geq 3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  且窦卵泡直径  $> 0.5 \text{ cm}$  启动超促排卵; 根据年龄、BMI、基础窦卵泡数及 FSH 水平给予促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 注射, 总剂量  $75 \sim 25 \text{ U}$ ; 用药 5 d 后每日监测卵泡直径和、后雌二醇 (estradiol,  $E_2$ ) 及 LH 水平对 Gn 用量进行调整; 如  $\text{LH} \geq 7 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  则给予醋酸西曲瑞克  $0.25 \text{ mg}$  以预防内源性 LH 峰形成; 超声观察 2 个及以上卵泡直径  $> 18 \text{ mm}$  且 50% 主导卵泡直径超过  $16 \text{ mm}$  则停用 Gn; 当晚注射人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG)  $250 \mu\text{g}$  并在  $36 \sim 38 \text{ h}$  后超声引导下取卵, 完成 IVF 和 ICSI 授精; 胚胎在体外培养 72 h 后选取优质胚胎 1~2 枚进行移植。

**1.2.3 观察指标**<sup>[6]</sup> 降调节 30 d 后检测  $E_2$ 、FSH 及 LH 水平; Gn 启动时间; 记录患者早发性 LH 峰形成和醋酸西曲瑞克添加例数; 以 Gn 给药后血清 LH 水平  $\geq 5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  作为早发性 LH 峰形成判定标准; 记录患者 Gn 天数和总量、获卵数、可利用胚胎数及移植胚胎数、胚胎种植、临床妊娠、早期流产及周期取消例数; 以移植后第 28 天超声确认宫腔内存在孕囊作为临床妊娠判定标准<sup>[5]</sup>; 记录患者中重度卵巢过度刺激综合征发生例数, 以合并体重

增加、腹部不适、卵巢直径  $>5$  cm, 肝功能损伤及胆汁淤积为判定标准, 计算百分比 (%)。

### 1.3 统计分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行分析, 其中计量资料采用  $t$  检验, 以  $(\bar{x} \pm s)$  表示; 计数资料采用  $\chi^2$  检验和秩和检验, 以百分比 (%) 表示, 检验水平为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者垂体降调节效果比较

观察组患者降调节 30 d 后  $E_2$  和 FSH 显著高于对照组 ( $P<0.05$ ); 观察组患者 Gn 启动时间、早发性 LH 峰形成率及注射用醋酸西曲瑞克添加率均显著少于对照组 ( $P<0.05$ ); 2 组患者降调节 30 d 后 LH 水平比较差异不显著 ( $P>0.05$ ); 对照组患者 Gn 天数和总量分别为  $(11.96 \pm 1.84)$  d、 $(2179.13 \pm 341.48)$  U; 观察组患者 Gn 天数和总量分别为  $(11.70 \pm 1.79)$  d、 $(2194.81 \pm 347.95)$  U; 2 组患者 Gn 天数和总量比较差异不显著 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 2 组患者促排卵效果情况比较

对照组患者 HCG 子宫内膜厚度、获卵数、可利用胚胎数及移植胚胎数分别为  $(11.24 \pm 2.45)$  mm、 $(14.79 \pm 5.73)$  个、 $(3.78 \pm 1.02)$  个、 $(1.90 \pm 0.40)$  个; 观察组患者 HCG 子宫内膜厚度、获卵数、可利用胚胎数及移植胚胎数分别为  $(11.06 \pm 2.41)$  mm、 $(14.55 \pm 5.68)$  个、 $(3.86 \pm 1.05)$  个、 $(1.83 \pm 0.37)$  个; 2 组患者 HCG 子宫内膜厚度、获卵数、可利用胚胎数及移植胚胎数比较差异均不显著 ( $P>0.05$ )。

### 2.3 2 组患者妊娠结局比较

观察组患者胚胎种植率显著高于对照组 ( $P<0.05$ ); 2 组患者临床妊娠率、早期流产率及周期取消率比较差异不显著 ( $P>0.05$ ), 见表 2。

### 2.4 2 组患者中重度卵巢过度刺激综合征发生率情况比较

对照组和观察组中重度卵巢过度刺激综合征发生率分别为 1.43% (2/140)、2.86% (4/140); 2 组患者中重度卵巢过度刺激综合征发生率比较差异不显著 ( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

目前世界范围内 IVF/ICSI-ET 助孕治疗过程中黄体中期垂体降调节方案仍以 GnRH- $\alpha$  为主; 已有研究显示, 正常育龄期妇女在早卵泡期或黄体中期给予曲普瑞林 3.75 mg 单次注射后在 14 d 内达到完全激素抑制效果, 3~4 周后 FSH 水平和 7~8 周后  $E_2$  水平均逐渐上升, 但对于 LH 水平抑制效应可达 8 周以上<sup>[7]</sup>。根据以上研究结果临床常规采用早卵泡期超长方案促排卵, 即通过单次注射 GnRH- $\alpha$  实现垂体降调节, 在 FSH 水平恢复后开始启动超促排卵方案, 在改善促排卵效果同时还有助于抑制内源性 LH 峰形成<sup>[8]</sup>; 此外单次给药还能够避免多次注射短效 GnRH- $\alpha$  带来的困扰, 在节约患者用药时间和治疗费用方面具有优势<sup>[9]</sup>。

亮丙瑞林与曲普瑞林在结构上存在差异, 即以右旋亮氨酸取代天然 GnRH 上左旋甘氨酸, 并同时去除第 10 位甘氨酸形成水溶性封闭多肽; 2 种 GnRH- $\alpha$  制剂主要通过作用于下丘脑-垂体使其进入不应期, 降低睾丸或卵巢促性腺激素释放量, 从而达到良好垂体降调节作用<sup>[10]</sup>。因分子结构存在差异, 亮丙瑞林和曲普瑞林对垂体 FSH、LH 等抑制效果亦存在不同; 但目前有关亮丙瑞林用于垂体降调节干预研究仍相对较少。有报道<sup>[11]</sup>显示, 亮丙瑞林单次给药 (3.75 mg) 3 周后血清 FSH、LH 及  $E_2$  水平均高于曲普瑞林, 而 6 周后尽管 FSH 和  $E_2$  水平仍较高, 但 LH 水平基本一致。本次研究结果中, 观察组患者降调节 30 d 后  $E_2$  和 FSH 均显著高于对照组 ( $P$  均  $<0.05$ ), 与前人报道结果相符。

表 1 2 组患者垂体降调节效果比较

组别	降调节 30 d 后激素水平 ( $\bar{x} \pm s$ )			Gn 启动时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	早发性 LH 峰 形成率 [ $n(\%)$ ]	注射用醋酸西曲瑞 克添加率 [ $n(\%)$ ]
	$E_2$ (ng · L <sup>-1</sup> )	FSH (U · L <sup>-1</sup> )	LH (U · L <sup>-1</sup> )			
对照组 ( $n=140$ )	$8.31 \pm 1.47$	$2.41 \pm 0.43$	$0.81 \pm 0.11$	$35.58 \pm 5.09$	7(10.00)	4(5.72)
观察组 ( $n=140$ )	$10.17 \pm 1.89^{\Delta}$	$2.92 \pm 0.60^{\Delta}$	$0.84 \pm 0.13$	$33.03 \pm 4.52^{\Delta}$	1(1.43) <sup><math>\Delta</math></sup>	0(0.00) <sup><math>\Delta</math></sup>

注:  $\Delta$  与对照组比较差异显著,  $P<0.05$

表2 2组患者妊娠结局比较[n(%)]

组别	胚胎 种植率	临床 妊娠率	早期 流产率	周期 取消率
对照组(n=140)	36(51.43)	46(65.71)	3(4.29)	17(24.29)
观察组(n=140)	44(62.86) <sup>△</sup>	49(70.00)	2(2.86)	15(21.43)

注:△与对照组比较差异显著,  $P < 0.05$

本研究中观察组患者 Gn 启动时间、早发性 LH 峰形成率及注射用醋酸西曲瑞克添加率均显著低于对照组 (均  $P < 0.05$ ), 表明曲普瑞林应用有助于缩短行 IVF/ICSI-ET 助孕患者 Gn 启动时间、预防及发性 LH 峰形成及降低治疗过程中注射用醋酸西曲瑞克添加比例; 已有研究<sup>[12]</sup>显示, 曲普瑞林对于垂体抑制作用较亮丙瑞林更强, FSH 分泌水平更低, 这可能是导致观察组患者 Gn 启动时间更短的关键原因, 而抑制效应变为温和的亮丙瑞林可能更适合卵泡超长周期方案。但 2 组患者 Gn 天数和总量比较差异均不显著 ( $P > 0.05$ ), 与前人报道结果不符, 其原因可能与入选患者年龄较大、激素水平较低等有关。

此外, 本研究中 2 组患者 HCG 日子宫内膜厚度、获卵数、可利用胚胎数、移植胚胎数、临床妊娠率、早期流产率及周期取消率比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 且观察组患者胚胎种植率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 提示行 IVF/ICSI-ET 助孕患者超长周期中应用曲普瑞林和亮丙瑞林治疗总体促排卵效果和妊娠结局较为接近; 但亮丙瑞林给药后可提高胚胎种植率, 这可能与对于卵巢刺激效应更为温和有关。此外 2 组患者中重度卵巢过度刺激综合征发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 则进一步证实亮丙瑞林降调节后尽管血清  $E_2$  水平较曲普瑞林更高, 但未诱发明显多卵泡现象, 安全性值得认可, 符合既往研究结论<sup>[13]</sup>。

综上所述, 超长方案中亮丙瑞林用于行 IVF/ICSI-ET 助孕患者可有效改善降调节效果, 提高胚胎种植率, 价值优于曲普瑞林。但鉴于纳入样本量少、随访时间短及单中心设计等因素制约, 所得结论仍有待于更进一步的研究。

## 【参考文献】

- [1] Elassar A, Nulsen J, Engmann L, et al. Estradiol and antagonist pretreatment prior to microdose leuprolide in in vitro fertilization, does it improve IVF outcomes in poor responders as compared to oral contraceptive pill[J]. J Reproductive Med, 2015, 60(5/6):199-205.
- [2] Veronica S, Luca P, Giorgia R, et al. A comprehensive analysis of body mass index effect on in vitro fertilization outcomes[J]. Nutrients, 2016, 8(3):109-115.
- [3] Lin J M, Yue L I, Wang Z M, et al. Comparison of effect of two different GnRH agonists in IVF-ET[J]. J Reprod Med, 2016, 33(4):112-117.
- [4] Gunnala V, Melnick A, Irani M, et al. Sliding scale HCG trigger yields equivalent pregnancy outcomes and reduces ovarian hyperstimulation syndrome: Analysis of 10,427 IVF-ICSI cycles [J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0176019.
- [5] 谢幸. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2013: 64-75.
- [6] 刘见桥. 生殖生物学与生殖医学进展[M]. 北京: 科学出版社, 2014:112-113.
- [7] Szmidt N A K, Bhattacharya S, Maheshwari A. Does poor ovarian response to gonadotrophins predict early menopause? A retrospective cohort study with minimum of 10-year follow-up [J]. Human Fertility, 2016, 19(3):212-219.
- [8] He Q H, Wang L, Liang L L, et al. Clinical outcomes of frozen-thawed single blastocyst transfer in patients requiring whole embryo freezing[J]. Syst Biol Reprod Med, 2016, 62(2):133-138.
- [9] Tatsuya H, Hitoshi U, Taku K, et al. Intrauterine embryo transfer with canine embryos cryopreserved by the slow freezing and the Cryotop method [J]. J Veteri Med Sci, 2016, 78(7):1137-1143.
- [10] He Z, Ma Y, Li L, et al. Osteopontin and integrin  $\alpha\beta3$  expression during the implantation window in IVF patients with elevated serum progesterone and oestradiol level[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016, 76(6):709-717.
- [11] Youssef M A, Van W M, Al-Inany H, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial[J]. Human Reprod, 2017, 32(1):112-118.
- [12] Huang C, Meng Y, Qian Y, et al. Application of mild ovarian stimulation with clomiphene citrate and low-dose gonadotropin in IVF/ICSI cycles [J]. J Reprod Med, 2017, 20(9):104-111.
- [13] Neumann K, Griesinger G. Follicular flushing in patients with poor ovarian response: a systematic review and meta-analysis [J]. Reprod Biomed Online, 2017, 33(1):107-113.

(本文编辑:盛伟)