

· 药物与临床 ·

# 4 种曲普瑞林给药方案在体外受精控制性超排卵中的效果比较

饶 芸, 章汉旺, 朱桂金, 靳 镭, 李 舟, 刘 群

(华中科技大学同济医学院附属同济医院生殖中心, 武汉 430030)

**[摘要]** **目的** 比较3种早期停用曲普瑞林方案与改良的曲普瑞林长方案在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)和卵母细胞单精子显微注射(ICSI)中的效果。**方法** 回顾性分析1 164例行IVF-ET/ICSI患者的病历资料,按停用曲普瑞林的时间分为4组,均自上次月经第21天开始,A组皮下注射曲普瑞林0.1 mg, qod,至注射促性腺激素(Gn)日止;B组给予曲普瑞林0.1 mg 皮下注射,qod,用至注射Gn后第4天;C组给予曲普瑞林0.1 mg 皮下注射,qod,超过Gn第4天而不到注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日;D组给予曲普瑞林0.1 mg 皮下注射,qod,用至注射HCG日(改良长方案)。比较4组Gn用药时间、内源性LH峰发生率、生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、OHSS发生率、受精率、卵裂率、M<sub>2</sub>卵母细胞率及ET评分等。**结果** 各组Gn用药时间、内源性LH峰发生率、生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、OHSS发生率均差异无显著性(均 $P>0.05$ )。A组受精率、卵裂率、M<sub>2</sub>卵母细胞率及ET评分均低于B、C组(均 $P<0.05$ )。**结论** 早期停用曲普瑞林方案能达到与改良长方案同样的降调效果,且曲普瑞林用量减少。行IVF-ET/ICSI的患者于给予Gn第4天后停用曲普瑞林效果较佳。

**[关键词]** 曲普瑞林;体外受精-胚胎移植;促性腺激素释放激素激动药;控制性超排卵

**[中图分类号]** R984;R394 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2006)05-0428-03

## Comparison of Effects of 4 Triptorelin Protocols in COH

RAO Yun, ZHANG Han-wang, ZHU Gui-jin, JIN Lei, LI Zhou, LIU Qun (*Reproduction Center, Tongji Hospital Affiliated with the Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China*)

**ABSTRACT Objective** To compare the efficacy of 3 early cessation protocols with the modified long protocol of triptorelin in IVF-ET and ICSI. **Methods** A total of 1 164 IVF-ET/ICSI cases was divided into 4 groups with different cessation protocols. Group A: 0.1 mg triptorelin S. C every other day starting in midluteal phase of the prior menstrual cycle (day 21), stopping triptorelin on the day of gonadotropin(Gn) injection; group B: continued triptorelin up to and including day 4 of Gn administration; group C: continued triptorelin over day 4 of Gn administration but not including the day of hCG injection; group D: continued triptorelin up to and including the day of HCG injection (modified long protocol). The outcomes of 4 triptorelin protocols in induced ovulation for IVF was evaluated. **Results** There were no significant differences in the duration of Gn administration, incidence of endogenous LH surge, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, early abortion rate, and incidence of OHSS( $P>0.05$ ). The fertilization rate, cleavage rate, metaphase II oocytes rate, and ET score in group A were lower than those of the patients in group B and C ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Early cessation protocols provide down-regulation effects similar to modified long protocol and reduce the total number of triptorelin ampoules. The better effect occurs when triptorelin continues up to day 4 of Gn administration.

**KEY WORDS** Triptorelin; IVF-ET; GnRH<sub>a</sub>; COH

促性腺激素释放激素激动药(GnRHa)是体外受精(IVF)手术中常与促性腺激素(Gn)联合使用的诱导排卵的辅助用药,但各生殖中心使用药物的种类、剂型、方案和剂量均不相同。笔者将同济医院生殖中心2002年12月~2005年5月所采用的3种早期停用曲

普瑞林方案和改良长方案共1 164例患者的病历资料进行回顾性分析,比较了不同方案对控制性超排卵的疗效,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 入选患者均为在同济医院生殖中心行IVF-ET和卵母细胞单精子显微注射(ICSI)的不孕患者,共1 164例,共进行了1 164个治疗周期,患者年龄20~38岁,不孕时间1~17 a,体重指数(BMI)均 $<32\text{ kg}\cdot(\text{m}^2)^{-1}$ ,月经第3天卵泡刺激素( $d_3\text{FSH}$ ) $<12\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,既往均无超排卵史,明显卵巢早衰者除外。结

**[收稿日期]** 2005-10-17 **[修回日期]** 2005-12-09

**[作者简介]** 饶芸(1981-),女,江西临川人,在读硕士,研究方向:生殖内分泌。E-mail:raoyun311@163.com。

**[通讯作者]** 章汉旺,男,副教授,硕士生导师。电话:(0)13349835895。

果 IVF 883 例, ICSI 281 例; 原发不孕 540 例, 继发不孕 624 例。按停用曲普瑞林的时间分为 A、B、C、D 4 组,

各组年龄、不孕年限、BMI、d<sub>3</sub>FSH 的情况见表 1。

表 1 4 组患者的一般情况

组别	例数	平均年龄/岁	平均不孕时间/a	BMI/[kg·(m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	d <sub>3</sub> FSH/(U·L <sup>-1</sup> )
A 组	220	31.24 ± 3.74	5.98 ± 3.65	21.40 ± 2.80	6.56 ± 1.99
B 组	399	31.07 ± 3.41	5.74 ± 3.21	21.26 ± 2.54	6.49 ± 1.86
C 组	392	30.12 ± 3.25	5.06 ± 3.09	21.09 ± 2.59	6.31 ± 1.89
D 组	153	29.80 ± 3.15	4.92 ± 3.18	20.88 ± 2.36	6.04 ± 1.58

**1.2 治疗方法** 所有患者治疗前一周期均行阴道 B 超监测卵泡发育及排卵情况, 月经周期的第 21 天开始隔日一次皮下注射短效曲普瑞林(德国辉凌药业生产, 商品名: 达必佳, 进口药注册证号: X950290) 进行垂体降调节。4 组给药方案分别为: A 组隔日注射曲普瑞林 0.1 mg 至 Gn 注射日止; B 组曲普瑞林用至 Gn 注射第 4 天; C 组注射曲普瑞林超过 Gn 第 4 天而不到注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日; D 组(改良组): 曲普瑞林用至注射 HCG 日。月经来潮第 3 天测血清 LH、E<sub>2</sub>, 阴道 B 超测子宫内膜厚度, 当达到降调标准(LH < 5 U·L<sup>-1</sup>, E<sub>2</sub> < 50 pg·mL<sup>-1</sup>, B 超未见卵泡囊肿, 子宫内膜厚度 < 5 mm), 开始肌内注射基因重组卵泡刺激素(rhFSH, Gonol-F, 瑞士 Serono 公司生产)或人尿绝经期促性腺激素(HMG, 丽珠公司生产), 于月经开始后第 8 天开始 B 超监测, 根据卵泡大小调整用量, 当最大卵泡直径达 17 ~ 18 mm 时停用 Gn, 当晚 22:00 时肌内注射 HCG(商品名: Profasi, 瑞士 Serono 公司生产) 10 000 U, 36 h 后阴道超声指导下采卵, 根据具体情况行 IVF 或 ICSI, 取卵后 48 ~ 72 h 移植胚胎, 常规支持黄体, 移植后 14 d 测血 β-HCG 确定生化妊娠, 移植后 4 周 B 超显示孕囊诊断为临床妊娠。

**1.3 观察指标** 注射 HCG 日测子宫内膜厚度及血清 LH, 统计 LH 峰、曲普瑞林用量、Gn 用药天数、ET 评分、受精率、卵裂率、M<sub>2</sub> 卵母细胞率、生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、OHSS 发生率。

**1.4 统计学方法** 结果以( $\bar{x} \pm s$ )或百分率表示, 组间比较采用多因素(因素包括年龄、不孕年限、BMI、d<sub>3</sub>FSH)方差分析、SNK-q 检验, 率的比较采用卡方检验、卡方分割。

**2 结果**

**2.1 各组相关指标比较** 具体结果见表 2。由表 2 可知, 各组曲普瑞林用量有明显差异, 其中 A 组最少, D 组最多; 而 Gn 用药天数、HCG 日内膜厚度无明显差异; A、B、D 组各出现 LH 峰 1 例, C 组出现 2 例, 4 组 LH 峰发生率差异无显著性(均 P > 0.05)。

表 2 4 组临床观察指标

组别	曲普瑞林用量/支	Gn 时间/d	HCG 日内膜厚度/mm	LH 峰发生率/%
A 组	6 ± 1 <sup>*1*2*3</sup>	10.1 ± 1.5	10.7 ± 1.8	0.45
B 组	8 ± 1 <sup>*2*3*4</sup>	9.7 ± 1.6	10.9 ± 2.0	0.25
C 组	9 ± 1 <sup>*1*3*4</sup>	9.5 ± 1.8	10.9 ± 2.2	0.51
D 组	10 ± 1 <sup>*1*2*4</sup>	9.8 ± 1.5 <sup>*1</sup>	11.0 ± 2.1	0.65

与 B 组比较, <sup>\*1</sup>P < 0.05; 与 C 组比较 <sup>\*2</sup>P < 0.05; 与 D 组比较, <sup>\*3</sup>P < 0.05; 与 A 组比较, <sup>\*4</sup>P < 0.05

**2.2 各组实验室检查指标比较** B 组和 C 组的受精率、卵裂率、M<sub>2</sub> 卵母细胞率均显著大于 A 组和 D 组(均 P < 0.01), A 组 ET 评分明显小于其他 3 组(均 P < 0.01)。临床妊娠率 A 组最低, D 组最高, 但各组比较, 差异无显著性; 4 组生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、OHSS 发生率比较, 均差异无显著性。具体结果见表 3。

**3 讨论**

促性腺激素释放激素激动药 GnRHa 是在天然 GnRH 的基础上, 将第 6 位和第 10 位以不同的氨基酸和酰基取代原来的氨基酸结构后得到的, 其效能较天然 GnRH 强 100 倍, 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。如持续使用 7 ~ 8 d, 垂体细胞表面可结合 GnRH 受体减少, 对进一步的 GnRHa 刺激不敏感, 即

表 3 4 组实验室检查结果

组别	受精率	卵裂率	M <sub>2</sub> 卵母细胞率	ET 评分/分	生化妊娠率	临床妊娠率	早期流产率	OHSS 发生率
A 组	66.61 <sup>*1*2*3</sup>	65.87 <sup>*1*2</sup>	82.81 <sup>*1*2</sup>	20 ± 6 <sup>*1*2*3</sup>	42.36	38.79	14.46	2.27
B 组	74.12 <sup>*3*4</sup>	72.27 <sup>*3*4</sup>	85.44 <sup>*3*4</sup>	22 ± 6 <sup>*4</sup>	43.32	41.65	17.28	1.75
C 组	74.71 <sup>*3*4</sup>	72.54 <sup>*3*4</sup>	86.47 <sup>*3*4</sup>	23 ± 6 <sup>*4</sup>	45.41	42.89	18.67	4.59
D 组	69.71 <sup>*1*4</sup>	66.92 <sup>*1*2</sup>	82.08 <sup>*1*2</sup>	23 ± 6 <sup>*4</sup>	48.36	46.41	15.49	3.27

与 B 组比较, <sup>\*1</sup>P < 0.05; 与 C 组比较, <sup>\*2</sup>P < 0.05; 与 D 组比较, <sup>\*3</sup>P < 0.05; 与 A 组比较, <sup>\*4</sup>P < 0.05

降调节作用,使 Gn 分泌处于低水平。GnRHa 联合促性腺激素可以抑制内源性 LH 峰的产生,改善卵泡生长发育的同步化,防止卵泡过早黄素化,增加子宫内膜容受性,提高卵子质量,从而提高临床妊娠率,目前已广泛应用于 IVF-ET 中。Janssens 等<sup>[1]</sup>研究发现,未用 GnRHa 的对照组过早出现 LH 峰的发生率高达 23%。

GnRHa 长方案因其取消周期率低、卵子回收率高等优点已作为卵巢储备正常患者的常规治疗方案。此方案中 GnRHa 从黄体中期用至注射 HCG 日共 3~4 周。我院常用的 GnRHa 为曲普瑞林,有长效和短效两种制剂,短效曲普瑞林的标准剂量是每日 0.1 mg (1 支)。长方案的缺点是对垂体和下丘脑的抑制较彻底,从而增加了 Gn 用量及用药时间,增加了患者的经济负担。因此,人们已开始关注既能达到抑制垂体作用而又不过度抑制卵巢功能的 GnRHa 的最低有效剂量和最短使用时间。Janssens 等<sup>[1]</sup>还发现,曲普瑞林 0.1 与 0.05 mg · d<sup>-1</sup>相比,垂体的脱敏程度、获卵数、受精率、种植率、妊娠率比较,差异无显著性。文献[2,3]报道,1/3 剂量的长效曲普瑞林和 1/2 剂量的长效曲普瑞林在超促排卵治疗中有相同的治疗效果。文献[4]的研究结果表明,方案 D 即从月经第 21 天开始隔日皮下注射曲普瑞林 0.1 mg 直至注射 HCG 日,为短效曲普瑞林降调垂体的首选方案,其妊娠率和继续妊娠率高,且用药方便,称为改良的长方案。另有学者认为,停用 GnRHa 10~14 d 后内源性 LH 仍保持低水平<sup>[5,6]</sup>。Pantos 等<sup>[7]</sup>基于这个理论提出了另一种优化治疗方案,即在注射 Gn 日前停用 GnRH-a,能达到与传统长方案相同的治疗效果;且具有许多优点,如方便患者,降低费用,减少发育中卵泡暴露于 GnRHa 的时间,同时降调使 IVF 中心能在适当的时机开始注射 Gn,较短方案更具灵活性。后来的多项研究均证实,早停 GnRHa 能有效阻止 LH 峰的发生,降低卵巢反应不良者取消周期率,改善其 IVF 结局<sup>[8,9]</sup>。Simons 等<sup>[10]</sup>对卵巢储备正常患者进行的一项双盲随机对照研究也表明,注射 Gn 当天或注射 Gn 第 4 天停用曲普瑞林能与传统长方案同样有效地抑制内源性 LH 峰,且继续妊娠率、Gn 用药天数、OHSS 发生率、受精率、植入率与传统长方案比较差异无显著性。

笔者比较了 3 种早停方案与改良长方案,回顾性分析了本中心 1 164 个周期的结果,而且消除了年龄、不孕年限、BMI、d<sub>3</sub>FSH 的影响,结果表明早停方案组曲普瑞林用量显著少于改良长方案组,且能达到与之相

同的降调效果,有效抑制了内源性 LH 峰;其临床妊娠率略低于改良长方案组,但差异无显著性;B、C 组受精率、卵裂率、M<sub>2</sub> 卵母细胞率、ET 评分均高于 A 组,Gn 第 4 天后停用曲普瑞林是可取的降调方案。

#### [参考文献]

- [1] Janssens R M, Lambalk C B, Vermeiden J P, *et al.* Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(11): 2333-2340.
- [2] 赵晓明, 陈珠萍, 林其德. 标准剂量和半量缓释型曲普瑞林在体外受精-胚胎移植中治疗效果的比较 [J]. *生殖与避孕*, 2002, 22(4): 243-245.
- [3] 任海芹, 李伟, 孙淑杰, 等. 不同剂量长效曲普瑞林在体外受精-胚胎移植中的治疗效果观察 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2004, 20(1): 57-58.
- [4] 朱桂金, 靳镭, 李豫峰. 4 种短效曲普瑞林降调节方案诱发排卵效果比较 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2005, 21(4): 209-211.
- [5] Donderwinkel P F, Schoot D C, Pache T D, *et al.* Luteal function following ovulation induction in polycystic ovary syndrome patients using exogenous gonadotrophins in combination with a gonadotrophin-releasing hormone agonist [J]. *Hum Reprod*, 1993, 8(12): 2027-2032.
- [6] Sungurtekin U, Jansen R P. Profound luteinizing hormone suppression after stopping the gonadotropin-releasing hormone-agonist leuprolide acetate [J]. *Fertil Steril*, 1995, 63(3): 663-665.
- [7] Pantos K, Meimeth D T, Vaxevanoglou T, *et al.* Prospective study of a modified gonadotropin-releasing hormone agonist long protocol in an in vitro fertilization program [J]. *Fertil Steril*, 1994, 61(4): 709-713.
- [8] Garcia V J, Isaza V, Requena A, *et al.* High doses of gonadotrophins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(11): 2292-2296.
- [9] Wang P T, Lee R K, Su J T, *et al.* Cessation of low-dose gonadotropin releasing hormone agonist therapy followed by high-dose gonadotropin stimulation yields a favorable ovarian response in poor responders [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2002, 19(1): 1-6.
- [10] Simons A H, Roelofs H J, Schmoutziguer A P, *et al.* Early cessation of triptorelin in in vitro fertilization: a double-blind, randomized study [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(4): 889-896.