

不同小剂量长效达菲林 在体外受精-胚胎移植中的临床应用效果分析

张帆, 韦继红, 唐永梅

(柳州市妇幼保健院生殖中心, 广西 柳州 545001)

【摘要】 目的 探讨不同小剂量长效促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α , 达菲林)在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中的临床效果及对IVF-ET结局的影响。方法 回顾性分析170个IVF治疗周期,根据黄体中期使用的GnRH- α 剂量不同分为3组:A组达菲林用量1.0 mg (43例),B组达菲林用量1.1~1.2 mg (74例),C组达菲林用量1.3~1.5 mg (53例),比较临床效果和IVF-ET治疗结局。结果 三组降调节时间、Gn用药天数、受精率、优胚率、妊娠率、种植率、早期流产率、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),Gn用量C组高于A组,获卵数A组最低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在长方案中应用1.0~1.5 mg达菲林可获得相似的妊娠结局,1.0 mg达菲林可达到有效的降调节效果且减少Gn用量,是更好的选择。

【关键词】 体外受精-胚胎移植;促性腺激素释放激素激动剂;降调节;达菲林

【中图分类号】 R977.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)21-3158-03

Clinical effects of different low-dose depot Diphereline in *in vitro* fertilization and embryo transfer. ZHANG Fan, WEI Ji-hong, TANG Yong-mei. Reproductive Medicine Center, Liuzhou Women and Children Hospital, Liuzhou 545001, Guangxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the influence and clinical effects of the low-dose depot Diphereline in the long protocol of controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** A retrospective analysis was performed on a total of 170 IVF-ET cycles. According to the doses of GnRH- α used at mid-luteal phase, the patients were divided into three groups: group A (1.0 mg, a total of 43 cycles), group B (1.1~1.2 mg, a total of 74 cycles) and group C (1.3~1.5 mg, a total of 53 cycles). The clinical effects of controlled ovarian stimulation and IVF-ET outcomes were compared. **Results** There was no significant difference in the duration of pituitary down-regulation, the days of Gn therapy, fertilization rate and high quality embryo rate. No significant difference was observed in pregnancy rate, implantation rate, early abortion rate and the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome among the three groups ($P>0.05$). The dosage of Gn therapy were greater in group C than in group A, and the number of oocytes retrieved in group A were the least among the three groups ($P<0.05$). **Conclusion** Almost the same pregnancy outcomes can be obtained when using 1.0~1.5 mg of depot Diphereline in the long protocol of controlled ovarian stimulation. Successful pituitary down-regulation can be obtained using 1.0 mg of depot Diphereline, with low dosage of Gn therapy.

【Key words】 *In vitro* fertilization and embryo transfer; Gonadotropin-releasing hormone agonist; Down-regulation; Diphereline

目前应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α)联合促性腺激素(Gn)进行控制性超排卵(COH)已是体外受精(IVF)治疗中的常规方案,GnRH- α 的长效缓释剂仅需单次给药即可达到垂体降调节效果,应用方便,易于被患者接受,但长效制剂易造成垂体过度抑制而增加Gn的用量,寻求一个既能达到垂体降调节目的又不引起过度抑制的理想剂量是大家的共同目

标,有报道单次使用0.8 mg长效达菲林即能达到有效的降调节效果^[1]。我中心长方案使用长效GnRH- α (达菲林)最小剂量为1.0 mg,现回顾性分析170个IVF周期使用不同小剂量达菲林降调节的效果,探讨GnRH- α 的合适剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对2011年5~9月在本中心行体

外受精/卵细胞内单精子显微注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)的 170 个治疗周期进行回顾性分析,均采用黄体中期长方案,患者年龄 <40 岁,窦卵泡 ≥ 8 个[排除多囊卵巢综合征(PCOS)患者],不孕原因为输卵管因素、男方因素、子宫内膜异位症及不明原因不孕,按使用长效 GnRH- α (达菲林,益普生公司)的剂量分为三组:A 组 1.0 mg (43 例),B 组 1.1~1.2 mg (74 例),C 组 1.3~1.5 mg (53 例)。

1.2 方法 于排卵后一周左右单次注射长效达菲林 1.0~1.5 mg, 14 d 后查血雌激素(E_2)、促滤泡成熟激素(FSH)、黄体生长激素(LH)及 B 超,达到降调节标准后($E_2 < 30$ pg/ml, FSH、LH < 5 mIU/ml, B 超监测无直径 > 10 mm 卵泡)给予促性腺激素(Gn)促排卵:果纳芬(瑞士雪兰诺)或 HMG (中国丽珠)150~300 U/d,对于垂体过度抑制者($E_2 < 10$ pg/ml, LH < 1 mIU/ml, B 超卵泡直径 < 4 mm)则延后 Gn 启动时间,待垂体功能有复苏趋势, E_2 、LH 开始上升时再启动 Gn,根据卵泡生长情况调整 Gn 用量,当有 2 个主导卵泡直径 ≥ 18 mm 时,给予 HCG 4 000~5 000 U 肌注,36 h 后取卵,体外受精 2~3 d 后行胚胎移植,每个周期移植 1~3 个胚胎,移植后予黄体酮 60 mg/d 肌注黄体支持,移植后 14 d 查尿 HCG (+),血 β -HCG ≥ 25 mIU/ml 者为生化妊娠,移植后 35 d 子宫内见孕囊者为临床妊娠(包括异位妊娠)。

1.3 监测指标 降调节时间、Gn 用量及用药天数、HCG 日子宫内膜厚度、获卵数、优胚率、妊娠率、种植率、早期流产率、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率等。

1.4 统计学方法 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,组间行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般资料 年龄、不孕年限、窦卵泡数、基础 FSH 差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组(n=43)	B 组(n=74)	C 组(n=53)
年龄(岁)	32.7 \pm 3.5	32.8 \pm 3.3	32.7 \pm 4.4
不孕年限(年)	4.3 \pm 3.4	4.3 \pm 2.9	4.4 \pm 3.2
窦卵泡数(个)	10.6 \pm 3.4	10.5 \pm 3.2	11.1 \pm 3.6
基础 FSH (mIU/ml)	7.0 \pm 2.2	7.2 \pm 1.9	7.1 \pm 1.8

注:三组间行两两比较, P 均 > 0.05 。

2.2 三组控制性促排卵及 IVF-ET 结果 GnRH- α 降调节时间、Gn 用药天数、HCG 日子宫内膜厚度、受

精率、优胚率、移植胚胎数、妊娠率、种植率、宫外孕率、早期流产率、OHSS 发生率差异也无统计学意义($P > 0.05$),Gn 用量 C 组高于 A 组,获卵数 A 组低于 B、C 两组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 三组间控制性促排卵及 IVF-ET 结果比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组(n=43)	B 组(n=74)	C 组(n=53)
降调节时间(d)	21.8 \pm 5.2	22.1 \pm 6.3	21.1 \pm 4.7
Gn 总量(支)	23.9 \pm 7.5	25.4 \pm 5.6	27.1 \pm 5.9 ^a
Gn 天数(d)	12.4 \pm 1.5	12.2 \pm 1.5	12.8 \pm 2.3
HCG 日内膜(cm)	13.1 \pm 2.3	13.1 \pm 2.6	13.0 \pm 2.1
获卵数(个)	10.0 \pm 5.0 ^b	12.8 \pm 4.7	13.1 \pm 4.5
受精率(%)	80.5 \pm 21.6	80.3 \pm 19.9	79.0 \pm 19.0
优胚率(%)	49.4 \pm 29.5	40.1 \pm 27.6	38.0 \pm 28.0
移植胚胎数(个)	2.2 \pm 0.5	2.3 \pm 0.4	2.2 \pm 0.6
临床妊娠率(%)	60.5 (26/43)	55.4 (41/74)	66.0 (35/53)
种植率(%)	46.3 (38/82)	39.4 (61/155)	45.3 (48/106)
宫外孕率(%)	0 (0/26)	2.4 (1/41)	8.6 (3/35)
早期流产率(%)	7.7 (2/26)	4.9 (2/41)	11.4 (4/35)
OHSS 发生率(%)	4.7 (2/43)	9.5 (7/74)	7.5 (4/53)

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$,与 B、C 组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

在 IVF-ET 中使用 GnRH- α 的作用机制是获得药物性的垂体去势,达到垂体降调节,从而在 COH 过程中有效的防止早发促黄体生成素(LH)峰的出现,减少周期取消率,可增加卵泡的募集,增加获卵数和优质胚胎数,从而提高妊娠率。GnRH- α 分为长效制剂(3.75 mg/支)和短效制剂(0.1 mg/支)两种类型,短效 GnRH- α 在临床中可灵活应用,根据患者的具体情况选择用药剂量,但需每日给药,应用不方便;长效 GnRH- α 仅需单次给药,应用方便,但有可能对卵巢造成过度抑制,使 Gn 使用时间及其剂量增大,加重患者负担,有研究表明在卵泡早、中期 LH 过度抑制(< 0.5 IU/L 或 < 1.0 IU/L)时,有可能影响卵泡的正常激素代谢而使卵泡液雌二醇水平下降,卵泡期延长,获卵数、受精率及可冷冻胚胎率下降^[2], LH 的过度抑制还会使子宫内膜的雌孕激素受体表达改变而影响胚胎着床,因此,选择一个既能避免早发 LH 峰,又能达到有效垂体降调节效果的合适剂量至关重要。

2004 年 Dal Prato 等^[3]研究证实了 GnRH- α 由全量减至半量后,垂体抑制轻,使用 Gn 的数量减少,获卵数、受精数、胚胎数及可冷冻胚胎数增加,优质胚胎率和累积妊娠率更高。2006 年国内胡咏华等^[4]研究发现使用 2 mg 长效抑那通能获得与全量(3.75 mg)相同的治疗效果。李子等^[5]对 100 例患者行单盲的前瞻性随机对照研究发现,1.25 mg 长效曲普瑞林在长方案中

可达到有效的垂体降调节效果。2008 年叶贵丹等^[6]报道使用 1 mg 长效曲普瑞林与 1.25 mg 和 1.125 mg 比较,具有相同的治疗效果,能获得较为理想的妊娠结局。近年亦有长效 GnRH- α 减至 0.8 mg 也能获得有效垂体降调节效果的报道^[1]。但 2010 年周红等^[7]研究发现,与使用 1.25 mg 长效 GnRH- α 比较,0.94 mg 的长效 GnRH- α 对大部分患者可达到垂体降调节,但使正常受精率降低,差异有统计学意义,建议对于卵巢正常反应的人群,使用 1.25 mg 剂量的效果更好,所以对于 GnRH- α 合适的更小剂量还有待进一步研究。本研究选择的对象也均为卵巢正常反应者,根据我们西南地区人群体型偏瘦,体表面积小的特点,将长效 GnRH- α (长效达菲林)的剂量减至 1.0~1.5 mg,结果发现三组患者垂体降调节时间、Gn 用药天数、受精率、优胚率、妊娠率、种植率、早期流产率、OHSS 发生率差异无统计学意义($P>0.05$),且无一例患者出现早发 LH 峰,说明在长方案中应用 1.0 mg 长效达菲林即能达到满意的垂体降调节效果,这样在治疗周期中可 2~3 例一起分享一支药,降低治疗费用,更易被患者接受。

本研究中 C 组 Gn 总量 $[(27.1\pm 5.9)$ 支]与 A 组 $[(23.9\pm 7.5)$ 支]相比,剂量明显增加,差异有统计学意义,说明更小剂量的 GnRH- α (1.0 mg) 垂体抑制程度较轻,卵巢对 Gn 的反应更敏感,所以 Gn 用量减少,同时获卵数 A 组最低(仍属正常卵巢反应的范围),与 B、C 两组比较差异有统计学意义,可能与 GnRH- α 减量后募集卵泡的作用降低有关,对于卵巢储备功能正常的患者,更有利于达到温和卵巢刺激的目的,预防 OHSS 的发生,本研究中 A 组 OHSS 的发生率较 B、C 组分别降低 4.8% 及 2.8%;另外随着 GnRH- α 剂量的减少,优质胚胎率有增高的趋势,虽差异无统计

学意义,也不影响临床妊娠率,但提示 GnRH- α 的进一步减量有可能改善卵子激素代谢,提高卵子质量及胚胎质量,使可冷冻胚胎数增加,有利于提高累积妊娠率。

总之,在达到同样治疗效果的前提下,应尽量减少 GnRH- α 的用量,本资料显示对于卵巢正常反应者,在长方案治疗中使用 1.0~1.5 mg 的长效达菲林可获得相似的妊娠结局,1.0 mg 达菲林可达到有效的降调节效果且减少 Gn 用量,是更好的选择。对于长效 GnRH- α 是否还能减到更小剂量而不影响治疗效果,还有待扩大样本量,行前瞻性的进一步研究。

参考文献

- [1] 王 荣, 费小阳, 何建英, 等. 探讨单次注射促性腺激素释放激素激动剂 0.8 mg 降调节体外受精-胚胎移植的结局[J]. 生殖医学杂志, 2010, 19(6): 515-516.
- [2] 钟依平, 周灿权, 庄广伦, 等. 黄体生成素在控制性超排卵中的作用[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2003, 24(2): 164-167.
- [3] Dal Prato L, Borini A, Coticchio 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.
- [4] 胡咏华, 徐 键, 吴丽萍. 不同剂量长效抑那通在体外受精-胚胎移植中的治疗效果观察[J]. 浙江医学, 2006, 28(11): 892-895.
- [5] 李 予, 于丛一, 张清学, 等. 在 IVF 长方案中应用 1.25 mg 长效曲普瑞林[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2007, 28(3s): 63-66.
- [6] 叶贵丹, 谭晓珊, 胡雪梅, 等. 超促排卵长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.
- [7] 周 红, 张 波, 冯贵雪, 等. 小剂量长效 GnRH- α 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.

(收稿日期:2013-04-23)