

·临床研究·

不同拮抗剂在促性腺激素释放激素拮抗剂方案中的应用

夏婷婷, 万子晴, 陶林林, 林晓琪, 欧建平
(中山大学附属第三医院生殖医学中心, 广东广州 510630)

摘要:【目的】研究促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案中应用加尼瑞克1、加尼瑞克2与西曲瑞克抑制内源性黄体生成素(LH)峰的差异及对临床妊娠结局的影响。【方法】回顾性分析中山大学附属第三医院生殖医学中心2019年10月-2020年12月应用GnRH-ant方案行体外受精/卵胞质内单精子注射(IVF/ICSI)助孕患者共1434个周期,根据使用拮抗剂药物不同分为3组。1组:加尼瑞克1组(461周期),2组:加尼瑞克2组(741周期),3组:西曲瑞克组(232周期),分析比较3组患者基本资料、促排卵过程及临床妊娠结局。【结果】3组患者年龄、体质量指数、抗缪勒管激素等一般资料无差异;3组患者获卵数、扳机日LH>10 U/L所占比例、中重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率、成熟卵子数、新鲜胚胎移植临床妊娠率及活产率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。加尼瑞克1组早期流产率显著高于加尼瑞克2组(21.5% vs. 9.7%, $P < 0.05$)。【结论】3种拮抗剂在GnRH-ant方案中扳机日早发LH峰发生率、中重度OHSS发生率、临床妊娠率及活产率相似,但新鲜移植周期加尼瑞克1组早期流产率升高,其不良妊娠结局风险可能增加。

关键词:拮抗剂方案;加尼瑞克;西曲瑞克

中图分类号:R711.6

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2022)04-0645-08

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0416

Effects of Different Antagonists in Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist Cycles

XIA Ting-ting, WAN Zi-qing, TAO Lin-lin, LIN Xiao-qi, OU Jian-ping

(Center for Reproductive Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: OU Jian-ping; E-mail: oujp3@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To compare the effects of ganirelix1, ganirelix2 and cetrorelix for preventing premature luteinizing hormone (LH) surges and on clinical outcomes in gonadotropin-releasing hormone antagonist (GnRH-ant) cycles.【Methods】We retrospectively analyzed 1434 GnRH-ant cycles of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) at the Reproductive Medical Center of The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from October, 2019 to December, 2020, including 461 cycles with ganirelix 1 treatment (Group 1), 741 cycles with ganirelix 2 treatment (Group 2) and 232 cycles with cetrorelix treatment (Group 3). The baseline characteristics of the patients and the clinical outcomes of the three groups were compared.【Results】There were no significantly differences found in age, body mass index and anti-Müllerian hormone among the three groups. There were no significant differences in number of oocytes, proportion of LH >10 U/L on human chorionic gonadotrophin (hCG) trigger day, incidence of moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), mature oocytes, clinical pregnancy rate and live birth rate following fresh embryo transfer among the three groups ($P > 0.05$). The early pregnancy loss rate of ganirelix 1 group was significantly higher than that of ganirelix 2 group ($P < 0.05$).【Conclusion】There were similar incidence of premature LH surge in hCG day, moder-

收稿日期:2022-04-07

基金项目:广东省医学科研基金(A2020575)

作者简介:夏婷婷,主治医师,研究方向:反复种植失败的诊治,E-mail:xiatting@mail.sysu.edu.cn;欧建平,通信作者,主任医师,研究方向:生殖医学和反复种植失败,E-mail:oujp3@mail.sysu.edu.cn

ate/severe OHSS, clinical pregnancy rate and live birth rate in GnRH-ant protocols among the three antagonists. The ganirelix 1 group may have a higher risk of adverse pregnancy outcome following fresh transfer since the high early pregnancy loss rate of it.

Key words: gonadotropin releasing hormone antagonist; Ganirelix; Cetrorelix.

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2022, 43(4): 645-652]

辅助生殖技术发展40年来,与经典的黄体期激动剂长方案相比,促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRH-ant)方案在体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植(in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)中的临床应用越来越广泛。GnRH-ant通过与受体结合从而有效抑制GnRH的分泌,能在几小时内迅速降低内源性卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平,从而有效抑制内源性LH峰的发生,使得垂体能在未被降调节的前提下,仍可以刺激同一周期多个卵泡的发育^[1]。与激动剂长方案相比,GnRH-ant具有降低卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生率,减少促排卵时间、促排卵药物剂量和费用,减少因OHSS高风险取消新鲜移植率,增加患者依从性,且不影响活产率和临床妊娠率等优点^[2-3]。考虑促排卵的有效性及其安全性,2020年欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)指南推荐高反应、正常反应人群及生育力保存患者优先采用GnRH-ant方案促排卵,且在低反应人群中同样推荐采用GnRH-ant方案和激动剂方案^[4]。此外,2022年我国辅助生殖领域拮抗剂方案标准化应用专家共识中对拮抗剂方案在不同反应人群的应用推荐基本同上^[5]。目前国内应用的GnRH-ant药物主要有3种:加尼瑞克1、加尼瑞克2和西曲瑞克^[6]。加尼瑞克2及西曲瑞克在我国已经应用多年,国内外已有较多研究对两者在临床应用效果进行比较^[1, 7-8]。近年来,随着国产药物研发能力的不断进步,加尼瑞克1在临床的应用越来越普遍。目前尚无针对加尼瑞克1、加尼瑞克2及西曲瑞克在临床应用的

比较,因此本研究将首次比较3种拮抗剂在拮抗剂方案中的应用结局。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,选择2019年10月至2020年12月在中山大学附属第三医院生殖医学中心应用GnRH-ant方案行IVF/ICSI助孕的患者,共1434个周期。入选标准:促排卵方案为固定或灵活拮抗剂方案,年龄20~48岁。排除标准:合并严重内外科疾病,取卵前取消周期。根据使用拮抗剂药物不同分为3组。1组:加尼瑞克1组(国产加尼瑞克;461周期),2组:加尼瑞克2组(进口加尼瑞克;741周期),3组:西曲瑞克组(232周期)。LH升高定义为添加GnRH-ant后至达到扳机标准前出现LH水平升高超过10 U/L。本研究遵循赫尔辛基宣言的原则,经中山大学附属第三医院医学伦理委员会批准豁免患者知情同意。

1.2 促排卵方案及胚胎移植

根据患者基本情况于月经周期第2~3天抽血查性激素和B超了解窦卵泡情况确定Gn启动剂量,本中心GnRH-ant促排卵周期采用固定或灵活方案,于促排卵第5~6天或者当主导卵泡直径达12~14 mm时添加GnRH-ant,皮下注射加尼瑞克1(醋酸加尼瑞克注射液,正大天晴,中国),加尼瑞克2(醋酸加尼瑞克注射液,默沙东,美国)或西曲瑞克(醋酸西曲瑞克注射液,默克雪兰诺,德国)0.25 mg,每天1次,当至少2个卵泡直径 ≥ 18 mm或3个卵泡直径 ≥ 17 mm时肌注人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)(艾泽,默克雪兰诺,德国)250 μ g、国产hCG(丽珠,中国/艾泽,默克

雪兰诺,德国)6 000~10 000 U或国产hCG 2 000 U联合GnRH激动剂(醋酸曲普瑞林注射液,辉凌,德国)0.2 mg(双板机)促进卵母细胞最终成熟,34~36 h后取卵。取卵日开始给予每日达芙通(地屈孕酮,雅培医药)10 mg口服,每天2次,联合肌肉注射黄体酮 40 mg或黄体酮阴道缓释凝胶(雪诺同,德国默克雪兰诺公司)90 mg或阴道用微粒化黄体酮胶囊(安琪坦,比利时博赏公司)400 mg。根据男方精液情况和既往体外受精情况决定行IVF或ICSI,取卵后第3天或第5天行新鲜胚胎移植。胚胎移植后12~14 d检测血清hCG水平,若血hCG > 25 U/L,确定为生化妊娠;移植后4~5周行阴道超声检查,超声下见孕囊为临床妊娠,孕3个月时电话随访是否有早期流产,10个月后电话随访是否活产。

1.3 统计方法

统计分析所有数据采用SPSS 23.0软件进行处

理,本研究中3组数据均不同时符合正太分布及方差齐性。因此计量资料用 $M(P_{25}~P_{75})$ 表示,3组比较采用Kruskal Wallis H 检验,差异有统计学意义时采用Bonferroni法进行两两比较。计数资料均用频数(率)表示,组间比较用卡方检验或确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 加尼瑞克1、加尼瑞克2及西曲瑞克基本情况比较

3组患者之间的基础指标如年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、不孕年限、不孕因素、基础FSH、LH和雌二醇(estradiol, E2)等差异均无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

表1 患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of patients

[$M(P_{25}~P_{75}), n(\%)$]

Characteristics	Group 1 ($n=461$)	Group 2 ($n=741$)	Group 3 ($n=232$)	H/χ^2	P
Average age/years	33.0 (30.0~36.0)	31.0 (29.0~35.0)	30.0 (28.5~33.5)	5.814	0.055
BMI/(kg/m^2)	21.5 (20.0~23.4)	21.1 (19.4~22.9)	20.8 (19.5~22.4)	5.966	0.051
AMH/(ng/mL)	2.0 (1.1~3.8)	2.7 (1.3~5.9)	2.7 (1.7~6.5)	4.597	0.101
Infertility period/years	3.0 (2.0~5.0)	3.0 (2.0~5.0)	3.0 (2.0~4.0)	3.078	0.215
Infertility type				1.893	0.388
Primary infertility	208 (45.1)	355 (47.9)	117 (50.4)		
Secondary infertility	253 (54.9)	386 (52.1)	115 (49.6)		
Etiology				14.710	0.258
PCOS + ovulatory dysfunction	31 (6.7)	59 (8.0)	20 (8.6)		
Low ovarian reserve	33 (7.2)	44 (5.9)	12 (5.2)		
Male factor	44 (9.5)	83 (11.2)	33 (14.2)		
Pelvic + tubal factor	257 (55.7)	386 (52.1)	110 (47.4)		
Endometriosis	22 (4.8)	44 (5.9)	11 (4.7)		
Unexplained infertility	58 (12.6)	106 (14.3)	43 (18.8)		
Dual factors	16 (3.5)	19 (2.6)	3 (1.3)		
Baseline FSH/(U/L)	6.7 (6.2~8.3)	6.8 (5.8~8.4)	6.2 (5.4~7.2)	4.767	0.092
Baseline LH/(U/L)	5.1 (4.0~6.7)	5.0 (3.8~7.4)	5.5 (4.5~7.6)	3.276	0.194
Baseline E2/(pg/mL)	46.0 (34.5~58.4)	40.2 (31.7~52.5)	41.5 (30.7~51.3)	3.084	0.214

Group 1: Ganirelix 1 group; Group 2: Ganirelix 2 group; Group 3: Cetrorelix 3 group; BMI: body mass index; AMH: anti-Müllerian hormone; PCOS: polycystic ovary syndrome; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; E2: estradiol.

2.2 加尼瑞克1、加尼瑞克2及西曲瑞克促排卵情况比较

3组间Gn总量及可利用胚胎数经H检验,差异有统计学意义($H=7.615, P=0.022; H=12.610, P=0.002$);采用Bonferroni法进一步作两两比较,发现加尼瑞克1组Gn总量多于西曲瑞克组($P=0.020$),加尼瑞克1组可利用胚胎数多于加尼瑞克2组和西曲瑞克组($P=0.020, P=0.003$),3组之间固定和灵活拮抗剂方案所占比例、Gn天数、hCG日

LH、E2、孕酮(progesterone, P)水平、扳机日LH>10 U/L比例、中重度OHSS发生率及获卵数、成熟卵子数率、2原核受精卵(two pronucleus, 2PN)数均无差异($P>0.05$)。3组间新鲜胚胎移植率经卡方检验分析,差异有统计学意义($\chi^2=11.753, P=0.003$);进一步作两两比较,发现加尼瑞克2组新鲜胚胎移植率明显低于加尼瑞克1组和西曲瑞克组($P=0.001, P=0.027$;表2)。

表2 3组患者促排卵结局比较

Table 2 Controlled ovarian hyperstimulation outcomes of the patients in domestic ganirelix, imported ganirelix and imported cetorelix groups

Characteristics	Group 1 (n=461)	Group 2 (n=741)	Group 3 (n=232)	H/χ^2	P
GnRH-ant administration				1.428	0.490
Fixed	429 (93.1)	698 (94.2)	221 (95.3)		
Flexible	32 (6.9)	43 (5.8)	11 (4.7)		
Duration of Gn/d	9.0 (8.0~10.0)	9.0 (8.0~10.0)	9.0 (8.0~10.0)	0.949	0.622
Total dose of Gn/U	2 100 (1 587~2 475) ²⁾	1 800 (1 475~2 250)	1 800 (1 375~2 100) ²⁾	7.615	0.022
LH on hCG trigger day/(U/L)	2.8 (1.8~3.8)	3.0 (1.8~4.6)	2.3 (1.7~4.4)	0.633	0.729
E2 on hCG trigger day/(pg/mL)	1 942 (1 337~2 935)	2 310 (1 433~3 447)	2 111 (1 454~3 544)	5.076	0.079
P on hCG trigger day/(ng/mL)	0.6 (0.4~0.8)	0.7 (0.4~1.1)	0.7 (0.5~1.0)	4.107	0.128
Endometrial thickness on hCG trigger day/mm	10.5 (9.0~12.1)	10.7 (9.1~12.2)	10.3 (9.0~12.2)	0.610	0.737
Proportion of LH >10 U/L on hCG trigger day	22 (4.8)	29 (3.9)	6 (3.9)	1.947	0.378
Number of oocytes retrieved	10.0 (5.0~13.0)	9.0 (5.0~16.0)	9.5 (6.0~13.0)	0.216	0.898
Moderate/severe OHSS	9 (2.0)	16 (2.2)	5 (2.2)	0.065	0.969
Mature oocytes	8.0 (5.0~13.0)	8.0 (4.0~13.0)	8.0 (5.0~12.0)	0.762	0.683
2PN oocytes	6.0 (3.0~11.0)	6.0 (3.0~10.0)	6.0 (4.0~10.0)	0.431	0.806
No. of available embryos	4.0 (2.0~7.0) ¹⁾²⁾	3.0 (2.0~6.0) ¹⁾	3.0 (2.0~6.0) ²⁾	12.610	0.002
No. of high-quality embryos	2.0 (1.0~5.0)	3.0 (1.0~5.0)	2.0 (1.0~5.0)	0.181	0.913
Fresh embryo transfer	210 (45.6) ¹⁾	269 (36.3) ¹⁾³⁾	103 (44.4) ³⁾	11.753	0.003

Group 1: Ganirelix 1 group; Group 2: Ganirelix 2 group; Group 3: Cetorelix 3 group; hCG: human chorionic gonadotrophin; LH: luteinizing hormone; E2: estradiol; P: progesterone; OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome; Gn: gonadotropin; 2PN: two pronucleus; 1) ganirelix 1 group compared to ganirelix 2 group; 2) ganirelix 1 group compared to cetorelix group; 3) ganirelix 2 group compared to cetorelix group.

2.3 加尼瑞克1、加尼瑞克2及西曲瑞克新鲜移植周期临床结局比较

加尼瑞克1组有210周期,加尼瑞克2组有269周期,西曲瑞克组有103周期进行了新鲜胚胎移植。3组间AMH及移植胚胎数经Kruskal Wallis H检验,差异有统计学意义($H=6.734, P=0.034$;

$H=6.396, P=0.041$);采用Bonferroni法进一步作两两比较,发现加尼瑞克1组AMH及移植胚胎数显著低于加尼瑞克2组($P=0.034, P=0.035$)。3组之间扳机方式差异无统计学意义($P>0.05$)。3组间早期流产率经卡方检验分析,差异有统计学意义($\chi^2=6.056, P=0.048$);进一步作两两比较,发

现加尼瑞克1组早期流产率高于加尼瑞克2组 ($P = 0.015$)。余临床结局指标如胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率、多胎率、宫外孕及活产率在3组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表3)。

表3 3组患者新鲜移植周期临床结局比较

Table 3 Clinical pregnancy outcomes of the patients in domestic ganirelix, imported ganirelix and imported cetrorelix groups

Characteristics	Group 1 (n=210)	Group 2 (n=269)	Group 3 (n=103)	H/χ^2	P
Average age /years	33.0 (31.0~36.00)	32.0 (29.0~36.0)	31.0 (29.0~34.0)	5.047	0.080
BMI /(kg/m^2) ²⁾	22.3 (20.6~23.9)	20.7 (19.2~22.5)	20.8 (19.5~22.6)	4.892	0.087
AMH /(ng/mL)	2.0 (1.2~3.6) ¹⁾	2.3 (1.1~3.6) ¹⁾	2.0 (1.5~5.4)	6.734	0.034
Trigger				1.409	0.525
hCG trigger	201 (95.7)	258 (95.9)	96 (93.2)		
Combined trigger	9 (4.3)	11 (4.1)	7 (6.8)		
No. of embryos transferred	2.0 (1.0~2.0) ¹⁾	2.0 (1.0~2.0) ¹⁾	2.0 (1.0~2.0)	6.396	0.041
Implantation	117 (35.3)	155 (34.1)	56 (33.1)	0.265	0.876
Biochemical pregnancy	105 (45.3)	141 (52.4)	54 (52.4)	0.315	0.854
Clinical pregnancy	93 (44.3)	124 (46.1)	45 (43.7)	0.245	0.885
Multiple pregnancy	16 (17.2)	31 (25.0)	11 (24.4)	2.041	0.360
Ectopic pregnancy	1 (1.1)	4 (3.2)	0 (0.0)	2.370	0.343
Early pregnancy loss	20 (21.5) ¹⁾	12 (9.7) ¹⁾	6 (13.3)	6.056	0.048
Live birth	70 (33.3)	105 (39.0)	35 (34.0)	2.047	0.359

Group 1: Ganirelix 1 group; Group 2: Ganirelix 2 group; Group 3: Cetrorelix 3 group; BMI: body mass index; AMH: anti-Müllerian hormone; 1) ganirelix 1 group compared to ganirelix 2 group.

3 讨论

我们的研究显示加尼瑞克1、加尼瑞克2及西曲瑞克之间扳机日LH > 10 U/L比例、中重度OHSS发生率及获卵数等差异均无统计学意义,且新鲜周期临床妊娠率、多胎率、宫外孕及活产率差异亦均无统计学意义,加尼瑞克1组早期流产率升高。

拮抗剂方案是目前临床应用较多的一种促排卵方案,在过去的二十年中,GnRH-ant已逐渐取代GnRH激动剂成为世界上大多数IVF中心促排卵治疗中垂体抑制的首选药物。这一转变的原因可能是由于GnRH-ant方案的优点如用药天数减少、患者负担轻、满意度高、Gn用量少、OHSS风险低、可使用GnRH激动剂扳机及其与GnRH激动剂方案相当的临床妊娠率^[9-10]。研究显示固定和灵活方案的临床治疗结局相似^[11],本中心在促排卵过程中两

种拮抗剂方案均应用。

LH在垂体前叶合成,女性LH急剧上升(LH激增)会触发排卵和黄体形成。既往研究显示在IVF促排卵过程中出现早发LH峰会降低妊娠率^[12]。为了防止LH过早升高,在促排方案中给予GnRH激动剂或GnRH拮抗剂以抑制内源性促性腺激素。尽管常规抑制内源性促性腺激素的分泌,仍有LH升高的病例,目前导致过早LH峰发生的机制尚不明确。大部分学者报告生理LH范围是在0.5~10 U/L之间^[13],在不同的研究中,LH峰的标准并不一致。一般来说,早发LH峰定义为扳机前LH水平 ≥ 10 U/L和孕酮水平 ≥ 1.0 ng/mL^[14]。目前并没有判定发生LH峰提前升高时取消IVF周期明确的统一阈值。既往文献报道拮抗剂周期早发LH峰发生率为2.16%^[15]。本研究入组患者均为拮抗剂方案,3种拮抗剂的早发LH峰发生率在3.9%~4.8%之间,但

其发生率及hCG日孕酮水平在3组间之间的差异并无统计学意义。既往研究比较加尼瑞克2与西曲瑞克早发LH峰发生率,结果同样无明显区别,与本研究结果一致^[1]。

本研究中,加尼瑞克1组可利用胚胎数比加尼瑞克2组和西曲瑞克组多,我们猜想可能与该组获卵数较另外两组稍高有关,既往并无针对加尼瑞克1组在人群应用的研究,故具体机制有待进一步探讨。我们的结果显示加尼瑞克2组新鲜胚胎移植率明显低于加尼瑞克1组和西曲瑞克组,与既往研究不一致^[8],但该研究样本量较少。我们对张俊等进行一项大型回顾性研究的数据进行分析,同样显示加尼瑞克2组新鲜胚胎移植率低于西曲瑞克组^[1]。我们推测这可能与加尼瑞克2药物本身半衰期较短有关,促排卵过程中对下丘脑垂体抑制功能相对较弱,导致临床医生使用加尼瑞克2时偏向于全胚胎冷冻,故新鲜胚胎移植率降低。

近年来随着IVF/ICSI技术发展,控制性超排卵周期在世界范围内迅速增加,但OHSS仍然是辅助生殖技术中危及生命的并发症,它可引起卵巢增大、体液外渗、肝功能和呼吸功能损害、电解质紊乱、少尿及各种血栓栓塞表现,文献报道其住院率为0.3%^[16-17]。一项纳入73个随机对照研究,包含12 212个患者的大型荟萃分析显示,与GnRH激动剂方案相比,拮抗剂方案患者OHSS发生率明显降低^[3]。我们比较了3种拮抗剂的OHSS发生率,结果显示3组OHSS发生率相似,总体发生率都很低,与其他研究结果相似^[15]。这可能是由于本中心在拮抗剂方案中制定个体化的促排卵Gn启动剂量、通过及时调整Gn剂量、优化促排卵过程、对卵巢高反应患者采用激动剂扳机及对有OHSS高风险患者进行全胚冷冻等措施,将中重度OHSS控制于较低水平。3组hCG注射日E2水平及获卵数均无明显差异,提示3种拮抗剂在控制性卵巢刺激中同样有较好的效果。此外,实验室参数显示3种拮抗剂组成熟卵子数和正常受精卵子数和优质胚胎数无差异。既往多中心临床研究结果同样显示加尼瑞克和西曲瑞克成熟卵子数和正常受精卵子数相似^[7],这提示3种不同产地拮抗剂具有相似的促排

卵效果。

一项多中心随机对照研究比较多次剂量加尼瑞克(每日0.25 mg)($n=88$)和单次剂量西曲瑞克单剂量(3 mg)在灵活拮抗剂方案中的应用,发现两组临床妊娠率、早发LH峰发生率和安全性相似^[7]。此外,2009年Check等^[18]比较加尼瑞克和西曲瑞克在卵巢储备功能减退患者(基础FSH > 12 mU/mL)中的应用,显示不同年龄阶段两组的临床妊娠率并无差异。随后,该学者对GnRH-ant方案中加尼瑞克、西曲瑞克及GnRH激动剂方案(亮丙瑞林)3组在IVF治疗中的回顾性分析,发现加尼瑞克组在新鲜胚胎移植及首次冻融胚胎移植周期的种植率低于西曲瑞克组及亮丙瑞林组,但3组活产率并无差异^[19]。2019年张俊等^[1]进行的大样本回顾性分析对加尼瑞克和西曲瑞克进行比较,结果显示两组活产率和临床妊娠率(33.6% vs. 37.5%, 45.9% vs. 47.7%)均相似。上述研究与本研究结果一致,提示3种拮抗剂促排卵方案新鲜移植周期临床结局相似,可能是由于修改的氨基酸位点的轻微差异并不影响其作用。在不良反应方面,一项纵向、观察性前瞻队列研究($n=61$)评估了辅助生殖技术中药物的耐受性,结果显示常见不良反应包括:注射部位轻微而短暂的反应如红肿,OHSS,免疫系统紊乱如呼吸困难,神经系统紊乱如头痛,胃肠紊乱如恶心等,且醋酸加尼瑞克在一般不良反应方面耐受性均优于西曲瑞克,患者耐受性更佳^[20]。在本研究随访记录中,3组均无药物不良反应事件报告,多胎率和异位妊娠率在3组之间差异并无统计学意义,提示3种拮抗剂耐受性及安全性均良好。

既往研究显示流产的风险因素主要有胚胎染色体异常、子宫内膜蜕膜化和免疫因素异常、年龄、BMI等^[21]。本研究我们定义早期自然流产为12周之前的自然流产,我们的研究显示早期流产率在加尼瑞克1组高于加尼瑞克2组(21.5% vs. 9.7%)。既往研究显示GnRH激动剂扳机可增加早期流产率,且影响程度与黄体支持方案有关^[22-23],本研究中,新鲜胚胎移植周期双扳机方式在本研究中3组所占的比例均非常低,采用GnRH激动剂扳机时均联合使用了小剂量hCG,这种双扳机方式可能一定

程度上改善了黄体功能,可能早期流产率的影响并不大。我们推测加尼瑞克1组早期流产率升高的主要原因可能是由于加尼瑞克1的价格是290元/0.25 mg,加尼瑞克2的价格是375元/0.25 mg,西曲瑞克的价格是385元/0.25 mg。考虑药物性价比,早期一般是对年龄较大的患者使用国产拮抗剂,因此该组年龄稍偏大,卵巢功能相对低下,促排卵药物总量也比较大我们推测这可能是加尼瑞克1组早期流产率升高的主要原因。

我们的研究存在一些局限性,首先,本研究为单中心回顾性研究,且样本量不够大,其次,我们只纳入了取卵周期,得出的结果可能有偏倚。未来需要国内学者开展多中心随机对照研究进一步证实

这3种拮抗剂在GnRH-ant方案中的应用效果。

综上,本研究首次比较了近年GnRH-ant方案中加尼瑞克1、加尼瑞克2和西曲瑞克每日注射0.25 mg抑制早发LH峰的效果、中重度OHSS发生比例和新鲜周期临床结局,3种拮抗剂抑制早发LH峰效果相当,OHSS发生率和安全性相似。3种拮抗剂在新鲜胚胎移植周期临床妊娠率和活产率也无明显差异,表明3种拮抗剂的化学结构及药代动力学的轻微差异可能并不影响患者促排结局及部分临床结局,但加尼瑞克1早期流产发生率高,可能与不良妊娠结局相关,本研究初步为3种GnRH-ant的临床应用提供了一定的参考依据。

参考文献

- [1] Zhang J, Zhou X, Chen Y, et al. Effects of cetrorelix versus ganirelix in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles for preventing premature luteinizing hormone surges and on clinical outcomes of IVF-ET cycles [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2019, 39(10): 1207-1212.
- [2] Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation [J]. Hum Reprod Update, 2002, 8(3): 279-290.
- [3] Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4): CD001750.
- [4] Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(†) [J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020(2): hoaa009.
- [5] 中国女医师协会生殖医学专业委员会专家共识编写组. 辅助生殖领域拮抗剂方案标准化应用专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(2): 109-116. Expert Consensus Compilation Group of Reproductive Medicine Committee of China Medical Women's Association. Expert consensus on standardized application of antagonist protocol in assisted reproductive technology. Chin J Reprod Contracep, 2022, 42(2): 109-116.
- [6] Griesinger G, Felberbaum RE, Schultze-Mosgau A, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive techniques: are there clinical differences between agents? [J]. Drugs, 2004, 64(6): 563-575.
- [7] Wilcox J, Potter D, Moore M, et al. Prospective, randomized trial comparing cetrorelix acetate and ganirelix acetate in a programmed, flexible protocol for premature luteinizing hormone surge prevention in assisted reproductive technologies [J]. Fertil Steril, 2005, 84(1): 108-117.
- [8] 李贝贝, 姜宏. 不同拮抗剂体外受精-胚胎移植临床结局比较 [J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(3): 349-351. Li BB, Jiang H. Comparison of the clinical outcomes of different antagonists in vitro fertilization-embryo transfer [J]. J Bengbu Med Coll, 2021, 46(3): 349-351.
- [9] Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group [J]. Hum Reprod, 2000, 15(7): 1490-1498.
- [10] Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimu-

- lation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2000, 264(1): 29–32.
- [11] Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, et al. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 558–562.
- [12] Bildik G, Akin N, Seyhan A, et al. Luteal granulosa cells from natural cycles are more capable of maintaining their viability, steroidogenic activity and LH receptor expression than those of stimulated IVF cycles [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(2): 345–355.
- [13] Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, et al. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(2): 324–331.
- [14] Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, et al. Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(3): 632–639.
- [15] Kochhar PK, Ghosh P. Diminished Ovarian Reserve Predisposes to Premature Luteinizing Hormone Surges in Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Cycles in In vitro Fertilization [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2020, 13(3): 191–195.
- [16] Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE † [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(10): 2099–2113.
- [17] Gaafar S, El-Gezary D, El Maghraby HA. Early onset of cabergoline therapy for prophylaxis from ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A potentially safer and more effective protocol [J]. *Reprod Biol*, 2019, 19(2): 145–148.
- [18] Check JH, Brasile D, Choe JK, et al. The effect of cetrorelix vs. ganirelix on pregnancy outcome using minimal gonadotropin stimulation in women with elevated day 3 serum follicle stimulating hormone levels [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2009, 36(3): 148–149.
- [19] Check JH, Wilson C, Choe JK, et al. A comparison of pregnancy rates following fresh and frozen embryo transfer according to the use of leuprolide acetate vs ganirelix vs cetrorelix [J]. 2010, 37(2): 105–107.
- [20] Heredia M, Tenfas JM, Sanchez M, et al. Drug tolerability in assisted reproduction techniques: a longitudinal study [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2012, 58(5): 245–254.
- [21] Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss [J]. *Lancet*, 2021, 397(10285): 1658–1667.
- [22] Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 10: Cd008046.
- [23] 朱洁茹, 欧建平, 邢卫杰, 等. GnRH激动剂长方案与GnRH拮抗剂方案在不同年龄组、不同反应人群中的新鲜周期临床结局比较 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(5): 738–745.
- Zhu JR, Ou JP, Xing WJ, et al. Comparison of the clinical outcomes of fresh embryo transfer with GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol in different age groups and different responders [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2017, 38(5): 738–745.

(编辑 余菁)