

## 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

朱洁茹, 欧建平, 邢卫杰, 陶欣, 蔡柳洪, 李涛, 孙丽, 林慧  
(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】比较促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案和促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案在不同年龄组和不同反应人群中行体外受精或单精子卵胞浆内注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)新鲜周期移植的临床结局。【方法】回顾性分析中山大学附属第三医院生殖医学中心2015年8月28日至2016年12月31日行IVF/ICSI的737个周期,其中GnRH-a长方案(A组)386个周期,GnRH-ant方案(B组)351个周期。按年龄和获卵数分成a和b两个亚组:a1组(<38岁),a2组( $\geq 38$ 岁);b1组(获卵数 $\leq 5$ 个),b2组(获卵数6~15个),b3组(获卵数>15个)。比较患者的临床资料和助孕结局。【结果】(1)A、B两组的受精率、正常受精率、生化妊娠率、流产率均无统计学差异,A组的促性腺激素(Gn)使用天数、Gn总量、人绒毛膜促性腺激素(hCG)日雌二醇( $E_2$ )浓度、hCG日内膜厚度、获卵数、成熟卵子数、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率、胚胎种植率、临床妊娠率均高于B组( $P < 0.05$ ),B组的新鲜周期移植取消率高于A组( $P < 0.001$ )。(2)按年龄分层后,<38岁亚组使用GnRH-ant方案的胚胎种植率略低于GnRH-a长方案(32.6% vs 39.8%,  $P = 0.067$ ),两种方案的临床妊娠率没有统计学差异(54.8% vs 50.4%,  $P = 0.429$ ); $\geq 38$ 岁亚组使用GnRH-ant方案的胚胎种植率低于GnRH-a长方案(9.7% vs 17.9%,  $P = 0.066$ ),使用GnRH-ant方案的临床妊娠率低于GnRH-a长方案(19.6% vs 39.1%),差异有统计学意义( $P = 0.021$ )。(3)按获卵数分层后,除b1亚组GnRH-ant方案的胚胎种植率低于GnRH-a长方案以外(13.1% vs 26.0%,  $P = 0.026$ ),b2、b3亚组使用两种方案的胚胎种植率没有统计学差异;b1、b2、b3三个亚组使用两种方案的临床妊娠率均没有统计学差异,但是b1亚组两种方案的临床妊娠率相差较大(36.6% vs 19.3%,  $P = 0.056$ )。【结论】总体而言,GnRH-a长方案的胚胎种植率和临床妊娠率高于GnRH-ant方案,但GnRH-ant方案可降低Gn的用量,缩短治疗时间,并有效减少OHSS的发生。对于年轻的卵巢正常反应患者甚至是高反应患者,两种方案有相似的临床结局;而对于高龄等低反应患者,则使用GnRH-a长方案的胚胎种植率和临床妊娠率更高。

**关键词:**促性腺激素释放激素激动剂;促性腺激素释放激素拮抗剂;体外受精-胚胎移植;辅助生殖技术

中图分类号:R711.6

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)05-0738-08

### 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

ZHU Jie-ru, OU Jian-ping, XING Wei-jie, TAO Xin, CAI Liu-hong, LI Tao, SUN Li, LIN Hui

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

Corresponding to: OU Jian-ping; E-mail: oujianping1968@qq.com

**Abstract:** 【Objective】 To compare the clinical outcomes of fresh embryo transfer of the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer(IVF/ICSI-ET) in different age groups as well as in different responders using gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) long protocol or GnRH antagonist (GnRH-ant) protocol. 【Methods】 A retrospective analysis was performed on 737 IVF/ICSI cycles, including 386 cycles of GnRH-a long protocol (group A) and 351 cycles of GnRH-ant protocol (group B), from August 28, 2015 to December 31, 2016. Then all the cycles were divided into sub-groups by ages and retrieved oocyte numbers: group a1 (<38 years), group a2 ( $\geq 38$  years); group b1 ( $n \leq 5$ ), group b2 ( $6 \leq n \leq 15$ ), group b3 ( $n > 15$ ). The

收稿日期:2017-05-31

作者简介:朱洁茹,硕士研究生,研究方向:生殖医学,E-mail:jieru\_zhu@qq.com;欧建平,通信作者,主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:生殖医学,E-mail:oujianping1968@qq.com

basic information of patients and clinical outcomes were compared. 【Results】(1) Comparable results were obtained from group A and group B in these following variables such as fertilization rate, normal fertilization rate, biochemical pregnancy rate and miscarriage rate. But the stimulation period, the total gonadotropin (Gn) dosage, estradiol (E2) level and endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration, number of oocytes retrieved and mature oocytes, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) rate, implantation rate and clinical pregnancy rate were significantly higher in group A than group B ( $P < 0.05$ ), and significantly higher cancellation rate of fresh embryo transfer was observed in group B ( $P < 0.001$ ). (2) When divided by ages, no matter in sub-group a1 or sub-group a2, the implantation rate was slightly lower in GnRH-ant protocol than in GnRH-a long protocol, although they failed to reach significant difference (sub-group a1: 32.6% vs 39.8%,  $P = 0.067$ ; sub-group a2: 9.7% vs 17.9%,  $P = 0.066$ ). The clinical pregnancy rate was comparable using these two protocols in sub-group a1 (54.8% vs 50.4%,  $P = 0.429$ ), but it was significantly lower by using GnRH-ant protocol than GnRH-a long protocol in sub-group a2 (19.6% vs 39.1%,  $P = 0.021$ ). (3) When divided by numbers of oocytes retrieved, the implantation rate was significantly lower when using GnRH-ant protocol in sub-group b1 (13.1% vs 26.0%,  $P = 0.026$ ), but we failed to observe significant differences in other two sub-groups. The clinical pregnancy rates were comparable in all sub-groups, whereas differed considerably in sub-group b1 (36.6% vs 19.3%,  $P = 0.056$ ). 【Conclusion】 Overall, the implantation rate and clinical pregnancy rate were higher in GnRH-a long protocol than those in GnRH-ant protocol. Nevertheless, GnRH-ant protocol could reduce the dosage of Gn, shorten the treatment duration, and effectively reduce the occurrence of OHSS. There were similar pregnancy outcomes in two protocols for normal responders and high responders, while for advanced patients or other poor responders, the implantation rate and clinical pregnancy rate were higher in GnRH-a protocol.

**Key words:** gonadotropin-releasing hormone agonist/GnRH-a; gonadotropin-releasing hormone antagonist/GnRH-ant; in vitro fertilization-embryo transfer/IVF-ET; assisted reproductive technology/ART

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(5): 738-745]

促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a) 自 1984 年起开始在辅助生殖技术的控制性超排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 中应用<sup>[1]</sup>。在 GnRH-a 的持续作用下, 垂体的 GnRH 受体被大量耗竭, 不再对 GnRH 起反应, 进而使卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 分泌下降, 达到垂体降调节的作用, 从而抑制了早发 LH 峰的发生, 提高了卵泡发育的均一性, 改善妊娠结局<sup>[2]</sup>, 现在已经成为了垂体降调节的经典药物。然而因为 GnRH-a 的“flare up”效应以及后续对垂体的抑制作用, 也增加了促性腺激素 (gonadotrophin, Gn) 的用量和使用时间, 并可能导致黄体功能不全和提高卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 发生的风险。促性腺激素释放激素拮抗剂 (gonadotrophin releasing hormone antagonist, GnRH-ant) 则直接与受体竞争性结合, 不存在垂体的激发作用, 短期内即可抑制内源性 Gn 的释放, 故可减少 Gn 的用量和使用时间, 并大大降低 OHSS 的发生率<sup>[3]</sup>, 目前在临床上日渐得到青睐。GnRH-a 长方案和 GnRH-ant 方案孰优孰劣以及适用于何种人群, 目前尚无统一定论, 故本研究回

顾性分析了本中心从 2015 年 8 月 28 日至 2016 年 12 月 31 日行 GnRH-a 长方案和 GnRH-ant 方案助孕治疗的 737 个周期, 旨在探讨两种方案在体外受精或单精子卵胞浆内注射-胚胎移植 (in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET) 中的临床应用价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析中山大学附属第三医院生殖医学中心 2015 年 8 月 28 日至 2016 年 12 月 31 日行 IVF/ICSI 的 737 个周期, 其中 GnRH-a 长方案 (A 组) 386 个周期, GnRH-ant 方案 (B 组) 351 个周期。纳入标准: ①夫妻双方有 IVF 或 ICSI 的指征; ②年龄 21 ~ 47 岁; ③不孕因素为排卵障碍、盆腔及输卵管因素、子宫内膜异位症、男方因素及双方因素; ④采用 GnRH-a 长方案或 GnRH-ant 方案促排卵。排除标准: ①促排卵方案为除 GnRH-a 长方案或 GnRH-ant 方案的其他方案; ②患者信息不全或缺失。纳入原发性不孕 304 例, 其中 GnRH-a 长方案 166 例, GnRH-ant 方案 138 例; 继发性不孕 433 例, 其中 GnRH-a 长方案 220 例, GnRH-ant 方

案213例;IVF620例,其中GnRH-a长方案324例,GnRH-ant方案296例;ICSI117例,其中GnRH-a长方案62例,GnRH-ant方案55例。将上述患者按年龄和获卵数分成a和b两个亚组:a1组(<38岁),a2组( $\geq 38$ 岁);b1组(获卵数 $\leq 5$ 个),b2组(获卵数6~15个),b3组(获卵数 $> 15$ 个)。所有患者均签署知情同意书,本研究已获中山大学附属第三医院伦理委员会批准。

## 1.2 治疗方案

**1.2.1 GnRH-a长方案** 在前一个月经周期的黄体中期开始使用GnRH-a制剂(达菲林,益普生,法国;或达必佳,辉凌,德国)0.1 mg/d皮下注射,当达到降调标准(FSH  $\leq 5$  IU/L, LH  $\leq 5$  IU/L, E2  $\leq 50$  pg/mL,内膜厚度 $\leq 5$  mm)后使用Gn(果纳芬,默克雪兰诺,瑞士;或普丽康,默沙东,美国;或丽申宝,丽珠,中国珠海;或乐宝得,丽珠,中国珠海)75~300 IU启动,启动剂量根据患者的年龄、体质量指数(BMI)、卵巢储备及卵巢反应性而定。在Gn刺激4~5 d后根据患者的对药物的反应性及及时调整剂量。每天注射直至人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)注射日。

**1.2.2 GnRH-ant方案** 在月经周期的第2~3天使用Gn(果纳芬,默克雪兰诺,瑞士;或普丽康,默沙东,美国;或丽申宝,丽珠,中国珠海;或乐宝得,丽珠,中国珠海)启动,启动剂量同GnRH-a长方案。在Gn刺激4~5 d后根据患者的对药物的反应性及及时调整剂量。当优势卵泡直径 $\geq 14$  mm,或E<sub>2</sub>  $\geq 400$  pg/mL,或LH  $\geq 10$  IU/L时,开始每天皮下注射拮抗剂(思则凯,默克雪兰诺,瑞士;欧加利,默沙东,美国)0.25 mg直至hCG注射日。

**1.2.3 扳机、取卵、体外受精-胚胎移植和黄体支持** 当2个或2个以上优势卵泡直径 $\geq 18$  mm时,若只有一个优势卵泡,则当其直径 $\geq 18$  mm时,于当晚20:30~21:00注射hCG(丽珠,中国珠海)5 000~10 000 IU或重组hCG(艾泽,默克雪兰诺,瑞士)250  $\mu$ g或GnRH-a(达菲林,益普生,法国;或达必佳,辉凌,德国)0.1~0.2 mg(应用于具OHSS高风险的GnRH-ant方案患者,根据是否全胚冷冻加或不加hCG),34~36 h后取卵。取卵后3~5 d根据患者是否有OHSS风险、孕酮水平、输卵管积水或宫腔、内膜情况等决定行新鲜胚胎移植或全胚冷冻。行鲜胚移植者于取卵当天起均使用达芙通(雅培,美国)10 mg bid口服+雪诺酮(默克雪兰

诺,瑞士)90 mg qd阴道塞药或黄体酮注射液40 mg qd肌注+安琪坦(法杏,法国)200 mg bid阴道塞药进行黄体支持。移植后14 d查血 $\beta$ -hCG阳性为生化妊娠,移植后5周行阴道B超检查,超声下见孕囊为临床妊娠。

## 1.3 统计学方法

采用IBM SPSS Statistics 20进行统计学分析。对方差齐的计量资料采用 $t$ 检验,方差不齐的计量资料采用校正的 $t$ 检验,结果用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,结果用百分率表示。检测水准为 $\alpha=0.05$ (双侧)。

## 2 结果

### 2.1 两组的患者资料和总体的促排情况比较

两组患者的体质量指数(BMI)、不孕年限、hCG日孕酮水平、受精率、正常受精率均无统计学差异( $P > 0.05$ ),GnRH-ant方案组的患者年龄稍大于GnRH-a长方案组[(34.4  $\pm$  5.8)岁 vs (33.0  $\pm$  4.9)岁, $P = 0.001$ ],GnRH-ant方案组的Gn使用天数、Gn总量、hCG日E<sub>2</sub>水平、hCG日内膜厚度、中重度OHSS发生率均小于GnRH-a长方案组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但GnRH-ant方案组较GnRH-a长方案组有较高的新鲜周期移植取消率(47.6% vs 26.7%, $P < 0.001$ ;表1)。

### 2.2 两组患者总的新鲜周期妊娠结局比较

GnRH-a长方案组的新鲜移植周期数为283例,GnRH-ant方案组的新鲜移植周期数为183例。GnRH-ant方案组的胚胎种植率和临床妊娠率均低于GnRH-a长方案组(25.4% vs 34.6%,41.0% vs 51.2%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表2)。

### 2.3 < 38岁与 $\geq 38$ 岁两个亚组使用两种方案的促排卵情况和新鲜周期妊娠结局比较

< 38岁与 $\geq 38$ 岁两个亚组的hCG日E<sub>2</sub>、成熟卵子数在GnRH-ant方案组均低于GnRH-a长方案组( $P < 0.05$ ),而新鲜周期取消率GnRH-ant方案组均高于GnRH-a长方案组( $P < 0.05$ ),两个年龄亚组的胚胎种植率,GnRH-ant方案均低于GnRH-a长方案,但没有统计学差异( $P = 0.067$ 、 $P = 0.066$ )。< 38岁亚组的中重度OHSS发生率GnRH-ant方案组低于GnRH-a长方案组(2.9% vs 7.7%, $P = 0.016$ ), $\geq 38$ 岁亚组无OHSS发生(表3-4)。

表1 两组间一般情况和促排卵情况比较

Table 1 Basic information and stimulation characteristic of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

	GnRH-a group	GnRH-ant group	$t/\chi^2$	$P$ value
Cycles/n	386	351	/	/
Age/y	33.0 ± 4.9	34.4 ± 5.8	-3.449	0.001
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	21.4 ± 2.9	21.7 ± 3.7	-1.053	0.293
Duration of infertility/y	3.9 ± 3.1	3.7 ± 3.3	0.950	0.343
Starting dose of Gn/IU	181 ± 40	196 ± 56	-4.297	< 0.001
Duration of stimulation/d	10.4 ± 1.6	8.5 ± 1.7	15.939	< 0.001
Total dose of Gn administered/IU	2 035 ± 570	1 727 ± 630	6.961	< 0.001
FSH level on hCG trigger day/(U/L)	14.3 ± 4.7	15.5 ± 5.9	-2.924	0.004
LH level on hCG trigger day/(U/L)	1.76 ± 0.95	3.8 ± 3.9	-9.602	< 0.001
E <sub>2</sub> level on hCG trigger day/(pg/mL)	2 972 ± 1 500	2 286 ± 17 00	5.813	< 0.001
P level on hCG trigger day/(ng/mL)	0.87 ± 0.39	0.95 ± 0.95	-1.414	0.158
Endometrial thickness level on hCG trigger day/mm	11.2 ± 2.8	10.2 ± 2.6	4.655	< 0.001
No. of oocytes retrieved/n	12.2 ± 6.4	9.7 ± 6.9	5.048	< 0.001
No. of mature oocytes/n	9.7 ± 5.6	7.7 ± 5.6	4.802	< 0.001
Fertilization rate/%	82.1(3 668/4 466)	82.3(2 652/3 223)	0.30	0.864
Normal fertilization rate/%	87.6(3 215/3 668)	87.5(2 321/2 652)	0.024	0.876
OHSS incident rate/%	6.2(24/386)	2.0(7/351)	8.138	0.004
OPU cancellation rate/%	0.0(0/386)	0.6(2/351)	2.205	0.138
Cancellation rate of fresh embryo transfer/%	26.7(103/386)	47.6(166/349)	31.873	< 0.001

表2 两组间IVF/ICSI新鲜周期临床结局比较

Table 2 Clinical outcomes of fresh cycles of GnRH-a protocol and GnRH-ant protocol

	GnRH-a group	GnRH-ant group	$t/\chi^2$	$P$ value
Fresh transferred cycles/n	283	183	/	/
Implantation rate/%	34.6(194/560)	25.4(90/355)	8.762	0.003
Biochemical pregnancy rate/%	4.6(13/283)	6.0(11/183)	0.457	0.499
Clinical pregnancy rate/%	51.2(145/283)	41.0(75/183)	4.688	0.030
Miscarriage rate/%	9.0(13/145)	12.0(9/75)	0.506	0.477

表3 两组间<38岁患者的促排卵情况及IVF/ICSI新鲜周期临床结局比较

Table 3 Comparison of stimulation characteristic and IVF/ICSI outcomes of fresh cycles in sub-group a1 using two protocols

	GnRH-a group	GnRH-ant group	$t/\chi^2$	$P$ value
Cycles/n	311	239	/	/
E <sub>2</sub> level on hCG trigger day/(pg/mL)	3 106 ± 1 500	2 680 ± 1 800	3.006	0.003
No. of oocytes retrieved/n	12.8 ± 6.6	11.7 ± 7.7	1.821	0.069
No of mature oocytes/n	10.1 ± 5.9	9.1 ± 6.0	1.970	0.049
Fertilization rate/%	81.8(3 084/3 770)	81.3(2 142/2 634)	0.241	0.624
Normal fertilization rate/%	88.1(2 717/3 084)	87.4(1 873/2 142)	0.512	0.474
OHSS incident rate/%	7.7(24/311)	2.9(7/239)	5.825	0.016
Fresh transferred cycles/n	219	127	/	/
Implantation rate/%	39.8(169/425)	32.6(79/242)	3.347	0.067
Biochemical pregnancy rate/%	4.6(10/219)	5.5(7/127)	0.154	0.695
Clinical pregnancy rate/%	54.8(120/219)	50.4(64/127)	0.625	0.429
Miscarriage rate/%	6.7(8/120)	6.2(4/64)	0.012	0.913
OPU cancellation rate/%	0.0(0/311)	0.0(0/239)	/	/
Cancellation rate of fresh embryo transfer/%	29.6(92/311)	46.9(112/239)	17.294	< 0.001

表4 两组间 $\geq 38$ 岁患者的促排卵情况及IVF/ICSI新鲜周期临床结局比较

Table 4 Comparison of stimulation characteristic and IVF/ICSI outcomes of fresh cycles in sub-group a2 using two protocols

	GnRH-a group	GnRH-ant group	$t/\chi^2$	$P$ value
Cycles/ $n$	75	112	/	/
E2 level on hCG trigger day/(pg/mL)	2 413 $\pm$ 1400	1 444 $\pm$ 920	5.156	< 0.001
No. of oocytes retrieved/ $n$	9.7 $\pm$ 5.0	5.4 $\pm$ 3.7	6.286	< 0.001
No. of mature oocytes/ $n$	7.8 $\pm$ 4.2	4.6 $\pm$ 3.1	5.728	< 0.001
Fertilization rate/%	83.9(584/696)	86.6(510/589)	1.810	0.179
Normal fertilization rate/%	85.3(498/584)	87.8(448/510)	1.536	0.215
OHSS incident rate/%	0.0(0/75)	0.0(0/112)	/	/
Fresh transferred cycles/ $n$	64	56	/	/
Implantation rate/%	17.9(25/140)	9.7(11/113)	3.380	0.066
Biochemical pregnancy rate/%	4.7(3/64)	7.1(4/56)	0.328	0.567
Clinical pregnancy rate/%	39.1(25/64)	19.6(11/56)	5.364	0.021
Miscarriage rate/%	20.0(5/25)	45.5(5/11)	2.467	0.116
OPU cancellation rate/%	0.0(0/75)	1.8(2/112)	1.354	0.245
Cancellation rate of fresh embryo transfer/%	14.7(11/75)	49.1(54/110)	23.188	< 0.001

#### 2.4 不同获卵数亚组使用两种方案的促排卵情况和妊娠结局比较

获卵数 $\leq 5$ 、获卵数6~15、获卵数 $> 15$ 三个亚组中,使用GnRH-ant方案组的新鲜周期取消率均高于GnRH-a长方案组( $P < 0.05$ ),三个亚组使用两种方案的临床妊娠率均没有统计学差异( $P > 0.05$ ),但在获卵数 $\leq 5$ 亚组中,GnRH-ant方案与GnRH-a长方案的临床妊娠率相差较其余两

个亚组大(19.3% vs 36.6%,  $P = 0.056$ )。除获卵数 $\leq 5$ 亚组使用GnRH-ant方案的胚胎种植率低于GnRH-a长方案组(13.1% vs 26.0%),差异有统计学意义外( $P = 0.026$ ),其余两个亚组使用两组方案的胚胎种植率均没有统计学差异( $P > 0.05$ )。在获卵数 $> 15$ 亚组,使用GnRH-ant方案的中重度OHSS发生率较GnRH-a长方案有降低的趋势(5.7% vs 14.9%,  $P = 0.062$ ,表5-7)。

表5 获卵数 $\leq 5$ 患者的促排卵情况及IVF/ICSI新鲜周期临床结局比较

Table 5 Comparison of stimulation characteristic and IVF/ICSI outcomes of fresh cycles in sub-group b1 using two protocols

	GnRH-a group	GnRH-ant group	$t/\chi^2$	$P$ value
Cycles/ $n$	52	118	/	/
E2 level on hCG trigger day/(pg/mL)	1 166 $\pm$ 610	941 $\pm$ 450	2.410	0.018
No. of oocytes retrieved/ $n$	3.2 $\pm$ 1.3	3.0 $\pm$ 1.4	0.653	0.515
No. of mature oocytes/ $n$	2.7 $\pm$ 1.0	2.6 $\pm$ 1.4	0.293	0.770
Fertilization rate/%	87.2(136/156)	88.2(306/347)	0.102	0.749
Normal fertilization rate/%	86.0(117/136)	86.6(265/306)	0.026	0.871
OHSS incident rate/%	0.0(0/52)	0.0(0/118)	/	/
Fresh transferred cycles/ $n$	41	57	/	/
Implantation rate/%	26.0(20/77)	13.1(14/107)	4.939	0.026
Biochemical pregnancy rate/%	4.9(2/41)	1.8(1/57)	0.784	0.376
Clinical pregnancy rate/%	36.6(15/41)	19.3(11/57)	3.656	0.056
Miscarriage rate/%	0.0(0/15)	9.1(1/11)	1.418	0.234
OPU cancellation rate/%	0.0(0/52)	1.7(2/118)	0.892	0.345
Cancellation rate of fresh embryo transfer/%	21.2(11/52)	50.9(59/116)	13.038	< 0.001

表6 获卵数6-15患者的促排卵情况及IVF/ICSI新鲜周期临床结局比较

Table 6 Comparison of stimulation characteristic and IVF/ICSI outcomes of fresh cycles in sub-group b2 using two protocols

	GnRH-a group	GnRH-ant group	<i>t/χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i> value
Cycles/n	229	162	/	/
E2 level on hCG trigger day/(pg/mL)	2 724 ± 1 100	2 457 ± 1 000	2.474	0.014
No. of oocytes retrieved/n	10.5 ± 2.7	9.9 ± 2.7	2.130	0.034
No. of mature oocytes/n	8.3 ± 3.0	8.0 ± 2.8	1.038	0.300
Fertilization rate/%	81.2(1 871/2 303)	85.1(1 278/1 501)	9.704	0.002
Normal fertilization rate/%	88.9(1 616/1 817)	87.3(1 116/1 278)	1.888	0.169
OHSS incident rate/%	3.9(9/229)	1.9(3/162)	1.378	0.241
Fresh transferred cycles/n	184	101	/	/
Implantation rate/%	36.2(134/370)	30.2(61/202)	2.106	0.147
Biochemical pregnancy rate/%	3.3(6/184)	7.9(8/101)	3.031	0.082
Clinical pregnancy rate/%	54.3(100/184)	50.5(51/101)	0.389	0.533
Miscarriage rate/%	11.0(11/100)	11.8(6/51)	0.020	0.888
OPU cancellation rate/%	0.0(0/229)	0.0(0/162)	/	/
Cancellation rate of fresh embryo transfer/%	19.7(45/229)	37.7(61/162)	15.563	< 0.001

表7 两组间获卵数>15患者的促排卵情况及IVF/ICSI新鲜周期临床结局比较

Table 7 Comparison of stimulation characteristic and IVF/ICSI outcomes of fresh cycles in sub-group b3 using two protocols

	GnRH-a group	GnRH-ant group	<i>t/χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i> value
Cycles/n	101	70	/	/
E2 level on hCG trigger day/(pg/mL)	4 371 ± 1500	4 191 ± 2 100	0.658	0.511
No. of oocytes retrieved/n	20.7 ± 4.2	20.5 ± 4.9	0.410	0.683
No. of mature oocytes/n	16.3 ± 5.2	15.5 ± 5.7	0.997	0.320
Fertilization rate/%	82.8(1 625/1 963)	78.8(1 066/1 352)	8.114	0.004
Normal fertilization rate/%	89.3(1 451/1 625)	88.0(938/1 066)	1.092	0.296
OHSS incident rate/%	14.9(15/101)	5.7(4/70)	3.496	0.062
Fresh transferred cycles/n	57	25	/	/
Implantation rate/%	36.0(40/111)	32.6(15/46)	0.168	0.682
Biochemical pregnancy rate/%	8.8(5/57)	8.0(2/25)	0.013	0.908
Clinical pregnancy rate/%	50.9(29/57)	52.0(13/25)	0.009	0.925
Miscarriage rate/%	6.9(2/29)	15.4(2/13)	0.751	0.386
OPU cancellation rate/%	0.0(0/101)	0.0(0/70)	/	/
Cancellation rate of fresh embryo transfer/%	43.6(44/101)	64.3(45/70)	7.113	0.008

### 3 讨论

GnRH-a长方案因其良好的卵泡发育同步性、时间上灵活的可控性、适用人群的广泛性以及可观的妊娠结局,常常作为IVF/ICSI促排方案的首要选择,是辅助生育技术中的经典方案。近年来,随着拮抗剂的推广和应用,它的优点渐渐显

现,和激动剂相比,拮抗剂竞争性地结合垂体的GnRH受体,不需要等待受体耗竭和脱敏,也没有激动剂的“flare up”效应,数小时内即可产生Gn的抑制作用,不会产生垂体的过度抑制,故使用GnRH-ant方案可以有效减少Gn的消耗,大大降低了治疗的时间<sup>[4]</sup>。本研究结果显示GnRH-ant方案的Gn使用时间和Gn用量显著低于GnRH-a长方案[(8.5 ± 1.7) d vs (10.4 ± 1.6) d, (1727 ±

630)IU vs (2035 ± 580)IU,  $P < 0.05$ ], 印证了上述理论, 和大多数研究的结论是一致的<sup>[4-5]</sup>。

GnRH-ant 方案的另外一个优点是可以降低中重度 OHSS 的发生率, 所以常常应用在高反应人群中。有学者<sup>[6]</sup>系统回顾了 2010 年 4 月以前关于 GnRH-a 长方案和 GnRH-ant 方案比较的文献, 在一共包含了 5 417 个患者的 29 个随机对照研究中, GnRH-a 长方案 OHSS 的发生率为 6.4%, 而 GnRH-ant 方案的中重度 OHSS 发生率平均要低 2.7%, 得出 GnRH-ant 方案比 GnRH-a 长方案更加安全的结论; 我国学者 Lin 等<sup>[7]</sup>也对 9 个关于 PCOS 的随机对照研究进行荟萃分析, 结果表明 GnRH-ant 方案相对于 GnRH-a 长方案而言能更好地降低中重度 OHSS 的发生 (OR: 1.56, 95% CI: 0.29 ~ 8.51)。本研究显示 GnRH-a 长方案和 GnRH-ant 方案总的 OHSS 的发生率分别为 6.2% 和 2.0% ( $P = 0.004$ ), 按年龄和获卵数分层后, 在中重度 OHSS 发生率不为零的亚组中 GnRH-ant 方案的中重度 OHSS 发生率也低于 GnRH-a 长方案, 与上述结论一致。GnRH-ant 方案之所以降低 OHSS 发生的风险有以下原因: 其一, 卵泡发育的同步性不及 GnRH-a 长方案, 也没有 GnRH-a 长方案的“flare up”效应, 故避免了多卵泡发育。我中心数据显示拮抗剂的获卵数低于 GnRH-a 长方案 [(9.7 ± 6.9) vs (12.2 ± 6.4),  $P < 0.001$ ], 证实了 GnRH-ant 方案的卵泡发育相对 GnRH-a 长方案较少的结论。其二, GnRH-ant 方案 Gn 用量少, 雌激素水平较低, 可能也是减少 OHSS 发生的原因。本研究 hCG 日 E2 水平 GnRH-ant 方案显著低于 GnRH-a 长方案 [(2 286 ± 1 700) pg/mL vs (2 972 ± 1 500) pg/mL,  $P < 0.001$ ], 与上述观点相符。其三, GnRH-ant 方案可用 GnRH-a 扳机, 不使用 hCG, 大大降低了早发型 OHSS 发生的可能性。

然而, 对于临床医生而言, 我们最关注的还是两种方案的妊娠结局。目前国际上对于两种方案临床妊娠率的结论尚不统一, Luna 等<sup>[8]</sup>回顾性分析了 1277 个第一次行 IVF 助孕治疗、年龄小于 35 岁的正常卵巢储备患者, GnRH-a 长方案 268 个周期, GnRH-ant 方案 1 009 个周期, 结果显示两种方案的临床妊娠率没有统计学差异; 国内学者 Xiao 等<sup>[9]</sup>的荟萃分析也表明两种方案具有相似的临床妊娠率。但是也有研究证实拮抗剂的妊娠结局不如 GnRH-a 长方案, Rabinson 等<sup>[10]</sup>

和 Al-Inany 等<sup>[6]</sup>的研究均认为 GnRH-ant 方案的临床妊娠率显著低于 GnRH-a 长方案。我国大多数生殖中心的数据表明 GnRH-ant 方案的妊娠率稍低于 GnRH-a 长方案, 原因可能与 GnRH-ant 方案的子宫内膜容受性下降导致胚胎种植率降低有关<sup>[11-12]</sup>, 另外与 GnRH-ant 方案的纳入人群和临床医生对拮抗剂的学习曲线也有关系。我中心数据显示, GnRH-ant 方案的胚胎种植率显著低于 GnRH-a 长方案 (25.4% vs 34.6%,  $P = 0.003$ ), 提示 GnRH-ant 方案对子宫内膜容受性的影响较大。然而, 尽管 GnRH-ant 方案总的临床妊娠率显著低于 GnRH-a 长方案, 但在获卵数大于 5 和年龄小于 38 岁的人群中两种方案的临床妊娠率是相似的, 而在年龄 ≥ 38 岁和获卵数 ≤ 5 的人群差异却较为明显 (年龄 ≥ 38 岁: 39.1% vs 19.6%,  $P = 0.021$ ; 获卵数 ≤ 5: 36.6% vs 19.3%,  $P = 0.056$ ), 提示对于卵巢低反应患者而言 GnRH-a 长方案更加适合, 可能与 GnRH-a 长方案可以募集更多的卵泡、具有良好的子宫内膜容受性以及临床医生操作的熟练程度有关。

值得注意的是, 我中心数据显示 GnRH-ant 方案较 GnRH-a 长方案有更高的新鲜周期取消率, 和既往的研究结论不一致<sup>[13-14]</sup>, 不过也有学者的研究表明 GnRH-ant 方案的周期取消率比 GnRH-a 长方案高<sup>[14]</sup>。本研究纳入的资料中仅有 2 例取消取卵周期, 且均发生在 GnRH-ant 方案, 取消原因为取卵当天卵泡已排; 而取消新鲜移植的原因主要集中在 OHSS 高风险、孕酮升高及宫腔积液或内膜息肉等问题上。上述结果显示 GnRH-ant 方案的新鲜移植取消率比 GnRH-a 长方案高, 推测原因有几点: ①GnRH-ant 方案常在 PCOS、抗苗勒氏管激素水平高、窦卵泡数目多等高反应的患者中应用, 她们本身具有较高的 OHSS 发病风险, 取消新鲜移植的可能性较大; ②GnRH-ant 方案因孕酮上升取消新鲜移植的患者更多, 本研究结果显示 hCG 日孕酮水平 GnRH-ant 方案略高于 GnRH-a 长方案, 尽管没有统计学差异 [(0.95 ± 0.95) ng/mL vs (0.87 ± 0.39) ng/mL,  $P = 0.158$ ]。Orvieto 等<sup>[15]</sup>的研究建议对于 hCG 日孕酮升高的患者, 若行 GnRH-ant 方案促排推荐全胚冷冻, 而行 GnRH-a 长方案则可行新鲜胚胎移植; ③部分行 GnRH-ant 方案促排的患者内膜较薄, 不适合新鲜周期移植。

综上所述, GnRH-a长方案的hCG日E2水平、内膜厚度、获卵数、胚胎种植率、临床妊娠率高于GnRH-ant方案,但是GnRH-ant方案可以减少Gn的用量和使用时间,降低OHSS的发生,更为经济和安全,尽管新鲜周期移植取消率比GnRH-a长方案高。对于年轻的卵巢正常反应患者甚至是高反应患者,两种方案有相似的妊娠结局;而对于高龄等低反应患者,则使用GnRH-a长方案其胚胎种植率和临床妊娠率更高。

#### 参考文献

- [1] Porter RN, Smith W, Craft IL, et al. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using busserelin and gonadotropins [J]. *Lancet*, 1984, 2(8414): 1284-1285.
- [2] Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2014, 7(3): 170-174.
- [3] Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(11): 2805-2813.
- [4] Hosseini MA, Aleyasin A, Saeedi H, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients [J]. *J Obstet Gynaecol R*, 2010, 36(3): 605-610.
- [5] Copperman AB, Benadiva C. Optimal usage of the GnRH antagonists: A review of the literature [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 11(1): 20-30.
- [6] Al-Inany HG, Youssef MAFM, Aboulghar M, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: An update of a Cochrane review [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(4): 435-440.
- [7] Lin H, Li Y, Li L, et al. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A Meta-Analysis of RCTs: e9179 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):1-9.
- [8] Luna M, Vela G, McDonald CA, et al. Results with GnRH antagonist protocols are equivalent to GnRH agonist protocols in comparable patient populations [J]. *J Reprod Med*, 2012, 57(3-4): 123-128.
- [9] Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: A systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(6): 1594-1601.
- [10] Rabinson J, Meltzer S, Zohav E, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(2): 472-474.
- [11] Bahceci M, Ulug U, Erden HF, et al. Frozen-thawed cleavage-stage embryo transfer cycles after previous GnRH agonist or antagonist stimulation [J]. *Reprod Biomed Onlin*, 2009, 18(1): 67-72.
- [12] Rackow BW, Kliman HJ, Taylor HS. GnRH antagonists may affect endometrial receptivity [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5): 1234-1239.
- [13] Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: A novel method of ovarian stimulation in poor responders [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 97(2): 202-207.
- [14] Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: A randomized clinical trial [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 166(1): 43-46.
- [15] Orvieto R, Nahum R, Meltzer S, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: The role of elevated peak serum progesterone levels [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(9): 843-845.

(编辑 王晓鹰)