

不同降调节长方案GnRH-a剂量与LH水平的关系 及临床结局的比较

罗颖怡, 邓明芬, 胡晓坤, 李宇彬, 黄可珺, 麦庆云
(中山大学附属第一医院生殖中心, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】观察不同剂量促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)降调节长方案黄体生成素(LH)水平在超促排卵过程中的动态变化,探讨GnRH-a用量与超排卵过程中LH水平的关系,同时比较各方案的妊娠结局。【方法】回顾性分析2015年1月至2015年6月中山市附属第一医院生殖中心采用1.0、0.8、0.375 mg长效长方案及0.1、0.05 mg/d短效长方案降调节的周期共250例,每组50例,比较分析黄体期使用不同剂量GnRH-a后在开始促排卵当天(Gn0)、促排卵第4天(Gn4)、促排卵第7天(Gn7)及注射HCG日(HCG日)的LH水平在不同方案之间的差异,比较各组获卵数、正常受精率、优质胚胎率、囊胚移植率、移植胚胎数、种植率及临床妊娠率。【结果】长效长方案中,0.375 mg组在超排卵过程中各时间点的LH水平均高于1.0及0.8 mg组($P < 0.05$);1.0、0.8 mg组的Gn使用时间、总Gn用量及HMG用量明显大于0.375 mg组,差异均具统计学意义($P < 0.05$);LH水平越高,胚胎种植率有增加的趋势,无统计学差异($P > 0.05$);短效长方案中,0.1 mg/d组超排卵过程各时间点的LH水平高于0.05 mg/d组,在Gn0、Gn7及HCG日差异均具统计学意义($P < 0.05$);Gn使用时间、总Gn用量及HMG用量在两组间无统计学差异($P > 0.05$)。0.1 mg/d组比0.05 mg/d组胚胎种植率高,无统计学差异($P > 0.05$)。【结论】长效长方案中,超排卵过程中的LH水平及胚胎种植率随着GnRH-a用量的减少而升高;短效长方案中,0.1 mg/d组的LH水平和胚胎种植率较0.05 mg/d组高。

关键词:促性腺激素释放激素激动剂;黄体生成素;胚胎种植率

中图分类号:R715.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)02-0278-07

Relation between Dosage of GnRH-a and Serum LH Levels and Comparison of Clinical Outcomes among Different GnRH-a Long Protocols

LUO Ying-yi, DENG Ming-fen, HU Xiao-kun, LI Yu-bin, HUNAG Ke-jun, MAI Qing-yun
(Reproductive Medical Center, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)
Corresponding to: MAI Qing-yun, E-mail: maiqingyun@aliyun.com

Abstract:【Objective】To observe the dynamic changes of serum LH levels in different GnRH-a long protocols, and investigate the relationship between GnRH-a dosage and LH levels, and compare the clinical outcomes among different GnRH-a long protocols.【Methods】In this retrospective study, 1.0 mg, 0.8 mg, 0.375 mg long-acting and 0.1 mg/d, 0.05 mg/d short-acting GnRH-a long protocols were included from January to June in 2015 at the Reproductive Medicine Center of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. Serum LH levels were evaluated from a total of 250 women at the four time points, on the day before gonadotropin stimulation (Gn0), the fourth day of Gn stimulation (Gn4), the seventh day of Gn stimulation (Gn7), and the HCG administration day (HCG day), then the relationship between serum LH levels and the dosage of GnRH-a were analyzed. The number of oocytes retrieved, fertilization rate, good quality embryos rate, blastocyst transferred rate, the number of transferred embryos, implantation rate and clinical pregnancy rate were also compared.【Results】Among the long-acting groups, LH levels in 0.375 mg group were

收稿日期:2016-11-04

基金项目:中山大学重大项目培育和新兴、交叉学科资助计划(16ykje10);广州市生殖医学临床医学研究与转化中心试点建设项目(155700011);广东省生殖医学重点实验室项目(2012A061400003)

作者简介:罗颖怡,硕士研究生,生殖医学专业,E-mail: luoyingyi1991@sina.com;麦庆云,通信作者,副教授,副主任医师,博士后,生殖医学专业,E-mail: maiqingyun@aliyun.com

higher than those in 1.0 mg and 0.8 mg groups at the four time points ($P < 0.05$). Total Gn dose, duration of Gn stimulation and HMG dosage of 1.0 mg protocol and 0.8 mg protocol were significantly higher than those of 0.375 mg group ($P < 0.05$). In addition, the implantation rate showed an increasing tendency when the level of LH increases ($P > 0.05$). In short-acting groups, the LH levels in 0.05 mg/d protocol were significantly lower than those in the 0.1 mg/d group at Gn0, Gn7 and HCG day ($P < 0.05$). Total Gn dose, duration of Gn stimulation and HMG dosage did not show significant difference between 0.05mg and 0.1mg group. What's more, the implantation rate in 0.1 mg/d group was higher than in 0.05 mg/d group ($P > 0.05$). 【Conclusion】 Among the long-acting groups, the smaller amount of GnRH-a was administrated, the higher LH levels during ovarian stimulation and implantation rate the patients obtained. As to the short-acting groups, the LH level and implantation rate in 0.1 mg/d group is higher than those in 0.05 mg/d group.

Key words: gonadotropin-releasing hormone agonist; luteinizing hormone; implantation rate

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 278-284]

自 1984 年促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a) 首次成功引入超促排卵治疗方案中, 激动剂长方案逐渐在人类辅助生育技术控制性超排卵治疗中被广泛应用。促性腺激素释放激素 (GnRH) 刺激卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 的分泌, GnRH-a 在天然 GnRH 第 6、10 位肽位上以不同的酰胺取代原来氨基酸的结构, 增加稳定性和与受体的亲和力, 延长半衰期^[1]。GnRH-a 可竞争性结合垂体的 GnRH 受体, 抑制垂体的正负反馈, 抑制内源性 LH 峰, 避免患者提早排卵, 提高获卵效率与妊娠率。目前 GnRH-a 有长效和短效两种剂型, 在使用 14 d 后均达到垂体降调节, 长效 GnRH-a 的缓释作用可持续 28 d, 短效制剂需要每天给药维持血药浓度。GnRH-a 的剂量不足可能无法抑制早发 LH 峰而导致患者提前排卵和卵子质量下降, 而过量的 GnRH-a 会造成垂体过度抑制引发卵巢慢反应和黄体功能不全。因此, 临床医生一直在探索 GnRH-a 的最佳剂量, 以优化 IVF 治疗结局。近年来有多个报道采用长效 GnRH-a 0.9、1.1、1.25、1.3、1.87 及短效 0.1、0.05 mg/d 等剂量及剂型进行长方案降调节^[2-3], 大多数研究比较了不同方案的临床结局, 但关于降调后超促排卵过程中 LH 动态变化的研究较少。血清 LH 浓度是垂体降调节后变化最显著且对临床结局有预示作用的重要指标, 本研究回顾性分析中山大学附属第一医院生殖医学中心, 应用 1.0、0.8、0.375 mg 长效长方案, 及 0.1、0.05 mg/d 短效长方案的患者 LH 水平, 比较各种降调节方案后患者在促排卵中 LH 水平的变化特点, 探讨激动剂剂量与血清 LH 浓度的关系, 并比较各方案的临床结局。

1 材料与方法

1.1 病例采集

选取 2015 年 1 月至 2015 年 6 月间在中山大学附属第一医院生殖医学中心进行 IVF/ICSI 助孕治疗的 250 例病人进行回顾性分析, 该 250 例病人分别选自 5 种降调节方案, 每种方案各 50 例, 分别为 1.0、0.8、0.375 mg 长效长方案, 及 0.1、0.05 mg/d 短效长方案。纳入标准为年龄 22~35 岁正常卵巢反应患者, 排除低促性腺激素性腺功能减退、卵巢低反应、多囊卵巢综合征、基础 FSH ≥ 10 U/L 及进行非新鲜移植的患者。卵巢低反应定义根据博洛尼亚共识判断, 多囊卵巢综合征根据鹿特丹标准诊断。

1.2 降调节及促排卵方案

①入组长效长方案的患者于黄体中期应用长效 GnRH-a (曲普瑞林, 3.75 mg, 益普生), 分别在患者排卵后 6~8 d 间使用 GnRH-a 1.0、0.8 或 0.375 mg, 均行单次皮下注射, 进行垂体降调节, 在达到降调节标准后进行促排卵, 0.375 mg 组在使用促排卵药物的同时加用 0.1 mg/d GnRH-a。②入组短效长方案的患者在黄体中期应用短效 GnRH-a (曲普瑞林, 0.1 mg, 益普生), 0.1、0.05 mg 组分别每天皮下注射 0.1 mg 或者 0.05 mg GnRH-a 进行降调节, 并持续使用至注射 HCG 日, 当患者达到降调节标准后进行促排卵。根据患者激素水平、卵泡及子宫内膜情况, 每天给予重组卵泡刺激素 FSH (果纳芬, 默克雪兰诺, 西班牙) 100~300 U, 诱导卵泡发育。采用阴道超声检查结合血清激素检测评估卵泡发育情况进行重组 FSH 用量调定, 在主导卵泡直径达到 14 mm 时添加 HMG 75~150 U/d, 直到 HCG 注射日。当有两个卵泡直径达到 18 mm 的当天 21:00, 给予人绒毛促性腺激素 (HCG) 10 000 U 扳机, 促卵

子成熟。注射 HCG 36 h 后于阴道超声介导下取卵进行体外受精和培养。在取卵后第 3、5 天,移植 1~2 枚胚胎。孕 7 周 B 超下可见孕囊判断为临床妊娠,黄体支持一般持续到孕 10 周。

1.3 临床资料采集

垂体降调节后激素水平的测定在准备使用促排药物当天(Gn0)、促排卵第 4 天(Gn4)、促排卵第 7 天(Gn7)及注射 HCG 日(HCG 日)进行,采用化学发光定量法测定(上海雅培)。正常受精率为 2PN 受精卵在所有成熟卵子中所占比例。优质胚胎评判标准为卵裂球大小均匀、外形规整,折光正常,透明带完整,没有或碎片量少于 10%。优质胚胎率是优质胚胎数占 2PN 受精卵的比例。种植率是阴道超声下可见孕囊数占移植胚胎数的比例。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。计量资料经正态性检验后,满足方差齐性的行方差分析,方差不齐的采用秩和检验,若方差齐,以“均值 $\pm$ 标准差”表示,若方差不齐,用“中位数(P_{25} , P_{75})”表示。计数资料的比较采用卡方检验,采用率表示。 P 值小于 0.05 的结果具有统计学差异,两组间比较 P 值经过 Bonferroni 校正。

2 结 果

2.1 长效长方案患者基本资料及促排卵情况

长效长方案的 150 例患者基本资料及促排卵情况如表 1 所示,病人的年龄、BMZ,基础 LH、FSH/LH 和 HCG 日 E2 水平在 3 组间没有统计学差异。0.375 mg 组使用的 GnRHa 量为 (0.93 ± 0.44) mg, 1.0 及 0.8 mg 组的 GnRHa 用量分别为 1.0 及 0.8 mg, 0.8 mg 组与其余两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。1.0、0.8、0.375 mg 组在 Gn 使用时间中分别是 (11.1 ± 1.4) d、 (11.3 ± 1.4) d 及 (9.5 ± 1.6) d, 0.375 mg 组比 1.0 与 0.8 mg 组使用 Gn 的时间少且差异显著, P 值均为 0.000。0.375 mg 组 Gn 总量在 3 组中最少,为 (19294 ± 568) U, 与 0.8 mg 组的 (2311 ± 760) U 相比,具有统计学差异 ($P = 0.017$)。HMG 使用时间在 1.0、0.8 及 0.375 mg 组分别为 (6.6 ± 4.1) 、 (5.2 ± 3.4) 及 (3.6 ± 3.8) d, 0.375 与 1.0 mg 组的差异具有统计学意义 ($P = 0.000$)。HMG 用量方面, 0.375 mg 组为 (322 ± 365) U, 1.0 mg 组为 (540 ± 398) U, 具有有统计学差异 ($P = 0.011$)。

表 1 长效长方案病人基本情况及促排卵情况

Table 1 Basic characteristic and ovarian stimulation of patients in long-acting GnRHa long protocols ($\bar{x} \pm s$)

Protocol	1.0 mg	0.8 mg	0.375 mg	P
Age/years	31.1 ± 4.3	31.2 ± 3.5	32.4 ± 4.6	0.180
BMI/(kg/m ²)	21.6 ± 2.1	21.5 ± 2.2	20.6 ± 2.5	0.056
Basic FSH/(U/L)	5.4 ± 1.2	5.7 ± 1.4	$6.4 \pm 1.5^{1)2)}$	0.003
Basic LH/(U/L)	3.7 ± 1.5	3.7 ± 1.4	3.5 ± 1.1	0.580
Basic E2/(pg/mL)	37 ± 16	38 ± 13	40 ± 18	0.570
FSH/LH	1.71 ± 0.77	1.78 ± 0.82	2.03 ± 0.77	0.100
Total GnRHa dose/mg	1.00 ± 0.00	$0.80 \pm 0.00^{1)3)}$	0.93 ± 0.44	0.001
The duration from the administration of GnRH-a to Gn/d	14.4 ± 2.2	15.0 ± 1.9	15.4 ± 2.2	0.230
Duration of Gn/d	11.1 ± 1.4	11.3 ± 1.4	$9.5 \pm 1.6^{1)2)}$	0.000
Total Gn dose/U	$2\ 161 \pm 791$	$2\ 311 \pm 760$	$1\ 929 \pm 568^{2)}$	0.020
Duration of HMG/d	6.6 ± 4.1	5.2 ± 3.4	$3.6 \pm 3.8^{1)}$	0.001
Total HMG dose/U	540 ± 398	443 ± 342	$322 \pm 365^{1)}$	0.014
E2 level on HCG day/(pg/mL)	$2\ 850 \pm 1236$	$3\ 112 \pm 3112$	$2\ 549 \pm 1324$	0.080

$n = 50$ for each group; 1) $P < 0.05$ vs 1.0 mg; 2) $P < 0.05$ vs 0.8 mg; 3) $P < 0.05$ vs 0.375 mg

2.2 长效长方案降调节后血清 LH 水平

本研究中,我们观察促排前(Gn0)、促排第 4 天(Gn4)、促排第 7 天(Gn7)以及注射 HCG 日(HCG 日)4 个时间点的血清 LH 水平变化。由于 4

个时间点的 LH 水平不符合正态分布,表中数据采用中位数(P_{25} , P_{75})表示(表 2)。1.0 mg 组 4 个时间点 LH 水平分别为 1.47、1.11、1.63、1.57 U/L, 差异没有统计学意义, 0.8 mg 组 4 个时间点分别为

1.48、0.99、1.98 和 2.12 U/L, 不具统计学差异, 而在 0.375 mg 组中, Gn7 和 HCG 日的 LH 水平比 Gn0 高, 具有统计学差异 ($P = 0.045$)。同一时间点观察各长效方案的差异, Gn0 日, 0.375 mg 组 LH 水平高于 1.0 及 0.8 mg 组, 但无统计学意义 ($P > 0.05$); Gn4 日, 0.375 mg 组 LH 水平为 2.10 U/L, 明显高于 1.0 及 0.8 mg 组的 1.11 和 0.99 U/L ($P = 0.000$);

Gn7 日, 0.375 mg 组为 2.75 U/L, 1.0 mg 组 LH 水平为 1.63 U/L ($P < 0.05$), HCG 日, 1.0 mg 组血清 LH 水平显著较其他两组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。如图 1 所示, 0.375 mg 组在 Gn0、Gn4、Gn7、及 HCG 日的 LH 水平都较其余两组高, 在 Gn7 和 HCG 日, 3 组长方案呈现 GnRH-a 用量越大, LH 水平越低的趋势。

表 2 长效方案降调节后血清 LH 水平的比较

Table 2 The comparison of dynamic LH levels after ovarian suppression in long-acting GnRHa long protocols $P_{50}(P_{25}, P_{75})$

	Gn0	Gn 4	Gn 7	HCG day	P
1.0 mg	1.47(1.24, 2.03)	1.11(0.76, 1.36)	1.63(1.22, 2.30)	1.57(1.33, 1.95) ⁴⁾⁵⁾	0.320
0.8 mg	1.48(1.19, 2.09)	0.99(0.72, 1.65)	1.98(1.08, 4.63)	2.12(1.71, 3.00)	0.220
0.375 mg	1.86(1.28, 2.66) ¹⁾²⁾	2.10(1.15, 3.90) ³⁾⁴⁾	2.75(1.93, 4.74) ³⁾	2.49(1.91, 3.57)	0.045
P	0.310	0.002	0.017	0.000	

LH levels: IU/L; Gn0: before the stimulation of Gn; Gn4: the forth day of Gn stimulation; Gn7: the seventh day of Gn stimulation, HCG day: the HCG injection day. 1) $P < 0.05$ vs Gn7; 2) $P < 0.05$ vs HCG day; 3) $P < 0.05$ vs 1.0 mg; 4) $P < 0.05$ vs 0.8 mg; 5) $P < 0.05$ vs 0.375 mg

2.3 短效方案患者基本资料及促排卵情况

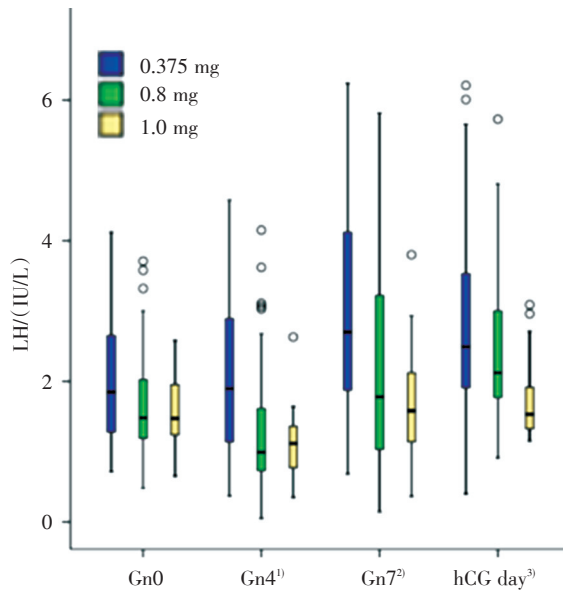
100 例短效方案患者基本资料和促排卵情况如表 3 所示, 两组短效方案患者的年龄、体质指数、基础 LH、FSH/LH 以及 HCG 日 E2 水平没有统计学差异。0.1 和 0.05 mg/d 组的 GnRHa 用量分别为 (1.97 ± 0.31) mg 及 (1.23 ± 0.19) mg, $P < 0.05$ 。而两

表 3 短效方案病人基本情况及促排卵情况

Table 3 Basic characteristic and ovarian stimulation of patients in short-acting GnRHa long protocols ($\bar{x} \pm s$)

Protocol	0.1 mg/d (n = 50)	0.05 mg/d (n = 50)	P
Age/years	29.8 ± 4.3	32.0 ± 4.1	0.460
BMI/(kg/m ²)	21.6 ± 2.7	22.3 ± 3.2	0.240
Basic FSH/(U/L)	5.1 ± 0.9	5.3 ± 1.3	0.271
Basic LH/(U/L)	3.7 ± 1.7	3.6 ± 3.8	0.930
Basic E2/(pg/mL)	32 ± 12	32 ± 15	0.460
FSH/LH	1.59 ± 0.62	1.74 ± 0.88	0.093
The duration from the administration of GnRH-a to Gn/d	14.3 ± 2.2	15.1 ± 3.1	0.190
Total GnRHa dose/mg	1.97 ± 0.31	1.23 ± 0.19	0.017 ¹⁾
Duration of Gn/d	10.1 ± 1.7	10.1 ± 2.3	0.112
Total Gn dose/U	1 627 ± 494	1 836 ± 638	0.057
Duration of HMG/d	4.4 ± 3.3	4.0 ± 3.5	0.112
Total HMG dose/U	312 ± 241	312 ± 303	0.978
E2 level on HCG day/(pg/mL)	3 038 ± 1 283	2 695 ± 1 137	0.210

1) $P < 0.05$



'o' represent the variation of LH levels; 1) 0.375 mg vs 1.0 mg $P < 0.05$, 0.375 mg vs 0.8 mg $P < 0.05$; 2) 0.375 mg vs 1.0 mg $P < 0.05$; 3) 1.0 mg vs 0.8 mg $P < 0.05$, 1.0 mg vs 0.375 mg $P < 0.05$.

图 1 长效方案降调节后血清 LH 水平的比较

Fig.1 The comparison of dynamic LH levels after ovarian suppression in long-acting GnRHa long protocols

组的 Gn 使用天数及用量、HMG 使用天数及用量没有统计学差异 ($P < 0.05$)。

2.4 短效方案降调节后血清 LH 水平

0.1 和 0.05 mg/d 两组短效方案在促排过程

表4 短效长方案各时间点血清LH水平

Table 4 The comparison of dynamic LH levels after ovarian suppression in short-acting GnRHa long protocols

$P_{50}(P_{25}, P_{75})$

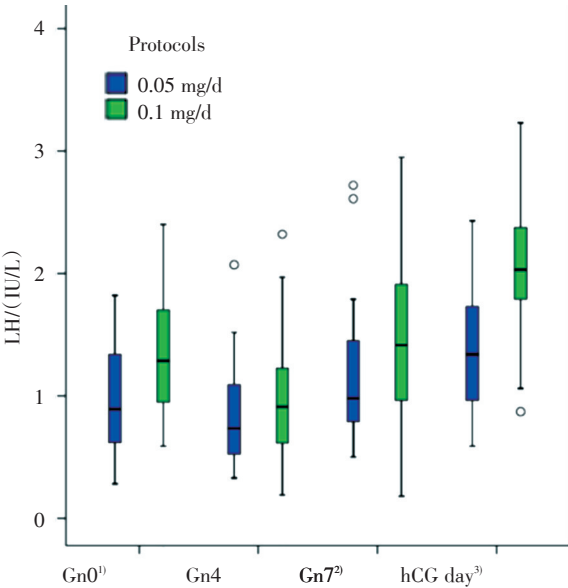
Protocol	Gn0	Gn 4	Gn 7	HCG day	P
0.1 mg/d	1.33(0.94, 1.72)	0.91(0.61, 1.23) ¹⁾²⁾³⁾	1.44(1.01, 2.09)	2.03(1.79, 2.40)	0.000
0.05 mg/d	0.91(0.64, 1.34)	0.81(0.54, 1.10)	1.07(0.74, 1.51)	1.15(0.89, 1.71)	0.312
P	0.001 ⁴⁾	0.320	0.028 ⁵⁾	0.000 ⁶⁾	

1) $P < 0.05$ vs Gn0; 2) $P < 0.05$ vs Gn7; 3) $P < 0.05$ vs HCG day; 4) 5) 6) $P < 0.05$

中血清LH水平如表4所示,0.1 mg组在Gn0、Gn 4、Gn7及HCG日的LH水平分别为1.33、0.91、1.44、2.03 U/L, LH水平在Gn4日最低,HCG日最高,与其他3个时间点比较有统计学差异($P < 0.05$),而0.05 mg/d组在促排中LH浓度各时间点的差异没有统计学意义。比较同一时间点上两组短效长方案的LH水平发现,0.05 mg/d组在4个时间点均比0.1 mg/d组低,在Gn0、Gn7及HCG日差异均具统计学意义($P < 0.05$)。从图2可直观观察到超促排卵中0.05 mg/d组LH水平较0.1 mg/d组低。

2.5 各种降调节方案临床资料

本研究将获卵数、正常受精率、优质胚胎率、移植胚胎数、囊胚移植率、种植率及临床妊娠率进行分析,在分析5组长方案前,先比较长效长方案和短效长方案两组的临床资料(表5),两组间比较没有统计学差异($P > 0.05$),但短效长方案的种植率和临床妊娠率是46.6%及61%,均比长效长方案的38.5%和55.4%高。进一步分析5组长方案的临床数据,如表6所示,比较同样没有统计学差异($P > 0.05$)。在种植率的比较中,1.0、0.8、0.375 mg、0.1、0.05 mg/d分别为36.7%、37.7%、40.3%、44.7%及42.9%,无论是长效组,还是短



‘o’ represent the variation of LH levels; ¹⁾²⁾³⁾ $P < 0.05$.

图2 各短效长方案在促排卵中血清LH水平

Fig.2 The comparison of dynamic LH levels after ovarian suppression in short-acting GnRHa long protocols

效组中,种植率有随着LH水平越高而升高的趋势。

表5 长效长方案与短效长方案临床资料比较

Table 5 The comparison of clinical outcomes between long-acting GnRH-a cycles and the short-acting ones

Clinical items	Long-acting GnRH-a	Short-acting GnRH-a	P
The number of retrieved oocyte	11.9 ± 5.4	12.0 ± 4.9	0.088
Fertilization rate/%	76.5	75.3	0.481
Good quality embryos rate/%	48.5	47.3	0.590
The number of transferred embryos	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.4	0.312
Blastocyst transferred rate/%	9.8	9.4	0.910
Implantation rate/%	38.5	46.7	0.052
Clinical pregnancy rate/%	55.4	61.0	0.370

表6 各降调节长方案临床数据

Table 6 The clinical outcomes of patients in GnRH-a long protocols

Clinical items	1.0 mg	0.8 mg	0.375 mg	0.1 mg/d	0.05 mg/d	P
The number of retrieved oocyte	13.0 ± 5.0	12.1 ± 5.7	10.8 ± 5.1	12.9 ± 5.0	11.9 ± 4.5	0.063
Fertilization rate/%	74.6	76.1	79.1	74.3	76.8	0.370
Good quality embryos rate/%	49.3	46.8	49.5	45.3	50.2	0.560
The number of transferred embryos	2.1 ± 0.4	2.0 ± 0.4	2.2 ± 0.5	2.0 ± 0.3	2.1 ± 0.6	0.151
Transferred blastocyst rate/%	11.4	7.1	11.3	10.0	9.0	0.943
Implantation rate/%	36.7	37.7	40.3	44.7	42.9	0.301
Clinical pregnancy rate/%	58.7	55.2	53.5	59.6	62.8	0.880

3 讨 论

GnRH-a 作为垂体局部受体脱敏剂,使得长方案超排卵中卵泡过早黄素化和取消周期的发生减少^[4]。GnRH-a 剂型、用量与垂体的降调节水平、理想的获卵数和妊娠结局相关,因此探讨不同 GnRH-a 制剂与用量对垂体降调节程度与妊娠结局的相关性是必要的。Yim 等^[7]的研究结果显示,半量曲普瑞林和全量的相比,垂体抑制程度明显较轻。李洁等^[8]在 2006 年报道,GnRH-a1/2 剂量组垂体-卵巢轴降调节作用显著强于 1/3 剂量组。以及 1998 年 Janssens 等^[6]在研究中证实 LH 反应与 GnRH-a 剂量呈剂量依赖性。

在长方案中,长效与短效 GnRH-a 的垂体降调效果有所不同,长效 GnRH-a 一般在 10~14 d 左右使垂体脱敏,达到降调节;而短效 GnRH-a 降调下的垂体,仍然具有一定的反应性^[9-10]。2001 年 Prato 等^[5]研究结果显示,短效长方案周期促排的第 7 天和 HCG 日的 LH 值都明显高于长效长方案周期。但本研究表 2 和表 4 的数据显示,短效 GnRH-a 降调后的血清 LH 水平低于长效制剂降调后的血值,这可能与本研究中长效制剂的剂量都偏小相关,支持了 GnRH-a 降调效果与其剂量的相关性。然而,对于在垂体降调节后超促排卵的过程中,患者血清 LH 水平的动态变化尚鲜有文献报道,基于以上研究,为进一步探讨不同 GnRH-a 制剂剂量对 LH 水平及临床结局的影响,本研究采用本中心常用的 1.0、0.8、0.375 mg 长效长方案,及 0.1、0.05 mg/d 短效长方案进行讨论。

在长效长方案中,如表 2 及图 1 所示,各降调节方案的血清 LH 浓度在促排卵过程中均有波动,

患者垂体在降调节后仍存在反应,这些 GnRH-a 剂量能够部分抑制垂体,使卵泡募集和避免早发 LH 峰的同时,保持卵巢反应性。而在比较同一时间点的各组 LH 水平中发现,0.375 mg 组 LH 水平在超促排卵的过程中均比 0.8 mg 和 1.0 mg 组的高,1.0 mg 与 0.8 mg 组之间的 LH 水平没有统计学差异,在 Gn7 及 HCG 日 3 组降调节方案呈较明显的剂量依赖性趋势,GnRH-a 剂量越大,血清 LH 浓度越低,与上述研究结论一致。而且,GnRH-a 使用剂量越大,HMG 用量越大,时间越长($P < 0.05$)。然而,在本研究的短效长方案中,从表 4 及图 2 中可得,0.05 mg/d 组的血清 LH 浓度比 0.1 mg/d 组低,这与 1996 年 Broekmans 等^[11]的报道相符。短效长方案 GnRH-a 剂量与 LH 水平呈正相关,与长效中 GnRH-a 剂量和 LH 水平呈负相关相反,而且 0.05 mg/d 组使用 HMG 的天数及 Gn、HMG 使用量均较 0.1 mg/d 组多。

我们的猜测是,虽然在长效和短效制剂减量方案中垂体卵巢轴的抑制减轻,最直观的变化是血清 LH 水平的改变,但 LH 浓度并不是评价垂体卵巢轴的金标准。血清 LH 水平能在一定程度上反映垂体脱敏状态,却无法准确评价垂体的抑制程度,评估垂体抑制程度应进行垂体兴奋试验。同时,GnRH-a 对垂体卵巢轴的降调节作用不仅与其剂量相关,并且与其类型、半衰期和患者 GnRH-a 受体的敏感性差异有关^[12]。也有作者认为血清 LH 水平还可能因 LH 受体突变、GnRH-a 对 LH 受体数目的降调节作用、功能性 LHR 减少、无活性 LH 增加、LH 生物活性下降等而受影响^[13]。由于本研究的样本量较小,没有进行垂体兴奋试验,这一结果有待进一步研究。

本研究结果显示,在长效长方案组中,0.375 mg

组患者超排卵过程中LH水平较1.0 mg组明显升高,胚胎种植率有随LH水平升高而提高的趋势;短效长方案中,0.1 mg/d组患者在超排卵过程中的LH水平高于0.05 mg/d组的患者,胚胎种植率在0.1 mg/d组也较高。我们的结果提示在超排卵过程中,无论是使用长效GnRH-a或短效GnRH-a,LH水平较高组获得较高的种植率,虽然结果无统计学差异,未来可通过大样本前瞻性的对照研究对该结果进行进一步验证。

同时本研究结果显示了胚胎种植率在短效长方案两组均较长效长方案三组高,这与2010年的一篇报道相符^[2],可能与GnRH-a长效缓释制剂药与短效GnRH-a的作用机制有关,长效较短效制剂将垂体长期维持在去垂体化状态,可能影响卵泡的发育与卵子的质量,同时影响患者黄体期甾体激素的分泌,从而影响胚胎种植。但2014年Ren等^[14]的结果显示,加大GnRH-a用量可提高种植率,可能与某些动物模型中GnRH-a可增加整合素b3和白血病抑制因子等分泌相关,但对人类胚胎种植的影响没有相关证据证实,GnRH-a能否提高种植率还存在争议^[15]。

本研究首次观察研究了不同长效GnRH-a剂量与短效GnRH-a降调节方案在超促排卵中LH水平的变化,本研究结果提示,长效长方案GnRH-a剂量与LH水平呈负相关,而短效长方案中两者呈正相关,不同GnRH-a剂量并不显著影响临床结局,但种植率在长效GnRH-a剂量较小的方案组以及短效长方案中GnRH-a剂量较多组中较高,似乎超排卵中LH水平的升高与胚胎种植率的升高具有相关性,该结论仍需要大数据的临床资料进一步研究论证。

参考文献

- [1] 庄广伦,周灿权,梁晓燕,等. 现代辅助生育技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:111-112.
- [2] 栗好,黄筱金. 长效和短效达菲林对垂体降调节的作用及对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 实用临床医学,2010,11(6):5-8.
- [3] 倪亚莉. 不同剂量GnRH-a降调节对体外受精/卵泡浆内单精子显微注射降调结果的观察[J]. 中国优生优育,2009,15(5):265-267.
- [4] 李洁,谭真,任姿,等. 可控制性卵巢刺激治疗中促性腺激素释放激素激动剂降调节与卵巢过度抑制[J]. 生殖医学杂志,2007,16(5):306-308.
- [5] Prato BD, Borini A, Trevisi MR, et al. Effect of reduced doses of triptorelin at the start of ovarian stimulation on the outcome of IVF: a randomized study [J]. Hum Reprod, 2001, 16(7): 1409-1414.
- [6] Janssens RMJ, Vermeiden JPW, Lambalk CB, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist dose-dependency of pituitary desensitization during controlled ovarian hyperstimulation in IVF [J]. Hum Reprod, 1998, 13(9): 2386-2391.
- [7] Yin SF, Lok IH. Dose-finding study for the use of long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogues prior to ovarian stimulation for IVF [J]. Hum Reprod, 2001, 16(3):492-494.
- [8] 李洁,周灿权,钟依平,等. 不同小剂量促性腺激素释放激素激动剂在体外受精-胚胎移植中应用的比较[J]. 中华妇产科杂志,2006,41(4):269-270.
- [9] 黄睿,李婷婷. 不同剂量促性腺激素释放激素激动剂长方案中黄体生成素水平变化及临床意义[J]. 生殖医学杂志,2013, 22(10):736-738.
- [10] Mohamed KA1, Davies WA, Lashen H. Dynamics of pituitary down-regulation and ovarian response to controlled stimulation in in vitro fertilization cycles [J]. Fert Ster, 2007, 87(2):433-435.
- [11] Broekmans FJ, Hompes PG, Lambalk CB, et al. Short term pituitary desensitization: effects of different doses of the gonadotrophin-releasing hormone agonist triptorelin [J]. Human Reprod, 1996, 11(1):55-60.
- [12] 李洁,刘倍余. 识别促性腺激素释放激素激动剂对垂体卵巢轴降调节抑制程度及意义[J]. 生殖医学杂志,2011,20(s):17-19.
- [13] Takahashi K1, Karino K, Kanasaki H, et al. Altered kinetics of pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in women with variant luteinizing hormone: correlation with ovulatory disorders [J]. Horm Res, 2004, 61(1):27-32.
- [14] Ren J, Sha A, Han D, et al. Does prolonged pituitary down-regulation with gonadotropin-releasing hormone agonist improve the live-birth rate in vitro fertilization treatment? [J]. Fertil Steril, 2014, 102(1):75-81.
- [15] Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, et al. What the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(2):255-261.

(编辑 徐杰)