

# 长短效 GnRHa 降调节方案与卵泡发育同步化

冯月枝, 何钻玉, 陈菁特, 于文昶, 李 予, 王文军, 杨冬梓, 张清学\*

(中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】研究不同剂量长效和短效 GnRHa 长方案对卵泡发育同步化及妊娠结局的影响。【方法】回顾性分析 2011年至 2012 年于我中心行长效和短效 GnRHa 长方案 IVF/ICSI 治疗的 859 例患者的临床资料,按降调节方案分为 4 组:A 组 174 例,隔日注射短效 GnRHa 0.1 mg 降调节;B 组 77 例,每日注射短效 GnRHa 0.1 mg 降调节;C 组 323 例,一次性注射长效 GnRHa 0.75 mg 降调节;D 组 285 例:一次性注射长效 GnRHa 0.93 mg 降调节。比较 4 组患者卵泡发育情况和妊娠结局。【结果】降调节 14 d 后,A 组的血 FSH( $4.51 \pm 1.61$ )IU/L、LH( $2.64 \pm 1.45$ )IU/L,显著高于其它三组( $4.04 \pm 1.21$ 、 $2.27 \pm 1.55$ ; $2.79 \pm 1.44$ 、 $2.13 \pm 1.03$ ; $2.69 \pm 1.26$ 、 $2.02 \pm 0.96$ )IU/L 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。A 组、B 组、C 组和 D 组 HCG 日直径大于 14 mm 的卵泡数分别为: $7.95 \pm 3.49$ 、 $9.18 \pm 4.09$ 、 $9.6 \pm 4.17$  和  $10.43 \pm 4.41$ , 占总卵泡的比例为:A 组 55.43%、B 组 66.62%、C 组 59.67%、D 组 66.73%,其中 A 组较其它三组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。A 组 Gn 使用时间(d)长( $9.78 \pm 1.51$ ; $10.81 \pm 1.93$ ; $11.16 \pm 1.98$ ; $11.4 \pm 2.12$ ),获卵数 ( $10.38 \pm 4.68$ ; $12.17 \pm 5.29$ ; $12.97 \pm 5.29$ ; $13.59 \pm 5.41$ )、M II 卵子数 ( $8.91 \pm 4.1$ ; $10.25 \pm 4.58$ ; $11.36 \pm 4.92$ ; $11.95 \pm 5.02$ )和利用胚胎数( $5.7 \pm 3.05$ ; $5.97 \pm 3.47$ ; $7.35 \pm 4.12$ ; $7.89 \pm 4.0$ )在 A 组中均较少 ( $P < 0.05$ )。A 组临床妊娠率和种植率为 49.42%、32.99%,低于其它 3 组 (55.84%、39.39%、57.59%、37.82%、60%、41.22%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。【结论】隔天注射短效 GnRHa 降调节不能有效控制促排卵过程中的 LH 水平,不利于卵泡早期的同步募集,影响卵泡发育同步化及 IVF 成功率。

**关键词:** GnRHa;降调节;卵泡发育同步化

中图分类号:R711.5 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2013)02-0280-07

## Effect of Long and Short-acting GnRHa Down-regulation Protocols on Follicular Synchronization and Outcomes

FENG Yue-zhi, HE Zuan-yu, CHEN Jing-te, YU Wen-chang, LI Yu, WANG Wen-jun,  
YANG Dong-zi, ZHANG Qing-xue\*

(IVF Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:**【Objective】To compare the effect of different GnRHa down-regulation long protocols on the synchronization of follicular development and IVF outcomes.【Methods】A total of 859 cycles of long protocol IVF/ICSI were analyzed retrospectively and divided into four groups: Group A (174 cycles): patients received short-acting GnRHa 0.1 mg every other day starting from day 20 of the previous cycle, after 14 days the dosage was changed to 0.1 mg/day and continued until the day HCG was administered. Group B (77 cycles): patients received short-acting GnRHa 0.1 mg/d starting from day 20 of the previous cycle till the day HCG was administered; Group C (323 cycles): patients received a single depot injection of GnRHa 0.75 mg on day 20 of the previous cycle; Group D (285 cycles): patients received a single depot injection of GnRHa 0.93 mg on day 20 of the previous cycle. Serum FSH and LH levels on day 1 of gonadotropin stimulation, the number of >14 mm follicles on HCG day and the number of oocytes retrieved, high quality embryos rate, clinical pregnancy rate and implantation rate were compared respectively.【Results】After down-regulation for 14days,

收稿日期:2012-11-25

基金项目:广东省自然科学基金(S2011010004662)

作者简介:冯月枝,硕士研究生;\*通信作者:张清学,主任医师, E-mail: zhangqingxue666@yahoo.cn

serum FSH ( $4.51 \pm 1.61$ ) IU/L and LH levels ( $2.64 \pm 1.45$ ) IU/L were much higher in group A than in other groups ( $4.04 \pm 1.21$ ,  $2.27 \pm 1.55$ ;  $2.79 \pm 1.44$ ,  $2.13 \pm 1.03$ ;  $2.69 \pm 1.26$ ,  $2.02 \pm 0.96$ ) IU/L, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). On the day of HCG was administered, there were more  $> 14$  mm follicles in group A ( $7.95 \pm 3.49$ , 55.43%) than others ( $9.18 \pm 4.09$ , 66.62%;  $9.6 \pm 4.17$ , 59.67%;  $10.43 \pm 4.41$ , 66.73%). Patients in group A required more days of gonadotropin stimulation ( $9.78 \pm 1.51$ ;  $10.81 \pm 1.93$ ;  $11.16 \pm 1.98$ ;  $11.4 \pm 2.12$ ) days, but with less oocytes retrieved ( $10.38 \pm 4.68$ ;  $12.17 \pm 5.29$ ;  $12.97 \pm 5.29$ ;  $13.59 \pm 5.41$ ), mature oocytes ( $8.91 \pm 4.1$ ;  $10.25 \pm 4.58$ ;  $11.36 \pm 4.92$ ;  $11.95 \pm 5.02$ ) and embryos available ( $5.7 \pm 3.05$ ;  $5.97 \pm 3.47$ ;  $7.35 \pm 4.12$ ;  $7.89 \pm 4.0$ ). Clinical pregnancy rate and implantation rate were lower in group A (49.42%, 32.99%) than in other groups (55.84%, 39.39%; 57.59%, 37.82%; 60%, 41.22%), the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ).【Conclusions】 Short-acting GnRHa administered every other day is not effective on the control of pituitary down-regulation, and therefore may reduce the number of follicles recruited. Moreover, serum LH stay higher after down-regulation, and this may affect the synchronization of follicular development and IVF outcomes.

**Key words:** GnRHa; down-regulation; follicular synchronization

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2013, 34(2): 280-286]

控制性超排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 是体外受精-胚胎移植 (in-vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 的重要环节。1988 年 Palermo 等<sup>[1]</sup>首次采用短效促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone, GnRHa) 长方案联合促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 治疗 COH 失败患者, 获得多卵泡发育, 其后经过二十多年的发展<sup>[2]</sup>, GnRHa 降调节方案得到广泛应用。GnRHa 垂体降调节后, 可在外源性 Gn 的作用下募集多个卵泡, 同时可有效抑制早发的内源性 LH 峰<sup>[3]</sup>, 改善卵泡的同步化, 增加优质卵子数和改善其发育潜能<sup>[4]</sup>, GnRHa 长方案是目前超排卵最常用的标准方案<sup>[5]</sup>。然而, GnRHa 的降调节效果受其剂量和方案的影响, 长效 GnRHa 使用方便, 一次性注射即可达到垂体降调节效果, 但过高的 GnRHa 剂量可使 HPO 轴抑制过深; 短效 GnRHa 使用灵活, 但需多次注射, 并可能出现对 HPO 轴不完全抑制<sup>[6]</sup>。合适的 GnRHa 剂量和方案对 IVF 的结局十分重要, 我们回顾性分析本中心患者资料, 分析不同剂量长效和短效 GnRHa 长方案对卵泡发育同步化及妊娠结局的影响, 供同道们参考。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

选择 2011 年至 2012 年于我中心行长效和短效长方案 IVF/ICSI 的患者, 纳入标准: ①年龄  $\leq 35$  岁; ②基础 FSH  $< 10$  IU/L; ③BMI  $\leq 28$  kg/m<sup>2</sup>。按促排卵降调节方案分为 4 组: ①A 组: 从前一月经

周期第 20 (黄体中期) 天始隔天注射短效 GnRHa 0.1 mg 降调节, 14 d 后改为 0.1 mg/d, 直到注射 HCG 日; ②B 组: 从前一月经周期第 20 天开始每天注射短效 GnRHa 0.1 mg, 直到 HCG 注射日; ③C 组: 于前一月经周期第 20 天一次注射长效 GnRHa 0.75 mg; (4) D 组: 于前一月经周期第 20 天一次注射长效 GnRHa 0.93 mg。

### 1.2 促性腺激素促排卵

于降调节 14 d 后使用外源性 Gn 启动促排卵, 根据卵泡发育情况调整剂量, 当优势卵泡直径达 18 mm 时停用 Gn, 当晚注射 HCG, 34 ~ 36 h 后行阴道超声引导下取卵, 取卵后行常规 IVF 或 ICSI。取卵后 72 h 选取 2 ~ 3 个优质胚胎移植, 常规进行黄体支持。移植后 5 周 B 超见到孕囊或心管搏动为临床妊娠。

### 1.3 临床资料收集

患者的年龄、BMI、不孕年限、基础 FSH、LH; 患者促排卵中的激素变化, 包括启动日、Gn 刺激第 5 天 (S5)、Gn 刺激第 8 天 (S8)、HCG 注射日 (HCG 日); 监测各径线卵泡数、Gn 总量、HCG 日 E2 水平、获卵数、可利用胚胎数 (第 3 天胚胎评分在二级或以上的胚胎)、受精率、卵裂率、妊娠结局等。

### 1.4 统计学分析

用 SPSS 16.0 软件对所得数据进行分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用方差分析方法; 计数资料采用例数和百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 一般情况和 IVF 助孕

四组患者的基础情况无统计学差异, LH 在 A 组患者中稍低。A 组 Gn 促排卵时间较其它组短, 而 Gn 总量无明显的差别, 受精率、卵裂率在各种方案中无明显差异, 可利用胚胎数长效组(A、B 组)显著多于短效组(C、D 组;  $P < 0.05$ )。A 组妊娠率为 49.42%, 低于其它 3 组, 其中与长效组比较有统计学差异; 种植率为 32.99%, 显著低于其它 3 组( $P < 0.05$ ; 表 1)。

### 2.2 促排卵中的激素变化

降调节 14 d 后, Gn 启动日血 FSH 和 LH 在 A、B、C 和 D 组呈递减趋势(图 1A, B), FSH 分别为  $4.51 \pm 1.61$ 、 $4.04 \pm 1.21$ 、 $2.79 \pm 1.44$  和  $2.69 \pm 1.26$  IU/L, LH 分别为  $2.64 \pm 1.45$ 、 $2.27 \pm 1.55$ 、 $2.13 \pm 1.03$  和  $2.02 \pm 0.96$  IU/L, 其中 A 组的 FSH 显著

高于 C、D 组, LH 显著高于其它 3 组。促排卵过程中血清 LH、E2、P 变化如图显示(图 1C-E), 在各观察点 A 组 LH 水平均显著高于其它 3 组( $P < 0.05$ ); E2 在启动日无差异, 在刺激第 5 日短效组显著高于长效组, 在刺激第 8 日和 HCG 注射日, A 组的 E2 水平均稍高, 但差异无统计学意义。P 值在四组间无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 2.3 卵泡发育及获卵情况

HCG 日各径线卵泡占总卵泡的比例如图所示(图 2A, B)。A、B、C 和 D 组直径大于 14 mm 的卵泡数分别为  $7.95 \pm 3.49$ 、 $9.18 \pm 4.09$ 、 $9.6 \pm 4.17$  和  $10.43 \pm 4.41$ , 直径大于 14 mm 的卵泡占总卵泡的比例分别为 55.43%、66.62%、59.67% 和 66.73%, 其中 A 组较其它 3 组低, D 组则显著高于 ABC 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。A 组的获卵数及 MII 卵子数显著低于其它 3 组, 而 D 组则显著多于 A、B 组(图 2B),  $P < 0.05$ 。

表 1 四组患者的基础情况和助孕结局比较

Table 1 Basic characteristics and IVF outcomes of patients in 4 groups

	Group A (n = 174)	Group B (n = 77)	Group C (n = 323)	Group D (n = 285)	P value
Age/years	$30.6 \pm 2.9$	$30.1 \pm 2.9$	$29.9 \pm 3.0$	$30.2 \pm 3.1$	0.097
Duration of infertility/years	$4.8 \pm 2.9$	$4.3 \pm 3.0$	$4.4 \pm 2.8$	$4.3 \pm 3.0$	0.278
Causes of infertility					
Tubal factor	89 (51.2%)	46 (59.7%)	176 (54.5%)	150 (52.6%)	< 0.05
Male factor	24 (14.0%)	10 (13.0%)	48 (14.9%)	36 (12.6%)	< 0.05
Endometriosis	14 (8.0%)	6 (7.8%)	30 (9.3%)	24 (8.4%)	< 0.05
Other factor	47 (27.0%)	15 (19.5%)	69 (21.4%)	75 (26.3%)	< 0.05
IVF cases	134 (77.0%)	64 (83.1%)	255 (78.9%)	220 (77.2%)	< 0.05
ICSI cases	40 (23.0%)	13 (16.9%)	68 (21.1%)	65 (22.8%)	< 0.05
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	$21.5 \pm 2.7$	$21.4 \pm 3.0$	$21.0 \pm 2.3$	$21.5 \pm 2.9$	0.063
Basic FSH/(IU/L)	$7.43 \pm 1.49$	$7.24 \pm 1.64$	$7.2 \pm 1.48$	$7.14 \pm 1.52$	0.232
Basic LH/(IU/L)	$4.1 \pm 1.8^{2)3)}$	$4.4 \pm 2.0$	$5.0 \pm 3.2$	$4.9 \pm 2.6$	0.001
Days of stimulation	$9.8 \pm 1.5^{1)2)3)}$	$10.8 \pm 1.9^{3)}$	$11.2 \pm 2.0$	$11.4 \pm 2.1$	< 0.001
Total FSH dose/IU	$1\ 916 \pm 638$	$2\ 089 \pm 732$	$1\ 908 \pm 672^{1)3)}$	$2\ 040 \pm 663$	0.026
E2/14 mmf/(ng/L)	$460 \pm 204^{1)2)3)}$	$375 \pm 142$	$357 \pm 172$	$338 \pm 160$	< 0.001
Fertilization rate/%	$81.04 \pm 18.1$	$80.1 \pm 22.0$	$81.5 \pm 18.0$	$82.8 \pm 17.6$	0.603
Embryos available	$5.7 \pm 3.0^{2)3)}$	$6.0 \pm 3.5^{2)3)}$	$7.4 \pm 4.1$	$7.9 \pm 4.0$	< 0.001
No. of ETs	$2.26 \pm 0.52^{1)2)3)}$	$2.14 \pm 0.53$	$2.09 \pm 0.37$	$2.08 \pm 0.39$	< 0.001
Clinical Pregnancy Rate/%	$49.42\%^{2)3)}$ (86/174)	55.84% (43/77)	57.59% (186/323)	60% (171/285)	< 0.05
Implantation Rate/%	$32.99\%^{1)2)3)}$ (129/391)	39.39% (65/165)	37.82% (250/661)	41.22% (244/592)	< 0.05

1)  $P < 0.05$  vs. Group B ; 2)  $P < 0.05$  vs. Group C ; 3)  $P < 0.05$  vs. Group D

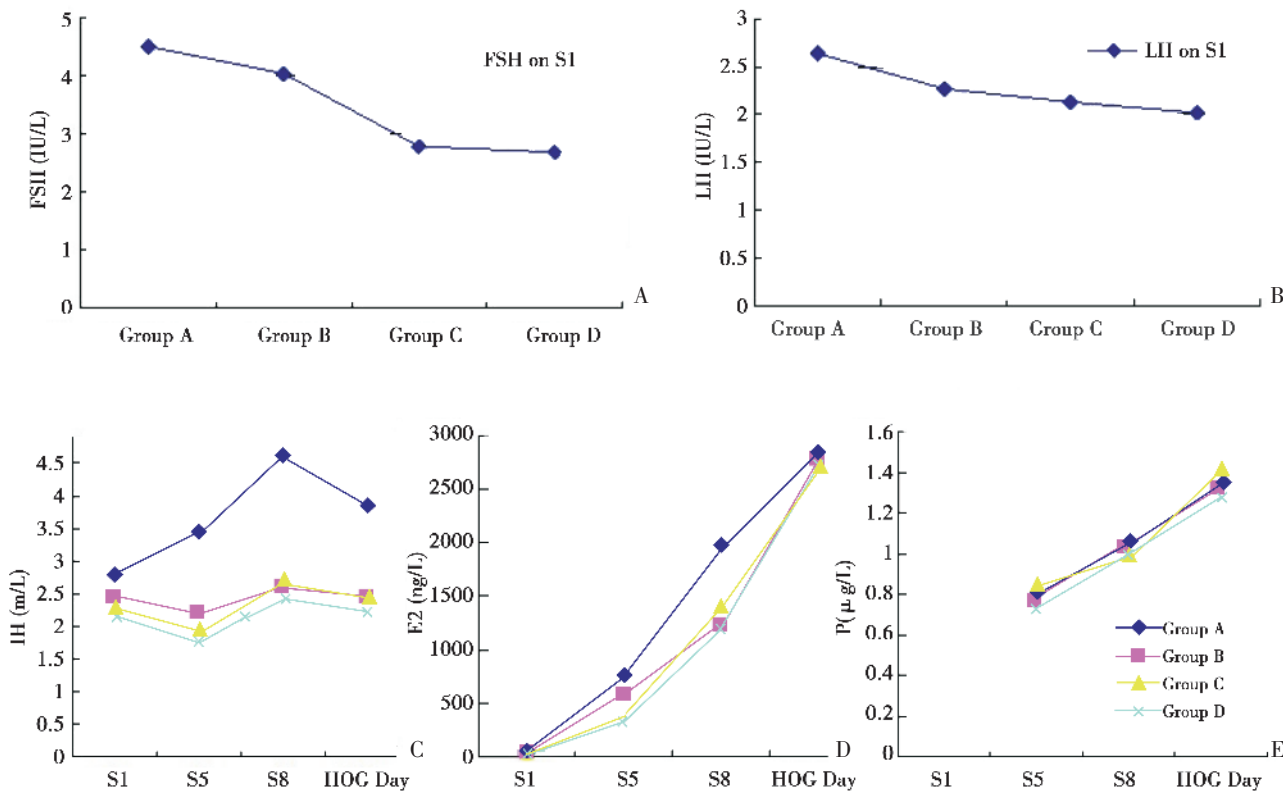


图 1 促排卵中的激素水平变化图

Fig.1 Hormone levels during COH

A: FSH on S1; B: LH on S1; C: LH level during COH; D: E2 level during COH; E: P level during COH

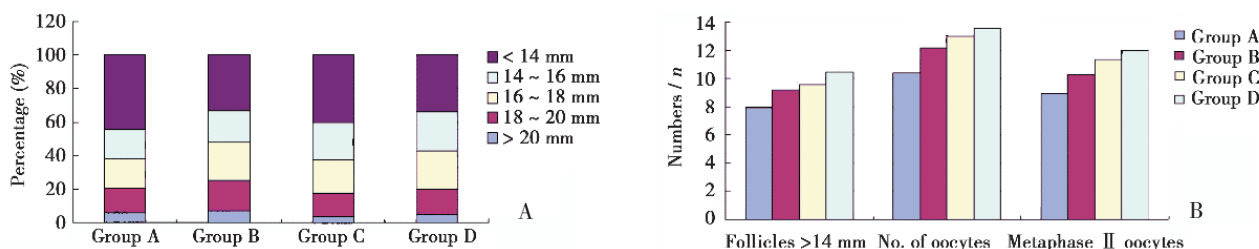


图 2 卵泡发育及获卵图

Fig.2 Follicular development and oocytes

A: Follicular development indifferent groups; B: Numbers of Follicles > 14 mm, oocytes and Metaphase II oocytes in differents groups

### 2.4 LH 水平与卵泡发育及妊娠结局的关系

在 Gn 刺激第 8 日(S8)按血清 LH 水平的高低将其分为 5 组,比较血清 LH 水平与卵泡发育及妊娠结局的关系(见表 2)。HCG 日直径大于 14 mm 的卵泡数随着 LH 值的升高而呈减少趋势,平均每个卵泡的血清 E2 水平则随着 LH 值的升高而升高。尤其是对于 LH ≥ 5 IU/L 组患者,直径大于 14

mm 的卵泡数显著少于低 LH 组(LH1.1 ~ 2、LH2.1 ~ 3),而获卵数和 MII 卵子数也显著少于较低 LH 值组(LH1.1 ~ 2)组,差异有统计学意义(P < 0.05)。受精率和卵裂率在各组间没有明显差异。高 LH 水平组(LH3.1 ~ 5、LH > 5 IU/L)的临床妊娠率和种植率较低,显著低于 LH 处于中间水平组(LH < 1.1 ~ 2、LH2.1 ~ 3),差异有统计学意义(P < 0.05)。

表 2 S8 日 LH 水平与卵泡发育及妊娠结局

Table 2 Effect of LH levels on stimulation day 8 on follicular development and pregnancy outcomes

	< 1 IU/L	1.1 ~ 2 IU/L	2.1 ~ 3 IU/L	3.1 ~ 5 IU/L	> 5 IU/L	P
	Group A n = 70	Group B n = 179	Group C n = 119	Group D n = 123	Group E n = 85	
Follicles >14 mm	9.88 ± 5.09	10.04 ± 4.46	9.23 ± 4.29	9.05 ± 3.71 <sup>2)</sup>	8.58 ± 3.31 <sup>1)2)</sup>	P = 0.015
E2/14mmf / (ng/L)	298 ± 185 <sup>2)3)4)5)</sup>	346 ± 158	381 ± 184	413 ± 164 <sup>1)2)</sup>	459 ± 179 <sup>1)2)3)</sup>	P < 0.001
No. of oocytes retrieved	11.79 ± 5.28	13.11 ± 5.47	12.54 ± 5.73	12.19 ± 4.76	11.65 ± 4.31 <sup>2)</sup>	P = 0.045
No. of Metaphase II oocytes	10.33 ± 4.98	11.44 ± 4.99	10.97 ± 5.37	10.67 ± 4.34	9.94 ± 3.69 B	P = 0.047
Fertilization rate / %	80.94 ± 21.13	82.45 ± 16.71	81.73 ± 17.63	82.51 ± 18.07	81.43 ± 16.38	P = 0.96
Embryos available	6.87 ± 4.42	7.44 ± 3.81	7.08 ± 3.94	6.65 ± 3.91 <sup>2)</sup>	6.76 ± 3.12	P = 0.03
Clinical Pregnancy Rate / %	50% <sup>2)3)</sup>	61.45%	61.35%	52.03% <sup>2)3)</sup>	48.24% <sup>2)3)</sup>	P < 0.05
	(35/70)	(110/179)	(73/119)	(64/123)	(41/85)	
Implantation Rate / %	35.14%	40.58%	48.97% <sup>1)2)</sup>	32.84% <sup>2)3)</sup>	27.46% <sup>1)2)3)</sup>	P < 0.05
	(52/148)	(153/377)	(119/243)	(88/268)	(53/193)	

1)P < 0.05 vs. Group A ; 2)P < 0.05 vs. Group B ; 3)P < 0.05 vs. Group C ; 4)P < 0.05 vs. Group D ; 5)P < 0.05 vs. Group E.

### 3 讨 论

本资料显示,短效 GnRHa 0.1 mg 隔天注射组降调节效果明显较其它组差,在降调节 14 d 后血 FSH、LH 均显著高于其它组,在促排卵过程中 LH 水平也偏高。GnRHa 剂量和降调持续时间影响垂体降调程度,长效 GnRHa 降调的程度呈剂量依赖性,长效 GnRHa 全量、半量与 1/3 量方案在 Gn 启动日和 HCG 日 LH 水平存在显著差别,GnRHa 全量存在垂体-卵巢的过度抑制,随着用量的降低卵巢反应性增加<sup>[7]</sup>。我们之前的研究表明(未发表),达菲林 0.75、0.93 与 1.25 mg 的降调节效果无明显差异,均可达到降调节标准,IVF 助孕结局无差异。短效长方案比较灵活,Janssens 等<sup>[8]</sup>认为每日注射短效 GnRHa 0.1 mg 和 0.05 mg 降调节方案均可获得较好的妊娠结局。每日注射 GnRHa 0.1 mg,连续使用 7 d 血药浓度为 0.11 ng/mL,已足以有效地抑制 LH 合成与分泌,预防早发 LH 峰。隔天注射短效 GnRHa 0.1 mg 降调节方案的使用在国内也有报道,认为隔天注射 GnRHa 效果好<sup>[9]</sup>,与本研究的结论不同,短效 GnRHa 0.1 mg 隔天注射组在降调节 14 d 后,血清 FSH、LH 值均显著高于其它 3 组,LH ≥ 5 IU/L 的比例高,在促排第 8 天甚至高达 38.64%,因此,GnRHa 隔天注射可能不利于垂体降调节和助孕结局。根据药物动力学,曲普瑞林的半衰期大约为 7.6 h,有效血药浓度为 24 h,

注射曲普瑞林 0.1 mg 后 1 ~ 24 h,血药浓度波动在 1.28 ~ 0.28 ng/mL 之间。在注射后 GnRHa 48 h 内血药浓度已低于 0.11 ng/mL,不足以耗尽垂体 GnRH 受体,48 h 再注射,GnRHa 可发挥“flare up”作用,使 FSH、LH 升高。

很多学者认为,适度的降调节有利于卵泡发育的同步化<sup>[4,10-11]</sup>。本研究结果支持此观点,在患者基础条件相似的情况下,短效 GnRHa 0.1 mg 隔天注射降调节效果不理想,不利于卵泡发育同步化,以致直径大于 14 mm 的卵泡数、获卵数、成熟卵子数及可利用胚胎数减少。根据“两细胞-两促性腺激素”理论<sup>[12]</sup>,黄体-卵泡转换期 FSH 水平的上升启动了下一周期的卵泡募集,卵泡中、晚期 LH 水平的上升使已经进入募集的卵泡进一步选择、发育和成熟。因此,控制黄体-卵泡转换期 FSH 水平和卵泡中、晚期 LH 水平是使卵泡发育同步的关键。

在黄体-卵泡转换期,黄体退化,E2 下降,FSH 浓度逐渐上升,使窦卵泡逃逸闭锁开始生长发育<sup>[12]</sup>。促排卵中要使多卵泡同步发育,先用 GnRHa 降调节,FSH 敏感的窦卵泡处于 FSH 阈值下<sup>[13]</sup>,卵巢处于一种“静止状态”,当外源性 Gn 启动时,较多卵泡可同步化募集和发育。若 GnRHa 降调节不充分,晚黄体期-卵泡转换期的 FSH 较高,FSH 阈值低的卵泡优先开始发育,早卵泡期出现卵泡大小不一致。短效 GnRHa 0.1 mg 隔天注射患者血 FSH 值较其它方案高,这可能是影响卵泡发育同步性

的一个重要原因。

另一方面,隔天注射 GnRHa 不能有效控制 COH 中血清 LH 水平,也被认为是影响卵泡同步化的原因之一。降调节的重要作用之一就是预防 COH 中的早发 LH 峰,四种方案中 A 组的 LH 水平显著高于其它方案, Hillier 等<sup>[14]</sup>研究表明, LH 在卵泡中期颗粒细胞结合 LH 受体后才发挥作用,因此 LH 在促使卵泡进一步选择、发育和成熟方面发挥重要作用。LH 水平存在“ceiling”和“threshold”理论,即过高或过低的 LH 水平都可能影响卵子的发育。其中“ceiling”理论指 LH 高于某一特定值会导致颗粒细胞分化停止<sup>[15]</sup>、卵泡闭锁以及过早黄素化<sup>[16]</sup>。本研究显示,在卵泡中晚期(S8 日), LH  $\geq 5$  IU/L 的患者直径大于 14 mm 的卵泡数、获卵数、成熟卵子数(MII)均较少,这可能是当 LH 过高时,卵泡发生闭锁和未成熟黄素化。中小卵泡的上限值低,当 LH 升高时使中小卵泡闭锁,而优势卵泡由于上限值较高,仍可以继续发育<sup>[17]</sup>,出现卵泡大小不均一的现象。高 LH 水平组妊娠率、种植率下降,这与 Humaidan 等研究<sup>[6]</sup>显示 S8 日 LH 值过高不利于妊娠结局相一致。LH “threshold”理论则认为 LH 过低也可能影响妊娠结局, LH 不足可影响雌激素的生成<sup>[8,17-18]</sup>。本研究结果显示, LH 影响 E2 的生成, E2 水平随着 LH 的升高而升高。但有不少研究表明,低 LH 值对 IVF 结局并没有不良影响,因为非常低的血 LH 水平便足以维持卵泡正常发育<sup>[19]</sup>,只需 1% 的 LH 受体便可以合成足够激素<sup>[16,20]</sup>。

降调节方案有促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)长方案、GnRHa 短方案和促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案等,一般认为短方案和拮抗剂方案的妊娠率较长方案低<sup>[5,21]</sup>,其中一个重要的原因是这两种方案的卵泡发育同步性较差,成熟卵子和可利用胚胎数较少,降低妊娠机会<sup>[22-23]</sup>。促排卵过程中如卵泡大小不均匀,只有少数几个卵泡生长较快,甚至出现优势化卵泡,会影响其余卵泡生长, HCG 日卵子成熟不均一,只能获得少数成熟卵子和胚胎,对临床结局不利;卵泡发育不同步,卵子成熟度不一致,使得决定 HCG 日时间难以把握。依据优势卵泡的大小来决定 HCG 日,因小卵泡多,穿刺时卵丘复合物仍黏附于卵泡壁上而未获得卵子导致获卵率下降,卵母细胞不成熟,致受精率下降<sup>[24]</sup>;如依据次级大卵泡来

决定 HCG 日,则有可能出现内源性 LH 峰,卵泡黄素化,卵母细胞在不合适的时候自动恢复减数分裂,卵子过熟而导致受精异常或提前排卵,可移植的胚胎数少,妊娠率下降。

总之,隔天注射短效 GnRHa 降调节不能有效控制促排卵过程中的 LH 水平,不利于卵泡早期的同步募集,影响了卵泡发育同步化和 IVF 成功率。但尚需要前瞻性、随机性的临床研究来进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] Palermo R, Amodeo G, Navot D, et al. Concomitant gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropin treatment for the synchronized induction of multiple follicles[J]. *Fertil Steril*, 1988, 49(2): 290-295.
- [2] Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, et al. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Fertil Steril*, 1992, 58(5): 888-896.
- [3] Abdalla HI, Ahuja KK, Leonard T, et al. Comparative trial of luteinizing hormone-releasing hormone analog/human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin in an assisted conception program[J]. *Fertil Steril*, 1990, 53(3): 473-478.
- [4] 叶虹. 超排卵的卵泡发育同步化[J]. *生殖医学杂志*, 2008, 17(6): 408-410.  
Ye H. Follicular synchronization in controlled ovarian stimulation[J]. *J Reprod Med*, 2008, 17(6): 408-410.
- [5] Daya S. Withdrawn: Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles [DB]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18(1): CD001299.
- [6] Humaidan P, Bungum L, Bungum M, et al. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and recombinant FSH stimulation[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(8): 2016-2021.
- [7] 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, 4(41): 269-270.  
Li J, Zhou CQ, Zhong YP, et al. Different dose of gonadotropin releasing hormone agonist in vitro fertilization-embryo transfer application comparison [J].

- Chin J Obstet Gynecol, 2006, 4(41): 269-270.
- [8] Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, 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.
- [9] 朱桂金, 靳镭, 李豫峰. 4种短效达必佳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.
- Zhu GJ, Jin L, Li YF. Applications of 4 down-regulation protocols by short-acting triptorelin in IVF [J]. Chin J Practical Gynec Obstet, 2005, 21(4): 209-211.
- [10] 孙莹璞, 董方莉. 超排卵是促进卵泡同步化还是放大卵泡发育不同步? [J]. 生殖医学杂志, 2010, 19(增刊): 26-29.
- Sun YP, Dong FL. Dose controlled ovarian stimulation promote synchronization or unsynchronization of follicle development? [J]. J Reprod Med, 2010, 19(z1): 26-29.
- [11] 李洁, 徐慧灵, 夏婷婷. 降调节 COS 方案中的卵泡发育不同步[J]. 生殖医学杂志, 2009, 18(增刊): 47-49.
- Li J, Xu HL, Xia TT. Unsynchronized multiple follicular development with down-regulation of GnRH-a in IVF-ET [J]. J Reprod Med, 2009, 18(z1): 47-49.
- [12] Chun SY, Eisenhauer KM, Minami S, et al. Hormonal regulation of apoptosis in early antral follicles: follicle-stimulating hormone as a major survival factor [J]. Endocrinology, 1996, 137(4): 1447-1456.
- [13] 叶虹. 降调节与卵泡发育同步化[J]. 生殖医学杂志, 2011, 20(增刊1): 8-11.
- Ye Y. Pituitary down-regulation and follicular synchronization [J]. J Reprod Med, 2009, 18(z1): 8-11.
- [14] Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development [J]. Mol Cell Endocrinol, 2001, 179(1-2): 39-46.
- [15] Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis [J]. Hum Reprod, 1994, 9(2): 188-191.
- [16] Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process [J]. Hum Reprod, 1991, 6(9): 1206-1212.
- [17] Filicori M, Cognigni GE, Samara A, et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction [J]. Hum Reprod Update, 2002, 8(6): 543-557.
- [18] Fleming R, Lloyd F, Herbert M, et al. Effects of profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation on follicular activity, oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified follicle stimulating hormone [J]. Hum Reprod, 1998, 13(7): 1788-1792.
- [19] Balasch J, Vidal E, Peñarrubia J, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH [J]. Hum Reprod, 2001, 16(8): 1636-1643.
- [20] Lévy DP, Navarro JM, Schattman GL, et al. The role of LH in ovarian stimulation: exogenous LH: let's design the future [J]. Hum Reprod, 2000, 15(11): 2258-2265.
- [21] Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction [DB]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 10(8): CD006919.
- [22] Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review [J]. Hum Reprod, 2002, 17(4): 874-885.
- [23] Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF [J]? Hum Reprod, 2007, 22(11): 2805-2813.
- [24] Rosen MP, Zama AM, Shen S, et al. The effect of follicular fluid hormones on oocyte recovery after ovarian stimulation: FSH level predicts oocyte recovery [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2009, 23(9): 7-35.

(编辑 张恩健)