

## 长方案中长效与短效达菲林的垂体降调节效果比较

李东娅, 孟昱时, 马 兰, 杨晓玲, 谭 颖, 杨 洁  
(昆明医科大学第二附属医院生殖医学科, 云南 昆明 650101)

**[摘要]** **目的** 探讨长方案中长效与短效达菲林的垂体降调节效果及体外受精-胚胎移植的妊娠结局. **方法** 行体外受精助孕的患者 317 例, 均于前 1 月经周期黄体中期开始注射达菲林. 随机分为 2 组, A 组 (145 例) 皮下注射长效达菲林 1.25 mg, 单次给药; B 组 (172 例) 每天皮下注射短效达菲林 0.1 mg, 14~18 d 降调节后减量至每天注射 0.05 mg, 直到 HCG 注射日. **结果** (1) 促性腺激素使用天数及用量: A 组 [(11.8±2.1) d, (31.2±9.5) 支] 显著多于 B 组 [(10.1±1.3) d, (25.4±9.3) 支],  $P<0.05$ ; (2) 2 组患者的获卵数、受精率、优质胚胎数、着床率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); (3) 临床妊娠率: 2 组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但 B 组有增高趋势. **结论** 长方案中短效达菲林的垂体降调节效果与长效达菲林相似, 而促性腺激素用量更少, 使用更灵活, 值得推荐.

**[关键词]** 达菲林; 垂体降调节; 体外受精

**[中图分类号]** R711.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 02-0063-04

## Comparative Study of Long- and Short-acting Triptorelin on Pituitary Down-regulation in Long Protocol

LI Dong-ya, MENG Yu-shi, MA Lan, YANG Xiao-ling, CHAN Ying, YANG Jie  
(Dept. of Reproduction, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the efficacy of long- and short-acting triptorelin on pituitary down-regulation in long protocol and the pregnancy outcome in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** Three hundred and seventeen patients for IVF-ET were enrolled as study and randomized them into two groups. In group A ( $n = 145$ ), patients received single dose subcutaneous injection of 1.25 mg long-acting triptorelin in mid-luteal phase. In group B ( $n = 172$ ), patients received 0.1 mg/d subcutaneous injection of short-acting triptorelin in mid-luteal phase for 14-18 days until pituitary suppression were got, and then reduced to 0.05 mg/d until the injection of HCG. **Results** The dose and the days of gonadotropin administration in group A were bigger and longer than those in group B ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the number of retrieved oocytes, fertilization rate, high quality embryos, implantation rate and clinical pregnancy rate between the two groups (all  $P > 0.05$ ). But clinical pregnancy rate of group B had increasing trend. **Conclusion** Administration of short-acting triptorelin has the similar effect with that of long-acting triptorelin on pituitary down-regulation in long protocol. Short-acting triptorelin requires lower amount of gonadotropin and is more flexible, so it should be recommended.

**[Key words]** Triptorelin; Pituitary down-regulation; In vitro fertilization

促性腺激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a) 能够抑制垂体促性腺激素的分泌, 达到垂体降调节的作用, 广泛应用于体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo

**[基金项目]** 云南省卫生厅内设机构研究基金资助项目 (2010NS054)

**[作者简介]** 李东娅 (1974~), 女, 云南新平县人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事生殖医学工作.

**[通讯作者]** 孟昱时. E-mail: lidonga@163.com

transfer, IVF-ET) 助孕治疗中. GnRH-a 长方案因其取消周期率低、卵子回收率高等优点已作为卵巢储备正常患者的经典治疗方案. 达菲林 (Diphereline, 醋酸曲普瑞林) 是常用的 1 种 GnRH-a, 分为长效和短效 2 种剂型. 2 种剂型在垂体降调节中的效果是否有差异尚存在争议. 本研究采用长方案, 比较达菲林 1.25 mg (长效缓释) 单次给药与 0.1 mg (短效制剂) 每日给药、14~18 d 降调节后改为 0.05 mg (短效制剂) 每日给药的垂体降调节效果及妊娠结局, 为临床医生选择适当的剂型、剂量提供参考.

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2011 年 7 月至 2012 年 7 月在昆明医科大学第二附属医院生殖医学科进行 IVF-ET 的不孕患者 317 例, 年龄 24~34 岁, 基础性激素水平正常, 体重指数 (body mass index, BMI) 18~28 kg/m<sup>2</sup>. 不孕原因主要为女方因素, 包括输卵管因素、子宫内膜异位症、原因不明不孕. 317 例不孕患者纳入研究, 2 组平均年龄、不孕年限、BMI 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 不孕原因也差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 结果见表 1.

### 1.2 方法

**1.2.1 垂体降调节** 所有患者均于控制性超促排卵的前一周期的黄体中期开始注射达菲林 (博福-益普生制药有限公司生产) 进行垂体降调节. 达菲林分为长效 3.75 mg 和短效 0.1 mg 2 种针剂. A 组 (145 例) 给予长效达菲林 1.25 mg 单次皮下注射; B 组 (172 例) 每天皮下注射短效达菲林 0.1 mg, 14~18 d 降调节后改为每天注射 0.05 mg, 直到 HCG 注射日. A 组于达菲林注射 14~18 d、B 组于达菲林注射 14 d 后抽血查血清促卵泡素 (follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E2), 阴道 B 超 (使用 ALOKA 公司生产的 ALOKA SSD-1000, 探头频率为 5MHz) 检查双侧卵巢窦卵泡数及窦卵泡直径、子宫内膜厚度. 当 FSH < 5 mIU/L、LH < 5 mIU/L、E2 < 50 pg/mL、子宫内膜厚度 ≤ 5 mm 时达到垂体降调节标准.

**1.2.2 促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 超促排卵** 达到垂体降调节标准, 并且窦卵泡最大直径 ≥ 5 mm 时可进行超促排卵. 2 组患者均给予重

组人促卵泡激素 (果纳芬, Gonal-F, 75 IU/支, 默克雪兰诺公司生产) 150~225 IU/d 诱发卵泡发育, 根据卵泡生长情况增减果纳芬用量. 当双侧卵巢内至少 2 个卵泡直径 ≥ 18 mm 时, 当晚给予艾泽 (默克雪兰诺公司生产, 250 μg/支) 250 μg 皮下注射, 35~36 h 后行阴道 B 超引导下穿刺取卵.

**1.2.3 胚胎培养和胚胎移植** 取出卵子后常规行 IVF, 胚胎体外培养 3 d. 选择 2 枚优质胚胎移植于宫腔内.

**1.2.4 黄体支持** 移植后开始每天用黄体酮针剂 60 mg 肌肉注射. 移植后 14 d 开始检查尿 HCG, 如果阳性则测血 HCG 及孕酮, 确定生化妊娠. 移植后 30 d, B 超检查发现孕囊及心管搏动诊断为临床妊娠. 黄体酮用至孕 10 周.

**1.2.5 激素测定** 性激素采用化学发光免疫分析法测定 (使用 IMMULITE 2000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒, 由西门子医学诊断产品上海有限公司生产). A 组于达菲林注射 14~18 d、B 组于达菲林注射 14 d 后抽血查 FSH、LH、E2 浓度; HCG 注射日测定血清 LH、E2、孕酮 (progesterone, P) 浓度.

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 软件进行统计学分析. 计数资料用率表示, 采用  $\chi^2$  检验, 计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 血清激素变化

2 组的基础激素水平、降调后及 HCG 日的激素水平比较差异无统计学意义 ( $t$  值分别为 1.191, -1.278, -1.288, -1.252, -1.737, -1.728, -1.847, 0.895, -1.476,  $P > 0.05$ ), 见表 1.

### 2.2 Gn 用药天数、Gn 用量比较

Gn 用量 A 组多于 B 组, A 组的用药量更大、用药时间更长; 与 B 组比较差异有统计学意义 ( $t$  值分别为 5.729, 2.066,  $P < 0.05$ ), 见表 1.

### 2.3 2 组患者的平均获卵数、优质胚胎数、受精率、着床率、临床妊娠率比较

2 组比较差异无统计学意义 ( $t$  值分别为 0.603, 1.328,  $\chi^2$  值分别为 0.091, 0.643, 0.998,  $P > 0.05$ ). 但 B 组的临床妊娠率有增高趋势, 见表 1.

表1 患者的一般资料、促排卵情况、IVF结局 ( $\bar{x} \pm s$ )  
 Tab. 1 The general data, ovulation inductions and IVF outcomes of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A组(n=145)	B组(n=172)
年龄(岁)	29.5 ± 2.7	29.9 ± 2.3
不孕年限	3.8 ± 1.3	3.6 ± 1.0
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.3 ± 2.1	22.8 ± 2.1
不孕原因		
输卵管因素[n(%)]	127(87.6)	153(89.0)
内膜异位症[n(%)]	15(10.3)	16(9.3)
不明原因[n(%)]	3(2.1)	3(1.7)
基础FSH(IU/L)	5.6 ± 1.3	5.8 ± 1.5
基础LH(IU/L)	4.5 ± 0.7	4.6 ± 0.8
基础E2(ng/L)	43.4 ± 14.9	44.3 ± 15.3
降调后FSH(IU/L)	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.5
降调后LH(IU/L)	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4
降调后E2(ng/L)	34.7 ± 5.5	36.5 ± 5.9
HCG日LH(mIU/L)	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.3
HCG日E2(ng/L)	3 413.7 ± 641.7	3 302.6 ± 714.6
HCG日P(μg/L)	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.3
Gn天数	9.9 ± 2.2	9.4 ± 1.9*
Gn用量(支)	11.4 ± 1.0	76.8*
获卵数	26.5 ± 5.3	10.4 ± 0.7
受精率(%)	75.1	24.4 ± 5.4
优质胚胎数	5.5 ± 1.4	5.3 ± 1.3
着床率(%)	26.2	29.1
临床妊娠率(%)	42.07(61/145)	47.67(82/172)

与A组比较, \*P<0.05.

### 3 讨论

超促排卵前进行垂体降调节有很多益处, 包括抑制早发的LH峰, 阻遏黄素化, 减少周期取消率; 改善正常和低反应者的卵泡募集情况; 提高常规辅助生殖技术<sup>[1]</sup>. 达菲林作为垂体降调节的常用药物, 一直受到人们的关注. 达菲林分为长效和短效2种制剂, 不同的制剂对垂体的降调节作用是否有差异, 各自的优势和弊端以及合适的剂量仍尚无定论. Dal Prato等比较了长效达菲林3.75 mg单次肌注给药与短效达菲林0.1 mg每日肌注, 降调节后改为0.05 mg每日肌注用至HCG日的IVF结局显示, 2组的每移植周期妊娠率、着床率、流产率、HCG日的E2水平、获卵数、受精率、可移植胚胎数差异无统计学意义, 而短效达菲林组的Gn使用天数及用量明显少于长效达菲林组, 故认为短效达菲林的使用更具有经济价值<sup>[1]</sup>. 本研究将长效达菲林剂量减为1.25 mg, 与短效制剂应用于

IVF-ET控制性超排卵治疗, 2组患者在使用达菲林14~18 d后血清FSH、LH、E2值差异无统计学意义, 都达到了垂体降调节的水平, 促排卵周期中未出现因LH峰而取消周期的案例. 2组平均获卵数、受精率、成熟卵子数、优质胚胎数、着床率及临床妊娠率比较差异无统计学意义, 表明短效达菲林与长效达菲林达到了相似的垂体降调节效果, 与文献报道一致.

长效GnRH-a具有一次性注射, 使用方便、简单、患者依从性好的优点, 已被广泛使用于临床. 但长效GnRH-a可造成垂体过度抑制, 对血清LH水平抑制强, 使卵巢反应不良, 卵泡成熟需要更长时间, 促性腺激素用量增加. 本项研究中使用长效达菲林组患者的促性腺激素使用天数及用量均比短效达菲林组增加. 长效GnRH-a过度抑制垂体后, 使黄体功能不全的发生率增加. GnRH-a抑制颗粒细胞E2的合成和黄体功能以及溶黄体的作用均不利于胚胎的着床和妊娠的继续<sup>[2]</sup>. 长效制剂是否引起流产率增高、继续妊娠率降低是笔者今后的研究方向.

短效GnRH-a的优点是用药方案更灵活, 能根据降调的程度来调整用量, 半衰期短, 有利于性腺轴功能的恢复. 笔者确实感受到短效制剂使用更灵活, 可以根据卵巢反应调整用量, 使患者的治疗方案做到个体化. GnRH-a长方案中使用短效的GnRH-a能够避免卵泡发育过程中LH水平的过度抑制, 从而避免LH的过深抑制对IVF结局产生负面效应, 并减少对卵巢甾体激素生成的直接损害效应, 理论上应该有更好的临床结局. 本项研究中短效达菲林组临床妊娠率确有增高趋势, 但本研究中短效达菲林组与长效组的临床妊娠率未出现明显统计学差异, 考虑与样本量较小有关, 尚需要大样本作进一步分析. 短效GnRH-a的缺点是可能引起LH水平波动, 张春晖等<sup>[3]</sup>在研究中显示短效达菲林组LH波动较大. 因此在临床使用中, 短效GnRH-a并未能完全代替血药浓度更稳定的长效GnRH-a.

GnRH-a通常不会导致LH的完全消失, 已确认不足1%的LH受体被占用后, 就可以使卵巢甾体激素生成反应最大化. 尽管如此, 仍有研究显示, 性激素正常的辅助生殖患者在GnRH-a抑制垂体后, 用纯FSH进行卵巢刺激时仍然可以出现LH的深度抑制, 对治疗结局的负面效应是明显的. 因此, 在卵巢抑制后减少GnRH-a的每天用量, 能够避免卵泡发育时LH的深度抑制, 从而减少GnRH-a对卵巢功能的负效应<sup>[4]</sup>. 基于该理论, 在

使用短效 GnRH-a 时, 当达到垂体降调标准后, 将达菲林减为半量有利于改善 IVF 的助孕结局。

综上所述, 短效达菲林能够达到和长效制剂相似的垂体降调节效果, 而促性腺激素用量更少, 使用更灵活, 值得在临床上推荐使用。

### [参考文献]

- [1] DAL PRATO L, BORINI A, TREVISI M R, et al. Effect of reduced dose of triptorelin at the start of ovarian stimulation on the outcome of IVF: a randomized study [J]. Hum Reprod, 2001, 16(7): 1 409 - 1 414.
- [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] 张春晖, 马从顺, 张澍琛, 等. 低剂量长、短效达菲林在控制性超促排卵中的疗效比较 [J]. 生殖与避孕, 2010, 30(2): 105 - 108.
- [4] FABREGUES F, PENARRUBIA J, CREUS M, et al. Effect of halving the daily dose of triptorelin at the start of ovarian stimulation on hormone serum levels and the outcome of in vitro fertilization [J]. Fertil Steril, 2005, 83(3): 785 - 788.  
(2013 - 12 - 19 收稿)
- (上接第 47 页)
- 学 博士学位论文, 2007.
- [8] 游学俊, 陆翔. Toll 样受体在慢性鼻窦炎及鼻息肉中表达的差异 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科, 2007, 5(5): 345 - 349.
- [9] 吴本权, 石云, 锋黄静. 重组金黄葡萄球菌杀白细胞毒素体外对人肺泡巨噬细胞 Toll 样受体 2 表达的影响 [J]. 中华微生物和免疫学杂志, 2009, 29(11): 1 008.
- [10] WONG R J, VREMAN H J, SCHULZ S, et al. In vitro inhibition of heme oxygenase isoenzymes by metalloporphyrins [J]. J Perinatol, 2011, 31(1): 35 - 41.
- [11] CHOW J M, HUANG G C, LIN H Y, et al. Cytotoxic effects of metal protoporphyrins in glioblastoma cells: roles of albumin, reactive oxygen species, and heme oxygenase-1 [J]. Toxicol Lett, 2008, 177(2): 97 - 107.
- [12] ZOU C, ZHANG H, LI Q, et al. Heme oxygenase-1: a molecular brake on hepatocellular carcinoma cell migration [J]. Carcinogenesis, 2011, 32(12): 1 840 - 1 848.
- [13] YERLIKAYA A. Expression of heme oxygenase-1 in response to proteasomal inhibition [J]. Protein Pept Lett, 2012, 19(12): 1 330 - 1 333.
- [14] WAS H, CICHON T, SMOLARCZYK R, et al. Overexpression of heme oxygenase-1 in murine melanoma [J]. The American Journal of Pathology, 2006, 169(6): 12 181 - 12 198.
- [15] BUSSOLATI B, MASON J C. Dual role of VEGF-induced hemeoxygenase-1 in angiogenesis [J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(7-8): 1 153 - 1 163.
- [16] XU WEIWEI, YANG YUN H U. Expressions of HO-1 and VEGF in patients of sudden cardiac death and their significances [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 6 11(6): 1 114 - 1 117.
- [17] 薛涛, 张启瑜. 血红素加氧酶-1 (HO-1) 对大鼠肝大部切除后再生的实验观察 [D]. 温州: 温州医学院硕士学位论文, 2011.
- [18] 王淑云, 王玲. 血红素加氧酶-1 在人肺癌细胞中的表达及其对血管生成因子的影响 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2011, 49 (12): 21 - 25.
- [19] 高英, 潘新良. 血管内皮生长因子在鼻息肉组织中的表达和意义 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2008, 22(2): 150 - 152.
- [20] 田飞, 张黎, 郭琼行, 等. 血红素加氧酶-1 及 Toll 样受体 2/4 在直肠癌组织中的表达及意义 [J]. 中国现代普通外科进展, 2008, 11(3): 248 - 250, 254.  
(2014 - 01 - 05 收稿)