

文章编号 1006-8147(2016)06-0499-03

论 著

GnRH 拮抗剂方案与 GnRH-a 长方案对胚胎质量的影响及 IVF-ET 结局的比较

王蒙娜¹, 张云山²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市中心妇产科医院生殖医学中心, 天津 300100)

摘要 目的:探讨促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案与促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案对胚胎质量的影响及体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕结局的差别。方法:回顾性分析 124 例接受 GnRH-ant 方案和 477 例接受 GnRH-a 长方案 IVF-ET 治疗并行新鲜周期移植的患者资料。结果:GnRH-ant 方案组促性腺激素(Gn)天数和 Gn 用量少于 GnRH-a 长方案组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GnRH-a 长方案组扳机日雌二醇(E_2)水平高于 GnRH-ant 方案组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间扳机日卵泡数、 ≥ 14 mm 卵泡数、孕酮(P)、子宫内膜厚度、获卵数、正常受精数、正常卵裂数、优胚数和可用胚胎数之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。GnRH-ant 方案组生化妊娠率及临床妊娠率均高于 GnRH-a 长方案组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:GnRH-ant 方案可能对胚胎质量无影响。两组间 IVF-ET 结局无差异,但 GnRH-ant 方案 Gn 天数和 Gn 用量较少,并倾向获得更高的生化妊娠率及临床妊娠率。

关键词 GnRH-ant 方案;GnRH-a 长方案;胚胎质量;体外受精-胚胎移植

中图分类号 R321

文献标志码 A

Effects of GnRH antagonist protocol and GnRH agonist long protocol on embryo quality and comparison of IVF-ET outcomes

WANG Meng-na¹, ZHANG Yun-shan²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Reproductive Medicine Center, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 300100, China)

Abstract **Objective:** To explore the relationship between different stimulating protocols and embryo quality and the differences in outcomes of IVF-ET. **Methods:** The data of 124 IVF-ET cycles with GnRH antagonist protocols (A group) and 477 IVF-ET cycles with GnRH agonist long protocols (B group) were analyzed retrospectively. **Results:** The mean length of stimulation and the dose of gonadotropin in A group were significantly less than B group ($P < 0.05$). The serum estradiol on the trigger day in B group was significantly higher than A group ($P < 0.05$). The number of ovum, progesterone, the thickness of endometrium on the trigger day and the number of retrieval oocytes, normal-fertilized oocytes, normal-cleavage oocytes, high quality embryos and available embryos did not show statistical differences ($P > 0.05$). The biochemical pregnancy rate and clinical pregnancy rate in A group were higher than B group, but no statistical differences were found ($P > 0.05$). **Conclusion:** The GnRH antagonist protocol may not have effect on embryo quality. And the outcomes of IVF-ET between the two group are not significantly different, but the clinical pregnancy rate in GnRH antagonist protocol tends to be higher than GnRH agonist long protocol.

Key words GnRH antagonist protocols; GnRH agonist long protocols; embryo quality; *in vitro* fertilization and embryo transfer

辅助生殖技术(ART)发展至今,传统 GnRH-a 长方案已成为治疗卵巢储备功能正常不孕患者的经典方案。近年来,GnRH-ant 方案因其具有起效快、超排时间短、促性腺激素(Gn)用量少^[1]、可降低卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率^[2]等优点已成为一个备受推崇的体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕方案,但目前仍主要应用于卵巢低反应(POR)患者。对于卵巢储备功能正常的不孕患者,应用 GnRH-ant 方案助孕结局如何,一直是专家学者们争论的问题。

作者简介 王蒙娜(1990-),女,医师,硕士在读,研究方向:生殖医学;通信作者:张云山,E-mail: tjzys@hotmail.com。

本研究采用回顾性分析比较 GnRH-ant 方案与 GnRH-a 长方案对胚胎质量的影响及 IVF-ET 结局的差别。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2015 年 1 月-12 月于天津市中心妇产科医院生殖医学中心接受 IVF-ET GnRH-ant 方案治疗的患者 124 例和接受 GnRH-a 长方案治疗的患者 477 例。纳入标准:(1)不孕时间 ≥ 1 年;(2)年龄 ≥ 20 岁且 < 35 岁;(3)月经规律,具体定义为周期长度 ≥ 21 d 并 ≤ 35 d;(4)行第 1 周期 IVF 助孕,且新鲜周期移植者;(5)卵巢功能正常者(获卵 $>$

5 个)。排除标准:(1)多囊卵巢综合征(PCOS);(2)子宫内膜疾患;(3)输卵管或宫腔积水;(4)子宫异常(子宫畸形、瘢痕子宫、腺肌病、黏膜下子宫肌瘤、宫腔粘连);(5)患者或其丈夫染色体核型异常(不包括染色体多态性);(6)反复自然流产 2 次及以上者(包括生化妊娠流产);(7)有辅助生殖禁忌证者。

1.2 方法

1.2.1 控制性促排卵方案 GnRH-ant 方案:于月经周期第 2~3 天,B 超及激素水平提示卵巢处于基础状态,给予 Gn 超促排卵。用药 4~5 d 后,根据卵巢反应调整 Gn 用量,当优势卵泡达到 12~14 mm 时加用拮抗剂,当两个主导卵泡 ≥ 18 mm 时,给予扳机。GnRH-a 长方案:上一个月经周期的黄体中期开始每日使用 GnRH-a 0.05 mg \times 14 d,于月经周期第 2~3 天,B 超及激素水平提示达到降调标准后给予 Gn 超促排卵。用药 4~5 d 后,根据卵巢反应调整 Gn 用量,当两个主导卵泡 ≥ 18 mm 时,给予扳机。扳机后 36 h 取卵,进行体外受精和培养,术后给予黄体支持。取卵后 72 h 行胚胎移植,继续黄体支持。移植后 14 d 测定血 β -HCG 水平确定是否生化妊娠(标准:血 β -HCG >25 mIU/mL)。若确定妊娠,继续黄体支持。移植后 28 d 经阴道 B 超确定是否临床妊娠(标准:超声可见妊娠囊)。

1.2.2 血清性激素水平测定 采用酶联荧光法于月经周期第 2~3 天抽血测基础卵泡刺激素(bFSH)、基础黄体生成素(bLH)和基础雌二醇(bE₂)水平,并

于扳机日测 E₂、P 水平。

1.2.3 分组 接受 GnRH-ant 方案治疗的 124 例不孕患者为 A 组,接受 GnRH-a 长方案治疗的 477 例不孕患者为 B 组。

1.3 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件分析资料,数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,规定 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组患者的年龄、体质指数(BMI)、bFSH、bLH、bE₂ 值之间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 A 组与 B 组一般情况比较

Tab 1 Comparison of patients' characteristics between group A and B

组别	周期数/ 个	年龄/岁	BMI/ (kg/m ²)	bFSH/ (mIU/mL)	bLH/ (mIU/mL)	bE ₂ / (pg/mL)
A 组	124	29.11 \pm 2.90	22.38 \pm 3.06	6.45 \pm 1.68	3.80 \pm 1.97	38.93 \pm 15.72
B 组	477	29.37 \pm 2.90	22.06 \pm 3.45	6.53 \pm 1.76	4.04 \pm 2.10	41.66 \pm 16.89
<i>P</i>	—	0.378	0.058	0.651	0.268	0.066

2.2 两组间 IVF 指标比较 A 组 Gn 天数和 Gn 用量少于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组生化妊娠率和临床妊娠率较高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。B 组扳机日 E₂ 水平显著高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组扳机日卵泡数、 ≥ 14 mm 卵泡数、获卵数、正常受精数、正常卵裂数、优胚数、可用胚胎数较多,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 A 组与 B 组 IVF 指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of clinical outcomes of IVF between group A and B($\bar{x}\pm s$)

组别	Gn 天数/ d	Gn 用量/ IU	扳机日					获卵数/ 个	正常 受精数/ 个	正常 卵裂数/ 个	优胚数/ 个	可用 胚胎数/ 个	生化 妊娠 率/%	临床 妊娠 率/%
			内膜 厚度/mm	E ₂ / (pg/mL)	P/ (ng/mL)	卵泡数/ 个	≥ 14 mm 卵泡数/个							
A 组	9.45 \pm 1.87	2 251.25 \pm 1 342.07	9.86 \pm 1.78	3 939.89 \pm 1 920.29	1.00 \pm 0.41	16.24 \pm 4.89	12.45 \pm 4.34	14.93 \pm 5.27	10.14 \pm 4.36	9.94 \pm 4.37	3.49 \pm 2.84	6.41 \pm 3.11	58.06	53.23
B 组	10.61 \pm 2.61	2 863.70 \pm 1 673.54	9.69 \pm 1.67	5 321.80 \pm 1 971.69	0.94 \pm 0.32	17.21 \pm 4.39	13.38 \pm 3.80	15.68 \pm 4.73	10.23 \pm 4.12	10.06 \pm 4.10	4.04 \pm 3.17	7.14 \pm 3.50	53.67	48.01
<i>P</i>	0.041	0.037	0.325	0.000	0.083	0.056	0.061	0.126	0.820	0.757	0.079	0.055	0.381	0.301

3 讨论

本研究中,接受 GnRH-ant 方案患者与接受 GnRH-a 长方案患者之间一般情况相似,具有可比性。相较于 GnRH-a 长方案组,GnRH-ant 方案组 Gn 天数和 Gn 用量均较少,在成本效益上,GnRH-ant 方案更优。GnRH-a 长方案组扳机日卵泡数、 ≥ 14 mm 卵泡数、获卵数、正常受精数、正常卵裂数、优胚数以及可用胚胎数较多,但差异无统计学意义,所以两种方案对胚胎的数量和质量影响无明显差异。Munoz 等^[3]通过缩时摄影技术发现与 GnRH-a

长方案相比,应用 GnRH-ant 方案的胚胎在发育第一阶段分裂更快,随着胚胎发育,这种差异便消失了。也就是说,不同方案会影响胚胎发育动力学,但对胚胎质量的影响无差异。Vengetesh 等^[4]利用经阴道多普勒超声监测卵泡周围血流(PFV),并将 PFV 与卵子和胚胎质量进行综合分析评估,得出结论:随着 PFV 的增加,优胚数和总妊娠率增加,而 GnRH-ant 方案组 PFV 更丰富,相应的获卵数、成熟卵子数和优胚数更多,所以 GnRH-ant 方案较 GnRH-a 长方案效果更好。

从分析结果可以看出,GnRH-ant 方案组生化妊娠率和临床妊娠率均高于 GnRH-a 长方案组,虽然在统计学上无差异。Lai 等^[9]分析了先后接受 GnRH-ant 方案与 GnRH-a 长方案治疗的 81 名不孕患者发现,GnRH-ant 方案获得更高的种植率和临床妊娠率,并可提高既往多次 IVF-ET 失败患者的妊娠结局。Yang 等^[11]研究发现卵巢储备功能正常行第一次 IVF/胞浆内单精子注射(ICSI)助孕治疗的患者,GnRH-ant 方案与 GnRH-a 长方案之间临床妊娠率、种植率、持续妊娠率差异虽无统计学意义,但认为 GnRH-ant 方案更经济、方便且安全。

GnRH-a 长方案组扳机日 E_2 水平显著高于 GnRH-ant 方案组 ($P < 0.05$),而扳机日卵泡数、 ≥ 14 mm 卵泡数和获卵数却无明显差异($P > 0.05$)。首先,GnRH-ant 可以降低 E_2 水平,这也是 GnRH-ant 方案可以降低 OHSS 发生率的一个原因。其次,在外源 Gn 诱导的非生理状况下, E_2 水平过高或过低都有可能影响卵子质量从而影响获卵数。本研究中,GnRH-a 长方案组扳机日 E_2 水平明显升高,可能对卵子质量有不利影响,因而没有获得更多的获卵数;同时,过高的 E_2 水平可能影响子宫内腔容受性,从而影响生化妊娠率及临床妊娠率。Chen 等^[6]发现, E_2 浓度增高会通过增加人核因子 κB 抑制蛋白 $\alpha(I\kappa B-\alpha)$ 的表达和抑制核因子 $-\kappa B(NF-\kappa B)$ 的表达导致子宫内膜腺上皮细胞凋亡。更有研究认为 $E_2 > 3\,069$ pg/mL 会增加新鲜周期的低出生体重率,而 $E_2 < 3\,000$ pg/mL 对胎盘形成和胎儿的发育更好^[7]。可见 E_2 水平过高对 IVF 结局有不利影响。与本研究不同,Xing 等^[2]对比 660 个 IVF/ICSI 周期发现,在 30 岁以下不孕患者中,接受 GnRH-a 长方案治疗患者 HCG 日 E_2 水平、获卵数、MII 卵子数、优胚数和临床妊娠率均高于接受 GnRH-ant 方案患者。Prasad 等^[8]发现,妊娠患者扳机日 E_2 水平较未妊娠患者高。Kummer 等^[9]认为在获卵数无差异的情况下, $E_2 > 4\,000$ pg/mL 者获得更高的临床妊娠率。

综上所述,GnRH-ant 方案应用于卵巢储备功能正常人群与 GnRH-a 长方案相比获卵数、正常受精数、正常卵裂数、优胚数和可用胚胎数无差异,可认为 GnRH-ant 方案对胚胎质量无影响,且 GnRH-

ant 方案在不影响生化妊娠率及临床妊娠率的情况下,减少了 Gn 天数和 Gn 用量,这就减少了患者就医次数、减轻了患者痛苦,同时减轻了患者的经济压力。因此 GnRH-ant 方案可以作为卵巢储备功能正常不孕患者一个优先选择的超促排卵方案。由于本研究选取病例有限,有待日后扩大样本量并增加分析指标或者设计前瞻性的随机对照临床研究,以获得更完整而科学的结果。

参考文献:

- [1] Yang S, Chen X, Qiao J, et al. Comparison of GnRH antagonist fixed protocol and GnRH agonists long protocol in infertile patients with normal ovarian reserve function in their first in vitro fertilization-embryo transfer cycle[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2012,47(4): 245
- [2] Xing W, Lin H, Li Y, et al. Is the GnRH antagonist protocol effective at preventing OHSS for potentially high responders undergoing IVF/ICSI [J]. *PLoS One*, 2015,10(10):e0140286
- [3] Muñoz M, Cruz M, Humaidan P, et al. The type of GnRH analogue used during controlled ovarian stimulation influences early embryo developmental kinetics: a time-lapse study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168(2):167
- [4] Vengetesh P M, Ramachandran A, Kumar P. Choosing GnRH antagonist protocol shows improved oocyte and embryo quality, coherent with the perfollicular vascularity (PFV) in assisted reproductive techniques[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015,9(11):QC24
- [5] Lai Q, Zhang H, Zhu G, et al. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(9):1903
- [6] Chen S U, Chou C H, Chen M J, et al. Apoptotic effects of high estradiol concentrations on endometrial glandular cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(6):E971
- [7] Pereira N, Reichman D E, Goldschlag D E, et al. Impact of elevated peak serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation on the birth weight of term singletons from fresh IVF-ET cycles[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015,32(4):527
- [8] Prasad S, Kumar Y, Singhal M, et al. Estradiol level on day 2 and day of trigger: a potential predictor of the IVF-ET success[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2014,64(3):202
- [9] Kummer N, Benadiva C, Feinn R, et al. Factors that predict the probability of a successful clinical outcome after induction of oocyte maturation with a gonadotropin-releasing hormone agonist[J]. *Fertil Steril*, 2011,96(1):63

(2016-05-23 收稿)