

醋酸曲普瑞林对体外受精-胚胎移植激素替代周期治疗患者子宫内膜及性激素的影响

陶朝慧¹, 喻晓燕²

1. 黄冈市黄州区人民医院 妇产科, 湖北 黄冈 438000

2. 麻城市妇幼保健院, 湖北 麻城 438300

摘要: 目的 探讨醋酸曲普瑞林对体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 激素替代周期治疗患者子宫内膜及性激素的影响。方法 选取2015年1月—2017年1月接受IVF-ET治疗的患者100例, 根据随机数字表法分为对照组与观察组, 各50例。对照组单纯采取激素替代周期, 观察组在激素替代周期治疗基础上使用醋酸曲普瑞林, 对比两组治疗前及治疗后血清性激素水平, 比较两组子宫内膜厚度、内膜转换时间及妊娠结局。**结果** 治疗后, 两组子宫内膜厚度均增厚 ($P < 0.05$); 观察组子宫内膜厚度厚于对照组, 内膜转换时间短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者基础血清性激素水平比较, 差异无统计学意义; 治疗后, 两组促黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E2)、睾酮 (T) 水平降低, 孕酮 (P)、泌乳素 (PRL) 水平升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者 LH、FSH、PRL、P、T 水平比较, 差异无统计学意义; 观察组 E2 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者胚胎种植率、早期流产率比较, 差异无统计学意义; 观察组临床妊娠率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 醋酸曲普瑞林联合激素替代周期在胚胎着床及临床妊娠方面较单纯激素替代周期方案效果更理想, 患者血清雌二醇水平明显改善, 子宫内膜厚度增加, 联合方案并不会增高患者早期流产率。

关键词: IVF-ET; 激素替代周期; 醋酸曲普瑞林; 子宫内膜厚度; 内膜转换时间; 性激素

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 03-0492-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.020

Effect of triptorelin acetate combined with hormone replace treatment on endometrium and sex hormone level in patients with IVF-ET

TAO Zhaohui¹, YU Xiaoyan²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Huangzhou District People's Hospital, Huanggang 438000, China

2. Macheng Maternal and Child Health Care Hospital, Macheng 438300, China

Abstract: Objective To investigate the effect of triptorelin acetate combined with hormone replace treatment on endometrium and sex hormone level in patients with *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET), and to provide reasonable reference for future treatment of IVF-ET. **Methods** 100 patients with IVF-ET treatment in our hospital from January 2015 to January 2017 were selected, and they were divided into control group and observation group by random number table, with 50 cases in each group. Control group was purely given hormone replace treatment, while observation group was treated with triptorelin acetate based on control group. The basic serum sex hormone and falling 14 d serum sex hormone levels were compared between the two groups. The endometrial thickness and endometrial conversion time, pregnancy outcome of two groups were compared. **Results** The endometrial thickness of observation group was thicker than that of control group, and the endometrial conversion time was shorter than control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the basic serum sex hormone levels between the two groups. In the falling of 14d, there was no statistical difference in the levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), progesterone (P), testosterone (T) between the two groups. The levels of estradiol (E2) in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the embryo implantation rate and first trimester abortion rate between the two groups. The clinical pregnancy rate of observation group was higher than that of control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-07-19

第一作者: 陶朝慧(1976—),女,湖北黄冈人,副主任医师,本科,研究方向为不孕不育。E-mail: 3041402006@qq.com

Conclusion Triptorelin acetate combined with hormone replace treatment is more effective in embryo implantation and clinical pregnancy than pure hormone replace treatment, which can improve estradiol level and increase endometrial thickness. The combined therapy will not increase the first trimester abortion rate, and it has satisfactory safety.

Key words: IVF-ET; hormone replace treatment; triptorelin acetate; endometrial thickness; endometrial conversion time; sex hormone

目前,控制性超促排卵常用方案以促性腺激素释放激素激动药(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)黄体期方案常见,其临床效果备受认可^[1]。使用最佳剂量的GnRH-a不仅能够抑制过早黄素化与内生黄体生成素(LH)峰的发生,同时还能避免垂体受到过度抑制致使卵泡发育不均匀、卵巢反应降低,从而募集到理想卵泡,获得高质量的卵子并培育出质量更为理想的胚胎^[2-3]。因此,使用合适的GnRH-a是保证体外受精-胚胎移植(IVF-ET)成功的关键所在。醋酸曲普瑞林是一种常用GnRH-a,是使用D-色氨酸取代下丘脑分泌的促性腺激素释放激素第6位氨基酸的药物,其效价是天然GnRH-a的70~100倍,因此常用于IVF-ET激素替代周期的治

疗,以增加妊娠的概率^[4-6]。本研究旨在探讨醋酸曲普瑞林对IVF-ET激素替代周期治疗患者子宫内膜及性激素的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取黄冈市黄州区人民医院2015年1月—2017年1月接受IVF-ET治疗的患者100例,研究的实施获得本院医学伦理委员会批准,患者及家属对研究知情并签署同意书。根据随机数字表法将患者分为对照组与观察组,各50例。两组患者年龄、不孕年限、体质量指数、不孕原因等一般资料方面比较,差异无统计学意义(表1),有可比性。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups of patients

| 组别 | n/例 | 年龄/岁 | 不孕年限/年 | 体质量指数/(kg·m ⁻²) | 不孕原因/例 | | |
|----|-----|------------|-----------|-----------------------------|--------|-------|------|
| | | | | | 男方因素 | 输卵管因素 | 盆腔因素 |
| 对照 | 50 | 32.11±3.52 | 4.57±3.13 | 22.97±3.29 | 36 | 11 | 3 |
| 观察 | 50 | 32.05±3.47 | 4.54±3.02 | 23.01±3.18 | 37 | 11 | 2 |

1.2 入选标准

1.2.1 诊断标准 不孕症诊断参照《妇产科学》^[7]中相关标准:育龄期女性,在性生活正常且未采取避孕措施的前提下,≥1年未怀孕则判定为不孕。

1.2.2 纳入标准 (1)年龄<40岁并于本院接受胚胎移植者;(2)胚胎移植内膜准备方案使用激素替代周期者;(3)移植次数≥2次者;(4)移植胚胎属于D3d胚胎;(5)胚胎质量均为优质胚胎。

1.2.3 排除标准 (1)子宫形态明显异常;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并不同程度凝血功能障碍、全身器质性疾病;(4)对本研究所用药物存在禁忌;(5)合并不同程度精神障碍与心理障碍。

1.3 方法

1.3.1 对照组 单纯实施激素替代周期用药方案:于经期2~5 d开始使用戊酸雌二醇(华中药业股份有限公司,国药准字H42021397,规格1 mg,批号20141022)或雌二醇地屈孕酮片(雅培公司生产,批

准文号H20150346,规格1 mg:10 mg,批号20141103)口服,药物口服初始剂量为2 mg/d,连续用药5 d后实施超声检查,若患者子宫内膜厚度增加至8~15 mm,便开始给予患者地屈孕酮片(Abbott Biologicals B.V.,批准文号H20170221,规格10 mg,批号140911)口服10 mg/次,3次/d,同时使用黄体酮胶囊(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,国药准字H20040982,规格50 mg,批号20141123)阴道用药,0.2 g/次,3次/d,实施内膜转化,并在3 d后开始胚胎移植,胚胎移植后为患者实施黄体支持治疗。

1.3.2 观察组 醋酸曲普瑞林联合激素替代周期:于上一个月经第2天或第3天为患者注射醋酸曲普瑞林注射液(丹东医创药业有限责任公司,国药准字H20054645,规格1 mL:0.1 mg,批号20141025)3.75 mg/次,4周后给予患者激素替代周期治疗,用药方案同对照组。

1.3.3 注意事项 全部胚胎移植过程均是在腹部超声的引导下完成,胚胎移植数量以2~3个为佳。按照胚胎发育的形态及速度,参照Boum Hall分级标准将1级与2级列入优质胚胎。Boum Hall分级标准:1级,细胞大小均等、透亮,胞质无颗粒,碎片0%~5%;2级,细胞大小略有不均,胞质有轻微颗粒现象,碎片6%~20%^[8-9]。

1.4 观察指标

1.4.1 子宫内膜 使用B超检测患者子宫内膜厚度,检测时间在经期第9天或第10天,每隔1天检测1次;同时对比两组患者内膜转换时间。

1.4.2 血清性激素水平 包括基础血清性激素水平与降调第14天的血清性激素水平,指标包括雌二醇(E2)、LH、卵泡刺激素(FSH)、泌乳素(PRL)、孕酮(P)、睾酮(T)等,采血时间为经期第3天、降调第14天,患者晨起后空腹抽取外周静脉血3 mL,经3 000 r/min离心10 min后取血清,使用电化学发光法检测。

1.4.3 妊娠结局 记录并对比两组患者早期胚胎种植率、临床妊娠率(临床妊娠:胚胎移植后第14天为患者检测其血人体绒毛膜促性腺激素结果为阳性,并在胚胎移植后第30天接受阴道超声检查发现有妊娠囊存在)及流产率。

1.5 统计学方法

应用SPSS20.0统计学软件处理数据;以 $\pm s$ 表示计量资料,组间比较使用非独立样本 t 检验,组内比较使用配对样本 t 检验;以百分比表示计数资料,用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 子宫内膜

治疗前,两组患者子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义;治疗后,两组患者子宫内膜厚度均较治疗前增加,且观察组增加较对照组显著,差异有

统计学意义($P < 0.05$,表2);观察组内膜转换时间为(14.10 \pm 2.11)d,短于对照组的(17.01 \pm 2.17)d,差异有统计学意义($t=6.798$, $P=0.000$)。

表2 两组患者治疗前后子宫内膜厚度比较($\pm s$)

Table 2 Comparison on endometrial thickness between two groups before and after treatment

| 组别 | n/例 | 子宫内膜厚度/mm | |
|----|-----|-----------------|-------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 50 | 6.67 \pm 1.24 | 8.23 \pm 1.21* |
| 观察 | 50 | 6.54 \pm 1.02 | 10.02 \pm 1.47 [#] |

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:[#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.2 性激素水平

两组患者基础血清性激素水平比较,差异无统计学意义;治疗后,两组LH、FSH、E2、T水平降低,P、PRL水平升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者LH、FSH、PRL、P、T水平比较,差异无统计学意义;观察组E2水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 妊娠结局

两组患者胚胎种植率、早期流产率比较,差异无统计学意义;观察组临床妊娠率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

目前IVF-ET在冻融胚胎移植时期的主要内膜准备方案包括自然周期、激素替代周期及促排卵周期等方案,其中自然周期适用于部分月经周期规律且能够自行排卵的患者,常通过监测患者的排卵时间来确定排卵时机,需要患者注意来院随访时间^[10-11]。激素替代周期则多用于有排卵障碍的患者,使用外源性激素,控制子宫内膜发育速度,同时

表3 两组患者基础性激素与降调第14天性激素水平比较($\pm s$)

Table 3 Comparison on basal sex hormones and fourteenth day sex hormones between two groups of patients

| 组别 | n/例 | 时间 | LH/(mIU·mL ⁻¹) | FSH/(mIU·mL ⁻¹) | E2/(pg·mL ⁻¹) | P/(ng·mL ⁻¹) | T/(ng·mL ⁻¹) | PRL/(ng·mL ⁻¹) |
|----|-----|-----|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 对照 | 50 | 治疗前 | 5.11 \pm 3.07 | 6.71 \pm 1.92 | 33.52 \pm 12.02 | 0.53 \pm 0.39 | 0.32 \pm 0.26 | 17.02 \pm 7.13 |
| | | 治疗后 | 1.69 \pm 0.82* | 2.99 \pm 1.02* | 14.32 \pm 8.02* | 0.61 \pm 0.20* | 0.23 \pm 0.12* | 19.41 \pm 7.42* |
| 观察 | 50 | 治疗前 | 5.13 \pm 3.09 | 6.69 \pm 1.87 | 33.49 \pm 11.62 | 0.54 \pm 0.20 | 0.29 \pm 0.24 | 16.79 \pm 7.02 |
| | | 治疗后 | 1.72 \pm 0.71* | 3.02 \pm 0.94* | 10.43 \pm 7.02 [#] | 0.79 \pm 0.67* | 0.22 \pm 0.11* | 21.54 \pm 10.16* |

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:[#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者妊娠结局比较

Table 4 Comparison on pregnancy outcomes between two groups of patients

| 组别 | 胚胎种植率/% | 临床妊娠率/% | 早期流产率/% |
|----|---------|---------|---------|
| 对照 | 19.35 | 30.00 | 13.33 |
| 观察 | 22.31 | 48.00* | 8.33 |

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

使用黄体酮促进子宫内膜种植窗的开放,帮助临床医师掌握胚胎移植的最佳时机,然而激素替代周期方案的实施并不能确保完全垂体抑制作用,故在用药期间极易发现优势卵泡发育,导致早发性LH峰,对胚胎着床内环境产生干扰^[12-14]。而促排卵周期则适用于经自然周期治疗无优势卵泡发育或LH峰未出现的患者,尤其是既往使用外源性激素治疗反应较弱者^[15]。

随着研究的深入,有学者发现在激素替代周期治疗中使用GnRH-a降调节,能够最大限度避免早发LH峰^[16]。El-Toukhy等^[17]研究表明,联合使用GnRH-a的降调节组患者临床妊娠率及活产率高于单纯激素替代周期组,这可能是由于单纯的激素替代周期组患者后期体内雌激素水平升高对下丘脑-垂体-卵巢轴产生正反馈的原因,导致早发LH峰出现,从而对胚胎着床内环境产生干扰^[18]。本研究结果显示,观察组与对照组虽在胚胎种植率、早期流产率方面比较无统计学差异,但观察组临床妊娠率高于对照组,提示醋酸曲普瑞林联合激素替代周期利于提升体外受精-胚胎移植患者的临床妊娠率。这是因为:(1)醋酸曲普瑞林属于GnRH-a,药物降调节后能够抑制内源性LH峰,避免发生异常自发排卵;(2)促性腺激素释放激素受体不仅存在于垂体,同时还存在于子宫内膜组织内,醋酸曲普瑞林使用后,药物与子宫内膜上的促性腺激素释放激素受体结合,子宫内膜细胞黏附因子表达增加,子宫内膜容受性提高,胚胎毒性抗体减少,胚胎种植率提高,临床妊娠率增高^[19-20]。

在性激素水平与子宫内膜方面,本研究结果显示,观察组子宫内膜厚度厚于对照组,内膜转换时间短于对照组,E2水平低于对照组,表明醋酸曲普瑞林对IVF-ET激素替代周期治疗患者的子宫内膜及性激素有影响。本研究挑选的样本中并未排除合并子宫内膜异位症等患者,但研究结果并未受到影响,这是因为醋酸曲普瑞林能够抑制盆腔免疫因子,抑制炎症反应因子的释放,从而达到改善患者

原发疾病的目的,提高临床妊娠率。

综上所述,醋酸曲普瑞林联合激素替代周期在胚胎着床及临床妊娠方面较单纯激素替代周期方案效果更理想,患者血清雌二醇水平明显改善,子宫内膜厚度增加,联合方案并不会增加患者早期流产率。

参考文献

- [1] 王含必,温晓晓,汤鲜,等.低促性腺激素性性功能不全妇女IVF-ET治疗中的方法及疗效分析[J].中国计划生育学杂志,2017,25(5):318-322,327.
- [2] Blumenfeld Z, Zur H, Dann E J. Gonadotropin-releasing hormone agonist cotreatment during chemotherapy may increase pregnancy rate in survivors [J]. *Oncologist*, 2015, 20(11): 1283-1289.
- [3] O'Neill K E, Coutifaris C. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in clinical *in vitro* fertilization: can the suboptimal candidate be defined [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(3): 555-556.
- [4] Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(6): 1267-1271.
- [5] 王丽,毛文军,吕淑兰.人绒毛膜促性腺激素和醋酸曲普瑞林对PCOS患者诱导排卵的影响[J].山西医科大学学报,2017,48(10):1061-1065.
- [6] 冯彦娜,肖雁冰.腹腔镜手术联合醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位合并不孕症的疗效观察[J].中国性科学,2016,25(9):95-98.
- [7] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2014:369.
- [8] Palermo G D, Takeuchi T, Neri Q V, et al. Application of intracytoplasmic sperm injection in assisted reproductive technologies [J]. *Reprod Biomed Online*, 2003, 6(4): 456-463.
- [9] Marcus S F, Brinsden P R, Macnamee M, et al. Comparative trial between an ultra-short and long protocol of luteinizing hormone-releasing hormone agonist for ovarian stimulation in *in-vitro* fertilization [J]. *Hum Reprod*, 1993, 8(2): 238-243.
- [10] Zhang X J, Liu S Y, Fu W, et al. The association of serum estradiol level with outcomes of clomiphene citrate / human menopausal gonadotropin ovarian stimulation for *in vitro* fertilization and embryo transfer [J]. *Reprod Biol Endocrin*, 2015, 13: 114.
- [11] 石明华,莫似恩,邓立,等.四种子宫内膜准备方法在玻璃化冻融囊胚移植中的意义[J].中国性科学,2017,26(6):142-146.

- [12] 谭丽, 刘昕媛, 楚喜英, 等. 不同促排卵与激素替代治疗方案对人种植窗期子宫内膜LIF、IL-1 β 与整合素 α V β 3表达的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2017, 52(5): 605-609.
- [13] 方颖, 杨晓葵, 王树玉. 三种黄体支持方案对激素替代周期冻融胚胎移植妊娠结局的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(4): 277-280.
- [14] Nakagawa K, Ojiro Y, Jyuen H, et al. Prostaglandin therapy during the proliferative phase improves pregnancy rates following frozen embryo transfer in a hormone replacement cycle [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(5): 1331-1337.
- [15] Haas J, Lantsberg D, Feldman N, et al. Modifying the luteal phase support in natural cycle frozen-thawed embryo transfer improves cycle outcome [J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(11): 891-893.
- [16] 李丽, 李媛. 黄体期使用促性腺激素释放激素激动剂的效果评价 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(8): 679-684.
- [17] El-Toukhy T, Taylor A, Khalaf Y, et al. Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomised study [J]. Hum Reprod, 2004, 19(4): 874-879.
- [18] Azimi E, Chamani N M, Shahrokh E, et al. Artificial endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with depot gonadotropin releasing hormone agonist in women with regular menses [J]. J Fam Plan Reprod H, 2015, 9(1): 1-4.
- [19] 崔亚梅, 阮志稳, 阮理翠. 注射用醋酸曲普瑞林治疗儿童特发性性早熟的临床观察 [J]. 医疗装备, 2015, 28(16): 153-153, 154.
- [20] 刘宝莲, 宁艳春, 樊桂玲, 等. HCG和GnRH-a在微刺激方案IVF中扳机作用效果分析 [J]. 河北医药, 2015, 37(23): 3619-3620.