

达菲林和亮丙瑞林在 IVF-ET 临床使用中的不良反应妊娠结局研究

袁莉娟¹, 刘秋香², 黄晓卉³, 高志华¹, 韩冬⁴

1. 肇庆西江医院, 广东 肇庆 526020; 2. 南方医科大学第三附属医院; 3. 十堰市人民医院; 4. 广东省人民医院

摘要: **目的** 探讨促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)在体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)患者中的应用效果及对不良反应、妊娠结局的影响。**方法** 选择2015年1月-2018年1月在肇庆西江医院治疗的816例IVF-ET患者作为研究对象,根据所用药物不同分为对照组($n=408$ 例)和观察组($n=408$ 例)。观察组采用达菲林治疗,对照组采用亮丙瑞林治疗,治疗完毕后对患者效果进行评估。采用全自动化学发光法测定两组降调后20 d、及人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin HCG)日血清卵泡生成激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、血清雌二醇(estradiol, E2)水平;记录并统计两组获卵数、受精率、优胚率、种植率及临床妊娠率;记录并统计垂体促性腺激(gonadotropin Gn)总用量、应用天数及医疗费用;记录并统计两组用药后乏力、心慌、虚汗、头晕发生率,比较两组临床应用效果及对不良反应、妊娠结局的影响。**结果** 在均不添加LH制剂的情况下观察组治疗后HCG日LH水平(1.68 ± 0.24)U/L低于对照组HCG日的(1.88 ± 0.47)U/L($t=7.655, P<0.01$);观察组治疗后HCG日FSH(14.65 ± 1.24)U/L、E2水平($4.025.84\pm 36.69$)pg/L,均高于对照组FSH(13.12 ± 1.21)U/L、E2水平($3.246.81\pm 33.29$)pg/L($t=17.838, 317.524$, 均 $P<0.01$);观察组治疗后受精率85.80%、优胚率65.42%、种植率38.78%及临床妊娠率57.60%,均高于对照组(均 $P<0.001$);观察组Gn总量($2.026.45\pm 36.55$)U,少于对照组($2.481.75\pm 57.45$)U,差异有统计学意义($t=135.63, P<0.05$);观察组医疗费用($16.743.63\pm 142.81$)元,低于对照组($20.153.61\pm 87.57$)元,差异有统计学意义($t=411.162, P<0.05$);观察组用药后乏力、心慌、虚汗、头晕发生率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 达菲林用于IVF-ET患者中能提高临床疗效,改善临床结局,不会增加药物不良反应,值得推广应用。

关键词: 促性腺激素释放激素激动剂; 体外受精-胚胎移植; 不良反应; 妊娠结局

中图分类号: R174.12 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2019)08-1002-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.08.030

体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)是指哺乳动物的精子和卵子在体外人工控制的环境中完成受精的技术,由于其与胚胎移植技术(embryo transfer, ET)紧密联系,临床上又称为体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)^[1]。而在生物学中,将体外受精胚胎移植到母体后获得的动物称为试管动物,该技术最早成功于上世纪50年代,且后经多年发展,已经日趋称为一项重要的生物技术。而在IVF-ET控制性促排卵方案中,黄体中期长期方案降调已经得到广泛应用,且取得良好的临床结局^[2]。为了提高IVF-ET成功率,临床上应采取有效的措施诱导多枚卵细胞发育,获得高质量的卵母细胞^[3]。但是,无论任何周期,卵母细胞的发育均需要依赖于促排卵药物。促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)是IVF-ET患者中常用的降调药物,能抑制垂体促性腺激(gonadotropin Gn)分泌,

显著抑制内源性促黄体生成素(luteinizing hormone LH)峰,避免卵泡黄素化,有助于提高获卵率,降低周期取消率,但是患者选择何种GnRHa缺乏统一的标准^[4-5]。因此,本研究以2015年1月-2018年1月入院治疗的IVF-ET患者816例作为对象,探讨不同GnRHa在IVF-ET患者中的应用效果及对不良反应、妊娠结局的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择2015年1月-2018年1月肇庆西江医院治疗的IVF-ET患者816例作为对象,根据所用药物不同分为对照组和观察组。对照组408例,年龄(26~35)岁,平均年龄(31.25 ± 4.51)岁,不孕时间(1~5)年,平均不孕时间(3.24 ± 0.31)年,窦卵泡数(5~26)个,平均(12.00 ± 1.24)个;卵巢体积($3.23\sim 4.05$)cm³,平均(3.72 ± 0.35)cm³。不孕原因:输卵管因素120例,男方因素73例,子宫内膜异位82例,双方因素74例,排卵障碍39例,原因不明20例。观察组408例,年龄(25~36)岁,平均年龄(32.11 ± 4.55)

作者简介:袁莉娟(1982-),女,江西南昌人,本科学历,主治医师,研究方向:妇产科、生殖科。

岁,不孕时间(1~6)年,平均(3.19±0.28)年,窦卵泡数(4~25)个,平均(11.39±1.25)个;卵巢体积(3.21~4.08)cm³,平均(3.73±0.36)cm³。不孕原因:输卵管因素114例,男方因素75例,子宫内膜异位85例,双方因素71例,排卵障碍42例,原因不明21例。本研究均在医院伦理委员会监督、批准下完成,两组年龄、不孕时间、卵巢功能、基础窦卵泡数及不孕原因比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)无IVF-ET禁忌^[6],且治疗前均伴有不同年限不孕;(2)患者平素身体健康,基础血清分泌值均在正常范围内;(3)能遵循医嘱完成相关检查、治疗者。排除标准:(1)合并慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、高血压等慢性疾病者;(2)男女双方染色体异常者;(3)伴有达菲林、亮丙瑞林药物过敏史者。

1.3 方法 (1)垂体降调节。观察组:采用达菲林治疗。于黄体期肌肉注射达菲林(法博福益普生,国药准字H20140298)0.75 mg;对照组:采用亮丙瑞林治疗。于黄体期皮下注射亮丙瑞林(武田药品工业株式会社,国药准字J20150109)0.94 mg,注射20 d后,对患者血清生化指标进行测定;采用腹部超声测定卵巢基础窦卵泡数目、大小,了解垂体降调节情况。对于未达标者,注射完毕后对照组肌肉注射1.25 mg注射亮丙瑞林,观察组皮下注射达菲林1.25 mg^[7]。(2)Gn促排卵。当两组降调节达标后开始促排卵,每天给予重组人促卵泡激素(果纳芬)150~300 U,促进卵泡发育。具体药量根据患者的年龄、体重指数、卵巢功能等进行综合评估,根据生化指标测定结果并调整药物剂量和用药天数。当3个及以上的卵泡直径达到18 mm时停止使用Gn,并且12 h内皮下注射250 μg重组人绒毛膜促性腺激素,注射后34~36 h取卵,完成IVF。(3)胚胎移植。卵母细胞受精后形成受精卵,体外连续进行3 d培养后完成胚胎移植。根据每一位患者情况选择移植日,动态监测子宫内膜厚度,保证≥7 mm,HCG日孕酮水平<9.51 nmol/L,参考有关文献^[8]完成胚胎的评级,并将正常受精来源的7、8、9细胞的I、II级胚胎定为优质胚胎,选择2~3枚优质胚胎移植在官

腔中。(4)黄体支持。胚胎移植后肌肉注射60 mg/d黄体酮,移植后14 d检查HCG水平,对于HCG>7 U/L者持续给予黄体酮支持,移植后3~4周采用阴道超声确定患者是否妊娠^[9]。

1.4 观察指标 (1)FSH、LH及E2水平。两组降调后20 d、HCG日空腹状态下取静脉血3 ml,20 min离心,速度4 500 rpm,完成血清分离后采用全自动化学发光法测定患者血清卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、血清雌二醇(E2)水平,有关操作严格遵循仪器操作说明书完成^[10-11];(2)临床妊娠结局。记录并统计两组获卵数、受精率、优胚胎率、种植率及临床妊娠率;(3)Gn总量、应用天数及医疗费用。记录并统计Gn总量、应用天数及医疗费用;(4)不良反应。记录并统计两组用药后乏力、心慌、虚汗、头晕发生率。

1.5 统计分析 采用SPSS 18.0软件处理,计数资料行 χ^2 检验,采用($n, \%$)表示,计量资料行 t 检验,采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间的指标采用两样本均数的 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组FSH、LH及E2水平比较 观察组与对照组治疗后HCG日LH水平,观察组小于对照组($t=7.655, P<0.01$);观察组与对照组治疗后HCG日FSH、E2水平,观察组高于对照组($t=17.838, 317.524, 均P<0.01$);见表1。

表1 两组FSH、LH及E2水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		FSH(U/L)	LH(U/L)	E2(pg/L)
观察组	降调后20 d	2.72±0.98	1.45±0.62	34.58±1.33
	HCG日	14.65±1.24	1.68±0.24	4 025.84±36.69
对照组	降调后20 d	3.13±0.86	1.77±0.70	39.39±1.56
	HCG日	13.12±1.21	1.88±0.47	3 246.81±33.29

注:观察组降调后20 d与对照组降调后20 d两组FSH、LH及E2水平比较, $t=12.791, 27.008$ 和 $2 021.489$,均 $P<0.001$;观察组治疗后HCG日与对照组治疗后HCG日两组FSH、LH及E2水平比较, $t=17.838, 7.655$ 和 317.524 ,均 $P<0.001$ 。

2.2 两组临床妊娠结局比较 观察组与对照组获卵数差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后受精率、优胚率、种植率及临床妊娠率均高于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 两组获卵数和临床妊娠情况比较

组别	例数	获卵总数(获卵均数,)	受精率(%)	优胚胎率(%)	种植率(%)	临床妊娠率(%)
观察组	408	5 508(13.50±5.27)	4 726(85.80)	2 969(65.42)	285(38.78)	235(57.60)
对照组	408	5 263(12.90±5.11)	4 152(78.89)	2 353(59.00)	222(31.09)	172(42.16)
χ^2/t 值		1.651	88.764	37.335	9.399	19.456
P 值		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:受精率:受精卵子数/授精卵子数×100%;优胚率:正常受精来源的7、8、9细胞的I、II级胚胎数/正常受精的卵子数×100%(受精包括正常受精及异常受精,故此处的分母不是表格里的受精数);种植率:着床的胚胎数/移植的胚胎个数×100%;临床妊娠率:妊娠数/移植例数,以B超见到妊娠囊、胎心为准。

2.3 两组 Gn 总量、应用天数及医疗费用比较 观察组与对照组 Gn 应用天数差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 Gn 总量少于对照组 ($P < 0.05$); 观察组医疗费用低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组 Gn 总量、应用天数及医疗费用比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Gn 总量(U)	应用天数(d)	医疗费用(元)
观察组	408	2 026.45±36.55	11.21±1.25	16 743.63±142.81
对照组	408	2 481.75±57.45	11.32±1.28	20 153.61±87.57
t 值		135.63	1.242	411.162
P 值		<0.01	0.215	<0.01

2.4 两组不良反应发生率比较 观察组用药后用药后乏力、心慌、虚汗、头晕发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组不良反应发生率比较 ($n, \%$)

组别	例数	乏力	心慌	虚汗	头晕
观察组	408	3(0.73)	2(0.49)	1(0.25)	0(0.00)
对照组	408	1(0.25)	0(0.00)	2(0.49)	2(0.49)
P 值		0.624*	0.499*	1.0*	0.499*

注: * Fisher 确切概率法。

3 讨论

控制性超排卵 (controlled ovarian hyperstimulation COH) 在 IVF-ET 中比较常见, 能控制周期、合理安排取卵时间, 使得患者获得多枚卵细胞, 形成更多可移植的胚胎, 有助于提高妊娠率^[12]。目前, 临床上 COH 方案相对较多, 常用的包括 GnRHa 联合 Gn, 属于经典长方案, 定期给予阴道 B 超对卵泡的发育情况进行监测。GnRHa 类型相对较多, 而亮丙瑞林是一种 GnRH 衍生物, 小剂量用药有助于促进垂体分泌 Gn, 用于激素过低等疾病中能发挥良好的效果; 而大剂量 GnRHa 能抑制垂体分泌 Gn, 广泛用于多种性激素依赖性疾病中。而达菲林属于常用治疗药物, 具有较强的结合能力, 用于 COH 能避免过早出现 LH, 能获得良好的卵母细胞, 有助于改善妊娠结局。同时, 达菲林临床使用时能持续与 GnRHa 垂体细胞表面结合, 减少 GnRH, 进一步使得 GnRHa 不敏感, 有助于降低 FSH、LH 分泌水平, 促进卵泡发育停止。达菲林的使用能避免多个卵泡生长过程中 LH 水平的升高, 有助于降低自然排卵率, 在卵泡发育不完全同步下持续促进排卵, 有助于提高受精率及着床率^[13]。本研究中, 观察组治疗后 HCG 日 LH 水平, 低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 HCG 日 FSH、E2 水平, 均高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组与对照组获卵数差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组治疗后

优胚率、受精率、种植率及临床妊娠率, 均高于对照组 ($P < 0.01$); 观察组与对照组 Gn 应用天数差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但观察组 Gn 总量, 少于对照组 ($P < 0.05$); 观察组医疗总费用, 低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组用药后乏力、心慌、虚汗、头晕发生率与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此看出: 达菲林与亮丙瑞林均能取得良好效果, 但是达菲林效果更佳, 药物安全性较高, 能提高临床妊娠结局。

综上所述, 达菲林用于 IVF-ET 患者中能提高临床疗效, 改善临床结局, 不会增加药物不良反应, 值得推广应用。

参考文献

- [1] 易恬, 马兰, 杨晓玲, 等. 输卵管手术对 IVF-ET 卵巢反应性及妊娠结局影响的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(8): 597-601.
- [2] 田东梅, 李亨利, 朱明辉, 等. 卵巢储备正常者 COH 不同阶段添加高纯度人绝经期促性腺激素对 IVF-ET 结局的影响[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(9): 769-773.
- [3] Nojavan S, Bidarmanesh T, Mohammadi A, et al. Electromembrane extraction of gonadotropin-releasing hormone agonists from plasma and wastewater samples[J]. Electrophoresis, 2016, 37(5-6): 826-833.
- [4] 杜惠, 张文静, 朱曼, 等. 促性腺激素释放激素激动剂超长方案提高中重度子宫内膜异位症患者辅助生殖技术妊娠率[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(7): 852-856.
- [5] 戚静宜, 刘格琳, 周晓景, 等. 体外受精-胚胎移植中口服避孕药对非排卵障碍患者治疗的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(16): 2258-2260.
- [6] 吴洪波, 李柳铭, 李慕军, 等. IVF-ET 中卵巢低反应患者拮抗剂方案中应用生长激素的研究[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(5): 416-420.
- [7] Lee HS, Yoon JS, Roh JK, et al. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty[J]. Endocrine, 2016, 54(2): 1-7.
- [8] 刘星妍, 杨蕴洁, 唐传玲, 等. 促排卵启动时间对子宫内膜异位症妇女体外受精妊娠结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(8): 633-637.
- [9] 姜永辉, 孔伟, 刘燕, 等. 3 种促排卵方案对子宫内膜异位症患者妊娠结局的影响分析[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(7): 535-537.
- [10] Penson DF. Re: Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchietomy: effects of androgen-deprivation therapy[J]. J Urology, 2016, 196(1): 104-106.
- [11] 范文, 李东娅, 杨晓玲, 等. 生长激素在超重及肥胖不孕患者 IVF-ET 中的应用价值[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(10): 774-777.
- [12] 周薇, 雷磊. 固胎汤对反复胚胎移植失败患者体外受精胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(2): 133-136.
- [13] 陈攀宇, 贾磊, 李婷婷, 等. 拮抗剂方案中应用促性腺激素释放激素激动剂联合人绒毛膜促性腺激素诱导卵泡成熟的结局分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(12): 986-991.

收稿日期: 2018-12-13