

# 曲普瑞林与 HCG 联合应用于 PCOS 患者成熟卵泡“扳机”的临床分析

严永旭 张 娣 胡卫华

( 皖南医学院附属弋矶山医院 生殖医学中心,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 观察绒毛膜促性腺激素( HCG)、曲普瑞林与曲普瑞林 + HCG 应用于多囊卵巢综合征( PCOS) 患者卵泡成熟时“扳机”的临床效果比较。方法: 138 例 PCOS 患者均采用来曲唑 + 尿促性腺激素( HMG) 诱导排卵, 每组 46 例患者, 分别使用 HCG 10 000 IU( A 组)、曲普瑞林 0. 2 mg( B 组)、曲普瑞林 0. 1 mg + HCG 5 000 IU( C 组), 观察 3 组的排卵率、妊娠率及卵泡未破黄素化综合征( LUFs)、卵巢过度刺激综合征( OHSS) 的发生情况。结果: 本资料中显示 3 组排卵率和 LUFs 率有差异, A 组的排卵率明显低于 B、C 组, LUFs 率高于 B、C 组(  $P < 0. 05$ ); 3 组临床妊娠率无统计学意义(  $P > 0. 05$ )。结论: HCG 组、曲普瑞林组与曲普瑞林组 + HCG 组均为帮助 PCOS 患者破卵的有效方法, 但在 PCOS 患者中应用曲普瑞林则更加安全有效。

**【关键词】**曲普瑞林; 人绒毛膜促性腺激素; 触发排卵; 卵泡未破黄素化综合征; 卵巢过度刺激综合征

**【中图分类号】**R 711. 75 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2015. 03. 006

## Clinical outcomes of combined applying triptorelin with HCG to triggering ovulation in PCOS patients

YAN Yongxu ZHANG Di HU Weihua

Department of Reproductive Medicine, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To compare the clinical efficacies of single dosage of human chorionic gonadotropin( HCG) or triptorelin and combined use of the two in triggering ovulation for patients with polycystic ovary syndrome( PCOS). **Methods:** A total of 138 PCOS patients were administered with letrozol and human menopausal gonadotropin( HMG) for ovulation induction, and allocated to three groups(  $n = 46$  for each). Once ovarian follicles matured, the patients were treated with either HCG( 10 000 IU, group A) or triptorelin ( 0. 2 mg, group B) and combined triptorelin with HCG ( 0. 1 mg + 5 000 IU, group C) to trigger ovulation. Observed in the three groups were rates of ovulation and pregnancy as well as incidence of luteinized unruptured follicle syndrome ( LUFs) and ovarian hyperstimulation syndrome ( OHSS). **Results:** Generally, the ovulation rate and incidence of LUFs were different in the three groups. Group A had lower ovulation rate, yet higher incidence of LUFs than group B and C(  $P < 0. 05$ ). However, the clinical pregnancy rate remained no significant differences in three groups (  $P > 0. 05$ ). **Conclusion:** Although single dosage of HCG and triptorelin or combined use of the two can be effectively trigger ovulation in patients with PCOS, triptorelin is safer in clinic.

**【Key words】**triptorelin; human chorionic gonadotropin; ovulation induction; luteinized unruptured follicle syndrome; ovarian hyperstimulation syndrome

多囊卵巢综合征( polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄妇女最常见的内分泌及代谢系统紊乱性疾病之一,也是引起育龄女性继发性闭经和无排卵性不孕的主要原因之一,以肥胖、多毛、不孕和卵巢囊性增大为主要临床表现。20 世纪 80 年代后,随着阴道超声的广泛应用,PCOS 的无创性诊断方法普及,诊断效率大大提高。促排卵是治疗由 PCOS 引起的不孕症的重要方法,但是促排卵治疗的过程中很容易引起卵泡未破黄素化综合征( luteinized

unruptured follicle syndrome, LUFs)<sup>[1]</sup>。因此常常给予排卵治疗,协助患者破卵,增加患者受孕机率。本研究比较在 PCOS 患者的诱导排卵周期中给予绒毛膜促性腺激素( human chorionic gonadotropin, HCG)、曲普瑞林与曲普瑞林 + HCG 破卵治疗的临床效果。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2012 年 12 月 ~ 2013 年 12 月 皖南医学院附属弋矶山医院生殖医学中心门诊

基金项目: 皖南医学院重点科研项目培育基金( WK2012ZF01)

收稿日期: 2014-11-11

作者简介: 严永旭( 1989-),女,2012 级硕士研究生,电话) 13956168601,电子信箱) xinnei01@sina.cn;

胡卫华,女,副主任医师,博士,硕士生导师,电子信箱) wnmchwh@163.com,通讯作者。

给予诱导排卵治疗的 PCOS 不孕患者 138 例, PCOS 的诊断采用 2003 年鹿特丹标准, 并结合国内中华医学学会妇产科学分会内分泌学 2011 年 12 月颁布的《多囊卵巢综合征的诊断标准与治疗规范》, 年龄 21~38 岁, 不孕年限 2~6 年, 均符合下述条件: 这些患者均已经给予 PCOS 预处理治疗后月经规律; 月经第 2~3 天测性激素卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estrodial,  $E_2$ )、睾酮 (testosterone, T)、垂体泌乳素 (prolactin, PRL) 基本正常; 输卵管通畅性检查证实至少一侧输卵管通畅或 PCOS 原发不孕患者 (无盆腔炎病史); 进入本治疗研究前 3~6 个月除服用达英-35 及二甲双胍肠溶片治疗外未服用其他激素治疗; 男方检查精液, 未见明显异常。其中给予 1 次诱导排卵治疗即怀孕的患者已排除, 所有入选患者均给予 2~4 个诱导排卵周期的治疗, 共有 138 例 PCOS 患者入选, 随机分为 HCG 组 (A 组)、曲普瑞林组 (B 组)、曲普瑞林 + HCG 组 (C 组) 3 组, 每组 46 例。

1.2 诱导排卵方案 A 组、B 组与 C 组患者均于月经第 4 天给予来曲唑片 (Letrozol Tablets, LE, 艾瑞, 江苏恒瑞医药股份有限公司) 2.5~5.0 mg 口服, 每日 1 次, 共服用 5 d。并根据卵泡生长情况加用注射用尿促性腺激素 (human menopausal gonadotropin, HMG, 丽珠集团丽珠制药厂) 75~150 IU。

1.3 检测排卵和治疗方法 138 例患者均使用阴道 B 超 (Voluson GE 730 PRoV, 美国 GE 公司, 阴道探头为 6.5 MHz) 监测卵泡发育。周期第 9~11 天起行阴道 B 超监测卵泡, 取卵泡最大切面三维径线的均值为卵泡平均直径 (maximum diameter of follicles, MFD), 至优势卵泡 MFD  $\geq 18$  mm 时, 测尿 LH (大卫排卵检测试条, 昆明云大生物技术有限公司), 至尿 LH 值在 25~65 mIU/mL, 使用药物“扳机”, 触发排卵。A 组: 给予肌肉内注射 HCG 10 000 IU (注射用绒促性素, 丽珠集团丽珠制药厂); B 组: 给予皮下注射曲普瑞林 0.2 mg [达菲林, 博福-益普生 (天津) 制药有限公司]; C 组: 给予皮下注射曲普瑞林 0.1 mg, 并给予肌肉内注射 HCG 5 000 IU。全部周期用药后 24~72 h 行 TVS 监测卵泡, 当卵泡突然消失或卵泡直径皱缩 5 mm 以上, 子宫直肠陷凹有积液, 排卵后 7 d 测静脉血中孕酮 (pregnendione, P)  $> 15$  ng/mL 提示有排卵。若用药 72 h 后仍未见排卵征像者, 改为每 3 d TVS 监测卵泡 1 次, 并测孕

酮, 直至下次月经来潮。TVS 监测卵泡发育生长由专人专机操作。

黄素化未破卵泡的 B 超诊断标准<sup>[2]</sup>: ①发育正常的卵泡不破裂而持续增大; ②包膜逐渐增厚, 界限模糊, 张力降低; ③囊泡内无回声区逐渐出现细弱光点; ④直至下次月经来潮前后黄素化囊肿才逐渐萎缩消失或者继续增大不消失, 需要药物或卵泡穿刺样治疗。

如卵巢直径  $\geq 5$  cm、卵泡直径  $\geq 17$  mm 的卵泡  $> 4$  个, 视为卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 高危。诊断标准按《生殖工程学》及《临床诊疗指南》辅助生殖技术与精子库分册进行。

所有患者在排卵后均给予地屈孕酮 (达芙通, 苏威制药) 每次 10 mg, 早晚各 1 次, 连续服用 14 d, 妊娠后可继续服用至 45~60 d。

1.4 妊娠监测 妊娠检验于排卵后 14 d, 行血清  $\beta$ -HCG 妊娠试验检测, 阳性判定生化妊娠; 排卵后 28 d 行 TVS 检查, 若宫腔内见孕囊及原始心血管搏动者为临床妊娠。

1.5 观察指标 以治疗周期为单位, 分别观察 3 组患者排卵率、妊娠率及 LUFs、OHSS 的发生情况。有一个卵泡发生排卵均计入有排卵周期。

1.6 数据统计 采用 SPSS 18.0 软件包进行统计分析, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 组内比较采用单因素方差分析, 计数资料采用卡方检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 A 组 (HCG 组)、B 组 (曲普瑞林组) 与 C 组 (曲普瑞林 + HCG 组) 患者的年龄、不孕年限、体质量指数、PCOS 经治疗后基础内分泌 (月经第 2 或者第 3 天) 水平等差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

2.2 疗效比较 A 组利用 HCG 10 000 IU “扳机”后, 其排卵率为 79.7%, 临床妊娠率为 26.1%; 而 B 组利用曲普瑞林 0.2 mg “扳机”后, 其排卵率为 89.1%, 临床妊娠率为 19.6%; C 组利用曲普瑞林 0.1 mg + HCG 5 000 IU “扳机”后, 其排卵率为 92.0%, 临床妊娠率为 39.1%。本资料中显示 3 组排卵率和 LUFs 率有差异, A 组的排卵率明显低于 B、C 组, A 组的 LUFs 率高于 B、C 组 ( $P < 0.05$ ); 3 组临床妊娠率无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表1 3组PCOS患者一般资料

组别	A组	B组	C组	F值	P值
年龄(岁)	27.50 ± 4.20	27.50 ± 2.85	28.63 ± 3.91	1.432	0.243
不孕年限(年)	2.61 ± 1.14	2.58 ± 1.04	2.70 ± 1.25	0.134	0.875
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	26.20 ± 1.69	26.03 ± 1.42	26.02 ± 1.38	0.200	0.819
PRL(ng/mL)	16.81 ± 1.61	17.03 ± 1.78	17.12 ± 1.61	0.418	0.659
FSH(mIU/mL)	4.59 ± 0.74	4.80 ± 0.77	4.89 ± 1.07	1.493	0.228
LH(mIU/mL)	4.46 ± 0.70	4.56 ± 0.73	4.80 ± 1.00	2.068	0.130
E <sub>2</sub> (pg/mL)	49.30 ± 7.82	48.48 ± 7.16	52.13 ± 7.66	2.957	0.055
T(ng/mL)	0.79 ± 0.23	0.80 ± 0.22	0.86 ± 0.15	1.514	0.224

表2 3组临床治疗效果

组别	总周期数	排卵率▲(%)	LUFSA(%)	临床妊娠率(%)	OHSS(例)
A组	138个周期	79.7(110/138)	20.3(28/138)	26.1(12/46)	1
B组	138个周期	89.1(123/138)	10.9(15/138)	19.6(9/46)	0
C组	138个周期	92.0(127/138)	8.0(11/138)	39.1(18/46)	0
χ <sup>2</sup> 值		10.094		4.503	
P值		0.006		0.105	

▲P < 0.05

### 3 讨论

排卵是指卵泡成熟破裂,卵母细胞自卵巢中排出的过程。排卵时间一般在月经周期的第14天。血清中LH峰值的出现是排卵的先决条件,峰值出现的24~48h内触发排卵。然而若自然的内源性LH峰不出现或虽出现但时机、幅度不当,会影响卵母细胞的排出<sup>[3]</sup>。LUFSA是指在正常月经周期或经药物促排卵周期,卵巢中有卵泡发育至成熟卵泡,但在触发排卵的LH峰出现后48h,卵泡不破裂或者继续生长,颗粒细胞已发生黄素化。LUFSA是常见的不孕因素之一,其发生机制错综复杂,目前尚无一致的看法,部分学者认为与LH分泌不足有关<sup>[4]</sup>。近50年,枸橼氯米芬(clomiphene citrate,CC)被认为是PCOS患者诱导排卵的一线药物,但是CC治疗过程中对子宫内膜和宫颈黏液有着不良影响,可造成胚胎植入率和妊娠率低,早期妊娠流产率、多胎妊娠和OHSS发生率高等。LE是高选择性非甾体芳香化酶抑制剂。2001年,Miatly等<sup>[5]</sup>首次报道LE用于不孕妇女的诱导排卵治疗,LE诱导排卵时单卵泡发生率比较高,相较于CC更适用于PCOS患者。LE联合HMG可增加优势卵泡数,提高排卵率<sup>[6]</sup>。因此本研究中所有给予诱导排卵的患者采用LE诱导排卵,且诱导排卵效果较理想。

在下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone,GnRH)控制下分泌的促性腺激素,包括FSH和LH。FSH和LH随着月经周期改变而出现周期性变化,至排卵前24h左右同时出现高峰,FSH刺激卵泡生长、发育及成熟,LH的陡峰是预测排卵的重要指标。HCG有类似LH的作用,可通过

注射HCG来代替内源性LH峰,诱导卵母细胞的最后成熟及排卵,HCG的应用至今已有40余年。PCOS患者在诱导排卵中容易引发多卵泡发育,有研究认为给予HCG破卵有发生OHSS的风险<sup>[7]</sup>。本研究中有1例OHSS发生在HCG破卵组中,但是在本研究中未见明显差异。然而在本研究中给予HCG破卵时发现A组中易发生LUF,排卵率相对较低。可能是因为HCG仅模拟了排卵前的LH峰,却缺乏了FSH峰<sup>[8]</sup>,从而影响卵泡的排出,造成排卵率低。

GnRH作用于卵巢,能够诱发卵母细胞的成熟,触发排卵。在自然周期中,卵泡成熟时颗粒细胞分泌的少量黄体酮和高水平雌激素正反馈作用与下丘脑释放大量GnRH刺激垂体释放促性腺激素,出现LH峰和FSH峰,24~48h后出现排卵。曲普瑞林为GnRH-a制剂,是一种合成的十肽,是天然GnRH的类似物。短效GnRH-a会引起血清中FSH、LH升高,从而诱发内源性LH峰,符合正常人排卵前的内分泌状况<sup>[9]</sup>,同时发现可减少OHSS的发生<sup>[10]</sup>。皮下注射曲普瑞林时,GnRH-a会增强外源性促性腺激素的作用(急剧释放效应),产生flare up效应,其效能较天然的增加100倍,对GnRH受体有高度亲和力,形成具有生物活性的激素受体复合物,刺激垂体促性腺激素急剧释放,从而形成LH峰<sup>[11]</sup>。本研究中应用曲普瑞林“扳机”者与单用HCG“扳机”者相比,提高了患者的排卵率,有效地利用了有限的治疗周期。

关于PCOS患者给予GnRH-a“扳机”后与临床妊娠结局的关系,在早期的临床研究报道中有争议,因为PCOS患者体内LH水平较高,有学者认为可能会维持到黄体期<sup>[12]</sup>,导致内源性LH没有被完全抑

制住,残余的 LH 可能会对体内的黄体功能起到支持作用<sup>[13]</sup>,会影响到妊娠情况。2006 年的一项 Meta 分析<sup>[14]</sup>显示,GnRH-a 与 HCG 相比可能妊娠率较低。但是也有研究认为,应用 GnRH-a 可通过扩大种植窗口,改善子宫对胚胎的容受力,从而提高妊娠率降低流产率<sup>[15]</sup>。然而 GnRH-a 诱发排卵后的黄体期相较于 HCG “扳机”者,P 水平低,黄体功能不全,不利于妊娠,因此“扳机”后需多量黄体支持<sup>[16]</sup>。Stamatina 等<sup>[17]</sup>研究认为,在 GnRH-a “扳机”后给予多量的黄体支持,与单纯的 HCG “扳机”相比,虽然临床妊娠率未见明显差异,但是可以大大减少流产率。此外另有研究表示,皮下注射 GnRH-a 时加用 HCG,既有利于“扳机”破卵泡,又利于破卵后的黄体支持,着床率明显提高<sup>[18]</sup>。

本资料中所有 PCOS 患者均经过预处理,结果显示应用曲普瑞林触发排卵效果较好,然而在临床妊娠率比较上三者未见明显差异,但是曲普瑞林联合 HCG 应用时,其临床妊娠率较单独使用曲普瑞林增加。因此临床上可尝试联合使用曲普瑞林和 HCG,在触发卵泡排出的同时,HCG 还能够补充黄体功能,适当增加怀孕机率。本研究资料中样本量有限,有待进一步扩大临床样本量深入探讨临床意义。

### 【参考文献】

- [1] Nahuis MJ, Weiss NS, Van Der Veen F, et al. The M-OVIN study: does switching treatment to FSH and/or IUI lead to higher pregnancy rates in a subset of women with world health organization type II anovulation not conceiving after six ovulatory cycles with clomiphene citrate—a randomised controlled trial [J]. BMC Womens Health 2013, 13(1): 42–48.
- [2] Bisinotto RS, Ibiapina BT, Pontes EO, et al. Luteal function and follicular growth following follicular aspiration during the peri-luteolysis period in Bos indicus and crossbred cattle [J]. Reprod Domest Anim 2012, 47(2): 319–327.
- [3] Shoham Z, Schacterm, Loumaye E, et al. The luteinizing hormone surge—the final stage in ovulation induction modern aspects of ovulation triggering [J]. Fertil Steril, 1995, 64(2): 237–251.
- [4] 简会兰, 郝桂敏, 徐素欣. 未破裂卵泡黄素化综合征发病机制的研究 [J]. 国外医学: 计划生育/生殖健康分册, 2007, 26(3): 134–136.
- [5] Mitwally FM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate [J]. Fertil Steril 2001, 75(2): 305–309.
- [6] 匡延平. 轻刺激: 从克罗米芬到来曲唑 [J]. 生殖医学, 2008, 17(6): 431–434.
- [7] Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Nikolajuk A, et al. Normal metabolic flexibility despite insulin resistance women with polycystic ovary syndrome [J]. Endocr J 2013, 21: 236–246.
- [8] 帅祖兵, 邱文英, 徐佳丽, 等. 曲普瑞林触发排卵的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(20): 1774–1776.
- [9] Barberi M, Ermini B, Morelli MB, et al. Follicular fluid hormonal profile and cumulus cell gene expression in controlled ovarian hyperstimulation with recombinant FSH: effects of recombinant LH administration [J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(12): 1381–1391.
- [10] Aboulgharr M. Agonist and antagonist coast [J]. Fertil Steril 2012, 97(3): 523–526.
- [11] Kdous M, Chaker A, Bouyahia M, et al. Increased risk of early pregnancy loss and lower live birth rate with GNRH antagonist vs. long GNRH agonist protocol in PCOS women undergoing controlled ovarian hyperstimulation [J]. Tunis Med 2009, 87(12): 834–842.
- [12] Homburg R, Ray A, Bhide P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study [J]. Hum Reprod, 2013, 28: 1077–1083.
- [13] Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice [J]? Hum Reprod Update 2011, 17: 510–524.
- [14] Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, et al. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update 2006, 12(2): 159–168.
- [15] Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT) [J]. Hum Reprod 2010, 25(3): 683–689.
- [16] Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in *in vitro* fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 4186–4192.
- [17] Iliodromiti S, Lan VT, Tuong HM, et al. Impact of GnRH agonist triggering and intensive luteal steroid support on live-birth rates and ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective cohort study [J]. J Ovarian Res 2013, 6(1): 93.
- [18] Shafiee MN, Chapman C, Barrett D, et al. Reviewing the molecular mechanisms which increase endometrial cancer (EC) risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): time for paradigm shift [J]? Gynecol Oncol 2013, 131(2): 489–492.