

中图分类号: R969.4; R711 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)04-0066-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.04.015



促性腺激素释放激素拮抗剂方案黄体支持加用戊酸雌二醇对活产率和早产率的影响*

陈峦峦^{1,2}, 李斯晨³, 钟鑫琪⁴, 王颖⁵, 谭湘萍⁵, 梅峥嵘⁵, 司徒冰^{1,2,Δ}

(广州医科大学附属第三医院 1. 临床研究管理办公室, 2. 广东省产科重大疾病重点实验室, 3. 生殖医学中心, 4. 新生儿科, 5. 药理学部, 广东 广州 510150)

摘要:目的 分析黄体支持中加用戊酸雌二醇(EV)对接受促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案促排卵的新鲜胚胎移植患者活产率和早产率的影响。方法 回顾性分析2018年6月至2019年12月于医院接受前述治疗患者的临床资料,根据黄体支持是否加用EV,分为对照组(黄体酮注射液,PI;148例)和观察组(PI+EV,333例),采用单因素和多因素Logistic回归分析。结果 纳入481例患者,观察组和对照组的活产率分别为36.94%和36.49%,早产率分别为10.57%和9.26%。单因素分析结果显示,各纳入自变量均非活产率、早产率的显著性影响因素($P>0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,加用EV不是活产率[OR=1.02,95%CI(0.68,1.52)]或早产率[OR=1.17,95%CI(0.39,3.47)]的独立影响因素($P>0.05$)。结论 GnRH-ant方案中黄体支持加用EV不影响活产率和早产率。

关键词: 戊酸雌二醇;促性腺激素释放激素拮抗剂;黄体支持;活产率;早产率

Effect of Luteal Support with Estradiol Valerate on Live Birth Rate and Preterm Birth Rate in Patients Undergoing Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist Protocols

CHEN Luanluan^{1,2}, LI Sichen³, ZHONG Xinqi⁴, WANG Ying⁵, TAN Xiangping⁵, MEI Zhengrong⁵, SITU Bing^{1,2}

(1. Clinical Research Management Office, 2. Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, 3. Center for Reproductive Medicine, 4. Department of Neonatology, 5. Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510150)

Abstract: Objective To analyze the effect of luteal support with estradiol valerate (EV) on live and preterm birth in patients undergoing gonadotropin releasing hormone antagonist (GnRH-ant) protocols for fresh embryo transplantation. **Methods** The clinical data of the patients who received the aforementioned treatment in the hospital from June 2018 to December 2019 were retrospectively analyzed. According to whether EV was added to the luteal support, they were divided into the control group (Progesterone Injection, PI; 148 cases) and the observation group (PI + EV, 333 cases). Univariate and multivariate Logistic regression were used for the analysis. **Results** A total of 481 patients were included. In the observation group and the control group, the live birth rates were 36.94% and 36.49%, and the preterm birth rates were 10.57% and 9.26%. The results of univariate analysis showed that none of the included independent variables were the influencing factors of live birth rate and preterm birth rate ($P>0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the addition of EV was not an independent influencing factor of live birth rate [OR=1.02, 95% CI (0.68, 1.52)] or preterm birth rate [OR=1.17, 95% CI (0.39, 3.47)] ($P>0.05$). **Conclusion** The luteal support with EV in GnRH-ant protocol does not affect the live birth rate and preterm birth rate.

Key words: estradiol valerate; gonadotropin releasing hormone antagonist; luteal support; live birth rate; preterm birth rate

近年来,促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)在辅助生殖助孕技术(ART)控制性超促排卵中得到广泛应用。与传统的促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)相比,GnRH-ant方案具有起效快、用药时间短和垂体抑制能迅速恢复等优点^[1],但其有一定的溶黄体作用,且会迅速抑制黄体生成素(LH)的脉冲分泌,使LH和雌二醇(E₂)水平下降。E₂缺乏可能会降低子宫内膜容受性,进而导致妊娠失败^[2-4],在黄体支持中补充E₂或可弥补这种不足,但目前尚无定论^[5]。补充戊酸雌二醇

(EV)对妊娠率的影响^[6-8]及其是否会造成潜在不良结局的发生,均有待考证。研究表明,GnRH-a方案补充EV可能增加早产的风险^[9],但关于GnRH-ant方案补充EV对早产的影响仍未知且存在争议。基于此,本研究中回顾性分析了GnRH-ant方案黄体支持中加用EV对活产率和早产率的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《临床诊疗指南:辅助生殖技术与精

*基金项目:广东省自然科学基金[2022A1515010289]。

第一作者:陈峦峦,女,硕士,主管药师,研究方向为循证药学评价,(电子信箱)luanluanchen@126.com。

Δ通信作者:司徒冰,女,硕士,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)843234573@qq.com。

子库分册(2012年版)》中相关诊断标准^[10];仅用人绒毛膜促性腺激素(HCG)诱发排卵;行首次新鲜胚胎移植。

排除标准:年龄>35岁;非初产;染色体异常;子宫发育畸形;多胎妊娠;妊娠期高血压;妊娠期糖尿病;病历资料不完整。

病例选择:收集医院生殖医学中心随访信息系统2018年6月至2019年12月接受GnRH-ant方案治疗的女性患者481例(共经历481个治疗周期)。患者年龄22~34岁,平均 (29.29 ± 3.03) 岁。按黄体支持中是否加用EV(根据医师经验及患者意愿),分为对照组[予黄体酮注射液(PI),148例]和观察组(予PI+EV,333例)。本研究已经医院医学伦理委员会批准(批件号:2021第012号),患者签署知情同意书。

1.2 方法

两组均于月经周期第2天或第3天起根据患者的年龄、基础性激素水平、窦卵泡数及卵巢反应情况予注射用重组人促卵泡激素(瑞士雪兰诺大药厂,进口药品注册证号S20080030,规格为每支75 IU)皮下注射,75~375 IU/d;接着根据卵泡大小和激素变化水平调整用药剂量,当最大卵泡直径达16 mm时均用注射用尿促性素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H10940274,规格为以卵泡刺激素效价计每支150 IU)肌肉注射,75~150 IU/d。当最大卵泡直径达14 mm时予注射用醋酸西曲瑞克(瑞士雪兰诺公司,进口药品注册证号H20100369,规格为每支0.25 mg)皮下注射,0.25 mg/d,直至有2个卵泡直径 ≥ 17 mm时换予注射用绒促性素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H20033379,规格为每支5 000 IU)肌肉注射,5 000~10 000 IU/d,34~36 h后经阴道超声行取卵术。患者均自取卵日起注射黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020828,规格为每支1 mL:20 mg)肌肉注射,40 mg/d至孕8周。观察组在此期间加服戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字J20130009,规格为每片1 mg)4 mg/d。取卵后第3天或第5天行胚胎移植术。

1.3 观察指标

统计患者的年龄、体质量指数(BMI)、不孕因素、HCG日 E_2 值、HCG日子宫内膜厚度、GnRH-ant总量、促性腺激素(Gn)总量、移植胚胎类型、移植胚胎数。参照《妇产科学(第9版)》^[11],由医院生殖医学中心专人在整个孕期直至分娩后第42天进行电话随访,并记录患者的早产(妊娠28~<37周分娩)率(主要指标)和活产(妊娠>28周分娩且存活)率(次要指标)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示,计数资料用率(%)表示,以活产和早产作为研究终点,分别进行单因素和多因素Logistic回归分析。自变量中的连续型变量按每上升1个单位计算OR值,将补充EV、母方年龄和单因素Logistic回归分析显著性水平 $P < 0.1$ 的自变量纳入多因素Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 活产率和早产率

两组均根据是否活产进一步分为活产组和非活产组,再根据是否早产将活产组分为早产组和非早产组。观察组与对照组的活产率分别为36.94%和36.49%,早产率分别是10.57%和9.26%。

2.2 单因素分析

以活产率为因变量,以年龄、GnRH-ant总量、Gn总量为连续自变量;加用EV(1=未加用,2=加用)、HCG日子宫内膜厚度(1为7~14 mm,2为其他)和移植胚胎类型(1=囊胚胚胎,2=卵裂期胚胎)、移植胚胎数(1=1个胚胎,2=2个胚胎)为二分类自变量;BMI、HCG日 E_2 值和不孕因素为多分类自变量进行单因素分析,结果各自变量均非活产率的显著性影响因素($P > 0.05$);同时以早产率为因变量,连续、二分类、多分类自变量不变,进行单因素分析,结果各自变量均非早产率的显著性影响因素($P > 0.05$)。详见表1($OR = 1.00$ 为赋值,表2同)。

2.3 多因素分析

分别以活产率、早产率为因变量,均以加用EV(1=未加用,2=加用)和母方年龄(连续变量)为自变量进行多因素分析,最终确定,GnRH-ant方案中补充EV不是活产率或早产率的独立影响因素。详见表2(其中OR均以年龄和加用EV进行校准)。

3 讨论

3.1 加用EV的作用机制

近年来GnRH-ant方案因更符合生理过程而被广泛用于辅助生殖,但其对胚胎、卵子或子宫内膜的影响仍处于探索阶段。多数研究认为GnRH-ant对子宫内膜有影响^[1,12-13],如BAHCECI等^[13]的研究发现,GnRH-ant组在新鲜周期的种植率比GnRH-a组低,但后续的复苏周期种植率和临床妊娠率并未降低^[13]。表明使用GnRH-ant可能会对子宫内膜的容受性产生不良影响,但不影响卵子质量和胚胎发育。XU等^[1]研究发现,GnRH-ant组患者的子宫内膜厚度较GnRH-a组薄^[1],但GnRH-ant对子宫内膜的影响仍需结合进一步的活检结果判断。另外,在超促排卵中使用GnRH-ant方案注射HCG日 E_2 水平和子宫内膜厚度均较GnRH-a薄^[1,14],考虑到GnRH-ant对子宫内膜容受性影响和卵

表 1 单因素 Logistic 回归分析结果
Tab. 1 Results of univariate Logistic regression

变量	活产率				早产率			
	非活产组 (n = 304)	活产组 (n = 177)	OR(95%CI)	P 值	非早产组 (n = 159)	早产组 (n = 18)	OR(95%CI)	P 值
单用 PI[例(%)]	94(30.92)	54(30.51)	1.00		49(30.82)	5(27.78)	1.00	
使用 PI + EV[例(%)]	210(69.08)	123(69.49)	1.02(0.68, 1.52)	0.925	110(69.18)	13(72.22)	1.16(0.39, 3.43)	0.791
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	29.29 $\pm$ 2.90	29.29 $\pm$ 3.03	1.00(0.94, 1.06)	0.987	29.56 $\pm$ 3.11	29.26 $\pm$ 3.03	1.03(0.88, 1.22)	0.693
BMI[例(%)]								
18.5 ~ 24.0 kg/m ²	189(62.17)	111(62.71)	1.00		102(64.15)	9(50.00)	1.00	
< 18.5 kg/m ²	35(11.51)	16(9.04)	0.78(0.41, 1.47)	0.440	13(8.18)	3(16.67)	2.61(0.63, 10.91)	0.187
> 24.0 kg/m ²	80(26.32)	50(28.25)	1.06(0.70, 1.63)	0.774	44(27.67)	6(33.33)	1.54(0.52, 4.60)	0.435
不孕因素[例(%)]								
盆腔及输卵管	116(38.16)	77(43.50)	1.00		68(42.77)	9(50.00)	1.00	
排卵障碍	48(15.79)	28(15.82)	0.88(0.51, 1.52)	0.644	23(14.47)	5(27.78)	1.64(0.50, 5.40)	0.414
男方	46(15.13)	32(18.08)	1.05(0.61, 1.79)	0.864	31(19.50)	1(5.55)	0.24(0.03, 2.01)	0.190
双方	86(28.29)	39(22.03)	0.68(0.42, 1.10)	0.116	37(23.27)	3(16.67)	0.61(0.16, 2.40)	0.482
其他	8(2.63)	1(0.57)	0.19(0.02, 1.54)	0.119				
HCG 日 E ₂ 值[例(%)]								
5 000 ~ 10 000 pmol/L	121(39.80)	62(35.03)	1.00		55(34.59)	7(38.89)	1.00	
< 5 000 pmol/L	41(13.49)	23(13.00)	1.09(0.60, 1.99)	0.766	21(13.21)	2(11.11)	0.75(0.14, 3.90)	0.731
> 10 000 pmol/L	142(46.71)	92(51.97)	1.26(0.84, 1.89)	0.254	83(52.20)	9(50.00)	0.85(0.30, 2.42)	0.764
HCG 日子宫内膜厚度[例(%)]								
7 ~ 14 mm	255(83.88)	155(87.57)	1.00		140(88.05)	15(83.33)	1.00	
< 7 mm 或 > 14 mm	49(16.12)	22(12.43)	0.74(0.43, 1.27)	0.273	19(11.95)	3(16.67)	1.47(0.39, 5.57)	0.567
GnRH - ant 总量($\bar{X} \pm s$, IU)	1.37 $\pm$ 0.60	1.36 $\pm$ 0.60	0.98(0.72, 1.33)	0.896	1.40 $\pm$ 0.54	1.36 $\pm$ 0.61	1.12(0.51, 2.46)	0.778
Gn 总量($\bar{X} \pm s$, IU)	1 762.76 $\pm$ 761.30	1 654.32 $\pm$ 767.03	1.00	0.136	1 720.14 $\pm$ 610.15	1 646.87 $\pm$ 784.06	1.00	0.701
移植胚胎类型[例(%)]								
囊胚胚胎	16(5.26)	12(6.78)	1.00		10(6.29)	2(11.11)	1.00	
卵裂期胚胎	288(94.74)	165(93.22)	0.76(0.35, 1.65)	0.494	149(93.71)	16(88.89)	0.54(0.11, 2.67)	0.447
移植胚胎数[例(%)]								
1 个	244(80.26)	151(85.31)	1.00		137(86.16)	14(77.78)	1.00	
2 个	60(19.74)	26(14.69)	0.70(0.42, 1.16)	0.165	22(13.84)	4(22.22)	1.78(0.54, 5.90)	0.346

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果
Tab. 2 Results of multivariate Logistic regression

变量	活产率		早产率	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
母方年龄	0.999(0.939, 1.064)	0.987	1.03(0.88, 1.22)	0.683
单用 PI	1.00		1.00	
PI + EV	1.02(0.68, 1.52)	0.925	1.17(0.39, 3.47)	0.78

巢 E₂ 生成的抑制作用可能较大,在黄体支持中补充适量的雌激素或可弥补此不足^[6]。

3.2 加用 EV 不影响活产率

本研究中以活产为研究终点进行单因素和多因素 Logistic 回归分析,结果表明,GnRH - ant 方案黄体支持加用 EV 不影响活产率,这与以往研究结果一致^[15]。考虑到年龄 > 35 岁女性的胚胎质量常较 $\leq$ 35 岁者

差^[16-17],本研究结果在一定程度上可减少年龄对妊娠的影响。另外,本研究中仅加用 EV,排除了加用多种 E₂ 时其 E₂ 浓度对妊娠率可能产生的影响^[15,18]。

3.3 加用 EV 不影响早产率

国内外迄今未见关于 GnRH - ant 方案补充 EV 影响早产率的报道。本研究结果表明,两组早产率均与上海市 2004 年至 2015 年和美国 2019 年行辅助生殖技术单胎婴儿早产率(分别为 9.34%^[19]和 10.23%^[20])相近。单因素和多因素 Logistic 回归分析结果显示,GnRH - ant 方案补充 EV 不影响早产的发生。但 ZHAO 等^[9]的研究结果显示,GnRH - a 方案补充 EV 会升高早产率,造成结果不一致的可能原因,一是数据分析方法的差异,区别于单因素分析的统计学方法^[9],本研究中采用多因素 Logistic 回归分析以校正混杂因素;二是超促排卵方案

的差异,区别于GnRH-a^[9],本研究中采用的是GnRH-ant方案,不同的超促排卵方案加用EV对早产率的影响可能不同。GnRH-ant对子宫内膜容受性的影响及对卵巢E₂生成的抑制作用可能较大,在黄体支持中补充适量EV可能会上调孕激素受体,增加子宫内膜L-选择蛋白的表达^[21],进而改善子宫内膜容受性及促进子宫内膜发育,使妊娠时子宫内膜容受性的标志物——血管内皮生长因子(VEGF)在母体胎儿胎盘呈较高表达,对受精、着床及胎盘血管形成、胎儿生长发育等有重要作用^[22]。VEGF还可诱导ITGAV/ITGB3表达,增强TCL1向内皮分化潜力的功能,促进血管形成,能改善功能欠佳的胎盘,这对于减少早产的发生非常重要^[23]。然而,要进一步证实GnRH-ant方案补充EV对早产率的影响,还需进一步引入原理机制研究和多中心大样本验证。

3.4 本研究的局限性

本研究基于回顾性分析,结果仅反映该院生殖医学中心接受辅助生殖技术患者GnRH-ant方案补充EV的妊娠结局评价,结果可能存在一定偏倚,尚需多中心、大样本和长期随访数据加以验证。

参考文献

- [1] XU Y, ZHANG YS, ZHU DY, et al. Influence of GnRH antagonist in reproductive women on *in vitro* fertilization and embryo transfer in fresh cycles[J]. Biomed Rep, 2019, 10(2): 113–118.
- [2] 孙 赞, 刘 平, 叶 虹, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 1–7.
- [3] 中华医学会生殖医学分会. 促性腺激素释放激素拮抗剂方案在辅助生殖领域中使用的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(11): 805–809.
- [4] SCHEFFER JB, SCHEFFER BB, CARVALHO R, et al. A comparison of the effects of three luteal phase support protocols with estrogen on *in vitro* fertilization – embryo transfer outcomes in patients on a GnRH antagonist protocol[J]. JBRA Assist Reprod, 2019, 23(3): 239–245.
- [5] SAEIDEH D, MARYAM E. Luteal – phase support in assisted reproductive technology: An ongoing challenge[J]. Int J Reprod Biomed, 2021, 19(9): 761–772.
- [6] GIZZO S, ANDRISANI A, ESPOSITO F, et al. Which luteal phase support is better for each IVF stimulation protocol to achieve the highest pregnancy rate? A superiority randomized clinical trial[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(12): 902–908.
- [7] ISMAIL MWA, NOAH B, ABDEL HAM, et al. Luteal phase support with estradiol and progesterone versus progesterone alone in GnRH antagonist ICSI cycles: a randomized controlled study[J]. Hum Fertil, 2016, 19(2): 142–149.
- [8] CAKAR E, TASAN HA, KUMRU P, et al. Combined use of oestradiol and progesterone to support luteal phase in antagonist intracytoplasmic sperm injection cycles of normoresponder women: a case – control study[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(2): 264–269.
- [9] ZHAO W, LIU YF, XU P, et al. Effects of oestradiol for luteal phase support in fresh embryo transfer cycles: A retrospective cohort study[J]. Clin Endocrinol, 2018, 89(2): 194–201.
- [10] 中华医学会. 临床诊疗指南: 辅助生殖技术与精子库分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 33–70.
- [11] 谢 幸, 孔北华, 段 涛. 妇产科学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 26–184.
- [12] 孙一飞, 许月明, 郝桂敏. 促性腺激素释放激素拮抗剂对子宫内膜容受性的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(10): 794–797.
- [13] BAHCECI M, ULUG U, ERDEN HF, et al. Frozen – thawed cleavage – stage embryo transfer cycles after previous GnRH agonist or antagonist stimulation[J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18(1): 67–72.
- [14] ORVIETO R, MELTZER S, RABINSON J, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity[J]. Fertil Steril, 2008, 90(4): 1294–1296.
- [15] 陈峦峦, 司徒冰, 李斯晨, 等. 辅助生殖技术患者在促性腺激素释放激素拮抗剂方案补充雌二醇疗效的 Meta 分析[J]. 中南药学, 2019, 17(12): 2180–2185.
- [16] SCHEFFER JB. Age as A Predictor of Embryo Quality Regardless of The Quantitative Ovarian Response[J]. Int J Fertil Steril, 2017, 11(1): 40–46.
- [17] GONZALEZ – FORURIA I, PERALTA S, BALASCH J, et al. Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle *in vitro* fertilization [J]. Fertil Steril, 2016, 106(2): 342–347.
- [18] VARDHANA PA, MUSSANI F, BALAKIER H, et al. Effect of very high serum estradiol levels on implantation in high – responders undergoing *in vitro* fertilization (IVF) [J]. Fertil Steril, 2009, 92(3 Suppl): S151.
- [19] 虞慧婷, 陈国武, 钱耐思, 等. 上海 2004–2015 年辅助生殖技术婴儿不良出生结局分析[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(1): 56–59.
- [20] MARTIN JA, HAMILTON BE, OSTERMAN MJ, et al. Births: final data for 2019[J]. Natl Vital Stat Rep, 2021, 70(2): 1–51.
- [21] VLAHOS NF, LIPARI CW, BANKOWSKI B, et al. Effect of luteal phase support on endometrial L – selectin ligand expression after recombinant follicle – stimulating hormone and ganirelix acetate for *in vitro* fertilization [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(10): 4043–4049.
- [22] 周麟芳. 血管内皮生长因子与妊娠的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(2): 146–149.
- [23] FUKUSHIMA K, MIYAMOTO S, TSUKIMORI K, et al. Tumor necrosis factor and vascular endothelial growth factor induce endothelial integrin repertoires, regulating endovascular differentiation and apoptosis in a human extravillous trophoblast cell line[J]. Biol Reprod, 2005, 73(1): 172–179.

(收稿日期: 2022–04–06; 修回日期: 2022–08–11)