

# 不同剂量、剂型促性腺激素释放激素激动剂用于长方案降调节的效果比较

代愉恒 陆秀娥

**摘要 目的** 笔者单位探索使用不同剂量长效 GnRH - a 用于长方案促排卵治疗,与常规使用每日注射短效 GnRH - a 长方案的 IVF - ET 患者进行相互对照比较其临床疗效,以期寻求最优剂量的 GnRH - a 降调节。**方法** 回顾性分析 214 例在笔者医院接受体外受精 - 胚胎移植辅助生育的患者,根据患者使用 GnRH - a 的不同剂量、剂型分为 4 组,A 组:106 例于黄体中期开始每日注射 0.1mg GnRH - a 至 HCG 日。B 组:18 例于黄体中期一次性注射长效 GnRH - a 3.75mg。C 组:35 例于黄体中期一次性注射长效 GnRH - a 2.0mg。D 组:55 例于黄体中期一次性注射长效 GnRH - a 0.9mg,降调节后予以 Gn 促排卵。经阴道 B 超监测当双侧卵巢内至少 2 个卵泡直径 16 ~ 20mm 时,停用促性腺激素并测定血清 E<sub>2</sub>、P、LH 水平。当晚使用人绒毛膜促性腺激素注射,36h 后经阴道超声引导下行穿刺取卵术,采用常规 IVF 受精。**结果** 4 组在降调节时的 LH 水平、获卵数、受精数、优质胚胎数、临床妊娠率比较,差异无统计学意义。在 Gn 使用量上:A 组与 D 组差异无统计学意义,B 组和 C 组比较,差异无统计学意义,A、D 组较 B、C 组使用量少。在促排卵时间上:A 组与 C 组比较,差异有统计学意义( $P < 0.005$ ),A 组较 C 组使用时间长,其余各组间比较,差异无统计学意义;在受精率上 B 组较其余各组受精率低,差异有统计学意义( $P < 0.005$ ),其余各组间受精率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 长效长方案与短效长方案均能达到垂体降调的效果,且在临床妊娠率上比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。然而,使用 0.9mg GnRH - a 组较其余各组有显著优势,与其他长效组比较可以减少 Gn 注射剂量,减轻患者经济压力;与短效组比较,可以减少注射次数,值得推广。

**关键词** 促性腺激素激动剂 体外受精 - 胚胎移植 垂体降调节 控制性超促排卵长方案

**中图分类号** R7.14.7      **文献标识码** A      **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.033

**Clinical Effects of Different Doses of Long - acting Gonadotropin Releasing Hormone Agonist (GnRH - a) Versus Daily Injections of Short - acting GnRH - a in IVF Cycles.** Dai Yuheng, Lu Xiue. Hangzhou Women's Hospital, Zhejiang 310008, China

**Abstract Objective** Clinical efficacy was compared among single injections of different doses of long acting gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH - a), and daily injections of short - acting GnRH - a in order to evaluate different methods of ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF) cycles. **Methods** A retrospective study of 214 patients who underwent IVF assisted fertility treatments was conducted. Patients were allocated into four study groups: the short protocol (group A), in which daily injections of 0.1mg GnRH - a was administered in the mid - luteal phase until the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration (see below); or the long protocol (group B, C & D), in which single injections of 3.75mg, 2.0mg, or 0.9mg of long - acting GnRH - a was given in the mid - luteal phase, respectively. Stimulation with gonadotropins (Gn) started when pituitary down - regulation was established. When vaginal ultrasonographic scans showed that at least two follicles had reached 16 - 20mm in diameter, Gn stimulation was withdrawn, and serum estradiol (E<sub>2</sub>), progesterone (P), and luteinizing hormone (LH) were determined. Additionally, human chorionic gonadotropin (hCG) was administered that evening. Egg collection was performed 38 hours after hCG injection and the standard IVF procedure was performed. **Results** There were no statistically significant differences amongst the four groups when measuring serum LH levels, number of oocytes, number of fertilized eggs, number of good quality embryos, and clinical pregnancy rate. The total amount of Gn administered was almost identical when comparing group A and group D, as well as when comparing group B and group C. However, Group A and D required less Gn stimulation to exhibit follicles of 16 - 20mm in diameter, compared to group B and C ( $P < 0.005$ ). Moreover, there was a significant difference in the time required for ovulation induction between group A and group C, where group A had a shorter time to ovulation. The fertilization rate was statistically different between group B and other groups ( $P < 0.005$ ). **Conclusion** Through our data analysis, we conclude based on outcome, cost, side - effects, and simplification of treatments, that the 0.9mg long - acting GnRH - a treatment is em-

inent for ovarian stimulation for IVF.

**Key words** Gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a); *In vitro* fertilization - embryo transfer (IVF-ET); Pituitary down-regulation; Long protocol of controlled ovarian hyperstimulation

自 Porter 等<sup>[1]</sup>于 1984 年首次报道促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 应用于体外受精 - 胚胎移植 (IVF-ET) 的控制性超排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 获得成功, GnRH-a 被广泛的用于辅助生育技术。在 COH 中使用 GnRH-a 降调垂体, 可增加对窦卵泡的募集, 使卵泡发育同步化, 同时有效抑制内源性 LH 峰过早出现, 控制排卵时间, 可增加获卵数和优质胚胎数。单次注射 GnRH-a 的长效长方案较每日注射 GnRH-a 的短效长方案具有相对的优势, 方便患者的使用, 且简化了 IVF-ET 的过程, 推动该项技术的进步<sup>[2]</sup>。然而, 却导致了垂体的深度抑制, 从而增加了 Gn 的用量和时间, 加重了患者的经济负担, 对妊娠率及临床效果却无明显改善<sup>[3]</sup>。因此, 研究者期望能够尽量减少 GnRH-a 用量使垂体既不过度抑制, 又能得到有效降调节, 并且有效抑制内源性 LH 峰。早在 1992 年, Balasch 等<sup>[4]</sup>研究发现半量 (1.87mg) GnRH-a 即可达到全量 (3.75mg) GnRH-a 的垂体降调节效果。目前使用长效 GnRH-a 进行垂体降调节时的最佳剂量选择成为国内外研究的热点, 但仍旧未形成统一的意见。本研究从垂体降调节效果、超促排卵过程及 IVF 结局等方面对 GnRH-a 不同剂型及剂量的作用效果进行分析比较, 探讨他们的临床效果。笔者回顾性分析了 214 例 IVF-ET 周期比较了不同剂型/剂量 GnRH-a 长方案诱发排卵的效果, 以期为选择最合适的个体化方案提供依据。

## 资料与方法

1. 一般资料: 将行 IVF-ET 的 214 例患者采用黄体中期长方案进行控制性超促排卵, 入选标准: ① 年龄 ≤ 35 岁; ② 基础生殖内分泌正常范围 (FSH < 10IU/L); ③ 既往无 IVF 治疗史; ④ 近 6 个月未接受过激素类药物治疗; ⑤ 无全身性疾病, 双卵巢未接受过手术治疗, 子宫无异常; ⑥ 均为输卵管性不孕, 且不存在男性不育因素。根据所用 GnRH-a 的剂型及剂量分为 4 组: A 组: 106 例于黄体中期开始每日注射 0.1mg GnRH-a 至 HCG 日; B 组: 18 例于黄体中期一次性注射长效 GnRH-a 3.75mg; C 组: 35 例于黄体中期一次性注射长效 GnRH-a 2.0mg; D 组: 55 例于黄体中期一次性注射长效 GnRH-a 0.9mg, 降调

节后予以 Gn 促排卵。

2. 方法: (1) 超声: 经阴道超声定时监测卵泡的发育及子宫内膜的厚度。(2) 血液标本的检测: 月经第 3 天基础性激素 (LH、FSH、E<sub>2</sub>、P、T)、Gn 启动前激素水平 (FSH、LH、E<sub>2</sub>、P) 及 HCG 注射日激素水平 (LH、E<sub>2</sub>、P), 抽取外周血采用电化学发光法测定。(3) 垂体降调节标准: 血 E<sub>2</sub> ≤ 146.8 pmol/L, FSH、LH ≤ 5IU/L, B 超示子宫内膜厚度 ≤ 6mm, 无 10mm 以上卵泡存在。(4) 促排卵、受精、移植过程: A 组于 IVF-ET 治疗前 1 周期的黄体中期 (排卵后第 7 天) 每天皮下注射短效 GnRH-a 0.1mg 垂体降调节, B 组、C 组、D 组于同日一次性注射长效 GnRH-a 3.75mg、2.0mg、0.9mg。全部对象均于月经来潮后第 3~5 天检血测 FSH、LH、E<sub>2</sub>、P 值。降调达标后, 根据患者年龄、体重指数、卵泡发育情况、既往卵巢反应情况 (部分患者既往曾行 Gn 促排卵 + 人工授精或指导同房治疗) 选用 Gn 剂量, 开始超促排卵治疗, 经阴道 B 超监测卵泡发育, 当 ≥ 2 个卵泡直径达 16~20mm, 于当晚注射艾泽 250 μg。36h 后阴道 B 超引导下穿刺取卵, 4~6h 后受精, 72h 后选择 2~3 枚优质胚胎移植入子宫腔, 移植后 10 天测定血 β-HCG。(5) 移植后处理: 所有患者均于取卵后予以黄体酮针及达芙通进行黄体支持治疗, 胚胎移植 14 天检验血/尿 HCG 确定生化妊娠, 28 天 B 超见妊娠囊及早期胎心搏动确定临床妊娠, 宫内妊娠 ≥ 12 周确定为继续妊娠。(6) 相关定义: ① 生化妊娠: 血 β-HCG 阳性 (> 50IU/L), 但经阴道 B 超宫内及宫外无妊娠迹象<sup>[5]</sup>; ② 临床妊娠: 于胚胎移植后 4~5 周, 阴道 B 超可见宫内妊娠囊或者可及心搏; ③ 持续妊娠: 胎心搏动持续至取卵后 12 周<sup>[6]</sup>; ④ 卵巢低反应: 因为促排卵过程中成熟卵泡发育 < 3 个而取消周期的患者, 另外包括注射 HCG 后获卵 ≤ 3 个的患者。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行统计分析。统计数据进行正态分布检验若符合正态分布, 则使用 independent-samples t test、one-way ANOVA  $\chi^2$  检验进行比较, 结果用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 否则用 Nonparametric Tests, 结果用中位数 (四分位数间距) [M (QR)] 表示, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 基础状况比较:4组患者的平均年龄、不孕年

限、体重指数、基础内分泌值比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 4组患者基础水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	基础FSH(IU/L)	基础LH(IU/L)	基础E <sub>2</sub> (pmol/L)
A组	106	30.54 ± 3.487	21.45 ± 2.89	6.72 ± 1.96	5.34 ± 3.65	199.52 ± 7.88
B组	18	29.56 ± 3.552	22.82 ± 3.64	5.86 ± 1.69	5.39 ± 3.26	118.70 ± 51.55
C组	35	29.83 ± 3.285	21.33 ± 4.39	7.21 ± 3.10	4.83 ± 2.23	112.74 ± 51.36
D组	55	29.25 ± 3.198	21.61 ± 3.02	6.37 ± 1.60	5.00 ± 1.87	129.74 ± 57.26

2. 治疗结果比较:4组间使用不同剂型、剂量Gn-RH-a的应用均能达到控制性超排卵的垂体降调节作用,降调后的LH,各组间比较差异无统计学意义。降调后的FSH:在0.1mg(A)组与2.0mg(C)、0.9mg(D)组比较,差异有统计学意义,3.75mg(B)与2.0mg(C)组间比较,差异有统计学意义,其余组间比较,差异无统计学意义。Gn前E<sub>2</sub>水平,0.9mg(D)组与0.1mg(A)组比较差异有统计学意义,见表2。

表2 4组患者降调节后的激素水平比较[(M(QR)或 $\bar{x} \pm s$ )]

组别	降调后LH值 (IU/L)	降调后的FSH (IU/L)	降调后的E <sub>2</sub> (pmol/L)
A组(n=106)	2.31(1.67)	4.09 ± 2.11*	36.93(54.54)
B组(n=18)	1.52(2.33)	4.18 ± 1.83 <sup>#</sup>	22.27(63.66)
C组(n=35)	2.05(1.79)	3.17 ± 2.12	26.75(27.56) <sup>◇</sup>
D组(n=55)	2.33(1.75)	3.64 ± 2.12 <sup>#</sup>	49.66(71.16)

与C组比较,\*P<0.05;与A组比较,<sup>#</sup>P<0.05;与D组比较,

<sup>◇</sup>P<0.05

促排卵至HCG日,各组间E<sub>2</sub>水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。HCG前LH水平0.1mg(A)组与3.75mg(B)、2.0mg(C)组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),0.9mg(D)组与3.75mg(B)、2.0mg(C)组比较,差异有统计学意义,A组与D组间比较差异无统计学意义。HCG前P水平0.1mg(A)组与3.75mg(B)、2.0mg(C)组比较,差异有统计学意义,

其余组间差异无统计学意义,见表3。

表3 4组患者在注射HCG前的激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HCG前LH (IU/L)	HCG前E <sub>2</sub> (pmol/L)	HCG前P (nmol/L)
A组(n=106)	1.82 ± 1.80*	11300 ± 5960	2.37 ± 2.12
B组(n=18)	1.03 ± 0.59 <sup>#</sup>	12200 ± 6330	3.11 ± 1.36 <sup>◇</sup>
C组(n=35)	1.32 ± 1.25 <sup>◇</sup>	13300 ± 7583	3.07 ± 1.33 <sup>◇</sup>
D组(n=55)	1.91 ± 1.35 <sup>*</sup>	11900 ± 8224	2.66 ± 1.33

与B组比较,\*P<0.05;与D组比较,<sup>#</sup>P<0.05;与A组比较,

<sup>◇</sup>P<0.05;与C组比较,<sup>\*</sup>P<0.05

在使用Gn的总量上,短效0.1mg组(A)与长效0.9mg组(D)相同,差异无统计学意义,长效3.75mg组(B)与2.0mg(C)组相同,差异无统计学意义。0.1mg(A)与0.9mg(D)组使用的Gn量较3.75mg(B)与2.0mg(C)少。其他各组之间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在促排卵时间上,0.1mg(A)组与2.0mg(C)组比较,差异有统计学意义,其余各组间两两比较,差异无统计学意义,0.1mg组促排卵时间较2.0mg(C)组少;该4组间获卵数、受精数及优质胚胎数比较,差异无统计学意义。在临床妊娠率上各组比较,差异无统计学意义( $P = 0.382$ )。受精率上B组与其余各组比较,差异有统计学意义( $P < 0.017$ ,采用 $\chi^2$ 检验行X例分割方法),A组无OHSS发生,B、C、D组各出现1例OHSS,差异无统计学意义(表4)。

表4 4组间临床效果比较( $\bar{x} \pm s$ 或M(QR)]

组别	超促排卵 时间(天)	使用Gn总量 (U)	获卵数 (个)	受精数 (个)	优质胚胎数 (个)	受精率 (%)	临床妊娠率 (%)	异位妊娠率 (%)	重度卵巢过度 刺激数(个)
A组(n=106)	10(2)*	2166.19 ± 746.46 <sup>*#</sup>	11.82 ± 4.966	7.29 ± 3.976	5.00(4.25)	61.69(773/1253)	52.83(56/106)	3.68	0
B组(n=18)	11(3)	2802.78 ± 939.65 <sup>◇</sup>	14.39 ± 6.436	9.22 ± 5.589	2.50(6.25)	44.79(116/259)	33.33(6/18)	0	1
C组(n=35)	11(2)	2629.07 ± 1126.32	15.43 ± 8.542	9.20 ± 6.342	2.00(8.00)	59.63(322/540) <sup>*</sup>	34.29(12/35)	0	1
D组(n=55)	10(3)	2155.08 ± 715.22*	14.69 ± 8.713	9.31 ± 5.906	4.00(6.00)	63.37(512/808) <sup>*</sup>	42.59(23/54)	0	1

与C组比较,\*P<0.05;与B组比较,<sup>#</sup>P<0.05;与D组比较,<sup>◇</sup>P<0.05;与B组比较,<sup>\*</sup>P<0.002

## 讨 论

在辅助生育技术中,妊娠结局的差异与获得足够数量且高质量的卵子密切相关,然而合理的促排卵方式是获取高质量卵子的根本前提。GnRH-a 与 Gn 的联合应用为 IVF-ET 中最常用的促排卵方案<sup>[7]</sup>。IVF 超排卵时有长方案、短方案与超短方案之分,尽管对合适的方案存在争议,但长方案有取消周期率低,卵子回收率高等优点<sup>[8]</sup>,故对于卵巢储备功能正常的患者,黄体中期使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)在 GnRH-a 各种降调节方案中最具有优越性,是世界上使用最广泛的控制性超促排卵(controlled ovarianhyperstimulation, COH)方案<sup>[9,10]</sup>。根据 GnRH-a 生物学特性,利用 GnRH-a 能可逆性地阻断垂体 GnRH 释放,抑制卵巢功能,从而可以抑制内源性及早发的黄体生成素(LH)峰的产生,避免卵泡过早黄素化,提高卵子质量,增加优质胚胎数<sup>[11]</sup>;又可改善卵泡发育的同步化,增加获卵数,从而提高妊娠率<sup>[12]</sup>。

对于 GnRH-a 的使用剂量,Janssens 等<sup>[13]</sup> 研究结果显示,使用曲普瑞林 15mg/d 能够充分抑制 LH 峰的提前出现。垂体过度抑制可使卵泡成熟需要更长时间,Gn 用量增加<sup>[14]</sup>,这样的结果一方面使治疗成本增加,加重患者负担;另一方面大量外源性 Gn 的使用,可能会引起超量排卵引发卵巢癌的远期危险上升<sup>[15]</sup>。所以在 IVF-ET 的治疗过程中我们有必要探讨更加合理安全方便的用药方式,进一步降低药物的不良反应,使患者花最短的时间,最少的钱,达到最好的治疗效果。Prato 等<sup>[16]</sup> 研究表明在可获得理想卵泡数的前提下,使用最小的 GnRH-a 剂量,可以减少药物使用对患者带来的不良反应和经济负担。若不使用 GnRH-a 降调垂体,约 23% 的患者会出现早发 LH 峰,影响最终的临床疗效<sup>[16]</sup>。不恰当的 GnRH-a 使用方案或剂量,既存在因不能够有效的抑制早发的 LH 峰而引起卵子质量下降,又可能造成对垂体抑制过深而引发卵巢的反应不良。虽然目前国内外已有在临幊上使用 1/2 剂量、1/3 剂量长效或短效曲普瑞林的报道,但最适的 GnRH-a 用量尚无定论,本研究显示单次注射 0.9mg 长效 GnRH-a 与每日注射短效 0.1mg GnRH-a 在促排卵至 HCG 日,两组间 LH 水平差异无统计学意义,可以认为单次注射 0.9mg 长效 GnRH-a 不增加早发 LH 锋的发生。

Meta 分析显示,使用长效 GnRH-a 或短效 Gn-

RH-a 对临床结果无显著影响,这与本研究结果相符合,但 GnRH-a 的用量增加,使用时间延长<sup>[17,23]</sup>。Prato 等<sup>[18]</sup> 提出半量(1.75mg)曲普瑞林较全量(3.75mg)可有效的达到垂体抑制,提高卵子质量,具有更高的获卵率、受精率及临床妊娠率。笔者医院创新将 0.9mg 长效 GnRH-a 用于长效长方案促排卵,可有效的抑制垂体,与 0.1mg 每日注射短效 GnRH-a 比较,在垂体抑制、临床获卵率、受精率、优质胚胎数及最终临床妊娠率上比较差异无统计学意义,在使用 Gn 促排卵时间及使用药量上,差异无统计学意义,4 组方案在 OHSS 发生上例数极少,差异无统计学意义。根据 Dor 等<sup>[19]</sup> 的研究指出, GnRH-a 降调节程度直接影响 Gn 的用量,笔者的研究同样证实了,3.75mg 及 2.0mg 量长效 GnRH-a 长方案促排卵将增加 Gn 的用量,这可能由于大剂量的 GnRH-a 可导致垂体抑制过深相关。Simon 等<sup>[20,21]</sup> 研究显示大剂量的 GnRH-a 引起 LH 产生过度抑制并导致雄激素底物缺乏,促使雌激素水平降低,最终导致获卵数、受精率和种植率均下降。

笔者的研究显示在受精率上,使用 3.75mg 长效 GnRH-a 组较其余各组低,这可能因其对垂体的深度抑制,导致 HCG 注射前较低的 LH 水平,影响卵子的治疗相关,这与 Simon 等相符<sup>[16,22]</sup>。在临床妊娠率上,笔者的研究显示 3.75mg 组与其他组比较差异无统计学意义,这可能与样本例数差异较大有关,可进一步扩大长效 3.75mg 剂量组样本数进一步比较。有研究显示每天注射短小 GnRH-a 可引起患者不适,与 0.1mg 短效 GnRH-a 相比,0.9mg 剂量的长效 GnRH-a 在使用上更具方便,不需每日注射,减少患者痛苦,不影响患者休息,易于被患者接受,减少 Gn 用量还能减轻不孕夫妇的经济负担;且不影响最终妊娠率,值得临幊推广<sup>[24]</sup>。但由于本研究为回顾性分析,且样本量偏少,故临幊推广过程中需结合实际情况个体化选择。

综上所述,单次使用剂量为 0.9mg 的长效 GnRH-a 与每日使用剂量为 0.1mg 的短效 GnRH-a 对达到控制性超排卵的垂体降调节效果更理想,并能减少促性腺激素用量及用药天数,且不影响 IVF-ET 的结局。短效组需每日注射,增加患者精神及身体的痛苦,在具有相同治疗效果的基础上,笔者可认为使用 0.9mg 长效 GnRH-a 用于长方案促排卵为最优选择。但本研究仍旧存在不足之处,未进一步追踪各组最终活产率,妊娠并发症及妊娠终止孕周等情况,这

也是笔者今后研究的方向。

#### 参考文献

- 1 Porter RN, Smith W, Craft IL, et al. Induction of ovulation for in vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins [J]. Lancet, 1984, 2(8414): 1284–1285
- 2 Oyesanya OA, Teo SK, Quah E, et al. Pituitary down-regulation prior to in-vitro fertilization and embryo transfer: a comparison between a single dose of Zoladex depot and multiple daily doses of Suprefact [J]. Hum Reprod, 1995, 10:1042–1044
- 3 Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, CD 002808
- 4 Balasch J, Gomez F, Casamitjana R, et al. Pituitary–ovarian suppression by the standard and half-doses of D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone depot [J]. Hum Reprod, 1992, 7: 1230–1234
- 5 Penarrubia J, Fabregues F, Creus M, et al. LH serum levels during ovarian stimulation as predictors of ovarian response and assisted reproduction outcome in down-regulated women stimulated with recombinant FSH [J]. Hum Reprod, 2003, 18:2689–2697
- 6 Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Hum Reprod, 2000, 15:2333–2340
- 7 Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE [J]. Hum Reprod, 2009, 24(6): 1267–1287
- 8 Felberg D, Dicker D, Farhi J, et al. Minidose gonadotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle stimulation hormone levels [J]. Fertil Steril, 1994, 64(2): 343–346
- 9 Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles Results of a pilot study [J]. Hum Reprod, 2006, 21(7):1894–1900
- 10 Lambalk CB, Homburg R. GnRH agonist for luteal support in IVF? Setting the balance between enthusiasm and caution [J]. Hum Reprod, 2006, 21(10):2580–2582
- 11 Gizzo S, Andrisani A, Noventa M, et al. Recombinant LH supplementation during IVF cycles with a GnRH-antagonist in estimated poor responders: A cross-matched pilot investigation of the optimal daily dose and timing [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 4219–4229
- 12 Bstanning B, Cedrim-Durner I, Hugues JN. Effectiveness of low dose of gonadotropin releasing hormone agonist on hormonal flare up [J]. J Assisted Reprod Genetics, 2000, 17(2):113–117
- 13 Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Hum Reprod, 2000, 15(11):2333–2340
- 14 Lam PM, Cheung LP, Choy CM, et al. Effects of the intensity of down-regulation on outcome of in vitro fertilization and embryo transfer [J]. Gynecol Endocrinol, 2002, 16(2):143–150
- 15 Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk [J]. Fertil Steril, 1996, 66:499–507
- 16 Prato BD, Borini A, Trevisi MR, et al. Effect of reduced doses of triptorelin at the start of ovarian stimulation on the outcome of IVF: a randomized study [J]. Hum Reprod, 2001, 16(7):1409–1414
- 17 Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, (1):CD002808
- 18 Prato LD, Borini A, Coticchio G, et al. Half-dose depot triptorelin in pituitary suppression for multiple ovarian stimulation in assisted reproduction technology: a randomized study [J]. Hum Reprod, 2004, 19(10): 2200–2205
- 19 Dor J, Bider D, Shulman A, et al. Effects of gonadotrophin-releasing hormone agonists on human ovarian steroid secretion in vivo and in vitro – results of a prospective, randomized in-vitro fertilization study [J]. Hum Reprod, 2000, 15(6):1225–1230
- 20 Simon C, Cano F, Valbuena D, et al. Clinical evidence for adrenergic effect On uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients [J]. Hum Reprod, 1995, 10(11): 2432–2437
- 21 赵晓明, 陈珠萍, 林其德. 标准剂量及半量缓释型达必佳在体外受精-胚胎移植中治疗效果的比较 [J]. 生殖与避孕, 2002, 22(4): 243–245
- 22 Fleming R, Chung CC, Yates RW, et al. Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotropins, dependent upon the route of administration and endogenous luteinizing hormone activity [J]. Hum Reprod, 1996, 11(9): 1854–1858
- 23 Broekmans FJ, Verweij PJ, Eijkemans MJ, et al. Prognostic models for high and low ovarian responses in controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol [J]. Hum Reprod, 2014, 29(8): 1688–1697
- 24 Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles [J]. Hum Reprod, 2015, 30(3):684–691

(收稿日期:2017-04-08)

(修回日期:2017-05-27)

欢迎订阅

欢迎赐稿