

DOI:10.3868/j.issn.2095-1558.2020.03.006

· 论 著 ·

长方案控制性超促排卵hCG日血β-hCG水平与妊娠结局的关系

郑波 戴芳芳 郭影 郭钰英 刘彦民

【摘要】目的 探讨长方案控制性超排卵注射人体绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)日血β-hCG水平对妊娠结局及活产率的预测意义。**方法** 分析2016年1月至2017年12月于邢台市生殖医学中心采用长效长方案治疗的体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)患者710例,促排卵期间添加尿促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)为A组,根据HCG日血β-hCG水平进行分组,分为β-hCG≥1 mIU/mL组(A1, 81例)和β-hCG<1 mIU/mL组(A2, 355例);促排卵期间添加重组人黄体生成素(recombinant luteinizing hormone, r-LH)未添加HMG为B组(274例)。**结果** A2组Gn天数最高,与其他两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者的HMG用量A1组大于A2组,差异有统计学意义($P<0.05$);B组促性腺激素(gonadotropin, Gn)用量最低,其次为A2、A1组,三组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);hCG日E2水平、总获卵数三组比较,A2组最高,A1组最低,三组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);ICSI周期MⅡ卵率三组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中A1组与A2组比较、A2组与B组比较差异有统计学意义($P<0.05$);中重度OHSS发生率A1组、A2组均较高,与B组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),A1、A2组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);hCG日P水平,内膜厚度,优质胚胎数、多胎率、临床妊娠率、着床率、活产率、早期流产率,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** hCG日β-hCG与应用HMG的量有关,HCG日β-hCG的升高时助孕结局较好;HMG费用低廉,但其可能增加OHSS的发生率、增加Gn总用量。临床医生须进一步分析不同药物的特点,达到个体化治疗的目的。

【关键词】 人绒毛膜促性腺激素;人绝经期促性腺激素;促性腺激素释放激素激动剂;体外受精-胚胎移植;活产率

【中图分类号】 R711.6

【文献标识码】 A

Relationship between β-hCG levels of blood and pregnancy outcomes in the course of controlled ovarian hyperstimulation using long protocol

ZHENG Bo, DAI Fang-fang, GUO Ying, GUO Yu-ying, LIU Yan-min. Xingtai Reproductive Medicine Center Xingtai City, Xingtai 054001, China

Corresponding author: DAI Fang-fang, E-mail: daifangfang123@163.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive significance of β-hCG level of hCG day in controlled ovarian hyperstimulation using long protocol on pregnancy outcomes and live birth rate.

Methods The data of 710 *in vitro* fertilization-embryo transfer(IVF-ET) patients treated with

作者单位: 054001 邢台不孕不育专科医院生殖医学中心

通讯作者: 戴芳芳, E-mail: daifangfang123@163.com

controlled ovarian hyperstimulation using long protocol in Xingtai Reproductive Medical Center from January 2016 to December 2017 were analyzed. During ovulation induction, human menopausal gonadotropin (HMG) was added to group A, and the patients were further divided into groups of β -hCG > 1 mIU/ml (group A1, 81 cases) and β -hCG < 1 mIU/ml (group A2, 355 cases) according to the level of blood β -hCG on hCG day; 274 cases which were not added with HMG was assigned to group B. **Results** The Gn days were the highest in group A2, compared with other groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The HMG dosage in group A1 was larger than that in group A2, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the dosage of gonadotropin (Gn) in group B was the lowest, followed by group A2 and group A1, the difference between the three groups was statistically significant ($P < 0.05$); the E2 level of hCG day and total number of eggs captured in group A2 was the highest and the lowest in group A1 among three groups, and the differences between the three groups were statistically significant ($P < 0.05$); The differences of M II egg rate in the three ICSI cycle groups was statistically significant ($P < 0.05$), and the differences between group A1 and group A2, the differences between A2 group and B group were statistically significant ($P < 0.05$); The incidence of moderate to severe OHSS was higher in groups A1 and A2. Compared with group B, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference between groups A1 and A2 ($P > 0.05$). There were no significant differences in P level of hCG day, intimal thickness, high-quality embryo number, multiple birth rate, clinical pregnancy rate, implantation rate, live birth rate, and early miscarriage rate among three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The β -hCG level of hCG day is related to the amount of HMG applied. The increase in β -hCG level on the hCG day has a better pregnancy outcome. The cost of HMG is low, but it may increase the incidence of OHSS and the total Gn dosage. Clinicians must further analyze the characteristics of different drugs to achieve the goal of individualized treatment.

[Keywords] Human chorionic gonadotropin; Human menopausal gonadotropin; Gonadotropin releasing hormone agonist; in vitro fertilization-embryo transfer; Live birth rate

近年来, IVF-ET 助孕技术, 已经成为治疗不孕症的主要方法之一。使用促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a) 的降调方案仍是 IVF-ET 助孕过程中经典的促排卵方案, GnRH-a 可能带来的是内源性促黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH) 非生理性过低, 从而表现为 Gn 使用剂量增加和使用时间延长, 成熟卵泡数目减少, 卵子质量下降等。目前研究支持在垂体降调节超促排卵方案中添加外源性促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 具潜在有利作用。促排卵常用药物有 r-LH 和 HMG, HMG 中含有 LH 及人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 驱动 LH 活性。本文旨在对比和研究 IVF-ET 助孕过程中 hCG 扳机日因注射 HMG 造成血中 β -hCG 水平升高与否, 与妊娠结局及活产率的关系, 以期进一步指导临床工作。

资料和方法

一、研究对象及分组

1. 研究对象

选择 2016 年 1 月到 2017 年 12 月于邢台市生殖医学中心 (邢台不孕不育专科医院) 采用长效达菲林方案治疗的 IVF-ET 患者 710 例。纳入标准: 黄体期长效 GnRH-a 长方案降调节、首次接受 IVF-ET 治疗、新鲜卵裂期胚胎移植。排除标准: (1) 子宫内异位症、子宫腺肌症、子宫畸形、盆腔结核史、宫腔粘连史、顽固多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrom, PCOS)、卵巢功能减退者 ($AFc < 5$ 个、 $AMH < 0.5 \sim 1$ ng/mL、月经第 2~4 天 $FsH > 10$ u/L)、染色体异常患者、排除治疗前三个月有激素治疗史者; (2) 患有影响妊娠过程的相关疾病, 如: 糖尿病、高血压、免疫系统疾病; (3) 既往不

良孕产史患者,如:胎儿生长受限、前置胎盘、胎盘早剥、先兆子痫。

2. 分组

超促排卵中晚期添加HMG为A组,根据hCG日血 β -hCG水平,分为 β -hCG ≥ 1 mIU/mL (A1组, 81例)和 β -hCG < 1 mIU/mL组 (A2组, 355例);超促排卵期间应用r-LH (FSH) (B组, 274例)。对A1、A2组及A2、B组, A1、B组助孕参数及妊娠结局、活产率进行两两比较。

二、研究方法

1. 治疗方案

按本中心常规黄体中期肌肉注射GnRH-a (注射用醋酸曲普瑞林, 3.75 mg, 博福-益普生) 1.25~1.5 mg降调节14~16 d, 达到降调节标准, 即性激素FSH、LH均 ≤ 5 U/L、 $E_2 \leq 183.50$ pmol/L、 $P < 2.54$ nmol/L、 β -hCG < 1.00 mIU/mL, 超声显示双侧卵巢内卵泡平均直径 ≤ 5 mm, 开始给予重组卵泡刺激素(普丽康注射液, 100 IU, 默沙东)、和/或HMG (注射用尿促性素, 丽珠制药), 和/或r-LH (注射用重组人促黄体激素 α , 75 IU, Merck Serono SA)促排卵, 阴道超声检查监测卵泡发育情况, 并结合雌孕激素水平调整促排卵药物剂量; 当主导卵泡直径达到18 mm或至少2枚卵泡直径 ≥ 17 mm或3枚卵泡直径 ≥ 16 mm时, 抽血检查血 β -hCG、LH、 E_2 、P, 当晚给予人绒毛膜促性腺激素(注射用绒促性素, 珠海丽珠) 5 000~10 000 U肌注。

2. 取卵及胚胎移植

注射hCG后36~37 h阴道超声引导下经阴道穿刺取卵, IVF/ICSI受精。卵母细胞受精第3天, 选择优质胚胎移植, 患者年龄 < 35 岁最多移植2枚胚胎, ≥ 35 岁最多移植3枚胚胎。剩余胚胎冷冻。移植后常规黄体支持: 每次黄体酮软胶囊200 mg, 日3次阴道上药。移植后14 d查尿或血 β -hCG, 阳性者继续黄体支持。胚胎移植后第4周经阴道超声检测有孕囊和胎心搏动者, 确定为临床妊娠, 妊娠12周之前的妊娠丢失, 确定为早期流产。助孕过程中密切监测助孕并发症卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 的发生情况, 其分类指标参考《临床诊疗指南-辅助生殖技术与精子库分册》^[1]。经随访到分娩确认有活婴儿分娩, 活产周期/移植周期统计活产率。

三、检测指标

记录A、B组患者的年龄、不孕年限、身体质量指数 (Body Mass Index, BMI)、bFSH、AMH、HMG用量、hCG日血 E_2 、hCG日血P、hCG日血 β -hCG、内膜厚度、Gn天数、获卵数、ICSI周期M II卵率、优质胚胎数、临床妊娠率、胚胎着床率、早期流产率、多胎率、中重度OHSS发生率、活产率。

四、性激素测定及方法

在长方案降调后不同时点留取患者血清样本测定性激素: Gn启动日测基础性激素 (FSH、LH、 E_2 、P、 β -hCG); 注射hCG日测性激素 (LH、 E_2 、P、 β -hCG)。性激素检测使用仪器和试剂为德国西门子全自动化学发光仪和配套试剂, 质控品均采用伯乐质控品。

五、统计学方法

应用SPSS 19.0统计分析软件对实验数据进行统计学处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较进行正态分布检测, 2组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用one-way ANOVA方差分析; 计数资料采用百分率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验及Fisher检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者一般情况比较

A1组、A2组、B组三组比较不孕年限、BMI、bFSH、AMH值, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 年龄A1组高于其他两组, 比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表1。

二、A1组、A2组、B组三组促排卵参数及妊娠结局的比较

Gn天数A2组最高, 与其他两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), A1与B组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); Gn用量B组最低, 其次为A2、A1组, 三组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 患者HMG用量A1组大于A2组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); hCG日 E_2 水平、总获卵数三组比较, A2组最高, A1组最低, 三组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); ICSI周期M II卵率三组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中A1组与A2组, A2与B组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 中重度OHSS发生率A1组、A2组均较高,

表1 三组患者一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	不孕年限(年)	bFSH(U/L)	BMI(kg/m ²)	AMH(ng/mL)
A1组	81	31.70 ± 4.91*	4.04 ± 3.18	5.96 ± 2.08	23.39 ± 3.43	4.13 ± 3.18
A2组	355	29.74 ± 4.64	4.30 ± 3.17	6.41 ± 1.77	23.77 ± 3.26	3.90 ± 2.19
B组	274	29.80 ± 4.08	3.96 ± 2.859	6.49 ± 2.02	23.17 ± 3.03	3.65 ± 2.16
P值		0.02	0.16	0.47	0.51	0.19
F值		4.11	1.78	0.75	0.66	1.63

注: *A1与A2相比, P < 0.05.

与B组比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 临床妊娠率、着床率、活产率、早期流产率, 差异A1、A2组间比较差异无统计学意义 (P > 0.05); 均无统计学意义 (P > 0.05), 见表2。
hCG日P水平、内膜厚度、优质胚胎数、多胎率、

表2 三组间促排卵参数及妊娠结局的比较 [($\bar{x} \pm s$), n (%)]

组别	例数	Gn天数(d)	Gn用量(IU)	HMG量(支)	HCG日E ₂ (pmol/L)	HCG日P(nmol/L)	hCG日内膜(mm)	总卵数(枚)	ICSI周期MII卵率
A1组	81	11.67 ± 1.77*	2601.39 ± 728.88*	15.20 ± 13.58*	11069.42 ± 8710.71*	2.74 ± 1.23	11.62 ± 2.45	10.70 ± 6.05*	86.67% (117/135)*
A2组	355	12.13 ± 1.90	2483.16 ± 762.64**	6.23 ± 6.26**	15309.33 ± 8937.94**	3.13 ± 1.58	11.49 ± 2.41	14.84 ± 6.79**	76.36% (1182/1548)
B组	274	11.52 ± 1.39***	2251.47 ± 605.10***	0***	13244.26 ± 6755.59***	2.97 ± 1.32	11.51 ± 2.21	13.03 ± 5.41***	80.18% (700/873)***
P值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.67	0.83	0.00	0.01
F/χ ² 值		10.24	86.69	3574.48	10.92	2.71	0.19	17.02	5.24

组别	例数	优质胚胎数(枚)	临床妊娠率(%)	着床率(%)	中重度OHSS发生率(%)	早期流产率(%)	多胎率(%)	活产率(%)
A1组	81	2.15 ± 2.19	39/57 (68.42%)	56/120 (46.67%)	11.11% (9/81)	3/39 (7.69%)	17/39 (43.58%)	36/57 (63.16%)
A2组	355	2.63 ± 2.31	146/234 (62.39%)	215/483 (44.51%)	7.34%** (26/354)	14/146 (9.59%)	65/146 (44.5%)	125/234 (53.42%)
B组	274	2.42 ± 2.41	129/202 (63.86%)	173/408 (42.40%)	2.93% (8/273)***	14/129 (10.85%)	45/129 (34.88%)	112/202 (55.45%)
P值		0.19	0.70	0.66	0.01	0.84	0.24	0.42
F/χ ² 值		1.65	0.72	0.98	9.33	0.36	2.82	1.76

注: *A1组与A2组比较, P < 0.05; **A1组与B组比较, P < 0.05; ***A2组与B组比较, P < 0.05。

讨论

基于“两促性腺两细胞学说”, FSH与LH的协同作用在卵泡正常发育过程中起着非常重要的作用^[2-3]。而在IVF-ET治疗过程中, GnRH-a对垂体的降调节, 除可以抑制内源性LH峰、避免卵泡黄素化及早排卵以外, 还可对LH产生过度抑制, 导致雄激素底物缺乏, 使雌激素水平下降、延迟卵母细胞成熟时间、卵子质量下降、Gn天数延长、Gn用量加大, 虽然获卵数多而体内雌孕激素水平相对减少, 影响IVF-ET妊娠结局^[4-5]。尤其在超促排卵中后期, LH的作用尤为重要, 2014年的Meta分析^[6]显示, 与单独rFSH促排卵相比, rLH添加能显

著增加获卵数和临床妊娠率。Pezzuto A等^[7]在垂体降调节方案超促排卵过程中添加外源性LH制剂, 较未添加患者无论是实验室结局和妊娠结局均有明显的改善。因此, 临床上尤其是GnRH-a降调节方案, 多采用FSH制剂联合LH制剂应用。

目前, 临床上含有LH制剂有r-LH以及HMG, 部分报道应用hCG制剂代替LH的作用^[8-10], 原因为hCG在分子结构上与LH具有相同的α-亚单位, 相同的hCG/LH受体, 并且由于β-亚单位不同, hCG具有特异的生物学活性, 半衰期更长、与受体的亲和力更强, 其不仅仅是与妊娠密切相关的激素, 它还可以参与女性的生殖调控^[11]。HMG是最早的尿源性制剂, 其内含有等量的FSH和LH, 其中LH的

活性仅为FSH的三分之一,所以制剂添加了hCG成分,使FSH:LH活性比为1:1^[12]。

关于促排卵过程中血清 β -hCG水平对促排卵及妊娠结局的影响,有研究认为^[13],长方案中促排卵第6日血清 β -hCG水平与患者优质胚胎比例成正比,且 β -hCG水平最高组患者有最高的继续妊娠率。另外,因hCG半衰期明显高于LH,为LH的6~8倍,生物活性也高出2~3倍^[8],其升高是否对妊娠有不利的影响,有报道认为虽然超促排卵过程中升高的LH对妊娠率有不利影响,但内源性LH升高与外源性补充的LH具有完全不同的意义^[14]。但也有不同的观点,有报道认为添加hCG对Gn用量、成熟卵子数、<40岁患者的受精数、冷冻胚胎数、获取每个成熟卵子的费用方面均没有观察到优势,还可能因hCG半衰期长,导致LH活性累积,达到或超过LH需要量的上限,而影响卵子及胚胎的质量^[15-17]。

本研究中,采用长效GnRHa长方案促排卵,均为r-FSH联合HMG或r-LH方案,根据卵泡生长速度、E₂上升情况、LH、P水平调整r-FSH及r-LH/HMG的用量。通过促排卵最后一日即hCG注射日血清 β -hCG水平的不同分组,结果显示应用r-LH组(B组)患者均无 β -hCG的升高;应用HMG的A1组和A2组,hCG注射日血清 β -hCG较高的A1组患者年龄明显增高,HMG用量明显高于未升高组(A2组、B组),说明 β -hCG的升高与HMG的用量相关,用量越大,血中的 β -hCG水平越高。

hCG日E₂水平及获卵数,A2组最高,A1组最低,三组间比较,差异均有统计学意义,这与Gn的用量不成比例,Gn用量方面,A1组是最高的,B组最低,进一步显示基因重组FSH及LH较尿源性HMG纯度高、生物活性更强,此结论与多家文献报道一致^[18-19],且不排除HMG用量较大致Gn活性不稳定可能,造成部分卵泡闭锁,颗粒细胞功能受到不同程度的影响;另外其内含有的相对较高的hCG成分用于控制性超促排卵,可减少排卵前小卵泡的数量使得卵泡数减少^[20]。

值得关注的是,三组患者发生中重度OHSS的比例,排除患者自身因素(年轻、低BMI、PCOS等)及促排卵方案、妊娠等影响因素,并不完全符合通常所认知的OHSS发生主要与获卵数、hCG日雌二醇水平有关的规律^[1]。A1组其年龄三组最高,

BMI、妊娠率、多胎率、促排卵方案均无特殊易感因素的前提下,其获卵数、hCG日E₂水平三组最低,而OHSS发生率最高。原因可能为A1组应用HMG量最大,HMG的药物成分,由于制药工艺的局限性,其成分的95%为尿杂质蛋白,而Gn仅占5%^[21],较多的尿杂质可能引发机体内部的变态反应,而内源性免疫系统高反应性与OHSS发生有关^[1]。另外血中 β -hCG的升高可以诱发及加重OHSS的发生,但本研究中因注射HMG轻度升高的血 β -hCG是否是其因素之一,须进一步研究证明。

关于Gn时间的延长及排卵(取卵)前P水平的升高,研究的较多,IVF助孕周期中,使用GnRH-a降调节,可导致内源性LH或其活性不足而造成卵泡生长慢,需要增加和/或延长FSH刺激,以维持和完成卵泡发育^[22-24]。外周血孕酮水平直接与大量卵泡及外源性FSH有关,其中卵泡增多是孕酮升高的主要原因^[25],此外,孕酮水平升高还与卵泡期延长或雌二醇(E₂)水平升高相关^[26]。另外,经典的两细胞-两促性腺激素学说进一步说明排卵前一定量的LH,是维持胆固醇以 Δ^4 代谢途径为主的关键激素之一^[27-28],如LH的不足可能让排卵前期胆固醇代谢过多的走向 Δ^5 途径,从而引起血中P水平的升高。本研究显示的A2组有最高的Gn天数、且其hCG日P水平最高,考虑与其LH不足及高的卵泡数(获卵数)、Gn用量有关。另外,A1组hCG日P水平最低,进一步说明HMG促排卵使得 β -hCG的升高能够很好地补充血中的LH活性,这与潘萍等^[11],Ezcurra D等^[29]研究观点一致。

卵泡浆内单精子显微注射技术(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)是卵子取出后4~6小时拆除颗粒细胞同时观察卵子成熟度,较IVF技术可以更好地反应MII卵的情况,方法为MII卵母细胞总数/ICSI获卵数 $\times 100\%$,也是反应COS的重要指标之一,其可能与降调时间、剂量、启动Gn时间、卵巢反应、扳机时机、取卵者的经验等有关^[30]。较多文献报道,通过COH所募集的卵母细胞中大约有15%为未成熟的卵母细胞^[31-32],这些未成熟的卵母细胞主要源自COH过程中的小卵泡,对药物有高反应的患者经常产生更多的未成熟卵子^[33]。本研究中A2组ICSI周期MII卵率低于其他两组,因本中心取卵手术人员及扳机把控人员均为固定人员,且均具有多年的临床经验,可排除相关

因素影响,而从卵巢反应性来说,A2组获卵数、hCG日E₂水平、OHSS的发生率均较高,因此可能存在较多的小卵泡生长,获得的MⅡ卵子率相对下降。但其优质胚胎个数与其他组比较无差异,进一步说明,MⅡ卵率的下降并未下降其优质卵子及胚胎的数量。

虽然三组在助孕的各项数据中存在差异,但在子宫内膜厚度及助孕结局方面差异无统计学意义,说明降调节超促排卵过程中无论是r-LH或hCG成分补充,均可达到较满意的妊娠结局。而三组中A1组患者的年龄高于其他两组,差异有统计学意义,年龄作为生育力评估的重要因素,可作为影响妊娠结局的独立因素^[34],因此,进一步说明血清中β-hCG水平的轻度升高,并未对卵泡颗粒细胞黄素化、内膜的容受性及胚胎的着床、发育产生不良的影响。在活产率方面,虽然A1组最高,但是由于数据较少需要进一步扩大数据观察才能得出结论。考虑到辅助生殖助孕的特殊性角度,具有一定的临床意义,值得进一步研究。

辅助生殖技术最理想的状态是减少并发症及不良反应,达到最好的妊娠及活产结局。hCG日β-hCG的升高与应用HMG的量有关,基因重组Gn较尿源性Gn纯度高、生物活性更强。hCG日β-hCG的升高时助孕结局较好,费用低廉,但其可能增加OHSS的发生率、增加Gn用量。临床医生须进一步分析不同药物的特点等等,达到个体化治疗的目的。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会. 辅助生殖技术与精子库分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 81-85.
- [2] Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. Follicular oestrogen synthesis: The two-cell, two-gonadotrophin model revisited[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1994, 100(1-2): 51-54.
- [3] Raju GA, Chavan R, Deenadayal M, et al. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2013, 6(4): 227-234.
- [4] Humaidan P, Bungum L, Bungum M, et al. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and recombinant FSH stimulation[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(8): 2016-2021.
- [5] 路英丽, 李蓉, 乔杰, 等. 短方案超促排卵后卵泡晚期黄体生成激素对体外受精结局影响的研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008, 24(5): 363-365.
- [6] Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: Systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12(1): 17.
- [7] Pezzuto A, Ferrari B, Coppola F, et al. LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(2): 118-124.
- [8] Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: Ovarian response and clinical outcomes [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(6): 1194-1199.
- [9] Checa MA, Espinós JJ, Requena A. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for follicular phase stimulation in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(6): 1343-1350.
- [10] Madani T, Mohammadi Yeganeh L, Khodabakhshi S, et al. Efficacy of low dose hCG on oocyte maturity for ovarian stimulation in poor responder women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycle: A randomized controlled trial [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(11): 1213-1220.
- [11] 潘萍, 杨冬梓. 低剂量绒促性素与控制性卵巢刺激[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(1): 19-22.
- [12] 朱桂金, 徐蓓, 聂赛. 促性腺激素制剂使用的历史回顾[J]. *生殖医学杂志*, 2012, 21(2): 137-139.
- [13] Smits J, Andersen AN, Devroey P, et al. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(3): 676-687.
- [14] Adonakis G, Deshpande N, Yates RW, et al. Luteinizing hormone increases estradiol secretion but has no effect on progesterone concentrations in the late follicular phase of *in vitro* fertilization cycles in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone [J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(2): 450-453.
- [15] Gomaa H, Casper RF, Esfandiari N, et al. Addition of low dose hCG to rFSH benefits older women during ovarian stimulation for IVF [J]. *Reprod Biol Endocrinol*,

- 2012, 10: 55.
- [16] Madani T, Mohammadi Yeganeh L, Khodabakhshi S, et al. Efficacy of low dose hCG on oocyte maturity for ovarian stimulation in poor responder women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycle: A randomized controlled trial[J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(11): 1213-1220.
- [17] Baer G, Loumaye E. Comparison of recombinant human luteinizing hormone (r-h LH) and human menopausal gonadotropin (HMG) in assisted reproductive technology [J]. Curr Med Res Opin, 2003, 19(2): 83-88.
- [18] 项云改, 谭丽, 赵冬梅, 等. 尿卵泡刺激素和基因重组卵泡刺激素在体外受精-胚胎移植临床疗效及安全性比较[J]. 生殖医学杂志, 2010, 19 (6): 490-497.
- [19] 蒋元华, 段金良. 丽申宝与果纳芬在IVF-ET长方案的临床比较[J]. 中国性科学, 2013, 22 (1): 29-31.
- [20] Filicori M, Cognigni GE, Gamberini E, et al. Efficacy of low dose human chorionic gonadotropin alone to complete controlled ovarian stimulation[J]. Fertil Steril, 2005, 84 (2): 394-401.
- [21] Filicori M, Cognigni GE. Clinical review 126: Roles and novel regimen of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in ovulation induction [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1437-1441.
- [22] 李红真, 龚斐, 蔡素芬, 等. 卵巢刺激慢反应患者补充重组黄体生成素的疗效评价[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22 (2): 92-95.
- [23] 高明霞, 马晓玲, 张学红, 等. 卵巢慢反应患者控制性超促排卵相关因素分析: 一项多中心回顾性研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37 (9): 698-671.
- [24] 潘萍, 李予, 陈晓莉, 等. 控制性卵巢刺激中慢反应患者添加低剂量人绒毛膜促性腺激素的临床观察[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10 (9): 76-79.
- [25] Fleming R, Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles [J]. Reprod Biomed Online, 2010, 21 (4): 446-449.
- [26] Kyrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG, et al. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 162(2): 165-168.
- [27] 谢幸, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 22.
- [28] Falcone, Hurd, 乔杰. 临床生殖医学与手术[M]. 北京: 北京大学出版社, 2010: 8-11.
- [29] Ezcurra D, Humaidan P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12 (1): 95.
- [30] 中华医学会生殖医学分会第四届委员会. 人类辅助生殖技术临床数据质控专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27 (9): 828-835.
- [31] Huang FJ, Chang SY, Tsai MY, et al. Relationship of the human cumulus-free oocyte maturational profile with *in vitro* outcome parameters after intracytoplasmic sperm injection [J]. J Assist Reprod Genet, 1999, 16 (9) : 483-487.
- [32] 蒋益群, 王珊珊, 张宁媛, 等. ICSI周期卵子成熟度对胚胎发育与临床结局的影响[J]. 中国性科学, 24 (8): 84-86.
- [33] Sachs AR, Politch JA, Jackson KV, et al. Factors associated with the formation of tripl-oid zygotes after intracytoplasmic sperm injection [J]. Fertil Steril, 2000, 73 (6): 1109-1114.
- [34] Steiner AZ, Jukic AMZ. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort [J]. Fertil Steril, 2016, 105(6): 1584-1588.

(收稿日期: 2020-01-20)

(本文编辑: 卓晶荣)