doi:10.11659/jjssx.11E022038

·临床研究·

GnRH拮抗剂使用时间对非多囊卵巢综合征鲜胚移植的影响

李 旭,刘林洪,陈 颖,王雅梅,罗银春,任 凤,刘西茹,陈 莹 (重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 探讨拮抗剂固定方案中GnRH拮抗剂使用时间对非多囊卵巢综合征(PCOS)患者鲜胚移植周期临床结局的影响。**方法** 回顾性分析于我院生殖医学中心行体外受精/卵胞浆内单精子注射(IVF/ICSI)治疗的279例不孕患者的临床资料。按照促排卵过程中GnRH拮抗剂使用时间,将患者分为拮抗剂使用时间≤3 d组和拮抗剂使用时间>3 d组。比较2组患者的基本临床特征、促排卵周期特征和鲜胚移植周期妊娠结局的差异。单因素和多因素*Logistic*回归分析鲜胚移植周期妊娠结局的影响因素。**结果** 拮抗剂使用时间≤3 d组获卵率和周期取消率低于拮抗剂使用时间>3 d组($P<0.05$),植入率和临床妊娠率均显著高于拮抗剂使用时间>3 d组($P<0.05$)。2组间优胚率、第二次减数分裂中期(MⅡ)卵率、正常受精率、持续妊娠率、活产率、早期流产率差异无统计学意义($P>0.05$)。单因素回归分析结果显示,拮抗剂使用时间>3 d与植入率[*OR*(95%*CI*):0.487(0.266~0.893),$P=0.020$]和临床妊娠率[*OR* (95%*CI*):0.400(0.191~0.840),$P=0.015$]降低有关,但是对持续妊娠率、活产率、早期流产率无影响。多因素*Logistic*分析显示,调整了混杂变量后,拮抗剂使用时间>3 d仍是导致临床妊娠率降低的重要因素[*OR*(95%*CI*):0.408(0.188~0.888),$P=0.024$]。**结论** 非PCOS患者拮抗剂固定方案中GnRH拮抗剂使用时间>3 d与鲜胚移植周期胚胎植入率和临床妊娠率降低相关。

[关键词] 拮抗剂方案;卵巢刺激;临床妊娠;体外受精;鲜胚移植;非多囊卵巢综合征

[中图分类号] R711.6 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-11-08

Effect of GnRH antagonist administration duration on fresh embryo transfer in patients with non-polycystic ovary syndrome

LI Xu, LIU Lin-hong, CHEN Ying, WANG Ya-mei, LUO Yin-chun, REN Feng, LIU Xi-ru, CHEN Ying (Reproductive Medicine Center, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract:Objective To investigate the effect of GnRH antagonist administration duration in the antagonist fixation protocol on the clinical outcomes of fresh embryo transfer cycle in patients with non-polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** The clinical data of 279 infertile patients who underwent in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) in Reproductive Medicine Center of our hospital were retrospectively analyzed. According to the GnRH antagonist administration duration during ovulation induction, they were divided into the antagonist administration duration≤3 days group and the antagonist administration duration>3 days group. The basic clinical characteristics, ovulation induction cycle characteristics and pregnancy outcomes of fresh embryo transfer cycle were compared between the two groups. Univariate and multivariate *Logistic* regression analysis were used to analyze the factors influencing the pregnancy outcomes of fresh embryo transfer cycle. **Results** The oocytes retrieved rate and the cycle cancellation rate in the antagonist administration duration≤3 days group were significantly lower than those in the antagonist administration duration>3 days group ($P<0.05$), and the implantation rate and clinical pregnancy rate were significantly higher than those in the antagonist administration duration>3 days group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the optimal embryo rate, metaphase Ⅱ (MⅡ) oocytes rate, normal fertilization rate, persistent pregnancy rate, live birth rate and early abortion rate between the two groups ($P>0.05$). Univariate regression analysis showed that the antagonist administration duration>3 days was associated with the decrease of the implantation rate [*OR*(95%*CI*): 0.487(0.266 to 0.893), $P=0.020$] and the clinical pregnancy rate [*OR*(95%*CI*): 0.400(0.191 to 0.840), $P=0.015$], but had no effect on persistent pregnancy rate, live birth rate and early abortion rate. Multivariate *Logistic* analysis showed that after adjusting for confounding variables, antagonist administration duration>3 days was still an important factor in reducing the clinical pregnancy rate [*OR*(95%*CI*): 0.408(0.188 to 0.888), $P=0.024$]. **Conclusion** In the antagonist fixation protocol for non-PCOS patients, the antagonist administration duration>3 days is associated with the decrease of embryo implantation rate and clinical pregnancy rate in the fresh embryo transfer cycle.

Keywords: antagonist protocol; ovarian stimulation; clinical pregnancy; in vitro fertilization; fresh embryo transfer; non-polycystic ovary syndrome

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0506);重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划(W130)

[通信作者] 陈 莹,E-mail:chenying@cqmu.edu.cn.

在体外受精-胚胎移植技术(in vitro fertilization-embryo transfer,IVF-ET)中,促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin-releasing hormone antagonist,GnRH-A)方案由于治疗时间短、卵巢刺激所需外源性促性腺激素少、卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome,OHSS)发生率低,且能够达到与传统激动剂方案相当的成功率,已经成为全世界生殖医学中心最常用的控制性卵巢刺激方案之一[1-2]。GnRH-A通过与垂体GnRH受体快速且可逆地结合,可防止早发性黄体生成素(luteinizing hormone,LH)峰过早出现引起卵泡黄素化或提前排卵。但是,研究发现拮抗剂的使用可能导致过度的LH抑制,进而影响鲜胚移植成功率。因此,本研究回顾性分析在我院生殖医学中心采用拮抗剂固定方案行IVF/卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection,ICSI)治疗的非多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)患者的临床资料,探讨拮抗剂使用时间对鲜胚移植周期临床结局的影响,以期为临床工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2020年1月1日至12月31日在重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心应用拮抗剂固定方案行IVF/ICSI助孕的279例患者的临床资料。纳入标准:①拮抗剂使用时间≥1 d;②年龄22~48岁;③获卵数≥1个。排除标准:①多囊卵巢综合征;②严重的子宫内膜异位症(Ⅲ~Ⅳ期)、宫腔粘连、子宫内膜息肉;③复发性流产及反复种植失败;④严重的全身性疾病。根据拮抗剂使用时间不同分为拮抗剂使用时间≤3 d组(49个周期)和拮抗剂使用时间>3 d组(230个周期)。本研究经重庆医科大学附属第一医院医学伦理委员会审核通过(2021-K592)。

1.2 卵巢刺激及胚胎移植

月经第2天或者第3天开始用重组促卵泡素(瑞士默克公司)150~225 U/d促排卵,卵巢刺激第5天或者第6天添加醋酸西曲瑞克(瑞士默克公司)0.25 mg/d直至扳机日。观察到3个及以上卵泡直径≥17 mm时,根据雌激素水平选择不同浓度尿绒毛膜促性腺激素(urine human chorionic gonadotrophin,uHCG,中国丽珠集团丽珠制药厂)6 000~10 000 U肌肉注射或醋酸曲普瑞林(法国益普生公司)0.2 mg扳机,36 h后取卵。根据精子质量行IVF/ICSI授精,取卵后第3天或者第5天进行鲜胚移植,最多移植2个胚胎,有OHSS风险或其他不适宜鲜胚移植者取消移植,进行全胚冷冻。

1.3 黄体支持

从取卵日开始予以肌肉注射黄体酮(中国浙江仙琚制药公司)60 mg/d,连续3 d。鲜胚移植当日开始口服地屈孕酮(荷兰雅培公司)20 mg,每日2次,同时阴道用黄体酮凝胶(瑞士默克公司)90 mg,每日1次。胚胎移植2周后检测血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,hCG)水平,若血清hCG>5 U/L,确定为hCG阳性;胚胎移植4周后行阴道超声检查,超声下见孕囊为临床妊娠。持续妊娠定义为超过12周至少有1个存活的胎儿。早期流产定义为12周之前的流产。活产定义为至少存在一个可存活新生儿。

1.4 观察指标

比较2组基本临床特征、促排卵周期特征及鲜胚移植周期妊娠结局。

获卵率=获卵数/目标卵泡数×100%;第二次减数分裂中期(metaphase Ⅱ,MⅡ)卵率=MⅡ卵母细胞总数/ICSI获卵数×100%;IVF正常受精率=(D1出现2PN+2PB卵子数)/IVF加精卵子总数×100%;优胚率=D3优质胚胎数/正常受精卵子数×100%;植入率=植入胚胎数/移植胚胎数×100%;早期流产率=早产周期数/移植胚胎周期数×100%;临床妊娠率=临床妊娠周期数/移植胚胎周期数×100%;持续妊娠率=持续妊娠周期数/移植胚胎周期数×100%;活产率=活产周期数/移植胚胎周期数×100%;周期取消率=周期取消数/启动周期治疗的周期数×100%。

1.5 统计方法

采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立t检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验,当2组样本量<40或者理论频数<1时使用*Fisher's*精确概率检验,对结局指标进行单因素及多因素*Logistic*分析,P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组基础资料比较

2组患者年龄、不孕时间、不孕类型、窦卵泡计数比较差异无统计学意义(P>0.05);拮抗剂使用时间≤3 d组BMI高于拮抗剂使用时间>3 d组(P=0.032),抗缪勒管激素(anti-müllerian hormone,AMH)用量少于拮抗

剂使用时间>3 d组(P=0.002),见表1。

表1　2组临床特征比较

临床特征		拮抗剂使用时间≤3 d组	拮抗剂使用时间>3 d组	P
周期数(个)		49	230	
年龄(岁)		33.3±4.3	32.6±5.1	0.361
BMI(kg/m^2)		23.1±2.9	22.1±3.1	0.032
不孕时间(年)		3.7±2.5	3.7±3.2	0.956
不孕类型[例(%)]	原发	19(38.8)	104(45.2)	0.410
	继发	30(61.2)	126(54.8)	
AMH(ng/mL)		2.2±2.1	3.4±3.2	0.002
窦卵泡计数(个)		7.6±4.7	8.3±5.2	0.317

2.2　促排卵周期特征比较

与拮抗剂使用时间>3 d组比较,拮抗剂使用时间≤3 d组扳机日孕酮水平(P=0.001)、雌二醇(estradiol,E_2)水平(P=0.023)、获卵率(P=0.002)、周期取消率(P=0.041)显著降低,促性腺激素(gonadotropin,Gn)时间更短(P<0.001),Gn总量更少(P=0.007)。2组间扳机日LH、MⅡ卵率、受精率、正常受精率、优胚率、移植胚胎数和移植胚胎阶段等差异均无统计学意义(P>0.05),见表2。

表2　2组刺激周期特征比较

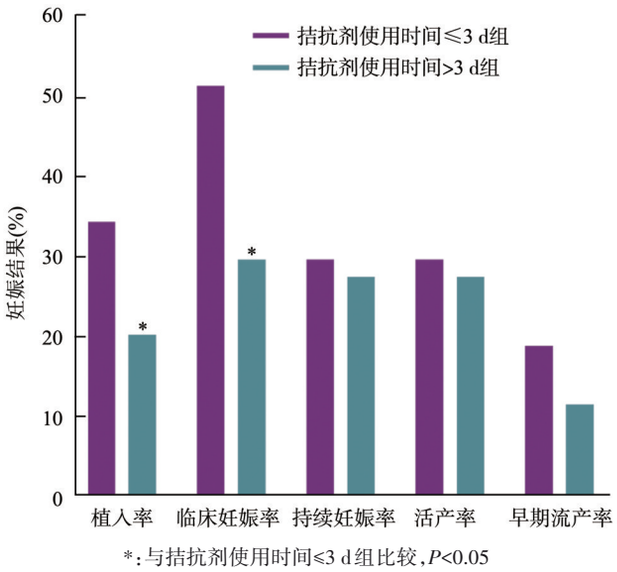
项目		拮抗剂使用时间≤3 d组	拮抗剂使用时间>3 d组	P
扳机日LH(mIU/mL)		3.7±6.1	3.7±5.0	0.984
扳机日E_2(pg/mL)		2 057.8±2 820.8	2 886.7±2 171.7	0.023
扳机日孕酮(ng/mL)		0.9±0.4	1.3±0.8	0.001
Gn时间(d)		9.1±2.3	10.3±1.8	<0.001
Gn总量(IU)		1 741.6±773.6	2 072.6±781.1	0.007
获卵率(%)		96.6	99.0	0.002
MⅡ卵率(%)		79.2	85.8	0.154
受精率(%)		79.1	79.9	0.757
正常受精率(%)		70.3	72.8	0.340
优胚率(%)		32.3	30.5	0.602
移植胚胎数		1.7±0.5	1.7±0.5	0.816
移植胚胎阶段(例)	卵裂期	33	115	0.453
	囊胚期	4	23	
周期取消率(%)		24.5	40.0	0.041

2.3　鲜胚移植周期结局比较

2组分别有37和138个周期进行了鲜胚移植,其中拮抗剂使用时间≤3 d组植入率和临床妊娠率均显著高于拮抗剂使用时间>3 d组(P<0.05);2组持续妊娠率、活产率和早期流产率比较差异无统计学意义(P>0.05),见图1。

2.4　单因素分析

单因素*Logistic*回归分析结果显示,拮抗剂使用时间>3 d是植入率[OR(95%CI):0.487(0.266~0.893),P=0.020]和临床妊娠率[OR(95%CI):0.400(0.191~0.840),P=0.015]显著降低的影响因素,但是对持续妊娠率、活产率和早期流产率无影响(图2)。



*:与拮抗剂使用时间≤3 d组比较,P<0.05

图1　2组妊娠结果比较

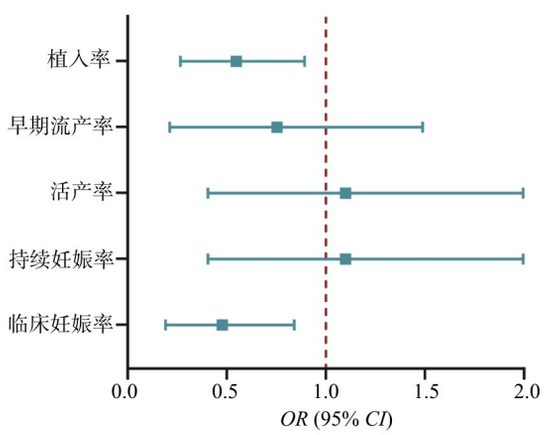


图2　临床妊娠结果的单因素分析

2.5　多因素分析

多因素*Logistic*回归分析显示,调整了年龄、BMI、AMH、窦卵泡计数、移植胚胎数、移植胚胎阶段等混杂变量后,拮抗剂使用时间>3 d与临床妊娠率降低有关[OR(95%CI):0.408(0.188~0.888),P=0.024]。年龄也是临床妊娠的影响因素,其与临床妊娠率呈负相关[OR(95%CI):0.915(0.849~0.988),P=0.023],见表3。

表3　鲜胚移植后影响临床妊娠率的多因素*Logistic*回归分析

项目	OR(95%CI)	P
年龄	0.915(0.849~0.988)	0.023
BMI	1.059(0.944~1.188)	0.330
AMH	0.962(0.831~1.114)	0.607
窦卵泡计数	1.058(0.972~1.152)	0.194
移植胚胎数	1.538(0.596~3.967)	0.373
移植胚胎阶段	1.774(0.542~5.809)	0.343
拮抗剂使用时间	0.408(0.188~0.888)	0.024

3 讨论

近年来,GnRH拮抗剂方案由于其治疗时间短、Gn用量少、OHSS发生率低等优点广泛应用于辅助生殖技术卵巢刺激周期中。临床数据显示,拮抗剂方案妊娠率仍较传统的GnRH激动剂方案低,影响因素尚不清楚,可能与LH过度抑制、黄体功能不足有关。拮抗剂的添加包括固定方案和灵活方案两种。固定方案自卵巢刺激的第5天或第6天开始每天给予0.25 mg GnRH拮抗剂,持续整个促排过程至诱发排卵当日;灵活方案给药则依赖于卵泡大小与雌激素水平[3-4]。如果LH抑制不足,过早的LH峰可使颗粒细胞黄素化,降低卵母细胞的数量和质量[5]。与灵活方案相比,固定方案可以降低过早出现内源性LH峰的风险[6-7]。但是由于LH在卵泡的发育、类固醇激素的生成和黄体支持中发挥着重要作用,LH过度抑制会导致雌激素合成减少,卵泡发育受阻,对子宫内膜容受性及妊娠结局产生不良影响,且这种影响呈剂量依赖性[8]。多项研究证明,低LH水平与植入率、持续妊娠率、活产率及累积活产率降低及早期流产率增加有关[9-11]。固定方案拮抗剂使用的时间较灵活方案更长,是否会过度抑制LH降低鲜胚移植周期妊娠率,目前尚无明确结论。因此,明确固定方案中拮抗剂给药持续时间对鲜胚移植周期妊娠结局的影响,对于GnRH拮抗剂的临床应用和拮抗剂方案鲜胚移植策略的制定有一定指导意义。

PCOS作为具有高OHSS风险的不孕患者的特殊类型,由于小窦卵泡对外源性卵泡刺激素的敏感性不同,部分患者基础LH高,灵活启动GnRH拮抗剂可能对PCOS患者更有利。因此,本研究未纳入PCOS患者。本研究发现,拮抗剂固定方案中GnRH拮抗剂使用时间>3 d与胚胎植入率和临床妊娠率明显相关。为了排除混杂因素的影响,本研究进行了单因素和多因素*Logistic*回归分析,结果表明,GnRH拮抗剂使用时间>3 d仍与临床妊娠率降低有关。2组间扳机日LH水平、MⅡ卵率、受精率、正常受精率、优胚率和持续妊娠率等结局指标无显著差异,说明GnRH拮抗剂作用时间对LH水平和胚胎质量并无明显影响,其主要是影响子宫内膜容受性。

Zikopoulos等[12]发现,GnRH拮抗剂使用时间对后续冻胚周期妊娠结局没有影响,可能与GnRH拮抗剂对冻胚周期子宫内膜的作用消失有关,这也从另一个角度证明了拮抗剂主要影响子宫内膜容受性。Detti等[13]也得出了类似的结论。还有研究发现扳机日E_2水平可能会影响卵母细胞质量,高E_2水平可能通过影响子宫内膜容受性和卵母细胞质量进而导致临床妊娠率降低[3,14]。我们也得出了同样的结论,GnRH拮抗剂使用时间>3 d组E_2水平高于拮抗剂使用时间≤3 d组,临床妊娠率更低。此外,本研究中GnRH拮抗剂使用时间≤3 d组获卵率低于拮抗剂使用时间>3 d组,可能与GnRH拮抗剂使用时间>3 d组AMH更高,卵巢储备更好,卵巢刺激时间更长有关。这提示我们在控制性卵巢刺激过程中既要考虑获卵数和成熟卵数,也要考虑延长促排时间导致拮抗剂使用时间延长对子宫内膜容受性和后续临床妊娠率的影响。对有鲜胚移植要求的患者应该尽量保证临床妊娠率,不要一味地追求获卵数。而对于需要全胚冷冻的周期,如胚胎植入前遗传学检测周期,可以在保证安全的前提下适当延长促排时间,以获得更多成熟卵和可供活检的囊胚。

鉴于拮抗剂的不利影响,有学者提出了GnRH拮抗剂方案应该根据基础激素水平和卵泡储备个体化给药,即灵活方案[15]。另外,使用1/2量、1/3量的拮抗剂甚至间断使用拮抗剂以及适时补充LH也是目前采取的方法。有研究发现,灵活低剂量的GnRH拮抗剂方案对IVF中卵巢储备充足的患者是有效的[16-17],可以减少GnRH拮抗剂药物剂量,降低成本,但是Zhang等[18]发现减少的GnRH拮抗剂剂量不足以显著增加植入率,反而可能出现早发LH峰,从而导致高的周期取消率。

有研究认为,肥胖与女性下丘脑-垂体-卵巢轴失调有关,还会影响卵母细胞质量和胚胎着床[19-20]。本研究发现,拮抗剂使用时间≤3 d组BMI高于拮抗剂使用时间>3 d组。多因素*Logistic*回归分析显示,调整BMI后,拮抗剂使用时间>3 d仍然与临床妊娠率降低有关,但是2组MⅡ卵率、受精率、正常受精率、优胚率并无明显差异,且2组平均BMI并未达到肥胖标准,因此BMI的影响有待证实。此外,有研究认为,血清中LH水平与体质量呈线性负相关,BMI较高的女性可能只需要低剂量的GnRH拮抗剂来预防早发LH峰[21-23]。因此,拮抗剂使用时间与BMI是否相关仍需进行大样本、多中心前瞻性研究来进一步证实。

综上所述,非PCOS患者拮抗剂固定方案中GnRH拮抗剂使用时间>3 d与鲜胚移植周期胚胎植入率和临床妊娠率降低相关。在临床工作中,应根据患者卵巢储备功能制定个体化方案,既要考虑获卵数和成熟卵数,也要考虑延长促排时间导致拮抗剂使用时间延长对子宫内膜容受性和后续临床妊娠率的影响,不要一味地追求获卵数而盲目延长GnRH拮抗剂使用时间。

[参考文献]

[1] Depalo R, Trerotoli P, Chincoli A, et al. Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimulation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols: An RCT[J]. Int J Reprod Biomed, 2018, 16(3): 175-182

[2] Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4: Cd001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4.

[3] Copperman AB, Benadiva C. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2013, 11: 20. doi: 10.1186/1477-7827-11-20.

[4] Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, et al. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF[J]. Hum Reprod Update, 2006, 12(4): 333-340. doi: 10.1093/humupd/dml001.

[5] Albano C, Smitz J, Camus M, et al. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation[J]. Fertil Steril, 1997, 67(5): 917-922. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81407-0.

[6] Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy[J]. Fertil Steril, 2003, 79(4): 873-880. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04920-8.

[7] Kaponis A, Chronopoulou E, Decavalas G. The curious case of premature luteinization[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(10): 1723-1740. doi: 10.1007/s10815-018-1264-8.

[8] Meng Y, Guo Y, Qian Y, et al. Effects of GnRH antagonist on endometrial protein profiles in the window of implantation[J]. Proteomics, 2014, 14(20): 2350-2359. doi: 10.1002/pmic.201400145.

[9] Luo Y, Liu S, Su H, et al. Low serum lh levels during ovarian stimulation with gnrh antagonist protocol decrease the live birth rate after fresh embryo transfers but have no impact in freeze-all cycles[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 640047. doi: 10.3389/fendo.2021.640047.

[10] Benmachiche A, Benbouhedja S, Zoghmar A, et al. Low LH level on the day of GnRH agonist trigger is associated with reduced ongoing pregnancy and live birth rates and increased early miscarriage rates following IVF/ICSI treatment and fresh embryo transfer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 639. doi: 10.3389/fendo.2019.00639.

[11] Eftekhar M, Hoseini M, Tabibnejad N. Is there a relationship between luteinizing hormone levels and ART outcome in GnRH antagonist protocols? A retrospective cross-sectional study[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2021, 25(6): 563-568. doi: 10.4103/ijem.ijem_331_21.

[12] Zikopoulos K, Kolibianakis EM, Camus M, et al. Duration of gonadotropin-releasing hormone antagonist administration does not affect the outcome of subsequent frozen-thawed cycles[J]. Fertil Steril, 2004, 81(2): 473-475. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.009.

[13] Detti L, Ambler DR, Yelian FD, et al. Timing and duration of use of GnRH antagonist down-regulation for IVF/ICSI cycles have no impact on oocyte quality or pregnancy outcomes[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(5): 177-181. doi: 10.1007/s10815-008-9217-2.

[14] Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001(4): Cd001750. doi: 10.1002/14651858.Cd001750.

[15] Ludwig M, Katalinic A, Banz C, et al. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study[J]. Hum Reprod, 2002, 17(11): 2842-2845. doi: 10.1093/humrep/17.11.2842.

[16] Zhao Y, Lian F, Xiang S, et al. Effects of half-dose and full-dose GnRH antagonists on IVF-ET outcomes: a retrospective study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 727. doi: 10.1186/s12884-021-04176-8.

[17] Feng L, Fan R, Jiang A, et al. The effect of flexible low-dose GnRH antagonist on pregnancy outcome in the fresh embryo transfer cycle of IVF-ET: a randomized controlled trial[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2022, 20(1): 55. doi: 10.1186/s12958-022-00927-0.

[18] Zhang D, Zhang D, Sun Z, et al. The effect of a transient premature luteinizing hormone surge without elevated serum progesterone on in vitro fertilization outcomes in a gonadotropin-releasing hormone antagonist flexible protocol[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(6): 550-553. doi: 10.1080/09513590.2019.1683730.

[19] Zhou R, Zhang X, Dong M, et al. Association between endogenous LH level prior to progesterone administration and live birth rate in artificial frozen-thawed blastocyst transfer cycles of ovulatory women[J]. Hum Reprod, 2021, 36(10): 2687-2696. doi: 10.1093/humrep/deab172.

[20] Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review[J]. Hum Reprod, 2002, 17(4): 874-885. doi: 10.1093/humrep/17.4.874.

[21] Chang YL, Hsieh YY, Tsai HD. Preliminary report on the effect of a lower dose of gonadotropin-releasing hormone antagonist (cetrorelix) on ovarian hyperstimulation in lower-weight Asian women[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2006, 45(4): 317-320. doi: 10.1016/s1028-4559(09)60250-3.

[22] Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact[J]. Fertil Steril, 2017, 107(4): 840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.

[23] Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(6): 525-530. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.043.

(编辑:刘 艺)