

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.017

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240115.1419.015\(2024-01-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240115.1419.015(2024-01-15))

降调节+激素替代周期内膜准备方案在高龄女性冻融胚胎移植中的应用结局*

王晓燕¹,杨晨曦¹,赵燕¹,阿艳妮^{2△}

(青岛大学附属妇女儿童医院:1.生殖医学中心;2.妇科,山东青岛 266011)

[摘要] **目的** 分析降调节+激素替代周期(HRT)内膜准备方案对高龄(≥ 35 岁)女性行冻胚移植妊娠结局的影响。**方法** 回顾性分析2020年6月至2022年6月在该院行冻胚移植的329例患者临床资料,其中149例采用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH_a)降调节+HRT准备内膜者纳入A组,其余180例采用HRT准备内膜者纳入B组,比较两组基础情况、内膜转化日情况及临床结局。进一步按年龄将A、B组分别分为两个亚组:A1组(35~<40岁, $n=101$)、A2组(≥ 40 岁, $n=48$)、B1组(35~<40岁, $n=99$)、B2组(≥ 40 岁者, $n=81$),比较不同年龄段两种内膜准备方案的效果。**结果** 两组年龄、不孕年限、BMI、抗苗勒氏管激素水平,以及雌二醇、孕酮、卵泡刺激素、黄体生成素(LH)、泌乳素和睾酮等基础激素水平均无明显差异($P>0.05$)。A组转化日雌二醇、LH水平均明显低于B组($P<0.05$),内膜厚度、转化日内膜厚度 ≥ 8 mm患者比例、Ⅲ型血流内膜患者比例均明显高于B组($P<0.05$);两组移植胚胎数、移植优胚数无明显差异($P>0.05$)。A组临床妊娠率(46.31% vs. 35.56%)及临床种植率(33.33% vs. 25.18%)均明显高于B组($P<0.05$),两组早期流产率无明显差异($P>0.05$);进一步亚组分析显示:A2组临床妊娠率(35.42% vs. 18.52%)及临床种植率(21.43% vs. 12.40%)均明显高于B2组($P<0.05$),而A1组与B1组无明显差异($P>0.05$)。**结论** 高龄患者行冻融胚胎移植可选择GnRH_a降调节+HRT方案以获得更好的妊娠结局,且尤其适用于 ≥ 40 岁者。

[关键词] 垂体降调节;冻胚移植;激素替代周期;子宫内膜准备;高龄妇女

[中图分类号] R714.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)02-0251-06

The outcome of down-regulation+hormone replacement cycle endometrial preparation regimen in frozen-thawed embryo transfer in advanced age women*

WANG Xiaoyan¹, YANG Chenxi¹, ZHAO Yan¹, A Yanni^{2△}

(1. Reproductive Medicine Center; 2. Department of Gynecology, Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong 266011, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effects of down-regulation + hormone replacement therapy (HRT) endometrial preparation regimen on the pregnancy outcomes of advanced age women (≥ 35 years old) undergoing frozen-thawed embryo transfer. **Methods** The clinical data of 329 patients with frozen-thawed embryo transfer in this hospital from June 2020 to June 2022 were analyzed retrospectively. Among them, 149 patients receiving gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH_a) down-regulation + HRT endometrial preparation were included in the group A, and the other 180 patients with HRT endometrial preparation were included in the group B. The basic situation, endometrial transformation day situation and clinical outcome were compared between the two groups. The group A and group B were further divided into the two sub-groups according to age: group A1 (35- <40 years old, $n=101$), group A2 (≥ 40 years old, $n=48$), group B1 (35- <40 years old, $n=99$) and group B2 (≥ 40 years old, $n=81$). The effects of two endometrial preparation regimens were compared among the different age groups. **Results** There were no significant differences in the age, infertility years, BMI, anti-Müllerian hormone level, as well as basal hormones levels such as estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone (LH), prolactin and testosterone between

the two groups ($P > 0.05$). The levels of estradiol and LH on the endometrial transformation day in the group A were significantly lower than those in the group B ($P < 0.05$), the endometrial thickness, proportion of the patients with endometrial thickness ≥ 8 mm and proportion of the patients with type III blood intima in the group A were significantly higher than those in the group B ($P < 0.05$). There was no significant difference in the number of transplanted embryos and the number of transplanted excellent embryos between the two groups ($P > 0.05$). The clinical pregnancy rate and embryo implantation rate in the group A were significantly higher than those in the group B (46.31% vs. 35.56%; 33.33% vs. 25.18%, $P < 0.05$), and there was no significant difference in the early miscarriage rate between the two groups ($P > 0.05$). The further subgroup analysis showed that the clinical pregnancy rate and embryo implantation rate in the group A2 were significantly higher than those in the group B2 (35.42% vs. 18.52%; 21.43% vs. 12.40%, $P < 0.05$), while there was no significant difference between the group A1 and group B1 ($P > 0.05$). **Conclusion** The advanced age patients undergoing frozen-thawed embryo transfer could select GnRHa down-regulation + HRT regimen to achieve better pregnancy outcomes, especially for those age ≥ 40 years old.

[Key words] pituitary down-regulation; frozen embryo transfer; hormone replacement therapy; endometrial preparation; elderly women

随着生育年龄的延迟及国家生育政策的放开, 高龄女性在冻胚移植人群中的占比越来越高, 但高龄女性有如下特点: (1) 周期缩短, 面临着内膜与胚胎不同步的弊端, 导致内膜容受性下降, 临床妊娠率不高^[1]; (2) 排卵提前, 甚至月经期即有优势卵泡的发育而导致较高的周期取消率^[2]。因此, 最初临床多选择激素替代周期 (hormone replacement therapy, HRT) 准备内膜, 但随着 HRT 的逐渐应用, 出现了以下问题: (1) 单纯在早卵泡期添加外源性雌激素无法保证垂体被完全抑制, 可能有卵泡的发育, 导致子宫内膜的种植窗提前^[3]; (2) 卵泡期雌激素浓度的上升可正反馈诱发内源性早发黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 峰, 从而影响子宫内膜微环境状态, 降低子宫内膜容受性^[4]。目前, 越来越多的学者开始探讨高龄女性最佳的冻胚移植方案。本研究比较了高龄患者采用 HRT 与降调节 + HRT 的临床效果, 试图选择一种妊娠率更高、并发症更少的治疗方案, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 6 月至 2022 年 6 月在本院行冻胚移植患者的临床资料。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 35 岁; (2) 采用促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRHa) 降调节 + HRT (GnRHa + HRT) 方案或 HRT 方案。排除标准: (1) 合并生殖系统器质性疾病, 如子宫内膜息肉、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、卵巢囊肿、输卵管积水、宫腔粘连、子宫腺肌病等; (2) 合并严重内、外科疾病; (3) 甲状腺功能异常; (4) 夫妇任何一方的染色体异常。本研究共纳入患者 329 例, 按照内膜准备方案分为 GnRHa + HRT 组 (A 组, $n = 149$) 和 HRT 组 (B

组, $n = 180$)。再将 A、B 组按年龄分为两个亚组: A 组中年龄 35 ~ < 40 岁者纳入 A1 组 ($n = 101$), ≥ 40 岁者纳入 A2 组 ($n = 48$); B 组中年龄 35 ~ < 40 岁者纳入 B1 组 ($n = 99$), ≥ 40 岁者纳入 B2 组 ($n = 81$)。本研究经本院伦理委员会审核通过 (批准号: QFELL-YJ-2023-103), 所有受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 不同子宫内膜准备方案

HRT: 于月经第 2 ~ 3 天, 超声及内分泌检查正常后给予口服戊酸雌二醇 4 ~ 8 mg/d (拜尔医药保健有限公司广州分公司), 递增或恒量口服, 服用戊酸雌二醇 12 d 及以上、子宫内膜厚度 ≥ 7 mm 时给予地屈孕酮 (荷兰雅培公司) 20 mg 口服 (2 次/d), 雪诺酮 (德国默克雪兰诺公司) 90 mg 入阴转化内膜 (1 次/d), 在转化内膜的第 4 天给予移植第 3 天 (D3) 卵裂期胚胎。

GnRHa + HRT: 月经来潮第 2 ~ 3 天注射长效 GnRHa 制剂注射用醋酸亮丙瑞林微球 (上海丽珠制药有限公司) 3.75 mg, 注射后 28 ~ 30 d 开始口服戊酸雌二醇, 后续同 HRT。

1.2.2 子宫内膜厚度及血流测定

在内膜转化日测量子宫内膜厚度及子宫内膜血流。内膜厚度为超声固定于子宫最大纵切面测量 3 次内膜厚度后取平均值。内膜血流分型采用 Applebaum 分型^[5]法: I 型, 血管穿过内膜外侧低回声带, 但未达到内膜高回声外边缘; II 型, 血管穿过内膜高回声外边缘, 但未进入内膜低回声区; III 型, 血管进入内膜低回声区。

1.2.3 胚胎解冻与移植

采用常规玻璃化冷冻方法, Edwards 标准进行胚胎评分。选择复苏后卵裂球存活 50% 以上的 4 ~ 8 细

胞的 I ~ II 级胚胎进行移植。所有移植均在超声引导下进行,移植位置位于距宫底 0.5 ~ 1.0 cm 处,采用 COOK 移植管,专人完成移植。

1.2.4 妊娠结局

胚胎移植后 14 d 查血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG) > 5 IU/L 则继续给予黄体支持。移植后 35 d 如超声提示宫腔内见妊娠囊及原始心管搏动确定为临床妊娠,继续给予黄体支持直至孕 12 周。

1.2.5 观察指标及临床结局

观察患者的基础情况、内膜转化日情况及临床结局。优质卵裂期胚胎判定标准:7 ~ 8 细胞、碎片程度 $< 10\%$ 的 D3 胚胎。记录胚胎种植率(孕囊数/移植胚胎数 $\times 100\%$)、临床妊娠率(临床妊娠周期数/移植周期数 $\times 100\%$)、早期流产率(12 周前流产周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,计量资料符

合正态分布且方差齐的,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组年龄、不孕年限、BMI、血清抗苗勒氏管激素(AMH)水平,以及血清雌二醇、孕酮、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、泌乳素及睾酮等基础性激素水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组转化日及移植日情况比较

A 组转化日血清雌二醇、LH 水平均低于 B 组,转化日内膜厚度、内膜厚度 ≥ 8 mm 患者比例、III 型血流内膜患者比例均高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组移植胚胎数、移植优胚数均无明显差异($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m ²)	AMH(ng/mL)
A 组	149	38(36,41)	3(2,6)	23.3(20.8,25.5)	1.7(0.7,3.0)
B 组	180	39(36,41)	3(2,6)	23.4(20.9,25.3)	1.5(0.6,3.5)

基础性激素

组别	<i>n</i>	基础性激素					
		雌二醇(pmol/L)	孕酮(nmol/L)	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	泌乳素(ng/mL)	睾酮(nmol/L)
A 组	149	150.8(120.0,189.6)	0.7(0.4,1.1)	6.9(5.8,8.9)	4.7(3.5,6.7)	16.1(12.7,22.5)	0.7(0.4,1.0)
B 组	180	153.1(117.8,198.0)	0.8(0.4,1.3)	7.2(5.6,9.5)	4.7(3.3,6.4)	17.4(11.2,22.9)	0.7(0.5,0.9)

表 2 两组内膜转化日及移植日情况比较

组别	<i>n</i>	转化日雌二醇	转化日孕酮	转化日 LH	转化日内膜厚度
		[$M(Q_1, Q_3)$, pmol/L]	[$M(Q_1, Q_3)$, nmol/L]	[$M(Q_1, Q_3)$, mIU/mL]	[$M(Q_1, Q_3)$, mm]
A 组	149	624.2(481.1,928.4) ^a	0.4(0.3,0.5)	0.5(0.3,0.9) ^a	10.0(9.0,11.8) ^a
B 组	180	817.9(590.2,1 213.0)	0.4(0.2,0.7)	10.6(7.3,16.3)	9.0(8.0,10.0)

组别	<i>n</i>	转化日内膜厚度	转化日 III 型血流	移植胚胎数	移植优胚数
		≥ 8 mm [<i>n</i> (%)]	内膜 [<i>n</i> (%)]	[$M(Q_1, Q_3)$]	($\bar{x} \pm s$)
A 组	149	139(93.29) ^a	96(64.43) ^a	2.0(1.0,2.0)	1.55 \pm 0.49
B 组	180	155(86.11)	91(50.56)	2.0(1.0,2.0)	1.44 \pm 0.52

^a: $P < 0.05$, 与 B 组比较。

2.3 两组临床结局比较

A 组移植胚胎数、临床妊娠周期数分别为 231、69, B 组分别为 278、64。A 组临床妊娠率(46.31% vs. 35.56%)和临床种植率(33.33% vs. 25.18%)明显高于 B 组($P < 0.05$);两组早期流产率无明显差异($P > 0.05$),见表 3。

2.4 年龄亚组临床结局比较

A1、A2 组移植胚胎数分别为 147、84, B1、B2 组分别为 149、129。A1 组临床妊娠率和临床种植率均高于 B1 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4; A2 组临床妊娠率(35.42% vs. 18.52%)和临床种植率(21.43% vs. 12.40%)均明显高于 B2 组($P <$

0.05),见表 5。

表 3 两组临床结局比较[% (n/n)]

组别	n	临床妊娠率	临床种植率	早期流产率
A 组	149	46.31(69/149) ^a	33.33(77/231) ^a	14.49(10/69)
B 组	180	35.56(64/180)	25.18(70/278)	25.00(16/64)

^a:P<0.05,与 B 组比较。

表 4 35~<40 岁亚组临床结局比较[% (n/n)]

组别	n	临床妊娠率	临床种植率
A1 组	101	51.48(52/101)	40.14(59/147)
B1 组	99	49.49(49/99)	36.24(54/149)

表 5 ≥40 岁亚组临床结局比较[% (n/n)]

组别	n	临床妊娠率	临床种植率
A2 组	48	35.42(17/48) ^a	21.43(18/84) ^a
B2 组	81	18.52(15/81)	12.40(16/129)

^a:P<0.05,与 B2 组比较。

3 讨 论

随着国家生育政策的放开,越来越多的高龄人群采用辅助生殖技术助孕。调查显示,目前生育二胎的目标人群中,>35 岁妇女占 60% 以上^[6],而由于其卵巢功能减退,这部分人群采用个体化的促排卵方案,面临着更高的全胚冻存比例,进而导致冻胚移植周期在临床上占有越来越高的比例。目前常用的冻胚移植方案有自然周期、HRT、GnRHa+HRT、微刺激周期等。既往研究认为,月经周期规律、有自发排卵的患者采用自然周期准备内膜^[7],排卵障碍的患者采用 HRT^[8],而子宫内膜异位症及子宫腺肌病^[9]的患者更适合采用降调节+HRT 方案。如何提高高龄患者冻胚移植的妊娠率成为越来越多临床工作者关注的重点。在临床工作中,作者发现高龄患者存在周期缩短、排卵提前,甚至月经期即有优势卵泡发育的特点,因此高龄患者应用自然周期会面临着较高的周期取消率^[2-3],而应用 HRT 面临着垂体未完全抑制、早发 LH 峰等内膜容受性差的问题。随着研究的进一步深入,发现相比自然周期和 HRT,降调节方案可以从多个途径增加高龄女性的子宫内膜容受性,改善妊娠结局。

目前已有较多研究表明,高雌激素、高 LH 对内膜容受性产生不良影响。有学者认为,子宫内膜暴露在高雌激素水平下会降低内膜容受性,影响胚胎着床^[10]。FRITZ 等^[11]发现,雌激素水平>330 pg/mL 不利于胚胎着床及妊娠维持。GROENEWOUD 等^[7]研究发现,HRT 过程中使用外源性的雌激素可以对下丘脑-垂体-卵巢轴产生正反馈作用,诱发早发 LH

峰,降低子宫内膜容受性,影响妊娠结局。万玉婷等^[12]发现,>35 岁的高龄女性冻融胚胎移植周期,LH 水平为 1.51~10.4 IU/L 可获得较高的妊娠率,>10.4 IU/L 时妊娠率降低。GnRHa 是促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone,GnRH)类似物,应用 GnRHa 后其以对受体的高亲和力持续占据垂体 GnRH 受体,抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,降低体内性激素水平^[13]。本研究也发现,应用 GnRHa 进行垂体降调节后可以明显降低内膜转化日的雌二醇及 LH 水平,提高了临床妊娠率及临床种植率,推测其可以防止早发 LH 峰出现,以避免内膜过早转化,促进子宫内膜与胚胎的同步发育,从而改善妊娠结局,与郝翊等^[14]的结论一致。

成功的妊娠需要高种植潜力的胚胎及良好的子宫内膜容受性,目前子宫内膜厚度及子宫内膜血流均是评价子宫内膜容受性最简便、常用的指标,适合着床的最佳子宫内膜厚度为 9~11 mm。研究认为,内膜厚度≤7 mm 可称为薄型子宫内膜。薄型子宫内膜与低妊娠率、低活产率^[15]相关。本研究证实,采用 GnRHa+HRT 方案的 A 组转化日内膜厚度为 10.0 (9.0,11.8)mm,高于单纯采用 HRT 方案的 B 组;并且,转化日内膜厚度≥8 mm 患者比例也明显高于 B 组,与李赛姣等^[16]、陈海啸等^[17]的研究结论一致。研究表明,子宫内膜血流灌注是一种更加准确的评价子宫内膜容受性的非侵入性方法,对子宫内膜容受性有一定的预测价值^[5,18]。本研究结果提示,应用 GnRHa 后,转化日Ⅲ型血流内膜患者比例也明显升高,与郝翊等^[14]研究结论一致。推测降调节方案可以从提高内膜厚度、改善内膜血流方面改善临床结局,其作用机制可能是 GnRHa 直接作用于子宫内膜,使其分泌的 GnRH-1 和 GnRH-2 增加,与子宫内膜的 GnRH 受体结合,从而提高了子宫内膜容受性^[19]。

子宫内膜异位症及子宫腺肌病的早期病变需要通过腹腔镜手术才能被发现及诊断,因此,临床上存在部分患者具有潜在的盆腔子宫内膜异位病灶,尤其不孕患者的内膜异位症比例较高。孙小花等^[20]研究也显示,GnRHa 预处理患者的胚胎种植率明显高于接受 HRT 方案的患者,与本研究结果一致。推测降调节后妊娠结局之所以得到改善,可能是因为 GnRHa 对潜在子宫内膜异位症病灶和子宫内膜腺肌症发挥抑制作用,从而改善了盆腔环境,提高了妊娠率。

TASKIN 等^[21]研究发现,在给予 GnRHa 降调节后,子宫内膜活检发现子宫内膜胞饮突数目增加且治疗反应性增强,妊娠率提高。洪宇等^[22]研究表明,给予 GnRHa 降调节后,子宫内膜整合素 αVβ3 的表达增加,其可以介导滋养层细胞与子宫内膜上皮细胞之

间的相互作用,参与囊胚黏附,提高子宫内膜容受性。GnRHa 还可以调节影响母胎界面免疫耐受的 1 型辅助性 T 淋巴细胞/2 型辅助性淋巴细胞(Th1/Th2)类细胞因子平衡,从而改善子宫内膜的容受性,利于胚胎种植^[23]。本研究中采用 GnRHa+HRT 方案的 A 组临床妊娠率、临床种植率明显高于 B 组,可能与 GnRHa 通过上述途径对子宫内膜容受性的提高有关。与苏琼等^[24]、王蕾等^[25]、李赛姣等^[16]的研究结论一致。

研究认为,40 岁以上高龄女性实施胚胎移植妊娠率明显下降^[26-27],因此本研究以女方年龄 40 岁为界限分为 ≥ 40 岁及 35~<40 岁两个亚组分别进行妊娠结局分析,结果显示:年龄 ≥ 40 岁的女性中,采用 GnRHa+HRT 方案者的临床妊娠率及临床种植率明显高于采用 HRT 方案者($P < 0.05$);而 35~<40 岁的女性中,采用 GnRHa+HRT 方案者的临床妊娠率及临床种植率虽高于采用 HRT 方案者,但差异无统计学意义($P > 0.05$),这提示 ≥ 40 岁的女性应用 GnRHa+HRT 方案可能获益更多,但尚需进一步研究证实。

综上所述,降调节+HRT 方案具有以下几个优势:(1)减少自发卵泡发育,降低周期取消率;(2)降低隐匿性 LH 峰的风险,使子宫内膜与胚胎的同步性更强;(3)通过对子宫内膜容受性的提高改善冻胚移植周期结局;(4)灵活安排胚胎移植时间。本研究也提示,在选择冻胚移植方案时推荐高龄患者使用妊娠结局更好的 GnRHa+HRT 方案,尤其对于年龄在 ≥ 40 岁的女性,未来的工作中还将进一步研究其更深入的作用机制。

参考文献

- [1] DE ZIEGLER D, PIRTEA P, AYOUBI J M. Implantation failures and miscarriages in frozen embryo transfers timed in hormone replacement cycles (HRT): a narrative review[J]. *Life (Basel)*, 2021,11(12):1357.
- [2] BYRD W. Cryopreservation, thawing, and transfer of human embryos[J]. *Semin Reprod Med*, 2002,20(1):37-43.
- [3] GROENEWOUD E R, CANTINEAU A E, KOLLEN B J, et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013,19(5):458-470.
- [4] 方健叶,郝翠芳. 垂体降调节对卵巢功能减退年轻患者冻融胚胎移植结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2020,29(2):209-213.
- [5] CHIEN L W, AU H K, CHEN P L, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer[J]. *Fertil Steril*, 2002,78(2):245-251.
- [6] 刘嘉茵. 高龄妇女卵巢储备功能减退的再生育策略[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017,9(6):1-3.
- [7] GROENEWOUD E R, CANTINEAU A E, KOLLEN B J, et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2017,23(2):255-261.
- [8] 朱爱珍,王雪松,叶蕾,等. 降调节联合雌孕激素对改善 PCOS 患者冻融 D3 胚胎移植临床结局的分析[J]. *生殖医学杂志*, 2020,29(2):220-224.
- [9] 邢雅纯,凌秀凤,苏雁,等. 冻融胚胎移植中降调节激素替代周期的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2020,39(3):233-237.
- [10] HOLDSWORTH-CARSON S J, CRAYTHORN R G, WINNALL W R, et al. Follistatin is essential for normal postnatal development and function of mouse oviduct and uterus[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2015,27(7):985-999.
- [11] FRITZ R, JINDAL S, FEIL H, et al. Elevated serum estradiol levels in artificial autologous frozen embryo transfer cycles negatively impact ongoing pregnancy and live birth rate[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017,34(12):1633-1638.
- [12] 万玉婷,周灿权. 高龄妇女冻融胚胎移植激素替代周期移植日黄体生成素与妊娠结局的关系[J]. *热带医学杂志*, 2017,17(6):701-704.
- [13] JING M, LIN C, ZHU W, et al. Cost-effectiveness analysis of GnRH-agonist long-protocol and GnRH-antagonist protocol for in vitro fertilization[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):8732.
- [14] 郝翊,徐野,李建华,等. 黄体期降调节联合人工周期方案在冻融胚胎反复移植失败患者中的应用[J]. *生殖医学杂志*, 2018,27(7):627-631.
- [15] VON WOLFF M, FÄH M, ROUMET M, et al. Thin endometrium is also associated with low-

- er clinical pregnancy rate in unstimulated menstrual cycles: a study based on natural cycle IVF[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:776.
- [16] 李赛姣, 尚叶, 王笑臣, 等. 不同内膜准备方案对卵巢储备功能低下患者冻胚移植妊娠结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(5):561-567.
- [17] 陈海啸, 任建枝, 蔡嘉力, 等. 降调节联合激素替代内膜准备方案在冻融胚胎移植中非子宫内膜异位症人群的应用[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2020, 40(11):881-886.
- [18] 叶宇琳, 刘俐. 子宫内膜容受性影响因素的研究进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(18):187-189.
- [19] LIU J, MACCALMAN C D, WANG Y L, et al. Promotion of human trophoblasts invasion by gonadotropin-releasing hormone (GnRH) I and GnRH II via distinct signaling pathways[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(7):1014-1021.
- [20] 孙小花, 郑娟, 任建枝. 降调节对子宫内膜异位症患者冻融胚胎移植结局的影响[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(24):14-17.
- [21] TASKIN O, AKKOYUNLU G, SIMSEK M, et al. Comparing the effects of GnRH-a on endometrial receptivity in patients undergoing ART and prepared frozen embryo transfer cycles[J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(Suppl. 1):232.
- [22] 洪宇, 谢梅青, 王良岸, 等. GnRH-a 对内异症术后患者黄体中期子宫内膜整合素 $\alpha V\beta 3$ 和 PR 表达的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(9):699-701.
- [23] 高菲菲, 张昀, 李秋平, 等. GnRH-a 降调节方案对不明原因反复种植失败患者妊娠结局的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(7):940-943.
- [24] 苏琼, 伍琼芳. 降调节激素替代周期在冻融胚胎移植中的临床应用[J]. *江西医药*, 2018, 53(6):536-538.
- [25] 王蕾, 颜晓红, 林莉, 等. 高龄不孕患者降调节后激素替代内膜准备方案对冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(4):810-815.
- [26] 夏梦, 董娟, 马龙, 等. 40 岁以上高龄女性体外受精-胚胎移植妊娠结局分析[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2019, 38(4):269-275.
- [27] 张庆颜, 张俊, 周星宇, 等. 高龄不孕症患者冻融胚胎移植胚胎数目和质量与早期妊娠丢失率的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(7):1050-1055.

(收稿日期:2023-06-28 修回日期:2023-11-03)

(编辑:冯甜)

(上接第 250 页)

- [18] ZHU P, WANG H, ZHANG L, et al. Deep learning-based surface nerve electromyography data of E-health electroacupuncture in treatment of peripheral facial paralysis[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 5(31):8436741.
- [19] 徐文源, 代优, 刘勇. 针刺联合隔姜灸对周围性面瘫 SFGS 评分及血清 GDNF 水平影响[J]. *上海针灸杂志*, 2021, 40(10):1212-1216.
- [20] ÖZDEN F, TÜMTÜRK I, SARI Z. Psychometric properties of the facial disability index in patients with facial palsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(7):4157-4165.
- [21] 周大平, 艾乐群, 谭文峰. 浮针联合穴位贴敷对周围性面瘫患者疗效、面部残疾指数量表评分及抑郁自评量表评分的影响[J]. *安徽医药*, 2021, 25(9):1862-1865.
- [22] 徐世英, 曾金艳, 王云亮. 牵正散加减辅助针灸治疗风寒型面瘫疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(5):102-105.
- [23] 卢祖能. 实用肌电图学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000.
- [24] 吴雪燕, 苏秋菊, 李红勤. F 波及瞬目反射对急性周围性面瘫的评估价值[J]. *现代电生理学杂志*, 2022, 29(2):67-71.
- [25] LIU Z, XIE D, WEN X, et al. Peripheral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for idiopathic facial nerve palsy: a prospective, randomized controlled trial[J]. *Neural Plast*, 2022, 7(13):7536783.

(收稿日期:2023-08-26 修回日期:2023-11-22)

(编辑:姚雪)