

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.09.016

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240326.1809.018\(2024-03-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240326.1809.018(2024-03-28))拮抗剂方案中卵泡期黄体生成素变化幅度对不孕症患者
卵巢反应性及妊娠结局的影响*安 静,石盼盼,张 祥,陈宥艺,杨 洋,赵 静[△]

(西安市人民医院/西安市第四医院生殖医学中心,西安 710004)

[摘要] **目的** 分析卵巢正常反应不孕症患者拮抗剂方案控制性超促排卵(COH)过程中卵泡期黄体生成素(LH)变化幅度对卵巢反应性及新鲜周期移植妊娠结局的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月于该院生殖医学中心行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的 277 例不孕症患者,按照 COH 第 4 天 LH 水平较 COH 用药前变化幅度的三分位数将患者分为高 LH 组($n=91$)、中 LH 组($n=93$)和低 LH 组($n=93$)。比较各组患者的基本临床特征、COH 过程中的外源性促性腺激素(Gn)使用情况、不同时期激素水平、卵巢反应性指标、实验室结局及新鲜周期移植妊娠结局。**结果** 3 组年龄、不孕年限、不孕类型、基础卵泡刺激素(FSH)、雌二醇、睾酮水平均无明显差异($P>0.05$)。高 LH 组 Gn 时间最短,Gn 总量和启动剂量最少,外源性 Gn 刺激后雌二醇水平、卵巢敏感指数(OSI)、获卵数、成熟卵(MII)卵子数、双原核受精数、成胚数、优质胚胎数均最高,与其他两组比较,差异均有统计学意义($P<0.016$);3 组新鲜周期移植的临床妊娠率、生化妊娠率及早期流产率均无明显差异($P>0.05$)。**结论** 在卵巢正常反应不孕症患者拮抗剂方案 COH 的过程中,卵泡期 LH 下降幅度大可在更短时间内获取更好的胚胎数量及质量,但对患者新鲜周期移植妊娠结局无影响。

[关键词] 受精,体外;促性腺激素释放激素拮抗剂;黄体生成素;卵巢反应性;妊娠结局**[中图分类号]** R714.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)09-1365-06Effect of luteinizing hormone change amplitude in follicular phase on infertility
patients' ovarian response and pregnancy outcome in
gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol*AN Jing,SHI Panpan,ZHANG Xiang,CHEN Youyi,YANG Yang,ZHAO Jing[△](Center for Reproductive Medicine,Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth
Hospital,Xi'an,Shanxi 710004,China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of luteinizing hormone (LH) change amplitude in follicular phase on ovarian response and pregnancy outcome after fresh embryo transfer cycle in infertility patients with normal ovarian function during controlled ovarian hyperstimulation (COH) with antagonist protocol. **Methods** A total of 277 infertility patients who underwent in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) in the Center for Reproductive Medicine of this hospital from January 2019 to December 2021 were selected. Patients were divided into the high LH group ($n=91$), medium LH group ($n=93$) and low LH group ($n=93$) according to the tertiles of changes between LH level on the fourth day of COH and basal LH level before COH administration. The basic clinical features, use of exogenous gonadotropin (Gn) during COH, hormone levels at different periods, indexes of ovarian response, laboratory outcomes and pregnancy outcomes during fresh embryo transfer cycle were compared among all groups. **Results** There was no significant difference in age, infertility duration, infertility types, basal follicle stimulating hormone (FSH), estradiol and testosterone levels among the three groups ($P>0.05$). The duration of use of Gn in the high LH group was the shortest, the total amount and initiation dose of Gn was the smallest, and the estradiol level, ovarian sensitivity index (OSI), numbers of oocytes, metaphase II (MII) oocytes, diprokaryotic fertilization, embryo formation and high-quality embryos were the highest after exogenous Gn stimulation, and the differences were statistically significant compared with the other two groups ($P<0.016$). There was no significant difference in the clinical pregnancy rate, biochemical pregnancy rate and early miscarriage rate during fresh embryo transfer cy-

cle among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The infertility patients with normal ovarian function who have a large decrease in LH level during COH with antagonist protocol can obtain better embryo quantity and quality, but there was no effect on the pregnancy outcome during fresh embryo transfer cycle.

[Key words] fertilization in vitro; gonadotropin-releasing hormone antagonist; luteinizing hormone; ovarian response; pregnancy outcome

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)已广泛应用于不孕症的治疗,其核心环节是通过控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)获得优质的卵子来取得最佳治疗结局,而患者个体化 COH 方案的制订需要正确评估外源性促性腺激素(gonadotropin, Gn)刺激下卵巢的反应性。既往将基础性激素、抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)、窦卵泡数(antral follicle count, AFC)作为卵巢反应性评估的常用指标,自 2011 年起有学者提出卵泡输出率(follicular output rate, FORT)^[1]、卵巢敏感指数(ovarian sensitivity index, OSI)^[2-3]和卵泡-卵母细胞指数(follicle-to-oocyte index, FOI)^[4]等评估卵巢反应性的新指标。在实际 COH 过程中,传统指标对卵巢反应性的评估存在局限性,而新指标虽然被证明对卵巢反应性及辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)结局有指导作用,但由于这类指标是根据 ART 结局进行回顾分析获得,对正在进行的 COH 意义不大。随着拮抗剂方案的深入应用,黄体生成素(luteinizing hormone, LH)在卵泡发育、卵子成熟、黄体形成和维持等各方面的作用^[5-6]已经被证实。但既往研究中对拮抗剂方案下 LH 水平与 ART 相关性的报道大多停留在对人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)注射日 LH 水平的探讨,且结论不一,忽略了 COH 早期的 LH 水平变化。本研究基于卵巢正常反应不孕症患者拮抗剂方案 COH 过程中卵泡期 LH 变化幅度进行分组,分析不同 LH 波动情况卵巢对 Gn 的反应性及对新鲜周期移植妊娠结局的影响,从而为临床工作中早期评估卵巢反应性提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月本院生殖医学中心行 IVF-ET 治疗的 277 例不孕症患者。纳入标准:(1)符合 IVF-ET 助孕标准;(2)年龄 20~40 岁;(3)BMI 18~28 kg/m²;(4)拮抗剂方案促排卵并完成新鲜周期移植;(5)月经周期 21~35 d。排除标准:(1)合并内分泌疾病者,如多囊卵巢综合征;(2)合并子宫内病变者(包括子宫内膜增生、宫腔粘连、宫腔占位性病变);(3)合并中重度子宫内膜异位症及子宫腺肌症者;(4)子宫畸形者;(5)复发性流产者。

1.2 方法

1.2.1 诊疗过程

1.2.1.1 拮抗剂方案促排卵

月经第 2~3 天参考患者年龄、BMI、基础内分泌及 AFC 给予 Gn 100~225 U 启动促排卵, Gn 种类包括注射用重组人卵泡刺激素(recombinant follicle stimulating hormone, r-FSH, 瑞士默克雪兰诺公司)、注射用尿促卵泡刺激素(urine-derived follicle stimulating hormone, u-FSH, 珠海丽珠医药集团股份有限公司)。促排卵过程中根据 B 超监测卵泡生长情况,结合激素检查结果适时调整 Gn 用量并加用促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, Gn-RH)拮抗剂(瑞士默克雪兰诺公司)0.25 mg/d,持续至 HCG 注射日。当卵泡平均直径达到标准时给予 GnRH 激动剂(德国辉凌公司)0.2 mg 及 HCG(珠海丽珠医药集团股份有限公司)4 000 U 联合扳机。36 h 后行超声引导下经阴道后穹窿穿刺取卵术。

1.2.1.2 胚胎培养及胚胎移植策略

取卵术后第 3 天移植 1~2 枚胚胎,或第 5 天移植 1 枚囊胚,剩余胚胎继续培养或冷冻保存。胚胎移植后进行常规黄体支持,移植后 12~14 d 测量 HCG 水平,移植后 28~30 d 行经阴道 B 超检查确定是否宫内妊娠。

1.2.2 分组

检测 COH 过程中不同时间节点血清激素水平。均于上午 8:00 前进行血液检测,检查前未注射促排卵药物。计算 Gn 启动后 LH 变化幅度(Gn 启动后第 4 天 LH-基础 LH),并据此将患者分为 3 组:高 LH 组(大于纳入患者 LH 变化水平的第 67 位百分位数, $n=91$)、中 LH 组(处于纳入患者 LH 变化水平的第 33~67 位百分位数, $n=93$)和低 LH 组(小于纳入患者 LH 变化水平的第 33 位百分位数, $n=93$)。

1.2.3 观察指标及定义

(1)基本临床特征,包括年龄、体重、BMI、AFC、不孕年限、基础卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇、睾酮、LH、不孕类型;(2)COH 过程中的 Gn 使用情况(包括 Gn 时间、总量、启动剂量)、HCG 注射日激素水平(包括 HCG 注射日雌二醇、LH、孕酮)及卵巢反应性指标(包括 FORT、FOI、OSI);(3)实验室结局[包括获卵数、成熟卵(metaphase II, MII)卵子数、双原核受精数、成胚数及优质胚胎数]和新鲜周期移植妊娠结局(移植日内膜厚度、临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率)。生化妊娠:胚胎移植后 12~14 d 血 HCG>5 U/L;临床妊娠:胚胎移植后 28~30 d 行 B 超检查显示宫内孕囊及胎芽; $FORT = HCG \text{ 注射日 } 16 \sim 22 \text{ mm 卵泡数} / AFC \times$

100%；FOI=获卵数/AFC；OSI=获卵数/Gn 总量×1 000。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;非正态分布的计量资料用 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较均采用 Bon-

ferroni 法校正;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,校正检验水准 $\alpha'=0.016$ 。

2 结 果

2.1 基本临床特征比较

3 组体重、BMI、AFC、基础 LH 水平有明显差异($P<0.05$),其他指标无明显差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组基本临床特征比较[$M(Q_1,Q_3)$]

项目	低 LH 组($n=93$)	中 LH 组($n=93$)	高 LH 组($n=91$)	H/χ^2	P
年龄(岁)	32.0(29.5,36.5)	32.0(20.0,34.0)	32.0(20.0,34.0)	1.990	0.370
体重(kg)	60.0(55.0,66.0)	58.0(52.0,62.5)	55.0(49.0,62.0) ^{ab}	17.380	<0.001
BMI(kg/m ³)	24.0(21.2,25.6)	22.4(20.4,24.0)	19.0(19.0,23.9) ^{ab}	20.136	<0.001
AFC(个)	9.0(5.0,15.0)	14.0(8.0,22.0) ^a	17.0(11.0,24.0) ^a	27.770	<0.001
不孕年限(年)	2.0(1.0,4.0)	2.0(1.5,3.0)	2.5(1.5,4.0)	1.261	0.532
基础 FSH(mIU/mL)	6.81(5.69,8.42)	6.46(5.54,8.15)	6.97(5.81,8.41)	1.534	0.464
基础雌二醇(pg/mL)	32.63(24.45,47.69)	30.40(21.85,42.50)	32.40(23.40,40.70)	0.727	0.695
基础睾酮(mIU/mL)	0.26(0.20,0.33)	0.27(0.19,0.40)	0.25(0.17,0.34)	0.529	0.786
基础 LH(mIU/mL)	3.10(2.28,3.91)	4.39(3.75,5.28) ^a	6.97(5.81,8.41) ^{ab}	158.261	<0.001
不孕类型为原发[$n(\%)$]	51(54.80)	55(59.10)	44(48.40)	2.183	0.336

^a: $P<0.016$,与低 LH 组比较;^b: $P<0.016$,与中 LH 组比较。

2.2 Gn 使用情况、HCG 注射日激素水平及卵巢反应性指标比较

3 组 Gn 时间、总量、启动剂量比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);进一步两两比较显示,高 LH 组 Gn 时间最短,Gn 总量和启动剂量最少,与其他两组比较均有明显差异($P<0.016$),见表 2。3 组 HCG

注射日雌二醇水平、FORT、OSI 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);进一步两两比较显示,高 LH 组 HCG 注射日雌二醇水平、OSI 最高,FORT 最低,且与低 LH 组比较有明显差异($P<0.016$);但 3 组 HCG 注射日 LH、孕酮水平、FOI 均无明显差异($P>0.05$),见表 3。

表 2 3 组 Gn 使用情况比较

组别	n	Gn 时间($\bar{x}\pm s$,d)	Gn 总量[$M(Q_1,Q_3)$,U]	Gn 启动剂量[$M(Q_1,Q_3)$,支]
低 LH 组	93	9.96±1.64	2 175.00(1 575.00,3 000.00)	3.0(2.0,4.0)
中 LH 组	93	9.40±1.41	2 100.00(1 575.00,2 700.00)	3.0(2.0,4.0)
高 LH 组	91	8.65±1.35 ^{ab}	1 725.00(1 350.00,2 625.00) ^{ab}	2.0(2.0,3.0) ^{ab}
F/H		5.500	11.742	9.625
P		0.008	0.003	0.008

^a: $P<0.016$,与低 LH 组比较;^b: $P<0.016$,与中 LH 组比较。

表 3 3 组 HCG 注射日激素水平及卵巢反应性指标比较[$M(Q_1,Q_3)$]

组别	n	雌二醇(pg/mL)	LH(mIU/mL)	孕酮(ng/mL)	FORT	FOI	OSI
低 LH 组	93	1 213.00(657.00,2 099.00)	3.40(2.00,5.45)	0.45(0.25,0.70)	0.40(0.25,0.60)	0.50(0.35,0.75)	2.09(1.24,4.23)
中 LH 组	93	1 724.00(1 136.50,2 810.50)	2.90(2.10,4.45)	0.60(0.34,0.78)	0.32(0.21,0.45)	0.50(0.34,0.63)	3.23(1.67,5.51) ^a
高 LH 组	91	2 023.00(1 481.00,2 524.00) ^{ab}	2.70(2.20,4.05)	0.50(0.36,0.70)	0.29(0.23,0.43) ^a	0.53(0.40,0.71)	5.08(2.54,8.33) ^{ab}
H		25.592	1.276	6.562	6.311	1.001	33.798
P		<0.001	0.528	0.114	0.043	0.606	<0.001

^a: $P<0.016$,与低 LH 组比较;^b: $P<0.016$,与中 LH 组比较。

2.3 实验室及新鲜周期移植妊娠结局比较

3 组获卵数、MII 卵子数、双原核受精数、成胚数

及优质胚胎数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);进一步两两比较显示,高 LH 组获卵数、MII 卵子数、双原核受精数、成胚数及优质胚胎数均高于其他两

组,差异有统计学意义($P<0.016$);但 3 组临床妊娠率、生化妊娠率及早期流产率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 3 组实验室及临床结局比较[$M(Q_1, Q_3)$]

项目	低 LH 组($n=93$)	中 LH 组($n=93$)	高 LH 组($n=91$)	H/χ^2	P
获卵数(个)	5.0(3.0,9.0)	7.0(4.0,10.0) ^a	9.0(6.0,12.0) ^{ab}	27.897	<0.001
MIⅡ 卵子数(个)	4.0(2.0,7.0)	5.0(3.0,9.0)	7.0(4.0,10.0) ^{ab}	17.425	<0.001
双原核受精数(个)	3.0(2.0,5.0)	4.0(2.0,6.0)	6.0(3.0,8.0) ^{ab}	1.001	<0.001
成胚数(个)	3.0(2.0,5.0)	4.0(2.0,6.0)	5.0(3.0,9.0) ^{ab}	18.562	<0.001
优质胚胎数(个)	1.0(1.0,3.0)	1.0(1.0,3.0)	2.0(1.0,4.0) ^{ab}	13.467	<0.001
移植日内膜厚度(mm)	9.50(8.05,11.50)	10.00(8.80,11.30)	9.80(8.85,11.22)	1.325	0.516
临床妊娠率[$n(\%)$]	58(62.37)	50(53.76)	51(56.04)	0.751	0.473
生化妊娠率[$n(\%)$]	59(63.44)	53(56.99)	52(57.14)	0.516	0.597
早期流产率[$n(\%)$] ^c	2(3.45)	2(4.00)	7(13.73)	2.158	0.119

^a: $P<0.016$,与低 LH 组比较;^b: $P<0.016$,与中 LH 组比较;^c:以临床妊娠例数为样本量。

3 讨 论

目前临床上常用 AMH、AFC 和基础 FSH 水平评估 IVF 周期的卵巢反应情况^[7-8],FORT、FOI 和 OSI 等新指标也受到关注,且已被认为与 IVF 结果存在正相关关系^[9],尤其 OSI 较其他指标能更好地代表卵巢反应性^[10],与临床妊娠的关系更密切。但目前关于这些卵巢反应性指标的研究多为回顾性总结,虽然能评估患者已结束周期的卵巢反应情况并对下一周期具有一定的指导作用,但对于正在进行的 COH 周期结局无法作出预测,而在现实临床工作中需要通过卵巢反应性实时调整 Gn,并对患者预后有所预期。

FSH 和 LH 是下丘脑-垂体-性腺轴激素,在生殖细胞形成过程中起着关键作用^[11-12],共同触发卵子发生和卵母细胞减数分裂成熟^[13]。已证实 FSH 为早卵泡期卵泡发育的主要影响因素,LH 则被认为主要参与卵泡发育晚期与卵子成熟及排出,目前 LH 相关研究多探讨晚卵泡期 LH 水平与妊娠结局的相关性,而 LH 在早卵泡期的作用被忽略。因此,本研究收集 Gn 启动后第一次复查血清 LH 水平,并计算其与 COH 前基础 LH 水平的差值后进行统计分析。Gn 启动后第一次复查时机作为患者 COH 过程中第一次观察卵巢反应性的节点,此时尚未使用拮抗剂干预 LH 水平,Gn 用药后 LH、FSH、雌二醇水平在一定程度上可以反映卵巢的反应性,而既往临床上也多通过此时雌二醇的升高程度评估卵巢的反应性并进行 Gn 药物调整。本研究结果显示,早期 LH 出现不同程度的降低,且高 LH 组 Gn 后雌二醇水平最高。

早期 LH 下降可能是由 FSH 作用下早卵泡期雌激素轻度上升对垂体产生的反馈调节引起,但随着 COH 过程的进行,雌二醇因大量卵泡生长而升高,

LH 受体在晚卵泡期需求量增大及雌二醇的正反馈作用,导致 LH 随后增高,参与调控卵泡成熟及排出过程。随着拮抗剂被证明可用于快速且可逆地抑制 LH 释放,抑制早发排卵^[14],使用 GnRH 拮抗剂方案已逐渐成为主流^[15-17]。大量学者进行了生殖过程中 LH 作用的相关研究。ARROYO 等^[18]综合多项研究,明确了 LH 对卵母细胞成熟及胚胎发育的作用机制;SUN 等^[19]研究发现,LH 水平与获得的卵母细胞、成熟卵母细胞、胚胎和优质胚胎数量呈正相关;还有研究表明,卵泡期 LH 水平波动对卵母细胞的形态和功能变化有明显影响,并进一步影响其减数分裂状态和受精能力^[20-22];此外,最新的 Delphi 共识中指出,卵泡的发育取决于 LH 水平变化的方向和速率,而非某一特定时间点的 LH 水平^[23]。

本研究通过 COH 过程第一观察节点 LH 的变化水平来判断卵巢对 Gn 的反应性,能更早评估卵巢反应性并预估可能的结局,有利于及时进行药物调整及医患沟通,在临床 COH 过程中达到医患双方满意的最佳结局。结果显示,LH 下降幅度最大的高 LH 组在最短的 Gn 时间内,使用最少的 Gn 量,但获卵数、MIⅡ 卵子数、双原核受精数、成胚数及优质胚胎数均最高,且与其他两组比较差异有统计学意义($P<0.016$)。而高 LH 组的 FORT 处于低水平,可能因为纳入患者虽然排除了多囊卵巢综合征,但部分仍然具备超声学上的多囊卵巢综合征征象,而 FORT 以 AFC 作为计算标准,故高 LH 组虽然有较高的获卵数,FORT 却并不高。OSI 在高 LH 组中最高,且与其他两组有明显差异($P<0.016$)。新鲜周期移植的生化妊娠率在高 LH 组、中 LH 组及低 LH 组中分别为 57.14%、56.99% 和 63.44%;临床妊娠率分别为 56.04%、53.76% 和 62.37%,早期流产率分别为 13.73%、

4.00%和3.45%。相较于其他两组,低 LH 组有较高的 HCG 注射日 LH 水平、生化妊娠率及临床妊娠率,较低的早期流产率,而高 LH 组有较低的 HCG 注射日 LH 水平,较高的早期流产率,虽然 3 组间无明显差异($P>0.05$),但也提示卵泡发育及胚胎着床可能存在 LH“窗值”,在促排卵过程中保持适当的 LH 水平对新鲜周期移植妊娠结局是有意义的^[24],这与既往研究提示 HCG 注射日 LH ≥ 4 mIU/mL 组妊娠结局较好的结论相似^[25-26]。因本研究纳入的周期均进行了新鲜周期移植且获得结局,故未进行累计妊娠率的统计。优质胚胎及胚胎数量多是良好妊娠结局的保障^[27-29],高 LH 组拥有较高的成胚数及优质胚胎数,这也从侧面预测其可能获得的高累计妊娠率。

综上所述,卵巢正常反应不孕症患者拮抗剂方案 COH 过程卵泡期 LH 下降幅度不同组别间新鲜周期移植临床妊娠率无明显差异,但高 LH 组可以在更短的时间里获取更好的胚胎数量及质量,推测在 COH 早期 LH 下降幅度可在一定程度上影响卵巢反应性、胚胎结局及累计妊娠率;此外,高 LH 组有较高的早期流产率,提示在卵泡后期添加外源性 LH 具有一定的临床意义,且在后续新鲜周期移植策略及黄体支持上需要谨慎。但由于本研究纳入样本量较小,后续仍需扩大样本量,并进一步观察后期添加 LH 的影响。

参考文献

[1] GENRO V K,GRYNBERG M,SCHEFFER J B,et al. Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output RaTe (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation[J]. Hum Reprod,2011,26 (3):671-677.

[2] HE Y,LIU L,YAO F,et al. Assisted reproductive technology and interactions between serum basal FSH/LH and ovarian sensitivity index[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2023,14:1086924.

[3] HUBER M,HADZIOSMANOVIC N,BERGLUND L,et al. Using the ovarian sensitivity index to define poor,normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone-agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem[J]. Fertil Steril,2013,100 (5):1270-1276.

[4] ALVIGGI C,CONFORTI A,ESTEVE S C,et al. Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and its new proposed marker-the follicle-to-oocyte (FOI) index [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2018,9:589.

[5] ALVIGGI C,CONFORTI A,ESTEVE S C,et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology:a systematic review [J]. Fertil Steril,2018,109 (4):644-664.

[6] CHEN C D,CHIANG Y T,YANG P K,et al. Frequency of low serum LH is associated with increased early pregnancy loss in IVF/ICSI cycles[J]. Reprod Biomed Online,2016,33 (4): 449-457.

[7] NGWENYA O,LENSEN S F,VAIL A,et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) [J]. Cochrane Database Syst Rev,2018,2(2):CD012693.

[8] NYBOE ANDERSEN A,NELSON S M,FAUSER B C,et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial[J]. Fertil Steril,2017,107(2):387-396. e4.

[9] GALLOT V,BERWANGER DA SILVA A L, GENRO V,et al. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome[J]. Hum Reprod,2012,27 (4): 1066-1072.

[10] CESARANO S,PIRTEA P,BENAMMAR A, et al. Are there ovarian responsive indexes that predict cumulative live birth rates in women over 39 years? [J]. J Clin Med,2022,11 (8): 2099.

[11] ODUWOLE O O,PELTOKETO H,HUHTANIEMI I T. Role of follicle-stimulating hormone in spermatogenesis[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2018,9:763.

[12] WANG H Q,ZHANG W D,YUAN B,et al. Advances in the regulation of mammalian follicle-stimulating hormone secretion[J]. Animals (Basel),2021,11(4):1134.

[13] PADMANABHAN V,CARDOSO R C. Neuroendocrine, autocrine, and paracrine control of follicle-stimulating hormone secretion[J]. Mol Cell Endocrinol,2020,500:110632.

[14] DEPALO R,TREROTOLI P,CHINCOLI A, et al. Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimu-

lation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols; an RCT[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2018,16(3):175-182.

[15] ENGMANN L,BENADIVA C. GnRH agonist (buserelin) or HCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study[J]. *Hum Reprod*,2005, 20(11):3258-3260.

[16] FIROUZABADI R D,AHMADI S,OSKOU-AN H, et al. Comparing GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2010,281(1):81-85.

[17] MOURAD S,BROWN J,FARQUHAR C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2017,1(1): CD012103.

[18] ARROYO A,KIM B,YEH J. Luteinizing hormone action in human oocyte maturation and quality: signaling pathways, regulation, and clinical impact [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27 (6): 1223-1252.

[19] SUN L,YE J,WANG Y, et al. Elevated basal luteinizing hormone does not impair the outcome of human menopausal gonadotropin and medroxyprogesterone acetate treatment cycles [J]. *Sci Rep*,2018,8(1):13835.

[20] ALBU D,ALBU A. The ratio of exogenous Luteinizing hormone to Follicle stimulating hormone administered for controlled ovarian stimulation is associated with oocytes' number and competence [J]. *Biosci Rep*,2020,40(1):BSR20190811.

[21] RAJU G A,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.

[22] SHOHAM Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation[J]. *Fertil Steril*,2002,77(6):1170-1177.

[23] ORVIETO R, VENETIS C A, FATEMI H M, et al. Optimising follicular development, pituitary suppression, triggering and luteal phase support during assisted reproductive technology: a Delphi consensus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2021,12:675670.

[24] ZHOU R,DONG M,HUANG L, et al. Association between serum LH levels on hCG trigger day and live birth rate after fresh embryo transfer with GnRH antagonist regimen in different populations [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2023,14:1191827.

[25] LIU M,LIU S,LI L, et al. LH levels may be used as an indicator for the time of antagonist administration in GnRH antagonist protocols: a proof-of-concept study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2019,10:67.

[26] 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.

[27] GUO N,DENG T,JIANG H, et al. Association between blastocyst morphology and live birth rate following frozen-thawed single blastocyst transfer: results from a 5-year retrospective analysis of 2 593 cryopreserved blastocysts [J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2020,46(11):2314-2322.

[28] LI B,HUANG J,LI L, et al. Improving the clinical outcomes by extended culture of day 3 embryos with low blastomere number to blastocyst stage following frozen-thawed embryo transfer [J]. *Arch of Gynecol Obstet*,2021,303(2):573-580.

[29] WANG J,DIAO Z,FANG J, et al. The influence of day 3 embryo cell number on the clinical pregnancy and live birth rates of day 5 single blastocyst transfer from frozen embryo transfer cycles [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*,2022,22(1):980.

(收稿日期:2023-11-18 修回日期:2024-02-11)
(编辑:冯 甜)