

IVF-ET拮抗剂方案黄体支持研究进展

陈琰睿^{1,2}, 师娟子², 李娜^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院生殖中心, 陕西 西安

收稿日期: 2023年3月5日; 录用日期: 2023年3月29日; 发布日期: 2023年4月10日

摘要

随着辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的发展, 促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRH-A)方案被广泛应用于临床中, 逐渐成为主流方案之一。拮抗剂方案起效快、副作用少、可降低卵巢过度刺激综合征(Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生率及无“点火”效应等优点。但拮抗剂方案可能存在的溶黄体作用及取卵术后颗粒细胞丢失等因素会导致IVF-ET后黄体功能不足。故在拮抗剂方案中黄体支持的选择尤为重要。本文主要对在促性腺激素释放激素拮抗剂方案中黄体支持进行文献回顾及综述。

关键词

促性腺激素释放激素拮抗剂, 黄体支持, 孕酮

Clinical Research Progress on Luteal Phase Support of Antagonist in IVF-ET

Yanrui Chen^{1,2}, Juanzi Shi², Na Li^{2*}

¹Postgraduate Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Reproductive Medicine, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 5th, 2023; accepted: Mar. 29th, 2023; published: Apr. 10th, 2023

Abstract

With the development of assisted reproductive technology (ART), gonadotropin releasing hormone antagonist (GnRH-A) regimen has been widely used in clinical practice and gradually becomes one of the mainstream programs. The antagonist regimen has the advantages of start fast,

*通讯作者。

less side effect, reduced incidence of Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), and no “flareup” effect. However, factors such as possible luteolytic effect of antagonist regimens and loss of granulosa cells after oocyte retrieval can lead to the defects of luteal function after IVF-ET. Therefore, the choice of luteal phase support in antagonist regimens is particularly important. This article mainly reviews the luteal support in gonadotropin-releasing hormone antagonist regimens.

Keywords

Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist, Luteal Phase Support, Progesterone

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. GnRH-A 在 ART 中的应用

近数十年来我国辅助生殖技术逐渐趋于成熟。控制性超促排卵治疗是 IVF-ET 中的重要一环。目前可供临床医生选择的促排卵方案有很多, 其中促性腺激素释放激素拮抗剂方案因其治疗周期短、起效快、副作用少等优点广泛应用于临床工作中。在近几年拮抗剂方案不断地优化, 但临床妊娠结局仍有待提高。

GnRH-A 在卵泡期可通过对垂体的抑制作用从而抑制内源性 LH 峰以延迟排卵; 在黄体期可能通过诱导黄体溶解导致 E2 水平降低, 并降低血管内皮生长因子(VEGF)水平, 从而降低并预防卵巢过度刺激综合征(Ovarian hyper stimulation syndrome, OHSS)的发生[1] [2]。控制性超促排卵使用 GnRH-A 的拮抗剂方案不仅适用于卵巢高反应人群, 同样适用于卵巢低反应及正常反应人群。

对于卵巢高反应(high ovarian reserve/response, HOR)人群, 拮抗剂方案有着更高的安全性, 可以减少 OHSS 的发生率。HOR 人群因对外源性促性腺激素敏感, 导致大量卵泡生长发育及激素水平的上升, 从而导致 OHSS 发生的风险[3], 而拮抗剂能迅速抑制内源性 LH 的释放, 不会出现大量卵泡同时发育, 降低了 OHSS 的发生率, 并且在超促排周期中用 GnRH-a 代替 HCG 扳机亦减少 OHSS 的发生率[4] [5]。2014 年的一项包含了九项随机对照研究的 Meta 分析将多囊卵巢综合征患者纳为研究对象, 该研究表明在与激动剂方案相比, 多囊卵巢综合征的患者在拮抗剂方案中 OHSS 的发生率更低, 并且临床妊娠率及持续妊娠率无明显差异[6]。Al-Inany 等人的研究也认为拮抗剂方案可以得到与激动剂方案相似的妊娠结局, 并且可以降低 OHSS 的发生率[7]。

在卵巢低反应(diminished ovarian reserve/poor ovarian response, DOR/POR)人群中使用时拮抗剂方案因其刺激卵巢时间短从而可以缩短 DOR/POR 人群的治疗周期, 让患者有良好的依从性, 同时降低了治疗成本及压力, 并且既往的 Meta 分析表示与激动剂方案相比, 拮抗剂方案可以得到较高的获卵数, 且与激动剂方案相比二者的妊娠率相当[8]。Pandian 等人同样认为拮抗剂方案比激动剂方案获卵数更多, 并且可以减少治疗时间[9], 而 2015 年我国的一项 Meta 分析认为在低反应人群中拮抗剂方案的临床妊娠率高于激动剂方案, 但获卵数及 Gn 使用时间等无明显差异[10]。

而卵巢正常反应(normal ovarian reserve/response, NOR)人群使用拮抗剂方案不仅可以获得较高的获卵数, 同时也可以降低 OHSS 的发生率。Wang 等人发现与激动剂方案相比, 拮抗剂方案可以降低正常反应人群 OHSS 的发生率, 但妊娠结局二者无明显差异[11], 因此拮抗剂方案的应用可以提高正常反应人群的医疗安全, 并且因其治疗周期短使患者有更好的依从性。

国内外的大部分研究表明拮抗剂方案与激动剂方案相比在降低 OHSS 发生率的同时有着相似的优质胚胎率、临床妊娠率及活产率。姜薇等人的研究显示在冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)中,拮抗剂方案的妊娠结局与激动剂方案相比无明显差异,并且可以带来更高的安全性[12]。Xia 等人也发现在 FET 中二者的临床妊娠率无明显差异[13]。但在新鲜胚胎移植中,张争等人的研究表明拮抗剂方案与激动剂方案相比,临床妊娠率低,同时流产率高,并且认为与子宫内膜的容受性受影响有关[14],但既往有研究将自然周期的子宫内膜与拮抗剂方案的子宫内膜分别于取卵日及移植日进行活检,发现二者的内膜容受性较其他促排方案的内膜容受性更为接近[15]。由于拮抗剂方案中的胚胎质量与激动剂方案无明显差异,且子宫内膜与自然周期的内膜容受性相似,因此认为新鲜周期拮抗剂方案的妊娠率低于激动剂方案可能是由于黄体功能不全导致。

2. 黄体支持在 GnRH-ant 中的应用

在 ART 过程中,存在黄体功能不全。在超促排过程中使用 GnRH 类似物可抑制内源性 LH 分泌,导致黄体功能不全;在超促排后由于多个卵泡同时发育,产生了大量的雌孕激素,负反馈抑制下丘脑-垂体轴,进而减少了 LH 的生成,引起黄体功能不全;诱导卵泡成熟的 HCG 也可负反馈抑制 LH 的分泌,导致黄体功能不全;取卵时可生成孕激素的颗粒细胞大量丢失,造成黄体功能不全。以上 ART 步骤均可造成黄体功能不全,而黄体功能与妊娠结局息息相关,因此在 ART 中进行黄体支持(luteal phase support, LPS)是得到好的妊娠结局必不可少的治疗手段。

在 GnRH-ant 方案中,因前期超促排、取卵等原因导致黄体功能不全,故在治疗周期中黄体支持是至关重要的,但对于不同反应人群在拮抗剂方案中黄体支持方案的选择仍存在争议。目前各生殖中心使用的黄体支持的药物、剂量及方案各不相同,常规使用药物有:孕酮、雌激素、HCG、GnRH-a。

2.1. 孕酮

孕酮常为黄体支持的首选药物,有多种给药途径,包括:口服、肌内注射、阴道给药等。其中常用的口服药物为黄体酮胶囊和地屈孕酮,但口服药物因其有肝脏的首过效应,生物利用率低,若增加药量达到有效的血药浓度则会产生恶心、嗜睡等不良反应。肌内注射主要为黄体酮针剂,是最早应用于黄体支持的药物,生物利用率高,注射后血浆中孕酮含量高,其安全性及有效性已被普遍临床医生认可,但因长期注射有注射部位红肿、硬结、局部无菌性炎症等不良反应,故患者无很好的依从性导致现临床使用逐渐减少。阴道制剂主要包括黄体酮软胶囊和黄体酮凝胶,无肝脏首过效应,直接作用于子宫体和子宫颈,局部药物浓度高,故全身不良反应少[16][17][18]。

Bjuresten 等人的研究表明在拮抗剂方案中给予阴道黄体酮以黄体支持可以提高活产率[19]。2002 年一项 meta 分析认为肌注黄体酮的疗效优于阴道给药[20],但大部分学者认为二者之前疗效相当。2015 年一项研究黄体酮肌肉注射与阴道缓释凝胶在黄体支持中的疗效的 meta 分析表明二者在 IVF-ET 治疗周期中对临床妊娠率、继续妊娠率及流产率均无显著差别[21]。有研究表明孕酮的阴道制剂与针剂相比临床妊娠率及活产率无明显变化,且与针剂相比,阴道制剂易于使用、无针剂注射的疼痛等优点让更多的患者所接受[22]。迟洪滨等人的一项研究纳入了 894 名患者,其中使用激动剂方案的有 775 人,拮抗剂方案有 119 人,所有患者均使用黄体酮阴道制剂以黄体支持,研究结果也表明阴道制剂可以带来与传统针剂类似的妊娠结局,并且可以使患者免除肌肉注射的痛苦[23]。2017 年陈兰媚等人将黄体酮阴道缓释凝胶与黄体酮软胶囊进行对比,该研究表明二者在临床妊娠率及流产率方面无显著差异,但黄体酮阴道缓释凝胶组可获得较好着床率与种植率[24]。并且黄体酮软胶囊与黄体酮阴道缓释凝胶相比,使用黄体酮软胶囊发生乳房胀满、阴道瘙痒等的不良反应发生率高于黄体酮阴道缓释凝胶[25]。多项研究已表明在黄体支持

中添加孕酮是改善妊娠结局可靠有效的一种治疗方式,且在卵巢不同反应人群中均利于改善妊娠结局。

虽然孕酮被认为可以改善妊娠结局,但孕酮用于黄体支持的剂量目前尚无明确标准。Orvieto 等人的研究表明将用于黄体支持的黄体酮针剂或阴道栓剂剂量加倍,着床率及临床妊娠率显著提高[26]。Alsbjerg 等人的研究也表明黄体酮阴道凝胶的剂量加倍会使妊娠率及活产率增加[27]。因此可以认为高的孕酮水平可能会有利于妊娠结局。

2.2. 雌激素

在拮抗剂方案的黄体支持中是否添加雌二醇(E2)目前尚无明确定论。在 2006 年 Tavaniotou 等人发现拮抗剂方案中患者血清雌二醇水平低于正常人群,因此推断出黄体支持中添加雌激素可能得到益处[28]。同年 Fatemi 等人的一项 RCT 研究似乎证实了这一推断,孕酮组的妊娠率为 26%,孕酮+雌二醇组的妊娠率为 29.7% [29]。并且 Kwon 等人发现不同反应人群黄体支持方案中添加雌激素不仅可以提高着床率并且减少了阴道出血的发生率[30]。

但有部分学者认为添加雌激素会影响胚胎种植,对妊娠结局产生不利的影响[31],并且 Engmann 等人认为添加雌激素并不能改善妊娠结局,且有生化妊娠及异位妊娠等风险[32]。

而陈峦峦等人的 meta 分析则表明拮抗剂方案中雌二醇+孕酮以黄体支持虽然可以改善着床率,但对妊娠率无明显改善[33]。并且 2015 年 Huang 等人的一项 meta 分析也认为即使每日剂量及给药途径不同,添加雌二醇并不能改善 IVF/ICSI 的结局[34]。Ceyhan 等人也表示在正常反应人群的拮抗剂周期中添加雌二醇不会显著改善妊娠率及持续妊娠率[35]。Gizzo 等人表明在高反应及低反应人群的拮抗剂周期中黄体支持方案添加雌激素仍是存在争议的[36]。

2.3. HCG

HCG 是由胎盘滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素,因其 β 亚基与 LH 的 β 亚基类似,故二者可作用于同一受体,且与 LH 相比 HCG 与受体的亲和力高,从而发挥与 LH 类似的生物效应,可以刺激黄体产生雌孕激素,因此 HCG 在黄体支持方面也有一定的应用价值[37],但因其增加了 OHSS 的风险逐渐减少使用[38],但近年来全胚冷冻的发展可减少 OHSS 的发生,亦可减少使用 HCG 的风险[39]。

Humaidan 等人的研究表明拮抗剂方案 GnRH-a 扳机后的黄体支持中添加小剂量 HCG 可能改善黄体功能和妊娠结局,但其随后的研究则表明添加小剂量 HCG 对早期流产率及活产率并无明显改善,其 2013 年的一项多中心研究表明无论在卵巢高反应人群还是非高反应人群中 GnRH-a 扳机后添加 HCG 作为黄体支持药物组的临床妊娠率较 HCG 扳机组有显著提高,且 OHSS 发生的风险没有增加[40] [41] [42]。劳群秀等人的一项研究拮抗剂方案中应用 HCG 黄体支持的临床研究中发现,在 NOR 人群中拮抗剂方案 HCG 扳机周期中添加 HCG 作为黄体支持不增加 OHSS 的发生率并有利于提高临床妊娠率[43]。同时 Radesic 等人的一项研究显示,在拮抗剂方案中,有 OHSS 高风险的人行 GnRH-a 扳机,其他为 HCG 扳机,黄体支持均添加小剂量 HCG,发现并未增加 OHSS 的风险,并且二者的妊娠率无明显差异[44]。2015 年的一项 Meta 分析表明拮抗剂方案中使用 GnRH-a 扳机较 HCG 安全,OHSS 的发生率低,因此 HCG 一般用于正常反应及低反应人群[45]。

虽然小剂量 HCG 的使用被大部分学者所肯定,但其带来的潜在危险性不可忽略。Seyhan 等人的研究则说明了这一点,在 OHSS 高风险人群中加入小剂量的 HCG 导致重度 OHSS 的发生[46]。Haas 等人 OHSS 高风险人群中给无早期发生 OHSS 可能的患者添加小剂量 HCG,反之不给予 HCG,发现接受 HCG 组患者的孕酮水平更高,而两组的妊娠率无显著差异,且均未发生 OHSS [47]。因此黄体支持中是否添加 HCG 应视情况而决定,尤其是在 OHSS 高危的高反应人群中更应避免 OHSS 的发生。

2.4. GnRH-a

GnRH-a 作为一种新兴黄体支持药物被逐渐应用于临床,但其黄体支持的作用机制及对妊娠结局的影响还在不断探索中。Pirard 等人认为 GnRH-a 可以刺激 LH 的分泌功能,或者直接作用于子宫内膜局部的 GnRH 受体以维持黄体功能,同时该研究发现拮抗剂方案中给予单剂量 GnRH-a 的黄体支持与给予孕酮的黄体支持两组之间的临床妊娠率无明显差异[48]。Tesarik 等人的一项黄体期多次添加 GnRH-a 是否能提高胚胎发育潜能的研究中发现实验组的妊娠率与着床率均高于对照组,因此推测 GnRH-a 可能刺激早期胚胎分泌 HCG 从而增加了胚胎的植入潜力[49]。并且 Isik 等人在低反应人群的拮抗剂周期中使用 GnRH-a 作为黄体支持的研究中表明与仅使用孕酮组相比, GnRH-a 组的种植率、临床妊娠率及活产率显著提高[50]。Zafardoust 等人在反复移植失败患者中使用 GnRH-a 作为黄体支持药物的研究中表明在该人群中应用 GnRH-a 可以提高种植率及妊娠率[51]。并且在我国的一项 meta 分析表明无论是在激动剂方案还是拮抗剂方案中添加 GnRH-a 作为黄体支持可以增加出生率或继续妊娠率、临床妊娠率、多胎率,但在拮抗剂方案中添加效果更显著[52]。

大部分研究认为 GnRH-a 作为黄体支持药物对 ART 的妊娠结局是有益的,但也有学者认为黄体支持中添加 GnRH-a 并不能改善妊娠结局[53]。并且随着 GnRH-a 的广泛使用,其使用的安全性也成为了关注热点。曲丹妮等人的研究表明标准黄体支持的同时加上 GnRH-a 可以获得更好的妊娠结局并且子代长期安全性良好[54]。同时 Bar-Hava 等人的研究也说明了 GnRH-a 使用的长期安全性[55]。但有学者认为因其在黄体支持的作用机制仍尚不明确及目前尚无证据表明使用的安全性,因此应慎重使用[56]。

3. 总结与展望

ART 中超促排、取卵等原因会导致促性腺激素释放激素拮抗剂方案中黄体功能不全,因此黄体支持对拮抗剂方案的妊娠结局起着至关重要的作用。黄体支持药物主要有四种:1) 孕酮:是国内外学者公认在 ART 中可以改善妊娠结局的药物,且发展至今有多种剂型,并且大量研究表明不同剂型对妊娠结局的影响无明显差异,其中阴道制剂因使用方便、副作用少等因素较为患者所接受;2) 雌激素:目前黄体支持中是否添加雌激素是有争议的,部分学者认为会影响胚胎种植,但仍需进一步研究;3) HCG:作为黄体支持药物有增加 OHSS 的风险,但随着全胚冷冻技术的发展,可以减少 HCG 的使用风险,但还是应该个体化、灵活应用;4) GnRH-a:近年来被逐渐应用于黄体支持中,虽然大部分研究表明在黄体支持中添加 GnRH-a 可以改善妊娠结局,但因其用法、作用机制及安全性尚不明确,故应慎重使用。随着拮抗剂方案的大量应用与研究,黄体支持药物各有利弊,但目前仍没有明确的黄体支持方案保证可以达到满意的妊娠结局,因此还需要扩大样本量进一步研究及探讨。

参考文献

- [1] 杨小福, 黄荷凤. GnRH 拮抗剂在控制性超促排卵中的应用[J]. 国外医学(计划生育分册), 2001, 20(4): 231-233, 252. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-1889.2001.04.011>
- [2] Lainas, G.T., Kolibianakis, E.M., Sfontouris, I.A., et al. (2014) Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Following Luteal Gonadotrophin-Releasing Hormone Antagonist Administration in Women with Severe Early Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *BJOG*, 121, 848-855. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12572>
- [3] 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔, 等. 辅助生殖技术临床关键指标质控专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(9): 828-835. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-3845.2018.09.002>
- [4] 中华医学会生殖医学分会. 促性腺激素释放激素拮抗剂方案在辅助生殖领域中使用的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015(11): 805-809.
- [5] Itskovitz-Eldor, J., Kol, S. and Mannaerts, B. (2000) Use of a Single Bolus of GnRH Agonist Triptorelin to Trigger Ovulation after GnRH Antagonist Ganirelix Treatment in Women Undergoing Ovarian Stimulation for Assisted Re-

- production, with Special Reference to the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Preliminary Report: Short Communication. *Human Reproduction*, **15**, 1965-1968. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.9.1965>
- [6] Lin, H., Li, Y., Li, L., *et al.* (2014) Is a GnRH Antagonist Protocol Better in PCOS Patients? A Meta-Analysis of RCTs. *PLOS ONE*, **9**, e91796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091796>
- [7] Al-Inany, H.G., Youssef, M.A., Aboulghar, M., *et al.* (2011) GnRH Antagonists Are Safer than Agonists: An Update of a Cochrane Review. *Human Reproduction Update*, **17**, 435. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr004>
- [8] Pu, D., Wu, J. and Liu, J. (2011) Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Poor Ovarian Responders Undergoing IVF. *Human Reproduction*, **26**, 2742-2749. <https://doi.org/10.1093/humrep/der240>
- [9] Pandian, Z., McTavish, A.R., Aucott, L., *et al.* (2010) Interventions for “Poor Responders” to Controlled Ovarian Hyper Stimulation (COH) in *In-Vitro* Fertilisation (IVF). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD004379. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004379.pub3>
- [10] 牛婷, 李爱斌, 曹景云, 陈力, 沈兰. GnRH 拮抗剂方案及 GnRH-a 短方案用于卵巢低反应患者助孕临床疗效 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(4): 281-288.
- [11] Wang, R., Lin, S., Wang, Y., Qian, W. and Zhou, L. (2017) Comparisons of GnRH Antagonist Protocol versus GnRH Agonist Long Protocol in Patients with Normal Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0175985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175985>
- [12] 姜薇, 倪丹玉, 李欣, 等. 促性腺激素释放激素长方案和拮抗剂方案促排卵冻融胚胎移植周期结局的比较[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(2): 101-105.
- [13] Xia, M. and Zheng, J. (2021) Comparison of Clinical Outcomes between the Depot Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Protocol and Gonadotrophin-Releasing Hormone Antagonist Protocol in Normal Ovarian Responders. *BMC Pregnancy Childbirth*, **21**, 372. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03849-8>
- [14] 张争, 蒋承芳, 李玉艳, 等. 正常反应人群拮抗剂方案与激动剂长方案的临床特点及结局比较[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(5): 484-488. <https://doi.org/10.16016/j.2097-0927.202107177>
- [15] Haouzi, D., Assou, S., Dechanet, C., *et al.* (2010) Controlled Ovarian Hyperstimulation for *in Vitro* Fertilization Alters Endometrial Receptivity in Humans: Protocol Effects. *Biology of Reproduction*, **82**, 679-686. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.081299>
- [16] 杨柳, 李丽斐, 张晓梅, 张学红. 黄体酮阴道缓释凝胶对比安琪坦胶囊作为 IVF/ICSI-ET 黄体支持疗效的 Meta 分析[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(6): 440-444. <https://doi.org/10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.06.031>
- [17] 葛芬芬, 徐键. 辅助生殖技术中的黄体支持[J]. 国外医学(计划生育/生殖健康分册), 2007, 26(5): 239-243. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-1889.2007.05.002>
- [18] 孙赞, 刘平, 叶虹, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 1-8. <https://doi.org/10.7669/j.issn.0253-357X.2015.01.0001>
- [19] Bjuresten, K., Landgren, B.M., Hovatta, O. and Stavreus-Evers, A. (2011) Luteal Phase Progesterone Increases Live Birth Rate after Frozen Embryo Transfer. *Fertility and Sterility*, **95**, 534-537. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.019>
- [20] Pritts, E.A. and Atwood, A.K. (2002) Luteal Phase Support in Infertility Treatment: A Meta-Analysis of the Randomized Trials. *Human Reproduction*, **17**, 2287-2299. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2287>
- [21] 薛亚梅, 童晓媚, 张松英. 黄体酮肌肉注射与阴道缓释凝胶对 IVF-ET 结局影响的 Meta 分析[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4): 252-258. <https://doi.org/10.7669/j.issn.0253-357X.2015.04.0252>
- [22] Schoolcraft, W.B., Hesla, J.S. and Gee, M.J. (2000) Experience with Progesterone Gel for Luteal Support in a Highly Successful IVF Programme. *Human Reproduction*, **15**, 1284-1288. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.6.1284>
- [23] 迟洪滨, 周灿权, 王树玉, 等. 黄体酮阴道缓释凝胶在 IVF/ICSI 周期中作为黄体支持的初步应用[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(11): 973-976.
- [24] 陈兰媚, 张文金, 张绵新, 等. IVF/ICSI-ET 术患者胚胎移植后不同黄体支持用药的护理指导[J]. 国际护理学杂志, 2017, 36(8): 1147-1149. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.08.047>
- [25] Simunic, V., Tomic, V., Tomic, J. and Nizic, D. (2007) Comparative Study of the Efficacy and Tolerability of Two Vaginal Progesterone Formulations, Crinone 8% Gel and Utrogestan Capsules, Used for Luteal Support. *Fertility and Sterility*, **87**, 83-87. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.067>
- [26] Orvieto, R., Meltzer, S., Volodarski, M., *et al.* (2007) Luteal Phase Support for Patients Undergoing Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles—The Required Progesterone Dose. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, **34**, 25-26.
- [27] Alsbjerg, B., Polyzos, N.P., Elbaek, H.O., *et al.* (2013) Increasing Vaginal Progesterone Gel Supplementation after

- Frozen-Thawed Embryo Transfer Significantly Increases the Delivery Rate. *Reproductive BioMedicine Online*, **26**, 133-137. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.10.012>
- [28] Tavaniotou, A. and Devroey, P. (2006) Luteal Hormonal Profile of Oocyte Donors Stimulated with a GnRH Antagonist Compared with Natural Cycles. *Reproductive BioMedicine Online*, **13**, 326-330. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61435-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61435-6)
- [29] Fatemi, H.M., Kolibianakis, E.M., Camus, M., *et al.* (2006) Addition of Estradiol to Progesterone for Luteal Supplementation in Patients Stimulated with GnRH Antagonist/rFSH for IVF: A Randomized Controlled Trial. *Human Reproduction*, **21**, 2628-2632. <https://doi.org/10.1093/humrep/del117>
- [30] Kwon, S.K., Kim, C.H., Lee, K.H., *et al.* (2013) Luteal Estradiol Supplementation in Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Cycles for Infertile Patients *in Vitro* Fertilization. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, **40**, 131-134. <https://doi.org/10.5653/cerm.2013.40.3.131>
- [31] Ismail Madkour, W.A., Noah, B., Abdel Hamid, A.M., *et al.* (2016) Luteal Phase Support with Estradiol and Progesterone versus Progesterone Alone in GnRH Antagonist ICSI Cycles: A Randomized Controlled Study. *Human Fertility*, **19**, 142-149. <https://doi.org/10.1080/14647273.2016.1200145>
- [32] Engmann, L., DiLuigi, A., Schmidt, D., *et al.* (2008) The Effect of Luteal Phase Vaginal Estradiol Supplementation on the Success of *in Vitro* Fertilization Treatment: A Prospective Randomized Study. *Fertility and Sterility*, **89**, 554-561. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.006>
- [33] 陈峦峦, 司徒冰, 李斯晨, 等. 辅助生殖技术患者在促性腺激素释放激素拮抗剂方案补充雌二醇疗效的 Meta 分析[J]. *中南药学*, 2019, 17(12): 2180-2185. <https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2019.12.038>
- [34] Huang, N., Situ, B., Chen, X., *et al.* (2015) Meta-Analysis of Estradiol for Luteal Phase Support in *in Vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Fertility and Sterility*, **103**, 367-373.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.029>
- [35] Ceyhan, S.T., Basaran, M., Kemal Duru, N., *et al.* (2008) Use of Luteal Estrogen Supplementation in Normal Responder Patients Treated with Fixed Multidose GnRH Antagonist: A Prospective Randomized Controlled Study. *Fertility and Sterility*, **89**, 1827-1830. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.029>
- [36] Gizzo, S. andrisani, A., Esposito, F., *et al.* (2014) Which Luteal Phase Support Is Better for Each IVF Stimulation Protocol to Achieve the Highest Pregnancy Rate? A Superiority Randomized Clinical Trial. *Gynecological Endocrinology*, **30**, 902-908. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.964638>
- [37] 高洪伟. 绒毛膜促性腺激素的分子特性及其临床应用[J]. *药品评价*, 2014, 11(5): 33-37.
- [38] Youssef, M.A., Van der Veen, F., Al-Inany, H.G., *et al.* (2014) Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist versus HCG for Oocyte Triggering in Antagonist-Assisted Reproductive Technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 10, CD008046. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008046.pub4>
- [39] Wong, K.M., van Wely, M., Mol, F., *et al.* (2017) Fresh versus Frozen Embryo Transfers in Assisted Reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD011184. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub2>
- [40] Humaidan, P., Bungum, L., Bungum, M. and Yding, A.C. (2006) Rescue of Corpus Luteum Function with Peri-Ovulatory HCG Supplementation in IVF/ICSI GnRH Antagonist Cycles in Which Ovulation Was Triggered with a GnRH Agonist: A Pilot Study. *Reproductive BioMedicine Online*, **13**, 173-178. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60612-8](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60612-8)
- [41] Humaidan, P., Ejdrup Bredkjaer, H., Westergaard, L.G. and Yding, A.C. (2010) 1,500 IU Human Chorionic Gonadotropin Administered at Oocyte Retrieval Rescues the Luteal Phase when Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Is Used for Ovulation Induction: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Fertility and Sterility*, **93**, 847-854. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.042>
- [42] Humaidan, P., Polyzos, N.P., Alsbjerg, B., *et al.* (2013) GnRH α Trigger and Individualized Luteal Phase hCG Support According to Ovarian Response to Stimulation: Two Prospective Randomized Controlled Multi-Centre Studies in IVF Patients. *Human Reproduction*, **28**, 2511-2521. <https://doi.org/10.1093/humrep/det249>
- [43] 劳群秀, 谢重驹, 卢海英, 杨美琼. 拮抗剂方案应用人绒毛膜促性腺激素黄体支持的临床研究[J]. *中国处方药*, 2021, 19(1): 1-4.
- [44] Radesic, B. and Tremellen, K. (2011) Oocyte Maturation Employing a GnRH Agonist in Combination with Low-Dose hCG Luteal Rescue Minimizes the Severity of Ovarian Hyperstimulation Syndrome while Maintaining Excellent Pregnancy Rates. *Human Reproduction*, **26**, 3437-3442. <https://doi.org/10.1093/humrep/der333>
- [45] Youssef, M.A., Abdelmoty, H.I., Ahmed, M.A. and Elmohamady, M. (2015) GnRH Agonist for Final Oocyte Maturation in GnRH Antagonist Co-Treated IVF/ICSI Treatment Cycles: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Advanced Research*, **6**, 341-349. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2015.01.005>
- [46] Seyhan, A., Ata, B., Polat, M., *et al.* (2013) Severe Early Ovarian Hyperstimulation Syndrome Following GnRH Agonist Trigger with the Addition of 1500 IU hCG. *Human Reproduction*, **28**, 2522-2528.

- <https://doi.org/10.1093/humrep/det124>
- [47] Haas, J., Kedem, A., Machtinger, R., *et al.* (2014) HCG (1500IU) Administration on Day 3 after Oocytes Retrieval, Following GnRH-Agonist Trigger for Final Follicular Maturation, Results in High Sufficient Mid Luteal Progesterone Levels—A Proof of Concept. *Journal of Ovarian Research*, **7**, 35. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-35>
- [48] Pirard, C., Donnez, J. and Loumaye, E. (2006) GnRH Agonist as Luteal Phase Support in Assisted Reproduction Technique Cycles: Results of a Pilot Study. *Human Reproduction*, **21**, 1894-1900. <https://doi.org/10.1093/humrep/del072>
- [49] Tesarik, J., Hazout, A. and Mendoza, C. (2004) Enhancement of Embryo Developmental Potential by a Single Administration of GnRH Agonist at the Time of Implantation. *Human Reproduction*, **19**, 1176-1180. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh235>
- [50] Isik, A.Z., Caglar, G.S., Sozen, E., *et al.* (2009) Single-Dose GnRH Agonist Administration in the Luteal Phase of GnRH Antagonist Cycles: A Prospective Randomized Study. *Reproductive BioMedicine Online*, **19**, 472-477. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.04.001>
- [51] Zafardoust, S., Jeddi-Tehrani, M., Akhondi, M.M., *et al.* (2015) Effect of Administration of Single Dose GnRH Agonist in Luteal Phase on Outcome of ICSI-ET Cycles in Women with Previous History of IVF/ICSI Failure: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Reproduction & Infertility*, **16**, 96-101.
- [52] 余璐萍, 刘宁, 刘英. 促性腺激素释放激素激动剂用于辅助生殖技术黄体支持的荟萃分析[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(11): 850-858. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.11.010>
- [53] Aboulghar, M.A., Marie, H., Amin, Y.M., *et al.* (2015) GnRH Agonist plus Vaginal Progesterone for Luteal Phase Support in ICSI Cycles: A Randomized Study. *Reproductive BioMedicine Online*, **30**, 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.017>
- [54] 曲丹妮, 王鹏, 李媛. 促性腺激素释放激素激动剂在体外受精-胚胎移植患者黄体支持中的应用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(3): 701-706. <https://doi.org/10.13481/j.1671-587X.20210321>
- [55] Bar-Hava, I., Mizrahi, Y., Karfunkel-Doron, D., *et al.* (2016) Intranasal Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist (GnRHa) for Luteal-Phase Support Following GnRHa Triggering, a Novel Approach to Avoid Ovarian Hyperstimulation Syndrome in High Responders. *Fertility and Sterility*, **106**, 330-333. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.004>
- [56] Martins, W.P., Ferriani, R.A., Navarro, P.A. and Nastro, C.O. (2016) GnRH Agonist during Luteal Phase in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **47**, 144-151. <https://doi.org/10.1002/uog.14874>