

GnRHa黄体支持在ART中的研究进展

王 飞

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月19日; 录用日期: 2022年10月11日; 发布日期: 2022年10月21日

摘 要

目的: 根据中国人口协会官方发布数据表明, 我国女性不孕症患者正逐年增多, 由这一现象带来的连锁反应, 不利于家庭和睦和社会稳定。此时辅助生殖技术(ART)作为重要的治疗手段, 给患者带来了希望。但ART中存在的黄体功能不全严重影响妊娠结局, 需要外源性的黄体支持。目前多项临床研究表明使用GnRHa黄体支持可以提高着床率、临床妊娠率、持续妊娠率、出生率、活产率, 明显改善ART妊娠结局。本文将对黄体期添加GnRHa的作用机制及其支持方案进行综述。结论: 无论长方案还是拮抗方案鲜胚移植, 黄体期添加GnRHa行黄体支持既能解救雌孕激素导致不良妊娠, 同时降低发生卵巢过度刺激综合征(OHSS)的风险, 拮抗剂的临床效果更优, 且长期随访的安全性良好。在人工周期中添加GnRHa, 可改善妊娠结局。

关键词

促性腺激素释放激素激动剂, 体外受精 - 胚胎移植(IVF-ET), 冷冻周期, 黄体支持

Research Progress of GnRHa Luteal Support in ART

Fei Wang

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 19th, 2022; accepted: Oct. 11th, 2022; published: Oct. 21st, 2022

Abstract

Objective: According to the official data released by China Population Association, the number of female infertility patients in China is increasing year by year. The chain reaction brought by this phenomenon is not conducive to family harmony and social stability. At this time, assisted reproductive technology (ART), as an important means of treatment, brings hope to patients. However, luteal insufficiency in ART seriously affects pregnancy outcome and requires exogenous luteal support. A

number of clinical studies have shown that GnRHa luteal support can improve implantation rate, clinical pregnancy rate, persistent pregnancy rate, birth rate, live birth rate, and significantly improve the outcome of ART pregnancy. In this paper, we will review the mechanism of GnRHa supplementation in luteal phase and its supporting schemes. Conclusion: Regardless of the long or antagonistic regimen of fresh embryo transfer, the addition of GnRHa in the luteal phase for luteal support can not only save the adverse pregnancy caused by estrogen, but also reduce the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). The clinical effect of the antagonist is better, and the long-term follow-up safety is good. Adding GnRHa to the artificial cycle can improve pregnancy outcomes.

Keywords

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, *In Vitro* Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET), Freezing Period, Luteal Support

Copyright © 2022 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. 引言

目前在控制性超促排卵(Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH)中普遍存在黄体功能不全(Luteal Phase Defect, LPD)。育龄期女性在自然月经周期中, LPD 约为 3%~10%, 但在 COH 过程中, LPD 的发生率为 100% [1]。LPD 导致黄体期缩短, 引起胚胎种植率下降, 流产率升高, 造成 ART 的失败。对先兆流产的患者, 补充外源性黄体可降低流产率, 起到对妊娠的保护作用[2]。因此, 为了提高胚胎种植率、持续妊娠率, 降低自然流产率, 行外源性的黄体支持必不可少。常规黄体支持的药物除了常见的雌孕激素和 HCG 外, 2015 年专家共识中提到[3], 促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist, GnRHa)作为新增黄体支持的药物, 肯定其疗效, 该药物通过增强黄体功能, 明显提高胚胎种植率, 从而改善妊娠结局。近年来, GnRHa 在黄体支持中的积极作用越来越受到重视, 已成为国内外的讨论热点。

2. 黄体支持的最佳时间

临床指南中推荐[4]在取卵后当日至取卵后 3 d 内即可开始黄体支持, 多数中心黄体支持持续时间为妊娠 10~12 周, 然而一项纳入 6 个高质量随机对照试验, 共 1201 例患者的 Meta 分析[5]表明 IVF (*In Vitro* Fertilization, IVF)/ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI)治疗后妊娠的妇女在尿妊娠实验阳性后常规使用孕激素支持黄体可能是没有必要, 早日停用黄体支持者与持续使用者的临床妊娠率、流产率均无明显差异。

目前总体认为黄体支持开始的时间常于取卵后到胚胎移植日, 虽大多数证据均指出在妊娠确认后即可停止黄体支持, 但较多临床医生对于黄体支持持续的时间仍谨慎维持至妊娠 10~12 周, 然有逐渐缩短的趋势[6]。

3. 黄体支持的药物选择及特点

3.1. 孕激素

孕激素是目前的常用药物, 孕激素不仅能调节子宫内膜周期性的变化, 改善内膜容受性, 对于妊娠

的建立和维持也发挥着至关重要的作用。研究[7]表明使用不同剂量的孕激素进行黄体支持，低剂量可达到与高剂量相似的妊娠结局，因此近年来有逐渐缩短的趋势。

3.2. 雌激素

国外有研究[8]显示，在孕激素的基础上加用雌激素进行黄体支持不增加种植率及临床妊娠率，反而生化妊娠率升高，补充雌激素进行黄体支持不能改善 IVF 妊娠率。因此雌激素不作为黄体支持的常规用药。

3.3. HCG

HCG 半衰期较长，不论是与黄体酮合用还是单独使用，都增加 OHSS 的风险。有数据[9]表明，HCG 发生流产风险和多胎妊娠两者相近，此外还干扰血 HCG 的浓度，无法判断是否妊娠。由此，HCG 不推荐作为 ART 促排卵周期中黄体支持的常规用药。

3.4. GnRHa

国内一项 meta 分析[10]包括 11 项研究，3406 例患者，共 3280 个周期，发现黄体期添加 GnRHa 增加出生率、多胎率。而且此 meta 分析中既有拮抗剂又有激动剂方案，都显示黄体期添加 GnRHa 有助于妊娠，且拮抗剂方案中效果更优。但现今 GnRHa 进行黄体支持发生机制仍不清楚。

4. GnRHa 进行黄体支持发生机制

现阶段认为 GnRHa 用于黄体支持的可能机制为以下几个方面：① GnRHa 刺激垂体，雌孕激素分泌增多，接近于自然周期，更有利于妊娠的发生和维持。另外，GnRHa 可能通过直接作用于黄体而产生雌孕激素。② 研究[11]发现人类胚胎及子宫内膜基质细胞同样存在 GnRH 受体 mRNA，黄体中期给予 GnRHa 可促进着床早期的胚胎分泌 HCG，有益于早期胎发育。③ 黄体生成激素(LH)的释放可增加子宫内膜细胞血管生长因子及与胚胎种植相关的细胞因子(如 TIMP-1、TIMP-3、MMPs 等)的表达，促进胚胎的着床及发育[12]。④ GnRHa 可明显减低 NK 细胞的毒性，提高免疫功能，具有更有利于胚胎移植的环境[13]。

5. 黄体期添加 GnRHa 在临床中的应用效果

5.1. GnRH 拮抗剂添加 GnRHa 的对妊娠结局影响

1) **GnRHa (布舍瑞林)独立作为黄体支持药物**：Pirard 等[14]发现在拮抗剂方案，单用鼻内吸入布舍瑞林作为黄体支持方案与阴道使用孕酮相比显示，LH 水平显著增加，且使用 GnRHa (布舍瑞林)可能有效触发卵泡成熟并提供黄体期支持。

2) **单次添加 0.1 mg GnRHa (曲普瑞林)**：Oliveira 等[15]发现黄体期于取卵后第 5/6 天添加单次 0.1 mg GnRHa 后，着床率、临床妊娠率及持续妊娠率均显著升高。国内研究[16]显示，行 IVF/ICSI 患者，在常规黄体支持的基础上，取卵后第 6 天加用 1 次 0.1 mg GnRHa (曲普瑞林)也显著提高临床妊娠率及胚胎种植率。其发生机制可能是 GnRH 拮抗剂虽抑制 LH 释放，但其半衰期不长作用时间短，且取卵后 6 d 为体内黄体的最低期，加用 GnRHa 可再次刺激垂体 LH 的分泌，及时挽救了内源性黄体，有助于胚胎种植。然也有与此结论不符，分析其可能原因：虽抑制作用可快速消除，但黄体期单次注射 0.1 mg GnRHa 刺激黄体所产生的孕酮不够支持黄体。因此有学者开始探究拮抗剂方案在黄体期使用不同剂量的 GnRHa 是否会改善妊娠结局。Isik 等[17]前瞻性研究发现行 ICSI 164 名患者，取卵后 6 d 单次皮下注射 0.5 mg GnRHa (亮丙瑞林)，结果显示添加 GnRHa 可提高植入率、临床妊娠率和活产率，但也提高多胎妊娠率。

5.2. GnRH 长方案黄体期添加 GnRHa 的临床效果

1) **添加 1 次 0.1 mg GnRHa (曲普瑞林)**: 国内研究[18]显示于取卵后 6 d 皮下注射 0.1 mg GnRHa (曲普瑞林), 明显提高种植及妊娠率, 这与国外的大多数研究一致。Ata 等[19]行 ICSI 570 例患者, 取卵后 6 d 皮下注射 0.1 mg GnRHa (曲普瑞林), 发现并没有显著提高临床妊娠率。可能的原因: ① 在长方案中, 自末次注射(扳机日)到取卵后第 6 d 虽已停用降调 8 天, GnRH 受抑制的作用还没有削减, 且单次单剂量效果有限, 产生的黄体支持作用可能未必起效。② 降调节对垂体抑制较深, 移植后黄体支持所需的雌孕激素维持时间可能更长, 具体的持续作用尚需进一步的临床试验。

2) **添加 3 次 0.1 mg GnRHa (曲普瑞林)**: Qublan 等[20]行 IVF 或 ICSI 患者, 取卵日, 取卵后 3、6 天皮下注射 1 次 0.1 mg GnRHa, 研究显示移植着床率、临床妊娠率、活产率也显著升高。2021 年国内前瞻性研究[21]首次进行 IVF 的患者, 在黄体支持基础上于取卵后的第 2、5 和 8 天皮下注射 1 次 0.1 mg GnRHa, 发现多剂量 GnRHa 组患者妊娠率、临床妊娠率和活产率均明显升高。原因可能为 GnRHa 的作用时间可持续 24~36 h, 多剂量间断应用既能平稳有效地发挥其黄体支持作用, 又兼顾了安全性。

3) **添加多次不同剂量 GnRHa**: Fujii 等[22]前瞻性随机对照研究中行 ICSI 161 例患者, 自取卵日起至取卵日后第 14 天分别经鼻吸入 0.6 mg GnRHa (亮丙瑞林), 显示着床率和活产率明显升高。Aboulghar 等[23]行 ICSI 患者, 自取卵日起至生化妊娠检测日分别皮下注射 0.1 mg GnRHa (曲普瑞林), 发现不会增加继续妊娠率和临床妊娠率。国外有 RCT [24]显示选择 ICSI 患者, 分别移植日后 3 天皮下注射 1 次 1 mg GnRHa (亮丙瑞林 100 例)与移植日后 3、6 天各注射 1 次(100 例)比较, 发现添加 1 次与 2 次妊娠结局无差异, 且与未添加组相较, 多胎率明显升高。因此可推测认为单次与多次添加 GnRHa 无差异, 反而增加多胎率。各项研究的得出结论不一, 但其研究报道少, 周期数少, 缺乏强有力临床实验数据反复验证, 因而对 GnRHa 用于黄体支持用法剂量存在争议。

6. GnRHa 对内膜偏薄人群的影响

Tesarik 等[25]报道, 行供卵-ICSI 且取卵日子宫内膜厚度 < 7 mm 的患者于取卵后第 6 天使用 0.1 mg GnRHa 后, 种植率显著提高。与 Qublan [20]等使用长方案 ICSI 患者, 同样选择子宫内膜偏薄的患者于取卵 6 天添加相同剂量的 GnRHa 的研究结论一致。由此推测 GnRHa 可能直接作用于子宫内膜, 对内膜薄患者可改善妊娠结局。

7. GnRHa 在 FET 的临床效果

近年来, GnRHa 也被逐渐应用于解冻周期。在解冻周期中, 因垂体功能未被抑制, 添加 GnRHa 可以促进 LH 分泌, 从而促进胚胎着床。人工周期并没有黄体存在, 因此自然周期移植的患者可能更加适合被选择为适用人群。

Robab 等[26]在人工周期 FET 方案中于移植后第 3 日使用 0.1 mg GnRHa (曲普瑞林)临床妊娠率和持续妊娠率无显著差异。2016 年国内回顾性研究[27]显示分别于自然周期排卵后 6 d, 人工周期加用黄体酮第 6 天添加单次 0.1 mg GnRHa 可明显提高妊娠率, 而人工周期无此效果。现今相关研究报道较少, 还需大量的临床研究数据来证实。

8. 黄体期使用 GnRHa 的安全性

GnRHa 的黄体支持作用可能有利于妊娠发生, 但胚胎移植以后使 GnRHa 是否对母儿有不良影响, 增加胎儿畸形的发生。理论上 GnRHa 半衰期较短, 当皮下注射 0.1 mg GnRHa 后, 其生物有效性大约持续 24 h, 可及时排泄。用药后发生妊娠, 此时的胚胎则不受 GnRHa 影响。

在拮抗剂方案鲜胚中的安全性: Fusi [28]等使用 GnRHa 扳机并在胚胎移植后开始隔日添加 0.1 mg GnRHa, OHSS 的发生率明显降低, 且妊娠结局不受影响。李洁[29]等研究显示, 在移植后 d0、d2 分别添加 GnRHa 各 0.1 mg, 结果提示两组的自然流产率无差异, 且出生的婴儿中无畸形儿, 表明 GnRHa 应用于拮抗剂方案的黄体期是相对安全的。国内前瞻性研究[21]在黄体支持基础上持续间断皮下注射 GnRHa, 发现添加多剂量 GnRHa 长期随访安全性良好。

在长方案鲜胚中的安全性: 周卫琴等[30]回顾性研究表明, 添加 GnRHa 组随着胚胎种植率的增加, 相应增加了双胎妊娠中的早产率、低出生体重儿率, 此结果可能因数据匹配不完善, 随访时间不够等因素, 只能推测在控制移植胚胎数、减少双胎发生的基础上添加 GnRHa 是相对安全和有效。ZHOU 等[31]研究显示: 在常规黄体支持基础上给予单剂量 GnRHa 并不会增加妊娠、分娩或产后并发症的发生率。

在赠卵周期中的安全性: 国外前瞻性对照研究中[25]显示, 于 ICSI 后的第 6 日注射单剂量的 0.1 mg GnRHa, 并未增加流产率。

目前多项研究数据表明, 在孕早期使用 GnRHa 并不会增加母体并发症及胎儿畸形率, 认为在黄体期或孕早期使用 GnRHa 是相对安全的, 但仍应对子代的发育安全性行长期随访, 且如今纳入研究的周期数不够, 需要大样本多中心随访数据及流行病学资料来重复验证。

9. 结语

现阶段关于 GnRHa 黄体支持用法用量及适应症尚无统一标准和强有力证据。拮抗剂方案黄体期添加 GnRHa 可以改善新鲜移植周期的妊娠结局, 且不会增加 OHSS 发生的风险, 还可以独立使用 GnRHa 进行黄体支持。2021 年《孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南》中明确指出 GnRHa 不适用长效长方案等垂体功能受抑制的患者。长方案及拮抗剂方案都可以在黄体期单次或多次使用 GnRHa, 既能解救雌孕激素导致不良妊娠, 同时降低发生卵巢过度刺激综合征(OHSS)的风险, 拮抗剂方案临床效果要优于长方案[15]。

对于有 OHSS 的患者, 可以选择 GnRHa 扳机联合黄体期应用 GnRHa, 既加强黄体支持, 也降低 OHSS 的发生率。另外对于内膜偏薄、反复 IVF/ICSI-ET 失败的患者, 以及赠卵和解冻周期中均可将于黄体期添加 GnRHa 作为黄体支持新型选择。因 GnRHa 会增加多胎妊娠率, 认为应与单胚胎移植结合用于临床, 这样既能提高种植率, 又能降低患者的多胎率。总之, GnRHa 用于黄体支持的效果仍存在争议, 需要更多高质量的多中心 RCT 及临床数据作为最有力的论证依据, 尽快找到 GnRHa 的最佳使用剂量、添加时机、用药次数等并明确其黄体支持的作用机制和对母体及胎儿发育长期安全性的问题。

参考文献

- [1] Fatemi, H.M. (2009) The Luteal Phase after 3 Decades of IVF: What Do We Know? *Reproductive BioMedicine Online*, **19**, 1-13. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61065-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61065-6)
- [2] Wang, X.X., Luo, Q. and Bai, W.P. (2019) Efficacy of Progesterone on Threatened Miscarriage: Difference in Drug Types. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **45**, 794-802. <https://doi.org/10.1111/jog.13909>
- [3] 孙赞, 刘平, 叶虹, 伍琼芳, 刘欣燕, 杨慧霞, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 1-8.
- [4] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(2): 95-105.
- [5] 刘西茹, 于德龙, 慕华桥, 石琪, 漆洪波. IVF/ICSI 术后孕激素黄体支持最佳终止时间的 Meta 分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(3): 185-190.
- [6] Vaisbuch, E., Leong, M. and Shoham, Z. (2012) Progesterone Support in IVF: Is Evidence-Based Medicine Translated to Clinical Practice? A Worldwide Web-Based Survey. *Reproductive Biomedicine Online*, **25**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.04.005>
- [7] 周文青. 不同黄体支持方案对冻融胚胎移植妊娠结局的影响[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021.

- <https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2021.001998>
- [8] Engmann, L., Di Luigi, A., Schmidt, D., Benadiva, C., Maier, D. and Nulsen, J. (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>
- [9] van der Linden, M., Buckingham, K., Farquhar, C., Kremer, J.A.M. and Metwally, M. (2015) Luteal Phase Support for Assisted Reproduction Cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 7, Article No. CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>
- [10] 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(临床研究) [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(11): 850-858.
- [11] Casan, E.M., Raga, F. and Polan, M.L. (1999) GnRH mRNA and Protein Expression in Human Preimplantation Embryos. *Molecular Human Reproduction*, **5**, 234-239. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.3.234>
- [12] Raga, F., Casan, E.M., Kruessel, J.S., et al. (1999) Independent Regulation of Matrix Metalloproteinase-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1(TIMP-1), and TIMP-3 in Human Endometrial Stromal Cells by Gonadotropin—Releasing Hormone: Implications in Early Human Implantation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **84**, 636-642. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5464>
- [13] Tesarik, J., Hazout, A., Mendoza-Tesarik, R., et al. (2006) Beneficial Effect of Luteal-Phase GnRH Agonist Administration on Embryo Implantation after ICSI in Both GnRH Agonist- and Antagonist-Treated Ovarian Stimulation Cycles. *Human Reproduction*, **21**, 2572-2579. <https://doi.org/10.1093/humrep/del173>
- [14] Pirard, C. and Donnez, J. (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>
- [15] Oliveira, J.B., Baruffi, R., Petersen, C.G., et al. (2010) Administration of Single-Dose GnRH Agonist in the Luteal phase in ICSI Cycles: A Meta-Analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **8**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-107>
- [16] 马晓玲, 杜文静, 蔡文元, 张学红. 拮抗剂方案添加 GnRH- α 黄体支持治疗后妊娠结局研究[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(4): 260-264. <https://doi.org/10.13283/j.cnki.xdfkjz.2019.04.005>
- [17] Isik, A.Z., Caglar, G.S., Sozen, E., Akarsu, C., Tuncay, G., Ozbicer, T., 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>
- [18] 周卫琴, 夏飞, 何琦, 庄燕燕, 茅彩萍, 华月琴, 等. GnRH-a 在辅助生殖技术黄体支持中的应用初探[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(10): 788-790. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-6946.2013.10.025>
- [19] Ata, B., Yakin, K., Balaban, B. and Urman, B. (2008) GnRH Agonist Protocol Administration in the Luteal Phase in ICSI-ET Cycles stimulated with the Long GnRH Agonist Protocol: A Randomized, Controlled Double Blind Study. *Human Reproduction*, **23**, 668-673. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem421>
- [20] Qublan, H., Amarin, Z., Al-Qudah, M., et al. (2008) Luteal Phase Support with GnRH-a Improves Implantation and Pregnancy Rates in IVF Cycles with Endometrium of ≤ 7 mm on Day of Egg Retrieval. *Human Fertility*, **11**, 43-47. <https://doi.org/10.1080/14647270701704768>
- [21] 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>
- [22] Fujii, S., Sato, S., Fukui, A., Kimura, H., Kasai, G., Saito, Y., et al. (2001) Continuous Administration of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist during the Luteal Phase in IVF. *Human Reproduction*, **16**, 1671-1675. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.8.1671>
- [23] Aboulghar, M.A., Marie, H., Amin, Y.M., Aboulghar, M.M., Nasr, A., Serour, G.I., 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>
- [24] Yildiz, G.A., Şükür, Y.E., Ateş, C. and Aytaç, R. (2014) The Addition of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist to Routine Luteal Phase Support in Intracytoplasmic Sperm Injection and Embryo Transfer Cycles: A Randomized Clinical Trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **182**, 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.026>
- [25] 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>
- [26] Robab, D. and Maryam, F.M. (2015) Effects of Single Dose GnRH Agonist as Luteal Support on Pregnancy Outcome in Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles: An RCT. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, **13**, 483-488.
- [27] 李婷婷, 王艳芳, 方丛. 短效促性腺激素释放激素激动剂在冷冻周期移植中的应用价值[J]. 中山大学学报(医学

科学版), 2016, 37(1): 120-124.

- [28] Fusi, F.M., Arnoldi, M., Bosisio, C., Lombardo, G., Ferrario, M., Zanga, L., *et al.* (2015) Ovulation Induction and Luteal Support with GnRH Agonist in Patients at High Risk for Hyperstimulation Syndrome. *Gynecological Endocrinology*, **31**, 693-697. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1025379>
- [29] 李洁, 杨丽娟, 李琳, 胥杜娟, 马玲. 拮抗剂方案的黄体期添加 GnRH-a 在 IVF 新鲜周期中的应用[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(1): 1-5.
- [30] 周卫琴, 潘艳平, 庄燕燕, 夏飞, 茅彩萍. 添加 GnRH-a 黄体支持的辅助生殖技术治疗后妊娠结局及子代随访结局分析[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 31-35.
- [31] Zhou, W.Q., Zhuang, Y.Y., Pan, Y.P. and Xia, F. (2017) Effects and Safety of GnRH-a as a Luteal Support in Women Undertaking Assisted Reproductive Technology Procedures: Follow-Up Results for Pregnancy, Delivery, and Neonates. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **295**, 1269-1275. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4353-5>