

卵泡期长效长方案扳机日孕酮水平对胚胎质量及妊娠结局的影响

王亚飞 洪名云

【摘要】目的 探讨卵泡期长效长方案中扳机日血清孕酮水平对胚胎质量、妊娠结局的影响,探索导致扳机日血清孕酮水平升高的影响因素。**方法** 对安徽医科大学附属妇幼保健院生殖医学中心511例行卵泡期长效长方案降调节促排卵方案助孕周期资料进行回顾性分析,以扳机日血清孕酮1.5 ng/mL为界值分为A组(孕酮 $\geq$ 1.5 ng/mL)与B组(孕酮 $<$ 1.5 ng/mL),比较A、B组获卵数及胚胎质量的差异;再将511例周期资料中所有新鲜胚胎移植周期根据孕酮水平分为A1组(孕酮 $\geq$ 1.5 ng/mL)与B1组(孕酮 $<$ 1.5 ng/mL),比较两组妊娠结局差异;使用二元logistic回归分析探讨影响扳机日血清孕酮升高的相关因素,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析危险因素的预测价值。**结果** A、B组间正常受精率、优质胚胎率差异无统计学意义($P>0.05$);A组的获卵数(14.11 ± 5.47)枚、成熟卵子数(11.77 ± 4.79)枚、正常卵子受精数(9.35 ± 4.70 个)高于B组获卵数(9.46 ± 4.31)枚、成熟卵子数(7.81 ± 3.94)枚、正常卵子受精数(6.28 ± 3.44 个),差异有统计学意义($P<0.05$)。A1组胚胎着床率(21.21%)、临床妊娠率(31.25%)均低于B1组胚胎着床率(42.00%)、临床妊娠率(57.89%),差异有统计学意义($P<0.05$)。身体质量指数($OR=0.873$, 95% CI:0.808~0.942)和获卵数($OR=1.226$, 95% CI:1.169~1.286)均是扳机日血清孕酮升高的影响因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,身体质量指数可用于诊断扳机日血清孕酮水平升高,其曲线下面积为0.606(95% CI:0.557~0.656),约登指数最大值所对应的身体质量指数值为21.38 kg/m²,该值的敏感度为58.9%,特异度为58.5%。**结论** 扳机日血清孕酮升高会降低着床率及临床妊娠率,但不影响胚胎质量。身体质量指数和获卵数是扳机日血清孕酮水平升高的影响因素。

【关键词】 卵泡期长效长方案;体外受精-胚胎移植;孕酮;妊娠结局

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.05.010

Effect of progesterone level on day of hCG administration on embryo quality and pregnancy outcomes of cycles with long-acting GnRH agonist protocol in follicular phase

WANG Yafei, HONG Mingyun

Center of Reproductive Medicine, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230000, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of serum progesterone(P) level on trigger day on embryo quality and pregnancy outcomes of cycles with long-acting GnRH agonist protocol in follicular phase, and to investigate the factors causing progesterone elevation on trigger day. **Methods** A total of 511 cycles in Reproductive Medicine Center, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Anhui Medical University with long-acting GnRH agonist protocol in follicular phase were analyzed. All cycles were divided into group A (progesterone $\geq$ 1.5 ng/mL) and group B (progesterone $<$ 1.5 ng/mL). The number of oocytes retrieved and the quality of embryos between groups A and B were compared. All fresh embryo transfer cycles in 511 cycles were divided into group A1 (progesterone $\geq$ 1.5 ng/mL) and group B1 (progesterone $<$ 1.5 ng/mL). The pregnancy outcomes between groups A1 and B1 were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors in elevated serum progesterone levels on trigger day. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the predictive value of risk factors. **Results** There was no significant difference in fertilization rate, high-quality embryo rate between groups A and B($P>0.05$). The number of oocytes retrieved(14.11 ± 5.47), mature eggs(11.77 ± 4.79) and normal fertilized eggs(9.35 ± 4.70) in group A was higher than the number of oocytes retrieved(9.46 ± 4.31), mature eggs(7.81 ± 3.94) and normal fertilized eggs(6.28 ± 3.44) in group B($P<0.05$). The embryo implantation rate(21.21%), clinical pregnancy rate(31.25%) in group A1 was higher than the embryo implantation rate(42.00%), clinical pregnancy rate(57.89%) in group B1, and the difference was statistically significant($P<0.05$). The number of oocytes retrieved($OR=1.226$, 95% CI:1.169~1.286) and body mass index(BMI)($OR=0.873$, 95% CI:0.808~0.942) were the influencing factors for the rise of progesterone level on trigger day. ROC showed that BMI could be used to diagnose elevated serum progesterone levels on trigger days. The area under the curve was 0.606, 95% CI: 0.557~0.656, the BMI value corresponding to the maximum value of Youden index was 21.38 kg/m², the sensitivity of this value was 58.9%, and the specificity was 58.5%. **Conclusions** Progesterone elevation on trigger day has no influence on embryo quality, but high progesterone level reduces embryo implantation rate and

基金项目: 合肥市医学重点专科建设计划资助项目[合卫科教(2019)160号],安徽省重点研究与开发计划项目(项目编号:1704a0802171)

作者单位: 230001 安徽合肥 安徽医科大学附属妇幼保健院生殖医学中心

通信作者: 洪名云, 2006mingyun@sina.com

clinical pregnancy rate. BMI and oocytes retrieved are influencing factors for elevated progesterone levels on the trigger day.

[Key words] Long-acting GnRH agonist protocol in follicular phase; *In vitro* fertilization and embryo transfer; Progesterone; Pregnancy outcome

长期以来控制性超促排卵过程中扳机日血清孕酮水平的升高一直困扰着临床医师,扳机日血清孕酮水平对胚胎质量及妊娠结局的影响也一直是近年来研究的热点。目前,关于扳机日血清孕酮在什么水平会对胚胎质量及妊娠结局产生影响以及究竟有何影响尚无定论,临床往往以 1.5 ng/mL 作为扳机日血清孕酮的界值来决定是否进行新鲜胚胎移植^[1]。本研究通过回顾性研究,探讨扳机日血清孕酮水平对胚胎质量的影响,比较不同扳机日血清孕酮水平新鲜胚胎移植后妊娠结局的差异,并探索扳机日血清孕酮水平升高的相关因素,以期临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年1月至2020年12月在安徽医科大学附属妇幼保健院接受卵泡期长效方案助孕的511例对象的周期资料。纳入标准:

①年龄 ≤ 38 岁;②促排卵方案为卵泡期长效方案。③受精方式包括体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)或单精子卵胞浆内显微注射术(*intra cytoplasmic sperm injection*, ICSI)。排除标准:①口服避孕药控制周期者;②合并子宫畸形者;③夫妇任何一方染色体核型异常;④子宫内膜形态、功能异常等;⑤自身免疫性疾病。

1.2 方法

1.2.1 控制性超促排卵方案 入选对象均采用卵泡期长效方案,于月经第3天注射促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a;法国益普生的达菲林,或日本武田的抑那通) 3.75 mg 进行降调节,35天后检查血卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2),并行经阴道超声测量子宫内膜厚度及双侧卵巢窦卵泡大小并计数。当满足 $\text{FSH} \leq 5\text{ U/L}$ 、 $\text{LH} \leq 5\text{ U/L}$ 且 $\text{E2} \leq 50\text{ ng/mL}$,子宫内膜厚度 $< 5\text{ mm}$,双侧卵巢内仅为窦卵泡,大小为 5 mm 左右且生长均匀时开始注射促性腺激素(gonadotropin, Gn;默克雪兰诺的果纳芬,或丽珠制药的丽申宝)启动促排卵。当主导卵泡的平均直径1个 $> 19\text{ mm}$,或2个 $> 18\text{ mm}$,或3个 $> 17\text{ mm}$ 的当天21:00~21:30肌肉注射人绒毛促性腺激素(human chorionic gonadotropin,

HCG;珠海丽珠制药) $6\ 000 \sim 10\ 000\text{ U}$ 扳机,36小时后在超声引导下经阴道穿刺取卵,然后常规进行IVF/ICSI。在实验室培养3~5 d后,行胚胎移植或全胚冷冻后复苏胚胎移植。胚胎移植后第12~14天抽血检查 $\beta\text{-HCG}$ 水平,移植后第28~30天行阴道超声检查,宫腔内存在孕囊即着床,可见心管搏动即为临床妊娠。

1.2.2 分组 根据扳机日血清孕酮水平将对象分为两组,A组扳机日血清孕酮 $\geq 1.5\text{ ng/mL}$,共207个周期;B组扳机日血清孕酮水平 $< 1.5\text{ ng/mL}$,共304个周期,比较获卵数、成熟卵母细胞数、正常受精数、正常受精率、优胚率差异。再将所有新鲜胚胎移植周期筛选出,根据扳机日血清孕酮分为两组,A1组扳机日血清孕酮 $\geq 1.5\text{ ng/mL}$,共16个周期,B1组扳机日血清孕酮水平 $< 1.5\text{ ng/mL}$,共304个周期,比较胚胎着床率、临床妊娠率、流产率差异。

1.3 观察指标 胚胎评估:卵裂期胚胎采用peter评分系统^[2],I级及II级称为优质胚胎。囊胚期胚胎采用Gardner评分系统^[3],细胞数为6~10,囊胚评分 ≥ 3 BB均视为优质囊胚。

正常受精:加精16~20 h后观察卵子有2个原核;正常受精率=正常受精数/成熟卵子数 $\times 100\%$;优胚率=优质胚胎数/正常受精数 $\times 100\%$;临床妊娠率=临床妊娠数/移植周期数 $\times 100\%$;胚胎着床率=总孕囊数/移植胚胎总数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0进行统计分析,正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用多因素logistic回归分析探索与扳机日血清孕酮升高相关的影响因素,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析相关影响因素的截断值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A组和B组对象基础特征比较 A、B组对象年龄、不孕年限、基础FSH、基础LH、Gn启动剂量、Gn时间、Gn总剂量、扳机日内膜厚度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。B组身体质量指数高于A组($P < 0.05$)。见表1。

表 1 两组对象基本特征及促排卵用药情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	周期	IVF	ICSI	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m ²)	基础FSH (U/L)	基础LH (U/L)	Gn启动 剂量(U)	Gn天数 (d)	Gn总剂 量(U)	hCG日内膜 厚度(mm)
A组	207	163	44	29.32±3.70	3.27±2.39	21.26±2.64	6.92±1.67	5.55±2.70	197.83±69.99	10.43±2.12	2 417.90±733.48	11.78±2.76
B组	304	243	61	29.86±3.51	3.33±2.00	22.28±2.82	7.06±1.54	5.16±2.91	204.52±68.56	10.19±1.88	2 393.51±659.34	11.64±2.50
t值				-1.656	-0.282	-4.122	-0.980	1.532	-1.075	1.321	0.392	0.616
p值				0.098	0.778	<0.001	0.328	0.126	0.283	0.187	0.695	0.538

注:BMI为身体质量指数,FSH为卵泡刺激素,LH为黄体生成素,Gn为促性腺激素,hCG为人绒毛膜促性腺激素。

2.2 A组和B组实验室指标比较 A、B组正常受精数、成熟卵母细胞数、正常受精卵数均高于B组,差异率、优胚率差异均无统计学意义($P>0.05$),A组获卵有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 2 两组对象实验室指标比较

组别	周期	ICSI占比(%)	获卵(个)	成熟卵母细胞(个)	正常受精数(个)	正常受精率(%)	优胚率(%)
A组	207	21.26(44/207)	14.11±5.47	11.77±4.79	9.35±4.70	79.47(1 936/2 436)	34.35(665/1 936)
B组	304	20.07(61/304)	9.46±4.31	7.81±3.94	6.28±3.44	80.96(1 909/2 358)	34.63(661/1 909)
t/χ ² 值		0.107	10.238	10.127	8.352	1.662	0.032
p值		0.744	<0.001	<0.001	<0.001	0.197	0.857

注:ICSI为单精子卵胞浆内显微注射术。

2.3 A1组和B1组对象基础特征比较 A1、B1组对Gn启动剂量、Gn时间、Gn总剂量、扳机日内膜厚度差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表 3 新鲜胚胎移植两组对象基本特征及促排卵用药情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	周期	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m ²)	基础FSH(U/L)	基础LH(U/L)	Gn启动剂量(U)	Gn天数(天)	Gn总剂量(U)	hCG日内膜厚度(mm)
A1组	16	29.19±3.39	2.80±1.42	21.06±2.38	8.06±2.21	5.12±2.33	196.88±111.38	11.63±2.83	2 820.63±966.04	11.52±0.96
B组	304	29.86±3.51	3.33±2.00	22.28±2.82	7.06±1.54	5.16±2.91	204.52±68.56	10.19±1.88	2 393.51±659.34	11.64±2.50
t值		-0.747	-1.011	-1.690	1.791	-0.053	-0.419	2.003	1.747	-0.187
P值		0.456	0.313	0.092	0.092	0.958	0.676	0.063	0.100	0.852

注:BMI为身体质量指数,FSH为卵泡刺激素,LH为黄体生成素,Gn为促性腺激素,hCG为人绒毛膜促性腺激素。

2.4 A1组和B1组妊娠结局比较 B1组胚胎着床率、临床妊娠率均高于A1组,差异有统计学意义($P<0.05$);A1组流产率远高于B1组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表 4 两组对象妊娠结局比较

组别	周期	胚胎着床率	临床妊娠率	流产率
A1组	16	21.21(7/33)	31.25(5/16)	40.00(2/5)
B1组	304	42.00(210/500)	57.89(176/304)	11.93(21/176)
χ ² 值		5.542	4.392	3.453
P值		0.019	0.036	0.063

2.5 扳机日血清孕酮升高的相关因素分析 以扳机日血清孕酮水平是否升高为因变量(不升高=0,升高=1),以年龄、不孕年限、身体质量指数、基础FSH、基础LH、Gn启动剂量、Gn时间、Gn总剂量、获卵数为自变量,自变量均为连续赋值变量,纳入单因素logistic回归分析。再将单因素logistic回归分析中 $P<0.200$ 的因素纳入多因素logistic回归分析中,结果显示身体质量指数、获卵数均是扳机日血清孕酮升高的影响因素($P<0.05$)。见表5、6。

表 5 扳机日血清孕酮水平升高的单因素 logistic 回归分析结果

因素	回归系数	标准误	Waldχ ² 值	P值	OR值	95%CI
年龄	-0.042	0.025	2.725	0.099	0.959	0.913~1.008
不孕年限	-0.012	0.042	0.085	0.770	0.988	0.910~1.072
身体质量指数	-0.138	0.035	15.998	<0.001	0.871	0.814~0.932
基础FSH	-0.055	0.056	0.960	0.327	0.946	0.847~1.057
基础LH	0.048	0.032	2.305	0.129	1.049	0.986~1.117
Gn启动剂量	-0.001	0.001	1.155	0.283	0.999	0.996~1.001
Gn时间	0.060	0.046	1.738	0.187	1.062	0.971~1.162
Gn总剂量	0.000	0.000	0.154	0.695	1.000	1.000~1.000
获卵数	0.203	0.023	76.997	<0.001	1.225	1.171~1.282

表 6 扳机日血清孕酮水平升高的多因素 logistic 回归分析结果

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.022	0.030	0.561	0.454	1.002	0.965 ~ 1.083
身体质量指数	-0.136	0.039	12.235	<0.001	0.873	0.808 ~ 0.942
基础 LH	0.001	0.036	0.001	0.979	1.001	0.933 ~ 1.074
Gn 时间	0.056	0.052	1.165	0.280	1.058	0.955 ~ 1.171
获卵数	0.204	0.024	71.004	<0.001	1.226	1.169 ~ 1.286

注:FSH 为卵泡刺激素,LH 为黄体生成素,Gn 为促性腺激素。

2.6 身体质量指数预测扳机日血清孕酮水平升高
ROC 曲线 将扳机日血清孕酮水平 ≥ 1.5 ng/mL 设为孕酮升高,以扳机日血清孕酮水平是否升高作为状态变量,身体质量指数作为检验变量做 ROC 曲线。ROC 曲线下面积为 0.606 (95% CI: 0.557 ~ 0.656)。以 ROC 曲线靠左上方约登指数的最大切点作为最佳截断值,身体质量指数的最佳截断值为 21.38 kg/m²,该值的敏感度为 58.9%,特异度为 58.5%。见图 1。

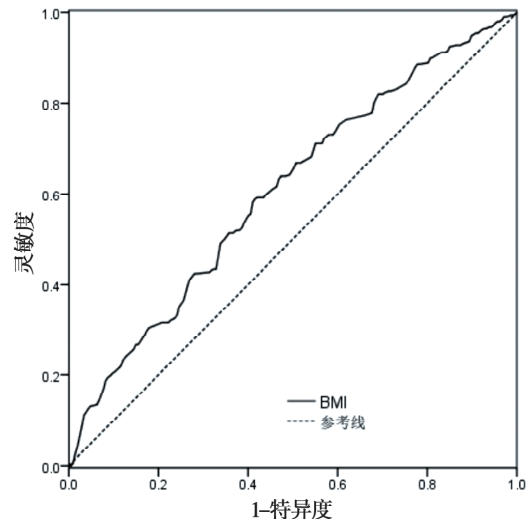


图 1 身体质量指数与扳机日血清孕酮水平升高的 ROC 曲线

3 讨论

尽管 GnRH-a 在超促排卵中已广泛应用,但卵泡后期依然有 5% ~ 30% 出现血清孕酮水平升高^[4]。寻找导致扳机日血清孕酮水平升高的因素,探索扳机日血清孕酮水平升高对胚胎质量和妊娠结局产生何种影响一直是辅助生殖领域研究的热点。

3.1 扳机日血清孕酮水平升高的影响因素 孕酮是女性体内的重要激素,生理状态下,在增殖期早期体内孕酮的主要来源是肾上腺皮质,分泌量较少。随着卵泡的不断生长,增殖期晚期,在逐渐升高的 LH 的刺激下,卵泡膜细胞内胆固醇经线粒体内细胞色素 P450 侧链裂解酶催化产生孕烯醇酮,在相关酶的作用下将一部分孕烯醇酮转化为孕酮,血液中孕酮水平不断上升,

此时卵巢分泌的孕酮开始占据主导地位^[5]。孕酮在妊娠前改善子宫内膜容受性以及对的妊娠支持中起着不可替代的作用^[6]。

有研究^[7]认为,在超促排卵过程中持续高剂量的外源性 FSH 刺激导致颗粒细胞中的 3 β -羟基类固醇脱氢酶和 17 β -羟基类固醇脱氢酶活性增加,但 17 α -羟化酶的表达不会增加。在 FSH 刺激下,3 β -羟基类固醇脱氢酶活性增加,将孕烯醇酮转化为孕酮,但由于 17 α -羟化酶的表达并未增加,孕酮不能在颗粒细胞中进一步转化为雄烯二酮,因此造成孕酮在体内堆积,引起促排卵过程中扳机日血清孕酮水平的升高。

本研究中多因素 logistic 回归分析显示,身体质量指数也是扳机日血清孕酮升高的影响因素;ROC 曲线显示,身体质量指数的曲线下面积为 0.606,95% CI: 0.557 ~ 0.656,约登指数最大值所对应的身体质量指数值为 21.38 kg/m²,该值的敏感度为 58.9%,特异度为 58.5%。当身体质量指数 > 21.38 kg/m²时,扳机日血清孕酮水平的升高风险会下降。一项回顾性队列研究^[8]发现,扳机日血清孕酮水平升高周期的特点是女性身体质量指数略有增加,年龄较低,基础 FSH 较低,基础孕酮较高,而且往往获得更多成熟卵母细胞。最近的一项前瞻性随机对照实验^[9]也发现,女性身体质量指数、扳机日血清 E2、FSH 及 Gn 刺激总天数均与扳机日血清孕酮水平的升高有关。但也有研究^[10]指出,女性身体质量指数并不会对扳机日血清孕酮水平产生影响。低身体质量指数反而会增加扳机日血清孕酮水平升高,可能是由于在启动超促排卵时,低身体质量指数促排卵周期的启动量往往是足量甚至超量启动,这就造成促排过程中募集到的卵泡数量更多,在卵泡期后期即便每个卵泡分泌少量孕酮也会造成扳机日血清孕酮水平的升高。

本研究还提示,获卵数会对扳机日血清孕酮水平产生影响,这与众多学者所得结果相同。Bosch 等^[11]在一项研究中指出促排卵周期中扳机日血清孕酮水平与卵母细胞的数量呈正相关,Kyrou 等^[12]的研究同样发现超促排卵过程中同步发育的卵泡较多会引起扳机

日血清孕酮水平的升高,此外该研究还指出卵巢刺激时间较长也会导致扳机日血清孕酮水平的升高。

3.2 扳机日血清孕酮水平升高对胚胎质量的影响

本研究提示,当扳机日血清孕酮水平以 1.5 ng/mL 为界值时,扳机日血清孕酮升高与否并不会对正常受精率及优胚率产生影响。刁俊荣等^[13]、殷慧群等^[14]、沈晓月等^[15]的研究结果同样如此。

早在1989年Feldberg等^[16]就得出扳机日血清孕酮水平升高组的正常受精率、卵裂率均显著降低。同样,Vanni等^[17]对986例采用拮抗剂方案促排卵助孕的周期资料进行双中心回顾性研究后发现,扳机日血清孕酮水平 $>1.49\text{ ng/mL}$ 时会对胚胎质量产生不利影响。随着研究的不断深入,发现不同促排卵方案中扳机日血清孕酮水平的升高可能会对胚胎质量产生不同影响。但吴惠华等^[18]的研究提示,扳机日血清孕酮水平升高都会对胚胎质量产生不利影响,这种影响与促排卵方案无关。还有研究^[19]认为,不论人群卵巢反应性如何,扳机日血清孕酮水平均会降低优质胚胎率,但是不同卵巢反应人群胚胎质量受到影响的界值并不相同,在卵巢正常反应人群中,扳机日血清孕酮水平超过 1.5 ng/mL 时优胚率就会明显下降,而在卵巢高反应人群中,扳机日血清孕酮水平超过 1.8 ng/mL 时才会对胚胎质量产生不利影响。此外,Racca 2018年的一项回顾性研究^[20]分析发现,扳机日血清孕酮水平的升高会造成卵裂期胚胎的利用率线性下降,而对于囊胚,扳机日血清孕酮水平 $\geq 1.50\text{ ng/mL}$ 时胚胎利用率才出现显著下降。

3.3 扳机日血清孕酮水平升高对妊娠结局的影响

扳机日血清孕酮水平的升高会对妊娠结局产生不利影响基本已形成共识^[21],但界值并不固定。因此依据不同界值研究对妊娠结局的影响,结果不尽相同。本研究以扳机日血清孕酮 1.5 ng/mL 作为界值对所有新鲜胚胎移植周期的研究对象进行分组,结果提示扳机日血清孕酮水平升高会降低新鲜胚胎移植周期的胚胎着床率和临床妊娠率,尽管两组流产率的差异不具有统计学意义,但是可以看出扳机日血清孕酮水平升高组的流产率远远高于孕酮水平未升高组。2018年一项1 022个周期的回顾性研究^[22]同时纳入采用激动剂方案和拮抗剂方案促排卵的研究对象,以 1.57 ng/mL 作为扳机日血清孕酮水平的界值,结果提示着床率并未受到影响,而临床妊娠率则出现降低,流产率明显增加,由此可知扳机日血清孕酮水平的升高并未对子宫内膜容受性造成影响,但是可能对胚胎的发育潜力有

不良影响。曾仪等^[23]将所有纳入研究的对象扳机日血清孕酮水平按照一定区间进行分组,结果发现低孕酮区间临床妊娠率及活产率均高于高孕酮区间。Shufaro等^[24]则发现,当扳机日血清孕酮水平大于研究对象第93百分位孕酮水平时才会出现对妊娠率的不利影响;并且发现如果晚卵泡期孕酮水平增加是由于卵泡生长及成熟中断产生孕酮堆积的结果,则对妊娠结局会有不利影响,但如果是过多卵泡同时被募集的结果,则不会对妊娠结局产生明显影响。

综上所述,扳机日血清孕酮水平升高对胚胎质量并无影响,但会降低胚胎着床率和临床妊娠率,因此,对于扳机日血清孕酮水平 $\geq 1.5\text{ ng/mL}$ 者,全胚冷冻可能仍是最好的策略。此外,在超促排卵时应严格控制启动剂量,控制卵泡发育个数,使获卵数与孕酮升高风险两者得到平衡,以便获得更高的收益。

参考文献

- [1] HILL M J, HEALY M W, RICHTER K S, et al. Defining thresholds for abnormal premature progesterone levels during ovarian stimulation for assisted reproduction technologies [J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(4): 671-679.
- [2] DAVIS O K, BRINDEN P R. A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction [M]. New York: Parthenon Publishing Group, 1999: 196.
- [3] GARDNER D K, LANE M, STEVENS J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(6): 1155-1158.
- [4] BOZDAG G, TURKYILMAZ E, YILDIZ S, et al. Progesterone elevation and preventive strategies to avoid implantation failure [J]. *Semin Reprod Med*, 2019, 37(5/6): 265-272.
- [5] GEYTER C D, GEYTER M D, HUBER P R, et al. Progesterone serum levels during the follicular phase of the menstrual cycle originate from the crosstalk between the ovaries and the adrenal cortex [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(4): 933-939.
- [6] HAAS J, SMITH R, ZILBERBERG E, et al. Endometrial compaction (decreased thickness) in response to progesterone results in optimal pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfers [J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(3): 503-509.
- [7] OKTEM O, AKIN N, BILDIK G, et al. FSH Stimulation promotes progesterone synthesis and output from human granulosa cells without luteinization [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(3): 643-652.
- [8] VENETIS C A, KOLIBIANAKIS E M, BOSDOU J K, et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day

- of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles[J]. *Hum Reprod*, 2015,30(3):684-691.
- [9] LAWRENZ B, COUGHLAN C, MELADO L, et al. Step-down of FSH - dosage during ovarian stimulation - basic lessons to be learnt from a randomized controlled trial[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12:346.
- [10] PARK J H, JEE B C, KIM S H. Factors influencing serum progesterone level on triggering day in stimulated in vitro fertilization cycles[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2015,42(2):67-71.
- [11] BOSCH E, LABARTA E, CRESPO J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for In vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2011, 66(1):27-28.
- [12] KYROU D, AL - AZEMI M, PAPANIKOLAOU E G, et al. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH - stimulated cycles[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162(2):165-168.
- [13] 刁俊荣, 张云山, 杜爱军, 等. HCG 日孕酮升高对妊娠结局的影响及其早期预测因素的探讨[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(1):33-37.
- [14] 殷慧群, 曹振毅, 姜宏. 拮抗剂方案中 hCG 日孕酮水平对胚胎质量及妊娠结局的影响[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(19):2667-2671.
- [15] 沈晓月, 山惠枝, 蒋玥, 等. 长效 GnRH - a 降调促排方案 HCG 次日孕酮水平对 IVF 临床结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(6):505-509.
- [16] FELDBERG D, GOLDMAN G A, ASHKENAZI J, et al. The impact of high progesterone levels in the follicular phase of in vitro fertilization (IVF) cycles: a comparative study [J]. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1989, 6(1):11-14.
- [17] VANNI V S, SOMIGLIANA E, RESCHINI M, et al. Top quality blastocyst formation rates in relation to progesterone levels on the day of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles[J]. *PloS One*, 2017, 12(5):e0176482.
- [18] 吴惠华, 孟庆霞, 邹琴燕, 等. 长方案及拮抗剂方案中 HCG 日孕酮水平对 IVF - ET 妊娠结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(1):24-28.
- [19] 曹颖, 刘娇, 张云山. 扳机日血清孕酮升高在不同卵巢反应人群中与优胚率的相关性分析[J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25(4):385-390.
- [20] RACCA A, SANTOS - RIBEIRO S, DE MUNCK N, et al. Impact of late - follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: is there a deleterious effect on embryo quality? [J]. *Hum Reprod*, 2018,33(5):860-868.
- [21] LIU L, HUANG J, LI T C, et al. The effect of elevated progesterone levels before oocyte retrieval in women undergoing ovarian stimulation for IVF treatment on the genomic profile of peri - implantation endometrium[J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 121(3):17-25.
- [22] LEPAGE J, SYLVIE G K, LUTON D, et al. Premature progesterone rise on day of hCG negatively correlated with live birth rate in IVF cycles: an analysis of 1,022 cycles[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019,48(1):51-54.
- [23] 曾仪, 代玮, 张轶乐, 等. 两种促性腺激素释放激素激动剂降调节方案晚卵泡期孕酮升高的临床结局分析[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(4):320-326.
- [24] SHUFARO Y, SAPIR O, ORON G, et al. Progesterone - to - follicle index is better correlated with in vitro fertilization cycle outcome than blood progesterone level[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3):669-674.

(2021-07-07 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)