

文章编号 1006-8147(2019)04-0385-06

论 著

# 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

曹颖<sup>1</sup>, 刘娇<sup>1</sup>, 张云山<sup>2</sup>

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市中心妇产科医院生殖医学中心, 天津 300100)

**摘要** 目的: 探讨在促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案的体外受精(IVF)周期中, 人绒毛膜促性腺激素(hCG)扳机日血清孕酮水平在不同卵巢反应人群中与优胚率的关系。方法: 回顾性分析纳入研究的5 097例患者, 并根据卵巢反应性分成卵巢正常反应组和卵巢高反应组。每组均采用单因素线性回归分析与优胚率有关的参数, 选择有统计学意义的因素进一步多因素线性回归分析, 计算各参数的相关系数及95%置信区间。将孕酮水平以固定间隔分组, 利用非参数检验比较组间优胚率的差异。结果: 年龄、体质质量指数(BMI)、不孕时间等与优胚率无关( $P>0.05$ ), 而促性腺激素(Gn)用量、扳机日血清孕酮值和受精率与优胚率相关( $P<0.01$ )。卵巢正常反应组和卵巢高反应组优胚率显著下降时的血清孕酮阈值浓度分别为1.5、1.8 ng/mL。结论: hCG扳机日孕酮升高对优胚率有不利影响, 且血清孕酮阈值与卵巢反应性有关。

**关键词** 血清孕酮; 长方案; 优胚率; 卵巢反应性

中图分类号 R711.6

文献标志码 A

## Correlation analysis between serum progesterone elevation and the rate of excellent embryos in different ovarian response populations

CAO Ying<sup>1</sup>, LIU Jiao<sup>1</sup>, ZHANG Yun-shan<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Reproductive Medicine Center, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 300100, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the association between progesterone levels on the day of human chorionic gonadotrophin(hCG) administration and the rate of excellent embryos in different ovarian responders in *in vitro* Fertilization(IVF)cycles with long gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) protocol. **Methods:** Retrospective analysis was performed on 5 097 patients enrolled in the study who were divided into normal ovarian response group and high ovarian response group based on ovarian response. In each group, univariate linear regression analysis was used to analyze the parameters related to excellent embryo rate, and statistically significant factors were selected for further multivariate linear regression analysis to calculate the correlation coefficient and 95% confidence interval for each parameter. The progesterone levels were grouped at regular intervals and the differences in the rate of excellent embryos between the groups were compared using the nonparametric test. **Results:** Age, body mass index (BMI), infertility time and so on were not related to the rate of excellent embryos ( $P>0.05$ ), while the amount of gonadotropin (Gn), serum progesterone value on the day of hCG administration and fertilization rate were correlated with the rate of excellent embryos ( $P<0.01$ ). The serum progesterone threshold concentrations for the intermediate ovarian responder group and the high ovarian responder group were significantly decreased from 1.5 ng/mL and 1.8 ng/mL, respectively. **Conclusion:** Increased progesterone levels on the day of hCG administration may have a negative effect on the rate of excellent embryos, and serum progesterone threshold concentration may be associated with ovarian responses.

**Key words** serum progesterone; long protocol; the rate of excellent embryos; ovarian response

在使用GnRH类似物之前, 控制性卵巢刺激(COS)的晚卵泡期经常出现早发性黄体生成素(LH)峰, 以致孕酮(P)过早升高, 这种现象称之为“过早黄素化”(premature luteinization, PL)<sup>[1]</sup>。随着GnRH-a和GnRH拮抗剂(GnRH-A)的应用, 其对垂体的抑制作用显著降低了PL的发生<sup>[2]</sup>。然而, 尽管在COS过程中使用GnRH类似物, 晚卵泡期孕酮仍然升高, 发生率为38%<sup>[3-4]</sup>。不同于PL, 血清孕酮提早升高

(premature progesterone rise, PPR)是指在IVF周期不存在LH升高的情况下, 孕酮在hCG扳机日升高<sup>[5]</sup>。COS过程中卵泡期PPR的发生机制及其对辅助生殖技术(ART)结局的影响是研究的热点问题<sup>[6-7]</sup>。

胚胎的成功植入需要容受性子宫内膜和同步发育的囊胚期胚胎<sup>[8]</sup>。当晚卵泡期血清孕酮升高时, 新鲜周期移植的胚胎种植率和妊娠率均显著降低<sup>[7,9]</sup>。这种现象的原因仍存在争议: 胚胎的发育潜能低下、子宫内膜的容受性下降<sup>[10]</sup>。许多研究报道了孕酮升高对新鲜周期子宫内膜环境有不利影响<sup>[11-14]</sup>。相反, 大

作者简介 曹颖(1993-), 男, 医师, 硕士在读, 研究方向: 生殖医学; 通信作者: 张云山, E-mail: tjzys@hotmail.com。

多数现有文献都没有提出孕酮升高对胚胎的质量和潜能有任何有害影响<sup>[5, 15-16]</sup>。于是,本研究试图通过大样本回顾性分析,研究孕酮升高对胚胎质量的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2012 年 1 月-2018 年 4 月在天津市中心妇产科医院接受 IVF-EF 治疗的不孕症患者。纳入标准:常规 GnRH-a 长方案,hCG 扳机日抽血检测血清孕酮值,取卵后第 3 天至少有一个 2PN 来源的胚胎。排除标准:年龄>40,胚胎植入前遗传学诊断(PGD),卵巢低反应(获卵数<4 个)<sup>[17]</sup>,因男方因素不孕而行 ICSI 的夫妇。根据获卵数是否超过 15 个分为卵巢高反应组和卵巢正常反应组。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 控制性卵巢刺激方案** 所有患者均在月经第 2~3 天抽查性激素及阴道 B 超数窦卵泡数(AFC),了解卵巢储备功能。于月经第 21 天行阴道 B 超,确认卵巢和子宫状态正常,随即开始降调节。通过注射 GnRH-a (达必佳,0.1 mg/支,辉凌制药,德国) 0.05 mg 每日 1 次抑制垂体功能,用药 10 d 后抽查血 LH、E<sub>2</sub> 及阴道 B 超。月经第 3~5 天,当患者达到降调节标准后,根据患者体质量指数(BMI)、卵巢储备等情况开始给予促性腺激素(Gn)150~300 U 促排。Gn 采用注射用重组人促卵泡激素(果纳芬,75 IU,默克,美国)和/或重组促卵泡素 $\beta$ 注射液(普丽康,100 IU,欧加农,荷兰)和/或注射用尿促卵泡素(丽申宝,75 IU,珠海丽珠,中国)。用药 5 天后,根据卵巢反应调整 Gn 用量。当两个优势卵泡达到平均直径 18 mm 时,给予 hCG 4 000~10 000 U(珠海丽珠)扳机以诱发排卵。在扳机后 34~36 h 经阴道超声引导下穿刺取卵。

**1.2.2 血清性激素水平测定** 收集月经第 2~3 天和扳机日的血液样本,采用法国 VIDAS 全自动荧光免疫分析仪测量血清 FSH、P 和 E<sub>2</sub> 水平。

**1.2.3 体外受精-胚胎培养** 在禁欲 3~5 d 后通过手淫将精液收集在无菌容器中,然后在 37℃环境中存放 30 min。液化后,根据世界卫生组织标准<sup>[18]</sup>分析样本的精子浓度、活力和形态,并采用单层密度梯度法或上游法处理精液。将卵母细胞在 G-IVF 培养基(Vitrolife)中温育并在取卵后 3~4 h 受精,受精方式取决于男方精液情况或既往受精情况选择 IVF 或 ICSI。受精后 16~18 h 观察受精情况,正常受精被定义为具有两个原核(2PN)的受精卵。然后,受精卵在 G1 培养基中连续培养。取卵后第 3 天移植不多于两个最优质胚胎,将剩余可移植的胚胎和全胚冻患者的胚胎冷冻保存,用于随后的 FET 周期。

**1.2.4 胚胎质量评分** 在第 3 天根据本中心胚胎评分标准<sup>[19-20]</sup>评估所有可移植胚胎的卵裂球数量、形状和细胞质碎片。卵裂球内无碎片,卵裂球大小均等,形状规则被评为 I 级胚胎。卵裂球内无碎片,卵裂球大小欠均等,形状欠规则或碎片<10%,卵裂球大小均等,形状规则被评为 I<sup>+</sup>级胚胎。将取卵后第 3 天 I 或 I<sup>+</sup>级、6 $\leq$ 卵裂球数 $\leq$ 10 的胚胎及致密融合的正常受精胚胎定义为优质胚胎。

**1.3 评价指标** 该研究的主要结果是每个受精卵(2PN)来源的优质胚胎率(%)。

**1.4 统计学分析** 所有数据分析均使用 SPSS 19.0 版(SPSS Inc., USA)进行。使用单因素和多因素线性回归分析来研究 IVF/ICSI 周期中与优质胚胎形成率相关的因素,并且计算 Beta(B)相关系数和 95% 置信区间(CI)。为避免假设 HCG 日孕酮水平与优胚率呈线性关联所造成的潜在偏倚,根据 hCG 扳机日血清孕酮水平将患者分成 $\leq 0.9$ ,0.9~1.2,1.2~1.5,1.5~1.8,1.8~2.1,2.1~2.4,>2.4 ng/mL 共 7 组,并利用非参数统计的 Kruskal-Wallis 检验分析组间优胚率是否存在差异。使用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)分析组间数据。所有的假设检验都是双侧的, $P<0.05$ 被认为是统计学有意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料** 本研究共纳入 5 097 个 IVF/ICSI 周期。参与者的平均年龄为 31 岁(范围 20~40 岁)。不孕症的临床适应症包括输卵管因素、卵巢因素、子宫内膜异位症、男性因素和其它不孕因素。表 1 列出了所有周期的临床特征和结局。

表 1 IVF/ICSI 周期的临床特征和结局

Tab 1 Clinical features and outcomes for the IVF/ICSI cycle

参数	均数 $\pm$ 标准差或数量(%)
新鲜周期数 /n	5 097
年龄 / 岁	31.1 $\pm$ 3.88
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	22.7 $\pm$ 3.12
原发不孕 /n	2 357(46.2)
不孕时间 / 年	4.2 $\pm$ 2.70
IVF/n	3 518 (69.0)
ICSI/n	1 579 (31.0)
输卵管因素不孕 /n	2 950 (57.9)
卵巢因素不孕 /n	796 (15.6)
子宫内膜异位症 /n	247(4.8)
男性因素不孕 /n	922 (18.1)
其它因素不孕 /n	182 (3.6)
基础 FSH/(mIU/mL)	6.5 $\pm$ 2.07
Gn 用量 /IU	2 550 $\pm$ 783
Gn 天数 /d	9.62 $\pm$ 1.39
扳机日 E <sub>2</sub> 值 /(pg/mL)	6 031 $\pm$ 3 310
扳机日 P 值 /(ng/mL)	1.11 $\pm$ 0.52
获卵数 / 个	16.8 $\pm$ 8.2
总受精率 /%	84.1 $\pm$ 14.22
优胚率 /%	40.6 $\pm$ 25.76

2.2 总体结果 hCG 扳机的血清孕酮平均水平为  $(1.11 \pm 0.52)$  ng/mL。当参与者根据卵巢反应性分组时,卵巢高反应组血清孕酮水平显著高于卵巢正常反应组[分别为  $(1.23 \pm 0.55)$  ng/mL,  $(0.99 \pm 0.46)$  ng/mL;  $P < 0.001$ ]。

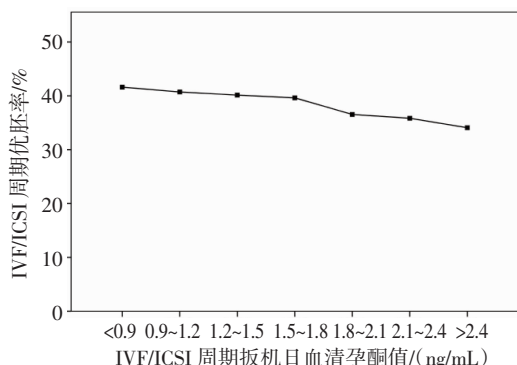


图1 IVF/ICSI 周期扳机日血清孕酮值与优胚率之间的关系

Fig 1 Relationship between serum progesterone value on the day of hCG administration and excellent embryo rate in IVF/ICSI cycle

在新鲜 IVF/ICSI 周期,与优胚率有关因素进行单因素和多因素线性回归分析,扳机日孕酮值与优胚率成负相关( $B: -2.016, 95\%CI: -3.380 \sim -0.653, P = 0.004$ )。图1显示了扳机日血清孕酮水平与优胚率之间的关系,即在新鲜 IVF/ICSI 周期,随着血清孕酮浓度的逐渐增加,优胚率进行性下降。

2.3 不同卵巢反应组扳机日血清孕酮值与优胚率之间的关系

2.3.1 卵巢高反应组 与优胚率有关因素的相关分析(表2)表明,优胚率与年龄、BMI、不孕时间、基础FSH、Gn天数、扳机日 $E_2$ 值、获卵数无显著相关性。相比之下,优胚率与Gn用量、扳机日孕酮值和受精率显著相关。

表2 卵巢高反应组与优胚率有关因素的相关性分析

Tab 2 Correlation analysis between factors and excellent embryo rate in high ovarian response group

变量	单因素分析		多因素分析	
	相关系数	P	相关系数(95%CI)	P
年龄/岁	-0.032	NS		
不孕时间/年	-0.042	0.03	-0.330(-0.676~0.016)	NS
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	0.022	NS		
bFSH/(mIU/mL)	-0.026	NS		
Gn 用量/IU	-0.074	<0.01	-0.002(-0.003~-0.001)	<0.01
Gn 天数/d	-0.006	NS		
扳机日 $E_2$ 值/(pg/mL)	0.020	NS		
扳机日 P 值/(ng/mL)	-0.063	<0.01	-2.227(-3.871~-0.583)	<0.01
获卵数/个	-0.025	NS		
总受精率/%	0.070	<0.01	0.113(0.047~0.179)	<0.01

NS=无显著性差异

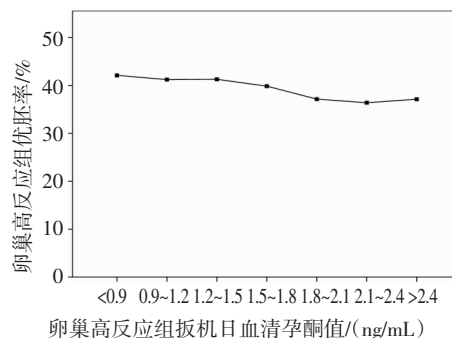


图2 卵巢高反应组扳机日血清孕酮值与优胚率之间的关系

Fig 2 Relationship between serum progesterone value and excellent embryo rate in high ovarian response group

图2显示了卵巢高反应组( $n=2582$ )扳机日血清孕酮值与优胚率之间的关系。在 IVF/ICSI 周期,优胚率随着血清孕酮浓度的增加而逐渐下降。当扳机日血清孕酮值处在  $1.8 \sim 2.1$ 、 $2.1 \sim 2.4$ 、 $>2.4$  ng/mL 时,优胚率均显著低于( $P < 0.05$ )扳机日孕酮值  $\leq 0.9$  ng/mL。然后以扳机日孕酮值  $1.5$ 、 $1.8$ 、 $2.1$  ng/mL 为界分成两组,只有以  $1.8$  ng/mL 分组时优胚率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图3)。所以,对于高反应人群来说,扳机日血清孕酮值  $1.8$  ng/mL 可能就是优胚率发生急剧下降的阈值。

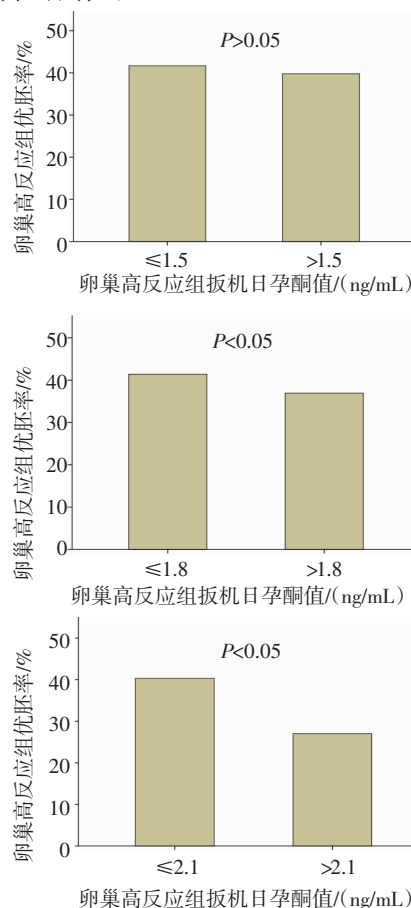


图3 卵巢高反应组两组优胚率的比较

Fig 3 Comparison of the rate of excellent embryos between the two groups in high ovarian response

2.3.2 卵巢正常反应组 在 IVF/ICSI 周期进行与优胚率有关因素的相关性分析(表 3),结果表明优胚率与 Gn 用量、扳机日孕酮值水平和受精率显著相关,而与年龄、不孕时间、BMI、基础 FSH、Gn 天数、扳机日 E<sub>2</sub> 值和获卵数无显著相关性。

随着血清孕酮浓度的逐渐增加卵巢正常反应组( $n=2515$ )优胚率进行性下降(图 4)。当扳机日血清孕酮值 $>1.5$  ng/mL 时, 每组优胚率均显著低于( $P<0.05$ )扳机日孕酮值 $\leq 0.9$  ng/mL。同理,以扳机日孕酮值 1.2、1.5、1.8 ng/mL 为界分成两组, 比较两组优胚率, 只有以 1.5 ng/mL 分组时差异有显著性( $P<0.05$ )(图 5)。所以,在正常反应人群,扳机日血清孕酮值 1.5 ng/mL 可能就是优胚率显著下降的阈值。

表 3 卵巢正常反应组与优胚率有关因素的相关性分析

Tab 3 Correlation analysis between factors and excellent embryo rate in normal ovarian response group

变量	单因素分析		多因素分析	
	相关系数	<i>P</i>	相关系数(95%CI)	<i>P</i>
年龄/岁	-0.011	NS		
不孕时间/年	-0.026	NS		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	0.089	NS		
bFSH/(mIU/mL)	-0.031	NS		
Gn 用量/IU	-0.064	$<0.01$	-0.002(-0.003~-0.001)	$<0.01$
Gn 天数/d	-0.016	NS		
扳机日 E <sub>2</sub> 值/(pg/mL)	-0.060	$<0.01$	-0.001(-0.003~-0.001)	NS
扳机日 P 值/(ng/mL)	-0.066	$<0.01$	-3.157(-5.543~-0.770)	$<0.01$
获卵数/个	-0.019	NS		
总受精率/%	0.092	$<0.01$	0.161(0.087~0.236)	$<0.01$

NS=无显著性差异

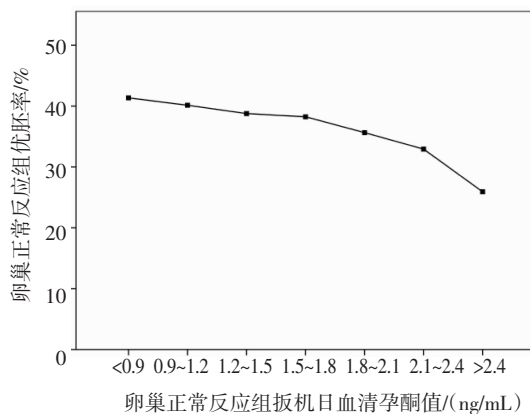


图 4 卵巢正常反应组扳机日血清孕酮值与优胚率之间的关系

Fig 4 Relationship between serum progesterone value and excellent embryo rate in normal ovarian response group

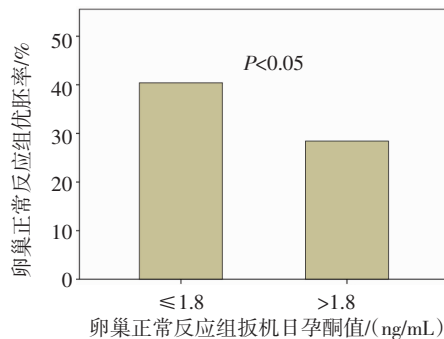
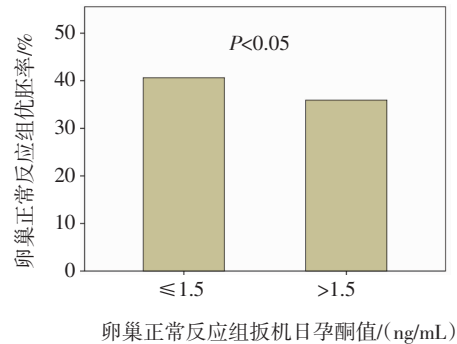
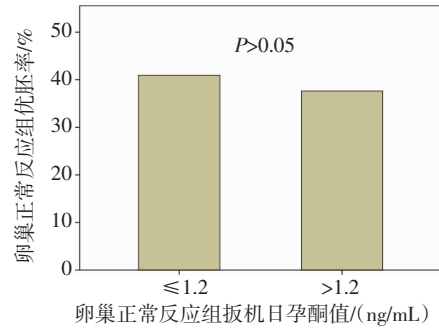


图 5 卵巢正常反应组两组优胚率的比较

Fig 5 Comparison of the rate of excellent embryos between the two groups in normal ovarian response

### 3 讨论

这项超过 5 000 例 IVF/ICSI 周期的回顾性研究显示, 不管卵巢反应性如何, hCG 扳机日血清孕酮水平升高与优胚率进行性下降相关。卵巢反应性不同, 优胚率显著下降时的血清孕酮阈值浓度不同: 我们建议在 hCG 扳机日血清孕酮水平为 1.5 ng/mL 作为卵巢正常反应的阈值; 在卵巢高反应人群, 当血清孕酮水平 $>1.8$  ng/mL, 优胚率显著下降。这些发现意味着孕酮阈值浓度的升高与卵巢反应性增加有关。

虽然孕酮升高对胚胎质量的影响还有待进一步证实, 但已有动物研究发现了孕酮介导的对卵母细胞潜能的调节<sup>[21-22]</sup>。胚胎质量的这些差异是否导致着床率和妊娠率的降低值得进一步探究。事实上, 以前的研究表明, 新鲜周期扳机日孕酮升高采取全胚冻方法(freeze-all strategy), 随后进行冻融胚胎移植也能获得较好的妊娠率和活产率<sup>[7, 23]</sup>, 提示



PPR 的主要不利影响是新鲜周期子宫内膜容受性。然而,已发表的研究主要关注第一次冻融胚胎移植的妊娠率,而不是累积妊娠率<sup>[7]</sup>。因此,PPR 对所有胚胎是否有潜在不利影响还有待研究。最近,一些大样本回顾性研究发现,高质量胚胎形成率和高质量囊胚形成率与扳机日孕酮升高成负相关,而与女性的年龄、基础 FSH、促性腺激素的总剂量和卵巢刺激时间无关<sup>[24-25]</sup>。有研究发现反复 IVF 失败的女性更容易发生 PPR<sup>[26]</sup>,间接表明 hCG 扳机日孕酮升高可能与卵母细胞因素有关。此外,一些回顾性研究发现孕酮水平升高对累积妊娠率或累计活产率有不利影响<sup>[27-28]</sup>。虽然以前有少量研究专注于胚胎质量,但纳入研究的患者过少,不能排除偏倚的存在和检验效能不足的影响。本文通过大样本数据回顾性分析,进一步有力地支持扳机日孕酮升高不利于胚胎质量。

对子宫内膜容受性产生不利影响的晚卵泡期孕酮阈值浓度为 1.5 ng/mL<sup>[11]</sup>,与卵巢反应性无关。然而,PPR 对新鲜周期妊娠率的影响与卵巢反应性有关<sup>[29]</sup>。在卵巢高反应人群,新鲜周期妊娠率显著下降时的扳机日孕酮值水平高于卵巢正常反应和低反应人群<sup>[30-31]</sup>。众所周知,胚胎质量与 IVF/ICSI 周期结局直接相关。因此,笔者认为高孕酮水平通过影响胚胎从而降低妊娠率,而且卵巢反应性不同,优胚率显著下降时的血清孕酮阈值浓度不同。

综上所述,虽然全胚冻能够避开孕酮升高所带来的子宫内膜容受性降低的影响,但并不能消除对胚胎质量的影响。所以,我们并不建议试图通过大剂量 FSH 刺激卵巢和/或延长促排时间一次性获取最多数量的卵泡。实际上,这可能会增加孕酮升高的机会。减少 Gn 用量或采用逐步减量法(step-down protocol)能否减少扳机日孕酮升高的发生而不影响妊娠率,这还有待进一步的验证<sup>[27]</sup>。

总之,本研究表明,优胚率的减少与扳机日孕酮升高有关。在卵巢高反应人群,优胚率显著降低时的孕酮值为 1.8 ng/mL;在卵巢正常反应人群,该孕酮值为 1.5 ng/mL。

#### 参考文献:

- [1] Al-Azemi M, Kyrou D, Kolibianakis E M, et al. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF[J]. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24(4): 381
- [2] Smits J, Ron-El R, Tarlatzis B C. The use of gonadotrophin releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: Experience from three centres[J]. *Hum Reproduction*, 1992, 7:49
- [3] Bosch E, Valenica I, Escudero E, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome[J]. *Fertility Sterility*, 2003, 80(6): 1444
- [4] Ubaldi F, Albano C, Peukert M, et al. Subtle progesterone rise after the administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in intracytoplasmic sperm injection cycles[J]. *Hum Reproduction*, 1996, 11(7): 1405
- [5] Hill M J, Royster G D, Healy M W, et al. Are good patient and embryo characteristics protective against the negative effect of elevated progesterone level on the day of oocyte maturation [J]. *Fertility Sterility*, 2015, 103(6): 1477
- [6] Venetis C A, Kolibianakis E M, Papanikolaou E, et al. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reproduction Update*, 2007, 13(4): 343
- [7] Venetis C A, Kolibianakis E M, Bosdou J K, et al. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles[J]. *Hum Reproduction Update*, 2013, 19(5): 433
- [8] Simón C, Martín J C, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation [J]. *Best Pract Res Clin Obstetrics Gynaecol*, 2000, 14(5): 815
- [9] Kolibianakis E M, Venetis C A, Bontis J, et al. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Curr Pharmaceut Biotechnol*, 2012, 13(3): 464
- [10] Lawrenz B, Labarta E, Fatemi H, et al. Premature progesterone elevation: targets and rescue strategies[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(4): 577
- [11] Van Vaerenbergh I, Fatemi H M, Blockeel C, et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression[J]. *Reprod Biom Online*, 2011, 22(3): 263
- [12] Labarta E, Martínez-Conejero J A, Alamá P, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis [J]. *Hum Reproduction*, 2011, 26(7): 1813
- [13] Li R, Qiao J, Wang L, et al. MicroRNA array and microarray evaluation of endometrial receptivity in patients with high serum progesterone levels on the day of hCG administration[J]. *Reprod Biol Endocrinol RB&E*, 2011, 9:29
- [14] Haouzi D, Bissonnette L, Gala A, et al. Endometrial receptivity profile in patients with premature progesterone elevation on the day of HCG administration[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:951937
- [15] Papanikolaou E G, Kolibianakis E M, Pozzobon C, et al. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(3): 949
- [16] Corti L, Papaleo E, Pagliardini L, et al. Fresh blastocyst transfer as a clinical approach to overcome the detrimental effect of progesterone elevation at hCG triggering: a strategy in the context of the Italian law [J]. *Eur J Obstetrics Gynecol Reproduct Biol*, 2013, 171(1): 73

- [17] Ferraretti A P, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: Is there a need for revision[J]. Hum Reproduction, 2014, 29(9): 1842
- [18] Cooper T G, Noonan E, Von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics[J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(3): 231
- [19] Desai N N, Goldstein J, Rowland D Y, et al. Morphological evaluation of human embryos and derivation of an embryo quality scoring system specific for day 3 embryos: a preliminary study[J]. Hum Reproduction, 2000, 15(10): 2190
- [20] Pelinck M J, De Vos M, Dekens M, et al. Embryos cultured in vitro with multinucleated blastomeres have poor implantation potential in human in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection[J]. Hum Reprod, 1998, 13(4): 960
- [21] O'shea L C, Mehta J, Lonergan P, et al. Developmental competence in oocytes and cumulus cells: candidate genes and networks[J]. Systems Biol Reprod Med, 2012, 58(2): 88
- [22] Fair T, Lonergan P. The Role of Progesterone in Oocyte Acquisition of Developmental Competence [J]. Reprod Domestic Animals, 2012, 47(s4): 142
- [23] Lahoud R, Kwik M, Ryan J, et al. Elevated progesterone in GnRH agonist down regulated in vitro fertilisation(IVFICSI) cycles reduces live birth rates but not embryo quality[J]. Arch Gynecol Obstetrics, 2012, 285(2): 535
- [24] Huang B, Ren X, Wu L, et al. Elevated progesterone levels on the day of oocyte maturation May affect top quality embryo IVF cycles[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145895
- [25] Vannis V S, Somiglian 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
- [26] Liu L, Zhou F, Lin X, et al. Recurrent IVF failure is associated with elevated progesterone on the day of hCG administration[J]. Europ J Obst Gynecol Reproduct Biol, 2013, 171(1): 78
- [27] 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
- [28] Bu Z, Zhao F, Wang K, et al. Serum Progesterone Elevation Adversely Affects Cumulative Live Birth Rate in Different Ovarian Responders during In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Large Retrospective Study [J]. PLoS ONE, 2014, 9(6): e100011
- [29] Lawrenz B, Fatemi H M. Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity[J]. Reprod Biom Online, 2017, 34(4): 422
- [30] Xu B, Li Z, Zhang H, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles[J]. Fertil Steril, 2012, 97(6): 1321
- [31] Requena A, Cruz M, Bosch E, et al. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study[J]. Reproduct Biol Endocrinol, 2014, 12(1): 69

(2018-10-17 收稿)

(上接第 384 页)

- Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1):19
- [6] Gomez-Palomares J L, Acevedo-Martin B, Andres L, et al. LH improves early follicular recruitment in women over 38 years old[J]. Reprod Biomed Online, 2005, 11(4):409
- [7] Al-Inany H G, Youssef M A, Ayeleke R O, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4:D1750
- [8] Choi M H, Lee S H, Kim H O, et al. Comparison of assisted reproductive technology outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles[J]. Clin Exp Reprod Med, 2012, 39(4):166
- [9] Orvieto R, Meltzer S, Liberty G, et al. Does day-3 LH/FSH ratio influence in vitro fertilization outcome in PCOS patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation with different GnRH-analogue [J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(6):422
- [10] Lin H, Li Y, Li L, et al. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A meta-analysis of RCTs[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91796
- [11] Sagnella F, Apa R, Guido M, et al. Suppression and recovery of gonadotropin and steroid secretion by a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist in healthy women with normal ovulation versus women with polycystic ovary syndrome in the early follicular phase[J]. Fertil Steril, 2009, 91(5):1857

(2018-09-25 收稿)