

·临床研究·

拮抗剂方案新鲜单囊胚移植患者妊娠失败的独立危险因素分析

周文¹, 刘瑜亮², 李涛¹, 邢卫杰¹, 张曦亚¹, 欧建平¹

(1. 中山大学附属第三医院生殖医学中心, 广东广州 510630; 2. 中山大学附属第一医院生殖医学中心, 广东广州 510058)

摘要:【目的】探索本中心使用促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案促排后新鲜单囊胚移植患者妊娠失败的独立危险因素。【方法】回顾性分析2017年1月至2020年4月在中山大学附属第三医院生殖医学中心行助孕治疗的325个治疗周期的资料。根据妊娠结局分为临床妊娠组(172例)和未妊娠组(153例),比较两组患者间的基础资料,临床促排卵情况,胚胎发育情况,移植囊胚的分期、内细胞团(ICM)和滋养外胚层(TE)评分,将 $P < 0.1$ 的变量纳入回归方程进行多因素Logistic回归分析,找出临床妊娠失败的独立危险因素。【结果】两组患者间的基础资料差异无统计学意义,促性腺激素(Gn)使用天数(8.9 ± 1.3 vs. 8.6 ± 1.2)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日的卵泡刺激素(FSH)水平(12.1 ± 3.7 vs. 13.0 ± 4.0)U/L、受精方式及移植囊胚的ICM和TE评分在临床妊娠组和未妊娠组的差异有统计学意义。将 $P < 0.1$ 的变量即不孕类型、受精方式、Gn使用天数、HCG注射日FSH水平、HCG注射日黄体生成素(LH)水平和移植囊胚的ICM和TE评分纳入回归模型,采用逐步法分析后发现临床妊娠失败的独立危险因素是移植囊胚的TE评分[$P=0.001$, OR=2.173, 95%CI: (1.359, 3.476)], Gn使用时间[$P=0.015$, OR=0.794, 95%CI: (0.659, 0.955)]和受精方式[$P=0.024$, OR=2.065, 95%CI: (1.098, 3.882)]。【结论】本中心的数据提示 ≤ 40 岁预后良好的患者使用拮抗剂促排并行新鲜单囊胚移植时,较差的滋养外胚层评分,较短的Gn使用时间和使用ICSI受精方式是临床妊娠失败的独立危险因素。

关键词:单囊胚移植;促性腺激素释放激素拮抗剂;体外受精-胚胎移植;滋养外胚层;卵泡浆内单精子注射

中图分类号:R714.8

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2021)04-0596-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0416

Independent Risk Factors of Pregnancy Failure in Patients with Fresh Single Blastocyst Transfer and GnRH-ant Protocol

ZHOU Wen¹, LIU Yu-liang², LI Tao¹, XING Wei-jie¹, ZHANG Xi-ya¹, OU Jian-ping¹

(1. Reproductive Medicine Center, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;

2. Center for Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510058, China)

Correspondence to: Ou Jian-ping; E-mail: oujp3@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To explore independent risk factors of pregnancy failure in patients with fresh single blastocyst and GnRH-ant protocol.【Methods】Data from 325 IVF treatment cycles performed at the Reproductive Medicine Center of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2017 to April 2020 were retrospectively analyzed. Patients were assigned to clinical pregnant group (172 cycles) or non-pregnant group (153 cycles). The basic information, stimulation characteristics, embryo development, the degree of blastocoele expansion, the grades of inner cell mass (ICM) and trophoctoderm (TE) of the transferred blastocyst were compared. The variables with $P < 0.1$ were included in the logis-

收稿日期:2021-04-01

基金项目:广东省自然科学基金(2018A030313370);中山大学临床医学研究5010计划(2016004)

作者简介:周文,主管技师,研究方向:胚胎培养,E-mail:zhouw67@mail.sysu.edu.cn;欧建平,通信作者,主任医师,博士生导师;研究方向:生殖医学,辅助生殖技术,E-mail:oujp3@mail.sysu.edu.cn

tic regression equation to detect independent risk factors affecting the clinical pregnancy rate.【Results】The basic characteristics of patients were not significantly different between pregnant and non-pregnant group. However, the duration of Gn application (8.9 ± 1.3 vs. 8.6 ± 1.2), FSH level on HCG trigger day (12.1 ± 3.7 vs. 13.0 ± 4.0) U/L, fertilization method, the grades of ICM and TE of the transferred blastocyst were statistically different between the two groups. When infertility type, fertilization method, duration of Gn, FSH level on HCG trigger day, LH level on HCG trigger day, the grades of ICM and TE of transferred blastocyst were included in the regression model, the independent influence factors were the trophoctoderm score of transferred blastocysts [$P=0.001$, OR=2.173, 95%CI: (1.359, 3.476)], duration of Gn use [$P=0.015$, OR=0.794, 95%CI: (0.659, 0.955)] and fertilization method [$P=0.024$, OR=2.065, 95%CI: (1.098, 3.882)].【Conclusion】Our results suggest that poor trophoctoderm score, shorter Gn using time and ICSI fertilization method are independent risk factors of clinical pregnancy failure in patients ≤ 40 years old with fresh single blastocyst transfer and GnRH-ant protocol.

Key words: single blastocyst transfer; gonadotropin-releasing hormone antagonist/GnRH-ant; in vitro fertilization-embryo transfer/IVF-ET; trophoctoderm; intracytoplasmic sperm injection/ICSI

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(4): 596-602]

辅助生殖的目标是让患者获得健康的单胎活产儿^[1-2]。新鲜周期单囊胚移植(fresh single blastocyst transfer, FSBT)能维持妊娠率,降低多胎率,缩短患者从治疗到妊娠的时间,是部分预后良好患者理想的胚胎移植策略^[2]。研究^[3]显示,月经规律的年轻患者使用拮抗剂方案促排后,FSBT的种植率和单胎活产率显著低于解冻囊胚,作者推测可能与刺激周期时内膜与囊胚发育的不同步有关,并指出新鲜囊胚种植的生理机制和影响因素尚需更多研究。拮抗剂方案用药周期短、用药总剂量小、可降低卵巢过度刺激综合征的发生风险但不影响活产率而在临床上广泛使用。但目前关于拮抗剂方案促排后FSBT妊娠结局危险预测因素的研究在国内外都未见报道,为此,我们回顾性分析了本中心预后良好患者使用拮抗剂方案促排且行FSBT的相关资料,试图找出临床妊娠失败的独立危险因素,为该方案的优化使用及适宜人群的挑选提供更多的理论依据。

1 材料与方 法

1.1 研究对象和分组情况

本研究已取得中山大学附属第三医院生殖伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。回顾性分析2017年1月至2020年4月在中山大学附属第三医院生殖医学中心行取卵手术的患者资料,纳入标准:①女方年龄 ≤ 40 岁;②使用拮抗剂方案促排且获卵数 ≥ 5 个;③新鲜周期第5天单囊胚移植;④移

植囊胚质量为3BB及以上。排除标准:①取卵周期数大于3次;②反复自然流产;③多囊卵巢综合征或子宫异常;④睾丸取精的患者。

共有325个治疗周期纳入该研究,临床妊娠组172例,未妊娠组153例,比较两组患者的基础资料,促排情况,胚胎发育情况及移植囊胚的分期、内细胞团及滋养外胚层质量等。

1.2 促排方案及黄体支持

患者均使用拮抗剂方案,具体用法同前所述^[4]。在月经周期的第2~3天使用Gn(果纳芬,默克雪兰诺,瑞士;或普丽康,默沙东,美国;或丽申宝,丽珠,中国珠海;或乐宝得,丽珠,中国珠海)启动,启动剂量根据患者的年龄、体质量指数(BMI)、卵巢储备及卵巢反应性而定。在Gn刺激4~5 d后常规每天皮下注射拮抗剂0.25 mg(思则凯,默克雪兰诺,瑞士;欧加利,默沙东,美国;固定方案),或者当优势卵泡直径 ≥ 14 mm,或E2 ≥ 400 pg/mL时,开始每天皮下注射拮抗剂0.25 mg直至HCG注射日(灵活方案),同时根据患者对药物的反应性及时调整Gn剂量。当2个或2个以上优势卵泡直径 ≥ 18 mm时,于当晚20:30~21:00注射HCG(丽珠,中国珠海)5 000~10 000 U或重组HCG(艾泽,默克雪兰诺,瑞士)250 μ g,34~36 h后取卵。取卵当天起使用达芙通(雅培,美国)10 mg,每天2次口服+雪诺酮(默克雪兰诺,瑞士)90 mg,每天1次阴道塞药或黄体酮注射液40 mg,每天1次肌注+安琪坦(法杏,法国)200 mg,每天2次阴道塞药进行黄体支持直至验孕,若妊娠则继续用药至妊娠10周。

1.3 体外受精、胚胎培养及评估和胚胎移植

注射HCG后36h取卵,取卵后4~6h授精。患者精液采用密度梯度离心+上游法洗涤后使用常规体外受精(in vitro fertilization, IVF)或单精子卵胞浆内显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)受精。本中心ICSI适应证为:①严重少弱畸精子症;②不明原因的前次IVF完全不受精或受精率小于20%;③前次IVF多精受精率较高且无可利用胚胎;④IVF患者精液处理后前向运动精子总数 $<1 \times 10^6$ 。授精后16~18h观察原核,67~69h进行卵裂胚质量评分。胚胎培养使用商品化序贯培养液(vitrolife, 瑞典),在体积分数为6% CO₂, 5% O₂, 89% N₂培养环境下进行。卵裂期胚胎评分从卵裂球数目、卵裂球的均匀度、胚胎碎片比例3个指标进行评价。按患者要求及本中心常规在第3天冷冻1~2枚优质或良好卵裂胚后,剩余胚胎转移至囊胚培养液中继续培养。新鲜囊胚移植的患者行囊胚培养的标准为至少有4枚6细胞及以上,卵裂球均匀或中等均匀且碎片小于25%的卵裂胚。在受精后114~118h,即第5天上午,观察囊胚形成情况并根据Gardner分级对囊胚进行评分,先根据囊胚腔的扩张和孵出程度将囊胚分成1~6期:1期,早期囊胚,囊胚腔体积小于囊胚总体积的一半;2期,囊胚腔体积大于或等于囊胚总体积的一半;3期,完全扩张囊胚,囊胚腔占据整个囊胚;4期,扩张后囊胚,囊胚腔体积较早期囊胚明显扩大,透明带变薄;5期,正在孵化的囊胚,囊胚正在从透明带破裂口孵出;6期,孵化出的囊胚,囊胚完全从透明带中脱出。3~6期囊胚需对内细胞团(inner cell mass, ICM)和滋养外胚层细胞(trophectoderm, TE)进行评分。ICM评分:A级,细胞数目多,结合紧密;B级,细胞数目较少,结合较松散;C级,细胞数目极少。TE评分:A级,细胞数目多,囊胚4周均有细胞分布;B级,细胞数目较少,滋养层细胞较松散;C级,细胞数目极少。挑选出该患者最优的一个3期及以上的囊胚,在超声引导下单囊胚移植。移植后剩余的可利用囊胚行玻璃化冷冻或继续培养至第6天后再予以冷冻。若第5天上午无3期及以上囊胚形成,则取消新鲜囊胚移植,胚胎继续培养发育到3期及以上时予以冷冻。

1.4 妊娠判断

移植后14d查血 β -hCG阳性为生化妊娠,移植后5周行阴道B超检查,超声下见孕囊为临床妊

娠,本研究以临床妊娠为主要观察指标。

1.5 统计学方法

统计分析所有数据采用SPSS23.0软件进行处理,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验。计数资料均用频数表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。为了筛选出临床妊娠失败的独立危险因素,将 $P < 0.1$ 的变量即不孕类型、受精方式、Gn使用天数、HCG注射日促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平、HCG注射日促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平、移植囊胚的ICM和TE评分纳入多因素Logistic回归模型,采用向后逐步法获得调整后的OR值和95%CI。

2 结果

2.1 两组患者基础资料比较

两组患者的资料总体符合近似正态且方差齐。临床妊娠组和未妊娠组患者的基线资料见表1,两组患者的女方年龄、男方年龄、平均周期数、BMI、不孕年限和不孕类型构成差异均无统计学意义。

2.2 两组患者临床促排卵情况

两组患者的临床促排卵情况见表2,临床妊娠组的促排天数(8.9 ± 1.3)高于未妊娠组(8.6 ± 1.2),HCG日的FSH水平(12.1 ± 3.7)U/L低于未妊娠组(13.0 ± 4.0)U/L,差异有统计学意义,其余指标差异无统计学意义。

2.3 两组患者胚胎发育及移植囊胚质量比较

两组患者的胚胎发育和移植的囊胚质量情况见表3。受精方式、移植囊胚的ICM和TE评分在两组间的差异有统计学意义。

2.4 拮抗剂方案新鲜单囊胚移植临床妊娠失败的多因素回归分析

将 $P < 0.1$ 的变量即不孕类型、受精方式、Gn使用天数、HCG注射日FSH水平、HCG注射日LH水平、移植囊胚的ICM和TE评分纳入多因素Logistic回归模型后发现,移植囊胚的TE评分、Gn使用天数和受精方式是临床妊娠失败的独立危险因素(表4)。

3 讨论

本研究使用多因素Logistic回归分析后发现,

表1 两组患者基础资料比较
Table 1 Basic information of patients

$[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Items	Clinical pregnancy group	Non-pregnant group	t/χ^2	P
Cycles/ n	172	153		
Female age/years	31.1±4.1	31.1±3.9	0.002	0.999
Male age/years	33.2±5.0	33.1±4.6	-0.037	0.971
Average cycle number/ n	1.08±0.31	1.11±0.36	0.801	0.424
BMI/(kg/m ²)	21.7±3.3	21.3±3.2	-1.143	0.254
Duration of infertility/years	3.2±2.3	3.3±2.4	0.225	0.822
Infertility type			3.228	0.072
Primary infertility	64(37.2)	72(47.1)		
Secondary infertility	108(62.8)	81(52.9)		
Infertility course			0.506	0.777
Male factor	32(18.6)	33(21.6)		
Female factor	135(78.5)	115(75.2)		
Both factor	5(2.9)	5(3.3)		

BMI: body mass index.

表2 两组患者临床促排情况比较
Table 2 Stimulation characteristics of patients

$[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Items	Clinical pregnancy group	Non-pregnant group	t/χ^2	P
Cycles/ n	172	153		
Basel FSH/(U/L)	6.3±1.7	6.5±2.8	0.676	0.499
Basel LH/(U/L)	5.7±3.3	6.2±4.2	1.226	0.221
AMH/(ng/mL)	5.0±3.2	5.2±3.2	0.547	0.585
Starting dose of Gn/U	176±44	178±49	0.358	0.721
Starting time of Gn			0.467	0.792
The 2nd day	128(74.4)	110(71.9)		
The 3rd day	33(19.2)	34(22.2)		
Other days	11(6.4)	9(5.9)		
Duration of stimulation/day	8.9±1.3	8.6±1.2	-2.546	0.011
Total dose of Gn administered/U	1 626±493	1 550±472	-1.409	0.160
FSH level on HCG trigger day/(U/L)	12.1±3.7	13.0±4.0	2.130	0.034
LH level on HCG trigger day/(U/L)	3.8±2.4	3.4±2.1	-1.682	0.093
E ₂ level on HCG trigger day/(pg/mL)	2 672±856	2 708±815	0.381	0.703
P level on HCG trigger day/(ng/mL)	0.67±0.30	0.72±0.29	1.513	0.131
Endometrial thickness level on HCG trigger day/mm	10.7±1.7	10.7±1.9	0.013	0.990

FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; AMH: anti-müllerian hormone; Gn: gonadotrophins; E₂: estradiol, HCG: human chorionic gonadotropin; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; IVF: in vitro fertilization.

小于等于40岁预后良好的患者使用拮抗剂方案促排卵并行新鲜单囊胚移植后,临床妊娠失败的独立危险因素是较差的滋养外胚层评分 $[P=0.001, OR=2.173, 95\%CI: (1.359, 3.476)]$ 、较短的Gn使用时间

$[P=0.015, OR=0.794, 95\%CI: (0.659, 0.955)]$ 和使用ICSI受精方式 $[P=0.024, OR=2.065, 95\%CI: (1.098, 3.882)]$ 。

关于囊胚内细胞团和滋养外胚层形态对囊胚

表3 两组患者胚胎发育及移植囊胚质量比较

Table 3 Comparison of embryo development and quality of transferred blastocyst [$(\bar{x} \pm s)$, n (%)]

Items	Clinical pregnancy group	Non-pregnant group	t/χ^2	P
Cycles/ n	172	153		
No. of oocytes retrieved/ n	12.5±3.9	12.3±3.9	-0.493	0.623
No. of matured oocytes/ n	10.3±3.4	9.8±3.3	-1.461	0.145
Fertilization method			4.562	0.033
ICSI	20(11.6)	31(20.2)		
IVF	152(88.4)	122(79.8)		
No. of normal fertilized oocytes/ n	8.5±3.1	8.3±3.1	-0.415	0.678
No. of good cleaved embryos/ n	4.7±2.6	4.7±2.7	-0.288	0.774
No. of vitrified embryos/ n	5.4±2.4	4.9±2.4	-1.647	0.101
Quality of transferred blastocyst				
Degree of blastocoele expansion			4.522	0.104
Stage 3	10(5.8)	19(12.4)		
Stage 4	153(89.0)	128(83.7)		
Stage 5	9(5.2)	6(3.9)		
Quality of ICM			7.843	0.005
A	141	105		
B	31	48		
Quality of TE			10.398	0.001
A	123	83		
B	49	70		

ICSI: intracytoplasmic sperm injection; IVF: in vitro fertilization; ICM: inner cell mass; TE: trophoctoderm.

表4 拮抗剂方案新鲜周期单囊胚移植患者临床妊娠失败的多因素回归分析

Table 4 Multivariate analysis of pregnancy failure in patients with fresh single blastocyst transfer and GnRH-ant protocol

	b	S_b	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Constant	-0.773	1.072	0.520	0.471	0.462	
Fertilization method	0.725	0.322	5.063	0.024	2.065	(1.098, 3.882)
Duration of stimulation/day	-0.231	0.095	5.974	0.015	0.794	(0.659, 0.955)
Quality of TE	0.776	0.240	10.496	0.001	2.173	(1.359, 3.476)

TE: trophoctoderm.

种植潜能的影响,一部分研究认为滋养外胚层比内细胞团更能预测胚胎种植潜能^[5],另一部分研究则认为内细胞团更重要^[6]。不同的研究结论可能与使用的胚胎培养液类型(单一或序贯)、培养方式(高氧或低氧)、移植周期类型(新鲜或解冻)和囊胚形态分级的标准不统一等有关。本研究中患者移植的囊胚评分均为3BB及以上,多因素回归分析后

滋养外胚层评分为A级的囊胚相对于评分为B级的囊胚获得临床妊娠的OR值为2.173, $P=0.001$,提示滋养外胚层质量对胚胎的种植潜能影响更大。TE在着床过程中的重要性可能归因于它在这一关键阶段中的以下作用:①它是胎盘及其附件的起源,②它促进胚胎的孵化和子宫内膜的侵袭^[7],③它通过分泌人绒毛膜促性腺激素(HCG)和诱导免

疫耐受来建立与母体免疫系统的联系^[8]。有研究发现质量越好的TE分泌的HCG水平越高且分泌的时间越早^[9]。以上这些都证实数量多且形态好的滋养外胚层细胞可以让囊胚更好地从透明带孵出和植入子宫内膜,会有更好的妊娠结局,与我们的研究结果一致。

本研究中临床妊娠组的Gn使用天数为(8.9±1.3)d,高于未妊娠组的(8.6±1.2)d,而两组间的启动日构成比、起始剂量和Gn总剂量差异无统计学意义。提示我们拮抗剂方案时Gn药物剂量的调整和扳机时机的选择非常重要。我们一般通过监测优势卵泡的大小来决定扳机时机,本研究中当2个或2个以上优势卵泡直径≥18 mm时注射HCG触发卵子最后成熟,当患者的卵泡发育比较均匀时,优势卵泡的代表意义比较好,但是当卵泡发育不均匀径线差异较大时,使用该标准进行扳机似乎欠佳,尤其是拮抗剂方案,卵泡发育的同步性相对较差,所以Gn药物剂量的调整和扳机日的确定需要临床医生具有丰富的经验^[10]。目前一些研究发现使用拮抗剂方案促排时,在传统注射HCG时机基础上延迟1天注射可以获得相似的临床妊娠率^[11-12]。对于拟行单囊胚移植的病人,卵巢对促排卵药物的反应较好,生长的卵泡较多,适当延迟HCG注射时间可能使卵母细胞在卵巢内生长发育更充分,能兼顾大部分卵母细胞的成熟性,但是,延迟HCG的注射时间对子宫内膜的影响尚需进一步研究。

本研究共325例,其中IVF周期274例,临床妊娠率为55.5%,ICSI周期51例,临床妊娠率为39.2%,显著低于IVF周期。我们追踪了ICSI周期未妊娠的31例患者首次行冻融胚胎移植的妊娠结局,有29例在研究期间进行了冻融胚胎移植,17例获得临床妊娠,临床妊娠率为58.6%。同时我们也比较了本中心在研究期间拮抗剂方案新鲜卵裂胚移植时IVF和ICSI的临床妊娠率和种植率,临床妊娠率分别为57.7%(345/816)和56.9%(53/123),种植率分别为30.1%(459/1 523)和31.0%(70/226),

差异均无统计学意义。以上数据提示我们ICSI周期新鲜单囊胚移植较低的临床妊娠率,可能与ICSI来源的囊胚发育特点及刺激周期的内膜容受性有关。日本一项使用时差显微成像系统记录胚胎发育动力学参数的研究显示,在将原核消失作为统一时间点后,卵裂胚阶段IVF和ICSI的胚胎发育速度无差异,但到囊胚阶段时,ICSI比IVF形成囊胚的时间延迟了3.2 h,形成完全扩张期囊胚的时间延迟了5.7 h^[13]。也有使用姐妹卵子分别行IVF和ICSI受精的对比研究显示,在卵裂胚阶段IVF和ICSI具有相似的胚胎发育速度和质量,但是到囊胚阶段时IVF比ICSI具有更高的囊胚形成率,更快的发育速度和更好的囊胚质量^[14-16]。在内膜方面,新鲜促排卵周期时子宫内膜受高水平雌激素和孕激素影响,成熟发育相对提前,胚胎与内膜发育的不同步可能会影响种植率^[17-18]。本中心囊胚评分使用的是Gardner评分标准,未能对囊胚的滋养外胚层细胞进行计数,且评分带有主观性;本中心IVF周期的授精时间统一为13:00,而ICSI周期的授精时间约为15:00,比IVF周期延迟了约2 h,我们推测这种胚胎发育与内膜成熟的不同步在ICSI周期新鲜囊胚移植时可能更明显;另外,ICSI周期延迟两小时授精,可能会导致卵子在体外过熟,错过了最佳授精时间,降低了后续胚胎的发育潜能。以上可能皆与较低的ICSI新鲜囊胚移植妊娠率有关。同时我们也注意到本研究中ICSI仅51个周期,例数偏少,所以还需要更长时间和更多样本量的研究。

本文的不足之处为,是单中心的回顾性研究且样本量不够大,另外我们是以临床妊娠为主要观察指标,未能全部追踪到活产结局,所以尚需要扩大样本量进行长期的观察研究。

总之,我们的结果提示,≤40岁预后良好的患者使用拮抗剂促排并进行新鲜单囊胚移植时,较差的滋养外胚层评分,较短的Gn使用时间和使用ICSI受精方式是临床妊娠失败的独立危险因素。

参考文献

- [1] 屈凌寒, 余州, 宋保强. 促进自体冻存卵巢组织移植存活的方法研究进展[J]. 器官移植, 2021, 12(1): 43-50.
Qu LH, Yu Z, Song BQ. Research progress of methods to promote the survival of cryopreserved ovarian tissue auto-transplantation [J]. Organ Transp, 2021, 12(1): 43-50.
- [2] Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 30(6): CD002118.
- [3] Wei D, Liu J, Sun Y, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial [J]. The Lancet, 2019, 393(10178): 1310-1318.
- [4] 朱洁茹, 欧建平, 邢卫杰, 等. GnRH激动剂长方案与GnRH拮抗剂方案在不同年龄组、不同反应人群中的新鲜周期临床结局比较[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(5): 738-745.
Zhu JR, Ou JP, Xing WJ, et al. Comparison of the clinical outcomes of fresh embryo transfer with GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol in different age groups and different responders [J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(5): 738-745.
- [5] Rienzi L, Cimadomo D, Delgado A, et al. Time of ovulation and trophectoderm quality are predictors of a live birth after euploid blastocyst transfer: a multicenter study [J]. Fertil Steril, 2019, 112(6): 1080-1093.
- [6] Subira J, Craig J, Turner K, et al. Grade of the inner cell mass, but not trophectoderm, predicts live birth in fresh blastocyst single transfers [J]. Hum Fertil (Camb), 2016, 19(4): 254-261.
- [7] Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1400-1408.
- [8] Tsampalas M, Gridelet V, Berndt S, et al. Human chorionic gonadotropin: A hormone with immunological and angiogenic properties [J]. J Reprod Immunol, 2010, 85(1): 93-98.
- [9] Lopata A. Implantation of the human embryo [J]. Hum Reprod, 1996, 11 (Suppl 1): 175-184, 193-195.
- [10] Abbara A, Clarke SA, Dhillon WS. Novel concepts for inducing final oocyte maturation in in vitro fertilization treatment [J]. Endocr Rev, 2018, 39(5): 593-628.
- [11] Chen Y, Zhang Y, Hu M, et al. Timing of human chorionic gonadotropin (hCG) hormone administration in IVF/ICSI protocols using GnRH agonist or antagonists: a systematic review and meta-analysis [J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(6): 431-437.
- [12] Davar R, Naghshineh E, Neghab N. The effect of 24 hours delay in oocyte maturation triggering in IVF/ICSI cycles with antagonist protocol and not-elevated progesterone: A randomized control trial [J]. Int J Reprod Biomed, 2017, 15(7): 441-446.
- [13] Bodri D, Sugimoto T, Serna JY, et al. Influence of different oocyte insemination techniques on early and late morphokinetic parameters: retrospective analysis of 500 time-lapse monitored blastocysts [J]. Fertil Steril, 2015, 104(5): 1175-1181.
- [14] Sauerbrun-Cutler M, Huber WJ, Has P, et al. Is intracytoplasmic sperm (ICSI) better than traditional in vitro fertilization (IVF): confirmation of higher blastocyst rates per oocyte using a split insemination design [J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(7): 1661-1667.
- [15] Speyer B, Neill HO, Saab W, et al. In assisted reproduction by IVF or ICSI, the rate at which embryos develop to the blastocyst stage is influenced by the fertilization method used: a split IVF/ICSI study [J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(4): 647-654.
- [16] Stimpfel M, Jancar N, Vrtacnik-Bokal E, et al. Conventional IVF improves blastocyst rate and quality compared to ICSI when used in patients with mild or moderate teratozoospermia [J]. Syst Biol Reprod Med, 2019, 65(6): 458-464.
- [17] Zapantis G, Szmyga MJ, Rybak EA, et al. Premature formation of nucleolar channel systems indicates advanced endometrial maturation following controlled ovarian hyperstimulation [J]. Hum Reprod, 2013, 28(12): 3292-3300.
- [18] Teh W, McBain J, Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? [J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(11): 1419-1430.