

GnRH-a 激动剂联合 hCG 促排卵方案对卵巢高反应患者体外受精 - 胚胎移植临床结局的影响

李欣 凌秀凤 赵纯 张军强 张娟

【摘要】目的 探讨促性腺激素激动剂 (GnRH-a) 联合小剂量人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 诱发排卵对卵巢高反应患者体外受精 - 胚胎移植的临床结局影响。方法 回顾性分析 2016 年 12 月至 2017 年 12 月在南京医科大学附属妇产医院本中心采取 GnRH 拮抗剂方案进行控制性超促排卵, 行体外受精 / 卵胞浆内单精子注射 (IVF/ICSI) 助孕的 546 例患者的临床资料, 将因卵巢高反应分别使用 GnRH-a 联合 5 000 U hCG 促排卵 (hCG 大剂量组, $n=159$) 及 GnRH-a 联合 2 000 U hCG 促排卵 (hCG 小剂量组, $n=212$) 的患者作为研究组, 同期采用标准的 hCG 10 000 U 促排卵的患者作为对照组 ($n=175$), 比较各组患者的治疗结局。**结果** 三组患者促性腺激素 (Gn) 启动剂量及用药时间比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。hCG 大剂量组患者 hCG 促排卵日血清雌二醇 (E_2) 水平 [$17\ 513.52 \pm 4\ 846.85$] pmol/L 及 hCG 小剂量组患者 [$20\ 384.11 \pm 7\ 754.78$] pmol/L 显著高于对照组患者 [$16\ 678.67 \pm 3\ 826.79$] pmol/L ($P=0.000$)。两研究组的获卵数、2PN 数、胚胎数、优胚数及优胚率方案高于对照组 ($P<0.05$), 同时 hCG 大剂量组优胚率均高于 hCG 小剂量组 ($P<0.05$)。hCG 大剂量组、小剂量组与对照组三组间卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 率 (1.3%、0.5%、2.9%) 发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 对于 GnRH 拮抗剂方案的高反应患者, 采用减量联合促排卵方案, 可提高优胚率及可移植胚胎数, 不增加 OHSS 发生率。

【关键词】 促性腺激素释放激素拮抗剂; 促性腺激素释放激素激动剂; 高反应; 促排卵

Effect of induced ovulation by using GnRH agonist combined with hCG on clinical outcomes in the in vitro fertilization of high ovarian respond

LI Xin, LING Xiufeng, ZHAO Chun, ZHANG Junqiang, ZHANG Juan.

(Center of Reproduction Medicine, Nanjing Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) combined with low-dose human chorionic gonadotrophin (hCG) on the clinical outcome of in-vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in patients with high ovarian response. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 546 patients who underwent controlled superovulation stimulation via (IVF/ICSI) in our hospital from December 2016 to December 2017. Patients adopting GnRH-a + 5 000 IU hCG dual-trigger (hCG high dose group, $n=159$) or GnRH-a + 2 000 IU hCG dual-trigger (hCG low dose group, $n=212$) were enrolled. Those using the standard hCG 10 000 IU trigger were involved as a control group. The treatment outcome of each group was compared. **Results** There was no significant differences in basic dosage or medication time of gonadotropin trigger among the three groups ($P>0.05$). The serum levels of estradiol (E_2) on ovulation induction day in the high-dose hCG group [$17\ 513.52 \pm 4\ 846.85$] pmol/L and the low-dose hCG group [$20\ 384.11 \pm 7\ 754.78$] pmol/L were significantly higher than those in the control group [$16\ 678.67 \pm 3\ 826.79$] pmol/L ($P=0.000$). The number of retrieved oocytes, number of 2PN embryos, number of embryos, number of high-quality embryos, and rate of high-quality embryos in both test groups were all significantly

doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2020.02.006

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81471457); 南京医科大学科技发展基金面上项目 (2017NJMU075)

作者单位: 210000 南京医科大学附属妇产医院, 南京市妇幼保健院生殖医学中心

通信作者: 张娟 Email: sallylee_87@126.com

higher than incontrol group ($P < 0.05$). The rate of high-quality embryos in hCG high dose group was significantly larger than in hCG low dose group. There were no statistically significant differences in clinical pregnancy rates (53.7%, 50.0%, 51.9%), ectopic pregnancy rates (10.3%, 14.3%, 0%) and abortion rates (10.3%, 0%, 7.1%) among the three groups, Tnumber of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and the incidence of OHSS rate (2.9%, 1.3%, 0.5%) were not significantly different ($P > 0.05$). **Conclusion** For patients with high response to GnRH antagonist regimen, the use of low-dosage dual-trigger can increase the rate of high-quality embryos and the number of transferrable embryos without increasing the incidence of OHSSs.

【Key words】 GnRH antagonist; gonadotropin-releasing hormone agonist; hyperreaction; dual-trigger

Chin J Clin Obstet Gynecol, 2020, 21:133-137

1978 年, 世界首例试管婴儿诞生。近 40 年来, 体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 技术的广泛应用, 给广大家庭带去了福音。试管婴儿技术是一项复杂的医学治疗过程, 广大专业医生在不断追求改善成功率的同时, 也不断致力于提高治疗的安全性。卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 是辅助生育技术的主要并发症^[1]。近年来, 随着患者 IVF-ET 的广泛开展, OHSS 发生率呈上升趋势。接受 IVF-ET 的患者中, 约 20% 发生 OHSS, 其中重度的发生率为 0.5%~5%^[2]。一旦发生 OHSS, 不但增加患者的痛苦、增加额外的医疗费用, 重度 OHSS 还可能导致严重并发症, 甚至可能危及生命。因此, 如何预先识别高反应人群、如何降低高反应风险及发生高反应后如何补救、降低 OHSS 发生率或严重程度, 一直是辅助生殖技术领域研究的热点问题, 尤其是多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 或多囊卵巢样 (polycystic ovary, PCO)、年轻、体型瘦小的发生高反应高危人群^[3-4]。有研究显示, 促性腺激素释放激素拮抗剂 (gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRH-A) 与传统的 GnRH 激动剂 (GnRH agonist, GnRH-a) 方案相比, 拮抗剂方案可降低高危患者发生中重度 OHSS 的风险^[4]。同时, 目前有循证医学证据表明, 拮抗剂方案可显著降低 OHSS 的发生概率^[5]。

有文献在 1990 年首次报道了拮抗剂方案进行控制性卵巢刺激 (COH), 使用 GnRH-a 促卵母细胞成熟 (即扳机, 诱导排卵), 也能够有效地诱导卵母细胞最终成熟, 并显著降 OHSS 的发生率^[6]。但是, 有学者认为, 单独使用 GnRH-a 诱导排卵, 可有高达 25% 的患者出现卵巢反应差或卵巢低反应, 即不能达到满意的促黄体生成素 (LH) 水平, 可能影响体外受精 / 卵泡浆内单精子注射 (IVF/

ICSI) 获卵率、卵成熟率等治疗结局^[7]。又有学者提出 GnRH-a 促排卵同时加用小剂量 hCG, 可能改善的临床治疗结局, 但是否会由于使用外源性 hCG 导致 OHSS 的发生风险增加^[8]? 高反应患者 GnRH-a 联合低剂量人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 扳机应用是否安全有效? 对妊娠结局是否产生影响? 仍需进一步研究。本研究采用回顾性队列研究。546 例患者的妊娠结局, 以探讨 GnRH-a 联合小剂量 hCG 诱发排卵对卵巢高反应患者体外受精-胚胎移植的临床结局影响

资料与方法

一、研究对象

选择 2016 年 1 2 月至 2017 年 12 月于南京医科大学附属妇产医院生殖中心接受 IVF-ET 拮抗剂灵活方案的高反应患者 546 例为研究对象。按 hCG 注射日血清雌二醇 (E_2) 水平及获卵数, 将考虑为卵巢高反应的患者纳入分析。高反应患者定义为 hCG 注射日的血清 $E_2 > 11\ 010\ \text{pmol/L}$ ($3\ 000\ \text{pg/ml}$) 或获卵数 > 15 枚, 符合其中一项即为卵巢高反应。按使用药物的不同, 将患者分为研究组 (hCG 大剂量组 ($n=159$) 采用 GnRH-a 联合 $5\ 000\ \text{U}$ hCG 促排卵, hCG 大剂量组 ($n=212$) 采用 GnRH-a 联合 $2\ 000\ \text{U}$ hCG 促排卵); 对照组 ($n=175$) 采用 hCG $10\ 000\ \text{U}$ 促排卵。三组患者的年龄、体质指数 (BMI)、不孕年限、基础 FSH、基础 LH、基础 E_2 、窦卵泡数、促性腺激素 (Gn) 时间、Gn 起始剂量及总 Gn 用量比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

二、纳入和排除标准

纳入标准: ①年龄 < 40 岁; ②采用 GnRH-A 灵活方案进行 IVF/ICSI 助孕。排除标准: ①子宫畸形、子宫黏膜下肌瘤、宫腔粘连等; ②染色体异常需行胚胎植入前遗传学诊断 (preimplantation

表1 三组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=175$)	hCG大剂量组 ($n=159$)	hCG小剂量组 ($n=212$)	F值	P值
年龄 (岁)	28.97 ± 3.56	28.38 ± 3.48	28.34 ± 2.92	2.041	0.131
不孕年限 (年)	3.37 ± 2.45	3.44 ± 2.85	2.88 ± 1.97	3.140	0.055
BMI (kg/m^2)	21.99 ± 2.83	22.85 ± 3.30	22.06 ± 3.25	3.849	0.067
基础FSH (U/L)	7.82 ± 2.05	7.98 ± 4.41	7.34 ± 2.18	2.372	0.094
基础LH (U/L)	4.55 ± 1.74	5.09 ± 5.22	4.78 ± 2.43	1.074	0.342
基础E ₂ (pmol/L)	180.0 ± 94.37	179.37 ± 146.22	185.07 ± 100.30	0.146	0.864
AFC (个)	13.37 ± 8.49	14.40 ± 4.27	14.67 ± 5.25	2.212	0.110
Gn使用时间 (d)	9.39 ± 1.57	9.27 ± 1.51	9.46 ± 1.52	0.682	0.506
Gn剂量 (U)	2 148.50 ± 547.43	2 066.20 ± 465.34	2 078.24 ± 535.38	1.275	0.280

gene diagnosis, PGD) 患者; ③ 合并未控制的内分泌疾病, 例如高泌乳素血症、甲状腺功能异常等; ④ 既往接受 IVF-ET 治疗周期 2 个周期以上; ⑤ 接受供精 IVF-ET 治疗的患者; ⑥ 因男方因素行 IVF-ET 治疗的患者。

三、用药方案

在月经周期第 3 天起用注射用重组人促卵泡激素 (Gn, 果纳芬, Merck Serono 公司, 德国), 起始剂量 150~225 U/d, 当达到下列 3 项条件之一时开始注射醋酸西曲瑞克 (思泽凯, 默克雪兰诺, 德国) 0.125~0.25 mg/d: ① 至少一个卵泡直径 ≥ 14 mm; ② E₂ > 2202 pmol/L; ③ LH > 10 U/L。定期监测卵泡发育情况并及时调整用药, 当 2-3 个主导卵泡直径 ≥ 18 mm 并结合血 E₂、LH 及孕酮 (P) 水平, 注射用绒毛膜促性素 (hCG, 珠海丽珠制药) 10 000 U 诱发排卵。hCG 大剂量组患者诱导排卵药物为注射用醋酸曲普瑞林 (GnRH-a 达菲林, Ipsen Pharma Biotech 公司, 法国) 0.2 mg 加低剂量人绒毛膜促性腺激素 5 000 U (hCG, 珠海丽珠制药, 中国), hCG 小剂量组扳机药物为 GnRH-a 0.2 mg 加低剂量人绒毛膜促性腺激素 2 000 U (hCG, 珠海丽珠制药, 中国), 对照组患者扳机药物为注射用人绒毛膜促性素 10 000 U。三组患者均在诱导排卵后 35~36 h 后在阴道 B 超引导下取卵。

四、IVF/ICSI 及胚胎培养、移植

获卵后根据患者行常规 IVF 或 ICSI, 16~18 h 后观察受精情况, 体外培养 72 h 胚胎移植或进行胚胎冷冻。取卵后第 3 天对患者是否需要胚胎冷冻进行评估: 对 hCG 日血 E₂ ≥ 8 000 pmol/L、获卵数 ≥ 25 枚或取卵日卵巢直径 ≥ 10 cm 者, 在与患者充分沟通后建议患者放弃新鲜胚胎移植行全胚冷冻。移植的患者自取卵日起每天肌肉注射黄体酮注射液 (浙江仙璐制药股份有限公司) 40 mg, 2 次/d,

用药至移植后 14 d 测定血清 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG), 阳性者 14 d 后行 B 超检查。以下两种情况均诊断临床妊娠: ① 宫腔内有妊娠囊及胚芽; ② 流产、异位妊娠、宫内外多部位同时妊娠, 病理检查见绒毛。

五、监测指标

本文纳入研究共 546 例患者。主要监测指标为: 平均获卵数、受精率、优质胚胎率、可利用胚胎率 (按 Bourn Hall 标准进行分级, 取卵后第 3 天胚胎有 6~10 个卵裂球, 评分 II 级以上或第 5 天 3BB 以上的胚胎为优质胚胎, 评分 IV 级以上的胚胎为可利用胚胎)、OHSS 率、妊娠率、异位妊娠率及流产率。

六、统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件对所得数据进行分析。分类资料采用百分率表示, 其他资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计量资料组间比较采用 ANOVA 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、三组患者受精情况比较

三组患者体的获卵数、2PN 数、胚胎数、优胚数及优胚率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), hCG 大剂量组和 hCG 小剂量组的获卵数、2PN 数、胚胎数、优胚数及优胚率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), hCG 大剂量组的优胚率高于 hCG 小剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

二、三组患者 OHSS 数目比较

与研究组相比, 对照组 OHSS 发生率 2.9% (5/175), hCG 大剂量组 OHSS 率为 1.3% (2/159), hCG 小剂量组 OHSS 率为 0.5% (1/212), 三组间

表2 三组患者受精情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=175)	hCG大剂量组 (n=159)	hCG小剂量组 (n=212)	F/ χ^2 值	P值
hCG日E ₂ (pmol/L)	16 678.67 ± 3 826.79	17 513.52 ± 4 846.85 ^a	20 384.11 ± 7 754.78 ^a	21.166	0.000
获卵数	8.34 ± 2.87	10.80 ± 3.61 ^a	11.33 ± 4.30 ^a	34.323	0.000
2PN数	6.51 ± 2.97	8.10 ± 3.52 ^a	8.58 ± 4.28 ^a	15.936	0.000
胚胎数	5.33 ± 2.84	7.20 ± 3.41 ^a	7.37 ± 4.08 ^a	18.633	0.000
优胚数	2.44 ± 2.32	5.03 ± 3.31 ^a	4.78 ± 3.99 ^a	32.264	0.000
优胚率 (%)	40.79 ± 31.94	66.31 ± 25.70 ^a	59.47 ± 31.15 ^{ab}	32.180	0.000

注: a 表示与对照组比较, $P < 0.05$; b 表示与 hCG 大剂量组比较, $P < 0.05$

OHSS 率比较, 差异无统计学意义 ($P=0.202$)。

三、三组患者妊娠结局比较

对照组临床妊娠率为 53.7% (29/54), hCG 大剂量组临床妊娠率为 50.0% (7/14), hCG 小剂量组临床妊娠率为 51.9% (14/27), 对照组异位妊娠率与流产率分别为 10.3% (3/29) 和 10.3% (3/29), hCG 大剂量组异位妊娠率为 14.3% (1/7), 流产率为 0; hCG 小剂量组流产率为 7.1% (1/14), 异位妊娠率为 0。三组间临床妊娠率、宫外孕率及流产率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

人绒毛膜促性腺激素作为天然黄体替代物, 可诱导卵泡最终的成熟及减数分裂的恢复^[9], 已经成功应用数十年, 是超促排卵过程中最常用的扳机药物, 尽管在合适的时机给予合适剂量的 hCG 来诱导卵泡成熟, 所获的卵母细胞仍有部分处于生发泡 (germ vesicle) 期或第 1 次减少分裂中期。有学者认为, GnRH-a 可替代 hCG 诱发卵母细胞的最终成熟, GnRH-a 激发垂体的“flare up”效应, 形成 LH 峰, 诱导 LH 和 FSH 释放, 与自然周期更为类似, 可显著减少 OHSS 的发生^[10-11]。但也有数据表明, 单纯使用 GnRH-a 诱导排卵, 会有 25% 的患者出现 LH 水平升高不足, 患者可能因无法达到足够的 LH 水平而发生对 GnRH-a 诱导排卵反应不良, 从而影响卵母细胞最终成熟和试管婴儿治疗结局反应不佳等情况^[12]。

有研究显示, 对于单独使用 GnRH-a 诱导排卵的患者, 新鲜周期移植后临床妊娠率、胚胎着床率及活产率均低于标准诱导排卵患者, 同时流产率则显著升高^[13]。分析其发生原因可能为 GnRH-a 诱导排卵引发的内源性 LH 峰水平较低、持续时间较短, 并且 GnRH-a 触发排卵后能导致黄体溶解, 因此影响了新鲜周期黄体功能。因此, 也有学者提

出, 加强黄体支持方案, 以得到满意的新鲜周期治疗结局^[14]。2008 年, 有研究提出了双扳机药物诱发排卵, 即联合应用 GnRH-a 及小剂量 hCG 来诱导卵母细胞最终成熟, 最早是用来预防 OHSS 的发生^[13]。现已有研究证实, 在卵巢高反应人群中应用联合诱导排卵方案与单独使用 hCG 诱导排卵相比, 能够激发内源性的 FSH 和 LH, 提高卵母细胞成熟率^[15-16]。

联合诱导排卵是指应用 GnRH-a 及低剂量的 hCG 联合促进卵母细胞的最终成熟, 最先应用于预防 OHSS^[17-18]。有研究显示, 在卵巢高反应人群中运用联合诱导排卵与单独使用 hCG 诱导排卵相比, 能够激发内源性的 FSH 和 LH, 提高卵母细胞成熟率以及活产率^[17-18]。本文研究数据表明, hCG 大剂量组及 hCG 小剂量组患者 hCG 注射日 E₂ 水平显著高于对照组, 提示了联合诱导排卵组的卵巢高反应的程度可能高于标准诱导排卵组。在超促排卵过程中, 促性腺激素时间、起始剂量及总用量无统计学差异, 而 hCG 注射日 E₂ 水平及胚胎数, 显著高于对照组, 这一结果也提示了联合诱导排卵组的患者, 可能其本身对 Gn 的反应性更高。

在本研究中, 新鲜周期治疗结果方面, 三组间 2PN 数、优胚数及优胚率有统计学差异, 患者没有发生对诱导排卵反应不良。与对照组相比, 使用 GnRH-a 联合小剂量 hCG 诱导排卵能够有效提高优胚率可移植胚胎数, 降低 OHSS 发生风险, 说明在获卵数相当的前提下, 使用 GnRH-a 联合小剂量 hCG 诱发排卵有可能通过提高卵母细胞质量提高优胚率及可移植胚胎数, 并且没有增加 OHSS 的发生率。

在优胚率方面, hCG 大剂量组及 hCG 小剂量组组内有显著差异, 考虑虽然低剂量 hCG 可诱导卵母细胞成熟, 但是随着 hCG 剂量的增加, 卵母细胞成熟率增加, 卵母细胞数也增加有关。因此考

虑联合 5 000 U hCG 较 2 000 U hCG 的诱导排卵效果更好。

在治疗安全性方面, 三组患者的临床妊娠率均超过 45%, 差异无统计学意义, 异位妊娠率及流产率相比, 也无统计学意义。联合低剂量 hCG 诱导排卵方案, 临床妊娠率得到满意的结局, 且流产率并未增高。证实了低剂量联合诱导排卵的有效性。hCG 小剂量组 OHSS 发生率 (0.5%) 较对照组 (2.9%) 降低, 考虑较低剂量的 hCG 联合 GnRH-a 双扳机, 可降低 OHSS 发生风险, 虽然无明显统计学差异, 但是有下降趋势。考虑可能与纳入研究的样本量不足有关, 今后需要增加样本量, 加强后续验证, 以证实本研究联合诱导排卵方案的有效性及其安全性。

本文的研究结果提示, 对于在拮抗剂方案诱导排卵过程中, 发生卵巢高反应的患者应用联合诱导排卵策略, 能够得到满意的临床结局, 且不增加 OHSS 发生率。

参 考 文 献

- [1] 杨启杭, 何姐, 黄向红, 等. 预防中重度卵巢过度刺激综合征的回顾性研究 [J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(12): 1224-1231. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.12.012
- [2] Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review[J]. Hum Reprod Update, 2002, 8(6): 559-577. DOI: 10.1093/humupd/8.6.559.
- [3] 任响, 李蓉, 范燕宏, 等. 重度卵巢过度刺激综合征发病风险因素的预测研究 [J]. 生殖与避孕, 2016, 36(9): 719-725. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2016.09.0719
- [4] Kawwass JF, Kissin DM, Kulkarni AD, et al. Safety of assisted reproductive technology in the United States, 2000-2011[J]. JAMA, 2015, 313(1): 88-90. 2015, 313(1): 88-90. DOI: 10.1001/jama.2014.14488.
- [5] Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline[J]. Fertil Steril, 2016, 106(7): 1634-1647. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.048.
- [6] Gonen Y, Balakier H, Powell W, et al. Use of gonadotropin releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71(4): 918-922. DOI: 10.1210/jcem-71-4-918.
- [7] Dunne C, Shan A, Nakhuda G, et al. Measurement of Luteinizing hormone level after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger is not useful for predicting oocyte maturity[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2018, 40(12): 1618-1622. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.01.032.
- [8] Bar-Hava I, Mizrahi Y, Karfunkel-Doron D, et al. Intranasal gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) for luteal-phase support following GnRH-a triggering, a novel approach to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in high responders[J]. Fertil Steril, 2016, 106(2): 330-333. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.004.
- [9] Nakagawa K, Oba M, Ehara K, et al. Clinical outcomes of assisted reproductive technology treatment by using a self-injection of recombinant human chorionic gonadotropin as the final maturation trigger[J]. Reprod Med Biol, 2018, 17(2): 203-208. DOI: 10.1002/rmb2.12095.
- [10] Beck-Fruchter R, Baram S, Geslevich Y, et al. Gonadotropin releasing hormone agonist final oocyte maturation and human chorionic gonadotropin as exclusive luteal support in normal responders[J]. Gynecol Obstet Invest, 2019, 84(1): 27-34. DOI: 10.1159/000490946.
- [11] Chang FE, Beall SA, Cox JM, et al. Assessing the adequacy of gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide to trigger oocyte maturation and management of inadequate response[J]. Fertil Steril, 2016, 106(5): 1093-1100. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.013.
- [12] Meyer L, Murphy LA, Gumer A, et al. Risk factors for a suboptimal response to gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during in vitro fertilization cycles[J]. Fertil Steril, 2015, 104(3): 637-642. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.011.
- [13] Engmann L, Benadiva C, Humaidan P. GnRH agonist trigger for the induction of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF cycles: a SWOT analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2016, 32(3): 274-285. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.12.007.
- [14] Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2008, 90(1): 231-233. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.030.
- [15] Humaidan P, Papanikolaou EG, Kyrou D, et al. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives[J]. Reprod Biomed Online, 2012, 24(2): 134-141. DOI: 10.1093/humrep/det249.
- [16] Aboulghar M. Agonist and antagonist coast[J]. Fertil Steril, 2012, 97(3): 523-526. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.094.
- [17] Zhou X, Guo P, Chen X, et al. Comparison of dual trigger with combination GnRH agonist and hCG versus hCG-only trigger of oocyte maturation for normal ovarian responders[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 14(3): 327-331. DOI: 10.1002/ijgo.12457.
- [18] Ding N, Liu X, Jian Q, et al. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 218: 92-98. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.004

(收稿日期: 2019-01-28)