

激素替代方案准备内膜的冻胚移植前 雌激素治疗时间对新生儿体质量的影响

韩馨玮, 牛月, 魏代敏

(山东大学附属生殖医院, 山东 济南 250021)

摘要: **目的** 探讨激素替代方案(hormone replacement therapy, HRT) 准备子宫内膜的冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)周期中, 胚胎移植前较为理想的雌激素用药时间。**方法** 回顾性分析2012年2月至2020年2月期间以激素替代方案准备子宫内膜、行单囊胚FET并获得单胎活产的患者, 共有4577个周期被纳入分析。根据冻融胚胎移植前雌激素治疗天数分为3组: 12~16 d组($n=1078$)、17~20 d组($n=2924$)、21~31 d组($n=575$)。主要分析指标为新生儿体质量, 次要分析指标包括早产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫前期、剖宫产、胎膜早破、胎盘早剥、胎盘前置、产后出血、新生儿性别。**结果** 经回归校正混杂因素后, 三组间新生儿体质量、小于胎龄儿、大于胎龄儿、巨大儿发生率差异无统计学意义。胚胎移植前雌激素治疗时间21~31 d与12~16 d组相比低出生体质量儿发生率显著升高($aOR=1.780$, $95\%CI: 1.055\sim 3.003$, $P=0.031$)。其他妊娠并发症及新生儿结局如早产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫前期、剖宫产、胎膜早剥、前置胎盘、产后出血、新生儿性别的差异也无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在单囊胚冻融胚胎移植周期中, 三组间新生儿体质量差异无统计学意义, 但与雌激素使用时间12~16 d组相比, 21~31 d组的雌激素治疗会增加低出生体质量儿的发生率, 差异有统计学意义。雌激素使用时间在21 d内不会对新生儿体质量以及母婴并发症产生负面影响, 在临床上需结合患者实际情况合理安排时间。

关键词: 胚胎冷冻; 胚胎移植; 雌二醇; 治疗时间; 妊娠结局

中图分类号: R714.8

文献标志码: A

Influence of the duration of estrogen treatment prior to frozen embryo transfer in hormone replacement protocols in endometrial preparation on neonatal birth weight

HAN Xinwei, NIU Yue, WEI Daimin

(Hospital for Reproductive Medicine Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the optimal estrogen exposure duration prior to embryo transfer in frozen embryo transfer (FET) cycles with hormone replacement therapy (HRT) for endometrial preparation. **Methods** This was a retrospective cohort study. Patients who underwent HRT regimen for endometrial preparation before FET and single blastocyst transfer and achieved singleton live birth between 2012 and 2020 were included in the analysis. Overall, 4,577 FET cycles were included for analyses. According to the duration of estrogen treatment before embryo transfer, we divided the cycles into three groups: 12-16 days group ($n=1,078$), 17-20 days group ($n=2,924$), and 21-31 days group ($n=575$). The main outcome measures were neonatal birthweight, and secondary outcomes were gestational diabetes mellitus (GDM), gestational hypertension (HDP), preeclampsia, cesarean section, premature abruption, placenta previa, postpartum hemorrhage, sex of neonates, preterm delivery, small-for-gestational age (SGA), large-for-gestational age (LGA), low birth weight (LBW) and macrosomia. **Results** There was no significant

difference in neonatal birthweight, SGA, LGA, macrosomia among the three groups. The rate of LBW was higher in the 21-31 days group than the 12-16 days group (aOR=1.780, 95%CI: 1.055-3.003, $P=0.031$). The rates of other pregnancy and neonatal outcomes such as preterm delivery, GDM, HDP, preeclampsia, cesarean section, premature abruption, placenta previa, and postpartum hemorrhage, neonatal outcomes, including sex of neonates were also comparable among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** There is no significant difference in birthweight among the three groups, but longer estrogen treatment duration before embryo transfer is associated with a higher rate of LBW in HRT regimen for endometrial preparation before FET. These findings suggest that clinical protocols should individualize estrogen exposure duration based on patient characteristics.

Key words: Frozen embryo; Embryo transfer; Estradiol; Duration of treatment; Pregnancy outcomes

随着胚胎冷冻技术的发展,冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)周期的数量大幅增加。在FET周期中,如何选择最佳的子宫内膜准备方案以获得胚胎与子宫内膜发育的同步性是获得妊娠的关键步骤^[1-2]。内膜准备方案主要有自然周期方案、激素替代(hormone replacement therapy, HRT)方案和促排卵方案。其中,在FET的激素替代周期中,需要补充外源性雌激素使子宫内膜增厚,当子宫内膜厚度达到8 mm以上就可以补充外源性孕激素促进子宫内膜转化,从而确定合适的胚胎移植时间。在临床实践中,胚胎移植前最佳雌激素的使用时长一直存在争议。因此,优化雌激素治疗时间,从而改善临床结局,实现围生期母婴安全成为关注重点。目前,已有研究探讨了胚胎移植前雌激素应用的最佳时长,然而这些研究的结论并不一致^[3-7]。过去关于冻融胚胎移植周期的研究指出,高雌二醇浓度与新生儿低出生体质量有关^[5,7]。然而,HRT周期FET中的雌激素治疗时间对新生儿出生体质量的影响仍不清楚。因此,本研究分析在HRT方案准备内膜的FET周期中,胚胎移植前雌激素治疗时间对新生儿体质量以及其他妊娠结局及新生儿结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2012年2月至2020年2月在山东大学附属生殖医院进行首次FET并分娩单胎活产的患者。纳入标准:①年龄20~40岁;②第一次行体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)或卵泡浆内单精子注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)助孕且第一次行冷冻胚胎移植;③采用HRT周期准备子宫内膜;④单囊胚移植。排除标准:①使用供卵;②数据不完整;雌激素使用10 d以上,子宫内膜厚度7 mm的周期。根据以上标准共纳入4 577个周期,根据孕激素应用前雌激素治疗时间分为3组:

12~16 d组($n=1\ 078$)、17~20 d组($n=2\ 924$)、21~31 d组($n=575$)。本研究符合伦理学要求,已通过山东大学附属生殖医院伦理委员会批准(批准号:202584),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 激素替代治疗方案

控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)技术及IVF/ICSI过程已在前期研究^[8-10]中描述。本研究中,所有患者均行HRT周期FET。在月经周期的第1~3天开始口服戊酸雌二醇(补佳乐,德国拜耳,1 mg/片)4~6 mg。雌激素应用时间至少持续12 d。至子宫内膜厚度 ≥ 8 mm,给予地屈孕酮10 mg/次、3次/d、口服,孕激素软胶囊(安琪坦,西班牙欣迪,100 mg/粒)阴塞转化内膜,200 mg/d,5 d后行胚胎移植。若成功妊娠,戊酸雌二醇口服及孕激素软胶囊阴塞持续至妊娠第8周,地屈孕酮口服持续至第12周妊娠。

1.2.2 结局指标和定义

本研究结局指标包括新生儿结局和其他妊娠结局。小于胎龄儿定义为出生体质量小于同胎龄正常参考值第十百分位的新生儿^[11]。大于胎龄儿定义为出生体质量大于同胎龄正常参考值第九十分位的新生儿^[11]。体质量标准参照《中国新生儿体质量百分数参考》^[12]。其他新生儿结局包括早产(定义为分娩孕周为28周后及37周之前)、低出生体质量(定义为新生儿出生体质量 $< 2\ 500$ g)^[11]和巨大儿(定义为新生儿出生体质量 $> 4\ 000$ g)^[11]。分析各组之间妊娠相关并发症发生率:包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、胎膜早破、胎盘早剥、前置胎盘。妊娠期糖尿病定义为排除糖尿病合并妊娠后,于妊娠24~28周行75 g口服葡萄糖耐量试验,满足下列三项中的一项或多项:空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L;1 h血糖 ≥ 10.0 mmol/L;2 h血糖 ≥ 8.5 mmol/L。

1.3 统计学处理

采用SPSS 27.0软件。采用Kolmogorov-Smirnov

检验对连续变量进行正态性检验。数据不满足正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法。对于新生儿结局及其他妊娠相关并发症,新生儿体质量采用线性回归分析,计算标准化系数 b 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。其他结局采用二元 Logistic 回归对混杂因素进行校正。计算校正比值比 (adjusted odds ratio, aOR) 及其 95% CI。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线特征

胚胎移植前各组子宫内膜厚度分布、母亲 BMI、既往妊娠次数、基础血清促黄体生成素、基础总血清睾酮、双侧窦卵泡总数、受精方式、胚胎移植时间的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组间其他基线特征分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者的基线数据
Table 1 Basic characteristics of the participants

项目	12~16 d 组 ($n=1\ 078$)	17~20 d 组 ($n=2\ 924$)	21~31 d 组 ($n=575$)	H/χ^2	P
年龄/岁	29.0(27.0,32.0)	29.0(27.0,32.0)	29.0(26.0,32.0)	1.281	0.527
BMI/(kg/m^2) ^{a,b,c}	24.0(21.5,26.9)	23.5(21.1,26.5)	23.0(20.7,25.7)	25.800	<0.001
孕次 ^{a,b,c}				26.560	<0.001
0	701(65.0)	1817(62.1)	327(56.9)		
1	248(23.0)	598(20.5)	133(23.1)		
≥ 2	129(12.0)	509(17.4)	115(20.0)		
产次/%				0.321	0.852
0	935(86.7)	2538(86.5)	493(85.7)		
≥ 1	143(13.3)	396(13.5)	82(14.3)		
激素基础值					
FSH/(IU/L)	5.8(5.0,7.0)	5.9(5.1,6.9)	5.9(5.1,6.9)	1.030	0.597
LH/(IU/L) ^{b,c}	6.0(4.2,9.3)	5.7(4.1,8.7)	5.2(4.0,8.2)	11.330	0.003
E2/(pg/mL)	34.8(26.3,45.9)	34.1(25.9,44.4)	34.2(26.6,46.5)	1.828	0.401
TotalT/(ng/dL) ^{a,b}	31.4(22.0,42.5)	29.6(21.1,40.5)	29.1(19.9,40.6)	8.048	0.018
AMH/(ng/mL)	5.8(3.4,9.2)	5.6(3.1,9.1)	5.9(3.3,9.7)	2.544	0.280
双侧窦卵泡总数 ^b	19.0(14.0,27.0)	19.0(13.0,26.0)	18.0(13.0,25.0)	11.950	0.003
不孕原因				3.882	0.693
输卵管因素	479(44.4)	1390(47.5)	274(47.7)		
男性因素	180(16.7)	454(15.5)	92(16.0)		
排卵障碍	54(5.0)	154(5.3)	28(4.9)		
混合因素	365(33.9)	926(31.7)	181(31.5)		
诊断多囊卵巢综合征	388(36.0)	1000(34.2)	174(30.3)	5.499	0.064
卵巢刺激方案				7.995	0.238
长拮抗方案	620(57.5)	1743(59.6)	332(57.7)		
短拮抗方案	109(10.1)	290(9.9)	72(12.5)		
GnRH 拮抗方案	342(31.7)	857(29.3)	164(28.5)		
其他方案	7(0.6)	34(1.2)	7(1.2)		
获卵数	15.0(11.0,19.0)	15.0(11.0,20.0)	15.0(10.0,20.0)	1.282	0.527
hCG 日雌激素值/(pg/mL)				0.043	0.979
$\leq 3\ 000$	273(28.1)	723(27.8)	143(27.8)		
$> 3\ 000$	698(71.9)	1880(72.2)	372(72.2)		
hCG 日孕激素值/(ng/mL)	0.9(0.6,1.2)	0.9(0.6,1.2)	0.9(0.7,1.2)	3.955	0.138

续表

项目	12~16 d 组 (n=1 078)	17~20 d 组 (n=2 924)	21~31 d 组 (n=575)	H/ χ^2	P
使用供精	74(6.9)	198(6.8)	38(6.6)	0.039	0.981
治疗方式 ^{a,b}				13.130	0.011
IVF	765(71.0)	2217(75.8)	446(77.6)		
ICSI	281(26.1)	622(21.3)	114(19.8)		
IVF/ICSI	32(3.0)	85(2.9)	15(2.6)		
胚胎移植前子宫内膜厚度/mm ^{a,b,c}	10.0(9.0,11.0)	9.0(8.5,10.0)	8.5(8.0,9.0)	390.4	<0.001
胚胎移植时间 ^{a,b,c}				122.5	<0.001
2012—2014 年	188(17.4)	509(17.4)	74(12.9)		
2015—2016 年	254(23.6)	1001(34.2)	254(44.2)		
2017—2018 年	462(42.9)	911(31.2)	207(36.0)		
2019—2020 年	174(16.1)	503(17.2)	40(7.0)		

^aP<0.05;17~20 d 组 vs.12~16 d 组;^bP<0.05;21~31 d 组 vs.12~16 d 组;^cP<0.05;21~31 d 组 vs.17~20 d 组。

2.2 主要结局及次要结局比较

妊娠结局及母婴并发症的比较描述见表 2。新生儿平均出生体质量、新生儿性别及早产、小于胎龄儿、大于胎龄儿、低出生体质量、巨大儿、妊娠期糖尿

病、妊娠期高血压、子痫前期、剖腹产、胎盘早剥、前置胎盘、产后出血发生率组间分布差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 妊娠结局及母婴并发症
Table 2 Obstetric and perinatal outcomes

项目	12~16 d 组 (n=1 078)	17~20 d 组 (n=2 924)	21~31 d 组 (n=575)	H/ χ^2	P
新生儿体质量/g	3 500(3 200,3 800)	3 500(3 200,3 800)	3 400(3 100,3 800)	5.596	0.061
女	3 400(3 150,3 700)	3 450(3 150,3 800)	3 390(3 000,3 710)	5.907	0.052
男	3 600(3 300,3 900)	3 550(3 200,3 800)	3 500(3 200,3 800)	5.972	0.050
新生儿性别*				4.560	0.102
女	524(48.6)	1 315(45.0)	272(47.3)		
男	554(51.4)	1 609(55.0)	303(52.7)		
母体结局					
早产	79(7.3)	246(8.4)	48(8.3)	1.273	0.529
妊娠期糖尿病	94(8.7)	229(7.8)	44(7.7)	0.962	0.618
妊娠期高血压	71(6.6)	223(7.6)	38(6.6)	1.674	0.433
子痫前期	14(1.3)	37(1.3)	9(1.6)	0.336	0.846
剖宫产	827(76.7)	2 297(78.6)	440(76.5)	2.369	0.306
胎盘早剥	6(0.6)	13(0.4)	3(0.5)	0.230	0.892
胎盘前置	10(0.9)	24(0.8)	6(1.0)	0.322	0.851
产后出血	12(1.1)	17(0.6)	2(0.3)	4.372	0.112
新生儿结局					
小于胎龄儿	33(3.1)	110(3.8)	24(4.2)	1.618	0.445
大于胎龄儿	285(26.6)	781(26.9)	143(25.0)	0.904	0.636
低出生体质量儿	33(3.1)	122(4.2)	28(4.9)	3.835	0.147
巨大儿	132(12.3)	349(12.0)	59(10.3)	1.602	0.449

*12~16 d 组的 4 个新生儿,16~20 d 组的 7 个新生儿,21~31 d 组的 3 个新生儿出生性别数据缺失。

2.3 二元 Logistic 及线性回归结果

2.3.1 线性回归结果

为了校正混杂因影响,新生儿体质量采用线性

回归校正,纳入混杂因素包括:母亲年龄、BMI、既往妊娠次数、基础血清促黄体生成素、基础血清总睾酮、是否诊断多囊卵巢综合征、双侧基础窦卵泡总

数、基础血清 FSH 水平、受精方式、移植胚胎时间、移植胚胎前子宫内膜厚度,设置哑变量,以孕激素应用前雌激素治疗时间 12~16 d 组为参考。调整混杂因素后,结果显示 17~20 d 组和 12~16 d 组 ($b = -38.5$, 95%CI: $-91.8 \sim 14.9$, $P = 0.158$)、21~31 d 组和 12~16 组间 ($b = -20.2$, 95%CI: $-62.9 \sim 22.4$, $P = 0.352$) 的差异均无统计学意义。

2.3.2 二元 Logistic 回归结果

二元 Logistic 回归赋值表见表 3。其他妊娠结局采用二元 Logistic 回归校正,以孕激素应用前雌

激素治疗时间 12~16 d 组为参考,小于胎龄儿、大于胎龄儿、巨大儿的发生率在 17~20 d 组和 12~16 d 组,21~31 d 组和 12~16 组间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但雌激素治疗 21~31 d 组和 12~16 d 组相比低出生体质量儿的发生率显著升高 ($aOR = 1.780$, 95%CI: $1.055 \sim 3.003$, $P = 0.031$)。其他新生儿及母婴并发症的发生率在 17~20 d 组和 12~16 d 组,21~31 d 组和 12~16 组间差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 Logistic 回归赋值表
Table 3 Logistic regression coefficient coding table

变量	赋值
母亲年龄/岁	原值
BMI	$<24 = 1$; $24 \sim 28 = 2$; $>28 = 3$
既往妊娠次数	$0 = 0$; $1 = 1$; $>1 = 2$
基础血清促黄体生成素/(IU/L)	原值
基础血清总睾酮/(ng/dL)	原值
是否诊断多囊卵巢综合征	无=0; 有=1
双侧基础窦卵泡总数	原值
基础血清 FSH 水平/(IU/L)	原值
受精方式	IVF=1; ICSI=2; IVF+ICSI=3
移植胚胎时间	2012—2014 年=1; 2015—2016 年=2; 2017—2018 年=3; 2019—2020 年=4
移植胚胎前子宫内膜厚度/mm	原值
雌激素治疗时间/d	$12 \sim 16 = 1$; $17 \sim 20 = 2$; $21 \sim 31 = 3$

表 4 Logistic 回归以及线性回归结果
Table 4 Logistic regression and linear regression of obstetric and perinatal outcomes

变量	17~20 d 组 vs. 12~16 d 组			21~31 d 组 vs. 17~20 d 组		
	aOR(95%CI)	Wald χ^2	P	aOR(95%CI)	Wald χ^2	P
母体结局						
早产	1.214 (0.929~1.586)	0.925	0.156	1.262 (0.862~1.846)	1.431	0.231
妊娠期糖尿病	0.932 (0.717~1.212)	0.493	0.601	1.030 (0.692~1.532)	0.009	0.885
妊娠期高血压	1.150 (0.863~1.533)	1.742	0.340	0.955 (0.621~1.469)	0.064	0.834
子痫前期	1.010 (0.535~1.905)	0.275	0.976	1.322 (0.543~3.220)	0.002	0.539
剖宫产	1.124 (0.943~1.339)	2.285	0.191	1.015 (0.784~1.314)	0.035	0.908
胎盘早剥	1.067 (0.390~2.917)	0.022	0.900	1.765 (0.409~7.612)	0.755	0.446
胎盘前置	0.992 (0.460~2.139)	0.003	0.984	1.290 (0.441~3.771)	0.340	0.642
产后出血	0.513 (0.242~1.088)	3.028	0.082	0.300 (0.066~1.361)	2.436	0.119
新生儿结局						
小于胎龄儿	1.158 (0.769~1.743)	0.226	0.482	1.164 (0.662~2.048)	0.248	0.597
大于胎龄儿	1.068 (0.904~1.261)	0.442	0.440	1.034 (0.806~1.327)	0.034	0.791
低出生体质量儿	1.412 (0.951~2.097)	2.933	0.087	1.780 (1.055~3.003)	4.673	0.031
巨大儿	1.014 (0.809~1.270)	0.000	0.905	1.113 (0.787~1.575)	0.437	0.544

3 讨论

本研究分析了胚胎移植前雌激素治疗时间对 HRT 单囊胚 FET 后的新生儿体质量及其他母婴并

发症的影响。结果表明,雌激素使用时间延长会增加低出生体质量儿的发生率。首先将不同的雌激素治疗时间分为 3 组,组间新生儿体质量、大于胎龄儿、小于胎龄儿、低出生体质量儿、巨大儿分布均无显著差异。其次,进行二元 Logistic 回归分析。由于

多囊卵巢综合征是一种常见的内分泌及代谢疾病,表现为与排卵障碍和高雄激素相关的症候群,常伴有胰岛素抵抗和肥胖^[13],患者会由于排卵障碍增加发生流产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压和子痫前期的风险^[14],因此在二元 Logistic 回归分析中,本研究将是否患有多囊卵巢综合征作为其中一个混杂因素进行校正。其他混杂因素还包括母亲年龄、BMI、既往妊娠次数、基础血清促黄体生成素、基础血清总睾酮、双侧基础窦卵泡总数、基础血清 FSH 水平、受精方式、移植胚胎时间、移植胚胎前子宫内膜厚度。在校正了混杂因素的影响后,雌激素治疗时间 21~31 d 组和 12~16 d 组相比低出生体质量儿发生率显著升高。

全球范围内,IVF 已成为不孕症治疗的重要手段^[15]。然而,IVF 周期显著增加不良妊娠及围产儿结局的发生率,如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、早产、小于胎龄儿、低出生体质量、巨大儿^[16-18]。目前,导致不良围产结局的确切生物学机制尚不清楚。有研究表明,不孕不育疾病本身是导致辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)单胎子代不良围产结局的主要原因之一^[19]。然而,多项研究表明 ART 流程本身,如暴露于超生理剂量的雌激素,也可能对围产儿结局产生不利影响^[20-22]。其机制可能是超生理剂量雌激素通过影响子宫内膜的发育产生^[23-24]。

目前 ART 准备子宫内膜的方案中,胚胎移植前雌激素的最佳应用时长是临床关注焦点。目前虽没有得到一致的结论,但普遍认为雌激素持续时间不宜过长。雌激素是子宫内膜增殖关键因素,对胚胎植入、发育起关键作用。有研究发现^[5,25]活产率随着雌激素暴露时间的延长显著下降,且最佳雌激素治疗时间不超过 28 d。这可能与高剂量的外源性雌激素对子宫内膜基因表达谱产生负面影响,引起子宫着床等相关基因的异常表达有关^[26]。

有研究分析了雌激素治疗时间与胚胎移植后新生儿结局之间的关系。Bourdon 等^[25]发现胚胎移植前雌激素治疗时间大于 28 d 与时间在 21 d 以内相比新生儿体质量明显下降。而另外两项研究发现雌激素使用时间与早产、新生儿出生体质量无显著相关性^[3,27]。本研究样本量较大,结果显示随着雌激素使用时间的延长,新生儿体质量有一定降低趋势,但无统计学意义。Logistic 回归后发现雌激素治疗时间 21~31 d 组与 12~16 d 组相比低出生体质量儿发生率显著升高,这与 Bourdon 等^[25]的研究结论相似。但其他新生儿结局及妊娠结局差异无统计学意义。

本研究存在一定局限性。①尽管使用了严格的纳入和排除标准以及二元 Logistic 回归来校正混杂因素,但由于其回顾性性质,仍然可能存在不可测量的混杂变量。②雌激素使用时间长的患者子宫内膜较薄,可能是由于人工流产、宫腔黏连术后子宫内膜功能层受损或感染、遗传等其他因素引起。研究表明薄型子宫内膜可能对子代体质量和围产期结局产生影响^[28-31],虽然本研究排除了雌激素治疗时间 10 d 以上子宫内膜厚度 ≤ 7 mm 的周期并且经过校正,但仍不能排除内膜本身及相关因素对妊娠结局及新生儿结局的影响。在雌激素使用时间方面,本中心激素使用时间范围为 12~31 d,主要集中在 15~22 d,而 Bourdon 等^[25]的研究中雌激素使用时间更长,其研究结果表明雌激素治疗持续时间 >35 d 可能对子代平均出生体质量结局有影响,并且降低新生儿的活产率。而在本研究中雌激素应用时间没有超过 35 d 的移植周期。虽然本研究证明胚胎移植前雌激素治疗的持续时间并不显著影响新生儿体质量,只是增加了低出生体质量儿发病率,但进一步延长雌激素应用时间是否会使得新生儿体质量的差异变得有统计学意义尚不确定。

本研究对于临床雌激素的治疗时间存在一定的指导意义,雌激素治疗时间在 20 d 以内对新生儿低出生体质量的发生率无负面影响,可以在此时间内结合患者实际情况决定胚胎移植时间。然而,本研究是回顾性,未来需要一个设计良好的、前瞻性的、大规模的队列研究进一步探索胚胎移植前雌激素的最佳治疗时间。

参考文献:

- [1] Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10): CD006359. doi: 10.1002/14651858.CD006359.pub3
- [2] 赵娟,邹奕洁,谈勇,等. 3 种不同内膜准备方案对行冻融胚胎移植周期多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性及妊娠结局影响[J]. *临床军医杂志*, 2025, 53(2): 181-183, 187.
- [3] Zhang JW, Du MZ, Wang ZK, et al. The duration of estrogen treatment before progesterone application does not affect neonatal and perinatal outcomes in frozen embryo transfer cycles [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 988398. doi: 10.3389/fendo.2023.988398
- [4] Li XF, Shi WH, Gao YE, et al. Is duration of estrogen

- supplementation associated with clinical outcomes in frozen-thawed autologous single-blastocyst transfer cycles? [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(5): 1087-1094.
- [5] 闫娅妮, 张健, 杨娜, 等. 人工周期中延长雌激素治疗时间可降低冻融胚胎移植的活产率[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(7): 891-894.
- YAN Yani, ZHANG Jian, YANG Na, et al. Prolonged estrogen(E2) treatment prior to frozen-blastocyst transfer decreases the live birth rate[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2020, 28(7): 891-894.
- [6] 邢雅纯, 苏雁, 赵纯, 等. 降调节激素替代方案中雌激素启动时机对冻融胚胎移植妊娠结局的影响[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2021, 40(2): 89-92.
- XING Yachun, SU Yan, ZHAO Chun, et al. Effect of estrogen starting time on the outcome of frozen-thawed embryo transfer in hormone replacement treatment after GnRHa down regulation[J]. *Journal of International Reproductive Health/Family Planning*, 2021, 40(2): 89-92.
- [7] Ganer Herman H, Volodarsky-Perel A, Nu TNT, et al. The effect of oestrogen dose and duration in programmed frozen cycles on obstetric outcomes and placental findings [J]. *Reprod Biomed Online*, 2023, 46(4): 760-766.
- [8] Chen Z-J, Shi YH, Sun Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(6): 523-533.
- [9] Wei DM, Liu JY, Sun Y, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women; a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10178): 1310-1318.
- [10] Shi YH, Sun Y, Hao CF, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 126-136.
- [11] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(9): 1786-1801.
- [12] Dai L, Deng CF, Li YH, et al. Birth weight reference percentiles for Chinese [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104779. doi: 10.1371/journal.pone.0104779
- [13] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 270-284.
- [14] Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Obes Rev*, 2019, 20(5): 659-674.
- [15] Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review[J]. *JAMA*, 2021, 326(1): 65-76.
- [16] Qin JB, Sheng XQ, Wu D, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(2): 285-301.
- [17] Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment; meta-analysis of cohort studies[J]. *Ultrasound Obstet & Gyne*, 2018, 51(1): 43-53.
- [18] Lang MN, Zhou MY, Lei RB, et al. Comparison of pregnancy outcomes between IVF-ET pregnancies and spontaneous pregnancies in women of advanced maternal age [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36: 2183761. doi: 10.1080/14767058.2023.2183761
- [19] Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(2): 87-104.
- [20] Farhi J, Ben-Haroush A, Andrawus N, et al. High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentalation [J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 21(3): 331-337.
- [21] Zhang JW, Du MZ, Sun LJ. Supraphysiological estradiol levels on the hCG trigger day are associated with SGA for singletons born from fresh embryo transfer[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2022, 13(2): 244-251.
- [22] Pereira N, Elias RT, Christos PJ, et al. Supraphysiological estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(7): 1410-1417.
- [23] Huang JL, Lu XF, Lin JY, et al. Association between peak serum estradiol level during controlled ovarian stimulation and neonatal birthweight in freeze-all cycles; a retrospective study of 8501 singleton live births[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(2): 424-433.
- [24] Yang XY, Zhang J, Wu JY, et al. Association between the number of oocytes retrieved and neonatal outcomes after freeze-all IVF cycles [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(10): 1937-1947.
- [25] Bourdon M, Santulli P, Kefelian F, et al. Prolonged estrogen (E2) treatment prior to frozen-blastocyst transfer decreases the live birth rate[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(5): 905-913.
- [26] Ma W-G, Song H, Das SK, et al. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(5): 2963-2968.