

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.005

引用格式: 祁晓晨, 梁杨焕, 胡兴艳, 等. 卵巢低储备人群在 PPOS 方案中应用不同扳机方式的临床研究[J]. 巴楚医学, 2024, 7(1): 31-36.

# 卵巢低储备人群在 PPOS 方案中应用 不同扳机方式的临床研究

祁晓晨 梁杨焕 胡兴艳 李琴华 叶红

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]生殖医学中心 &amp; 三峡大学妇产科学研究所, 湖北宜昌 443003)

**摘要:** **目的:** 探讨卵巢低储备(DOR)人群应用高孕激素状态下促排卵(PPOS)方案时,采用不同扳机方式对助孕结局的影响。**方法:** 选取 2018 年 10 月—2021 年 10 月于宜昌市中心人民医院生殖中心接受体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植技术(IVF/ICSI-ET)助孕的 DOR 患者 143 例周期,根据不同扳机方式分为人绒毛膜促性腺激素(HCG)组( $n=50$ )和 HCG+促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)组( $n=93$ )。比较不同扳机方式对两组患者助孕结局的影响。**结果:** 两组患者促排卵后临床情况比较, HCG+GnRHa 组的扳机日雌二醇( $1\ 511.86 \pm 619.12$  pg/mL vs  $1\ 970.85 \pm 958.34$  pg/mL)、扳机日 $\geq 14$  mm 的卵泡数( $3.84 \pm 1.42$  个 vs  $4.50 \pm 1.53$  个)、扳机日 $\geq 16$  mm 的卵泡数( $2.89 \pm 1.03$  个 vs  $3.58 \pm 1.36$  个)、卵泡输出率( $57.43 \pm 37.82\%$  vs  $73.06 \pm 65.68\%$ )、穿刺卵泡数( $5.52 \pm 2.15$  个 vs  $6.56 \pm 2.63$  个)及获卵数( $3.35 \pm 1.87$  个 vs  $4.38 \pm 2.28$  个)均显著低于 HCG 组(均  $P < 0.05$ );但两组间实验室相关指标和首次胚胎移植妊娠结局比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。**结论:** DOR 患者应用 PPOS 方案促排,采用 HCG 和 GnRHa 联合扳机能收获与单 HCG 扳机相近的实验室和临床妊娠结局。双扳机对改善促排中扳机日雌二醇低、优势卵泡更少者的妊娠结局可能有积极作用。

**关键词:** 卵巢低储备; 高孕激素状态下促排卵方案; 扳机; 体外受精

中图分类号: R711.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0031-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Clinical Study of Different Trigger Methods for PPOS Protocol in Patients with Diminished Ovarian Reserve

Qi Xiaochen Liang Yanghuan Hu Xingyan Li Qinhua Ye Hong

(Center of Reproductive Medicine, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University &amp; Institute of Obstetrics and Gynecology, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effects of different trigger methods on pregnancy outcomes in patients with low ovarian reserve (DOR) using high progestin-primed state ovulation induction (PPOS) regimen. **Methods:** A total of 143 DOR patients who received *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET) assisted pregnancies at the Reproductive Center of Yichang Central People's Hospital from October 2018 to October 2021 were selected. They were divided into human chorionic

基金项目: 国家自然科学基金项目(No: 82104589); 宜昌市医疗卫生研究项目(No: A22-2-014)

作者简介: 祁晓晨, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为生殖内分泌和辅助生殖医学技术。E-mail: qixiaochen138@163.com

通信作者: 叶红, 女, 硕士, 教授、主任医师, 研究方向为生殖内分泌和辅助生殖医学技术。E-mail: yehong998@126.com

gonadotrophin (HCG) group ( $n=50$ ) and HCG+gonadotrophin releasing hormone agonist (GnRHa) group ( $n=93$ ) according to different trigger methods. The effects of different trigger methods on assisted pregnancy outcomes were compared between the two groups. **Results:** The comparison of clinical conditions after ovulation induction between the two groups showed that the estradiol value on trigger day ( $1\ 511.86 \pm 619.12$  pg/mL vs  $1\ 970.85 \pm 958.34$  pg/mL), the number of follicles  $\geq 14$  mm on trigger day ( $3.84 \pm 1.42$  vs  $4.50 \pm 1.53$ ), the number of follicles  $\geq 16$  mm on trigger day ( $2.89 \pm 1.03$  vs  $3.58 \pm 1.36$ ), follicle output rate ( $57.43 \pm 37.82\%$  vs  $73.06 \pm 65.68\%$ ), number of punctures ( $5.52 \pm 2.15$  vs  $6.56 \pm 2.63$ ) and egg number ( $3.35 \pm 1.87$  vs  $4.38 \pm 2.28$ ) were significantly lower than those in HCG group (all  $P < 0.05$ ). However, there were no significant differences in laboratory-related indexes and pregnancy outcomes of first embryo transfer between the two groups (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** In patients with DOR, PPOS protocol was used to promote ovulation, and HCG+GnRHa combined trigger could achieve similar laboratory and clinical pregnancy outcomes as single HCG trigger. HCG+GnRHa trigger may play a positive role in improving the pregnancy outcome of patients with low estradiol in trigger day and fewer dominant follicles. **Keywords** diminished ovarian reserve; progestin-primed ovarian stimulation; trigger protocol; *in vitro* fertilization

随着我国二孩、三孩政策的相继实施和女性生育年龄的推迟,越来越多高龄女性加入生育队伍。然而,高龄生育常伴随着卵巢低储备(diminished ovarian reserve, DOR),包括储备卵泡数量下降、卵子质量下降及生育力下降等问题<sup>[1]</sup>。DOR患者在行体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植技术(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET)助孕时更易发生卵巢低反应(poor ovarian response, POR)、早发促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)峰、卵子质量差、胚胎质量差、周期取消率高、临床妊娠率低、流产率高及活产率低等情况<sup>[2]</sup>。如何提高DOR患者在IVF助孕中的成功率是目前生殖临床的关注点和难点<sup>[3-4]</sup>。

目前对于DOR的定义尚无统一的诊断标准,其诊断主要依赖于对卵巢储备功能的评价,包括低抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)水平( $< 1.1$  ng/mL)、窦卵泡数(antral follicle count, AFC)减少( $< 5 \sim 7$ 个)、基础卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)升高( $\geq 10$  IU/L)等<sup>[5-6]</sup>。促排卵技术作为IVF技术中的关键步骤,目前对于DOR患者采用何种促排卵方案助孕结局最优还没有定论。有学者推荐联合应用促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH antagonist, GnRH-ant)作为DOR的常规方案,也有推荐应用常规刺激方案:促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)长方案、GnRHa短方案或(改良的)自然周期方案<sup>[2]</sup>。2015年由匡延平教授首先提出的高孕激素状态下促排卵(progestin-primed ovarian stimulation, PPOS)方案,利用口服孕激素能有效抑制IVF

超促排卵中早发的LH峰,以增加获卵数和降低周期取消率<sup>[7]</sup>。DOR患者应用PPOS方案有助于改善卵子和胚胎质量,这可能与口服孕激素延迟卵泡发育、增强卵巢对外源性促性腺激素的敏感性及作用于下丘脑孕激素受体以抑制LH峰等因素有关<sup>[8]</sup>。但是,因孕激素的使用影响了内膜种植窗,该方案只能选择全胚冷冻后择期行冷冻胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET),然而这并没有限制PPOS方案在DOR人群中的应用<sup>[9]</sup>。

已有大量研究试图优化IVF促排中各个环节以提高DOR的预后,比如预处理药物、促排卵方案选择及辅助用药等<sup>[10]</sup>。人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotro, HCG)扳机作为取卵前诱发卵泡成熟的关键步骤,研究证实HCG+GnRHa双扳机对妊娠结局有利,但需更多数据证实<sup>[11]</sup>。本研究旨在探讨DOR人群应用PPOS方案时,不同扳机方式对助孕结局的影响,以期临床提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾分析于2018年10月—2021年10月在宜昌市中心人民医院生殖医学中心行IVF/ICSI-ET助孕的DOR患者共143例周期。按照不同扳机方式进行分组,HCG组( $n=50$ )和HCG+GnRHa组( $n=93$ )。本研究已通过我院医学伦理委员会审查(No: 2022-041-02)。

纳入标准:①卵巢储备低下的患者,AFC $< 5$ 个或AMH $< 1.2$  ng/mL;②使用PPOS方案行促排卵;

③采用的扳机方式包括单纯 HCG 扳机和 HCG + GnRHa 双扳机。排除标准:①夫妻中任何一人有染色体异常;②女方合并子宫腺肌症、中重度子宫内膜异位症、未治疗的输卵管积水、宫腔形态异常(宫腔粘连未恢复宫腔形态或有宫腔占位)、复发性流产、自身免疫病、易栓症及其他基础疾病(高血压或糖尿病);③男方合并少弱畸精子症;④其余扳机方式。

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 促排卵方案

应用 PPOS 方案促排卵,于月经来潮的第 2~3 天行经阴道 B 超和基础性激素检查,包括 FSH、LH、雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)。当 FSH $\leq$ 10 IU/L、LH $\leq$ 10 IU/L 且最大卵泡直径 $\leq$ 5~7 mm 时,当日开始给予醋酸甲羟孕酮(4 mg, 2 次/天,浙江仙琚)或地屈孕酮片(10 mg, 2 次/天,荷兰 Abbott),同时予外源性促性腺激素(gonadotropin, Gn)启动促排卵,注射人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG, 乐宝得, 丽珠制药)剂量 225~300 IU/d。

促排卵过程中监测阴道 B 超和性激素水平以判断卵巢反应情况并调整 Gn 用量。当有 1 个卵泡直径 $\geq$ 18 mm 或 2 个卵泡直径 $\geq$ 17 mm 或 3 个卵泡直径 $\geq$ 16 mm,结合血清雌激素水平、既往 IVF 周期排卵情况、 $\geq$ 16 mm 的卵泡数等情况决定扳机时间,扳机日当晚 HCG 组给予 HCG(丽珠制药)10 000 IU 肌注,HCG+GnRHa 组给予 HCG10 000 IU 肌注+GnRHa(达必佳,辉凌制药)0.1 mg 皮下注射扳机以诱发卵泡成熟,36 小时后取卵。

### 1.2.2 体外受精

取卵后根据男方精液情况、既往 IVF 受精等情况行体外受精,取卵后第 3 天根据胚胎形态评估胚胎质量。胚胎评价标准<sup>[12]</sup>: I 级:卵裂球大小均匀,形状规则,胞质均匀清晰,碎片 $\leq$ 5%; II 级:卵裂球大小略不均匀,胞质可有颗粒现象,碎片 $\leq$ 20%; III 级:卵裂球大小明显不均匀,胞质有颗粒现象,碎片 $\leq$ 50%; IV 级:卵裂球严重不均匀,胞质有严重的颗粒现象,碎片 $>$ 50%。I~III 级为可利用胚胎,受精后第 3 天细胞数 $>$ 6 个的 I~II 级胚胎为优质胚胎。根据患者情况选择受精后第 3 天卵裂胚或继续培养形成受精后第 5 天或第 6 天的囊胚后冷冻,择期行 FET。

### 1.2.3 冻胚复苏移植

取卵后至少待第 2 次月经来潮后开始行冻胚复苏移植准备,采用激素替代方案准备内膜:于月经 2~3 天 B 超检查(必要时查性激素)若无异常则开始予口服补佳乐(拜耳医药)3~6 mg/d,9~10 天后复

诊,据内膜厚度调整用药,内膜 $\geq$ 8 mm 时添加黄体支持转化内膜。转化日算作 D 0, D 4 移植卵裂胚或 D 6 移植囊胚。

### 1.2.4 胚胎移植和随访

根据患者胚胎情况和个人意愿选择移植胚胎类型,优先移植评级高的胚胎。移植前一日实验室人员进行冻胚复苏,移植日再次进行胚胎形态学评价。原则上胚胎移植数目不超过 2 个。移植术后 14 天检测血 HCG 水平,若阳性确认妊娠,并于术后 28 天行 B 超检查,若见孕囊及原始心管搏动则确认为临床妊娠。

## 1.3 观察指标

收集两组患者的一般临床资料:患者女方年龄(岁)、不孕年限(年)、不孕类型(原发/继发)、卵巢储备功能评估(基础 FSH/LH 比值)、基础 E2(pg/mL)、AMH(ng/mL)、AFC(个)、身体质量指数(body mass index, BMI)及既往 IVF 促排次数等。

两组患者促排卵后临床情况及实验室相关指标比较:Gn 总量(IU)、Gn 总天数(天)、扳机日 E2 水平(pg/mL)、扳机日 $\geq$ 14 mm 的卵泡数、扳机日 $\geq$ 16 mm 的卵泡数、卵泡输出率(16~22 mm 卵泡数/窦卵泡数) $\times$ 100%、获卵数、获卵率(获卵数/穿刺卵泡数 $\times$ 100%)、成熟卵(metaphase II, M II)率(M II 卵子数/获卵数 $\times$ 100%)、双原核受精(two pronucleus, 2PN)率(2PN 数/获卵数 $\times$ 100%)、优质胚胎数(个)、优质胚胎率(优质胚胎数/获卵数 $\times$ 100%)、可移植胚胎数(个)、囊胚形成率(D 5-6 总的囊胚形成数/培养囊胚数 $\times$ 100%)、周期取消率=(未取卵+取卵未获卵+无可移植胚胎)/总周期数 $\times$ 100%、临床妊娠率(临床妊娠周期数/移植周期数 $\times$ 100%)。

观察并记录首次胚胎移植后临床结局情况:移植胚胎数(个)、胚胎类型(卵裂胚/囊胚)、移植日内膜厚度(mm)、胚胎着床率(着床胚胎数/移植胚胎总数 $\times$ 100%)、流产率(流产周期数/临床妊娠周期数 $\times$ 100%)、活产率(活产周期数/移植周期数 $\times$ 100%)。

## 1.4 统计学分析

采用 R 4.3.0 和 SPSS 26.0 软件进行数据分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

分别纳入 HCG 组 50 例周期,HCG+GnRHa 组 93 例周期。HCG 组患者平均年龄为  $34.76 \pm 4.52$  岁,

不孕年限为 3.30±2.35 年;HCG+GnRHa 组患者平均年龄为 35.19±4.95 岁,不孕年限为 3.13±2.17 年。两组患者一般资料中,女方年龄、不孕年限、不孕类型、基础 FSH/LH、基础 E2、AMH、AFC、BMI、既往 IVF 促排次数等,差异均无统计学意义(均 P>0.05),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[(x±s), n(%)]

Table with 5 columns: 项目, HCG 组 (n=50), HCG+GnRHa 组 (n=93), F/χ², P. Rows include 女方年龄(岁), 不孕年限(年), 不孕类型 (原发, 继发), 基础 FSH/LH, 基础 E2(pg/mL), AMH(ng/mL), AFC(个), BMI(kg/m²), 既往 IVF 促排次数(次).

注:HCG:人绒毛膜促性腺激素;GnRHa:促性腺激素释放激素激动剂;FSH:卵泡刺激素;LH:促黄体生成素;E2:雌二醇;AMH:抗苗勒管激素;AFC:窦卵泡数;BMI:身体质量指数;IVF:体外受精

2.2 两组患者促排卵后临床情况比较

两组纳入周期均完成卵泡穿刺取卵术,无发生卵泡早排的情况。HCG+GnRHa 组的扳机日 E2、扳机日≥14 mm 的卵泡数、扳机日≥16 mm 的卵泡数、卵泡输出率、穿刺卵泡数、获卵数均显著低于 HCG 组,差异均有统计学意义(均 P<0.05),见表 2。

表 2 两组患者促排卵后临床情况比较(x±s)

Table with 5 columns: 项目, HCG 组 (n=50), HCG+GnRHa 组 (n=93), F/χ², P. Rows include Gn 总量(IU), Gn(天), 扳机日 E2(pg/mL), 扳机日≥14 mm 的卵泡数(个), 扳机日≥16 mm 的卵泡数(个), 卵泡输出率(%), 穿刺卵泡数(个), 获卵数(个).

注:HCG:人绒毛膜促性腺激素;GnRHa:促性腺激素释放激素激动剂;Gn:外源性促性腺激素;E2:雌二醇

2.3 取卵后实验室相关指标比较

两组患者取卵后进行实验室相关指标比较,HCG 组有 48 例获卵周期,其中 39 例周期采用 IVF 受精,9 例周期采用 ICSI 受精;HCG+GnRHa 组有 88 例获卵周期,其中 75 例周期采用 IVF 受精,13 例周期采用 ICSI 受精。两组受精方式、获卵率、M II 率、2PN 率、优质胚胎数、优质胚胎率、可移植胚胎数、囊胚形成率、周期取消率差异均无统计学意义(均 P>0.05),见表 3。

表 3 两组患者取卵后实验室情况比较[n(%), x±s]

Table with 5 columns: 项目, HCG 组 (n=48), HCG+GnRHa 组 (n=88), F/χ², P. Rows include 受精方式 (IVF, ICSI), 获卵率(%), M II 率(%), 2PN 率(%), 优质胚胎数(个), 优质胚胎率(%), 可移植胚胎数(个), 囊胚形成率(%), 周期取消率(%).

注:HCG:人绒毛膜促性腺激素;GnRHa:促性腺激素释放激素激动剂;IVF:体外受精;ICSI:卵胞浆内单精子注射;M II:成熟卵;2PN:双原核受精

2.4 两组患者首次胚胎移植情况比较

两组患者中分别有 24 例周期和 59 例周期首次 FET,两组移植胚胎数、移植胚胎类型构成比、移植日内膜厚度、临床妊娠率、胚胎着床率、流产率、活产率等差异均无统计学意义(均 P>0.05),见表 4。

表 4 两组患者首次胚胎移植情况比较[(x±s), n(%)]

Table with 5 columns: 项目, HCG 组 (n=24), HCG+GnRHa 组 (n=59), F/χ², P. Rows include 移植胚胎数(个), 胚胎类型 (卵裂胚, 囊胚), 移植日内膜厚度(mm), 临床妊娠率(%), 胚胎着床率(%), 流产率(%), 活产率(%).

注:HCG:人绒毛膜促性腺激素;GnRHa:促性腺激素释放激素激动剂

### 3 讨论

以往关于 DOR 的“最佳促排方案”已有大量研究但尚无定论,其中 PPOS 方案表现出一定优势。与克罗米芬微刺激相比,PPOS 方案能显著抑制早发 LH 峰从而得到较满意结局,包括了优势卵泡数、获卵数、M II 卵数、正常受精数、卵裂数、优胚数及可利用胚胎数增多、活产率增加和流产率降低等<sup>[13]</sup>。PPOS 方案与 GnRHa 长方案的自身对照比较得出以上类似的结果<sup>[14]</sup>。与 GnRHa 超短方案相比,PPOS 方案可获得更高的 M II 卵率、优胚率及可利用胚胎率<sup>[9]</sup>。与 GnRH-ant 方案相比,PPOS 方案除了能更好抑制早发 LH 峰、提高优胚率和活产率,还有经济、便捷等优点<sup>[6,15]</sup>。PPOS 方案已成为 DOR 患者一种新的促排选择<sup>[8,13]</sup>。

对于 DOR 患者采用哪一种扳机方式更有利于患者结局,目前没有定论。HCG 一直是诱导卵泡最终成熟最经典的扳机药物。近年,GnRHa 也被应用在拮抗剂方案中作为扳机药物以降低卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)风险<sup>[16]</sup>,同时也被证实其更有利于卵子成熟<sup>[11,17]</sup>。GnRHa 扳机可触发一过性的内源性 LH 和 FSH 分泌增高,二者协同作用共同促进卵母细胞成熟<sup>[18]</sup>。但是,GnRHa 扳机因其半衰期短、易导致黄体功能不足,不利于新鲜胚胎移植结局<sup>[19]</sup>。为了弥补这一缺陷,双扳机概念被提出,指的是 GnRHa 和低剂量或标准剂量 HCG 联合诱发排卵。

已有一些研究证明,对于卵巢正常反应人群、既往成熟卵比例低者及空卵泡综合症患者,双扳机方式有利于提高获卵数、改善卵成熟,从而改善 IVF 助孕结局<sup>[20-21]</sup>。关于双扳机在 DOR 中的研究较少,Chen 等<sup>[10]</sup>报道对波塞冬标准(patient-oriented strategies encompassing individualized oocyte number, PO-SEIDON)3、4 组人群使用拮抗剂方案,采用双扳机可明显提高获卵数、M II 卵数、成熟卵子率、受精率、2PN 胚胎数、着床率、临床妊娠率和活产率,这与 Maged<sup>[22]</sup>和 Mutlu<sup>[23]</sup>的研究结果一致。以上多为在拮抗剂方案中的研究,而在 PPOS 方案中的研究较少,仅 2017 年 Kuang 等<sup>[7]</sup>报道了 DOR 者应用 PPOS 方案,双扳机组(HCG 10 000 IU+GnRHa 0.1 mg)较对照组(HCG 10 000 IU)的获卵率(68.2% vs 57.8%)和 M II 率(87.6% vs 80.9%)更高。双扳机较单纯 HCG 扳机的优势仍在于 GnRHa 同时触发了 LH 和 FSH 峰,此 FSH 峰对卵成熟有重要意义。在体外研究中发现,FSH 通过增加上皮调节蛋白和双调蛋白

表达,协同 LH 并参与卵丘扩张和卵母细胞成熟<sup>[24-25]</sup>。动物实验表明,FSH 可独立诱导排卵,并刺激纤溶酶原激活剂的活性,将纤溶酶原转化为活性蛋白酶纤溶酶,从而有助于卵泡破裂和排卵。并且,HCG 扳机时同时给予外源性 FSH 能增加获卵率和受精率<sup>[26]</sup>。双扳机有助于获卵,其中可能的分子机制还需要更多深入研究。

本研究按波塞冬标准纳入 DOR 人群<sup>[5]</sup>,与博洛尼亚标准不同<sup>[27]</sup>,前者未纳入年龄因素,研究结果适用于更宽泛年龄(<35 岁或≥35 岁)的“预期 POR”患者。本研究分析了 DOR 患者在使用 PPOS 方案时,不同扳机方式对患者临床情况和实验室相关指标的影响。HCG+GnRHa 组扳机日 E2 水平、扳机日≥14 mm/16 mm 卵泡数、卵泡输出率、获卵数等显著低于 HCG 组。实验室相关指标及首次胚胎移植情况比较,两组无明显差异。推测双扳机对 DOR 在卵成熟度、胚胎质量等方面起到了积极作用。

本研究存在一定局限性,如样本量少,未来期待有多中心高质量的临床研究进一步探讨扳机方案。综上所述,采用双扳机(HCG 10 000 IU+GnRHa 0.1 mg)能收获与单 HCG 扳机相近的临床结局,双扳机对于改善扳机日 E2 低及优势卵泡少者的助孕结局可能有积极作用。

#### 参考文献:

- [1] 卢娜,李菲,蔡贺,等.改良高孕激素状态下促排卵方案与拮抗剂方案在卵巢低预后人群 IVF/ICSI 中的应用探讨[J].生殖医学杂志,2023,32(5):645-651.
- [2] 王皓,叶红,梁杨焕,等.不同促排卵方案在卵巢储备功能减退患者中的应用[J].巴楚医学,2019,2(3):21-26.
- [3] Tu X Y, You B B, Jing M M, et al. Progesterin-primed ovarian stimulation versus mild stimulation protocol in advanced age women with diminished ovarian reserve undergoing their first in vitro fertilization cycle: a retrospective cohort study[J]. Front Endocrinol, 2022, 12: 801026.
- [4] 杨璐,徐妍.早发性卵巢功能不全的治疗现状及研究进展[J].巴楚医学,2022,5(4):113-116.
- [5] Esteves S C, Yarali H, Vuong L N, et al. POSEIDON groups and their distinct reproductive outcomes: effectiveness and cost-effectiveness insights from real-world data research[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2022, 85(Pt B): 159-187.
- [6] Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number), Alviggi C, Andersen C Y, et al. A new more detailed stratification

- of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(6): 1452-1453.
- [7] Kuang Y P, Chen Q J, Fu Y L, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(1): 62-70. e3.
- [8] Massin N, Abdennebi I, Porcu-Buisson G, et al. The BISTIM study: a randomized controlled trial comparing dual ovarian stimulation (duostim) with two conventional ovarian stimulations in poor ovarian responders undergoing IVF[J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(5): 927-937.
- [9] Turkgeldi E, Yildiz S, Cekic S G, et al. Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve[J]. *Hum Fertil*, 2022, 25(2): 306-312.
- [10] Chen Y, Chu Y F, Yao W, et al. Comparison of cumulative live birth rates between flexible and conventional progestin-primed ovarian stimulation protocol in poor ovarian response patients according to POSEIDON criteria: a cohort study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 5775.
- [11] Orvieto R, Venetis C A, Fatemi H M, et al. Optimising follicular development, pituitary suppression, triggering and luteal phase support during assisted reproductive technology: a Delphi consensus[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 675670.
- [12] Cimadomo D, Sosa Fernandez L, Soscia D, et al. Inter-centre reliability in embryo grading across several IVF clinics is limited: implications for embryo selection[J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 44(1): 39-48.
- [13] Zhang J W, Du M Z, Zhang C H, et al. Cumulative live birth rate in mild versus conventional stimulation in progestin-primed ovarian stimulation protocols for individuals with low prognosis[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1249625.
- [14] Xu S Y, Wang X N, Zhang Y, et al. Comparison the effects of progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) protocol and GnRH-a long protocol in patients with normal ovarian reserve function[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2023, 39(1): 2217263.
- [15] Zhao W E, Sun P, Li T T, et al. Outcomes and cost-effectiveness comparisons of progestin-primed ovarian stimulation, GnRH antagonist protocol, and luteal phase stimulation for fertility preservation[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 163(2): 645-650.
- [16] Humaidan P, Kol S. Suboptimal response to GnRH agonist trigger: causes and practical management[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2021, 33(3): 213-217.
- [17] 李心冰, 蒋利刚, 周海斌, 等. 不同扳机方案对卵巢储备功能减退患者胚胎质量的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(3): 176-179.
- [18] Zhang J, Wang Y, Mao X Y, et al. Dual trigger of final oocyte maturation in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI cycles[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 35(6): 701-707.
- [19] Ganer Herman H, Horowitz E, Mizrahi Y, et al. Prediction, assessment, and management of suboptimal GnRH agonist trigger: a systematic review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(2): 291-303.
- [20] Chung R K, Mancuso A C, Summers K M, et al. Dual trigger protocol is an effective in vitro fertilization strategy in both normal and high responders without compromising pregnancy outcomes in fresh cycles[J]. *F S Rep*, 2021, 2(3): 314-319.
- [21] Zhou C L, Yang X Y, Wang Y, et al. Ovulation triggering with hCG alone, GnRH agonist alone or in combination? A randomized controlled trial in advanced-age women undergoing IVF/ICSI cycles[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(8): 1795-1805.
- [22] Maged A M, Ragab M A, Shohayeb A, et al. Comparative study between single versus dual trigger for poor responders in GnRH-antagonist ICSI cycles: a randomized controlled study[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 152(3): 395-400.
- [23] Mutlu I, Demirdag E, Cevher F, et al. Dual trigger with the combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose of human chorionic gonadotropin improves in vitro fertilisation outcomes in poor ovarian responders[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(5): 1239-1244.
- [24] Haas J, Ophir L, Barzilay E, et al. Standard human chorionic gonadotropin versus double trigger for final oocyte maturation results in different granulosa cells gene expressions: a pilot study[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(3): 653-659. e1.
- [25] Park J Y, Su Y Q, Ariga M, et al. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle[J]. *Science*, 2004, 303(5658): 682-684.
- [26] Lamb J D, Shen S H, McCulloch C, et al. Follicle-stimulating hormone administered at the time of human chorionic gonadotropin trigger improves oocyte developmental competence in in vitro fertilization cycles: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(5): 1655-1660.
- [27] Lebovitz O, Haas J, Mor N, et al. Predicting IVF outcome in poor ovarian responders [J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1): 395.