



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：生长激素预处理对卵巢储备功能减退患者 IVF/ICSI-ET 临床结局的影响
作者：韩丹，徐祖滢，汪诗羽，倪小晴，周平，曹云霞
网络首发日期：2026-07-20
引用格式：韩丹，徐祖滢，汪诗羽，倪小晴，周平，曹云霞. 生长激素预处理对卵巢储备功能减退患者 IVF/ICSI-ET 临床结局的影响[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260720.1400.018>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

生长激素预处理对卵巢储备功能减退患者 IVF/ICSI-ET 临床结局的影响¹

韩 丹, 徐祖滢, 汪诗羽, 倪小晴, 周 平, 曹云霞

(安徽医科大学第一附属医院妇产科, 国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,
出生人口健康教育重点实验室, 合肥 230022)

摘要 目的 研究生长激素(GH)预处理对卵巢储备功能减退(DOR)患者行体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植技术(IVF/ICSI-ET)助孕临床结局的影响。**方法** 回顾性分析 359 例 DOR 患者行 IVF/ICSI-ET 助孕的临床资料, 按照促排卵之前是否使用 GH 预处理及仅在促排卵过程中添加或不添加 GH 分成 3 组: 促排卵前及促排卵过程中均未使用 GH 者为对照组($n=119$); 促排卵前未使用 GH 预处理, 但促排卵过程中添加 GH 4 IU/d 者为非 GH 预处理组($n=115$); 促排卵前 4~6 周使用 GH 2 IU/d 预处理, 且促排卵过程中使用 GH 4 IU/d 者为 GH 预处理组($n=125$)。观察比较 3 组患者基本资料、促排卵相关资料、胚胎情况及累积活产率(CLBR)。**结果** ① 3 组患者女方年龄、男方年龄、不孕年限、体质量指数(BMI)、基础性激素水平、不同促排卵方案占比、HCG 日内膜厚度、雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)水平、每周移植囊胚数差异均无统计学意义。② GH 预处理组促性腺激素(Gn)使用总剂量、Gn 总天数显著少于对照组与非 GH 预处理组($P<0.05$); GH 预处理组获卵数、成熟卵子数、双原核(2PN)受精数、2PN 卵裂数、可移植囊胚数、优质囊胚数、累积临床妊娠率、CLBR 均显著高于对照组($P<0.05$); 与非 GH 预处理组相比, GH 预处理组可移植囊胚数、优质囊胚数、CLBR 均显著增多($P<0.05$)。③ 与对照组相比, 非 GH 预处理组仅获卵数明显增多($P<0.05$), 但成熟卵子数、2PN 受精数、2PN 卵裂数、可移植囊胚数、优质囊胚数、累积临床妊娠率、CLBR 差异均无统计学意义。**结论** 对于 DOR 患者, 促排前使用 GH 预处理 4~6 周可以改善获卵数、胚胎质量, 提高累积临床妊娠率、CLBR, 改善体外受精胚胎移植助孕的临床结局。

关键词 生长激素; 预处理; 卵巢储备功能减退; 体外受精-胚胎移植; 妊娠结局; 累积活产率

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A

Effect of growth hormone pretreatment on clinical outcomes of IVF/ICSI-ET in patients with diminished ovarian reserve

Han Dan, Xu Zuying, Wang Shiyu, Ni Xiaoqing, Zhou Ping, Cao Yunxia

基金项目: 国家重点研发计划课题(编号: 2022YFC2703001); 安徽省高校优秀科研创新团队项目(编号: 2022AH010072)

作者简介: 韩 丹, 女, 主治医师;

曹云霞, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: caoyunxia5972@ahmu.edu.cn

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Ministry of Education, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the effect of growth hormone (GH) pretreatment on the clinical outcomes of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET) in patients with diminished ovarian reserve (DOR). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 359 DOR patients undergoing IVF/ICSI-ET. Based on the use of GH pretreatment before ovarian stimulation and/or its addition during the stimulation cycle, patients were divided into three groups: the Control group ($n=119$), receiving no GH pretreatment or addition; the Non-GH pretreatment group ($n=115$), receiving GH (4 IU/d) only during ovarian stimulation without pretreatment; and the GH pretreatment group ($n=125$), pretreated with GH (2 IU/d) for 4-6 weeks before stimulation and also receiving GH (4 IU/d) during stimulation. The basic characteristics, ovarian stimulation parameters, embryological data, and cumulative live birth rate (CLBR) were compared among the groups. **Results** ① No significant differences were found among the three groups regarding female age, male age, duration of infertility, body mass index (BMI), basal hormone levels, distribution of ovarian stimulation protocols, endometrial thickness, serum estradiol (E2) and luteinizing hormone (LH) levels on the day of HCG trigger, or the number of blastocysts transferred per cycle. ② The GH pretreatment group required significantly lower total gonadotropin (Gn) dosage and fewer days of stimulation than the Control and Non-GH pretreatment group ($P<0.05$). Compared to the Control group, the GH pretreatment group showed significantly higher numbers of retrieved oocytes, the number of mature oocytes, 2-pronuclei (2PN) zygotes, 2PN cleaved embryos, transferable embryos, high-quality embryos, as well as higher cumulative clinical pregnancy rates and CLBR ($P<0.05$). Compared to the Non-GH pretreatment group, the GH pretreatment group had significantly more transferable embryos, high-quality embryos, and a higher CLBR ($P<0.05$). ③ Compared to the Control group, the Non-GH pretreatment group only had a significantly higher number of retrieved oocytes ($P<0.05$), with no significant differences in the number of mature oocytes, 2PN fertilized oocytes, 2PN cleaved embryos, transferable blastocysts, high-quality blastocysts, cumulative clinical pregnancy rate, and CLBR. **Conclusion** For DOR patients, GH

pretreatment for 4-6 weeks prior to ovarian stimulation can improve oocyte yield, embryo quality, cumulative clinical pregnancy rate, and CLBR, thereby enhancing the clinical outcomes of IVF/ICSI-ET.

Key words growth hormone; pretreatment; diminished ovarian reserve; *in vitro* fertilization-embryo transfer; pregnancy outcome; cumulative live birth rate

Fund programs National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFC2703001); Excellent Scientific Research and Innovation Team Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH010072)

Corresponding author Cao Yunxia, E-mail: caoyunxia5972@ahmu.edu.cn

卵巢储备功能减退 (diminished ovarian reserve, DOR) 是由于卵母细胞的数量减少伴或不伴卵子质量下降, 导致卵巢功能不足、生育潜能下降, DOR 包括高龄导致的生理性 DOR 和与年龄无关的病理性 DOR。随着中国生育政策的调整及晚婚、晚育妇女人群的增加, 有生育需求的 DOR 人群明显增多。人群中 DOR 的患病率约为 10%~35%^[1], DOR 患者在体外受精/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) 治疗时, 普遍表现为获卵数少、周期取消率高、临床妊娠率及活产率不理想。如何改善这类患者的临床治疗结局, 一直是生殖专家以及胚胎学家探讨的热点问题。

生长激素 (growth hormone, GH) 是一种促进生物生长发育的肽类激素, GH 通过激活 JAK-STAT 信号通路诱导胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的合成与分泌, 调节颗粒细胞对促性腺激素的敏感性, 协同促进卵泡发育, 同时可修复卵母细胞线粒体功能, 改善卵母细胞质量^[2]。本研究通过分析安徽医科大学第一附属医院生殖中心 IVF/ICSI-ET 助孕的 DOR 患者使用 GH 预处理后的临床资料, 探讨 GH 在提高胚胎质量和改善妊娠结局等方面的影响, 以期为此类患者 IVF/ICSI-ET 临床用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料

回顾性地将 2022 年 1 月—2024 年 7 月在安医大第一附属医院生殖中心行 IVF/ICSI 治疗的 359 例 DOR 患者纳入本研究。根据使用 GH 情况将患者分为 3 组: 第一组, 对照组 ($n=119$), 患者未使用 GH; 第二组, 非 GH 预处理组 ($n=115$), 患者在使用促排卵药物 (gonadotropins, Gn) (果纳芬, 瑞士默克雪兰诺公司, 批号: -s20160040; 普丽康, 美国

欧加隆公司，批号：-s20150065；金赛恒，中国金赛药业公司，批号：-s20240002；丽申宝，中国珠海丽珠药业公司，批号：-H20052130）同时添加 GH（赛增，中国金赛药业公司，批号：-s20050025），4 IU/次，每日上午皮下注射 1 次，直至扳机日；第三组，GH 预处理组（ $n=125$ ），在控制性促排卵开始之前每日皮下注射 GH 2 IU，每天 1 次，预处理 4~6 周后开始促排，促排卵过程中加量到 4 IU/d，直至扳机日。患者纳入标准：（1）年龄 <42 岁，IVF/ICSI-ET 助孕。（2）DOR 诊断标准参考《卵巢储备功能减退临床诊治专家共识》^[3]：① 抗苗勒激素（anti-mullerian hormone, AMH） <1.1 ng/mL；② 两侧卵巢窦卵泡计数（antral follicle count, AFC） $<5\sim7$ 枚；③ 基础促卵泡激素（basal follicle-stimulating hormone, bFSH） ≥ 10 IU/L，以上 3 项符合 1 项。（3）促排卵方案包括拮抗剂方案、黄体期长方案、高孕激素方案、黄体期促排及微刺激方案。（4）不限制患者周期（首次取卵周期或再次取卵周期均可）。排除标准：（1）患有子宫内膜异位症、子宫腺肌病、存在未治疗的子宫内膜病变及子宫肌瘤 ≥ 4 cm 者；（2）存在生殖道畸形者或宫腔粘连；（3）患有自身免疫性疾病者或其他不适合妊娠的全身性疾病；（4）夫妇双方存在任何一方染色体异常或精神病史者。本研究经伦理委员会的审查批准（PJ2024-10-37），患者对用药方案签署知情同意书。

1.2 诊疗回顾

1.2.1 控制性促排卵方案

月经第 2~3 天根据阴道超声观察双侧卵巢 AFC 及血清基础 FSH、基础促黄体生成素（basal luteinizing hormone, bLH）、基础雌二醇（basal estradiol, bE2）、孕酮水平评估卵巢基础状态，选择合适促排卵方案。（1）拮抗剂方案：月经第 2~3 天注射 Gn，当 Gn 使用至第 6 天或优势卵泡直径 $\geq 12\sim 14$ mm 时，开始皮下注射促性腺激素释放激素拮抗剂（gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRH-ant）（加尼瑞克，美国欧加隆公司，批号：-HJ20140476）0.25 mg/d 直至扳机日。（2）黄体期长方案：黄体中期予以 GnRH-a 降调节，14 d 后垂体达到降调节标准（LH <5 IU/L，E2 <50 ng/L，内膜 $<4\sim 5$ mm，无功能性囊肿），再开始使用 Gn 促排直至扳机日。促排过程中根据卵泡生长情况及血清激素（LH、E2、P）水平调整 Gn 剂量。当双侧卵巢中出现 1 个优势卵泡直径 ≥ 18 mm（或 2 个卵泡直径 ≥ 17 mm 或 3 个优势卵泡直径 ≥ 16 mm）时，结合当日血 E2、P 和 LH，给予人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, HCG）（批号：-H20044056，烟台东城公司）扳机，扳机后 36~38 h 取卵。（3）高孕激素方案：患者于月经第 2~3 天开始注射 Gn 同时口服醋酸甲羟孕酮 8 mg/d 直至扳机日。（4）黄体期促排：患者于黄体期开始注射 Gn 促排直至扳机日。（5）微刺激方案：月经第 2~3 天开始 Gn 合并来曲唑促排，5 d 后停用来曲唑，继续 Gn 促排直至扳机日。各促排方案患者均依据以上使用生长激素情况分成 3 组。

1.2.2 胚胎培养及移植、妊娠判定

结合患者不孕病史及男方精液质量选择行 IVF 或 ICSI 方式受精，受精后通过双原核和第二极体的释放判断为正常受精的胚胎。将胚胎进行囊胚培养，培养到取卵后第 5 天或第 6

天观察囊胚情况。根据患者卵巢反应情况、既往病史、扳机日性激素水平及胚胎发育情况决定是否进行新鲜胚胎移植。适合新鲜移植者于取卵后 5 天进行移植。不适合新鲜移植者进行全胚胎冷冻,择期行解冻移植。所获得的囊胚根据《囊胚形态学评价中国专家共识》^[4]及 Gradner 评分标准^[5]进行评级。无论是新鲜移植还是冷冻移植,患者移植术后均给予黄体支持,地屈孕酮片 10 mg bid 口服+黄体酮注射液 60 mg/d 肌注。胚胎移植后 12~14 天行血清 HCG 检查,胚胎移植后 28~35 天行 B 超检查,宫内见妊娠囊,则为临床妊娠。孕 12 周前因胚胎停止发育而流产诊断为早期流产。孕妇定期进行产检并追踪直至分娩情况。

1.3 观察指标

患者一般资料,包括年龄、不孕年限、体质质量指数 (body mass index, BMI)、bFSH、bLH、bE2;促排卵相关资料,包括 Gn 总量、Gn 总天数、HCG 日 E2、LH 及内膜;IVF/ICSI 结局相关资料,包括获卵数及成熟卵子数、2PN 受精卵数、2PN 卵裂数、可移植囊胚数、优质囊胚数;胚胎移植相关资料,包括周期取消率、每周期移植囊胚数、累积临床妊娠率、早期流产率和累积活产率 (cumulative live birth rate, CLBR) 等。周期取消率=取消周期数/启动周期治疗的周期数×100%;每周期移植胚胎数=移植胚胎数/移植周期数;累积临床妊娠率=获得临床妊娠的患者数 (包括新鲜周期和复苏周期)/取卵周期数×100%;早期流产率=所有孕 12 周内自然流产周期数/临床妊娠周期数×100%;CLBR=获得活产的患者数/取卵周期数×100%。统计 3 组患者移植时间截至 2025 年 1 月 31 日的临床结局。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件进行数据整理与统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,先行方差齐性检验;若方差齐 ($P>0.05$),采用 LSD 法进行两两比较;若方差不齐 ($P<0.05$),采用 Tamhane's T2 法。计数资料以百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较

本研究纳入行 IVF/ICSI-ET 助孕的 DOR 患者共 359 例,其中对照组 119 例,非 GH 预处理组 115 例、GH 预处理组 125 例。3 组患者间各项基本资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表 1)。

表 1 3 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 Comparison of general data among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group (n=119)	Non-GH pretreatment group (n=115)	GH pretreatment group (n=125)
Female age (years)	34.24±4.37	33.68±4.46	33.27±4.47
Male age (years)	34.65±5.17	33.93±5.45	33.94±5.30
Infertility duration (years)	1.95±2.29	2.08±2.37	2.03±2.53
BMI (kg/m ²)	22.33±2.89	22.09±3.43	21.71±2.77
bFSH (IU/L)	13.74±4.60	13.83±5.63	12.57±2.81
bE2 (pmol/L)	133.85±86.38	129.82±87.95	143.90±101.61
bLH (IU/L)	6.12±2.98	6.35±4.51	5.90±4.25

2.2.3 组患者促排卵相关资料比较

3 组患者间促排卵方案构成比, HCG 日 E2、LH 水平, HCG 日内膜厚度比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 但 GH 预处理组 Gn 总量、Gn 总天数显著少于对照组与非 GH 预处理组 ($P<0.05$) (表 2)。

表 2 3 组患者促排卵相关资料比较 [$\bar{x} \pm s$, %]

Tab. 2 Comparison of ovulation induction-related characteristics among the three groups

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

Item	Control group (n=119)	Non-GH pretreatment group (n=115)	GH pretreatment group (n=125)
Microstimulation protocol	8.40 (10/119)	8.70 (10/115)	8.00 (10/125)
GnRH antagonist protocol	52.94 (63/119)	49.57 (57/115)	52.80 (66/125)
Progestin-primed ovarian stimulation protocol	19.33 (23/119)	23.48 (27/115)	21.60 (27/125)
Luteal phase ovarian stimulation protocol	5.04 (6/119)	3.48 (4/115)	5.60 (7/125)
Luteal long protocol	14.29 (17/119)	14.78 (17/115)	12.00 (15/125)
Total Gn dosage (IU)	2 803.68±997.87	2 885.98±1 070.92	2 373.10±842.05 ^{*#}
Total Gn duration (d)	9.77±2.60	10.00±2.65	8.90±2.04 ^{*#}
E2 on HCG trigger day (pmol/L)	3 972.34±3 447.56	3 814.03±2 891.09	3 449.89±2 643.42
LH on HCG trigger day (IU/L)	4.28±4.13	4.95±4.50	7.57±3.70
Endometrial thickness on HCG trigger day (mm)	10.22±2.71	10.50±2.95	10.27±2.69

* $P<0.05$ vs Control group; # $P<0.05$ vs Non-GH pretreatment group.

2.3 3 组患者受精及胚胎培养资料比较

GH 预处理组获卵数、MII 卵子数、2PN 受精数、2PN 卵裂数、可移植囊胚数、优质囊胚数均显著高于对照组 ($P<0.05$)；与非 GH 预处理组相比，GH 预处理可移植囊胚数、优质囊胚数均显著增多 ($P<0.05$)。与对照组相比，非 GH 预处理组获卵数明显增多 ($P<0.05$)；但成熟卵子数、2PN 受精数、2PN 卵裂数、可移植囊胚数、优质囊胚数差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 3)。

表 3 3 组患者受精及胚胎培养资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of fertilization and embryo culture data among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Item	Control group ($n=119$)	Non-GH pretreatment group ($n=115$)	GH pretreatment group ($n=125$)
Number of retrieved oocytes	3.46 $\pm$ 1.90	3.90 $\pm$ 1.85*	4.10 $\pm$ 2.13*
Number of mature oocytes	2.44 $\pm$ 1.61	2.65 $\pm$ 1.40	2.94 $\pm$ 1.81*
Number of 2PN zygotes	2.19 $\pm$ 1.55	2.27 $\pm$ 1.38	2.62 $\pm$ 1.74*
Number of 2PN cleaved embryos	2.14 $\pm$ 1.56	2.21 $\pm$ 1.34	2.60 $\pm$ 1.72*
Number of transferable blastocysts	1.71 $\pm$ 1.35	1.67 $\pm$ 1.21	2.07 $\pm$ 1.45**
Number of high-quality blastocysts	1.30 $\pm$ 1.42	1.33 $\pm$ 1.34	1.78 $\pm$ 1.32**

* $P<0.05$ vs Control group; ** $P<0.05$ vs Non-GH pretreatment group.

2.4 3 组患者胚胎移植结局比较

统计 3 组患者截至 2025 年 1 月 31 日胚胎移植情况，3 组中均有部分患者因卵子发育不佳或胚胎发育异常无可移植囊胚形成而取消周期，3 组患者每周期移植囊胚数相当 ($P>0.05$)，与对照组相比，GH 预处理组周期取消率明显下降 ($P<0.05$)、累积临床妊娠率、CLBR 明显增高 ($P<0.05$)，早期流产率下降但差异无统计学意义 ($P>0.05$)；与非 GH 预处理组相比，预处理组 CLBR 明显增高 ($P<0.05$)；与对照组相比，非 GH 预处理组周期取消率、累积临床妊娠率、早期流产率、CLBR 差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表 4)。

表 4 3 组患者胚胎移植结局比较 [$\bar{x} \pm s$, %]

Tab. 4 Comparison of embryo transfer outcomes among three groups [$\bar{x} \pm s$, %]

Item	Control group (n=119)	Non-GH pretreatment group (n=115)	GH pretreatment group (n=125)
Cycle cancellation rate	19.33 (23/119)	10.43 (12/115)	6.40 (8/125)*
Number of transferred blastocysts per cycle	1.25 $\pm$ 0.44	1.19 $\pm$ 0.41	1.16 $\pm$ 0.39
Cumulative clinical pregnancy rate	29.41(35/119)	36.52(42/115)	48.00(60/125) *
Early miscarriage rate	13.89(5/36)	25.58(11/43)	9.84(6/61)
CLBR	20.05(31/119)	26.96(31/115)	42.40(53/125) **

*P <0.05 vs Control group; #P <0.05 vs Non-GH pretreatment group.

3 讨论

不孕不育是全球范围内常见的生殖健康问题，其中 DOR 是导致女性生育障碍的重要原因之一。由于涉及多种复杂机制，DOR 的确切病因尚未完全阐明。DOR 患者常伴有 AMH 水平降低、FSH 水平升高、AFC 减少。患者每月妊娠概率由正常女性的 20%~25% 下降为 5%~10%，并且发生自然流产和胎儿染色体畸变率增高 [6]。因此，每年寻求辅助助孕技术（assisted reproductive technology, ART）治疗不孕症的 DOR 女性数量持续增长。尽管 ART 技术近年来取得进展，但 DOR 患者的治疗效果仍不尽如人意，探索最佳辅助治疗方案仍是临床面临的持续挑战。

本研究回顾性分析 359 例 DOR 患者，结果显示，促排卵前 4~6 周低剂量 GH（2 IU/d）预处理联合促排期 GH（4 IU/d）维持的方案，可显著减少 Gn 总剂量及 Gn 总天数，提高获卵数与囊胚形成数，最终使累积临床妊娠率与 CLBR 较对照组显著提升。

本研究 GH 预处理组 Gn 总剂量及 Gn 总天数均显著低于对照组与非预处理组（ $P < 0.05$ ），提示 GH 预处理可改善卵巢对促性腺激素的反应性。GH 通过激活 JAK-STAT 信号通路诱导 IGF-1 合成，增强颗粒细胞对 FSH 的敏感性 [2,7]；促排前 4~6 周的低剂量预处理能够提前改善卵泡微环境，为后续促排奠定基础 [8]。Slot et al [9] 在 GHR 敲除小鼠模型中发现，外源性 GH 补充需覆盖卵泡从窦前至窦状卵泡发育的完整周期方能有效重建可募集卵泡群，这支持了 GH 预处理的“时间窗”效应。Xu et al [10] 的网络荟萃分析也提示，延长 GH 干预时间（ ≥ 2 周）较仅于促排期短期添加更有利于改善 POR 患者的卵巢反应性。

在卵子与胚胎层面, GH 预处理组获卵数、成熟卵子数、可移植囊胚数及优质囊胚数均显著高于对照组 ($P<0.05$)。与非 GH 预处理组相比, 预处理组可移植囊胚数和优质囊胚数也显著增多 ($P<0.05$), 而两组间获卵数、成熟卵子数差异无统计学意义, 提示 GH 预处理的优势更侧重卵子及胚胎质量的改善而非单纯增加数量。Chen et al^[11]的前瞻性队列研究显示, 35~40 岁 DOR 患者经 GH 预处理后优质胚胎率显著提高, 而卵母细胞数量无显著变化, 结论与本研究一致。其机制可能涉及: GH 经 PI3K-Akt-mTOR 通路改善卵母细胞线粒体功能、减轻氧化应激^[12-13], 并通过 JAK2-MAPK3/1 通路减少非整倍体风险^[14]; 此外, GH 可通过上调 IGF-1 增强颗粒细胞对卵母细胞的营养支持, 优化卵泡发育微环境^[15]。

CLBR 是评价 DOR 患者干预效能的核心终点。本研究 GH 预处理组 CLBR 较对照组提升逾 1 倍 ($P<0.05$), 周期取消率降至 6.40%, 显著低于对照组 19.33% ($P<0.05$)。Liu et al^[16]的伞状综述证实 GH 辅助治疗可使 POR/DOR 患者活产率提升至约 1.8 倍, Zakerinasab et al^[17]的荟萃分析也显示 GH 可增加 POR 患者获卵数和临床妊娠率。Sood et al^[18]的 Cochrane 评价及 Liu et al^[19]的系统综述均认为, 仅于促排周期内短期使用 GH 对活产率的改善证据确定性有限, 且多为边际效应; 本研究通过促排前预处理延长了 GH 干预时间窗, 可能实现了更为充分的卵泡准备效应。

预处理组与非预处理组的比较为临床用药时机提供了重要启示。两组均在促排期使用 GH 4 IU/d, 仅预处理组额外在促排前 4~6 周以 2 IU/d 预处理, 结果在优质囊胚数、累积妊娠率和 CLBR 上均显著优于非预处理组; 而非预处理组除获卵数轻度增加外, 其余指标与对照组差异均无统计学意义。上述对比提示, 仅于促排期短期添加 GH 虽可通过促进卵泡募集增加获卵数, 但难以有效逆转卵母细胞质量缺陷; 促排前低剂量预处理通过提前改善卵巢生理状态创造了更有利的促排条件。Cai et al^[20]基于波塞冬标准的研究及史晓雨 等^[21]的观察也支持标准化 GH 预处理方案在 DOR 人群中的疗效优势。

本研究的局限性包括: 回顾性设计可能存在选择偏倚; 未按年龄分层分析, 可能掩盖 GH 疗效的年龄特异性^[11]; 未检测 IGF-1 及 GHR 表达, 无法从分子层面验证机制; 不同促排方案的亚组样本量有限。未来需开展多中心前瞻性队列研究验证最佳剂量-时间窗。

参考文献

- [1] Jiao Z, Bukulmez O. Potential roles of experimental reproductive technologies in infertile women with diminished ovarian reserve[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(10): 2507-17. doi:10.1007/s10815-021-02246-6.
- [2] Ipsa E, Cruzat V F, Kagize J N, et al. Growth hormone and insulin-like growth factor action in reproductive tissues[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 777. doi:10.3389/fendo.2019.00777.
- [3] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(4): 425-34. doi:10.3969/j.issn.1004-3845.2022.04.001.
- [3] Expert Consensus Group on Clinical Diagnosis and Treatment of Ovarian Reserve Hypofunction, Reproductive Endocrinology and Fertility Protection Subgroup, Fertility Protection Branch of the Chinese Preventive Medicine Association. Consensus on clinical diagnosis and management of diminished ovarian reserve[J]. *J Reprod Med*, 2022, 31(4): 425-34. doi:10.3969/j.issn.1004-3845.2022.04.001.
- [4] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 人类卵裂期胚胎及囊胚形态学评价中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2022, 42(12): 1218-25. doi:10.3760/cma.j.cn101441-20220619-00266.
- [4] Reproductive Medicine Committee of China Medical Doctor Association. Expert consensus on human embryo morphological assessment: cleavage-stage embryos and blastocysts grading criteria[J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2022, 42(12): 1218-25. doi:10.3760/cma.j.cn101441-20220619-00266.
- [5] Gardner D K, Lane M, Stevens J, et al. Reprint of: blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(4 Suppl1): e81-4. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.08.077.
- [6] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(6): 1407-15. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.036.
- [7] Han L, Tian H, Guo X, et al. Regulation of ovarian function by growth hormone: potential intervention of ovarian aging[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 13: 1072313. doi:10.3389/fendo.2022.1072313.
- [8] Yang S, Luo W, Sun Y, et al. Novel perspectives on growth hormone regulation of ovarian function: mechanisms, formulations, and therapeutic applications[J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1576333. doi:10.3389/fendo.2025.1576333.
- [9] Slot K A, Kastelijn J, Bachelot A, et al. Reduced recruitment and survival of primordial and growing follicles in GH receptor-deficient mice[J]. *Reproduction*, 2006, 131(3): 525-32. doi:10.1530/rep.1.00946.
- [10] Xu Z, Tong W, Yang Z, et al. Comparative efficacy of different growth hormone supplementation protocols in improving clinical outcomes in women with poor ovarian

- response undergoing assisted reproductive therapy: a network meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3377. doi:10.1038/s41598-024-53780-z.
- [11] Chen J, Kong X, Luan Z, et al. The effects of growth hormone on the outcomes of *in vitro* fertilization and embryo transfer in age-grouped patients with decreased ovarian reserve: a prospective cohort study[J]. *Front Endocrinol*, 2025, 15: 1457866. doi:10.3389/fendo.2024.1457866.
- [12] Li H X, Ma X L, Zhang L L, et al. 4D quantitative proteomics of ovarian granulosa cells reveals the involvement of oxidative phosphorylation in non-elderly women with diminished ovarian reserve[J]. *J Ovarian Res*, 2025, 18(1): 104. doi:10.1186/s13048-025-01688-1.
- [13] Gong Y, Luo S, Fan P, et al. Growth hormone alleviates oxidative stress and improves oocyte quality in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18769. doi:10.1038/s41598-020-75107-4.
- [14] Luo Y Y, Zeng X, Zhu L, et al. Growth hormone reduces aneuploidy and improves oocytes quality by JAK2-MAPK3/1 pathway in aged mice[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 426. doi:10.1186/s12967-023-04296-z.
- [15] Chang C W, Sung Y W, Hsueh Y W, et al. Growth hormone in fertility and infertility: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1040503. doi:10.3389/fendo.2022.1040503.
- [16] Liu Y, Ding F, Yang Y, et al. Growth hormone improves the pregnancy outcomes in poor ovarian responders undergoing *in vitro* fertilization: an umbrella review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2025, 42(3): 721-36. doi:10.1007/s10815-025-03389-6.
- [17] Zakerinasab F, Behfar Q, Parsaee R, et al. The effects of growth hormone supplementation in poor ovarian responders undergoing *in vitro* fertilization or Intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2024, 21(3): 208-18. doi:10.4274/tjod.galenos.2024.59944.
- [18] Sood A, Mohiyiddeen G, Ahmad G, et al. Growth hormone for *in vitro* fertilisation (IVF)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): CD000099. doi:10.1002/14651858.CD000099.pub4.
- [19] Liu F T, Hu K L, Li R. Effects of growth hormone supplementation on poor ovarian responders in assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(4): 936-48. doi:10.1007/s43032-020-00298-0.
- [20] Cai M H, Gao L Z, Liang X Y, et al. The effect of growth hormone on the clinical outcomes of poor ovarian reserve patients undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: a retrospective study based on *POSEIDON* criteria[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 775. doi:10.3389/fendo.2019.00775.
- [21] 史晓雨, 潘宁宁, 马彩虹. 生长激素预处理对卵巢储备功能低下患者 IVF/ICSI-ET 助孕结局的影响[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2023, 43(8): 820-4. doi:10.3760/cma.j.cn101441-20220403-00142.

- [21] Shi X Y, Pan N N, Ma C H. Effect of growth hormone pretreatment on IVF/ICSI-ET assisted pregnancy outcomes in patients with poor ovarian reserve[J]. Chin J Reprod Contracept, 2023, 43(8): 820-4. doi:10.3760/cma.j.cn101441-20220403-00142.

