

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.04.017

体外受精——胚胎移植技术妊娠后流产的危险因素分析*

刘凤霞¹ 王文静² 王瑞雪^{1Δ} 刘睿智¹

(1 吉林大学第一医院生殖产前中心 吉林 长春 130021; 2 包钢集团第三职工医院检验科 内蒙古 包头 014010)

摘要 目的:探讨体外受精—胚胎移植技术妊娠后流产的危险因素。方法:采用t检验、受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)以及二元 Logistic 回归分析分别对 2015 年 1 月至 2017 年 12 月我中心行体外受精—胚胎移植技术(In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)及卵胞浆内单精子注射技术(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)后妊娠的 242 例临床妊娠患者临床参数包括年龄、身体质量指数 (Body mass index, BMI)、基础卵泡生成素 (Follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (Estradiol, E₂)水平、促性腺激素 (Gonadotropins, Gn)总用量、Gn 天数、人绒毛膜促性腺激素 (Human chorionic gonadotrophin, HCG)日 LH、E₂、黄体酮 (progesterone, P)水平、移植日子宫内膜厚度以及移植后 14-16 天血 HCG 浓度进行回顾性分析。结果:流产组与继续妊娠组年龄、移植后 14-16 天血 HCG 浓度分别 31.44±4.40 岁和 29.59±3.94 岁、396.96±377.66 IU/L 和 702.85±496.91 IU/L, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。通过 ROC 曲线对各临床参数分析后求得各参数的 cut-off 值并以此为标准分组, 结果显示不同年龄 (29.41% 和 9.42%) 以及移植后 14-16 天血 HCG 浓度 (4.20% 和 22.76%) 分组流产率比较差异具有显著的统计学意义 ($P<0.01$)。二元 Logistic 回归分析上述参数与流产率的相关性, 结果提示仅年龄、移植后 14-16 天血 HCG 水平与妊娠后流产率有显著相关性 ($P=0.01$, $P=0.001$)。结论:年龄>33 岁、移植后 14-16 天血 HCG 浓度≤582.6 IU/L 是 IVF/ICSI 妊娠后流产的独立危险因素, 对此类患者进行治疗时应考虑到其流产的风险并提前采取预防措施避免不良妊娠结局。

关键词: 流产; IVF; ICSI; 年龄; HCG; E₂

中图分类号: R321-33; R714.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)04-682-05

Analysis of Risk Factors of Abortion after Encyesis in Vitro Fertilization and Embryo Transfer*

LIU Feng-xia¹, WANG Wen-jing², WANG Rui-xue^{1Δ}, LIU Rui-zhi¹

(1 First Hospital, Jilin University, Center of reproductive medicine, Center of prenatal diagnosis, Changchun, Jilin, 130021, China;

2 The third staff hospital of Baotou Group, Clinical Laboratory, Baotou, Inner Mongolia, 014010, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relative factors for miscarriage among pregnancies produced by assisted reproductive technology. **Methods:** A total of 242 cycles of in vitro fertilization and intra-cytoplasmic sperm injection that resulted in a clinical pregnancy from January 2015 to December 2017 were included. Female age, BMI, basal FSH, basal LH, basal E₂, total gonadotrophin dose, the days of gonadotropin use, LH on day of hCG, E₂ on day of hCG, P on day of hCG, endometrial thickness on day of embryo transfer and β-HCG level at 14 to 16 days post-ET and embryo quality were analyzed by Independent samples t-test, receiver operating characteristic curve and binary logistic regression analysis. **Results:** Female age and β-HCG level in the miscarriage group and Ongoing pregnancy group at 14 to 16 days post-ET was 31.44±4.40 vs. 29.59±3.94 and 396.96±377.66 IU/L vs. 702.85±496.91 IU/L ($P<0.05$). The ROC curve is obtained for analysis of various clinical parameters, and miscarriage rate were significant difference in cut-off group based on female age (29.41% vs 9.42%) and β-HCG level at 14 to 16 days post-ET (4.20% vs 22.76%). Binary logistic regression analysis showed that, from all of the parameters, only female age and β-HCG level at 14 to 16 days post-ET has an independent significant correlation between miscarriage rate ($P=0.001$). **Conclusion:** Female age>33 or β-HCG level at 14 to 16 days post-ET≤582.6 IU/L was the risk factors of miscarriage in the IVF /ICSI. The risk factors should be taken into account in the treatment of such patients and preventive measures should be taken in advance to avoid adverse pregnancy outcomes.

Key words: Miscarriage; IVF; ICSI; Female age; HCG; E₂

Chinese Library Classification (CLC): R321-33; R714.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)04-682-05

前言

IVF/ICSI 的发展为越来越多的不孕不育夫妇带来了福音。随着促排卵及 IVF/ICSI 等技术的进步, 治疗后的临床妊娠率不

* 基金项目: 吉林省省级产业创新专项资金项目(2017C025)

作者简介: 刘凤霞(1968-), 本科, 副主任医师, 主要研究方向: 妇产科肿瘤及产前诊断, 电话 15804302632, E-mail: yhtgb22@163.com

Δ 通讯作者: 王瑞雪(1977-), 博士, 主治医师, 主要研究方向: 生殖医学, 电话: 13504316821, E-mail: ruixue918@126.com

(收稿日期: 2019-05-23 接受日期: 2019-06-18)

断提高,但出生率相对较低^[1]。目前,国内外辅助生殖技术(As-sisted reproductive technology, ART) 平均临床妊娠率已达 30-40%^[2],但实际婴儿的活产率并不理想,抱婴率为 20-30%。在诸多影响抱婴率的因素中,流产作为 ART 并发症一直备受关注,有研究曾报导不孕不育人群 ART 受孕后发生流产的概率为 18-30%,而正常人群临床流产率仅为 10-15%^[3,4]。流产不仅易导致宫腔粘连,还可增加不孕症夫妇精神心理压力及经济负担^[5]。为探究应用辅助生殖技术妊娠后引发流产的相关因素,本研究对吉林大学第一医院生殖中心行 IVF/ICSI 助孕治疗的患者进行了研究,以期降低 IVF/ICSI 流产率,提高活婴出生率。

1 资料和方法

1.1 病例来源

选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在吉林大学第一医院首次行 IVF/ICSI 助孕治疗后临床妊娠的新鲜周期患者 298 例,排除引产 8 例和异位妊娠 11 例,排除有 2 次及以上流产史患者 16 例,并排除可能影响妊娠结局的子宫肌瘤、纵膈子宫等子宫因素 21 例,最终 242 例患者纳入本研究。

1.2 方法

若患者移植术后 14-16 天 HCG 为阳性,且移植后 28 天超声检查有孕囊则确诊为临床妊娠;若妊娠于 28 周前终止、胎儿体重少于 1 000 g 则定义为流产。本研究根据妊娠结局进行分组,流产 33 例,继续妊娠 209 例,流产率为 11.07%。以流产组为研究对象,继续妊娠组做为对照组。两组患者年龄、不孕年限、BMI、基础 FSH、LH、E₂ 水平、Gn 总用量、Gn 天数、HCG 日 LH、E₂、P 水平、移植日子宫内膜厚度、移植后 14-16 天血 HCG 浓度进行统计学分析。

基础内分泌水平及移植后 14-16 天血 HCG 浓度测定:分别于月经第 2-4 天和移植后 14-16 天抽血空腹静脉血 5 mL,送检,离心,采用电化学发光法,仪器型号为罗氏 ECL2010 电化学发光分析仪。卵泡期基础内分泌正常范围:FSH 为

3.5-12.5 IU/L; LH 为 2.4-12.6 IU/L; E₂ 为 12.5-166 pg/mL。

1.3 统计学分析

研究结果采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学处理,数据以均数±标准差(MEAN±s)表示,样本均数差异性分析采用 t 检验,样本例数差异性分析采用四格表卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著的统计学意义。采用 MedCalc 11.4.2.0 统计学分析软件进行 ROC 曲线分析,计算出各参数的 cut-off 值,以 cut-off 值为标准,采用二元 Logistic 回归分析方法分析各参数与流产率的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流产组与继续妊娠组患者临床资料比较

流产组平均年龄为 31.85 ± 4.12 岁,继续妊娠组平均年龄为 29.56 ± 4.00 岁,流产组年龄明显高于继续妊娠组 ($P = 0.003$)。流产组移植后 14-16 天血 HCG 浓度为 402.35 ± 383.71 IU/L,明显低于继续妊娠组 (712.41 ± 504.77 IU/L, $P = 0.001$),见表 1。

流产组和继续妊娠组患者 BMI、基础 FSH、基础 LH、基础 E₂ 比较差异无统计学意义,分别为 22.63 ± 3.64 kg/m² 和 21.97 ± 3.40 kg/m²、 7.15 ± 1.93 IU/L 和 6.99 ± 1.92 IU/L、 5.27 ± 2.41 IU/L 和 5.75 ± 6.10 IU/L、 53.95 ± 32.15 pg/mL 和 55.93 ± 49.32 pg/mL ($P > 0.05$)。流产组平均 Gn 天数为 10.45 ± 1.70 天,继续妊娠组为 10.58 ± 1.95 天,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);流产组 Gn 总用量为 27.83 ± 8.38 支,继续妊娠组为 28.00 ± 9.16 支,两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。流产组和继续妊娠组 HCG 日 LH、E₂、P 水平比较无统计学差异 ($P > 0.05$),其中 LH、E₂、P 的平均水平分别为 2.34 ± 2.13 IU/L 和 2.13 ± 2.43 IU/L、 3398.00 ± 2024.34 pg/mL 和 3717.70 ± 2023.51 pg/mL、 0.97 ± 0.42 ng/mL 和 1.04 ± 0.41 ng/mL。移植日子宫内膜厚度平均值在流产组为 11.52 ± 2.22 mm,在继续妊娠组为 11.69 ± 2.05 mm,两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(见表 1)。

表 1 流产组与继续妊娠组临床数据比较

Table 1 Comparison of clinical data between miscarriage group and ongoing pregnancy group

	Miscarriage group(n=33)	Ongoing pregnancy group(n=209)	P value
Age(year)	31.85± 4.12	29.56± 4.00	0.003
BMI(kg/m ²)	22.63± 3.64	21.97± 3.40	0.302
Basal endocrine			
Basal FSH(IU/L)	7.15± 1.93	6.99± 1.92	0.652
Basal LH(IU/L)	5.27± 2.41	5.75± 6.10	0.657
Basal E ₂ (pg/mL)	53.95± 32.15	55.93± 49.32	0.823
Drug use situation			
The days of gonadotropin use(day)	10.45± 1.70	10.58± 1.95	0.719
Total gonadotrophin dose	27.83± 8.38	28.00± 9.16	0.924
Endocrine on day of HCG			
LH on day of HCG(IU/L)	2.34± 2.13	2.13± 2.43	0.641
E ₂ on day of HCG(pg/mL)	3398.00± 2024.34	3717.70± 2023.51	0.400
P on day of HCG(ng/mL)	0.97± 0.42	1.04± 0.41	0.373
Uterine condition on day of embryo transfer			
Endometrial thickness on day of embryo transfer(mm)	11.52± 2.22	11.69± 2.05	0.648
β-HCG level at 14 to 16 days post-ET(IU/L)	402.35± 383.71	712.41± 504.77	0.001

2.2 患者临床资料 ROC 曲线分析

根据是否流产对 242 例患者各项临床数据进行 ROC 曲线分析,结果显示,年龄的 cut-off 值为 33 岁 (CI: 0.588-0.712, AUV: 0.652),BMI 的 cut-off 值为 20.08 kg/m² (CI: 0.484-0.613, AUV: 0.549),基础 FSH 的 cut-off 值为 7.09 IU/L (CI: 0.463-0.593, AUV: 0.528),基础 LH 的 cut-off 值为 5.95 IU/L (CI: 0.449-0.578, AUV: 0.514),基础 E₂ 的 cut-off 值为 45.91 pg/mL (CI: 0.478-0.607, AUV: 0.543),Gn 天数的 cut-off 值为 11 天 (CI: 0.441-0.570, AUV: 0.505),Gn 总用量的 cut-off 值为 28 支 (CI: 0.459-0.588, AUV: 0.524),HCG 日 LH 的 cut-off 值为 2.05 IU/L (CI: 0.4578-0.587, AUV: 0.523),HCG 日 E₂ 的 cut-off

值为 2552 pg/mL (CI: 0.505-0.633, AUV: 0.570),HCG 日 P 的 cut-off 值为 0.9 ng/mL (CI: 0.489-0.618, AUV: 0.554),移植日子宫内膜厚度的 cut-off 值为 9 mm (CI: 0.449-0.578, AUV: 0.514),移植后 14-16 天血 HCG 的 cut-off 值为 582.6 IU/L (CI: 0.663-0.779, AUV: 0.724)。

2.3 cut-off 值分组后患者流产率分析

分别以上述 cut-off 值为标准,对 242 例患者进行分组并比较两组流产率,结果显示:年龄、基础 E₂、HCG 日 E₂ 以及移植后 14-16 天血 HCG 浓度在两组中流产率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中,年龄和移植后 14-16 天血 HCG 浓度在两组中流产率具有显著的统计学意义 ($P < 0.01$)。(见表 2)。

表 2 患者临床各参数 cut-off 值分组后流产率比较(χ^2 检验)

Table 2 Comparison of miscarriage rate in different clinical parameters of different cut-off grouping (χ^2 test)

	Cut-off	Group	Number (n)	Miscarriage number(n)	Miscarriage rate (%)	P
Age(year)	33	> 33	51	15	29.41	0.000
		≤ 33	191	18	9.42	
BMI(kg/m ²)	20.08	> 20.08	163	26	15.95	0.132
		≤ 20.08	79	7	8.86	
Basal FSH(IU/L)	7.09	> 7.09	98	18	18.37	0.077
		≤ 7.09	144	15	10.42	
Basal LH(IU/L)	5.95	> 5.95	69	13	18.84	0.136
		≤ 5.95	173	20	11.56	
Basal E ₂ (pg/mL)	45.91	> 45.91	112	21	18.75	0.031
		≤ 45.91	130	12	9.23	
The days of gonadotropin use (day)	11	> 11	61	6	9.84	0.317
		≤ 11	181	27	14.92	
Total gonadotrophin dose	28	> 28	107	19	17.76	0.096
		≤ 28	135	14	10.37	
LH on day of HCG(IU/L)	2.05	> 2.05	82	14	17.07	0.265
		≤ 2.05	160	19	11.88	
E ₂ on day of HCG(pg/mL)	2552	> 2552	159	16	10.06	0.025
		≤ 2552	83	17	20.48	
P on day of HCG(ng/mL)	0.90	> 0.90	141	15	10.64	0.108
		≤ 0.90	101	18	17.82	
Endometrial thickness on day of embryo transfer(mm)	9	> 9	210	26	12.38	0.145
		≤ 9	32	7	21.88	
β-HCG level at 14 to 16 days post-ET(IU/L)	582.6	> 582.6	119	5	4.20	0.000
		≤ 582.6	123	28	22.76	

2.4 采用二元 Logistic 回归分析各参数与流产率的相关性

通过二元 Logistic 回归分析,分析上述参数与流产率的相关性。结果提示各参数仅年龄、移植后 14-16 天血 HCG 浓度与流产率有显著的相关性 (P 分别为 0.01、0.001),年龄 > 33 岁、移植后 14-16 天血 HCG 浓度 ≤ 582.6 IU/L 是 IVF/ICSI 妊娠后流产的独立危险因素,见表 3。

3 讨论

近年来,辅助生殖技术已日趋成熟,越来越多的不孕不育夫妇选择辅助生殖技术获得下一代,但 IVF/ICSI 治疗后真正可

以抱婴回家的患者并不多。究其原因,IVF/ICSI 助孕临床妊娠后流产可能是影响抱婴率的主要因素^[6]。了解影响 IVF/ICSI 临床妊娠后流产的相关因素不仅有助于理解流产发生的原因,更有助于对潜在流产人群进行提前保胎,有效改善助孕结局。

3.1 流产与年龄

普遍研究认为,女性年龄 ≥ 35 周岁属于高龄孕妇或产妇^[7]。本研究中,流产组的年龄明显高于继续妊娠组,说明随着患者年龄的增长,其在进行 IVF/ICSI 移植成功后发生流产的概率也在增加。在对卵巢低反应与 IVF 流产关系的研究显示女性年龄小于 36 岁时,低反应组和对照组的流产率没有显著差异,但当

表3 二元 Logistic 回归分析患者临床参数

Table 3 Binary Logistic Regression Analysis of Clinical Parameters of

Patients	
Clinical parameters	OR
Age	1.163*
BMI	1.024
Basal FSH	1.080
Basal LH	0.966
Basal E ₂	0.999
Total gonadotrophin dose	0.964
The days of gonadotropin use	1.035
LH on day of HCG	0.994
E ₂ on day of HCG	1.000
P on day of HCG	0.586
Endometrial thickness on day of embryo transfer	1.002
β-HCG level at 14 to 16 days post-ET	0.998*

Note: *: $P < 0.05$.

年龄超过 36 岁时,低反应组的流产率则显著高于对照组。本研究结果显示,年龄超过 33 岁的患者群中流产率相比 33 岁以下患者群显著提高,提示随着时间推移女性体内累积的生物损伤可能会对卵子质量产生影响,同时也解释了为什么发生卵巢低反应时年龄大的患者具有更高的流产风险^[8]。此外,由于机体各方面机能都随着女性年龄的增长而下降,尤其是卵巢储备功能下降将导致卵子无论从数量还是质量均不如从前,这样的卵子形成的胚胎不仅染色体发生异常的概率增加同时也会影响胚胎质量,导致流产的发生^[9-12],而胚胎染色体异常是导致 ART 后早期自然流产的主要原因^[13,14]。此外,有研究显示卵子对男方精子异常有一定的修复功能,而高龄女性的卵子对精子的修复能力则可能下降,因此使胚胎非整倍率增加,加大了流产等不良妊娠结局发生的风险^[15]。

3.2 流产与移植后 14-16 天血 HCG

本研究显示流产组和继续妊娠组移植后 14-16 天血 HCG 浓度差异具有显著的统计学意义,同时 cut-off 值分组后两组流产率差异亦具有显著的统计学意义,提示随着浓度的升高,患者出现流产的概率显著下降。流产患者移植后 14-16 天血 HCG 浓度低,可能是由于合子滋养细胞数量较少、功能不足或发育欠佳导致,或早期已经存在的胎盘功能不全使血循环中 HCG 浓度不足^[16-18]。Neeta Singh 等研究发现移植后 14 天血 HCG 浓度超过 347 IU/L 对于临床妊娠超过 12 周的患者妊娠结局的预测敏感性为 72.2%,特异性为 73.6%。因此,移植后 14 天血 HCG 浓度可作为妊娠结局的独立预测指标^[19]。但也有研究显示正常妊娠孕妇与先兆流产患者 β-HCG 含量比较差异无显著性,表明单凭 β-HCG 含量来判断妊娠情况作用不理想,提示正常妊娠与先兆流产 β-HCG 含量阈值重叠尚不能用确切的切割值来判断妊娠结局^[20,21]。因此,对于可能发生先兆流产的患者仍需其它预测指标辅助判断。移植后 14-16 天血 HCG 浓度对妊娠结局进行一定程度的预测,对于血 HCG 浓度较低的孕妇应予以关注,预防不良妊娠结果的发生^[22,23]。

3.3 其它可能因素

本研究对多种不同因素进行了分析,结果显示流产组与继续妊娠组 BMI、基础 FSH、LH、E₂ 水平、Gn 用量、Gn 天数、HCG 日 LH、E₂、P 水平以及移植日子宫内膜厚度差异没有统计学意义。但当基础 E₂ > 45.91 pg/mL 时,临床妊娠后流产率由 9.23% 提高到 18.75%;HCG 日 E₂ ≤ 2552 pg/mL 时,临床妊娠后流产率由 10.06% 提高到 20.48%,提示以上参数可能与流产相关,但相关程度需进一步分析更大的样本量以明确。

激素水平一直是流产相关因素中较有争议的因素之一,ART 周期使用激素刺激诱发超排卵,因激素的作用使母体的内分泌环境发生变化,可能影响子宫内膜容受性及早期妊娠^[24]。女性体内的雌激素大部分由卵巢分泌,主要有 E₂、雌三醇及少量雌酮,其中 E₂ 最为重要,活性最强^[25]。Sung N 等^[26]曾报导过高的 HCG 日 E₂ 水平对于辅助生殖患者的妊娠结局可能产生负面影响,出现诸如先兆子痫等不良妊娠结局。目前,关于 HCG 日 E₂ 水平对于流产的影响尚无定论,刘春莲等^[27]研究发现流产患者 HCG 日 E₂ 水平显著高于正常妊娠患者,可能是高雌激素环境导致卵母细胞浆不成熟,影响受精和抑制胚胎着床,但同时指出该结果可能与流产组多囊卵巢综合症患者比例高相关,因此不能完全用于说明 HCG 日 E₂ 水平对流产的影响。Wang M 等认为 E₂ 水平并不能影响 IVF 结局,且对于获卵数没有影响^[28]。本研究发现 HCG 日 E₂ 水平在流产组和继续妊娠组中差异无统计学意义,但 HCG 日 E₂ 的 cut-off 值为 2552 pg/mL,低于两组患者各自均值,提示移植后过低的 E₂ 环境不利于胚胎着床和发育^[29]。

目前,研究针对流产因素进行的分析多采用均值比较,结果单一,本研究通过不同统计学方法对同一因素综合分析,结果显示行 IVF/ICSI 的患者年龄高于 33 岁、移植后 14-16 天血 HCG 浓度低于 582.6 IU/L 时引发妊娠后流产的概率显著上升,且年龄和移植后 14-16 天血 HCG 浓度对妊娠结局有良好的预测作用。在对这类患者进行治疗时应考虑到其流产的风险并提前采取预防措施避免不良妊娠结局^[30]。目前,对于 IVF/ICSI 妊娠后流产高风险的认识并不全面,仍需要更多的研究以及更大的样本量来加深对于流产相关因素的理解。

参考文献(References)

- [1] 王静雅,戴志俊,汪凌云,等. 辅助生殖技术治疗后发生妊娠丢失的相关因素分析[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(1): 58-60
- [2] 刘媛,李博,陈书强,等. 辅助生殖技术中反复着床失败的研究进展综述[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(2): 132-134
- [3] Hu L, Du J, Lv H, et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology [J]. Reproductive Biomedicine Online, 2018, 16(1): 74
- [4] Nuwagaba-Biribonwoha H, Kiragga A N, Yiannoutsos C T, et al. Adolescent pregnancy at antiretroviral therapy (ART) initiation: a critical barrier to retention on ART [J]. Journal of the International AIDS Society, 2018, 21(9): e25178
- [5] 马彬,王海燕. 体外受精-胚胎移植后自然流产的病因研究[J]. 医学综述, 2018, 24(10): 2009-2013
- [6] Sapra K J, Joseph K S, Galea S, et al. Signs and Symptoms of Early Pregnancy Loss: A Systematic Review [J]. Reproductive Sciences,

- 2017, 24(4): 502-513
- [7] 乔杰, 杨蕊. 高龄辅助生殖技术临床结局[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33: 64-67
- [8] Kushnir VA, Safdie M, Darmon SK, et al. Age-Specific IVF Outcomes in Infertile Women With Baseline FSH Levels ≥ 20 mIU/mL [J]. Reprod Sci, 2018, 25(6): 893-898
- [9] 李兰英, 张瑞, 周燕, 等. IVF / ICSI 临床妊娠后流产的相关因素分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(3): 112-114
- [10] 向菁菁, 刘敏娟, 毛君, 等. 自然妊娠与辅助生殖妊娠早期流产染色体非整倍体发生的比较[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(7): 5-8
- [11] 范蒙洁, 李蓉. 辅助生殖技术妊娠丢失的相关因素分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(3): 223-228
- [12] 蒋海玲. 高龄女性生育力下降及诊治初探[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(100): 325-326
- [13] 段程颖, 李红, 刘敏娟, 等. 辅助生殖技术治疗后自然流产胚胎的遗传学分析及其临床效应[J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2014, 33(3): 162-164
- [14] 曾湘晖, 王莉云, 熊正方, 等. ART 助孕后稽留流产胚胎 / 胎儿组织采用高通量基因测序技术测定染色体的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(12): 26-29
- [15] Rodriguez S, Goyanes V, Segrelles E, et al. Critically short telomeres are associated with sperm DNA fragmentation [J]. Fertil Steril, 2005, 84: 843-845
- [16] Rowe H, Holton S, Kirkman M, et al. Abortion: findings from women and men participating in the Understanding Fertility Management in contemporary Australia national survey [J]. Sex Health, 2017, 14(6): 566-573
- [17] Hipp H, Crawford S, Kawwass J F, et al. First trimester pregnancy loss after fresh and frozen in vitro fertilization cycles [J]. Fertil Steril, 2016, 105(3): 722-728
- [18] Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2015, 42(1): 117-134
- [19] Singh N, Malik N, Malhotra N, et al. Impact of progesterone (on hCG day)/oocyte ratio on pregnancy outcome in long agonist non donor fresh IVF/ICSI cycles [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(4): 503-506
- [20] 谭代林, 徐莉芳. β -HCG 与 β -HCG 及黄体酮在先兆流产中的表达及意义[J]. 中国临床医生, 2014, 42(3): 54-55
- [21] Goyal M, Malhotra N, Singh N, et al. Predictive value of early serum beta-human chorionic gonadotrophin for the successful outcome in women undergoing in vitro fertilization [J]. Journal of Human Reproductive Sciences, 2013, 6(4): 245
- [22] Osman A, Pundir J, Elsherbini M, et al. The effect of intrauterine HCG injection on IVF outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33(3): 350-359
- [23] 李艳, 项云改, 张梅, 等. 胚胎移植 14 天血 β -hCG 及孕激素对 IVF-ET 妊娠结局的预测[J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2013, 32(1): 15-18
- [24] 赵静, 王松峰, 巩晓芸, 等. 体外受精-胚胎移植助孕后早期自然流产的相关因素分析[J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(7): 900-902
- [25] 孙赞, 刘平, 叶虹, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 1-8
- [26] Sung N, Kwak-Kim J, Koo H S, et al. Serum hCG- β levels of postovulatory day 12 and 14 with the sequential application of hCG- β fold change significantly increased predictability of pregnancy outcome after IVF-ET cycle [J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(9): 1185-1194
- [27] 刘春莲, 徐仙, 姜银芝, 等. 辅助生殖技术流产因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(9): 895-896
- [28] Wang M, Hao C, Bao H, et al. Effect of elevated estradiol levels on the hCG administration day on IVF pregnancy and birth outcomes in the long GnRH-agonist protocol: analysis of 3393 cycles[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 295(2): 407-414
- [29] Foroozanfar F, Moraveji S A, Taghavi S A, et al. Association Between Serum Estradiol Level on the Day of hCG Administration and IVF-ICSI Outcome[J]. J Obstet Gynaecol India, 2015, 66(3): 170-173
- [30] Tamhankar V A, Beiyu L, Junhao Y, et al. A Comparison of Pattern of Pregnancy Loss in Women with Infertility Undergoing IVF and Women with Unexplained Recurrent Miscarriages Who Conceive Spontaneously[J]. Obstet Gynecol Int, 2015, 2015: 989454

(上接第 653 页)

- [25] Miramar MD, Costantini P, Ravagnan L, et al. NADH oxidase activity of mitochondrial apoptosis-inducing factor [J]. J Biol Chem, 2001, 276(19): 16391-16398
- [26] R P, LJ H, JM B, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia [J]. Cancer discover, 2014, 4: 362-375
- [27] Hsieh M J, Chien S Y, Chou Y E, et al. Hispolon from *Phellinus linteus* possesses mediate caspases activation and induces human nasopharyngeal carcinomas cells apoptosis through ERK1/2, JNK1/2 and p38 MAPK pathway[J]. Phytomedicine, 2014, 21(12): 1746-1752
- [28] V A, DK M, SK B. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives [J]. European journal of medicinal chemistry, 2016, 109: 314-341
- [29] W Z, VR R, C G, et al. Evaluation of apoptosis induction by concomitant inhibition of MEK, mTOR, and Bcl-2 in human acute myelogenous leukemia cells [J]. Molecular cancer therapeutics, 2014, 13: 1848-1859
- [30] J I, E M, L M, et al. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition[J]. Blood, 2014, 124: 3420-3430
- [31] K G, H Y, T V, et al. Hematopoiesis and RAS-driven myeloid leukemia differentially require PI3K isoform p110 α [J]. The Journal of clinical investigation, 2014, 124: 1794-1809
- [32] K A, V P-M, B R, et al. Synergistic cooperation between ABT-263 and MEK1/2 inhibitor: effect on apoptosis and proliferation of acute myeloid leukemia cells[J]. Oncotarget, 2016, 7: 845-859