·专题研究：生殖医学·

# 添加雌激素行黄体支持对卵巢储备功能减退人群微刺激方案鲜胚移植妊娠结局的影响：一项回顾性队列研究

夏心如[1,2]，高　皋[1]，张　园[1]，袁　纯[1]，钱　易[1]，马　翔[1]，胡艳秋[1]，王　菁[1]，高　彦[1]，蒋春艳[1*]

[1]南京医科大学第一附属医院生殖医学中心，江苏　南京　210029；[2]江苏省人民医院宿迁医院生殖医学科，江苏　宿迁　223800

［摘　要］ **目的：**探讨添加或不添加雌激素进行黄体支持对卵巢功能减退人群克罗米芬（clomiphene citrate，CC）微刺激方案鲜胚移植妊娠结局的影响。**方法：**回顾性分析南京医科大学第一附属医院生殖医学中心2018年1月—2024年12月的1 778个CC微刺激方案鲜胚移植的妊娠结局，按是否添加雌激素分为添加雌激素组和不添加雌激素组，比较两组各项基线指标和妊娠结局，使用单因素和多因素回顾性分析影响CC微刺激方案鲜胚移植周期临床妊娠的指标，计算受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线最佳临界值，并以此为依据进行亚组分析。**结果：**添加雌激素组826例，不添加雌激素组952例。两组女方年龄、男方年龄、女方抗苗勒氏管激素（anti-Müllerian hormone，AMH）、授精方式、CC总量、人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，hCG）日雌二醇、孕酮水平、移植胚胎数、扳机药物等基线指标差异均无统计学意义。添加雌激素组女方体重指数（body mass index，BMI）稍低（$P$=0.002），hCG日黄体生成素（luteinizing hormone，LH）水平更低（$P$ < 0.001），hCG日内膜更薄（$P$ < 0.001），移植囊胚比例更高（$P$ < 0.001）。两组间妊娠结局指标差异无统计学意义。临床妊娠相关因素的Logistic回归分析结果显示女方年龄和hCG日内膜厚度是临床妊娠的独立影响因素。女方年龄越大，临床妊娠率越低；hCG日内膜越厚，临床妊娠率越高。通过ROC曲线下面积计算内膜厚度为7.15 mm时，为内膜最佳截断值。hCG日内膜7.2 mm及以上人群中，两组临床妊娠率差异无统计学意义，添加雌激素组的胚胎种植率（$P$=0.015）和活产率（$P$=0.038）高于不添加雌激素组。**结论：**卵巢功能减退人群行CC微刺激方案鲜胚移植时，hCG日内膜7.2 mm及以上的人群黄体支持添加雌激素可能获得更好的妊娠结局。

［关键词］ 卵巢储备功能减退；克罗米芬；雌激素；黄体支持；子宫内膜

［中图分类号］ R714.8　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）10-1457-10

**doi：**10.7655/NYDXBNSN260316

## Estrogen - supplemented luteal support on fresh embryo transfer outcomes in DOR patients undergoing minimal-stimulation：a retrospective cohort study

Xia Xinru[1,2], Gao Gao[1], Zhang Yuan[1], Yuan Chun[1], Qian Yi[1], Ma Xiang[1], Hu Yanqiu[1], Wang Jing[1], Gao Yan[1], Jiang Chunyan[1*]

*[1]Center for Clinical Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; [2]Department of Reproductive Medicine, Jiangsu Province Suqian Hospital, Suqian 223800, China*

［**Abstract**］ **Objective:** To investigate whether adding estrogen for luteal support on pregnancy outcomes of fresh embryo transfer cycles using clomiphene citrate（CC）minimal - stimulation protocol in individuals with diminished ovarian reserve. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the pregnancy outcomes of CC minimal-stimulation protocol for fresh embryo transfer cycles at the Reproductive Medicine Center of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2018 to December 2024. A total of 1 778 cycles were included, with adding or not adding estrogen luteal support. Baseline characteristics and pregnancy outcomes were compared between the two groups. Univariate and multivariate retrospective analyses were performed to identify factors influencing clinical pregnancy in the CC minimal-stimulation protocol for fresh embryo transfer cycles. The optimal cutoff value for the

［基金项目］ 国家自然科学基金（81501225）；江苏省高校自然科学研究（22KJB320004）；江苏省人民医院临床研究专病项目（XB202402）；南京医科大学第一附属医院国家自然科学基金青年培育计划（PY2025028）

*通信作者（Corresponding author），E-mail：cyjiang2020@njmu.edu.cn（ORCID：0009-0007-0571-292X）

receiver operating characteristic (ROC) curve was calculated, and subgroup analysis was conducted based on this value. **Results:** 826 cases were adding estrogen group and 952 cases were not adding estrogen group. There were no significant differences in baseline characteristics such as female age, male age, female anti-Müllerian hormone (AMH), fertilization method, total CC dose, human chorionic gonadotropin (hCG) daily estradiol and progesterone levels, number of transferred embryos, and trigger medication between the two groups. The estrogen luteal support group had a slightly lower female body mass index (BMI) ($P$=0.002), lower luteinizing hormone (LH) levels on hCG day ($P < 0.001$), thinner endometrium on hCG day ($P < 0.001$), and a higher proportion of transferred blastocysts ($P < 0.001$). However, there were no statistically significant differences in pregnancy outcomes between the two groups. Logistic regression analysis of factors related to clinical pregnancy showed that female age and endometrial thickness on hCG day were independent influencing factors. The older the female age, the lower the clinical pregnancy rate, and the thicker the endometrium on hCG day, the higher the clinical pregnancy rate. The optimal cutoff value for endometrial thickness was determined to be 7.15 mm based on the area under the ROC curve. In the subgroup of patients with endometrial thickness of 7.2 mm or above on hCG day, the estrogen addition group had higher rate of embryo implantation rate ($P$=0.015) and live birth rate ($P$=0.038) compared to the group without estrogen addition group. **Conclusions:** Using CC minimal-stimulation protocol for fresh embryo transfer cycles in individuals with diminished ovarian reserve, adding estrogen to luteal support in patients with endometrial thickness of 7.2 mm or more on hCG day may lead to better pregnancy outcomes.

[**Key words**] diminished ovarian reserve; clomiphene; estrogen; luteal support; endometrium

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(10): 1457-1466]

卵巢储备功能减退（diminished ovarian reserve，DOR）的核心特征为卵巢卵泡数量减少、卵子质量下降，直接导致女性生育能力显著降低，是影响体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植（*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer，IVF/ICSI-ET）助孕结局的关键因素[1-2]。克罗米芬（clomiphene citrate，CC）是20世纪80年代用于体外受精（*in vitro* fertilization，IVF）控制性卵巢刺激的原始药物之一，作为下丘脑和垂体前叶雌激素受体的竞争性拮抗剂，它能促进促性腺激素释放[3]。40余年的临床数据证实了CC的安全性和有效性，对于预期反应不佳的患者，CC仍常作为卵巢刺激的辅助用药[4-6]。对于DOR患者，CC单独或联合少量（≤150 U）促性腺激素的微刺激促排卵方案，对卵巢的刺激更温和[7-8]，能够促进优质卵泡的发育，提高妊娠率[4]。

然而，CC的选择性雌激素受体调节特性使其兼具类雌激素与抗雌激素双重作用，可能直接损伤子宫内膜容受性，导致临床中常建议采用全胚冷冻，择期冻胚移植（frozen embryo transfer，FET）方案规避该负面影响[3]。2025年中国一项多中心随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）证实，在预后不佳的IVF患者中，鲜胚移植较全胚冷冻周期可显著提高活产率及累积活产率，且该结论在DOR人群中同样具有参考价值[9]。

更为关键的是，新时代医保政策对取卵、移植次数、胚胎冷冻、冻存费用报销的限制，使得DOR患者（尤其是获卵少、胚胎珍贵的群体）面临“冷冻成本高、移植机会有限”的现实困境，如何优化CC微刺激方案鲜胚移植的临床策略、提升单次移植成功率，已成为医患共同关注的核心诉求，也是当前临床研究亟待解决的痛点之一。

黄体支持是IVF-ET鲜胚移植周期的常规关键环节。由于卵巢刺激及取卵操作会导致颗粒细胞大量丢失，IVF-ET过程中黄体功能不全的发生率近乎100%，直接影响妊娠维持，因此补充黄体支持已成为行业共识[10-11]。在生理排卵周期中，黄体可同步分泌孕激素与雌激素，二者协同调控子宫内膜容受性成熟，为胚胎着床与早期妊娠建立提供必要条件[12-13]。但在临床实践中，黄体支持方案的优化仍存在争议：现有研究多聚焦于促性腺激素释放激素激动剂（gonadotropin-releasing hormone agonist，GnRH-a）长方案或拮抗剂方案，探讨在孕激素基础上补充雌激素对妊娠结局的影响，但结果相互矛盾——部分研究认为补充雌激素可改善子宫内膜发育，另一部分则未发现显著获益[14-16]。尤为重要的是，CC微刺激方案的独特性使得该问题更具研究价值：一方面，CC的抗雌激素作用已明确可能影响子宫内膜容受性；另一方面，该方案目标获卵数少，为保障获卵率常采用卵泡冲洗操作，进一步加剧颗粒细胞丢失，导致黄体期雌激素水平快速下降，双重因素叠加可能更不利于胚胎着床[17]。然而，针对CC微刺激

方案鲜胚移植周期，黄体支持中补充雌激素是否能抵消上述负面影响、改善妊娠结局，目前尚无相关研究报道。

基于此，本研究首次开展回顾性队列分析，聚焦DOR人群CC微刺激方案鲜胚移植场景，探讨黄体支持中添加雌激素对妊娠结局的影响，旨在为临床制定个体化黄体支持策略、提升DOR患者鲜胚移植成功率提供循证医学依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性分析本中心2018年1月—2024年12月行微刺激方案IVF/ICSI的6 436个周期，受试者流程图见图1。所有研究对象随访起点为移植日，追踪截至2025年12月31日，通过院内电子病历系统调取门诊复查记录，对无复诊记录患者补充电话回访收集妊娠结局。

纳入标准：①符合博洛尼亚DOR诊断标准，既往常规促排卵卵巢低反应（≤3个卵母细胞）；双侧窦卵泡计数（antral folliclecount，AFC）<5~7个或抗苗勒管激素（anti-Müllerian hormone，AMH）<0.5~1.1 μg/L[18]；年龄>40岁，或存在其他损伤卵巢功能的危险因素，如卵巢手术、遗传缺陷、放化疗、自身免疫性疾病等。以上3条中有2条即为DOR。②采用CC微刺激促排卵方案，且进行新鲜周期胚胎移植。

排除标准：①行胚胎植入前诊断者；②合并严重原发疾病和精神疾病不适合妊娠者；③采用微刺激（CC+/-Gn）促排卵方案因各种原因取消新鲜移植者；④非CC微刺激方案者；⑤宫腔粘连未处理者；⑥输卵管积水未处理者；⑦子宫内膜占位性病变未处理者。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准（伦理号：2023-SZ-01.A1）。

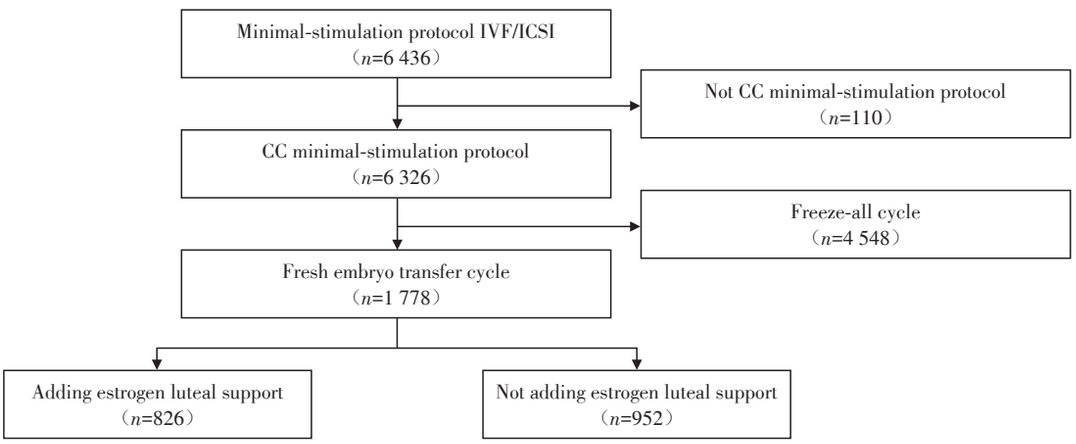


**图1 受试者流程图**

**Figure 1 Participant flow diagram**

### 1.2 方法

#### 1.2.1 促排卵方案、用药及扳机时机

在月经第3天，以CC（法地兰，高特制药，塞浦路斯）25 mg或50 mg为启动剂量，单独或联合尿促性腺激素（乐宝得，丽珠制药）启动剂量为75~150 U刺激卵巢，联合使用生长激素（growth hormone，GH）每日2 U皮下注射至扳机日。

月经周期第8天行经阴道B超监测卵泡生长情况。当卵泡直径>14 mm时，开始监测血清黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、17β-雌二醇（17β estradiol，E2）和孕酮（progesterone，P）；当优势卵泡直径>15 mm，且平均每个优势卵泡E2在800~1 100 pmol/L时，于当天20：30给予皮下注射0.1 mg GnRH-a（曲普瑞林，益普生，法国）或hCG 250 μg（艾泽，默克，德国）扳机，36 h取卵。

#### 1.2.2 体外授精、胚胎培养

根据男方精子情况决定IVF或ICSI授精；根据形态学标准确定卵母细胞的鉴定和胚胎分级。采用改良的分级系统对受精后3 d的胚胎质量进行评估：如果细胞质中没有或很少有卵裂球大小相等的碎片，则胚胎被确定为Ⅰ级或Ⅱ级；有明显或严重的碎裂，细胞质碎裂很少，卵裂球明显大小不等，则被确定为Ⅲ级或Ⅳ级胚胎[19]。

#### 1.2.3 胚胎移植及黄体支持方案

综合考虑患者第3天胚胎、内膜情况及患者夫妇意愿考虑胚胎移植，具体如下：

胚胎冷冻：患者存在未处理的子宫内膜息肉、未处理的宫腔粘连、黏膜下肌瘤、自身其他不适合

胚胎移植、拒绝移植等情况行冻胚后择期FET；胚胎移植日复核内膜仍<6 mm者行胚胎冷冻；如卵裂期胚胎评分为Ⅰ~Ⅱ级直接冷冻；如胚胎评分为Ⅲ级，酌情囊胚培养后冷冻。

胚胎移植：Ⅰ~Ⅱ级优先考虑移植，Ⅲ级胚胎酌情囊胚培养后移植。B超引导下胚胎移植，移植卵裂期胚胎个数≤2个，囊胚仅移植1枚，拒绝混合周期胚胎移植。

黄体支持：取卵日起黄体支持，按是否添加雌激素分为两组：①不添加雌激素组：口服地屈孕酮10 mg bid，阴道用黄体酮胶囊100 mg bid。②添加雌激素组：口服地屈孕酮10 mg bid，阴道用黄体酮胶囊100 mg bid，戊酸雌二醇2 mg qd。移植后继续黄体支持，14 d检测血清β-hCG水平，若β-hCG>5 U/L定义为血清hCG阳性，继续黄体支持，移植4周B超检查宫内见孕囊及心血管搏动，定为临床妊娠，妊娠后黄体支持至妊娠10周逐渐减药，12~13周停药。

1.2.4 观察指标及定义

①生化妊娠率=血清hCG阳性人数/移植周期数×100%；②胚胎种植率=B超下见到孕囊数（包括异位妊娠经活检提示有胚胎植入的证据，或诊刮提示有滋养细胞）/移植胚胎数×100%；③临床妊娠率=临床妊娠人数/移植周期数×100%；④异位妊娠率=异位妊娠人数/hCG阳性人数×100%；⑤流产率=流产人数（临床妊娠患者在孕12周前发生妊娠丢失）/临床妊娠人数×100%；⑥活产率=活产人数（妊娠满28周，胎儿娩出后有生命体征）/移植周期数×100%。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用独立样本$t$检验，非正态分布的计量资料以中位数（四分位数）[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，组间比较采用Mann-Whitney $U$检验。计数资料以频数（百分率）表示，组间比较采用卡方检验。采用单因素及多因素Logistic回归分析筛选影响临床妊娠的因素。为明确内膜厚度是否为效应修饰因子，采用交互作用检验。相加交互效应采用交互效应超额相对危险度（relative excess risk due to interaction，RERI）、交互作用归因比（proportion attributable to interaction，AP）、交互作用指数（synergy index，SI）分析，RERI=OR11-OR01-OR10+1，AP=RERI/OR11，SI=(OR11-1)/([OR01-1)+(OR10-1)]。相乘交互效应采用OR、95%CI分析。采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估预测效能。以真阳性率（灵敏度）为纵坐标，假阳性率（1-特异度）为横坐标，绘ROC曲线。采用非参数法计算曲线下面积（area under the curve，AUC）及95%置信区间（confidence interval，CI）。同时计算约登指数（Youden index=灵敏度+特异度-1），选取使约登指数最大的分界点作为最佳截断值（cut-off）。所有检验均为双侧检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 患者基线特征比较

本研究共纳入1 778个周期，根据黄体支持方案是否添加雌激素，分为826个周期添加雌激素组和952个周期不添加雌激素组，比较两组各项基线指标是否存在差异。

女方年龄、男方年龄、女方AMH水平、授精方式（IVF/ICSI）、CC总剂量、促性腺激素使用比例、扳机药物类型、hCG日$E_2$及P水平、移植胚胎数等核心基线指标比较，差异均无统计学意义（$P$均>0.05），提示两组人群在主要临床特征上具有可比性。

存在统计学差异的基线指标包括①女方BMI：添加雌激素组稍低于不添加雌激素组[(22.53±2.73) kg/m$^2$ *vs.* (22.93±2.80) kg/m$^2$，$P$=0.002]，但两组数值均处于正常BMI范围（18.5~23.9 kg/m$^2$），临床意义有限；②hCG日LH水平：添加雌激素组显著更低[6.01(4.52，8.40)IU/L *vs.* 6.97(4.83，10.62)IU/L，$P<0.001$]；③hCG日子宫内膜厚度：添加雌激素组显著薄于不添加雌激素组[(6.12±1.28) mm *vs.* (8.94±1.79) mm，$P<0.001$]；④移植囊胚比例：添加雌激素组高于不添加雌激素组（13.56% *vs.* 8.30%，$P<0.001$，表1）。上述差异指标可能与临床医生根据患者内膜条件、胚胎质量制定个体化治疗策略相关，后续多因素分析已将其纳入校正。

### 2.2 妊娠结局单因素分析

单因素分析结果显示，添加雌激素组与不添加雌激素组在主要妊娠结局指标上均无统计学差异：①生化妊娠率（27.36% *vs.* 29.10%，$P$=0.429）；②胚胎种植率（20.67% *vs.* 21.65%，$P$=0.591）；③临床妊娠率（23.24% *vs.* 24.58%，$P$=0.540）；④异位妊娠率（1.33% *vs.* 2.53%，$P$=0.523）；⑤流产率（21.88% *vs.* 23.93%，$P$=0.645）；⑥活产率（17.31% *vs.* 17.75%，$P$=0.851）（表2）。提示在整体人群中，黄体支持是否添加雌激素对CC微刺激方案鲜胚移植的妊娠结局未产生显著影响。

**表1 两组间基线指标的比较**

**Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups**

| | Adding estrogen（$n$=826） | Not adding estrogen（$n$=952） | $t/Z/\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| Female age（years，$\bar{x} \pm s$） | 36.99 ± 5.41 | 36.77 ± 5.28 | −0.862 | 0.389 |
| Male age（years，$\bar{x} \pm s$） | 38.41 ± 6.53 | 38.09 ± 6.47 | −1.040 | 0.298 |
| Female BMI（kg/m$^2$，$\bar{x} \pm s$） | 22.53 ± 2.73 | 22.93 ± 2.80 | 3.050 | 0.002 |
| AMH[ng/mL，$M(P_{25}, P_{75})$] | 0.94（0.47，1.81） | 0.99（0.49，2.12） | −1.583 | 0.114 |
| Fertilization method[$n$（%）] | | | 2.751 | 0.106 |
| IVF | 762（92.25） | 897（94.22） | | |
| ICSI | 64（7.75） | 55（5.78） | | |
| Clomiphene dose[mg，$M(P_{25}, P_{75})$] | 150（150，200） | 150（150，225） | −1.188 | 0.235 |
| Gonadotropin use[$n$（%）] | | | 0.178 | 0.677 |
| Yes | 711（86.08） | 826（86.76） | | |
| No | 115（13.92） | 126（13.24） | | |
| Trigger drug[$n$（%）] | | | 2.001 | 0.164 |
| Diphereline | 730（88.38） | 861（90.44） | | |
| hCG | 96（11.62） | 91（9.56） | | |
| $E_2$ on hCG day（pmol/L，$\bar{x} \pm s$） | 2 252.24 ± 1 227.17 | 2 300.10 ± 1 611.07 | 0.692 | 0.489 |
| LH on hCG day[IU/L，$M(P_{25}, P_{75})$] | 6.01（4.52，8.40） | 6.97（4.83，10.62） | −5.667 | <0.001 |
| P on hCG day[nmol/L，$M(P_{25}, P_{75})$] | 1.71（1.06，2.55） | 1.61（1.04，2.49） | −1.240 | 0.215 |
| Endometrial thickness on hCG day（mm，$\bar{x} \pm s$） | 6.12 ± 1.28 | 8.94 ± 1.79 | 37.77 | <0.001 |
| Types of transferred embryos[$n$（%）] | | | 13.08 | <0.001 |
| Cleavage embryo | 700（84.75） | 862（90.55） | | |
| Blastocyst | 112（13.56） | 79（8.30） | | |
| Number of transferred embryos[$n$（%）] | | | 1.786 | 0.187 |
| One | 694（84.02） | 777（81.62） | | |
| Two | 132（15.98） | 175（18.38） | | |

**表2 单因素分析两组妊娠结局**

**Table 2 Univariate analysis of pregnancy outcomes between the two groups**

| Pregnancy outcome | Adding estrogen（$n$=826） | Not adding estrogen（$n$=952） | $t/Z/\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| Biochemical pregnancy | 27.36（226/826） | 29.10（277/952） | 0.657 | 0.429 |
| Embryo implantation | 20.67（198/958） | 21.65（244/1 127） | 0.299 | 0.591 |
| Clinical pregnancy | 23.24（192/826） | 24.58（234/952） | 0.433 | 0.540 |
| Ectopic pregnancy | 1.33（3/226） | 2.53（7/277） | 0.407 | 0.523 |
| Abortion | 21.88（42/192） | 23.93（56/234） | 0.252 | 0.645 |
| Live birth | 17.31（143/826） | 17.75（169/952） | 0.059 | 0.851 |

### 2.3 临床妊娠相关因素的多元分析

为明确CC微刺激方案鲜胚移植周期中临床妊娠的独立影响因素，将单因素分析中$P < 0.1$的指标及临床关键变量（女方年龄、男方年龄、女方BMI、AMH、CC剂量、hCG日内膜厚度、移植胚胎类型、黄体支持方案）纳入多因素Logistic逐步回归模型（表3）。

结果显示：①女方年龄是临床妊娠的负向独立影响因素（OR=0.885，95% CI：0.853~0.918，$P < 0.001$），即女方年龄每增加1岁，临床妊娠降低11.5%；②hCG日内膜厚度是临床妊娠的正向独立影响因素（OR=1.086，95% CI：1.011~1.167，$P$=0.024），即hCG日内膜厚度每增加1 mm，临床妊娠升高8.6%。

男方年龄、女方BMI、AMH水平、CC剂量、移植胚胎类型及黄体支持方案（是否添加雌激素）均未进入最终回归模型（$P$均>0.05），提示这些因素并非该类人群临床妊娠的独立影响因素。

### 2.4 Logistic回归分析hCG日内膜厚度与黄体支持方案的交互作用

为明确hCG日内膜厚度与黄体支持方案是否

表3　临床妊娠相关因素的Logistic回归分析

Table 3　Factors associated with clinical pregnancy: logistic regression analysis

| Variable | *B* | SE | OR | 95%CI | *P* |
|---|---|---|---|---|---|
| Female age | −0.123 | 0.019 | 0.885 | 0.853−0.918 | <0.001 |
| Male age | 0.015 | 0.016 | 1.015 | 0.984−1.046 | 0.347 |
| Female BMI | 0.011 | 0.021 | 1.011 | 0.970−1.054 | 0.596 |
| AMH | 0.009 | 0.029 | 1.009 | 0.953−1.067 | 0.765 |
| Clomiphene dose | 0.005 | 0.005 | 1.005 | 0.995−1.014 | 0.349 |
| Endometrial thickness on hCG day | 0.083 | 0.037 | 1.086 | 1.011−1.167 | 0.024 |
| Types of transferred embryos | 0.094 | 0.169 | 1.098 | 0.778−1.530 | 0.580 |
| Luteal support | 0.216 | 0.158 | 1.241 | 0.911−1.691 | 0.171 |

存在相乘及相加交互作用，采用Logistic回归分析，在模型中加入两因素的交互项。通过计算结果显示，hCG日内膜厚度与黄体支持方案是否添加雌激素之间不存在相乘（*P*=0.875）及相加交互作用（表4），说明hCG日内膜厚度不是效应修饰因子。

表4　Logistic回归分析hCG日内膜厚度与黄体支持方案的交互作用

Table 4　Logistic regression analysis of the interaction between endometrial thickness on hCG day and luteal phase support

| Variable | Multiplicative interaction | | | Additive interaction | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | *P* | RERI（95% CI） | AP（95% CI） | SI（95% CI） |
| Endometrial thickness on hCG day | 0.574 | 0.384−0.865 | 0.008 | − | − | − |
| Luteal support | 0.692 | 0.469−1.030 | 0.069 | − | − | − |
| thickness on hCG day by Luteal support | 0.946 | 0.463−1.857 | 0.875 | 0.110（−0.297−0.516） | 0.292（−0.809−1.393） | 0.851（0.297−1.404） |

2.5　ROC曲线分析确定hCG日内膜厚度最佳截断值

为进一步明确hCG日内膜厚度对临床妊娠的预测价值，绘制ROC曲线（图2）。结果显示，hCG日内膜厚度预测临床妊娠的AUC为0.547（95% CI：0.516~0.579，*P*=0.023），提示其对临床妊娠具有弱至中等程度的预测效能。

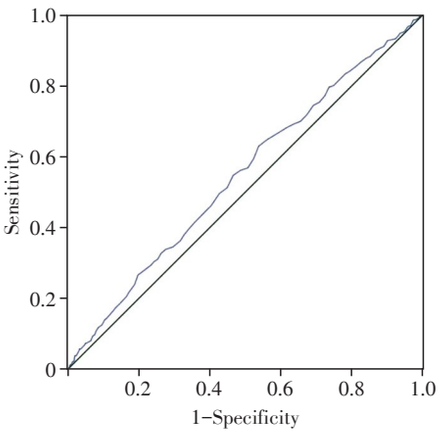


图2　ROC曲线下面积

Figure 2　Area under the ROC curve

根据约登指数最大化原则，确定hCG日内膜厚度的最佳截断值为7.15 mm，对应的约登指数为0.092，灵敏度为62.9%，特异度为46.3%。据此将研究人群分为hCG日内膜厚度<7.2 mm组和≥7.2 mm组，进行后续亚组分析。

2.6　亚组分析

2.6.1　按hCG日内膜厚度分层的亚组分析

将人群按hCG日内膜厚度7.2 mm为界分为两组，比较不同亚组内黄体支持添加雌激素对妊娠结局的影响。hCG日内膜厚度<7.2 mm亚组（添加雌激素组*n*=677，不添加雌激素组*n*=107）：两组在生化妊娠率（25.41% *vs*. 20.56%，*P*=0.335）、胚胎种植率（18.25% *vs*. 11.90%，*P*=0.099）、临床妊娠率（0.97% *vs*.14.95%，*P*=0.194）、异位妊娠率（2.11% *vs*. 6.25%，*P*=0.350）、流产率（23.94% *vs*. 18.75%，*P*=0.765）及活产率（15.07% *vs*. 11.21%，*P*=0.294）等指标上均无统计学差异，仅胚胎种植率呈现升高趋势（*P*=0.099，表5）。hCG日内膜厚度≥7.2 mm亚组（添加雌激素组*n*=149，不添加雌激素组*n*=845）：添加雌激素组的胚胎种植率（31.95% *vs*. 22.88%，*P*=0.015）和活产率（27.52% *vs*.19.76%，*P*=0.038）显著高于不添加雌激素组，差异具有统计学意义；临床妊娠率呈现升高趋势（33.56% *vs*. 25.80%，*P*=0.057）；生化妊娠率（36.24% *vs*. 30.18%，*P*=0.150）、异位妊娠率（0 *vs*. 2.35%，*P*=0.595）及流产率（16.00% *vs*. 24.31%，*P*=

0.263）无统计学差异（表6）。提示在hCG日内膜厚度≥7.2 mm人群中添加雌激素可进一步改善种植与活产结局且不增加流产和异位妊娠风险。

2.6.2 按女方年龄分层的亚组分析

按女方年龄35岁为界分为两组（≤35岁组和>35岁组），比较不同年龄亚组内黄体支持添加雌激素对妊娠结局的影响。女方年龄≤35岁亚组（添加雌激素组$n$=316，不添加雌激素组$n$=366）：两组在生化妊娠率（40.82% *vs*. 41.26%，$P$=0.938）、胚胎种植率（30.85% *vs*. 31.42%，$P$=0.880）、临床妊娠率（36.39% *vs*. 36.61%，$P$=1.000）、流产率（13.04% *vs*. 17.16%，$P$=0.384）及活产率（29.75% *vs*. 28.96%，$P$=0.866）均差异无统计学意义（表7）。女方年龄>35岁亚组（添加雌激素组$n$=510，不添加雌激素组$n$=586）：两组各项妊娠结局指标（生化妊娠率、胚胎种植率、临床妊娠率、异位妊娠率、流产率、活产率）比较，差异均无统计学意义（$P$均>0.05，表8）。提示女方年龄对“黄体支持添加雌激素的获益效应”无显著修饰作用。

**表5 hCG日内膜7.2 mm以下人群的临床妊娠结局分析**

**Table 5 Clinical pregnancy outcomes in women with endometrial thickness <7.2 mm on hCG day** （%）

| Pregnancy outcome | Adding estrogen（$n$=677） | Not adding estrogen（$n$=107） | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| Biochemical pregnancy | 25.41（172/677） | 20.56（22/107） | 1.165 | 0.335 |
| Embryo implantation | 18.25（144/789） | 11.90（15/126） | 3.048 | 0.099 |
| Clinical pregnancy | 20.97（142/677） | 14.95（16/107） | 2.082 | 0.194 |
| Ectopic pregnancy | 2.11（3/142） | 6.25（1/16） | 0.747 | 0.350 |
| Abortion | 23.94（34/142） | 18.75（3/16） | 0.024 | 0.765 |
| Live birth | 15.07（102/677） | 11.21（12/107） | 1.103 | 0.294 |

**表6 hCG日内膜7.2 mm及以上人群的临床妊娠结局分析**

**Table 6 Clinical pregnancy outcomes in women with endometrial thickness ≥7.2 mm on hCG day** （%）

| Pregnancy outcome | Adding estrogen（$n$=149） | Not adding estrogen（$n$=845） | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| Biochemical pregnancy | 36.24（54/149） | 30.18（255/845） | 2.174 | 0.150 |
| Embryo implantation | 31.95（54/169） | 22.88（229/1 001） | 6.494 | 0.015 |
| Clinical pregnancy | 33.56（50/149） | 25.80（218/845） | 3.872 | 0.057 |
| Ectopic pregnancy | 0（0/54） | 2.35（6/255） | 0.355 | 0.595 |
| Abortion | 16.00（8/50） | 24.31（53/218） | 1.598 | 0.263 |
| Live birth | 27.52（41/149） | 19.76（167/845） | 4.602 | 0.038 |

**表7 女方年龄35岁及以下人群的临床妊娠结局分析**

**Table 7 Clinical pregnancy outcomes in women aged ≤35 years**

| Pregnancy outcome | Adding estrogen（$n$=316） | Not adding estrogen（$n$=366） | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| Biochemical pregnancy | 40.82（129/316） | 41.26（151/366） | 0.013 | 0.938 |
| Embryo implantation | 30.85（120/389） | 31.42（137/436） | 0.032 | 0.880 |
| Clinical pregnancy | 36.39（115/316） | 36.61（134/366） | 0.004 | 1.000 |
| Ectopic pregnancy | 2.33（3/129） | 3.31（5/151） | 0.018 | 0.730 |
| Abortion | 13.04（15/115） | 17.16（23/134） | 0.813 | 0.384 |
| Live birth | 29.75（94/316） | 28.96（106/366） | 0.050 | 0.866 |

**表8 女方年龄35岁以上人群的临床妊娠结局分析**

**Table 8 Clinical pregnancy outcomes in women aged >35 years**

| Pregnancy outcome | Adding estrogen（$n$=510） | Not adding estrogen（$n$=586） | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| Biochemical pregnancy | 19.02（97/510） | 21.50（126/586） | 1.037 | 0.329 |
| Embryo implantation | 13.71（78/569） | 15.48（107/691） | 0.786 | 0.380 |
| Clinical pregnancy | 15.10（77/510） | 17.06（100/586） | 0.779 | 0.411 |
| Ectopic pregnancy | 0（0/97） | 1.59（2/126） | 1.547 | 0.506 |
| Abortion | 35.06（27/77） | 33.00（33/100） | 0.083 | 0.873 |
| Live birth | 9.61（49/510） | 10.75（63/586） | 0.388 | 0.550 |

## 3 讨 论

DOR患者因卵泡储备减少、卵子质量下降，IVF-ET助孕成功率显著低于普通人群，已成为生殖医学领域的临床难题[4,18,20]。CC微刺激方案凭借其对卵巢刺激温和、促性腺激素用量少、卵巢过度刺激综合征风险低等优势，已成为DOR患者的优选促排卵策略[7-8]。但CC的抗雌激素作用可能损伤子宫内膜容受性，同时该方案目标获卵数少，为保障获卵率采用的卵泡冲洗操作会导致颗粒细胞大量丢失，进一步加剧黄体期雌激素水平下降[17]，双重因素叠加可能影响鲜胚移植结局。结合2025年中国多中心RCT证实鲜胚移植在预后不佳IVF患者中具有活产率优势[9]，以及医保政策对胚胎冷冻费用不予报销的现实限制，优化CC微刺激方案鲜胚移植的黄体支持策略，对改善DOR患者临床结局具有重要意义。

黄体支持是IVF-ET周期的关键环节，卵巢刺激及取卵导致的黄体功能不全已被证实会直接降低妊娠成功率，补充孕激素作为黄体支持的基础方案已达成行业共识[10-11]。但在孕激素基础上是否需要补充雌激素，始终存在争议。现有研究多聚焦于GnRH-a长方案或拮抗剂方案，结果相互矛盾。Cakar等[14]在拮抗剂周期中发现联合雌激素与孕激素可改善妊娠结局，但Kastora等[15]的网络Meta分析未证实补充雌激素的显著获益，Li等[16]则提出仅在hCG扳机后血清雌激素显著下降的人群中，补充雌激素才能发挥作用。上述争议的核心原因可能在于不同促排卵方案的内分泌环境存在差异，而针对CC微刺激方案的特殊性，目前尚无相关研究报道，这也是本研究的核心出发点。

本研究通过对1 778个CC微刺激方案鲜胚移植周期进行回顾性分析，首先明确了临床妊娠的独立影响因素（女方年龄和hCG日内膜厚度）。其中，女方年龄每增加1岁，临床妊娠降低11.5%，这与既往研究中年龄是影响生殖结局的核心因素的结论一致[21-23]，反映了DOR患者年龄相关的卵子质量下降对妊娠的决定性作用；而hCG日内膜厚度每增加1 mm，临床妊娠升高8.6%，进一步证实了子宫内膜容受性在胚胎着床中的关键地位[24]。本研究通过ROC曲线分析确定hCG日内膜厚度7.15 mm为预测临床妊娠的最佳截断值，与Deger等[25]报道的内膜厚度≥7 mm时妊娠率显著升高的结论相符，为临床判断移植时机提供了量化依据。

在整体人群中，黄体支持添加雌激素并未显著改善妊娠结局，但在hCG日内膜厚度≥7.2 mm的亚组中，添加雌激素组的胚胎种植率（31.95% *vs.* 22.88%，*P*=0.015）和活产率（27.52% *vs.* 19.76%，*P*=0.038）显著高于不添加雌激素组，临床妊娠率也呈现升高趋势（33.56% *vs.* 25.80%，*P*=0.057）；而在hCG日内膜厚度<7.2 mm的亚组中，两组各项妊娠结局指标均无统计学差异。这一结果提示，CC微刺激方案鲜胚移植中，雌激素补充的获益具有明确的内膜厚度依赖性，需以一定的子宫内膜基础为前提。

这一现象可从以下两方面解释：一方面，黄体中期雌激素水平与子宫内膜容受性密切相关[12-13]。Parisi等[12]的研究证实，雌激素可通过调控子宫内膜上皮细胞整合素、白血病抑制因子等着床相关分子的表达，促进子宫内膜转化为容受状态；Marti-Garcia等[13]也发现，子宫内膜微环境中雌激素与孕激素的平衡是保障胚胎着床的关键。CC微刺激方案中，CC的抗雌激素作用与颗粒细胞丢失共同导致黄体期雌激素水平不足，在子宫内膜已发育至一定厚度（≥7.2 mm）的前提下，补充雌激素可弥补这一缺陷，优化雌孕激素比例，进而改善子宫内膜容受性；而当子宫内膜较薄（<7.2 mm）时，其发育可能已受严重影响，单纯补充雌激素难以逆转容受性缺陷，因此未观察到显著获益。另一方面，本研究中添加雌激素组的基线内膜厚度显著薄于不添加雌激素组[（6.12±1.28）mm *vs.*（8.94±1.79）mm，*P* < 0.001]，且移植囊胚比例更高（13.56% *vs.* 8.30%，*P* < 0.001），提示临床实践中医生可能更倾向于为内膜条件较差但胚胎质量较好的患者补充雌激素，这种临床决策偏差可能导致整体人群中添加雌激素的获益被掩盖，而亚组分析通过分层排除了内膜厚度的混杂作用，更精准地揭示了雌激素补充的实际效果。

本研究还发现，男方年龄、女方BMI、AMH水平、CC剂量、移植胚胎类型等均非临床妊娠的独立影响因素。其中，添加雌激素组的女方BMI虽稍低于不添加雌激素组，但两组均处于正常BMI范围，且多因素分析未提示BMI的独立作用，说明在本研究人群中，BMI对妊娠结局的影响有限；而移植囊胚比例的差异未产生独立影响，可能与囊胚培养本身是对胚胎质量的筛选有关，优质囊胚的着床潜力已部分抵消了内膜条件的劣势。这些结果进一步支持了年龄和内膜厚度是DOR患者CC微刺激方案鲜胚移植结局核心预测因素的结论，为临床风险评估提供了参考。

本研究首次证实，DOR患者行CC微刺激方案鲜胚移植时，hCG日内膜厚度≥7.2 mm的人群在黄体支持中添加雌激素可提高胚胎种植率和活产率，这一发现为临床制定个体化黄体支持策略提供了循证医学依据。临床实践中，可根据hCG日内膜厚度对患者进行分层，对内膜≥7.2 mm的DOR患者，推荐在孕激素基础上补充戊酸雌二醇（2 mg/d）作为黄体支持方案，以优化妊娠结局；而对内膜<7.2 mm的患者，应优先改善子宫内膜发育，而非单纯补充雌激素。

本研究仍存在一定的局限性，本研究为单中心回顾性队列研究，不可避免地存在选择偏倚，如不同医生的临床决策差异（如雌激素使用的适应证判断）可能影响分组均衡性；尽管通过多因素回归和亚组分析进行了校正，但仍无法完全排除混杂因素的干扰。其次，本研究未检测黄体期血清雌激素水平的动态变化，无法明确补充雌激素后患者体内的激素达标阈值，也未能进一步分析雌激素水平与妊娠结局的相关性，未探讨雌激素不同剂量、用药时长对结局的影响，无法确定最优用药方案；同时缺乏对妊娠并发症的长期随访数据，难以全面评估该方案的安全性。此外，亚组分析中hCG日内膜≥7.2 mm的添加雌激素组样本量相对较少（$n$=149），可能影响统计检验效能，部分指标仅呈现趋势性差异，需更大样本量验证。

基础本研究的现有观点，未来研究将考虑开展多中心前瞻性随机对照试验，严格按照hCG日内膜厚度分层随机，进一步验证雌激素补充的有效性和安全性；检测黄体期血清雌激素、孕激素水平，明确激素平衡的最优范围，为个体化剂量调整提供依据；探索雌激素补充与整合素β3、HOXA10等子宫内膜容受性相关分子的关联，从分子机制层面揭示其作用原理；延长随访时间，评估该方案对母婴长期结局的影响，为临床应用提供更全面的证据支持。

综上，本研究结果表明，卵巢储备功能减退人群行CC微刺激方案鲜胚移植时，hCG日内膜厚度7.2 mm及以上的患者在黄体支持中添加雌激素，可获得更优的妊娠结局。该结论为临床优化DOR患者的助孕策略提供了新的思路，有助于提高鲜胚移植成功率，缩短患者妊娠时间，减轻医疗负担。

**利益冲突声明：**

所有作者声明无利益冲突。

**Conflict of Interests:**

All authors declare no conflict of interests.

**作者贡献声明：**

夏心如负责统计分析、论文撰写；高皋负责数据整理；张园、袁纯、钱易负责实施研究、采集数据；马翔、胡艳秋、王菁负责研究指导；高彦负责研究设计、研究指导、论文修改；蒋春艳负责研究设计、论文修改和经费支持。

**Author's Contributions:**

Xia Xinru was responsible for statistical analysis and paper writing; Gao Gao was responsible for data organization; Zhang Yuan, Yuan Chun, and Qian Yi were responsible for implementing research and collecting data; Ma Xiang, Hu Yanqiu, and Wang Jing were responsible for research guidance, Gao Yan is responsible for research design, research guidance and paper revision; Jiang Chunyan was responsible for research design, paper revision, and financial support.

[参考文献]

[1] Xi S S, Yang X L, Shang J, et al. Retrospective cohort study on cumulative live birth rate of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection after multiple complete cycles in patients with diminished ovarian reserve[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2025, 25(1): 755

[2] Conforti A, Carbone L, Di Girolamo R, et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Fertil Steril, 2025, 123(3): 457-476

[3] Hernandez-Nieto C, Lee J, Alkon-Meadows T, et al. Recent clomiphene citrate exposure does not impact subsequent clinical outcomes in single euploid frozen embryo transfer cycles[J]. Hum Reprod, 2023, 38(6): 1151-1161

[4] Mandelbaum R S, Melville S, Masjedi A, et al. Clomiphene citrate throughout the duration of ovarian stimulation in patients with diminished ovarian reserve: an approach to decrease costs, reduce injection burden, and prevent premature ovulation[J]. J Assist Reprod Genet, 2025, 42(3): 791-797

[5] Tunç M, ÖNalan G. Comparison of clomiphene citrate+letrozole add-on versus classical ovarian stimulation protocols in diminished ovarian reserve patients[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2025, 51(2): e16245

[6] Lin Y, Chen Q Q, Zhu J, et al. Progestin-primed ovarian stimulation with clomiphene citrate supplementation may be more feasible for young women with diminished ovarian reserve compared with standard progestin-primed ovarian stimulation: a retrospective study[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 5087-5097

[7] Abe T, Yabuuchi A, Ezoe K, et al. Success rates in minimal stimulation cycle IVF with clomiphene citrate only[J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(2): 297-304

[8] 袁 纯，王 菁，蒋春艳，等. 不同剂量克罗米芬在微刺

激方案助孕治疗中对卵巢功能减退患者子宫内膜及妊娠结局等因素的影响分析[J]. 中华生殖与避孕杂志，2023，43(4)：357-363
Yuan C，Wang J，Jiang C Y，et al. Effect of clomiphene citrate with different dosages on the endometrium and pregnancy outcome in patients with diminished ovarian reserve during minimal stimulation IVF/ICSI-ET [J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception，2023，43(4)：357-363

[9] Wei D M，Sun Y，Zhao H，et al. Frozen versus fresh embryo transfer in women with low prognosis for *in vitro* fertilisation treatment：pragmatic，multicentre，randomised controlled trial[J]. BMJ，2025，388：e081474

[10] Garg A，Zielinska A P，Yeung A C，et al. Luteal phase support in assisted reproductive technology[J]. Nat Rev Endocrinol，2024，20(3)：149-167

[11] Patki A. Role of dydrogesterone for luteal phase support in assisted reproduction[J]. Reprod Sci，2024，31(1)：17-29

[12] Parisi F，Fenizia C，Introini A，et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy：molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester[J]. Hum Reprod Update，2023，29(6)：699-720

[13] Marti-Garcia D，Devesa-Peiro A，Labarta E，et al. Corticosteroids，androgens，progestogens and oestrogens in the endometrial microenvironment，and their association with endometrial progression and function[J]. Reprod BioMedicine Online，2024，49(6)：104377

[14] ÇAkar E，Tasan H A，Kumru P，et al. Combined use of oestradiol and progesterone to support luteal phase in antagonist intracytoplasmic sperm injection cycles of normoresponder women：a case-control study[J]. J Obstet Gynaecol，2020，40(2)：264-269

[15] Kastora S L，Gkova G，Stavridis K，et al. Comparison of luteal support protocols in fresh IVF/ICSI cycles：a network meta-analysis[J]. Sci Rep，2024，14：14492

[16] Li N，Huang Y，Fan L J，et al. Effect of estradiol supplementation on luteal support following a significant reduction in serum estradiol levels after hCG triggering：a prospective randomized controlled trial[J]. Reprod Biol Endocrinol，2024，22(1)：117

[17] Aktan E，Bozkurt K，Ozer D，et al. The effect of mid-luteal estradiol level on the outcome of ICSI-ET cycles[J]. Arch Gynecol Obstet，2004，269(2)：134-138

[18] Ferraretti A P，La Marca A，Fauser B C，et al. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization：the Bologna criteria[J]. Hum Reprod，2011，26(7)：1616-1624

[19] Stensen M H，Tanbo T，Storeng R，et al. Routine morphological scoring systems in assisted reproduction treatment fail to reflect age-related impairment of oocyte and embryo quality[J]. Reprod Biomed Online，2010，21(1)：118-125

[20] 周羽西，李　欣，张娟娟，等. DOR患者自然周期体外受精应用GnRH-a扳机对胚胎实验室技术指标的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2024，44(7)：954-957
Zhou Y，Li X，Zhang J，et al. The effect of natural cycle *in vitro* fertilization using GnRH-a trigger on embryo laboratory technical indicators in DOR patients[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)，2024，44(7)：954-957

[21] 叶圆圆，颜晓红，李友筑. 体外受精/卵胞浆内单精子注射中鲜胚移植妊娠结局的影响因素分析[J]. 吉林大学学报(医学版)，2022，48(2)：454-461
Ye Y Y，Yan X H，Li Y Z. Analysis on related factors of pregnancy outcome after fresh embryo transfer in *in-vitro* fertilization/intra-cytoplasmic sperm injection[J]. Journal of Jilin University(Medicine Edition)，2022，48(2)：454-461

[22] 黄映琴，黄冬梅，黄　玲，等. 新鲜单卵裂胚与单囊胚移植周期妊娠结局及其影响因素分析[J]. 中国临床新医学，2023，16(9)：951-957
Huang Y Q，Huang D M，Huang L，et al. Analysis on the pregnancy outcomes and influencing factors of fresh single cleavage and single blastocyst transfer cycle[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine，2023，16(9)：951-957

[23] 褚冬雪，徐甜甜，陈祥艳，等. 体外受精-胚胎移植患者妊娠结局的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健，2022，37(11)：2025-2028
Zhu D X，Xu T T，Chen X Y，et al. Analysis of factors influencing pregnancy outcomes in patients undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer[J]. Maternal and Child Health Care of China，2022，37(11)：2025-2028

[24] Gingold J A，Wu H T，Lieman H，et al. Increasing endometrial thickness up to 12 mm is associated with increased odds of live birth among fresh and frozen-thawed autologous transfers with or without preimplantation genetic testing[J]. Fertil Steril，2025，124(3)：478-486

[25] DeĞer U，Kali Z，ÇAĞiran F. Endometrial thickness is a good predictor of clinical pregnancy and live birth rates in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2023，27(13)：6351-6358

（收稿：2026-03-13；修回：2026-06-16；录用：2026-06-24）
（本文编辑：戴王娟）