

·规范与标准·

个体化胚胎移植临床实践指南(2026 版)

中国医师协会生殖医学专业委员会 个体化胚胎移植临床实践指南编写专家组

通信作者:李蓉,北京大学第三医院妇产科生殖医学中心,北京 100191, Email: roseli001@sina.com; 刘见桥,广州医科大学附属第三医院妇产科生殖医学中心,广州 510150, Email: lj88gz@163.com; 靳镭,华中科技大学同济医学院附属同济医院生殖医学中心,武汉 430030, Email: ljin@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 随着辅助生殖技术的快速发展,胚胎移植策略的优化与个体化选择已成为提高临床妊娠率、保障母婴安全的关键环节。基于当前最佳循证医学证据,本标准指南针对个体化胚胎移植临床实践中的关键问题,按照循证临床实践指南制订的方法,采用推荐意见分级的评估、制定及评价方法,结合多学科专家临床经验并充分考虑我国患者的临床特征与需求,形成了涵盖六大核心主题、45 条推荐意见和 3 条专家建议的临床指导方案。本指南使用人群为生殖医学医师、胚胎学家及妇产科专业人员;目标获益人群为计划或正在接受辅助生殖治疗的不孕症夫妇,尤其适用于需个体化移植策略的特殊病例。

【关键词】 生殖技术,辅助; 标准指南; 循证

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2702500)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN525)

Clinical practice guideline on individualized embryo transfer (2026)

Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Expert Group for the Development of the Clinical Practice Guideline on Individualized Embryo Transfer

Corresponding authors: Li Rong, Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China, Email: roseli001@sina.com; Liu Jianqiao, Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China, Email: lj88gz@163.com; Jin Lei, Reproductive Medicine Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: ljin@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 With the rapid development of assisted reproductive technology, the optimization and individualized selection of embryo transfer strategies have become critical for improving clinical pregnancy rates and ensuring maternal and neonatal safety. Based on the current best available evidence, this standard guideline addressed key issues in individualized embryo transfer clinical practice. We adopted the methods in developing evidence-based clinical practice guidelines and used the grading of recommendations assessment, development and evaluation methods. We incorporated multidisciplinary expert clinical experience while fully considering the clinical characteristics and needs of Chinese patients, and finally formed 45 pieces of recommendation and 3 consensus recommendations in 6 themes. The standard guideline is intended for use by reproductive physicians, embryologists, obstetricians, and gynecologists. The target population is couples planning or undergoing assisted reproductive treatment, particularly those requiring individualized transfer strategies for special clinical cases.

【Key words】 Reproductive technology, assisted; Standard guideline; Evidence-based

Fund program: National Key R&D Program of China (2022YFC2702500)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN525)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20251108-00439

收稿日期 2025-11-08 本文编辑 李天琦

引用本文:中国医师协会生殖医学专业委员会,个体化胚胎移植临床实践指南编写专家组.个体化胚胎移植临床实践指南(2026 版)[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2026, 46(1): 6-22. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20251108-00439.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)历经四十多年的发展,目前全世界已有一千多万儿童因辅助受孕而出生^[1]。在 ART 快速发展的背景下,如何通过个体化策略优化胚胎移植方案、提高临床妊娠率并保障母婴安全,已成为生殖医学领域的重要议题。随着胚胎培养技术、子宫内膜评估手段及分子生物学检测方法的进步,个体化胚胎移植的实施具备了更充分的科学依据。然而,面对宫腔积液、薄型内膜、反复着床失败(recurrent implantation failure, RIF)等复杂情况,现有临床实践存在显著差异,缺乏基于高质量证据的统一标准。

基于上述现状,中国医师协会生殖医学专业委员会组织专家成立指南工作组,结合最新循证医学证据、临床实践经验及患者需求,系统制定了本指南。本指南围绕个体化胚胎移植的 6 个关键临床问题,形成 45 条推荐意见和 3 条专家建议的临床实践指导,旨在最大程度地提高胚胎移植成功率,减少不必要的移植失败和并发症的发生,从而为每位患者提供最佳的治疗方案,为生殖医学中心、妇产科及相关医疗机构的专业人员提供标准化参考。

本指南目标使用人群为生殖医学医师、胚胎学家及妇产科专业人员;目标获益人群为计划或正在接受辅助生殖治疗的不孕症夫妇,尤其适用于需个体化移植策略的特殊病例。

一、方法

本指南的制定严格遵循国际通行的临床实践指南开发规范,制订方法和步骤主要基于《世界卫生组织指南制订手册(第二版)》^[2]和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[3]中关于制订标准指南的基本原则和操作规范,遵循指南研究与评价工具(Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II)^[4]和卫生保健实践指南的报告条目(Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)^[5],以确保指南的科学性和适用性。

二、制订过程

1. 成立指南工作组:本标准指南成立了多学科工作组,包括生殖医学、妇产科、循证医学等多学科专家,工作组具体分为证据评价组和指南专家组。证据评价组负责系统文献检索、文献筛选与方法学质量评价、数据提取与统计分析,以及证据质量的评价。指南专家组负责临床问题的遴选与凝练、推荐意见的审阅与修订,并在证据不足或存在争议的情况下,结合临床实践经验参与专家建议的形成。

2. 临床问题的遴选和确定:通过系统的专家调研,工作组首先收集整理了 8 个临床实践中普遍关注的个体化胚胎移植相关问题。经过专家组的深入研讨和两轮严格筛选,最终凝练出 6 个最具临床价值和实践指导意义的关键问题。通过系统查阅

相关领域的文献和系统评价,最终针对 6 个临床问题给予相应的推荐意见及专家建议。

3. 文献检索:针对最终确定的 6 个临床问题,按照人群、干预、对照和结局(population, intervention, comparison and outcome, PICO)框架对其进行解构,并根据解构的问题进行文献检索。我们制定了详细的文献检索策略,检索范围涵盖 PubMed、Web of Science、Embase、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)和万方数据库,纳入相关的原始研究[包括随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)、队列研究、病例对照研究、病例系列研究等]和系统综述文献,检索时限为建库至 2024 年 4 月 15 日。

4. 文献评价、数据提取和 meta 分析:采用系统评价方法学质量评价工具(a measurement tool to assess systematic review-2, AMSTAR-2)^[6]对纳入的系统评价和 meta 分析进行质量评价,采用 Cochrane 偏倚风险评价工具^[7]、纽卡斯尔-渥太华质量评价量表^[8]分别对 RCT 和观察性研究进行方法学质量评价。根据预先设计的资料提取表,提取纳入研究的数据信息。每篇文献的评价和数据提取工作均由 2 人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。针对每一个临床问题和相应的结局指标,优先采纳最新、最高质量的 meta 分析结果;在缺乏相关 meta 分析时,则由工作组对原始研究数据进行 meta 分析。

5. 证据质量评价与分级:采用推荐意见分级的评估、制定及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)^[2]方法对每个临床问题的证据质量和推荐意见强度进行分级(表 1)。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握;观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限;观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握;观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注:GRADE 示推荐意见分级的评估、制定及评价

6. 形成推荐意见:运用 GRADE 方法对每个临床问题的证据质量进行分级,综合考虑证据强度、临床适用性及患者偏好等因素,通过专家共识会议形成最终推荐意见。



推荐意见达成共识并形成指南初稿后,交由指南专家组进行审核,根据其反馈意见进行完善并最终定稿。

针对“对于输卵管积水、RIF、有宫腔积液、超声提示息肉/回声不均匀、子宫内膜薄的患者是否推荐全胚冻存”这一临床问题,现有研究证据尚不充分。工作组在系统回顾现有文献的基础上,结合临床实践经验,通过三轮专家共识会议形成了相应的专家建议。最终经过严格论证,本指南共提出 6 个主题,形成 45 条推荐意见和 3 条专家建议(表 2),为临床医师实施个体化胚胎移植提供了科学、规范的实践指导。

7. 利益冲突的管理:所有作者均声明不存在利益冲突。

8. 外部评审:指南初稿完成后,由本领域未参与指南制订的外部评审专家进行同行评议,重点就推荐意见的科学性、清晰性及临床可行性提出修改建议。工作组根据反馈意见对指南内容进行修订和完善,并形成最终定稿。

9. 传播与实施:本指南拟通过学术期刊发表、学术会议报告及相关专业培训等形式进行传播,以促进其在生殖医学临床实践中的应用。

10. 指南更新:指南工作组将根据未来高质量研究证据的积累及临床实践需求,对指南进行动态评估,并计划在必要时进行更新。

三、个体化胚胎移植临床实践的推荐意见和专家建议

1. 推荐意见 1:建议根据晚卵泡期孕酮水平个体化决定新鲜周期移植策略。

晚卵泡期孕酮水平升高对 ART 妊娠结局的影响已成为生殖医学领域的研究热点。本指南在现有文献调研基础上,针对孕酮水平增高时胚胎移植决策中的核心问题,形成了以下建议。

1.1 晚卵泡期孕酮水平升高会降低新鲜周期胚胎移植临床妊娠率(1D)。

Venetis 等^[9]的 meta 分析中系统评估了 63 项前瞻性或回顾性队列研究数据,涵盖 55 199 个新鲜胚胎移植周期,是目前样本量最大、研究设计最全面、临床证据等级最高的分析之一。该 meta 的结果显示晚卵泡期的孕酮水平升高显著降低其体外受精/卵胞质内单精子注射(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)新鲜周期的临床妊娠率。但是,该领域的研究多为回顾性,前瞻性的研究较少,临床方案、孕酮检测方法等也存在异质性,限制了临床证据的等级。Kyrou 等^[10]的前瞻性研究结果显示,扳机日孕酮 $>1.5 \mu\text{g/L}$ 的患者临床妊娠率(17.8%)显著低于孕酮 $<1.5 \mu\text{g/L}$ 的患者(32.7%)。Huang 等^[11]的单中心大样本回顾性研究分析了 10 864 个新鲜胚胎移植周期,发现当孕酮 $>1.0 \mu\text{g/L}$ 时,临床妊

娠率(45.5%)显著低于孕酮 $<0.5 \mu\text{g/L}$ 组(49.2%),当孕酮水平进一步升高至 $1.5 \mu\text{g/L}$ 时,妊娠率进一步降至 36.2%。

目前对于孕酮水平升高的临界值尚未达成共识。Hill 等^[12]基于 7 608 个促排卵周期的大样本研究,并综合考虑临床结局和经济因素,建议采用孕酮 $1.5 \mu\text{g/L}$ 作为临界值;Yu 等^[13]对 5 315 个周期的分析则提出更保守的孕酮 $1.14 \mu\text{g/L}$ 标准。临界值的不一致可能与研究人群特征、促排卵方案、统计方法及实验室检测方法相关。提示我们:在临床实践中需要结合患者情况、实验室条件来综合判断,同时也呼吁未来建立更统一的评估标准。

1.2 当晚卵泡期孕酮水平处于 $0.8\sim 1.5 \mu\text{g/L}$ 时,建议优先选择囊胚移植(1C)。

Venetis 等^[9]的 meta 分析通过精细的亚组分析表明,孕酮升高对新鲜周期妊娠造成的负面影响呈现出明显的剂量效应关系:以孕酮水平 $0.6\sim 0.8 \mu\text{g/L}$ 为对照,孕酮水平在 $0.8\sim 1.1 \mu\text{g/L}$ 时 OR 值为 0.79(95% CI: 0.67~0.95); $1.2\sim 1.4 \mu\text{g/L}$ 时为 0.67(95% CI: 0.53~0.84); $1.5\sim 1.75 \mu\text{g/L}$ 时为 0.64(95% CI: 0.54~0.76); $1.9\sim 3.0 \mu\text{g/L}$ 时为 0.68(95% CI: 0.51~0.91),而孕酮水平为 $0.4\sim 0.6 \mu\text{g/L}$ 时,与对照比较差异无统计学意义。这些数据有力地证明,当孕酮水平超过 $0.8 \mu\text{g/L}$ 时,就可能对子宫内膜容受性和胚胎着床产生不利影响。然而,Elgindy^[14]的一项前瞻性队列研究提供了不同的视角,尽管孕酮水平升高显著降低卵裂期胚胎移植后的妊娠率,但对囊胚移植的影响并不显著。这一发现提示,胚胎发育阶段可能在对抗孕酮水平升高的影响中起到关键作用。Glujovsky 等^[15]的 meta 分析纳入 15 项 RCT(共 2 219 例女性),结果显示,新鲜周期囊胚移植的活产率显著高于卵裂期胚胎移植(OR=1.27, 95% CI: 1.06~1.51);纳入 32 项 RCT(共 5 821 例女性),结果显示,囊胚移植的临床妊娠率显著更高(OR=1.25, 95% CI: 1.12~1.39)。随着孕酮水平继续升高至 $>1.5 \mu\text{g/L}$,即使移植囊胚,新鲜周期的活产率也会显著降低^[12]。这些数据提示,囊胚可能通过其更高的发育潜能和着床能力,部分抵消孕酮水平升高对子宫内膜容受性的负面影响。

基于现有证据,当晚卵泡期孕酮水平处于 $0.8\sim 1.5 \mu\text{g/L}$ 时,临床医生仍可考虑新鲜周期移植,但建议优先选择囊胚移植,以最大程度保障妊娠率。这一策略不仅可能减少周期取消率,还能优化临床结局,为孕酮水平轻度升高的患者提供更合理的个体化治疗选择。未来仍需更多研究探索囊胚移植在不同孕酮水平下的具体作用机制及最佳临床决策。

1.3 当晚卵泡期孕酮水平 $>1.5 \mu\text{g/L}$ 时,建议取消新鲜周期移植,选择全胚冷冻;孕酮水平升高不影响累积妊娠率(2C)。



表 2 个体化胚胎移植临床实践推荐意见及建议汇总表

临床问题	推荐意见	证据质量	推荐强度	等级
1. 孕酮升高移植策略	1. 建议根据晚卵泡期孕酮水平个体化决定新鲜周期移植策略			
	1.1 晚卵泡期孕酮水平升高会降低新鲜周期胚胎移植临床妊娠率	极低	强	1D
	1.2 当晚卵泡期孕酮水平处于 0.8~1.5 $\mu\text{g/L}$ 时, 建议优先选择囊胚移植	低	强	1C
	1.3 当晚卵泡期孕酮水平 >1.5 $\mu\text{g/L}$ 时, 建议取消新鲜周期移植, 选择全胚冷冻; 孕酮水平升高不影响累积妊娠率	低	弱	2C
2. eSET 适应证	2. 对所有患者均推荐进行 eSET			
	2.1 多胎妊娠与更高的医疗风险相关, 且导致更高的医疗费用			
	2.1.1 在移植多个胚胎之前应考虑较高的母体、胎儿和新生儿并发症风险	中	强	1B
	2.1.2 多胎妊娠导致更高的产科和儿科相关直接医疗费用	中	强	1B
	2.1.3 多胎妊娠产生更高的误工、药物和育儿等间接费用	低	强	1C
	2.2 不应基于既往 ART 失败史、不孕年限和既往孕产史决定胚胎移植数量	极低	强	1D
	2.3 不应基于女方年龄决定胚胎移植数量	低	强	1C
	2.4 卵巢正常反应人群, 建议进行 eSET	极低	强	1D
	2.5 在新鲜和复苏周期中, 都不应依据子宫内膜特征决定胚胎移植数量	极低	强	1D
	2.6 对于接受供卵助孕的患者, 应遵守 eSET 原则	中	强	1B
	2.7 无论是新鲜周期还是复苏周期, 无论是卵裂期胚胎还是囊胚, 均不应基于胚胎评分决定胚胎移植数量			
	2.7.1 无论是新鲜周期还是复苏周期, 均不应基于胚胎评分决定卵裂期胚胎移植数量	中	强	1B
	2.7.2 新鲜周期中不应基于胚胎评分决定囊胚移植个数	中	强	1B
	2.7.3 复苏周期中不应基于胚胎评分决定囊胚移植个数	极低	强	1D
	2.8 为降低多胎风险, 不建议用移植两个及以上胚胎达到多胎妊娠后再行减胎的方式来替代 eSET, 但对已发生的多胎妊娠可考虑减胎			
	2.8.1 考虑到减胎手术流程的高风险, 不建议用移植两个及以上胚胎达到多胎妊娠后再行减胎的方式来替代 eSET	极低	强	1D
	2.8.2 对已发生多胎妊娠, 可以考虑通过减胎手术降低母体并发症的风险	极低	弱	2D
3. 卵裂期胚胎还是囊胚移植	3. 推荐根据患者预后情况个体化选择新鲜周期是否囊胚培养及移植, 并关注囊胚移植后患者的产科及围产结局			
	3.1 对于预后良好人群, 推荐新鲜周期囊胚培养及移植以改善妊娠结局			
	3.1.1 与卵裂期胚胎移植相比, 新鲜周期囊胚移植可以获得更高的活产率	低	强	1C
	3.1.2 与卵裂期胚胎移植相比, 新鲜周期囊胚移植可以获得更高的临床妊娠率	中	强	1B
	3.1.3 与卵裂期胚胎移植相比, 新鲜周期囊胚移植可能增加多胎妊娠率	中	强	1B
	3.1.4 与卵裂期胚胎移植相比, 新鲜周期囊胚移植不增加流产率	低	弱	2C
	3.1.5 采取胚胎玻璃化冷冻储存技术时, 选择囊胚培养和移植可能会增加单次取卵周期的累积临床妊娠率	中	强	1B
	3.1.6 单胚胎移植策略下, 新鲜周期单囊胚移植与单卵裂期胚胎移植相比可以获得更高的临床妊娠率	中	强	1B
	3.1.7 单胚胎移植策略下, 新鲜周期单囊胚移植与单卵裂期胚胎移植相比可以获得更高的持续妊娠率和活产率	极低	强	1D
	3.1.8 单胚胎移植策略下, 新鲜周期单囊胚移植与单卵裂期胚胎移植相比不增加流产率、多胎妊娠率和异位妊娠率	极低	弱	2D
	3.2 对于预后不良人群, 推荐根据第 3 天胚胎情况谨慎考虑是否囊胚培养			
	3.2.1 与卵裂期胚胎相比, 新鲜周期囊胚移植的剩余胚胎冷冻率显著降低	低	强	1C
	3.2.2 与卵裂期胚胎相比, 新鲜周期囊胚移植的无胚胎移植风险明显升高	中	强	1B
	3.3 囊胚移植可能影响患者单胎妊娠后的部分产科和围产结局			
	3.3.1 与卵裂期胚胎相比, 新鲜囊胚移植后单胎妊娠发生极早产和大于胎龄儿风险升高	低	强	1C
	3.3.2 与卵裂期胚胎相比, 冷冻囊胚移植后单胎妊娠发生早产和大于胎龄儿风险升高, 发生小于胎龄儿风险降低, 围产儿死亡率降低	低	强	1C
4. 超声监测下胚胎移植是否结局更优	4. 推荐在胚胎移植过程中常规使用经腹部超声引导, 以提高临床妊娠率和活产率			
	4.1 经腹部超声引导下胚胎移植与盲法移植相比可显著提高临床妊娠率、持续妊娠率或活产率	中	强	1B
	4.2 经腹部超声引导下胚胎移植与盲法移植相比不能降低流产率	低	弱	2C
	4.3 经腹部超声引导下胚胎移植与盲法移植相比不能降低异位妊娠率	极低	弱	2D
	4.4 经腹部超声引导下胚胎移植与经阴道超声相比临床妊娠率、持续妊娠率或活产率相似	低	弱	2C



表 2 个体化胚胎移植临床实践推荐意见及建议汇总表

续表

临床问题	推荐意见	证据质量	推荐强度	等级
5. 对于 RIF、薄型子宫内膜患者是否需要辅助内膜准备方案(包括 GnRH-a 降调节、补充生长激素、宫腔灌注、内膜搔刮等)	5. 针对 RIF 患者,应用 GnRH-a 降调节内膜准备方案,加用生长激素、宫腔灌注及内膜搔刮,可能改善胚胎移植结局;加用生长激素、富含血小板血浆、G-CSF 及 hCG 宫腔灌注可能改善薄型内膜患者妊娠结局			
	5.1 GnRH-a 降调节在 RIF 和薄型子宫内膜患者的应用			
	5.1.1 GnRH-a 降调节能够改善 RIF 患者胚胎移植结局	低	弱	2C
	5.1.2 GnRH-a 降调节对于薄型子宫内膜患者胚胎移植结局无明显影响	极低	弱	2D
	5.2 生长激素在 RIF 和薄型子宫内膜患者的应用			
	5.2.1 生长激素能够改善 RIF 患者胚胎移植结局	中	强	1B
	5.2.2 应用生长激素能够提高薄型子宫内膜患者的内膜厚度,改善妊娠结局	高	强	1A
	5.3 宫腔内灌注在 RIF 和薄型子宫内膜患者的应用			
	5.3.1 宫腔内灌注富含血小板血浆能够改善 RIF 患者胚胎移植结局	中	强	1B
	5.3.2 宫腔内灌注富含血小板血浆能够改善薄型子宫内膜患者的妊娠结局	中	弱	2B
	5.3.3 宫腔内灌注或皮下注射 G-CSF 能够改善 RIF 患者胚胎移植结局	中	强	1B
	5.3.4 宫腔内灌注或皮下注射 G-CSF 能够改善薄型子宫内膜患者的妊娠结局	中	弱	2B
	5.3.5 宫腔内灌注 hCG 能够改善 RIF 患者胚胎移植结局	低	弱	2C
	5.3.6 宫腔内灌注 hCG 能够改善薄型子宫内膜患者妊娠结局	极低	弱	2D
	5.3.7 宫腔内灌注 PBMC 能够改善 RIF 患者胚胎移植结局	低	弱	2C
	5.3.8 宫腔内灌注地塞米松能够改善 RIF 患者胚胎移植结局	低	弱	2C
	5.4 子宫内膜搔刮能够改善 RIF 患者的妊娠结局,既往失败次数越多,越能够从中获益	高	强	1B
6. 对于输卵管积水、RIF、有宫腔积液、超声提示息肉/回声不均匀、子宫内膜薄的患者是否推荐全胚冻存	6.1 对于有输卵管积水的患者,推荐使用全胚冷冻策略	/	/	/
	6.2 对于 RIF 患者,全胚冷冻策略相较于新鲜移植是否能显著改善 RIF 患者的累积妊娠结局尚需进一步研究	/	/	/
	6.3 对于有宫腔积液、超声提示息肉/回声不均匀、子宫内膜薄的患者,全胚冷冻策略可为处理这些内膜问题提供时间窗口,但其相较于新鲜移植的直接优势缺乏高级别证据支持	/	/	/

注:ART 示辅助生殖技术;eSET 示选择性单胚胎移植;GnRH-a 示促性腺激素释放激素激动剂;G-CSF 示粒细胞集落刺激因子;hCG 示人绒毛膜促性腺激素;PBMC 示外周血单个核细胞;RIF 示反复着床失败;“/”示专家建议,无此项内容

Venetis 等^[9]的 meta 分析为晚卵泡期孕酮水平升高对 IVF 结局的影响提供了重要证据。研究结果显示,当孕酮水平达到 1.5~1.75 $\mu\text{g/L}$ 时,临床妊娠率显著降低($OR=0.64$, 95% $CI:0.54\sim0.76$);当孕酮水平进一步升高至 1.9~3.0 $\mu\text{g/L}$ 时, OR 值为 0.68 (95% $CI:0.51\sim0.91$)。这一结果在 Venetis 团队的另一项大样本回顾性研究中得到验证,该研究纳入 3 296 个 IVF 周期,经多因素校正后发现,当孕酮>1.5 $\mu\text{g/L}$ 时,活产率从 24.4% 显著降至 20.2% ($OR=0.68$, 95% $CI:0.48\sim0.97$)^[16]。这些研究结果提示,孕酮水平超过 1.5 $\mu\text{g/L}$ 时,子宫内膜容受性可能已受到明显影响。Vuong 等^[17]对全胚冷冻策略的 RCT 数据进行二次分析结果表明,对于孕酮水平升高的患者,全胚冷冻后行冻融胚胎移植的活产率显著优于新鲜周期移植。Xu 等^[18]的大样本回顾性研究结果显示,不论低、正常或高反应患者,孕酮水平升高仅影响新鲜周期妊娠率,但并不影响卵母细胞质量、受精率、卵裂率和后续复苏周期妊娠率及累积妊娠率。

基于现有证据,当晚卵泡期孕酮>1.5 $\mu\text{g/L}$ 时,建议取消新鲜周期移植,选择全胚冷冻,在后续周期进行冻胚复苏移植。未来需要更多研究探讨孕酮水平升高的分子机制及更精准的干预措施。

需要特别说明的是,本部分推荐意见主要基于

当前“最佳可得证据”并结合专家临床经验形成,证据等级为低(C)或极低(D)。这反映了该领域高质量 RCT 相对稀少的现状,也意味着相关推荐意见存在一定的不确定性。临床医生在应用这些推荐时,应结合具体临床情境、患者意愿及医疗条件审慎决策。未来亟需更多设计严谨的多中心大样本 RCT,以提供更高级别的证据,验证并不断完善现有推荐意见。

2. 推荐意见 2: 对所有患者均推荐进行选择性单胚胎移植(elective single embryo transfer, eSET)。

在 ART 应用早期,临床医生可能倾向于移植多个胚胎以提高单次移植的临床妊娠率,但伴随而来的是更高的多胎妊娠风险,多胎妊娠与一系列孕产妇和新生儿并发症有关^[1,19-25]。近年来 eSET 被医学界公认为安全且高效的辅助生殖治疗手段^[26-28],在全球广泛推荐^[29-31],但在临床实践中仍存在较大的差异^[31-32]。2024 年,欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE)在充分考虑医学与非医学因素的基础上,发布了关于 ART 周期中胚胎移植数量的最新指南,旨在为临床实践提供更加全面的指导^[33]。本指南在参考现有文献的基础上,结合 ESHRE 指南的相关内容,针对胚胎移植数量决策中的关键问题,形成了以下建议。



2.1 多胎妊娠与更高的医疗风险相关,且导致更高的医疗费用。

2.1.1 在移植多个胚胎之前应考虑较高的母体、胎儿和新生儿并发症风险(1B)。

2.1.2 多胎妊娠导致更高的产科和儿科相关直接医疗费用(1B)。

2.1.3 多胎妊娠产生更高的误工、药物和育儿等间接费用(1C)。

临床研究证实多胎妊娠孕产妇和新生儿风险均高于单胎妊娠^[1,19-25],尤其是在 ART 中移植多个胚胎可导致孕产妇发生流产、异位妊娠、先兆子痫、妊娠期糖尿病、产前和产后出血、剖宫产、死胎、早产、低出生体质量、新生儿重症和死亡等一系列风险升高^[34-42],双胚胎移植(double embryo transfer, DET)后孕产妇和新生儿花费亦明显更高^[43-56]。因此建议在考虑移植多个胚胎时,应向患者明确告知与多胎妊娠相关的并发症风险及费用,并签署知情同意书。

2.2 不应基于既往 ART 失败史、不孕年限和既往孕产史决定胚胎移植数量(1D)。

既往 ART 失败史被认为是 ART 预后不良的因素之一^[57-58]。与首次 IVF 患者相比,既往有两次 IVF 失败史的患者再次 IVF 的活产机会明显降低^[59-60]。针对这种情况医务人员和患者都会考虑移植更多的胚胎以提高活产率。由于缺少相关前瞻性研究,目前尚无确切证据支持增加移植胚胎数量可提升重新启动周期的成功率。

不孕年限时长与自然妊娠可能性呈负相关^[61-62],是决定是否进行 ART 治疗的重要依据之一。然而,比较 eSET 和 DET 临床结局的研究表明,不孕年限可能与 ART 活产率无显著相关性^[63-64]。

有研究表明既往妊娠的次数与 ART 治疗的成功率相关^[65-69],但该因素不能预测单胚胎移植(single embryo transfer, SET)和 DET 周期中活产率和多胎妊娠率(multiple pregnancy rate, MPR)^[70],因此 IVF 时不建议基于既往孕产史决定移植胚胎个数。

2.3 不应基于女方年龄决定胚胎移植数量(1C)。

女性的年龄是预测 ART 结局的重要因素之一。尽管有学者提出,DET 可提高高龄女性 ART 成功率^[71],但现有的研究结果尚不足以支持这一观点^[72-73]。多项观察性研究显示,DET 并未显著提升 IVF 周期的累积活产率^[73-77],且大多研究认为高龄导致孕产妇的早产、新生儿低出生体质量、妊娠期高血压疾病、死产等风险增加^[78-82],尤其是高龄多胎妊娠的产科风险尤为明显,因此高龄女性应尽量避免多胎妊娠的发生,不推荐 DET。

2.4 卵巢正常反应人群,建议进行 eSET(1D)。

关于卵巢高反应人群和低反应人群的胚胎移植策略,目前尚缺乏相关研究。仅有一项准 RCT 表明,在卵巢正常反应人群中,eSET 和 DET 的累积活

产率类似^[83]。由于卵巢高反应人群促排卵后卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的风险明显增加^[84],尤其是在多胎妊娠中迟发性 OHSS 更为常见^[85],因此,建议卵巢高反应人群在新鲜周期选择 SET。对于卵巢低反应人群,由于促排卵后所获胚胎数量较少且质量欠佳,临床决策更具挑战性。尽管现有证据仍支持 eSET,但考虑到此类患者胚胎资源极为珍贵,与患者充分沟通多胎妊娠的风险并获得其知情同意,移植不超过两个胚胎可能是更为人性化的一种选择。未来还需开展更多高质量研究,为该人群的最佳移植策略提供更具参考价值的临床依据。

2.5 在新鲜和复苏周期中,都不应依据子宫内膜特征决定胚胎移植数量(1D)。

目前仅有一项临床研究提示,子宫内膜厚度可能与新鲜卵裂期 DET 后的双胎活产率相关^[86],囊胚移植成功率与子宫内膜厚度相关的研究很少。临床实践中,若在胚胎移植前发现子宫内膜异常,应考虑采取相应治疗措施以改善子宫内膜容受性,不建议 DET,以免浪费胚胎^[87]。

2.6 对于接受供卵助孕的患者,应遵守 eSET 原则(1B)。

有证据表明,与使用自体卵母细胞妊娠相比,采用供卵妊娠可能增加妊娠相关风险及并发症的发生概率^[88-89]。因此,无论受体年龄如何,接受供卵助孕的患者均应实施 eSET^[89-91]。在供卵周期中进行新鲜卵裂期胚胎移植时,不应依据胚胎质量来决定移植胚胎数量^[90,92-93];在供卵助孕囊胚复苏移植时,无论囊胚质量如何,均建议实施 SET^[75,90]。

2.7 无论是新鲜周期还是复苏周期,无论是卵裂期胚胎还是囊胚,均不应基于胚胎评分决定胚胎移植数量。

2.7.1 无论是新鲜周期还是复苏周期,均不应基于胚胎评分决定卵裂期胚胎移植数量(1B)。

2.7.2 新鲜周期中不应基于胚胎评分决定囊胚移植个数(1B)。

2.7.3 复苏周期中不应基于胚胎评分决定囊胚移植个数(1D)。

目前尚无证据表明,在新鲜周期中移植质量相当的胚胎时,DET 的活产率高于 SET^[94-97]。在不考虑胚胎质量的情况下,新鲜周期中移植两个卵裂期胚胎可能获得更高的活产率,但同时 MPR 亦会显著升高^[94-99]。

高质量的证据表明,在一个新鲜周期中移植两个囊胚相较于单个高质量囊胚的 SET,可导致更高的 MPR^[73,100-103];即便移植一个优质囊胚和一个质量稍差的囊胚,MPR 仍相当高^[97,104-105]。此外,囊胚移植还可能增加单卵双胎(monozygotic twins, MZT)的风险^[106],建议优先考虑 SET。瑞典一项全国性临床研究对接受 SET 或 DET 后获得单胎妊娠的患者随



访发现, DET 组新生儿死亡的潜在风险更高 ($OR=2.7, 95\% CI: 1.3\sim5.6$)^[107], 该结果进一步支持将 SET 作为首选策略。

关于卵裂期胚胎复苏移植中 SET 与 DET 对妊娠结局影响的研究较多, 但结论不一, 究其原因可能与冷冻保存技术、解冻复苏操作流程以及冷冻胚胎标准的不同有关。虽然部分研究表明, DET 可能带来更高的活产率^[108-110], 但所有研究均提示 DET 组的 MPR 显著升高^[83, 94, 99, 108, 110-112]。因此, 在卵裂期胚胎复苏移植中, 不推荐优先采用 DET 策略, 因为 MPR 的显著增加将带来更高的母婴风险。鉴于囊胚移植具有较高的 MZT 发生率^[113], 无论冷冻保存时胚胎的发育阶段或质量如何, 复苏移植两个囊胚仍可能增加 MPR 及相关风险^[75, 110, 114-119]。

因此, 无论是新鲜周期还是复苏周期, 无论是卵裂期胚胎还是囊胚移植, 均缺乏证据支持 DET 优于 SET, 基于安全性考量, 推荐优先采用 SET。建议对每个胚胎进行单独冷冻保存, 以便更有利于 SET 的实施并确保后续可追溯性。

2.8 为降低多胎风险, 不建议用移植两个及以上胚胎达到多胎妊娠后再行减胎的方式来替代 eSET, 但对已发生的多胎妊娠可考虑减胎。

2.8.1 考虑到减胎手术流程的高风险, 不建议用移植两个及以上胚胎达到多胎妊娠后再行减胎的方式来替代 eSET (1D)。

2.8.2 对已发生多胎妊娠, 可以考虑通过减胎手术降低母体并发症的风险 (2D)。

多胎妊娠与妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、剖宫产以及新生儿并发症 (如早产、低出生体重、入住新生儿重症监护和新生儿死亡率) 的风险增加有关^[120]。为降低上述风险, 可考虑实施减胎手术^[121-124]。然而现有证据多为回顾性研究, 证据等级有限。

减胎手术会增加孕产妇和新生儿的并发症风险^[42], 包括流产、阴道出血、绒毛膜 (下) 血肿、疼痛、宫内感染、胎膜早破、早产以及孕产妇心理问题等^[125-127], 因此, 实施 eSET 被视为更为理想的解决方案。

综上所述, 本指南建议在存在一个以上胚胎的情况下, 应将 eSET 作为常规推荐方案。在讨论胚胎移植数量时, 应鼓励患者及其配偶共同参与决策过程, 以确保移植策略既体现医务人员的临床专业判断, 又充分考虑患者的个体情况和意愿。若考虑进行多个胚胎移植, 必须向患者明确说明相关的医学风险与潜在并发症, 并在充分知情的前提下签署书面同意书。

3. 推荐意见 3: 推荐根据患者预后情况个体化选择新鲜周期是否囊胚培养及移植, 并关注囊胚移植后患者的产科及围产结局。

3.1 对于预后良好人群, 推荐新鲜周期囊胚培养及移植以改善妊娠结局。

3.1.1 与卵裂期胚胎移植相比, 新鲜周期囊胚移植可以获得更高的活产率 (1C)。

3.1.2 与卵裂期胚胎移植相比, 新鲜周期囊胚移植可以获得更高的临床妊娠率 (1B)。

3.1.3 与卵裂期胚胎移植相比, 新鲜周期囊胚移植可能增加 MPR (1B)。

3.1.4 与卵裂期胚胎移植相比, 新鲜周期囊胚移植不增加流产率 (2C)。

3.1.5 采取胚胎玻璃化冷冻储存技术时, 选择囊胚培养和移植可能会增加单次取卵周期的累积临床妊娠率 (cumulative clinical pregnancy rate, cCPR) (1B)。

在新鲜周期中, 将胚胎培养延长至囊胚阶段移植相较于卵裂期胚胎移植具有一定理论优势, 研究显示, 非整倍体胚胎在发展为囊胚的过程中受阻比例 (59%) 显著高于整倍体胚胎 (34%, $P<0.001$), 因此囊胚与卵裂期胚胎相比具有更低的非整倍体率^[128], 提示胚胎在发育过程中能够通过自身的筛选和修复形成更具生存潜力的胚胎。此外, 囊胚移植的时机也决定了其与子宫内膜具有更好的时间同步性^[129-130]。因此, 选择囊胚移植预期有更高的种植率以及减少移植胚胎数目的潜力^[131]。随着囊胚培养技术日益成熟和 eSET 策略的推广, 在 ART 实践中, 囊胚培养和移植的应用价值受到广泛关注。

对于 ART 过程中囊胚 (第 5~6 天) 和卵裂期胚胎 (第 2~3 天) 移植后妊娠结局的比较, Cochrane 系统评价自 Blake 等^[132]于 2002 年首次发布以来已先后更新 5 版, 根据 2022 年 Glujovsky 等^[15]的最新 Cochrane 系统评价 ($n=5\ 821$), 主分析结果显示在新鲜周期中选择囊胚移植与卵裂期胚胎移植相比临床妊娠率 ($OR=1.25, 95\% CI: 1.12\sim1.39$, 32 项 RCTs) 及活产率升高 ($OR=1.27, 95\% CI: 1.06\sim1.51$, 15 项 RCTs), 流产率 ($OR=1.12, 95\% CI: 0.90\sim1.38$, 22 项 RCTs) 和 MPR ($OR=1.05, 95\% CI: 0.83\sim1.33$, 19 项 RCTs) 未发现显著差异。针对临床妊娠率和活产率的敏感性分析结果与主分析一致, 而对 MPR 的敏感性分析则表明囊胚移植可能增加 MPR ($OR=1.33, 95\% CI: 1.04\sim1.70$, 15 项 RCTs)。当统计结局为单次取卵周期的 cCPR 时, 对纳入的 5 项 RCTs 分析显示囊胚移植与卵裂期胚胎移植相比无明显改善作用 ($OR=0.89, 95\% CI: 0.64\sim1.22$, $I^2=71\%$), 由于该结果异质性较高, 系统评价根据胚胎冷冻方法进行了事后亚组分析, 其中仅一项 RCT 采用了目前更广泛应用的胚胎玻璃化冷冻储存技术, 结果显示囊胚移植的 cCPR 显著升高 ($OR=2.44, 95\% CI: 1.17\sim5.12$)^[133]。值得一提的是, 该系统评价对各 RCTs 研究人群的预后进行了分组, 预后良好组包括形成 4 个或更多受精卵、首次或第二个治疗周期、10 个以上卵泡、年轻人群、无男性因素不孕; 预后不良组包括既往 ART 失败或卵巢低反应,



纳入的研究中大部分为预后良好人群(19/32),仅 3 项 RCTs 的研究人群为预后不良人群。虽然亚组分析显示各主要结局不受各预后亚组的影响,该系统评价的结论对预后良好人群更具备参考性。2018 年美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)关于囊胚培养和移植的共识亦提到现有证据支持预后良好患者选择囊胚移植,共识同时提出 eSET 策略应常规使用,以尽量减少预后良好患者的双胎妊娠的发生风险^[131]。

3.1.6 SET 策略下,新鲜周期单囊胚移植与单卵裂期胚胎移植相比可以获得更高的临床妊娠率(1B)。

3.1.7 SET 策略下,新鲜周期单囊胚移植与单卵裂期胚胎移植相比可以获得更高的持续妊娠率和活产率(1D)。

3.1.8 SET 策略下,新鲜周期单囊胚移植与单卵裂期胚胎移植相比不增加流产率、MPR 和异位妊娠率(2D)。

对于 eSET 策略下两种胚胎移植妊娠结局的比较,Cochrane 2022 年的系统评价有基于各 RCTs 移植胚胎数目差异进行亚组分析,结果显示当明确为 eSET 策略($OR=1.31, 95\% CI: 1.04\sim 1.65, 5$ 项 RCTs)或两组移植胚胎数目相等时($OR=1.31, 95\% CI: 1.16\sim 1.48, 20$ 项 RCTs),囊胚移植对临床妊娠率的改善更为显著,活产率($P=0.48$, eSET 组 2 项 RCTs)和 eCPR($P=0.89$, eSET 组仅 1 项 RCT)则不受各亚组差异影响^[15]。此外,2021 年另有一篇 meta 分析($n=1\ 784$)比较了新鲜周期单囊胚移植和单卵裂期胚胎移植的妊娠结局^[134],该 meta 分析纳入了 5 项 RCTs,其中 3 项被 Cochrane 的系统评价纳入,1 项因没有严格随机被 Cochrane 排除,结果显示单囊胚移植组新鲜移植周期的临床妊娠率($RR=1.26, 95\% CI: 1.14\sim 1.39, 5$ 项 RCTs)、持续妊娠率($RR=1.19, 95\% CI: 1.05\sim 1.35, 3$ 项 RCTs)和分娩率($RR=1.4, 95\% CI: 1.13\sim 1.75, 2$ 项 RCTs)均显著高于单卵裂期胚胎移植组,两组流产率($RR=0.93, 95\% CI: 0.66\sim 1.33, 4$ 项 RCTs)、MPR($RR=1.12, 95\% CI: 0.51\sim 2.45, 3$ 项 RCTs)、异位妊娠率($RR=0.5, 95\% CI: 0.13\sim 1.90, 3$ 项 RCTs)差异均无统计学意义。然而,目前相关研究存在一定局限性。一方面,纳入的 RCTs 数量较少,研究多为单中心、小样本,限制了结果的推广性;另一方面,多项研究未报告活产率及累积活产率等关键终点,且各研究在受试者入选标准、胚胎质量评估方式及冷冻方案上存在较大差异,增加了分析结果的异质性。此外,部分研究随访周期较短,丢失随访的风险亦可能影响结果的准确性。因此,尽管当前数据显示单囊胚移植在提高部分妊娠结局方面具有优势,但仍需更多设计严谨、样本量充足的多中心 RCT 进一步验证,以优化 eSET 策略下的胚胎移植决策。

3.2 对于预后不良人群,推荐根据第 3 天胚胎情况谨慎考虑是否囊胚培养。

3.2.1 与卵裂期胚胎相比,新鲜周期囊胚移植的剩余胚胎冷冻率显著降低(1C)。

3.2.2 与卵裂期胚胎相比,新鲜周期囊胚移植的无胚胎移植风险明显升高(1B)。

由于囊胚培养和移植延迟了胚胎体外培养的时间,不可避免地存在一些弊端。尽管基础研究已经发现一些潜在与胚胎发育潜力相关的分子标志物^[135-136],目前仍没有可靠指标用于预测囊胚的形成。根据上述 2022 年 Cochrane 系统评价结果,在新鲜周期中选择囊胚移植与卵裂期胚胎移植相比剩余胚胎冷冻率明显降低($OR=0.48, 95\% CI: 0.40\sim 0.57, 14$ 项 RCTs),无胚胎移植风险显著升高($OR=2.50, 95\% CI: 1.76\sim 3.55, 17$ 项 RCTs)^[15]。因此,对于预后不良人群,需根据获卵数和胚胎情况谨慎考虑是否囊胚培养。近年来,Time-lapse 技术已被证明可用于预测卵裂期胚胎发育为囊胚的潜力^[137-138],但高昂的费用可能会限制其的推广应用。未来的研究或可聚焦于开发和验证能够基于周期数据、Time-lapse 及组学数据预测胚胎发育潜能的机器学习模型,以个体化指导患者是否进行囊胚培养和移植。

3.3 囊胚移植可能影响患者单胎妊娠后的部分产科和围产结局。

3.3.1 与卵裂期胚胎相比,新鲜囊胚移植后单胎妊娠发生极早产和大于胎龄儿(large for gestational age infant, LGA)风险升高(1C)。

3.3.2 与卵裂期胚胎相比,冷冻囊胚移植后单胎妊娠发生早产和 LGA 风险升高,发生小于胎龄儿(small for gestational age infant, SGA)风险降低,围产儿死亡率降低(1C)。

由于囊胚培养和移植在 ART 实践中的广泛应用,越来越多研究开始关注移植后妊娠患者的产科及围产结局。对此,2022 年 Marconi 等^[139]的一项 meta 分析($n=520\ 769$)纳入了 35 项研究(5 项 RCTs, 余为观察性研究),涉及的主要结局指标包括 SGA、LGA、早产(<37 周分娩)、极早产(<32 周分娩)、低出生体质量儿(low birth weight infant, LBW; 出生体质量 <2 500 g)、极低出生体质量儿(very low birth weight infant, VLBW; 出生体质量 <1 500 g)以及围产期死亡率(死产和出生后 <28 d 死亡)。结果表明,与卵裂期胚胎相比,新鲜囊胚移植后单胎妊娠发生极早产($RR=1.17, 95\% CI: 1.08\sim 1.26$)和 LGA($RR=1.14, 95\% CI: 1.05\sim 1.24$)的风险升高,冷冻囊胚移植后单胎妊娠发生 LGA($RR=1.17, 95\% CI: 1.08\sim 1.27$)、早产($RR=1.13, 95\% CI: 1.03\sim 1.24$)风险升高,发生 SGA 风险($RR=0.84, 95\% CI: 0.74\sim 0.95$)和围产儿死亡率($RR=0.70, 95\% CI: 0.58\sim 0.86$)降低,其他结局则无明显差异。该结果与既往两项同主题的 meta 分析相比^[140-141],除冷冻囊胚移植后 LGA 风险



增加和新鲜囊胚移植后极早产风险增加的结果一致外,其他结论仍存在差异,这与纳入研究数量、研究选择标准和所覆盖的时间范围有关。考虑到囊胚移植对围产结局的影响主要来自 eSET 的应用和随后 MPR 的降低^[131],虽然上述 meta 分析发现囊胚移植可能影响患者单胎妊娠后的部分产科和围产结局,由于现有证据的质量从低到极低不等,临床意义仍有待明确。

4. 推荐意见 4: 推荐在胚胎移植过程中常规使用经腹部超声引导,以提高临床妊娠率和活产率。

4.1 经腹部超声引导下胚胎移植与盲法移植相比可显著提高临床妊娠率、持续妊娠率或活产率(1B)。

4.2 经腹部超声引导下胚胎移植与盲法移植相比不能降低流产率(2C)。

4.3 经腹部超声引导下胚胎移植与盲法移植相比不能降低异位妊娠率(2D)。

4.4 经腹部超声引导下胚胎移植与经阴道超声相比临床妊娠率、持续妊娠率或活产率相似(2C)。

2017 年 ASRM 胚胎移植实践指南^[142]基于 2016 年 Cochrane 的 meta 分析结果^[143],已明确推荐在胚胎移植过程中使用经腹部超声引导以提高临床妊娠率和活产率。此后,Cozzolino 等^[144]于 2018 年发布了更新的 meta 分析($n=5\,503$),纳入了 14 项 RCTs,结果表明经腹部超声引导下胚胎移植与盲法移植相比临床妊娠率($OR=1.41, 95\% CI: 1.19\sim1.67, P<0.000\,1$)、持续妊娠率或活产率($OR=1.64, 95\% CI: 1.35\sim1.99, P<0.000\,01$)均明显升高,在流产率($OR=0.76, 95\% CI: 0.50\sim1.15$)及异位妊娠率($OR=0.52, 95\% CI: 0.21\sim1.28$)上差异均无统计学意义。有部分中心会采取经阴道超声引导下胚胎移植的方法,与盲法移植比较,术者可以更清晰地看到子宫的位置及胚胎放置到子宫的位置^[145],但根据 Cozzolino 等^[144]的结果,经腹部超声引导下胚胎移植与经阴道超声相比临床妊娠率($OR=1.05, 95\% CI: 0.76\sim1.43$)、持续妊娠率或活产率($OR=1.19, 95\% CI: 0.86\sim1.74$)差异均无明显统计学意义。

5. 推荐意见 5: 针对 RIF 患者,应用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)降调节内膜准备方案,加用生长激素、宫腔灌注及内膜搔刮,可能改善胚胎移植结局;加用生长激素、富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)及人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)宫腔灌注可能改善薄型内膜患者妊娠结局。

5.1 GnRH-a 降调节在 RIF 和薄型子宫内膜患者的应用

5.1.1 GnRH-a 降调节能够改善 RIF 患者胚胎移植结局(2C)。

5.1.2 GnRH-a 降调节对于薄型子宫内膜患者

胚胎移植结局无明显影响(2D)。

Meta 分析结果显示, GnRH-a 降调节能够改善 RIF 患者的种植率($RR=1.25, 95\% CI: 1.13\sim1.39$)、生化妊娠率($RR=1.50, 95\% CI: 1.07\sim2.12$)、临床妊娠率($RR=1.28, 95\% CI: 1.17\sim1.41$),而流产率($RR=0.95, 95\% CI: 0.72\sim1.25$)和活产率($RR=1.13, 95\% CI: 0.99\sim1.29$)差异均无统计学意义。然而,目前大多数研究为回顾性队列研究,仍缺乏高质量、大样本的 RCTs 作为证据,且 RIF 患者病因多样,个体差异性大,仍需结合个体情况选择适宜的助孕策略。

2022 年,魏琰琰和张翠莲^[146]纳入 512 个拟行冻融胚胎移植的薄型子宫内膜患者,研究结果显示 GnRH-a 降调节联合激素替代人工周期相较单独应用激素替代治疗者无明显临床获益,临床妊娠率、着床率及流产率差异均无统计学意义。目前,在薄型子宫内膜患者应用 GnRH-a 降调节作为内膜准备方案仍然存在争议。由于薄型子宫内膜患者病因及合并症复杂多样, GnRH-a 降调节或许对于薄型子宫内膜患者受益有限。目前针对该问题的研究较少,截至检索日期仅搜到 1 篇研究,需要大样本、高质量的 RCTs 提供更高级别的临床证据以辅助临床决策。

5.2 生长激素在 RIF 和薄型子宫内膜患者的应用

5.2.1 生长激素能够改善 RIF 患者胚胎移植结局(1B)。

5.2.2 应用生长激素能够提高薄型子宫内膜患者的内膜厚度,改善妊娠结局(1A)。

2023 年, Vera-Montoya 等^[147]对 2 项 RCTs (共 112 例 RIF 患者)进行 meta 分析,发现在新鲜胚胎移植前应用生长激素能够提高 RIF 患者临床妊娠率($OR=4.97, 95\% CI: 2.05\sim12.05$)、胚胎种植率($OR=3.88, 95\% CI: 1.91\sim7.88$)及活产率($OR=5.13, 95\% CI: 2.03\sim12.91$),但对于流产率及子宫内膜厚度无明显影响。目前大多数研究样本量相对较少,且对于生长激素应用后的不良反应及新生儿出生缺陷缺乏报道,仍需在临床实践中谨慎应用本结论。

2022 年 Shang 等^[148]的 meta 分析纳入 25 项 RCTs,共 2 424 例患者,发现应用生长激素显著增加子宫内膜厚度($MD=1.48, 95\% CI: 1.21\sim1.75$),改善子宫内膜形态($OR=2.67, 95\% CI: 1.36\sim5.23$)和子宫内膜血流($OR=5.84, 95\% CI: 1.30\sim26.17$),临床妊娠率($OR=2.71, 95\% CI: 1.69\sim4.34$)也显著升高,提示薄型子宫内膜患者应用生长激素能够获益。2022 年黄柳静等^[149]的 RCT 研究共纳入 129 例患者,结果显示激素替代治疗联合宫腔灌注或皮下注射重组生长激素均能显著增加薄型子宫内膜患者的子宫内膜厚度,但对妊娠结局无明显影响,可能与研究样本量小相关。目前该方向研究仍偏少,后续仍需大样本量的前瞻性研究



进一步探索。

5.3 宫腔内灌注在 RIF 和薄型子宫内膜患者的应用

5.3.1 宫腔内灌注 PRP 能够改善 RIF 患者胚胎移植结局(1B)。

5.3.2 宫腔内灌注 PRP 能够改善薄型子宫内膜患者的妊娠结局(2B)。

5.3.3 宫腔内灌注或皮下注射 G-CSF 能够改善 RIF 患者胚胎移植结局(1B)。

5.3.4 宫腔内灌注或皮下注射 G-CSF 能够改善薄型子宫内膜患者的妊娠结局(2B)。

5.3.5 宫腔内灌注 hCG 能够改善 RIF 患者胚胎移植结局(2C)。

5.3.6 宫腔内灌注 hCG 能够改善薄型子宫内膜患者妊娠结局(2D)。

5.3.7 宫腔内灌注外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)能够改善 RIF 患者胚胎移植结局(2C)。

5.3.8 宫腔内灌注地塞米松能够改善 RIF 患者胚胎移植结局(2C)。

2021 年,陈泽阳等^[150]纳入 2 项回顾性队列研究及 2 项 RCTs 进行 meta 分析,发现于冻融胚胎移植前行宫腔内灌注 PRP 能够提高 RIF 患者移植后 hCG 阳性率($OR=1.77$, 95% CI : 1.22~2.56)及临床妊娠率($OR=2.07$, 95% CI : 1.50~2.86)。现有文献尚未报道与之明确相关的不良反应或不良事件,仍需关注患者不适主诉,警惕相关事件风险。

2022 年,赵恒等^[151]的 meta 分析纳入 6 篇文章(3 项队列研究,2 项 RCTs,1 项非 RCTs),共 416 例薄型子宫内膜患者的数据,研究发现宫腔灌注 PRP 后子宫内膜厚度($MD=1.32$, 95% CI : 0.84~1.79)及临床妊娠率组($RR=1.84$, 95% CI : 1.35~2.53)均显著提高,因此认为 PRP 对促进不孕女性薄型子宫内膜增厚以及改善 IVF 助孕临床妊娠结局有明显的效果。尽管该话题研究结论较一致,目前仍缺乏关于 PRP 宫腔灌注安全性及有效性的大规模 RCT,需要进一步研究。

2020 年,薄文嘉等^[152]对 10 项 RCTs(共 1 012 例 RIF 患者)行 meta 分析得出 RIF 患者应用 G-CSF 能够提高其临床妊娠率($OR=2.87$, 95% CI : 2.15~3.82)及胚胎种植率($OR=2.68$, 95% CI : 1.93~3.72)。亚组分析则提示,无论 G-CSF 的应用时间或应用方式,试验组 RIF 患者胚胎移植后临床妊娠率均显著高于对照组。但是也有研究得出不同结论,例如夏婷婷等^[153]纳入 111 例 RIF 患者建立冻融胚胎移植周期前瞻性队列,认为宫腔内灌注 G-CSF 能够改善 RIF 患者子宫内膜形态及血流动力学指标,但是胚胎种植率、临床妊娠率及早期流产率均与对照组差异无统计学意义。何峻等^[154]则认为,宫腔内灌注 G-CSF 能够提高 RIF 患者冻融胚胎移植周期胚胎种

植率及临床妊娠率,但是在新鲜胚胎移植周期则仅能提高胚胎种植率,临床妊娠率无明显升高。

2023 年,郝敏和张宁^[155]的 meta 分析共纳入 7 项研究(5 项 RCTs,2 项队列研究),累计共 842 例薄型子宫内膜患者,结果显示宫腔灌注 G-CSF 可以显著改善子宫内膜厚度($MD=0.92$, 95% CI : 0.63~1.22),提高胚胎种植率($RR=1.45$, 95% CI : 1.16~1.81)及临床妊娠率($RR=1.36$, 95% CI : 1.03~1.81),且不会增加不良妊娠结局风险($RR=0.94$, 95% CI : 0.47~1.88)和周期取消率($RR=0.75$, 95% CI : 0.40~1.39)。目前相关研究较多,但其质量有限,后续仍需大规模 RCTs 对结论加以验证。

Meta 分析结果显示,宫腔内灌注 hCG 能够改善 RIF 患者的种植率($RR=1.46$, 95% CI : 1.31~1.64)、生化妊娠率($RR=1.45$, 95% CI : 1.23~1.72)、临床妊娠率($RR=1.50$, 95% CI : 1.34~1.67)和活产率($RR=1.64$, 95% CI : 1.26~2.15),流产率差异无统计学意义($RR=0.84$, 95% CI : 0.57~1.26)。目前对相关不良反应或不良事件尚无系统性的报道。

Meta 分析结果显示,宫腔内灌注 hCG 能够改善薄型子宫内膜患者的种植率($RR=1.53$, 95% CI : 1.03~2.26),临床妊娠率($RR=1.45$, 95% CI : 0.92~2.29)差异无统计学意义。目前尚无相关不良反应或不良事件的报道。现有研究对于宫腔内灌注 hCG 的时机尚无进一步分析,且有关宫腔内灌注 hCG 不良反应及不良事件尚缺乏相关报道,故针对本结论需谨慎解释,同时,应针对薄型子宫内膜患者制定个体化的移植策略。另外,现有研究纳入患者人数、周期数较少,未来需要更多设计良好的多中心 RCTs 研究提供高质量证据以辅助临床决策。

Meta 分析结果显示,宫腔内灌注 PBMC 能够改善 RIF 患者的种植率($RR=1.74$, 95% CI : 1.44~2.09)、临床妊娠率($RR=1.75$, 95% CI : 1.46~2.10),对流产率无显著影响($RR=0.55$, 95% CI : 0.27~1.14)。但是,现有研究大多数样本量较小,且对于远期妊娠结局如活产率、新生儿出生缺陷等报道缺乏,故应用本结论具有一定的限制性。

2021 年,王梓骅等^[156]纳入 167 例 RIF 患者冻融胚胎移植周期,研究结果显示宫腔内灌注地塞米松能够提高临床妊娠率及胚胎种植率,对流产率无明显影响,且无不良事件发生。但截至检索日期仅搜到 1 篇研究,该研究样本量小且随访止于早期妊娠而未探究远期临床结局,故仍需要大样本、高质量的前瞻性研究提供更高级别的临床证据以辅助临床决策。

5.4 子宫内膜搔刮能够改善 RIF 患者的妊娠结局,既往失败次数越多,越能够从中获益(1B)。

2023 年,Iakovidou 等^[157]对胚胎移植前行子宫内膜搔刮的 13 项 RCTs 进行 meta 分析,结果显示胚胎移植前行子宫内膜搔刮能够提高反复 IVF 失败



患者的活产率($RR=1.35$, 95% CI : 1.20~1.53)。RIF 患者既往失败次数越多,越能从中获益。现有研究对于子宫内膜搔刮不良反应的报道尚不完整,未来仍需更多高质量临床证据为临床应用子宫内膜搔刮提供个体化治疗方案及依据。

针对 RIF 与薄型子宫内膜,目前尚无普适性的标准疗法。本指南所涉及的干预措施,其证据质量多为低(C)或极低(D)等级,多数为弱推荐,且部分方法(如 PBMC 灌注)与国内外其他共识存在争议。即使对于少数推荐等级较高的干预(如子宫内膜搔刮),临床医生也需充分意识到其潜在风险与参考证据的局限性。我们强烈建议:临床处理应始于全面、系统的病因筛查(如宫腔镜、血栓倾向、免疫因素、胚胎非整倍体等),治疗选择应基于个体化病因,并优先采用证据相对成熟的方案,以此引导临床决策,避免盲目应用。

6. 全胚冷冻策略专家建议

6.1 对于有输卵管积水的患者,建议使用全胚冷冻策略。

在育龄期女性中,输卵管积水是一种常见问题,会对辅助生殖助孕结局产生负面影响^[158-159]。关于输卵管积水患者的移植策略,目前仅有少量小样本研究对全胚冷冻与新鲜移植的妊娠率差异进行了探讨^[160-161],如王海燕等^[161]回顾性分析了 2002—2005 年于北京大学第三医院行 IVF-胚胎移植伴输卵管积水患者的妊娠结局,结果显示未处理的输卵管积水新鲜移植周期妊娠率为 15.8% (3/19),复苏周期妊娠率为 10.5% (2/19)。根据专家共识^[162],对于输卵管积水合并不孕的患者,推荐行腹腔镜下输卵管切除术,而对于卵巢储备功能不佳的患者,可先进行 IVF 并冻存胚胎,然后再处理输卵管积水^[162]。然而,对于已发现并治疗输卵管积水的患者,选择全胚冷冻或新鲜胚胎移植的最佳策略仍缺乏高质量证据。总体而言,输卵管积水的治疗及移植方案应综合考虑积水程度、患者年龄、卵巢储备及其他不孕因素,制定个体化方案。

6.2 对于 RIF 患者,全胚冷冻策略相较于新鲜移植是否能显著改善累积妊娠结局尚需进一步研究。

Magdi 等^[163]于 2017 年发表了一项前瞻性队列研究,将 171 例 RIF 患者(接受 ICSI-胚胎移植的患者在至少 3 个新鲜周期移植至少 4 个优质胚胎后未能实现临床妊娠)分为了全胚冷冻组($n=81$, ICSI 后第 5 天行全胚冷冻)和鲜胚移植组($n=90$, ICSI 后第 5 天行鲜胚移植),发现全胚冷冻组的累积持续妊娠率显著高于鲜胚移植组,而早期流产率无显著差异。2014 年于美国进行的一项队列研究回顾了 269 例至少有过一次鲜胚移植失败史的患者后续移植情况,同样发现全胚冷冻组($n=106$)的累积活产率显著高于鲜胚移植组($n=163$)^[164]。然而,最新的一项回顾性队列研究(至少有 2 次或更多次连续

IVF/ICSI 周期失败史的女性)未发现全胚冷冻组($n=219$)和鲜胚移植组($n=197$)两组的累积活产率差异有统计学意义^[165]。RIF 是尚未解决的具有挑战性的临床难题,目前尚未形成统一的诊疗标准。根据 meta 分析提示,对于 RIF 的患者,全胚冷冻策略相较于新鲜移植不能显著提高累积持续妊娠率/活产率。目前,只有少量队列研究探讨了全胚冷冻策略对于 RIF 的患者的有效性,且证据等级极低;其次,RIF 的定义尚未统一,人群异质性较高。目前证据尚不一致,未能明确证明全胚冷冻策略相较于新鲜移植能显著改善 RIF 患者的累积妊娠结局。

6.3 对于有宫腔积液、超声提示息肉/回声不均匀、子宫内膜薄的患者,全胚冷冻策略可为处理这些内膜问题提供时间窗口,但其相较于新鲜移植的直接优势缺乏高级别证据支持。

宫腔积液可能会导致附着在子宫内膜上的胚胎分离,使其在液体中游离,对试管移植造成一定影响,甚至可能难以附着在子宫内膜上并着床。宫腔积液本身还具有一定毒性,可能刺激宫腔产生炎性物质,影响胚胎的着床,并对胚胎发育产生明显的不良影响^[166]。此外,宫腔积液还会增加子宫颈口和输卵管阻塞的风险^[166]。应特别关注移植日是否存在宫腔积液,因为这对移植结局有直接影响;而在取卵日发现宫腔积液的患者,可在复查后根据情况决定是否进行移植或采用全胚冷冻策略。全胚冷冻策略的潜在优势在于,它为这类患者提供了更充分的时间,在卵巢刺激与胚胎移植之间进行详细检查和针对性治疗,从而可能为获得活产提供更佳机会^[167]。

子宫内膜异常(超声提示息肉/回声不均匀)在不孕人群中较为常见^[168]。子宫内膜息肉可能通过改变子宫内膜环境或导致宫腔内出血,从而影响胚胎的植入潜力^[169],对胚胎着床及 IVF 等技术的成功率产生不利影响。宫腔镜下子宫内膜息肉切除手术能够降低早期妊娠流产的风险,并在一定程度上提高活产率^[170],且宫腔粘连形成的风险可忽略不计^[171]。目前,专家普遍认为,对于在辅助生殖治疗中超声提示存在子宫内膜息肉/回声不均匀的患者,应进行宫腔镜检查/息肉切除术。因此,全胚胎冷冻周期相较于新鲜移植的潜在优势在于,理论上可在胚胎冻存期间完成宫腔镜手术切除息肉,同时改善子宫内膜环境,从而可能提高妊娠率及活产率。然而,对于已行息肉切除术患者选择全胚冷冻或新鲜胚胎移植的策略,目前尚缺乏高质量的相关证据。

子宫内膜厚度被认为是影响着床的重要因素之一,子宫内膜过薄与胚胎移植后活产率较低显著相关^[172-173]。对于薄型子宫内膜患者,全胚冷冻可能是一种可行选择,从而在胚胎移植前对子宫内膜进行评估并采取相应的干预措施。然而,薄型子宫内膜的定义尚无统一标准,目前普遍把 hCG 扳机日子宫内膜厚度 ≤ 7 mm 定义为子宫内膜薄^[174-175]。此



外,由于子宫内膜厚度受测量方法、超声操作人员经验及监测时机等多种因素影响,其准确性和可重复性也存在一定局限。因此,目前尚难以确定全胚冷冻策略在薄型子宫内膜患者中的普遍适用性。未来研究不仅需要大样本量和开展多中心 RCT 验证,还应建立更为一致和标准化的薄型子宫内膜厚度定义,从而为临床实践提供更加可靠的循证依据。

对于有宫腔积液、超声提示息肉/回声不均匀、子宫内膜薄的患者,全胚冷冻策略可为处理这些内膜问题提供时间窗口,但其相较于新鲜移植的直接优势缺乏高级别证据支持。临床决策应个体化,侧重于先处理基础疾病(如处理积液、手术切除息肉、尝试增厚内膜)。

四、问题与建议

本指南的制定是我国生殖医学领域在个体化胚胎移植实践方面的重要进展,系统总结了国内外循证证据,结合我国患者特征与临床实践经验,形成了较为全面、科学、可操作的推荐意见和专家建议,为规范临床诊疗、提升胚胎移植成功率提供了有力参考。

然而,本指南仍存在一定局限。在本指南形成的 45 条推荐意见中,GRADE 评分的证据质量以低(C)、极低(D)为主,这主要是由于目前国内外高质量、多中心 RCT 研究数量有限,部分推荐主要依据回顾性研究和专家经验,证据等级偏低,提示在未来研究中应进一步加强针对这些研究问题的高质量研究设计,以提供高级别证据,验证并升级本指南的推荐意见。因此,本指南所有推荐意见均应被视为基于当前“最佳可得证据”与专家经验的指导性意见,而非确定性标准。临床医生在应用时,务必充分认知其背后的不确定性,结合患者的具体情况及本地医疗资源审慎决策。其次,特殊人群(如 RIF、薄型子宫内膜等患者)的诊治标准尚未统一,临床操作差异较大,可能会影响研究结果的可比性与外推性。

未来仍需要进一步加强推动高质量前瞻性研究及长期随访,建立动态更新机制,定期评估新证据并修订推荐意见,强化患者价值观与临床经验的融入,形成“证据-专家-患者”三维共建的指南模式,持续提升指南和相关共识的科学性、权威性与实践指导价值。

执笔专家:杨蕊、王媛媛、傅郁、田甜、凯丽比努尔·喀依木、王峥、郑丹蕾、葛逸盟、吕嘉欣、刘晨虹(北京大学第三医院);徐子衿、罗轶群、梁祝、曾洁(广州医科大学附属第三医院);岳静、杨殊琳、董熙远、宋少军(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

证据评价组成员:杨蕊、王媛媛、傅郁、田甜、凯丽比努尔·喀依木、王峥、郑丹蕾、葛逸盟、吕嘉欣、刘晨虹(北京大学第三医院);徐子衿、罗轶群、梁祝、曾洁(广州医科大学附属第三医院);岳静、杨殊琳、董熙远、宋少军(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

指南专家组成员(按姓氏拼音排序):艾继辉(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、曹云霞(安徽医科大学第一附属医院)、刁飞扬(南京医科大学第一附属医院)、龚斐(中信湘雅生殖与遗传专科医院)

院)、靳镭(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、金丽(复旦大学附属妇产科医院)、李蓉(北京大学第三医院)、梁晓燕(中山大学第六医院)、刘见桥(广州医科大学附属第三医院)、王晓红(空军军医大学唐都医院)、向卉芬(安徽医科大学第一附属医院)、姚元庆(中国人民解放军总医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 杨蕊、王媛媛、傅郁、田甜、凯丽比努尔·喀依木、王峥、郑丹蕾、葛逸盟、吕嘉欣、刘晨虹、徐子衿、罗轶群、梁祝、曾洁、岳静、杨殊琳、董熙远、宋少军负责文献检索、系统评价和文章撰写;李蓉、刘见桥、靳镭负责研究指导、论文修改和经费支持;指南专家组成员全程参与了临床问题的遴选与凝练、推荐意见的审阅与修订、文章的讨论与修改,并针对证据不足的具体问题提供了关键的临床经验与决策依据

参 考 文 献

- [1] Santana DS, Silveira C, Costa ML, et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 449. DOI: 10.1186/s12884-018-2082-9.
- [2] World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd Edition[EB/OL]. (2014-11-18) [2023-03-09]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [3] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [4] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. CMAJ, 2010, 182(18): E839-E842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [5] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [6] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- [7] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [8] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [9] Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdoud JK, et al. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles[J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(5): 433-457. DOI: 10.1093/humupd/dmt014.
- [10] Kyrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG, et al. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 162(2): 165-168. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.025.
- [11] Huang Y, Wang EY, Du QY, et al. Progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration adversely affects the outcome of IVF with transferred embryos at different developmental stages[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13: 82. DOI: 10.1186/s12958-015-0075-3.
- [12] Hill MJ, Healy MW, Richter KS, et al. Defining thresholds for abnormal premature progesterone levels during ovarian stimulation for assisted reproduction technologies[J]. Fertil Steril, 2018, 110(4): 671-679.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.007.
- [13] Yu Y, Zhao S, Li Y, et al. Live birth after a freeze-only



- strategy versus fresh embryo transfer in three randomized trials considering progesterone concentration[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(3): 395-401. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.021.
- [14] Elgindy EA. Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(5): 1639-1644. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.065.
 - [15] Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, et al. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 5: CD002118. DOI: 10.1002/14651858.CD002118.pub6.
 - [16] Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3 296 IVF cycles[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(3): 684-691. DOI: 10.1093/humrep/deu362.
 - [17] Vuong LN, Pham TD, Dang VQ, et al. Live birth rates with a freeze-only strategy versus fresh embryo transfer: secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 38(3): 387-396. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.12.012.
 - [18] Xu B, Li Z, Zhang H, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of *in vitro* fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10 000 cycles[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(6): 1321-1327.e1-e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.014.
 - [19] D'Souza SW, Rivlin E, Cadman J, et al. Children conceived by *in vitro* fertilisation after fresh embryo transfer[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997, 76(2): F70-F74. DOI: 10.1136/fn.76.2.f70.
 - [20] Makhseed M, Al-Sharhan M, Egbase P, et al. Maternal and perinatal outcomes of multiple pregnancy following IVF-ET[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998, 61(2): 155-163. DOI: 10.1016/s0020-7292(98)00043-5.
 - [21] Gupta R, Sardana P, Arora P, et al. Maternal and neonatal complications in twin deliveries as compared to singleton deliveries following *in vitro* fertilization[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2020, 13(1): 56-64. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_105_19.
 - [22] van Heesch MM, Evers JL, Dumoulin JC, et al. A comparison of perinatal outcomes in singletons and multiples born after *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection stratified for neonatal risk criteria[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(3): 277-286. DOI: 10.1111/aogs.12328.
 - [23] Pinborg A, Loft A, Schmidt L, et al. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1 005 twin pregnancies: the role of *in vitro* fertilization[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 83(1): 75-84. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2004.00279.x.
 - [24] Sites CK, Wilson D, Bernson D, et al. Number of embryos transferred and diagnosis of preeclampsia[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 68. DOI: 10.1186/s12958-020-00627-7.
 - [25] Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. Risks of nonchromosomal birth defects, small-for-gestational age birthweight, and prematurity with *in vitro* fertilization: effect of number of embryos transferred and plurality at conception versus at birth[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(4): 835-846. DOI: 10.1007/s10815-021-02095-3.
 - [26] Velez MP, Soule A, Gaudet L, et al. Multifetal pregnancy after implementation of a publicly funded fertility program[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(4): e248496. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.8496.
 - [27] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technologies. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(3): 651-654. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.050.
 - [28] ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs, De los Santos MJ, Apter S, et al. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015)[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(4): 685-686. DOI: 10.1093/humrep/dew016.
 - [29] Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(10): 2099-2113. DOI: 10.1093/humrep/deu175.
 - [30] European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, De Geyter C, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE[J]. *Hum Reprod Open*, 2021, 2021(3): hoab026. DOI: 10.1093/hropen/hoab026.
 - [31] European IVF Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, De Geyter C, et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE[J]. *Hum Reprod Open*, 2022, 2022(3): hoac022. DOI: 10.1093/hropen/hoac022.
 - [32] Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2015[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2018, 67(3): 1-28. DOI: 10.15585/mmwr.ss6703a1.
 - [33] ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer, Alteri A, Arroyo G, et al. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI[J]. *Hum Reprod*, 2024, 39(4): 647-657. DOI: 10.1093/humrep/deae010.
 - [34] Eapen A, Ryan GL, Ten Eyck P, et al. Current evidence supporting a goal of singletons: a review of maternal and perinatal outcomes associated with twin versus singleton pregnancies after *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection[J]. *Fertil Steril*, 2020, 114(4): 690-714. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1423.
 - [35] Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, et al. Twins vs singletons-long-term health outcomes[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2023, 102(8): 1000-1006. DOI: 10.1111/aogs.14579.
 - [36] Anzhe S, Mäkinen S, Tinkanen H, et al. Top-quality embryo transfer is associated with lower odds of ectopic pregnancy[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2022, 101(7): 779-786. DOI: 10.1111/aogs.14375.
 - [37] Bu Z, Xiong Y, Wang K, et al. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6-year, single-center study[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(1): 90-94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.035.
 - [38] Cirillo F, Paladino I, Ronchetti C, et al. Ectopic pregnancy risk factors in infertile patients: a 10-year single center experience[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 20473. DOI: 10.1038/s41598-022-24649-w.
 - [39] Li Z, Sullivan EA, Chapman M, et al. Risk of ectopic pregnancy lowest with transfer of single frozen blastocyst[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(9): 2048-2054. DOI: 10.1093/humrep/dev168.
 - [40] Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, et al. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(1): 70-78. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000584.
 - [41] Santos-Ribeiro S, Tournaye H, Polyzos NP. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(2): 393-402. DOI: 10.1093/humrep/dev315.
 - [42] Wang Z, Zhu H, Tong X, et al. Clinical outcomes after elective double-embryo transfer in frozen cycles for women of advanced maternal age: a retrospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(9): e28992. DOI: 10.1097/MD.00000000000028992.
 - [43] Gerris J, De Sutter P, De Neubourg D, et al. A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(4): 917-923. DOI: 10.1093/humrep/deh188.



- [44] Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Health care costs resulting from IVF: prenatal and neonatal periods[J]. Hum Reprod, 2004, 19(12): 2798-2805. DOI: 10.1093/humrep/deh531.
- [45] Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study[J]. Hum Reprod, 2007, 22(8): 2136-2141. DOI: 10.1093/humrep/dem150.
- [46] Lukassen HG, Schönbeck Y, Adang EM, et al. Cost analysis of singleton versus twin pregnancies after *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2004, 81(5): 1240-1246. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.029.
- [47] Lukassen HG, Braat DD, Wetzels AM, et al. Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial[J]. Hum Reprod, 2005, 20(3): 702-708. DOI: 10.1093/humrep/deh672.
- [48] Motohashi T, Honda T, Hasegawa M, et al. Costs of maternal and neonatal medical care for triplet and quadruplet pregnancies in Japan[J]. Reprod Med Biol, 2004, 3(3): 159-164. DOI: 10.1111/j.1447-0578.2004.00067.x.
- [49] Fiddelaers AA, van Montfoort AP, Dirksen CD, et al. Single versus double embryo transfer: cost-effectiveness analysis alongside a randomized clinical trial[J]. Hum Reprod, 2006, 21(8): 2090-2097. DOI: 10.1093/humrep/del112.
- [50] Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis[J]. Hum Reprod, 2006, 21(1): 210-216. DOI: 10.1093/humrep/dei298.
- [51] Veleza Z, Karinen P, Tomás C, et al. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI[J]. Hum Reprod, 2009, 24(7): 1632-1639. DOI: 10.1093/humrep/dep042.
- [52] Chambers GM, Hoang VP, Lee E, et al. Hospital costs of multiple-birth and singleton-birth children during the first 5 years of life and the role of assisted reproductive technology[J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(11): 1045-1053. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.1357.
- [53] Vélez MP, Connolly MP, Kadoch IJ, et al. Universal coverage of IVF pays off[J]. Hum Reprod, 2014, 29(6): 1313-1319. DOI: 10.1093/humrep/deu067.
- [54] Hernandez Torres E, Navarro-Espigares JL, Clavero A, et al. Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection program[J]. Fertil Steril, 2015, 103(3): 699-706. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.032.
- [55] van Heesch MM, Evers JL, van der Hoeven MA, et al. Hospital costs during the first 5 years of life for multiples compared with singletons born after IVF or ICSI[J]. Hum Reprod, 2015, 30(6): 1481-1490. DOI: 10.1093/humrep/dev059.
- [56] Carpinello OJ, Casson PR, Kuo CL, et al. Cost implications for subsequent perinatal outcomes after IVF stratified by number of embryos transferred: a five year analysis of vermont data[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2016, 14(3): 387-395. DOI: 10.1007/s40258-016-0237-2.
- [57] Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of *in-vitro* fertilisation treatment[J]. Lancet, 1996, 348(9039): 1402-1406. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)05291-9.
- [58] Roberts SA, Hirst WM, Brison DR, et al. Embryo and uterine influences on IVF outcomes: an analysis of a UK multi-centre cohort[J]. Hum Reprod, 2010, 25(11): 2792-2802. DOI: 10.1093/humrep/deq213.
- [59] Strandell A, Bergh C, Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates[J]. Hum Reprod, 2000, 15(12): 2520-2525. DOI: 10.1093/humrep/15.12.2520.
- [60] McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, et al. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of *in vitro* fertilisation: population based study of linked cycle data from 113 873 women[J]. BMJ, 2016, 355: i5735. DOI: 10.1136/bmj.i5735.
- [61] Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, et al. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models[J]. Hum Reprod, 2004, 19(9): 2019-2026. DOI: 10.1093/humrep/deh365.
- [62] Leridon H, Spira A. Problems in measuring the effectiveness of infertility therapy[J]. Fertil Steril, 1984, 41(4): 580-586. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)47781-2.
- [63] Monteleone PA, Mirisola RJ, Gonçalves SP, et al. Outcomes of elective cryopreserved single or double embryo transfers following failure to conceive after fresh single embryo transfer[J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33(2): 161-167. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.011.
- [64] Yilmaz N, Engin-Üstün Y, Inal H, et al. The impact of single embryo transfer policy on pregnancy outcomes after legislative change[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(6): 600-602. DOI: 10.3109/09513590.2013.788629.
- [65] Engmann L, Maconochie N, Tan SL, et al. Trends in the incidence of births and multiple births and the factors that determine the probability of multiple birth after IVF treatment[J]. Hum Reprod, 2001, 16(12): 2598-2605. DOI: 10.1093/humrep/16.12.2598.
- [66] Kupka MS, Dorn C, Richter O, et al. Impact of reproductive history on *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry[J]. Fertil Steril, 2003, 80(3): 508-516. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00760-x.
- [67] Molloy D, Doody ML, Breen T. Second time around: a study of patients seeking second assisted reproduction pregnancies[J]. Fertil Steril, 1995, 64(3): 546-551.
- [68] Simon A, Ronit C, Lewin A, et al. Conception rate after *in vitro* fertilization in patients who conceived in a previous cycle[J]. Fertil Steril, 1993, 59(2): 343-347. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)55672-6.
- [69] Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. A prediction model for live birth and multiple births within the first three cycles of assisted reproductive technology[J]. Fertil Steril, 2014, 102(3): 744-752. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.020.
- [70] Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. Application of a validated prediction model for *in vitro* fertilization: comparison of live birth rates and multiple birth rates with 1 embryo transferred over 2 cycles vs 2 embryos in 1 cycle[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(5): 676.e1-e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.005.
- [71] Scotland GS, McLernon D, Kurinczuk JJ, et al. Minimising twins in *in vitro* fertilisation: a modelling study assessing the costs, consequences and cost-utility of elective single versus double embryo transfer over a 20-year time horizon[J]. BJOG, 2011, 118(9): 1073-1083. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02966.x.
- [72] Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study[J]. Lancet, 2012, 379(9815): 521-527. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61267-1.
- [73] Tannus S, Cohen Y, Son WY, et al. Cumulative live birth rate following elective single blastocyst transfer compared with double blastocyst transfer in women aged 40 years and over[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(6): 733-738. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.07.017.
- [74] Mejia RB, Capper EA, Summers KM, et al. Elective transfer of one embryo is associated with a higher cumulative live birth rate and improved perinatal outcomes compared to the transfer of two embryos with *in vitro* fertilization[J]. F S Rep, 2021, 2(1): 50-57. DOI: 10.1016/j.xfre.2020.10.011.
- [75] Arab S, Badegiesh A, Aldhaferi S, et al. What are the live birth and multiple pregnancy rates when 1 versus 2 low-quality blastocysts are transferred in a cryopreserved cycle? A retrospective cohort study, stratified for age, embryo quality, and oocyte donor cycles[J]. Reprod Sci, 2021, 28(5): 1403-1411. DOI: 10.1007/s43032-020-00404-2.



- [76] Veleza Z, Vilska S, Hydén-Granskog C, et al. Elective single embryo transfer in women aged 36-39 years[J]. Hum Reprod, 2006, 21(8): 2098-2102. DOI: 10.1093/humrep/del137.
- [77] Niinimäki M, Suikkari AM, Mäkinen S, et al. Elective single-embryo transfer in women aged 40-44 years[J]. Hum Reprod, 2013, 28(2): 331-335. DOI: 10.1093/humrep/des399.
- [78] Yogev Y, Melamed N, Bardin R, et al. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(6): 558.e1-e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.039.
- [79] Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome[J]. Obstet Gynecol, 2004, 104(4): 727-733. DOI: 10.1097/01.AOG.0000140682.63746.be.
- [80] Reddy UM, Ko CW, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 195(3): 764-770. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.06.019.
- [81] Kenny LC, Lavender T, McNamee R, et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56583. DOI: 10.1371/journal.pone.0056583.
- [82] Lean SC, Derricott H, Jones RL, et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186287. DOI: 10.1371/journal.pone.0186287.
- [83] Moustafa MK, Sheded SA, El Aziz Moustafa MA. Elective single embryo transfer versus double embryo transfer in assisted reproduction[J]. Reprod Biomed Online, 2008, 17(1): 82-87. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60297-0.
- [84] Ovarian Stimulation T, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020(2): hoaa009. DOI: 10.1093/hropen/hoaa009.
- [85] De Leener A, Montanelli L, Van Durme J, et al. Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome physiopathology[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2): 555-562. DOI: 10.1210/jc.2005-1580.
- [86] Huang X, Liu R, Shen W, et al. An elective single cleavage embryo transfer strategy to minimize twin live birth rate based on a prediction model from double cleavage embryos transfer patients[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(9): 1775-1782. DOI: 10.1080/14767058.2020.1770215.
- [87] Liao Z, Liu C, Cai L, et al. The effect of endometrial thickness on pregnancy, maternal, and perinatal outcomes of women in fresh cycles after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 814648. DOI: 10.3389/fendo.2021.814648.
- [88] Rodriguez-Wallberg KA, Berger AS, Fagerberg A, et al. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(4): 314-319. DOI: 10.1080/09513590.2018.1528577.
- [89] Jevé YB, Potdar N, Opoku A, et al. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2016, 123(9): 1471-1480. DOI: 10.1111/1471-0528.13910.
- [90] Mersereau J, Stanhiser J, Coddington C, et al. Patient and cycle characteristics predicting high pregnancy rates with single-embryo transfer: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology outcomes between 2004 and 2013[J]. Fertil Steril, 2017, 108(5): 750-756. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.1167.
- [91] Fishel S, Campbell A, Montgomery S, et al. Live births after embryo selection using morphokinetics versus conventional morphology: a retrospective analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(4): 407-416. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.009.
- [92] Clua E, Tur R, Coroleu B, et al. Is it justified to transfer two embryos in oocyte donation? A pilot randomized clinical trial[J]. Reprod Biomed Online, 2015, 31(2): 154-161. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.04.013.
- [93] Acharya KS, Keyhan S, Acharya CR, et al. Do donor oocyte cycles comply with ASRM/SART embryo transfer guidelines? An analysis of 13, 393 donor cycles from the SART registry[J]. Fertil Steril, 2016, 106(3): 603-607. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.039.
- [94] Le Lannou D, Griveau JF, Laurent MC, et al. Contribution of embryo cryopreservation to elective single embryo transfer in IVF-ICSI[J]. Reprod Biomed Online, 2006, 13(3): 368-375. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61441-1.
- [95] Fauque P, Jouannet P, Davy C, et al. Cumulative results including obstetrical and neonatal outcome of fresh and frozen-thawed cycles in elective single versus double fresh embryo transfers[J]. Fertil Steril, 2010, 94(3): 927-935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.105.
- [96] Hatirnaz S, Hatirnaz E, Dahan MH, et al. Is elective single-embryo transfer a viable treatment policy in *in vitro* maturation cycles?[J]. Fertil Steril, 2016, 106(7): 1691-1695. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.026.
- [97] Aldemir O, Ozelci R, Baser E, et al. Impact of transferring a poor quality embryo along with a good quality embryo on pregnancy outcomes in IVF/ICSI cycles: a retrospective study[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2020, 80(8): 844-850. DOI: 10.1055/a-1213-9164.
- [98] Martikainen H, Tiitinen A, Tomás C, et al. One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study[J]. Hum Reprod, 2001, 16(9): 1900-1903. DOI: 10.1093/humrep/16.9.1900.
- [99] Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in *in vitro* fertilization[J]. N Engl J Med, 2004, 351(23): 2392-2402. DOI: 10.1056/NEJMoa041032.
- [100] Eum JH, Park JK, Kim SY, et al. Clinical outcomes of single versus double blastocyst transfer in fresh and vitrified-warmed cycles[J]. Clin Exp Reprod Med, 2016, 43(3): 164-168. DOI: 10.5653/term.2016.43.3.164.
- [101] Friedman BE, Davis LB, Lathi RB, et al. Age-related success with elective single versus double blastocyst transfer[J]. ISRN Obstet Gynecol, 2011, 2011: 656204. DOI: 10.5402/2011/656204.
- [102] Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, et al. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial[J]. Fertil Steril, 2004, 81(3): 551-555. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.023.
- [103] Mullin C, Berkeley AS, Grifo JA. Supernumerary blastocyst cryopreservation: a key prognostic indicator for patients opting for an elective single blastocyst transfer (eSBT)[J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(8): 783-788. DOI: 10.1007/s10815-012-9788-9.
- [104] Hill MJ, Eubanks AE, Csokmay JM, et al. Is transferring a lower-quality embryo with a good-quality blastocyst detrimental to the likelihood of live birth?[J]. Fertil Steril, 2020, 114(2): 338-345. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.027.
- [105] Theodorou E, Jones BP, Cawood S, et al. Adding a low-quality blastocyst to a high-quality blastocyst for a double embryo transfer does not decrease pregnancy and live birth rate[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021, 100(6): 1124-1131. DOI: 10.1111/aogs.14088.
- [106] Wang S, Chen L, Fang J, et al. Comparison of the pregnancy and obstetric outcomes between single cleavage-stage embryo transfer and single blastocyst transfer by time-lapse selection of embryos[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(9): 792-795. DOI: 10.1080/09513590.2019.1594762.
- [107] Rodriguez-Wallberg KA, Palomares AR, Nilsson HP, et al. Obstetric and perinatal outcomes of singleton births following single- vs double-embryo transfer in Sweden[J]. JAMA Pediatr, 2023, 177(2): 149-159. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.4787.
- [108] Hydén-Granskog C, Unkila-Kallio L, Halttunen M, et al. Single embryo transfer is an option in frozen embryo transfer[J]. Hum Reprod, 2005, 20(10): 2935-2938. DOI: 10.1093/humrep/dei133.



- [109] Salumets A, Suikkari AM, Mäkinen S, et al. Frozen embryo transfers: implications of clinical and embryological factors on the pregnancy outcome[J]. Hum Reprod, 2006, 21(9): 2368-2374. DOI: 10.1093/humrep/del151.
- [110] Zhu Q, Lin J, Gao H, et al. The association between embryo quality, number of transferred embryos and live birth rate after vitrified cleavage-stage embryos and blastocyst transfer[J]. Front Physiol, 2020, 11: 930. DOI: 10.3389/fphys.2020.00930.
- [111] López Regalado ML, Clavero A, Gonzalvo MC, et al. Cumulative live birth rate after two single frozen embryo transfers (eSFET) versus a double frozen embryo transfer (DFET) with cleavage stage embryos: a retrospective cohort study[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(12): 1621-1627. DOI: 10.1007/s10815-014-0346-5.
- [112] Racca A, Drakopoulos P, Van Landuyt L, et al. Single and double embryo transfer provide similar live birth rates in frozen cycles[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(9): 824-828. DOI: 10.1080/09513590.2020.1712697.
- [113] Hviid K, Malchau SS, Pinborg A, et al. Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(4): 468-483. DOI: 10.1093/humupd/dmy006.
- [114] Van Landuyt L, Stoop D, Verheyen G, et al. Outcome of closed blastocyst vitrification in relation to blastocyst quality: evaluation of 759 warming cycles in a single-embryo transfer policy[J]. Hum Reprod, 2011, 26(3): 527-534. DOI: 10.1093/humrep/deq374.
- [115] Liu L, Li YH, Ding XF, et al. Influence of blastocysts morphological score on pregnancy outcomes in frozen-thawed blastocyst transfers: a retrospective study of 741 cycles[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2014, 34(5): 750-754. DOI: 10.1007/s11596-014-1347-4.
- [116] Dobson S, Lao MT, Michael E, et al. Effect of transfer of a poor quality embryo along with a top quality embryo on the outcome during fresh and frozen *in vitro* fertilization cycles[J]. Fertil Steril, 2018, 110(4): 655-660. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.010.
- [117] Park DS, Kim JW, Chang EM, et al. Strategies in the transfer of varying grades of vitrified-warmed blastocysts in women aged over 35 years: a propensity-matched analysis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(4): 849-857. DOI: 10.1111/jog.13897.
- [118] Chen S, Du H, Liu J, et al. Live birth rate and neonatal outcomes of different quantities and qualities of frozen transferred blastocyst in patients requiring whole embryo freezing stratified by age[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 655. DOI: 10.1186/s12884-020-03353-5.
- [119] Wang W, Cai J, Liu L, et al. Does the transfer of a poor quality embryo with a good quality embryo benefit poor prognosis patients?[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 97. DOI: 10.1186/s12958-020-00656-2.
- [120] Groutz A, Yovel I, Amit A, et al. Pregnancy outcome after multifetal pregnancy reduction to twins compared with spontaneously conceived twins[J]. Hum Reprod, 1996, 11(6): 1334-1336. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019382.
- [121] Zipori Y, Haas J, Berger H, et al. Multifetal pregnancy reduction of triplets to twins compared with non-reduced triplets: a meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(3): 296-304. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.05.012.
- [122] Anthoulakis C, Dagklis T, Mamopoulos A, et al. Risks of miscarriage or preterm delivery in trichorionic and dichorionic triplet pregnancies with embryo reduction versus expectant management: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2017, 32(6): 1351-1359. DOI: 10.1093/humrep/dex084.
- [123] Jin B, Huang Q, Ji M, et al. Perinatal outcomes in dichorionic diamniotic twins with multifetal pregnancy reduction versus expectant management: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(25): e20730. DOI: 10.1097/MD.00000000000020730.
- [124] Liu Y, Shen Y, Zhang H, et al. Clinical outcomes of multifetal pregnancy reduction in trichorionic and dichorionic triplet pregnancies: a retrospective observational study[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2019, 58(1): 133-138. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.11.025.
- [125] Evans MI, Krivchenia EL, Gelber SE, et al. Selective reduction[J]. Clin Perinatol, 2003, 30(1): 103-111. DOI: 10.1016/s0095-5108(02)00091-x.
- [126] Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 231[J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(6): 1140-1143. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004398.
- [127] Evans MI, Andriole S, Britt DW. Fetal reduction: 25 years' experience[J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 35(2): 69-82. DOI: 10.1159/000357974.
- [128] Magli MC, Jones GM, Gras L, et al. Chromosome mosaicism in day 3 aneuploid embryos that develop to morphologically normal blastocysts *in vitro*[J]. Hum Reprod, 2000, 15(8): 1781-1786. DOI: 10.1093/humrep/15.8.1781.
- [129] Quea G, Romero K, Garcia-Velasco JA. Extended embryo culture to increase implantation rate[J]. Reprod Biomed Online, 2007, 14(3): 375-383. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60882-6.
- [130] Langley MT, Marek DM, Gardner DK, et al. Extended embryo culture in human assisted reproduction treatments[J]. Hum Reprod, 2001, 16(5): 902-908. DOI: 10.1093/humrep/16.5.902.
- [131] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinically assisted reproduction: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2018, 110(7): 1246-1252. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.011.
- [132] Blake D, Proctor M, Johnson N, et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception[J]/CD. Cochrane Database Syst Rev, 2002(2): CD002118. DOI: 10.1002/14651858.CD002118.
- [133] Fernández-Shaw S, Cercas R, Braña C, et al. Ongoing and cumulative pregnancy rate after cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer using vitrification for cryopreservation: impact of age on the results[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(2): 177-184. DOI: 10.1007/s10815-014-0387-9.
- [134] Li Y, Liu S, Lv Q. Single blastocyst stage versus single cleavage stage embryo transfer following fresh transfer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 267: 11-17. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.004.
- [135] Seli E, Robert C, Sirard MA. OMICS in assisted reproduction: possibilities and pitfalls[J]. Mol Hum Reprod, 2010, 16(8): 513-530. DOI: 10.1093/molehr/gaq041.
- [136] Wong CC, Loewke KE, Bossert NL, et al. Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage[J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(10): 1115-1121. DOI: 10.1038/nbt.1686.
- [137] Kaser DJ, Farland LV, Missmer SA, et al. Prospective study of automated versus manual annotation of early time-lapse markers in the human preimplantation embryo[J]. Hum Reprod, 2017, 32(8): 1604-1611. DOI: 10.1093/humrep/dex229.
- [138] Kirkegaard K, Kesmodel US, Hindkjær JJ, et al. Time-lapse parameters as predictors of blastocyst development and pregnancy outcome in embryos from good prognosis patients: a prospective cohort study[J]. Hum Reprod, 2013, 28(10): 2643-2651. DOI: 10.1093/humrep/det300.
- [139] Marconi N, Allen CP, Bhattacharya S, et al. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies after blastocyst-stage embryo transfer compared with those after cleavage-stage embryo transfer: a systematic review and cumulative meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2022, 28(2): 255-281. DOI: 10.1093/humupd/dmab042.



- [140] Alviggi C, Conforti A, Carbone IF, et al. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocysts vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(1): 54-63. DOI: 10.1002/uog.18942.
- [141] Wang X, Du M, Guan Y, et al. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15(1): 36. DOI: 10.1186/s12958-017-0255-4.
- [142] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(4): 882-896. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.025.
- [143] Brown J, Buckingham K, Buckett W, et al. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: CD006107. DOI: 10.1002/14651858.CD006107.pub4.
- [144] Cozzolino M, Vitagliano A, Di Giovanni MV, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 36(5): 524-542. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.01.015.
- [145] Bodri D, Colodrón M, García D, et al. Transvaginal versus transabdominal ultrasound guidance for embryo transfer in donor oocyte recipients: a randomized clinical trial[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(7): 2263-2268.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.028.
- [146] 魏琰琰, 张翠莲. 两种非依赖内源性卵巢周期的内膜准备方案对薄型子宫内膜冻融胚胎移植患者妊娠结局的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(3): 269-274. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.075.
- [147] Vera-Montoya M, Andrés Calvache J, Geber S. Growth hormone administration to improve reproductive outcomes in women with recurrent implantation failure (RIF): a systematic review[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(6): 1712-1723. DOI: 10.1007/s43032-022-01124-5.
- [148] Shang Y, Wu M, He R, et al. Administration of growth hormone improves endometrial function in women undergoing *in vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(6): 838-857. DOI: 10.1093/humupd/dmac028.
- [149] 黄柳静, 莫凤娟, 巫晶晶, 等. 重组人生长激素在薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植中的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(3): 213-217.
- [150] 陈泽阳, 张陈, 翟超, 等. 宫腔灌注富血小板血浆治疗反复胚胎种植失败及薄型子宫内膜效果的 Meta 分析[J]. *广西医学*, 2021, 43(9): 1118-1123. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2021.09.19.
- [151] 赵恒, 孙强, 濮义福, 等. 富血小板血浆宫腔灌注在薄型子宫内膜中治疗作用的 meta 分析[J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(2): 113-116. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2022.02.030.
- [152] 薄文嘉, 张宁, 苗秀明, 等. 粒细胞集落刺激因子治疗反复种植失败临床效果的 Meta 分析[J]. *医学综述*, 2020, 26(21): 4342-4348. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.21.036.
- [153] 夏婷婷, 邵小光, 魏晗, 等. 宫腔灌注粒细胞集落刺激因子在不明原因反复种植失败患者中的应用评价[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2022.01.007.
- [154] 何峻, 陈朝军, 周桦. 粒细胞集落刺激因子治疗反复胚胎种植失败患者的研究[J]. *实用临床医学*, 2015, 16(2): 64-67. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2015.02.029.
- [155] 郝敏, 张宁. 宫腔灌注 G-CSF 对薄型子宫内膜患者激素替代周期 FET 临床结局影响的 Meta 分析[J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(6): 912-919. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2023.06.017.
- [156] 王梓骅, 任春娥, 任文超, 等. 宫腔内灌注地塞米松对胚胎反复种植失败患者的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(8): 1064-1067. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.08.020.
- [157] Iakovidou MC, Kolibianakis E, Zepiridis L, et al. The role of endometrial scratching prior to *in vitro* fertilization: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 89. DOI: 10.1186/s12958-023-01141-2.
- [158] Wainer R, Camus E, Camier B, et al. Does hydrosalpinx reduce the pregnancy rate after *in vitro* fertilization? [J]. *Fertil Steril*, 1997, 68(6): 1022-1026. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)00405-6.
- [159] Ajonuma LC, Ng EH, Chan HC. New insights into the mechanisms underlying hydrosalpinx fluid formation and its adverse effect on IVF outcome[J]. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(3): 255-264. DOI: 10.1093/humupd/8.3.255.
- [160] 李脉, 周黎明, 孙亦婷, 等. 全胚冷冻后冻融胚胎移植与新鲜胚胎移植的临床结局比较[J]. *生殖医学杂志*, 2013, 22(7): 500-504. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2013.07.007.
- [161] 王海燕, 乔杰, 马彩虹, 等. 腹腔镜下处理输卵管积水对体外受精胚胎移植结局的影响[J]. *中国微创外科杂志*, 2005, 5(10): 792-794. DOI: CNKI:SUN:ZWWK.0.2005-10-004.
- [162] 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会, 张颐, 王玉东, 等. 输卵管积水相关不孕症诊治中国专家共识(2023 年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(10): 1009-1016. DOI: 10.19538/j.fk2023100111.
- [163] Magdi Y, El-Damen A, Fathi AM, et al. Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(1): 72-77. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.020.
- [164] Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Freeze-all can be a superior therapy to another fresh cycle in patients with prior fresh blastocyst implantation failure[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(3): 286-290. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.04.009.
- [165] Bourdon M, Santulli P, Chen Y, et al. The deferred embryo transfer strategy seems not to be a good option after repeated IVF/ICSI cycle failures[J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(9): 1210-1217. DOI: 10.1177/1933719118811648.
- [166] 陈巧莉, 叶虹, 曾品鸿, 等. 体外受精-胚胎移植中 106 例宫腔积液分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2009, 25(3): 178-180. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2009.03.019.
- [167] Bourdon M, Maignien C, Pocate-Cheriet K, et al. The freeze-all strategy after IVF: which indications? [J] *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(3): 529-545. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.11.013.
- [168] Hinckley MD, Milki AA. 1 000 office-based hysteroscopies prior to *in vitro* fertilization: feasibility and findings[J]. *JSLs*, 2004, 8(2): 103-107.
- [169] Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women[J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 94(2): 168-171. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00278-1.
- [170] Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 277(5): 395-399. DOI: 10.1007/s00404-007-0460-z.
- [171] Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 260: 70-77. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.017.
- [172] Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10 787 fresh IVF-ICSI cycles[J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 33(2): 197-205. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.05.002.
- [173] Gao G, Cui X, Li S, et al. Endometrial thickness and IVF cycle outcomes: a meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(1): 124-133. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.09.005.
- [174] Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(1): 49-62. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.02.013.
- [175] Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(4): 530-541. DOI: 10.1093/humupd/dmu011.

