

生长激素在辅助生殖助孕中对高龄妇女PGT-A周期结局影响的研究进展

楚欣蕊^{1*}, 马亚兰², 刘毛毛¹

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院生殖医学中心, 山东 济宁

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月11日

摘要

在辅助生殖技术领域, 随着女性生育年龄推迟, 高龄妇女的胚胎染色体非整倍体率显著升高。尽管胚胎植入前遗传学筛查(PGT-A)可筛选整倍体胚胎, 但在高龄患者中每周期可获得整倍体胚胎的比例仍然较低。生长激素(GH)作为一种重要的内分泌调节因子, 近年来研究发现其可能通过改善卵母细胞线粒体功能及减数分裂过程中的染色体分离, 从而提高高龄患者PGT-A周期中的整倍体胚胎获得率。本文系统综述GH在高龄妇女PGT-A周期中的应用现状, 作用机制及其对胚胎质量和妊娠结局的影响, 旨在为临床实践提供更为科学的依据, 推动个体化辅助生殖治疗的发展。

关键词

生长激素, 辅助生殖技术, 高龄妇女, PGT-A, 妊娠结局

Research Progress on the Impact of Growth Hormone on PGT-A Cycle Outcomes in Advanced-Age Women during Assisted Reproduction

Xinrui Chu^{1*}, Yalan Ma², Maomao Liu¹

¹College of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Reproductive Medicine Center, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 11, 2026

*通讯作者。

文章引用: 楚欣蕊, 马亚兰, 刘毛毛. 生长激素在辅助生殖助孕中对高龄妇女 PGT-A 周期结局影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1320-1328. DOI: 10.12677/acm.2026.1693168

Abstract

In the field of assisted reproductive technology, with the delay in female childbearing age, the rate of embryonic chromosomal aneuploidy is significantly increased in women of advanced maternal age. Although preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) can screen for euploid embryos, the proportion of cycles yielding at least one euploid embryo remains low in this population. Growth hormone (GH), a key endocrine regulator, has recently been shown to potentially improve oocyte mitochondrial function and chromosome segregation during meiosis, thereby enhancing the euploid embryo acquisition rate in PGT-A cycles among advanced-age women. This article systematically reviews the current application, mechanisms of action, and effects of GH on embryo quality and pregnancy outcomes in PGT-A cycles for advanced-age women, aiming to provide scientific evidence for clinical practice and promote individualized assisted reproductive therapy.

Keywords

Growth Hormone, Assisted Reproductive Techniques, Advanced-Age Women, PGT-A, Pregnancy Outcome

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在辅助生殖领域, 女性生育率随着年龄逐渐下降, 而高龄女性在辅助生殖中的生育困难主要原因是卵巢储备能力的自然衰退及胚胎染色体非整倍体率的升高[1]。随着女性年龄的增长, 卵巢中可用的卵泡数量减少, 同时卵母细胞的质量也逐渐下降, 导致胚胎发生染色体非整倍体的风险增加, 从而影响胚胎着床及妊娠维持[2]-[5]。Nelson [1]等研究显示, 随着年龄逐渐增加, 女性流产率从 30 岁的 5.3% 逐渐增加到 40 岁女性的 22.2%, 这主要源于非整倍体胚胎。为解决这一问题, 临床上通过广泛应用胚胎植入前遗传学筛查技术(PGT-A)筛选胚胎的染色体数目, 帮助筛选染色体正常的胚胎。PGT-A 技术的出现显著提高了高龄患者的妊娠率并降低了流产率, 是辅助生殖领域的重要突破[6]-[8]。虽然, PGT-A 的应用理论上可以提高移植的效率, 但是, 这个技术本质上是一种诊断性筛查手段, 不是治疗性干预措施。它只能从已有的胚胎中识别出染色体正常的胚胎, 但无法逆转或改善高龄导致的卵母细胞减数分裂异常这一根本性病理生理过程[9] [10]。高龄女性卵巢内原始卵泡池的耗竭及线粒体功能障碍, 是导致胚胎整倍体率低下的核心内因[2]-[5]。如果获得的胚胎总数有限且非整倍体比例过高, 即使应用了 PGT-A, 临床上依然会面临“无胚可移”或“反复移植失败”的困境。因此, PGT-A 并未从根本上解决高龄患者的问题, 即整倍体胚胎的绝对数量不足。Munné 等[11]研究也证实, 高龄患者 PGT-A 后整倍体胚胎比例远低于年轻患者。这表明, 在应用 PGT-A 这一精准筛选工具的同时, 亟需探索能够从源头上改善卵母细胞质量、降低非整倍体发生率的辅助治疗策略。

因此生长激素(GH)受到广泛关注, GH 作为一种由垂体前叶分泌的多肽类激素, 在调节细胞生长、发育及多种代谢活动中发挥关键作用。有研究表明[12] [13], GH 及其受体在女性生殖器官如卵巢和子宫内膜中均有广泛分布。GH 主要通过调控胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)相关的信号转导通路, 参与了原始卵泡激活、卵泡发育、卵巢甾体激素合成、卵母细胞成熟以及胚胎着床等多个生殖生理过程[14] [15]。GH

还可以通过上调促性腺激素受体(FSHR 和 LHR)的表达,增强颗粒细胞对促性腺激素的响应,体现生长激素在卵巢内分泌调控中的重要作用。然而,随着年龄增长,体内 GH 水平呈现自然下降趋势, GH 的减少可能会加剧卵巢功能的减退,从而导致辅助生殖治疗中出现胚胎非整倍体的增加和胚胎着床失败等问题[15]。近年研究发现 GH 可能直接影响减数分裂过程中的染色体分离,从而降低非整倍体发生率。已有临床研究显示, GH 辅助治疗可显著提高高龄患者 PGT-A 周期中的整倍体胚胎比例[16][17]。因此,在高龄患者的辅助生殖治疗过程中,我们越来越重视 GH 的作用。

尽管 GH 在辅助生殖中的应用前景较广阔,但是现有研究仍存在一定争议,争议主要是不同的患者群体和治疗方案的异质性、对 GH 具体作用机制的理解不够深入以及缺乏相应的监测指标来验证 GH 使用效果。所以,本文将系统综述目前生长激素在高龄患者 PGT-A 周期中的应用研究进展,在结构上突破传统的“机制-临床”分立模式,将基础研究与临床证据对应整合,重点分析其对整倍体率及 PGT-A 特异性结局的影响,评估其临床应用价值与未来发展方向,为高龄辅助生殖患者的治疗提供理论依据和实践指导。

2. 生长激素改善高龄卵母细胞质量的机制与临床证据

2.1. 生长激素的分泌调控及受体分布

生长激素(Growth Hormone, GH)主要由垂体前叶的嗜酸性细胞(生长激素细胞)分泌,其分泌受下丘脑的促生长激素释放激素(Growth Hormone-Releasing Hormone, GHRH)和生长激素抑制激素(Somatostatin)调控。下丘脑通过分泌这两种神经肽实现对 GH 的精细调节,进而影响全身的生长和代谢过程[18][19]。GH 通过与广泛分布的 GH 受体(Growth Hormone Receptor, GHR)结合,激活包括 JAK-STAT、PI3K/AKT 和 MAPK 等信号通路,促进细胞的增殖、分化和代谢平衡[20]。GH 的受体在生殖系统中也有广泛的分布,尤其在卵巢颗粒细胞、卵母细胞及子宫内膜中均有发现,这表明 GH 可以直接作用于生殖器官,调节其功能[13][19]。GH 的分泌存在昼夜节律,受到年龄、遗传、生活方式等因素影响,且随年龄增长 GH 水平会下降,这与辅助生殖中高龄患者的生殖功能减退密切相关[21][22]。综上, GH 的分泌调控机制复杂,受多重内外环境因素影响,其受体的广泛分布为 GH 在辅助生殖中的多靶点作用提供了生物学基础。

2.2. GH 对线粒体功能及减数分裂的影响及其在提高整倍体率中的临床证据

高龄患者卵母细胞非整倍体增加的主要机制包括:纺锤体组装异常、着丝粒 cohesion 蛋白退化、线粒体功能障碍以及氧化应激积累[3][4]。GH 及其受体在卵母细胞和颗粒细胞中均有表达且可以通过以下途径干预上述过程。首先, GH 可以激活 PI3K/AKT 通路,改善卵母细胞线粒体膜电位及 ATP 生成,减少活性氧(ROS)积累[23]-[26]。线粒体功能是减数分裂纺锤体正常组装的能量基础, GH 通过保护线粒体功能,为纺锤体微管的动态聚合与染色体有序排列提供了充足的能量保障,从而在理论上直接降低了减数分裂中染色体分离错误的风险。其次,有动物实验提示 GH 可能影响 cyclin B1、separase 等细胞周期调节因子的表达,但其在人类卵母细胞中的直接证据尚不充分[19]。

以上机制推断在临床 PGT-A 周期中获得了反向验证。Guo 等[16]一项针对曾经历高比例染色体异常和无可移植胚胎患者的前瞻性队列研究证实, GH 联合治疗组的正常胚胎率显著高于自我对照及非 GH 治疗组(32.00% vs 9.14%和 21.05%, 均 $P < 0.05$),并且 GH 联合治疗组冻胚移植后的妊娠及活产率亦有提升[16]。Sui 等[27]针对反复种植失败合并高龄(≥ 38 岁)患者的研究同样证实, GH 补充组的囊胚整倍体率优于未补充组。虽然上述研究未直接在人体内检测线粒体膜电位变化,但整倍体率这一 PGT-A “硬终点”的改善,恰好从临床结局层面反向支持了 GH 通过优化线粒体能量代谢保障减数分裂有序进行的核心假说。

2.3. GH 对卵泡微环境及颗粒细胞功能的改善与临床结局

GH 可以通过上调颗粒细胞中 FSH 受体表达, 优化卵泡微环境, 为卵母细胞减数分裂提供更有利的旁分泌支持[13][20]。这种对颗粒细胞功能的增强作用, 有助于改善卵泡选择与发育质量, 使更多卵泡同步发育至成熟阶段。

这种“卵巢反应性”的提升可间接体现在常规 IVF/ICSI 临床指标上。有多项研究显示, GH 辅助治疗可提高高龄或卵巢低反应患者的成熟卵母细胞(MII)率、受精率及可移植胚胎数[28]-[33]。Yang 等[34]也认为基于有限的可用证据, 补充生长激素可能改善卵巢反应不良者的 IVF/ICSI 结局, 可能会提高活产率、临床妊娠率和回收的卵母细胞数量。Lee 等[35]一项回顾性队列研究发现, GH 组的卵巢反应、取卵细胞数量及可移植胚胎数量均显著高于非 GH 组, 其中胚胎移植数量在 GH 组显著高于非 GH 组(2.6 ± 0.9 vs. 1.7 ± 0.7 , $P < 0.0001$)。

虽然, 获卵数增多并不直接等价于整倍体胚胎增多, 但我们必须认识到充足的胚胎基数是 PGT-A 得以顺利实施、并且最终筛选出可移植整倍体胚胎的必要前提。在获卵数极为有限的情况下, PGT-A 的筛选价值将大打折扣。因此, GH 通过改善卵泡微环境所获得的“数量”优势, 实际上是实现“质量”筛选的基础保障。

2.4. GH 对子宫内膜容受性的影响: 超越胚胎质量改善的额外潜在获益

GH 在 PGT-A 周期中的获益并不仅仅体现在对卵母细胞及胚胎质量的改善。他还体现在对子宫内膜容受性的改善上。GH 受体(GHR)在人的子宫内膜上皮细胞和基质细胞中均有表达。有潜在机制研究表明, GH 可激活下游信号通路, 促进子宫内膜细胞增殖, 并调节白血病抑制因子(LIF)、整合素 $\alpha V \beta 3$ 等着床相关因子的表达[19]。GH 还可增加子宫内膜厚度及血流, 这在薄型子宫内膜患者中尤其明显[36]。Liu 等[13]指出, 大多数研究显示 GH 对子宫内膜容受性的积极影响, 但其确切临床价值和具体分子机制仍需进一步验证。

在移植 PGT-A 筛选的整倍体胚胎后, GH 能进一步提升活产率, 不仅仅是因为胚胎效应, 还有一部分是因为 GH 对子宫内膜容受性的改善。Guo 等[16]报道 GH 组整倍体胚胎移植后的活产率显著高于非 GH 组, 这一差异可能恰好混合了胚胎效应与内膜效应。然而, 我们目前尚缺乏将同一整倍体胚胎置于有无 GH 暴露的子宫环境中进行对比的严格临床研究, 未来需设计更精细的试验以区分二者的独立贡献。

3. 生长激素在高龄患者 PGT-A 周期中的临床应用现状

3.1. 高龄患者 PGT-A 周期的特点及挑战

在辅助生殖领域, 高龄(通常指女性年龄 ≥ 35 岁)是导致妊娠成功率下降的最主要因素之一。随着年龄的增长, 女性卵巢功能明显减退, 主要表现为卵母细胞数量减少及质量下降, 导致胚胎染色体异常率显著上升。Nelson 等[1]报道与 20~24 岁女性相比, 25~29 岁女性的生育率平均下降 6%, 30~34 岁女性生育率平均下降 14%, 35~39 岁女性生育率平均下降 31%, 此后下降幅度更大。其根本原因即非整倍体胚胎的形成。而 PGT-A 技术通过对囊胚滋养外胚层细胞进行活检和遗传学分析, 能够在移植前筛选出染色体数目正常的整倍体胚胎, 理论上可提高种植率并降低流产率。

然而, PGT-A 的临床效益在高龄人群中作用并不显著。首先, 高龄患者每周期可形成的囊胚数量减少, 可供活检的胚胎基数不足[11]。其次, 即使有可活检的囊胚, 其囊胚的整倍体比例也随年龄增加而显著下降[27]。Munné 等[11]研究证明在培养的第 5 天或第 6 天没有两个囊胚的患者的频率随着母亲年龄的增加而增加: 25~34 岁的女性为 13.7% (70/510), 而 35~40 岁的女性为 20.5% (97/474) [11]。Munné 等[11]研究还证明整倍体胚胎的百分比随着母体年龄的增加而降低, 从 <35 岁女性的 48.0% 降至 35~40 岁女性的 35.5%。Sui

等[27]针对反复种植失败患者的研究也证实, ≥ 38 岁高龄组的胚胎非整倍体率(68.9%)远高于 < 38 岁组(39.9%)。还有多项研究指出, 单纯依靠 PGT-A 筛选, 高龄患者的累积活产率提升仍然有限[9] [10]。

综上所述, 高龄患者 PGT-A 周期面临的核心矛盾在于: 可用于筛查的胚胎数量少, 并且其中染色体正常的比例低。这促使研究者需要去探索从根本上改善卵母细胞质量, 提高整倍体胚胎的“产量”的方法。这为探索生长激素等辅助治疗策略的应用, 提供了现实依据。

3.2. GH 对整倍体率及可移植胚胎数的影响

近些年来, 有越来越多的学者专注于研究生长激素(GH)辅助治疗对高龄患者 PGT-A 周期中胚胎整倍体率及可移植胚胎数的影响。GH 作为一种促代谢和细胞生长的激素, 被广泛应用在辅助生殖领域, 主要用来改善卵巢功能和胚胎发育潜能。

Lee 等[35]一项回顾性队列研究发现, GH 组的卵巢反应、取卵细胞数量及可移植胚胎数量均显著高于非 GH 组, 其中胚胎移植数量在 GH 组显著高于非 GH 组(2.6 ± 0.9 vs. 1.7 ± 0.7 , $P < 0.0001$)。Guo 等[16]一项针对曾经历高比例染色体异常和无可移植胚胎患者的前瞻性队列研究也证实, GH 联合治疗组的正常胚胎率显著高于自我对照及非 GH 治疗组(32.00% vs 9.14% 和 21.05%, 均 $P < 0.05$), 并且 GH 联合治疗组冻胚移植后的妊娠及活产率亦有提升[16]。现有观察性研究表明, GH 可能提高 38~40 岁高龄患者 PGT-A 周期中的整倍体胚胎比例, 但需 RCT 进一步验证。但 GH 应用在 40 岁以上患者的获益程度仍有争议, 且两项研究均为队列研究, 缺乏 RCT 验证[35]。

3.3. GH 对 PGT-A 周期后妊娠结局的影响: 移植整倍体胚胎后的活产率

在 PGT-A 周期中, 妊娠结局的评价指标应该是移植整倍体胚胎后的活产率, 而不是常规 IVF 中的临床妊娠率。目前在医学上直接针对这一指标的研究较少。Guo 等[16]报道 GH 组正常胚胎移植后的活产率显著高于非 GH 组。然而, 这一差异可能不仅仅是因为胚胎效应, 还有一部分是因为 GH 对子宫内膜容受性的改善。尽管缺乏将同一整倍体胚胎置于有无 GH 暴露的子宫环境进行对比的临床研究, 但大量间接证据支持 GH 的内膜效应。GH 可能通过改善反复着床失败患者在冷冻解冻 ET 期间的子宫内膜接受度来改善临床结局[35]。Liu 等[13]大多数研究显示 GH 对子宫内膜容受性的积极影响, 但仍然需要更多的证据来确定 GH 治疗在 ART 中的确切临床价值, 并在临床环境中提供更具体的指导。

因此, 在移植已证实为整倍体的胚胎后, 若 GH 仍能提升活产率, 我们更有理由认为其积极作用可能部分归因于 GH 对子宫内膜容受性的改善。未来应致力于研究设计更严谨的临床试验, 将胚胎因素与内膜因素进行更精细的区分。

3.4. GH 应用方案与人群亚组分析: 聚焦年龄异质性的生物学假说

目前, 关于 GH 在辅助生殖中的最佳给药方案尚无统一标准, 亦缺乏指南或共识的指导。现有相关研究表明, 促排卵刺激周期卵泡阶段每日补充剂量为 4~8 U/d 的 GH 能够获得更理想的整体临床效果, 但在取卵前至少 2 周应用 GH 的潜在优势有待进一步研究[37]。还有研究表明采用低剂量的 GH (2U/d) 进行预处理可明显增加获卵数量。这个结果表明下调 GH 给药剂量仍可发挥治疗作用, 并且能为患者带来更经济实惠的治疗选择[38]。在给药时机方面, 不同给药时机可能对卵母细胞发育和胚胎质量产生不同影响, 部分研究选择在促排周期开始前的上一个月经周期第 2 天开始预处理, 持续至促排结束, 主要目的是为了改善卵巢微环境[39]。部分研究则选择在促排期间进行短期补充, 例如 Sui 等[27]的研究方案认为从月经周期第 2~3 天启动促性腺激素(Gn)当日开始, 给予 4 U/d 的 GH, 直至扳机日(hCG 注射日)前一天结束。至于在什么时间给药效果最佳, 目前尚没有具体标准。在疗程长度方面, 部分研究表示 GH 用药应持续到胚胎移植或更长时间, 来改善子宫内膜环境和胚胎植入[39]。

在人群亚组分析方面, GH 的效果在不同年龄段及不同卵巢功能状态的患者中表现不同。多项研究指出, GH 对 38~40 岁高龄患者及卵巢储备低下患者效果更为显著, 能够提高卵母细胞数量、胚胎质量及妊娠率[17] [35] [40]。而有部分研究表明 GH 对 40 岁以上患者的益处较为有限[16] [35]。

然而我们推测针对 40 岁以上患者 GH 疗效不佳这一现象的原因可能包括以下两个方面: 第一是 GH 受体密度下降假说。随着年龄增长, 女性卵巢颗粒细胞表面的 GHR 表达水平及配体亲和力可能出现显著下调。GH 信号通路的激活依赖于 GHR 介导的 JAK-STAT 级联反应, 若受体数量不足或功能受损, 即使外源性补充 GH, 也无法有效激活下游信号通路, 从而导致 GH 抵抗。这就类似于胰岛素抵抗的现象, 即体内胰岛素水平正常或者升高, 但是靶器官反应迟钝。第二是不可逆的线粒体与 DNA 损伤积累假说。大于 40 岁女性的卵母细胞长期暴露在氧化应激环境中, 其线粒体 DNA 拷贝数及功能可能已发生不可逆的损伤, 纺锤体组装所需的能量代谢通路可能存在结构性缺陷。此时单纯补充 GH 可能已无法修复已经断裂的 DNA 双链或严重受损的染色体结构, 因此 GH 的作用将非常有限。

因此我们未来研究时不应该仅停留在回顾性分析的年龄分层层面, 而应该从前瞻性基础研究入手寻求突破。我们建议在临床试验设计时, 在启动 GH 治疗前或取卵时同步获取颗粒细胞进行体外培养, 检测 GHR-mRNA 表达水平及受体蛋白密度。这样可以根据以上检测作为“生物标志物”来预测 GH 的疗效, 筛选出真正对 GH 敏感的优势人群来实现精准用药。其次我们可以探索能否通过生长激素释放肽或低剂量表观遗传修饰药物预先上调颗粒细胞 GHR 表达, 来恢复大于 40 岁患者对 GH 的敏感性。这将为“无胚可移”的高龄患者提供全新的药理学干预靶点与理论依据。

4. 最新研究进展

4.1. 最新随机对照试验和系统评价结果

近年来, 已有针对高龄 PGT-A 周期的直接证据支持 GH 提高整倍体率[16] [27]。同时, 通过荟萃分析比较不同 GH 补充方案的疗效提示 4~8 U/d 的 GH 在促排期使用可获得最佳临床结局[18]。然而, 目前对 GH 在辅助生殖上的应用尚存很多争议。首先, 现有研究大多为队列研究, 缺乏 RCT 证据。其次, GH 提高整倍体率的机制仍存在争议。GH 提高整倍体率的机制是通过直接影响胚胎形成时的减数分裂, 还是通过改善卵泡选择、增加卵母细胞数量、“稀释”了非整倍体风险尚不明确[19]。并且, 现有证据多倾向于认为 GH 对 40 岁以上患者整倍体改善有限, 但样本量小, 结论不稳定。这可能与患者个体差异、GH 剂量、用药时间及辅助生殖方案的异质性有关。

4.2. GH 辅助治疗的安全性及潜在风险

目前, GH 辅助治疗在辅助生殖领域的安全性总体良好, 尚未有临床研究发现严重的不良反应。多项研究报道, 在高龄或 DOR 患者中应用 GH 辅助促排卵治疗, 没有发现明显的药物相关不良事件, 并且在治疗的过程中患者耐受性良好[23]。然而, 关于 GH 治疗的长期安全性, 尤其是在高龄患者群体中的潜在风险, 尚需进一步观察和评估。并且, 我们应该关注 GH 对肿瘤风险及代谢异常的影响。GH 通过调节 IGF-1 水平, 促进细胞增殖和抑制凋亡, 在理论上 GH 用药可能增加某些肿瘤发生的风险, 尤其是在长期暴露的情况下[13]。此外, GH 对脂质代谢和糖代谢的调控作用可能导致代谢异常, 尤其是在高龄患者中, 这些风险因素需要被监测和管理[31]。

我们还应该关注 GH 对子宫内膜的影响。一些研究指出, GH 及其受体在子宫内膜中表达, 可能通过改善子宫内膜容受性促进胚胎着床, 但其潜在的副作用尚需进一步探讨[31]。因此, 我们在高龄患者中应用 GH 辅助治疗的同时需要评估患者短期和长期形成肿瘤的风险、代谢的影响及对子宫环境的潜在作用, 为患者制定个体化的监测方案。

4.3. 未来研究方向及临床应用展望

针对 GH 辅助治疗在高龄 PGT-A 周期中的应用, 未来研究我们需进一步建立以生物标志物为指导的个体化治疗模式。传统以年龄为界限的分组标准过于粗放, 未来我们需要开展大样本、多中心 RCT, 在入组时纳入颗粒细胞 GHR 表达水平、血清 IGF-1 动态变化、基础 FSH 水平等协变量进行严格分层。我们建议将颗粒细胞 GHR 表达水平作为 GH 治疗疗效的预测性生物标志物, 从而达到真正筛选出 GH 治疗的优势人群的目的。

此外, 我们应探索 GH 与其他辅助治疗手段的联合应用。比如, GH 联合促性腺激素、子宫内膜调节药物或抗氧化剂等多靶点治疗策略, 这些联合可能产生协同效应达到进一步优化高龄患者的辅助生殖效果[23]。同时我们可以结合分子生物学和临床数据, 设计 GH 与其他辅助治疗手段联合用药并且进行准确评估。

最后, 我们要深化基础与临床的转化研究。我们未来可以利用 PGT-A 周期中废弃的未成熟卵母细胞进行体外成熟培养, 在培养体系中添加 GH, 直接观察其对减数分裂恢复、极体排出以及纺锤体形态的影响。这将提供 GH 可能改善染色体分离的直接影像学证据, 从根本上回答“GH 究竟能否直接改善减数分裂质量”这一核心科学问题。

5. 小结与展望

本研究系统综述了生长激素在高龄患者 PGT-A 周期中的应用及其影响。通过重构“机制-证据”对应的论述框架, 我们明确了: GH 通过改善线粒体能量代谢保障减数分裂纺锤体组装, 其临床对应证据为整倍体率的提升[16] [27]; GH 通过上调颗粒细胞 FSHR 表达优化卵泡微环境, 其临床对应证据为获卵数及可移植胚胎数的增加[34] [35]; GH 对子宫内膜容受性的改善可能是超越胚胎质量的额外获益, 应在临床结局解读时予以区分。

当前证据表明, GH 可提高高龄患者(尤其是 38~40 岁亚组) PGT-A 周期中的整倍体胚胎比例及每周期整倍体胚胎数。然而, GH 对 40 岁以上患者的整倍体改善效果不明确; 对整倍体胚胎移植后活产率的独立贡献需进一步 RCT 验证。不同临床方案的 GH 剂量、用药时机与疗程缺乏统一的标准, 他们在各年龄层与不同卵巢储备状态患者中的效果差异仍需进一步明确。同时, GH 对长期妊娠结局的影响和潜在的安全问题仍需要更多高质量的研究去求证。

未来研究我们应深入阐明 GH 改善 PGT-A 周期整倍体的机制。并且我们应该开展 GH 联合个体化的生物标志物, 以生物标志物为指导, 建立 GH 应用的标准方案与优势人群筛选体系。随着研究证据的不断积累, GH 应用有望成为改善高龄患者 PGT-A 周期结局的重要辅助手段, 为提升辅助生殖治疗成功率提供新的支持。

基金项目

皂公二藤汤治疗子宫内膜炎合并不孕症的随机对照临床研究, 基金号: GZY-KJS-SD-2024-109。

参考文献

- [1] Nelson, S.M., Telfer, E.E. and Anderson, R.A. (2013) The Ageing Ovary and Uterus: New Biological Insights. *Human Reproduction Update*, **19**, 67-83. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms043>
- [2] Mikwar, M., MacFarlane, A.J. and Marchetti, F. (2020) Mechanisms of Oocyte Aneuploidy Associated with Advanced Maternal Age. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **785**, Article ID: 108320. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108320>
- [3] Ge, Z., Schatten, H., Zhang, C. and Sun, Q. (2015) Oocyte Ageing and Epigenetics. *Reproduction*, **149**, R103-R114. <https://doi.org/10.1530/rep-14-0242>

- [4] Spandorfer, S.D. and Chung, P.H. (2010) Relationship between Maternal Age and Aneuploidy in *in Vitro* Fertilization Pregnancy Loss. *Fertility and Sterility*, **94**, S42.
- [5] Kuliev, A., Zlatopolsky, Z., Kirillova, I., Spivakova, J. and Cieslak Janzen, J. (2011) Meiosis Errors in over 20,000 Oocytes Studied in the Practice of Preimplantation Aneuploidy Testing. *Reproductive BioMedicine Online*, **22**, 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.08.014>
- [6] Adamyan, L., Pivazyan, L., Obosyan, L., Krylova, E. and Isaeva, S. (2024) Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy in Patients of Different Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology Science*, **67**, 356-379. <https://doi.org/10.5468/ogs.24028>
- [7] Harris, B.S., Acharya, K.S., Unnithan, S., Neal, S.A., Mebane, S., Truong, T., *et al.* (2025) Success Rates with Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy in Good Prognosis Patients Are Dependent on Age. *Fertility and Sterility*, **123**, 428-438. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.09.043>
- [8] Kim, J.W., Lee, S.Y., Hur, C.Y., Lim, J.H. and Park, C.K. (2024) Clinical Outcomes of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy in High-Risk Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, **51**, 75-84. <https://doi.org/10.5653/cerm.2023.06394>
- [9] Holt-Kentwell, A., Ghosh, J., Devall, A., Coomarasamy, A. and Dhillon-Smith, R.K. (2022) Evaluating Interventions and Adjuncts to Optimize Pregnancy Outcomes in Subfertile Women: An Overview Review. *Human Reproduction Update*, **28**, 583-600. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac001>
- [10] Ganer Herman, H., Feferkorn, I., Dahan, M.H., Reinblatt, S., Demirtas, E. and Buckett, W. (2025) A Meta-Analysis and Systematic Review of Advanced Maternal Age Patients in IVF. *Human Reproduction Update*, **31**, 626-642. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaf020>
- [11] Munné, S., Kaplan, B., Frattarelli, J.L., *et al.* (2019) Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy versus Morphology as Selection Criteria for Single Frozen-Thawed Embryo Transfer in Good-Prognosis Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Fertility and Sterility*, **112**, 1071-1079.e7.
- [12] Fraser, R., Smith, R. and Lin, C.J. (2021) A 3D Endometrial Organotypic Model Simulating the Acute Inflammatory Decidualisation Initiation Phase with Epithelial Induction of the Key Endometrial Receptivity Marker, Integrin $\alpha V\beta 3$. *Human Reproduction Open*, **2021**, hoab034. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab034>
- [13] Liu, F., Wu, Z., Yan, J., Norman, R.J. and Li, R. (2020) The Potential Role of Growth Hormone on the Endometrium in Assisted Reproductive Technology. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article No. 49. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00049>
- [14] Liu, K., Zhang, L., Qi, Q., Li, J., Yan, F. and Hou, J. (2023) Growth Hormone Treatment Improves the Development of Follicles and Oocytes in Prepubertal Lambs. *Journal of Ovarian Research*, **16**, 132-152. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01209-y>
- [15] Chang, C.W., Sung, Y.W., Hsueh, Y.W., Chen, Y., Ho, M., Hsu, H., *et al.* (2022) Growth Hormone in Fertility and Infertility: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1040503. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1040503>
- [16] Guo, Q., Liu, P., Zhou, W., Xia, M., Li, J., Lu, J., *et al.* (2023) Growth Hormone Supplementation Ameliorates Blastocyst Euploidy Rates and Improves Pregnancy Outcomes in Women Undergoing Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Cycles. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1117706. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1117706>
- [17] He, Y., Tang, R., Yu, H., Mu, H., Jin, H., Dong, J., *et al.* (2023) Comparative Effectiveness and Safety of 36 Therapies or Interventions for Pregnancy Outcomes with Recurrent Implantation Failure: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **40**, 2343-2356. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02923-8>
- [18] Xu, Z., Tong, W., Yang, Z., Zhang, H. and Chen, X. (2024) Comparative Efficacy of Different Growth Hormone Supplementation Protocols in Improving Clinical Outcomes in Women with Poor Ovarian Response Undergoing Assisted Reproductive Therapy: A Network Meta-analysis. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 3377. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53780-z>
- [19] Pan, P. and Huang, X. (2022) The Clinical Application of Growth Hormone and Its Biological and Molecular Mechanisms in Assisted Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 10768. <https://doi.org/10.3390/ijms231810768>
- [20] Aghili, Z.S., Khoshnevisan, G., Mostoli, R., Alibagloui, M. and Zarkesh-Esfahani, S.H. (2025) Growth Hormone Signaling and Clinical Implications: From Molecular to Therapeutic Perspectives. *Molecular Biology Reports*, **52**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10304-w>
- [21] Sellami, M., Bragazzi, N.L., Slimani, M., Hayes, L., Jabbour, G., De Giorgio, A., *et al.* (2019) The Effect of Exercise on Glucoregulatory Hormones: A Countermeasure to Human Aging: Insights from a Comprehensive Review of the Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article No. 1709. <https://doi.org/10.3390/ijerph16101709>
- [22] Xing, Y., Xuan, F., Wang, K. and Zhang, H. (2023) Aging under Endocrine Hormone Regulation. *Frontiers in*

- Endocrinology*, **14**, Article ID: 1223529. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1223529>
- [23] Han, P., Xu, H., Yuan, Y., Wen, Z., Yang, J., Han, L., *et al.* (2025) The Role of Growth Hormone in Assisted Reproductive Technology for Patients with Diminished Ovarian Reserve: From Signaling Pathways to Clinical Applications. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1551126. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1551126>
- [24] Kim, S.M., Yoo, J.Y., Hong, Y.H., Lee, J., Kim, J.H. and Lee, J.R. (2023) The Effect of Growth Hormone on Ovarian Function Recovery in a Mouse Model of Ovarian Insufficiency. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1184977. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1184977>
- [25] Wang, J., Wu, J., Zhang, Y., Zhang, J., Xu, W., Wu, C., *et al.* (2021) Growth Hormone Protects against Ovarian Granulosa Cell Apoptosis: Alleviation Oxidative Stress and Enhancement Mitochondrial Function. *Reproductive Biology*, **21**, Article ID: 100504. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2021.100504>
- [26] Feng, P., Xie, Q., Liu, Z., Guo, Z., Tang, R. and Yu, Q. (2021) Study on the Reparative Effect of PEGylated Growth Hormone on Ovarian Parameters and Mitochondrial Function of Oocytes from Rats with Premature Ovarian Insufficiency. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 649005. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649005>
- [27] Sui, Y., Xiao, M., Fu, J., Li, L., Xu, Y., Lei, C., *et al.* (2023) Growth Hormone Supplementation during Ovarian Stimulation in Women with Advanced Maternal Age Undergoing Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy. *Journal of Ovarian Research*, **16**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01279-y>
- [28] Dogan, S., Cicek, O.S.Y., Demir, M., Yalcinkaya, L. and Sertel, E. (2021) The Effect of Growth Hormone Adjuvant Therapy on Assisted Reproductive Technologies Outcomes in Patients with Diminished Ovarian Reserve or Poor Ovarian Response. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, **50**, Article ID: 101982. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101982>
- [29] Liu, F., Hu, K. and Li, R. (2021) Effects of Growth Hormone Supplementation on Poor Ovarian Responders in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*, **28**, 936-948. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00298-0>
- [30] Quaas, A.M., Penzias, A.S. and Adashi, E.Y. (2022) The Role of Growth Hormone in Assisted Reproduction. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1055097. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1055097>
- [31] Li, J., Chen, Q., Wang, J., Huang, G. and Ye, H. (2020) Does Growth Hormone Supplementation Improve Oocyte Competence and IVF Outcomes in Patients with Poor Embryonic Development? A Randomized Controlled Trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **20**, Article No. 310. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03004-9>
- [32] Chen, Q., Shuai, J., Chen, W., Zhang, X., Pei, L., Huang, G., *et al.* (2022) Impact of Growth Hormone Supplementation on Improving Oocyte Competence in Unexplained Poor Embryonic Development Patients of Various Ages. *Gynecological Endocrinology*, **38**, 231-237. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2000963>
- [33] Gómez-Roig, M.D., Pascal, R., Cahuana, M.J., García-Algar, O., Sebastiani, G., Andreu-Fernández, V., *et al.* (2021) Environmental Exposure during Pregnancy: Influence on Prenatal Development and Early Life: A Comprehensive Review. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **48**, 245-257. <https://doi.org/10.1159/000514884>
- [34] Yang, P., Wu, R. and Zhang, H. (2020) The Effect of Growth Hormone Supplementation in Poor Ovarian Responders Undergoing IVF or ICSI: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **18**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00632-w>
- [35] Lee, Y.X., Shen, M.S. and Tzeng, C.R. (2019) Low Dose Growth Hormone Adjuvant Treatment with Ultra-Long Ovarian Stimulation Protocol in Poor Responders Showed Non-Inferior Pregnancy Outcome Compared with Normal Responders. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article No. 892. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00892>
- [36] Chu, Y., Wang, L., Xie, J., Yang, S., Liu, S., Hu, D., *et al.* (2023) Impact of Growth Hormone on IVF/ICSI Outcomes and Endometrial Receptivity of Patients Undergoing GnRH Antagonist Protocol with Fresh Embryo Transfer: A Pilot Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1225121. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1225121>
- [37] 孟文琦, 李沐霖, 李颖. 生长激素在卵巢储备功能减退不孕人群中应用研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2026, 35(4): 564-568.
- [38] Zhang, Y., Liu, L., Xu, A., Jin, Y., Tong, X., Zhou, F., *et al.* (2024) Effect of Different Growth Hormone Pretreatment Times in Assisted Reproductive Therapy for Patients with Diminished Ovarian Reserve: A Retrospective Pilot Cohort Study. *Medicine*, **103**, e39645. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000039645>
- [39] Dakhly, D.M.R., Bassiouny, Y.A., Bayoumi, Y.A., Hassan, M.A., Gouda, H.M. and Hassan, A.A. (2018) The Addition of Growth Hormone Adjuvant Therapy to the Long down Regulation Protocol in Poor Responders Undergoing *in Vitro* Fertilization: Randomized Control Trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **228**, 161-165. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.035>
- [40] Weall, B.M., Al-Samerria, S., Conceicao, J., Yovich, J.L. and Almahbobi, G. (2015) A Direct Action for GH in Improvement of Oocyte Quality in Poor-Responder Patients. *Reproduction*, **149**, 147-154. <https://doi.org/10.1530/rep-14-0494>