

# 生长激素在医学助孕技术中的应用

王义贤, 谭季春\*

基金项目: 国家重点研发计划(项目编号: 2018YFC1002105)

作者单位: 110022 辽宁 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院, 辽宁省生殖障碍疾病与生育力重塑重点实验室

作者简介: 王义贤, 毕业于中国医科大学七年制, 硕士研究生, 医师, 主要研究方向为多囊卵巢综合征发病机制。谭季春, 主任医师, 博士生导师, 中国医科大学附属盛京医院生殖二科主任、辽宁省生殖障碍疾病与生育力重塑重点实验室主任。主要从事不孕症和生殖内分泌疾病的诊治及辅助生殖助孕技术的临床与基础研究。近年来主持参与国家级及省部级课题 19 项, 参与国家重点研发计划子课题 2 项, 主持国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题 1 项, 主持国家自然科学基金面上项目 1 项、国家自然科学基金应急管理项目 1 项、中央引导地方科技发展专项 1 项、辽宁省重点研发计划指导计划项目 1 项、辽宁省科技计划项目 3 项。发表不孕症、干细胞相关论文共 100 余篇(通讯作者或第一作者), 其中 SCI 论文 39 篇; 参编著作 7 部, 副主编 1 部。曾获得省科技进步三等奖 2 项, 市科技进步一等奖 1 项、二等奖 1 项、三等奖 2 项。培养硕士、博士研究生 40 多位, 获实用型专利 2 项; 被评为沈阳市卫生局十佳青年医生; 入选辽宁省百千万人才层次人才; 被评为沈阳市卫生局优秀专家、沈阳市优秀青年知识分子和沈阳市拔尖人才。

\* 通信作者, E-mail: tjczjh@163.com

【关键词】 生长激素; 辅助生殖

【中图分类号】R 711.6

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)09-033-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.08

生长激素(growth hormone, GH)是垂体前叶 GH 细胞分泌的一种肽类激素,由 191 个氨基酸组成<sup>[1]</sup>,在体内呈脉冲式分泌,主要受下丘脑产生的生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH)和生长抑素(growth hormone-releasing inhibitory hormone, GHIH)的双重调节。GH 体内水平在青春期达到最高峰,成年期以后逐步减退。GH 主要作用是促进机体生长发育、物质代谢和生殖生理功能<sup>[2]</sup>。

1988 年,首次报道将 GH 应用于辅助生殖领域,研究表明, GH 可以增强促性腺激素(gonadotropins, Gn)拮抗患者卵巢对 Gn 的敏感性,减少 Gn 用量,并促进卵泡发育,开启了 GH 在促排卵过程中的应用<sup>[3]</sup>。自 20 世纪 90 年代, GH 已作为辅助药物应用于生殖医学领域,其应用经历了一个过程,从早期大剂量、短疗程、与 Gn 同步使用,到近年来小剂量、长疗程、Gn 使用前 4~6 周预处理,以改善助孕结局<sup>[4]</sup>。随着国家“二孩”政策的放开,越来越多的高龄女性出现生育要求,进而 GH 在生殖领域的应用越来越广泛,本文将近几年 GH 在辅助生殖技术中的临床应用及研究综述如下。

## 1 生长激素对生殖系统的作用

GH 对女性生殖功能的调控主要发生在卵巢和子宫两个层面<sup>[5]</sup>。灵长类动物模型研究发现 GH 对靶器官

卵巢有直接作用和间接作用<sup>[6-7]</sup>。人卵母细胞和颗粒细胞上均有生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)的表达,构成了 GH 作用的基础。Weall 等<sup>[8]</sup>研究通过免疫荧光定位人窦卵泡阶段卵母细胞上的 GHR,并进一步发现 GHR 表达与年龄有关,高龄妇女卵母细胞 GHR 的表达和功能性线粒体的数量明显下降, GH 处理后,其卵母细胞中功能性线粒体数量显著增加。此外, GH 还能够通过激活合成胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-I, IGF-I),对卵巢的功能产生间接影响,并促进卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)诱导的卵巢类固醇激素的合成<sup>[9]</sup>。研究发现 IGF-I 及其受体在卵巢内广泛表达<sup>[10-11]</sup>,在性激素的合成和卵泡的发育中产生重要作用<sup>[12]</sup>。

### 1.1 生长激素对卵泡发育的影响

GH 参与了卵泡发育的各个阶段,从原始卵泡向初级卵泡的募集到窦前卵泡的发育及窦状卵泡的快速生长、成熟等过程<sup>[12-13]</sup>。GH 是卵泡增殖和分化有效的激活剂,动物实验结果表明 GH 的添加可以增加卵巢重量,卵泡大小和数量,抑制卵泡的闭锁<sup>[14-17]</sup>,然后在 Gn 协同下增加大卵泡的数量和黄体的数量。GH 还可通过增加外周血 IGF-I 的水平来增加促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)受体及相关酶的活性,提高卵巢颗粒细胞的分泌功能,促进卵泡的生长发育,促进卵母细胞

成熟<sup>[18]</sup>。

Kaiser 等<sup>[19]</sup>研究表明, GH 主要在卵泡发生的早期阶段, 通过促进颗粒细胞表达缝隙连接蛋白 Cx43 增加, 显著增加卵泡的发育和募集, 增加排卵率。另有研究提示如果缝隙连接蛋白表达丢失, 最终会导致颗粒细胞分层失败、凋亡和卵泡闭锁<sup>[20]</sup>。

伴随年龄增长, 女性卵巢内卵泡数量下降速度增加, 卵子质量也在逐渐下降。高龄女性的卵母细胞内活性氧和自由基堆积, 线粒体功能下降, 影响减数分裂时染色体的分离, 形成非整倍体, 卵子质量逐步降低<sup>[21-22]</sup>。GH 还可以改善卵母细胞氧化应激损伤, 从而提高线粒体活性, 达到改善卵母细胞质量的作用<sup>[23]</sup>。

GH 通过促进细胞增殖和抑制凋亡, 调控 Gn 非依赖性早期卵泡的发育和 Gn 依赖性晚期卵泡的生长, 影响配子形成过程<sup>[24]</sup>。在牛卵母细胞中, GH 通过加速和协调细胞质和细胞核的成熟, 提高卵母细胞质量<sup>[16]</sup>。体外实验表明, 在成熟卵母细胞培养过程中加入 GH 和/或 IGF-I, 均能促进卵母细胞成熟<sup>[25]</sup>。Li 等<sup>[26]</sup>研究证明未成熟卵母细胞体外成熟培养 (in vitro maturation, IVM) 中 GH 最佳的浓度为 200 ng/mL, 提出 GH 可能通过加速减数分裂过程、动态平衡细胞内环境的氧化还原作用和提高卵母细胞发育的能力来促进人卵母细胞的成熟。

## 1.2 生长激素对子宫内腺容受性的影响

良好的子宫内腺容受性是胚胎植入的前提。Sbracia 等<sup>[27]</sup>首次报道在黄体中晚期人子宫内腺膜细胞及早孕蜕膜组织中 GH 呈强阳性表达, 并且在黄体功能不足 (孕酮水平 < 8 ng/mL) 患者的内腺中 GH 呈明显低表达, 结果表明内腺 GH 的表达和孕酮水平密切相关, 作者认为 GH 在胚胎植入过程中起重要作用。GH 可增加子宫内腺腺体数量, 改善子宫内腺组织形态和功能, 从而改善助孕结局。GH 作用于子宫内腺 GHR, 增加子宫内腺局部血液循环和相关细胞因子的表达, 并随后改善子宫内腺容受性<sup>[28]</sup>。近期研究表明 GH 可能直接或者通过 IGF-I 介导上调子宫内腺细胞中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和整合素  $\beta 3$  (integrin  $\beta 3$ , Itg $\beta 3$ ) 的表达, 促进子宫内腺腺体的增殖, 腺腔的扩张, 血管的形成和分化, 从而增加子宫内腺厚度<sup>[29]</sup>。另外, GH 还可以增加卵巢中 IGF-I 的合成, 使垂体分泌更多的 FSH 并促进颗粒细胞的分泌功能, 从而增加雌激素水平, 改善子宫内腺厚度和形态。

## 2 生长激素在生殖领域中的应用

2015 年辅助生殖促排卵药物治疗专家共识中指出, 建议 GH 主要应用于 GH 缺乏、卵巢反应不良、反复着床失败及高龄患者。GH 可与促排卵药物同时使用或在促排卵前一周期的黄体中期开始使用, 用量 2 ~ 8 IU/d, 至 hCG 注射日停药。对无卵巢反应不良史的患者应用 GH 无明显优势<sup>[30]</sup>。

### 2.1 生长激素在卵巢低反应患者中的应用

近些年来, 生长激素在辅助生殖领域得到了广泛的应用, 特别是应用于控制性超排卵周期中卵巢反应不良的患者。1991 年, GH 被首次报道用于卵巢低反应 (poor ovarian response, POR) 患者, POR 是卵巢对外源性激素

刺激反应不良的病理状态, POR 因获卵少、胚胎质量低、临床妊娠率低, 已成为生殖医学的一个难题。其主要表现为体外受精/卵胞浆内单精子注射 (in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI) 周期 Gn 用量较其他不孕患者更大, 同时患者雌激素峰值较低, 卵泡发育数量显著下降, 使得卵母细胞的质量降低, 进而影响临床妊娠<sup>[31-32]</sup>。

多项研究结果表明, 卵巢反应不良患者行 IVF 助孕 Gn 药物使用前, 进行 GH 预处理 (4 ~ 8 周), 能够显著提高获卵数、D3 优质胚胎率和临床妊娠率, 并能够显著提高卵泡液 IGF-I、GH、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor-binding protein-3, IGFBP-3) 水平和卵泡液 E<sub>2</sub>、P、T 水平, 从而改善临床妊娠结局, 提高卵巢的生殖功能<sup>[5, 33]</sup>。但既往 IVF 治疗失败 (获卵数  $\leq 3$  个、无可利用胚胎、胚胎质量较差导致助孕失败)、年龄 < 35 岁的患者, 低剂量 GH 预处理后, 仅使 MII 卵数增加, 总胚胎数、优质胚胎率, 胚胎种植率等无明显改善。Lattes K 等<sup>[34]</sup>研究首次使用小剂量 GH 添加在 POR 患者黄体中期垂体降调时, 每日皮下注射 0.5 IU 至扳机日, 研究结果表明小剂量 GH 添加可以增加 POR 患者的优质胚胎数和冻存胚胎数, 从而达到理想的妊娠结局。

应用 GH 预处理的时期, 正是小窦卵泡阶段, 与颗粒细胞的发育相互重叠, 从而能够起到良好的促颗粒细胞发育的作用, 促进原始卵泡细胞募集, 进而影响到卵母细胞的质量, 提高妊娠率。也有研究表明, GH 预处理可以明显降低 POR 患者卵泡液和颗粒细胞中总氧化水平 (total oxidant levels, TOS)、氧化损伤指数 (oxidative stress index, OSI)、活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 从而改善 POR 患者的卵子质量和妊娠结局<sup>[35]</sup>。

### 2.2 生长激素在改善胚胎质量中的应用

相较于过去通过获得较多的卵母细胞数量来提高成功率, 近年来生殖医学治疗关注的重点, 已经转向如何获得更优质的胚胎, 来达到最终理想的妊娠结局。通过对比高龄和年轻女性发现, 高龄女性卵子质量差, 卵泡液中 GH 水平较低, 因此高龄女性更难完成正常受精过程, 同时也更易导致流产、分娩畸形儿等不良妊娠结局。研究表明, 应用 GH 可增加卵巢表面 GHR 的密度, 并可增强 FSH 对颗粒细胞分泌类固醇激素的能力。GH 对胚胎质量起至关重要的作用, 且 GHR 密度和卵泡分裂、卵巢形态及胚胎质量密切相关。

Tesarik 等<sup>[36]</sup>针对前次 IVF 失败, 胚胎质量差的年轻女性, 再次 Gn 时给予 GH 可以明显改善受精卵和胚胎的形态学评分和质量, 从而显著提高其临床妊娠率和活产率。其机制可能与 GH 增加颗粒细胞上 FSHR, LHR, BMP1B 和 GHR 表达有关<sup>[37]</sup>。GH 还可以通过促进卵泡液中 GHR 的表达和线粒体的功能活性来增加植入前胚胎的发育潜能。但也有不同研究结果, 一项 Meta 分析纳入了 10 项国内外研究, 多达 440 对不孕夫妇, 分析结果显示对 POR 患者添加 GH 不增加获卵数和胚胎质量, 但是明显提高妊娠率和活产率, 同时没有增加不良反应<sup>[38]</sup>。

### 2.3 生长激素在改善子宫内腺容受性中的应用

充足的子宫内腺厚度是胚胎成功植入的关键, 子宫

内膜变薄可能是由子宫内膜生长受损引起的,子宫内膜生长与血管生成和子宫血流密切相关。一项随机对照试验研究表明,赠卵周期内反复种植失败的不孕妇女,在胚胎移植前给予 GH 辅助治疗,较未用 GH 对照组,子宫内膜厚度、妊娠率和活产率均显著提高<sup>[39]</sup>。与上述结果一致,Bassiouny 等<sup>[40]</sup>进行的随机对照试验也证明了 GH 对子宫内膜的作用,141 例患者被分为两组,GH 组在尿促性素刺激的第 6 天,每日注射 GH 7.5 IU 直到扳机日,可以显著增加子宫内膜厚度、获卵数、MII 卵数和移植胚胎数,但在临床妊娠率和活产率上与对照组无明显差异。另一项研究针对子宫内膜薄患者冷冻胚胎移植周期,在患者月经周期第 3 天至第 18 天服用/阴道上雌激素同时,每天注射 GH 5 IU,研究结果显示:GH 组较对照组可获得更好的内膜厚度、更高的胚胎种植率和临床妊娠率,认为 GH 可以改善子宫内膜薄的患者 FET 周期的妊娠结局<sup>[31]</sup>。

## 2.4 生长激素在卵巢正常反应患者体外受精周期中的应用

截至目前,较大样本的不孕妇女 IVF 治疗中应用 GH 的临床研究多在卵巢正常反应患者中进行<sup>[41]</sup>。一项病例对照研究结果表明,IVF 周期中添加 GH 治疗的 781 例卵巢正常反应患者能够有更多的获卵数、胚胎数和 hCG 日内膜厚度的增加,GH 组较非 GH 组临床妊娠率更高,并且 GH 预处理亚组(4 IU/d,6 周)较其他 3 个 GH 预处理亚组(2 IU/d,6 周;2 IU/d,2 周;2 IU/d,4 周)Gn 用药时间更短,临床妊娠率更高<sup>[42]</sup>。另一项临床研究显示,卵巢正常反应患者 IVF 周期中添加 GH 组(与 Gn 同时用药,4.5 IU/d,5 天)胚胎种植率和临床妊娠率明显高于对照组,且与对照组相比,GH 组中年龄 > 35 岁组内膜厚度更好,年龄 < 35 岁组优质胚胎率更高<sup>[43]</sup>。

## 3 展望

GH 可能会改善卵巢反应性和子宫内膜容受性,提高患者助孕治疗的临床妊娠率和活产率。但 GH 改善卵母细胞质量的具体机制和分子通道水平如何增加线粒体、颗粒细胞的功能尚不清楚,仍需要更多的临床和基础研究来阐明。目前 GH 在女性生殖领域的应用处于摸索阶段,具体用药时间、适用剂量、应用对象及安全性没有更明确的指南和专家共识,还需要大样本高级别的随机对照试验来提供临床依据。

## 【参考文献】

- [1] 李继俊. 妇产科内分泌治疗学 [M]. 第 2 版. 北京:人民军医出版社,2010:145.
- [2] Magon N, Agrawal S, Malik S, et al. Growth hormone in the management of female infertility [J]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011, 15 (Suppl 3): S246-S247.
- [3] Homburg R, Eshel A, Abdalla HI, et al. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins [J]. Clinical Endocrinology, 1988, 29 (1): 113-117.
- [4] Cai MH, Liang XY, Wu YQ, et al. Six-week pretreatment with growth hormone improves clinical outcomes of poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization treatment: A self-controlled clinical study [J]. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research,

- 2019, 45 (2): 376-381.
- [5] 王婷婷. 生长激素在卵巢低反应患者中的应用研究 [D]. 成都: 成都医学院, 2020.
- [6] Ménéz YJ, El MS, Chavrier M, et al. Human oocytes and preimplantation embryos Express mRNA for growth hormone receptor [J]. Zygote (Cambridge, England), 2003, 11 (4): 293-297.
- [7] Abir R, Garor R, Felz C, et al. Growth hormone and its receptor in human ovaries from fetuses and adults [J]. Fertility and Sterility, 2008, 90 (2): 1333-1339.
- [8] Weall BM, Al-Samerria S, Conceicao J, et al. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients [J]. Reproduction, 2015, 149 (2): 147-154.
- [9] Hull K L, Harvey S. Growth hormone and reproduction: a review of endocrine and autocrine/paracrine interactions [J]. International Journal of Endocrinology, 2014, 2014: 234014.
- [10] Armstrong DG, Baxter G, Hogg CO, et al. Insulin-like growth factor (IGF) system in the oocyte and somatic cells of bovine preantral follicles [J]. Reproduction, 2002, 123 (6): 789-797.
- [11] Schams D, Berisha B, Kosmann M, et al. Expression and localization of IGF family members in bovine antral follicles during final growth and in luteal tissue during different stages of estrous cycle and pregnancy [J]. Domestic Animal Endocrinology, 2002, 22 (1): 51-72.
- [12] Silva JV, Figueiredo JR, Van den Hurk R. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis [J]. Theriogenology, 2009, 71 (8): 1193-1208.
- [13] 田莉. 生长激素预处理改善高龄妇女卵子质量的研究现状 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8 (11): 4-8.
- [14] Singh AKLB, Time-Dependent TG. Ovarian development in the Asian catfish. *Clarias batrachus* (Linn.): role of temperature [J]. General and Comparative Endocrinology, 2008, 159 (1): 98-106.
- [15] Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in female reproduction [J]. The Journal of Endocrinology, 2001, 168 (1): 1-23.
- [16] Danilovich NA, Bartke A, Winters TA. Ovarian follicle apoptosis in bovine growth hormone transgenic mice [J]. Biology of Reproduction, 2000, 62 (1): 103-107.
- [17] Bachelot A, Monget P, Imbert-bolloré P, et al. Growth hormone is required for ovarian follicular growth [J]. Endocrinology, 2002, 143 (10): 4104-4112.
- [18] Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2002, 17 (4): 1017-1022.
- [19] Kaiser GG, Kölle S, Boie G, et al. In vivo effect of growth hormone on the expression of connexin-43 in bovine ovarian follicles [J]. Molecular Reproduction and Development, 2006, 73 (5): 600-606.
- [20] Buccione R, Schroeder AC, Eppig JJ. Interactions between somatic cells and germ cells throughout mammalian oogenesis [J]. Biology of Reproduction, 1990, 43 (4): 543-547.
- [21] Tarín JJ. Potential effects of age-associated oxidative stress on mammalian oocytes/embryos [J]. Molecular Human Reproduction, 1996, 2 (10): 717-724.
- [22] May-Panloup P, Boucrot L, Chao De LB, et al. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles [J]. Human Reproduction Update, 2016, 22 (6): 725-743.
- [23] Gong Y, Luo S, Fan P, et al. Growth hormone alleviates oxidative stress and improves oocyte quality in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [J]. Scientific Reports, 2020, 10 (1): 18769.
- [24] 牛芳. 生长激素在控制性超促排卵中对卵巢反应不良患者的



影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2011.

- [25] Kiapkeou E, Loutradis D, Drakakis P, et al. Effects of GH and IGF-I on the in vitro maturation of mouse oocytes [J]. *Hormones (Athens, Greece)*, 2005, 4(3): 155-160.
- [26] Li Y, Liu H, Yu Q, et al. Growth hormone promotes in vitro maturation of human oocytes [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10: 485.
- [27] Sbracia M, Scarpellini F, Poverini R, et al. Immunohistochemical localization of the growth hormone in human endometrium and deciduas [J]. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N. Y. :1989)*, 2004, 51(2): 112-116.
- [28] Wang XM, Jiang H, ZHANG WX, et al. The effects of growth hormone on clinical outcomes after frozen-thawed embryo transfer [J]. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics; the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2016, 133(3): 347-350.
- [29] Cui N, Li AM, Luo ZY, et al. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium [J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019, 42(1): 27-35.
- [30] 乔杰. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识 [J]. *生殖与避孕*, 2015, 35(4): 211-223.
- [31] Chu K, Pang W, Sun N, et al. Outcomes of poor responders following growth hormone co-treatment with IVF/ICSI mild stimulation protocol: a retrospective cohort study [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018, 297(5): 1317-1321.
- [32] Yovich JL, Stanger JD. Growth hormone supplementation improves implantation and pregnancy productivity rates for poor-prognosis patients undertaking IVF [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2010, 21(1): 37-49.
- [33] 侯全灵. 低剂量生长激素预处理在体外受精-胚胎移植中的应用 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [34] Lattes K, Brassesco M, Gomez M, et al. Low-dose growth hormone supplementation increases clinical pregnancy rate in poor responders undergoing in vitro fertilization [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2015, 31(7): 565-568.
- [35] Gong Y, Zhang K, Xiong D, et al. Growth hormone alleviates oxidative stress and improves the IVF outcomes of poor ovarian responders: a randomized controlled trial [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 2020, 18(1): 91.
- [36] Tesarik J, Galón-Lázaro M, Conde-López C, et al. The effect of GH administration on oocyte and zygote quality in young women with repeated implantation failure after IVF [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11: 519572.
- [37] Regan SP, Knight PG, Yovic JL, et al. Growth hormone during in vitro fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes [J]. *Fertility and Sterility*, 2018, 110(7): 1298-1310.
- [38] Duffy JN, Ahmad G, Mohiyiddeen L, et al. Growth hormone for in vitro fertilization (Review) [J]. *The Cochrane Collaboration*, 2010(1): CD000099.
- [39] Altmäe S, Mendoza-Tesarik R, Mendoza C, et al. Effect of growth hormone on uterine receptivity in women with repeated implantation failure in an oocyte donation program: a randomized controlled trial [J]. *Journal of the Endocrine Society*, 2018, 2(1): 96-105.
- [40] Bassiouny YA, Dakhly D, Bayoumi Y, et al. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial [J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 105(3): 697-702.
- [41] Altmäe S, Aghajanova L. Growth hormone and endometrial receptivity [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10: 653.
- [42] Liu X, Bai H, Xie J, et al. Growth hormone co-treatment on controlled ovarian stimulation in normal ovarian response women can improve embryo quality [J]. *Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2019, 35(9): 787-791.
- [43] Du XF, Yang XH, Li J, et al. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol improves implantation and pregnancy rates in patients undergoing IVF-ET [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2016, 294(4): 877-883.

(收稿日期: 2021-04-14 编辑: 舒砚)

(上接第 20 页)

- [73] Najafi A, Adutwum E, Yari A, et al. Melatonin affects membrane integrity, intracellular reactive Oxygen species, caspase3 activity and AKT phosphorylation in frozen thawed human sperm [J]. *Cell and Tissue Research*, 2018, 372(1): 149-159.
- [74] Pandey N, Giri S. Melatonin attenuates radiofrequency radiation (900 MHz)-induced oxidative stress, DNA damage and cell cycle arrest in germ cells of male Swiss albino mice [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 2018, 34(5): 315-327.
- [75] Banihani SA. Effect of coenzyme Q (10) supplementation on testosterone [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(4): 172.
- [76] Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, et al. Oxidative stress and male infertility [J]. *Nature Reviews Urology*, 2017, 14(8): 470-485.
- [77] Safarinejad MR. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study [J]. *International Urology and Nephrology*, 2012, 44(3): 689-700.
- [78] Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2013, 30(9): 1147-1156.
- [79] Alahmar AT, Calogero AE, Sengupta P, et al. Coenzyme Q10 improves sperm parameters, oxidative stress markers and sperm DNA fragmentation in infertile patients with idiopathic oligoasthenozoospermia [J]. *The World Journal of Men's Health*, 2021, 39(2): 346-351.
- [80] Maya-Soriano MJ, Taberner E, Sabes-Alsina M. Retinol might stabilize sperm acrosomal membrane in situations of oxidative stress because of high temperatures [J]. *Theriogenology*, 2013, 79(2): 367-373.
- [81] Comhaire F, Mahmoud A. The andrologist's contribution to a better Life for ageing men: part 1 [J]. *Andrologia*, 2016, 48(1): 87-98.
- [82] Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2005, 20(4): 1006-1012.
- [83] Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body [J]. *Advances in Medical Sciences*, 2018, 63(1): 68-78.
- [84] Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate [J]. *Arab Journal of Urology*, 2018, 16(1): 113-124.
- [85] Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart K T, et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial [J]. *Fertility and Sterility*, 2020, 113(3): 552-560.
- [86] Showell MG, Brown J, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, 3(1): CD007411.

(收稿日期: 2021-03-30 编辑: 舒砚)