

多囊卵巢综合征患者个体化辅助生殖助孕策略与难点^{*}

曾汝君 秦朗

(四川大学华西第二医院妇产科生殖医学中心·出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS)是导致育龄期女性不孕的重大疾病之一,严重影响患者身心健康。PCOS 患者往往存在下丘脑-垂体-卵巢轴功能异常和代谢紊乱,严重损害正常的生殖过程。辅助生殖技术是 PCOS 相关不孕症的重要治疗手段,但患者的卵巢高反应状态使卵巢过度刺激综合征(OHSS)的风险升高,增加患者的治疗风险与经济负担。为提高妊娠率、减少 OHSS 风险、改善辅助生殖助孕的临床结局,临床医生需要在辅助生殖助孕的全过程进行综合干预。如何全面优化 PCOS 患者辅助生育助孕过程的管理策略是近年来的研究热点。本文旨在结合本团队既往的研究结果和临床经验,从超促排卵前的预处理、卵巢刺激方案、促排药物类型和剂量、OHSS 预防策略等方面对目前 PCOS 患者辅助生殖助孕策略的现状和难点进行评述,以期进一步推动 PCOS 患者个体化辅助生殖助孕策略的临床应用和科学研究。

【关键词】 多囊卵巢综合征;辅助生殖技术;妊娠结局;卵巢过度刺激综合征

【中图分类号】 R711.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.06.002

Strategies and difficulties of individualized assisted reproduction technology for patients with polycystic ovary syndrome

ZENG Rujun, QIN Lang

(Reproductive Centre, Department of Obstetrics and Gynaecology, Key Laboratory of Birth Defects and Related Disease of Women and Children of Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common disease leading to infertility for women of childbearing age, damaging the physical and mental health of patients. The abnormal function of hypothalamus-hypophysis-ovary axis and metabolic disorders in PCOS have abundant adverse effects on female reproduction. Assisted reproductive technology (ART) is important means to address the infertility of PCOS, but the high ovarian response of patients increases the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and increases the risk and burden of patients subsequently. In order to improve the clinical outcome of ART and decrease the risk of OHSS, it is necessary to optimize the whole process of ART by clinicians. How to optimize the ART strategy for PCOS patients is a hot point in recent years. In this paper, we re-

基金项目: 国家妇产疾病临床研究中心开放项目(BYSYSZKF2023002);四川省科技厅青苗工程项目(MZGC20230024)

执行编委简介: 秦朗,中共党员,四川大学华西第二医院,教授,博士研究生导师,天府英才万人计划天府名医,现被四川大学华西二院派往资阳市妇幼保健院担任党委书记,生殖医学博士。曾留学欧洲试管婴儿中心格罗宁根大学从事博士后工作。中华医学会科普医学分会全国委员,中国妇幼保健协会生殖免疫副主委,四川省医学会生殖医学分会委员,四川省医学会科普医学候任主任委员,四川省医师协会风湿免疫分会委员,中国康复医学会生殖健康专业委员会委员,全国卫生产业企业管理协会生殖免疫专业青委组长,中国中西医结合会男科专委会委员,中国优生科学协会生殖医学与生殖伦理学分会委员,妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会常委。多次到欧洲和美国从事生殖医学试管婴儿的学术交流和大会发言,作为课题负责人主持关于多囊卵巢综合征和复发性流产课题多项。2017年获成都“十大青年医生”,2019年获中共团省委“十佳青年思想政治宣讲团”成员,2019年入选“中国复发性流产诊治精英联盟”,2020年获“资阳市雁江区医药卫生突出贡献奖”,2021年获得四川大学“十大未来名师奖”,2022年获得“资阳市最美科技工作者”,2022年获得资阳市五一劳动奖章。发表SCI国际英文论文30余篇,中文核心30余篇。特别在自身免疫疾病与流产领域,在 Ann Rheum Dis, CMJ, Eur J Cancer, Nature Communication 等杂志发表论文。目前专业方向:辅助生育技术,生殖免疫,生殖内分泌。E-mail:603350162@qq.com

通讯作者: 秦朗,主任医师, E-mail: cacier@163.com

引用本文: 曾汝君,秦朗. 多囊卵巢综合征患者个体化辅助生殖助孕策略与难点[J]. 西部医学, 2024, 36(6): 788-792. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.06.002

viewed the critical points in the whole ART process of PCOS patients, including preconditioning before controlled ovarian stimulation, ovarian stimulation protocol, types and dosages of drugs, and other OHSS prevention strategies, as combined with our team's previous research results and clinical experiences. All above in order to promote the clinical application and research on the individualized ART strategies for PCOS patients.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Assisted reproductive technology; Pregnancy outcome; Ovarian hyperstimulation syndrome

多囊卵巢综合征 (Polycystic ovarian syndrome, PCOS) 在育龄期女性中患病率为 8%~13%, 显著增加了患者不孕的风险, 约 80% 排卵障碍性不孕女性患有 PCOS^[1]。对于有生育需求的患者, 体外受精-胚胎移植 (In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 是诱导排卵治疗失败后的重要治疗方法。PCOS 患者属卵巢高反应人群, 在促排过程中可能出现过多卵泡发育, 增加卵巢过度刺激综合征 (Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 的风险和影响胚胎移植时机。且 PCOS 患者体内紊乱的内分泌代谢和氧化应激状态会影响卵母细胞和胚胎质量、内膜容受性, 导致远期并发症。为减少并发症风险、改善胚胎质量、提高妊娠率、缩短患者的妊娠等待时间, 制定个体化的促排策略是十分重要的, 本文主要对 PCOS 患者辅助生殖助孕的促排卵治疗过程进行评述, 包括促排卵前的预处理、控制性卵巢刺激 (Controlled ovarian stimulation, COS) 方案的选择、促性腺激素 (Gonadotrophin, Gn) 种类的选择、Gn 启动剂量的评估、OHSS 的预防等。

1 PCOS 超促排卵前的预处理

下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱和糖脂代谢异常是 PCOS 重要的发病基础, 对辅助生殖助孕的治疗结局也存在显著影响。为改善促排卵效果、减少妊娠并发症风险, 建议对患者进行全面的治疗前评估和预处理。

PCOS 患者常合并代谢紊乱, 约 31% 的患者伴有糖耐量减低, 约 50%~70% 的患者合并胰岛素抵抗, 并增加高脂血症、肥胖、代谢综合征等风险^[2]。一方面, 体内异常水平的血糖、血脂可能直接作用于 HPO 轴, 加重性激素紊乱和排卵障碍, 另一方面, 糖脂代谢紊乱可诱导加重氧化应激, 引起全身炎症反应, 导致卵母细胞和颗粒细胞线粒体功能障碍、内质网应激, 影响卵泡发育和卵母细胞质量^[3]。此外, 高胰岛素和胰岛素抵抗可引起子宫内膜蜕膜化、胎盘形成和血管生成等过程相关信号表达异常, 使蜕膜细胞线粒体形态和数目异常, 活性氧水平升高, 胚胎着床界面黏附分子表达减少, 滋养细胞的 DNA 损伤增加, 引起细胞凋亡, 并增加出血和血栓形成的风险, 从而影响胚胎

着床和继续妊娠^[4-5]。

PCOS 的病因包括遗传因素和环境因素, 不同临床表现亚型患者的遗传背景和发病机制存在差异, 对远期并发症的发生风险也存在影响^[6-8]。PCOS 的传统分型主要依据排卵情况、高雄表现和卵巢形态, 可在一定程度上反映患者的临床表型, 但由于未纳入患者的内分泌代谢异常状态, 因此影响对治疗结果预测的准确性。肥胖与 PCOS 患者每移植周期的临床妊娠率降低有关, 且随着体质指数 (BMI) 升高, 患者的累积临床妊娠率、累积活产率均出现下降, 流产率有升高趋势^[9-10]。血脂、血糖、血压异常等引起的代谢综合征可能降低 PCOS 患者 IVF 的累积妊娠率^[11]。为了进一步研究代谢异常对 PCOS 患者 IVF (In vitro fertilization, IVF) 的影响, 本团队通过聚类分析将 PCOS 患者根据临床表现分为代谢型、生殖型和中间型, 代谢型患者的 BMI、空腹胰岛素、空腹血糖水平更高, 生殖型患者的睾酮、性激素结合球蛋白、促卵泡刺激素 (Follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH) 水平更高, 结果发现肥胖、胰岛素抵抗等代谢异常可显著降低胚胎质量和着床能力^[12]。因此, 对 PCOS 患者进行全面的评估和准确的分型对于指导治疗和改善预后具有非常重要的意义。

在临床诊疗过程中, 建议对 PCOS 患者进行全面的评估, 排查患者是否存在超重/肥胖、胰岛素抵抗、糖耐量异常、高脂血症等糖脂代谢障碍, 对患者进行科学的、个体化的 PCOS 饮食、运动、及生活方式的管理, 并予以适当的药物干预, 以改善患者的卵泡发育、卵母细胞和胚胎质量以及内膜容受性。

2 COS 方案的选择

适宜的 COS 方案可使患者获得足够的优质胚胎, 对子宫内膜容受性无不良影响, 同时减少卵巢过度刺激的风险。临床上主流的 COS 方案有促性腺激素释放激素激动剂长方案 (包括卵泡期长方案、黄体期长方案) 和拮抗剂方案等。建议根据患者的个体特征选择适宜的促排方案。

由于拮抗剂方案可显著降低 OHSS 发生率, 因此逐渐成为 PCOS 患者的首选方案。但拮抗剂方案未

对患者进行降调节,因此下丘脑-垂体-卵巢轴的功能紊乱会干扰卵泡对促排卵药物的反应性,并可能影响卵母细胞质量^[13]。降调节可抑制炎症反应,提高子宫内膜容受性和整合素表达水平^[14],改善子宫内膜容受性^[15]。拮抗剂方案的新鲜移植周期妊娠率较低可能与以下因素有关,一方面拮抗剂可与子宫内膜上的受体结合,诱导内膜间质细胞凋亡、抑制 c-kit 受体等床相关因子表达^[16],另一方面拮抗剂存在溶黄体作用,且部分患者可能应用激动剂扳机,内源性 LH 峰持续时间短且 LH 总体水平低,增加黄体功能不全的风险^[17]。

PCOS 患者间的个体差异是影响促排卵结局的重要因素。对于合并肥胖的 PCOS 患者,激动剂方案在累积妊娠率方面更有优势^[18]。本团队前期的研究发现, BMI ≥ 24 kg/m² 的超重患者通过激动剂方案可获得更多的可移植胚胎。当 PCOS 患者的基础 LH/FSH 水平、AMH 水平相对较低时,卵泡期长方案不增加重度 OHSS 的风险,且临床妊娠率高于拮抗剂方案^[17]。因此,对于生殖轴功能紊乱程度较轻的 PCOS 患者,建议考虑使用激动剂方案,但相关卵巢储备功能指标临界值的选择还需要更大样本的进一步的研究。

3 Gn 种类的选择

PCOS 患者在 COS 期间存在卵泡发育数多、卵泡不均匀、卵成熟率低等异常,不同来源、成分、修饰状态的 Gn 对卵泡生长的效用不同^[19-20]。为控制卵泡募集、改善卵泡均一性和卵子成熟率、减少 OHSS 风险,选择恰当的 Gn 种类是非常重要的。

Gn 的来源包括重组和尿源性。尿源性 FSH(uFSH)的糖基化程度高,酸性程度更高,可增加抑制素 B 表达、减少内源性 FSH 水平,限制小卵泡募集。重组 FSH(rFSH)的结构均一性更好、糖基化程度更低,与受体亲和力强,可使卵泡大量募集,但可能增加 OHSS 风险^[21-22]。与尿促性素(Human menopausal gonadotropin, hMG)相比,高纯度尿促性素(Highly purified-hMG, HP-hMG)的纯度更高,含有 10 IU 的 hCG 免疫活性,且半衰期较长,与受体的亲和力更高^[23-24]。在卵泡募集阶段,HP-hMG 可使中小卵泡闭锁,但不减少大卵泡的数量,从而降低 OHSS 风险^[25-26]。

本团队对于 PCOS 患者接受多种 Gn 促排的 IVF 助孕结局进行了比较,发现 uFSH 在促排期间所用剂量较高,但卵泡募集数、可利用胚胎数较少。rFSH 的用量更少、用时更短,获得胚胎更多,但在新鲜周期移植妊娠率方面没有明显的优势,且 OHSS 风险、全胚冷冻率似乎较高。进口 rFSH 更利于获得优质囊胚,

而国产 rFSH 更利于进行新鲜胚胎移植^[27]。与上述药物相比,HP-hMG 在 COS 期间大卵泡比例更高、卵泡均一性较好,卵子成熟率和胚胎质量更好,且扳机日 E2、P 水平更低,有利于降低 OHSS 风险和增加子宫内膜容受性^[28]。这与其他研究^[29-31]的结果也是相互印证的。HP-hMG 的优势与其中 hCG 的作用机制有关,其通过 cAMP/PKA 信号通路介导激素合成和诱导卵母细胞成熟并排卵,并通过调节激素水平提高子宫内膜容受性、降低卵巢过度刺激风险,进而改善临床结局^[23]。

对于计划新鲜周期移植的患者,建议选择 HP-hMG 促排,在改善胚胎质量和子宫内膜容受性、减少 OHSS 风险、降低全胚冷冻率的基础上,提高临床妊娠率。

4 Gn 启动剂量的评估

Gn 启动剂量与卵泡的募集和均一性密切相关,剂量过低或过高均会显著影响促排卵治疗效果,增加患者的疾病负担。但目前缺乏针对 PCOS 患者的广泛适用的详细的剂量使用标准,影响治疗效果的稳定性。建议在治疗前对患者进行卵泡反应性的评估,在降低 OHSS 风险的基础上控制卵泡募集数量,避免非预期的卵巢低反应、慢反应。

PCOS 患者属于卵巢高储备人群,需要适当降低 Gn 的启动剂量。但 PCOS 患者对于 Gn 的反应性和阈值窗与正常排卵的患者相比存在差异^[32],Gn 启动剂量过低可能出现非预期低反应,减少获卵数和可利用胚胎数。新鲜周期胚胎移植是减少患者的妊娠等待时间和花费的重要手段,为提高妊娠率和活产率,建议获卵数以 7~16 枚为宜^[33]。

目前有研究^[34-36]分别或联合纳入了 PCOS 患者的 BMI、AMH、年龄、基础 FSH、既往促排反应等指标,发现个体化的启动剂量能够减少 Gn 用量、控制获卵数,同时对患者的临床结局无不良影响,但各研究参考的指标不完全统一,且缺乏公认的剂量评估标准。促排卵药物的药代动力学受细胞外液在体内分布的影响,后者与体重密切相关,相同 BMI 的患者由于其体重不同,体内药物浓度和代谢状态可能存在显著差异,由于 PCOS 患者超重或肥胖的比例较高,因此体重也应作为 Gn 启动剂量评估的重要指标。本团队分析了 PCOS 患者 COS 期间的 Gn 使用和 IVF 结局,发现随着大卵泡数目增加、雌二醇水平上升,患者不仅新鲜周期取消移植和 OHSS 的风险显著增加,其卵子成熟率、优胚率也呈降低趋势。本团队的研究结果提示,为提高卵母细胞和胚胎质量、避免卵巢高反应,对于体重 < 53.25 kg 的患者,启动剂量不宜超过

150 IU, 对于 >70.5 kg 的患者则不宜超过 225 IU^[37], 未来还需要更大样本的多中心研究来进一步验证和完善相关的临界值界定。

在 PCOS 患者促排期间 Gn 启动剂剂量的制定方面, 需要综合考虑多个指标, 建议将体重纳入评估范围, 减少卵泡发育异常的风险。

5 OHSS 的其他预防策略

为尽量避免 OHSS, 在上述各种策略的基础上, 扳机策略也是十分重要的。与尿源性人绒毛膜促性腺激素 (Human chorionic gonadotropin, hCG) 相比, rhCG 扳机的 PCOS 患者的临床妊娠率和流产率无显著变化, 中重度 OHSS 发生率也没有降低^[38]。仅降低 hCG 扳机剂量不仅未显著降低 OHSS 发生风险, 且可能对临床妊娠率有一定的影响^[39]。多项研究^[40-41]表明, GnRH 激动剂扳机对于减少过度刺激的发生是非常有效的, 指南^[42]中也进行了相应的推荐。但只能在未进行垂体降调节的患者中使用, 且会显著影响黄体功能, 不利于新鲜周期胚胎移植。激动剂和 hCG 双扳机可降低 OHSS 风险, 但不能完全消除, 且激动剂诱发的内源性 LH 峰相比自然周期严重缩短且 LH 总量减少, hCG 不能完全模拟内源性 LH 峰, 导致黄体功能不全, 胚胎移植后需要加强黄体支持。

对于 PCOS 患者, 建议在 COS 方案的基础上制定扳机策略, 尽量减少 OHSS 的发生风险, 并考虑是否加强黄体支持。

6 小结与展望

PCOS 患者的辅助生殖助孕结局受多因素影响, 建议在治疗前接受减重、改善内分泌代谢等预处理, 可帮助提升卵母细胞、胚胎质量和内膜容受性。虽然拮抗剂方案可降低患者发生 OHSS 的风险, 但对于部分患者也可选择激动剂长方案以改善胚胎和临床妊娠率。为控制卵泡募集、减少 Gn 用量、降低卵巢过度刺激的风险和获得更为优质的胚胎, 建议对患者制定个体化的促排方案, 选择适宜的促排药物和启动剂量, 并制定适宜的扳机策略和黄体支持方案。对辅助生殖助孕的全过程进行综合干预可有效减少患者的妊娠等待时间和疾病负担, 未来还需要更多相关的高质量研究来辅助临床医生进行决策。

【参考文献】

[1] AZZIZ R, CARMINA E, CHEN Z, *et al.* Polycystic ovary syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16057.
 [2] 蔡华, 白文佩, 郁琦, 等. 生酮饮食干预多囊卵巢综合征中国专家共识(2022 年修订版)[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(11): 1-10.
 [3] SMITS A, MAREI W F A, DE NEUBOURG D, *et al.* Diet

normalization or caloric restriction as a preconception care strategy to improve metabolic health and oocyte quality in obese outbred mice[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1):166.

[4] ZHANG Y, ZHAO W, XU H, *et al.* Hyperandrogenism and insulin resistance-induced fetal loss: evidence for placental mitochondrial abnormalities and elevated reactive oxygen species production in pregnant rats that mimic the clinical features of polycystic ovary syndrome[J]. J Physiol, 2019, 597(15):3927-3950.
 [5] HU M, ZHANG Y, GUO X, JIA W, *et al.* Hyperandrogenism and insulin resistance induce gravid uterine defects in association with mitochondrial dysfunction and aberrant reactive oxygen species production[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 316(5):794-809.
 [6] DAPAS M, LIN F T J, NADKARNI G N, *et al.* Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis[J]. PLoS Med, 2020, 17:e1003132.
 [7] HUANG C C, TIEN Y J, CHEN M J, *et al.* Symptom patterns and phenotypic subgrouping of women with polycystic ovary syndrome: Association between endocrine characteristics and metabolic aberrations[J]. Hum Reprod, 2015, 30:937-946.
 [8] STUCKEY B G, OPIE N, CUSSONS A J, *et al.* Clustering of metabolic and cardiovascular risk factors in the polycystic ovary syndrome: a principal component analysis[J]. Metabolism, 2014, 63(8):1071-1077.
 [9] SHENG Y, LU G, LIU J, *et al.* Effect of body mass index on the outcomes of controlled ovarian hyperstimulation in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a multicenter, prospective, observational study[J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 34(1):61-70.
 [10] DING W, ZHANG F L, LIU X C, *et al.* Impact of Female Obesity on Cumulative Live Birth Rates in the First Complete Ovarian Stimulation Cycle[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:516.
 [11] HE Y, LU Y, ZHU Q, *et al.* Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(2): 138. e1-138. e12.
 [12] CHEN H, ZENG R, ZENG X, *et al.* Cluster analysis reveals a homogeneous subgroup of PCOS women with metabolic disturbance associated with adverse reproductive outcomes[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(5):604-612.
 [13] 谭颖, 崔媛媛, 马从顺, 等. IVF 卵泡期长效方案与黄体期短效方案累积妊娠率的比较[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(11): 1410-1414.
 [14] 林芸, 徐嘉文. 卵泡期长效方案促排卵晚期的思考[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(10): 1133-1136.
 [15] XU B, GEERTS D, HU S, *et al.* The depot GnRH agonist protocol improves the live birth rate per fresh embryo transfer cycle, but not the cumulative live birth rate in normal responders: a randomized controlled trial and molecular mechanism study[J]. Hum Reprod, 2020, 35(6):1306-1318.
 [16] XU D F, LIU P P, FAN L, *et al.* GnRH antagonist weakens

- endometrial stromal cells growth ability by decreasing c-kit receptor expression[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022,20(1):29.
- [17] 毛丽华,刘芸,黄吴键,等.拮抗剂方案促排卵新鲜周期移植的黄体支持方案分析[J].*生殖医学杂志*,2020,29(3):323-328.
- [18] 孔慧娟,陈彩虹,胡琳莉,等.多囊卵巢综合征患者应用卵泡期长效方案的体外受精结局[J].*中华生殖与避孕杂志*,2019,39(9):719-724.
- [19] 姚佳娜,曾晓霞.重组促黄体生成素在卵巢储备正常不孕症中的应用及提高优质胚胎率的价值分析[J].*中国实用医药*,2019,14(15):100-101.
- [20] 刘景瑜,王玢,孙海翔.PCOS患者体外受精周期 r-FSH 和 HP-hMG 促排卵临床结局的比较[J].*实用妇产科杂志*,2014,30(4):4.
- [21] YDING ANDERSEN C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle[J]. *Mol Hum Reprod*, 2017,23(1):16-24.
- [22] 叶虹.从募集优势卵泡开始提高胚胎质量[J].*生殖医学杂志*,2013,022(4):245-247.
- [23] CHOI J, SMITZ J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014,383(1-2):203-213.
- [24] BAGCHUS W, WOLNA P, UHL W. Single-dose pharmacokinetic study comparing the pharmacokinetics of recombinant human chorionic gonadotropin in healthy Japanese and Caucasian women and recombinant human chorionic gonadotropin and urinary human chorionic gonadotropin in healthy Japanese women[J]. *Reprod Med Biol*, 2017,17(1):52-58.
- [25] HUGUES J N. Impact of 'LH activity' supplementation on serum progesterone levels during controlled ovarian stimulation: a systematic review[J]. *Hum Reprod*, 2012,27(1):232-243.
- [26] SOPA N, LARSEN E C, NYBOE ANDERSEN A. Low dose HP-hMG in an antagonist protocol for IVF in ovulatory and anovulatory patients with high AMH[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018,34(7):623-626.
- [27] 曾汝君,陈哈哈,秦朗,等.多囊卵巢综合征患者行体外受精-胚胎移植中应用不同类型促性腺激素的临床结局比较[J].*实用医院临床杂志*,2022,19(3):50-53.
- [28] 陈哈哈,曾汝君,秦朗,等.促性腺激素药物对多囊卵巢综合征患者辅助助孕结局的比较[J].*西部医学*,2022,34(10):1502-1506.
- [29] 岳建宏,邢建峰,田莉,等.药学角度探讨和分析不同来源卵泡刺激素对体外受精-胚胎移植结局的影响[J].*现代生物医学进展*,2015(14):4.
- [30] 田莉,李娜,师娟子,等.高纯尿促性素应用于 IVF 超促排卵的初步研究[J].*生殖与避孕*,2014,34(11):892-896.
- [31] 李方凤.重组人卵泡刺激素与尿促性素对多囊卵巢综合征患者体外受精周期促排卵效果比较[J].*中国妇幼保健*,2017,32(3):3.
- [32] HARRISON T N H, CHANG R J. Ovarian response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome is diminished compared to ovulatory controls[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022,97(3):310-318.
- [33] JIA R, LIU Y, JIANG R, *et al.* The Optimal Number of Oocytes Retrieved From PCOS Patients Receiving IVF to Obtain Associated With Maximum Cumulative Live Birth Rate and Live Birth After Fresh Embryo Transfer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:878214.
- [34] ISHIHARA O, ARCE J C. Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial[J]. *Reprod Biomed Online*, 2021 42(5):909-918.
- [35] FISCHER D, REISENBÜCHLER C, RÖSNER S, *et al.* Avoiding OHSS: Controlled Ovarian Low-Dose Stimulation in Women with PCOS[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2016,76(6):718-726.
- [36] LA MARCA A, SUNKARA S K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice[J]. *Hum Reprod Update*, 2014,20(1):124-140.
- [37] ZENG R, CHEN H, ZENG X, *et al.* The Essential Role of Body Weight in Adjusting Gn Dosage to Prevent High Ovarian Response for Women With PCOS During IVF: A Retrospective Study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,1(13):922044.
- [38] YOUSSEF M A, ABOU-SETTA A M, LAM W S. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016,4(4):CD003719.
- [39] LIN H, WANG W, LI Y, *et al.* Triggering final oocyte maturation with reduced doses of hCG in IVF/ICSI: a prospective, randomized and controlled study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011,159(1):143-147.
- [40] YOUSSEF M A, VAN DER VEEN F, AL-INANY H G, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014,2014(10):CD008046.
- [41] HE Y, TANG Y, CHEN S, *et al.* Effect of GnRH agonist alone or combined with different low-dose hCG on cumulative live birth rate for high responders in GnRH antagonist cycles: a retrospective study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1):172.
- [42] PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2016,106(7):1634-1647.

(收稿日期:2024-03-18;编辑:王小菊)