

【临床研究】

通信作者:李玉洁(1972-),女,河南周口人,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:优生与不孕;E-mail:645482554@qq.com

patients with DOR. **Methods** A total of 153 elderly patients with DOR who were treated with *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) in the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from December 2016 to July 2019 were selected as the study subjects. According to different ovarian stimulation protocols, they were divided into gonadotrophin-releasing hormone antagonis (GnRHant) protocol group ($n=45$), minimal stimulation protocol group ($n=56$) and progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) protocol group ($n=52$). The patients in the three groups were given corresponding ovarian stimulation protocols. The oocytes were extracted by puncture under the guidance of vaginal ultrasound, and then IVF-ET were performed. The bilateral ovarian antral follicle count (AFC), follicle growth during ovarian stimulation and endometrial thickness on the day of freeze-thaw embryo transfer (FET) were measured with color ultrasound diagnostic instrument at 2–4 days of the menstrual cycle. The serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2) and anti-mullerian hormone (AMH) at 2–4 days of the menstrual cycle, and the levels of LH, E_2 and progesterone (P) on the day of injection of human chorionic gonadotrophin (HCG) were detected by automatic microparticle chemiluminescence immune system. The gonadotrophin (Gn) injection days, total dose of Gn using, early onset LH peak rate, the number of obtaining oocytes, the number of oocytes in the second meiotic division (MII), double pronucleus (2PN) number, the number of available embryos, the failed embryo rate, cycle cancellation rate, the rate of superior embryo, embryo implantation rate, biochemical pregnancy rate, early abortion rate and clinical pregnancy rate were recorded. **Results** There was no statistically significant difference in the Gn injection days, E_2 and P levels on the HCG injection day, the number of obtaining oocytes, the number of oocytes in MII, 2PN number, the number of available embryos, the rate of superior embryo, failed embryo rate, cycle cancellation rate among the three group ($F/\chi^2=0.846, 1.146, 2.297, 2.973, 2.952, 2.466, 2.545, 0.192, 1.080, 1.772; P>0.05$). There were significant differences in the total dose of Gn using, the level of LH on the HCG injection day and early onset LH peak rate among the three groups ($F/\chi^2=7.050, 14.389, 7.131; P<0.05$). The total dose of Gn using in the GnRHant protocol group was higher than that in the minimal stimulation protocol group and PPOS protocol group ($P<0.05$). The early onset LH peak rate and the level of LH on the HCG injection day in the minimal stimulation protocol group were higher than those in the GnRHant protocol group and PPOS protocol group. The effective FET cycle rate in the GnRHant protocol group, minimal stimulation protocol group and PPOS protocol group was 60.00% (27/45), 53.57% (30/56) and 53.84% (28/52), respectively. There was no significant difference in the effective FET cycle rates among the three groups ($\chi^2=0.511, P>0.05$). The embryo implantation rate among the GnRHant protocol group, minimal stimulation protocol group and PPOS protocol group was 20.37%, 20.00% and 21.43%, respectively. There was no statistically significant difference in the embryo implantation rates of patients among the three groups ($\chi^2=0.038, P>0.05$). The endometrial thickness on implantaion day in the GnRHant protocol group, minimal stimulation protocol group and PPOS protocol group was (9.33 ± 1.72), (9.10 ± 1.31) and (9.25 ± 1.33) mm, respectively. There was no statistically significant difference in the endometrial thickness implantaion day of patients among the three groups ($F=0.189, P>0.05$). The biochemical pregnancy rate in GnRHant protocol group, minimal stimulation protocol group and PPOS protocol group was 33.33%, 36.67% and 35.71%, respectively; there was no significant difference in the biochemical pregnancy rates of patients among the three groups ($\chi^2=0.011, P>0.05$). The early abortion rate in the GnRHant protocol group, minimal stimulation protocol group and PPOS protocol group was 11.11%, 13.33% and 10.71%, respectively; there was no statistically significant difference in the early abortion rate of patients among the three groups ($\chi^2=0.224, P>0.05$). The clinical pregnancy rate in the GnRHant protocol group, minimal stimulation protocol group and PPOS protocol group was 25.93%, 23.33% and 25.00%, respectively; there was no statistically significant difference in the clinical pregnancy rates of patients among the three groups ($\chi^2=0.053, P>0.05$). **Conclusion** There is no statistically significant difference in the clinical outcome of elder patients with DOR by using GnRHant protocol, minimal stimulation protocol and PPOS protocol. However, PPOS protocol has a low early onset LH peak rate, a strong peak inhibition effect on LH. It is a recommended ovarian stimulation protocol for elderly DOR patients.

Key words: diminished ovarian reserve; advanced age; gonadotrophin-releasing hormone antagonis; ovarian stimulation; minimal stimulation

随着女性社会角色的转变及其受教育程度的提高,生育年龄推迟已是全球趋势,尤其随着二孩政策出台,高龄夫妇再生育的比例明显上升,这些因素使卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)检出率逐年增长^[1]。DOR是一种以窦卵泡数目减少和(或)质量下降导致生育力低下的复杂的

生殖内分泌疾病。DOR发病机制尚不明确,其病因复杂,包括年龄、遗传、自身免疫性疾病、医源性、社会环境及心理等多种因素^[2]。辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)作为DOR患者重要的治疗方案在生殖医学领域备受关注。目前,如何为DOR患者选择合适有效的促排卵方案是生殖

医学领域亟待解决的难题之一。促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotrophin-releasing hormone antagonist, GnRHant)方案、微刺激方案、卵泡期高孕激素状态下促排卵(progestin-primed ovarian stimulation, PPOS)方案是目前国内外治疗DOR患者的主要方案,但哪种方案效果更优仍存在争议。因此,本研究通过回顾性分析GnRHant方案、微刺激方案及PPOS方案在高龄DOR患者中的应用效果,旨在为高龄DOR患者寻找最佳促排卵方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年12月至2019年7月于新乡医学院第三附属医院行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕的153例高龄DOR患者为研究对象,年龄36~47(40.81±2.88)岁,不孕时间1~10(4.09±2.64)a, 体质量指数(body mass index, BMI)18.40~25.82(22.71±1.91)kg·m⁻²。纳入标准:(1)血清基础卵泡刺激素(basic follicle stimulating hormone, bFSH)≥10 U·L⁻¹;(2)抗苗勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)<0.5~1.1 μg·L⁻¹;(3)窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)<7枚;(4)符合以上3项中2项者^[3]。排除标准:(1)多囊卵巢综合征、子宫畸形;(2)双方染色体异常;(3)卵巢肿瘤;(4)患有糖尿病、甲状腺功能异常等其他内分泌疾病。根据促排卵方案分为GnRHant方案组(*n*=45)、微刺激方案组(*n*=56)、PPOS方案组(*n*=52)。GnRHant方案组患者年龄36~47(40.00±2.92)岁,不孕时间1~9(3.64±2.30)a, BMI 19.30~25.82(23.06±1.66)kg·m⁻², bFSH 9.5~16.6(12.03±1.65)U·L⁻¹, AMH 0.16~1.63(0.71±0.33)μg·L⁻¹, AFC 2~6(4.29±1.06)枚。微刺激方案组患者年龄36~46(41.16±2.63)岁,不孕时间1~10(4.52±3.03)a, BMI 18.40~25.60(22.77±1.97)kg·m⁻², bFSH 8.7~16.5(12.15±1.76)U·L⁻¹, AMH 0.12~1.68(0.73±0.31)μg·L⁻¹, AFC 1~6(4.05±1.24)枚。PPOS方案组患者年龄36~46(41.13±3.01)岁,不孕时间1~10(4.02±2.43)a, BMI 18.70~25.60(22.34±2.03)kg·m⁻², bFSH 8.9~16.4(12.60±1.89)U·L⁻¹, AMH 0.06~1.70(0.82±0.43)μg·L⁻¹, AFC 2~6(3.85±1.24)枚。3组患者的年龄、不孕时间、BMI、bFSH、AMH、AFC比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。本研究经新乡医学院第三附属医院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 促排卵方案

1.2.1 GnRHant 方案组 于月经周期2~3 d 单次皮下注射注射用重组人促性腺激素(gonadotrophin, Gn)(瑞士默克雪兰诺有限公司,进口药品注册证号S20160039)150~300 U·d⁻¹(启动剂量根据患者年龄、BMI、基础AFC确定)。注射Gn 4 d后检测卵泡直径和血清FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)、黄体酮(progesterone, P)水平,之后每间隔1~2 d 检测1次以上指标,直至人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)注射日;期间根据卵泡生长情况和血清雌激素水平及时调整Gn用量,范围为12.5~50.0 U·d⁻¹。当卵泡直径达13~14 mm或血清LH水平>10 U·L⁻¹时,单次皮下注射注射用醋酸西曲瑞克(瑞士默克雪兰诺有限公司,进口药品注册证号H20140476)0.25 mg,每日1次,直至HCG注射日。

1.2.2 微刺激方案组 于月经周期2~3 d 单次皮下注射Gn 150~300 U·d⁻¹,直至HCG注射日(启动剂量根据患者年龄、BMI、基础AFC确定),同时口服枸橼酸氯米芬(西南药业股份有限公司,国药准字H50020039)100 mg,每日1次,共5 d。注射Gn 5 d后检测卵泡直径和血清FSH、LH、E₂、P水平,之后每间隔1~2 d 检测1次以上指标,直至HCG注射日;期间根据卵泡生长情况和血清雌激素水平及时调整Gn用量,范围为12.5~50.0 U·d⁻¹。当卵泡直径达13~14 mm时或血清LH水平>10 U·L⁻¹,单次皮下注射注射用醋酸西曲瑞克0.25 mg,每日1次,直至HCG注射日。

1.2.3 PPOS 方案组 于月经周期2~3 d 单次皮下注射Gn 150~300 U·d⁻¹(启动剂量根据患者年龄、BMI、基础AFC确定),同时口服醋酸甲羟孕酮(medroxy progesterone acetate, MPA)(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020823)10 mg,每日1次,使用至HCG注射日。Gn使用5 d后检测卵泡直径和血清FSH、LH、E₂、P水平,之后每间隔1~2 d 检测1次以上指标,直至HCG注射日;期间根据卵泡生长情况和血清雌激素水平及时调整Gn用量,范围为12.5~50 U·d⁻¹。

1.3 取卵 当患者有1个卵泡直径≥18 mm或有2个卵泡直径≥17 mm时,给予单次肌肉注射HCG(宁波人健药业集团股份有限公司,国药准字H33021018)2 000 U联合单次皮下注射醋酸曲普瑞林注射液(长春金赛药业有限责任公司,国药准字H20041531)0.2 mg诱导排卵,34~36 h后采用阴道超声引导下穿刺取卵术进行取卵。

1.4 IVF-ET 取卵后根据精子质量选择授精方式,授精后 16~18 h 观察受精情况,以出现双原核(double pronucleus,2PN)为受精标志。本研究所纳入病例均采用冻融胚胎移植(freeze-thaw embryo transfer,FET)。移植后给予戊酸雌二醇(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021786)6 mg·d⁻¹、地屈孕酮(荷兰 Abbott Biologicals B. V. 公司,进口药品注册证号 H20170221)20 mg·d⁻¹,口服,阴道用黄体酮缓释凝胶(英国 Fleet laboratories Limited 公司,进口药品注册证号 H20140552)90 mg·d⁻¹,进行黄体支持 14 d。移植后第 14 天检测血清 HCG>5 U·L⁻¹者为生化妊娠,移植后 35 d 行超声检查,宫腔内可见孕囊者确诊为临床妊娠。

1.5 观察指标 (1)采用 Prosound SSD-3500 彩色超声诊断仪(上海阿洛卡医用仪器有限公司)检测患者月经周期 2~4 d 双侧卵巢 AFC、促排卵期卵泡生长情况、FET 移植日子宫内膜厚度;(2)采用 Access 全自动微粒子化学发光免疫系统(美国贝克曼库尔特有限公司)检测患者月经周期 2~4 d 空腹静脉血 FSH、LH、E₂、AMH 及 HCG 注射日 LH、E₂、P 水平;(3)统计患者 Gn 应用时间、Gn 使用总量、早发 LH 峰率[(HCG 日 LH>10 U·L⁻¹患者例数/总例数)×100%]、获卵数、第 2 次减数分裂(metaphase II,M II)卵母细胞数、2PN 数、可利用胚胎数、未获胚率(未获胚例数/总例数×100%,不包括未获卵及个人因素取消)、周期取消率(因卵巢对 Gn 无反应、未获卵、无可移植胚胎等原因而取消的例数/总例数×100%)、优胚率(优质胚胎数/2PN

数×100%)、有效 FET 周期率(有效完成 FET 周期数/总例数×100%)、胚胎种植率(成功种植数/移植胚胎总数×100%)、生化妊娠率(血 HCG>5 U·L⁻¹患者例数/移植总例数×100%)、早期流产率(早期流产例数/移植总例数×100%)、临床妊娠率(临床妊娠例数/移植总例数×100%)。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,2 组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者促排卵情况及实验室指标比较 结果见表 1。3 组患者的 Gn 应用时间、HCG 注射日 E₂ 和 P 水平及获卵数、M II 卵母细胞数、2PN 数、可利用胚胎数、优胚率、未获胚率、周期取消率比较差异无统计学意义($F/\chi^2=0.846、1.146、2.297、2.973、2.952、2.466、2.545、0.192、1.080、1.772,P>0.05$)。3 组患者 Gn 使用总量、HCG 注射日 LH 水平及早发 LH 峰率比较差异有统计学意义($F/\chi^2=7.050、14.389、7.131,P<0.05$);其中 GnRHant 方案组患者 Gn 使用总量高于微刺激方案组、PPOS 方案组,差异有统计学意义(*P*<0.05);微刺激方案组患者早发 LH 峰率、HCG 注射日 LH 水平高于 GnRHant 方案组、PPOS 方案组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 3 组患者促排卵及实验室指标比较

Tab.1 Comparison of ovulation induction and laboratory indexes among three groups

指标	GnRHant 方案组(<i>n</i> =45)	微刺激方案组(<i>n</i> =56)	PPOS 方案组(<i>n</i> =52)	F/χ^2	<i>P</i>
Gn 应用时间/d	10.24±2.01	9.75±2.58	9.58±3.03	0.846	0.431
Gn 使用总量/U	2 825.00±785.63	2 130.80±939.89 ^a	2 398.37±1 017.59 ^a	7.050	0.001
HCG 注射日 LH/(U·L ⁻¹)	3.23±2.99	6.18±3.36 ^a	3.69±2.66 ^b	14.389	0.000
HCG 注射日 E ₂ /(ng·L ⁻¹)	972.82±544.74	1015.84±567.12	853.79±596.74	1.146	0.321
HCG 注射日 P/(μg·L ⁻¹)	0.55±0.39	0.66±0.43	0.73±0.39	2.297	0.095
早发 LH 峰/例(%)	4(8.89)	11(19.64) ^a	2(3.85) ^b	7.131	0.028
获卵数/个	2.93±1.10	2.39±1.29	2.37±1.42	2.973	0.054
M II 卵母细胞数/个	2.36±1.07	1.77±1.18	2.10±1.38	2.952	0.055
2PN 数/个	2.16±1.04	1.63±1.12	1.85±1.38	2.466	0.088
可利用胚胎数/个	1.89±1.45	1.38±1.04	1.54±1.34	2.545	0.082
优胚/个(%)	44(45.36)	39(42.86)	44(45.83)	0.192	0.908
未获胚/例(%)	5(11.11)	5(9.80)	8(16.32)	1.080	0.583
周期取消/例(%)	5(11.11)	10(17.86)	11(21.15)	1.772	0.412

注:与 GnRHant 方案组比较^a*P*<0.05;与微刺激方案组^b*P*<0.05。

2.2 3 组患者 FET 临床结局比较

2.2.1 3 组患者有效 FET 周期率比较 3 组患者共完成 85 个有效 FET 周期,其中 GnRHant 方案组患者完成 27 个有效 FET 周期,有效 FET 周期率为

60.00%(27/45);微刺激方案组患者完成 30 个有效 FET 周期,有效 FET 周期率为 53.57%(30/56);PPOS 方案组患者完成 28 个有效 FET 周期,有效 FET 周期率为 53.84%(28/52);3 组患者有效 FET 周期率比较

差异无统计学意义($\chi^2=0.511, P>0.05$)。

2.2.2 3组患者胚胎种植率比较 GnRHant 方案组患者移植胚胎总数为54枚,胚胎成功种植11枚,胚胎种植率为20.37%(11/54);微刺激方案组患者移植胚胎总数60枚,胚胎成功种植12枚,胚胎种植率为20.00%(12/60);PPOS方案组患者移植胚胎总数56枚,胚胎成功种植12枚,胚胎种植率为21.43%(12/56);3组患者胚胎种植率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.038, P>0.05$)。

2.2.3 3组患者移植日子宫内膜厚度比较 GnRHant 方案组、微刺激方案组、PPOS方案组患者移植日子宫内膜厚度分别为(9.33±1.72)、(9.10±1.31)、(9.25±1.33)mm;3组患者移植日子宫内膜厚度比较差异无统计学意义($F=0.189, P>0.05$)。

2.2.4 3组患者生化妊娠率比较 GnRHant 方案组患者生化妊娠10例,生化妊娠率为33.33%(10/27);微刺激方案组患者生化妊娠11例,生化妊娠率为36.67%(11/30);PPOS方案组患者生化妊娠10例,生化妊娠率为35.71%(10/28);3组患者生化妊娠率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.011, P>0.05$)。

2.2.5 3组患者早期流产率比较 GnRHant 方案组患者早期流产3例,早期流产率为11.11%(3/27);微刺激方案组患者早期流产4例,早期流产率为13.33%(4/30);PPOS方案组患者早期流产3例,早期流产率为10.71%(3/28);3组患者早期流产率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.224, P>0.05$)。

2.2.6 3组患者临床妊娠率比较 GnRHant 方案组患者临床妊娠7例,临床妊娠率为25.93%(7/27);微刺激方案组患者临床妊娠7例,临床妊娠率为23.33%(7/30);PPOS方案组患者临床妊娠7例,临床妊娠率为25.00%(7/28);3组患者临床妊娠率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.053, P>0.05$)。

3 讨论

DOR患者由于卵巢池的大量耗竭,卵母细胞数量和质量的降低,导致激素分泌紊乱及较差的生殖结局^[4]。由于发病机制尚不明确、病因复杂等特点,DOR患者的助孕措施困难重重,其有效管理一直是困惑生殖专业医师的一个难题。国内外诸多学者对DOR群体促排卵方案进行了各方面的对比,但结果大相径庭。年龄作为卵巢储备功能的一个重要评估参数在临床上应用广泛。高龄是卵巢储备以及生育力的负面影响因素,年龄越大,卵巢衰老的速度越快,窦卵泡数越少,卵泡输出率越低,可利用胚胎数越少,IVF成功妊娠的希望越渺茫^[5-6]。迄今为止,对高龄DOR患者最优促排卵方案的选择仍未达

成一致。GnRHant方案、微刺激方案和PPOS方案为高龄DOR患者优选的助孕策略,但应根据患者个体化差异进行综合评估,采取个体化抉择。

GnRHant方案是近年来各生殖中心用于DOR患者的主要方案之一,其促排过程不涉及垂体降调节,相比促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotrophin-releasing hormone agonist, GnRHa)长方案减少了外源性Gn的用量,提高卵母细胞质量及胚胎质量,临床妊娠率高,是一种安全、高效的治疗方案^[7]。此外,GnRHant方案还能降低患者卵巢囊肿形成和更年期综合征发病率,是高龄DOR患者良好的选择^[8]。然而有研究提出,GnRHant方案的获卵数及妊娠率不如GnRHa长方案,GnRHant方案卵泡早期内源性FSH的分泌导致卵泡同步性发育方面较GnRHa长方案稍有逊色,并且GnRHa长方案能够新鲜移植,可以缩短患者等待时间,提高妊娠率^[9]。但对于易发生卵巢低反应的高龄DOR,GnRHa对垂体的过度抑制会加重卵巢对Gn的不敏感,增加周期取消率;再者,GnRHa长方案周期长,从时间成本和经济成本分析,GnRHant方案较GnRHa长方案略胜一筹。张婕等^[10]研究认为,GnRHant方案的优胚率高于PPOS方案,但本研究发现,GnRHant方案组与PPOS方案组的优胚率比较差异无统计学意义,并且PPOS方案组的Gn用量显著低于GnRHant方案组,表明对于高龄DOR患者,PPOS方案在兼顾优胚率的同时,可降低患者经济成本,增加患者就医的依从性,从经济角度出发,PPOS方案较GnRHant方案更有优势。

微刺激方案因操作简便、耗时短、费用低等优点,近年来受到生殖专业医师的青睐。此方案无需GnRHa降调节,通过添加克罗米酚,竞争性结合雌激素受体,阻断内源性雌激素负反馈作用,从而导致垂体产生FSH和LH水平升高。本研究结果显示,微刺激方案组患者Gn用量明显低于另外2组,这与LAINAS等^[11]的研究结果一致,进一步证实了此方案患者接受度高,为促排卵周期的可复性操作创造了条件;另外,还可避免不必要的卵巢刺激,从而节约卵巢储备。但也有学者指出,微刺激方案没有进行垂体降调节,LH峰的提早发生可导致卵泡早逸、获卵率低、子宫内膜容受性低、周期取消率高^[12]。本研究结果显示,微刺激方案组患者HCG注射日LH水平及早发LH峰率均高于另外2组,但获卵数及周期取消率等比较差异无统计学意义。由此可见,微刺激方案获卵率低、周期取消率高的特点不能一概而论,应该将人群异质性和年龄差异等因素考虑在内。

KUANG 等^[13]在黄体期促排卵及全胚冷冻基础上创立了 PPOS 方案,其作用机制是在早卵泡期添加孕激素,使孕激素与 LH 产生负反馈从而达到抑制内源性 LH 峰的效果。PPOS 方案具有周期短、费用低、有效预防早发 LH 峰等优点,近年来被广泛应用于卵巢储备较差的患者。本研究结果显示,对于高龄 DOR 患者,3 种方案临床结局比较差异无统计学意义,而 PPOS 方案组患者的早发 LH 峰率低于另外 2 组,表明在保证妊娠结局的前提下,PPOS 方案在预防早发 LH 峰方面效果显著,这为卵母细胞的成功获取创造了充足的窗口期。但 PPOS 方案作为一种新的促排卵方案,其主要不足之处是卵泡发育过程中始终处于高孕激素状态,使得种植窗前移,影响卵泡与子宫内膜的同步化,降低子宫内膜容受性,需要全胚冷冻和延迟移植^[14]。此外,由于 PPOS 方案应用于临床的时间较短,其安全性受到有关研究者的质疑,但已有研究证明其具有可靠的安全性,有学者指出,MPA 作为一种人工合成的孕激素,对卵母细胞质量或胚胎的发育潜能均无不良影响^[15]。

综上所述,对于高龄 DOR 患者而言,使用 GnRHant 方案、微刺激方案、PPOS 方案所产生的临床结局无明显差异。尽管微刺激方案在 Gn 用量、花费等方面占优势,但不能弥补其早发 LH 峰的高发生率;而 PPOS 方案的早发 LH 峰率低,有效抑制 LH 峰作用强,且 PPOS 方案中用于抑制 LH 水平的 MPA 口服给药,相比微刺激、拮抗剂方案中用于抑制 LH 水平的 GnRHant 的皮下给药,可减少患者治疗痛苦,是一个值得推荐的方案。但因本研究样本量少,部分冷冻胚胎未移植,未随访完整,且未观察活产率,存在一定局限性,后续尚需进一步研究总结。

参考文献:

[1] 陈文俊,李慧芳,周蓓蓓,等. 卵巢储备功能低下评估及治疗方法研究进展[J]. 实用医学杂志,2016,32(1):19-22.

[2] 杨会生,房繁恭,李晓彤,等. 针灸对体外受精-胚胎移植患者妊娠结局影响的随机对照试验系统评价[J]. 中华中医药杂志,2017,32(12):5591-5598.

[3] PASTORE L M,CHRISTIANSON M S,STELLING J,et al. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI,POF, POR, and FOR[J]. *J Assist Reprod Genet*,2018,35

(1):17-23.

[4] COHEN J,CHABBERT-BUFFET N,DARAI E. Diminished ovarian reserve,premature ovarian failure,poor ovarian responder-appeal for universal definitions[J]. *J Assist Reprod Genet*,2015,32(12):1709-1712.

[5] DEVESA M,TUR R,RODRÍGUEZ I,et al. Cumulative live birth rates and number of oocytes retrieved in women of advanced age. A single centre analysis including 4 500 women ≥38 years old[J]. *Hum Reprod*,2018,33(11):2010-2017.

[6] XU B,CHEN Y J,GEERTS D,et al. Cumulative live birth rates in more than 3 000 patients with poor ovarian response:a 15-year survey of final *in vitro* fertilization outcome[J]. *Fertil Steril*,2018,109(6):1051-1059.

[7] MOURAD S,BROWN J,FARQUHAR C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles:an overview of Cochrane reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2017,1(1):1-49.

[8] SHRESTHA D,LA X,FENG H L,et al. Comparison of different stimulation protocols used in *in vitro* fertilization:a review[J]. *Ann Transl Med*,2015,3(10):1-7.

[9] CHIMOTE N M,CHIMOTE B N. Estimation of serum AMH level on day 7 of controlled ovarian stimulation with antagonist is an early predictor of OHSS in high responder women with PCOS[J]. *Fertil Steril*,2015,104(3):72-78.

[10] 张婕,徐望明,桂娟,等. 在高龄女性促排卵中 GnRH 拮抗剂方案与高孕激素状态促排卵方案的比较[J]. 生殖医学杂志,2019,28(11):1296-1300.

[11] LAINAS T G,SFONTOURIS I A,VENETIS C A,et al. Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders[J]. *Hum Reprod*,2015,30(10):2321-2330.

[12] SONG D,SHI Y C,ZHONG Y,et al. Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF/ICSI procedures:a meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2016,204(3):36-43.

[13] KUANG Y P,CHEN Q J,FU Y L,et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization[J]. *Fertil Steril*,2015,104(1):62-70.

[14] CRHA I,VENTRUBA P,FILIPINSKA E,et al. Medroxyprogesterone acetate use to block LH surge in oocyte donor stimulation[J]. *Ceska Gynekol*,2018,83(1):11-16.

[15] MU Z N,SA Y H,SUN Z G,et al. Ovulation induction with high progesterone levels may be more suitable for elderly patients with low ovarian response[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*,2019,https://doi.org/10.1016/j.jogon.2019.10166/.

(本文编辑:李胜利)