

雄激素对子宫内膜的调控作用研究进展

兰侠¹, 韩磊^{2*}

作者单位:1. 400013 重庆,重庆市妇幼保健院产科;2. 100101 北京,解放军第306医院妇产科

作者简介:兰侠,毕业于重庆医科大学,本科,主治医师,研究方向为危重产科

* 通讯作者, E-mail: hanleimm@126.com

【关键词】雄激素;雄激素受体;子宫内膜;蜕膜化;生殖

【中图分类号】R 711.32 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2019)01-030-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.01.09

位于宫腔表面的子宫内膜是一种复杂的多细胞组织,可以在卵巢分泌的类固醇激素作用下发生周期性的重塑和变化^[1]。子宫内膜中含有间质细胞(包括成纤维细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞)、动态变化的免疫细胞[包括自然杀伤(natural killer, NK)细胞和巨噬细胞]以及被分泌性上皮包围的腺体^[2]。育龄女性循环中的高水平激素主要来源于卵巢和肾上腺,后者激素分泌量相对恒定,而卵巢中卵泡的生长和排卵后黄体的形成是导致卵巢源性类固醇激素的浓度在整个月经周期上下波动的主要原因。排卵后,孕激素水平升高可促进子宫内膜间质细胞(endometrial stromal cells, ESCs)蜕膜化,并分泌可调节血管重塑和免疫细胞迁移的生长因子和细胞因子;子宫内膜的这些变化在时间和空间上高度协调,形成短暂的允许胚胎植入的容受状态^[3]。然而最近的研究表明,除卵巢分泌的雌孕激素外,子宫局部产生的宫内类固醇激素,尤其是雄激素,在调节内膜蜕膜化、重塑和容受性等方面发挥重要作用^[4]。

1 雄激素及其受体的生理作用

女性血液循环中的雄激素主要由卵巢和肾上腺分泌,有少量从外周组织中转化而来,使女性在整个月经周期中雄激素浓度均保持相对恒定^[5]。肾上腺可分泌雄激素前体,如脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)、脱氢表雄酮硫酸盐(dehydroepiandrosterone sulphate, DHEAS),也可分泌有弱雄激素作用的雄烯二酮(androstenedione, A 4)和活性雄激素睾酮。卵巢在整个月经周期中均能产生雄激素,主要是A 4和睾酮,其分泌的峰值与卵泡的成熟程度相一致,排卵后逐渐减少。血液中具有内源性雄激素作用的双氢睾酮

(dihydrotestosterone, DHT)浓度很低,可能是其在发挥作用的靶组织中参加了局部代谢^[6]。有研究采用高敏感性的液相质谱分析测定子宫内膜组织间的雄激素浓度,发现其与外周血中的雄激素水平存在一定差异。在子宫内膜异位症等病理状态下,内膜中的雄激素浓度常发生失调^[7]。提示甾体类激素可在内膜局部进行合成、代谢和发挥作用,并对内膜功能有较大影响。

雄激素需结合其同源的雄激素受体(androgen receptor, AR)才能发挥生物学作用。AR是核受体超家族成员,由X染色体上单个基因编码,8个不同的外显子分别指导合成有8个不同功能的结构域。AR与配体结合后,其构象发生二聚化改变,并易位进入细胞核,与靶基因的启动子和增强子等作用元件结合,并募集相关辅酶或作用因子调控基因表达^[8]。AR可表达于女性卵巢、脂肪、皮肤、脑、骨骼肌和子宫等组织和器官中。在子宫内膜中,AR主要表达于基底层和功能层的基质成纤维细胞中,在以雌激素为主的增殖期表达升高,以孕激素为主的分泌期表达下降^[9];在孕激素撤退后的月经期,AR在子宫内膜上皮细胞中的表达增加;口服有抗孕激素作用的米非司酮后AR在上皮细胞和间质细胞中表达上升^[2]。免疫组化研究表明,AR可表达于早孕期蜕膜基质细胞和子宫内膜动脉的内皮细胞^[10]。表明子宫内膜是雄激素作用的一个靶器官。最近的证据显示,雄激素还可在子宫内膜局部合成,并通过自分泌机制传递生物信号。且雄激素可作为雌激素的前体调节子宫内膜的生理性变化。由此可见,雄激素能以直接和间接两种方式调节子宫内膜功能,内膜中雄激素代谢相关酶的表达和活性可能是控制组织中激素生物利用度和调节内膜功能的一种重要机制^[11]。

2 雄激素对子宫内膜增殖的影响

既往研究认为雄激素有抗子宫内膜增殖的作用。给实施变性处理的女性应用睾酮可使子宫内膜腺体和间质细胞增殖降低,并伴有内膜萎缩,其组织学表现与绝经后子宫相类似,且基质中AR表达升高^[11]。增殖期子宫内膜的雄激素靶向基因分析研究认为,雄激素能调节内膜细胞的增殖和运动。功能研究也证实在外用DHT处理人原代ESCs可显著降低细胞的增殖和迁移以及AR依赖性的细胞凋亡^[9]。体外用弱雄激素AD处理原代内膜上皮细胞也可观察到剂量依赖性的增殖降低;若用AR的拮抗剂醋酸环丙孕酮与内膜上皮细胞共培养则可观察到完全相反的变化,然而用睾酮或DHT处理则未见类似效应^[12]。提示AD可能通过在内膜的局部代谢发挥生物学作用。

研究显示,抗孕激素药物对子宫内膜具有抗增殖作用,并伴有基质和上皮细胞的AR表达升高^[12];在此基础上使用有抗雄激素作用的氟他胺可以逆转灵长类内膜中抗孕激素药物的这一作用,提示抗孕激素药物对内膜的影响可能通过AR实现^[13]。小鼠动物模型研究也提示雄激素通过AR依赖的方式调节子宫内膜生长^[14]。但有研究将小鼠的AR基因整体敲除后,AR蛋白表达部分或完全缺失,模型动物表现为卵泡发育异常或神经内分泌缺陷所致的卵巢功能障碍和生育能力下降,这些动物的子宫生长正常,但内膜面积显著低于野生型小鼠^[15]。野生型和AR基因敲除小鼠之间卵巢相互移植的实验表明,AR基因敲除小鼠移植了野生型小鼠卵巢后,与野生型小鼠移植基因敲除小鼠卵巢后的子宫生长相比明显受限,提示AR对调节子宫生长具有直接作用^[15]。细胞特异性AR敲除实验进一步表明,AR依赖的信号通路可调控小鼠子宫腺上皮的生长,睾酮治疗后子宫大小可部分性地恢复^[16]。

3 雄激素对子宫内膜蜕膜化的影响

虽然雄激素对女性多种生理过程均有调节作用,但我们对其对妊娠建立的潜在调节作用目前还知之甚少。蜕膜化过程是ESCs对月经分泌期孕激素水平上升而发生的增殖和分化反应^[17],常伴有血管生成增加和白细胞浸润,为绒毛膜着床这一有明显物种特异性的过程做好准备^[18]。蜕膜化过程以相应的一整套基因协同表达为主要分子特征,包括编码催乳素(prolactin,PRL)和胰岛素样生长因子结合蛋白1(insulin-like growth factor binding protein 1,IGFBP 1),在分泌晚期以成纤维基质细胞样转化为上皮蜕膜样细胞为主要形态特征^[19]。蜕膜基质细胞比基质成纤维细胞的细胞核更大,核仁数目更多,分泌小体增多,粗面内质网和高尔基体扩张,胞浆中糖原沉积^[2]。女性的每个正常月经周期都会发生蜕膜化过程,它将导致子宫内膜转录变化,从而影响内膜容受性和着床过程。蜕膜细胞在妊娠中持续存在,形成胎盘母体部分,因此胚胎着床、植入和妊娠的建立均有赖于充分的蜕膜化。蜕膜化过程失败与低生育和不育有关,并参与多种妊娠期疾病的发生,包括复发性流产、子

痫前期和胎儿生长受限等^[20]。

外源性雄激素的添加可以影响ESCs的蜕膜化过程。体外用睾酮或DHT处理人ESCs会导致蜕膜化的标记分子PRL的分泌量以时间和剂量依赖方式显著增加。孕激素受体(progesterone receptor,PR)和AR有部分功能重叠,它们都能结合相同的反应元件并调节相同的下游基因^[2]。有研究用靶向siRNA分别敲除PR和AR基因,促进人类原代ESCs的蜕膜化,并揭示AR可以单独参与细胞骨架组织、细胞运动和细胞周期等的调控过程^[9]。AR依赖的信号通路可以调节F-肌动蛋白聚合和应力纤维形成,为蜕膜细胞获得运动表型所必需^[2,21]。此外,在ESCs蜕膜化的过程中,DHT可通过剂量依赖的方式,调控下游信号通路和线粒体超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2,SOD 2)增加ESCs对氧化应激的耐受能力^[22]。在蜕膜化过程中,子宫内膜细胞之间会形成缝隙连接用于小分子交换,缝隙连接的破坏将严重影响蜕膜化过程和妊娠结局^[23]。DHT可增加ESCs中缝隙连接结构蛋白Cx 43的表达,同时伴有扩张的细胞器和脂滴的积聚,与蜕膜化细胞共同的超微结构特征相一致^[24]。这些证据表明外源性雄激素可通过直接作用于AR调控人类ESCs的蜕膜化过程。近年来研究显示,ESCs蜕膜化时形成了局部的促雄激素微环境,进一步证明内源性雄激素对蜕膜化具有生理性调节作用。人类ESCs的体外研究发现蜕膜化与AKR 1 C 3和SRD 5 A 1时间依赖性的表达及活性改变有关,同时伴有睾酮和DHT的合成激活;在受体水平对雄激素信号通路进行阻断后,ESCs的蛋白转录发生较大改变,蜕膜化的重要分子标记PRL和IGFBP 1等均显著降低^[11]。因此,内源性雄激素信号通路对子宫内膜蜕膜化具有重要的调控作用。

4 雄激素对胚胎着床的影响

有活力的囊胚接触并植入到可容受的子宫内膜是成功妊娠的必要条件,内膜为胚胎发育提供营养支持。内膜对胚泡植入通常具有一定排斥作用,需逐渐转化到排卵后(通常为28 d标准月经周期的第20~24 d)的可容受状态才有利于着床。每一个正常月经周期中都会发生这种转化;若这一时期内未发生胚胎着床,子宫内膜随后将转化为非容受状态,无法再受孕。子宫内膜容受状态的转化在分子水平主要表现为特定的基因转录受到严格的时间和空间调控,导致内膜在月经周期不同时期、胚胎着床的窗口期前后基因转录相差较大^[24]。这一原理也被用来构建内膜容受性阵列,用转录组的差异分析内膜特点,特别是用于分析人工授精后反复种植失败患者的子宫内膜容受性^[25]。例如,若检查结果提示子宫内膜改变不符合这种“容受性”改变,提示内膜成熟延迟,可为胚胎移植时机提供更加有效和敏感的证据,从而减少早期妊娠丢失率,提高植入率^[26-27]。

胚胎植入过程还取决于卵巢分泌的雌、孕激素的序贯作用。动物研究表明,雌激素通过雌激素受体 α (estrogen receptor α ,ER α)将孕酮影响下的子宫转变为

可容受状态,雌激素的代谢产物儿茶酚雌激素还可通过旁分泌激活胚泡。小鼠实验已经表明,雌激素的生物利用度是子宫内膜容受性的重要决定因素,高水平的雌激素与有利于着床的基因异常表达相关,而较低水平的雌激素则不能促使内膜从“容受前状态”转化为“容受状态”^[2]。子宫局部的雌激素也参与调节蜕膜化过程,可能是通过调节早孕免疫细胞功能和血管重塑实现对蜕膜化调控;而且,能将雄激素转化为雌激素的芳香化酶对于蜕膜化和新生血管形成也颇为重要^[28]。

值得注意的是,由于雄激素是雌激素的前体,宫内雄激素和雌激素的平衡动态对于胚胎植入至关重要。已有证据显示:雄激素可直接影响小鼠胚胎植入;雄激素不足可延缓胚胎植入,而雄激素过量可导致延迟着床小鼠植入部位的基因表达异常。宫内雄激素促进孕激素驱动的蜕膜化过程,子宫内膜表面特异性的容受性标志物分子磷酸化蛋白 1、内皮素 B 受体和单胺氧化酶等表达升高^[11]。

5 雄激素对辅助生殖的临床意义

既往子宫内膜局部雄激素信号的相关数据提示:改变雄激素前体的生物利用度可以对子宫内膜的功能产生重要影响。肾上腺产生的雄激素随着年龄的增长而下降,循环中的 DHEA 在 40 岁时的浓度比 20 岁左右时降低约 1/2^[2]。根据卵巢功能下降的相关临床数据推断,与年龄有关的生育率下降常常被归因于卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 或卵巢储备功能下降 (diminished ovarian reserve, DOR)。雄激素缺乏与 DOR 及低妊娠率有相关性,因此,治疗策略往往集中于补充雄激素以改善卵巢功能^[29]。子宫内膜的容受性与卵巢功能明显下降有关,且新的研究更加突出子宫内膜本身的作用:年龄较大的女性 (>40 岁) 月经中期雄激素峰值不明显,即使移植了年轻 (≤40 岁) 育龄妇女的受精卵后,着床率仍较低,且自然流产率较高^[2,8]。

胚胎着床是一个复杂的生理过程,需要激素、免疫因子和生长因子依赖的多种信号通路高度协调的微环境。尽管目前体外受精 (in vitro fertilisation, IVF) 技术已经取得了长足的进步,但子宫内膜容受性以及后续的胚胎植入过程仍然是成功率的限制性步骤。周期中雄激素前体利用率的改变可能通过改变子宫内膜胞内信号传导影响着床的调控过程。已有提议将补充雄激素或雄激素前体作为改善卵巢功能和提高着床率的重要方法,但迄今还缺乏强有力的临床证据支持,且一些研究结果尚有争议^[2]。有学者认为补充 DHEA 可显著改善 DOR 患者的临床妊娠率,组内自然流产发生率也显著降低,但也有证据显示获卵数和受精卵数并未显著增加^[30]。近年的一个随机对照研究显示:对卵巢储备较差 (但并未达到 DOR 标准) 需行 IVF 或胞浆内精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 的女性, DHEA 处理组的妊娠率低于对照组;虽然 DHEA 补充可用于支持卵巢功能,但临床上并未达到排卵率或受精胚胎数的明显改善^[31]。这可能因为 DHEA 主要作用于子宫内膜而

非卵巢,且不同个体补充 DHEA 后转化为睾酮的比例不同,因此对 DHEA 不敏感的女性可能需直接补充睾酮,但其用量及效果尚需进一步研究。

有前瞻性研究显示:对于 IVF 术前 6 周开始补充 DHEA 的 DOR 患者,提高 DHEA 向睾酮的转化率可以显著改善临床妊娠率^[32]。这与肾上腺素来源的雄激素前体有助成功妊娠的作用机制相同。最近的一项荟萃分析显示, DHEA 可显著改善已诊断为 DOR 并接受 IVF 或 ICSI 女性的妊娠结局,特别是增加临床妊娠率,但对获卵率、着床率和流产率并无影响^[33]。所以,外周补充的雄激素改善辅助生育女性生殖结局、影响妊娠建立以及子宫内膜功能的具体机制尚需进一步的研究和佐证。

6 总结与展望

女性子宫内膜具有局部性激素代谢与合成的能力。激素代谢相关酶的表达和活性可从时间和空间方面改变子宫内膜中激素的局部生物利用度。人类细胞和动物模型实验均表明,内膜组织中雄激素的内分泌功能和胞内信号将影响子宫内膜细胞增殖、凋亡、抗氧化应激和细胞运动等关键过程。改变雄激素的生物利用度可通过调节子宫内膜蜕膜化和直接影响子宫内膜容受性相关标记分子的表达而干预正常妊娠的建立。调节激素代谢的酶异常可能是多种生育和妊娠相关性疾病的重要特征,如多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症和复发性流产等^[2,21]。

局部的雌激素和雄激素激活有助于促进理想的妊娠微环境,因此调控雌-雄激素的平衡成为内膜功能研究的关键。使用影响激素局部代谢的芳香化酶抑制剂后,应考虑其可能通过胞内信号通路,尤其是 AR 通路对子宫内膜功能产生影响。IVF 术前使用雄激素补充可能对妊娠率有一定裨益,但其潜在的机制还需更多研究。此外,使用子宫内药物靶向递送的治疗方式实施雄激素疗法,可能有助于减少药物不良反应。对局部子宫内膜中雄激素信号传导通路的深入了解,也将有利于我们对生育力的理解和 IVF 操作步骤的改进。

【参考文献】

- [1] LESSEY B A, KIM J J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why [J]. *Fertility and Sterility*, 2017, 108 (1): 19-27.
- [2] GIBSON D A, SIMITSIDELLIS I, SAUNDERS P T. Regulation of androgen action during establishment of pregnancy [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2016, 57 (1): R 35 - R 47.
- [3] IMAKAWA K, BAI Rulan, FUJIWARA H, et al. Continuous model of conceptus implantation to the maternal endometrium [J]. *The Journal of Endocrinology*, 2017, 233 (1): R 53 - R 65.
- [4] MOREL Y, ROUCHER F, PLOTTON I, et al. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis [J]. *Annales d'Endocrinologie*, 2016, 77 (2): 82 - 89.
- [5] ROTHMAN M S, CARLSON N E, XU Mei, et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography - tandem mass spectrometry [J].

- Steroids, 2011, 76 (1/2): 177 - 182.
- [6] HUHTINEN K, DESAI Reena, STÄHLE M, et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97 (11): 4228 - 4235.
- [7] HUHTINEN K, SALONIEMI - HEINONEN T, KESKI - RAHKONEN P, et al. Intra - tissue steroid profiling indicates differential progesterone and testosterone metabolism in the endometrium and endometriosis lesions [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 99 (11): E 2188 - E 2197.
- [8] CLOKE B, CHRISTIAN M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012, 358 (2): 166 - 175.
- [9] MARSHALL E, LOWREY J, MACPHERSON S, et al. In silico analysis identifies a novel role for androgens in the regulation of human endometrial apoptosis [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96 (11): E 1746 - E 1755.
- [10] CRITCHLEY H O, SAUNDERS P T. Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium [J]. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 2009, 16 (2): 191 - 199.
- [11] GIBSON D A, SIMITSIDELLIS I, COUSINS F L, et al. Intracrine androgens enhance decidualization and modulate expression of human endometrial receptivity genes [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6 (1): 19970.
- [12] LARGE M J, WETENDORF M, LANZ R B, et al. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy [J]. *PLOS Genetics*, 2014, 10 (6): e 1004451.
- [13] YIN Qinan, FISCHER L, NOETHLING C, et al. In vitro - assessment of putative antiprogestin activities of phytochemicals and synthetic UV absorbers in human endometrial Ishikawa cells [J]. *Gynecological Endocrinology : the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2015, 31 (7): 578 - 581.
- [14] DART D A, WAXMAN J, ABOAGYE E O, et al. Visualising androgen receptor activity in male and female mice [J]. *PLOS One*, 2013, 8 (8): e 71694.
- [15] WALTERS K A, MCTAVISH K J, SENEVIRATNE M G, et al. Subfertile female androgen receptor knockout mice exhibit defects in neuroendocrine signaling, intraovarian function, and uterine development but not uterine function [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (7): 3274 - 3282.
- [16] CHOI J P, ZHENG Yu, SKULTE K A, et al. Development and characterization of uterine glandular epithelium specific androgen receptor knockout mouse model [J]. *Biology of Reproduction*, 2015, 93 (5): 120.
- [17] GELLERSEN B, BROSENS J J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure [J]. *Endocrine Reviews*, 2014, 35 (6): 851 - 905.
- [18] PLAISIER M. Decidualisation and angiogenesis [J]. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2011, 25 (3): 259 - 271.
- [19] DUNN C L, KELLY R W, CRITCHLEY H O. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2003, 7 (2): 151 - 161.
- [20] ZHANG Jianhong, DUNK C, CROY A B, et al. To serve and to protect: the role of decidual innate immune cells on human pregnancy [J]. *Cell and Tissue Research*, 2016, 363 (1): 249 - 265.
- [21] PILTONEN T T. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers [J]. *Best Practice&Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2016, 37 (3): 66 - 79.
- [22] KAJIHARA T, TOCHIGI H, PRECHAPANICH J, et al. Androgen signaling in decidualizing human endometrial stromal cells enhances resistance to oxidative stress [J]. *Fertility and Sterility*, 2012, 97 (1): 185 - 191.
- [23] YU Jie, WU Juanjuan, BAGCHI I C, et al. Disruption of gap junctions reduces biomarkers of decidualization and angiogenesis and increases inflammatory mediators in human endometrial stromal cell cultures [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2011, 344 (1/2): 25 - 34.
- [24] KAJIHARA T, TANAKA K, OGURO T, et al. Androgens modulate the morphological characteristics of human endometrial stromal cells decidualized in vitro [J]. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 2014, 21 (3): 372 - 380.
- [25] RUIZ - ALONSO M, BLESA D, DÍAZ - GIMENO P, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure [J]. *Fertility and Sterility*, 2013, 100 (3): 818 - 824.
- [26] RUIZ - ALONSO M, GALINDO N, PELLICER A, et al. What a difference two days make: "personalized" embryo transfer (pET) paradigm: a case report and pilot study [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2014, 29 (6): 1244 - 1247.
- [27] MACKLON N S, BROSENS J J. The human endometrium as a sensor of embryo quality [J]. *Biology of Reproduction*, 2014, 91 (4): 98.
- [28] GIBSON D A, GREAVES E, CRITCHLEY H O, et al. Estrogen - dependent regulation of human uterine natural killer cells promotes vascular remodelling via secretion of CCL2 [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2015, 30 (6): 1290 - 1301.
- [29] GLEICHER N, KIM A, WEGHOFER A, et al. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2013, 28 (4): 1084 - 1091.
- [30] WEISSMAN A, HOROWITZ E, RAVHON A, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation increases baseline follicular phase progesterone levels [J]. *Gynecological Endocrinology : the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2011, 27 (12): 1014 - 1017.
- [31] KARA M, AYDIN T, ARAN T, et al. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF - ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014, 173: 63 - 65.
- [32] GLEICHER N, KIM A, WEGHOFER A, et al. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates in women with diminished ovarian reserve (DOR) [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2013, 30 (1): 49 - 62.
- [33] LI J, YUAN H, CHEN Y, et al. A meta - analysis of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection [J]. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics; the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2015, 131 (3): 240 - 245.