

卵巢储备功能减退患者的控制性促排卵方案探讨

张巧利, 贾婵维, 卜晓萌, 刘艳君, 周丽颖, 王晓杰, 程铭, 王树玉*

基金项目:北京市中医药科技发展资金项目(项目编号:JJ-2020-55)

作者单位:100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学中心

作者简介:张巧利,毕业于西安交通大学,博士后,副主任医师,主要研究方向为生殖内分泌

* 通信作者, E-mail: wangshuyu@ccmu.edu.cn

【关键词】 卵巢储备功能减退; 不孕; 控制性促排卵; 方案

【中图分类号】R 711.75 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)07-046-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.07.15

卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)也称为卵巢储备功能下降或卵巢储备功能低下,是指卵巢产生卵母细胞的数量减少,质量下降^[1-2]。临床主要表现为40岁以下的女性出现月经稀发,经量减少,闭经以及生育能力下降等。DOR在不孕人群的发生率为10%,其发病率有逐年上升及年轻化的趋势^[3]。美国辅助生殖技术临床结果报告系统中指出DOR发生率2004~2011年从19%上升至26%^[4]。

1 卵巢储备功能减退患者助孕的特点

DOR已成为辅助生殖技术(assisted reproduction technology, ART)治疗中的一类特殊人群,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是目前解决DOR患者生育问题的有效途径。DOR患者由于窦卵泡数(antral follicle count, AFC)减少,在控制性促排卵(controlled ovarian stimulation, COS)过程中,经常会出现对药物的反应性差、周期取消率高,获卵数少,受精率下降,胚胎质量差,妊娠率下降,妊娠结局不良等问题^[5];而且部分患者会出现未获卵、无可移植胚胎等,需多个周期治疗。

众多研究者试图通过不同的COS方案来提高DOR患者的获卵数和胚胎数,因此除常规方案外,很多新方案也为临床所尝试,包括促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotrophin releasing hormone antagonist, GnRH-ant)方案、高孕激素状态下促排卵方案(progestin primed ovarian stimulation, PPOS)、双刺激方案、微刺激方案和自然周期方案等。不同COS方案各有适用条件和优缺点,本文就这些COS方案进行详细综述,以期临床医生提供借鉴。

2 拮抗剂方案

GnRH-ant方案常在卵泡中晚期采用GnRH-ant抑制

内源性黄体生成素(luteinizing hormone, LH)峰,无“flare-up”效应,不会产生囊肿,保留垂体反应性^[6];不会引起类似促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRH-a)对卵巢的过度抑制,但存在卵泡发育同步性不佳的问题^[7],可能因为黄体-卵泡转换期卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平上升使得一些对FSH敏感的卵泡优先发育,启动卵泡优势效应而不利同步性发育^[8]。

DOR可发生于任何年龄段的育龄期妇女,不同年龄段的拮抗剂方案各有特点,并且卫生经济效应不同。有研究对<35岁DOR患者的拮抗剂、超长和微刺激COS方案进行比较,结果发现拮抗剂方案组的获卵数、成熟卵数、优质胚胎数和鲜胚临床妊娠率均高于其他两组,且周期取消率最低。每一周期总费用微刺激方案最低,但拮抗剂方案每获一成熟卵子、一优质胚胎及一活产所需费用均低于其它两种方案。对≥35岁DOR患者的拮抗剂方案、微刺激方案及拮抗剂联合温和刺激COS方案进行比较,拮抗剂方案促性腺激素(gonadotropin, Gn)用量明显高于其他两种方案;在获卵数、成熟卵泡数、胚胎数、累积妊娠率及累积活产率等方面,拮抗剂方案虽高于微刺激方案,但与拮抗剂联合温和刺激方案相近,拮抗剂方案组周期取消率最低,每一周期总费用微刺激方案最低,但每获一成熟卵子、一优质胚胎和一活产所需费用拮抗剂联合温和刺激方案均低于其他两个方案^[9]。比较高龄(≥35岁)DOR患者采用PPOS方案(60例)、拮抗剂方案(66例)和微刺激方案(145例)COS,结果3组间Gn总量、Gn天数和获卵数比较有显著性差异。拮抗剂方案组均最多,微刺激方案组均最少(均 $P < 0.05$);3组周期取消率无显著性差异。拮抗剂组可新鲜周期移植,临床妊娠率为49.43%,达到妊娠的时间显著低于其他两组,累积妊娠率显著高于其他两组($P <$

0.05)^[10]。近几年,有文献报道对于高龄女性 IVF 治疗时添加重组 LH 可获益,但有研究发现 ≥ 35 岁的 DOR 患者拮抗剂方案添加重组 LH 无临床获益^[11]。

尽管拮抗剂方案对于 LH 有很好的控制效果,但有研究发现采用拮抗剂方案的 DOR 患者会出现突发的 LH 高峰(LH 至少为最小值的 2.5 倍,界值为 17 IU/L),发生率为 0.34% (37/10 809),与未出现 LH 高峰者相比,这些患者通常年龄更大,月经第 3 天的 FSH 水平显著升高 K [(11.9 \pm 6.3) mIU/mL vs (8.1 \pm 4.1) mIU/mL, $P < 0.05$], AFC 显著减少[(5.0 \pm 2.8) vs (7.0 \pm 3.5), $P < 0.05$]^[12]。

3 高孕激素状态下促排卵

PPOS 是基于高水平孕激素 (progesterone, P) 能抑制 LH 峰及人类卵泡募集的多个卵泡波模式,包括利用内源性天然高孕激素的黄体期促排卵和应用外源性孕激素类药物的卵泡期 PPOS,及其衍生而来的一系列方案。

黄体期促排卵是在自然周期及促排周期排卵后,在一个或多个 < 10 mm 的卵泡的基础上,继续使用 Gn 进行 COS。有研究报道在整个黄体期促排卵过程中未观察到自发 LH 峰,促排卵过程中的高 P 状态不影响卵泡的生长和胚胎质量^[13]。因此,对于 DOR 或高龄患者,黄体期促排卵可在同一个月经周期中多次取卵增加其有限的获卵机会^[14]。但黄体期促排卵不能进行鲜胚移植,需要实施全胚冷冻,择期行冻融胚胎移植 (frozen-thawed embryo transfer, FET)。

匡延平等^[13]在黄体期促排卵的基础上率先提出卵泡期 PPOS 方案,即在卵泡期开始给予 P 促排,模拟黄体期的高 P 状态来抑制 LH 峰。该方案是基于卵泡募集波理论-认为在同一个月经周期中,有 2~3 次卵泡波发育而提出^[15]。PPOS 的核心原理是在雌激素水平上升前使用 P,有效地阻断雌激素诱导的正反馈作用,另外, P 通过作用于下丘脑 P 受体,降低 GnRH 脉冲性释放频率,从而抑制早发 LH 峰^[16]。PPOS 方案于患者月经第 2~3 d 开始口服醋酸甲羟孕酮 10 mg/d 或黄体酮 200 mg/d,同时给予 Gn,根据患者的卵泡发育状况调整 Gn 用量, P 联合 Gn 使用直至人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 注射日。

DOR 患者较卵巢功能正常的人群更易发生早发 LH 峰,多项研究均显示 PPOS 方案中的高 P 环境可以有效抑制早发 LH 峰,并提高优质胚胎率^[17]。对于 FSH 水平过高的 DOR 患者在抑制早发 LH 峰方面, PPOS 方案优于枸橼酸氯米芬 (clomiphene citrate, CC) 微刺激方案,该研究 PPOS 方案组 (117 个周期) 对于基础 FSH > 12 IU/L DOR 患者口服去氧孕烯炔雌醇片进行预处理, 1 片/d, 连服 5 d, 当 FSH 降至 8 IU/L 以下, 停药, 开始 PPOS 方案促排卵, 结果发现 PPOS 组的优胚率显著高于直接 CC 微刺激组 (147 个周期) (82.63% vs 69.51%, $P < 0.05$), 两组的获卵数、可利用胚胎数和临床妊娠率均无显著性差异 (均 $P > 0.05$)^[18]。另一研究也发现对基础 FSH ≥ 10 IU/L 的 DOR 患者采用卵泡期 PPOS 方案促排可取得较好的效果^[19]。

PPOS 方案 (36 例) 与超短方案 (36 例) 相比, 两组间获卵数 [(3.31 \pm 1.26) vs (3.11 \pm 1.21)] 和 D3 优质胚胎数 [(2.25 \pm 0.87) vs (2.14 \pm 1.02)] 均无显著统计学差异 (均 $P > 0.05$)。PPOS 组月经周期 7~12 d 及扳机日的 LH 水平平均明显低于超短方案组 ($P < 0.05$), 而且 PPOS 组在 COS 过程中未监测到 LH 峰^[20]。

有研究比较 GnRH-ant 方案 (45 例)、微刺激方案 (56 例) 和卵泡期 PPOS 方案 (52 例) 的 COS 效果, 发现 3 组获卵母细胞数、可利用胚胎数和周期取消率无显著统计学差异 (均 $P > 0.05$)。GnRH-ant 方案组患者 Gn 用量高于微刺激方案组和 PPOS 方案组 ($P < 0.05$); 微刺激方案组患者早发 LH 峰发生率高于 GnRH-ant 方案组和 PPOS 方案组 (均 $P < 0.05$)。GnRH-ant 方案组、微刺激方案组和 PPOS 方案组的生化妊娠率分别为 33.33%、36.67%、35.71%, 早期流产率分别为 11.11%、13.33%、10.71%, 临床妊娠率分别为 25.93%、23.33%、25.00%, 以上临床结局均无显著统计学差异 (均 $P > 0.05$)^[21]。

4 双刺激方案

双刺激方案是在同一月经周期中的卵泡期和黄体期连续予以促排卵的 COS 方案, 将 2 次取得的可利用胚胎进行全部冷冻, 之后择期 FET。双刺激方案促排能在短时间内增加患者累积获卵和获胚胎数, 缩短患者 IVF-ET 治疗受孕等待时间, 对于促排获卵困难的 DOR 患者有一定临床意义。

43 例 DOR 患者采用双刺激促排卵, 同一周期中卵泡期和黄体期的获卵数 [(5.1 \pm 3.4) vs (5.7 \pm 3.3)]、MII 卵数 [(3.4 \pm 1.9) vs (4.1 \pm 2.5)]、受精卵数 [(2.3 \pm 1.7) vs (3.2 \pm 2.3)]、活检囊胚数 [(1.2 \pm 1.2) vs (1.4 \pm 1.7)] 及整倍体囊胚数 [(0.6 \pm 0.8) vs (0.7 \pm 0.8)] 均无显著性差异 (均 $P > 0.05$)^[22]。相较于微刺激和 PPOS 方案, 双刺激方案两期促排后其获卵数、可移植胚胎数、优质胚胎数及活产率, 与其他两组比较均显著增加 (均 $P < 0.05$), 而周期取消率显著降低 ($P < 0.05$)^[23]。有研究比较双刺激 (204 例) 和微刺激联合拮抗剂 (79 例) 方案, 发现 DOR 患者双刺激方案组黄体期促排卵的获卵数、可用胚胎数、优质胚胎数、促排天数及用量均高于卵泡期促排 (均 $P < 0.05$)。微刺激联合拮抗剂方案组获卵数、优质胚胎数、Gn 天数和用量高于双刺激卵泡期促排, 两组可用胚胎数无显著统计学差异, 双刺激方案黄体期 Gn 促排天数、用量和扳机日血清雌二醇 (estradiol, E₂) 水平高于拮抗剂组, 两组获卵数、可用胚胎数和优质胚胎数均无显著统计学差异 (均 $P > 0.05$)^[24]。

5 微刺激方案

DOR 患者可采用微刺激方案减少卵巢刺激, 提高卵母细胞质量, 数次取卵, 以达到提高累积妊娠率和活产

率^[25]。理想的微刺激方案即指在不进行垂体降调节的情况下,采用 CC、来曲唑(letrozole, LE)及低剂量 Gn 等药物促排卵。于月经周期第 2 d 开始口服 CC 50 ~ 100 mg/d 或 LE 2.5 ~ 5.0 mg/d, 5 d 后停用 CC 或 LE 并给予 Gn 促排卵,根据阴道 B 超监测卵泡生长情况和血清激素水平调整 Gn 用量。

微刺激方案在临床上使用比较灵活,并且对卵巢刺激轻、简单、价廉,且可获得相对较好的妊娠结局,而且还具有 Gn 使用时间短、给药方便、周期可重复性高等优点^[26]。但是,微刺激方案因为未进行垂体降调节,卵泡在发育中较易出现 LH 水平过高的情况,导致卵泡发育停滞或闭锁,在晚卵泡期 LH 峰可导致早发排卵,从而增加周期取消率^[27]。

有研究将 120 例 DOR 患者随机分为 CC + Gn 组和 LE + Gn 组,两组获卵数 $[(2.5 \pm 1.2) \text{ vs } (2.4 \pm 1.3)]$ 和可移植胚胎数 $[(1.3 \pm 0.8) \text{ vs } (1.1 \pm 0.9)]$ 均无显著性差异(均 $P > 0.05$),LE 组种植率(35.7 vs 17.3)和临床妊娠率(39.7 vs 124.5)均显著高于 CC 组(均 $P < 0.05$),LE 组流产率(21.7 vs 8.3)显著高于 CC 组($P < 0.05$)^[28]。与 PPOS 方案组(91 个周期)比较,微刺激方案组(332 个周期)获卵数、可移植胚胎数高(均 $P < 0.05$),而周期取消率、累积 Gn 使用时间、累积 Gn 用量低(均 $P < 0.05$)^[29]。但也有研究发现 PPOS 组(209 例)获卵数、可移植胚胎数和优质胚胎数均高于微刺激组(222 例)(均 $P < 0.05$),PPOS 组取卵率低于微刺激组(1.44% vs 7.21%, $P < 0.05$),全胚冷冻后 FET, PPOS 组临床妊娠率和胚胎着床率(29.17% 和 14.63%)高于微刺激组(19.70% 和 12.59%), (均 $P < 0.05$)^[30]。

6 自然周期方案

自然周期方案是不使用任何促排卵药物刺激卵巢,按月经周期监测排卵,根据卵泡直径及激素水平确定取卵时间。自然周期可能会得到优势卵泡中好的卵母细胞,而且子宫内膜容受性也没有受到 Gn 的影响,但自然周期取卵时机不易掌握,获卵率低,取卵周期取消率高^[31],分析原因多为 LH 峰提前出现致卵泡逃逸,自然周期联合拮抗剂能直接快速抑制内源性 LH 水平及早发的 LH 峰^[13],有效控制血清 LH 水平,降低周期取消率。

在自然周期方案的基础上根据临床需要产生了改良自然周期方案,即在卵泡后期加用 GnRH-ant 及小剂量 Gn。改良自然周期方案通过形成人为 LH 峰,以把握合适的取卵时机,是 DOR 患者行 IVF-ET 助孕的有效治疗方案,改良自然周期方案除具有传统自然周期的优势外,在取卵时机方面也相对可控。

25 例高龄 DOR 女性第 1 周期微刺激促排助孕治疗未成功,第 2 周期采用改良自然周期方案,研究发现改良的自然周期方案获卵数低于微刺激方案 $[(1.0 \pm 0.0) \text{ vs } (2.7 \pm 1.4)]$,但是卵母细胞成熟率、正常受精率及

优质胚胎率(100%、100%、80%)高于微刺激方案(80.6%、81.5%、36.4%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),说明高龄 DOR 女性采用改良自然周期方案,虽然获卵数不及微刺激周期,但提高了胚胎质量^[32]。与 PPOS 组(29 例,81 个周期)、LE + Gn 微刺激组(39 例,116 个周期)相比,改良自然周期组(21 例,48 个周期)获卵数、可利用胚胎数明显较少,未获卵率明显较高(均 $P < 0.05$),但 3 种方案的优质胚胎数、单周期临床妊娠率和累积临床妊娠率无显著统计学差异(均 $P > 0.05$)^[33]。

7 双扳机

hCG 是经典的扳机药物,因其具有与 LH 共同的受体和相似的生物活性,但其生物学活性为 LH 的 6 倍,且半衰期长,发生卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的概率显著增加。GnRH-a 可触发内源性 LH 的分泌,且半衰期短,能降低 OHSS 风险,但可诱发黄体功能不足和黄体中期 LH 水平不足。有研究显示在拮抗剂方案中,hCG 联合 GnRH-a 双扳机可改善卵泡发育正常、hCG 注射日 E_2 水平正常、卵泡数正常但低卵母细胞成熟率患者的 IVF 结局,虽然其获卵率无明显增加,但卵泡成熟率和优质胚胎率明显增加,在一定程度上改善患者的妊娠结局^[34],因此有学者对 DOR 患者也尝试双扳机。

有研究对 DOR 患者的微刺激方案(912 例)和 PPOS 方案(390 例)的扳机方案进行了研究,发现两种方案 hCG 扳机组与双扳机组间获卵数均无显著统计学差异,但均高于 GnRH-a 扳机组。微刺激和 PPOS 方案 hCG 联合 GnRH-a 双扳机方案优于单纯 hCG 和 GnRH-a 扳机,可获得更多的优质胚胎,微刺激组可改善鲜胚移植的临床妊娠率^[35]。另有研究对波塞冬(POSEIDON)4 型拮抗剂方案的 DOR 患者 $[\geq 35 \text{ 岁}, \text{AFC} < 5 \text{ 和/或抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)} < 1.2 \text{ ng/mL}]$ 的扳机方案分析,发现双扳机组获卵数 $[(3.3 \pm 2.7) \text{ vs } (1.6 \pm 1.5)]$ 、MII 卵数 $[(2.6 \pm 2.0) \text{ vs } (1.3 \pm 1.0)]$ 、受精卵数 $[(2.4 \pm 2.1) \text{ vs } (1.2 \pm 1.0)]$ 、D3 胚胎数 $[(2.2 \pm 1.9) \text{ vs } (1.2 \pm 1.0)]$ 和最优胚胎数 $[(0.9 \pm 1.3) \text{ vs } (0.2 \pm 0.5)]$ 均高于单用 hCG 扳机组,而且临床妊娠率(23.1% vs 8.7%)和活产率(17.5% vs 5.4%)也高,流产率(24.3% vs 37.5%)无显著统计学差异^[36]。另外一项研究也提示在 DOR 患者中双扳机较单 hCG 扳机的受精率、临床妊娠率和活产率均提高,流产率降低^[37]。

DOR 发生率逐年增高,且呈年轻化趋势,合并不孕时有可能需要 ART 助孕,本文结合临床研究列举介绍近年常用的一些 COS 方案,每种方案各有优缺点,总结详见下页表 1。DOR 患者要选择适宜的个体化促排卵方案,尽量获得较多数目的优质卵母细胞,优质胚胎,使患者尽快妊娠,实现最大化获益。

表 1 DOR 患者应用各种促排卵方案的优缺点

方案	优点	缺点
拮抗剂方案	可有效抑制 LH 峰	卵泡发育同步性不佳； DOR 患者会出现突发的 LH 高峰
PPOS	可有效抑制 LH 峰； 使用经济简便； 不影响卵泡的生长和胚胎质量	不能进行鲜胚移植,需要实施全胚冷冻
双刺激方案	可在同一个月经周期中多次取卵， 增加获卵和获胚胎机会； 缩短 IVF-ET 治疗受孕等待时间	Gn 用量增加,Gn 天数增加； 不能进行鲜胚移植,需要实施全胚冷冻
微刺激方案	对卵巢刺激小,用药方便经济； Gn 用量低,使用时间短； 可连续促排卵	因未进行垂体降调节,卵泡发育中较易出现 LH 水平过高， 导致卵泡发育停滞或闭锁； 晚卵泡期 LH 峰可导致早发排卵； 周期取消率增加
自然周期方案	优势卵泡质量相对较好； 子宫内膜容受性免受 Gn 影响； 治疗费用低	取卵时机不易掌握； 获卵率低； 周期取消率高

【参考文献】

[1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2015, 103(3): e9-e17.

[2] 刘珊,师娟子. 妇女年龄和卵巢储备与反应的关系 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(10): 879-883.

[3] 李焱,陈闯. 雌孕激素序贯治疗卵巢功能低下的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(4): 113-114.

[4] Devine K, Mumford SL, Wu M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181, 536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System [J]. Fertility and Sterility, 2015, 104(3): 612-19. e3.

[5] Sengül O, Dilbaz B, Yerebasnmaz N, et al. Only female age, and not blood type, is associated with ovarian reserve [J]. International Journal of Fertility & Sterility, 2014, 8(2): 143-146.

[6] 胡琳莉,黄国宁,孙海翔,等. 促排卵药物使用规范(2016) [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(4): 302-307.

[7] Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, et al. Management of poor responders in IVF: is there anything new? [J]. BioMed Research International, 2014, 2014: 352098.

[8] Giovanale V, Pulcinelli F M, Ralli E, et al. Poor responders in IVF: an update in therapy [J]. Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 2015, 31(4): 253-257.

[9] 张燕,包俊华,姚海蓉,等. 拮抗剂方案在卵巢储备功能低下患者中的临床应用及费效比 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(3): 228-231.

[10] 林琳,刘芸,黄吴健,等. 三种促排卵方案在卵巢储备功能减退患者中的应用 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(6): 733-738.

[11] Vuong TN, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2015, 30(5): 1188-1195.

[12] Reichman DE, Zakarin L, Chao K, et al. Diminished ovarian reserve is the predominant risk factor for gonadotropin-releasing hormone antagonist failure resulting in breakthrough luteinizing hormone surges in in vitro fertilization cycles [J]. Fertility and Sterility, 2014, 102(1): 99-102.

[13] Kuang Y, Hong Q, Chen Q, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. Fertility and Sterility, 2014, 101(1): 105-111.

[14] 梁见弟,张昭. 微刺激方案与黄体期促排卵方案在卵巢储备功能低下患者体外受精-胚胎移植周期中的应用效果对比 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(26): 94-96, 99.

[15] 奚倩雯,匡延平. 高孕激素状态下促排卵——一种新的促排卵方案 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(2): P. 147-P. 151.

[16] 刘亚丽,于莎,陈秋菊,等. 克罗米芬联合高孕激素促排卵抑制早发 LH 峰的临床结局研究 [J]. 生殖与避孕, 2016, 36(4): 263-269.

[17] 付养华,杨蕾楚,习海涛,等. 卵泡期高孕激素状态下促排卵在卵巢储备功能低下患者中的应用 [J]. 温州医科大学学报, 2017, 47(4): 258-262.

[18] 沈秀,李颂军,周睿琼,等. 高孕激素下促排卵方案用于 FSH 升高 DOR 患者的临床效果观察 [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(4): 351-356.

[19] 赵雪含,杨菁,吴庚香. 基础 FSH 值对 DOR 患者高孕激素状态下促排卵疗效观察 [J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 3(28): 394-398.

[20] 刘尧芳,文露,黄华英,等. 醋酸甲羟孕酮在卵巢储备功能减退患者 IVF/ICSI-ET 助孕中的应用分析 [J]. 西南医科大学学报, 2020, 43(6): 611-614.

[21] 刘洋,南燕,陈帆,等. 不同促排卵方案在卵巢储备功能减退患者中的应用效果比较 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(5): 465-470.

[22] Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation [J]. Fertility and Sterility, 2016, 105(6): 1488-1495. e1.

[23] 乔宗惠,吴丽敏,庞丽娥,等. 卵巢储备功能下降患者应用双刺激方案、微刺激方案、黄体期促排方案的妊娠结局比较 [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(5): 433-437.

[24] 张晓敏,李静娟,刘雨生. 双刺激方案与微刺激并拮抗剂方案在卵巢储备功能下降患者中的应用 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 10(50): 1489-1493.

(下转第 54 页)

- Update,2014,20(5):775-801.
- [8] Ding JX,Chen LM,Zhang XY,et al. Sexual and functional outcomes of vaginoplasty using acellular porcine small intestinal submucosa graft or laparoscopic peritoneal vaginoplasty: a comparative study [J]. Hum Reprod,2015,30(3):581-589.
 - [9] Nguyen JN. The use of grafts for anterior vaginal prolapse repair: pros and cons [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008, 20 (5) : 501-505.
 - [10] Banister JB,McIndoe AH. Congenital absence of the vagina,treated by means of an indwelling skin-graft [J]. Proc R Soc Med,1938, 31(9):1055-1056.
 - [11] van Leeuwen K, Baker L, Grimsby G. Autologous buccal mucosa graft for primary and secondary reconstruction of vaginal anomalies [J]. Semin Pediatr Surg,2019,28(5):150843.
 - [12] Hensle TW, Shabsigh A, Shabsigh R, et al. Sexual function following bowel vaginoplasty [J]. J Urol, 2006, 175 (6) : 2283-2286.
 - [13] Parsons JK, Gearhart SL, Gearhart JP. Vaginal reconstruction utilizing sigmoid colon: Complications and long-term results [J]. J Pediatr Surg,2002,37(4):629-633.
 - [14] Ozkan O,Ozkan O, Cinpolat A, et al. Vaginal reconstruction with the modified rectosigmoid colon: surgical technique, long-term results and sexual outcomes [J]. Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery,2018,52(4):210-216.
 - [15] Grimsby GM, Baker LA. The use of autologous buccal mucosa grafts in vaginal reconstruction [J]. Curr Urol Rep,2014,15(8):428.
 - [16] Panici PB, Bellati F, Boni T, et al. Vaginoplasty using autologous in vitro cultured vaginal tissue in a patient with Mayer-von-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome [J]. Hum Reprod, 2007, 22 (7) : 2025-2028.
 - [17] Freytes DO, Tullius RS, Badylak SF. Effect of storage upon material properties of lyophilized porcine extracellular matrix derived from the urinary bladder [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2006, 78 (2) : 327-333.
 - [18] Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns [J]. Burns,1995,21(4):243-248.
 - [19] Sicari BM, Rubin JP, Dearth CL, et al. An acellular biologic scaffold promotes skeletal muscle formation in mice and humans with volumetric muscle loss [J]. Sci Transl Med, 2014, 6 (234) : 234ra58.
 - [20] Burdick JA, Mauck RL, Gorman JH, et al. Acellular biomaterials: an evolving alternative to cell-based therapies [J]. Sci Transl Med,2013,5(176):176ps4.
 - [21] 朱兰,周慧梅,郎景和. 组织工程医用补片在人工阴道成形术中的应用 [J]. 中国实用妇科与产科杂志 2006, 22 (12) : 953-954.
 - [22] 柳朋生,郑家润. 用猪作人透皮实验动物模型的有关资料 [J]. 国际皮肤性病杂志,2001,27(4):243-244.
 - [23] Kim JP,Chen JD,Wilke MS,et al. Human keratinocyte migration on type IV collagen. Roles of heparin-binding site and alpha 2 beta 1 integrin [J]. Lab Invest,1994,71(3):401-408.
 - [24] Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization [J]. Matrix Biol, 2019,75-76:12-26.
 - [25] Yap L, Tay HG, Nguyen MTX, et al. Laminins in cellular differentiation [J]. Trends Cell Biol,2019,29(12):987-1000.
 - [26] 周慧梅,郎景和,朱兰. 组织工程医用生物补片用于阴道重建的动物实验研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44 (11) : 846-850.
 - [27] Vetusch A, D'Alfonso A, Sferra R, et al. Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse [J]. Eur J Histochem,2016,60(1):2604.
 - [28] Clark GL, Pokutta-Paskaleva AP, Lawrence DJ, et al. Smooth muscle regional contribution to vaginal wall function [J]. Interface Focus,2019,9(4):20190025.

(收稿日期:2021-05-14 编辑:舒砚)

(上接第 49 页)

- [25] 刘嘉茵. 高龄妇女卵巢储备功能减退的再生育策略 [J]. 中国计划生育和妇产科,2017,9(6):1-3.
- [26] Revelli A,Casano S, Salvagno F, et al. Milder is better? Advantages and disadvantages of "mild" ovarian stimulation for human in vitro fertilization [J]. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E, 2011, 9:25.
- [27] 柳雪琴,梁雪飞,王书佳. 微刺激促排卵在卵巢功能正常患者体外受精-胚胎移植中的应用效果 [J]. 广西医学,2016,11(38):1564-1567.
- [28] 韦静. 来曲唑和克罗米芬联合低剂量促性腺激素对卵巢储备功能减退患者接受体外受精-胚胎移植结局的影响 [J]. 中国医药科学,2020,10(21):114-116,126.
- [29] 张红,吴艺佳,邹姮,等. 微刺激方案与 PPOS 方案对卵巢储备功能减退患者的助孕效果 [J]. 山东医药, 2020, 60 (16) : 55-58.
- [30] 禹果,项云改,李艳,等. 高效孕激素下超促排卵和微刺激方案在卵巢功能减退患者中应用效果分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(5):502-506.
- [31] 李建华,徐野,安育林,等. 自然周期和微刺激方案对高龄卵巢功能低下患者临床结局的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24 (8) : 104-105, 138.
- [32] 刘珊,包莉莉,冯晓华,等. 高龄卵巢功能低下女性采取改良的自然周期体外受精-胚胎移植的临床结局 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2018,37(4):281-284.
- [33] 张焕焕,费小阳. 改良自然周期方案用于卵巢储备功能低下患者行体外受精胚胎移植助孕的临床研究 [J]. 浙江医学,2018, 40 (18) : 2024-2027.
- [34] 王琳琳,郭薇,杨蕊,等. 促性腺激素释放激素激动剂联合重组人绒毛膜促性腺激素双扳机在体外受精卵母细胞低成熟率患者中的应用 [J]. 中华生殖与避孕杂志,2020,40(6):439-446.
- [35] 张雨,刘雨生,张娉,等. 不同扳机方案在卵巢储备功能减退患者中的应用 [J]. 安徽医科大学学报,2017,52(9):1323-1326.
- [36] Chern CU, JY L, Tsui KH, et al. Dual-trigger improves the outcomes of in vitro fertilization cycles in older patients with diminished ovarian reserve: A retrospective cohort study [J]. PLOS One, 2020, 15 (7) : e0235707.
- [37] Lin MH, Wu FS, Hwu YM, et al. Dual trigger with gonadotropin releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves live birth rate for women with diminished ovarian reserve [J]. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E,2019,17(1):7.

(收稿日期:2021-02-22 编辑:向晓莉)