

高孕激素状态下促排卵与微刺激方案在卵巢储备功能下降患者中的临床结局及经济效益比较

曾倩凌, 燕怡, 李艳萍, 赵静

中南大学湘雅医院生殖医学中心 湖南省女性生殖健康临床医学研究中心, 湖南 长沙 410000

摘要: **目的** 探讨卵泡期高孕激素状态下促排卵(PPOS)方案与微刺激方案在卵巢储备功能下降(DOR)患者中体外受精/卵细胞浆内单精子注射(IVF/ICSI)助孕的有效性与经济性。**方法** 回顾性分析 2017 年 8 月至 2018 年 2 月在中南大学湘雅医院生殖医学中心接受 IVF/ICSI 治疗的 DOR 不孕症患者共 226 个周期,根据促排卵方案不同随机分为 A 组(PPOS 组, $n = 103$)和 B 组(微刺激组, $n = 123$),比较两组患者的一般资料、临床结局及经济效益。**结果** 两组患者的一般资料具有可比性。A 组的 HCG 日黄体生成激素(LH)、孕酮(P)显著低于 B 组(P 均 < 0.01),HCG 日雌二醇(E2)稍低于 B 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);A 组 HCG 日优势卵泡数、获卵数、减数分裂 II 期(M II)卵子数、双原核(2PN)胚胎数、可用胚胎数、优质胚胎数多于 B 组($P < 0.05$, $P < 0.01$),A 组卵泡输出率显著高于 B 组($P < 0.01$);卵子利用率、妊娠率及 2PN 率稍高于 B 组,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05);A 组零获卵率显著低于 B 组($P < 0.05$),用促性腺激素(Gn)量、Gn 天数显著多于 B 组(P 均 < 0.01);A 组无胚胎周期发生率稍低于 B 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);A 组的成本效果比(总费用/所获卵子或胚胎数)低于 B 组。**结论** 从临床结局来看,PPOS 方案较微刺激方案临床疗效好;从经济学分析上看,PPOS 方案零获卵率显著低于微刺激方案,PPOS 方案的成本效果比低于微刺激方案,提示 PPOS 方案较微刺激方案经济效益高。**关键词:** 卵巢储备功能减退;促排卵,高孕激素状态下;微刺激;促排卵结局;成本效果比
中图分类号: R 714.8 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)07-0908-05

Comparison of clinical outcomes and economic benefits between progestin-primed ovarian stimulation and micro-stimulation in patients with diminished ovarian reserve

ZENG Qian-ling, YAN Yi, LI Yan-ping, ZHAO Jing

Reproductive Medicine Center, Xiangya Hospital Central South University, Changsha, Hunan 410000, China

Corresponding author: ZHAO Jing, E-mail: zjclivia@csu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the efficacy and economy of progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) and micro-stimulation during follicular period in patients of diminished ovarian reserve (DOR) who received fertility treatment of in vitro IVF/ICSI. **Methods** A retrospective analysis of 226 cycles of DOR infertility patients who received IVF/ICSI treatment in Xiangya Hospital Central South University from August 2017 to February 2018 was carried out. According to the different ovulation promotion schemes, patients were divided into group A (PPOS group, $n = 103$) and group B (micro-stimulation group, $n = 123$). The general situation, clinical outcome and economic benefit of patients in group A and B were compared. **Results** The general conditions of the two groups are comparable. LH and P on HCG day in group A were significantly lower than those in group B (all $P < 0.05$). The E2 on HCG day in group A was slightly lower than that in group B without significant difference ($P > 0.05$). The number of dominant follicles, retrieved oocytes, MII oocytes, 2PN embryos, available embryos and high quality embryos on HCG day in group A were significantly higher than those in group B ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The egg utilization rate, pregnancy rate and 2PN rate in group A were slightly higher than those in group B, but the difference was not statistically significant (all $P > 0.05$). The rate of zero oocyte on retrieval in group A was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$). The amount and days of using Gn in group A were significantly higher than those in group B (all $P < 0.05$). The rate of non-anembryonic cycle in group A was slightly lower than that of

group B without significant difference ($P > 0.05$). The cost-effectiveness ratio of PPOS is better than that of micro-stimulation.

Conclusions From the perspective of clinical outcome, the clinical efficacy of PPOS is better than that of micro-stimulation. From the perspective of economic analysis, the rate of zero oocyte on retrieval of PPOS is significantly lower than that of micro-stimulation, and the cost-effectiveness ratio of PPOS is lower than that of micro-stimulation, suggesting that the economic benefit of PPOS is higher than that of micro-stimulation.

Key words: Diminished ovarian reserve; Progestin-primed ovarian stimulation; Micro-stimulation; Ovulation induction outcome; Cost-effectiveness ratio

Fund program: National Natural Science Youth Fund of China (81401269)

Pelosi 等^[1]研究显示遗传因素及众多流行病学因素可影响卵巢储备功能,导致卵巢储备功能下降(DOR),因社会生活和环境的变化,DOR 人群也更普遍。随着二胎政策的开放,越来越多的高龄女性有了生育要求,且其大多是 DOR 患者。追求较高的临床妊娠率及较少的医疗成本是医患双方共同的目标,DOR 患者在行辅助生育治疗过程中常表现为对药物不敏感,用药剂量大,从而导致早发黄体生成激素(LH)峰及卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率升高,促排卵结局常表现为获卵及胚胎数量少,质量差^[2],因此 DOR 患者试管成功率低,常需要更多的助孕周期才能获得成功,给患者带来较高的经济及心理压力。近年来临床医生对于 DOR 患者常用的促排卵方案是微刺激方案、卵泡期高孕激素状态下促排卵(PPOS)方案或者拮抗剂方案。微刺激方案较早引进临床,相对于 PPOS 方案更加成熟;很多学者研究比较微刺激方案和 PPOS 方案在 DOR 患者中的临床结局,结果发现 PPOS 方案相对微刺激方案能更有效的抑制 LH 峰,且助孕结局较微刺激方案更优化^[3-4]。两种方案均具有用药简单、对卵巢刺激小、临床疗效佳、能有效抑制 OHSS 发生率等优势,但对于 PPOS 方案和微刺激方案经济学分析的研究报道很少,本文引进成本效果比(CER)^[5]的概念来比较 PPOS 方案和微刺激方案的经济效益,以期对 DOR 患者的辅助治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2017 年 8 月至 2018 年 2 月在中南大学湘雅医院生殖医学中心接受体外受精/卵细胞浆内单精子注射(IVF/ICSI)助孕的 DOR 患者共 226 个周期的临床资料,并进行回顾性分析,根据促排卵方案分为 PPOS 方案组(A 组, $n = 103$)和微刺激方案组(B 组, $n = 123$)。DOR 患者入选标准^[2]: 双侧卵巢的窦卵泡数 < 6 个、抗苗勒氏管激素(AMH) $< 0.5 \sim 1.1$ ng/ml,满足此两项结合女性年龄,可以诊断 DOR。排除标准:(1)多囊卵巢综合征及其他内分泌异常患者;(2)夫妻双方任何一方染色体异常患

者;(3)具有以下子宫异常的患者,如子宫畸形(单角子宫、双角子宫、双子宫、纵隔子宫)、子宫腺肌症、黏膜下子宫肌瘤及宫腔粘连;(4)有辅助生殖技术(ART)禁忌证或妊娠禁忌证的患者,如未控制的糖尿病、高血压、未明确诊断的肝肾功能异常等。

1.2 PPOS 方案治疗 A 组患者月经周期第 2~4 天开始口服安宫黄体酮(MPA, 2 mg/片,浙江仙琚制药)10~20 mg/d 直至扳机日,同日开始根据患者卵巢储备、体质指数(BMI)等情况开始肌内注射卵泡刺激素(FSH)(丽申宝, 75 U/支,珠海丽珠制药)75~225 U/d,第 6~7 天起根据 B 超检测卵泡生长情况及血清 LH、雌二醇(E2)、孕酮(P)水平调整 FSH 用量,必要时加用注射用尿促性素(HMG)(乐宝得, 75 U/支,珠海丽珠制药)75~150 U/d 促进卵泡的生长直至绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日,当有 3 个卵泡直径 ≥ 16 mm,或 2 个卵泡 ≥ 17 mm,或 1 个卵泡 ≥ 18 mm 时,给予注射用 HCG(5 000 U/支,珠海丽珠制药)10 000 U 扳机,34~35 h 后经阴道超声引导取卵,取卵后根据男方精液质量进行 IVF/ICSI,在取卵后第 3 天对胚胎质量进行评估,并根据胚胎质量进行囊胚培养后冻存或直接冻存。

1.3 微刺激方案治疗 月经周期第 2~4 天开始口服枸橼酸氯米芬片(CC, 50 mg/片,高特制药)50~100 mg/d 直至扳机日,同日根据患者卵巢储备功能及 BMI 等情况开始注射促性腺激素 Gn(HMG 或 FSH,乐宝得或丽申宝,均为 75 U/支,珠海丽珠制药)75~225 U/d,并根据卵泡监测情况调整用药剂量,直至扳机日,其余同 PPOS 方案,并将胚胎全部冻存。

1.4 胚胎评分 本研究比较的胚胎质量均采用卵裂期胚胎分级,依据 Peter 卵裂期胚胎评分系统评估受精后第 3 天胚胎质量,卵裂球大小基本均匀,碎片在 5% 及以下者为 I 级;卵裂期碎片在 6%~20% 者为 II 级;卵裂期碎片中无核碎片占 21%~50% 者为 III 级;卵裂期碎片中无核碎片占 51% 及以上者为 IV 级。其中优质胚胎是 I 级和 II 级卵裂期胚胎^[6]。

1.5 观察指标 (1)基础情况:包括年龄、不孕年限、BMI、AMH、基础卵泡刺激素(bFSH)、基础黄体

生成激素 (bLH)、基础雌二醇 (bE2)、基础窦卵泡数 (AFC); (2) 临床结局: 包括 HCG 日 LH、HCG 日 E2、HCG 日 P、HCG 日优势卵泡、卵泡输出率、获卵数、减数分裂 II 期 (M II) 卵子数、双原核 (2PN) 胚胎数 (2PN 数)、可用胚胎数、优质胚胎、2PN 率、卵子利用率、妊娠率; (3) 经济效益评价: 包括零获卵率、无胚胎周期发生率、用 Gn 天数、用 Gn 量、CER。其中 HCG 注射日优势卵泡指直径 ≥ 14 mm 的卵泡; 零获卵率 = 未获卵周期数/促排卵总周期数; 卵泡输出率 = HCG 日优势卵泡/窦卵泡; 卵子利用率 = 可用胚胎数/卵子总数; 无胚胎周期发生率 = 未获胚胎周期数/促排卵总周期数; CER = C/E, C 为成本, E 为效果 (以总费用代表成本, 获卵数及可用胚胎数为效果, 成本效果比值越小, 则提示平均获得一枚卵子或者一个胚胎所需费用越小, 则该方案更经济。总费用 = 取卵费用 + B 超费用 + Gn 费用)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计量资料中呈正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用两独立样本 t 检验; 非正态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用非参数 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料 两组患者的年龄、不孕年限、

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	周期数	年龄 (岁)	不孕年限 (年)	BMI (kg/m ²)	bFSH (U/L)	AMH (ng/ml)	bLH (U/L)	bE2 [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	AFC(个)
B 组	123	37.98 ± 4.85	4.88 ± 4.12	22.34 ± 2.76	11.57 ± 5.41	0.54 ± 0.55	5.59 ± 4.29	34.45(19.49, 58.99)	3.01 ± 1.38
t/U 值		0.184	0.618	0.849	0.389	1.642	1.330	6101.500	1.446
P 值		0.854	0.537	0.357	0.166	0.101	0.185	0.634	0.150

表 2 两组临床结局比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	周期数	HCG 日			卵泡输出率 (%)	
		LH(U/L)	P[nmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	E2(pg/ml)		优势卵泡数(个)
A 组	103	5.05 ± 3.29	0.47(0.30, 0.89)	872.22 ± 584.49	2.95 ± 1.65	89.94(304/338)
B 组	123	9.71 ± 7.42	0.81(0.47, 1.51)	958.76 ± 591.45	2.50 ± 1.42	82.97(307/370)
$t/U/\chi^2$ 值		5.905	4402.000	1.101	2.204	7.250
P 值		0.000	0.000	0.272	0.029	0.007
组别	周期数	获卵数(个)		可用胚胎数(个)		
		M II 卵子数(个)	2PN 胚胎数(个)	卵子利用率 (%)	妊娠率 (%)	
A 组	103	3.47 ± 2.32	2.75 ± 2.16	2.39 ± 1.96	1.90 ± 1.51	
B 组	123	2.64 ± 2.01	2.10 ± 1.79	1.74 ± 1.49	1.41 ± 1.23	
t 值		2.881	2.474	2.829	2.688	
P 值		0.004	0.014	0.005	0.008	
组别	周期数	2PN 率 (%)		卵子利用率 (%)		
		优质胚胎数	2PN 率 (%)	卵子利用率 (%)	妊娠率 (%)	
A 组	103	1.54 ± 1.34 ^a	68.91(246/357)	54.90(196/357)	24.68(19/77)	
B 组	123	1.14 ± 1.10	65.85(214/325)	53.54(174/325)	15.00(12/80)	
χ^2 值		2.465	0.730	0.130	1.290	
P 值		0.014	0.394	0.721	0.265	

学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组方案临床结局比较 A 组的 HCG 日 LH、HCG 日 P 显著低于 B 组 (P 均 < 0.01), HCG 日 E2 稍低于 B 组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A 组 HCG 日优势卵泡数及卵泡输出率高于 B 组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 获卵数、M II 卵子数、2PN 胚胎数、可用胚胎数、优质胚胎数显著多于 B 组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 卵子利用率、妊娠率及 2PN 率稍高于 B 组, 但差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。PPOS 方案中共 77 例冻胚移植 (FET), 其中 19 例足月妊娠, 微刺激方案中共 80 例 FET, 其中 10 例足月妊娠, 2 例早产。见表 2。

2.3 两组方案经济效益评价 A 组零获卵率显著低于 B 组 ($P < 0.05$), 用 Gn 量及用 Gn 天数显著多于 B 组 (P 均 < 0.01), 无胚胎周期发生率稍低于 B 组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。A 组的 CER 低于 B 组。见表 4。

3 讨论

对于高龄又合并 DOR 这一特殊人群, 因其卵子数量少、质量差、对药物反应不敏感等原因^[7], 导致试管成功率低、周期长, 接受 IVF-ET 助孕的花费大, 因此选择合适的治疗方案尤为重要。在近十多年内, 适合 DOR 人群的促排卵方案研究颇多, 较为突出的

表 3 两组经济效益比

组别	周期数	用 Gn 量(U)	用 Gn 天数(d)	零获卵率(%)	无胚胎周期发生率(%)
A 组	103	1698.42 ± 720.31	12.42 ± 4.73	2.91(3/103)	18.45(19/103)
B 组	123	1405.89 ± 666.79	8.93 ± 2.12	12.20(15/123)	24.39(30/123)
t/χ ² 值		3.167	7.350	6.590	1.170
P 值		0.002	0.000	0.010	0.280

表 4 两种方案的经济效益评价分析

组别	周期数	每周总费用(元)	平均获卵数(个)	平均可用胚胎数(个)	平均获卵所需费用(元/个)	单个可用胚胎所需费用(元/个)	CER(卵子)	CER(胚胎)
A 组	103	10173.00 ± 2594.47	3.47 ± 2.32	1.90 ± 1.51	4023.30 ± 2390.80	5725.35 ± 3038.25	2931.70	5354.21
B 组	123	9540.68 ± 2206.05	2.64 ± 2.01	1.41 ± 1.23	4377.04 ± 2495.28	6392.45 ± 2767.50	3613.89	6766.44
t 值		1.980	2.881	2.688	1.082	1.726	-	-
P 值		0.049	0.004	0.007	0.280	0.086	-	-

治疗方案为微刺激方案和 PPOS 方案。微刺激方案研究较早,由于常规促排卵方案,如长方案和短方案均采用垂体降调节的方法抑制 LH 峰,但也因为降调节抑制了卵巢功能,即使是正常人也可能出现超排卵反应低下而取消周期;对于 DOR 患者更容易出现超排卵反应低下、早发 LH 峰的出现。于是针对 DOR 患者就有了温和刺激方案的提出,早在 2008 年,匡延平^[8]教授就以“安全、高效、少干扰”来形容微刺激方案,并提出微刺激方案因用药少、可连续促排卵、获得可观的累计妊娠率及较低 OHSS 发生率等优势适用于超排卵低反应患者和超排卵高反应患者。有研究显示微刺激方案费用小、对卵巢刺激小,多用于反复 IVF 失败及 DOR 患者,但在卵巢功能正常的患者中与常规促排卵方案相比临床妊娠率明显下降^[9]。随着孕激素双重反馈学说^[10-11]的提出,即孕激素在早卵泡期的负反馈作用和排卵前小剂量孕激素的正反馈作用,以及卵泡波理论^[12](68% 的妇女在排卵间期监测到 2 个卵泡募集波,32% 监测到 3 个卵泡波)的完善,2015 年匡延平等^[13]首次提出了利用外源性孕激素阻断 LH 峰,即 PPOS 方案,随后 PPOS 方案进入临床,受到国内外学者的关注。郭丽娜等^[14]的自身对照研究发现,对于长方案促排卵助孕未获成功的正常反应患者,PPOS 方案可获得较好的临床妊娠结局。之后国内研究中心比较 PPOS 方案与超短方案及长方案在高龄或 DOR 患者中的应用,发现 PPOS 方案不仅适用于正常人群,且对 DOR 人群有较好的优势^[15-16]。

微刺激方案和 PPOS 方案均为 DOR 患者的优选方案,那么何种方案更有优势呢?刘苾萱等^[17]比较了 PPOS 和微刺激及拮抗剂方案在卵巢低反应患者中(315 个周期)的促排卵结局,研究显示 PPOS 组能有效抑制早发 LH 峰的发生,卵泡输出率显著高于其他两组,且 PPOS 组的总受精率、正常受精率、可用胚胎率均显著高于微刺激方案组。本研究在促排卵结

局上,PPOS 方案组早发型 LH 峰发生率明显低于微刺激方案组,其原因可能是在微刺激方案中,虽然 CC 通过抗雌激素作用降低雌激素的正反馈作用从而抑制 LH 峰,但是随着卵泡的增长与发育,血清雌激素水平逐渐增高,过高的雌激素水平仍然可以使垂体分泌 LH 增多;而 PPOS 方案中 MPA 在早卵泡期使下丘脑孕激素化,孕激素有效的阻断了雌激素诱导的正反馈作用,从而有效抑制了 LH 的分泌。本研究 PPOS 方案获卵数、M II 卵子数、2PN 胚胎数、可用胚胎数及优质胚胎数均显著高于微刺激方案组,其原因可能是安宫黄体酮代谢产物含有雄激素,少量的雄激素有助于卵泡的发育,并且改善卵子的质量和胚胎的质量^[7];且孕激素可有效抑制早发 LH 峰的发生,避免卵泡黄素化,从而增加卵泡输出率和获卵数。

我国仍是发展中国家,有限的医疗资源和昂贵的医疗费用是医患双方共同关注的问题,在较低水平医疗费用的基础上获得较好的妊娠结局是医患双方共同的目标。有报道在 IVF-ET 治疗中,平均活产所需的成本随着年龄的增加和辅助生殖次数的增加而增加,其中年龄影响更大^[18]。博洛尼亚标准可以很好的预测卵巢低反应(POR)患者,符合该标准的患者妊娠率仅 6% ~ 7%,成本效果分析提示该部分人群行辅助生育治疗需要高昂的医疗成本,妊娠结局差^[19]。因此对于高龄合并 DOR 者,选择最优化的促排卵方案十分重要。张欣等^[16]研究发现 PPOS 方案会显著增加高龄患者受精率和优胚率,与长方案相比,更适合高龄患者促排卵,且不管哪个年龄段,PPOS 组所用 Gn 量均少于长方案组,相对更加经济。颜晓红等^[20]比较了 PPOS 方案和拮抗剂方案在 POR 患者中的应用,提示 PPOS 方案可获得与拮抗剂方案相似的临床结局,但更为经济简便。季静娟等^[21]分析比较微刺激方案与长方案应用于 POR 患者的促排卵疗效及医疗成本,指出前者治疗 POR 患者疗效好、经济效益高。PPOS 方案及微刺激方案较其他常规促

排卵方案更经济的原因:(1)安宫黄体酮及枸橼酸氯米芬费用均较 GnRH-a 低;(2)GnRH-a 对垂体有深度抑制作用,从而增加了 Gn 的用药剂量和用药时间;(3)这两种方案较常规超促排卵方案周期取消率低。但关于两种方案的经济效益比较目前鲜有报道,本研究应用 CER 的概念来分析两种方案的经济效益,结果显示虽然 PPOS 方案用 Gn 量、用 Gn 天数及总费用均比微刺激方案高,但由于 PPOS 方案获卵数及可用胚胎数均比微刺激方案高,因此 PPOS 方案平均获得一枚胚胎及平均获得一枚卵子所需费用及零获卵率均低于微刺激方案;目前 PPOS 方案共移植 77 个周期,获得妊娠 19 个,而微刺激方案共移植 80 个周期,获得妊娠 12 个;就上述分析和目前的妊娠情况而言,PPOS 方案较微刺激方案有更好的妊娠结局和经济效益。但本研究中,因安宫黄体酮及枸橼酸氯米芬费用较低,未纳入计算,且尚有小部分冻胚尚未移植,部分周期还有剩余冻胚,未计算累计妊娠率,且在成本上只纳入了促排卵、取卵和 B 超费用,后续胚胎移植、胚胎冻存、解冻费用及后续妊娠相关费用均未纳入。因此更详细的成本效益分析有待进一步研究。

综上所述,微刺激方案和 PPOS 方案较其他常规促排卵方案均为 DOR 患者助孕较优的选择。本研究从促排卵结局及直接医疗成本方面探讨此两种较优方案的效果,结果提示相较于微刺激方案,PPOS 方案对 DOR 患者有更好的临床结局,且经济效益更有优势。PPOS 为 DOR 患者的助孕提供了新选择。但本研究样本量有限,纳入指标较少,经济效益结局有待进一步证实,且因 PPOS 应用于临床时间尚短,妊娠远期影响尚有待观察,后续需要进行大规模、多中心的前瞻性研究进一步验证和优化。

参考文献

[1] Pelosi E, Simonsick E, Forabosco A, et al. Dynamics of the ovarian reserve and impact of genetic and epidemiological factors on age of menopause[J]. *Biol Reprod*, 2015, 92(5):130.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗的专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(12):881-886.

[5] Fiddellers AA, van Montfoort AP, Dirksen CD, et al. Single versus double embryo transfer: cost-effectiveness analysis alongside a ran-

[6] 郑瑞娟,李正,陈明,等. 促排卵药物对卵巢储备功能的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(12):832-836.

[7] Zhang JL, Qiu XM, Gui YY, et al. Dehydroepiandrosterone improves the ovarian reserve of women with diminished ovarian reserve and is a potential regulator of the immune response in the ovaries[J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(6):350-359.

[8] 匡延平. 轻刺激——从克罗米芬到来曲唑[J]. *生殖医学杂志*, 2008, 17(6):431-434.

[9] 沈娟,王义贤,梁潇,等. 微刺激与常规促排卵方案在体外受精-胚胎移植中的效果[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2013, 45(6):892-895.

[10] Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion[J]. *J Clin Invest*, 1984, 73(6):1638-1647.

[11] Wildt L, Hutchison JS, Marshall G, et al. On the site of action of progesterone in the blockade of the estradiol-induced gonadotropin discharge in the rhesus monkey[J]. *Endocrinology*, 1981, 109(4):1293-1294.

[12] Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women[J]. *Biol Reprod*, 2003, 69(3):1023-1031.

[13] Kuang YP, Chen QJ, Fu YL, 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. e3.

[14] 郭丽娜,贾新转,吕翠婷,等. 高孕激素状态下促排卵方案用于卵巢正常反应患者 IVF-ET 的自身对照研究[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(2):127-132.

[15] 杨毅,孙振高,王晓明,等. 高孕激素状态下促排卵方案在前次超短方案助孕失败的卵巢低反应患者中的应用[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(11):1142-1145.

[16] 张欣,张玉,王雪莹,等. 高孕激素状态促排卵方案与长方案用于不同年龄组供精体外受精的结局[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(5):452-456.

[17] 刘苡萱,朱旻,颜宏利,等. 高孕激素状态促排卵(PPOS)方案在高龄卵巢低反应患者的促排卵研究[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(4):574-578.

[18] Griffiths A, Dyer SM, Lord SJ, et al. A cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(4):924-931.

[19] Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(2):315.

[20] 颜晓红,陈琼华,李仪,等. 卵泡期高孕激素状态下促排卵方案在卵巢低反应患者中的应用[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(8):766-771.

[21] 季静娟,骆丽华,童先宏,等. 微刺激方案治疗卵巢低反应 IVF 周期的疗效和经济学评价[J]. *生殖与避孕*, 2009, 29(11):768.