

多囊卵巢综合征患者助孕方式的研究新进展

厉彦平, 腊晓琳*

新疆医科大学第一附属医院生殖中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月21日; 发布日期: 2023年3月28日

摘要

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是常见的女性内分泌疾病,也是引起女性无排卵不孕的主要原因。近年来对于PCOS患者的诊断及治疗等取得了显著进展,但全球范围内暂未明确PCOS不孕患者最优选的治疗方案。本文综述近年来PCOS患者的研究新进展,以期为临床诊疗提供有意义的参考。

关键词

多囊卵巢综合征, 助孕方式, 卵巢过度刺激综合征

Research Progress of Assisted Pregnancy in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Yanping Li, Xiaolin La*

Reproductive Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 21st, 2023; published: Mar. 28th, 2023

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder in women, which is also the main cause of infertility in women without ovulation. In recent years, remarkable progress has been made in the diagnosis and treatment of PCOS patients, but the optimal treatment plan of the world for infertility patients with PCOS has not been determined. This article reviews the research progress of PCOS patients in recent years, in order to provide a meaningful reference for clinical diagnosis and treatment.

*通讯作者。

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Assisted Pregnancy, Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是以排卵障碍、高雄激素血症和多囊性卵巢形态为基本特征的综合征。其发病率约为5%~10%，在不排卵性不孕症患者中约占75% [1] [2]。目前最普遍应用的是2003年鹿特丹PCOS诊断标准[3]，以下3项中有2项符合标准即可考虑诊断：1) 稀发排卵或不排卵；2) 临床或生化高雄激素表现；3) 超声提示多囊卵巢形态(PCOM)：卵巢体积 > 10 ml，一侧卵巢可见 ≥ 12 个直径在2至9 mm的卵泡；同时需排除库欣综合征、甲状腺功能障碍、高催乳素血症、肾上腺或卵巢肿瘤等，以及其他原因导致卵巢多囊样改变的情况。2018年欧洲人类生殖与胚胎发育学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)和美国生殖学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)建议继续沿用该诊断标准[4]。全球范围内暂未明确PCOS不孕患者最优选的治疗方案。学者们提出各种各样的治疗方案及干预措施，包括改善生活方式，促排卵治疗，辅助生殖技术等。此文将对多囊卵巢综合征不孕患者的助孕研究进展做一综述。

2. 改善生活方式

生活方式干预和体重管理是业界公认的PCOS一线治疗[1] [5]。生活方式干预旨在改善饮食或锻炼。体重管理被定义为防止体重增加，必要时实现适度的体重减轻或保持较低的体重[6]。优化生活方式和体重管理可改善PCOS患者的新陈代谢、生殖和心理特征，也能增加机体对胰岛素的敏感性，在一定程度上改善排卵，增加PCOS患者的妊娠率[7]。关于生活方式干预和分娩结果的随机对照试验较少，但其他研究表明，PCOS患者减轻体重超过5%后，月经规律、排卵、怀孕和活产会得到改善[8]。加拿大妇产科医生协会(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC)于2018年公布了PCOS诱导排卵临床实践指南，其中推荐对于超过健康体重范围的女性，建议减重5%~10%，通过30% (500~750千卡/天)的能量缺口来实现，或根据个人能量需求实现每日总摄入量1200~1500千卡[9]。

因传统的饮食干预和运动强化方式周期长，每天占用的时间较长，大多数患者难以坚持，减重效果也不尽如人意。《生酮饮食干预多囊卵巢综合征中国专家共识(2018年版)》指出[10]，生酮饮食是一种低碳水化合物、高脂肪和适量蛋白质的独特饮食结构。生酮状态下，机体切换为主要基于脂肪分解的供能模式。肝脏将脂肪酸 β 氧化产生的乙酰辅酶A两两缩合为乙酰乙酸进而生成酮体，释放入血后供肝外组织使用，从而达到减重作用。除外禁忌症的POCS患者可在医生指导下进行生酮饮食达到短期减重目的[11]。

3. 促排卵治疗

诱导排卵(Ovulation Induction, OI)指对排卵障碍患者以诱导单个或少量卵泡发育而进行药物或手术排卵的方式。控制性卵巢刺激(Controlled Ovarian Stimulation, COS)是指在人为可控范围内使用药物同

时诱导多个卵泡发育及成熟[12]。

3.1. 口服药物

此方案在用药前应确定患者未妊娠且未患有不能妊娠的疾病[1], 还需明确输卵管是否通畅[4]。有些促排卵药物会超说明书使用, 患者需明确使用药物过程中可能出现的副作用及风险[9]。

3.1.1. 来曲唑(Letrozole, LE)

LE 是芳香化酶抑制剂。芳香化酶是外周和大脑中产生雌激素过程的限速酶, 通过抑制该限速酶, 减少外周雌激素的浓度, 从而阻断雌激素作用于下丘脑-垂体的负反馈, 引起垂体促性腺激素的代偿性分泌增多, 最终导致卵泡的发育[13]。2018 年发表的 PCOS 中国诊疗指南推荐有生育要求的 PCOS 患者首选促排卵药物为 LE [1]。与克罗米芬(Clomiphene Citrate, CC)相比, LE 的半衰期短, 停止服用药物后, 雌激素可在短时间内恢复正常水平, 且对子宫内膜的影响甚微。最初它只适用于患有乳腺癌的绝经后妇女, 但一项研究成功地证明来曲唑是诱导排卵中主要治疗 PCOS 和排卵性不孕症患者克罗米芬耐药的有效方法[14]。有的研究表明相比于 CC, LE 可改善无排卵性多囊卵巢综合征低生育力妇女的活产率及妊娠率, 并且两者在 OHSS 发生率、多胎妊娠率及流产率等方面没有显著差别[15]。最新研究表明, 月经周期第 5 天启动 LE 的 PCOS 患者的排卵率及临床妊娠率高于月经周期第 3 天启动 LE 的患者, 且两组的流产率、多胎妊娠率等无明显差异, 因此月经周期第 5 天开始口服 LE 可能优于月经周期第 3 天开始治疗的无排卵性 PCOS 患者[16]。

PCOS 患者服用 LE 后需监测排卵, 例如使用排卵监测试纸、测量基础体温或超声, 妊娠通常会发生在 OI 治疗的前 3 个月至半年。如监测卵泡时可见超过 2 枚优势卵泡(卵泡直径 ≥ 14 mm), 不建议患者继续此次周期治疗[13]。

3.1.2. 克罗米芬(Clomiphene Citrate, CC)

CC 作为选择性雌激素受体调节剂, 通过消耗雌激素受体, 进而影响雌激素作用于下丘脑-垂体的负反馈, 从而刺激促性腺激素释放, 最终促进卵巢内的卵泡发育。从 1967 年起作为一线促排卵药物, 其价格低廉, 应用广泛。CC 常出现的副作用有: 多胎妊娠、附件区压痛、恶心、头痛、视觉干扰及轻度卵巢过度刺激综合征(OHSS)等。此外, 克罗米芬作用在稍薄的子宫内膜上可能有抗雌激素效应, 致使部分患者虽然监测到排卵但未成功受孕[9]。使用 CC 促排卵后需同 LE 治疗一样严密监测排卵。CC 促排卵治疗一般不超过半年, 如果治疗半年后仍未妊娠, 则必须更换其它治疗方案[1]。

3.1.3. 胰岛素增敏剂

目前在 PCOS 患者中二甲双胍是使用最普遍的胰岛素增敏剂, 其作用是减少肝糖异生, 降低肠道内葡萄糖吸收, 增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用以减少脂肪酸氧化作用, 进而降低胰岛素水平。二甲双胍和来曲唑联合用药, 可以对克罗米芬产生耐药性的 PCOS 患者提高妊娠率[17]。

肌醇已被证明对于 PCOS 女性的代谢和内分泌是有益的, 通过改善胰岛素敏感性和增加性激素结合球蛋白(SHBG), 最大限度地减少高雄激素特征。在卵巢刺激开始前三个月使用可减少 OHSS 的发生率及周期取消率。使用肌醇还可以改善卵母细胞质量, 通过减少退化和未成熟的卵母细胞数量, 从而提高了这些细胞受精后产生的胚胎的质量[18]。

虽然二甲双胍和其他胰岛素增敏药物(如肌醇)已被证明可有效提高某些 PCOS 女性的排卵率, 但另一项研究指出克罗米芬和二甲双胍联合治疗与单独使用克罗米芬在活产率方面没有明显差异, 虽然联合治疗组的排卵率及妊娠率较高, 但流产率增加[19]。2018 年 ACOG 指南推荐对于单纯无排卵性不孕的 PCOS 患者合并肥胖时, 联合应用克罗米芬与二甲双胍能够提高妊娠率[20]。

3.2. 促性腺激素(Gn)

促性腺激素通常是口服药物治疗无效后 PCOS 患者的二线治疗药物。Gn 类药物分为 2 大类: 天然 Gn 和基因重组 Gn。天然 Gn 包括: 1) 从绝经期妇女尿中提取的 Gn, 如尿源性人卵泡刺激素(uFSH)、人绝经期促性腺激素(hMG); 2) 从孕妇尿中提取的人绒毛膜促性腺激素(uhCG)。基因重组 Gn 有重组 hCG(rhCG)、重组促卵泡生成素(rFSH)及重组促黄体生成素(rLH)。使用外源性 Gn 促排卵, 需要结合性激素水平和 B 超进行定期严密监测, 避免 OHSS 及多胎妊娠的发生。研究表明, 应用“慢性低剂量”的促性腺激素方案是专门治疗对促性腺激素刺激更敏感的 PCOS 患者, 可以增加排卵率及降低多胎妊娠率和 OHSS 的发生率, 缺点是延长治疗时间[21]。使用促性腺激素诱导排卵期间需严密监测, 如发现 3 个或更多的成熟卵泡则建议患者放弃该周期[4]。虽然有学者认为, 与重组促卵泡生成素(rFSH)相比, 人绝经期促性腺激素(hMG)对于克罗米芬耐药 PCOS 妇女的 OI 应该更有效, 但研究发现, 两者在排卵率、临床妊娠率、多胎妊娠率和 OHSS 的发病率之间没有差异[22]。

4. 腹腔镜卵巢打孔术(Laparoscopic Ovarian Drilling, LOD)

LOD 主要目的是使用电灼或激光引起卵巢间质的局灶性破坏, 以降低卵巢内和全身雄激素浓度。2018 年国际循证指南推荐, LOD 可作为 CC 抵抗(CC 抵抗定义为使用 CC 后排卵不足)的 PCOS 患者的二线治疗方案。所有考虑 LOD 的 PCOS 患者都应预先了解与手术有关的并发症, 包括麻醉并发症, 术后盆腔感染和粘连, 可能会有卵巢储备减少或卵巢功能丧失的风险等[5]。相比于促性腺激素治疗, LOD 可实现单侧卵巢排卵, 无 OHSS 发生, 也不会增加多胎妊娠的发生率[23]。但目前没有足够证据表明单侧 LOD 和双侧 LOD 在临床妊娠或流产率等方面是否有差异。

5. 辅助生殖技术

5.1. 宫腔内人工授精(Intrauterine Insemination, IUI)

IUI 包括夫精人工授精(Artificial Insemination with Husband's sperm, AIH)和供精人工受精(Artificial Insemination by Donor, AID), 实施此项辅助技术前均须通过子宫输卵管造影或腹腔镜手术明确一侧或两侧输卵管均畅通。暂无 RCT 对 PCOS 患者行单一诱导排卵及诱导排卵与 IUI 联合应用的临床结局, 所以 PCOS 患者应用 IUI 时应根据其指征明确是否要联合应用药物诱导排卵。研究表明, 妊娠结局与先前失败的 OI 周期无关, 且大多数怀孕发生在 IUI 治疗的前三个周期[24]。

5.2. 体外受精/卵胞浆内单精子显微注射技术——胚胎移植(IVF/ICSI-ET)

体外受精(*In Vitro* Fertilization, IVF)是在体外人工操控的环境中将人的卵子和精子完成受精并培养成胚胎的过程。卵胞浆内单精子显微注射技术(Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI)是在显微下将单个精子跨越卵母细胞透明带和质膜障碍, 直接将男性遗传物质转移至卵母细胞胞浆内的操作过程。ICSI 主要针对精子数量严重不足引起的不育。

鉴于其独特的病理生理和内分泌因素, 使 PCOS 患者在 IVF/ICSI-ET 进程中可能出现卵巢高反应、周期取消率高或卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率高为特征, 故需考虑各种促排卵方案的适用范围及安全性, 展开个体化的 COS 治疗[25]。

长方案是经典的控制性超促排卵方案, 通过 GnRH-a 实现垂体降调节, 可使 PCOS 患者的高 LH 血症发病率显著下降, 于此同时在卵泡期或黄体期增加外源性 Gn 可促使多个卵泡发育。长方案在抑制产生早发 LH 峰, 较好的卵泡同步性, 较多的获卵数目以及稳定的临床妊娠率等方面具有优势, 且可以灵活调节启动时间决定取卵时机。但其缺点是经过垂体降调节后, 机体会保持低雌激素水平状态, 致使患

者发生短暂性的围绝经期改变, 增加 OHSS 的发生, Gn 总量及费用均增加且治疗周期较长[5]。

针对 PCOS 患者应用拮抗剂方案的主要优点, 是可以将 GnRH-a 用于替代人绒毛膜促性腺激素(HCG)扳机来诱导卵子成熟, 触发内源性 LH 峰生成, 诱导卵母细胞成熟及排卵, 并可明显减少甚至完全避免早发型 OHSS 的发生。相比于长方案, 拮抗剂方案有 Gn 总量及时间减少、OHSS 发生率下降等优势, 且二者的妊娠率尚未发现明显差异。因此, 近年来业界普遍认为拮抗剂方案是 PCOS 患者优先选择的促排卵方案。拮抗剂方案可以行新鲜胚胎移植或冻融胚胎移植(Frozen embryo Transfer, FET), 但要尽量避免 OHSS 的发生, 同时考虑到拮抗剂可能对子宫内膜容受性潜在的不良影响, 以及目前胚胎冷冻技术的安全性, 一些研究人员建议行拮抗剂方案取卵后实施全胚胎冷冻[26]。

高孕激素下促排卵(Progestin Primed Ovarian Stimulation, PPOS)方案是由高孕激素能阻断 LH 峰及人类卵泡募集的多个卵泡波模式为基础, 其中包括利用内源性天然高孕激素的黄体期促排卵, 应用外源性孕激素类药物的卵泡期高孕激素状态下促排卵, 以及其延伸而来的一系列方案[27]。在 COH 过程中使用孕激素(P)会对子宫内膜容受性有不良影响, 而先进的玻璃化冷冻技术及 FET 技术的成熟将这种方案的实施成为可能。起初 PPOS 方案在卵巢低反应者有较多应用, 但现在有更多的研究者们开始探讨 PCOS 患者应用 PPOS 方案在辅助生殖中的作用价值[28]。有报道指出, PPOS 方案应用于 PCOS 患者可取得与拮抗剂组相似的临床妊娠结局[29]。

5.3. 未成熟卵母细胞体外成熟(*In Vitro* Maturation, IVM)

IVM 是指从窦卵泡中获取未成熟的卵丘卵母细胞复合体, 在体外培养成熟期间成功完成减数分裂, 并获得细胞核和细胞质能力, 致使其受精、胚胎发育以及最终健康胎儿出生。与传统的体外受精(IVF)治疗相比, IVM 的激素副作用较低, 并发症较少, 成本更低, 执行更简单, 但该技术并未被广泛使用, 因为其存在许多未解决的问题, 例如卵母细胞提取方案, 培养基的组成和培养时间等。2018 年国际循证指南建议有资质的医疗机构可为 PCOS 患者实施 IVM 技术, 研究指出与普通 IVF/ICSI 周期相比, 两者活产率无明显差异, 且无 OHSS 的发生[5]。研究发现基础 FSH 和基础 LH 与 IVM 的卵母细胞成熟率和囊胚形成显著相关, 对经 IVF 及 IVM 助孕的 PCOS 患者的子代进行对比, 暂未在围产期结局上发现明显不同[30] [31] [32]。

6. 心理治疗

PCOS 患者抑郁、焦虑、负面身体形象、低自尊和心理性功能障碍的患病率增加。对所有患者及家属进行科普宣教, 加强心理疏导, 让 PCOS 患者获得家属的情感支持。帮助 PCOS 患者建立健康的饮食、生活习惯。如情况严重者, 转至精神专科就诊。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [2] Joham, A.E., Norman, R.J., Stener-Victorin, E., *et al.* (2022) Polycystic Ovary Syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 668-680. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2)
- [3] (2004) Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Human Reproduction (Oxford, England)*, **19**, 41-47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
- [4] Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., *et al.* (2018) Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction (Oxford, England)*, **33**, 1602-1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
- [5] Cowan, S., Grassi, A., Monahan Couch, L., *et al.* (2023) Evidence-Based Lifestyle Guidelines and Self-Management Strategies Utilized by Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*, **15**, 589.

- <https://doi.org/10.3390/nu15030589>
- [6] Lim, S.S., Hutchison, S.K., Van Ryswyk, E., *et al.* (2019) Lifestyle Changes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD007506. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub4>
- [7] Vyrides, A.A., El Mahdi, E. and Giannakou, K. (2022) Ovulation Induction Techniques in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 982230. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.982230>
- [8] Wang, R., Li, W., Bordewijk, E., *et al.* (2019) First-Line Ovulation Induction for Polycystic Ovary Syndrome: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **25**, 717-732. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz029>
- [9] Tanbo, T., Mellembakken, J., Bjercke, S., *et al.* (2018) Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **97**, 1162-1167. <https://doi.org/10.1111/aogs.13395>
- [10] 江波, 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(2018年版) [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(1): 1-4.
- [11] Barrea, L., Verde, L., Camajani, E., *et al.* (2023) Ketogenic Diet as Medical Prescription in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Current Nutrition Reports*, **12**, 56-64. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00463-2>
- [12] Huirne, J.A., Lambalk, C.B., Van Loenen, A.C., *et al.* (2004) Contemporary Pharmacological Manipulation in Assisted Reproduction. *Drugs*, **64**, 297-322. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464030-00005>
- [13] Tsiami, A., Goulis, D., Sotiriadis, A., *et al.* (2021) Higher Ovulation Rate with Letrozole as Compared with Clomiphene Citrate in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormones (Athens)*, **20**, 449-461. <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00289-z>
- [14] Mitwally, M.F. and Casper, R.F. (2001) Use of an Aromatase Inhibitor for Induction of Ovulation in Patients with an Inadequate Response to Clomiphene Citrate. *Fertility and Sterility*, **75**, 305-309. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01705-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01705-2)
- [15] Franik, S., Le, Q., Kremer, J., *et al.* (2022) Aromatase Inhibitors (Letrozole) for Ovulation Induction in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **9**, CD010287. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010287.pub4>
- [16] Shi, L., Ye, S., Gao, M., *et al.* (2022) Effect of Different Timing of Letrozole Initiation on Pregnancy Outcome in Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1059609. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1059609>
- [17] 华彩红, 尹山兰, 郝尚辉, 等. 来曲唑联合二甲双胍治疗耐克罗米芬多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效及胰岛素抵抗、性激素水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(22): 2343-2347.
- [18] Facchinetti, F., Bizzarri, M., Benvenga, S., *et al.* (2015) Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between Metabolic Syndrome and PCOS. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **195**, 72-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.024>
- [19] (2017) Role of Metformin for Ovulation Induction in Infertile Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Guideline. *Fertility and Sterility*, **108**, 426-441. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.026>
- [20] (2018) ACOG Practice Bulletin No. 194 Summary: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, **131**, 1174-1176. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002657>
- [21] Christin-Maitre, S. and Hugues, J.N. (2003) A Comparative Randomized Multicentric Study Comparing the Step-Up versus Step-Down Protocol in Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction (Oxford, England)*, **18**, 1626-1631. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg336>
- [22] Weiss, N.S., Kostova, E., Nahuis, M., *et al.* (2019) Gonadotrophins for Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **1**, CD010290. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010290.pub3>
- [23] Farquhar, C., Brown, J. and Marjoribanks, J. (2012) Laparoscopic Drilling by Diathermy or Laser for Ovulation Induction in Anovulatory Polycystic Ovary Syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 6, CD001122. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001122.pub4>
- [24] Gao, Y., Jiang, S., Chen, L., *et al.* (2022) The Pregnancy Outcomes of Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Intrauterine Insemination with Different Attempts of Previous Ovulation Induction. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 922605. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.922605>
- [25] Wei, D., Liu, J.Y., Sun, Y., *et al.* (2019) Frozen versus Fresh Single Blastocyst Transfer in Ovulatory Women: A Multicentre, Randomised Controlled Trial. *The Lancet (London, England)*, **393**, 1310-1318. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32843-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32843-5)

-
- [26] Atkinson, P., Koch, J. and Ledger, W.L. (2014) GnRH Agonist Trigger and a Freeze-All Strategy to Prevent Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Retrospective Study of OHSS Risk and Pregnancy Rates. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **54**, 581-585. <https://doi.org/10.1111/ajo.12277>
- [27] Kuang, Y., Chen, Q., Fu, Y., *et al.* (2015) Medroxyprogesterone Acetate Is an Effective Oral Alternative for Preventing Premature Luteinizing Hormone Surges in Women Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation for *in Vitro* Fertilization. *Fertility and Sterility*, **104**, 62-70.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.022>
- [28] 肖卓妮, 杨菁, 徐望明, 等. 拮抗剂与高孕激素下促排卵方案用于多囊卵巢综合征患者 IVF 治疗效果比较[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(12): 1170-1174.
- [29] 王雪, 李东晗, 张瑞晓, 等. 多囊卵巢综合征患者应用高孕激素状态下促排卵方案的体外受精结局[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(4): 310-313.
- [30] Zhang, W., Liang, T., Han, B., *et al.* (2022) Clinical Outcomes of *in Vitro* Maturation after Oocyte Retrieval with Gynecological Surgery for Refractory Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 842037. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.842037>
- [31] Yu, E.J., Yoon, T.K., Lee, W.S., *et al.* (2019) Obstetrical, Neonatal, and Long-Term Outcomes of Children Conceived from *in Vitro* Matured Oocytes. *Fertility and Sterility*, **112**, 691-699. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.034>
- [32] Mostinckx, L., Segers, I., Belva, F., *et al.* (2019) Obstetric and Neonatal Outcome of ART in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: IVM of Oocytes versus Controlled Ovarian Stimulation. *Human Reproduction (Oxford, England)*, **34**, 1595-1607. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez086>