

克罗米芬抵抗和来曲唑无反应的 PCOS 患者 促排卵方案的选择

陈颖^{1,2}, 张丹^{1△}

1. 四川大学华西第二医院 妇产科 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室(成都 610041);

2. 成都市妇女儿童中心医院 生殖中心(成都 610091)

【摘要】 目的 比较来曲唑(LE)、克罗米芬(CC)、人绝经期促性腺激素(HMG)3种药物相互联合使用的疗效与安全性,探索CC抵抗及LE无反应的多囊卵巢综合征(PCOS)患者更佳的促排卵方案。**方法** 将CC抵抗及LE无反应的209例(周期)PCOS患者,随机分入CC+HMG组59周期,LE+HMG组72周期,LE+CC组78周期,LE+CC组中无反应者54周期立即转入LE+CC+HMG组,观察4组间绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日,最大卵泡平均直径(MFD)、子宫内膜厚度、 >1.4 cm 卵泡数、血清雌二醇(E2)水平,以及促排天数、HMG用量、排卵数、临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率、双胎率、异位妊娠率等。**结果** LE+CC组排卵率最低(30.77%),但 >1.4 cm 卵泡数、排卵数和促排天数最少,HCG注射日E2水平最低($P<0.05$),余3组排卵率差异无统计学意义($P>0.05$);LE+CC+HMG组HMG用量以及HCG注射日E2水平最高($P<0.05$);仅CC+HMG组出现异位妊娠,共3周期($P<0.05$)。4组HCG日子宫内膜厚度、MFD、临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率以及双胎率差异无统计学意义($P>0.05$),均未发生中-重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)及卵泡未破裂黄素化(LUF)。**结论** 对CC抵抗及LE无反应的PCOS患者,LE+CC联合促排卵方案,仍有30.77%的排卵率,尤其适合OHSS高危人群。而LE+CC与LE+CC+HMG的总体排卵率92.31%,明显高于传统联合促排卵方案LE+HMG与CC+HMG,同时降低了OHSS及多胎妊娠的风险。

【关键词】 多囊卵巢综合征 克罗米芬 来曲唑 人绝经期促性腺激素 克罗米芬抵抗

Optimal Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome Resistant to Clomiphene Citrate or Letrozole CHEN Ying^{1,2}, ZHANG Dan^{1△}. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Birth Defects and Related Disease of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 2. Institute of Reproductive, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu 610091, China

△ Corresponding author, E-mail: zdzdokok@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the optimal ovulation induction with the combination of combining letrozole(LE), clomiphene citrate (CC), and human menopausal gonadotropin (HMG) in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients resistant to CC or LE. **Methods** Two hundreds nine PCOS patients (209 cycles) resistant to CC or LE were randomly divided into three groups: CC+HMG group (59 cycles), LE+HMG group (72 cycles) and LE+CC group (78 cycles). The patients in LE+CC group unable to form the dominant follicle after 54 cycles were enrolled into LE+CC+HMG group. Maximum follicle diameter (MFD), endometrial thickness, number of follicles (diameter >1.4 cm), the level of serum estradiol (E2) were measured on the day of HMG administration. Also these results were observed and compared including the duration of treatment, dosage of HMG, number of ovulated follicles, clinical pregnancy rate, biochemical pregnancy rate, early abortion rate, twinning rate, and ectopic pregnancy rate. **Results** The ovulation rate was significantly lower in LE+CC group (30.77%) ($P<0.05$), but similar in the other three groups. The number of >1.4 cm follicles and ovulated follicles, ovulation duration and E2 concentration in LE+CC group were also at a lower level ($P<0.05$). The patients in LE+CC+HMG group showed higher E2 level and more HMG consumption ($P<0.05$). There was no statistical difference in endometrial thickness, MFD, clinical pregnancy rate, biochemical pregnancy rate, early abortion rate and twinning rate among these groups ($P>0.05$). No severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) or luteinized unruptured follicle (LUF) occurred. **Conclusion** Combination of LE with CC could achieve 1/3 ovulation induction in PCOS resistant to CC or LE alone. When both combined with HMG, the induction of ovulation could be significantly higher than LE+HMG and CC+HMG, while the risk of multiple pregnancy and OHSS was reduced.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome Clomiphene citrate Letrozole Human menopausal gonadotropin Clomiphene resistance

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种生殖内分泌及糖代谢异常的临床综合征,是育龄妇女最常见的排卵障碍性疾病,约占排卵障碍性不孕的75%^[1]。一线促排卵药物枸橼酸氯米芬(CC),即克罗米芬,被广泛用于PCOS患者的促排卵治疗。CC的药理特性,使它可以避免小卵泡排卵,更利于卵泡的充分发育^[2],同时却增加了卵泡未破裂黄素化(LUF)的风险;它对子宫内膜及宫颈黏液产生的不良影响,又限制了周期妊娠率。此外,由于PCOS患者的生物多态性,约有20%~30%的患者对其抵抗^[3]。有研究发现,来曲唑(LE)比CC有着更高的排卵率和妊娠率^[3]。LE不但不影响宫颈黏液性状,与CC相比还能使更多子宫内膜容受性标记物增加^[4],并降低子宫动脉血流阻力^[5]。然而LE排卵率仅为60%~80%^[6],且无法阻止小卵泡排卵。二线促排卵药物促性腺激素(Gn),主要用于CC抵抗的PCOS患者,临床最常用的Gn为人绝经期促性腺激素(HMG),具有良好的妊娠率,但导致多胎妊娠及卵巢过度刺激综合征(OHSS)的风险较大,且在XI等^[7]对CC抵抗的PCOS患者进行的大样本随机单盲临床试验中,单用HMG的排卵率也仅为74.6%。基于对上述药物利弊的分析,本研究针对CC抵抗和LE无反应的PCOS患者,联合LE和CC进行促排卵治疗,扬长避短,以探索更优的促排卵方案。

1 对象与方法

1.1 临床资料

选择2014年4月至2016年5月于成都市妇女儿童中心医院生殖中心就诊的PCOS患者,同时存在CC抵抗和对LE无反应者,共计209例,年龄19~35岁,不孕年限1~5年。PCOS诊断标准为鹿特丹会议推荐标准^[8]。CC抵抗标准:月经第3~5天起,CC 50 mg/d×5 d,每周期递增50 mg/d,用至150 mg/d,仍无优势卵泡发育。LE无反应标准:月经第3~5天起LE 2.5 mg/d×5 d,每周期递增2.5 mg/d,达到7.5 mg/d仍无优势卵泡发育。所有患者均无男方因素、免疫因素不孕,输卵管造影证实至少一侧输卵管通畅。近3个月未曾使用促排卵药物,肝肾功能、甲状腺功能无异常。基础性激素六项、胰岛素抵抗指数均无异常,或者经达英-35、优思明、二甲双胍等药物预处理,恢复正常后再诱导排卵。

1.2 研究方法

将入选患者按照随机数字表分为3组:①CC+HMG组,共59周期,月经来潮第3~5天起CC(法地兰, Medochemie Ltd.) 50 mg/d,连服5 d后, HMG(乐宝得, 珠海丽珠集团) 75 IU/d 注射。②LE+HMG组,共72周期,月经来潮第3~5天起LE(芙瑞, 江苏恒瑞医药股份有限公司) 2.5 mg/d,连服5 d后, HMG 75 IU/d 注射。③LE+CC组,共78周期,月经来潮第3~7天, LE 2.5 mg/d,第5~7天, CC 50 mg/d,第10天超声监测,有优势卵泡者共24周期,留在该组继续观察治疗,无优势卵泡者共54周期,立即转入④LE+CC+HMG组,即自当天起予HMG 75 IU/d 注射。用药过程中根据卵泡反应调整HMG剂量。

1.3 排卵监测

均由同一医生行阴道超声监测,于月经第9~11天开始监测卵泡发育,监测中当卵泡直径 ≥ 1.0 cm而子宫内膜厚度 <0.5 cm时,即加用戊酸雌二醇片(Progynova, PGV, 补佳乐, 拜耳医药保健有限公司) 1 mg/d,并根据子宫内膜厚度改善情况调整用量。当最大卵泡平均直径(MFD) ≥ 1.8 cm,肌注绒毛膜促性腺激素(HCG, 珠海丽珠集团) 6 000~10 000 U 诱发排卵,指导患者在注射HCG后24~48 h同房,注射48 h后行阴道超声检查卵泡是否排出。卵泡的大小以2条垂直的卵泡内径表示,子宫内膜厚度取子宫体正中纵切面最厚处测量。排卵后均予黄体酮胶囊(琪宁, 浙江爱生药业) 100 mg/次,每日2次,连服12 d,诊断妊娠后,继续用药至妊娠10~12周,确认自然流产或者异位妊娠则立即停药。

1.4 妊娠诊断

排卵后14 d测尿HCG阳性者为生化妊娠,阳性15 d后超声监测到妊娠囊或者发现异位妊娠,均为临床妊娠。

1.5 观察指标

观察排卵率, HCG注射日MFD、子宫内膜厚度、 >1.4 cm 卵泡数、E2水平,以及促排天数、HMG用量、戊酸雌二醇用量、排卵数、临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率、双胎率、异位妊娠率等。

1.6 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用SNK-q检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

结果见表 1。4 组患者年龄、体质量指数(BMI)、不孕年限及无妊娠史者所占比例差异无统
计学意义($P>0.05$)。

2.2 促排卵效果比较

表 1 患者一般情况比较
Table 1 Characteristics of participants

Group	Treatment cycle	Age/yr.	BMI/(kg/m ²)	Duration of infertility/a.	Primary infertility/cycle (%)
CC+HMG	59	27.38±1.50	21.28±1.80	1.71±0.74	32(54.24)
LE+HMG	72	27.03±3.32	21.91±2.93	1.45±1.05	45(62.50)
LE+CC	24	26.33±2.90	21.53±2.00	1.38±0.65	16(66.67)
LE+CC+HMG	54	26.38±2.37	21.58±2.48	1.42±0.77	34(62.96)

BMI: Body mass index

结果见表 2。排卵率:4 组中 LE+CC 组排卵率最低($P<0.05$),余 3 组间排卵率差异无统计学意义($P>0.05$)。然而 LE+CC 组与 LE+CC+HMG 组总体的排卵率可高达 92.31%(72/78),与 CC+HMG 组、LE+HMG 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。促排天数:LE+CC 组最短,LE+CC+HMG 组最长(P 均 <0.05),CC+HMG 组与 LE+HMG 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。直径 >1.4 cm 卵泡数和排卵数:LE+CC 组最少($P<0.05$),余 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。HMG 用量以及 HCG 注射

日 E2 水平:LE+CC+HMG 组最高,LE+CC 组最低(P 均 <0.05),而余二组间差异无统计学意义($P>0.05$)。戊酸雌二醇用量:LE+CC 组最高($P<0.05$),余 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。异位妊娠仅 CC+HMG 组有 18.75%(3/16)发生,余 3 组均未发生,差异有统计学意义($P<0.05$)。4 组间 HCG 注射日子宫内膜厚度、MFD,临床妊娠率,生化妊娠率,早期流产率以及双胎率差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究未出现 1 例 OHSS、LUF、三胎及三胎以上妊娠。

表 2 4 组促排卵结果比较
Table 2 Clinical results of ovulation induction in four groups

Variable	CC+HMG group (cycle number=59)	LE+HMG group (cycle number=72)	LE+CC group (cycle number=24)	LE+CC+HMG group (cycle number=54)
Ovulatory rate/cycle (%)	48 (81.36) [#]	62 (86.11) [#]	24 (30.77)	48 (88.89) [#]
Endometrial thickness□/cm	0.94±0.24	1.06±0.93	0.83±0.13	1.06±0.23
Duration of treatment/d	14.63±1.91△ [*]	14.48±3.75△ [*]	11.42±3.22	16.25±1.94 [#]
MFD□/cm	1.98±0.16	2.01±0.15	2.00±0.24	2.00±0.15
Number of follicles□ [*]	1.85±1.03 [#]	1.76±1.42 [#]	1.17±0.38	2.25±1.49 [#]
Number of ovulated follicles	1.79±1.01 [#]	1.65±1.32 [#]	1.17±0.38	2.13±1.38 [#]
E2 concentration□/(pg/mL)	541.85±316.28△ [*]	524.06±506.30△ [*]	320.16±201.32	777.87±446.90 [#]
Total amount of HMG/IU	343.75±115.60△ [*]	391.94±290.45△ [*]	0	496.88±303.82 [#]
Total amount of PGV/mg	11.87±7.96 [#]	8.68±10.17 [#]	17.58±12.29	11.63±7.00 [#]
Clinical pregnancy/cycle (%)	16 (33.33)	22 (35.48)	6 (25.00)	22 (45.83)
Biochemical pregnancy/cycle (%)	2 (4.17)	2 (3.23)	2 (8.33)	2 (4.17)
Twinning rate/cycle (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9.09)
Early abortion rate/cycle (%)	6 (37.50)	4 (18.18)	2 (33.33)	2 (9.09)
Ectopic pregnancy rate/cycle (%)	3 (18.75)	0 (0)▲	0 (0)▲	0 (0)▲

□ At HCG injection day; * Diameter >1.4 cm; PGV: Progynova. [#] $P<0.05$, vs. LE+CC group; △ $P<0.05$, vs. LE+CC+HMG group; ▲ $P<0.05$, vs. CC+HMG group

3 讨论

PCOS 属于常见的 II 型排卵障碍疾病,在环境和遗传因素的共同作用下,表现为一组复杂、高异质性的临床综合征。治疗包括调整生活方式,调节月经周期,控制高雄激素血症,改善胰岛素抵抗,对有生育要求的患者给予促排卵治疗。PCOS 妇女排卵障碍的发生,是由循环中卵泡刺激素(FSH)水平低

于卵泡优势化所需的阈值所致^[9]。

一线促排卵药物 CC,竞争性结合全身雌激素受体,促排机制以中枢作用为主,解除雌激素对下丘脑-垂体的负反馈,使促性腺激素释放激素(GnRH)振幅增加,并影响垂体对 GnRH 的反应,优势选择促使 FSH 的分泌^[10]。它半衰期长,约 5~7 d,有蓄积作用,能阻断雌激素对下丘脑的正反馈,使黄体生成素(LH)峰不能及时形成,可造成排卵推迟甚至

LUF;CC也占据了子宫内膜和宫颈组织的受体,影响子宫内膜的发育、宫颈黏液的质量和数量,故而限制了促排卵的妊娠结局。

LE则抑制芳香化酶活性,阻断雄激素向雌激素转化,通过降低循环雌激素水平,解除雌激素对中枢的负反馈,使内源性Gn分泌增多。有研究认为2.5 mg/d及5 mg/d的LE主要通过外周作用促进卵泡发育^[11]。它使卵巢内雄激素短暂蓄积,刺激胰岛素样生长因子(IGF-I)及其他内分泌和旁分泌因子,协同FSH促进卵泡发育,同时雄激素也可增加卵泡颗粒细胞FSH受体表达,放大FSH的作用^[11-12]。其血浆半衰期短,约45 h,无蓄积作用,对子宫内膜及宫颈黏液无明显影响,也不干扰雌激素正反馈形成LH峰。然而LE造成LH、雄激素显著升高^[11,13],可能阻碍部分PCOS患者的卵泡发育,尤其是血清学检查未能发现的高雄激素PCOS患者,且无法避免小卵泡排卵的发生。

二线药物Gn主要用于CC抵抗的患者。外源性Gn包括FSH、LH、HMG及HCG等,作用机制主要基于卵泡发育的阈值理论。然而CC抵抗的PCOS妇女不但“FSH阈值”高,且各卵泡间阈值窗狭窄。单独使用Gn,若用量低于阈值,则无法诱发卵泡,一旦高于阈值,又容易导致多个卵泡发育,增加多胎妊娠和OHSS风险。目前临床上常采用联合用药方案CC+Gn^[14]和LE+Gn。较单独使用Gn,联合方案可缩短促排耗时,减少Gn用量。然而LE+HMG用于CC抵抗患者的排卵率为84%~86%,CC+HMG的排卵率则各家报道差异大,在近期的一项大样本随机单盲临床试验中^[7],仅为80%,OHSS及多胎风险也控制不理想。明确能否将LE与CC联合,期望在提高排卵率的同时降低OHSS及多胎的发生率,这正是本研究的目的。

本研究发现,4组间临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率差异无统计学意义($P>0.05$),但LE+CC组促排时间最短, >1.4 cm卵泡数和排卵数最少,无OHSS、多胎及异位妊娠发生。此法不但减少了HMG带来的多卵泡发育的风险,而且更简单方便,对成功促排者而言,既经济有效又安全省时,OHSS高危患者尤其值得一试。尽管LE+CC组仅30.77%的妇女有优势卵泡发育,估计与用药剂量偏低有关,但与LE+CC+HMG组总体的排卵率可高达92.31%(72/78),明显高于CC+HMG组和LE+HMG组。可能的解释为:促排以LE为主(月经来潮第3~7天),可减少CC对子宫内膜及宫

颈黏液的不良影响,同时可在局部产生FSH放大作用^[11-12];后3 d小剂量结合使用CC(月经来潮第5~7天),除了增强中枢促排的作用,因为CC半衰期长,还可使内源性FSH少量持续释放,促进卵泡充分生长,到早晚卵泡期又可以抑制垂体正反馈,阻止LH峰过早到来,双重作用预防了小卵泡排卵的发生,并且在一定程度上制衡了LE使用后LH与雄激素的升高^[13];LE+CC之后加用HMG,造成外源性与内源性FSH的叠加,更容易达到卵泡生长的FSH阈值,进一步提高排卵率。

目前国内外关于LE和CC联合用药已有报道。苏继莲等^[15]发现,LE联合CC用药(月经第5天起,LE 2.5 mg/d+CC 50 mg/d,连用5 d),能改善PCOS患者的子宫卵巢血流。HAJISHAFIHA等^[16]对单独使用CC或LE促排卵发生抵抗的PCOS妇女,采用CC(100 mg/d)和LE(5 mg/d)联合服用5 d,82.9%的促排卵周期有优势卵泡形成,卵泡数目为 2.3 ± 1.1 ,HCG注射日子宫内膜厚度为 (8.17 ± 1.3) mm,妊娠率为42%。在HAJISHAFIHA的研究中,CC及LE的用量均较大,且试验对象为阿拉伯妇女,国内对于LE+CC药物用量的探索及促排疗效观察尚无报道。

本研究结果还发现,LE+CC+HMG组 >1.4 cm的卵泡数、排卵数与CC+HMG组、LE+HMG组无明显差异,但促排耗时最长,HMG用量和HCG日E2水平最高,可能因为该组病例都是经过LE+CC组治疗无效后筛选入组的,“FSH阈值”普遍更高,不过在严密监控、谨慎用药的情况下仍无多胎妊娠及中-重度OHSS发生。

总之,对于CC抵抗和LE无反应的PCOS患者,LE与CC联合促排卵方案,既简单方便、安全有效,又经济省时,然而尚需扩大样本量以验证其疗效与安全性,更需要进一步摸索合适的用量及用药方式,以达到更佳的治疗效果。

参考文献

- [1] RAMEZANI TEHRANI F, MINOOEE S, AZIZI F. Comparison of various adiposity indexes in women with polycystic ovary syndrome and normo-ovulatory non-hirsute women: a population-based study. *Eur J Endo-crinol*, 2014, 171(2):199-207.
 - [2] 黎平,阮晓红,郭江华,等.五种方法治疗小卵泡排卵的分析比较. *中国医师进修杂志*, 2006, 29(11):27-31.
 - [3] FRANK S, KREMER JA, NELEN WL, *et al.* Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a cochrane review. *Fertil Steril*, 2015, 103(2):353-355.
- (下转第897页)

- 2013,33(7):1462-1465.
- [7] JUNG JJ, FREUND KB. Long-term follow-up of outer retinal tubulation documented by eye-tracked and en face spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*,2012,130(12):1618-1619.
- [8] LEE JY, FOLGAR FA, MAGUIRE MG, *et al.* Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*, 2014,121(12):2423-2431.
- [9] PAPASTEFANOU VP, NOGUEIRA V, HAY G, *et al.* Choroidal naevi complicated by choroidal neovascular membrane and outer retinal tubulation. *Brit J Ophthalmol*, 2013,97(8):1014-1019.
- [10] WOLFF B, MATET A, VASSEUR V, *et al.* En face OCT imaging for the diagnosis of outer retinal tubulations in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*, 2012(2012): 542417 [2014-12-21]. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/542417>.
- [11] WOLFF B, MAFTOUHI MQ, MATEO-MONTOYA A, *et al.* Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*,2011,89(6):e496-e499[2015-02-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2011.02144.x/epdf>.
- [12] HUA R, LIU L, HU Y, *et al.* The occurrence and progression of outer retinal tubulation in Chinese patients after intravitreal injections of ranibizumab. *Sci Rep*,2014(5): 7661-7661[2015-02-01]. <http://www.nature.com/articles/srep07661>. doi:10.1038/srep07661.
- [13] QUERQUES G, COSCAS F, FORTE R, *et al.* Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2011,152(1):100-107. e2 [2015-02-01]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.027>.
- (2016-02-04 收稿,2016-05-20 修回)
- 编辑 汤 洁
- ~~~~~
- (上接第 877 页)
- [4] WALLACE KL, JOHNSON V, SOPELAK V, *et al.* Clomiphene citrate versus letrozole:molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*,2011,96(4):1051-1056.
- [5] BARUAH J, ROY KK, RAHMAN SM, *et al.* Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome using spiral artery Doppler. *Arch Gynecol Obstet*,2009,279(3):311-314.
- [6] ABU HASHIM H, SHOKEIR T, BADAWY A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*,2009,94(4):1405-1409.
- [7] XI W, LIU S, MAO H, *et al.* Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Drug Des Devel Ther*,2015 (9):6001-6008[2016-09-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651359/>. doi: 10.2147/DDDT.S83259.
- [8] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovarysyndrome. *Fertil Steril*,2004,81(1):19-25.
- [9] JONARD S, DEWAILLY D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, maybe the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*,2004,10(2):107-117.
- [10] 张巧利. 克罗米芬与来曲唑临床促排卵应用的研究进展. 现代妇产科进展,2016,25(1):65-68.
- [11] 栾素娴, 马华刚, 孙银婷. 来曲唑促排卵对性激素水平的影响. 生殖医学杂志,2015,24(2):111-114.
- [12] 胡 敏, 侯丽辉. 芳香化酶抑制剂促排卵治疗不孕症的研究进展. 实用妇产科杂志,2007,23(11):658-661.
- [13] JIRGE PR, PATIL RS. Comparison of endocrine and ultrasound profiles during ovulation induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril*,2010,93(1):174-83.
- [14] LU PY, CHEN AL, ATKINSON EJ, *et al.* Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril*,1996,65(3):583-587.
- [15] 苏继莲, 艾 红, 郑建淮, 等. 来曲唑联合氯米芬对 PCOS 患者子宫卵巢血流动力学影响. 实用妇产科杂志,2007,23 (6):348-350.
- [16] HAJISHAFIHA M, DEHGHAN M, KIARANG N, *et al.* Combined letrozole and clomiphene versus letrozole and clomiphene alone in infertile patients with polycystic ovarysyndrome. *Drug Des Devel Ther*, 2013(7):1427-1431 [2016-09-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857067/>. doi: 10.2147/DDDT.S50972.
- (2016-01-05 收稿,2016-04-11 修回)
- 编辑 余 琳