

· 标准与规范 ·

高龄女性不孕诊治指南

中国医师协会生殖医学专业委员会

通信作者: 乔杰, Tel: +86-10-82265080, Fax: +86-10-82266849, Email: jie.qiao@263.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2017.02.001

【摘要】 随着越来越多的育龄夫妇推迟其生育计划, 以及我国“二孩政策”全面放开, 高龄希望生育父母的比例逐渐增加。然而, 随着女性年龄增加, 卵巢功能逐渐下降, 且子宫肌瘤、瘢痕子宫、盆腔炎症等发生率显著增加, 不孕症的发生率逐渐增加。高龄女性即使通过辅助生殖技术(ART)获得成功妊娠, 妊娠并发症风险和内、外科合并症的发生风险亦会随年龄增大而增加, 如流产、胎死宫内、低出生体质量、早产以及妊娠期糖尿病和高血压疾病等。对于高龄不孕患者的诊治策略目前尚缺乏一致性, 患者的诊治疗效更是参差不齐。基于以上情况, 中国医师协会生殖医学专业委员会组织生殖内分泌及 ART 专家编写了本“高龄女性不孕诊治指南”, 希望本指南可以规范我国高龄不孕女性患者的诊治流程。本指南从高龄女性的生育状况、需要进行的相关生育力评估及指标解读以及高龄女性孕前身体和营养准备、咨询、相关妊娠风险评估等入手进行深入探讨, 分析了目前临床、实验室的热点问题: 高龄女性子代遗传学特征及评估、咨询以及相应的实验室筛查、诊断方法和操作规范。另外, 对于高龄女性妇产科及内外科合并症发生率高的状况, 针对不同合并症状况探讨了相应的诊疗规范。最后, 综合各方面情况制定了高龄女性不孕症的助孕策略, 为高龄不孕女性的诊治提供依据和指导。

【关键词】 高龄; 不孕症; 并发症; 助孕策略**基金项目:** 国家卫生科研专项项目(201402004)

Guideline for diagnosis and treatment of infertility in advanced age women

*Chinese Medical Doctor Association Reproductive Medicine Specialized Committee**Corresponding author: Qiao Jie, Tel: +86-10-82265080, Fax: +86-10-82266849, Email: jie.qiao@263.net*

【Abstract】 As more and more couples postponing their childbearing plan, as well as China's two-child policy fully liberalized, the proportion of advanced age parents gradually increased. In addition, with the age in women, ovary function gradually descend and the incidence of uterine fibroids, scarred uterus and pelvic inflammation disease significantly increased, which increased the risk of infertility. Even advanced age women succeeded get pregnancy through assisted reproductive technology (ART), they also have increased risk of miscarriage, gestational diabetes, gestational hypertension, intrauterine fetal death, low birth weight of newborn, or premature birth. The strategy of diagnosis and treatment of elderly patients with infertility is still lack of uniformity. In the light of the above situation, the specialized committee organized experts of reproductive endocrinology and ART to compose this guideline, with the intent of standardizing the process of diagnosis and treatment of advanced aged infertile patients. This guideline interpreted reproductive status and related fertility evaluation of advanced age infertile women, and discussed pre-pregnancy body and nutrition preparation and consultation, and related risk assessment of pregnancy of these patients. It also analyzed current clinical and laboratory hot issues: the genetic characteristics and evaluation, counseling, and corresponding laboratory screening, diagnostic methods and operating norms of advanced age women. In addition, for elderly women with high incidence of internal and surgical medicine complications, this guideline gave us norms of diagnosis and treatment of different complications. Finally, strategies of treatment were provided for advanced age infertile women.

【Key words】 Advanced age; Infertility; Complication; Strategy of assisted reproductive technology (ART)**Fund program:** Research Fund of National Health and Family Planning Commission of China (201402004)

随着越来越多的育龄夫妇推迟其生育计划,以及我国“二孩政策”全面放开,高龄希望生育父母的比例逐渐增加。然而,随着女性年龄增加,卵巢功能逐渐下降,且女性子宫肌瘤、瘢痕子宫等发生率显著增加,不孕症的发生率逐渐增加。高龄女性即使通过辅助生殖技术(ART)获得成功妊娠,妊娠并发症和内、外科合并症的发生风险亦会随年龄增大而增加,如高龄患者流产、胎死宫内、低出生体质量、早产、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病等。对于高龄不孕患者的诊治策略目前尚缺乏一致性,患者的诊治疗效更是参差不齐。中国医师协会生殖医学专业委员会组织生殖内分泌及ART专家编写本指南,希望本指南可以规范我国高龄不孕女性患者的诊治流程。

1 高龄女性生育状况

1.1 高龄女性生育的定义 目前对女性晚生育年龄的界定(高龄生育)尚存争议,随着女性年龄增加,临床妊娠率逐渐下降,尤其是高龄女性妊娠率急剧下降,且发生自然流产的风险随其年龄增长而增加。比较公认的是按照高龄产妇来定义高龄生育,即女性>35 周岁分娩,其中包括了母亲的健康风险和生育畸形儿的风险增加。

1.2 高龄女性生育特点

1.2.1 高龄与不孕 年龄是引起高龄妇女生育力下降的重要因素,主要因卵巢储备功能下降,卵母细胞的数量和非整倍体率增加导致,另外,盆腔炎症、生殖道肿瘤、子宫内膜的容受性下降,也是生育力下降的重要原因。女性年龄可以作为一个独立的因素,影响最终的妊娠结局。

1.2.2 高龄与妊娠结局 高龄女性妊娠能力下降的同时自然流产率升高,死胎发生率增加,活产率降低。美国疾病控制中心(CDC)报告显示^[1],ART 临床妊娠周期的流产率与年龄密切相关。即使近 10 年来体外受精(IVF)治疗水平有明显提升,但其对流产率的改善仍然很小。女性年龄增加导致自然流产率升高、活产率下降的主要原因是染色体非整倍体发生率增加,最常见的是常染色体三倍体。

1.2.3 高龄妊娠并发症和内科合并症 随着年龄的增加,多脏器功能趋于衰老,罹患内科疾病的风险进行性增加,高血压、糖尿病、血栓性疾病等慢性疾病均可影响妊娠后母婴的安危。因此对于合并有内

科疾病的高龄女性,需系统评估其全身状况是否能够耐受妊娠。鉴于高龄女性不仅生育力低下,而且损害生育能力的疾病发生率增加,故应积极评估年龄>35 岁试妊娠半年后未成功女性的妊娠能力并积极干预。

1.2.4 高龄与高危妊娠 高危妊娠是指可能危害母婴健康或导致围产期预后不良的妊娠。>35 岁的高龄女性,发生高危妊娠的风险高于年轻女性,而且一旦发生病情更为凶险。

因此,高龄女性一定要注重孕前检查、孕前保健、早期识别、积极处理,使高危妊娠转化为低危妊娠,改善母婴预后。

2 高龄女性生育力评估

2.1 高龄女性生育力评估内容 高龄女性生育力评估的内容主要包括卵巢储备功能的评估,此外还包括子宫、输卵管和全身性疾病的评估。子宫的评估可通过 B 超检测子宫内膜的厚度、是否有子宫肌瘤、子宫内膜异位症(EMS)、子宫内膜息肉及宫颈病变等影响妊娠的因素存在;输卵管可以通过输卵管造影等进行评估;全身性疾病应评估是否存在影响生育或不宜生育疾病存在,例如是否存在内分泌疾病或其他全身性疾病如甲状腺疾病、高泌乳素血症、免疫系统疾病、高血压和肿瘤等。如有相关疾病存在应进行相应的处理。这里主要介绍卵巢储备功能的评估。

目前临床上常用的卵巢储备功能评估的指标:①年龄;②基础性激素及细胞因子水平测定;③影像学指标:超声检查卵巢大小、基础窦卵泡数目和卵巢基质血流等;④卵巢刺激试验。前三项为卵巢的被动性检查方法(静态评估),卵巢刺激试验为诱发性检测方法(动态评估)。

2.2 高龄女性生育力评估指标解读

2.2.1 年龄 年龄是评估女性生育力最重要的指标。高龄女性生育力下降主要与卵母细胞数量减少、质量下降有关。因此,需要借助其他指标准确评估卵巢储备功能。

2.2.2 基础性激素检测 包括基础卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、睾酮(T)、催乳素(PRL),一般在月经第 2~4 日进行抽血检测。①基础 FSH(bFSH)随年龄的增长而升高,通常认为 bFSH 水平 ≤ 10 IU/L,提示卵巢储备功能

正常;连续2个周期bFSH水平超过10~15 IU/L,预示卵巢功能不良;bFSH值连续2个周期20~40 IU/L提示卵巢功能衰竭隐匿期;bFSH值连续2个周期>40 IU/L,提示卵巢功能衰竭。②bFSH/bLH比值在高龄女性由于卵巢储备功能下降,FSH升高早于LH升高,即出现LH相对降低,出现bFSH/bLH比值升高,预示卵巢储备降低、卵巢低反应,可能较bFSH、基础E₂(bE₂)更为敏感。一般认为FSH/LH比值>3时提示卵巢储备功能及反应性下降,周期取消率增加。③bE₂水平在生育力下降早期保持正常或轻度升高,随着年龄增加、卵巢功能衰退,终末期E₂水平逐渐下降。当bE₂>80 ng/L,无论年龄和FSH如何,均提示卵泡发育过快和卵巢储备功能下降。bE₂水平升高而bFSH正常的阶段是卵巢储备功能明显降低的早期,如bFSH和bE₂水平均升高,提示卵巢储备功能降低。如bE₂下降而FSH≥40 IU/L提示卵巢功能衰竭。bE₂>100 ng/L时,进行IVF会出现因卵巢低反应或无反应而造成的周期取消率升高,临床妊娠率下降。

2.2.3 血清抗苗勒管激素(AMH)检测 AMH随年龄增加而下降,至绝经前和绝经期不能测及,是预测卵巢储备功能的标志物。AMH是反映卵巢储备更好的标志物,且在月经周期任何时间都能检测到。

2.2.4 抑制素B(INH-B) 高龄妇女其血清FSH可能正常,但其INH-B水平已降低,故INH-B是比FSH更敏感的反映卵巢储备功能的标志物。随年龄增加,INH-B的释放逐渐降低,从而减少对FSH释放的负反馈调节,导致FSH逐渐升高,INH-B与FSH呈负相关。

2.2.5 影像学指标 ①窦卵泡数目(AFC)是阴道超声下检测到的直径<10 mm的小卵泡数目,AFC与年龄呈负相关,早卵泡期评价准确性更高;目前以AFC<5个作为预示卵巢储备降低的标准。②卵巢体积大小与卵巢内窦卵泡数目有关,卵巢的正常体积约为4.0~6.0 cm³,卵巢体积明显减小者卵巢储备功能下降。卵巢体积>3 cm³,提示卵巢反应性好;卵巢体积<3 cm³提示卵巢储备功能下降。③平均卵巢直径(MOD)系任一侧卵巢2个相互垂直平面最大径线的均值,因为测量方法简单易行,可替代卵巢体积的测量,以20 mm作为MOD的界值,MOD<20 mm预示IVF治疗结局较差。④卵

巢基质内动脉收缩期血流速度峰值(PSV):PSV低提示卵巢储备功能下降。卵巢基质血流速度可能与运送到刺激卵泡生长的靶细胞的促性腺激素(Gn)有关。

2.2.6 刺激试验 ①氯米芬刺激试验(clomiphene citrate challenge test, CCCT):检测氯米芬(CC)刺激后卵巢的反应能力。测定方法为检测月经第3日bFSH及E₂水平,在月经周期第5日开始每日口服CC 100 mg,持续5 d,检测月经周期第1日的血清FSH及E₂水平。若周期第10日FSH≤10 U/L,提示卵巢储备功能良好;FSH水平>10 IU/L或给药前、后血清FSH之和>26 IU/L,为CCCT异常,提示卵巢储备下降和卵巢低反应^[2]。进行CCCT时第10日FSH水平升高可以预测低获卵数和低获卵质量,但并不能有效预测妊娠率,对预测其IVF结局的价值有限^[3]。②促性腺激素释放激素激动剂(GnRH agonist, GnRH-a)刺激试验(GnRH-a stimulation test, GAST)是应用GnRH-a与垂体的GnRH受体特异性结合,刺激垂体在短期内释放大量的Gn,使外周血FSH、LH浓度急剧升高,在外周血中高浓度的Gn刺激下,卵巢分泌的E₂升高,若卵巢储备功能降低,卵巢内存留的卵泡数量减少,则E₂的合成、分泌减少。GAST能够很好地预测正常月经期妇女的卵巢低反应性,其准确性与基础AFC(bAFC)相当^[4]。③Gn刺激试验:包括外源性FSH卵巢储备能力试验(exogenous FSH ovarian reserve test, EFORT)和绝经后促性腺素(hMG)刺激试验,机制与GAST类似,是临床使用较久的卵巢功能检测试验。目前认为GAST和EFORT的预测价值有限,可以摒弃,临床已少应用。

3 高龄女性孕前身体和营养准备、咨询

3.1 孕前准备 对于计划妊娠的高龄女性,在准备妊娠前至少3个月对健康状况进行检查、调整,并根据计划妊娠夫妇的个体情况,接受孕前健康教育与指导,主要内容包括饮食结构及生活方式调整、补充叶酸、基础疾病处理、改变不良生活习惯、远离不良理化刺激、采用合理避孕方式、疫苗接种(受孕前3个月内及孕期禁止接种,免疫用类毒素、灭活疫苗应谨慎接种)^[5]。

3.2 孕前咨询与风险评估 根据孕前健康检查结

果, 对所获得的夫妻双方所有资料进行综合分析, 评估高龄女性可能存在的遗传、身体健康状况和环境等方面的危险因素, 并综合评估风险程度, 提出个性化医学指导意见, 供计划妊娠夫妇知情选择。

3.2.1 健康状况检查 通过咨询和医学检查, 了解准备妊娠夫妇及双方家庭成员的健康状况, 针对存在的可能影响生育的健康问题提出建议, 并了解与生育有关的用药史、疾病史、家族史、婚育史、生活方式、营养状况等一般情况。

3.2.2 孕前医学检查 ①一般检查: 包括体格检查和辅助检查, 在孕前咨询过程中了解有其他高危因素存在时, 应进行针对性检查并提出具体检查项目(表1), >40岁的女性建议在妊娠前行乳腺钼靶摄片排查乳腺病变^[6], 同时建议男方完成HBsAg、梅毒螺旋体、HIV 筛查等病原微生物学检测。②生育力评估: 高龄女性在常规孕前体检的基础上需针对性开展生育力评估检查。卵巢储备功能评估主要包括基础性激素测定、AFC、AMH 测定等^[7-8]。随着年龄的增加, 子宫肌瘤、子宫内膜息肉、EMS及子宫腺肌病等疾病的发病风险增加, 应常规行妇科超声检查排除子宫及双附件疾病。怀疑宫腔内有占位性病变、子宫畸形, 或既往有子宫手术史、分娩史及多次人工流产史而考虑宫腔粘连者建议行宫腔镜检查, 同时建议男方完成精液动力和形态学检测。③遗传学检测: 既往有不良妊娠结局、有遗传性患儿出生、或有遗传性疾病家族史的夫妇, 建议双方均接受相应的遗传学咨询及细胞遗传学或分子遗传学检测。

3.2.3 咨询内容与风险评估 女性年龄>35岁, 自然受孕能力下降, 一个自然年内的累计受孕率大约为75%, 40岁后下降更为迅速, 仅为35岁时生育力的一半。高龄女性受到年龄和卵巢储备功能减退的双重影响, 不孕率、流产率及子代出生缺陷(尤其非正倍体)、各类妇产科并发症及合并症等发生风险均显著增加。

大于35岁孕产妇围产期死亡率、死胎及死产发生风险增加, 在>40岁的人群中尤为明显, 主要与卵巢储备功能减退和卵母细胞老化、心血管机能减退、肥胖、糖尿病、胎盘早剥、手术产的并发症等发生风险增加有关。

4 高龄女性子代遗传学特征及评估、咨询

在对高龄女性开展生育咨询时, 应强调3个增高的风险(不孕率增加、流产率增加、畸形儿风险增加), 同时还应该告知加强三查, 即孕前检查, 胚胎植入前遗传学检查及产前检查。

4.1 胚胎植入前遗传学筛查(pre-implantation genetic screening, PGS) 随着女性年龄的增加, 胚胎染色体非整倍体的几率增加, 导致流产率及生育异常儿几率增加^[9-10]。PGS通过对胚胎染色体数目异常的筛查, 在临床中用于改善高龄妇女IVF的妊娠结局, 理论上, 通过选择染色体数目正常的胚胎移植可以提高种植率和妊娠率, 降低流产率, 提高活产率。但在实际临床中, PGS因高龄妇女优质胚胎数量少、治疗费用高、胚胎移植后不能确保妊娠等, 存在有效性等问题, 对高龄妇女有适应证者应酌情实施。

4.2 高龄女性子代遗传学问题监控 随着女性年龄的增加, 胚胎染色体非整倍体的几率增加, 产前细胞学染色体检查是尽早发现异常患儿的有效措施之一, 其分析方便简捷、结果直观可靠, 是目前国内应用最为广泛的产前诊断方法。传统羊水穿刺通常在妊娠16~23周进行, 具有安全性高、细胞遗传学诊断精确性高等特点, 而且成本相对较低。细胞遗传学诊断也存在一些不足和局限性。首先, 标本获得需要在特定时间; 其次检测范围受限, 国内常规实施的核型分析, 一般只能检测超过5~10 MB的结构异常; 此外, 染色体核型分析的诊断水平与染色体制备的质量有很大关系。最后要说明的是, 羊水细胞培养有一定的失败率。荧光原位杂交(FISH)技术可用于中期或间期

表1 孕前女性常规检查项目

检查项目	内容
体格检查	一般情况、生命体征, 身高、体质量及体质量指数(BMI), 常规妇科检查
辅助检查	必查项目: 血常规、尿常规、血型(ABO和Rh)、肝功能、肾功能、空腹血糖、HBsAg、梅毒螺旋体、HIV 筛查、宫颈细胞学检查(1年内未查者) 备查项目: TORCH 筛查、宫颈阴道分泌物检查、甲状腺功能检测、地中海贫血筛查(广东、广西、湖南、湖北、四川、重庆等省份或直辖市)、口服糖耐量试验(针对高危妇女)、血脂、妇科超声检查、心电图、胸部X线检查

细胞的分子细胞遗传学研究,选择 21、18、13、X、Y 这 5 条染色体特异探针,可快速产前诊断这 5 类染色体数目异常。当然要确诊包括染色体微缺失和微重复在内的染色体异常综合征,最佳的分析方法是比较基因组杂交/单核苷酸多态性(comparative genomic hybridization/single nucleotide polymorphism, CGH/SNP)芯片。

对于高龄妇女生育,遗传咨询和指导要贯穿于生育的全过程,结合上述产前诊断方法为高龄妇女生育风险评估提供科学的指导。

5 高龄女性内外科合并症发生状况及特点

5.1 高龄女性合并循环系统疾病

5.1.1 高血压病 原发性高血压是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征,简称为高血压。高血压与其他心血管病危险因素共存,是重要的心脑血管危险因素,可损伤重要脏器,如心、脑、肾的结构和功能,最终导致这些脏器的功能衰竭。高血压定义为未使用降压药的情况下收缩压 ≥ 140 mmHg(18.7 kPa)和/或舒张压 ≥ 90 mmHg(12.0 kPa)。原发性高血压妇女在孕前必须得到专科医生的恰当治疗并详细了解妊娠及分娩的相关并发症风险,尤其是年龄 ≥ 35 岁的备孕妇女更需要从生活方式及安全用药等方面全面评估全身健康状况。

5.1.1.1 对高危因素的评估 妊娠高血压相关的高危因素包括:备孕妇女年龄 ≥ 40 岁;有子痫前期病史或子痫前期家族史(母亲或姐妹);抗磷脂抗体阳性;高血压、慢性肾炎、糖尿病;备孕时 BMI ≥ 35 kg/m²;首次妊娠、采用 ART 助孕增加多胎妊娠风险者或距上次妊娠间隔时间 ≥ 10 年等。

5.1.1.2 对高危人群可能有效的预防措施 ①适度锻炼;②合理饮食:不推荐严格限制盐的摄入;③补钙:低钙饮食(摄入量 <600 mg/d),建议补钙,摄入至少 1 g/d;④阿司匹林抗凝治疗:高凝倾向者建议孕前或孕后每日睡前口服低剂量阿司匹林(25~75 mg/d)直至分娩;⑤血压控制:孕前建议收缩压 <130 mmHg(17.3 kPa)和舒张压 <80 mmHg(10.7 kPa)^{[11]67-68}。

5.1.1.3 降压药使用的建议 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARBs)及噻嗪类利尿剂均增加胎儿畸形及新生儿并发症发

生风险,孕前应停止使用以上药物,若发现妊娠,则应在发现妊娠后立即停药以上药物。 α 受体拮抗剂、 β 受体拮抗剂、Ca²⁺通道拮抗剂等其他类型的降压药目前无足够证据证明其可增加先天畸形发生风险。

5.1.2 心脏疾病 年龄增加使得循环系统功能减退,高龄妇女合并心脏疾病者妊娠期、分娩期及产褥期均可能因心脏负担加重而诱发心力衰竭,是孕产妇死亡的重要原因之一。妊娠合并心脏病在我国的发病率约为 1%,在孕、产妇死因顺位中高居第 2 位,位居非直接产科死因的首位。孕前评估及处理的建议:不宜妊娠的心脏病患者一旦妊娠,或妊娠后心功能恶化者,流产、早产、死胎、胎儿生长受限、胎儿窘迫及新生儿窒息的发生率均明显增高。围产儿死亡率是正常妊娠的 2~3 倍。心脏病孕妇心功能良好者,胎儿相对安全,剖宫产机会多。某些治疗心脏病的药物对胎儿也存在潜在的毒性反应。多数先天性心脏病为多基因遗传,双亲中任何一方患有先天性心脏病,其后代先天性心脏病及其他畸形的发生机会较对照组增加 5 倍^{[11]85},如室间隔缺损、肥厚型心肌病、马方综合征等均有较高的遗传性。因此,心脏病患者孕前咨询十分必要。根据心脏病种类、病变程度、是否手术矫治、心功能级别及医疗条件等,综合判断耐受妊娠的能力。可以妊娠者,心脏病变较轻,心功能 I~II 级,既往无心力衰竭史,亦无其他并发症者可以妊娠。不宜妊娠者,心脏病变较重、心功能 III~IV 级、既往有心力衰竭史、有肺动脉高压、右向左分流性先天性心脏病、严重心律失常、风湿热活动期、心脏病并发细菌性心内膜炎、急性心肌炎等,妊娠期极易发生心力衰竭,不宜妊娠。年龄 >35 岁者,心脏病病程较长者,发生心力衰竭的可能性极大,不宜妊娠。

5.2 高龄女性合并血液系统疾病

5.2.1 贫血 贫血是指人体外周血红细胞容量减少,低于正常范围下限的一种常见的临床症状。由于红细胞容量测定较复杂,临床上常以血红蛋白(Hb)浓度来代替。我国血液病学家认为^[12],在我国海平面地区,成年男性 Hb <120 g/L,成年女性(非妊娠)Hb <110 g/L,孕妇 Hb <100 g/L 即考虑贫血。贫血孕期会加重,因为妊娠会降低体内铁贮存,妊娠期间由于血液稀释的

影响导致生理性贫血。另有证据表明^[13], 大多数女性的饮食中含有足够的铁质以满足孕期要求, 但许多育龄期女性缺乏贮存铁。妊娠期间孕妇对叶酸需求增加, 而且有证据表明^[14], 补充叶酸可减少胎儿神经管缺陷和其他主要发育异常的风险。

5.2.1.1 缺铁性贫血 血红蛋白(Hb)>60 g/L者, 可口服铁剂, 不能口服者肌肉注射铁剂治疗。铁剂治疗有效者, 为预防复发, 必须补足贮存铁, 至少持续服用铁剂治疗 3~6 个月。当 Hb<60 g/L 者, 应输血治疗。

5.2.1.2 巨幼红细胞性贫血 Hb>60 g/L 者, 可口服叶酸及维生素 B12 治疗。当 Hb<60 g/L 者, 应输血治疗。

5.2.1.3 再生障碍性贫血 需血液科专科治疗。

5.2.2 特发性血小板减少性紫癜(ITP) ITP 其自身免疫机制是血小板破坏过多, 以外周血血小板数目持续减少为特征的自身免疫性疾病的临床综合征; 本病女性多见且不影响生育。妊娠期容易复发, 提示雌激素可能参与 ITP 的发病。其发生几率报道不一, 约为 1/1 000~2/1 000, 远高于普通人群, 是妊娠后的前 6 个月血小板减少最常见的原因之一。目前对于妊娠是否会使 ITP 妇女病情恶化观点不一, 文献报道大多妊娠可使病情恶化或处于缓解期的 ITP 病情加重。由于 ITP 孕妇体内血小板降低, 对妊娠的影响主要是出血问题, 尤其是血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 的孕妇。ITP 妊娠时, 自然流产率较正常妊娠高 2 倍。由于部分抗血小板抗体可以通过胎盘进入胎儿血循环, 引起胎儿血小板破坏, 导致胎儿、新生儿血小板减少。

5.3 高龄女性合并内分泌系统疾病

5.3.1 糖尿病 糖尿病是由遗传因素和环境因素交互作用致胰岛素分泌障碍和(或)周围靶组织对胰岛素产生抵抗而造成持续性高血糖症, 以及由于长期代谢紊乱引起全身组织器官损害的代谢综合征。急性代谢紊乱可致危象而危及生命, 而眼、肾、心血管及神经病变等慢性并发症更是糖尿病致残或致死的主要原因, 应及早进行防治。糖尿病易导致孕早期自然流产发生率增加, 达 15%~30%; 易并发妊娠期高血压疾病, 为正常妇女的 3~5 倍; 易合并感染, 以泌尿系感染最为常见; 易导致羊水过多, 其发生率较非糖尿病孕妇多 10 倍; 易导致巨大儿, 致难产、产道损伤、手术产的几率增加。发生糖尿

病酮症酸中毒时可增加巨大儿、胎儿生长受限、早产及胎儿畸形率。高龄妊娠是妊娠糖尿病的危险因素。糖尿病患者合并妊娠时血糖水平波动较大, 血糖较难控制, 大多数患者需要使用胰岛素控制血糖。因此对高龄备孕妇女合并糖尿病者在孕前进行适当的评估及处理对于后期安全的妊娠非常重要。糖尿病妇女应计划妊娠, 在糖尿病未得到满意控制之前应采取避孕措施。应告知已妊娠的糖尿病妇女在妊娠期间强化血糖控制的重要性以及高血糖可能对母婴带来的危险; 如计划妊娠, 应在受孕前进行全面检查, 包括血压、心电图、眼底、肾功能、糖化血红蛋白(HbA1c); 停用口服降糖药物, 改用胰岛素控制血糖; 严格控制血糖, 加强血糖监测。餐前血糖控制在 3.9~6.5 mmol/L, 餐后血糖在 8.5 mmol/L 以下, HbA1c 控制在 7.0% 以下(用胰岛素治疗者), 在避免低血糖的情况下尽量控制在 6.5% 以下; 严格将血压控制在 130/80 mmHg(17.3/10.7 kPa)以下^[15]。停用 ACEI 和 ARBs, 改为甲基多巴或钙拮抗剂; 停用他汀类及贝特类调脂药物; 加强糖尿病教育; 戒烟。

5.3.2 甲状腺功能亢进 临床型甲状腺功能亢进是指血清促甲状腺激素(TSH)水平异常降低伴随游离甲状腺素(T_4)异常升高, 且有临床症状者。女性多见, 其症状和体征的严重程度与病史长短、激素升高的程度与患者年龄等因素相关。在妊娠中, 临床甲状腺功能亢进或甲状腺毒症约占 1/2 000~1/1 000, 主要原因是 Graves 病。妊娠结局取决于代谢控制的情况, 不规律治疗或未治疗的孕妇其子痫前期、心功能衰竭和其他围产期病变发生率高。甲状腺危象仅发生在未经治疗的 Graves 病患者。亚临床甲状腺功能亢进是指血清 TSH 水平降低而甲状腺激素水平正常, 没有临床症状。发病率女性较男性高(女性: 7.5%~8.5%, 男性: 2.8%~4.4%), 且随年龄增加患病率增加, 妊娠发病率 1%~2%。受体内胎盘激素等的影响, 妊娠期孕妇甲状腺处于相对活跃状态, 甲状腺体积增大, 比非孕时增大 30%~40%; hCG 可使 T_4 降低、 T_4 结合球蛋白升高和白蛋白降低, 可使血清总甲状腺激素升高; 甲状腺功能亢进控制不当, 分娩或手术时的应激、疼痛的刺激、精神心理压力、劳累、饥饿、感染及不适当停药, 均可诱发甲状腺功能亢进危象发生。轻度或经治疗能控制的甲状腺功能亢进, 通常对妊娠影响不大;

重度或未经系统治疗的甲状腺功能亢进,容易引起流产、早产和胎儿生长受限。可用抗甲状腺功能亢进药物治疗,丙基硫氧嘧啶(PTU)、甲硫咪唑,严禁用¹³¹I治疗。

5.3.3 甲状腺功能减退 临床型甲状腺功能减退是指异常的血清TSH水平的升高,伴随异常的低水平T₄和临床症状。临床型甲减的患病率为1%左右,女性较男性多见,随年龄增加患病率上升。最常见的原因是自身抗体产生的腺体破坏,妊娠妇女中10%~20%可检测到甲状腺过氧化物酶抗体。临床型甲状腺功能减退与不孕有关。甲状腺功能减退孕妇并发症发病率高:子痫前期、胎盘早剥、心功能不全、死胎、早产等。亚临床甲状腺功能减退(SCH)是指血清TSH水平异常升高而游离T₄正常,且无临床症状的患者。SCH在我国的发病率为0.91%~6.05%,患病率随年龄增长而增加,女性多见。SCH在全球孕妇中的发病率为2%~2.5%,在中国孕妇则为4%^[16]。SCH对妊娠结局的影响尚不清楚,可能增加早产或胎盘早剥的风险。临床甲状腺功能减退及SCH可影响胎儿智力发育,导致出生后智力低下。已患临床甲状腺功能减退妇女计划妊娠,需要将血清TSH控制到2.5 mIU/L水平后妊娠。

5.4 高龄女性合并胆道系统疾病 妊娠与急性胆囊炎和胆石症具有相互影响,妊娠期胆囊生理的改变主要包括以下方面:①孕激素使得胆汁中胆固醇浓度增加,胆酸盐可溶性发生改变,利于胆固醇析出形成结晶;②孕激素使胆道平滑肌松弛,胆囊排空能力减弱,胆汁淤积至胆固醇沉积形成结石;③雌激素降低胆囊黏膜对钠的调节,使胆囊黏膜吸收水分能力下降,影响胆囊的浓缩功能。胆囊炎和胆结石可发生于妊娠的各个时期,但以妊娠晚期更多见;④妊娠期患者患急性胆囊炎有发生坏死,穿孔及形成胆汁性腹膜炎的倾向。发热及疼痛有引起胎儿窘迫及诱发宫缩引起流产及早产的危险;所以在备孕期间需要重视胆囊疾病的处理。

5.4.1 胆囊息肉样病变 胆囊息肉、胆囊腺肌增生症和胆囊腺瘤习惯上统称胆囊息肉样病变或又称为胆囊隆起性病变。少数胆囊息肉可发生癌变,且女性其胆石症与胆囊癌发病率较男性高。在月经来潮较早、孕产次较多且绝经期较晚的女性中,其胆囊癌发病率较高。这些都考虑与长期暴露在雌激

素中相关。激素替代治疗,如使用口服避孕药同样也会增加胆囊癌的风险。手术治疗指征为胆囊多发息肉样病变,多为胆固醇息肉,有症状者;单发息肉多为胆囊腺瘤,蒂粗短或瘤体直径>1 cm,有癌变可能者;胆囊颈部息肉,影响胆囊排空者;胆囊息肉伴有胆囊结石者,癌变率增大。胆囊息肉无症状又<10 mm并无肿瘤特征,尤其是多发胆固醇息肉不必手术,但需随访观察;也有认为胆囊息肉<5 mm即可考虑随访观察。如不符合以上情况或胆囊颈部息肉,影响胆囊排空者或胆囊息肉伴有胆囊结石者,建议外科专科治疗,有指征但无恶变者仅作胆囊切除术;已恶变者按胆囊癌处理。

5.4.2 胆石症 胆石症是指胆道系统,包括胆囊和胆管内发生结石的疾病。其临床表现取决于胆结石的部位,以及是否造成胆道梗阻和感染等因素。胆石症与妊娠关系^[17-18]:胆囊结石主要见于成人,发病率在40岁后随年龄增长,女性多于男性。部分妊娠期间的胆石病无症状,妊娠合并胆囊结石直径>10 mm时,约29%的患者产后结石会自行消失;妊娠期急性胆囊炎和胆石症的发病率仅次于急性阑尾炎^[20]。研究提示无论药物保守治疗还是手术治疗,其早产率及活产率无统计学差异。对于胆囊切除手术,选择在中孕期进行手术是相对安全的,目前研究也提示胆石症合并急性胆囊炎在早孕期行腹腔镜手术也是可行的,有研究认为^[19],雌激素可以促进胆囊内胆固醇饱和,进一步诱发胆结石形成。同时调查显示^[20],口服避孕药与胆结石形成具有相关性,在40岁以下的妇女,尤其是20~30岁之间的人群中,服用口服避孕药的妇女其胆石症的发生率较未服用口服避孕药的妇女明显增高。胆囊结石者切除胆囊的适应证:①胆囊结石反复发作引起临床症状;②嵌顿在胆囊颈部或胆囊管处的胆囊结石可导致急性胆囊炎,甚至胆囊坏疽穿孔;③慢性胆囊炎可使胆囊萎缩,胆囊无功能,长期炎症刺激还可导致胆囊癌;④结石充满胆囊,虽无明显临床症状,实际上胆囊已无功能。

5.4.3 胆道感染 急性胆囊炎是临床常见急腹症,女性居多,50岁之前发病为男性的3倍,50岁之后为1.5倍。根据胆囊内有无结石,将胆囊炎分为结石性胆囊炎和非结石性胆囊炎,患病人群中,95%以上为结石性胆囊炎,5%为非结石性胆囊炎。急

性胆囊炎最终需要手术治疗,原则上应争取择期手术。急性单纯性胆囊炎病情有缓解趋势者,可采取禁食、解痉、输液、抗生素等方法治疗,待病情缓解后再择期手术。如病情无缓解,或者已诊断为化脓性胆囊炎或坏疽穿孔性胆囊炎,建议在 72 h 内进行手术治疗。对于临床症状明显又伴有胆囊结石的慢性胆囊炎,应行胆囊切除术。对于无症状者,或腹痛可能由其他并存疾病如消化性溃疡、胃炎等引起者,手术治疗应慎重。

5.5 高龄女性合并传染性疾病 高龄女性合并传染性疾病如慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)、结核病等,其处理可与低龄女性相同。HBV DNA 水平较高(10^6 IU/mL)^[21]母亲的新生儿更易发生母婴传播,慢性 HBV 感染妇女计划妊娠前,最好由感染科或肝病科专科医师评估肝脏功能。对于年龄在 35~49 岁、患有慢性乙型肝炎的妇女,若有治疗适应证,应尽量在孕前应用干扰素或核苷类似物治疗,以期在孕前 6 个月完成治疗。

在 ART 助孕过程中,生殖道结核感染可减低卵巢储备功能,子宫内膜炎(包括结核性)可明显降低临床妊娠率及胚胎种植率。在妊娠过程中,免疫功能的改变可能导致病情恶化、感染扩散等情况,高龄人群的耐受能力更差,需要及时到结核病院诊治。

6 高龄女性妇科合并症发生状况及特点

6.1 子宫肌瘤 子宫肌瘤是女性生殖器官常见的良性妇科肿瘤,由平滑肌及结缔组织组成。多见于 30~50 岁妇女,<20 岁者少见。不同类型及大小的子宫肌瘤对生育力的影响有差异,故对患有子宫肌瘤的高龄女性孕前提供正确的咨询指导,不但可提高高龄女性的生育力,还可降低孕期并发症,保证母婴安全有重要意义。不同类型的子宫肌瘤对生育力的影响有差异,子宫浆膜下肌瘤对生育力的影响很小或可忽略;而子宫黏膜下肌瘤因改变了宫腔形态及内膜环境,对生育有显著的不利影响,妊娠率显著降低,流产率升高,而对产科结局的影响尚无一致意见^[22];子宫肌壁间肌瘤对生育的影响目前尚无统一意见。一项纳入 19 个观察性研究的 Meta 分析表明,即使没有引起宫腔形态改变肌壁间肌瘤,也会降低 IVF 助孕的活产率和临床妊娠率^[23];肌壁间肌瘤对生育的影响主要与肌瘤是否改变宫腔形态及肌瘤大小有关,也有将直径 4 cm 作为是否处理肌

壁间肌瘤的界值。对于合并有各类子宫疾病且有生育意愿的高龄女性的孕前指导,建议按照以下步骤进行孕前指导及评估。

6.2 高龄女性合并瘢痕子宫再次妊娠风险评估 瘢痕子宫是指女性在进行剖宫产术、子宫肌瘤剔除术、子宫破裂修复术、子宫成形术等手术后存在手术瘢痕的子宫或其他原因导致瘢痕形成,其中以剖宫产后瘢痕子宫占绝大多数。根据我国原计划生育政策,大多数妇女只能生育一胎,但因对剖宫产认识不足,盲目选择剖宫产者不在少数,导致既往剖宫产率一直居高不下。现因生育政策改变,许多有剖宫产史的妇女选择生育二胎。因而,在政策实施后,前次剖宫产后再生育的高龄女性较多,所以瘢痕子宫再次妊娠前的评估及处理非常重要。瘢痕子宫对再次妊娠的影响包括:生育能力低下、异位妊娠(包括瘢痕子宫切口妊娠)、死产、早产、流产、胎盘异常及子宫破裂等。尽管总体发病率不高,但这些并发症可以导致母婴不良预后,甚至母婴死亡。

再妊娠时间建议如下。①剖宫产手术后瘢痕子宫:因剖宫产术中子宫全层均有损伤,目前对于前次剖宫产后至少相隔多久再次妊娠能将孕妇母婴风险降到最低尚没有完全统一的意见。建议剖宫产术后间隔时间最好>2 年,一般认为本次受孕距上次剖宫产时间<6 个月,不宜妊娠;>18~24 个月,则需严密监测下受孕。②子宫肌瘤剔除术后瘢痕子宫:需详细了解子宫肌瘤手术的术式及瘢痕位置。子宫肌瘤剔除术若术中进入子宫腔者应避孕 2 年;浆膜下子宫肌瘤剔除术后 6 个月可以妊娠;人工流产术中子宫穿孔者则应避孕半年后妊娠。③子宫憩室:也叫子宫切口憩室,亦为剖宫产后并发症之一,是子宫切口在愈合过程中出现的与宫腔相通的一个凹陷,该凹陷下端瘢痕由于活瓣作用常阻碍经血的引流,导致经血积聚于此,还可导致不孕、子宫憩室内妊娠、前置胎盘、子宫收缩乏力大出血、孕晚期子宫破裂等风险增加。女性 35 岁之后卵巢储备功能逐渐下降,子宫切口憩室患者持续的异常阴道流血改变了宫颈的正常黏液性状,不利于精子通过,同时增加了局部炎症反应,干扰受精卵的着床,进一步降低妊娠率,导致不孕。对于此类患者,孕前憩室的评估和治疗显得尤为重要。子宫切口憩室的

诊断和评估: 妇科彩色超声、子宫输卵管造影(HSG)(将造影剂通过宫颈注入宫腔,人为的扩张宫腔分离内膜同时经阴道超声检查实时观察子宫内膜情况及宫腔内有无占位性病变,相比宫腔镜准确性亦能达96%左右,但更简便、廉价)和三维彩色超声(能清楚了解憩室的形状及结构,需有经验的超声医师评估)。宫腔镜检查被认为是诊断的金标准,可以直视憩室同时也能治疗憩室。对于高龄的切口憩室患者,经评估前次妊娠无明显其它合并症,手术顺利,且前次剖宫产后二胎生育愿望仍然强烈,在充分告知再次妊娠风险后,可适当助孕治疗。憩室的手术治疗指征为经药物治疗无效的有典型症状者;憩室深度 $\geq 80\%$ 子宫肌壁厚度,或憩室上方子宫肌壁厚度 ≤ 2.5 mm者。手术治疗方法包括:①宫腔镜手术,是治疗子宫憩室最微创的方法,此法手术时间短创伤小,但手术风险大,易引起子宫破裂膀胱损伤等并发症,且具有无法镜下缝合憩室的缺点,导致术后部分患者症状无改善;并且随着子宫疤痕凹陷的逐渐扩大增加再次妊娠时子宫破裂的风险,故仅适用于肌层缺损 $<80\%$ 的龛影;②经阴道手术,包括单纯阴道手术和改良后的腹腔镜、宫腔镜及超声辅助下的阴道手术,宫腔镜协助定位憩室位置,实时监测子宫切口内膜面缝合平整,腹腔镜下可观察到子宫峡部完全切除憩室薄弱瘢痕组织,并用可吸收线连续全层缝合子宫峡部肌层,连续缝合子宫膀胱腹膜反折。剖宫产瘢痕缺损:剖宫产瘢痕缺损是瘢痕子宫最常见的问题,与子宫切口憩室再次妊娠评估方法一样。超声检查中可描述子宫下段肌层表现为楔形、三角形或囊性缺损,在影像学检查中需详细评估缺损的深度、宽度、缺损处最薄肌层处的厚度、缺损处最薄肌层处的厚度/下段前壁肌层厚度比值。大缺损是指HSG检查提示缺损深度 ≥ 6 mm,阴道B超提示最深处肌层不超过2.3~2.5 mm,缺损处最薄肌层处的厚度/下段前壁肌层厚度比值 ≥ 0.5 。再次妊娠前修补的方法同子宫切口憩室,修补手术仅能缓解患者症状,如不规则阴道流血、慢性盆腔痛和继发性不孕,手术对子宫破裂的改善不明显。

6.3 子宫内膜息肉 子宫内膜息肉是一种良性病变,是子宫局部内膜增生,包括内膜腺体、间质和血管。子宫内膜息肉与不孕相关,对于有内膜息肉

的高龄女性生育前明确诊断并予以合理治疗,对提高生育力有临床意义。多个研究报道^[24-27],子宫内膜息肉切除术能提高患者的自然妊娠率以及改善ART助孕的妊娠结局。在不明原因不孕患者中内膜息肉的发生率高达15.6%~32%,故子宫内膜息肉与不孕相关,对妊娠有不利影响。对于IVF助孕患者息肉切除术后经历1次月经来潮,术后经历2~3个月经周期以及术后经历3个月经周期以上,3组间的不同时间着床率、临床妊娠率、流产率和活产率均无统计学差异^[28]。故建议对高龄女性患者在内膜息肉摘除术后1次月经来潮后即可开始应用促排卵药物,计划妊娠,不需等待。

6.4 宫颈上皮内瘤变(CIN) CIN是一组与宫颈浸润癌密切相关的癌前病变统称,包括宫颈不典型增生和宫颈原位癌,反映了宫颈癌发生中连续的过程,常发生于25~35岁妇女。高危人乳头状瘤病毒(HPV)感染是CIN/宫颈癌发生的主要因素。妊娠期由于高雌激素水平状态对宫颈影响较大,可见宫颈体积增大、柱状上皮增生,暴露在阴道酸性环境,鳞状上皮化生发生增多,这是宫颈癌前病变和浸润癌发生的潜在病因。所以孕前,特别是高龄女性需对宫颈病变进行诊断,

6.4.1 低级别上皮内病变(LSIL) 主要为CIN1级(CIN1),以及CINII p16阴性者,约60%LSIL可自然消退。若细胞学检查为LSIL及以下,建议每12个月检测HPV DNA或每6~12个月复查宫颈细胞学,无异常可继续备孕。若细胞学为高度鳞状上皮内病变(HSIL)而宫颈活检组织学诊断为LSIL且阴道镜检查充分、宫颈管搔刮术(ECC)阴性者,可选择6个月行阴道镜和细胞学检查进行观察,反之,若阴道镜检查不充分或ECC阳性者建议予以子宫颈诊断性锥形切除术。

6.4.2 HSIL的处理 包括CINIII及CINII p16阳性者。阴道镜检查充分的高级别上皮内病变可行物理治疗或子宫颈锥形切除术,治疗后4~6个月复查,无异常可妊娠;阴道镜检查不充分的高级别上皮内病变通常采用子宫颈锥形切除术,包括子宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)和冷刀锥形切除术。治疗后3个月复查宫颈细胞学、HPV及阴道镜检查,无异常可妊娠。

6.4.3 HPV感染 依据不同型别HPV与癌发生危险

性高低分为低危型、高危型。HPV 感染本身不会导致女性妊娠困难,但一些 HPV 所致的癌前病变的治疗(LEEP 手术等)可能会使女性受孕率下降。因此对于感染了 HPV 的高龄女性,如果没有癌变,可先行考虑妊娠并随访 HPV 及液基细胞学检查(TCT)。HPV 感染并不影响胎儿正常发育,所以 HPV 阳性可以妊娠,但合并尖锐湿疣感染的 HPV 阳性,不建议妊娠。

6.5 高龄女性合并卵巢肿瘤 卵巢肿瘤是女性生殖器常见肿瘤之一,包括:良性肿瘤、恶性肿瘤、交界性卵巢肿瘤、其他(生理性囊肿、卵巢冠囊肿等)。卵巢恶性肿瘤是死亡率较高的肿瘤之一,虽然近年来无论在卵巢恶性肿瘤的基础研究还是临床诊治方面均取得了很大的进展,但 5 年生存率仍提高不明显。卵巢肿瘤自身发展及其治疗过程中,如果损伤下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴或子宫,就会使女性生育功能受到影响。损伤如果出现在青春期前,可能会导致原发性闭经;出现在青春期或之后,可能会导致继发性闭经。如果损伤造成卵巢内卵泡数量减少或耗竭,则会导致卵巢功能不全甚至卵巢早衰;如果损伤造成子宫内膜功能受损,则会导致妊娠并发症(如流产、早产等)。但值得注意的是,治疗后出现闭经并不意味着绝对不能生育,而月经规律、激素水平正常也并不意味卵巢没有受损伤,治疗可能已经造成卵泡丢失,女性将来生育期会缩短,绝经期也会提前。卵巢子宫内膜异位囊肿是一类比较特殊的疾病,不是肿瘤,但对于生殖能力的影响却不亚于肿瘤,常通过影响局部微环境包括炎性浸润、粘连等来影响卵母细胞质量、排卵、输卵管蠕动、胚胎着床等过程进而降低生殖能力。

既往患有卵巢肿瘤的高龄女性:大部分临床肿瘤为非激素依赖性,妊娠一般不会引起肿瘤复发。高龄且有卵巢手术史,且卵巢功能减退,孕前应告知妊娠率低、孕期流产率及胎儿畸形发生率增加。

既往合并有卵巢子宫内膜异位囊肿高龄女性:卵巢子宫内膜异位囊肿能破坏正常卵巢组织功能,致卵巢功能减退,并且引起盆腔粘连、输卵管蠕动异常、囊肿释放的炎性因子影响卵子质量及子宫内膜容受性异常等引起不孕。根据欧洲人类生殖和胚胎学会(European Society of Human Reproduc-

tion and Embryology, ESHRE)(2014)指南:对于 EMS 合并不孕症,腹腔镜手术剥除内异症囊肿及盆底异位病灶,改善妊娠率,减少孕期流产等并发症;激素治疗不能提高自然受孕率,故不推荐使用;囊肿剥除的妇女一般建议尽快怀孕,或者采取 ART 术助孕,妊娠后的高孕激素状态对 EMS 也是一种治疗。

合并卵巢良性肿瘤的妇女最好在孕前进行评估,根据卵巢肿瘤的性质和大小,决定是否先接受手术,生育期妇女卵巢肿瘤直径 < 5 cm 者,目前主张随访。卵巢肿瘤在孕期蒂扭转几率增加^[29];较大的瘤体在子宫下段位置,可能引起难产;随着妇女的年龄增加,妊娠合并卵巢肿瘤患者,其恶性几率也逐渐增高,孕期肿瘤指标改变,临床不易于监测;妊娠虽然不会加快卵巢恶性肿瘤的发展,但是会耽误及时救治。孕前和孕期手术方式的选择应根据诊疗条件、患者自身条件、瘤体大小、种类等来选择,尽可能保护卵巢组织。不孕合并卵巢肿瘤患者,不论瘤体大小,如有腹腔镜探查和手术指征,须尽早处理卵巢肿瘤。

卵巢恶性肿瘤,需结合患者的年龄及生育要求、各项检查仔细评估肿瘤的性质、期别,与患者及家属充分沟通。如需化疗,需告知化疗对卵巢的损伤是不可逆的,联合化疗后各类卵泡数目都明显减少,卵巢间质纤维化、坏死;卵泡的颗粒层次明显减少,细胞退行性变化,体积减少。

对于无症状偶然发现的 EMS,高龄妇女短期内积极期待妊娠,不主张手术治疗。对于直径 > 3 cm 的囊肿,虽然手术不能增加生育能力,但对后续 ART 治疗有帮助。另外卵巢 EMS 囊肿术后复发的患者,因为再次手术对卵巢组织的破坏可能导致卵巢早衰,不建议再次手术,可直接 ART 治疗。

妊娠期合并卵巢肿瘤:妊娠期出现卵巢囊肿大多数是滤泡囊肿或黄体囊肿,直径在 3~5 cm,有罕见的功能性囊肿可增大至 11 cm,90% 以上功能性囊肿会随妊娠进展而缩小,一般在妊娠 14 周消失。只有 6% 的 < 6 cm 的功能性囊肿持续存在,瘤体随访至妊娠 18 周,若持续存在或生长则有手术探查指征。> 5 cm 的混合型有乳头或双侧包块需超声随访,若妊娠 18 周后持续存在,或在妊娠任何时间体积增加 30%~50%,则有手术探查指征,孕 18 周的探查手术对胎儿相对安全,术中根据包块的病理、

期别及患者的生育要求制定个体化方案。

7 高龄助孕策略

由于高龄女性生育存在诸多问题,因此高龄女性的生育策略就应该针对上述各点进行处理。年龄>35岁且连续6个月或更短时间尝试妊娠失败者,建议进行积极评估和治疗;特别是年龄>40岁的患者,应立即进行积极评估和治疗^[30]。一项纳入154对夫妇的随机对照研究^[31],其中女性年龄38~42岁,随机分为CC/宫腔内人工授精(IUI)组($n=51$),FSH/IUI组($n=52$)和立即IVF治疗组($n=51$),旨在确定接近丧失生育潜能的不明原因不育女性的最佳治疗方案。结果显示经过2个周期的治疗,IVF治疗组有更高的临床妊娠率和活产率,IVF治疗组平均妊娠时间为8.7个月,比IUI转IVF治疗组平均快3.5个月。

7.1 促排卵方案的应用

高龄女性存在不孕的情况,可能卵巢功能正常或卵巢功能低下。对于卵巢功能正常者,可以首先选择常规控制性超促排卵(COH)方案:

7.1.1 促性腺激素释放激素类似物(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa)长方案

此方案是前一个月经周期的黄体期给予GnRHa进行垂体降调节,当垂体完全脱敏后减少GnRHa的剂量,同时给予Gn,刺激多卵泡发育,应用GnRHa有效地抑制内源性LH分泌,但同时也抑制了内源性FSH的产生。在过去的20年中长方案是IVF治疗中最常用的方案,但研究显示长方案的降调节对卵巢低反应(POR)患者出现垂体过度抑制,导致Gn启动剂量增加、卵巢反应性下降,因此对POR患者和具有POR危险因素的患者是否适用受到质疑。随后大量回顾性研究显示对POR患者降低GnRHa的剂量的微量GnRHa方案(minidose GnRHa)能够降低取消率,提高获卵数和胚胎数,从而使妊娠率有升高的趋势。也有学者提出^[32],在黄体期开始降调节,使用Gn前停用GnRHa的方案(GnRHa“stop”),但是经过大量的前瞻性研究显示该方案虽然能够增加获卵数,减少Gn的用量,但是妊娠结局无明显提高。

7.1.2 GnRHa短方案

GnRHa短方案与长方案相比,减少了前一黄体期的垂体降调节时间,在早卵泡期与Gn一起使用。GnRHa不仅能够有效地抑制内源性LH分泌,而且可以有“点火(flare up)”作用,使早卵泡期FSH分泌剧增,启动卵泡募集,有利

于内源性Gn的释放,减少外源性Gn的用量,增加获卵数。为了避免短方案中的早发LH峰,产生了“microdose flare”方案,在早卵泡期使用0.02~0.04 mg的GnRHa, bid,以减少GnRHa的剂量。为了进一步减少对POR患者的垂体抑制作用,在GnRHa早卵泡期使用后即停用,该超短方案同样利用GnRHa对垂体产生flare up作用,使早卵泡期FSH分泌剧增,启动卵泡募集,同时给予高剂量外源性Gn促进卵泡发育,获得更多卵子。虽然理论上短方案更有效地提高了早卵泡期的募集作用,减少了对垂体的过度抑制,但是大量资料显示其临床结局并不优于与长方案和拮抗剂方案。

7.1.3 促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH antagonist, GnRH-A或GnRHant)方案

GnRH-A不仅能直接有效地抑制早发LH峰,而且在卵泡发育的中晚期开始使用,避免了早卵泡期卵泡募集阶段内源性FSH和LH的显著抑制,使卵泡发育的早期更接近于自然。虽然临床Meta分析显示^[33],GnRH-A方案和GnRHa方案对POR患者的IVF结局无统计学差异,但是GnRH-A方案减少了Gn用量和缩短了Gn使用时间。

2011年ESHRE对POR的诊断标准(博洛尼亚标准):在对POR的认识的过程中,在2010年前对POR国际上没有统一的诊断标准。2011年ESHRE和ASRM讨论并制定了一个有关POR的诊断共识^[34]。POR博洛尼亚共识具体内容包括:至少满足以下3条中的2条即可诊断POR:①高龄(≥ 40 岁)或存在卵巢反应不良的其它危险因素;②前次IVF周期卵巢低反应,常规方案获卵数 ≤ 3 个;③卵巢储备下降($AFC < 5 \sim 7$ 个或 $AMH < 0.5 \sim 1.1 \mu g/L$)。如果年龄或卵巢储备各功能检测正常,患者连续2个周期应用最大化的卵巢刺激方案仍出现POR也可诊断。

对于有过IVF促排卵史的POR患者,医生在仔细回顾患者的病史及上一周期的促排卵方案、具体用药、卵泡发育情况、扳机时机、获得的卵母细胞成熟情况、受精结局及胚胎质量后,找到可能的病因或上次疏漏的病情,特别要注意排除假性低反应,如慢反应(由于长方案LH抑制过度,未及时添加LH制剂纠正)或起始Gn少(高BMI)等,有针对性地治疗,往往能获得事半功倍的效果。如果回顾病史并再次检查患者的病情,预测IVF成功率极小时,应建议患者可考虑放弃IVF,改为赠卵IVF或

抱养孩子。对 POR 患者进行 IVF 促排卵治疗时, 以下情况可考虑采用非传统的促排卵方案(微刺激方案、自然周期、改良自然周期或黄体期促排卵方案): ①初次 IVF, 高龄且卵巢极低反应时, 如 FSH $>$ 15 IU/L, AFC $<$ 3 个时; 因为超促排卵对这些患者可能没有效果, 甚至导致卵巢功能显著下降, 增加非整倍体胚胎的几率, 最终结局更差; ②已进行 1~2 次或以上传统方案的 IVF, 取卵数尚可, 但胚胎质量差, 未受孕者^[35]。

7.1.4 微刺激方案 CC 50~100 mg(或来曲唑 2.5~5.0 mg)加 Gn(一般不超过 150 IU), 加或不加拮抗剂, 或后期用低剂量 CC(25 mg)抑制 LH 峰, GnRHa 或 hCG 扳机, 酌情可用环氧化酶(COX)-2 抑制剂[非甾体类消炎药(NSAID), 如吲哚美辛、芬必得、消炎痛等]预防卵泡提前破裂。为减少 CC 对内膜的影响, 可将 CC 减量至 12.5 mg/d, 也可在卵泡增多增大后改用 GnRH-A(思则凯)抑制 LH, 从而增加新鲜胚胎移植的机会。CC 引起内膜薄或其他原因内膜薄时应尽量冻存胚胎(采取玻璃化冷冻), 以后采取措施改善内膜后再解冻移植, 效果更好。微刺激方案的优势是经济、简单、周期短; 卵巢过度刺激综合征(OHSS)及不适风险低; 对患者更友善, 减少患者的流失; 能够获得较好的卵子和胚胎质量及内膜容受性。

7.1.5 自然周期 主要适用于因病不能进行卵巢刺激; 至少 2 个刺激周期胚胎质量差; 女方年龄 $>$ 40 岁; 自愿选择自然周期; FSH 为 15~25 IU/L, 甚至更高, AFC 为 1~2 个。根据月经周期的长短可在月经的第 6~8 日开始监测, 监测过程中应随时关注性激素 LH、E₂、P(特别是 E₂)的变化, 以决定是否注射 GnRHa 扳机及取卵时机, 适时应用 COX-2 抑制剂——NSAID 预防卵泡提前破裂, 可提高获卵率^[36]。

7.1.6 改良自然周期 适用于月经周期极不规律, 卵巢功能已濒临衰竭状态, 偶然监测到卵巢内有生长的卵泡后, 为促使卵泡生长和防止卵泡提前破裂而加用 Gn 或拮抗剂, 之后监测卵泡, 适时 hCG 扳机及取卵的方法。

7.1.7 黄体期促排卵^[37] 优势卵泡排卵或 P 上升后继续促排卵后取卵。适应证: 卵巢储备差或其他促排卵方法无法取得有效胚胎。排卵后 1~3 d 内卵

巢内有直径 $<$ 8 mm 的卵泡 3 个左右者, 可尝试黄体期促排卵。可用 hMG 225 IU/d 和来曲唑 2.5 mg/d, 1 周后开始监测, 当主导卵泡达 12 mm 时停用来曲唑, 如果排卵后 12 d 卵泡直径还没达到 14 mm, 就要用安宫黄体酮(MPA)10 mg/d 来预防出血, 当至少 3 个卵泡直径达到 18 mm 或 1 个卵泡直径达到 20 mm 时, 醋酸曲普瑞林 0.1 mg 扳机, 32~36 h 后取卵, 冻存所有胚胎以后解冻移植。

7.1.8 全部胚胎冻存^[38] 一项回顾性分析纳入 1 057 个周期高龄患者的临床资料, 其中 147 个周期全部胚胎冻融移植(FET)为首次行 FET(研究组), 910 个周期为新鲜胚胎移植(对照组), 比较组间的临床结局^[41]。结果高龄患者行 FET, 与新鲜胚胎移植相比, 妊娠率、活产率无统计学差异, 但高龄患者行 FET, 与新鲜胚胎移植相比, 妊娠期并发症显著降低($P<$ 0.05)。另外, 对于 POR 的患者, 可尝试预防治疗方法, 可以应用生长激素^[40]、雄激素^[41]、雌激素^[42]、中西医结合方法等进行处理, 辅助卵巢刺激。

对于高龄 POR 患者, 没有绝对有效和最理想的方案, 对于一般 POR 患者可先尝试稍改良的控制性卵巢刺激方案(COS), 失败后再逐步尝试微刺激和自然周期方案。而对于极低反应者, 则直接进行微刺激或自然周期。更需要大量丰富的临床经验、患者和医生的灵活性以及医生的奉献精神。没有适用于所有患者的解决方案, 应强调个体化治疗方案。

7.2 加强助孕过程遗传学筛查

7.2.1 加强 PGS^[43] 随着女性年龄的增加, 胚胎染色体非整倍体的几率增加, 导致流产率及生育异常儿几率增加。应用分子生物学检测技术, 对高龄女性进行胚胎 PGS 或诊断(PGD), 选择健康的胚胎进行移植, 达到生育正常后代的目的。PGD 与 PGS 应用技术相同, 主要区别是目标人群不同。PGD 是对已知有遗传致病因素的人群, 通过遗传学筛查达到阻断相关遗传病的传递, 如各种染色体病和某些单基因遗传病(如血友病、地中海贫血等); PGS 针对的目标人群较广, 通常亲代本身并无基因或染色体异常, 但高龄、不孕不育、反复出现染色体异常的胚胎或不明原因复发性流产和反复种植失败等。目前 PGS 内容不针对于特定致病遗传因素, 通常以筛查染色体非整倍体为主, 其目的是提高辅助

生殖的成功率, 未来对高危人群进行单基因病和遗传基因携带者的筛查是 PGS 的发展方向。

7.2.2 加强产前诊断 孕妇高龄是产前诊断的直接指征, 但高龄夫妇往往对来之不易的妊娠进行有创产前诊断顾虑重重, 因此可推荐选择无创产前胎儿游离 DNA 检测(NIPT)。NIPT 是对孕妇外周血中的胎儿游离 DNA 片段进行高通量测序, 从而检测胎儿染色体非整倍体基因。此项技术对 21- 三体和 18- 三体的检出率及准确率明显高于孕妇血清学检查, 高龄人群是 NIPT 最显著的受益者。

7.3 卵巢功能衰竭女性的供卵策略 对于丧失产生卵子能力的女性; 女方为严重遗传性疾病携带者或患者; 具有明显的影响卵子数量和质量的因子者可以接受卵子赠送。依照我国卫生部 2003 年发布的《人类辅助生殖技术规范》及 2006 年发布的《人类辅助生殖技术校验实施细则的通知》规定, 供卵者必须是同样患有不孕而需助孕治疗的不孕症患者。因此, 供卵的实施在我国应用很有限。

目前 IVF 的分享捐赠政策, 可以通过年轻患者多余的卵母细胞冷冻, 进行卵母细胞赠送助孕, 这是目前国内可能采用的合法捐卵途径。

赠卵 IVF-ET 的成功率较高, 一项配对 Meta 分析显示^[44], 15 792 个赠卵周期结果显示, 达到至少一个活产婴儿(累积活产率)与赠卵所形成胚胎的数量呈明显正相关, 与受卵者年龄、不孕病因无明显相关性。1~5 个胚胎时累积活产率快速增长(0%~64.8%); 5~15 个胚胎时缓慢增长并达到高值(92.4%); 15~25 个胚胎时维持峰值(96.8%)。

高龄女性不孕诊治指南专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列): 安徽医科大学第一附属医院(曹云霞、魏兆莲); 北京大学第三医院(李蓉、乔杰、杨蕊); 北京妇产医院(王树玉); 第四军医大学唐都医院(王晓红); 哈尔滨医科大学附属第一医院(卢美松); 湖北省人民医院(杨菁); 南京医科大学第一附属医院(刘嘉茵); 清华长庚医院(廖秦平); 山东大学附属生殖医院(陈子江); 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院(匡延平); 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院(黄荷凤); 山西省儿童医院(武学清); 四川大学华西第二医院(胡丽娜); 浙江大学医学院附属妇产科医院(金帆、朱依敏); 中山大学孙逸仙纪念医院(杨冬祥)

参 考 文 献

[1] Hornstein MD. State of the ART: assisted reproductive technologies in the United States[J]. Reprod Sci, 2016, 23(12):1630-1633. DOI:

10.1177/1933719116667227.

- [2] 陈士岭, 罗燕群, 夏容, 等. 女性年龄与不孕及生育力减退[J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2011, 30(4):265-271. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2011.04.002.
- [3] Ragni G, Chiaffarino F, Searduelli C, et al. The clomiphene citrate challenge test (CCCT) in women with elevated basal FSH: Biological significance and predictive value[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 141(1):44-48. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.06.009.
- [4] 朱明辉, 王艳. 刺激试验对卵巢储备功能的评价及临床意义[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(9):651-653. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2013.09.006.
- [5] Guidelines for Vaccinating Pregnant Women[DB/OL]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 2016[2016-08-31]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html>.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南(第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(2):150-153. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.02.018.
- [7] Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, et al. Advanced reproductive age and fertility[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2011, 33(11):1165-1175.
- [8] 曹云霞. 高龄女性生育力的变化与评估[J]. 中国计划生育和妇产科, 2014(8):8-12,23. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2014.08.03.
- [9] Armstrong S, Akande V. What is the best treatment option for infertile women aged 40 and over?[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(5):667-671. DOI: 10.1007/s10815-013-9980-6.
- [10] Hardy K, Hardy PJ, Jacobs PA, et al. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: results of 40 years of analysis[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(10):2671-2280. DOI: 10.1002/ajmg.a.37795.
- [11] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 67-68,85.
- [12] 王建祥. 血液病诊断规范[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014.
- [13] Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy[J]. Br J Haematol, 2012, 156:588-600.
- [14] 陈守琼. 孕早期缺乏叶酸对孕妇及胎儿可能产生的影响[J]. 中国保健营养: 下旬刊, 2013, 23(1):9.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010:8.
- [16] 李春睿, 徐书杭, 刘超. 2014 年欧洲甲状腺学会关于孕妇与儿童亚临床甲状腺功能减退指南的解读[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(3):201-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.03.002.
- [17] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:454.
- [18] 华克勤, 丰有吉. 妇产科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 214.
- [19] 陈孝平. 外科学外科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:642.
- [20] Khan MK, Jalil MA, Khan MS. Oral contraceptives in gall stone diseases [J]. Mymensingh Med J, 2007, 16(2 Suppl):S40-S45.
- [21] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.
- [22] Kroon B, Johnson N, Chapman M, et al. Fibroids in infertility consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI consensus Expert Panel on Trial evidence)[J]. A Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2011, 51(4):289-295. DOI:10.1111/j.1479-828X.2011.01300.x.

- [23] Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2):418-429. DOI:10.1093/humrep/dep396.
- [24] Lass A, Williams G, Abusheikha N, et al. The effect of endometrial polyps on outcomes of *in vitro* fertilization (IVF) cycles[J]. J Assist Reprod Genet, 1999, 16(8):410-415.
- [25] Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study[J]. Hum Reprod, 2005, 20(6):1632-1635. DOI: 10.1093/humrep/deh822.
- [26] Kalampokas T, Tzanakaki D, Konidaris S, et al. Endometrial polyps and their relationship in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2012, 39(3):299-302.
- [27] Bosteels J, Kasius J, Weyers S, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities [J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2015[2015-2-21]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009461.pub3/abstract;jsessionid=1306F1EA8AB4815D6ABD7D0058DFA4EC.f04t03>. DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub3.
- [28] Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, et al. Surgical management of endometrial polyps in infertile women: a comprehensive review[J/OL]. Surg Res Pract, 2015, 2015:914390[2015-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537769/>. DOI: 10.1155/2015/914390.
- [29] Ginath S, Shalev A, Keidar R, et al. Differences between adnexal torsion in pregnant and non-pregnant women[J]. J Min Inv Gynaecol, 2012, 19(6):708-714. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.07.007.
- [30] ACOG. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589[J]. Fertil Steril, 2014, 101(3):633-634. DOI: 10.1097/01.AOG.0000444440.96486.61.
- [31] Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the forty and over treatment trial (FORT-T)[J]. Fertil Steril, 2014, 101(6):1574-1581. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.03.012.
- [32] Garcia-Velasco J, Isaza V, Requena A, et al. High doses of gonadotropins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial[J]. Hum Reprod, 2000, 15(11):2292-2296.
- [33] Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, et al. Effectiveness of the GnRH agonist long, GnRH agonist short and GnRH antagonist regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a three arm randomised controlled trial[J]. Hum Reprod, 2013, 28 Suppl 1: i311-i356 P-552.
- [34] Ferranretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on poor ovarian response definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria[J]. Hum Reprod, 2011, 26(7): 1616-1624. DOI: 10.1093/humrep/der092.
- [35] 武学清, 孔蕊, 田莉, 等. 卵巢低反应专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(2):438-446. DOI: 10.7669/j.issn.0235-357X.2015.02.0438.
- [36] Kawachiya S, Matsumoto T, Bodri D, et al. Short-term, low-dose, non-steroidal anti-inflammatory drug application diminishes premature ovulation in natural-cycle IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2012, 24(3):308-313. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.12.002.
- [37] KuangYP, Hong QQ, Chen QJ, 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]. Fertil Steril, 2014, 101(1):105-111. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.007.
- [38] Zhang J, Chang L, Sone Y, et al. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer[J]. Reprod Biomed Online, 2010, 21(4):485-495. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.06.033.
- [39] 李玉梅, 桂宝恒, 刘冬娥. 高龄患者全胚冷冻后行解冻胚胎移植妊娠结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(8):601-605. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2015.08.001.
- [40] de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, et al. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders[J]. Fertil Steril, 2011, 96(5):1069-1076. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.049.
- [41] Yeung TW, Chai J, Li RH, et al. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of ehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and *in vitro* fertilization outcomes in poor responders[J]. Fertil Steril, 2014, 102(1):108-111. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.044.
- [42] Chang EM, Han JE, Won HJ, et al. Effect of estrogen priming through luteal phase and stimulation phase in poor responders in *in-vitro* fertilization[J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(3):225-230. DOI: 10.1007/s10815-011-9685-7.
- [43] 王树玉. “生育二胎”高龄产妇的遗传咨询[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(2):76-78.
- [44] Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2011, 95(1):164-169. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.068.

(收稿日期: 2017-01-05)

(本文编辑: 王黎茜)