

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2022.04.001

• 专家共识 •

卵巢储备功能减退临床诊治专家共识

卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组；中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组

【摘要】 随着生育年龄的后延,卵巢储备功能减退(DOR)对生育的不良影响越加严重,目前国内外对 DOR 的诊断和治疗尚无统一的意见,改善 DOR 患者的生育措施也不完善。为使国内各级妇产科医师更好地认识、诊治和管理 DOR 女性,国内该领域的专家基于国内外循证证据,结合我国临床实践,综合考虑辅助生育措施的成本,编写了“卵巢储备功能减退临床诊治专家共识”,为临床实践中 DOR 的规范诊疗提供科学、恰当的指导。

【关键词】 卵巢储备功能减退; 诊疗; 药物预处理; 专家共识

【中图分类号】 R711.75;R711.6

【文献标识码】 A

Consensus on clinical diagnosis and management of diminished ovarian reserve

Expert Group of Consensus on Clinical Diagnosis & Management of Diminished Ovarian Reserve; Reproductive Endocrinology & Fertility Preservation Section of Chinese Society on Fertility Preservation under Chinese Preventive Medicine Association

【Abstract】 There is no generally-accepted criteria for the diagnosis and management of diminished ovarian reserve (DOR) yet, even though its influences on fertility deteriorate with the delay of marriage and childbearing, the methods of improving fertility in DOR patients are neither satisfied. For better management of DOR, Chinese experts in this field develop this expert consensus, based on the relevant Chinese and international guidelines and literature of the cost-effectiveness of methods to improve fertility of DOR patients, in order to improve understanding of DOR related health, infertility and standardize the procedures of management in DOR patients.

【Key words】 Diminished ovarian reserve; Diagnosis & management; Pharmaceutical pretreatment; Experts consensus

(J Reprod Med 2022,31(04):425-434)

一、背景

随着晚婚、晚育妇女人群的不断增多,2016 年中国高龄妊娠女性人口占比已升高至 31%^[1],提示高龄女性生育需求的增加,尤其自 2021 年 6 月起,随着国家“三孩政策”的落实,有生育需求高龄女性的比例将会进一步升高。随着年龄增加,女性生育能力下降,与卵母细胞的数量和质量下降有关,是一种正常的生理现象,称为卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)^[2]。显然,我国生育能力下降的 DOR 女性的助孕需求将明显增加。然而,目前临床上缺乏对 DOR 诊疗相关的临床实践指南或

专家共识,为了适应社会的发展,满足 DOR 女性的生育需求,提高临床医生规范化诊疗水平,本共识工作组按照循证临床实践指南制定的标准方法和步骤(附录),制定《卵巢储备功能减退临床诊治专家共识》,致力于 DOR 的早发现、早治疗,规范 DOR 的诊疗流程,为临床实践提供科学、恰当的指导。

(一)DOR 概述

DOR 是由于卵母细胞的数量减少和(或)质量下降,导致卵巢功能不足,引起生育能力下降,同时伴有抗苗勒管激素(AMH)水平降低、窦卵泡数(AFC)减少、基础 FSH 水平升高^[3]。DOR 分为与

【通讯作者】 田秦杰,中国医学科学院北京协和医院,Email:qinjieta@sohu.com.

高龄相关的生理性 DOR 和与年龄不相符的病理性 DOR 两类^[2]。

约 10% 的女性可能会因各种原因而导致卵巢储备过早减少, >40 岁女性群体中的 DOR 的发病率可能超过 50%^[4]。由于 DOR 定义不统一^[5], 人群中的 DOR 患病率约为 10%~35%^[6]。目前卵巢储备功能检测方法尚不够精确, 加上 DOR 的隐匿性、渐变性, 常常导致 DOR 的发现和诊断被延迟, 所以实际 DOR 的患病率可能更高。

目前临床上尚无 DOR 的统一诊断标准。各家医院的评价指标多样, 包括基础 FSH 和雌二醇 (E_2)、抑制素 B、AMH、AFC、卵巢体积、平均卵巢直径等。即使是同一个指标, 不同医院的检测方法不同, 检查结果正常值也有差异^[7], 导致对结果的判定存在差异。此外, 单一因素也不能充分反映卵巢储备功能。

国内外对于 DOR 的治疗尚未达成共识。目前的治疗方法大多由医生根据临床经验, 对有生育需求的患者, 采用积极试孕或直接应用辅助生殖技术 (ART) 进行助孕治疗, 在治疗周期中应用不同的控制性促排卵 (COS) 方案以及预处理药物 (辅酶 Q10、脱氢表雄酮、生长激素、中医药等), 但这些方法的治疗效果尚无定论, 患者受孕率一般不足 40%^[8]。

(二) DOR 相关的其他概念

1. 早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI): 指女性在 40 岁以前出现月经异常 (闭经或月经稀发 >4 月)、FSH > 25 U/L (连续两次, 测定间隔超过 4 周)、雌激素水平波动性下降^[9-10]。尽管 POI 和 DOR 存在一些共同的风险因素, 但是目前并没有强有力的证据表明 DOR 是 POI 的前兆, 而且二者有不同的治疗需求^[2]。

2. 卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF): 指女性 40 岁以前出现闭经、促性腺激素 (Gn) 水平升高 (FSH > 40 U/L) 和雌激素水平降低, 并伴有不同程度的围绝经期症状, 是 POI 的终末阶段^[11]。POI/POF 的诊断标准较严格, 存在年龄的限制, 而 DOR 是根据异常的卵巢储备功能参数进行诊断, 无年龄限制, 如 >40 岁的女性可能被诊断为 DOR, 但不会被诊断为 POI/POF^[2]。

3. 卵巢低反应 (poor ovarian response, POR): 特指接受体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 的人群中卵

巢对 Gn 刺激反应不良的病理状态, 主要表现为卵巢刺激周期发育卵泡少、雌激素峰值低、Gn 用量多、周期取消率高、获卵数少、临床妊娠率低^[12]。对于 POR 的诊断以往多参考博洛尼亚标准^[13], 只要满足以下 3 个特征中的 2 个即可诊断为 POR: (1) 女性年龄 ≥ 40 岁或者有其他 POR 的风险因素 (Turner 综合征、卵巢手术史、癌症治疗史等); (2) 前次 IVF 周期卵巢反应低下, 即接受常规促排卵方案后, 获卵数 ≤ 3 枚; (3) 卵巢储备功能检测异常, 即 AFC < 5~7 枚或 AMH < 0.5~1.1 ng/ml。2016 年在博洛尼亚标准基础上进一步提出了一种新的以患者治疗预后为导向、基于个体化卵母细胞数量的 POR 管理策略, 即波塞冬 (POSEIDON) 分组^[14], 以 35 岁为分界, 参照前次促排周期患者的卵巢反应, 将 POR 分为卵巢对外源性 Gn 反应异常导致的预期外 POR (1、2 组) 与卵巢 DOR 导致的 POR (3、4 组), 其中 4 组约占 55%, 3 组可占 10%^[15]。

二、DOR 可能的危险因素

目前关于 DOR 的病因不甚明确, 可能的危险因素主要包括以下几个:

1. 年龄: 是 DOR 重要的相关因素。随年龄增加, 卵巢的储备功能逐渐下降, 当女性接近围绝经期时, 将达到 DOR 的诊断标准, 即生理性 DOR^[16]。

2. 遗传因素: 是病理性 DOR 的重要原因, 常伴有家族遗传倾向, 尤其是性染色体异常的家族遗传, 如脆性 X 综合征家族史。研究发现, 基因多态性 (如 GDF9 和 FSHR 等)、基因突变 (FMR1)、表观遗传因素和染色体易位均可能参与病理性 DOR 的发生发展。

3. 医源性因素: 包括生殖系统手术史、放化疗病史等。

4. 自身免疫因素: 自身免疫性疾病、自身抗体异常、细胞免疫失衡等均可导致卵巢损伤^[17]。

5. 感染因素: 细菌和病毒感染可能引起卵巢炎, 导致卵泡数量和 (或) 质量下降, 发生 DOR。

6. 环境因素: 环境污染、毒物接触、电力及电磁辐射、吸烟均会损害卵巢功能。

7. 社会心理因素: 也是引起 DOR 的重要因素。现代社会生活节奏加快, 压力增加, 生育期妇女长期处于紧张焦虑状态, 可能影响卵巢功能, 导致 DOR。

三、DOR 的临床表现

患者可能有以下一种或多种表现^[10, 18-20]:

1. 生育力减低:主要表现为不孕、受孕困难、易早期流产、反复流产、对 Gn 反应性不良、反复胚胎种植失败等。在 DOR 初期,仍然存在自然排卵,但患者每月妊娠概率由正常女性的 20%~25%下降为 5%~10%,而且容易发生自然流产和胎儿染色体畸变。

2. 月经紊乱:DOR 通常有规律的月经,但也可表现为各种月经紊乱,包括月经稀发或频发、经期延长或缩短、闭经、经量时多时少等。

3. 性激素缺乏或波动的相关症状:表现程度不一,与更年期症状类似,但一般较轻或不明显。

四、DOR 诊断

DOR 的诊断依赖于对卵巢储备功能的评价,但目前尚无理想的单一检测指标。本共识推荐使用 AMH、AFC、基础 FSH 并结合年龄因素,对卵巢储备功能进行综合评估。

1. AMH: AMH < 1.1 ng/ml 提示 DOR^[13,21] (推荐等级 I B)。

AMH 由卵巢内窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌,从胎儿时期开始分泌,18 岁时达到峰值,随后分泌量逐渐下降,直至 50 岁左右停止分泌。它可抑制原始卵泡的募集,准确反映窦卵泡池的大小;AMH 水平在月经不同时间段的波动较小,任意时间都可检测;AMH 水平与年龄、FSH、AFC 有很好的相关性,故而目前认为是反映卵巢储备功能最可靠的指标之一^[22]。

临床实践中应用 AMH 水平评估卵巢储备功能时,还要综合考虑可能影响 AMH 水平的因素,包括生理、病理、医源性因素、生活方式等^[21],如 PCOS 患者 AMH 水平偏高,而先天性下丘脑垂体性闭经、口服避孕药或二甲双胍、吸烟史等会导致 AMH 水平偏低。

2. AFC: 两侧卵巢 AFC < 5~7 枚,提示 DOR^[13] (推荐等级 I B)。

AFC 指月经第 2~4 天的双侧卵巢的卵泡(直径 2~10 mm)数,与年龄、基础 FSH 呈负相关,是预测卵巢储备功能的另一较为可靠指标,检测方便、结果即时、成本低。但 AFC 的检测依赖操作者的技术与经验,受人为因素影响较大。

3. 基础 FSH 和 E₂: 连续两个月经周期的基础 FSH ≥ 10 IU/L 提示 DOR^[3,23] (推荐等级 I B)。

基础 E₂ 不单独作为 DOR 的指标,但可有助于

解释基础 FSH 而用于筛查 DOR^[3] (推荐等级 II B)。

基础 FSH 和 E₂ 水平指自然月经周期第 2~4 天的血清测定结果,推荐同时测定用于评估。基础 FSH 的变异性较大,且 FSH 单一指标的灵敏度和特异度均较低。DOR 情况下,基础 E₂ 水平减低,但是 FSH 升高可刺激颗粒细胞分泌 E₂,导致 E₂ 水平短暂性升高。基础 E₂ > 80 pg/ml (293.8 pmol/L) 者,其妊娠率较低^[24]。但 E₂ 水平容易受到卵巢囊肿、基础药物等的影响,波动性大,需注意鉴别。

4. 年龄: 35 岁以上的女性如果积极备孕超过 6 个月仍未成功妊娠的,需要进行卵巢储备功能评估检测^[7,25] (推荐等级 II B)。

年龄是评估卵巢储备的重要直观指标,成年女性卵巢储备功能随年龄增加而自然减退。当女性年龄 ≥ 35 岁时,其不孕症和自然流产风险显著增加,而卵泡数量、卵泡对 Gn 的反应能力^[13]、妊娠率和活产率显著下降^[26],但个体之间差异很大。

五、DOR 治疗

鼓励女性适龄婚育,在最佳生育年龄妊娠、完成生育目标。对于 DOR 低风险的未婚未孕育龄期女性,并不推荐常规评估卵巢储备功能,以避免医疗资源浪费、增加患者的恐慌心理。有高龄、遗传、医源性等 DOR 高危因素的女性,推荐评估卵巢储备功能,有条件的考虑卵巢生育力保存(图 1)。已经诊断 DOR 的已婚避孕中的女性,通过科普宣传、鼓励解除避孕,根据年龄积极备孕 3~6 个月,仍未怀孕的,按不孕症处理(图 2)。有生育要求、明确诊断 DOR 相关不孕的女性,可以考虑下面的治疗方法(图 3)。

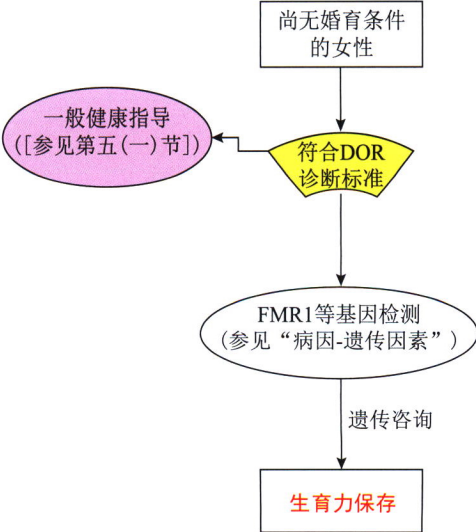


图 1 有 DOR 高危因素的诊治流程

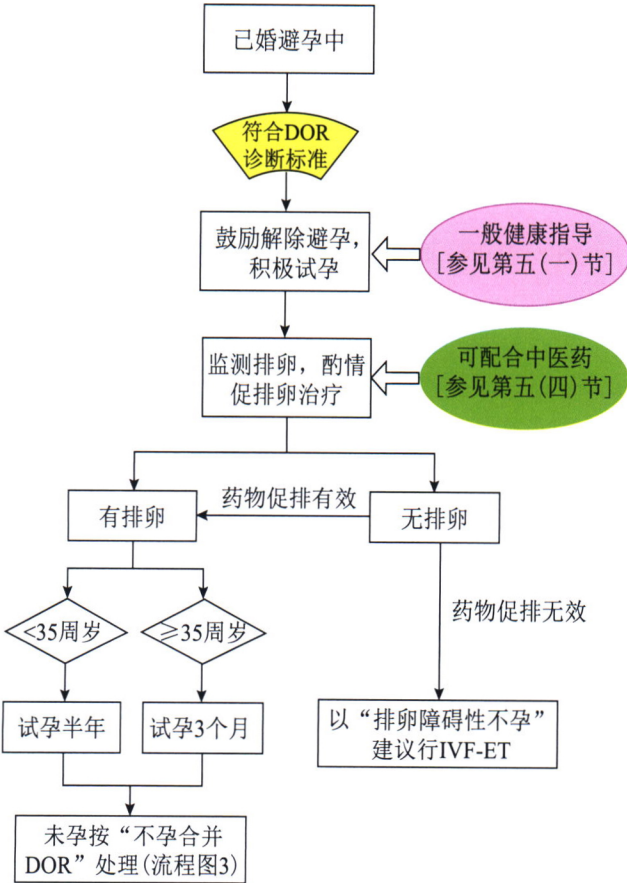


图 2 已婚避孕 DOR 的诊治流程

(一)一般保健指导^[10,18-20](推荐等级ⅡB)

1. 健康的生活方式:规律作息,管理情绪,保持开朗、乐观、积极态度;适当锻炼,避免熬夜、久坐等;避免生殖毒性物质的接触,如吸烟等;健康合理饮食、粗细搭配,适当补充钙剂及维生素 D 等。
2. 控制体质量:女性体重超重或肥胖以及体重过轻与生育力的降低有关^[27]。
3. 心理疏导:缓解患者的心理压力,告知 DOR 患者尤其是年轻患者,仍有排卵、自然妊娠的机会。对焦虑、抑郁等精神神经障碍的患者进行心理咨询指导和治疗及社会功能的康复训练。
4. 避孕及性健康指导:对暂时无生育需求的患者需进行避孕及性健康指导、避免人工流产。和谐的性生活有利于患者身心健康,增进夫妻感情,促进家庭和谐。

(二)促排卵及辅助生殖技术治疗

推荐采用 COS,即通过使用克罗米芬、来曲唑、Gn 等药物刺激,改善卵子数量和质量,治疗后所获优势卵泡及妊娠率均显著升高。符合 IVF-ET 指征者积极考虑实施 IVF-ET 助孕。

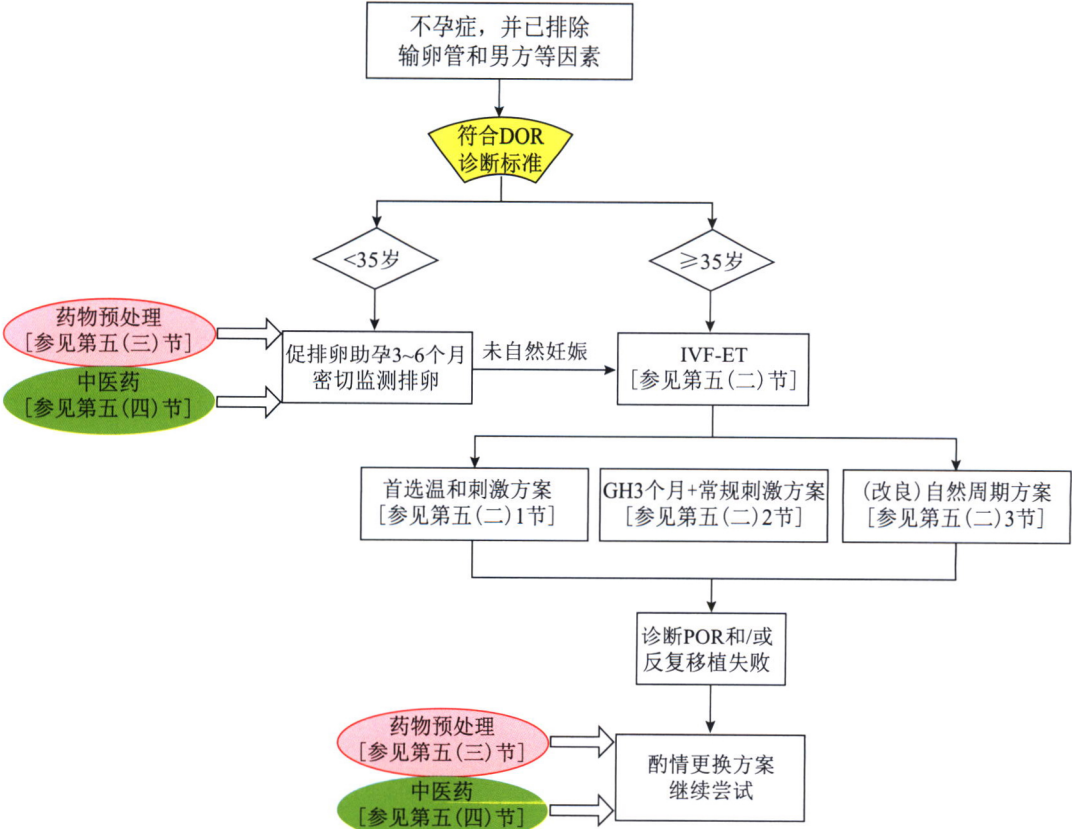


图 3 不孕 DOR 患者的诊治流程

1. 温和刺激:温和刺激和常规刺激方案的妊娠率相似,但是温和刺激成本较低^[28-29],所以推荐温和刺激方案作为 DOR 患者主要的刺激方案(推荐等级 I B)。

联合使用 GnRH 拮抗剂(GnRH-ant)的治疗周期中,以较低剂量和(或)较短持续时间使用 Gn 的方案称为温和刺激方案,期望获卵数在 3~5 枚。温和刺激方案中 Gn(如 FSH)每日最大剂量为 150 U,以区分常规刺激方案^[30-31]。与常规刺激方案相比,接受温和刺激的 DOR 患者,卵巢刺激周期缩短^[32]、Gn 累积用量减少^[33]。

温和刺激也可以是低剂量 Gn 联合克罗米芬或来曲唑进行^[34]。使用来曲唑^[35]或克罗米芬^[36]的温和刺激中联用生长激素(growth hormone, GH)有益,可以提高获卵数,改善受精率和优胚率。

2. 常规刺激方案:针对波塞冬分组中的 3、4 组 DOR 患者,推荐常规刺激方案进行助孕治疗,其中 3 组使用 300 U FSH、4 组使用 300 U FSH+150 U LH^[15,37],治疗中可联合 GH 2 IU/d 连续 3 月的预处理(推荐等级 I B)。

使用外源性 Gn 诱导多个卵母细胞发育的 COS 方案^[30],包括 3 种方法,分别是促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案、GnRH-a 短方案和 GnRH-ant 方案。3 种常规刺激方案之间对 DOR 的临床疗效没有明显区别^[38-40]。有研究发现当 FSH 剂量超过 300 U 时,在活产率方面没有患者获益^[41-42]。另外,对 36~39 岁的 DOR 患者,在 COS 方案中补充重组 LH(rLH)可以明显改善胚胎植入率^[43]。除上述 3 种方案外,为了在有限的时间范围内最大限度地利用卵巢储备,可在同一卵巢周期中的卵泡期和黄体期进行双重刺激(DuoStim)。DuoStim-IVF 在>35 岁的 DOR 患者中具有很明显的优势^[44],但未来需要更多的研究提供充分的证据。

3. (改良的)自然周期:至少两个刺激周期胚胎质量差、基础 FSH>15~25 U/L、月经极其不规律以及卵巢功能濒临衰竭状态、希望避免再次药物刺激卵巢的患者可以尝试选用自然周期或改良的自然周期^[12],但是疗效有限(推荐等级 II B)。

根据月经周期的长短,在月经周期的第 6~8 天开始监测卵泡发育,监测过程中随时关注生殖激素 LH、E₂、孕酮等的变化,特别是 E₂ 的变化,以此决定扳机时机。改良的自然周期方案中,为促进卵泡

生长和防止卵泡提前破裂而加用 Gn 或 GnRH-ant。美国生殖医学会声明^[28]接受自然周期方案和常规刺激方案的 DOR 女性的临床妊娠率没有显著差异,但是(改良的)自然周期方案在活产率方面的优势存在争议^[45-46]。

(三)COS 反应差(POR)、IVF-ET 反复移植失败,考虑是 DOR 引起的,推荐药物预处理

1. GH:对于有生育需求的 DOR、胚胎质量低下、薄型子宫内膜以及反复种植失败的患者^[47],在 ART 过程中推荐提前添加 GH 2 IU/d,连续 3 月进行预处理治疗,以促进患者卵巢功能、提高卵巢反应性、改善卵母细胞质量、增加子宫内膜厚度及容受性,进而改善妊娠结局^[48](推荐等级 I B)。

GH 可刺激颗粒细胞的增殖分化,增加血清和卵泡液中 E₂ 水平^[49],也可以增加卵巢基质动脉血流改善卵巢内营养状态,进而改善卵巢功能^[48];GH 也可以通过增加卵母细胞线粒体功能^[50-51]及通过 IGF-1^[48]调控卵母细胞的发育与成熟,从而提高卵母细胞质量,建议在促排卵周期之前 3 个月开始使用 GH,即 GH 从窦前卵泡开始调控卵泡发育,直至卵泡发育成熟;GH 还可通过促进子宫内膜增殖与分化、内膜下血管增殖^[52-53]及增加子宫内膜容受性相关因子(如 VEGF、整合素 $\beta 3$ 和 IGF-I 等)的表达^[47,53],进而改善子宫内膜厚度及容受性^[54]。有临床研究证明 GH 可改善反复种植失败^[52,55]、薄型子宫内膜^[53]、冻胚移植患者^[56]的子宫内膜,GH 在 DOR/POR/高龄女性患者中可提高获卵数、优质胚胎率及临床妊娠率,降低 Gn 需求量^[4,57-61]和流产率^[49]。

2. 脱氢表雄酮(DHEA)及辅酶 Q10:DHEA 及辅酶 Q10 可能改善 DOR 患者卵巢的反应性,提高卵子或胚胎质量,增加获卵数,提高临床妊娠率,但证据尚不充分(推荐等级 II C)。

DHEA 是合成性激素的前体,具有弱雄激素活性,可在外周靶组织中转化成更具活性的雄激素或雌激素。DHEA 的水平与年龄呈负相关,DHEA 可以改善类固醇激素合成,对卵泡的生长发育和卵母细胞的质量具有积极作用;DHEA 还可以提高 IGF-1 水平,增强 Gn 的作用,促进卵泡生长。有研究表明 DHEA 预处理可以增加 DOR/POR 患者的获卵数、妊娠率和活产率^[62-64],但也有研究未能证明 DHEA 治疗对 DOR/POR 患者有明显获益^[65-67]。

辅酶 Q10 是脂溶性抗氧化剂,可以减少细胞凋

亡。卵巢衰老的可能假设之一是氧化应激增加导致 DNA 链断裂^[68]。有数据表明,卵泡液中的辅酶 Q10 浓度与胚胎质量和妊娠率呈正相关^[69-70]。在接受 IVF 治疗的女性中使用辅酶 Q10 组较安慰剂组减少非整倍体,增加妊娠率^[71]。对 DOR 年轻患者(年龄<35 岁),辅酶 Q10 具有一定的临床疗效^[72],但仍需要大样本试验确认用药的时机、时长和剂量。此外,辅酶 Q10 对≥35 岁的 DOR 患者的疗效暂无报道。

(四)中医药治疗(包括针灸)

补肾益肝中药对 DOR 患者有一定疗效,但仍需要大规模 RCT 研究以证实中医药和针灸的临床疗效以及中西医结合的临床疗效(推荐等级 II B)。

中医认为,卵巢功能障碍的病理机制是“脾肾虚弱,天癸不充,冲任不盛”。因此,中医治疗方法是补肾健脾,行气养血填精,如坤泰胶囊、左归丸、滋肾育胎丸等,可有效改善 DOR 患者的卵巢功能且不良反应少^[73]。研究表明,接受补肾益肝中药治疗 3 个月经周期或 12 个月,可明显改善 DOR 患者的 AMH、基础 FSH 和 E₂ 水平、AFC^[74]。中药辅助治疗一般以 3 个月经周期作为 1 个疗程,并可与其他预处理药物同时进行,如果治疗后仍未孕,应鼓励患者积极转向 IVF-ET 治疗^[75]。对行 IVF-ET 的不孕患者,在促排卵周期中合用补肾中药,可以提升获卵数、受精率、卵裂率、优质胚胎率、胚胎着床率及临床妊娠率^[76]。胚胎移植后给予患者中药治疗 12 周,可防止脾肾两虚的 ART 患者发生先兆流产^[77]。另有研究发现针灸治疗 1~3 个月经周期后,可以显著提高 DOR 患者的获卵数和胚胎质量,提高胚胎着床率和临床妊娠率^[78]。

(五)性激素治疗(hormone therapy, HT)

DOR 患者如出现月经紊乱或性激素缺乏相关症状,需进行 HT,但是需要综合考虑 DOR 患者的年龄、症状和既往病史、禁忌证、慎用证等。接受该疗法的 DOR 患者在治疗期间应定期进行随诊(推荐等级 II B)。

HT 可模拟人体正常生理周期,提高 DOR 患者生活质量^[10,18-20],其禁忌证和慎用情况参考《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》^[18]。临床上推荐使用天然雌孕激素序贯疗法,天然雌激素和孕激素(包括地屈孕酮)使用过程中不影响妊

娠,不会对胚胎产生不良影响,并且有助于胚胎着床。常用药物有戊酸雌二醇加天然黄体酮、雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片等,但对生育力改善的效果不明显^[79]。

(六)其他治疗

体外卵巢激活技术和骨髓干细胞输注等对 DOR 患者具有治疗潜力,可能有助于促进卵巢再生和卵泡发育,但目前循证证据不足^[38,80](推荐等级 II C)。

1. 体外卵巢激活(in vitro activation, IVA)^[80]: 报道了免药物 IVA 技术的应用,体现出了 IVA 技术对 DOR 患者的治疗潜力^[81-82]。

2. 骨髓干细胞疗法(bone marrow-derived stem cells, BMDSC)^[80]: 临床试验结果发现,自体 BMDSC 卵巢移植可以使部分 POI 患者成功妊娠;自体干细胞卵巢移植可以显著改善 DOR 患者的卵巢功能,但是胚胎的整倍体率比较低^[83],需要谨慎使用。

3. 基因治疗:携带 DOR 高危风险基因的人群,如有家族史,应尽早进行基因检测。如发现相关基因缺陷但携带者尚未发病时,推荐尽快生育或冷冻卵母细胞以保护其生育功能。

4. 富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)卵巢注射:PRP 尚未经过严格的临床试验,没有确凿证据表明 PRP 对 DOR 患者的卵巢功能具有明确的疗效^[84]。

六、总结

本共识严格参照国际标准循证指南的规范完成,但由于国际上对 DOR 的诊疗缺乏统一的认识,所以目前 DOR 的临床证据存在缺乏或不充分等问题,临床医生在使用本共识时,一定要综合考虑所在医院环境和患者的具体意愿做出诊疗决策。

此外,本共识小组建议未来在以下领域开展更多高质量研究:(1)改善卵巢储备功能药物或者促排卵方案中预处理药物的有效性和安全性,如 GH、DHEA 等;(2)IVA 技术和干细胞治疗的有效性和安全性。

附录:证据评价

本版专家共识参照证据和推荐的评级系统(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)对目前学术界公认的治疗方法进行归纳总结(表 1)。

表 1 GRADE 系统证据质量和推荐等级

GRADE 系统证据质量及其定义		
证据等级	定义	研究类型
高质量(A)	非常确信真实的效应值接近效应估计值	Meta 分析、系统评价、多个 RCT。
中等质量(B)	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者很不相同的可能性	降级的 Meta 分析、系统评价、多个 RCT; 单个 RCT、高质量大样本量非随机试验、高质量病例对照或者队列研究。
低质量(C)	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同	降级的单个 RCT、中低质量大样本量非随机试验、中低质量病例对照或者队列研究。
极低质量(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同	描述性研究、病例报告、病例系列、专家意见。

GRADE 系统推荐等级及定义	
推荐级别	定义
I	当明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利时,将其列为强推荐
II	当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时,则视为弱推荐

参与制定路径的专家:田秦杰(中国医学科学院北京协和医院),徐丛剑、黄荷凤(复旦大学附属妇产科医院),吴洁(南京医科大学第一附属医院),吕淑兰(西安交通大学第一附属医院),邓姗、周远征(中国医学科学院北京协和医院),孙晓溪、金丽、张炜、李昕、吴琰婷(复旦大学附属妇产科医院),罗颂平(广州中医药大学第一附属医院),徐仙(宁夏医科大学总医院),姚吉龙(深圳市妇幼保健院),史惠蓉(郑州大学第一附属医院),谭世桥、许良智(四川大学华西第二医院),林元(福建省妇幼保健院),朱爱珍(山西省运城市中心医院)。

审稿专家:舒宽勇(江西省妇幼保健院),吴雪清(深圳大学总医院),芦莉(青海省妇幼保健院),石玉华(广东省人民医院),李艳(太原市妇幼保健院),穆玉兰(山东省立医院),刘明星(广州医科大学附属第三医院妇产科研究所),汤惠茹(北京大学深圳医院),谢华(吉林市中心医院),浦丹华(江苏省妇幼保健院),赵军招(温州医科大学附属第二医院),王晓晔、王丽娜(北京大学第三医院),陈继明(南京医科大学附属常州第二人民医院),韩丽萍、刘艳杰(郑州大学第一附属医院),张江霖(湖南省妇幼保健院),吴晓虹(西安市妇幼保健院),余亚莉(陕西省西北妇女儿童医院),熊秀梅(福建省妇幼保健院),谢晓英(赣南医学院第一附属医院),彭丹红(东南大学附属中大医院),高红菊(南通市妇幼保健院),伍琼芳、肖仲清、汪利群(江西省妇幼保健院),金敏娟(湖州市妇幼保

健院),邵军晖(江西省新余市妇幼保健院),王红(北京家恩德运医院),朱维培(苏州大学附属第二医院(核工业总医院)),邢燕(江苏省妇幼保健院),王丽君(天津南开区天孕医院),谭容容(江苏省妇幼保健院),易翔(香港大学深圳医院),卢静(河北省邯郸市中心医院)。

【参 考 文 献】

[1] Shan D, Qiu PY, Wu YX, et al. Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age: a retrospective cohort study from China[J]. Sci Rep, 2018, 8:12239.

[2] Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, et al. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35:17-23.

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

[4] Dogan S, Cicek OSY, Demir M, et al. The effect of growth hormone adjuvant therapy on assisted reproductive technologies outcomes in patients with diminished ovarian reserve or poor ovarian response[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50:101982.

[5] Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32:1709-1712.

[6] Jiao Z, Bukulmez O. Potential roles of experimental reproductive technologies in infertile women with diminished ovarian

- reserve[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38: 2507-2517.
- [7] 中华医学会儿科学分会. 中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19: 253-270.
- [8] Yu R, Jin H, Huang X, et al. Comparison of modified agonist, mild-stimulation and antagonist protocols for in vitro fertilization in patients with diminished ovarian reserve[J]. J Int Med Res, 2018, 46: 2327-2337.
- [9] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31: 926-937.
- [10] 陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52: 577-681.
- [11] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure[J]. Clin Endocrinol, 2008, 68: 499-509.
- [12] 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: 71-79.
- [13] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria[J]. Hum Reprod, 2011, 26: 1616-1624.
- [14] Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, et al. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome[J]. F1000Res, 2016, 5: 2911.
- [15] Haahr T, Dosouto C, Alviggi C, et al. Management strategies for POSEIDON Groups 3 and 4 [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 614.
- [16] Sun W, Stegmann BJ, Henne M, et al. A new approach to ovarian reserve testing[J]. Fertil Steril, 2008, 90: 2196-2202.
- [17] Jiao X, Zhang X, Li N, et al. Treg deficiency-mediated TH1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells [J]. Clin Transl Med, 2021, 11: e448.
- [18] 中华医学会儿科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)[J]. 协和医学杂志, 2018, 9: 512-525.
- [19] 中华预防医学会妇女保健分会更年期保健学组. 更年期妇女保健指南(2015 年)[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2016, 3: 21-32.
- [20] 中国医师协会全科医师分会, 北京妇产学会社区与基层分会. 更年期妇女健康管理专家共识(基层版)[J]. 中国全科医学, 2021, 24: 1317-1323.
- [21] Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217: 129-140.
- [22] Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20: 688-701.
- [23] Zhang HH, Xu PY, Wu J, et al. Dehydroepiandrosterone improves follicular fluid bone morphogenetic protein-15 and accumulated embryo score of infertility patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial[J]. J Ovarian Res, 2014, 7: 93.
- [24] Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, et al. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome[J]. Fertil Steril, 1995, 64: 1136-1140.
- [25] Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing [J]. Obstet Gynecol, 2015, 125: 268-273.
- [26] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589[J]. Fertil Steril, 2014, 101: 633-634.
- [27] Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Missmer SA, et al. Association of fecundity with changes in adult female weight[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126: 850-858.
- [28] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline[J]. Fertil Steril, 2018, 109: 993-999.
- [29] Bukulmez O. The International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction (ISMAAR) definitions for mild stimulation and their rationale for assisted reproductive technologies[A]. in: Bukulmez O (ed). Diminished ovarian reserve and assisted reproductive technologies[M]. Springer, 2020: 141-149.
- [30] Shang W. Traditional Chinese Medicine for assisted reproductive technology[A]. in: Bukulmez O (ed). Diminished ovarian reserve and assisted reproductive technologies[M]. Springer, 2020: 75-104.
- [31] Nargund G, Fauser B, Macklon N, et al. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF[J]. Hum Reprod, 2007, 22: 2801-2804.
- [32] Youssef M, Van Wely M, Al-Inany H, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial [J]. Hum Reprod, 2017, 32: 112-118.
- [33] Klinkert E, Broekmans F, Looman C, et al. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial[J]. Hum Reprod, 2005, 20: 611-615.
- [34] 黄存, 孟艳, 钱易, 等. 低剂量 Gn 联合克罗米芬刺激方案在 IVF/ICSI 中的应用[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26: 961-966.
- [35] 张潇潇, 吕群. 探讨高龄体外受精患者温和刺激方案中生长激素预处理的疗效[J]. 检验医学与临床, 2018, 15: 900-902.
- [36] Chu K, Pang W, Sun N, et al. Outcomes of poor responders following growth hormone co-treatment with IVF/ICSI mild stimulation protocol: a retrospective cohort study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297: 1317-1321.
- [37] Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the POSEIDON concept[J]. Ther Adv

- Reprod Health,2020,14;2633494120941480.
- [38] Sunkara SK,Coomarasamy A,Faris R,et al. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization;a randomized controlled trial[J]. Fertil Steril, 2014,101;147-153.
- [39] Prapas Y,Petousis S,Dagklis T, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders;a randomized clinical trial[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2013,166;43-46.
- [40] Pu D,Wu J,Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF[J]. Hum Reprod,2011,26;2742-2749.
- [41] Berkkanoglu M,Ozgun K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? [J]. Fertil Steril,2010,94;662-665.
- [42] Baker VL,Brown MB,Luke B, et al. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate; analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles[J]. Fertil Steril,2015,104;1145-1152.
- [43] Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology;a systematic review[J]. Fertil Steril,2018,109; 644-664.
- [44] Vaiarelli A,Cimadomo D,Trabucco E, et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients; a multicenter experience and SWOT analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2018,9;317.
- [45] Lainas TG,Sfontouris IA,Venetis CA, et al. Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders[J]. Hum Reprod,2015,30;2321-2330.
- [46] Polyzos N,Blockeel C,Verpoest W, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria[J]. Hum Reprod, 2012,27;3481-3486.
- [47] Xu YM,Hao GM,Gao BL. Application of growth hormone in in vitro fertilization[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019, 10;502.
- [48] 李月,康晓敏,武泽. 生长激素在体外受精助孕中的应用进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志,2020,40;129-133.
- [49] Tesarik J,Hazout A,Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone [J]. Hum Reprod,2005,20;2536-2541.
- [50] Weall B,Al-Samerria S,Conceicao J, et al. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients[J]. Reproduction,2015,149;147-154.
- [51] Hou HY,Wang X,Yu Q, et al. Evidence that growth hormone can improve mitochondrial function in oocytes from aged mice[J]. Reproduction,2019,157;345-358.
- [52] Altmäe S,Mendoza-Tesarik R,Mendoza C, et al. Effect of growth hormone on uterine receptivity in women with repeated implantation failure in an oocyte donation program;a randomized controlled trial [J]. J Endocr Soc, 2017, 2; 96-105.
- [53] Cui N,Li AM,Luo ZY, et al. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium[J]. J Endocrinol Invest,2019,42;27-35.
- [54] Altmäe S,Aghajanova L. Growth hormone and endometrial receptivity[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019,10;653.
- [55] Chen Y,Liu F,Nong Y, et al. Clinical efficacy and mechanism of growth hormone action in patients experiencing repeat implantation failure[J]. Can J Physiol Pharmacol,2018,96; 929-932.
- [56] Wang XM,Jiang H,Zhang WX, et al. The effects of growth hormone on clinical outcomes after frozen-thawed embryo transfer[J]. Int J Gynecol Obstet,2016,133;347-350.
- [57] Bassiouny YA,Dakhly DMR, Bayoumi YA, et al. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial [J]. Fertil Steril,2016,105;697-702.
- [58] Yang P,Wu R,Zhang H. The effect of growth hormone supplementation in poor ovarian responders undergoing IVF or ICSI;a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Reprod Biol Endocrinol,2020,18;76.
- [59] Cai MH,Gao LZ,Liang XY, et al. The effect of growth hormone on the clinical outcomes of poor ovarian reserve patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment;a retrospective study based on POSEIDON criteria[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019, 10;775.
- [60] Chen Y,Tao L,Lin Y, et al. Outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer in women with diminished ovarian reserve after growth hormone pretreatment[J]. Gynecol Endocrinol, 2020,36;955-958.
- [61] Gong Y,Zhang K,Xiong D, et al. Growth hormone alleviates oxidative stress and improves the IVF outcomes of poor ovarian responders;a randomized controlled trial[J]. Reprod Biol Endocrinol,2020,18;91.
- [62] Schwarze JE,Canales J,Crosby J, et al. DHEA use to improve likelihood of IVF/ICSI success in patients with diminished ovarian reserve;a systematic review and meta-analysis[J]. JBRA Assist Reprod,2018,22;369-374.
- [63] Chern CU,Tsui KH,Vitale SG, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation improves in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders, especially in women with low serum concentration of DHEA-S;a retrospective cohort study[J]. Reprod Biol Endocrinol,2018,16;90.
- [64] Al-Turki HA. Dehydroepiandrosterone supplementation in

- women undergoing assisted reproductive technology with poor ovarian response. A prospective case-control study[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46:143-149.
- [65] Wang Z, Yang AJ, Bao HC, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration before IVF on the live birth rate in poor ovarian responders according to the Bologna criteria: a randomized controlled trial[J]. *BJOG*, 2021, doi: 10. 1111/1471-0528. 17045.
- [66] Kara M, Aydin T, Aran T, et al. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 173:63-65.
- [67] Yeung TWY, Chai J, Li RHW, et al. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders[J]. *Fertil Steril*, 2014, 102:108-115.
- [68] Tanaka T, Huang X, Halicka HD, et al. Cytometry of ATM activation and histone H2AX phosphorylation to estimate extent of DNA damage induced by exogenous agents[J]. *Cytometry A*, 2007, 71:648-661.
- [69] Akarsu S, Gode F, Isik AZ, et al. The association between coenzyme Q10 concentrations in follicular fluid with embryo morphokinetics and pregnancy rate in assisted reproductive techniques[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34:599-605.
- [70] Turi A, Giannubilo SR, Bruguè F, et al. Coenzyme Q10 content in follicular fluid and its relationship with oocyte fertilization and embryo grading[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285:1173-1176.
- [71] Bentov Y, Hannam T, Jurisicova A, et al. Coenzyme Q10 supplementation and oocyte aneuploidy in women undergoing IVF-ICSI treatment[J]. *Clin Med insights Reprod Health*, 2014, 8:31-36.
- [72] Xu Y, Nisenblat V, Lu C, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16:29.
- [73] 安东, 刘丽敏. 补肾类中成药治疗卵巢储备功能下降的 Meta 分析[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41:4425-4431.
- [74] Liu L, Liu Y, Yang M, et al. Effectiveness of tonifying-kidney and regulating-liver therapy on diminished ovarian reserve: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40:343-354.
- [75] 罗倩倩, 夏桂成, 谈勇. 高龄妇女生育力减退之备孕策略[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36:5926-5929.
- [76] 邓伟民, 赵彦鹏, 葛明晓, 等. 益气血补肝肾中药对体外受精-胚胎移植临床结局的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13:5-7.
- [77] Liu Y, Wu JZ. Effect of Gutai Decoction on the abortion rate of in vitro fertilization and embryo transfer[J]. *Chin J Integr Med*, 2006, 12:189-193.
- [78] Jang S, Kim KH, Jun JH, et al. Acupuncture for in vitro fertilization in women with poor ovarian response: a systematic review[J]. *Integr Med Res*, 2020, 9:100395.
- [79] Davar R, Rahsepar M, Rahmani E. A comparative study of luteal estradiol pre-treatment in GnRH antagonist protocols and in micro dose flare protocols for poor-responding patients [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287:149-153.
- [80] Fàbregues F, Ferreri J, Méndez M, et al. In vitro follicular activation and stem cell therapy as a novel treatment strategies in diminished ovarian reserve and primary ovarian insufficiency [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:617704.
- [81] Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJ. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve [J/OL]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40:245-253.
- [82] Lunding SA, Pors SE, Kristensen SG, et al. Biopsy, fragmentation and autotransplantation of fresh ovarian cortical tissue in infertile women with diminished ovarian reserve[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34:1924-1936.
- [83] Herraiz S, Romeu M, Buigues A, et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110:496-505.
- [84] Urman B, Boza A, Balaban B. Platelet-rich plasma another add-on treatment getting out of hand? How can clinicians preserve the best interest of their patients? [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34:2099-2103.

[编辑:罗宏志]