多囊卵巢综合征患者行体外受精-胚胎移植前药物预处理的研究进展Δ

徐丽娟*,张　燊,何　帆#(重庆医科大学附属第二医院妇产科生殖医学中心,重庆　400010)

中图分类号　R97　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2023)08-1020-05
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.028

摘　要　多囊卵巢综合征(PCOS)是女性常见的生殖内分泌代谢性疾病。部分PCOS患者因不孕需行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕。文献报道,PCOS患者在IVF助孕后发生卵巢过度刺激综合征、流产、极早产、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病的风险显著增加。在IVF助孕前给予药物预处理可能是改善PCOS患者妊娠结局的有效手段。本文对相关研究进行综述后发现,采用口服避孕药、二甲双胍、肌醇、生长激素或维生素D预处理,或在控制性促排卵期间应用前述药物,能改善PCOS患者的IVF结局。

关键词　多囊卵巢综合征;体外受精;胚胎移植;避孕药;二甲双胍;肌醇;生长激素;维生素D

Progress of Pharmacological Pretreatment Before in Vitro Fertilization-Embryo Transfer in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Δ

XU Lijuan, ZHANG Shen, HE Fan (Dept. of Obstetrics and Gynecology, the Center for Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT　Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a common female disorder with reproductive, endocrine and metabolic features. Women with PCOS and anovulatory infertility could be offered in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) as fertility treatment. A significantly increased risk of ovarian hyperstimulation syndrome, miscarriage, very preterm delivery, gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders has been reported to be associated with PCOS in women undergoing IVF. Pharmacological pretreatment before IVF may improve pregnancy outcomes in patients with PCOS. According to review, it is found that preconditioning with oral contraceptives, metformin, inositol, growth hormone, or vitamin D, or during controlled ovulation, could improve IVF outcomes in patients with PCOS.

KEYWORDS　Polycystic ovarian syndrome; In vitro fertilization; Embryo transfer; Contraceptives; Metformin; Inositol; Growth hormone; Vitamin D

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS)是以稀发排卵或无排卵、高雄激素水平和卵巢多囊样改变为临床特征,常发生胰岛素抵抗和脂代谢紊乱的生殖内分泌代谢性疾病。育龄期女性的PCOS患病率约6%[1-2]。由于稀发排卵或无排卵,PCOS患者常发生不孕。部分PCOS患者因诱导排卵多个周期未孕或合并其他不孕因素,需进行体外受精(in vitro fertilization,IVF)-胚胎移植(embryo transfer,ET)助孕。PCOS患者的IVF周期临床妊娠率和活产率与非PCOS患者相似,但获卵数增多,受精率降低,且发生卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome,OHSS)、流产、极早产、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病的风险显著增加[3-5]。文献报道,在IVF助孕前给予药物预处理可能改善PCOS患者的妊娠结局。本文对相关研究进展综述如下。

1　口服避孕药

PCOS患者的血清黄体生成素(LH)和雄激素水平常升高。与无高雄激素血症的PCOS患者和非PCOS患者相比,有高雄激素血症的PCOS患者的流产率显著升高,活产率显著降低[6]。无高雄激素血症的PCOS患者与非PCOS患者相比,临床妊娠率和累积活产率更高,且流产率和早产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病等不良围产期结局的发生率相似[7]。口服避孕药能降低雄激素水平,在IVF周期启动前应用口服避孕药可能改善PCOS患者的IVF结局。

一项回顾性研究纳入了208例在IVF助孕前服用口服避孕药预处理和292例未服用口服避孕药的PCOS患者[8]。该研究结果显示,口服避孕药预处理组1(服用时间≥3个周期)患者的新鲜周期临床妊娠率[64.4%(87/135) *vs.* 41.8%(132/316)]、累积临床妊娠率[83.6%(107/128) *vs.* 66.4%(194/292)]均显著高于未服用口服避孕药组,差异均有统计学意义($P<0.01$),提示口服避孕药预处理可能改善卵母细胞和胚胎质量;着床率[38.6%(156/404) *vs.* 25.4%

Δ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82101710);重庆医科大学附属第二医院"宽仁英才"项目

* 住院医师,硕士。研究方向:妇产科。E-mail:xulijuan0916@126.com

通信作者:副主任医师。研究方向:妇科肿瘤和生殖内分泌疾病。E-mail:dr.hefan@cqmu.edu.cn

(267/1 052)]、单胎小于胎龄儿发生率[1.6%(1/62) *vs.* 5.6%(4/71)]低于未服用口服避孕药组,差异均有统计学意义($P<0.01$);每移植周期的流产率低于未服用口服避孕药组[16.1%(19/118) *vs.* 20.2%(39/193)],但差异无统计学意义($P>0.05$)。然而,口服避孕药预处理组2(服用时间≤2个周期)患者的着床率[24.1%(76/315) *vs.* 25.4%(267/1052)]、新鲜周期临床妊娠率[42.7%(38/89) *vs.* 41.8%(132/316)]和流产率[22.4%(13/58) *vs.* 20.2%(39/193)]与未服用口服避孕药组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。提示口服避孕药预处理的时间长短影响结局,连续服用口服避孕药≥3个周期可有效改善PCOS患者的妊娠结局。

Wei等[9]开展的前瞻性研究发现,口服避孕药预处理(服用时间为21~25 d)可能显著降低PCOS患者的新鲜周期临床妊娠率(48.8% *vs.* 63.6%,$RR=0.77$,95%$CI=0.66\sim0.89$)和活产率(36.1% *vs.* 48.1%,$RR=0.75$,95%$CI=0.61\sim0.92$),但不影响冻胚移植(frozen embryo transfer,FET)周期的临床妊娠率,加之口服避孕药预处理组患者的hCG日子宫内膜厚度显著低于对照组(未进行药物预处理的PCOS患者)[(11.2±2.0) mm *vs.* (9.9±2.0) mm],差异有统计学意义($P<0.001$),提示口服避孕药预处理可能降低子宫内膜对胚胎的容受性;口服避孕药预处理组的FET周期流产率显著高于对照组(27.7% *vs.* 13.0%,$P=0.004$),活产率显著降低(49.4% *vs.* 60.2%,$P=0.06$),结合人绒毛膜促性腺激素(hCG)日LH水平降低来分析,口服避孕药预处理可能降低卵母细胞和胚胎质量。然而,口服避孕药预处理组患者的睾酮水平和合并男性因素的周期比例显著高于对照组,这些因素也可能降低临床妊娠率和活产率。口服避孕药预处理组患者的中重度OHSS发生率低于对照组[3.7%(33/902) *vs.* 4.6%(15/323)],但差异无统计学意义($P=0.321$);两组患者获卵数的差异无统计学意义[(14.1±6.0)个 *vs.* (14.5±5.7)个,$P=0.251$]。Xu等[10]开展的回顾性研究也发现,口服避孕药预处理组(服用时间为25 d)患者的新鲜周期活产率[50.5%(270/535) *vs.* 59.4%(98/165),$P=0.045$]和子宫内膜厚度[10 mm(9~12 mm) *vs.* 11 mm(10~13 mm),$P<0.001$]显著低于对照组(未接受口服避孕药预处理的PCOS患者),差异均有统计学意义;与对照组比较,口服避孕药预处理组患者的临床妊娠率[60.0%(321/535) *vs.* 67.9%(112/165),$P=0.069$]、累积活产率[63.0%(491/779) *vs.* 66.7%(164/246),$P=0.300$]降低不明显,差异均无统计学意义。提示口服避孕药预处理组患者的新鲜周期活产率和临床妊娠率降低的主要原因可能是子宫内膜容受性受损。与对照组比较,口服避孕药预处理组患者的流产率轻度升高[9.5%(51/535) *vs.* 8.5%(14/165)],但差异无统计学意义($P=0.685$)。

目前,口服避孕药预处理能否改善PCOS患者的IVF结局存在较大争议。前述研究结果中,差异具有统计学意义的主要原因可能在于口服避孕药预处理的疗程和停药时机不同。如果口服避孕药预处理的用药时间短于2个周期,患者不能获益。因口服避孕药可能对子宫内膜容受性造成不良影响,建议在停用口服避孕药适当时间后再启动IVF周期。

2 二甲双胍

约70%的PCOS患者存在胰岛素抵抗[11]。与胰岛素水平正常的PCOS患者相比,合并胰岛素抵抗者的卵母细胞体外成熟周期的胚胎着床率显著降低[12]。有学者认为,胰岛素抵抗可以通过升高雄激素水平,对子宫内膜功能及着床的环境产生影响,可能增加新鲜胚胎移植周期的晚期流产和巨大儿发生风险[13]。作为胰岛素增敏剂,二甲双胍可能改善PCOS患者的IVF结局。2018年11月,欧洲人类生殖和胚胎学学会发布的《2018年多囊卵巢综合征评估与管理国际循证指南》推荐PCOS患者在启动IVF周期前用二甲双胍预处理或在控制性促排卵时加用二甲双胍[14]。此外,二甲双胍可能增加PCOS患者子宫内膜同源框基因(HOXA10)、整合素β3(ITGB3)水平的表达,改善患者子宫内膜容受性[15]。

Wu等[16]的系统评价结果显示,二甲双胍可显著降低PCOS患者的OHSS发生风险[$OR=0.43$,95%$CI=0.24\sim0.78$,11项随机对照试验(RCT),947例患者],与对照组(仅使用安慰剂的PCOS患者)的差异有统计学意义($P<0.05$),但二甲双胍组与对照组患者临床妊娠率、活产率和流产率的差异均无统计学意义($P>0.05$);体重指数≥26 kg/m^{2}亚组中,二甲双胍组患者的临床妊娠率显著升高($OR=1.71$,95%$CI=1.12\sim2.60$,6项RCT,482例患者),与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),活产率呈升高趋势但与对照组的差异无统计学意义($OR=1.55$,95%CI 0.96~2.49,$P>0.05$,4项RCT,386例患者)。TSO等[17]的系统评价也报道,二甲双胍组患者的OHSS发生率显著低于对照组(使用安慰剂或未用药的患者)($RR=0.46$,95%$CI=0.29\sim0.72$,11项RCT,1 091例患者),差异有统计学意义($P<0.05$),但流产率与对照组的差异无统计学意义($RR=0.86$,95%$CI=0.56\sim1.32$,$P>0.05$,8项RCT,821例患者);激动剂长方案亚组中,二甲双胍组患者的临床妊娠率显著升高($RR=1.32$,95%$CI=1.08\sim1.63$,10项RCT,915例患者),与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),但二甲双胍组与对照组患者活产率的差异无统计学意义($RR=1.30$,95%$CI=0.94\sim1.79$,$P>0.05$,6项RCT,651例患者);拮抗剂方案亚组中,由于纳入RCT的数量少且样本量小,不能确定二甲双胍能否改善临床妊娠率和活产率。

二甲双胍可降低PCOS患者的OHSS发生率。目前,尚不清楚二甲双胍能否提高PCOS患者的IVF临床妊娠率和活产率,以及能否降低流产率。对于体重指数≥26 kg/m^{2}以及使用激动剂长方案促排卵者,二甲双胍可提高临床妊娠率,但能否改善活产率还有待以后开展RCT进一步评价。

3 肌醇

作为一种天然分子,肌醇是有9种异构体的饱和环状多元醇,其中最重要的为肌肉肌醇和D-手性肌醇。肌肉肌醇与D-手性肌醇具有不同的功能,肌肉肌醇主要参与细胞葡萄糖摄取,故其水平在葡萄糖利用率高的组织中升高,如卵巢、心和脑;而在糖原储存量多的组织,如肝和肌肉,D-手性肌醇水平高。肌肉肌醇是卵泡刺激素(FSH)的第二信使,在卵母细胞成熟中发挥重要作用[18]。D-手性肌醇可抑制颗粒细胞芳香

化酶的表达,从而增加卵泡的雄激素分泌[19]。文献报道,合并胰岛素抵抗和高胰岛素血症的 PCOS 患者的卵泡液肌肉肌醇与 D-手性肌醇的比值为 0.2∶1,而健康女性为 100∶1[20]。因此,肌肉肌醇预处理可能改善 PCOS 患者的 IVF 结局。

2017 年发表的一项 Meta 分析发现,尽管缺乏有统计学意义的差异,肌肉肌醇预处理可能提高 PCOS 患者的卵母细胞 MⅡ率(*OR*=2.21,95%*CI*=0.83~5.89,4 项 RCT,2 302 枚卵母细胞)、优质胚胎率(*OR*=1.62,95%*CI*=0.39~6.71,3 项 RCT,764 枚胚胎)和临床妊娠率(*OR*=1.28,95%*CI*=0.87~1.89,3 项 RCT,471 例患者)[21]。另一项 Meta 分析发现,肌肉肌醇预处理可显著减少 PCOS 患者的 IVF 周期促性腺激素(Gn)用量(*MD*=-493.66,95%*CI*=-582.76~-404.56,5 项 RCT,600 例患者)和 Gn 使用时间(*MD*=-0.71,95%*CI*=-1.12~-0.30,6 项 RCT,629 例患者)[22]。2019 年,Mendoza 等[23]开展的多中心 RCT 纳入了 60 例行单精子卵胞浆内注射的 PCOS 患者,研究组、对照组患者分别服用肌肉肌醇 550 mg+D-手性肌醇 150 mg(3.6∶1)、肌肉肌醇 550 mg+D-手性肌醇 13.8 mg(40∶1)预处理,结果显示,研究组患者的临床妊娠率[65.5%(19/29) *vs*. 25.9%(7/27),*P*=0.003]和活产率[55.2%(16/29) *vs*. 14.8%(4/27),*P*=0.002]显著高于对照组,差异均有统计学意义;但两组患者的 MⅡ卵数、优质胚胎数以及胰岛素水平、睾酮水平、血糖水平和 HOMA 指数改善情况相似,提示高剂量 D-手性肌醇可能有利于胚胎着床。一项 RCT 比较了接受肌肉肌醇(1 次 2 g,1 日 2 次)与二甲双胍(1 次 0.85 g,1 日 2 次)预处理的 PCOS 患者的 IVF 结局,发现肌肉肌醇组患者的受精率[71%(40%~100%) *vs*. 47%(0%~87%),*P*<0.001]、优质胚胎数[3 个(0~15 个) *vs*. 2 个(0~18 个),*P*=0.04]和临床妊娠率[36%(18/50) *vs*. 18%(9/50),*P*=0.04]显著高于二甲双胍组,差异均有统计学意义;但两组患者 OHSS 发生率的差异无统计学意义[10%(5/50) *vs*. 20%(10/50),*P*=0.07][24]。

肌肉肌醇预处理可显著减少 PCOS 患者的 IVF 周期 Gn 用量和 Gn 使用时间,可能改善卵母细胞和胚胎质量,并提高临床妊娠率,但尚需进一步开展 RCT 加以证实或否定。肌肉肌醇联合高剂量 D-手性肌醇预处理的临床妊娠率和活产率显著高于低剂量 D-手性肌醇。使用肌肉肌醇预处理的 PCOS 患者的 IVF 结局可能优于二甲双胍。

4 生长激素(GH)

GH 是腺垂体分泌的多肽激素,在卵巢卵泡发育和类固醇激素合成中发挥重要作用[25]。PCOS 患者的血清 GH 水平较年龄和体重匹配的月经周期规律的健康女性显著降低[26]。PCOS 患者对生长激素释放激素(GHRH)的反应性较月经正常的健康女性显著降低,且在控制性促排卵中常用的促性腺激素释放激素激动剂会抑制 GHRH 上调的 GH 分泌[27]。因此,GH 预处理或在控制性促排卵(特别是激动剂方案)期间添加 GH 可能改善 PCOS 患者的 IVF 结局。

目前,尚未检索到 PCOS 患者在 IVF 助孕前应用 GH 预处理的文献。一项 RCT 探索了在拮抗剂方案促排卵期间加用 GH 对 PCOS 患者 IVF 结局的影响,发现与未加用 GH 的 PCOS 患者相比,加用 GH 可显著降低 PCOS 患者卵泡液和血清的氧化应激水平,增加正常受精的卵母细胞数[(8.8±4.8)个 *vs*.(6.5±4.6)个]和卵裂期胚胎数[(6.3±4.5)个 *vs*.(4.3±3.1)个],差异均有统计学意义(*P*<0.05);可能因样本量小,GH 对着床率[36.8%(32/87) *vs*. 29.2%(26/89)]和临床妊娠率[54.0%(27/50) *vs*. 42.0%(21/50)]的改善效果不明显,差异均无统计学意义(*P*>0.05)[28]。

5 维生素 D

维生素 D 是一种脂溶性维生素,可通过调节钙磷代谢维持骨骼健康,其水平与女性生殖功能密切相关。PCOS 患者的血清 25-羟维生素 D 水平与体重指数、体脂和稳态模型胰岛素抵抗指数呈负相关;卵泡液维生素 D 水平低于非 PCOS 患者,且超重者较体重正常者降低更显著;维生素 D 受体在卵巢颗粒细胞的表达也低于非 PCOS 患者[29]。补充维生素 D 可显著降低 PCOS 患者的血清抗米勒管激素、胰岛素、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平以及稳态模型胰岛素抵抗指数[30]。Ozkan 等[31]报道,女性血清和卵泡液维生素 D 水平越高,IVF-ET 周期临床妊娠的可能性越大。

一项回顾性队列研究纳入了 305 例患有 PCOS 和胰岛素抵抗且首次行 IVF 或卵胞质内单精子注射的不孕症患者,根据血清 25-羟维生素 D 水平(≥20 ng/ml 为正常)以及在控制性促排卵前是否进行治疗分为 1 组(缺乏但未治疗,*n*=80)、2 组(正常,*n*=35)、3 组(治疗后正常,*n*=88)和 4 组(治疗后仍缺乏,*n*=102),结果显示,2 组、3 组患者的着床率[49.0%(24/49)、49.1%(55/112)]、临床妊娠率[65.2%(15/23)、66.7%(38/57)]显著高于 1 组[着床率:8.5%(9/106)、临床妊娠率:19.3%(11/57)]、4 组[着床率:14.3%(18/126)、临床妊娠率:23.5%(16/68)],差异均有统计学意义(*P*<0.05),且血清 25-羟维生素 D 水平与着床率、临床妊娠率呈正相关(*P*<0.01);2 组、3 组患者的优质胚胎数[(10.6±5.2)、(7.6±4.1)个]显著高于 1 组[(2.8±2.5)个]、4 组[(4.8±3.3)个],差异均有统计学意义(*P*<0.05)[32]。上述研究结果提示,补充维生素 D 能改善合并胰岛素抵抗的 PCOS 患者的胚胎质量,并显著提高着床率和临床妊娠率。然而,尚未检索到报道活产情况的相关文献。目前,一项以首次胚胎移植后活产作为主要结局的多中心双盲、安慰剂对照 RCT 正在开展[33]。

6 结语

在 IVF 助孕前使用口服避孕药、二甲双胍、肌醇、GH 或维生素 D 预处理,或在控制性促排卵期间应用上述药物,能改善 PCOS 患者的 IVF 结局。3 个周期以上的口服避孕药预处理可提高 PCOS 患者的 IVF 周期临床妊娠率和累积临床妊娠率;口服避孕药预处理时间短于 2 个周期时,患者不能获益。服用二甲双胍可降低 PCOS 患者的 IVF 周期 OHSS 发生率,提高体重指数≥26 kg/m^2 以及使用激动剂长方案促排卵者的临床妊娠率。肌肉肌醇预处理可减少 PCOS 患者的 IVF 周期 Gn 用量和 Gn 使用时间,可能改善卵母细胞和胚胎质量,并提高临床妊娠率。在拮抗剂方案促排卵期间加用 GH 可降低 PCOS 患者卵泡液和血清的氧化应激水平,并增加正常受精的卵母细

胞数和卵裂期胚胎数。补充维生素 D 可改善合并胰岛素抵抗的 PCOS 患者的胚胎质量,并提高着床率和临床妊娠率。

参考文献

[1] BOZDAG G, MUMUSOGLU S, ZENGIN D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2016, 31(12): 2841-2855.

[2] LI R, ZHANG Q F, YANG D Z, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. Hum Reprod, 2013, 28(9): 2562-2569.

[3] LIU S, MO M L, XIAO S, et al. Pregnancy outcomes of women with polycystic ovary syndrome for the first *in vitro* fertilization treatment: a retrospective cohort study with 7678 patients[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 575337.

[4] TANG K F, WU L, LUO Y, et al. *in vitro* fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 259: 146-152.

[5] MILLS G, BADEGHIESH A, SUARTHANA E, et al. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies[J]. Hum Reprod, 2020, 35(7): 1666-1674.

[6] YANG W, YANG R, YANG S, et al. Infertile polycystic ovary syndrome patients undergoing *in vitro* fertilization with the gonadotropin-releasing hormone-antagonist protocol: role of hyperandrogenism[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(8): 715-718.

[7] HU S Q, XU B, LONG R, et al. The effect of polycystic ovary syndrome without hyperandrogenism on pregnancy-related outcomes: a retrospective cohort study[J]. BJOG, 2021, 128(6): 1003-1010.

[8] PAN J X, LIU Y, KE Z H, et al. Successive and cyclic oral contraceptive pill pretreatment improves IVF/ICSI outcomes of PCOS patients and ameliorates hyperandrogenism and antral follicle excess[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(4): 332-336.

[9] WEI D M, SHI Y H, LI J, et al. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2017, 32(2): 354-361.

[10] XU Z H, MENG L H, PAN C S, et al. Does oral contraceptives pretreatment affect the pregnancy outcome in polycystic ovary syndrome women undergoing ART with GnRH agonist protocol?[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(2): 124-127.

[11] MOGHETTI P. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(36): 5526-5534.

[12] CHANG E M, HAN J E, SEOK H H, et al. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in *in vitro* maturation-*in vitro* fertilization-embryo transfer cycle[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 79(1): 93-99.

[13] YANG T L, YANG Y Y, ZHANG Q, et al. Homeostatic model assessment for insulin resistance is associated with late miscarriage in non-dyslipidemic women undergoing fresh IVF/ICSI embryo transfer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 880518.

[14] TEEDE H J, MISSO M L, COSTELLO M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9): 1602-1618.

[15] ZHAI J, YAO G D, WANG J Y, et al. Metformin regulates key MicroRNAs to improve endometrial receptivity through increasing implantation marker gene expression in patients with PCOS undergoing IVF/ICSI[J]. Reprod Sci, 2019, 26(11): 1439-1448.

[16] WU Y Q, TU M X, HUANG Y, et al. Association of metformin with pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome undergoing *in vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(8): e2011995.

[17] TSO L O, COSTELLO M F, ALBUQUERQUE L E T, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 12(12): CD006105.

[18] FACCHINETTI F, ESPINOLA M S B, DEWAILLY D, et al. Breakthroughs in the use of inositols for assisted reproductive treatment (ART)[J]. Trends Endocrinol Metab, 2020, 31(8): 570-579.

[19] SACCHI S, MARINARO F, TONDELLI D, et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2016, 14(1): 52.

[20] UNFER V, CARLOMAGNO G, PAPALEO E, et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS[J]. Reprod Sci, 2014, 21(7): 854-858.

[21] MENDOZA N, PÉREZ L, SIMONCINI T, et al. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(5): 529-535.

[22] LAGANÀ A S, VITAGLIANO A, NOVENTA M, et al. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(4): 675-684.

[23] MENDOZA N, DIAZ-ROPERO M P, ARAGON M, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(8): 695-700.

[24] RAJASEKARAN K, MALHOTRA N, MAHEY R, et al. Myoinositol versus metformin pretreatment in GnRH-antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a double-blinded randomized controlled study[J]. Gynecol Endocrinol, 2022, 38(2): 140-147.

[25] CHANG C W, SUNG Y W, HSUEH Y W, et al. Growth hormone in fertility and infertility: mechanisms of action and clinical applications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1040503.

[26] KAZER R R, UNTERMAN T G, GLICK R P. An abnormality of the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71(4): 958-962.

[27] KALTSAS T, PONTIKIDES N, KRASSAS G E, et al. Effect of

gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment on growth hormone secretion in women with polycystic ovarian syndrome[J]. Hum Reprod, 1998, 13(1): 22-26.
[28] GONG Y, LUO S, FAN P, et al. Growth hormone alleviates oxidative stress and improves oocyte quality in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18769.
[29] AGHADAVOD E, MOLLAEI H, NOURI M, et al. Evaluation of relationship between body mass index with *Vitamin D Receptor* gene expression and vitamin D levels of follicular fluid in overweight patients with polycystic ovary syndrome[J]. Int J Fertil Steril, 2017, 11(2): 105-111.
[30] DASTORANI M, AGHADAVOD E, MIRHOSSEINI N, et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for *in vitro* fertilization[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 94.
[31] OZKAN S, JINDAL S, GREENSEID K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2010, 94(4): 1314-1319.
[32] ZHAO J, LIU S, WANG Y D, et al. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance[J]. Minerva Med, 2019, 110(3): 199-208.
[33] HU K L, GAN K, WANG R, et al. Vitamin D supplementation prior to in vitro fertilisation in women with polycystic ovary syndrome: a protocol of a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. BMJ Open, 2020, 10(12): e041409.

(收稿日期:2023-04-06 修回日期:2023-06-10)

(上接第 1019 页)

[4] WANG M, ZERAATKAR D, OBEDA M, et al. Drug-drug interactions with warfarin: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(11): 4051-4100.
[5] 邱贵兴. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2009, 3(3): 380-383.
[6] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.
[7] JANUARY C T, WANN L S, CALKINS H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons[J]. Circulation, 2019, 140(2): e125-e151.
[8] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.
[9] 尤国皎,都丽萍,陈跃鑫,等. 我国已上市新型抗凝药物的特点及临床应用进展[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(1):1-7.
[10] 林京玉, 张本静, 付娜, 等. 北京地区 2011—2021 年三种新型口服抗凝药不良反应数据分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(1): 71-75.
[11] 廖彬池. 达比加群酯的安全警戒信号检测与评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(12): 906-910.
[12] ZHU C N, FRIEDLAND J, YAN B, et al. Presence of melena in obscure gastrointestinal bleeding predicts bleeding in the proximal small intestine[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(5): 1280-1285.
[13] 凌涛, 徐瑞娟, 葛卫红. 基于 openFDA 对利伐沙班及阿哌沙班药品不良反应的比较[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(8): 780-783.
[14] BRODSKY S V, MHASKAR N S, THIRUVEEDI S, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: another twist of anticoagulant-related nephropathy[J]. Kidney Res Clin Pract, 2017, 36(4): 387-392.
[15] CALDEIRA D, GONÇALVES N, PINTO F J, et al. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2015, 24(7): 757-764.
[16] SCICCHITANO P, TUCCI M, BELLINO M C, et al. The impairment in kidney function in the oral anticoagulation era. a pathophysiological insight[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(3): 505-519.
[17] MAGNOCAVALLO M, VETTA G, TRIVIGNO S, et al. The connubium among diabetes, chronic kidney disease and atrial fibrillation[J]. Minerva Cardiol Angiol, 2022, 70(3): 393-402.
[18] RADADIYA D, DEVANI K, BRAHMBHATT B, et al. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: does type and dose matter? —A systematic review and network meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(1S Suppl 1): e50-e58.
[19] DONG Y Q, HE S, LI X, et al. Prevention of nNon-vitamin K oral anticoagulants-related gastrointestinal bleeding with acid suppressants: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2022, 28: 10760296211064897.
[20] LIU Z Y, ZHANG H X, MA L Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in venous thromboembolism patients: a meta-analysis of real-world studies[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 105.
[21] DOUROS A, DURAND M, DOYLE C M, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Drug Saf, 2019, 42(10): 1135-1148.
[22] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA—inspection of U. S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157753.

(收稿日期:2022-11-01 修回日期:2023-04-15)