

中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南

中华医学会生殖医学分会第四届委员会



执笔人：蒋励等

负责人：沈浣

共识编写专家组成员（按姓氏笔画顺序排列）：马艳萍、王莉云、王晓红、邓成艳、冯云、叶虹、朱依敏、孙莹璞、孙晓溪、伍琼芳、杨业洲、杨冬梓、张玉、杨克虎、张学红、杜亮、李艳萍、沈浣、张翠莲、郝桂敏、徐阳、高颖、梁晓燕、梁梅英、韩红敬、覃爱平

共识专家委员会：孙莹璞、黄国宁、孙海翔、范立青、冯云、沈浣、王秀霞、卢文红、刘平、全松、师娟子、伍琼芳、张云山、张松英、周从容、周灿权、黄学锋

一、背景与目的

随着晚婚晚育妇女人群的增加，我国高龄妊娠妇女的数量已由 1996 年的 2.96% 升高至 2007 年的 8.56%¹。尤其是国家二胎政策的实施，高龄妊娠的比例将进一步升高²。同样美国、加拿大、澳大利亚及新西兰等发达国家高龄女性妊娠比例也呈现不断增加的趋势³⁻⁵。随年龄的增加，女性的生育能力逐渐下降⁶，而生育能力降低或者丧失的高龄女性往往更需要寻求人类辅助生殖技术（assisted reproductive technologies, ART）的帮助。辅助生殖技术（assisted reproductive technologies, ART）是指所有以建立妊娠为目的，在体外进行的有关人类配子或者胚胎的治疗方法或过程的总称，包括人工授精（artificial insemination, AI）和体外受精-胚胎移植（in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET）及其衍生技术等⁷。尽管随着技术的进步，ART 已经能够有效地帮助不孕夫妇受孕，但对高龄女性 ART 助孕而言，目前仍有许多方面尚未达成共识，缺乏规范性的临床实践。

1958 年，国际妇产科联合会（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）定义了“高龄产妇”，是指年龄在 35 岁以上的产妇⁸，这是因为高龄妊娠存在许多妊娠及分娩相关的风险：与非高龄产妇相比，高龄产妇妊娠分娩结局较差，胎儿死亡率及产妇并发症发生率较高，母婴预后结局较差⁹⁻¹¹。但是在辅助生殖领域，因为已知年龄和辅助生殖结局明确相关，所以高龄女性的辅助生殖策略也不同于非高龄女性，但把什么样的女性算作“高龄”，是否沿用和“高龄产妇”相同的年龄界值，仍有待商榷。

我国已经发表了多部人类辅助生殖技术相关的指南或专家共识^{12,13}，国际上也有一些指南或共识提出了针对高龄不孕女性进行辅助生殖的相关推荐意见¹⁴⁻¹⁷，但目前尚无专门针对高龄不孕女性实施人类辅助生殖技术的指南。现有的相关指南或共识还存在如下问题：1）国际指南中关注的临床问题和中国的不完全一致，不能反映中国医生在该领域的关注热点，指南中亦未纳入来自中国的相关证据；2）我国既往共识指南研究与评价工具（Appraisal of

Guidelines for Research and Evaluation, AGREE) 评分较低, 推荐意见缺乏明确的支持证据, 或未对证据进行严格的质量评价; 3) 部分国内外指南中的推荐意见模糊不清, 可操作性差; 4) 指南推荐意见的形成未考虑患者偏好和价值观。

为了解决上述问题, 中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南课题组按照循证临床实践指南制订的标准方法与步骤, 通过组建多学科团队, 制订了本部《中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南》, 致力于辅助生殖技术在高龄女性的规范应用, 为开展辅助生殖的机构和医务工作者提供科学、恰当的指导。

二、方法

本指南的制订步骤主要基于2014年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》¹⁸, 以及2016年中华医学会发布的“制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序”¹⁹和中华医学会生殖医学分会制订的“指南共识制定规范”²⁰, 并参考指南研究与评价工具 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREEII)^{21,22}和卫生保健实践指南的报告条目 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT, <http://www.right-statement.org>)²³。本指南的具体技术路线见附件1。

1. 指南发起和支持单位

本指南由中华医学会生殖医学分会发起和负责制订, 由 GRADE 中国中心/兰州大学循证医学中心提供方法学支持。

2. 指南注册与计划书撰写

本指南已在国际实践指南注册平台²⁴ (International Practice Guidelines Registry Platform, IPGRP) 进行了双语注册 (注册号为 IPGRP-2017CN005), 读者可联系该注册平台索要指南的计划书。

3. 指南使用者与目标人群

该指南适用于治疗不孕不育症的医疗机构。指南的使用人群为从事生殖医学和妇产科学的医务工作者 (包括临床医师、胚胎学家和和护师)。指南的目标人群为接受辅助生殖治疗的高龄女性 (年龄≥35 岁)。

4. 指南工作组

本指南成立了指南小组, 主要包括: 指南指导委员会、指南共识专家组、指南秘书组、指南证据评价组以及指南外审小组。主要纳入生殖医学科、产科、护理、卫生经济学、循证医学等学科专家, 同时也纳入了患者代表参与指南制订过程中的部分环节。

5. 利益冲突声明

本指南工作组成员均填写了利益声明表, 不存在与本指南直接相关的利益冲突。

6. 临床问题的遴选和确定

本指南工作组通过问卷调查的形式, 收集临床医生关注的临床问题。调查收集了来自

31 个省、市、自治区 105 家医疗机构的 333 份问卷，对其进行合并去重后共得到 21 个临床问题，根据其重要性排名及文献检索的可行性，指南工作组经过进一步讨论后最终决定纳入 10 个临床问题。

7. 证据的检索、评价与分级

针对最终纳入的临床问题，指南工作组系统的检索了：① PubMed、Epistemonikose、Cochrane library 数据库、CNKI、万方、CBM，主要纳入系统评价和 Meta 分析，检索时间为建库至 2017 年 4 月 1 日；② Up To Date、DynaMed、CNKI、万方、CBM 以及 PubMed 数据库，主要纳入临床试验，检索时间为建库至 2017 年 4 月 1 日；③ NICE、NGC、European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)、American Society for Reproductive Medicine (ASRM)，主要纳入辅助生殖领域相关的指南，检索时间为建库至 2017 年 4 月 1 日，同时补充检索了 Google 学术等一些其他的网站期刊。

运用系统评价偏倚风险评价工具 AMSTAR 量表²⁵对纳入的系统评价、Meta 分析和网状 Meta 分析进行偏倚风险评价。使用 Cochrane 偏倚风险评价工具（针对随机对照试验）²⁶、诊断准确性研究的质量评价工具（Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, QUADAS-2，针对诊断试验）²⁷、纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale, NOS，针对观察性研究）²⁸对相应类型的原始研究进行方法学质量评价；评价过程由两人独立完成，若存在分歧，则共同讨论解决或咨询第三方。使用推荐意见分级的评估、制定及评价（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRADE）方法^{29,30}对证据体和推荐意见进行分级。

8. 患者偏好与价值观

指南工作组对于可能存在患者偏好和价值观的临床问题进行了问卷调查，共收集到 50 份问卷反馈。证据小组成员对该调查结果进行了统计分析和整理，并在推荐意见形成的过程中予以考虑。

9. 推荐意见的形成与更新

指南工作组基于纳入的国内外证据，同时考虑了中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和对利弊的平衡，经过 1 轮德尔菲法和 4 轮面对面专家共识会，形成最终的 27 条推荐意见。指南工作组将根据需求对本指南进行更新。更新方法按照国际指南更新流程进行³¹。

10. 指南的传播与实施

指南发布后，指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广：① 在相关学术会议中进行解读；② 有计划地在中国部分省份组织指南推广专场，确保临床医师充分了解并正确应用本指南；③ 在学术期刊中发表本指南；④ 通过微信或其他媒体进行推广。

三、结果

本指南共包含 27 条推荐意见，主要包括健康教育、卵巢储备功能的评估及干预、宫腔内人工授精、IVF 卵巢刺激相关问题、IVF 授精方式的选择、胚胎植入前遗传学筛查

主要推荐意见

1. 健康教育 (N=5)

- 女性年龄是影响生育力及妊娠结局的独立危险因素。基于国内外相关研究证据，本指南将大于等于 35 岁定为女性生殖高龄的分界线。(1A)
- 大于等于 35 岁的女性，其自然流产风险开始显著增加，不孕症发生率逐渐增加，妊娠率和活产率开始显著下降，各种妊娠合并症、并发症以及新生儿出生缺陷的发生风险不断上升。(1A)
- 大于等于 35 岁的女性在未避孕尝试 6 个月或更久仍未能成功妊娠时，需要进行全面的不孕检查及相应治疗。(2B)
- 接受 IVF 治疗的大于等于 35 岁的女性，随着年龄的增加，其 IVF 的累积妊娠率和活产率会降低，流产率会增加。(1B)
- 建议对接受辅助生殖治疗的高龄女性进行健康教育，必要时进行相关的心理咨询或干预。(2C)

2. 卵巢储备功能的评估及干预 (N=6)

- 当前尚无公认的卵巢储备功能低下诊断标准，推荐从年龄、性激素、抗苗勒氏管激素 (AMH) 和 B 超下卵巢窦卵泡计数等方面对卵巢储备功能进行综合评估。(2C)
- 大于等于 35 岁的女性在未避孕、尝试 6 个月或更久未能妊娠时，可尽早进行卵巢储备功能的评估。(2B)
- 可用基础卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E2)、FSH/黄体生成激素 (LH) 和抗苗勒管激素 (AMH) 等指标综合评估卵巢储备功能 (2C)。但该评估更主要的是反映了卵巢对促性腺激素的反应能力，与生育结局不一定相关。不推荐抑制素 B (INH B) 作为卵巢储备功能的评估指标。(1B)
- 建议行经阴道超声检测基础窦卵泡数 (AFC)。(2C)，不推荐卵巢体积 (OV) 作为评估卵巢储备功能的指标。(1B)
- 针对卵巢储备功能低下的患者，脱氢表雄酮 (DHEA) 可能能够改善卵巢的反应性，提高卵子或胚胎质量，增加获卵数，提高临床妊娠率，但目前证据尚不充分。(2C)
- 针对卵巢储备功能低下、卵巢低反应的患者，生长激素 (GH) 可能能够改善卵巢的反应性，提高活产率，但目前证据尚不充分。(2C)

3. 宫腔内人工授精 (N=2)

- 对于自然排卵正常的不孕女性，在行宫腔内人工授精 (IUI) 时联合促排卵措施进行治疗，可以改善其妊娠率。(2C)
- 年龄与 IUI 治疗后的妊娠率密切相关，对于 30 岁以上的女性，其 IUI 临床妊娠率随年龄增长而逐渐下降，40 岁以上者尤其明显。故对于 40 岁以上患者不建议行 IUI 治疗，

而应该直接进行 IVF 以提高妊娠机会。(1B)
4. IVF 卵巢刺激相关问题 (N=2)
● 对于年龄大于等于 35 岁且使用促性腺激素激动剂(GnRH-agonist)长方案进行控制性卵巢刺激的高龄女性, 推荐在卵泡中晚期 LH<2mIU/ml 时添加重组促黄体生成素 (r-LH), 以提高临床妊娠率与种植率等指标, 改善助孕结局。(1C) ● 对于年龄大于等于 35 岁且使用促性腺激素拮抗剂(GnRH-antagonist)方案进行控制性卵巢刺激的高龄女性, 尚无证据显示添加 r-LH 有利于其妊娠结局。(2B)
5. IVF 授精方式的选择 (N=2)
● ICSI 不能改善高龄女性辅助生殖的结局, 选择 IVF 还是 ICSI 与患者年龄无关。(1B) ● 对于非男性因素导致不孕的患者, ICSI 与 IVF 相比, 并没有改善受精后的妊娠结局, 而相同周期 ICSI 费用比 IVF 高, 建议行 IVF 治疗。(1B)
6. 胚胎选择——PGS (N=3)
● 对接受辅助生殖的高龄女性, 在考虑进行 PGS 之前, 应该提供有关 PGS 利弊的详细信息, 以帮助其确定是否有必要进行该项筛查。(2C) ● 对接受辅助生殖的高龄女性, 进行 PGS 可提高胚胎种植率、持续妊娠率, 但存在不同程度的误诊率以及对胚胎的损伤风险。(2C) ● 年龄>38 岁或者有反复种植失败、反复自然流产史的高龄女性可考虑 PGS 筛查。(2C)
7. 胚胎移植 (N=2)
● 对于预后情况良好的 35~37 岁女性, 建议选择性单胚胎移植, 以降低多胎妊娠率和母婴并发症。(1A) ● 对于预后情况不佳或>37 岁的女性, 可考虑双胚胎移植, 但需告知多胎妊娠和母婴并发症的风险。(2B)
8. 黄体支持及减胎 (N=5)
● 对于进行辅助生殖的高龄女性, 可以以肌肉注射、阴道或口服黄体酮的形式进行黄体支持, 尚无证据证明不同的黄体支持用药途径在活产率、临床妊娠率、持续妊娠率、流产率以及多胎妊娠率等方面存在统计学差异。(1B) ● 黄体酮肌肉注射时局部会产生硬结、红肿、感染等不良反应, 且随着用药剂量的增大, 不良反应发生率增高。(2C) ● 黄体支持途径存在患者偏好, 使用时可以根据患者意愿进行选择。(2C) ● 建议双胎妊娠的高龄女性接受减胎术, 将双胎减为单胎, 可降低早产率和新生儿低体重发生率, 提高足月产率、平均妊娠孕周和新生儿体重均值。若患者不愿意减胎, 应向其充分告知可能风险。(2C) ● 建议减胎时机为孕早期, 具有高危因素 (≥40 岁高龄, 或有反复自然流产、遗传病家族史或有分娩遗传病胎儿高风险) 的女性可期待至孕中期行减胎术。(2C)

推荐意见 1 和 2

- 女性年龄是影响生育力及妊娠结局的独立危险因素。基于国内外相关研究证据，本指南将大于等于 35 岁定为女性生殖高龄的分界线。(1A)
- 大于等于 35 岁的女性，其自然流产风险开始显著增加，不孕症发生率逐渐增加，妊娠率和活产率开始显著下降，各种妊娠合并症、并发症以及新生儿出生缺陷的发生风险不断上升。(1A)

当女性年龄大于等于 35 岁以后，其自然流产风险开始显著增加，妊娠率和活产率开始显著下降，各种妊娠合并症、并发症的发生风险不断上升³²⁻³⁸。随着年龄的增加，女性生育力下降，不孕症的发生率逐渐升高：20~24 岁女性不孕症发生率约为 6%，25~29 岁约为 9%，>29~34 岁约为 15%，>34~39 岁约为 30%，>39~44 岁约为 64%³⁹。这种生育力的下降，除了主要和卵巢内卵泡数目、质量随女性年龄升高而降低有关之外，子宫疾病增加也是降低妊娠率的重要原因，包括子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫内膜病变发生率都随着年龄增长而增加⁴⁰。2012 年加拿大妇产科学会指南指出：自然状态下女性的妊娠率随年龄的增加而降低，当达到 46 岁左右时，妊娠率基本趋于 0%⁶；与此同时，35~44 岁的妊娠女性自然流产率可达 40%，45 岁以上的妊娠女性为 60%~65%；在活产率方面，38~39 岁女性活产率为 19.2%，>39~42 岁迅速降为 12.7%，>42~44 岁为 5.1%，而>44 岁仅为 1.5%，≥45 岁以后活产率下降更为显著⁴¹。此外，高龄女性的妊娠相关风险也显著升高。45 岁左右的孕妇慢性高血压、糖尿病合并妊娠、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压的发生率分别较 25~29 岁的孕妇高 2.7、3.8、10 和 1.89 倍⁴²。40 岁及以后怀孕的女性未来会面临更高的卒中和心脏病发生风险⁴³。同时新生儿出生后缺陷如唐氏综合征、小儿脑瘫等的发生风险也会随着年龄的增长而增高^{35,38}。

推荐意见 3

- 大于等于 35 岁的女性在未避孕尝试 6 个月或更久仍未能成功妊娠时，需要进行全面的不孕检查及相应治疗。(2B)

对于年龄大于等于 35 岁的女性，如果在未避孕尝试 6 个月或更久仍未能成功妊娠时，则需要全面进行不孕症的临床评估及相应治疗。对于年龄大于 40 岁的女性，可以考虑立即进行类似的评估和指导治疗⁴⁴⁻⁴⁶。评估内容主要为卵巢储备功能（血清学和超声检查）的评估，也包括不孕症的其他评估项目，如输卵管通畅度、排卵是否正常、有无子宫及内膜的器质性病变以及配偶精液检查等⁴⁷。治疗方案可以采用辅助生殖技术⁴⁵。对于准备行辅助生殖的高龄女性，应告知辅助生殖的成功率会随着年龄的增加而降低，最适宜行 IVF 的年龄为 23~39 岁。对于辅助生殖成功的高龄女性患者，要注意排查胎儿的不良结局及风险，预防因母亲高龄而导致的不良预后^{33,38}。

推荐意见 4

- 接受 IVF 治疗的大于等于 35 岁的女性，随着年龄的增加，其 IVF 的累积妊娠率和活

产率会降低，流产率会增加。(1B)

对于进行辅助生殖的大于 35 岁的高龄女性，随着年龄每增加 1~2 岁，其 IVF 胎儿活产率降低约 10%左右、IVF 胎儿流产率增加约 10%左右，累积妊娠率降低约 10%左右⁴⁴。有统计数据表明，对于小于 35 岁的女性，每个 IVF 治疗周期的活产率为 33.1%，35~37 岁的女性为 26.1%，38~40 岁的女性为 16.9%，41~42 岁的女性为 8.3%，43~44 岁的女性为 3.2%，大于 44 岁的女性仅为 0.8%⁴⁸。2014 年我国一项研究选取≥35 岁患者的 IVF 周期，研究年龄因素与 IVF 胚胎种植率和临床妊娠率的关系，结果发现>43 岁行 IVF 助孕者 IVF 成功率为 0。≥35~37 岁(n=63, 67 个周期)，≥37~<40 岁(n= 55, 60 个周期)以及≥40 岁(n=37, 57 个周期)组 3 组患者中，≥40 岁组胚胎种植率(8.3%)显著低于 35~36 岁组(26.2%)及>36~<40 岁组(22.4%)⁴⁹。

推荐意见 5

- 建议对接受辅助生殖治疗的高龄女性进行健康教育，必要时进行相关的心理咨询或干预。(2C)

进行辅助生殖的高龄女性患者往往存在抑郁、焦虑等情绪，应进行心理因素的评估，必要时进行适当干预。一项 2016 年二胎政策开放以后的中国调查⁵⁰ (n=110) 显示:行 ART 的高龄女性，抑郁 (47.37±7.36, 23.63%)、焦虑 (43.95±6.32, 32.72%) 得分显著高于国内常规人群(P<0.05)。临床医生应采取针对性的心理干预策略，帮助高龄不孕女性积极调整心理状态⁵¹，如：在治疗中心展开辅助生殖治疗方面的健康宣教；定期安排知识讲座；让患者对辅助生殖治疗的流程以及治疗过程中需注意事项建立正确的认知，取得患者的配合，增强患者治疗的信心，提高高龄不孕女性患者的心理健康水平。

推荐意见 6 和 7

- 当前尚无公认的卵巢储备功能低下诊断标准，推荐从年龄、性激素、抗苗勒氏管激素 (AMH) 和 B 超下卵巢窦卵泡计数等方面对卵巢储备功能进行综合评估。(2C)
- 大于等于 35 岁的女性在未避孕、尝试 6 个月或更久未能妊娠时，可尽早进行卵巢储备功能的评估。(2B)

随着年龄的增长，女性生育力下降，卵巢中卵泡的数量逐渐降低，卵泡对促性腺激素也变得不敏感，卵巢储备功能下降，年龄增至 30 岁以上，卵泡数目下降近 1/2；当年龄达到 35 岁以上时，卵泡数目下降至 30 岁时的 1/6^{52,53}。因此，对于大于等于 35 岁、6 个月以上未避孕未孕的女性，建议进行卵巢储备功能的评估。

推荐意见 8

- 可用基础卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E2)、FSH/黄体生成激素 (LH) 和抗苗勒管激素 (AMH) 等指标综合评估卵巢储备功能 (2C)。但该评估更主要的是反映了卵巢对促性腺激素的反应能力，与生育结局不一定相关。不推荐抑制素 B (INH B) 作为卵巢储备功能的评估指标。(1B)

可用基础卵泡刺激素 (follicular stimulating hormone, FSH)、雌二醇 (estradiol, E₂)、FSH/黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH) 和抗苗勒管激素 (anti-müllerian hormone, AMH) 等指标综合评估卵巢储备功能低下 (diminished ovarian reserve, DOR)。基础 FSH 水平系指自然月经周期第 2~3 天的血清 FSH 水平, 我国一项临床对照研究 (n=284) 显示⁵⁴: FSH 预测卵巢储备功能的敏感度和特异度均比较低, 但其成本便宜, 检测简单, 故目前仍常用于临床。一般认为, 若 FSH 水平正常 ≤10IU/L, 可能为卵巢储备正常, 若基础 FSH 水平介于 10~15 IU/L, 卵巢储备功能处于正常的边界线; 若 FSH 水平处于 15~25 IU/L, 则预示卵巢储备功能异常, 但与测定时的参考标准和方法有关⁵⁵。大多数研究以 FSH ≥10IU/L 作为卵巢储备功能低下的诊断标准⁵⁶⁻⁵⁸, 也有研究以 FSH 水平大于 12 或 15IU/L 作为诊断标准^{59,60}。虽然 FSH 水平预测卵巢储备的敏感度和特异度偏低, 但 FSH/LH 预测卵巢储备低下的敏感度和特异度都较高, FSH/LH 文献报道数据并不统一, 介于 2.0~3.6 之间, 一般认为 FSH /LH 值 >3.6 卵巢对促排卵反应较差, 周期取消率增加⁵⁵。

基础 E₂ 是指月经周期第 2~3 天的血清 E₂ 水平。基础 E₂ 水平升高常提示卵巢储备功能降低, 其升高早于基础 FSH 水平的升高, 一篇非随机临床对照研究 (n=225) 显示⁶¹: 基础 E₂ 水平 <80pg/mL 表明卵巢储备功能正常, 月经第 3 天 E₂ 水平 > 80 pg/mL 者, 其超促排卵周期取消率可能较高, 而妊娠率较低。由于高 E₂ 水平可以抑制垂体 FSH 的产生, 它有时可掩盖围绝经期妇女卵巢储备降低时 FSH 升高的现象, 因此同时测量 FSH 和 E₂ 水平有助于避免 FSH 测试假阴性的情形。

AMH 是迄今为止发现的唯一抑制始基卵泡生长的细胞因子, 是最接近反映始基卵泡数的指标, 也是目前认为反映卵巢储备功能最可靠的指标^{62,63}。1 篇 2015 年的系统评价⁶⁴ (AMSTAR=9, n=5373) 显示: AMH 可作为预测合并卵巢储备功能低下的辅助生殖临床妊娠指标 (OR=3.96, 95% CI [2.57, 6.10], P<0.001), 它的曲线下面积为 0.696 (95% CI 0.641, 0.751), 敏感度和特异度分别为 69.9% (95% CI 61.0%, 77.9%)、64.7% (95% CI 60.9%, 68.3%)。我国的一项临床对照研究 (n=205) 显示⁶⁵: 预测卵巢储备功能诊断价值的指标由高到低依次为: AMH、窦卵泡数 (antral follicle count, AFC)、基础 FSH、年龄、基础 FSH/LH 比值。一般认为⁶⁶: AMH<0.5 ng/mL 时, 预示着 IVF 周期中卵巢储备减少, 通畅少于 3 个窦卵泡; AMH<1.0 ng/mL 时, 预测着基线卵巢储备低, 患者对促性腺激素可能反应不良; 1.0 ng/mL<AMH<3.5 ng/mL 时, 提示对促性腺激素有良好的反应; AMH>3.5ng/mL 时, 预测对卵巢刺激有高反应, 超促排卵时应谨慎行事, 以避免发生卵巢过度刺激综合征。由于 AMH 水平在月经周期中波动特别小, 因此在月经周期任意一天都可以检查, 未检索到多久需要复查 AMH 的相关证据。

但是, 最近发表于 JAMA 的一篇文献表明, 上述对卵巢储备功能的评估检查可能更倾向于反映卵巢的反应性, 而与女性的生育结局不一定相关⁶⁷。

抑制素 B 预测卵巢储备功能的可靠性不高, 同时绝大多数研究⁶⁸⁻⁷² 表明 INH B 不能够

作为区别妊娠和妊娠失败的预测指标。因此，2015 年美国生殖医学会指南^{56,73}不推荐 INH B 作为卵巢储备功能低下的预测指标。

推荐意见 9

- **建议行经阴道超声检测基础窦卵泡数（AFC）。（2C），不推荐卵巢体积（OV）作为评估卵巢储备功能的指标。（1B）**

基础窦卵泡数（AFC）一般指月经第 2~4 天的双侧卵巢直径 2~10mm 的卵泡数，是预测卵巢储备功能的最佳指标之一，但其预测卵巢储备功能低下的界值仍然存在争议，范围在 5~10 个不等。有的研究选择以平均卵巢直径（mean ovarian diameter, MOD）作为评估卵巢储备功能的指标，MOD 指任意一侧卵巢两个相互垂直平面最大径线的均值，通常以 20mm 为界值，小于该值的患者 IVF 治疗结局较差⁷⁴。但临床上 MOD 应用并不广泛。卵巢体积（OV）也曾被用于反映卵巢储备功能的指标，但由于卵巢体积的多变性，它可能与卵泡数量和取卵数有关，但是不能预测妊娠。有研究表明：OV 预测 DOR 的准确性介于 17%~53%之间^{69,75}。因此 2015 年美国生殖医学会指南^{56,73}不推荐用 OV 作为评价卵巢储备功能的指标。

是否需要进行其他检查如克罗米芬刺激试验（CCCT）、促性腺激素释放激素激动剂（GnRH-a）刺激试验等来评估卵巢储备功能，可视具体临床情况而定。CCCT 以及其他的一些卵巢储备功能的预测试验，均有一定的准确度，但近年来在临床上已较少应用。此外，在评估卵巢储备功能时，应注意放、化疗、手术损伤等因素对卵巢的影响。

迄今为止，卵巢储备功能低下的预测指标阈值并无统一标准，临床不同情况需要将不同检查手段和指标进行结合，才能够更好的评估 DOR。

推荐意见 10

- **针对卵巢储备功能低下的患者，脱氢表雄酮（DHEA）可能能够改善卵巢的反应性，提高卵子或胚胎质量，增加获卵数，提高临床妊娠率，但目前证据尚不充分。（2C）**

1 篇 2017 年的系统评价（AMSTAR 评分=9，样本量=1208）结果表明，对于卵巢储备功能不足的患者，DHEA 可能提高临床妊娠率（OR=1.47, 95%CI[1.09-1.99]），但对于获卵数、周期取消率、流产率无统计学差异⁷⁶。1 篇 2016 年的系统评价（AMSTAR 评分=9，样本量=1072）结果表明，对于进行 IVF/ ICSI 的卵巢储备功能不足的患者，DHEA 可能会提高临床妊娠率（OR=1.64, 95%CI[1.20-2.24], P<0.001），增加获卵数（MD=1.27, 95%CI[0.60-1.94], P=0.0002）以及降低取消率（OR=0.54, 95%CI[0.33-0.87], P=0.01），但在 HCG 日的 E2 水平、Gn 总用量、流产率等方面均无统计学差异⁷⁷。1 篇 2015 年的系统评价（AMSTAR 评分=6，样本量=647）结果也表明，对于进行体外受精（IVF）/卵胞浆内单精子注射（ICSI）的卵巢储备功能不足的患者 DHEA 可能会提高临床妊娠率（RR=2.82, 95%CI[1.68-4.74], P<0.001），但在获卵数、胚胎种植率、流产率等方面均无统计学差异⁷⁸。另一篇 2015 年的系统评价（AMSTAR 评分=8，样本量=532）结果与上述三者有所区别，表明对于卵巢功能不足的患者，在进入 IVF 周期前口服 DHEA 并不能提高临床妊娠率，但可

增加获卵数 (MD=1.27, 95%CI[0.26-2.29], P=0.03), 减少 Gn 总用量 (MD=-528.58, 95%CI[-992.59- -64.56], P=0.03)⁷⁹。在不良反应方面, 研究显示 DHEA 在短期应用中并无严重的不良反应, 主要表现为痤疮、肥胖及多毛改变⁸⁰, 但其远期安全性仍然需要进一步研究, 其最主要的安全隐患是, DHEA 作为雄激素前体可能增加雌激素或雄激素相关的恶性肿瘤发生率⁸¹。综上, DHEA 的有效性和安全性证据仍然存在不一致, 也不够充分。此外, 纳入的 4 篇 SR 均属中国研究, 其中三篇声明无利益冲突, 但资助来源不得而知, 且未明确对 35 岁以上年龄分层。

推荐意见 11

- 针对卵巢储备功能低下、卵巢低反应的患者, 生长激素 (GH) 可能能够改善卵巢的反应性, 提高活产率, 但目前证据尚不充分。(2C)

1 篇 2017 年的系统评价 (AMSTAR 评分=8, 样本量=663) 结果表明, 对于卵巢储备功能下降的患者, 生长激素可提高临床妊娠率 (RR=1.65, 95%CI 1.23 - 2.22; P<0.001) 和活产率 (RR=1.73, 95%CI 1.25-2.40; P<0.001), 增加 HCG 日 E2 水平 (SMD=1.03, 95%CI 0.18-1.89; P= 0.02)、获卵数 (SMD=1.09, 95%CI 0.54-1.64; P<0.001)、MII 卵数 (SMD=1.48, 95%CI 0.84-2.13; P<0.001), 降低周期取消率 (RR=0.65, 95%CI 0.45-0.94; P=0.02) 和促性腺激素用量 (SMD=-0.83, 95%CI -1.47, -0.19; P=0.01), 而在胚胎种植率和受精率方面无统计学差异; 在安全性方面, 仅有 1 项研究中的 2 例患者在治疗期间出现轻度水肿, 其余 4 项研究则均报告无不良反应⁸²。而 1 篇 2009 年的 Cochrane 系统评价 (AMSTAR 评分=10, 样本量=401) 结果表明, 对于之前 IVF 周期卵巢反应较差的患者, 使用 GH 或生长激素释放因子 (GRF) 并不能显著改善活产率、妊娠率、卵母细胞数、移植胚胎数、促性腺激素用量、多胎率、流产率等, 但在亚组分析中发现, 使用 GH 可提高活产率 (OR=4.37, 95%CI 1.06-18.01)。在安全性方面, 这篇系统评价中仅有 1 项研究报告了局部注射反应症状, 但 GH/GRF 组与对照组无统计学差异, 另有 1 项研究报告了严重副作用 (GRF 组有 2 例严重不良事件, 分别为中度输卵管炎和严重卵巢过度刺激综合征), 但同时安慰剂组有 4 例严重不良事件 (分别为输卵管炎、子宫出血、腹膜腔积血、意外伤害), 二者间无统计学差异⁸³。除了系统评价, 一篇中国 RCT⁸⁴ (n=80, 年龄≥35) 比较了 GH 联合促性腺激素与单纯使用促性腺激素组的临床结局, 发现 GH 联合组能显著促进卵巢低反应高龄患者的子宫内膜生长, 提高其临床妊娠率, 但周期取消率和排卵率无统计学差异。综上, 生长激素能否改善临床妊娠率和活产率的证据仍然存在不一致, 也不够充分。

课题组进行的一项 50 例患者 (39 例反馈) 的问卷调查结果显示: 改善患者卵巢储备功能是否添加 GH, 62% 的患者选择由医生决定, 28% 的患者选择添加, 10% 的患者选择不添加。

推荐意见 12

- 对于自然排卵正常的不孕女性, 在行宫腔内人工授精 (IUI) 时联合促排卵措施进行治

疗，可以改善其妊娠率。(2C)

2016 年的 1 项 Cochrane 系统评价 (AMSTAR 评分=11, n=14 RCT, 1867 名女性) 研究显示: 自然周期和促排卵周期行宫腔内人工授精 (IUI) 的不明原因不孕患者中, 促排卵周期组的活产率增加 (OR=0.48, 95%CI [0.29, 0.82]), 而两组间的流产率 (OR=0.19, 95%CI [0.01, 5.20])、多胎妊娠率 (OR=0.33, 95%CI [0.01, 8.70]) 均无统计学差异⁸⁵。2015 年我国的 1 项系统评价 (AMSTAR 评分=7, n=9 RCT/CCT, 8814 个周期) 研究显示: 对于因男性因素 (男性少弱精子症或精液液化异常) 而接受自然周期或促排卵周期 IUI、年龄≤48 岁的不孕患者, 促排卵周期组妊娠率更高 (OR=1.47, 95%CI [1.26, 1.72], P<0.00001), 但同时其流产率 (OR=2.49, 95%CI [1.49, 4.16], P=0.0005)、多胎妊娠率 (OR=6.94, 95%CI [1.94, 24.83], P=0.003) 的发生风险也较高⁸⁶。

推荐意见 13

- 年龄与 IUI 治疗后的妊娠率密切相关, 对于 30 岁以上的女性, 其 IUI 临床妊娠率随年龄增长而逐渐下降, 40 岁以上者尤其明显。故对于 40 岁以上患者不建议行 IUI 治疗, 而应该直接进行 IVF 以提高妊娠机会。(1B)

2011 年的一项我国研究⁸⁷ (943 对夫妇, 1382 个周期) 显示: 26~30 岁组、31~35 岁组、36~39 岁组、≥40 岁组的 IUI 临床妊娠率分别为: 12.68%、12.19%、9.90%、3.85%, ≥40 岁的临床妊娠率明显降低 (P<0.05)。可能的原因为: 40 岁以上患者的卵子染色体异常产生增多、卵子线粒体数量减少、卵胞浆 ATP 含量下降和卵子的细胞凋亡改变增加⁸⁸。同时可能与老化卵子透明带变硬, 精子不易穿透或胚胎不易孵出有关⁸⁹。而且随女性年龄增加, 子宫内膜容受性下降, 卵子的受精能力、胚胎发育潜能和着床能力均降低, 导致临床低妊娠率⁸⁸。此外, 我国一项回顾性研究 (153 对夫妇, 250 个 IUI 周期)⁹⁰ 发现, 男性年龄对 IUI 治疗结局有一定影响, 随男性年龄增加, 周期妊娠成功率相对较低, 流产率 (P<0.05) 随之升高。2014 年一项针对 38~42 岁不孕患者的随机对照研究⁹¹ 显示: 经过 2 个周期的治疗, CC/IUI 组、FSH/IUI 组、直接 IVF 组的临床妊娠率分别为: 21.6%、17.3%、49%, 活产率分别为: 15.7%、13.5%、31.4%, 可见对于这一年龄段的女性, 直接 IVF 治疗组较 IUI 组有更高的临床妊娠率与活产率。

推荐意见 14

- 对于年龄大于等于 35 岁且使用促性腺激素激动剂 (GnRH-agonist) 长方案进行控制性卵巢刺激的高龄女性, 推荐在卵泡中晚期 LH<2mIU/ml 时添加重组促黄体生成素 (r-LH), 以提高临床妊娠率与种植率等指标, 改善助孕结局。(1C)

2012 年 Hill MJ 等人的系统评价 (AMSTAR=8, n=902)⁹² 显示: 对于年龄≥35 岁的高龄女性, 在使用 GnRH 激动剂长方案进行控制性卵巢刺激时添加重组促黄体生成素 (r-LH), 其胚胎种植率 (OR=1.36, 95%CI [1.05, 1.78], P=0.32)、临床妊娠率 (OR=1.37, 95%CI [1.03, 1.83], P=0.20) 均升高。2016 年熊芳等人的 RCT (n=180)⁹³ 显示: 对于<40 岁卵巢储备功

能正常的 IVF/ICSI 患者，在使用 GnRH 激动剂长方案进行控制性卵巢刺激时添加 rLH，可显著提高 hCG 日的血清 E2 值、 $\geq 14\text{mm}$ 卵泡数、优质胚胎数、胚胎种植率及临床妊娠率。2016 年杨军等人的回顾性队列研究 ($n=120$)⁹⁴ 显示：对于使用 GnRH 激动剂长方案进行控制性卵巢刺激的高龄女性，在超促排卵过程中最大卵泡直径达 14mm 当天， $\text{LH}<1\text{mIU/ml}$ 组及 $1\text{mIU/ml}<\text{LH}<2\text{mIU/ml}$ 组添加 r-LH 后的妊娠率 (48.95% vs 35.15% , $P<0.05$) (53.13% vs 39.11% , $P<0.05$)、受精率 (76.44% vs 62.37% , $P>0.05$) (73.33% vs 70.21% , $P>0.05$) 均高于未添加 rLH 组，且 LH 水平 $<1\text{mIU/ml}$ 时添加 r-LH 后，其流产率 (15.78% vs 28.50% , $P<0.05$) 也显著降低。

推荐意见 15

- 对于年龄大于等于 35 岁且使用促性腺激素拮抗剂(GnRH-antagonist)方案进行控制性卵巢刺激的高龄女性，尚无证据显示添加 r-LH 有利于其妊娠结局。(2B)

2015 年 Vuong TNL 等人的 RCT ($n=240$)⁹⁵ 显示：对于年龄 ≥ 35 岁的高龄女性，在使用 GnRH 拮抗剂方案进行控制性卵巢刺激时添加 rLH 组的活产率 (16.7% vs 17.5% , $95\%\text{CI}[-9.5, 11.2]$, $P=0.864$)、获卵数、胚胎数、优质胚胎数等均未与未添加组有显著差异。2010 年 Mochtar MH 等人的 Cochrane 系统评价 (AMSTAR=11, $n=2612$)⁹⁶ 显示：在使用拮抗剂方案进行控制性卵巢刺激时，添加 rLH 组的临床妊娠率 ($\text{OR}=0.79$, $95\%\text{CI}[0.26, 2.43]$, $P=0.68$)、持续妊娠率 ($\text{OR}=0.83$, $95\%\text{CI}[0.39, 1.80]$, $P=0.64$)、OHSS 发生率 ($\text{OR}=0.68$, $95\%\text{CI}[0.12, 3.99]$, $P=0.67$)、rFSH 用量 ($\text{WMD}=116.08$, $95\%\text{CI}[-64.30, 296.46]$, $P=0.21$)、平均获卵数 ($\text{WMD}=0.50$, $95\%\text{CI}[-0.68, 1.68]$, $P=0.41$)、流产率 ($\text{OR}=2.37$, $95\%\text{CI}[0.77, 7.33]$, $P=0.13$) 等均未与未添加组之间无显著性差异。

其他因素：2014 年陈潇等人的研究 ($n=198$) 显示：长方案进行控制性卵巢刺激时每获得 1 枚卵子、1 枚优质胚胎、1 例临床妊娠的费用分别为 2729.11 元、8867.19 元和 77598.06 元，拮抗剂方案进行控制性卵巢刺激时每获得 1 枚卵子、1 枚优质胚胎、1 例临床妊娠的费用分别 3038.60 元、9644.85 元、96139.85 元⁹⁷。

推荐意见 16 和 17

- 单精子胞浆内注射 (ICSI) 不能改善高龄女性辅助生殖的结局，选择 IVF 还是 ICSI 与患者年龄无关。(1B)
- 对于非男性因素导致不孕的患者，ICSI 与 IVF 相比，并没有改善受精后的妊娠结局，而相同周期 ICSI 费用比 IVF 高，建议行 IVF 治疗。(1B)

ICSI 不能改善高龄女性辅助生殖的结局，选择 IVF 还是 ICSI 与患者年龄无关。目前没有关于高龄女性选择 ICSI 作为授精方式能否获益的研究。

对于非男性因素导致不孕的患者，IVF 周期的胚胎种植率、活产率、多胎妊娠率比 ICSI 周期高，临床妊娠率和新生儿先天畸形风险二者无差异，建议行 IVF 治疗。2015 年 Sheree L 等人发表于 JAMA 的一篇大型回顾性研究表明：年龄 ≥ 38 岁的妇女，在排除男性不孕因素

的条件下, ICSI 周期的胚胎种植率 (23.0% vs 25.2%)、活产率 (36.5% vs 39.2%) 以及多胎活产率 (30.1% vs 31.0%) 均低于 IVF 周期; 与常规 IVF 相比, ICSI 没有改善辅助生殖的结局⁹⁸。2003 年 Minouche 等人 1 篇系统评价 (AMSTAR=11, n=415) 则表明: 对于年龄<37 岁的不孕妇女, IVF 和 ICSI 在临床妊娠率方面没有差异 (OR=1.44, 95%CI[0.95, 2.21])⁹⁹。在安全性方面, 2012 年 Wen Juan 等人 1 篇系统评价 (AMSTAR=6, n=156758) 表明: IVF 和 ICSI 造成后代先天畸形的风险没有显著性差异 (RR=1.05, 95%CI[0.91, 1.20])¹⁰⁰。ICSI 与 IVF 相比, 虽然有较高的受精率, 但妊娠率较低¹⁰¹, 所以对于非男性因素导致不孕的患者, 建议进行 IVF 治疗。

其他因素: ICSI 费用比 IVF 高, 对于年龄>38 岁的女性, 其费用随年龄增长而增加。2004 年英国国家妇幼保健中心指南显示: 每个 IVF 周期的基准费用为 23765 人民币 (2771 英镑) (不包括药物费用则为 15208 人民币[1771 英镑]), 而每个 ICSI 周期基准费用为 25212 人民币 (2937 英镑)¹⁰²。

推荐意见 18

- 对接受辅助生殖的高龄女性, 在考虑进行 PGS 之前, 应该提供有关 PGS 利弊的详细信息, 以帮助其确定是否有必要进行该项筛查。(2C)

2000 年国际妇产科超声协会指南¹⁰³指出: 应该给对 PGS 感兴趣的女性提供详细的咨询信息, 以明确其利弊。2010 年 ESHRE 指南¹⁰⁴指出接受 PGS 的标准之一就是高龄 (36 岁以上, 具体年龄取决于各个中心), 且推荐如下: 进行 PGS 决策需要妇科专家、胚胎学家和遗传学家共同协作, 与患者讨论后, 通过 3 步确定: 1) 开始超促排卵前, 需讨论 PGS 是否适合这对特定的夫妇; 2) 取卵之后, 需讨论是应该对卵细胞还是胚胎进行遗传学筛查; 3) 根据基因检测的结果, 需讨论确定选取哪个胚胎进行移植。2014 年加拿大妇产科学会指南¹⁰⁵指出: 对有生育能力的夫妇的 PGS 临床应用必须平衡利 (改善妊娠结局) 与弊 (医疗风险和 IVF 经济负担带来); 针对非整倍体的 PGS 不一定能改善妊娠结局, 与患者进行的所有关于 PGS 的讨论都应向其说明, 目前尚没有足够的信息来证明胚胎活检的长期效果。高龄进行 PGS 的弊端是卵巢储备功能低下, 可用胚胎少, PGS 筛查后无可移植胚胎的发生率高, 如图 6, 同时存在医疗风险以及 IVF、PGS 带来的经济负担,

推荐意见 19

- 对接受辅助生殖的高龄女性, 进行胚胎植入前遗传学筛查 (PGS) (如全染色体筛查) 可提高胚胎种植率、持续妊娠率, 但存在不同程度的误诊率以及对胚胎的损伤风险。(2C)

对接受辅助生殖的高龄女性, 进行胚胎植入前遗传学筛查 (PGS) (如全染色体筛查) 可提高胚胎种植率、持续妊娠率, 但基于 FISH 技术的 PGS 可能会降低临床妊娠率和活产率。同时, PGS 存在不同程度的误诊率以及胚胎的损伤风险。2011 年之前, FISH 是进行 PGS 时采用的主要方法, 但有 2 篇重要的针对高龄女性 PGS 效果的前瞻性随机对照试验研究

^{106,107} 表明, PGS 组 (FISH) 的可移植胚胎数目明显减少, 持续妊娠率及活产率均明显降低^{108,109}。2011 年一篇系统评价 (9RCTs, AMSTAR=8, n=1589) 研究¹¹⁰ 也表明, 在反复种植失败或高龄女性人群中, PGS (FISH) 均显著降低了活产率 (反复种植失败人群, RD= -0.18, 95% CI[-0.33, -0.03]; 高龄人群, RD= -0.08, 95% CI[-0.13, -0.03])。因此, FISH 技术已在临床被淘汰使用。近年来, 新技术的发展使得 PGS 领域有了新的曙光。2015 年 1 篇系统评价¹¹¹ (4 个 RCT+7 个队列研究, AMSTAR=9, n=2299) 比较了基于全染色体筛查 (comprehensive chromosome screening, CCS) 的 PGS 和传统形态学方法的妊娠结局, 其结果显示: CCS 组的胚胎种植率高于对照组, 二者的活产率和流产率无显著性差异; RCT 合并结果显示二组的临床妊娠率和持续妊娠率无显著差异, 但队列研究合并结果显示 CCS 组具有更高的临床和持续妊娠率。对于目前临床应用的其他 PGS 技术, 2015 年 1 项 RCT¹¹² (n=172) 表明, 以 aCGH 技术为基准时, NGS (next-generation sequencing) 对非整倍体囊胚筛查的特异度和敏感度均达到 100% (特异度 95% CI[95.32% - 100%], 敏感度 95% CI [98.16% - 100%]), 阳性预测值和阴性预测值也都高达 100%。; 而接受 NGS 和 aCGH 技术的两组女性, 其胚胎种植率和持续妊娠率也都没有统计学差异。2017 年另一项回顾性研究¹¹³ 显示了 NGS 的优势, 即 aCGH 很难区分嵌合体胚胎 (20% - 50% 的非整倍体) 和多个胚胎的节段性非整倍体 (≥ 10 Mbp), 但 NGS 可明确区分二者。

尽管目前的研究表明, 基于 CCS 的 PGS 可以提高胚胎着床率及临床妊娠率, 降低流产率, 但 PGS 的安全性仍然不能忽视。PGS 误诊率以及对胚胎的损伤的原因: PGD/PGS 流程主要包括胚胎活检、遗传学检测等。目前在活检中透明带开孔的方法主要有机械法、化学法及激光法。近年来由于激光透明带破膜系统日趋简便、快速和精确, 已经成为 PGS 活检的主要方法, 但是其热效应对胚胎的损伤作用仍然令人担忧。

推荐意见 20

- 年龄>38 岁或者有反复种植失败、反复自然流产史的高龄女性可考虑接受 PGS 筛查。
(2C)

2017 年中华医学会生殖医学分会高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断和筛查技术规范¹¹⁴ 提出 PGS 的指征: 高通量测序 PGS 的适应证: 自然流产 ≥ 3 次、或 2 次自然流产且其中至少 1 次流产物检查证实存在病理意义的染色体或基因异常的女性, 反复种植失败 (移植优质胚胎 3 次及以上, 或移植不少于 10 个可移植胚胎) 的女性, 也可用于>38 岁的高龄且需要采用辅助生殖技术女性。2010 年 ESHRE PGD 联盟¹⁰⁴ 提出 PGS 适应证包括以下人群: 反复流产>2 次的女性, 反复种植失败 (移植优质胚胎 3 次及以上, 或移植不少于 10 个可移植胚胎) 的女性、>36 岁的高龄女性。2015 年发表于中国实用妇科与产科杂志的植入前胚胎遗传学诊断及筛查技术与规范¹¹⁵ 中推荐: PGS 的主要指征包括不明原因的反复着床失败、不明原因反复流产、女方高龄等。2016 年孙莹璞等人的研究¹¹⁶ 提及: 目前 PGS 主要适用于高龄、反复种植失败、复发性流产、男性因素如严重少弱畸精症等不孕不育夫妇。综合

上述指征，本指南提出年龄>38岁或者有反复种植失败、反复自然流产史的高龄女性可考虑 PGS 筛查。

课题组对患者 PGS 的选择进行偏好与价值观问卷调查显示：58%患者选择由医生决定，29%的患者选择行 PGS 筛查，13%的患者选择不进行 PGS。

推荐意见 21

- 对于预后情况良好的 35~37 岁女性，建议选择选择性单胚胎移植，以降低多胎妊娠率和母婴并发症。（1A）

1 篇 2013 年的 Cochrane 系统评价（AMSTAR 评分=11，样本量=2165）结果表明，预后良好女性（即年龄小于 36 岁且具有充足的优质胚胎）行单周期单胚胎移植，相比于单周期双胚胎移植，尽管活产率有所降低（OR=0.48, 95%CI[0.39-0.60]），但多胎妊娠率降低更为显著（OR=0.12, 95%CI[0.07-0.20]）¹¹⁷。1 篇 2010 年的系统评价（AMSTAR 评分=11，样本量=1367）结果表明，对于预后良好女性行新鲜周期单胚胎移植，活产率虽然低于双胚胎移植者（OR=0.50, 95%CI[0.40-0.63]），但足月（37 周）单胎活产率增高（OR=4.93, 95%CI[2.98-8.18]），累积活产率与双胚胎组无明显差异（OR=0.85, 95%CI[0.62-1.15]），同时多胎妊娠（OR=0.04, 95%CI[0.01-0.12]），低体重儿（OR=0.36, 95%CI[0.15-0.87]）、24-37 周早产（OR=0.33, 95%CI[0.20-0.55]）和 24-32 周早产（OR=0.08, 95%CI[0.01-0.65]）等不良围产结局的发生率均显著降低（OR=0.48, 95%CI[0.39-0.60]）¹¹⁸。另一篇 2014 年的回顾性队列研究（样本量=82508 个 ART 周期）结果表明，对于 35-37 岁预后良好（经历第 1 个 IVF 周期且有额外的冷冻胚胎）的女性，单胚胎移植比双胚胎移植有着更好的围产期结局¹¹⁹。因此预后良好的女性建议选择选择性单胚胎移植（可指形态学上的选择，也可指基于 PGS 的选择），以降低多胎妊娠率以及低体重儿、早产儿等并发症。2017 年美国生殖医学学会（ASRM）推荐 IVF 周期的胚胎移植数量详见表 4¹²⁰，2016 年英国国家健康与临床优化研究所（NICE）推荐 IVF 周期的胚胎移植数量详见表 5¹²¹。

推荐意见 22

- 对于预后情况不佳或>37 岁的女性，可考虑双胚胎移植，但需告知多胎妊娠和母婴并发症的风险。（2B）

1 篇 2014 年的回顾性队列研究（样本量=82508 个 ART 周期）结果表明，对于 35-37 岁的预后较差（在之前的 IVF 周期，没有活产，没有额外的冷冻胚胎）的女性、37-40 岁预后一般的女性和 40 岁以上的女性，双胚胎移植（第 3 天卵裂期胚胎）比单胚胎移植有着更好的围产期结局¹¹⁹。1 篇 2012 年发表于 The Lancet 的前瞻性队列研究¹²²（样本量=124148 个 IVF 周期，33514 个活产；18-34 岁者占 43.4%，35-37 岁 25.9%，38-39 岁 15.2%，40-42 岁 12.2%，43-44 岁 2.6%，45 岁以上 0.8%）发现，双胚胎移植较单胚胎移植有更高的活产率；尽管三胚胎移植组的活产率也高于单胚胎移植组，但这一数值和双胚胎组无明显差异，而多胎妊娠率、早产率、低体重儿率等不良围产期结局发生风险显著升高，说明三胚胎移植

与增加的活产率无关，反而可能会增加不良的围产期结局。该研究将参与者进一步分为<40岁组和≥40岁组，发现对于≥40岁的女性，双胚胎移植对于提高活产率的影响更为明显（OR=3.12, 95%CI[2.58-3.77] vs. <40岁组 OR=2.33, 95%CI[2.20-2.46]）；而在早产、多胎妊娠、低体重儿等不良结局方面，尽管≥40岁时进行双胚胎移植仍较单胚胎移植有更高不良围产结局发生风险，但发生几率均低于<40岁组。关于胚胎移植数量上限，2017年美国ASRM指南和2016年英国NICE指南均做出了推荐^{120,121}。对于合并子宫疾病的患者，可参考其他指南。

成本因素：1篇2007年的系统评价（AMSTAR评分=5，样本量=1443）结果表明，双胚胎移植（DET）是最贵的方案，也是一个新鲜周期中最有效的方案。针对预后良好的患者，如果考虑解冻周期，选择性单胚胎移植（eSET）性价比最高¹²³。1篇2011年的建模研究结果表明，对于36岁以下的女性，eSET是最佳选择，DET的性价比随着年龄增加而升高，对于一些较高龄的女性，DET是被认为性价比最高。因此对于37-39岁的女性，选择eSET还是DET需要个体化¹²⁴。1篇2006年的成本效果分析结果表明，当考虑分娩至少1个活产儿时，从增加性价比和降低母婴并发症的角度，SET优于DET¹²⁵。综上，对于预后良好的女性，SET具有更高的性价比¹²⁶。

患者偏好和价值观因素：1项随机对照试验指出该类研究可能存在较大的自我选择偏差，即鉴于受试者（其中大部分为年轻女性）认为单胚胎移植会导致较低的妊娠率，双胎妊娠为其期望的结局指标，仅有少数自愿参与试验的合格女性¹²⁷。若告知患者双胎妊娠或多胎妊娠的风险，大多数患者则将愿意最大化其单胚胎安全妊娠和分娩的几率。此外，许多女性不能接受多胎妊娠减胎¹²⁸。加拿大2010年的指南认为，有必要向患者和医生提供关于双胎妊娠风险以及选择性单胚胎移植和双胚胎移植的累积活产率相似的教育，以促进选择性单胚胎移植的接受度¹²⁶。

推荐意见 23

- 对于进行辅助生殖的高龄女性，可以以肌肉注射、阴道或口服黄体酮的形式进行黄体支持，尚无证据证明不同的黄体支持用药途径在活产率、临床妊娠率、持续妊娠率、流产率及多胎妊娠率等方面存在统计学差异。（1B）

2015年薛亚梅等人的系统评价（AMSTAR=7, n=2528）¹²⁹显示：对IVF患者进行黄体支持时，黄体酮肌肉注射与黄体酮阴道缓释凝胶相比，临床妊娠率（OR=0.93, 95%CI[0.79, 1.09], P=0.35）、流产率（OR=0.75, 95%CI[0.52, 1.08], P=0.12）和持续妊娠率（OR=0.88, 95%CI[0.64, 1.21], P=0.43）均无统计学差异。2016年Zargar M等人的RCT（n=612）¹³⁰显示：黄体支持时，口服孕激素、阴道栓剂与肌肉注射黄体酮的妊娠率分别为25%，26.5%和26.5%（P=0.3），流产率分别为5.6%、3.8%和3.8%，（P=0.6），差异均无统计学差异。2016年Saharkhiz N等人的RCT（n=210）¹³¹也显示：对于年龄20~40岁的不孕女性，在进行黄体支持时使用口服孕激素（20mg, 2次/d）或阴道微粉化孕激素（400mg, 2次/d）时，其生

化妊娠率（4.0% vs 1.0%）、临床妊娠率（31% vs 33%）、持续妊娠率（30% vs 30%）、胚胎种植率（22.0% vs 24.0%）、多胎妊娠率（5.3% vs 7.2%）、流产率（5.0% vs 3.0%）以及患者满意度（92% vs 93%）和耐受性均无统计学差异。

推荐意见 24 和 25

- 黄体酮肌肉注射时局部会产生硬结、红肿、感染等不良反应，且随着用药剂量的增大，不良反应发生率增高。（2C）
- 黄体支持途径存在患者偏好，使用时可以根据患者意愿进行选择。（2C）

在不良反应方面，黄体酮是油溶液型注射液，该药在注射部位吸收缓慢，极易形成硬结或无菌性囊肿而引起注射部位感染；且反复多次注射容易引起局部药物吸收不良、蓄积，而发生皮肤红肿、结节，伴有瘙痒及疼痛¹³²。2012 年张红英的 RCT（n=150）¹³³ 显示：黄体酮肌肉注射不良反应的发生率与用药的剂量有直接关系，每次注射 20mg/ml 对比 10mg/ml，不良反应发生率（34.7% vs 3.8%, $P<0.05$ ）升高。

患者偏好：本研究组对 50 位患者进行了黄体支持方案的调查，调查发现 45 名反馈者中有 49% 的患者选择进行阴道给药，31% 的患者选择进行肌肉注射，20% 的患者选择进行口服用药。三种用药途径的优缺点详见表 6。

推荐意见 26

- 建议双胎妊娠的高龄女性接受减胎术，将双胎减为单胎，可降低早产率和新生儿低体重发生率，提高足月产率、平均妊娠孕周和新生儿体重均值。若患者不愿意接受减胎，应向其充分告知可能风险。（2C）

我国原卫生部于 2003 年修订实施的《人类辅助生殖技术规范》¹³⁴ 规定：多胎妊娠减胎术必须到具有选择性减胎术条件的机构进行选择减胎术，中华医学会生殖医学分会多胎妊娠减胎术操作规范（2016）¹² 提出，对于高龄孕妇多胎妊娠者，建议减为单胎。关于双胎妊娠的高龄女性是否应接受减胎术减为单胎这一临床问题，2015 年 1 项 Cochrane 系统评价¹³⁵

（AMSTAR=11）研究显示：目前尚没有关于该问题的随机对照试验。而其他并非针对高龄女性的研究显示，双胎减为单胎可降低早产率和低体重新生儿发生率，增加足月产率、平均妊娠孕周和新生儿体重均值。2013 年 1 项非随机对照研究¹³⁶（n=25）显示：体型瘦小的女性经辅助生殖获双胎妊娠后行减胎术，双胎减为单胎组相对于双胎组而言，流产率（8.3% vs 38.5%, $P>0.05$ ）、早产率（18.2% vs 100%, $P<0.05$ ）、低体重新生儿发生率（18.2% vs 88.9%, $P<0.05$ ）均显著降低，足月产率（81.8% vs 0%, $P<0.05$ ）、平均妊娠孕周（38.5 ± 1.6 vs 32.8 ± 0.9, $P<0.05$ ）、新生儿体重均值（2.5 ± 0.5 vs 1.7 ± 0.3, $P<0.05$ ）显著升高。2015 年的 1 项回顾性队列研究¹³⁷（n=559）则显示：双胎减为单胎可降低妊娠 37 周之前早产率（10% vs 43%, $P<0.001$ ），小于胎龄儿（小于分娩时期标准胎龄体重的第 10 百分位数）发生率（23% vs 49%, $P<0.001$ ），以及孕 37 周之前早产发生率和/或小于胎龄儿发生率（28.6% vs 69.6%, $P<0.001$ ）。2015 年的 1 篇观察性研究¹³⁸（n=416）结果显示：双胎妊娠减胎成单胎（包括

自然减胎和减胎术减胎)对比原本双胎者,早产率更低,平均妊娠孕周更长,新生儿体重均值更高,低体重儿发生率(<2500g)更低,但两组的流产率并无统计学差异。

推荐意见 27

- **建议减胎时机为孕早期,具有高危因素(≥40岁高龄,或有反复胚胎自然流产、遗传病家族史或有分娩遗传病胎儿高风险)的女性可期待至孕中期再行减胎术。(2C)**

目前关于减胎时机的文献多针对多胎妊娠者,尚无直接关注双胎减胎时机的研究。2011年一项回顾性研究¹³⁹(n=123)显示:对于多胎妊娠接受减胎术者,减胎孕周≤8周相对于减胎孕周>8周的患者而言,其流产率(19.27% vs 64.29%, P<0.05)明显更低。2012年一项回顾性对照研究¹⁴⁰(n=302)则显示:对于多胎妊娠行选择性减胎术者,妊娠12~13周减胎组与妊娠14~15周减胎组的流产率无显著差异(14.5% vs 8.8%, P>0.05),但都低于妊娠16~24周减胎组(14.5% vs 31%, P<0.05)。但是,2016年一项回顾性队列研究¹⁴¹(n=208)显示:相对于11~14周减胎组,多胎妊娠于孕6~8周减胎时,剩余单胎停育率(6% vs 0.8%, P=0.041; OR=10.58, 95% CI [1.1,101.94])更高。反复自然流产、遗传病家族史或分娩遗传病胎儿史孕妇孕早期出现自然流产概率较高,早期实施减胎术不仅可能缺乏意义,也可能增加剩余单胎停育率¹²。另外,孕早期B超不能显示胎儿大体发育情况,这有可能会導致減掉“正常”的胎兒,而留下“異常”的胎兒。所以,許多生殖中心建議將減胎術時間延至孕中期(孕11~24周)進行,在減胎術前,行B超掃描胎兒發育情況並測量胎兒頸後透明層以篩查異常胎兒,明確減胎對象。總而言之,目前減胎孕周的选择仍有争议,但减胎孕周的选择并不是决定妊娠结局好坏的决定性因素。手术时机需根据临床操作时的具体需要及患者具体情况而定¹⁴²。

其他因素:较之单胎妊娠,多胎妊娠医疗花费更高,主要用于产科治疗、新生儿重症监护以及出生儿童残障后续的康复治疗¹⁴³。双胎、三胎、四胎的产科保健费用分别是单胎的2.1、4.5、7.0倍之多,而出生时的低体重新生儿直至其8岁期间的健康恢复和教育支出平均为正常体重新生儿的17倍¹⁴⁴。

课题组对50例患者(47例反馈患者)进行偏好问卷调查显示:若双胎妊娠,72%患者选择不减胎,21%的患者选择减胎,7%的患者选择由医生决定。

四、总结

本指南严格按照国际上标准的循证指南的制订程序,是我国第一部针对高龄女性辅助生殖策略的临床标准实践指南。指南工作组通过多轮调研我国一线临床医生的实际问题,广泛检索和评价国内外相关研究证据,深入访谈和调查了患者偏好与价值观,由多学科专家组形成了27条针对高龄不孕女性辅助生殖的诊断和治疗推荐意见,并对每条推荐意见进行了详细的解释说明,对于临床实践具有切实的指导意义。

然而,指南小组也同时意识到,由于临床证据本身的缺乏或不充分,部分推荐意见的级

别为弱推荐，这提示临床医生在使用本指南时，一定要结合所在医院的环境和具体的患者情况做出判断。同时，指南小组也提出，在以下领域未来应该开展更加高质量的研究：1.卵巢储备功能低下的诊断标准或分级标准；2.双胎患者的减胎时机；3.改善卵巢功能药物的有效性和安全性，如 DHEA、GH 等；4.中医药在辅助生殖中可以起到的作用。

致谢（排名不分先后）：

感谢中山大学孙逸仙纪念医院张清学教授、广州南方医院陈士岭教授、南京鼓楼医院孙海翔教授、上海瑞金医院张爱军教授、上海九院吕祁峰教授、四川锦江妇幼保健院钟颖及耿丽红教授、哈尔滨医科大学附属第一医院卢美松教授、吉林大学第一医院刘睿智教授、中国医科大学附属盛京医院王秀霞教授、内蒙古医科大学附属医院陈秀娟教授、宁夏医科大学总医院徐仙教授、福建省妇幼保健院康跃凡教授、海南医学院附属医院黄元华教授、贵州医科大学附属医院周从容教授及天津市中心妇产医院张云山教授在本指南制订过程中提供的大力帮助。

同时感谢参加了本指南问卷调查和会议的全国各省市医务人员、患者代表及工作人员。

附件 1 指南制订的技术路线

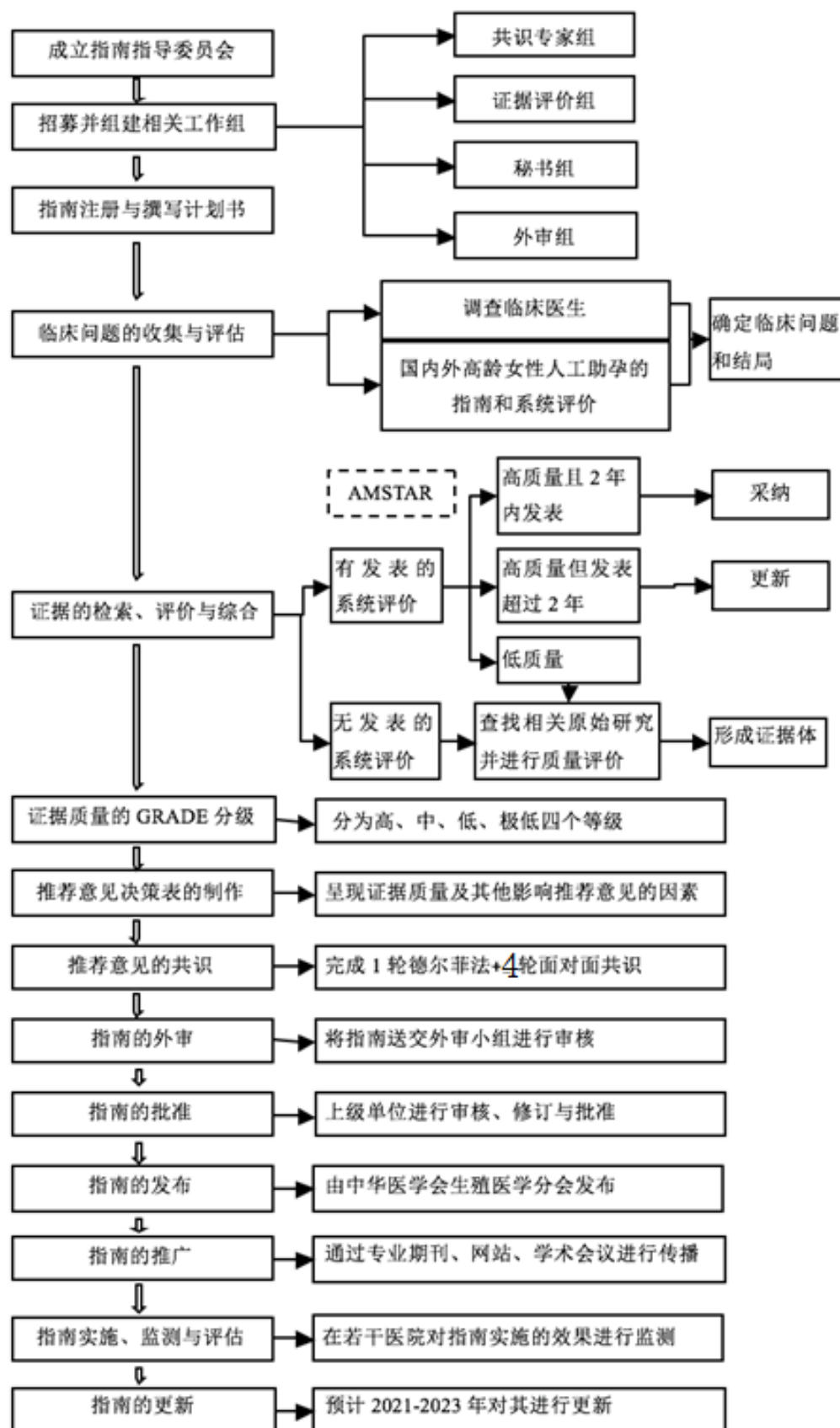


表 1 形成推荐意见的 GRADE 决策表

	推荐等级分数				
	1	2	0	-2	-1
干预措施的利弊权衡	明显利大于弊	可能利大于弊	利弊相当或不确定	可能弊大于利	明显弊大于利
推荐意见	强推荐	弱推荐	无明确推荐意见	弱推荐	强推荐
投票结果					

表 2 GRADE 证据质量分级与定义

质量等级	定义
高 (A)	非常确信真实效应值接近效应估计值
中 (B)	对效应估计值有中等程度的信心：真实效应值有可能接近效应估计值，但仍存在两者大不相同的可能性
低 (C)	对效应估计值的确信程度有限：真实效应值可能与效应估计值大不相同
极低 (D)	对效应估计值几乎没有信心：真实效应值很可能与效应估计值大不相同

表 3 GRADE 推荐强度分级与定义

推荐强度	说明	本指南使用的表达方法	推荐强度表示方法
支持使用某项干预措施的强推荐	干预措施明显利大于弊	推荐使用	1
支持使用某项干预措施的弱推荐	干预措施可能利大于弊	建议使用	2
反对使用某项干预措施的弱推荐	干预措施可能弊大于利或利弊关系不明确	建议不使用	2
反对使用某项干预措施的强推荐	干预措施明显弊大于利	推荐不使用	1

表 4 2017 年美国生殖医学学会 (ASRM) 推荐 IVF 周期的胚胎移植数量

预后	<35 岁	35-37 岁	38-40 岁	41-42 岁
卵裂期胚胎				
整倍体 (需进行 PGS)	1	1	1	1
其他支持因素*	1	1	≤3	≤4
其余	≤2	≤3	≤4	≤5
囊胚期胚胎				
整倍体 (需进行 PGS)	1	1	1	1

其他支持因素*	1	1	≤2	≤3
其余	≤2	≤2	≤3	≤3

***其他支持因素为以下任一标准（即预后良好的标准）：**

- 1) 对于新鲜周期：预期可得 1 个或多个高质量胚胎冷冻保存，先前有过 1 个 IVF 周期后活产经历；
- 2) 对于冷冻胚胎移植周期：可得玻璃化冷冻的第 5 天或第 6 天的囊胚，整倍体胚胎，第一个冷冻胚胎移植周期，或？先前有过 1 个 IVF 周期后活产经历。

对于特殊情况下的患者：

- 1) 对于各个年龄段女性，不满足预后良好标准的患者可能需要根据个人情况进行额外的胚胎移植，需要告知多胎妊娠率风险；
- 2) 预后良好患者在经过多周期高质量胚胎移植后尚未怀孕，可考虑继续进行下一次胚胎移植；
- 3) 有并发症的患者，多胎妊娠率可能显著增加发病率，其胚胎移植个数不应该超过 1 个；
- 4) 极少情况下，若胚胎移植数量超过推荐上限，需进行记录；
- 5) 超过 43 岁的女性，若使用自己卵细胞，关于胚胎移植数量限制没有充分的证据，需要警惕多胎妊娠率相关风险会极大增加。

来源：Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):901-903.

表 5 2016 年英国国家健康与临床优化研究所（NICE）推荐 IVF 周期的胚胎移植数量

年龄	周期	胚胎移植数量
女性 <37 岁	第 1 个全 IVF 周期	单胚胎移植
	第 2 个全 IVF 周期	单胚胎移植（如有 ≥ 1 个高质量胚胎）或 2 个胚胎移植（如没有高质量胚胎）
女性 37-39 岁	第 1、2 个 IVF 周期	单胚胎移植（如有 ≥ 1 个高质量胚胎）或 2 个胚胎移植（如没有高质量胚胎）
	第 3 个 IVF 周期	≤ 2 个胚胎移植
女性 40-42 岁		2 个胚胎移植
1) 应用捐赠卵细胞的女性，需基于捐赠者年龄考虑 IVF 移植策略； 2) 推荐在 IVF 治疗的任一周期，胚胎移植数量不应超过 2 个； 3) 如果有高质量的囊胚，选择单胚胎移植； 4) 当考虑双胚胎移植需要告知患者多胎妊娠率的风险； 5) 胚胎移植后将剩余高质量胚胎进行冷冻。		

来源：NICE. Fertility problems: assessment and treatment (CG156). 2016.

表 6 黄体支持途径的优缺点

用药途径	优点	缺点
肌肉注射	●应用历史悠久，价格低廉，吸收完全¹⁴⁵； ●使用后患者体内可以达到较高的血药浓度，应用时间长，疗效和安全性都得到证实¹⁴⁶。	●需多次往返医院注射，患者用药依从性不高^{145,147}； ●黄体酮是油溶液型注射液，该药在注射部位吸收缓慢，极易形成硬结或无菌性囊肿而引起注射部位感染； ●反复多次注射容易引起局部药物吸收不良、蓄积，而发生皮肤红肿、结节，伴有瘙痒及疼痛¹³²。
口服用药	●口服剂型，患者用药依从性高，用药过程中不良反应少，患者容易接受¹⁴⁷。	●存在肝脏首过代谢作用，代谢产物超过 30 种，容易改变泌乳素和 GnRH 的分泌，并产生肝功能损伤等不良反应； ●会产生明显的头晕、嗜睡、抗癫痫等中枢神经系统症状； ●通过监测血中孕酮浓度来推断黄体支持是否足够，不能直接反映子宫内膜的孕酮浓度，生物利用率低¹⁴⁵。
阴道用药	●患者可自行完成给药，吸收充分，使用方便且无痛苦¹⁴⁵； ●局部过敏反应较少¹⁴⁸； ●药物有较长的半衰期和较小的患者间吸收差异性，从而保障了黄体酮在子宫内膜的有效且稳定的吸收¹⁴⁵。	●患者容易出现阴道分泌物增多、阴道瘙痒的症状； ●价格偏高¹⁴⁶。

参考文献：

1. Li YH, Wang YP, Dai L, et al. [The trend of national advanced maternal age woman proportion in hospital-based surveillance][J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2009 Dec;43(12):1073-6.
2. 孟茜, 林鹏. 二胎政策开放与未开放高危妊娠妇女分布人群差异性调查[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(20):4266-4268.

3. Bushnick T, Garner R. The children of older first-time mothers in Canada: their health and development. Ottawa (ON): Statistics Canada. Sept 2008. Available at: <http://www.statcan.gc.ca/pub/89-599-m/89-599-m2008005-eng.htm>.
4. National Center for Health Statistics Data Brief No. 232. Mean age of mothers is on the rise: United States, 2000-2014 <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db232.pdf>.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG statement on later maternal age. Available at: <http://www.rcog.org.uk/what-we-do/campaigning-and-opinions>.
6. Jo-Ann Johnson, C A, Suzanne Tough, C A. Delayed Child-Bearing[J]. Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC, 2012, 34(1):80-93.
7. 谢幸, 苟文丽. 妇产科学.第 8 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013, 372.
8. Barkan SE, Bracken MB. Delayed childbearing: no evidence for increased risk of low birth weight and preterm delivery[J]. Am J Epidemiol. 1987 Jan;125(1):101-9.
9. 张惠粉. 高龄产妇分娩的危险因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2014, 35(9):51-52.
10. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, et al. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Dec;42(6):634-43.
11. Usta I M, Nassar A H. Advanced maternal age. Part I: obstetric complications[J]. American Journal of Perinatology, 2008, 25(08):521-534.
12. 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔,等. 多胎妊娠减胎术操作规范(2016)[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(3):193-198.
13. 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔,等. 促排卵药物使用规范(2016)[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(4):302-307.
14. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion[J]. Fertility & Sterility, 2017, 107(4):901-903.
15. Okun N, Sierra S, Committee G, et al. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction[J]. Journal of obstetrics and gynaecology Canada, 2014, 36(1):64.
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems[J]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2013.
17. Myers E R, Mccrory D C, Mills A A, et al. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART).[J]. Evidence Report/technology Assessment, 2008, 167(167):1.
18. Organization WH. WHO Handbook for Guideline Development. Second edition. 2014.
19. 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志 2016; 96(4).
20. 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔,等. CSRM 指南共识的制定规范(2016)[J]. 生殖医学杂志, 2017,

26(4):289-301.

21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj Canadian Medical Association Journal* 2010; 182(18): 1308-11.

22. 韦当, 王聪尧, 肖晓娟, et al. 指南研究与评价(AGREE II)工具实例解读. *中国循证儿科杂志* 2013; 8(4): 316-9.

23. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2017, 166(2):128-132.

24. International Practice Guideline Registry Platform. <http://www.guidelines-registry.org>.

25. BJ S, JM G, GA W, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Bmc Medical Research Methodology* 2007; 7(2): 1-7.

26. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011; 343(oct18 2): d5928-d.

27. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine* 2011; 155(8): 529-36.

28. GA Wells, BJ Shea, D O'Connell, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis[J]. *Applied Engineering in Agriculture*, 2014, 18(6):p ágs. 727-734.

29. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines:1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394.

30. 陈耀龙, 姚亮, Susan,等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12):1401-1404.

31. Vernooij R W M, Alonsocoello P, Brouwers M, et al. Reporting Items for Updated Clinical Guidelines: Checklist for the Reporting of Updated Guidelines (CheckUp)[J]. *Plos Medicine*, 2017, 14(1): e1002207.

32. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, et al. Births: Final Data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64:1.

33. 张亚峰, 孙桂香. 低体重儿母亲妊娠期危险因素的 Meta 分析[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(5):1115-1118.

34. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2011, 377(9774):1331-40.

35. Morris J K, Vigan C D, Mutton D E, et al. Risk of a Down syndrome live birth in women 45 years of age and older[J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(4):275-278.

36. Duckitt K, Harrington D. Risk Factors for Pre-Eclampsia at Antenatal Booking: Systematic Review of Controlled Studies[J]. Bmj, 2005, 330(7491):565.
37. Heffner LJ. Advanced maternal age--how old is too old? N Engl J Med. 2004 Nov 4;351(19):1927-9.
38. 薛静, 陈立章, 薛蕾,等. 小儿脑性瘫痪母亲妊娠期危险因素的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(7):535-540.
39. 孙瑜, 朱依敏. 高龄不育夫妇:现在辅助生殖技术之惑[J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6(8):1-3.
40. 杨燕飞, 傅锦媚, 阮祥燕. 子宫肌瘤患病年龄分布与追踪研究[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(5):299-301.
41. 乔杰, 杨蕊. 高龄辅助生殖技术临床结局[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(1):64-67.
42. Timofeev J, Reddy UM, Huang CC, et al. Obstetric complications, neonatal morbidity, and indications for cesarean delivery by maternal age[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(6):1184-1195.
43. Pregnancy in older age increases stroke, heart attack risk years later. AHA/ASA Newsroom. February 17, 2016. <http://newsroom.heart.org/news/pregnancy-in-older-age-increases-stroke-heart-attack-risk-years-later>.
44. Committee Opinion No. 589: Female Age-Related Fertility Decline[J]. Obstetrics & Gynecology, 2014, 663-4.
45. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline[J]. British Journal of General Practice, 2013, 64(618):1-555.
46. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. Advanced reproductive age and fertility[J]. J Obstet Gynaecol Can. 2011 Nov;33(11):1165-75.
47. 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 生殖与避孕, 2017, 37(2):87-100.
48. 2015 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion & Division of Reproductive Health. <https://www.cdc.gov/art/reports/2015/fertility-clinic.html>.
49. 梁琳, 陈秀娟. 高龄不孕患者不同辅助生殖技术的胚胎发育情况及妊娠结局分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(6):770-773.
50. 谢雅琴, 肖红, 柳鸣,等. 行辅助生殖技术治疗的高龄不孕女性生育二胎的心理健康相关因素分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(12):1031-1035.

51. Susan Kelly-Weeder PhD and APRN and BC. The Impact of Lifestyle Risk Factors on Female Infertility[J]. Women & Health, 2006, 44(4):1.
52. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod. 1992 Nov;7(10):1342-6.
53. 刘继龙, 林春莲, 蒙钟明,等. 年龄及性激素预测卵巢储备功能的临床研究[J]. 基层医学论坛, 2013(1):3-4.
54. 韩晓霞, 左瑞菊, 马肖. 窦卵泡计数、抗苗勒管激素与性激素检测评价卵巢储备的研究[J]. 中国医药导报, 2017(18).
55. 陈士岭. 卵巢储备功能的评价[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2009, 28(5):281-286.
56. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. Fertility & Sterility, 2015, 103(03): e9-e17.
57. Zhang H H, Xu P Y, 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]. Journal of Ovarian Research, 2014, 7(1):93.
58. 宋慧玲, 郭艺红, 孙莹璞,等. 生长激素对不同年龄卵巢储备功能趋于低下患者 IVF-ET 治疗结局的影响[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(1):58-62.
59. KaraM, AydinT, AranT, TurktekinN, OzdemirB. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 173:63–5.
60. Barad D, Brill H, Gleicher N: Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. J Assist Reprod Genet 2007, 24:629–634.
61. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, et al. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1995; 64:1136.
62. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, et al. Anti-mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(5) : 688 - 701.
63. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, et al. Anti-mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary[J]. Endocrinology, 2002, 143(3) : 1076 - 1084.
64. Tal R, Tal O, Seifer B J, et al. Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertility & Sterility, 2015, 103(1):119.
65. 杨泽星, 朱琼媛, 赵富鲜, 等. 早卵泡期血清抗苗勒管激素水平在预测卵巢低反应中的价值探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2016.(08)32.

66. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril* 2013; 99:1825.
67. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age[J]. *JAMA*. 2017;318(14):1367–1376.
68. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005; 20:3178–83.
69. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod* 2007; 22:778–85.
70. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14:409–15.
71. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000; 15:2341–6.
72. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Anti-müllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2007; 87:223–6.
73. Practice C O G. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2015, 125(1):268.
74. Kwe J, EhingME, SehatsR, et al. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2007, 15(5):9-18.
75. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000; 74:512–7.
76. Qin JC, Fan L, Qin AP. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle: Evidence from a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Jan;46(1):1-7.
77. Ji J, Ju XQ, Wang JF, et al. Effectiveness of dehydroepiandrosterone in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(11):20835-20845.
78. Li J, Yuan H, Chen Y, et al. A meta-analysis of dehydroepiandrosterone supplementation

among women with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Dec;131(3):240-5.

79. 董娟, 徐望明, 董兰等. IVF-ET 前使用脱氢表雄酮对卵巢储备功能低下患者妊娠结局影响的系统评估. *生殖医学杂志*, 2015, 24(6): 436-443. .

80. Panjari M, Bell RJ, Jane F, et al. A randomized trial of oral DHEA treatment for sexual function, well-being, and menopausal symptoms in postmenopausal women with low libido. *J Sex Med.* 2009, 6(9): 2579-2590.

81. Kaaks R, Berrino F, Key T, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2005, 97(10):755-65.

82. Li XL, Wang L, Lv F, et al. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(12): e6443.

83. Harper K, Proctor M, Hughes E, et al. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD000099.

84. 张平, 王蕴颖. 生长激素辅助促排卵改善卵巢低反应患者不孕治疗的结局[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(3):395-396.

85. Veltman - Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, et al. Intra - uterine insemination for unexplained subfertility[J]. *The Cochrane Library*, 2016.

86. 曹景云, 李爱斌, 牛婷, 等. 自然周期与促排卵周期联合宫腔内人工授精临床疗效的 meta 分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, (2):98-101.

87. 孙婧, 权孝珍, 谢明霞, 等. 1382 周期宫腔内夫精人工授精临床因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(11):1658-1660.

88. 陈辉, 周敏, 李秋颖, 等. 影响夫精宫腔内人工授精临床妊娠率的相关因素分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, (1):98-101.

89. 卢伟英, 刘西茹, 黄元华, 等. 718 周期夫精宫腔内人工授精临床因素分析[J]. *海南医学院学报*, 2006, 12(4):310-313.

90. 程芄, 张莉嘉, 苏慧. 男性不育相关因素对夫精人工授精妊娠率的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, (3):99-102.

91. 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]. *Fertility & Sterility*, 2014, 101(6):1574-1581.

92. Hill M J, Levens E D, Levy G, et al. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review

and meta-analysis[J]. Fertility & Sterility, 2012, 97(5):1108-1114.

93. 熊芳, 周萍, 胡玲卿, 等. 重组促黄体生成素在卵巢储备正常患者超促排卵中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(2): 336-338.

94. 杨军, 吴淑卿. 长效长方案超促排卵中晚期添加黄体生成素对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22(19):2929-2933.

95. Vuong T N L, Phung H T, Ho M T. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial[J]. Human Reproduction, 2015,30(5): 1188-1195.

96. Mochtar M H, Veen F V D. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles.[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010.

97. 陈潇, 耿玲, 李红. 两种促排卵方案应用于重复周期患者的临床结局及卫生经济学比较[J]. 南方医科大学学报, 2014(4):563-567.

98. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection[J]. JAMA. 2015 Jan 20;313(3):255-63.

99. Rumste MMV, Evers JL, Farquhar C. Intra - cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in couples with non - male subfertility[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003, 2(2):CD001301.

100. Wen J, Jie J, Ding C, et al. Birth defects in children conceived by invitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis[J]. Fertility and Sterility, 2012, 97(6):1331-1337.

101. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems assessment and treatment[J]. 2013.

102. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems[M]. RCOG Press, 2004.

103. Abramowicz J S, Kossoff G, Maršál K, et al. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)[J]. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2000, 16(6): 594-596.

104. Harton G, Braude P, Lashwood A, et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening[J]. Human Reproduction, 2010, 26(1): 14-24.

105. Okun N, Sierra S, Wilson R D, et al. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2014, 36(1): 64-83.

106. Staessen C, Platteau P, Van A E, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial.[J]. Human Reproduction, 2004, 19(12):2849-2858.
107. Van W M. In Vitro Fertilization with Preimplantation Genetic Screening[J]. New England Journal of Medicine, 2007, 357(17):1770; author reply 1770.
108. Platteau P, Staessen C, An M, et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages[J]. Fertility & Sterility, 2005, 83(2):393-397.
109. Blockeel C, Schutyser V, De V A, et al. Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2008, 17(6):848-854.
110. Mastenbroek S, Twisk M, Van d V F, et al. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. Human Reproduction Update, 2011, 19(2):454-466.
111. Chen M, Wei S, Hu J, et al. Can comprehensive chromosome screening technology improve IVF/ICSI outcomes? A meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140779.
112. Yang Z, Lin J, Zhang J, et al. Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening: a pilot study[J]. BMC Medical Genomics, 2015, 8(1):30.
113. Lai H H, Chuang T H, Wong L K, et al. Identification of mosaic and segmental aneuploidies by next-generation sequencing in preimplantation genetic screening can improve clinical outcomes compared to array-comparative genomic hybridization[J]. Molecular Cytogenetics, 2017, 10(1):14.
114. 徐艳文, 黄国宁, 孙海翔,等. 高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断和筛查技术规范(试行)[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(5):391-398.
115. 黄锦, 马彩虹. 植入前胚胎遗传学诊断及筛查技术与规范[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015(09):814-817.
116. 孙莹璞, 李刚. PGD/PGS 的安全性[C]// 2014 浙江省计划生育与生殖医学学术年会暨“生殖安全转化医学研讨会”. 2014.
117. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, et al. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 29;(7):CD003416.
118. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. BMJ. 2010 Dec 21;341:c6945.

119. Kissin DM, Kulkarni AD, Kushnir VA, et al. Number of embryos transferred after in vitro fertilization and good perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2014 Feb;123(2 Pt 1):239-47.
120. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2017 Apr; 107(4):901-903.
121. NICE. Fertility problems: assessment and treatment (CG156). 2016.
122. Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet.* 2012 Feb 11;379(9815):521-7.
123. Fiddellers AA, Severens JL, Dirksen CD, et al. Economic evaluations of single- versus double-embryo transfer in IVF. *Hum Reprod Update.* 2007 Jan-Feb;13(1):5-13.
124. Scotland GS, McLernon D, Kurinczuk JJ, et al. Minimising twins in in vitro fertilisation: a modelling study assessing the costs, consequences and cost-utility of elective single versus double embryo transfer over a 20-year time horizon. *BJOG.* 2011 Aug;118(9):1073-83.
125. Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod.* 2006 Jan;21(1):210-6.
126. Joint Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada–Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guidelines Committee. Elective Single Embryo Transfer Following In Vitro Fertilization. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(4):363-377.
127. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, et al. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertility and Sterility* 2004;81(3):551–5.
128. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 99: 44-46.
129. 薛亚梅, 童晓媚, 张松英. 黄体酮肌肉注射与阴道缓释凝胶对 IVF-ET 结局影响的 Meta 分析[J]. *生殖与避孕*, 2015, 35(4):252-258.
130. Zargar M, Saadati N, Ejtahed M S. Comparison the Effectiveness of Oral Dydrogesterone, Vaginal Progesterone Suppository and Progesterone Ampule for Luteal Phase Support on Pregnancy Rate during ART Cycles[J]. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 2016, 5(3): 229-236.
131. Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, et al. A comparative study of dydrogesterone and micronized Progesterone for luteal Phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles[J]. *Gynecological Endocrinology*, 2016, 32(3): 213-217.
132. 魏臻, 孙骏. 黄体酮注射液事件引起的安全用药思考[J]. *中国药房*, 2016(13):1749-1751.

133. 张红英. 黄体酮肌内注射的局部不良反应与护理措施[J]. 中国医药指南, 2012, 10(21):672-673.
134. 中华人民共和国卫生部. 人类辅助生殖技术规范[J]. 中国生育健康杂志, 2004, 15(1):4-9.
135. Dodd J M, Dowswell T, Crowther C A. Reduction of the number of fetuses for women with a multiple pregnancy[J]. The Cochrane Library, 2015.
136. 王蕴颖, 赵静, 张平,等. 体型瘦小女性经辅助生殖获双胞胎妊娠后减胎与否对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(26):4343-4344.
137. Gupta S, Fox N S, Feinberg J, et al. Outcomes in twin pregnancies reduced to singleton pregnancies compared with ongoing twin pregnancies[J]. American journal of obstetrics and gynecology, 2015, 213(4): 580. e1-580. e5.
138. 潘云冬. 辅助生殖技术后多胎妊娠减灭术对妊娠结局及子代的影响[D]. 浙江大学, 2015.
139. 赵霞. 123 例多胎妊娠行选择性减胎患者妊娠结局临床因素分析[D]. 华中科技大学, 2011.
140. 刘艳, 王谢桐, 李红燕,等. 多胎妊娠选择性减胎术的时机对妊娠结局的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(10):605-609.
141. Haas J, Barzilay E, Hourvitz A, et al. Outcome of early versus late multi-fetal pregnancy reduction[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2016, 33(5):629-634.
142. 朱小凤. 减胎时机与妊娠结局的关系研究[J]. 中国实用医药, 2009, 4(30):201-202.
143. Seoud M A, Toner J P, Kruithoff C, et al. Outcome of twin, triplet, and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience.[J]. Fertility & Sterility, 1992, 57(4):825.
144. Stevenson R C, McCabe C J, Pharoah P O, et al. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8-9 years. II. Children with disability.[J]. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition, 1996, 74(2):F118.
145. 刘泽星, 薛薇, 邓燕,等. 阴道给药与肌内注射黄体酮对子宫内膜孕激素水平影响的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(3):220-222.
146. 赵敏, 郑文捷, 李晓东,等. 黄体酮注射液与阴道缓释凝胶对实施体外受精与胚胎移植技术孕妇妊娠结局的影响比较:Meta 分析[J]. 福建医科大学学报, 2017, 51(1):61-67.
147. 连海丽. 口服地屈孕酮在黄体功能不全所致先兆流产保胎中的优势临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(16):219-220.
148. 胡晓东, 彭月婷, 曾勇,等. 阴道黄体酮栓剂黄体支持是否更具优点?[J]. 生殖医学杂志, 2010, 19(3):196-199.