

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003106

卵巢低反应的评估和治疗策略新进展

蒋慧敏, 罗晓芳, 王凤笛, 陈月璐, 王炼炼

(重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心, 重庆 400016)

【摘要】近年来,我国不孕不育率持续攀升,现代辅助生殖技术的发展解决了很多不孕不育患者的生育问题,但是卵巢低反应(poor ovarian response, POR)仍然是生殖领域需要解决的难题之一。我国三胎政策的放开,学业、生活、工作等压力使越来越多的女性生育年龄推迟,这将造成有生育需求的卵巢低反应患者数量增加。因此,准确预测卵巢低反应的发生、制定个体化的治疗方案在临床诊治中具有重要意义。本文就卵巢低反应发生的预估及其治疗策略新进展进行综述,为临床上卵巢低反应患者的诊治提供参考。

【关键词】卵巢低反应;博洛尼亚标准;波塞冬分类;卵巢功能评估;治疗策略

【中图分类号】R715

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-07-13

New progress in the assessment and treatment strategies of poor ovarian response

Jiang Huimin, Luo Xiaofang, Wang Fengdi, Chen Yue, Wang Lianlian

(Center for Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】In recent years, China's infertility rate has continued to rise, and the continuous development of modern assisted reproductive technology has solved the fertility problems of many infertility patients, but the poor ovarian response (POR) is still one of the problems that need to be solved in the reproductive field. At present, China's three-child policy is liberalized, the pressure of study, life, work and so on makes more and more women postpone the age of childbearing, which has caused the increased number of patients with POR with fertility needs. Therefore, it is of great significance to accurately predict the occurrence of POR and formulate individualized treatment plans in clinical diagnosis and treatment. This paper reviews the prediction of the occurrence of POR and the new progress of its treatment strategies, so as to provide reference for the diagnosis and treatment of patients with POR.

【Key words】poor ovarian response; Bologna criteria; Poseidon classification; ovarian function assessment; treatment strategy

随着女性职业规划、经济问题及生育观念的改变,越来越多的女性选择推迟生育。经济合作与发展组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)指出,女性初次生育年龄在过去20年中平均增长3岁。我国孕龄夫妇中不孕不育的患病率高达25%^[1]。越来越多的不孕夫妇为了成功受孕需要借助辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART),其中部分患者在治疗过程中出现卵巢对药物的反应不佳,卵巢刺激周期发育的卵泡少、雌激素峰值

低、促性腺激素(gonadotropins, Gn)用量多,导致获卵率低、胚胎质量差等不良的妊娠结局,称为卵巢低反应(poor ovarian response, POR)。POR的发生率为9%~24%,40岁以上女性中POR的发生率超过50%^[2]。近年来,POR越来越受到全球科学家和临床医生的关注,致力于POR分子机制和临床RCT的研究逐渐增多,以期从预测、治疗和生育力保存方面改善POR的临床结局。

1 卵巢低反应的研究历程

1982年,有研究认为实时二维经阴道超声测量卵巢体积可以预测卵巢储备和临床妊娠率^[3]。1983年,Garcia首次提出low response的概念,即在使用常规剂量人绝经期促性腺激素

作者介绍:蒋慧敏,Email:947465735@qq.com,

研究方向:生殖内分泌相关疾病(卵巢低反应方向)。

通信作者:王炼炼,Email:343650062@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:82001581)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220928.1543.004.html
(2022-09-30)

(human menopausal gonadotropin, HMG)促排 3 d 后血清雌二醇(estradiol, E2) < 300 pg/mL^[4]。1983 年至 2010 年,对 POR 有多种不同界定标准,且不同标准间存在很大差异,无法指导临床工作。2011 年,Polyzos NP 和 Devroey P^[2]的 1 篇综述总结了 47 篇 POR 相关研究,POR 的定义有 41 种,不超过 3 篇文章使用相同的定义。为了统一全球对 POR 的认识,2011 年博洛尼亚标准提出^[5]。2016 年波塞冬分类标准提出^[6]。

2 卵巢低反应的诊断标准及分类

2.1 博洛尼亚标准

2011 年,欧洲人类胚胎与生殖学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)和美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)讨论并制定了目前普遍接受的博洛尼亚标准^[5],对 POR 的诊断至少需满足以下 3 条中的 2 条:①高龄(≥40 岁)或存在卵巢反应不良的其他危险因素;②前次体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)周期 POR,常规方案获卵数 ≤ 3 个;③卵巢储备下降[窦卵泡计数(antral follicle count, AFC) < 5~7 个或抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH) < 0.5~1.1 μg/L]。患者年龄 < 40 岁或卵巢储备功能检测正常,连续 2 个周期应用最大化的卵巢刺激方案仍出现 POR 也可诊断。

该标准重视卵子数量而忽视卵子质量;混淆了真正的卵巢低反应与次优反应;AMH 和 AFC 具体阈值尚未标准化;没有指向临床治疗的预后评估;无法区分 POR 人群中可能受益于某种干预措施的患者亚群。很难协助临床医生制定恰当的临床治疗路径^[7]。

2.2 波塞冬分类标准

针对博洛尼亚标准的局限性,波塞冬组织在 2016 年提

出了新的标准^[6],波塞冬分类将卵巢低反应在概念上改变为“低预后”^[8]。

波塞冬标准具体低预后分类如下,组 1:年龄 < 35 岁,卵巢储备正常(AFC ≥ 5, AMH ≥ 1.2 μg/L),这组进一步分为 2 个亚组:1a 亚组,获卵数 < 4 个;1b 亚组,获卵数为 4~9 个。组 2:年龄 ≥ 35 岁,卵巢储备正常(AFC ≥ 5, AMH ≥ 1.2 μg/L),这组患者也可以被进一步分为 2 个亚组:2a 亚组,获卵数 < 4 个;2b 亚组,获卵数为 4~9 个。组 3:年龄 < 35 岁,卵巢储备差(AFC < 5, AMH < 1.2 μg/L)。组 4:年龄 ≥ 35 岁,卵巢储备差(AFC < 5, AMH < 1.2 μg/L)^[6](图 1)。

波塞冬标准提出 2 个对于反应不良的新分类:①“反应不佳”,获卵数为 4~9 个,无论年龄,均较正常反应者(获卵数为 10~15 个)有明显降低的活产率;②“低反应”,为获得一定数量的卵细胞(>3 个),需要使用更大剂量 Gn,或者 Gn 持续使用时间延长。波塞冬标准同时考虑“数量”和“质量”、年龄与胚胎整倍体性的关系以及生物学和功能性的指标(如 AMH 和 AFC)。波塞冬分类提出低反应促排治疗的逻辑终点:每个患者最少得到 1 个整倍体胚胎^[8]。

博洛尼亚标准主要关注卵巢反应,将生物学特征显著的患者归在同一类,而波塞冬分类在关注卵巢反应的同时也关注患者的临床预后,不同患者之间能够通过具体标准较好分类。2 种标准均未考虑卵巢储备良好、获卵数较多但胚胎质量差(除男性因素外)的患者。

3 关于 POR 的评估

POR 发生的主要病理基础是女性卵巢储备功能下降和高龄状态,当然也与自身遗传基因、药物敏感性有关。

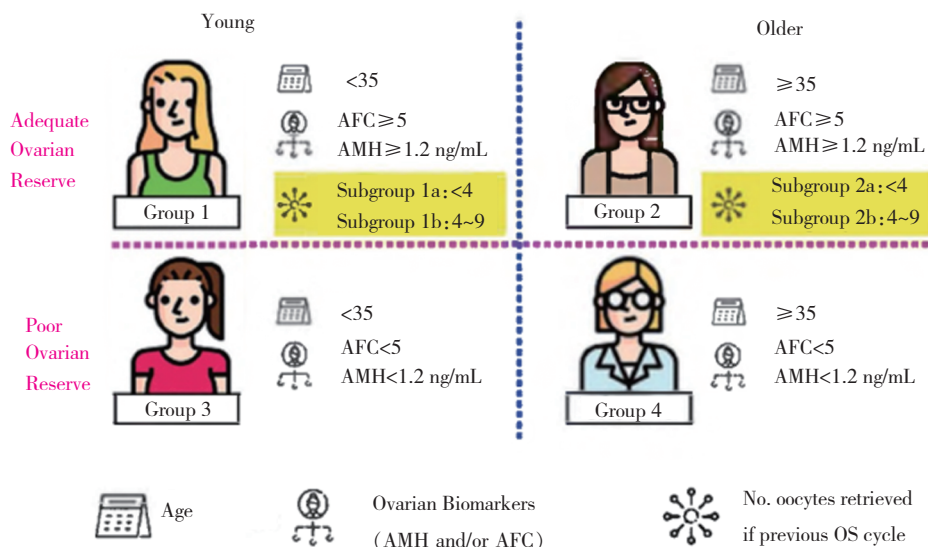


图 1 POSEIDON 标准下低预后人群分类

3.1 年龄

年龄是卵巢反应性的独立影响因素之一,卵巢对内源性卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)或者外源性促排卵药反应性会因为年龄的增加而逐渐下降。卵巢中卵泡的消耗和衰老是一个持续的过程,女性在 20~29 岁生育力达到高峰,在这一阶段的卵泡消耗保持相对稳定的状态^[9]。女性在 35 岁以后,尽管促性腺激素能正常生成且性腺功能正常,但始基卵泡池数量减少,生育力急剧下降^[10]。

3.2 AMH

AMH 是转化生长因子 β 超家族成员,主要由小窦状卵泡颗粒细胞与窦前卵泡分泌。与 FSH、抑制素 B(inhibin B,INH-B)和 E2 相比,AMH 水平在整个月经周期中保持相对恒定,且不受垂体、下丘脑及卵巢轴反馈的影响,可准确反映妇女卵巢功能的改变^[11]。

3.3 AFC

基础窦卵泡是指窦卵泡在卵泡早期(2~4 d)超声上直径为 2~10 mm 的卵泡,可间接反映卵泡池中剩余的始基卵泡数目。多项研究表明,在常见的卵巢反应标志物中,AFC 和 AMH 在预测卵巢反应方面表现最好,两者多呈正相关,但 AFC 表现出一定程度的周期内和周期间以及观察者之间的变异性^[12-13]。

3.4 基础 FSH 水平(basal follicle-stimulating hormone,bFSH)

bFSH 是指月经周期第 2~3 天的血清 FSH 值。对卵巢储备功能正常的女性,月经周期第 2~3 天卵泡颗粒细胞产生的 E2 和 INH-B 足够维持低 FSH 水平。但随着始基卵泡数目减少,E2 和 INH-B 分泌减少,bFSH 升高^[14]。因此,bFSH 水平升高提示卵巢储备功能下降。

卵泡颗粒细胞分泌的 AMH 可抑制原始卵泡激活,是卵巢储备最重要的生物标志物。目前国际上认为,AMH 有可能取代 AFC 在卵巢储备评估中的应用,从而避免 AFC 操作的复杂性以及成本和不同操作者之间的差异。有研究探索建立一个仅使用 AMH、FSH 和年龄的卵巢储备评估模型^[15],即 AFA (AMH+FSH+age)模型。

4 POR 治疗策略的新进展

4.1 POR 的预处理

目前一些队列研究表明,在控制性卵巢刺激(controlled ovarian stimulation,COS)过程中添加一些辅助药物,可以改善 POR 患者的临床结局。

4.1.1 脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone,DHEA) DHEA 是一种弱雄激素。2018 年 1 项荟萃分析强调雄激素可能通过增加卵巢对 HMG 的反应性在卵泡生成中发挥关键作用,这表明雄激素可能对卵泡生成有积极影响^[16]。

4.1.2 生长激素(growth hormone,GH) GH 可以改善 POR

患者的卵巢反应性。在 1 项动物实验中发现,GH 可以促进卵细胞胞浆和胞核的成熟,促进胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)的分泌,而 IGF-1 有助于 HMG 作用的发挥,GH 还可以增加发育中卵泡对 FSH 的敏感性^[17]。

4.1.3 芬吗通(雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合片) 芬吗通为临床上常用的性激素药物,多用于调节雌孕激素水平。有关雌孕激素治疗 POR 的研究证明,雌激素和孕激素给药可以改善刺激结果以及子宫内膜容受性^[18]。但是,其在管理 POR 中的作用仍不明确。

4.1.4 抗氧化剂 抗氧化剂可以提高线粒体的功能,清除机体活性氧(reactive oxygen species,ROS)的累积,在多种疾病中都有应用。①褪黑素被认为是目前最强大的抗氧化剂之一,患者的褪黑素水平与 AFC 和 AMH 浓度呈正相关^[19]。②白藜芦醇也是一种抗氧化剂,能增加卵巢储备,延缓卵巢衰老,减轻病理状态下和有害因素作用下的卵巢功能受损^[20]。③辅酶 Q10 能够营养线粒体,在一定程度上改善卵巢功能,尤其是对高龄有生育要求的女性,辅酶 Q10 的应用可以提高获卵和受精率^[21]。

4.2 促排方案的改进

4.2.1 降调节方案 在月经周期的分泌中期注射促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist,GnRH-a)进行垂体抑制即降调节,可以有效抑制垂体内源性黄体生成素(luteinizing hormone,LH)分泌,促进卵泡发育同步化。一项针对高龄的 POR 患者的回顾性分析发现,低剂量降调节组较非降调节组明显缩短最短孕日($P<0.05$)^[22]。

4.2.2 拮抗剂方案 促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin releasing hormone antagonist,GnRH-A)方案在卵泡发育到晚期时开始,更有利于卵泡募集及抑制早发 LH 峰,使卵泡发育更接近自然周期,卵泡与子宫内膜发育同步化。一项针对 53 例 POR 患者的自身对照研究发现,若采用 GnRH-a 长方案助孕失败,可将促排方案调整为 GnRH-A,胚胎质量及 IVF 结局能得到一定改善^[23]。2019 年 10 月,ESHRE 生殖内分泌指南小组发布了《IVF/ICSI 周期卵巢刺激 ESHRE 指南》建议,同等推荐 GnRH-A 和 GnRH-a,这些组在治疗 POR 的安全性和有效性方面没有差异^[24]。

4.2.3 黄体期促排卵(luteal phase stimulation,LPS)方案 POR 患者诱导排卵的开始时间在黄体期。虽然与传统卵泡期诱导排卵相比,LPS 方案存在 HMG 用量较高、促排时间较长的问题,但其有周期取消率低、获得整体囊胚率与卵泡期诱导排卵方案相近的优势^[25]。

4.2.4 卵泡期高孕酮促排方案(progestin-primed ovarian stimulation,PPOS) PPOS 是指在卵泡期雌激素水平上升前,外源性补充孕激素来阻断雌激素的正反馈作用,抑制卵泡早发 LH 峰。Chen QJ 等^[26-27]发现,针对 POR 患者,采用 PPOS 方案相对于自然周期方案而言,获卵数和可用胚胎数明显增多,

早发性 LH 峰的发生率明显降低,采用 PPOS 方案与拮抗剂方案比较,LH 峰的发生率也更低。

4.2.5 微刺激方案 该方案是指使用来曲唑(letrozole,LE) 2.5~5.0 mg 或克罗米芬(clomifene,CC)50~100 mg。ESHRE 指南建议,不推荐在刺激方案中将 LE 添加到 HMG 中治疗POR;对于 POR 患者,单独使用 CC、CC 联合 FSH 或单独使用 FSH 刺激在安全性和有效性方面没有差异^[28]。

总之,POR 患者的促排方案应该是个体化的,需在充分评估卵巢功能的前提下结合患者具体情况优选适合的方案。

4.3 改善 POR 新方法的探索

4.3.1 受损卵巢环境的修复 过去几年,研究者们尝试从恢复 POR 患者受损的卵巢微环境来探索解决 POR 的问题。目前已知的具有再生潜力的因素,如干细胞、分离的生长因子或富血小板血浆(platelet-rich plasma,PRP)等。Herraiz S 等^[29]开展了 POR 患者干细胞移植的研究,发现自体干细胞卵巢移植(autologous stem cell ovarian transplantation,ASCOT)后,预后极差的 POR 患者卵巢储备得到改善。另有动物研究表明,卵巢内输注 PRP 可改善原始和初级窦前卵泡的发育,可以使卵泡发育增加和凋亡事件减少^[30]。研究表明,PRP 可能是提高年轻和年长 POR 患者 IVF/ICSI 结果的有效解决方案,但 PRP 安全性及 PRP 给药方案相关的几个参数仍有待阐明^[31]。

4.3.2 生育力保存^[32] 目前,生育力保存方法主要有以下几种:①胚胎冻存:是已婚女性生育力保存的主要方法,患者若存在雌激素敏感需警惕控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation,COH)造成的高雌激素暴露风险;对于POR 患者可以考虑累计胚胎。②成熟卵母细胞冻存:是未婚女性生育力保存的主要机会,但卵母细胞在冷冻过程中易发生透明带变硬、纺锤体解聚等不可逆冷冻损伤,这都会降低冻融后卵子的受精率和妊娠率。目前使用卵母细胞冷冻后助孕的女性人数相对较少,主要是有生育要求的癌症患者。③未成熟卵母细胞体外成熟技术(*in vitro* maturation,IVM):主要适用于不能进行 COH 的肿瘤患者或者需要即刻行肿瘤治疗的患者,这类患者一般建议将未成熟卵母细胞体外培养成熟后先予以冷冻保存。目前的体外培养液已经非常类似体内环境。④卵巢组织冷冻:主要适用于放化疗的患者,卵巢皮质组织冷冻-自体移植已证实是保留生育力的有效方法。过去 20 年,全球有 21 个国家进行了数百例卵巢移植手术,截至 3 年前已报道 265 例活产^[33]。我国也于 2012 年正式引入该技术并应用于临床。

5 未来展望

POR 是目前全球生殖医学领域的一个主要挑战,高龄女性生育能力降低及卵巢储备功能过早衰退的不孕患者是

POR 的主要群体。目前,虽然对 POR 已有很多研究,但多以临床经验为主,分子机制及临床大样本尚缺乏。2016 年提出的 POSEIDON 分类,在关注 POR 的同时也注重临床预后,有助于个性化指导辅助生殖过程中的患者管理和评估。未来的研究将重点放在低预后的不同类型人群基础研究和临床促排方案的选择,为 POR 人群提高生育能力做出贡献。

参 考 文 献

- [1] Zhou Z,Zheng D,Wu H,et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study[J]. BJOG,2018,125(4):432-441.
- [2] Polyzos NP,Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders:is there any light at the end of the tunnel?[J]. Fertil Steril,2011,96(5):1058-1061.e7.
- [3] Ferraretti AP,La Marca A,Fauser BCJM,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(7):1616-1624.
- [4] Papathanasiou A,Searle BJ,King NMA,et al. Trends in 'poor responder' research:lessons learned from RCTs in assisted conception[J]. Hum Reprod Update,2016,22(3):306-319.
- [5] Alviggi C,Andersen CY,Buehler K,et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation;from a poor ovarian response to a low prognosis concept[J]. Fertil Steril,2016,105(6):1452-1453.
- [6] 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]. F1000Research,2016,5:2911.
- [7] Campbell S,Goswamy R,Goessens L,et al. Real-time ultrasonography for determination of ovarian morphology and volume[J]. Lancet,1982,319(8269):425-426.
- [8] Garcia JE,Jones GS,Acosta AA,et al. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration:phase II,1981[J]. Fertil Steril,1983,39(2):174-179.
- [9] Faddy MJ,Gosden RG,Gougeon A,et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life:implications for forecasting menopause[J]. Hum Reprod,1992,7(10):1342-1346.
- [10] Hansen KR,Knowlton NS,Thyer AC,et al. A new model of reproductive aging:the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause[J]. Hum Reprod,2008,23(3):699-708.
- [11] Barbotin AL,Peigné M,Malone SA,et al. Emerging roles of anti-müllerian hormone in hypothalamic-pituitary function[J]. Neuroendocrinology,2019,109(3):218-229.
- [12] Broer SL,Mol BWJ,Hendriks D,et al. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF:comparison with the antral follicle count[J]. Fertil Steril,2009,91(3):705-714.

- [13] Subir J, Alberola-Rubio J, Nnez MJ, et al. Inter-cycle and inter-observer variability of the antral follicle count in routine clinical practice[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(7): 515–518.
- [14] Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(12): 3537–3545.
- [15] Xu HY, Feng GS, Wang HY, et al. A novel mathematical model of true ovarian reserve assessment based on predicted probability of poor ovarian response: a retrospective cohort study[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(4): 963–972.
- [16] Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(4): 673–683.
- [17] Hart RJ. Use of growth hormone in the IVF treatment of women with poor ovarian reserve[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 500.
- [18] Davar R, Neghab N, Naghshineh E. Pregnancy outcome in delayed start antagonist versus microdose flare GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF/ICSI: an RCT[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2018, 16(4): 255–260.
- [19] Zheng M, Tong J, Li WP, et al. Melatonin concentration in follicular fluid is correlated with antral follicle count (AFC) and *in vitro* fertilization (IVF) outcomes in women undergoing assisted reproductive technology (ART) procedures[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(5): 446–450.
- [20] 王 阳, 章美玲, 李 昕, 等. 白藜芦醇对卵巢功能及卵母细胞和胚胎体外发育影响的研究进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(8): 664–667.
- Wang Y, Zhang ML, Li X, et al. Progress of the effects of resveratrol on ovarian function and *in vitro* development of oocytes and embryos[J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2019, 39(8): 664–667.
- [21] Ma L, Cai LB, Hu MT, et al. Coenzyme Q10 supplementation of human oocyte *in vitro* maturation reduces postmeiotic aneuploidies[J]. *Fertil Steril*, 2020, 114(2): 331–337.
- [22] 戴芳芳, 郭钰英, 董英辉, 等. 高龄卵巢低反应患者降调节与非降调节方案助孕治疗对比分析[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(6): 613–618.
- Dai FF, Guo YY, Dong YH, et al. Comparison of down regulation and non-down regulation in women with advanced age and poor ovarian response[J]. *J Reproductive Med*, 2019, 28(6): 613–618.
- [23] 王 薇, 杨 婷, 何佳静, 等. 促性腺激素释放激素拮抗剂方案改善助孕反复失败的卵巢低反应患者胚胎质量及体外受精结局的自身对照研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(6): 490–494.
- Wang W, Yang T, He JJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol improves embryo quality and *in vitro* fertilization outcomes in poor ovarian response patients with repeated *in vitro* fertilization failure: a self-controlled study[J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2019, 39(6): 490–494.
- [24] Ovarian Stimulation T, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(2): hoaa009.
- [25] Zhang W, Wang MM, Wang S, et al. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2018, 22(3): 193–198.
- [26] Chen QJ, Wang Y, Sun LH, et al. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15(1): 71.
- [27] Chen QJ, Chai WR, Wang Y, et al. Progestin vs. gonadotropin-releasing hormone antagonist for the prevention of premature luteinizing hormone surges in poor responders undergoing *in vitro* fertilization treatment: a randomized controlled trial[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 796.
- [28] Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, et al. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and Meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(3): 315–323.
- [29] 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(3): 496–505. e1.
- [30] Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage[J]. *Reproductive Biomed Online*, 2017, 35(4): 343–350.
- [31] Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al. Reactivating ovarian function through autologous platelet-rich plasma intraovarian infusion: pilot data on premature ovarian insufficiency, perimenopausal, menopausal, and poor responder women[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1809.
- [32] Anderson RA, Amant F. ESHRE guideline: female fertility preservation[J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(4): a52.
- [33] Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(4): 561–570.

(责任编辑: 冉明会)