

外周血硫酸脱氢表雄酮水平对 IVF-ET 中卵巢低反应与妊娠结局的预测价值

郭 静, 张清学, 李 予, 黄 佳, 王文军, 黄丽丽, 赵晓苗, 杨冬梓*

(中山大学附属第二医院妇产科生殖中心, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】评估月经早期外周血硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)水平对 IVF-ET 助孕中卵巢低反应(POR)和妊娠结局的预测价值。【方法】单中心回顾性队列研究。共纳入 1208 例行第一周期 IVF/ICSI 助孕的病人, 年龄 20~44 岁, 排除 PCOS 患者。采用低剂量长效 GnRH 激动剂长方案。主要指标为 ①IVF 治疗周期前 3 个月内月经周期第 1~3 天外周血 FSH、LH、雌二醇(E₂)、总睾酮(T)和 DHEAS 水平; 经阴道 B 超检测 AFC 和平均卵巢容积(MOV); ②IVF-ET 中的卵巢刺激指标和妊娠结局。【结果】不孕女性中 DHEAS 水平有随年龄增加而逐渐下降的趋势, 但在各年龄层间无显著差异。年龄<35 岁的女性中, DHEAS 水平与基础 FSH、基础 FSH/LH、基础 E₂、AFC、MOV、COH 后卵巢反应性及妊娠结局均无关。35≤年龄<40 岁的女性中, DHEAS 水平与基础 FSH 显著负相关($r = -0.28; P = 0.011$); POR 组 DHEAS 水平显著低于非 POR 组; 妊娠组 DHEAS 水平显著高于未妊娠组。对于 35≤年龄≤44 岁的女性, DHEAS 是预测其卵巢低反应较可靠的指标(ROC-AUC:0.838), 界值 2.58 μmol/L 的灵敏度为 85.7%, 特异度为 85%(OR 0.998; 95%CI 0.996-0.999; $p=0.023$); 但不能可靠预测妊娠结局(ROC-AUC :0.662, $P = 0.04$)。【结论】本研究认为外周血 DHEAS 水平是 35≤年龄≤44 岁病人中卵巢反应的保护因素, 作为单一指标时对该人群卵巢低反应发生有适中的预测价值, 但是对不妊娠结局的预测不可靠。未来研究需要进一步确认这组病人中伴随低水平 DHEAS 的低反应患者进行 DHEA 预处理后是否能够获益。

关键词: 辅助生殖技术; 体外受精-胚胎移植; 卵巢低反应; 硫酸脱氢表雄酮; 雄激素

中图分类号: R711.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2014)01-0156-06

Predictive Value of Serum DHEAS Level for Poor Ovarian Response and Pregnant Outcome in IVF-ET Cycles

GUO Jing, ZHANG Qing-xue, LI Yu, HUANG Jia, WANG Wen-jun, HUANG Li-li, ZHAO Xiao-miao,

YANG Dong-zi*

(Reproductive Center, The Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510020, China)

Abstract: 【Objective】 This study aimed to estimate the predictive value of serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) level in early follicle phase for poor ovarian response and negative pregnancy outcome in IVF-ET treatment. 【Methods】 This was a retrospective study in single centre. 1208 Chinese women aged 20-44 years undergoing the first cycle of IVF/ICSI-ET. Patients with polycystic ovarian syndrome were exclude. All patients received standard ovarian stimulation under pituitary suppression with GnRH agonist. Main outcome measures included 1) serum FSH, LH, total testosterone (T), estradiol (E₂) and DHEAS levels on Day 3 of the menstrual cycle before treatment cycle; antral follicle count (AFC) and mean ovarian volume (MOV) were obtained from transvaginal sonography; 2) ovarian stimulation parameters and pregnancy outcome. 【Results】 DHEAS concentration had no noticeable difference among age-related groups. DHEAS level had no association with basal FSH, FSH/LH, E₂, AFC, Mov, oocytes yield and IVF pregnancy outcome in patients younger than 35 years old. DHEAS negatively correlated with basal FSH in patients with 35≤aged<40 ($r = -0.28, P = 0.011$). DHEAS level was significantly lower in patients with POR than non-POR, and significantly higher in pregnant patients than non-pregnant patients. DHEAS was a preferable predictor with an ROC-AUC of 0.838 and a threshold

收稿日期: 2013-08-21

基金项目: 2010 年卫生部临床重点学科项目(2010439)

作者简介: 郭静, 博士研究生, 研究方向: 辅助生殖技术中卵巢低反应的预测与处理、多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗发病机制研究,

E-mail: andrea_kwok@163.com; * 通信作者: 杨冬梓, E-mail: yangdz@mail.sysu.edu.cn

of 2.58 $\mu\text{mol/L}$ (a sensitivity of 85.7% and a specificity of 85%, respectively) for poor ovarian response in patients $35 \leq \text{aged} \leq 44$ (OR 0.998; 95%CI 0.996–0.999; $P = 0.023$), but not a reliable predictor for pregnancy outcome (ROC-AUC was 0.662, $P = 0.04$). 【Conclusion】 Our data suggest that serum DHEAS, as a single parameter, is a preferable predictor for poor ovarian response in older patients ($35 \leq \text{aged} \leq 44$), but it is not a reliable predictor for pregnancy outcome. Future studies need to identify whether patients who are potential poor ovarian responders and with low levels of DHEAS in this subgroup women could get benefit from exogenous DHEA supplementation.

Key words: assisted reproduction treatment; in vitro fertilization(IVF); poor ovarian response; dehydroepiandrosterone sulfate; androgen

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(1):156–160, COV3]

据报道,体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)治疗中卵巢低反应的发生率为 9%~24%^[1]。卵巢低反应患者有取消周期、取不到卵、无可移植胚胎和低活产率的高风险,患者因此承受巨大的心理压力和经济负担^[2]。目前,由于缺乏敏感的指标,临床上对卵巢低反应的预测仍是一个极具挑战性的问题。DHEA 及其非活性形式 DHEAS 是肾上腺来源的前体激素,在卵泡等外周组织可转化为性甾体激素,是人体内含量最丰富同时也是最重要的雄激素前体物质^[3]。自 2000 年以后,大量临床研究发现 DHEA 预处理能够明显改善卵巢低储备患者在 COH 治疗中的卵巢反应和胚胎质量,并可提高活产率^[4-6]。有学者对 DHEA 预处理后的病人的胚胎进行 PGS 筛查,认为 DHEA 可直接促进始基卵泡向窦前卵泡发育,减少募集卵泡凋亡,保护正常的减数分裂过程。然而,鲜有报道研究外周血 DHEAS 与卵巢反应和妊娠结局的关系。本研究的主要目标是在基于年龄分层的不孕女性中,评估外周血 DHEAS 水平对 IVF-ET 中卵巢低反应和妊娠结局的预测价值,以期帮助临床医生判断初次接受受孕治疗的患者合并发生卵巢低反应的风险,并采取合适的个体化方案取得最大获益。

1 材料与方 法

1.1 病历资料

回顾性选取 2011 年 9 月至 2012 年 11 月于中山大学附属孙逸仙纪念医院生殖中心初次接受 IVF/ICSI 助孕的病人。不孕因素均为男方和/或输卵管因素,COH 方案均为低剂量长效 GnRH 激动剂长方案。排除以下情况:①存在内分泌紊乱的疾病因素,包括根据 2003 年鹿特丹标准确诊的多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、甲状腺功能异常、吸

烟者;②有明确影响胚胎着床的疾病因素,包括输卵管积水、子宫畸形(包括矫正术后)、子宫粘膜下肌瘤、宫腔粘连史等;③夫妇双方至少一人的染色体核型异常。

1.2 方 法

1.2.1 基础状态激素水平测定 IVF-ET 助孕周期前 3 个月内的任一自然月经周期 1~3 d,于早晨 8:00–10:00 点检测外周血 PRL、FSH、LH、雌二醇(E_2)、总睾酮(T)和 DHEAS。妇产科内分泌实验室负责所有离心后血清标本检测。采用德国拜耳公司生产的 ACS180.SE 型自动分析仪,通过化学发光法检测 PRL、FSH、LH、 E_2 和 T 水平。采用 ELISA 方法检测 DHEAS 水平。DHEAS 试剂盒批间和批内变异分别是 4.6%、5.4%(最高水平)和 5.1%、10.6%(最低水平)。

1.2.2 GnRH 激动剂长方案 于黄体中期单次肌肉注射 GnRH 激动剂 1.25 或 0.85 mg(注射用曲普瑞林,法国益普生公司生产)。注射 14 天后检测外周血 FSH、LH、 E_2 、孕激素,并通过经阴道 B 超计数双卵巢卵泡数、卵泡经线及卵巢容积。符合降调标准者($\text{FSH} < 5\text{U/L}$, $\text{LH} < 5\text{U/L}$, $E_2 < 185\text{ pmol/L}$)予 Gn 启动。通过外周血雌二醇水平及经阴道 B 超连续监测卵巢反应情况,个体化进行 Gn 剂量调整。当主导卵泡中有 1 个直径超过 18 mm 或 2 个直径达 17 mm 或 3 个直径达 16 mm 时采用 HCG 6 000~10 000 U 扳机。36 h 后予经阴道 B 超引导下穿刺取卵,个体化采用 IVF 或 ICSI 受精。取卵后 3 d 或 5 d 行 ET。自取卵日起予注射黄体酮 60 mg/d 或黄体酮凝胶 90 mg/d 黄体支持。

1.2.3 评价指标 卵巢低反应的定义:①足量 Gn 刺激下因卵巢反应不良取消周期;②取卵数 ≤ 3 个,或 HCG 日血 $E_2 \leq 500\text{ pmol/L}$ 。ET 后 14 d 检测尿液或外周血 $\beta\text{-HCG}$, 阳性者判断为生化妊

娠。血 β -HCG 持续上升者于 ET 后 4~5 周超声检查,宫内发现孕囊,可见胚芽及心管搏动者视为临床妊娠,并随访至分娩结局。重点分析 DHEAS 与常用卵巢储备指标的相关性;卵巢低反应组相比非低反应组、妊娠组相比未妊娠组的 DHEAS 水平差异;DHEAS 用于预测卵巢低反应和妊娠结局的价值。

1.2.4 统计方法 采用 SPSS13.0 进行统计学处理。定量资料采用均数 \pm 标准差或中位数(四分位数间距)表示。正态分布变量酌情选用 ANOVA 或 t 检验。非正态分布资料采用非参检验 (Mann-Whitney 或 Wilcoxon 检验)。单变量 Logistic 回归分析首次评估逐个自变量对因变量的风险后,采用多变量 Logistic 回归控制多因素后进一步评估。ROC 曲线用于检测变量的预测效能,同时计算曲线下面积和具有最优敏感度与特异度的预测界值。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 IVF/ICSI 周期的一般情况

共纳入 1 208 人,其中 5 例因个人原因放弃

COH 周期,28 例因卵巢低反应取消周期,共 1 175 例接受 HCG 扳机。有 87 例取消新鲜周期移植,其中因无可移植胚胎者 4 例,OHSS 者 72 例,其他原因(珍贵胚胎、宫腔因素、发热、个人意愿)者 11 例。POR 的发生率在总体人群中为 9.7%;在年龄 < 30 岁的病人中为 5.9%;在年龄 $\geq 30 \sim < 35$ 岁的病人中为 8.7%;在年龄 $\geq 35 \sim < 40$ 岁的病人中为 14%;在年龄 ≥ 40 岁的病人中为 25.8%。临床妊娠率为 54.1%,早期自然流产率为 11.3%。

2.2 H-P-O 轴基础内分泌随年龄变化的特点及其与 DHEAS 水平的关系

总体人群中,基础 FSH 和 FSH/LH 水平随年龄增加显著升高;基础 E_2 呈递增趋势,但无统计学意义;基础 LH 无显著性改变。年龄 < 35 岁的病人中,基础 T 和 DHEAS 水平随年龄增加呈逐渐降低的趋势,但无统计学差异(表 1)。年龄分层的相关分析发现,仅在年龄 $\geq 35 \sim < 40$ 岁的病人中,基础 FSH 与 DHEAS 呈显著正相关 ($r = -0.28, P = 0.011$);各年龄层的病人中,DHEAS 水平与 AFC、平均卵巢容积、基础 FSH/LH、 E_2 均无显著相关性(表 2)。

表 1 激素水平随年龄的变化

Table 1 Variation of hormone concentrations accompanied by physical age ($\bar{x} \pm s$)

Variable	<30 years ($n = 375$)	$\geq 30 \sim < 35$ years ($n = 473$)	$\geq 35 \sim < 40$ years ($n = 329$)	$\geq 40 \sim \leq 44$ years ($n = 31$)	P
Basal FSH/(U/L)	7.51 \pm 2.0	7.72 \pm 2.15	8.08 \pm 2.49 ¹⁾	8.66 \pm 3.9 ¹⁾	0.031
Basal FSH/LH	1.89 \pm 0.9	2.00 \pm 1.04	2.18 \pm 1.03 ¹⁾²⁾	2.47 \pm 1.13	0.001
Basal T/(nmol/L)	1.32 \pm 0.58	1.31 \pm 0.66	1.28 \pm 0.59	1.35 \pm 0.63	0.791
DHEAS/(μ mol/L)	4.80 \pm 2.06	4.71 \pm 1.99	4.27 \pm 1.83	4.57 \pm 1.78	0.456

PRL: prolactin; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; FSH/LH: ratio of FSH and LH; E_2 : total estradiol; T: total testosterone; 1) versus to 20~29 years; 2) versus to $\geq 30 \sim < 35$ years

表 2 Spearman 秩相关分析 DHEAS 水平与卵巢储备相关指标的关联

Table 2 Spearman correlation between DHEAS level and parameters reflecting ovarian reserve

Variable	Total		Age < 30 years		$\geq 30 \sim < 35$ years		$\geq 35 \sim < 40$ years		$\geq 40 \sim \leq 44$ years	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Age (years)	-0.145	0.196	-0.045	0.563	-0.081	0.259	-0.038	0.658	-0.06	0.695
AFC (number)	0.038	0.215	0.038	0.458	0.711	0.117	0.025	0.743	0.032	0.674
MOV (mL)	0.049	0.103	0.023	0.645	0.057	0.198	0.028	0.708	0.037	0.573
Basal FSH (U/L)	-0.096	0.271	-0.045	0.560	0.029	0.691	-0.280	0.011	-0.059	0.705
Basal FSH/LH	0.002	0.958	-0.054	0.486	0.128	0.076	-0.041	0.641	0.172	0.269

AFC: antral follicle count; MOV: mean ovarian volume.

表 3 卵巢低反应患者同非低反应患者基线及基础状态的内分泌特点比较

Table 3 Baseline and endocrine characteristics of poor responders comparing with those who were not in different

age-related groups

 $(\bar{x} \pm s)$

Variable	< 30 years			$\geq 30 \sim < 35$ years			$\geq 35 \sim < 40$ years		
	Group1 (n = 353)	Group2 (n = 22)	P	Group1 (n = 432)	Group2 (n = 41)	P	Group1 (n = 283)	Group2 (n = 46)	P
Age/years	27.2 ± 1.75	27.5 ± 1.57	0.29	31.9 ± 1.39	32.1 ± 1.42	0.58	36.9 ± 1.34	37.1 ± 1.50	0.620
Basal FSH/(U/L)	7.41 ± 1.93	9.0 ± 2.64	0.03	7.63 ± 2.01	8.71 ± 2.70	0.04	7.86 ± 2.18	9.36 ± 3.63	0.001
Basal FSH/LH	1.84 ± 0.79	2.68 ± 1.90	0.14	1.95 ± 0.90	2.53 ± 2.00	0.06	2.10 ± 0.90	2.68 ± 1.20	0.001
Basal T/(nmol/L)	1.32 ± 0.58	1.29 ± 0.54	0.67	1.32 ± 0.65	1.20 ± 0.68	0.59	1.30 ± 0.60	1.15 ± 0.51	0.225
DHEAS/(μ mol/L)	4.83 ± 2.05	3.18 ± 1.73	0.43	4.70 ± 2.00	4.870 ± 1.97	0.36	4.43 ± 1.68	3.16 ± 2.49	0.011

Group1: Patients who were not poor ovarian responders; Group2: Poor ovarian responders.

表 4 妊娠组与未妊娠组基线及 COH 指标比较

Table 4 Baseline and COH parameters between pregnant and non-pregnant patients

Variable	< 30 years			$\geq 30 \sim < 35$ years			$\geq 35 \sim < 40$ year		
	Non-pregnancy (n = 121)	Pregnancy (n = 223)	P	Non-pregnancy (n = 173)	Pregnancy (n = 247)	P	Non-pregnancy (n = 162)	Pregnancy (n = 141)	P
Age/years	27.2 ± 1.73	27.2 ± 1.75	0.89	32.0 ± 1.35	32.0 ± 1.42	0.57	37.2 ± 1.43	36.8 ± 1.26	0.02
Basal T/(nmol/L)	1.28 ± 0.59	1.35 ± 0.56	0.14	1.2 ± 0.59	1.35 ± 0.66	0.08	1.25 ± 0.58	1.28 ± 0.58	0.47
DHEAS/(μ mol/L)	4.65 ± 1.68	4.98 ± 2.29	0.63	4.34 ± 1.61	4.81 ± 2.03	0.39	3.76 ± 1.58	4.71 ± 2.05	0.04
Total dose of gonadotropins/U	1911 ± 645	1892 ± 769	0.65	2199 ± 740	2049 ± 695	0.04	2602 ± 745	2384 ± 794	0.00
Peak E2/(pg/mL)	3210 ± 1307	2992 ± 1365	0.23	2764 ± 1386	2723 ± 1221	0.84	2268 ± 1266	2653 ± 1251	0.01
Oocytes retrieved	12(9-16)	13(9-17)	0.12	12(8-16)	12(8-16)	0.09	9(6-14)	10(7-14)	0.10
Number of ET	2(2-2)	2(2-2)	0.12	2(2-2)	2(2-2)	0.05	3(2-3)	3(3-3)	0.03

表 5 ROC 曲线评估 DHEAS 预测 35 ~ 44 岁病人卵巢低反应和不妊娠结局的效能

Table 5 ROC curves evaluating DHEAS level for predicting poor ovarian response and negative pregnancy outcome in patients with 35 ≤ aged ≤ 44 years

Variable	ROC-AUC	P	95% CI	Cut-off point	Sensitivity/%	Specificity/%
Poor ovarian response						
DHEAS/(μ mol/L)	0.838	0.004	0.724-0.952	2.58	85.7	85
Negative pregnancy outcome						
DHEAS/(μ mol/L)	0.662	0.040	0.516-0.807	3.07	88.5	44.8

2.3 各年龄分层中不同卵巢反应性及不同妊娠结局病人 DHEAS 水平的比较

各年龄分层中, 卵巢低反应与非低反应患者相比, 年龄、BMI、基础 LH 和 T 水平均无显著差异; 低反应患者的基础 FSH 水平在各个年龄分层中均显著升高; 年龄 < 35 岁的病人中, 低反应与非低反应病人的 DHEAS 水平无显著差异; 年龄 $\geq 35 \sim < 40$ 岁的病人中, 低反应病人的 DHEAS 水平显

著降低 ($P = 0.011$), 基础 E_2 、FSH/LH 显著升高 (表 3)。年龄 < 30 岁的病人中, 妊娠组与非妊娠组的基础内分泌指标、COH 指标均无显著差异; 年龄 $\geq 30 \sim < 35$ 岁的病人中, 妊娠组的 Gn 用药总量比未妊娠组显著低下; 年龄 $\geq 35 \sim < 40$ 岁的病人中, 妊娠组比未妊娠组年轻 ($P = 0.02$)、Gn 用药总量低 ($P = 0.003$)、HCG 日 E_2 水平高 ($P = 0.006$), DHEAS 水平显著高 ($P = 0.04$; 表 4)。

2.4 DHEAS 对卵巢低反应及不妊娠结局的预测价值

Logistic 回归分析提示 DHEAS 水平是年龄 $\geq 35 \sim \leq 44$ 岁病人中卵巢反应的保护因素(OR 0.998;95% CI 0.996-0.999; $P = 0.023$), 当校正年龄、基础 FSH/LH 后, 保护效应仍然存在(OR 0.998;95%CI 0.995-0.999; $P = 0.032$)。ROC 曲线分析提示 DHEAS 能够预测年龄 $\geq 35 \sim \leq 44$ 岁病人的卵巢低反应发生, 界值 $2.58 \mu\text{mol/L}$ 时的敏感度和特异度分别是 85.7% 和 85%(ROC-AUC = 0.838; $P=0.004$)。然而, 其对不妊娠结局的预测不可靠(ROC-AUC = 0.662; $P = 0.04$, 表 5)。

3 讨论

本研究发现, 在排除已知影响雄激素水平的病理因素的不孕女性中, DHEAS 水平是预测年龄 $\geq 35 \sim \leq 44$ 岁病人 IVF 周期中卵巢低反应的较可靠的指标, 但其对妊娠结局的预测价值由于特异性较低而不可靠。Frattarelli 等^[7]的一项纳入 47 例病人的回顾性分析发现, DHEAS 水平与 Gn 用量显著负相关($r = 0.369$; $P < 0.024$), 首次提示外周血 DHEAS 水平与卵巢对 Gn 的反应性有关。然而, 后续的两项白种人中的前瞻性研究均未发现外周血 DHEAS 水平与 IVF 周期的刺激指标和妊娠结局有关^[8-9]。这两项研究均未依据年龄或卵巢功能分层分析, 病人的纳入排除标准不详, 这可能是导致阴性结果的主要原因。本研究首次报道了 DHEAS 水平在黄种人中对卵巢低反应及妊娠结局的预测价值。

DHEAS 水平随年龄增加呈线性降低^[10]。据报道, 女性体内 DHEAS 水平在 30 多岁时达到峰值, 70 ~ 80 岁时的水平仅为峰值的 30%左右^[11]。接受 IVF-ET 助孕治疗的不孕女性多数在 40 岁以下, 我们发现 DHEAS 水平在不孕人群中是相对恒定的, 虽然有随年龄下降的趋势, 但差异无统计意义; 40 ~ 44 岁这组相对大龄的女性约有 25% 的女性有 DHEA (均购于香港万宁) 预处理的情况, 因此这组病人的 DHEAS 水平并未显著减低。

有趣的是, 我们发现同样低水平的 DHEAS 对不同年龄段的病人的卵巢反应和妊娠结局影响不同。35 岁以下的病人中, DHEAS 水平与卵巢储备相关指标均无关, 不能预测卵巢低反应或妊娠结

局。35 ~ 40 岁的女性的 DHEAS 水平与基础 FSH 显著负相关, 并能够可靠预测卵巢低反应的发生。由于 40 岁以上的病人样本量有限, 并且考虑有一些人用过 DHEA 预处理, 这或许可以解释我们没有在这组病人中发现 DHEAS 与卵巢储备指标的显著关系。

临床中有很多指标用于评估卵巢储备, 包括年龄、基础 FSH、FSH/LH、AFC、AMH、抑制素 B 及三维超声下与卵巢血流相关的指标等, 但其预测 IVF 助孕结局的价值均有局限性^[12-13]。目前, 外周血 AMH 水平是公认的评估卵巢储备的可靠指标之一^[14], 但其对妊娠结局的预测价值有限^[15]。本研究的局限是没有同时检测 AMH 水平, 仅以年龄作为分层, 这样可能会导致我们不能发现在年轻病人同时合并低水平 AMH 时, DHEAS 水平对卵巢功能的作用。未来设计严谨的前瞻研究需要进一步评估体内肾上腺来源的雄激素对卵巢功能的影响, 尤其是针对卵巢功能低下者。

综上, 本研究认为外周血 DHEAS 作为单一指标能够可靠预测 35 岁以上不孕女性的卵巢低反应发生。这有助于临床医生对首次尝试 IVF 助孕的大龄女性的获卵情况预期向患者提供合理的解释和建议。同时, 我们建议联合外周血 DHEAS 及其他卵巢储备指标共同评估 IVF 助孕后的妊娠结局, 未来研究可以进一步评估联合指标模型的预测价值。此外, 35 岁以上同时合并低水平 DHEAS 的病人或许能够受益于外源性 DHEA 预处理, 这同样需要未来的临床试验去证实。

参考文献

- [1] Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, et al. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1997, 104(5): 521-527.
- [2] 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 (10): 2742-2749.
- [3] Haning RJ, Hackett RJ, Flood CA, et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate serves as a prehormone for 48% of follicular fluid testosterone during treatment with menotropins [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 76(5): 1301-1307.

(下转封三 to inside back cover)

(上接第 160 页 from page 160)

- [4] Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series[J]. Hum Reprod, 2000, 15(10): 2129-2132.
- [5] Yakin K, Urman B. DHEA as a miracle drug in the treatment of poor responders; hype or hope? [J]. Hum Reprod, 2011, 26(8): 1941-1944.
- [6] Wisner A, Gonen O, Ghetler Y, et al. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study [J]. Hum Reprod, 2010, 25(10): 2496-2500.
- [7] Frattarelli JL, Peterson EH. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles[J]. Fertil Steril, 2004, 81(6): 1713-1714.
- [8] Frattarelli JL, Gerber MD. Basal and cycle androgen levels correlate with in vitro fertilization stimulation parameters but do not predict pregnancy outcome [J]. Fertil Steril, 2006, 86(1): 51-57.
- [9] Hossein RB, Hormoz B, Shahrokh TE, et al. Testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels and IVF/ICSI results[J]. Gynecol Endocrinol, 2009, 25(3): 194-198.
- [10] Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, et al. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1984, 59(3): 551-555.
- [11] Colakoglu M. The effect of dehydroepiandrosterone sulfate prolactin and testosterone hormones in female fertility and hirsutism [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 1986, 13(1-2): 32-34.
- [12] Figueira RC, Braga DP, Nichi M, et al. Poor ovarian response in patients younger than 35 years: is it also a qualitative decline in ovarian function? [J]. Hum Fertil (Camb), 2009, 12(3): 160-165.
- [13] Jayaprakasan K, Al-Hasie H, Jayaprakasan R, et al. The three-dimensional ultrasonographic ovarian vascularity of women developing poor ovarian response during assisted reproduction treatment and its predictive value[J]. Fertil Steril, 2009, 92(6): 1862-1869.
- [14] La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART) [J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(2): 113-130.
- [15] Nelson SM, Anderson RA, Broekmans FJ, et al. Anti-Mullerian hormone: clairvoyance or crystal clear? [J]. Hum Reprod, 2012, 27(3): 631-636.

(编辑 徐 杰)

(上接第 155 页 from page 155)

- [9] Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(3): 444-451.
- [10] Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass [J]. Biomarkers, 2009, 14(6): 423-431.
- [11] Uslu S, Efe B, Alataş O, Kebapçı N, et al. Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients [J]. J Nephrol, 2005, 18(5): 559-567.
- [12] Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study [J]. Transplant Proc, 2009, 41(1): 154-157.
- [13] Duan SB, Liu GL, Yu ZQ, et al. Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients [J]. Clin Nephrol. 2013 Sep 17. [Epub ahead of print] PMID: 24040783 [PubMed - as supplied by publisher]

(编辑 孙慧兰)