

# 三种促排卵药物对子宫内膜容受性的影响

夏婷婷 曾克非<sup>▲</sup>

井冈山大学附属医院生殖医学科,江西吉安 343000

**[摘要]** 目的 分析尿促性腺激素(HMG)、来曲唑(LE)、克罗米芬(CC)三种促排卵药物对子宫内膜容受性的影响。方法 选取150例排卵功能障碍致不孕症患者作为研究对象,将其分为HMG组、LE组、CC组,每组各50例,三组患者分别单药应用HMG、LE、CC作为促排卵治疗方案,然后行宫腔内人工授精(IUI)治疗。对三组患者促排卵治疗前、HCG注射日的子宫内膜容受性指标及血清激素水平进行检测和分析。对三组患者的临床妊娠率进行观察和对比。结果 在促排卵治疗后,LE组患者治疗后的子宫内膜厚度、子宫内膜容积、VI、FI、VFI水平高于HMG组或CC组,子宫动脉PI、RI、S/D水平低于HMG组或CC组,HMG组患者的VI、FI、VFI水平高于CC组,HMG组患者治疗后的血清FSH、E<sub>2</sub>水平高于CC组或LE组,血清LH水平低于CC组或LE组,LE组患者的临床妊娠率高于其他两组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 在针对排卵功能障碍致不孕症患者的单药促排卵治疗中,相对于应用CC方案或HMG方案,应用LE方案可改善患者的子宫内膜容受性指标,血清性激素水平波动较小,临床妊娠率明显提高。

**[关键词]** 尿促性腺激素;来曲唑;克罗米芬;促排卵治疗;子宫内膜容受性

**[中图分类号]** R713.7 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1673-9701(2021)27-0054-05

## Effect of three ovulation induction drugs on endometrial receptivity

XIA Tingting ZENG Kefei

Department of Reproductive Medicine, Jinggangshan University Affiliated Hospital, Ji'an 343000, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the effects of three ovulation induction drugs, human menopausal gonadotrophin (HMG), letrozole (LE) and clomiphene (CC), on endometrial receptivity. **Methods** A total of 150 infertility patients caused by ovulatory dysfunction were selected as the research objects and divided into the HMG group, the LE group and the CC group, with 50 patients in each group. Patients in the three groups were treated with HMG, LE and CC as the ovulation induction regimen, and then were treated with intrauterine artificial insemination (IUI). The endometrial receptivity indexes and serum hormone levels of patients in the three groups before ovulation induction treatment and on the day of HCG injection were detected and analyzed. The clinical pregnancy rates of the three groups were observed and compared. **Results** After ovulation induction treatment, in the LE group, the endometrial thickness, endometrial volume, and the levels of VI, FI and VFI were higher than those in the HMG group or the CC group; the levels of PI, RI and S/D in the uterine artery were lower than those in the HMG group or the CC group. The levels of VI, FI and VFI in the HMG group were higher than those in the CC group. After treatment, in the HMG group, the serum FSH and E<sub>2</sub> levels were higher than those in the CC group or the LE group, while the serum LH levels were lower than those in the CC group or the LE group. The clinical pregnancy rate in the LE group was higher than that in the other two groups. The above differences were all statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** In the single-drug ovulation induction therapy for infertility patients with ovulatory dysfunction, compared with the application of CC or HMG regimen, the application of LE regimen can improve endometrial receptivity indexes, with less fluctuation of the serum sex hormone level and significant increase in the clinical pregnancy rate.

**[Key words]** Human menopausal gonadotrophin; Letrozole; Clomiphene; Ovulation induction therapy; Endometrial receptivity

排卵功能障碍是导致不孕症的常见病因,占所有不孕症病因的25%~40%<sup>[1]</sup>,下丘脑-垂体-卵巢内分泌

**[基金项目]** 江西省吉安市指导性科技计划项目(吉市科计字[2020]20号第50号)

**▲通讯作者**

轴异常引起的卵泡发育异常或稀发排卵是其主要类型,但其直接病因十分复杂多样。受到不良生活方式、高压力高强度工作、环境污染、性传播疾病等方面因素的影响,当代育龄青年的不孕症发病率呈现上升趋势<sup>[2]</sup>。个性化促排卵治疗是现代医学针对排卵功能障

碍致不孕症的主要治疗方法,新型促排卵药物及控制性超促排卵(Controlled ovarian hyperstimulation,COH)、体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization embryo transfer,IVF-ET)等新型辅助生殖技术不断涌现,尽管如此,不孕症患者的临床妊娠率依然徘徊在30%~50%<sup>[3]</sup>,这不仅与卵巢低反应(Poor ovarian response,POR)等患者自身因素有关,还与促排卵治疗所致子宫内膜容受性下降、卵巢过度刺激征(Ovarian hyperstimulation syndrome,OHSS)、多胎妊娠、长期用药引起卵巢功能下降等药物副作用有关<sup>[4]</sup>。相关研究结果<sup>[5]</sup>显示,子宫内膜容受性是影响胚胎种植率和临床妊娠率的直接因素,而促排卵治疗中大量性激素类药物的应用及多个卵泡发育所致激素水平和蛋白因子水平的异常,均可能对子宫内膜容受性造成不良的影响,已成为制约不孕症治疗效果的关键因素。学术界对于不同促排卵药物针对子宫内膜容受性的影响程度仍未能达成共识,尿促性腺激素(Human menopausal gonadotropin,HMG)、来曲唑(Letrozole,LE)、克罗米芬(Clomiphene citrate,CC)均为治疗不孕症的常规用药,近年来出现了较多的联合用药报道,但针对其单药应用对于子宫内膜容受性的影响仍存在争议,基于此,本研究针对使用上述三种促排卵药物在单药应用时对于子宫内膜容受性的影响进行评价和对比,旨在为合理制订促排卵治疗方案提供研究依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2020 年 5 月在井冈山大学附属医院生殖医学中心就诊的 150 例不孕症患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为 HMG 组、LE 组、CC 组,每组各 50 例。三组患者均签署知情同意书自愿参与本研究,本研究方案经井冈山大学附属医院医学伦理委员会审查批准。三组患者基线资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

1.1.1 纳入标准 所有患者均符合中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组制订的《不孕症诊断指南》中排卵功能障碍导致不孕症诊断标准<sup>[6]</sup>,临床资料完整,均于井冈山大学附属医院生殖医学中心行促排卵及

宫腔内人工授精(Intrauterine insemination,IUI)治疗。

1.1.2 排除标准 ①合并恶性肿瘤、重要器官功能不全、其他严重内分泌疾病、血液系统疾病、可通过母婴传播感染性疾病者;②子宫或卵巢发育畸形或有创伤、手术史者;③合并精神疾病者;④入组近 3 个月内有保排卵治疗史者。

### 1.2 方法

HMG 组患者于自然月经周期第 3 天至第 9 天给予注射用 HMG(宁波人健药业集团股份有限公司,国药准字 H20033043,规格:75 单位×10 瓶)肌内注射,每日 1 次,每次 75 单位。LE 组患者于自然月经周期第 3 天至第 7 天给予 LE(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H19991001,规格:2.5 mg×10 片)口服,每日 2 次,每次 2.5 mg。CC 组患者于自然月经周期第 5 天至第 9 天给予枸橼酸氯米芬胶囊(上海衡山药业有限公司,国药准字 H31021107,规格:50 mg×15 粒)口服,每日 1 次,每次 50 mg。三组患者均于月经第 10 天开始进行 B 超监测,当检测到至少一个卵泡直径 $\geq 18$  mm 时注射人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin,HCG)5000 单位,于 HCG 注射 36~42 h 后行 IUI 治疗,具体方法为:男方禁欲 2~7 d 后采集精液,精液经液化、密度梯度离心处理后以胚胎培养液洗涤沉淀精子,收集活动力和形态正常的大部分精子制成悬浮液备用,并对精液质量进行评价。术中患者取膀胱截石位,以生理盐水冲洗阴道和子宫颈后,以棉签或棉球吸去阴道内多余液体和宫颈黏液,采用一次性人工授精管抽取 0.5 mL 精子悬浮液缓慢注入患者宫腔,稍作停留后缓慢取出授精管,术毕嘱患者抬高臀部,留院卧床观察 30 min 后无异常可离院,术后给予常规黄体支持。

### 1.3 观察指标

1.3.1 子宫内膜容受性 于促排卵治疗前和注射 HCG 日采用 VolusonE10 型多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司)对三组患者的子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数(Pulsatility index,PI)、子宫动脉阻力指数(Resistance index,RI)、子宫动脉收缩期舒张期血流速比值(Ratio of systolic to diastolic blood flow rate of uterine artery,S/D)、子宫内膜容积、子宫内膜下血管化指数(Vascu-

表 1 三组患者基线资料比较

基线资料	HMG 组(n=50)	LE 组(n=50)	CC 组(n=50)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	30.15±2.69	31.09±3.11	30.82±2.97	0.518	0.894
体质量指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.05±2.12	22.89±2.31	22.97±2.28	0.725	0.687
不孕类型					
原发性	39	42	40	0.598	0.741
继发型	11	8	10		
不孕症病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	2.56±1.03	2.48±1.14	2.51±1.32	0.817	0.598
月经周期( $\bar{x}\pm s$ ,d)	29.16±0.52	29.09±0.66	29.21±0.54	0.687	0.725

larization index, VI)、子宫内下血流指数(Flow index, FI)、子宫内下血管化血流指数(Vascularized flow index, VFI)等子宫内膜容受性指标进行检测和分析。

1.3.2 血清性激素水平 于促排卵治疗前和注射 HCG 当日采集三组患者的空腹外周静脉血样本,静置凝固后离心分离血清,采用放射免疫法对血清卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(Estradiol, E<sub>2</sub>)、黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)水平进行检测,检测仪器为 immunite2000 型免疫分析仪(美国 DPC 公司),试剂盒为仪器配套,检测步骤均依据仪器及试剂盒使用说明书操作。

1.3.3 临床妊娠率 对三组患者的临床妊娠率进行对比,判定依据:于 IUI 术后 14~16 d 检查血清 HCG 水平,如血清 HCG 阳性,术后 28 d 经阴道超声可检出胚芽、原始心管搏动、妊娠囊,则判断为临床妊娠。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析,正态分布的连续计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组之间比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著差法(LSD法),同组治疗前、后比较采用配对 *t* 检验,计数资料以[n(%)]表示,率或构成比的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,假设检验均取  $\alpha=0.05$  为检验水准, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者促排卵治疗前后子宫内膜容受性指标比较

三组患者促排卵治疗前的子宫内膜容受性指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );在促排卵治疗后,三组患者的子宫内膜厚度、子宫内膜容积、VI、FI、VFI

水平均较治疗前上升,子宫动脉 PI、RI、S/D 水平均较治疗前下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );LE 组患者治疗后的子宫内膜厚度、子宫内膜容积、VI、FI、VFI 水平高于 HMG 组或 CC 组,子宫动脉 PI、RI、S/D 水平低于 HMG 组或 CC 组,HMG 组患者的 VI、FI、VFI 水平高于 CC 组,以上各组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.2 三组患者促排卵治疗前后血清性激素水平比较

三组患者促排卵治疗前的血清性激素水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );在促排卵治疗后,三组患者的血清 FSH、E<sub>2</sub> 水平较治疗前上升,血清 LH 水平较治疗前下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );HMG 组患者治疗后的血清 FSH、E<sub>2</sub> 水平高于 CC 组或 LE 组,血清 LH 水平低于 CC 组或 LE 组,以上各组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.3 三组患者临床妊娠率比较

HMG 组、LE 组、CC 组患者的临床妊娠率分别为 22.00%、48.00%、24.00%,LE 组患者的临床妊娠率高于其他两组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

本研究结果显示,单药应用 LE 促排卵治疗对于排卵功能障碍致不孕症患者子宫内膜容受性的影响相对较小,患者的性激素水平波动相对较小,HMG 方案次之,而 CC 方案可导致患者性激素水平出现较大波动,对子宫内膜容受性的影响较为显著。近年来研究<sup>[7-8]</sup>结果显示,相较于 CC 方案,使用 LE、HMG 促排卵治疗方案可以使子宫内膜血流灌注更加丰富,接受 LE 方案治疗患者在三维多普勒超声下的子宫内膜容

表 2 三组患者促排卵治疗前后子宫内膜容受性指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	HMG 组(n=50)	LE 组(n=50)	CC 组(n=50)	F 值	P 值
子宫内膜厚度(mm)	治疗前	7.56±0.92	7.62±0.95	7.64±0.95	0.446	0.908
	治疗后	8.25±0.96 <sup>b</sup>	9.06±1.52 <sup>ac</sup>	8.34±1.13 <sup>b</sup>	7.064	<0.001
PI	治疗前	2.84±0.44	2.80±0.42	2.85±0.45	0.458	0.902
	治疗后	2.54±0.32 <sup>b</sup>	2.20±0.23 <sup>ac</sup>	2.53±0.34 <sup>b</sup>	6.165	<0.001
RI	治疗前	0.85±0.12	0.86±0.11	0.84±0.14	0.396	0.908
	治疗后	0.71±0.09 <sup>b</sup>	0.59±0.07 <sup>ac</sup>	0.72±0.11 <sup>b</sup>	9.025	<0.001
S/D	治疗前	6.92±1.82	6.70±1.95	6.85±1.93	0.512	0.894
	治疗后	6.05±1.03 <sup>b</sup>	5.33±1.52 <sup>ac</sup>	6.02±1.14 <sup>b</sup>	6.663	<0.001
子宫内膜容积(V/m <sup>3</sup> )	治疗前	4.46±1.32	4.46±1.32	4.46±1.32	0.315	0.913
	治疗后	5.04±1.08 <sup>b</sup>	5.56±1.13 <sup>ac</sup>	5.02±1.06 <sup>b</sup>	6.718	<0.001
VI	治疗前	3.31±1.11	3.35±1.09	3.33±0.96	0.326	0.911
	治疗后	6.65±1.13 <sup>bc</sup>	8.49±1.72 <sup>ac</sup>	4.65±1.18 <sup>ab</sup>	10.034	<0.001
FI	治疗前	30.64±3.36	31.02±3.48	30.48±4.19	0.602	0.731
	治疗后	48.19±4.73 <sup>bc</sup>	55.16±5.03 <sup>ac</sup>	41.64±5.15 <sup>ab</sup>	12.147	<0.001
VFI	治疗前	1.38±0.56	1.39±0.61	1.40±0.65	0.223	0.937
	治疗后	3.24±0.48 <sup>bc</sup>	4.35±0.48 <sup>ac</sup>	2.56±0.32 <sup>ab</sup>	11.553	<0.001

注:与 HMG 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 LE 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 CC 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

表 3 三组患者促排卵治疗前后血清性激素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	时间	HMG 组(n=50)	LE 组(n=50)	CC 组(n=50)	F 值	P 值
FSH(IU/L)	治疗前	5.98±0.75	5.92±0.78	5.95±0.76	0.772	0.636
	治疗后	7.15±0.61 <sup>b</sup>	6.45±0.56 <sup>a</sup>	6.35±0.42 <sup>a</sup>	9.481	<0.001
E <sub>2</sub> (pg/mL)	治疗前	138.15±33.06	136.84±35.28	135.45±36.14	0.819	0.598
	治疗后	586.64±42.77 <sup>b</sup>	519.49±36.19 <sup>a</sup>	509.47±33.74 <sup>a</sup>	16.332	<0.001
LH(IU/L)	治疗前	14.16±2.35	14.08±2.03	13.99±2.26	1.369	0.204
	治疗后	7.16±0.12 <sup>b</sup>	9.93±0.32 <sup>a</sup>	10.05±0.59 <sup>a</sup>	11.728	<0.001

注:与 HMG 组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与 LE 组比较,<sup>b</sup>P<0.05;与 CC 组比较,<sup>c</sup>P<0.05

表 4 三组患者临床妊娠率比较[n(%)]

组别	n	临床妊娠
HMG 组	50	11(22.00) <sup>b</sup>
LE 组	50	24(48.00) <sup>a</sup>
CC 组	50	12(24.00) <sup>b</sup>
χ <sup>2</sup> 值		9.729
P 值		0.008

注:与 HMG 组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与 LE 组比较,<sup>b</sup>P<0.05;与 CC 组比较,<sup>c</sup>P<0.05

受性指标优于 CC 方案,与本研究结果基本一致。子宫内膜容受性直接决定子宫内膜接受胚胎种植的能力和胎孕成功率,可受到子宫内膜厚度、形态及子宫内膜中表达的细胞因子、生长因子、性激素及受体水平等多种因素影响,反复人工流产、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征(PCOS)、黄体功能不全、免疫异常等疾病及促排卵药物的应用均可降低子宫内膜容受性<sup>[9-10]</sup>。在生殖辅助技术中,不论是 IUI 还是 IVF-ET 对于子宫内膜容受性要求均较高,导致促排卵治疗后虽能达到较高的排卵率但无法获得满意的临床妊娠率,因此,合理选择促排卵药物,尽量降低对子宫内膜容受性的影响成为制约不孕症治疗效果的重要环节。在常规临床治疗方案中,一般将 CC 作为促排卵治疗的一线药物。但是,近年来报道称,虽然应用 CC 促排卵治疗的排卵率可超过 70%,但其临床妊娠率只有约为 35%<sup>[11]</sup>,而且对 CC 促排卵抵抗的不孕症患者约占 30%<sup>[12]</sup>,故一些学者主张以其他药物代替 CC 作为一线用药。本研究结果显示,从改善子宫内膜容受性、提高临床妊娠率的角度考虑,CC 方案或 HMG 方案的副反应较 LE 方案更加严重,在一线治疗应用方面不具有优势,分析其原因,虽然 CC 对于雌激素具有弱激动及强拮抗双重作用,可促进下丘脑部位进行排卵,但由于对雌激素具有拮抗作用而影响子宫内膜容受性,HMG 则可诱发着床期内源性激素失衡,改变子宫内膜结构和白血病抑制因子、磷酸化信号转导和转录活化因子 3、肝素结合表皮生长因子样生长因子等的表达水平,进而降低子宫内膜容受性<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,单药应用 LE 促排卵治疗在改善子宫内膜容受性方面具有较好的效果,LE 是高效、

可逆的非甾体类第 3 代芳香化酶抑制剂,能够特异性抑制雌激素生物合成限速酶芳香化酶(CYP19),减少外周雄激素向雌激素的转化,从而显著降低雌激素水平,故被广泛应用于雌激素依赖性肿瘤和促排卵治疗<sup>[14]</sup>。相关研究<sup>[15]</sup>结果显示,LE 单药应用可提高单卵泡率,患者的妊娠率与单药应用 CC 相似,也可联合 CC 及 HMG 应用,与 CC 相比,LE 有药物半衰期短的优势。目前,LE 主要用于 CC 抵抗的 PCOS 患者、COH 卵巢低反应患者、乳腺癌患者的促排卵治疗,能够达到减少外源性促性腺激素用量、降低治疗费用的效果。本研究结果支持了单药应用 LE 方案在改善子宫内膜容受性方面优于 CC 方案或 HMG 方案,其机制可能包括以下几个方面:①与 CC 或 HMG 比较,LE 的作用机制是专一性降低雌激素水平,对于其他甾体激素的合成和释放无显著影响,故对子宫内膜和子宫分泌无拮抗作用,能够保留垂体和下丘脑的正常生理调节反馈<sup>[16]</sup>,从而减轻了促排卵治疗对于子宫内膜血流灌注状态的不良影响;②子宫内膜胰岛素抵抗是 PCOS 等不孕症患者的代谢特征之一,也是子宫内膜容受性降低的重要原因<sup>[17]</sup>,而 LE 可通过降低内脂素水平、升高脂联素水平等机制改善患者的糖脂代谢状态,降低胰岛素抵抗程度<sup>[18-19]</sup>,从而改善患者的子宫内膜容受性;③LE 通过上调环磷酸腺苷、半胱氨酸蛋白酶-3、基质金属蛋白酶抑制因子-2 的表达和下调基质金属蛋白酶-2、细胞色素芳香化酶 P450、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 的表达维持子宫内膜和子宫肌层细胞的正常分化凋亡,避免细胞进行不可控的增殖周期,保持子宫内膜的正常结构和功能<sup>[20-21]</sup>;④LE 可通过降低环氧合酶-2、血管内皮生长因子等表达水平,减少局部不良微血管生成、抑制子宫内膜的异位增殖<sup>[22]</sup>,从而保证了正常子宫内膜的血流灌注。值得注意的是,近年来的研究中,一部分学者们主张通过采用 LE 联合 HMG 方案、LE 联合 CC 方案、LE 联合阿司匹林等方案提高妊娠成功率<sup>[23-25]</sup>,但联合用药方案可能进一步增加用药副反应;还有研究者提出,激素替代治疗(HRT)方案对种植窗期子宫内膜容受性的影响小于诱发排卵、COH 方案<sup>[26]</sup>,宫腔灌注 HCG 等方法能够通过孕激素

及其受体水平增加成熟期卵泡数量,改善子宫内膜容受性,从而提高临床妊娠率<sup>[27]</sup>。因此,如何通过优化治疗方案改善不孕症患者的子宫内膜容受性从而达到提高临床妊娠率的效果,仍然是需要进一步分析和讨论的问题。

综上所述,在针对排卵功能障碍致不孕症患者的单药促排卵治疗中,相对于应用CC方案或HMG方案,应用LE方案可改善患者的子宫内膜容受性指标,血清性激素水平波动较小,临床妊娠率明显提高。

### [参考文献]

- [1] Hanson B, Johnstone E, Dorais J, et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: A review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(2): 167-177.
- [2] Yuan S, Qiu Y, Xu Y, et al. Human papillomavirus infection and female infertility: A systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(2): 229-237.
- [3] Lee JW, Hyun MK, Ang L. Complementary therapy for female infertility: Protocol for an overview of systematic reviews[J]. *Integr Med Res*, 2020, 9(1): 62-64.
- [4] 骆晓荣, 朱海英, 孙小燕, 等. 卵巢低反应患者促排卵方案的研究进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 40(6): 502-506.
- [5] Wang L, Lv S, Mao W, et al. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(10): 917-921.
- [6] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(8): 505-511.
- [7] 马林, 翁轶南, 来蕾, 等. 三维能量多普勒超声监测子宫内膜容受性在促排卵治疗中的应用[J]. *浙江医学*, 2020, 33(4): 353-356.
- [8] 王丽, 吕淑兰, 毛文军, 等. 氯米芬与来曲唑对PCOS促排卵患者子宫动脉及内膜下血流的影响[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2017, 62(5): 734-739.
- [9] Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(4): 629-640.
- [10] Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(2): 202-223.
- [11] Hembram M, Biswas R, Jain A. A study of controlled ovarian stimulation with clomiphene citrate or letrozole in combination with gonadotropins and IUI in unexplained infertility[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2017, 10(3): 173-177.
- [12] Coskun B, Dilbaz B, Karadag B, et al. The role of anti-Mullerian hormone in predicting the response to clomiphene citrate in unexplained infertility[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(5): 713-717.
- [13] 吴琼, 徐华洲, 杨江霞, 等. 促性腺激素释放激素激动剂控制性超促排卵对小鼠胚胎着床的作用及其机制[J]. *生理学报*, 2018, 66(5): 489-496.
- [14] Rose BI, Brown SE. A review of the physiology behind letrozole applications in infertility: Are current protocols optimal? [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(9): 2093-2104.
- [15] 潘焯, 王泽, 冯海英, 等. 来曲唑促排卵研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(3): 340-343.
- [16] Wang L, Wen X, Lv S, et al. Comparison of endometrial receptivity of clomiphene citrate versus letrozole in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(10): 862-865.
- [17] 齐家, 孙赞, 陈子江. 多囊卵巢综合征子宫内膜胰岛素抵抗的分子机制及生物学效应[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 39(6): 513-516.
- [18] 耿女, 曾彬, 李翠, 等. 宁艳春, 樊桂玲, 韩宝生. 来曲唑治疗多囊卵巢综合征临床研究[J]. *中国药业*, 2020, 29(14): 68-70.
- [19] 田勇, 冉林, 谷新, 等. 来曲唑用于多囊卵巢综合征患者的促排卵效果及对内脏脂肪素、单核细胞趋化蛋白-1水平的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(2): 221-223, 227.
- [20] 刘珏, 张潇迪, 张群锋. 来曲唑通过cAMP通路下调MMP-2的表达抑制子宫肌瘤细胞的迁移与侵袭[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(8): 976-981.
- [21] 程娟. 来曲唑对子宫内膜异位症大鼠模型的影响研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(14): 1668-1670.
- [22] Yang X, Lin G, Lu G, et al. Letrozole supplementation during controlled ovarian stimulation in expected high responders: A pilot randomized controlled study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 43.
- [23] 杨丽娟, 李洁, 王玫, 等. 不同促排卵方案对多囊卵巢综合征患者子宫及卵巢血流的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(23): 76-81.
- [24] 龙彬梅, 冉凤萍, 唐国珍. 联合氯米芬或尿促性素方案在来曲唑单药促排卵响应欠佳多囊卵巢综合征患者的疗效对比[J]. *成都医学院学报*, 2019, 14(6): 773-777.
- [25] 龙青云. 来曲唑联合小剂量阿司匹林对多囊卵巢综合征患者子宫内膜发育及促排卵的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(5): 1105-1107.
- [26] 谭丽, 刘昕媛, 楚喜英, 等. 不同促排卵与激素替代治疗方案对人种植窗期子宫内膜LIF、IL-1 $\beta$ 与整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3表达的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 61(5): 605-609.
- [27] 孙家珍, 潘瑞洋, 申素芳. 宫腔灌注人绒毛膜促性腺激素改善多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(4): 496-500.

(收稿日期: 2021-01-14)