

# 来曲唑联合甲泼尼龙治疗克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征不孕患者的临床观察<sup>△</sup>

刘珊<sup>1\*</sup>, 郭婧<sup>1</sup>, 崔雅琳<sup>1</sup>, 程亚玉<sup>2</sup>, 段伟<sup>3#</sup> (1. 青岛市中心医院检验科, 山东青岛 266042; 2. 青岛市中心医院妇科, 山东青岛 266042; 3. 滨州医学院附属医院妇科, 山东滨州 256600)

中图分类号 R969;R984 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)09-1118-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.16



**摘要** **目的** 探讨来曲唑联合甲泼尼龙对克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征不孕患者临床结局、卵巢储备功能、血清性激素和安全性的影响。**方法** 回顾性分析青岛市中心医院妇科2021年2月至2022年1月收治的78例克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征不孕患者的临床资料,根据治疗方法不同分为对照组(42例)和观察组(36例)。对照组患者在月经周期第5~9天口服来曲唑5 mg/d,顿服,并采用阴道B超监测子宫内膜和卵泡发育情况、以戊酸雌二醇纠正子宫内膜厚度、以绒促性素诱发排卵等措施促进受孕。观察组患者在对照组治疗基础上,于自然月经或者撤退性出血第3天开始口服甲泼尼龙,4 mg/d,顿服。2组均治疗6个月经周期。比较2组患者排卵和1年内妊娠情况,血清性激素[雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮]、抗米勒管激素(AMH)水平,排卵指标(卵泡生长时间、排卵数量和优势卵泡数量)以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,观察组患者的生化妊娠率(72.22%)和临床妊娠率(47.22%)均显著高于对照组(47.62%、19.05%),血清E2、LH、FSH、睾酮和AMH水平均显著低于对照组,卵泡生长时间显著短于对照组,排卵数量和优势卵泡数量均显著多于对照组( $P < 0.05$ )。观察组和对照组患者的排卵率(94.44% vs. 83.33%)和不良反应总发生率(8.33% vs. 9.52%)比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 来曲唑联合甲泼尼龙相比单用来曲唑能够显著提高克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征不孕患者的妊娠率,调节其性激素水平,改善其卵巢储备功能,且安全性良好。

**关键词** 来曲唑;甲泼尼龙;多囊卵巢综合征;不孕;克罗米芬抵抗;卵巢储备功能;性激素;促排卵

## Clinical observation of letrozole combined with methylprednisolone in the treatment of infertile patients with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene

LIU Shan<sup>1</sup>, GUO Jing<sup>1</sup>, CUI Yalin<sup>1</sup>, CHENG Yayu<sup>2</sup>, DUAN Wei<sup>3</sup> (1. Dept. of Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital, Shandong Qingdao 266042, China; 2. Dept. of Gynecology, Qingdao Central Hospital, Shandong Qingdao 266042, China; 3. Dept. of Gynecology, Binzhou Medical University Hospital, Shandong Binzhou 256600, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To explore the effects of letrozole combined with methylprednisolone on clinical outcomes, ovarian reserve function, serum sex hormones, and safety in infertile patients with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene.

**METHODS** The clinical data of 78 infertile patients with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene in the Department of Gynecology of Qingdao Central Hospital from February 2021 to January 2022 was analyzed retrospectively, and all patients were divided into control group (42 cases) and observation group (36 cases) based on the treatment methods. The control group took letrozole 5 mg/d orally on the 5th to 9th day of the menstrual cycle. Vaginal ultrasound was used to monitor the development of the endometrium and follicles; estradiol valerate was used to correct endometrial thickness, and measures such as inducing ovulation with follicle-stimulating hormone were taken to promote pregnancy. On the basis of treatment in the control group, the observation group began taking methylprednisolone orally at a dose of 4 mg/d starting from the third day of natural menstruation or withdrawal bleeding. Both groups were treated for 6 menstrual cycles. The ovulation and pregnancy within one year, serum levels of sex hormones [estradiol (E2), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone] and anti-Müllerian hormone (AMH), ovulation indicators (follicle growth time, the number of ovulations, and the number of dominant follicles),

and the occurrence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **RESULTS** After treatment, the biochemical pregnancy rate (72.22%) and clinical pregnancy rate (47.22%) of the observation group were significantly higher than those of control group (47.62%, 19.05%); the

△ 基金项目 山东省自然科学基金项目(No.ZR2022QE011)

\* 第一作者 主管技师。研究方向:医学检验。E-mail: 95703606@qq.com

# 通信作者 主治医师,硕士。研究方向:妇科肿瘤及妇科内分泌。E-mail: bzyxydw@163.com

serum levels of E2, LH, FSH, testosterone and AMH were significantly lower than the control group; the follicle growth time was significantly shorter than the control group; the number of ovulation and dominant follicles were significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in ovulation rate (94.44% vs. 83.33%) and total incidence of adverse drug reactions (8.33% vs. 9.52%) between the observation group and the control group ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSIONS** Compared with letrozole alone, the combination of letrozole and methylprednisolone can significantly improve the pregnancy rate, the sex hormone levels and ovarian reserve function in infertile patients with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene, with high safety profiles.

**KEYWORDS** letrozole; methylprednisolone; polycystic ovarian syndrome; infertility; clomiphene resistance; ovarian reserve function; sex hormone; ovulation induction

多囊卵巢综合征是临床常见的一种妇科内分泌系统疾病,主要表现为月经不规律、闭经、多毛、卵巢异常增大、雄激素分泌过多、排卵障碍等症状。据统计,全球女性多囊卵巢综合征的发病率为5%~20%,我国19~45岁年龄段女性群体的发病率为5.6%<sup>[1-2]</sup>。多囊卵巢综合征是育龄期女性不孕的重要原因。目前对于多囊卵巢综合征不孕症的治疗多是通过调节患者激素水平来改善卵巢生理功能、促进排卵,进而提高妊娠成功率。克罗米芬是治疗多囊卵巢综合征的常用药物,因价格便宜而使用广泛,但有20%左右的患者表现为克罗米芬抵抗效应<sup>[3]</sup>。对于这一部分患者,目前最新的共识推荐给予来曲唑等药物进行治疗<sup>[4]</sup>。来曲唑能够改善患者对激素的过度依赖,对克罗米芬抵抗患者有一定的促排卵效果,但患者妊娠成功率仍较低<sup>[5]</sup>。甲泼尼龙是一种糖皮质激素,具有显著的抗炎、免疫抑制、抗过敏等作用,目前在多种内分泌失调疾病以及流产治疗中有较多的应用<sup>[6-7]</sup>;也有报道认为甲泼尼龙能够提高克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征患者的排卵率和妊娠率<sup>[8]</sup>,但治疗效果仍有待提升。基于此,笔者采用来曲唑联合甲泼尼龙治疗克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征不孕患者,旨在提高患者的激素水平,促进其排卵,提高其妊娠率,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集青岛市中心医院妇科2021年2月至2022年1月收治的78例克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征不孕患者的临床资料,根据治疗方案分为对照组和观察组。其中,对照组42例,采用来曲唑治疗;观察组36例,采用来曲唑联合甲泼尼龙治疗。本研究通过青岛市中心医院医学伦理委员会审核(审批编号为YYLL20230078)。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)多囊卵巢综合征的诊断标准符合2003年欧洲生殖和胚胎医学学会与美国生殖医学学会提出的鹿特丹标准<sup>[9]</sup>;(2)合并不孕症;(3)患者输卵管造影、男方精液检查及双方性生活正常;(4)经克罗米芬促排卵治疗3个周期以上未见卵泡发育;(5)对来曲唑和甲泼尼龙无过敏反应;(6)参与本次研究前3个月内无

激素治疗史;(7)年龄<35岁;(8)治疗后随访时间 $\geq 12$ 个月且各项临床资料完整。

本研究的排除标准为:(1)合并甲状腺疾病、糖尿病等其他内分泌疾病者;(2)合并生殖系统畸形者;(3)合并糖脂代谢异常者;(4)体重指数(body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 者;(5)未完成全部6个月经周期治疗者。

### 1.3 治疗方法

对照组患者在月经周期第5~9天口服来曲唑片(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20133109,规格2.5 mg),5 mg/d,顿服。该周期治疗结束后,采用阴道B超监测患者子宫内膜和卵泡发育情况,若其子宫内膜厚度 $< 4 \text{ mm}$ 则给予复方戊酸雌二醇片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20020299,规格为每片含戊酸雌二醇2 mg和炔诺酮0.7 mg)2~6 mg/d(以雌二醇计),口服;待其卵泡发育成熟后,给予注射用绒促性素(马鞍山丰原制药有限公司,国药准字H34023361,规格1 000单位)肌内注射1~2次,每次10 000单位以诱发排卵,并指导双方同房。连续治疗6个月经周期。

观察组患者在对照组治疗基础上联合甲泼尼龙治疗:于自然月经或者撤退性出血第3天开始口服甲泼尼龙片[津药和平(天津)制药有限公司,国药准字H20020224,规格4 mg],4 mg/d,顿服。连续治疗6个月经周期。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 临床结局

记录2组患者治疗6个月经周期后的排卵情况和1年内妊娠情况。经阴道B超检查发现优势卵泡明显减少或者完全消失视为排卵成功;排卵成功后2周检查尿人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG),若为阳性则判定为生化妊娠;排卵5周时经腹部超声检查可见妊娠囊和胎心搏动则判定为临床妊娠。计算排卵率、生化妊娠率和临床妊娠率。

#### 1.4.2 实验室检查指标

分别于治疗前和治疗6个月经周期后采集患者晨起空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min离心10 min,分离血清保存在 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱待测。采用美国Beckman Coulter公司生产的ACCESS 2型全自动化学发光分析仪及配套试

剂检测患者血清中雌二醇(estradiol, E2)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、睾酮等性激素以及抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平。

### 1.4.3 排卵指标

治疗6个月经周期后检查2组患者卵泡生长时间、优势卵泡数量和排卵数量。

### 1.4.4 安全性

记录2组患者治疗期间恶心、呕吐、腹泻、下肢浮肿等不良反应的发生情况,计算不良反应发生率;同时,按照CTCAE 4.0版对各种不良反应的程度进行分级<sup>[10]</sup>:1级——轻微不良反应,无需处理,可继续正常用药;2级——中度不良反应,需采取一定处理措施;3级——严重不良反应,需立即采取紧急处理措施;4级——可能危及生命,需立即抢救。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 $t$ 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 2组患者一般资料比较

2组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。结果见表1。

表1 2组患者的一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄/岁	病程/年	胰岛素抵抗指数	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	总胆固醇/(mg/dL)	高密度脂蛋白/(mmol/L)	低密度脂蛋白/(mmol/L)	高雄激素血症/例(%)
对照组(n=42)	27.47±3.75	3.65±1.05	2.17±0.63	23.96±2.63	4.32±1.03	1.12±0.29	2.64±0.46	19(45.24)
观察组(n=36)	27.12±3.49	3.82±1.14	2.24±0.61	24.14±2.52	4.39±1.12	1.20±0.32	2.78±0.53	16(44.44)
$t/\chi^2$	0.443	0.711	0.517	0.320	0.298	1.201	1.293	1.033
$P$	0.659	0.479	0.606	0.750	0.766	0.233	0.200	0.944

### 2.2 2组患者临床结局比较

观察组患者的生化妊娠率和临床妊娠率均显著高于对照组( $P<0.05$ );2组患者的排卵率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表2。

表2 2组患者临床结局比较[例(%)]

组别	排卵	生化妊娠	临床妊娠
对照组(n=42)	35(83.33)	20(47.62)	8(19.05)
观察组(n=36)	34(94.44)	26(72.22)	17(47.22)
$\chi^2$	2.345	4.850	7.066
$P$	0.126	0.028	0.008

### 2.3 2组患者血清性激素和AMH水平比较

2组患者治疗前血清各种性激素和AMH水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。经过6个月经周期治疗后,2组患者血清E2、LH、FSH、睾酮和AMH水平均显著低于治疗前,且观察组患者上述各项指标水平均显著低于对照组( $P<0.05$ )。结果见表3。

表3 2组患者治疗前后血清性激素和AMH水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	对照组(n=42)	观察组(n=36)	$t$	$P$
E2/(pmol/L)	治疗前	127.26±8.26	128.84±7.53	0.877	0.383
	治疗6个月经周期后	120.15±6.84 <sup>a</sup>	112.04±6.91 <sup>a</sup>	5.196	<0.001
LH(IU/L)	治疗前	16.73±3.26	16.61±3.40	0.159	0.874
	治疗6个月经周期后	7.97±1.56 <sup>a</sup>	6.18±1.28 <sup>a</sup>	5.481	<0.001
FSH(mIU/mL)	治疗前	11.73±2.78	11.80±2.65	0.113	0.910
	治疗6个月经周期后	9.35±1.46 <sup>a</sup>	6.72±1.18 <sup>a</sup>	8.652	<0.001
睾酮/(nmol/L)	治疗前	6.76±1.87	6.83±1.79	0.168	0.867
	治疗6个月经周期后	3.02±0.56 <sup>a</sup>	1.87±0.42 <sup>a</sup>	10.118	<0.001
AMH/(mmol/L)	治疗前	6.91±1.37	6.84±1.54	0.212	0.832
	治疗6个月经周期后	4.82±1.02 <sup>a</sup>	3.17±0.78 <sup>a</sup>	7.919	<0.001

a:与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

### 2.4 2组患者排卵指标比较

治疗6个月经周期后,观察组患者的卵泡生长时间显著短于对照组,排卵数量和优势卵泡数量均显著多于对照组( $P<0.05$ )。结果见表4。

表4 2组患者排卵指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	卵泡生长时间/d	排卵数量/个	优势卵泡数量/个
对照组(n=42)	17.36±2.89	1.53±0.68	1.21±0.47
观察组(n=36)	12.09±2.32	2.59±0.84	2.21±0.75
$t$	8.780	6.158	7.159
$P$	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.5 2组患者不良反应发生情况比较

2组患者治疗期间不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),结果见表5。所有不良反应症状均为1级反应,患者可耐受,无需停药,在完成疗程治疗后1周内症状全部消失。

表5 2组患者治疗期间不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心	呕吐	腹泻	下肢浮肿	总发生情况
对照组(n=42)	2(4.76)	1(2.38)	1(2.38)	0(0)	4(9.52)
观察组(n=36)	1(2.78)	1(2.78)	0(0.00)	1(2.78)	3(8.33)
$\chi^2$					0.034
$P$					0.854

## 3 讨论

多囊卵巢综合征患者存在显著的内分泌紊乱,多表现为高雄激素血症、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高脂血症等症状,这些症状相互影响、互为因果,能够通过单独或者协同作用影响患者正常的卵泡发育和排卵,进而引起不孕<sup>[11]</sup>。多囊卵巢综合征患者下丘脑表达和释放hCG异常,从而造成E2、FSH、睾酮等性激素分泌增加,垂体分泌过量LH,进而引起月经异常、不孕等症状<sup>[12]</sup>。多囊卵巢综合征的胰岛素抵抗反应可使患者处于糖代谢紊乱状态,表现为长期高胰岛素血症,引起卵巢、肾上腺中的雄激素表达水平上调;同时还能加速卵泡颗粒细胞分化,从而减弱患者排卵功能<sup>[13]</sup>。鉴于此,在治疗多囊卵巢综合征不孕症时除需要促进患者排卵外,还需要积极改善其激素分泌和胰岛素抵抗情况<sup>[14]</sup>。

克罗米芬是一种抗性激素药物,能够通过调节激素水平发挥促排卵作用,是目前治疗多囊卵巢综合征的一

线治疗药物,但有20%左右的患者存在克罗米芬抵抗<sup>[3]</sup>。目前尚未完全清楚克罗米芬抵抗发生的机制,但有研究认为与肥胖、高雄激素血症、胰岛素抵抗、慢性炎症反应等因素有关<sup>[15]</sup>。来曲唑是一种非甾体类的新型诱发排卵药物,一方面,该药能够有效抑制体内芳香化酶,阻断雄激素转化,降低雌激素水平,减轻促激素对下丘脑、垂体的负反馈作用,上调垂体促性腺激素表达水平,进而促进卵泡发育和排卵;另一方面,未转化为雌激素的雄激素在卵巢内蓄积,提高了卵泡局部雄激素水平,增强了卵泡对FSH的敏感性,从而促进了卵泡的早期发育和排卵<sup>[16-17]</sup>。与其他药物相比,来曲唑半衰期较短,不结合雌激素受体,能够诱导单个卵泡发育,没有外周雌激素和类似于克罗米芬的抗雌激素样作用<sup>[18]</sup>。本研究中,对照组患者经过治疗后,其排卵率、生化妊娠率和临床妊娠率分别为83.33%、47.62%和19.05%,其中排卵率较高,但妊娠率较低,说明单纯采用来曲唑治疗尽管有较高的排卵率,但受精着床率较低。

甲泼尼龙属于糖皮质激素,能够抑制肾上腺中的雄激素表达,进而改善多囊卵巢综合征患者的排卵情况<sup>[19]</sup>。既往已有关于糖皮质激素治疗排卵障碍的研究报道,如Jones等<sup>[20]</sup>报道可的松使14例无排卵或者月经稀发患者中的11例恢复了正常排卵月经周期;地塞米松也已在多囊卵巢综合征的治疗中获得了较多应用<sup>[21]</sup>。另外,经克罗米芬治疗无效的多囊卵巢综合征患者多伴有焦虑情绪,使用甲泼尼龙能够调节患者精神压力,进而调节其内分泌水平,诱导其排卵<sup>[22-23]</sup>。本研究中,观察组患者的生化妊娠率和临床妊娠率分别为72.22%和47.22%,均显著高于对照组,血清E2、LH、FSH、睾酮水平均显著低于对照组,卵泡生长时间显著短于对照组,排卵数量和优势卵泡数量均显著多于对照组( $P < 0.05$ ),这提示来曲唑联合甲泼尼龙能够调节患者性激素水平,进而提高妊娠成功率。

AMH是卵巢颗粒细胞合成并分泌的一种卵泡发育调节因子,其分泌水平对卵泡发育速度和质量都有明显影响,因此常被用于评估卵巢储备功能情况。多囊卵巢综合征患者的AMH表达呈持续高水平,并与雄激素水平呈高度正相关;同时,虽然适宜水平的AMH有助于提高妊娠率,但AMH水平过高可能对卵母细胞发育产生不良影响,造成胚胎质量低,反而降低临床妊娠率<sup>[24]</sup>。本研究中,观察组患者治疗后的血清AMH水平显著低于对照组,说明来曲唑联合甲泼尼龙能够改善患者卵母细胞发育情况,进而提高胚胎质量和妊娠率。

综上所述,来曲唑联合甲泼尼龙能够显著提高多囊卵巢综合征不孕患者的妊娠率,改善患者卵巢储备功能,调节患者性激素水平,且安全性较高。但本研究纳入样本量和观察指标较少,且为回顾性研究,尚需要进行大样本、前瞻性研究来确定甲泼尼龙联合来曲唑对克

罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征不孕患者排卵、妊娠以及母婴妊娠结局等方面的影响,并深入探究相关的作用机制。

## 参考文献

- [1] 宋小青,蔡迁,王革玲,等. 多囊卵巢综合征患者血清FGF-21、MCP-1、Ang II表达与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国医师杂志,2022,24(5):790-792.  
SONG X Q, CAI Q, WANG G L, et al. Relationship between serum FGF-21, MCP-1, Ang II expression and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome [J]. J Chin Physician, 2022, 24(5):790-792.
- [2] 李萌,阮祥燕. 多囊卵巢综合征的诊断、治疗与管理[J]. 中国医刊,2018,53(5):465-468.  
LI M, RUAN X Y. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis, treatment and management[J]. Chin J Med, 2018, 53(5):465-468.
- [3] 张倩,李力,刘倩,等. 多囊卵巢综合征妇女克罗米芬抵抗状况研究[J]. 检验医学与临床,2018,15(22):3398-3400.  
ZHANG Q, LI L, LIU Q, et al. A study on the resistance of clomifene citrate capsules in women with polycystic ovarian syndrome[J]. Lab Med Clin, 2018, 15(22):3398-3400.
- [4] 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识专家组,中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识[J]. 生殖医学杂志,2020,29(7):843-851.  
Consensus Expert Group on the Treatment and Reproductive Protection of Infertility Related to Polycystic Ovarian Syndrome, Reproductive Endocrine and Reproductive Protection Group of the Fertility Protection Branch of the Chinese Society of Preventive Medicine. Consensus on the treatment and reproductive protection of infertility related to polycystic ovarian syndrome[J]. J Reprod Med, 2020, 29(7):843-851.
- [5] 何珊,刘大艳,宁艳,等. 不同剂量来曲唑联合低剂量HMG治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床效果[J]. 中国医药导报,2022,19(6):93-97.  
HE S, LIU D Y, NING Y, et al. Clinical effect of different doses of letrozole combined with low-dose HMG on infertile patients with polycystic ovary syndrome[J]. China Med Her, 2022, 19(6):93-97.
- [6] 何顺昱,杨栋霞. 甲泼尼龙辅助治疗子宫内膜异位症合并反复早期自然流产效果及对可溶性类FMS酪氨酸激酶-1、血管内皮生长因子及C反应蛋白水平的影响[J]. 世界临床药物,2022,43(12):1586-1591.  
HE S Y, YANG D X. Effects of methylprednisolone in adjuvant treatment of endometriosis complicated with recurrent early spontaneous abortion and its effects on levels of soluble FMS-like tyrosine kinase-1, vascular endothelial

- growth factor and C reactive protein[J]. *World Clin Drug*, 2022, 43(12):1586-1591.
- [7] 袁俊亮,王双坤,郭晓娟,等. 卵巢过度刺激综合征合并系统性红斑狼疮、甲状腺功能减退引起的静脉窦血栓一例[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(28):2322-2323.  
YUAN J L, WANG S K, GUO X J, et al. A case of venous sinus thrombosis caused by ovarian hyperstimulation syndrome complicated with systemic lupus erythematosus and hypothyroidism[J]. *Natl Med J China*, 2015, 95(28):2322-2323.
- [8] 石彩歌. 甲泼尼龙治疗克罗米芬耐药多囊卵巢综合征的效果观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(15):28-29.  
SHI C G. Clinical effect of treatment with methylprednisolone on chloramiphene resistant polycystic ovarian syndrome[J]. *Guide China Med*, 2013, 11(15):28-29.
- [9] GREENWOOD E A, PASCH L A, CEDARS M I, et al. Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(1):27-34.
- [10] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.0[EB/OL]. (2010-06-14)[2023-07-27]. [https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).
- [11] LIU Z M, SONG Y, XU Y F, et al. The comparison of the effectiveness and safety of drospirone ethinyl estradiol and ethinyl estradiol cyproterone in the treatment of polycystic ovarian syndrome: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(51):E23811.
- [12] 白芳,王芬,王黎黎,等. 养精神玉汤加味治疗肾虚肝郁型多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效及对患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能和卵巢动脉血流动力学的影响[J]. *河北中医*, 2022, 44(4):590-594.  
BAI F, WANG F, WANG L L, et al. Clinical efficacy of modified Yangjing zhongyu decoction for polycystic ovarian syndrome patients with infertility (kidney liver depression type) and how to impact on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and hemodynamics of ovarian artery[J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2022, 44(4):590-594.
- [13] TRUMMER C, SCHWETZ V, KOLLMANN M, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(5):2019-2028.
- [14] WU X K, STENER-VICTORIN E, KUANG H Y, et al. Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(24):2502-2514.
- [15] WANG J, TENG F, WU Q Y, et al. Relationship between proinflammatory cytokines and clomiphene resistance in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11):11884-11890.
- [16] 方艳,王丹琳,李肖梅,等. 二甲双胍联合来曲唑治疗对多囊卵巢综合征不孕症患者性激素水平、促排卵及妊娠率的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(6):110-113.  
FANG Y, WANG D L, LI X M, et al. Effects of metformin combined with letrozole on sex hormone levels, ovulation induction and pregnancy rate in infertility patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Med Pharm J Chin People's Liberation Army*, 2022, 34(6):110-113.
- [17] LERCHBAUM E, THEILER-SCHWETZ V, KOLLMANN M, et al. Effects of vitamin D supplementation on surrogate markers of fertility in PCOS women: a randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2):547.
- [18] 傅娣芳,李鑫伟,王亭亭,等. 戊酸雌二醇片结合来曲唑治疗排卵功能障碍致不孕症的疗效及对卵泡发育、排卵的影响[J]. *中国性科学*, 2023, 32(2):105-109.  
FU D F, LI X W, WANG T T, et al. Effect of estradiol valerate tablets combined with letrozole on infertility caused by ovulation dysfunction and its effect on follicular development and ovulation[J]. *Chin J Hum Sex*, 2023, 32(2):105-109.
- [19] MOHAMMADI YEGANEH L, MOINI A, SHIVA M, et al. Methylprednisolone for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing *in vitro* fertilization: a randomized controlled trial[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(2):241-246.
- [20] JONES G E S, HOWARD J E, LANGFORD H. The use of cortisone in follicular phase disturbances[J]. *Fertil Steril*, 1953, 4(1):49-62.
- [21] 吴晓春. 屈螺酮炔雌醇片联合地塞米松治疗多囊卵巢综合征临床效果分析[J]. *福建医药杂志*, 2023, 45(3):82-84.  
WU X C. Clinical analysis of drospirenone ethinylestradiol tablets combined with dexamethasone in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Fujian Med J*, 2023, 45(3):82-84.
- [22] TANRIVERDI A M, AYDIN B, BEBITOGLU B T, et al. The behavioral and neurochemical effects of methylprednisolone or metyrapone in a post-traumatic stress disorder rat model[J]. *North Clin Istanbul*, 2019, 6(4):327-333.
- [23] KOLAK A, KAMIŃSKA M, WYSOKIŃSKA E, et al. The problem of fatigue in patients suffering from neoplastic disease[J]. *Contemp Oncol*, 2017, 21(2):131-135.
- [24] JISKOOT G, BENNEHEIJ S H, BEERTHUIZEN A, et al. A three-component cognitive behavioral lifestyle program for pre-conceptional weight-loss in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a protocol for a randomized controlled trial[J]. *Reprod Health*, 2017, 14(1):34.

(收稿日期:2023-10-26 修回日期:2024-04-02)

(编辑:胡晓霖)