

卵巢过度刺激综合征危险因素和预测模型的研究进展

余良成, 巨 瑛, 王 璐, 陈书强, 王晓红

空军军医大学唐都医院妇产科, 陕西西安 710038

摘要: 卵巢过度刺激综合征是控制性卵巢刺激过程中的常见并发症, 不仅对胚胎移植策略产生影响, 严重时甚至威胁患者的生命健康。目前已有越来越多的研究探讨卵巢过度刺激综合征的危险因素和生物标志物, 并构建了一系列风险预测模型。本文对近年来卵巢过度刺激综合征的危险因素和风险预测模型的研究进展进行综述, 以期临床早期识别高危人群、及时制定有效预防措施提供依据, 并为模型的选择和改良提供参考。

关键词: 控制性卵巢刺激; 卵巢过度刺激综合征; 危险因素; 预测模型; 研究进展

中图分类号: R714.8

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2024)02-0194-05

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.163

引用本文: 余良成, 巨瑛, 王璐, 等. 卵巢过度刺激综合征危险因素和预测模型的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (2): 194-198.

Research advances in risk factors and predictive models for ovarian hyperstimulation syndrome

YU Liangcheng, JU Ying, WANG Lu, CHEN Shuqiang, WANG Xiaohong

Department of Gynecology and Obstetrics, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Corresponding author: WANG Xiaohong. Email: wangxh919@fmmu.edu.cn

Abstract: Ovarian hyperstimulation syndrome is a common complication during controlled ovarian stimulation, which not only has an impact on the embryo transfer strategy but also threatens the patient's life in severe cases. More and more studies have explored the risk factors and biomarkers for developing ovarian hyperstimulation syndrome, and a series of risk prediction models have been constructed. This article analyzes and summarizes the different risk factors and risk prediction models with a view to providing references for the early identification of high-risk groups in clinic and the timely development of effective preventive measures, as well as for the selection and improvement of the model.

Keywords: controlled ovarian stimulation; ovarian hyperstimulation syndrome; risk factors; prediction model; research progress

Cited as: Yu LCH, Ju Y, Wang L, et al. Research advances in risk factors and predictive models for ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2024, 45 (2): 194-198.

控制性卵巢刺激 (controlled ovarian stimulation, COS) 是体外受精-胚胎移植技术的重要环节, 可通过促性腺激素 (gonadotropins, Gn) 刺激多个卵泡发育, 改善体外受精-胚胎移植临床结局。COS 虽为一项成熟技术, 但在临床实施过程中常诱发卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)^[1]。根据临床症状, OHSS 可分为轻度、中度和重度^[2], 轻度 OHSS 的发病率为 20%~33%, 中度或重度 OHSS 的发病率为 3%~8%^[3]。OHSS 不仅影响妊娠结局和子代健康, 严重时甚至危及患者的生命, 是 COS 过程中最常见的严重医源性并发症^[4-7]。OHSS 的发病机

制尚不完全清楚, 一般认为与体内人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 水平升高有关, 临床主要表现为卵巢体积增大、血管通透性增加、凝血障碍等^[6,8-11]。目前, OHSS 的预防方法很多, 如对于高风险患者, 采用较低的 Gn 起始剂量 (100 IU/d); 对于中风险患者, 在评估其血栓形成的易感因素后, 视情况给予低分子肝素等预防血栓^[6,10-11]。但临床尚无有效的针对性治疗措施, 多采取对症支持治疗^[11-12]。随着不孕率升高以及辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 的广泛应用, OHSS 发生风险也在不断增加^[13]。因此, 早期识别 OHSS 高危患者, 并进行临床干预至关重要。目前, 关于 OHSS 预测模型的研究很多, 但仍缺乏综述性报道。本文现围绕 OHSS 的危险因素和近年来国内外 OHSS 风险预测模型的研究进展进行综述, 以期临床医护人员提供参考。

收稿日期: 2023-07-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82271734)

作者简介: 余良成, 男, 在读硕士, 医师。研究方向: OHSS 的发病机制与防治。Email: liangchengyuchn@163.com

通信作者: 王晓红, 女, 主任医师, 博士生导师。Email: wangxh919@fmmu.edu.cn

1 卵巢过度刺激综合征的危险因素

OHSS 的发生主要包括患者自身因素、COS 方案相关因素以及其他因素。

1.1 患者自身因素

1.1.1 年龄 有研究表明年轻女性与 OHSS 风险增加相关^[1,14]。Ma 等^[15]对 300 个完整卵巢刺激周期(含 33 个中、重度 OHSS, 267 个非 OHSS)的回顾性分析发现, OHSS 患者的平均年龄低于非 OHSS 患者 $[(29.79 \pm 3.45) \text{岁} \text{ vs } (31.77 \pm 4.52) \text{岁}, P=0.015]$ 。另一项研究显示, 与 ≥ 41 岁患者相比, 30 岁以下患者发生 OHSS 的风险升高 $(OR=6.47, 95\% \text{ CI: } 5.46 \sim 7.66)^{[4]}$ 。这可能与年轻患者可募集卵泡及促性腺激素受体较多, 对促性腺激素的反应更加强烈有关, 提示较低的生育年龄是 OHSS 的高危因素。

1.1.2 体质量指数 (body mass index, BMI) 2019 年一项包括 6288 例患者(其中 OHSS 1240 例)的回顾性分析显示, OHSS 组患者的 BMI 显著低于非 OHSS 组 $[(22.5 \pm 3.2) \text{ kg/m}^2 \text{ vs } (22.9 \pm 3.2) \text{ kg/m}^2, P<0.0001]^{[16]}$ 。另有研究发现 OHSS 患者有更低的 BMI $[(23.72 \pm 3.54) \text{ kg/m}^2 \text{ vs } (24.08 \pm 3.57) \text{ kg/m}^2, P=0.039]$, 且 BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ 的患者 OHSS 发生率更高^[14,17]。也有分析表明 OHSS 组与非 OHSS 组的 BMI 无统计学差异^[18]。因此, 较低的 BMI 是否会增加 OHSS 发生风险仍有待进一步研究。

1.1.3 抗缪勒管激素 (anti-Mullerian hormone, AMH)

AMH 是一种由窦前卵泡和小窦卵泡颗粒细胞分泌的糖蛋白, 可抑制原始卵泡的启动和生长, 增强卵泡刺激素在周期性卵泡募集中的作用^[10,19]。有研究发现, AMH 对 OHSS 具有较好的预测效能 $(AUC=0.85)$, 且最佳 Cut-off 值为 $3.67 \text{ ng/mL}^{[10]}$ 。而根据 2023 年卵巢高反应 Delphi(专家调查法)共识, 约有 73% 的专家认为 $AMH \geq 2 \text{ ng/mL}$ 具有卵巢高反应风险^[20]。尽管较高的 AMH 与 OHSS 的发生密切相关, 是预测发生风险的良好指标, 但由于纳入人群和检测方法的不同, AMH 的最佳预测界值在不同的报道中存在一定的差异。

1.1.4 窦卵泡数 (antral follicle count, AFC) 较多的 AFC 在控制性卵巢刺激下有更多的卵泡发育, 是公认的 OHSS 风险因素^[2]。有研究发现 OHSS 组患者 AFC 高于非 OHSS 组 $(24.82 \pm 8.11 \text{ vs } 16.30 \pm 8.86, P<0.001)^{[15]}$ 。AFC 是 OHSS 的重要预测因子 $(OR=4.3, 95\% \text{ CI: } 2.7 \sim 6.9)$, 当 AFC 较大时, OHSS 发生风险升高^[17]。

1.1.5 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) PCOS 患者以高雄激素血症、无排卵和多囊卵巢为特征^[21], 通常具有高 AMH 水平等卵巢高敏感性表现, 是一种常见的内分泌疾病, 育龄妇女的发生率为 5%~20%^[22]。张琍钧和王兴玲^[23]发现, 高 AMH 水平下, PCOS 患者与非 PCOS 患者能获得相当的妊娠率和活产率, PCOS 患者发生 OHSS 风险更高 $(P=0.031)$ 。Ni 等^[24]发现, 在使用促性腺激素释放激素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 激动剂方案的人群中, PCOS 为卵巢发生过度刺激的独立危险因素 $(OR=2.99, P=0.041)$ 。因此, PCOS 患者也是发生 OHSS 的高危人群。

1.1.6 遗传变异 目前, OHSS 的发病机制仍不清楚。有研究发现 4 例重度 OHSS 患者中 2 例存在血管内皮生长因子受体 3 的罕见变异^[25]。另有研究发现, AMH 受体 2 型、亚甲基四氢叶酸还原酶、黄体生成素/人绒毛膜促性腺激素受体基因单核苷酸多态性与 OHSS 的易感性有关^[26]。上述研究显示, 遗传变异可能参与了 OHSS 的发生^[27]。

1.2 COS 方案相关因素

Toftager 等^[28]发现, 相较于 GnRH 拮抗剂方案, GnRH 激动剂方案中、重度 OHSS 的发生率均显著升高 $(10.2\% \text{ vs } 15.6\%, P=0.01; 5.1\% \text{ vs } 10.2\%, P=0.02)$ 。一项纳入 50 个随机对照研究的 Meta 分析显示, 对于正常 IVF 人群, GnRH 激动剂方案 OHSS 率虽高于拮抗剂方案 $(6.2\% \text{ vs } 3.7\%)$, 但也伴随较高的持续妊娠率 $(27.4\% \text{ vs } 23.8\%)$; 对于 PCOS 患者, GnRH 拮抗剂 OHSS 的发生率显著低于激动剂方案 $(RR=0.53, 95\% \text{ CI: } 0.30 \sim 0.95)$, 且不影响持续妊娠率^[29]。COS 过程中常使用大剂量 $(5\ 000 \sim 10\ 000 \text{ U})$ hCG 触发卵母细胞成熟, 高水平的血清 hCG 能诱导卵巢颗粒细胞中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) mRNA 表达, VEGF 与内皮细胞上的受体 (VEGFR2) 结合后血管通透性增加, 诱发 OHSS^[30]。有学者发现, 在拮抗剂中采用促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a) 和低剂量 hCG $(1\ 500 \sim 2\ 000 \text{ U})$ 的“双扳机”策略, 不仅可降低 OHSS 的风险, 还可获得与常规剂量 hCG 扳机的患者相似的妊娠结局^[31]。

1.3 其他

Cao 等^[32]发现, PCOS 患者 OHSS 的发病率不同季节有显著差异, 夏季和冬季发病率更高。Li 等^[33]发现 OHSS 患者卵泡液中褪黑素浓度高于

非 OHSS 患者 $[(35.94 \pm 10.18) \text{ ng/mL vs } (23.93 \pm 10.94) \text{ ng/mL}, P < 0.001]$, 并与 VEGF 的表达呈正相关。在 OHSS 动物模型中, 应用褪黑素的 MT2 受体拮抗剂阻断褪黑素系统后, VEGF 表达减少且 OHSS 症状减轻, 表明褪黑素可能是通过 MT2 受体刺激人颗粒细胞中 VEGF 的表达, 导致 OHSS 的发生^[34]。此外, Xu 等^[8]的研究显示, 较低的基础血清低密度脂蛋白胆固醇水平和较高的基础总胆固醇水平与晚发型 OHSS 发生率升高相关。以上研究表明, OHSS 的发生可能还受季节、卵泡液褪黑素浓度和代谢相关因素的影响。

2 卵巢过度刺激综合征风险预测模型

早期识别 OHSS 并精准评估病情的预测模型有助于风险分层, 指导个体化治疗, 改善妊娠结局。目前, 根据患者临床资料构建的 OHSS 风险预测模型, 包括单一因素预测和多因素预测 (表 1)。许多参数对卵巢反应有影响, 因此相较于单因素预测, 包含多个预测因素并具有加权值的模型能更好地预测 OHSS。

2.1 单一因素预测

Ashrafi 等^[17]的研究显示, hCG 日雌二醇 (estradiol, E_2) 水平和直径 $\geq 12 \text{ mm}$ 的卵泡数是 OHSS 的有效预测变量, 单独预测 OHSS 时与基于患者基本特征和临床病史的多因素回归模型效能

相等。在另一项回顾性研究中, Tarlatzi 等^[35]将女性年龄、GnRH 类似物类型、FSH 总剂量及刺激时间、hCG 日 E_2 水平、不同直径卵泡数目 ($< 10 \text{ mm}$ 、 $10 \sim 14 \text{ mm}$ 、 $15 \sim 30 \text{ mm}$)、获卵数、AMH、是否合并 PCOS 等作为潜在预测变量, 通过 Logistic 回归分析发现, hCG 日 $\geq 10 \text{ mm}$ 卵泡总数、 E_2 水平及 FSH 总剂量是重度 OHSS 发生的预测因子, 其中 hCG 日 $\geq 10 \text{ mm}$ 卵泡总数 ($AUC=0.904$) 为最佳预测因子, 以 15 枚为界值, 具有较高的敏感度和特异度。Grynnerup 等^[9]发现, 以 17.5 mm 为取卵后第 5 天 (OPU + 5) 直肠子宫陷凹内积液深度的界值, 预测晚发型 OHSS 的特异度为 71%, 敏感度为 61% ($AUC=0.70$), 预测性能一般。利用单一因素预测 OHSS 简化了复杂的风险预测模型, 使用更方便, 但临床适用性有待进一步验证。

2.2 多因素联合预测 OHSS

胡琳莉等^[16]发现年龄、不孕类型、BMI、AMH、AFC、hCG 日 E_2 水平及直径 $> 10 \text{ mm}$ 卵泡数是 OHSS 发生的独立危险因素, 并成功建立了 OHSS 的列线图预测模型, 可简洁、直观地预测 IVF/ICSI 过程中 OHSS 的发生率。Li 等^[33]的结果显示, 卵泡液褪黑素的浓度可作为潜在的 OHSS 预测因子, 与 hCG 日 E_2 、获卵数联合构建的预测模型, 对 OHSS 有较高的预测价值。Lainas 等^[36]

表 1 卵巢过度刺激综合征风险预测模型基本特征
Tab. 1 Basic characteristics of risk prediction model for ovarian hyperstimulation syndrome

纳入文献	模型构建				模型评价	模型验证	
	人群	例数(OHSS/ 非OHSS)	研究设计 类型	统计与建模 方法		内部 验证	外部 验证
Ashrafi 等 ^[17] (2015)	应用标准长方案的非 多囊卵巢(NPCO)患者	258(86/172)	回顾性病例 对照研究	多元Logistic 回归分析	HCG日 E_2 : $AUC=0.950$; HCG 日直径 $\geq 12 \text{ mm}$ 卵泡数: $AUC=$ 0.940 ; 基于患者主要人口学、 病史的回归模型: $AUC=0.940$	-	-
Tarlatzi 等 ^[35] (2017)	使用GnRH激动剂或 拮抗剂的新鲜IVF周期	5 567 (94/5 473)	回顾性病例 对照研究	多元Logistic 回归分析	$AUC=0.916$, 敏感度为0.842, 特异度为0.859	-	-
Li 等 ^[33] (2019)	应用标准长方案的患者	57(26/31)	回顾性病例 对照研究	多元Logistic 回归分析	$AUC=0.949$, 敏感度为0.923, 特异度为0.871	-	-
胡琳莉等 ^[16] (2019)	应用卵泡期长效长 方案的患者	6 288 (1 240/5 048)	回顾性病例 对照研究	多元Logistic 回归分析	$AUC=0.842$ (95% CI : $0.829 \sim 0.856$)	$AUC=0.798$	-
冯跃兰等 ^[37] (2020)	使用GnRH激动剂或 拮抗剂的患者	373(60/313)	回顾性病例 对照研究	多元Logistic 回归分析	$AUC=0.862$, 敏感度为0.806, 特异度为0.772	-	-
Lainas 等 ^[36] (2020)	使用GnRH激动剂或 拮抗剂的患者	321(43/278)	回顾性队列 研究	多元Logistic 回归分析	$AUC=0.930$, 敏感度为0.884, 特异度为0.848	-	-
Cao 等 ^[32] (2021)	使用GnRH激动剂促排 的PCOS患者	1 925	回顾性病例 对照研究	多元Logistic 回归分析	$AUC=0.849$	$AUC=0.846$	-
Li 等 ^[18] (2021)	使用GnRH激动剂或 拮抗剂的PCOS患者	4 351 (986/3 365)	回顾性病例 对照研究	多元Logistic 回归分析	$AUC=0.827$, 敏感度为0.796, 特异度为0.958	$AUC=0.757$	-
Cao 等 ^[38] (2022)	使用GnRH激动剂或 拮抗剂的患者	12 211 (293/11 918)	回顾性队列 研究	多元Logistic 回归分析	COS前: $AUC=0.628$; 触发排 卵日: $AUC=0.715$; 取卵当日: $AUC=0.792$; 新鲜胚胎移植 当日: $AUC=0.814$	COS前: $AUC=0.681$; 触发 排卵日: $AUC=0.700$; 取卵 当日: $AUC=0.773$; 新鲜胚 胎移植当日: $AUC=0.796$	-
Grynnerup 等 ^[9] (2022)	使用GnRH激动剂或 拮抗剂的患者	940(28/912)	双中心随机 对照试验	多元Logistic 回归分析	OPU + 5 直肠子宫陷凹内积液 深度: $AUC=0.700$, 敏感度为 0.610 , 特异度为0.710	$AUC=0.670$	-

根据取卵后第3天的腹水分级、血细胞比容、白细胞计数及卵巢最大直径,构建的OHSS风险预测模型,对胚胎移植和冷冻策略具有重要的指导意义。冯跃兰等^[37]则发现,hCG日 E_2 、AMH、AFC、获卵数及妊娠均为OHSS的独立风险因子($OR>1.000$),其中AMH、AFC、hCG日 E_2 水平及获卵数为中等价值预测因子($0.7<AUC<0.9$),预测中重度OHSS的最佳临界值分别为hCG日 $E_2\geq 3\ 896.73\text{ pg/mL}$,获卵数 ≥ 12.5 个,AMH $\geq 4.825\text{ ng/mL}$,AFC ≥ 12.5 个;其中hCG日 E_2 对OHSS预测价值最高,联合其他四项指标预测价值优于单项指标($AUC=0.862$)。Li等^[18]的大样本回顾性分析发现,FSH、AMH、hCG日 E_2 及卵泡数、Gn总量均为PCOS患者发生OHSS的独立风险因素,将患者按3:1随机抽样分为建模集(3 231例)和验证集(1 120例),结果显示该模型在建模集($AUC=0.827$)和验证集($AUC=0.757$)均表现出良好的诊断效能。以上研究均为单中心回顾性研究,模型尚需在不同的人群中加以验证,可能还需要校准界值,因为特定预测因子的界值和权重在不同应用机构之间可能不同。

2.3 基于OHSS风险预测计算机应用程序

Cao等^[38]采用逐步回归建立了COS不同阶段OHSS风险预测模型和风险计算应用程序,可分别预测COS前、hCG日、取卵当日、新鲜胚胎移植当日OHSS的发生风险,纳入的预测变量包括患者的基线和COS特征及胚胎信息等,各阶段模型在建模集和验证集中均具有一定的诊断价值。同时,研究团队构建了基于智能手机的应用程序“OHSS监测器”,包括风险预测模块、症状监测模块、治疗监测模块,可在COS的四个不同阶段预测OHSS的发生风险,能帮助临床医师治疗决策和患者自我监测。但其仍存在一定局限性,由于纳入了4个不同时相的多个预测变量,模型相对复杂,在临床实用性方面稍差。Letterie和Mac Donald^[39]将COS过程中 E_2 、卵泡直径、COS周期日及Gn剂量输入其专为IVF管理而设计的计算机算法中,与临床团队的循证决策相比,该算法在COS期间日常决策的准确性如下:是否继续促排卵为0.92;是否扳机为0.96;是否调整药物剂量为0.82;促排天数为0.87。该工具为降低OHSS发生率,优化临床决策提供了一个潜在的平台,但研究数据限于一个中心,并且循证决策仅由一个临床团队做出,代表性有限。

3 结语和展望

目前,已有基于大样本数据建立的OHSS预测模型,能够较为精准地预测OHSS的发生,但其适应人群、入选预测变量、结局变量的选择和定义都不尽相同,预测变量筛选和建模方法较单一,普遍缺乏大样本临床验证,限制了其进一步的应用。未来尚需对现有的OHSS风险预测模型进行前瞻性、多中心、大规模的临床验证。同时,在变量筛选和模型构建的方法学方面,可考虑引入决策树、随机森林等方法,以期能更好地处理临床特征的非线性关系及交互作用,开发出更加精准、稳定、直观的预测模型,尽早发现高风险患者,及时干预,改善其临床结局^[40]。

作者贡献 余良成:提出选题,调研文献,撰写初稿;巨瑛、王璐、陈书强:评阅、注释或修改,审读修订;王晓红:选题总体构思,方法设计,监督指导,审读修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Abbara A, Patel B, Parekh I, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) requiring Intensive Care Unit (ICU) admission between 1996-2020 in England, Wales, and Northern Ireland [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1060173.
- 2 Drakopoulos P, Khalaf Y, Esteves SC, et al. Treatment algorithms for high responders: what we can learn from randomized controlled trials, real-world data and models [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2023, 86: 102301.
- 3 Braam SC, de Bruin JP, Mol BWJ, et al. The perspective of women with an increased risk of OHSS regarding the safety and burden of IVF: a discrete choice experiment [J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020 (2): hoz034.
- 4 Schirmer DA 3rd, Kulkarni AD, Zhang YJ, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes [J]. *Fertil Steril*, 2020, 114 (3): 567-578.
- 5 Hu LL, Xie R, Wang MY, et al. Patients with IVF complicated by moderate-to-critical OHSS experience increased thrombosis, GDM and neonatal NICU admission but slightly shorter gestation compared with matched IVF counterparts: a retrospective Chinese cohort study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19 (1): 8.
- 6 Zhu YM, Fu YL, Tang MY, et al. Risk of higher blood pressure in 3 to 6 years old singleton born from OHSS patients undergone with fresh IVF/ICSI [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 817555.
- 7 Bi WJ, Xiao YJ, Wang X, et al. The association between assisted reproductive technology and cardiac remodeling in fetuses and early infants: a prospective cohort study [J]. *BMC Med*, 2022, 20 (1): 104.
- 8 Xu H, Yang S, Cui L, et al. Investigation on the risk factors for late-onset OHSS: a retrospective case-control study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305 (3): 731-736.
- 9 Grynnerup AG, Løssl K, Toftager M, et al. Predictive performance of peritoneal fluid in the pouch of Douglas measured five days after oocyte pick-up in predicting severe late-onset OHSS: a secondary analysis of a randomized trial [J]. *Eur J*

- Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022, 274: 83-87.
- 10 Bruno-Gaston J, Jung J, Kumar T, et al. Association of ovarian response with picoAMH in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation [J]. *Clin Biochem*, 2021, 95: 34-40.
- 11 王璐, 穆莎, 左世栋, 等. 重度卵巢过度刺激综合征患者高凝趋势及预后分析 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (4): 390-394.
- 12 Di Guardo F, Lello C, Incognito GG, et al. Letrozole and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a promising prevention strategy [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (2): 614.
- 13 马蓉, 陈书强, 雷辉, 等. 控制性超促排卵对小鼠胎盘功能基因表达及胎鼠体质量的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (11): 1163-1166.
- 14 Sun B, Ma YJ, Li L, et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) severity in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 615957.
- 15 Ma TZ, Niu YR, Wei B, et al. Moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective multivariate logistic regression analysis in Chinese patients [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29 (1): 85-90.
- 16 胡琳莉, 谢瑞, 孙莹璞. 卵泡期长效方案促排卵患者发生卵巢过度刺激综合征危险因素分析及其发病风险的预测 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39 (11): 874-879.
- 17 Ashrafi M, Bahmanabadi A, Akhond MR, et al. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292 (5): 1145-1152.
- 18 Li F, Chen Y, Niu AQ, et al. Nomogram model to predict the probability of ovarian hyperstimulation syndrome in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 619059.
- 19 di Clemente N, Racine C, Pierre A, et al. Anti-müllerian hormone in female reproduction [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42 (6): 753-782.
- 20 Feferkorn I, Ata B, Esteves SC, et al. The HERA (Hyper-response Risk Assessment) Delphi consensus definition of hyper-responders for in-vitro fertilization [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40 (5): 1071-1081.
- 21 Franik S, Le QK, Kremer JA, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 9 (9): CD010287.
- 22 Gao R, Liao X, Huang WR, et al. Follicular-phase GnRH agonist protocol is another choice for polycystic ovary syndrome patients with lower LH/FSH and lower AMH levels without increasing severe OHSS risk [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 905263.
- 23 张琍钧, 王兴玲. 高 AMH 水平 PCOS 与非 PCOS 患者新鲜胚胎移植妊娠结局比较 [J]. 现代妇产科进展, 2023, 32 (6): 442-445.
- 24 Ni YH, Zhang HL, Jiang WW. Analysis and prediction of risk factors of ovarian hyperstimulation caused by Long-acting GnRH agonist protocol in follicular phase [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26 (9): 3261-3268.
- 25 Stouffs K, Daelemans S, Santos-Ribeiro S, et al. Rare genetic variants potentially involved in ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36 (3): 491-497.
- 26 Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, et al. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Mol Reprod Dev*, 2019, 86 (8): 964-971.
- 27 Borgwardt L, Olsen KW, Rossing M, et al. Rare genetic variants suggest dysregulation of signaling pathways in low- and high-risk patients developing severe ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37 (11): 2883-2892.
- 28 Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31 (6): 1253-1264.
- 29 Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type [J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23 (5): 560-579.
- 30 Hortu I, Karadadas E, Ozceltik G, et al. Oxytocin and cabergoline alleviate ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by suppressing vascular endothelial growth factor (VEGF) in an experimental model [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303 (4): 1099-1108.
- 31 Gao FM, Wang YB, Fu M, et al. Effect of a "dual trigger" using a GnRH agonist and hCG on the cumulative live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles [J]. *Front Med*, 2021, 8: 683210.
- 32 Cao YR, Shi H, Ma Y, et al. Effect and relationship of seasons on the high risk of ovarian hyperstimulation syndrome after oocyte retrieval in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 610828.
- 33 Li YR, Fang LL, Yu YP, et al. Higher melatonin in the follicle fluid and MT2 expression in the granulosa cells contribute to the OHSS occurrence [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17 (1): 37.
- 34 Li YR, Fang LL, Zhang RZ, et al. Melatonin stimulates VEGF expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518: 110981.
- 35 Tarlatzi TB, Venetis CA, Devreker F, et al. What is the best predictor of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF? A cohort study [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34 (10): 1341-1351.
- 36 Lainas GT, Lainas TG, Sfountouris IA, et al. A decision-making algorithm for performing or cancelling embryo transfer in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome after triggering final oocyte maturation with hCG [J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020 (3): hoaa013.
- 37 冯跃兰, 牟天伊, 王树玉, 等. 中重度卵巢过度刺激综合征预测因子分析 [J]. 现代妇产科进展, 2020, 29 (11): 801-804.
- 38 Cao MZ, Liu Z, Lin YS, et al. A personalized management approach of OHSS: development of a multiphase prediction model and smartphone-based app [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 911225.
- 39 Letterie G, Mac Donald A. Artificial intelligence in in vitro fertilization: a computer decision support system for day-to-day management of ovarian stimulation during in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2020, 114 (5): 1026-1031.
- 40 Nguyen NH, Picetti D, Dulai PS, et al. Machine learning-based prediction models for diagnosis and prognosis in inflammatory bowel diseases: a systematic review [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16 (3): 398-413.