

• 雌孕激素与生殖力保护药物治疗专题报道 •

生育力保护保存与早发性卵巢功能不全的防治

程姣姣^{1a}, 阮祥燕^{1a,2*}, 冯欣^{1b}, Alfred O.Mueck^{1a,2}

(1. 首都医科大学附属北京妇产医院 a. 内分泌科; b. 药事部, 北京 100026; 2. 德国图宾根大学妇产医院 内分泌与绝经中心, 德国 图宾根 D-72076)

【摘要】 绝经是女性在45~55岁之间出现的生理现象, 平均绝经年龄为49岁。40岁之前出现的绝经被称为早绝经或早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI), 其发病率缺乏全球及全国流行病学数据, 估计约1%~7%, 在中国可能更高。POI的最大危害就是对生育力的严重影响和早绝经给女性带来的近期及远期不良后果包括潮热、出汗、失眠、性欲降低及痴呆、心、脑血管疾病、骨质疏松等慢性病发病风险明显增高, 以及早死风险增高等。这些严重影响女性的生育、生活质量及预期寿命。导致POI的病因复杂, 尤其是医源性因素, 如接受放疗和化疗的年轻患者70%~100%会导致POI。随着科学的发展, 对医源性POI的防治有了突破性进展, 本文主要就医源性POI的防治进行综述。

【关键词】 早发性卵巢功能不全; 激素替代治疗; 生育力保护; 雌激素; 卵巢组织冻存移植; 不孕症

【中图分类号】 R75

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)03-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.001

Fertility preservation and treatment for premature ovarian insufficiency

Cheng Jiao-jiao^{1a}, Ruan Xiang-yan^{1a,2*}, Feng Xin^{1b}, Alfred O.Mueck^{1a,2}

(1.a.Department of Gynecological Endocrinology; b.Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China; 2.Section of Endocrinology and Menopause, Department of Women's Health, University of Tübingen, Tübingen D-72076, Germany)

【Abstract】 Menopause is a physiological phenomenon that occurs in women aged 45 to 55 years. The average age of menopause is 49 years. Menopause before 40 years old is called early menopause or premature ovarian insufficiency (POI). There was no global and national epidemiological data about POI incidence rate, which approximately was 1%~7%, might be higher in China. The greatest harm of POI was the severe consequence on fertility and the short-term and long-term adverse consequences of early menopause to women including hot flashes, sweating, insomnia, decreased libido and Alzheimer's disease, heart and cerebrovascular disease, and osteoporosis. The risk of those chronic diseases significantly increased, along with increased risk of early death. These would seriously affect women's fertility, quality of life and life expectancy. The causes of POI were complicated, especially iatrogenic factors. For example, young patients receiving radiotherapy and chemotherapy would cause 70~100 percent of POI. With the development of science, there has been a breakthrough in the prevention and treatment of iatrogenic POI. The prevention and treatment of iatrogenic POI was focused on in this article.

【Key words】 premature ovarian insufficiency; hormone replacement therapy; fertility preservation; estrogen; ovarian tissue cryopreservation and transplantation; infertility

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是一直在临床上广泛应用的专业术语, 随着对其病因研究的深入和临床病例的积累, 发现 POF

仅代表卵巢功能衰竭阶段。因此2008年美国生殖医学学会 (American Society for Reproductive Medicine, ARSM) 首次提出原发性卵巢功能不全

[收稿日期] 2017-12-05

[基金项目] 北京市自然科学基金资助项目 (Y181004); 北京市医院管理局临床技术创新项目 (XMLX201710); 首都临床特色应用研究与成果推广项目 (Z161100000516143); 首都卫生发展科研专项 (2016-2-2113); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才项目 (2014-2-016); 北京市医院管理局“登峰”计划专项经费资助 (DFL20181401); 北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助 (ZYLX201510)

[作者简介] 程姣姣, 女, 在读硕士; 研究方向: 生殖与妇科内分泌; Tel: (010) 52273303; E-mail: jiaojiaocheng503@126.com

[通讯作者] *阮祥燕, 女, 博士, 教授, 主任医师; 研究方向: 生殖与妇科内分泌; Tel: (010) 52273303; E-mail: ruanxiangyan@163.com

(primary ovarian insufficiency, POI) 的概念。在 2016 年欧洲人类生殖与胚胎学会 (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 也将 POI 全称更改为早发性卵巢功能不全^[1], 该指南制定小组将卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 临界值从 $40 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $25 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 目的是早发现卵巢功能不全的女性, 以达到早诊断、早治疗。同年国际绝经学会也将原发性改为早发性^[2], 英国国家健康与护理研究所其指南中也给出早发性卵巢功能不全的诊断与治疗建议^[3]。中华医学会妇产科学会绝经学组 2016 年也建议临床开始使用早发性卵巢功能不全^[4]。POI 会带来长期不良的健康影响: 心血管疾病高发病率、骨质疏松性骨折高发病率和各种原因导致的死亡率增加。POI 其中一个重要病因是医源性, 包括癌症治疗中的化疗及放疗, 造血干细胞移植, 盆腔手术带来的损伤等, 而且在中国每年新发恶性肿瘤患者超过 400 万例^[5], 在年轻肿瘤患者中, 70% 以上有生育需求, 肿瘤治疗会使得女性生育力严重受损, 所以所有年轻的女性癌症患者, 在癌症确诊时医师就应该及时告知其生育力保护保存的方法。本文简单介绍了 POI 的病因、临床表现、诊断及激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT), 详述了生育力保护保存与 POI 的防治。

1 POI 的病因

POI 病因可能是原发性或继发性的。常见病因包括医源性因素、遗传因素、自身免疫性因素、环境因素等^[6], 其他病因还包括病毒感染、代谢紊乱等^[7]。但是目前半数以上的 POI 病因不明确, 称之为特发性 POI^[8], 当然, POI 的病因可多个同时存在。

1.1 医源性因素

常见医源性因素包括手术、放疗和化疗^[9]。手术中高能量器械的使用可能损伤卵泡、盆腔手术中对卵巢血供潜在的损伤可直接对卵巢功能造成损害, 目前没有足够研究证据说明子宫或 (和) 输卵管切除与 POI 有关。化疗药物可诱导凋亡机制, 引起卵泡结构紊乱以及前颗粒细胞肿胀, 其对卵巢功能的损害与化疗方案、剂量及年龄有关。对卵巢毒性最高的化疗药是烷化剂, 因其作用不依赖于细胞周期。人卵母细胞对放射线极其敏感, 盆腔放射剂量 $<2 \text{ Gy}$ 即可致 50% 人卵母细胞损伤, $5 \sim 10 \text{ Gy}$

盆腔放射剂量即可使得卵巢功能彻底衰退。

1.2 遗传因素

遗传因素占 POI 病因的 20%~25%。10%~13% 的 POI 患者存在染色体数量或结构异常, 原发性 POI 患者染色体异常率显著高于继发性 POI 患者。

1.2.1 X 染色体异常 1 条性染色体全部缺失 (45, X) 或部分缺失称为 Turner 综合征, 45, X 及其嵌合、X 染色体长臂或短臂缺失、X 染色体-常染色体易位是常见的异常染色体核型。目前越来越多的潜在致病基因也在被发现。

1.2.2 常染色体异常及相关致病基因 约 2% 的 POI 患者与常染色体重排相关, 但中国 POI 患者致病基因的突变频率一般 $<2\%$, 所以临床诊断的价值有限。

1.2.3 综合征型 POI 的相关致病基因 以 POI 为临床表型之一的遗传性综合征, 如睑裂狭小-上睑下垂-倒转型内眦赘皮综合征, 但其机制多数不清。

1.3 自身免疫性因素

卵巢通常是自身免疫攻击目标, 但针对卵巢抗体的特异性和敏感性仍是未知的^[10]。众所周知, 自身免疫诱导的卵巢功能损害, 可单独存在或与其他自身免疫性紊乱同时存在。其中自身免疫性甲状腺疾病、Addison 病与 POI 的关系最为密切^[1]。

1.4 环境性或生活方式性因素

吸烟、饮酒以及其他因素可能会影响绝经年龄, 但尚未确认是导致 POI 的确切病因, 仍需对其可能造成的负面影响和潜在机制进行调查和验证。

1.5 感染性因素

感染性因素比如人类免疫缺陷病毒、流行性腮腺炎病毒、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒等, 但临床上不建议对感染因素行常规筛查^[1]。

2 POI 的临床表现与辅助检查

2.1 临床表现

POI 可有以下一种或几种表现: ①月经改变: 原发性 POI 表现为原发性闭经, 继发性 POI 会出现月经稀发或闭经; ②生育力下降或不孕症; ③雌激素水平降低^[11]: 原发性 POI 表现为女性第二性征不发育或发育不良。继发性 POI 可有潮热出汗、生殖道干涩灼热感、性欲减退、骨质疏松、骨关节痛、情绪和认知功能改变、心血管疾病症状和心律失常等。④心理压力、焦虑、抑郁的发病率较高, 患痴呆、帕金森病的危险性增加^[12]。⑤其他症状:

因病因而异,如心血管系统发育缺陷、智力低下、性征发育异常、肾上腺和甲状腺功能减低、复发性流产、肿瘤本身或肿瘤治疗带来的临床表现等。

2.2 辅助检查

内分泌检查;盆腔超声;血清AMH(antimullerian hormone);遗传、免疫相关检查:尽管50%以上病例是特发性,也应该检查染色体核型以及筛查自身免疫性疾病,比如甲状腺抗体、肾上腺抗体,如果发现甲状腺抗体阳性,建议每年复查甲状腺功能^[13];有化疗、纵隔放疗史或Turner综合征患者,需行心血管系统和超声心动图检查;有肿瘤史的应接受肿瘤专科评估;骨密度相关检查等。

3 POI 的诊断

有继发性闭经或月经稀发持续超过4个月的年轻女性都应该考虑POI。诊断标准:①年龄<40岁;②月经稀发或停经至少4个月以上;③至少2次血清基础FSH>25 IU·L⁻¹(2次间隔>4周)^[1,3]。鉴别诊断:其他引起月经过少的因素应该排除在外,包括甲状腺功能不全、高泌乳素血症、多囊卵巢综合征、下丘脑性闭经和妊娠^[14]。病因诊断需结合病史、家族史、既往史、染色体及其他相关检查结果进行遗传性、免疫性、医源性、感染性、特发性等病因学诊断。

4 POI 的 HRT 治疗^[1,15]

确定POI病因对于选择最合适和有效的治疗方法是非常重要的^[16]。目前POI的发病机制尚不明确,尚无有效的方法恢复卵巢功能。POI的治疗策略包括HRT和生育力保护保存。同时许多研究证明也需要将心理健康支持纳入管理计划^[17]。

在没有禁忌证的情况下,强烈建议进行HRT。HRT不仅可改善雌激素缺乏的相关症状,还可以降低心血管疾病、骨质疏松性骨折和神经认知功能损害等远期健康风险。应告知POI患者:①HRT应持续至自然绝经年龄;②在绝经年龄之前未发现其可能会增加患乳腺癌的风险,但一旦开始HRT治疗需每年复查,复查包括:实验室内分泌指标(雌二醇、FSH、促甲状腺激素、皮质醇)、肝肾功、血脂、血糖、心电图、乳腺钼靶、骨密度、宫颈防癌筛查等。有子宫的患者应周期性给予孕激素以保护子宫内膜,即HRT可选择周期性雌孕激素序贯治疗方案,雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合,如芬吗通,POI患

者因为年轻,所以所需雌激素中等剂量为宜,可考虑选择芬吗通2/10,每天口服一粒,28d为一个周期,但也应该考虑个体化给药。雌激素可以选择微粒化雌二醇或戊酸雌二醇,每天口服给予2mg,天然孕激素会更安全,比如微粒化的黄体酮每天口服给予200mg,序贯给药。给药途径有经皮、口服及经阴道。脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)补充剂在管理POI方面显示出有前景,但需要随机对照试验进行进一步的、随访时间更长的临床研究,以更全面地评估其疗效^[16]。

POI患者合并其他疾病时应用HRT:Turner综合征患者也应HRT至平均绝经年龄,在青春期前就出现POI的Turner综合征患者,还需要诱导其青春期的发生;乳腺癌为HRT禁忌证;因子宫内膜异位症要切除卵巢者建议给予联合雌孕激素,其可有效缓解血管舒缩症状,并可能会降低内异症复发风险;偏头痛并非POI患者HRT禁忌证,具有先兆偏头痛患者经皮给雌激素(比如:爱斯妥凝胶,一尺中含雌二醇1.5mg,可酌情考虑给药剂量)其发作风险可能最小;高血压也不是POI患者HRT禁忌证,经皮雌激素可能更好;肥胖或超重的POI患者应优选经皮给雌激素;合并子宫肌瘤也并非POI患者HRT禁忌证。

近年来中药、中成药在卵巢功能保护及改善方面取得了系列研究进展,中成药的疗效和安全性评价受到普遍关注。一项关于和颜坤泰胶囊对绝经前女性症状改善的多中心、随机对照研究表明其可以有效改善症状并提高生活质量^[18]。众所周知,POI患者更年期症状出现早,应该酌情考虑同时给予中成药辅助治疗。

5 生育力保护保存

众所周知,女性的卵子数量是有限的,一旦卵巢储备功能将耗尽,便不能再产生新的卵子。对于POI患者,只有5%~10%的自然受孕分娩率^[19]。生育力保护保存^[20]主要针对POI高风险人群或因某些疾病或治疗会损伤卵巢功能的情况。同时很多国际专业学会强烈建议:所有年轻的女性癌症患者,在癌症确诊时医师就应该及时告知其生育力保护保存的方法。根据患者的个体化情况,例如:手术、放疗或化疗的紧迫性,年龄,婚姻状况,肿瘤治疗的方案及剂量等选择不同的生育力保护方法。目前,女性生育力

保护保存方法主要有：卵母细胞冻存、胚胎冻存、卵巢组织冻存移植、体外激活技术、药物抑制卵巢的卵泡发育、卵巢移位手术等。

5.1 卵母细胞冷冻

成熟卵母细胞 (M II 期) 冻存是通过控制性超促排卵获取成熟卵母细胞进行冷冻。为未婚女性提供了一定的生育力保存的机会。但当肿瘤治疗不能被延迟或雌激素依赖性肿瘤或青春期前的女孩就不能选择此方法且目前受法律法规限制。

5.2 胚胎冷冻

胚胎冷冻是已婚不孕女性生育力保存的方法之一，适用于癌症的治疗可以被延迟 2 周左右的患者^[21]。

5.3 卵巢组织冻存移植

卵巢组织冻存移植是一种运用低温生物学原理冷冻保存卵巢组织的生育力保护方法，是青春期前女性和放化疗无法延迟的女性的唯一生育力保护保存的选择^[9,22]。而且目前越来越多专家相信此技术是有效且正当的技术，而不是试验性方法^[23]。卵巢组织冻存年龄上限通常为 35 岁^[20]。重要的是，卵巢组织冻存与移植可以实现女性生育力与卵巢内分泌功能的保存与恢复，从而减少与 POI 相关的慢性病早发率及早死率^[24]。移植后预计在 3~6 个月内几乎所有病例都能成功恢复卵巢功能。并且随着严格标准的制定，卵巢组织冻存移植技术将被更广泛的应用于临床。因为这是已进入临床实践的新技术，目前全球活产例数超过 130 例，自然妊娠率超过 50%。首都医科大学附属北京妇产医院阮祥燕团队完成了中国前 3 例人冻存卵巢组织的成功移植^[14]。我们应该知道卵巢组织冻存成功与否，依赖于患者的卵巢储备功能，所以对于 POI 发生风险高的患者应在放疗、化疗之前进行卵巢组织的冻存，以保存更多的原始卵泡。并且此技术在女性抗衰老、延缓绝经方面也成为热点。据报道已有移植冻存卵巢来诱导青春期^[25]以及推迟绝经^[26]。此技术可以储备大量原始卵泡，之后可以通过自体移植或者分离出卵泡进行体外培养以获得成熟卵母细胞；此外还有很多优点，其不依赖于病人的生理周期；不需超促排卵，在癌症确诊后可立即进行腹腔镜下卵巢组织取材，或在癌症治疗手术时取材，不推迟放化疗开始时间^[27]；无论病人婚否，均可进行卵巢组织冻存，卵巢组织冻存与移植具有广阔的应用前景。并且随

着癌症患者低龄化的现象渐趋明显，卵巢组织自体移植逐渐成为移植领域中的研究热点。

5.4 体外激活技术^[28]

IVA 治疗是一种对卵巢含有残留卵泡的 POI 患者可能的不孕症治疗方法^[29]。此技术可以通过激活残余休眠卵母细胞来使得 POI 患者用自己的卵子怀孕。此技术仍处于临床实验阶段。

5.5 促性腺激素释放激素激动剂^[30]

2013 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 指南指出，GnRHa 在生育力保护方面的证据并不充分^[31]。因此，GnRHa 在保护卵巢功能方面的效果仍值得探究^[31]。

5.6 卵巢移位

2013 年 ASCO 指南建议育龄期女性在盆腔放疗前可行卵巢移位手术以保护卵巢功能^[31]，要求卵巢应位于髂嵴以上至少 2 cm^[32]。但由于盆腔放疗时射线分散，且卵巢对射线极其敏感，所以应告知病人移位并非能成功有效地保护卵巢功能。

6 身心及远期管理^[1]

6.1 身心管理

POI 对心理健康、心血管和生活质量有着显著的负面影响。POI 患者应进行心理及生活习惯的干预，戒烟、规律负重锻炼、保持健康体重等。及时早期开始 HRT 治疗对身心健康、心血管系统等都具有保护作用，萎缩性阴道炎性交困难者可阴道给予外用雌激素 (普罗雌烯乳膏，外用，每天 1~2 次)，阴道润滑剂也可用于改善 POI 患者的性交痛。

6.2 骨质保护

在 POI 诊断和持续管理期间考虑骨骼健康很重要。POI 患者患骨质疏松的风险增加了 6 倍，适时的开始 HRT 可以保持骨骼健康，降低骨折的风险；其他药物治疗，包括双膦酸盐，钙和维生素 D 等。

综上所述，鉴于 POI 患者的生育力下降问题以及对健康不利的影响，对于 POI 发生风险高的患者我们要早期识别，尽早地个体化地告知其生育力保护保存方法。对于 POI 患者的治疗以及管理，药物是其中一个很重要的方面，一旦诊断为 POI，应尽早给予 HRT 治疗。

【参考文献】

[1] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE guideline: management

- of women with premature ovarian insufficiency[J]. *Human Reproduction*, 2016, 31(5):926-937.
- [2] Baber R J, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy[J]. *Climacteric*, 2016, 19(2):109-150.
- [3] Lumsden M A, Davies M, Sarri G. Diagnosis and management of menopause: the national institute of health and care excellence (nice) guideline[J]. *JAMA Internal Medicine*, 2016, 176(8):1205-1206.
- [4] 中华医学会妇产科学绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(12):881-886.
- [5] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [6] De Vos M, Devroey P, Fauser B C J M. Primary ovarian insufficiency[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744):911-921.
- [7] Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency[J]. *Sci China Life Sci*, 2012, 55(8):677-686.
- [8] Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure[J]. *Menopause International*, 2009, 15(2):72-75.
- [9] Jensen A K, Rechnitzer C, Macklon K T, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development[J]. *Human Reproduction*, 2017, 32(1):154-164.
- [10] Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure[J]. *Przegląd Menopauzalny Review*, 2016, 15(4):210-214.
- [11] ACOG. Committee Opinion No. 698 Summary: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2017, 129(5):963-964.
- [12] Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure[J]. *Maturitas*, 2010, 67(1):91-93.
- [13] American Society For Reproductive Medicine B A. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2015, 3(103):e9-17.
- [14] Rabe Thomas, 阮祥燕, Mueck. Alfred O. 生殖内分泌学临床实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [15] Faubion S S, Kuhle C L, Shuster L T, et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management[J]. *Climacteric*, 2015, 18(4):483-491.
- [16] Hewlett M, Mahalingaiah S. Update on primary ovarian insufficiency[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesi*, 2015, 22(6):483-489.
- [17] Gordon C M, Kanaoka T, Nelson L M. Update on primary ovarian insufficiency in adolescents[J]. *Current Opinion in Pediatrics*, 2015, 27(4):511-519.
- [18] Sun A, Wang Y, Gu B, et al. A multi-center, randomized, controlled and open clinical trial of Heyan Kuntai Capsule () and hormone therapy in perimenopausal women[J/OL]. (2016-09-20)[2018-02-17]. <https://doi.org/10.1007/s11655-016-2266-y>.
- [19] ACOG. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2014, 124(1):193-197.
- [20] Von W M, Germeyer A, Liebenthron J, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the Ferti PROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(1):257-267.
- [21] Lambertini M, Del Mastro L, Pescio M C, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting[J]. *BMC Med*, 2016, 4(14):1.
- [22] 杜娟, 阮祥燕, 卢丹, 等. 中国首例冻存卵巢组织移植报告 [J]. *首都医科大学学报*, 2016, 37(6):840-842.
- [23] Donnez J, Dolmans M. Fertility Preservation in Women[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(17):1657-1665.
- [24] 李扬璐, 阮祥燕. 人卵巢组织冻存与移植研究进展 [J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(4):485-491.
- [25] Poirot C, Abirached F, Prades M, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue[J]. *Lancet*, 2012, 379(9815):588.
- [26] Andersen C Y, Kristensen S G. Novel use of the ovarian follicular pool to postpone menopause and delay osteoporosis[J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2015, 31(2):128-131.
- [27] Meirou D, Ra'anani H, Biderman H. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a realistic, effective technology for fertility preservation[J]. *Methods Mol Biol*, 2014(1154):455-473.
- [28] Kawamura K, Kawamura N, Hsueh A J W. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure[J]. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2016(28):217-222.
- [29] Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency[J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(3):608-615.
- [30] Conte B, Del Mastro L. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in breast cancer patients[J]. *Minerva Ginecologica*, 2017, 69(4):350-356.
- [31] Loren A W, Mangu P B, Beck L N, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19):2500-2510.
- [32] Hwang J H, Yoo H J, Park S H, et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy[J]. *Fertility and Sterility*, 2012, 97(6):1387-1393.