卵巢组织冻存与移植中国专家共识

国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学分会及共识专家

摘要: 为更好地为患者提供有效科学的生育力保护保存医疗服务,根据国内现有成功案例及国际生育力保护相关指南的经验,汇总相关重要文献,通过妇产科、生殖科、肿瘤科、儿科、乳腺科、血液科、中医科等专家的充分讨论,制定首部卵巢组织冻存与移植中国专家共识。本共识内容包括卵巢组织冻存患者的筛选、评估、适应证;卵巢组织的取材、转运、处理与冷冻标准化操作流程;卵巢组织移植的时机与随访、冻存组织的复苏与移植技术要求、常见几种(类)疾病的卵巢组织冻存与移植建议以及移植前后的中西药处理选择等,具有科学性、实用性和可操作性。

关键词: 卵巢组织;冻存与移植;专家共识

中图分类号: R713.6 文献标识码:A 文章编号: 2095-8552(2018)04-0496-05

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2018.04.042

Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation: the First Chinese Expert Consensus

Writing group of Chinese Society of Gynecological Endocrinology affiliated to International Society of Gynecological Endocrinology (CSGE-ISGE) and Expert Consensus group

Abstract: In order to promote the standard application of ovarian tissue cryopreservation in China, and provide effective scientific medical services of fertility preservation for patients, the first Expert Consensus of Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation is established in China according to the agreements between gynecologists, embryologists, oncologists, pediatricians, breastologists, hematologists and TCM Scientists, based on the successful cases in Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, international guidelines on fertility preservation and important publications in the field. The expert consensus includes selection criteria, evaluation and indications; SOPs of ovarian tissue removal, transportation, preparation, freezing and thawing; approaches of ovarian tissue transplantation and follow-up; practical recommendations for ovarian tissue cryopreservation and transplantation in several common diseases; treatments of menopausal symptoms in peri-transplantation period. This expert consensus is scientific, practical and operable.

Keywords: Ovarian Tissue; Cryopreservation and Transplantation; Expert Consensus

中国每年新发恶性肿瘤超过 400 万例^[1],在年轻恶性肿瘤患者中,70% 以上有生育意愿^[2]。随着恶性肿瘤治疗学的发展,患者长期生存率得到了很大提高,如乳腺癌患者 5 年生存率可达 90%^[3]。然而,细胞毒性药物与放射治疗等可导致女性生育力的严重损伤,如经骨髓移植前的超大剂量化疗后,可导致 70% ~ 100% 的患者发生早发性卵巢功能不全,早绝经风险可升高 20 倍^[4]。因此,恶性肿瘤患者生育力的保护和保存在全球受到越来越广泛的关注,国际生育力保护专家强烈呼吁:所有年轻的恶性肿瘤患者,在恶性肿瘤确诊时就应该立即得到医生关于生育力保护和保护的咨询与建议。本共识聚焦于卵巢组织冻存与移植。

卵巢组织冻存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疗无法延迟的女性的唯一生育力保护保存的选择^[5-9]。应用此技术,目前全球活产例数超过 130 例^[10],首都医科大学附属北京妇产医院已有冻存卵巢组织移植成功的报道^[11,12],证明卵巢组织冻存移植是女性保护保存生育力与内分泌功能切实有效的方法。

目前的问题是:患者不了解生育力保护保存的方法;许多医生,特别是肿瘤科、儿科、血液科、乳腺科医生也不太全面了解生育力与内分泌功能保护的概念与方法,甚至存在“先保命,再考虑生育问题”的误区;此外,部分医生即使知道一些生育力保护保存的知识,也不清楚如何操作等。因此,迫切需要尽快将卵巢组织冻存移植技术的规范流程推向全国。

Foundations: Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical medicine Development of special funding support (XMLX201710); Foundation of Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z161100000516143); Beijing Capital Foundation for Medical Science Development and Research (2016-2-2113); Beijing Municipality Health Technology High-level Talent (2014-2-016); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20181401); Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical medicine Development of special funding support (ZYLX201510)

基金项目: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)

1 前言

对于肿瘤性疾病,放疗、化疗、手术或以上方法联合治疗可能导致早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)^[5-8,13]。人卵母细胞对放射线极其敏感,放射剂量<2Gy 即可致 50% 人卵母细胞损伤^[14],5~10Gy 盆腔放射剂量可致卵巢功能彻底衰退。细胞毒性药物(如烷化剂、蒽环类等)也可严重损伤卵巢功能,如造血干细胞移植前化疗可致 POI 发生率高达 70%~100%^[15]。对于某些可导致 POI 的非肿瘤性疾病,生育力保护也同样重要。

目前,女性生育力保护的方法主要有胚胎冻存、卵母细胞冻存、卵巢组织冻存、药物抑制卵巢的卵泡发育、卵巢移位手术等。胚胎冻存的发展已超过 30 年,目前胚胎玻璃化冷冻后复苏、移植的有效性与新鲜胚胎相当^[16,17],但胚胎冷冻需要供体精子。对于良性疾病和延迟生育等原因的生育力保护,卵子冻存是国际上应用最广的技术^[16,17]。然而,胚胎冷冻与卵子冷冻都需要进行超促排卵,对于恶性肿瘤患者,放化疗至少需要延迟 10~12 天^[5,16,18],且患者必须是青春期后的育龄女性^[5-8],某些激素敏感性恶性肿瘤患者也无法进行超促排卵。目前认为,促性腺激素释放激素激动剂通过抑制卵巢卵泡的发育保护女性生育力的证据不足^[19,20]。由于盆腔放疗时射线散射,且卵巢对射线极其敏感,越来越多的临床实践与研究证明传统的卵巢移位术对卵巢的保护作用有限。卵巢组织冻存移植技术并非非常体外受精(IVF)技术的一部分^[21],卵巢组织移植成功后不仅可以恢复生育的能力,还可以恢复卵巢的内分泌功能。研究发现:从一侧卵巢上取多块卵巢组织可能不会影响激素产生^[22],但冻融卵巢组织移植可能存在移回癌细胞的风险。随着严格标准的制定,卵巢组织冻存移植技术将被更广泛地应用于临床^[23]。

2 卵巢组织冻存适应证

目前,国际上尚无统一的卵巢组织冻存筛选标准,常用的有爱丁堡筛选标准(The Edinburgh selection criteria)^[9]、欧洲 FertiPROTEKT 生育力保护网络实用指南^[24]等。目前较为统一的观点认为:患者具有一定的卵巢储备、原发疾病预后较好、POI 发生风险高是重要的筛选指标^[5,7,9]。基于国内具体情况,借鉴国际共识指南经验,本共识制定的遴选标准与主要适应证如下。

2.1 筛选标准 ①年龄≤35 岁,且卵巢储备功能较好;也可以根据卵巢储备情况和个人意愿适当放宽年龄限制;②肿瘤患者必须排除卵巢恶性肿瘤或卵巢转移,转移风险高者需慎用(表 1);③原发病预后较好;

④由原发病及其治疗导致的 POI 发生风险高;⑤能够耐受腹腔镜或开腹卵巢组织活检手术;⑥距放、化疗开始至少 3 天;⑦患者本人或其监护人的知情同意。

表 1 不同恶性肿瘤类型的卵巢转移风险^[25]

高风险	中风险	低风险
白血病	乳腺癌 IV 期,浸润性小叶型	乳腺癌 I~II 期,浸润性导管型
神经母细胞瘤	结肠癌	子宫鳞癌
伯基特淋巴瘤	子宫腺癌	霍奇金淋巴瘤
	非霍奇金淋巴瘤	成骨癌
	尤文肉瘤	非生殖器官横纹肌肉瘤
		肾母细胞瘤

2.2 主要适应证^[10] 卵巢组织冻存适用于肿瘤、非肿瘤性疾病患者的生育力与卵巢内分泌功能的保护,最佳适应证是青春期前患者、放化疗无法延迟的患者以及患有激素敏感性肿瘤的患者^[26,27]。

2.2.1 恶性疾病(需化疗、放疗或骨髓移植) ①血液系统疾病(白血病,霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤);②乳腺癌;③肉瘤;④某些盆腔肿瘤。

2.2.2 非恶性疾病 ①需放疗、化疗或骨髓移植的自身免疫性疾病、血液疾病等系统性疾病:再生障碍性贫血;地中海贫血;系统性红斑狼疮等。②卵巢疾病:交界性卵巢肿瘤;重度和复发性子宫内膜异位症。③POI 高危人群:家族史或基因检测显示有 POI 高风险者;尚存卵巢功能的 Turner 综合征。

3 卵巢组织冻存技术

3.1 卵巢组织活检/取材与转运 通常采用腹腔镜进行卵巢组织取材,应尽量避免黄体,使用冷刀,最好取一侧或双侧卵巢体积的 1/2 以上(根据患者情况个体化制定取材量),严禁使用能量器械,避免损伤卵巢,尽量保持所取卵巢组织的完整,取下的卵巢组织应立即放入由冻存中心提供的无菌转移液,使用专用转运箱,必须保持低温(4℃~8℃)转运至卵巢组织冻存中心,转运时间不超过 24 小时^[28]。为达到流程质量控制,优化患者管理与成本效益,组织的获取可在当地进行,但卵巢组织的冷冻与储存应中心化,这与国际指南建议一致^[27]。

3.2 卵巢组织处理与冻存 卵巢组织的处理与冷冻必须在符合严格标准的实验室内进行。卵巢组织处理时,使用无菌手术刀、镊小心去除髓质,保存完整皮质,处理后的卵巢组织厚度约 1mm,每片大小约 4mm×8mm。处理完成的卵巢组织片放入冷冻保护液中预冷平衡,后置于含冷冻保护液的冻存管中,开始冷冻。

冷冻方法分为慢速冷冻与玻璃化冷冻。玻璃化冷

冻采用玻璃化冷冻试剂快速冷冻,并直接置于 -196°C 液氮中储存^[29,30]。但目前,经卵巢组织冻存技术出生的 130 多例健康儿童中,采用玻璃化冻存技术出生的孩子仅有 2 例,其余均采用慢速冷冻法^[31]。慢速冷冻采用电脑程序化控制,使卵巢组织按照设定的速率阶段性降温至 -140°C ,后将冻存管置于 -196°C 液氮中储存。每个冻存管必须标明患者姓名、出生日期及编码,记录储存位置,严格管理冻存罐。

4 卵巢组织移植的时机与指征

目前尚无统一标准,移植时间根据患者的原发疾病治愈与否及临床康复情况,与患者及肿瘤专科医生充分沟通后进行个体化处理,一般为原发病缓解,患者出现潮热出汗等卵巢功能衰退的绝经相关症状,血卵泡刺激素(FSH) $\geq 25\text{IU/L}$,抗苗勒管激素(AMH) $< 1.1\text{ng/ml}$,距放化疗结束至少 3~6 个月。

5 冻存卵巢组织复苏与移植技术

5.1 冻存卵巢组织复苏 卵巢组织复苏是卵泡存活的关键步骤,但尚无标准化的复苏方案。以国内成功移植为例,复苏流程如下:①将患者冻存管从冻存罐中取出,双人核对患者信息;② 37°C 水浴箱中溶解解冻保护液;③取出组织片,依次放入不同梯度浓度的复苏液中,摇匀;④复苏同时准备手术室,完成复苏的卵巢组织片应以最短时间送至手术室,移回患者体内。

5.2 卵巢组织移植与随访 卵巢组织移植分为原位移植(盆腔内)与异位移植(盆腔外)。原位移植可选择在原有卵巢或相应部位腹膜等部位进行。国内现有成功移植均选择在卵巢外侧壁腹膜血供良好处做切口,造腹膜袋,将复苏后的卵巢组织片放入,缝合。目前全球 130 多例活产中,仅有 1 例通过异位移植妊娠^[32]。

移植后随访:移植后每月跟踪随访,观察分析患者移植后卵巢生殖内分泌功能恢复情况,卵巢功能恢复后可每 3~6 个月随访 1 次。监测指标如下:①实验室内分泌指标包括 FSH、AMH(选做)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)等。②月经恢复情况。③超声监测卵巢卵泡发育情况。④妊娠情况与结局。一般在移植后 3~6 个月卵巢组织功能恢复,绝经相关症状明显缓解或消失,FSH $< 25\text{IU/L}$,认为是移植成功,卵巢功能恢复。

6 冻存卵巢组织移植前后的处理

放化疗后,由于卵巢功能受损,患者可能出现多种围绝经期症状,如潮热、失眠,长期会导致骨质疏松等,影响患者生活质量与远期健康。在卵巢组织移植前后,为缓解绝经症状,保护卵巢存留卵泡功能,可加用

某些疗效确切的中药或中成药;对于非激素依赖性肿瘤患者,如宫颈鳞状细胞癌,可联合性激素治疗,采用口服或经皮途径补充天然雌激素;对有子宫的患者,需加用孕激素。对于激素依赖性肿瘤患者,如乳腺癌,雌激素是禁忌证,可服用不含雌激素的植物药或中药缓解症状。

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业界的普遍关注。临床研究发现:中药能有效缓解更年期综合征患者潮热汗出、怕冷、腰酸腿疼及情绪障碍等主要临床症状,改善和延缓更年期远期病变的发生发展。中成药作为治疗更年期综合征的药物疗法之一被广泛应用,如坤泰胶囊、坤宝丸、佳蓉片等。其中坤泰胶囊在改善卵泡发育微环境、改善卵巢功能,提高生活质量方面进行较深入研究^[33,34],曾被列入中华中医药学会颁布的 2012 年《中医妇科常见病诊疗指南》。因此,对于需行冻存卵巢组织移植前后的患者,根据临床证候,辨证与辨病相结合,合理用药。保护卵巢功能,改善卵巢功能衰退的绝经相关症状。

7 卵巢组织冻存移植技术在几种(类)疾病中的应用

7.1 乳腺癌 中国每年新增乳腺癌患者约 27.2 万例,5 年肿瘤特异性生存率约 90%^[1]。在国内乳腺癌病例中,绝经前患者比例高达 62.9%^[35],虽然其中有 50% 以上的年轻患者有生育需求,但妊娠率仅不到 5%^[36]。究其原因,与化疗药物的性腺毒性紧密相关,环磷酰胺作为生殖毒性最强的一种烷化剂,包含在所有乳腺癌诊疗指南推荐的辅助化疗方案中^[37]。此外,5~10 年的乳腺癌内分泌治疗在有效降低复发率与死亡率的同时,也显著影响了患者的生育力^[36]。乳腺癌是卵巢组织冻存的良好适应证,无需进行卵巢刺激,不会延误化疗时间。在欧洲生育力保护网络冻存的超过 5000 例患者中,乳腺癌患者比例最高,为 41%^[38]。

乳腺癌患者从诊断到怀孕需等待的理想间隔时间尚不清楚。应考虑两个主要的间隔问题:等待直到患者处于较低的复发风险,和等待直到患者不需抗癌治疗(如:最后 1 次给药后 3~6 个月)^[39]。这个时间应当“个体化”,分析患者的年龄、卵巢储备功能、原发病治疗与完成的时间以及个体复发的风险^[39]。对于需辅助内分泌治疗的低复发风险患者,在与患者充分沟通肿瘤风险与生育需求基础上,在至少使用 2~3 年内内分泌治疗后,可以慎重选择妊娠,但强烈建议患者分娩后继续行内分泌治疗^[39]。

7.2 血液系统疾病 目前,在 49 岁以下女性中,霍奇金淋巴瘤的 5 年相对生存率为 90%~95%,非霍奇金

淋巴瘤为 80% ~ 85%^[3]。经造血干细胞移植前化疗, 治疗后的生育率低至 3% ~ 8%^[15]。对于育龄期患者, 如果恶性肿瘤治疗可以延迟, 可进行胚胎冻存或卵母细胞冻存。然而, 大多数淋巴瘤患者都需要立即治疗, 因此应考虑将卵巢组织冻存作为生育力保护方案。对于青春期前女性, 如果恶性肿瘤治疗后卵巢功能衰竭的风险较高, 应进行卵巢组织冻存。淋巴瘤是欧洲生育力保护网络冻存的第二大指征, 占 28%^[38]。此外, 再生障碍性贫血、地中海贫血、骨髓增生异常综合征等需造血干细胞移植的血液系统疾病, 在入仓进行超大剂量化疗前应进行生育力保护。

对于白血病患者, 尚无理想的生育力保护方案, 若需进行造血干细胞移植, 应考虑卵巢组织冻存。鉴于癌细胞再引入的风险很高, 应慎用卵巢组织移植, 但近期有报道称, 在对白血病患者应用最大限度的安全措施后进行冻融卵巢组织移植, 患者随后恢复内分泌功能并成功妊娠, 至今未出现恶性肿瘤复发, 因此建议放宽白血病患者卵巢组织冻存与移植的准入标准^[40]。此外, 对于高风险的患者, 还可采用原始卵泡体外成熟后进行 IVF 等技术^[10,41]。

7.3 子宫内膜异位症 卵巢子宫内膜异位囊肿可导致卵巢储备功能下降^[42]。此外, 越来越多的证据表明: 不适当的卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术会对卵巢储备造成损伤^[43-46]。因此对于子宫内膜异位症, 手术前, 注意卵巢功能的评估, 术中一定要考虑生育力保护^[47], 尤其是未婚未育患者。对于子宫内膜异位症患者取材时要避开内异症病灶及囊肿皮, 以免影响保存, 尤其多发内异症病灶患者, 可能有不被发现的小病灶, 需注意甄别。

7.4 宫颈鳞癌 年轻女性妇科肿瘤的发生率逐年上升, 如 45 岁以下宫颈癌患者达 38.5%^[48]。盆腔放疗是宫颈癌最重要的治疗方法之一, 为减少放射线对卵巢的损伤, 临床医生常采用卵巢移位法, 但由于放疗影响与移位卵巢的血供减少, 效果有限。因此, 对于需行盆腔放疗的宫颈癌患者, 应考虑卵巢移位术同时进行卵巢组织冻存等更有效的生育力保护方法。

8 总结

卵巢组织冻存是一种重要的生育力与内分泌功能保护方法, 其有效性已被诸多证据证实, 应尽快推广其临床规范应用。卵巢组织冻存与移植的适用人群广泛, 且是青春期前患者和需紧急放化疗患者唯一生育力保护保存的选择, 但必须评估恶性肿瘤卵巢转移的风险。卵巢组织取材手术可在各地经规范培训的临床中心进行, 若条件成熟, 卵巢组织的移植手术也可在各

临床中心进行, 但组织的冷冻与保存应中心化。

作者贡献声明: 本共识除通信作者(阮祥燕)外, 其他专家对本共识的贡献相同。

参与制定本共识的专家: 阮祥燕(通信作者: 首都医科大学附属北京妇产医院, Email: ruanxiangyan@163.com)、田秦杰(中国医学科学院北京协和医院)、代荫梅(首都医科大学附属北京妇产医院)、孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院)、卢丹(首都医科大学附属北京妇产医院)、吴玉梅(首都医科大学附属北京妇产医院)、严松彪(首都医科大学附属北京妇产医院)、阴赫宏(首都医科大学附属北京妇产医院)、杨欣(北京大学人民医院)、谢梅青(中山大学孙逸仙纪念医院)、熊正爱(重庆医科大学附属第二医院)、任慕兰(东南大学附属中大医院)、高国兰(中国科学院大学医学院)、吕淑兰(西安交通大学第一附属医院)、杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、吴洁(南京医科大学第一附属医院)、张炜(复旦大学附属妇产科医院)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)、马飞(中国医学科学院肿瘤医院)、金哲(北京中医药大学东方医院)、王瑜(河南省人民医院)、姚元庆(解放军总医院)、黄薇(四川大学华西第二医院)、王世宣(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王建六(北京大学人民医院)、杜伯涛(哈尔滨医科大学附属第二医院)、李梅(山东大学附属生殖医院)、许兰平(北京大学人民医院)、冯丽华(吉林大学第一医院)、冯云(云南省第一人民医院)、付晓东(广州医科大学基础医学院)、高颖(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、郭雪桃(山西医科大学第一医院)、李龙(首都儿科研究所)、李晓冬(河北医科大学第二医院)、舒宽勇(江西省妇幼保健院)、王丽娜(河南中医药大学第一附属医院)、杨兴升(山东大学齐鲁医院)、禹虹(湖南省妇幼保健院)、张震宇(首都医科大学附属北京朝阳医院)、冯力民(首都医科大学附属北京天坛医院)、胡丽娜(重庆医科大学附属第二医院)、胡元晶(天津市中心妇产科医院)、曹琴英(河北医科大学附属妇产医院)、周从容(贵州医科大学附属医院)、杨菁(武汉大学人民医院)、师娟子(陕西省妇幼保健院)、费秀珍(首都医科大学附属北京妇产医院)、杜娟(首都医科大学附属北京妇产医院)

致谢: 感谢黄荷凤教授(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)在共识修订中给予的指导!

国际顾问专家团: Alfred O. Mueck (The University of Tübingen, Germany), Markus Montag (International Reprolab Consulting ilabcomm GmbH, FertiProtekt Network), Jana Liebenthron (University Gynecological Clinic Düsseldorf, Germany), Matthias Korell (Johanna Etienne Krankenhaus, Neuss, Germany), Thomas Rabe (University Women's Hospital Heidelberg, Germany)

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016(66):115-132.
- [2] Letourneau JM, Melisko ME, Cedars MI, et al. A changing perspective: improving access to fertility preservation [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011(8):56-60.
- [3] Samuel KS, Jacques D, Pedro B, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer

- [J]. *J Assist Reprod Genet*,2012(29):465-468.
- [4] Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014,106(9):1-12.
- [5] Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2013(9):735-749.
- [6] Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS, et al. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered [J]. *Lancet Oncol*,2005(6):209-218.
- [7] Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation [J]. *Fertil Steril*,2016(105):6-12.
- [8] Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J, et al. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed [J]. *Hum Reprod Update*,2010(16):617-630.
- [9] Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation [J]. *Lancet Oncol*,2014(15):1129-1136.
- [10] Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women [J]. *N Engl J Med*,2017,377(17):1657-1665.
- [11] 阮祥燕, 杜娟, 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.
- [12] 阮祥燕, Alfred O Mueck. 妇科内分泌病例评析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016. 161-162.
- [13] Thomas Rabe, 阮祥燕, Alfred O. Mueck. 生殖内分泌学临床实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017. 1-5.
- [14] Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte [J]. *Hum Reprod*,2003(18):117-121.
- [15] Carter A, Robison LL, Francisco L, et al. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation; report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study [J]. *Bone Marrow Transplant*,2006,37(11):1023-1029.
- [16] Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation [J]. *Fertil Steril*, 2016,105(3):755-764.
- [17] Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and metaanalysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance [J]. *Hum Reprod Update*, 2017(23):139-155.
- [18] De VM, Smitz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer [J]. *Lancet*,2014(384):1302-1310.
- [19] Bildik G, Akin A, Senbabaoglu F, et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro [J]. *Human Reproduction*,2015,30(12):2912-2925.
- [20] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, 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.
- [21] Liebhron J, Montag M. Development of a Nationwide Network for Ovarian Tissue Cryopreservation [M]. *Methods Mol Biol*, 2017(1568):205-220.
- [22] Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation; a review [J]. *Hum Reprod Update*, 2006(12):519-535.
- [23] Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, et al. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application [J]. *Fertil Steril*,2015(104):1097-1098.
- [24] Von WM, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2011,284(2):427-435.
- [25] Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue [J]. *Fertil Steril*,2013(99):1514-1522.
- [26] Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies; a committee opinion [J]. *Fertil Steril*,2013(100):1224-1231.
- [27] Lambertini M, Del ML, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting [J]. *BMC Med*,2016,4(14):1.
- [28] Isachenko E, Isachenko V, Nawroth F, et al. Effect of long-term exposure at suprazero temperatures on activity and viability of human ovarian cortex [J]. *Fertil Steril*,2009,91(4):1556-1559.
- [29] Huang Lili, Yaqin Mo, Wenjun Wang, et al. Cryopreservation of human ovarian tissue by solid-surface vitrification. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [J]. 2008,139(2):193-198.
- [30] Keros V, Xella S, Hultenby K, et al. Vitrification versus controlled-rate freezing in cryopreservation of human ovarian tissue. *Hum Reprod* [J]. 2009,24(7):1670-1683.
- [31] Suzuki N. Ovarian tissue cryopreservation using vitrification and/or in vitro activated technology [J]. *Hum Reprod*,2015(30):2461-2462.
- [32] Stern CJ, Gook D, Hale LG, et al. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy [J]. *Hum Reprod*,2013(28):2996-2999.
- [33] Zhang JJ, Li F, Wang SX, et al. Protective effects and mechanism investigation of Kuntai capsule on the ovarian function of a novel model with accelerated aging ovaries [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017(195):173-181.
- [34] Sun AJ, Wang YP, Gu B, et al. A multi-center, randomized, controlled and open clinical trial of Kuntai and hormone therapy in perimenopausal women [J]. *Chin J Integr Med*, 2016 Sep 20 (Epub ahead of print).
- [35] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*,2014,15(7):e279-289.
- [36] Shandley LM, Spencer JB, Fothergill A, et al. Impact of tamoxifen therapy on fertility in breast cancer survivors [J]. *Fertil Steril*,2017,107(1):243-252.
- [37] Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2014,89(1):27-42.
- [38] von Wolff M, Dittrich R, Liebhron J, et al. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons; data from a multinational network of over 5000 women [J]. *Reprod Biomed Online*, 2015,31(5):605-612.
- [39] Peccatori FA, Azim Jr HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*,2013,24(Suppl 6):vi160-170.
- [40] Meirou D, Ra'anani H, Shapira M, et al. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria [J]. *Fertil Steril*, 2016,106(2):467-474.
- [41] 田玄玄, 阮祥燕, Montag Markus, 等. 人卵巢组织程序化冷冻及体外培养对卵泡活性和雌二醇分泌的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2013,34(4):506-511.
- [42] Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis [J]. *Fertil Steril*,2011(96):685-691.
- [43] Chen L, Liu T, Zhang S, et al. Succinate dehydrogenase subunit B inhibits the AMPK-HIF-1 α pathway in human ovarian cancer in vitro [J]. *J Ovarian Res*,2014(7):115.
- [44] Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2012(97):3146-3154.
- [45] Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, et al. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery [J]. *Fertil Steril*,2010(94):28-32.
- [46] Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, et al. Surgical treatment of ovarian endometriomas; state of the art [J]. *Fertil Steril*, 2012(98):556-563.
- [47] Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, et al. Fertility preservation in women with ovarian endometriosis [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012(4):1654-1662.
- [48] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*,2016,66(1):7-30.

收稿日期:2018-02-12;修回日期:2018-02-24

(本文编辑:习秋云)