

3种促排卵药物在IVF-ET/ICSI中的临床疗效与经济学分析——1项基于真实世界的回顾性分析

张若梅¹, 吴斌^{2*} (1.上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院药剂科, 上海 200030; 2.上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127)

摘要: 目的 基于最小成本分析和决策树模型, 比较3种促排卵药物在体外受精-胚胎移植/卵胞浆内单精子注射(*in vitro* fertilization-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection, IVF-ET/ICSI)中的临床疗效与经济学分析。方法 回顾性分析2017年3月—2018年12月在上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院辅助生殖中心采用拮抗剂方案控制性超促排卵进行IVF-ET/ICSI的患者, 共282个周期, 按照患者使用促性腺激素(gonadotropin, Gn)药物的不同分为A组: 重组人促卵泡激素 α 注射液108个周期; B组: 注射用尿源性促卵泡素87个周期; C组: 重组人促卵泡激素 β 注射液87个周期。比较3组的一般情况、成本及治疗结局, 采用最小成本分析法对3组促排卵药物的治疗方案进行药物经济学评价。结果 3组的一般情况及治疗结局差异无统计学意义, 3组的直接医疗总成本差异有统计学意义($P < 0.05$), A、B、C组的直接医疗成本分别为15 737.58元、14 782.68元、13 421.20元。3组均无明显不良反应发生。C组成本最小, B组次之, A组最大。故C组治疗方案最具经济性。结论 在IVF-ET/ICSI的3组促排卵药物治疗方案中, 重组促卵泡素 β 注射液更具经济学优势, 注射用尿促卵泡素次之, 重组人促卵泡激素注射液不具优势。

关键词: 促排卵; 体外受精-胚胎移植/卵胞浆内单精子注射; 最小成本分析法

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)17-2128-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.17.014

引用本文: 张若梅, 吴斌. 3种促排卵药物在IVF-ET/ICSI中的临床疗效与经济学分析——1项基于真实世界的回顾性分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2128-2133.

Clinical Efficacy and Economic Analysis of Three Ovulation Induction Drugs in IVF-ET/ICSI——A Retrospective Analysis Based on Real World

ZHANG Ruomei¹, WU Bin^{2*} (1. Department of Pharmacy, The International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Department of Pharmacy, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the clinical efficacy of three ovulation-induction drugs on treatment outcomes in *in vitro* fertilization-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (IVF-ET/ICSI) and economic analysis based on cost-minimization analysis and decision-making tree. **METHODS** A total of 282 cycles of IVF-ET/ICSI who received their treatment with controlled ovarian stimulation with antagonist regimen in the reproductive center of The International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine from March 2017 to December 2018 were retrospectively selected according to the different gonadotropin (Gn) drugs used by patients, and divided into group A: recombinant human follicle stimulating hormone α injection for 108 cycles; group B: urinary follicle stimulating hormone injection for 87 cycles; group C: recombinant human follicle stimulating hormone β injection for 87 cycles. The general conditions, treatment costs, clinical efficacy of the three groups were observed, cost-minimization analysis were adopted to conduct pharmacoeconomic evaluation on the three therapeutic regimens. **RESULTS** There was no significant difference in general characteristics and treatment outcomes. The difference in total direct medical cost among the three groups was statistically significant ($P < 0.05$). The total direct medical cost of group A, group B and group C were respectively 15 737.58 yuan, 14 782.68 yuan and 13 421.20 yuan. No obvious adverse drug reactions were found in three groups. The cost of group C was the smallest, the second was group B and the largest was group A. Therefore, treatment in group C is the most economical. **CONCLUSION** In the three regimens in treatment of IVF-ET/ICSI, recombinant follicle stimulating hormone β injection has more advantage in economic, followed by urinary follicle stimulating hormone for injection, while the recombinant follicle stimulating hormone injection has no advantage.

KEYWORDS: ovulation; *in vitro* fertilization-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection; cost-minimization analysis

作者简介: 张若梅, 女, 硕士, 主管药师
(021)68383427 E-mail: withtop@qq.com

Tel: 13818696813

E-mail: luny@163.com

*通信作者: 吴斌, 男, 博士, 副主任药师

Tel:

近年来,不孕不育症的患病率逐渐上升,调查显示中国不孕不育的发病率已经达到 12.5%~15.0%^[1]。体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection, IVF-ET/ICSI)成为解决不孕不育难题的重要技术手段,控制性促排卵(controlled ovarian stimulation, COS)作为成功进行 IVF-ET/ICSI 关键条件之一也得到了广泛的应用,合理使用促排卵药物是获得高质量卵母细胞、提高妊娠率的重要保证^[2]。目前临床上使用较多的促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)类药物主要是尿源性促卵泡素(urinary follicle stimulating hormone, u-FSH)和重组人促卵泡激素(recombinant human follicle stimulating hormone, r-FSH), r-FSH 根据组成亚单位的不同,分为 r-FSH α 与 r-FSH β ^[3]。国内常用的分别是 r-FSH α 、u-FSH 和 r-FSH β 。本研究旨在通过药物经济学研究方法,比较 3 组不同的 FSH 行拮抗剂方案进行 IVF-ET/ICSI 的治疗方法,为减轻患者经济负担、促进卫生资源合理配置和临床制定个体化 COS 提供科学依据^[4]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2017 年 3 月—2018 年 12 月在上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院辅助生殖中心行拮抗剂方案促排卵助孕进行 IVF-ET/ICSI 的患者。纳入标准:年龄 ≤ 35 岁;基础 FSH <10 U \cdot L⁻¹;窦卵泡数 ≥ 7 个。排除标准:女方合并畸形子宫、子宫内膜异位症、甲减、高泌乳素血症、染色体异常、卵巢手术史等其他影响生育力疾病者。本研究获上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院伦理委员会批准。

选择符合上述纳入标准和排除标准的患者,共纳入 282 个排卵周期,均为初始周期(首次在笔者所在医院进行 COS 周期治疗)。每个周期模拟女性月经的自然周期,由于自然周期中仅有 1 个卵子成熟,为得到多个成熟卵子来提高 IVF-ET/ICSI 的成功率,使用 FSH 促排卵。其中原发不孕症 188 例,继发不孕 94 例。患者年龄为 22~35 岁,不孕年限为 1~11 年。不孕原因主要有输卵管因素、排卵障碍和男方因素(少弱精症、梗塞性无精症和畸精症)。按照患者使用 FSH 的不同分为 A 组: r-FSH α (果纳芬,默克雪兰诺,批号: BA042507)108 个周期; B 组: u-FSH(丽申宝,上海丽珠制药,批号: NO12910)87 个周期; C 组: r-FSH β (普丽康,默

沙东,批号: 170901)87 个周期。其中新鲜胚胎移植 55 例,全胚冷冻 211 例,未获卵 1 例,无胚胎移植 15 例。

1.2 COS 方案

纳入本研究的所有患者均使用拮抗剂灵活方案进行促排卵治疗^[5]。从月经周期第 2~4 日起分别启用 r-FSH α 、u-FSH 或 r-FSH β 3 种不同的 FSH 促排卵,根据患者年龄、体质量、既往卵巢反应等情况,起始剂量一般为 100~200 IU \cdot d⁻¹,注射的第 3 天开始经阴道 B 超监测卵泡生长情况,通过超声监测卵泡生长速度以调节 FSH 的用量,一般主张逐渐增量,一次增量 37.5~75 IU。当有 ≥ 1 个优势卵泡直径 ≥ 14 mm 时开始添加拮抗剂注射用醋酸西曲瑞克(默克雪兰诺,批号: P00306B) 0.25 mg \cdot d⁻¹,直至人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)注射日。根据 B 超监测卵泡情况及血清雌二醇(estradiol in serum, E₂)水平调整 FSH 剂量,当优势卵泡中至少有 3 个直径 ≥ 18 mm 时停用 FSH,并于当晚注射 HCG 6 000 IU 或重组 HCG 250 μ g。36 h 后取卵,根据不孕情况行 IVF-ET/ICSI。若无卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)倾向,于取卵后第 3 天行新鲜胚胎移植;若有 OHSS 倾向,予全胚冷冻,后续行自然周期或人工周期准备内膜,进行冻胚移植。移植后常规给予黄体酮支持。胚胎移植后 14 d 验血 β -HCG,于胚胎移植 30 d 行阴道 B 超检查,宫内见孕囊并可见原始心管搏动者即确定为临床妊娠。

1.3 疗效与安全性评估

疗效判定标准:获卵数(经过促排卵治疗后取卵数量)、胚胎移植失败(胚胎移植 14 d 验血 β -HCG <5)、未获胚胎(实验室胚胎培养失败)、流产(停经 28 周之内终止妊娠)和活产分娩(妊娠满 37 周以上分娩有呼吸、心跳、脐动脉搏动、明确的随意肌运动 4 种生命现象之一的新生儿)。其中临床首要结局指标为活产分娩率,其余为次要结局指标。

安全性评估:在促排卵过程中是否出现因使用促排卵药物而发生的 OHSS、注射部位红肿等不良反应。

1.4 成本确定

成本是指某一特定的药物治疗方案或其他药物治疗方案所消耗资源的总价值,由直接成本、间接成本和隐性成本组成。本研究所有患者的年

龄差异较大,家庭经济条件不同,其交通费等直接非医疗成本较难统计,且误工费间接成本与隐性成本也较难计算,因此以直接成本计算治疗成本。直接成本主要包括在患者接受不育治疗之前的检查成本以及整个促排卵周期中的 IVF 成本(使用促排卵药物开始至胚胎移植计为 1 个周期,不包括胚胎冷冻成本和冻胚移植前周期准备成本)^[6]。

1.5 决策树模型

决策树是一种决策方法,可以按照预定义的方法模拟 1 组患者,并具有相关的概率、成本和结果^[7]。本研究从支付者角度构建决策树模型,决策过程包括是否获得成熟卵母细胞、是否胚胎移植(通过体外受精方法得到的胚胎移植入母体内)成功、是否持续妊娠(妊娠持续至 20 周或以后)、是否活产分娩。成本项只考虑直接医疗成本,比较 r-FSH α 、u-FSH 和 r-FSH β 3 组促排方案。临床首要结局指标为活产分娩,次要结局指标为获卵数、胚胎移植失败率、未获胚胎率、流产率。3 组药物的决策树模型见图 1。

1.6 敏感度分析

敏感度分析作为一种评估决策树模型分析结

果是否受临床不确定因素影响的手段,鉴别该模型的可靠程度^[8]。由于近年来药品和检查费用价格波动较大,因此本研究将所有治疗结果的成本作为不确定性参数进行敏感性分析,假设各个治疗结果成本费用的上下变动幅度为 20%,来验证是否对最终经济学分析结果产生影响。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计学软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析+多重比较检验;计数资料采用(χ^2) χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。如果临床比较有统计学差异,则使用成本-效果分析;反之,若临床结局无统计学差异,则使用最小成本分析法。

2 结果

2.1 3 组患者一般情况比较

3 组患者的年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、不孕年限、促卵泡激素/促黄体生成素(follicle stimulating hormone/luteinizing hormone, FSH/LH)、基础血清 E_2 值、基础孕激素(progestin, P)值、不孕原因等一般情况比较,差异均无统计学意义,结果见表 1。

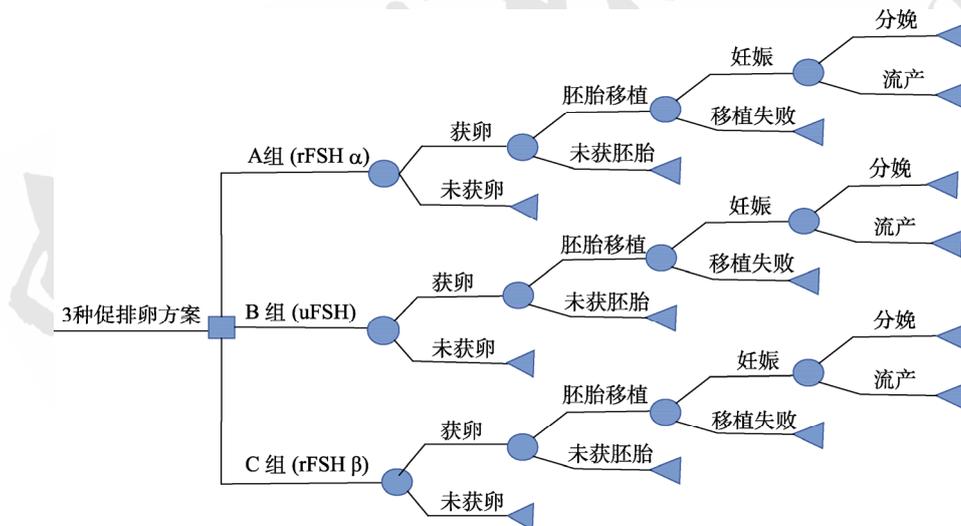


图 1 3 组药物的决策树模型

Fig. 1 Schematic diagram of decision-making tree of the three groups

表 1 3 组患者的一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of basic situation of infertile women among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	FSH/LH/ IU·L ⁻¹	BMI/kg·m ⁻²	不孕年限/年	基础 E ₂ 值/ pmol·L ⁻¹	基础 P 值/ μg·L ⁻¹	不孕原因/例(%)		
							输卵管因素	排卵障碍	男方因素
A 组(n=108)	29.26±2.68	1.60±0.84	21.36±2.70	3.26±1.86	180.97±103.79	18.04±33.89	80(74.1)	5(4.6)	47(43.5)
B 组(n=87)	29.63±3.09	1.83±1.25	21.80±2.97	3.61±2.17	197.10±105.97	15.23±18.08	57(65.5)	4(4.6)	45(51.7)
C 组(n=87)	30.10±3.24	1.73±1.64	21.46±3.44	3.39±2.22	194.16±95.36	15.09±21.57	69(79.3)	4(4.6)	50(57.5)
F	1.93	0.78	0.51	0.66	0.65	0.34	4.30	0.00	3.85
P	0.15	0.46	0.60	0.52	0.52	0.71	0.12	1.00	0.15
IQR	5.00	4.00	2.00	1.16	119.25	7.10			

注: IQR 为 3 组四分位间距值。

Note: IQR is the interquartile range value of the three groups.

2.2 不良反应

3 组患者在注射 FSH 药物后均未出现明显注射部位红肿及严重 OHSS。

2.3 3 组患者的治疗结局指标比较

3 组患者的治疗结局指标差异无统计学意义, 结果见表 2。

表 2 3 组患者的治疗结局指标比较

Tab. 2 Comparison of treatment outcomes among three groups

组别	活产分娩/例(%)	流产/例(%)	移植失败/例(%)	未获胚胎/例(%)	获卵数
A 组(n=108)	56(51.85)	4(3.70)	44(40.74)	3(2.78)	14.94±7.86 ¹⁾
B 组(n=87)	46(52.87)	3(3.45)	32(36.78)	6(6.90)	11.86±7.25
C 组(n=87)	47(54.02)	3(3.45)	31(35.63)	6(6.90)	14.64±8.67 ¹⁾
χ^2	0.091	0.013	0.606	2.245	4.16
P	0.955	0.994	0.739	0.326	0.017

注: 与 B 组相比, ¹⁾P<0.05。

Note: Compared with group B, ¹⁾P<0.05.

2.4 决策树分析

决策树基线分析后选择 C 组作为最佳方案, 总医疗成本分别为 A 组 15 737.58 元, B 组 14 782.68 元, C 组 13 421.20 元。结果见图 2。

2.5 最小成本分析

最小成本分析法是测定具有相同临床效果的不同治疗方案的成本差异。可直接根据成本核算

结果来选择最优方案^[7]。由于本研究中的 3 组药物方案在临床疗效(活产分娩率)方面的差异无统计学意义, 故对其进行最小成本分析, 成本较低者为优选方案。结果 A 组的直接医疗成本为 15 737.58 元, B 组的直接医疗成本为 14 782.68 元, C 组的直接医疗成本为 13 421.20 元, C 组直接医疗成本最小, B 组次之, A 组最大。故 C 组方案最具经济性。结果见表 3。

2.6 敏感度分析

本研究采用的是最小成本分析法, 治疗效果不存在差异, 因此以成本差值进行敏感度分析。以成本最小的 C 组(r-FSH β)作为参考, 将 A 组(r-FSH α)和 B 组(u-FSH)分别减去 C 组的成本差值进行敏感度分析, 结果显示, C 组成本差值最小, 其次是 B 组, A 组成本差值最大, 因此敏感度分析结果同最小成本分析法结果一致, 结果见表 4。

表 3 3 组患者的直接医疗成本比较

Tab. 3 Comparison of direct medical costs among three groups

组别	直接医疗成本
A 组(n=108)	15 737.58±2 421.03
B 组(n=87)	14 782.68±2 166.34 ¹⁾
C 组(n=87)	13 421.20±2 268.21 ¹⁾²⁾

注: 与 A 组相比, ¹⁾P<0.05; 与 B 组相比, ²⁾P<0.05。

Note: Compared with group A, ¹⁾P<0.05; compared with group B, ²⁾P<0.05.

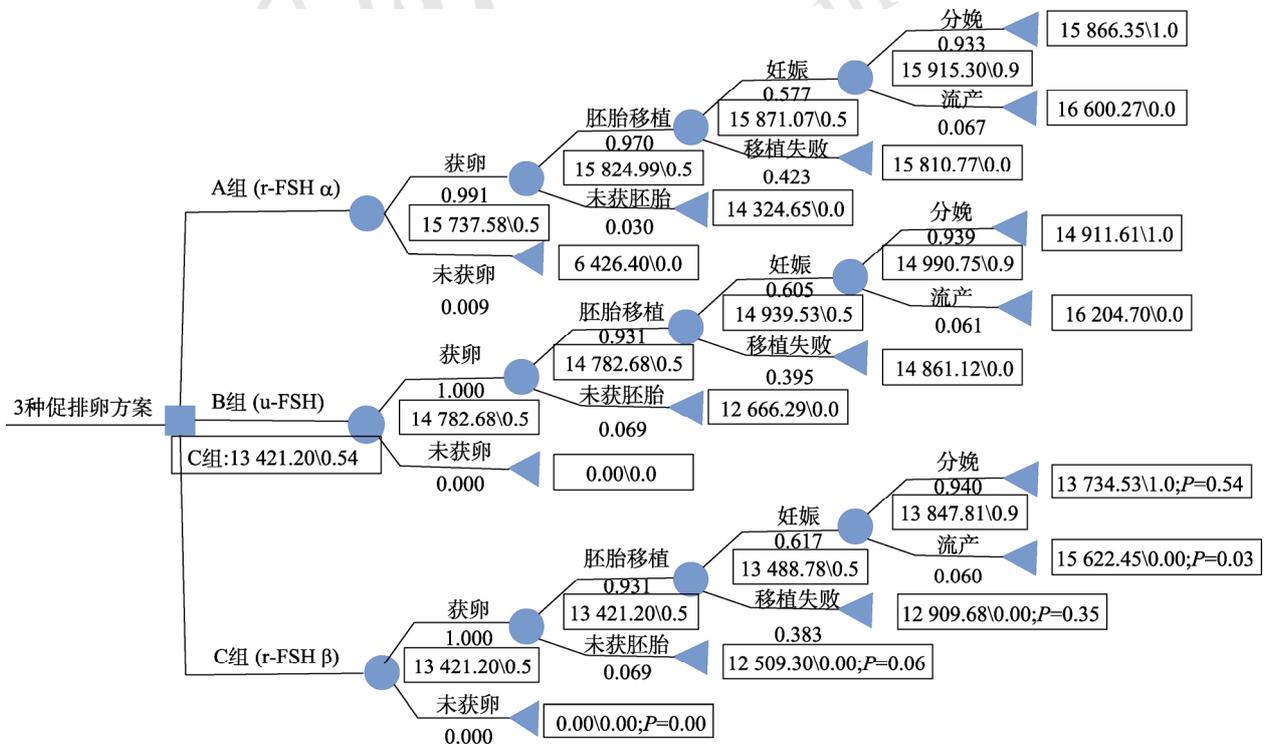


图 2 3 组药物的决策树分析

Fig. 2 Analysis of decision-making tree of the three groups

表 4 3 组的敏感度分析

Tab. 4 Sensitivity analysis of three groups

元

组别	成本上浮 20%				成本下降 20%			
	分娩成本	流产成本	胚胎移植失败成本	未获胚胎成本	分娩成本	流产成本	胚胎移植失败成本	未获胚胎成本
A 组(r-FSH α)	19 039.62	19 920.24	18 972.92	17 189.58	12 693.08	13 280.22	12 648.62	11 459.72
B 组(u-FSH)	17 893.93	19 445.64	17 833.34	15 199.55	11 929.29	12 963.76	11 888.90	10 133.03
C 组(r-FSH β)	16 481.44	18 746.94	15 491.62	15 011.16	10 987.62	12 497.96	10 327.74	10 007.44
ΔA 组(r-FSH α)	2 558.18	1 173.30	3 481.30	2 178.42	1 705.46	782.26	2 320.88	1 452.28
ΔB 组(u-FSH)	698.70	698.70	2 341.72	188.39	941.66	465.80	1 561.16	125.59
ΔC 组(r-FSH β)	-	-	-	-	-	-	-	-

注: $\Delta A=A-C$, $\Delta B=B-C$, $\Delta C=C-C$ 。Note: $\Delta A=A-C$, $\Delta B=B-C$, $\Delta C=C-C$ 。

3 讨论

3.1 临床疗效比较

IVF-ET/ICSI 技术应用过程中, 促排卵药物的使用可以使每个自然周期取到一定数目的卵子, 从而增加可利用胚胎数目及今后妊娠、活产的机会。目前市场上促排卵药物仍以 r-FSH α 、r-FSH β 和 u-FSH 为主。u-FSH 是从绝经后妇女的尿液中取得, 残留的尿液中具有微弱的 LH 活性(0.1/1 000 IU FSH)^[9]。r-FSH 是应用基因工程技术合成, 纯度达 100%, 根据亚型单位不同, 分为 r-FSH α 和 r-FSH β 。3 种促排卵药物面世以来, 大量研究比较了 r-FSH α 、r-FSH β 和 u-FSH 在临床疗效和效率方面的作用。Matorras 等^[10]的 1 项 meta 分析显示 r-FSH α 和 r-FSH β 在临床疗效方面优于 u-FSH, 但 Weiss 等^[11]认为三者促排卵同样安全有效, 差异很小。

为进一步明确其疗效, 本研究前期进行回顾性分析, 比较了 3 组促排卵药物的一般情况、治疗结局和直接医疗成本, 结果表明: 3 组患者的平均年龄、BMI、不孕年限、FSH/LH、基础 E₂ 值、基础 P 值、不孕原因等一般情况比较差异均无统计学意义; 比较 3 组患者的治疗结局指标活产分娩率、流产率、胚胎移植失败率和未获胚胎率差异均无统计学意义, 而 3 组患者的获卵数比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其原因可能与 u-FSH 中含有的微量 LH 有关, 当卵泡发育至一定程度时, 颗粒细胞开始有 LH 受体表达, LH 与 FSH 产生协同作用, 抑制中小卵泡的生长, 但大卵泡却生长快速, 募集卵泡数量少, 从而表现出较低的雌激素水平与相对较少的获卵数目^[12-13]。

3.2 经济学分析比较

近年来, 越来越多的研究在评价临床疗效的

同时给出了经济学评估, 为临床医师提供成本-效果比的相关数据。当今社会环境越来越需要卫生保健提供者在疾病管理策略中考虑成本的重要性。英国学者 Daya^[14]和 Silverberg^[15]对使用 r-FSH 和 u-FSH 2 组药物的不孕患者构建 Markov 决策模型进行成本-效果分析, 以持续妊娠作为研究终点, 发现 r-FSH 不仅在 ART 中的有效性优于 u-FSH, 成本效果比也更优, 且所需周期数也少于 u-FSH。而朱水清等^[16]从支付者角度出发使用 Excel 构建最小成本分析模型, 采用最小成本分析法和成本替代影响分析法对成本进行量化分析, 以妊娠成功作为研究终点, 发现 u-FSH 在控制性促排卵治疗上成本更少, 更具有可负担性。

由于本研究中的 3 组控制性促排卵治疗方案在临床疗效(活产分娩率)方面的差异无统计学意义, 故对其进行最小成本分析, 成本较低者为优选方案。最小成本分析法结果显示, r-FSH β 组成本最小, u-FSH 组次之, r-FSH α 组最大。故 r-FSH β 组方案最具经济性。

敏感度分析以总成本最小的 r-FSH β 组为参考, 将 3 组治疗结果的成本差值进行比较, 结果显示与原有最小成本分析法结果一致, r-FSH β 组成本差值最小, u-FSH 组次之, 而 r-FSH α 组的成本差值最大, 敏感性分析结果具有良好的稳健性。

但值得注意的是, 本研究中 3 种不同促排卵药物治疗方案的样本量偏小, 且不同厂家生产的药品的治疗效果和价格均有一定的差异, 可能会对结果造成影响, 因此还需后续更多样本量进行验证。

综上所述, 在 3 组促排卵药物进行 COH 的治疗方案中, r-FSH β (普丽康)更具经济学优势, u-FSH(丽申宝)次之, r-FSH α (果纳芬)不具优势。

REFERENCES

- [1] WANG L J. Survey on the current status and influencing factors of cognitive behavior and stress in infertility patients based on Maslow's hierarchy theory[J]. *China J Heal Psychol* (中国健康心理学杂志), 2019, 27(1): 64-67.
- [2] LIU X Z, CHEN Y W, GUO S S. Comparative study on clinical application of two ovulation stimulating drugs[J]. *Contemp Med*(当代医学), 2020, 26(6): 26-27.
- [3] XUE W G, LLOYD A, FALLA E, et al. A cost-effectiveness evaluation of the originator follitropin alpha compared to the biosimilars for assisted reproduction in Germany[J]. *Int J Women's Heal*, 2019(11): 319-331.
- [4] JIN M M, ZHANG R J. Economic studies of *in vitro* fertilization and embryo transfer[J]. *J Zhejiang Univ(Med Sci)* (浙江大学学报: 医学版), 2019, 48(5): 580-585.
- [5] 黄荷凤. 实用人类辅助生殖技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [6] PAN W, TU H, JIN L, et al. Decision analysis about the cost-effectiveness of different *in vitro* fertilization-embryo transfer protocol under considering governments, hospitals, and patient[J]. *Medicine: Baltimore*, 2019, 98(19): e15492. Doi: 10.1097/MD.00000000000015492.
- [7] FEI A L, WANG C J, DONG L R, et al. Decision-making tree analysis of the strong opioid drug versus the weak opioid drug for treating moderate cancer pain[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2019, 36(12): 1561-1564.
- [8] AL-TURKI H A. Dehydroepiandrosterone supplementation in women undergoing assisted reproductive technology with poor ovarian response. A prospective case-control study[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(1): 143-149.
- [9] JEPPESEN J V, KRISTENSEN S G, NIELSEN M E, et al. LH-receptor gene expression in human granulosa and cumulus cells from antral and preovulatory follicles[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): E1524-E1531.
- [10] MATORRAS R, OSUNA C, EXPOSITO A, et al. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: Systematic review and metaanalysis[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6): 1937-1942. e1-3. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.030.
- [11] WEISS N S, KOSTOVA E, NAHUIS M, et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1(1): CD010290. Doi: 10.1002/14651858.CD010290.pub3.
- [12] FIGEN TURKCAPAR A, SECKIN B, ONALAN G, et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients undergoing *in vitro* fertilization[J]. *Int J Fertil Steril*, 2013, 6(4): 238-243.
- [13] 徐仰英, 甄秀梅, 李蓉, 等. 基因重组卵泡刺激素和高纯度尿促卵泡素对体外受精-胚胎移植中的治疗结局的影响[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(3): 239-241.
- [14] DAYA S, LEDGER W, AURAY J P, et al. Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK[J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(12): 2563-2569.
- [15] SILVERBERG K, DAYA S, AURAY J P, et al. Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States[J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(1): 107-113.
- [16] ZHU S Q, XU Y R, ZHANG Y, et al. Cost minimum analysis (CMA) and cost substitution analysis of high purity human urinary follicle stimulating hormone for the controlled ovarian stimulation in *in-vitro* fertilization and embryo transplantation [J]. *China J Pharm Econ*(中国药物经济学), 2019, 14(9): 5-13.

收稿日期: 2020-06-09
(本文责编: 李艳芳)