

双刺激方案与微刺激并拮抗剂方案 在卵巢储备功能下降患者中的应用

张晓敏, 季静娟, 刘雨生

摘要 目的 探讨双刺激方案以及微刺激并拮抗剂方案在卵巢储备功能下降(DOR)患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中的应用。方法 对283例DOR患者进行回顾性分析,其中双刺激方案204例,拮抗剂方案79例,比较各方案的促排卵结局。结果 双刺激方案黄体期促排卵的获卵数、可用胚胎数、优质胚胎数、促排天数及用量、扳机日孕酮(P)值均高于卵泡期促排,扳机日黄体生成素(LH)水平低于卵泡期促排。拮抗剂方案获卵数、优质胚胎数、促排天数和用量高于双刺激卵泡期促排,扳机日LH值低于双刺激卵泡期促排,两组可用胚胎数差异无统计学意义。双刺激黄体期促排天数和用量、扳机日雌二醇(E2)、P值高于拮抗剂组,扳机日LH值低于拮抗剂组,两组获卵数、可用胚胎数、优质胚胎数差异均无统计学意义。3组促排卵周期取消率、获卵率、获可用胚胎率差异无统计学意义。双刺激方案两期促排卵之后获可用胚胎率较拮抗剂方案高,流产率较低。结论 双刺激增加的黄体期促排卵在DOR患者中的应用与微刺激联合拮抗剂方案有相同的临床结局,在同一个月经周期中进行双刺激方案缩短了IVF-ET的治疗时间,对于DOR患者是一种可行的方案。

关键词 卵巢储备功能下降; 双刺激; 黄体期促排卵; GnRH拮抗剂

中图分类号 R 711.61

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)10-1489-05

卵巢储备功能下降(decreased ovarian reserve, DOR)患者卵巢产生卵母细胞的数量和质量下降,由此导致的生育能力的降低是体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的一个难题。双刺激方案是国内近几年应用于DOR的一种新的IVF-ET促排卵方案,即在同一个月经周期的卵泡期促排卵和取卵之后继续进行黄体期促排卵及取卵,并取得了一定的临床效果。该研究通过对微刺激联合拮抗剂方案(简称拮抗剂方案)及双刺激两期促排效果包括妊娠结局进行比较,探讨不

同促排卵方案在DOR患者中的应用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2013年7月~2014年6月在安徽省立医院生殖中心行体外受精/卵胞质内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)助孕的患者资料。283例患者在接受治疗前均接受了卵巢功能评估,对于卵巢储备功能的评价尚无统一的标准,本研究采用目前较公认和常用的标准^[1]:①月经期第3天基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) ≥ 8.5 U/L或FSH/黄体生成素(luteinizing hormone, LH) > 3.6 ^[2-3];②年龄 ≥ 35 岁^[4];③自然周期卵泡早期阴道B超提示双侧卵巢窦卵泡数(antral follicle count, AFC) ≤ 5 个^[5]。满足以上3项中任意2项即诊断为DOR。其中双刺激方案组204例,拮抗剂方案组79例,因双刺激方案共进行两周期的促排和取卵,故同时将双刺激的两期促排分为卵泡期促排卵组和黄体期促排卵组。

1.2 方法

1.2.1 双刺激方案^[6-7] 月经第2天开始口服克罗米芬25 mg/d,来曲唑2.5 mg/d,月经第6天开始克罗米芬继续服用,停药来曲唑并同时给予人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)(广东丽珠制药公司)150 U隔日肌注,直至至少有一个卵泡直径 ≥ 18 mm,结合血LH、雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)值水平(血E2水平达到每个优势卵泡平均200 pg/ml、LH < 10 U/L、P < 1 ng/ml)给予达必佳0.1 mg肌肉注射,34~36 h后取卵。卵泡期取卵后第2~3天给予患者来曲唑2.5 mg/d,并每日肌注HMG 225 U, B超监测卵泡生长,于卵泡成熟时给予达必佳0.1 mg肌肉注射,34~36 h后取卵。

1.2.2 微刺激并拮抗剂方案 月经第2天开始口服克罗米芬100 mg/d或来曲唑2.5 mg/d,服5天后停用克罗米芬或来曲唑并给予促性腺激素(gonadotropins, Gn),当主导卵泡达14 mm时给予Gn释放激素拮抗剂(GnRH-antagonist, GnRH-A)(瑞士雪兰

2015-06-15 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81370757)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院生殖医学中心, 合肥 230001

作者简介: 张晓敏, 女, 硕士研究生;

刘雨生, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: sheng-zhizhongxin@126.com

诺公司) 0.25 mg/d 皮下注射, 至少有 1 个卵泡直径 ≥ 18 mm, 给予人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG) 8 000 ~ 10 000 IU 肌注, 34 ~ 36 h 后取卵。

取卵后按实验室常规操作 IVF 受精或 ICSI 受精, 取卵后第 3 天观察胚胎情况, 双刺激方案两期取卵后均将可利用胚胎全部冷冻。行微刺激并拮抗剂方案的患者在取卵后第 3 天行 ET, ET 后予常规黄体支持, 移植后第 14 天行血 HCG 检测, 若结果为阳性, 则黄体支持继续。2 周后行阴道超声检查宫腔内有原始心管搏动确诊为临床妊娠。

1.2.3 冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, F-ET)

双刺激方案取卵后第 2 个月经周期后行自然周期/激素替代周期/促排周期 F-ET。胚胎移植后予常规黄体支持, 随访同拮抗剂方案。本研究中, 周期临床妊娠率(%) = (临床妊娠周期数/胚胎移植周期数) $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组数据首先采用单因素方差分析, 随后进行 SNK 检验。计数资料率的比较采用 χ^2 检验, 然后再两两比较。

2 结果

2.1 基础情况比较 双刺激方案和拮抗剂两组的基础 FSH、LH、E2、平均年龄、不孕年限、基础 AFC 差异无统计学意义(表 1)。

2.2 促排卵结局的比较 将取卵后第 3 天有 6 ~ 10 个卵裂球, 评分 2 级以上或第 5 天评分 3BB(根据 Gardner 囊胚分级法对形成的囊胚进行分级) 以上的胚胎定义为优质胚胎。黄体期促排卵组促排卵的获卵数、可用胚胎数、优质胚胎数、Gn 天数及用

表 1 两方案患者基础情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	双刺激方案组	拮抗剂组	t 值	P 值
	(n=204)	(n=79)		
平均年龄(岁)	37.92 \pm 5.66	37.79 \pm 5.33	0.164	0.876
不孕年限(年)	6.20 \pm 4.73	6.24 \pm 4.69	-0.068	0.946
基础 FSH(U/L)	11.55 \pm 5.62	11.49 \pm 4.15	0.183	0.855
基础 LH(U/L)	4.46 \pm 2.68	4.04 \pm 1.79	1.527	0.128
基础 E2(pg/ml)	62.64 \pm 59.63	60.38 \pm 42.14	0.282	0.778
平均 AFC/双侧卵巢(个)	5.50 \pm 2.59	5.59 \pm 2.56	-0.220	0.826

量、扳机日 P 值均高于卵泡期促排卵组($P < 0.05$), 扳机日 LH 水平低于卵泡期促排卵组。拮抗剂组获卵数、优质胚胎数、Gn 天数和用量高于卵泡期促排卵组, 扳机日 LH 低于卵泡期促排卵组, 两组可用胚胎数差异无统计学意义。黄体期促排卵组 Gn 天数和用量、扳机日 E2、P 值高于拮抗剂组, 扳机日 LH 值低于拮抗剂组, 两组获卵数、可用胚胎数、优质胚胎数差异均无统计学意义(表 2)。3 组促排卵的周期取消率、获卵率、获可用胚胎率差异无统计学意义。本研究双刺激方案组 204 例患者均进行了两期促排, 34 例在双刺激两期促排卵后无可用胚胎, 170 例在两期促排后有可用胚胎冻存, 两期促排后获可用胚胎率为 83.33%。31 例卵泡期未获卵的患者中 24 例在黄体期成功获卵, 并有 12 例获得可用胚胎。拮抗剂方案 79 例患者中有 24 例患者无可用胚胎。双刺激方案两期促排卵之后获可用胚胎率较拮抗剂方案高(表 3)。

2.3 妊娠结局的比较 88 例行双刺激方案的患者在已行 F-ET 的 97 个周期中, 9 例在移植了卵泡期获得的胚胎后获得临床妊娠(23.08%), 14 例在移植了黄体期获得的胚胎后获得临床妊娠(28.0%), 8 例患者 1 次 F-ET 解冻双刺激 2 次取卵所获胚胎, 共有 3 例妊娠。52 例行拮抗剂方案的患者移植共

表 2 3 组促排卵结局比较

项目	卵泡期促排卵组	黄体期促排卵组	拮抗剂组	F/ χ^2 值	P 值
	(n=204)	(n=204)	(n=79)		
获卵数(n, $\bar{x} \pm s$)	2.05 \pm 1.54	3.33 \pm 2.81*	2.96 \pm 2.18*	16.902	<0.01
可用胚胎数(n, $\bar{x} \pm s$)	1.26 \pm 1.27	1.73 \pm 1.96*	1.65 \pm 1.54	4.329	<0.05
优质胚胎数(n, $\bar{x} \pm s$)	0.93 \pm 1.00	1.15 \pm 1.47*	1.32 \pm 1.45*	3.058	<0.05
受精率[n(%)]	310(74.16)	465(68.48)	172(73.50)	4.833	0.089
卵裂率[n(%)]	305(98.39)	451(96.99)	170(98.84)	2.328	0.324
扳机日 LH(U/L, $\bar{x} \pm s$)	9.81 \pm 6.94	4.15 \pm 5.00*	6.17 \pm 6.85*#	43.366	<0.01
扳机日 E2(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	999.67 \pm 662.28	1 064.80 \pm 926.98	818.33 \pm 743.48#	7.875	<0.05
扳机日 P(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	0.98 \pm 0.71	4.91 \pm 6.27*	1.09 \pm 1.58#	30.821	<0.01
Gn 天数(d, $\bar{x} \pm s$)	8.68 \pm 4.36	12.66 \pm 3.84*	10.10 \pm 2.67*#	53.490	<0.01
Gn 用量(U, $\bar{x} \pm s$)	723.53 \pm 418.76	2 827.57 \pm 898.10*	1 918.67 \pm 744.27*#	451.898	<0.01

与卵泡期促排卵组比较: * $P < 0.05$; 与黄体期促排卵组比较: # $P < 0.05$

表3 3组促排卵周期效率的比较

项目	双刺激方案(<i>n</i> = 204)		拮抗剂组 (<i>n</i> = 79)	χ^2 值	<i>P</i> 值
	卵泡期促排卵组(<i>n</i> = 204)	黄体期促排卵组(<i>n</i> = 204)			
周期取消率 [<i>n</i> (%)]	6 (2.94)	5 (2.45)	1 (1.27)	0.477	0.925
获卵率 [<i>n</i> (%)]	173 (84.80)	178 (87.25)	73 (92.40)	2.933	0.244
获可用胚胎率 [<i>n</i> (%)]	134 (65.69)	127 (62.25)	55 (69.62) *	1.454	0.499
	170 (83.33)			6.572	<0.05

与双刺激方案组比较: * *P* < 0.05

表4 妊娠结局的比较

项目	双刺激方案(<i>n</i> = 204)		拮抗剂组 (<i>n</i> = 79)	χ^2 值	<i>P</i> 值
	卵泡期促排卵组(<i>n</i> = 204)	黄体期促排卵组(<i>n</i> = 204)			
移植周期数(<i>n</i>)	39	50	52		
周期临床妊娠率 [<i>n</i> (%)]	9 (23.08)	14 (28.0)		0.292	0.885
		26 (26.80)	13 (25.0)	0.057	0.811
流产率 [<i>n</i> (%)]		1 (3.85)	4 (7.69) *	-	<0.05

与双刺激方案组比较: * *P* < 0.05

52周期,13例获得临床妊娠(25.0%)。3组促排卵的每移植周期临床妊娠率差异无统计学意义。双刺激方案和拮抗剂方案的每移植周期临床妊娠率差异无统计学意义,但双刺激方案组的流产率较拮抗剂组低(表4)。

3 讨论

研究^[8]表明女性在1个月经周期中可以有多个月泡募集波,第一波一般发生在早卵泡期;排卵峰上升的FSH可募集第二波卵泡,但由于黄体期的雌孕激素导致FSH、LH受到抑制,第二波募集的卵泡闭锁,一些卵泡可发育到窦卵泡或晚期窦卵泡阶段但不发生排卵^[9],此时给予外源的FSH,可使卵泡继续生长,且黄体期升高的雌激素仍可诱发LH峰的出现,黄体期促排卵最早应用于癌症患者,作为在准备化疗之前紧急的生育能力保存^[10],在黄体期获得的未成熟的卵子可以在体外培养成熟^[11],并有继续发育为优质胚胎的能力^[12]。Kuang et al^[7]对242例IVF-ET患者进行黄体期促排卵并获得高质量的胚胎也表明黄体期促排卵同样适用于IVF-ET。卵泡期促排卵扳机日 $\phi < 10$ mm的卵泡由于缺乏LH受体,因此不受扳机的影响,在后续黄体期促排卵过程中继续生长,卵母细胞质量未受影响。

基于上述研究,Kuang et al^[6]针对DOR患者设计了双刺激IVF方案,即同一个月经周期中的卵泡期和黄体期予以连续促排卵。微刺激方案早于双刺激方案应用于临床,是公认的可重复性高、周期短,适用于DOR患者的一种促排卵方案,联合拮抗剂的

使用可以有效抑制早发LH峰,降低微刺激方案的周期取消率。将上述两种适合于DOR患者的方案进行比较,尚未见临床报道。

本研究显示双刺激方案黄体期促排卵的获卵数、可用胚胎数、优质胚胎数均高于卵泡期,与研究^[6]结果一致,反映了黄体期促排卵的有效性。同时将黄体期促排卵的获卵数、可用胚胎数、优质胚胎数与微刺激联合拮抗剂方案结果比较差异无统计学意义,但Gn用量和促排天数较拮抗剂组增加,可能由于黄体期促排期间卵巢对HMG的敏感性降低导致^[6]。

本研究在双刺激卵泡期用克罗米芬+来曲唑+HMG进行微刺激,以克罗米芬的连续使用替代促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-agonist, GnRH-a)垂体降调节以防止LH峰的早现^[13-14],周期取消率为2.94%。在卵泡期扳机时以短效GnRH-a代替半衰期更长的HCG扳机,使黄体期促排成为可能。黄体期仅依托自身黄体分泌的高水平P反馈抑制内源性LH上升,在没有使用克罗米芬或GnRH-A的情况下仅有5例发生提前排卵,周期取消率为2.45%。黄体期促排卵扳机日LH较使用了拮抗剂的微刺激组明显降低,也进一步支持高水平P对内源性LH抑制的有效性。由此推测,高P状态是否可以成为DOR患者在不进行垂体降调节前提下的一种新的促排卵方案,以高P状态来代替拮抗剂的使用预防提前排卵是否可行,由此可针对DOR患者进行新的促排卵方案的设计。

本研究双刺激方案组31例卵泡期未获卵的患者中24例在黄体期成功获卵,并有12例获得可用

胚胎,两期促排后获可用胚胎率高于拮抗剂方案,由此可见,对于 DOR 患者,使用双刺激方案能在短时间内获得更多的可移植胚胎,增加了移植以及妊娠的可能。双刺激方案虽需要将胚胎全部冷冻后期行 F-ET,但其周期妊娠率与拮抗剂方案无差异,且其流产率较拮抗剂方案较低,表明双刺激方案的冻融胚胎仍有较好的发育潜能。

综上所述,双刺激方案促排用药简单价廉,在黄体期进行的促排卵也可获得可观数量的可用胚胎,较微刺激并拮抗剂方案更能在短时间内增加患者累积获胚胎数,缩短了 DOR 患者受孕等待时间。此方案的主要特点是黄体期促排卵,据此原则临床还可以根据患者的月经周期不同阶段,卵泡发育大小,排卵与否等随机设计多种方案组合以简化 IVF 流程。但是方案要求两期促排、两期取卵、两期全胚冷冻,其与经典长方案、微刺激等方案的经济效益比较以及短期内对卵巢反复刺激是否会导致卵巢的反复损伤导致卵巢癌的发生相关尚不可知。但黄体期促排卵成功表明,对于 DOR 患者,重要的是个体化的选择适宜方案。

参考文献

- [1] 徐千花,曹云霞,魏兆莲,等.不同促排卵方法在卵巢储备功能下降患者中的应用[J].生殖与避孕,2009,29(1):51-4.
- [2] Chase H D, Kim C H, Kang B M, et al. Clinical usefulness of basal FSH as a prognostic factor in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2000, 26(1):55-60.
- [3] Mukherjee T, Copperman A B, Lapinski R, et al. An elevated day three follicle-stimulating hormone: luteinizing hormone ratio (FSH: LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation [J]. *Fertil Steril*, 1996, 65(3):588-93.
- [4] Seifer D B, Gardiner A C, Lambert-Messerlian G, et al. Differential secretion of dimeric inhibin in cultured luteinized granulosa cells as a function of ovarian reserve [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(2):736-9.
- [5] Bancsi L F, Broekmans F J, Looman C W, et al. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in woman undergoing *in vitro* fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1):35-41.
- [6] Kuang Y, Chen Q, Hong Q, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol) [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(6):684-91.
- [7] Kuang Y, Hong Q, Chen Q, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(1):105-11.
- [8] Baerwald A R, Adams G P, Pierson R A. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review [J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(1):73-91.
- [9] Baerwald A R, Adams G P, Pierson R A, et al. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(1):116-22.
- [10] Cakmak H, Katz A, Cedars M I, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(6):1673-80.
- [11] Demirtas E, Elizur S E, Holzer H, et al. Immature oocyte retrieval in the luteal phase to preserve fertility in cancer patients [J]. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17(4):520-3.
- [12] 冯文娟,晁 岚,沈彦军,等.人黄体期卵母细胞的体外成熟及玻璃化冷冻的实验研究 [J].生殖与避孕,2012,32(4):226-31.
- [13] Al-Hnany H, Azab H, El-Khayat W, et al. The effectiveness of clomiphene citrate in LH surge suppression in women undergoing IUI: a randomized controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6):2167-71.
- [14] Kang Y, Hong Q Q, Chai W R, et al. Clomiphene citrate as an adjuvant to HMG stimulation of the ovaries in mid-to-late follicular phase and subsequently pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfers [J]. *Reprod Contracept*, 2013, 24(1):10-20.

The applications of double stimulations and mild ovarian stimulation with GnRH-antagonist in patients with decreased ovarian reserve

Zhang Xiaomin, Ji Jingjuan, Liu Yusheng

(Center for Reproductive Medicine, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To discuss the value of double stimulations and mild ovarian stimulation combined with GnRH-antagonist in patients with decreased ovarian reserve receiving *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** 283 patients with decreased ovarian reserve who accepted *in vitro* fertilization were analyzed retrospectively. 204 cases accepted double stimulations and 79 cases accepted mild ovarian stimulation combined with

骨桥蛋白表达与结直肠癌临床病理特征及预后的关系

尹鹏飞, 常家聪

摘要 目的 探讨骨桥蛋白(OPN)在结直肠癌组织中的表达与临床病理特征及预后的关系。方法 应用免疫组化SP法测定112例结直肠癌患者癌组织及癌旁正常组织中OPN表达水平,分析OPN表达与结直肠癌患者临床病理特征及预后的关系。结果 结直肠癌组织中OPN阳性表达率明显高于相应癌旁正常组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),其表达水平与肿瘤直径、分化程度、TNM分期、原发肿瘤浸润深度相关;OPN阳性表达组的无病生存时间和总体生存时间均短于阴性表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。OPN的阳性表达是结直肠癌患者预后的独立影响因素。结论 结直肠癌患者癌组织中OPN呈高表达,OPN在组织中的高表达与患者的早期复发及不良预后密切相关。

关键词 结直肠癌;骨桥蛋白;免疫组织化学;预后

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)10-1493-04

结直肠癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,严

2015-05-14 接收

基金项目:安徽省卫生厅医学科研资助项目(编号:09A034)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院普外科,合肥 230022

作者简介:尹鹏飞,男,硕士研究生;

常家聪,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: changjiacong13@aliyun.com

重威胁人类的生命健康,统计数据显示其发病率已升至所有恶性肿瘤的第3位^[1],死亡率也不断增高。结直肠癌患者早期缺乏特异性的表现,很多患者确诊时已属中晚期,5年生存率不足40%。肿瘤的侵袭转移成为影响预后的主要因素之一,恶性肿瘤发生侵袭和转移包括基质的降解、细胞迁移、血管生成等很多变化,骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种与肿瘤有关的蛋白质,在结直肠癌的发生发展中有着重要的作用。该实验应用免疫组织化学法检测结直肠癌组织中OPN的表达,探讨其与结直肠癌患者各临床病理特征之间的关系以及对预后的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集安徽医科大学第一附属医院普外科2008年3月~2009年4月经手术治疗的112例结直肠癌患者的癌组织及距离癌组织边缘5cm以上相应的正常癌旁组织标本,癌组织均经术后病理检查确诊。所有患者术前未接受化疗、放疗等其他治疗。手术后电话或者门诊随访,并记录随访资料,所有纳入患者的末次随访时间截至2014年5月1日。

GnRH-antagonist, compared the outcomes of the two protocols. **Results** The average number of oocytes retrieved, viable embryos, high-quality embryos, consumption and duration of Gn, the serum progesterone (P) level on trigger day in the luteal phase were significantly higher than those in follicular phase. The serum luteinizing hormone (LH) level on trigger day was lower than that in follicular phase. The average number of oocytes retrieved, high-quality embryos, consumption and duration of gonadotropins (Gn) in mild stimulation combined with GnRH-antagonist were higher than those in follicular phase. LH level on trigger day was lower than those in follicular phase, while the numbers of viable embryos were similar. The consumption and duration of Gn in the luteal phase were higher than in stimulation combined with GnRH-antagonist, and there were no differences in the average number of oocytes retrieved, viable embryos, high-quality embryos between the two groups. The cycle cancellation rate, available rate of oocytes and embryos were similar between the controlled ovarian hyperstimulation. The available rate of embryos in double stimulations was higher than mild ovarian stimulation combined with GnRH-antagonist, and the abortion rate was lower. **Conclusion** Controlled ovarian hyperstimulation during luteal phase can get better outcomes in patients with decreased ovarian reserve, double stimulations in the same menstrual cycle shortens the treatment time of IVF-ET, and it is a feasible method for patients with decreased ovarian reserve.

Key words decreased ovarian reserve; double stimulations; controlled ovarian hyperstimulation on luteal phase; GnRH-antagonist