

• 专题研究:肿瘤 •

女性恶性肿瘤患者生育力保存过程中来曲唑辅助卵巢刺激的研究现状与展望

陶慧敏¹,徐嗣亮^{1,2},侯振^{1,2*}¹南京医科大学第一附属医院生殖医学科,江苏 南京 210029;²南京医科大学生殖医学与子代健康全国重点实验室,江苏南京 210029

[摘要] 来曲唑是一种高效的非甾体芳香化酶抑制剂,通过抑制芳香化酶活性降低雌激素水平,在生育力保存领域,尤其是恶性肿瘤患者中,具有重要的应用价值。对于雌激素敏感型恶性肿瘤如乳腺癌患者,来曲唑可在促排卵过程中降低体内雌激素水平,从而减少传统促排卵过程中高雌激素对肿瘤的不利影响,同时有效促进卵泡发育。然而,来曲唑带来的体内低雌激素水平环境可能导致卵子成熟度下降、胚胎质量下降及胚胎着床率降低。未来需进一步开展大规模临床研究,以明确来曲唑在生育力保存中的长期安全性与疗效,为恶性肿瘤患者的生育力保存提供更加精准的治疗策略。

[关键词] 来曲唑;生育力保存;恶性肿瘤;控制性卵巢刺激**[中图分类号]** R737.3;R714.8**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2026)03-366-09**doi:** 10.7655/NYDXBNSN251013

Research status and prospect of the effect of adding letrozole to ovarian stimulation for fertility preservation in female malignant tumor patients

TAO Huimin¹, XU Siliang^{1,2}, HOU Zhen^{1,2*}¹Center of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Letrozole is a highly effective non-steroidal aromatase inhibitor that reduces estrogen levels by inhibiting aromatase activity. It has important application value in the field of fertility preservation, especially in patients with malignant tumors. For patients with estrogen-sensitive malignant tumors such as breast cancer, letrozole can reduce the concentration of circulating estrogen in the body during ovulation induction, thereby reducing the adverse effects of high estrogen on tumors during traditional ovulation induction, and effectively promote follicular development. However, the low estrogen level environment in the body brought about by letrozole may lead to decreased oocyte maturity or embryo quality and reduced embryo implantation rate. Further large-scale clinical studies are needed in the future to clarify its long-term safety and efficacy in fertility preservation, and provide more precise treatment strategies for fertility preservation in patients with malignant tumors.

[Key words] letrozole; fertility preservation; malignant tumors; controlled ovarian stimulation

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(03): 366-374]

来曲唑是一种非类固醇、选择性极强的口服芳香化酶抑制剂,能够可逆性地与雌激素合成途径中

[基金项目] 国家自然科学基金(82001508);江苏省自然科学基金(BK20191491)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhhou1981@126.com(ORCID: 0000-0001-7723-6749)

的限速酶P450芳香化酶结合,抑制睾酮和雄烯二醇向雌二醇和转雌酮的转化,从而降低体内的雌激素水平。降低的雌激素水平通过负反馈机制促进下丘脑和垂体促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)及促性腺激素(gonadotropins, Gn)的分泌,从而刺激排卵。如今,来曲唑被广

泛用于无排卵不孕症患者的诱导排卵^[1],此外,来曲唑还用于雌激素敏感恶性肿瘤患者的生育力保存^[2]。近年来,女性恶性肿瘤发病率有所提升,尤其是在乳腺癌、肺癌和结直肠癌等类型中,随着恶性肿瘤患者生存率的提高以及生殖医学的发展,罹患恶性肿瘤的育龄期妇女已成为生育力保存的重点关注人群,而来曲唑因其抑制雌激素合成的特质,在雌激素敏感恶性肿瘤患者生育力保存中具有积极前景^[3]。但来曲唑使体内雌激素水平降低,这是否会对卵子成熟度、胚胎发育及胚胎着床造成不良影响仍存在争议。文章总结了来曲唑用于生育力保存女性控制性促排卵的机制和临床效果,为其在生育力保存中的应用提供依据。

1 药理机制

芳香化酶是由细胞色素 P450 编码的一种酶,属于细胞色素 P450 家族。它是雌激素生物合成的关键限速酶,能催化睾酮、雄烯二酮转化为雌二醇、雌酮。第一代芳香化酶抑制剂包括强效但非选择性的抑制肾上腺类固醇合成的药物,其结构中并没有与芳香化酶活性中心特异结合的基团,因此缺乏选择性,不良反应大,需要长期补充皮质类固醇。第

二代芳香化酶抑制剂包括非甾体类和甾体类,甾体类第二代芳香化酶抑制剂结构十分接近天然雄激素底物,导致其不仅能结合芳香化酶,也能被其他甾体合成相关酶识别;非甾体类第二代芳香化酶抑制剂的咪唑环与铁红素的配位能力较强,但缺乏特异性,且甾体类抑制剂福美司坦用药方式单一,仅能注射给药^[4]。来曲唑为第三代芳香化酶抑制剂,其化学名称为 4,4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基亚甲基)二苯腈,它含有的三唑环是芳香化酶抑制活性的关键部分,该三唑环的一个氮原子与血红素铁形成稳定配位键,其比咪唑环多出的氮原子能与芳香化酶活性口袋中的特异性氨基酸残基(如丝氨酸、谷氨酸)形成氢键/静电相互作用。因此与咪唑环相比,三唑环与芳香化酶的亲和力更高,同时对其他 P450 酶的结合亲和力较低。因此来曲唑对芳香化酶具有高度亲和性和选择性,能够高效抑制芳香化酶活性^[5]。从第一代到第三代芳香化酶抑制剂的对比见表 1。来曲唑降低了体内雌激素水平,导致雌激素对下丘脑和垂体的负反馈作用减弱,使下丘脑分泌更多促性腺激素释放激素,进而刺激垂体前叶释放内源性卵泡刺激素和黄体生成素,这两种激素水平的升高进一步刺激卵巢中多卵泡发育和成熟^[6-7](图 1)。

表 1 不同代次芳香化酶抑制剂的作用特点与利弊分析

Table 1 Characteristics and advantages and disadvantages of different generations of aromatase inhibitors

Generation	Representative drugs	Drug classes	Mechanistic features	Advantages	Disadvantages
First-generation	Aminoglutethimide	Non - steroidal type	Inhibits aromatase but with poor selectivity, also suppressing other adrenal corticosteroid - synthesizing enzymes	Initiated the clinical application of aromatase inhibitors in breast cancer treatment	Severe adverse effects (such as drowsiness, rash, and adrenal cortical suppression), requiring concomitant glucocorticoid replacement therapy; thus, it has been discontinued
Second-generation	Fadrozole, Formestane	Include both steroidal and non - steroidal types	Exhibits higher selectivity than the first generation but still suboptimal	Showed reduced toxicity and side effects compared with the first generation	Limited inhibitory potency and single mode of administration, leading to narrow clinical application
Third-generation	Letrozole, Anastrozole, Exemestane	Non - steroidal type(Letrozole, Anastrozol) and steroidal type (Exemestane)	Highly selective, with an inhibition rate exceeding 95%	Exhibits potent inhibitory effects with definite efficacy; adverse reactions are relatively manageable; widely applied in breast cancer therapy and certain reproductive medicine settings	Long-term use remains associated with risks of osteoporosis, arthralgia, and cardiovascular events

来曲唑抑制芳香化酶活性,阻碍雄激素向雌激素的转化,使体内雄激素水平增加,促进卵泡的早

期募集。虽然早期研究表明高雄激素水平并不能改善卵巢反应^[8],且会影响子宫内膜细胞的生长及

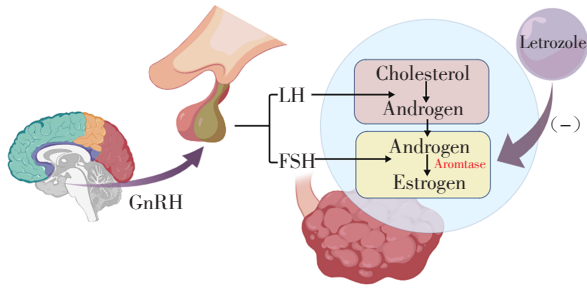


图1 来曲唑作用于下丘脑-垂体-卵巢轴(BioGDP 绘制)
Figure 1 Letrozole acts on the hypothalamic - pituitary - ovarian axis(drawn by BioGDP)

胚胎着床,并可能与复发性流产有关^[9],但最新研究发现,脱氢表雄酮、睾酮等雄激素可显著提高体外受精控制性促排卵过程中获取的卵母细胞数量^[10],这可能是由于高雄激素水平使颗粒细胞中卵泡刺激素受体表达增加^[11],提高了卵泡对卵泡刺激素的敏感性。因此,来曲唑通过抑制芳香化酶活性,有效降低雌激素水平,不仅提高了内源性卵泡刺激素与黄体生成素水平,还能够通过提高雄激素水平促进卵泡的募集与发育,已在肿瘤患者生育力保存的控制性促排卵过程中广泛应用。

2 来曲唑在恶性肿瘤女性生育力保存中的应用现状

2.1 在乳腺恶性肿瘤患者中的应用

过去20年来,全球年轻女性乳腺癌的发病率不断上升^[12],如今乳腺癌已成为育龄女性中最常见的恶性肿瘤。随着激素疗法和靶向治疗的普及,在过去10年癌症患者的生存率不断提高。在美国和欧洲,女性乳腺癌平均5年生存率已超过80%。部分早期乳腺癌的女性需要接受化疗,而常见的化疗药物,包括蒽环类和环磷酰胺等都具有强生殖腺毒性,这些药物的使用可能会导致卵巢功能减退,进而出现月经不规律、不孕甚至永久性闭经^[13],特别是在高剂量化疗和年龄较大的女性中更为常见^[14]。年轻乳腺癌女性患者应在癌症治疗的同时充分考虑生育力保存,在治疗及随访过程中密切监测卵巢功能。研究表明,在化疗开始前,乳腺癌患者的卵巢功能相比未患癌患者已有一定程度的下降^[15],鉴于乳腺癌的年轻化趋势,许多患有乳腺癌的年轻女性尚未完成生育计划,生育力保存管理至关重要。目前主要有3种常用的生育力保存方法,分别为胚胎冷冻、卵母细胞冷冻以及卵巢组织冷冻。对于育龄期患者,在控制性卵巢刺激后冷冻卵母细胞或冻存胚胎是最合适、最有效的策略。

传统的控制性卵巢刺激通常采用促性腺激素,但对于乳腺癌患者,激素水平的激增可能会刺激肿瘤细胞的生长,因此需要更为谨慎地选择促排卵药物。来曲唑作为芳香化酶抑制剂,因其能显著降低体内的雌激素水平,早在作为促排卵药物之前,已被用于乳腺癌患者的内分泌治疗药^[16]。来曲唑的使用为乳腺癌患者提供了一种较为安全的促排卵方法。促性腺激素联合来曲唑的促排卵方案最初由Oktay等^[17]在一项前瞻性非随机对照试验中提出,该研究报告称,在乳腺癌患者的促排卵中,他莫昔芬或来曲唑可与促性腺激素联合用于控制性促排卵以形成胚胎冻存,以便在治疗乳腺癌之前进行生育力保存。与单独使用他莫昔芬和促性腺激素联合他莫昔芬相比,促性腺激素联合来曲唑方案的获卵数更多。然而,此研究只有11例患者接受了添加来曲唑的促排卵方案。Oktay等^[17]还进行了一项回顾性研究,将47例乳腺癌患者中促性腺激素联合来曲唑促排卵的疗效与56例非癌症不孕女性中标准长方案促排卵的疗效进行对比,得出两种方案疗效相近的结论,但两组患者异质性较大。此后,不断有新的研究以评估促性腺激素联合来曲唑的促排卵方案应用于乳腺癌患者的疗效。Sonigo等^[18]的单中心回顾性研究发现,与传统的拮抗剂方案相比,促性腺激素联合来曲唑的促排卵方案可能与卵母细胞成熟率降低有关,最终可冻存的成熟卵母细胞数量及胚胎数量减少,这可能与低卵泡内雌二醇水平相关。Revelli等^[19]的回顾性队列分析发现,对于乳腺癌患者,与单独使用促性腺激素相比,来曲唑与促性腺激素联合使用会显著减少约40%的可冻存成熟卵母细胞数量,然而来曲唑组中较低的促性腺激素起始剂量可能为混杂因素。与以上研究结论不同的是,Marklund等^[20]的前瞻性多中心研究发现,促性腺激素联合或不联合来曲唑促排卵获取的卵母细胞和胚胎数量相似。此外,近期Balkenend等^[21]的多中心随机对照研究发现,在乳腺癌女性的标准卵巢刺激方案中添加他莫昔芬或来曲唑不会影响乳腺癌女性在卵泡抽吸时获取的成熟卵母细胞数量及胚胎数量。然而,Pereira等^[22]发现与单独使用促性腺激素相比,乳腺恶性肿瘤患者在联合使用来曲唑进行控制性促排卵时获卵数增加,乳腺癌术后、冻胚移植的活产率与同龄人相当。一项使用来曲唑进行生育力保存的研究报告虽然提示添加来曲唑促排卵可获得更多的成熟卵母细胞和冻存胚胎,但同时异常受精率也更高^[23]。Azim等^[24]曾于

小鼠卵母细胞中尝试研究来曲唑对生育力保存促排卵影响的机制,发现来曲唑治疗后促卵泡激素受体基因表达显著增加,提示促卵泡激素受体表达增加可促进卵泡发育。综上,关于促性腺激素联合来曲唑应用于乳腺恶性肿瘤患者促排卵方案的疗效,研究结果并不一致,虽然有研究称来曲唑并未显著影响获取的成熟卵母细胞数量,甚至部分研究提出使用来曲唑能通过提高促卵泡激素受体基因表达从而获取更多成熟卵母细胞,但是其低雌激素是否会对卵母细胞成熟及数量带来不良影响仍是其临床使用中的顾虑之一。来曲唑应用于乳腺癌患者生育力保存带来的影响仍需更多的大规模研究验证及机制探索。

与传统的激素类药物相比,应用来曲唑能够在促排卵的同时,避免过多的雌激素刺激乳腺癌细胞,降低疾病复发的风险。越来越多研究证明添加来曲唑在乳腺癌患者中进行促排卵的安全性较高。Azim等^[25]的前瞻性研究纳入了215例乳腺癌女性,她们在辅助化疗前接受了生育力保存的评估,其中79例选择接受控制性卵巢刺激,使用来曲唑和促性腺激素进行胚胎或卵母细胞冷冻保存,其余136例患者未接受生育力保存,研究发现控制性卵巢刺激后复发风险比为0.56(95% CI: 0.17~1.90),与对照组相比,生存率并未受到影响($P=0.36$)。一项针对控制性卵巢刺激对早期乳腺癌女性生育力保留的安全性和有效性的系统综述建议,从周期第2天开始每天联合使用5 mg来曲唑,并持续至获卵当天,可以在降低雌二醇峰值浓度的同时,不降低卵母细胞产量^[26]。在此系统综述纳入的研究中,规模最大的一项研究报告称接受促性腺激素联合来曲唑治疗的120例女性中有6名(5.0%)复发,而未接受控制性卵巢刺激的217例女性中有12例(5.5%)复发(平均随访期5.0年 vs. 6.9年;复发风险比0.77, 95% CI: 0.28~2.13)^[27]。另一项研究发现,在使用来曲唑进行控制性卵巢刺激后,14/15例患者的循环肿瘤DNA没有增加^[28],这支持了来曲唑药物的安全性。综上,使用促性腺激素联合来曲唑进行促排卵的乳腺癌患者,在控制性促排卵的同时癌症复发风险未显著增加。

2020年欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)国际生育力保存指南提出,在雌激素敏感疾病患者的生育力保存中,推荐联合使用抗雌激素治疗,如来曲唑,但尚需进一步研究来曲唑联合应

用对卵巢刺激的短期和长期影响。目前国际生育力保存指南尚未提及来曲唑促排卵的推荐剂量,其标准添加剂量尚需明确。建议根据患者的卵巢反应和激素水平调整用药剂量和时长,目的是在最大限度保护卵巢功能的同时,减少乳腺癌复发的风险。

2.2 在子宫内膜不典型增生及子宫内膜癌患者中的应用

子宫内膜癌是一组发生在子宫内膜的上皮性恶性肿瘤,是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一。子宫内膜上皮不典型增生是一种癌前病变,特征是子宫内膜腺体异常增生,部分患者可在几年内由子宫内膜上皮不典型增生进展为子宫内膜癌,此种疾病的发生可能与长久以来暴露于高雌激素水平、代谢综合征、未生育、绝经延迟和遗传易感性等因素有关。近年来,40岁前患子宫内膜癌的女性患者数量有上升趋势,且在这些患者中约有70%尚未完成生育。欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)与欧洲妇科肿瘤学会(European Society of Gynaecological Oncology, ESGO)、欧洲放射学与肿瘤学会(European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO)即(ESMO-ESGO-ESTRO)联合举办的子宫内膜癌共识会议报告提出:育龄年轻女性治疗子宫内膜癌的标准方法是子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术^[29]。虽然此方法5年生存率达93%,但也会导致永久性的生育能力丧失。子宫内膜癌的保守治疗以口服孕激素药物治疗为基础。对于组织学诊断为I级子宫内膜癌或子宫内膜上皮不典型增生的患者,可考虑先行宫腔镜切除肿瘤,随后予持续孕激素治疗,由于妊娠与子宫内膜癌复发风险降低相关^[30],因此对于保守治疗6个月后达到完全缓解的患者鼓励其积极受孕,并将这些患者转诊至生殖中心^[29],待完成生育后再行全子宫切除术。

子宫内膜癌保守治疗的反应率约为75%^[31],但复发率为30%~40%,研究结果显示,接受保留生育能力治疗的子宫内膜癌女性的汇总活产率为28%,而使用辅助生殖技术后则达到39%^[32]。与自然受孕相比,辅助生殖技术可显著提高其成功妊娠的机会。一项多中心研究观察了70例保留生育能力的子宫内膜癌患者,其中44例患者接受了辅助生殖技术助孕,26例尝试自然受孕。研究发现,辅助生殖技术助孕组的妊娠率和活产率明显高于自然受孕组(86.4% vs. 50.0%, $P=0.001$; 70.5% vs. 42.3%, $P=0.020$)^[33],另有一多中心回顾性研究观察了134例

保留生育能力的子宫内膜癌患者,体外受精-胚胎移植组患者的妊娠率显著高于自然妊娠组(47.8% vs. 27.9%, $P=0.037$)^[34]。辅助生殖技术与怀孕的高倾向性有关,体外受精和胚胎移植患者的怀孕率较高。ESHRE2020提出在对雌激素敏感的患者进行控制性促排卵以保存生育力时,建议同时使用抗雌激素疗法,例如在促排卵过程中添加来曲唑。尽管如此,在2024年的一项回顾性研究中,在子宫内膜癌患者促排卵过程中来曲唑仅作为轻度刺激方案中的常规用药被使用,来曲唑剂量为5 mg/d,在月经周期的第2~4天开始服用来曲唑,连续服用5 d,该研究并未报道活产及子宫内膜原发病灶的复发^[35]。Zhou等^[36]发现,促性腺激素和来曲唑的联合使用可以在不影响卵泡发育、成熟和排卵的情况下降低雌激素水平,有效保护子宫内膜癌患者的生育能力。

由于目前尚缺乏来曲唑应用于子宫内膜不典型增生及子宫内膜癌患者生育力保存中控制性卵巢刺激的研究,ESHRE并未明确建议子宫内膜恶性肿瘤及子宫内膜不典型增生患者使用来曲唑进行控制性卵巢刺激,ESMO-ESGO-ESTRO也仅建议子宫内膜癌患者参与辅助生殖及妊娠过程中需要妇科及产科的严密监测。因此来曲唑对子宫内膜癌患者控制性卵巢刺激的安全性及促排卵有效性尚需进一步研究。

2.3 在其他非雌激素依赖性肿瘤患者中的应用

除了乳腺恶性肿瘤及子宫内膜恶性肿瘤等雌激素依赖性肿瘤,非雌激素依赖性肿瘤的发病率也呈年轻化趋势并逐渐上升。由于恶性肿瘤疾病状态及癌症治疗会损害卵巢功能及生育力^[15],在恶性肿瘤治疗前进行生育力保护变得尤为重要。ESHRE建议保留生育力的患恶性肿瘤女性使用拮抗剂方案进行控制性卵巢刺激,拮抗方案的优势在于刺激时间短、灵活性强且能进一步降低卵巢过度刺激的风险。由于非雌激素依赖性肿瘤促排卵过程中,高雌激素水平并不增加恶性肿瘤进展或复发风险,因此ESHRE并未提及在非雌激素依赖性肿瘤的促排卵过程中需添加来曲唑。目前尚缺乏大规模、多中心的前瞻性研究探寻来曲唑对非雌激素依赖性肿瘤患者促排卵的影响,关于来曲唑用于非雌激素依赖性肿瘤患者促排卵的安全性数据仅限于病案报道。已有案例报道2例浆液性交界性卵巢肿瘤患者使用来曲唑进行促排卵,其中1例患者成功妊娠^[37]。在此病案报告中,患者1,22岁,确诊为浆液性交界性卵巢肿瘤FIGO II B期,她在第一次手术

后5个月出现双侧卵巢肿瘤复发,于是接受了添加来曲唑的控制性卵巢刺激并成功获取了4枚卵母细胞冻存,随后进行了肿瘤细胞减灭术,患者2年以来一直处于完全缓解状态。患者2,27岁,确诊为浆液性交界性卵巢肿瘤FIGO I C3期后行右侧附件切除术治疗,手术10个月后获得完全缓解,后接受了添加来曲唑的控制性卵巢刺激并成功获取了4枚卵母细胞,体外受精形成了2枚囊胚并进行了冷冻保存。她在冻胚移植后成功怀孕,在进行剖腹产分娩时发现左卵巢有肉眼可见的可疑病变,于是在剖腹产期间进行了卵巢囊肿切除术,术后病理证实肿瘤复发。在此之后她移植了第二枚囊胚并顺利进行了第二次怀孕,在第二次剖腹产期间发现肿瘤复发仅限于左卵巢。剖腹产2个月后,她进行了左侧附件切除术,术后病理未提示任何复发。病案报道的初步数据表明,对于早期浆液性交界性卵巢肿瘤患者,使用来曲唑进行控制性卵巢刺激是安全可行的。在非雌激素依赖性肿瘤患者促排卵中添加来曲唑是否能提高卵母细胞获取数及冷冻胚胎数,尚需未来进一步研究验证。

3 来曲唑在生育力保存卵巢刺激中的优势与局限

在恶性肿瘤患者,尤其是雌激素依赖性恶性肿瘤患者中,高雌激素水平会促进肿瘤细胞的生长。传统的控制性卵巢刺激可能导致体内雌激素水平升高,增加恶性肿瘤复发的风险。来曲唑通过抑制芳香化酶活性,降低雌激素的合成,减少了控制性卵巢刺激过程中超生理水平雌激素带来的复发风险^[38]。癌症患者,尤其是在经历化疗或放疗之后,卵巢的反应性通常较差^[39-40],来曲唑在控制性促排卵中的使用,可以有效减少雌激素对下丘脑和垂体的负反馈作用,从而促进内源性促性腺激素释放激素卵泡刺激素和黄体生成素的分泌,有助于提高卵巢对促排卵药物的反应性,从而减少外源性促性腺激素的用药剂量,在提高卵泡质量和数量的同时,降低患者用药的经济负担。使用来曲唑可能通过控制性卵巢刺激,并结合体外受精技术,在癌症治疗前获得卵子或胚胎的冷冻保存,帮助患者实现生育愿望^[41]。

尽管来曲唑在生育力保存的促排卵方面优势显著,但其应用也尚存争议。一方面,虽然来曲唑会使部分肿瘤患者,尤其是乳腺癌患者受益,但其优势是否适用于所有肿瘤类型尚不明确,一些患者可能对来曲唑的反应较弱,且来曲唑使用所伴随的

低雌激素水平可能使部分患者卵泡发育不良,获卵数降低,进而影响活产率^[42]。另一方面,尽管来曲唑通常被认为是安全的,但添加来曲唑对激素敏感乳腺癌无癌生存率和复发率的影响仍成为部分临床医生的顾虑。一项研究显示,促性腺激素联合来曲唑进行卵巢刺激的女性,其无复发生存率并不高于未接受任何生育力保存手术的女性^[27]。进一步研究表明,接受控制性卵巢刺激同时使用来曲唑的女性与接受标准控制性卵巢刺激的女性相比生存率相似^[20]。以上研究均为回顾性研究,且研究患者数量少、随访时间相对较短。来曲唑作为第三代芳香化酶抑制剂,尽管不良反应较少,但长期使用仍会出现部分不良反应,服用来曲唑过程中的低雌激素状态可引起骨密度下降与肌肉骨骼不适;长期使用来曲唑有可能引起芳香化酶抑制剂相关关节痛,此类关节痛的典型特征为对称性关节疼痛,主要累及部位为手、腕及膝关节,其病理机制仍存在争议且尚无针对该症状的推荐治疗方案^[43]。来曲唑作为促排卵药物,是否能在改善乳腺癌女性生育力保存结局的同时兼具长期安全性,还需要更多循证医学证据。

目前关于来曲唑在生育力保存中的应用仍处于探索阶段,相关的长期临床数据较为有限。尽管已有一些研究表明来曲唑能够有效促进卵泡的生长并提高卵母细胞的质量,且不影响自身肿瘤总体复发率,但仍缺乏大规模的长期跟踪数据来验证。因此,在为患者制定治疗方案时仍需根据患者的具体情况谨慎决策。

4 未来发展与研究方向

当前关于来曲唑在生育力保存中的应用仍缺乏大规模的长期临床数据,大部分研究仅聚焦于乳腺恶性肿瘤患者的生育力保存,并存在样本量少、随访时间短的不足,未来的研究应着重于进行更大范围的临床试验,跟踪来曲唑的长期效果与安全性。应将研究对象扩展到不同类型的恶性肿瘤患者群体中,研究来曲唑对不同肿瘤类型患者卵巢功能、卵母细胞质量以及后续妊娠的影响。现有研究表明,来曲唑在生育力保存过程中不会显著影响胚胎质量,但其对胚胎着床率、妊娠结局的潜在影响尚不明确,未来的研究可尝试在不同癌症患者中评估来曲唑对不同阶段胚胎发育的影响。

来曲唑能够有效促进卵泡生长,但其对卵母细胞数量及成熟度的影响存在争议。一些研究表明,

来曲唑所伴随的低雌激素状态可能导致卵母细胞成熟度下降^[44],进而影响胚胎质量和着床率^[19]。未来的研究可进一步探索来曲唑对卵泡发育的影响及其具体机制,并探究来曲唑的不同使用剂量与卵母细胞成熟度的相关性,以指导控制性促排卵中来曲唑的使用,提高生育力保存的效率。来曲唑并不适用于所有患者,卵巢反应正常及卵巢高反应的非肿瘤患者可能对来曲唑的反应较弱^[42],而卵巢反应不良的非肿瘤患者才能从来曲唑的添加中获益^[45]。虽然此结论能否推广到恶性肿瘤患者尚不明确,但鉴于化疗后生育力保存的患者常卵巢反应不佳,来曲唑能否提高此类患者的卵巢反应值得进一步研究。如何根据生育力保存患者的具体情况(如癌症类型、年龄、卵巢储备等)来调整来曲唑在控制性促排卵中的使用剂量与治疗周期,从而最大限度地提高卵泡发育和卵子质量,实现生育力保存个体化治疗方案的优化将是未来研究的目标。

传统促排卵方案中,患者只能从卵泡期开始卵巢刺激^[46]。而随机启动卵巢刺激方案对恶性肿瘤女性有利,它可以最大限度地减少化疗延误,并获得与传统启动方案相当的成熟卵母细胞数。研究表明,与传统方案相比,在接受性腺毒性癌症治疗之前,对女性进行随机启动的卵巢刺激方案可缩短卵巢刺激与卵母细胞或胚胎冷冻保存之间的时间间隔。此外,为了在有限的时间内获取更多的卵母细胞,Kuang等^[47]首次提出了在同一月经周期内进行双重卵巢刺激——称为背靠背卵巢刺激。2021年国际生育力保护学会双年会概要提出,对于雌激素受体阳性乳腺癌患者,对有足够时间完成两个刺激周期的患者进行双重刺激,使用来曲唑或他莫昔芬来缓解常规卵巢刺激所致的高雌二醇水平,不会影响治疗反应或结果^[48-49]。目前仍缺少高水平的关于来曲唑应用于卵巢双重刺激的研究,未来需要进一步开展大规模、前瞻性、随机对照试验,以得出更可靠的结论。

综上所述,来曲唑作为一种芳香化酶抑制剂,在女性恶性肿瘤患者的生育力保存中具有广泛的应用前景。尤其是在雌激素依赖性肿瘤患者中,来曲唑能够抑制雌激素的合成,在降低癌症复发风险的同时,有效提高卵巢反应性,增加获卵数及获胚数,提供更安全的生育力保护策略。然而,来曲唑对一些非雌激素依赖性肿瘤患者生育力保存的影响及其长期安全性仍需进一步探索。随着研究的深入,来曲唑将在生育力保存领域发挥越来越重要

的作用,帮助更多癌症患者实现生育愿望。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare that there is no conflict of interests.

作者贡献声明:

陶慧敏负责文献检索、资料整理以及初稿撰写;徐嗣亮负责论文审阅和指导;侯振提供监督指导。

Author's Contributions:

TAO Huimin was responsible for literature search, data collection, and drafting the initial manuscript; XU Siliang was responsible for review and supervision, and HOU Zhen provided oversight guidance.

[参考文献]

- [1] YANG A M, CUI N, SUN Y F, et al. Letrozole for Female Infertility [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 676133
- [2] HONG Y H, PARK C, PAIK H, et al. Fertility preservation in young women with breast cancer: a review [J]. *J Breast Cancer*, 2023, 26(3): 221-242
- [3] KALTSAS A, EFTHIMIOU A, ROIDOS C, et al. Letrozole at the crossroads of efficacy and fetal safety in ovulation Induction: a narrative review [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(9): 2051
- [4] GENERALI D, BERARDI R, CARUSO M, et al. Corrigendum: aromatase inhibitors: the journey from the state of the art to clinical open questions [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1369562
- [5] SCOTT L J, KEAM S J. Letrozole: in postmenopausal hormone - responsive early - stage breast cancer [J]. *Drugs*, 2006, 66(3): 353-362
- [6] ZHANG Y, ZHAO L, LIU Y, et al. Adverse event profiles of the third - generation aromatase inhibitors: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(8): 1708
- [7] GOSWAMI S K, DAS T, CHATTOPADHYAY R, et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low - cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(9): 2031-2035
- [8] YUSUF A N M, AMRI M F, UGUSMAN A, et al. Hyperandrogenism and its possible effects on endometrial receptivity: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12026
- [9] WANG C, WEN Y X, MAI Q Y. Impact of metabolic disorders on endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(3): 221
- [10] CONFORTI A, CARBONE L, DI GIROLAMO R, et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Fertil Steril*, 2025, 123(3): 457-476
- [11] DEVILLERS M M, FRANÇOIS C M, CHESTER M, et al. Androgen receptor signaling regulates follicular growth and steroidogenesis in interaction with gonadotropins in the ovary during mini-puberty in mice [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1130681
- [12] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48
- [13] SU H I, LACCHETTI C, LETOURNEAU J, et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(12): 1488-1515
- [14] OKTAY K, HOURVITZ A, SAHIN G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10): 3885-3890
- [15] SACHDEV P A, AYAD N G, CONSTANTINO C. Breast cancer treatment and fertility preservation: a narrative review of impacts, strategies and ethical considerations [J]. *Curr Oncol Rep*, 2024, 26(12): 1575-1585
- [16] REDDY J, OKTAY K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(6): 1363-1369
- [17] OKTAY K, BUYUK E, LIBERTELLA N, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(19): 4347-4353
- [18] SONIGO C, SERMONDADE N, CALVO J, et al. Impact of letrozole supplementation during ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*, 2019, 4: 100049
- [19] REVELLI A, PORCU E, LEVI SETTI P E, et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(11): 993-996
- [20] MARKLUND A, ELORANTA S, WIKANDER I, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer - a prospective nationwide Swedish multicenter study [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(4): 929-938

- [21] BALKENENDE E M E, DAHHAN T, BEERENDONK C M, et al. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(8): 1786-1794
- [22] PEREIRA N, HANCOCK K, CORDEIRO C N, et al. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(10): 823-826
- [23] SHULMAN Y, ALMOG B, KALMA Y, et al. Effects of letrozole or tamoxifen coadministered with a standard stimulation protocol on fertility preservation among breast cancer patients[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(3): 743-750
- [24] AZIM A, OKTAY K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(3): 657-664
- [25] AZIM A A, COSTANTINI-FERRANDO M, OKTAY K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16): 2630-2635
- [26] RODGERS R J, REID G D, KOCH J, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(5): 1033-1045
- [27] KIM J, TURAN V, OKTAY K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1364-1371
- [28] ROTHÉ F, LAMBERTINI M, GOLDRAT O, et al. Circulating tumor DNA to interrogate the safety of letrozole-associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 686625
- [29] CONCIN N, MATIAS-GUIU X, CIBULA D, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update2025[J]. *The Lancet. Oncology*, 2025, 26(8): 423-435
- [30] CENTINI G, COLOMBI I, IANES I, et al. Fertility sparing in endometrial cancer: where are we now? [J]. *Cancers*, 2025, 17(1): 112
- [31] LEONE ROBERTI MAGGIORE U, KHAMISY-FARAH R, BRAGAZZI N L, et al. Fertility-sparing treatment of patients with endometrial cancer: a review of the literature[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20): 4784
- [32] LIN J, YANG T, LI L, et al. Analysis of assisted reproductive outcomes for gynecologic cancer survivors: a retrospective study[J]. *Reprod bio endocrinol*, 2024, 22(1): 97
- [33] PARK J Y, SEONG S J, KIM T J, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(1): 136-142
- [34] CHEN J Y, CAO D Y, YANG J X, et al. Oncological and reproductive outcomes for gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitors or levonorgestrel-releasing intra-uterine system in women with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(12): 1561-1567
- [35] LI J H, LI M N, LI Y J, et al. Analysis of assisted reproductive outcomes in patients with atypical endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer after fertility-sparing treatment [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2025, 168(2): 598-604
- [36] ZHOU H M, CAO D Y, YANG J X, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a levonorgestrel-releasing intrauterine system or letrozole for fertility-preserving treatment of endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia in young women[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(6): 1178-1182
- [37] LOMBARDI FÄH V, DEL VENTO F, INTIDHAR LABIDI-GALY S, et al. Ovarian stimulation with letrozole in nulliparous young women with relapsing early-stage serous borderline ovarian tumors[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2024, 56: 101531
- [38] BENVENUTI C, LAOT L, GRINDA T, et al. Is controlled ovarian stimulation safe in patients with hormone receptor-positive breast cancer receivingneoadjuvant chemotherapy? [J]. *ESMO Open*, 2024, 9(2): 102228
- [39] JAHANGIRI N, GHAFARI F, HAFEZI M, et al. Ovarian reserve and stimulation response before chemotherapy treatment in breast cancer patients undergoing fertility preservation: a historical cohort study[J]. *Ovarian Rese*, 2025, 18(1): 222
- [40] SHAPIRA M, MEIROW D, RAVED D, et al. Controlled ovarian stimulation for oocyte preservation in childhood cancer survivors who have undergone chemotherapy [J]. *Hum Reprod Open*, 2025, 2025(2): hoaf023
- [41] SONMEZER M, SACINTI K G, OKTAY K H. Female fertility preservation: 25 years of progress, expanding indications and future prospects[J]. *Hum Reprod Update*, 2025: dmaf026

[42] KAHRAMAN A, TULEK F. Effects of letrozole co-treatment on outcomes of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in POSEIDON groups 3 and 4 expected poor responders[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2022, 306(4): 1313-1319

[43] NARDIN S, RUFFILLI B, LANDOLFO T L, et al. Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Insights into Toxicities and Their Management [J]. Cancers, 2025, 17(17): 2726

[44] BÜLOW N S, DREYER HOLT M, SKOUBY S O, et al. Cotreatment with letrozole during ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 44(4): 717-736

[45] 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): 1673-1680

[46] BERCAIRE L M N, CAVAGNA M, DONADIO N F, et al. The impact of letrozole administration on oocyte morphology in breast cancer patients undergoing fertility preservation[J]. JBRA assisted reproduction, 2020, 24(3): 257-264

[47] KUANG Y P, CHEN Q J, HONG Q 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): 684-691

[48] CACCIOTTOLA L, DOLMANS M M, SCHATTMAN G L. A synopsis of the 2021 International Society of Fertility Preservation bi-annual meeting[J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(8): 1727-1732

[49] LETOURNEAU J, JUAREZ-HERNANDEZ F, WALD K, et al. Concomitant tamoxifen or letrozole for optimal oocyte yield during fertility preservation for breast cancer: the TAMoxifen or Letrozole in Estrogen Sensitive tumors (TALES) randomized clinical trial [J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(9): 2455-2463

(收稿:2025-09-14;修回:2025-12-02;录用:2025-12-09)
(本文编辑:戴玉娟)

(上接第 365 页)

[75] MÖHRMANN L, ROSTOCK L, WERNER M, et al. Genomic landscape and molecularly informed therapy in thymic carcinoma and other advanced thymic epithelial tumors[J]. Med, 2025, 6(6): 100612

[76] BRAHMER J R, ABU-SBEIH H, ASCIERTO P A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002435

[77] MENZIES A M, JOHNSON D B, RAMANUJAM S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 368-376

[78] SHANKAR B, ZHANG J J, NAQASH A R, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(12): 1952-1956

[79] ABU-SBEIH H, ALI F S, NAQASH A R, et al. Resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after immune-mediated colitis[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30): 2738-2745

(收稿:2025-11-24;修回:2025-12-23;录用:2025-12-30)
(本文编辑:蒋 莉)