

文章编号 1006-8147(2019)04-0382-03

论著

# 比较 GnRH 激动剂长方案与 GnRH 拮抗剂方案对 LH/FSH 比值大于等于 2 的多囊卵巢综合征患者临床结局影响

刘 娇<sup>1</sup>, 罗海宁<sup>2</sup>, 韩 莹<sup>2</sup>, 曹 颖<sup>1</sup>, 张云山<sup>2</sup>

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070; 2.天津市中心妇产科医院生殖医学中心,天津 300100)

**摘要** 目的:探讨促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂长方案与 GnRH 拮抗剂方案对 LH/FSH 比值大于等于 2 的多囊卵巢综合征(PCOS)患者妊娠质量影响及助孕结局的差别。方法:回顾性分析本中心多囊卵巢综合征患者行体外受精-胚胎移植(IVF-ET),将月经第 3 天 LH/FSH 比值为 2 设为临界值分为比值升高组(58 个周期)和比值未升高组(248 个周期),分析比较两组基础临床资料,再分别根据不同促排卵方案分为 GnRH 激动剂长方案与 GnRH 拮抗剂方案组,根据 LH/FSH 的比值不同探讨不同促排卵方案对 PCOS 患者妊娠质量及妊娠结局的影响。结果:首次分组,LH/FSH $\geq 2$  组 Gn 总量少于 LH/FSH $< 2$  组( $P < 0.05$ ),胚胎质量及临床结局无统计学差异( $P > 0.05$ );再次分组,在 LH/FSH $\geq 2$  前提下应用 GnRH 拮抗剂方案组促性腺激素(Gn)总量、Gn 总天数少于 GnRH 激动剂长方案组( $P < 0.05$ ),获卵数、正常受精数、正常卵裂数、优胚数均优于 GnRH 激动剂长方案组( $P < 0.05$ )。结论:PCOS 患者中月经第 3 天 LH/FSH 比值以 2 为临界值可能对胚胎质量及临床结局无显著影响,LH/FSH 临界值 $\geq 2$  的 PCOS 患者应用 GnRH 拮抗剂方案临床结局明显优于 GnRH 激动剂长方案。

**关键词** 多囊卵巢综合征; LH/FSH; GnRH 拮抗剂方案; GnRH 激动剂长方案; 体外受精-胚胎移植

**中图分类号** R711.6

**文献标志码** A

## Effects of different GnRH-analogue on polycystic ovarian syndrome with LH/FSH ratio of 2 or higher

LIU Jiao<sup>1</sup>, LUO Hai-ning<sup>2</sup>, HAN Ying<sup>2</sup>, CAO Ying<sup>1</sup>, ZHANG Run-shan<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Reproductive Medicine Center, Tianjin Central Hospital of obstetrics and Gynecology, Tianjin, 300100, China)

**Abstract Objective:** To explore the effect of different GnRH-analogue on the quality of embryos and the outcome of pregnancy in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) with LH/FSH ratio of 2 or higher. **Methods:** With the PCOS patients day-3 LH/FSH ratio of 2 as the critical value, the data of 58 cycles which ratio greater than or equal to 2 and the data of 248 cycles which ratio less than 2 were analyzed retrospectively. And then the subjects were again divided into GnRH antagonist protocol group and GnRH agonist protocol group according to different GnRH-analogue. In the light of the ratio of LH/FSH, the relationship between different GnRH-analogues and clinical outcome was discussed. **Results:** The total number of Gn in LH/FSH $\geq 2$  group was less than that in LH/FSH $< 2$  group ( $P < 0.05$ ). There was no significant differences in embryo quality and clinical outcome; the length of stimulation and the dose of gonadotropin were significantly less in GnRH antagonist group than in GnRH agonist long protocol group under the premise of LH/FSH $\geq 2$  ( $P < 0.05$ ); the number of retrieval oocytes, normal-fertilized oocytes, normal-cleavage oocytes and high quality embryos were better than the GnRH agonist long protocol group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The day-3 LH/FSH ratio of PCOS patients with 2 as the critical value may not have significant effects on embryo quality and clinical outcomes, and the clinical outcomes of LH/FSH $\geq 2$  in patients with polycystic ovary syndrome GnRH antagonist scheme significantly outperforms the GnRH agonist long protocol.

**Key words** PCOS; LH/FSH; GnRH antagonist protocols; GnRH agonist long protocols; in vitro fertilization and embryo transfer

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是女性生育期常见的内分泌疾病,我国生育期女性 PCOS 的患病率为 2%~7.5%<sup>[1]</sup>。稀发排卵或者无排卵时是其主要的不孕因素。然而,PCOS 不孕患者的最佳治疗方案尚未完全明确。根据两细胞-

两促性腺激素学说,FSH、LH 对卵泡的生长及成熟均起到促进作用<sup>[2]</sup>。研究提示,目前高水平的 LH 是否对女性生育力有潜在的影响仍存在争议,Shoham<sup>[3]</sup>研究表明高 LH 对卵母细胞质量及正常受精产生不利影响,导致低妊娠率和高流产率,然而 Mendoza 等<sup>[4]</sup>研究表明高 LH 对卵母细胞及胚胎质量无负面影响。PCOS 患者可能出现 LH 升高,LH/FSH 比值增加

作者简介 刘娇(1986-),女,主治医师,硕士在读,研究方向:生殖医学;通信作者:张云山,E-mail:tjzys@hotmail.com。

(>2), 然而基础 LH/FSH 比值并不是 2003 年欧洲人类生殖和胚胎学会与美国生殖医学学会鹿特丹专家会议推荐的诊断标准之一, 并提到需要更多的研究来进一步阐明 PCOS 中 LH 的临床相关性<sup>[5]</sup>。辅助生殖技术(ART)中不同的控制性促排卵(COS)方案的应用均有助于 PCOS 患者的助孕结局, 本研究回顾性分析比较 GnRH 激动剂长方案与 GnRH 拮抗剂方案对 LH/FSH 比值 $\geq 2$  的 PCOS 患者胚胎质量及临床助孕结局的影响, 旨在 LH/FSH 比值 $\geq 2$  的 PCOS 不孕患者探索最佳促排卵方案。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2016 年 1 月–2018 年 2 月在天津市中心妇产科医院生殖医学中心接受 IVF-ET 的 PCOS 患者。纳入标准:(1)确诊为 PCOS (符合 2003 年鹿特丹 PCOS 诊断标准);(2) 患者具备 IVF-ET 的助孕指征且应用 GnRH 拮抗剂方案或 GnRH 激动剂长方案控制性促排卵。排除标准:(1) 年龄 $\geq 35$  岁;(2) 子宫内膜疾患;(3) 卵巢手术史;(4) 子宫畸形、子宫腺肌病、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、宫腔积液、瘢痕子宫;(5) 输卵管积水;(6) 既往有习惯性流产病史(流产 $\geq 3$  次);(7) 患者或其丈夫染色体核型异常者;(8) 男方有严重的少、弱、畸形精子症;(9) 结核病史。

## 1.2 方法

1.2.1 控制性促排卵(controlled ovarian stimulation, COS)方案 GnRH 激动剂长方案:前一个周期的第 21 天开始给予 GnRH 激动剂(达必佳或达菲林) 0.05 mg/d, 达到降调标准后给予 Gn 超促排卵, 用药后 5 d 根据卵巢反应(阴道超声及  $E_2$  水平)调整 Gn 用量, 当至少 2 个主导卵泡直径 $\geq 18$  mm 时扳机。GnRH 拮抗剂方案:患者自发月经周期第 3 天, B 超及激素水平处于基础状态, 给予 Gn 促排卵, 用药 5 d 后调整 Gn 用量, 当优势卵泡 $\geq 14$  mm 时加用拮抗剂至 HCG 日, 当至少 2 个主导卵泡直径 $\geq 18$  mm 时扳机。HCG 日后 36 h 阴道超声监测下取卵, 取卵后 3 d 行常规胚胎移植术, 继续黄体支持。移植后 14 d 根据血 HCG 判断是否生化妊娠, 移植后 28 d 超声见妊娠囊确定临床妊娠(根据患者取卵日的血  $E_2$  值及获卵数综合评价, 如患者有 OHSS 倾向必要时取消本周移植行 FET)。

1.3 分组 根据 PCOS 患者月经第 3 天血 LH/FSH 比值首次分为两组, 58 例 LH/FSH $\geq 2$  的 PCOS 患者为 A 组, 248 例 LH/FSH $< 2$  的 PCOS 患者为 B 组。再根据不同的 COS 方案依次分为 4 组: A 组中 28 例应用 GnRH 激动剂长方案为 A1 组, 30 例应用

GnRH 拮抗剂方案为 A2 组; B 组中 156 例使用 GnRH 激动剂长方案为 B1 组, 92 例使用 GnRH 拮抗剂方案为 B2 组。

1.4 观察指标 年龄、基础体质量指数(BMI)、基础 LH/FSH、Gn 总量、Gn 总天数、HCG 日  $E_2$  值、HCG 日 P 值、获卵数、正常受精数、正常卵裂数、可用胚胎数、优胚数、临床妊娠率、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.00 软件分析资料, 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料比较采用秩和检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  有统计学意义。

## 2 结果

2.1 A、B 两组各项指标的比较 A 组 Gn 总量少于 B 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 年龄、BMI、Gn 总量、HCG 日  $E_2$  值、HCG 日 P 值、获卵数、正常受精数、正常卵裂数、可用胚胎数、优胚数、临床妊娠率两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 A 组与 B 组各项 IVF 指标的比较

Tab 1 Comparison of outcomes of IVF between group A and B

	LH/FSH $\geq 2$ (A)	LH/FSH $< 2$ (B)	Z, $\chi^2$
周期数	58	248	
年龄/岁	28.26 $\pm$ 3.34	28.76 $\pm$ 3.23	-0.891
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.61 $\pm$ 3.81	23.91 $\pm$ 3.51	-1.080
LH/FSH	2.66 $\pm$ 0.54	1.00 $\pm$ 0.45	-11.856*
Gn 总量/IU	1 820.03 $\pm$ 698.86	2 022.11 $\pm$ 666.14	-2.533*
Gn 总天数/d	9.81 $\pm$ 1.86	9.96 $\pm$ 1.57	-1.386
HCG 日 $E_2$ 值/(pg/mL)	8 378.72 $\pm$ 3 531.44	8 022.23 $\pm$ 3 601.50	-0.524
HCG 日 P 值/(ng/mL)	1.09 $\pm$ 0.61	1.04 $\pm$ 0.54	-0.0790
获卵数/个	23.16 $\pm$ 10.65	22.65 $\pm$ 10.43	-0.207
正常受精数/个	15.59 $\pm$ 7.86	15.13 $\pm$ 7.39	-0.413
正常卵裂数/个	15.41 $\pm$ 7.78	14.87 $\pm$ 7.35	-0.505
可用胚胎数/个	9.48 $\pm$ 5.72	8.99 $\pm$ 5.18	-0.647
优胚数/个	6.75 $\pm$ 4.94	5.89 $\pm$ 4.23	-1.206
临床妊娠率/%	58.60	51.20	1.036
OHSS 发生率/%	0	0	0

\* $P < 0.05$

2.2 A1、A2 及 B1、B2 两组各项指标分别比较 LH/FSH $\geq 2$  的 PCOS 不孕患者中, A2 组在获卵数、正常受精数、正常卵裂数、优胚数中明显优于 A1 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 临床妊娠率虽没有统计学意义, 但拮抗剂组(A2)倾向有更高的临床妊娠率, 见表 2。LH/FSH $< 2$  的 PCOS 不孕患者中, 拮抗剂组(B2)中获卵数、正常受精数、正常卵裂数均高于激动剂长方案组(B1), 差异有统计意义( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 A1 组与 A2 组各项 IVF 指标的比较

Tab 2 Comparison of outcomes of IVF between group A1 and A2

	LH/FSH $\geq 2$		Z、 $\chi^2$
	短效方案(A1)	拮抗剂方案(A2)	
周期数	28	30	
年龄/岁	28.82 $\pm$ 3.07	27.73 $\pm$ 5.55	-1.211
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.35 $\pm$ 3.13	23.84 $\pm$ 4.39	-0.054
LH/FSH	2.65 $\pm$ 0.54	2.68 $\pm$ 0.55	-0.101
Gn 总量/IU	1 972.29 $\pm$ 591.42	1 728.70 $\pm$ 801.69	-0.281
Gn 总天数/d	10.00 $\pm$ 1.78	9.33 $\pm$ 1.86	-1.460
HCG 日 E <sub>2</sub> 值/(pg/mL)	7 816.54 $\pm$ 2 957.79	8 903.43 $\pm$ 3 972.03	-0.794
HCG 日 P 值/(ng/mL)	0.95 $\pm$ 0.47	1.23 $\pm$ 0.70	-1.569
获卵数/个	19.14 $\pm$ 9.13	26.90 $\pm$ 10.74	-2.749*
正常受精数/个	12.11 $\pm$ 6.66	18.83 $\pm$ 7.59	-3.296*
正常卵裂数/个	12.00 $\pm$ 6.64	18.6 $\pm$ 7.49	-3.288*
可用胚胎数/个	8.64 $\pm$ 4.88	10.63 $\pm$ 5.99	-1.264
优胚数/个	5.14 $\pm$ 3.65	8.27 $\pm$ 5.53	-2.257*
临床妊娠率/%	50	66.70	1.685
OHSS 发生率/%	0	0	0

\*P&lt;0.05

表 3 B1 组与 B2 组各项 IVF 指标的比较

Tab 3 Comparison of outcomes of IVF between group B1 and B2

	LH/FSH<2		Z、 $\chi^2$
	短效方案(B1)	拮抗剂方案(B2)	
周期数	156	92	
年龄/岁	28.81 $\pm$ 3.16	28.65 $\pm$ 3.35	-0.571
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.74 $\pm$ 3.28	24.22 $\pm$ 3.88	-1.099
LH/FSH	1.00 $\pm$ 0.43	0.99 $\pm$ 0.49	-0.510
Gn 总量/IU	1 944.69 $\pm$ 588.36	2 145.71 $\pm$ 766.93	-1.869
Gn 总天数/d	9.88 $\pm$ 1.44	10.07 $\pm$ 1.74	-0.594
HCG 日 E <sub>2</sub> 值/(pg/mL)	8 221.87 $\pm$ 3 598.41	7 562.03 $\pm$ 3 692.53	-0.928
HCG 日 P 值/(ng/mL)	0.99 $\pm$ 0.54	1.13 $\pm$ 0.54	-2.060
获卵数/个	21.45 $\pm$ 8.73	24.95 $\pm$ 12.39	-2.536*
正常受精数/个	14.33 $\pm$ 6.65	16.67 $\pm$ 8.21	-2.502*
正常卵裂数/个	14.06 $\pm$ 6.69	16.41 $\pm$ 8.07	-2.588*
可用胚胎数/个	8.65 $\pm$ 4.83	9.68 $\pm$ 5.65	-1.499
优胚数/个	5.88 $\pm$ 4.02	5.97 $\pm$ 4.56	-0.300
临床妊娠率/%	57.10	66.30	2.073
OHSS 发生率/%	0	0	0

\*P&lt;0.05

### 3 讨论

LH 影响卵丘细胞的成熟、卵母细胞与卵丘相互作用、卵母细胞胞质的成熟,因此卵泡期 LH 分泌并达到一定阈值后可促进卵泡发育并诱发排卵<sup>[6]</sup>。在 PCOS 患者中,LH 的升高可促进体内雄激素的升高,雄激素的升高进一步导致卵泡闭锁,因此高比值的 LH/FSH 会损害卵泡生长,然而具体的比值临界值目前还没有界定。所以卵泡期 LH 与 FSH 之间

的平衡在卵泡生长及成熟的过程中至关重要。

目前 PCOS 患者的最佳促排卵方案尚未确定,一项关于比较拮抗剂方案以及激动剂长方案的 Meta 分析中指出,在 PCOS 女性中使用拮抗剂方案促排卵明显降低了卵巢过度刺激的发生率,但活产率并没有统计学差异<sup>[7]</sup>。另一研究同样比较了这两种方案和未成熟卵子体外成熟培养(IVM)方案在 PCOS 患者的胚胎种植、妊娠和活产率之间的差异,但这项前瞻性研究并没有关注高 LH/FSH 比值的 PCOS 亚群<sup>[8]</sup>。现有研究对高 LH/FSH 比值的截止值尚未定义,Orvieto 等<sup>[9]</sup>在评估月经第 3 天基础 LH/FSH 比值是否影响 IVF 周期临床结局的研究中,将高比值设定为 2,发现激动剂组与拮抗剂组相比,临床妊娠率虽没有统计学意义,但激动剂组倾向有更高的妊娠率。

本研究以基础 LH/FSH=2 为前提,比较分析两种促排卵方案对 PCOS 患者胚胎质量及临床妊娠结局的影响,结果提示 GnRH 拮抗剂方案有明显的优势。高 LH 可能对卵泡发育产生不良影响,而 GnRH 拮抗剂对内源性 LH 的突发性抑制发生在卵泡中期并且是卵泡发育的关键。Lin 等<sup>[10]</sup>的 Meta 分析表明 PCOS 患者应用 GnRH 拮抗剂方案可显著降低 OHSS 的发生率,此外拮抗剂方案减少了卵巢持续刺激的时间,减少患者阴道超声及血激素水平的检查次数更避免了点火效应、低雌激素等的副作用,可有效防止 LH 过早升高,是最终诱导 PCOS 患者卵母细胞成熟的较为安全的方法。研究表明,拮抗剂可以很好的抑制 PCOS 患者雄激素及促性腺激素的水平,且对雌激素没有显著影响,故对子宫内膜、卵母细胞发育可起到保护作用<sup>[11]</sup>。

综上所述,PCOS 患者可以应用 GnRH 拮抗剂方案促排卵,对于 LH/FSH 比值大于等于 2 的 PCOS 患者有更优的临床结局。但本研究病例资料有限,还需要多中心大样本的前瞻性研究以进一步探讨。

### 参考文献:

- [1] Tanguturi S C, Nagarakanti S. Polycystic ovary syndrome and periodontal disease: Underlying links- A review[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2018,22(2):267
- [2] Taymor M L. The regulation of follicle growth: some clinical implications in reproductive endocrinology[J]. Fertil Steril, 1996,65(2):235
- [3] Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation[J]. Fertil Steril, 2002,77(6):1170
- [4] Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential[J]. Hum Reprod, 2002, 17(4): 1017
- [5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop

(下转第 390 页)

- [17] Ferraretti A P, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: Is there a need for revision[J]. Hum Reproduction, 2014, 29(9): 1842
- [18] Cooper T G, Noonan E, Von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics[J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(3): 231
- [19] Desai N N, Goldstein J, Rowland D Y, et al. Morphological evaluation of human embryos and derivation of an embryo quality scoring system specific for day 3 embryos: a preliminary study[J]. Hum Reproduction, 2000, 15(10): 2190
- [20] Pelinck M J, De Vos M, Dekens M, et al. Embryos cultured in vitro with multinucleated blastomeres have poor implantation potential in human in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection[J]. Hum Reprod, 1998, 13(4): 960
- [21] O'shea L C, Mehta J, Lonergan P, et al. Developmental competence in oocytes and cumulus cells: candidate genes and networks[J]. Systems Biol Reprod Med, 2012, 58(2): 88
- [22] Fair T, Lonergan P. The Role of Progesterone in Oocyte Acquisition of Developmental Competence [J]. Reprod Domestic Animals, 2012, 47(s4): 142
- [23] Lahoud R, Kwik M, Ryan J, et al. Elevated progesterone in GnRH agonist down regulated in vitro fertilisation(IVFICSI) cycles reduces live birth rates but not embryo quality[J]. Arch Gynecol Obstetrics, 2012, 285(2): 535
- [24] Huang B, Ren X, Wu L, et al. Elevated progesterone levels on the day of oocyte maturation May affect top quality embryo IVF cycles[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145895
- [25] Vannis V S, Somiglian E, Reschini M, et al. Top quality blastocyst formation rates in relation to progesterone levels on the day of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176482
- [26] Liu L, Zhou F, Lin X, et al. Recurrent IVF failure is associated with elevated progesterone on the day of hCG administration[J]. Europ J Obst Gynecol Reproduct Biol, 2013, 171(1): 78
- [27] Racca A, Santos-Ribeiro S, De Munck N, et al. Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: is there a deleterious effect on embryo quality[J]. Hum Reprod, 2018, 33(5): 860
- [28] Bu Z, Zhao F, Wang K, et al. Serum Progesterone Elevation Adversely Affects Cumulative Live Birth Rate in Different Ovarian Responders during In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Large Retrospective Study [J]. PLoS ONE, 2014, 9(6): e100011
- [29] Lawrenz B, Fatemi H M. Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity[J]. Reprod Biom Online, 2017, 34(4): 422
- [30] Xu B, Li Z, Zhang H, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles[J]. Fertil Steril, 2012, 97(6): 1321
- [31] Requena A, Cruz M, Bosch E, et al. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study[J]. Reproduct Biol Endocrinol, 2014, 12(1): 69

(2018-10-17 收稿)

(上接第 384 页)

- Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1):19
- [6] Gomez-Palomares J L, Acevedo-Martin B, Andres L, et al. LH improves early follicular recruitment in women over 38 years old[J]. Reprod Biomed Online, 2005, 11(4):409
- [7] Al-Inany H G, Youssef M A, Ayeleke R O, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4:D1750
- [8] Choi M H, Lee S H, Kim H O, et al. Comparison of assisted reproductive technology outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles[J]. Clin Exp Reprod Med, 2012, 39(4):166
- [9] Orvieto R, Meltzer S, Liberty G, et al. Does day-3 LH/FSH ratio influence in vitro fertilization outcome in PCOS patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation with different GnRH-analogue [J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(6):422
- [10] Lin H, Li Y, Li L, et al. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A meta-analysis of RCTs[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91796
- [11] Sagnella F, Apa R, Guido M, et al. Suppression and recovery of gonadotropin and steroid secretion by a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist in healthy women with normal ovulation versus women with polycystic ovary syndrome in the early follicular phase[J]. Fertil Steril, 2009, 91(5):1857

(2018-09-25 收稿)