

• 综 述 •

原发性卵巢功能不全中西医结合研究进展

吴伍香¹ 蔡连香² 薛赛琴²

原发性卵巢功能不全 (primary ovarian insufficiency, POI) 即以往的卵巢功能早衰 (premature ovarian failure, POF), 是一种妇科内分泌失调性疾病, 指在 40 岁之前出现原发或继发性闭经。表现为雌激素缺乏、促性腺激素水平升高, 可伴有不育。它可以发生在青春期前、青春期或生育年龄期间^[1]。流行病学调查显示 POF 发病率在一般人群中占 0.9% ~ 3.0%, 在闭经者中占 2% ~ 10%^[2]。POF 患者常因闭经、不同程度的雌激素低落症状和不孕就诊。早期发现并确诊为 POF 的患者甚少, 临床调查发现, 部分患者不认为 40 岁之前闭经是医疗问题故未就诊, 导致 POF 发生率低于实际情况, 实际上, POF 并不少见。

1 对卵巢早衰病名的探讨 卵巢早衰, 从名词意义上来看, 意味着卵巢永久性地衰退。过去认为这是不可逆的疾病, 但随后证实 POF 不像绝经, 虽然存在高促性腺激素, 但有短暂或间断的卵巢功能恢复。Kalu 等^[3]报道约 50% 的 POF 患者出现间歇性排卵现象, 其中 5% ~ 10% 的患者在确诊后自然妊娠。林芸等^[4]报道卵巢早衰 42 例中有 5 例在人工周期治疗期间自发妊娠。潘芳等^[5]应用中西医结合治疗 48 例卵巢功能低下性不育症, 其治疗后妊娠率 40%, 排卵率由治疗前的 17% (8/14) 增至治疗后的 56% (27/48)。国内外有关于 POF 患者发生妊娠的报道, 但这些报道缺乏大样本病例对照研究。

所以说, POF 不能确切代表卵巢真正的功能状态。因而近几年在国外 Nelson 等根据美国国家卫生组织与美国生殖医学学会提倡开始用原发性卵巢功能不全 (POI)^[6-8]。POI 这个名词首先由 Albright F 在 1942 年提出^[9]。

Albright F 首次临床病例报道中提出原发性卵巢功能不全来形容闭经、雌激素缺乏和绝经水平的促卵泡成熟素 (FSH) 发生在年轻女性。原发性卵巢功能不全强调病在于卵巢, 而非垂体不能分泌促性腺激素, 而高 FSH 水平也证实了这一点。低促性腺激素引起的闭经是属于继发性卵巢功能不全。在他的报道里 Albright F 提出无明显体征的 Turner 综合征女患者出现 POI 现象^[9]。随后的研究者用卵巢早衰、提前绝经来形容原始卵泡池的耗竭、月经的终止、不可逆性的不孕症等相似于绝经状态^[10,11]。但随着研究发现, 实际情况证明 Albright F 原始用的术语更准确, 对于被诊断为 POI 的患者原发性卵巢功能不全要比卵巢早衰或提早绝经的提法更为人性化。

POI 是一个连续性的病程, 而卵巢早衰是其最终的阶段。根据卵巢功能情况, POI 可分为 4 个阶段, 这 4 个阶段并不是绝对的, 患者的病情可能贯穿于 4 个阶段中^[6]: (1) 隐匿型 (occult primary ovarian insufficiency), 表现为无明显原因的不孕症, 基础促性腺激素在正常水平, 但在超促排卵出现低反应。(2) 生物化型 (biochemical primary ovarian insufficiency), 表现为不孕症, 促性腺激素水平增高, 对超促排卵也表现为低反应。(3) 显性型 (overt primary ovarian insufficiency), 表现为高促性腺激素水平同时有月经失调, 即目前所说的卵巢早衰症状。(4) POF, 为原始卵泡池处于不可逆性的耗竭状态, 表现为闭经、绝对不孕症、与绝经期的促性腺激素水平。但是, 由于目前没有一个明确手段可以证明原始卵泡在卵巢里的存在, 故卵巢早衰这个名词只是个概念而已, 不能被证实。

2 病因病机的研究进展 任何影响基础卵泡池及卵泡消耗速率的因素, 都会影响女性的卵巢储备能力和生殖年龄。目前, 多数学者认为 POI 是一种异源性疾病, 其发生可能与多种因素有关, 如基因或 X 染色体异常、感染、免疫因素、医源性因素 (手术、放疗、化疗)、促性腺激素及受体缺陷等。但是多数患者病因并不明确, 以至治疗很困难。因而, 对 POI 的病因一直是研究的重点。虽然大多 POI 的病因无法明确, 但 X 染色体异常 (13%)^[12], 自身免疫 (4% ~ 30%)^[13] 和脆性 X 综合征 (6%)^[14] 在可明确查出的病因当中占多数。因此基因和免疫两大方面尤为当前学者们所重视。

2.1 遗传因素

2.1.1 X 染色体异常 两条结构正常的 X 染色体对维持卵泡正常储备至关重要, X 染色体上的任何缺失都会引起卵巢功能衰竭^[15]。Turner 综合征的发病率约在 2 500 女婴中有一位。Turner 综合征的核型分布包括 X 染色体的数日异常、结构异常或嵌合体, 部分患者有典型的体征, 如先天性淋巴水肿、颈蹼、肘外翻、高腭弓等, 进入青春期后的 Turner 综合征患者比正常人身材矮小, 性腺发育不良的症状和体征成为了突出的临床表现, 如无月经初潮, 乳房未发育, 乳房间距宽, 腋毛、阴毛少或缺如, 外阴、子宫为幼稚型, 索条状性腺等。Turner 综合征患者到胚胎期第 3 个月时卵巢的卵母细胞的发育同于正常人, 但之后卵母细胞的凋亡加速^[16], 导致了虽然有卵巢和女性生殖器的发育, Turner 综合征患者青春期卵巢机能表现不全, 约有 10% 的 Turner 综合征患者有初潮。据文献报道, 嵌合体型 Turner 综合征 (45, X/46, XX) 有 40% 能有初潮, 而且可以维持数年到 POI 阶段。因此推测不明原因的 POI 可能与 X 染色体的嵌合体有关^[17]。

国内外研究报道, 低浓度性腺激素能减弱或解除对垂体促性腺激素的负反馈抑制作用, 导致 FSH、黄体生成素 (LH)

作者单位: 1. 中国中医科学院 2007 级研究生 (北京 100091);

2. 中国中医科学院西苑医院妇科

通讯作者: 薛赛琴, Tel: 010-62835104, E-mail: siane_b@yahoo.com

处于高水平状态。同时,有人发现抑制素能抑制 FSH、LH 分泌,其来源主要是卵泡颗粒细胞,而 Turner 综合征卵巢多被纤维组织替代,个别有少许卵泡存在,从理论上分析,血中抑制素水平缺如或很低,这可能是 Turner 综合征 FSH、LH 值明显增高的另一重要原因^[18,19]。

2.1.2 其他与 X 染色体相关的 POI 有研究发现 X 染色体的长、短臂上存在的与 POI 有关的候选基因。多中心研究表明 X 染色体长臂上有影响卵巢发育并维持卵巢正常功能的区域,其中两个关键区域是 Xq26-qter 和 Xq13.3-q21.1^[20]。X/常染色体平衡易位已在许多 POI 患者中被报道。易位患者的断裂点可分布在整个 X 染色体上,导致与卵巢发育相关区域被破坏,或者影响到基因的表达,或者 X 染色体在粗线期不完全配对使减数分裂受到阻滞^[21]。骨形成蛋白-15 基因 (BMP-15) 定位于 Xp11.2。动物研究发现绵羊中 BMP-15 基因的杂合子突变导致双胞胎,而纯合子突变会使卵巢功能衰竭,故推测 BMP-15 对维持卵巢功能起着重要作用^[22]。Di Pasquale 在研究一个家庭中患 POI 的两姐妹中发现 BMP-15 基因的杂合子突变^[23]。此突变对颗粒细胞增殖起着明显的负作用。

2.1.3 脆性 X 染色体前突变 脆性 X 染色体是指在 Xq27~Xq28 带之间的染色体呈细丝样,由于这一细丝样部位易发生断裂,导致其相连的末端呈随体样结构。大量资料表明, fra (x) 的发生率约占 X 连锁智能发育不全患者的 1/2~1/3,其发生原因是由于脆性 X 等位基因在 FMR1 基因编码区 5'端的 (CGG) n 3 个核苷酸重复序列长度的突变分为 3 种类型:(1) 正常型 (normal type): 该重复序列长度为多态性,其 (CGG) 平均数量为 30 个 (范围为 6~50 个);(2) 前突变型 (permutation type): (CGG) 数目扩增为 50~200 个;(3) 完全突变型 (complete mutation type): (CGG) 数目扩增为 200 个以上,并伴有基因调节区异常甲基化、不完全性甲基化或镶嵌型,以及 FMR1 基因失活^[24]。FMR1 基因在卵巢、脑和睾丸中显著表达。从 POI 角度分析,FRM1 前突变在家族性和自发性患者中各占 13% 和 1%~7.5%,且绝经年龄随着重复次数而提前^[25]。全突变妇女 FMR1 基因沉默,患者中未发现 POI。由此考虑 FMR1 基因是 POI 的候选基因之一。

FMR1 前突变与 POI 关系有待进一步研究,但作为遗传标记,美国妇产科研究院提倡所有患 POI 患者检测 FMR1 前突变^[26]。且美国医学遗传研究院也提倡给予 FSH 水平升高的不孕女性,伴有家族性 POI 史、家族性脆性 X 综合征史及家族中有无明确诊断的智力低下检测脆性 X,目的在于减少这些家族中脆性 X 综合征患儿的出生^[27]。

2.1.4 其他遗传异常导致的 POI 促性腺激素及其受体异常,FSHB 亚基变异,受损伤的 FSH 与其受体结合导致卵泡生长减弱;FSH 受体基因变异引起低促性腺激素的原发性闭经。LH 受体的基因变异也能导致 POI,引起闭经。其他还有真性性腺发育不全综合征 (Swyer's syndrome),BPES 综合征 (blepharophimosis, ptosis, epichantus inversus syndrome),Perrault'综合征等都能导致 POI^[28]。

2.2 自身免疫因素 大多数 POI 患者染色体核型是正常的,对于原因不明性 POI 患者,多数学者认为与免疫有关。有

文献报道约 18%~93% POI 患者存在自身免疫功能异常^[29], Luborsky^[30] 在比较 POI 与不孕患者的抗卵巢抗体、抗甲状腺抗体、抗核抗体、抗心磷脂抗体时,发现 POI 患者各种抗体均有升高。Blumenfeld 等^[31] 也提出 ANA 在 POI 患者中更易存在。这些均提示许多 POI 患者虽无明显的临床改变,但是其自身免疫状态已发生改变,或者说是一种自身免疫病的亚临床表现^[32]。

自身免疫性淋巴细胞卵巢炎与外周 T 淋巴细胞的活动有关且与其他内分泌疾病有关。卵巢活检可发现原始卵泡、初级卵泡和生长卵泡的周围有淋巴细胞和白细胞浸润,成熟卵泡中有浆细胞、T 细胞、B 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞浸润。随着卵泡的发育,淋巴细胞不断浸润和破坏颗粒细胞,类固醇合成细胞是自身免疫攻击的主要目标。上述免疫细胞释放细胞因子损害卵泡,引起卵母细胞变异和数量减少,加速卵泡闭锁和卵子退化^[33]。

3 中西医治疗 POI 的进展 西医治疗 POI 是根据患者个体情况分别处理,主要有以下几方面^[34,35]:(1) 雌孕激素补充治疗,(2) 促排卵治疗,(3) 赠卵人工受精与胚胎移植,(4) 免疫抑制剂的治疗,(5) 卵巢移植,(6) 用卵巢组织冻存法 (OTCP)。由于 POI 患者疾病表现多样、病因错综复杂,对大多数患者不能采取对因治疗,从而强调综合治疗,即包括对症治疗和心理疏导。对症治疗是选择主要针对激素缺乏的替代疗法并对激素缺乏所致的并发症采取措施。随着生物医学模式的改变,社会心理因素对疾病的发生发展也起到重要作用。用科学、系统地心理治疗对所选的 POI 妇女患者进行对照研究,结果表明疗效明显高于普通药物治疗者^[36]。但到目前为止还没有确切有效的方法恢复卵巢功能,任何治疗措施不能使妊娠率增加。对于需要生育的患者不可盲目期待其自然妊娠或无休止地用促排卵药,因为 POI 患者自然妊娠率及用促排卵药后妊娠率均很低。目前为止赠卵胚胎移植仍是获得妊娠最有效的治疗^[36]。

古代医学无此病名,根据临床症状属“月经过少”、“血枯”、“血隔”、“闭经”、“月水先闭”、“经水早断”等范畴。“早衰”一词,最早见于《素问·应象大论》,“能知七损八益,则二者可调,不知用此,则早衰之节也。年四十而阴气自半也,起居衰矣”。

根据中医理论,多数学者认为 POI 的主要病机是由于肾虚^[34,37-42],总体上遵循补肾健脾,调冲任为治疗原则。根据本病的临床表现,主要分为以下几型进行辨证论治^[43-45]。

3.1 肝肾阴虚型 刘娜等^[46] 采用益肾抗衰汤 (菟丝子、熟地黄、淫羊藿、紫河车粉、山茱萸、枸杞子、山药、当归、白芍、红花、大枣) 配合克龄蒙中西医结合治疗 24 例,对照组采用克龄蒙 (1 片/天,共服 21 天,停药 7 天后继续按周期服用) 治疗 22 例。结果:总有效率分别为 91.67% 和 63.63%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。李东等^[47] 应用补肾调周法对准备行 IVF-ET 的患者,因卵巢功能不良被建议放弃促排卵周期的患者随机分为中药组 30 例以中药补肾调周法治疗。按月经周期 (卵泡期、排卵期、黄体期、行经期) 给药:(1) 卵泡期 (月经周期 5~11 天) 用滋阴养

精汤(当归、白芍、熟地黄、菟丝子、紫河车、女贞子等),补肝肾,养阴血;(2)排卵期(月经周期 12~16 天)用益肾促排卵汤(川续断、仙茅、仙灵脾、菟丝子、赤芍、丹参、红花、紫石英等),补肾,血通络,进排卵;(3)黄体期(月经周期 17~24 天)用助黄汤(巴戟天、仙灵脾、杜仲、桑寄生、鹿角片、熟地、覆盆子等),温肾助阳以充黄体功能;(4)行经期(月经周期 25 天到行经)采取活血调经法,方拟柴胡疏肝散化裁,药用柴胡、枳壳、陈皮、赤芍、白芍、川芎、香附、丹参、当归、益母草等理气活血,疏肝调经,祛瘀生新。西药组 30 例用去氧孕烯炔雌醇(妈富隆)治疗,从月经第 3 天开始,连续服用 21 天。结果中药组治疗后血清基础 bFSH、bLH 水平及 FSH/LH 比值均较治疗前降低($P < 0.05$),而且在降低 bFSH 水平及增加高龄妇女卵泡数方面优于西药对照组($P < 0.05$)。

3.2 脾肾亏虚型 施艳秋治疗 POI 以滋肾健脾为原则,自拟乌鳖口服液(制鳖甲、制首乌、淮山药、川断、杜仲、枸杞子、党参、茯苓、白术等),临床根据辨证论治以宁心安神、疏肝解郁^[40]。刘宇新^[48]在人工周期(倍美力 0.625 mg/d)的基础上,自拟抗衰复巢汤(人参、黄芪、鹿茸、鸡血藤、熟地、当归、赤芍、益母草、紫河车),以“补气生精”立论,益气生精扶元气,活血通经治疗 POI。

3.3 肾虚肝郁型 张蕾等^[45]治疗 POI 以补肾疏肝为主,自拟方滋肾汤(生地、熟地、山茱萸、枸杞子、山药、当归、杜仲、菟丝子、牛膝等)以补肾益精、疏肝养血。丁渊^[49]应用菟丝子、川断、杜仲、枸杞子、巴戟天、鹿角霜、赤芍、郁金等治疗 134 例,对照组用中成药五子衍宗丸加逍遥丸治疗 120 例。结果治疗组总有效率 79.9%,对照组 35%,两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。田李军等^[50]采用补肾柔肝法观察 130 例 POI 患者骨质疏松症。50 例口服补肾柔肝中药妇康宁颗粒(补骨脂、淫羊藿、菟丝子、熟地黄、龟版、山茱萸、枸杞子、白芍药、当归),草药组 50 例,对照组 30 例口服迪巧。结果治疗组、草药组用药后 E_2 水平显著升高($P < 0.05$),FSH 水平明显下降($P < 0.05$);对照组 E_2 、FSH 治疗前后无明显变化($P > 0.05$)。且治疗组、草药组用药后空腹尿 Ca/Cr、OHPr/Cr 比值明显下降,血清 CT 水平显著升高。说明补肾柔肝中药具有类雌激素样作用,通过刺激卵巢分泌激素而对下丘脑-垂体-卵巢轴有调节作用,另外亦可抑制 POI 患者骨矿物质的吸收,故对 POI 患者骨质疏松的早期防治有重要的临床意义。

3.4 肾虚血瘀型 许昕等^[51]用补肾养血调经法治疗 12 例有卵泡型 POI 患者,药用:鹿角、女贞子、全当归、柏子仁、泽兰、桃仁等。服药后,所有病例临床症状获得改善,总有效率为 91.67%,其中 1 例妊娠。治疗后血清 E_2 水平明显升高,FSH、LH 水平下降,有 8 例患者月经来潮,占 75%;并有 5 例出现 BBT 双相改变。董莉等^[52]应用补肾活血方(仙灵脾、巴戟天、覆盆子、菟丝子、蛇床子、石楠叶、枸杞子、党参、黄芪、当归、川芎等)治疗 30 例,设立西药(倍美力 0.625 mg/d)对照 30 例。结果两组治疗后血清 E_2 含量均明显升高,但西药组 E_2 含量显著高于中药组($P < 0.05$),西药组

及中药组治疗后血清 FSH 含量均明显降低,但中药组明显低于西药组($P < 0.05$);中药组治疗后血清 LH 明显降低($P < 0.05$),但西药组未有显著变化。说明补肾活血中药主要通过纠正紊乱的生殖内分泌轴和回复部分卵巢功能。

3.5 肾阴阳两虚型 尤昭玲认为本病为肾阴阳两虚为主,兼瘀血阻络之虚实夹杂,治疗以肾阴阳同补为根本,方用:紫石英、补骨脂、菟丝子、熟地、生地、桑寄生、覆盆子、山茱萸、土鳖虫、水蛭、鸡内金、路路通、泽泻、台乌、甘草^[53]。李娟^[54]用大鼠胃模型,应用益坤精汤(菟丝子、巴戟天、肉苁蓉、鹿角胶、黄芪、枸杞子、生地、五味子、当归)进行实验研究,证实了辨证论治运用中医中药对下丘脑-垂体-卵巢轴进行调节,恢复、改善卵巢功能,提高体内雌激素水平,调整内分泌。

应用中西医结合治疗卵巢功能不全导致的不孕症有一定的优势,既发挥了西药募集卵子的优越性,又有中药整体治疗为卵子的发育提供了良好的条件,从而提高了妊娠率。如针对准备进行辅助生殖技术的患者,在促排卵之前或同时应用中药调理可以提体外受精-胚胎移植的成功率^[47,5]。故应用中西医结合治疗卵巢功能低下,优势互补,为卵巢功能低下的治疗开展了新的领域。

综上所述,得出的结论是:卵巢早衰(POF)所包含的意义为永久性卵巢功能衰退是不恰当,而原发性卵巢功能不全(POI)是更为科学、准确的名称。POI 病因涉及多方面,但其具体发病机理尚不清楚。近年来中西医界对本病的病因病机、病理、辨证分型、临床治疗、药物作用机制等方面的研究在不断深入。只有在对本病正确理解的基础上才能促进更深入的研究,探索病因,寻求有效的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1998, 27 (4): 989-1006.
- [2] 庞震苗,易颖,陈凯佳. 卵巢早衰发病的流行病学调查及可能性预测的数学模型的构建 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16 (28): 4257.
- Pang ZM, Yi Y, Chen KJ. Epidemiological investigation of the incidence and probability of premature ovarian failure and the construction of its mathematical model [J]. Mod J Integr Chin Tradit West Med, 2007, 16 (28): 4257.
- [3] Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges [J]. Gynecol Endocrinol, 2008, 24 (5): 273-279.
- [4] 林芸,彭幼玲,闻安民,等. 卵巢早衰 42 例临床观察 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (10): 1650-1652.
- Lin Y, Peng YL, Wen AM, et al. Clinical study on 42 cases of premature ovarian failure [J]. J Pract Med, 2009, 25 (10): 1650-1652.
- [5] 潘芳,俞瑾. 中西医结合治疗卵巢功能低下性不育症 48 例临床观察 [J]. 生殖医学杂志, 2008, 17 (4): 246-249.
- Pan F, Yu J. Effect on integrative medicine treatment on 48 infertile patients with diminished ovarian reserve [J]. J Reprod Med, 2008, 17 (4): 246-249.

- [6] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68 (4): 499-509.
- [7] Nelson LM. Primary ovarian insufficiency [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (6): 606-614.
- [8] Marcy L, Nelson LM. Primary ovarian insufficiency (AKA premature menopause). *Sex Reprod Menopause*, 2009, 17 (2): <http://www.srm-ejournal.com/article.asp?AID=7554&UID>.
- [9] Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature [J]. *Am J Med Sci*, 1942, 204: 625-648.
- [10] Baramki TA, Jones HW Jr. Early premature menopause. A report of 6 cases with cytogenetic findings [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1966, 96 (7): 990-993.
- [11] de Moraes-Ruehsen M, Jones GS. Premature ovarian failure [J]. *Fertil Steril*, 1967, 18 (4): 440-461.
- [12] Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics [J]. *Fertil Steril*, 1982, 37 (1): 35-41.
- [13] Conway GS, Kaltsas G, Patel A, et al. Characterization of idiopathic premature ovarian failure [J]. *Fertil Steril*, 1996, 65 (2): 337-341.
- [14] Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome [J]. *Am J Med Genet*, 2000, 97 (3): 189-194.
- [15] 史樱, 刘玉兰, 阮祥燕. 卵巢早衰 [J]. *中国妇幼保健*, 2005, 20 (15): 1982-1984.
Shi Y, Liu YL, Ruan XY. Premature ovarian failure [J]. *Matern Child Health Care China*, 2005, 20 (15): 1982-1984.
- [16] Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads [J]. *Mol Human Reprod*, 2003, 9 (4): 219-225.
- [17] Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, et al. 45, X/46, XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure [J]. *Fertil Steril*, 1998, 70 (1): 89-93.
- [18] Ross JL, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Developmental changes in neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in gonadal dysgenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57 (2): 288-293.
- [19] 韦卉, 戴盛明, 李滢. 30 例 Turner 综合征核型及血清性激素检测 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16 (1): 52.
Wei H, Dai SM, Li P. Analysis of karyotype and sex hormone in serum among 30 cases with Turner's syndrome [J]. *Chin J Birth Heredity*, 2008, 16 (1): 52.
- [20] Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al. Genes and translocations involved in POF [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 111 (3): 328-333.
- [21] 张爱萍, 张学红. 卵巢早衰遗传因素研究进展. *中国实用妇产科杂志*, 2009, 25 (7): 543-544.
Zhang AP, Zhang XH. Progress in genetic factors of premature ovarian failure [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2009, 25 (7): 543-544.
- [22] Galloway SM, McNatty KP, Cambridge LM, et al. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner [J]. *Nat Genet*, 2000, 25 (3): 279-283.
- [23] Di PE, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene [J]. *Am J Human Genet*, 2004, 75 (1): 106-111.
- [24] 王伟, 李继俊. 卵巢早衰的病因学研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2002, 11 (2): 136-137.
Wang W, Li JJ. Advance in genetic study on premature ovarian failure [J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2002, 11 (2): 136-137.
- [25] Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, et al. The FMR1 pre-mutation and reproduction [J]. *Fertil Steril*, 2007, 87 (3): 456-465.
- [26] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107 (6): 1483-1485.
- [27] Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing [J]. *Genet Med*, 2005, 7 (8): 584-587.
- [28] 任莉, 徐琳. 卵巢早衰病因学及其动物模型的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2008, 17 (8): 627-629.
Ren L, Xu L. Etiology and animal model of premature ovarian failure [J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2008, 17 (8): 627-629.
- [29] Chattopadhyay D, Sen MR, Katiyar P, et al. Antiovarian antibody in premature ovarian failure [J]. *Indian J Med Sci*, 1999, 53 (6): 254-258.
- [30] Luborsky J, Hanos B, Davies S, et al. Ovarian autoimmunity: greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility than in the general population [J]. *Clin Immunol*, 1999, 90 (3): 368.
- [31] Blumenfeld Z, Golan D, Halachmin S, et al. Premature ovarian failure-the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction [J]. *Fertil Steril*, 1993, 59: 750-755.
- [32] 秦娜, 沈鸿敏, 徐素欣, 等. 卵巢早衰免疫因素的相关研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23 (16): 2293-2295.
Qin S, Shen HM, Xu SX, et al. Study on the immune factors of premature ovarian failure [J]. *Matern Child Health Care China*, 2008, 23 (16): 2293-2295.
- [33] 林其德主编. 现代生殖免疫学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 353.
Lin QD, editor. *Modern reproductive immunology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 353.
- [34] 詹杰. 中西医结合治疗卵巢早衰 22 例临床观察 [J]. *中国实用医药*, 2009, 4 (16): 93-94.
Zhan J. Clinical study on 22 cases of premature ovarian failure treated with integrative medicine [J]. *China Pract Med*, 2009, 4 (16): 93-94.
- [35] 夏广蕊, 胡晓燕. 卵巢早衰的病因及治疗研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23 (19): 2758-2760.
Xia GR, Hu XY. Progression on etiological factor and therapy in premature ovarian failure [J]. *Matern Child Health Care China*, 2008, 23 (19): 2758-2760.
- [36] 曹立英, 王海彦. 卵巢早衰的综合治疗 [J]. *中国实用医药*, 2009, 4 (15): 72-73.
Cao LY, Wang HY. Comprehensive treatment for premature ovarian failure [J]. *China Pract Med*, 2009, 4 (15): 72-73.

- [37] 谢京红, 姜坤. 中医治疗卵巢储备功能低下性月经不调临床观察 [J]. 世界中医药, 2008, 3 (6): 338-339.
Xie JH, Jiang K. Clinical observation of Chinese medication for menoxia due to poor ovarian reserve function [J]. World Chin Med, 2008, 3 (6): 338-339.
- [38] 高慧, 夏天, 韩冰, 等. 中药补肾调冲方治疗卵巢早衰的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34 (11): 1157-1159.
Gao H, Xia T, Han B, et al. Clinical study of Bushen Tiaochong Recipe on treating premature ovarian failure [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2007, 34 (11): 1157-1159.
- [39] 庞震苗, 梁菁. 张玉珍教授治疗卵巢早衰经验 [J]. 新中医, 2006, 38 (12): 13-14.
Pang ZM, Liang Q. Professor Zhang Yuzhen's experience in treating premature ovarian failure [J]. J New Chin Med, 2006, 38 (12): 13-14.
- [40] 张景丽. 施艳秋治疗卵巢早衰经验摘要 [J]. 山西中医, 2008, 24 (9): 7-8.
Zhang JL. Shi Yanqiu's experiences in treating premature ovarian failure [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2008, 24 (9): 7-8.
- [41] 任洁宁. 杨鉴冰教授治疗卵巢早衰用药经验介绍 [J]. 新中医, 2009, 29 (9): 1-2.
Ren JN. Professor Yang Jianbing's experience in treating premature ovarian failure [J]. J New Chin Med, 2009, 29 (9): 1-2.
- [42] 佟庆. 柴松岩诊治卵巢早衰经验 [J]. 北京中医药, 2009, 28 (3): 196-197.
Dong Q. Cai Songyan's experience in diagnosing and treating premature ovarian failure [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2009, 28 (3): 196-197.
- [43] 牛建昭, 薛晓鸥, 主编. 中西医结合女性生殖内分泌学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 129-135.
Niu JZ, Xue XO, editors. Integrative reproductive endocrinology [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2008: 129-135.
- [44] 滕秀香. 122 例卵巢早衰患者中医证候分析及致病因素调查 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15 (4): 18-20.
Teng XX. Syndrome analysis and etiological factor survey of 122 patients with premature ovarian failure [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2008, 15 (4): 18-20.
- [45] 张蕾, 曲秀芬. 卵巢早衰的中医药治疗研究进展 [J]. 中医药信息, 2009, 26 (2): 10-12.
Zhang L, Qu XF. Chinese medicine treatment for premature ovarian failure [J]. Inf Tradit Chin Med, 2009, 26 (2): 10-12.
- [46] 刘娜, 王永宏. 益肾抗衰老配合克龄蒙治疗肾虚型卵巢早衰的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29 (3): 49-51.
Liu N, Wang YH. Clinical study of Yishen Kangshuai Decoction combined with Kelingmeng on premature ovarian failure of kidney deficiency [J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2009, 29 (3): 49-51.
- [47] 李东, 郭佳. 补肾调周法改善卵巢储备功能在辅助生殖技术中运用的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31 (2): 131-134.
Li D, Guo J. Application of kidney-reinforcing and menstrual cycle-regulating therapy in assisted reproductive therapy in assisted reproductive techniques for improving ovarian reserve [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2008, 31 (2): 131-134.
- [48] 张丽, 刘宇新. 刘宇新从气虚论治卵巢早衰经验 [J]. 实用中医药杂志, 2009, 25 (6): 412.
Zhang L, Liu YX. Liu Yuxin's experience in treating premature ovarian failure based on qi-deficiency theory [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2009, 25 (6): 412.
- [49] 丁渊. 中药治疗卵巢功能早衰 134 例 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16 (3): 248.
Ding Y. Chinese medicine treatment for premature ovarian failure in 134 cases [J]. Chin J Tradit Med Sci Tech, 2009, 16 (3): 248.
- [50] 田李军, 苏健. 补肾柔肝法防治卵巢早衰患者骨质疏松症的临床观察 [J]. 河北中医, 2006, 28 (12): 888-890.
Tian LJ, Su J. Application of Bushenrougan on prevention of osteoporosis of patients with premature ovarian failure [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2006, 28 (12): 888-890.
- [51] 许昕. 补肾养血调经法治疗有卵泡型卵巢早衰——附 12 例临床资料分析 [J]. 北京中医, 2001, 20 (4): 21-22.
Xu X. Bushen Yangxue Tiaojing method for follicle-type premature ovarian failure: analysis on 12 cases clinical data [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2001, 20 (4): 21-22.
- [52] 董莉, 姜琳. 补肾活血方对卵巢早衰患者血清 FSH、LH、E₂ 及 PRL 的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41 (11): 48.
Dong L, Jiang L. Bushen Huoxue Decoction on serum FSH, LH, E₂ and PRL in patients with premature ovarian failure [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2007, 41 (11): 48.
- [53] 伍娟娟. 尤昭玲治卵巢早衰经验 [J]. 江西中医药, 2009, 5 (40): 27.
Wu JJ. You Shaoling's experience in treating premature ovarian failure [J]. Jiangxi J of Chin Med, 2009, 5 (40): 27.
- [54] 李娟. 益坤精汤治疗卵巢早衰的实验研究 [J]. 中国药物与临床, 2008, 8 (2): 133-135.
Li J. Experimental study on premature ovarian failure treated by Yikunjing Decoction [J]. Chin Remed Clin, 2008, 8 (2): 133-135.

(收稿: 2010-03-05 修回: 2010-04-26)