

· 临床论著 ·

活血滋肾方治疗肾虚血瘀型免疫性 卵巢早衰临床观察

曾富玲^{1,2} 孙维峰¹ 李 静¹ 梁 静¹

摘要 目的 观察活血滋肾方治疗肾虚血瘀型免疫性卵巢早衰的临床疗效。**方法** 将 63 例符合纳入标准的免疫性卵巢早衰患者采用随机表法分为两组, 试验组(32 例)服用中药汤剂活血滋肾方, 对照组(31 例)服用克龄蒙(戊酸雌二醇/雌二醇环丙孕酮片), 治疗 3 个月。比较两组患者治疗前、治疗结束后 Kuppermann 评分, 促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、抗缪勒管激素(AMH)和抑制素 B(INHB)水平, 抗核抗体(ANA)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平。**结果** 两组治疗后症状积分比治疗前均明显降低($P < 0.05$), 试验组治疗后症状积分下降更为显著($P < 0.05$); 治疗 3 个月后两组患者 FSH、LH 下降($P < 0.05$), E_2 、AMH、INHB 升高($P < 0.05$), 其中试验组改善更为显著($P < 0.05$); 对照组 16 例系统性红斑狼疮(SLE)患者 ANA 水平及 15 例类风湿关节炎(RA)抗 CCP 抗体水平治疗前后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 试验组 14 例 SLE 患者 ANA 水平及 18 例 RA 患者抗 CCP 抗体水平治疗前后比较, 差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 活血滋肾方及克龄蒙都能改善肾虚血瘀型免疫性卵巢早衰患者的临床症状, 改善性激素水平, 但活血滋肾方效果优于克龄蒙。

关键词 免疫性卵巢早衰; 肾虚血瘀; 活血滋肾方; 临床研究

Huoxue Zishen Recipe Treated Immunological Premature Ovarian Failure of Shen Deficiency Blood Stasis Type: a Clinical Observation ZENG Fu-ling^{1,2}, SUN Wei-feng¹, LI Jing¹, and LIANG Jing¹
1 Department of TCM, Guangzhou Military Region Guangzhou General Hospital, Guangzhou (510010);
2 Graduate School, Guangzhou University of TCM, Guangzhou (510405)

ABSTRACT Objective To study the clinical efficacy of Huoxue Zishen Recipe (HXZSR) in the treatment of immunological premature ovarian failure (POF) of Shen deficiency blood stasis syndrome (SDBSS). **Methods** Totally 63 patients with immunological POF in line with the inclusion criteria were assign to two groups by random table method. Patients in the experimental group (32 cases) took HXZSR, while those in the control group (31 cases) took Kelingmeng (Estradiol Valerate/Estradiol Cyproterone Tablets). The therapeutic course for all was 3 months. Kuppermann score, levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), anti-Müllerian hormone (AMH), inhibin B (INHB), anti-nuclear antibody (ANA), and anti-cyclic proline peptide antibody (anti-CCP antibody) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The symptom scores were both significantly lower after treatment than before treatment in the two groups ($P < 0.05$), and they decreased more significantly in the experiment group ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, FSH and LH decreased ($P < 0.05$), E_2 , AMH and INHB increased ($P < 0.05$) in the two groups, and they were more significantly improved in the experimental group ($P < 0.05$). In the control group no significant differences existed in the ANA level of 16 systemic lupus erythematosus (SLE) patients and in anti-CCP antibody levels of 15 rheumatoid arthritis (RA) patients between before and after treatment ($P > 0.05$). In the experimental group no significant differences existed in the ANA level of 14 SLE patients and in anti-CCP an-

作者单位: 1. 广州军区广州总医院中医科(广州 510010); 2. 广州中医药大学研究生院(广州 510405)

通讯作者: 孙维峰, Tel: 020-88653518, E-mail: Sunwf3@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190125.101

tibody levels of 18 RA patients between before and after treatment ($P > 0.05$). Conclusion HXZSR and KLM improved clinical symptoms of immunological POF patients with SDBST and elevated the levels of sex hormones, but HXZSR showed better effects.

KEYWORDS immunological premature ovarian failure; Shen deficiency blood stasis; Huoxue Zishen Recipe; clinical research

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是指女性卵巢功能在 40 岁之前出现衰竭,以多种病因引起卵泡数量减少甚至耗竭,卵巢分泌性激素水平下降,以低雌激素[雌二醇(E_2) $< 73.2 \text{ pmol/L}$],高促卵泡生成素(FSH) $> 40 \text{ IU/L}$ 为主要表现,检测时间至少间隔 1 个月。黄体生成素(LH)多有升高或正常。临床表现为连续 4 个月以上的继发性闭经,同时伴有潮热、盗汗、心烦、胸闷、失眠、烦躁、焦虑、性欲减退等围绝经期的症状^[1]。POF 的发病机制复杂,目前临床常见的原因有感染因素、环境因素、医源性因素、免疫因素、遗传因素等,而免疫因素占有相当的比例,约有 30% 的 POF 患者患有自身免疫性疾病^[2-5]。免疫性 POF 是 POF 中常见的类型。POF 不仅影响女性的生殖生理功能,还能引起骨质疏松、心脑血管病变等一系列问题^[6]。且随着二胎政策的开放,部分 POF 患者有生育的需求,而不孕是 POF 的常见并发症。目前现代医学对 POF 的治疗主要以激素替代疗法为主,性激素的替代治疗可以恢复 POF 患者的月经,但对卵巢功能的改善效果不佳,难以达到生育的要求^[7-9]。且长期应用有引起患者阴道不规则出血,发生子宫内膜癌、乳腺癌、库欣综合征、阿迪森象等的风险^[10,11]。笔者采用中药汤剂活血滋肾方治疗肾虚血瘀型免疫性 POF 患者并与克龄蒙进行比较,临床疗效较好,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 POF 诊断标准 参照《卵巢早衰的临床表现和诊断标准》^[12]和《妇产科学》^[13]标准拟定。(1)临床表现:40 岁前出现至少 4 个月以上闭经,伴有围绝经期综合征症状;(2) ≥ 2 次以上血清激素水平测定:FSH $> 40 \text{ IU/L}$ (间隔 1 个月), $E_2 < 73.2 \text{ pmol/L}$,LH 正常或升高;(3)B 超示无优势卵泡,无器质性病变。必须同时符合(1)、(2)两项。

1.2 免疫性 POF 诊断标准 根据参考文献^[5, 14-16]自拟标准如下:(1)符合 POF 的诊断标准;(2)同时伴有自身免疫性卵巢炎、甲状腺功能减退、类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、肾上腺素功能减退、自身免疫性阿狄森氏病(APS I 型或 II 型)、克罗恩

病、重症肌无力、白癜风等其他自身免疫异常表现;(3)血清抗体[抗卵巢抗体(AOAb)、抗核抗体(ANA)、抗双链脱氧核糖核酸抗体(ds-DNA)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGA)、抗透明带抗体(AZpAb)、抗心磷脂抗体(ACA)、类固醇细胞生成抗体(SCA)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体]中至少 1 项阳性。符合(1)和(2)或(1)和(3)即可诊断为免疫性 POF。

1.3 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析^[17]及《中医病证诊断疗效标准》选登(8)^[18],辨证属肾虚血瘀证。主症:月经推迟,稀发、量少,甚或闭经,腰膝酸软。次症:经色淡黯,形寒肢冷,头晕耳鸣,神疲乏力,性欲减退,白带量少,阴中干涩。舌脉:舌质淡黯或淡胖或暗红,苔薄白,脉沉细弱或细涩。以上主症均应具备,次症具有 1 项或 1 项以上,并根据舌脉象即可。

2 纳入标准 (1)符合免疫性 POF 诊断及肾虚血瘀型中医辨证标准;(2)年龄 18 ~ 40 岁;(3)患者知情同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)伴先天性生殖器官发育异常;(2)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;(3)因垂体肿瘤、多囊卵巢综合征、子宫病变等引起的闭经;(4)近 2 个月内使用类固醇激素;(5)卵巢不敏感综合征(诊断的金标准是剖腹或腹腔镜进行卵巢深部活检获得的病理证据,经阴道超声下探测到卵泡也可以作为无创性的诊断方法);(6)对部分中药过敏者。

4 一般资料 63 例均为 2017 年 3 月—2018 年 7 月在广州军区广州总医院中医科门诊及住院部或妇产科门诊诊断为 POF 合并有自身免疫性疾病的患者,所有入选病例既往均未行放疗及化疗治疗,2 个月内未使用类固醇激素,符合纳入标准。采用随机表法分为两组,对照组 31 例,年龄 20 ~ 40 岁,平均(31.06 ± 6.61)岁;初潮年龄 12 ~ 17 岁,平均(14.19 ± 1.78)岁;病程 0.6 ~ 3.8 年,平均(2.02 ± 0.92)年;试验组 32 例,年龄 19 ~ 40 岁,平均(28.63 ± 6.49)岁,初潮年龄 12 ~ 17 岁,平均(14.69 ± 1.71)岁;病程 0.5 ~ 4 年,平均(2.21 ± 1.07)年。两组患者治疗前平均年龄、初潮年龄、病程比较,差异均无统计学意义($P >$

0.05)。该研究已获得广州军区广州总医院伦理委员会批准(审批号:2017002)。

5 治疗方法 所有受试对象纳入之前有服用雷公藤制剂或环磷酰胺者,停止上述用药。对照组:服用戊酸雌二醇/雌二醇环丙孕酮片(克龄蒙,拜耳医药公司产品),克龄蒙于月经干净后第 1 天开始服用,先服用 11 片白片,接着服用 10 片浅橙红色片,连续服完 21 片后停止服用,至月经干净后继续下 1 个周期服用,连服 3 个月经周期。试验组:服用中药汤剂活血滋肾方(组成:墨旱莲 10 g 女贞子 10 g 菟丝子 10 g 熟地黄 15 g 党参 10 g 白芍 10 g 肉苁蓉 10 g 鸡血藤 15 g 当归 10 g 淫羊藿 10 g 何首乌 10 g 甘草 10 g,中药饮片由广州至信药业有限公司生产,批号:171001),中药汤剂月经干净后第 1 天开始服用,月经来潮后停止服用,每天 1 剂,连服 3 个月经周期,闭经者则连续服用 3 个月。

6 观察指标及检测方法

6.1 治疗前后分别测定血清抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、抑制素 B(inhibin B, INHB)、FSH、LH、E₂ 均于月经第 3 天清晨 8:00 - 8:30 空腹抽取静脉血,停经超过平素月经周期 1 个以上者于就诊当日或次日清晨抽取空腹静脉血。AMH、FSH、LH、E₂、ANA、抗 CCP 送本院检验科检验,AMH、FSH、LH、E₂、抗 CCP 抗体使用化学发光免疫分析方法(CLIA)测定,ANA 采用免疫印迹法测定,INHB 水平测定根据试剂盒操作方法,通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测。其中 ANA 和抗 CCP 抗体根据两组患者不同的免疫病种进行测定,SLE 测定 ANA 水平,RA 测定抗 CCP 抗体。

6.2 中医证候评分 参考《中华妇产科学》^[19]中 Kuppermann 评分法,评估病情分级(即症状程度×症状指数)。病情分级标准:无:症状积分 0 分;轻度:症状积分≤15 分;中度:症状积分 16~30 分;重度:症状积分≥31 分。症状程度分为 0、1、2、3 级。症状指数为潮热汗出 4 分,感觉异常 2 分,失眠 2 分,易激动 2 分,性交痛 2 分,泌尿系统症状 2 分,抑郁 1 分,眩晕 1 分,疲乏 1 分,关节肌肉痛 1 分,头痛 1 分,

心悸 1 分,皮肤蚁走感 1 分。

7 统计学方法 采用 Microsoft Excel 建立数据库,使用 Stata11.0 统计软件包进行统计学分析,计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组治疗前后比较采用配对 *t* 检验,两组治疗后比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者治疗前后积分比较 对照组与试验组治疗前积分分别为(30.61 ± 7.93)、(29.47 ± 8.61)分,两组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。对照组治疗后评分为(20.32 ± 4.42)分,与治疗前比较,差异有统计学意义(*t* = 9.3837, *P* < 0.05),试验组治疗后评分为(17.81 ± 2.28)分,与治疗前比较,差异有统计学意义(*t* = 8.1219, *P* < 0.05),两组治疗后比较,差异亦有统计学意义(*t* = -2.845, *P* < 0.05)。

2 两组患者治疗前后血清 FSH、LH、E₂、AMH、INHB 水平比较(表 1) 两组患者治疗 3 个月后血清 FSH、LH、E₂、AMH、INHB 水平与治疗前比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05),两组治疗后比较,FSH、LH 水平下降,试验组比对照组下降更为明显(*P* < 0.05),E₂、AMH、INHB 水平升高,试验组比对照组上升更为明显(*P* < 0.05)。

3 两组患者治疗前后 ANA 水平及抗 CCP 抗体水平比较(表 2) SLE:对照组 16 例,试验组 14 例,两组 ANA 抗体治疗前后及治疗后比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。RA:对照组 15 例,试验组 18 例,两组抗 CCP 抗体治疗前及治疗后比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

4 不良反应 两组患者治疗期间均未发生不良反应,未出现肝、肾功能异常。

讨 论

POF 是多种原因引起的卵巢功能衰退,卵泡耗竭。近年来 POF 在育龄期妇女中呈逐年上升的趋势,其发

表 1 两组患者治疗前后 FSH、LH、E₂、AMH、INHB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FSH	LH	E ₂ (pmol/L)	AMH (ng/mL)	INHB (ng/L)
			(IU/L)				
对照	31	治疗前	75.16 ± 20.46	35.28 ± 13.72	29.42 ± 11.09	0.20 ± 0.14	40.88 ± 1.36
		治疗后	56.17 ± 14.33*	28.08 ± 7.98*	46.03 ± 14.77*	0.30 ± 0.12*	49.79 ± 3.03*
试验	32	治疗前	71.85 ± 20.99	37.67 ± 14.11	30.12 ± 10.63	0.16 ± 0.12	40.51 ± 1.65
		治疗后	49.32 ± 11.75* [△]	20.01 ± 8.23* [△]	58.68 ± 13.72* [△]	0.43 ± 0.21* [△]	51.47 ± 3.31* [△]

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,[△]*P* < 0.05

表 2 两组治疗前后 ANA 及抗 CCP 抗体测定
结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ANA (AU/mL)	抗 CCP 抗体 (U/mL)
对照	治疗前	387.75 ± 129.96 (16)	165.4 ± 58.55 (15)
	治疗后	381.86 ± 128.31 (16)	159.53 ± 58.93 (15)
试验	治疗前	377.93 ± 139.20 (14)	165.00 ± 76.33 (18)
	治疗后	363.64 ± 136.48 (14)	157.50 ± 76.51 (18)

注:()内数据为例数

病率为 1% ~ 3%^[1]。相比环境因素、医源性因素等引起的 POF, 免疫性 POF 发病较为隐匿, 很难预防。FSH、LH 是由垂体前叶嗜碱性细胞分泌的一种激素, 受雌激素负反馈调节, 是检测卵巢功能的血清标志物之一^[20]。INHB 是围绝经期妇女中首先发生变化的指标之一, INHB 由卵巢卵泡产生, 与雌激素一起负反馈调节 FSH 和 LH^[21]。有文献报道抑制素 α (Inhibin α , INH α) 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与 POF 存在相关性^[22]。免疫性 POF 是由自身免疫因素引起的卵巢功能衰竭。由 T 细胞免疫应答开始, T 辅助 (T helper, Th) 细胞产生各种炎症因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-1、IL-6、IL-17、IL-21、IL-22、IL-32 等, 这些炎症因子影响卵泡的发育和闭锁, 使卵巢中的卵泡减少甚至衰竭, 使 E₂、INHB 产生减少, 负反馈促使 FSH、LH 生成增多。AMH 属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族属, 一些研究报道, AMH 是检测卵巢功能的敏感指标, 女性在约绝经前 5 年, AMH 水平非常低, 甚至低于可检测限度^[23]。Lundling SA 等^[24]的报道, AMH 是预测青春期前特纳综合征患者及青少年卵巢储备功能及未来生殖能力的有价值的指标。Bertone-Johnson ER 等^[25]的研究显示, 45 岁前的 AMH 水平与早期自然绝经风险率存在显著的负相关。AMH 由卵巢早期发育的窦卵泡的颗粒细胞产生, 会随着卵泡的减少而降低, 在闭锁卵泡中几乎检测不到, 而 AMH 可以抑制卵泡的初始募集和周期募集, 抑制卵泡的过快生长, 防止卵泡过早消耗^[26, 27]。因此, AMH 降低则降低对卵泡生长的抑制功能, 从而加快卵泡耗竭, 而卵泡耗竭又减少 AMH 的分泌。ANA 是 SLE 的标致性抗体之一, 在其他风湿病患者中也有阳性的报道, 而抗 CCP 抗体是 RA 的特异性抗体, 两种抗体均是有代表性的免疫学指标。

自身免疫性 POF 属中医学“经闭”、“经水早断”、“年未老而经水断”、“月经过少”、“月经后期”等范畴。其总的病因病机为肾虚血瘀, 肝肾阴虚, 肝郁脾虚也是常见病机, 肾为先天之本, 主生殖, 女子以肝为先天, 肝

肾精血亏虚, 则胞宫失养, 经水量少甚至断绝, 血为气之母, 血虚日久, 亦可至气虚, 气血亏虚, 运行不畅而至瘀, 脾为后天之本, 脾虚失运则气血生化乏源^[28]。本研究自拟活血滋肾方以滋肾阴, 补肾阳, 活血祛瘀为治法。方中墨旱莲、女贞子、菟丝子补肝肾之阴, 白芍养血柔肝滋阴, 肝肾同源, 补肝阴则滋肾阴, 补肾精则益肝血, 肝肾阴阳互相补充; 熟地黄、何首乌补益精血、固肾填精, 使精血速生; 肉苁蓉、淫羊藿补肾阳, 益精血, 在大量滋阴药中加入补肾温阳之品, 使阴阳互根互用, 阴得阳生, 而泉源不绝, 阳得阴助, 则生化无穷; 党参补气健脾, 脾运得健, 则全方补而不滞, 气血生化有源; 鸡血藤、当归补血活血, 则气血通畅, 走而不散, 加入甘草调和诸药。现代药理研究表明, 从淫羊藿分离出的异戊二烯化黄酮苷有促进人卵巢颗粒细胞中雌激素合成作用^[29]。另有文献报道肉苁蓉具有显著的雌激素样作用^[30]。

本研究观察激素替代治疗及中药汤剂活血滋肾方治疗肾虚血瘀型免疫性 POF 的临床疗效, 发现两种治疗方案均可取得临床疗效, 且可在一定程度上降低部分患者免疫学指标, 但中药汤剂活血滋肾方临床疗效更为显著, 说明中药治疗免疫性 POF 有一定的优势。免疫性 POF 可以通过免疫抑制改善卵巢功能, 但免疫抑制剂如糖皮质激素容易引起下丘脑—垂体—肾上腺轴功能紊乱, 而其他免疫抑制剂如甲氨蝶呤、环磷酰胺则本身具有生殖毒性。本研究活血滋肾方在改善免疫性 POF 患者性激素水平及临床症状方面优于克龄蒙。徐碧红等^[31]研究补肾调经膏方治疗肾虚型 POF 临床疗效, 其补肾调经方及膏方组均优于雌孕激素替代治疗组, 与本研究结果相似。Wang P 等^[32]研究显示, 补肾活血方对自身免疫性 POF 模型小鼠有免疫保护功能, 可减少炎症细胞浸润和卵巢损伤, 其方药由熟地黄、白芍、当归、川芎、菟丝子、淫羊藿、知母、黄柏和柴胡等药物组成与本研究方药相似。而 Feng GL 等^[33]研究提示, 补肾健脾方药 (生地黄、莲子、菟丝子、巴戟天、山药、覆盆子、黄精、香附、石斛、橘叶、甘草) 可以降低 POF 小鼠 FSH、LH 水平, 提高 E₂ 水平, 光学显微镜下观察初级和次级卵泡数量明显增加, 卵巢颗粒细胞排列整齐。Xu X 等^[34]的研究表明, 补肾填精方 (熟地黄、白芍、山萸肉、龟甲) 可以恢复雷公藤多苷诱导的 POF 大鼠的动情周期及改善卵巢指数, 改善 E₂、FSH、LH 水平, 并表明补肾填精方治疗的效果可能是通过促进血管生成及调节凋亡相关蛋白的卵巢内表达来实现。观以上方药, 均以补肾为主, 或加以健脾, 或以补

阳为主,或以补阴为主,随证加减。可见中医药治疗 POF 疗效显著,而辨证论治是取得疗效的关键。谨守病机,随证加减,方能取得疗效。本研究中对于免疫学指标的观察,发现治疗前后免疫学指标有差异,但差异无统计学意义,由于观察时间的限制,不排除观察时间不够的原因,在接下来的研究中,可继续对患者进行随访。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Gowri V, Al Shukri M, Al-Farsi FA, et al. Aetiological profile of women presenting with premature ovarian failure to a single tertiary care center in Oman[J]. *Post Reprod Health*, 2015, 21(2): 63-68.
- [2] Fu X, He Y, Wang X, et al. Overexpression of miR-21 in stem cells improves ovarian structure and function in rats with chemotherapy-induced ovarian damage by targeting PDCD4 and PTEN to inhibit granulosa cell apoptosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 187-200.
- [3] Collins G, Patel B, Thakore S, et al. Primary ovarian insufficiency: current concepts[J]. *Southern Med J*, 2017, 110(3): 147-153.
- [4] Chand A, Robertson D, Shelling A, et al. Mutational analysis of betaglycan/TGF- β R III in premature ovarian failure[J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(1): 210-212.
- [5] Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Auto-immune primary ovarian insufficiency[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5): 427-430.
- [6] Jankowska K. Premature ovarian failure [J]. *Menopausal Rev*, 2017, 16(2): 51-56.
- [7] Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008, 20(4): 416-420.
- [8] Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure [J]. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2011, 37(1): 35-42.
- [9] Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 906-914.
- [10] 王亚平, 郁琦. 卵巢早衰激素补充治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(8): 730-733.
- [11] 甄秀梅. 自身免疫与卵巢早衰[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(8): 709-713.
- [12] 徐苓, 宋亦军. 卵巢早衰的临床表现和诊断标准[J]. *实用妇产科杂志*, 2003, 19(4): 195-196.
- [13] 谢幸, 苟文丽主编. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 364-365.
- [14] Ebrahimi M, Akbari AF. The role of autoimmunity in premature ovarian failure [J]. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13(8): 461-472.
- [15] 庄粤冰. IL-2、IL-6 在自身免疫性卵巢早衰患者中的表达及临床意义[J]. *当代医学*, 2015, 21(15): 46-47.
- [16] 左亚威, 王佩娟, 卢燕. 中药复方对免疫性卵巢早衰的实验研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(6): 776-778.
- [17] 梁茂新, 高天舒. 《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(5): 330-331.
- [18] 梁京. 《中医病证诊断疗效标准》选登(8)[J]. *中级医刊*, 1996, 31(1): 63-64.
- [19] 曹泽毅主编. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 2281.
- [20] Tran S, Zhou X, Lafleur C, et al. Impaired fertility and FSH synthesis in gonadotrope-specific Foxl2 knockout mice[J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(3): 407-421.
- [21] Luisi S, Orlandini C, Regini C, et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(6): 597-603.
- [22] 陈夏珠. 抑制素基因多态性与卵巢早衰的关系[J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(4): 260-263.
- [23] Kruszyńska A, Słowińska-Szrednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause [J]. *Menopausal Rev*, 2017, 16(2): 47-50.
- [24] Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, et al. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: A longitudinal study of 120 Turner syndrome patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7): E1030-E1038.
- [25] Bertone-Johnson ER, Manson JE, Purdue-Smithe AC, et al. Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(6): 1175-1182.
- [26] Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(8): 555-562.

- [27] Zhang H, Luo Q, Lu X, et al. Effects of hPMSCs on granulosa cell apoptosis and AMH expression and their role in the restoration of ovary function in premature ovarian failure mice [J]. *Stem Cell Res Therapy*, 2018, 9(1): 20–32.
- [28] 刘方, 罗颂平. 罗颂平治疗卵巢功能减退不孕症临证思路 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(8): 1609–1611.
- [29] Li F, Du B, Lu D, et al. Flavonoid glycosides isolated from *Epimedium brevicornum* and their estrogen biosynthesis-promoting effects [J]. *Sci Reports*, 2017, 7(1): 7760–7772.
- [30] Song H, Li WL, Liu BM, et al. Study of the estrogenic-like mechanism of glycosides of cistanche using metabolomics [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(63): 39403–39410.
- [31] 徐碧红, 李茂清, 熊思艺, 等. 补肾调经膏方对肾虚型卵巢早衰患者性激素水平的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(2): 167–172.
- [32] Wang P, Lu Y, Chen S, et al. Protective function of Bushen Huoxue Formula on the immunity of B6AF1 mice with experimental autoimmune premature ovarian failure [J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 15(4): 3302–3310.
- [33] Feng GL, Lin MJ, Zhou XL, et al. Efficacy of Bushen Jianpi Prescription on autoimmune premature ovarian failure in mice [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(5): 667–674.
- [34] Xu X, Tan Y, Jiang G, et al. Effects of Bushen Tianjing Recipe in a rat model of tripterygium glycoside-induced premature ovarian failure [J]. *Chin Med J*, 2017, 12(1): 10–21.

(收稿: 2018-10-28 在线: 2019-04-03)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2019 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2002—2017 年 15 次被评为“百种中国杰出学术期刊”;2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”,2018 年共计 22 篇论文入选“F5000 中国精品科技期刊顶尖学术论文”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目;2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:30.00 元/期。全年定价:360.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发行,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62876547-815;E-mail: cjim@cjim.cn;网址: <http://www.cjim.cn>。