调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法治疗 卵巢早衰肾虚肝郁证临床观察

郭瀚洲¹, 吴献珍²

(1. 国家电网公司职业病防治院, 浙江 建德 311600; 2. 建德市中医院, 浙江 建德 311600)

摘要:目的 探讨调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法对卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 肾虚肝郁证患者的疗效以及对血清转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) - β 1 和白细胞介素 (interleukin, IL) - 21 水平的影响。方法 纳入 2018 年 5 月—2023 年 6 月于该院就诊的 POF 肾虚肝郁证患者共计 82 例, 根据随机数字表法分入两组, 每组 41 例。对照组纳入患者采取雌孕激素序贯治疗; 治疗组纳入患者给予的雌孕激素序贯的方法与时间同对照组, 并采取调肝汤加味治疗。两组患者观察 6 周, 经期停药。比较两组 POF 患者症状评分、肾虚肝郁证单项症状评分、治疗效果、血清性激素水平、血清 TGF - β 1 和 IL - 21 水平。结果 3、6 周后, 两组 POF 患者 Kupperman 评分明显减少, 同时治疗组分别减少更明显 ($P < 0.05$); 6 周后, 两组患者肾虚肝郁证单项症状评分明显减少, 同时治疗组减少更明显 ($P < 0.05$); 6 周后, 治疗组病例总有效率为 90.24% (37/41), 显著高于对照组 68.29% (28/41) ($P < 0.05$); 6 周后, 两组病例促卵泡生成激素 (follicle - stimulating hormone, FSH)、促黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH) 水平明显减少及雌二醇 (estradiol, E₂) 水平明显增加, 同时治疗组患者以上指标改善更优 ($P < 0.05$); 6 周后, 两组血清 TGF - β 1 水平明显增加及 IL - 21 水平明显减少, 同时治疗组患者以上指标改善更优 ($P < 0.05$)。结论 调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法对 POF 肾虚肝郁证患者的临床疗效明显, 有利于临床症状、肾虚肝郁证症状以及性激素水平的改善, 以及调节血清 TGF - β 1 和 IL - 21 水平。

关键词: 调肝汤; 卵巢早衰; 转化生长因子 - β 1; 白细胞介素 - 21; 肾虚肝郁证

中图分类号: R271.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-1719(2024)12-0132-04

Efficacy of Modified Tiaogan Decoction (调肝汤加味) and Sequential Therapy with Estrogen in Treatment of Premature Ovarian Failure of Kidney Deficiency and Liver Depression Syndrome

GUO Hanzhou¹, WU Xianzhen²

(1. State Grid Corporation Occupational Disease Prevention and Treatment Institute, Jiande 311600, Zhejiang, China;

2. Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiande 311600, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Modified Tiaogan Decoction (调肝汤加味) and sequential therapy with estrogen treating premature ovarian failure (POF) of kidney deficiency and liver depression syndrome and its effect on serum levels of transforming growth factor (TGF) - β 1 and interleukin (IL) - 21. **Methods** A total of 82 POF cases with syndrome of kidney deficiency and liver depression treated in the hospital from May of 2018 to June of 2023 were included and divided into the two

作者简介: 郭瀚洲 (1975 -), 女, 浙江建德人, 副主任医师, 学士, 研究方向: 妇科生殖内分泌中医治疗效果研究。

[24] 任敬佩, 穆晓红, 李晋玉, 等. 当归通痹汤联合中药热敷治疗膝关节炎骨性关节炎的疗效及对 IL - 1 β , MMP - 3 和 TNF - α 水平的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 224 - 227.

[25] 李树岗, 贾超, 宋远璞. IL - 37b 作用于树突状细胞 CD39/ATP 轴抑制类风湿关节炎大鼠炎症反应的作用及机制[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(1): 51 - 58

[26] 邵玉宝, 鲍兰馨, 汪陶荣, 等. 丹皮酚通过调节中脑星形细胞神经营养因子的表达及胞质/核易位抑制类风湿关节炎成纤维滑膜细胞炎症反应[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(7): 958 - 964.

[27] 丁宁, 王敬君, 刘欢, 等. 类风湿关节炎组织 CD109 表达与疾病严重程度及局部炎症反应的关系研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2021, 40(3): 335 - 340.

[28] 刘海龙, 王钢, 王佳, 等. 补肾通络方抑制 NF - κ B/RANK/RANKL 通路减轻胶原蛋白诱导关节炎 (CIA) 大鼠骨破坏[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(3): 205 - 211.

[29] 刘芬之, 郭珈宜, 李峰, 等. 中药熏洗联合西药治疗骨关节炎疗效及对患者 IL - 6, TNF - α 的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(4): 474 - 476.

[30] 郑杨灿, 吕宗凯, 杜胜男, 等. IL - 1, IL - 6, TNF - α , CRP 与类风湿关节炎相关性的研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(24): 147 - 148.

[31] 刘颖, 黄艳艳, 林书典, 等. 清热通络除痹法联合塞来昔布对类风湿关节炎患者疾病活动指标、炎症因子及红细胞免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3371 - 3374.

[32] 蔡巍, 王晓红. 消肿散瘀汤联合双氯芬酸钠治疗膝关节急性软组织损伤的疗效及对血清 TNF - α , IL - 6 和 IL - 1 β 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 237 - 241.

[33] 刘院斌, 武忠华, 任志凤, 等. 炎症因子及活动度在类风湿关节炎患者干眼中的表达变化及其意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(7): 452 - 458.

[34] 何丽君, 何芸, 覃折波, 等. 2017 欧洲抗风湿联盟类风湿关节炎超声评分法临床应用的可行性研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(9): 863 - 870.

groups according to random number table method, 41 cases in each group. The patients in the control group received sequential treatment with estrogen. The method and time of estrogen in the treatment group were the same as those in the control group, and Tiogan Decoction was added. Two groups were observed for 6 weeks, and the drug was stopped during menstruation. Symptom scores, single symptom scores of kidney deficiency and liver depression syndrome, therapeutic effect, serum sex hormone level, serum levels of TGF- β 1 and IL-21 were compared between the two groups. **Results** After 3 and 6 weeks of treatment, the Kupperman score of POF cases in two groups was significantly reduced, and the decrease was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, the single symptom score of kidney deficiency and liver depression syndrome was significantly reduced in both groups, and the reduction was more obvious in the treatment group ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, the total effective rate of the treatment group was 90.24% (37/41), which was significantly higher than that of the control group (68.29%, 28/41) ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, the levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) decreased significantly and the levels of estradiol (E_2) increased significantly in two groups, while the above indexes improved better in the treatment group ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, the serum levels of TGF- β 1 and IL-21 were significantly increased in both groups, and the above indexes were better improved in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy of Modified Tiogan Decoction (调肝汤加味) and sequential therapy with estrogen in the treatment of kidney deficiency and liver depression syndrome is obvious and the treatment is beneficial to improve clinical symptoms, symptoms of kidney deficiency and liver depression syndrome and sex hormone levels, and regulate serum levels of TGF- β 1 and IL-21.

Keywords: Tiogan Decoction (调肝汤); premature ovarian failure; transforming growth factor- β 1; interleukin-21; kidney deficiency and liver depression syndrome

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是指女性在 40 岁以前发生卵巢功能病理性衰退而引起闭经的一种临床综合征, 患者表现不同程度的围绝经期症状, 多伴明显性激素代谢紊乱, 导致女性不孕不育^[1]。若不及时给予有效的干预措施, POF 患者可能出现泌尿、生殖道萎缩以及低骨量和骨质疏松, 也是诱发高血脂血症以及心脏病等的重要因素之一^[2]。现代医学对于 POF 患者予激素替代疗法具有短时间内见效快的优势, 然而易出现复发, 且长期使用可能会带来较多的明显不良反应, POF 已成为妇科疑难杂症之一^[3]。中医药治疗 POF 患者的效果明显, 且不良反应较少^[4], 将其纳入“闭经”“绝经前后诸症”等范畴, 认为其基础病机为肾虚、肾精亏虚是发病之根本, 肝郁不疏是诱发和加重本病的重要因素^[5-6]。中医临床主张采取益肾疏肝、养血调经的治法。调肝汤初载于《傅青主女科》卷上, 其作用是补益肾水、平调肝气, 临床主治妇人肾水不足和肝气不舒、行经后少腹疼痛等症状。在本研究中, 笔者旨在探讨调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法对 POF 肾虚肝郁证患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2018 年 5 月—2023 年 6 月于本院就诊的 POF 肾虚肝郁证患者共计 82 例, 根据随机数字表法分入两组, 各 41 例。治疗组年龄 36~39 岁, 平均 (37.94 ± 4.14) 岁; 初潮年龄 11~15 岁, 平均 (13.64 ± 2.57) 岁; 病程 11~44 个月, 平均 (25.04 ± 3.94) 个月; 孕次 (1.43 ± 0.28) 次; 婚姻状况: 已婚 38 例, 未婚 3 例; Kupperman 评分^[7] 16~25 分, 平均 (21.83 ± 3.53) 分。对照组年龄 35~39 岁, 平均 (37.86 ± 4.11) 岁; 初潮年龄 11~14 岁, 平均 (13.49 ± 2.55) 岁; 病程 9~41 个月, 平均 (25.21 ± 3.99) 个月; 孕次 (1.39 ± 0.26) 次; 婚姻状况: 已婚 39 例, 未婚 2 例; Kupperman 评分 16~25 分, 平均 (21.68 ± 3.50) 分。两组 POF 肾虚肝郁证患者基线资料对比无统计学意义 ($P > 0.05$)。均签订知情同意书。

1.2 诊断标准 POF 诊断参考《妇产科学》^[8] 拟定:

年龄低于 40 岁; 症状表现盗汗、潮热、烦躁、睡眠差等; 月经稀发/闭经时间在 6 个月及以上; 连续两个月经周期第 3 天患者的促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 超过 40 U/L/雌二醇 (estradiol, E_2) 低于 73.2 pmol/L。肾虚肝郁证辨证参考《中医妇科常见病诊治指南》^[9] 拟定: 月经周期延后、量少、色黯; 腰酸膝软, 烘热汗出, 抑郁, 胸闷, 烦躁; 舌黯淡苔薄黄, 脉弦细。

1.3 纳入标准 具备上述诊断要求; 年龄 20~40 岁; 具备激素替代治疗适应证的患者; 参加本次治疗前 4 周内未给予相关激素类药物的患者; 能够配合完成相关治疗及检查。

1.4 排除标准 存在内分泌失调、自身免疫功能紊乱、炎症等; 对本次用药物过敏病例; 由于宫腔粘连、子宫病变等致闭经者; 存在严重基础疾病者; 既往卵巢手术史; 存在生殖器官先天性疾病的病例。

1.5 治疗方法 对照组纳入患者采取雌孕激素序贯治疗: 戊酸雌二醇片 (拜耳药业, 国药准字 20171038, 规格 1 mg × 21 s), 1 次/d, 1 片/次, 连续 21 d; 当戊酸雌二醇片用至第 12 天加以黄体酮胶囊 (浙江仙琚制药股份有限公司, 批准文号 H20041902, 规格 50 mg × 20 粒) 治疗, 2 次/d, 100 mg/次; 以上 3 周为 1 个周期, 连续 2 个周期。治疗组给予的雌孕激素序贯的方法与时间同对照组, 并采取调肝汤加味治疗, 药用: 柴胡 10 g, 山药 15 g, 阿胶 12 g, 当归 10 g, 白芍 9 g, 山萸肉 9 g, 巴戟天 6 g, 熟地黄 15 g, 茯苓 12 g, 菟丝子 12 g, 甘草 6 g; 每日 1 剂, 常规水煎煮 2 次, 混合取药液 300 mL, 于早晚内服。疗程: 两组患者观察 6 周, 经期停药。

1.6 观察指标 (1) 两组 POF 病例症状评分: 均以 Kupperman 评分^[7] 判定, 评价指标包括忧郁、泌尿系统症状、失眠、疲倦、皮肤感觉异常等 13 项, 每项进行正常、轻、中、重评分, 分别 0、1、2、3 分, 总评分 39 分, 根据总评分判定结果: 超过 30 分者重度、16~30 分者中度、6~15 分者轻度。两组病例的评定时间均在治疗

前、治疗 3、6 周后。(2) 两组 POF 患者肾虚肝郁证单项症状评分^[10]；对两组患者的腰酸膝软、烘热汗出、抑郁、胸闷以及烦躁进行四级评分法：正常(0 分)、轻(2 分)、中(4 分)以及重(6 分)。(3) 两组 POF 患者例血清性激素水平：在治疗前和治疗 6 周后分别抽取空腹时的静脉血 5 mL，采取 3000 r/min(半径 10 cm)离心 10 min，冷藏标准，统一采取酶联免疫吸附法测定血清 FSH、促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)以及 E₂ 水平。(4) 两组 POF 患者血清转化生长因子(transforming growth factor, TGF) - β1 和白细胞介素(interleukin, IL) - 21 水平血清采集时间与方法同上，并以酶联免疫吸附法测定血清 TGF - β1 和 IL - 21 水平。

1.7 疗效判定^[10] 均在治疗 6 周后判定。临床治愈：症状完全消失，Kupperman 评分减分率 ≥ 95%；显效：症状明显好转，70% ≤ Kupperman 评分减分率 < 95%；好转：症状有所改善，30% ≤ Kupperman 评分减分率 < 70%；未愈：症状无减轻，Kupperman 评分减分率少于 30%。Kupperman 评分减分率 = (治疗前 Kupperman 总评分 - 治疗后 Kupperman 总评分) / 治疗前 Kupperman 总评分。患者总有效率以临床治愈、显效、好转计算。

1.8 统计学处理 本组治疗数据以 SPSS 22.0 统计；

表 2 两组 POF 患者肾虚肝郁证单项症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	腰酸膝软		烘热汗出		抑郁		胸闷		烦躁	
		治疗前	治疗 6 周后
治疗组	41	4.44 ± 0.58	1.33 ± 0.28 ^{#Δ}	4.60 ± 0.61	1.25 ± 0.27 ^{#Δ}	4.40 ± 0.56	1.36 ± 0.29 ^{#Δ}	4.46 ± 0.58	1.34 ± 0.29 ^{#Δ}	4.33 ± 0.54	1.22 ± 0.26 ^{#Δ}
对照组	41	4.39 ± 0.56	1.63 ± 0.31 [#]	4.64 ± 0.62	1.55 ± 0.29 [#]	4.36 ± 0.55	1.68 ± 0.32 [#]	4.49 ± 0.58	1.69 ± 0.32 [#]	4.38 ± 0.56	1.58 ± 0.29 [#]

注: #与本组治疗前比较, P < 0.05; Δ与对照组治疗后比较, P < 0.05。

2.3 两组 POF 患者疗效比较 治疗 6 周后, 治疗组病例总有效率为 90.24%，显著高于对照组 68.29% (P < 0.05)，见表 3。

2.4 两组 POF 患者血清性激素水平比较 治疗前, 两组病例血清 FSH、LH、E₂ 水平比较差异无统计学意义 (P > 0.05)；治疗 6 周后, 两组病例 FSH、LH 水平明显减少及 E₂ 水平明显增加, 同时治疗组以上指标改善更优 (P < 0.05)，见表 4。

2.5 两组 POF 患者血清 TGF - β1 和 IL - 21 水平比较 治疗前, 两组病例血清 TGF - β1 和 IL - 21 水平

表 4 两组 POF 患者血清性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH/(IU/L)		LH/(IU/L)		E ₂ /(ng/L)	
		治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后
治疗组	41	44.03 ± 5.41	13.99 ± 2.83 ^{#Δ}	29.03 ± 4.41	13.09 ± 2.75 ^{#Δ}	29.14 ± 4.46	64.49 ± 7.92 ^{#Δ}
对照组	41	43.97 ± 5.40	19.81 ± 3.30 [#]	29.11 ± 4.44	17.04 ± 3.31 [#]	29.22 ± 4.49	57.03 ± 7.13 [#]

注: #与本组治疗前比较, P < 0.05; Δ与对照组治疗后比较, P < 0.05。

表 5 两组 POF 患者血清 TGF - β1 和 IL - 21 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TGF - β1/(μg/L)		IL - 21/(pg/mL)	
		治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后
治疗组	41	2.31 ± 0.37	4.04 ± 0.55 ^{#Δ}	159.41 ± 17.36	127.94 ± 14.41 ^{#Δ}
对照组	41	2.36 ± 0.38	3.09 ± 0.46 [#]	159.63 ± 17.40	144.35 ± 16.15 [#]

注: #与本组治疗前比较, P < 0.05; Δ与对照组治疗后比较, P < 0.05。

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较行 t 检验; 计数资料以率(百分率)表示, 比较行 χ^2 检验; P < 0.05 差异有统计学意义。

2 治疗结果

2.1 两组 POF 患者 Kupperman 评分比较 治疗前, 两组 POF 病例 Kupperman 评分比较差异无统计学意义 (P > 0.05)；治疗 3、6 周后, 两组 POF 病例 Kupperman 评分明显减少, 同时治疗组减少更明显 (P < 0.05)，见表 1。

表 1 两组 POF 病例 Kupperman 评分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗 3 周后	治疗 6 周后
治疗组	41	21.83 ± 3.53	15.12 ± 2.93 ^{#Δ}	12.63 ± 2.71 ^{#Δ}
对照组	41	21.68 ± 3.50	17.44 ± 3.13 [#]	14.93 ± 2.85 [#]

注: #与本组治疗前比较, P < 0.05; Δ与对照组治疗后比较, P < 0.05。

2.2 两组 POF 患者肾虚肝郁证单项症状评分比较 治疗前, 两组病例肾虚肝郁证单项症状评分差异无统计学意义 (P > 0.05)；治疗 6 周后, 两组病例肾虚肝郁证单项症状评分明显减少, 同时治疗组减少更明显 (P < 0.05)，见表 2。

比较差异无统计学意义 (P > 0.05)；治疗 6 周后, 两组血清 TGF - β1 水平明显增加及 IL - 21 水平明显减少, 同时治疗组患者以上指标改善更优 (P < 0.05)，见表 5。

表 3 两组 POF 患者疗效比较 单位:例(%)

组别	例数	临床痊愈	显效	好转	未愈	总有效
治疗组	41	26(63.41)	8(19.51)	3(7.32)	4(9.76)	37(90.24)
对照组	41	20(48.78)	6(14.63)	2(4.88)	13(31.71)	28(68.29)
χ^2 值						4.749
P 值						0.029

3 讨论

POF 的病因复杂, 可能与先天遗传、免疫失调、生存环境、心理障碍以及感染等因素相关, 具体发病机制尚待阐明^[11-12]。临床治疗 POF 患者多进行激素替代疗法, 能够反馈调节促性腺激素释放激素分泌, 改善低雌激素病理状况, 从而调节卵巢轴功能紊乱^[13]。然而, 激素替代疗法的依赖性较高, 停药易复发, 临床中

用药禁忌证较多,长期使用易致肝肾功能损伤以及促进子宫内膜异常生长和抑制卵巢生理功能等不良反^[14]。中医认为 POF 病位在卵巢,然而其病机与肾、肝等诸脏的联系密切,肾虚肝郁证在临证中最为常见^[15]。肾藏精,主生殖,为天癸之源、冲任之本,肾中精气充足为女子经、孕、胎、产的必要条件,亦为卵巢功能的重要物质基础,若肾精亏虚可引起卵巢功能下降,是 POF 发生的关键病机^[16]。而女子以肝为先天,肝主疏泄、藏血,能调畅气机及调节月经周期;肝喜条达而恶抑郁,女子常由于情绪压抑致气机郁结,继而气血运行紊乱、冲任失调,出现月经不调^[17]。故肾虚肝郁为 POF 的基本病机,治宜补肾疏肝。

本组治疗以调肝汤加味采取柴胡疏肝解郁,使肝气得以调达;山萸肉益精气养肝肾;两药共为君药。当归、阿胶相伍能养血补肝;白芍酸苦微寒,作用是养血敛阴、柔肝缓急;熟地黄、菟丝子相伍可以补肾,益精血;巴戟天温肾益冲任;为臣药。佐以山药、茯苓健脾,使运化有权,气血有源。甘草调和诸药,为使药。全方合用,可舒肝肾之郁气,补肝肾之精血,肝气舒而肾精旺,气血循行有度,血海蓄溢正常。本组治疗数据显示,治疗 3、6 周后两组 POF 患者 Kupperman 评分明显减少,同时治疗组减少更明显($P < 0.05$);治疗 6 周后,两组肾虚肝郁证单项症状评分明显减少,同时治疗组减少更明显($P < 0.05$);治疗组病例总有效率为 90.24%,显著高于对照组 68.29%($P < 0.05$)。表明调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法对 POF 肾虚肝郁证患者的临床疗效明显,有利于临床症状、肾虚肝郁证症状的好转。性激素分泌失调是 POF 的重要病理特征,具体表现为血清 FSH、LH 水平明显高于健康人群,而 E_2 显著降低^[18]。本组治疗数据显示,6 周疗程完成后两组患者 FSH、LH 水平明显减少及 E_2 水平明显增加,同时治疗组以上指标改善更优($P < 0.05$)。表明调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法能进一步调节 POF 患者内分泌功能,改善性激素水平。

研究报道细胞炎症因子参与 POF 的发病过程, TGF- $\beta 1$ 由 Treg 细胞所释放的抑制性细胞因子, TGF- $\beta 1$ 对卵泡的发育及黄体的形成均发挥了促进作用,其含量减少可引起卵泡发育障碍、卵泡过度闭锁,从而导致 POF^[19-20]。IL-21 是由活化 $CD4^+$ T 细胞合成释放,通过与卵巢组织表面 IL-21 受体相结合,能有效激活多种信号通路,诱导机体出现免疫功能失调,进而引起 POF^[20-21]。文献报道了 POF 患者血中 TGF- $\beta 1$ 水平减少,而 IL-21 水平明显提高^[22-23]。本组治疗数据显示,6 周后两组血清 TGF- $\beta 1$ 水平明显增加及 IL-21 水平明显减少,同时治疗组以上指标改善更优($P < 0.05$)。表明调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法能调节 POF 患者细胞因子水平,从而改善卵巢功能。

综上,调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法对 POF 肾虚肝郁证患者的临床疗效明显,有利于临床症状、肾虚肝郁证症状以及性激素水平的改善,以及调节血清 TGF- $\beta 1$ 和 IL-21 水平,有一定的临床借鉴意义。

参考文献

- [1] 李岚,贺冰,戴月. 益肾调经法对卵巢早衰患者子宫内膜容受性及激素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(3): 368-372.
- [2] 张媛媛,黑江荣,袁秀红,等. 经皮雌激素对卵巢早衰患者血清性激素、超敏 C 反应蛋白、血脂及凝血功能的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1): 64-65.
- [3] 曹蓉,张国民,黄晓蒂,等. 卵巢早衰诊疗研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(18): 199-203.
- [4] 严如根,王雨琦,何静,等. 中药单体改善卵巢早衰的作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2022, 33(21): 2685-2688.
- [5] 胥风华,侯亚宁,葛鹏玲,等. 卵巢早衰中医治疗特色[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(1): 25-28.
- [6] 刘明敏,余欣慧,李伟莉. 李伟莉治疗卵巢早衰[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(3): 538-540.
- [7] 喻芳,贾瀛嫻,李春明,等. 卵巢早衰初诊患者改良 Kupperman 评分与确诊年龄、生命质量的多重线性回归分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020(5): 381-387.
- [8] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 358-359.
- [9] 中华中医药学会. ZYYXH/T203-246-2012 中医妇科常见病诊疗指南[S]. 北京:中国中医药出版社, 2012: 101-103.
- [10] 国家中医药管理局医政司. 24 个专业 104 个病种中医治疗方案[M]. 中国中医药出版社, 2012: 448-454.
- [11] 张兵,刘金星. 卵巢早衰的中西临床诊断及治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(32): 3643-3648.
- [12] 王蔚琳,陈小忆. 卵巢早衰的中西医病因分析及治疗现状研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(22): 203-206.
- [13] 吴琼,李焱. 归肾育宫汤联合雌孕激素序贯治疗卵巢早衰疗效及对血清性激素的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(4): 163-165.
- [14] 刘艳萍,王诚,金全芳. 坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰的疗效及对 Treg 和 Th17 平衡及其细胞因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(22): 5308-5311.
- [15] 李祖昂,崔晓萍,马瑞,等. 卵巢早衰证候分类学的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(4): 920-923.
- [16] 韩延华,耿甜甜,韩亚光. 韩氏妇科基于“肝肾学说”理论治疗卵巢早衰经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7177-7179.
- [17] 崔楠,琦琪,杨亚楠,等. 卵巢早衰的中医病机及其方剂现代药理探索[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(5): 2064-2070.
- [18] 李岩华. 血清抗苗勒管激素联合性激素对卵巢早衰和不同分型多囊卵巢综合征患者卵巢储备功能的评估价值[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(21): 4066-4068.
- [19] 黄姗姗,张槿玉,刘慧萍,等. 滋阴益气活血方对免疫性卵巢早衰小鼠转化生长因子- $\beta 1$ 及 PI3K 相关蛋白表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(1): 33-38.
- [20] 刘建涛,林文平,孙永康,等. 滋肾益经活血汤辅助激素替代疗法治疗卵巢早衰对患者转化生长因子- $\beta 1$ 白细胞介素-21 的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(8): 1440-1443.
- [21] 刁瑞英,蔡学泳,甘辉梅,等. 坤泰胶囊对卵巢早衰患者血清炎症指标、相关激素及血脂水平的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(3): 308-311.
- [22] 杨慧贤,方霞,刘爱胜,等. 卵巢早衰患者血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平及 TNF- α 基因 308G/A 位点多态性分析[J]. 现代免疫学, 2021, 41(3): 220-223.
- [23] 武明莉,娄欢,刘芳. 卵巢早衰患者血清 IL-21、AMH 水平变化及其诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(6): 847-849.