

本文引用:杨开锋,陈镇,成绍武,刘慧萍,李兰,周虹,邓桂明,肖小芹. 化疗源性卵巢早衰的发生机制及中医药防治的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(2): 332-336.

化疗源性卵巢早衰的发生机制及中医药防治的研究进展

杨开锋¹, 陈镇², 成绍武¹, 刘慧萍¹, 李兰¹, 周虹¹, 邓桂明^{1,2*}, 肖小芹^{1,3*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410208;

3. 湖南工商大学, 湖南长沙 410208)

[摘要] 随着化疗在癌症中的广泛应用, 患者的生存率大大提高。然而, 抗癌治疗往往也是导致卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)的重要原因。目前认为, 化疗药物可以通过诱导卵巢细胞凋亡、加速原始卵泡激活、增加卵巢微血管损伤而导致原始卵泡池(primordial follicles, PMFs)减小, 进而引发 POF 和不孕。化疗源性 POF 西医病机复杂, 但中医药亦可从“虚”和“瘀”论治。通过归纳整理化疗药物与卵巢损伤之间的联系, 运用现代科学技术研发中医药, 对于预防 POF 和保护女性生育能力至关重要。

[关键词] 卵巢早衰; 化疗; 不孕; 发生机制; 中西医结合

[中图分类号] R271

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.02.028

Research progress on the mechanism of chemotherapy-induced premature ovarian failure and the prevention and treatment with traditional Chinese medicine

YANG Kaifeng¹, CHEN Zhen², CHENG Shaowu¹, LIU Huiping¹, LI Lan¹, ZHOU Hong¹,

DENG Guiming^{1,2*}, XIAO Xiaoqin^{1,3*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan

University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan University of Technology and

Business, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] With the widespread use of chemotherapy in cancer, the survival rate of patients has been greatly improved. However, anticancer therapy is often also an important cause of premature ovarian failure (POF). At present, it is believed that chemotherapeutic drugs can lead to the reduction of primordial follicles (PMFs) by inducing ovarian cell apoptosis, accelerating primordial follicle activation, and increasing ovarian microvascular injury, which in turn triggers POF and infertility. The western medicine pathogenesis of chemotherapy-induced POF is complex, but traditional Chinese medicine can also be treated from "deficiency" and "blood stasis". By summarizing and sorting out the relationship between chemotherapeutic drugs and ovarian injury, the use of modern science and technology to develop traditional Chinese medicine is essential for the prevention of POF and the protection of female fertility.

[Keywords] premature ovarian failure; chemotherapy; infertility; mechanism; integrated Chinese and western medicine

癌症及其治疗对女性生殖功能有极大的影响, 后怀孕的可能性降低了38%^[1]。化疗会对女性卵巢
总体而言, 与普通人群相比, 女性在癌症诊断和治疗 功能造成严重不良反应, 不仅会影响妇女的生育能

[收稿日期] 2021-09-07

[基金项目] 湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4469); 湖南省中医药管理局科研计划项目重点项目(C2022008); 湖南省教育厅资助科研项目(21A0225); 湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金项目(2020ZXYJH58)。

[第一作者] 杨开锋, 男, 硕士研究生, 研究方向: 生殖安全性与发育障碍方面研究。

[通信作者] * 肖小芹, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: Xqaxy99@163.com; 邓桂明, 女, 博士, 主任药师, 博士研究生导师, E-mail: guimingd1004@163.com。

力、增大早期绝经的风险^[2-3],而且会导致雌激素缺乏,对生活质量、骨骼功能、心血管和神经健康产生严重不良影响^[4]。鉴于这种情况,迫切需要开发一种方法来保护患者免受治疗所带来的破坏性影响。卵母细胞玻璃化冷冻、卵巢组织低温冷冻保存技术的出现是保护女性生育力的一大进步^[5-6],但是胚胎和卵母细胞冷冻保存并未解决卵巢内分泌功能受损的问题,而卵巢移植由于不良反应较多,目前还在试验阶段。除了深低温保存的方法,中医药在保护卵泡和卵母细胞免受化疗损伤的方法正在探索中,本文就这些方法作一综述。

1 卵巢储备动力学

在女性中,卵原细胞在第一次减数分裂的双线期被扁平的颗粒细胞层所包围而形成原始卵泡,这些原始卵泡形成卵巢储备,也被称为原始卵泡池(primordial follicles, PMFs)。虽然 PMFs 在妊娠 20 周达到 600~700 万个原始卵泡的峰值,但女性进入青春期时,只剩下约 40 万个原始卵泡。女性一旦进入青春期,原始卵泡开始被招募进入周期性的激活,由于该过程不可逆,女性的 PMFs 会持续减少,直至更年期生殖生命耗尽。因此,卵巢储备的大小和持续时间决定了生殖生命的长短。在原始卵泡激活过程中,每次只有少部分原始卵泡激活,其余的在休眠池中处于休眠状态。原始卵泡的休眠是通过抑制和刺激分子的平衡来维持的^[7]。一些分子如插头样转录因子(forkhead box O3, FOXO3a)、抗穆氏管荷尔蒙(anti-müllerian hormone, AMH)、同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip/cip, p27)、结节性硬化复合体(tuberous sclerosis complex, TSC)已被确定为抑制因子,对于维持原始卵泡的卵巢储备具有重要意义^[8]。

2 化疗源性卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)的发生机制

由于卵巢对化疗药物极其敏感,女性肿瘤患者在化疗后会出现严重的卵巢功能损伤,导致卵巢储备减少,进而发生化疗源性 POF^[9]。不同类型的化疗药物具有不同程度的卵巢毒性,卵巢毒性的大小在

烷化剂中最高,并按铂类化合物、紫杉烷、植物生物碱、蒽环类化合物和抗代谢物的顺序减少。化疗导致 POF 的许多相关机制并不清楚,目前研究的主要机制包括细胞凋亡、原始卵泡过度激活以及卵巢微血管损伤。

2.1 DNA 损伤和/或氧化应激引发的细胞凋亡

抗肿瘤药物往往会引起 DNA 损伤,而停留在减速分裂双线期的卵母细胞对化疗药物引起的 DNA 损伤尤为敏感。当 DNA 损伤发生后,卵母细胞便会启动 DNA 的修复,但是与发育中的卵泡相比,原始卵泡中的 DNA 修复反应较少,未修复的原始卵泡则通过 TAp63(p53 肿瘤抑制蛋白的同源物)介导的凋亡调控因子 PUMA 和 NOXA 而发生凋亡^[10-11]。实验表明,环磷酰胺诱导小鼠卵巢组织中共济失调微血管扩张症候群突变体(ataxia telangiectasia mutated, ATM) 的激活,ATM 的活化表明卵巢接触 CTX 后 DNA 损伤的发生^[12]。

此外,当机体受到化疗药物的有害刺激后,体内会产生过多自由基,当超过机体自身清除能力时,就会导致机体的氧化损伤。过多的活性氧不仅会造成蛋白质、脂类、DNA 的损伤,而且可以触发各种凋亡通路的激活^[13-15]。目前已经证明,部分化疗药物通过氧化应激对卵巢细胞有显著的负面影响,如环磷酰胺的体内活性代谢物具有氧化性,与抗氧化物谷胱甘肽(glutathione, GSH)结合而消耗 GSH,增加氧化应激,从而引发卵巢细胞凋亡,诱导 POF 的发生^[16]。

2.2 原始卵泡激活与卵巢储备耗竭

化疗引起的原始卵泡损耗的另一种可能的机制是休眠卵泡池中原始卵泡的过度激活。目前,认为调节原始卵泡激活的信号通路主要包括 PI3K/PTEN/AKT 信号通路和 Hippo 信号通路^[17-18]。其中,蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)在化疗源性 POF 的发生过程中起到关键作用,活化的 Akt 通过调节下游分子 FOXO3a, 其从细胞核移位到细胞质标志着原始卵泡的活化。目前有研究证明,暴露于顺铂或者环磷酰胺增加 Akt 磷酸化而导致原始卵泡活化加速^[19-20]。此外,一些抑制因子如 AMH 对原始卵泡激活起到抑制作用,AMH 主要由直径小于 4 mm 的小生长卵泡分泌^[21],由于化疗损害发育中的生长卵泡,原始卵泡抑制剂的分泌减少,加速了原始卵泡的激活和卵巢储备的减少,导致“耗竭”效应。

2.3 卵巢微血管的损伤

化疗对卵巢的负面影响还有微血管的损伤和血液供应的减少,进而引起缺血、缺氧、炎症等应激反应,导致DNA损伤和细胞凋亡。据报道,接受过化疗的年轻女性癌症患者的卵巢中,卵巢血流量和卵巢体积减少,皮质血管损伤以及小血管增殖减少^[22]。

综上,化疗引起的卵巢损伤涉及多种机制,但是,需要进一步研究,以确定最主要的分子靶点,从而达到治疗化疗性POF的目的。

3 化疗源性POF的中医病机

中医学虽无POF的病名,但可归属为“月经病”“不孕症”范畴。在《素问·太古天真论》中指出:“二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子;三七,肾气平均,故真牙生而长极;四七,筋骨坚,发长极,身体盛壮;五七,阳明脉衰,面始焦,发始堕;六七,三阳脉衰于上,面皆焦,发始白;七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”,揭示了天癸作为女性生育的关键物质基础,而其充盈源于肾中之先天之精,表明肾虚为POF的根本因素。虽天癸充盈源于肾中之先天之精,但也依赖于后天水谷之精的滋养;正如《医宗金鉴·调经门》所言:“先天天癸始父母,后天精血水谷生”,又女子以血为本,以肝为先天,肝肾同源,精血互生,所以肾之病变必然也会累积到肝脾。另外,若肾中精气不足,则血行不畅,往往会导致血瘀;反之,血瘀亦会影响肾中精气的化生而导致肾虚。在以往的研究当中也证明了POF的根本病机就是肾虚,血瘀为关键病理因素,肝脾则为发病的重要环节^[23-25]。化疗源性POF虽无中医之证型,但也可以从“虚”和“瘀”论治,现就中医药防治POF作如下阐述。

4 化疗源性POF的中医防治

4.1 补肾法对卵巢储备的保护作用

《黄帝内经·素问·六节藏象论》云:“肾者,封藏之本,精之处也。”历代医家认为,肾藏精主要包括先天之精和后天之精。先天之精又称生殖之精,禀受于父母,与人的生育繁殖有关^[26]。中医藏象学说往往不以具体的解剖形态为归属,更多强调的是人体生理、病理特点及取类比象的思辨方法,所以此处卵巢储备功能可以类比为“肾所藏生殖之精”。肾虚会

导致卵巢储备功能下降,而补肾法往往会起到一个保护卵巢储备的作用。

目前,已有研究表明,肾虚证的本质可以定位在下丘脑^[27],中医药补肾法往往会对下丘脑-垂体-卵巢轴起到调节作用。王洋等^[28]通过研究补肾健脾方对环磷酰胺诱导的POF小鼠的干预中发现,补肾健脾法可以通过调节PI3K/Akt/mTOR信号通路中的Akt、mTOR的mRNA表达从而调控下丘脑-垂体-性腺轴功能,影响激素分泌,提高卵巢储备功能;也有研究表明,坤泰胶囊在治疗环磷酰胺诱导的小鼠POF模型中,可以下调卵巢中PI3K、Akt、mTOR磷酸化水平,改善卵巢储备功能^[29]。此外,补肾中药还具有通过干预氧化应激来延缓端粒衰老、防止细胞凋亡、优化卵母细胞质量的作用^[30-31],陈燕霞^[32]通过研究补肾促卵方干预卵巢储备功能低下的模型中发现,补肾促卵方可以通过调控Nrf2-ARE信号通路,激活抗氧化酶活性,减轻卵巢氧化损伤,防止颗粒细胞凋亡,保护卵巢功能。另外,补肾中药还可以促进骨髓间充质干细胞的增殖、分化,并且有研究表明卵巢局部微环境的改变可以产生细胞因子,诱导骨髓间充质干细胞迁移到卵巢损伤部位,向特定细胞分化^[33-35]。同时,骨髓间充质干细胞通过旁分泌效应使局部产生大量的细胞因子,通过抑制颗粒细胞凋亡、调节免疫、减低氧化应激、抗卵巢纤维化的作用促进卵泡的发育,保护卵巢功能^[36-39]。

4.2 活血法对POF的调节作用

中医学认为女子以血为本,以肝为先天。《四诊抉微·冲阳太二脉论》中指出:“肝者,东方木也,生物之始,又妇人主血,而肝为血海,此脉不衰,则生生之机,犹可望也”,表明血为人之本始,对于女子尤为重要。现有研究表明,四物汤通过激活HIF-1 α /VEGF和Nrf2/HO-1信号通路可以上调抗氧化应激活性并促进血管生成,改善卵巢局部微环境,并且其中大量活性成分能够激活芳香化酶影响雌激素水平,调节卵巢功能^[40-42]。此外,以中医“精血同源”理论为基础,结合现代研究发现,补肾法亦可以改善卵巢血供^[43-44]。临床观察发现,滋肾育胎丸可以通过降低卵巢基质血流参数如搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(pulsatility index, RI),增加收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV),改善卵巢功能^[45-46]。治疗肾虚性不孕的左归丸、右归丸、调经汤均可通过降低血

清促卵泡生成素、促黄体生成素,提高雌激素水平,增加卵巢动脉 PSV,降低 PI、RI,增加窦卵泡数,改善卵巢功能,对 POF 前期患者起到治疗作用^[47-48]。上述临床研究表明,补肾填精法可以生脉益血,改善卵巢供血,调节微循环,从而起到防治 POF 的作用。

5 总结与展望

随着对化疗源性 POF 发生机制的深入研究,使得通过药物预防化疗所致 POF 成为可能。目前,凋亡抑制是国内外的主要的研究方向,如相关药物伊马替尼、他莫昔芬、鞘氨醇-1-磷酸盐,但凋亡抑制可能会导致 DNA 受损的细胞存活,无法保证卵母细胞的质量。其他药物比如原始卵泡激活抑制剂三氯碲酸盐、雷帕霉素(mTOR 抑制剂)以及曲普瑞林,主要停留在动物实验的研究阶段,其有效性、安全性有待考证。中医自古强调“治未病”,《黄帝内经·素问·四气调神大论》曰:“圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱”,《金匱要略·藏府经络先后病脉证一》亦曰:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,因此中医药在预防化疗源性 POF 中潜力巨大。另外,中医药具有多靶点,对机体起到全面调控的作用,所以需要深入研究补肾活血法对化疗源性 POF 的防治机制,在化疗前或化疗时用中医药调理机体,补足正气,达到“正气存内,邪不可干”的预防目的。

参考文献

- ANDERSON R A, BREWSTER D H, WOOD R, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: A population-based analysis[J]. *Human Reproduction*, 2018, 33(7): 1281-1290.
- JAYASINGHE Y L, WALLACE W H B, ANDERSON R A. Ovarian function, fertility and reproductive lifespan in cancer patients[J]. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2018, 13(3): 125-136.
- VAN DORP W, HAUPT R, ANDERSON R A, et al. Reproductive function and outcomes in female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A review[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(21): 2169-2180.
- LOBO R A. Hormone-replacement therapy: Current thinking[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(4): 220-231.
- DONNEZ J, DOLMANS M M. Fertility preservation in women[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(17): 1657-1665.
- ARGYLE C E, HARPER J C, DAVIES M C. Oocyte cryopreservation: Where are we now?[J]. *Human Reproduction Update*, 2016, 22(4): 440-449.
- REDDY P, ZHENG W J, LIU K. Mechanisms maintaining the dormancy and survival of mammalian primordial follicles[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2010, 21(2): 96-103.
- HAO X, ANASTÁCIO A, LIU K, et al. Ovarian follicle depletion induced by chemotherapy and the investigational stages of potential fertility-protective treatments-A review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(19): 4720.
- 孙萍,王智慧,张琪,等.化疗性卵巢早衰的中西医防治研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(11): 1838-1842.
- TUPPI M, KEHRLOESSER S, COUTANDIN D W, et al. Oocyte DNA damage quality control requires consecutive interplay of CHK2 and CK1 to activate p63[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2018, 25(3): 261-269.
- COUTANDIN D, OSTERBURG C, SRIVASTAV R K, et al. Quality control in oocytes by p63 is based on a spring-loaded activation mechanism on the molecular and cellular level[J]. *eLife*, 2016, 5: e13909.
- ROOS W P, KAINA B. DNA damage-induced cell death: From specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis[J]. *Cancer Letters*, 2013, 332(2): 237-248.
- SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 5080843.
- LUNDGREN C A K, SJÖSTRAND D, BINER O, et al. Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase[J]. *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(8): 788-793.
- FINKEL T, HOLBROOK N J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing[J]. *Nature*, 2000, 408(6809): 239-247.
- DEVINE P J, PERREAULT S D, LUDERER U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity[J]. *Biology of Reproduction*, 2012, 86(2): 27, 1-10.
- ERNST E H, GRØNDAHL M L, GRUND S, et al. Dormancy and activation of human oocytes from primordial and primary follicles: Molecular clues to oocyte regulation[J]. *Human Reproduction*, 2017, 32(8): 1684-1700.
- GROSBOIS J, DEMEESTERE I. Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation[J]. *Human Reproduction*, 2018, 33(9): 1705-1714.
- GOLDMAN K N, CHENETTE D, ARJU R, et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during enotoxic chemotherapy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(12): 3186-3191.
- CHANG E M, LIM E, YOON S, et al. Cisplatin induces over-activation of the dormant primordial follicle through PTEN/AKT/FOXO3a pathway which leads to loss of ovarian reserve in mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144245.

- [21] 何翌晨,吴琰婷,黄荷凤.抗苗勒管激素与女性生殖结局关系的研究进展[J].中华生殖与避孕杂志,2020,40(9):767-772.
- [22] BEN-AHARON I, MEIZNER I, GRANOT T, et al. Chemotherapy-induced ovarian failure as a prototype for acute vascular toxicity[J]. *The Oncologist*, 2012, 17(11): 1386-1393.
- [23] 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.
- [24] 张蕴玉,刘慧萍,尤昭玲,等.尤昭玲从虚和瘀论治卵巢早衰经验[J].中华中医药杂志,2020,35(7):3440-3443.
- [25] 刘柳青,刘雁峰,王悦竹,等.卵巢储备功能下降中医证型特点及用药规律文献挖掘研究[J].中国中医药信息杂志,2021,28(6):33-38.
- [26] 付延津,高晶晶,李清瑜,等.基于补肾法探讨骨髓间充质干细胞治疗卵巢早衰的作用[J].中国中西医结合杂志,2021,41(7):860-864.
- [27] 苏登高,金香兰.补肾法的现代研究概览[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(5):694-697.
- [28] 朱景茹,陈姝婷,卓泽伟,等.补肾健脾方对卵巢早衰大鼠下丘脑-垂体-性腺轴功能的影响[J].福建中医药,2021,52(2):14-17.
- [29] ZHANG H, QIN F F, LIU A L, et al. Kuntai capsule attenuates premature ovarian failure through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 239: 111885.
- [30] 陈衍,唐金艳,韩璐.补肾中药干预氧化应激治疗早发性卵巢功能不全的作用机制研究进展[J].实用中医内科杂志,2021,35(8):104-107.
- [31] 杨开锋,李兰,周虹,等.氧化应激与细胞自噬凋亡对卵巢早衰调控的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2021,41(5):809-814.
- [32] 陈燕霞.补肾促卵方调控 PI3K 和 Nrf2 信号通路保护卵巢储备功能低下的机制研究[D].北京:中国中医科学院,2020.
- [33] 张骞予,杨鹤祥,楼家晖.补肾中药诱导骨髓间充质干细胞增殖分化防治骨质疏松的研究进展[J].中华中医药学刊,2020,38(3):193-195.
- [34] 陈宏,张娟,王云宝,等.补肾活血化浊中药促进骨髓间充质干细胞增殖与分化研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(7):105-108.
- [35] BESIKCIOGLU H E, SARBAS G S, OZOGUL C, et al. Determination of the effects of bone marrow derived mesenchymal stem cells and ovarian stromal stem cells on follicular maturation in cyclophosphamide induced ovarian failure in rats[J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, 58(1): 53-59.
- [36] YANG M L, LIN L, SHA C L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN[J]. *Laboratory Investigation*, 2020, 100(3): 342-352.
- [37] 相丽,马会明,何艳桃,等.人胎盘间充质干细胞移植通过降低超氧化物歧化酶 1 和解耦联蛋白-2 的表达提高卵巢功能[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(2):101-108.
- [38] WU J G, JI C B, CAO F F, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and maturation by microRNA-23b[J]. *Bioscience Reports*, 2017, 37(2): BSR20160436.
- [39] ZHOU F, SHI L B, ZHANG S Y. Ovarian fibrosis: A phenomenon of concern [J]. *Chinese Medical Journal*, 2017, 130(3): 365-371.
- [40] 周凡茹,谈秀娟,刘霞,等.从血管形成角度探究四物汤改善卵巢功能的机制[J].中医药信息,2020,37(4):94-99.
- [41] FAN J H, LV H, LI J, et al. Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 α /VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(6): 7695-7707.
- [42] HUANG G C, TSAI Y Z, LEE C J, et al. Elucidation of the effects of Si-wu Tang on menstrual disorder patterns through activation of aromatase and antioxidation [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2019: 4761651.
- [43] 张芳,刘震,于潇,等.基于血管生成探讨补肾养精颗粒对早发性卵巢功能不全大鼠模型的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(4):1332-1338.
- [44] 段恒,周滢.“补肾生脉”理论与卵巢功能低下性疾病及血管生成的关系[J].时珍国医国药,2020,31(7):1680-1681.
- [45] 马新想,崔海玲,张富青.滋肾育胎丸对不孕症患者卵巢储备功能及妊娠结局的影响[J].陕西中医,2019,40(2):198-200.
- [46] 钟晓娇.卵巢早衰血流变化特点及临床超声诊断价值[J].当代医学,2018,24(6):122-124.
- [47] 苗飞飞,徐慧军,韩新波.调经汤对肾阴虚型卵巢储备功能下降患者子宫动脉血流参数及激素的影响[J].四川中医,2017,35(3):121-123.
- [48] 赵锦秀,黄燕.左归丸、右归丸对卵巢早衰前期患者卵巢储备功能的影响[J].中国生化药物杂志,2015,35(1):128-131.

(本文编辑 匡静之)