

· 指南 ·

卵巢早衰中西医结合诊疗指南

中华中医药学会

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是一种多因素和异质性疾病,发生于女性 40 岁前,是卵巢功能衰退的终末阶段,以闭经、促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) >40 U/L 和雌二醇 (estradiol, E_2) 水平降低为主要特征^[1]。POF 在国内报道发病率约为 3.8%~10%,趋于年轻化,由于雌激素低下引起的血管舒缩症状、精神神经症状、生育能力丧失以及骨质疏松、心血管疾病等远期症状甚至死亡风险,严重影响女性的生活质量和身心健康^[2-4]。中医古籍记载的“月水先闭”“经水早断”与 POF 相似。卵巢功能衰退依据病情严重程度分为卵巢储备功能减退 (diminished ovarian reserve, DOR)、早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 和 POF 三个阶段。目前国内国外现行的标准主要是针对 POI 的诊疗,包括 2016 年欧洲人类生殖与胚胎学会发布的 POI 妇女的管理^[5]、2016 年与 2017 年中华医学会发布的 POI 激素补充治疗专家共识和 POI 临床诊疗中国专家共识^[6, 7]、2022 年中国中西医结合学会制定的《早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南》^[8]。关于 POF, 中华中医药学会于 2019 年制定了《中医妇科临床诊疗指南卵巢早衰》^[9]。POF 作为卵巢功能衰退的终末阶段,西医治疗方式主要有激素补充治疗、免疫调节治疗、褪黑素和脱氢表雄酮治疗以及干细胞治疗,但存在效果不甚理想、诸多禁忌证限制以及长时间应用激素等补充剂增加的其他妇科相关疾病风险的问题^[10-14]。中医药在改善 POF 低雌激素诱发症状、远期并发症方面具有一定优势,但病证繁多、用药复杂,临床起效缓慢。大量的临床研究表明,中西医结合治疗在恢复月经周期、改善临床症状、提高生活质量、减少西药不良反应等方面效果显著^[15-19],但迄今为止,尚无针对 POF 的中西医结合诊疗指南或共识,不利于临床研究以及规范化诊疗的开

展。为规范 POF 的中西医结合诊疗方案,提高中西医结合诊治 POF 的水平,指南负责人牵头组织全国中医、西医、中西医结合、药学、方法学等相关领域的专家制定了《卵巢早衰中西医结合诊疗指南》(以下简称“本指南”)。

本指南由中华中医药学会提出并归口(立项编号: 20220410-BZ-CACM),河北中医药大学全程负责指南制定相关工作,本指南已在国际实践指南注册平台(international practice guidelines registry platform, IPGRP)注册,注册号: IPGRP-2022CN373。本指南按照指南制定的标准以及流程,以临床问题为导向,遵循循证医学则,广泛征求项目组内外中医、西医、中西医结合专家和基层医务人员以及药学、方法学专家的意见,于 2023 年 6 月由中华中医药学会发布(No.T/CACM 1448-2023)。

1 指南制定方法

1.1 指南编制依据与制定原则

本指南编制流程和方法依据中华中医药学会制定的中医指南技术方案以及关于中西医结合诊疗方案的制定程序进行编制。本指南撰写依据 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则第 1 部分: 标准化文件的结构和起草规则》^[20]《世界卫生组织指南制定手册》^[21]《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[22]。本指南遵循“循证为主,共识为辅”的原则,具体制定过程中系统评价方法学质量采用系统评价方法学质量评价工具(A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR 2)进行评价^[23];随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的研究质量采用 Cochrane 系统评价手册中的偏倚风险评价工具(risk of bias tool, ROB)进行评价^[24, 25];证据体质量评价和分级采用 GRADE 推荐的分级、评估、制定与评价^[26];中医教材、行业规范性文件、经典名方采用衷敬柏提出“理论传承证据分类、分级与评价”标准^[27]。专家共识形成方法采用德尔非法^[28]。

1.2 临床问题的构建与确定

起草组通过文献预检索、专家访谈(中医、西医

通讯作者: 杜惠兰, Tel: 0311-89926025, E-mail: duhuilan@

163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20240524.078

各 3 位专家)、临床调研(调研对象包括初级、中级和高级职称共 80 位临床医师)及召开专家共识会议,最终确定 18 个主要临床问题(表 1)。

表 1 纳入指南的临床问题清单

序号	临床问题清单
1	POF 的定义及中医学病名是什么?
2	POF 的临床表现有哪些?
3	POF 的中西医诊断要点(西医疾病诊断、中医证候诊断)有哪些?
4	POF 的中西医结合治疗思路、原则、优势是什么?
5	如何在预防部分体现治未病理念,强调卵巢功能衰退不同阶段[DOR 阶段、POI 阶段]的早期干预,截断病势?
6	POF 的治疗是否按有无生育需求进行区分?
7	单用中医疗法/中西医结合治疗 POF 改善月经复潮情况如何?
8	单用中医疗法/中西医结合治疗 POF 缓解低雌激素引起的绝经过渡期症状、改善卵巢功能如何?
9	单用中医疗法/中西医结合治疗 POF 改善妊娠相关情况如何?
10	单用中医疗法/中西医结合治疗在 POF 远期及其并发症管理方面是否存在优势?
11	单用中医疗法/中西医结合治疗 POF 能否缓解激素治疗的某些不良反应?
12	单用中医疗法或中西医结合治疗能否降低 POF 的西药用量?
13	POF 如何进行生活方式管理?
14	单用中医疗法/中西医结合治疗 POF 的有效性如何?
15	单用中医疗法/中西医结合治疗 POF 的安全性如何?
16	单用中医疗法/中西医结合治疗 POF 的经济学评价结果如何?
17	卵巢功能衰退是否以及何时进行生育力保存?
18	如何处理 POF 合并其他疾病的情况?

1.3 证据的检索、筛选与评价、分级

按照研究对象、干预措施、对照措施、结局指标(participants, intervention, comparison, outcome, PICO)原则解构纳入的临床问题并检索研究,去

重后得到 8 584 项研究,根据制定的研究纳入标准和排除标准,以及所涉及中成药在国家药监局官网、蒲标网等权威资讯网站收集说明书信息,并结合 2019 版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》、2020 版《中华人民共和国药典》、2018 版《国家基本药品目录》,明确适应证、剔除已停产的中成药,最终纳入研究 71 项(图 1),中成药 14 种。对研究进行资料提取、风险偏倚评估、证据综合与评价,报道类研究证据质量采用 GRADE 方法,证据质量分为高(A)、中(B)、低(C)和极低(D)4 个等级^[26];中医教材、行业规范性文件等证据质量采用衷敬柏方法^[27]分为Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳa 及Ⅳb 共 7 个等级。

1.4 推荐意见的形成

基于所得证据等级,工作组进行了 3 轮德尔非法专家问卷调查,同时结合价值观、干预措施的成本和利弊平衡等因素,采用 GRADE 网格法^[29]对专家意见进行评估、定位,包括强推荐、弱推荐、暂不推荐、不建议和反对 5 项选择,除“暂不推荐”以外的任何 1 项票数超过 50%,则可直接确定推荐方向及强度;若“强推荐+弱推荐”或“不建议+反对”票数超过 70%,可确定推荐方向,但相应的推荐强度均为“弱”;其余情况视为未达成共识,可进行第二、三轮调查。本指南通过会议共识法形成推荐意见或共识建议。

2 指南范围

本指南对 POF 的定义、诊断和辨证要点、治疗原则、预防调摄等基础问题作出推荐。适用于继发性 POF 的诊断和治疗,不适用于原发性 POF 的诊断和治疗。适用于中医、西医及中西医结合妇产科医师使用。

3 定义

3.1 POF

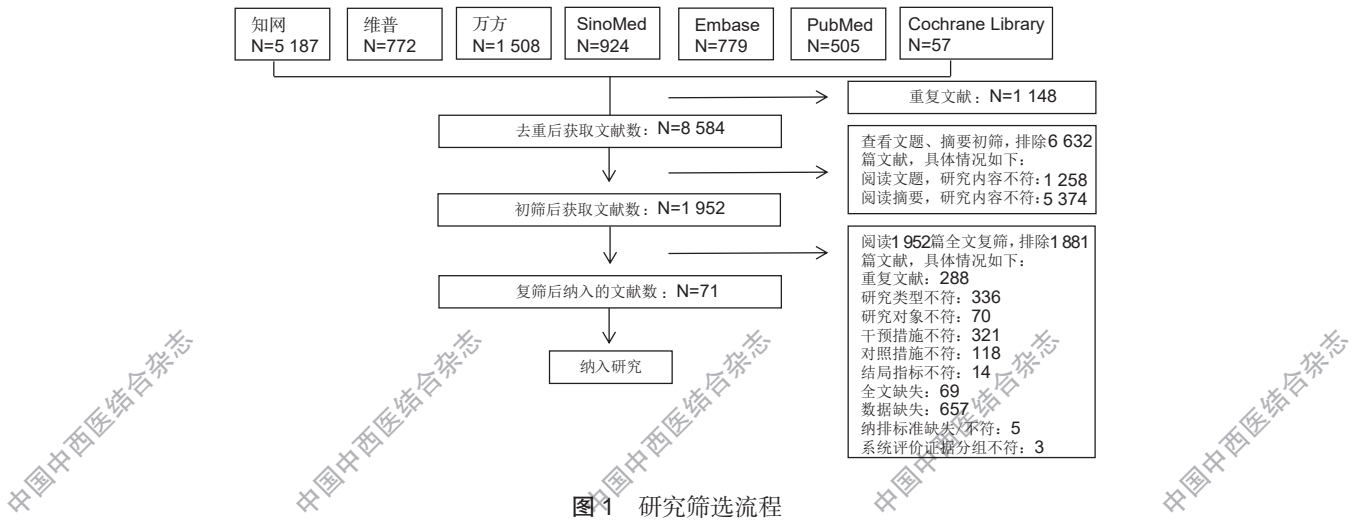


图 1 研究筛选流程

女性在 40 岁之前发生卵巢功能衰竭, 以闭经、FSH 升高和 (或) E_2 水平的降低, 伴有不同程度的围绝经期症状为特征的一种疾病^[1, 30]。根据是否曾经出现自发月经, 将其分为原发性 POF 和继发性 POF^[8]。POF 与中医学“月水先闭”“经水早断”最为相似^[9]。

3.2 经水早断

女性 40 岁之前出现月经停闭 3 个周期或 6 个月以上, 可伴潮热汗出、性欲低下、性交痛、心烦失眠、不孕等症状^[31]。

3.3 POI

女性 40 岁之前出现卵巢功能减退, 主要表现为月经异常 (闭经、月经稀发或频发 >4 个月)、FSH 水平升高 (间隔 >4 周连续 2 次 $FSH > 25$ U/L)、雌激素水平波动性下降^[7]。

3.4 DOR

由于卵母细胞的数量减少和 (或) 质量下降, 导致卵巢功能不足, 引起生育能力下降, 同时伴有抗缪勒管激素 (anti-Mullerian hormone, AMH) 水平降低、窦卵泡数 (antral follicle counting, AFC) 减少、基础 FSH 水平升高。主要表现为生育力降低, 但不强调年龄、病因和月经状态^[32]。

4 诊断

4.1 诊断思路

(1) 病证结合: 西医辨病与中医辨证相结合, 在明确疾病的基础上辨明中医证候, 有利于个体化治疗; (2) 有的放矢: 本病病因繁杂, 需进行相关检查以明确病因; 有生育需求者, 建议进行生育力评估 (专家共识度: 100%)。

4.2 诊断及辨证要点 (图 2)

5 治疗原则

5.1 治疗总则

(1) 治病求本: 本病以肾虚为本, 补肾贯穿治疗始终; (2) 辨证施治: 本病常累及心、肝、脾三脏, 以致脏腑功能失调、气血失调, 当综合临床表现审证论治; (3) 中西合参: 根据患者临床表现与治疗需求的不同, 酌情应用西药人工周期疗法, 有生育需求者, 建议进行辅助生殖技术, 中西方案同用, 调经种子同步; (4) 缓图取效: 一般 3 个月为 1 个疗程, 根据病情可酌情应用 1~2 个疗程, 有条件者可坚持治疗与追踪 (希望追踪至 45~50 岁, 绝经后可根据绝经后方案处理) (专家共识度: 93.5%)。

具体治疗时, 根据患者的病情和治疗目标, 须告知患者治疗方案, 利于医患合作; 若中成药组成中含有损伤肝肾功能药物时, 必须在医师指导下使用, 严格掌握用药剂量和用药时间 (专家共识度: 93.5%)。

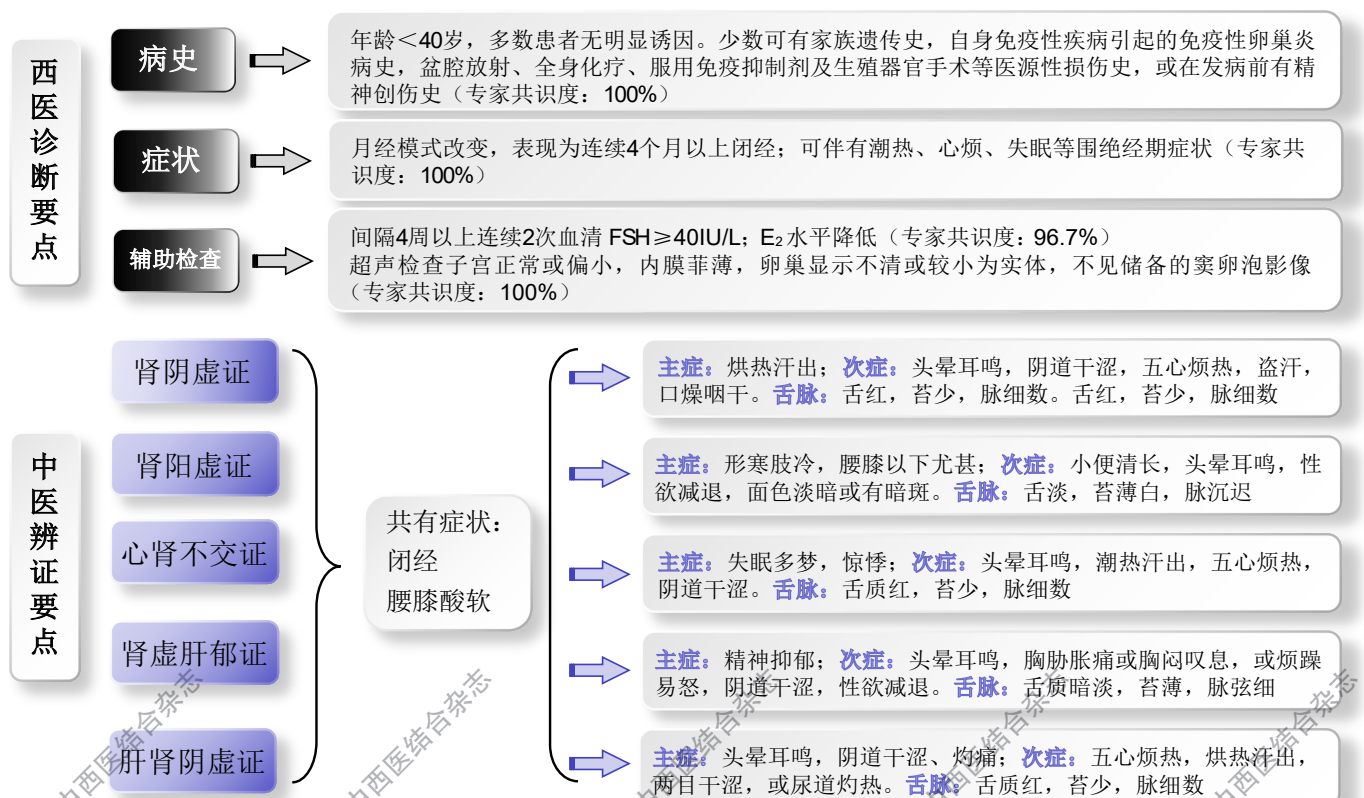


图 2 诊断及辨证要点

5.2 POF 的西医治疗方式与用药原则

5.2.1 激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) (专家共识度: 96%)

(1) 应用 HRT 原则: 应个体化用药, HRT 所用药物的剂量应大于正常年龄绝经的妇女。在无禁忌证、评估慎用情况的基础上, 卵巢功能开始减退并出现绝经相关症状后开始给予 HRT, 鼓励持续治疗至平均的自然绝经年龄, 之后可参考绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 方案。

(2) 具体方案 (表 2)

5.2.2 非激素类药物的应用与赠卵助孕

对于尚不适合使用、不愿接受 HRT 或存在 HRT 禁忌证的妇女, 可选择其他非激素制剂治疗绝经症状, 如植物类药物、植物雌激素等 (专家共识度: 100%); 对于已丧失产生卵母细胞能力但仍有生育需求的患者, 可选择赠卵助孕 (专家共识度: 92%)。

6 中成药推荐

本指南在“病证结合、辨证施治”的诊疗思路与原则指导下, 结合临床问题和本病临床特点, 按照辨证 (证候) 用药与辨证 (POF 的主要症状) 用药对中成药进行推荐。

6.1 POF 的辨证治疗

6.1.1 中成药联合雌孕激素治疗 POF 的有效性 (月经复潮、生殖内分泌激素水平改善、影像学指标改善等) 及安全性。

(1) 肾阴虚证者宜滋补肾阴, 养血调经。推荐药物: 左归丸 (1D)。若兼见头晕耳鸣者, 可应用归肾丸 (2D); 若兼见虚劳, 骨蒸潮热者, 可应用河车大造丸 (2C); 若兼见潮热盗汗者, 可应用六味地黄丸 (2D)。用法用量: 左归丸: 9 g/次, 每日 2 次; 归肾丸: 9 g/次, 每日 2~3 次; 河车大造丸 (水蜜丸): 6 g/次, 每日 2 次; 六味地黄丸 (水蜜丸): 6 g/次, 每日 2 次。安全性: 归肾丸、左归丸、六味地黄丸目前临床安全性证据未提示严重不良反应; 河车大造丸在联合雌孕激素序贯治疗过程中两组均无严重不良反应或有个别病例出现轻度恶心呕吐等不适, 但均耐受 (证据概要见表 3)。

(2) 心肾不交证者宜清心降火, 补肾调经。推荐药物: 坤泰胶囊 (1C)。用法用量: 4 粒/次, 每日 3 次。安全性: 42 项 RCT 中有 12 项 (1 144 例患者) 报告了不良反应, 其中 4 项研究明确坤泰胶囊联合激素治疗不良反应发生率低于单纯激素治疗, 其余研究表述两组间不良反应存在均衡性。共出现乳房胀痛 33 例、消化道反应 (恶心呕吐/胃部不适/腹胀) 60 例、肝功能异常 20 例、阴道不规则流血 3 例、头痛、痛经、经前期症状、失眠各 1 例。其他文献未对不良反应情况进行明确说明 (证据概要见表 3)。

(3) 肾虚肝郁证宜补肾疏肝, 理气调经。推荐药物: 妇科养荣胶囊 (1C)。用法用量: 4 粒/次, 每日 3 次。安全性: 5 项 RCT 研究中有 2 项 (533 例患者) 报告了不良反应, 共出现乳房胀痛 5 例、消化道反应 10 例、乳腺增生 4 例、头晕 2 例, 且组间不良反应结果存在均衡性, 无法说明妇科养荣胶囊应用与否对安全性的影响 (证据概要见表 3)。

(4) 肾阳虚证者宜温补肾阳, 养血调经。推荐用药: 右归丸 (1C)。用法用量: 1 丸 (9 g)/次, 日 3 次。安全性: 未对不良反应情况进行明确说明 (证据概要见表 3)。此外, 当肾阴虚证、肾阳虚证进一步发展, 阴损及阳, 阳损及阴, 可形成肾阴阳两虚证, 症见时而怕热, 时而畏寒。若兼见腰膝酸软、水肿或小便不利者, 可选用金匱肾气丸/片 (1 I b); 腰膝酸软、烘热汗出、畏寒程度较轻者, 可应用佳蓉片 (2 IV a)。用法用量: 金匱肾气丸: 1 丸/次, 每日 2 次; 佳蓉片: 4~5 片/次, 每日 3 次。证据概要: 《中成药临床应用指南——妇科疾病分册 绝经前后诸证》2016 版推荐金匱肾气丸/片治疗绝经前后诸证的肾阴阳两虚证; 《中成药治疗更年期综合征临床应用指南 (2020 年)》推荐佳蓉片治疗更年期综合征的肾阴阳两虚证。

(5) 肝肾阴虚证者宜滋补肝肾, 养血调经。推荐药物: 培坤丸 (2C)。用法用量: 小蜜丸 9 g/次, 大蜜丸 1 丸/次, 每日 2 次。安全性: 未对不良反应情况进行明确说明 (证据概要见表 3)。

6.1.2 单用中成药治疗 POF 的有效性 (月经复

表 2 HRT 用药方案一览表

用药方式	适用对象	推荐药物
雌、孕激素序贯用药	适用于有完整子宫的妇女	推荐天然雌激素与天然或最接近天然的孕激素, 或雌、孕激素复方制剂。天然雌激素有 17-β 雌二醇、戊酸雌二醇、结合雌激素。天然孕激素有微粒化黄体酮、合成孕激素有地屈孕酮 (最接近天然的孕激素)、醋酸甲羟孕酮 (长期应用应定期进行乳腺疾病筛查) 等。雌、孕激素复方制剂有雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片、戊酸雌二醇/戊酸雌二醇环丙孕酮片等。
单纯雌激素补充治疗	适用于已切除子宫的妇女	推荐 17-β 雌二醇、戊酸雌二醇、结合雌激素等。
阴道局部雌激素	仅为改善泌尿生殖道萎缩症状时应用	可使用雌三醇乳膏、普罗雌烯阴道胶丸或霜、结合雌激素软膏。

表 3 证据概要表 1 (中成药联合雌孕激素治疗 / 单纯激素治疗)

中成药	月经复潮率	降低 FSH 和 (或) LH 水平	影像学指标改善	安全性 (不良反应)
左归丸	—	优于单纯激素治疗 [2 项 RCT ^[33, 34] ; FSH: $MD=-7.83$ U/L, 95%CI (-9.97, -5.69) 及 LH: $MD=-8.54$ U/L, 95%CI (-10.68, -6.40)]	增加子宫内膜厚度优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[34] ; $MD=1.07$ mm, 95%CI (0.66, 1.48)]	—
归肾丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[35] ; $RR=1.22$, 95%CI (1.02, 1.45)]	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[35] ; FSH $MD=-5.54$ U/L, 95%CI (-6.32, -4.76) 及 LH $MD=-7.59$ U/L, 95%CI (-8.94, -6.24)]	—	—
河车大造丸	优于单纯激素治疗 [2 项 RCT ^[36, 37] ; $RR=1.34$, 95%CI (1.11, 1.61)]	优于单纯激素治疗 [2 项 RCT ^[36, 37] ; FSH $MD=-4.24$ IU/L, 95%CI (-6.15, -2.33) 及 LH $MD=-2.83$ IU/L, 95%CI (-4.33, -1.34)]	增加子宫内膜厚度与卵巢体积均优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[37] ; $MD=0.82$ mm, 95%CI (0.32, 1.32) 及 $MD=1.42$ cm ³ , 95%CI (0.99, 1.85)]	两组无严重不良反应或个别病例出现轻度恶心呕吐等不适, 但均耐受 ^[36, 37]
六味地黄丸	优于单纯激素治疗 [3 项 RCT ^[38-40] ; $RR=1.25$, 95%CI (1.09, 1.43)]	FSH 改变优于单纯激素治疗 [7 项 RCT ^[38-44] ; $MD=-6.59$ U/L, 95%CI (-8.35, -4.83)] LH 改变优于单纯激素治疗 [6 项 RCT ^[38, 39, 41-44] ; $MD=-4.66$ U/L, 95%CI (-6.01, -3.31)]	—	—
坤泰胶囊	优于单纯雌孕激素序贯治疗 [17 项 RCT ^[45-61] ; $RR=1.25$, 95%CI (1.19, 1.31)] 优于单纯雌激素序贯治疗 [7 项 RCT ^[62-68] ; $RR=1.22$, 95%CI (1.14, 1.30)]	FSH 优于单纯雌孕激素序贯治疗 [26 项 RCT ^[45-48, 51-55, 57, 60, 61, 69-82] ; $MD=-10.65$ U/L, 95%CI (-11.38, -9.92)] LH 优于单纯雌孕激素序贯治疗 [15 项 RCT ^[45, 46, 51, 54, 56, 57, 70, 71, 75, 78, 80-84] ; $MD=-6.11$ U/L, 95%CI (-6.67, -5.55)] FSH 优于单纯雌激素治疗 [8 项 RCT ^[62-68, 85] ; $MD=-10.65$ U/L, 95%CI (-11.38, -9.92)] LH 优于单纯雌激素补充治疗 [6 项 RCT ^[62-65, 68, 85] ; $MD=-5.87$ U/L, 95%CI (-7.16, -4.58)]	增加子宫内膜厚度优于雌孕激素序贯治疗 [3 项 RCT ^[56, 71, 74] ; $MD=0.76$ mm, 95%CI (0.30, 1.22)]	12 项 RCT 研究中明确坤泰胶囊联合激素治疗不良反应发生率低于单纯激素治疗的 4 项 ^[56, 67, 69, 70] , 其余 8 项 ^[48, 53, 57, 71, 78, 79, 80, 86] 研究不良反应组间差异无统计学意义
妇科养荣胶囊	优于单纯激素治疗 [3 项 RCT ^[87-89] ; $RR=1.22$, 95%CI (1.09, 1.37)]	优于单纯激素治疗 [5 项 RCT ^[87-91] ; FSH $MD=-4.35$ U/L, 95%CI (-5.37, -3.33) 及 LH $MD=-3.12$ U/L, 95%CI (-3.90, -2.33)]	增加子宫内膜厚度优于单纯激素治疗 [3 项 RCT ^[88, 89, 91] ; $MD=0.14$ mm, 95%CI (0.11, 0.17)] 均可增加卵巢体积 [2 项 RCT ^[88, 89] ; $MD=0.06$ cm ³ , 95%CI (-0.48, 0.61)]	2 项 RCT 研究 ^[90, 91] 描述了不良反应, 但组间差异无统计学意义
右归丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[92] ; $RR=1.50$, 95%CI (1.09, 2.06)]	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[92] ; FSH $MD=-21.16$ IU/L, 95%CI (-27.64, -14.68)]	—	—
培坤丸	均可改善月经复潮 [1 项 RCT ^[93] ; $RR=1.02$, 95%CI (0.69, 1.52)] 但停药 3 月后月经情况, 联合中药组有较好稳定性 [$RR=1.83$, 95%CI (0.96, 3.49)]	优于单纯激素治疗 [2 项 RCT ^[93, 94] ; FSH $MD=-6.95$ U/L, 95%CI (-9.32, -4.58)] 并在停药 3 个月后有较好的稳定性 [$MD=-20.25$ U/L, 95%CI (-23.09, -17.42)]	增加子宫内膜厚度优于单纯激素治疗 [2 项 RCT ^[93, 94] ; $MD=2.93$ mm, 95%CI (2.28, 3.57)], 但均可增加卵巢体积 [$MD=0.49$ cm ³ , 95%CI (-0.29, 1.28)]	—

潮、生殖内分泌激素水平改善、影像学指标改善等) 及安全性。

(1) 肾阴虚证 推荐用药: 六味地黄丸 (2D)。用法用量: (水蜜丸) 6 g/次, 每日 2 次 (证据概要见表 4)。安全性: 未对不良反应情况进行明确说明。证据概要见表 4。

(2) 心肾不交证 推荐用药: 坤泰胶囊 (1C)。若兼见心悸健忘者, 可应用天王补心丹 (丸) (2Ib)。用法用量: 坤泰胶囊: 4 粒/次, 每日 3 次; 天王补心

丹 (丸): 1 丸 (9 g) / 次, 每日 3 次。安全性: 6 项 RCT 研究 (574 例患者) 中有 1 项研究报告了不良反应, 两组间均无严重不良反应发生, 其他文献未对不良反应情况进行明确说明 (证据概要见表 4)。

(3) 肾虚肝郁证 推荐用药: 若兼见性情抑郁、两目干涩者, 可应用妇科调经片 (2IVa); 若兼见郁闷不舒、胸胁胀痛, 可加用逍遥丸 (2Ib)。用法用量: 妇科调经片: 4 粒/次, 每日 3 次; 逍遥丸: 6~9 g/次, 每日 1~2 次。证据概要: 中华中医药学

表 4 证据概要表 2 (中成药 / 单纯激素治疗)

中成药	月经复潮率	降低 FSH 和 (或) LH 水平	安全性 (不良反应)
六味地黄丸	可改善月经复潮 [1 项 RCT ^[95] ; RR= 1.26, 95%CI (1.07, 1.48)]	可改善 FSH、LH 水平 [1 项 RCT ^[95] ; MD = -15.94 U/L, 95%CI (-22.76, -9.12) 及 MD =-5.39 U/L, 95%CI (-9.19, -1.59)]	—
坤泰胶囊	可改善月经复潮 [4 项 RCT ^[96-99] ; RR= 1.17, 95%CI (1.08, 1.28)]	可改善 FSH [5 项 RCT ^[96, 98-101] ; MD=-5.43 U/L, 95%CI (-6.57, -4.29)] 均可改善 LH 水平 [6 项 RCT ^[96-101] ; MD =-5.68 U/L, 95%CI (-6.42, -4.95)]	1 项 RCT 研究表述两组无严重不良反应发生 ^[97]
天王补心丹 (丸)	中华中医药学会行业标准《中医妇科常见病诊疗指南 卵巢早衰》(ZYYXH/T238-2012) 及中华中医药学会团体标准《中医妇科临床诊疗指南 卵巢早衰》(T/CACM 1268—2019) 中推荐天王补心丹 (丸) 治疗 POF 卵巢早衰心肾不交证		—
金凤丸	可改善月经复潮 [1 项 RCT ^[103] ; RR= 1.59, 95%CI (1.14, 2.22)]	可改善 FSH、LH 水平 [1 项 RCT ^[103] ; MD = -18.40 U/L, 95%CI (-26.66, -10.14)] 及 [MD =-3.10 U/L, 95%CI (-17.32, 11.12)], 并在停药 2 月后, LH 水平有更好的稳定性 [MD= -12.2 U/L, 95%CI (-21.59, -2.61)]	—

会行业标准《中医妇科常见病诊疗指南卵巢早衰》(ZYYXH/T238-2012) 及中华中医药学会团体标准《中医妇科临床诊疗指南卵巢早衰》(T/CACM 1268—2019) 中推荐妇科调经片治疗 POF 肾虚肝郁证。《中成药临床应用指南——妇科疾病分册卵巢早衰》2016 版推荐逍遥丸治疗 POF 肾虚肝郁证。

(4) 肾阳虚证 推荐用药: 金凤丸 (2D) 用法用量: 10 丸 / 次, 每日 2 次。安全性: 未对不良反应情况进行明确说明 (证据概要见表 4)。

(5) 肝肾阴虚证 推荐用药: 若兼见潮热多汗、失眠健忘者, 可选用坤宝丸 (2Iva); 若兼见盗汗、神疲口渴者, 可应用左归丸 (2Ib); 若兼见烦躁易怒、胸闷胁痛, 可应用天癸更年软胶囊 (2C)。用法用量: 坤宝丸: 50 丸 / 次, 每日 2 次; 左归丸: 9 g / 次, 每日 2 次; 天癸更年软胶囊: 4 粒 / 次, 每日 3 次。安全性: 1 项^[101]应用天癸更年软胶囊治疗 POF 肝肾阴虚证的 RCT 研究 (270 例患者) 结果显示两组患者不良反应的发生存在均衡性 ($P>0.05$)。具体情况为观察组头痛 2 例、恶心胃痛 2 例、头晕 3 例、阴道不规则出血 4 例; 对照组恶心胃痛 4 例、阴道不规则出血 3 例、头痛 2 例、乳房胀痛 1 例。证据概要: ①天癸更年软胶囊: 1 项 RCT^[102] 研究结果显示单用天癸更年软胶囊和雌孕激素序贯治疗 POF 均可取得较好的效果, 两组总有效率均为 95.6%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 提示两组疗效相当。但单纯

应用天癸更年软胶囊对 FSH 水平无明显改善作用。②中华中医药学会行业标准《中医妇科常见病诊疗指南 POF》(ZYYXH/T238-2012) 中推荐坤宝丸治疗 POF 肝肾阴虚证; 《中成药临床应用指南——妇科疾病分册卵巢早衰》2016 版推荐左归丸治疗 POF 肝肾阴虚证。

6.2 POF 的辨证治疗

6.2.1 中西医结合治疗 POF 改善潮热盗汗 (证据概要见表 5)

(1) 肾阴虚证 推荐用药: 左归丸 (1D)。若兼见头晕耳鸣者, 可应用归肾丸 (2D); 若兼见虚劳咳嗽, 骨蒸潮热者, 可应用河车大造丸 (2C)。用法用量、安全性: 同前。

(2) 心肾不交证 推荐用药: 坤泰胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

(3) 肾虚肝郁证 推荐用药: 妇科养荣胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

6.2.2 中西医结合治疗 POF 改善腰膝酸软 (证据概要见表 6)

(1) 肾阴虚证 推荐用药: 左归丸 (1D)。若兼见头晕耳鸣者, 可应用归肾丸 (2D)。用法用量、安全性: 同前。

(2) 心肾不交证 推荐用药: 坤泰胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

(3) 肾阳虚证 推荐用药: 右归丸 (1C)。用法用

表 5 证据概要表 3 (中成药联合雌孕激素治疗 / 单纯激素治疗)

中成药	改善潮热盗汗症状
左归丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[34] ; MD =-1.14 分, 95%CI (-1.25, -1.03)]
归肾丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[35] ; MD =-0.47 分, 95%CI (-0.52, -0.42)]
河车大造丸	优于单纯激素治疗 [2 项 RCT ^[36, 37] ; RR=1.34, 95%CI (1.11, 1.61)]
坤泰胶囊	优于单纯激素治疗 [11 项 RCT ^[46, 50, 53, 55, 58, 60, 70, 77, 79, 80, 86] ; RR=1.18, 95%CI (1.11, 1.25)]
妇科养荣胶囊	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[87] ; MD=-0.38 分, 95%CI (-0.66, -0.10)]

表 6 证据概要表 4 (中成药联合雌孕激素治疗 / 单纯激素治疗)

中成药	改善腰膝酸软症状
左归丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[34] ; MD=-0.66 分, 95%CI (-0.75, -0.57)]
归肾丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[35] ; MD=-0.53 分, 95%CI (-0.59, -0.47)]
坤泰胶囊	优于单纯激素治疗 [7 项 RCT ^[49, 50, 53, 54, 58, 80, 86] ; RR=1.20, 95%CI (1.12, 1.29)]
右归丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[91] ; RR=1.50, 95%CI (1.09, 2.06)]

量、安全性: 同前。

6.2.3 中西医结合治疗 POF 改善失眠 (证据概要见表 7)

(1) 肾阴虚证 推荐用药: 河车大造丸 (2C)。用法用量、安全性: 同前。

(2) 心肾不交证者 推荐用药: 坤泰胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

6.2.4 中西医结合治疗 POF 改善头晕 (证据概要见表 8)

(1) 肾阴虚证 推荐用药: 左归丸 (1D)。若兼见头晕耳鸣者, 可应用归肾丸 (2D)。用法用量、安全性: 同前。

(2) 心肾不交证 推荐用药: 坤泰胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

6.2.5 中西医结合治疗 POF 改善精神神经症状 (心烦易怒、易激动、疑心忧郁、抑郁、情绪易波动) (证据概要见表 9)

(1) 肾阴虚证 推荐用药: 河车大造丸 (2C)。用法用量、安全性: 同前。

(2) 心肾不交证 推荐用药: 坤泰胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

(3) 肾阳虚证者 推荐用药: 右归丸 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

(4) 肾虚肝郁证 推荐用药: 妇科养荣胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

6.2.6 单用中医疗法 / 中西医结合治疗 POF 改善心悸

心肾不交证 推荐用药: 坤泰胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

证据概要: 9 项 RCT^[53-55, 57, 58, 60, 71, 77, 80] 研究显示坤泰胶囊联合雌孕激素序贯治疗 POF 心肾不交证可有效改善心悸, 且效果优于单纯雌孕激素序贯治疗组 [RR=1.2, 95%CI (1.14, 1.27)]; 1 项 RCT^[96] 研究 (60 例患者) 结果显示单用坤泰胶囊治疗 POF 心肾不交证可有效改善心悸, 且效果较单纯激素治疗组明显 [MD=-0.08, 95%CI (-0.10, -0.06)]。

6.2.7 中西医结合治疗 POF 改善整体 kupperman 评分 (证据概要见表 10)

(1) 肾阴虚证 推荐用药: 河车大造丸 (2C)。用法用量、安全性: 同前。

(2) 心肾不交证 推荐用药: 坤泰胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

(3) 肾虚肝郁证 推荐用药: 妇科养荣胶囊 (1C)。用法用量、安全性: 同前。

(4) 肝肾阴虚证 推荐用药: 培坤丸 (2C)。用法用量、安全性: 同前。

表 7 证据概要表 5 (中成药联合雌孕激素治疗 / 单纯激素治疗)

中成药	改善失眠
河车大造丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[37] ; RR=1.26, 95%CI (1.04, 1.54)]
坤泰胶囊	优于单纯激素治疗 [9 项 RCT ^[46, 49, 53, 54, 58, 77, 79, 80, 86] ; RR=1.23, 95%CI (1.15, 1.32)]

表 8 证据概要表 6 (中成药联合雌孕激素治疗 / 单纯激素治疗)

中成药	改善头晕
左归丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[34] ; MD=-1.11 分, 95%CI (-1.22, -1.00)]
归肾丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[35] ; MD=-0.52 分, 95%CI (-0.59, -0.45)]
坤泰胶囊	优于单纯激素治疗 [9 项 RCT ^[49, 53, 54, 57, 58, 60, 71, 77, 80] ; RR=1.21, 95%CI (1.14, 1.28)]

表 9 证据概要表 7 (中成药联合雌孕激素治疗 / 单纯激素治疗)

中成药	改善精神神经症状 (心烦易怒、易激动、疑心忧郁、抑郁、情绪易波动)
河车大造丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[37] ; RR=1.26, 95%CI (1.04, 1.54)]
坤泰胶囊	优于单纯激素治疗 [9 项 RCT ^[46, 49, 50, 57, 58, 60, 71, 77, 79] ; RR=1.20, 95%CI (1.12, 1.29)]
右归丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[92] ; RR=1.50, 95%CI (1.09, 2.06)]
妇科养荣胶囊	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[88] ; MD=-0.47 分, 95%CI (-0.84, -0.10)]

中成药	改善整体 kuppman 评分
河车大造丸	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[37] ; <i>MD</i> =-2.68 分, 95% <i>CI</i> (-3.49, -1.87)]
坤泰胶囊	优于单纯激素治疗 [6 项 RCT ^[46, 60, 69, 71, 74, 77] ; <i>MD</i> =-3.29 分, 95% <i>CI</i> (-3.76, -2.82)]
妇科养荣胶囊	优于单纯激素治疗 [1 项 RCT ^[88, 89] ; <i>MD</i> =-6.07 分, 95% <i>CI</i> (-6.93, -5.20)]
培坤丸	可改善整体 kuppman 评分 [1 项 RCT ^[93] ; <i>MD</i> =-0.40 分, 95% <i>CI</i> (-1.77, 0.97)], 停药 3 月后稳定情况优于单纯激素治疗组 [<i>MD</i> =-2.40 分, 95% <i>CI</i> (-3.75, -1.05)]

10 更新计划

本指南拟于发布3年后进行更新、补充、修订。主要视指南发表后相关研究证据的更新情况、证据变化对指南推荐意见的选择与强度是否存在影响而定。

11 利益冲突声明

本指南项目组成员在项目正式启动前均签署了“利益冲突声明书”，且已存档。本指南制定过程中“无利益冲突”，为此不会成为本诊疗指南制定的偏倚来源，无需进一步处理，已在正式工作开始前公开了利益声明和评价结果，即所有参与本诊疗指南制定的成员均与药品生产企业无任何经济利益往来。

[illegible]

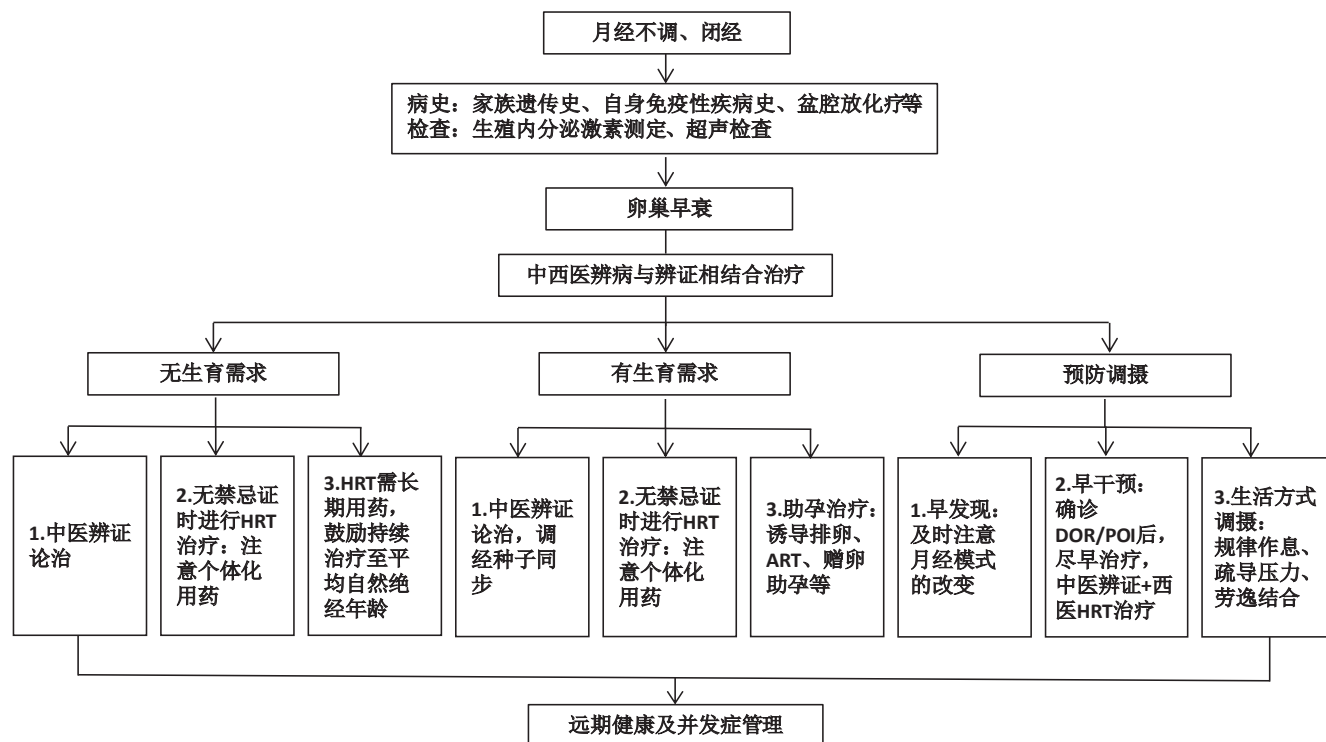


图3 中西医结合诊疗流程图

指南负责人: 杜惠兰 (河北中医药大学)、邓成艳 (北京协和医院)

执笔人: 李丹丹 (河北中医药大学)、杜惠兰 (河北中医药大学)、邓成艳 (北京协和医院)、阮祥燕 (首都医科大学附属北京妇产医院)、丛慧芳 (黑龙江中医药大学附属第二医院)、李力 (陆军特色医学中心重庆市大坪医院)、吕竞芳 (河北中医药大学)、周真真 (河北中医药大学)

主审人: 刘敏如 (成都中医药大学)、肖承棕 (北京中医药大学东直门医院)、乔杰 (北京大学第三医院)、黄荷凤 (复旦大学附属妇产科医院)、黄光英 (华中科技大学附属同济医院)、刘建平 (北京中医药大学)、苏祥飞 (中华中医药学会标准化办公室)

讨论专家 (按姓氏笔画为序):

中医专家: 马娴 (杭州市中医院)、马堃 (中国中医科学院)、马惠荣 (河北中医药大学)、王小云 (广东省中医院)、王东梅 (山东中医药大学附属医院)、王金权 (晋中市中医院)、邓高丕 (广州中医药大学第一附属医院)、孔桂茹 (青海省中医院)、史云 (北京中医药大学东直门医院)、丛慧芳 (黑龙江中医药大学附属第二医院)、冯晓玲 (黑龙江中医药大学附属第一医院)、师伟 (山东中医药大学附属医院)、任青玲 (江苏省中医院)、闫颖 (天津中医药大学第一附属医院)、许小凤 (南京中医药大学苏州附属医院)、许丽绵 (广州中医药大学第一附属医院)、刘宏奇

(山西中医药大学附属医院)、刘金星 (山东中医药大学附属医院)、刘雁峰 (北京中医药大学东直门医院)、杜小利 (宁夏医科大学)、杜惠兰 (河北中医药大学)、李颖 (河南省第二人民医院)、李燕 (贵州中医药大学第一附属医院)、李伟莉 (安徽中医药大学第一附属医院)、连方 (山东中医药大学附属医院)、张晋峰 (山西省中医院)、张婷婷 (上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、陈翊 (昆山市中医医院)、陈林兴 (云南中医药大学)、罗颂平 (广州中医药大学第一附属医院)、金哲 (北京中医药大学东方医院)、周惠芳 (南京中医药大学附属医院)、胡向丹 (广东省中医院)、胡慧娟 (温州市中西医结合医院)、赵红 (中日友好医院)、赵宏利 (浙江中医药大学附属杭州市中医院)、赵瑞华 (中国中医科学院广安门医院)、侯丽辉 (黑龙江中医药大学附属第一医院)、贺丰杰 (陕西中医药大学附属医院)、夏敏 (重庆市中医院)、徐莲薇 (上海中医药大学附属龙华医院)、谈勇 (南京中医药大学附属医院)、崔晓萍 (陕西中医药大学)、章勤 (杭州市中医院)、梁雪芳 (广东省中医院)、梁瑞宁 (江西中医药大学第二附属医院)、韩璐 (新疆医科大学附属中医医院)、韩延华 (黑龙江中医药大学附属第一医院)、傅金英 (河南中医药大学第二附属医院)、雷磊 (湖南中医药大学)、滕秀香 (首都医科大学附属北京中医医院)、潘丽贞 (福建省南平市人民医院)、魏绍斌 (成都中医药大学附属医院)、

戴海青 (海南省中医院)

西医专家: 马黔红 (四川大学华西第二医院)、邓成艳 (北京协和医院)、王伟 (河北医科大学第二医院)、刘效群 (河北生殖妇产医院)、孙爱军 (中国医学科学院北京协和医院)、阮祥燕 (首都医科大学附属北京妇产医院)、杨欣 (北京大学人民医院)、李蓉 (北京大学第三医院)、李晓冬 (河北医科大学第一医院)、郁琦 (北京协和医院)、郝桂敏 (河北医科大学第二医院)、舒宽勇 (江西省妇幼保健院)、薛凤霞 (天津医科大学总医院)

中西医结合专家: 王凌、许泓、李力、李素敏、张丹、张明敏、金志春、俞超芹。王凌 (复旦大学附属妇产科医院)、许泓 (上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)、李力 (陆军特色医学中心重庆市大坪医院)、李素敏 (福建中医药大学附属人民医院)、张丹 (浙江大学医学院附属妇产科医院)、张帆 (贵州省中西医结合医院)、张明敏 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)、罗志娟 (广西壮族自治区中西医结合医院)、金志春 (湖北省妇幼保健院)、俞超芹 (海军军医大学长海医院)、董莉 (上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、蒋学禄 (浙江中医药大学附属第一医院)

药学专家: 相聪坤 (河北省中医院)

方法学专家: 喻佳洁 (四川大学华西医院)

参 考 文 献

- [1] 曹泽毅主编. 中华妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2756-2762.
- [2] Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency[J]. Sci China Life Sci, 2012, 55 (8): 677-686.
- [3] Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Body mass index and age at natural menopause: An international pooled analysis of 11 prospective studies[J]. Eur J Epidemiol, 2018, 33 (8): 699-710.
- [4] 陈子江主编. 生殖内分泌学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 335-336.
- [5] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31 (5): 926-937.
- [6] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51 (12): 881-886.
- [7] 陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52 (9): 577-581.
- [8] 冯晓玲, 李力, 曲凡, 等. 早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2022, 63 (12): 1193-1198.
- [9] 王忠民, 刘茜主编. 卵巢早衰 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 89-94.
- [10] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31 (5): 926-937.
- [11] Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, et al. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: A randomized and placebo controlled study[J]. Exp Gerontol, 2001, 36 (2): 297-310.
- [12] Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone[J]. Fertil Steril, 2009, 91 (2): 644-646.
- [13] Gleicher N. Some thoughts on the reproductive autoimmune failure syndrome (RAFS) and Th-1 versus Th-2 immune responses[J]. Am J Reprod Immunol, 2002, 48 (4): 252-254.
- [14] Shareghi-Oskoue O, Aghebati-Maleki L, Yousefi M. Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat premature ovarian failure[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12 (1): 454.
- [15] Liu X, Song Y, Zhou F, et al. Network and experimental pharmacology on mechanism of Si-Wu-tang improving ovarian function in a mouse model of premature ovarian failure induced by cyclophosphamide[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301: 115842.
- [16] Zhang H, Qin F, Liu A, et al. Kuntai capsule attenuates premature ovarian failure through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 239: 111885.
- [17] Luo S, Ruan X, Mueck AO. The effect of Kuntai capsule on ovarian function in cisplatin-induced premature ovarian insufficiency rats[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1097165.

- [18] 胡菊,任涛涛,何文艳.激素替代疗法联合左归丸加减治疗肾虚型卵巢早衰的临床效果研究[J].海南医学,2023,34(21):3069-3073.
- [19] 唐文洁,梅欢.归肾丸加减治疗肾虚型卵巢早衰的效果观察[J].实用妇科内分泌电子杂志,2023,10(17):65-67.
- [20] 国家市场监督管理总局,国家标准化管理委员会.标准化工作导则第1部分:标准化文件的结构和起草规则[S].北京:中国标准出版社,2020:1-64.
- [21] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[R].World Health Organization, 2011: 1-179.
- [22] 熊俊,陈日新.系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):1084-1089.
- [23] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J].中华医学杂志,2022,102(10):697-703.
- [24] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [EB/OL].The Cochrane Collaboration, (2011-03) [2023-11-11]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [25] Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366: 14898.
- [26] Guyatt G, D'Oxman A, Akl E, et al. GRADE guidelines: Introduction-Grade evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394.
- [27] 衷敬柏.建立适合中医临床诊疗证据评价方法的建议[J].中华中医药杂志,2016,31(4):1146-1148.
- [28] 范曼如,申泉,王丹琦,等.临床实践指南制订方法—形成推荐意见的共识方法学[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(6):647-653.
- [29] Jaeschke R, Guyatt HG, Dellinger P, 等.意见不一致时的策略:应用GRADE网络对临床实践指南达成共识[J].中国循证医学杂志,2009,9(7):730-733.
- [30] Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature ovarian insufficiency-an update on recent advances in understanding and management[J]. F1000Res, 2017, 6: 2069.
- [31] 冯晓玲,张婷婷主编.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2021:133.
- [32] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组,中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组.卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J].生殖医学杂志,2022,31(4):425-434.
- [33] 栗化利.HRT联合左归丸治疗肾阴虚型卵巢早衰的疗效观察[J].中西医结合研究,2015,7(4):185-187.
- [34] 韩颖,曹阳虎,罗玥,等.左归丸联合倍美力+醋酸甲羟孕酮序贯疗法对卵巢早衰患者抗苗勒氏管激素的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(2):168-171.
- [35] 禄茵.中西药合用治疗卵巢早衰肾阴虚型临床观察[J].实用中医药杂志,2019,35(2):203-204.
- [36] 储继军,李伟莉,熊程俏.河车大造胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰临床观察[J].安徽中医药大学学报,2015,34(3):26-28.
- [37] 周文勤.河车大造丸联合激素替代疗法治疗卵巢早衰的临床效果[J].临床医学研究与实践,2019,4(11):122-124.
- [38] 孙娇娇.雌孕激素替代治疗联合六味地黄丸在肾阴虚型卵巢早衰治疗中的意义研究[J].健康必读,2021,(5):39.
- [39] 杜静玫.激素联合六味地黄丸对卵巢早衰替代治疗临床观察[J].深圳中西医结合杂志,2016,26(4):51-53.
- [40] 牡丹,魏洁玲,陈妙云.六味地黄丸联合激素替代治疗卵巢早衰的临床研究[J].中华中医药学刊,2013,31(12):2738-2740.
- [41] 李芹,汤劲松,仇姝,等.六味地黄丸联合克龄蒙治疗卵巢早衰临床疗效观察[J].河北医学,2016,22(2):339-341.
- [42] 胡建英.激素联合六味地黄丸应用于卵巢早衰治疗中的临床疗效分析[J].健康之路,2017,16(7):239-240.
- [43] 秦丽花.激素与六味地黄丸联用治疗卵巢早衰的临床效果探讨[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(80):15775.
- [44] 庞磊,汪慧娟.激素联合六味地黄丸应用于卵巢早衰替代治疗中的疗效分析[J].医药前沿,2016,6(27):2.
- [45] 代少勉.克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效观察[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2016,3(12):51-52.

- [46] 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.
- [47] 巫珏艳, 吴忠新, 路永新. 坤泰胶囊联合激素替代法治疗卵巢早衰的效果观察 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (21): 4425-4427.
- [48] 康胜齐. 激素替代治疗联合坤泰胶囊在卵巢早衰治疗中的应用效果 [J]. 中国当代医药, 2018, 25 (28): 136-138.
- [49] 张永红. 坤泰胶囊配合激素替代疗法治疗卵巢早衰患者的临床观察 [J]. 实用妇科内分泌杂志 (电子版), 2017, 4 (22): 105-106.
- [50] 徐华. 坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰临床分析 [J]. 中国初级卫生保健, 2010, 24 (9): 69-70.
- [51] 徐婕, 张峰莉, 姚枫, 等. 两种方法治疗卵巢早衰的疗效分析 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29 (13): 1764-1766.
- [52] 曾淑媛, 肖少军. 坤泰胶囊联合激素治疗卵巢早衰临床观察 [J]. 新中医, 2014, 46 (11): 129-130.
- [53] 李慧智. 坤泰胶囊联合激素替代疗法治疗卵巢早衰患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2020, 32 (19): 87-89.
- [54] 李汉平, 许光珍, 麦金秀, 等. 坤泰胶囊联合雌孕激素对卵巢早衰患者卵巢血流状态及性激素水平的影响 [J]. 中国药物经济学, 2018, 13 (8): 38-41.
- [55] 李爱芳. 坤泰胶囊联合人工周期激素疗法对卵巢早衰患者的影响 [J]. 中国继续医学教育, 2018, 10 (9): 104-106.
- [56] 李越峰. 雌孕激素序贯联合坤泰胶囊对卵巢早衰的疗效及其对患者卵巢血流动力学指标的影响 [J]. 中国实用医刊, 2020, 47 (18): 110-114.
- [57] 王晶, 何志云, 孙桂兰. 坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰患者的临床效果分析 [J]. 中国实用医药, 2021, 16 (17): 167-170.
- [58] 袁慧芳, 胡雅君. 坤泰胶囊联合激素替代法治疗卵巢早衰的效果观察 [J]. 湖北中医杂志, 2019, 41 (1): 16-18.
- [59] 高小玲. 坤泰胶囊联合人工周期激素疗法对卵巢早衰患者临床症状及雌激素水平的影响 [J]. 中国保健营养, 2017, 27 (7): 105-106.
- [60] 鲍旭东, 马莉. 中药坤泰胶囊联合激素替代法治疗卵巢早衰的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2017, 24 (20): 148-150.
- [61] 黄德利. 坤泰胶囊联合激素替代法治疗卵巢早衰的效果分析 [J]. 医药前沿, 2019, 9 (14): 20-21.
- [62] 李春玲. HRT 联合坤泰胶囊对卵巢功能早衰的疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29 (24): 38-39.
- [63] 桂素梅. 坤泰胶囊联合激素替代法治疗卵巢早衰临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2021, 37 (9): 1570-1572.
- [64] 武崇慧. 坤泰胶囊联合激素替代疗法对卵巢早衰患者性激素水平的影响 [J]. 临床研究, 2019, 27 (3): 114-116.
- [65] 王红芹. 坤泰胶囊联合戊酸雌二醇对卵巢早衰患者的临床疗效 [J]. 社区医学杂志, 2018, 16 (1): 61-62.
- [66] 邵娟, 党赛利, 郑霞. 坤泰胶囊联合激素序贯疗法治疗卵巢早衰的临床效果及对血清 IL-1 β 、AMH 及 VEGF 水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5 (17): 118-119, 147.
- [67] 陆艳霞. 坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12 (36): 89-90.
- [68] 黄爱芳. 坤泰胶囊联合克龄蒙对卵巢早衰的疗效及相关性激素的影响 [J]. 中医药导报, 2014, 20 (15): 73-74.
- [69] 刘新. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效的临床观察 [J]. 中外医疗, 2014, (14): 110-111.
- [70] 刘琴. 克龄蒙与坤泰胶囊联合用于卵巢早衰的临床观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25 (9): 81-82.
- [71] 刘艳整. 坤泰胶囊与克龄蒙结合方案对卵巢早衰患者性激素及子宫内膜厚度和生活质量的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2022, 43 (11): 111-113.
- [72] 徐海艳. 克龄蒙配合坤泰胶囊治疗卵巢早衰临床分析 [J]. 中外女性健康研究, 2018, (12): 33-59.
- [73] 武顺娟. 坤泰胶囊 + 激素替代法治疗卵巢早衰患者的价值研究 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6 (14): 114-119.
- [74] 肖苹妹, 徐漾漾, 施余环. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效观察 [J]. 中华全科医学, 2015, 13 (5): 774-775, 787.
- [75] 范平. 坤泰胶囊联合芬吗通对卵巢早衰患者卵巢功能及血清性激素水平的影响 [J]. 临床医学, 2018, 38 (6): 84-86.
- [76] 覃荣禄. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效观

- 察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6 (29): 78-80.
- [77] 邢宇瑞. 坤泰胶囊 + 克龄蒙结合治疗卵巢早衰疗效观察[J]. 中外医疗, 2016, 35 (18): 111-112.
- [78] 尔雅娜. 卵巢早衰给予坤泰胶囊 + 雌孕激素治疗的效果[J]. 健康之路, 2018, 17 (12): 92-93.
- [79] 徐文娟, 马麟娟, 宋阳, 等. 坤泰胶囊联合人工周期治疗卵巢早衰疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2020, 22 (1): 36-37, 40.
- [80] 杨秀强. 坤泰胶囊联合雌孕激素治疗卵巢早衰的临床效果观察[J]. 河南医学研究, 2018, 27 (12): 2236-2237.
- [81] 苏爱芳, 南燕. 坤泰胶囊治疗特发性卵巢早衰疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48 (5): 79-80.
- [82] 谭妙霞, 陈苑红, 农炜煜, 等. 激素替代疗法联合坤泰胶囊治疗对卵巢早衰患者血脂及性激素水平的影响[J]. 内科, 2019, 14 (4): 411-413.
- [83] 许立君. 坤泰胶囊联合芬吗通治疗卵巢早衰的临床疗效研究[D]. 山东: 青岛大学, 2019.
- [84] 马蔚. 卵巢早衰采用坤泰胶囊联合激素替代治疗效果[J]. 养生保健指南, 2022, (17): 89-92.
- [85] 朱翠荣. 坤泰胶囊联合戊酸雌二醇片 / 雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗 52 例卵巢早衰的临床研究[J]. 北方药学, 2019, 16 (5): 78-79.
- [86] 潘素荣, 王孝良, 吕金英. 坤泰胶囊联合人工周期疗法治疗卵巢早衰 53 例[J]. 中国药业, 2015, 24 (4): 77-78.
- [87] 张丽萍. 妇科养荣胶囊联合雌孕激素人工周期序贯疗法治疗卵巢早衰的疗效研究[J]. 当代医药论丛, 2019, 17 (13): 128-129.
- [88] 戴凌虹, 陈敏, 徐素君. 妇科养荣胶囊联合雌孕激素人工周期序贯治疗卵巢早衰的临床疗效分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28 (5): 567-569, 579.
- [89] 李静. 卵巢早衰患者采取妇科养荣胶囊联合雌孕激素人工周期序贯治疗的临床效果[J]. 中外医学研究, 2018, 16 (9): 153-154.
- [90] 宋艳, 邵欣. 激素代替治疗联合中药妇科养荣胶囊在卵巢早衰中的治疗效果[J]. 四川解剖学杂志, 2022, 30 (1): 59-61.
- [91] 刘红艳. 妇科养荣胶囊联合雌孕激素人工周期序贯治疗卵巢早衰患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33 (16): 73-75.
- [92] 丁青, 张青, 尹艳华, 等. 右归丸联合激素替代治疗卵巢早衰肾虚证临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (12): 4056-4058.
- [93] 冯萍, 李庆琨. 人工周期配合培坤丸治疗卵巢早衰 33 例临床观察[J]. 新中医, 2013, 45 (5): 82-84.
- [94] 肖丽文. 培坤丸联合人工周期治疗卵巢早衰临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13 (1): 82-83.
- [95] 刘肖林, 吴梓春, 戴晖. 六味地黄丸治疗卵巢早衰的临床效果观察[J]. 实用妇科内分泌杂志 (电子版), 2019, 6 (1): 72-73.
- [96] 王红丽, 黄丽华, 罗迪, 等. 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的临床效果[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40 (3): 69-71.
- [97] 彭艳丽, 沈艳, 胡妍冰. 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的疗效观察[J]. 中医药导报, 2019, 25 (13): 77-79, 100.
- [98] 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.
- [99] 张春玲, 冯王富, 陈建英, 等. 坤泰胶囊和戊酸雌二醇片治疗卵巢早衰的疗效差异[J]. 北方药学, 2018, 15 (6): 52-53.
- [100] 郭静. 激素替代疗法加用坤泰胶囊对卵巢早衰患者血脂及性激素水平变化的影响[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2017, 29 (4): 20-22, 84.
- [101] 吴海燕. 坤泰胶囊对卵巢早衰患者血清 FSH、LH、E₂ 及血脂水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (8): 1599-1600.
- [102] 张飞芳, 何云芹, 叶丽燕. 天癸更年软胶囊治疗卵巢早衰的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2020, 18 (1): 6-7.
- [103] 李小华, 陈卓. 金凤丸治疗肾阳虚型卵巢早衰不孕症的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27 (7): 37-38.

(收稿: 2023-11-02 在线: 2024-09-25)

责任编辑: 汤 静