

早发性卵巢功能不全的临床诊疗 中国专家共识

陈子江 田秦杰 乔杰 刘嘉茵 杨冬梓 黄荷凤 梁晓燕 秦莹莹
伍琼芳 杨晓葵 肖红梅 陈士岭 姚元庆 徐丛剑 曹云霞
张以文 庄广伦 陈贵安 林金芳 李尚为 朱桂金 章晓梅
华克勤 阮祥燕 吴洁 郁琦 孙赞

一、早发性卵巢功能不全的相关概念

本共识中早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是指女性在 40 岁以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)、促性腺激素水平升高 (FSH > 25 U/L)、雌激素水平波动性下降^[1]。本共识中, 根据是否曾经出现自发月经, 将 POI 分为原发性 POI 和继发性 POI。

其他相关概念: (1) 卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF): 女性 40 岁以前出现闭经、促性腺激素水平升高 (FSH > 40 U/L) 和雌激素水平降低, 并伴有不同程度的围绝经期症状, 是 POI 的终末阶段^[2]。(2) 卵巢储备功能减退 (diminished ovarian reserve, DOR): 指卵巢内卵母细胞的数量减少和 (或) 质量下降, 同时伴有抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 水平降低、窦卵泡数 (antral follicle count, AFC) 减少、FSH 水平升高^[3]。患者生育力降低, 但不强调年龄、病因和月经状态。

DOI:10.3760/ema.j.issn.0529-567x.2017.09.001

作者单位: 250021 济南, 山东大学附属生殖医院 (陈子江、秦莹莹); 中国医学科学院北京协和医院妇产科 (田秦杰、张以文、郁琦); 北京大学第三医院生殖医学中心 (乔杰、陈贵安); 南京医科大学第一附属医院生殖医学中心 (刘嘉茵、吴洁); 中山大学孙逸仙纪念医院妇产科 (杨冬梓); 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 (黄荷凤); 中山大学附属第六医院生殖医学中心 (梁晓燕); 江西省妇幼保健院生殖中心 (伍琼芳); 首都医科大学附属北京妇产医院 (杨晓葵、阮祥燕); 中南大学基础医学院生殖与干细胞工程研究所 (肖红梅); 南方医科大学南方医院妇产科 (陈士岭); 解放军总医院妇产科 (姚元庆); 复旦大学附属妇产科医院 (徐丛剑、林金芳、华克勤); 安徽医科大学第一附属医院 (曹云霞); 中山大学附属第一医院妇产科 (庄广伦); 四川大学华西第二医院生殖医学科 (李尚为); 华中科技大学同济医学院附属同济医院生殖医学中心 (朱桂金); 云南省第一人民医院 (章晓梅); 上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学科 (孙赞)

通信作者: 陈子江, Email: chenzi Jiang@hotmail.com

二、病因

POI 的常见病因包括遗传因素、医源性因素、免疫因素、环境因素等^[4]。目前, 半数以上的 POI 患者病因不明确, 称为特发性 POI^[5]。

1. 遗传因素^[6-8]: 遗传因素占 POI 病因的 20%~25%, 包括染色体异常和基因变异。10%~13% 的 POI 患者存在染色体数量或结构异常, 散发性 POI 患者的染色体异常率高于家族性患者, 原发性 POI 患者染色体异常率显著高于继发性 POI 患者^[9]。(1) X 染色体异常: 染色体异常中 X 染色体异常率可高达 94%, 45,X 及其嵌合、X 染色体长臂或短臂缺失、X 染色体-常染色体易位是常见的异常染色体核型。(2) 常染色体异常及相关致病基因: 约 2% 的 POI 患者与常染色体重排相关。已发现的致病基因包括: 生殖内分泌相关基因 (FSHR、CYP17、ESR1 等)、卵泡发生相关基因 (NOBOX、FIGLA、GDF9 等)、减数分裂和 DNA 损伤修复相关基因 (MCM8、MCM9、CSB-PGBD3 等)。但中国 POI 患者致病基因的突变频率一般 < 2%, 临床诊断的价值有限^[9]。(3) 综合征型 POI 的相关致病基因: 以 POI 为临床表型之一的遗传性综合征, 如睑裂狭小-上睑下垂-倒转型内眦赘皮综合征、脑白质发育不良、共济失调-毛细血管扩张症等的候选致病基因包括 FOXL2、EIF2B 和 ATM 等, 但具体机制多数不清。

2. 医源性因素: 常见的医源性因素包括手术、放疗和化疗^[4]。手术引起卵巢组织缺损或局部炎症、影响卵巢血液供应而导致 POI。化疗药物可诱导卵母细胞凋亡或破坏颗粒细胞功能, 其对卵巢功能的损害与药物种类、剂量及年龄有关。放疗对卵巢功能的损害程度取决于剂量、照射部位及年龄。年龄越大放疗的耐受性越差, 越易发生 POI^[10-11]。

3. 免疫及其他因素: 自身免疫功能失调可能造

成卵巢功能损伤,但是免疫因素究竟为原因或是结果目前尚无定论。部分 POI 患者伴有自身免疫性疾病,其中自身免疫性甲状腺疾病、Addison 病与 POI 的关系最为密切^[2]。不良的环境因素、不良生活方式(包括不良嗜好)也可能影响卵巢功能。

三、临床表现与诊断

(一)临床表现

患者可有 1 种或多种以下表现。

1. 症状:(1)月经改变:原发性 POI 表现为原发性闭经。继发性 POI 随着卵巢功能逐渐衰退,会先后出现月经周期缩短、经量减少、周期不规律、月经稀发、闭经等。从卵巢储备功能下降至功能衰竭,可有数年的过渡时期,临床异质性很高。少数妇女可出现无明显诱因的月经突然终止。(2)生育力低减或不孕:生育力显著下降;在 DOR 的初期,由于偶发排卵,仍然有 5%~10% 的妊娠机会,但自然流产和胎儿染色体畸变的风险增加。(3)雌激素水平降低的表现:原发性 POI 表现为女性第二性征不发育或发育差。继发性 POI 可有潮热出汗、生殖道干涩灼热感、性欲减退、骨质疏松、骨痛、骨折、情绪和认知功能改变、心血管症状和心律失常等^[13-14](证据等级 II a)。(4)其他伴随症状:其他伴随症状因病因而异,如心血管系统发育缺陷、智力障碍、性征发育异常、肾上腺和甲状腺功能低减、复发性流产等。

2. 体征:原发性 POI 患者可存在性器官和第二性征发育不良、体态和身高发育异常。不同病因可导致不同受累器官的病变,出现相应的伴随体征。继发性 POI 患者可有乳房萎缩、阴毛腋毛脱落、外阴阴道萎缩表现。

3. 辅助检查:(1)基础内分泌:至少 2 次血清基础 FSH>25 U/L(在月经周期的第 2~4 天,或闭经时检测,2 次检测间隔 4 周);同时,血清雌二醇水平因 POI 早期卵泡的无序生长而升高[>183 pmol/L(即 50 pg/ml)],继而降低。(2)经阴道超声检查:双侧卵巢体积较正常小;双侧卵巢直径 2~10 mm 的 AFC 之和<5 个。(3)血清 AMH:血清 AMH≤7.85 pmol/L(即 1.1 ng/ml)^[15]。青春期前或青春期女性 AMH 水平低于同龄女性 2 倍标准差,提示 POI 的风险增加。(4)遗传、免疫相关的检查:包括染色体核型分析、甲状腺功能、肾上腺抗体等。

(二)诊断

1. 诊断标准:(1)年龄<40 岁;(2)月经稀发或停经至少 4 个月以上;(3)至少 2 次血清基础 FSH>25 U/L(间隔>4 周)。亚临床期 POI:FSH 水平在

15~25 U/L,此属高危人群。

2. 病因诊断:结合病史、家族史、既往史、染色体及其他相关检查的结果进行遗传性、免疫性、医源性、特发性等病因学诊断。

四、鉴别诊断

需与以下情况相鉴别:妊娠、生殖道发育异常、完全性雄激素不敏感综合征、Asherman 综合征、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、甲状腺疾病、空蝶鞍综合征、中枢神经系统肿瘤、功能性下丘脑性闭经、卵巢抵抗综合征(resistant ovary syndrome, ROS)等^[16-17]。

ROS, 又称卵巢不敏感综合征(insensitive ovary syndrome),是指原发性或继发性闭经女性(年龄<40 岁),内源性促性腺激素水平升高(主要是 FSH),卵巢内有卵泡存在,AMH 接近同龄女性的平均水平,但对外源性促性腺激素呈低反应或无反应^[18]。

五、管理

(一)心理及生活方式干预

缓解患者的心理压力,告知患者尤其是年轻患者,仍有偶然自发排卵的情况。健康饮食、规律运动、戒烟,避免生殖毒性物质的接触,增加社交活动和脑力活动。适当补充钙剂及维生素 D,尤其是已出现骨密度(BMD)降低者^[19](证据等级 I b)。

(二)遗传咨询

根据家族史和遗传学检测结果评估遗传风险,为制定生育计划、保存生育力、预测绝经提供指导。对有 POI 或者早绝经家族史的女性,可借助高通量基因检测技术筛查致病基因。对家系中携带遗传变异的年轻女性建议尽早生育,或在政策和相关措施允许的情况下进行生育力保存。

(三)治疗

POI 的发病机制尚不明确,目前尚无有效的方法恢复卵巢功能^[20](证据等级 II a)。

1. 激素补充治疗^[1]:激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)不仅可以缓解低雌激素症状,而且对心血管疾病和骨质疏松起到一级预防作用。若无禁忌证,POI 患者均应给予 HRT。由于诊断 POI 后仍有妊娠的机会,对有避孕需求者可以考虑 HRT 辅助其他避孕措施,或应用短效复方口服避孕药(combined oral contraceptives, COC);有生育要求者则应用天然雌激素和孕激素补充治疗。与 COC 相比,HRT 对骨骼及代谢有利的证据更充分。

(1)原发性 POI:当 POI 发生在青春期前时,患

者无内源性雌激素,从青春期开始至成年期间必须进行持续治疗,以利于青春期发育。因大剂量雌激素可加速骨骼成熟,影响身高,应在结合患者意愿的情况下,建议从 12~13 岁开始,从小剂量开始进行雌激素补充^[21]。起始剂量可为成人剂量的 1/8~1/4,模拟正常的青春期发育过程。必要时可联合使用生长激素^[22](证据等级 I b),促进身高的生长。根据骨龄和身高的变化,在 2~4 年内逐渐增加雌激素剂量;有子宫并出现阴道流血者应开始加用孕激素以保护子宫内膜,无子宫者单用雌激素即可。当身高不再增长时,有子宫的 POI 患者转为标准剂量雌孕激素序贯治疗(参照后文的“继发性 POI”)。治疗期间应监测骨龄和身高的变化,对于骨骺一直未闭合的患者,在达到理想身高后,应增加雌激素剂量,促进骨骺愈合而使身高增长停止^[23]。

(2)继发性 POI:治疗原则、适应证、禁忌证和慎用情况参考《绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012 版)》^[24]。POI 患者绝经早,长期缺乏性激素的保护,需长期用药;年轻、并发症少、风险低,是与自然绝经女性的最大区别。应遵循以下原则:

①时机:在无禁忌证、评估慎用情况的基础上,尽早开始 HRT。

②持续性:鼓励持续治疗至平均的自然绝经年龄,之后可参考绝经后的 HRT 方案继续进行。

③剂量:使用标准剂量,不强调小剂量,根据需求适当调整。国外推荐的标准雌激素剂量是口服 17 β -雌二醇 2 mg/d、或经皮雌二醇 75~100 μ g/d、或口服炔雌醇 10 μ g/d。国内常用的雌激素剂量是口服雌二醇 2 mg/d、结合雌激素 0.625 mg/d 或经皮雌二醇 50 μ g/d。

④方案:有子宫的 POI 患者雌激素治疗时应添加孕激素,推荐雌孕激素序贯疗法,配伍孕激素的剂量建议为每周口服地屈孕酮 10 mg/d,服用 12~14 d;或微粒化天然黄体酮 200 mg/d(口服或阴道置药),12~14 d。通常患者对复方制剂的依从性优于单方制剂配伍,雌二醇-雌二醇地屈孕酮(2/10)片有一定的优势。无子宫或已切除子宫者可单用雌激素。如仅为改善泌尿生殖道萎缩症状时,可经阴道局部补充雌激素。

⑤药物:POI 患者需要 HRT 的时间较长,建议选用天然或接近天然的雌激素(17- β 雌二醇、戊酸雌二醇、结合雌激素等)及孕激素(微粒化黄体酮胶丸或胶囊、地屈孕酮),以减少对乳腺、代谢及心血管等方面的不利影响。现有的数据显示,地屈孕酮

相对于其他合成孕激素,不增加乳腺癌的发生风险^[25-26](证据等级 II b)。

⑥随访:治疗期间需每年定期随访,以了解患者用药的依从性、满意度、不良反应,必要时调整用药方案、药物种类、剂量、剂型。

2. 非激素治疗:对于存在 HRT 禁忌证、暂时不愿意或者暂时不宜接受 HRT 的 POI 患者,可选择其他非激素制剂来缓解低雌激素症状。(1)植物类药物:包括黑升麻异丙醇萃取物、升麻乙醇萃取物,作用机制尚未完全明确^[27]。(2)植物雌激素:指植物中存在的非甾体雌激素类物质,主要为杂环多酚类,其雌激素作用较弱,长期持续服用可能降低心血管疾病风险、改善血脂水平、改进认知能力^[28]。(3)中医药:包括中成药、针灸^[29]、耳穴贴压、按摩、理疗等,其辅助治疗作用仍有待临床证据证实。

目前,POI 非激素治疗的临床证据非常有限,尚不能作为 HRT 的替代方案,仅作为辅助治疗或暂时性的替代治疗。

3. 新治疗方法:卵泡体外激活,有临床妊娠的报道^[30-31],但激活效率低,临床难以普及。免疫、干细胞、基因编辑等前沿治疗方法尚处于研究阶段。

(四)远期健康及并发症管理

1. 对骨骼健康的影响:为维持骨骼健康及预防骨质疏松,推荐行雌激素补充治疗^[32](证据等级 I a),并应保持健康的生活方式,包括负重运动、避免吸烟以及维持正常体质量^[33]。一旦被诊断为 POI,建议测定 BMD。如被诊断为骨质疏松,应积极 HRT 治疗,以防骨质进一步丢失,必要时加用其他骨质疏松治疗药物。如果 BMD 持续下降,提示可能存在其他的潜在病因^[32]。

2. 对心血管系统的影响:POI 患者发生心血管疾病的风险增加,应通过健康的生活方式减少危险因素带来的不良影响。推荐尽早 HRT 治疗,并且持续使用至平均的自然绝经年龄^[34](证据等级 II b)。

3. 其他:HRT 治疗和健康的生活方式可预防和减少可能的认知功能障碍。对于存在阴道干涩不适等泌尿生殖系统症状及性交困难者,可局部使用雌激素或阴道润滑剂^[35]。

六、生育相关的管理

(一)辅助生殖技术治疗

目前尚无最佳的用药方案。增加促性腺激素剂量、促性腺激素释放激素拮抗剂方案、促性腺激素释放激素激动剂短方案、微刺激及自然周期方案虽一定程度上可改善辅助生殖技术(ART)治疗的

结局,但均不能证实确切有效。多种预处理方案及辅助抗氧化制剂的疗效仍有待进一步证实。亚临床期 POI 患者接受 ART 治疗时,卵巢低反应的发生率、周期取消率增高,妊娠率降低。

赠卵体外受精-胚胎移植(IVF-ET)是 POI 患者解决生育问题的可选途径。赠卵 IVF-ET 的妊娠率可达 40%~50%。治疗前应根据病因进行系统评估,有化疗、纵隔放疗史或 Turner 综合征患者,需行心血管系统和超声心动图检查;自身免疫性 POI 应检测甲状腺功能、肾上腺抗体;有肿瘤史的患者应接受肿瘤专科评估,排除复发的可能。

(二)生育力保存

主要针对 POI 高风险人群或因某些疾病或治疗损伤卵巢功能的女性。根据患者意愿、年龄和婚姻情况,建议合适的生育力保存方法。

1. 适应证:(1)肿瘤患者:需肿瘤学、生殖医学、胚胎学、遗传学等多学科专家合作,充分评估肿瘤治疗和生育力保存的价值,制定和实施个体化方案,患者需充分知情相关风险及结局^[36]。(2)Turner 综合征:部分 Turner 综合征患者卵巢虽然可见少量卵泡,但妊娠后胎儿合并心血管畸形比例高,不一定适宜生育;同时卵母细胞质量差、染色体异常等情况需充分告知、评估^[37]。(3)其他:卵巢子宫内膜异位囊肿手术、药物治疗等引起的 POI。

2. 生育力保存的方法:(1)胚胎冷冻:是已婚女性生育力保存的主要方法,在有效性和安全性上具有显著的优势。但对于患有雌激素敏感肿瘤的患者需警惕控制性超促排卵(COH)造成的高雌激素暴露风险,可选择芳香酶抑制剂(如来曲唑)、自然周期等获卵方案。(2)成熟卵母细胞冷冻:为未婚女性提供了生育力保存的机会^[38],但尚存在法律、管理、技术、伦理、安全性等问题。(3)未成熟卵母细胞体外成熟技术:适用于不能进行 COH 的肿瘤患者或需要即刻行肿瘤治疗的患者。但此技术在安全性、有效性上仍有待证实,建议培养成熟后冷冻^[39]。(4)卵巢组织冷冻:主要用于接受化疗的患者,但卵巢组织冷冻仍存在管理、技术、伦理、安全性等问题。(5)促性腺激素释放激素激动剂:可用于肿瘤患者化疗时的卵巢功能保护,机制可能与降低卵巢对化疗药物的通透性或降调凋亡分子相关,其有效性仍待进一步证实。

附录:证据等级

按照牛津大学证据分级与推荐意见强度标准。

本共识中未标明证据等级者即为 III 级及以下级别证据。

I 级证据: I a: 同质性随机对照研究(RCT)的系统评价; I b: 可信区间小的 RCT; I c: 全或无效应。

II 级证据: II a: 同质性队列研究的系统评价; II b: 单项的队列研究; II c: “结局性”研究。

III 级证据: III a: 同质性病例-对照研究的系统评价; III b: 单个病例-对照研究。

IV 级证据: 病例系列报告、低质量队列研究及病例-对照研究。

V 级证据: 专家意见(缺乏严格评价或仅依据生理学、基础研究、初始概念)。

作者贡献声明:本共识由起草专家撰写、函审专家审阅,经修改后完成。除通信作者(陈子江)外,其他起草专家(田秦杰、乔杰、刘嘉茵、杨冬梓、黄荷凤、梁晓燕、秦莹莹、伍琼芳、杨晓葵、肖红梅、陈士岭、姚元庆、徐丛剑、曹云霞)对本共识的贡献相同

参 考 文 献

- [1] 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. DOI:10.1093/humrep/dew027.
- [2] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68(4):499-509. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x.
- [3] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2015, 103(3):e9-e17. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.12.093.
- [4] De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency[J]. Lancet, 2010, 376(9744):911-921. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60355-8.
- [5] Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure[J]. Menopause Int, 2009, 15(2):72-75. DOI:10.1258/mi.2009.009020.
- [6] Jiao X, Qin C, Li J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure[J]. Hum Reprod, 2012, 27(7):2201-2207. DOI:10.1093/humrep/des104.
- [7] Qin Y, Jiao X, Simpson JL, et al. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(6):787-808. DOI:10.1093/humupd/dmv036.
- [8] Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, et al. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum[J]. Endocr Rev, 2016, 37(6):609-635. DOI:10.1210/er.2016-1047.
- [9] Jiao X, Zhang H, Ke H, et al. Premature ovarian insufficiency: phenotypic characterization within different etiologies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(7): 2281-2290. DOI: 10.1210/jc.2016-3960.

- [10] Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 27(4): 927-943.
- [11] Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction[J]. *Hum Reprod Update*, 2001, 7(6):535-543.
- [12] Dragojevic-Dikic S, Marisavljevic D, Mitrovic A, et al. An immunological insight into premature ovarian failure (POF)[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(11):771-774. DOI:10.1016/j.autrev.2010.06.008.
- [13] Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6):1510-1518. DOI:10.1093/ije/dyr134.
- [14] Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(7):2277-2283. DOI:10.1210/jc.2008-1878.
- [15] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(7):1616-1624. DOI:10.1093/humrep/der092.
- [16] Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:499-509.
- [17] Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(4):365-371. DOI: 10.1056/NEJMcp0912024.
- [18] Twigg S, Wallman L, McElduff A. The resistant ovary syndrome in a patient with galactosemia: a clue to the natural history of ovarian failure[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(4):1329-1331. DOI:10.1210/jcem.81.4.8636327.
- [19] Challoumas D, Cobbold C, Dimitrakakis G. Effects of calcium intake on the cardiovascular system in postmenopausal women[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(1):1-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.018.
- [20] van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*, 1999, 5(5):483-492.
- [21] Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1):10-25. DOI:10.1210/jc.2006-1374.
- [22] Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(13):1230-1242. DOI:10.1056/NEJMoa1005669.
- [23] Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6):E994-1003. DOI:10.1210/jc.2012-1245.
- [24] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(10):795-799. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.10.018.
- [25] Davey DA. HRT: some unresolved clinical issues in breast cancer, endometrial cancer and premature ovarian insufficiency[J]. *Womens Health (Lond)*, 2013, 9(1):59-67. DOI:10.2217/whe.12.61.
- [26] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107(1):103-111. DOI:10.1007/s10549-007-9523-x.
- [27] Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms[J]. *Menopause*, 2003, 10(5):465-476. DOI:10.1097/01.GME.0000058147.24036.B0.
- [28] Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(16): 1890-1895. DOI:10.1001/archinte.165.16.1890.
- [29] Chen Y, Fang Y, Yang J, et al. Effect of acupuncture on premature ovarian failure: a pilot study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014:718675. DOI:10.1155/2014/718675.
- [30] Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(43):17474-17479. DOI:10.1073/pnas.1312830110.
- [31] Zhai J, Yao G, Dong F, et al. In vitro activation of follicles and fresh tissue auto-transplantation in primary ovarian insufficiency patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11):4405-4412. DOI:10.1210/jc.2016-1589.
- [32] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1):23-57. DOI:10.1007/s00198-012-2074-y.
- [33] Bours SP, van Geel TA, Geusens PP, et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5):1360-1367. DOI:10.1210/jc.2010-2135.
- [34] Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure[J]. *Hypertension*, 2009, 53(5):805-811. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126516.
- [35] Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(6):1319-1323. DOI:10.1007/s00404-010-1545-7.
- [36] De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer[J]. *Lancet*, 2014, 384(9950):1302-1310. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60834-5.
- [37] Grynberg M, Bidet M, Benard J, et al. Fertility preservation in Turner syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(1):13-19. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.042.
- [38] Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(1):37-43. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.09.028.
- [39] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(3):663-666. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.12.031.

(收稿日期:2017-07-12)

(本文编辑:沈平虎)