

[文章编号] 1674-8115(2011)05-0571-05

· 论著 ·

## 育肾养血方治疗卵巢早衰的实验研究

徐海霞，胡国华，夏亦冬

(上海市中医医院妇科，上海 200071)

**[摘要]** 探讨全国名老中医朱南孙教授的经验方——育肾养血方治疗卵巢早衰的疗效及作用机制。方法 采用 75 只性周期规律的雌性 Wistar 大鼠的卵巢组织制备卵巢抗原；另取 50 只大鼠随机分成正常组( $n=10$ )和模型组( $n=40$ )。模型组采用卵巢抗原皮下注射自身免疫法建立卵巢早衰大鼠模型，造模成功后再分为四组( $n=10$ )：中药中、高剂量组(灌服中药复方)、西药对照组(灌服己烯雌酚)、模型对照组(灌服等量生理盐水)；正常组为空白对照组(不造模仅灌服等量生理盐水)，均连续 2 周。治疗结束后经腹主动脉采血，留取卵巢组织标本。采用 ELISA 法检测血清雌二醇( $E_2$ )和促卵泡激素(FSH)水平，免疫组织化学法检测卵巢抑制素 B(InhB)蛋白阳性表达水平，观察卵巢、子宫湿重变化及组织学改变。**结果** 育肾养血方能提高卵巢早衰大鼠血清  $E_2$  水平和降低 FSH 水平；但与模型对照组比较，西药对照组的  $E_2$  和 FSH 水平、中药高剂量组的 FSH 水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型对照组比较，西药对照组和中药中、高剂量组大鼠卵巢 InhB 蛋白表达均显著增加( $P < 0.01$ )；卵巢内淋巴细胞浸润减轻，各级卵泡数增多，卵巢和子宫的湿重增加。**结论** 育肾养血方可以促进卵巢早衰大鼠的卵泡生长，增加 InhB 和  $E_2$  的分泌，恢复受损卵巢的内分泌功能。

**[关键词]** 育肾养血方；卵巢早衰；促卵泡激素；雌二醇；抑制素 B

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.05.010

[中国分类号] R711.75;R-332

[文献标志码] A

## Experimental study of treatment of premature ovarian failure with YuShenYangXue decoction

XU Hai-xia, HU Guo-hua, XIA Yi-dong

(Department of Gynecology, Shanghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 200071, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the outcomes and mechanisms of YuShenYangXue decoction designed by Professor ZHU Nan-sun in the treatment of premature ovarian failure. **Methods** Ovarian antigen was prepared by ovarian tissues of 75 female Wistar rats with regular sexual cycle. Another 50 female Wistar rats were randomly divided into normal group ( $n=10$ ) and model group ( $n=40$ ) . Rat models of premature ovarian failure were established by autogenous immunization in model group, and were subdivided into 4 groups ( $n=10$ ) : middle-dose traditional Chinese medicine group and high-dose traditional Chinese medicine group (administered with middle-dose and high-dose traditional Chinese medicine compound for 2 weeks respectively), western medicine control group(treated with diethylstilbestrol for 2 weeks) and model control group (managed with same amount of normal saline for 2 weeks). Besides, rats in normal group were served as blank control group, and were managed with same amount of normal saline for 2 weeks. Blood samples were obtained from abdominal aorta after treatment, and samples of ovarian tissues were harvested. Serum levels of estradiol ( $E_2$ ) and follicle-stimulating hormone (FSH) were measured by ELISA, the expression of ovarian inhibin B (InhB) protein was detected by immunohistochemistry, and the changes of wet weight and histology of ovary and uterus were observed. **Results** YuShenYangXue decoction increased serum  $E_2$  level and decreased serum FSH level in rats with premature ovarian failure. There were significant differences in serum  $E_2$  level between model control group and western medicine group ( $P < 0.05$ ), and serum FSH level in model control group was significantly different from those in western medicine group and high-dose traditional Chinese medicine group ( $P < 0.05$ ). Compared with model control group, the expression of ovarian InhB protein significantly increased ( $P < 0.01$ ), the lymphocyte infiltration in ovary decreased, the number of growing follicles increased, and the wet weight of uterine and ovary increased in western medicine group and middle-dose and high-dose

[基金项目] 上海中医药大学校级课题(2009047)；上海市卫生局中医药科研基金(2010J004A) (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Foundation, 2009047; Shanghai Municipal Health Bureau Foundation, 2010J004A)。

[作者简介] 徐海霞(1982—)，女，硕士生；电子信箱：sally19821003@yahoo.com.cn。

[通信作者] 夏亦冬，电子信箱：xyd55568@sina.com.

traditional Chinese medicine groups. **Conclusion** YuShenYangXue decoction can promote follicle growth in rats with premature ovarian failure, increase secretion of ovarian E<sub>2</sub> and InhB, and improve endocrine function of damaged ovaries.

[Key words] YuShenYangXue decoction; premature ovarian failure; follicle-stimulating hormone; estradiol; inhibin B

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)系多种病因所致的卵巢功能衰竭,是一类严重影响妇女生殖及身心健康的疾病。据文献<sup>[1]</sup>报道,POF 的发病率在 40 岁前为 1%,30 岁前为 1%;在原发性闭经患者中的发生率为 10%~28%,在继发性闭经患者中的发生率为 4%~18%。本病以闭经和不孕为主要临床表现<sup>[2]</sup>,兼有面色潮红、烘热汗出、情绪波动、白带减少、性欲低下、阴部干燥、生殖器及第二性征逐渐退化的类围绝经期综合征的症状,严重影响患者的生活质量。目前,西医治疗以激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)为主,但长期使用 HRT 可使服药妇女患脑卒中、心脏病以及腿部、肺部栓塞的概率成倍增加,更大大增加了患乳腺癌和子宫内膜癌的潜在危险<sup>[3]</sup>,因此不易被患者接受。而中药治疗可提高卵巢对促性腺激素的反应性,促使卵巢功能恢复,已受到研究者的密切关注。本研究旨在探讨名老中医朱南孙教授经验方——育肾养血方在治疗卵巢早衰大鼠实验中的疗效及作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 性周期规律的 8 周龄雌性 Wistar 大鼠 125 只,体质量为 200~250 g;由中国科学院上海实验动物中心提供,生产许可证号码为 SCXK(沪)2007-0005;使用许可证号码为 SYXK(沪)2009-0067。

**1.1.2 药物** 育肾养血方由潞党参 12 g、生黄芪 12 g、紫丹参 20 g、全当归 12 g、大熟地 9 g、巴戟天 12 g、仙灵脾 12 g、蛇床子 12 g、覆盆子 12 g、石菖蒲 9 g、石楠叶 9 g 组成(由上海市中医医院中药房提供同批次中药饮片),水煎浓缩,中、高剂量相当于含生药 2.5 g/mL 和 4.3 g/mL;己烯雌酚片(0.5 mg/片,上海衡山药业有限公司生产)。

**1.1.3 主要试剂** 促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和雌二醇(estriadiol, E<sub>2</sub>) ELISA 试剂盒(批号 200910;R&D Systems,美国);抑制素 B(inhibin B, InhB)免疫组织化学试剂盒(批号 SC-50287;Santa Cruz, 美国);弗氏完全佐剂(complete freund's adjuvant,CFA)和弗氏不完全佐剂(incomplete freund's adjuvant, IFA)(批号 F5881、F5506;Sigma, 美国)。

### 1.2 卵巢抗原制备

随机选取 75 只 Wistar 大鼠,处死后收集卵巢组织,称重,生理盐水漂洗,在 Tris-HCl 缓冲液中剪碎,

低温下用弗鲁克超细匀浆器匀浆 5 min,匀浆后置于冷冻台式高速离心机低温离心(4 000 r/min × 15 min;10 000 r/min × 5 min),取上清液,调整浓度,使每 0.1 mL 组织液含卵巢组织 20 mg<sup>[4]</sup>。

### 1.3 造模和分组

**1.3.1 造模** 将其余 50 只性周期规律的 Wistar 大鼠随机分为正常组( $n=10$ )和模型组( $n=40$ )。造模方法参照文献[5-6],模型组按每只大鼠 50 mg 卵巢抗原皮下多点注射免疫,连续免疫 3 次,每隔 2 周 1 次,第 1 次免疫加入等量 CFA,第 2、3 次免疫加入等量 IFA。同时,用生理盐水代替卵巢抗原同法处理正常组。

**1.3.2 分组** 造模成功后,将正常组大鼠作为空白对照组;模型组大鼠再次随机分为模型对照组、中药中剂量组、中药高剂量组和西药对照组,每组 10 只。中药中剂量组和中药高剂量组大鼠按人鼠体质量比换算后给药,每只大鼠以 4 mL/d 中剂量(2.5 g/mL)或高剂量(4.3 g/mL)育肾养血方灌胃;西药对照组以 0.04 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 己烯雌酚片灌胃;空白对照组和模型对照组以等量生理盐水灌胃,均连续 2 周。

### 1.4 指标观察

**1.4.1 阴道脱落细胞检测** 每天下午 3:00 左右各组固定取 5 只大鼠做阴道脱落细胞涂片,亚甲蓝染色,置光学显微镜下观察其性周期变化。

**1.4.2 血清 E<sub>2</sub>、FSH 含量检测** 末次给药后于动情间期经大鼠腹主动脉采血,静置后 3000 r/min 离心 20 min,取血清,按试剂盒操作要求,采用 ELISA 法测定血清 E<sub>2</sub>、FSH 的含量。

**1.4.3 卵巢和子宫称重及组织学变化观察** 采用子宫增重法评价药物的雌激素作用<sup>[7]</sup>。采血后处死大鼠,分离卵巢和子宫组织,剥离周围脂肪组织,以 4 ℃ 生理盐水冲洗,滤纸滤干,电子分析天平称重后将卵巢放入 4% 多聚甲醛固定液固定,将子宫放入 10% 甲醛固定液固定。后经脱水、浸蜡、包埋、切片、HE 染色,封片后光镜下观察其组织学变化。

**1.4.4 卵巢 InhB 蛋白表达水平检测** 采用免疫组织化学法测定卵巢 InhB 蛋白表达,操作步骤按照试剂盒使用说明书,经 Olympus 图像采集系统采集图像和 MIAS 医学图像分析系统分析数据,以积分吸光度值判定结果。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计学软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,成组设计多个样本均数比较,在符合正态分

布、方差齐性的条件下采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 大鼠阴道脱落细胞涂片的观察

大鼠性周期一般为 4~5 d, 包括动情前期、动情期、动情后期和动情间期, 各期的细胞形态见图 1。动情前期可见有核的大圆形细胞, 胞质呈粒状, 主要以上皮细胞为主, 偶见少量角化上皮细胞; 动情期可见大量角化上皮细胞, 为无核多边形细胞, 形状大而不规则, 尚有少量有核上皮细胞; 动情后期可见角化上皮细胞减少, 并出现有核上皮细胞和白细胞, 且 3 种细胞比例相当; 动情间期可见大量白细胞及少量上皮细胞和黏液。在第 3 次免疫结束后, 模型组大鼠性周期紊乱, 表现为动情期、动情后期或动情间期延长, 甚至持续表现为动情后期或动情间期, 表明卵

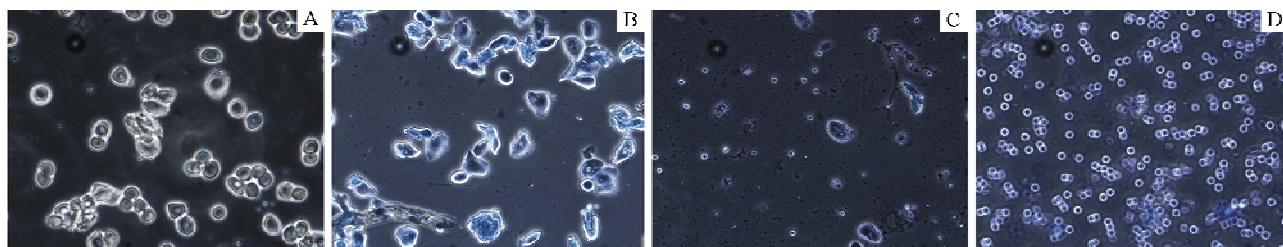
巢早衰大鼠动物模型造模成功。在治疗后, 西药对照组、中药组大鼠性周期趋于正常, 周期约为 5~6 d。

### 2.2 血清 E<sub>2</sub> 和 FSH 的变化

与空白对照组比较, 模型对照组血清 E<sub>2</sub> 水平明显降低, 而血清 FSH 水平明显升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。西药对照组及中药中、高剂量组血清 E<sub>2</sub> 水平均升高, 且西药对照组与模型对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 西药对照组及中药中、高剂量组 FSH 水平均降低, 且西药对照组、中药高剂量组与模型对照组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 1)。

### 2.3 卵巢 InhB 蛋白水平的变化

与空白对照组比较, 模型对照组卵巢 InhB 蛋白表达明显降低, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 西药对照组及中药中、高剂量组卵巢 InhB 蛋白表达均增加, 且与模型对照组比较差异也均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (表 1)。



A. 动情前期；B. 动情期；C. 动情后期；D. 动情间期。

图 1 光镜下阴道脱落细胞涂片 亚甲蓝染色  $\times 40$

Fig 1 Vaginal smears observed by light microscopy methylene blue staining  $\times 40$

表 1 治疗后各组大鼠血清 E<sub>2</sub>、FSH 水平和卵巢 InhB 蛋白的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Changes of serum levels of FSH and E<sub>2</sub> and expression of InhB protein in ovary in each group after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	E <sub>2</sub> /(IU/L)	FSH/(IU/L)	InhB 蛋白表达
空白对照组( $n=10$ )	$30.016 \pm 4.867$	$4.461 \pm 0.765$	$15.429 \pm 0.223$
模型对照组( $n=10$ )	$25.577 \pm 3.506^{\oplus}$	$5.272 \pm 0.434^{\oplus}$	$5.802 \pm 0.608^{\oplus}$
西药对照组( $n=10$ )	$29.379 \pm 3.203^{\oplus}$	$4.570 \pm 1.049^{\oplus}$	$13.670 \pm 0.499^{\oplus}$
中药中剂量组( $n=9$ )	$28.328 \pm 2.794$	$4.738 \pm 0.718$	$10.170 \pm 0.544^{\oplus}$
中药高剂量组( $n=10$ )	$27.822 \pm 5.529$	$4.582 \pm 0.669^{\oplus}$	$7.825 \pm 0.552^{\oplus}$

<sup>①</sup> $P < 0.05$ , <sup>②</sup> $P < 0.01$  与空白对照组比较; <sup>③</sup> $P < 0.05$ , <sup>④</sup> $P < 0.01$  与模型对照组比较。

### 2.4 卵巢及子宫湿重变化

与空白对照组比较, 模型对照组卵巢及子宫湿重明显降低, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 经治疗后, 西药对照组及中药中、高剂量组卵巢湿重均增加, 与模型对照组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 西药对照组及中药中、高剂量组子宫湿重均

增加, 西药对照组与模型对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。

表 2 治疗后各组卵巢和子宫湿重的变化 ( $\bar{x} \pm s$ , mg)

Tab 2 Changes of wet weight of uterine and ovary in each group after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , mg)

组别	卵巢	子宫
空白对照组( $n=10$ )	$89.75 \pm 12.43$	$495.14 \pm 135.65$
模型对照组( $n=10$ )	$70.84 \pm 6.99^{\oplus}$	$356.92 \pm 58.57^{\oplus}$
西药对照组( $n=10$ )	$87.39 \pm 7.40^{\oplus}$	$462.26 \pm 148.09^{\oplus}$
中药中剂量组( $n=9$ )	$87.06 \pm 7.09^{\oplus}$	$411.04 \pm 96.18$
中药高剂量组( $n=10$ )	$86.56 \pm 10.83^{\oplus}$	$401.67 \pm 101.13$

<sup>①</sup> $P < 0.01$  与空白对照组比较; <sup>②</sup> $P < 0.05$ , <sup>③</sup> $P < 0.01$  与模型对照组比较。

### 2.5 卵巢组织学改变

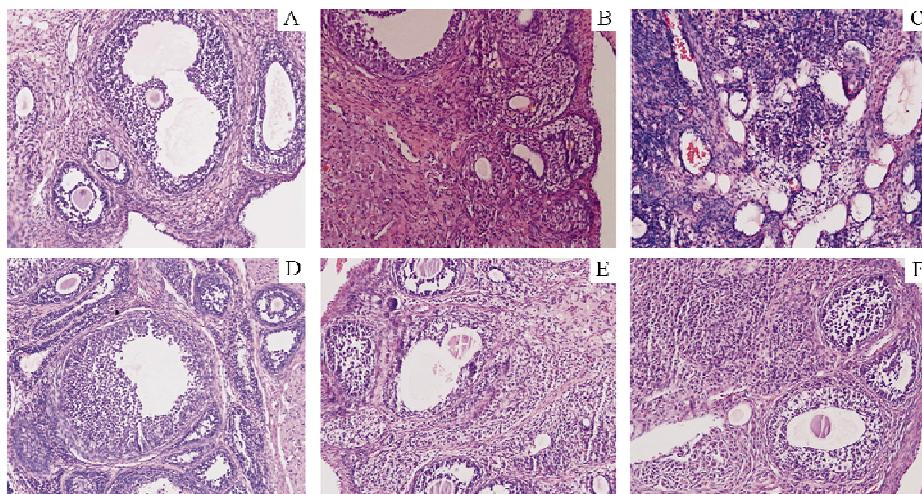
光学显微镜下观察发现, 空白对照组可见各级卵泡, 成熟卵泡中卵泡腔大, 卵泡液多, 颗粒细胞层厚, 排列整齐, 卵母细胞完整, 透明带清晰可见; 间质少, 间质腺少见, 髓质区结缔组织疏松, 富含大量弹性纤维、血管。模型对照组卵巢体积缩小, 卵巢皮质

中卵泡数目少,且闭锁卵泡占多数,卵泡中颗粒细胞层少,排列紊乱、疏松,其内卵母细胞或放射冠消失;并常见间质中有淋巴细胞浸润,髓质中血管增生,血管数量增加,管壁增厚。西药对照组和中药中、高剂量组可见各级卵泡及黄体数增多,间质少,间质中未见淋巴细胞浸润,未见明显血管增生(图2)。

## 2.6 子宫组织学改变

空白对照组子宫壁较丰厚,子宫内膜较厚,胞质

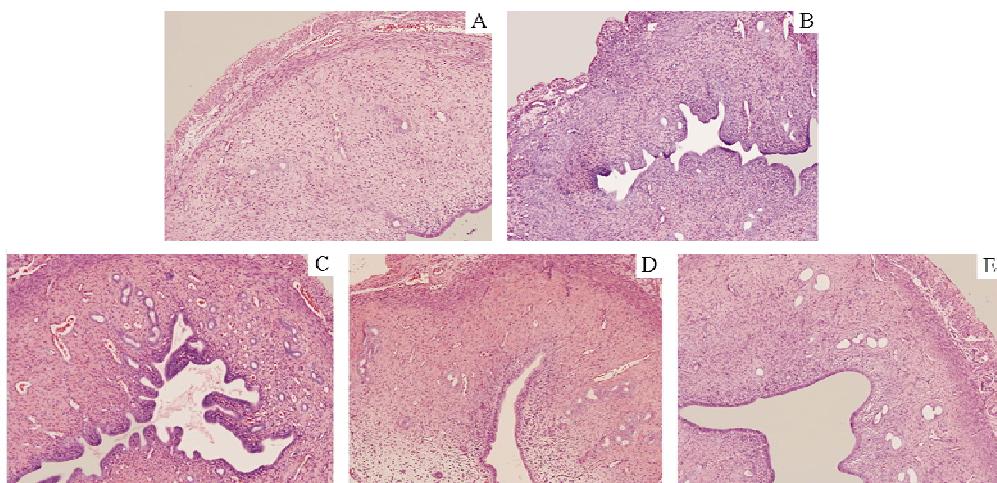
中有大量分泌泡,固有层有大量子宫腺且高度弯曲,腺腔大,腔内有较多分泌物,结缔组织疏松,其中有丰富的毛细血管、小动脉和小静脉。模型对照组可见子宫壁薄,子宫内膜较薄,胞质中分泌泡少,固有层子宫腺体量少且萎缩,腺腔小,结缔组织致密。而西药对照组和中药中、高剂量组子宫壁较厚,内膜较厚,分泌细胞多,固有层结缔组织疏松,子宫腺体多,血管丰富,趋近于空白对照组的子宫形态(图3)。



A. 空白对照组:生长卵泡及成熟卵泡; B. 模型对照组:大量闭锁卵泡; C. 模型对照组:间质中大量淋巴细胞; D. 西药对照组:卵泡数目较多,其中闭锁卵泡增多; E. 中药中剂量组:接近正常卵巢组织,皮质部卵泡数较多; F. 中药高剂量组:皮质部可见多个不同发育阶段的卵泡,原始卵泡中卵泡液增多,卵母细胞核不清。

图2 光学显微镜下各组卵巢组织学改变 HE × 200

Fig 2 Changes of ovarian tissues observed by light microscopy HE × 200



A. 空白对照组:子宫壁厚,腺体丰富,腺腔大; B. 模型对照组:子宫壁薄,腺体萎缩,管腔狭窄; C. 西药对照组:子宫壁较厚,腺体较多,子宫腔增大; D. 中药中剂量组:子宫壁较厚,腺体较多; E. 中药高剂量组:子宫壁组织轻度萎缩,子宫腔大。

图3 光学显微镜下各组子宫组织学改变 HE × 200

Fig 3 Changes of uterine tissues observed by light microscopy HE × 200

## 3 讨 论

中医学无卵巢早衰这一疾病名称,相关论述散

见于中医的“闭经”、“血枯”、“血隔”等病证的记载中<sup>[8]</sup>。朱南孙教授认为脾肾不足、气血亏虚、天癸亏耗是本病的主要病理机制。脾肾虚弱,精亏血少,天

癸、冲任不足,胞宫失于濡养,经水渐断。育肾养血方是名老中医朱南孙教授治疗卵巢早衰的经验方,由潞党参、生黄芪、紫丹参、全当归、大熟地、仙灵脾、巴戟天、蛇床子、覆盆子、石菖蒲、石楠叶十一味药物组成,几十年的临床经验总结验证了其临床疗效。方中潞党参、生黄芪补气生血,健脾育肾。肾为先天之本,脾为后天之本,肾中精气有赖于脾之水谷精微的培育和充养,从而不断充盈和成熟;“善补血者,不求有形之血,但求无形之气”。全当归、大熟地、紫丹参养血活血,女子以肝为先天,以血为用,同时丹参活血而不动血,兼使补而不滞。巴戟天、仙灵脾、蛇床子、覆盆子补肾填精,且温而不燥。石菖蒲醒脑怡情,共奏益气养血补肾。整体用药上具有补而不滞、不腻、活血而不动血的特点。实验中经造模后的大鼠给予育肾养血方治疗后血清 E<sub>2</sub> 水平升高,而 FSH 水平降低,说明育肾养血方能增加 E<sub>2</sub> 的分泌,抑制垂体 FSH 的分泌,同时可能从整体上调节下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的功能,促使卵巢功能恢复和改善。蔡立荣等<sup>[9]</sup> 研究提示补肾中药可能不仅对卵巢直接起作用,还可能通过调整小鼠的下丘脑-垂体而对卵巢发挥作用。

正确评价 POF 患者卵巢储备能力以估计预后,并及时采取合理治疗非常重要。因此,许多研究<sup>[10-11]</sup> 致力于寻找能准确评价卵巢储备功能的指标,如基础卵泡激素(basis of FSH,bFSH)、基础雌二醇(bE<sub>2</sub>)、抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone,AMH)、抑制素 B 的测定,结果表明血清 AMH 水平能客观地反映“卵泡池”的“规模”,来预测被募集的生长卵泡的多寡从而预测卵巢功能。然而近年,抑制素(inhibin,Inh)作为衡量卵巢功能的指标引起了更多学者们的关注。Inh 是转化生长因子 β 超家族的成员,包括抑制素 A( InhA ) 和抑制素 B( InhB )。其中 InhB 主要由卵巢颗粒细胞分泌,特异性作用于腺垂体反馈性抑制 FSH 的分泌,同时其分泌也受到 FSH 的调节。Seifer 等<sup>[12]</sup> 研究也认为,InhB 可作为卵巢储备功能的直接指标,而垂体分泌的 FSH 仅为间接指标,卵巢储备功能减退妇女月经第 3 天 InhB 下降先于 FSH 升高。近年的研究<sup>[13]</sup> 亦认为 InhB 更能直接反映卵巢功能,将其用于 POF 的诊断成为临床研究热点之一。

在本研究中,中药中、高剂量组治疗后卵巢 InhB 蛋白表达均明显增加,且与模型对照组比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明育肾养血方可以使大

鼠卵巢 InhB 蛋白表达明显增强。育肾养血方可能通过促进卵巢中大量的卵泡发育,增加中、小窦状卵泡数量和颗粒细胞数目,从而增加 InhB 分泌;同时大量的补肾中药可能从整体上调节下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的功能。

综上所述,育肾养血方可以改善受损的卵巢,提高卵巢功能,其作用机制可能为:①从整体上调节下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的功能,尤其是卵巢内卵泡对促性腺激素的反应性增加,促使卵巢功能恢复;②育肾养血方中部分中药有雌激素样作用。从疗效评价指标分析可得出:中药中、高剂量组均有较好的疗效,其量效关系并未完全表现线性平衡,确切的机制将有待于进一步深入研究。

## [参考文献]

- [1] Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure[J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 9.
- [2] Lamli T, Schulz-Lobmeyr I, Obremska A, et al. Premature ovarian failure: etiology and prospects[J]. Gynecol Endocrinol, 2000, 14 (4): 292-302.
- [3] Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Premature ovarian failure endothelial dysfunction and estrogen progestogen replacement[J]. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17 (3): 101-109.
- [4] 董莉, 姜琳, 孟炜, 等. 补肾活血方对小鼠自身免疫性卵巢功能衰退的防治作用[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(3): 294-297.
- [5] 林建华, 严隽鸿, 林其德, 等. 自身免疫性卵巢衰退小鼠动物型的建立[J]. 上海医学, 1999, 22(12): 747-748.
- [6] 高慧, 夏天. 卵巢早衰及其动物模型的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(11): 1781-1783.
- [7] 郑光, 周志俊, 戴旭峰, 等. 小鼠子宫增重试验检测六种常用有机磷农药拟雌激素样活性[J]. 癌变·畸变·突变, 2004, 16(4): 211-213.
- [8] 刘敏如, 谭万信. 中医妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 25-35.
- [9] 蔡立荣, 李大金. 补肾活血方对小鼠实验性卵巢早衰防治作用的研究[J]. 中国中西结合杂志, 2001, 21(2): 126-129.
- [10] Ficicioglu C, Kutlu T, Baqlam E, et al. Early follicular anti-Mullerian hormone as an indicator of ovarian reserve[J]. Fertil Steril, 2006, 85(3): 592-596.
- [11] Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study[J]. Fertil Steril, 2005, 83(4): 979-987.
- [12] Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle stimulating hormone[J]. Fertil Steril, 1999, 72(1): 63-65.
- [13] 王冰, 蔡霞. 卵巢早衰患者血清抑制素 B 与性激素水平的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2009, 32(4): 466-468.

[收稿日期] 2011-01-27

[本文编辑] 周珠凤