综 述

中西医对卵巢储备功能下降病因认识的研究进展

林光耀，张米佳，叶　涛　综述　王永周　审校
西南医科大学附属中医医院 妇科（泸州 646000）

【摘 要】卵巢储备功能下降是指卵巢内卵泡的质量降低和数量减少，是女性常见的以内分泌紊乱和生育能力下降为主要表现的疾病，若治疗不及时则逐渐向卵巢早衰方向进展。为减少疾病负担和提高患者的生活质量，了解中西医对卵巢储备功能下降病因的认识颇有裨益。自古众多古籍对此病的认识极切精辟之见，现本文结合《傅青主女科》《妇人大全良方》《济阴纲目》和《女科经纶》四部妇产科经典专著，浅谈中医对此病的认识，并结合西医最新的高质量文献对此病病因进行综述，以飨同道。

【关键词】卵巢储备功能下降；《傅青主女科》；《妇人大全良方》；《济阴纲目》；《女科经纶》
【中图分类号】R711.75　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.018

Research progress in etiology of diminished ovarian reserve in traditional Chinese and Western medicine

LIN Guangyao, ZHANG Mijia, YE Tao reviewing *WANG Yongzhou* checking
Department of Gynecology, the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【**Abstract**】Diminished ovarian reserve, which refers to decrease in the quality and quantity of follicles in the ovary, is a common disease in women, mainly manifesting as endocrine disorders and decreased fertility. If not treated in time, it will gradually progress to premature ovarian failure. In order to reduce the burden of disease and improve the quality of life for patients, it is helpful to understand the etiology of diminished ovarian reserve in traditional Chinese and Western medicine. Since ancient times, many ancient books have extremely insightful views on this disease. This article reviews the understanding of this disease in traditional Chinese medicine based on four classic monographs in obstetrics and gynecology, *Fu Qingzhu's Obstetrics and Gynecology*, *A Complete Collection of Effective Prescriptions for Women*, *Outline for Women's Diseases*, and *Profound Scholarship in Gynecology*, and reviews the etiology of the disease based on the latest high-quality literature in Western medicine, so as to provide a reference for peers.

【**Key words**】Diminished ovarian reserve; *Fu Qingzhu's Obstetrics and Gynecology*; *A Complete Collection of Effective Prescriptions for Women*; *Outline for Women's Diseases*; *Profound Scholarship in Gynecology*

卵巢储备功能下降（diminished ovarian reserve，DOR）是指女性卵巢内卵泡数量和（或）卵母细胞质量降至正常水平以下，常伴随性激素水平不同程度的改变而出现月经稀发、闭经和不孕等表现，也是年轻女性出现复发性流产和接受辅助生殖技术（assisted reproductive technologies，ART）助孕失败的重要原因，若未及时干预，则将进行性发展为不可逆的卵巢早衰（premature ovarian failure，POF）[1-3]。在美国近28万例不孕患者中有10%被诊断为DOR，在接受体外受精的女性中有32%被诊断为DOR，从2004年至2011年，DOR的发生率从19%发展为26%，呈逐年上升趋势[4-5]。但DOR的发病机制尚未被完全阐释清楚，目前相关研究证实其可能与年龄、自身免疫、遗传、生活方式、放/化疗、手术等因素密切相关[6-8]。此外，中医古籍尚无对此病病名的记载，但根据DOR的典型临床表现可将其归属于“年未老经水断”、“闭经”和“不孕”等范畴，历代医家结合八纲辨证法和脏腑辨证法等将其病因主要归于“血滞”和“血枯”两大类。本文就中西医对DOR病因的认

基金项目：西南医科大学-西南医科大学附属中医医院联合项目（2020XYLH-042）
第一作者简介：林光耀，硕士研究生。
通信作者：王永周，主任医师，硕士。E-mail：fkwyz123747@163.com
引用本文：林光耀，张米佳，叶涛，等.中西医对卵巢储备功能下降病因认识的研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：83-87. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.018

识进行简要综述，以期为妇产科同仁对此病的中西医诊疗提供思路。

1 中医对DOR的认识

1.1《傅青主女科》

傅山于明末清初所著的《傅青主女科》（以下简称“《女科》”），并蓄众家，覃思精研，在传承前人经典学说的基础上又独抒新见地提出自己的临床体悟，对妇产科的临床诊疗产生了深远的影响，为后世广为研读。傅氏常结合五行理论对疾病的病机进行辨识，在上卷调经门年未老经水断篇曰：“然则经水早断，似乎肾水衰涸，吾以为心肝脾气之郁者。”认为脾气之郁，水无所制，水火未济，水滥灭火，以致“肾气不能化”；心气之郁，火炎烁金，水赖金生，金弱水亦衰，以致“肾气无所生”；肝气之郁，木失金制，木妄破土，以致“肾气无以成”；肾气偏亏，经水难盈，外泄亦闭，故年未老经水断。傅氏通过不断探索，对不孕一证也有独树一帜的辨证思想，在《女科》上卷种子门骨蒸夜热不孕篇曰：“骨髓过热，则骨中空虚，惟存火烈之气，又何能成胎？”常心肾相交，水火既济，胞胎即成，上系于心，下通于肾，心火暖胎，肾水濡胎，水火协和，胞胎始生。然肾化骨髓，骨髓养胎，胎以生骨，肾热则骨髓热，骨髓内热，胎难长养，故不能嗣。以上两证恰似DOR中月经稀发、潮热和不孕等临床表现，故《女科》对DOR的认识主要以五行理论为基础，结合脏腑辨证，总结其病位以心肝脾肾四脏为主。

1.2《妇人大全良方》

陈自明于嘉熙元年所撰《妇人大全良方》（以下简称“《良方》”），通过总结宋代以前诸家的经典著作，先论后方，颇为可贵，并提出“凡医妇人，先须调经”等精辟的学术思想理论，为女科发展奠定了坚实的基础，提供了丰富的临床经验，被历代医家高度推崇。陈氏在《良方》首卷即论调经，认为“月经不行，百疾生焉”，并以血虚立论，例举血虚则热，燥热燔金，则肺家病生，指出前人见月经不行，妄投活血行血之品，然血虚经枯，无以滋养，经则难行也，若妇人盛实，血瘀闭阻，经行艰涩，其自有证候，需辨证宜当。又如在室女月水不通方论中指出乳汁和经水皆由心血所化，肾气充盛，冲任通利，经血满盈，月经宣利，若劳伤血气，壅结不通，经行自延，其辨证思想亦可见于月水不利方论，其言劳伤血气，以致体虚，触冒寒邪，客于胞宫，冲任损之，客于经络，气血壅滞，血凝不行，故月水不利也。《良方》求嗣门妇人无子论中曰：“妇人夹疾无子，皆由劳伤血气生病。”经闭崩漏，阴阳失和，而无子也。故《良方》对DOR的认识主要以气血辨证贯穿疾病始终，为后世临证给予启发。

1.3《济阴纲目》

明代名医武之望在其罢官还乡后所撰成《济阴纲目》，此书在采撷经典著作的同时也结合了自己的临证实践，理法严谨，治病求源，因证发论，先理后方，特具风格，为后世医家学习之典范。全书共为五卷，其中经闭门分为十六条进行论述。武氏分门别类将前人对经闭一证的看法进行归纳引证，但总归以血滞和血枯为辨证纲领。因思劳心，心火上炎，不得下通，经滞不行；手太阳和手少阴二经互为表里，上化乳汁，下为月水，冲脉为血海，起于胞中，心主血，血得温则行，得寒则滞，外感风冷，寒凝血脉，血涩于内，故不得通；《内经》曰：“二阳之病发心脾”，故有痰湿阻络，郁而化热，心受积热，其气不下，经血不流，又见饮食少进，气血不荣，面色痿黄，血海难溢，故隔于月事。脾为后天之本，气血之源，脾气健运，气血则旺，血海满溢，月事以时下，故由血枯经闭多见于肝肾和脾胃所伤。素有妇人嗜食燥热之品，胃热炽盛，以致火动，消烁津液，津不化血，血海枯竭；又有年少脱血，精血同源，血失精亏，肝血枯涸，肝病传脾，脾胃虚弱，气血生化乏源，若肝病传肺，则见唾血，或醉而入房，亏损肝肾，经水不荣，枯竭不行，故发为经闭。但经闭一证亦有殊况，并引证一位年十五女子就诊之案：“言女子年十四时经水自下，今经反断。”此为女子先天不足，禀气乏健，若女子之母，年十四时经水亦下，则此为“避年”，勿须恐慌，其人经水后将自下也。以上可见《济阴纲目》对DOR的认识可概括为血滞和血枯，以外感风冷，内伤七情，饮食不节，气血不畅，津液枯涸，而致血滞和血枯之变。

1.4《女科经纶》

萧壎于嘉熙年间所撰《女科经纶》自问世后，便对后世产生了深刻的影响。此经典之作的独特之处在于重视对疾病病因病机进行阐析，缕分条析，并引证先贤，对不同医家的观点提出了自己的见解，告诫后人要广阅经典，阐抒己见，形成自己的临床辨证思维，切勿拘于古书方论之中。萧氏对闭经一证细分为二十四条进行阐述，究其病因亦可归为血枯和血滞两大类。《内经》言：“胞脉者，属心而络于胞中”，萧氏认为心气不通，血滞难行，胞脉闭郁，故女子不月。亦有血寒积结，寒伤胞门，经络不通，经水断也；或积痰碍滞，气血不通，经脉难行，血滞经闭；或痰塞胞门，血海瘀塞，经血难溢，月事自闭；或污血凝塞，气机不畅，新血难生，经水不下等皆可归于血滞闭经一类。血枯闭经亦为常见，首为忧思伤脾，脾气不化，水谷不运，气血难生，血海难盈，则经水枯竭；次为胃气虚弱，难运水谷，津液不生，津血同源，故津不生血，月水不来；又有年少脱血较甚，以至失精，或心血暗耗，乏血归肝，肝血枯涸，月水闭塞。《女科经纶》卷二嗣育门中，萧氏通过抛砖引玉，例

举各家对种子、求子、受胎、成胎、胎前、安胎以及不孕的辨证思想，其中不孕一证萧氏共归纳出十二条进行论述，分别有肾气虚寒，胞失温养；阴虚火旺，精血燥扰；血少难以摄精，胞孕失养，以上皆为虚证范畴。而不孕实证亦不少，肥盛之人，脂膜塞于胞宫，或恣于酒食，痰湿滞于胞宫，精血难聚，经事不行，故其人无子。综上可见《女科经纶》对闭经和不孕两大DOR常见临床表现的认识主要以虚实辨证，另外心脾肝功能失调也是其主要病因。

2 西医对DOR的认识

2.1 生活方式

据世界卫生组织（WHO）数据显示，全球共有超过11亿人吸烟，中国吸烟人数比率为25.2%，世界范围内女性吸烟者达6.8%[9]。吸烟可直接影响女性性腺轴和卵巢储备功能，首先可导致卵泡刺激素水平（follicle stimulating hormone，FSH）升高和抗苗勒管激素水平（anti-Müllerian hormone，AMH）下降，并诱导卵巢颗粒细胞的氧化应激和DNA损伤，进而干扰卵泡的正常发育并且可使卵泡透明带的厚度增加从而降低妊娠率；此外，吸烟也可刺激垂体过度释放促肾上腺皮质激素使肾上腺分泌较多的雄激素并抑制肾上腺21-羟化酶的活性，使月经紊乱甚至闭经的发生率也明显提高[10-11]。吸烟所产生的一氧化碳和尼古丁不仅对血管收缩产生影响，并且可加速卵巢组织细胞凋亡，若妊娠期间吸烟则可能对女性后代性腺轴功能产生损害，导致其窦卵泡数（antral follicle count，AFC）明显降低[12]。酗酒作为继吸烟导致死亡的第三大危险因素，由酗酒导致的女性死亡率为4%[13]。一项纳入1 654名女性志愿者的研究显示[14]，饮酒对卵巢储备功能有不利的影响，每周饮酒2次及以上者与从未饮酒的女性相比，AMH的水平降低了26%（*CI*：-44，-2，$P < 0.04$）；在行ART前每周饮酒量大于50 g的女性，其雌二醇（estradiol，E_2）峰值和受精率更低[15]。以上作用机制可能是乙醇通过促进雄激素芳香化和降低LH / hCG受体的表达，从而对卵巢甾体激素产生直接或间接的影响，同时降低卵巢对E_2和孕酮的合成；然而也有文献报道肝脏代谢乙醇可导致肝脏NAD^+/NADH比值降低，从而减弱肝脏对雌激素的氧化作用，使雌激素水平升高[16]。故酗酒对卵巢储备功能影响的作用机制尚待进一步深入探究。

2.2 医源性因素

手术、化疗和放疗作为常见妇科肿瘤的主要治疗方式，在改善患者生存质量，提高患者生存率的同时也对女性生育能力和卵巢储备功能产生了不同程度的伤害[17-20]。子宫内膜异位症（endometriosis，EMT）好发于育龄期女性，其发生率为6%～10%，虽为良性疾病，但其具有浸润性、转移性和复发性等恶性肿瘤所特有的特性，手术作为治疗EMT的重要方法之一，同时可导致DOR的发生[21-22]。腹腔镜下卵巢EMT切除术虽有降低患者EMT的复发率，提高妊娠率，术后恢复快等优点，然而由电刀所产生的热能和欠熟练的手术操作方式可直接对卵巢实质、卵泡和颗粒细胞产生损害，造成AMH水平降低，但与传统开腹手术方式相比，腹腔镜手术后患者血清FSH、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）水平更低[22-25]。化疗药物对卵巢的损害可通过PI3K/PTEN/Akt、Hippo、mTOR和Foxo3a信号通路破坏卵母细胞中染色体结构，干预DNA碱基配对，进一步影响卵泡的正常发育[20,26]。环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）和顺铂作为常用的化疗药品，作用机制具有非细胞周期特异性，能破坏静止期细胞，使其迅速裂解，并加速卵巢内原始卵泡耗竭，导致DOR甚至POF的发生，其中CTX的性腺毒性作用能升高垂体分泌的FSH和LH水平，降低E_2水平[26-27]。此外，*p63*基因作为*p53*家族的一员，对细胞增殖生长起重要调节作用，*p63*基因亚型之一的*TAp63*α在卵泡发育过程中有特异性表达，顺铂通过激活*TAp63*α诱导BAX蛋白的表达，通过初级卵母细胞中*PUMA*和*NOXA*基因依赖途径诱导卵泡凋亡[28]。两项体外研究显示[29-30]，顺铂能抑制卵巢颗粒细胞特异性表达基因和X连锁凋亡抑制蛋白表达；破坏初级卵泡的颗粒细胞，减少卵巢内卵泡数目，且其作用机制与卵泡所处的发育周期无关。放疗作为大多数恶性肿瘤的常规治疗手段之一，在杀灭肿瘤细胞的同时也会对肿瘤周边健康组织细胞产生影响，特别是处于有丝分裂期和DNA复制活跃的细胞更容易受到辐射损害，其产生的损害与患者年龄、治疗剂量和放射范围相关，由放疗所致的DOR和POF机制可能是射线作用于性腺轴，减少了促性腺激素的节律性释放，使FSH/LH比值发生改变，并使子宫体积和重量降低，子宫内膜变薄，当接受全身放疗的剂量为1 Gy（铯-137γ射线）时，卵泡总量会急剧减少，当剂量为0.1 Gy时对卵泡发育则无明显影响[31-32]。

2.3 先天性因素

自胚胎在子宫中形成起，卵泡就开始进入自然退化的过程，从妊娠中期约700万个卵泡退化至青春期30至50万个卵泡，女性一生中只有约500个卵泡能顺利排卵，但卵泡的病理性耗竭和过多闭锁在很大程度上受遗传影响，遗传基因的改变与卵巢储备功能联系紧密，已证实的相关基因型有：*BMP15*、*GDF9*、*FSHR*、*LHCGR*、*FOXL2*、*FIGLA*、*NR5A1*、*NOBOX*、*NANOS3*和*STAG3*，参与卵泡发育的基因型有：*FIGLA*、*NOBOX*、*SOHLH1*和*SOHLH2*[33-34]。FSH与其受体的相互作用决定了卵泡的发育和成熟，而FSH受体基因的改变可降

低FSH受体与其配体的结合或减弱二者结合后的信号传导，都可能导致DOR发生[35]。最近一项研究报道[36]，胚胎发育时期若暴露于慢性宫内缺氧的环境中，则会加速卵巢细胞老化，于成年期更易发生DOR并影响子代的生育能力，通过分析暴露于慢性宫内缺氧大鼠胚胎的卵巢组织发现其*KU70*基因表达显著降低（$P < 0.001$），而*p53*（$P < 0.01$）和*Hif1*α（$P < 0.05$）基因表达升高，*P53*（$P < 0.001$）和$P16^{ink}$（$P < 0.05$）蛋白表达亦显著升高。

2.4 其他因素

全氟和多氟烷基化合物（per-and polyfluoroalkyl substances，PFASs）具有强大的防水、防油和抗高温等特性，被广泛用于食品包装和不粘锅等日用产品中，已证实PFASs与DOR发病联系紧密，其致病机制被认为是通过影响位于女性下丘脑-垂体-性腺轴中表达的过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR），PPAR竞争雌激素反应元件结合而抑制雌激素受体的反式激活，通过NF-κB途径下调芳香酶表达，从而影响类固醇生成中酶的活性；PFAS也可通过抑制17β-E_2，减少E_2生成并改变主要类固醇生成基因和调节类固醇生成因子-1（steroidogenic factors 1，SF-1）的表达[37]。另外，三氯生（triclosan，TCS）作为广谱抗菌剂，常应用于牙膏、肥皂、洗手液等日常护理产品中，但TCS能拮抗雌激素，干预内源性卵巢类固醇的生成，直接影响卵巢储备功能，使卵巢AFC减少、内分泌紊乱和生育能力降低[38]。在中国开展的一项纳入14 875例接受ART治疗患者的临床研究发现，O型血的女性与B型血相比更易发生DOR（*OR* = 1.45，95% *CI*：1.21 ~ 1.75，$P < 0.001$）；而B型血或含B抗原血型的女性发生DOR的风险更低（*OR* = 0.69，95% *CI*：0.57 ~ 0.83，$P < 0.001$；*OR* = 0.68，95% *CI*：0.57 ~ 0.82，$P < 0.001$），其致病机制可能与位于ABO基因座附近的9q34和9q22染色体上*NR5A1*和*TGFβR1*基因相关[39]。但一项纳入55 113人的荟萃分析提示血型与DOR无明显联系[40]。此外，地塞米松作为产科促胎肺成熟及先兆早产的常用药物，越来越多的研究关注于产前地塞米松暴露（prenatal dexamethasone exposure，PDE）对子代的不良影响，将受孕大鼠从孕9 d至孕20 d开始予以注射地塞米松0.2 mg/kg·d，其子代大鼠表现出卵巢线粒体结构异常，E_2水平降低，并且卵巢SF-1和胰岛素样生长因子-1（IGF-1）的表达均降低，故PDE可能通过以上途径诱发子代卵巢发育毒性和隔代遗传效应[41]。另一方面，免疫因素与DOR的联系常见于甲状腺功能异常和感染人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）的人群，伴AFC减少的DOR或不明原因不孕的女性，其甲状腺激素检测为低水平FT_3和持续性TPOAb阳性[42-43]；AMH作为反映卵巢储备功能的可靠指标，血清HIV阳性的女性与阴性的女性相比，AMH水平更低（3.0 ± 2.8 ng/mL vs 3.7 ± 3.5 ng/mL，$P = 0.001$），然而患者CD4细胞升高也可伴随着AMH水平上升[44]。

3 小结

DOR作为妇产科以内分泌紊乱为首要临床表现的疾病，历代医家博览撷精，通过长期临床反复探索，所撰之经典结合八纲和脏腑辨证法对DOR的病因有较为丰富的认识，主要可概括为“血滞”和“血枯”之变。西医学目前缺乏特异性指标对此病作出诊断，临床诊疗中常结合患者的主要临床表现、性激素水平（FSH、LH、E_2、AMH）和AFC作出判断。通过中西医对DOR发病机制的认识，可针对中医的不同病因和“四诊”进行有的放矢的治疗，以便不会固于前人“一病一方”之中；对以上生活方式、医源性因素、先天性因素和其他因素的认识可在DOR发生前采取相应措施或选择可代替方式进行早期干预，对阻断或延缓POF的发生，改善患者的生活质量极具重要的现实意义。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] WALD KA, SHAHINE LK, LAMB JD, *et al*. High incidence of diminished ovarian reserve in young unexplained recurrent pregnancy loss patients[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(12): 1079-1081.

[2] ATA B, SEYHAN A, SELI E. Diminished ovarian reserve versus ovarian aging: overlaps and differences[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2019, 31(3): 139-147.

[3] BUNNEWELL SJ, HONESS ER, KARIA AM, *et al*. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2020, 113(4): 818-827.e3.

[4] PASTORE LM, CHRISTIANSON MS, STELLING J, *et al*. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(1): 17-23.

[5] DEVINE K, MUMFORD SL, WU M, *et al*. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System[J]. Fertil Steril, 2015, 104(3): 612-619.e3.

[6] JIANG M, WANG WL, ZHANG JX, *et al*. Protective effects and possible mechanisms of actions of Bushen Cuyun Recipe on diminished ovarian reserve induced by cyclophosphamide in rats[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 546.

[7] TAL R, SEIFER DB. Ovarian reserve testing: a user's guide[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(2): 129-140.

[8] KIM S, LEE S, PARK HT, *et al*. Genomic consideration in chemotherapy-induced ovarian damage and fertility preservation[J]. Genes (Basel). 2021, 28;12(10):1525.

[9] WHO. Tobacco control [EB/OL]. (2018) [2020.09.23]. http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/.

[10] DE ANGELIS C, NARDONE A, GARIFALOS F, *et al*. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 21.
[11] SILVESTRIS E, LOVERO D, PALMIROTTA R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 346.
[12] KILIC S, YUKSEL B, LORTLAR N, *et al*. Environmental tobacco smoke exposure during intrauterine period promotes granulosa cell apoptosis: a prospective, randomized study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(10): 1904-1908.
[13] WHO.Health topics [EB/OL].(2018)[2020.09.23].https://www.who.int/substance_abuse/facts/alcohol/en/.
[14] HAWKINS Bressler L, BERNARDI LA, DE CHAVEZ PJD, *et al*. Alcohol, cigarette smoking, and ovarian reserve in reproductive-age African-American women[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(6): 758.e1-758.e9.
[15] MÍNGUEZ-ALARCÓN L, CHAVARRO JE, GASKINS AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments[J]. Fertil Steril, 2018, 110(4): 587-592.
[16] WINDHAM GC, BOTTOMLEY C, BIRNER C, *et al*. Age at menarche in relation to maternal use of tobacco, alcohol, coffee, and tea during pregnancy[J]. Am J Epidemiol, 2004, 159(9): 862-871.
[17] KOH WJ, ABU-RUSTUM NR, BEAN S, *et al*. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 64-84.
[18] ARMSTRONG DK, ALVAREZ RD, BAKKUM-GAMEZ JN, *et al*. NCCN guidelines insights: ovarian cancer, version 1.2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(8): 896-909.
[19] TELLI ML, GRADISHAR WJ, WARD JH. NCCN guidelines updates: breast cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(5.5): 552-555.
[20] SPEARS N, LOPES F, STEFANSDOTTIR A, *et al*. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection[J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(6): 673-693.
[21] CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B, *et al*. Rethinking mechanisms,diagnosis and management of endometriosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11): 666-682.
[22] GOODMAN LR, GOLDBERG JM, FLYCKT RL, *et al*. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(5): 589.e1-589.e6.
[23] ROMAN H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know[J]. J Visc Surg, 2018, 155 Suppl 1: S31-S36.
[24] SHALTOUT MF, ELSHEIKHAH A, MAGED AM, *et al*. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 66.
[25] XU JH, SHAO HF, YANG Y, *et al*. Improvement and effect of stress responses and ovarian reserve function in patients with ovarian cysts after laparoscopic surgery[J]. J Int Med Res, 2019, 47(7): 3212-3222.
[26] ZHANG BF, HU YX, LIU XY, *et al*. Correction: the role of AKT and FOXO3 in preventing ovarian toxicity induced by cyclophosphamide[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215616.
[27] NGUYEN QN, ZERAFA N, LIEW SH, *et al*. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes[J]. Mol Hum Reprod, 2019, 25(8): 433-444.
[28] LUAN Y, EDMONDS ME, WOODRUFF TK, *et al*. Inhibitors of apoptosis protect the ovarian reserve from cyclophosphamide[J]. J Endocrinol, 2019, 240(2): 243-256.
[29] KIM YY, KIM WO, LIU HC, *et al*. Effects of paclitaxel and cisplatin on in vitro ovarian follicle development[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(6): 1510-1519.
[30] ALLEN CM, LOPES F, MITCHELL RT, *et al*. Comparative gonadotoxicity of the chemotherapy drugs cisplatin and carboplatin on prepubertal mouse gonads[J]. Mol Hum Reprod, 2020, 26(3): 129-140.
[31] KIMLER BF, BRILEY SM, JOHNSON BW, *et al*. Radiation-induced ovarian follicle loss occurs without overt stromal changes[J]. Reproduction, 2018, 155(6): 553-562.
[32] MARCI R, MALLOZZI M, DI Benedetto L, *et al*. Radiations and female fertility[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 112.
[33] DEAN DD, AGARWAL S, TRIPATHI P. Connecting links between genetic factors defining ovarian reserve and recurrent miscarriages[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(12): 2121-2128.
[34] LEW R. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 55: 2-13.
[35] GHEZELAYAGH Z, TOTONCHI M, ZAREI-MORADI S, *et al*. The impact of genetic variation and gene expression level of the follicle-stimulating hormone receptor on ovarian reserve[J]. Cell J, 2018, 19(4): 620-626.
[36] AIKEN CE, TARRY-ADKINS JL, SPIROSKI AM, *et al*. Chronic gestational hypoxia accelerates ovarian aging and lowers ovarian reserve in next-generation adult rats[J]. FASEB J, 2019, 33(6): 7758-7766.
[37] DING N, HARLOW SD, RANDOLPH JF, *et al*. Associations of perfluoroalkyl substances with incident natural menopause: the study of women's health across the nation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(9): e3169-e3182.
[38] JUREWICZ J, WIELGOMAS B, RADWAN M, *et al*. Triclosan exposure and ovarian reserve[J]. Reprod Toxicol, 2019, 89: 168-172.
[39] MU LS, JIN WM, YANG HY, *et al*. ABO blood type is associated with ovarian reserve in Chinese women with subfertility[J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 50908-50913.
[40] DENG J, JIA MM, CHENG XL, *et al*. ABO blood group and ovarian reserve: a meta-analysis and systematic review[J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 25628-25636.
[41] LV F, WAN Y, CHEN YX, *et al*. Prenatal dexamethasone exposure induced ovarian developmental toxicity and transgenerational effect in rat offspring[J]. Endocrinology, 2018, 159(3): 1401-1415.
[42] KOREVAAR TIM, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, MESSERLIAN C, *et al*. Association of thyroid function and autoimmunity with ovarian reserve in women seeking infertility care[J]. Thyroid, 2018, 28(10): 1349-1358.
[43] BAHRI S, TEHRANI FR, AMOUZGAR A, *et al*. Overtime trend of thyroid hormones and thyroid autoimmunity and ovarian reserve: a longitudinal population study with a 12-year follow up[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1): 47.
[44] SANTULLI P, DE VILLARDI D, GAYET V, *et al*. Decreased ovarian reserve in HIV-infected women[J]. AIDS, 2016, 30(7): 1083-1088.

（2020-09-22 收稿；2021-10-21 修回）