

辅酶Q₁₀片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片治疗早发性卵巢功能不全所致不孕症的临床研究

王 蕾¹, 马欣原¹, 冯 欣², 王 然², 邹春芳^{3*}

1. 北京市房山区妇幼保健院 药剂科, 北京 102488

2. 首都医科大学附属北京妇产医院 药学部, 北京 100020

3. 北京市房山区妇幼保健院 妇产科, 北京 102488

摘要: 目的 探讨辅酶Q₁₀片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片治疗早发性卵巢功能不全(POI)所致不孕症的临床疗效及安全性。方法 回顾性选择北京市房山区妇幼保健院2019年1月—2021年1月收治的180例POI所致不孕症患者作为研究对象,根据治疗方法将入选患者分为对照组和试验组,每组各90例。对照组患者口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装[雌二醇片(砖红色片)含雌二醇2mg,雌二醇地屈孕酮片(黄色片)含雌二醇2mg+地屈孕酮10mg]治疗,每次1片,每天1次,以28d为1个疗程,前14d服用砖红色片,后14d服用黄色片。试验组在对照组基础上联合辅酶Q₁₀片治疗,每次10mg,每天3次,以28d为1个疗程。连续治疗3个疗程后评价两组疗效,比较两组临床疗效及排卵率、妊娠率,并于疗程结束后随访6个月统计两组成功妊娠率。比较治疗前后两组患者血清生殖激素[雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)]水平及卵巢储备功能相关指标[血清抗缪勒管激素(AMH)水平、基础窦状卵泡数(AFC)]。同时统计两组不良反应发生情况。结果 试验组总有效率为95.56%,与对照组的85.56%相比显著升高($P<0.05$)。治疗期间,试验组排卵率、妊娠率分别为87.78%、24.44%,均显著高于对照组(68.89%、7.78%, $P<0.05$)。随访6个月内,试验组成功妊娠率16.98%显著高于对照组的3.39%($P<0.05$)。治疗后两组患者血清E₂水平均较本组治疗前显著升高($P<0.05$),血清FSH、LH水平均较本组治疗前显著降低($P<0.05$);且治疗后,试验组比对照组对血清E₂水平的提高作用及对血清FSH、LH水平的降低作用更显著($P<0.05$)。两组治疗后血清AMH水平和AFC均较本组治疗前显著增加($P<0.05$);治疗后,试验组血清AMH水平显著高于同期对照组($P<0.05$),AFC显著多于同期对照组($P<0.05$)。两组治疗前后血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)水平组内和组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均未出现明显药物相关不良反应。结论 辅酶Q₁₀片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片能有效改善POI所致不孕症患者体内生殖激素水平与卵巢储备功能,提高妊娠率,且安全性较高。

关键词: 辅酶Q₁₀; 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片; 早发性卵巢功能不全; 不孕症; 生殖激素; 卵巢储备功能

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)03-0538-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.020

Clinical study on Coenzyme Q₁₀ Tablets combined with Estradiol Tablets/Estradiol Dydrogesterone Tablets in treatment of infertility caused by early-onset ovarian insufficiency

WANG Lei¹, MA Xinyuan¹, FENG Xin², WANG Ran², ZOU Chunfang³

1. Pharmaceutical Preparation Section, Beijing Fangshan District Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 102488, China

2. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Fangshan District Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of Coenzyme Q₁₀ Tablets combined with Estradiol Tablets/Estradiol Dydrogesterone Tablets in the treatment of infertility caused by early-onset ovarian insufficiency (POI). **Methods** A

收稿日期: 2021-10-22

基金项目: 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助(ZYLX202119)

第一作者: 王 蕾,女,本科,药学专业,研究方向为妇产科临床药学及超说明书用药。E-mail: ly_0100@163.com

*通信作者: 邹春芳,女,博士,妇产科专业,研究方向为妇产科内分泌。E-mail: 50845731@qq.com

total of 180 patients with infertility caused by POI treated in Beijing Fangshan District Maternal and Child Health Care Hospital from January 2019 to January 2021 were selected as the research object. They were randomly divided into control group and experimental group, with 90 cases in each group. The patients in the control group were treated with oral Estradiol Tablets/Estradiol Didroxyprogesterone Tablets in composite packaging (Estradiol Tablets (brick red tablets) containing estradiol 2 mg, Estradiol Didroxyprogesterone Tablets (yellow tablets) containing estradiol 2 mg + didroxyprogesterone 10 mg), one tablet each time, once a day, taking 28 days as a treatment course, brick red tablets for the first 14 days and yellow tablets for the second 14 days. The experimental group was treated with Coenzyme Q₁₀ Tablets on the basis of the control group, 10 mg each time, three times a day, with 28 days as a course of treatment. After three consecutive courses of treatment, the curative effects of the two groups were evaluated, and the clinical curative effects, ovulation rate and pregnancy rate of the two groups were compared. After the course of treatment, the successful pregnancy rate of the two groups was followed up for six months. The levels of serum reproductive hormones [estradiol (E₂), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH)] and the related indexes of ovarian reserve function [serum anti-Müllerian hormone (AMH) level, basal sinus follicle number (AFC)] were compared between the two groups before and after treatment. At the same time, the adverse reactions of the two groups were counted. **Results** The total effective rate of the experimental group was 95.56%, which was significantly higher than 85.56% of the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the ovulation rate and pregnancy rate of the experimental group were 87.78% and 24.44% respectively, which were significantly higher than those of the control group (68.89% and 7.78%, $P < 0.05$). Within six months of follow-up, the successful pregnancy rate of the experimental group was 16.98%, which was significantly higher than that of the control group (3.39%, $P < 0.05$). After treatment, the serum E₂ level of the two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$). The level of LH was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the experimental group had more significant effects on the increase of serum E₂ level and the decrease of serum FSH and LH level than the control group ($P < 0.05$). The levels of serum AMH and AFC in the two groups after treatment were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). The serum level AMH and AFC in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and creatinine (Cr) between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). All subjects had no obvious drug-related adverse reactions. **Conclusion** Coenzyme Q₁₀ Tablets combined with Estradiol Tablets/Estradiol Didroxyprogesterone Tablets can effectively improve the level of reproductive hormone and ovarian reserve function in patients with infertility caused by POI, improve the pregnancy rate, and have high safety.

Key words: Coenzyme Q₁₀ Tablets; Estradiol Tablets/Estradiol Didroxyprogesterone Tablets; premature ovarian insufficiency; sterility; reproductive hormones; ovarian reserve function

早发性卵巢功能不全(POI)是女性40岁前出现卵巢功能减退的一种疾病,以月经异常、促性腺激素水平升高、雌激素水平波动性下降为主要临床特征,临床症状表现为月经稀发、闭经以及潮热盗汗、失眠多梦、情绪改变、性欲低下等围绝经期症状^[1]。该病虽不致命,但由其引发的临床症状以及不孕症等,给患者的身心健康造成了严重危害^[2]。目前临床对于POI的治疗以激素替代治疗(HRT)为主,通过外源性补充激素,来调节机体内分泌状态,以达到缓解临床症状的目的^[3]。但单纯给予HRT的疗效有限,且长期使用激素容易引起不良反应。研究发现^[4],氧化应激与POI、多囊卵巢综合征(PCOS)等多种女性生殖功能障碍性疾病有关。辅酶Q₁₀具有强效抗氧化作用,通过外源性补充辅酶Q₁₀已被证实能改善卵巢功能^[5]。为进一步探讨辅酶Q₁₀片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片在POI所致不孕症患者中的应用效果,本研究对北京市房山区妇幼保健院近年来收治的POI所致不孕症患者给予辅酶

Q₁₀片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片治疗,并以单用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片治疗为对照,进行相关的临床研究,为POI所致不孕症的治疗及临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,选取北京市房山区妇幼保健院2019年1月—2021年1月收治的180例POI所致不孕症患者为研究对象。患者年龄24~39岁,平均年龄(32.82±3.96)岁;POI病程1~9年,平均病程(2.61±0.72)年。本研究经北京市房山区妇幼保健院医学伦理委员会批准(编号2018-12-01)。

1.2 诊断标准

POI所致不孕症的诊断参照《早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识》^[6]、《生殖内分泌疾病诊断与治疗》^[7]及欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)2016年提出的POI诊断标准^[8]中的相关标准:①年龄≤40岁;②月经紊乱(月经稀发或停

经)≥4个月;③血清基础卵泡刺激素(FSH)值>25 U·L⁻¹,至少检测2次,间隔>4周;④正常性生活,未避孕1年未孕。同时符合①~④可确诊。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)符合POI所致不孕症的诊断标准;(2)年龄20~40岁;(3)有正常性生活;(4)配偶生殖功能正常;(5)近3个月未服用过激素类药物或对生殖内分泌有影响的药物;(6)对该研究知情,签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)合并PCOS、高泌乳素血症、高雄激素血症等可引起闭经或不孕症的其他疾病;(2)先天性腺发育不全、输卵管不通、生殖道畸形等生殖器官病变或异常;(3)子宫切除或卵巢切除等盆腔手术所致卵巢功能减退;(4)合并严重心肺肝肾功能不全;(5)伴有精神疾病。

1.4 方法

对照组:口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装[荷兰Abbott Biologicals B.V.;规格:雌二醇片(砖红色片)含雌二醇2 mg,雌二醇地屈孕酮片(黄色片)含雌二醇2 mg+地屈孕酮10 mg;注册证号H20150345,批号:20181125、20191207、20200923]治疗,每次1片,每天1次,以28 d为1个疗程,前14 d服用砖红色片,后14 d服用黄色片。闭经患者于就诊当日即可服药,有月经来潮的患者于月经第1天开始服药。试验组在对照组基础上联合辅酶Q₁₀片(昆明积大制药股份有限公司,国药准字H19994014,规格:每片10 mg,批号:181204、190823、200327)治疗,每次10 mg,每天3次,以28 d为1个疗程。连续治疗3个疗程后评价两组疗效。服药期间确认妊娠者停药,根据确认妊娠后的激素水平适当使用孕酮类等保胎药,正常随访,但不再纳入疗程结束后相关指标的比较。

1.5 观察指标

1.5.1 排卵及妊娠情况 服药期间,从服药开始每周进行阴道B超检查,监测卵泡生长情况,当卵泡直径达14~24 mm为成熟卵泡,提示可排卵,比较两组排卵率以及妊娠率。疗程结束后对所有对象进行为期6个月的追踪随访,统计两组疗程结束后6个月内的妊娠情况。

1.5.2 血清生殖激素水平测定 治疗前后采集受试者空腹肘静脉血3 mL,使用放射免疫法检测血清雌二醇(E₂)、FSH、促黄体生成素(LH)水平。有月经来潮者,于月经第2~5天时抽取其空腹静脉血。无月经来潮者,则于治疗前和疗

程结束后检测。

1.5.3 卵巢储备功能检测 采用酶联免疫法测定血清抗缪勒管激素(AMH)水平。行妇科彩超检查,记录患者基础窦状卵泡数(AFC)。

1.5.4 安全性评价 采用全自动生化分析仪检测受试者治疗前后肝肾功能状况,主要观察血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)水平变化。并统计治疗过程中两组不良反应发生情况。

1.6 疗效评定标准

痊愈:临床症状消失,月经周期、月经量复常,恢复排卵或妊娠;显效:临床症状显著好转,月经周期恢复(28±7)d,月经量明显增加,恢复排卵或妊娠;有效:临床症状有所好转,月经周期、月经量有所改善;无效:未达上述标准,或病情加重。

总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数

1.7 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内与组间两两比较分别行配对样本 t 检验与独立样本 t 检验,计数资料行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据治疗方法将患者分为对照组和试验组,每组各90例。对照组年龄24~39岁,平均年龄(33.07±3.84)岁;POI病程1~8年,平均病程(2.63±0.67)年。试验组年龄25~39岁,平均年龄(32.45±4.22)岁;POI病程1~9年,平均病程(2.59±0.75)年。两组患者各项基线资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

试验组治疗总有效率为95.56%,与对照组的85.56%相比显著升高($P < 0.05$)。见表1。

2.3 两组治疗期间排卵及妊娠情况比较

治疗期间,试验组排卵率、妊娠率分别为

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	90	9	22	46	13	85.56
试验	90	16	40	30	4	95.56*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

87.78%、24.44%，对照组排卵率、妊娠率分别为68.89%、7.78%，试验组排卵率、妊娠率均显著高于对照组($P<0.01$)。见表2。

表2 两组治疗期间排卵及妊娠情况比较

Table 2 Comparison of ovulation and pregnancy between two groups during treatment

组别	n/例	排卵/例	排卵率/例	妊娠/例	妊娠率/%
对照	90	62	68.89	7	7.78
试验	90	79	87.78**	22	24.44**

与对照组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

2.4 两组随访妊娠情况比较

随访6个月,两组共完成观察随访134例,其中试验组70例(包括治疗期间已妊娠17例,未妊娠53例),对照组64例(包括治疗期间已妊娠5例,未妊娠59例)。随访期间,试验组妊娠10例(流产1例),成功妊娠率为16.98%(9/53);对照组妊娠3例(流产1例),成功妊娠率为3.39%(2/59)。随访期间,试验组成功妊娠率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.823$, $P=0.016$)。

2.5 两组血清生殖激素水平比较

两组治疗后血清 E_2 水平均较本组治疗前显著升高($P<0.05$),血清FSH、LH水平均较本组治疗前显著降低($P<0.05$);且治疗后,试验组血清 E_2 水平显著高于对照组($P<0.05$),试验组血清FSH、LH水平较对照组显著降低($P<0.05$)。见表3。

2.6 两组卵巢储备功能相关指标比较

两组治疗后血清AMH水平和AFC均较本组治疗前显著增加($P<0.05$);治疗后,试验组血清AMH水平显著高于同期对照组($P<0.05$),AFC显著多于同期对照组($P<0.05$)。见表4。

2.7 两组安全性比较

两组治疗过程中均未出现明显药物相关不良反应,肝肾功能、心电图、血尿常规均无明显异常。两组治疗前后血清ALT、AST、Cr水平组内和组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

POI的发病机制十分复杂,与遗传因素、免疫因素、环境因素、感染因素等均有关,但确切的发病机制目前尚不完全清楚^[9-10]。POI可出现卵泡发育异常、卵泡提前耗竭,进而造成排卵障碍,导致生育能

表3 两组血清生殖激素水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum reproductive hormone levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	E_2 /($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		FSH/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)		LH/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	83	47.36 $\pm$ 8.49	92.45 $\pm$ 23.02*	54.83 $\pm$ 9.94	26.27 $\pm$ 7.23*	44.05 $\pm$ 7.90	29.82 $\pm$ 5.62*
试验	68	46.85 $\pm$ 7.25	115.32 $\pm$ 27.45**	56.13 $\pm$ 10.23	20.04 $\pm$ 5.72**	45.24 $\pm$ 8.23	23.11 $\pm$ 4.86**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组卵巢储备功能相关指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of relevant indexes of ovarian reserve function between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	AMH/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)		AFC/个	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	83	0.73 $\pm$ 0.29	1.52 $\pm$ 0.31*	3.23 $\pm$ 1.02	4.22 $\pm$ 1.54*
试验	68	0.71 $\pm$ 0.24	1.95 $\pm$ 0.37**	3.18 $\pm$ 0.97	5.13 $\pm$ 1.32**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表5 两组肝肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of liver and kidney function indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)		AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)		Cr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	83	24.98 $\pm$ 10.23	26.82 $\pm$ 12.97	23.02 $\pm$ 9.13	23.82 $\pm$ 11.34	74.56 $\pm$ 19.22	73.02 $\pm$ 21.23
试验	68	25.26 $\pm$ 9.21	27.03 $\pm$ 11.23	22.34 $\pm$ 8.24	24.05 $\pm$ 10.23	73.45 $\pm$ 17.34	71.87 $\pm$ 22.34

力下降乃至丧失,加之POI发病年龄渐趋年轻化,而女性首次妊娠年龄呈逐年升高趋势,因此POI导致的不孕症受到了临床广泛重视。

在POI的治疗上,HRT是一线疗法,该疗法能提高患者机体内雌激素水平,减轻低雌激素症状,对骨质疏松症与心血管疾病能起到良好的预防作用。然而长期使用HRT可能会引起乳腺癌、血栓等并发症,但考虑到POI患者为乳腺癌低危人群,而血栓多与年龄有关,因此综合来看采用HRT对于POI患者来说,获益更多,风险更小^[11]。2018年绝经管理与绝经激素治疗中国指南即指出,由HRT引起的乳腺癌风险很低,且停药后风险逐渐下降^[12]。因此目前普遍认为,只要POI患者无HRT禁忌症,建议早期给予HRT,并定期随访。雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片是常用的激素替代药物,其通过补充外源性E₂能诱发负反馈调节,抑制FSH分泌,恢复FSH受体的敏感性,进而刺激卵泡发育,诱发排卵。临床研究表明,雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片具有预防性腺萎缩,缓解围绝经期症状等作用,能改善子宫内膜血流,增加妊娠率。但由于POI病因复杂,临床表现存在异质性,仅依靠激素治疗难以取得满意疗效,且停药后易复发,因此临床在采用HRT的同时多联合其他治疗方法,旨在提高临床疗效^[13]。本研究中,对照组单用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片治疗后总有效率为85.56%,而联合辅酶Q₁₀治疗后总有效率达到了95.56%。

辅酶Q₁₀是一种强效抗氧化剂,具有清除自由基、稳定细胞膜、抗脂质过氧化反应、增强机体免疫力等作用。研究证实^[14],辅酶Q₁₀对卵母细胞线粒体具有保护作用,通过恢复线粒体功能对抗卵巢生理衰老,改善卵巢储备功能,提高卵巢反应性。而女性的生育能力与卵巢储备功能密切相关。本研究中,试验组治疗后血清AMH水平较对照组升高更显著,AFC较对照组增加亦更显著,即在HRT治疗基础上联合辅酶Q₁₀治疗能进一步改善POI所致不孕症患者的卵巢储备功能,从而有利于提高患者妊娠率。辅酶Q₁₀可通过调节细胞内氧化还原状态,使基因表达受到影响,在生殖生物学中被证实能提高男性与女性的生育能力^[15]。张一娇等^[16]的研究表明,将辅酶Q₁₀辅助用于体外受精-胚胎移植的治疗中能明显改善患者的卵巢储备功能,增加子宫内膜厚度,增强子宫内膜容受性,提高受精率与妊娠率。张媛媛等^[17]对卵巢功能减退患者在克龄蒙(戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片)治疗基础上联合辅

酶Q₁₀治疗后总有效率显著提高,且血清性激素水平和卵巢储备功能均较单用克龄蒙改善更显著,与本研究结果具有较高的一致性。

本研究结果显示,在HRT基础上联合辅酶Q₁₀治疗POI所致不孕症的临床总有效率可达到95.56%,相对于单用HRT显著提高,且联合用药治疗后血清性激素水平改善更显著,治疗期间排卵率、妊娠率分别达到了87.78%、24.44%,均较对照组显著提高。疗程结束后在对两组对象进行为期6个月的追踪随访,随访期间,试验组成功妊娠率为16.98%,显著高于对照组。以上结果提示,在HRT基础上联合辅酶Q₁₀能有效提高POI所致不孕症的整体治疗效果,提高排卵率与妊娠率。在用药安全性方面,本研究检测两组患者的肝肾功能相关指标,两组治疗前后肝肾功能均无明显变化,且治疗过程中未出现与药物相关的明显不良反应,安全性较高。

综上所述,辅酶Q₁₀片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片治疗POI所致不孕症的整体疗效显著,该联合用药方案相对于单用HRT能进一步改善患者血清生殖激素水平以及卵巢储备功能,下调血清FSH水平,增加AFC,提高妊娠率,且未引起明显不良反应,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 翟康路,卓嘎,兰珍,等. 68例早发性卵巢功能不全患者的临床特征分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(3): 269-270.
Zhai K L, Zhuo G, Lan Z, et al. Clinical characteristics of 68 patients with early-onset ovarian insufficiency [J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2018, 19(3): 269-270.
- [2] 张学红,王丽艳. 早发性卵巢功能不全促生育治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(3): 258-261.
Zhang X H, Wang L Y. Fertility treatment for premature ovarian insufficiency [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2018, 34(3): 258-261.
- [3] Sato T, Kusuhara A, Kasahara Y, et al. Follicular development during hormone replacement therapy in patients with premature ovarian insufficiency [J]. Reprod Med Biol, 2021, 20(2): 234-240.
- [4] Meli R, Monnolo A, Annunziata C, et al. Oxidative stress and BPA toxicity: An antioxidant approach for male and female reproductive dysfunction [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(5): 405.
- [5] Delkhosh A, Delashoub M, Tehrani A A, et al.

- Upregulation of FSHR and PCNA by administration of coenzyme Q10 on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a mouse model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(11): e22398.
- [6] 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.
- Chen Z J, Tian Q J, Qiao J, et al. Chinese expert consensus on premature ovarian insufficiency [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2017, 52(9): 577-581.
- [7] 李蓉, 乔杰. 生殖内分泌疾病诊断与治疗 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 356.
- Li R, Qiao J. *Reproductive Endocrine Diseases: Diagnosis and Management* [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2013: 356.
- [8] 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.
- [9] Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency-an update on recent advances in understanding and management [J]. *F1000Research*, 2017, 6: 2069.
- [10] Laissue P. The molecular complexity of primary ovarian insufficiency aetiology and the use of massively parallel sequencing [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 460: 170-180.
- [11] 曹金翔, 吴洁. 早发性卵巢功能不全激素补充治疗利弊评价 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(3): 227-230.
- Cao J X, Wu J. Evaluation of benefits and risks of hormone replacement therapy for the women with premature ovarian insufficiency [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2020, 36(3): 227-230.
- [12] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南 (2018) [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(11): 729-739.
- SubgroupMenopause, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Chinese guideline on menopause management and menopause hormone therapy (2018) [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2018, 53(11): 729-739.
- [13] 张金文, 刘远声, 邓容, 等. "调任通督针刺法"治疗肾虚型早发性卵巢功能不全疗效观察 [J]. *中国针灸*, 2019, 39(6): 579-582.
- Zhang J W, Liu Y S, Deng R, et al. Observation on therapeutic effect of "Tiaoren Tongdu acupuncture" on premature ovarian insufficiency of kidney deficiency [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2019, 39(6): 579-582.
- [14] 赵梦璐, 李静, 梁琦, 等. 辅酶Q₁₀对卵巢储备功能下降患者的防治作用 [J]. *医药导报*, 2020, 39(1): 73-78.
- Zhao M L, Li J, Liang Q, et al. Preventive and therapeutic effects of coenzyme Q₁₀ on patients with decreased ovarian reserve function [J]. *Her Med*, 2020, 39(1): 73-78.
- [15] Balercia G, Gandini L, Lenzi A, et al. *Antioxidants in Andrology* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2017: 23-34.
- [16] 张一娇, 李辉, 卢静, 等. 辅酶Q₁₀联合金凤丸对体外授精-胚胎移植患者卵巢功能及子宫内膜容受性的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(13): 2579-2582.
- Zhang Y J, Li H, Lu J, et al. Effects of coenzyme Q₁₀ combined with Jinfeng pill on the ovarian function and endometrial receptivity of patients undergoing *in vitro* insemination and embryo transfer [J]. *Prog Mod Biomed*, 2019, 19(13): 2579-2582.
- [17] 张媛媛, 杨小龙, 薛娟, 等. 辅酶Q₁₀联合克龄蒙治疗卵巢功能减退的疗效及对患者卵巢内分泌功能的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(24): 6101-6103.
- Zhang Y Y, Yang X L, Xue J, et al. Curative effect of coenzyme Q₁₀ combined with Climen in treatment of hypoovarianism and the influence on endocrine function of ovary [J]. *Matern Child Heal Care China*, 2017, 32(24): 6101-6103.

[责任编辑 刘东博]