

文章编号: 1003-6946(2019)11-0823-05

# 卵巢衰老的影响因素、临床评价及管理策略共识

王世宣 执笔

(华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科, 湖北 武汉 430030)

中图分类号: R711.75

文献标志码: B

衰老已成为人类社会的共同难题,器官衰老研究正在世界范围内如火如荼地进行,卵巢衰老的基础和临床研究日益受到重视。撰写本共识的目的旨在统一卵巢衰老相关概念或术语,梳理其病因及影响因素,并对其评估标准和防治策略提出建议。

## 1 卵巢衰老及其相关概念

卵巢衰老是指年龄相关女性卵巢储备/功能逐渐衰退直至衰竭的过程,受遗传、环境、社会心理、生活方式等多因素影响,以卵泡数量和卵子质量下降为基础,最终表现为绝育乃至绝经,并影响全身多个系统和器官,导致相关疾病和综合征的发生发展。既往认为,卵巢衰老是绝经的罪魁祸首,目前观点认为卵巢衰老是女性机体衰老的起搏器(pacemaker),是多个器官衰老的始动因素<sup>[1]</sup>。

其他相关概念:①卵巢早衰(POF):指女性40岁之前出现闭经时间 $\geq 4\sim 6$ 个月,两次间隔4周以上卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) $>40$  U/L,伴有雌激素降低及绝经症状<sup>[2]</sup>。②早发性卵巢功能不全(POI):女性40岁前由于卵泡耗竭而丧失卵巢功能。临床表现为持续4个月闭经或月经稀发,间隔超过4周两次检测FSH均超过25 U/L,伴或不伴低雌激素症状<sup>[3]</sup>。③卵巢储备功能下降(DOR):卵巢内卵母细胞的数量和(或)质量下降,及(或)伴有抗苗勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)水平降低( $<1.1$  ng/ml)及(或)基础窦状卵泡数(antral follicle count, AFC)减少( $<6$ 个)及(或)基础FSH水平升高( $>10$  U/L)<sup>[4]</sup>。④早绝经(early menopause):早于正常年龄绝经,于40~45岁进入绝经状态<sup>[5]</sup>。

## 2 影响因素

卵巢衰老是一个受多因素影响、逐渐累积、复杂的生物过程。年龄、遗传、环境、社会心理、生活方式、医源性、感染、免疫等因素可通过直接或间接途径损害卵泡数量和质量,导致卵巢储备/功能下降,加速卵巢衰老进程。不同的影响因素在机制方面可能相通。绝大多数卵巢衰老患者病因和机制仍不明确,有待进一步探究。

2.1 年龄因素 年龄是影响卵巢储备/功能的主要因素之一。女性在20~30岁达到生育高峰,生育能力平均在30岁开始逐月下降<sup>[6]</sup>,37.5岁后卵泡数目下降的速度翻倍<sup>[7]</sup>,呈现“折棍”现象。正常健康女性自然受孕能力平均在41岁丧失。中国女性平均绝经年龄约在52岁<sup>[8]</sup>。年龄所致累积性损伤是卵巢衰老的主要影响因素,主要体现在卵泡数量、卵子质量及卵巢微环境等的改变。但增龄性卵巢损伤只是伴随现象,不是卵巢衰老的根本原因,卵巢衰老过程仍受其他多种因素影响。

2.2 遗传因素 遗传因素在卵巢衰老中起重要作用。人群绝经年龄乃至POI遗传度极大。多个单核苷酸多态性(SNP)位点在各个人群中被鉴定出与绝经年龄相关。POI的遗传研究显示X染色体<sup>[9]</sup>及常染色体<sup>[10]</sup>从数量、结构异常到点突变<sup>[11,12]</sup>、表观遗传<sup>[13]</sup>都与POI发生有关。但目前的成果只揭示了20%左右的遗传病因,更多的研究在未来迫切且意义重大。

2.3 环境因素 大量流行病学调查及基础研究显示,环境污染可导致POI发病率增加,不仅表现在卵巢内分泌功能改变如雌、孕激素分泌异常,也可表现为卵泡数量和质量的下降<sup>[14,15]</sup>。常见的对卵巢功能造成损伤的化学污染物主要包括重金属、多环芳烃、农药、邻苯二甲酸酯、对羟基苯甲酸酯、4-乙烯基环己烯及其衍生物、全氟辛酸以及大气悬浮颗粒物等,部分化学物质就存在于女性日常护肤品中。另外,手机电磁辐射和噪声等物理性污染物也是卵巢衰老的危险因素<sup>[16]</sup>。

2.4 社会心理因素 焦虑、抑郁、职业倦怠、营养不良、长期运动负荷等应激状态会导致下丘脑性闭经。流行病学研究表明压力大的人群更容易发生卵巢功能不良。心理感知的压力导致女性长期处于应激状态,慢性社会心理应激使下丘脑分泌更多的促肾上腺激素释放激素进而导致 $\beta$ -内啡肽增加,引起高促性腺激素状态,从而抑制了卵巢功能,导致卵巢衰老的发生<sup>[17]</sup>。但应激对始基卵泡池有无损害?对周期募集的卵泡数目有无影响?能否加剧生长卵泡闭锁?

仍需进一步的研究证实。

2.5 行为学因素 吸烟、饮食、饮酒、运动等日常行为与卵巢衰老密切相关。其中,吸烟和饮酒是日常行为中影响卵巢储备/功能的常见因素。吸烟可使血清 AMH 降低,绝经年龄提前 1~2 年<sup>[18,19]</sup>。过量的酒精不仅可以直接损伤性腺引发卵巢皱缩,还能间接加速大脑损伤影响脑垂体激素的分泌,影响卵巢功能<sup>[20]</sup>。适度热量限制(calorie restriction, CR) 不仅显著延长物种最大寿限,推迟和降低老年相关疾病的发生,还能延缓卵巢衰老<sup>[21]</sup>。目前,各行为方式对卵巢储备/功能的影响权重及机制仍不明晰,如何趋利避害以最大限度保护卵巢具有重要现实意义。

2.6 医源性因素 医源性卵巢损伤主要包括手术、化疗和放疗。手术可通过影响卵巢血供、连带正常组织、电凝热损伤、缝合过紧过密导致卵巢皮质缺血坏死,降低卵巢储备/功能。化疗影响卵巢功能的两个主要因素是患者年龄和化疗药物种类。年龄越大,卵巢对化疗药物的细胞毒作用越敏感,化疗后发生卵巢受损的几率就越大。化疗损伤卵巢程度和机制因药物种类而异<sup>[22]</sup>。另外,卵母细胞对射线非常敏感,20 Gy 的卵巢放射量足以破坏小于 40 岁年轻女性的原始卵泡,从而导致卵巢功能衰退,而 6 Gy 的剂量即可以导致几乎所有大于 40 岁的女性发生卵巢功能衰老<sup>[23]</sup>。探索新的更加精准的疾病治疗方法,明确医源性卵巢损伤机制和干预靶点,将为减少卵巢功能衰竭的发生概率以及防治带来曙光。

2.7 感染性因素 细菌或病毒感染也是卵巢衰老的影响因素之一。腮腺炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV) 和盆腔结核等感染可能会导致卵巢炎进而导致卵巢早衰。感染结束后,大多数患者卵巢功能可恢复<sup>[24]</sup>。幼年腮腺炎性卵巢炎可能出现原发性闭经。青春期和成年女性病毒感染对月经和生殖功能有着不同程度的影响<sup>[25]</sup>。

2.8 免疫因素及其他 免疫因素与卵巢衰老的发生关系密切。自身免疫异常在 POI 中占 10%~30%,主要表现为存在抗卵巢自身抗体和免疫细胞介导的免疫性卵巢炎、伴发自身免疫性相关疾病,如阿迪森氏病、桥本氏甲状腺炎等<sup>[26]</sup>。POF 患者中器官特异性抗体(抗卵巢抗体、抗甲状腺抗体) 的发生率明显高于非器官特异性抗体(抗核抗体、抗心磷脂抗体)。目前仍缺乏免疫因素在卵巢自然衰老过程中的作用和机制研究,需进一步明确。另外,一些共存疾病如糖尿病<sup>[18]</sup>、子宫内膜异位症<sup>[27]</sup> 等和卵巢衰老具有相关性。

### 3 评估与预警

#### 3.1 卵巢储备/功能临床评价指标

3.1.1 年龄 年龄是评估卵巢功能最直接、最常用,但却较为粗糙的参考指标,由于个体差异性,实际年龄并不能作为卵巢功能评价和预测的最佳指标。

3.1.2 月经模式 卵巢功能下降最先出现的微小临床症状是月经周期缩短 2~3 天<sup>[28]</sup>,但保持规律。在生殖衰老分期+10( STRAW+10) 分期中,连续的月经周期时长差异 $\geq 7$  天说明女性已进入了绝经过渡早期(-2 期),若停经时间超过 60 天则进入绝经过渡晚期(-1 期),同时伴有  $FSH \geq 25$  U/L<sup>[29]</sup>。月经模式的改变是评估普通人群生殖健康、生育能力、妊娠结局最直接的指标,具有客观且无创性,可以直观地监测,但其易受体质量变化、吸烟、宫腔粘连、避孕药物等多因素的影响。

3.1.3 内分泌学指标 基础 FSH 水平随着年龄的增加逐渐升高。本共识认为基础 FSH 水平 $\leq 10$  U/L 提示卵巢功能尚正常;若基础 FSH 水平 $>10 \sim 15$  U/L 预示 DOR<sup>[30]</sup>;年龄 $<40$  岁时,当间隔 4 周连续 2 次基础  $FSH \geq 25$  U/L,同时临床表现为月经稀发或停经即为 POI<sup>[31]</sup>,当  $FSH \geq 40$  U/L 则可诊断为 POF。在卵巢储备功能下降的初期,基础 FSH 比黄体生成素(LH) 上升更显著,一般认为基础  $FSH/LH > 3$  U/L 预示卵巢储备降低、卵巢低反应<sup>[30]</sup>。

AMH 被认为是目前反映卵巢储备功能的最佳内分泌学指标。青春期前 AMH 水平递增,18~25 岁达平均最高值,25~30 岁基本恒定于峰值,之后随着年龄增长逐渐下降,在绝经前 5~15 年即明显下降,在绝经前 5 年降至检测下限,对 IVF 结局及绝经年龄的预测均有早期预警价值<sup>[32]</sup>。从 AMH 的变化轨迹可以看出,该指标同卵巢衰老的变化基本一致,目前国内标准认为  $AMH < 1.1$  ng/ml 可提示 DOR。其检测优势在于 AMH 在较早时出现变化,月经周期间变化较小、临床检测不需要特定的时间,受其他药物影响较小。

近年多项研究表明,在卵泡早期血清抑制素 B (Inhibin B) 水平 $<45$  ng/L 时可提示 DOR,其能够比 FSH 更早、更直接地反映及预测卵巢储备功能。

动态检测法是通过测定用药前后血清激素水平的变化情况来判断卵巢受到外源性刺激后的反应性,因检测方法耗时、麻烦且费用高等原因并未在临床广泛使用,且未显示出优于静态检查的优势,因此正逐步弃用。

3.1.4 影像学指标 主要包括计算窦状卵泡数目(AFC)、卵巢体积(ovarian volume, OVVOL) 及间质血流(stromal blood flow) 评价三方面。

研究证实早卵泡期卵巢中的 AFC 与始基卵泡池成正比,而前者可以通过超声这种无创的检测方法获

得,因此得以广泛运用。以早卵泡期第 3 天测量直径 2~10 mm 的窦状卵泡最为普遍。因其价格低、耗时短,且在预测卵巢反应性<sup>[33]</sup>及 IVF-ET 结局方面的优势明显,在辅助生殖领域应用广泛,通常认为 AFC<6 个,提示 DOR。由于测量误差和极大的个体差异性,OVVOL 及卵巢间质的血流灌注参数对卵巢储备功能评估及预测临床价值有限。

**3.2 卵巢年龄(ovarian age)评估** 目前卵巢衰老的传统临床评估可根据上述卵巢功能相关评价指标进行综合评估<sup>[34]</sup>。然而,在上述众多指标中,AMH 及 AFC 虽为目前反映卵巢储备最佳的指标<sup>[34,35]</sup>,但仍不能获得满意的特异度及灵敏度。由于其参考值及预测范围宽泛,在个体化卵巢功能评估及绝经预测上仍然存在不足。此外,卵巢功能随着年龄增加不断下降,每位女性卵巢衰老的过程可能存在不同的卵巢功能下降轨迹。前述卵巢衰老相关的概念与诊断亦可能存在交叉重叠,个体化的卵巢衰老精准评估预测及诊疗为今后卵巢衰老评估的发展方向。寻找准确反映卵巢储备/功能的分子生物学标志物,建立包括以上指标为基础及影响因素在内的多因素模型,进行卵巢年龄评估或许能更加精准化地评估卵巢储备/功能、反映当下卵巢状态及不同于实际年龄的卵巢“生物学”年龄,有望成为评估卵巢储备/功能的新方法。

将人工智能算法、大数据应用于卵巢年龄多因素模型的建立将是更加准确评估及预测卵巢功能的有力方法,有望提供更精准灵敏个体化的结果,有效帮助女性进行职业和生育规划,为其事业发展、家庭幸福及社会稳定提供有力支持。

**3.3 卵巢寿命(ovarian lifespan)预测** 生育力的丧失和绝经的出现是卵巢衰老的 2 个重大转折点,为卵巢寿命的重要代表性事件。随着生育年龄的推迟,女性卵巢功能下降对生育力的影响日益突出,然而女性的自然生育力可能受年龄、月经周期、体质量指数(BMI)、行为学因素、心理状态、输卵管宫腔情况等多种因素的影响,卵巢储备/功能指标是否能准确预测自然生育力,尤其是低卵巢储备是否一定导致低临床受孕率仍有争议<sup>[36]</sup>,需进一步大样本临床研究验证。

作为卵巢衰老的终点,绝经年龄的预测受到众多研究人员的关注,因其与绝育年龄的时间间隔较固定,亦可间接反映女性的生殖寿命。绝经年龄预测的研究经历了由最初的横断面研究发展为长期的前瞻性研究,群体预测继而进行临床个体化预测,从单次指标检测到多次指标轨迹检测的精准化预测过程。一般来说,相同年龄前提下,AMH 越高、AFC 越多、FSH 越低,绝经年龄越晚;AMH 越低、AFC 越少、FSH 越高,绝经年龄越早。若需个体化准确预测绝经年

龄,仍需添加更多影响因素指标<sup>[37]</sup>,也为今后绝经年龄预测的研究提供了新方向。

#### 4 临床管理策略

卵巢衰老已被推动到需要治疗的状态,延缓卵巢衰老是防治疾病的最好方法。为卵巢衰老女性提供生理与心理、社会相结合的综合诊疗服务,积极开展健康科普教育、开设专病门诊,加强继续教育学习并培养专科医生,以满足卵巢衰老女性的医疗卫生服务需求。

**4.1 科普教育** 正确认识卵巢衰老应成为女性必修课程,卵巢衰老是女性必经过程。了解卵巢衰老的影响因素、临床评价标准,保持良好情绪和健康生活方式,有助于避免卵巢衰老的有害因素,及时发现卵巢储备/功能下降并寻求有效帮助,甚至达到延缓卵巢衰老进程的目的。如此,在卵巢储备/功能开始出现衰退迹象的时候,不至于惊慌失措。根据个体健康状况和个人需求,积极寻求专科医生帮助,获得生育辅助、围绝经期相关症状改善以及长期健康管理的专业诊治建议,有利于女性的身心健康。因此,对卵巢衰老女性构建基于个人、社区、医院和社会的综合管理策略具有重要的意义。

**4.2 社会心理支持** 女性可通过社会心理支持在物质、精神、生理、心理上得到帮助和支持,缓解焦虑和压力情绪、减少应激,进而降低卵巢衰老的发生概率。对于已发生 POF 且有生育要求者,可告知其仍有自发排卵、妊娠甚至恢复卵巢功能的机会。如无生育要求,则按照一般管理方案进行,力争维持卵巢功能、减缓卵巢功能衰退,关注远期健康问题。

**4.3 生活方式干预** 健康的生活方式不仅有利于身心健康,对于卵巢功能的保护和卵巢衰老的延缓也有助益。在激素治疗的同时建议患者调整生活方式,可降低激素治疗的远期风险。戒烟限酒、热量限制及饮食补充、适度锻炼、保证充足睡眠,避免有害物质接触是防治卵巢衰老的基本措施。但现有证据仍不够充分,且各种行为方式发挥作用的权重尚不清楚,仍需进一步探索。

**4.4 遗传咨询** 遗传咨询可为有 POI 或早绝经,甚至有家族史的高危人群提供帮助。通过遗传学检测、筛查家族性致病基因型,对携带者进行生育计划、保存生育力,尽早完成生育,尽可能保护内分泌或相关器官功能。通过高通量测序技术检测相关基因及染色体变异,筛查、鉴别高危人群,提前制定器官功能保护策略。对于晚绝经人群是否存在雌激素持续刺激,增加相关肿瘤发病风险的预警仍需明确。

**4.5 激素补充治疗** POI/POF、早绝经的女性,若无

禁忌应建议激素治疗。激素治疗不仅可以缓解低雌激素症状,而且对骨质疏松性骨折可起到一级预防。青春期 POI 患者激素治疗应注意青春期诱导。POI 患者仍有自然妊娠的机会,有生育要求者则应选用天然雌激素和孕激素治疗;无生育要求者在激素治疗过程中应告知采取避孕措施。具体应用参见国内外相关指南。激素补充可缓解围绝经期女性症状,但其对卵巢储备/功能是否有改善作用目前尚不清楚,亦有报道称其他激素类药物如脱氢表雄酮<sup>[38]</sup>、生长激素<sup>[39]</sup>等具有卵巢功能保护作用,但仍需大量研究证实其安全性和有效性。

4.6 生育相关问题管理 生育保护、保留、保存主要针对肿瘤患者放化疗、手术、职业等因素所致的卵巢损伤及 POI/早绝经高风险人群。在充分考虑患者年龄、意愿、婚姻状况后,建议制定合适的方案。目前比较成熟的方案主要有胚胎冻存、成熟卵母细胞冻存等。卵巢移位、卵巢组织冻存再移植、促性腺激素释放激素激动剂、中医药等,可在一定程度上提升卵巢储备/功能减退患者的自然妊娠或辅助生殖技术的成功率。但这些技术的有效性有待进一步验证,部分技术的安全性和伦理问题也应受到重视。

4.7 前沿探索 近年来,卵巢衰老的防治愈发受到重视。除了生育力保护和激素治疗等,科学家们进行了干细胞移植、卵巢体外激活、类卵巢、卵巢储备/功能保护相关药物等探索。目前多数处于基础科研阶段,后期临床应用的安全性和可靠性有待进一步证实。延缓卵巢衰老、防治各因素导致的卵巢损伤仍任重道远。

参与共识撰写专家(按姓氏汉语拼音字母排序):陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)、段华(首都医科大学附属北京妇产医院)、郝敏(山西医科大学第二医院)、洪莉(武汉大学人民医院)、金力(中国医学科学院北京协和医院)、姜洁(山东大学齐鲁医院)、李佩玲(哈尔滨医科大学附属第二医院)、李志英(三峡大学仁和医院)、凌斌(中日友好医院)、史惠蓉(郑州大学第一附属医院)、王燕(湖北省妇幼保健院)、王薇(广州医科大学附属第一医院)、王永军(北京大学国际医院)、王武亮(郑州大学第二附属医院)、吴洁(江苏省人民医院)、邬素芳(上海市第一人民医院)、薛敏(中南大学湘雅三医院)、薛凤霞(天津医科大学总医院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、杨欣(北京大学人民医院)、岳青芬(郑州大学附属洛阳市中心医院)、余志英(深圳市第二人民医院)、张蔚(武汉大学附属中南医院)、周坚红(浙江大学医学院附属妇产科医院)、朱根海(海南省人民医院)

参 考 文 献

[1] Couzin-Frankel J. Reproductive Biology. Faulty DNA repair linked to ovarian aging in mice and humans [J]. *Science*, 2013, 339( 6121): 749.

[2] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure [J]. *Clin Endocrinol ( Oxf)*, 2008, 68( 4): 499-509.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences [J]. *Endocr Rev*, 2009, 30( 5): 465-493.

[6] Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS [J]. N Engl J Med*, 1982, 306( 7): 404-406.

[7] Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause [J]. *Hum Reprod*, 1992, 7( 10): 1342-1346.

[8] Sun X, Luo M, Ma M, et al. Ovarian aging: an ongoing prospective community-based cohort study in middle-aged Chinese women [J]. *Climacteric*, 2018, 21( 4): 404-410.

[9] 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.

[10] Laven JS. Genetics of early and normal menopause [J]. *Semin Reprod Med*, 2015, 33( 6): 377-383.

[11] AlAsiri S, Basit S, Wood-Trageser MA, et al. Exome sequencing reveals MCM8 mutation underlies ovarian failure and chromosomal instability [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125( 1): 258-262.

[12] Wainer-Katsir K, Zou JY, Linnal M. Extended fertility and longevity: the genetic and epigenetic link [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103( 5): 1117-1124.

[13] von Meyenn F, Reik W. Forget the parents: epigenetic reprogramming in human germ cells [J]. *Cell*, 2015, 161( 6): 1248-1251.

[14] Haruty B, Friedman J, Hopp S, et al. Reproductive health and the environment: Counseling patients about risks [J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83( 5): 367-372.

[15] Barnes SK, Ozanne SE. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2011, 106( 1): 323-336.

[16] 吴夏筠. 卵巢储备功能下降的相关危险因素调查 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.

[17] Hendrick V, Gitlin M, Altshuler L, et al. Antidepressant medications, mood and male fertility [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2000, 25( 1): 37-51.

[18] Hyland A, Piazza K, Hovey KM, et al. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study [J]. *Tob Control*, 2016, 25( 6): 706-714.

[19] Fraser A, McNally W, Sattar N, et al. Prenatal exposures and anti-Müllerian hormone in female adolescents: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178( 9): 1414-1423.

[20] Hawkins Bressler L, Bernardi LA, De Chavez PJ, et al. Alcohol, ciga-

- rette smoking and ovarian reserve in reproductive-age African-American women [J]. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 215(6): 758.
- [21] Luo LL, Chen XC, Fu YC, et al. The effects of caloric restriction and a high-fat diet on ovarian lifespan and the expression of SIRT1 and SIRT6 proteins in rats [J]. *Aging Clin Exp Res* 2012, 24(2): 125-133.
- [22] Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting [J]. *BMC Med* 2016, 14: 1.
- [23] Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW. Molecular pathways: targeted  $\alpha$ -particle radiation therapy [J]. *Clin Cancer Res* 2013, 19(3): 530-537.
- [24] Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update [J]. *Int J Fertil Steril* 2011, 5(2): 54-65.
- [25] Taparelli F, Squadri F, De Rienzo B, et al. Isolation of mumps virus from vaginal secretions in association with oophoritis [J]. *J Infect*, 1988, 17(3): 255-258.
- [26] Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity—an update appraisal [J]. *J Assist Reprod Genet* 2019, 2069.
- [27] Lin YH, Chen YH, Chang HY, et al. Chronic niche inflammation in endometriosis-associated infertility: current understanding and future therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci* 2018, 19(8): 2385.
- [28] Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life [J]. *Int J Fertil* 1967, 12(1): 77-126.
- [29] Harlow SD, Gass M, Hall J, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(4): 1159-1168.
- [30] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南 [J]. *中华生殖与避孕杂志* 2017, 37(2): 87-100.
- [31] 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.
- [32] Gohari MR, Ramezani Tehrani F, Chenouri S, et al. Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimüllerian hormone [J]. *Menopause* 2016, 23(8): 839-845.
- [33] Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, et al. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(3): 855-864.
- [34] Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide [J]. *Am J Obstet Gynecol* 2017, 217(2): 129-140.
- [35] 罗爱月, 丁婷, 王世宣, 等. 卵巢衰老诊断的研究现状 [J]. *中国妇幼保健* 2010, 25(35): 5336-5338.
- [36] Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age [J]. *JAMA* 2017, 318(14): 1367-1376.
- [37] Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, et al. Does AMH relate to timing of menopause? Results of an individual patient data Meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103(10): 3593-3600.
- [38] Fouany MR, Sharara FI. Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(9): 1239-1244.
- [39] Mahran YF, El-Demerdash E, Nada AS, et al. Growth hormone ameliorates the radiotherapy-induced ovarian follicular loss in rats: impact on oxidative stress, apoptosis and IGF-1/IGF-1R Axis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140055.

(收稿日期: 2019-09-24)

## 发表学术论文“五不准”

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会共同研究制定了《发表学术论文“五不准”》。

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写, 坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序, 亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程, 坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色, 应基于作者完成的论文原稿, 且仅限于对语言表达方式的完善, 坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人, 应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠, 坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。

5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文, 并对论文内容负有知情同意的责任; 论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献, 坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人; “论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为; “论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。