



早发性卵巢功能不全合并抑郁的中西医研究进展

任瑾¹,黄秋艳¹,周阁²

(1. 南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京 210023;2. 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院,江苏 南京 210029)

摘要:早发性卵巢功能不全(POI)是一类严重影响育龄期女性身心健康的疾病,POI的病因不明。而现有研究发现,抑郁可以破坏患者的卵巢功能,增加女性早发性卵巢功能不全的发病风险。随着年龄增长,许多育龄期女性对于抑郁的易感性和情感脆性明显增高,更容易表现出抑郁症状,也更容易发生 POI。但抑郁对 POI 发病的具体影响尚不明确,文章结合现代医学与传统医学,分别从现代研究和中医论证两方面展开论述,讨论抑郁对于 POI 发病机制可能造成的影响以及抑郁合并 POI 的治疗策略。

关键词:抑郁;早发性卵巢功能不全;发病机制;治疗;综述

中图分类号:R711.75

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)02-0054-04

Research Progress on Early - Onset Ovarian Insufficiency Combined with Depression in Traditional Chinese and Western Medicine

REN Jin¹,HUANG¹,ZHOU Ge²

(1. The First Clinical Medical College,Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210023,Jiangsu,China;

2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine,Nanjing,210029,Jiangsu,China)

Abstract:Early - onset ovarian insufficiency is a kind of disease that seriously affects the physical and mental health of women of childbearing age. In the hormonal fluctuation phase,women have significantly increased vulnerability to depression,and are more likely to show depressive symptoms. And existing research has found that depression can destroy the ovarian function of patients and increase the risk of POI in women of childbearing age,but the specific impact of POI pathogenesis is not clear,this paper combined modern medicine and traditional Chinese medicine and discussed the possible impact of depression on the pathogenesis of POI from the perspectives of modern research and traditional Chinese medicine as well as the treatment strategies for depression combined with POI.

Keywords:depression;premature ovarian insufficiency;pathogenesis;treatment;review

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)^[1-2]是指女性在 40 岁前出现的卵巢活动衰退综合征,以月经紊乱(停经或月经稀发 ≥ 4 个月)、连续 2 次 FSH >25 U/L(间隔 >4 周)为主要表现的临床综合征,发病率约为 3%~10%。目前 POI 的病因尚不明确,可能与遗传变异、自身免疫、感染及医源性因素等相关。对于确诊 POI 的女性而言^[3],除了自身由于卵巢功能下降,性激素分泌不足所带来的月经异常、潮热汗出、生殖道干涩、失眠等症状外,突发心血管事件、认知功能降低,骨密度下降等潜在风险也时刻影响着女性的生活质量。随着 POI 的发病人群逐渐“年轻化”,许多有生育要求的女性被确诊 POI,这意味着不孕和流产风险的成倍增加。因

此,如何帮助 POI 患者寻找可能的发病原因、提供合理的治疗方式以帮助该类人群提升生活质量是妇产生殖领域面临的难题之一。

抑郁症状表现为心情低落、思维迟缓、意志活动减退、认知功能损害,以及失眠、乏力、食欲减退等。现有研究支持抑郁等负性情感的长期存在会导致女性生殖能力下降。一项涉及 632 名女性的卵巢早老化相关心理因素研究显示:长期处于抑郁、低落等负面情绪中的女性窦卵泡数目的丢失速度(AFC 下降 >1.09 个/年)明显超过同龄女性(AFC 下降 >0.54 个/年),这表明抑郁情绪与卵巢功能的加速衰退密切相关^[4]。此外,回顾性研究表明,在确诊 POI 的女性中,67.2% 的女性存在抑郁症状,而 POI 合并抑郁女性中,68.4% 的女性抑郁症状远早于 POI 症状,平均间隔时间约为 5.4 年^[5]。由此推测抑郁与 POI 可能存在一定的疾病关联。国外学者已经认识到抑郁与 POI 可能存在的疾病相关性,建议对存在抑郁症状或既往抑郁史的中年女性进行定期卵巢功能评估,建议对 POI 伴见抑郁症

基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK2020022235)

作者简介:任瑾(1998-),女,安徽滁州人,硕士,研究方向:中医妇科疾病治疗。

通讯作者:周阁(1978-),女,河南信阳人,主任中医师,硕士,研究方向:中西医结合治疗生殖内分泌疾病。E-mail: zg15895882930@163.com。



状的女性进行 DSM-IV 评分,并适时给予心理支持或转诊心理科,这可能有助于女性生育力的维护。现阶段,国内对于 POI 的治疗多聚焦于躯体症状的改善和正常月经周期的维持,缺乏对 POI 合并抑郁症状的识别与干预,对于抑郁与 POI 的相关性缺乏认识。本研究从现代医学研究和中医古籍论证两方面展开论述,讨论抑郁对于卵巢功能造成的影响,并阐述抑郁在 POI 发病机制中的研究进展及治疗现状。

1 现代医学对抑郁合并 POI 的机制研究

1.1 神经系统异常

大脑神经-抑郁网络主要包括前额叶皮质和边缘系统,下丘脑是边缘系统中负责调控应急压力和控制激素的中央区域,大脑皮层-下丘脑通路同时参与调控卵巢功能和情绪的产生。抑郁可能通过干扰情绪与生殖共有的神经信号、激活 HPA 轴等途径来影响卵巢功能。

1.1.1 神经信号异常 一项针对美国白人女性抑郁调查显示,抑郁史女性组相比于正常女性组血清 FSH 水平更高,抑制素 B 无明显差异,提示抑郁信号可能通过调控下丘脑-垂体轴来影响卵巢功能^[6]。Kisspeptin 是参与调控下丘脑 GnRH 神经元的重要神经肽,也可直接作用于卵巢。Kiss1r 缺失小鼠^[7]表现为窦卵泡进行性丢失,卵泡池早耗竭,卵巢功能不可逆下降。而另一项研究^[8]证实,Kisspeptin 可以经由下丘脑调节社交行为,同时 Kiss1 基因^[9]也被发现表达于与抑郁密切相关的内侧杏仁核。国外研究发现,在鱼类腹侧缰核中表达的 Kiss1 基因可调节血清素(5-HT)神经元和恐惧反应,在小鼠中,kisspeptin-13 通过兴奋 NE 和 5-HT 受体在强迫游泳实验中显示出抗抑郁样作用^[10-11]。上述研究表明,kisspeptin 可作用于与情绪和生殖相关的大脑区域,并可能参与抑郁情绪对卵巢功能的调控。

除此之外,抑郁小鼠^[12]大脑 G 蛋白偶联受体(Gpr1)与下丘脑中的 CRH 和 GnRH 共定位,使用 Gpr1 拮抗剂 G5 可以提高抑郁样小鼠血清中孕、雌激素水平,并减少卵巢异质基因表达,提示 Gpr1 在发挥致郁作用的同时也可能干扰 HPO 轴影响卵巢功能及基因表达,在抑郁与生殖的交互关系中发挥作用。

1.1.2 HPA 轴异常激活 HPA 轴是沟通神经与内分泌的桥梁之一,也是外界刺激的应激反应轴。大量研究支持,抑郁患者脑脊液中 HPA 轴相关激素和受体表达异常升高,HPA 轴处于异常激活状态^[13]。长期抑郁应激下,下丘脑室旁核会释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)持续刺激垂体前叶,导致 HPA 轴先“过度激活”后“延迟应答”,而 HPA 轴的异常状态会干扰 HPO 轴节律,导致 GnRH 脉冲式释放紊乱,正常性激素节律破坏,卵泡过度激活或突然大量闭锁,加速卵泡消耗^[14-15]。MATSUZAKA 等^[16]发现 HPA 轴过度兴奋释放的大量皮质醇可以进一步降低垂体对内源性 GnRH 的反应性,从而抑制卵巢功能。

1.2 免疫-炎症反应异常

抑郁患者长期处于慢性低度炎症状态,且多伴有自身免疫功能异常,如 ANA、TPOAB 等抗体升高,这种炎症反应与免疫异常会攻击正常组织器官,包括卵巢、甲状腺、肾上腺等,并可能带

来自发性的卵巢损伤、甲状腺功能异常等问题^[17-18]。

1.2.1 慢性炎症刺激 研究表明,长期抑郁女性大脑可通过调节 HPA 轴、交感神经等途径上调全身炎症活动,包括提高中下游白介素水平(如 IL-6、IL-12 等),改变细胞因子分布(如 INF- α)等,使机体促炎作用增加,炎症因子升高^[19]。而体内过量的游离炎症因子持续刺激卵巢,会导致卵巢白膜增厚,卵泡加速向髓质移动,卵泡池平衡障碍,干扰正常排卵机制,加速卵泡老化,最终导致慢性炎症性卵巢功能受损^[20]。

1.2.2 自身免疫紊乱 免疫失衡是连接抑郁和自身免疫性卵巢功能损伤的关键因素之一。通过对抑郁患者血流式细胞分析发现^[21],该类患者的 Treg 细胞比例显著增高,而调节性 T 细胞调节介导的免疫反应极有可能与自身免疫性卵巢衰竭密切相关。已证实,抑郁激活的核因子 κ B,可上调 Th17 细胞及下调部分调节性 T 细胞,减弱其对 CD₄⁺T、CD₈⁺T 细胞调控,直接或间接地参与卵泡的发育和闭锁过程,导致免疫性卵巢损伤,诱发免疫性 POI^[22]。

1.3 昼夜节律调节异常

调查显示,70%~80%的抑郁患者存在昼夜节律与睡-醒节律的脱同步,包括入睡困难、睡眠时间缩短、早醒等。而昼夜节律的产生和维持由位于下丘脑视交叉上核(SCN)的中枢生物钟及外周组织的外周生物钟调控^[23-25]。

研究表明,抑郁症患者大脑背外侧前额叶、杏仁核、海马等区域的核心生物钟基因,如 Bmal1、Per1-3 等的表达振幅较正常人显著下降^[12]。此外,抑郁症患者体内生物钟基因较正常人变化更为频繁,并且其褪黑素和糖皮质激素的分泌明显下降。对生殖系统而言,HPO 轴含有多种生物钟基因的表达,抑郁患者钟基因表达下降、变化频繁,导致 HPO 轴固有节律紊乱,造成激素分泌延迟,卵巢反应性下降^[26]。并且核心 Bmal1 基因可以直接参与调控颗粒细胞功能及卵泡膜细胞的细胞行为,干预始基卵泡的发育和甾体激素的生成,而抑郁患者 Bmal1 基因活性下降或缺失则可以激活始基卵泡提前发育,诱发卵泡耗竭^[27]。

1.4 其他因素

此外,还有许多研究报道了半胱氨酸代谢异常、维生素 D 缺乏也可能参与抑郁对卵巢功能的损伤^[28-29],国外文献报道,抑郁患者的维生素 B₁₂、叶酸的摄入与血清水平均低于常人,而叶酸缺乏可导致 DNA 复制异常,核酸完整性破坏,增加卵巢细胞凋亡风险^[30-32]。而 OTA 等^[33]发现 VD 缺乏可以通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路引起卵巢异常免疫应答,从而导致免疫性卵巢损伤。上述证据及研究均提示抑郁可能参与 POI 的多种发病机制,并可能通过多种途径造成卵巢功能的损伤。

2 中医对于抑郁致 POI 的认识

中医学对于情志致病早有认识,古籍中虽无“抑郁症”病名的记载,但可将其归属于情志病一类,属于“郁证”“百合病”“脏躁”等范畴。《素问·举痛论篇》有云:“百病生于气也。怒则气上,喜则气缓,悲则气消,恐则气下……”,这表明情志不调,气机不畅是许多疾病发病的原因。中医也并没有“早发性卵巢功能不全”病名记载,但根据其临床表现,可归属于“年未



老经水断”“经闭”“月经过少”等范畴。而对于“情志郁”导致“经水断”的论述,《万氏妇科》有云“妇人性多执拗,忧虑悲思,诸经受伤久则闭绝不行。”首次记载了郁病日久,诸经受伤导致妇人月经闭绝之病,与现代临床观察到长期抑郁导致的 POI 症状颇为相似。对于郁病所致经闭的病因病机的认识,历代医家也有阐述。

2.1 情志不调,肝肾相戕

《傅青主女科·调经》云:“夫经水出诸肾,而肝为肾之子,肝郁则肾亦郁矣”。对于郁病导致的月经不调,卵巢功能下降的病因,需从肝肾论起。肾者先天之本,藏女子经孕胎产之精。然而情志久郁,扰动相火,致使肾阴亏虚,天癸枯竭,则表现为月经与排卵异常,卵巢功能衰退。肝为女子先天,化生经血并推动经血下泻,肝郁肾瘀,冲任壅滞,胞脉不通,影响卵巢功能。此外,《傅青主女科》中言:“人以为血枯经闭也,谁知是心肝脾之气郁乎”,肝郁乘脾,思虑过度易伤脾气、耗心血,心脾两虚无以化生气血涵养冲任二脉,久则胞宫受损,月经闭绝,难以胎孕。女子则多表现为情绪低落、少言寡语、胸膈胁满,月水点滴及净或闭绝,甚则无子。

2.2 经络阻塞,气血失调

《素问·上古天真论篇》载:“任脉、冲脉,皆奇经脉也,肾气全盛,冲任流通,经血渐盈,应时而下”。又有《证治准绳·杂病》言:“是督脉者,与冲任本一脉,故属于肾而为作强者也。”冲、任、督三脉同源三歧,上达头面,下连肾胞,是沟通胞宫与脑窍的通道。又肝经与任督冲三脉经络相通,气血相应,故任督冲肝四脉通畅,气血充盈,涵养胞宫,则经水畅达,月月如期。而女性长期情志郁结,所愿不遂,其一可见厥阴肝经气机不畅,奇脉气血涵蓄不足,冲任气血失于灌渗,无以滋养胞宫,日久经水渐竭,月经停闭。其二,《四圣心源》载“郁者,督脉涩而不畅”,督脉络肾,贯心,入脑,既参与心(脑)轴对于情感活动的调控,又具有助肾主生殖的作用。郁病日久,督脉不通,女子行经排卵失常,最终均会导致 POI。

3 治疗方面

3.1 现代医学治疗

目前,现代医学对于 POI 的临床管理方案多推荐激素补充疗法(HRT)。但有研究报道,部分抑郁相关因子(如 BDNF)的大量释放也可以使患者出现潮热、汗出、烦躁、全身疼痛等症状,但 HRT 治疗无法缓解,抗抑郁治疗却有效^[24]。因此曾有学者建议,对于 HRT 无效的严重更年期症状,可试用抗抑郁药物,如舍曲林、阿米替林等。现阶段,对于抑郁合并 POI 的患者的治疗,多数医生多会根据患者抑郁程度予以不同的处理措施,如轻度抑郁患者一般建议患者自我心理调节或心理咨询师干预。对于中重度抑郁患者,可予以激素补充疗法加抗抑郁药物联合治疗^[34]。如 SUN 等^[18]研究发现给予激素替代联合阿米替林治疗后患者潮热汗出、月经紊乱等低雌症状发生率明显低于单纯激素替代治疗。郭立丽等^[23]研究发现对于抑郁症合并卵巢功能减退患者,激素替代联合阿米替林与单纯激素替代相比,患者改良 KUPPERMAN 评分综合汉密尔顿评分下降更加明显,提示抗抑郁类药物对于缓解 POI 症状也有一定帮助。

3.2 中医药或中西医结合治疗

《女科要旨·种子门》有云:“妇人无子,因经水不调,经水所以不调者,由内有七情之伤”。且女子以肝为先天,以血为用。情志内伤日久损伤脏腑、冲任,精血不足,络脉不通,无滋化源,肾阴渐枯,天癸渐竭,最终“地道不通,形坏而无子”。因此,女性生殖功能正常需要情志的疏泄畅达,中医药以补肾疏肝为治疗大法,结合多种治疗手段,从整体上调节抑郁并发 POI 患者的生理机能及心理状态,在改善患者的症状方面,也有独特优势。

目前,中医药对于抑郁合并 POI 的治疗原则多从滋肾疏肝,益气养血等方面立论,治疗方法包括中药内服、辨证食疗、针灸治疗、耳穴压豆等多种形式。临床研究发现运用滋水清肝饮、逍遥散疏肝解郁方等滋肾养肝中药可以用于治疗郁证合并 POI,改善患者卵巢功能并控制抑郁症状。房繁恭教授在针灸治疗 POI 中发现,调经促孕针法(穴取百会、神庭、关元、三阴交、肾俞、次髎等)既有抗卵巢早衰的作用,又可以正向调节 POI 患者的负性情绪,治疗后,患者血清 FSH 水平较前明显下降,改良 Kupperman 指数评分、KI 量表中抑郁症状评分明显降低,提示针灸治疗可以明显改善抑郁合并 POI 患者症状^[28]。对于躯体症状较重且 FSH > 40 U/L 的女性患者,建议在中医治疗的基础上,配合激素补充或抗抑郁药物,可以明显改善症状,缩短治疗周期,如叶咏菊等^[35]使用辨证食疗联合 HRT 治疗 POI 合并焦虑抑郁状态的疗效评分与抗抑郁药物联合激素治疗疗效相当,且可以明显改善围绝经期症状。

4 结语

上述证据表明,抑郁可能通过干扰神经信号、激活免疫-炎症反应、干扰昼夜节律等多途径导致 POI 发生发展;但现有研究也存在局限性,其一,抑郁在 POI 发病机制中的研究尚不完善,且未深入到基因、转录等层面;其二,上述理论机制均未出现强有力的证据支持,且不能完全解释 POI 的诸多问题。中医对于情志致病早有认识,脏腑相干,经络壅塞,导致胞宫不畅,经水渐竭,出现卵巢功能衰竭。治疗上,依据患者就诊时的症状评分及血清性激素指标选择中医或中西医结合治疗方式,可以有效帮助患者改善症状,控制病情进展。总之,抑郁与 POI 的高伴发率表明,关注女性的抑郁症状与卵巢功能,对其进行合理评估,及时干预并给与适当的治疗措施,应该成为所有育龄期女性健康评估和管理的一部分。

参考文献

- [1] MILLER L J, GIRCIS C, GUPTA R. Depression and related disorders during the female reproductive cycle[J]. Womens Health (Lond), 2009, 5(5): 577-587.
- [2] 冯晓玲,李力,曲凡,等. 早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(12): 1193-1198.
- [3] 刘艺璇,郎婧雯,程梦星,等. 早发性卵巢功能不全患者绝经症状和焦虑与抑郁状态的评估分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, (11): 880-885.
- [4] BLEIL M E, ADLER N E, PASCH L A, et al. Depressive symptomatology, psychological stress, and ovarian reserve: a role for psychological factors in ovarian aging? [J]. Menopause, 2012, 19(11):



- 1176-1185.
- [5] SCHMIDT P J, CARDOSO G M, ROSS J L, et al. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure[J]. *JAMA*, 2006, 295(12): 1374-1376.
- [6] LAMBERT - MESSERLIAN G M, HARLOW B L. The influence of depression, body mass index, and smoking on serum inhibin B levels in late reproductive - aged women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(4): 1496-1500.
- [7] GAYTAN F, GARCIA - GALIANO D, DORFMAN M D, et al. Kisspeptin receptor haplo - insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(8): 3088-3097.
- [8] DROBINTSEVA A O, MEDVEDEV D S, MAKARENKO S V, et al. Implication of sirtuins and kisspeptin in ovarian aging[J]. *Adv Gerontol*, 2021, 34(1): 18-23.
- [9] KIM J, SEMAAN S J, CLIFTON D K, et al. Regulation of Kiss1 expression by sex steroids in the amygdala of the rat and mouse[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(5): 2020-2030.
- [10] SIVALINGAM M, OGAWA S, PARHAR I S. Habenula kisspeptin retrieves morphine impaired fear memory in zebrafish[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19569.
- [11] TANAKA M, CSABAFI K, TELEGDY G. Neurotransmissions of antidepressant-like effects of kisspeptin-13[J]. *Regul Pept*, 2013, 180: 1-4.
- [12] LI R, MA C, XIONG Y, et al. An Antagonistic Peptide of Gpr1 Ameliorates LPS - Induced Depression through the Hypothalamic - Pituitary - Ovarian Axis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 602-605.
- [13] FLORES A D, YU W S, FUNG M L, et al. Neuromodulation and hippocampal neurogenesis in depression: A scoping review [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 188: 92-107.
- [14] GOLYSZNY M, OBUCHOWICZ E, ZIELINSKI M. Neuropeptides as regulators of the hypothalamus - pituitary - gonadal (HPG) axis activity and their putative roles in stress - induced fertility disorders [J]. *Neuropeptides*, 2022, 91: 102216.
- [15] STROUD C B, CHEN F R, LEVIN R Y, et al. Individual differences in latent trait cortisol (LTC): Implications for the onset and course of future depressive symptoms [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2022, 146: 105926.
- [16] MATSUZAKA H, MAESHIMA H, KIDA S, et al. Gender differences in serum testosterone and cortisol in patients with major depressive disorder compared with controls[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2013, 46(2): 203-221.
- [17] 张琬琳, 汤若楠, 王晓红. 非 HPO 轴内分泌异常排卵障碍的诊治管理[J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(11): 821-824.
- [18] SUN J, HUI C, XIA T, et al. Effect of hypothyroidism on the hypothalamic - pituitary - ovarian axis and reproductive function of pregnant rats[J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1): 30.
- [19] SLAVICH G M, SACHER J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(10): 3063-3079.
- [20] LLIBEROS C, LIEW S H, ZAREIE P, et al. Evaluation of inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 278.
- [21] OBERMANN S J, KRAWCZYK E, JUCKEL G, et al. Analysis of cytokine levels, T regulatory cells and serotonin content in patients with depression[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(10): 3476-3489.
- [22] PASINETTI G. Microbiota Metabolites Modulate the T Helper 17 to Regulatory T Cell (Th17/Treg) Imbalance Promoting Resilience to Stress - Induced Anxiety - and Depressive - Like Behaviors[J]. *Current Developments in Nutrition*, 2021, 5(Supplement 2): 350-368.
- [23] 郭立丽, 刘正清. 激素替代治疗与抗抑郁药物对更年期情感障碍患者抑郁状况及临床症状的作用研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(23): 80-82.
- [24] 王雪灵, 刘欣然, 李泽平. 抑郁症与脑源性神经生长因子的研究进展[J]. *河南医学高等专科学校学报*, 2021, 33(5): 625-628.
- [25] UMA R. DSM-5: Disruptive mood dysregulation disorder[J]. *Asian Journal of Psychiatry*, 2014, 11: 119-123.
- [26] MELO M, ABREU R, LINHARES N V, et al. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 46-58.
- [27] 丁萌楠, 宋伦. 生物钟基因介导卵巢功能调控的分子机制研究[J]. *生物技术通讯*, 2020, 31(1): 93-98.
- [28] 徐呈超, 李虎, 房繁恭, 等. 调经促孕针法对早发性卵巢功能不全患者负性情绪的影响 [J]. *中国针灸*, 2021, 41(3): 279-282.
- [29] 李进, 许华山. 血清维生素 B₁₂ 水平与抑郁状态的相关性分析 [J]. *中国食物与营养*, 2022, 28(8): 67-69.
- [30] MANGIAPANE P, CARBONE M G, ARONE A, et al. Vitamin B12, homocysteine and folic acid in patients suffering from bipolar disorders: Relationship with suicide[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2022(1): 1-26.
- [31] 王誉博, 常韶燕, 王硕文, 等. 叶酸与线粒体关系研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(4): 464-468.
- [32] 张育军, 梁蓉. 同型半胱氨酸对卵巢颗粒细胞功能的影响[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(2): 191-193.
- [33] OTA K, DAMBAEVA S, KIM M W, et al. 1,25 - Dihydroxy - vitamin D3 regulates NK - cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(11): 3188-3199.
- [34] 林宏林, 庞佩珊. 激素替代联合抗抑郁药物治疗妇女更年期症状的临床疗效探究[J]. *实用妇科内分泌杂志 (电子版)*, 2018, 5(24): 29, 31.
- [35] 叶咏菊, 何富乐. 辨证食疗对原发性卵巢功能不全患者焦虑抑郁状态的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(12): 6444-6447.