

조기난소부전의 한약 치료에 대한 무작위 대조군 임상 연구 고찰

대구한의대학교 한의과대학 부인과교실
송지윤, 김동철

ABSTRACT

Review of Randomized controlled Trials on Korean Herbal Medicine Treatment for Premature Ovarian Insufficiency

Ji-Youn Song, Dong-Chul Kim

Dept. of Korean Obstetrics & Gynecology, College of Korean Medicine,
Daegu Haany University

Objectives: This study was performed to analyze randomized controlled trial, which studied the effect of korean herbal medicine on premature ovarian insufficiency.

Methods: Researchers searched for randomized controlled trial of based on korean herbal medicine and premature ovarian insufficiency. The paper search was conducted through 7 online databases on April 20, 2024.

Results: 12 studies were included after selection and exclusion criteria. 4 studies compared herbal medicine with hormone replacement therapy or placebo. 8 studies compared combined treatment of herbal medicine and hormone replacement therapy, with hormone replacement therapy alone. All studies reported significant improvement on hormone, antral follicle count (AFC), total effective rate and associated symptoms. There were no serious adverse effects.

Conclusions: This study suggests that herbal medicine has benefit for treating symptoms and ovarian function of premature ovarian insufficiency. For reliable evidence, further research on pregnancy or long-term follow-up is needed.

Key Words: Premature Ovarian Insufficiency, Herbal Medicine, Systematic Review

I. 서 론

12개월 이상의 무월경 상태를 보일 때 폐경이라 하며, 이는 곧 난소 기능의 소실로 여성 생식능력의 종료를 의미한다¹⁾. 폐경은 대개 40대 후반에서 50대 초반에 나타나며, 일부 여성에서는 수술적 폐경 등으로 일찍 폐경기를 맞기도 한다. 그러나 40세 이전에 4개월 이상 월경이 없고, 혈중 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone, FSH)이 25 mIU/mL 이상으로 측정될 경우 조기난소부전(Premature ovarian insufficiency, POI)으로 진단한다²⁾.

POI는 난소의 이른 기능 상실로 인한 월경 장애, 성선자극호르몬 상승 및 낮은 에스트라디올 수치를 특징으로 한다. 조기난소부전을 진단받은 환자들은 안면 홍조, 야간 땀, 불면증, 우울증, 질 건조증, 성욕 저하의 증상을 호소하며, 장기적으로는 심혈관 질환, 골다공증 등의 위험이 커져 삶의 질과 심리적 안녕에 영향을 받는다³⁾.

서양의학에서는 POI 증상이 저에스트로겐 환경으로부터 유발되는 것에 중점을 두고, 주로 호르몬 대체요법(Hormone replacement therapy, HRT)을 사용한다⁴⁾. 이는 부족한 호르몬을 대체하는 목적이므로, 치료를 시작하면 일반적으로 자연 폐경이 기대되는 시기까지 호르몬제를 복용하도록 한다. 그러나 POI를 가진 젊은 여성의 절반 이상이 HRT를 복용하지 않고, 진단 후 수년이 지나서야 HRT를 시작하거나 45세 이전에 HRT 사용을 중단하는 등 순응도가 낮은 것으로 나타났다⁵⁾.

한의학에서는 POI와 유사한 무월경

및 월경 중단에 대하여 ‘經閉’, ‘月事不來’, ‘經水斷絕’ 등으로 기술하였다. 무월경의 병기에 대하여 《內徑·評熱別論》은 胞脈閉를 제시하였으며, 원인에 대하여 《內徑·陰陽別論》은 심리적 요인으로 인한 기혈의 생성이 원활하지 못함을 기술하였다⁶⁾. 《傳青主女科》⁷⁾에는 ‘有年未至七七而經水先斷者, 人以爲血枯經閉也 ... 其實非血之枯, 乃經之閉也’이라 하여 49세 이전의 월경 중단에 대하여 인식하고, 원인을 心肝脾의 氣鬱로 인한 腎水의 소통 부족으로 보아 散心肝脾之鬱, 大補腎水, 補心肝脾氣의 처방을 제시하였다.

POI에 관한 국내 한의학적 연구는 한의 복합 치료를 통한 임신 및 출산에 대한 증례보고가 주를 이루었다. 국내의 한의학적 치료 동향을 고찰한 연구가 있었으나, 한약 치료가 POI에 미친 영향에 관한 국내외 연구를 체계적으로 고찰한 연구는 없었다.

이에 저자는 POI에 한약 치료를 활용한 무작위 대조 임상시험 연구를 체계적으로 고찰하여, POI에 대한 한의약 치료의 유효성을 확인하고, 임상적 근거를 마련하고자 본 연구를 진행하였다.

II. 방 법

1. 데이터베이스 및 검색 방법

국내의 논문을 대상으로 하였으며, 출판 연도 및 언어에 제한을 두지 않았다. 국내 데이터베이스로 한국교육학술정보원(Korean studies Information Service System, KISS), 국가과학기술정보센터(National Digital Science Library, NDSL),

학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS)을 사용하였다. 국외 데이터베이스로 Chinese National Knowledge Infrastructure Database(CNKI), Pubmed, Cochrane library를 사용하였다.

국내 데이터베이스에서의 검색어는 “조기난소부전” AND “한방·한약”을 사용하였다. 국외 데이터베이스 중 CNKI에서는 (‘中医’ + ‘中药’) * ‘早发性卵巢功能不全’, 그 외에서는 “premature ovarian insufficiency” AND “Traditional chinese medicine OR Oriental medicine OR Herbal medicine OR Korean medicine”을 검색어로 사용하였다.

2. 문헌 선정 기준 및 배제 기준

문헌의 선정 기준은 조기난소부전 환자를 대상으로 한약 단독 치료 또는 한양방 병용 치료의 효과를 확인하는 무작위 배정 임상시험 연구로 하였다. 선정된 문헌은 제목과 초록을 검토하여 1차 선별을 진행하였으며, 통과한 연구의 원문을 검토하여 2차 선별을 진행하였다.

배제 기준은 ① 주제가 조기난소부전의 한약 치료와 관계되지 않은 연구, ② 치료군 중재로 한의 복합 치료를 시행한 연구, ③ 사람을 대상으로 한 무작위 임상시험이 아닌 연구, ④ 대조군이 두 개 이상인 연구, ⑤ 대조군 중재로 한약 중재가 사용된 연구 ⑥ 석사, 박사 학위 논문 등 저널이 아닌 연구로 하였다.

3. 자료수집 및 분석

최종적으로 선정된 연구를 검토하여 선정 문헌과 연구 대상자 특성, 중재, 치

료 결과, 안전성을 비교 분석하고 정리하였다.

4. 비뚤림 위험 평가

선정된 연구의 질 평가를 위해 코크란 연합(Cochrane group)의 비뚤림 위험 평가 도구(Risk of Bias, RoB)를 이용하였다. 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림 적절성 판정의 일곱 항목에 대하여 비뚤림 위험 낮음(Low risk), 높음(High risk), 불확실(Unclear risk)로 평가하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 최종 논문 선정

1차 검색 후 KISS에서 7편, NDSL에서 14편, RISS에서 8편, OASIS에서 3편, CNKI에서 337편, Pubmed에서 64편, Cochrane library에서 33편으로 총 466개의 연구가 검색되었다. 중복연구는 21편이었다.

주제가 조기난소부전의 한약 치료와 관계되지 않은 연구 60편, 치료군 중재로 한의 복합 치료를 시행한 연구 29편, 사람을 대상으로 한 무작위 임상시험이 아닌 연구 174편, 대조군이 두 개 이상인 연구 3편, 대조군 중재로 한약 중재가 사용된 연구 7편, 저널이 아닌 연구 148편을 제외하여 24편을 1차 선별하였다.

2차 선별에서 환자의 선정 기준이 POI의 진단기준과 부합하지 않는 연구 12편을 제외하여 12편이 최종적으로 선정되었다(Fig. 1).

2. 선정된 문헌의 일반적 특성

최종적으로 선정된 연구는 CNKI에서 11편이 검색되었고 중국어로 출판되었다. 1편은 Pubmed와 Cochrane library에

서 공통으로 검색되었고, 영어로 출판되었다. 출판 연도는 2024년 1편⁸⁾, 2023년 2편^{9,10)}, 2022년 2편^{11,12)}, 2021년 5편¹³⁻⁷⁾, 2020년 1편¹⁸⁾, 2018년 1편¹⁹⁾이었다.

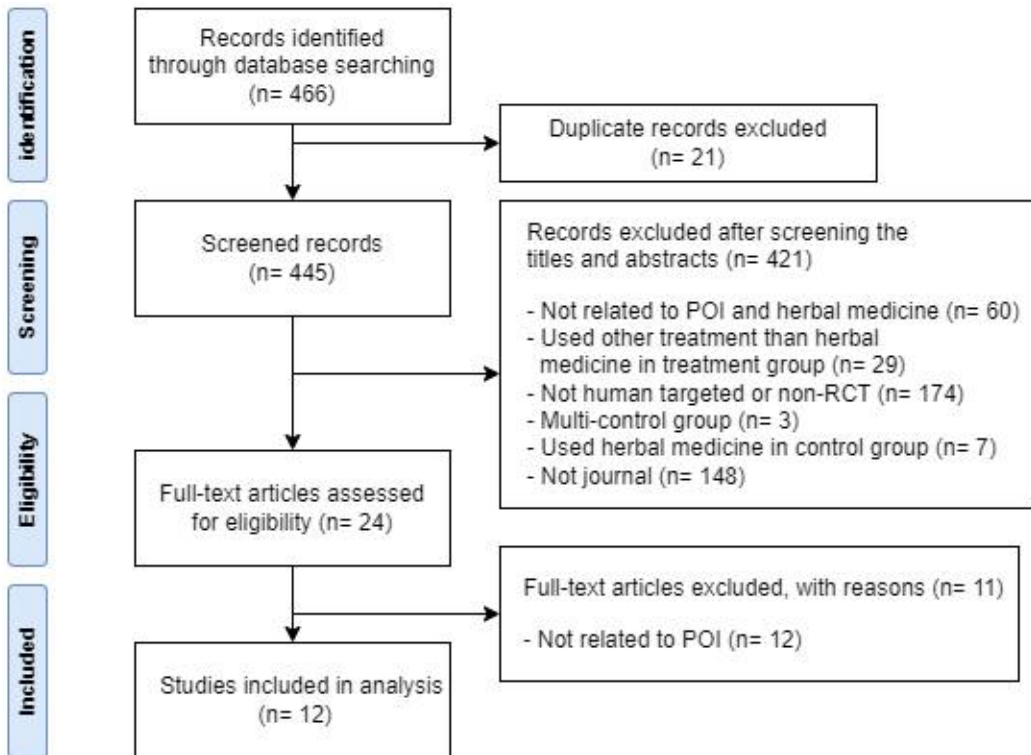


Fig. 1. Flow chart.

3. 연구 대상자의 일반적 특성

대상자 수는 총 1,201명으로 치료군 602명, 대조군 599명이었다. 연구 대상자가 50명 이상 100명 미만인 연구 6편, 100명 이상인 연구 6편이었다. 대상자들은 모두 유럽생식의학회(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHR) 가이드라인의 진단기준에 부

합하였다. 한의학적 진단기준은 腎虛肝鬱形^{11,12,18)}, 腎虛血瘀形^{9,17)}, 腎虛形^{8,16)}, 腎陰虛形¹⁰⁾, 脾腎陽虛形¹⁵⁾으로 다양하였다. 모든 연구에서 대상자의 나이를 언급하였으며, 연령대는 다양하였다. 11개 연구에서 이환 기간을 기술하였으며, Body mass index(BMI)는 4편, 초경 연령은 2편, 임신력은 3편에서 기술되었다(Table 1).

Table 1. General Characteristics of Included Studies

Author (year)	Sample Size	Age Mean±SD*	Duration Mean±SD	BMI** (kg/m ²)	Menarche Age (y)	Gravidity		
						0	1~3	>4
Jiang (2024)	T* : 40	30.11±2.68	10.18±2.24 m [§]	N/R	N/R	N/R		
	C [†] : 40	29.87±2.71	10.24±2.11 m					
Xia (2023)	T : 58	30.40±3.74	1.53±1.14 y	N/R	N/R	N/R		
	C : 59	30.83±2.95	1.95±1.29 y					
Chen (2023)	T : 50	33.96±3.15	26.13±3.97 m	24.98±0.78	13.39±0.82	12	38	
	C : 50	34.59±2.61	25.61±4.19 m	24.69±0.84	13.26±0.74	10	40	
Zhou (2022)	T : 42	32.6±3.9	17.95±8.03 m	N/R	N/R	N/R		
	C : 42	33.2±3.7	18.05±7.93 m					
He (2022)	T : 79	32.64±5.92	1.47±0.62 y	N/R	N/R	N/R		
	C : 79	33.17±5.64	1.65±0.71 y					
Zhang (2021)	T : 60	35.21±2.35	3.18±0.79 y	N/R	N/R	N/R		
	C : 60	35.17±2.26	3.24±0.87 y					
Yuan (2021)	T : 42	36.05±3.48	27.12±3.50 m	25.05±0.54	N/R	1.78±0.45		
	C : 42	35.65±3.51	26.92±3.49 m	24.95±0.51		1.82±0.43		
Cheng (2021)	T : 35	38.97±5.52	19.9±9.1 m	N/R	N/R	N/R		
	C : 35	38.80±4.96	20.7±11.8 m					
Wu (2021)	T : 30	31.57±5.04	10.82±3.20 m	N/R	N/R	N/R		
	C : 30	31.63±4.54	11.73±3.56 m					
Sui (2021)	T : 60	32.45±0.93	2.83±1.36 y	N/R	N/R	N/R		
	C : 62	34.61±0.61	2.79±1.31 y					
Lu (2020)	T : 30	35.07±2.09	1.01±0.45 y	23.94±1.17	N/R	N/R		
	C : 30	35.27±3.25	1.07±0.41 y	23.71±1.34				
Cao (2018)	T : 73	38.3±2.8	N/R [¶]	21.1±2.9	13.1±1.2	9	48	16
	C : 73	38.0±3.6		20.7±2.7	13.4±1.3	6	47	20

*T : treatment group, [†]C : control group, [‡]SD : standard deviation, [§]m : month, ^{||}y : year, [¶]N/R : not rated, **BMI : body mass index

4. 중재의 특성

치료군 중재로 한약 단독 치료를 사용한 연구가 4편^{9,17-9)}, 한양방 병용 치료를 사용한 연구가 8편^{8,10-6)}이었다. 대조군 중재로 1편에서는 위약¹⁹⁾을 사용하였고, 나머지 11편에서는 호르몬요법을 사용하였다. 호르몬요법으로 활용된 약제는 디드로게스테론 또는 프로그스테론과 에스트라디올을 사용한 연구가 8편^{8,9,11,13,15-8)}으로, 그 외 3편에서는 각각 노르에틴드론과 프로그스테론과 에스트라디올¹⁰⁾, 에스트라디올과 시클로프로게스테론, 클로

미펜¹²⁾, 에스트라디올과 시클로프로게스테론¹⁴⁾을 사용하였다(Table 3).

한약의 제형으로는 캡슐 제형 1편¹⁹⁾ 외에는 모두 탕약이 사용되었다. 치료군의 한약 구성 중, 가장 많이 사용된 본초는 숙지황으로 10편의 연구에서 사용되었으며, 토사자 9편, 당귀, 산약 8편, 백작약 6편 순으로 자주 사용되었다(Table 2).

12개 연구 모두에서 치료 기간을 명시하였으며, 단위는 주수, 개월 또는 주기 횟수로 나타내었다. 치료 기간이 3개월인 연구가 6편^{8,11,12,15,16,18)}, 3주기 3편^{10,13,14)},

6개월 및 6주기^{9,17)} 편, 12주¹⁹⁾ 1편으로, 왔다(Table 3).
 약 3개월을 기준으로 한 연구가 가장 많

Table 2. Composition of Herbal Medicine

Author (year)	Composition of herbal medicine
Jiang (2024)	<i>Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch.</i> (熟地黄), <i>Rhizome of Dioscorea batatas Decaisne</i> (山藥), <i>Fruit of Cornus officinalis Sieb. et. Zucc.</i> (山茱萸) 各 24 g, <i>Seed of Cuscuta chinensis Lamark</i> (菟絲子), <i>Fruit of Lycium chinense Miller</i> (枸杞子) 各 18 g, <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza Bge.</i> (丹參), <i>Root of Angelica gigas Nakai</i> (當歸) 各 15 g, <i>Rhizome of Cnidium officinale Makino</i> (川芎) 12 g, <i>Mature seed of Prunus persica (L.) Batsch</i> (桃仁), <i>Flower of Carthamus tinctorius Linné</i> (紅花), <i>Root of Paeonia lactiflora Pall.</i> (白芍藥) 各 10 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis Fisch.</i> (甘草) 6 g.
Xia (2023)	<i>Root of Astragalus membranaceus Bunge.</i> (黃芪), <i>Root of Angelica gigas Nakai</i> (當歸), <i>Root of Codonopsis pilosula (Fr.) Nannf.</i> (黨參), <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza Bge.</i> (丹參) 各 20 g, <i>Root of Morinda officinalis How</i> (巴戟天), <i>Leaf of Epimedium brevicornum Maxim.</i> (淫羊藿) 各 15 g, <i>Seed of Cuscuta chinensis Lamark</i> (菟絲子), <i>Fruit of Rubus chingii Hu.</i> (覆盆子), <i>Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch.</i> (熟地黄) 各 12 g, <i>Powder of Hominis Placenta</i> (紫河車粉) 3 g.
Chen (2023)	<i>Rhizome of Dioscorea batatas Decaisne</i> (山藥), <i>Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch.</i> (熟地黄), <i>Root of Codonopsis pilosula (Fr.) Nannf.</i> (黨參) 各 20 g, <i>Seed of Cuscuta chinensis Lamark</i> (菟絲子) 15 g, <i>Fruit of Cornus officinalis Sieb. et. Zucc.</i> (山茱萸), <i>Root of Achyranthes bidentata Blume</i> (牛膝), <i>Root of Paeonia lactiflora Pall.</i> (白芍藥), <i>Sclerotium of Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Shell glue of Chinemys reevesii Gray.</i> (龜膠), <i>Fruit of Lycium chinense Miller</i> (枸杞子), <i>Glue from the horn of Cervus nippon Temminck</i> (鹿角膠), <i>Root of Angelica gigas Nakai</i> (當歸), <i>Seed of Astragalus complanatus R. Br</i> (沙苑子), <i>Rhizome of Cnidium officinale Makino</i> (川芎), <i>Rhizome of Cyperus rotundus Linné</i> (香附子) 各 10 g.
Zhou (2022)	<i>Root of Codonopsis pilosula (Fr.) Nannf.</i> (黨參), <i>Rhizome of Dioscorea batatas Decaisne</i> (山藥), <i>Fruit of Lycium chinense Miller</i> (枸杞子), <i>Fruit of Rubus chingii Hu.</i> (覆盆子), <i>Seed of Cuscuta chinensis Lamark</i> (菟絲子), <i>Mature seed of Nelumbo nucifera Gaertner</i> (石蓮子), <i>Fruit of Morus alba L.</i> (桑椹子), <i>Fruit of Citrus medica L.var.sarcodactylis (Noot.) Swingl</i> (佛手), <i>Sclerotium of Poria cocos Wolf</i> (茯苓) 各 15 g, <i>Leaf of Citrus reticulata Blanco</i> (橘葉), <i>Root of Pueraria lobata Ohwi</i> (葛根), <i>Flower of Panax notoginseng (Burk.) F. H. Chen</i> (三七花), <i>Flower bud of Rosa rugosa Thunb.</i> (玫瑰花) 各 10 g, <i>Hominis Placenta</i> (紫河車) 2 g.

- He (2022) *Seed of Cuscuta chinensis Lamark (菟絲子) 20 g, Root of Angelica gigas Nakai (當歸), Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch. (熟地黃) 各 15 g, Root of Bupleurum falcatum Linné (柴胡), Stir-baked root of Paeonia lactiflora Pall. (炒白芍藥), Stir-baked rhizome of Atractylodes japonica Kodiz. (炒白朮) 各 12 g, Seed of Astragalus complanatus R. Br (沙苑子), Fruit of Ligustrum lucidum Ait. (女貞子), Mature seed of Plantago asiatica Linné (車前子), Fruit of Lycium chinense Miller (枸杞子), Leaf of Epimedium brevicornum Maxim. (淫羊藿), Fleshy stem with scales of Cistanche deserticola Y.C. Ma. (肉蓯蓉), Degelatinated antler of Cervus nippon Temminck (鹿角霜), Hominis Placenta (紫河車) 各 10 g, Broiled root of Glycyrrhiza uralensis Fisch. (炙甘草) 6 g.*
- Zhang (2021) *Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch. (熟地黃) 20 g, Glue from the horn of Cervus nippon Temminck (鹿角膠), Seed of Cuscuta chinensis Lamark (菟絲子), Fruit of Ligustrum lucidum Ait. (女貞子), Rhizome of Dioscorea batatas Decaisne (山藥), Fruit of Lycium chinense Miller (枸杞子) 各 15 g, Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza Bge. (丹參), Fruit of Cornus officinalis Sieb. et. Zucc. (山茱萸), Leaf of Epimedium brevicornum Maxim. (淫羊藿), Fruit of Rubus chingii Hu. (覆盆子) 各 10 g, Mature pericarpium Citrus unshiu Markovich (陳皮), Fruit of Amomum villosum Loureiro (砂仁) 各 6 g.*
- Yuan (2021) *Spatholobus suberectus Dunn. (鷄血藤) 15 g, Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch. (熟地黃), Degelatinated antler of Cervus nippon Temminck (鹿角霜), Seed of Cuscuta chinensis Lamark (菟絲子), Fruit of Lycium chinense Miller (枸杞子), Leaf of Epimedium brevicornum Maxim. (淫羊藿), Root of Curculigo orchioides Gaertn. (仙茅), Rhizome of Cyperus rotundus Linné (香附子), Tuberos root of Curcuma armatica Salisb. (鬱金), Stir-baked root of Paeonia lactiflora Pall. (白芍藥), Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza Bge. (丹參), Bulb of Lilium lancifolium Thunberg (百合), Seed of Zizyphus Hu. (酸棗仁) 各 10 g, Fruit of Cornus officinalis Sieb. et. Zucc. (山茱萸), Rhizome of Cnidium officinale Makino (川芎), Root of Angelica gigas Nakai (當歸) 各 6 g.*
- Cheng (2021) *Bone of Panthera tigris L. (龍骨), Shell of Ostrea gigas Thunberg (牡蠣) 各 30 g, Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch. (熟地黃), Rhizome of Dioscorea batatas Decaisne (山藥), Sclerotium of Poria cocos Wolf (茯苓) 各 20 g, Wine treated Fruit of Cornus officinalis Sieb. et. Zucc. (酒茱萸), Rhizodermis of Paeonia suffruticosa Andrews (牡丹皮), Rhizome of Alisma orientale (Sam.) Juz. (澤瀉), Root of Paeonia lactiflora Pall. (白芍藥), Mature seed of Nelumbo nucifera Gaertner (蓮子), Immature seeds of Triticum aestivum L. (浮小麥) 各 10 g, Mature fruit of Zizyphus jujuba Miller var. inermis Rehder (大棗) 10 pieces.*

Wu (2021)	<p><i>Seed of Cuscuta chinensis Lamark</i> (菟絲子), <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza Bge.</i> (丹參) 各 30 g, <i>Root of Astragalus membranaceus Bunge.</i> (黃芪) 20 g, <i>Rhizome of Dioscorea batatas Decaisne</i> (山藥) 15 g, <i>Root of Codonopsis pilosula (Fr.) Nannf.</i> (黨參), <i>Rhizome of Polygonatum stenophyllum Max.</i> (黃精), <i>Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch.</i> (熟地黃), <i>Root of Angelica gigas Nakai</i> (當歸), <i>Rhizome of Atractylodes japonica Kodiz.</i> (白朮), <i>Stem of Dendrobium nobile Lindl.</i> (石斛), <i>Fruit of Rubus chingii Hu.</i> (覆盆子), <i>Flower bud of Citrus aurantium L.</i> (玳玳花), <i>Rhizome of Cnidium officinale Makino</i> (川芎) 各 10 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis Fisch.</i> (甘草) 6 g.</p>
Sui (2021)	<p><i>Root of Codonopsis pilosula (Fr.) Nannf.</i> (黨參), <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza Bge.</i> (丹參), <i>Root of Angelica gigas Nakai</i> (當歸), <i>Root of Astragalus membranaceus Bunge.</i> (黃芪) 20 g, <i>Leaf of Epimedium brevicornum Maxim.</i> (淫羊藿), <i>Root of Morinda officinalis How</i> (巴戟天) 15 g, <i>Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch.</i> (熟地黃), <i>Seed of Cuscuta chinensis Lamark</i> (菟絲子), <i>Fruit of Rubus chingii Hu.</i> (覆盆子) 12 g, <i>Powder of Hominis Placenta</i> (紫河車粉) 3 g.</p>
Lu (2020)	<p><i>Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa Libosch.</i> (熟地黃), <i>Stir-baked rhizome of Atractylodes japonica Kodiz.</i> (炒白朮) 各 30 g, <i>Rhizome of Dioscorea batatas Decaisne</i> (山藥), <i>Root of Angelica gigas Nakai</i> (當歸) 各 15 g, <i>Cortex of Eucommia ulmoides Oliv.</i> (杜仲), <i>Root of Panax ginseng C. A. Meyer</i> (人蔘) 各 10 g, <i>Stir-baked root of Paeonia lactiflora Pall.</i> (白芍藥), <i>Seed of Zizyphus Hu.</i> (酸棗仁), <i>Root of Adenophora triphylla var. japonica Hara</i> (沙參) 各 9 g, <i>Paeonia suffruticosa Andrews</i> (牡丹皮), <i>Root of Bupleurum falcatum Linné</i> (柴胡) 各 6 g.</p>
Cao (2018)	<p><i>Dry root of Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Dry root of Curcumae Radix</i> (鬱金) 12 g, <i>Dry root of Rehmanniae Radix</i> (地黃), <i>Dry sclerotia of Poria</i> (茯苓), <i>Dry root and stem of Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 10 g, <i>Dry root of Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Dry root and stem of Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 9 g.</p>

5. 치료 결과

1) 혈액학적 지표 변화

모든 연구에서 혈청 FSH를 관찰하였으며, 12개 연구 모두에서 치료 후 치료군에서 유효한 감소를 확인하였다(p<0.05). 10개의 연구^{8,10-6,18,19}에서 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다.

10개 연구^{8-14,16-8}에서 혈청 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH) 수준을 관찰하였다. 9^{8-14,16,18}개 연구에서 치료군의 LH 수준이 유효하게 감소하였으며(p<0.05), 이 중 8개 연구^{9-14,16,18}에서는 대조군과 유효한 차이를 보이며 감소하

였다(p<0.05). Zhang¹³)은 FSH/LH 비율을 함께 비교하였으며, 치료군에서 대조군보다 낮은 결과값을 보였다(p<0.05).

11개 연구^{8-14,16-9}에서 혈청 에스트라디올(Estradiol, E2) 수준을 관찰하였으며, 치료군에서 유의한 상승을 보였다(p<0.05). 이 중 7개 연구^{8,10-2,14,16,18})에서는 대조군에 비해 높은 결과값을 나타내었다(p<0.05).

항뮐러관호르몬(anti-mullerian hormone, AMH) 수준을 관찰한 연구는 8편^{9,11-3,16-9})으로, 치료 후 결과값이 상승하였으며(p<0.05), 이 중 5편^{11,12,16,18,19})의 연구에서는 치료군이 대조군에 비해 높은 결과값

을 보였다($p < 0.05$).

2개 연구^{8,10})는 CD4+, CD8+ T cell의 변화를 확인하였다. CD4+는 상승하였고 CD8+은 감소하였으며, CD4+/CD8+ 비율은 증가하였다($p < 0.05$). Chen¹⁰)은 CD3+ 과 자연살해 세포(Natural killer cell, NK cell)를 추가로 확인하여, 치료군에서 CD3+의 상승, NK cell의 감소를 확인하였다($p < 0.05$). 2개 연구^{9,11})는 사이토카인인 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor α , TNF- α)와 인터페론 감마(interferon-gamma, IFN- γ)을 측정하여, 치료 후 수치가 감소하였다($p < 0.05$).

Zhang¹³)은 난소 과립막세포의 세포자멸사 조절 인자인 B-cell lymphoma 2(Bcl-2), Bcl2-associated protein(Bax)와 phosphoinositide 3-kinase(PI3K)/AKT 신호전달 경로를 확인하였다. Bcl-2, PI3K, Akt, Bcl-2/Bax는 치료 후 유의하게 증가하였고($P < 0.05$), Bax 단백질 발현 수준은 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 대조군과의 차이는 유의했다($P < 0.05$).

Chen¹⁰)은 산화 스트레스의 지표로 항산화효소인 슈퍼옥시드 디스무타아제(superoxide dismutase, SOD), 글루타티온 과산화효소(glutathione peroxidase, GSH-Px)을 측정하고, 말론디알데히드(malondialdehyde, MDA)를 측정하였다. 치료 후, SOD와 GSH-Px의 수치는 증가하였고, MDA의 수치는 감소하였다($p < 0.05$)(Table 3).

2) 초음파 검사 상의 자궁 및 부속기 변화

동난포개수(antral follicle count, AFC)를 확인한 연구는 5편^{8,11,16,18,19})으로, 치료군에서 대조군에 비해 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$).

2개 연구^{8,13})에서 난소의 용적을 확인하였고 1개 연구⁸)에서 치료 후 난소의 용적 증가를 확인하였다($p > 0.05$). Yuan¹⁴)은 치료 전후 난소의 직경이 치료군에서 유의하게 증가함을 확인할 수 있었다($p < 0.05$).

자궁 내막의 두께를 확인한 연구가 2편^{12,14})으로, 치료 후 치료군의 자궁 내막이 더 두꺼워졌으며($p < 0.05$), 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).

자궁 및 난소와 관련된 동맥의 혈류에 대한 지표로 저항지수(resistance index, RI), 박동지수(pulsation index, PI), 수축기 최고 혈류 속도(Peak Systolic Velocity, PSV)가 사용되었다. RI는 난소동맥^{9,17}, 자궁동맥¹⁰, 자궁 내막의 나선동맥¹¹)이 각 2편, 1편, 1편에서 측정되었고, 모두 치료군의 유의한 감소를 확인하였다($p < 0.05$). PI는 자궁동맥¹⁰과 자궁내막의 나선동맥¹¹)이 각 1편에서 측정되었고, 치료군의 유효한 감소를 확인하였다($p < 0.05$, $p < 0.01$). PSV는 자궁동맥¹⁰ 1편, 난소동맥 4편^{9,14,17,19})으로, 이 중 Cao¹⁹)는 좌우 난소동맥을 개별적으로 확인하였다. 자궁동맥은 치료 후 치료군에서 유의하게 높은 혈류량을 확인하였다($p < 0.05$). 난소동맥의 수축기 혈류량 또한 4편 모두에서 상승하였으며($p < 0.05$), 이 중 2개 연구에서^{14,19}) 대조군에 비해 더욱 높은 상승 폭을 나타내었다($p < 0.05$)(Table 3).

3) 총유효율

총유효율은 평가 기준의 개선 정도를 3~4단계로 구분하여, 효과 없음을 제외한 나머지 단계 환자의 비율을 나타내는 방법이다. 10개 연구^{8,9,11-8})에서 치료 후 치료군의 총유효율이 높았다($p < 0.05$)(Table 3).

Table 3. Analysis of Included Studies

Author (year)	Intervention [§]	Outcome Measurement [†]	Outcomes (TG vs CG)	Outcome Measurement ^{**}	Outcomes (TG vs CG)
Jiang (2024)	T* : CG Tx [†] + <i>Bosinhwalhyul-tang</i> bid C* : EV 1 mg qd 21 days +DYD 100 mg bid for the last 5 days. Period : 3 months	1. FSH (mIU/mL) 2. LH (mIU/mL) 3. E2 (pmol/mL) 4. CD4+ (%) 5. CD8+ (%) 6. CD4+/CD8+	1. T 12.69±1.38** < C 17.13±2.22** (P<0.05)	1. Ovarian volume (cm ³) 2. AFC 3. TER (%) 4. TCM syndrome score (p) 5. Kupperman score (p)	1. T 6.27±0.55** > C 5.39±0.42** (P<0.05)
			2. T 6.06±0.48** < C 7.12±0.76** (P<0.05)		2. T 5.82±0.56** > C 3.84±0.41** (P<0.05)
			3. T 129.86±16.24** > C 107.73±14.62** (P<0.05)		3. T 92.5 > C 75.0 (P<0.05)
			4. T 49.91±4.28** > C 43.83±4.32** (P<0.05)		4. T 14.25±1.96** < C 20.32±2.58** (P<0.05)
			5. T 24.24±2.32** < C 27.11±2.45** (P<0.05)		5. T 16.22±1.95** < C 25.76±3.37** (P<0.05)
			6. T 2.41±0.37** > C 1.65±0.38** (P<0.05)		
Xia (2023)	T : <i>Jussijogyung-bang</i> bid C : EV 1 mg qd 14 days +(EV 1 mg/DYD 10 mg) qd for following 14 days Period : 6 months (6 cycles)	1. FSH (mIU/mL) 2. LH (mIU/mL) 3. E2 (pg/mL) 4. AMH (ng/mL) 5. TNF-a (ng/mL) 6. IFN-r (pg/mL)	1. T 22.15±11.03** C 25.16±12.52**	1. Ovarian artery PSV (cm/s) 2. Ovarian artery RI 3. TCM syndrome score (p) 4. TER (%)	1. T 10.87±1.98** C 10.42±1.81**
			2. T 8.77±2.60** < C 10.48±3.72** (P<0.05)		2. T 0.632±0.039** < C 0.649±0.036 (P<0.05)
			3. T 41.34±12.11** C 37.73±12.36**		3. T 4.76±1.65** < C 5.47±1.77** (P<0.05)
			4. T 1.10±0.44** C 0.97±0.44**		4. T 89.65 > C 75.88 (P<0.05)
			5. T 8.05±1.10** C 8.29±1.02**		
			6. T 68.85±5.43** < C 73.00±5.46** (P<0.05)		
Chen (2023)	T : CG Tx+ <i>Gamijwagui-hwan</i> bid 21 days C : EV 2 mg/NET 0.7 mg qd 20 days +P 1.25 mg qd 10 days starting from the 12 th day Period : 3 cycle	1. FSH (IU/L) 2. LH (IU/L) 3. E2 (pg/mL) 4. NK cell (%) 5. CD3+ (%) 6. CD4+ (%) 7. CD8+ (%) 8. CD4+/CD8+	1. T 17.88±2.86** < C 22.68±3.17** (P<0.05)	1. MDA (μmol/L) 2. SOD (U/mL) 3. GSH-Px (U/mL) 4. Uterine artery PI 5. Uterine artery RI 6. Uterine artery PSV (cm/s)	1. T 5.23±0.96** < C 7.17±1.04** (P<0.05)
			2. T 10.11±1.98** < C 14.23±2.20** (P<0.05)		2. T 96.84±6.24** > C 85.28±6.42** (P<0.05)
			3. T 52.03±4.55** > C 43.31±3.65** (P<0.05)		3. T 106.93±6.27** > C 95.93±7.52** (P<0.05)
			4. T 6.35±1.43** < C 9.35±1.49** (P<0.05)		4. T 1.55±0.15** < C 1.94±0.18** (P<0.05)
			5. T 53.12±5.27** > C 45.35±9.34** (P<0.05)		5. T 0.52±0.19** < C 0.67±0.21** (P<0.05)
			6. T 38.51±3.56** > C 34.62±4.23** (P<0.05)		6. T 48.04±5.27** > C 43.86±5.38** (P<0.05)
			7. T 23.16±1.07** < C 25.35±0.98** (P<0.05)		
			8. T 1.66±0.25** > C 1.37±0.22** (P<0.05)		
Zhou (2022)	T : CG Tx+ <i>Joran-tang</i> bid C : EV 2 mg qd 14 days +(EV 2 mg/DYD 10 mg) qd for following 14 days Period: 3months	1. FSH (IU/L) 2. LH (IU/L) 3. E2 (pmol/mL) 4. AMH (ng/mL) 5. TNF-a (ng/L) 6. IFN-r (ng/L)	1. T 14.58±2.80* < C 19.97±3.54* (P<0.01)	1. TER (%) 2. TCM syndrome score (p) 3. Uterine spiral artery PI 4. Uterine spiral artery RI 5. AFC	1. T 95.12 > C 68.29 (P<0.01)
			2. T 11.02±2.24* < C 15.31±2.78* (P<0.01)		2. T 8.00±6.27* < C 13.54±11.13* (P<0.01)
			3. T 29.15±3.54* > C 22.78±3.36* (P<0.01)		3. T 0.61±0.11* < C 0.69±0.11* (P<0.01)
			4. T 0.79±0.10* < C 0.63±0.14* (P<0.01)		4. T 0.61±0.12* < C 0.71±0.11* (P<0.01)
			5. T 0.071±0.001* < C 0.120±0.002* (P<0.01)		5. T 6.94±0.92* > C 5.98±0.86* (P<0.01)
			6. T 0.110±0.001* < C 0.130±0.001* (P<0.01)		

He (2022)	T : CG Tx+ <i>Bosinsogan-bang</i> bid 21 days C : EV 2 mg qd 10 days +(EV 2 mg/CPA 1 mg) qd for following 11 days +add clomiphene 50 mg one the next cycle for 5 days Period : 3months	1. FSH (IU/L) 2. LH (IU/L) 3. E2 (pmol/L) 4. AMH (ng/mL)	1. T 21.60±2.46** < C 23.58±3.53** (P<0.05) 2. T 17.32±1.98** < C 20.89±2.07** (P<0.05) 3. T 82.16±9.04** > C 74.62±8.59** (P<0.05) 4. T 1.97±0.39** > C 1.63±0.34** (P<0.05)	1. TER (%) 2. TCM syndrome score (p) 3. EM thickness (mm)	1. T 93.67 > C 82.28 (P<0.05) 2. T 7.15±1.24** < C 12.74±2.23** (P<0.05) 3. T 8.45±1.16** > C 7.16±1.35** (P<0.05)
Zhang (2021)	T : CG Tx+ <i>Yiksinyangran-bang</i> bid C : EV+DYD 2 mg qd Period : 3 cycles	1. FSH (mIU/mL) 2. LH (mIU/mL) 3. E2 (pmol/mL) 4. AMH (ng/mL) 5. FSH/LH	1. T 13.27±4.94** < C 16.37±5.18** (P<0.05) 2. T 6.46±2.21** < C 7.08±2.45** (P>0.05) 3. T 107.35±14.81** < C 104.28±12.72** (P>0.05) 4. T 1.14±0.48* > C 0.95±0.53* (P<0.05) 5. T 2.02±0.21* < C 2.27±0.29* (P<0.05)	1. Bcl-2/β-actin 2. Bax/β-actin 3. p-PI3K/β-actin 4. p-Akt/β-actin 5. Bcl-2/Bax 6. AFC 7. Ovarian volume (cm ³) 8. TER (%) 9. TCM syndrome score (p)	1. T 0.62±0.17* > C 0.51±0.22* (P<0.05) 2. T 0.45±0.18* < C 0.53±0.24* (P<0.05) 3. T 0.59±0.13* > C 0.52±0.09* (P<0.05) 4. T 0.57±0.11* > C 0.48±0.08* (P<0.05) 5. T 1.23±0.17 > C 0.95±0.06 (P<0.05) 6. T 4.63±2.27* < C 3.94±2.03* (P<0.05) 7. T 6.31±3.24 < C 6.18±2.94 (P<0.05) 8. T 88.33 > C 70.00 (P<0.05) 9. T 24.61±11.94** < C 35.84±12.16** (P<0.05)
Yuan (2021)	T : CG Tx+ <i>Yukgon-tang</i> bid 21 days C : EV 2 mg qd 10 days +(EV 2 mg/CPA 1 mg) qd for following 11 days Period : 3 cycles	1. FSH (IU/L) 2. LH (IU/L) 3. E2 (ng/L)	1. T 20.63±2.51** < C 28.56±3.14** (P<0.05) 2. T 18.46±1.96** < C 27.52±2.69** (P<0.05) 3. T 120.42±7.18** > C 96.56±6.53** (P<0.05)	1. EM thickness (mm) 2. Mean ovarian diameter (mm) 3. Ovarian artery PSV (mm/s) 4. TER (%)	1. T 5.15±0.42** > C 4.28±0.52** (P<0.05) 2. T 22.46±2.54** > C 18.36±2.38** (P<0.05) 3. T 2.60±0.35** > C 1.96±0.34** (P<0.05) 4. T 95.24 > C 76.19 (P<0.05)
Cheng (2021)	T : CG Tx+ <i>Yukeum-tang-gagam</i> bid C : EV 2 mg+DYD 2 mg qd 28 days Period : 3 months	1. FSH (U/L)	1. T 9.21±2.97** < C 11.45±3.12** (P<0.05)	1. TER (%) 2. TCM syndrome score (p)	1. T 94.28 > C 85.71 (P<0.05) 2. T 12.01±2.56 < C 15.07±2.91 (P<0.05)
Wu (2021)	T : CG Tx+ <i>Bosinhwalhyul-tang</i> bid C : EV 1 mg qd 21 days +P 100 mg bid for the last 5 days Period : 3 months	1. FSH (mIU/mL) 2. LH (mIU/mL) 3. E2 (pg/mL) 4. AMH (ng/mL)	1. T 15.56±3.68* < C 20.74±4.06** (P<0.05) 2. T 14.59±3.26** < C 18.85±3.68** (P<0.05) 3. T 46.35±7.07** > C 40.25±7.36** (P<0.05) 4. T 0.99±0.20** > C 0.63±0.24** (P<0.05)	1. AFC 2. TER (%) 3. TCM syndrome score (p)	1. T 5.27±1.01** > C 3.98±1.13** (P<0.05) 2. T 93.33 > C 70.00 (P<0.05) 3. T 8.59±1.42** < C 12.57±1.63** (P<0.05)
Sui (2021)	T : <i>Jussijogyung-bang</i> bid po C : E2 1 mg qd for 14 days +(E2 1 mg/DYD 10 mg) qd for following 14 days Period : 6 months	1. FSH (U/L) 2. LH (U/L) 3. E2 (ng/L) 4. AMH (mg/L)	1. T 37.93* < C 33.80* 2. T 18.64 < C 14.64 3. T 46.50* < C 62.00* 4. T 1.02±0.02** < C 1.03±0.12**	1. Ovarian artery PSV (cm/s) 2. Ovarian artery RI 3. TCM syndrome score (p) 4. TER (%)	1. T 11.19±0.41* < C 10.63±0.35* (P<0.05) 2. T 0.62* < C 0.63 (P<0.05) 3. T 8* < C 10* (P<0.01) 4. T 88.33 > C 69.35 (P<0.05)
Lu (2020)	T : <i>Ikgjung-tang</i> bid C : EV 1 mg qd for 14 days +(EV 1 mg+DYD 10 mg) qd for following 14 days Period : 3 months	1. FSH (IU/L) 2. LH (IU/L) 3. E2 (pmol/L) 4. AMH (ug/L)	1. T 23.29±6.45* < C 28.71±7.12* (P<0.01) 2. T 17.65±6.64* < C 21.91±5.84* (P<0.05) 3. T 80.67±7.70* > C 62.19±7.52* (P<0.01) 4. T 0.91±0.16* > C 0.71±0.11* (P<0.01)	1. AFC 2. TER (%) 3. TCM syndrome score (p)	1. T 5.7±1.18* > C 4.9±1.03* (P<0.01) 2. T 93.33 > C 73.33 (P<0.05) 3. T 7.90±1.58* < C 13.97±1.61* (P<0.01)

Cao (2018)	T : <i>Yangyin Shugan formula</i> tid	1. FSH (IU/L)	1. T 10.11±4.63** < C 32.66±13.81 (P<0.01)	1. AFC	1. T 6.97±3.35** > C 4.43±3.06 (P<0.01)
	C : placebo tid	2. E2 (pmol/L)	2. T 201.08±126.05 C 205.92±121.09 (P>0.05)	2. Total CMS score	2. T 38.64±5.69** < C 65.04±4.40** (P<0.01)
	Period : 12 weeks	3. AMH (ng/mL)	3. T 1.76±2.11** > C 0.73±1.61** (P<0.01)	3. LEFPSV (cm/s)	3. T 15.79±7.40** > C 8.56±4.68 (P<0.01)
				4. RIGPSV (cm/s)	4. T 11.79±7.71** > C 9.69±7.48** (P<0.05)

*T : treatment group, †C : control group, ‡CG Tx : control group treatment

§Abbreviation of indicators : bid (bis in die=twice a day), qd (quaque die=once a day), tid (ter in die=3 times a day)

|| Abbreviation of Intervention : [EV (estradiol valerate), DYD (dydrogesterone), NET (norethindrone), P (progesterone), CPA (cyproterone acetate), E2 (estradiol)]

¶Abbreviation of indicators : [FSH (follicle stimulating hormone), LH (luteinizing hormone), E2 (estradiol), AMH (anti-Mullerian hormone), TNF-a (tumor necrosis factor alpha), IFN-r (interferon-gamma), IHNB (inhibin B), AFC (antral follicles count)].

**Abbreviation of indicators : [TER (total effective rate), TCM (traditional chinese medicine), PSV (peak systolic velocity), RI (resistance index), PI (pulsation index), MDA (malondialdehyde) SOD (superoxide dismutase), GSH-Px (glutathione peroxidase), EM (endometrial), Bcl-2 ((B-cell lymphoma 2), Bax (Bcl2-associated X protein), p-PI3K (phosphoinositide3 kinase), p-Akt (protein kinase B), CMS (Chinese version Menopause-Specific Quality of Life questionnaire), LEFPSV (left ovarian peak systolic velocity), RIGPSV (right ovarian peak systolic velocity)].

4) 동반 증상의 변화

POI에 동반되는 증상을 판단하는 지표로 한의학 증상 관련 점수⁸⁻¹⁸⁾, Kupperman score⁸⁾, CMS score¹⁹⁾가 사용되었다.

11개 연구⁸⁻¹⁸⁾에서는 관찰 대상인 각 증상에 대하여 경중에 따라 점수를 분류하였다. 증상별 확인 빈도는 허리, 무릎 등의 관절통 9편^{8-12,14,16-8)}, 두통이나 어지러움 및 이명^{8-12,16-8)}, 성욕 감퇴, 성교통 및 질 건조감^{8-12,16-8)}, 월경 변화 8편^{8,10-2,14,16,18)}, 분노 우울 등의 기분 변화^{9,11,12,14,17,18)} 6편, 안면홍조나 조열도한^{9-11,14,17)}, 불면^{8-10,16,17)}, 피로, 기력저하^{9,11,12,17,18)} 5편, 건망^{8,9,16,17)}, 소변빈삭이나 야간뇨 등의 빈뇨^{8,12,16,18)}, 오심번열이나 가슴 답답함^{10-2,18)} 4편, 심계항진^{9,17)}, 피부 이상감각^{9,17)} 2편 순이었다.

한의학적 증상에 대한 총점 변화를 확인한 연구는 9편^{8,9,11-3,15-8)}로, 치료 후 증상의 호전을 보였으며 대조군보다도 호전된 것을 확인하였다($p < 0.05$).

개별 증상의 점수 변화를 확인한 연구는 3편이었다^{9,10,14)}. Xia⁹⁾는 월경관련 증상, 주기, 출혈 기간, 월경량에서 치료 후 유의한 호전을 보였다($p < 0.01$). Chen¹⁰⁾은 월경 주기, 월경량, 腰膝酸軟, 潮熱盜汗, 頭暈耳鳴, 陰道乾澀, 失眠多夢, 五心煩熱, 性欲低下의 감소를 확인하였다($p < 0.05$). Yuan¹⁴⁾은 월경정지, 腰膝酸軟, 抑鬱易怒, 烘熱汗出에서 대조군과 유의한 차이를 보이며 개선된 것을 확인하였다($p < 0.05$).

Jiang⁸⁾은 Kupperman score로 증상 변화를 평가하였고, 치료 후 치료군에서 유의한 증상 개선을 확인하였다($p < 0.05$). Cao¹⁹⁾는 갱년기 삶의 질 설문지 (MENQOL)의 중국어 번역본인 Chinese version of the Menopause-Specific Quality of Life (CMS) 설문지로 동반 증상에 대하여 평가하였

으며, 총점 뿐 아니라 하위 영역인 혈관 운동성 증상, 심리사회적 증상, 신체 증상, 성적 증상 영역 모두에서 유의한 개선을 보였다($p < 0.05$) (Table 3).

6. 추적 관찰

1) 안전성 여부

안전성을 확인한 연구는 6편^{8,11,12,14,18,19)}으로, 항목으로 간 및 신기능 검사^{8,18,19)}, 일반혈액검사^{8,18,19)}, 심전도, 유방 초음파¹⁸⁾, 비정상적 질 출혈, 구토 등의 증상 관찰¹²⁾ 등이 포함되었다.

Jiang⁸⁾은 치료군에서 오심 2건이 관찰되었으나, 대상자의 약물 복용 시간을 조절한 후 증상이 완화되었다. Zhou¹¹⁾는 치료군에서 오심 2례, 현기증 2례, 유방창통 2례, 질 출혈 2례, 간기능 이상 1례, 대조군에서 오심 1례, 현기증 2례, 유방창통 1례, 질 출혈 1례, 간기능 이상 2례를 보고하였으며, 경미한 이상 반응으로 정상적인 치료 과정에 영향을 미치지 않는 것으로 간주하고 개입하지 않았다. He¹²⁾는 대조군에서만 비정상 질출혈 2례, 오심 및 구토 5례, 피부 발진 1례를 보고하였다. Yuan¹⁴⁾은 치료군에서 설사 1례, 오심 및 구토 2례, 대조군에서 설사 2례, 피부 붉어짐 1례, 오심 구토 2례를 보고하였고, 경미한 이상반응으로 임상 치료 과정에 영향을 미치지 않았으며 약물 중단 후 호전되었다고 하였다.

2) 임신 성공률

1개 연구¹²⁾에서 6개월 간 추적관찰을 통해 임신 성공률을 확인하였다. 치료군에서 25례 (31.62%), 대조군에서 14례 (17.72%)의 임신 성공률이 보고되었고, 그 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$).

7. 비뿔림 위험 평가

무작위 배정 순서 생성 항목에서, 난수표^{8-11,13,16-8)}, 컴퓨터 난수 생성기¹²⁾, 동전 던지기¹⁴⁾ 등으로 무작위 배정을 실시한 10개 연구는 Low Risk로 평가하였다. Cao¹⁹⁾의 연구는 나이와 FSH 수준을 기준으로 무작위 배정되었으나, 연구 참여자와 연구자 모두 배정에 눈가림이 되었으므로 Low Risk로 평가하였다. Cheng¹⁵⁾의 연구는 무작위 배정이라는 언급 외에 구체적 배정 방법에 관한 내용을 찾을 수 없어 Unclear Risk로 평가하였다.

배정 순서 은폐 항목에서, 2개 연구^{9,19)}는 불투명한 포장으로 배정 순서를 은폐하였으므로 Low Risk로 평가하였고, 그 외 10개 연구는 배정 순서 은폐에 대한 언급이 없었으므로 Unclear Risk로 평가하였다.

연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림 항목에서, Cao¹⁹⁾의 연구는 대조군 중재로 치료군 중재와 동일한 제제 및 포장의 위약을 사용하여 Low risk로 평가하였다. 기타 11개의 연구는 치료군에게 전탕액 치료를 시행하고 대조군에게 정제 치료를 시행하는 등 투여 방법에 차이가 있었으므로 연구 참여자에 대한 눈가림이 불충분하였을 것으로 평가하여 High risk로 평가하였다.

결과 평가에 대한 눈가림 항목에서, Cao¹⁹⁾는 평가자에 대한 이중 맹검을 시행하여 Low risk로 평가하였다. 기타 11

개의 연구의 연구는 객관적 평가 기준과 임상 증상 등 주관적으로 평가할 수 있는 지표를 모두 사용하였으며, 평가자의 맹검 여부가 확인되지 않았으므로 Unclear Risk로 평가하였다.

불충분한 결과 자료 항목에서, Sui¹⁷⁾는 결측치 없이 모두 연구에 참여했다고 하였으므로 Low Risk로 평가하였다. Zhou¹¹⁾는 연구대상자 2례가 약물 복용 및 기타 치료 병행 등으로 탈락하였고, 결측 사유가 합당한 것으로 판단하여 Low Risk로 평가하였다. Cao¹⁹⁾와 Xia⁹⁾는 중도하차 각 1례, 3례의 탈락 사유를 언급하지 않아 결측치의 합당함을 판단하기 어려워 High Risk로 평가하였다. 기타 8개 연구는 결측치에 대한 언급이 없었으므로 Unclear Risk로 평가하였다.

선택적 보고 항목에서, Cao¹⁹⁾ 프로토콜 결과 지표 중 난소 용적 대신 난소 PSV의 측정 결과가 보고되어 High Risk로 평가하였다. 그 외 11개의 연구는 프로토콜 유무를 확인할 수 없어 결과 보고의 누락 여부에 대한 확인이 어려우므로 Unclear Risk로 평가하였다.

그 외 비뿔림 항목에서 Cao¹⁹⁾는 실험 디자인, 기저상태 특성에 문제가 적을 것으로 생각되어 Low Risk로 평가하였다. 그 외 11편의 연구 모두 기타 비뿔림의 가능성을 배제할 수 없어 Unclear Risk로 평가하였다(Fig. 2, 3).

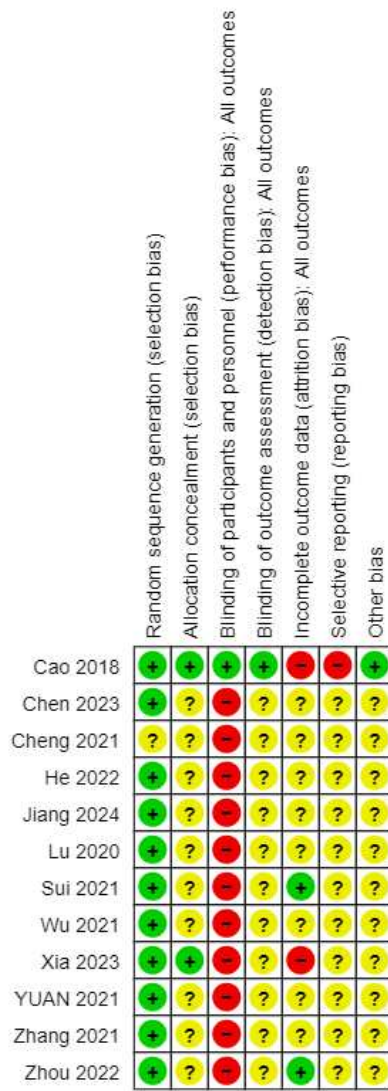


Fig. 2. Risk of bias summary.

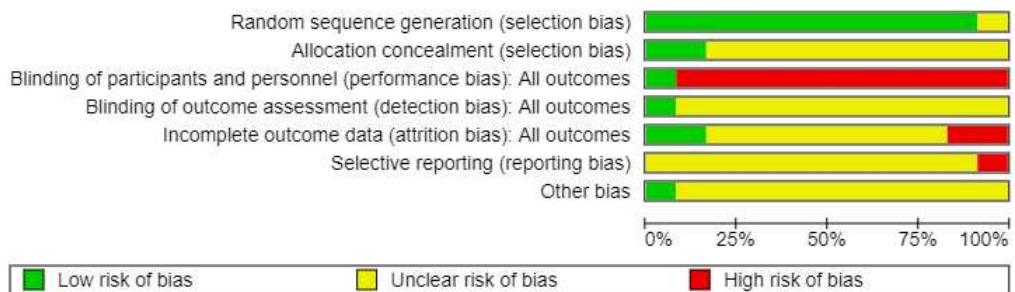


Fig. 3. Risk of bias graph.

IV. 고찰

조기난소부전은 40세 이전의 난소 기능의 저하로 정의되는 임상 증후군으로, 과거 조기 폐경, 조기 난소 기능 장애 등으로 다양한 명칭으로 불리었다. POI는 월경 장애, 성선 자극 호르몬 상승 및 낮은 에스트라디올 수치를 특징으로, 다양한 명칭만큼 다양한 진단기준이 혼용되었다. 2016년 ESHRE에서 발표한 가이드라인에서 POI로 명명하고 무월경 또는 희발월경이 있으면서, 4주 간격으로 2회 이상 FSH의 25 IU/L 이상 상승이 확인될 때 진단하도록 권고하였다²⁾. 이에 본 연구에서는 해당 가이드라인을 기준으로 하여 연구를 진행하였다.

국내에서 40대 이전의 폐경 발생률은 3.9~7.3%로, 전 세계에서 보고하고 있는 발생률인 1~3%와 유사하다²⁰⁾. 국내 POI의 한의학적 치료에 대한 선행연구에서 환자들은²¹⁾ 무월경, 희발월경, 난임 등의 증상을 호소하며, 동반 증상으로 상열감을 가장 많이 호소하였다.

조기난소부전이나 난소 기능 저하에 대하여 한의학 고전에 직접적인 기술은 찾기 어려우나, 《東醫寶鑑》²²⁾에서 “求子之法 莫先調經”라 하여 여성 불임에 대한 월경력의 상관성을 설명하고 있어 배란부전에 대한 간접적 접근이 이루어졌음을 알 수 있다. 근래에는 불임에 대하여 腎虛, 肝鬱, 濕痰, 氣血虛弱 등으로 변증하여 치료한다⁶⁾.

POI에 대하여 가장 선호되는 치료는 HRT로, 에스트로겐/프로게스틴 요법이 대표적이다. 폐경 환자에 대한 HRT 요법은 유방암, 뇌졸중, 폐색전증 등의 잠

재적 부작용 우려가 있다²³⁾. 조기난소부전 여성에 대한 HRT 사용의 위험성에 관한 연구는 많지 않으나, 에스트로겐 단독 HRT의 경우 자궁내막증식증 및 자궁내막암 형성 위험이 있는 것으로 밝혀졌다⁴⁾. 이에 한의약이 하나의 대안으로서 할 수 있는 역할을 제시하기 위해 본 연구를 시행하였다.

본 연구에서 가장 많이 사용된 약제는 숙지황으로, 甘溫하고 質潤多液하여 生精益髓의 효능이 있어 肝腎을 補益하는 要藥이 된다. 현대 약리학 측면에서 NF-κB signaling pathway를 통해 산화 스트레스를 감소시켜 항산화 활성을 갖는다. 숙지황의 유효성분 카탈폴(catalpol)은 SOD 활성을 개선하고 MDA 활성을 감소시켜, 산화 스트레스 손상을 완화하는 효과가 있다²⁴⁾.

그다음으로 많이 활용된 약제는 토사자였다. 토사자는 溫潤하고 滋膩하여 補陽, 益陰시키는 효능이 있어 肝腎을 平補시킨다. 현대적 약리 작용으로 토사자는 면역 조절, 신경 보호, 항산화, 항염증, 난소 내분비 기능 향상 등의 효과가 밝혀졌다²⁵⁾. 토사자의 유효성분 퀘르세틴²⁶⁾은 PI3K/AKT 신호 경로 활성화와 Bcl-2/Bax 단백질 비율을 상향 조절을 통해 난소 과립막세포의 증식을 촉진하고 세포자멸사를 억제함으로써 POI 치료에 도움을 줄 수 있다.

정상적인 난소 기능은 시상하부-뇌하수체-난소 축의 통합적 기능과 상호작용을 필요로 한다. 일반적인 난포 발달에서, 시상하부는 뇌하수체를 자극하여 FSH와 LH를 분비하고 과립막세포에 의해 E2를 분비하게 된다. 그러나 POI는 난소의 기능이 저하되어 E2 생성이 감소하며,

E2 수치의 저하는 피드백 과정을 거쳐 뇌하수체에서 생식선자극 호르몬을 분비하도록 한다. 따라서 난소의 기능이 저하될수록 FSH 수치가 상승하게 된다³⁾.

생식 연령의 여성에게 저에스트로겐 증상은 안면홍조, 도한, 불면, 우울, 질 건조증, 성욕 저하 등으로 나타날 수 있다. 본 연구에서는 치료군에서 FSH와 LH의 감소와 뚜렷한 E2 상승을 나타냄으로써 한약 치료가 POI에서 혈청 호르몬의 비정상적인 발현을 회복하는 데 영향을 주었음을 시사한다. 이는 저에스트로겐 증상의 개선으로 발현된 것으로 사료된다.

에스트로겐은 자궁의 혈관 저항을 현저하게 감소시켜 장기의 혈액 관류를 증가시키고 혈관 확장을 유발한다²⁷⁾. POI 여성들은 상대적으로 난소동맥의 RI와 PI가 높으며, RSV가 낮게 나타난다²⁸⁾. PI와 RI가 높을수록 자궁 및 난소의 동맥 혈류 저항성이 높고, 관류가 심하며 혈액 공급에 장애를 야기할 수 있다. 자궁동맥의 혈류와 POI의 상관성에 관한 연구는 찾기 어려우나, 저에스트로겐성 무월경 환자에서 자궁동맥의 PSV가 상당히 낮게 나타났다²⁷⁾. 이들 결과를 통해 저에스트로겐 조건에서 난소 및 자궁의 혈류 공급이 감소하는 경향을 알 수 있다. 본 연구에서 자궁과 난소의 PI, RI가 감소하고 PSV가 증가함을 통하여, POI 환자의 한약 치료로 생식기관의 혈액 흐름에 유의한 변화를 초래하였음을 짐작할 수 있다.

조기 난소 부전은 병리학적으로 난포의 고갈, 염증 및 난포 감소에 기인한다. 난소 예비력이란 잔존하는 난모세포의 양과 질을 포함한 기능적 능력을 의미한

다²⁾. POI는 난소 예비력 저하와 연관될 수는 있으나, 난모세포의 감소보다는 반영구적 난소 기능의 부전에서 기인할 수 있다. 특발성 POI 여성의 일부 환자에서 간헐적인 난소 기능이 나타나지만, 자발적인 임신이 발생한 것은 4.8%에 불과하다²⁹⁾. 따라서 임신을 희망하는 여성에 대하여 난소 기능과 수태력 보존을 위한 관리가 필요하다.

난소 활성 재개의 예측에는 혈청 FSH, E2, 인히빈B 수치와 초음파 상 난소의 부피 및 면적, AFC가 활용 가능한 것으로 추정된다²⁹⁾. 난소 비축량의 초음파 측정지표로 AFC와 난소 부피를 사용하기도 한다. 난소 부피는 나이가 들수록 감소하며 난포의 양과 비례하므로 난소 비축량의 잠재적인 지표로 생각된다. AFC는 초기 난포기 동안 질 초음파 검사에서 양쪽 난소에서 관찰된, 평균 직경이 2-10 mm인 전정부 난포 수의 합으로²⁴⁾ 초음파 상에서 즉각적인 난포 양을 평가할 수 있다. 본 연구에서는 FSH의 감소, E2의 증가, 난소 부피 및 AFC의 증가를 통해 한약이 난소 활성에 긍정적 영향을 미쳤음을 추정할 수 있다. 또한 한약 치료 후 월경과 관련한 증상에 호전이 나타난 것은 이러한 난소 기능의 회복과 연관된 것으로 생각된다.

난소예비력의 지표인 AMH는 전동난포 및 작은 동난포의 과립막세포에 의해 생성되며, 난포 동원을 조절하는 역할을 한다³⁰⁾. 그러나 POI 치료 중 또는 치료 후 난소 활성을 예측에 활용되기에는 변화가 크지 않아 논란의 여지가 있다^{29,31)}. 따라서 진단적으로 의미를 갖기보다는 임신을 희망하는 POI 여성의 예후 인자 중 하나로 간주하고 관심을 가져야 한다.

임신에 관하여 추적한 연구는 1편뿐이었으나, 대조군보다 높은 임신율을 보였는데, 이는 자궁 및 난소 미세환경의 변화를 통한 난소의 기능 회복 및 자궁내막의 증식으로 인한 결과인 것으로 추정된다.

과립막세포의 과도한 세포자멸사는 난소 예비량 감소 및 난소 기능 부전으로 이어질 수 있다. 세포자멸사는 외인성 경로와 내인성 경로의 병태생리 과정으로 발현된다. 산화 스트레스는 항산화효소인 SOD, GSH-Px의 발현을 감소시키며, 항세포사멸 단백질 Bcl-2에 대한 친세포사멸 인자 Bax의 발현 비율을 증가시킴으로써 내인성 경로의 활성화를 유도한다³²⁾. MDA는 활성산소 유도 지질 과산화로 생성되어, 산화적 손상의 결과를 반영한다. 본 연구의 SOD와 GSH-Px 상승 및 MDA 저하는 한약 치료를 통해 항산화 반응을 조절하여 체내 과잉 활성산소를 제거하고 산화적 손상이 감소하였음을 의미한다.

POI 여성에서 저에스트로겐 농도는 친염증 경로를 활성화하게 되는데, 이는 TNF- α 와 IFN- γ 의 증가로 이어진다³³⁾. 일반적인 수준에서의 TNF- α 는 국소 염증으로 배란을 매개하지만³⁴⁾, 과도한 증가는 난소 세포자멸사의 외인성 경로를 활성화하여 POI에 기여할 수 있다²⁴⁾. 본 연구에서 한약 병용 치료로 확인된 TNF- α 와 IFN- γ 의 현저한 감소는 치료 후 에스트로겐 농도 상승에 따른 염증 변화임과 더불어 세포자멸사의 하향 조절을 시사한다.

PI3K/Akt 신호 전달 경로는 난소에서 원시 난포의 활성화에도 관여하는 전형적인 세포 내 신호 전달 경로이다. 포스

파티딜이노시톨의 인산화를 촉매하는 PI3K는 세포 생존, 분화, 성장 및 세포 내 수송을 조절한다. Akt는 난포 활성화에 직간접적으로 작용한다³⁵⁾. 두 지표의 상승은 곧 PI3K/Akt 경로의 활성화로서, 난소 과립막세포의 세포자멸사를 억제하고 POI 치료에 도움이 될 것으로 기대해볼 수 있다.

본 연구는 12편의 RCT 연구를 고찰하여, POI 환자에게 한약 단독 및 한-양방 병용 치료가 호르몬 변화로 저에스트로겐 증상을 완화하고 생식기계의 혈류 공급을 개선할 수 있으며, 세포자멸사의 내인성 및 외인성 경로 하향 조절로 자궁 및 난소의 미세환경을 개선하여 난소 예비력 지표 향상, 자궁 및 부속기와 월경의 변화 효과를 기대할 수 있음을 제시한다.

그러나 본 연구는 다음과 같은 부분에서 해석에 주의를 요한다. 첫째, 임신 결과에 대한 추적 관찰이 진행된 연구가 1편으로 다소 부족하여, 임신을 희망하는 POI 환자를 대상으로 임신율 및 출생율을 추적한 연구가 진행되어야 할 것이다. 둘째, 다양한 처방이 사용되었으므로, 임상에서 활용되기 위해서는 적절한 변증 및 처방이 선행되어야 한다. 셋째, 약 복용 중단 후의 증상 변화에 대한 장기적인 추적 관찰이 부족하였으므로, POI의 만성적 증상으로서 우려되는 골밀도 손실, 심혈관 질환의 예후에 관한 대규모 연구를 통하여 장기적 안정성 및 효과성에 대한 뒷받침이 필요하다.

이러한 한계점에도 불구하고, 본 연구는 POI에 대한 한약 치료의 효과를 분석한 체계적 문헌 고찰로, POI 환자의 저에스트로겐 증상 개선과 난소 예비력

개선에 대한 임상 진료의 근거로 활용될 수 있다는 점에서 의의가 있다. 향후 POI 환자의 출생률, 만성적 증상의 한약 치료에 대한 추적 관찰 연구가 진행되어, POI에 대한 폭넓은 한약 치료를 제공할 수 있기를 바란다.

V. 결 론

조기난소부전에 한약 치료를 활용한 13편의 무작위 배정 비교 임상시험 연구의 체계적 문헌 고찰을 수행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 국내외 데이터베이스에서 검색된 연구는 466편으로, 선정 기준과 제외 기준을 적용하여 13편의 연구가 최종 선정되었다. 총 1,265명의 대상자가 참여하였으며, 치료군은 634명, 대조군은 631명이었다.
2. 치료군 중재는 13편 중 8편에서 한약 치료와 대조군 치료를 병행하였으며, 6편에서 한약 치료를 단독으로 사용하였다. 대조군은 양약 치료 또는 위약을 사용하였다. 방제의 구성은 熟地黃, 當歸, 菟絲子, 山藥, 白芍藥 순으로 자주 사용되었다.
3. 평가지표로 FSH, LH, E2, AMH, 세로토닌 등의 호르몬 평가, 염증 및 산화 스트레스 지표, AFC 등의 난소 예비력 지표, 초음파 검사 상의 자궁 및 부속기 변화, Kupperman score, CMS 등 동반 증상에 대한 점수 체계, 총유효율이 사용되었다.
4. 치료군은 호르몬 및 생식기계의 혈류 공급 개선, 산화 스트레스 감소, 세포

자멸사의 내인성 및 외인성 경로 하향 조절, 난소 예비력 지표 향상, 자궁 및 부속기 변화에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

5. 안전성을 확인한 연구는 7편으로, 치료군과 대조군 모두 심각한 이상 반응은 보이지 않았다.
6. 임신 성공률을 확인한 연구는 1편으로, 치료군에서 유의하게 임신 성공률이 높았다.
7. 본 연구 결과는 POI의 저에스트로겐 증상 개선과 난소 예비력 개선에 대한 한약 치료의 근거 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

□ Received : Jul 19, 2024

□ Revised : Jul 31, 2024

□ Accepted : Aug 30, 2024

References

1. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(3): 501-14.
2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37.
3. Machura P, et al. Premature ovarian insufficiency - hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny.* 2018; 17(3):135-8.

4. Webber L, et al. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox007.
5. Hipp HS, et al. Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI). *Menopause*. 2016;23(9):993-9.
6. Korean Oriental Society of Obstetrics and Gynecology. *Oriental Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. vol. 2. Seoul: Euiseongdang. 2021:19-21, 179.
7. Bu S. *Bucheongjunamyegwa*. Taipei: Munhwadoseogongsa. 1969:95-6.
8. Jiang W, Song QX. Clinical Efficacy of *Bushen Huoxue Tang* on the Treatment of Premature Ovarian Insufficiency and Its Influence on Immune Factors. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*. 2024;19(03):596-600,605.
9. Xia YQ et al. Effects of Zhu's Tiaojing Recipe on Premature Ovarian Insufficiency and Immune Damage Induced by Inflammation. *World Chinese Medicine*. 2023;8(15):2190-4.
10. Chen WY, et al. Effects of Jiawei Zuogui Pill Combined with Estrogen and Progesterone Sequential Treatment on the Hemodynamics, Oxidative Stress and Immune Factors of Uterine Artery in Patients with Premature Ovarian Insufficiency. *Progress in Modern Biomedicine*. 2023;23(16):3097-101.
11. Zhou JY, Wang X. Clinical observation on tonifying kidney and soothing liver method in treatment of POI of Liver stagnation and Kidney deficiency syndrome. *Information on TCM*. 2022;39(12):56-61.
12. He CH, Li LL, Yu BY. Effect of Bushen Shugan Formula on success rate of pregnancy in patients with POI accompanied with infertility. *Information on TCM*. 2022;39(6):72-5.
13. Zhang H, Li WW, Zhang JT. Effects of Yishen Yangluan Recipe on Ovarian Reserve Function, Expression of Bcl-2/Bax in Egg Granulosa Cells and PI3K/Akt Signaling Pathway in Patients with Early-Onset Ovarian Insufficiency. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology*. 2021;27(09):108-11,116.
14. Yuan F, Guo HL, Xu YH. Treatment of Premature Ovarian Insufficiency with Kidney Deficiency and Liver Depression with Integrative Medicine. *Acta Chinese Medicine*. 2021;36(10):2233-8.
15. Cheng L, Ji CR. *yu yin tang* lian he ci er chun di qu yun tong pian zhi liao zao fa xing luan chao gong neng bu quan(育阴汤联合雌二醇地屈孕酮片治疗早发性卵巢功能不全). *Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. 2021;31(02):24-5.
16. Wu Q, Liu HP, Li H. Clinical Observation of Bushenhuoxue Decoction in Treatment of Premature Ovarian Insufficiency of Kidney Deficiency Type. *Hubei Journal of TCM*. 2021;43(01):24-7.

17. Sui J, Dong L. Ameliorative effect of Zhu's Tiaojing Recipe on ovarian blood supply in POI patients with type of idney deficiency and blood stasis. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2021;55(11):50-3, 73.
18. Lu C. Clinical observation on 30 cases of premature ovarian insufficiency with liver depression and kidney deficiency type treated by *Yijing Tang*. *J Gansu University of Chinese Medicine*. 2020;37(02):61-6.
19. Cao XJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Chinese herbal medicine capsules for the treatment of premature ovarian insufficiency. *Menopause*. 2018;25(8):918-26.
20. So ES. Trends of Premature and Early Menopause and Their Risk Factors among Korean Women. *J Korea Academia-Industrial Cooperation Soc*. 2024;25(2):122-9.
21. Kim MK, et al. A Review of the Domestic Study Trends on Premature Ovarian Failure Treated with Korean Medicine. *J Korean Obstet Gynecol*. 2020;33(3):20-39.
22. Heo J. *Donguibogam*. Hadong: Donguibogam publisher. 2005:1745.
23. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *The Lancet*. 2002;360(9337):942-4.
24. Yang L, et al. The role of oxidative stress and natural antioxidants in ovarian aging. *Front Pharmacol*. 2021;11:617843.
25. Donnapee S, et al. *Cuscuta chinensis* Lam.: A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional herbal medicine. *J Ethnopharmacol*. 2014;157:292-308.
26. Huang C, et al. Quercetin and flavonoids from *Cuscuta chinensis* Lam. inhibit tripterygium glycoside-induced premature ovarian failure progression via PI3K-AKT signaling pathway. *Phcog Mag*. 2021;17(75):475-81.
27. Pellizzari P, et al. Colour Doppler analysis of ovarian and uterine arteries in women with hypoenstrogonic amenorrhoea. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3208-12.
28. Yu L, Qing X. Diagnosis of Idiopathic Premature Ovarian Failure by Color Doppler Ultrasound under the Intelligent Segmentation Algorithm. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:2645607.
29. Bidet M, et al. Resumption of Ovarian Function and Pregnancies in 358 Patients with Premature Ovarian Failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3864-72.
30. Lee JR, Kim SH. Anti-Mullerian hormone and female reproduction. *Obstet Gynecol Sci*. 2009;52(3):285-300.
31. Kuang X, et al. The Evaluation of Ovarian Function Recovery Following Treatment of Primary Ovarian Insufficiency: A Systematic Review. *Front Endocrinol*. 2022;13:855992.
32. Practice Committee of the American

- Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-7.
33. Kunicki M, Rzewuska N, Gross-Kepińska K. Immunophenotypic profiles and inflammatory markers in Premature Ovarian Insufficiency. *J Reprod Immunol*. 2024;164:104253.
34. Kim JH, et al. Tumor necrosis factor -alpha promoter polymorphisms are associated with idiopathic primary ovarian insufficiency in Korean women. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1260-5.e1-2.
35. Bai X, Wang S. Signaling pathway intervention in premature ovarian failure. *Frontiers in Medicine*. 2022; 9:999440.