

早发性卵巢功能不全的病因学研究进展

郝妮^{1*}, 郭晓莉¹, 岳红云^{2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院生殖医学中心, 陕西 延安

收稿日期: 2024年5月1日; 录用日期: 2024年5月30日; 发布日期: 2024年6月6日

摘要

早发性卵巢功能不全(POI)是指女性40岁之前出现卵巢功能减退导致的临床综合征, 是导致女性生育力下降的重要疾病之一, 同时影响育龄女性的生命质量, 与心血管系统、骨健康、泌尿生殖、神经系统及精神心理等远期健康相关, 成为国际、国内生殖内分泌领域关注的热点及难点。其致病因素复杂, 遗传、免疫、炎症、医源性损伤、感染、环境、阴道菌群、心理及其他因素均可导致POI的发生, 但确切的发病机制尚未完全明确。现通过检索近年文献, 对POI的病因学研究进展进行梳理。

关键词

卵巢, 早发性卵巢功能不全, 病因学, 综述

Advances in Etiology of Premature Ovarian Insufficiency

Ni Hao^{1*}, Xiaoli Guo¹, Hongyun Yue^{2#}

¹College of Medical, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Reproductive Medicine Center of Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: May 1st, 2024; accepted: May 30th, 2024; published: Jun. 6th, 2024

Abstract

Premature ovarian insufficiency refers to the clinical syndrome caused by ovarian dysfunction in women before the age of 40, which is one of the important diseases leading to the decline of female fertility and affects the quality of life of women of reproductive age. It is related to the long-term

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 郝妮, 郭晓莉, 岳红云. 早发性卵巢功能不全的病因学研究进展[J]. 医学诊断, 2024, 14(2): 149-156.

DOI: 10.12677/md.2024.142022

health of cardiovascular system, bone health, genitourinary system, nervous system and mental health. It has become a hot and difficult topic in the field of reproductive endocrinology at home and abroad. The pathogenesis of POI is complex, including genetic, immune, inflammatory, iatrogenic injury, infection, environment, vaginal flora, psychological and other factors, but the exact pathogenesis has not been fully clarified. By searching the literature in recent years, the research progress of POI etiology was reviewed.

Keywords

Ovarian, Premature Ovarian Insufficiency, Etiology, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢作为女性的生殖器官，是卵泡发育及成熟的场所，主要功能是排卵及分泌性激素。虽然绝大多数女性会遵循卵巢自然衰老的规律，仍有少数女性在 40 岁之前就出现卵巢功能的减退甚至衰竭，形成卵巢早衰(POF)。2016 年欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)发表了“早发性卵巢功能不全的管理指南”[1]，提出早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性 40 岁之前出现卵巢功能减退导致的临床综合征，特点是月经系乱、促性腺激素水平升高和雌激素水平波动性降低。其诊断标准为 1) 年龄 < 40 岁，2) 月经稀发或停经至少 4 个月以上(包括原发和继发性闭经)；3) 至少 2 次血清基础 FSH 值 > 25U/L (间隔 4 周以上)。该病发病率为 1%~5%，呈逐年增长，且逐渐年轻化趋势。该病可导致女性不孕以及雌激素不足的并发症，如更年期症状、骨密度降低甚至骨质疏松症和心血管系统疾病的风险增加[2]。POI 是一种异质性和多因素疾病，目前认为的病因包括：遗传、免疫、医源性损伤、感染、炎症、环境、心理等因素，但大多数为 POI 发病原因仍不明[3]。而且尚无明确的治疗措施能够缓解卵巢衰老和恢复卵巢功能，现阶段尚无针对 POI 的有效治疗手段，其治疗方式也仅停留在改善症状方面，主要以激素补充治疗为主，以减少低雌激素对女性的近远期影响[4]。现阶段女性健康意识也不断增强，对生活质量及生育能力的要求逐年提高，POI 成为国际、国内生殖内分泌领域关注的热点及难点，对此进行了大量的研究，旨在帮助临床医生综合考虑 POI 发病的多方面因素，做出即时的诊治，亦或是减少 POI 的发生，现就 POI 的病因学研究进展予以综述。

2. 遗传因素

早发性卵巢功能不全的发病具有家族遗传性，高达 30%的特发性 POI 患者存在早绝经家族史[5]。并且，POI 在遗传学上存在着高度异质性，染色体异常和单个基因缺陷均可导致。

2.1. 染色体异常

常见的有 X 单体型(Turner 综合征)(45, X)、三体型(47, XXX)、X 染色体长臂部分缺失、倒位和平衡易位等[6]。X 染色体全部缺失(45, XO)或部分缺失，为 Turner 综合征。单体 X 染色体的基因不足以满足卵母细胞发育，导致胎儿 12 周后卵母细胞凋亡及出生后 10 年内卵母细胞耗竭[7]。X 染色体 - 常染色体的平衡易位多与 Xq21 区域有关，减数分裂过程中染色体的错误配对可导致卵母细胞凋亡，由于染色体重新定位可导致整体染色质拓扑结构的变化改变调控元件及其靶基因之间的相互作用干扰基因表达。基

因贫乏区域的染色体断裂或缺失,可能会干扰远离断点区域的基因表达,引起卵巢功能衰退[8]。常染色体异常与 POI 的相关性报道并不多见,其中睑裂狭小综合征是一种常染色体显性遗传性疾病,对睑裂狭小综合征进行基因定位和致病基因突变分析,发现叉头框家族基因 L2 (FOXL2)在卵巢分化早期、维持卵巢功能和卵巢胆固醇代谢中起重要作用,其突变可导致小睑裂综合征, I 型小睑裂综合征患者多存在 FOXL2 基因突变,其女性患者同时并发 POI [9]。

2.2. 基因异常

POI 的相关基因缺失或断裂会影响 X 染色体失活、减数分裂中染色体配对,从而影响卵巢发育[10],包括卵泡发育特异性转录因子、卵泡发育的相关转化生长因子、激素合成的相关基因等。

1) 脆性 X 智力低下基因 1 (fragile X mental retardation 1, FMR1): FMR1 定位于 Xq27.3,是伴发脆性 X 染色体综合征(fragile X syndrome)的 POI 患者的突变基因。其 5'末端出现 200 个以上的 CGG 三核苷酸重复序列,引起细胞内 mRNA 浓度升高,致使 RNA 不能与 CGG 结合蛋白有效结合导致转录失败引发 POI。脆性 X 染色体综合征和 FMR1 基因突变的患者中 13%~15%会发展为 POI,其发病风险与 CGG 三核苷酸的重复次数有关。FMR1 基因突变及 FMR2 微缺失均与卵巢功能衰退有关[11]。

2) FSHPRH1 (FSH primary response rat homologue 1): 定位于 Xq22,成为人类 X 连锁性腺发育障碍的潜在候选者[12]。有学者对携有 FSHPRH1 突变的女性行组织学研究,发现 FSHPRH1 突变的女性存在原始卵泡发育不全,提示卵泡刺激素(FSH)受体基因突变导致可遗传的高促性腺激素型的卵巢早衰[10]。

3) 范可尼贫血(Fanconi anemia, FA)相关基因是一组参与 DNA 链间交联(interstrand cross-link)损伤修复和减数分裂的重要基因。FA 通路属于经典的 DNA 损伤应答通路,在 DNA 交联损伤修复及复制压力应答方面发挥重要作用。此通路影响了卵巢储备功能的建立过程,因而与 POI 的发生有关联[13]。Yang 等[14]发现,Fanci 敲除小鼠和 Fancd2 泛素化缺陷点突变小鼠的原始生殖细胞中 FANCD2 foci 形成障碍,转录-复制冲突频率及 R-loop 水平显著升高,复制叉不稳定性增加和 DNA 损伤水平升高。该研究提示当 FA 通路受到抑制时, DNA 损伤加重,并激活 p53 信号通路导致生殖储备功能建立不足。

除以上列出相关基因外,随着新的分子生物学技术的不断发展,越来越多的基因被证实与 POI 的发病相关,可为 POI 患者的风险预测、遗传咨询、生育指导提供了新思路。

3. 自身免疫因素

免疫系统在卵巢的生理功能中起着至关重要的作用, POI 与自身免疫性疾病息息相关,与普通人群相比,自身免疫性疾病在 POI 患者中比在普通人群中更常见[15]。Szeliga 等[16]发现有 10%~55%的 POI 患者同时存在自身免疫性疾病,而在全球范围内的流行病学调查显示自身免疫性疾病总体的发病率和患病率分别约为 0.09% [17]和 7.6%~9.4% [18]。与 POI 有关常见的免疫性疾病包括甲状腺功能减退、自身免疫性肾上腺功能不全和自身免疫性多腺体综合症及自身免疫性 Addison's 病等[7]。据报道[19],高达 40%~50%的 POI 女性至少有一种器官特异性抗体,最常见的是甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)。

ESHRE 指南[1]强调了已确诊 POI 的女性筛查甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的必要性。由于甲状腺对胎儿神经系统的发育有影响,尤其对于有生育要求的女性,建议接受甲状腺功能检测。因此,对卵巢功能减退的患者进行自身免疫性疾病的筛查,可以一定程度上减少不孕的发生。

4. 炎症因素

当机体长期处于慢性炎症环境时,白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前列腺素 E2 (PGE2) 等炎症因子的过度表达会导致机体长期处于高度促炎状态,诱导女性卵巢组织呈现不可逆的病理改变[20]。

研究发现, POI 患者的卵巢被淋巴细胞、巨噬细胞广泛浸润, 而 POI 患者及动物模型的血清或卵泡均存在促炎细胞因子表达水平升高和抗炎细胞因子表达水平下降的现象[21] [22], 并经抗感染治疗后, 慢性促炎状态得到调节, POI 小鼠卵巢功能也获得改善[21] [23] [24]。

TNF- α 、IL-6、IL-1 等目前已被证实与卵巢储备下降有关[25]。随着年龄的增长, 上述炎症因子在衰老器官的血清水平显著增高, 在 POF 小鼠中增幅尤为显著, 使用抗炎化合物治疗后, 受损的卵巢功能得以修复[26]。这提示我们或许可以抗炎来防治 POF 的发生。

5. 医源性因素

5.1. 手术因素

盆腔内手术, 伴或不伴有卵巢切除术均可能损伤到卵巢组织或影响卵巢血供, 损害卵巢功能, 进一步导致 POI 的发生。在妇科手术中腹腔镜的应用降低了手术对卵巢的损害, 黄冲[27]研究表明, 双极电凝止血可能会灼烧创面组织导致细胞坏死, 而缝合止血能够最大限度保留卵巢皮质原始卵泡, 发挥残余优势卵泡作用支持卵巢储备功能正常运转。此外, 输卵管切除术因对卵巢供血动脉的损伤和潜在的炎症反应等影响 AMH, 会损伤卵巢功能。卵巢储备功能降低也是子宫切除手术损伤卵巢供血的并发症和副损伤[28]。总之, 进行妇科手术应预防性的卵巢功能保护, 术中建议行腹腔镜下传统缝合止血, 并尽量减少腹腔镜打孔数量, 必须电凝止血时也应减少电凝次数, 减少出血, 最大程度减少卵巢组织及血供的影响, 防止 POI 的发生[29] [30] [31]。

5.2. 放化疗因素

放化疗史引起卵巢损伤的一个重要原因。目前放疗是治疗癌症的重要手段, 但放疗会对卵巢造成不可逆损害, 导致 POI 甚至 POF 的发生。放疗导致卵巢损伤的程度与放疗范围、照射剂量和患者年龄密切相关。辐射对细胞的损伤主要作用于细胞核, 引起 DNA 单链或双链断链, 抑制 DNA 的合成和复制, 从而阻止细胞分裂。辐射在卵巢发育的各个阶段都会损伤卵泡, 但静止的原始卵泡对辐射最敏感[32]。另一方面, 辐射也会增加卵巢内氧化应激水平, 促进细胞凋亡[33]。因原始卵泡池内卵泡数量有限且不会再生, 所以原始卵泡的破坏会加速 POI 的发生。化疗对卵巢卵泡的生长和成熟的损害大于男性性腺功能的影响。对卵巢功能的短期影响主要是诱导生长的卵泡凋亡, 导致暂时性闭经。据相关报道: 化疗后, 闭经率约为 40%~68%。对癌症儿童和生育年龄妇女的肿瘤化疗都会对其生育力造成不同程度的影响[34]。化疗药物多种多样, 其导致卵巢损伤可能的机制主要有: 始基卵泡凋亡、始基卵泡加速激活、卵泡闭锁、基质组织损伤、血管系统损伤或炎症[35]。随着医学研究的进步, 年轻肿瘤患者的长期生存率在逐步提高, 同时放化疗对女性卵巢产生的医源性损伤也逐渐受到重视。放化疗所致的 POI 对女性心理和生活质量都有很大影响[36] [37]。医生要了解这些因素对未来生育能力的影响, 以便为患者提供保存生育力的建议。尽管放化疗对卵巢损伤的确切机制尚不清楚, 但目前已经有一些措施可以防治放化疗所致的 POI, 未来仍需要更深入的探讨。

6. 感染因素

临床上与 POI 关系最为密切的是腮腺炎和 HIV 病毒感染。腮腺炎病毒感染可引起腮腺炎并导致腮腺炎性卵巢炎, 2%~8% 卵巢炎病例可合并 POI。同时, POI 也被认为与其他感染有关, 如结合结核杆菌、水痘病毒、巨细胞病毒、带状疱疹病毒等。此外, HIV 病毒感染及其治疗都会影响卵巢功能, 进而导致 POI [38]。此外, 虽然目前没有证据能够表明近几年流行的新型冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染是否会导致 POI 发生, 但有研究[39]表明, 在患有 COVID-19 的女性中可以观察到卵巢损伤, 包括卵巢储备功能

下降和生殖内分泌失调。在这种大流行下，应更加关注她们的卵巢功能，尤其是育龄妇女。

7. 阴道菌群

阴道菌群在阴道的防御机制中起重要作用。Wen 等[40]发现 POI 患者放线菌、奇异菌及加德纳菌显著升高，双歧杆菌在显著减少。POI 患者血清中升高的 FSH 和 LH 水平与放线菌、加德纳菌和异位杆菌呈正相关，与厚壁菌门、乳杆菌和双歧杆菌呈负相关。而在 POI 患者血清中降低的 AMH 和抑制素 B 与放线菌、加德纳菌和奇异菌属呈负相关，与厚壁菌门、乳杆菌和双歧杆菌呈正相关，双歧杆菌与血清雌激素水平呈显著正相关。这证明了 POI 患者阴道微生物群的显著变化，这些变化与卵巢储备减少，内分泌紊乱和围绝经期综合征症状显著相关。还确定了 POI 和 POF 患者之间阴道微生物群的差异。近年来业界对阴道菌群研究愈发关注，这些发现可能为阴道菌群与卵巢功能之间的关系提供新的证据。

8. 环境内分泌干扰物

环境内分泌干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDC)是一类广泛存在于人类生活环境中与自然界中的化学物质，参与包括生殖系统疾病、神经系统疾病、代谢性疾病及恶性肿瘤在内的多种疾病的发生[41]。目前研究[42] [43]表明，农药、烟草化学烟雾中含有的多种化学物质成分，以及多种邻苯二甲酸酯(广泛用于制造食品包装材料、个人护理化妆品、医用胶管等)已被确定为内分泌干扰物质。EDCs 影响卵巢功能的机制[44]主要有：1) 干扰卵巢激素合成及激素受体表达；2) 损害卵巢线粒体功能及引起氧化应激；3) 通过调控表观遗传影响卵泡发育。近期研究表明，EDCs 还可以通过其他多种机制，如调控蛋白翻译后修饰水平、促进细胞焦亡或自噬等途径，在卵母细胞形成和卵巢发育的各个阶段影响卵巢功能[45] [46] [47] [48] [49]。

多种 EDCs 可以参与女性生殖内分泌疾病的发生发展，并可以通过多种机制影响卵巢发育和卵巢功能。在流行病学方面，未来的研究需要更多地关注不同种类 EDCs 影响疾病发生发展的混合暴露效应，考虑 EDCs 半衰期、样本量和样本类型等因素对研究结果的影响，并持续关注不断出现的新兴 EDCs 对生殖健康的影响。在机制研究方面，进一步研究 EDCs 影响卵巢功能的分子机制，探索 EDCs 在卵巢中发挥作用的信号通路，有助于深入理解 EDCs 对女性生殖功能的影响，预防 EDCs 造成的危害，保护女性生殖健康。

9. 社会心理因素

随着医学的发展，医学模式也在逐渐改变，目前最为推广的是生物 - 心理 - 社会医学模式，心理因素、负性情绪致病受到越来越多的关注。心理学研究发现[50]，长期负面情绪如过度的焦虑、紧张或抑郁会干扰下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴功能，引起内分泌紊乱，体内激素发生变化，出现排卵障碍，甚至引发卵巢储备功能减退及卵巢早衰，其他学者[51]也认可这种观点。也有研究发现长期的心理压力可能比短期的压力更能影响卵巢功能[52]。激素水平变化致使机体出现不孕以及雌激素不足的并发症，进一步影响患者的心理状态，负性情绪与疾病互为因果，互相影响，形成恶性循环[53]。

目前对负性情绪严重程度与 POI 病程和病情关系的研究较少，因此在临床诊疗过程中，除了改善临床症状外，还应根据 POI 患者的负性情绪的特点，重视对负性情绪的筛查和调治，必要时采用心理测评量表测评，及时掌握患者情绪变化，加强防范，积极干预，帮助 POI 患者缓解消极情绪，改善妊娠结局，提高生活质量和治疗效果。

除以上因素外，吸烟、压力、饮食、染发等不良生活方式也可以引起月经紊乱，影响卵巢功能及生殖健康[54]。

综上所述, POI 成为国际、国内生殖内分泌领域关注的热点及难点, 作为严重影响育龄女性身心健康的一种疾病, 其病因学研究仍有许多亟待发掘和解决的问题。能否为 POI 患者提供更好的诊疗服务, 需要众多研究人员和临床医生进一步研究和探索。因此, 建议对年轻女性、尤其是存在 POI 高危风险的潜在患者进行科普宣传教育, 加强其对 POI 的认识和理解, 使潜在高风险患者做到早发现、早诊断、早治疗, 最大程度上保护患者的生育力, 提高患者的治疗效果和生活质量。

参考文献

- [1] Webber, L., Davies, M., Anderson, R., *et al.* (2016) ESHRE Guideline: Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Human Reproduction*, **31**, 926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- [2] Chon, S.J., Umair, Z. and Yoon, M.S. (2021) Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 672890. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672890>
- [3] 梁伟莹, 杨燕宁, 谢梅青. 早发性卵巢功能不全的免疫因素分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(9): 878-881.
- [4] 孟彬, 吕淑兰. 早发性卵巢功能不全激素补充治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(9): 899-902.
- [5] Panay, N., Anderson, R.A., Nappi, R.E., *et al.* (2020) Premature Ovarian Insufficiency: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric*, **23**, 426-446. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547>
- [6] Moysés-Oliveira, M., Guilherme, Rdos, S., Dantas, A.G., *et al.* (2015) Genetic Mechanisms Leading to Primary Amenorrhea in Balanced X-Autosome Translocations. *Fertility and Sterility*, **103**, 1289-1296.E2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.030>
- [7] 孙璐, 郑群, 范晓东, 等. 早发性卵巢功能不全病因学及发病机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(2): 534-541.
- [8] Di-Battista, A., Moysés-Oliveira, M., Melaragno, M.I. (2020) Genetics of Premature Ovarian Insufficiency and the Association with X-Autosome Translocations. *Reproduction*, **160**, R55-R64. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0338>
- [9] Crisponi, L., Deiana, M., Loi, A., *et al.* (2001) the Putative Forkhead Transcription Factor *FOXO2* Is Mutated in Blepharophimosis/Ptosis/Epicanthus Inversus Syndrome. *Nature Genetics*, **27**, 159-166. <https://doi.org/10.1038/84781>
- [10] 谭容容, 吴洁. 早发性卵巢功能不全的遗传学病因[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(9): 872-877.
- [11] Neves, A.R., Pais, A.S., Ferreira, S.I., *et al.* (2021) Prevalence of Cytogenetic Abnormalities and FMR1 Gene Premutation in a Portuguese Population with Premature Ovarian Insufficiency. *Acta Medica Portuguesa*, **34**, 580-585. <https://doi.org/10.20344/amp.13490>
- [12] Roberts, R.G., Kendall, E., Vetrie, D., *et al.* (1996) Sequence and Chromosomal Location of a Human Homologue of LRPR1, an FSH Primary Response Gene. *Genomics*, **37**, 122-124. <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0528>
- [13] 闻星星, 柴梦晗, 杨倪, 等. 范可尼贫血相关基因和早发性卵巢功能不全的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(4): 450-455.
- [14] Yang, Y., Xu, W., Gao, F., *et al.* (2022) Transcription-Replication Conflicts in Primordial Germ Cells Necessitate the Fanconi Anemia Pathway to Safeguard Genome Stability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **119**, e2203208119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2203208119>
- [15] Ishizuka, B. (2021) Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 626924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626924>
- [16] Szeliga, A., Calik-Ksepka, A., Maciejewska-Jeske, M., *et al.* (2021) Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2594. <https://doi.org/10.3390/ijms22052594>
- [17] Cooper, G.S. and Stroehla, B.C. (2003) The Epidemiology of Autoimmune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **2**, 119-125. [https://doi.org/10.1016/S1568-9972\(03\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00006-5)
- [18] Cooper, G.S., Bynum, M.L. and Somers, E.C. (2009) Recent Insights in the Epidemiology of Autoimmune Diseases: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Diseases. *Journal of Autoimmunity*, **33**, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>
- [19] Domniz, N. and Meirou, D. (2019) Premature Ovarian Insufficiency and Autoimmune Diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **60**, 42-55. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008>
- [20] 郭婷, 李斌. 炎症衰老和纤维化在卵巢衰老中的作用[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(6): 1119-1122.

- [21] Huang, Y., Hu, C., Ye, H., *et al.* (2019) Inflamm-Aging: A New Mechanism Affecting Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 8069898. <https://doi.org/10.1155/2019/8069898>
- [22] Jiang, L., Fei, H., Tong, J., *et al.* (2021) Hormone Replacement Therapy Reverses Gut Microbiome and Serum Metabolome Alterations in Premature Ovarian Insufficiency. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 794496. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.794496>
- [23] Jiang, Y., Zhang, Z., Cha, L., *et al.* (2019) Resveratrol Plays A Protective Role against Premature Ovarian Failure and Prompts Female Germline Stem Cell Survival. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3605. <https://doi.org/10.3390/ijms20143605>
- [24] 张琴, 嵇波, 谢亚娜, 等. 温针结合电针对卵巢早衰大鼠血清性激素及炎症因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(9): 62-67.
- [25] Xu, F., Liu, R. and Cao, X. (2017) Hyperandrogenism Stimulates Inflammation and Promote Apoptosis of Cumulus Cells. *Cellular and Molecular Biology*, **63**, 64-68. <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.10.10>
- [26] Lliberos, C., Liew, S.H., Zareie, P., *et al.* (2021) Evaluation of Inflammation and Follicle Depletion during Ovarian Ageing in Mice. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 278. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79488-4>
- [27] 黄冲. 腹腔镜下卵巢囊肿剥除术中电凝止血与缝合止血对卵巢储备功能的影响研究[J]. 中国医学创新, 2022, 19(32): 60-63.
- [28] 苏德慧, 杨欣. 妇科手术对卵巢储备功能的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(9): 887-890.
- [29] 刘洪慧, 曾晓琴, 孙爱军. 不同手术方式及路径子宫切除术对卵巢功能的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(5): 512-516.
- [30] 王玉, 卢丹, 唐世倩, 等. 卵巢子宫内异位囊肿剥除术后卵巢储备功能恢复的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(7): 745-748.
- [31] 吴春林, 龚世雄, 柳琼. 腹腔镜联合左下腹小切口在巨大卵巢囊肿手术中的应用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(10): 1033-1036.
- [32] Mishra, B., Ripperdan, R., Ortiz, L., *et al.* (2017) Very Low Doses of Heavy Oxygen Ion Radiation Induce Premature Ovarian Failure. *Reproduction*, **154**, 123-133. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0101>
- [33] Akdemir, Y., Akpolat, M., Elmas, O., *et al.* (2022) Capsaicin Prevents Radiotherapy-Induced Premature Ovarian Failure in Rats. *Reproduction, Fertility, and Development*, **34**, 350-361. <https://doi.org/10.1071/RD21235>
- [34] Ugai, T., Sasamoto, N., Lee, H.Y., *et al.* (2022) Is Early-Onset Cancer an Emerging Global Epidemic? Current Evidence and Future Implications. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 656-673. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00672-8>
- [35] Spears, N., Lopes, F., Stefansdottir, A., *et al.* (2019) Ovarian Damage from Chemotherapy and Current Approaches to Its Protection. *Human Reproduction Update*, **25**, 673-693. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz027>
- [36] 张松法, 秦佳乐, 叶乐乐, 等. 妊娠滋养细胞肿瘤化疗耐药的评估和分子机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(7): 766-768.
- [37] 王福媛, 王朝霞, 赵乐. 时间化疗在妇科肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(4): 470-473.
- [38] Man, L., Lustgarten, Guahmich, N., Vyas, N., *et al.* (2022) Ovarian Reserve Disorders, Can We Prevent Them? A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15426. <https://doi.org/10.3390/ijms232315426>
- [39] Ding, T., Wang, T., Zhang, J., *et al.* (2021) Analysis of Ovarian Injury Associated with COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 635255. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>
- [40] Wen, J., Feng, Y., Yan, W. *et al.* (2022) Vaginal Microbiota Changes in Patients with Premature Ovarian Insufficiency and Its Correlation with Ovarian Function. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 824282. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.824282>
- [41] La, Merrill, M.A., Vandenberg, L.N., Smith, M.T., *et al.* (2020) Consensus on the Key Characteristics of Endocrine-Disrupting Chemicals as a Basis for Hazard Identification. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 45-57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
- [42] Rossnerova, A., Elzeinova, F., Chvojkova, I., *et al.* (2023) Effects of Various Environments on Epigenetic Settings and Chromosomal Damage. *Environmental Pollution*, **323**, Article ID: 121290. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121290>
- [43] Vabre, P., Gatimel, N., Moreau, J., *et al.* (2017) Environmental Pollutants, a Possible Etiology for Premature Ovarian Insufficiency: A Narrative Review of Animal and Human Data. *Environmental Health*, **16**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0242-4>

- [44] 蒋雨欣, 田甜, 龙晓宇, 等. 环境内分泌干扰物暴露对女性生殖内分泌疾病的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(6): 643-647.
- [45] Ma, Y., Mu, X., Gao, R., *et al.* (2023) Maternal Exposure to Dibutyl Phthalate Regulates MSH6 Crotonylation to Impair Homologous Recombination in Fetal Oocytes. *Journal of Hazardous Materials*, **455**, Article ID: 131540. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131540>
- [46] Sun, J., Gan, L., Lv, S., *et al.* (2023) Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Drives Ovarian Dysfunction by Inducing Granulosa Cell Pyroptosis *via* the SLC39A5/NF- κ B/NLRP3 Axis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **252**, Article ID: 114625. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114625>
- [47] Zhang, Y., Wan, Y., Mu, X., *et al.* (2023) Gestational Dibutyl Phthalate Exposure Impairs Primordial Folliculogenesis in Mice through Autophagy Activation and NOTCH2 Signal Interruption. *Food and Chemical Toxicology*, **178**, Article ID: 113861. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113861>
- [48] Lin, M., Hua, R., Ma, J., *et al.* (2021) Bisphenol A Promotes Autophagy in Ovarian Granulosa Cells by Inducing AMPK/MTOR/ULK1 Signalling Pathway. *Environment International*, **147**, Article ID: 106298. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106298>
- [49] Shan, D., Wen, X., Guan, X., *et al.* (2023) Pubertal Lead Exposure Affects Ovary Development, Folliculogenesis and Steroidogenesis by Activation of IRE1 α -JNK Signaling Pathway in Rat. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **257**, Article ID: 114919. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114919>
- [50] 周丽敏, 秦秀娟, 张炜冉, 等. 生活方式及心理因素在诱发卵巢早衰中的影响[J]. 河北医药, 2012, 34(4): 631.
- [51] 逯芳芳. 心理应激对卵巢储备功能下降影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [52] Mann, E., Singer, D., Pitkin, J., *et al.* (2012) Psychosocial Adjustment in Women with Premature Menopause: A Cross-Sectional Survey. *Climacteric*, **15**, 481-489. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.647841>
- [53] 寇丽辉, 宋殿荣, 郭洁. 负性情绪对多囊卵巢综合征不孕症的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(5): 535-539.
- [54] Shelling, A.N. and Ahmed Nasef, N. (2023) The Role of Lifestyle and Dietary Factors in the Development of Premature Ovarian Insufficiency. *Antioxidants*, **12**, Article 1601. <https://doi.org/10.3390/antiox12081601>