

• 综 述 •

炎症因子在早发性卵巢功能不全中的作用机制 及中医药治疗研究进展^{*}

毛天娇¹综述,王佩娟^{2△}审校

(1. 南京中医药大学第三临床医学院, 江苏 南京 210023;

2. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028)

[摘 要] 早发性卵巢功能不全(POI)是常见的妇科内分泌疾病之一。POI 的致病因素复杂,发病机制目前尚未明确。随着对 POI 的深入研究,越来越多的研究者发现炎性细胞因子与 POI 的发生、发展密切相关。现通过检索近年相关文献,从相关炎症因子角度探讨 POI 的发病机制,并回顾性分析中医药对 POI 的治疗,以期为后续的科研及临床工作提供参考。

[关键词] 早发性卵巢功能不全; 炎症因子; 中医药; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.05.023 **中图法分类号:**R711;R271

文章编号:1009-5519(2023)05-0829-06 **文献标识码:**A

Mechanism of inflammatory factors and traditional Chinese medicine treatment in premature ovarian insufficiency: A review^{*}

MAO Tianjiao¹, WANG Peijuan^{2△}

(1. Third School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing

210023, China; 2. The Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western

Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210028, China)

[Abstract] Premature ovarian Insufficiency (POI) is one of the common gynecological endocrine diseases. The pathogenic factors of POI are complex and the pathogenesis remains unclear. With the in-depth study of POI, more and more researchers have found that inflammatory cytokines are closely related to the occurrence and development of POI. By searching relevant literatures in recent years, the pathogenesis of POI is discussed from the perspective of relevant inflammatory factors, and the treatment of POI by traditional Chinese medicine is reviewed and analyzed, in order to provide reference for subsequent scientific research and clinical work.

[Key words] Premature ovarian insufficiency; Inflammatory factors; traditional Chinese medicine; Research progress; Review

早发性卵巢功能不全(POI)是指女性在 40 岁前出现卵巢功能减退的临床综合征,主要表现为月经紊乱(月经稀发、经量减少甚则闭经),并伴有高促性腺激素和低雌激素的特征,是女性不孕症重要原因之一^[1]。POI 同时可对骨骼、心血管、神经等诸多系统产生不利影响,严重影响女性的身体及心理健康^[2]。近年来,POI 发病率有明显增加的趋势。早年统计 POI 的发病率为 0.3%~1.0%,而最新研究表明,POI 与早期更年期的合并发病率已经上升至

3.7%^[3],已成为全球关注的问题。

POI 的致病因素众多,目前认为与遗传学因素、免疫因素、医源性因素、生活环境因素及生活心理因素相关^[2]。但 POI 具体发病机制复杂,至今尚未明确,可能与基因缺失或突变、机体氧化应激状态、生殖细胞凋亡或自噬及代谢障碍等多种机制有关^[4-6]。炎症因子在上述多个机制中均发挥重要作用,其与 POI 的相关性是目前研究的热点。本文将从相关炎性细胞因子角度出发探讨 POI 的发病机制,并回顾性分析

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82074487);2022 年度江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJ CX22_0848);第三批江苏省名老中医药专家传承工作室建设项目(20SG2S001)。

[△] 通信作者, E-mail: pjwang@vip.sohu.com。

中医药对 POI 的治疗, 以期为后续的科研及临床工作提供参考。

1 炎性细胞因子与慢性促炎反应

炎性细胞因子是指介导炎症反应的细胞因子, 包括白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子、趋化因子、生长因子及干扰素(IFN)^[7]。根据作用不同, 炎性因子也可分为促炎细胞因子与抗炎细胞因子^[8]。炎症反应是对病原体、损伤和应激等有害刺激的免疫反应, 而促炎细胞因子网络和抗炎细胞因子网络的动态平衡是维系炎症反应发挥生理功能的物质基础^[9]。当某些刺激因素持续作用于机体时, 炎性因子表达异常可打破炎症因子网络平衡, 促使靶组织出现慢性促炎反应, 推动细胞及组织的衰老, 甚至导致严重的变性和坏死, 引起组织增生性反应, 严重影响细胞与组织功能的正常发挥, 年龄相关性疾病的易感性与发生率也随之增加^[9]。

2 炎性细胞因子与 POI

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^[10-12], 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^[10, 13-14]。这表明炎症因子表达异常导致的卵巢慢性促炎状态与 POI 的发生、发展密切相关。POI 的基本病理变化包括卵泡发育障碍和卵巢组织纤维化^[15], 而炎症细胞因子中 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-4 及转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是生殖细胞发育和组织纤维化的重要参与者, 并且被广泛研究于解释 POI 发病机制, 具体阐述如下。

2.1 POI 与 TNF- α 属于促炎细胞因子, 在炎症反应、细胞增殖、分化和凋亡过程中发挥重要作用^[16]。TNF- α 存在范围广泛, 除巨噬细胞和 T 淋巴细胞外, 还存在于人类卵母细胞、卵泡膜细胞、颗粒细胞及黄体^[17-18]。研究发现, TNF- α 可引发颗粒细胞和卵母细胞的坏死性凋亡, 从而导致哺乳动物生殖细胞的消耗^[19]。TNF- α 通过与其 2 个受体(TNFR1、TNFR2)结合发挥其介导细胞坏死性凋亡的作用。TNF- α 在细胞膜上与其受体结合后, 募集 TNFR1 相关死亡结构域蛋白(TRADD)等物质形成复合物 I。受体激活后可同时募集受体相互作用蛋白激酶-1(RIPK1), RIPK1 去泛素化使复合物 I 转化为复合物 II。复合物 II 中的 RIPK1、Fas 相关死亡结构域的结合蛋白(FADD)与半胱天冬酶(Caspase)密切相关, 在 Caspase 受抑制后, 促使复合物 II 转化成坏死体, 从而导致细胞的坏死性凋亡^[20]。而 PIPK1 去泛素化与

Caspase-8 抑制可同时激活 RIPK3 磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL), 在质膜上形成 MLKL 通道, 增加 Na⁺ 的流入, 使得渗透压上升后细胞膜破裂, 从而导致细胞的坏死性凋亡^[19-20]。研究发现, 化疗药物诱导的 POI 小鼠卵巢萎缩, 各级卵泡较空白组均显著减少, 同时卵巢组织中的 TNF- α mRNA 水平显著上升, 并且 TRADD、Caspase-3 的 mRNA 水平同步升高, 参与抗凋亡过程的增殖及凋亡相关蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达则下降^[21]。这表明 TNF- α 介导的颗粒细胞及卵母细胞凋亡可能是 POI 发病的重要机制之一。

2.2 POI 与 IL-1 α 、IL-1 β IL-1 家族是调节炎症、先天性免疫、血管生成的关键细胞因子, 主要由单核细胞和巨噬细胞分泌。IL-1 根据不同的基因与生物学作用, 分为 IL-1 α 和 IL-1 β , 两者均属于促炎因子。IL-1 α 、IL-1 β 与 IL-1 受体 1(IL-1R1)结合发挥炎症效应, 并受 IL-1 受体拮抗剂(IL-1RA)调节。IL-1RA 通过竞争性受体结合来下调 IL-1 的生物活性^[22]。

有研究已证明, 人和动物的卵巢是 IL-1 家族基因表达位点^[23-24]。其中, 在无刺激条件下, 发育中的人类卵泡中没有检测出 IL-1 α 和 IL-1 β 的表达, 但有 IL-1R1 和 IL-1RA 的表达^[25], 当外源性 IL-1 刺激卵巢时, 卵巢通过 IL-1R1 发生炎症反应。IL-1 α 敲除的小鼠抗苗勒管激素(AMH)受体 mRNA 表达水平和妊娠率均增加, 并且在整个生殖寿命期间对促性腺激素的卵巢反应更好, 而 IL-1 β 敲除小鼠表现出与 IL-1 α 敲除小鼠相似的生殖优势^[25-26], 表明 IL-1 α 、IL-1 β 表达水平可能与卵巢功能呈负相关($P < 0.05$)。并且 IL-1 β 注射入生长的母马显性卵泡中后, 母马的排卵率虽有所增加, 但其卵母细胞的成熟率却显著下降^[27], 表明 IL-1 β 的过表达引发的慢性炎症可同时影响卵母细胞发育。研究发现, 与健康女性相比, POI 患者的血清样本和卵泡液中的 IL-1 α 水平均显著升高, 并且 IL-1 α 、IL-1 β 在卵泡液中的水平均高于在血清中的水平^[12]。由此可见, POI 患者血清 AMH 的表达水平明显升高, 可能是由于卵泡液中 IL-1 α 、IL-1 β 的高水平表达影响卵巢对促性腺激素周期性反应所致, 进而影响卵母细胞的发育, 加速卵巢储备功能的消耗。

2.3 POI 与 IL-2、IL-4 IL-2 为多细胞来源, 主要来源于活化的 T 细胞, 是淋巴细胞增殖、分化的主要细胞因子, 属于促炎细胞因子^[28]。IL-4 是 T 细胞衍生长因子, 是 II 型免疫反应的标志性细胞因子, 属于抗炎细胞因子^[29]。CD4⁺T 细胞分化为不同的 T 辅助细胞(Th)的过程受细胞因子、转录因子等因素控制, 主要分化为辅助 T1 细胞、Th2 细胞 2 种类型效应 T

细胞。IL-2 和 IL-4 均参与分化过程,IL-2 诱导 IL-12 受体中 $\beta 2$ 链的表达来增强对 IL-12 的反应性,以激活信号转导及转录激活因子(STAT)4 促进 Th1 细胞的分化,IL-4 则通过诱导 STAT6 转录因子驱动 Th2 的分化^[30]。

研究发现,POI 患者存在 Th1/Th2 细胞因子平衡紊乱现象^[31]。Th1 细胞分泌 IL-2 和 IFN- γ ,从而对 Th2 细胞的细胞因子分泌产生抑制作用,而 Th2 细胞分泌的 IL-4 可抑制 Th2 细胞自身的活化,并且抑制 Th1 细胞的细胞因子产生,IL-2 和 IL-4 间相互调节,维持 Th1/Th2 细胞因子的稳态^[32-33]。Th1/Th2 型细胞因子动态平衡对维持机体免疫功能正常具有重要作用,平衡失调可导致机体免疫调节功能紊乱,出现病理状态局部分泌多种炎性细胞因子作用于颗粒细胞及卵泡膜细胞,影响卵泡的发育及优势卵泡的生成^[34]。当 IL-2、IL-4 存在异常表达时,Th1/Th2 细胞因子平衡则遭到破坏。在透明带蛋白 3(ZP3)诱导的 POI 小鼠模型中,研究者观测到卵巢组织中浸润大量的 T 淋巴细胞^[35],并且血清 IL-2 和 IFN- γ 水平显著升高,IL-4 水平降低^[36]。表明 IL-2、IL-4 异常表达导致 Th1/Th2 细胞因子平衡失调继发局部慢性炎症以影响卵巢功能是 POI 发病机制之一。此外,IFN- γ 可激活结缔组织激活因子,推动卵巢颗粒细胞诱导卵泡闭锁^[37]。

2.4 POI 与 TGF- $\beta 1$ TGF- $\beta 1$ 作为 TGF- β 超家族的一员,参与细胞增殖、分化、凋亡、迁移过程,在损伤修复和调节免疫功能方面具有重要作用^[38]。TGF- $\beta 1$ 可由多种类型细胞分泌,是启动纤维化的关键炎症因子。TGF- $\beta 1$ 信号传导最初从与其 I、II 型受体结合开始,主要通过 Smads 蛋白介导的经典信号通路发挥生物学功能^[38-39]。

TGF- $\beta 1$ 在人卵巢颗粒细胞、膜细胞、黄体及卵泡液中均有表达,参与卵泡发育与闭锁、排卵、黄体生成与萎缩等生殖周期性变化过程^[38]。这些组织的周期变化伴随着要求细胞外基质(ECM)的不断重建^[40]。在病理条件下,TGF- $\beta 1$ 过度表达可促进 ECM 成份 I、II、III、IV 型胶原和纤维连接蛋白的合成,推动组织纤维化,影响卵巢功能^[41]。此外,在生殖周期性变化过程中,ECM 的重建受基质金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制剂(TIMPs)的重要调节,MMPs 具有降解 ECM 的作用,TIMPs 则是 ECM 中活性 MMPs 的主要调控因子,MMPs 与 TIMPs 的精密平衡调节卵巢 ECM 重建的部位和程度^[40]。在病理条件下,TGF- $\beta 1$ 的过表达会抑制 MMPs 的活化,并上调 TIMPs 的表达,促使 ECM 合成增加并减少降解,使得 ECM 在卵

巢中沉积,发生纤维化,破坏卵巢结构,进而影响卵巢功能^[42]。

研究发现,与健康女性相比,POI 患者血清 TGF- $\beta 1$ 表达水平升高,经过激素替代治疗治疗后,血清 TGF- $\beta 1$ 表达水平逆转,并且抑制了卵巢纤维化发展^[11]。在人脐带间充质干细胞治疗化疗药物顺铂所致 POI 大鼠的研究中,与对照组相比,POI 大鼠纤维化组织增加,TGF- $\beta 1$ 、p-smad 蛋白表达水平增加,并且肌成纤维细胞的标志物 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 I、III 型胶原的表达同步增加。而在经 TGF- $\beta 1$ 抑制剂 SB431542 处理顺铂诱导的 POI 培养基中,研究者发现 α -SMA 表达下降^[15]。过度表达的 TGF- $\beta 1$ 通过 p-smad 信号通路使肌成纤维细胞分泌 ECM 增加,促使卵巢纤维化,最终导致 POI 的发生、发展。此外,研究发现 POI 患者血清中 MMP-7 表达水平低于健康女性^[43],并且 POI 大鼠卵巢组织中 MMP-2、MMP-9 蛋白含量也低于空白组^[44],这表明 POI 的发生可能与 MMPs 的低表达有关,但目前尚缺乏证据进一步证明 POI 中 MMPs 的低表达是受 TGF- $\beta 1$ 影响的结果。

3 POI 与中医药治疗

目前,POI 的治疗方法主要有雌孕激素替代疗法、辅助生殖技术等。雌孕激素替代治疗停药后易复发,长期服用有增加患者乳腺、肝、肾、心血管疾病及骨质疏松等患病风险^[45],而辅助生殖技术花费极高,给患者带来了巨大的经济负担。中医药治疗则具有多环节、多系统的整体调节作用,疗效显著的同时不良反应少、经济负担小,其治疗 POI 的巨大潜力与优势已被越来越多的医者认可^[46]。随着 POI 炎症机制研究的发展,中医药抗炎治疗是治疗 POI 的重要途径。

3.1 中药提取物天然白藜芦醇(RES) RES 主要提取于虎杖,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤功效。在研究 RES 对 POI 治疗作用的实验中,RES 组较 POI 组小鼠血清 TNF- α 水平显著下调,卵巢重量和卵泡数量均增加,卵泡的闭锁率下降,表明 RES 能够通过调控 TNF- α 水平有效改善 POI 小鼠的卵巢功能^[13]。人参皂苷 Rg1(Rg1)是中药人参的重要有效成分,已被证实具有有效的抗炎和抗凋亡作用^[47]。研究表明,人参皂苷 Rg1 组与 POI 组相比,血清有着较高的雌二醇、AMH 表达水平及较低的 AMH 表达水平,卵巢中各级卵泡数量也明显增加,同时卵巢中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平显著降低,表明人参皂苷 Rg1 可以通过增强抗炎作用来改善 POI 小鼠生殖能力^[48]。

3.2 中药复方中医学中并没有早发性卵巢功能不全

的病名记载,但从其主要临床症状来看,可与“月经过少”“月经后期”“闭经”等疾病相关。肾藏精,主生殖,为先天之本,元气之根,是人体生长发育和生殖的根本,故 POI 的主要病机为肾虚,临床治疗常以补肾为主,并根据患者具体情况予以加减。江二喜^[49]研究发现,左归丸能够有效降低 ZP3 诱导的 POI 小鼠血清 IL-6、IL-17 表达水平,促进生殖细胞的发育。李兰等^[50]研究发现,益气养荣复经方能够有效降低环磷酰胺诱导的 POI 小鼠血清中 IL-2 和 TNF- α 的表达水平,从而抑制卵巢颗粒细胞的凋亡,增强卵巢储备能力,保护卵巢功能。

3.3 针灸治疗 张琴等^[14]研究表明,温针“关元”结合电针“三阴交”能显著改善 POI 大鼠的性激素水平,同时降低血清 IFN- γ 表达水平,升高 IL-4 表达水平,调节 Th1/Th2 细胞因子比值,从而降低卵巢组织炎症反应,保护卵巢的形态与功能。CHEN 等^[51]研究发现,通过预防性电针肾俞、三阴交、关元、足三里及百汇穴能够恢复环磷酰胺诱导的 POI 大鼠动情周期,改善其性激素水平;血清 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 表达水平同步下降,保护了卵巢颗粒细胞的正常超微结构,改善卵巢功能。

4 小结与展望

炎症细胞因子网络失衡是 POI 发生、发展的重要机制,可通过推动颗粒细胞与卵母细胞凋亡、影响卵母细胞的成熟、促使卵泡闭锁及卵巢纤维化等方面影响卵巢功能。炎症细胞因子种类复杂多样且彼此间存在相互影响机制,使得炎症细胞因子介导 POI 机制的关键节点尚未清晰,需要进一步深入探究。抗感染治疗虽已证实对恢复卵巢功能有效,但其具体实施仍有几个重要问题值得思考:(1)目前,有效的抗感染治疗方法多样,如何选择切实可行的 POI 抗感染治疗方案;(2)抗感染治疗 POI 是否对于其他器官及系统产生不良影响;(3)抗感染治疗能否改善 POI 的遗传易感性问题。这也是学者们进一步研究的方向。

参考文献

- [1] WEBBER L, DAVIES M, ANDERSON R, et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 926-937.
- [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] GOLEZAR S, RAMEZANI T F, KHAZAEI S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: A meta-analysis[J]. Climacteric, 2019, 22(4): 403-411.
- [4] 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.
- [5] LI Z, ZHANG M, TIAN Y, et al. Mesenchymal stem cells in premature ovarian insufficiency: Mechanisms and prospects[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 718192.
- [6] CHON S J, UMAIR Z, YOON M S. Premature ovarian insufficiency: Past, present, and future[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 672890.
- [7] 张文洁, 宋佳怡, 窦真, 等. 炎症因子对卵泡发育的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(4): 377-381.
- [8] VON VIETINGHOFF S, KOLTSOVA E K. Inflammation in atherosclerosis: A key role for cytokines[J]. CYTOKINE, 2019, 2019: 122.
- [9] 刘紫妍, 高艾. 炎症衰老在血液系统疾病中的研究进展[J]. 遗传, 2021, 43(12): 1132-1141.
- [10] HUANG Y, HU C, YE H, et al. Inflamm-aging: A new mechanism affecting premature ovarian insufficiency[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 8069898.
- [11] JIANG L, FEI H, TONG J, et al. Hormone replacement therapy reverses gut microbiome and serum metabolome alterations in premature ovarian insufficiency[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 794496.
- [12] YANG H, PANG H, MIAO C. Ovarian IL-1 alpha and IL-1 beta levels are associated with primary ovarian insufficiency[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(9): 4711-4717.
- [13] YU J, ZHAOYUAN Z, LIJUN C, et al. Resveratrol plays a protective role against premature ovarian failure and prompts female germline stem cell survival[J]. Int JMol Sci, 2019, 20(14): 112-117.
- [14] 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.
- [15] CUI L, BAO H, LIU Z, et al. hUMSCs regulate the differentiation of ovarian stromal cells via TGF-beta1/Smad3 signaling pathway to inhibit ovarian fibrosis to repair ovarian function in

- POI rats[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 386.
- [16] JANG D I, LEE A H, SHIN H Y, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in autoimmune disease and current TNF-alpha inhibitors in therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 143-149.
- [17] PAWELCZAK M, ROSENTHAL J, MILLA S, et al. Evaluation of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha in adolescents with polycystic ovary syndrome[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014, 27(6): 356-359.
- [18] SILVA J, LIMA F, SOUZA A, et al. Interleukin-1beta and TNF-alpha systems in ovarian follicles and their roles during follicular development, oocyte maturation and ovulation[J]. Zygote, 2020, 28(4): 270-277.
- [19] CHAUDHARY G R, YADAV P K, YADAV A K, et al. Necrosis and necroptosis in germ cell depletion from mammalian ovary[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8019-8027.
- [20] HE S, HUANG S, SHEN Z. Biomarkers for the detection of necroptosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(11/12): 2177-2181.
- [21] ZHANG Q, XU M, YAO X, et al. Human amniotic epithelial cells inhibit granulosa cell apoptosis induced by chemotherapy and restore the fertility[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6: 152.
- [22] PYRILLOU K, BURZYNSKI L C, CLARKE M. Alternative Pathways of IL-1 Activation, and Its Role in Health and Disease[J]. Front Immunol, 2020, 11: 613170.
- [23] POPOVIC M, SARTORIUS G, CHRIST-CRAIN M. Chronic low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: Is there a (patho)-physiological role for interleukin-1? [J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(4): 447-459.
- [24] GERARD N, CAILLAUD M, MARTORIATI A, et al. The interleukin-1 system and female reproduction[J]. J Endocrinol, 2004, 180(2): 203-212.
- [25] URI-BELAPOLSKY S, SHAISH A, ELIYAHU E, et al. Interleukin-1 deficiency prolongs ovarian lifespan in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(34): 12492-12497.
- [26] URI-BELAPOLSKY S, MILLER I, SHAISH A, et al. Interleukin 1-alpha deficiency increases the expression of Follicle-stimulating hormone receptors in granulosa cells[J]. Mol Reprod Dev, 2017, 84(6): 460-467.
- [27] CAILLAUD M, GERARD N. In vivo and in vitro effects of interleukin-1beta on equine oocyte maturation and on steroidogenesis and prostaglandin synthesis in granulosa and cumulus cells[J]. Reprod Fertil Dev, 2009, 21(2): 265-273.
- [28] MIZUI M. Natural and modified IL-2 for the treatment of cancer and autoimmune diseases [J]. Clin Immunol, 2019, 206: 63-70.
- [29] WU W J, WANG S H, WU C C, et al. IL-4 and IL-13 promote proliferation of mammary epithelial cells through STAT6 and IRS-1[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 335-342.
- [30] LI P, SPOLSKI R, LIAO W, et al. Complex interactions of transcription factors in mediating cytokine biology in T cells[J]. Immunol Rev, 2014, 261(1): 141-156.
- [31] VAN KASTEREN Y M, VON BLOMBERG M, HOEK A, et al. Incipient ovarian failure and premature ovarian failure show the same immunological profile[J]. Am J Reprod Immunol, 2000, 43(6): 359-366.
- [32] ZHU X, ZHU J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 111-119.
- [33] MATIA-GARCIA I, VADILLO E, PELAYO R, et al. Th1/Th2 balance in young subjects: Relationship with cytokine levels and metabolic profile[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 6587-6600.
- [34] 钟兴明, 苗竹林, 崔蓉, 等. PCOS 不孕患者性激素与 Th1/Th2 细胞因子的相关性研究[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(5): 456-460.
- [35] LI J, JIN H, ZHANG F, et al. Treatment of autoimmune ovarian disease by co-administration with mouse zona pellucida protein 3 and DNA vaccine through induction of adaptive regulatory T cells[J]. J Gene Med, 2008, 10(7): 810-

820.

- [36] LU X, CUI J, CUI L, et al. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 214.
- [37] JIAO X, ZHANG X, LI N, et al. Treg deficiency-mediated TH 1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(6): e448.
- [38] CHENG J C, FANG L, YAN Y, et al. TGF- β 1 stimulates aromatase expression and estradiol production through SMAD2 and ERK1/2 signaling pathways in human granulosa-lutein cells[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(9): 6619-6629.
- [39] KINNEAR H M, TOMASZEWSKI C E, CHANG F L, et al. The ovarian stroma as a new frontier[J]. Reproduction, 2020, 160(3): R25-R39.
- [40] 刘冬林, 祝诚. 基质金属蛋白酶系统与卵巢功能调节[J]. 科学通报, 2002, 47(11): 801-804.
- [41] FILOMENI G, DE ZIO D, CECCONI F. Oxidative stress and autophagy: The clash between damage and metabolic needs[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(3): 377-388.
- [42] 苗竹林, 王自能, 杨艳东, 等. TGF- β 1 在 PCOS 卵巢间质纤维化形成中的作用[J]. 生殖与避孕, 2008, 28(3): 174-179.
- [43] LIU J, HUANG X, CAO X, et al. Serum bio-marker analysis in patients with premature ovarian insufficiency[J]. Cytokine, 2020, 126: 154876.
- [44] 张芳, 刘震, 于潇, 等. 基于血管生成探讨补肾养精颗粒对早发性卵巢功能不全大鼠模型的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(4): 1332-1338.
- [45] 史惠蓉. 《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》解读[C]//. 中国妇幼保健协会, 河南省医学会. 2017 年更年期大会暨河南省医学会妇产科分会学术年会论文集. 郑州, 2017: 71-77.
- [46] 王士萌, 赵小萱, 张杨, 等. 《早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(8): 899-903.
- [47] LUO M, YAN D, SUN Q, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(4): 2994-3004.
- [48] HE L, LING L, WEI T, et al. Ginsenoside Rg1 improves fertility and reduces ovarian pathological damages in premature ovarian failure model of mice[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(7): 683-691.
- [49] 江二喜. 左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠血清性激素及 IL-6、IL-17 水平的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(8): 909-912.
- [50] 李兰, 钟达源, 杨开锋, 等. 益气养荣复经方对环磷酰胺诱导的卵巢早衰小鼠的治疗作用及保护机制[J]. 中医药信息, 2021, 38(11): 47-52.
- [51] CHEN Y, ZHAO R, LI X, et al. Preventive electroacupuncture alleviates oxidative stress and inflammation via Keap1/Nrf2/HO-1 pathway in rats with cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 6718592.

(收稿日期: 2022-09-21 修回日期: 2023-02-17)