

卵巢早衰诊疗进展：机制解析与临床应用前景综述

马玉兰¹ (通讯作者) 丁亚倩²

1.宁夏医科大学总医院 妇科, 宁夏 银川 750001

2.银川市中医医院 妇科, 宁夏 银川 750001

摘要: 卵巢早衰 (Premature Ovarian Failure, POF) 或称为早发性卵巢功能不全 (Premature Ovarian Insufficiency, POI), 是指女性在 40 岁之前卵巢功能衰竭的病症, 表现为月经停止、雌激素水平下降以及卵巢储备减少, 这不仅对女性的生育能力造成严重影响, 还对其身心健康构成威胁。近年来, 随着生物医学技术的快速发展, 卵巢早衰的研究不断深入, 但仍存在许多未解之谜。本文综述了卵巢早衰的发病机制、诊断标志物、免疫学特征、分子调控、干细胞治疗、药物干预及辅助生殖技术等方面的最新研究进展。特别重点分析了非编码 RNA、细胞凋亡、氧化应激、自噬及炎症反应在卵巢早衰中的重要作用, 探讨了干细胞移植及生物活性物质的治疗潜力。通过系统整合最新的临床与基础研究成果, 旨在为卵巢早衰的早期诊断和个体化治疗提供理论依据和实践指导。

关键词: 卵巢早衰; 早发性卵巢功能不全; 非编码 RNA; 干细胞治疗; 氧化应激; 免疫炎症; 辅助生殖技术; 分子机制

1 前言

POI 是一种影响女性的内分泌疾病, 表现为 40 岁之前卵巢功能的早期衰退, 通常伴随着月经失调、激素水平异常及不育等临床症状。根据最新的统计数据, POI 的发病率逐年上升, 已成为育龄女性不育的重要原因之一^[1]。POI 的发病机制复杂, 可能涉及遗传、环境、免疫等多方面因素^[2]。例如, 某些基因突变、内分泌失调及自身免疫反应均可能导致卵巢功能的损害^[3]。

POI 对女性的生育能力和整体健康具有深远的影响。除生育能力下降外, POI 还与骨质疏松、心血管疾病等健康问题相关联, 从而导致女性生活质量的显著下降^[4]。因此, 了解 POI 的临床表现及其潜在的致病机制, 对于提高 POI 患者的生活质量和生育能力至关重要。

传统的 POI 诊断手段主要依赖于激素水平检测和影像学检查, 然而这些方法存在一定的局限性, 如对早期 POI 的敏感性不足^[5]。因此, 急需开发早期、准确的生物标志物, 以便能够及时识别 POI 并制定相应的治疗方案^[6]。近年来, 随着分子生物学、免疫学及干细胞技术的发展, 研究者们开始探索新的诊断和治疗策略, 这为 POI 的管理带来了新的机遇^[7]。

本文旨在系统综述 POI 的最新诊疗进展, 涵盖机制研究、诊断标志物、治疗策略及未来发展方向。通过整合现有文献, 重点分析 POI 的病理生理机制, 并评估新

兴的生物标志物和治疗方法的临床应用潜力, 以期为 POI 的管理提供新的思路 and 方向。

2 主体

2.1 卵巢早衰的发病机制

2.1.1 细胞凋亡与卵泡萎缩

细胞凋亡是 POI 发病机制中的关键环节。研究表明, Bcl-2 是抗凋亡因子, 而 Bax 则促进凋亡, 两者的平衡决定了细胞的命运。在 POI 患者中, Bcl-2/Bax 比例的失调常常导致颗粒细胞的过度凋亡, 从而加速卵泡的萎缩和卵巢功能的下降。这一发现为卵巢早衰的治疗提供了新的思路, 表明通过调节细胞凋亡可以改善卵巢功能, 从而为患者带来更好的生育预后^[8]。

2.1.2 氧化应激与 DNA 损伤

氧化应激被认为是导致卵巢早衰的重要诱因。研究指出, 氧化应激状态下, TRDMT1 蛋白参与了氧化应激引起的 DNA 损伤修复, 从而保护颗粒细胞免受凋亡的影响。Nrf2 信号通路在抗氧化防御中发挥着关键作用, 能够调节细胞对氧化压力的反应。最近的研究表明, 激活 Nrf2 的化合物, 如 Daphnetin, 能够通过增强 Nrf2 的表达, 从而减缓卵巢衰老过程, 进一步支持了氧化应激在 POI 发病机制中的重要性。这一机制不仅为卵巢早衰的理解提供了新的视角, 也为临床干预提供了潜在的靶点^[9]。

2.1.3 免疫炎症反应

自身免疫性因素在部分卵巢早衰患者中被认为是重要的病因,表现为卵巢自身抗体及炎症细胞的浸润。研究显示,促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- α)的水平升高,伴随抗炎因子(如 IL-10)的下降,导致免疫失衡,从而加重卵巢损伤。这一免疫炎症反应不仅影响卵巢的功能,还可能与 POI 患者的临床表现密切相关。近年来,免疫标志物在卵巢早衰的诊断和预后评估中显示出潜在的价值,为临床提供了新的生物标志物和治疗靶点^{[10][9]}。通过对免疫炎症反应的深入研究,可以为卵巢早衰的鉴别诊断和个体化治疗提供新的思路。

2.2 分子调控与非编码 RNA 的作用

2.2.1 miRNA 在卵巢早衰中的调控机制

微小 RNA (miRNA) 在基因表达调控中发挥着关键作用,尤其在 POI 的发病机制中,miRNA 的失调被广泛认为是一个重要因素。研究表明,miRNA 通过调节颗粒细胞的增殖、凋亡以及卵泡的发育,直接影响卵巢功能。例如,miR-146a 的上调与炎症反应和卵巢功能障碍相关,而 miR-21 则在颗粒细胞的生存和增殖中起着重要作用^[11]。这不仅揭示了 miRNA 在 POI 中的关键作用,还为开发新的生物标志物和治疗策略提供了潜在的靶点。

2.2.2 lncRNA、circRNA 及 siRNA 的功能

长非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circRNA) 以及小干扰 RNA (siRNA) 在卵巢功能的调控中也扮演着重要角色。这些非编码 RNA 通过调节转录和翻译过程,参与调控卵巢的生理功能。例如,lncRNA NEAT1 被发现与卵巢细胞的增殖和分化密切相关,能够调控相关基因的表达,从而影响卵泡的发育和卵巢储备^[12]。此外,circRNA 通过海绵效应竞争 miRNA 结合,调节下游靶基因的表达,进而影响细胞的生理状态。

2.3 干细胞治疗进展

2.3.1 卵巢干细胞 (OSCs) 的特性与应用

卵巢干细胞 (OSCs) 是近年来在卵巢再生医学领域引起广泛关注的细胞类型。研究显示,OSCs 不仅能在体外培养条件下维持其干细胞特性,还能在特定的微环境中分化为卵泡细胞,形成具有生育能力的卵子。根据一项研究,通过优化培养条件,科学家成功实现了卵巢干细胞的体外扩增并保持了其分化潜能,表明这些细胞在再生医学中的应用前景广阔^[13]。

2.3.2 间充质干细胞 (MSCs) 及其作用机制

间充质干细胞 (MSCs) 因其多向分化潜能和免疫调节特性而在再生医学中被广泛研究。这些细胞不仅能分

化为多种类型的细胞,如骨细胞、软骨细胞和平滑肌细胞,还能分泌多种生物活性因子,发挥抗炎和促进组织修复的作用。研究表明,MSCs 在治疗 POI 方面表现出显著的疗效,通过多种机制改善患者的激素水平和生育能力^[14]。

2.4 药物治疗

2.4.1 激素替代疗法 (HRT)

激素替代疗法 (HRT) 是目前治疗卵巢早衰的主要手段之一,旨在缓解因雌激素水平下降所引起的症状,例如潮热、失眠、情绪波动等。然而,尽管 HRT 能够有效缓解这些症状,但它并不能恢复女性的生育能力,这在追求生育的患者中显得尤为重要^[15]。长期使用 HRT 的风险也不容忽视,研究表明,HRT 与乳腺癌和子宫内膜癌的发生风险增加相关^[16]。

2.4.2 新型药物靶点探索

新型药物靶点的探索在卵巢早衰的治疗中展现出广阔的前景。近年来,研究者们开始关注 Nrf2 信号通路、炎症介质以及凋亡调控等作为潜在靶点进行药物研发。例如,Nrf2 通路的激活被认为能够抵御氧化应激,为卵巢提供保护^[17]。目前的研究正朝着综合性治疗的方向迈进,力求通过多靶点的药物组合实现更好的临床效果,这为卵巢早衰的治疗带来了新的希望。

2.5 免疫学特征及其诊断价值

2.5.1 卵巢自身抗体与免疫异常

在部分 POI 患者中,一些研究指出,卵巢自身抗体可能会影响卵巢的功能,从而导致卵巢储备的下降和生育能力的降低,这提示了自身免疫反应在 POI 中的潜在作用^[18]。不过,另一些研究则未能找到明确的证据支持这一观点,认为自身抗体的存在可能与 POI 的发病机制无直接关系。

2.5.2 炎症标志物及免疫细胞谱

在 POI 患者中,促炎细胞因子的水平及中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 等炎症标志物的变化具有重要的临床意义。研究发现,POI 患者的 NLR 显著升高,这可能反映了患者体内存在慢性炎症状态。高 NLR 与多种疾病的预后不良相关,提示其在 POI 的病理过程中可能扮演了重要角色^[19]。这些炎症标志物不仅可以作为 POI 的潜在生物标志物,还可能为疾病的早期诊断和治疗提供新思路。

2.6 遗传因素与分子机制

2.6.1 关键基因 BMP15 及其突变

BMP15 基因是一个关键的生殖基因,在卵巢发育和功能中起着重要作用。研究表明,BMP15 基因的突变与卵泡发育障碍密切相关,导致卵巢早衰。在一项研究中,研究人员发现 BMP15 的突变会影响卵子成熟和排卵过程,具体机制可能与其在卵巢内的信号传导功能损伤有关^[20]。此外,最近的研究还表明,BMP15 基因突变可引发免疫系统的激活,导致卵巢内的炎症反应加剧,进一步加速卵巢功能的下降。这一发现提示了 BMP15 基因突变不仅影响卵泡发育,也可能通过免疫机制影响卵巢健康,为理解卵巢早衰的多重机制提供了新的视角。

2.6.2 端粒长度与细胞衰老

端粒长度是细胞衰老的重要指标,随着细胞的分裂,端粒会逐渐缩短。在卵巢组织中,研究表明端粒长度的缩短与卵泡数量的减少和卵巢功能的下降密切相关。这一现象在早期卵巢功能不全的女性中表现得尤为明显,提示端粒长度可能作为评估卵巢功能的早期生物标志物^[21]。通过监测端粒的变化,早期识别卵巢功能的衰退,能够为干预措施提供早期预警,有助于提高生育健康管理的有效性。

2.7 辅助生殖技术(ART)在POI中的应用

2.7.1 供卵体外受精(IVF)

供卵体外受精(IVF)是目前治疗 POI 患者实现妊娠的主要途径。在 POI 患者中约有 50%的女性在卵巢中仍保留着部分卵泡,这为供卵 IVF 提供了潜在的生育机会^[22]。临床数据表明,使用供卵的 IVF 患者的妊娠率显著高于尝试使用自体卵子的患者,尤其在 FSH 水平显著升高的情况下^[23]。

2.7.2 生育保护策略

生育保护策略是针对 POI 患者的重要干预措施,旨在通过早期诊断与干预,延缓生育能力的丧失。卵子冷冻和组织冷冻技术已成为现代医学中生育保护的有效手段^[24]。除了传统的冷冻技术,干细胞具有自我更新和分化的能力,有望通过促进卵泡再生和激活休眠卵泡,为 POI 患者提供新的生育希望^[25]。

2.8 生活方式与生育因素的影响

2.8.1 生育史与哺乳对POI风险的影响

研究表明,生育次数超过四次的女性,其 POI 发生的可能性显著低于生育少于三次的女性^[26]。此外,数据表明,哺乳时间的每延长一年,POI 的风险便降低了 2%至 3%^[27]。这种保护作用的机制可能是多次生育能够促进体内雌激素水平的提高,从而增强卵巢的功能和活力,

而哺乳则通过延长卵巢的休息时间,减少卵子的消耗,从而有助于维持卵巢的健康状态。

2.8.2 环境因素与职业暴露

化疗药物(如环磷酰胺)和放射治疗已被证实对卵巢功能造成显著损害,成为 POI 的重要诱因之一^[28]。在一项对女性青少年及年轻女性的研究中,发现接受化疗的患者中,POI 的发生率高达 29%^[28]。此外,危险化学物质和辐射暴露也与 POI 的发生存在一定关联。研究指出,长期接触某些环境污染物和内分泌干扰物(如双酚 A 和邻苯二甲酸盐)可能通过影响卵巢的生理功能,导致卵子质量下降和卵巢储备减少^[29]。因此,保护工作环境中的女性免受这些有害物质的影响,成为预防 POI 的重要策略。

3 结论

POI 作为一种复杂的疾病,其病因和机制尚未完全阐明,但当前研究已经揭示出多个参与的病理通路,包括细胞凋亡、氧化应激、免疫炎症及遗传因素等。这些多因素的参与使得 POI 的治疗和管理面临挑战,但同时也为研究者提供了丰富的研究方向。

近年来,非编码 RNA 及端粒长度等分子标志物的发现,为卵巢早衰的早期诊断提供了新的思路。这些生物标志物的应用虽尚需大量临床验证,但其潜力不容忽视。若能够验证其在临床上的有效性,将为 POI 的早期识别和干预带来革命性的变化。

在治疗方面,干细胞治疗显示出恢复卵巢功能的前景,成为未来可能的重要治疗手段。然而,干细胞治疗在临床应用中仍面临着诸多挑战,包括疗效、安全性及伦理问题等。因此,如何在保证安全的前提下,推动这一新兴疗法的临床转化,是急需解决的问题。

同时,靶向药物的开发为非激素治疗提供了新方向。这些新型治疗方法在减少激素相关副作用的同时,展现出良好的疗效。未来的研究应当探索这些治疗的机制及其在 POI 患者中的应用效果,从而为患者提供更为多样化的治疗选择。

辅助生殖技术的进步为 POI 患者的生育提供了现实途径。在 POI 的管理中,结合早期诊断和综合治疗策略显得尤为重要。通过个体化的治疗方案,医生能够更好地满足患者的需求,提高生育成功率。

综上所述,卵巢早衰的研究正处于快速发展的阶段,新的分子标志物、治疗方法及多学科合作模式的探索,将为改善 POI 患者的诊疗效果提供新的视角和希望。然

而，实现这些目标仍需进一步的基础研究和临床试验，以确保新技术和新疗法的安全性和有效性。通过科学的探索和创新，我们有望为卵巢早衰的患者带来更好的生活质量和生育机会。

参考文献：

- [1]Li Y, Zhang H, Cai C, et al. Microfluidic Encapsulation of Exosomes Derived from Lipopolysaccharide-Treated Mesenchymal Stem Cells in Hyaluronic Acid Methacryloyl to Restore Ovarian Function in Mice. *Adv Healthc Mater.* 2024;13(6):e2303068.
- [2]Singhal P, Singh S, Kumar P, et al. Premature Ovarian Failure Related to Trisomy X: Two Case Reports with an Aberrant 47, XXX Karyotype. *J Hum Reprod Sci.* 2021 Jan-Mar;14(1):87–90.
- [3]Zhang CR, Zhu WN, Tao W, et al. Moxibustion against Cyclophosphamide-Induced Premature Ovarian Failure in Rats through Inhibiting NLRP3-/Caspase-1-/GSDMD-Dependent Pyroptosis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021:8874757. Published 2021 None.
- [4]Tan Z, Gong X, Li Y, et al. Impacts of endometrioma on ovarian aging from basic science to clinical management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 13:1073261. Published 2022 None.
- [5]Lu Y, Yao Y, Zhai S, et al. The role of immune cell signatures in the pathogenesis of ovarian-related diseases: a causal inference based on Mendelian randomization. *Int J Surg.* 2024;110(10):6541–6550. Published 2024 Oct 1.
- [6]Persico T, Tranquillo ML, Seracchioli R, et al. PGT-M for Premature Ovarian Failure Related to CGG Repeat Expansion of the FMR1 Gene. *Genes (Basel).* 2023;15(1). Published 2023 Dec 19.
- [7]Gao X, Jin Y, Zhang G. Systematic Review and Meta-Analysis: Impact of Various Hemostasis Methods on Ovarian Reserve Function in Laparoscopic Cystectomy for Ovarian Endometriomas. *Altern Ther Health Med.* 2024;30(8):312–319.
- [8]Bravo P, Liu Y, Draper BW, et al. Macrophage activation drives ovarian failure and masculinization. *bioRxiv.* Published 2023 Jan 3.
- [9]Wang Y, Teng X, Liu J. Research Progress on the Effect of Traditional Chinese Medicine on Signal Pathway Related to Premature Ovarian Insufficiency. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022:7012978. Published 2022 None.
- [10]黄仟润,王风笛,陈月璐,等.免疫因素与 POI 发病的相关研究进展[J].重庆医科大学学报,2025,50(01):19–22.
- [11]Luo J, Sun Z. MicroRNAs in POI, et al. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(5):1419–1430. doi:10.1007/s00404-023-06922-z
- [12]Ghasroldasht MM, Park HS, Ali FL, et al. Adapted Exosomes for Addressing Chemotherapy-induced Premature Ovarian Insufficiency. *Stem Cell Rev Rep.* 2025;21(3):779–796.
- [13]Zhang K, Cheng K. Stem cell-derived exosome versus stem cell therapy. *Nat Rev Bioeng.* :1–2. Published online Apr 12,2023.
- [14]于洋,张艺川.间充质干细胞外泌体与卵巢功能减退治疗[J].中国实用妇科与产科杂志,2025,41(05):525–533.
- [15] Doamekpor LA, Head SK, South E, et al. Determinants of Hormone Replacement Therapy Knowledge and Current Hormone Replacement Therapy Use. *J Womens Health (Larchmt).* 2023;32(3):283–292.
- [16]Burns BR. Hormone Therapy: Aging-Related Hormone Replacement Therapy and Supplementation. *FP Essent.* 531:22–26.
- [17]Chen X, Li B. How nature incorporates sulfur and selenium into bioactive natural products. *Curr Opin Chem Biol.* 76:102377.
- [18]Luan YY, Zhang L, Peng YQ, et al. Immune regulation in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta.* 531:265–272.
- [19]Morimoto H, Tsujikawa T, Miyagawa-Hayashino A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associates with nutritional parameters, intratumoral immune profiles, and clinical outcomes of pembrolizumab in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2024;46(8):1956–1964.
- [20]Afkhani F, Shahbazi S, Farzadi L, et al. Novel bone morphogenetic protein 15 (BMP15) gene variants implicated in premature ovarian insufficiency. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):42. Published 2022 Mar 1.
- [21]Fattet AJ, Toupance S, Thornton SN, et al. Telomere length in granulosa cells and leukocytes: a potential marker of female fertility? A systematic review of the literature. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):96. Published 2020 Aug 21.

- [22]Moustaki M, Kontogeorgi A, Tsangkalova G, et al. Biological therapies for premature ovarian insufficiency: what is the evidence? *Front Reprod Health*. 5:1194575. Published 2023 None.
- [23]Zhang Y, Zhou X, Zhu Y, et al. Current mechanisms of primordial follicle activation and new strategies for fertility preservation. *Mol Hum Reprod*. 2021;27(2).
- [24]Zhang Y, Liu H, Lou Y, et al. Efficacy and safety of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction in patients with premature ovarian insufficiency: protocol for a single-centre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2025;15(4):e093804. Published 2025 Apr 3.
- [25]Zhao X, Yu Z, Wang X, et al. The administration of human amniotic epithelial cells in premature ovarian insufficiency: From preclinical to clinical. *Gynecol Endocrinol*. 2024;40(1):2382818.
- [26]Seracchioli R, Maletta M, Pazzaglia E, et al. Ovarian tissue biopsy for cryopreservation by vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery: a new approach for a minimal invasive ovarian biopsy. *Fertil Steril*. 2024;122(2):385–387.
- [27]Jambarsang S, Khodayarian M, Sefidkar R, et al. Prevalence of premature ovarian insufficiency (POI) and its relationship with female reproductive factors in Iranian women: a cross-sectional study from the Persian (Shahedieh) cohort data. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):467. Published 2023 Sep 1.
- [28]阮祥燕.医源性早发性卵巢功能不全临床治疗与管理指南(2025年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2025,41(01):76–87.DOI:10.19538/j.fk2025010120
- [29]Evangelinakis N, Geladari EV, Geladari CV, et al. The influence of environmental factors on premature ovarian insufficiency and ovarian aging. *Maturitas*. 179:107871.
- 作者简介:** 马玉兰 (1991–7), 女, 回族, 宁夏回族自治区银川市人, 硕士研究生, 宁夏医科大学总医院, 主治医师, 妇科内分泌方向。
- 基金项目:** 宁夏自然科学基金一般项目: SB202190 调控 TGF- β smad 信号通路对子宫内纤维化在 IUA 中的作用机制研究