

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.039

早发性卵巢功能不全患者血清 25-OH-VD、DBP、SIRT1 与性激素和氧化应激的关系研究*

王娟 祁国星 宋化雨 李建辉 母苓

(攀枝花学院附属医院妇产科 四川 攀枝花 617000)

摘要 目的: 探讨早发性卵巢功能不全(POI)患者血清 25-羟基维生素 D(25-OH-VD)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)与性激素和氧化应激的关系。**方法:** 选取 2019 年 1 月~2020 年 12 月攀枝花学院附属医院妇产科收治的 97 例 POI 患者(POI 组),另选取同期 54 名体检健康女性(对照组)。检测两组血清性激素[卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、抗缪勒管激素(AMH)]、氧化应激[超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)]、25-OH-VD、DBP、SIRT1 水平。采用 Pearson/Spearman 相关系数分析 POI 患者血清 25-OH-VD、DBP、SIRT1 与性激素、氧化应激指标的相关性,Logistic 回归分析血清 25-OH-VD、DBP、SIRT1 与 POI 的关系。**结果:** POI 组 FSH、LH、MDA、DBP 水平高于对照组, E₂、AMH、SOD、GSH-Px、25-OH-VD、SIRT1 水平低于对照组 ($P<0.05$)。Pearson/Spearman 相关系数显示,POI 患者血清 25-OH-VD、SIRT1 与 FSH、LH、MDA 呈负相关,与 E₂、AMH、SOD、GSH-Px 呈正相关($P<0.05$);血清 DBP 与 FSH、LH、MDA 呈正相关,与 E₂、AMH、SOD、GSH-Px 呈负相关($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,调整混杂因素后,25-OH-VD($OR=0.825, 95\%CI: 0.741\sim0.919$)、SIRT1($OR=0.872, 95\%CI: 0.810\sim0.938$)是 POI 发生的保护因素,DBP($OR=1.173, 95\%CI: 1.074\sim1.282$)是危险因素($P<0.05$)。**结论:** POI 患者血清 25-OH-VD、SIRT1 水平下调,DBP 水平上调,与性激素和氧化应激相关,可能成为 POI 的辅助预测因子。

关键词: 早发性卵巢功能不全;25-OH-VD;DBP;SIRT1;性激素;氧化应激

中图分类号: R711.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)14-2796-05

Study of Serum 25-OH-VD, DBP, SIRT1 in Relation to Sex Hormones and Oxidative Stress in Patients with Early-Onset Ovarian Insufficiency*

WANG Juan, QI Guo-xing, SONG Hua-yu, LI Jian-hui, MU Ling

(Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Panzhihua University, Panzhihua, Sichuan, 617000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D (25-OH-VD), dibutyl phthalate (DBP), silent information regulator factor 2-related enzyme 1 (SIRT1) and sex hormones and oxidative stress in patients with premature ovarian insufficiency (POI). **Methods:** A total of 97 POI patients (POI group) who were admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Panzhihua University from January 2019 to December 2020 were selected, and 54 healthy women (control group) were selected during the same period. Serum sex hormones [follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂), anti-Müllerian hormone (AMH)], oxidative stress [superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA)], 25-OH-VD, DBP, SIRT1 levels were measured in both groups. Pearson/Spearman correlation coefficients were used to analyze the correlation between serum 25-OH-VD, DBP and SIRT1 and sex hormones and oxidative stress indicators in POI patients, and Logistic regression was used to analyze the relationship between serum 25-OH-VD, DBP and SIRT1 and POI. **Results:** The levels of FSH, LH, MDA and DBP in the POI group were higher than those in the control group, and the levels of E₂, AMH, SOD, GSH-Px, 25-OH-VD and SIRT1 were lower than those in the control group ($P<0.05$). Pearson/Spearman correlation coefficients showed that serum 25-OH-VD and SIRT1 were negatively correlated with FSH, LH and MDA and positively correlated with E₂, AMH, SOD and GSH-Px in POI patients ($P<0.05$). serum DBP was positively correlated with FSH, LH and MDA and negatively correlated with E₂, AMH, SOD and GSH-Px ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that after adjusting for confounders, 25-OH-VD ($OR=0.825, 95\%CI: 0.741\sim0.919$) and SIRT1 ($OR=0.872, 95\%CI: 0.810\sim0.938$) were independent protective factors for the occurrence of POI, and DBP ($OR=1.173, 95\%CI: 1.074\sim1.282$) was an independent risk factor ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum 25-OH-VD and SIRT1 levels are downregulated and DBP levels are upregulated in patients with POI, which are associated with sex hormones and oxidative stress and may be predictors of POI.

Key words: Premature ovarian insufficiency; 25-OH-VD; DBP; SIRT1; Sex hormones; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R711.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)14-2796-05

* 基金项目:四川省教育厅科研基金项目(16ZB04813)

作者简介:王娟(1987-),女,本科,主治医师,从事妇科生殖方向的研究,E-mail:juanwang56@163.com

(收稿日期:2022-02-27 接受日期:2022-03-22)

前言

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是女性常见的卵巢活动衰退综合征, 不仅会降低女性生育能力, 还严重影响患者心理和生理健康^[1,2]。POI 病因复杂多样, 发病机制尚未完全明确, 近年来氧化应激损伤对卵巢功能的影响成为了研究热点, 但其具体机制还有待探索^[3]。维生素 D (vitamin D, VD) 是机体必需的维生素之一, 参与炎症反应、氧化应激、代谢紊乱、免疫紊乱等一系列病理过程, 缺乏 VD 将引起多种疾病, 25-羟基维生素 D (25-hydroxy vitamin D, 25-OH-VD) 是人体内 VD 主要存在形式^[4]。近年研究还指出, VD 能促进卵泡发育和卵母细胞成熟, 对维持正常卵巢功能必不可少^[5]。邻苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate, DBP) 是我国常见的一类塑化剂, 其进入人体可导致细胞炎症反应和氧化应激增加^[6]。同时研究显示, DBP 还能干扰动物雌激素分泌, 进而影响卵巢代谢^[7]。沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator factor 2-related enzyme 1, SIRT1) 是一种负责细胞调控的 III 型组蛋白去乙酰化酶, 在氧化应激中的作用已得到共识^[8]。近年研究发现, SIRT1 还参与卵巢发育和延缓卵巢衰老等过程^[9]。目前, 25-OH-VD、DBP、SIRT1 与 POI 的关系尚缺乏研究报道, 本研究通过分析血清 25-OH-VD、DBP、SIRT1 与 POI 患者性激素和氧化应激的关系, 以期对 POI 防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月~2020 年 12 月攀枝花学院附属医院妇产科收治的 97 例 POI 患者为 POI 组。纳入标准: ①符合《早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识》^[10] 诊断标准: (1) 年龄 <40 岁; (2) 月经稀发或停经至少 4 个月以上; (3) 至少 2 次血清基础卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) > 25 U/L (间隔 >4 周); ②初次确诊; ③年龄 18~39 岁; ④患者及家属知情并签署同意书。排除标准: ①妊娠及哺乳期妇女; ②近 6 个月内维生素补充剂、激素治疗史; ③吸烟、酗酒等不良嗜好; ④有子宫切除术、卵巢切除术手术史; ⑤合并心脑血管疾病; ⑥合并自身免疫性疾病; ⑦造血、神经系统损害; ⑧临床资料不全; ⑨恶性肿瘤; ⑩继发性 POI。另选取同期 54 名体检健康女性为对照组。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

收集所有受试者禁食 8 h 后的清晨静脉血 6 mL, POI 组血液样本收集与月经周期无关, 对照组收集月经周期的早期卵泡期 (自然出血的第 1~5 d) 血液样本, 血液样本均于 4000 r/min 离心 10 min, 分离血清储存于 -80℃ 冰箱中。采用罗氏 MODULAR E170 全自动电化学发光免疫分析仪测定血清 FSH、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E2)、抗缪勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 水平。采用比色法 (西安百萤生物科技有限公司, 编号: 11308、10055、11274) 检测血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA), 酶联免疫吸附法 (上海苗彩生物科技有限公司, 编号: ZC-35898、ZC-32621) 检测血清 25-OH-VD、SIRT1 水

平, 高效液相色谱法 (上海齐源生物科技有限公司, 编号: RNC95008) 检测血清 DBP 水平。

1.3 临床资料

通过查阅病历资料收集患者年龄、体质量指数、初潮年龄、性激素水平、氧化应激指标水平和血清 25-OH-VD、DBP、SIRT1 水平, 比较两组一般资料、性激素指标、氧化应激指标和 25-OH-VD、DBP、SIRT1 水平。

1.4 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件, 计量资料经 S-W 检验, 正态分布以表示和 *t* 检验, 偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示和 U 检验; Pearson/Spearman 相关系数分析 POI 患者血清 25-OH-VD、DBP、SIRT1 与性激素、氧化应激指标的相关性; Logistic 回归分析 POI 发生的影响因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料、性激素指标、氧化应激指标和 25-OH-VD、DBP、SIRT1 水平比较

POI 组 FSH、LH、MDA、DBP 水平高于对照组, E2、AMH、SOD、GSH-Px、25-OH-VD、SIRT1 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 两组年龄、体质量指数、初潮年龄比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 POI 患者血清 25-OH-VD、DBP、SIRT1 与性激素、氧化应激指标的相关性

Pearson/Spearman 相关系数显示, POI 患者血清 25-OH-VD、SIRT1 与 FSH、LH、MDA 呈负相关, 与 E2、AMH、SOD、GSH-Px 呈正相关 ($P < 0.05$); 血清 DBP 与 FSH、LH、MDA 呈正相关, 与 E2、AMH、SOD、GSH-Px 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Logistic 回归分析 POI 发生的影响因素

回归设计: 采用逐步后退回归法 (α 剔除 = 0.10, α 入选 = 0.05), 以本研究资料为样本, 以 POI 发生情况为因变量, 赋值 1 = 是, 0 = 否。不同的模型回归结果为: ①未调整 Logistic 回归模型结果: 自变量为前述单因素分析 (表 1) 中 $P < 0.10$ 的指标 / 因素, 包括性激素、氧化应激指标等 10 个指标。结果显示, 未调整其他因素时, 表 3 所示 7 个指标被保留在回归模型中, 其中 25-OH-VD、SIRT1 是 POI 发生的保护因素, DBP 是危险因素。见表 3。②调整后的 Logistic 回归模型结果: 以性激素、氧化应激指标为混杂协变量因素, 对回归模型进行调整。调整后的回归结果显示: 25-OH-VD、SIRT1 仍是 POI 发生的保护因素, DBP 仍是危险因素。见表 4。

3 讨论

POI 指女性 40 岁前出现的卵巢功能减退, 以月经异常、FSH 升高和雌激素波动性下降为主要表现, 卵巢和性激素对女性正常生长发育和维持正常生育功能极为重要, POI 患者卵巢功能异常和性激素水平降低会严重影响其生长发育, 同时还会增加骨质疏松、智力障碍、心血管系统疾病等风险, 长此以往将影响患者生命质量和寿命^[11]。目前, POI 病因和机制尚不明确, 治疗仍以激素替代治疗为主, 不仅疗效较差, 同时也会增加对乳腺、代谢及心血管等方面的不利影响^[12]。因此 POI 发病机制

表 1 两组一般资料、性激素指标、氧化应激指标和 25-OH-VD、DBP、SIRT1 水平比较

Table 1 Comparison of general data, sex hormone indexes, oxidative stress indexes and 25-OH-VD, DBP and SIRT1 levels between the two groups

Projects	POI group(<i>n</i> =97)	Control group(<i>n</i> =44)	<i>t/Z</i>	<i>P</i>
Age[year, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	34.00(28.50,38.00)	32.00(25.00,38.00)	1.247	0.213
Body mass index[kg/m ² , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	21.00(20.00,22.00)	22.00(19.75,23.00)	1.071	0.284
Menarche age[year, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	13.00(12.00,14.00)	13.00(12.00,14.00)	1.194	0.232
FSH[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	75.87(55.94,92.47)	6.59(4.23,7.88)	10.168	<0.001
LH[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	41.27(30.69,50.77)	4.07(3.49,4.70)	10.168	<0.001
E2[pmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	56.92(42.83,75.59)	151.50(85.66,287.98)	8.256	<0.001
AMH[ng/mL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.02(0.01,0.04)	4.89(2.20,6.25)	10.250	<0.001
SOD(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	73.87±15.74	85.64±12.18	5.244	<0.001
GSH-Px(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	92.78±11.63	113.38±18.22	9.809	<0.001
MDA(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.08±2.10	5.14±1.61	6.328	<0.001
25-OH-VD(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	28.90±5.00	37.28±5.07	9.809	<0.001
DBP(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	16.54±4.92	12.39±3.11	6.341	<0.001
SIRT1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	9.85±2.11	14.78±3.05	10.536	<0.001

表 2 POI 患者血清 25-OH-VD、DBP、SIRT1 与性激素、氧化应激指标的相关性

Table 2 Correlation of serum 25-OH-VD, DBP, SIRT1 with sex hormones and oxidative stress indicators in patients with POI

Indexes	25-OH-VD		DBP		SIRT1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FSH*	-0.496	<0.001	0.480	<0.001	-0.395	<0.001
LH*	-0.371	<0.001	0.340	<0.001	-0.387	<0.001
E2*	0.462	<0.001	-0.488	<0.001	0.434	<0.001
AMH*	0.281	0.002	-0.393	<0.001	0.324	0.001
SOD	0.419	<0.001	-0.405	<0.001	0.511	<0.001
GSH-Px	0.464	<0.001	-0.389	<0.001	0.482	<0.001
MDA	-0.404	<0.001	0.391	<0.001	-0.530	<0.001

Note: * is Spearman correlation analysis.

表 3 未调整的 Logistic 回归结果

Table 3 Unadjusted logistic regression results

Indicators/factors	Assignment	β	Se	Wald χ ²	<i>P</i>	OR	OR 95% confidence interval
FSH	Continuous value	0.099	0.039	6.392	0.011	1.104	1.023~1.192
LH	Continuous value	0.137	0.037	13.693	0.000	1.147	1.067~1.233
AMH	Continuous value	-0.207	0.056	13.448	0.000	0.813	0.728~0.908
MDA	Continuous value	0.297	0.083	12.807	0.000	1.346	1.144~1.584
25-OH-VD	Continuous value	-0.060	0.017	12.295	0.000	0.942	0.911~0.974
DBP	Continuous value	0.080	0.029	7.787	0.005	1.083	1.024~1.146
SIRT1	Continuous value	-0.123	0.034	12.763	0.000	0.884	0.827~0.946

仍然是研究热点。

FSH、LH、E2 是常见的性激素指标,其中 FSH 可促进卵泡发育和成熟,FSH 水平升高反映卵巢储备或卵子减少,说明卵巢功能减退;LH 可刺激卵巢分泌雌激素使卵泡成熟,LH 升高

反映卵巢功能失调,影响卵泡破裂、排卵;E2 水平降低说明雌激素下降;AMH 是卵巢小卵泡分泌的一种激素,其水平能间接反映卵巢内卵泡数量,AMH 降低说明卵巢储备减少。POI 患者因卵巢功能减退,表现为 FSH、LH 升高,E2、AMH 降低^[10],这与

表 4 调整后的 Logistic 回归结果
Table 4 Adjusted logistic regression results

Indicators / factors	Assignment	β	Se	Wald χ^2	P	OR	OR 95% confidence interval
25-OH-VD	Continuous value	-0.192	0.055	12.290	0.000	0.825	0.741~0.919
DBP	Continuous value	0.160	0.045	12.562	0.000	1.173	1.074~1.282
SIRT1	Continuous value	-0.137	0.037	13.399	0.000	0.872	0.810~0.938

本研究结果一致。氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡且倾向于氧化的一种状态,表现为氧化指标 MDA 活性升高,抗氧化指标 SOD、GSH-Px 活性降低,过度产生的活性氧能对细胞产生多种毒性作用。近年研究表明,氧化应激可能是卵母细胞数量和质量降低的“始作俑者”,卵巢内活性氧与抗氧化剂失衡能直接引起卵泡异常闭锁、减数分裂异常和卵泡凋亡,纠正卵巢内氧化应激能改善卵巢功能,其涉及氧化应激信号通路包括 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1/核因子 E2 样 BZIP 相关因子 2 (Kelch like ECH associated protein 1/ nuclear factor E2 like BZIP transcription factor 2, KEAP1/NRF2)、c-Jun 氨基末端激酶、p53、AMP 激活的蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶点等^[13]。

VD 是一种脂溶性维生素,对人体健康尤为重要,其经典作用为调节钙磷平衡,缺乏 VD 可影响骨代谢平衡导致佝偻病发生^[4]。近年研究发现 VD 在子宫、卵巢内也有表达,参与调节女性的生殖功能^[14,15]。Kinuta 等^[14]实验发现,敲除 VD 基因的雌性小鼠表现出卵泡发育停滞、受损和发情周期延长,使用促性腺激素刺激后取回的成熟卵母细胞较少。另有实验发现,补充 VD 能改善雌性小鼠卵泡活力和生长,并改善卵泡形态和滤泡细胞超微结构^[15]。这些研究表明对 VD 维持卵泡健康和功能具有积极作用。25-OH-VD 是 VD 在人体内的主要存在形式,半衰期长且不受钙剂等多种因素影响,能真实反映 VD 储存情况。本研究结果显示,POI 组血清 25-OH-VD 水平明显降低,与 FSH 呈负相关,与 E2、AMH 呈正相关,是 POI 发生的保护因素,说明 VD 缺乏参与 POI 发生。分析是 VD 能直接作用于卵母细胞和颗粒细胞,促进卵泡生长和成熟,VD 缺乏将直接影响卵泡和成熟,增加 POI 风险^[16]。本研究结果还显示,POI 患者血清 25-OH-VD 与 MDA 呈负相关,与 SOD、GSH-Px 呈正相关。在老年认知功能障碍研究中,补充 VD 能通过减少端粒长度改善氧化应激,改善患者认知功能^[17]。另一项实验发现,VD 能通过影响酶抗氧化防御改善卵巢颗粒细胞的功能^[18]。卵巢颗粒细胞是卵巢主要功能细胞,其功能直接影响卵泡生长、发育、排卵和激素分泌等卵巢功能活动,因此笔者推测 VD 缺乏可能还通过氧化应激参与 POI 发生。

DBP 是一种广泛用于塑料等工业生产的邻苯二甲酸酯,普遍用于医疗制品、食品包装、玩具等多个领域,现代生活中 DBP 暴露无处不在,可累及人体多个靶器官造成相应损害^[19]。DBP 因抗雄激素作用而被视为内分泌干扰物,并因其对生殖系统的损害而受到广泛关注。早先研究认为,DBP 主要对男性生殖系统存在严重损害,DBP 暴露能灭活睾酮合成的关键酶,导致生精细胞凋亡和睾丸萎缩^[20]。近年研究发现,DBP 暴露还能导致卵泡异常闭锁,影响卵泡发育^[21]。本研究结果显示,POI 组血清

DBP 水平明显升高,与 FSH 呈正相关,与 E2、AMH 呈负相关,是 POI 发生的危险因素,说明 DBP 参与 POI 发生,符合上述研究中 DBP 对卵巢功能的影响。DBP 具备广泛的细胞毒性,能通过抑制 KEAP1/NRF2 通路抗氧化作用介导肾脏、心脏等多个器官氧化应激损伤^[22,23]。本研究结果显示,POI 患者血清 DBP 与 SOD、GSH-Px 呈负相关,与 MDA 呈正相关,说明 DBP 可能通过氧化应激参与 POI 发生。分析与 DBP 能通过抑制 KEAP1/NRF2 通路启动抗氧化基因转录,导致卵巢颗粒细胞氧化应激损伤和凋亡有关^[24]。

蛋白质翻译后修饰参与细胞所有生命活动过程,乙酰化修饰在蛋白质翻译后修饰功能转变中发挥重要调控作用^[25]。SIRT1 作为重要的去乙酰化酶,能通过去乙酰化酶化作用调节细胞生长、分化、增殖、新陈代谢、炎症反应、氧化应激等过程^[26]。SIRT1 几乎在所有组织中均有表达,并参与多种细胞的生命过程调控,SIRT1 缺失可导致细胞生长发育受限,在卵巢中 SIRT1 广泛表达于卵母细胞和颗粒细胞,能通过激活原始卵泡促进卵母细胞发育和成熟^[27],而 SIRT1 基因缺失将导致生育功能缺失,无论男性还是女性^[28]。本研究结果显示,POI 组血清 SIRT1 水平明显降低,与 FSH 呈负相关,与 E2、AMH 呈正相关,是 POI 发生的保护因素,说明 SIRT1 参与 POI 发生。分析是 SIRT1 直接参与卵泡发育,SIRT1 水平降低导致卵巢功能减退,增加 POI 风险。抗氧化应激是 SIRT1 的一个重要功能,SIRT1 能通过 KEAP1/NRF2、核因子- κ B、NADPH 氧化酶等多个途径抑制细胞中的氧化应激^[29]。本研究结果显示,POI 患者血清 SIRT1 与 SOD、GSH-Px 呈正相关,与 MDA 呈负相关,说明 SIRT1 水平升高能通过抗氧化应激降低 POI 风险,分析与 SIRT1 能通过多个途径发挥抗氧化作用,保护卵巢功能有关。近期研究也指出,POI 患者卵巢颗粒细胞中 SIRT1 活性和含量明显下降,与颗粒细胞的氧化应激相关^[30]。

综上所述,POI 患者血清 25-OH-VD、SIRT1 水平下调,DBP 水平上调,与性激素和氧化应激相关,可能成为 POI 的辅助预测因子。但这还需多中心大样本研究进一步证实,并深入研究 25-OH-VD、DBP、SIRT1 参与 POI 的机制。

参考文献(References)

- [1] Chu K, Wang Y, He Y, et al. The psychosocial impact of premature ovarian insufficiency on male partners and their perceptions of the disease[J]. Psychol Health Med, 2021, 26(10): 1248-1257
- [2] Stevenson JC, Collins P, Hamoda H, et al. Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency[J]. Climacteric, 2021, 24(5): 474-480
- [3] 郭路,李斌. 氧化应激影响早发性卵巢功能不全的作用机制及干预策略[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(6): 1323-1325
- [4] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床

- 应用专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 110-116
- [5] Chen Y, Zhi X. Roles of Vitamin D in Reproductive Systems and Assisted Reproductive Technology [J]. *Endocrinology*, 2020, 161(4): bqaa023
- [6] 于森, 张林媛, 乔佩环, 等. 邻苯二甲酸二丁酯诱导氧化应激及抑制 CYP17a1 干扰睾酮合成[J]. *卫生研究*, 2015, 44(3): 364-370
- [7] Warner GR, Li Z, Houde ML, et al. Ovarian Metabolism of an Environmentally Relevant Phthalate Mixture [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 169(1): 246-259
- [8] Alam F, Syed H, Amjad S, et al. Interplay between oxidative stress, SIRT1, reproductive and metabolic functions [J]. *Curr Res Physiol*, 2021, 4(27): 119-124
- [9] 向恬, 马瑞红, 王宝娟, 等. SIRT1 调控卵泡发育、延缓卵巢衰老的研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2020, 31(4): 389-391
- [10] 陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(9): 577-581
- [11] Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (3): e0229576
- [12] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(12): 881-886
- [13] Wang L, Tang J, Wang L, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(12): 7966-7983
- [14] Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(4): 1317-1324
- [15] Lee CT, Wang JY, Chou KY, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the effects of sublethal BPA on mitochondrial function via activating PI3K-Akt pathway and 17 β -estradiol secretion in rat granulosa cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 185 (7): 200-211
- [16] Xu F, Wolf S, Green O, et al. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation[J]. *Reproduction*, 2021, 161(6): R129-R137
- [17] Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, et al. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 5
- [18] Masjedi F, Keshtgar S, Zal F, et al. Effects of vitamin D on steroidogenesis, reactive oxygen species production, and enzymatic antioxidant defense in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 197(3): 105521
- [19] Zhang YJ, Guo JL, Xue JC, et al. Phthalate metabolites: Characterization, toxicities, global distribution, and exposure assessment[J]. *Environ Pollut*, 2021, 291(15): 118106
- [20] Zhang L, Gao X, Qin Z, et al. USP15 participates in DBP-induced testicular oxidative stress injury through regulating the Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 783(20): 146898
- [21] Liu X, Craig ZR. Environmentally relevant exposure to dibutyl phthalate disrupts DNA damage repair gene expression in the mouse ovary?[J]. *Biol Reprod*, 2019, 101(4): 854-867
- [22] Liang F, Xi J, Chen X, et al. Curcumin decreases dibutyl phthalate-induced renal dysfunction in Kunming mice via inhibiting oxidative stress and apoptosis [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(9): 1528-1536
- [23] Oluranti OI, Alabi BA, Michael OS, et al. Rutin prevents cardiac oxidative stress and inflammation induced by bisphenol A and dibutyl phthalate exposure via NRF-2/NF- κ B pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 284 (1): 119878
- [24] Tu Z, Mu X, Chen X, et al. Dibutyl phthalate exposure disrupts the progression of meiotic prophase I by interfering with homologous recombination in fetal mouse oocytes[J]. *Environ Pollut*, 2019, 252(Pt A): 388-398
- [25] Zhang Y, Sun Z, Jia J, et al. Overview of Histone Modification[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1283(1): 1-16
- [26] 梅望, 王飞, 张晨瑶, 等. SIRT1 的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(14): 2783-2785, 2789
- [27] Zhang T, Du X, Zhao L, et al. SIRT1 facilitates primordial follicle recruitment independent of deacetylase activity through directly modulating Akt1 and mTOR transcription[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 14703-14716
- [28] Khawar MB, Sohail AM, Li W. SIRT1: A Key Player in Male Reproduction[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2): 318
- [29] Singh V, Ubaid S. Role of Silent Information Regulator 1 (SIRT1) in Regulating Oxidative Stress and Inflammation [J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1589-1598
- [30] 郭路, 刘晓程, 马森, 等. 早发性卵巢功能不全患者中 SIRT1 与氧化应激的相关性研究[J]. *老年医学与保健*, 2020, 26(6): 908-913