

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.032

不同病程自身免疫性卵巢早衰患者血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 的变化及与性激素和 T 淋巴细胞亚群的相关性研究 *

王龙影 许文强 顾丽霞 赵雅璇 曹君阳

(河北北方学院附属第一医院妇产科 河北 张家口 075000)

摘要 目的:分析不同病程的自身免疫性卵巢早衰(APOF)患者血清骨形态发生蛋白 15(BMP15)、白介素-1 β (IL-1 β)、血清抑制素 B(INHB)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)变化及其与血清性激素、外周血 T 淋巴细胞亚群相关指标表达的关系。**方法:**选取 2021 年 1 月至 12 月期间在河北北方学院附属第一医院就诊且被确诊为 APOF 的 52 例患者纳入 APOF 组,另选取同期在河北北方学院附属第一医院体检且确定为卵巢功能正常的健康女性 50 例纳入健康组,比较 APOF 组与健康组、不同病程的 APOF 患者血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 水平差异,比较 APOF 组与健康组血清性激素水平和外周血 T 淋巴细胞亚群水平差异,分析血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 与血清性激素水平和外周血 T 淋巴细胞亚群水平的相关性。**结果:**APOF 组血清 BMP15、INHB 水平较健康组明显降低,APOF 组血清 IL-1 β 、MIF 水平较健康组均明显升高(均 $P<0.05$);病程 >3 年的患者血清 BMP15、INHB 水平较病程 ≤ 3 年的患者明显降低,血清 IL-1 β 、MIF 水平明显升高(均 $P<0.05$);APOF 组促卵泡激素(FSH)较健康组明显升高,血清雌二醇(E_2)水平较健康组明显降低(均 $P<0.05$);APOF 组 $CD4^+$ 水平较健康组明显降低($P<0.05$);血清 BMP15、INHB 与 FSH 及 $CD4^+$ 呈明显负相关,与 E_2 呈明显正相关,血清 IL-1 β 、MIF 与 FSH 及 $CD4^+$ 呈明显正相关,与 E_2 呈明显负相关(均 $P<0.05$)。**结论:**APOF 患者随着病程延长,其血清 BMP15、INHB 水平呈下降趋势,血清 IL-1 β 、MIF 水平呈上升趋势,且上述各指标与患者性激素水平及外周血 T 淋巴细胞亚群水平密切相关。

关键词:自身免疫性卵巢早衰;BMP15;IL-1 β ;INHB;MIF;性激素;T 淋巴细胞亚群;相关性

中图分类号:R711.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)18-3568-05

Changes of Serum BMP15, IL-1 β , INHB and MIF in Patients with Different Stages of Autoimmune Premature Ovarian Failure and Their Correlation Study with Sex Hormones and Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets*

WANG Long-ying, XU Wen-qiang, GU Li-xia, ZHAO Ya-xuan, CAO Jun-yang

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the changes of serum bone morphogenetic protein-15 (BMP15), interleukin-1 β (IL-1 β), serum inhibin B (INHB) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with autoimmune premature ovarian failure (APOF) and their relationship with the expression of serum sex hormones and peripheral blood T lymphocyte subsets. **Methods:** 52 patients diagnosed with APOF who visited The First Affiliated Hospital of Hebei North University from January to December 2021 were included in the APOF group, and 50 healthy women with normal ovarian function who underwent physical examination in The First Affiliated Hospital of Hebei North University during the same period were included in the health group. The levels differences of serum BMP15, IL-1 β , INHB and MIF between APOF group and healthy group, patients with different stages of APOF were compared, and the levels differences of serum sex hormones and peripheral blood T lymphocyte subsets were compared between APOF group and healthy group. The correlation of serum BMP15, IL-1 β , INHB, MIF with serum sex hormone levels and peripheral blood T lymphocyte subsets was analyzed. **Results:** The levels of serum BMP15 and INHB in APOF group were significantly lower than those in healthy group, while the levels of serum IL-1 β and MIF in APOF group were significantly higher than those in healthy group (all $P<0.05$). The levels of serum BMP15 and INHB in patients with course of disease >3 years were significantly lower than those in patients with course of disease ≤ 3 years, while the levels of serum IL-1 β and MIF were significantly increased (all $P<0.05$). Follicle stimulating hormone (FSH) in APOF group was significantly higher than that in healthy group, the level of serum estradiol (E_2) was significantly lower than that in healthy group (all $P<0.05$). The level of $CD4^+$ in APOF group was significantly lower than that in healthy group ($P<0.05$). Serum BMP15 and INHB were negatively correlated with FSH and $CD4^+$, and positively correlated with E_2 , serum IL-1 β and MIF were positively correlated with FSH and $CD4^+$, and negatively correlated with E_2 (all $P<0.05$). **Conclusion:** With the prolongation of the course of APOF, the levels of serum BMP15 and INHB are decreased, while the levels of serum IL-1 β and MIF are increased, and the above indicators are closely related to

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(201800836)

作者简介:王龙影(1988-),女,硕士,主治医师,研究方向:妇科疾病,E-mail: wanglongyingzjks@163.com

(收稿日期:2022-02-27 接受日期:2022-03-24)

the levels of sex hormones and peripheral blood T lymphocyte subsets.

Key words: Autoimmune premature ovarian failure; BMP15; IL-1 β ; INHB; MIF; Sex hormones; T lymphocyte subsets; Correlation
Chinese Library Classification(CLC): R711.75 **Document code:** A
Article ID: 1673-6273(2022)18-3568-05

前言

临床研究表明,育龄期女性出现不孕症状与其卵巢早衰密切相关,目前有近 30%的卵巢早衰患者发病被认定与自身免疫紊乱有关^[1,2],细胞免疫功能的变化与自身免疫性卵巢早衰(Autoimmune premature ovarian failure, APOF)的发生、发展关系密切^[3,4]。APOF 患者在发病期间性激素水平也会发生变化,主要体现在患者促卵泡激素(Follicle stimulating hormone, FSH)呈异常高表达,而雌二醇(Estradiol, E₂)呈异常低表达^[5]。研究表明,卵巢早衰与卵泡发育及卵巢储备功能密切相关,且 APOF 患者伴有卵巢自身免疫性炎症损伤^[6]。骨形态发生蛋白 15(Bone morphogenetic protein-15, BMP15)是一种由卵母细胞分泌的信号分子,在卵泡发育及内分泌功能的维持中发挥关键作用^[7]。白介素(Interleukin, IL)-1 β 是一种淋巴细胞激活因子,其表达在卵泡液中较血清中明显增高,对卵泡发育具有调节作用^[8]。抑制素 B(Inhibin B, INHB)在女性中主要卵巢颗粒细胞分泌,既往研究表明血清 INHB 水平与卵巢储备功能相关,可作为临床预测卵巢储备功能的直接指标^[9]。巨噬细胞移动抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)是一种限制巨噬细胞移动的免疫物质,可对机体免疫反应产生介导作用并实现有效调控^[10]。基于此,本研究探讨不同病程的 APOF 患者血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 表达差异,分析四指标与性激素和外周血 T 淋巴细胞亚群的相关性,以期为临床诊治提供依据。现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 12 月期间于河北北方学院附属第一医院就诊且被诊断为 APOF 的患者共 52 例纳入 APOF 组。纳入标准:(1)APOF 组患者临床表现符合卵巢早衰诊断标准^[11]且经临床检查证实,并患有自身免疫性疾病;(2)无精神障碍,意识清晰,可配合本研究完成相关调查直至研究结束;(3)近 6 个月内未接受抗炎、影响性激素的药物治疗及手术;(4)18~40 周岁。排除标准:(1)原发性闭经者;(2)有子宫或卵巢功能障碍相关病史并曾接受过针对性手术干预治疗;(3)合并恶性肿瘤;(4)子宫部位可见发育异常表现且属于先天性;(5)合并心、肝、肾等严重器质性功能障碍性疾病。另选取同期在河北北方学院

附属第一医院健康体检且确定为卵巢功能正常的健康女性受试者 50 例纳入健康组。健康组受试者月经规律、无慢性病史、未怀孕。APOF 组年龄 25~38 岁,平均(31.25 $\pm$ 4.62)岁,病程 8~48 个月,平均(23.05 $\pm$ 4.52)个月,体质质量指数(body mass index, BMI)范围 20.34~28.67 kg/m²,平均(25.57 $\pm$ 1.69)kg/m²;健康组年龄 24~38 岁,平均(30.36 $\pm$ 4.85)岁, BMI 19.78~29.04 kg/m²,平均(24.82 $\pm$ 1.57)kg/m²。两组在年龄、BMI 比较无统计学差异(均 $P > 0.05$),基线资料均衡可比。河北北方学院附属第一医院医学伦理委员会已批准本研究,所有研究对象均知情,且签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 水平检测 取所有受试者清晨空腹静脉血 5 mL(健康组受试者于经期第三天采血),所有获得的血样均采用离心机分离,参数设置为 3500 r/min,离心半径 10 cm,持续离心 15 min 后取上清液分装保存于 -20℃ 冰箱待用。应用酶联免疫吸附法测定血清中 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2.2 性激素检测 取 1.2.1 中保存的血清,采用电化学发光法测定血清 FSH 与 E₂ 水平,应用雅培 I2000 化学发光分析仪完成指标检测,所用试剂盒为仪器配套试剂。

1.2.3 外周血 T 淋巴细胞亚群检测 仍采用上述收集到的研究对象的血样进行检测,采用 NovoCyte D1040 型流式细胞仪[购自艾森生物(杭州)有限公司]测定两组受检者外周血 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞百分比。

1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 26.0 对数据行统计学分析,验证计量资料符合正态分布后以($\bar{x} \pm s$)表示,并行独立样本 t 检验分析组间数据差异。采用 Pearson 相关系数分析 APOF 患者血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 与性激素和外周血 T 淋巴细胞亚群的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 水平

结果显示, APOF 组血清 BMP15、INHB 水平明显低于健康组, APOF 组血清 IL-1 β 、MIF 水平明显高于健康组(均 $P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum BMP15, IL-1 β , INHB and MIF between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	BMP15(ng/mL)	IL-1 β (pg/mL)	INHB(pg/mL)	MIF(pg/mL)
APOF group(n=52)	27.18 $\pm$ 5.38	170.19 $\pm$ 35.58	40.20 $\pm$ 10.12	111.17 $\pm$ 25.36
Healthy group(n=50)	61.02 $\pm$ 10.44	71.26 $\pm$ 13.95	105.37 $\pm$ 29.36	43.28 $\pm$ 7.23
t	-20.693	18.349	-11.310	19.224
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 比较 APOF 组中不同病程患者血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 水平

根据 APOF 患者的病程建立亚组, 病程>3 年的 30 例患者纳入病程>3 年组, 病程 $\leq$ 3 年的 22 例患者纳入病程 $\leq$ 3 年

组。结果显示, 病程>3 年组患者血清 BMP15、INHB 水平明显低于病程 $\leq$ 3 年组, 病程>3 年组患者血清 IL-1 β 、MIF 水平明显高于病程 $\leq$ 3 年组(均 $P<0.05$), 详见表 2。

表 2 APOF 组中不同病程患者血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the levels of serum BMP15, IL-1 β , INHB and MIF in patients with different stages of APOF group($\bar{x} \pm s$)

Groups	BMP15(ng/mL)	IL-1 β (pg/mL)	INHB(pg/mL)	MIF(pg/mL)
>3 years group(n=30)	22.14 $\pm$ 4.31	180.58 $\pm$ 34.81	95.35 $\pm$ 21.94	122.12 $\pm$ 23.19
$\leq$ 3 years group(n=22)	34.05 $\pm$ 5.27	156.02 $\pm$ 29.37	112.72 $\pm$ 30.02	96.24 $\pm$ 19.26
t	-8.957	2.681	-2.413	4.263
P	<0.001	0.010	0.020	<0.001

2.3 比较两组性激素水平

结果显示, APOF 组血清 FSH 水平明显高于健康组, APOF

组血清 E₂ 水平明显低于健康组(均 $P<0.05$), 详见表 3。

表 3 两组血清 FSH、E₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the levels of serum FSH and E₂ between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	FSH(IU/L)	E ₂ (pg/mL)
APOF group(n=52)	65.28 $\pm$ 17.59	29.34 $\pm$ 7.31
Healthy group(n=50)	10.36 $\pm$ 3.41	62.27 $\pm$ 19.78
t	24.442	-11.383
P	<0.001	<0.001

2.4 比较两组外周血 T 淋巴细胞亚群水平

结果显示, 两组 CD3⁺ 水平比较无明显统计学差异($P>0.05$),

APOF 组 CD4⁺ 水平明显低于健康组($P<0.05$), 详见表 4。

表 4 两组外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of peripheral blood T lymphocyte subsets between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)
APOF group(n=52)	68.25 $\pm$ 6.17	40.03 $\pm$ 5.58
Healthy group(n=50)	67.78 $\pm$ 6.02	49.17 $\pm$ 6.22
t	0.414	-8.239
P	0.680	<0.001

2.5 分析血清 BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF 与性激素水平的相关性

结果显示, 血清 BMP15、INHB 水平与血清 FSH 水平呈明

显负相关, 与血清 E₂ 水平呈明显正相关, 血清 IL-1 β 、MIF 水平均与血清 FSH 水平呈明显正相关, 与血清 E₂ 水平呈明显负相关(均 $P<0.05$), 见图 1- 图 8。

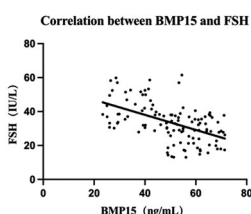


图 1 BMP15 与 FSH 的相关性
Fig. 1 Correlation between BMP15 and FSH

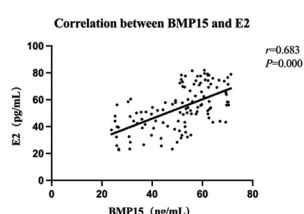


图 2 BMP15 与 E₂ 的相关性
Fig. 2 Correlation between BMP15 and E₂

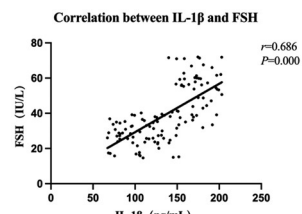


图 3 IL-1 β 与 FSH 的相关性
Fig. 3 Correlation between IL-1 β and FSH

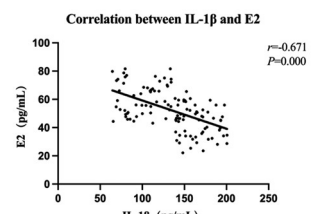


图 4 IL-1 β 与 E₂ 的相关性
Fig. 4 Correlation between IL-1 β and E₂

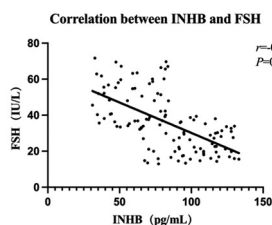


图5 INHB与FSH的相关性

Fig. 5 Correlation between INHB and FSH

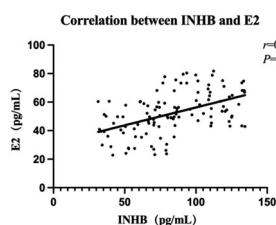
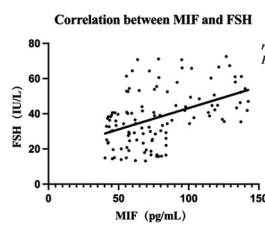
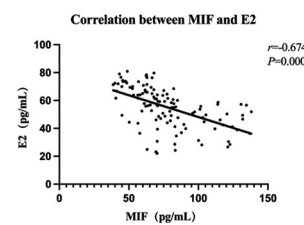
图6 INHB与E₂的相关性Fig. 6 Correlation between INHB and E₂

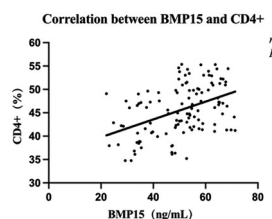
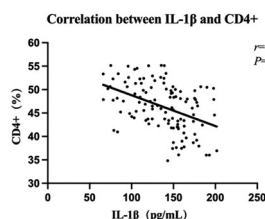
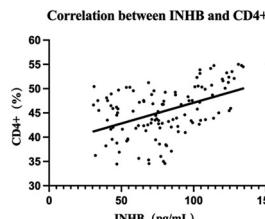
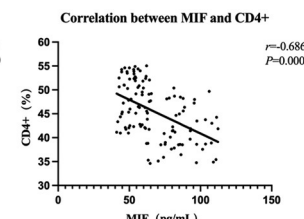
图7 MIF与FSH的相关性

Fig. 7 Correlation between MIF and FSH

图8 MIF与E₂的相关性Fig. 8 Correlation between MIF and E₂

2.6 分析血清BMP15、IL-1 β 、INHB、MIF水平与外周血CD4⁺T淋巴细胞百分比的相关性

Pearson 相关系数分析显示:血清BMP15、INHB水平与外

图9 BMP15与CD4⁺的相关性Fig. 9 Correlation between BMP15 and CD4⁺图10 IL-1 β 与CD4⁺的相关性Fig. 10 Correlation between IL-1 β and CD4⁺图11 INHB与CD4⁺的相关性Fig. 11 Correlation between INHB and CD4⁺图12 MIF与CD4⁺的相关性Fig. 12 Correlation between MIF and CD4⁺

3 讨论

相关研究表明,机体自身免疫功能发生异常,卵巢早衰的发病风险概率会加大^[12,13]。有学者推测是由于自身免疫相关因子呈亢进状态,产生的抗体所引发的相关反应机制会对正常的卵巢组织带来一定损伤,也可能是患者自身免疫异常使机体免疫系统出现紊乱表现,对卵巢正常状态带来不良影响^[14-16]。CD4⁺细胞是细胞免疫中的主要T淋巴细胞亚群,根据机体不同免疫形式,CD4⁺中包括Th1和Th2两大类,这两类分别对机体细胞免疫和体液免疫产生重要影响,二者在正常状态下处于动态平衡,若因外界因素破坏造成二者出现失衡,很有可能引发机体出现免疫系统类疾病,其中Th1细胞在失衡状况下所分泌的炎性细胞因子会诱发自身免疫应答,使颗粒细胞和卵泡受到破坏,而这也是患者发生卵巢早衰的重要机制^[17]。本研究结果显示,APOF患者的T淋巴细胞亚群因子CD4⁺较健康女性呈下降趋势,也证实APOF患者的细胞免疫功能在发病期间出现了异常。

性激素相关指标是临床检测女性内分泌系统及生殖系统状态是否处于正常水平的重要诊断指标,E₂是维持女性生殖系统正常功能并促进其第二性征的重要激素^[18,19]。FSH主要由脑垂体分泌,参与卵泡发育和成熟,其水平可反映下丘脑、卵巢功能^[20]。本研究结果显示,APOF患者的FSH水平、E₂水平较健康女性相比具有异常表达,提示FSH、E₂水平异常可能与卵巢早衰病发具有密切联系。

BMP15具有促进卵泡发育、保证卵母细胞正常生长并维持其正常排卵功能的作用^[21,22]。崔向荣等^[23]研究发现多囊卵巢综合征患者的卵泡液中BMP15呈明显低表达,BMP15可通过调控凋亡基因进而促使颗粒细胞加剧凋亡。唐华均等^[24]发现

周血CD4⁺T淋巴细胞百分比呈明显正相关,IL-1 β 、MIF与外周血CD4⁺T淋巴细胞百分比呈明显负相关(均 $P < 0.05$),详见图9-图12。

BMP15在卵巢早衰大鼠中表达偏低,而治疗后大鼠BMP15升高,其卵巢功能也得到了明显改善。有学者认为,E₂可通过抑制巨噬细胞产生IL-1 β ,使T淋巴细胞活性下降^[25]。IL-1 β 能通过自分泌或旁分泌刺激其他细胞因子和炎症递质的产生,对机体内免疫球蛋白的分泌具有一定调控作用,而这一机制也是促进细胞及体液免疫介导组织损伤过程的重要因素之一^[26]。IL-1 β 呈低表达时可起到局部免疫调节的效用;而IL-1 β 呈高表达时则会介导机体发生炎症反应^[27]。另有研究表明,IL-1 β 的活性表现受甾体激素、促性腺激素的等影响,证实其对卵泡发育、卵子成熟、排卵等生殖过程具有一定影响^[28]。有研究认为卵巢储备功能下降与APOF发生密切相关,INHB是评估卵巢储备功能的重要指标,其水平下降可反映卵巢储备功能减退^[29]。INHB可作用于脑垂体以抑制FSH水平升高,INHB还可以通过自身分泌方式对E₂的分泌产生一定调控作用^[30]。MIF是免疫细胞中常见的一类因子,既往研究发现MIF在机体炎症反应及免疫不良反应中发挥一定作用,该因子具有生物活性多样化表现,不仅可抑制机体内活化巨噬细胞的释放及活性,亦可刺激淋巴细胞产生和释放,还可杀伤肿瘤细胞^[31]。

本研究结果显示,APOF患者组血清BMP15、INHB水平明显低于健康女性,随病程延长而下降,IL-1 β 、MIF明显高于健康女性,随病程延长而升高。相关性分析结果显示,BMP15、INHB均与FSH负相关,与E₂及CD4⁺正相关;IL-1 β 、MIF均与FSH正相关,与E₂及CD4⁺负相关。分析原因,APOF患者在发病期间FSH呈异常高表达,雌二醇E₂呈异常低表达^[5]。随着血清BMP15、INHB水平的上升,患者FSH水平呈明显下降态势,E₂水平呈明显上升态势,表明BMP15、INHB均可能对APOF发展起保护作用。推测BMP15、INHB可能通过影响患者卵巢功能进而影响患者性激素水平。在本研究中,IL-1 β 、MIF

水平上升促使性激素指标出现异常变化,表明患者卵巢功能与免疫反应密切相关,且随免疫反应的加重,卵巢功能进一步减退。随着血清 BMP15、INHb 水平的上升,患者 CD4⁺ 水平呈明显上升态势,表明自身免疫相关因子亢进状态下产生的抗体所引发的相关反应可能造成卵巢功能受损;CD4⁺ 水平随 IL-1 β 、MIF 指标的升高而降低,表明促炎因子的大量释放导致抗炎因子减少,引起机体免疫功能紊乱,进而促进了 APOF 病情发展。

综上所述,APOF 患者血清 BMP15、INHb 水平明显降低,且随病程延长进一步降低,血清 IL-1 β 、MIF 水平明显升高,且随病程延长进一步升高,上述四指标与性激素及 T 淋巴细胞亚群表达密切相关,检测血清 BMP15、IL-1 β 、INHb、MIF 水平有助于评估 APOF 病情进展。

参考文献(References)

- [1] 秦莹莹,张茜茜.卵巢早衰的免疫学病因及免疫干预研究进展[J].山东大学学报(医学版),2018,56(4):33-37
- [2] Saif A, Assem M. Premature ovarian failure could be an alarming sign of polyglandular autoimmune dysfunction[J]. Endocr Regul, 2017, 51(2): 114-116
- [3] 谢德文,黎锡波,韦励,等.卵巢早衰患者卵泡成熟与自身免疫机制、卵巢血流参数关系[J].中国计划生育学杂志,2020,28(8):1194-1196,1200
- [4] Rudnicka E, Kruszevska J, Klicka K, et al. Premature ovarian insufficiency-aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation[J]. Prz Menopauzalny, 2018, 17(3): 105-108
- [5] 李丽丽,马锦.自身免疫性卵巢早衰患者性激素水平与 T 淋巴细胞的相关性分析[J].医学临床研究,2021,38(8):1204-1207
- [6] Chansel-Debordeaux L, Rault E, Depuydt C, et al. Successful live birth after in vitro maturation treatment in a patient with autoimmune premature ovarian failure: a case report and review of the literature[J]. Gynecol Endocrinol, 2021, 37(12): 1138-1142
- [7] 王婧,刘博.补肾调经膏方对肾虚型卵巢早衰患者性激素、GDF-9 及 BMP-15 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(17):4
- [8] 胡兴文,王维鹏,秦柳.7 种细胞因子在卵泡液和血清中浓度水平的对比分析[J].中国实验诊断学,2016,20(5):4
- [9] 王艳婷.血清 HE4, AMH, INHB 在卵巢子宫内异位囊肿中的表达及意义[J].四川医学,2019,40(10):4
- [10] 王群,罗明艳.外周血巨噬细胞移动抑制因子,人类白细胞 DR 抗原表达对自身免疫性卵巢早衰的诊断价值[J].中国医药导报,2021,18(27):5
- [11] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:361-363
- [12] 赵小迎,谢一红,郑胡忠,等.补肾调经膏方治疗肾虚型卵巢早衰的疗效及对性激素及免疫功能的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(1):192-196
- [13] Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, et al. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants[J]. Am J Reprod Immunol, 2013, 70(4): 309-316
- [14] 桑边娟,孙梦瑾.自身免疫性卵巢早衰患者血清 T 淋巴细胞亚群性激素水平检测及临床意义[J].中国妇幼保健,2021,36(22):5237-5240
- [15] Chen H, Liu C, Zhu S, et al. The Therapeutic Effect of Stem Cells on Chemotherapy-Induced Premature Ovarian Failure[J]. Curr Mol Med, 2021, 21(5): 376-384
- [16] Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure [J]. Prz Menopauzalny, 2016, 15(4): 210-214
- [17] 赵明芝.巨噬细胞移动抑制因子和 T 淋巴细胞亚群在自身免疫性卵巢早衰患者中的应用价值[J].中国妇幼保健,2017,32(19):4678-4680
- [18] 章玉玲,杨涛,倪维.抗苗勒管激素、IL-21 联合性激素检测在预测卵巢早衰中的诊断价值[J].湖南中医药大学学报,2017,37(10):1110-1112
- [19] Simons PIHG, Valkenburg O, Stehouwer CDA, et al. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? [J]. Trends Endocrinol Metab, 2021, 32(8): 544-553
- [20] Guo W, Li HWR, Yang Z, et al. Live birth after letrozole as an adjunct to follicle-stimulating hormone versus follicle-stimulating hormone alone for ovarian stimulation in in vitro fertilisation cycles-study protocol for a randomised controlled trial [J]. Trials, 2022, 23(1): 247
- [21] Liu MN, Zhang K, Xu TM. The role of BMP15 and GDF9 in the pathogenesis of primary ovarian insufficiency[J]. Hum Fertil (Camb), 2021, 24(5): 325-332
- [22] Belli M, Shimasaki S. Molecular Aspects and Clinical Relevance of GDF9 and BMP15 in Ovarian Function [J]. Vitam Horm, 2018, 107(6): 317-348
- [23] 崔向荣,井宣,武学清,等.多囊卵巢综合征患者 BMP15 及其受体 BMPRII 异常表达对颗粒细胞增殖的影响[J].中国生育健康杂志,2016,2(3):5
- [24] 唐华均,杨欢,范艺中,等.低强度脉冲超声对环磷酰胺致卵巢早衰大鼠卵巢 GDF9 和 BMP15 表达的影响[J].临床超声医学杂志,2018,20(1):4
- [25] 张高,周琴,季丹丹,等.联合抗苗勒氏管激素、卵泡刺激素、雌二醇检测在诊断卵巢早衰中的应用价值分析[J].中国卫生检验杂志,2019,29(11):1381-1383
- [26] Silva JRV, Lima FEO, Souza ALP, et al. Interleukin-1 β and TNF- α systems in ovarian follicles and their roles during follicular development, oocyte maturation and ovulation [J]. Zygote, 2020, 28(4): 270-277
- [27] 贾奕娟,王中显,吴春林,等.肥胖型多囊卵巢综合征患者血清 RBP-4, IL-1 β , VEGF 相关性及其临床意义[J].中国计划生育学杂志,2021,29(9):3
- [28] 王璐,王爱,杨瑞,等.雌激素抑制淋巴细胞 IL-1 β 和 IL-6 释放并下调 Cx40 及 Cx43 水平[J].安徽医科大学学报,2019,54(8):1189-1193
- [29] 孙娜,高树苓,安朗,等.卵巢早衰患者血清抑制素 B、抗苗勒管激素及性激素水平与子宫动脉血流参数的相关性研究[J].现代生物医学进展,2021,21(5):992-995
- [30] 徐晶.加减毓麟汤配合西医序贯疗法治疗卵巢早衰脾阳虚证疗效及对血清 INHB、VEGF 的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(23):4
- [31] 郑迎春,李真,王悦,等.贝伐珠单抗联合热灌注化疗治疗晚期卵巢癌的临床效果及对 TGF- β 1、VEGF 和 MIF 水平的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(2):168-171