

自身免疫性早发性卵巢功能不全的诊治研究进展与挑战

付霞霏, 何援利*

南方医科大学珠江医院妇产科, 广东广州 510280

[专家简介]

何援利, 南方医科大学珠江医院妇产科二级教授, 主任医师, 博士研究生导师, 广东省干部保健专家。具有50余年妇产科临床工作经验, 熟练开展妇科各种重大疑难手术, 对妇科肿瘤及妇科内镜手术造诣较高, 在妇科内分泌、女性不孕症、宫腔粘连、卵巢早衰、多囊卵巢综合征、月经不调、绝经期妇女保健、女性生殖道畸形等方面也有着丰富的诊疗经验。发表学术论文200余篇, 其中SCI收录期刊论文30余篇; 主持国家自然科学基金项目2项, 省级科研、教学基金项目20余项; 荣获军队科技进步奖等奖项5项。

付霞霏, 南方医科大学珠江医院妇产科主任医师, 医学博士, 博士研究生导师。任广东省医学会妇产科学分会副主任委员、生殖内分泌学组副组长, 广东省基层医药学会健康管理委员会副主任委员、生殖妇科委员会副主任委员, 广东省医师协会妇产科分会妇科内分泌学组副组长, 广东省医学教育协会生殖与遗传管理专业委员会常委, 广东省医学会生殖免疫与优生学分会委员, 中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会委员。擅长女性生殖内分泌疾病(如早发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征、闭经、围绝经期综合征等)、不孕症、妇科肿瘤的规范化诊治, 以及妇科微创手术(包括腹腔镜、宫腔镜手术及阴式系列手术)。主持多项国家及省级自然科学基金项目, 发表学术论文40余篇。2018年荣获“广东省杰出青年医学人才”称号。

[中图分类号] R711.75 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1173.2025.0925

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 付霞霏, 何援利. 自身免疫性早发性卵巢功能不全的诊治研究进展与挑战[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1347-1352.

[收稿日期] 2025-06-13 [录用日期] 2025-08-23 [上线日期] 2025-09-25

[摘要] 自身免疫性早发性卵巢功能不全(POI)是一种由自身免疫反应介导的妇科内分泌疾病; 其特征为女性40岁前卵巢功能衰退, 严重影响其生育能力及整体健康。近年来, 随着免疫学与生殖医学研究的深入, 关于自身免疫性POI发病机制、诊断及治疗的研究有了长足的进展。在发病机制方面, 该病涉及多种自身抗体、T细胞异常活化及细胞因子失衡, 但具体的分子机制仍未完全明确; 在诊断方面, 主要依赖于症状、卵巢储备功能评估及自身抗体筛查, 缺乏确诊免疫性因素的特异性标志物, 早期诊断存在困难; 在治疗方面, 激素替代疗法可缓解患者的低雌激素症状, 辅助生殖技术可解决少数患者的生育问题, 但免疫调节疗法的方案及疗效尚缺乏循证医学证据, 长期预后仍不理想。本文系统阐述了POI的发病机制、诊断难点及治疗挑战, 旨在为临床实践及未来的研究提供借鉴, 以推动该病的精准诊疗与管理。

[关键词] 自身免疫性早发性卵巢功能不全; 发病机制; 诊断; 治疗; 挑战

Progress and challenges in the study of diagnosis and treatment of autoimmune premature ovarian insufficiency

Fu Xia-Fei, He Yuan-Li*

Department of Obstetrics and Gynecology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China

*Corresponding author, E-mail: heyuanli310@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82271657)

[Abstract] Autoimmune premature ovarian insufficiency (POI) is a gynecological endocrine disease mediated by autoimmune responses. It is characterized by a decline in ovarian function before the age of 40, which severely affects female fertility and overall health. In recent years, studies on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of autoimmune POI have achieved significant progress with the deepening of research in immunology and reproductive medicine. In terms of pathogenesis, this disease involves a variety of autoantibodies, abnormal T-cell activation, and cytokine imbalance, but the specific molecular mechanism remains incompletely understood. In terms of diagnosis, it primarily relies on clinical symptoms, assessment of ovarian reserve function, and

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82271657)

[通信作者] 何援利, E-mail: heyuanli310@163.com

autoantibody screening. However, there is a lack of specific biomarkers to confirm immune factors (the key to diagnosing immune-mediated POI), making early diagnosis difficult. Regarding treatment, hormone replacement therapy (HRT) can alleviate hypoestrogenic symptoms, and assisted reproductive technology (ART) may address fertility issues in a subset of patients. Nevertheless, immunomodulatory therapies currently lack evidence-based regimens and proven efficacy, and long-term prognosis remains suboptimal. This review systematically summarizes the pathogenesis, diagnostic difficulties, and therapeutic challenges of autoimmune POI, aiming to provide references for clinical practice and future research, and to promote precise diagnosis, treatment, and management of this disease.

[Key words] autoimmune premature ovarian insufficiency; pathogenesis; diagnosis; treatment; challenges

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是一种在 40 岁前以卵巢功能减退为特征的妇科内分泌疾病^[1], 主要表现为月经异常 (闭经、月经稀发)、卵泡刺激素 (FSH) >25 U/L、雌激素水平波动性下降^[2]。POI 全球发病率为 3.7%^[3]。POI 可影响女性的月经及生育能力, 出现绝经相关症状, 远期还可增加骨质疏松、老年痴呆、心血管疾病的发生风险, 严重威胁女性的生殖健康及身心健康。POI 的病因包括遗传、医源性、免疫、环境及特发性因素。有研究发现, 约 30% 的 POI 与自身免疫相关^[4]。其发病机制复杂, 缺乏早期预测手段, 诊断困难, 治疗效果差, 是目前妇科内分泌疾病领域诊治的难点^[5-7]。本文就免疫性 POI 的发病机制、临床诊断及治疗策略进行述评。

1 发病机制

1.1 自身抗体 卵巢组织是常见的自体攻击靶点, 自身免疫性 POI 的核心机制之一是自身抗体介导的卵巢组织损伤。与卵巢免疫炎症反应紧密相关的自身抗体包括抗卵巢抗体 (AOAb)、抗透明带抗体 (ZPAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb)、抗类固醇生成细胞抗体 (StCA)、抗心磷脂抗体 (ACA) 和抗核抗体 (ANA) 等^[8-10]。AOAb、TPOAb 和 TgAb 可能靶向卵巢组织中的抗原, 如透明带蛋白 3 (pZP3), 从而引发补体激活和抗体依赖性细胞毒性作用, 导致卵泡颗粒细胞凋亡和卵泡闭锁^[8]。有研究发现, 约 24.1% 的 POI 患者 TPOAb 水平升高, 20.7% TgAb 水平升高^[9], 提示甲状腺自身免疫异常可能与卵巢功能受损相关。甲状腺抗体的存在可能影响甲状腺激素, 并进一步影响卵巢功能; 颗粒细胞上存在甲状腺过氧化物酶, 可直接与 TPOAb 结合, 引发细胞毒作用, 从而对卵巢发动免疫攻击。StCA 主要靶向卵巢类固醇生成酶如 P450-17 α -羟化酶、20-裂解酶、P-450 侧链裂解酶、21-羟化酶等, 抑制雌激素合成, 并影响卵泡发育, 常见于合并 Addison 病的自身免疫性 POI 患者^[8]。系统性红斑狼疮患者 ANA 阳性, 抗磷脂综合征患者 ACA 抗体阳性, 这两种抗体均可促进血栓形成、全身性自身免疫反应, 并影响卵巢的血供, 最终导致血栓性卵巢静脉炎和卵巢炎性损伤等^[10]。患者体内自身抗体的存在是引发卵巢损伤的导火索, 在不同疾病状态下存在的自身抗体有差异, 因此, 引发卵巢损伤的途径也各有不同。

1.2 T 淋巴细胞 自身免疫性 POI 患者体内免疫失调, T 淋巴细胞亚群数量及比例出现异常, 从而导致 T 细胞介导的免疫损伤。患者外周血 CD4⁺ T 细胞增多, CD8⁺ T 细胞 (调节性 T 细胞, Treg) 减少, CD4⁺/CD8⁺ T 细胞、辅助性 T 细胞 17 (Th17)/Treg 比例失衡^[11]。CD4⁺ T 细胞可分化为 Th1、Th2 及 Th17。Th1/Th2 的平衡对于维持免疫稳态是必要的, POI 动物模型及患者中这一比值高于对照组。Treg 细胞具有免疫抑制功能, 可诱导免疫耐受。在 POI 患者中, Treg 数量下降导致免疫反应过度, 诱导卵泡闭锁、卵巢功能衰竭。Th17 细胞增多、Treg 细胞减少, 可促进促炎因子如白细胞介素 (IL)-17、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 的释放, 同时抑制抗炎因子如 IL-10 的产生。Th1 免疫应答增强, 产生的促炎因子 IFN- γ 和 TNF- α 可通过 Janus 激酶 (JAK)-信号传导及转录激活蛋白 (STAT1) 及核因子 κ B (NF- κ B) 通路诱导颗粒细胞凋亡、抑制类固醇生成, 导致卵泡闭锁和卵巢功能不全; Treg 细胞减少还会促进 Th1 介导的卵巢损伤^[12]。

1.3 卵巢微环境 卵巢局部免疫微环境失衡是自身免疫性 POI 的另一关键特征。在自身免疫性抗体、T 淋巴细胞及细胞因子的作用下, 卵巢内微环境紊乱, 从而造成卵巢功能受损。POI 患者的卵巢组织中存在大量 T 淋巴细胞和巨噬细胞浸润, 但主要集中于生长卵泡的卵泡膜细胞层, 较少累及原始卵泡和初级卵泡; 卵泡颗粒细胞、神经和血管周围亦被淋巴细胞及巨噬细胞浸润^[13]。早期受累的卵巢体积正常或增大, 随着损伤的进一步加重, 卵泡闭锁增加、间质减少, 最终导致卵巢萎缩^[6]。

1.4 免疫相关的遗传易感性与环境因素的相互作用 基因多态性与自身免疫性 POI 的易感性相关, 如人类白细胞抗原 (HLA) 基因多态性可影响机体对自身抗原的识别和免疫应答, 某些特定的 HLA 等位基因可增加自身

免疫性POI的发病风险^[14]。同时,化学毒素或病毒感染等环境因素可能改变表观遗传修饰如DNA甲基化,激活自身免疫反应^[15],共同促进自身免疫性POI的发生。环境中存在的内分泌干扰物(如双酚A、邻苯二甲酸酯等)可能通过干扰内分泌系统影响免疫调节功能,从而加速卵巢的衰老^[16]。

2 诊 断

2.1 卵巢功能检测 卵巢功能检测是POI诊断的核心环节。根据欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)的标准,在<40岁女性中,若出现闭经或月经稀发至少4个月,且间隔4周以上两次检测血清FSH水平>25 U/L,可考虑诊断为POI^[2]。

FSH水平升高反映了卵巢对促性腺激素的低反应性,是卵巢功能衰退的重要标志。此外,抗苗勒管激素(AMH)是常用的生物标志物。研究表明,AMH水平降低可辅助早期诊断POI,尤其是对于有家族史或原发性闭经的年轻女性^[17]。AMH由窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌,其血清水平与卵巢储备功能呈正相关,AMH的预测价值随年龄增长而变化,动态监测其水平有助于评估卵巢功能衰退的进展。

2.2 血清自身抗体检测 血清自身抗体检测在自身免疫性POI的诊断中具有重要意义,但目前仍缺乏确诊的特异性标志物。血循环中21-羟化酶抗体(21-OH-Ab)检测可辅助判断是否存在自身免疫性病因。ESHRE 2024年POI指南中明确指出,对于原因不明的POI患者应进行21-OH-Ab筛查^[18]。这一抗体的存在表明可能发生肾上腺皮质功能减退症(由Addison病引起),需咨询内分泌专家进行肾上腺功能检测,并对患者进行长期随访^[19]。

TPOAb和TgAb在POI中的阳性率分别为24.1%和20.7%^[20],但由于其在月经正常的女性中阳性率亦高达15%~20%,因此不能用于诊断自身免疫性POI。AOAb和StCA也被认为是引起卵巢免疫损伤的重要抗体,但不推荐用于自身免疫性POI的诊断^[4]。

2.3 影像学和组织病理学检查 影像学检查中,经阴道超声是评估卵巢形态和窦卵泡计数(AFC)的首选方法。POI患者通常表现为卵巢体积缩小(<3 cm³)和AFC减少(<5个)^[2]。此外,双能X线吸收测定法(DXA)可用于评估POI患者的骨密度,约50%的患者存在骨量减少,这与后续的临床管理有关^[21]。

卵巢组织病理学检查发现卵巢淋巴细胞浸润可明确诊断自身免疫性POI,但目前仅约10%的病例进行组织病理学确诊^[4],因卵巢活检为创伤性检查方法,因此不常规推荐。

3 治 疗

3.1 激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT) HRT是POI管理的核心策略,可有效缓解低雌激素引起的症状并能预防远期并发症的发生。HRT应尽早启动并持续至自然绝经年龄,以降低骨质疏松和心血管疾病的发生率。不同给药途径(如口服与经皮给予17 β -雌二醇)的对比研究显示,经皮制剂可能更有利于维持子宫体积^[22],但研究的证据等级较低。对于合并肾上腺功能不全者,需联合脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)补充以改善雄激素缺乏。值得注意的是,POI患者的HRT风险谱不同于自然绝经女性,其生理替代特性使获益显著大于潜在风险。

3.2 辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART) ART为POI患者提供了生育希望,但成功率受限于卵巢储备衰竭情况。虽然胚胎或卵母细胞冷冻保存、卵巢组织移植是化疗相关POI的首选生育力保存方法,但不适用于自身免疫性POI。通过刺激患者卵巢促排卵,尽管卵巢功能下降,但仍有可能得到少量可用的卵子,经过体外受精后,可通过胚胎移植实现妊娠。近年来有研究发现,卵母细胞体外成熟(*in vitro* maturation, IVM)技术可能成为使用自身卵母细胞受孕的自身免疫性POI患者的一种选择。例如,1例35岁自身免疫性POI女性通过IVM、卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)和冷冻胚胎移植后双胎妊娠并足月分娩两活婴^[23]。但对于卵巢功能完全衰竭的自身免疫性POI患者,赠卵仍是解决生育问题的主要方案。捐赠的卵子可通过体外受精与丈夫的精子结合并移植到患者的子宫内,使其成功怀孕。

3.3 免疫抑制治疗 免疫抑制治疗在自身免疫性POI患者中显示出一定潜力。应根据患者自身抗体的类型及免疫状态采取个体化治疗方案。对于21-OH-Ab、StCA阳性的POI患者,需要进行肾上腺功能及电解质检测,采用糖皮质激素替代治疗。Bradbury等^[24]报道1例32岁合并2型自身免疫性多内分泌综合征(APS-2)和21-OH-Ab阳性POI患者,接受了为期4周的2 mg地塞米松短期治疗,随后行控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)周期获得卵母细胞,并最终通过冻胚移植妊娠并分娩活婴。对于抗甲状腺抗体(TPOAb/TgAb)阳性的患者,需评估甲状腺功能,若合并甲状腺功能减退,应同步补充左甲状腺素^[25]。但对

于卵巢功能尚未完全衰竭者,可尝试低剂量糖皮质激素联合促排卵治疗,监测FSH及AMH水平的变化。Finer等^[26]报道了1例30岁自身免疫性POI女性合并原发性甲状腺功能减退和Addison病,在接受氢化可的松、左甲状腺素治疗6周后成功妊娠。对于合并多种抗体阳性的患者,建议进行多学科会诊,可能需接受联合免疫治疗(如羟氯喹及糖皮质激素)。

然而,免疫抑制治疗并非对所有的自身免疫性POI患者有效,且需考虑药物的不良反应。例如,Coulam等^[27]报道1例经活检证实的自身免疫性POI患者接受糖皮质激素治疗后月经恢复2个周期,但后续持续糖皮质激素治疗月经仍未能恢复。Edmonds等^[28]报道1例合并自身免疫性甲状腺炎、肾上腺炎和卵巢炎的患者接受糖皮质激素治疗8个月后月经未能恢复,且体重增加。Kalantaridou等^[29]报道1例经活检证实的自身免疫性POI患者接受糖皮质激素治疗后未能改善,且随后出现库欣综合征和膝关节骨坏死。

单克隆抗体可靶向淋巴细胞、炎性细胞因子或免疫检查点,为干预自身免疫性POI提供了新方向。利妥昔单抗(抗CD20)是一种可清除B细胞、减少自身抗体产生的单抗,目前正在自身免疫性POI患者中进行临床试验(NCT05586737),以明确其疗效及安全性。

通过免疫标志物精准筛选潜在的获益人群,并探索联合治疗方案以平衡免疫抑制与不良反应的风险,是后续深入研究的方向。

4 临床管理中的挑战

4.1 早期诊断 POI的早期诊断对有生育要求的女性来说十分重要,但患者早期的临床表现往往缺乏特异性,而且病情进展迅速。大部分POI患者首次就诊时已出现明显的卵巢功能衰退(如闭经 ≥ 6 个月),无根本性改善卵巢功能的方法^[30]。盆腔超声对早期卵泡耗竭的敏感性也有限,尤其在卵巢体积尚未显著缩小的阶段。免疫因素相对复杂,免疫抗体及相关检查对自身免疫性POI的诊断价值仍有待验证。因此,目前仍缺乏早期诊断自身免疫性POI的方法及特异性的生物标志物。

对于有高危因素的患者应注重卵巢功能的检测。建立多模态,如激素检测、自身抗体筛查、AMH监测等的联合诊断策略可能是针对高危人群的早期诊断策略之一。如对于有自身免疫疾病家族史的女性在出现月经异常或不孕时,建议优先检测TPOAb、TgAb、StCA等抗体^[31];诊断为系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等全身性自身免疫疾病的女性,其POI风险可增加2~5倍,建议此类患者每1~2年监测AMH和FSH水平,并检测ACA和ANA等自身抗体^[10,32]。卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是POI的前期阶段,甲状腺疾病与卵巢储备功能有关,因此对于35岁以下的DOR女性,应考虑常规筛查TPOAb和ACA^[33]。但针对不同人群的早期筛查策略方案仍然缺乏循证医学证据。通过多组学技术(如蛋白质组学、代谢组学)筛选与POI相关的特异性兼具预测价值的分子标志,也可为早期诊断提供新思路。

4.2 治疗效果的个体差异 POI的治疗反应存在明显的异质性。HRT虽能缓解低雌激素症状,但约30%的患者对标准剂量反应不佳,可能与雌激素受体多态性或代谢差异有关^[34]。在自身免疫性POI患者中,免疫调节治疗仅对部分病例有效,仍缺乏统一的治疗策略。因此,需通过大样本、多中心、随机对照临床研究来揭示个体差异的原因,以明确哪些患者亚群(如自身抗体阳性或特定基因变异携带者)可能从免疫治疗中获益,从而实现个体化治疗。

4.3 新兴治疗方法 在动物实验中,人骨髓来源的间充质干细胞(hBMSCs)可通过抑制颗粒细胞凋亡、改善激素合成能力,显著缓解自身免疫性POI小鼠的卵巢功能衰退^[35];提示其在自身免疫性POI的治疗中可能具有潜在的应用价值。但目前相关的临床试验主要集中在特发性POI治疗中。Mashayekhi等^[36]开展了一项非随机临床试验,将自体脂肪来源的间充质干细胞(MSCs)移植至9例特发性POI患者的卵巢中,4例患者月经恢复且血清FSH水平下降。Yan等^[37]对61例特发性POI患者进行了脐带来源间充质干细胞(hUC-MSCs)移植的临床试验,其中15例接受体外授精-胚胎移植(IVF-ET),4例成功分娩发育正常的婴儿。但干细胞疗法在自身免疫性POI患者中的疗效及安全性仍需通过临床试验进一步验证^[38]。

外泌体(exosomes)是由磷脂双层膜包裹的直径在30~100 nm的囊泡,内含脂质、蛋白质、核酸等多种生物活性物质,由细胞通过旁分泌途径生成并释放到细胞外,可参与细胞间的物质转运和信息传递,近年来已成为免疫性POI治疗的研究热点^[39]。骨髓间充质干细胞(BMSCs)来源的外泌体可恢复自身免疫性POI小鼠的动情周期、提高雌激素水平,并增加颗粒细胞的存活率^[40]。通过工程化方法增加外泌体中的治疗成分,有助于进一步提高治疗效果。其中,负载microRNA-21的工程化BMSCs来源的外泌体展现出对自身免疫性POI更好的疗效^[41]。外泌体为自身免疫性POI提供了具有组织修复潜力的新型治疗策略,但目前仍处于临床前研究阶

段。未来需通过临床试验来验证其安全性和有效性，并解决规模化生产的技术瓶颈。

4.4 远期并发症的预防 POI的远期管理需重点关注骨质疏松和心血管风险。研究显示，POI患者骨密度T值 <-1.0 的发生率达60%，闭经每延长1年，腰椎骨密度下降 0.015 g/cm^2 。除常规补充钙剂外，监测体重指数和自身免疫状态对预测骨丢失至关重要。心血管方面，POI可使冠心病的发生风险增加2倍，这与内皮功能障碍（一氧化氮的生物利用度降低）和脂代谢异常（低密度脂蛋白升高20%）相关^[42-43]。自身免疫性POI患者需定期筛查甲状腺和肾上腺功能，因其并发Addison病的风险较常人高10倍^[32]。这些远期并发症的监测方法与防治策略仍有待进一步研究。

5 总结与展望

自身免疫性POI患者体内存在的抗体引发T细胞数量及功能失调，进一步导致卵巢微环境紊乱，最终造成卵巢结构与功能损伤。不同抗体引发的损伤机制存在差异，具体的机制仍有待进一步阐明。目前诊断主要依据卵巢功能评估及自身抗体筛查，缺乏早期诊断的特异性非侵入性检测方法。HRT虽可缓解症状，但无法恢复生育能力；供卵仍是有生育需求的POI女性解决生育问题的主要途径；干细胞、外泌体等新兴治疗方法具备应用前景，但缺乏高质量临床研究证据。阐明自身免疫性POI的发病机制、寻找早期筛查诊断的标志物、研发新型治疗方法，是未来该领域亟须解决的关键问题，对突破当前的治疗瓶颈具有重要意义。

近年来，自身免疫性POI在发病机制、诊断和治疗方面取得了重要进展。淋巴细胞亚群、细胞因子等免疫相关因素在其发病中的作用机制逐渐阐明；多种生物标志物（如抗卵巢抗体、AMH等）可用于诊断；免疫调节疗法展现出一定的治疗效果，但仍存在诸多挑战。且该领域的发展呈现出多学科交叉的特点，涉及免疫学、内分泌学、生殖医学等多个学科，这为深入探究POI的发病机制、开发精准无创的诊断工具、研发个体化治疗方案提供了新的视角。同时，患者的远期生活质量和心理健康也是临床应关注的重点。通过多学科协作和循证医学的推进，有望为患者提供更精准、有效的诊疗策略，最终改善其生殖健康和生活质量。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 926-937.
- [3] Golezar S, Ramezani Tehrani 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] Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune diseases in patients with premature ovarian insufficiency: our current state of knowledge[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2594.
- [5] Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(11): 2207-2215.
- [6] Cacciottola L, Camboni A, Dolmans MM. Immune system regulation of physiological and pathological aspects of the ovarian follicle pool throughout the female reproductive lifespan[J]. Hum Reprod, 2025, 40(1): 12-22.
- [7] 曾文卓, 黄欣怡, 徐数理, 等. 干细胞源性细胞外囊泡治疗早发性卵巢功能不全的机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(12): 1467-1472.
- [8] Marca AL, Brozzetti A, Sighinolfi G, et al. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22(4): 277-282.
- [9] Li Z, Xu S, Luo W, et al. Association between thyroid autoimmunity and the decline of ovarian reserve in euthyroid women[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 45(3): 615-622.
- [10] Ceccarelli F, Orefice V, Perrone G, et al. Premature ovarian failure in patients affected by systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(3): 450-454.
- [11] Gao H, Gao L, Wang W. Advances in the cellular immunological pathogenesis and related treatment of primary ovarian insufficiency[J]. Am J Reprod Immunol, 2022, 88(5): e13622.
- [12] 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.
- [13] Kunicki M, Rzewuska N, Gross-Kępińska K. Immunophenotypic profiles and inflammatory markers in premature ovarian insufficiency[J]. J Reprod Immunol, 2024, 164: 104253.
- [14] Arif S, Underhill JA, Donaldson P, et al. Human leukocyte antigen-DQB1* genotypes encoding aspartate at position 57 are associated with 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase autoimmunity in premature ovarian failure[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(3): 1056-1060.
- [15] Evangelinakis N, Geladari EV, Geladari CV, et al. The influence of environmental factors on premature ovarian insufficiency and ovarian aging[J]. Maturitas, 2024, 179: 107871.
- [16] Ding T, Yan W, Zhou T, et al. Endocrine disrupting chemicals impact on ovarian aging: Evidence from epidemiological and experimental evidence[J].

- Environ Pollut, 2022, 305: 119269.
- [17] Jiao X, Meng T, Zhai Y, *et al*. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 601752.
- [18] ESHRE, ASRM, CREWHIRL and IMS Guideline Group on POI, Panay N, Anderson RA, *et al*. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency[J]. Climacteric, 2024, 27(6): 510-520.
- [19] Touraine P, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, *et al*. Premature ovarian insufficiency[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 63.
- [20] Goswami R, Marwaha RK, Goswami D, *et al*. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11): 4256-4259.
- [21] Jones AR, Enticott J, Ebeling PR, *et al*. Bone health in women with premature ovarian insufficiency/early menopause: a 23-year longitudinal analysis [J]. Hum Reprod, 2024, 39(5): 1013-1022.
- [22] Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, *et al*. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review[J]. Arch Gynecol Obstet, 2023, 307(6): 1727-1745.
- [23] Grynberg M, Jacquesson L, Sifer C. *In vitro* maturation of oocytes for preserving fertility in autoimmune premature ovarian insufficiency[J]. Fertil Steril, 2020, 114(4): 848-853.
- [24] Bradbury R, McLean M, Smith H. Successful live birth following a short course of glucocorticoid suppression in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 2 and premature ovarian insufficiency: a case report[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2023, 49(8): 2194-2198.
- [25] Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, *et al*. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 13: 1049665.
- [26] Finer N, Fogelman I, Bottazzo G. Pregnancy in a woman with premature ovarian failure[J]. Postgrad Med J, 1985, 61(722): 1079-1080.
- [27] Coulam CB, Kempers RD, Randall RV. Premature ovarian failure: evidence for the autoimmune mechanism[J]. Fertil Steril, 1981, 36(2): 238-240.
- [28] Edmonds M, Lamki L, Killinger DW, *et al*. Autoimmune thyroiditis, adrenalitis and oophoritis[J]. Am J Med, 1973, 54(6): 782-787.
- [29] Kalantaridou SN, Braddock DT, Patronas NJ, *et al*. Treatment of autoimmune premature ovarian failure[J]. Hum Reprod, 1999, 14(7): 1777-1782.
- [30] 谭容容, 杨锐, 贺宇恒, 等. 血清外泌体 miR-17-5p 对早发性卵巢功能不全患者 Treg 细胞的作用及机制研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2024, 44(3): 263-271.
- [31] Fichna M, Malecki PP, Gębarski B, *et al*. Aggregation of autoimmunity in extended families of people with autoimmune Addison disease [J]. Intern Med J, 2022, 52(7): 1225-1231.
- [32] Savukoski SM, Silvén H, Pesonen P, *et al*. Excess of severe autoimmune diseases in women with premature ovarian insufficiency: a population-based study[J]. Hum Reprod, 2024, 39(11): 2601-2607.
- [33] Morales-Martínez FA, Sordia-Hernández LH, Ruiz MM, *et al*. Association between thyroid autoimmunity and ovarian reserve in women with hypothyroidism[J]. Thyroid Res, 2021, 14(1): 6.
- [34] Takeo C, Ugai K, Araki J, *et al*. Pharmacogenetics of hormone replacement therapy for climacteric symptoms[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 374(4): 604-608.
- [35] Ma WQ, Zhuo AP, Xiao YL, *et al*. Human bone marrow derived-mesenchymal stem cells treatment for autoimmune premature ovarian insufficiency [J]. Stem Cell Rev Rep, 2024, 20(2): 538-553.
- [36] Mashayekhi M, Mirzadeh E, Chekini Z, *et al*. Evaluation of safety, feasibility and efficacy of intra-ovarian transplantation of autologous adipose derived mesenchymal stromal cells in idiopathic premature ovarian failure patients: non-randomized clinical trial, phase I, first in human[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 5.
- [37] Yan L, Wu Y, Li L, *et al*. Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency[J]. Cell Prolif, 2020, 53(12): e12938.
- [38] 刘贵悦, 杨金姬, 付浩, 等. 人脐带间充质干细胞治疗早发性卵巢功能不全系统评价[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(1): 20-27.
- [39] Esfandyari S, Elkafas H, Chugh RM, *et al*. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2165.
- [40] Xie J, Yang Y, Zhuo A, *et al*. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate NLRP3-related pyroptosis in autoimmune premature ovarian insufficiency via the NF-κB pathway[J]. Reprod Biomed Online, 2024, 48(6): 103814.
- [41] Yang Y, Tang L, Xiao Y, *et al*. miR-21-5p-loaded bone mesenchymal stem cell-derived exosomes repair ovarian function in autoimmune premature ovarian insufficiency by targeting MSX1[J]. Reprod Biomed Online, 2024, 48(6): 103815.
- [42] Behboudi-Gandevani S, Arntzen EC, Normann B, *et al*. Cardiovascular events among women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. Rev Cardiovasc Med, 2023, 24(7): 193.
- [43] Wang Z, Fang L, Wu Z, *et al*. A meta-analysis of serum lipid profiles in premature ovarian insufficiency[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 44(3): 539-547.

(责任编辑: 张小利)