

不良生活事件与早发性卵巢功能不全： 影响机制与临床干预的研究进展

陈施榆¹, 吴瑞瑾^{2*}

¹浙江大学医学院, 浙江 杭州

²浙江大学附属妇产科医院妇产科, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月17日

摘要

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是一种严重影响育龄女性生殖健康及全身健康的内分泌疾病, 其病因复杂, 且约半数病例病因不明。除遗传因素与自身免疫异常等传统致病机制, 环境及心理社会因素在POI发生发展中的作用逐渐受到重视。其中, 不良生活事件作为重要的心理社会应激来源, 被认为与POI密切相关。现有研究表明, 不良生活事件可通过多条生物学通路对卵巢功能产生负向调控, 包括干扰下丘脑-垂体-卵巢轴的调控节律, 增强机体氧化应激反应并诱发线粒体功能障碍, 激活免疫炎症相关信号通路, 以及介导表观遗传修饰改变, 从而对卵巢储备造成持续性损害。因此, 将心理社会因素纳入POI临床评估与管理, 对于实现疾病的早期识别与个体化干预具有重要意义。本文在整合流行病学研究、基础实验及临床证据的基础上, 对不良生活事件参与POI发生发展的潜在机制及干预策略进行系统梳理, 并探讨应激源类型、疾病亚型及个体差异对“应激-卵巢损伤”轴的调节作用, 梳理可用于干预效果监测的潜在生物标志物与基于机制通路的新颖干预靶点, 以期对疾病的预防、风险评估及综合管理提供理论依据。

关键词

早发性卵巢功能不全, 不良生活事件, 心理应激, 氧化应激, 临床干预

Adverse Life Events and Premature Ovarian Insufficiency: Mechanisms and Clinical Interventions

Shiyu Chen¹, Ruijin Wu^{2*}

¹School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

²Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine,

*通讯作者。

文章引用: 陈施榆, 吴瑞瑾. 不良生活事件与早发性卵巢功能不全: 影响机制与临床干预的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1234-1248. DOI: 10.12677/acm.2026.1682899

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) is a complex endocrine disorder that profoundly affects the reproductive and overall health of women of reproductive age. Its etiology is multifactorial, and approximately half of the cases remain idiopathic. In addition to established mechanisms such as genetic factors and autoimmune abnormalities, increasing attention has been directed toward the role of environmental and psychosocial factors in the onset and progression of POI. Among these, adverse life events—serving as significant sources of psychosocial stress—are considered to be closely associated with POI. Current evidence suggests that adverse life events may impair ovarian function through multiple biological pathways. These include disruption of the hypothalamic–pituitary–ovarian (HPO) axis, enhancement of oxidative stress leading to mitochondrial dysfunction, activation of immune-inflammatory signaling pathways, and involvement in epigenetic regulatory processes. Collectively, these mechanisms may contribute to sustained damage to ovarian reserve. Based on an integration of epidemiological studies, experimental research, and clinical evidence, this review systematically summarizes the potential mechanisms by which adverse life events contribute to the development and progression of POI, as well as related intervention strategies. In addition, this review discusses how stressor characteristics, POI subtypes, and individual differences modulate the “stress–ovarian damage” axis, and summarizes potential biomarkers for monitoring intervention efficacy as well as novel mechanism-based therapeutic targets. The aim is to provide a theoretical basis for disease prevention, risk assessment, and comprehensive management.

Keywords

Premature Ovarian Insufficiency, Life Change Events, Psychological Stress, Oxidative Stress, Clinical Intervention

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)指女性在 40 岁前出现卵巢功能衰退, 临床以月经紊乱(停经或稀发月经)、促性腺激素水平升高及雌激素水平降低为核心特征[1]。既往研究多聚焦于染色体异常、基因突变、自身免疫疾病及医源性损伤等明确病因, 但约 50%的 POI 病例病因仍未明确, 提示存在其他重要致病因素尚未阐明[2]。

不良生活事件通常指个体在特定时期内遭遇的负性生活事件, 可引发明显的心理应激并需个体做出适应调整, 进而对身心健康构成潜在影响。依据事件性质与发生领域, 通常分为以下几类: (1) 家庭相关事件, 包括亲人去世、婚姻破裂、家庭矛盾冲突以及家庭成员患重大疾病等。(2) 社会经济事件, 如失业、经济困难、职业压力增高或工作环境变化等。(3) 健康相关事件, 包括罹患重大疾病、长期慢性疾病负担以及接受重大手术等。(4) 创伤性事件, 如自然灾害、严重意外事故或暴力伤害事件等。(5) 人际关系事件, 如缺乏社会支持、人际矛盾冲突以及长期孤独状态等。这些事件可能单独发生, 也可呈累积暴露效

应, 从而对个体心理健康及生理功能产生持续影响。

近年来, 心理社会因素对女性生殖内分泌系统的负面影响日益受到关注, 不良生活事件作为一种慢性应激源, 与 POI 的关联得到多项研究证实。一项系统评价与 Meta 分析表明, 生活压力、不良情绪、睡眠障碍等因素是 POI 的重要风险因素[3]; 一项病例对照研究发现, POI 患者的不良生活事件累积评分中位数显著高于对照组, 经历过更多应激性生活事件的女性罹患 POI 的风险是对照组的 2.33 倍, 直接证实了慢性应激与 POI 的密切关联[4]。

不良生活事件可通过激活机体应激反应系统, 干扰下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPO axis)的精细调控, 诱发卵巢微环境紊乱, 进而参与 POI 的发生发展。动物模型研究显示, 早期生活应激事件可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis), 通过神经内分泌机制影响 HPO 轴功能[5]; 环境内分泌干扰物也可通过干扰 HPO 轴, 加剧卵巢储备减少、卵泡闭锁增加等 POI 特征[6]。分子水平证据表明, 不良生活事件与表观遗传改变紧密相关, POI 患者存在大量差异甲基化位点, 且更高的不良生活事件评分与加速的 DNA 甲基化衰老显著相关[4]。此外, 应激还可通过诱导氧化应激、慢性炎症、细胞凋亡等方式, 破坏卵巢局部微环境稳态, 共同影响卵巢功能。

系统梳理不良生活事件与 POI 之间的关联及其潜在生物学机制, 对于深化疾病病因学认识及制定多维度综合干预策略具有重要意义。本文将围绕不良生活事件与 POI 的相关证据、关键作用机制、行为中介作用及临床管理策略展开综述, 并对未来研究方向与面临的挑战进行展望, 为 POI 的身心一体化防治提供理论支撑。

2. 不良生活事件与 POI 关联的流行病学证据

2.1. 横断面与病例对照研究

多种研究为不良生活事件与早发性卵巢功能不全之间的关联提供了支持性证据, 其中以病例对照研究最为直接。上海一项 2017~2022 年的病例对照研究纳入 160 例新诊断 POI 患者和 304 例对照, 经生活事件量表(Life Events Scale, LES)评估发现, POI 患者中位总事件评分(48.5)显著高于对照组(20.0), LES 评分 > 32 的女性罹患 POI 的风险是对照组的 2.33 倍[4], 证明重大负性生活事件的累积与 POI 风险增加显著相关。伊朗一项横断面研究则从侧面提示, 活产数增加、母乳喂养时间延长等积极生活事件与 POI 风险降低相关, 表明稳定的生活状态可能对卵巢功能具有保护作用[7]。

横断面调查进一步揭示了心理应激与卵巢储备功能下降客观指标之间的关联。抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)作为反映卵巢储备的敏感标志物, 一项纳入超 2 万名 18~40 岁女性的回顾性横断面研究发现, 血清 AMH 水平与基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平呈显著负相关, 当 AMH < 0.5 ng/mL 时, 基础 FSH 随年龄增长显著升高, 这提示卵巢储备严重下降, 进入重度衰退状态[8]。同时, POI 组和初期卵巢衰竭(incipient ovarian failure, IOF)组的氧化应激标志物水平显著高于对照组, 证实氧化应激是连接慢性心理压力与卵巢功能损伤的重要通路[9]。

不良生活事件的累积效应以及发生时序对卵巢功能具有深远影响。一项系统综述和 Meta 分析发现, 童年期不良经历可显著增加女性早绝经的风险, 并呈现出一定的剂量效应关系[10]。POI 患者中更高的不良生活事件评分与加速的 DNA 甲基化衰老显著相关[4], 表明不良生活事件可通过加速生物衰老增加 POI 风险。

2.2. 前瞻性队列研究与回顾性分析

相较于横断面研究, 前瞻性队列研究在探讨因果关系方面具有更高的证据强度。尽管目前直接探讨不良生活事件与 POI 发病之间关系的长期随访研究仍相对有限, 但相关领域的研究为理解二者的时序联

系提供了重要参考。一项前瞻性队列研究通过数十年随访发现, 卵巢功能衰退相关的内分泌变化是颈动脉粥样硬化的独立危险因素[11], 采用基线评估结合多次随访的设计, 为探索长期心理应激与卵巢功能衰退的时序关联提供了参考。理论上, 高压负荷的女性, HPO 轴长期紊乱可加速卵泡闭锁, 后续随访中可表现为 AMH 等卵巢储备指标进行性下降, 但目前此类大规模、长期前瞻性研究仍较为匮乏。

从临床角度来看, 回顾性分析为揭示应激事件在疾病发生中的“扳机点”提供了线索。研究发现, 多数 POI 患者在确诊前一段时间内, 往往经历了重大创伤、长期工作压力或情感危机等生活压力事件[12], 这种时间上的关联性提示应激因素可能在原有易感背景下, 加速了卵巢功能的衰退进程。

间接证据也进一步佐证了这一观点, 英国生物银行数据的回顾性分析发现, 存在反复不良生殖结局(如 3 次及以上自然流产)的女性, 其早绝经风险增加约 1/3 [12], 这类经历不仅会给女性构成严重心理创伤, 也可能通过免疫及炎症途径影响生殖内分泌功能。此外, 卵巢储备功能下降的女性在辅助生殖治疗过程中更容易出现不良妊娠结局[12], 这种双向关联进一步说明卵巢功能状态与生殖健康之间存在复杂互动关系。

3. 不良生活事件影响 POI 的核心病理生理机制

在不良生活事件的持续作用下, 机体长期处于慢性应激状态, 可通过多层级生物学途径对卵巢功能产生综合性影响。目前研究认为, 这种影响不是单一通路导致, 而是涉及神经内分泌调控紊乱、交感神经系统异常激活、氧化应激增强、免疫炎症反应持续以及表观遗传调控异常等多种机制相互交织, 共同参与卵巢储备功能的损伤过程。

3.1. 神经内分泌轴紊乱

3.1.1. HPO 轴功能失调

HPO 轴在维持女性生殖内分泌稳态中发挥核心作用, 其节律性调控活动对卵泡发育及激素分泌至关重要[13]。慢性应激激活 HPA 轴导致糖皮质激素持续升高, 这一过程可抑制下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的脉冲式分泌节律, 进而干扰垂体黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和 FSH 的正常释放节律, 破坏生殖轴稳态[14]。在功能性下丘脑性闭经中, 压力引发的 GnRH 脉冲释放抑制是 HPO 轴功能障碍的直接原因[15], 这一调控机制同样适用于 POI 的发生发展。

应激诱导的促肾上腺皮质激素释放激素和皮质醇还可直接作用于卵巢, 抑制颗粒细胞芳香化酶活性, 减少雌激素合成, 阻碍卵泡正常生长发育和优势化选择[16]。长期 HPO 轴紊乱可导致无排卵、黄体功能不足, 更严重者可加速始基卵泡耗竭或引发卵泡闭锁, 这是卵巢储备下降和 POI 发生的关键机制[17]。动物模型也验证了慢性不可预测压力通过激活卵巢肾素-血管紧张素系统, 增加氧化应激和颗粒细胞凋亡, 导致卵巢储备功能下降[18]; 环境内分泌干扰物也可通过干扰 HPO 轴, 抑制类固醇生成基因表达, 最终损害卵巢功能[19]。

3.1.2. 交感神经系统过度激活与卵巢局部影响

不良生活事件可导致交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)持续性过度激活, 去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等儿茶酚胺类物质释放增加[20], 这种神经递质的变化对卵巢局部环境具有直接影响。雌激素对调节交感神经系统张力具有重要作用[21], 慢性应激引发的神经内分泌失调, 可模拟绝经后雌激素缺乏导致的交感神经过度兴奋状态, 为卵巢损害奠定病理基础。

卵巢组织受丰富交感神经纤维支配, 这一解剖学特征使其对神经递质变化较为敏感。高浓度 NE 可通过多种途径损害卵巢功能: 一是引起卵巢血管收缩, 显著减少血流灌注, 从而干扰卵泡营养和氧气供应; 二是直接作用于颗粒细胞, 抑制其增殖、分化和雌激素合成; 三是激活细胞凋亡信号通路, 诱导其

凋亡, 加速卵泡闭锁。动物模型研究证实, 慢性应激或人为诱导交感神经兴奋, 可导致小鼠动情周期紊乱、排卵障碍和卵巢储备下降, 这与人类 POI 临床特征高度相似[21], 为交感神经介导应激致 POI 的发病机制提供了实验依据。临床观察也发现, 早期不良生殖事件可通过长期影响神经内分泌系统, 在围绝经期更易出现卵巢功能衰退相关的血管舒缩症状[22], 进一步印证了交感神经紊乱与卵巢功能的关联。

3.2. 氧化应激与线粒体功能障碍

3.2.1. 应激诱导的全身与卵巢局部氧化损伤

慢性心理应激可打破机体氧化与抗氧化系统之间的平衡, 可引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加、抗氧化酶活性降低[23]。研究证实, 慢性应激可导致小鼠卵巢颗粒细胞中 ROS 水平显著升高, 形成卵巢局部氧化应激微环境[23]; 卵母细胞和颗粒细胞对氧化损伤高度敏感, 过量 ROS 可攻击细胞膜脂质、蛋白质和核酸结构, 尤其对线粒体 DNA 的损伤更为显著, 从而影响细胞能量代谢及正常功能[24]。氧化应激还可通过激活 JNK/c-JUN 等信号通路, 诱导颗粒细胞氧化损伤和凋亡, 进而加速卵泡闭锁过程[25]。

3.2.2. 线粒体质量与功能下降

线粒体作为卵母细胞及早期胚胎发育过程中的核心能量供给细胞器, 其功能完整性直接决定卵母细胞成熟质量、受精能力及早期胚胎发育潜能, 是维持女性正常生殖功能的关键环节[26]。生理性或病理性衰老状态下, 线粒体可表现为膜电位下降、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成减少、ROS 过量产生, 这些变化会损害卵母细胞的成熟、受精及早期胚胎的发育潜能[26][27], 同时形成“氧化应激-线粒体损伤”的恶性循环, 加速卵泡闭锁和卵巢细胞凋亡[28][29]。

线粒体自噬是清除受损线粒体的关键机制, 其功能异常与 POI 密切相关, 抑制线粒体自噬会加剧氧化应激和细胞损伤, 而激活线粒体自噬可以保护卵巢功能[29]。研究发现, 酪蛋白水解蛋白酶 P(caseinolytic mitochondrial matrix peptidase proteolytic subunit, CLPP)基因变异可导致线粒体蛋白质量控制异常, 引起 ROS 异常积累和线粒体膜电位降低, 激活颗粒细胞凋亡途径, 导致卵巢功能衰竭, 最终诱发 POI [30]。

3.3. 免疫炎症通路激活

3.3.1. 系统性低度炎症与卵巢微环境改变

长期心理应激可诱导机体进入持续性的低度炎症状态, 其特征为多种促炎细胞因子水平轻度但持续升高[31]。POI 患者和动物模型中, 卵巢内肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子水平显著升高, 这些因子可穿透卵巢屏障, 破坏卵巢局部免疫稳态[31]-[33]。

促炎因子对卵泡发育和功能具有多重破坏性调控影响: TNF- α 可诱导颗粒细胞凋亡、干扰甾体激素合成, 影响卵泡正常成熟[32]; IL-6 可激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路, 放大卵巢局部炎症反应, 破坏卵巢组织微环境稳态[34]; 炎症微环境可加剧氧化应激, 形成“炎症-氧化应激”恶性循环, 加速卵泡闭锁和卵巢储备耗竭, 最终导致卵巢功能衰退[35][36]。临床研究发现, 系统性炎症标志物 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高, 与卵泡早期抑制素 B 水平下降、FSH 水平异常显著相关[37], 直接证实了炎症对卵巢功能的负面影响。在动物实验中, 利用脂多糖诱导的炎症模型可成功模拟 POI 表型[38], 进一步为炎症参与 POI 的发生发展提供了可靠的实验依据, 也印证了炎症机制在 POI 发病中的重要地位。

3.3.2. 自身免疫反应的诱发与加剧

自身免疫因素是 POI 的重要病因之一, 约 4%~30%的 POI 病例与自身免疫相关[39], 慢性应激可通

过多种机制打破免疫耐受, 诱发或加剧针对卵巢的自身免疫反应。慢性应激可通过影响 HPA 轴, 改变细胞因子环境, 导致调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)与辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cells, Th17)比例失衡, 抑制 Treg 细胞增殖与功能, 促进 Th17 细胞分化, 破坏免疫耐受[40]。应激还可能通过增加细胞凋亡, 导致自身抗原暴露, 被抗原呈递细胞捕获后激活 T 细胞, 启动针对卵巢的自身免疫应答, 在 POI 患者和动物模型中均可检测到抗卵巢自身抗体, 也证实了这一机制[41]。

对于存在自身免疫受损倾向或亚临床损伤的个体, 不良生活事件可作为重要的触发因素, 促使隐匿的卵巢损伤进展为临床显性 POI。流行病学研究证实, POI 与多腺体自身免疫病、甲状腺疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病显著相关, 其中, 合并严重自身免疫性疾病的女性罹患 POI 的风险是对照组的 2.6 倍[42]。临床观察发现, 部分自身免疫性 POI 患者的疾病发作或加重, 常与重大心理应激事件在时间上重叠, 提示应激可通过激活免疫炎症通路, 突破机体代偿阈值, 导致卵巢纤维化和内分泌功能衰竭[43]。

3.4. 表观遗传调控与基因表达改变

3.4.1. DNA 甲基化与组蛋白修饰

不良生活事件引发的应激激素水平异常波动, 可通过调控卵巢内关键基因的表观遗传状态, 参与 POI 的发病过程, 其中 DNA 甲基化和组蛋白修饰是核心调控方式。FOXO3a、NOBOX、BMI1 等参与卵泡发育和卵巢功能维持的核心基因, 其表达受表观遗传精密调控, 对卵泡正常生长、成熟及卵巢储备功能的维持具有重要意义[44]; 组蛋白乙酰化、甲基化等翻译后修饰, 在卵母细胞减数分裂、卵泡发育、性激素合成中发挥重要作用[45]。应激激素可通过影响表观遗传修饰酶的活性, 改变关键基因所在染色质的开放状态, 调控其转录活性, 构成了连接不良生活事件与卵巢功能异常之间重要的分子桥梁[46]。

应激诱导的表观遗传改变具有长期稳定性, 甚至可形成可遗传的基因表达印记, 显著增加个体罹患 POI 的易感性。异常 DNA 甲基化可破坏原始卵泡池的休眠与激活平衡, 导致卵泡过早耗竭[47]; 组蛋白修饰失衡可影响卵母细胞染色质转录活性和减数分裂进程, 损害卵母细胞质量, 影响生殖功能[47]。生命早期(胎儿期、青春期)的不良生活事件, 可通过表观遗传“编程”效应对卵巢功能产生远期影响, 动物模型证实, 孕期母体应激可导致雌性子代卵巢储备功能下降, 其机制与胎儿卵巢生殖细胞的 DNA 甲基化异常密切相关[48], 为生命早期应激参与 POI 发病的远期调控机制提供了实验支撑。

3.4.2. 非编码 RNA 的调控作用

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)是一类不编码蛋白质但具有重要调控功能的 RNA 分子, 包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)等, 在卵巢功能调控、应激反应和 POI 病理过程中扮演关键角色[49] [50]。ncRNA 可在多个层面调控颗粒细胞的增殖、凋亡、自噬、类固醇生成等关键生物学过程, 而颗粒细胞功能紊乱是 POI 的核心环节[49]。

多项研究证实, POI 患者颗粒细胞中存在大量差异表达的 miRNA 和 lncRNA, 通过竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)机制构成复杂的调控网络, 参与 POI 的发生发展[51]。例如, hsa-miR-27a-3p、hsa-miR-17-5p 等 miRNA 可调控 SRSF1、PDIA5 等基因表达, 影响卵泡的正常生长与成熟; lncRNA HOTAIR 可通过吸附 miR-148b-3p 上调 ATG14, 促进颗粒细胞自噬和增殖, 其表达下调与 POI 相关[52]; lncRNA DDGC 可调控 DNA 损伤修复基因 RAD51 的表达, 参与卵巢细胞损伤修复过程, 其异常与生化型 POI 密切相关[53]。

ncRNA 的表达变化不仅介导了应激对卵巢细胞的远期影响, 还可作为 POI 的潜在诊断生物标志物[54]。例如, 尿液外泌体中 hsa-miR-4516 在 POI 患者中显著上调, 外周血中 miR-23a 升高、miR-146a 降低的组合, 均可作为 POI 的诊断参考指标。

3.5. “应激 - 卵巢损伤”轴的调节因素

不良生活事件对卵巢功能的影响并非均一的线性关系,“应激 - 卵巢损伤”轴的效应强度与方向受到应激源自身特征、POI 的临床与病因亚型以及个体易感性差异的多重调节。深入理解这些调节因素,是解释复杂临床现象、实现风险分层与精准干预的理论前提。

3.5.1. 应激源类型与暴露特征的调节作用

应激源的类型特征是影响卵巢损伤性质和转归的关键变量,其作用主要通过神经内分泌与免疫炎症通路实现。急性、剧烈的重大负性生活事件(如重大创伤、突发灾害等)可能会在短时间内引起 HPA 轴的急剧激活,干扰促性腺激素的脉冲式分泌,导致排卵功能障碍甚至闭经[14][15];此类功能障碍多为一过性,应激源解除后月经及排卵功能大多可恢复,对卵巢储备的长期影响相对有限。而慢性、持续性的低强度应激(如长期婚姻压力、经济压力、职场压力等)以皮质醇持续升高、交感神经张力亢进及低度炎症为特征,更容易造成氧化应激累积、线粒体功能障碍与卵泡闭锁加速,其效应具有累积性和隐匿性,与卵巢储备的渐进性下降关系更为密切。由此可以推测,急性应激所致者多为可逆的功能性干扰,而慢性应激所致者可能为不可逆的卵泡池损耗,这一区别对判断预后与干预时机具有重要意义。

除应激的强度与持续时间外,可预测性、可控性及暴露的发育时期同样是关键的调节变量。动物研究提示,不可预测、不可控的慢性应激(如慢性不可预知温和应激模型, chronic unpredictable mild stress, CUMS)可显著损害卵巢储备[18][23];生命早期不良生活事件可能通过表观遗传“编程”使个体应激反应系统处于持久的高反应状态,放大成年期应激事件的卵巢损伤效应[10],但该机制目前主要基于动物研究,人群证据仍较有限。

3.5.2. POI 亚型对“应激 - 卵巢损伤”轴的调节

POI 是高度异质性的疾病谱,不同亚型在病因构成、病程阶段及病理机制上差异显著,应激在各亚型中的相对贡献与优势通路也不完全相同。按临床进程,POI 可分为隐匿型(卵巢储备下降而月经及 FSH 尚正常)、生化异常型(FSH 升高而月经尚规律)与显性型(FSH 升高伴月经紊乱或闭经,并出现明显低雌激素症状)三个阶段[55]。显性 POI 的发生多呈渐进过程,提示应激暴露更可能加速隐匿型向显性型的转化,而不是独立发挥直接损伤作用[8]。据此推测,亚临床阶段可能是应激干预的“时间窗”:在卵泡池耗竭前识别并管理应激因素,可能有助于延缓疾病的进展;但该假说目前主要基于间接证据,尚缺乏前瞻性队列研究的验证。

按病因,POI 又可分为遗传型、自身免疫型、医源性与特发性四类,各亚型对应激的易感通路各有侧重。在自身免疫型 POI 中,应激可能经神经内分泌 - 免疫炎症通路触发或加重针对卵巢组织的自身免疫攻击[39][42][43];在医源性 POI (盆腔放疗、化疗、卵巢手术)中,性腺毒性损伤为始动因素,心理应激则可能作为“二次打击”叠加于残余卵泡池之上,加速其耗竭[56];在特发性 POI 中,心理社会应激经 HPO 轴、氧化应激及表观遗传通路介导的损伤被认为是更为重要且相对可干预的病因组分[1][3]。

3.5.3. 个体差异:遗传易感性与心理韧性的调节

相同强度的应激暴露在不同个体中也会出现不同的卵巢结局,这种差异可能是由遗传易感性与心理社会资源两个层面共同作用。

在遗传层面,基因可能影响应激反应系统的反应性与恢复力,如糖皮质激素受体伴侣蛋白基因 FKBP5、促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 基因(CRHR1)、5-羟色胺转运体基因连锁多态区(5-HTTLPR)及脑源性神经营养因子基因(BDNF)等的多态性,可影响 HPA 轴激活的强度与恢复速度;同时也可能影响卵巢组

织对损伤的易感性,如 FOXO3 等卵巢衰老相关基因变异,可影响卵泡池对应激损伤的耐受阈值。需要指出的是,证据主要来自应激相关精神障碍研究,其在 POI 人群中的适用性尚待验证。

在心理社会层面,心理韧性(resilience)、积极的应对方式与良好的社会支持被证实或许可以缓冲应激导致的不良健康效应。高韧性个体在同等应激负荷下表现出更快的皮质醇恢复速度与更低的炎症水平,并可能形成更弱的表观遗传“应激印记”[4](后一推论尚待前瞻性研究证实),其卵巢功能受损的风险相应降低。值得注意的是,心理韧性并非纯粹的心理属性,而是具有神经内分泌与免疫学基础、且可通过干预提升的生物学保护因子;心理社会资源还可能与遗传易感性发生交互作用,缓冲或放大基因所决定的应激反应性。

4. 行为与生活方式的中介作用

不良生活事件对卵巢功能的影响不仅仅局限于直接的生物学作用路径,还可通过改变个体行为模式及社会环境,从间接层面加速卵巢储备功能的下降。这种由行为及环境因素介导的“中介效应”使心理应激的影响进一步放大,在疾病发生发展过程中具有不可忽视的作用。

4.1. 应激相关的继发性不良健康行为

在长期心理压力作用下,个体往往更易形成一系列不利于健康的行为模式,更易出现睡眠障碍、饮食不规律、吸烟、酗酒、缺乏体育锻炼等[57],这些行为改变并非孤立存在,而是常以聚集形式出现,例如心理压力可同时导致酒精摄入增加、运动减少,从而对机体代谢及内分泌系统产生叠加影响[57]。

这些应激相关的不良行为本身就是 POI 的独立风险因素,例如烟草中的多环芳烃可直接损伤卵母细胞,干扰卵泡发育;饮食不规律、营养失衡导致的极端体重(超重或消瘦),可通过影响能量代谢平衡,干扰 HPO 轴功能,影响性激素分泌及卵泡发育[57];长期缺乏运动可加剧炎症反应和氧化应激,进一步损害卵巢储备。慢性应激还可通过影响瘦素、生长素释放肽等内分泌因子,干扰机体食欲调节和能量代谢平衡,损伤卵巢功能[58]。因此,在临床干预中,对相关不良行为因素的早期识别与针对性干预,与生物学层面的干预同等重要,是改善患者卵巢功能、延缓疾病进展的关键环节之一。

4.2. 社会经济地位与资源获取的中介效应

不良生活事件常常伴随社会经济地位(socioeconomic status, SES)下降,例如收入下降、职业不稳定等,都会影响个体获取健康相关资源的能力,这在 POI 的发生发展中扮演重要中介角色。SES 是一个多维度综合指标,涵盖教育水平、收入情况、职业地位等核心维度,较低的 SES 不仅与更高的心理压力相关,还会限制获取优质医疗资源、健康食品、减压支持的能力[59]。例如,低 SES 女性更易因经济压力而延迟就医,导致 POI 早期症状无法被及时识别和干预,错失最佳干预时机;同时,也经济条件的限制也不利于维持规律运动、均衡饮食等健康生活方式,加剧卵巢功能的衰退[59]。

主观社会地位的下降同样会加重心理负担,使机体长期处于慢性应激状态,干扰 HPO 轴功能,形成“SES 下降 - 心理应激 - 卵巢损伤”的闭环[60],这一闭环机制进一步放大了不良生活事件对卵巢功能的负面影响。同时,部分 POI 女性本身即处于相对较低的 SES 和教育水平背景,这类群体本身就存在健康认知不足、健康资源获取困难等问题,不良生活事件可能在此基础上进一步放大对生殖内分泌系统的不利影响[61]。健康资源获取受限还会导致 POI 患者在确诊后难以长期坚持激素替代治疗、心理干预等措施[62],依从性不足而延误病情控制,加速疾病进展。

在评估不良生活事件对 POI 的影响时,需充分考虑社会经济地位、资源获取等社会决定因素的交互作用。

5. 临床评估与管理策略

基于不良生活事件与 POI 的密切关联及多通路作用机制, POI 的临床管理需突破传统生物学模式, 纳入心理社会因素评估, 实施“生物-心理-社会”一体化的综合干预策略, 该策略兼顾生物学层面的病因干预、心理层面的应激疏导及社会层面的支持保障, 这是改善 POI 患者预后、提升生活质量的关键。

5.1. POI 患者心理社会史的采集与评估

系统性采集和评估 POI 患者的心理社会史, 是识别潜在病因、实现个体化诊疗的关键环节, 也是“生物-心理-社会”一体化干预策略的基础。临床接诊过程中, 医护人员应结合病史询问, 了解患者在发病前是否经历过重大生活事件(如亲人离世、婚姻变故、职业压力或严重创伤等), 同时排查其是否长期处于慢性应激状态(如持续性家庭矛盾、沉重经济负担或长期照料压力等), 并重点关注患者的情绪状态(如焦虑、抑郁等)及应激应对方式, 全面捕捉心理社会因素与疾病发生的关联线索。

为提高评估的客观性与可比性, 建议采用标准化评估工具, 如 LES、感知压力量表(Perceived Stress Scale, PSS), 准确衡量应激事件的累积负荷及其对患者的心理影响程度[56]。评估内容可重点围绕应激事件与 POI 症状发生或加重之间的时间关系、患者主观感受的强度、应激引发的情绪与行为反应特征, 以及社会支持的实际效果等方面展开[56]。在此基础上, 识别可能与应激相关的 POI 亚型, 有助于后续制定更具针对性的干预策略。

可以将心理社会史评估整合到 POI 的常规病因学筛查流程中, 与染色体检查、自身免疫抗体检测、卵巢储备指标检测等同步进行, 实现从“以疾病为中心”向“以患者为中心”的诊疗模式转变[56]。综合考量生物、心理、社会因素在 POI 发生发展中的作用, 为个体化干预方案的制定提供全面、可靠的临床依据, 进一步提升 POI 诊疗的精准度与有效性。

5.2. 整合心理干预与生活方式医学

5.2.1. 针对性心理干预

对于有明确不良生活事件背景的 POI 患者, 将心理干预纳入综合管理方案至关重要。心理干预的核心目标是降低应激感知、改善情绪状态、调节神经内分泌轴功能, 进而减轻对卵巢的持续损害。目前已有多种心理干预手段应用于生殖内分泌疾病, 包括认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)、正念减压疗法、放松训练等[63], 帮助患者调整认知评价、改善应对方式、缓解焦虑抑郁情绪, 恢复 HPA 轴和 HPO 轴的稳态。

中医特色心理干预也显示出良好效果, 耳穴疗法、针灸、艾灸等穴位刺激疗法, 可通过调节自主神经功能、减轻心理压力, 改善 POI 患者的激素水平(如降低 FSH、升高雌激素)和临床症状(如月经紊乱、潮热盗汗)[64]。一项荟萃分析证实, 结合艾灸的穴位刺激方案, 可安全有效地改善 POI 患者的内分泌指标和生活质量[65], 为心理-生理联动干预提供了临床依据。

5.2.2. 科学的医学指导生活方式

在医学指导下建立的科学生活方式, 是阻断不良生活事件负面影响的关键。核心在于通过饮食、运动、睡眠和环境暴露等多方面综合调控, 为卵巢功能恢复创造有利条件。在饮食方面应注重营养均衡, 保证充足的蛋白质、维生素 C 和 E、锌、硒等微量元素及抗氧化营养素摄入; 可适当补充辅酶 Q10、褪黑素等营养素, 帮助减轻氧化应激。避免过度节食或暴饮暴食, 把体重维持在正常范围。建议适当运动, 每周保持 150 分钟左右的中等强度有氧运动, 比如快走、慢跑、瑜伽, 结合力量训练, 帮助改善胰岛素敏感性、缓解炎症、调节内分泌。保证 7 到 8 小时优质睡眠, 规律作息, 避免熬夜。规律的睡眠有助于

恢复皮质醇节律, 减轻应激对卵巢功能的抑制。戒烟限酒, 减少烟草和酒精对卵子和颗粒细胞的伤害。

5.3. 基于机制的干预效果监测与新型干预靶点

上述多通路机制不仅阐明了不良生活事件损伤卵巢的生物学基础, 也为干预效果的客观评估和新型策略的开发提供了可测量的标志物与可干预的靶点。将此类标志物纳入临床监测, 可推动 POI 应激管理从症状导向转为机制导向, 提前识别出高危人群。

5.3.1. 可用于监测干预效果的潜在生物标志物

针对前文阐述的各条机制通路, 可建立分层、可量化的干预效果监测体系: 每一条通路均有相应的生物学指标可供动态监测, 据此客观评价干预是否起效。神经内分泌层面, 皮质醇昼夜曲线(唾液或血清)与 ACTH 水平可反映 HPA 轴功能的恢复[15], FSH、AMH 及窦卵泡计数的动态变化可提示卵巢储备的改善[8]。氧化应激层面, 氧化损伤产物(8-OHdG、8-iso-PGF2 α 、MDA)与抗氧化防御指标(SOD、T-AOC)联合分析, 可评价辅酶 Q10、褪黑素补充及生活方式调整等抗氧化干预的生物学效应[9] [23]。免疫炎症层面, IL-6、TNF- α 、hs-CRP 等炎症因子的下降可作为心理干预、运动干预起效的客观证据[37] [66], 合并自身免疫背景者可加测抗卵巢抗体及甲状腺自身抗体谱[7] [43]。表观遗传与分子层面, 应激相关基因(NR3C1、FKBP5)甲基化、表观遗传时钟及循环 miRNA 组合目前主要作为 POI 诊断的候选标志物, 未来有望拓展为干预应答的分子读出指标, 但尚需纵向研究验证[4] [54] [67] (见表 1)。

Table 1. Mechanistic pathway-based biomarkers for monitoring intervention efficacy and potential intervention targets
表 1. 基于机制通路的干预效果监测标志物与潜在干预靶点

机制通路	干预效果监测标志物	潜在干预靶点/策略	证据阶段
神经内分泌轴 (HPA 轴/HPO 轴)	皮质醇昼夜曲线、ACTH	kisspeptin/KNDy 神经网络药物; 褪黑素受体信号调节	监测指标部分已临床可用, 靶点药物处于临床前
卵巢储备	FSH、AMH、窦卵泡计数	卵巢储备改善的直接指标	各类干预的共同终点
氧化应激	尿 8-OHdG、8-iso-PGF2 α ; 血清 MDA、SOD、T-AOC	Nrf2/ARE 激活剂; 线粒体靶向抗氧化; 线粒体自噬调节	临床前
免疫炎症	血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP; 抗卵巢抗体、甲状腺自身抗体谱	NLRP3 炎症小体抑制剂; IL-1 受体拮抗剂	临床前
卵泡激活与细胞衰老	AMH 动态变化、卵泡池储备指标	SIRT1 激活剂; mTOR 信号调节; 衰老细胞清除剂	临床前
表观遗传与非编码 RNA	循环 miRNA 组合 NR3C1、FKBP5 基因甲基化水平; 表观遗传时钟 (Horvath 时钟、GrimAge); 循环 miRNA 组合(miR-23a、miR-146a、miR-27a-3p)	甲基供体营养干预(叶酸、维生素 B12); 运动诱导的甲基化重塑	探索阶段

上述标志物多处于研究阶段, 尚缺乏统一的检测标准与临床界值, 现阶段不宜单独用于临床决策。较为可行的应用方式是: 以“AMH/窦卵泡计数 + 皮质醇节律 + 炎症/氧化应激组合指标”构成多维监测面板, 并在同一患者干预前后进行纵向自身对照, 以排除个体基线差异、评估干预的净效应。

5.3.2. 基于特定机制通路的潜在新型干预靶点

机制研究同时提示了若干具有转化前景的干预靶点: 抗氧化通路(Nrf2 激活剂、线粒体自噬调节) [29] [35]、炎症通路(NLRP3 抑制剂、IL-1 受体拮抗剂) [68]、卵泡激活与细胞衰老通路(SIRT1 激活剂、mTOR

调节剂、senolytics) [26][46]、表观遗传干预(叶酸等甲基供体、运动诱导的甲基化重塑) [44]及神经内分泌通路(靶向 KNDy 神经元的药物、基于褪黑素受体信号的节律调节) [15], 各靶点的机制依据与证据阶段(见表 1)。上述靶点多数尚处于临床前阶段, 其与心理干预、生活方式医学的联合应用, 可能构成未来 POI “机制-心理-行为”多维整合干预的新范式。

6. 未来研究方向与挑战

目前, 不良生活事件与 POI 的关联及作用机制虽已取得一些研究进展, 但仍有不少问题尚未厘清。未来研究需围绕机制深化、生物标志物探索、干预策略创新及临床转化展开, 同时应对研究设计、人群异质性等挑战。

6.1. 机制研究的深化

未来的机制研究需进一步阐明不良生活事件影响卵巢功能的多通路交互作用, 明确不同通路间的对话与交汇节点, 例如表观遗传改变如何“铭记”应激影响、炎症因子如何特异性靶向卵巢细胞、氧化应激与线粒体功能障碍的上下游调控关系等。利用单细胞转录组学、空间转录组学、类器官模型等前沿技术, 可从细胞、分子、组织层面解析应激对卵巢微环境的动态影响, 揭示 POI 发生的精准分子机制。

此外, 不同个体对不良生活事件的应激反应存在显著个体差异。后续研究可以把遗传风险信息 and 表观遗传、免疫、氧化应激等生物标志物结合起来, 建立更精准的 POI 风险预测模型, 并针对不同应激源类型与 POI 亚型开展分层研究, 从而为个体化的预防和干预提供参考依据。

6.2. 研究挑战

该领域的研究仍面临诸多挑战: 一是缺乏直接针对心理社会应激与 POI 的大样本、长期前瞻性队列研究, 因果关系的验证仍需加强; 二是 POI 具有高度异质性, 不同类型、不同病程的 POI 患者对不良生活事件的反应存在差异, 研究结论很难一概而论; 三是心理社会因素的评估存在主观性, 标准化工具的应用仍需普及; 四是多通路干预的协同效应尚未明确。

7. 结论

不良生活事件作为慢性心理社会应激源, 在 POI 的病理生理进程中发挥着关键调控作用, 可通过扰乱神经内分泌轴(HPO 轴、交感神经系统)、诱发氧化应激与线粒体功能障碍、激活免疫炎症通路、调控表观遗传修饰等多条通路, 这些通路相互交织, 共同加速卵巢储备的耗竭和功能衰退。同时, 应激状态下继发性的不良健康行为, 以及由此带来的社会经济地位下滑、医疗资源获取困难等问题, 又会进一步加重对卵巢的伤害。

目前的流行病学证据已证实不良生活事件与 POI 的显著关联, 基础研究也初步阐明了其核心作用机制, 为 POI 的临床管理提供了理论支撑。临床实践中, 可将系统的心理社会史评估纳入 POI 的常规诊疗流程, 建立跨学科协作的多学科团队, 实施“心理干预 + 生活方式医学 + 传统内分泌治疗”的身心综合管理策略, 从源头上减轻应激负荷, 改善卵巢微环境, 延缓疾病进展。

未来研究需进一步深化不良生活事件影响卵巢功能的多通路交互作用机制, 利用多组学技术探索灵敏、特异的生物标志物组合, 构建精准的风险预测模型; 同时开展高质量随机对照试验, 验证心理干预、靶向治疗、数字化干预等策略的有效性, 推动研究成果的临床转化。最终, 通过基础研究与临床研究的紧密结合, 实现 POI 的早期预防、早期诊断和个体化身心综合干预, 为育龄女性的生殖健康提供全面保障。

参考文献

- [1] Huang, Y., Liu, Z., Geng, Y., Li, F., Hu, R., Song, Y., *et al.* (2025) The Risk Factors, Pathogenesis and Treatment of Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Ovarian Research*, **18**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01714-2>
- [2] Zhang, Y., Wang, H. and Pan, X. (2023) Live Birth in Woman with Premature Ovarian Insufficiency and 46, XY Karyotype after Chemotherapy and Bone Marrow Transplant: A Case Report. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **23**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05464-1>
- [3] Lin, S., Chen, S. and Zhang, Q. (2025) Factors Influencing Premature Ovarian Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **45**, Article 2469331. <https://doi.org/10.1080/01443615.2025.2469331>
- [4] Yuan, S., Wei, L., Sun, J., Fan, Y., Li, M., Wang, L., *et al.* (2026) Association between Adverse Life Events, DNA Methylation and Risk of Premature Ovarian Insufficiency. *Climacteric*, **29**, 435-444. <https://doi.org/10.1080/13697137.2025.2610484>
- [5] Cattane, N., Vernon, A.C., Borsini, A., Scassellati, C., Endres, D., Capuron, L., *et al.* (2022) Preclinical Animal Models of Mental Illnesses to Translate Findings from the Bench to the Bedside: Molecular Brain Mechanisms and Peripheral Biomarkers Associated to Early Life Stress or Immune Challenges. *European Neuropsychopharmacology*, **58**, 55-79. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.02.002>
- [6] Januario, C.F., da Costa, C.S., dos Santos, F.C.F., *et al.* (2024) Subacute Exposure to a Mixture of Tributyltin Plus Mercury Impairs Reproductive Axis Function, Exacerbating Premature Ovarian Insufficiency Features and Reducing Fertility in Female Rats. *Reproductive Toxicology*, **129**, Article 108670. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108670>
- [7] Beitzl, K., Ott, J., Rosta, K., Holzer, I., Foesseltnier, P., Steininger, J., *et al.* (2024) Premature Ovarian Insufficiency and Autoimmune Profiles: A Prospective Case-Control Study. *Climacteric*, **27**, 187-192. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287631>
- [8] Huang, Y., Kuang, X., Jiangzhou, H., Li, M., Yang, D. and Lai, D. (2024) Using Anti-Müllerian Hormone to Predict Premature Ovarian Insufficiency: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1454802. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1454802>
- [9] Kakinuma, K. and Kakinuma, T. (2024) Significance of Oxidative Stress and Antioxidant Capacity Tests as Biomarkers of Premature Ovarian Insufficiency: A Case Control Study. *World Journal of Clinical Cases*, **12**, 479-487. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i3.479>
- [10] Ding, W., Xu, Y., Kondracki, A.J. and Sun, Y. (2024) Childhood Adversity and Accelerated Reproductive Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **230**, 315-329.e31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.10.005>
- [11] Li, Y., Zhao, D., Wang, M., Sun, J., Liu, J., Qi, Y., *et al.* (2021) Association of Menopause with Risk of Carotid Artery Atherosclerosis. *Maturitas*, **143**, 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.007>
- [12] Yi, Y., Fu, J., Xie, S., Zhang, Q., Xu, B., Wang, Y., *et al.* (2023) Association between Ovarian Reserve and Spontaneous Miscarriage and Their Shared Genetic Architecture. *Human Reproduction*, **38**, 2247-2258. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead180>
- [13] Xie, T., Ye, W., Liu, J., Zhou, L. and Song, Y. (2021) The Emerging Key Role of Klotho in the Hypothalamus-Pituitary-Ovarian Axis. *Reproductive Sciences*, **28**, 322-331. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00277-5>
- [14] Han, Y. and Lin, X. (2024) The Relationship between Psychological Stress and Ovulatory Disorders and Its Molecular Mechanisms: A Narrative Review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, **45**, Article 2418110. <https://doi.org/10.1080/0167482x.2024.2418110>
- [15] Meczekalski, B., Niwczyk, O., Bala, G. and Szeliga, A. (2022) Stress, Kisspeptin, and Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Current Opinion in Pharmacology*, **67**, Article 102288. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102288>
- [16] Andlib, N., Sajad, M. and Thakur, S.C. (2024) Association of Diabetes Mellitus with Risk of Reproductive Impairment in Females: A Comprehensive Review. *Acta Histochemica*, **126**, Article 152173. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2024.152173>
- [17] Valera, H., Chen, A. and Grive, K.J. (2025) The Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis, Ovarian Disorders, and Brain Aging. *Endocrinology*, **166**, bqaf137. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaf137>
- [18] Qian, F., Zhu, Z., Luo, C., Qi, R., Wei, L., Bo, L., *et al.* (2025) Chlorogenic Acid Ameliorates Chronic Unpredictable Stress-Induced Diminished Ovarian Reserve through Ovarian Renin-Angiotensin System. *Molecular Nutrition & Food Research*, **69**, e202400814. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202400814>
- [19] Yan, C., Wu, M., Peng, H., Wan, J., Li, R., Ye, X., *et al.* (2025) Chronic DBP Exposure May Cause Reduced Fertility in Female Mice by Interfering with the HPO Axis. *Environmental Pollution*, **384**, Article 127039.

- <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2025.127039>
- [20] Li, S., Tan, I., Atkins, E., Schutte, A.E. and Gnanenthiran, S.R. (2024) The Pathophysiology, Prognosis and Treatment of Hypertension in Females from Pregnancy to Post-Menopause: A Review. *Current Heart Failure Reports*, **21**, 322-336. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00672-y>
 - [21] Sabbatini, A.R. and Kararigas, G. (2020) Estrogen-Related Mechanisms in Sex Differences of Hypertension and Target Organ Damage. *Biology of Sex Differences*, **11**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00306-7>
 - [22] Lane-Cordova, A.D., Gunderson, E.P., Greenland, P., Catov, J.M., Lewis, C.E., Pettee Gabriel, K., *et al.* (2020) Life-Course Reproductive History and Cardiovascular Risk Profile in Late Mid-Life: The CARDIA Study. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e014859. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.014859>
 - [23] Zhou, Z., Li, Y., Ding, J., Sun, S., Cheng, W., Yu, J., *et al.* (2024) Chronic Unpredictable Stress Induces Anxiety-Like Behavior and Oxidative Stress, Leading to Diminished Ovarian Reserve. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 30681. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76717-y>
 - [24] Xiao, C. and Lai, D. (2025) Impact of Oxidative Stress Induced by Heavy Metals on Ovarian Function. *Journal of Applied Toxicology*, **45**, 107-116. <https://doi.org/10.1002/jat.4664>
 - [25] Ding, L., Jiang, L., Xing, Z., Dai, H. and Wei, J. (2023) Map4k4 Is Up-Regulated and Modulates Granulosa Cell Injury and Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome via Activating JNK/C-Jun Pathway: An Experimental Study. *International Immunopharmacology*, **124**, Article 110841. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110841>
 - [26] Zhu, Z., Xu, W. and Liu, L. (2022) Ovarian Aging: Mechanisms and Intervention Strategies. *Medical Review*, **2**, 590-610. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0031>
 - [27] Zhang, Z., Wu, T., Sang, Q. and Wang, L. (2025) Human Oocyte Quality and Reproductive Health. *Science Bulletin*, **70**, 2365-2376. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2025.04.045>
 - [28] Tesarik, J., Galán-Lázaro, M. and Mendoza-Tesarik, R. (2021) Ovarian Aging: Molecular Mechanisms and Medical Management. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1371. <https://doi.org/10.3390/ijms22031371>
 - [29] Zhu, S., Tang, M., Chen, J., Li, S. and Xue, R. (2025) Mitophagy Protects against Cisplatin-Induced Injury in Granulosa Cells. *Toxics*, **13**, Article 332. <https://doi.org/10.3390/toxics13050332>
 - [30] Yuan, X., Ma, W., Chen, S., Wang, H., Zhong, C., Gao, L., *et al.* (2023) CLPP Inhibition Triggers Apoptosis in Human Ovarian Granulosa Cells via COX5A Abnormality-Mediated Mitochondrial Dysfunction. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article ID: 1141167. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1141167>
 - [31] Wang, L., Xiong, D., Yan, H., Long, F., Zhang, G., Zeng, J., *et al.* (2025) MMP-9 Dysregulation and Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Linking Ovulatory Dysfunction to Diagnostic Implications. *Journal of Ovarian Research*, **18**, Article No. 247. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01851-8>
 - [32] Jiang, W., Han, J., Li, J., *et al.* (2026) Amygdalin Improves Ovarian Function by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation in Premature Ovarian Failure Mice. *Histology and Histopathology*, **41**, 339-347.
 - [33] Li, X., Li, X. and Deng, L. (2022) Chrysin Reduces Inflammation and Oxidative Stress and Improves Ovarian Function in D-Gal-Induced Premature Ovarian Failure. *Bioengineered*, **13**, 8291-8301. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2005991>
 - [34] Jan, J., Sheikh, W.M., Gul, S., Mohidin, R., Bhat, O.M., Lone, M.N., *et al.* (2025) Pesticide-Induced Epigenetic Suppression of WNT Signaling and NF-κB-Driven Inflammation Impairs Ovarian Function in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, **205**, Article 115706. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115706>
 - [35] He, Y., Ye, R., Peng, Y., Pei, Q., Wu, L., Wang, C., *et al.* (2024) Photobiomodulation Ameliorates Ovarian Aging by Alleviating Oxidative Stress and Inflammation Damage and Improving Mitochondrial Function. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **260**, Article 113024. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2024.113024>
 - [36] Gong, H., Zhang, H., Liu, Y., Mao, X. and Wang, J. (2025) Role and Mechanisms of Plant Polyphenols in Ovarian Aging. *Journal of Ovarian Research*, **18**, Article No. 239. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01799-9>
 - [37] Long, A., Steiner, A.Z., Thompson, A.L., Jahnke, H.R., Harris, B.S. and Jukic, A.M. (2025) Inflammation and Ovarian Function in Reproductive-Aged Women. *American Journal of Human Biology*, **37**, e24196. <https://doi.org/10.1002/ajhb.24196>
 - [38] Lv, S., Hou, S., Gan, L. and Sun, J. (2021) Establishment and Mechanism Study of a Primary Ovarian Insufficiency Mouse Model Using Lipopolysaccharide. *Analytical Cellular Pathology*, **2021**, Article ID: 1781532. <https://doi.org/10.1155/2021/1781532>
 - [39] Szeliga, A., Calik-Ksepka, A., Maciejewska-Jeske, M., Grymowicz, M., Smolarczyk, K., Kostrzak, A., *et al.* (2021) Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2594. <https://doi.org/10.3390/ijms22052594>
 - [40] Shuai, L., She, J., Diao, R., Zhao, H., Liu, X., Hu, Q., *et al.* (2023) Hydroxychloroquine Protects against Autoimmune

- Premature Ovarian Insufficiency by Modulating the Treg/Th17 Cell Ratio in BALB/C Mice. *American Journal of Reproductive Immunology*, **89**, e13686. <https://doi.org/10.1111/aji.13686>
- [41] Chen, H., Song, L., Xu, X., Han, Z., Peng, F., Zhang, Q., *et al.* (2022) The Effect of Icaritin on Autoimmune Premature Ovarian Insufficiency via Modulation of Nrf2/HO-1/Sirt1 Pathway in Mice. *Reproductive Biology*, **22**, Article 100638. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2022.100638>
- [42] Savukoski, S.M., Silvén, H., Pesonen, P., Pukkala, E., Gissler, M., Suvanto, E., *et al.* (2024) Excess of Severe Autoimmune Diseases in Women with Premature Ovarian Insufficiency: A Population-Based Study. *Human Reproduction*, **39**, 2601-2607. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae213>
- [43] Hsieh, Y.T. and Ho, J.Y.P. (2021) Thyroid Autoimmunity Is Associated with Higher Risk of Premature Ovarian Insufficiency—A Nationwide Health Insurance Research Database Study. *Human Reproduction*, **36**, 1621-1629. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab025>
- [44] Wang, J., Sun, X., Yang, Z., Li, S., Wang, Y., Ren, R., *et al.* (2022) Epigenetic Regulation in Premature Ovarian Failure: A Literature Review. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 998424. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.998424>
- [45] Le, M.L., Zeng, L.J., Luo, T., *et al.* (2023) Role of Histone Posttranslational Modifications in the Regulation of Ovarian Function. *Acta Physiologica Sinica*, **75**, 91-98.
- [46] Zhang, F., Zhu, M., Chen, Y., Wang, G., Yang, H., Lu, X., *et al.* (2025) Harnessing Omics Data for Drug Discovery and Development in Ovarian Aging. *Human Reproduction Update*, **31**, 240-268. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmau002>
- [47] 乐美玲, 曾连杰, 罗韬, 等. 组蛋白翻译后修饰在卵巢功能调控中的作用[J]. 生理学报, 2023, 75(1): 91-98.
- [48] Akhatova, A., Jones, C., Coward, K. and Yeste, M. (2025) How Do Lifestyle and Environmental Factors Influence the Sperm Epigenome? Effects on Sperm Fertilising Ability, Embryo Development, and Offspring Health. *Clinical Epigenetics*, **17**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s13148-025-01815-1>
- [49] Liu, L. and Fang, Y. (2025) The Role of Ovarian Granulosa Cells Related-NcRNAs in Ovarian Dysfunctions: Mechanism Research and Clinical Exploration. *Reproductive Sciences*, **32**, 2098-2120. <https://doi.org/10.1007/s43032-025-01854-2>
- [50] Nie, L., Wang, X., Wang, S., Hong, Z. and Wang, M. (2024) Genetic Insights into the Complexity of Premature Ovarian Insufficiency. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **22**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01254-2>
- [51] Liu, B., Liu, L., Sulaiman, Z., Wang, C., Wang, L., Zhu, J., *et al.* (2024) Comprehensive Analysis of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA Cerna Network and Key Genes in Granulosa Cells of Patients with Biochemical Primary Ovarian Insufficiency. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **41**, 15-29. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02937-2>
- [52] Luo, C., Wei, L., Qian, F., Bo, L., Gao, S., Yang, G., *et al.* (2024) LncRNA HOTAIR Regulates Autophagy and Proliferation Mechanisms in Premature Ovarian Insufficiency through the miR-148b-3p/ATG14 Axis. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01811-z>
- [53] Li, D., Xu, W., Wang, X., Dang, Y., Xu, L., Lu, G., *et al.* (2021) LncRNA DDGC Participates in Premature Ovarian Insufficiency through Regulating RAD51 and Wt1. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, **26**, 1092-1106. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.10.015>
- [54] Arefnezhad, R., Roghani-Shahraki, H., Motedayyeh, H., *et al.* (2024) Function of MicroRNAs in Normal and Abnormal Ovarian Activities: A Review Focus on MicroRNA-21. *International Journal of Fertility and Sterility*, **18**, 94-99.
- [55] 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临床诊疗专家共识(2023 版) [J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(10): 721-728.
- [56] van Iersel, L., Mulder, R.L., Denzer, C., Cohen, L.E., Spoudeas, H.A., Meacham, L.R., *et al.* (2022) Hypothalamic-Pituitary and Other Endocrine Surveillance among Childhood Cancer Survivors. *Endocrine Reviews*, **43**, 794-823. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab040>
- [57] Zhao, Y., Yang, W., Xian, D. and Huang, J. (2023) A Network Analysis of Multiple Preconception Health Behaviors in Chinese Women. *International Journal of Behavioral Medicine*, **30**, 250-259. <https://doi.org/10.1007/s12529-022-10088-4>
- [58] Daniels, T.E., Mathis, K.J., Gobin, A.P., Lewis-de los Angeles, W.W., Smith, E.M., Chanthrakumar, P., *et al.* (2023) Associations of Early Life Stress with Leptin and Ghrelin in Healthy Young Adults. *Psychoneuroendocrinology*, **149**, Article 106007. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.106007>
- [59] Madigan, A. and Daly, M. (2023) Socioeconomic Status and Depressive Symptoms and Suicidality: The Role of Subjective Social Status. *Journal of Affective Disorders*, **326**, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.078>
- [60] Szabó, Á., Stephens, C. and Breheny, M. (2024) The Life Course Effects of Socioeconomic Status on Later Life Loneliness: The Role of Gender and Ethnicity. *Journal of Aging Studies*, **71**, Article 101263. <https://doi.org/10.1016/j.jaging.2024.101263>
- [61] Zou, Y., Mohd Saat, N.Z., Siau, C.S., Wang, S., Che, Y. and Zhao, Y. (2026) Factors Associated with Medication

- Adherence among Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Lupus*, **35**, 156-165. <https://doi.org/10.1177/09612033251410406>
- [62] Xie, S., Shinnick, J., Diaz, E.W., Zegarra, E., Monroy, Y., Recuenco, S.E., *et al.* (2025) Socioeconomic Disparities and Dog Rabies: A Retrospective Analysis of High-Spatial-Resolution Surveillance Data from a Latin American City. *The Lancet Regional Health-Americas*, **52**, Article 101285. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101285>
- [63] Peng, B., Schlenk, D. and Liu, J. (2026) Construction of an Adverse Outcome Pathway Framework for Glyphosate-Induced Female Reproductive Toxicity Based on Toxicity Pathways. *Environment & Health*, **4**, 173-188. <https://doi.org/10.1021/envhealth.5c00184>
- [64] Du, Z., Ye, G., Wei, J., Li, S., Zhao, S. and Wang, J. (2025) Acupoint Stimulation Methods for Premature Ovarian Insufficiency: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1604563. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1604563>
- [65] Luo, Y., Xu, D., Tang, X., Wei, L., Wang, L., Pang, Y., *et al.* (2020) Auricular Acupuncture for Premature Ovarian Insufficiency: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e22212. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022212>
- [66] Yang, Z., Tang, Z., Cao, X., Xie, Q., Hu, C., Zhong, Z., *et al.* (2020) Controlling Chronic Low-Grade Inflammation to Improve Follicle Development and Survival. *American Journal of Reproductive Immunology*, **84**, e13265. <https://doi.org/10.1111/aji.13265>
- [67] Zhang, L., Zou, J., Wang, Z. and Li, L. (2023) A Subpathway and Target Gene Cluster-Based Approach Uncovers LncRNAs Associated with Human Primordial Follicle Activation. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10525. <https://doi.org/10.3390/ijms241310525>
- [68] Navarro-Pando, J.M., Alcocer-Gómez, E., Castejón-Vega, B., Navarro-Villarán, E., Condés-Hervás, M., Mundi-Roldan, M., *et al.* (2021) Inhibition of the NLRP3 Inflammasome Prevents Ovarian Aging. *Science Advances*, **7**, eabc7409. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc7409>