潘正美,刘洋. 卵巢早衰小鼠模型综述［J］. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 97-102.
Pan ZM, Liu Y. Summary of mouse models of premature ovarian failure［J］. Chin J Comp Med, 2021, 31(12): 97-102.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2021. 12. 015

# 卵巢早衰小鼠模型综述

潘正美,刘　洋*

(昆明医科大学第二附属医院生殖医学科,昆明　650101)

【摘要】　近年来卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)的发病率呈上升趋势,且其病因复杂,治疗棘手,因此受到国内外学者的广泛关注。为进一步研究 POF 的发生发展机制,探讨更好的治疗方案,构建可靠的 POF 动物模型至关重要。本文将回顾分析近五年国内外专家学者在构建 POF 小鼠模型的方法,进行综述。比较各种建模方法的优势、不足及与临床的相关性,旨在为 POF 的临床诊治及基础研究提供理论依据。

【关键词】　卵巢早衰;小鼠;动物模型
【中图分类号】R-33　　【文献标识码】A　　【文章编号】1671-7856 (2021) 12-0097-06

## Summary of mouse models of premature ovarian failure

PAN Zhengmei, LIU Yang*
(Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

【Abstract】　In recent years, the incidence of premature ovarian failure (POF) has been increasing. Because of its complex etiology and difficult treatment, POF has attracted wide attention from scholars at home and overseas. To study the occurrence and development of POF, and to find better treatment options, it is essential to construct a reliable animal model of POF. This review will discuss and analyze the method used to construct POF mouse models by domestic and foreign investigators in the past five years. Furthermore, we will compare the advantages, disadvantages and clinical relevance of various modeling method , which aim to provide new insights into the basic scientific understanding and clinical diagnosis and treatment of POF.

【Keywords】　premature ovarian failure; mice; animal models

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF),又称为早发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI),是指女性 40 岁之前出现原发性或继发性闭经,月经稀发或闭经至少 4 个月,随机两次检查(间隔>4 周) FSH≥25 IU/L,伴有雌激素水平降低为特征的内分泌疾病[1-3]。近年来,POF 的发生率每年上升,且不断向低龄化趋势发展,成为中国女性不孕的常见病因之一。经临床研究证实,POF 不仅会降低女性的生育能力,还会导致围绝经期综合征、骨质疏松、心血管疾病、自身免疫力下降等多种危害[4-5],严重影响女性的身心健康。

POF 的病因十分复杂,目前已知的病因包括:

[基金项目]国家自然基金地区项目(81860515);云南省"万人计划"青年拔尖人才培养项目云人社发[2018]73 号);云南省基础研究项目昆医联合专项面上项目(2018FE001(-005));云南省"万人计划"名医专项人才项目([2019]35 号);云南省卫生健康委员会医学学科带头人培养项目(D-2019004)。
[作者简介]潘正美(1996—),女,在读研究生,研究方向:辅助生殖技术与生殖内分泌和生育力保存。
E-mail: panzhm18164621113@ 163.com
[通信作者]刘洋(1979—),女,博士,副主任医师,研究生导师,研究方向:辅助生殖技术与生殖内分泌和生育力保存。
E-mail: 13518735544@ 163.com

遗传因素(染色体异常和基因突变)、自身免疫因素、医源性因素(卵巢手术、放化疗损伤)、代谢异常(高半乳糖血症)、感染和环境因素等,但大部分的 POF 病因尚不明确[6-7]。POF 病因复杂,临床上治疗棘手,卵巢功能不可逆转,干预手段效果微乎其微,所以在基础研究中攻克这个难题尤为重要。利用动物模型进行基础研究,是研究人类疾病发生机制和药物评价的重要手段。我们通过建立与 POF 临床症状病理改变相似的模型,为进一步深入探讨 POF 的发病机制,同时为该病的治疗提供新的干预靶点提供基础。啮齿类动物易获取,饲养方便,成熟早、繁殖快,与人类基因同源性达到 90%,尤其是近交系小鼠遗传背景明确,被大量应用在动物实验研究中[8]。根据 POF 不同的发病机制,目前已经成功构建的模型有:基因敲除模型、自身免疫模型、放疗模型、化疗药物模型、卵巢切除模型、D-半乳糖模型、以及环境损伤模型等。

本文将对 POF 小鼠模型进行综述,比较各种建模方法的优缺点,及与临床的相关性,旨在为 POF 的研究提供可靠的动物模型,为临床进一步研究 POF 的诊疗建立基础。

## 1 基因敲除 POF 模型

染色体异常和基因突变都可以引起 POF 发生,原发性闭经患者染色体异常高于继发性闭经。据文献报道,X 染色体异常是引起 POF 的主要病因之一,典型病例就是先天性卵巢发育不全(Turner 综合征)[9]。随着分子生物学的发展,学者们发现了与 POF 发生相关的基因,包括脆性 X 智力低下基因 1(FMR1)、骨形成发生蛋白 15 基因(BMP 15)、生长分化因子 9 基因(GDF9)、叉头框 L2 基因(FOXL2)等[10]。

FMR1 基因位于 X 染色体上,是遗传性智力障碍的最常见原因,同时也是原发性卵巢功能早衰的单基因因素,FMR1 基因突变患者的下丘脑-垂体-卵巢轴的特征和绝经患者的表现十分相似,其血清中 FSH 水平明显增加,AMH 降低,卵泡闭锁率增加[11]。FOXL2 是调控基因表达的关键转录因子,在颗粒细胞的发育过程中发挥重要作用,Emori 等[12]发现敲除雌性小鼠 FOXL2 基因后,发现小鼠颗粒细胞停止生长,随后卵母细胞死亡,大量卵泡闭锁,生育能力降低;同时发现 FOXL2 对 BMP15 具有调节作用。BMP15 通过促进卵母细胞发育、防止颗粒细胞凋亡参与促进卵泡生长和成熟;BMP15 基因敲除雌小鼠生育能力明显下降[10]。通过基因敲除建模能够明确单个基因的作用,对阐述 POF 的机制有重要的作用。但是一种基因敲除模型只能解释一个或者某几个基因,而 POF 并不是由某一基因的缺陷或突变导致的。因此,不能完全解释 POF 病因,有其局限性。基因敲除小鼠模型成本尤其昂贵,难以推广。

## 2 自身免疫性 POF 模型

研究显示大约 10%~30%的 POF 与自身免疫性疾病相关,且近年来由于自身免疫性 POF 的发病率呈升高趋势。自身免疫性甲状腺炎、Addison 病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、Ⅰ型糖尿病等与 POF 的发生密切相关[13]。自身免疫性 POF 在临床上尤为棘手,其辅助生育结局往往不良。因此,自身免疫导致 POF,已成为目前国内外研究的热点和难点。卵巢是自身免疫攻击的常见器官之一,随后表现为卵巢功能障碍,出现 POF。免疫性 POF 患者的发病机制与抗卵巢抗体(AOA)和免疫性卵巢炎相关。有研究显示,POF 患者外周血 T 淋巴细胞绝对值和比例,尤其是 $CD4^+$T 淋巴细胞计数和百分比明显升高;提示自身免疫性 POF 可能是以 $CD4^+$T 细胞为主的细胞免疫介导的慢性炎症[10]。目前,已经有学者通过切除新生小鼠胸腺和利用透明带抗原进行诱导构建自身免疫性 POF 小鼠模型。

### 2.1 新生小鼠胸腺切除诱导

有研究表明摘除 3 d 龄新生小鼠的胸腺后可以诱发自身免疫性卵巢炎,并导致其成年后卵母细胞完全丧失。涂晓娟[14]通过摘除新生第 3 天 BALB/c 雌小鼠的胸腺,通过免疫荧光检查发现绝大部分的雌小鼠出现了抗卵巢抗体,其卵母细胞周围伴随大量淋巴细胞浸润,并出现卵巢萎缩,卵母细胞破坏,血清 LH 和 FSH 水平增加,$E_2$ 水平降低,成功构建自身免疫性 POF 小鼠模型。但是给新生小鼠实行胸腺切除术,操作难度大,死亡率高。

### 2.2 透明带(zona pellucida glycoprotein 3, ZP-3)多肽诱导

ZP-3 抗原与自身免疫性 POF 的发生相关,ZP-3 多肽可以诱导机体产生相应抗体,攻击卵母细胞,加速卵泡耗竭,导致 POF。Li 等[15]通过腹腔注射 75 μg/kg ZP-3 多肽,对 7~8 周的 BALB/c 雌鼠进行第一次免疫,14 d 后,给予同剂量 ZP-3 多肽进行二次免疫,并在第 6 周处死小鼠,发现实验组小鼠与对

照组比较,其生长发育变迟缓、反应迟钝、食物摄入减少和体重减轻;与对照组比较,自身免疫性小鼠卵巢间质出现大量的淋巴细胞浸润,IFN-γ 等炎症介质较高,卵巢有明显的炎症改变;自身免疫性小鼠的动情周期发生紊乱,血清 FSH 上升,AMH 和 $E_2$ 水平显著降低,各阶段的卵泡数量明显低于对照组,大量卵泡闭锁,出现了 POF 改变;田海清等[16]也使用 75 μg/kg ZP-3 腹部皮下注射,诱导 BALB/c 雌小鼠出现 POF,建立自身免疫性 POF 小鼠模型。目前自身免疫性 POF 模型国内外研究报道逐渐增多,尤其是 ZP-3 多肽诱导 POF 模型,是常用来探讨自身免疫性 POF 发病机制和病理改变。

## 3　卵巢切除 POF 小鼠模型

卵巢切除模型是研究雌激素缺乏和卵巢功能下降的经典模型,常被来研究绝经期妇女雌激素的变化和并发症,也有学者用其模拟临床上卵巢手术所致的卵巢早衰[17]。周宇等[18]比较了注射顺铂和切除卵巢两种方法构建 POF 小鼠模型,发现切除雌小鼠的双侧卵巢后,小鼠的雌激素水平直线下降,动情周期停滞,血清 FSH 显著升高,说明通过切除卵巢能够构建 POF 小鼠模型。同时发现使用卵巢切除法建模对小鼠的一般生理情况影响较小,其导致的一系列生理病理改变也符合 POF 的临床表现,是研究 POF 较为理想的动物模型。切除卵巢建模对小鼠大脑影响的影响较小,适用于研究药物对 POF 小鼠脑功能的影响。但切除小鼠卵巢后,能引起永久性的卵巢及其激素水平的丢失,无法进一步应用于 POF 临床治疗研究,该建模方法的使用范围较为局限。

## 4　通过放疗构建 POF 小鼠模型

放疗导致卵巢功能受损是治疗女性恶性肿瘤最常见的远期副作用之一。卵巢对放疗产生的辐射尤其敏感,特别是原始卵泡。放疗对卵巢的影响主要取决于放疗的范围,盆腔、腹部或脊柱放疗发生卵巢损伤概率相对较高,包括颗粒细胞凋亡、卵巢皮质损害、卵巢萎缩、氧化应激等[19]。POF 是不可逆的,但早期发现卵巢功能衰竭并及时诊断给以治疗可能会延迟甚至改善病情,因此在放疗前后对女性生育能力的保存成为了目前临床上的研究重点。贺宇恒等[20]模拟临床放疗过程,给予 C57BL/6 雌小鼠不同剂量 X 射线单次全身照射,发现 4 Gy 为最低适宜剂量,照射 7~14 d 后可以成功构建 POF 模型。Tan 等[19]研究发现实验组雌小鼠全身单次照射 4 Gy 剂量 X 射线 7 d 后,小鼠的动情周期紊乱,卵巢质量下降,各级卵泡数均减少,血清 AMH 水平显著下降。故通过放疗,可以成功建立 POF 小鼠模型。该建模方法成功率高,死亡率低,耗时较短,可重复性高,能够模拟临床放疗损伤导致的 POF,是较为理想的放疗致 POF 小鼠造模的方法。

## 5　使用化疗药物构建 POF 小鼠模型

近年来,年轻女性恶性肿瘤的发病率升高,常规的临床化疗,在治疗疾病的同时难免出现卵巢损伤等常见的远期副作用[21-24]。化疗药物可以影响卵泡发育,造成卵泡闭锁速率升高,加速卵泡耗竭,引起 POF。

### 5.1　烷化剂类药物

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)是主要的烷化剂类药物,主要通过阻止 DNA 复制,诱导卵母细胞和颗粒细胞凋亡引起 POF,故可用 CTX 诱导构建 POF 小鼠模型[21-22]。许冰心[23]和 Shen 等[24]采取腹腔注射 50 mg/(kg·d) CTX,连续注射 14 d 后,观察发现小鼠动情周期紊乱,血清 FSH 水平升高,$E_2$ 和 AMH 显著降低,镜下观察小鼠卵巢组织生长卵泡减少,闭锁卵泡数目较多,成功构建了 POF 小鼠模型;Bahrehbar 等[22]给予 6~8 周龄 C57BL/6 小鼠腹腔注射 100 mg/kg Cy,连续 10 d,引起小鼠动情周期紊乱,各个发育阶段的卵泡数明显减少,卵巢体积和体重降低,血清 FSH 水平增加和 $E_2$ 水平降低,提示建模成功。CTX 是一种临床上最常见的化疗药物,采用 CTX 构建 POF 小鼠模型,操作简单,价格低廉,造模周期短,成功率高且稳定,可以用来模拟临床上环磷酰胺放疗导致卵巢损伤,是经典造模方法。

### 5.2　铂类药物

顺铂是临床上常用来治疗肿瘤的铂类化疗药物,可以抑制细胞分裂,干扰 DNA 修复,引起 DNA 损伤并触发细胞凋亡,属于细胞毒性药物。顺铂对卵巢同样具有毒性作用毒性,其主要损害卵巢皮质和颗粒细胞,诱导卵母细胞凋亡,导致卵泡数减少,加速卵泡闭锁[21]。抑制卵巢颗粒细胞的生长,诱导其凋亡,并损伤不同发育阶段的卵泡,导致大量卵泡停止发育,从而引起 POF。赵玮等[25]研究了不同浓度的顺铂对 C57BL/6 小鼠卵巢功能的影响。发

现 1.5 mg/(kg·d)是建立小鼠 POF 模型的合适有效浓度,卵巢组织损伤较稳定,能够模拟 POF 患者的激素水平变化。王臻等[26]给予雌性 C57/BL6 小鼠腹腔注射顺铂 2 mg/(kg·d),连续注射 7 d,成功构建 POF 小鼠模型。采用顺铂构建 POF 小鼠模型的成功率高,操作简单,模型稳定,材料易获取,是探讨化疗损伤导致的 POF 发病机制较好方法,但是顺铂对小鼠体质影响较大,全身状况差,死亡率较高,需要准确把握顺铂的使用剂量。

### 5.3 紫杉醇类药物

紫杉醇在临床上常用来治疗乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌及前列腺癌等,并且取得了显著的效果,延长年轻女性肿瘤患者寿命。但有研究显示紫杉醇可以抑制卵母细胞的有丝分裂过程,使其发育停止在 M 期,最终导致卵母细胞死亡。赵宏伟[27]研究发现小鼠对紫杉醇的最大耐受量为 120 mg/kg,反复多次小剂量给药,20 d 后小鼠血清 AMH、$E_2$ 明显下降,FSH 升高,建模成功。但紫杉醇对卵泡生长抑制作用的机制和对生育功能的影响有待进一步研究。

## 6 D-半乳糖模型诱导 POF 小鼠模型

半乳糖血症是由于 1-磷酸半乳糖尿苷转移酶(GALT)缺乏导致,GALT 是乳糖代谢的关键酶,其缺乏会引起的半乳糖代谢紊乱,导致中间产物 1-磷酸-半乳糖在患者的肝、肾和脑组织等器官中大量堆积,出现高半乳糖血症[28-32]。有研究显示,高半乳糖血症最终会发展为 POF,因此可以利用 D-半乳糖建立 POF 模型。刘小虎等[29]采用给予 BALB/c 雌小鼠颈背部皮下注射 35%D-半乳糖 200 mg/(kg·d),连续给药 42 d 后,小鼠动情周期改变;尹郭伟[30]和 Liu 等[31]选取 7~8 周龄 C57BL/6 雌小鼠,腹腔注射同剂量的 35% D-半乳糖溶液,连续注射 8 周,期间通过每日阴道涂片和显微镜检测小鼠动情周期,发现小鼠发情周期延长,安乐死处死小鼠后解剖发现小鼠的双侧卵巢发生萎缩,血清 FSH 水平较对照组明显升高,血清 $E_2$、AMH 水平降低,提示建模成功。采用 D-半乳糖造模,其优点是方法简单、材料易获取、价格低廉、成功率较高,可以使动物出现 POF 典型临床症状,但是高半乳糖血症在临床中发病率很低,缺乏实用的临床意义,不具有代表性,最终结果是否能指导临床,有待进一步研究。

## 7 职业环境化学物质 VCD 构建 POF 小鼠模型

在工业生产橡胶轮胎、阻燃剂、杀虫剂等过程中常产生 4-乙烯基环己烯双环氧化物(VCD)。有研究报道 VCD 可以通过破坏雌鼠的原始卵泡和初级卵泡,引起小鼠卵泡耗竭,进而发生 POF。Cao 等[33]通过给予雌小鼠连续 15 d 腹腔注射 160 mg VCD 诱导构建 POF 模型。在 VCD 注射 15 d 后,小鼠卵巢的原始卵泡和初级卵泡明显减少,25 d 几乎没有次级卵泡,35 d 成熟卵泡几乎完全耗尽,45 d 小鼠的动情周期紊乱,发情时间延长,FSH 保持较高水平,$E_2$ 和 AMH 显著下降。生育实验中使用 VCD 诱导 POF 小鼠模型,其妊娠率没有明显改变,但是需要多配偶交配才能成功受孕,说明雌小鼠受孕能力出现下降。所以用 VCD 诱导能够成功构建 POF 小鼠模型,此方法操作简单,成功率高,但是建模周期长,可适用于研究环境因素导致女性 POF。

**表 1** 各种常见 POF 小鼠建模方案比较

**Table 1** Comparison of various common POF mouse modeling schemes

| 小鼠模型<br>Mouse models | 优点<br>Advantage | 不足<br>Disadvantage | 评价<br>Assess |
|---|---|---|---|
| 基因敲除模型<br>Gene knockout model | 明确单基因的作用<br>Clarify the role of single gene | 价格昂贵,难度大<br>Expensive and difficult | 文献报道极少,但有望成为趋势<br>Few reports but can be trend |
| ZP-3 诱导模型<br>ZP-3 induction model | 方法简单,发病率高<br>Simple but high morbidity | 成功率较低<br>Low success rate | 文献报道较多,造模方法较为成熟<br>Many reports and relatively mature modeling method |
| 放疗模型<br>Radiotherapy model | 成功率高,耗时最短<br>High success rate and shorter modeling time | 不易操作,死亡率高<br>Difficult and high mortality | 文献报道较多,但造模方法未成熟<br>Many reports but immature modeling method |
| CTX 模型<br>CTX model | 操作简单,模型稳定<br>Simple and stable model | 死亡率稍高<br>Slightly higher mortality | 文献报道很多,经典造模方法<br>Many reports and classic modeling methods |
| 顺铂模型<br>Cisplatin model | 方法简单,成功率高<br>Simple and high success rate | 死亡率高<br>High mortality | 文献报道较多,造模方法较为成熟<br>Many reports and relatively mature modeling method |
| D-半乳糖模型<br>D-galactose model | 操作简单、经济<br>Simple and cheap | 发病率低,缺乏临床意义<br>Low morbidity and hardly clinical significance | 文献报道较多,造模方法已成熟<br>Many reports and mature modeling method |
| VCD 模型<br>VCD model | 操作简单,成功率高<br>Simple and high success rate | 建模时间较长<br>Long modeling time | 文献报道较多,造模方法较为成熟<br>Many reports and relatively mature modeling method |

## 8　总结和展望

综上所述,阐明 POF 的发病机制在 POF 的临床治疗至关重要。动物模型能够阐明疾病的病理生理机制,帮助我们更好研究 POF。雌小鼠发情周期与女性相似,但时间比人类短,是构建 POF 模型的理想动物。目前,POF 小鼠模型的几种方法建模中,放化疗模型会导致卵巢不可逆损伤,此类方法造模时间短,成功率高,但是会损伤其他的脏器组织,造成小鼠死亡;手术切除卵巢模型可以模拟医源性卵巢损伤,手术成功率高,但是此模型只能模拟 POF 的终末阶段,无法用于研究和评价 POF 的临床干预疗效;自身免疫性 POF 通过注射 ZP3,诱导机体产生抗体,损害免疫系统和卵巢来建模,但其应用范围有限;利用半乳糖诱导高半乳糖血症构建 POF 模型方法简单,但是其在临床上发病率低,缺乏实用的临床意义;最后,基因敲除模型使用逐渐增多,可以模拟遗传缺陷导致的 POF,明确特定基因缺失的意义,将来有望成为趋势。各种 POF 小鼠模型构建方式针对不同病因都有其优势和缺陷(见表 1)。应根据具体的研究条件及目的进行选择。由于 POF 的发病机制不明确,临床治疗棘手,因此成功建立 POF 模型显得十分重要,但目前缺乏构建 POF 模型的标准。此外,目前关于 POF 的研究,主要是使用啮齿类动物来进行建模,但啮齿类动物与人类遗传背景、生理及代谢特征等方面的差异很难体现人类疾病的复杂症状。因此,构建更符合人类遗传背景 POF 动物模型,如树鼩、食蟹猴等受到国内外专家的广泛重视,如杨凤等[34]通过切除雌性树鼩双侧卵巢成功构建了 POF 模型,陈刚等[35]切除雌性食蟹猴的双侧卵巢诱导构建骨质疏松模型,此类模型为今后临床进一步研究 POF 提供重要的基础。

**参考文献:**


[1] Ghahremani-Nasab M, Ghanbari E, Jahanbani Y, et al. Premature ovarian failure and tissue engineering [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4217-4226.

[2] Wang X, Zhang X, Dang Y, et al. Long noncoding RNA HCP5 participates in premature ovarian insufficiency by transcriptionally regulating MSH5 and DNA damage repair via YB1 [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(8): 4480-4491.

[3] 李德保, 周莉, 孙祖越. 早发性卵巢功能不全相关信号通路研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(2): 121-127.

[4] Takahashi A, Yousif A, Hong L, et al. Premature ovarian insufficiency: pathogenesis and therapeutic potential of mesenchymal stem cell [J]. J Mol Med (Berl), 2021, 99(5): 637-650.

[5] 谭丽, 毛熙光, 钟影,等. 人脐带间充质干细胞移植修复大鼠的卵巢早衰 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 85-91.

[6] Chen X, Wang Q, Li X, et al. Heat shock pretreatment of mesenchymal stem cells for inhibiting the apoptosis of ovarian granulosa cells enhanced the repair effect on chemotherapy-induced premature ovarian failure [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 240.

[7] 吴结英, 胡卫华. 卵巢早衰的病因学研究进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(4): 332-336, 344.

[8] Ito R, Takahashi T, Ito M. Humanized mouse models: Application to human diseases [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(5): 3723-3728.

[9] Di-Battista A, Moysés-Oliveira M, Melaragno MI. Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations [J]. Reproduction, 2020, 160(4): R55-R64.

[10] Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, et al. Genetics of primary ovarian insufficiency [J]. Clin Genet, 2017, 91(2): 183-198.

[11] Mila M, Alvarez-Mora MI, Madrigal I, et al. Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene [J]. Clin Genet, 2018, 93(2): 197-205.

[12] Emori C, Ito H, Fujii W, et al. Oocytes suppress FOXL2 expression in cumulus cells in mice† [J]. Biol Reprod, 2020, 103(1): 85-93.

[13] Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 60: 42-55.

[14] 涂晓娟. 免疫性卵巢早衰中 Treg 调控 B 细胞功能的初步研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.

[15] Li X, Xie J, Wang Q, et al. miR-21 and pellino-1 expression profiling in autoimmune premature ovarian insufficiency [J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 3582648.

[16] 田海清, 张于念, 张和江, 等. 免疫性卵巢早衰模型鼠制备的时间 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(32): 5168-5172.

[17] Roberts BC, Giorgi M, Oliviero S, et al. The longitudinal effects of ovariectomy on the morphometric, densitometric and mechanical properties in the murine tibia: A comparison between two mouse strains [J]. Bone, 2019, 127: 260-270.

[18] 周宇, 贾玉玲, 严大为, 等. 两种小鼠卵巢早衰模型的比较 [J]. 上海医学, 2018, 41(8): 489-494.

[19] Tan R, He Y, Zhang S, et al. Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on protecting against radiotherapy- induced ovarian damage in mice [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 65.

[20] 贺宇恒, 谭容容, 浦丹华, 等. 放疗致卵巢早衰小鼠动物模型的构建 [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(12): 1243-1249.

[21] Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection [J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(6): 673-693.

[22] Bahrehbar K, Rezazadeh Valojerdi M, Esfandiari F, et al.

Human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells improved premature ovarian failure [J]. World J Stem Cells, 2020, 12(8): 857-878.

[23] 许冰心. 机械刺激在体小鼠早衰卵巢激活休眠卵泡的实验研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.

[24] Shen J, Cao D, Sun JL. Ability of human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair chemotherapy-induced premature ovarian failure [J]. World J Stem Cells, 2020, 12(4): 277-287.

[25] 赵玮, 邢彦彦, 李文. 不同浓度顺铂对 C57BL/6 小鼠卵巢功能的影响 [J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 106-110.

[26] 王臻, 黄康榕, 王月玲,等. 经血来源干细胞移植在小鼠卵巢早衰模型中的定位分布 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(6): 803-808.

[27] 赵宏伟. 紫杉醇与多烯紫杉醇对小鼠卵巢功能影响及 GnRHa 对其预防作用研究 [J]. 山西: 山西省肿瘤医院, 2018.

[28] Li Y, Qiu W, Zhang Z, et al. Oral oyster polypeptides protect ovary against d-galactose-induced premature ovarian failure in C57BL/6 mice [J]. J Sci Food Agric, 2020, 100(1): 92-101.

[29] 刘小虎, 赵志慧, 周玥, 等. PI3K/Akt/mTOR 自噬通路在人参皂苷 Rg_(1)延缓 D-gal 诱导的卵巢早衰小鼠模型卵巢早衰中的作用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24): 6036-6042.

[30] 尹郭伟. 构建小鼠卵巢早衰模型研究 p204 在卵泡发育中的作用 [D]. 济南: 山东大学, 2017.

[31] Liu R, Zhang X, Fan Z, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 299.

[32] Rostami Dovom M, Noroozzadeh M, Mosaffa N, et al. Induced premature ovarian insufficiency by using D galactose and its effects on reproductive profiles in small laboratory animals: a systematic review [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 96.

[33] Cao LB, Leung CK, Law PW, et al. Systemic changes in a mouse model of VCD-induced premature ovarian failure [J]. Life Sci, 2020, 262: 118543.

[34] 杨凤, 李燕皎, 王运林, 等. 手术双侧卵巢去势法建立骨质疏松树鼩模型 [J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(1): 24-27.

[35] 陈刚, 史美枢, 刘萧, 等. 雌性食蟹猴去卵巢(OVX)诱导骨质疏松动物模型建立及评价 [J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2019, 37(1): 87-94.

〔收稿日期〕2021-01-14

(上接第 70 页)

[16] 向成芳, 骆立晖, 赵会民, 等. 麻醉对建立大鼠重度创伤失血性休克模型的保护性作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 68-74, 80.

[17] 金辰, 徐东刚. 失血性休克动物模型研究进展 [J]. 军事医学, 2017, 41(1): 73-76.

[18] Kohut LK, Darwiche SS, Brumfield JM, et al. Fixed volume or fixed pressure: a murine model of hemorrhagic shock [J]. J Vis Exp, 2011, 52: 2068.

[19] Rönn T, Lendemans S, de Groot H, et al. A new model of severe hemorrhagic shock in rats [J]. Comp Med, 2011, 61(5): 419-426.

[20] Morgan CE, Prakash VS, Vercammen JM, et al. Development and validation of 4 different rat models of uncontrolled hemorrhage [J]. JAMA Surg, 2015, 150(4): 316-324.

[21] Carrillo P, Takasu A, Safar P, et al. Prolonged severe hemorrhagic shock and resuscitation in rats does not cause subtle brain damage [J]. J Trauma, 1998, 45(2): 239-248.

[22] Capone A, Safar P, Radovsky A, et al. Complete recovery after normothermic hemorrhagic shock and profound hypothermic circulatory arrest of 60 minutes in dogs [J]. J Trauma, 1996, 40(3): 388-395.

[23] Capone A, Safar P, Stezoski SW, et al. Uncontrolled hemorrhagic shock outcome model in rats [J]. Resuscitation, 1995, 29(2): 143-152.

[24] Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2013, 4(4): 303-306.

[25] Lamson PD, De Turk WME. Study on shock induced by hemorrhage. XI. A method for the acuratee control of blood pressure [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1945, 83(2): 250-252.

[26] Vivaldi E, Macinelli S, Günther B. Experimental hemorrhagic shock in dogs: Standardization [J]. Res Exp Med (Berl), 1983, 182(2): 127-137.

[27] 刘江伟, 钱建辉, 李瑞, 等. 沙漠干热环境下创伤失血性休克大鼠模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(2): 30-33, 86.

[28] Lee HB, Blaufox MD. Blood volume in the rat [J]. J Nucl Med, 1985, 26(1): 72-76.

[29] Stein HJ, Hinder RA, Oosthuizen MMJ. Gastric mucosal injury caused by hemorrhagic shock and reperfusion: Protective role of the antioxidant glutathione [J]. Surgery, 1990, 108(2): 467-473.

[30] Hoppen RA, Corso CO, Grezzana TJ, et al. Hypertonic saline and hemorrhagic shock: hepatocellular function and integrity after six hours of treatment [J]. Acta Cir Bras, 2005, 20(6): 414-417.

〔收稿日期〕2020-08-20