

- trix metalloproteinase gene polymorphisms and the development of cerebral infarction[J]. Genet Mol Res, 2016, 14(4): 19418-19424.
- [17] XIN J, HUANG X, PAN X, et al. Risk factors for aphasia in cerebral small vessel diseases[J]. Curr Neurovasc Res, 2019, 16(2): 107-114.
- [18] 刘艳艳, 张敏, 高萍, 等. 伴有中重度脑白质疏松的急性脑梗死患者静脉溶栓疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 998-1002.
- [19] BELOVA LA, MASHIN VV, KOLOTIK-KAMENEVA OY, et al. The influence of Cytoflavin therapy on the cerebral hemodynamics in patients with various stages of hypertensive disease[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(7): 28-35.
- [20] 李春芳, 苗青, 胡林壮等. 尿酸水平与急性脑梗死脑白质病变的相关性研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(1): 42-47.
- [21] HINDENES LB, HÅBERG AK, MATHIESEN EB, et al. An incomplete Circle of Willis is not a risk factor for white matter hyperintensities: the tromsø study[J]. J Neurol Sci, 2021, 420: 117268. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117268.
- (收稿日期: 2020-11-21, 修回日期: 2022-01-22)

引用本文: 李海霞, 李慧朋, 王文文. 卵巢早衰病人血清微小RNA-125b表达及与中医证型的相关性分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(3): 509-513. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.020.

◇ 临床医学 ◇



卵巢早衰病人血清微小RNA-125b表达及与中医证型的相关性分析

李海霞^a, 李慧朋^b, 王文文^c

作者单位: 郑州市第七人民医院, ^a妇科, ^b中医科, ^c药学部, 河南 郑州 450016;

基金项目: 2018年度河南省科技攻关项目(182102310237)

摘要: **目的** 探讨卵巢早衰病人血清微小RNA(miR)-125b表达水平及与中医证型的相关性分析。**方法** 选取2017年3月至2019年6月郑州市第七人民医院妇科收治的136例卵巢早衰病人作为研究组, 选取同期120例该院体检健康者作为对照组, 观察两组研究对象及不同中医证型血清miR-125b、抗米勒管激素(AMH)、卵泡刺激素(FSH)/黄体生成素(LH)水平变化, 分析miR-125b表达水平与AMH、FSH/LH、中医证型的关系。**结果** 卵巢早衰病人以肾虚肝郁证(41.18%)、肝肾阴虚证(23.53%)、肾虚血瘀证(16.91%)、脾肾阳虚证(14.70%)较为常见; 研究组病人血清AMH水平[(1.98±0.64)pmol/L比(10.95±2.62)pmol/L]明显低于对照组($P<0.05$), miR-125b[(2.67±0.91)比(1.01±0.29)]、FSH[(47.28±9.15)U/L比(6.05±1.02)U/L]、LH[(30.46±8.24)U/L比(5.32±1.37)U/L]、FSH/LH比值[(1.62±0.52)比(1.05±0.31)]明显高于对照组($P<0.05$); 肝肾阴虚证组病人血清AMH水平低于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证病人($P<0.05$), 脾肾阳虚证组低于肾虚血瘀证组($P<0.05$); 肝肾阴虚证组病人miR-125b、FSH、LH水平高于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证病人($P<0.05$), 脾肾阳虚证组miR-125b、FSH、LH水平高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证组($P<0.05$); 肝肾阴虚证组病人FSH/LH比值低于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证病人($P<0.05$), 脾肾阳虚证组低于肾虚肝郁证病人($P<0.05$); 卵巢早衰病人血清miR-125b表达水平与AMH水平呈负相关($P<0.05$), 与FSH/LH比值呈正相关($P<0.05$); 血清AMH与肾虚肝郁证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证呈负相关($P<0.05$), miR-125b、FSH/LH比值与肾虚肝郁证、肝肾阴虚证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证呈正相关($P<0.05$)。**结论** 卵巢早衰病人血清miR-125b高表达, 与AMH水平呈负相关, 与FSH/LH比值呈正相关, 且肝肾阴虚证、脾肾阳虚证病人血清miR-125b水平变化较为明显, 血清AMH与肝肾阴虚证、脾肾阳虚证呈负相关。

关键词: 原发性卵巢功能不全; 微小RNA-125b; 中医证型; 相关性

Analysis of correlations between serum microRNA-125b and TCM syndromes in patients with premature ovarian failure

LI Haixia^a, LI Huipeng^b, WANG Wenwen^c

Author Affiliation: ^aDepartment of Gynecology, ^bDepartment of Traditional Chinese Medicine, ^cDepartment of Pharmacy, The 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450016, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression level of serum microRNA (miR)-125b in patients with premature ovarian failure (POF) and its correlation with traditional Chinese medicine syndromes. **Methods** A total of 136 patients with POF who were admitted to the Department of Gynecology of the 7th People's Hospital of Zhengzhou from March 2017 to June 2019 were selected for the study,

and 120 healthy people with physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Changes in serum miR-125b, anti-Mullerian hormone (AMH), follicle-stimulating hormone (FSH)/luteinizing hormone (LH) in the two groups and different TCM syndromes were observed, and the correlations between miR-125b and AMH, FSH/LH, and TCM syndromes were analyzed. **Results** In patients with POF patients, kidney deficiency and liver stasis syndrome (41.18%), Yang deficiency of liver and kidney syndrome (23.53%), kidney deficiency and blood stasis syndrome (16.91%) and Yang deficiency of spleen and kidney syndrome (14.70%) were more common; the serum AMH level in patients in the study group was significantly lower than that in the control group [(1.98±0.64) pmol/L vs. (10.95±2.62) pmol/L] ($P < 0.05$), while miR-125b [(2.67±0.91) pmol/L vs. (1.01±0.29) pmol/L], FSH [(47.28±9.15) pmol/L vs. (6.05±1.02) pmol/L], LH [(30.46±8.24) pmol/L vs. (5.32±1.37) pmol/L] levels and the FSH/LH ratio [(1.62±0.52) pmol/L vs. (1.05±0.31) pmol/L] was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$); the serum AMH level of the patients with Yang deficiency of liver and kidney syndrome was lower than that of patients with kidney deficiency and liver stasis syndrome, kidney deficiency and blood stasis syndrome, and Yang deficiency of spleen and kidney syndrome ($P < 0.05$), and the serum AMH level of the patients with kidney deficiency and blood stasis syndrome was lower than that of the patients with Yang deficiency of spleen and kidney syndrome ($P < 0.05$); the levels of miR-125b, FSH, and LH in patients with Yang deficiency of liver and kidney syndrome were higher than those in patients with kidney deficiency and liver stasis syndrome, kidney deficiency and blood stasis syndrome, and Yang deficiency of spleen and kidney syndrome ($P < 0.05$), and the levels of miR-125b, FSH and LH in the Yang deficiency of spleen and kidney syndrome group was higher than those in the kidney deficiency and blood stasis syndrome group and the kidney deficiency and liver stasis syndrome group ($P < 0.05$); the ratio of FSH/LH in patients with Yang deficiency of liver and kidney syndrome was lower than that in the kidney deficiency and liver stasis syndrome and kidney deficiency and blood stasis syndrome group ($P < 0.05$), while that in Yang deficiency of spleen and kidney syndrome group was lower than that in patients with of kidney deficiency and liver stasis syndrome ($P < 0.05$); the serum miR-125b level was negatively correlated with AMH ($P < 0.05$), and positively correlated with the ratio of FSH/LH in POF patients ($P < 0.05$); the serum AMH in POF patients was negatively correlated with kidney deficiency and liver stasis syndrome, Yang deficiency of liver and kidney syndrome and Yang deficiency of spleen and kidney syndrome ($P < 0.05$), and the serum miR-125b level and FSH/LH ratio was positively correlated with kidney deficiency and liver stasis syndrome, Yang deficiency of liver and kidney syndrome, kidney deficiency and blood stasis syndrome and Yang deficiency of spleen and kidney syndrome ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum miR-125b is highly expressed in POF patients and is negatively correlated with AMH levels and positively correlated with the FSH/LH ratio. The changes in serum miR-125b levels in patients with Yang deficiency of liver and kidney syndrome and Yang deficiency of spleen and kidney syndrome are more significant. Serum AMH is negatively correlated with Yang deficiency of liver and kidney syndrome and Yang deficiency of spleen and kidney syndrome.

Key words: Primary ovarian insufficiency; MiR-125b; TCM syndrome; Correlation

卵巢早衰是临床常见的妇科内分泌疾病之一,也是引起卵巢储备功能异常的主要疾病之一,其发病趋势呈现明显年轻化^[1]。卵巢早衰发病率占原发性闭经的20%~28%,约占继发性闭经的4%~20%,可导致生殖器萎缩,增加骨质丢失、心血管疾病发生风险,甚至造成女性丧失生殖能力,严重影响女性身心健康^[2]。研究表明,卵巢早衰与卵泡数量减少有关^[3]。有研究报道,微小RNA(miR)-125b在多囊卵巢综合征病人卵泡中表达上调^[4],中枢性早熟女童血清miR-125b表达水平异常可用于评估乳房发育情况^[5]。VICTORIA等^[6]研究证实,抗米勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)可在一定程度上反映卵巢功能,而卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)是临床常用卵巢早衰诊断检测指标^[7]。由于血清miR-125b在卵巢早衰中表达水平报道较为少见,本研究旨在探讨卵巢早衰病人血清miR-125b表达水平,通过分析miR-125b表达与AMH、FSH/LH及中医证型的关系,以期对卵巢早衰临床治疗提供一

定理论帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年3月至2019年6月郑州市第七人民医院妇科收治的136例卵巢早衰病人作为研究对象(研究组),研究组年龄(35.23±1.37)岁,范围为28~39岁;体质量指数(23.01±0.83)kg/m²,范围为20~25 kg/m²;西医诊断标准参照曹泽毅主编《中华妇产科学》^[8](第三版)中诊断标准,中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定的标准,其中中医辨证分型诊断标准主要参考《中医妇科学》^[10]、《中医诊断学》^[11]及《中药新药临床研究指导原则》^[9]中分型标准:有肝肾阴虚证、肾虚肝郁证、脾肾阳虚证、肾虚血瘀证。

另选取同期120例该院体检健康者作为对照组,年龄(35.45±1.46)岁,范围为26~39岁;体质量指数(23.09±0.85)kg/m²,范围为20~26 kg/m²,两组研究对象年龄、体质量指数比较,差异无统计学意义($t=1.24, 0.76, P=0.215, 0.447$)。

1.2 纳入标准 (1)符合上述卵巢早衰中西医诊断

标准;(2)年龄<40岁;(3)闭经超过4个月;(4)至少2次(间隔时间>1个月)血清FSH>40 IU/L,雌二醇<73.2 pmol/L;(5)病人知情,签署知情同意书;(6)该研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.3 排除标准 (1)近1年有激素治疗史者;(2)伴多囊卵巢综合征及其他卵巢疾病者;(3)先天性生殖器官发育不全者;(4)伴严重心、肝、肾等器官原发性疾病者;(5)伴恶性肿瘤者;(6)泌乳素异常者;(7)甲状腺功能异常者;(8)伴糖尿病、高血压及血液疾病者;(9)精神疾病者。

1.4 样本采集及检验 收集所有研究对象(未闭经者在月经期2~3 d,闭经者无时间限定)清晨空腹静脉血5 mL,室温静置1 h,3 000 r/min离心10 min,分离上清,超低温冻存待检。(1)血清AMH水平检测;(2)采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清miR-125b表达水平,试剂盒购自大连宝生物技术有限公司。20 μ L反应体系如下:ROX 0.4 μ L,Mix 10 μ L,cDNA 2 μ L,正、反向引物各2 μ L,无酶水3.6 μ L。反应步骤如下:95 $^{\circ}$ C,7 min,1循环;95 $^{\circ}$ C,15 s;63 $^{\circ}$ C,35 s;72 $^{\circ}$ C,18 s;40循环,一个样品3次重复。以U6为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算miR-125b表达水平;(3)采用酶联免疫吸附测定检测血清AMH水平,AMH试剂盒由美国Epitope Diagnostics公司提供,全自动酶标仪购自意大利Bio-base公司,具体步骤参照试剂盒说明书操作;(4)采用电化学发光法检测FSH、LH水平,试剂盒、化学发光分析仪购自美国雅培公司,室内质控数据均在控,由同一实验员完成上述检验操作。

1.5 统计学方法 采用统计软件SPSS 23.0处理实验数据,计量资料行正态检验,符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较应用单因素方差分析(采用 q 检验进行两两间比较);计数资料用(%)描述,采用 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析检验血清miR-125b与AMH、FSH/LH比值关系,通过logistic回归分析探讨血清miR-125b、AMH、FSH/LH对卵巢早衰不同中医证型影响。当 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢早衰病人中医证型分布情况 136例卵巢

早衰病人中肾虚肝郁证56例(41.18%),肝肾阴虚证32例(23.53%),肾虚血瘀证23例(16.91%),脾肾阳虚证20例(14.70%),其他5例(3.68%)。

2.2 两组病人血清miR-125b、AMH、FSH、LH、FSH/LH比值比较 研究组病人血清AMH水平明显低于对照组($P<0.05$),miR-125b、FSH、LH、FSH/LH比值明显高于对照组($P<0.05$),见表1。

2.3 不同中医证型病人血清miR-125b、AMH、FSH、LH、FSH/LH比值比较 四组不同中医证型病人血清miR-125b、AMH、FSH、LH、FSH/LH比值比较差异有统计学意义($P<0.05$),肝肾阴虚证组病人血清AMH水平低于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证病人($P<0.05$),脾肾阳虚证组低于肾虚血瘀证组($P<0.05$);肝肾阴虚证组病人miR-125b、FSH、LH水平高于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证病人($P<0.05$),脾肾阳虚证组miR-125b、FSH、LH水平高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证组($P<0.05$);肝肾阴虚证组病人FSH/LH比值低于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证病人($P<0.05$),脾肾阳虚证组低于肾虚肝郁证病人($P<0.05$)。见表2。

2.4 卵巢早衰病人血清miR-125b表达水平与AMH水平、FSH/LH比值相关性 卵巢早衰病人血清miR-125b表达水平与AMH水平呈负相关($r=-0.470$, $P<0.001$),与FSH/LH比值呈正相关($r=0.502$, $P<0.001$)。

2.5 卵巢早衰病人血清miR-125b、AMH、FSH/LH与中医证型的关系 以miR-125b、AMH、FSH/LH比值为自变量,中医证型为因变量,引入logistic多元回归模型显示,血清AMH与肾虚肝郁证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证呈负相关($P<0.05$),miR-125b、FSH/LH比值与肾虚肝郁证、肝肾阴虚证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证呈正相关($P<0.05$),见表3。

3 讨论

3.1 卵巢早衰中医病机及证型分析 祖国医学将卵巢早衰归属于“闭经”“不孕”“血枯”“绝经前后诸证”等范畴,《素问·上古天真论》最早提出“早衰”一词,其曰“今时之人不然也……以忘为常……故半百而衰也”,《素问·阴阳应象大论》亦有云:“能之七损八益……则早衰之节也。年四十而阴气自半化,

表1 体检健康者与卵巢早衰病人血清AMH、FSH、LH、FSH/LH比值比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miR-125b	AMH/(pmol/L)	FSH/(U/L)	LH/(U/L)	FSH/LH
对照组	120	1.01 $\pm$ 0.29	10.95 $\pm$ 2.62	6.05 $\pm$ 1.02	5.32 $\pm$ 1.37	1.05 $\pm$ 0.31
研究组	136	2.67 $\pm$ 0.91	1.98 $\pm$ 0.64	47.28 $\pm$ 9.15	30.46 $\pm$ 8.24	1.62 $\pm$ 0.52
t 值		19.14	38.65	49.08	33.01	10.48
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:AMH为抗米勒管激素,FSH为卵泡刺激素,LH为黄体生成素。

表2 不同中医证型卵巢早衰病人血清 AMH、FSH、LH、FSH/LH 比值比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miR-125b	AMH/(pmol/L)	FSH/(U/L)	LH/(U/L)	FSH/LH
肾虚肝郁证	56	2.26±0.75	1.85±0.24	43.28±5.11	24.83±2.52	1.88±0.23
肝肾阴虚证	32	3.35±1.07 ^①	1.56±0.20 ^①	52.95±3.26 ^①	35.92±3.04 ^①	1.42±0.28 ^①
肾虚血瘀证	23	1.94±0.62 ^{①②}	2.01±0.12 ^{①②}	42.73±4.51 ^{①②}	26.57±4.23 ^{①②}	1.69±0.31 ^{①②}
脾肾阳虚证	20	2.73±0.93 ^{①②③}	1.72±0.28 ^{②③}	47.12±4.26 ^{①②③}	30.79±4.34 ^{①②③}	1.58±0.36 ^①
F 值		15.94	21.15	36.89	82.34	19.62
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: AMH 为抗米勒管激素, FSH 为卵泡刺激素, LH 为黄体生成素。

①与肾虚肝郁证比较, $P<0.05$ 。②与肝肾阴虚证比较, $P<0.05$ 。③与肾虚血瘀证比较, $P<0.05$ 。

表3 卵巢早衰病人血清 miR-125b、AMH、FSH/LH 与中医证型的关系

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
肾虚肝郁证						
miR-125b	0.506	0.201	6.328	0.012	1.658	1.118~2.459
AMH	-0.556	0.358	2.412	0.045	0.573	0.405~0.812
FSH/LH	0.365	0.215	2.882	0.039	1.440	1.182~1.755
肝肾阴虚证						
miR-125b	0.545	0.187	8.501	0.004	1.725	1.196~2.489
AMH	-0.543	0.248	4.794	0.019	0.581	0.369~0.914
FSH/LH	0.459	0.207	4.917	0.011	1.582	1.339~1.869
肾虚血瘀证						
miR-125b	0.525	0.259	4.114	0.043	1.691	1.018~2.809
AMH	-0.276	0.261	1.118	0.106	0.759	0.526~1.094
FSH/LH	0.338	0.254	1.770	0.042	1.402	1.195~1.645
脾肾阳虚证						
miR-125b	0.602	0.213	7.991	0.005	1.826	1.203~2.772
AMH	-0.563	0.294	3.667	0.034	0.569	0.385~0.842
FSH/LH	0.418	0.224	3.482	0.025	1.518	1.217~1.894

注: AMH 为抗米勒管激素, FSH 为卵泡刺激素, LH 为黄体生成素。

起居衰也。”肾虚为卵巢早衰发病病机,《傅青主女科》有“经本于肾”“经水出诸肾”之说,肾藏先天之精,天癸之源,主生殖,肾精充足则天葵生化有源,肾气亏虚,精血匮乏,天葵竭,冲任虚衰,胞宫失所养。有学者认为卵巢早衰病机以肾虚为主,清心滋肾可取得较佳治疗效果^[12]。本研究结果显示,136 例卵巢早衰病人肾虚肝郁证(41.18%)、肝肾阴虚证(23.53%)、肾虚血瘀证(16.91%)、脾肾阳虚证(14.70%)4 类证型均见肾虚,与滕秀香等^[13]研究结果相似,提示肾虚可能在卵巢早衰发病机制中占主导地位。

3.2 卵巢早衰病人血清 miR-125b 及激素指标水平分析 本研究结果显示,卵巢早衰病人 miR-125b 表达水平明显高于对照组,提示血清 miR-125b 表达水平升高可能与卵巢早衰发生有关。有研究发现,miR-125b 可通过与骨形态发生蛋白受体 1B 特异性结合,促进绵羊卵巢颗粒细胞凋亡^{〔14〕}。还有研究表

明,miR-125b 可通过靶向激活素受体 2a 调控新生小鼠卵巢原始卵泡形成^[15]。而 Chen 等^[16]研究报道,miR-125b 过表达与卵巢细胞线粒体凋亡通路激活有关,上述结果均提示 miR-125b 可能通过调控卵泡相关基因表达,参与卵巢早衰发生过程。

进一步查阅文献发现, Lannes 等^[17]研究认为,miR-125b 可通过神经激素调节 LH、FSH 表达水平,参与神经元性疾病进展。AMH 与转化生长因子 β (TGF- β) 表达密切相关,有研究证实,胰腺导管腺癌进展中 miR-125b 可与 TGF- β 相互作用,参与癌细胞增殖、凋亡进程^[18]。其中 AMH 属于 TGF- β 超家族,其主要表达分泌部位为初级卵泡的颗粒细胞,随卵泡增大而分泌减少,并随年龄增长呈降低趋势,在调控卵泡的生长发育中发挥重要作用^[19]。李强等^[20]研究发现,卵巢功能衰退病人血清 AMH 水平降低,对其早期检测可预测卵巢功能衰退。FSH 是卵巢早衰最敏感检测指标之一,临床上将 FSH>40 IU/L 时视为卵泡耗竭,当卵巢功能异常时,血清 FSH、LH 分泌调控会出现紊乱,与卵巢早衰发生密切相关^[21]。本研究结果显示,较于对照组,研究组病人血清 AMH 水平降低,FSH、LH 水平及 FSH/LH 比值升高,与陈红男等^[22]研究结果相似,提示血清 AMH 表达及 FSH/LH 比值异常可能与卵巢早衰发生发展相关。本研究结果显示,卵巢早衰病人血清 miR-125b 表达水平与 AMH 水平呈负相关,与 FSH/LH 比值呈正相关,进一步提示血清 miR-125b 可能通过与 AMH、FSH、LH 等相关指标或因子相互作用,促进卵泡数量减少及功能异常发生,共同参与卵巢早衰进展。

3.3 卵巢早衰中医证型与血清 miR-125b 及激素指标的关系 另外,本研究结果还显示,血清 miR-125b、AMH、FSH、LH 及 FSH/LH 比值在肝肾阴虚证、脾肾阳虚证病人中表达差异较为明显,提示血清 miR-125b、AMH、FSH/LH 比值与卵巢早衰中医证型中肝肾阴虚证、脾肾阳虚证的关系较为密切。中医认为肾内藏真阴元阳,阳主动,为成熟卵子排出体

内的动力所在,而肾阴则为卵子生成、成熟提供物质基础,肾虚日久,肾阴阳失调,肾阴不足可导致卵泡形成障碍,而肾阳不足则影响排卵,导致排卵功能障碍,影响卵巢功能,肝肾为母子关系,而脾肾共主水液代谢,影响卵巢分泌功能^[23-24]。因此,肝肾阴虚证、脾肾阳虚证卵巢早衰病人血清 miR-125b、AMH 水平及 FSH/LH 比值异常较明显。最后研究发现,血清 AMH 与肾虚肝郁证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证呈负相关,miR-125b、FSH/LH 比值与肾虚肝郁证、肝肾阴虚证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证呈正相关,提示血清 miR-125b、AMH 表达、FSH/LH 比值与卵巢早衰中医证型相关,临床上可通过检测血清 miR-125b、AMH 水平及 FSH/LH 比值变化作为卵巢早衰中医证分型辅助指标,但是由于本研究仅从临床角度浅显地分析了二者之间的关系,后期将从分子生物学及基因组学等多个角度进行探讨中医药调控 miR-125b 对卵巢早衰的影响。

综上所述,卵巢早衰病人血清 miR-125b 高表达,与 AMH、FSH/LH 比值异常变化有关,且肝肾阴虚证、脾肾阳虚证病人血清 miR-125b 水平变化较为明显,与卵巢早衰中医证型相关,但是由于本研究对象较少,且卵巢早衰病程较长其主观症状随病情变化而变化,可能影响中医辨证分型,缺乏多中心研究,同时本研究仅从临床角度探讨血清 miR-125b 与卵巢早衰病人中医证型的关系,关于二者之间的内在机制以及是否存在中医药及基因调控 miR-125b 尚不明确,还有待进一步从基础理论深入分析。

参考文献

- [1] ESLAMI A, FARAHMAND K, TOTONCHI M, et al. FMR1 pre-mutation: not only important in premature ovarian failure but also in diminished ovarian reserve[J]. Hum Fertil (Camb), 2017, 20(2):120-125.
- [2] YIN N, WANG Y, LU X, et al. HPMSCT transplantation restoring ovarian function in premature ovarian failure mice is associated with change of Th17/Tc17 and Th17/Treg cell ratios through the PI3K/Akt signal pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 37-42.
- [3] 张莹莹,殷慧群,倪丰,等.骨髓间充质干细胞移植在卵巢早衰小鼠卵巢功能重建中应用[J].安徽农业大学学报,2017,44(1):44-49.
- [4] 杨倩,刘兰心,黄荷凤.多囊卵巢综合征患者卵泡液分泌物的提取鉴定及其 miRNAs 的提取和检测[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(8):1085-1089.
- [5] 唐家彦,黄娟,黄连红,等.中枢性性早熟女童血清 miR-125b 与维生素 D 联合检测的临床意义研究[J].中国全科医学,2019,22(9):1047-1051.
- [6] VICTORIA M, LABROSSE J, KRIEF F, et al. Anti müllerian hormone: more than a biomarker of female reproductive function[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2019, 48(1):19-24.
- [7] 阿卜力孜·克热木,阿孜古丽·要力瓦斯,穆拉迪力·约麦尔,等.慢性应激对卵巢早衰大鼠血清中 E₂、FSH、LH 及 β-EF 水平的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(3):631-634,后插 10-后插 11.
- [8] 曹泽毅.中华妇产科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2014:2138-2140.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:239-241.
- [10] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:102-104.
- [11] 陈家旭.中医诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2004:85-87.
- [12] 方晓红,夏桂成.清心滋肾汤辅助西药治疗卵巢早衰疗效探讨[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(9):158-161.
- [13] 滕秀香,李宏田,姚海洋.基于差异矩阵算法的卵巢早衰中医证候特点的聚类分析研究[J].北京中医药,2016,35(4):291-294.
- [14] YAO Y, REHEMAN A, XU Y, et al. MiR-125b contributes to ovarian granulosa cell apoptosis through targeting BMPR1B, a major gene for sheep prolificacy[J]. Reprod Sci, 2019, 26(2):295-305.
- [15] WANG S, LIU J, LI X, et al. MiR-125b regulates primordial follicle assembly by targeting activin receptor type 2a in neonatal mouse ovary[J]. Biol Reprod, 2016, 94(4): 83-94.
- [16] CHEN P, FANG X, XIA B, et al. Long noncoding RNA LINC00152 promotes cell proliferation through competitively binding endogenous miR-125b with MCL-1 by regulating mitochondrial apoptosis pathways in ovarian cancer[J]. Cancer Med, 2018, 7(9):4530-4541.
- [17] LANNES J, L'HÔTE D, FERNANDEZ-VEGA A, et al. Corrigendum: a regulatory loop between miR-132 and miR-125b involved in gonadotrope cells desensitization to GnRH[J]. Sci Rep, 2016, 6:34676. DOI: 10.1038/srep34676.
- [18] OTTAVIANI S, STEBBING J, FRAMPTON AE, et al. TGF-β induces miR-100 and miR-125b but blocks let-7a through LIN28B controlling PDAC progression[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1845-1863.
- [19] DUMONT A, ROBIN G, DEWAILLY D. Anti-müllerian hormone in the pathophysiology and diagnosis of polycystic ovarian syndrome[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2018, 25(6): 377-384.
- [20] 李强,张建海,田向文,等.卵巢功能衰退患者血清抗苗勒管激素的水平变化及意义[J].山东医药,2016,56(21):63-64.
- [21] MISHRA B, RIPPERDAN R, ORTIZ L, et al. Very low doses of heavy oxygen ion radiation induce premature ovarian failure[J]. Reproduction, 2017, 154(2):123-133.
- [22] 陈红男,李博,王婷.血清抗苗勒管激素在卵巢早衰患者中的预测价值[J].海南医学,2018,29(23):3274-3276.
- [23] 侯大乔,敬源,张亚红,等.卵巢功能低下不同中医证型与性激素 FSH、LH 及 E₂ 水平相关性分析[J].四川中医,2017,35(12):47-50.
- [24] 康建颖,陆月红.中医辨证分型治疗对卵巢早衰患者卵巢功能恢复的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(16):3723-3725.

(收稿日期:2020-06-10,修回日期:2020-07-08)