

综 述 DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003994

IL-27 在卵巢功能减退相关发病机制中的研究现状

张 越¹, 马婧淼², 胡钟升¹, 吴倩益¹, 罗晓芳¹, 王炼炼¹

(1.重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心,重庆 400016;2.巴南区第二人民医院妇产科,重庆 400054)

【摘要】随着社会的发展,越来越多的女性选择晚婚晚育,导致高龄生育比例持续上升,随之出现的育龄期女性卵巢功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)也明显增加。因此尽早地探明 DOR 的发病机制,做到对该病的早诊断、早治疗,就能更好地保护女性生育力。本综述总结了白细胞介素-12(interleukin 12, IL-12)家族细胞因子白细胞介素-27(interleukin 27, IL-27)在 DOR 发病机制中的作用和目前的临床研究现状,为 DOR 的诊疗提供新的临床思路。

【关键词】卵巢储备功能减退;白细胞介素-27;发病机制

【中图分类号】R715.2

【文献标志码】A

Current research progress on IL-27 in the pathogenesis of diminished ovarian reserve

Zhang Yue¹, Ma Jingmiao², Hu Zhongsheng¹, Wu Qianyi¹, Luo Xiaofang¹, Wang Lianlian¹

(1.Department of Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2.Department of Obstetrics and Gynecology, The Second People's Hospital of Banan District)

【Abstract】With societal development, an increasing number of women are opting for delayed marriage and childbearing, leading to a sustained rise in the proportion of advanced maternal age. Consequently, there has been a marked increase in the incidence of diminished ovarian reserve (DOR) among women of reproductive age. Therefore, elucidating the pathogenesis of DOR at an early stage and achieving early diagnosis and treatment are crucial for better preserving female fertility. This review summarizes the role of the interleukin-12 family cytokine interleukin-27 in the pathogenesis of DOR and the current status of clinical research, providing new clinical perspectives for the diagnosis and treatment of DOR.

【Key words】diminished ovarian reserve; interleukin-27; pathogenesis

随着现代社会的发展和女性受教育程度的提高,更多的女性选择晚婚晚育,因此高龄是引起女性卵巢功能下降的主要因素之一,同时环境、压力及相关疾病也会导致育龄女性生育力下降,特别是引起育龄期的卵巢储备功能减退。卵巢功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)的患病率随年龄的增加而明显增加,目前在年轻女性中发病率也在增加。DOR 的发生会引起排卵障碍、卵子数量减少质量下降、自然妊娠概率降低,严重削弱甚至剥夺女性的自然生育能力。

DOR 是导致不孕及辅助生殖技术效果不佳的原因之一,也是引起先兆子痫和胎盘灌注不良病变的危险因素^[1],目前已成为女性生殖健康领域研究的重点和难点。全球妇产科医生和科学家们正致力于 DOR 的各种探索研究中,为早日探明 DOR 的发病机制,为女性的生育力保护提供可靠有效方案而努力。近年, DOR 在免疫相关的机制研究成为了本研究领域的热门,研究发现 DOR 的发生与自身免疫及炎症反应密切相关,但具体调控网络复杂且尚未完全阐明。在近期的文献中白细胞介素-27(interleukin 27, IL-27)作为一种多效性细胞因子,在免疫调节中扮演着“双刃剑”角色,其促炎作用可激活 1 型辅助性 T 细胞(type 1 T helper cell, Th1),促进炎症因子产生;更关键的是,它能强力抑制致病性 17 型辅助性 T 细胞(type 17 T helper cell, Th17)分化、促进调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的产生和功能、抑制 B 细胞过度活化及自身抗体产生^[2],其可能成为深入理解免疫相关卵巢功能减退核心环节的关键突破口。因此,本综述总结了近年

作者简介:张 越, Email: 2529941241@qq.com,

研究方向:生殖内分泌疾病(卵巢早衰、卵巢储备功能减退)。

通信作者:王炼炼, Email: llian_w@163.com。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:82001581);重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划资助项目(编号:03030299QC-W0041)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251119.1706.018>

(2025-11-20)

来关于 IL-27 在 DOR 中的发病机制研究和目前的临床研究现状,为 DOR 的诊疗提供新的临床思路。

1 卵巢功能减退及其诊断标准

1.1 卵巢储备功能减退

卵巢储备功能减退是指卵母细胞数量及质量下降,导致卵巢功能不足,抗穆勒氏管激素(anti-mullerian hormone, AMH)水平降低,窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)减少,基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平升高,其可分为生理性和病理性2种。其临床表现为月经失调、月经稀发、闭经、不孕、性激素缺乏或波动等相关症状,最终女性生育能力下降。据2023年统计数据,我国育龄人群不孕症发生率已攀升至18%,是不孕症发生率较高的国家之一,其中DOR的患病率为10%~35%,约10%的女性可能会因各种原因而导致卵巢储备过早减少^[3]。生理性高龄状态是引起DOR的一个重要病因,现代社会女性因教育、职业发展等原因,选择晚婚晚孕的人群不断增多,DOR的发病率在不孕妇女中所占比例也逐年增加,是造成女性不孕的重要原因之一。虽然辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)帮助了许多不孕夫妇,但其成功率高度依赖于卵巢功能和卵子质量,因此DOR患者不仅要承受不孕症治疗的高昂费用,还要面对在常规ART治疗中效果不佳的结局。此外,DOR除了引起不孕症外,过早的卵巢功能下降,导致相关性激素水平不足,会明显增加女性心血管疾病、骨质疏松、认知功能下降、泌尿生殖道萎缩、情绪障碍等疾病的发生风险。这些使得对卵巢储备功能减退的研究越来越成为医学研究中的热点和难点。

1.2 诊断标准

根据最新的中国指南及专家共识,DOR的诊断主要依赖对于卵巢储备功能的评价,2022年《卵巢储备功能减退临床诊治专家共识》推荐使用AMH、AFC、基础FSH结合年龄因素综合评估。①AMH<1.1 ng/mL提示DOR(推荐等级I B);②2侧AFC<5~7枚,提示DOR(推荐等级I B);③基础FSH和雌二醇(estradiol, E2),连续2个月经周期基础FSH≥10 IU/L提示DOR(推荐等级I B);④年龄,建议35岁以上且备孕6个月未孕者,积极评估卵巢储备功能(推荐等级II B)^[3]。

2 发病机制研究现状

2.1 DOR 病因

目前的研究表明引起DOR的可能原因有以下几个方面:年龄、遗传因素、医源性因素、感染因素、环境因素、社会心理因素、免疫因素等。现有研究表明生理性高龄状态是DOR发生最主要的原因,随着女性年龄的增长卵泡数量不断发生着不可逆衰减,>40岁的女性中DOR发生率超过

50%^[3];遗传因素是病理性DOR的重要原因,常伴有家族遗传倾向,如先天性卵巢发育不全、脆性X综合征可直接影响卵泡发育^[4];医源性因素(直接卵巢损伤):包括生殖系统手术操作,如卵巢囊肿剔除术、子宫内膜异位症手术,放化疗病史等都会直接引起卵巢损伤;免疫因素:自身免疫性疾病、自身抗体异常、细胞免疫失衡等均可导致卵巢损伤,有研究发现系统性红斑患者DOR发生率较正常人增高^[5];感染因素:各种感染引起的卵巢炎,会导致卵泡数量和(或)质量下降,发生DOR;环境因素:持续性污染物接触、重金属、电力及电磁辐射、吸烟、酗酒均会损害卵巢功能^[6-7];社会心理因素也是引起DOR的重要因素,随着社会节奏的加快,女性所面临的压力也在不断增加,育龄期女性在长期处于紧张焦虑的状态下,可引起神经内分泌轴紊乱、性激素失衡、月经周期紊乱,影响卵巢功能^[8]。此外,氧化应激也是引起DOR的重要原因之一,氧化应激可引起颗粒细胞凋亡异常和功能障碍导致卵巢发生一系列病理变化^[9]。也有研究表明包括肠道菌群、生殖系统感染等机体菌群失调也与DOR相关。但其具体发病机制仍需进一步探寻。

2.2 DOR 的免疫相关发病机制

DOR是导致女性生育力降低的重要难题。对女性生育力的影响极大,除了影响女性生育力以外,DOR也是妊娠并发症如子痫前期和胎盘灌注不良病变的危险因素^[10],因此加强对DOR的机制研究,有助于促进DOR的诊疗。因受精卵与胚胎发育、子宫内膜及母胎耐受、母体内环境稳态均受到免疫因素的明显影响,近年来免疫因素相关研究已成为DOR的热门研究方向。在免疫因素方面,DOR已被认为与免疫和代谢反应失调有关。Jiao X等^[11]在研究中发现卵巢早衰(premature ovarian insufficiency, POI)患者的外周和卵巢中Th1和Treg缺乏均增强,而白细胞介素-10(interleukin 10, IL-10)在POI中与对照组中没有明显的差异,对Th1和Treg对POI的发病机制进行探索,其结果表明Treg细胞数量减少或抑制功能受损会介导Th1反应增强,Th1引起促炎细胞因子 γ -干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)升高,以细胞色素P450超家族19亚族A成员1为靶点(cytochrome P450 family 19 subfamily a member 1, CYP19A1),抑制性激素生成,部分通过JAK-STAT1和NF- κ B活化下调结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF),促进颗粒细胞凋亡,从而导致卵泡闭锁、卵巢功能障碍和卵巢早衰,且Th1:Treg细胞的比例增加与POI严重程度密切相关。一些炎症因子,尤其是白细胞介素,有促使卵巢衰老的可能。有研究表明,DOR女性卵泡中的脂肪因子和细胞因子水平与卵巢储备功能正常的女性不同,DOR女性中白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、TNF- α 、白细胞介素-12(interleukin 12, IL-12)水平明显高于卵巢储备功能正常的女性,且卵泡IL-6水平与胚胎质量呈负相关。这表明卵泡内炎症增加可能与DOR有关^[12]。

不良妊娠结局有关^[18]。研究者发现子痫前期患者的血清、胎盘中 IL-27 的表达异常^[19]。在一些不明原因的反复流产患者的外周血中、子宫内膜和蜕膜组织中 IL-27 的表达低于正常妊娠女性^[20]。近年的 1 项研究中发现, IL-27 通过激活下游 STAT1 信号传导, 导致转录因子 B 淋巴细胞诱导的成熟蛋白 1 (Blimp-1) 表达增加, 而 Blimp-1 在妊娠早期的表达与调节早期胚胎发育和蜕膜化有关, 从而在妊娠的建立和维持中发挥着至关重要的作用^[21], 这些结果都提示 IL-27 表达不足可能破坏着床期的免疫耐受微环境, 导致胚胎排斥^[17]。Li X 等^[22]通过分析不良妊娠结局的妊娠期糖尿病患者、不良妊娠结局的非妊娠期糖尿病患者, 有妊娠期糖尿病且妊娠结局正常的患者、有非妊娠期糖尿病且妊娠结局正常的患者在妊娠中期的血清 IL-27 水平, 发现 IL-27 水平升高与不良妊娠结局相关, 孕中期血清 IL-27 水平可提高非妊娠期糖尿病围产期胎儿窘迫和妊娠期糖尿病早产常用指标的预测效率。在早产中, IL-27 也发挥着至关重要的作用, 当 IL-27 表达异常或孕妇受到外部病原体刺激时, IL-27 可通过激活人羊膜上皮细胞和人子宫平滑肌细胞中的 ERK 信号通路, 引发炎症级联反应, 最终导致早产^[23]。IL-27 也可通过促进母体外周血单核细胞和羊膜上皮细胞的炎症来促进诱导早产^[24]。发生胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 的发病机制之一是滋养层侵袭浅, 子宫-胎盘循环不良, 据报道, 在 FGR 的患者中胎盘中 IL-27 及其特异性受体 IL-27R α 明显减少, 给予外源性 IL-27 可提高体外滋养层的增殖、迁移和侵袭^[16], IL-27 缺乏会促进 FGR 的发展。在其他生殖系统疾病中, IL-27 也表现出一定的相关作用, 例如有研究指出 IL-27 可以通过调节 IFN- γ 和 IL-10 的平衡, 协同促进异位子宫内膜基质细胞的生长和侵袭, 并有助于子宫内膜异位症的进展^[25]。多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的患者血清中 IL-27 水平升高, 其水平可能与胰岛素抵抗、雄激素水平等代谢和内分泌异常指标相关。也有研究发现在给予缺乏 IL-27R α 的小鼠高脂肪饮食时, 小鼠会出现典型的 POI 症状。这提示 POI 病例中血清甘油三酯升高与 IL-27 水平降低之间的相关性^[26]。IL-27 在生殖道感染中也发挥着作用, Zhao YJ 等^[27]的研究中指出衣原体可以激活 Th1 样细胞中的 IL-27 信号传导, 从而促进其在女性生殖道中的感染, 这提示减弱 T 细胞中的 IL-27 信号传导可用于增强生殖道对衣原体感染的免疫力; 在新生儿发生败血症时减弱 IL-27 的信号传导也有利于降低死亡率^[28]。

综上所述, Treg 能促进转化生长因子- β 1、IL-10 的产生, 实现免疫抑制作用; 可通过抑制 Th1, 反过来改善 POI; Th1 能促进促炎因子 IFN- γ 、TNF- α 的产生, 下调 CTGF、CYP19A1, 直接促进细胞凋亡并抑制人颗粒细胞的增殖和类固醇的生成。IL-27 能促进 Th1 细胞的表达, 诱导表达 Treg 亚群, IL-27 也能增强 CD8⁺T 细胞应答, 促进颗粒酶 B 表达及 IFN- γ 产生, 增强细胞毒性。则 IL-27 诱导产生的 Treg 对卵

巢具有保护作用, 而产生的 Th1、IFN- γ 可损伤卵巢, 因此 IL-27 对卵巢的具体作用值得进一步探究。

4 小结与展望

目前关于 IL-27 在生殖中的作用机制尚处于研究阶段, 根据前期研究中的一些初步研究结果和假设, IL-27 可能通过其在免疫调节和炎症过程中的作用, 影响生殖系统的免疫调节, 从而间接影响到生育能力。高水平的炎症反应也可以影响到生殖系统的正常功能, IL-27 作为一个与炎症调节相关的蛋白质, 可能在这一过程中发挥作用。此外 IL-27 与自身免疫性疾病有关, 而某些自身免疫性疾病可能与不孕或生育问题相关联。DOR 已被认为可能与免疫和代谢反应失调有关, IL-27 作为在免疫调节过程中发挥重要作用的细胞因子, 可能与 DOR 的发病具有相关性, 由此可见, 深入探索人体免疫因素在生殖免疫障碍性疾病发病中的重要致病机制, 对建立精准、有效的生育障碍诊治新策略, 全面提高我国人口生育质量具有重大意义。目前, 本研究通过 ELISA 的检测方法, 已发现 DOR 女性和正常对照组女性外周血的 IL-27 有明显的差异, 未来将利用动物实验和多组学整合的系统生物学等方法进一步探寻 IL-27 在 DOR 的发病机制, 为后期的机制研究奠定理论基础, 为 DOR 的诊断与治疗提供临床思路。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张越: 研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写; 马静森: 数据收集、网络图绘制; 胡钟升、吴倩益: 文献检索; 罗晓芳: 实验技术指导; 王炼炼: 研究方案设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Ganer Herman H, Volodarsky-Perel A, Ton Nu TN, et al. Diminished ovarian reserve is a risk factor for preeclampsia and placental malperfusion lesions[J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(5): 794-801.
- [2] Xu WD, Wang DC, Zhao M, et al. An updated advancement of bi-functional IL-27 in inflammatory autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1366377.
- [3] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(4): 425-434. Expert Group of Consensus on Clinical Diagnosis & Management of Diminished Ovarian Reserve, Reproductive Endocrinology & Fertility Preservation Section of Chinese Society on Fertility Preservation under Chinese Preventive Medicine Association. Consensus on clinical diagnosis and management of diminished ovarian reserve[J]. *J Reprod Med*, 2022, 31(4): 425-434.
- [4] Song CC, Qin YY, Li Y, et al. Deleterious variants in RNF111 impair female fertility and induce premature ovarian insufficiency in humans and mice[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(7): 1325-1337.

- [5] Giambalvo S, Garaffoni C, Silvagni E, et al. Factors associated with fertility abnormalities in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(4): 103038.
- [6] Xu MT, Li F, Xu XY, et al. Proteomic analysis reveals that cigarette smoke exposure diminishes ovarian reserve in mice by disrupting the CREB1-mediated ovarian granulosa cell proliferation-apoptosis balance[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 271: 115989.
- [7] Tian T, Wang Z, Liu F, et al. Exposure to heavy metallic and trace essential elements and risk of diminished ovarian reserve in reproductive age women: a case-control study[J]. *J Hazard Mater*, 2024, 470: 134206.
- [8] Zhou ZH, Li YS, Ding J, et al. Chronic unpredictable stress induces anxiety-like behavior and oxidative stress, leading to diminished ovarian reserve[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 30681.
- [9] Liu SH, Jia YB, Meng SR, et al. Mechanisms of and potential medications for oxidative stress in ovarian granulosa cells: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9205.
- [10] Yazdanpanah E, Pazoki A, Dadfar S, et al. Interleukin-27 and autoimmune disorders: a compressive review of immunological functions[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(12): 1489.
- [11] Jiao X, Zhang XR, Li NY, et al. T(reg) deficiency-mediated T(H)1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6): e448.
- [12] Li XL, Li CJ, Yang J, et al. Associations of the levels of adipokines and cytokines in individual follicles with *in vitro* fertilization outcomes in women with different ovarian reserves[J]. *J Ovarian Res*, 2025, 18(1): 11.
- [13] 何瑞芬. 转录组和代谢组联合探究卵巢储备功能减退的发病机制[D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- He RF. Integrating transcriptome and metabolome to reveal pathogenesis of diminished ovarian reserve[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2021.
- [14] Siniscalco ER, Craft J. IL-27 gives a good gut feeling about immune regulation[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(12): 1972-1973.
- [15] Zhang XY, Shen HH, Qin XY, et al. IL-27 promotes decidualization *via* the STAT3-ESR/PGR regulatory axis[J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 151: 103623.
- [16] Zhang XY, Qin XY, Shen HH, et al. IL-27 deficiency inhibits proliferation and invasion of trophoblasts *via* the SFRP2/Wnt/ β -catenin pathway in fetal growth restriction[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(3): 392-405.
- [17] Hu XH, Zhu Q, Wang Y, et al. Newly characterized decidual Tim-3⁺ Treg cells are abundant during early pregnancy and driven by IL-27 coordinately with Gal-9 from trophoblasts[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(11): 2454-2466.
- [18] Luo YH, Zhang YY, Li MQ, et al. Emerging roles of IL-27 in trophoblast cells and pregnancy complications[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2024, 92(4): e13942.
- [19] Aramesh A, Jahromi BN, Samadi M, et al. Investigating the association between IL-27 and susceptibility to preeclampsia among Iranian women[J]. *Clin Lab*, 2021, 67(9): 34542965.
- [20] Ma Y, Ma MY, Ye SL, et al. Association of IL-17 and IL-27 polymorphisms with susceptibility to recurrent pregnancy loss and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(10): e1057.
- [21] Zhao SJ, Hu XH, Lin XX, et al. IL-27/Blimp-1 axis regulates the differentiation and function of Tim-3⁺ Tregs during early pregnancy[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(16): e179233.
- [22] Li X, Liu LP, Jiang L, et al. Serum IL-27 and GDF15 levels in second trimester are associated with adverse pregnancy outcomes[J]. *J Mol Cell Biol*, 2025, 16(11): mjae053.
- [23] Huang DN, Ran YX, Liu Z, et al. IL-27 mediates pro-inflammatory effects *via* the ERK signaling pathway during preterm labor[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 709229.
- [24] Mei YW, Ran YX, Liu Z, et al. The role of IL-27 in the systemic inflammatory response that accompanies preterm labour[J]. *Inflammation*, 2022, 45(2): 876-890.
- [25] Qiu XM, Lai ZZ, Ha SY, et al. IL-2 and IL-27 synergistically promote growth and invasion of endometriotic stromal cells by maintaining the balance of IFN- γ and IL-10 in endometriosis[J]. *Reproduction*, 2020, 159(3): 251-260.
- [26] Zhang XY, Wang CJ, Shen HH, et al. Impaired IL-27 signaling aggravates macrophage senescence and sensitizes premature ovarian insufficiency induction by high-fat diet[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(8): 167469.
- [27] Zhao YJ, Huo Z, Zhou ZZ, et al. Interleukin-27 (IL-27) promotes chlamydial infection in the female genital tract[J]. *Infect Immun*, 2022, 90(4): e00651-21.
- [28] Annamenedi M, Vance JK, Robinson CM. Inhibition of IL-27 signaling regulates chemokine levels and sustains CXCR2 receptor expression on mononuclear cells to improve disease outcomes during gram-negative neonatal sepsis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1653355.

(收稿: 2025-08-04; 修回: 2025-10-05; 录用: 2025-10-23)

(责任编辑: 曾玲)

本文引用格式:

张越, 马婧森, 胡钟升, 等. IL-27在卵巢功能减退相关发病机制中的研究现状[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(3): 395-399.