

刘晨, 马丽亚, 张雪琳, 等. 早发性卵巢功能不全相关信号通路及其中医药调控研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(8): 82-96.

Liu C, Ma LY, Zhang XL, et al. Progress on signaling pathways related to early-onset ovarian insufficiency and traditional Chinese medicine regulation [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(8): 82-96.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.08.008

早发性卵巢功能不全相关信号通路及其中医药 调控研究进展

刘晨¹, 马丽亚^{2*}, 张雪琳², 张大伟²

(1.河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450046; 2.河南中医药大学, 郑州 450046)

【摘要】 早发性卵巢功能不全(POI)是严重影响女性身心健康,导致女性不孕症的主要原因之一,近年发病率持续增加。目前临床上采用的激素替代疗法虽然取得了较好的疗效,但存在长期使用不良反应严重的情况,所以寻找安全有效的治疗手段成为医学界亟待解决的一项难题。研究证实,中医药可通过调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、分泌型糖蛋白/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)、转化生长因子-β(TGF-β)/Smads、核因子E2相关因子(Nrf2)等相关信号通路,抑制卵泡颗粒细胞凋亡,减轻炎症反应与氧化应激损伤,调控激素水平,改善卵巢功能,延缓卵巢衰老。中医药治疗POI具有明显优势,临床效果显著,安全性较高。因此,本文梳理总结近年来国内外中药有效成分及中药复方通过干预相关信号通路治疗POI的相关文献,以期对未来中医药治疗POI的相关研究提供参考依据。

【关键词】 卵巢早衰;信号通路;研究进展;中医药;作用机制

【中图分类号】 R711.75;R285;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)08-0082-15

Progress on signaling pathways related to early-onset ovarian insufficiency and traditional Chinese medicine regulation

LIU Chen¹, MA Liya^{2*}, ZHANG Xuelin², ZHANG Dawei²

(1. the Second Clinical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Premature ovarian insufficiency (POI) is a condition that severely impacts female physical and mental health; it is a primary cause of female infertility, with its incidence rate continuously rising in recent years. Although hormone replacement therapy has achieved good efficacy in clinical practice, its long-term use can lead to many adverse reactions. Finding safe and effective POI treatments has become an urgent issue. Traditional Chinese medicine can regulate phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), Wnt family secreted glycoprotein/β-catenin (Wnt/β-catenin), transforming growth factor-β (TGF-β)/Smads, and nuclear factor erythroid 2-related

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074562);河南省自然科学基金面上项目(242300420168);河南省卫生健康委员会中医药科学研究专项课题重大课题(2023ZYD09);河南省科学技术厅科技攻关重点项目(222102310139);河南省卫生健康委员会中医药科学研究专项课题重点课题(20-21ZY1053)。

[作者简介] 刘晨(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治女性不孕症。E-mail:2779725642@qq.com

[通信作者] 马丽亚(1980—),女,博士,教授,研究方向:中医药防治女性不孕症。E-mail:mary868@163.com

factor (Nrf2) signaling, along with other related signaling pathways. It can also inhibit follicular granulosa cell apoptosis, reduce inflammatory responses and oxidative stress damage, regulate hormone levels, improve ovarian function, and delay ovarian aging. Traditional Chinese medicine presents advantages in POI treatment, with significant clinical effects and high safety. Through exploring research into the signaling pathways in POI, this paper reviews and analyzes literature on the active components of traditional Chinese medicine and their use in POI treatment by modulating related signaling pathways, aiming to offer guidance for future research.

【Keywords】 premature ovarian failure; signaling pathway; research progress; traditional Chinese medicine; mechanism of action

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是女性在 40 岁之前出现的卵巢功能衰退临床综合征, 以月经紊乱、高促性腺激素、低雌激素为特征^[1], 临床常见卵泡衰竭、卵巢颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁等症状^[2]。POI 全球普通人群患病率从较早研究的低于 1% 到目前超过 3.5%^[3], 发病率逐年升高且有向年轻患者发展的趋势。POI 的病因症状复杂多样、诊断标准尚不统一、病情缠绵、治疗棘手, 影响女性生育能力、心血管健康、心理健康和神经功能等, 对女性的身心健康有深远的影响^[4-6]。

POI 的发病机制尚未完全明确, 可能与遗传^[7]、免疫^[8]、生殖内分泌^[9]、代谢^[10]、肠道菌群^[11]等关系密切。目前西医的首选治疗方法是雌孕激素替代疗法, 但是长期使用雌、孕激素替代疗法会增加乳腺癌^[12]、子宫内膜癌^[13]和静脉血栓栓塞^[14]等患病风险。中医认为本病以“肾虚为本, 心肝脾三脏功能失调”所致, 根据临床表现可将其归为中医“经水早断”“闭经”等范畴^[1]。中药治疗 POI 具有多层次、多靶点、全方位的优势, 可弥补西医治疗上的缺陷与不足。本文将对中医药调控相关信号通路在 POI 中的作用机制进行梳理, 以为临床采用中医药防治 POI 提供一定的理论参考。

1 POI 的相关通路

1.1 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路与 POI

PI3K/Akt 信号通路在细胞生长、增殖、分化及凋亡中发挥关键作用^[15]。PI3K 激活催化产生磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol

3,4,5-trisphosphate, PIP3), PIP3 进一步激活 Akt 及下游靶蛋白, 调节卵巢颗粒细胞 (granulosa cell, GC) 生长、分化和凋亡^[16]。黄艳辉等^[17]研究证实, 与空白组比较, POI 大鼠模型中的 PI3K/Akt 处于失活状态, 导致卵巢缩小、卵泡黄体及颗粒细胞等均不同程度减少, 闭锁卵泡增加, 致使卵巢功能降低更加明显。ZHANG 等^[18]和 ELLIBISHY 等^[19]研究显示, PI3K 信号网络基因的缺失会导致不孕症和 POI, 过度激活或抑制 PI3K/Akt 信号通路, 都会致使原始卵泡过快发育与凋亡, 进而发展为 POI。

1.2 核因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路与 POI

Nrf2/抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE) 是细胞中重要的抗氧化应激通路, 在维持细胞氧化还原平衡和抵御外界应激中发挥关键作用。当细胞内氧化应激水平升高时, 抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap-1) 结构发生变化, 使 Nrf2 发生解离与核转移, 在细胞核内 Nrf2 与 ARE 结合, 激活一系列抗氧化基因, 增强细胞对自由基和氧化损伤的防御能力^[20,21]。研究显示, 子宫内膜干细胞通过上调 Nrf2 的表达, 促使溶质载体家族 7 成员 11-谷胱甘肽过氧化物 4 轴 (solute carrier family 7 member 11-glutathione peroxidase 4 axis, SLC7A11-GPX4) 抑制颗粒细胞铁死亡, 减轻年轻女性因化疗引起卵巢颗粒细胞铁死亡导致的卵巢损伤、卵巢早衰, 从而达到修复卵巢的效果^[22]。ZHANG 等^[20]实验证实, 下调 Nrf2 会促进硫氧还蛋白相互作用和 NLRP3 炎症小体的激活, 加速 POI 的进程。

1.3 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smads 信号通路与 POI

TGF- β 是多种细胞功能的主要调节因子,是免疫稳态和耐受性的重要执行者^[23],可以参与调节效应 T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞,并抑制 NK 细胞等^[24],TGF- β 通过与受体结合形成复合物启动下游信号传导,使 TGF- β I 型受体磷酸化激活 Smads 蛋白,在细胞核中,Smads 复合物与转录因子及其他调节蛋白相互作用,调控目标基因的转录^[25]。POULSEN 等^[26] 实验发现,TGF- β 可以通过降解 Smad2 激活 CDK4,促进颗粒状细胞 DNA 的合成。TGF- β_1 /Smads 在维持卵巢内环境稳态、雌孕激素的生成中发挥关键作用,其异常表达会导致卵泡发育障碍、无排卵等^[27],参与 POI 的发病过程。

1.4 分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白 (Wnt family secreted glycoprotein/ β -catenin, Wnt/ β -catenin) 信号通路与 POI

Wnt/ β -catenin 是一种高度保守受严格调控的分子,与卵泡的生长发育、排卵和黄体形成等密切相关^[28,29]。Wnt 蛋白与受体结合被激活,抑制糖原合酶激酶-3 β 活性,使 β -catenin 稳定并与 T 细胞因子/淋巴增强因子 (T cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, Tcf/Lef) 转录因子结合,启动下游靶基因转录^[29,30]。丁怡等^[31] 实验证实激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可以减少 GC 凋亡,改善卵巢功能。

1.5 单磷酸腺苷酸活化蛋白激酶 (5'-AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路与 POI

AMPK 是代谢和自噬的中枢调节因子,可以在多个环节调控自噬。AMPK 是一个由催化亚单位(α)、调节亚单位(β)和 γ 亚单位 3 个亚单位组成的复合体;当细胞内 AMP/ATP 比率发生变化时,通过能量感知与 γ 亚单位结合,激活 AMPK 恢复能量平衡;AMPK 的 α 亚单位在 T172 位点被上游激酶磷酸化,进一步磷酸化多种下游靶蛋白,调控能量代谢。CUI 等^[32] 验证,可以通过抑制 AMPK 的磷酸化,增加核受体亚家族 4A 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 4 group a member 1, NR4A1) 的表达,抑制 POI 大鼠卵巢纤维化,改善卵巢功能;刘娟^[33] 通过动物实验表明,与正常

组相比,POI 小鼠卵巢组织 p-AMPK/AMPK 活性降低,凋亡蛋白 p53、Bax 等水平升高,使 GC 凋亡增加,进一步致使自噬小体积累,引起氧化应激损伤导致过度自噬,加剧炎症反应与卵巢损伤。

1.6 沉默信息调节因子 (silent information regulator, SIRT) 信号通路与 POI

SIRT 家族共有 7 个成员 SIRT1~SIRT7,是细胞代谢和氧化应激的重要调节因子,通过其去乙酰化作用激活多种下游靶蛋白,调控细胞的抗氧化能力和代谢平衡,影响基因表达、细胞代谢和氧化应激反应^[34]。研究发现,SIRT1 能够调节颗粒细胞的增殖与凋亡,POI 患者 SIRT1 的表达水平下降,导致卵巢衰老的加速^[35],通过其抗氧化作用和改善线粒体功能来延缓排卵后卵母细胞衰老,延缓 POI 发展。

1.7 Hedgehog 信号通路与 POI

Hedgehog 信号通路的核心组成部分包括配体 Hedgehog 蛋白 (HH)、受体 Patched (Ptc1)、Smoothed (Smo) 以及下游转录因子 Gli 家族,当 HH 与受体 Ptc1 结合,解除对受体 Smo 的抑制作用,进而通过级联反应促使下游 Gli 转录因子激活,调控细胞增殖、迁移和分化等关键生理过程,并调节骨骼发育、性腺功能以及卵巢类固醇和卵泡生成^[36]。在不同育龄生理性和病理性衰老小鼠卵巢中,Hedgehog 信号通路处于抑制状态,从而导致卵泡发育障碍并耗尽卵巢生殖细胞和生殖系干细胞,导致抗氧化酶水平降低,线粒体膜电位异常,造成卵巢氧化损伤,进而发展为 POI。

1.8 核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路与 POI

NF- κ B 信号通路参与调控炎症反应、免疫、细胞增殖、凋亡等过程。NF- κ B 信号通路主要包括网状内皮增生病毒癌基因同源物 (v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog, Rel) A、RelB、RelC、NF- κ B p50 亚基 (NF- κ B p50 subunit, p50) 和 NF- κ B p52 亚基 (NF- κ B p52 subunit, p52) 等转录因子。当通路被激活时,NF- κ B 抑制剂蛋白被降解,释放出 NF- κ B 二聚体并结合至靶基因的启动子区域,促进其转录进而诱导炎症因子分泌增加^[25]。NF- κ B 通路的持续激活引发炎症反应、细胞凋亡,破坏卵巢微环境,加

速卵泡耗竭,从而导致 POI。

1.9 神经源性位点缺口同源蛋白 (Notch homolog protein, Notch) 信号通路与 POI

Notch 信号通路主要有 4 种亚型 (Notch1 ~ Notch4), 通过细胞间相互作用调节细胞侵袭、黏附、增殖、凋亡和分化。其受体与配体结合后, 受体与 DNA 结合蛋白等形成复合物, 不同 Notch 受体的激活促进原始卵泡的形成和颗粒细胞的增殖, 并抑制类固醇分泌^[37]。Notch 通路活性下降时, p53 相关衰老基因的表达量升高, 细胞的再生能力显著下降, 引起细胞老化, 致使 POI 的发生^[38]。

2 中药干预相关通路治疗 POI

2.1 中药干预 PI3K/Akt 信号通路治疗 POI

《傅青主女科》的益经汤提出主治女子年未至七七而经水先断, 由熟地黄、山茱萸、枸杞子、当归、白芍、陈皮、黄芩组成^[39], 功效为补肾调经、滋阴活血。牛逸琳等^[39]从调节信号通路自噬角度证实益经汤可以调控 POI 大鼠的激素水平、减少细胞纤维化, 降低 PI3K、Akt、FOXO3A 蛋白表达, 从而维持卵巢动态平衡, 达到预防并延缓 POI 的效果。

左归丸出自《景岳全书》, 滋阴补肾, 填精益髓。左归丸在临床中被广泛用于治疗 POI 且已取得显著临床疗效^[40-42]。赵粉琴等^[43]从细胞凋亡角度研究发现左归丸通过活化 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 增加雌二醇 (estradiol, E₂) 的分泌、抑制促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 的分泌, 调节下丘脑-垂体-卵巢轴 (hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA) 平衡; 通过提高 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 抗凋亡蛋白表达、抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 促凋亡蛋白表达, 缓解卵巢氧化应激状态, 减轻组织线粒体损伤, 进而降低 GC 的凋亡率, 促进残存卵泡发育, 修复受损卵巢。左归丸亦可通过促进卵巢血管生成, 改善卵巢微循环, 达到防治 POI 的效果。

妇科名方定坤丹可滋补气血、疏肝理气、调理月经, 由当归、川芎、白芍、熟地黄、山药、茯苓、丹皮、牡丹皮、香附、赤石脂组成。SU 等^[44]实验

证实定坤丹可以升高 POI 小鼠血清 FSH 和 LH 水平, 降低 E₂ 和抗缪勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 水平, 稳定 FOXO3A mRNA 水平, 使磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 表达升高, 对 PIP3 水解增强浓度骤降, 进而使 Akt 无法被有效招募和磷酸化, 从而抑制 PI3K/Akt 通路的过度激活, 不同程度地改善激素水平, 促进卵泡生长诱导排卵治疗因化疗引起的 POI。

总之, 上述中药复方均可通过激活或抑制 PI3K/Akt 信号通路治疗 POI。此外, 助卵汤^[45]、四物汤^[46]、归肾益宫汤^[47]、补肾活血方^[48]、补肾调肝方^[49]、槲皮素^[50]、小檗碱^[51]、人参皂苷 Rg1^[52]、山药^[53]、淫羊藿苷^[54]等亦可通过介导 PI3K/Akt 信号通路减缓 POI 进程。

2.2 中药干预 Nrf2 信号通路治疗 POI

出自《太平惠民和剂局方》的四物汤是“妇科第一方”, 也是补血调经基础方, 由当归、川芎、白芍、熟地黄四味药物组成。ZHOU 等^[55]运用四物汤通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 促进血管生成蛋白增加, 提高卵巢血管生成, 增强抗氧化能力, 改善 POI 小鼠卵巢局部微环境, 减轻卵巢氧化损伤。

首乌丸是滋补肝肾的经典方剂, 由制何首乌、熟地黄、酒蒸菟丝子、酒牛膝、盐补骨脂、制金银花、制桑叶、制豨莶草、黑芝麻等组成。加秀凤等^[56]研究证实首乌丸可以下调铁活性, 上调 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路的表达, 调节细胞及线粒体内铁平衡, 抑制铁死亡, 减轻卵巢过氧化损伤, 延缓 POI 进程。

吴克明教授治疗 POI 的经验方新加苁蓉菟丝子汤, 由菟丝子、覆盆子、熟地黄、肉苁蓉、黄精、当归、淫羊藿、沙苑子、鸡血藤、山药、乌药等组成, 可补肾益精、养血活血^[57]。刘敏等^[57]动物实验证明该方可以通过提高 Nrf2、SLC7A11、GPX4 蛋白表达, 降低 p53 蛋白表达, 改善过氧化状态, 减轻颗粒细胞铁死亡, 修复卵巢功能, 通过干预 p53/Nrf2 通路改善卵巢状态。

此外, 护巢饮^[58]、浓缩当归丸^[59]、小檗碱^[60]、补肾促卵方^[61]、红景天苷^[62]、红参^[63]等都可以通过 Nrf2 信号通路减轻 POI 患者的炎症及氧化应激反应。

2.3 中药干预 TGF- β /Smads 信号通路治疗 POI

桃红四物汤由当归、熟地黄、白芍、川芎、红花、桃仁组成,具有活血化瘀、补血养血的功效。YUAN 等^[64]基于网络药理和实验证实,桃红四物汤促使 Smad2/3、TGF- β_1 蛋白表达上调,提高颗粒细胞的增殖与分化,改善卵巢功能。

当归芍药散出自《金匱要略》,是张仲景治疗妇科血虚证的代表方剂,由当归、芍药、川芎、茯苓、白术、泽泻共同组成,具有活血养血、柔肝健脾之效。张亚萍等^[65]实验发现芍药当归散上调卵巢组织中 TGF- β_1 、Smad2/3 mRNA 表达,下调 Smad7 mRNA 表达,改善卵巢指数,增加优势卵泡数量,降低 GC 凋亡率,缓解卵巢损伤。

刘建涛等^[66]立足滋肾养血的治则,运用滋肾益经活血汤辅助激素替代疗法对 POI 患者进行治疗。结果显示,治疗后患者血清中的 TGF- β_1 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨形态发生蛋白-15(bone morphogenetic protein-15, BMP-15)水平升高,白细胞介素(interleukin, IL)-21 水平降低,说明该方可以调节机体内分泌的状态,改善性激素水平,且半年内复发率降低,对治疗 POI 具有良好的远期效应。

此外,左归丸^[67]、葆青颗粒^[68]、坤泰胶囊^[69]、滋阴益气活血方^[70]、益肾调经丸^[71]等亦可通过调节 TGF- β /Smads 信号通路,延缓 POI 进程。

2.4 中药干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗 POI

现代药理研究显示白藜芦醇有抗炎、抗氧化、抗凋亡、免疫调节等作用^[72]。它可以激活 Wnt/ β -catenin 通路的下游靶基因促进卵泡发育,提高超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 和 Nrf2 蛋白表达水平,减轻氧化应激反应,减缓卵巢损伤,增加 Bcl-2 表达,减少 Bax 表达,抑制卵巢细胞凋亡^[73]。葛根素的主要活性成分是类黄酮糖苷,具有抗纤维化、抗氧化、抗衰老等作用。CHEN 等^[74]实验验证,葛根素通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路缓解氧化应激,抑制细胞凋亡、提高卵巢细胞存活率,改善女性生殖干细胞的存活率以保护卵巢功能。

2.5 中医药干预 AMPK 信号通路治疗 POI

熟地黄是中医滋阴补肾的常用药,具有补肾养肝、滋阴养血等功效。章新友等^[75]实验验证,熟地黄可以提升 POI 小鼠血浆中的 Treg 细胞占比,从而直接或间接参与免疫反应分泌多种效应分子,降低 F4/80、NLRP3 蛋白的表达,减轻 POI 小鼠的炎症反应;还可以提升 AMPK α 、mTOR mRNA 的表达,激活 AMPK α /mTOR 信号通路抑制卵泡凋亡,改善血清激素水平,进而改善卵泡发育。

乌萸汤基于补肾调肝法立法组方,由山茱萸、乌药、菟丝子、肉苁蓉等药物组成。付寒雪等^[76]经动物实验研究证实,该方通过增加 AMPK α 、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α)、Nrf1 蛋白表达,激活 AMPK/PCG-1 α 通路,从而改善卵巢线粒体代谢及氧化应激状态,改善小鼠卵巢功能。

新加苁蓉菟丝子汤由菟丝子、肉苁蓉、黄精、淫羊藿、覆盆子、山茱萸、熟地黄、当归、泽兰、乌药、山药、枸杞子等组成,有补肾活血之效。史薇等^[77]实验验证,新加苁蓉菟丝子汤可以改善血清激素水平,减少活性氧累积,上调 AMPK、SIRT1 和 PGC-1 α 的蛋白表达,改善卵巢组织线粒体形态损伤和功能障碍,促进卵泡生长发育,延缓生殖衰老。

此外,枸杞多糖^[78]、菟丝子黄酮^[79]、二仙汤^[80]等也可通过调节 AMPK 信号通路,延缓 POI 进程。

2.6 中医药干预 SIRT 信号通路治疗 POI

出自《景岳全书》的中医传统经典名方六味地黄汤,具有滋阴补肾之功。ZHONG 等^[81]实验研究得出,六味地黄丸通过激活 SIRT1/PI3K/Akt 信号通路增加抗氧化酶活性、改善卵巢组织病理损伤、抑制 GC 凋亡和平衡细胞自噬,保存卵巢储备,减轻小鼠卵巢损伤。

此外,资癸益冲方^[82]、当归芍药散^[83]等已被证实可通过 SIRT1 相关信号通路抑制氧化应激反应、GC 凋亡、细胞自噬,调节 POI 小鼠性激素水平。

2.7 中医药干预 Hedgehog 信号通路治疗 POI

梓醇是熟地黄的主要活性成分。丁怡等^[84]

和于潇等^[85]实验研究发现, 梓醇可以通过激活 Hedgehog 信号通路, 显著纠正激素水平失衡状态, 抑制细胞凋亡并减轻卵巢氧化应激损伤, 改善卵巢功能。亦有实验研究发现, POI 小鼠卵巢组织中 Hedgehog 信号通路活性下降, 白藜芦醇干预激活后下调卵巢组织中的促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6, 上调抗炎因子 IL-10, 减轻卵巢氧化应激和炎症反应, 降低 M1 型巨噬细胞诱导的炎症损伤, 并提高细胞存活或增殖能力, 进而达到改善卵巢功能, 保护卵泡数量等效果^[86]。

2.8 中医药干预 NF- κ B 信号通路治疗 POI

尤昭玲教授认为 POI 是肾虚、天癸竭所致的月经异常, 根据临床经验自拟护卵汤, 以后天反哺先天, 通过补脾来补肾, 临床效果显著^[87]。邓敦等^[87]动物研究发现, 护卵汤可促进 POI 小鼠卵巢组织中抗凋亡蛋白 SIRT1 表达上升, 使衰老蛋白 p53、p21, 炎症因子 NF- κ B 表达下降, 改善细胞凋亡状态; 通过调控 SIRT1/NF- κ B/p53/p21 信号通路, 使生长卵泡与成熟卵泡含量增加, 闭锁卵

泡含量减少, 延缓卵巢衰老进程, 达到治疗 POI 的作用。

此外, 益经汤^[88]、黄芪甲苷^[89]、护阳养坤方^[90]等亦可通过介导 NF- κ B 相关信号通路, 改善卵巢储备功能, 减少 GC 凋亡, 抑制卵巢炎症反应等不同方面, 改善卵巢功能。

2.9 中医药干预 Notch 信号通路治疗 POI

张兆萍^[91]立足于肾虚为本, 采用补肾填精法运用左归丸治疗 POI, 结果显示 POI 大鼠卵巢生殖干细胞 Oct4、Notch1 mRNA 表达量上调, 闭锁卵泡减少, 细胞形态改善, 各级生长卵泡及黄体数量均显著增长。由此推测左归丸可通过激活 Notch 信号通路, 上调 Notch1、Hes 家族 bHLH 转录因子 1 (Hes family bHLH transcription factor 1, Hes1) 蛋白表达, 改善卵巢弹性纤维、血管状态及各级卵泡的生长发育。且经临床研究验证, 该方可改善 POI 患者的月经状态、提高妊娠率、调整性激素水平, 提高患者生存质量^[91]。

上述中药复方及有效成分调控 POI 相关信号通路的具体作用机制、靶点及效果见表 1、表 2。

表 1 中药复方调控 POI 相关信号通作用机制

Table 1 Mechanisms of Chinese herbal medicine compound regulating POI-related signaling pathways

中药复方 Traditional Chinese medicine compound	调控相关信号通路 Regulation of related signaling pathways	具体作用靶点 Specific targets of action	效果 Effect	干预表型 Phenotype of intervention
益经汤 ^[39,88] Yi Jing Tang	PI3K/Akt/FOXO3A	PI3K, Akt, FOXO3A	抑制 Inhibition	自噬 Autophagy
	TLR4/MyD88/NF- κ B	TLR4, My D88, p-I κ B α , p-NF- κ B p65	抑制 Inhibition	炎症反应 Inflammatory response
左归丸 ^[43,91] Zuo Gui Wan	PI3K/Akt/mTOR	p-PI3K, p-Akt, m-TOR, Bcl-2, Bax	激活 Activation	凋亡 Apoptosis
	Notch	Notch1, Hes1	激活 Activation	-
定坤丹 ^[44] Ding Kun Dan	PTEN/PI3K/Akt/ FOXO3A	PTEN, p-PI3K, p-Akt, FOXO3a	抑制 Inhibition	-
助卵汤 ^[45] Zhu Luan Soup	PI3K/Akt/mTOR	PI3K, Akt, mTOR	激活 Activation	自噬 Autophagy
	PI3K/Akt	Beclin 1, PINK 1, Parkin, p62	抑制 Inhibition	自噬、凋亡 Autophagy, apoptosis
四物汤 ^[46,55] Si Wu Soup	STAT3/HIF-1 α / VEGF, Nrf2/HO-1	Nrf2 mRNA, HO-1 mRNA, STAT3, HIF-1 α , VEGF	激活 Activation	氧化应激 Oxidative stress
	PI3K/Akt	Akt, PI3K, PDK1, GSK-3, Bcl-2	激活 Activation	自噬 Autophagy
归肾育宫汤 ^[47] Gui Shen Yu Gong Soup	PI3K/Akt	Akt, PI3K, PDK1, GSK-3, Bcl-2	激活 Activation	自噬 Autophagy
补肾调肝方 ^[49] Bu Shen Tiao Gan Fang	PI3K/Akt/mTOR	PI3K, Akt, mTOR, p70S6K, CyclinD2, p27 ^{Kip1}	激活 Activation	-

续表1

中药复方 Traditional Chinese medicine compound	调控相关信号通路 Regulation of related signaling pathways	具体作用靶点 Specific targets of action	效果 Effect	干预表型 Phenotype of intervention
首乌丸 ^[56] Shou Wu Wan	Nrf2/SLC7A11/ GPX4	Ferritin, SLC7A11, GPX4, FSP mRNA	-	线粒体能量代谢、氧化 Mitochondrial energy metabolism, oxidative
新加苾蓉菟丝子 汤 ^[57,77] Xin Jia Tu Si Zi Tang	p53/Nrf2 AMPK/SIRT1	p53, Nrf2, SLC7A11, GPX4 AMPK, SIRT1, PGC-1 α	- 激活 Activation	自噬、凋亡 Autophagy, apoptosis 线粒体功能障碍 Mitochondrial dysfunction
护巢饮 ^[58] Hu Chao Yin	PI3K/Akt/Nrf2/HO-1	p-PI3K, p-Akt, Nrf2, HO-1	激活 Activation	氧化应激 Oxidative stress
当归丸 ^[59] Dang Gui Wan	Nrf2/HO-1	Nrf2, HO-1, SOD1/2	激活 Activation	氧化应激 Oxidative stress
补肾促卵方 ^[61] Bu Shen Cu Luan Fang	PI3K/Akt/mTOR Nrf2/ARE	PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt, mTOR, p-mTOR Bach 1, Nrf2, Keap 1, HO-1	抑制 Inhibition 激活 Activation	- 凋亡、氧化应激 Apoptosis, oxidative stress
桃红四物汤 ^[64] Tao Hong Si Wu Tang	TGF- β /Smads	TGF- β_1 , TGF- β RII, Smad2/3	激活 Activation	-
当归芍药散 ^[65,83] Dang Gui Shao Yao San	TGF- β /Smads SIRT1/p53	TGF- β_1 , Smad2/3 mRNA SIRT1, p53	激活 Activation 激活/抑制 Activation /inhibition	凋亡 Apoptosis 凋亡、氧化应激 Apoptosis, oxidative stress
滋肾益经活血汤 ^[66] Zi Shen Yi Jing Huo Xue Tang	TGF- β	TGF- β_1 , IL-21, VEGF, BMP-15	-	-
坤泰胶囊 ^[69] Kuntai capsule	TGF- β /Smads	Smad2/3/7	激活/抑制 Activation /inhibition	凋亡 Apoptosis
益肾调经丸 ^[71] Yi Shen Tiao Jing Wan	TGF- β /Smads	TGF- β_1 , Smad2/3/7	激活/抑制 Activation /inhibition	炎症 Inflammation
六味地黄丸 ^[81] Liu Wei Di Huang pill	SIRT1/PI3K/Akt	p-PI3K, p-Akt, SIRT1	激活 activation	自噬、氧化应激 Apoptosis, oxidative stress
资癸益冲方 ^[82] Zi Gui Yi Chong Fang	SIRT1/FOXO3A	SIRT1, Ac-FOXO3A, p-Akt, p-FOXO3A	激活 Apoptosis	凋亡、氧化应激 Apoptosis, oxidative stress
护卵汤 ^[87] Hu Luan Tang	SIRT1/NF- κ B/p53/ p21	p53, p21, Ac-p53, NF- κ B, SIRT1	激活 Activation	凋亡 Apoptosis
护阳养坤方 ^[90] Hu Yang Yang Kun Fang	p65-NF- κ B	TLR5, p-JNK, p-P38, Cleaved Caspase-3	-	凋亡 Apoptosis
乌莢汤 ^[92] Wu Yu Tang	AMPK/PGC-1 α	AMPK α , PGC-1 α , p-AMPK α (Thr172), Nrf1, Nrf2	激活 Activation	线粒体能量代谢、氧化应 激 Mitochondrial energy metabolism, oxidative stress

表 2 中药有效成分调控 POI 相关信号通作用机制

Table 2 Mechanisms of Chinese herbal medicine active ingredients regulating POI-related signaling pathways

中药有效成分 Active ingredient of traditional Chinese medicine	药物 Drugs	调控相关信号通路 Regulate related signaling pathways	具体作用靶点 Specific targets of action	效果 Effect	干预表型 Phenotype of intervention
槲皮素 ^[50] Quercetin	-	PI3K/Akt/FOXO3A	Akt, mTOR, RPS6, FOXO3A	激活 Activation	-
	-	PI3K/Akt	p-Akt, p-FOXO3A	激活 Activation	-
小檗碱 ^[51,60] Berberine	-	NF-κB	IL-6, IL-1β, NF-κB mRNA	抑制 Inhibition	炎症反应、氧化应激 Inflammatory response, oxidative stress
	-	Nrf2	SOD2, CAT, Nrf2 mRNA	激活 Activation	炎症反应、氧化应激 Inflammatory response, oxidative stress
人参皂苷 ^[52,63] Ginsenosides	人参 <i>Panax ginseng</i>	PI3K/Akt/mTOR	PI3K, Akt, mTOR, S6K	激活 Activation	自噬 Autophagy
	红参 Red ginseng	PI3K/Akt	PI3K, Akt, Bax, Bcl-2, p16	激活 Activation	凋亡、氧化应激 Apoptosis, oxidative stress
人参皂苷 ^[52,63] Ginsenosides	红参 Red ginseng	Nrf2/HO-1	Nrf2, HO-1	激活 Activation	凋亡、氧化应激 Apoptosis, oxidative stress
	山药 ^[53] <i>Dioscorea opposita</i>	PI3K/Akt/P21	PI3K, CCND1, CDK4	激活 Activation	-
淫羊藿苷 ^[54] Icariin	淫羊藿 <i>Epimedium brevicornu</i>	PI3K/Akt/mTOR	Bax, Cleaved Caspase-3	激活 Activation	凋亡、氧化应激 Apoptosis, oxidative stress
红景天苷 ^[62] Salidroside	红景天 <i>Rhodiola rosea</i>	Keap1/Nrf2/GPX4	Nrf2, NQO1, HMOX1, IDO, FGF2, TNF-α mRNA	激活 Activation	氧化应激 Oxidative stress
白藜芦醇 ^[73,86] Resveratrol	-	Wnt/β-catenin	Mvh, Oct4, SOD2, Nrf2, Bcl-2, Bax	激活 Activation	凋亡 Apoptosis
	-	Hedgehog	Mvh, Oct4, SOD2, GPx, CAT, FGSCs, TNF-α, IL-6	抑制 Inhibition	炎症、氧化应激 Inflammation, oxidative stress
葛根素 ^[74,75] Puerarin	葛根 <i>Pueraria lobata</i>	Wnt/β-catenin	Oct4, Mvh, Wnt1, β-catenin, SOD2, Nrf2	激活 Activation	氧化应激 Oxidative stress
	熟地黄 <i>Rehmannia glutinosa</i>	AMPK/mTOR	F4/80, NLRP3, AMPKα, mTOR	激活 Activation	自噬 Autophagy
枸杞多糖 ^[78] Lycium barbarum polysaccharide	枸杞 <i>Lycium barbarum</i>	AMPK/Sirt	p-AMPK/AMPK, Sirt1, p-mTORC1/mTORC1, p-Ulk1Ser757/Ulk1Ser757	激活 Activation	自噬 Autophagy
	梓醇 ^[84, 85] catalpol	熟地黄 <i>Rehmannia glutinosa</i>	Hedgehog	Cleaved Caspase-3, Bax, Bcl-2, Shh, Gli1	激活 Activation
黄芪甲苷 ^[89] Astragaloside IV	黄芪 <i>Astragalus membranaceus</i>	NF-κB p65	p65, p-p65, pIκBα	抑制 Inhibition	炎症反应 Inflammatory response

3 小结与展望

中医认为 POI 以肾虚为本, 气血虚、血瘀、气郁为标, 多虚实夹杂, 病机复杂, 症状多样, 主要采用辨证论治、内外同治、生活调护等。基于通路治疗 POI 的中药复方大致可分为补肾类、疏肝理气类和补气养血类。近年来, 中医干预疾病相关信号通路的研究热度逐步上升, 通过 PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、TGF- β /Smads 等通路干预线粒体功能^[46]、凋亡^[93]、自噬^[94]、铁死亡^[22,62,95] 等间接或直接对 POI 发挥调控作用。

POI 临床常兼夹不同证型, 对应机体失衡的差异化状态, 中药的双向调节本质是“顺势纠偏”的干预, 关键在于中药作用靶点的特异性与通路调控的多节点性。同一通路如 PI3K/Akt, 在 POI 病理中承担增殖、凋亡、自噬等多重功能, 不同中药可通过作用于通路不同关键分子激酶、转录因子、下游靶蛋白等实现功能转向, 中药复方的多成分特性进一步为激活正气、纠正阴阳平衡提供了多成分物质基础。如左归丸针对肾虚、PI3K/Akt 通路失活所致的卵泡过度凋亡, 通过激活该通路下游 mTOR 信号促进 Bcl-2 抗凋亡蛋白表达; 益经汤则针对肝郁、PI3K/Akt 通路过度激活引发的自噬紊乱, 通过抑制 FOXO3A 分子调控自噬平衡, 二者最终均恢复卵巢生理稳态, 体现中医阴平阳秘的整体调节智慧。通路间的交叉关联, 使得中医药可通过多成分、多靶点干预网络核心节点, 实现对多表型的综合改善; 同一药物如新加苁蓉菟丝子汤, 既激活 AMPK/SIRT1 通路改善线粒体代谢, 又通过 SIRT1 交叉激活 SIRT1/PGC-1 α 通路修复颗粒细胞损伤, 还可调控 p53/Nrf2 通路抑制铁死亡减少凋亡, 充分体现中医药整体调节、多靶点协同优势^[39,43,57,77]。

然而, 中医药治疗 POI 的研究尚存在一些局限性: ①近年信号通路研究多聚焦 PI3K/Akt 等热点通路, 缺乏以中医药理论为指导的系统性、连续性研究。且新兴通路研究较少, 研究呈点状分布, 未能形成有机整体, 无法全面阐释中药整体调节的特点。②目前研究多局限于单一靶点停留于“中药复方/单体→表型改善→某个通路关键蛋白表达变化”的简单关联模式, 机制研究深度与广度不足, 缺乏对通路上下游调控及通路

间关联性探讨。③现有 POI 动物模型多以西医标准构建^[96,97], 缺乏中医辨证分型动物模型; 且证候造模无统一标准, 影响针对性研究。④研究以动物实验为主, 对通路机制研究缺乏临床样本的验证和回溯。中医药治疗 POI 的有效性和安全性缺乏多中心、大样本临床试验支撑。⑤研究范围单一, 实验研究部位多聚焦于卵巢组织, 缺少对 POI 并发症^[98] 及其他关联部位研究。因此, 今后需要加强中医理论对实验研究的指导, 进一步探究不同中医分型病证结合的动物模型; 加强动物实验与临床试验的结合; POI 常伴多系统病变, 需拓展研究视野, 探索中医药的整体调节机制。

POI 发病与卵巢储备能力下降、内分泌失调等多因素相关, 中医药凭借整体调控与多靶点干预优势, 有望成为其治疗的重要探索方向。需深化单一中药系统研究, 运用网络药理学, 生物信息学等方法等技术, 筛选与中医病机相关的信号网络, 开展系统性研究。可进一步探索适合 POI 的多模式治疗, 如针刺、穴位埋线、耳穴贴压、灸法等中医传统辅助疗法的结合运用, 联合营养素补充、心理干预等非药物治疗, 发挥综合治疗优势, 增加 POI 的未来治疗方式。

参考文献:

- [1] 王士萌, 赵小萱, 张杨, 等. 《早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南》解读 [J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(8): 899-903.
WANG S M, ZHAO X X, ZHANG Y, et al. Interpretation of “guidelines for diagnosis and treatment of early-onset ovarian dysfunction with integrated traditional Chinese and western medicine” [J]. Chin J Clin, 2022, 50(8): 899-903.
- [2] QU Q, LIU L, CUI Y, et al. miR-126-3p containing exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote angiogenesis and attenuate ovarian granulosa cell apoptosis in a preclinical rat model of premature ovarian failure [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 352.
- [3] PANAY N, ANDERSON R A, BENNIE A, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency [J]. Hum Reprod Open, 2024, 2024(4): hoae065.
- [4] XU Y P, FU J C, HONG Z L, et al. Psychological stressors involved in the pathogenesis of premature ovarian insufficiency and potential intervention measures [J].

- Gynecol Endocrinol, 2024, 40; 2360085.
- [5] VAN ZWOL-JANSSENS C, PASTOOR H, LAVEN J S E, et al. Sexual function in women with premature ovarian insufficiency (POI): Systematic review and meta-analysis [J]. *Maturitas*, 2024, 184; 107994.
- [6] HAMMOND J, MARCZAK M. Women's experiences of premature ovarian insufficiency: a thematic synthesis [J]. *Psychol Health*, 2025, 40(2): 192-216.
- [7] 池佼妮, 庞永辉, 刘娜, 等. 遗传学因素与早发性卵巢功能不全的研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(1): 26-29.
- CHI J N, PANG Y H, LIU N, et al. Research progress of genetic factors and early-onset ovarian insufficiency [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2018, 34(1): 26-29.
- [8] CACCIOTTOLA L, CAMBONI A, DOLMANS M M. 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.
- [9] 丁一柠, 陈瑾. 中药干预内分泌干扰物致早发性卵巢功能不全的研究进展 [J]. *现代中医药*, 2025, 45(4): 8-13.
- DING Y N, CHEN J. Research progress in intervention of Chinese materia *Medica* in premature ovarian insufficiency induced by endocrine disruptors [J]. *Mod Tradit Chin Med*, 2025, 45(4): 8-13.
- [10] CHEN Y, CHEN J, WU J, et al. Metabolome-wide Mendelian randomization assessing the causal relationship between blood metabolites and primary ovarian insufficiency [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2025, 65; 331-338.
- [11] SHI Y, WU C, LIU T, et al. Metabolics-based study on the therapeutic mechanism behind the effect of Shenhuang plaster applied to the Shenque acupoint on gastrointestinal motility in POI mice [J]. *Metabolites*, 2025, 15(1): 65.
- [12] 周梦煌. 绝经期激素替代治疗与乳腺癌发生风险 meta 分析 [D]. 吉首: 吉首大学, 2023; 33.
- ZHOU M H. Meta-analysis of the risk of breast cancer associated with menopausal hormone replacement therapy [D]. Jishou: Jishou University, 2023; 33.
- [13] 卢义函, 王应海, 李春琳, 等. 激素替代治疗与妇科恶性肿瘤的研究进展 [J]. *昆明理工大学学报(自然科学版)*, 2016, 41(6): 86-91.
- LU Y H, WANG Y H, LI C L, et al. Research progress of hormone replacement therapy and gynecological malignant tumor [J]. *J Kunming Univ Sci Technol Nat Sci*, 2016, 41(6): 86-91.
- [14] ABOU-ISMAIL M Y, CITLA SRIDHAR D, NAYAK L. Estrogen and thrombosis: a bench to bedside review [J]. *Thromb Res*, 2020, 192; 40-51.
- [15] 杨曼, 孟昱时. 基于分子机制探讨早发性卵巢功能不全的治疗研究进展 [J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(7): 1109-1115.
- YANG M, MENG Y S. Research progress in treatment of premature ovarian insufficiency based on molecular mechanism [J]. *J Reprod Med*, 2023, 32(7): 1109-1115.
- [16] GONG Y, LUO S, FAN P, et al. Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 121.
- [17] 黄艳辉, 吴绘春, 朱慧香, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 研究毓麟养巢针药治疗大鼠早发性卵巢功能不全及机制 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(14): 1620-1626.
- HUANG Y H, WU H C, ZHU H X, et al. Function and mechanism investigation of acupuncture and decoction of Yulin Yangchao on premature ovarian insufficiency rats via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2024, 44(14): 1620-1626.
- [18] ZHANG T, HE M, ZHANG J, et al. Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients [J]. *Front Physiol*, 2023, 14; 1113684.
- [19] ELLIBISHY F, TAREK M, ABD-ELSALAM M M, et al. Metformin improves d-galactose induced premature ovarian insufficiency through PI3K-Akt-FOXO3a pathway [J]. *Adv Med Sci*, 2024, 69(1): 70-80.
- [20] ZHANG M, YU X, LI D, et al. Nrf2 signaling pathway mediates the protective effects of daphnetin against D-galactose induced-premature ovarian failure [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13; 810524.
- [21] DE HAAN J B. Nrf2 activators as attractive therapeutics for diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2683-2684.
- [22] PAN R, WANG R, CHENG F, et al. Endometrial stem cells alleviate cisplatin-induced ferroptosis of granulosa cells by regulating Nrf2 expression [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1): 41.
- [23] BATLLE E, MASSAGUÉ J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 924-940.
- [24] LARSON C, ORONSKY B, CARTER C A, et al. TGF- β : a master immune regulator [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(5): 427-438.
- [25] 陈锦澍, 范李想, 孙明炜, 等. 中医药干预早发性卵巢功能不全相关信号通路研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(6): 1085-1092.
- CHEN J S, FAN L X, SUN M W, et al. Research progress

- of TCM intervention in early-onset ovarian insufficiency related signal pathways [J]. *J Basic Chin Med*, 2024, 30(6): 1085-1092.
- [26] POULSEN L C, BØTKJAER J A, ØSTRUP O, et al. Two waves of transcriptomic changes in periovulatory human granulosa cells [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(5): 1230-1245.
- [27] 赵锐, 刘宴君, 高步婵, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ /Smad 信号通路及早发性卵巢功能不全相关性研究 [J]. *中国生育健康杂志*, 2019, 30(3): 288-290.
- ZHAO R, LIU Y J, GAO B C, et al. Correlation between transforming growth factor $\beta 1$ /Smad signaling pathway and early-onset ovarian insufficiency [J]. *Chin J Reprod Health*, 2019, 30(3): 288-290.
- [28] 王跃, 刘玉兰, 高慧, 等. 中药调控不同信号通路治疗卵巢早衰研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2023, 15(34): 15-20.
- WANG Y, LIU YL, WANG Y, , et al. A review on treating premature ovarian failure in TCM by regulating different signaling pathways [J]. *Clin J Chin Med*, 2023, 15(34): 15-20.
- [29] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [30] 付慧兰, 刘慧萍, 黄姗姗, 等. Wnt 信号通路在卵巢早衰发病机制中作用的研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(5): 183-185.
- FU H L, LIU H P, HUANG S S, et al. Research progress on the role of Wnt signaling pathway in the pathogenesis of premature ovarian failure [J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2019, 35(5): 183-185.
- [31] 丁怡, 于潇, 王玉超, 等. 川芎嗪调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的影响 [J]. *中药材*, 2024, 47(8): 2046-2051.
- DING Y, YU X, WANG Y C, et al. Effect of tetramethylpyrazine on apoptosis of ovarian granulosa cells in rats with premature ovarian insufficiency by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Chin Med Mater*, 2024, 47(8): 2046-2051.
- [32] CUI L, BAO H, ZHU W, et al. hUMSCs transplantation regulates AMPK/NR4A1 signaling axis to inhibit ovarian fibrosis in POI rats [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(5): 1449-1465.
- [33] 刘娟. 二甲双胍靶向 AMPK/TFEB/LAMP1 轴增强颗粒细胞及小鼠卵巢抗氧化损伤的作用及机制研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2021: 70-74.
- LIU J. Study on the effect and mechanism of metformin targeting the AMPK/TFEB/LAMP1 axis in enhancing antioxidative damage resistance of granulosa cells and mouse ovaries [D]. Guiyang: Guizhou University, 2021: 70-74.
- [34] ALAM F, SYED H, AMJAD S, et al. Interplay between oxidative stress, SIRT1, reproductive and metabolic functions [J]. *Curr Res Physiol*, 2021, 4: 119-124.
- [35] TATONE C, DI EMIDIO G, BARBONETTI A, et al. Sirtuins in gamete biology and reproductive physiology: emerging roles and therapeutic potential in female and male infertility [J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(3): 267-289.
- [36] DILOWER I, NILOY A J, KUMAR V, et al. Hedgehog signaling in gonadal development and function [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 358.
- [37] GUO S, QUAN S, ZOU S. Roles of the Notch signaling pathway in ovarian functioning [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(10): 2770-2778.
- [38] 梁夏, 潘泽政, 叶海峰, 等. Notch 信号通路参与卵巢生殖干细胞的调控及卵巢的衰老进程 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, 35(4): 428-435.
- LIANG X, PAN Z Z, YE H F, et al. The Notch signaling pathway is involved in the regulation of ovarian germline stem cells and the aging process of ovaries [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2019, 35(4): 428-435.
- [39] 牛逸琳, 陈烁, 陈雨诗, 等. 益经汤对环磷酸胺所致卵巢早衰小鼠的治疗作用研究 [J]. *广东药科大学学报*, 2024, 40(1): 1-7.
- NIU Y L, CHEN S, CHEN Y S, et al. Study on the therapeutic effect of compound Yijing decoction on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in mice [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2024, 40(1): 1-7.
- [40] 林雪娥, 邹萍萍, 陈国仁, 等. 葛根黑苏汤联合左归丸治疗肾虚血瘀型卵巢早衰的疗效及对卵巢储备功能的影响 [J]. *中外医疗*, 2023, 42(4): 186-189.
- LIN X E, ZOU P P, CHEN G R, et al. Effect of Gegen heisu decoction combined with Zuogui pill on premature ovarian failure with renal deficiency and blood stasis and its effect on ovarian reserve function [J]. *China Foreign Med Treat*, 2023, 42(4): 186-189.
- [41] 胡菊, 任涛涛, 何文艳. 激素替代疗法联合左归丸加减治疗肾阴虚卵巢早衰的临床效果研究 [J]. *海南医学*, 2023, 34(21): 3069-3073.
- HU J, REN T T, HE W Y. Clinical effect of hormone replacement therapy combined with modified Zuogui pill in the treatment of premature ovarian failure of kidney Yin deficiency [J]. *Hainan Med J*, 2023, 34(21): 3069-3073.
- [42] 吴小燕, 崔晓萍, 范美玲, 等. 左归丸治疗卵巢早衰临床及实验研究进展 [J]. *中医学报*, 2020, 35(3): 568-572.

- WU X Y, CUI X P, FAN M L, et al. Clinical and experimental research progress of Zuogui pill in the treatment of premature ovarian failure [J]. *China J Chin Med*, 2020, 35(3): 568-572.
- [43] 赵粉琴, 安明霞, 丁晓南, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨左归丸对 60Co- γ 射线损伤大鼠卵泡凋亡调控作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 12-19.
- ZHAO F Q, AN M X, DING X N, et al. Protection of zuoguiwan against apoptosis of follicles in rats injured by 60Co- γ rays: based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(18): 12-19.
- [44] SU C, ZHANG R, ZHANG X, et al. Dingkun Pill modulate ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency mice by regulating PTEN/PI3K/AKT/FOXO3a signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116703.
- [45] 唐丽, 牟珍妮, 申思楠, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探讨助卵汤对大鼠早发性卵巢功能不全的保护作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(4): 52-59.
- TANG L, MOU Z N, SHEN S N, et al. Protective mechanism of Zhuluan decoction in rats with premature ovarian insufficiency based on PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, 29(4): 52-59.
- [46] 陈思, 张则业, 丛楠, 等. 基于雌激素受体亚型调节与介导的线粒体自噬途径探究四物汤改善早发性卵巢功能不全的分子机制 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(8): 2173-2183.
- CHEN S, ZHANG Z Y, CONG N, et al. Molecular mechanism of Siwu Decoction in treating premature ovarian insufficiency based on mitophagy pathway modulated and mediated by estrogen receptor subtype [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(8): 2173-2183.
- [47] 卢苑蓉, 王强, 刘隽阳, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨归肾育宫汤对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢颗粒细胞自噬的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(24): 3359-3363, 3370.
- LU Y R, WANG Q, LIU J Y, et al. Effect of Guishen Yugong Decoction on autophagy of ovarian granulosa cells in rat of premature ovarian insufficiency via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2023, 32(24): 3359-3363, 3370.
- [48] ZHAO W, CHEN Y, HE J, et al. Network pharmacology and transcriptomics analysis reveal the mechanism of BushenHuoxue formula attenuates premature ovarian failure via modulation PI3K/AKT pathway [J]. *Cell Mol Biol*, 2024, 70(5): 226-232.
- [49] 刘柳青, 刘雁峰, 王悦竹, 等. 补肾调肝方对卵巢储备功能下降合并慢性心理应激大鼠卵巢功能的影响及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4459-4465.
- LIU L Q, LIU Y F, WANG Y Z, et al. Mechanism and effects of Bushen Tiaogan Formula in diminished ovarian reserve rats with chronic psychological stress [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(8): 4459-4465.
- [50] 李江慧. 槲皮素通过调控 PI3K/AKT/FOXO3a 通路抑制环磷酸胺引起的始基卵泡损耗 [D]. 上海: 上海交通大学, 2020: 32-40.
- LIU J H. Quercetin inhibits cyclophosphamide-induced primordial follicle loss by regulating the PI3K/AKT/FOXO3a pathway [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2020: 32-40.
- [51] LIU S, WANG W, LIU H, et al. Berberine promotes primordial follicle activation and increases ovulated oocyte quantity in aged mice [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 251.
- [52] 刘小虎, 赵志慧, 周玥, 等. PI3K/Akt/mTOR 自噬通路在大鼠早发性卵巢功能不全小鼠模型卵巢早衰中的作用 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24): 6036-6042.
- LIU X H, ZHAO Z H, ZHOU Y, et al. Effect of ginsenoside Rg1 in delaying premature ovarian failure induced by D-gal in mice through PI3K/Akt/mTOR autophagy pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(24): 6036-6042.
- [53] ZOU Y, LI Z, LIN Y, et al. Shanyao regulates the PI3K/AKT/P21 pathway to promote oogonial stem cell proliferation and stemness restoration to alleviate premature ovarian insufficiency [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119168.
- [54] 朱波吕, 曹俊岩, 张丽. 淫羊藿苷调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢结构及功能的保护作用及机制 [J]. *西部医学*, 2023, 35(5): 632-638.
- ZHU B L, CAO J Y, ZHANG L. Protective effect and mechanism of icariin regulating PI3K/Akt/mTOR pathway on ovarian structure and function in rats with early-onset ovarian insufficiency [J]. *Med J West China*, 2023, 35(5): 632-638.
- [55] ZHOU F, SONG Y, LIU X, et al. Si-Wu-Tang facilitates ovarian function through improving ovarian microenvironment and angiogenesis in a mouse model of premature ovarian failure [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114431.
- [56] 加秀凤, 周勇, 张超, 等. 基于 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路探讨首乌丸对卵巢早衰大鼠铁死亡的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(10): 2615-2622.
- JIA X F, ZHOU Y, ZHANG C, et al. Effects of Shouwu W an on ferroptosis of premature ovarian failure rats based on Nrf2/SLC7A11/GPX4 signal pathway [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2024, 26(10): 2615

- 2622.
- [57] 刘敏, 史薇, 杨菁, 等. 基于 p53/Nrf2 信号通路探讨新加苳蓉菟丝子汤对早发性卵巢功能不全大鼠颗粒细胞铁死亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7): 104-111.
LIU M, SHI W, YANG J, et al. Xinjia Congrong Tusizi decoction regulates ferroptosis of granulosa cells in rat model of premature ovarian insufficiency via p53/Nrf2 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(7): 104-111.
- [58] 李昕, 马红霞, 史艳馨. 护巢饮调节 PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 通路对早发性卵巢功能不全大鼠氧化应激的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(10): 1341-1347.
LI X, MA H X, SHI Y X. Effects of Huchaoyin regulating PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 pathway on oxidative stress in rats with premature ovarian insufficiency [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(10): 1341-1347.
- [59] 罗嘉琦, 杜小利, 陈冬梅, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨浓缩当归丸对缓解卵巢功能不全大鼠卵巢氧化应激损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 1-9.
LUO J Q, DU X L, CHEN D M, et al. Effect and mechanism of Nongsuo dangguiwan in relieving oxidative stress in premature ovarian insufficiency rats based on Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(13): 1-9.
- [60] PENG Y, SUN L, GUO W, et al. Berberine protects cyclophosphamide and busulfan-induced premature ovarian insufficiency in mouse model [J]. J Pharmacol Sci, 2023, 153(1): 46-54.
- [61] 陈燕霞. 补肾促卵方调控 PI3K 和 Nrf2 信号通路保护卵巢储备功能低下的机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020: 107, 157, 178.
CHEN Y X. Study on the mechanism of bushen cualan formula regulating PI3K and Nrf2 signaling pathways in protecting diminished ovarian reserve [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2020: 107, 157, 178.
- [62] CHEN L, WU Y, LV T, et al. Mesenchymal stem cells enhanced by salidroside to inhibit ferroptosis and improve premature ovarian insufficiency via Keap1/Nrf2/GPX4 signaling [J]. Redox Rep, 2025, 30: 2455914.
- [63] SHANG Z, FAN M, ZHANG J, et al. Red ginseng improves D-galactose-induced premature ovarian failure in mice based on network pharmacology [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8210.
- [64] YUAN X, XIANG W, YANG K, et al. Systematic pharmacology-based strategy to explore the molecular network mechanism of modified Taohong Siwu decoction in the treatment of premature ovarian failure [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 3044463.
- [65] 张亚萍, 游琛, 韦玉娜, 等. 基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探讨当归芍药散对卵巢储备功能低下模型大鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 47-54.
ZHANG Y P, YOU C, WEI Y N, et al. Effect of Danggui Shaoyaoan on diminished ovarian reserve in model rats: an exploration based on TGF- β 1/smads signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(21): 47-54.
- [66] 刘建涛, 林文平, 孙永康, 等. 滋肾益经活血汤辅助激素替代疗法治疗卵巢早衰对患者转化生长因子- β 1 白细胞介素-21 的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(8): 1440-1443.
LIU J T, LIN W P, SUN Y K, et al. Effect of zishen yijing Huoxue decoction on transforming growth factor- β 1 interleukin-21 in patients with premature ovarian failure treated with hormone replacement therapy [J]. Matern Child Health Care China, 2023, 38(8): 1440-1443.
- [67] 王月, 张霁文, 潘可盈, 等. 左归丸治疗卵巢早衰的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(3): 143-149.
WANG Y, ZHANG Q W, PAN K Y, et al. Research progress of Zuogui pill (左归丸) in treatment of premature ovarian failure [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(3): 143-149.
- [68] 张米佳. 葆青颗粒对环磷酰胺致早发性卵巢功能不全大鼠性激素及 INHB、GDF-9、EGR-1 的影响 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2022: 36, 51.
ZHANG M J. Study on the effect of Baoqing Granules on sex hormones, INHB, GDF-9 and EGR-1 in rats with cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency [D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2022: 36, 51.
- [69] 陈淑萍, 孙玉英, 谈勇. 坤泰胶囊对卵巢储备功能下降大鼠的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(9): 2229-2232.
CHEN S P, SUN Y Y, TAN Y. Effect of Kuntai capsule on rats with decreased ovarian reserve function [J]. Chin Tradit Pat Med, 2019, 41(9): 2229-2232.
- [70] 黄姗姗, 张韞玉, 刘慧萍, 等. 滋阴益气活血方对免疫性卵巢早衰小鼠转化生长因子- β 1 及 PI3K 相关蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(1): 33-38.
HUANG S S, ZHANG Y Y, LIU H P, et al. Effects of Ziyin Yiqi Huoxue prescription on expressions of TGF- β 1 and PI3K related proteins in premature ovarian failure mice [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(1): 33-38.
- [71] 乔慧贞, 朱莉莉, 黄纓, 等. 益肾调经丸混悬液灌胃对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢功能的改善作用及其机制 [J]. 山东医药, 2024, 64(36): 24-28.
QIAO H Z, ZHU L L, HUANG Y, et al. Ameliorative effect

- of Yishen Tiaojing pill suspension on ovarian function in rats with POI and its mechanism [J]. Shandong Med J, 2024, 64(36): 24-28.
- [72] EL-READI M Z, EID S, ALI ABDELGHANY A, et al. Resveratrol mediated cancer cell apoptosis, and modulation of multidrug resistance proteins and metabolic enzymes [J]. Phytomedicine, 2019, 55: 269-281.
- [73] 修银玲, 孙凯旋, 于月新. 白藜芦醇对小鼠卵巢早衰的干预作用及可能机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 81-86, 93.
XIU Y L, SUN K X, YU Y X. Effect of resveratrol on premature ovarian failure in mice and its possible mechanism [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 81-86, 93.
- [74] CHEN C, LI S, HU C, et al. Protective effects of puerarin on premature ovarian failure via regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway and oxidative stress [J]. Reprod Sci, 2021, 28(4): 982-990.
- [75] 章新友, 陈晴晴, 唐琍萍. 熟地黄调节 AMPK/mTOR 信号通路对环磷酰胺诱导早发性卵巢功能不全小鼠的影响 [J]. 中药材, 2024, 47(8): 2072-2076.
ZHANG X Y, CHEN Q Q, TANG L P. Effect of *Radix rehmanniae* preparata on AMPK/mTOR signaling pathway on cyclophosphamide-induced early ovarian dysfunction in mice [J]. J Chin Med Mater, 2024, 47(8): 2072-2076.
- [76] 付寒雪, 赵嘉静, 黄文玲. 基于 AMPK/PGC-1 α 信号通路探讨乌莢汤对初老小鼠卵母细胞的作用机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(12): 1624-1629.
FU H X, ZHAO J J, HUANG W L. Discussion on the mechanism of Wuyu decoction on oocytes of primary senile mice based on AMPK/PGC-1 α signaling pathway [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 31(12): 1624-1629.
- [77] 史薇, 银雪梅, 王智超, 等. 新加苳蓉菟丝子汤通过调控 AMPK/SIRT1 信号通路对卵巢储备功能减退大鼠线粒体功能的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(10): 3221-3227.
SHI W, YIN X M, WANG Z C, et al. Effects of Modified Congrong Tusizi Decoction on mitochondrial function in rats with diminished ovarian reserve via regulating AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(10): 3221-3227.
- [78] JIANG Y, WANG H, YU X, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides regulate AMPK/Sirt autophagy pathway to delay D-gal-induced premature ovarian failure [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(22): 6175-6182.
- [79] 班兆乔, 李慕军. 菟丝子黄酮对 H₂O₂ 诱导的 COV434 人卵巢颗粒细胞氧化应激的影响 [J]. 妇产与遗传(电子版), 2023, 13(1): 18-24.
BAN Z Q, LI M J. The protective effect of flavonoids from semen cuscuteae on the oxidative damage of COV434 human ovarian granulosa cells [J]. Obstet Gynecol Genet Electron Ed, 2023, 13(1): 18-24.
- [80] 周绵莉, 喻小兰, 施后渊, 等. 二仙汤通过 AMPK/mTOR 通路保护早发性卵巢功能不全小鼠免受氧化应激及凋亡影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(12): 4889-4896.
ZHOU M L, YU X L, SHI H Y, et al. Erxian decoction protects primary ovarian insufficiency mice from oxidative stress and apoptosis via AMPK/mTOR pathway [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2022, 24(12): 4889-4896.
- [81] ZHONG J, LAN G, MA X, et al. Mechanism study on the regulation of autophagy and oxidative stress through SIRT1/PI3K/AKT pathway by Liuwei Dihuang pill to improve ovarian function [J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1): 118.
- [82] XIU Z, TANG S, KONG P, et al. Zigui-Yichong-Fang protects against cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency via the SIRT1/Foxo3a pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116608.
- [83] CHEN H, ZHANG G, PENG Y, et al. Danggui Shaoyao San protects cyclophosphamide-induced premature ovarian failure by inhibiting apoptosis and oxidative stress through the regulation of the SIRT1/p53 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 323: 117718.
- [84] 丁怡, 于潇, 江银, 等. 梓醇调节 Hedgehog 通路对早发性卵巢功能不全大鼠的卵巢保护作用 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2041-2048.
DING Y, YU X, JIANG Y, et al. Ovarian protective effect of catalpol on premature ovarian insufficiency rats by regulating Hedgehog pathway [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(9): 2041-2048.
- [85] 于潇, 王玉超, 刘金星, 等. 补肾养精颗粒灌胃对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的抑制作用及其机制 [J]. 山东医药, 2022, 62(26): 12-16.
YU X, WANG Y C, LIU J X, et al. Inhibitory effect of Bushen Yangjing granule on apoptosis of ovarian granulosa cells in rats with premature ovarian insufficiency and its mechanism [J]. Shandong Med J, 2022, 62(26): 12-16.
- [86] JIANG Y, ZHANG Z, CHA L, et al. Resveratrol plays a protective role against premature ovarian failure and prompts female germline stem cell survival [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3605.
- [87] 邓敦, 吴阳, 申思楠, 等. 护卵汤对早发性卵巢功能不全模型小鼠 SIRT1/NF- κ B/p53/p21 通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 36-42.
DENG D, WU Y, SHEN S N, et al. Effect of hulan decoction on SIRT1/NF- κ B/p53/p21 pathway in model mice with premature ovarian insufficiency [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(15): 36-42.

- [88] 胡恒, 储继军, 李哲, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨益经汤改善卵巢储备功能减退大鼠卵巢炎症反应的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 20-30.
HU H, CHU J J, LI Z, et al. Yijingtang reduces ovarian inflammatory responses in rat model of diminished ovarian reserve via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(11): 20-30.
- [89] 邢莎莎, 虎娜, 田瑞莹, 等. 黄芪甲苷减轻环磷酰胺诱导的早发性卵巢功能不全模型大鼠卵巢炎症反应 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(4): 684-693.
XING S S, HU N, TIAN R Y, et al. Astragaloside IV alleviates ovarian inflammation in a rat model of pre-mature ovarian insufficiency induced by cyclophosphamide [J]. Chin J Pathophysiol, 2023, 39(4): 684-693.
- [90] 李杨, 李梅芳, 刘建, 等. 护阳养坤方通过 JNK-p38/P65-NF- κ B 通路对卵巢颗粒细胞的保护机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2): 281-285.
LI Y, LI M F, LIU J, et al. Protective mechanism of HuyangYangkun formula on ovarian granulosa cells through JNK-p38/P65-NF- κ B pathway [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(2): 281-285.
- [91] 张兆萍. 补肾填精法治疗 POI 的疗效及调控大鼠 OSCs 干性及 Notch 信号通路的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022: 48-52.
ZHANG Z P. Study on the clinical efficacy of Bushen Tianjing method in the treatment of POI and its regulation on the stemness of rat OSCs and Notch signaling pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2022: 48-52.
- [92] 赵嘉静, 黄文玲, 徐彩, 等. 乌黄汤调控 AMPK 信号通路改善初老小鼠卵巢功能的实验研究 [J]. 四川中医, 2021, 39(12): 47-51.
ZHAO J J, HUANG W L, XU C, et al. Experimental study of Wuyu decoction on regulating and controlling AMPK signaling pathway for improving ovarian function in primary senile mice [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2021, 39(12): 47-51.
- [93] 张兵, 刘鹏飞, 刘金星, 等. 中药调控大鼠卵巢颗粒细胞凋亡干预早发性卵巢功能不全的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3): 607-611.
ZHANG B, LIU P F, LIU J X, et al. Study on the mechanism of Chinese medicine regulating the apoptosis of rat ovarian granulosa cells and intervening early-onset ovarian insufficiency [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(3): 607-611.
- [94] 姚婷, 杨红梅, 崔立华, 等. 自噬在早发性卵巢功能不全病理机制中的作用 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(4): 313-317.
YAO T, YANG H M, CUI L H, et al. Autophagy participated in pathological mechanism of premature ovarian insufficiency [J]. J Int Reprod Health/family Plan, 2022, 41(4): 313-317.
- [95] 高艺菁, 罗伟, 吴琼, 等. 铁死亡与早发性卵巢功能不全的关系 [J]. 国际妇产科学杂志, 2024, 51(5): 497-502.
GAO Y W, LUO W, WU Q, et al. The relationship between ferroptosis and premature ovarian insufficiency [J]. J Int Obstet Gynecol, 2024, 51(5): 497-502.
- [96] 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 Z M, LIU Y. Summary of mouse models of premature ovarian failure [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(12): 97-102.
- [97] 杨智慧, 胡扬, 宗政, 等. 卵巢功能不全病因病机及动物模型构建研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 149-160.
YANG Z H, HU Y, ZONG Z, et al. Etiology, pathogenesis and animal model building of premature ovarian insufficiency [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 149-160.
- [98] 王君, 吴滨滨, 王晓东, 等. 补肾益气化痰冲剂对去卵巢骨质疏松模型大鼠血管形成的影响及机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 54-61.
WANG J, WU B B, WANG X D, et al. Effect of Bushen Yiqi Huayu granules on blood vessel formation in ovariectomized rats with osteoporosis and the mechanism [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 54-61.

[收稿日期]2025-09-15