

中药改善早发性卵巢功能不全的作用机制研究进展^Δ

孙银香^{1,2*}, 谭桂坚^{2,3}, 余文龙^{2,3}, 苏冰雪^{2,3}, 陈江明^{2,3}, 曹永军³, 朱依谆^{1,4#} (1. 澳门科技大学药学院, 澳门 999078; 2. 珠海市人民医院/澳门科技大学医学院第一附属医院国家药物临床试验机构办公室, 广东 珠海 519000; 3. 遵义医科大学珠海校区, 广东 珠海 519041; 4. 澳门科技大学天然药物发现和产业化实验室, 澳门 999078)

中图分类号 R965;R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)12-1641-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.12.21



摘要 早发性卵巢功能不全(POI)是严重影响女性生殖健康的生殖内分泌疾病,但临床仍缺乏能够有效恢复卵巢功能且安全性理想的治疗手段。中药凭借多成分、多靶点的整体调节优势,在防治POI方面展现出独特潜力。中药单体中,姜黄素、白藜芦醇、淫羊藿苷可通过调控核转录因子红系2相关因子2/血红素加氧酶1、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B、促分裂原活化的蛋白激酶等信号通路,发挥抗氧化、抗炎及抑制卵巢颗粒细胞凋亡等作用;单味中药如西洋参、菟丝子、肉苁蓉等能调节性激素水平,改善卵巢氧化应激与免疫损伤;中药复方如益经汤、四物汤、左归丸、坤泰胶囊等则可通过调控血管内皮生长因子/血管内皮细胞生长因子受体2、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、沉默信息调节因子1/p53等多条信号通路,促进血管生成、抑制线粒体凋亡、调节细胞自噬与铁死亡,从而延缓卵泡闭锁,改善卵巢储备功能。建议后续学者可利用人工智能技术,深入探索相关作用机制,并开展高质量的临床试验,推动中医药在POI防治中的规范化应用。

关键词 早发性卵巢功能不全;卵巢早衰;中药;单体;复方;作用机制

Research progress on the mechanisms of traditional Chinese medicine in improving premature ovarian insufficiency

SUN Yinxiang^{1,2}, TAN Guijian^{2,3}, YU Wenlong^{2,3}, SU Bingxue^{2,3}, CHEN Jiangming^{2,3}, CAO Yongjun³, ZHU Yizhun^{1,4} (1. School of Pharmacy, Macau University of Science and Technology, Macao 999078, China; 2. National Drug Clinical Trial Institution Office, Zhuhai People's Hospital/the First Affiliated Hospital of Faculty of Medicine Macau University of Science and Technology, Guangdong Zhuhai 519000, China; 3. Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Guangdong Zhuhai 519041, China; 4. Laboratory of Drug Discovery from Natural Resources and Industrialization, Macau University of Science and Technology, Macao 999078, China)

ABSTRACT Premature ovarian insufficiency (POI) is a reproductive endocrine disorder that severely affects female reproductive health. However, there remains a lack of clinically effective and safe therapeutic options to restore ovarian function. Traditional Chinese medicine (TCM), with its advantages of multi-component and multi-target holistic regulation, has shown unique potential in the prevention and treatment of POI. Among TCM monomers, curcumin, resveratrol, and icariin exert antioxidant, anti-inflammatory, and anti-ovarian granulosa cell apoptosis effects by regulating signaling pathways such as nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, and mitogen-activated protein kinase. Single TCM herbs, including American ginseng, Cuscutae Semen, and Cistanches Herba, can regulate sex hormone levels, and alleviate ovarian oxidative stress and immune damage. TCM compound formulas such as Yijing decoction, Siwu decoction, Zuogui pill, and Kuntai capsule modulate multiple signaling pathways, including vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor-2, phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, and silence information regulator 1/p53, thereby promoting angiogenesis, inhibiting mitochondrial apoptosis, and regulating autophagy and ferroptosis, which ultimately delay follicular atresia and improve ovarian reserve function. Further studies are suggested to apply artificial intelligence

to deeply explore the underlying mechanisms and carry out high-quality clinical trials, so as to promote the standardized application of TCM in the prevention and treatment of POI.

KEYWORDS premature ovarian insufficiency; premature ovarian failure; traditional Chinese medicine; monomer; compound formulas; mechanism

^Δ 基金项目 澳门科技发展基金项目(No.0012/2021/AMJ, No.0092/2022/A2, No.0144/2022/A3, No.0001/2024/RDP, No.0001/2024/AKP)

* 第一作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:药理学、临床药学、药事管理。E-mail:sunyinxiaang_3@163.com

通信作者 讲座教授,博士生导师。研究方向:心脑血管、炎症免疫保护机制和新药开发产业化。E-mail: yzzhu@must.edu.mo

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 指女性 40 岁之前出现月经异常 (闭经、月经稀发或频发), 伴卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平升高、雌激素水平降低等内分泌异常的症状。在 POI 概念出现之前, 卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是被临床广泛使用的专业术语。随着对 POF 病因的深入研究和临床病例的积累, 人们逐渐意识到卵巢功能衰竭是一组临床表现多样、病因复杂且呈进行性发展的疾病, POI 属于卵巢功能衰竭的早期阶段 (FSH > 25 U/L), 而 POF (FSH > 40 U/L) 则是 POI 的终末阶段。因此, POI 的诊断有利于卵巢功能衰竭的早期发现和干预, 从而延缓其进展为 POF^[1]。

POI 发病机制复杂且不明, 给女性身心及远期健康带来严重不良影响。目前, 西医治疗 POI 以激素补充疗法为主, 但对于 POI 患者卵巢功能的恢复及维持, 尚缺乏公认安全有效的进一步治疗方法。近年来, 中医各家审证求因, 围绕脏腑阴阳、气血经络辨证论治, 取得了较好疗效; 不少现代中药药理学研究也从多环节、多层次探索了中药干预 POI 的有效性, 为中药治疗提供了客观证据支持。现就中药改善 POI 作用机制的研究进展述评如下。

1 POI 发生发展的分子机制

目前, POI 的确切病因及发生机制尚未完全明晰, 但已被证明与遗传因素、环境因素、医源性损伤和免疫异常等有关^[2]。这些因素均可能诱发卵巢中原始卵泡过早死亡或被激活, 致使卵泡闭锁, 并最终导致 POI 的发生。DNA 损伤与修复失衡是导致 POI 的病理机制之一, 无论是内在的遗传缺陷还是外源性因素的诱导都能导致 DNA 的损伤^[3]。卵巢颗粒细胞的过度凋亡被认为是导致卵泡闭锁的主要原因^[4], 当对 DNA 修复与抗凋亡起关键作用的 *BRE* 基因在卵巢颗粒细胞中表达减少或不表达时, 卵巢颗粒细胞会停滞在 G₁ 期和 G₂/M 期并发生凋亡^[5]。与此同时, 上述多种病因所导致的氧化应激反应也会诱发卵巢颗粒细胞的凋亡并加速卵巢衰老。线粒体作为活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的主要来源, 在维持卵巢颗粒细胞的稳定性上发挥着重要作用。线粒体内 ROS 堆积、膜电位下降、数目减少和 DNA 降解增强等均会诱导卵巢颗粒细胞凋亡^[6]。此外, 卵母细胞的死亡是整个卵泡闭锁和卵巢功能丧失的原始驱动力, 其发育也依赖于卵巢颗粒细胞充足的能量供应^[7-8], 当卵巢颗粒细胞通过线粒体氧化磷酸化方式提供的能量减少, 其糖酵解反应就会成为能量产生的替代途径, 但这也也会导致卵母细胞衰老, 并最终引发 POI^[9]。

除了上述病理机制外, 卵巢颗粒细胞自噬过度或不足也可导致卵泡受损, 该过程可能涉及磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (又称 “Akt”) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced ki-

nase 1, PINK1)/Parkin、Janus 激酶 2 (Janus kinase2, JAK2)/信号转导及转录活化因子 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和腺苷一磷酸活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/叉头框蛋白 O3a (forkhead box O3a, FoxO3a) 等信号通路。例如, PI3K/Akt/mTOR 信号通路能通过活化脑组织富集 Ras 同源物 (Ras homolog enriched in brain, RHEB) 来激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1), 再通过磷酸化 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 复合体来抑制自噬^[10]; 而 AMPK 则可通过激活 FoxO3a 蛋白来调控自噬相关基因的表达^[11], 同时抑制 RHEB 活性和 mTORC1 活化, 从而促进自噬^[12]。这两种自噬效应的异常均会诱导卵巢颗粒细胞凋亡, 最终引发 POI。

针对上述不同病因与机制诱发的 POI, 中药干预展现出多靶点调节的独特优势。与激素替代疗法相比, 中药通过补肾填精、疏肝养血, 能根据月经周期进行阶段性、个体化的动态调整, 目前已取得显著的临床疗效, 且能在改善 POI 症状的同时, 最大限度减少不良反应。

2 中药单体改善 POI 的作用机制

不少中药单体都被证实具有改善 POI 的潜力。例如, 姜黄素被证实能够通过激活 POI 小鼠模型中卵巢颗粒细胞内的核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路, 提升超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 从而增强抗氧化防御能力, 有效缓解氧化应激损伤; 其还可通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制卵巢颗粒细胞凋亡; 此外, 姜黄素还能显著下调衰老相关蛋白 p16 的表达水平, 进而延缓卵巢衰老^[13]。月桂烯被发现能有效抑制卵巢组织中 MAPK 信号通路的过度激活, 降低磷酸化 p38 MAPK 和磷酸化 Jun 激酶 (Jun kinase, JNK) 蛋白的表达水平; 在免疫调节层面, 月桂烯能够纠正辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17)/调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的免疫失衡状态, 下调血清促炎因子白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17) 的浓度, 提升 Treg 比例; 同时, 其可改善 POI 模型小鼠卵巢组织病理学形态, 增加原始卵泡、初级卵泡及次级卵泡数量, 减少闭锁卵泡^[14]。白藜芦醇与 β -环糊精 (β -cyclodextrin, β -CD) 复合物能够激活卵巢巨噬细胞, 并诱导其向 M1 型极化, 从而促进其分泌 IL-6, 进而激活卵巢颗粒细胞内的 JAK2/STAT3 信号通路, 显著增强细胞自噬活性, 恢复各级卵泡数量、提升抗米勒管激素与雌二醇 (estradiol, E2) 水平, 降低 FSH 水平, 最终改善 POI 模型小鼠的生育能力^[15]。刘小虎等^[16]研究表明, 人参皂苷 Rg₁ 可能通过负向调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 激活细胞自噬, 发挥延缓卵巢衰老的作用; Tao 等^[17]

发现,人参皂苷能够有效抑制 p38 MAPK/核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)p65 信号通路的磷酸化,进而下调下游促炎因子的基因表达与蛋白合成;同时,其可显著缓解卵巢组织和卵巢颗粒细胞的氧化应激状态,使过氧化产物丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量下降, SOD 和谷胱甘肽含量升高。淫羊藿苷可通过调控磷酸化 H2A.X 变体组蛋白与 p53 结合蛋白 1 的表达促进 POI 小鼠卵巢颗粒细胞的 DNA 损伤修复,抑制细胞衰老相关 β -半乳糖苷酶活性,并提升细胞活力,进而发挥对 POI 的干预作用^[18];还有研究发现,淫羊藿苷可通过激活卵巢组织中的 Nrf2/HO-1/沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1) 信号通路,增强细胞的抗氧化应激能力并抑制 NF- κ B 介导的炎症反应,同时提升 Treg 的比例并抑制 Th1 的过度活化,从而纠正 Th1/Treg 免疫失衡,改善卵巢局部免疫微环境,最终改善 POI 小鼠的病理状态^[19]。研究表明,槲皮素可通过抑制 PI3K、Akt、FoxO3a 蛋白的磷酸化,延缓原始卵泡的过度激活与卵泡池耗竭,减轻卵巢的氧化应激损伤^[20];其可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 信号通路、促进线粒体的生物合成来逆转细胞的线粒体功能障碍,同时有效减轻线粒体氧化应激,从而发挥对卵巢功能的保护作用^[21]。此外,原花青素可通过激活应激诱导蛋白 Sestrin2/Nrf2 信号通路来减轻氧化应激对 POI 小鼠卵巢组织的损伤,抑制卵巢颗粒细胞凋亡并促进生殖细胞增殖,以此改善 POI 小鼠的卵泡发育与内分泌功能^[22];也有研究发现,其还可通过调控 SIRT1/p53/p21 信号通路来延缓 POI 的发展进程^[23]。

3 单味中药改善 POI 的作用机制

单味中药可通过多种机制作用于 POI。Zhu 等^[24]发现,美国西洋参根部提取物能通过上调 miRNA-29a(miRNA-29a, miR-29a) 和 miR-144 的表达而抑制 *PLA2G4A* 的转录和翻译,进而抑制花生四烯酸的释放和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的合成,下调促黄体生成素和 FSH 的分泌,提升 E2 水平,防止 POI 大鼠异常排卵和卵巢萎缩。一项体外细胞实验研究结果表明,吴茱萸提取物可能通过激活 Akt 信号通路,诱导其下游效应分子 mTOR 与糖原合成酶激酶 3 β 的磷酸化,从而抑制卵泡细胞凋亡^[25]。珍珠被证实可通过清除过量 ROS 来缓解氧化应激状态,抑制 MAPK 信号通路中胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、p38 MAPK 及 JNK 的磷酸化,下调裂解胱天蛋白酶 3 (cleaved caspase-3) 与 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白 (B cell lymphoma 2-associated X protein, Bax) 的表达,增强微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3- II (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3- II, LC3- II)、Beclin-1 与 p62 等自噬相关蛋白的表达,促进卵泡发育并改善卵巢功能^[26]。酒制和炒制菟丝子都能够通过激

活 PI3K/Akt 信号通路,促进 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1-Nrf2/HO-1 通路活化,上调 B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma 2, Bcl-2)、下调 Bax 并降低 Bax/Bcl-2 比值,进而抑制 cleaved caspase-9 与 cleaved caspase-3 的激活,并最终抑制人卵巢颗粒细胞 KGN 的氧化应激与凋亡^[27];谢颖等^[28]发现,菟丝子可通过作用于细胞肿瘤抗原 TP53、Akt1、原癌基因酪氨酸蛋白激酶、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 及表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等靶点来调控脂质与动脉粥样硬化通路、TNF 信号通路和 TP53 信号通路等,从而发挥防治 POI 的药理作用。此外,肉苁蓉可通过多途径调控 POI 进程:其能降低 FSH 并提升雌激素与抗米勒管激素,同时抑制炎症因子 TNF- α 、干扰素 γ 的表达;还能上调 Bcl-2,下调 Bax,从而改善 Bcl-2/Bax 平衡,最终减轻卵巢细胞凋亡与免疫损伤^[29]。

4 中药复方改善 POI 的作用机制

4.1 益经汤

益经汤出自清代妇产科名著《傅青主女科》,由熟地、白术、山药、生枣仁、丹皮、沙参、当归、白芍、柴胡、杜仲炭、人参组成。有学者采用网络药理学预测并验证,益经汤可通过激活血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)/血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)/黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 信号通路,上调通路关键因子 VEGF、VEGFR-2 及 FAK 的表达及其磷酸化水平,进而促进卵巢血管生成,并减轻氧化应激损伤与细胞凋亡,最终改善 POI^[30]。

4.2 四物汤与补肾活血方

四物汤由熟地黄、当归、白芍和川芎组成。有研究发现,四物汤可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路来增强 SOD 等抗氧化因子表达,减轻卵巢氧化应激损伤;并通过激活 STAT3/低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/VEGF 信号通路,上调碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板衍生生长因子 B 及血管生成素 1 的表达,发挥对 POI 的改善作用^[31]。

补肾活血方由四物汤化裁而成,由熟地黄、当归、白芍、川芎、黄芪、茯苓、山茱萸、牡丹皮、菟丝子和山药组成。POI 小鼠模型研究表明,补肾活血方作用的核心机制在于激活基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1)/趋化因子 CXCR4 亚家族受体 (CXC subfamily receptor, CXCR4) 与肝细胞生长因子/细胞间充质上皮转化因子信号轴,驱动骨髓间充质干细胞向卵巢损伤部位迁移与归巢;此外,还可通过调节 VEGF 与 bFGF 的表达,促进卵巢局部微血管的生成^[32]。另有研究表明,补肾活血方在下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和 CCAAT/增强子结合蛋白 α 表达的同时,可上调脂肪甘油三酯脂酶和脂肪酸 β -氧化限速酶肉碱棕榈酰转移

酶1A的表达,这一系列的调节作用共同减少了卵巢组织和卵巢颗粒细胞内的脂质沉积,进而降低脂质积累诱导的ROS水平,抑制LC-3 II的表达和自噬底物p62的降解,最终遏制脂质堆积所触发的过度自噬通路,保护卵巢颗粒细胞功能并改善卵巢内环境^[33]。

4.3 补肾养精颗粒

补肾养精颗粒由熟地黄、当归、白芍、川芎、菟丝子、枸杞子、车前子等组成。研究显示,其可通过下调HIF-1 α 表达,上调VEGF表达,促进卵巢血管生成与局部微循环;同时,通过下调Bax表达,上调Bcl-2表达,抑制caspase-9与caspase-3介导的线粒体凋亡通路,减少卵巢颗粒细胞凋亡和卵巢闭锁,从而改善POI^[34]。

4.4 养阴舒肝方

养阴舒肝方是由地黄、白芍、柴胡、郁金、香附、山药和赤芍组成的一种传统中药复方。POI大鼠模型研究显示,养阴舒肝方可通过双受体(雌激素受体 α/β)介导的级联反应激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,增强卵巢细胞存活与增殖信号;同时,其能抑制LC3-II、Beclin-1和caspase-3的表达,进而减少卵泡闭锁与卵巢细胞程序性死亡,发挥卵巢保护作用^[35]。

4.5 护阳养坤方

护阳养坤方由黄芪、淫羊藿、山药、菟丝子、熟地黄、当归和北沙参组成。研究表明,护阳养坤方可通过调节Hippo/JAK2/STAT3信号通路来修复POI大鼠的卵巢功能障碍并增强卵巢功能^[36];同时,其还可通过调控脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)/m6A-p53信号通路,降低p53和水孔蛋白8的表达,下调Bax、cleaved caspase-3水平,上调B细胞超大淋巴瘤蛋白水平,进而抑制卵巢颗粒细胞的线粒体凋亡程序^[37-38]。此外,该方还能下调下丘脑中 γ 氨基丁酸转运体1(γ aminobutyric acid transporter 1, GAT-1)的表达,减少 γ 氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)的再摄取,升高的GABA进而激活促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)神经元上的GABA A型受体亚基2(GABAAR2),增强神经元兴奋性,促进GnRH的分泌与黄体生成素的脉冲式释放,最终促进卵泡的增殖,对抗卵巢衰老^[39]。

4.6 左归丸

左归丸首载于《景岳全书》,由熟地黄、山药、枸杞、山茱萸、牛膝、菟丝子、鹿角胶、龟胶组成。研究发现,左归丸能通过下调Bax表达,上调Bcl-2表达,维持线粒体膜电位稳定性,最终抑制线粒体细胞色素C向细胞质释放,阻断线粒体介导的凋亡通路,进而改善POI^[40]。此外,左归丸还可通过调控Nrf2/HO-1信号通路,提高SOD和GSH-Px活性,减少ROS与MDA积累,从而减轻氧化应激损伤;同时,其可通过上调细胞周期蛋白Cyclin D1、Cyclin E1和下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1A,改善卵原干细胞的周期进程,促进其增殖并抑制凋亡,最终使卵巢功能恢复正常^[41]。

4.7 当归芍药散

当归芍药散由当归、芍药、茯苓、川芎、白术、泽泻组成。研究表明,当归芍药散能激活SIRT1,进而对p53进行去乙酰化修饰,抑制p53介导的转录活性,从而下调促凋亡蛋白Bax与cleaved caspase-3的表达,并上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,进而下调细胞内ROS、MDA等氧化应激标志物水平,使线粒体损伤得以改善,从而有效抑制卵巢细胞凋亡与氧化应激^[42]。

4.8 毓麟珠

毓麟珠出自《景岳全书》,由人参、白术、茯苓、芍药、川芎、炙甘草、当归、熟地、菟丝子、杜仲、鹿角霜、川椒组成。毓麟珠能明显改善小鼠的POI状态,其主要机制与调控FoxO3a信号通路进而改善卵母细胞线粒体功能、促进卵泡发育有关。毓麟珠可下调FoxO3a表达,上调PGC-1 α 表达,从而促进细胞增殖,抑制细胞死亡;其还可增强SIRT3催化活性,抑制线粒体乙酰化,维持卵母细胞线粒体健康,促进卵泡发育,从而改善卵巢功能^[43]。还有研究表明,毓麟珠可通过激活HIF-1 α /连接子蛋白43信号通路,提高糖酵解关键因子乳酸脱氢酶等的表达,促进卵巢颗粒细胞糖酵解代谢与磷酸三腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成,进而改善模型大鼠的POI状态^[44]。

4.9 何氏育麟方

何氏育麟方是何氏妇科的经验方,由《济阴纲目》茯苓菟丝丸化裁而成,由菟丝子、枸杞、当归、川芎、熟地、巴戟天、肉苁蓉、仙灵脾、蛇床子、覆盆子、党参和甘草组成。何氏育麟方可通过减少卵巢颗粒细胞线粒体ROS生成,提高线粒体膜电位,改善线粒体功能,从而延缓POI进程^[45]。也有研究显示,何氏育麟方可通过调控PI3K/Akt信号通路,调节Bax与Bcl-2的表达平衡,维持卵巢颗粒细胞线粒体的稳定,进而抑制卵巢颗粒细胞的线粒体凋亡途径,从而改善POI大鼠的生育能力^[46]。

4.10 资癸益冲方

资癸益冲方是一种临床经验方,由党参、白术、当归、香附、炙甘草、熟地黄、紫河车、山萸肉、女贞子、枸杞子、白芍、黄芪组成。研究发现,资癸益冲方能通过上调SIRT1表达,激活FoxO3a去乙酰化并抑制Akt介导的磷酸化,进而改善POI小鼠的卵巢储备功能^[47]。此外,其也能通过上调SIRT1表达,增强PGC-1 α 去乙酰化修饰,进而激活线粒体生成,改善卵巢颗粒细胞线粒体能量代谢障碍^[48]。上述作用,连同其通过促进糖酵解而为卵巢颗粒细胞提供能量,共同抑制了卵巢颗粒细胞凋亡和卵泡闭锁^[49]。

4.11 六味地黄丸

六味地黄丸源自《小儿药证直诀》,由熟地黄、山药、茯苓、牡丹皮、酒萸肉和泽泻组成。动物实验显示,六味地黄丸可通过激活PI3K,下调Akt的磷酸化水平,调节Bcl-2与Bax的表达平衡,进而激活mTOR,最终下调下

游自噬相关信号分子 Beclin-1 和 LC-3 的表达,减少 p62 的消耗,修复卵巢颗粒细胞的自噬损伤;其还可激活 SIRT1,影响 Akt 的去乙酰化状态并调节其活性,调节卵巢颗粒细胞的自噬,保护 POI 小鼠卵巢^[50-51]。此外,仲佳雯等^[52]发现,六味地黄丸还可通过调节肠道微生物的平衡,减轻 POI 小鼠的卵巢氧化应激损伤。

4.12 坤泰胶囊与补肾宁心汤

坤泰胶囊是由熟地黄、黄连、黄芩、白芍、阿胶和茯苓组成的复方。POI 大鼠模型实验表明,坤泰胶囊主要通过激活 AMPK/mTOR 信号通路,上调磷酸化 AMPK、磷酸化 mTOR、p62 的表达,下调自噬相关蛋白 LC-3 和 Beclin-1 水平,抑制卵巢颗粒细胞的过度自噬;其可减少 Bax 和 caspase-3 的表达,增加 Bcl-2 的表达,抑制细胞凋亡,从而改善卵泡发育障碍与卵巢功能衰退^[53]。坤泰胶囊还能通过上调 SIRT5 的表达,促进 FoxO3a 的去乙酰化与核转位,从而增强 SOD2 等抗氧化酶活性,减轻 POI 模型小鼠的卵巢氧化损伤^[54]。

补肾宁心汤与坤泰胶囊具有相似的中药成分,在大鼠 POI 模型中,其能够通过激活 PI3K 而间接激活 Akt,而后 Akt 直接启动 mTOR 的磷酸化,最终磷酸化的 mTOR 通过介导核糖体 S6 激酶/ULK1 途径来抑制卵巢颗粒细胞的自噬,减轻卵泡闭锁并促进卵泡发育^[55-56]。

5 总结与展望

中药改善 POI 的作用机制呈现出从中药单体、单味中药的单通路或双通路,到中药复方的多通路协同特征。中药单体如月桂烯、白藜芦醇、姜黄素等,通过调控 1~2 条信号通路发挥药理作用。例如,月桂烯主要抑制 MAPK 通路,白藜芦醇可激活 JAK2/STAT3 通路,姜黄素则作用于 Nrf2/HO-1 和 PI3K/Akt 两条通路而发挥抗氧化应激效应。单味中药如珍珠、菟丝子等,因含有多种活性成分,可同时调控 2 条或以上信号通路。例如,珍珠既可抑制 MAPK 通路以降低凋亡蛋白表达,又可增强自噬蛋白表达;菟丝子可同时激活 PI3K/Akt 和 Keap1-Nrf2/HO-1 通路,实现抗凋亡和抗氧化的协同效应。中药复方可通过多种化合物的整体配伍,实现多通路、多靶点的整合调节。以补肾活血方为例,其可同时调控 SDF-1/CXCR4 归巢轴、VEGF/bFGF 血管生成通路和脂质代谢通路,实现神经内分泌-卵巢局部微环境的多层面联动;四物汤可通过对 Nrf2/HO-1 抗氧化通路和 STAT3/HIF-1 α /VEGF 血管生成通路的协同调控,改善卵巢微环境;护阳养坤方更是可同时调控 Hippo/JAK2/STAT3、FTO/m6A-p53、GAT-1/GABA/GABAAR2 共 3 条神经内分泌信号轴。在众多中药复方改善 POI 的作用机制中,不同复方对信号通路的调控方向、上下游效应及干预侧重点存在差异。例如,PI3K/Akt 信号通路是被研究得最为广泛的核心通路之一,养阴舒肝方、何氏育麟方、补肾宁心汤等复方均可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,抑制卵巢颗粒细胞凋亡而发挥对保护卵巢的作

用。此类复方多用于改善卵巢储备功能减退、促进卵泡发育。四物汤在激活 Nrf2/HO-1 通路的同时,还协同 STAT3/HIF-1 α /VEGF 通路促进血管生成。可见,从天然化合物到单味药再到中药复方,其作用机制体现了中药多成分、多靶点、整体协同改善 POI 的独特优势,为 POI 的精准辨证和合理选方提供了理论依据。

本文通过系统梳理 POI 的发生机制发现,中药单体、单味中药以及中药复方可通过调控抗氧化应激通路、抗凋亡通路、自噬调控通路和血管生成通路等多条关键信号通路,从促进 DNA 损伤修复、缓解卵巢细胞氧化应激、改善卵巢颗粒细胞线粒体功能、提高卵母细胞能量供给、调节卵巢颗粒细胞自噬、促进血管生成和调节免疫功能等多维度,实现减少卵泡闭锁、延缓 POI 卵巢衰老进程。尽管中药作用机制复杂,但网络药理学、分子对接技术和其他生物信息学的最新发展为剖析中药成分及其靶点之间的复杂相互作用提供了新途径,使中药改善 POI 的机制研究取得阶段性成果。但目前的机制研究存在局限性:(1)中药含有多种活性单体,目前虽然已经证明了其中部分单体对 POI 的改善作用,但不能完全忽视其他中药单体对 POI 可能的改善作用,这需要利用分子对接和网络药理学等技术进一步探讨。(2)大多数中药复方对 POI 的干预效果与机制虽在动物实验中得到了广泛验证,但缺乏科学的临床研究佐证。(3)大多数研究对中药毒性的探讨相对不足。建议未来可根据不断更新的中草药化合物数据库人工智能筛选技术,深入解析中药活性成分对 POI 靶点的作用机制;聚焦临床试验,基于机制研究设计临床治疗方案,促进机制研究向临床转化,以保障女性生殖健康;加强对中药毒性机制的研究,从分子层面佐证中药不良反应;注重创新,加深对新靶点、新机制的探索,完善中药治疗的证据链,推动中药在临床的应用。

参考文献

- [1] 冯晓玲,李力,曲凡,等. 早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2022,63(12):1193-1198.
- [2] HUANG Y J, LIU Z, GENG Y L, et al. The risk factors, pathogenesis and treatment of premature ovarian insufficiency[J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1):134.
- [3] PUY V, BARROCA V, MESSIAEN S, et al. Mouse model of radiation-induced premature ovarian insufficiency reveals compromised oocyte quality: implications for fertility preservation[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 43(5):799-809.
- [4] GLAMOCLIIJA V, VILOVIĆ K, SARAGA-BABIĆ M, et al. Apoptosis and active caspase-3 expression in human granulosa cells[J]. Fertil Steril, 2005, 83(2):426-431.
- [5] YEUNG C K, WANG G, YAO Y, et al. BRE modulates granulosa cell death to affect ovarian follicle development and atresia in the mouse[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3):e2697.

- [6] WANG X F, WANG L J, XIANG W P. Mechanisms of ovarian aging in women: a review[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1):67.
- [7] KASAPOĞLU I, SELI E. Mitochondrial dysfunction and ovarian aging[J]. Endocrinology, 2020, 161(2):bqaa001.
- [8] TESARIK J, GALÁN-LÁZARO M, MENDOZA- TESARIK R. Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3):1371.
- [9] SMITS M A J, SCHOMAKERS B V, VAN WEEGHEL M, et al. Human ovarian aging is characterized by oxidative damage and mitochondrial dysfunction[J]. Hum Reprod, 2023, 38(11):2208-2220.
- [10] DING Z W, SHAO G B, LI M Y. Targeting autophagy in premature ovarian failure: therapeutic strategies from molecular pathways to clinical applications[J]. Life Sci, 2025, 366/367:123473.
- [11] ZHAO J H, BRAULT J J, SCHILD A, et al. FoxO3 coordinately activates protein degradation by the autophagic/lysosomal and proteasomal pathways in atrophying muscle cells[J]. Cell Metab, 2007, 6(6):472-483.
- [12] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of ULK1[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2):132-141.
- [13] YAN Z J, DAI Y J, FU H L, et al. Curcumin exerts a protective effect against premature ovarian failure in mice[J]. J Mol Endocrinol, 2018, 60(3):261-271.
- [14] HU F Y, ZHOU X W, JIANG Y J, et al. Effect of myrcene on Th17/Treg balance and endocrine function in autoimmune premature ovarian insufficiency mice through the MAPK signaling pathway[J]. Protein Pept Lett, 2022, 29(11):954-961.
- [15] HU B B, ZHENG X S, ZHANG W. Resveratrol- β CD inhibited premature ovarian insufficiency progression by regulating granulosa cell autophagy[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1):18.
- [16] 刘小虎, 赵志慧, 周玥, 等. PI3K/Akt/mTOR 自噬通路在 人 参 皂 甙 Rg₃ 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.
- [17] TAO F Y, ZHAI Q F, CAO Y Q, et al. Inhibition of p38 MAPK/NF- κ B p65 signaling pathway activity by rare ginsenosides ameliorates cyclophosphamide-induced premature ovarian failure and KGN cell injury[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326:117944.
- [18] LI N, WANG J, WANG X, et al. Icaritin exerts a protective effect against D-galactose induced premature ovarian failure via promoting DNA damage repair[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118:109218.
- [19] CHEN H R, SONG L J, XU X F, et al. The effect of icaritin on autoimmune premature ovarian insufficiency via modulation of Nrf2/HO-1/SIRT1 pathway in mice[J]. Reprod Biol, 2022, 22(2):100638.
- [20] ZHENG S Y, MA M Y, CHEN Y X, et al. Effects of quercetin on ovarian function and regulation of the ovarian PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway and oxidative stress in a rat model of cyclophosphamide-induced premature ovarian failure[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 130(2):240-253.
- [21] CHEN Y, ZHAO Y, MIAO C Y, et al. Quercetin alleviates cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency in mice by reducing mitochondrial oxidative stress and pyroptosis in granulosa cells[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1):138.
- [22] HUANG Y P, CUI Y F, HUANG J, et al. Proanthocyanidins protects 3-NPA-induced ovarian function decline by activating Sestrin2-Nrf2-mediated oxidative stress in mice [J]. Sci Rep, 2024, 14:25643.
- [23] WU W B, BAI M Y, HONG W L, et al. Proanthocyanidins delaying the premature ovarian insufficiency through regulatory SIRT1-p53-p21 signaling pathway in female germline stem cells[J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1):97.
- [24] ZHU L, LI J, XING N N, et al. American ginseng regulates gene expression to protect against premature ovarian failure in rats[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:767124.
- [25] NAM E Y, KIM S A, KIM H, et al. Akt activation by Euodia Fructus extract protects ovary against 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced ovotoxicity[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194:733-739.
- [26] HAN S Y, LI H X, LU R, et al. Effect and mechanism of pearl on ovarian function of rats with premature ovarian failure induced by *Tripterygium* glycosides[J]. J Tradit Complement Med, 2023, 13(4):368-378.
- [27] LIANG Y S, SHI Y, GUO R, et al. Wine- and stir-frying processing of Cuscutae Semen enhance its ability to alleviate oxidative stress and apoptosis via the Keap 1-Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt pathways in H₂O₂-challenged KGN human granulosa cell line[J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1):189.
- [28] 谢颖, 萧闵, 江晓翠, 等. 基于脂质与动脉粥样硬化通路探讨菟丝子防治卵巢早衰的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6):109-118.
- [29] 刘涛, 殷松娜, 栾昕. 肉苁蓉对卵巢早衰大鼠免疫因子和凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23):3084-3087.
- [30] GAO R R, WU Y K, TANG Y Q, et al. Yijing decoction improves premature ovarian failure in rats by activating VEGF/VEGFR-2/FAK pathway[J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1):87.
- [31] ZHOU F R, SONG Y F, 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.
- [32] HUANG Y J, HU R N, LIU Z, et al. Bushen huoxue

- recipe ameliorates ovarian function via promoting BMSCs proliferation and homing to ovaries in POI mice[J]. *Phyto-medicine*, 2024, 129: 155630.
- [33] LI T, WEI Y, JIAO B B, et al. Bushen huoxue formula attenuates lipid accumulation evoking excessive autophagy in premature ovarian insufficiency rats and palmitic acid-challenged KGN cells by modulating lipid metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1425844.
- [34] 张兵, 王丽, 左瑾楠, 等. 补肾养精颗粒调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路干预早发性卵巢功能不全模型大鼠的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(9): 4148-4153.
- [35] HOU J R, HUANG X C, CAO X J, et al. Yangyin shugan capsule ameliorates premature ovarian insufficiency via dual receptor-mediated cascade in rats[J]. *Phyto-medicine*, 2025, 147: 157139.
- [36] XIE L, WU S N, CAO D D, et al. Huyang yangkun formula protects against 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced premature ovarian insufficiency in rats via the Hippo-JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109008.
- [37] LI Y, WANG L D, LIU J, et al. Huyang yangkun formula regulates the mitochondria pathway of ovarian granulosa cell apoptosis through FTO/M6A-p53 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1491546.
- [38] WANG L D, LI M F, LIU J, et al. Protective effect of Huyang yangkun formula on ovarian function in premature ovarian insufficiency rats based on apoptotic mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114477.
- [39] LI Y, PENG Y, NIE G N, et al. Huyang yangkun formula enhances ovarian function and delays reproductive aging by influencing hypothalamic GnRH/LH pulse release through GAT-1/GABA/GABAA₂[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 2677-2691.
- [40] PENG H J, ZENG L H, ZHU L, et al. Zuogui pills inhibit mitochondria-dependent apoptosis of follicles in a rat model of premature ovarian failure[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111855.
- [41] LI Z A, LIANG Y Y, WANG Y X, et al. Zuogui pills alleviate cyclophosphamide-induced ovarian aging by reducing oxidative stress and restoring the stemness of oogonial stem cells through the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118505.
- [42] CHEN H M, ZHANG G Y, 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.
- [43] 杨珍, 魏茂林, 董晓英. 毓麟珠通过调控 FOXO3a 通路影响免疫性 POI 小鼠卵巢功能的机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 6026-6030.
- [44] RUAN X, WANG P X, WEI M L, et al. Yu linzhu alleviates primary ovarian insufficiency in a rat model by improving proliferation and energy metabolism of granulosa cells through HIF1 α /CX43 pathway[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 89.
- [45] HUANG Y, ZHANG Q, SHEN D, et al. Mechanisms of He shi yu lin formula in treating premature ovarian insufficiency: insights from network pharmacology and animal experiments[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 254.
- [46] 王如烨, 章勤, 方晓红. 何氏育麟方通过调控 PI3K/Akt 信号通路对卵巢储备功能下降大鼠颗粒细胞的影响[J]. *中成药*, 2024, 46(7): 2382-2389.
- [47] XIU Z, TANG S L, 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.
- [48] 刘雪平, 宿滋, 李荣霞, 等. 基于线粒体能量代谢途径探讨资益冲方改善早发性卵巢功能不全小鼠卵巢功能的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5): 2361-2366.
- [49] 张新苗, 刘雪平, 郝红燕, 等. 资益冲方通过糖酵解代谢途径对小鼠早发性卵巢功能不全的影响[J]. *中国药房*, 2024, 35(20): 2460-2465.
- [50] 仲佳雯, 姜波, 张文燕, 等. 六味地黄丸对卵巢早衰小鼠激素水平、氧化应激、颗粒细胞自噬的影响及机制[J]. *世界中医药*, 2025, 20(4): 574-582, 592.
- [51] ZHONG J W, LAN G X, MA X Q, 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.
- [52] 仲佳雯, 姜波, 张文燕, 等. 六味地黄丸对卵巢早衰小鼠激素水平、氧化应激、颗粒细胞自噬的影响及机制[J]. *世界中医药*, 2025, 20(4): 574-582, 592.
- [53] 仲佳雯, 姜波, 张文燕, 等. 六味地黄丸调节肠道微生物组平衡抑制卵巢早衰小鼠的氧化应激[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(11): 2285-2293.
- [54] YE X M, CHEN M, ZHONG J J, et al. Kuntai capsules improve premature ovarian failure by regulating AMPK-mediated autophagy[J]. *Reprod Sci*, 2025, 32(9): 2970-2984.
- [55] GONG L L, HOU J L, YANG H J, et al. Kuntai capsule attenuates premature ovarian insufficiency by activating the FOXO3/SIRT5 signaling pathway in mice: a comprehensive study using UHPLC-LTQ-Orbitrap and integrated pharmacology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322: 117625.
- [56] DOU X Q, JIN X, CHEN X B, et al. Bu-shen-ning-xin decoction alleviates premature ovarian insufficiency (POI) by regulating autophagy of granule cells through activating PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(9): 754-764.

(收稿日期: 2026-03-20 修回日期: 2026-06-15)

(本文责编: 孙 冰)