

本文引用: 亓文隆, 贾志诚, 石梦雨, 杨鑫鑫, 孙昕玮, 郭颖. 中药改善环磷酰胺所致卵巢衰老的机制研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(1): 208-216.

中药改善环磷酰胺所致卵巢衰老的机制研究进展

亓文隆¹, 贾志诚², 石梦雨¹, 杨鑫鑫¹, 孙昕玮¹, 郭颖^{1,3*}

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;
3. 山东中医药大学附属医院生殖与遗传中心, 山东 济南 250011

[摘要] 环磷酰胺(CTX)是临床常用的烷化剂类化疗药物,其生殖毒性可损伤卵巢功能并加速卵巢衰老。本文从细胞凋亡、氧化应激及线粒体功能障碍等多个层面系统阐述CTX诱导卵巢衰老的现代分子机制;同时梳理近年研究,总结中药单体与复方多靶点、多途径干预上述环节并缓解卵巢损伤的实验证据。以期中药在化疗患者生育力保护中的应用提供理论依据。

[关键词] 中药; 卵巢衰老; 环磷酰胺; 细胞凋亡; 氧化应激; 线粒体功能障碍

[中图分类号] R271.9

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.01.030

Research progress on the mechanisms of Chinese Medicines in ameliorating cyclophosphamide-induced ovarian aging

QI Wenlong¹, JIA Zhicheng², SHI Mengyu¹, YANG Xinxin¹, SUN Xinwei¹, GUO Ying^{1,3*}

1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China;
2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 3. Reproductive and Genetic Center, The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250011, China

[Abstract] Cyclophosphamide (CTX), a commonly used alkylating agent in clinical chemotherapy, can impair ovarian function and accelerate ovarian aging due to its reproductive toxicity. This paper systematically elucidates the modern molecular mechanisms of CTX-induced ovarian aging from multiple perspectives, including cellular apoptosis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. Additionally, it reviews recent studies and summarizes experimental evidence demonstrating that monomers and compound formulas of Chinese medicines can intervene in the aforementioned processes through multiple targets and pathways, thereby alleviating ovarian damage. The aim is to provide a theoretical basis for the application of Chinese Medicines in protecting fertility in chemotherapy patients.

[Keywords] Chinese medicines; ovarian aging; cyclophosphamide; cellular apoptosis; oxidative stress; mitochondrial dysfunction

卵巢衰老是卵巢功能逐渐衰退并最终衰竭的过程,分为生理性和病理性两类,后者包括卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)、早发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)和卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)^[1]。药物诱导的卵巢损伤是导致病理性卵巢衰老的主要医源

性因素^[2]。环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)作为一种广泛使用的烷化类化疗药物,是癌症患者一线治疗方案的重要组成部分^[3]。近年来,随着社会经济的发展与生活方式的改变,育龄期女性的癌症发病率逐年上升^[4]。与此同时,医学诊疗水平的不断提高使总体死亡率持续下降,早期癌症患者的5年相对生存

[收稿日期] 2025-10-11

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82374505);山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MH219);泰山学者青年专家项目(202211353)。

[通信作者] * 郭颖,女,博士,主任医师,博士研究生导师, E-mail: 7100916@sducm.edu.cn。

率可达90%以上^[5]。随着国家“三孩”政策的实施,越来越多育龄期癌症患者在治疗后仍有生育需求。然而,CTX具有较强的卵巢毒性。研究表明,CTX可损害雌性小鼠卵母细胞质量,并导致幼仔产后死亡率升高^[6]。对于有生育意愿的育龄期癌症患者而言,CTX化疗导致的卵巢损伤已成为一个亟待解决的重要临床问题。尽管辅助生殖技术为部分早期癌症化疗患者提供了生育保存的可能,但此类患者仍面临周期取消率高、优质胚胎数少等困境,目前尚缺乏有效干预措施以遏制其生育力下降的趋势^[7]。

中医学中虽无“卵巢衰老”的病名,但依据其临床表现,可将其归属于“血枯”“经水早断”“不孕”等范畴^[8]。肾为先天之本,主藏精而司生殖;《素问·上古天真论篇》云“二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故能有子”,说明肾中精气充盈,方能化生天癸,统摄冲任,濡养胞宫,维持正常经孕。CTX在中医学中可归属于“药毒”范畴,其性峻烈,易耗伤肾精、损及冲任,导致瘀毒内结,进而引起肾-天癸-冲任-胞宫轴功能失调,使卵泡难以发育成熟,加速卵巢储备耗竭^[9]。上述中医认识与现代医学对CTX所致卵巢损伤的机制相契合:CTX可直接破坏卵巢结构,引发局部缺血及基质纤维化,导致原始卵泡减少、生长卵泡凋亡与闭锁增加^[10]。相关研究证明,中药具有多途径、多成分、多靶点的特点,在缓解CTX诱导的卵巢衰老方面展现出一定潜力^[11],但其具体作用机制尚未完全阐明。因此,本文系统综述中医药改善CTX诱导的卵巢衰老的机制研究进展,以期对早期癌症化疗患者的生育力保存提供临床指导。

1 CTX 诱导卵巢衰老的机制

目前,关于CTX诱导卵巢衰老的致病机制研究较少,现有证据表明,其卵巢毒性主要与细胞凋亡、氧化应激和线粒体功能障碍等因素相关,深入了解这些机制对于开发高效、精准的治疗策略具有重要意义。

1.1 细胞凋亡

细胞凋亡是机体受到内外环境刺激后启动的一种程序性细胞死亡方式^[12]。CTX既经DNA损伤直接诱导卵母细胞凋亡,也可通过破坏线粒体呼吸链间接诱导其凋亡^[13-14]。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路是卵泡发生过程中调控颗粒细胞(granulosa cells, GCs)增殖与凋亡的关键通路^[15]。

CTX能够抑制PI3K/Akt通路的活性,进而促进GCs中促凋亡因子Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)和裂解型胱天蛋白酶-3的表达,导致细胞凋亡^[16]。GCs的衰老和凋亡被认为是CTX诱导卵巢衰老的关键因素。研究表明,CTX对卵巢的损伤程度呈剂量依赖性,低剂量CTX可上调p16、p21等衰老相关分子的表达,抑制细胞周期进程,从而促进GCs衰老;高剂量的CTX则直接导致DNA断裂,引发GCs凋亡,加速卵巢衰老^[17]。进一步的转录组学分析显示,CTX损伤的小鼠卵巢中,整合位点家族成员 β 连环蛋白通路被激活,进而参与诱导细胞凋亡及卵巢组织纤维化,最终损害生育能力^[18]。总之,细胞凋亡与不孕、流产及非整倍体胚胎率升高等不良妊娠结局密切相关^[19],探索干预CTX诱导细胞凋亡的有效策略,是提高早期癌症化疗患者生育力的重要研究方向。

1.2 氧化应激

卵巢内自由基与抗氧化系统的动态平衡调控着卵母细胞成熟、受精、胚胎发育及妊娠等一系列女性生理过程^[20]。CTX的体内活性代谢物可干扰卵巢抗氧化防御机制,并通过与谷胱甘肽结合破坏DNA合成,进而导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度积累^[21]。ROS的过度积累和机体抗氧化防御功能的减弱,共同触发机体氧化应激,加速GCs的凋亡进程^[22]。铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡^[23]。动物实验发现,CTX可使GCs中产生过量ROS,引发脂质过氧化并导致铁死亡,造成小鼠卵巢体积缩小、原始卵泡和窦卵泡数量减少,同时引发卵巢基质纤维化,加速卵巢衰老^[24]。沉默信息调节因子1(sirtuin1, SIRT1)作为一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性蛋白脱乙酰酶,是氧化应激的重要传感器,可通过叉头框O(forkhead box O, FoxO)信号通路促进机体抗氧化基因的表达^[25]。CTX诱导的卵巢衰老模型小鼠中,SIRT1水平升高提示氧化应激的发生^[26]。因此,从清除过量ROS、抑制铁死亡等多维度入手,系统干预化疗所诱导的卵巢氧化应激损伤,可以为保护女性化疗患者的卵巢功能提供更具靶向性的干预策略。

1.3 线粒体功能障碍

线粒体作为细胞内的“能量工厂”,为机体各项生命活动提供能量,是卵母细胞中存在数量最多的细胞器^[27]。CTX可诱导线粒体功能障碍,加速卵巢衰老并损害女性生育能力。研究表明,CTX处理后雌

性小鼠卵巢出现线粒体动力学失衡,具体表现为线粒体融合蛋白 1、线粒体融合蛋白 2 表达下调,线粒体分裂蛋白 1 表达上调,最终导致卵巢组织萎缩、闭锁卵泡数量增加^[28]。细胞实验进一步显示,在 CTX 干预的人卵巢 GCs 中,线粒体自噬通量受到抑制,受损线粒体大量堆积,细胞质中 p53 与 E3 泛素连接酶(Parkin)结合增强,提示 CTX 可能通过激活 p53-Parkin 通路抑制线粒体自噬,从而损伤 GCs^[29]。此外,CTX 可诱发卵母细胞氧化应激,损害线粒体功能并降低其发育潜能^[30]。线粒体应激反应基因丝氨酸酪氨酸蛋白水解蛋白酶 P(caseinolytic protease P, ClpP)对卵母细胞成熟不可或缺——ClpP 缺失会加剧 CTX 对卵巢的损伤,不仅降低小鼠繁殖能力,还增加卵母细胞非整倍体率^[31]。综上所述,从调控线粒体功能角度探索减轻 CTX 卵巢毒性的治疗策略,具有重要的研究价值和临床应用潜力。CTX 诱导卵巢衰老的机制详见图 1。

2 中药单体及复方干预 CTX 所致卵巢衰老的机制研究

2.1 中药单体

熟地黄常用于治疗女性不孕症,具有滋阴补血、益精填髓之功效,其化学成分具有明确的抗氧化与抗衰老的药理活性^[32]。研究表明,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian tar-

get of rapamycin, mTOR)信号通路可启动细胞保护性自噬,抑制GCs 凋亡^[33]。CTX 诱导的 POI 小鼠经熟地黄水提取物灌胃 12 周后,细胞凋亡受到抑制,血清性激素水平改善,卵泡发育增强;卵巢组织中 AMPK α 及 mTOR 的 mRNA 表达水平均较模型组显著上调^[34]。

肉苁蓉多糖作为补肾中药肉苁蓉的主要活性成分,具有免疫调节、抗衰老、抗氧化等多种药理作用^[35]。化疗应激可过度激活 Janus 激酶/信号转导子和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)信号通路,诱导 GCs 凋亡并参与卵巢损伤^[36]。对 CTX 诱导的 POF 小鼠补充肉苁蓉多糖 10 周后,可改善化疗药物引起的卵泡发育异常,并抑制卵巢过度纤维化;同时,与模型组相比,肉苁蓉多糖干预组小鼠卵巢中 JAK-STAT 信号通路上游分子表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及核转录因子信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription3, STAT3)表达水平均显著降低,而通路负调控因子细胞因子诱导的含 SH2 结构域蛋白(cytokine-inducible SH2-containing protein, CISH)表达水平则显著升高,表明肉苁蓉多糖通过阻断 JAK-STAT 信号通路活化,调控 GCs 凋亡,实现对化疗性卵巢损伤的保护作用^[37]。

葛根素是从中药葛根中提取的异黄酮类化合物,具有抗细胞凋亡、调节自噬、抗氧化应激、保护线

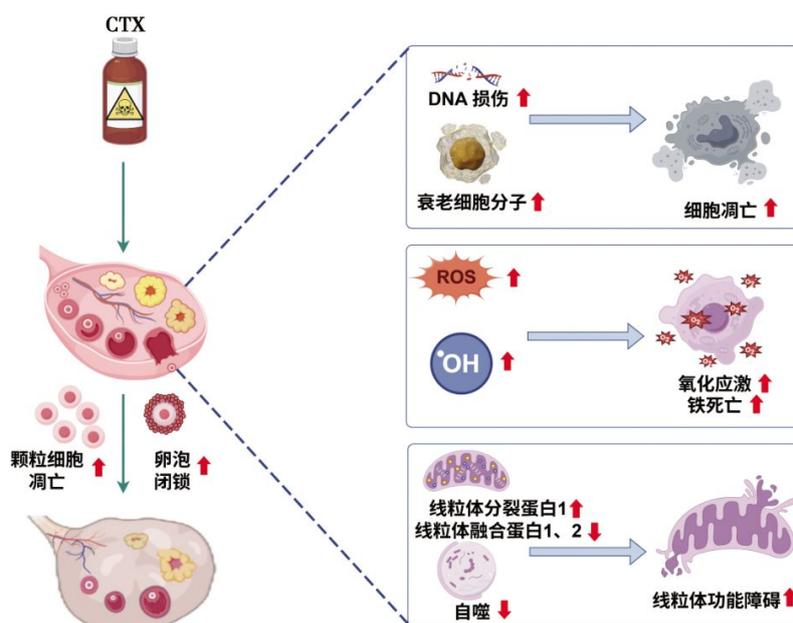


图 1 CTX 诱导卵巢衰老的机制

Fig.1 Mechanism of CTX-induced ovarian aging

粒体等功能^[38]。自噬是细胞通过降解受损细胞器以维持内环境稳态的重要生物学过程^[39]。p62 是一种选择性自噬底物,在自噬过程中可被降解,因此常作为自噬通量的生物标志物^[40]。微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)-II 由可溶性的 LC3-I 经磷脂酰乙醇胺共价结合而成,调控自噬体的形成与延伸^[41]。衰老卵巢中,p62 的表达水平显著升高,而 LC3-II/LC3-I 比值明显降低,这提示卵巢衰老过程中自噬活性下降^[42]。CTX 诱导的 POF 大鼠腹腔注射葛根素 21 d 后,卵巢组织内自噬体形成增加,自噬关键蛋白 Beclin1、LC3-II 的表达显著上升,p62 蛋白表达则显著下降,表明葛根素可通过激活自噬,抑制细胞凋亡,缓解卵巢衰老^[43]。

淫羊藿苷是从淫羊藿中分离出的一种黄酮类化合物,其在 POI 的治疗中应用广泛,具有雌激素样活性,可调节下丘脑-垂体-性腺轴功能^[44]。对 CTX 诱导的 POF 小鼠经淫羊藿苷灌胃 28 d 后,转录组测序显示,淫羊藿苷可调控与卵巢细胞增殖和生长相关的基因表达(如 Mafg、Gcnt3、Oas1h、Smc1b、Mov10l1、Oosp2、Tbpl2、DynAP),从而促进 GCs 分泌雌二醇,改善卵巢功能并增加卵泡数量^[45]。

黄芪甲苷是从黄芪水提取物中纯化得到的三萜皂苷类化合物,具有雌激素样活性^[46]。慢性炎症是卵巢衰老的重要病理特征,其中核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路是该过程中经典的促炎症信号转导通路^[47]。将 CTX 诱导的 POI 大鼠补充黄芪甲苷 28 d 后,可显著降低卵巢组织中 p65(胞核)、p65 磷酸化以及炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等蛋白的表达水平,有效抑制 NF- κ B 介导的炎症反应,缓解炎症对卵巢组织的损害^[48]。

尿囊素是从山药中提取的活性成分,具有抗氧化、抗炎和促进细胞生长等多种作用^[49]。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)可启动多种保护性蛋白编码基因,调控机体抗氧化防御^[50];其下游靶点血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)亦间接参与细胞抗氧化反应^[51]。尿囊素干预 CTX 诱导的 POF 大鼠后,卵巢组织中 Nrf2、HO-1、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、NAD(P)H 醌脱氢酶 1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1]的表达水平均显著提高,丙二醛(malondialdehyde, MDA)的表达水平降低,缓解

了 CTX 诱导的氧化应激对卵巢组织的损伤^[52]。

槲皮素是一种天然类黄酮化合物,具有抗炎和抗氧化特性^[53]。研究表明,槲皮素可促进卵泡发育和卵母细胞生成,改善卵母细胞和胚胎质量,进而增强女性的生育能力^[54]。CTX 诱导的 POI 小鼠经槲皮素灌胃治疗 28 d 后,卵巢组织中线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)拷贝数以及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 γ coactivator 1- α , PGC1- α)的表达水平均明显上调,表明槲皮素可通过激活 PGC1- α 相关信号通路,增强抗氧化防御并促进线粒体生物合成,从而改善线粒体功能障碍,减轻 CTX 诱导的卵巢损伤^[55]。

金丝桃苷是一种天然黄酮类化合物,已被证实具有抗氧化、抗衰老及抗化疗诱导的器官损伤等多种生物活性^[56]。对 CTX 诱导的卵巢衰老小鼠给予金丝桃苷 5 周后,可通过抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/Bcl-2/腺病毒 E1B 19 kDa 相互作用蛋白 3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3)信号通路,调控 Bcl-2、Beclin1 和 p62 等自噬相关基因表达,有效阻断 CTX 引起的过度缺氧和自噬异常激活,减少卵泡闭锁并挽救小鼠的生育能力^[57]。

总之,中药单体多靶点、多通路的作用特点,在 CTX 诱导的卵巢损伤中展现出良好的保护作用。一方面,中药单体可通过激活 AMPK/mTOR、Nrf2/HO-1、PGC1- α 等信号通路,增强机体抗氧化能力,改善线粒体功能与能量代谢,减轻氧化应激损伤;另一方面,中药单体可通过抑制 JAK-STAT、NF- κ B、HIF-1 α 等信号通路,调控自噬与细胞凋亡平衡,减少卵泡闭锁。这些研究结果为防治化疗相关性卵巢损伤提供了重要的实验依据。中药单体改善 CTX 所致卵巢衰老的机制总结详见表 1。

2.2 中药复方

六味地黄丸是经典的滋阴补肾方剂,研究已证实,其具有抗衰老、抗肿瘤、免疫调节等多种药理作用^[58]。CTX 诱导的 POF 小鼠经六味地黄丸灌胃治疗 28 d 后,与模型组相比,治疗组小鼠的血清性激素水平改善,卵巢组织中 MDA 含量降低,而 GSH-Px、SOD 活性升高;此外,线粒体自噬相关标志物 LC3 的表达下降,p62、PI3K、AKT、mTOR 表达均显著增加,

表 1 中药单体改善 CTX 所致卵巢衰老的机制

Table 1 Mechanism of monomers of Chinese medicines in ameliorating CTX-induced ovarian aging

药物	动物	造模方法	卵巢衰老类型	机制	参考文献
熟地黄水提取物	C57BL/6J 小鼠	CTX(75 mg/kg)腹腔注射 1 周	POI	AMPK α \uparrow 、mTOR \uparrow	[34]
肉苁蓉多糖	C57BL/6J 小鼠	CTX 首日大剂量(120 mg/kg)腹腔注射,随后以维持剂量(8 mg/kg)腹腔注射 2 周	POF	EGFR \downarrow 、STAT3 \downarrow 、CISH \uparrow	[37]
葛根素	SD 大鼠	CTX 首日大剂量(200 mg/kg)腹腔注射,随后以维持剂量(8 mg/kg)腹腔注射 2 周	POF	自噬体 \uparrow 、Beclin1 \uparrow 、LC3-II \uparrow 、p62 \downarrow	[43]
淫羊藿苷	C57BL/6J 小鼠	CTX(40 mg/kg)腹腔注射 2 周	POF	Mafg \downarrow 、Gcnt3 \downarrow 、Oas1h \uparrow 、Smc1b \uparrow 、Mov10l1 \uparrow 、Oosp2 \uparrow 、Tbpl2 \uparrow 、DynAP \uparrow	[45]
黄芪甲苷	SD 大鼠	CTX 首日 50 mg/kg 腹腔注射,随后以维持剂量(8 mg/kg)腹腔注射 2 周	POI	p65(胞核) \downarrow 、p65 磷酸化 \downarrow 、IL-6 \downarrow 、IL-1 β \downarrow 、TNF- α \downarrow 、IL-8 \downarrow	[48]
尿囊素	SD 大鼠	CTX(75 mg/kg)单次腹腔注射	POF	Nrf2 \uparrow 、HO-1 \uparrow 、SOD \uparrow 、GSH-Px \uparrow 、NQO1 \uparrow 、MDA \downarrow	[52]
槲皮素	C57BL/6J 小鼠	CTX(90 mg/kg)腹腔注射 2 周	POI	mtDNA \uparrow 、MMP \downarrow 、PGC1- α \uparrow	[55]
金丝桃苷	C57BL/6J 小鼠	CTX(75 mg/kg)腹腔注射,每周 1 次,连续 4 周	DOR	HIF-1 α \downarrow 、BNIP3 \downarrow 、Bcl-2 \downarrow 、Beclin1 \downarrow 、p62 \uparrow	[57]

注: \uparrow 表示上调; \downarrow 表示下调。

表明六味地黄丸可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制 GCs 的过度自噬并减轻氧化应激,从而改善卵巢功能^[59]。

当归芍药散源自《金匮要略》,具有养血调经的功效,用于治疗妇人腹中诸疾痛^[60]。现代研究表明,该方具有抗氧化、抗炎等多种作用,现已广泛应用于痛经、子宫内膜异位症、POI 等妇科疾病的治疗^[61]。当归芍药散可通过抑制 AMPK/mTOR 信号通路,调节 CTX 诱导的 POF 大鼠卵巢内氧化应激水平,降低促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 水平,并促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,进而改善大鼠卵巢衰老状态^[62]。

四物汤是由熟地黄、当归、芍药及川芎四味药物组成的经典方剂,素有“妇科第一方”之称,是临床补血、调经的基础方剂^[63]。CTX 可下调卵巢中抗米勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)蛋白及其 mRNA 的表达,促进原始卵泡的过度募集,加速卵巢储备功能的耗竭^[64]。四物汤可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的过度激活,减轻 CTX 诱导的原始卵泡异常募集,进而维持 AMH 的正常分泌水平,保护卵巢储备功能^[65]。

左归丸具有滋阴补肾、益精填髓的功效,是治疗女性不孕症的常用方剂^[66]。左归丸能降低 CTX 诱导的卵巢衰老大鼠血清中 MDA 含量,提高 SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性,减轻脂质过氧化,改善衰老卵巢中的线粒体结构,并通过调控铁死亡相关蛋白[上调谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family

7 member 11, SLC7A11)、铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)表达,下调长链酰基辅酶 A 合成酶家族成员 4(long-chain acyl CoA synthetase family member 4, ACSL4)表达],抑制 GCs 铁死亡,缓解 CTX 诱导的卵巢衰老进程^[67]。

麒麟丸是罗振华教授的临床经验方,用于治疗生殖障碍性疾病,具有良好的临床疗效^[68]。CTX 诱导的 DOR 小鼠经麒麟丸灌胃干预 5 周后,能抑制自噬相关基因 Beclin 1、LC3B、自噬相关基因 7(antophagy-related gene 7, Atg7)的表达,从而防止始基卵泡的过度激活,减少卵泡闭锁,保护卵巢储备功能^[69]。

尤昭玲教授创制的补肾健脾方可改善卵巢血流、促进卵泡发育,唤醒卵巢内始基卵泡,从而达到调经助孕的目的^[70]。进一步研究显示,该方还能纠正 CTX 诱导的 DOR 大鼠血清性激素水平,同时下调 HIF-1 α ,上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),激活 HIF-1 α /VEGF 信号通路,促进卵巢内血管生成,改善局部缺氧,保护卵巢功能^[71]。

何氏养巢方是浙派何氏妇科的经验效方,具有益肾填精、滋阴补阳之功效^[72]。临床研究证实,该方可有效改善卵巢功能,提高高龄 DOR 不孕患者的卵子质量与体外受精成功率,且安全性良好^[73]。卵巢作为高代谢需求器官,其卵泡的发育成熟主要依赖 GCs 糖酵解所产生的丙酮酸和乳酸,这些底物在线粒体内经氧化磷酸化供能^[74]。研究发现,何氏养巢方可重塑 CTX 诱导的 POI 小鼠的肠道微环境,促进卵巢 GCs

中丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)与葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)等糖酵解关键因子的表达,提升卵巢局部糖酵解水平,由此改善 CTX 导致的血清性激素水平异常与动情周期紊乱,发挥卵巢功能保护作用^[75]。

资癸益冲方是全国名中医杜惠兰教授用于防治卵巢衰老的经验方^[76]。铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的调节性细胞死亡^[23]。CTX 的体内活性代谢物可干扰卵巢的抗氧化防御机制,诱发脂质过氧化并启动铁死亡过程,导致卵巢内 ROS 过度积累,使卵巢长期处于氧化应激状态^[77]。资癸益冲方能够上调 CTX 诱导的卵巢衰老大鼠中铁死亡关键调控基因 SLC7A11 和 GPX4 的表达,抑制铁死亡的发生,从而减轻氧化应激对卵巢组织的损伤^[78]。

其他常用方剂中,定坤丹通过调控张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)/PI3K/AKT/叉头框 O3a(forkhead box O3a, FOXO3a)信号通路,上调卵巢组织中 PTEN 表达,抑制 PI3K、AKT 及 FOXO3a 的磷酸化水平,从而改善 CTX 诱导的 POI 小鼠卵巢功能,促进卵泡发育并诱导排卵^[79]。补肾活血方可通过激活 PI3K/AKT 信号通路,上调卵巢组织中 PI3K、PI3K 磷酸化、Akt 及 Akt 磷酸化的表达水平,进而促进铁死亡关键调控因子 SLC7A11 和 GPX4 的表达,维持机体氧化还原稳态并抑制铁死亡,改善

CTX 诱导的卵巢损伤^[16]。此外,八子补肾方可通过激活神经纤维瘤蛋白 2(neurofibromin 2, NF2)信号通路,抑制 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)的异常活化及其核内转位,从而调控 ACSL4、GPX4、SLC7A11 等铁死亡相关基因的表达,抑制铁死亡和原始卵泡的过度激活,减轻 CTX 化疗所致的 POI^[80]。

上述方剂虽治法各有侧重,但其组方思路均围绕“补肾培本、调畅冲任、祛瘀解毒”展开,契合 CTX 导致的细胞凋亡、卵巢局部缺血、氧化应激增强及线粒体损伤等现代医学机制。补肾填精类方剂(如六味地黄丸、左归丸、何氏养巢方、八子补肾方)重在培补肾精、化生天癸,从根本上改善卵巢抗氧化能力与细胞能量代谢;养血调冲任类方剂(如四物汤、当归芍药散)可充盈血海、调畅冲任,改善卵巢局部微循环与血液供应;活血化瘀解毒类方剂(如麒麟丸、资癸益冲方、定坤丹、补肾活血方)可祛瘀解毒、通达胞络,改善 CTX 引起的卵巢基质纤维化、ROS 过度累积等病理变化;补肾健脾方则可通过健脾培元、恢复气血化生,从整体上改善卵巢的营养与能量供应。总之,临床应用中医药防治 CTX 所致卵巢衰老时,应注重将中医辨证论治与现代病理机制相结合,依据不同病变阶段与证候特点,合理选用与病机环节相对应的方药,实现病证结合的精准确干预。中药复方改善 CTX 所致卵巢衰老的机制总结详见表 2。

表 2 中药复方改善 CTX 所致卵巢衰老的机制

Table 2 Mechanism of compound formulas of Chinese medicines in ameliorating CTX-induced ovarian aging

药物	动物	造模方法	卵巢衰老类型	机制	参考文献
六味地黄丸	ICR 小鼠	CTX 首日(50 mg/kg)腹腔注射,随后以维持剂量(8 mg/kg)腹腔注射 2 周	POF	SOD ↑、MDA ↓、GSH-Px ↑、LC3 ↓、p62 ↑、PI3K ↑、AKT ↑、mTOR ↑	[59]
当归芍药散	SD 大鼠	CTX(120 mg/kg)单次腹腔注射	POF	Bax ↓、Caspase-3 ↓、Bcl-2 ↑、AMPK 磷酸化/AMPK ↓、mTOR 磷酸化/mTOR ↑	[62]
四物汤	C57BL/6J 小鼠	CTX(100 mg/kg)单次腹腔注射	POF	PI3K ↓、AKT ↓、AMH ↑	[65]
左归丸	SD 大鼠	CTX 首日(50 mg/kg)腹腔注射,随后以维持剂量(8 mg/kg)腹腔注射 2 周	POF	MDA ↓、SOD ↑、CAT ↑、GPX4 ↑、SLC7A11 ↑、FTH1 ↑、ACSL4 ↓	[67]
麒麟丸	C57BL/6J 小鼠	CTX(75 mg/kg)腹腔注射,每周 1 次,连续 4 周	DOR	Beclin1 ↓、LC3B ↓、Atg7 ↓	[69]
补肾健脾方	SD 大鼠	CTX(75 mg/kg)单次腹腔注射	DOR	HIF-1α ↓、VEGF ↑	[71]
何氏养巢方	ICR 小鼠	CTX(150 mg/kg)单次腹腔注射	POI	PKM2 ↑、GLUT4 ↑	[75]
资癸益冲方	SD 大鼠	CTX(75 mg/kg)单次腹腔注射	DOR	ROS ↓、SLC7A11 ↑、GPX4 ↑	[78]
定坤丹	ICR 小鼠	CTX(20 mg/kg)腹腔注射 2 周	POI	PTEN ↑、PI3K 磷酸化 ↓、AKT ↓、FOXO3a 磷酸化 ↓	[79]
补肾活血方	C57BL/6J 小鼠	CTX(120 mg/kg)单次腹腔注射	POI	PI3K ↑、PI3K 磷酸化 ↑、Akt ↑、Akt 磷酸化 ↑、GPX4 ↑、SLC7A11 ↑	[16]
八子补肾方	SD 大鼠	CTX 首日(50 mg/kg)腹腔注射,随后以维持剂量(8 mg/kg)腹腔注射 2 周	POI	NF2 ↑、YAP ↓、ACSL4 ↓、GPX4 ↑、SLC7A11 ↑	[80]

注: ↑表示上调; ↓表示下调。

3 小结

CTX 通过诱导细胞凋亡、加重氧化应激以及破坏线粒体稳态等机制损害卵巢功能。本文归纳总结了中药单体及复方干预 CTX 诱导卵巢衰老的机制,发现中药能够通过多靶点、多途径抑制细胞凋亡、减轻氧化应激、改善线粒体功能,从而延缓 CTX 引起的卵巢衰老,为保护接受化疗的癌症患者的生育能力提供了新的治疗方向。

尽管中药在改善 CTX 诱导的卵巢衰老方面显示出良好潜力,但当前研究仍存在一定局限性:(1)采用腹腔注射 CTX 建立卵巢衰老动物模型时,剂量和干预时间未统一,缺乏标准化方案;(2)机制研究多局限于啮齿类动物,层面较为宏观,缺乏对上下游调控网络的深度探索,同时也缺乏临床试验进一步验证中药的作用机制及疗效。今后研究应统一 CTX 造模的剂量和干预时间,开展规范的动物实验和临床试验,系统验证中药在防治 CTX 诱导的卵巢衰老中的有效性、安全性及作用机制。

参考文献

[1] 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.

[2] 王世宣, 张金金. 卵巢衰老的机制与预防研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(2): 16-22, 39.

[3] ABDI M, FADAEI M, JOURABCHI A, et al. Cyclophosphamide-induced infertility and the impact of antioxidants[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2024, 92(6): e70014.

[4] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA, 2025, 75(1): 10-45.

[5] GIAQUINTO A N, SUNG H, NEWMAN L A, et al. Breast cancer statistics 2024[J]. CA, 2024, 74(6): 477-495.

[6] SALIAN S R, DADDANGADI A, PREDHEEPAN D, et al. Comparison of large single and small multiple doses of cyclophosphamide exposure in mice during early prepubertal age on fertility outcome[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 31042-31051.

[7] BHARDWAJ J K, BIKAL P, SACHDEVA S N. Chemotherapeutic drugs induced female reproductive toxicity and treatment strategies[J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2023, 37(7): e23371.

[8] 陈瑶, 唐丽, 田赛男, 等. 文献计量视域下中医药防治卵巢衰老研究现状与热点分析[J]. 中草药, 2025, 56(12): 4369-4386.

[9] 郭淑敏, 周秀丽, 朱玲. 环磷酰胺辅助化疗后乳腺癌患者卵巢

功能损伤情况及中医证候特征研究[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(7): 943-950.

[10] GUO Y C, XUE L R, TANG W C, et al. Ovarian microenvironment: Challenges and opportunities in protecting against chemotherapy-associated ovarian damage[J]. Human Reproduction Update, 2024, 30(5): 614-647.

[11] WANG Y D, TENG X X, LIU J. Research progress on the effect of traditional Chinese medicine on signal pathway related to premature ovarian insufficiency[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 2022: 7012978.

[12] KASHYAP D, GARG V K, GOEL N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis[J]. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, 2021, 125: 73-120.

[13] STRINGER J M, ALESI L R, WINSHIP A L, et al. Beyond apoptosis: Evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life[J]. Human Reproduction Update, 2023, 29(4): 434-456.

[14] MURALI V P, KUTTAN G. Enhancement of cancer chemotherapeutic efficacy of cyclophosphamide by *Curculigo orchioides* Gaertn and its ameliorative effects on cyclophosphamide-induced oxidative stress[J]. Integrative Cancer Therapies, 2015, 14(2): 172-183.

[15] HSUEH A J W, KAWAMURA K, CHENG Y, et al. Intraovarian control of early folliculogenesis[J]. Endocrine Reviews, 2015, 36(1): 1-24.

[16] HUANG Y J, ZHU M D, ZHANG Z, et al. Integrating network pharmacology and transcriptomics reveals that Bushen Huoxue recipe ameliorates ferroptosis and apoptosis in granulosa cells by regulating PI3K/Akt signaling pathway in premature ovarian insufficiency mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 351: 120057.

[17] 苏德慧, 苏会娜, 谈诚, 等. 不同剂量环磷酰胺诱发卵巢早衰小鼠模型对衰老和凋亡的影响及机制探讨[J]. 中国妇产科临床杂志, 2025, 26(2): 129-133.

[18] 谢琴. 环磷酰胺损伤卵巢储备的机制探索[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.

[19] 贾志诚, 李永谦, 王培璇, 等. 中药缓解年龄相关卵巢功能减退的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 255-265.

[20] YAN F, ZHAO Q, LI Y, et al. The role of oxidative stress in ovarian aging: A review[J]. Journal of Ovarian Research, 2022, 15(1): 100.

[21] HELSBY N A, YONG M, VAN KAN M, et al. The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 85(9): 1925-1934.

[22] TIMÓTEO-FERREIRA F, ABREU D, MENDES S, et al. Re-

- dox imbalance in age-related ovarian dysfunction and perspectives for its prevention[J]. *Ageing Research Reviews*, 2021, 68: 101345.
- [23] LENG Y L, LUO X, YU J Y, et al. Ferroptosis: A potential target in cardiovascular disease[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 813668.
- [24] ZHANG S H, LIU Q, CHANG M Y, et al. Chemotherapy impairs ovarian function through excessive ROS-induced ferroptosis[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(5): 340–355.
- [25] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A. Crosstalk between oxidative stress and SIRT1: Impact on the aging process[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(2): 3834–3859.
- [26] DI EMIDIO G, ROSSI G, BONOMO I, et al. The natural carotenoid crocetin and the synthetic tellurium compound AS101 protect the ovary against cyclophosphamide by modulating SIRT1 and mitochondrial markers[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 2017: 8928604.
- [27] JU W H, ZHAO Y W, YU Y, et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction in ovarian aging and potential interventions[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15: 1361289.
- [28] XIONG Y L, SI Y R, QUAN R G, et al. hUMSCs restore ovarian function in POI mice by regulating GSK3 β -mediated mitochondrial dynamic imbalances in theca cells[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 19008–19023.
- [29] 赵辰希, 徐 聪, 谢思远, 等. 4-羟基过氧化环磷酰胺通过靶向P53损伤人卵巢颗粒细胞线粒体自噬功能的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(12): 1629–1637.
- [30] 程 丽, 倪 曼, 王 洁, 等. 环磷酰胺对卵母细胞发育潜能影响的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(12): 1621–1628, 1648.
- [31] LI G X, GU J K, ZHOU X M, et al. Mitochondrial stress response gene Clpp deficiency impairs oocyte competence and deteriorate cyclophosphamide-induced ovarian damage in young mice[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1122012.
- [32] 葛 楠, 闫广利, 孙 晖, 等. 熟地黄药效物质基础研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(1): 292–302.
- [33] FAN X Y, XIE M, ZHAO F J, et al. Daphnetin triggers ROS-induced cell death and induces cytoprotective autophagy by modulating the AMPK/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer[J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153465.
- [34] 章新友, 陈晴晴, 唐琳萍. 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.
- [35] 陈 亮, 张 君, 陈晓晴, 等. 肉苁蓉多糖的研究进展[J]. *华西药理学杂志*, 2025, 40(6): 699–704.
- [36] LUO J H, LI J, SHEN Z C, et al. Advances in health-promoting effects of natural polysaccharides: Regulation on Nrf2 antioxidant pathway[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2023, 10: 1102146.
- [37] 李进花. 肉苁蓉多糖通过调控 JAK-STAT 通路对环磷酰胺诱导的小鼠卵巢早衰的保护作用研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2025.
- [38] LIU X, HUANG R, WAN J Y. Puerarin: A potential natural neuroprotective agent for neurological disorders[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 162: 114581.
- [39] LIU S Z, YAO S J, YANG H, et al. Autophagy: Regulator of cell death[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(10): 648.
- [40] SÁNCHEZ-MARTÍN P, KOMATSU M. p62/SQSTM1—steering the cell through health and disease[J]. *Journal of Cell Science*, 2018, 131(21): jcs222836.
- [41] RODRÍGUEZ-ARRIBAS M, YAKHINE-DIOP S M S, GONZÁLEZ-POLO R A, et al. Turnover of lipidated LC3 and autophagic cargoes in mammalian cells[J]. *Methods in Enzymology*, 2017, 587: 55–70.
- [42] SHAO T, KE H N, LIU R, et al. Autophagy regulates differentiation of ovarian granulosa cells through degradation of WT1[J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1864–1878.
- [43] 丁秀丽, 徐 舜. 葛根素介导自噬对环磷酰胺诱导卵巢早衰大鼠的作用研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2025, 35(7): 608–614.
- [44] 董若曦, 朱小丹, 张 越, 等. 淫羊藿及其主要成分在卵巢早衰治疗中的应用进展[J]. *陕西中医*, 2019, 40(5): 678–680.
- [45] 薛美昭, 赵 均. 淫羊藿苷对环磷酰胺致小鼠卵巢早衰的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(4): 106–110.
- [46] YANG Y, HONG M, LIAN W W, et al. Review of the pharmacological effects of astragaloside IV and its autophagic mechanism in association with inflammation[J]. *World Journal of Clinical Cases*, 2022, 10(28): 10004–10016.
- [47] HE F P, LIU Y H, LI T, et al. microRNA-146 attenuates lipopolysaccharide induced ovarian dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11611–11623.
- [48] 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.
- [49] MA J N, KANG S Y, MENG X L, et al. Effects of rhizome extract of *Dioscorea batatas* and its active compound, allantoin, on the regulation of myoblast differentiation and mitochondrial biogenesis in C2C12 myotubes[J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 2023–2038.
- [50] 王 雯, 侯雨君, 叶江南, 等. 基于 Nrf2 信号通路的针刺效应研究进展[J/OL]. *重庆医科大学学报*, 1–13[2025–12–27]. <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.004012>.
- [51] 蒋 蓉, 苏晶晶, 隋世燕. 颗粒细胞凋亡导致早发性卵巢功能不全的调控机理研究进展[J/OL]. *基因组学与应用生物学*, 1–15[2025–12–27]. <https://link.cnki.net/urlid/45.1369.Q.20251224.1449.002>.
- [52] 王小兰, 李 方, 孙 墨, 等. 山药中尿囊素对环磷酰胺诱导卵巢功能早衰的保护作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(12):

- 2137-2144.
- [53] DEEPIKA, MAURYA P K. Health benefits of quercetin in age-related diseases[J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2498-2512.
- [54] SIROTKIN A V. Quercetin action on health and female reproduction in mammals[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2024, 64(33): 12670-12684.
- [55] 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]. *Journal of Ovarian Research*, 2022, 15(1): 138.
- [56] HUANG J Z, TONG X, ZHANG L, et al. Hyperoside attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis development in mice[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 550955.
- [57] ZHU F F, GAO J, ZENG F L, et al. Hyperoside protects against cyclophosphamide induced ovarian damage and reduced fertility by suppressing HIF-1 α /BNIP3-mediated autophagy[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 156: 113743.
- [58] 吴梅艳, 李平. 六味地黄丸的药理作用及临床运用综述[J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(9): 1023-1025.
- [59] 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.
- [60] 郑丰富, 程丰, 李伟, 等. 当归芍药散药理研究及临床应用进展[J]. *中医学报*, 2024, 39(5): 980-985.
- [61] 兀玉荷, 梁绿圆, 曹佳蕾, 等. 当归芍药散治疗妇科疾病的研究进展及质量标志物(Q-Marker)分析[J/OL]. *中华中医药学刊*, 1-14[2025-12-27]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250722.2012.004>.
- [62] 王尚嘉, 李丹, 卢路艳, 等. 基于 AMPK/mTOR 信号通路探究当归芍药散对环磷酰胺诱导的卵巢早衰大鼠卵巢功能的保护作用[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2025, 54(1): 80-85.
- [63] 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.
- [64] SONIGO C, BEAU I, GRYNBERG M, et al. AMH prevents primordial ovarian follicle loss and fertility alteration in cyclophosphamide-treated mice[J]. *FASEB Journal*, 2019, 33(1): 1278-1287.
- [65] LIU X, SONG Y F, ZHOU F R, et al. Network and experimental pharmacology on mechanism of Si-Wu-Tang improving ovarian function in a mouse model of premature ovarian failure induced by cyclophosphamide[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 301: 115842.
- [66] 王月, 张骞文, 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.
- [67] 赵敏, 张金融, 华江环, 等. 基于 SLC7A11/GPX4 通路调控铁死亡探讨左归丸对环磷酰胺所致卵巢早衰大鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 60-66.
- [68] 廖慧妍, 郜洁, 邱斌, 等. 麒麟丸治疗卵巢储备功能下降月经不调患者 60 例多中心单盲随机对照临床研究[J]. *中医杂志*, 2019, 60(24): 2107-2112.
- [69] 朱芳芳, 王焱哲, 郜洁, 等. 基于自噬研究麒麟丸对环磷酰胺诱导的卵巢储备功能减退模型小鼠卵巢储备功能的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 1989-1994.
- [70] 曾晶, 周芳, 刘天洋, 等. 补肾健脾方治疗卵巢储备功能减退相关不孕脾肾两虚证临床观察[J]. *中医药导报*, 2024, 30(1): 70-74.
- [71] 周芳, 曾晶, 王永连, 等. 补肾健脾方对卵巢储备功能下降大鼠血管生成的影响[J]. *世界中医药*, 2025, 20(16): 2840-2847.
- [72] 缪晨韵, 赵颖, 陈赟, 等. 何氏养巢方通过 ER β /PCG1 α /TFAM 通路提高颗粒细胞线粒体生物发生以改善早发性卵巢功能不全[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2024, 53(3): 358-367.
- [73] 杨柳青, 陈菁双, 章勤. 何氏养巢方对高龄 DOR 不孕症患者卵巢功能及 IVF 结局的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(10): 1107-1112.
- [74] 屠豪炎, 雷小灿, 霍鹏, 等. 卵泡发生过程中能量代谢需求及调控机制的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(3): 408-414.
- [75] 林芳萱, 刘青, 赵颖, 等. 何氏养巢方通过重塑肠道菌群促进糖酵解改善早发性卵巢功能不全[J/OL]. *浙江大学学报(医学版)*, 1-10[2025-12-15]. <https://link.cnki.net/urlid/33.1248.R.20250709.1120.002>.
- [76] 张新苗, 刘雪平, 郗红燕, 等. 资癸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.
- [77] DEBBARH H, LOUANJLI N, ABOULMAOUAHIB S, et al. Antioxidant activities and lipid peroxidation status in human follicular fluid: Age-dependent change[J]. *Zygote*, 2021, 29(6): 490-494.
- [78] 江虹坤, 舒蒙蒙, 倪萌, 等. 资癸益冲方对卵巢储备功能下降大鼠卵巢铁死亡相关 SLC7A11、GPX4 基因表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(12): 6745-6749.
- [79] SU C, ZHANG R H, ZHANG X J, et al. Dingkun Pill modulate ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency mice by regulating PTEN/PI3K/AKT/FOXO3a signaling pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 315: 116703.
- [80] ZHU X N, ZHAO X L, ZHANG J, et al. BaZiBuShen inhibition of oocyte ferroptosis in primordial follicles through activation of NF2-YAP pathway for the treatment of chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 351: 119945.