

卵巢早衰的中医病机及其方剂现代药理探索^{*}

崔楠¹, 杨琪¹, 杨亚楠¹, 王晓甜¹, 王海霞^{1,2}, 邓楹君¹, 黄欲晓^{1**}

(1. 中国中医科学院西苑医院 北京 100091; 2. 北京中医药大学研究生院 北京 100029)

摘要:卵巢早衰是40岁以下妇女常见的妇科疾病,主要以闭经、高促性腺激素和低雌激素为特征。近年来,卵巢早衰的发病率逐年升高而且呈年轻化趋势。而到目前为止,还没有完全治愈卵巢早衰的方法。研究发现中医药治疗卵巢早衰有独特优势,其可能的机制涉及调节生殖内分泌激素、参与免疫调节、抑制细胞凋亡、调控相关细胞因子及信号通路等途径。因此,本文以卵巢早衰的中医发病病机及其部分方剂现代药理研究成果为中心进行探讨。

关键词:卵巢早衰 中医 现代药理

doi: 10.11842/wst.20211127010 中图分类号: R271.1 文献标识码: A

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是女性生殖系统常见的一种疾病,也是早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)的终末期,即40岁以下女性卵巢中卵泡迅速减少的一种疾病,当卵巢中的残留卵泡低于阈值时,卵泡的正常激活不再发生,发育中卵泡的募集停止,导致无排卵和闭经,主要表现为高促性腺激素-低雌激素性闭经^[1]。近年来,POF在35岁以下女性中发病率约为4%,且发病率逐年上升并趋于年轻化,然现阶段病因尚未完全明确。现代医学认为POF的发生主要与自身免疫、遗传缺陷、基因突变、医源性因素、环境等因素有关,激素补充是目前主要治疗手段,但是补充雌激素有患乳腺癌和子宫内膜癌的风险^[2]。在中医古籍中并无“卵巢早衰”一说,根据POF的临床表现,归属于中医“闭经”“不孕”“血枯”“经水早断”等疾病的范畴。中医学理论认为女性的经孕胎产受肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的调节,是脏腑、天癸、气血、冲任、胞宫协调作用的结果,任何一个环节失常都会影响到女性的生殖功能^[3]。近年来,临床和动物研究均证实从中医角度辨证论治

治疗POF颇有疗效且中医药干预POF的机制研究已取得一定的进展,研究表明,中医药可通过调节生殖内分泌激素、参与免疫调节、抑制细胞凋亡、调控相关细胞因子及信号通路等来干预POF,初步揭示中医药可通过多环节、多靶点、多机制的综合网络效果来干预POF。本文就近年来POF中医病机及其方剂现代药理的研究作一概述。

1 POF的中医病机探索

1.1 肾虚精亏为本源,阴阳失调为根本

1.1.1 肾精亏虚

中医学认为肾是先天之本,藏精,主生殖,是生命的源动力。肾为天癸之源、冲任之本、气血之源,肾中精气主导着女性的经孕胎产。在《素问·上古天真论》中记载“女子七岁,肾气盛……二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,固有子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子”,论述了女子从天癸至到天癸竭以及胎孕成败的生理过程。肾中精气充足,天癸至,冲任通盛,胞宫血满,月事正

收稿日期:2021-05-19

修回日期:2022-04-15

^{*} 中国中医科学院“优势病种-医院制剂-新药”研发专项(ZZ15-XY-PT-04):治疗卵巢储备功能减退的保卵安坤颗粒医院制剂的研究开发,负责人:黄欲晓、王锦玉;北京市卫生和计划生育委员会首都卫生发展科研专项项目(2018-2-4174):补肾填精中药治疗卵巢储备功能下降所致不孕症及提高生育能力的临床研究,负责人:黄欲晓;中国中医科学院科技创新工程(CI2021A02411):补肾填精法治疗卵巢储备功能减退(肝肾阴虚证)的临床研究,负责人:黄欲晓。

^{**} 通讯作者:黄欲晓,医学硕士,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:妇科内分泌及生殖疾病。

常。若肾中精气亏虚,冲任不固,胞宫失养,经水渐断,直至经绝,正如《医学正传》所曰:“月经全借肾水施化,肾水既乏,则经血日以干涸”。现代中医学家在此基础上总结了“肾气盛-天癸至-任通-冲盛-月经-妊娠,肾气衰-任脉虚-冲脉少-天癸竭-闭经或绝经-不孕”的中医发病机制^[4]。因此,肾精亏虚为本源,肾精充足是女子经、孕、胎、产的必要条件,也是卵巢功能正常的物质基础,反之,肾精亏虚则会造成卵巢功能低下而发生本病。

1.1.2 肾阴阳偏虚

精能化气,肾中之精所化之气为肾气,肾气有阴阳之分,即肾阴和肾阳。肾阴阳平衡是女子月经来潮和受孕的关键,若肾阴阳亏虚,则虚寒内生,气血、冲任、胞宫失于温养或血脉不充,化生无源,终至月经不至。《景岳全书·虚损》云:“五脏之真,惟肾为根”,中医学认为肾为人体五脏六腑之根本,肾阳是一身阳气之根,肾阴为一身阴气之本,藏真阴,寓真阳,肾阳促全身脏腑之阳气,肾阴养全身脏腑之阴气,故肾阳足则全身脏腑阳气足,肾阴足则全身脏腑阴气足。肾中阴阳与五脏之阴阳存在着相互资生、相互促进的动态关系,肾阴阳偏衰会波及五脏,五脏阴阳的亏虚也终会累积于肾,如《景岳全书·虚损》曰:“五脏之伤,穷必及肾”。若肾阴亏虚常致肝阴亏虚,出现肝肾阴虚证;肾水不足,致心火亢盛,出现心肾不交证;脾虚日久累积于肾,脾肾阳虚易致气血乏源等均可不同程度的引起冲任失调。因此无论是肾先天不足还是其它脏腑的病变累及,都会使肾先天之本的功能异常,导致女子闭经或者胎孕异常。因此,肾阴阳偏虚是本病的根本病机,肾阳不足,不能温化肾精,冲任气血不通,胞宫失于温养,肾-天癸-冲任-胞宫轴功能低下,月水难生;肾阴不足,精亏血少,冲任血虚,肾-天癸-冲任-胞宫轴缺乏物质基础,致天癸不足,冲脉精血亏虚,任脉之气衰竭,胞宫胞脉失养,经水渐断,促使本病的发生。

1.2 责之于肝、心、脾、肺功能失调

肝郁是重要的诱病因素,肝郁则致肝气疏泄不畅,气血失调,冲任不能相资而造成月经失调;心主神明,情志过极则伤肝脾,脾为气血生化之源,脾虚血少则经水不行,肺与肾为母子关系,肺病则及子致肾虚。《妇人规》中有言:“经血为水谷之精气……生化于脾,总统于心,藏受于肝,宣布于肺,施泄于肾……妇人则上为乳汁,下归血海”。由此可见POF的发生与五脏

皆有关联,肾虚虽是卵巢早衰的基本病机,也不能忽视心肝脾肺功能失调在疾病发展过程中的影响。

1.2.1 肝血亏虚、疏泄失职、气郁血滞

中医理论认为肝与月经的产生也有密切关系,《普剂方·妇人诸疾门》中记载:“妇人室女以肝气为用,肝乃血之府库,肝即受病,经候衍期,或多或少,或闭断不通”;《傅青主女科》言:“有年未至七七而经水先断者,人以为血枯经闭也,谁知是心肝脾之气郁乎。”女子以肝为先天,以血为本,正如张景岳所云:“女子以血为主,血旺则经调”。肝主藏血,主疏泄,具有调节月经和血量以及调畅气机的功能。血藏于肝,精藏于肾,精血同源,肝肾同源,共助天癸滋生。肝血不足或肾阴不足致肝阴亏虚者,血海空虚,天癸乏源而逐渐枯竭,出现经期量少,经期后错、闭经等。肝肾阴血不足易致肝失疏泄,气机升降失调,使血液运行不畅,气滞血瘀,不能濡养胞脉,致月经异常,同时,肾精疏泄也依赖于肝气的推动,若肝失疏泄,还可导致肾精疏泄的失职,精气不行,则天癸不至。此外,肝喜条达恶抑郁,在《万氏妇人科》指出女子可因情绪压抑而导致气机郁结,进而气血运行不畅而发生月经不调:“忧愁思虑,恼怒怨恨气郁血滞,而经不行”,且肝气郁结日久还可化火伤阴,耗伤阴血,子病及母,肾精亏虚。因此,以肝郁为其诱因,其症状的复杂多样又与瘀血内停密切相关。

1.2.2 心气不足、推动无力、血脉不通

《素问·评热病论篇》中云:“月事不来者,胞脉闭也,胞脉者,属心而络于胞中,今气上迫肺,心气不得下通,故月事不来也”,心与胞宫通过经络联系,心主血脉,心气推动血液的运行,心气足,则血脉流畅,血海得养,月事正常。且心气下通于肾,心肾相交,水火互济,阴阳平衡,女子月事如常,反之,若心气不足,推动血液无力,且心气不能下降于肾,胞脉闭阻,月经不至。心主神明,为五脏六腑之大主,精神之所舍,主司人的精神、情志、意识和思维活动,《女科辑要·月事不来》云:“忧愁思虑伤心”,《丹溪手镜》曰:“血生于心,忧愁思虑则伤心,心气停结故血闭不行。”因此,情志异常可影响心的功能进而影响月经,若情志所伤,心神失养,心血不足,亦会引起心气不通,胞脉失于濡养,发生月经异常。

1.2.3 脾失健运、气血乏源、经行不畅

《万氏妇人科》云:“妇人女子,闭经不行,乃脾胃损,饮食减少,气耗血枯而不行”,《兰室秘藏》中有“妇

人脾胃久虚,或形羸经绝,为热所烁,肌肉消瘦,血海枯竭,病名曰血枯经绝”的论述,李东垣也在书中提出“经闭不行有三,脾胃占其二”、“妇人脾胃久虚,形体羸弱,气血俱衰,而致经水断绝不行”,可见,脾胃的功能对女子的月经有重要影响。脾胃为“气血生化之源”、“后天之本”,脾所转运的水谷精微化生为气血以资先天之精,脾胃的运化又赖于肾阳的温煦,二者共同为女子月经的充盈提供物质基础。脾气健运,气血生化有源,助肾中精气滋生,濡养冲任、胞脉,则血海可按时满溢。若脾失健运,气血生化乏源,经脉空虚,后天无法滋养先天,导致肾精或肾阳不足,胞宫无血可下或失于温煦而至月经量少或闭经。此外,脾虚日久无法运化水湿亦能导致湿滞,聚湿成痰,阻碍气血的运行,使得经水难下,病久则成闭经。因此,脾失健运、气血虚弱是POF致病的重要病机,若脾气健运,则会使先天之本得养,后天气血得和,经水自然而至。

1.2.4 肺阴亏虚、母病及子、经水枯闭

《内经》言:“有病胸胁支满,妨于食,病至则先闻腥臊臭,出清液,……病名血枯……故月事衰少不来也”。肺脏在治疗妇科疾病时常被忽略,但肺肾之间母子相关,肺阴虚损,肺津不能下降滋补肾阴,母病及子,亦可致肾阴不足。故辩证为本病时常用补肺启肾之法,使肺气肃下行,以助肾水,亦有经水枯闭因肺虚劳怯所致者,治疗时可采取甘凉清肺或甘温保肺之法,使金水相生。

综上所述,POF的发病以肾虚为本,兼肝、心、脾、肺功能失调,导致机体气血阴阳失调,经血匮乏或失于濡养,肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能失衡,最终发生POF。

2 中医药治疗POF的现代药理探索

鉴于POF的发病病机复杂,除肾、心、肝、脾肺功能失调外,常与气郁、瘀血、痰湿等病理产物交织在一起,所以用中医药治疗POF时,多采用补肾填精、疏肝理气、健脾益气、活血化瘀等方法,现代药理研究发现中医方剂治疗POF的机制多涉及生殖内分泌激素、自身免疫、细胞凋亡、相关细胞因子及信号通路等多方面。

2.1 调节生殖内分泌激素

女性生殖生理受下丘脑-垂体-卵巢轴的调节,在下丘脑水平,促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲激活

垂体释放两种促性腺激素,即促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH),FSH主要负责卵泡发生和排卵前优势卵泡的募集,LH在卵巢类固醇生成和排卵中具有决定性作用。FSH和LH会作用于卵巢来刺激卵泡生长产生雌二醇(estradiol, E2),并在排卵后产生孕酮,E2与孕激素(progesterone, P)共同作用可维持月经的正常。抑制素B是由早期窦卵泡的颗粒细胞产生的,在卵泡早期,抑制素B的水平可反映卵泡的数量和质量。E2和抑制素B一起作用于下丘脑的负反馈回路,抑制FSH的释放^[5-6]。在卵巢中,抗苗勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)是由窦前卵泡的颗粒细胞产生的,是颗粒细胞团的生物标志物,因此是卵巢储备的间接生物标志物^[7]。由于无法直接评估卵巢储备功能,一直以来在临床诊断中将FSH、LH、E2和抑制素B、AMH作为卵巢功能的评估指标,在POF患者中生殖内分泌激素通常表现为FSH、LH水平升高,抑制素B、E2、AMH水平降低^[8]。

生地黄汤(生地黄、大黄)出自《千金方》,具有滋阴补肾、化瘀止血的功效,郭东艳等发现生地黄汤能够提高POF小鼠血清中E2和P的水平,同时降低LH水平^[9]。一贯煎(生地黄、当归、枸杞、北沙参、麦冬、川楝子)具有肝肾同补、滋阴调肝的功效,叶玉枝等发现一贯煎制剂可以提高POF大鼠体内血清中E2的水平,同时还可抑制血清中FSH的释放,提示一贯煎对于雷公藤多苷诱发的POF具有一定的作用^[10]。二仙汤具有补肾益精的功效,主要由仙茅、淫羊藿、巴戟天、当归、知母、黄柏等中药组成,冒湘琳等用二仙汤治疗顺铂致POF的大鼠,结果显示二仙汤可以提高血清中AMH和抑制素B的分泌^[11]。同样在周绵莉等的研究中用二仙汤对POF大鼠进行干预,结果显示大鼠血清FSH、LH水平明显下降,E2水平升高,说明二仙汤能改善性激素水平,有助于卵巢功能的恢复^[12]。因此,通过检测以上生殖内分泌激素水平,可客观衡量评估卵巢储备功能,通过调节生殖内分泌激素水平,可以有效改善卵巢储备功能。

2.2 参与免疫调节

免疫系统在卵巢生理中起重要作用,一些研究结果表明大约4-30%的POF病例是由自身免疫引起的,研究人员发现抗卵巢抗体、淋巴细胞性卵巢炎的存在以及与其他自身免疫性疾病的关联的证据^[13]。自身免疫性卵巢损伤是由T细胞亚群的改变、T细胞介导的

损伤、产生自身抗体的B细胞增加、细胞毒性T淋巴细胞数量减少以及自然杀伤细胞(NK)活性降低引起的^[14]。在POF患者中已经观察到了细胞免疫的改变,例如外周血中CD4⁺T细胞的绝对计数和百分比增加,NK细胞的数量和活性降低,CD4⁺/CD8⁺比率总体增加^[15]。Kobayashi最近研究了外周血调节性T(Treg)细胞与POI中自身抗体之间的关系,他们观察到POI外周血中效应Treg细胞数量减少^[16]。辅助性T细胞(Th17)是CD4⁺T细胞的一个亚群,有报道称Th17/Treg细胞比例失衡也是POF发生的重要机制^[17]。此外,研究人员还发现POF患者的外周血中CD8⁺T淋巴细胞的数量增加^[18]。

十补丸加味由鹿茸、肉桂、熟地黄、山茱萸、山药等14味中药组成,熊晓莉等用十补丸加味治疗脾肾阳虚型POF患者,结果显示临床症状明显改善,其可能的机制是十补丸加味改善了Th17/Treg细胞之间的表达平衡^[19]。归肾丸由山茱萸、熟地黄、山药等中药组成,有补肾填精的功效,研究表明归肾丸能够治疗卵巢早衰,改善卵巢储备能力。李鲁宏等用归肾丸治疗POF小鼠,结果显示POF模型小鼠的CD3⁺T、CD4⁺T、NK细胞的数量以及CD4⁺T/CD8⁺T比值升高,CD8⁺T淋巴细胞水平降低,提示归肾丸可能通过调节机体免疫细胞的平衡而改善POF^[20]。赵小迎等用补肾调经膏方治疗肾虚型POF患者,发现与对照组患者相比,观察组患者的CD4以及CD8免疫指标的情况明显改善^[21]。T细胞亚群水平、T细胞增殖能力等可充分反映机体细胞免疫表达情况,提高血清Treg细胞增殖水平可较好地调节其免疫功能,卵巢生理中起重要作用。

2.3 抑制细胞凋亡

卵母细胞在排卵过程中起着重要作用,在卵泡微环境中,卵母细胞被几层颗粒细胞包围,颗粒细胞能够提供营养和成熟促进因子来确保卵母细胞的成熟和发育能力。通常颗粒细胞的增殖和分化导致卵泡成熟和排卵,而颗粒细胞的凋亡和变性导致卵泡的闭锁并导致卵泡数量减少,因此,颗粒细胞的凋亡也是卵巢早衰的原因^[22]。颗粒细胞凋亡的调控可通过以下两条信号通路实现:“线粒体”途径和“死亡受体”途径。死亡受体通路由死亡受体与配体结合触发,如肿瘤坏死受体(Fas)及其配体(FasL),线粒体途径主要由Bcl-2家族成员介导,如Bid、Bim、Puma、Bax和Bak在内在信号通路中起着关键作用^[23]。

补肾调冲方由熟地黄、肉苁蓉、巴戟天、黄精、菟

丝子、当归、川芎、紫石英、五味子组成,有补肾生精、活血调经的功效,梁策等人研究发现补肾调冲方能够维持卵巢中Bcl-2、Bax蛋白含量表达的平衡,抑制卵泡的过早凋亡,具有预防POF的功效^[24]。阳松威等人用补肾填精的代表方左归丸探讨其对化疗所致的POF小鼠的保护机制,发现左归丸可以抑制颗粒细胞的凋亡从而延缓卵巢衰老的进程^[25]。临床研究发现坤泰胶囊(熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶、茯苓)具有很好的改善POF的疗效,在进一步的研究中发现其可能的机制是降低了Bax蛋白表达、升高卵巢组织Bcl-2蛋白表达,进而有效抑制了小鼠卵巢组织的卵泡过快凋亡^[26]。颗粒细胞作为卵泡内最重要的载体细胞,参与卵母细胞的支持、调控和营养效应,其发生异常凋亡可引起卵泡闭锁,继而发生发展为POF,故临床常通过抑制卵巢颗粒细胞凋亡来治疗POF。

2.4 调控相关细胞因子

转化生长因子-β(TGF-β)超家族蛋白是细胞外分泌的生长因子,通过自分泌或旁分泌信号发挥作用,介导细胞的分化、凋亡、增殖等,TGF-β配体是同二聚体或异二聚体分子,它们结合跨质膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体并通过其发出信号^[27]。生长分化因子9(GDF9)和骨形态发生蛋白(BMP15)都属于TGF-β超家族,GDF9和BMP15是卵母细胞衍生因子,对卵泡生成、颗粒细胞增殖和卵丘扩张至关重要,GDF9基因敲除的小鼠完全不能生育,说明了GDF9对卵泡的生长发育至关重要^[28]。BMP15与GDF9一起在卵泡生成和生育中发挥关键作用,McMahon等人发现BMP15基因敲除小鼠显示出排卵缺陷和早期胚胎发育缺陷的不育性^[29]。除了提高卵母细胞的生育能力外,BMP15和GDF9还作用于颗粒细胞来调节颗粒细胞的增殖和分化。GDF-9和BMP-15与颗粒细胞中的相应受体结合,导致下游基因的级联反应,I型受体包括ALK1-ALK7,II型受体包括ActRII、ActRIIB、AMHRII、TGF-βRII和BMPRII,GDF9和ALK5、BMPRII结合激活Smad2和Smad3,BMP15和ALK6、BMPRII结合激活Smad1、Smad5、Smad8^[30]。

补肾调经膏方由熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、当归、川牛膝、阿胶、益母草、茯苓、牡丹皮配伍而成,有滋肾养血通络之效,王靖等用补肾调经膏方治疗肾虚型POF患者,发现补肾调经膏可以明显改善POF患者的临床症状,上调GDF9和BMP15的水平^[31]。左归丸出自张景岳的《景岳全书》中,有补肾精、

养精血、化瘀血的功效,朱玲等发现左归丸能够提高POF小鼠GDF9及信号传导蛋白Smad2的蛋白表达水平,促进卵泡发育,调节卵巢功能^[32]。在刘慧萍等的研究中认为POF是由于肾气亏虚、冲任胞阻滞所致,因此用补肾活血方(紫石英、补骨脂、菟丝子)来干预POF小鼠并探讨其机制,结果发现卵巢中的成熟卵泡数量明显增加,其可能的机制是补肾活血方显著提高了卵泡壁颗粒细胞和卵巢组织TGF- β 1、TGF- β RII、Smad2/3的表达^[33]。因此,调控相关细胞因子水平可改善卵巢内卵泡生成、颗粒细胞增殖,促进类固醇激素生成器官的细胞增殖存活与趋化,促进卵泡发育,进而改善卵巢功能。

2.5 调节相关信号通路

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号传导是在各种生理和病理过程中调节细胞增殖、存活、迁移和代谢的基本途径,在人和小鼠的研究证实,PI3K/Akt信号传导在卵泡发育过程中调节颗粒细胞的生长凋亡中起着至关重要的作用,协调卵泡的激活、生长和分化。卵母细胞内PI3K/Akt信号通路的上调触发一系列反应,最终启动原始卵泡的激活,有证据表明PI3K/Akt异常表达与原始卵泡数量下降和POF有关^[34-35]。

仙子益真胶囊有熟地、女贞子、仙灵脾、旱莲草、川断、菟丝子组成,有滋肾养阴、益精养血的功效,黄晋琰等用仙子益真胶囊对POF模型小鼠进行干预,发

现仙子益真胶囊可以提高卵巢细胞中PI3K/Akt通路活性,促进了卵巢功能的恢复^[36]。胡立娟等发现补肾活血方干预后POF小鼠的PI3K、Akt、Bcl-2蛋白表达量能够明显提高^[37]。在黄珊珊等的研究中发现滋阴益气活血方够改善POF小鼠的卵巢功能,其机制可能与提高PI3K、Akt1蛋白的表达有关^[38]。与卵母细胞及颗粒细胞的生长、增殖和分化机制相关的其它细胞信号通路,包括卵巢生长分化因子-9(growth differentiation factor-9, GDF-9)/Smad2、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of Rapamycin, m TOR)等均通过整合效应调控卵泡的生长发育。

3 讨论与展望

POF是一种严重影响女性生理和心理健康的疾病,还会引起骨质疏松症、自身免疫性疾病、缺血性心脏病以及死亡风险提高等诸多问题^[39]。中医药治疗具有多靶点、多机制、多环节的特点,目前有关的机制研究多集中于生殖内分泌激素、免疫调节、抑制细胞凋亡、调节相关细胞因子及信号通路等方面。除此之外,现代医学还发现POF的发生还与基因突变、细胞自噬等机制相关,例如Wnt4基因敲除小鼠已被证明因原始卵泡耗尽而导致卵巢储备下降,而尚未见中医药治疗的相关报道,因此,我们应该紧跟现代医学的最新研究成果,用中医药干预进行更深入的研究,发挥中医药优势。

参考文献

- 王祺,单思,吴欣宇,等. 滋阴药延缓衰老机制的研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(10):3726-3732.
- 张芳,刘震,于潇,等. 基于血管生成探讨补肾养精颗粒对早发性卵巢功能不全大鼠模型的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(04):1332-1338.
- 杨玉玲,杨新鸣. 冲任失调与卵巢早衰. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(1):66-69.
- 朱玲,章雅琼,彭艳丽,等. 左归丸对免疫性卵巢早衰模型小鼠卵巢GDF-9/Smad2信号转导的影响. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(11):1367-1371.
- Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1):45.
- Ramallo D C B, Gomes S D B, Vieira A D, et al. Ovarian reserve assessment for infertility investigation. *ISRN Obstet Gynecol*, 2012, 2012:576385.
- Jamil Z, Fatima S S, Ahmed K, et al. Anti-mullerian hormone: above and beyond conventional ovarian reserve markers. *Dis Markers*, 2016, 2016:5246217.
- Jankowska K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2017, 16(2):51-56.
- 郭东艳,周桦,范好,等. 地黄汤对卵巢早衰大鼠卵巢保护作用及机制的实验研究. 中国中药杂志, 2019, 44(21):4698-4703.
- 叶玉枝,王昕,白云,等. 中药一贯煎剂对卵巢早衰大鼠血清中E2、FSH、 β -EP水平的影响. 中华中医药学刊, 2017, 35(8):2098-2101.
- 冒湘琳,鲍伟倩,赵丕文,等. 二仙汤对卵巢早衰大鼠卵巢储备功能的影响. 中华中医药杂志, 2017, 32(2):771-773.
- 周绵莉,喻小兰,毛惠. 二仙汤对卵巢早衰模型大鼠血清炎症因子、相关生长因子及性激素水平的影响. 中华中医药学刊, 2021, 39(9):240-243.

- 13 Ebrahimi M, Akbari A F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13(8):461-472.
- 14 Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*, 2016, 15(4):210-214.
- 15 Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity—an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(11): 2207-2215.
- 16 Kobayashi M, Nakashima A, Yoshino O, *et al.* Decreased effector regulatory T cells and increased activated CD4+ T cells in premature ovarian insufficiency. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(6):e13125.
- 17 何玲, 刘慧萍, 张国民, 等. Th17/Treg细胞与卵巢早衰的关系. *中华中医药学刊*, 2017, 35(4):897-899.
- 18 Sun S, Chen H, Zheng X, *et al.* Analysis on the level of IL-6, IL-21, AMH in patients with auto-immunity premature ovarian failure and study of correlation. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4):3395-3398.
- 19 熊晓莉, 王巧英, 曾晓霞, 等. 十补丸加味治疗脾肾阳虚型卵巢功能早衰的疗效及作用机制. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(7): 223-227.
- 20 李鲁宏, 李志超, 洪文婷. 归肾丸对卵巢早衰小鼠细胞免疫的影响. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(8):1178-1182.
- 21 赵小迎, 谢一红, 郑胡忠, 等. 补肾调经膏方治疗肾虚型卵巢早衰的疗效及对性激素及免疫功能的影响. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1): 192-196.
- 22 Jancar N, Kopitar A N, Ihan A, *et al.* Effect of apoptosis and reactive oxygen species production in human granulosa cells on oocyte fertilization and blastocyst development. *J Assist Reprod Genet*, 2007, 24(2-3):91-97.
- 23 Yang H, Xie Y, Yang D, *et al.* Oxidative stress-induced apoptosis in granulosa cells involves JNK, p53 and Puma. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25310-25322.
- 24 梁策, 高慧, 张腾. 补肾调冲方对卵巢早衰大鼠性激素水平和卵巢 Bcl-2/Bax 表达的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(19): 100-104.
- 25 阳松威, 孙晓峰, 贺又舜, 等. 左归丸对化疗致卵巢早衰小鼠卵巢功能的影响. *中成药*, 2016, 38(4):717-722.
- 26 潘文华, 吴新安, 陈慧慧, 等. 坤泰胶囊对卵泡凋亡相关蛋白 Bcl-2/Bax 的影响. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(6):519-521.
- 27 Trombly D J, Woodruff T K, Mayo K E. Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Semin Reprod Med*, 2009, 27(1):14-23.
- 28 Greene A D, Patounakis G, Segars J H. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31(8):935-946.
- 29 McMahon H E, Hashimoto O, Mellon P L, *et al.* Oocyte-specific overexpression of mouse bone morphogenetic protein-15 leads to accelerated folliculogenesis and an early onset of acyclicity in transgenic mice. *Endocrinology*, 2008, 149(6):2807-2815.
- 30 Sanfins A, Rodrigues P, Albertini D F. GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(10):1741-1750.
- 31 王婧, 刘博. 补肾调经膏方对肾虚型卵巢早衰患者性激素、GDF-9 及 BMP-15 水平的影响. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(17):1855-1857, 1938.
- 32 朱玲, 章雅琼, 彭艳丽, 等. 左归丸对免疫性卵巢早衰模型小鼠卵巢 GDF-9/Smad2 信号转导的影响. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(11):1367-1371.
- 33 刘慧萍, 曾柳庭, 胡立娟, 等. 补肾活血方对卵巢早衰小鼠颗粒细胞 TGF- β 1、TGF- β RII、Smad2/3 表达的影响. *中成药*, 2017, 39(9): 1782-1788.
- 34 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. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1):121.
- 35 Maidarti M, Anderson R A, Telfer E E. Crosstalk between PTEN/PI3K/Akt signalling and DNA damage in the oocyte: implications for primordial follicle activation, oocyte quality and ageing. *Cells*, 2020, 9(1):200.
- 36 黄晋琰, 徐琨, 王彦彦, 等. 补肾填精中药仙子益真胶囊对卵巢早衰模型小鼠卵巢 PI3K/AKT 通路的影响. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(10):1203-1208.
- 37 胡立娟, 刘慧萍, 曾柳庭, 等. 补肾活血方对免疫性卵巢早衰小鼠 PI3、Akt、Bcl2 蛋白的影响. *中华中医药学刊*, 2017, 35(9):2282-2284.
- 38 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. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(1):33-38.
- 39 Jankowska K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*, 2017, 16(2):51-56.

Study on the Pathogenesis of Premature Ovarian Failure in Traditional Chinese Medicine and the Research Results of Modern Pharmacology of Some Prescriptions

Cui Nan¹, Yang Qi¹, Yang Yanan¹, Wang Xiaotian¹, Wang Haixia^{1,2}, Deng Yingjun¹, Huang Yuxiao¹

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Graduate School, Beijing University of Chinese medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Premature ovarian failure is the most common gynecological disease in women under the age of 40. It is mainly characterized by amenorrhea, high gonadotropin and estrogen deficiency. In recent years, the incidence of premature ovarian failure has increased year by year and is showing a younger trend. So far, there is no complete cure for premature ovarian failure. Studies have found that traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of premature ovarian failure. The possible mechanism involves regulating reproductive endocrine hormones, participating in immune regulation, inhibiting cell apoptosis, and regulating related cells factors and signaling pathways, etc. Therefore, this article focused on the pathogenesis of premature ovarian failure in traditional Chinese medicine and the research results of modern pharmacology of some prescriptions.

Keywords: Premature ovarian failure, Traditional Chinese medicine, Modern pharmacology

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)