中药单体改善卵巢早衰的作用机制研究进展Δ

严如根[1*]，王雨琦[2]，何　静[2]，陈　银[3]，蔡平平[4#]，李长忠[4]（1.南京中医药大学中医学院·中西医结合学院，南京 210023；2.山东中医药大学第一临床医学院，济南　250355；3.盱眙县中医院妇产科，江苏 盱眙　211700；4.山东第一医科大学附属省立医院中医科，济南　250012）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）21-2685-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.21.23

摘　要　卵巢早衰是妇科内分泌常见病，可引发卵巢内卵泡发育停滞或提前衰竭，从而导致卵巢功能丧失，严重影响女性的身心健康。我国传统中药治疗卵巢早衰的毒副作用较少、效果显著。中药单体是中药发挥药效的活性成分，且化学结构确定。笔者从中药单体角度出发，综述其改善卵巢早衰的作用机制，结果发现，淫羊藿苷、槲皮素、白藜芦醇、人参皂苷Rg_1可通过激活卵巢组织磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路、抑制氧化应激和颗粒细胞凋亡、促进卵巢细胞自噬、调节性激素水平来改善卵巢早衰模型动物的卵巢功能；葛根素、白藜芦醇可通过干预卵巢组织Wnt/β-连环蛋白信号通路、减轻氧化应激反应、抑制卵泡闭锁来改善卵巢早衰模型动物的卵巢功能等。虽然目前中药单体在改善卵巢早衰方面具有一定效果，但大多数停留在实验阶段，尚不能客观评价其改善卵巢早衰的临床疗效。后续应加强中药单体新剂型的开发，以期为治疗卵巢早衰的新药开发奠定基础。

关键词　卵巢早衰；中药单体；作用机制

Advances of the mechanism study on Chinese herb monomers in improving premature ovarian failure

YAN Rugen[1], WANG Yuqi[2], HE Jing[2], CHEN Yin[3], CAI Pingping[4], LI Changzhong[4] (1. School of Traditional Chinese Medicine & School of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Xuyi County Hospital of Chinese Medicine, Jiangsu Xuyi 211700, China; 4. Dept. of TCM, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT　Premature ovarian failure (POF) is a common gynecological endocrine disease, which can cause follicular development stagnation or premature failure in the ovary, leading to ovarian function loss, and seriously affecting women's physical and mental health. Traditional Chinese medicine shows less toxicity and side effects but significant effect in the treatment of POF. Chinese herb monomers are the active ingredients of traditional Chinese medicine that exert their effects, and their chemical structure are determined. From the perspective of Chinese herb monomers, the author reviewed the mechanism of their effect on improving POF. The results showed that icariin, quercetin, resveratrol and ginsenoside Rg_1 could improve the ovarian function of POF model animals by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway, inhibiting oxidative stress and apoptosis of granulosa cells, promoting ovarian autophagy, and regulating the level of sex hormones; puerarin and resveratrol can improve the ovarian function of POF model by interfering with Wnt/β-catenin signaling pathway, reducing oxidative stress response, and inhibiting follicular atresia. Although the Chinese herb monomers have certain effect in improving POF, most of them remain in the experimental stage, and the clinical efficacy in improving POF cannot be objectively evaluated. In the future, the development of new dosage forms of Chinese herb monomers should be strengthened to lay a foundation for the development of new drugs for treating POF.

KEYWORDS　premature ovarian failure; Chinese herb monomers; mechanism of action

卵巢早衰（premature ovarian failure，POF）是指女性在40岁以前由于遗传性、医源性、自身免疫性、环境等因素引发卵巢内卵泡发育停滞或提前衰竭，而导致的卵巢功能丧失[1-2]。POF作为妇科内分泌常见病，在我国的发病率为1%～3%，且呈逐年上升趋势[3]。POF患者前期会出现闭经、不孕、更年期综合征等表现，后期则会导致

Δ**基金项目**　国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目（No.国中医药人教函〔2018〕134号）；国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目（No.国中医药人教函〔2022〕1号）；山东省重点研发计划项目（No.2019GSF108197）

＊**第一作者**　主治医师，博士。研究方向：妇科疾病。E-mail：13793196710@163.com

＃**通信作者**　主任医师，教授，博士。研究方向：月经病及不孕症。E-mail：pingpingcai@126.com

骨质疏松和心脑血管、神经等系统疾病的发生，从而严重影响女性的身心健康[4]。

目前，西医对POF主要采用激素补充治疗，虽疗效良好，但其无法恢复卵巢功能，且长时间使用激素容易增加患子宫内膜癌、乳腺癌等疾病的风险[5]。近年来越来越多的研究发现，中药治疗POF的毒副作用较少，且效果显著[6-7]。中药单体是中药中的活性成分，且化学结构确定。因此，从中药单体成分中探寻具有改善POF作用的化合物显得尤为重要。基于此，笔者从中药单体角度出发，主要梳理了国内外中药单体成分改善POF的研究文献，综述了中药单体对POF的改善作用及机制，以期为临床治疗POF及新药研发提供参考。

1 黄酮类

1.1 淫羊藿苷

淫羊藿苷亦称为淫羊藿素，是一种主要来源于淫羊藿的黄酮类化合物。董若曦[8]以顺铂复制POF大鼠模型，再以腹腔注射淫羊藿苷进行干预，每3 d 1次，连续28 d。结果发现，淫羊藿苷可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin，PI3K/Akt/mTOR）信号通路下调POF模型大鼠的氧化应激水平，减少卵巢细胞凋亡，改善卵巢功能。此外，相关研究还发现，淫羊藿苷可有效促进卵巢颗粒细胞分泌抗米勒管激素（anti-Müllerian hormone，AMH），进一步促进卵泡的发育，从而保护卵巢储备功能[9]。Wang等[10]使用淫羊藿苷干预D-半乳糖诱导的POF模型小鼠，结果显示，淫羊藿苷可促进模型小鼠卵泡的发育，抑制卵泡闭锁，降低血清中促卵泡素（follicle stimulating hormone，FSH）、促黄体生成素（lutropin，LH）水平，升高血清中雌二醇（estradiol，E_2）含量，改善卵巢功能。还有学者发现，淫羊藿苷不仅可通过抑制卵泡闭锁和调节激素水平来改善POF模型小鼠的卵巢功能，还可通过提高卵巢颗粒细胞的活力来保护卵巢储备功能[11]。由此可知，淫羊藿苷可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路，抑制颗粒细胞凋亡和卵泡闭锁，降低FSH、LH水平等来改善POF模型小鼠的卵巢功能。

1.2 葛根素

葛根素是中药葛根的主要成分，化学名为4，7二羟基-8-β-D-葡萄糖基异黄酮。Chen等[12]使用环磷酰胺和白消安构建POF模型小鼠，以葛根素灌服28 d进行干预。结果发现，葛根素可减少小鼠闭锁卵泡数量，增加小鼠总卵泡数和原始卵泡数的比例，上调卵巢组织中八聚体结合转录因子4、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、Wnt1、β-连环蛋白（β-catenin）、G_1/S-特异性周期蛋白D1和核因子E2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）的蛋白及mRNA表达水平，从而改善POF模型小鼠的卵巢功能。相关研究还表明，葛根素可通过显著降低POF模型小鼠卵巢组织中促凋亡指标B细胞淋巴瘤2相关X蛋白（Bcl-2 related X protein，Bax）及剪切胱天蛋白酶3（cleaved-caspase 3）的蛋白及mRNA表达水平，升高抗凋亡指标B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma 2，Bcl-2）的蛋白及mRNA表达水平，调节性激素水平及动情周期，抑制颗粒细胞凋亡，来改善卵巢功能[13]。由此可知，葛根素可通过Wnt/β-catenin信号通路减轻卵巢氧化应激，抑制颗粒细胞凋亡和卵泡闭锁，从而改善POF模型小鼠的卵巢功能。

1.3 槲皮素

槲皮素是一种低分子量的黄酮醇类成分。研究证实，槲皮素可通过升高POF模型大鼠的体质量、子宫及卵巢指数，增加大鼠血清中AMH、E_2含量和各级生长卵泡数目，降低血清中FSH、LH含量，抑制卵泡闭锁，来改善卵巢功能[14]。Elkady等[15]研究发现，槲皮素可通过上调POF模型大鼠卵巢组织中谷胱甘肽的表达，下调caspase-3、核因子κB及丙二醛的表达，增加卵巢组织中各级生长卵泡数目，来改善卵巢功能。研究表明，槲皮素可通过PI3K/Akt/叉头框转录因子O3a信号通路下调POF模型大鼠的氧化应激水平，抑制卵泡闭锁和颗粒细胞凋亡来改善卵巢功能[16]。另外，槲皮素还能通过上调POF模型大鼠卵巢组织中PI3K、磷酸化Akt、G_1/S-特异性周期蛋白D2和自噬相关基因5的表达，下调caspase-3的表达，来改善卵巢功能[17]。由此可知，槲皮素可以通过调节PI3K/Akt信号通路抑制卵巢氧化应激，促进卵巢自噬，调节性激素水平，从而改善卵巢功能。

1.4 其他

相关研究发现，漆黄素可通过调节嗜黏蛋白阿克曼菌和沙眼衣原体在POF模型小鼠体内的分布，减少白细胞介素12（interleukin-12，IL-12）的分泌，减轻炎症反应，来改善卵巢功能[18]。白杨素可通过下调转化生长因子β/丝裂原活化蛋白激酶（transforming growth factor-β/mitogen-activated protein kinase，TGF-β/MAPK）信号通路活性，抑制炎症信号通路和凋亡信号通路活性，抑制卵泡闭锁，来改善POF模型大鼠的卵巢功能[19]。

2 多酚类

2.1 白藜芦醇

白藜芦醇又称芪三酚，是一种天然非黄酮类多酚化合物。Jiang等[20]以白藜芦醇干预环磷酰胺诱导的POF模型大鼠，结果发现，POF模型大鼠卵巢组织中各级生长卵泡增多，八聚体结合转录因子4、SOD2、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、IL-10的表达水平升高，闭锁卵泡减少，肿瘤坏死因子α和IL-6的表达水平降低，这表明白藜芦醇可通过抑制卵巢氧化应激来改善大鼠卵巢功能。修银玲等[21]研究发现，白藜芦醇可显著升高POF模型小鼠卵巢组织中G_1/S-特异性周期蛋白D1、Wnt1、β-catenin、八聚体结合转录因子4、SOD2、Nrf2、

Bcl-2的表达水平，降低Bax的表达水平，抑制卵泡闭锁，进而改善小鼠的卵巢功能。Li等[22]研究发现，白藜芦醇可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路，降低POF模型大鼠卵巢组织的氧化应激水平来改善卵巢功能。此外，白藜芦醇作为多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1及其调节剂的潜在靶点，不仅可显著增加POF模型小鼠的体质量，提高血清中AMH水平，还能改善卵泡结构，抑制卵泡闭锁，恢复受损的卵巢功能[23—24]。由此可知，白藜芦醇可以通过PI3K/Akt/mTOR、Wnt/β-catenin信号通路抑制卵巢氧化应激，促进生长卵泡发育，从而改善POF模型动物的卵巢功能。

2.2 姜黄素

姜黄素是从姜黄根茎中提取出的脂溶性多酚类化合物。Yan等[25]采用D-半乳糖构建了POF模型小鼠，并腹腔注射姜黄素，结果发现，姜黄素可通过降低小鼠血清中FSH、LH、丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平及卵巢颗粒细胞中SOD、过氧化氢酶的表达水平，升高卵巢颗粒细胞中AMH的表达水平，来改善卵巢功能；此外，姜黄素还可通过降低POF模型小鼠卵巢组织中磷酸化Akt、Nrf2和血红素加氧酶1的表达水平，抑制卵巢颗粒细胞凋亡，来改善卵巢功能。相关研究还发现，姜黄素可通过调节POF模型大鼠卵巢组织中MDA、SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽水平，改善卵巢组织病理学形态，减轻卵巢早衰，来改善卵巢功能[26]。由此可知，姜黄素可以通过抑制Nrf2/血红素加氧酶1信号通路活性来改善POF模型动物的卵巢功能。

3 萜类

3.1 二萜类

隐丹参酮是从中药丹参干燥根及根茎中提取出的一种蒽醌类衍生物。研究证实，隐丹参酮可通过增加POF模型大鼠卵巢组织中Bcl-2、增殖细胞核抗原的表达，降低Bax的表达，抑制卵巢颗粒细胞凋亡，来改善卵巢功能[27]。

3.2 三萜类

He等[28]研究发现，人参皂苷Rg_1可以增强POF模型小鼠卵巢组织中SOD、谷胱甘肽过氧化氢酶的活性，降低衰老信号通路活性，来改善卵巢功能。此外，人参皂苷Rg_1还可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调节POF模型小鼠的性激素水平，增加生长卵泡数目，抑制颗粒细胞凋亡，来改善卵巢功能[29]。还有研究发现，人参皂苷Rg_1可通过升高POF模型大鼠卵巢颗粒细胞中FSH受体、PI3K蛋白表达水平来改善卵巢功能[30]。由此可知，人参皂苷Rg_1可以通过激活PI3K/Akt信号通路、抑制卵巢颗粒细胞凋亡来改善卵巢功能。另有研究表明，商陆皂苷可以通过促进POF模型小鼠卵巢颗粒细胞增殖和Bcl-2蛋白的表达，降低促凋亡因子Bax、caspase-9和caspase-3的表达，来改善卵巢功能[31]。

4 结语

本文综述了中药单体改善POF作用机制的研究进展，发现淫羊藿苷、槲皮素、白藜芦醇、人参皂苷Rg_1可通过激活卵巢组织PI3K/Akt信号通路、抑制氧化应激和颗粒细胞凋亡、促进卵巢细胞自噬、调节性激素水平来改善POF模型动物的卵巢功能；葛根素、白藜芦醇可通过干预卵巢组织Wnt/β-catenin信号通路减轻氧化应激反应，抑制卵泡闭锁，从而改善POF模型动物的卵巢功能；姜黄素则可介导Nrf2/血红素加氧酶1信号通路，来改善POF模型动物的卵巢功能；白杨素可通过TGF-β/MAPKs信号通路调节炎症反应，来改善POF模型动物的卵巢功能；隐丹参酮、商陆皂苷可通过调控促凋亡因子和抗凋亡因子来改善POF模型动物的卵巢功能。虽然目前中药单体在改善POF方面具有一定效果，但相关研究仅仅基于卵巢氧化应激、颗粒细胞凋亡等途径，也局限于PI3K/Akt、Wnt/β-catenin、TGF-β/MAPKs、Nrf2/血红素加氧酶1等信号通路，且大多数停留在实验阶段，并未进行相关临床试验，尚不能客观评价中药单体改善POF的临床疗效。由此可知，中药单体用于治疗POF依然面临诸多挑战，如何将中药单体运用于临床，是目前亟须解决的问题。后续应加强中药单体新剂型的开发，以期为治疗POF的新药开发奠定基础。

参考文献

[1] SÜKÜR Y E，KIVANÇLI I B，OZMEN B. Ovarian aging and premature ovarian failure[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc，2014，15(3)：190-196.

[2] LIM Y M，JEONG K，LEE S R，et al. Association between premature ovarian insufficiency，early menopause，socioeconomic status in a nationally representative sample from Korea[J]. Maturitas，2019，121：22-27.

[3] 李锦英，张兆萍，叶金飞，等. 基于网络药理学的菟丝子-枸杞子药对治疗卵巢早衰的作用机制研究[J]. 中国药房，2020，31(18)：2202-2209.

[4] 孙晓峰，阳松威，贺又舜，等. 左归丸对化疗性卵巢早衰小鼠卵巢组织中缝隙连接蛋白43表达的影响[J]. 中国药房，2017，28(22)：3044-3047.

[5] ZHANG C，XU X. Advancement in the treatment of diminished ovarian reserve by traditional Chinese and Western medicine[J]. Exp Ther Med，2016，11(4)：1173-1176.

[6] 胡金芳，刘慧萍，张楚洁，等. 尤昭玲运用助卵方治疗卵巢早衰经验[J]. 中华中医药杂志，2021，36(6)：3369-3372.

[7] 张兵，刘金星. 卵巢早衰的中西医临床研究及治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(32)：3643-3648.

[8] 董若曦. 淫羊藿苷抑制氧化应激改善大鼠化疗损伤性卵巢早衰的机制研究[D]. 上海：上海中医药大学，2019.

[9] 董若曦，朱小丹，樊伯珍，等. 淫羊藿苷对顺铂致卵巢早衰大鼠卵巢储备功能的作用研究[J]. 浙江医学，2019，41(3)：230-233.

[10] WANG J L, LIU B, ZHANG C, et al. Effects of icariin on ovarian function in d-galactose-induced aging mice[J]. Theriogenology, 2019, 125: 157-167.
[11] LI N, WANG J, WANG X, et al. Icariin exerts a protective effect against d-galactose induced premature ovarian failure via promoting DNA damage repair[J]. Biomedecine Pharmacother, 2019, 118: 109218.
[12] 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.
[13] 张洪英，梁瑞，曹长顺，等. 葛根素对顺铂诱导小鼠卵巢早衰的作用研究[J]. 中国现代医学杂志，2021，31(15)：67-73.
[14] 黄长盛，贺守第，管雁丞，等. 菟丝子黄酮和槲皮素对雷公藤多苷致卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(6)：667-670.
[15] ELKADY M A, SHALABY S, FATHI F, et al. Effects of quercetin and rosuvastatin each alone or in combination on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in female albino mice[J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38(11): 1283-1295.
[16] 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.
[17] HUANG C S, NING Y, GUAN Y C, et al. Quercetin and flavonoids from *Cuscuta chinensis* lam. inhibit *Tripterygium* glycoside-induced premature ovarian failure progression via PI3K-AKT signaling pathway[J]. Pharmacogn Mag, 2021, 17: 475-481.
[18] LIN J J, NIE X L, XIONG Y, et al. Fisetin regulates gut microbiota to decrease $CCR9^{+}$/$CXCR3^{+}$/$CD4^{+}$ T-lymphocyte count and IL-12 secretion to alleviate premature ovarian failure in mice[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(1): 203-247.
[19] MANTAWY E M, SAID R S, ABDEL-AZIZ A K. Mechanistic approach of the inhibitory effect of chrysin on inflammatory and apoptotic events implicated in radiation-induced premature ovarian failure: emphasis on TGF-β/MAPKs signaling pathway[J]. Biomedecine Pharmacother, 2019, 109: 293-303.
[20] JIANG Y, ZHANG Z Y, CHA L J, 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): E3605.
[21] 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.
[22] LI N, LIU L L. Mechanism of resveratrol in improving ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(8): 1431-1438.
[23] ALHARBI H, ALSHEHRI A S, AHMAD M, et al. Promising anti-cervical carcinoma and inflammatory agent, resveratrol targets poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) induced premature ovarian failure with a potent enzymatic modulatory activity[J]. J Reprod Immunol, 2021, 144: 103272.
[24] FURAT RENCBER S, KURNAZ OZBEK S, ERALDEMIR C, et al. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study [J]. J Ovarian Res, 2018, 11(1): 55.
[25] 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.
[26] MELEKOGLU R, CIFTCI O, ERASLAN S, et al. Beneficial effects of curcumin and capsaicin on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a rat model[J]. J Ovarian Res, 2018, 11(1): 33.
[27] HUANG J Z, ZENG F, XU Q G, et al. Cryptotanshinone decreases granulosa cell apoptosis and restores ovarian function in mice with premature ovarian failure[J]. Gen Physiol Biophys, 2020, 39(3): 277-283.
[28] HE L L, LING L, WEI T Q, et al. Ginsenoside Rg_1 improves fertility and reduces ovarian pathological damages in premature ovarian failure model of mice[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(7): 683-691.
[29] 刘小虎. 基于PI3K/Akt/mTOR自噬通路探讨人参皂苷Rg_1延缓D-gal诱导的卵巢早衰小鼠模型卵巢早衰的机制[D]. 大理：大理大学，2021.
[30] 颜倩，石丹宁，杨佳迪，等. 人参皂苷Rg_1对顺铂损伤大鼠卵巢颗粒细胞的保护作用及其分子机制[J]. 中南药学，2022，20(5)：1028-1033.
[31] LIU Z T, LI F H, XUE J W, et al. Esculentoside A rescues granulosa cell apoptosis and folliculogenesis in mice with premature ovarian failure[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(17): 16951-16962.

（收稿日期：2022-03-24　修回日期：2022-08-26）
（编辑：唐晓莲）