

李欣悦,林益,倪可,等. 卵巢储备功能减退模型制备及病理机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(6): 134-144.

Li XY, Lin Y, Ni K, et al. Research progress on modeling and pathological mechanisms of diminished ovarian reserve [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(6): 134-144.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.06.013

卵巢储备功能减退模型制备及病理机制研究进展

李欣悦,林 益,倪 可,徐子艳,沈雨露,杨晟泱,张勤华*

(上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203)

【摘要】 系统综述卵巢储备功能减退(DOR)模型的构建方式及其病理机制,为深入理解 DOR 的病理生理机制提供理论依据,并为未来相关药物开发及治疗策略的制定提供参考。广泛检索并分析近年来相关文献,详细梳理多种造模因素(包括药物诱导、环境因素、生物因素等)所构建的 DOR 模型方式,并深入探讨其病理机制在 DOR 发生发展中的作用。DOR 的发病机制涉及氧化应激、细胞凋亡与自噬、血管生成障碍及卵泡发育与免疫微环境失衡等多种因素。研究还发现 DOR 模型中出现的相关通路之间存在内在关联性。现有 DOR 造模方法虽能高度模拟西医病理特征,但具备明确中医证候的“病证结合”模型极为匮乏。鉴于中医药在干预 DOR 复杂病理网络中展现出的多靶点调控优势,未来研究亟需构建高质量的病证结合 DOR 模型,并采用多维验证标准,以科学阐释中医药的整体调控机制,为 DOR 的诊治提供坚实理论基础。

【关键词】 卵巢储备功能减退;氧化应激;细胞凋亡;细胞自噬;血管生成障碍;卵巢细胞生长与增殖;免疫微环境失衡

【中图分类号】 R711.75;R-332;R339.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)06-0134-11

Research progress on modeling and pathological mechanisms of diminished ovarian reserve

LI Xinyue, LIN Yi, NI Ke, XU Ziyang, SHEN Yulu, YANG Shengyang, ZHANG Qinhua*

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

【Abstract】 We conducted a systematic review of the construction method and pathological mechanisms of animal and cellular models for diminished ovarian reserve (DOR), to provide a theoretical basis for understanding its pathophysiological mechanisms and references for future drug development and therapeutic strategies. We carried out extensive retrieval and analysis of the recent literature to identify the detailed diverse modeling approaches (including pharmaceutical induction, environmental factors, natural factors, and composite factors) and explored the roles of their mechanisms in DOR pathogenesis. The pathogenesis of DOR involves multiple factors, including oxidative stress, apoptosis and autophagy dysregulation, impaired angiogenesis, and imbalances in follicular development and

【基金项目】 国家自然科学基金青年基金(82305293);上海市 2023 年度“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(上海市科学技术委员会,23S21900400)。

【作者简介】 李欣悦(2002—),女,在读硕士研究生,研究方向:卵巢储备功能减退疾病。E-mail:17805689876@163.com

【通信作者】 张勤华(1973—),女,博士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中医药结合辅助生殖技术治疗不孕症。E-mail:13601983371@163.com

the immune microenvironment. Studies also revealed intrinsic correlations among key signaling pathways in DOR models. Although existing DOR modeling method can effectively replicate Western medicine pathological features, models incorporating traditional Chinese medicine (TCM) syndrome characteristics remain scarce. Given the unique advantages of TCM in regulating the complex pathological network of DOR, future research is needed to prioritize the construction of TCM syndrome-oriented DOR models. This will support investigations into the scientific basis of TCM's multi-target regulatory mechanisms and provide a robust theoretical foundation for clinical applications.

【Keywords】 diminished ovarian reserve; oxidative stress; cell apoptosis; cell autophagy; impaired angiogenesis; ovarian cell growth; ovarian cell proliferation; immune microenvironment imbalance

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

卵巢储备功能减退 (diminished ovarian reserve, DOR) 以卵母细胞数量减少和 (或) 质量下降为特征, 显著降低女性生育能力, 是不孕症及辅助生殖技术失败的重要诱因。其患病率随年龄增长而升高, 普通人群约为 8%~15%, 40 岁以上女性可高达 50% 以上^[1], 已成为生殖健康领域的重大挑战。DOR 的发病机制涉及遗传、自身免疫、医源性损伤 (如放化疗)、环境暴露、生活方式及卵巢微环境紊乱等多因素交互作用。为深入解析其机制并开发防治策略, 研究者建立了多种模型 (如药物诱导、环境干预、自然老化及复合模型), 通过模拟人类 DOR 病理特征, 为其机制研究和药物筛选提供关键平台。目前 DOR 模型综述多集中于动物实验制备方案的探讨, 机制探索常局限于中药复方层面。本综述系统梳理现有模型的构建方法与病理机制, 旨在为针对特定研究目标 (如氧化应激、凋亡调控或通路机制) 的模型选择提供精准参考, 优化实验设计并提升研究效能。

1 DOR 模型制备方法

1.1 经典药物诱导模型

在构建 DOR 模型时, 常采用具有明确生殖毒性的药物进行诱导。雷公藤多苷/甲素模型以雌性 SD/Wistar 大鼠^[2] 为对象, 通过雷公藤多苷片混悬液 (50 mg/kg) 连续灌胃 14 d^[2], 或雷公藤甲素 (500 μg/kg) 连续灌胃 30 d^[3] 以及雷公藤甲素 (400 μg/kg) 连续灌胃 60 d 来构建^[4]。环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 模型则采用雌性 SD 大鼠^[5]、C57BL/6 或 ICR 小鼠, 通过一次性注射 (50、75、90 mg/kg)^[5-7]、连续注射 (50~60 mg/kg, 5~7 d)^[8] 或负荷-维持注射 (首次 50 mg/kg, 后

8 mg/kg 维持 14 d) 来构建^[9]。其剂量依赖性效应显著, 低剂量主要诱导细胞衰老 (p16/p21 高表达), 高剂量则优先激活凋亡通路 (Bax/Caspase-3 上调)^[10]。环磷酰胺联合白消安 (CTX + Busulfan, BUS) 模型以雌性 C57BL/6 或 BALB/c 小鼠^[11] 为对象, 构建方法为一次性腹腔注射环磷酰胺 (12 mg/kg) 联合 BUS (1.2 mg/kg) 或一次性腹腔注射环磷酰胺 (60 mg/kg) 联合 BUS (6 mg/kg) 以及一次性腹腔注射环磷酰胺 (120 mg/kg) 联合 BUS (10 mg/kg)。顺铂模型以雌性 SD 大鼠或 BALB/c 小鼠为对象, 采用一次性腹腔注射顺铂 (20 mg/kg)^[12] 或连续 8 d 腹腔注射 (5 mg/kg) 来构建。

1.2 环境与化学因素诱导模型

环境污染物和化学物质是 DOR 的重要诱因。去氧乙烯基环己烯 (4-vinylcyclohexene diepoxide, VCD) 作为工业化学物质的代表, 在雌性 SD 大鼠上通过连续腹腔注射 (80 mg/kg, 15 d) 构建, 通过选择性破坏原始卵泡模拟 DOR^[13]。双酚 A (bisphenol A, BPA) 模型以 SD 大鼠^[14] 和 C57BL/6 小鼠为对象, 通过灌胃暴露 BPA (5、50、500 μg/kg) 持续 28 d 来构建。研究表明, 低剂量 (5 μg/kg) 和高剂量 (500 μg/kg) BPA 均显著降低卵巢储备功能, 而中剂量 (50 μg/kg) 影响较小, 呈现出“U 型”剂量效应^[15]。该模型成功模拟肾阳虚证候, 为中医药防治环境毒素性 DOR 提供理想平台^[16]。

1.3 生物与免疫诱导模型

连续超排卵刺激模型以雌性 C57BL/6 小鼠为对象, 通过反复过度刺激卵巢耗竭其储备。采用 5 IU 孕马血清促性腺激素 (pregnant mare serum gonadotropin, PMSG) → 5 IU 人绒毛膜促性

腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)→25 IU 前列腺素 $F_2\alpha$ (prostaglandin $F_2\alpha$, $PGF_2\alpha$) 的序贯方案,每周重复 3 次注射,连续干预 15 个周期^[17]。自然衰老模型则以雌性 C57BL/6J 小鼠(≥ 32 周龄)^[18]或 SD 大鼠(12~13 月龄)为对象,通过氧化应激级联反应模拟年龄相关性 DOR 的病理进程^[19]。透明带 3 多肽(zona pellucida polypeptide 3, ZP3)模型以雌性 SD 大鼠为对象,采用 3 次皮下免疫法(初次:ZP3-CFA 混合液;加强:ZP3-IFA 混合液,分别于第 14 天和第 35 天)来构建自身免疫性 DOR^[20]。

1.4 离体与线虫模型

离体与线虫模型易于培养和控制,适合大规模筛选及分子机制研究,在 DOR 病理机制研究中具有显著优势。人卵巢颗粒细胞系(KGN)模型常被用于药物毒性研究:雷公藤多苷(40~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)呈剂量依赖性抑制 KGN 细胞的增殖^[2]。4-氢过氧环磷酰胺(4-hydroperoxycyclophosphamide, 4-HC)在 6~8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 浓度下处理 24 h,也可诱导 KGN 细胞损伤^[21]。此外,雷公藤甲素在 100 nmol/mL 浓度下处理 72~96 h(隔天更换半量培养液),可诱导离体卵巢损伤^[22]。秀丽隐杆线虫是首个全基因组测序的多细胞动物,通过在其培养基(涂布有大肠杆菌 OP50 的 30 mm 琼脂平板)上均匀加入 200 μL 0.1 mg/mL 雷公藤甲素溶液,晾干后转移年轻成虫期线虫,并于 20 $^{\circ}\text{C}$ 条件下培养 10 h,可成功构建 DOR 线虫模型。

1.5 中医证型模型

在中医理论体系中,DOR 常归属于“月经量少”“不孕症”及“绝经前后诸证”等范畴,其核心病机以“肾虚”为主,常兼夹血瘀、肝郁等证候。雷公藤多苷常被用于建立肾精不足证 DOR 模型。模型动物多表现为进食量下降、反应迟缓、蜷缩喜静、体重增长减慢、毛色暗淡无光泽,且多数个体出现动情周期紊乱,符合中医肾精亏虚的特征。肝郁证模型可通过慢性不可预知应激(chronic unpredictable stress, CUS)方法建立,常用雌性 SD 大鼠或 C57BL/6 小鼠,其中 BALB/c 和 C57BL/6 品系表现出较高的应激易感性^[23]。该模型采用 10 种异质性刺激(如冰水游泳、孤笼饲养、昼夜节律破坏)随机循环施加 21 d^[24]。能

够较好模拟“心理应激-卵巢功能衰退”的临床病理进程,适用于肝郁证相关的中医药机制与干预研究。另有研究采用复合因素造模,例如 D-半乳糖联合制动应激法,以雌性 SD 大鼠为对象,采取 14% D-半乳糖(0.25 g/kg 皮下注射 28 d)配合渐进制动(3~6 h/d)^[25]建立 DOR 模型。雷公藤多苷联合 CUS 模型采用雌性 SD 大鼠,以 50 mg/kg 雷公藤多苷灌胃 15 d 配合改良 CUS 应激(如冰水游泳、悬尾、禁食水)^[26]。

2 DOR 模型的病理机制研究

2.1 氧化应激(oxidative stress, OS)与炎症反应

OS 是指机体受刺激后活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生速率超过抗氧化清除能力。生理情况下,ROS 作为第二信使调控细胞信号传导与稳态,过量时则损伤蛋白质、核酸(如诱导线粒体 DNA 突变)和脂质(如细胞膜脂质过氧化),最终诱导细胞凋亡。ROS 来源分为内源性(如线粒体氧化磷酸化、NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶)及外源性(如环境污染、辐射、感染)。机体通过酶类(如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px))和非酶类(如维生素 C、维生素 E、褪黑素、谷胱甘肽及微量元素硒、锌等)抗氧化系统防御氧化损伤。

卵母细胞在胎儿时期形成,停留卵巢数年至数十年以完成减数分裂成熟,对 OS 极为敏感。OS 通过诱导卵巢颗粒细胞凋亡、导致线粒体功能障碍、引发炎症反应和端粒缩短等多种途径,破坏卵巢生理功能,加速卵泡闭锁并降低卵母细胞质量。同时,OS 干扰激素合成与卵泡发育,最终导致生育能力下降。研究证实,OS 还会在卵泡中触发异常自噬与细胞死亡,损害卵母细胞质量^[27],关键通路及指标见表 1。

雷公藤多苷、CTX、D-半乳糖(单独或联合制动应激)及自然老化诱导的 DOR 模型中,均出现系统性 OS 与炎症反应失衡。具体表现为在雷公藤多苷模型中,血清 SOD 显著降低而 MDA 升高,促炎因子(TNF- α 、IL-21)增多且抗炎因子 IL-10 减少;卵巢组织 Nrf2/HO-1 表达显著抑制,伴随 TLR4/MyD88/NF- κB 通路激活(TLR4、MyD88、

表 1 氧化应激关键通路及检测指标
Table 1 Key pathways and detection indicators of oxidative stress

关键通路 Key pathways	功能简述 Brief function description	常用检测指标 Commonly used detection indicators
Nrf2/HO-1 信号通路 Nrf2/HO-1 signaling pathway	OS→Keap1 修饰→Nrf2 入核→激活抗氧化基因 (SOD、GPx、NQO1 等) ↑→HO-1 ↑→增强抗氧化能力 OS→Keap1 modification→Nrf2 nuclear translocation→activation of antioxidant genes (SOD, GPx, NQO1, etc.) ↑→HO-1 ↑→enhanced antioxidant capacity	Keap-1, Nrf2, HO-1, SOD, CAT, GSH/GSSG, MDA
NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	OS→TLR4/MyD88 通路→IκBα 降解→p65 入核→促炎因子 ↑ OS→TLR4/MyD88 pathway→IκBα degradation→p65 nuclear translocation→pro-inflammatory factors ↑	IκB, p-IκBα, p-p65, TNF-α, IL-6
SIRT1 信号通路 SIRT1 signaling pathway	OS→NAD ⁺ ↑→SIRT1 激活→p53/FOXO 去乙酰化→抑制凋亡/增强抗氧化 OS→NAD ⁺ ↑→SIRT1 activation→p53/FOXO deacetylation→inhibition of apoptosis/enhancement of antioxidant capacity	SIRT1, p53, FOXO, NAD ⁺ /NADH

注: Keap-1: Kelch 样 ECH 关联蛋白 1; Nrf2: 核因子 E2 相关因子 2; HO-1: 血红素加氧酶 1; GSH/GSSG: 还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽; NF-κB: 核因子-κB; TNF-α: 肿瘤坏死因子 α; SIRT1: 沉默信息调节因子 1; p53: 肿瘤蛋白 53; FOXO: 叉头框蛋白 O 家族; NAD⁺/NADH: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (氧化型/还原型); p: 磷酸化。

Note. Keap-1, Kelch-like ECH-associated protein 1. Nrf2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2. HO-1, Heme oxygenase-1. GSH/GSSG, Glutathione (reduced) / Glutathione disulfide (oxidized). NF-κB, Nuclear factor kappa B. TNF-α, Tumor necrosis factor alpha. SIRT1, Sirtuin 1. p53, Tumor protein p53. FOXO, Forkhead box O. NAD⁺/NADH, Nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized)/Nicotinamide adenine dinucleotide (reduced). p, phosphorylated.

IκBα、NF-κB mRNA 上调) 及 TNF-α、IL-1β 表达增加^[28,29], 肝组织 GSH/GSSG 比值同步降低。CTX 模型呈现卵巢 SOD、CAT、GSH-Px 活性显著下降, MDA 与炎症因子升高, 同时 Nrf2/HO-1 蛋白表达下调且 p-NF-κB/NF-κB 比率上升^[30]; SIRT1 表达显著减少伴随 p53 蛋白增多。D-半乳糖模型显示卵巢 SOD 活性降低、MDA 升高, NLRP3/ASC/Caspase-1 炎症小体及铁死亡标志物 (ACSL4 ↑、TFR1 ↑、GPX4 ↓) 异常表达^[31]; 联合制动应激时 Nrf2/HO-1 表达进一步抑制^[25]。自然老化模型中 AMH、E₂、AFC 及抗氧化酶 (SOD、CAT) 水平降低, 而 FSH、ROS、MDA 显著升高^[19]。上述结果证实, 多种 DOR 模型的共同病理特征为抗氧化通路 (如 Nrf2/HO-1、SIRT1) 抑制与炎症通路 (如 NF-κB、NLRP3) 激活的协同效应。

2.2 细胞凋亡与自噬

细胞凋亡与自噬是调控卵巢储备功能的关键机制。凋亡通过死亡受体激活、线粒体功能障碍、DNA 损伤等途径清除受损细胞, 维持组织稳态与发育平衡; 自噬则通过形成自噬体降解损伤细胞器和分子, 并由 mTOR 等通路响应营养应激^[32]。两者均随年龄增长和病理状态失衡, 卵巢中过度凋亡加速卵泡衰竭, 而自噬失调则损害卵泡健康, 共同导致 DOR, 关键通路及指标见表 2、表 3。因此, 精确调控凋亡与自噬的活性, 对保护

卵巢储备、延缓功能衰退具有核心意义。

雷公藤多苷模型中, 李娅等^[33]报道 PI3K、Akt、FOXO3a 蛋白升高, 而更多研究显示 PI3K、Akt、mTOR 蛋白显著降低, 伴随 Beclin1、LC3-II mRNA 表达升高及 p62 mRNA 表达降低^[34]; 联合 CUS 造模时, PI3K、Akt、mTOR、p70S6K、CyclinD2 均下降而 p27Kip1 升高, 导致卵泡停滞^[26]。KGN 细胞中内质网应激标志物 GRP78、ATF6、CHOP、Caspase-12 蛋白显著上升^[2], 且 p-ERK/p-JNK 活化, 调控凋亡蛋白 Bax、cleaved Caspase-3 及抗凋亡蛋白 Bcl-2 促进凋亡。

在 CTX 诱导的 DOR 模型中, 卵巢组织的自噬相关蛋白表达显著。PI3K、Akt、mTOR 蛋白的表达下调, 而 Atg7、FOXO1、Ac-FOXO1 蛋白的表达上调, 自噬过程在该模型中被代偿性激活^[5]。此外, Bnip3、Beclin-1 蛋白及其 mRNA 水平均显著高于对照组, 提示缺氧诱导的自噬状态。在 4-HC 诱导的 KGN 细胞模型中, 自噬和凋亡协同激活。一方面, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和 FOXO3a 的磷酸化水平显著升高^[35], HIF-1α、Bnip3、LC3B II 和 Beclin-1 蛋白的表达也显著上调^[36], 同时, 细胞凋亡率增加, p-ERK1/2 水平显著降低, Bax、cleaved Caspase-3 的表达上升, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达下降。

表 2 细胞凋亡关键通路及检测指标
Table 2 Key pathways and detection indicators of apoptosis

关键通路 Key pathways	功能简述 Brief function description	常用检测指标 Commonly used detection indicators
外源性凋亡通路 Exogenous apoptosis pathway	死亡配体 (FasL、TNF-α) → 死亡受体 (Fas、TNFR1) → DISC → cleaved Caspase-8 → cleaved Caspase-3/6/7 Death ligand (FasL, TNF-α) → death receptor (Fas, TNFR1) → DISC → cleaved Caspase-8 → cleaved Caspase-3/6/7	FasL, TNF-α, cleaved Caspase-8, cleaved Caspase-3/6/7
内源性凋亡通路 (线粒体凋亡通路) Intrinsic apoptotic pathway (mitochondrial apoptosis pathway)	应激信号 → Bax、Bad 激活 → 线粒体外膜通透性 ↑ → Cyt c 释放 → Apaf-1/Caspase-9 激活 → cleaved Caspase-3/6/7 Stress signals → Activation of Bax and Bad → Mitochondrial outer membrane permeability ↑ → Release of Cyt c → Activation of Apaf-1/Caspase-9 → cleaved Caspase-3/6/7	Bax, Bad, Bcl-2, Cyt c, cleaved Caspase-9, cleaved Caspase-3/6/7
PI3K/Akt-FOXO 凋亡抑制轴 PI3K/Akt-FOXO apoptosis suppression axis	生长因子 → PI3K 激活 → p-Akt 激活 → p-FOXO3a (核输出) → 凋亡抑制 Growth factors → Activation of PI3K → p-Akt activation → Nuclear export of p-FOXO3a → Inhibition of apoptosis	PI3K, Akt, p-Akt, p-FOXO1/3a, p70S6K
MAPK 双向通路 MAPK bidirectional signaling	(1) 促凋亡分支: 应激 → p-JNK/p38 激活 → p-c-Jun/ATF2 激活 → 促凋亡基因转录 (FasL、TNF-α) → 凋亡激活 Pro-apoptotic branch: Stress → p-JNK/p38 activation → p-c-Jun/ATF2 activation → Transcription of pro-apoptotic genes (FasL, TNF-α) → Activation of apoptosis (2) 抗凋亡分支: 生存信号 → p-ERK 激活 → p-RSK 激活 → p-Bad (失活) → Bcl-2/Bcl-xL 抗凋亡功能增强 Anti-apoptotic branch: Survival signals → p-ERK activation → p-RSK activation → Inactivation of p-Bad → Enhanced anti-apoptotic function of Bcl-2/Bcl-xL	p-p38, p-JNK, p-ERK, p-RSK, p-Bad, Bcl-2, Bcl-xL
内质网应激诱导的凋亡通路 ER stress-induced apoptosis pathway	ER 应激 → PERK、IRE1、ATF6 激活 → CHOP ↑ → Bax 激活 → 线粒体凋亡通路激活 ER stress → Activation of PERK, IRE1, and ATF6 → Upregulation of CHOP → Bax Upregulation → Activation of mitochondrial apoptosis pathway	PERK/p-PERK, IRE1, ATF6, CHOP, cleaved Caspase-12

注: FasL: Fas 配体; Fas: Fas 受体; TNFR1: 肿瘤坏死因子受体; DISC: 死亡诱导信号复合体; Bax: Bcl-2 相关 X 蛋白; Bad: Bcl-2 细胞死亡拮抗剂; Bcl-2: B 细胞淋巴瘤-2 蛋白; Cyt c: 细胞色素 C; JNK: c-Jun N 末端激酶; ERK: 细胞外信号调节激酶; ATF2: 激活转录因子 2; MAPK: 丝裂原活化蛋白; RSK: 核糖体 S6 激酶; ER: 内质网; PERK: 内质网激酶; IRE1: 肌醇需求酶 1; ATF6: 激活转录因子 6; CHOP: C/EBP 同源蛋白。
Note. FasL, Fas ligand. Fas, Fas receptor. TNFR1, Tumor necrosis factor receptor 1. DISC, Death-inducing signaling complex. Bax, Bcl-2-associated X protein. Bad, Bcl-2-antagonist of cell death. Bcl-2, B-cell lymphoma 2. Cyt c, Cytochrome c. JNK, c-Jun N-terminal kinase. ERK, Extracellular regulated protein kinases. ATF2, Activating transcription factor 2. MAPK, Mitogen-activated protein kinase. RSK, Ribosomal S6 kinase. ER, Endoplasmic reticulum. PERK, Protein kinase R-like ER kinase. IRE1, Inositol-requiring enzyme 1. ATF6, Activating transcription factor 6. CHOP, C/EBP homologous protein.

在 D-半乳糖联合制动应激诱导的 DOR 小鼠模型中, 卵巢组织 PI3K、Akt、mTOR、p70S6K 蛋白及 mRNA 含量降低^[37]。在 VCD 诱导的 DOR 大鼠卵巢中, Pink1、Parkin、Bnip3、LC3、AMPK 和 SIRT1 的蛋白及 mRNA 表达升高, Bcl-2 蛋白表达减少, Bax 表达升高, 而 PI3K、Akt、mTOR 蛋白含量降低^[13]。此外, 连续超促排会导致小鼠卵巢组织 FOXO1、FOXO3a、p53、FSHr 蛋白表达升高, P-Akt 和 PI3K 蛋白的表达降低^[17]。

综上, 雷公藤多苷诱导 DOR 呈现 PI3K/Akt

信号通路的双向条件, 相较之下, 其他 DOR 模型则一致表现为 PI3K/Akt 通路抑制。这些模型中, 细胞凋亡与自噬普遍存在, 主要涉及 PI3K/Akt 信号通路、内源性线粒体凋亡通路以及 HIF-1α/Bnip3/Beclin-1 缺氧自噬通路的激活。

2.3 血管生成障碍

卵巢血管生成能力下降是 DOR 的重要病理特征之一。其调控主要依赖于血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 系统, 其中 VEGF-A/VEGFR2 轴发挥核心促血管作

表 3 细胞自噬关键通路及检测指标
Table 3 Key pathways and detection indicators of autophagy

关键通路 Key pathways	功能简述 Brief function description	常用检测指标 Commonly used detection indicators
PI3K/Akt/mTOR 信号通路 PI3K/Akt/mTOR signaling pathway	OS→PI3K 激活→p-Akt 激活→mTOR 激活→自噬抑制/细胞存活 ↑ OS→PI3K activation→p-Akt activation→mTOR activation→Autophagy inhibition/Enhanced cell survival ↑	PI3K, p-Akt (Ser473/Thr308), p-mTOR
HIF-1α/Bnip3/Beclin-1 通路 HIF-1α/Bnip3/Beclin-1 signaling pathway	缺氧→HIF-1α 稳定→Bnip3 ↑→Beclin-1 释放→自噬体形成→自噬 ↑ Hypoxia→HIF-1α stabilization→Bnip3 upregulation→Beclin-1 release→Autophagosome formation→Autophagy enhancement ↑	HIF-1α, Bnip3, p-Beclin-1, LC3
AMPK 信号通路 AMPK signaling pathway	应激→AMP/ATP ↑→p-AMPK 激活→mTOR 抑制→自噬 ↑ Stress → AMP/ATP ↑ → p-AMPK activation → mTOR inhibition → Autophagy enhancement ↑	p-AMPK (Thr172), AMP/ATP, p-mTOR, p62
线粒体自噬通路 Mitophagy pathway	(1) 泛素依赖: 损伤→PINK1 激活→Parkin 募集→p-S65-Ub ↑→LC3 包裹 Ubiquitin dependent: Damage →PINK1 activation→Parkin recruitment→p-S65-Ub ↑→LC3 encapsulation (2) 非泛素依赖途径: 缺氧→Bnip3 ↑→LC3 直连 Ubiquitin independent: Hypoxia→Bnip3 ↑→Direct LC3 binding (3) 替代通路: PINK1→磷酸 OPTN/NDP52→LC3 包裹 Alternative pathway: PINK1 → Phosphorylation of OPTN/NDP52 → LC3 encapsulation	PINK1, Parkin, p-S65-Ub, Bnip3, OPTN, NDP52, LC3

注: AMPK: AMP 激活的蛋白激酶; AMP/ATP: 腺苷一磷酸/腺苷三磷酸; LC3: 微管相关蛋白 1 轻链 3; HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α; Bnip3: Bcl-2 相互作用蛋白 3; PINK1: PTEN 诱导激酶 1; Parkin: Parkin E3 泛素连接酶; OPTN: 视神经蛋白; NDP52: 核点蛋白 52。
Note. AMPK, AMP-activated protein kinase. AMP/ATP, Adenosine monophosphate/adenosine triphosphate. LC3, Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3. HIF-1α, Hypoxia-inducible factor-1 alpha. Bnip3, BCL2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3. PINK1, PTEN-induced putative kinase 1. Parkin, Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase. OPTN, Optineurin. NDP52, Nuclear dot protein 52.

用^[38]。VEGF-A 通过激活 VEGFR2 下游的 PI3K/Akt、ERK 和 PKC 信号通路,显著促进内皮细胞增殖、迁移及存活,驱动卵泡血管网络构建及窦腔形成。而抗血管生成成员血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1 则作为诱饵受体,竞争性抑制 VEGF 与 VEGFR2 的相互作用,负向调控血管生成进程。此外,胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)可通过结合 VEGFR1 增强低浓度 VEGF-A 活性,并中和 sFlt-1 的抑制作用,驱动血管形成。

研究表明,雷公藤多苷通过同时抑制 DOR 动物的 PLGF/Flt-1 信号通路和下调 VEGF/VEGFR2 表达,多途径破坏卵巢血管稳态,导致血管网络退化^[39]。类似的,在 CTX^[40]和顺铂^[12]诱导的 DOR 动物模型中,也观察到 VEGF/VEGFR2 信号通路及其上游调控因子的表达抑制,进而阻碍促血管信号传导,破坏卵巢血管稳态。这些发现共同强调了雷公藤多苷、CTX 及顺铂均可通过

抑制 VEGF/VEGFR2 信号通路,导致卵巢血管生成障碍和功能损伤,进而引发 DOR。

2.4 卵巢细胞生长与增殖

在 DOR 情况下,原始卵泡过度激活或凋亡加速(闭锁率增加),导致可用卵泡数量与质量显著低于同龄水平,直接影响女性生育力。TGF-β 超家族(如 TGF-β1 和 GDF-9)通过 Smad 信号通路调控卵泡发育关键过程,TGF-β1 结合 TβR II/ALK5 受体,磷酸化 Smad2/3 并形成 Smad2/3/4 复合物入核调控靶基因,而 Smad7 可终止信号。GDF-9 与 TGF-β1 共享 Smad 框架但受体组合不同,GDF-9 主导卵泡早期激活,TGF-β1 调控后期成熟与存活,二者协同维持卵巢生理平衡。早期生长反应蛋白-1(early growth response protein-1, EGR-1)作为多效性转录因子,在下丘脑-垂体-卵巢轴中高表达于卵泡与黄体,通过促进细胞增殖与分化参与卵巢功能调节。

孙玉英等^[41]研究结果显示,雷公藤多苷可显

著降低大鼠血清中 TGF- β 1 的水平,同时下调卵巢组织内 Smad2、Smad3 mRNA 的表达,而 Smad7 mRNA 的表达水平则显著升高。此外,雷公藤多苷联合 CUS 时,大鼠卵巢组织中 TGF- β 1 受体 (TGF- β 1R)、TGF- β 1 蛋白及 Smad2、Smad3 mRNA 表达均降低,Smad7 mRNA 表达则升高^[26]。在体外实验中,雷公藤多苷同样会抑制 KGN 细胞中 Smad2、Smad3 蛋白表达。黄丽等^[42]在 CTX 诱导的 DOR 模型中发现,大鼠卵巢组织 Smad2、Smad3、TGF- β 1 蛋白表达下降。崔亚萌等^[43]进一步指出,CTX 模型组大鼠卵巢中 GDF-9、EGR-1 蛋白及 mRNA 表达明显降低,此外,CUS 诱导的 DOR 模型中 TGF- β 1 与 Smad3 表达也低于空白组。综上,雷公藤多苷与 CTX、CUS 等诱导因素抑制 TGF- β /Smad 信号通路的核心分子 TGF- β 1、Smad2/3 或上调负调控因子 Smad7,最终导致卵巢功能进行性减退。

2.5 免疫微环境失衡

DOR 的病理进程与卵巢局部免疫微环境的失衡密切相关,表现为 T 淋巴细胞亚群比例失调及促炎因子级联激活。DOR 患者外周及卵泡微环境中 CD4⁺ T 细胞减少而 CD8⁺ T 细胞增多,导致 CD8⁺/CD4⁺ 比例失衡;趋化因子 CCL5/CCR5 轴加速 CD8⁺ T 细胞向卵泡液募集。浸润的 CD8⁺ T 细胞过度活化,并大量分泌干扰素- γ ,抑制颗粒细胞增殖、破坏卵母细胞减数分裂,导致排卵障碍和卵泡闭锁。同时,Th1 和 Th17 细胞功能亢进,激活 NLRP3 炎症小体及 TNF- α /IL-6 释放,加剧氧化应激和线粒体损伤^[44],抑制 Th2 细胞增长,破坏 Th1/Th2 平衡,加速卵泡闭锁。此外,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)数量减少且 IL-10 分泌降低,削弱免疫调控能力,伴随 TGF- β 信号通路受损,瓦解免疫稳态防线。

在应激状态下,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴被显著激活。下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),进而促使肾上腺皮质合成与释放糖皮质激素(如皮质醇或皮质酮)。糖皮质激素通过抑制免疫细胞活化与增殖、减少炎性细胞因子分泌等途径发挥免疫抑制功能,维持稳态。

朱瑶瑶等^[45]研究显示,雷公藤多苷诱导的 DOR 模型大鼠呈现 Th1/Th2 免疫失衡,血清干扰素- γ 水平升高而 IL-4 水平降低,脾脏中 Th1 细胞比例及 Th1/Th2 比值显著上升,Th2 细胞比例下降;同时,T-bet 的蛋白及 mRNA 表达上调,而 Th2 特异性转录因子 GATA3 的表达则被抑制。在 ZP3 造模的大鼠脾脏中,CD4⁺ T 细胞和 Tc17 细胞的比例下降,而 CD8⁺ T 细胞和 Th17 细胞的比例增加,此外,Treg 细胞(标记为 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺)的比例显著减少^[20]。在 CUS 状态下,小鼠的 HPA 轴被激活,导致 CRH、ACTH 和 CORT 水平显著升高,进而破坏免疫平衡^[24]。以上表明,雷公藤多苷以及 CUS、ZP3 均可通过破坏机体免疫平衡来影响 DOR 的进程。

2.6 病理机制间的交互作用网络

DOR 的病理机制并非孤立存在,而是通过多种病理因素形成动态交互网络,共同加速卵巢功能衰退。其中,OS 发挥着核心作用。ROS 过度积累可直接损伤线粒体膜电位,激活线粒体凋亡途径,过量的过氧化氢通过死亡受体通路诱导凋亡,同时通过 ERS 激活 CHOP 蛋白,上调凋亡基因表达。此外,持续 OS 导致 Akt 失活,促使 FOXO 入核激活凋亡程序。mTOR 通路是 OS 与自噬的核心交汇点——抑制 mTOR 可升高自噬水平,同时降低 Caspase-3 活性及 Bcl-2 表达。轻度 OS 可激活保护性自噬以清除受损细胞器,但 ROS 持续累积会过度激活自噬流,导致颗粒细胞过度自噬性死亡,加速卵泡闭锁。凋亡和自噬二者共享关键调控因子,Beclin-1 作为自噬核心蛋白,与凋亡蛋白 Bcl-2 家族相互作用。Bcl-2 既可抑制凋亡,也能结合 Beclin-1 抑制自噬,形成双重调控节点。同时,ROS 通过激活 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体,促进 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子释放,招募巨噬细胞及 T 淋巴细胞浸润卵巢组织。反之,炎症因子(如 TNF- α)可进一步刺激 NADPH 氧化酶产生 ROS,形成“OS $\rightarrow$ 炎症 $\rightarrow$ OS”的放大环路。免疫失衡进一步加重 OS 及细胞凋亡,形成恶性循环。卵巢血管内皮细胞凋亡(由 OS 和炎症诱导)导致局部缺血,阻碍营养与激素输送。缺氧激活 HIF-1 α /Bnip3/Beclin-1 自噬通路,同时抑制 PI3K/Akt/ERK 和 PKC 等调控血管生成与细胞存活的关键通路,进一步恶化卵巢微环境(图 1)。

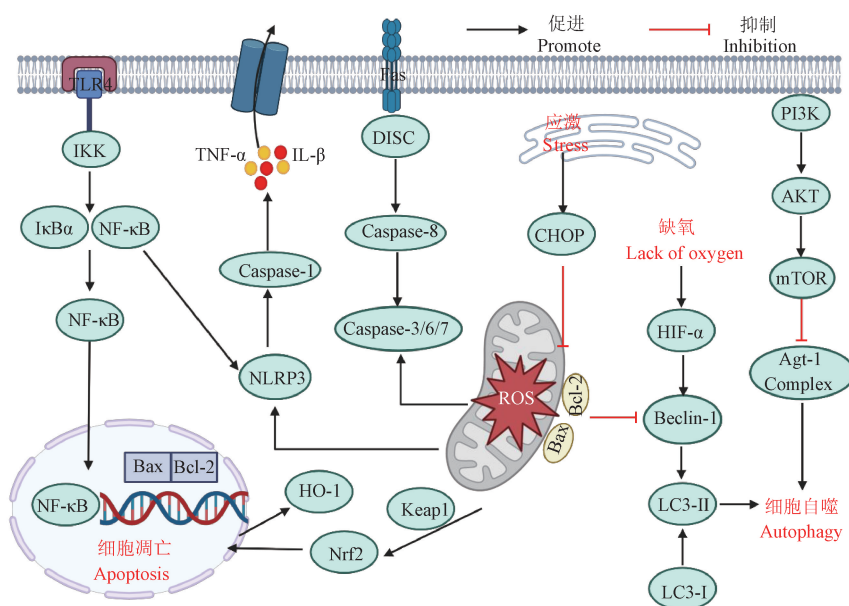


图 1 核心病理机制

Figure 1 Core pathological mechanisms

3 结论与展望

本研究系统梳理了不同方式制备的 DOR 模型及其病理机制,揭示了该疾病的核心病理特征。本质是一个由多环节失调构成的复杂病理网络:氧化应激-炎症恶性循环是关键 的始动因素,其效应汇聚于卵巢细胞(尤其颗粒细胞)的凋亡与自噬失衡,直接导致功能性卵泡池过早耗竭,血管生成障碍(引起缺氧及代谢压力)与免疫微环境失调(放大炎症)则作为重要加剧因素。PI3K/Akt、TGF- β /Smad 等通路在此网络中扮演枢纽角色,调控细胞命运决定。

鉴于机制的复杂性与高度互联性,未来治疗策略应着重于两点:其一,鉴于单一机制在多种模型中重复出现且互相关联,需开发能同时干预多个关键靶点的整合性治疗策略。其二,充分重视并发挥中医药复方“多成分、多靶点、多途径”的独特优势,在调节上述复杂网络机制方面进行探索。然而,中医药疗效评价面临挑战,瓶颈在于缺乏能够模拟中医复合证候(如“肾虚”“血瘀”“肝郁”)病机特质的标准化病证结合动物模型。

因此,未来研究应聚焦构建高质量的复杂“病证结合”模型,模型验证需多维标准,除常规西医指标(生殖激素、卵泡计数、病理)外,还应纳

入证候相关指标(行为学表现及毛色体重等体质特征)以及特征性的代谢组学、蛋白组学图谱,并制定 DOR 造模标准化方案。在经充分验证的模型上,更科学精准地评价多靶点干预策略对 DOR 病理网络的整体调控效果,阐明其物质基础与分子机制,促进 DOR 治疗领域的精准医疗发展。

参考文献:

- [1] DOGAN S, CICEK O S Y, DEMIR M, et al. The effect of growth hormone adjuvant therapy on assisted reproductive technologies outcomes in patients with diminished ovarian reserve or poor ovarian response [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(2): 101982.
- [2] 刘鹏, 邢易, 郭权磊, 等. 温经汤调控活化转录因子 6/转录因子 C/EBP 同源蛋白通路抑制内质网应激改善卵巢储备功能下降模型的机制研究 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 121-132.
- LIU P, XING Y, GUO Q L, et al. Mechanism of Wenjing Decoction regulating activating transcription factor 6/C/EBP homologous protein pathway and inhibiting endoplasmic reticulum stress to improve model of decreased ovarian reserve [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(1): 121-132.
- [3] 史薇, 银雪梅, 王智超, 等. 新加苁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.
- [4] 李宛静, 邓蒂斯, 汪景仪, 等. 养精种玉汤经 FTO 调控卵巢细胞自噬的机制研究 [J]. *海峡药学*, 2022, 34(10): 1–4.
- LI W J, DENG D S, WANG J Y, et al. Study on the mechanism of Yangjing Zhongyu decoction regulating ovarian autophagy by FTO [J]. *Strait Pharm J*, 2022, 34(10): 1–4.
- [5] 万云慧, 陈晓勇. 加减益经汤对大鼠卵巢储备功能下降的影响及机制研究 [J]. *中国药房*, 2022, 33(14): 1730–1735.
- WAN Y H, CHEN X Y. Study on the effect and mechanism of modified Yijing decoction on the decrease of ovarian reserve function in rats [J]. *China Pharm*, 2022, 33(14): 1730–1735.
- [6] 刘玉莹, 凌娜, 白云. 针灸联合加减二仙汤对卵巢储备功能减退大鼠血清中 AMH 的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(2): 329–332.
- LIU Y Y, LING N, BAI Y. The effect of acupuncture joint dixian soup on ovarian reserve function reduced AMH in rat serum [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2022, 33(2): 329–332.
- [7] 黄佳梅, 蔡紫璨, 张花, 等. 补肾生精调和气血法调控 Bcl-2 相关线粒体凋亡信号通路改善大鼠卵巢储备功能的研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(1): 155–162.
- HUANG J M, CAI Z C, ZHANG H, et al. Study on the Bushen Shengjing tiaand Qixue therapy regulating Bcl-2-related mitochondrial apoptotic signaling pathway for improving ovarian reserve function in rats [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2023, 40(1): 155–162.
- [8] 王瑞霞, 程欢, 范亚杏, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 介导的自噬探讨毓麟护坤汤改善卵巢储备功能下降机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(18): 77–85.
- WANG R X, CHENG H, FAN Y X, et al. Yulin Hukun decoction ameliorates diminished ovarian reserve via PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2025, 31(18): 77–85.
- [9] 岳雯, 刘英莲, 周夏芝, 等. 养精种玉汤调控 PI3K/AKT 通路改善 DOR 模型大鼠卵巢储备功能的机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(2): 310–313.
- YUE W, LIU Y L, ZHOU X Z, et al. Mechanism of regulating PI3K/AKT pathway by Yangjing Zhongyu Decoction to improve ovarian reserve function in DOR model rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(2): 310–313.
- [10] 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.
- SU D H, SU H N, TAN C, et al. Effects and mechanisms of cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in mouse models: the impact of different doses on senescence and apoptosis [J]. *Chin J Clin Obstet Gynecol*, 2025, 26(2): 129–133.
- [11] 张双, 周惠芳, 刘玉楠, 等. 加味地黄汤调控 Bcl-2 相关线粒体凋亡信号通路改善小鼠卵巢储备功能的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(24): 6493–6501.
- ZHANG S, ZHOU H F, LIU Y N, et al. Modified Dihuang Decoction improves ovarian reserve in mice by regulating Bcl-2-related mitochondrial apoptosis pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(24): 6493–6501.
- [12] WU Y, MA C, ZHAO H, et al. Alleviation of endoplasmic reticulum stress protects against cisplatin-induced ovarian damage [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 85.
- [13] MA Q, WU L, WU J, et al. The mechanistic study of mitochondrial autophagy and ferroptosis in the progression of decreased ovarian reserve [J]. *Reprod Sci*, 2025, 32(4): 1202–1212.
- [14] 秦秀云, 张蕾, 郑敏, 等. 双酚 A 诱发卵巢储备功能下降大鼠模型的制备及其中医证候属性 [J]. *山东医药*, 2022, 62(19): 33–37.
- QIN X Y, ZHANG L, ZHENG M, et al. Construction of rat models of diminished ovarian reserve induced by bisphenol A and their attributes of traditional Chinese medicine syndromes [J]. *Shandong Med J*, 2022, 62(19): 33–37.
- [15] CAO Y, QU X, MING Z, et al. The correlation between exposure to BPA and the decrease of the ovarian reserve [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(7): 3375–3382.
- [16] ZHANG H, YANG R, SHI W, et al. The association between bisphenol A exposure and oxidative damage in rats/mice: a systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Pollut*, 2022, 292(Pt B): 118444.
- [17] 黄菁宇, 曾亚琼, 崔媚婷, 等. 迷迭香酸对卵巢储备功能减退小鼠卵巢的保护作用及机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(7): 3790–3795.
- HUANG J Y, ZENG Y Q, CUI M T, et al. Protective effect and mechanism of rosmarinic acid on ovaries of mice with hypoovarian reserve function [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(7): 3790–3795.
- [18] HUA Z, ZHANG W, HAN L, et al. Kaempferol exerts antioxidant effects in age-related diminished ovarian reserve by regulating the HSP90/NRF2 pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(1): e14385.
- [19] MA R, XUE M, GE F, et al. Melatonin protects aged oocytes from depalmitoylation-mediated quality reduction by

- promoting PPT1 degradation and antioxidation [J]. Redox Biol, 2025, 80: 103510.
- [20] LAO J, HU P, LI J, et al. Acupuncture combined with Bushen-Jianpi decoction ameliorates the ovarian function of diminished ovarian reserve rats by regulating phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, 27(16): 2402–2418.
- [21] LI P, KUANG J. Mechanism study of YangJing ZhongYu decoction on regulating mitochondrial dynamics of ovarian granular cells and improving diminished ovarian reserve [J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 188.
- [22] 李宛静, 邓蒂斯, 汪景仪, 等. 养精种玉汤调控卵巢储备功能下降模型大鼠卵巢原始卵泡启动的作用机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(4): 106–111.
- LI W J, DENG D S, WANG J Y, et al. Study on the mechanism of Yangjing Zhongyu decoction in regulating primordial follicle initiation in model rats with diminished ovarian reserve [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(4): 106–111.
- [23] 岳小琪, 李玉婷, 姜淼, 等. 慢性应激实验动物模型的应用与展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(4): 147–155.
- YUE X Q, LI Y T, JIANG M, et al. Application and research prospects of experimental animal models of chronic stress [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(4): 147–155.
- [24] 刘妍, 程蕊, 孙若芸, 等. 不同程度心理应激对小鼠 HPA 轴及卵巢储备功能的影响 [J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(3): 311–314, 361.
- LIU Y, CHENG R, SUN R Y, et al. Different degrees of psychological stress on stress hormone level of HPA axis and ovarian reserve function in mice [J]. J Int Obstet Gynecol, 2020, 47(3): 311–314, 361.
- [25] 李钟彤, 张亚萍, 游琛, 等. 基于 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路探讨滋肾调肝方对卵巢储备功能下降模型大鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(7): 72–80.
- LI Z T, ZHANG Y P, YOU C, et al. Zishen Tiaogan prescription treats diminished ovarian reserve in rats via Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formula, 2025, 31(7): 72–80.
- [26] 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.
- [27] PANDEY A N, YADAV P K, PREMKUMAR K V, et al. Damage mechanisms of bisphenols on the quality of mammalian oocytes [J]. Hum Reprod, 2025, 40(2): 186–198.
- [28] 汪倩, 卢鸽, 解子婧, 等. 艾灸对卵巢储备功能减退大鼠 Nrf2/HO-1 信号通路的影响 [J]. 中国针灸, 2021, 41(1): 53–58.
- WANG Q, LU G, XIE Z J, et al. Effect of moxibustion on Nrf2/HO-1 signaling pathway in rats with diminished ovarian reserve [J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2021, 41(1): 53–58.
- [29] 胡恒, 储继军, 李哲, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF-κB 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-κB signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formula, 2025, 31(11): 20–30.
- [30] 孙延庆, 李艳青, 王行娟, 等. 基于 Nrf2/HO-1 和 NF-κB 信号通路探讨羟基酪醇对环磷酰胺诱导的卵巢储备功能不足小鼠的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(9): 1221–1228.
- SUN Y Q, LI Y Q, WANG X J, et al. The effect of hydroxytyrosol on diminished ovarian reserve induced by cyclophosphamide through Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling pathways in mice [J]. J Reprod Med, 2024, 33(9): 1221–1228.
- [31] 王艺绚, 李祖昂, 郑允玲, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨补冲调经方对卵巢储备功能减退模型大鼠卵巢组织铁死亡的作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(3): 40–48.
- WANG Y X, LI Z A, ZHENG Y L, et al. Exploring effect of buchong Tiaojing prescription on ferroptosis in ovarian tissue of rat model of diminished ovarian reserve and its mechanism from perspective of NLRP3 inflammasome [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(3): 40–48.
- [32] ALAO J P, LEGON L, DABROWSKA A, et al. Interplays of AMPK and TOR in autophagy regulation in yeast [J]. Cells, 2023, 12(4): 519.
- [33] 李娅, 罗小光, 陈睿, 等. 基于“治未病”理论探讨穴位注射对卵巢储备功能减退大鼠 PI3K、AKT、FOXO3a 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2254–2258.
- LI Y, LUO X G, CHEN R, et al. Based on the theory of “prevention of disease”, this paper discusses the effect of acupoint injection on the expression of PI3K, AKT and FOXO3a in rats with ovarian reserve dysfunction [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(4): 2254–2258.
- [34] 肖潇, 刘艳霞, 危一飞, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨益肾疏肝汤对卵巢储备功能减退大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴及卵巢颗粒细胞凋亡的影响 [J]. 现代中

- 西医结合杂志, 2023, 32(8): 1023-1029.
- XIAO X, LIU Y X, WEI Y F, et al. Effects of Yishen Shugan decoction on HPO axis and apoptosis of ovarian granulosa cells in decreased ovarian reserve rats based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(8): 1023-1029.
- [35] HU H, ZHANG J, XIN X, et al. Bushen jianpi tiaoxue decoction (BJTD) inhibits the LIF-mTOR signaling axis to regulate mitochondrial function and alleviate cyclophosphamide-induced diminished ovarian reserve [J]. Apoptosis, 2025, 30(5/6): 1331-1350.
- [36] ZHU F, GAO J, ZENG F, et al. Hyperoside protects against cyclophosphamide induced ovarian damage and reduced fertility by suppressing HIF-1 α /BNIP3-mediated autophagy [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113743.
- [37] 蒋珊珊, 王亚静, 庞俏燕, 等. 当归芍药散对卵巢储备功能下降小鼠 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1335-1338.
- JIANG S S, WANG Y J, PANG Q Y, et al. Effect of Danggui Shaoyao Powder on PI3K/AKT/FOXO3a signal pathway in mice with decreased ovarian reserve function [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(6): 1335-1338.
- [38] GUZMÁN A, HERNÁNDEZ-CORONADO C G, GUTIÉRREZ C G, et al. The vascular endothelial growth factor (VEGF) system as a key regulator of ovarian follicle angiogenesis and growth [J]. Mol Reprod Dev, 2023, 90(4): 201-217.
- [39] 陈心, 杜清, 尤昭玲, 等. 补肾助卵汤上调雷公藤多苷诱导的卵巢功能低下大鼠的卵巢 PLGF 及 Flt-1 水平 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(11): 1683-1688.
- CHEN X, DU Q, YOU Z L, et al. Bushen Zhuluan decoction up-regulates the levels of PLGF and Flt-1 in the ovaries of rats with low ovarian function induced by *Tripterygium wilfordii* polyglycosides [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2021, 41(11): 1683-1688.
- [40] 高同庆, 尹燕, 金志春, 等. 基于 VEGF/VEGFR-2 和 Ang-1/Ang-2/Tie-2 信号通路探讨补肾丸合八珍汤对 DOR 大鼠卵巢的影响 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(6): 1029-1034.
- GAO T Q, YIN Y, JIN Z C, et al. Investigating the effect of Guishen Pill plus Bazhen Decoction on the ovaries of DOR rats based on the VEGF/VEGFR-2 and Ang-1/Ang-2/Tie-2 signaling pathway [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2025, 36(6): 1029-1034.
- [41] 孙玉英, 陈淑萍, 谈勇. 滋阴补阳序贯法联合西药对 DOR 大鼠卵巢 Smad2、Smad3、Smad7 mRNA 表达的影响 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(3): 300-304.
- SUN Y Y, CHEN S P, TAN Y. Effect of nourishing Yin and nonifying Yang sequential therapy combined with western medicine on expression levels of Smad2, Smad3, Smad7 mRNA in rats with diminished ovarian reserve [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2018, 47(3): 300-304.
- [42] 黄丽, 杨孝芳, 陈兰县, 等. 基于“从肝论治”研究电针肝经膈穴对 DOR 模型大鼠卵巢储备功能机制 [J]. 四川中医, 2024, 42(12): 50-53.
- HUANG L, YANG X F, CHEN L X, et al. Study on the mechanism of ovarian reserve function of electroacupuncture at acupoints of liver meridian in DOR model rats based on “treatment from the liver” [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2024, 42(12): 50-53.
- [43] 崔亚萌, 高慧, 徐文君, 等. 坤泰胶囊对卵巢储备功能低下大鼠的治疗作用及对卵巢 GDF-9、Egr-1 表达的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 780-787.
- CUI Y M, GAO H, XU W J, et al. Effects of Kuntai Capsules on expression of ovarian GDF-9 and Egr-1 in rats with diminished ovarian reserve [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(5): 780-787.
- [44] JIAO X, ZHANG X R, LI N Y, et al. Clin Transl Med, 2021. Treg deficiency-mediated TH 1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(6): e448.
- [45] 朱瑶瑶, 秦彦桐, 李红晓, 等. 基于“治未病”理论探讨电针对 DOR 大鼠 Th1/Th2 免疫平衡的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(4): 328-336.
- ZHU Y Y, QIN Y T, LI H X, et al. Effect of electroacupuncture on the immune balance of Th1/Th2 in diminished ovarian reserve rats based on the preventive treatment theory [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39(4): 328-336.

[收稿日期]2025-08-01