DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.03.026

左归丸治疗卵巢早衰的研究进展

王月[1],张骞文[2],潘可盈[1],赵帅[1]
(1. 山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学针灸推拿学院,山东 济南 250014)

摘要:左归丸出自《景岳全书》,临床应用 400 余年,是治疗肾阴不足的经典用方,具有滋阴补肾,填精益髓的功效,广泛应用于骨质疏松症、膝骨关节炎等疾病的治疗。近年来,越来越多研究表明左归丸在卵巢早衰(Premature ovarian failure,POF)的治疗中有一定疗效。归纳整理近几年文献,从抑制细胞凋亡与自噬、改善性激素水平、调控生长分化因子-9(Growth differentiation factor 9,GDF-9)和骨形态发生蛋白-15(Bonemorphogenetic protein-15,BMP-15)的表达、上调连接蛋白 37(Connexin37,Cx37)和连接蛋白 43(Connexin43,Cx43)的表达、调节下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarianaxis,HPOA)、改善卵巢血管生成、抗骨质疏松等方面总结左归丸治疗 POF 的作用机制,并参与调控 PI3K/AKT/mTOR、GDF-9/Smad2 信号通路,从分子机制上证实了左归丸具有治疗 POF 的作用;并通过对左归丸治疗用药进行总结,发现无论是单方治疗,还是联合西药或针灸治疗,均可明显改善患者症状,减轻不良反应,临床疗效确切,安全性较高,值得临床推广应用。通过基础研究及临床研究全面分析了左归丸治疗 POF 的现状,并对当今基础实验及临床研究提出了不足与改进,为今后本方的深入研究和临床应用以及治疗 POF 新型药物的研发提供相关依据。

关键词:左归丸;卵巢早衰;作用机制;有效成分;临床应用
中图分类号:R289.5;R271 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)03-0143-07

Research Progress of Zuogui Pill(左归丸) in Treatment of Premature Ovarian Failure

WANG Yue[1],ZHANG Qianwen[2],PAN Keying[1],ZHAO Shuai[1]
(1. First Clinical Medical College,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,Shandong,China;
2. School of Acupuncture and Tuina,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,Shandong,China)

Abstract:Zuogui Pill(左归丸),from *Jingyue Quanshu*,has been used clinically for more than 400 years. It is a classic prescription for the treatment of kidney Yin deficiency. It has the effect of nourishing Yin and tonifying kidney,supplementing essence and replenishing marrow,and is widely used in the treatment of osteoporosis,knee osteoarthritis and other diseases. In recent years,more and more studies have shown its efficacy in the treatment of premature ovarian failure(POF). This article summarized the mechanism of the treatment of POF and the literature in recent years from the aspects of inhibiting cell apoptosis and autophagy,improving sex hormone levels,regulating the expressions of growth differentiation factor 9(GDF-9) and bone morphogenetic protein-15(BMP-15),up-regulating the expressions of connexin37(Cx37) and Connexin43(Cx43),regulating the hypothalamic pituitary ovarian axis(HPOA),improving ovarian angiogenesis and anti osteoporosis. And it participated in regulating the PI3K/Akt/mTOR and GDF-9/Smad2 signaling pathways,confirming the therapeutic effect of Zuogui Pill on POF from a molecular mechanism perspective. And through the summary of Zuogui Pill,it is found that whether it is a single treatment,or combined with western medicine or acupuncture and moxibustion treatment,it can significantly improve the symptoms of patients,reduce adverse reactions,and has definite clinical efficacy and high safety,which is worthy of clinical promotion and application. This article comprehensively analyzed the current status of Zuogui Pill in the treatment of POF through basic and clinical research,and proposed shortcomings and improvements in current basic and clinical research,providing relevant basis for future in-depth research and clinical application of the formula,as well as the development of new drugs for the treatment of POF

Keywords:Zuogui Pill(左归丸);premature ovarian failure;mechanism of action;active ingredient;clinical application

卵巢早衰(Premature ovarian failure,POF)是指女性在 40 岁之前出现性腺功能的减退,主要表现为原、继发性闭经、不孕、血清中卵泡刺激素升高(Follicle stimulating hormone,FSH > 40 IU/L)、雌激素水平下降(Estrogen,E_2 < 100 pmol/L),常伴有夜间盗汗、失眠、记忆力减退等围绝经期症状,严重损害育龄女性的生殖和内分泌功能[1]。而妇女的平均绝经年龄为 50~52 岁,虽因地域或种族存在一定差异,但绝对值相差不大[2]。POF 可使患者发生骨质疏松以及心血管疾病等并发症的风险增加[3]。目前对于 POF 的治疗多采用雌孕激素替代治疗(Hormone replacement treatment,HRT),虽然有临床症状和激素水平的改善,但因为其明确的禁忌证和慎用证,长期使用会导致乳腺和妇科肿瘤的发生率成倍增加[4]。近年来,中医药治疗 POF 取得了一些成果,像中药的单体、复方、中成药、经方、古方层出不穷,因此联合治疗将成为治疗 POF 的主要方向。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82104914)
作者简介:王月(2000-),女,河北衡水人,硕士在读,研究方向:中医药治疗不孕症的临床与基础。
通讯作者:赵帅(1985-),女,山东济南人,副教授、副主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医药治疗不孕症的临床与基础。E-mail:xiao-xue0531@163.com。

左归丸出自明代张景岳的《景岳全书》卷五十一新方八阵之补阵，原文记载："左归丸，治真阴肾水不足，不能滋养营卫，渐至衰弱，或虚热往来，自汗盗汗，或神不守舍，血不归原，或虚损伤阴，或遗淋不禁，或气虚昏运，或眼花耳聋，或口燥舌干，或腰酸腿软，凡精髓内亏，津液枯涸等证，俱速宜壮水之主，以培左肾治元阴，而精血自充矣。宜此方主之。"全方由大熟地黄、山茱萸肉、山药、枸杞、鹿胶、龟胶、菟丝子、牛膝八味药物组成，补阴为主，补阳为运，壮水之主，培左肾之元阴。研究表明，左归丸在治疗 POF 以及围绝经期综合征疾病方面有明确的治疗作用[5]，并对衰老的小鼠具有明显的保护作用[6]。本文检索并整理近几年的文献，对左归丸治疗 POF 的机制、单味药的活性成分及临床治疗 POF 的应用进行归纳总结，意在为本方进一步研究、应用以及为治疗 POF 新型药物的开发提供理论依据和思路。

1 左归丸治疗 POF 的作用机制

1.1 抑制细胞凋亡

细胞凋亡（Aoptosis）指为维持内环境稳定，由基因控制的细胞自主有序的死亡[7]。在卵巢中，卵泡闭锁是一种由激素调节的凋亡过程，主要取决于颗粒细胞（Granular cell，GC）的凋亡[8]。研究表明，GC 凋亡被广泛认为是卵泡闭锁的潜在机能，也是卵泡闭锁发生的核心环节[9]。卵巢功能受损将加速 GC 凋亡，使分泌的雌激素减少，导致 POF，严重影响妇女的健康[10]。Fas 是肿瘤坏死因子受体（TNFR）和神经生长因子受体家庭的细胞表面因子，与自身免疫性疾病密切相关，Fas 配体（Fas Ligand，FasL）是 TNF 超家族的细胞表面分子[11]，Fas 与 FasL 相互作用是引起细胞凋亡的主要途径之一[12]。Fas 与 FasL 参与免疫反应的下调及 T 细胞的细胞毒作用，临床上常将两者的比值作为机体免疫调节的一项指标，当比值减小时，常提示机体免疫系统受损[13]。Bcl－2、Bax 均是 Bcl－2 基因家族的成员，是参与卵巢 GC 凋亡的主要基因，两者起相反作用[14]。Bcl－2 主要作用是抑制细胞凋亡、Bax 主要作用是促进细胞凋亡[15]。当 Bax 水平升高时，Bax 可以相互结合形成同源二聚体，诱导 GC 凋亡；当 Bcl－2 蛋白表达水平降低时，Bcl－2 无法与形成 Bax 的异源二聚体连接以调节细胞凋亡，导致 Bcl－2/Bax 比值失衡，加速 GC 的凋亡[16]。

吴倩等[17]应用左归丸联合干细胞治疗化疗后的 POF 大鼠，结果表明两者联合治疗大鼠卵巢组织中 E_2 水平升高，黄体生成素（Luteinizing hormone，LH）、FSH 水平降低，且能抑制 GC 的凋亡，提示联合应用治疗 POF 的效果更佳，但作用机制仍需进一步研究；高珊等[18]通过动物实验发现，左归丸能使 POF 小鼠卵巢组织中 Bcl－2 蛋白的表达量明显升高，Bax 蛋白的表达量明显下调，且 Bcl－2/Bax＞1，证明左归丸能通过抑制卵巢 GC 的凋亡，进而改善 POF 卵巢功能；PENG 等[19]应用左归丸治疗 POF 大鼠后，血清中的 FSH 浓度显著降低，E_2 浓度升高，Bcl－2 蛋白上调，Bax 蛋白显著下调，从而抑制细胞凋亡；胡青莲等[20]研究显示左归丸能明显上调 Bcl－2 蛋白的表达，显著降低 FasL 蛋白的表达及 NK 细胞数量，证明左归丸可以通过抑制小鼠 NK 细胞活性及提高 Bcl－2 表达、降低 FasL 表达，抑制细胞凋亡，从而达到治疗 POF 的目的。

1.2 抑制细胞自噬

自噬（Autophagy）是通过吞噬自身的细胞质或细胞器并将其包被进入到囊胚，通过自噬溶酶体降解其所包裹内容物的过程[21]。现有实验证明自噬参与 GC 的凋亡，并在加速卵泡闭锁中起关键作用[22]。当凋亡与自噬相互作用时给予过量的刺激，细胞的过激反应会导致过度自噬，过度的自噬会改变卵母细胞的质量和数量，最终影响女性的生殖健康[23]。在疾病的治疗中，自噬既可以提高细胞生存的适应性，也可以使细胞死亡和 POF 的发病率升高[24]。研究表明减少 GC 过度自噬可以改善 POF 的卵巢功能[25]。Beclin－1 是自噬的关键调节因子，上调 Beclin－1 会激活自噬产生[26]；LC3B 参与自噬体的形成，具有 LC3B Ⅰ 和 LC3B Ⅱ 两种分子形式[27]；P62 是一种选择性自噬蛋白，其含量与自噬水平成反比[28]。

黄欣怡等[29]制备 POF 大鼠模型，并应用左归丸进行干预，治疗后 POF 小鼠卵巢组织中的 Beclin－1、LC3B 蛋白表达下降，P62 表达增加，证明了左归丸可以通过抑制卵巢过度自噬起到恢复小鼠卵巢储备功能的作用。

1.3 调节性激素水平

目前，临床上对于卵巢储备功能的判断主要通过抗勒苗激素（Anti－Mullerian hormone，AMH）结合窦卵泡计数（Antral follicle count，AFC）及 FSH 的检测结果来完成[30]。AMH 是卵泡发育过程中由卵巢 GC 分泌的激素，属于 β－转化生长因子（Transforming growth factors－β，TGF－β）家族成员，而且是临床上发现的唯一的抑制始基卵泡生长的因子[31]。由于 AMH 几乎完全通过在 FSH 依赖性选择之前生长的卵泡表达[32]，且在闭锁卵泡或者卵泡处于黄体期时不表达，因此可以作为卵巢储备功能的评价指标。已有研究表明在 POF 患者中会检测到非常低的 AMH 水平，值为（0.09±0.25）ng/mL[33]或几乎检测不到 AMH 水平。但在临床实际应用中，AMH＜1 ng/mL 即可诊断为 POF。AFC 即月经期经阴道超声检查双侧卵巢的卵泡数量，临床试验表明，窦卵泡数量与生殖年龄存在密切关系[34]。FSH 是由垂体前叶嗜酸性细胞分泌的一种促性腺激素，已广泛应用于辅助生殖技术（Assisted reproductive technology，ART）促排卵治疗[35]。FSH 水平的高低是对卵巢功能的直接反映。基础 FSH 值水平越高，说明卵巢储备功能越差。临床上 FSH＞40 IU/L，提示患者存在 POF 的情况，即 FSH 的异常数值可为早期诊断 POF 提供依据[36]。

焦存等[37]使用左归丸治疗 POF 大鼠，结果表明左归丸可以明显降低大鼠血清中 FSH 水平、升高 AMH 水平，并推测其可能通过调控类固醇激素合成相关信号通路及基因发挥治疗 POF 的作用；赵粉琴等[38]在体内试验中发现，经左归丸治疗后 POF 大鼠相关激素水平及卵泡发育程度得到明显改善，达到缓解 POF 的作用。

1.4 调控相关因子和蛋白表达

1.4.1 调控生长分化因子－9 和骨形态发生蛋白－15 表达

生长分化因子－9（Growth differentiation factor 9，GDF－9）是始基卵泡生长促进因子，属于 TGF－β 家族成员，存在于除原始卵泡外所有卵泡的卵母细胞中[39]。GDF－9 在卵泡的发育成熟过程中起重要作用，GDF－9 既可以刺激 GC 的增殖又可以抑制 FSH 介导的 GC 分化，所以 GDF－9 与 FSH 均可以调节卵泡的发育以及卵巢激素的分泌[40]。在正常妇女中 GDF－9 从始基卵泡开始到排卵前的卵母细胞均维持较高水平[41]。如果 GDF－9 降低，则会导致卵泡生长发育障碍并加速 GC 的凋亡，从而发生卵泡闭锁，进而导致 POF 的发生[42]。骨形态发生蛋白－15（Bonemorphogenetic protein－15，BMP－15）属于 TGF－β 家族成员，已经被证实可以刺激 GC 生长，在初级卵泡向次级卵泡的发育中起着不可替代的作用[40]。

李红梅等[43]研究发现，左归丸可以增加 POF 小鼠卵巢中 GDF－9 蛋白表达，表明左归丸对卵巢有保护作用，可以促进

卵泡的生长发育,但是对于与 GDF－9 起协同调节 GC 增殖的 BMP－15 在各组表达间无明显影响,其机制仍需要进一步研究;朱玲等[44]证实在应用左归丸治疗后,卵巢生长卵泡率、卵巢 GDF－9 蛋白及 Smad2 蛋白水平明显升高,其机制可能与通过 GDF－9/Smad2 信号传导对卵泡的生长发育进行调节来达到治疗 POF 的作用有关。

1.4.2 上调连接蛋白 37(Cx37)和连接蛋白 43(Cx43)表达 细胞之间的通讯方式分为间接通讯和缝隙连接(Gap junction,GJ),其中缝隙连接又称缝隙连接细胞通讯(Gap junctional intercellular communication,GJIC),卵泡与周围体细胞进行信号传递与物质交换的主要方式[45]。连接蛋白 37(Connexin37,Cx37)与连接蛋白 43(Connexin43,Cx43)是与卵泡及 GC 生理功能关系密切的两种连接蛋白(Connexin,Cx),研究显示 Cx37 是卵母细胞与 GC 间不可缺少的连接蛋白,起到提供卵母细胞营养和传递成熟分化信号分子的作用;Cx43 在体内发育各阶段的卵巢 GC 内部表达,尤其在初级卵泡向次级卵泡的发育中起到必不可少的作用[46]。

张文静[47]经动物实验发现,Cx37 在 POF 小鼠中低表达,经中药左归丸干预后,其表达量明显上调且与剂量呈正相关,提示左归丸具有促进卵泡早期发育的作用;阳松威等[48]研究表明左归丸可以增强 POF 小鼠组织中 Cx37mRNA 的表达,上调 Cx37 蛋白的表达,使 POF 小鼠卵巢组织的缝隙连接通信增强,从而促进卵巢功能的恢复;孙晓峰等[49]研究表明左归丸可以通过上调 Cx43mRNA 及 Cx43 蛋白表达,改善缝隙连接功能,发挥增强卵母细胞营养供给及与 GC 间联系的作用,进而达到治疗 POF 的目的。

1.5 调控相关信号通路

1.5.1 调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 有研究表明磷脂酰肌醇 3－激酶(PI3K)/丝氨酸激酶(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白(mTOR)信号通路是一条既与细胞凋亡有关,同时也与自噬有关的信号通路[50]。PI3K 可分为三类,其中最常研究的是Ⅰ类,这是一种异源二聚体,由两个亚基组成,其需要募集到活化的受体,启动多种 PI 中间的磷酸化才能影响下游因子[51]。AKT 是 PI3K 下游蛋白的关键分子,PI3K 可使 AKT 磷酸化[52],磷酸化的 AKT 可促进子宫内膜癌细胞的增殖并抑制癌细胞的凋亡[53],AKT 还可以与磷酸化的 Bax 结合,以防止同型二聚体的形成并阻断 Bax 的促凋亡作用[20]。哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)是一种进化保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,可以通过调节 AKT 下游信号通路,调节卵泡的发育,mTOR 活化水平下降,会阻碍卵泡的生长发育[54]。

刘小莉等[55]研究显示,经左归丸干预后 POF 大鼠卵巢中的闭锁卵泡的数量减少、次级卵泡的数量增加,且卵巢组织中的激素水平有明显改善,推测其可能通过调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制 POF 大鼠 GC 自噬,发挥促进卵泡的发育成熟、恢复 POF 功能的作用;赵粉琴等[56]研究发现左归丸通过活化 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,使 POF 大鼠卵巢内卵泡数量增加,GC 的凋亡率降低,从而起到缓解 POF 的作用。

1.5.2 调控 GDF－9/Smad2 信号通路 转化生长因子 β(TGF－β)/Smads 信号转导是调控卵泡发育的重要通路,通路的任一过程的异常都可能引起信号转导的紊乱,加速卵泡闭锁,导致 POF 的发生[57]。GDF－9 是 TGF－β 的家族成员,Smads 蛋白是迄今为止唯一被证明的 TGF－β 受体作用的底物,对调节细胞的生长发育具有重要的作用,GDF－9 与信号转导蛋白 Smad－2 共同调控卵泡的发育成熟[58]。

左归丸可以通过调节 GDF－9/Smad2 信号转导,上调 POF 小鼠 GDF－9 与 Smad2 蛋白表达水平,进而促进 POF 小鼠卵泡的发育,抑制卵泡闭锁[44],这与彭艳丽[59]的研究结果一致;CEN S 等[60]用左归丸干预 POF 大鼠后,大鼠卵巢组织中 E_2 水平、GDF－9 及 Smad2 蛋白表达量升高、FSH 的表达量降低,且成熟卵泡的数量增加,表明左归丸可以通过调节 GDF－9/Smad2 信号通路,达到治疗 POF 的作用。

1.6 调节下丘脑－垂体－卵巢轴

下丘脑－垂体－卵巢轴(hypothalamic－pituitary－ovarianaxis,HPOA)是一个完整而协调的神经内分泌系统。卵泡的发育成熟和排卵受 HPOA 的精准调控,HPOA 的功能异常会影响女性体内的激素变化,进而诱发排卵障碍[61]。既往研究表明,调节下丘脑结合垂体组织中的雌激素受体(Estrogen receptor,ER)表达,重建 E_2 的部分正反馈作用,能改善 HPOA 功能紊乱[62]。ER 是一种糖蛋白,E_2 通过与 ER 结合才能发挥效应[63],ER 在 HPOA 和子宫中高度表达,而在 POF 及自然衰老的患者中,不仅 E_2 的水平会下降,ER 蛋白的表达也明显降低[64]。

赵粉琴等[38]构建 POF 大鼠模型,结果证明经过左归丸治疗后,大鼠血清中 FSH 水平明显降低,E_2 及 ER 表达水平明显升高,证明左归丸可能通过提高 ER 表达水平及增加 E_2 浓度,调节 HPOA 的平衡,从而达到缓解 POF 的作用。

1.7 改善卵巢血管生成

卵巢的生理功能离不开丰富的血液供应,在卵巢血管生成受损或卵巢内部血液发生循环障碍的情况下,卵巢会缺氧,这可能会加速卵巢细胞凋亡和卵泡闭锁,甚至最终导致 POF[65]。因此可以从促进血管生成方面来治疗 POF。既往研究证明,人类卵泡液中存在血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF),其是卵巢微循环的主要调节因子,与卵巢内血管和血供的形成密切相关[66]。VEGF 的主要功能是促进内皮细胞增殖,增加血管通透性以及促进血管生成[67],其中 VEGFR－2 被认为是介导 VEGF 通透性增强和促生长、抗凋亡的主要受体[68]。

吴笛[69]结果表明,经左归丸干预后 POF 大鼠生殖器官中 E_2、VEGF 表达水平较空白组明显升高,证明左归丸可能通过提高血清中的 VEGF、E_2 含量来促进内皮细胞的增殖以及血管生成,起到治疗 POF 的作用;苏燕等[70]证实左归丸可上调 POF 大鼠卵巢中 VEGF－mRNA 表达,从而促进卵巢血管新生,改善微循环,达到防治 POF 的目的。

1.8 抗骨质疏松

骨质疏松症是 POF 常见的并发症之一,是一种以骨量降低、骨组织微结构被损害导致骨脆性增加,容易发生骨折的代谢性疾病[71]。绝经后骨质疏松(Postmenopausal osteoporosis,PMOP)是骨质疏松的常见类型,发生的主要原因是雌激素缺乏,与 POF 发病原因中的雌激素缺乏一致[72]。现代基础研究表明左归丸在防治 PMOP 中起着重要作用[73],左归丸可以通过 AMPK/mTOR、Wnt/β－catenin 等信号通路,促进骨髓间充质干细胞的增殖分化,并调控成骨细胞(Osteoblast,OB)与破骨细胞(Osteoclast,OC)的平衡[74]。

张文达等[75]研究发现在 PMOP 中 AMPKα 基因升高、mTOR 基因下降,进一步体外试验表明左归丸通过降低 AMPKα 基因和磷酸化的 p－AMPKα 蛋白表达,升高 mTOR 基因和磷酸化的 p－mTOR 蛋白表达,达到防治 PMOP 的作用;李耀洋等[76]用左归丸干预 PMOP 大鼠模型,推测其机制可能是

通过激活 Wnt/β－catenin 信号通路，上调 Wnt2 和 LRP5 蛋白表达，减少 β－catenin 降解，从而纠正骨代谢紊乱。

综上所述，左归丸从抑制细胞凋亡和自噬、改善性激素水平、调控因子和相关蛋白表达、调控相关信号通路、调节 HPOA、改善卵巢血管生成、调控 PMOP 相关信号通路等多种机制发挥治疗 POF 的作用，其分子机制明确且已经通过实验证实。

2 左归丸单味药有效成分及其治疗卵巢早衰的作用机制

中医学认为，肾在“肾气－天癸－冲任－胞宫”的机制中起主要作用，肾气亏虚，精血衰少是 POF 的主要病机[77]。中医并无 POF 的病名，但根据其临床表现可将其归于“血枯”“经闭不孕”“经断前后诸症”等范畴。左归丸在六味地黄丸的基础上化裁而来，减去了茯苓、泽泻、牡丹皮、加入了枸杞、川牛膝、龟胶以滋补肝肾，更加入了鹿胶、菟丝子温补之品补阳益阴。本方纯补无泻，补肾填精的力量明显强于六味地黄丸和附桂地黄丸。左归丸八味药含有多种有效成分，李锦英等[78]拟借网络药理学的方法明确菟丝子－枸杞的活性成分及疾病靶点，共获得药对活性靶点与 POF 靶点的交集基因 149 个；黄胜男等[79]通过 TCMSP（http://nwu.edu.cn/tcmsp.php）、BATMAN－TCN（http://bionet.ncpsb.org/batman－tcm/）数据库发现，左归丸复方中包含 73 个化合物 537 个靶点；卢博文等[80]通过 TCMSP 数据平台，根据药物口服利用率≥30% 且药物相似度≥0.18 的标准筛选得到各植物药活性成分并进行靶点预测，得到对应的活性成分共 62 个，其主要活性成分包括谷甾醇、芝麻素、槲皮素、β－谷甾醇等；这些活性成分可以通过 HO－1/Nrf2、AMPK/Sirt、PKCα/NF－κB、PIK/AKT/FoxO3a、PI3K/AKT、PI3K/AKT/mTOR 等信号通路及 Caspase－3、Caspase－9、Caspase－12、Bcl－2、Cx37、Cx43、CRP78、CHOP 等蛋白的水平发挥抗炎、抗衰老和抑制细胞凋亡等作用。八味药治疗 POF 的主要成分和作用机制见表 1。

3 左归丸临床治疗 POF 的应用

3.1 左归丸加减方治疗 POF

中医药治疗可判断患者病机，临床上可根据患者的具体情况，判断证型，予以对症治疗，从根本上帮助改善患者症状[95]。林雪娥等[96]应用左归丸联合葛根黑苏汤治疗 240 例肾虚血瘀的POF患者，结果表明雌、孕激素水平明显升高，子宫内膜的容受性和子宫内膜血供水平显著改善，两者起协同作用，共同促进 POF 患者的卵巢功能恢复；雷美华[97]纳入 105 例 POF 患者，观察组给予左归丸联合桃红四物汤治疗，治疗总有效率为 90.63%，且血清中 FSH 水平降低，E_2 水平升高，证明两者联合应用效果更显著，使患者卵巢功能得到更有效改善。

3.2 左归丸联合西药治疗 POF

在辨证论治思想指导下中医药治疗具有明显改善临床症状，减少不良反应的优势，同时联合西药，可降低西药的使用量，减少西药带来的并发症[98]。胡菊等[95]纳入 92 例肾阴虚 POF 的患者，联合组使用 HRT 联合左归丸加减治疗，治疗 3 个疗程后，联合组患者的总有效率为 88.24% 明显高于单纯使用 HRT 的对照组，且患者的卵巢功能和性激素水平得到一定恢复；梁艳[99]应用加味左归丸联合地屈孕酮治疗 78 例 POF 患者，与对照组相比，试验组 E_2 水平明显升高，FSH 水平明显降低，不良妊娠率下降，患者在症状得到有效治疗的同时，不良反应发生率也进一步降低；韩颖等[100]应用左归丸联合倍美力＋醋酸甲羟孕酮序贯疗法治疗 50 例 POF 患者，治疗后可降低患者血清中 FSH 及 LH 含量，升高 E_2 和 AMH 含量，增加子宫内膜厚度，发挥促进卵巢功能恢复的作用。

3.3 左归丸联合针灸治疗 POF

针灸治疗具有简单、方便、效率高、成本低等优点，临床治疗效果明显，且不良反应小，所以中药联合针灸在临床上的应用范围越来越广[101]。边庆华等[102]纳入 40 例 POF 患者，与口服黄体酮胶囊联合雌二醇片的对照组相比，试验组口服左归丸联合针灸关元、中极、子宫、卵巢、足三里、三阴交、血海、肾俞、肝俞治疗，治疗后患者血清中 LH、FSH 水平低于对照组，E_2 水平高于对照组，且不良反应率较低；黄俐华等[103]在应用雌孕激素序贯疗法治疗的基础上加用左归丸加减方联合温针灸治疗，结果显示患者免疫功能提升，血清中 FSH、LH 水平降低，E_2 水平升高，且治疗总有效率升高，提示左归丸临床应用安全可靠，值得推广。

4 总结与展望

本文对左归丸治疗 POF 的作用机制及临床应用进行了归纳总结，发现无论是加减方治疗、联合西药、还是联合针灸治疗，左归丸都有明确的治疗 POF 的作用。但目前的研究仍存在不足之处，如下所述：①左归丸作用的信号通路颇多，POF 相

表 1 左归丸单味药有效成分及其治疗 POF 的作用机制

成分	来源	作用机制	文献
梓醇	熟地黄	下调 Caspase－3、Caspase－9 蛋白表达量，缓解细胞凋亡	[81]
地黄多糖	地黄	促进卵巢 GC 的表达	[82]
尿囊素	山药、紫草	通过 HO－1/Nrf2 信号通路，升高血清中的 E_2 水平，降低 LH、FSH 表达，缓解氧化应激，发挥对 POF 卵巢的保护作用	[83]
枸杞多糖	枸杞	通过促进 AMPK/Sirt 自噬途径活化，缓解 POF	[84]
		通过抑制 CRP78、CHOP 的表达水平，活化 Bcl－2、抑制 Bax	[85]
		上调 Cx37、Cx43 蛋白表达，维持细胞间的间隙连接，保护卵巢组织	[86]
芝麻素	菟丝子	通过抑制 PKCα/NF－κB 信号通路，下调 Caspase－3、Caspase－12 蛋白表达，从而抑制细胞凋亡	[87]
山柰酚	菟丝子	通过调控 AMPK/mTOR 信号通路，下调 Caspase－3、Bax 蛋白表达，上调 Bcl－2 蛋白表达，达到抑制细胞凋亡的作用	[88]
菟丝子总黄酮	菟丝子	降低 FSH 表达水平及卵泡闭锁的数量，从而促进卵泡发育	[89]
β－谷甾醇	菟丝子、枸杞子	通过 PI3K/AKT 信号通路，抑制 GC 凋亡，下调 Caspase－3 蛋白表达	[90]
异鼠李素	菟丝子	抑制 Caspase－3 蛋白表达，调节激素紊乱，缓解细胞凋亡	[91]
槲皮素	菟丝子、紫花地丁、车前子	通过调控 PI3K/AKT/FoxO3a 信号通路，提高血清 AMH、E_2 的表达水平，恢复卵巢功能	[92－93]
莫诺苷	山茱萸	通过调控 PI3K/AKT/mTOR 通路，抑制卵巢 GC 的凋亡与自噬	[94]

关的信号通路也很多,但是既与左归丸又与 POF 相关的信号通路仅有 PI3K/AKT/mTOR、GDF－9/Smad2 两个,目前研究多集中于单一通路,要加强对通路多样性的研究,以及加强各通路之间的相互联系,且其中是否通过中间递质的参与? ②目前随着对左归丸单味药活性成分及作用机制的研究,一些药物对 POF 的活性成分逐渐被认识到,但像牛膝、鹿胶、龟胶对治疗 POF 的作用靶点及分子机制尚不明确,还需进一步增加相关活性成分的基础研究,从而为阐明左归丸的作用机制提供更多理论支撑;③目前随着 ART 广泛应用,许多 POF 的患者会采取 ART 进行治疗,那么左归丸是否可作为 POF 患者试管前期促排方案中的联合用药选择,其剂量如何? 是否能有规范性用药剂量? ④目前表明在把人脐带间充质干细胞(Human umbilical cord mesenchymal stem cells,hUC－MSCs)移植到 POF 大鼠模型后,卵巢功能得到一定改善,并且可以通过纠正内分泌紊乱、促进卵泡生成和减少 GC 的凋亡来恢复卵巢功能[104－106],最新研究显示左归丸能通过上调 C－X－C 趋化因子受体 4(C－X－C chonmekine receptor4,CXCR4)表达,增强 hUC－MSCs 的增殖活力,还可以促进 hUC－MSC 定向迁移与归巢,未来要增强左归丸联合 hUC－MSCs 的机制研究及临床研究;⑤目前多为单中心、小样本的临床研究,尚未开展多中心大样本的随机对照试验,后续应积极开展相关临床工作,从而为临床应用提供更多的理论依据。综上所述,左归丸的一系列实验研究已证实其明确的治疗 POF 作用,临床联合用药也收到了满意疗效,因此可以将左归丸更好地普及到临床上,惠及广大患者。

参考文献

[1] VAN DER STEGE J G,GROEN H,VAN ZADELHOFF S J N,et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well－being in women with premature ovarian failure[J]. Menopause(New York,N. Y.),2008,15(1):23－31.

[2] NASH Z,AL－WATTAR B H,DAVIES M. Bone and heart health in menopause[J]. Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology,2022,81:61－68.

[3] KUANG H,HAN D,XIE J,et al. Profiling of differentially expressed microRNAs in premature ovarian failure in an animal model[J]. Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology,2014,30(1):57－61.

[4] 杨敬红,唐丽华,未欢,等. 滋肾育胎丸联合戊酸雌二醇治疗女性卵巢早衰的疗效及其对血清雌激素水平的影响[J]. 重庆医学,2020,49(22):3803－3806.

[5] 吴小燕,崔晓萍,范美玲,等. 左归丸治疗卵巢早衰临床及实验研究进展[J]. 中医学报,2020,35(3):568－572.

[6] 李建国,谢兴文,徐世红,等. 经方左归丸治疗绝经后骨质疏松的研究概述[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(5):706－709.

[7] XU X,LAI Y,HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials[J]. Bioscience Reports,2019,39(1):BSR20180992.

[8] KAIPIA A,HSUEH A J. Regulation of ovarian follicle atresia[J]. Annual Review of Physiology,1997,59:349－363.

[9] F MATSUDA－MINEHATA,N INOUE,Y GOTO,et al. The regulation of ovarian granulosa cell death by pro－ and anti－apoptotic molecules[J]. Reprod Dev,2006(52):695－705.

[10] SHAO T,KE H,LIU R,et al. Autophagy regulates differentiation of ovarian granulosa cells through degradation of WT1[J]. Autophagy,18(8):1864－1878.

[11] NAGATA S. Apoptosis by death factor[J]. Cell,1997,88(3):355－365.

[12] BIEŃ K,SOKOŁOWSKA J,B Ą SKA P,et al. Fas/FasL pathway participates in regulation of antiviral and inflammatory response during mousepox infection of lungs[J]. Mediators of Inflammation,2015(2015):281613.

[13] YAMADA A,ARAKAKI R,SAITO M,et al. Dual role of Fas/FasL－mediated signal in peripheral immune tolerance[J]. Frontiers in Immunology,2017(8):403.

[14] PETIT A,MWALE F,ZUKOR D J,et al. Effect of cobalt and chromium ions on bcl－2,bax,caspase－3,and caspase－8 expression in human U937 macrophages[J]. Biomaterials,2004,25(11):2013－2018.

[15] HU Y,LI H,LI R,et al. Protective effects of Schisandrin B against D－GalN－induced cell apoptosis in human hepatocyte(L02) cells via modulating Bcl－2 and Bax[J]. Bioengineered,2021,12(1):7194－7203.

[16] WANG S,LIN S,ZHU M,et al. Acupuncture reduces apoptosis of granulosa cells in rats with premature ovarian failure via restoring the PI3K/Akt signaling pathway[J]. International Journal of Molecular Sciences,2019,20(24):6311.

[17] 吴倩,秦佳佳,杨静,等. 左归丸联合干细胞治疗对化疗后卵巢早衰大鼠的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(11):1361－1366.

[18] 高珊. 左归丸对卵巢早衰小鼠性激素及 Bcl－2/Bax 表达的影响[J]. 陕西中医,2017,38(9):1306－1307.

[19] PENG H,ZENG L,ZHU L,et al. Zuogui Pills inhibit mitochondria－dependent apoptosis of follicles in a rat model of premature ovarian failure[J]. Journal of Ethnopharmacology,2019(238):111855.

[20] 胡青莲,孙文君. 从卵泡凋亡的调节机制研究左归丸对免疫性卵巢早衰的治疗作用[J]. 中医临床研究,2018,10(19):1－4.

[21] LEVINE B,KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. Cell,2019,176(1－2):11－42.

[22] BHARDWAJ J K,PALIWAL A,SARAF P,et al. Role of autophagy in follicular development and maintenance of primordial follicular pool in the ovary[J]. Journal of Cellular Physiology,2022,237(2):1157－1170.

[23] HUBER T B,EDELSTEIN C L,HARTLEBEN B,et al. Emerging role of autophagy in kidney function,diseases and aging[J]. Autophagy,2012,8(7):1009－1031.

[24] WANG R,WANG L,WANG L,et al. FGF2 is protective towards cisplatin－induced kgn cell toxicity by promoting FTO expression and autophagy[J]. Frontiers in Endocrinology,2022,13:890623.

[25] LIU W,CHEN M,LIU C,et al. Epg5 deficiency leads to primary ovarian insufficiency due to WT1 accumulation in mouse granulosa cells[J]. Autophagy,2023,19(2):644－659.

[26] X LI,K B YANG,W CHEN,et al. CUL3(cullin 3)－mediated ubiquitination and degradation of BECN1(beclin 1) inhibit autophagy and promote tumor progression[J]. Autophagy,2021(17):4323－4340.

[27] HWANG H J,KIM Y K. The role of LC3B in autophagy as an RNA－binding protein[J]. Autophagy,2023,19(3):1028－1030.

[28] LIU W J,YE L,HUANG W F,et al. p62 links the autophagy pathway and the ubiqutin－proteasome system upon ubiquitinated protein degradation[J]. Cellular & Molecular Biology Letters,2016,21:29.

[29] 黄欣怡,曾文卓,徐数理,等. 左归丸对卵巢早衰小鼠卵巢超微结构及自噬相关基因表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(2):147－153,235.

[30] 王佳余,唐振华. 不同卵巢储备功能患者的 AMH 水平比较及其与 AFC、FSH、E2、LH、T 的相关性[J]. 检验医学与临床,2017,

14(21): 3173 - 3174,3177.
[31] PEIGNÉ M, DECANTER C. Serum AMH level as a marker of acute and long - term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review[J]. Reproductive biology and endocrinology: RB&E,2014,12: 26.
[32] RUSSELL N, GILMORE A, ROUDEBUSH W E. Clinical utilities of anti - müllerian hormone[J]. Journal of Clinical Medicine,2022,11(23): 7209.
[33] GRYNNERUP A G - A, LINDHARD A, SØRENSEN S. The role of anti - Müllerian hormone in female fertility and infertility - an overview[J]. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica,2012,91(11): 1252 - 1260.
[34] 李如男,郭兴道,陈文杨,等. 女性关键生育力评价指标雌二醇、抗苗勒管激素及窦卵泡数目的拉曼光谱检测[J]. 第二军医大学学报,2019,40(11): 1223 - 1230.
[35] WANG Q, ZHAO S X, HE J N, et al. Repeated superovulation accelerates primordial follicle activation and atresia[J]. Cells,2022,12(1): 92.
[36] 周紫琼,杜雪莲,黄剑美,等. 疏肝补肾结合调经促孕针刺治疗卵巢早衰临床观察[J]. 中华中医药学刊,2023,41(9): 63 - 66.
[37] 焦存,芦现杰,张梅红,等. 基于转录组学分析左归丸治疗环磷酰胺诱导卵巢早衰大鼠的分子机制[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(3): 328 - 334.
[38] 赵粉琴,赵艳,刘洁颖,等. 左归丸对卵巢早衰模型和初老大鼠下丘脑、垂体、卵巢组织中雌激素受体表达的影响[J]. 甘肃中医药大学学报,2022,39(5): 1 - 8.
[39] OTSUKA F, MCTAVISH K J, SHIMASAKI S. Integral role of GDF - 9 and BMP - 15 in ovarian function[J]. Molecular Reproduction and Development,2011,78(1): 9 - 21.
[40] SANFINS A, RODRIGUES P, ALBERTINI D F. GDF - 9 and BMP - 15 direct the follicle symphony[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics,Springer,2018,35(10): 1741.
[41] 朱也君. 加味左归丸治疗卵巢早衰继发性闭经 30 例[J]. 辽宁中医杂志,2008,35(3): 407 - 408.
[42] 王姝婉,梁嘉丽,杨静,等. 基于生长分化因子 - 9 调控的补肾法治疗卵巢早衰研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(10): 133 - 136.
[43] 李红梅,朱玲,钟志勇,等. 左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠卵巢 GDF - 9、BMP - 15 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(19): 1517 - 1518.
[44] 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[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(11): 1367 - 1371.
[45] 蔡剑锋,张金萍. 缝隙连接与卵泡发育[J]. 医学综述,2008(13): 1960 - 1962,2011.
[46] PONSIOEN B, VAN ZEIJL L, MOOLENAAR W H, et al. Direct measurement of cyclic AMP diffusion and signaling through connexin43 gap junctional channels[J]. Experimental Cell Research,2007,313(2): 415 - 423.
[47] 张文静. 骨形态发生蛋白 7 在早衰大鼠卵巢中的表达及左归丸的干预作用[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2021.
[48] 阳松威,孙晓峰,贺又舜,等. 左归丸对化疗致 POF 模型小鼠卵巢 Cx37 及 mRNA 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(1): 33 - 38.
[49] 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.
[50] 白俊,吴也可,吴克明,等. 雷公藤甲素通过 PI3K/AKT/m TOR 通路诱导卵巢颗粒细胞自噬的实验研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(16): 3429 - 3434.
[51] 李甜甜,张江宇,李荔. PI3K/Akt 在多囊卵巢综合征发病机制中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床,2016,36(11): 1596 - 1602.
[52] 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[J]. Cells,2020,9(1): 200.
[53] 严匡华,陈龙,严风梦. 下调 miR - 21 抑制 PI3K/AKT 信号通路对白血病细胞增殖凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(3): 441 - 445.
[54] CHOI J, JO M, LEE E, et al. AKT is involved in granulosa cell autophagy regulation via mTOR signaling during rat follicular development and atresia[J]. Reproduction (Cambridge, England),2014,147(1): 73 - 80.
[55] 刘小莉. 基于 PI3K/AKT/mTOR 探讨左归丸改善顺铂所致卵巢早衰大鼠的实验研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2021.
[56] 赵粉琴,安明霞,丁晓南,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨左归丸对 60Co - γ 射线损伤大鼠卵泡凋亡调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(18): 12 - 19.
[57] 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 - β1、TGF - βRⅡ、Smad2/3 表达的影响[J]. 中成药,2017,39(9): 1782 - 1788.
[58] BAI X, WANG S. Signaling pathway intervention in premature ovarian failure[J]. Frontiers in Medicine,2022,9: 999440.
[59] 彭艳丽. 补肾填精法治疗 POF 的临床观察及对小鼠卵巢GDF - 9 信号转导的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2014.
[60] CEN S, QIAN X, WU C, et al. Efficacy and clinical significance of the zuogui pill on premature ovarian failure via the GDF - 9/Smad2 pathway[J]. Nutrition and Cancer,2023,75(2): 488 - 497.
[61] 马堃,李佳妮,范晓迪,等. 补肾活血法治疗卵巢早衰作用机制的研究进展[J]. 中国中药杂志,2023,48(7): 1808 - 1814.
[62] 郑雨,陈东风,周健洪,等. 去卵巢大鼠骨质疏松对下丘脑雌激素 α 受体的影响[J]. 解剖学研究,2004(2): 127 - 129,165.
[63] 黎飚,李海,陈建海,等. 雌激素受体 - α 基因多态性对广西壮族绝经后妇女卵巢功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(12): 2625 - 2627.
[64] SILVA - ALVES L M, BARCELOS FILHO P C G DE, FRANCI C R. Estrogen receptors ERα and ERβ participation in hypothalamus - pituitary - adrenal axis activation by hemorrhagic stress[J]. Neuroscience,2017,349: 239 - 252.
[65] MALAMITSI - PUCHNER A, SARANDAKOU A, TZIOTIS J, et al. Circulating angiogenic factors during periovulation and the luteal phase of normal menstrual cycles[J]. Fertility and Sterility,2004,81(5): 1322 - 1327.
[66] 王志强,倪亚莉,柴三明. 卵泡液促血管生成因子在卵泡发育中的作用的研究进展[J]. 现代妇产科进展,2014,23(10): 834 - 836.
[67] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Romanian Journal of Morphology and Embryology,2018,59(2): 455 - 467.
[68] FU Y, ZHAO Z, WU Y, et al. Therapeutic mechanisms of Tongmai Dasheng Tablet on tripterygium glycosides induced rat model for premature ovarian failure[J]. Journal of Ethnopharmacology,2012,139(1): 26 - 33.

[69] 吴笛. 左归丸对血管生成体外三维模型的影响及其与卵巢 PLGF、Flt－1 的关系[D]. 重庆:重庆医科大学,2018.
[70] 苏燕,薛瑞霞,李莎,等. 循期阴阳序贯疗法对化疗致 POF 大鼠卵巢 VEGF 表达的影响[J]. 陕西中医学院学报,2014,37(5):83－87.
[71] 罗湘杭,周若玮. 骨质疏松的病因及发病机制研究进展[J]. 山东大学学报(医学版),2021,59(6):10－15.
[72] 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019 年版)[J]. 中医正骨,2020,32(2):1－13.
[73] 刘硕,赵希云,卢增鹏,等. 左归丸治疗绝经后骨质疏松症有效性的 Meta 分析[J]. 中医临床研究,2022,14(23):143－148.
[74] 胡阳,宋敏,李凯,等. 左归丸及其组方治疗绝经后骨质疏松症的基础研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023(41):86－89.
[75] 张文达,胡美思,任艳玲. 基于 AMPK/mTOR 信号通路探讨左、右归丸对绝经后骨质疏松症大鼠骨吸收的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1379－1383.
[76] 李耀洋,尚立芝,孙河龙,等. 左归丸对去势骨质疏松模型大鼠 Wnt/β－catenin 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(6):15－22.
[77] 赵宏艳,陈欢,时彦菊,等. 中医药对不同脑区雌激素受体改变所引起疾病的调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(2):229－231.
[78] 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.
[79] 黄胜男,张颖,王如然,等. 左归丸治疗骨质疏松的网络药理学分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(2):283－286,290.
[80] 卢博文,韩静,魏艳. 左归丸治疗骨质疏松症:可能的分子机制及生物学过程[J]. 中医临床研究,2023,15(35):10－16.
[81] 张汝仙,王花敏,程学敏,等. 梓醇对顺铂诱导大鼠卵巢颗粒细胞损伤的保护作用[J]. 现代药物与临床,2018,33(7):1566－1572.
[82] 林好,桂蜀华,于兵兵,等. 不同炮制工艺熟地黄多糖单糖分析及其对卵巢颗粒细胞的影响[J]. 中成药,2019,41(12):2958－2963.
[83] 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.
[84] 江银,王徽,于潇,等. 枸杞多糖调控 AMPK/Sirt 自噬途径延缓 D－gal 诱导的卵巢早衰的机制研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(22):6175－6182.
[85] ZHU S,LI X,DANG B,et al. Lycium Barbarum polysaccharide protects HaCaT cells from PM2.5－induced apoptosis via inhibiting oxidative stress,ER stress and autophagy[J]. Redox Report: Communications in Free Radical Research,2022,27(1):32－44.
[86] 蔡玉芳,韩爽,孔斌,等. 枸杞多糖干预对冻融小鼠卵巢内 Cx43 和 Cx37 表达的影响[C]//中国解剖学会 2019 年年会论文文摘汇编,2019:1.
[87] 周鹃,冯晶,汪伟,等. 芝麻素对冠心病大鼠心肌细胞凋亡的影响及 PKCα/NF－κB 信号途径的作用研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021,13(1):78－80,84.
[88] SHENG H,ZHANG D,ZHANG J,et al. Kaempferol attenuated diabetic nephropathy by reducing apoptosis and promoting autophagy through AMPK/mTOR pathways[J]. Frontiers in Medicine,2022,9:986825.
[89] 王永霞,马娜,钟兴明,等. 菟丝子总黄酮对卵巢早衰大鼠卵巢功能的作用研究[J]. 医学综述,2019,25(13):2695－2699.
[90] 赵帅,陈冬梅,虎娜,等. β－谷甾醇通过 PI3K/AKT 通路影响颗粒细胞增殖及凋亡[J]. 宁夏医科大学学报,2021,43(4):339－344.
[91] LI X,CHEN H,ZHANG Z,et al. Isorhamnetin protects zearalenone－induced damage via the PI3K/Akt signaling pathway in porcine ovarian granulosa cells[J]. Animal Nutrition,2022,11:381－390.
[92] ZHENG S,MA M,CHEN Y,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 & Clinical Pharmacology & Toxicology,2022,130(2):240－253.
[93] LI J,LONG H,CONG Y,et al. Quercetin prevents primordial follicle loss via suppression of PI3K/Akt/Foxo3a pathway activation in cyclophosphamide－treated mice[J]. Reproductive Biology and Endocrinology,2021,19:63.
[94] DENG D,YAN J,WU Y,et al. Morroniside suppresses hydrogen peroxide－stimulated autophagy and apoptosis in rat ovarian granulosa cells through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Human & Experimental Toxicology,2021,40(4):577－586.
[95] 胡菊,任涛涛,何文艳. 激素替代疗法联合左归丸加减治疗肾阴虚卵巢早衰的临床效果研究[J]. 海南医学,2023,34(21):3069－3073.
[96] 林雪娥,邹萍萍,陈国仁,等. 葛根黑苏汤联合左归丸治疗肾虚血瘀型卵巢早衰的疗效及对卵巢储备功能的影响[J]. 中外医疗,2023,42(4):186－189.
[97] 雷美华. 左归丸合桃红四物汤加减治疗卵巢早衰的临床研究[J]. 中国社区医师,2017,33(7):107－109.
[98] 王嘉恒,李玉坤,崔梁瑜,等. 中成药联合西药治疗高血压合并血脂异常的 GRADE 临床研究证据评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(10):95－105.
[99] 梁艳. 加味左归丸联合地屈孕酮治疗卵巢早衰的临床研究[J]. 光明中医,2018,33(3):412－414.
[100] 韩颖,曹阳虎,罗玥,等. 左归丸联合倍美力＋醋酸甲羟孕酮序贯疗法对卵巢早衰患者抗苗勒氏管激素的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(2):168－171.
[101] XIA L,XIA Y. Clinical research and the effect mechanism on premature ovarian failure treated with acupuncture in recent 20 years[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion,2018,38(5):5653－5670.
[102] 边庆华,彭秋香,彭皇青,等. 左归丸联合针刺治疗卵巢早衰临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(6):96－98.
[103] 黄俐华,钟海英,张桃花,等. 左归丸加减结合温针灸治疗早发性卵巢功能不全临床疗效研究[J]. 中华中医药学刊,2024,42(6):217－220.
[104] FU Y X,JI J,SHAN F,et al. Human mesenchymal stem cell treatment of premature ovarian failure: new challenges and opportunities[J]. Stem Cell Research & Therapy,2021,12(1):161.
[105] SHAREGHI－OSKOUE O,AGHEBATI－MALEKI L,YOUSEFI M. Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat premature ovarian failure[J]. Stem Cell Research & Therapy,2021,12(1):454.
[106] QU Q,LIU L,CUI Y,et al. miR－126－3p containing exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote angiogenesis and attenuate ovarian granulosa cell apoptosis in a preclinical rat model of premature ovarian failure[J]. Stem Cell Res Ther,2022,13(1) 352.