

中医药调控代谢重编程改善卵巢衰老的研究进展

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

1. 山东中医药大学, 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, 山东 济南 250011

摘要 卵巢衰老是造成女性不孕的重要因素, 其发病机制复杂, 目前采用激素替代疗法存在局限性, 因此深入探索卵巢衰老的发病机制, 寻求安全有效的治疗方法极具临床应用价值。代谢重编程在卵母细胞生长、发育和成熟过程中发挥重要作用, 其异常可通过激活相关信号通路和调控凋亡相关蛋白的表达, 加速卵巢衰老进程。近年来, 中医药调控代谢重编程延缓卵巢衰老的研究取得了一定进展, 本文汇总分析了卵巢衰老过程中糖、脂质、氨基酸及免疫代谢等方面的代谢重编程异常, 并对中药提取物和中药复方调控这些核心代谢环节的重编程异常, 从而延缓卵巢衰老进程的相关研究进行归纳总结, 以期从中医药调控代谢重编程角度, 为延缓卵巢衰老、提高女性生育能力提供新的临床治疗思路。

关键词 中医药; 代谢重编程; 卵巢衰老; 不孕; 综述

中图分类号: R271

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2026)08-0119-10

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260171

年龄是影响女性生育潜能的独立危险因素, 女性的生殖能力在35岁之后呈现出明显的下降趋势^[1], 这一过程中, 卵巢是女性生殖系统中最早经历衰老的器官^[2], 而在临床中也会见到与年龄不符的病理性卵巢衰老。卵巢衰老是卵巢功能逐渐衰退并最终衰竭的过程, 具体表现为卵母细胞数量减少、质量下降, 对外源性促性腺激素的反应减弱及雌激素水平的降低^[3], 是导致女性不孕的重要因素。随着三孩政策的全面推行, 中国女性的生育意愿日益增强, 而卵巢衰老往往会使这部分女性面临非整倍体风险增加、活产率降低及流产率升高等风险^[4]。因此, 如何延缓卵巢衰老女性的生殖能力下降或改善其临床生育结局, 已成为当前生殖医学领域亟待解决的热点问题。代谢重编程是指细胞通过调整各类代谢反应来调控细胞内活性代谢物, 进而改变生物学过程的一种机制, 其涵盖糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢、免疫代谢等多方面的变化。近年研究^[5]发现, 几乎所有的生物学活动都伴随着代谢重编程, 细胞的衰老过程也不例外, 这可能是推动女性

卵巢衰老发生发展的关键机制。目前, 西医治疗卵巢衰老尚缺乏一线治疗药物, 临床主要采用激素替代疗法(HRT)缓解低雌激素症状, 但疗效欠佳。中药单体活性成分与中药复方可通过多靶点、多通路作用机制调控代谢重编程, 在延缓卵巢衰老方面展现出独特优势。本文将深入探析代谢重编程在卵巢衰老中的作用机制, 以及中药单体活性成分与中药复方通过调控代谢重编程延缓卵巢衰老的潜在机制, 以期从中医药防治卵巢衰老、改善卵巢衰老女性生育结局等方面提供新的路径及策略。

1 代谢重编程参加卵巢衰老的发生发展

1.1 糖代谢重编程

糖代谢主要是指葡萄糖通过分解和合成代谢途径, 为机体或细胞提供能量的一个复杂的生物学过程。根据反应条件和反应途径的差异, 该过程可分为糖酵解、糖异生、氧化磷酸化(OXPHOS)和磷酸戊糖途径等多个阶段。卵母细胞自身缺乏糖酵解的能力, 其主要依赖卵巢颗粒细胞糖酵解生成的丙酮酸和乳酸, 将其作为能量底物, 通过线粒体的OXPHOS为卵泡的生长、发育和成熟提供能量^[6], 卵巢颗粒细胞中增强的糖酵解可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号传导促进原始卵泡的激活^[7]。小鼠卵母细胞中丙酮酸代谢异常会引起生长分化因子9(Gdf9)表达不足, 进而导致早期卵泡发育障碍^[8]。此外, 早发性卵巢功能不全(POI)小鼠卵巢中, 己糖激酶2(HK2)、丙酮酸激酶M2型(PKM2)和乳酸脱氢酶A(LDHA)等糖酵解

收稿日期: 2025-03-15 修回日期: 2025-10-21

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); 济南市科技发展计划项目(202225005); 泰山学者青年专家项目(202211353)

作者简介: 亓文隆(2000-), 男, 硕士研究生, 从事中医药在辅助生殖领域的相关研究。

*通信作者: 郭颖(1983-), 女, 博士, 主任医师, 从事中医药在辅助生殖领域的相关研究。

的关键调控酶活性显著下降, OXPHOS 及其相关信号通路受到抑制^[9], 这表明糖代谢过程异常可能会延缓卵泡发育, 加速卵泡闭锁, 从而在卵巢衰老的发生发展中扮演重要角色。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)是糖代谢过程中的重要辅助因子, 在驱动线粒体内的 OXPHOS 过程中发挥关键作用。随着年龄增长, 多种组织中的 NAD^+ 水平呈现显著下降趋势^[10], NAD^+ 水平下降可通过抑制 SIRT1 活性, 导致线粒体功能障碍^[11], 进而加速卵巢衰老进程, 既往衰老小鼠卵巢 NAD^+ 水平的相关研究证实了上述结果^[12-13]。通过补充 NAD^+ 的前体物质—烟酰胺核苷(NR), 可提升衰老卵巢内的 NAD^+ 水平, 改善线粒体能量代谢状况, 进而增加卵巢储备并提高生育潜能^[14]。衰老细胞中, 由于线粒体功能下降, 细胞更倾向于通过产能效率更高的无氧糖酵解获取能量, 这使得乳酸产生量增加^[15], 乳酸随后又可作为线粒体的呼吸燃料, 促进有氧氧化, 但同时也会增加 ROS 的产生, 引起细胞氧化应激, 从而加速细胞衰老。瓦博格效应(Warburg effect)是指肿瘤细胞在特定条件下更加倾向于通过糖酵解途径产生乳酸来获取能量^[16], 近期研究^[17]发现, 生殖发育过程中也存在类似的瓦博格效应, 卵巢储备功能减退(DOR)患者卵泡液(FF)中的乳酸浓度显著升高, FF 中乳酸堆积可进一步通过 ROS 促进颗粒细胞凋亡, 这提示糖酵解诱发的乳酸微环境可能通过氧化应激途径参与卵巢的衰老进程。综上所述, 糖代谢过程涉及的乳酸、丙酮酸、 NAD^+ 等关键代谢产物均与衰老过程密切相关, 当卵巢组织中这些代谢产物的代谢途径发生异常, 会加速卵巢衰老进程, 对卵子的正常发育造成不利影响, 进而降低女性的生育潜能和能力。

1.2 脂质代谢重编程

脂质不仅是机体能量储存和释放的重要物质, 同时也参与着生物膜的构成, 通过线粒体的 β -氧化途径, 脂肪酸可转化为大量 ATP, 为卵母细胞发育提供必要的能量。此外, 脂质代谢还能够通过调控细胞间信号传递, 影响细胞周期改变, 对卵母细胞发育成熟乃至整个生殖过程都发挥重要作用^[18-19]。衰老过程中, 脂肪组织会分泌大量的瘦素, 高水平的瘦素会抑制雌二醇的生成和卵泡发育^[20], 对卵巢功能产生负面影响。脂质代谢异常还可通过影响下游代谢产物的级联反应而影响卵母细胞质量^[21], 在小鼠卵丘—卵母细胞复合物(COC)成熟过程中, 若暴露于富含脂质的环境中, 会导致卵母细胞内脂质含量增加, 诱发内质网应激, 最终阻碍卵母细胞核的成熟^[22]。对于 DOR 的患者, 脂质代谢往往存在异常, 其血清总胆固醇(TC)、甘油三

酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)以及低密度脂蛋白(LDL-C)水平均显著高于健康育龄妇女^[23]。花生四烯酸(AA)作为一种 Omega-6 多不饱和脂肪酸, 其可通过改变膜功能及增强氧化应激效应, 干扰卵泡膜的正常功能, 对卵泡发育产生不利影响^[24], 促进卵巢衰老。研究证实, 优势卵泡中花生四烯酸浓度较低^[25], 而卵母细胞中高浓度的 AA 衍生物则会显著降低卵浆内单精子注射(ICSI)后卵母细胞形成原核的能力^[26]。磷脂酰胆碱(PC)是生物膜中最常见的磷脂成分, 在磷脂酶(SPLA2)作用下可水解生成溶血磷脂酰胆碱(Lyso-PC), 这一过程可激活炎症通路, 诱发肥大细胞释放包括肿瘤坏死因子 α ($\text{TNF}-\alpha$) 在内的多种炎症因子, 诱导颗粒细胞凋亡, 导致卵泡闭锁和卵巢功能减退^[27]。左旋肉碱(L-carnitine)在促进脂肪酸 β -氧化以及确保卵母细胞能量供应方面发挥重要作用, 肉碱代谢紊乱可下调卵母细胞成熟过程中的 β -氧化, 影响卵母细胞的发育, 而补充 L-肉碱可优化卵母细胞的发育潜能, 并且显著改善受精率和囊胚发育^[28]。多项研究^[29-31]也进一步证实, 卵巢衰老患者卵泡液中, 脂代谢相关产物(如 AA、Lyso-PC、L-carnitine 等)存在着代谢紊乱现象, 这都提示脂质代谢异常参与了卵巢衰老的发生发展进程, 影响着卵母细胞发育成熟。

1.3 氨基酸代谢重编程

氨基酸是组成蛋白质的基本单位, 同时也是传递信息的重要信号分子, 其转运和代谢在调控卵泡发育、胚胎着床等生殖环节中发挥重要作用。FF 为卵母细胞的发育和成熟提供了特定的微环境, 同时还可保护卵巢颗粒细胞免受物理损害以及氧化应激等方面的损伤, FF 中氨基酸成分的变化可能会对卵巢衰老产生重大影响^[32]。赖氨酸琥珀酰化(Ksuc)是琥珀酰基团在琥珀酰辅酶 A 介导下共价结合到蛋白质氨基酸残基上的一种翻译后修饰过程。小鼠卵巢中的整体 Ksuc 水平随着年龄的增长而显著增加, 高水平的 Ksuc 可通过调控 Bcl-2 和 Caspase-3 等分子, 诱导颗粒细胞凋亡, 促进卵巢衰老^[33]。精氨酸甲基化是一种常见的翻译后修饰, 这一过程常常需要蛋白质精氨酸甲基转移酶(PRMT)的介导, PRMT 功能的丢失可加速细胞衰老, DOR 患者 FF 中总二甲基化精氨酸与未修饰精氨酸比率(总 DMA/Arg)降低, 这可能是卵巢衰老过程中 PRMT 活性降低的结果^[34]。同型半胱氨酸是 FF 的成分之一, FF 中同型半胱氨酸水平会随着年龄增长而不断升高, 这是卵巢衰老过程中卵母细胞成熟度降低的重要因素, 通过降低 FF 中同型半胱氨酸浓度可显著

提高卵母细胞成熟度和胚胎质量^[35]。在衰老过程中,活性氧(ROS)水平不断升高,过量的ROS会触发氧化应激并造成细胞损伤,导致人体衰老和各种疾病的发生,女性卵巢的衰老与ROS水平呈正相关^[36]。 γ -氨基丁酸(GABA)是一种天然的抗氧化剂,其抗氧化特性可延缓卵巢衰老、改善卵巢功能,而在高龄女性的颗粒细胞(GC)中,GABA的表达水平下调,这与卵巢内ROS积累以及卵巢衰老密切相关^[37]。此外,支链氨基酸(BCAA)摄入不足可异常激活神经酰胺-ROS轴,进而损害卵巢颗粒细胞功能,BCAA的适量补充则能显著保护卵巢免受ROS的损害^[38]。综上所述,氨基酸代谢紊乱在卵巢衰老中起着重要作用,而利用GABA等天然抗氧化剂以及通过食物补充特定氨基酸,可能会成为延缓卵巢衰老、提升卵巢功能的潜在治疗策略。

1.4 免疫代谢重编程

卵巢内含有一个高度异质性的免疫细胞群体和功能分子网络,这一独特的局部免疫微环境可调控并维持卵巢稳态,约有4%~30%的POI患者存在着自身免疫异常^[39],这提示免疫代谢失衡可能会对卵巢产生不利影响。巨噬细胞(MF)是哺乳动物卵巢内最为丰富的免疫细胞群体,受到卵巢微环境以及多种细胞信号传导机制的复杂调控,可极化为M1(促炎)和M2(抗炎)两种亚群。这些MF可通过分泌多种生物活性物质,在卵泡发育、排卵、黄体形成和退化等卵巢生理过程中扮演重要角色^[40]。随着生殖衰老,卵巢中单核细胞衍生的MF逐渐占据主导地位,M1/M2表型平衡紊乱,这种失衡可导致转化生长因子 β (TGF- β)、白细胞介素6(IL-6)等多种细胞因子的大量释放,进而引发卵巢慢性炎症、基质纤维化以及颗粒细胞凋亡加速,卵巢储备减少^[41]。自然杀伤细胞(NK细胞)作为卵巢中的一种常驻免疫细胞,具有独特的表型功能特征,POI小鼠卵巢中,NK细胞数量减少且表型功能异常,NK细胞的缺失不仅可通过促进M1巨噬细胞极化加速卵巢衰老,还可能加重免疫性POI的表型^[42]。CD38主要表达于卵巢内皮细胞和巨噬细胞的一个亚群,可调节维持卵巢中NAD⁺稳态,随着年龄增长,CD38在卵巢中的表达和活性增加,并与组织NAD⁺水平呈负相关^[43],NAD⁺水平的降低可导致线粒体能量代谢障碍,加速卵巢衰老。POI患者的卵巢微环境中,调节性T细胞(Treg)增殖受到抑制,凋亡增加,抗炎能力减弱^[44]。同时,Th1细胞与Th2细胞之间的平衡也被打破,POI患者的Th1/Th2比值远高于健康育龄妇女^[45],这都表明Treg细胞、Th细胞等免疫细胞的紊乱

参与POI的病理过程。此外,卵巢是系统性自身免疫疾病常见的攻击靶点,T细胞亚群失衡、B细胞数量增多以及Treg细胞和NK细胞的数量减少和活性降低,均可导致自身免疫性卵巢损伤。患有自身免疫性多内分泌腺病综合征(APS)、Addison病、系统性红斑狼疮(SLE)等免疫性疾病的女性,其POI的患病率也要高于一般人群^[46]。糖皮质激素作为一种广泛应用于治疗自身免疫性疾病的免疫抑制剂,其可抑制炎症反应,并通过抗凋亡作用抑制颗粒细胞凋亡,减少卵泡闭锁,延缓卵巢衰老^[47]。然而,关于免疫抑制剂是否确实具有卵巢保护作用,以及在使用过程中是否可能对其他系统产生毒副作用,仍有待进一步深入研究。综上所述,免疫代谢异常常参与卵巢衰老的发生发展,虽然糖皮质激素等免疫抑制剂在调节免疫代谢方面显示出一定的治疗潜力,但其具体效果和安全性还有待深入探索。

2 中医药调控代谢重编程缓解卵巢衰老

卵巢衰老属于中医学“经水早断”“闭经”“不孕”“绝经前后诸症”等范畴,核心病机为“虚”和“瘀”。肾精亏虚、天癸耗竭为发病之本,心肝脾功能失调、瘀结血瘀、闭阻胞脉为发病之标,多种病理因素共同作用于肾-天癸-冲任-胞宫轴,最终导致卵巢功能下降^[48-49]。代谢重编程异常是衰老进程中的一个重要特征,中医药可通过调控多种代谢途径进而延缓卵巢衰老的发生发展。

2.1 中药提取物

2.1.1 多糖类

多糖是中药的主要活性成分之一,具有抗衰老、抗炎、抗氧化及免疫调节等多种药理作用^[50]。枸杞多糖(LBP)可通过上调POI小鼠体内不对称二甲基精氨酸(ADMA)与精氨酸的比例,改善其动情周期紊乱状态并提高生育能力^[51]。在衰老进程中,脾脏中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg细胞比例会呈现上升趋势,这一变化会导致机体免疫调节失衡,加速卵巢衰老。菟丝子多糖可显著降低高龄小鼠脾脏中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg细胞的比例,延缓卵巢衰老^[52]。此外,香菇多糖可通过激活特定的T细胞,从而诱发机体免疫应答机制,维持免疫平衡稳态,在延缓卵巢衰老中也展现出一定潜力^[53]。

2.1.2 多酚类

多酚作为多种中药中普遍存在的天然代谢产物,具有抗氧化、抗炎、清除自由基等多种药理活性^[54]。白藜芦醇是一种非黄酮类天然多酚化合物,可通过上调大鼠卵巢中LDH-A和PKM2等糖酵解关键酶的mRNA表达水平,改善卵巢能量代谢,进而逆转卵巢颗

粒细胞增殖减少和细胞凋亡增加的现象^[55],也可通过抑制 E2 的羟基化、葡萄糖醛酸化和硫酸化代谢途径,减轻铬暴露对卵巢结构和功能的损害^[56]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和 mTOR 是机体细胞能量状态的重要感受器^[57],共同调控着机体能量代谢,维持能量的供需平衡。姜黄素可降低 POF 大鼠卵巢中丙二醛的水平,同时提升谷胱甘肽水平和超氧化物歧化酶活性^[58],通过调节 AMPK/mToR 介导的自噬保护小鼠卵巢免受氧化应激的损伤^[59],在调控代谢过程改善卵巢衰老方面展现出一定潜力。

2.1.3 皂苷类

人参的主要活性成分皂苷可有效减轻衰老对卵巢健康的影响。异柠檬酸脱氢酶(Idh1)作为三羧酸循环过程中的关键酶,其可催化异柠檬酸脱羧形成 α -酮戊二酸以促进 NADPH 的产生,从而增强机体的抗氧化能力来抵抗 ROS 的产生^[60]。与 6 月龄小鼠相比,12 月龄小鼠卵巢中 Idh1 水平显著降低,氧化应激相关编码因子表达增加,当老龄小鼠卵巢组织暴露于含有人参皂苷的体外培养基后,该现象得到了逆转,表明人参皂苷可能通过调节三羧酸循环途径来减少氧化应激对卵巢的损伤^[61]。机体摄入的半乳糖可在肝脏转化为葡萄糖,参与葡萄糖代谢循环,而女性体内半乳糖的异常积累,会通过损害自由基清除和干扰谷胱甘肽还原酶来降低自由基保护作用,导致卵泡数量减少,卵母细胞和卵巢颗粒细胞受损,加速卵巢衰老进程^[62]。人参皂苷可通过抑制 Nrf2 介导的氧化应激、PI3K/Akt 介

导的凋亡和衰老信号通路来改善 D-半乳糖诱发的小鼠早发性卵巢功能不全状况^[63]。高水平的 Ksuc 可下调 Bcl-2(一种重要的抗凋亡蛋白)的表达,加剧卵巢颗粒细胞功能障碍,促进卵巢衰老,绞股蓝皂苷可通过上调 Bcl-2 的表达水平,调节氧化应激,抵抗卵巢功能损伤^[64]。

2.1.4 黄酮类

淫羊藿有补肾助阳之功,其有效成分淫羊藿苷可维护生殖系统健康,在治疗不孕、POI 等卵巢功能失调性疾病方面疗效显著^[65]。淫羊藿苷可通过抑制 IL-6/gp130/JAK2/STATs 通路的激活,有效调节血糖血脂水平,促进胰岛素分泌,同时抑制卵巢颗粒细胞的凋亡,助力卵巢功能恢复^[66]。淫羊藿苷还能提升碱性磷酸酶活性,调控卵巢细胞发育相关蛋白质的基因表达,刺激 E2 的产生,对 POI 起到一定治疗作用^[67-68]。槲皮素是一种生物活性类黄酮,具有抗氧化、抗凋亡、促进线粒体生物合成等多种生物活性作用^[69]。体外实验表明槲皮素可有效减少 H₂O₂ 诱导下卵巢颗粒细胞中乳酸脱氢酶(LDH)的释放量,进而抑制颗粒细胞的氧化应激反应,减少细胞凋亡^[70]。山核桃叶总黄酮可调节三羧酸循环中 MDH、SDH 等关键酶的活性,加强有氧氧化,促进机体能量代谢,改善去卵巢大鼠的脂代谢紊乱状况^[71],但其通过调控脂代谢改善卵巢衰老的具体机制还需进一步探索。

见表 1。

表 1 中药提取物调控代谢重编程缓解卵巢衰老作用机制

分类	中药提取物	实验对象	造模方法	作用机制	参考文献
多糖类	枸杞多糖	SPF 级 C57BL/6J 雌性小鼠	每日腹腔注射 D-半乳糖 500 mg·kg ⁻¹ , 注射量为 2 mL/100 g, 连续 12 周, 构建 POI 模型	ADMA/Arg 水平↑, 卵巢储备↑	[51]
	菟丝子多糖	C57 小鼠	10 月龄, 自然衰老模型	脾脏 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg 细胞比例↑, 卵巢功能↑	[52]
多酚类	白藜芦醇	SD 大鼠	高脂饮食, 连续 21 d 用溶解在 1% (w/w) 羧甲基纤维素(CMC)中的来曲唑(1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)灌胃给药, 构建 PCOS 模型	LDH-A、PKM2 水平↑, 卵巢能量代谢↑, 颗粒细胞凋亡↓	[55]
	姜黄素	健康成年雌性 Wistar 白化大鼠	第 1 天腹腔内注射 200 mg/kg 环磷酸胺, 第 2~14 天每天注射 8 mg/kg, 建立 POF 模型	卵巢 MDA 水平↓, GSH、SOD 活性↑, 氧化应激↓	[58]
皂苷类	人参皂苷	C57BL/6 雌性小鼠	小鼠每日皮下注射 D-半乳糖(200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹), 连续 42 d, 构建 POF 模型	卵巢 Idh1 水平↑, T-SOD、GSH-Px 活性↑, MDA 活性↓	[61]
	绞股蓝皂苷	雌性 C57BL/6J 小鼠	单次腹腔注射 100 μ L 环磷酸胺(120 mg/kg), 诱导急性卵巢功能损伤模型	卵巢 Bcl-2 水平↑, 氧化应激水平↓	[64]

续表 1

分类	中药提取物	实验对象	造模方法	作用机制	参考文献
黄酮类	淫羊藿苷	SPF 级健康雌性 C57BL/6 小鼠	腹腔注射环磷酰胺 40 mg/kg, 每日 1 次, 连续 14 d 造模	碱性磷酸酶活性↑, 编码卵巢细胞生长和发生相关蛋白质及细胞因子基因表达↑, E2 的分泌↑, 卵巢功能↑	[67-68]
	槲皮素	KGN 细胞系	KGN 细胞在含有 10% 胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素的 DMEM 中培养, 模型组用 H ₂ O ₂ (250 μmol/L) 暴露 2 h, 构建氧化应激模型	卵巢颗粒细胞 LDH 水平↓, 氧化应激↓, 细胞凋亡↓	[70]
	山核桃叶总黄酮	SD 大鼠	麻醉大鼠, 背部切口法摘除双侧卵巢造模	MDH、SDH 活性↑, 有氧氧化、机体能量代谢↑	[71]

2.2 中药复方

2.2.1 毓麟珠

毓麟珠源自《景岳全书》, 全方温肾健脾、益气养血, 是中医调经助孕, 治疗不孕症的经典方剂。毓麟珠可增加 POI 大鼠卵巢中己糖激酶 1 (HK1)、乳酸脱氢酶 (LDH) 等糖酵解关键调控酶的表达水平, 通过 HIF-1α/Cx43 信号通路促进颗粒细胞的增殖和糖酵解能量代谢, 从而促进卵泡发育, 改善卵巢功能^[72]。

2.2.2 资癸益冲方

资癸益冲方能补肾填精, 调理肝脾, 是杜惠兰教授治疗 POI 的临床经验方^[73]。资癸益冲方可改善 POI 小鼠血清激素水平, 并通过增加卵巢组织中 HK、PK、LDH 等糖酵解关键酶的活性和表达水平, 促进糖酵解过程, 减少颗粒细胞凋亡和卵泡闭锁, 缓解小鼠卵巢衰老^[9]。

2.2.3 左归丸

左归丸是张景岳创立的经典补肾名方, 具有滋阴补肾、益精填髓之功。左归丸能改善 DOR 患者的血清性激素水平, 并缓解患者腰膝酸软、烘热汗出、性欲减退等肾阴虚相关症状^[74]。将 POI 大鼠给予左归丸灌胃 60 d 后, 发现左归丸可通过调控鞘脂代谢、花生四烯酸代谢以及亚油酸代谢通路, 抑制炎症因子表达, 并促进超氧化物歧化酶 (SOD) 生成, 从抗氧化、抗炎等方面改善卵巢衰老大鼠的卵巢功能^[75]。

2.2.4 右归丸

右归丸能温补肾阳, 益气养血, 可通过增强机体和组织抗氧化能力, 改善卵巢储备功能。卵泡的生长、发育以及成熟过程均离不开氨基酸代谢的参与, 右归丸可通过调控赖氨酸、精氨酸等氨基酸的代谢, 进而影响

生殖相关基因表达和脂肪酸代谢过程, 从多个维度帮助 DOR 患者卵巢功能恢复正常^[31]。

2.2.5 六味地黄丸

六味地黄丸是补肾经典方剂, 卵巢衰老发生的根本在于肾精肾气亏虚, 临床上选方用药多以此方加减化裁, 并在恢复月经周期、保护卵巢功能、改善生育结局方面展现出较好的效果^[76]。动物实验中, 六味地黄丸可通过下调 CYP4F3, 促进花生四烯酸的代谢, 进而改善线粒体功能并抑制 ROS 的过度积累, 达到保护卵巢功能的目的^[77]。六味地黄丸还能通过调控三羧酸循环以及天冬氨酸代谢等多个环节, 改善 DOR 患者的卵巢功能^[78], 表明六味地黄丸可通过调节糖、脂、氨基酸等三大物质的代谢过程, 延缓卵巢衰老。

2.2.6 其他

其它经验方中, 补肾活血汤可通过抑制 CD4⁺T 淋巴细胞的活化, 促进 Treg 细胞增殖, 调节卵泡发育, 改善自身免疫性卵巢衰老小鼠的卵巢功能^[79]。滋肾育胎丸通过调节花生四烯酸和 AKT 通路, 增强 POI 小鼠的类固醇代谢和生物合成, 恢复生育能力并修复发育中的卵泡损伤^[80]。何氏养巢方可通过上调谷胱甘肽代谢基因 GPX8、GSTA1 和 GSTA4, 调节氨基酸代谢途径, 发挥抗卵巢衰老的作用^[81]。七味癸宝颗粒通过调节多种氨基酸代谢以及甘油磷脂代谢, 改善卵巢衰老小鼠生殖内分泌激素的代谢紊乱, 延缓卵巢衰老^[82]。加味八珍益母胶囊源自满族传统医学, 通过调节甘油磷脂代谢和花生四烯酸代谢途径, 提高卵巢衰老大鼠的雌激素水平, 促进卵泡发育^[83]。

见表 2。

表 2 中药复方调控代谢重编程缓解卵巢衰老作用机制

方剂	组成	实验对象	造模方法	作用机制	参考文献
毓麟珠	当归、熟地黄、菟丝子、人参、花椒、白术、白芍、杜仲、茯苓、鹿角霜、川芎、炙甘草	SPF 级 SD 雌性大鼠	腹腔注射 4-乙烷基环己烯二环氧化物(VCD) 15 d, 建立原发性 POI 模型	通过 HIF1 α /Cx43 通路, 颗粒细胞增殖 $\uparrow$, 糖酵解能量代谢 $\uparrow$, 卵泡发育 $\uparrow$	[72]
资癸益冲方	熟地黄、紫河车、山萸肉、女贞子、枸杞子、白芍、黄芪、党参、白术、当归、香附、炙甘草	SPF 级 C57BL/6N 雌性小鼠	一次性腹腔注射环磷酸胺 75 mg/kg 诱导 POI 模型	糖酵解水平 $\uparrow$, 颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁 $\downarrow$	[9]
左归丸	熟地黄、山药、枸杞子、山萸肉、川牛膝、菟丝子、鹿角胶、龟甲胶	SPF 级雌性 SD 大鼠	实验第 1 天腹腔注射 50 mg $\cdot$ kg ⁻¹ 环磷酸胺, 第 2~15 天每日腹腔注射 5 mg $\cdot$ kg ⁻¹ 环磷酸胺, 建立 POI 模型	调控鞘脂代谢、花生四烯酸代谢以及亚油酸代谢通路, 炎症反应、氧化应激 $\downarrow$, 卵巢功能 $\uparrow$	[75]
右归丸	熟地黄、附子、肉桂、山药、山萸肉、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲	DOR 肾阳虚患者	-	氨基酸代谢 $\uparrow$, 硫酸素焦磷酸盐、羟基苯乳酸、 α -生育酚抗氧化代谢物 $\uparrow$, 卵巢储备 $\uparrow$	[31]
六味地黄丸	熟地黄、山萸肉、山药、茯苓、泽泻、牡丹皮	SPF 级 C57BL/6 雌性小鼠	一次性腹腔注射环磷酸胺 60 mg $\cdot$ kg ⁻¹ 联合白消安 6 mg $\cdot$ kg ⁻¹ 制备 DOR 模型	CYP4F3 水平 $\downarrow$, 花生四烯酸代谢 $\uparrow$, 线粒体功能 $\uparrow$, ROS $\downarrow$, 卵巢功能 $\uparrow$; 柠檬酸循环和天冬氨酸代谢 $\uparrow$	[77-78]
补肾活血汤	熟地黄、淫羊藿、菟丝子、当归、川芎、白芍、柴胡、知母、黄柏	雌性 B6AF1 小鼠	ZP3 肽用双蒸水溶解至 1 nmol/L 浓度, 超滤除菌, 加入等体积含结核分枝杆菌的 IFA 乳化, 连续 14 d 在小鼠后脚掌和尾根部皮下注射 0.1 mL 乳剂, 建立 POF 模型	CD4 ⁺ T 淋巴细胞活化 $\downarrow$, Treg 细胞增殖 $\uparrow$, 卵泡发育 $\uparrow$	[79]
滋肾育胎丸	熟地黄、菟丝子、砂仁、人参、桑寄生、阿胶、何首乌、艾叶、巴戟天、白术、党参、鹿角霜、枸杞子、杜仲、续断	雌性 C57BL/6 小鼠	连续 10 d 腹腔注射 2 mg $\cdot$ kg ⁻¹ 顺铂诱导 POF 模型	调节花生四烯酸和 AKT 通路, 类固醇代谢和生物合成 $\uparrow$, 发育中的卵泡损伤 $\downarrow$	[80]
何氏养巢方	肉苁蓉、菟丝子、覆盆子、葛根、天冬、柏子仁、当归、白芍	AMA 小鼠	8 月龄, 自然衰老模型	GPX8, GSTA1, GSTA4 水平 $\uparrow$, 调节氨基酸代谢途径	[81]
七味癸宝颗粒	醋鳖甲、续断、枸杞子、制何首乌、白术、茯苓、狗肾	SPF 级 ICR 雌性小鼠	每天灌胃雷公藤多苷 50 mg $\cdot$ kg ⁻¹ , 连续 14 d, 构建 POF 模型	卵巢 S100A4, STAR, adrenodoxin oxidoreductase 和 MBP-C 表达 $\uparrow$, XAF1, PBXIP1 表达 $\downarrow$	[82]
加味八珍益母胶囊	益母草、人参、白术、茯苓、甘草、熟地黄、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花、丹参、泽兰、炮姜、香附	SPF 级雌性 SD 大鼠	麻醉大鼠, 背部切口法摘除双侧卵巢造模	调节甘油磷脂代谢和花生四烯酸代谢通路, 能量代谢 $\uparrow$	[83]

3 讨论

卵巢衰老可分为随年龄增长而卵巢功能自然衰退的生理性衰老和卵巢功能过早衰退的病理性衰老^[84]。随着现代女性生育年龄的推迟和三孩政策的全面推行, 中国女性的生育意愿日益增强, 而卵巢衰老已经成为影响女性生育能力的重要因素^[85]。HRT 是目前治疗卵巢衰老的主要手段, 但长期应用可能会增加静脉血栓、卒中、胆囊疾病等疾病的风险^[86]。葡萄糖、氨基酸和脂肪酸构成了维持细胞生命活动的主要能量物质和来源, 免疫系统可通过调节代谢通路维持机体代谢

平衡, 任何一环节的异常都可以加速细胞衰老进程, 诱发相关疾病^[17]。因此, 深入探讨代谢重编程在卵巢衰老发生发展中的潜在机制, 以及中医药如何通过调控代谢重编程过程来延缓卵巢衰老的发展, 将有助于降低卵巢衰老对女性生育能力的影响, 并为卵巢衰老的治疗提供更加安全有效的思路和方法。

代谢重编程通过调控各类代谢反应, 在卵母细胞生长、发育和成熟过程中发挥着重要作用, 其中卵母细胞主要依赖卵巢 GC 经糖酵解途径产生的乳酸和丙酮酸, 通过线粒体 OXPHOS 过程为卵泡发育提供能量。

脂肪酸可调控细胞间信号传递,并通过线粒体的 β -氧化为卵母细胞发育成熟提供大量ATP。FF中的氨基酸可通过抗氧化功能,保护颗粒细胞免受氧化应激的损伤;免疫细胞群体构成的局部免疫微环境,也可通过分泌多种生物活性物质,维持卵巢稳态。然而,在卵巢衰老患者和相关动物模型内,观察到HK、PKM、LDH等糖酵解关键酶活性下降,OXPHOS相关信号通路受抑制,以及乳酸、丙酮酸、 NAD^+ 等糖代谢产物异常代谢。AA、Lyso-PC、L-carnitine等脂代谢产物表达水平升高,释放多种生物活性物质,诱发氧化应激,进而阻碍卵母细胞发育成熟。GABA、BCAA、同型半胱氨酸等氨基酸代谢紊乱,导致机体抗氧化能力下降,卵巢内ROS积累,卵巢功能减退。MF、Treg细胞、NK细胞等免疫细胞数量及活性异常,破坏了局部免疫微环境对卵巢稳态的调控,加速了卵巢衰老进程。综上所述,无论是自然衰老所致的卵巢衰老,还是病理因素引起的卵巢衰老,均观察到了代谢重编程的异常,通过调控代谢重编程改善卵巢衰老或许可能是一个全新的治疗方向。

中医是中华优秀传统文化的瑰宝,注重整体观念,强调人体自身各组成部分之间的整体性。代谢重编程这一现代生物学概念,强调机体内部各组分之间的相互作用和整体平衡,通过调整各类代谢反应来调控细胞内活性代谢物,进而改变生物学过程。这两者之间存在明显的相似之处。研究证实,中药复方以及多糖类、多酚类、皂苷类、黄酮类等中药提取物可通过调控糖、脂、氨基酸以及免疫代谢过程起到治疗卵巢衰老的作用。

肾藏精,主生殖,为先天之本。历代医家认为卵巢衰老的根源在于“肾虚”,临床处方用药多以补肾填精为主。上述中药复方中,也多有熟地黄、枸杞子、菟丝子等补肾中药。熟地黄具有滋阴补血,益精填髓之功效,古人称其可“大补五脏真阴”。现代药理学研究发现,熟地黄多糖是其发挥药效的主要成分,可增强机体抗氧化应激能力,延缓衰老^[87-88]。此外,熟地黄多糖还具有免疫调节作用,能提高脾淋巴细胞增殖活性,缓解环磷酰胺引起的小鼠免疫抑制^[89]。枸杞子为平补肾精肝血之品,《本草经疏》曰:“为肝肾真阴不足,劳乏内热补益之要药”。研究发现,枸杞多糖可通过Nrf2/HO-1信号通路和AMPK/PGC-1 α 信号通路调节能量代谢,逆转运动引起的血清葡萄糖、ATP和糖原含量的下降^[90]。在免疫方面,枸杞多糖还可逆转衰老时T淋巴细胞过度凋亡,恢复机体的免疫平衡状态^[91]。菟丝子可“补不足,益气力”,不仅具有雌激素

样作用,其提取物还可提高乳酸脱氢酶活力,降低血清乳酸水平^[92],在抗生殖衰老方面展现出极大潜力。补肾中药可从糖代谢、免疫代谢等方面延缓机体衰老,这可能与它们的多糖成分有关。然而,补肾中药及其活性成分之间如何通过调控代谢重编程发挥协同作用以延缓卵巢衰老,仍有待进一步深入探索。

目前中医药调控代谢重编程治疗卵巢衰老仍存在不足之处。(1)针对中药单体调控代谢重编程以延缓卵巢衰老的研究相对匮乏,且主要聚焦于糖代谢与免疫代谢领域,对于脂质代谢及氨基酸代谢方面的探索略显不足,未来研究有必要加强对这些领域的深入探索。(2)在中医药调控代谢重编程以延缓卵巢衰老的研究中,动物实验占据了主导地位,缺乏临床试验证据的支持,且通过应用环磷酰胺、D-半乳糖等药物建立卵巢衰老动物模型,无法准确判断代谢重编程的异常究竟是卵巢衰老疾病本身的自然表现,还是药物干预的副作用所致。(3)当前的研究大多局限于中医药对特定代谢途径的调控以延缓卵巢衰老,而缺乏对代谢途径上下游分子靶点的全面调控与深入探索。因此,未来需设计更加科学严谨的研究方案,以更全面地揭示中医药在调控代谢重编程、延缓卵巢衰老方面的潜力与机制。

参考文献:

- [1] BALDI F M, CIMADOMO D, VAIARELLI A, et al. Advanced maternal age in IVF: still a challenge? the present and the future of its treatment[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 30842755.
- [2] TANG M X, ZHAO M Z, SHI Y H. New insight into the role of macrophages in ovarian function and ovarian aging[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1282658.
- [3] 曹蓉, 张国民, 黄晓蒂, 等. 卵巢早衰诊疗研究进展[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(18): 199-203.
- [4] FOUKS Y, PENZIAS A, NEUHAUSSER W, et al. A diagnosis of diminished ovarian reserve does not impact embryo aneuploidy or live birth rates compared to patients with normal ovarian reserve[J]. *Fertil Steril*, 2022, 118(3): 504-512.
- [5] HARTSOE P, HOLGUIN F, CHU H W. Mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming in obesity and asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2944.
- [6] TU H Y, LEI X C, HUO P, et al. Energy demand and its regulatory mechanism during folliculogenesis[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2019, 41(3): 408-414.
- [7] ZHANG X D, ZHANG W B, WANG Z J, et al. Enhanced glycolysis in granulosa cells promotes the activation of primordial follicles through mTOR signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 35087042.
- [8] TANAKA K, HAYASHI Y, TAKEHARA A, et al. Abnormal early folliculogenesis due to impeded pyruvate metabolism in mouse oocytes[J]. *Biol Reprod*, 2021, 105(1): 64-75.
- [9] 张新苗, 刘雪平, 郝红燕, 等. 资葵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.
- [10] DAS A, HUANG G X, BONKOWSKI M S, et al. Impairment of an endothelial $\text{NAD}^+ - \text{H}_2\text{S}$ signaling network is a reversible cause of vascular aging[J]. *Cell*, 2019, 176(4): 944–945.
- [11] COVARRUBIAS A J, PERRONE R, GROZIO A, et al. NAD^+ metabolism and its roles in cellular processes during ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 119–141.
- [12] YANG Q L, CONG L P, WANG Y J, et al. Increasing ovarian NAD^+ levels improve mitochondrial functions and reverse ovarian aging[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 156: 1–10.
- [13] 王飞清, 李艳菊, 陶奕汐, 等. SIRT1 基因在衰老雌鼠卵巢中的表达变化[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(7): 1–6.
- [14] 李慧. NAD^+ DE NOVO 合成通路调控卵巢衰老的机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [15] FENG Z Y, HANSON R W, BERGER N A, et al. Reprogramming of energy metabolism as a driver of aging[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15410–15420.
- [16] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A. The Warburg effect; essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(7): 912–919.
- [17] 刁梁辉, 蔡松辰, 刘苏, 等. 免疫代谢调控子宫内微环境和母-胎免疫耐受的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(5): 448–455.
- [18] LIANG C C, ZHANG X L, QI C, et al. UHPLC–MS–MS analysis of oxylipins metabolomics components of follicular fluid in infertile individuals with diminished ovarian reserve[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 34521427.
- [19] 杜琛, 李德邦, 张倩, 等. 生殖过程中能量代谢调控与疾病的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(10): 1073–1078.
- [20] GAMBINERI A, LAUDISIO D, MAROCCO C, et al. Female infertility: which role for obesity? [J]. *Int J Obes Suppl*, 2019, 9(1): 65–72.
- [21] CORDEIRO F B, MONTANI D A, PILAU E J, et al. Ovarian environment aging: follicular fluid lipidomic and related metabolic pathways[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(8): 1385–1393.
- [22] YANG X, WU L L, CHURA L R, et al. Exposure to lipid-rich follicular fluid is associated with endoplasmic reticulum stress and impaired oocyte maturation in cumulus-oocyte complexes[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(6): 1438–1443.
- [23] CAI W Y, LUO X, WU W, et al. Metabolic differences in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 36180908.
- [24] 张怡, 李晓曦, 林艳, 等. 花生四烯酸对小鼠卵泡衰老的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(9): 1202–1205.
- [25] BENDER K, WALSH S, EVANS A C O, et al. Metabolite concentrations in follicular fluid may explain differences in fertility between heifers and lactating cows[J]. *Reproduction*, 2010, 139(6): 1047–1055.
- [26] CIEPIELA P, BACZKOWSKI T, DROZD A, et al. Arachidonic and linoleic acid derivatives impact oocyte ICSI fertilization – a prospective analysis of follicular fluid and a matched oocyte in a ‘one follicle – one retrieved oocyte – one resulting embryo’ investigational setting[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119087.
- [27] 沈璐, 袁素珍, 程静, 等. $\text{TNF}-\alpha$ 对衰老卵巢颗粒细胞的作用及机制[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(23): 5992–5996.
- [28] VÁRNAGY A, BENE J, SULYOK E, et al. Acylcarnitine esters profiling of serum and follicular fluid in patients undergoing in vitro fertilization[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 11: 67.
- [29] ZHANG X X, WANG T Q, SONG J Y, et al. Study on follicular fluid metabolomics components at different ages based on lipid metabolism[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 42.
- [30] BAO S L, YIN T L, LIU S. Ovarian aging: energy metabolism of oocytes[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 118.
- [31] 曹莹, 陈思, 陈玥, 等. 基于血清代谢组学研究左归丸与右归丸辨证治疗卵巢储备功能减退[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(13): 3664–3677.
- [32] DUMESIC D A, MELDRUM D R, KATZ – JAFFE M G, et al. Oocyte environment; follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(2): 303–316.
- [33] LE M L, LI J, ZHANG D L, et al. The emerging role of lysine succinylation in ovarian aging[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 37081483.
- [34] CHAO D E LA BARCA J M, BOUEILH T, SIMARD G, et al. Targeted metabolomics reveals reduced levels of polyunsaturated choline plasmalogens and a smaller dimethylarginine/arginine ratio in the follicular fluid of patients with a diminished ovarian reserve[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(11): 2269–2278.
- [35] RAZI Y, EFTEKHAR M, FESAHAHAT F, et al. Concentrations of homocysteine in follicular fluid and embryo quality and oocyte maturity in infertile women: a prospective cohort[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(4): 588–593.
- [36] WANG L, TANG J H, WANG L, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(12): 7966–7983.
- [37] SUN B, LI L, CHEN X L, et al. Identification of metabolomic changes and potential therapeutic targets during ovarian aging[J]. *Aging*, 2024, null(19): 12893–12908.
- [38] GUO X, ZHU Y M, GUO L, et al. BCAA insufficiency leads to premature ovarian insufficiency via ceramide-induced elevation of ROS[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(4): e17450.
- [39] SZELIGA A, CALIK – KSEPKA A, MACIEJEWSKA – JESKE M, et al. Autoimmune diseases in patients with premature ovarian insufficiency – our current state of knowledge[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 33807517.
- [40] WU R J, VAN DER HOEK K H, RYAN N K, et al. Macrophage contributions to ovarian function[J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(2): 119–133.
- [41] TANG M X, ZHAO M Z, SHI Y H. New insight into the role of macrophages in ovarian function and ovarian aging[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1282658.
- [42] 祝晨迪. 卵巢 NK 细胞独特表型特征及在维持卵巢稳态中的作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2023.
- [43] PERRONE R, ASHOK KUMAAR P V, HAKY L, et al. CD38 regulates ovarian function and fecundity via NAD^+ metabolism[J]. *iScience*,

- 2023, 26(10):107949.
- [44] JIAO X, ZHANG X R, LI N Y, et al. T_{reg} deficiency – mediated T_H1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(6):e448.
- [45] LU X Y, CUI J J, CUI L L, et al. The effects of human umbilical cord – derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):31331391.
- [46] DOMNIZ N, MEIROW D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 60: 42 – 55.
- [47] 袁丽芳, 黄伟育, 覃爱平, 等. 免疫抑制剂在卵巢功能保护应用中的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(1):131 – 135.
- [48] 冯晓玲, 李力, 曲凡, 等. 早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(12):1193 – 1198.
- [49] 赵爽, 姜玥, 韩延华, 等. 调控内质网应激防治早发性卵巢功能不全的中药单体、复方和中医外治法的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(08):115 – 123.
- [50] 孟庆龙, 金莎, 刘雅婧, 等. 植物多糖药理功效研究进展[J]. 食品工业科技, 2020, 41(11):335 – 341.
- [51] ZHENG H L, LIANG X F, ZHOU H L, et al. Integrated gut microbiota and fecal metabolome analyses of the effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on D – galactose – induced premature ovarian insufficiency[J]. Food Funct, 2023, 14(15):7209 – 7221.
- [52] 张妍, 李杨, 高娜娜, 等. 3 种中药多糖对自然衰老小鼠卵巢功能的延缓作用[J]. 中国兽医杂志, 2024, 60(9):114 – 121.
- [53] 江益平, 徐晓飞, 周联, 等. 香菇多糖口服和注射给药对 DTH 小鼠耳后淋巴结和小肠派氏结中 T 淋巴细胞的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(10):888 – 890, 894.
- [54] MALEKI DANA P, SADOUGHI F, ASEMI Z, et al. The role of polyphenols in overcoming cancer drug resistance: a comprehensive review[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1):34979906.
- [55] HUO P, LI M, LE J H, et al. Resveratrol improves follicular development of PCOS rats via regulating glycolysis pathway and targeting SIRT1[J]. Syst Biol Reprod Med, 2023, 69(2):153 – 165.
- [56] BANU S K, STANLEY J A, SIVAKUMAR K K, et al. Resveratrol protects the ovary against chromium – toxicity by enhancing endogenous antioxidant enzymes and inhibiting metabolic clearance of estradiol[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 303:65 – 78.
- [57] KE R, XU Q C, LI C, et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism[J]. Cell Biol Int, 2018, 42(4):384 – 392.
- [58] 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):29699594.
- [59] DUAN H W, YANG S S, YANG S, et al. The mechanism of curcumin to protect mouse ovaries from oxidative damage by regulating AMPK/mTOR mediated autophagy[J]. Phytomedicine, 2024, 128:155468.
- [60] ITSUMI M, INOUE S, ELIA A J, et al. Idh1 protects murine hepatocytes from endotoxin – induced oxidative stress by regulating the intracellular NADP(+) /NADPH ratio[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(11):1837 – 1845.
- [61] CHEI S, OH H J, JANG H, et al. Korean red ginseng suppresses the expression of oxidative stress response and *NLRP3* inflammasome genes in aged C57BL/6 mouse ovaries[J]. Foods, 2020, 9(4):32331214.
- [62] GUERRERO N V, SINGH R H, MANATUNGA A, et al. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia[J]. J Pediatr, 2000, 137(6):833 – 841.
- [63] SHANG Z J, FAN M L, ZHANG J T, et al. Red ginseng improves D – galactose – induced premature ovarian failure in mice based on network pharmacology[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9):8210.
- [64] 张岩. 绞股蓝皂苷对抗年龄累积性和急性卵巢功能损伤的双模式生物研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [65] 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.
- [66] ZUO L, HAI Y, ZHANG R Y, et al. Therapeutic potential of icariin in rats with letrozole and high – fat diet – induced polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 953:175825.
- [67] LIU Y Q, HAN X F, LIU T G, et al. A cell – based model of bone remodeling for identifying activity of icarrin in the treatment of osteoporosis[J]. Biotechnol Lett, 2015, 37(1):219 – 226.
- [68] 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.
- [69] JIAN X, SHI C, LUO W C, et al. Therapeutic effects and molecular mechanisms of quercetin in gynecological disorders[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 173:116418.
- [70] ZHANG N, ZHANG H X, MA X L, et al. Protective effects of quercetin against H₂O₂ induced KGN cells injury[J]. Traditional Medicine Research, 2024(2):1 – 7.
- [71] 黄燕芬. 山核桃叶总黄酮对去卵巢大鼠脂代谢紊乱改善作用及机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [72] RUAN X, WANG P X, WEI M L, et al. Yu Linzhu alleviates primary ovarian insufficiency in a rat model by improving proliferation and energy metabolism of granulosa cells through hif1 α /cx43 pathway[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1):38671471.
- [73] 刘雪平, 宿滋, 李荣霞, 等. 基于线粒体能量代谢途径探讨资葵益冲方改善早发性卵巢功能不全小鼠卵巢功能的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5):2361 – 2366.
- [74] 任锦锦. 补肾填精法对 POI 患者 AMH 水平及 POI 小鼠 AMH 信号转导影响的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [75] 曾丽华, 张莹轩, 梁蕴仪, 等. 基于 UPLC – Q – TOF – MS 的左归丸干预早发性卵巢功能不全大鼠的血清代谢组学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(6):762 – 769.
- [76] 梁秋峰, 曹云桂, 陈奇. 六味地黄丸治疗卵巢早衰的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(17):3508 – 3512.
- [77] 高婷, 仲佳雯, 秦岭, 等. 基于蛋白组学技术探究六味地黄丸治疗卵巢储备减退小鼠的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12):3224 – 3234.
- [78] XIAO J M, SONG J Y, SA Y H, et al. The mechanisms of improving IVF outcomes of Liu – Wei – di – Huang pill acting on DOR patients[J]. Evid

- Based Complement Alternat Med, 2020; 5183017.
- [79] WANG P J, LU Y, CHEN S, et al. Protective function of Bu Shen Huo Xue formula on the immunity of B6AF1 mice with experimental autoimmune premature ovarian failure[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3302 – 3310.
- [80] DANG L, DONG Y Y, ZHANG C B, et al. Zishen Yutai pills restore fertility in premature ovarian failure through regulating arachidonic acid metabolism and the ATK pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 324: 117782.
- [81] YANG L Q, LAI X L, JIN S, et al. Exploring the anti – ovarian aging mechanism of He's Yangchao formula: Insights from multi – omics analysis in naturally aged mice[J]. Phytomedicine, 2024, 134: 155961.
- [82] 毛伟维, 朱晓奕, 刘雪玲, 等. 基于代谢组学探讨七味癸宝颗粒治疗卵巢早衰的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(14): 3887 – 3893.
- [83] 韩丽颖, 王帅, 包永睿, 等. 基于 UPLC – Q – TOF – MS 研究加味八珍益母胶囊对卵巢早衰大鼠血清代谢组学的影响[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2023, 25(9): 3125 – 3131.
- [84] 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.
- [85] PANAY N, ANDERSON R A, NAPPI R E, et al. Premature ovarian insufficiency: an international menopause society white paper[J]. Climacteric, 2020, 23(5): 426 – 446.
- [86] “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society [J]. Menopause, 2022, 29(7): 767 – 794.
- [87] 周艳, 杜莉杰, 郑旭亚, 等. 基于古法特色炮制前后的地黄饮片及其多糖对衰老模型大鼠的抗氧化作用比较[J]. 中国药房, 2020, 31(17): 2087 – 2093.
- [88] 笪小云, 曾奇, 韦友辉, 等. 基于 16SRDNA 技术探究熟地黄对 D – 半乳糖致衰老小鼠的作用机制[J]. 科学技术与工程, 2024, 24(36): 15384 – 15395.
- [89] 徐倩倩, 杨万群, 王玉波, 等. 熟地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(2): 693 – 703.
- [90] PENG Y F, ZHAO L L, HU K, et al. Anti – fatigue effects of *Lycium barbarum* polysaccharide and effervescent tablets by regulating oxidative stress and energy metabolism in rats[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10920.
- [91] 秦睿玲, 李国徽, 张久荣, 等. 枸杞多糖对机体免疫功能调节的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2011(15): 39 – 41.
- [92] 尹爱武, 田润, 王盼. 菟丝子粗提物抗疲劳作用研究[J]. 食品工业科技, 2012, 33(14): 164 – 165, 182.

Research Progress on Regulating Metabolic Reprogramming with Traditional Chinese Medicine to Improve Ovarian Aging

QI Wenlong¹, JIA Zhicheng², LI Yongqian¹, WANG Peixuan¹, SHI Mengyu¹,
YANG Xinxin¹, SUN Xinwei¹, GUO Ying^{1,3}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

3. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

Abstract Ovarian aging is an important factor causing female infertility, and its pathogenesis is complex. Currently, the use of hormone replacement therapy has limitations. Therefore, in – depth exploration of the pathogenesis of ovarian aging and seeking safe and effective treatment methods have great clinical application value. Metabolic reprogramming plays an important role in the growth, development, and maturation of oocytes, and its abnormalities can accelerate ovarian aging by activating related signaling pathways and regulating the expression of apoptosis related proteins. In recent years, research on the regulation of metabolic reprogramming by traditional Chinese medicine to delay ovarian aging has made certain progress. This article summarizes and analyzes the metabolic reprogramming abnormalities in sugar, lipid, amino acid, and immune metabolism during ovarian aging, and summarizes the relevant studies on the regulation of these core metabolic links by traditional Chinese medicine extracts and formulas to delay the process of ovarian aging. The aim is to provide new clinical treatment ideas for delaying ovarian aging and improving female fertility from the perspective of regulating metabolic reprogramming by traditional Chinese medicine.

Key words Traditional Chinese Medicine (TCM); Metabolic reprogramming; Ovarian aging; Infertility; Review