

中医药调控相关信号通路治疗卵巢早衰研究进展

张素娜¹, 史玉倩¹, 姜玥², 冯聪², 张蛟³, 张跃辉²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040;
3. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 作为妇科常见的生殖内分泌疾病, 发病率逐年上升。激素替代疗法是目前临床最常用的治疗方法, 但难以从根本上恢复卵巢功能, 长期使用还会增加乳腺癌、子宫内膜癌等疾病的发病风险。近年来, 中医药在治疗卵巢早衰方面表现出独特的优势, 其深层次的作用机制正在被广泛研究, 但尚未被系统总结。越来越多的研究发现, 中药单体、单味中药、中药复方、针灸等可从分子层面, 通过调控磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B (PI3K/Akt)、沉默信息调节因子 (SIRT)、核因子E2相关因子2 (Nrf2)、Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)、转化生长因子- β /信号转导蛋白 (TGF- β /Smad)、脂肪酸合成酶/脂肪酸合成酶配体 (Fas/FasL) 等信号通路, 抑制细胞凋亡, 对抗氧化应激, 调节性激素水平, 从而改善卵巢功能, 治疗卵巢早衰。现查阅近年国内外相关文献, 对中医药治疗卵巢早衰的相关信号通路进行总结, 以期对卵巢早衰的治疗和新药研发提供参考。

关键词: 卵巢早衰; 中医; 中药; 信号通路; 综述

中图分类号: R271.1

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 12-0188-06

Research Progress of TCM Regulating Related Signaling Pathways in the Treatment of Premature Ovarian Failure

ZHANG Suna¹, SHI Yuqian¹, JIANG Yue², FENG Cong², ZHANG Jiao³, ZHANG Yuehui²

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China;
3. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074259, 82374286); 黑龙江省青年岐黄学者培养项目 (黑中医药教函[2023]36号); 黑龙江省中医药经典普及化研究专项课题 (ZYW2022-100); 黑龙江省中医药科研项目 (ZHY18-068)

作者简介: 张素娜 (1998-), 女, 河北石家庄人, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合生殖内分泌。

通讯作者: 张跃辉 (1980-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 教授、主任医师, 博士研究生导师, 博士后, 研究方向: 中西医结合生殖内分泌。

- [9] 范婷, 杨晓晖, 李怡, 等. 糖尿病肾病的中医临床研究进展[J]. 北京中医药, 2019, 38(10): 1036-1041.
- [10] 赵贤俊. 解毒通络保肾胶囊对糖尿病大鼠肾脏保护作用机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2003.
- [11] 金善善. 糖尿病肾病中医临床辨证及与部分实验室指标相关性的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [12] 肖相如. 糖尿病肾病的证治经验[J]. 辽宁中医杂志, 1998, 25(8): 346.
- [13] 耿乃志, 郝妮妮, 初云海, 等. 对糖尿病肾病病因病机的再探讨—栗德林教授辨治糖尿病肾病的学术经验总结[J]. 中医药信息, 2012, 29(1): 68-69.
- [14] 杨月萍, 车树强, 生晓迪. 车树强治疗糖尿病肾病经验[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(12): 24-25.
- [15] 张景岳. 景岳全书[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2006: 620.
- [16] 徐云生, 李莹. 程益春治疗糖尿病肾病及视网膜病变经验[J]. 山东中医杂志, 1998, 17(1): 32.
- [17] 刘颖, 焦茂. 焦茂中医治疗糖尿病肾病经验[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(12): 197-198.
- [18] 张静涛, 孟元. 高彦斌应用对药治疗糖尿病肾病经验[J]. 北京中医药, 2019, 38(12): 1195-1197.
- [19] 李青, 张国娟. 糖安康治疗糖尿病肾病临床研究[J]. 成都中医药大学学报, 1999, 22(1): 23.
- [20] 肖永华. 吕仁和治糖尿病肾病经验[J]. 世界中医药, 2007, 2(3): 151-152.
- [21] 胡佳卉. 基于循证医学的中医药治疗糖尿病肾病临床证据分析研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [22] 李东峰. 王志刚主任医师从“三焦辨证”论治2型糖尿病肾病经验[J]. 中医研究, 2014, 27(9): 50-51.
- [23] 贾冕, 赵进喜, 董超, 等. 三黄益肾颗粒干预糖尿病肾病IV期的临床研究[J]. 世界中医药, 2015, 10(6): 845-848.
- [24] 李尊元, 徐艳秋. 从三焦论治糖尿病肾病[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015(8): 1-3.
- [25] 崔佩佩. 基于文献研究中医药治疗糖尿病肾病用药规律的分析[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [26] 沙菲. 基于数据挖掘的中药治疗早期糖尿病肾病相关研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [27] 张玲红. 金匮肾气丸加减治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的疗效及对肾功能的影响研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(2): 177-178.
- [28] 郝晓博. 五苓散加减治疗糖尿病肾病49例[J]. 河南中医, 2017, 37(10): 1715-1717.
- [29] 李国福. 小柴胡汤治疗糖尿病肾病慢性肾功能衰竭对生化指标和中医症状积分的影响[J]. 中外医疗, 2020, 39(21): 184-186.
- [30] 李露, 贺小兰. 桂枝茯苓丸联合真武汤治疗糖尿病肾病性水肿的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(1): 22-23.
- [31] 杜晓妹, 王琳. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(23): 2615-2619.
- [32] 王祥生, 刘丹丹. 灵芝健肾胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(5): 688-691, 695.
- [33] 侯荣. 丹红注射液联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(8): 853-855.
- [34] 彭斌, 熊玮, 高智. 健脾安肾汤治疗气阴两虚型糖尿病肾病疗效及对肾纤维化进程延缓作用研究[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(4): 115-118.
- [35] 王丽莉, 王琛. 从“玄府”理论探讨风药辨治糖尿病肾病蛋白尿[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(9): 48-50.

Abstract: Premature ovarian failure (POF) is a common reproductive endocrine disease in gynecology, and its incidence is increasing year by year. Hormone replacement therapy is currently the most commonly used treatment in clinic, but it is difficult to restore ovarian function fundamentally, and long-term use can increase the risk of diseases such as breast cancer and endometrial cancer. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has shown unique advantages in the treatment of premature ovarian failure. Its deep-seated mechanism of action is being extensively studied, but has not been systematically summarized. More and more studies have found that Chinese herb monomers, single TCM, TCM compounds, acupuncture and moxibustion can inhibit apoptosis and combat oxidative stress and regulate sex hormone levels at the molecular level by regulating phosphatidylinositol 3 kinase/threonine kinase (PI3K/Akt), silent information regulator (SIRT), nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2), Wnt/ β -catenin, transforming growth factor- β /signal transduction protein (TGF- β /Smad), fatty acid synthase/fatty acid synthase ligand (Fas/FasL) and other signaling pathways, thereby improving ovarian function and treating premature ovarian failure. The relevant literature at home and abroad in recent years is reviewed to summarize the relevant signaling pathways of TCM in the treatment of premature ovarian failure, in order to provide reference for the treatment of premature ovarian failure and the research and development of new drugs.

Keywords: premature ovarian failure; traditional Chinese medicine; Chinese herbal medicines; signaling pathways; review

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 指女性 40 岁之前出现闭经、卵泡刺激素 (FSH) > 40 IU/L、雌激素水平降低, 并伴有雌激素缺乏引起的潮热、汗出、阴道干涩等不同程度的围绝经期症状^[1], 是早发性卵巢功能不全的终末阶段。作为妇科常见的生殖内分泌疾病, 临床上以低雌激素或雌激素缺乏、促性腺激素水平升高、缺乏成熟卵泡为特征。此外, POF 还会导致生育能力下降、不孕、心血管疾病、骨质疏松、性功能障碍等诸多问题。在我国的发病率为 1%~3%, 且呈逐年上升趋势^[2]。其病因尚未完全明确, 现已知的主要包括遗传、医源性、免疫、代谢和环境因素等^[3]。目前尚无有效治疗方案, 激素替代疗法是临床上最常用的治疗方法, 其他方法还包括胚胎移植、辅助生殖、免疫治疗、干细胞治疗等, 但存在停药后易复发、增加患癌风险、技术不够成熟、干细胞来源不足等多种缺陷^[3]。因此, 探索一种安全有效的 POF 治疗方案已成为当前亟待解决的问题。

中医学中没有 POF 的病名记载, 根据临床症状将其归于“经水早断”“月水先闭”“闭经”“月经后期”“血枯”“不孕症”等范畴。多数医家认为其病机以肾虚为本, 涉及肝、脾, 临床常见的中医证型为肾虚证、肾虚血瘀证和肾虚肝郁证, 因此, 主要从肾、肝、脾论治。相较于现代医学, 中医辨证论治, 运用中药、针灸等多种疗法, 达到调节月经、改善生殖功能、延缓卵巢衰老的目的, 而且具有临床疗效佳、安全性高、多途径、多靶点等优势。近年来, 大量研究表明, 中药单体、单味中药、中药复方、针灸等均可通过对相关信号通路的调控, 抑制氧化应激 (OS) 和颗粒细胞凋亡, 调节性激素水平等, 从而改善 POF 患者的卵巢功能^[4-8]。故文章通过检索近年国内外中医药干预 POF 的最新相关研究, 总结中医药治疗 POF 的相关信号通路, 以期为今后中医药治疗 POF 的临床研究和动物实验研究以及新药研发提供参考。

1 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

1.1 PI3K/Akt 信号通路与 POF 的关系

PI3K/Akt 信号通路是一条重要的细胞内调节

通路。各类细胞因子对 PI3K 的激活导致 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 (PIP3) 的产生, 进而使 Akt 磷酸化, PI3K/Akt 信号通路可调控抗增殖及凋亡的叉头框蛋白 O3a (FOXO3a)、抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 关联死亡启动子重组蛋白 (BAD)、雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、p27 等一系列下游靶蛋白^[9], 其中, FOXO3a 是卵泡激活的关键调节因子。卵母细胞和颗粒细胞中的 PI3K/Akt 信号通路共同调节着卵泡的生长发育、成熟和周期性的排卵^[8], PI3K 和 Akt 的过度激活和过度抑制, 都会导致原始卵泡过早发育、卵泡过快凋亡, 进而发展为 POF^[10-11]。

1.2 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗 POF

POF 的发病机制之一为 OS 诱导卵巢颗粒细胞自噬、凋亡等多种细胞死亡途径, 导致卵巢功能减退^[12]。中药单体中, 姜黄素是药理活性最强的姜黄素类单体化合物。动物研究发现, 对 D-半乳糖 (D-gal) 诱导的 POF 小鼠持续注射姜黄素可提高磷酸化 Akt (p-Akt) 水平, 激活 PI3K/Akt 途径, 降低 Akt 下游靶蛋白凋亡启动子半胱氨酸蛋白酶-9 (Caspase-9) 和凋亡效应子半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 水平, 对卵巢产生良性刺激作用, 减轻卵巢中的 OS, 促进卵泡形成, 抑制细胞凋亡, 降低 FSH、黄体生成素 (LH) 水平, 升高雌二醇 (E_2) 水平, 延缓 POF^[13]。ZHENG S Y 等^[14]研究发现, 槲皮素可降低环磷酸腺苷诱导的 POF 大鼠 PI3K、Akt、FOXO3a 磷酸化和未磷酸化形式的表达比例, 还可抑制 PI3K、Akt 和 FOXO3a 的信使 RNA (mRNA) 表达, 下调 POF 大鼠的 OS 水平, 抑制卵泡闭锁以及颗粒细胞凋亡, 进而恢复卵巢功能。李莉等^[15]研究发现, 当归多糖可显著降低 POF 小鼠 p-Akt 水平和 FOXO3 蛋白表达水平, 增强其抗氧化能力, 抑制 POF 的进展。人参皂苷是人参属植物的主要活性成分, 刘小虎等^[16]发现, 用人参皂苷 Rg1 处理 POF 小鼠, 能降低其 PI3K、Akt、mTOR 和 mTOR 下游效应蛋白表达量, 激活卵巢组织自噬, 从而抑制卵巢衰老。淫羊藿主要活性成分淫羊藿苷可起到与人参皂苷 Rg1 类似的作用^[17]。

中药复方中, 仙子益真胶囊与滋阴益气活血方

均可增加POF小鼠卵巢中PI3K及Akt蛋白含量,改善卵巢功能^[18-19]。赵粉琴等^[20]研究发现,左归丸能使POF大鼠卵巢磷酸化PI3K (p-PI3K)、p-Akt、磷酸化mTOR (p-mTOR)、Bcl-2蛋白的表达增强,促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达降低,改善顺铂损伤的卵巢功能。由二仙汤、二至丸及独活寄生汤化裁而成的更年汤可提高卵巢颗粒细胞中PI3K、mTOR的表达,抑制Akt及其下游靶蛋白的表达,调节卵泡生长发育,抑制卵泡闭锁,改善卵巢功能^[21]。大补元煎补益肝肾、活血养血,可通过上调PI3K、Akt表达,下调FOXO3a,提高大鼠血清E₂、抗缪勒管激素(AMH)、抑制素B (INH-B)水平,降低FSH水平,增加大鼠卵巢组织的卵泡数量、颗粒层厚度和排列密集程度,减少卵泡闭锁,改善POF大鼠卵泡发育^[22]。滋癸益经汤可直接或间接作用于Akt,通过PI3K/Akt信号通路磷酸化下游靶点,从而改善卵巢血供和卵巢功能^[23]。四物汤可抑制PI3K/Akt通路,增加POF小鼠的体质量、卵巢指数,逆转紊乱的血清激素水平和月经周期^[24]。

针灸是中医临床特色诊疗技术,可调节人体气血阴阳、脏腑及冲任功能。研究发现,针刺可提高POF大鼠PI3K、Akt、p-Akt和Bcl-2水平,降低Bax表达水平,并且可取得与雌激素相当的治疗效果^[7,25]。电针可降低POF小鼠PI3K、Akt、mTOR及mTOR直接靶蛋白的磷酸化水平,逆转POF小鼠中PI3K、Akt和mTOR的异常表达,激活PI3K/Akt信号通路,促进卵巢细胞增殖,降低FSH和LH水平,减轻小鼠POF症状,增加产仔数^[26-27]。除针刺外,艾灸作为针灸的另一部分,能降低POF大鼠卵巢中p-PI3K、p-Akt、p-mTOR的表达,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,改善卵巢激素水平和炎性状态,进而改善POF大鼠卵巢功能^[8]。

2 沉默信息调节因子(SIRT)信号通路

2.1 SIRT信号通路与POF的关系

SIRT家族有SIRT1~SIRT7 7个成员,具有调控原始卵泡发育、增加卵巢储备、对抗OS、促进线粒体生物合成的作用,可通过去乙酰化叉头框蛋白O (FOXO)、肿瘤相关蛋白53 (p53)和核转录因子-κB (NF-κB),在原始卵泡激活和闭锁中发挥重要作用^[28]。其中,SIRT1是延缓衰老的“长寿基因”,也是线粒体合成的重要调节因子。据报道,激活SIRT1/FOXO1通路可抑制自噬和OS,改善卵巢功能。乙酰化FOXO1(Ac-FOXO1)可促进自噬,导致细胞死亡,而FOXO1可被SIRT1去乙酰化,从而抑制自噬,减少细胞死亡^[29-31]。

2.2 中医药调控SIRT信号通路治疗POF

中药单体中,人参皂苷Rg1可显著下调POF小鼠卵巢组织中细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p16^{INK4a}的表达,上调SIRT1的表达,延缓POF^[32]。刘姣等^[33]发现,用小檗碱干预人卵巢颗粒样肿瘤细胞衰老模型可显著降低FOXO1、Caspase-3 mRNA的表达,显著提高SIRT1蛋白水平,表明小檗碱可通过SIRT1/FOXO1信号通路抑制卵巢颗粒细胞的凋亡与自噬。江银等^[34]发现POF模型小鼠卵巢自噬活性减弱,而5'-单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)是启动自噬的关键调节因子,枸杞多糖可升高POF模

型小鼠磷酸化AMPK (p-AMPK)/AMPK、SIRT1蛋白表达水平,促进AMPK/SIRT1自噬途径活化,缓解D-gal诱导的小鼠POF。此外,白藜芦醇是目前公认的抗氧化剂,也是SIRT1的激活剂,它通过激活SIRT1/核转录因子E2相关因子2 (Nrf2)信号通路以及上调过氧化物酶体增殖剂激活受体γ (PPAR-γ)和SIRT1的表达,抑制NF-κB通路,下调白细胞介素-1β (IL-1β)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)和白细胞介素-8 (IL-8)的表达,进而抑制内质网应激,延缓卵巢衰老^[35]。白藜芦醇还可通过升高血清AMH水平、减轻卵巢炎症,帮助恢复POF大鼠的卵巢功能^[35]。单味中药中,天门冬味甘、苦,性寒,有清肺降火、滋阴润燥之功。病理状态下,p53基因可以使细胞停滞在G₁期,引起细胞凋亡^[36]。研究发现,天门冬可降低衰老大鼠卵泡闭锁比例,抑制黄体异常退化,上调SIRT1的表达,降低p53表达水平^[5],减少细胞凋亡,对衰老卵巢起到保护作用。

中药复方中,毓麟珠可升高SIRT1和FOXO1蛋白水平,激活SIRT1/FOXO1通路,抑制OS及细胞自噬,降低闭锁卵泡数量、颗粒细胞凋亡水平等^[31]。此外,开郁种玉汤可提高慢性心理应激小鼠卵巢组织中SIRT1的蛋白表达量,并抑制细胞凋亡,促进自噬,改善卵巢储备功能,起到治疗POF的作用^[37]。首乌丸可逆转POF大鼠SIRT1、过氧化物酶增殖活化受体γ辅助活化因子1α (PGC-1α)及Bcl-2的mRNA及蛋白表达水平下降、促凋亡因子细胞色素C (CytC)及Bax的mRNA及蛋白表达水平升高,减少卵巢颗粒细胞凋亡,延缓POF的进展^[38]。二仙汤可升高SIRT1的表达,降低LH和FSH水平,提高AMH和E₂水平,缓解顺铂诱导的大鼠POF^[39]。

3 核因子E2相关因子(Nrf2)信号通路

3.1 Nrf2信号通路与POF的关系

Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)被认为是目前最重要的内源性抗氧化通路^[40]。Nrf2可与AREs结合,也可通过激活Nrf2的下游因子血红素加氧酶1 (NQO1)和血红素加氧酶-1 (HO-1)等,通过持续的酶促反应清除活性氧(ROS),对OS产生适应性反应^[41],从而对POF起到治疗作用。

3.2 中医药调控Nrf2信号通路治疗POF

中药单体中,乌贼墨多糖、瑞香素及Nrf2的激活剂姜黄素均能明显提高POF小鼠Nrf2、HO-1、NQO1的表达量,改善POF小鼠卵巢氧化损伤^[13,41-42]。此外,瑞香素还可显著降低POF小鼠卵巢衰老相关蛋白p16和OS水平,升高抗衰老蛋白klotho水平^[41],姜黄素还可降低活化的Caspase-3 (cleaved Caspase-3)、活化的Caspase-9 (cleaved Caspase-9)蛋白表达^[13]。槲皮素可上调卵巢颗粒细胞中Nrf2的表达以降低ROS的水平,发挥抗氧化作用^[43]。和厚朴酚(HKL)是中药厚朴的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化等作用,研究发现,HKL可增强Nrf2的表达和转位,抑制细胞凋亡和细胞焦亡,从而改善电离辐射诱导的POF^[44]。

中药复方中,补肾促卵方能通过调控卵巢Nrf2/ARE信号通路,促进Nrf2核易位,提高下游抗氧化

酶活性,从而减轻OS,抑制卵泡颗粒细胞过度凋亡^[45],改善POF患者的卵巢储备功能。李杨等^[46]发现二仙汤可增加HO-1及NQO1表达,激活Nrf2/ARE信号通路和抗氧化系统,缓解过氧化氢诱导的卵巢氧化损伤。四物汤能通过激活Nrf2/HO-1信号通路,改善POF小鼠卵巢局部微环境,提高其抗氧化能力^[47]。除中药单体和中药复方外,相关研究显示,雷公藤多苷诱导的POF大鼠卵巢组织中Nrf2蛋白和mRNA表达减少,而针刺大鼠“肾俞”“关元”“中脘”能够上调Nrf2/ARE信号通路下游HO-1的表达而拮抗上述反应^[48],改善大鼠POF。

4 转化生长因子- β /信号转导蛋白(TGF- β /Smad)信号通路

4.1 TGF- β /Smad信号通路与POF的关系

TGF- β /Smad信号通路是目前已被证实的和卵泡发育密切相关的通路,由TGF- β 超家族、TGF- β 超家族受体和Smads蛋白家族三部分组成^[49]。TGF- β 超家族可通过旁分泌和自分泌途径调节卵巢内细胞的增殖、分化和凋亡,在调节卵泡生长发育和维护卵巢功能方面发挥着重要作用^[50]。TGF- β_1 是TGF- β 超家族中的一个亚型,有研究发现,POF患者血清TGF- β_1 表达水平明显降低^[51]。

4.2 中医药调控TGF- β /Smad信号通路治疗POF

武虹波等^[52]发现,四物合剂可以通过提高化疗损伤性POF小鼠卵巢颗粒细胞中Smad2/3蛋白磷酸化水平和芳香化酶的表达,从而升高雌激素水平,维持卵巢正常功能。TGF- β_1 /Smads是TGF- β 信号通路的一个分支^[53],Smad2和Smad3作为受体调节型Smads蛋白,是TGF- β_1 /Smads信号通路的重要下游因子^[54],正向调节卵泡的生长发育,Smad7是TGF- β /Smad2/Smad3通路的重要负调控因子,可抑制Smad2和Smad3的磷酸化^[55]。研究发现,滋阴益气活血方和当归芍药散均可上调卵巢组织中TGF- β_1 蛋白表达,当归芍药散还可上调TGF- β_1 受体蛋白及Smad2、Smad3 mRNA表达,下调Smad7 mRNA表达,从而促进和维持各级发育卵泡的生长发育,增加优势卵泡数量,抑制卵泡过早凋亡^[19,53]。补肾活血方和改良桃红四物汤可升高POF小鼠卵泡颗粒细胞TGF- β_1 、TGF- β 受体II型、Smad2/3的蛋白表达,改善POF小鼠的卵巢功能^[56-57]。坤泰胶囊联合雌孕激素替代疗法在提高TGF- β_1 水平方面较单纯使用雌孕激素替代疗法表现出显著优势^[58]。

5 脂肪酸合成酶/脂肪酸合成酶配体(Fas/FasL)信号通路

5.1 Fas/FasL信号通路与POF的关系

Fas/FasL是p-38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)下游重要信号转导通路。Fas是一种跨膜蛋白,与FasL结合为死亡诱导复合体,激活其下游Caspase-3^[59],进而诱导细胞凋亡,参与促进卵母细胞衰老的过程。有研究发现,POF小鼠卵泡颗粒细胞、卵巢间质及黄体中Fas和FasL异常高表达,该通路处于活化状态,诱导卵巢细胞凋亡,进而使其功能障碍^[60]。

5.2 中医药调控Fas/FasL信号通路治疗POF

XUE W等^[61]研究发现,中药单体小檗碱可降低Fas/FasL mRNA的表达,抑制卵巢细胞凋亡,提高卵

巢储备能力,从而发挥治疗POF的作用。

中药复方中,桂枝茯苓胶囊可降低POF大鼠卵巢组织中Fas、FasL、Caspase-3 mRNA和蛋白相对表达量,磷酸化p-38 MAPK(p-p38 MAPK)/p-38 MAPK蛋白比值,减少卵巢细胞凋亡^[62]。坤泰胶囊可上调POF大鼠Fas蛋白及其mRNA的表达,抑制FasL蛋白及其mRNA的表达,调节大鼠性激素水平,促进受损卵巢的功能修复,保护和改善卵巢功能^[63]。此外,乌鳖口服液可通过降低自身免疫性POF小鼠FasL蛋白表达及脾脏CD4⁺/CD8⁺比值,调节免疫反应及细胞毒性淋巴细胞功能,从而达到改善卵巢功能、治疗免疫性POF的目的^[64]。左归丸可明显提高Bcl-2水平,降低FasL水平,抑制Fas介导的卵泡细胞凋亡,且治疗效果比西药己烯雌酚更显著^[65]。补肾活血方可降低POF小鼠Fas、FasL的mRNA表达,抑制细胞凋亡^[66]。由此可知,中医药调控Fas/FasL通路主要通过降低Fas、FasL蛋白或其mRNA表达量,或干扰Fas与FasL的结合而发挥抑制卵巢细胞凋亡的作用。

6 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路

6.1 Wnt/ β -catenin信号通路与POF的关系

Wnt/ β -catenin通路是经典的Wnt通路,对女性生殖系统的生长和发育至关重要,是卵巢类固醇激素分泌重要的调控途径,调控着细胞的存活、增殖、分化和凋亡,紊乱的Wnt通路会增加细胞凋亡^[67]。其中,Wnt4在卵泡发育的早期阶段至关重要,是促进POF发生、发展的关键因子,Wnt4缺失可导致POF的发生^[68]。

6.2 中医药调控Wnt/ β -catenin信号通路治疗POF

葛根素是葛根主要活性成分,具有植物雌激素样作用,能够改善OS和细胞凋亡^[69-70]。CHENG C等^[71]以葛根素灌胃28 d处理POF小鼠,结果显示,葛根素可减少POF小鼠闭锁卵泡数量,提高小鼠总卵泡数与原始卵泡数的比例,上调卵巢组织中Wnt1、 β -catenin、细胞周期素D1(cyclin D1)、超氧化物歧化酶2(SOD2)和Nrf2的表达水平,从而改善POF小鼠的卵巢功能。修银玲等^[72]发现,白藜芦醇具有与葛根素相似的作用,还可升高Bcl-2蛋白表达,降低Bax的表达,表明葛根素和白藜芦醇可激活Wnt/ β -catenin通路,促进POF小鼠卵巢功能恢复。

7 其他信号通路

除以上主要信号通路外,中医药还可通过调控雌激素信号通路等发挥治疗POF的作用。例如,加味八珍益母胶囊可升高雌性大鼠子宫组织中雌激素受体1、雌激素代谢P4503A4酶(CYP3A4)及雌激素代谢P45019A1酶(CYP19A1)的阳性表达,发挥类激素样作用,激活雌激素信号通路,有效治疗POF^[4]。焦存等^[73]发现左归丸能有效改善环磷酰胺诱导的POF大鼠血清性激素水平,可能与其调控类固醇激素合成相关通路及基因有关。小檗碱可抑制POF大鼠第10号染色体丢失的张力蛋白同源磷酸酶基因(PTEN)/Akt1/FOXO1信号通路及其磷酸化水平,升高血清E₂和AMH水平,并降低FSH和LH水平^[61]。

8 小结与展望

综上所述,本文初步总结了中医药调控相关信

号通路治疗POF的最新研究进展,PI3K/Akt、SIRT、Nrf2、TGF- β /Smad、Fas/FasL、Wnt/ β -catenin等信号通路均是中医药治疗POF的主要作用通路,中药单体、单味中药、中药复方、针灸等通过调控上述信号通路,从抑制细胞凋亡、对抗OS、调节性激素水平等多个方面改善POF患者的卵巢功能,具有临床疗效好、安全性高、多途径、多靶点等优势。并且各种通路之间存在相互作用,如PI3K/Akt信号通路中的Akt可以促进 β -catenin向核内转移^[67],活化的PI3K/Akt/mTOR通路可增强Nrf2在核内的积累,Nrf2进一步促进抗氧化、抗炎、抗凋亡基因的表达^[74-75]等,为POF的治疗提供了新思路、新方法。

但中医药治疗POF仍存在一些尚未解决的问题:(1)针灸在POF的治疗中发挥着越来越重要的作用,但对针灸或针药联合调控相关通路治疗POF的研究较少。(2)信号通路上下游之间相互关联,目前的研究大多只局限于对一段通路的研究,中医药是否可以调控一系列的通路,以及各通路之间的相互作用等,仍有待进一步探索。(3)很多中医药治疗POF的研究仍局限于动物试验研究,需要更多的临床研究进一步明确其对POF患者的有效性和安全性。因此,增加对针灸调控相关通路治疗POF的研究、信号通路之间相互作用的研究,以及开展更多临床相关研究将是今后的重点。◆

参考文献

- [1] ZHONG H, LI M, YIN X, et al. Chinese patent medicines combined with hormone replacement therapy for premature ovarian failure: A Bayesian network meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1043390.
- [2] 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.
- [3] 许梦婷,李芳,王莉莉.卵巢功能早衰的病因与治疗研究进展[J]. *中国预防医学杂志*, 2022, 23(5): 394-400.
- [4] 韩丽颖,王帅,包永睿,等.基于雌激素信号通路传导加味八珍益母胶囊治疗卵巢早衰的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(20): 201-208.
- [5] 刘洋,何川,江威,等.苗药天门冬对衰老大鼠卵巢保护作用[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(2): 366-369.
- [6] 严如根,王雨琦,何静,等.中药单体改善卵巢早衰的作用机制研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2022, 33(21): 2685-2688.
- [7] 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]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6311.
- [8] 张彩荣,邓吉立,朱维娜,等.PI3K/Akt/mTOR信号通路介导艾灸改善大鼠卵巢早衰的研究[J]. *针刺研究*, 2018, 43(2): 75-79.
- [9] 杨静,梁嘉丽,秦佳佳.PI3K/Akt信号通路卵巢早衰相关性的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(2): 156-158.
- [10] 王文芳,曲婷.人参皂苷RH2通过BCL2L1/PI3K/AKT信号通路逆转环磷酸诱导的卵巢颗粒细胞损伤[J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(3): 193-199.
- [11] WANG W, LUO S, MA J, et al. Cytotoxicity and DNA damage caused from diazinon exposure by inhibiting the PI3K-AKT pathway in porcine ovarian granulosa cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(1): 19-31.
- [12] 杨开锋,李兰,周虹,等.氧化应激与细胞自噬凋亡对卵巢早衰调控的研究进展[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(5): 809-814.
- [13] YAN Z, DAI Y, FU H, et al. Curcumin exerts a protective effect against premature ovarian failure in mice[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 60(3): 261-271.
- [14] ZHENG S Y, 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 Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130(2): 240-253.
- [15] 李莉,卢鹏,高霞.当归多糖通过AKT/FOXO3通路调节免疫性卵巢早衰小鼠内分泌功能[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(7): 3268-3272.
- [16] 刘小虎,赵志慧,周玥,等.PI3K/Akt/mTOR自噬通路在人参皂苷Rg1延缓D-gal诱导的卵巢早衰小鼠模型卵巢早衰中的作用[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24): 6036-6042.
- [17] 朱波吕,曹俊岩,张丽.淫羊藿苷调控PI3K/Akt/mTOR通路对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢结构及功能的保护作用及机制[J]. *西部医学*, 2023, 35(5): 632-638.
- [18] 黄晋琰,徐珉,王彦彦,等.补肾填精中药仙子益真胶囊对卵巢早衰模型小鼠卵巢PI3K/AKT通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(10): 1203-1208.
- [19] 黄姗姗,张钰玉,刘慧萍,等.滋阴益气活血方对免疫性卵巢早衰小鼠转化生长因子- β 1及PI3K相关蛋白表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(1): 33-38.
- [20] 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.
- [21] 曹俊岩,张帆,曾莉,等.更年汤含药血清对大鼠卵巢颗粒细胞PI3K/Akt/mTOR通路的影响[J]. *中草药*, 2020, 51(8): 2200-2206.
- [22] 王勇,邓高丕.基于FOXO3a介导的PI3K/AKT信号通路研究大补元煎改善卵巢储备功能作用及机制[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(4): 4-8.
- [23] 杨益雯,田海艳,罗颂平,等.滋肾益经汤治疗卵巢早衰作用机制的网络药理学研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(11): 2485-2491.
- [24] LIU X, SONG Y, ZHOU F, et al. Network and experimental pharmacology on mechanism of Si-Wu-tang improving ovarian function in a mouse model of premature ovarian failure induced by cyclophosphamide[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115842.
- [25] 张毅敏,于斌,陈佳,等.针刺治疗对卵巢早衰大鼠PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响[J]. *中国针灸*, 2015, 35(1): 53-58.
- [26] ZHANG H, QIN F, LIU A, et al. Electroacupuncture attenuates the mice premature ovarian failure via mediating PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 217: 169-175.
- [27] HE Q, GUO J, ZHANG Q, et al. Effects of electroacupuncture on the gut microbiome in cisplatin-induced premature ovarian failure mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9352833.
- [28] 李佳妮,马堃,范晓迪,等.基于sirtuins探讨卵巢早衰的发生机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(10): 1901-1906.
- [29] MEI Z, HUANG Y, FENG Z, et al. Electroacupuncture ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the SIRT1-FOXO1 signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 13187-13205.
- [30] DING C, ZOU Q, WANG F, et al. HGF and BFGF secretion by human adipose-derived stem cells improves ovarian function during natural aging via activation of the SIRT1/FOXO1 signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(4): 1316-1332.
- [31] 何啸兰,王鹏鹏,周月希,等.毓麟珠对卵巢早衰大鼠SIRT1-FoxO1-自噬通路的调控作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6): 1091-1104.
- [32] LIU X, CAI S, ZHOU Y, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates premature ovarian failure of D-gal induced POF mice through downregulating p16INK4a and upregulating SIRT1 expression[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(3): 318-327.
- [33] 刘姣,杨阳,何悦双,等.基于SIRT1/FoxO1通路探究小檗碱抑制卵巢颗粒细胞凋亡与自噬的调节机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(6): 79-87.
- [34] 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.
- [35] SAID R S, EL-DEMERDASH E, NADA A S, et al. Resveratrol

- inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 103: 140-150.
- [36] ENGELAND K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 114-132.
- [37] 戎蓓蕾. 开郁种玉汤调节SIRT1通路改善慢性心理应激小鼠卵巢储备力的机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [38] 加秀凤, 张超, 罗丹, 等. 首乌丸对卵巢早衰模型大鼠SIRT1/PGC-1 α /Cytochrome C通路的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(3): 413-419.
- [39] LIU J, YANG Y, HE Y, et al. Erxian decoction alleviates cisplatin-induced premature ovarian failure in rats by reducing oxidation levels in ovarian granulosa cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304: 116046.
- [40] 陈燕霞. 补肾促卵方调控PI3K和Nrf2信号通路保护卵巢储备功能低下的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [41] ZHANG M, YU X, LI D, et al. Nrf2 signaling pathway mediates the protective effects of daphnetin against D-Galactose induced-premature ovarian failure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 810524.
- [42] LIU H, ZHANG Y, LI M, et al. Beneficial effect of Sepia esculenta ink polysaccharide on cyclophosphamide-induced immunosuppression and ovarian failure in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 140: 1098-1105.
- [43] KHADRAWY O, GEBREMEDHN S, SALILEW-WONDIM D, et al. Endogenous and exogenous modulation of Nrf2 mediated oxidative stress response in bovine granulosa cells: potential implication for ovarian function[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1635.
- [44] XIN L, LI F, YU H, et al. Honokiol alleviates radiation-induced premature ovarian failure via enhancing Nrf2[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2023, 90(4): e13769.
- [45] CHEN Y, FAN X, MA K, et al. Bushen Cuiuan Decoction ameliorates premature ovarian insufficiency by acting on the Nrf2/ARE signaling pathway to alleviate oxidative stress[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857932.
- [46] 李杨, 谢莉, 刘建, 等. 二仙汤对过氧化氢诱导的人卵巢颗粒细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(3): 317-322.
- [47] ZHOU F, SONG Y, LIU X, et al. Si-Wu-Tang facilitates ovarian function through improving ovarian microenvironment and angiogenesis in a mouse model of premature ovarian failure[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114431.
- [48] 卢鸽, 解子婧, 汪倩, 等. 针刺对卵巢储备功能减退模型大鼠血清炎症因子及卵巢组织Nrf2/HO-1/NLRP3信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2020, 61(15): 1350-1356.
- [49] 申可佳, 尤昭玲. 中医药对卵巢TGF- β /Smad信号转导的干预及思考[J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(10): 104-106.
- [50] 王慧源, 浦丹华, 吴洁. 早发性卵巢功能不全与TGF- β 超家族基因突变关系探讨[J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(8): 754-758.
- [51] 杨贤慧, 方霞, 刘爱胜, 等. 卵巢早衰患者血清TNF- α 、TGF- β 1水平及TNF- α 基因308G/A位点多态性分析[J]. *现代免疫学*, 2021, 41(3): 220-223.
- [52] 武虹波, 赵丕文, 孙丽萍, 等. 四物合剂干预顺铂作用卵巢颗粒细胞E2分泌水平的实验研究[J]. *环球中医药*, 2017, 10(4): 447-451.
- [53] 张亚萍, 游琛, 韦玉娜, 等. 基于TGF- β 1/Smads信号通路探讨当归芍药散对卵巢储备功能低下模型大鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21): 47-54.
- [54] 陈淑萍, 孙玉英, 谈勇. 坤泰胶囊对卵巢储备功能下降大鼠的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(9): 2229-2232.
- [55] 丁艳, 陶然, 张静, 等. Smad2/3与Smad7在大鼠化疗性卵巢早衰卵泡中的表达和意义[J]. *解剖学报*, 2018, 49(4): 497-505.
- [56] 刘慧萍, 曾柳庭, 胡立娟, 等. 补肾活血方对卵巢早衰小鼠颗粒细胞TGF- β 1、TGF- β RII、Smad2/3表达的影响[J]. *中成药*, 2017, 39(9): 1782-1788.
- [57] LI M, XIAO Y, WEI L, et al. Beneficial effects of traditional Chinese medicine in the treatment of premature ovarian failure[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5413504.
- [58] 蒋玲玲, 汤卫春, 康心怡, 等. 坤泰胶囊联合雌孕激素替代疗法对卵巢早衰的疗效及对Treg、Th17、VEGF的影响[J]. *中药材*, 2023, 46(9): 2336-2340.
- [59] PEROUMAL D, ABIMANNAN T, TAGIRASA R, et al. Inherent low Erk and p38 activity reduce Fas ligand expression and degranulation in T helper 17 cells leading to activation induced cell death resistance[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54339-54359.
- [60] HUANG B, LU J, DING C, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells improve ovary function of premature ovarian insufficiency by targeting SMAD[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 216.
- [61] XUE W, XUE F, JIA T, et al. Research and experimental verification of the molecular mechanism of berberine in improving premature ovarian failure based on network pharmacology[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9885-9900.
- [62] 魏丹, 张旭东. 桂枝茯苓胶囊对卵巢早衰大鼠性激素水平及卵巢细胞凋亡的影响[J]. *西部中医药*, 2020, 33(8): 24-29.
- [63] 代春伶, 高慧, 侯金萌, 等. 坤泰胶囊对卵巢早衰大鼠Fas、FasL蛋白及mRNA表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 123-128.
- [64] 朱莹莹, 王海丹, 张莹, 等. 乌鳖口服液对自身免疫性卵巢早衰小鼠CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 和卵巢Fas、FasL蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(8): 1799-1802.
- [65] 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.
- [66] 刘慧萍, 肖艺, 李玲, 等. 补肾活血方对卵巢早衰小鼠颗粒细胞凋亡的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(4): 47-50.
- [67] 付慧兰, 刘慧萍, 黄姗姗, 等. Wnt信号通路在卵巢早衰发病机制中作用的研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(5): 183-185.
- [68] PRUNSKAITE-HYYRYLÄINEN R, SHAN J, RAILO A, et al. Wnt4, a pleiotropic signal for controlling cell polarity, basement membrane integrity, and antimüllerian hormone expression during oocyte maturation in the female follicle[J]. *FASEB J*, 2014, 28(4): 1568-1581.
- [69] 方晓燕, 李海, 顾建忠, 等. 山茶籽与葛根素对去卵巢大鼠骨质疏松的防治作用比较[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(2): 343-345.
- [70] 庞歌, 董文轩, 宫中桂, 等. 镉对大鼠睾丸氧化应激和线粒体功能影响及葛根素保护效应[J]. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2022, 43(3): 73-79.
- [71] 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.
- [72] 修银玲, 孙凯旋, 于月新. 白黎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.
- [73] 焦存, 芦现杰, 张梅红, 等. 基于转录组学分析左归丸治疗环磷酸腺苷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.
- [74] MITSUISHI Y, TAQUCHI K, KAWATANI Y, et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprograming[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(1): 66-79.
- [75] NITURE S K, KHATRI R, JAISWAL A K. Regulation of Nrf2-an update[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66(8): 36-44.