

中西医调控 PI3K /AKT /FOXO3a 信号通路治疗 卵巢早衰研究进展

代雅婷,李 晶,张 怡,王 蓉,水蓉枝,李新梅,王新斌*

(甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000)

摘要:卵巢早衰是一种原发性卵巢缺陷的异质性疾病。因其病因不明,该病的治疗也成为一大难点。随着医学的发展,西医治疗卵巢早衰可采用间充质干细胞(MSCs)移植方法,为卵巢早衰治疗提供了新前景。同时研究发现中药单体或复方可通过多途径、多角度对卵巢早衰起到一定的治疗效果。基于目前对卵巢早衰的研究现状,阐述卵巢早衰与 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路的关系,并基于该关系总结归纳了中西医对卵巢早衰的干预机制及功效的研究进展,为今后治疗卵巢早衰奠定了理论基础。

关键词:卵巢早衰;PI3K/AKT/FOXO3a;中药单体或复方;间充质干细胞

DOI:10.11954/ytctyy.202411049

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R271.9

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2024)11-0247-04



Research Progress of PI3K/AKT/FOXO3a Signal Pathway Regulated by Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Premature Ovarian Failure

Dai Yating, Li Jing, Zhang Yi, Wang Rong, Shui Rongzhi, Li Xinmei, Wang Xinbin*

(Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Premature ovarian failure is a heterogeneous disease with primary ovarian defects. Because the cause of the disease is unknown, the treatment of the disease has become a major difficulty. With the development of medicine, mesenchymal stem cell (MSCs) transplantation can be used in Western medicine to treat premature ovarian failure, which provides a new prospect for premature ovarian failure treatment. At the same time, it was found that TCM monomer or compound can play a certain therapeutic effect on premature ovarian failure through multiple ways and angles. Based on the current research status of premature ovarian failure, this paper expounds the relationship between premature ovarian failure and PI3K/AKT/FOXO3a signaling pathway, and summarizes the research progress on the intervention mechanism and efficacy of Chinese and Western medicine on premature ovarian failure based on this relationship, which lays a certain theoretical foundation for the future treatment of premature ovarian failure.

Keywords: Premature Ovarian Failure; PI3K/AKT/FOXO3a; Traditional Chinese Medicine Monomer or Compound; Mesenchymal Stem Cells

卵巢早衰(Premature ovarian failure, POF)是一种由多种因素导致的疾病,指 40 岁以下女性的继发性闭经,伴随着低雌激素以及高促性腺激素,主要原因是卵巢功能的减退。据调查,20 岁女性 POF 的发生率为 0.01%,30 岁女性为 0.1%,40 岁女性为 1%,其患病率随着年龄增长而越来越高^[1]。目前已知的致病因素包括遗传性、医源性、感染性、自身免疫性以及社会和环境因素,与自身免疫性相关的病例约 4%~30%,约 7%的病例由遗传诱发^[2]。有研

究表明,患有 POF 的妇女其女儿患该病的可能性是正常同龄人的 6 倍^[3]。然而大多数临床病例中 POF 的病因尚不清楚,也使该病的治疗极为有限。目前临床上公认治疗 POF 的方法是激素替代疗法,但随着该方法应用越来越广,其副作用也逐渐凸显出来,可能增加患妇科常见肿瘤的风险,停药后也易复发^[4]。研究发现,间充质干细胞(Mesenchymal stem cell, MSCs)因具有固有的再生特点,而凸显出非常重要的价值^[5]。近年来,MSCs 移植成为一种很有前景

收稿日期:2024-03-04

基金项目:甘肃省自然科学基金(23JRRA1206);甘肃省高校教师创新基金项目(2023B-109)

作者简介:代雅婷(1999—),女,甘肃中医药大学硕士研究生,研究方向为中西医结合防治妇科疾病。

通讯作者:王新斌(1970—),男,甘肃中医药大学教授,硕士生导师,研究方向为中西医结合防治妇科疾病。E-mail: 380692935@qq.com

的 POF 治疗方法^[6], 可通过 MSCs 移植激活相关信号通路, 从而促进细胞增殖。同时, 随着近年来中医药的大力发展, 中医特色优势也逐渐展现出来, 为 POF 的治疗提供了很大的帮助。大量实验证明中药单体或复方通过辨证论治对卵巢早衰相关通路发挥作用, 可改善卵巢储备功能, 安全性较高^[7]。随着 POF 发病率逐渐升高, 对其发病机制以及相关信号通路研究也越来越深入。有报道表明^[8], 与卵巢早衰密切相关的磷脂酰肌醇-3 激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinaseB, PKB, 又称 AKT)信号通路影响着卵泡的发育和闭锁。其下游靶分子叉头状转录因子 O 亚组 3(Fork-head box transcription factor O 3, FOXO3a)在卵泡的生长发育中也起到了重要作用, 可调控颗粒细胞的增殖和分化。因此本文基于 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路以探讨中西医对卵巢早衰的影响, 并对近年来相关研究进行综述。

1 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路

PI3K/AKT 信号通路是一种经典的细胞内信号传导途径, 在原始卵泡活化中起重要作用。PI3K 蛋白属于脂质激酶的一个大家族, 其作为受体酪氨酸激酶(RTK)和 G 蛋白偶联受体的主要下游效应子, 通过产生磷脂, 将各种生长因子和细胞因子的信号转化为细胞内的信息来激活各种下游效应子^[9]。AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 共有三种亚型, 包括 AKT1、-2 和 -3(也称为 PKB α 、 β 和 γ), 它们具有高度的序列同一性和重叠的底物特异性^[10]。在功能上, AKT 可以通过磷酸化不同的细胞底物, 将与 PI3K 偶联的细胞表面受体与控制细胞合成代谢过程的信号通路联系在一起^[11]。因此, AKT 在促进细胞生长、发育及成熟方面发挥着重要的作用。PI3K/AKT 信号通路由多种信号分子组成, 建立细胞内的信号级联反应, 不仅调节细胞增殖、存活和迁移, 还参与了卵巢中原始卵泡的激活^[12]。此外, FOXO3a 蛋白虽是 AKT 众多底物中的一种, 但在卵泡发育中扮演着重要的角色, 其作为 PI3K/AKT 信号通路的下游靶分子, 可控制原始卵泡的激活途径。当正常表达时可抑制卵泡的发育并维持卵泡的休眠状态^[13]; 当过度表达时又可使颗粒细胞停滞在静止期并且增加凋亡^[14]。FOXO3a 是卵泡静止的基本调节因子^[15]。第 10 号染色体缺失的磷酸酶(Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)可抑制 PI3K/AKT 通路, 其作用与 PI3K 相反, 将 PIP3(二磷酸磷脂酰肌醇)去磷酸化转化为 PIP2(磷脂酰肌醇二磷酸), 控制 AKT 信号传导^[16]。故 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路可以调节细胞周期, 诱导细胞凋亡, 对控制细胞的生长至关重要。

2 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路与卵巢早衰关系

PI3K/AKT 信号通路与 POF 密切相关, 其中多

种信号分子在卵母细胞的生长和颗粒细胞的增殖和分化中都有表达, 在女性成年和青春期之前, 原始卵泡大多处于休眠状态^[17]。FOXO3a 基因可抑制原始卵泡过度活化, 避免原始卵泡的过度耗竭, 改善卵巢储备能力^[18]。PTEN 蛋白负调控 PI3K, 当初级卵母细胞 PTEN 基因缺失时, PI3K 就会在原始卵泡中被激活, 从而将 PIP2 磷酸化为 PIP3, 作用于磷脂酰肌醇依赖性激酶 1(PDK1), 激活 AKT, 使其底物 FOXO3a 被磷酸化, 导致休眠的原始卵泡池过早地激活, 这也就造成了卵泡的过度消耗, 进一步导致 POF 的发生^[19-20]。而当颗粒细胞 PTEN 基因缺失时, 则会引起其凋亡率下降, 增殖能力上升, 导致排卵数量增多^[21]。此过程说明 PTEN 基因的表达会影响 PI3K 信号通路, 休眠的原始卵泡被激活是因为 PI3K 信号通路增强导致 PTEN 基因表达受到抑制, 从而得出卵母细胞中的 PI3K/PTEN/AKT/FOXO3a 级联反应对于激活原始卵泡至关重要。PI3K/AKT 信号通路的过度激活导致 FOXO3a 的过度磷酸化, 从而使原始卵泡被激活, 卵泡储备功能降低, 造成了 POF。

研究发现, 患有 POF 的患者存在 PI3K、AKT、FOXO3a、PTEN 等多种信号分子的异常表达, 影响了卵巢功能, 从而导致 POF 的发生。以上均表明了 POF 的发生与 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路及其相关基因具有紧密的联系。

3 中药单体或复方治疗卵巢早衰

卵巢早衰在中医里并无明确系统的论述, 从其疾病特点来看, 与古人所描述的“月经先闭”“经水早断”类疾病相类似, 因此可将其归于“闭经”“不孕”等范畴。类似卵巢早衰的现象在古籍中也进行了描述, 《素问·阴阳别论》中提到: “女子不月”“月事不来”指的是闭经, 而后清代《傅青主女科》记载: “女子七七而天癸绝, 有年未至七七而经水先断者”, 还有沈又彭《沈氏女科辑要笺正》提出: “年未不惑而先绝。”现代医家对 POF 的病因病机进行了深入的探讨, 认为其主要病机为肾虚, 《素问·上古天真论篇》云: “女子七岁……七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。”肾主生殖, 肾气的盛衰主宰着天癸, 此外还与肝郁、脾虚、血瘀、气血两虚等有关^[22]。

近年来, 中药单体或复方通过作用于 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路治疗 POF 已经取得一定的疗效。

3.1 大补元煎

肝为先天之本, 肾为后天之本, POF 的发生主要与肾虚有关, 肾藏精, 主生殖, 肝藏血, 肝与肾互相滋养, 肾精亏虚, 则导致女子肝血不足, 血能生气, 血少则气虚, 最终导致卵巢失于濡养。故对于 POF, 应该补肾养肝, 益气养血。大补元煎首载于《景岳全书》卷五十, 该方救本培元、大补气血^[23]。王勇等^[24]通

过研究发现,大补元煎高剂量可显著提高 PI3K、AKT 表达量的回升,FOXO3a 表达量的下降,与此同时,大鼠血清 E2、AMH、人抑制素 B(INH-B)上升,FSH、LH 降低,提示大补元煎高剂量可以通过上调 PI3K、AKT 表达量,使 FOXO3a 磷酸化,激活 PI3K/Akt 信号通路来提高大鼠血清 E2、AMH、INH-B 的值从而恢复卵巢功能,缓解卵巢早衰。

3.2 定坤丸

POF 的发生与气血两虚也有关系,天癸的盛衰与肾气密切相关,同时在后天之脾作用下相互滋养,当脾胃虚弱时,因脾在志为思,故忧思过度,忧思耗血,则导致气血两虚^[25]。定坤丸是清代的传统名方,在妇科疾病治疗中有极高的声誉,具有舒郁调经、补气养血之功效^[26]。可用于冲任虚损、气血两虚所致的月经不调^[27]。研究表明^[28],辐射导致的 POF 与卵巢颗粒细胞凋亡,E2 下降,FSH 升高,从而激活 PI3K/AKT/FOXO3a,促使原始卵泡闭锁相关。因此,CHAN SU 等^[29]通过建立环磷酸腺苷(CTX)诱导的 POF 小鼠模型来模拟化疗导致的 POF,发现 CTX 诱导后,小鼠血清 FSH 和 LH 水平明显升高,E2 和 AMH 水平下降,卵泡减少,闭锁卵泡增加,同时,PTEN mRNA 和 FOXO3a mRNA 水平下降。当使用定坤丸低、中剂量后,相比于 CTX 组,小鼠血清 FSH 和 LH 水平下降,E2 和 AMH 水平升高,PTEN 和 FOXO3a 蛋白表达升高,而 p-PI3K、p-AKT 蛋白表达下降,因此说明定坤丸可通过激活 PTEN 蛋白的表达,从而抑制 PI3K/AKT 的过度激活,使 FOXO3a 蛋白表达升高,同时还可以调节 HOPA 轴调节激素水平,从而保护卵巢功能。

3.3 当归多糖

当归(Angelica),别名又称秦归、云归、干归等,首次出现于《神农本草经》中,该书记载:“主咳逆上气,温疟寒热在皮肤中,妇人漏下,绝子……”可见在古代,当归已被用于治疗妇科疾病。当归属多年生草本植物,其作用极为丰富,归头、归身及归尾均可入药,可行补血活血之功效,被称为“血家之圣药”^[30]。当归的化学成分主要包括阿魏酸类、苯酚类、多糖类以及香豆素类。当归多糖(AP)是当归的主要化学成分,含量高达 15%^[31]。AP 具有补血、调节免疫、抗病毒及抗氧化等作用。李莉等^[32]研究发现,AP 可明显提高卵巢指数,使超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)活力升高,丙二醛(Malondialdehyde,MDA)活力下降,从而抑制免疫性 POF 小鼠氧化应激的水平。还会引起 IL-1 β 和 IL-6 含量降低,抑制炎症水平,同时 AKT 磷酸化水平以及 FOXO3a 蛋白表达水平也会下降,因此说明了 AP 可以通过激活 AKT/FOXO3a 信号通路,抑制氧化应激反应,从而提高机体抗氧化的能力,进一步防止 POF 的发生。

3.4 槲皮素

槲皮素是一种天然的黄酮类化合物,广泛存在

于淫羊藿、黄芪、黄连等多种中药单体及复方中^[33]。槲皮素与雌激素近似^[34]。研究发现,槲皮素可减少细胞的凋亡,增加细胞存活率^[35]。ZHENG S 等^[36]用 CTX 构建 POF 大鼠模型来模拟化疗后 POF 患者,发现槲皮素可降低 PI3K/AKT/FOXO3a 通路活化,减少 PI3K、AKT 和 FOXO3a 磷酸化,抑制 PI3K、AKT 和 FOXO3a 的 mRNA 的表达,同时还可增加 AMH、FSH、LH、FSHR 及 LHR 的蛋白表达,AMH 蛋白增加,说明槲皮素可增加卵巢卵泡数,改善卵巢功能,槲皮素具有雌激素样作用,因此槲皮素可与 FSH 协同作用,增加颗粒细胞中 FSHR 的含量,增加颗粒细胞对 FSH 的敏感性,促进卵泡生长发育,进一步说明,槲皮素可通过调节 PI3K、AKT、FOXO3a 的表达从而改善卵巢储备功能。

根据上述资料可推测出中药单体及复方可通过调控 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路从而对卵巢产生重要的调节作用,进而改善 POF。

4 间充质干细胞治疗卵巢早衰

MSCs 因其可以分化和自我更新被归类于再生医学。MSCs 是一种起源于中胚层的成体干细胞,分布在全身许多部位,包括皮肤、脂肪、骨髓、脐带、羊水及经血等^[37]。目前,MSCs 被广泛应用于临床研究,主要因为其较低的免疫原性^[38]。研究表明,MSCs 可直接分化成卵母细胞的样细胞,移植 MSCs 有利于恢复卵巢功能^[39]。迄今为止,MSCs 移植对小鼠及人类进行了研究,其治疗已显现出良好的效果,同时也在进行骨髓干细胞治疗的卵巢储备功能差的女性中发生了自然妊娠^[40]。这些发现也说明 MSCs 移植是治疗 POF 的新选择。徐焱焱^[41]通过模拟化疗所致的 POF 小鼠模型,发现经血间充质干细胞(Menstrual blood mesenchymal stem cells,MenSCs)移植可提高 E2 水平,降低 FSH 激素水平,同时修复卵巢形态,增加卵泡数量,p-AKT 及 p-FOXO3a 蛋白表达升高,胰岛素样生长因子受体(IGF-1R)蛋白表达也升高,说明 MenSCs 通过 IGF-1R 激活 PI3K-AKT 信号通路,磷酸化 FOXO3a,使其功能失活,从而激活原始卵泡,使卵泡可以发育,最终改善卵巢功能。

MSCs 在近年来被广泛应用到临床中,具有强大的自我更新能力,为人类疾病作出了突出贡献。MenSCs 相比于其他部位的间充质干细胞更容易获得,具有更高的增殖率 and 无痛操作^[42]。以上研究表明,MenSCs 移植通过作用于 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路从而改善卵巢功能。

参考文献:

- [1] ZHANG C. The roles of different stem cells in premature ovarian failure[J]. Curr Stem Cell Res Ther,2020,15(6):473-481.
- [2] CAVALIERE A F,PERELLI F,ZAAMI S,et al. Fertility sparing treatments in endometrial cancer patients:the potential role of the new molecular classification[J]. Int J Mol Sci,2021,22(22):

- 12248.
- [3] 陈醒,周应芳,白文佩,绝经期激素替代治疗的相关肿瘤风险研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2016,43(5):489-492,496.
- [4] HE Y, CHEN D, YANG L, et al. The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):263.
- [5] PHINNEY D G, PROCKOP D J. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11):2896-2902.
- [6] SHAREGHI-OSKOU E, AGHEBATI-MALEKI L, YOUSEFI M. Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat premature ovarian failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):454.
- [7] 黄玉凤,钟洁,林江,等. 中医药治疗卵巢储备功能减退的研究进展[J]. 大众科技, 2023, 25(3):108-111.
- [8] 白俊,吴也可,吴克明,等. 雷公藤甲素通过 PI3K /AKT /mTOR 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.
- [9] LIU R, CHEN Y, LIU G, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):797.
- [10] TOKER A, MORMIROLI S. Signaling specificity in the Akt pathway in biology and disease[J]. *Adv Biol Regul*, 2014, 55:28-38.
- [11] MANNING B D, TOKER A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network[J]. *Cell*, 2017, 169(3):381-405.
- [12] TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 30:1-17.
- [13] LIU L, RAJAREDDY S, REDDY P, et al. Infertility caused by retardation of follicular development in mice with oocyte-specific expression of Foxo3a[J]. *Development*, 2007, 134(1):199-209.
- [14] 杨玥,房丽红,王雪峰. Foxo3a 基因调控大鼠卵巢颗粒细胞体外发育及预防顺铂对卵巢的毒性作用[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6):796-801,813.
- [15] ERNST E H, GRONDAHL M L, GRUND S, et al. Dormancy and activation of human oocytes from primordial and primary follicles: molecular clues to oocyte regulation[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(8):1684-1700.
- [16] 宋艳玲,韩鹏敏,杜新春,等. 抑制 PI3K 信号通路的抗肿瘤天然药物研究进展[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6):1156-1160.
- [17] CECCONI S, MAURO A, CELLINI V, et al. The role of Akt signalling in the mammalian ovary[J]. *Int J Dev Biol*, 2012, 56(10-12):809-817.
- [18] SCHNEIDER A, ZHI X, MOREIRA F, et al. Primordial follicle activation in the ovary of Ames dwarf mice[J]. *J Ovarian Res*, 2014(7):120.
- [19] JOHN G B, GALLARDO T D, SHIRLGY L J, et al. Foxo3 is a PI3K-dependent molecular switch controlling the initiation of oocyte growth[J]. *Dev Biol*, 2008, 321(1):197-204.
- [20] ADHIKARI D, GORRE N, RISAL S, et al. The safe use of a PTEN inhibitor for the activation of dormant mouse primordial follicles and generation of fertilizable eggs[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39034.
- [21] 范素,房繁恭. 针刺调控不同信号通路改善卵巢储备功能研究进展[J]. 针刺研究, 2022, 47(7):644-648.
- [22] 吴娟,马振华,张春林,等. 不同中医证型卵巢早衰患者血清性激素 FSH、E2 水平分析[J]. 四川中医, 2023, 41(1):69-72.
- [23] 王音,于燕. 大补元煎在妇科疾病的临床运用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(51):153-156.
- [24] 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.
- [25] 李晓喆,张素娟. 赖新生教授“通元针法”结合中药治疗卵巢早衰临床经验[J]. 中国针灸, 2017, 37(3):303-306.
- [26] 胡毅娜,赵琰,丁涛,等. 补肾健膜汤改善子宫内膜发育不良患者容受性的临床研究[J]. 江西医药, 2015, 50(6):508-511.
- [27] 赵星丽. 定坤丸对子宫内膜发育不良所致不孕症患者妊娠率的影响[J]. 中医临床研究, 2017, 9(19):116-117.
- [28] 杨晓葵,宋蕊,王树玉. FSH 和 GDF-9 对大鼠颗粒细胞蛋白激酶 B 表达的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(3):37-38.
- [29] SU C, ZHANG R, ZHANG X, et al. Dingkun pill modulate ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency mice by regulating PTEN/PI3K/AKT/FOXO3a signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315:116703.
- [30] 徐志伟,李季文,马新换,等. 当归不同药用部位的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4):74-77.
- [31] 曹颜冬. 当归化学成分及药理作用的分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(2):93-95.
- [32] 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.
- [33] 邹攀,许红森,伍永慧,等. 网络药理学、分子对接技术结合体外实验探讨益气解毒方及其活性成分槲皮素抑制鼻咽癌增殖的机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(8):1300-1309.
- [34] ZHANG X W, CHEN J Y, OUYANG D, et al. Quercetin in animal models of alzheimer's disease: a systematic review of preclinical studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):493.
- [35] TEMUAX JP, PORTALIER P. Effect of quercetin on survival and morphological properties of cultured embryonic rat spinal motoneurons[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 332(1):33-36.
- [36] 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 Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130(2):240-253.
- [37] WANG J, LIU W, YU D, et al. Research progress on the treatment of premature ovarian failure using mesenchymal stem cells: a literature review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021(9):749822.
- [38] MU Y, WU X, HAO Z. Comparative evaluation of mesenchymal stromal cells from umbilical cord and amniotic membrane in xenograft conditions[J]. *BMC Cell Biol*, 2018, 19(1):27.
- [39] TAHERI M, MOGHADOM, SAKI G, NIKBAKHT R, et al. Bone morphogenetic protein 15 induces differentiation of mesenchymal stem cells derived from human follicular fluid to oocyte-like cell[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(1):127-139.
- [40] GUPTA S, LODHA P, KARTHICK M S, et al. Role of autologous bone marrow-derived stem cell therapy for follicular recruitment in premature ovarian insufficiency: review of literature and a case report of world's first baby with ovarian autologous stem cell therapy in a perimenopausal woman of age 45 year[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2018, 11(2):125-130.
- [41] 徐焱焱. 经血间充质干细胞通过 IGF-1/AKT/FOXO3a 信号通路改善化疗源小鼠卵巢早衰的实验研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2020.
- [42] KHOURY M, ALCAYAGA-MIRANDA F, ILLANES S E, et al. The promising potential of menstrual stem cells for antenatal diagnosis and cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2014(5):205.

(编辑:李悦)