

中药通过调控自噬干预排卵障碍的作用机制研究进展[△]

屈亚雪^{1,2*}, 丁 樱^{1,2}, 韩姗姗^{1,2#}, 孙昭恒^{1,2}, 邢文超^{1,2} (1. 河南中医药大学第一附属医院儿科, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学儿科医学院, 郑州 450046)

中图分类号 R965;R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)24-3132-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.20



摘 要 排卵障碍以卵泡成熟异常或排出障碍为核心表现,病因复杂且临床缺乏特效防治手段。自噬功能紊乱与排卵障碍的发生发展密切相关。本文从自噬角度系统阐述中药在卵泡发育及排卵障碍中的作用机制,并梳理了中药调控自噬影响卵泡发育、改善排卵障碍的相关研究,发现中药单体/活性成分(益母草碱、杜仲总黄酮、山姜素、淫羊藿素等)及复方(苍附导痰汤、归肾育宫汤、助卵汤、益肾养卵方、归肾丸等)可通过调控自噬相关基因和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、AMP活化蛋白激酶等信号通路,改善卵泡微环境、调节性激素水平、减少卵泡闭锁,从而促进卵泡正常发育与排出,延缓卵巢衰老。该领域的研究主要基于细胞与动物实验,且多聚焦于单一信号通路或因子,部分研究未能充分体现中医药“辨证施治”的个体化治疗特色,亟待进一步研究。

关键词 自噬;排卵障碍;中药;作用机制

Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine in regulating autophagy to intervene in ovulatory disorders

QU Yaxue^{1,2}, DING Ying^{1,2}, HAN Shanshan^{1,2}, SUN Zhaoheng^{1,2}, XING Wenchao^{1,2} (1. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. College of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT Ovulatory disorders are mainly characterized by abnormal follicular maturation or ovulation, with complex etiologies and a lack of effective prevention and treatment methods. Autophagy dysfunction is closely related to the generation and progression of ovulatory disorders. This article systematically elucidates the mechanisms of TCM on follicular development and ovulatory disorders from the perspective of autophagy. It also reviews relevant studies on how TCM regulates autophagy to influence follicular development and improve ovulatory disorders. The findings reveal that TCM monomers/active ingredients (leonurine, total flavonoids from *Eucommia ulmoides*, alpinetin, icariin, etc.) and compound formulas (including Cangfu daotan decoction, Guishen yugong decoction, Zhuluan decoction, Yishen yangluan formula, Guishen pill, etc.) improve the follicular microenvironment, regulate sex hormone levels, and reduce follicular atresia by regulating autophagy-related genes and signaling pathways such as phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin and AMP-activated protein kinase. These actions thereby promote normal follicular development and ovulation, and delay ovarian aging. Most research in this field is based on cellular and animal experiments, often focusing on a single signaling pathway or factor. Some studies fail to fully reflect the individualized treatment characteristics of TCM that emphasize “syndrome differentiation and treatment”, highlighting the urgent need for further investigation.

KEYWORDS autophagy; ovulatory disorders; traditional Chinese medicine; mechanism of action

排卵障碍是一类以卵泡成熟异常或排出障碍为核心特征的异质性疾病的总称,临床常表现为月经紊乱与

不孕^[1]。其病理机制复杂,涉及因素多样,国际妇产科联盟将其按解剖结构分为多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)以及下丘脑性、垂体性、卵巢性排卵障碍4种类型,其中卵巢性排卵障碍包括早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)、卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)、卵巢储备功能下降(decreased ovarian reserve, DOR)等疾病。此外,排卵障碍依据病因又可分为遗传性、自身免疫性、功能性、肿

△ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82205187);河南省医学科技攻关计划项目联合共建项目(No.LHGG20230684);“止喘灵杯”青年医师创新发展项目(No.EKQNJ-2024-08)

*** 第一作者** 硕士研究生。研究方向:中西医结合防治女性生殖系统疾病。E-mail:1789055535@qq.com

通信作者 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中西医结合防治女性生殖系统疾病。E-mail:shanshan1226@163.com

瘤性排卵障碍等不同类型的,其中卵巢癌为最常见的肿瘤性排卵障碍之一^[1]。目前,针对排卵障碍并无确切有效的防治策略,临床常采用对症治疗,包括调整生活方式、使用促排卵药物以及辅助生殖技术等^[2]。这些方法虽能提高排卵率,但受孕率较低,且无法从根本上恢复卵巢激素分泌、排卵和生育等功能;若方法使用不当甚至会引发卵巢激惹征、多胎妊娠等,还可能因外源性激素的摄入增加患者罹患乳腺癌、心血管疾病等的风险^[3],故亟待寻找安全有效的治疗方法。

中药治疗因其低毒高效、安全经济等优势,在临床疾病防治中逐渐受到重视。其主要通过改善性激素水平及卵巢功能、促进卵泡发育、提高排卵率和妊娠率、减少合并用药副作用等途径来治疗排卵障碍^[4],但目前多为经验用药,尚未形成统一方案,其具体作用机制更有待阐明。研究发现,自噬作为调控机体应激反应的一种稳态机制,在调控女性生殖生理过程中至关重要,参与了调控卵泡形成、颗粒细胞(granulosa cells,GCs)增殖与凋亡、卵母细胞成熟及排卵等多个关键环节^[5-6],其功能失衡与排卵障碍的发生密切相关。在此背景下,研究人员对中药通过调控自噬从而干预排卵障碍进行了探索,发现中药能通过调控自噬基因及影响多条信号通路等调控卵泡细胞的自噬水平,促进其发育与成熟^[7-9]。本文从自噬角度系统阐述了中药在卵泡发育及排卵障碍中的作用机制,并归纳了常用中药及复方通过调节自噬从而影响卵泡发育、改善排卵障碍的研究进展,以期为后续深入探索中药防治排卵障碍提供理论参考。

1 自噬的分子机制和关键调控因子

自噬在应激条件下被激活,其过程主要涉及诱导、延伸、自噬体形成、自噬溶酶体形成、底物降解5个阶段:细胞接收应激信号后,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1,mTORC1)、AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)受到抑制,促使UNC-51样激酶1(UNC-51-like kinase-1,ULK1)复合物被激活;接着活化的ULK复合物磷酸化Ⅲ类磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)复合物,促使自噬膜结构延伸;随后,自噬相关基因(autophagy-related gene,ATG)5、ATG12、ATG16L在ATG7和ATG10介导下形成ATG12-ATG5-ATG16L复合物,该复合物与ATG7、ATG3共同促进微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3,LC3)-Ⅱ的形成,进而形成自噬体;自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,将底物降解,完成自噬过程,维持细胞内环境稳态^[10]。自噬的激活与调控机制见图1。

2 自噬与卵泡发育的关系

自噬在卵泡发育过程中发挥着关键调控作用,既可促进细胞存活,又可介导程序性死亡。Choi等^[11]在大鼠不同卵泡阶段的GCs中均观察到自噬现象,且发现大鼠

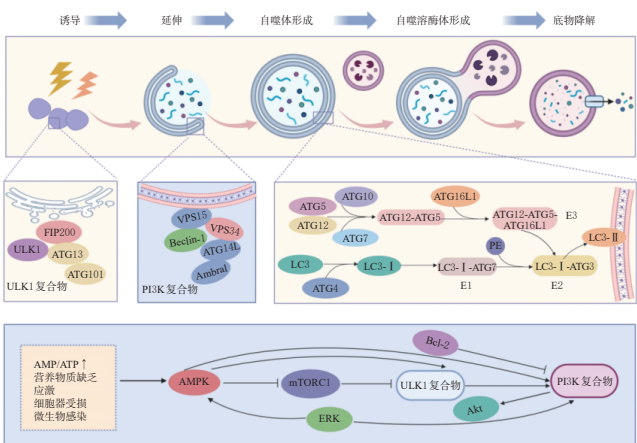


图1 自噬的激活与调控机制

卵泡闭锁过程中自噬体的积累可诱导凋亡发生,证实自噬参与调控卵泡发育的各个阶段。具体而言,自噬主要通过以下机制维持卵泡正常发育:

2.1 维持卵泡质量

原始卵泡的形成与卵母细胞质量的长期维持均依赖于自噬的精细调控。在原始卵泡形成阶段,自噬被适度激活,通过清除异常细胞器及错误折叠蛋白质,促进卵母细胞的结构重塑与胞质净化,进而保障原始卵泡的质量^[5];此后,在卵母细胞的缓慢成熟过程中,自噬作为关键的质量监控机制,持续清除代谢副产物和受损组分,维持其能量稳态与基因组稳定性^[12]。

2.2 调控GCs功能与卵泡闭锁

自噬通过影响细胞增殖、分化和凋亡,参与卵泡的成熟及闭锁过程。生理状态下,适度自噬有助于GCs清除受损细胞器,维持其正常代谢与内分泌功能,从而支持卵泡的健康发育并抑制其过早闭锁;相反,无论是自噬缺陷导致的异常蛋白积聚和线粒体功能紊乱,还是自噬过度引起的GCs过度程序性死亡,都会破坏GCs的功能完整性,加速卵泡闭锁进程^[13]。

2.3 调节激素分泌与排卵

自噬通过调控类固醇合成酶的表达与活性,直接参与雌激素与孕激素的合成,进而调节排卵过程^[6]。此外,黄体期的自噬水平呈现动态变化特征:自噬适度激活可促进GCs完成正常黄体化过程;而在黄体退化阶段,AMPK介导的自噬过度则会加速黄体结构溶解^[9]。这些发现充分证明,功能性自噬对于卵泡从发育、成熟到退化的整个生命周期具有不可或缺的调控作用。

3 自噬异常与不同类型排卵障碍的关系

PCOS以排卵障碍、胰岛素抵抗、高雄激素血症等为主要特征。在PCOS卵巢组织中,GCs的自噬呈现过度激活状态。研究表明,与正常大鼠比较,PCOS大鼠的卵

巢GCs中自噬体数量明显增加、自噬标志物LC3-II/LC3-I比值显著升高,这一异常激活的自噬过程会直接损伤细胞结构,影响卵泡细胞的正常发育,进而导致排卵障碍与性激素合成失调,最终诱导PCOS的发生^[14]。

POI和POF均以40岁前卵巢功能减退或衰竭为核心特征,主要表现为月经与激素水平异常。自噬过度激活会引发GCs闭锁增多,阻碍卵泡正常发育;而自噬不足则加剧原始卵泡异常激活与卵母细胞凋亡,加速卵巢功能耗竭^[15-16]。其潜在机制包括:PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路活性减弱,导致自噬过度激活^[15];同时,AMPK表达下降引发的自噬缺陷可导致异常蛋白积累,破坏卵泡微环境稳态^[16]。这表明,自噬稳态失衡是卵巢功能提前衰退的关键病理机制之一。

DOR的主要特征为卵泡数量减少和质量下降。研究发现,DOR小鼠GCs中ATG7、Beclin-1表达及LC3-II/LC3-I比值显著升高,提示自噬过度激活^[7]。这种异常激活可能诱发GCs发生自噬性死亡,破坏卵泡微环境,最终导致卵母细胞质量下降。

卵巢癌是主要来源于卵巢细胞的恶性肿瘤,病因尚不明确,持续排卵可能是其发病原因之一。自噬在卵巢癌中亦表现出双重作用:适度自噬可为癌细胞提供能量并促进化疗耐药,发挥促癌效应;而过度自噬则可能诱导癌细胞凋亡,反而抑制肿瘤进展^[17]。

4 自噬相关信号通路与排卵障碍的关系

除上述PI3K/Akt/mTOR、AMPK等核心通路外,还有多条信号通路通过调节自噬活性参与排卵障碍的病理过程,包括Ras同源基因家族成员A(Ras homolog family member A, RhoA)/Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK)^[8]、沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, SIRT1)/叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FoxO1)^[9]、维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)/Klotho蛋白(Klotho)^[18]、低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/腺病毒E1B相互作用蛋白3(adenovirus E1B interacting protein 3, BNIP3)^[19]、Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1)/核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)^[20]等。这些信号通路的异常会影响自噬基因表达、细胞应激清除功能及卵泡微环境稳态,损害卵母细胞和GCs的功能,干扰正常排卵过程,最终导致排卵障碍的发生。

5 中药调控自噬对排卵障碍的干预作用

5.1 中药调控自噬干预PCOS

5.1.1 中药单体/活性成分

中药单体/活性成分干预PCOS的相关研究已取得诸多成果,如益母草碱^[8]、杜仲总黄酮^[14]、车前子醇提取物^[21]、山姜素^[22]、淫羊藿素^[23]等,均能抑制PCOS的GCs自

噬与凋亡,其机制涉及调节Beclin-1、LC3、ATG等自噬因子,其中益母草碱、杜仲总黄酮、车前子醇提取物可分别通过调控RhoA/ROCK、PI3K/Akt/mTOR、P53/AMPK等信号通路发挥作用。此外,益母草碱还能够通过抑制PCOS模型小鼠卵巢组织及GCs中胱天蛋白酶1的激活,减轻环磷酸胺所致卵巢损伤^[8];杜仲总黄酮还可调节PCOS模型大鼠性激素平衡,促进卵泡发育^[14];淫羊藿素则还能提高GCs增殖活性,改善PCOS模型大鼠卵巢功能^[23]。由此可见,这些成分具有多重保护效应。

5.1.2 中药复方

中药复方通过多分子途径调控GCs自噬,为PCOS治疗提供了新思路。例如,苍附导痰汤(由传统丸剂改型加減而成),具有健脾燥湿化痰之功效,于晓娜等^[24]研究发现,其可能通过影响微核糖核酸(microRNA, miR)-17-5p/ATG7介导的自噬通路,上调GCs中miR-17-5p表达并抑制ATG7表达,从而减轻PCOS患者GCs的过度自噬,恢复自噬平衡。桂枝茯苓丸作为活血化瘀消症的经典方剂,其含药血清可通过长链非编码RNA H19/miR-29b-3p途径抑制PCOS小鼠卵巢GCs的自噬水平^[25]。归术益坤方为国医大师柴嵩岩的经验方,具有益肾健脾、养血通利之效,其可通过调控P53/AMPK信号通路,抑制PCOS大鼠卵巢GCs的过度自噬^[26]。

5.2 中药调控自噬干预POI与POF

5.2.1 中药单体/活性成分

金丝桃苷为黄酮苷类化合物,可通过HIF-1 α /BNIP3信号通路调控自噬过程,促进雌激素与孕激素合成,进而保护POI小鼠的卵巢功能^[19]。白藜芦醇- β 环糊精复合物可通过促进GCs自噬,延缓POI小鼠的疾病进展^[27]。枸杞多糖可通过促进AMPK/SIRT1自噬途径活化,缓解D-半乳糖诱导的POF小鼠卵巢组织衰老及性激素分泌紊乱等症状,其是否具有自噬双向调节作用尚待深入研究^[16]。人参皂苷Rg₁除促进雌激素分泌外,还可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调节氧化应激酶表达,减轻POF小鼠的卵巢氧化损伤,延缓卵巢衰老^[15]。以上多途径协同作用的特点提示,联合抗氧化与自噬调节策略可能在延缓卵巢衰老方面发挥协同增效作用。

5.2.2 中药复方

诸多补肾方剂如归肾育宫汤^[28]、助卵汤^[29]、益肾养卵方^[30]等,均可通过调控PI3K/Akt信号通路,抑制GCs过度自噬,从而改善POI大鼠及患者的卵巢储备功能。一项针对国医大师夏桂成的经验方补肾宁心汤的研究表明,该方可通过上调miR-144、Akt、mTOR的表达,有效减缓POI大鼠的卵泡闭锁进程^[31]。此外,归肾丸可通过调节VDR/Klotho信号转导^[18]、补肾活血方可通过改善脂质代谢^[32]、左归丸可通过调控自噬相关基因表达^[33]、毓麟珠则可通过激活SIRT1/FoxO1信号通路抑制氧化应激^[9]等,改善POF大鼠卵巢功能。这些补肾方剂在补肾的同时,兼具养精、活血、宁心等功效,为POI、POF的治疗提供了多靶点策略。

5.3 中药复方调控自噬干预DOR

毓麟护坤汤由毓麟珠加味而成,可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制DOR小鼠卵巢GCs的过度自噬,进而改善卵泡发育^[7]。加减益经汤由《傅青主女科》中的益经汤化裁而成,具有益肾调经、疏肝养心之效,其作用机制与改善DOR大鼠卵巢细胞的缺氧微环境、逆转异常自噬过程相关^[34]。山东省名中医刘金星的经验方补肾养精汤可通过抑制雷公藤多苷诱导的DOR大鼠GCs自噬,改善大鼠卵巢储备功能^[35]。这些发现为临床优化DOR治疗方案提供了重要依据。

5.4 中药调控自噬干预卵巢癌

木犀草素可通过Akt/mTOR信号通路诱导卵巢癌A2780细胞自噬与凋亡^[36];杨梅素可通过促进线粒体动态分裂,诱导人卵巢癌SKOV3细胞发生自噬^[37];白藜芦醇可通过激活Hedgehog信号通路介导的自噬发挥作用^[38];小豆蔻明可通过抑制mTOR信号通路,诱导卵巢癌细胞自噬^[17]。以上中药单体/活性成分均通过诱导自噬过度激活,使癌细胞发生自噬。然而,癌细胞也可利用自噬抵抗治疗,引发耐药,故抑制自噬可逆转耐药,恢复癌细胞对治疗的敏感性或直接诱导其死亡。研究表明,紫草素可通过抑制Keap1/Nrf2信号通路介导的自噬,有效提高卵巢癌SK-OV-3细胞对顺铂的敏感性进而抑制其增殖、侵袭能力^[20]。此外,全国名中医王秀霞创立的理冲生髓饮可抑制卵巢癌细胞的异常增殖,初步研究发现其作用机制可能与调控AMPK/mTOR/ULK1信号通路、抑制卵巢癌细胞自噬有关^[39]。

综上所述,中药调控自噬干预排卵障碍的作用机制见图2。

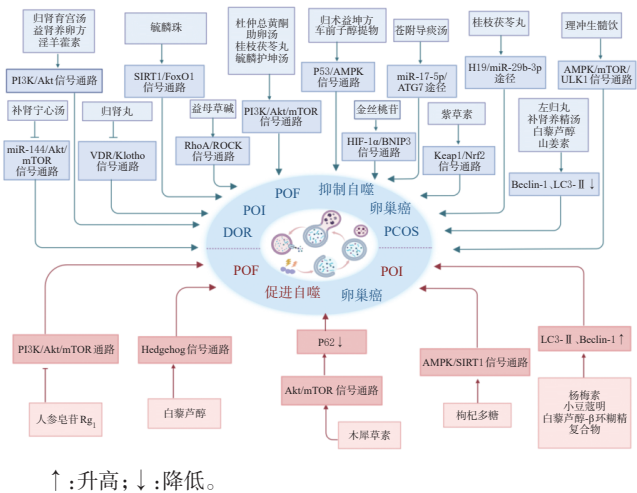


图2 中药调控自噬干预排卵障碍的作用机制

6 结语与展望

中药凭借其多成分、多靶点的独特优势,在调控自噬干预排卵障碍中展现出重要作用。本文通过梳理相关研究发现,中药单体/活性成分(益母草碱、杜仲总黄酮、山姜素、淫羊藿素等)及复方(苍附导痰汤、归肾育宫汤、助卵汤、益肾养卵方、归肾丸等)可通过调控ATG7、

LC3、Beclin-1等自噬关键因子,影响PI3K/Akt/mTOR、AMPK、RhoA/ROCK、SIRT1/FoxO1等多条信号通路及相关上下游靶点,进而调控GCs自噬水平,通过改善卵泡微环境、调节性激素水平、减少卵泡闭锁等多途径,促进卵泡正常发育与排出,延缓卵巢衰老,对PCOS、POI、POF、DOR及卵巢癌等疾病产生综合治疗效应。

调控自噬作为防治排卵障碍的潜在靶向策略,目前仍面临以下局限性与挑战:(1)目前该领域的研究多基于细胞与动物实验,尚缺乏规范的临床试验与联合用药方案的验证,导致临床转化应用受限。故未来需在深化机制研究的同时,积极推进大样本、多中心的标准化临床试验,推动基础研究成果向临床应用转化。(2)现有成果多聚焦于单一信号通路或因子,缺乏对自噬相关通路间复杂交互网络的系统性探索,加之研究手段有限,难以完整揭示自噬相关通路间的调控关系。因此,深入探索多通路间的协同或拮抗作用,是阐明中药整体调节机制的关键。(3)中药单体及活性成分的研究未能充分体现中医药“辨证施治”的个体化治疗特色;而复方制剂因作用通路与靶点的异质性与复杂性,其临床应用普适性亦存在争议,这些因素均为中药治疗排卵障碍的科学性及准确性提出挑战。在后续研究中,不仅需结合临床试验验证中药调控自噬的疗效与安全性,更应整合基因表达谱、代谢组学特征等现代技术,从更多维度探寻生物标志物,为推进中药精准化及个性化防治排卵障碍提供更有力的证据。

参考文献

[1] MUNRO M G, BALEN A H, CHO S, et al. The FIGO ovulatory disorders classification system[J]. Fertil Steril, 2022, 118(4): 768-786.

[2] 许茜亚,全松. 排卵障碍性不孕症的诊疗策略[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(5): 328-332.

[3] 曹金翔,吴洁. 早发性卵巢功能不全激素补充治疗利弊评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 227-230.

[4] 顾颖,许小凤,顾灵. 中医药诱发排卵方案疗效评价[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 6002-6005.

[5] 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]. J Cell Physiol, 2022, 237(2): 1157-1170.

[6] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in mammalian development and differentiation[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(9): 823-830.

[7] 王瑞霞,程欢,范亚杏,等. 基于PI3K/Akt/mTOR介导的自噬探讨毓麟护坤汤改善卵巢储备功能下降机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(18): 77-85.

[8] 尹和芳,吴萍,胡礼建. 益母草碱调节RhoA/ROCK信号通路对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(11): 2199-2205.

- [9] 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.
- [10] KIM K H, LEE M S. Autophagy: a key player in cellular and body metabolism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(6): 322-337.
- [11] CHOI J, JO M, LEE E, et al. Induction of apoptotic cell death via accumulation of autophagosomes in rat granulosa cells[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(4): 1482-1486.
- [12] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [13] RU M, LIANG H P, RUAN J M, et al. Chicken ovarian follicular atresia: interaction network at organic, cellular, and molecular levels[J]. *Poult Sci*, 2024, 103(8): 103893.
- [14] 毕晓英,许珂,赵艳晓,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路研究杜仲总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平及卵巢组织自噬的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 82-86.
- [15] 刘小虎,赵志慧,周玥,等. PI3K/Akt/mTOR 自噬通路在人参皂苷 Rg₃ 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.
- [16] 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.
- [17] 衡晓洁,史道华,牛培广,等. 小豆蔻明调控自噬抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(4): 663-667.
- [18] ZHOU M F, NIU H F, CHEN R, et al. Gui ShenWan prevent premature ovarian insufficiency by modulating autophagy and angiogenesis via facilitating VDR[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117955.
- [19] ZHU F F, GAO J, ZENG F L, et al. Hyperoside protects against cyclophosphamide induced ovarian damage and reduced fertility by suppressing HIF-1 α /BNIP3-mediated autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113743.
- [20] 方堃,邱芳,丁娅妮,等. 紫草素通过 Keap1/Nrf2 信号通路介导的自噬对卵巢癌 SK-OV-3 细胞的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(8): 1053-1060.
- [21] 李莹,陈建玲,吴佩蔚,等. 基于 P53/AMPK 通路车前子醇提物对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞自噬的作用研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(7): 76-80.
- [22] 孙艳敏,胡俊攀,王冰玉,等. 山姜素对来曲唑诱导的多囊卵巢综合征模型大鼠的治疗作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(1): 129-135.
- [23] 邵梅,王家传. 淫羊藿素对多囊卵巢综合征颗粒细胞凋亡和自噬的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(20): 2830-2833.
- [24] 于晓娜,连方,相珊,等. 基于 miR-17-5p/ATG7 介导自噬探讨苍附导痰汤对痰湿型多囊卵巢综合征不孕症的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 5075-5080.
- [25] 陈海燕,朱鸿秋,朱影,等. 桂枝茯苓丸含药血清对多囊卵巢综合征小鼠卵巢颗粒细胞自噬的影响[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3137-3144.
- [26] 邢玉,刘艳霞,刘欣,等. 归术益坤方对多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬通路 P53/AMPK 中关键基因表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9): 184-187.
- [27] HU B, ZHENG X, ZHANG W. Resveratrol- β cd inhibited premature ovarian insufficiency progression by regulating granulosa cell autophagy[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 18.
- [28] 卢苑蓉,王强,刘隽阳,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨归肾育宫汤对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢颗粒细胞自噬的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(24): 3359-3363, 3370.
- [29] 唐丽,牟珍妮,申思楠,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探讨助卵汤对大鼠早发性卵巢功能不全的保护作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(4): 52-59.
- [30] 张慧,李雯雯,张建涛. 益肾养卵方对早发性卵巢功能不全患者卵巢储备功能、卵巢颗粒细胞 Bcl-2/Bax 的表达及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 108-111, 116.
- [31] 陈文俊,苏清源,陈星蓓,等. 补肾宁心汤通过 miRNA144/Akt/mTOR 轴抑制过度自噬改善早发性卵巢功能不全大鼠卵巢功能的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(8): 193-197, 224-225.
- [32] LI T, WEI Y, JIAO B B, et al. Bushen huoxue formula attenuates lipid accumulation evoking excessive autophagy in premature ovarian insufficiency rats and palmitic acid-challenged KGN cells by modulating lipid metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1425844.
- [33] 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.
- [34] 万云慧,陈晓勇. 加减益经汤对大鼠卵巢储备功能下降的影响及机制研究[J]. 中国药房, 2022, 33(14): 1730-1735.
- [35] 王昭,赵晓旻,刘鹏飞,等. 基于颗粒细胞自噬探讨补肾养精汤对卵巢储备功能降低模型大鼠卵巢储备功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 169-173.
- [36] 徐如敏,曹雨蝶,连晓芙,等. 木犀草素通过 Akt-mTOR 通路诱导人卵巢癌 A2780 细胞凋亡和自噬的研究[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(22): 1690-1696.
- [37] 于洋,刘师兵,李松岩,等. 杨梅素对人卵巢癌 SKOV3 细胞自噬的诱导作用及线粒体分裂的促进作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(4): 685-689, 858.
- [38] FERRARESI A, ESPOSITO A, GIRONE C, et al. Resveratrol contrasts LPA-induced ovarian cancer cell migration and platinum resistance by rescuing hedgehog-mediated autophagy[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3213.
- [39] 刘芳媛,丁丹妮,郭滢,等. 理冲生髓饮有效组分调控相关信号通路对卵巢癌自噬的影响研究[J]. 中国医药, 2024, 19(5): 659-663.

(收稿日期:2025-08-22 修回日期:2025-12-03)

(编辑:邹丽娟)