

归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病的作用机制研究进展

陈瑶^{1,2}, 田赛男^{1,3*}, 王彬安³, 王圣羽³, 刘文娥¹, 雷磊^{1,2}, 唐丽^{1*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学中西医结合学院, 长沙 410208;
3. 湖南中医药大学中医学院, 长沙 410208)

[摘要] 归肾丸源自《景岳全书》,作为中医经典名方传承至今已有四百余年历史,专为肾精亏虚证候而设,临床常用于治疗女性卵巢功能减退性疾病、男性精少不育及腰椎间盘突出症等与精血不足相关的疾病。诸多研究证实,归肾丸治疗卵巢储备功能减退(DOR)、早发性卵巢功能不全(POI)和卵巢早衰(POF)等卵巢功能减退性疾病具有显著疗效和优势。基于近年相关文献,发现归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病的作用机制主要涉及调节下丘脑-垂体-卵巢轴(HPOA)功能、改善生殖内分泌紊乱、改善卵巢功能、调控相关信号通路、调节免疫与抗炎作用等方面;并通过归肾丸临床治疗用药总结,发现归肾丸联合西药治疗,临床疗效确切,不仅可以明显改善患者症状,同时还能弥补单纯激素替代疗法的不足,减少复发及不良反应,提高安全性。该文旨在为归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病的临床合理应用提供科学依据,并为开发新型卵巢保护药物提供中医药创新思路,推动中西医结合生殖医学发展,为全球卵巢功能减退性疾病诊疗提供中国方案。

[关键词] 归肾丸; 卵巢储备功能下降; 早发性卵巢功能不全; 卵巢早衰; 机制研究

[中图分类号] R289;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)02-0317-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252102

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250924.1521.008>

[网络出版日期] 2025-09-24 16:59:09 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Mechanism of Action of Guishenwan in Treatment of Ovarian Insufficiency Diseases: A Review

CHEN Yao^{1,2}, TIAN Sainan^{1,3*}, WANG Bin'an³, WANG Shengyu³, LIU Wen'e¹, LEI Lei^{1,2}, TANG Li^{1*}

(1. *The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;*
2. *School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 401208, China;*
3. *School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 401208, China*)

[Abstract] Guishenwan (GSW), originating from *Jingyue Quanshu* (Zhang Jingyue's Complete Works), is a classic traditional Chinese medicine (TCM) formula with a history of over 400 years. Designed for kidney essence deficiency syndrome, it is clinically applied to treat diseases associated with essence-blood deficiency, such as ovarian insufficiency diseases in women, oligospermia-induced infertility in men, and lumbar disc herniation. Numerous studies have confirmed its significant efficacy and advantages in managing ovarian insufficiency diseases, including diminished ovarian reserve (DOR), premature ovarian insufficiency (POI), and premature ovarian failure (POF). According to recent literature, the therapeutic mechanisms of GSW in treating ovarian insufficiency diseases involve regulating the hypothalamic-pituitary-ovarian axis (HPOA) function, ameliorating reproductive endocrine disorders, improving ovarian function, modulating relevant signaling pathways, and exerting immunoregulatory and anti-inflammatory effects. A review of GSW in clinical treatment revealed that clinical applications of GSW,

[收稿日期] 2025-06-21

[基金项目] 2025年湖南省研究生科研创新项目(CX20251215);湖南省自然科学基金青年项目(2025JJ60625);湖南省卫生健康委员会科研课题(W20243198);湖南中医药大学校院联合基金重点项目(2023XYLHJJ005);湖南省科技厅重点领域研发计划(2023SK2050)

[第一作者] 陈瑶,在读博士,从事中西医结合防治妇产科疾病研究,E-mail:1552698385@qq.com.

[通信作者] *唐丽,博士,主治医师,从事中西医结合防治妇产科疾病研究,E-mail:1451962023@qq.com;

*田赛男,博士,讲师,从事中医药防治妇科疾病研究,E-mail:tsn004826@163.com

particularly in combination with Western medicine, not only alleviate symptoms but also compensate for the limitations of hormone replacement therapy, thereby reducing recurrence, minimizing adverse reactions, and enhancing safety. This review aims to provide a scientific basis for the rational clinical use of GSW in ovarian insufficiency diseases, offer innovative TCM strategies for developing novel ovarian-protective drugs, promote the integration of TCM and Western medicine in reproductive medicine, and ultimately contribute a Chinese approach to global management of ovarian insufficiency diseases.

[Keywords] Guishenwan; diminished ovarian reserve; premature ovarian insufficiency; premature ovarian failure; mechanism research

卵巢功能减退性疾病是指卵巢功能减退引起的生育障碍性疾病,包括卵巢储备功能减退(DOR)、早发性卵巢功能不全(POI)和卵巢早衰(POF),严重影响着女性生殖健康与生命质量^[1]。其发病与遗传、医源性、自身免疫、环境、吸烟、肥胖等多种因素密切相关^[2-4],临床表现为持续性促性腺激素(Gn)水平升高和雌激素(E₂)水平降低,以月经异常和不孕为常见症状,部分患者伴随围绝经期相关症状^[5]。随着社会压力增加、环境毒素暴露及生育年龄推迟,其发病率呈显著年轻化趋势^[6-7]。现代医学以激素替代疗法(HRT)为核心,虽可缓解围绝经期症状,但无法逆转卵巢储备耗竭,且长期使用增加乳腺癌、子宫内膜癌等风险;免疫调节、基因治疗和干细胞移植等是目前新兴生物干预技术,也存在不同程度的局限性^[8-11],故促使学界将目光转向安全性更高、不良反应更小的中医药领域。

中医理论认为“肾主生殖”,肾本不足,心肝脾郁滞是卵巢功能衰退的核心病机,气郁、瘀血、痰饮为致病因素,治疗以平衡阴阳为大法,并重视补肾填精,调理心肝脾,临床随证化裁^[12-13]。归肾丸由熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、当归、枸杞子、杜仲、菟丝子8味药物组成,是明代张景岳《景岳全书》中经典补肾方剂,原文记载:“归肾丸二三。治肾水真阴不足,精衰血少,腰酸脚软,形容憔悴,遗泄阳衰等证。此左归、右归二丸之涎者也”,具有“滋阴补肾、养血填精”之功,临床广泛应用于卵巢功能减退性疾病的治疗。研究证实归肾丸可降低动物模型和患者血清中卵泡刺激激素(FSH)水平、升高抗苗勒氏管激素(AMH)和E₂浓度,并促进卵泡发育,改善相关临床症状^[14-16],但其分子作用机制尚未完全阐明。

近年来,多项研究发现,归肾丸及归肾丸化裁可以通过调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)/mTOR/低氧诱导因子-1(HIF-1)/血管内皮生长因子(VEGF)信号通路抑制原始卵泡过度激活,维持卵巢储备^[15,17];网络药理学分析则揭示其可能通过信号转导和转录激活因子3(STAT3)、PIK3R1、Akt1等关键靶点,干预PI3K/Akt、MAPK、叉头框蛋白O(FoxO)等信号通路,发挥改善卵巢功能,调控生殖内分泌,延缓卵巢衰老作用^[18-19]。然而,现有研究多聚焦于单一通路或靶点,缺乏对归肾丸多成分、多靶点、多通路协同作用机制的系统整合,且临床研究与基础研究之间的转化衔接仍存在瓶颈。故本文旨在系统梳理近年来归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病的最新研究进展,从调节神经内分泌系统下丘脑-垂体-卵巢轴(HPOA)、改善卵巢功能、调控相关信号通路、免疫调节、抗炎和维持线粒体能量

代谢等多维度解析其作用机制,探讨归肾丸“整体调节”与“精准干预”相结合的中医理论内涵,以期归肾丸的临床合理应用提供科学依据,为开发新型卵巢保护药物提供中医药创新思路,为推动中西医结合生殖医学发展作出贡献。卵巢功能减退性疾病相关病因机制图见增强出版附加材料。

1 临床研究现状

1.1 临床患者表现特征 DOR、POI和POF代表了卵巢功能逐渐下降的3个不同阶段^[20],均归属于卵巢功能减退性疾病。DOR指卵巢内卵母细胞数量减少和(或)质量下降,伴AMH水平降低,窦卵泡数减少,FSH升高,主要表现为生育能力下降,患病率为10%~35%^[21]。POI指女性在40岁以前出现卵巢功能减退,主要表现为月经异常、FSH水平升高,E₂波动性下降,全球发病率达到1%,并呈显著上升趋势^[22]。POF指女性40岁以前出现闭经,FSH>40 U·L⁻¹和雌激素水平降低,并伴有不同程度的围绝经期症状,发病率介于1%~5%,是POI的终末阶段^[23]。

1.2 归肾丸对临床患者的改善作用 研究表明,归肾丸在治疗卵巢功能减退性疾病表现出较高的有效率,并能够改善妊娠率,降低患者FSH、LH水平,提升E₂、AMH含量,增加子宫内膜厚度,促进卵泡发育,提高排卵率和妊娠率,恢复月经周期性,并改善中医证候^[24-26]。归肾丸加减联合耳穴调节HPOA功能,效果优于归肾丸单一疗法^[27-28]。加减归肾丸联合针灸可调节免疫功能,降低促炎因子水平,抑制免疫亢进,改善生殖内环境,提高妊娠率^[29-30]。定坤丹合归肾丸加味使用可显著提高妊娠率,周期排卵率观察组可达83.58%,能够促进卵泡发育、优化子宫内膜容受性,并增强卵巢血流,最终显著提高排卵率及妊娠率,临床疗效优于单一用药^[31]。归肾丸联合来曲唑^[32]、芬吗通^[33-34]、克龄蒙^[35]、雌二醇环丙孕酮片^[36]和戊酸雌二醇片+黄体酮胶囊^[37-38]等药物治疗,可弥补单纯激素替代疗法不足,减少复发及不良反应,提高安全性。

临床上有关归肾丸和归肾丸联合耳穴、针灸等中医特色疗法防治卵巢功能减退性疾病,表现为升高E₂和AMH、降低FSH和LH等性激素水平,降低炎症因子和β-内啡肽水平,恢复月经周期性,增加子宫内膜厚度和窦卵泡数量,提高患者排卵率及妊娠率,增加卵巢动脉舒张末期流速(EDV)和收缩期峰值流速(PSV),降低阻力指数(RI)和搏动指数(PI)改善卵巢功能等。其次,归肾丸及归肾丸化裁方还具有类雌激素样作用,可替代或协同外源性激素,改善生殖内分泌功能,提高患者妊娠成功率;同时中药联合治疗可减少激素用量及不良反应,降低停药后复发率,且在改善患者卵巢血流和卵泡质量有显著优势。归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病的临床

研究见增强出版附加材料^[24-45]。

2 基础实验研究现状

2.1 动物模型及表现特征 目前关于DOR、POI和POF的动模型建立尚无明确界限,均属于卵巢功能减退性疾病,成功建模表现为动情周期紊乱、卵巢组织学改变、伴随不同程度血清FSH水平升高、 E_2 和AMH水平下降、颗粒细胞层排列紊乱等^[46]。动物选择以大鼠和小鼠为代表,包括化疗药物模型、放疗诱导模型、自身免疫模型、卵巢毒性物质模型、基因敲除模型、应激模型和超促排卵模型等^[47-48]。

2.2 归肾丸对动物模型的改善作用 研究结果显示,归肾丸可降低POF模型大鼠血清FSH、黄体生成素(LH)水平、升高 E_2 水平,改善卵巢内分泌功能^[49-50];改善线粒体功能,抑制线粒体过度自噬^[51-52];上调八聚体结合转录因子4(Oct-4)、早期生长应答基因-1(Egr-1)等基因,促进卵泡发育^[53]。加减归肾丸同样可降低FSH和LH水平,升高血清 E_2 和AMH水平,调节HPOA功能,上调卵巢组织中PI3K、Akt的表达,促进卵泡发育并抑制闭锁^[17]。新加归肾丸可以血清胰岛素样生长因子-I(IGF-I)的过度表达,从而促进卵泡发育和成熟;显著提高血清 E_2 和孕酮(P)水平,改善卵巢内分泌功能;激活mTOR信号通路促进颗粒细胞增殖,改善卵泡发育微环境^[54-55]。更年期归肾丸可提升 E_2 ,抑制FSH,调节下丘脑肽类和单胺类递质,改善HPOA功能^[56-57]。归肾丸合八珍汤可改善DOR大鼠血清激素水平、卵巢结构,促进血管生成^[58]。

通过临床前动物基础实验研究发现,近年来,归肾丸及相关药物治疗卵巢功能减退性疾病的作用机制主要为调节性激素水平、恢复卵巢组织形态及促进卵泡发育情况、纠正神经内分泌调控、抑制自噬与免疫调节、抑制炎症反应和调控分子信号通路等。归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病的基础研究见增强出版附加材料^[49-60]。

3 归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病的相关作用机制

归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病具有个体化灵活性强、安全性高、不良反应低等优势,以中医整体观念、辨证论治为指导,中药复方多活性成分配合针刺多穴区协同多靶点、多信号通路协同调控,以达到恢复卵巢储备功能和减轻相关症状的目的。如前文所示,归肾丸的治疗机制主要涉及HPOA神经内分泌的调控、改善卵巢功能、调控相关信号通路、免疫调节与抗炎作用、维持线粒体能量代谢等方面。归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病相关作用机制见增强出版附加材料。

3.1 调节神经内分泌系统 归肾丸调控神经内分泌系统机制主要包括调节HPOA激素分泌、提高AMH水平、增加 β -内啡肽释放等方面。

3.1.1 调节HPOA轴激素分泌 垂体分泌的FSH与颗粒细胞表面受体结合,调控其增殖分化和雌激素合成^[61]。临床诊断中,血清FSH水平异常升高是评估卵巢功能减退的核心生化指标。病理状态下,卵巢功能减退患者因卵泡闭锁加速导致 E_2 分泌锐减,通过负反馈机制引起GnRH脉冲频率增加,继而导致FSH、LH代偿性升高^[62],尽管升高的FSH可短暂刺激残余卵泡发育并引起 E_2 波动性分泌,但这种代偿机制难以维持正常的生理激素水平,最终导致HPOA轴功能失

调^[63]。目前有多项动物实验及临床研究证明,归肾丸治疗可调节性激素水平,恢复卵巢功能,缓解临床症状,其能显著降低患者FSH、LH,升高 E_2 、AMH水平,纠正高促性腺激素和低雌激素状态,调节HPOA轴,恢复卵巢内分泌功能^[49-51]。

3.1.2 提高AMH水平 AMH由初级卵泡颗粒层细胞分泌,通过抑制原始卵泡的募集和窦前卵泡的过度发育,调控卵泡池的消耗速率^[64]。与FSH不同,AMH血清浓度在月经周期各阶段保持稳定,无须特定时间检测,研究显示,AMH对卵巢早衰的诊断敏感性显著高于FSH,其水平变化较FSH更早反映原始卵泡数量减少和卵巢储备功能下降^[65]。归肾丸合八珍汤能够通过上调VEGF/血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)和血管生成素-1/2(Ang-1/2)/含免疫球蛋白样环和上皮生长因子样域酪氨酸激酶-2(Tie-2)信号通路,改善卵巢血流灌注和血管新生,间接促进颗粒细胞功能,进而调节AMH分泌,恢复卵巢储备功能^[58]。

3.1.3 增加 β -内啡肽(β -EP)的释放 β -EP作为内源性阿片肽类物质,主要由下丘脑弓状核及垂体中叶合成分泌,通过作用于促性腺激素释放激素(GnRH)参与生殖内分泌系统的调控。 β -EP可影响中枢神经递质代谢,其异常波动与情绪障碍及神经内分泌紊乱密切相关。当机体遭受长期负面情绪刺激时,下丘脑-垂体轴-内啡肽分泌显著增加,通过负反馈机制抑制GnRH的脉冲式释放节律,导致Gn分泌异常,最终引发卵巢功能紊乱及卵泡闭锁加速^[66]。在调节HPOA轴中 β -EP发挥了的核心作用。相关研究发现,更年期归肾丸治疗在治疗雌性去势大鼠后, β -EP水平恢复,同时FSH、LH下降, E_2 升高,去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)和5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HiAA)显著下降,改善了垂体前叶和下丘脑肽类神经递质的功能,并纠正单胺类神经递质的紊乱,通过调节机体生殖内分泌功能而起到治疗更年期综合征的作用^[56-57]。

3.2 改善卵巢功能

3.2.1 改善卵巢血流动力学 卵巢的血液供应呈现独特的双重动脉供血系统,两者通过弓状吻合形成丰富的血管吻合网,其微循环状态直接影响卵母细胞成熟的关键环节,研究发现卵巢基质血流阻力指数(RI)升高与窦卵泡计数(AFC)下降呈显著正相关,且血管生成减少会导致卵泡闭锁率增加^[67]。归肾丸加减联合雌孕激素序贯治疗能够上调转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、生长分化因子-9(GDF-9)和骨形态发生蛋白-10(BMP-10)等细胞因子,降低RI和PI,升高PSV及EDV,促进卵泡正常发育、血管生成和维持卵巢微环境稳定性,增强卵巢血供^[37];加味归肾丸联合耳穴压豆治疗可通过耳穴按压促进内啡肽释放,缓解血管痉挛,增加卵巢动脉血流速度从而改善卵巢血流动力学^[27]。

3.2.2 抑制卵巢颗粒细胞(GCs)凋亡 在女性卵巢中,卵泡发育、成熟及黄体形成的动态过程伴随着程序性细胞凋亡的精确调控^[68]。研究显示,细胞凋亡通过自我维持的触发波机制在胞质内传播,这种具有空间-时间协调性的信号传递方式对维持组织稳态具有重要作用。然而,当GCs中凋亡触发波发生异常扩增时,会导致卵泡过度闭锁与卵母细胞加速丢

失,是卵巢功能减退的关键病理机制^[69]。蔡竞等^[54]发现新加归肾丸通过激活mTOR信号通路,上调周期素D₂(Cyclin D₂)表达,加速卵巢颗粒细胞周期进程(G₁→S期),从而抑制细胞凋亡并促进增殖,最终改善卵泡发育和卵巢功能。

3.3 调控相关信号通路 PI3K/Akt信号通路作为卵泡发育过程中的关键调控枢纽,通过动态调节颗粒细胞的增殖与凋亡平衡,驱动卵泡激活、生长及分化。该通路精确协调原始卵泡向成熟卵泡的转化,同时在维持卵母细胞-颗粒细胞交互中发挥核心作用^[70],确保卵泡发育不同阶段的时序性调控。新加归肾丸能够增加mTOR信号通路活性,上调Cyclin D₂,促进颗粒细胞增殖,加速细胞周期进程,促进卵泡发育^[54]。加减归肾丸通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制卵巢颗粒细胞凋亡,保护卵泡发育^[17]。

3.4 免疫调节与抗炎作用 卵巢局部免疫微环境的异常改变也会导致卵巢功能减退,如T细胞亚群比例失衡引发的T细胞介导损伤、B细胞异常活化导致的抗卵巢自身抗体过度产生,以及免疫调节功能缺陷表现为Th1细胞的过度活跃,抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平显著降低,而促炎因子(如IFN- γ)水平升高^[71-72]。这一系列免疫紊乱可导致针对卵巢组织的特异性自身免疫攻击,最终引发卵泡耗竭和卵巢功能衰退。归肾丸通过提高脾脏指数,增强T细胞的增殖能力,显著增加CD3⁺T、CD4⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T值、NK细胞百分比及IFN- γ 、IL-2的含量,降低CD8⁺T细胞百分比,来调节机体细胞免疫作用,提高POF小鼠的免疫功能^[59]。宋阳等^[30]研究发现加减归肾丸结合针刺治疗能够降低抗加减归肾丸结合针刺可以降低免疫性不孕患者IL-6、 β -EP和脑啡肽(ENK)水平,加强对免疫性不孕女性神经-内分泌-免疫网络的调节,从而改善机体免疫环境,增加其妊娠机率。归肾丸联合芬吗通可有效改善卵巢功能减退患者促排卵效果,提高患者的E₂及AMH水平,抑制炎症因子TNF- α 水平,且不良反应小^[39]。

3.5 维持线粒体能量代谢 线粒体作为能量代谢的核心细胞器,其功能对卵巢颗粒细胞的生理活动具有关键作用^[73]。研究表明颗粒细胞线粒体不仅为卵母细胞成熟提供能量底物,更通过维持线粒体膜电位直接参与类固醇激素合成的限速步骤^[74]。卵巢功能减退与线粒体代谢异常存在显著相关性,在POI模型中可观察到颗粒细胞线粒体超微结构破坏、嵴密度降低及基质空泡化等特征性改变,影响卵巢功能^[75]。因此,维持线粒体能量代谢是防治卵巢功能减退发生的重要手段。崔丹丹等^[52]通过透射电镜观察卵巢颗粒细胞超微结构的变化,发现归肾丸能够改善线粒体卵巢颗粒细胞线粒体肿胀、空泡化和增加脂滴含量,维持线粒体能量代谢功能,增加各级生长卵泡数量,从而保护卵巢储备功能。归肾丸合八珍汤可以改善DOR模型大鼠卵巢组织中线粒体肿胀程度,增加线粒体数量,逐渐恢复卵泡正常生长^[58]。自噬作为维持细胞稳态和能量平衡的重要机制,在卵巢功能减退性疾病的病理进程中发挥双向调控作用。研究表明,自噬功能缺陷或调控失衡均可导致卵巢功能异常^[76]。因此,精准调控自噬水平可能成为改善不同病因卵巢功能减退的新靶点。朱文渊

等^[51]研究发现归肾丸可下调自噬标志物微管相关蛋白1轻链3(LC3)和肌球蛋白样B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)结合蛋白(Beclin1)的表达、上调p62的表达,逆转环磷酸腺苷诱导的卵巢过度自噬状态,从而保护卵泡发育,改善卵巢储备功能。

4 总结与展望

卵巢功能减退性疾病是由卵巢功能提前衰退引发的生殖内分泌疾病,其发病机制复杂,涉及遗传易感性、医源性损伤、自身免疫异常和环境暴露等多因素的交互作用。中医古籍虽无与之对应病名,但据其月经周期紊乱、生育力下降等核心症状,可将其归于“血枯经闭”“未老经断”“胞宫虚损”“不孕”等范畴。《傅青主女科》提出“经本于肾”理论,强调“天癸乃肾中精气所化”,揭示了月经生理与肾精盛衰的直接关联,与现代医学HPOA调控理论具有内在契合性。现代中医认为,其本质为女性未至“七七”而肾气早衰,天癸枯竭,冲任二脉失养,导致胞宫精血亏虚;加之“肝肾同源”的生理特性,肾精亏虚可致肝失濡养,引发疏泄失常,气机郁滞,形成肾虚肝郁证。随着病程进展,肾虚累及心脾,精不化血则血海空虚,火不生土则痰湿瘀阻,逐步演变为肾虚血瘀、脾肾阳虚等复合证型。

本文通过对近年来的相关文献进行归纳,揭示了归肾丸在防卵巢功能减退性疾病中的独特优势和作用机制。综合分析临床前实验和临床研究的结果后,可以明确归肾丸在改善其症状方面的有效性和安全性。尤其是中医药的整体观念、多靶点作用和个体化治疗策略,为女性提供了更为安全、有效的治疗选择,展现中医药在现代医学体系中重要价值。

首先,归肾丸深刻践行中医药“治未病”思想。针对卵巢功能减退的渐进性病理进程,归肾丸以“滋肾填精、调和阴阳”为治则,通过辨证评估肾精亏虚与冲任失调状态,在卵巢储备下降早期介入。其经典组方熟地黄、山茱萸、枸杞子等提前调补先天之本,延缓卵泡耗竭速度,实现“未病先防”的主动干预。其次,归肾丸彰显中医整体观治疗优势。卵巢功能减退,E₂下降,将引发骨质疏松、自主神经紊乱及代谢异常等远期并发症,而归肾丸不仅修复生殖轴功能,更通过补肾精以壮骨填髓,改善骨代谢、滋水涵木以调节下丘脑-垂体稳态、精血同补优化糖脂代谢,形成多系统协同调控,在提升生育能力的同时显著改善患者潮热失眠、情绪波动等全身围绝经期症状,全面提高生活质量。再次,归肾丸的多靶点机制提供突破性治疗视角。研究表明其通过上调卵泡发育关键因子GDF-9、BMP-10,促进原始卵泡活化;激活PI3K/Akt/mTOR通路,抑制卵泡闭锁;上调VEGF/VEGFR-2和Ang-1/Ang-2/Tie-2信号通路,改善性激素水平,促进血管生成,恢复卵巢结构,重塑卵巢微环境;调控神经-内分泌-免疫网络,调节HPOA的GnRH脉冲分泌,改善机体免疫环境,增加妊娠率。这种“补肾-活卵-抗衰”多维机制,为卵巢功能减退的治疗提供了不可替代的整合治疗方案。

然而,当前归肾丸治疗卵巢功能减退性疾病的研究虽取得一定进展,但仍存在显著不足:机制研究多聚焦于部分信号通路,对其他潜在通路及具体分子靶点的探索不够深入;临床研究样本量小且多为单中心,缺乏与中医其他剂方的多

维度对比,对照组设计单一;长期疗效与安全性评估不足,随访时间短且不良反应监测不全面;个体化治疗研究匮乏,辨证分型不统一,剂量与疗程缺乏标准化规范。未来需借助单细胞测序等前沿技术深化机制研究,深化归肾丸“经典方剂-现代医学”融合研究,升级临床证据,开展多中心大样本研究以明确长期疗效与安全性,结合中医体质分类与基因检测探索个体化精准用药方案,并开发新型制剂以提升患者依从性,推动归肾丸在卵巢功能减退性疾病治疗中的规范化、精准化应用。归肾丸代表中医药防治卵巢功能减退性疾病的独特智慧,其系统化研究将推动生育力保护策略的革新,为全球卵巢功能减退性疾病诊疗提供中国方案。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 陈瑶,唐丽,田赛男,等. 文献计量视域下中医药防治卵巢衰老研究现状与热点分析[J]. 中草药, 2025, 56(12): 4369-4386.
CHEN Y, TANG L, TIAN S N, et al. Analysis of research status and hotspots of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of ovarian aging from perspective of bibliometrics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(12): 4369-4386.
- [2] FRANCA M M, MENDONCA B B. Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2022, 36(1): 101594.
- [3] DIN H N, SINGH-CARLSON S, CORLISS H L, et al. Perceived and objective fertility risk among female survivors of adolescent and young adult cancer [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(10): e2337245.
- [4] EVANGELINAKIS N, GELADARI E V, GELADARI C V, et al. The influence of environmental factors on premature ovarian insufficiency and ovarian aging [J]. Maturitas, 2024, 179: 107871.
- [5] 田赛男,唐丽,王圣羽,等. 早发性卵巢功能不全在中医药的发展研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(11): 2969-2981.
TIAN S N, TANG L, WANG S Y, et al. Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of premature ovarian insufficiency [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(11): 2969-2981.
- [6] YANG J L, HODARA E, SRIPRASERT I, et al. Estrogen deficiency in the menopause and the role of hormone therapy: Integrating the findings of basic science research with clinical trials [J]. Menopause, 2024, 31(10): 926-939.
- [7] YUAN Y F, YANG L, HU J, et al. Knowledge, attitude and practice on ovarian reserve function among women of childbearing age: A prospective cross-sectional study in Chongqing and surrounding regions [J]. BMJ Open, 2024, 14(3): e080890.
- [8] ISHIZUKA B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI) [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 626924.
- [9] NASH Z, DAVIES M. Premature ovarian insufficiency [J]. BMJ, 2024, 384: e077469.
- [10] MOUSTAKI M, KONTOGEORGI A, TSANGKALOVA G, et al. Biological therapies for premature ovarian insufficiency: What is the evidence? [J]. Front Reprod Health, 2023, 5: 1194575.
- [11] MACHURA P, GRYMOWICZ M, RUDNICKA E, et al. Premature ovarian insufficiency-hormone replacement therapy and management of long-term consequences [J]. Prz Menopauzalny, 2018, 17(3): 135-138.
- [12] 陈思达,梁雪芳,刘永波,等. 国医大师刘敏如辨治经水早断诸证(卵巢功能减退性疾病)经验 [J]. 吉林中医药, 2024, 44(2): 170-173.
CHEN S D, LIANG X F, LIU Y B, et al. Liu Minru's experience in the differentiation and treatment of the syndromes inducing premature cessation of menstrual fluid (ovarian hypofunction disease) [J]. Jilin J Chin Med, 2024, 44(2): 170-173.
- [13] 冯晓玲,张婷婷. 中医妇科学 [M]. 5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
FENG X L, ZHANG T T. Gynecology in Chinese Medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [14] 巴鑫,陈哲,黄谣,等. 归肾丸对卵巢早衰大鼠骨密度及骨微结构的影响及其机制研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(3): 390-396.
BA X, CHEN Z, HUANG Y, et al. The mechanism and effect of Guishen pill on bone mineral density and microstructure of bone tissue in rats with premature ovarian failure [J]. Chin J Osteoporosis, 2023, 29(3): 390-396.
- [15] 胡莹莹,林雪娟,卓祖顺,等. 基于“以方测证”理论从 AMPK/mTOR/HIF-1/VEGF 通路探讨雷公藤多苷诱导卵泡发育不良大鼠模型的中医证候属性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 46-54.
HU Y Y, LIN X J, ZHUO Z S, et al. Determination of traditional Chinese medicine syndrome of rat model of follicular dysplasia induced by tripterygium glycosides based on prescriptions via AMPK/mTOR/HIF-1/VEGF pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(14): 46-54.
- [16] 李晓红,李芳,龙旭,等. 新加归肾丸联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片对卵巢早衰患者卵巢功能、Kupperman 评分的影响 [J]. 中国性科学, 2024, 33(2): 152-156.
LI X H, LI F, LONG X, et al. Impacts of Xinjia Guishen pill combined with estradiol tablets/estradiol and dydrogesterone tablets on ovarian function and Kupperman score in patients with premature ovarian failure [J]. Chin J Human Sexual, 2024, 33(2): 152-156.
- [17] 孔文娟,苏先芝,刘一斐,等. 加减归肾丸对卵巢储备功能减退模型小鼠卵巢组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中医杂志, 2020, 61(12): 1085-1089.
KONG W J, SU X Z, LIU Y F, et al. Effects of modified Guishen pill on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in ovarian tissue of hypofunction of ovarian reserve model mice [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(12): 1085-1089.

- [18] 张鹏飞,王金霄,段晨晨,等. 基于网络药理学归肾丸治疗卵巢储备功能下降作用机制探讨[J]. 社区医学杂志, 2022, 20(18):1032-1039.
ZHANG P F, WANG J X, DUAN C C, et al. Mechanism of Guishen pill on diminished ovarian reserve based on network pharmacology [J]. J Community Med, 2022, 20(18): 1032-1039.
- [19] 邵芷若,关永格. 基于网络药理学探讨归肾丸治疗卵巢早衰的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11):1332-1342.
SHAO Z R, GUAN Y G. Research on network pharmacology of Guishen pill in the treatment of premature ovarian failure [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(11): 1332-1342.
- [20] 孔北华,马丁,段涛. 妇产科学[M]. 10版. 北京:人民卫生出版社, 2024.
KONG B H, MA D, DUAN T. Gynecology [M]. 10th. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024.
- [21] ANNALISA R, DOMINIC S, NIKOLAOS P P. Editorial: Diminished ovarian reserve and poor ovarian response: Diagnostic and therapeutic management [J]. Front Physiol, 2022, 13:827678.
- [22] WEBBER L, DAVIES M, ANDERSON R, et al. ESHRE guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency [J]. Hum Reprod, 2016, 31(5):926-937.
- [23] BRICAIRE L, LAROCHE E, BOURCIGAUX N, et al. Premature ovarian failures [J]. Presse Med, 2013, 42(11): 1500-1507.
- [24] 唐文洁,梅欢. 归肾丸加减治疗肾阴虚型卵巢早衰的效果观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(17):65-67.
TANG W J, MEI H. Observation on the effect of modified Guishen pill in treating premature ovarian failure of kidney Yin deficiency type [J]. Electron J Pract Gynecol Endocrinol, 2023, 10(17):65-67.
- [25] 耿健. 归肾丸治疗肾阴虚型卵巢储备功能下降不孕症患者的效果[J]. 中国医药指南, 2021, 19(6):136-137.
GENG J. Effect of Guishen pill in the treatment of infertility with decreased ovarian reserve function of kidney deficiency type [J]. Guide Chin Med, 2021, 19(6):136-137.
- [26] 施丽洁. 归肾汤加味治疗卵巢早衰30例[J]. 中医杂志, 2007, 48(2):152-153.
SHI L J. Guishen decoction with flavor to treat 30 cases of premature ovarian failure [J]. J Tradit Chin Med, 2007, 48(2):152-153.
- [27] 黎源,靳艳文. 加味归肾丸联合耳穴压豆治疗卵巢储备功能减退患者的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2024, 16(24):106-109.
LI Y, JIN Y W. Clinical efficacy of modified Guishen pill plus auricular point bean pressure in the treatment of diminished ovarian reserve [J]. Clin J Chin Med, 2024, 16(24): 106-109.
- [28] 沈喜萍. 耳穴联合归肾丸加减治疗卵巢早衰临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(4):83-85.
SHEN X P. Clinical observation on Guishen pill combined with auricular acupoints intreatment of premature ovarian failure [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2019, 21(4):83-85.
- [29] 曹玉梅,欧宛新,马晓薇,等. 归肾丸加味结合腹针疗法治疗卵巢早衰40例临床观察[J]. 中医药导报, 2015, 21(16):60-61.
CAO Y M, OU W X, MA X W, et al. Clinical observation of 40 cases of Guishen pill combined with abdominal acupuncture treatment on premature ovarian failure [J]. Guiding J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 21(16):60-61.
- [30] 宋阳,肖春艳,何燕萍. 加减归肾丸结合针刺对女性免疫性不孕患者IL-6、 β -EP及ENK的影响[J]. 吉林中医药, 2014, 34(12):1292-1294.
SONG Y, XIAO C Y, HE Y P. The effect of Jiajian Guishen pill combined with acupuncture on IL-6, β -EP and ENK of patients with immune infertility [J]. Jilin J Chin Med, 2014, 34(12):1292-1294.
- [31] 齐金玲. 定坤丹联合归肾丸加味治疗肾虚血瘀型不孕症临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2):203-207.
QI J L. Clinical value of Dingkun pill combined with Jiajian Guishen pill in the treatment of kidney deficiency and blood stasis type infertility on patients [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(2):203-207.
- [32] 孙艳艳,马媛,张云鹤,等. 加味归肾丸联合来曲唑治疗不孕症疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2025, 42(1):25-30.
SUN Y Y, MA Y, ZHANG Y H, et al. Therapeutic effect of Jiawei Guishen pill combined with letrozole on infertility [J]. J Xinxiang Med Univ, 2025, 42(1):25-30.
- [33] 王酪,王树庆,姜国辉. 归肾丸联合芬吗通对卵巢储备功能低下性不孕患者促排卵效果及性激素水平的影响研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(3):258-261.
WANG M, WANG S Q, JIANG G H. Effect of Guishen pill combined with femoston on ovulation induction effect and sex hormone levels [J]. Chin J Coal Industry Med, 2018, 21(3): 258-261.
- [34] 毛芳,仲英华,曹晓春. 归肾丸加减联合芬吗通治疗肾阴虚型卵巢储备功能减退的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2024, 31(5):911-913.
MAO F, ZHONG Y H, CAO X C. Clinical observation of Guishen pill plus or minus combined with fenmotone in the treatment of kidney Yin deficiency ovarian reserve function [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2024, 31(5):911-913.
- [35] 胡晓蕙,林青,胡云华. 归肾丸联合克龄蒙治疗卵巢早衰的疗效及对卵巢功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(4):97-100.
HU X H, LIN Q, HU YUN H. Effect of Guishen pill combined with climen on premature ovarian failure and its effect on ovarian function [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2023, 50(4):97-100.
- [36] 禄茵. 中西药合用治疗卵巢早衰肾阴虚型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(2):203-204.
LU Y. Clinical observation of the combination of traditional Chinese and western medicine in the treatment of premature ovarian failure and kidney Yin deficiency [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2019, 35(2):203-204.
- [37] 张圣江,周杨,高明松,等. 归肾丸加减治疗肾虚型卵巢储备

- 功能下降不孕症疗效及对血GDF-9、BMP-10影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(2): 291-295.
- ZHANG S J, ZHOU Y, GAO MING S, et al. Efficacy of Guishen pill plus or minus for treating infertility women with decreasing ovarian reserve because of kidney deficiency type and its influence on the serum levels of growth differentiation factor-9 and bone morphogenetic protein-10[J]. China J Fam Planning, 2022, 30(2): 291-295.
- [38] 张新颖. 归肾丸加减治疗肾虚型卵巢储备功能下降不孕症的疗效评价[J]. 中国医药指南, 2018, 16(14): 178-179.
- ZHANG X Y. Evaluation of the efficacy of Guishen pill plus or minus in the treatment of kidney deficiency type ovarian reserve function decreased infertility [J]. Guide China Med, 2018, 16(14): 178-179.
- [39] 徐京晓, 张吟, 茅菲. 归肾丸对卵巢功能减退患者的临床疗效观察[J]. 中药材, 2020, 43(3): 738-740.
- XU J X, ZHANG Y, MAO F. Observation of the clinical efficacy of Guishen pill on patients with ovarian hypofunction [J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(3): 738-740.
- [40] 李晓林, 汤华, 李丽. 归肾丸加减联合芬吗通治疗卵巢储备功能低下性不孕患者临床效果及对性激素水平影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(5): 54-58.
- LI X L, TANG H, LI L. Clinical effect of Guishen pill combined with femoston in treating patients with infertility due to diminished ovarian reserve and their effect on sex hormone level [J]. Clin Misdiagn Misther, 2019, 32(5): 54-58.
- [41] 翟琴. 观察归肾丸方治疗月经失调患者的临床效果以及对卵巢功能的影响[J]. 中国医药指南, 2024, 22(35): 151-153.
- ZHAI Q. Observational study on the clinical efficacy of Guishen pill in treating menstrual irregularity and its impact [J]. Guide China Med, 2024, 22(35): 151-153.
- [42] 林秀钦. 加减归肾丸对卵巢早衰患者的辅助治疗临床研究[J]. 中医临床研究, 2021, 13(36): 61-63.
- LIN X Q. Clinical study on adjuvant treatment of modified Guishen pill on patients with premature ovarian failure [J]. Clin J Chin Med, 2021, 13(36): 61-63.
- [43] 杜巧梅, 范丽丝. 归肾丸联合雌孕激素序贯治疗卵巢早衰60例临床研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(7): 39-41.
- DU Q M, FAN L S. A clinical study on the sequential treatment of premature ovarian failure in combination with estrogen and progesterone [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2018, 50(7): 39-41.
- [44] 谭茗丹. 归肾丸加减治疗肾阴虚型卵巢早衰的效果观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(5): 65-67.
- TAN M D. Observation of the effect of Guishen pill addition and subtraction in the treatment of premature ovarian failure with kidney Yin deficiency [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 28(5): 65-67.
- [45] 张丽梅, 雷泉. 归肾丸加减治疗卵巢早衰肾阴虚证的临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 170-173.
- ZHANG L M, LEI X. Clinical analysis of Guishen pill in treating premature ovarian failure with syndrome of kidney-Yin deficiency [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(11): 170-173.
- [46] MA K, YUAN Y, CHEN Y X, et al. Efficacy of Bushen Culuian decoction on ovarian follicle and follicular granulosa cells in mice with premature ovarian insufficiency induced by tripterygium wilfordii polyglycoside [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(1): 23-29.
- [47] 靳琦, 尹平, 郑慧敏. 早发性卵巢功能不全动物模型研究概述[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 305-308.
- JIN Q, YIN P, ZHENG H M. Summary of animal models of premature ovarian insufficiency [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(1): 305-308.
- [48] 王艳辉, 唐丽, 雷磊. 基于数据挖掘的早发性卵巢功能不全动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 225-233.
- WANG Y H, TANG L, LEI L. Animal model of premature ovarian insufficiency based on data mining [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(9): 225-233.
- [49] 张军武. 归肾丸对大鼠卵巢早衰防治作用的实验研究[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(6): 79-80.
- ZHANG J W. Experimental study on the prevention and treatment of premature ovarian failure in rats [J]. Modern Med J China, 2008, 10(6): 79-80.
- [50] 陈景华, 候丽辉. 归肾丸对卵巢功能早衰大鼠FSH、E₂含量的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2007, 30(5): 48.
- CHEN J H, HOU L H. Effects of Gui Shen Pill on the contents of FSH and E₂ in rats with premature ovarian [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2007, 30(5): 48.
- [51] 朱文渊, 杜彦芳. 归肾丸对卵巢储备功能减退小鼠模型卵巢自噬的影响[J]. 河北中医药学报, 2023, 38(4): 11-15.
- ZHU W Y, DU Y F. Effect of Guishen pill on ovarian autophagy in mouse model of diminished ovarian reserve [J]. J Hebei Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(4): 11-15.
- [52] 崔丹丹, 马雯雯, 文露, 等. 归肾丸对DOR小鼠卵巢超微结构的影响[J]. 中西医结合研究, 2014, 6(3): 137-140.
- CUI D D, MA W W, WEN L, et al. Effects of Guishen pill on ovarian ultrastructure in mice of diminished ovarian reserve [J]. Res Integr Tradit Chin West Med, 2014, 6(3): 137-140.
- [53] 崔丹丹, 马雯雯, 文露, 等. 归肾丸对卵巢储备功能低下小鼠卵巢Oct-4、MVH及Egr-1表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 76-80.
- CUI D D, MA W W, WEN L, et al. Effect of Guishen pill on expression levels of Oct-4, MVH, and Egr-1 in mice with diminished ovarian reserve [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2015, 35(1): 76-80.
- [54] 蔡竞, 李楠, 朱虹丽, 等. 新加归肾丸通过调节mTOR信号通路促进体外培养大鼠卵巢颗粒细胞增殖[J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1179-1183.
- CAI J, LI N, ZHU H L, et al. Study on therapy of Xinjia Guishen pill of granulosa cells isolated from rat ovary and eultured *in vitro* by regulating mTOR signal pathway [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2020, 41(9): 1179-1183.
- [55] 吴克明, 王家葵, 刘钺, 等. 新加归肾丸对雷公藤致卵巢功能损害小鼠模型的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32

- (2):47-50.
WU K M, WANG J K, LIU Y, et al. Influence on Xinjia Guishen pill to reproductive hypofunction mice reduced by GTW [J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2009, 32(2): 47-50.
- [56] 杨艳,吴克明. 更年期肾丸对雌性去势大鼠性激素与下丘脑神经递质调节作用的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2007,2(8):447-450.
YANG Y, WU K M. Effect of Gengnian Guishen pill on reproductive endocrine and hypothalamic neurotransmitter of female castrated rats [J]. World J Integr Tradit West Med, 2007,2(8):447-450.
- [57] 吴克明,杨艳,丁媛元,等. 更年期肾丸对雌性去势大鼠神经递质和生殖内分泌的影响[J]. 成都中医药大学学报,2007, 30(3):40-42.
WU K M, YANG Y, DING Y Y, et al. Effect of Gengnian Guishen pill on neurotransmitters and reproductive endocrine of female castrated rats [J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2007,30(3):40-42.
- [58] 高同庆,尹燕,金志春,等. 基于 VEGF/VEGFR-2 和 Ang-1/Ang-2/Tie-2 信号通路探讨归肾丸合八珍汤对 DOR 大鼠卵巢的影响[J]. 时珍国医国药,2025,36(6):1029-1034.
GAO T Q, YIN Y, JIN Z C, et al. Investigating the effect of Guishen pill plus Bazhen decoction on the ovaries of DOR rats based on the VEGF/VEGFR-2 and Ang-1/Ang-2/Tie-2 signaling pathway [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2025, 36(6):1029-1034.
- [59] 李鲁宏,李志超,洪文婷. 归肾丸对卵巢早衰小鼠细胞免疫的影响[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(8):1178-1182.
LI LU H, LI Z C, HONG W T. Effect of Guishen pill on cellular immunity in premature ovarian failure mice [J]. Chin J Immunol, 2018, 34(8):1178-1182.
- [60] 陶莉莉,陈小平,李丽美. 加减归肾丸对环磷酰胺所致卵巢功能减退大鼠卵巢功能的影响[J]. 按摩与康复医学,2015, 6(19):138-140.
TAO L L, CHEN X P, LI L M. Effect of addition and subtraction of kidney pills on ovarian function of rats with cyclophosphamide-induced ovarian hypofunction [J]. Tradit Chin Med Rehabil, 2015, 6(19):138-140.
- [61] YAO Y C, LIU W J, TANG M X, et al. Dibutyl phthalate promotes central precocious puberty through primordial follicle activation by downregulating BMP15 [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2025, 300:118460.
- [62] HAN Y P, GU S M, LI Y M, et al. Neuroendocrine pathogenesis of perimenopausal depression [J]. Front Psychiatry, 2023, 14:1162501.
- [63] LUO Y, CHEN J J, NING J Y, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles in premature ovarian failure: An up-to-date Meta-analysis of animal studies [J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1):182.
- [64] MARTIROSYAN Y O, SILACHEV D N, NAZARENKO T A, et al. Stem-cell-derived extracellular vesicles: Unlocking new possibilities for treating diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency [J]. Life (Basel), 2023, 13(12):2247.
- [65] BAR-JOSEPH H, RAZ Y, ELDAR-BOOCK A, et al. The direct effect of SARS-CoV-2 virus vaccination on human ovarian granulosa cells explains menstrual irregularities [J]. NPJ Vaccines, 2024, 9(1):117.
- [66] 刘彩霞. 卵巢早衰的病因学研究进展 [J]. 中国处方药, 2019, 17(8):27-29.
LIU C X. Research progress on the etiology of premature ovarian failure [J]. J China Prescr Drug, 2019, 17(8):27-29.
- [67] 方红,韦巧萍,陈丽丽. 经阴道超声监测卵巢窦卵泡计数与血流动力学变化评估卵巢反应性及妊娠结局 [J]. 中国高等医学教育, 2019(5):138-139.
FANG H, WEI Q P, CHEN L L. Transvaginal ultrasound monitored ovarian antral follicle count and hemodynamic changes to assess ovarian reactivity and pregnancy outcomes [J]. China Higher Med Educ, 2019(5):138-139.
- [68] LONGOBARDI S, KLINGER F G, ZHENG W J, et al. Gonadotropin activity during early folliculogenesis and implications for polycystic ovarian syndrome and premature ovarian insufficiency: A narrative review [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14):7520.
- [69] CHENG X R, FERRELL J E. Apoptosis propagates through the cytoplasm as trigger waves [J]. Science, 2018, 361(6402):607-612.
- [70] WU G M J, CHEN A C H, YEUNG W S B, et al. Current progress on in vitro differentiation of ovarian follicles from pluripotent stem cells [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11:1166351.
- [71] SZLENDAK-SAUER K, JAKUBIK D, KUNICKI M, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI) [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 203:61-65.
- [72] ALI I, PADHIAR A A, WANG T, et al. Stem cell-based therapeutic strategies for premature ovarian insufficiency and infertility: A focus on aging [J]. Cells, 2022, 11(23):3713.
- [73] KIRILLOVA A, SMITZ J E J, SUKHIKH G T, et al. The Role of Mitochondria in Oocyte Maturation [J]. Cells, 2021, 10(9):2484.
- [74] 龚雪,黄金,黄志超. 线粒体功能异常在子宫内膜异位症相关不孕中的研究进展 [J]. 四川大学学报:医学版, 2024, 55(3):521-526.
GONG X, HUANG J, HUANG Z C. Research progress in the role of mitochondrial dysfunction in endometriosis-associated infertility [J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2024, 55(3): 521-526.
- [75] ZUCCARO K E, ABRIATA L A, PINTO M F, et al. Cardiolipin clustering promotes mitochondrial membrane dynamics [J]. bioRxiv, 2024, doi: 10.1101/2024.05.21.595226.
- [76] FEDERICI S, ROSSETTI R, MOLERI S, et al. Primary ovarian insufficiency: Update on clinical and genetic findings [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15:1464803.

[责任编辑 周冰冰]