

中药复方靶向调控卵母细胞质量的研究进展

贾志诚¹, 刘永¹, 胡国涛¹, 赵若曦¹, 范伟森¹, 郭颖², 赵瑞华^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

[摘要] 卵母细胞作为生命的起源,为胚胎提供一半的染色体,并提供胚胎发育所需要的蛋白、底物、能量等支持,是胚胎发育能力的决定性因素。生殖内分泌疾病导致的不孕症都以卵母细胞作为最后的靶细胞,提高卵母细胞质量是现代生殖医学领域的重难点。卵母细胞质量的下降与减数分裂异常、DNA损伤、线粒体功能障碍、氧化应激等机制有关,针对卵母细胞质量问题,目前尚未形成统一的国际指南推荐药物。由于卵母细胞的药物干预研究涉及严格的临床伦理限制,目前相关研究仅停留在动物和体外实验阶段,尚未能应用于临床。中药复方存在多靶点、多通路的调节机制,且在临床中广泛应用,越来越多的研究开始关注中药复方改善卵母细胞质量的潜在机制。中药复方在改善卵母细胞质量方面具有多靶点、多通路的协同作用及更安全、个体化、符合临床伦理的优势。该文系统综述中药复方干预卵母细胞质量的研究进展,为改善卵母细胞质量及优化女性不孕症的中医临床诊疗作出总结和建议。

[关键词] 卵母细胞; 不孕症; 生殖内分泌; 中药复方; 体外培养; 体外受精-胚胎移植

[中图分类号] R271.14;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)10-0328-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251214

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250923.1346.001>

[网络出版日期] 2025-09-23 15:14:47 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Targeted Regulation of Oocyte Quality by Traditional Chinese Medicine Compound Formula: A Review

JIA Zhicheng¹, LIU Yong¹, HU Guotao¹, ZHAO Ruoxi¹, FAN Weisen¹, GUO Ying², ZHAO Ruihua^{1*}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;
2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

[Abstract] The oocyte, as the origin of life, provides half the chromosomes to the embryo and supplies the proteins, substrates, energy, and other support necessary for embryonic development. It is the decisive factor determining the embryo's developmental potential. Infertility caused by reproductive endocrine diseases targets the oocyte as the final target cell. Improving oocyte quality represents a key and difficult point in the field of modern reproductive medicine. The decline of oocyte quality is related to meiosis abnormalities, DNA damage, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and other mechanisms. For oocyte quality problems, there is no unified international guideline to recommend drugs. Because the drug intervention research on oocytes involves strict clinical ethical restrictions, the current relevant research only stays in the animal and *in vitro* experimental stage and has not yet been applied to the clinic. Traditional Chinese medicine compound formula has a multi-target and multi-pathway regulation mechanism and is widely used in clinics. More and more research began to pay attention to the potential mechanism of traditional Chinese medicine compound formulas in improving oocyte quality. Traditional Chinese medicine compound formula has the advantages of multi-target and multi-channel synergy as well as better safety, individualization, and conformity to clinical ethics in improving oocyte quality. This article systematically reviewed the research progress on traditional Chinese medicine compound formula interventions for oocyte quality, aiming to summarize existing findings and provide recommendations to improve oocyte quality and optimize the clinical diagnosis and treatment of female infertility within traditional Chinese medicine.

[Keywords] oocyte; infertility; reproductive endocrinology; traditional Chinese medicine compound formula; *in vitro* maturation; *in vitro* fertilization-embryo transfer

[收稿日期] 2025-07-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82374513,82374505);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A02402)

[第一作者] 贾志诚,在读博士,从事中医药在生殖内分泌领域的研究,E-mail:doctorjzc@163.com

[通信作者] *赵瑞华,博士,主任医师,从事中医药在子宫内膜异位症的临床与机制研究,E-mail:rhzh801@126.com

1827年KarlErnst Von Baer正确识别哺乳动物的卵母细胞,提出了生命源于卵的观点,为卵母细胞赋予了生命起源的神圣地位^[1]。卵母细胞为胚胎提供一半的染色体,并提供胚胎发育所需要的蛋白、底物、能量等支持,是胚胎发育能力的决定性因素^[2]。卵母细胞发育涉及减数分裂、细胞器重排、从细胞形态学到内部细胞学,伴随着分子、蛋白、信号通路动态变化,是一个及其复杂的过程。随着辅助生殖技术的发展,人类对卵母细胞的发育和功能有了更加微观和具体的了解,延伸出卵母细胞体外成熟培养(IVM)、体外受精(IVF)、卵胞质内单精子注射、卵母细胞人工激活、卵胞质置和体外受精-胚胎移植(IVF-ET)换等一系列辅助生殖技术。生殖内分泌疾病导致的不孕症都以卵母细胞作为最后的靶细胞,提高卵母细胞质量是现代生殖医学领域的重难点^[3]。

针对卵母细胞质量问题,目前尚未形成统一的国际指南推荐药物。目前各种药物成分以天然产物干预卵母细胞质量的研究不胜枚举,如辅酶Q₁₀^[4],褪黑素^[5],天然产物的槲皮素,红景天苷等^[6],立志于在改善卵母细胞质量方面取得突破,但由于伦理的限制,相关研究停留在动物和体外实验,无法应用于临床。中药复方存在多靶点、多通路的调节机制,越来越多的研究开始关注中药复方改善卵母细胞质量的潜在机制。中药复方在改善卵母细胞质量方面具有更安全、个体化、符合临床伦理的优势,通过系统综述中药复方干预卵母细胞质量的研究进展,为改善卵母细胞质量及优化女性不孕症的中医临床诊疗作出总结和建议。

1 卵母细胞质量下降的研究进展

1.1 减数分裂异常 有性繁殖进化出将其染色体数量减少一半以产生单倍体配子的特殊细胞分裂形式,称为减数分裂^[7]。卵母细胞成熟需要2次减数分裂的精确完成,减数分裂失败受多因素影响,是导致卵母细胞质量低下的主要因素之一。据估计,10%~25%的人类胚胎染色体异常,其中绝大多数缺陷是由女性卵母细胞的减数分裂异常问题引起的^[8]。卵母细胞起源于原始生殖细胞,在出生时,卵母细胞停滞在减数分裂的前期,也称为生发囊泡期(GV)阶段。直到女性青春期排卵前夕,荷尔蒙激增时未成熟的卵母细胞恢复减数分裂,经过生发泡破裂(GVBD)、第一次减数分裂中期(M I)到第二次减数分裂中期(M II)结束,直至在M II期间再次停滞,等待受精^[9]。减数分裂异常有多种情况,包括姐妹染色单体的反向分离或过早分离或减数分裂 I 不分离等,是导致流产和出生缺陷的主要原因^[10]。卵母细胞中正确的纺锤体形成可确保无差错的减数分裂,减数分裂中纺锤体长度与卵母细胞质量相关;在偏振光下不显示减数分裂纺锤体的卵母细胞与受精速率和囊胚形成速率降低有关^[11]。从高龄女性中选择的整倍体卵母细胞具有与体外受精中年轻卵母细胞相似的着床潜力,这表明减数分裂异常导致的非整倍体是女性生育能力下降的主要原因。

1.2 DNA损伤 DNA损伤是卵母细胞应激的一种形式,破坏DNA中主要功能(复制和转录)的任何类型的改变都被称为DNA损伤^[12]。细胞中的DNA损伤不仅有内源性自发产生的,也可以由外源因素诱导。女性生殖细胞在出生前,在

减数分裂的前期长期保持停滞状态,在这种持久的停滞状态下,卵母细胞可能会在数月、数年甚至数十年内受到不同的DNA损伤。卵母细胞的DNA损伤可能导致染色体和遗传畸变,造成不孕或流产^[13]。DNA损伤有多种形式,活性氧(ROS)是诱导DNA损伤的主要原因之一,其导致DNA复制错误、碱基修饰、基因组不稳定和突变等,其中,8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)是其主要标志物^[14]。8-氧代鸟嘌呤DNA糖基化酶-1是DNA损伤修复过程的重要组成部分^[15];卵巢储备功能减退(DOR)患者血清8-氧代鸟嘌呤DNA糖基化酶1水平升高可能表明DOR患者ROS水平升高和严重的DNA损伤^[16]。磷酸化组蛋白H2AX(γ H2AX)表达升高提示DNA损伤,与卵母细胞老化及质量下降相关。DNA双股断裂可以显著改变遗传完整性,是所有类型的DNA损伤中最严重的。DNA双股断裂可能由遗传毒性应激或复制交叉缺陷引起^[17]。卵母细胞具有处理DNA损伤的独特方法,对于防止胚胎染色体异常至关重要^[18]。随着女性年龄的增长,卵母细胞修复DNA的能力降低,这可能是卵母细胞质量下降的主要原因之一^[19]。

1.3 线粒体功能障碍 线粒体是卵母细胞中数量最多的细胞器,在能量产生、钙稳态和程序性细胞死亡中起着至关重要的作用。在卵母细胞中,线粒体是母系遗传的,对卵母细胞及胚胎发育能力至关重要,是目前针对卵母细胞最有潜力的诊断和治疗靶标^[20]。除了细胞核之外,线粒体是唯一包含自身遗传信息的细胞器,拥有自己独立的遗传物质—即线粒体DNA(mtDNA),在卵母细胞成熟过程中,mtDNA拷贝数急剧增加,线粒体的分布发生显著变化。mtDNA拷贝数减少及mtDNA突变率增加导致线粒体功能异常,是导致卵母细胞的质量及胚胎发育异常的主要原因之一^[21]。线粒体在卵泡形成过程中大小扩大了大约500倍,卵泡内的卵母细胞也经历结构和生化转变,并完成2次减数分裂,这一过程需要大量能量,而线粒体作为细胞能量的工厂产生三磷酸腺苷(ATP),一定程度上决定了卵母细胞的发育能力及其维持胚胎发育的能力。ATP水平降低会导致减数分裂错误、第一极体(PB1)不挤出、染色体分布不规则和非整倍体,从而导致遗传疾病。同时,ATP含量较高与成熟卵母细胞受精率较高相关^[22]。此外,线粒体融合和裂变过程的协调,适应了卵母细胞和胚胎不断变化的能量需求^[23]。线粒体是改善卵母细胞质量的关键所在,目前有研究表明通过注射年轻患者卵母细胞内的线粒体能够使老化的卵母细胞年轻化,但由于混合2种线粒体DNA来源的伦理风险,这些技术未被临床应用^[24]。

1.4 氧化应激 活性氧在调节卵泡生长、血管生成和性激素合成中起重要作用,当ROS和抗氧化剂之间的平衡被破坏时,便导致氧化应激的发生。氧化应激导致卵巢微环境发生变化,影响卵母细胞的数量和质量,导致胚胎发育潜能降低及不孕症的发生^[25]。卵母细胞中高水平的ROS通过作用于微管,附着在着丝粒上,导致纺锤体缺陷、极体异常和染色体错位等。ROS诱导DNA断裂,减少了颗粒细胞中的碱基氧化和DNA修复,使得营养物质和活性因子向卵母细胞的

传递中断,导致卵母细胞凋亡并启动卵泡闭锁,阻碍卵母细胞的MⅡ减数分裂进程,这可能是卵巢储备功能减退进展的关键因素^[26]。此外,线粒体是ROS的主要来源,ROS积累会进一步导致线粒体DNA损伤,形成恶性循环^[27]。基于临床样本的研究表明,人卵母细胞的受精异常及胚胎的发育异常与较高的ROS水平有关。在各种生殖内分泌疾病如子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征等,其卵泡液、卵母细胞中均存在较高水平的ROS^[28]。中药作为天然抗氧化剂,在发挥抗氧化作用改善卵母细胞质量方面有着巨大的潜力^[29]。见图1。

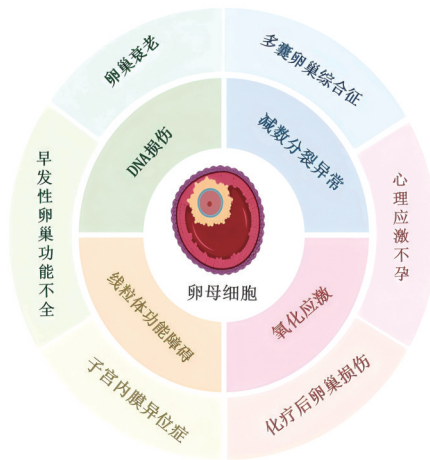


图1 卵母细胞质量下降的机制及相关生殖内分泌疾病
Fig. 1 Mechanism of oocyte quality decline and related reproductive endocrine diseases

2 中药复方靶向调控卵母细胞质量的研究进展

2.1 中药复方干预卵母细胞体外成熟的机制研究

逍遥丸源自宋代《太平惠民和剂局方》所载逍遥散,历来被誉为“妇科圣药”,在妇科疾病及情志相关病症中应用广泛,其组方遵循“疏肝健脾、养血调经”原则,通过“肝脾同调”恢复气血生化之源,临床研究证实其可改善卵巢功能,促进卵泡发育,提高生育潜力等^[30]。骨形态发生蛋白15是卵泡微环境的关键调控因子,特异性表达于卵巢,可刺激颗粒细胞增殖、抑制过早黄素化,并直接促进卵母细胞生长。Smad蛋白家族(Smads)是卵母细胞发育的核心调控者,维持体细胞-生殖细胞对话,Smads分子及其磷酸化程度与卵泡发育和卵母细胞质量密切相关^[31]。在卵母细胞的体外培养中,逍遥丸可剂量依赖性增加卵母细胞中Smad1/5/8的mRNA、蛋白表达及磷酸化水平,活化后的磷酸化(p)-Smad1/5/8转入核内,调控下游靶基因,促进卵母细胞成熟和胚胎发育潜能^[32]。生长分化因子-9(GDF-9)属于转化生长因子- β (TGF- β)超家族成员,GDF-9信号传导途径对卵泡的发生发育、卵丘扩散及卵母细胞的成熟十分重要^[33],逍遥丸可上调卵母细胞中GDF-9Ⅱ型受体骨形态发生蛋白Ⅱ型受体(BMPRII)蛋白,进而改善卵母细胞质量^[34]。

养精种玉汤源自《傅青主女科》,具有补肾养血的功效,主治肾亏血虚、久不受孕^[35]。现代研究表明,养精种玉汤能

显著改善行IVF-ET肾阴虚患者的子宫内膜容受性,优化子宫内膜种植条件,显著提高临床妊娠率^[36]。养精种玉汤对体外培养卵母细胞具有多重促进作用,可显著提升卵母细胞成熟率与受精率。在体外培养的卵母细胞中,养精种玉汤能通过下调血管内皮生长因子-A(VEGF-A)的表达,该因子在卵子发生过程中起重要作用,其过度表达会抑制卵母细胞和颗粒细胞功能;上调裂殖酵母细胞分裂周期蛋白2(CDC2)的表达,该细胞周期调控因子参与减数分裂过程,其活性变化影响卵母细胞成熟^[37];血小板源性生长因子(PDGF)作为一种重要的细胞分裂刺激因子,主要由卵母细胞分泌,可促进周围颗粒细胞和卵泡膜细胞的增殖与迁移,以促进原始卵泡发育。养精种玉汤调节PDGF信号通路,降低PDGF-A及其受体表达,提高卵母细胞成熟率^[38]。

补肾调经方是在五子衍宗丸与养精种玉汤的基础上进行加减化裁而成,具有益肾填精、调补冲任的功效。该方可通过多途径改善卵母细胞质量,在体外培养的小鼠卵母细胞中,补肾调经方能显著促进卵母细胞核质成熟,提高PB1排出率,并通过上调解偶联蛋白UCP2和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子-1 α (PGC-1 α)表达来增强线粒体功能,增加线粒体DNA拷贝数,从而保护线粒体结构并促进其氧化代谢^[39]。超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)是抗氧化的主要标志物,补肾调经方是通过提高SOD(尤其是线粒体Mn-SOD)和GSH-Px的协同抗氧化能力,有效清除超氧化物自由基和H₂O₂,防止羟基自由基堆积对卵母细胞的损伤^[40]。补肾调经方可调控骨形态发生蛋白-15(BMP-15)的表达,通过激活BMPRII/活化素受体样激酶6(ALK6)/Smads信号通路(特别是Smad1/5/8磷酸化)来调节卵泡发育微环境,促进颗粒细胞和卵泡膜细胞增殖,进而改善卵母细胞质量^[41]。在卵母细胞凋亡调控方面,补肾调经方通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路,抑制B细胞淋巴瘤-2基因(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)的促凋亡作用并增强Bcl-2的抗凋亡功能,从而维持线粒体外膜稳定性,减少细胞色素C释放^[42]。这些机制共同作用,最终改善卵母细胞成熟度和胚胎发育潜能,体现了补肾调经方通过“线粒体功能-卵泡微环境-抗氧化-抗凋亡”多维调控网络提升生殖细胞质量的作用特点。见增强出版附加材料。

2.2 中药复方干预卵巢功能减退类卵母细胞质量的机制研究

卵巢功能减退包括卵巢储备功能下降、早发性卵巢功能不全(POI)及卵巢早衰,主要表现为卵母细胞数量、质量的下降及卵巢微环境的改变等^[43]。目前,诸多研究开展了中医药干预卵巢功能减退类卵母细胞质量的机制研究。

左归丸具有滋阴补肾、填精益髓之功,是经典的补肾名方。在自然衰老小鼠模型中,左归丸能改善卵母细胞的线粒体结构,以及线粒体膜电位(MMP)和线粒体ATP含量,并通过线粒体动力学的关键指标PGC-1 α 、视神经萎缩蛋白1(OPA1)和磷酸酶和张力蛋白同源激酶1(PINK1)改善自然衰老小鼠的卵母细胞质量下降^[44]。肿瘤治疗的放疗策略会造成卵巢储备功能的下降,左归丸可有效提升化疗诱导的

POI模型小鼠的卵母细胞质量,增加GV期和MII期卵母细胞数量。此外,该药物还能显著改善IVM过程中的生GVBD率和PB1排出率及MII期卵母细胞纺锤体形态异常。在IVF实验中,左归丸处理组的2-细胞形成率和囊胚发育率均得到明显提高^[45]。

寿胎丸出自《医学衷中参西录》,具有补肾安胎的作用,能改善化疗后POI模型小鼠的纺锤体组装、染色体排列和着丝粒微管附着导致的卵母细胞减数分裂成熟停滞,并通过提高精子受体基因Juno的表达和抑制氧化应激恢复卵母细胞减数分裂的缺陷^[46]。

二至丸首载于明代医籍《扶寿精方》,该方由女贞子、旱莲草组成。作为传统抗衰老名方,其具有滋肾养肝、凉血止血的双重功效,现代临床常用于改善卵巢储备功能下降等生殖系统疾病。在自然衰老模型大鼠中,二至丸可通过线粒体途径调节老年大鼠卵母细胞质量,增加卵母细胞的ATP的浓度及线粒体含量、减少ROS的累计,并通过靶向线粒体动态调节关键蛋白PGC-1 α 、OPA1和PINK1的表达提高卵母细胞质量^[47]。

毓麟珠出自《景岳全书》,主治妇人气血俱虚,经脉不调,是治疗不孕症的常用药。基于小鼠透明带免疫法建立的POI模型研究表明,毓麟珠能调节机体激素分泌并减轻氧化应激损伤,显著改善卵母细胞线粒体功能与结构,如增强线粒体荧光信号、优化其分布模式、改善形态结构并增加数量;同时显著提升MMP水平^[48]。在自然衰老小鼠模型中,毓麟珠降低了小鼠卵母细胞的ROS,以及过氧化产物MDA,提高GSH-Px关键抗氧化物水平,改善了卵母细胞内线粒体形态、提高MMP,缓解了自然衰老小鼠的卵母细胞衰老^[49]。

温肾养血方是首都医科大学附属北京妇产医院赵松泉先生创立的经验方。 α -酮戊二酸脱氢酶(α -KGDH)通过调控能量代谢、氧化应激和表观遗传修饰,是衰老过程中的关键靶点。丙酮酸脱氢酶复合体催化丙酮酸生成乙酰辅酶A的反应是线粒体代谢与生长的调控枢纽。中药温肾养血方能提高卵巢颗粒细胞 α -KGDH,丙酮酸脱氢酶(PDH)的表达^[50],改善老龄小鼠卵母细胞和受精卵中的线粒体DNA拷贝数,提高卵母细胞质量。温肾养血方可有效增强自然衰老模型小鼠生殖细胞线粒体功能,显著提升卵母细胞及颗粒细胞的线粒体膜电位,改善线粒体能量代谢相关指标,同时增强抗氧化应激的能力^[51]。

补肾养精汤是由著名中医妇科名家刘奉五先生,在四物汤、二仙汤、五子衍宗丸的基础上加减化裁而成。在自然衰老小鼠模型中,补肾养精汤可以通过改善卵母细胞mtDNA拷贝数、线粒体的分布和膜电位改善线粒体功能。线粒体融合蛋白2(MFN2)是一种位于线粒体外膜的跨膜三磷酸鸟苷(GTP)酶,属于线粒体融合蛋白家族,主要调控线粒体的动态融合过程,与卵母细胞成熟障碍、受精率下降及胚胎发育缺陷相关。补肾养精汤可以上调MFN2的表达,促进线粒体的融合,进而改善卵母细胞质量^[52]。

乌黄汤为金哲教授(国家级名老中医)临床经验方,具有补肾培元、疏肝理气、调经助孕之功效。实验研究表明,乌黄

汤可显著提升雌性小鼠血清雌激素浓度,改善卵巢功能^[53]。通过IVM培养技术发现,乌黄汤干预组小鼠卵母细胞PB1排出率显著提高、线粒体数量明显增加、ATP生成量上升、SOD活性增强,同时磷酸化腺苷活化蛋白激酶 α 亚基(p-AMPK α)、AMPK α 及PGC-1 α 等关键抗氧化应激蛋白表达水平上调^[54]。进一步机制研究证实,乌黄汤可能通过激活AMPK/PGC-1 α 信号通路,有效改善初老小鼠卵母细胞线粒体能量代谢障碍,减轻氧化应激损伤,促进卵母细胞成熟^[55]。

何氏养巢方是浙派中医何氏妇科的代表方之一,随机对照试验表明,何氏养巢方显著改善了高龄卵巢储备功能减退患者的卵巢功能和生育能力及IVF结局^[56]。在卵母细胞的体外培养中,何氏养巢方可逆转与年龄相关的卵母细胞减数分裂缺陷,改善环磷酰胺造模卵巢早衰模型小鼠模型的卵巢功能。在自然衰老小鼠模型中,何氏养巢方缓解了与年龄相关的ROS积累,以抑制母体年龄卵母细胞体外成熟过程中的DNA损伤和自噬,改善了卵母细胞的线粒体功能,提高MMP,减少Ca²⁺水平。同时,SOD2、PCG-1 α 和线粒体转录因子A(TFAM)的表达水平升高,而SOD2乙酰化水平降低,进一步证明了何氏养巢方的抗氧化能力^[57]。基于多组学的测序联合分析也表明,何氏养巢方通过调节多种内源性代谢物、靶标和代谢途径改善卵母细胞衰老,上调谷胱甘肽代谢基因谷胱甘肽过氧化物酶8(GPX8)、谷胱甘肽S-转移酶(GST)A1和GSTA4,增加谷胱甘肽相关产物GSH,降低ROS水平,其通过谷胱甘肽代谢途径的抗卵母细胞衰老的作用^[58]。见增强出版附加材料。

2.3 中药复方干预其他生殖疾病卵母细胞质量的机制研究

多囊卵巢综合征(PCOS)作为一种常见的内分泌代谢紊乱疾病,在育龄期女性中的发病率为5%~10%,该病以高雄激素水平、排卵异常及卵巢多囊样改变为主要临床特征。PCOS患者的激素失衡导致大量小卵泡募集,但优势卵泡发育障碍,卵母细胞成熟异常且质量较差,影响受精能力、胚胎发育潜能及妊娠结局^[59]。班氏促卵助孕汤是国医大师班秀文的经验方,具有温补肝肾、健脾养血之功,用于治疗PCOS等疾病引起的卵巢功能失调和排卵障碍性不孕症^[60]。在动物实验中发现,该方剂可显著调节PCOS模型小鼠的动情周期,改善性激素水平并提高妊娠率。同时,该方能有效降低卵母细胞凋亡率、减少ROS积累、改善纺锤体结构异常及染色体分离错误等,其作用机制可能与调控卵母细胞成熟关键因子—GDF-9和BMP-15的表达有关^[61]。另有研究采用PCOS模型小鼠GV期卵母细胞进行IVM实验,结果显示在补肾活血方含药血清培养条件下,卵母细胞的核成熟过程得到显著改善,恢复了PCOS模型小鼠的卵母细胞发育和成熟^[62]。

子宫内膜异位症是导致生育能力受损的众多医学谜题之一,在全球育龄期妇女中发病率达10%,通常报道约有50%的子宫内膜异位症患者不孕^[63-64]。子宫内膜异位症对卵巢功能的影响被广泛关注,包括影响卵巢储备和卵泡发育及卵母细胞质量等,是育龄期女性不孕的主要原因之一^[65],然而其具体机制尚不明确,临床尚无一线用药。针对子宫内

膜异位症对卵母细胞质量的研究,获取子宫内膜异位症不孕患者的卵泡液对小鼠GV期卵母细胞进行IVM培养,并予内异方含药血清进行干预,显示内异方降低了卵母细胞ROS的水平,促进了卵母细胞的体外成熟率^[66]。同样在子宫内膜异位症模型小鼠的卵母细胞体内实验中,内异方改善了小鼠卵巢各阶段卵泡的发育,以及卵母细胞体外成熟率^[67]。

超促排卵辅助生殖的常规流程,但部分IVF失败的患者连续多次的超促排卵会对卵母细胞质量产生不利影响并导致妊娠率降低。坤灵丸是临床常用中成药,具有调经养血、逐瘀生新的作用,用于治疗宫寒、久不受孕等。临床实验表明坤灵丸能有效调整卵巢储备功能减退患者的IVF结局及胚胎质量^[68]。从反复超促排卵小鼠模型中,发现重复的超促排卵会导致卵母细胞的氧化损伤,而坤灵丸含药血清的干预能够激活卵母细胞内蛋白激酶C/Kelch样E3相关蛋白1/核因子E₂相关因子2(PKC/Keap1/Nrf2)信号通路,促进Nrf2从细胞质易位到细胞核,激活SOD和GSH-Px的表达,降低线粒体损伤导致的过量ROS^[69]。

心理应激,包括感知压力、焦虑及抑郁状态,都影响着女性的生殖健康及妊娠结局,与不孕症的发生有着密切联系^[70]。中医十分重视“情志”因素在疾病发生发展过程中的作用,经典妇科专著《傅青主女科·种子》提出“嫉妒不孕”专篇,“妇人有抱素恶,不能生育者……则胞胎之门必闭,精即到门,亦不得其门而入矣”,指出妇女肝气郁结,则心肾脾三脏皆郁结,腰膝不利,而任脉,带脉堵塞,最终胞胎之门关闭,而不能摄精成孕,并拟定“开郁种玉汤”这一经典名方,为中医治疗情志因素导致的不孕症提供了理、法、方、药^[71]。开郁种玉汤在临床上取得良好的疗效,开郁种玉汤还调节了在慢性不可预测应激模型小鼠卵母细胞的细胞凋亡、蛋白质同源寡聚化、神经元迁移和肽酶活性的负调控等通路,增强了卵母细胞的线粒体电子传递和ATP合成,改善了心理应激对小鼠卵母细胞的负面影响^[72]。见增强出版附加材料。

3 讨论

卵母细胞质量是影响女性生育能力的关键因素之一,其下降与多种生殖内分泌疾病密切相关,如卵巢储备功能减退、多囊卵巢综合征和子宫内膜异位症等^[73]。目前,针对卵母细胞质量的干预手段仍面临诸多挑战,尤其是临床伦理的限制使得相关研究多局限于动物和体外实验。现有研究中既有经典名方,也有名老中医经验方的探索,中药复方成为改善卵母细胞质量的重要研究方向。

中药复方在改善卵母细胞质量方面展现出独特的优势。中药复方通过多靶点、多通路的协同作用,能够全面调控卵母细胞的发育环境^[74]。诸多复方不仅通过经典信号通路,还通过改善线粒体功能,同时调控抗氧化和抗凋亡等机制,提升卵母细胞质量,这种多维度的调控网络是单一化学药物难以实现的。同时,中药复方在改善卵母细胞质量注重“同病异治”的辨证施治理念^[75]。例如,同样是针对卵母细胞质量问题,针对卵巢储备功能减退类疾病以补肾填精为主,多囊卵巢综合征则以祛湿化痰为主,子宫内膜异位症则以补肾活血为主,这体现了中医辨证论治的个体化的治疗策略,更符

合临床实际需求。

虽然中药在改善卵母细胞质量方面的研究取得了一定的进展,但由于卵母细胞相关操作的难度较大,卵母细胞培养所需条件及设备要求较高,目前该领域的研究仍存在较多的问题。①机制研究不够深入,大多数研究集中于表型观察(如卵母细胞成熟率、线粒体功能等),相关靶基因没有设计回复实验,对中药复方的有效活性成分调控具体分子机制的探索较少;②生殖毒性评估不足,中药复方对子代的安全性研究较少,大部分研究停留在卵母细胞阶段。未来研究应关注中药复方干预对胚胎发育和子代健康的持续性影响;③标准化问题,中药复方的组成复杂,不同批次或制备方法可能导致药效差异。

如何实现复方的标准化和质量控制,是推动其临床应用的关键。基于现有研究的不足,未来可从以下几个方面深入探索:①结合转录组、蛋白质组和代谢组学技术及复方的入血成分和入组织成分筛选,全面解析中药复方改善卵母细胞质量的作用靶点和通路,针对潜在靶点进行沉默和过表达,开展回复实验,明确分子机制的上下游关系。②不同中医治法作用于卵母细胞质量的作用机制存在较大重复性和交叉性,应在动物模型中探索“同病异治”的核心生物学内涵。③在符合伦理的前提下,开展小规模临床观察研究,收集自愿捐赠于科研的卵母细胞,评估中药复方对卵母细胞质量的改善效果及作用机制。

中药复方在改善卵母细胞质量方面具有独特的优势和潜力,其多靶点、多通路的调控机制为生殖医学提供了新的思路。未来需结合现代技术深入探索其作用机制,并推动临床转化,中药复方有望成为改善卵母细胞质量、提高女性生育能力的重要干预手段。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] VON BAER K E. De Ovi mammalium hominis generis epistolam ad academiam imperialem scientiarum petropolitanam dedit carolus ernestus a baer [M]. Leipzig, Germany: Leopold Voss, 1827.
- [2] KEEFE D, KUMAR M, KALMBACH K. Oocyte competency is the key to embryo potential [J]. Fertil Steril, 2015, 103(2): 317-322.
- [3] HOMER H A. The role of oocyte quality in explaining "unexplained" infertility [J]. Semin Reprod Med, 2020, 38(1): 21-28.
- [4] RODRÍGUEZ-VARELA C, LABARTA E. Does coenzyme Q₁₀ supplementation improve human oocyte quality? [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9541.
- [5] YONG W, MA H, NA M, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144: 112001.
- [6] BUDANI M C, TIBONI G M. Effects of supplementation with natural antioxidants on oocytes and preimplantation embryos [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(7): 612.

- [7] MULLEN T J, DAVIS-ROCA A C, WIGNALL S M. Spindle assembly and chromosome dynamics during oocyte meiosis [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 60: 53-59.
- [8] HUANG W, LI X, YANG H, et al. The impact of maternal age on aneuploidy in oocytes; Reproductive consequences, molecular mechanisms, and future directions[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 97: 102292.
- [9] TELFER E E, GROSBOIS J, ODEY Y L, et al. Making a good egg: Human oocyte health, aging, and *in vitro* development[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(4): 2623-2677.
- [10] WASIELAK-POLITOWSKA M, KORDOWITZKI P. Chromosome segregation in the oocyte: What goes wrong during aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2880.
- [11] MACLENNAN M, CRICHTON J H, PLAYFOOT C J, et al. Oocyte development, meiosis and aneuploidy[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 45: 68-76.
- [12] PAILAS A, NIAKA K, ZORZOMPOKOU C, et al. The DNA damage response in fully grown mammalian oocytes [J]. *Cells*, 2022, 11(5): 798.
- [13] XU X, WANG Z, LV L, et al. Molecular regulation of DNA damage and repair in female infertility: A systematic review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1): 103.
- [14] CHIORCEA-PAQUIM AM. 8-oxoguanine and 8-oxodeoxyguanosine Biomarkers of oxidative DNA damage: A review on HPLC-ECD determination[J]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1620.
- [15] XIA J, WANG Z, ZOU W, et al. 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) may be a diagnostic indicator of diminished ovarian reserve (DOR) [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(5): 1058-1065.
- [16] HUANG C, GUO T, QIN Y. Meiotic recombination defects and premature ovarian insufficiency[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 652407.
- [17] MUSSON R, GAŚSIOR Ł, BISOGNO S, et al. DNA damage in preimplantation embryos and gametes: Specification, clinical relevance and repair strategies [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(3): 376-399.
- [18] STRINGER J M, WINSHIP A, LIEW S H, et al. The capacity of oocytes for DNA repair[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(15): 2777-2792.
- [19] LEEM J, LEE C, CHOI D Y, et al. Distinct characteristics of the DNA damage response in mammalian oocytes [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(2): 319-328.
- [20] MAY-PANLOUP P, BOUCRET L, CHAO DE LA BARCA J M, et al. Ovarian ageing: The role of mitochondria in oocytes and follicles[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 725-743.
- [21] ST JOHN J C, OKADA T, ANDREAS E, et al. The role of mtDNA in oocyte quality and embryo development[J]. *Mol Reprod Dev*, 2023, 90(7): 621-633.
- [22] BAO S, YIN T, LIU S. Ovarian aging: Energy metabolism of oocytes[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 118.
- [23] YILDIRIM R M, SELI E. The role of mitochondrial dynamics in oocyte and early embryo development[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 159-160: 52-61.
- [24] LABARTA E, DE LOS SANTOS M J, ESCRIBÁ M J, et al. Mitochondria as a tool for oocyte rejuvenation [J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(2): 219-226.
- [25] WANG L, TANG J, WANG L, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(12): 7966-7983.
- [26] BAHETY D, BÖKE E, RODRÍGUEZ-NUEVO A. Mitochondrial morphology, distribution and activity during oocyte development[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(10): 902-917.
- [27] LONG S, ZHENG Y, DENG X, et al. Maintaining mitochondrial DNA copy number mitigates ROS-induced oocyte decline and female reproductive aging [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1229.
- [28] 高静心, 陈秋平, 郑小艳, 等. 寿胎丸、举元煎作用CBA/J×DBA/2复发性自然流产模型的“胚-膜”免疫亚细胞群的分子串扰机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(2): 70-87.
- GAO J X, CHEN Q P, ZHENG X Y, et al. Molecular Crosstalk mechanisms of Shoutai Wan and Juyuan Jian on maternal-fetal interface subcellular clusters in CBA/J×DBA/2 recurrent pregnancy loss model[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026, 32(2): 70-87.
- [29] ZHAO L, SUN Q Y, GE Z J. Potential role of tea extract in oocyte development [J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 10311-10323.
- [30] 管庆霞, 杨志平, 赵梦瑶, 等. 逍遥丸药理研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7): 228-234.
- GUAN Q X, YANG Z P, ZHAO M Y, et al. Research progress in pharmacology of Xiaoyaoan [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(7): 228-234.
- [31] BERTOLDO M J, CHEUNG M Y, SIA Z K, et al. Non-canonical cyclic AMP SMAD1/5/8 signalling in human granulosa cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 490: 37-46.
- [32] 孙晓换, 刘亚华, 魏学聪, 等. 逍遥丸含药血清对体外生长小鼠腔前卵泡卵母细胞中Smads表达的影响[J]. *中医杂志*, 2016, 57(23): 2037-2041.
- SUN X H, LIU Y H, WEI X C, et al. Impact of serum containing Xiaoyao pill on smads expression in oocyte of mice's preantral follicle growth *in vitro* [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 57(23): 2037-2041.
- [33] FOUNTAS S, PETINAKI E, BOLARIS S, et al. The roles of GDF-9, BMP-15, BMP-4 and EMMPRIN in folliculogenesis and *in vitro* fertilization[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(13): 3775.
- [34] 杨丽芸, 白静, 杜惠兰, 等. 逍遥丸对小鼠卵母细胞分泌因子生长分化因子-9受体及Smads通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4): 1076-1078.
- YANG L Y, BAI J, DU H L, et al. Effects of Xiaoyao pill on mouse oocyte-secreted factors GDF-9 receptors and Smads signal pathway[J]. *Chin Arch Tradi Chin Med*, 2015, 30(4): 1076-1078.

- [35] 许芳熙,刘英莲,王春敏,等. 养精神玉汤及其现代临床应用研究[J]. 中医研究,2023,36(9):83-87.
XU F X, LIU Y L, WANG C M, et al. Research progress of Yangjing Zhongyu decoction and its modern clinical application[J]. Res Tradit Chin Med,2023,36(9):83-87.
- [36] 张良,张建伟,吴海萃. 养精神玉汤治疗反复移植失败肾阴虚证的疗效及对LIF, VEGF, IL-1 β , MCP-1的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(11):97-102.
ZHANG L, ZHANG J W, WU H C. Effect of Yangjing Zhongyu Tang in treating kidney-Yin deficiency due to repeated implantation failure and on LIF, VEGF, IL-1 β , MCP-1 levels [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25 (11):97-102.
- [37] 肖彩仙,段恒,袁真英. 含养精神玉汤血清对小鼠卵母细胞体外成熟的影响[J]. 中成药,2020,42(6):1605-1609.
XIAO C X, DUAN H, YUAN Z Y. Effect of serum containing Yangjing Zhongyu decoction on *in vitro* maturation of mouse oocytes[J]. Chin Tradit Pat Med,2020,42(6):1605-1609.
- [38] 肖彩仙,段恒,唐立明. 养精神玉汤对小鼠卵母细胞体外成熟及PDGFA和PDGFR α 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(5):918-923.
XIAO C X, DUAN H, TANG L M. Effect of Yangjing Zhongyu decoction on *in vitro* maturation and expression of PDGFA and PDGFR α of mouse oocytes [J]. Chin J Pathophysiol,2020,36(5):918-923.
- [39] 吕金梦,耿静然,于志芳,等. 补肾调经方改善体外培养小鼠卵母细胞核质成熟同步提高卵母细胞质量的机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(9):1101-1106.
LYU J M, GENG J R, YU Z F, et al. Mechanism study of Bushen Tiaojing decotion to improve the quality of mouse oocytes by improving the synchronizing of nucleocytoplasmic maturation *in vitro* [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(9):1101-1106.
- [40] 管凤丽,杜惠兰. 补肾调经方对体外培养氧化应激模型小鼠卵母细胞质量及抗氧化能力的影响[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(4):407-413.
GUAN F L, DU H L. Effects of Bushen Tiaojing Formula on the quality and antioxidant ability of oocytes cultured *in vitro* with oxidative stress model mice [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2022, 45(4):407-413.
- [41] 孙晓换,范丽洁,李丽,等. 补肾调经方对小鼠体外培养卵母细胞BMPR II/ALK6-Smads表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(10):1241-1246.
SUN X H, FAN L J, LI L, et al. Bushen Tiaojing recipe regulated expressions of BMPR II/ALK6-Smads in mouse oocytes culture *in vitro* [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2016,36(10):1241-1246.
- [42] 佟雪,梁潇,宿滋,等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路研究补肾法对体外培养小鼠卵母细胞成熟的促进作用[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(6):510-518.
DONG X, LIANG X, SU Z, et al. Promotion of kidney-tonifying therapy on maturation of mouse oocyte *in vitro* based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med,2021,44(6):510-518.
- [43] LI M, ZHU Y, WEI J, et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis[J]. Climacteric,2023,26(2):95-102.
- [44] 赵新永,孙岩,赵鸿森,等. 左归丸对自然衰老小鼠卵母细胞线粒体功能的改善作用[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(8):924-929.
ZHAO X Y, SUN Y, ZHAO H S, et al. Effect of Zuogui Wan on improving the mitochondrial dysfunction of ageing mice oocytes [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31 (8):924-929.
- [45] 孙晓峰,黄欣怡,曾文卓,等. 左归丸对化疗源性卵巢早衰小鼠卵母细胞影响的实验研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(4):787-790.
SUN X F, HUANG X Y, ZENG W Z, et al. Experimental study on the effect of Zuogui pill on the oocytes of chemotherapy-induced premature ovarian failure mice [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(4):787-790.
- [46] ZHANG Y, TAN R, WANG L, et al. Shoutai pills improve the quality of oocytes exposed to the chemotherapeutic drug hydroxyurea [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(9):8473-8483.
- [47] 益敏辉,王永峰,郝小白,等. 二至丸改善自然衰老大鼠卵母细胞线粒体功能的机制研究[J]. 河北中医药学报,2024,39(1):4-8.
YI M H, WANG Y F, HAO X B, et al. Mechanism of Erzhi Wan in improving mitochondrial function of natural aging rat oocytes [J]. J Hebei Tradit Chin Med Pharmacol, 2024, 39 (1):4-8.
- [48] 杨珍,魏茂林,董晓英. 毓麟珠通过影响免疫性POI小鼠卵母细胞线粒体改善卵巢功能的研究[J]. 环球中医药,2020,13(11):1846-1852.
YANG Z, WEI M L, DONG X Y. Study on Yulinzhu improving ovarian function by affecting oocytes mitochondria of immunity POI mouse [J]. Global Tradit Chin Med, 2020, 13(11):1846-1852.
- [49] YANG Z, WEI M L, DONG X Y. Effects of Yu Linzhu on ovarian function and oocyte mitochondria in natural aging mice [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(19):23328-23337.
- [50] 衣彦晓,黄千千,辛明蔚,等. 温肾养血方改善自然衰老雌鼠卵巢颗粒细胞及卵母细胞质量的实验研究[J]. 标记免疫分析与临床,2023,30(4):657-664,720.
YI Y X, HUANG Q Q, XIN M W, et al. An experimental study on improving the quality of ovarian granular cells and oocytes in naturally aging female mice with Wenshen Yangxue formula [J]. Labeled Immunoassays Clin Med, 2023, 30(4):657-664, 720.
- [51] 辛明蔚,何军琴,贾朝霞,等. 温肾养血方提高高龄雌鼠卵母细胞质量和胚胎发育潜能的研究[J]. 首都医科大学学报,2018,39(6):815-820.
XIN M W, HE J Q, JIA Z X, et al. Study on Wenshen

- Yangxue decoction to improve oocyte quality and embryonic development potential of old female rats[J]. *J Cap Med Univ*, 2018,39(6):815-820.
- [52] 王昭,于昕,武丽丽,等. 基于卵母细胞线粒体探究补肾养精汤改善高龄不孕症的作用机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2024,47(1):62-69.
WANG Z, YU X, WU LL, et al. Explore mechanism of Bushen Yangjing Soup in improving elderly infertility based on oocyte mitochondrion[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2024,47(1):62-69.
- [53] 郑凌琦,刘艳霞,黄文玲,等. 乌莫汤改善小鼠卵巢储备功能及卵巢反应性的实验研究[J]. *环球中医药*, 2022, 15(1): 13-18.
ZHENG L Q, LIU Y X, HUANG W L, et al. Experimental study on improving ovary reserve function and ovary reactivity in mice by Wuyu decoction[J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2022, 15(1):13-18.
- [54] 付寒雪,赵嘉静,黄文玲. 基于 AMPK/PGC-1 α 信号通路探讨乌莫汤对初老小鼠卵母细胞的作用机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022,31(12):1624-1629.
FU H X, ZHAO J J, HUANG W L. Discussion on the mechanism of Wuyu decoction on oocytes of primary senile mice based on AMPK/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2022, 31(12): 1624-1629.
- [55] 郑凌琦,黄文玲,刘艳霞,等. 乌莫汤对高龄小鼠卵母细胞的能量代谢相关影响[J]. *环球中医药*, 2021, 14(6): 1020-1027.
ZHENG L Q, HUANG W L, LIU Y X, et al. Effect of Wuyu decoction on energy metabolism of oocytes in aged mice[J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2021, 14(6): 1020-1027.
- [56] 杨柳青,陈菁双,章勤. 何氏养巢方对高龄 DOR 不孕症患者卵巢功能及 IVF 结局的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021,45(10):1107-1112.
YANG L Q, CHEN J S, ZHANG Q. Effect of He's Yangchao formula on ovarian function and IVF outcomes in advanced-age patients with diminished ovarian reserve infertility[J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2021, 45(10): 1107-1112.
- [57] YANG L, SHANG J, WANG H, et al. Promising anti-ovarian aging herbal formulation He's Yangchao promotes *in vitro* maturation of oocytes from advanced maternal age mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116890.
- [58] YANG L, LAI X, 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.
- [59] KULKARNI S, GUPTA K, RATRE P, et al. Polycystic ovary syndrome: Current scenario and future insights [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(12): 103821.
- [60] 岳晓蕾,王瑞泽,伍黎明,等. 基于网络药理学和分子对接技术探究班氏促卵助孕汤治疗多囊卵巢综合征的作用机制[J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(10):1157-1163.
YUE X L, WANG R Z, WU L M, et al. Exploring the mechanism of Ban's Culuan Zhuyun decoction in treatment of polycystic ovarian syndrome based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. *Chin J Clin New Med*, 2024, 17(10): 1157-1163.
- [61] 黎明星,岳晓蕾,陈秀榕,等. 班氏促卵助孕汤改善多囊卵巢综合征小鼠卵母细胞的质量[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(14):2958-2968.
LI M X, YUE X L, CHEN X R, et al. Ban's Culuan Zhuyun decoction improves oocyte quality in polycystic ovary syndrome mice [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(14): 2958-2968.
- [62] 孙晓峰,尤昭玲,刘丹卓,等. 补肾活血方对 PCO 小鼠未成熟卵母细胞体外核成熟的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2011, 31(3):27-30,24.
SUN X F, YOU Z L, LIU D Z, et al. Effects of Bushen Huoxue decoction on *in-vitro* nuclear maturation of immature PCO oocytes in mice [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2011, 31(3):27-30,24.
- [63] LEONE ROBERTI MAGGIORE U, CHIAPPA V, CECCARONI M, et al. Epidemiology of infertility in women with endometriosis [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2024, 92:102454.
- [64] FERRERO S. Endometriosis related infertility [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2024, 95: 102504.
- [65] NI Z, LI Y, SONG D, et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7):579.
- [66] 李安吉,张洁,刘璐茜,等. 子宫内膜异位症患者卵泡液阻碍小鼠卵母细胞体外成熟及内异方药物血清的干预作用[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(6):694-698.
LI A J, ZHANG J, LIU L Q, et al. Effect of Neiyi recipe-medicated serum on *in vitro* maturation of mouse oocytes blocked by follicular fluid from endometriosis patients [J]. *Acad J Nav Med Univ*, 2016, 37(6):694-698.
- [67] 李安吉,俞超芹. 中药内异方对子宫内膜异位症小鼠卵母细胞的影响及其机制研究[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(8): 1074-1080.
LI A J, YU C Q. Study on effect and mechanism of Neiyi recipe on oocytes of mouse with endometriosis [J]. *J Reprod Med*, 2020, 29(8): 1074-1080.
- [68] 王海燕,邵小光,王美仙,等. 坤灵丸对卵巢储备功能下降患者体外受精-胚胎移植胚胎质量的影响[J]. *中南药学*, 2022, 20(2):349-353.
WANG H Y, SHAO X G, WANG M X, et al. Effect of Kunling pill on the embryo quality of patients with diminished ovarian reserve and *in vitro* fertilization-embryo transfer [J]. *Cent South Pharm*, 2022, 20(2): 349-353.
- [69] GUAN F, ZHANG S, FAN L, et al. Kunling Wan improves oocyte quality by regulating the PKC/Keap1/Nrf2 pathway to inhibit oxidative damage caused by repeated controlled ovarian hyperstimulation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301:

- 115777.
- [70] 张静,晁春娥,宋佳怡,等. 加减开郁种玉汤联合团体心理干预对肝郁肾虚型不明原因不孕症患者妊娠结局及心理状态的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(1):144-147.
ZHANG J, CHAO C E, SONG J Y, et al. Effect of modified Kaiyu Zhongyu decoction combined with group psychological intervention on pregnancy outcome and psychological state in patients with unexplained infertility of liver depression and kidney deficiency type [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022,33(1):144-147.
- [71] 丛慧芳,高强,栾毅峰,等. 肝郁肾虚型体外受精-胚胎移植患者应用开郁种玉汤妊娠结局临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(10):5-8.
CONG H F, GAO Q, LUAN Y F, et al. Clinical observation on the pregnancy outcome of patients with liver depression and kidney deficiency type *in vitro* fertilization and embryo transfer[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(10): 5-8.
- [72] ZHAO X, MA R, ZHANG X, et al. Transcriptomic study of the mechanism by which the Kai Yu Zhong Yu recipe improves oocyte quality in a stressed mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 278:114298.
- [73] ANDERSON R A, MARSTON A L, TELFER E E. Oocyte development: It's all about quality [J]. Reprod Biomed Online, 2025, 50(4):104804.
- [74] 贾志诚,李永谦,王培璇,等. 中药缓解年龄相关卵巢功能减退的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(11):255-265.
JIA Z C, LI Y Q, WANG P X, et al. Prevention and treatment of age-related ovarian hypofunction with traditional Chinese medicine: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(11):255-265.
- [75] 钱会南. 同病异治的理论渊源与后世影响[J]. 中医研究, 2023,36(9):1-4.
QIAN H N. Theoretical origin of same disease while different treatment and its influence on later ages [J]. J Tradit Chin Med Res, 2023,36(9):1-4.

[责任编辑 顾雪竹]