

· 综述 ·

脑源性神经营养因子在生殖内分泌的研究进展

张玉雪(综述),马延敏*(审校)

(首都医科大学附属北京妇产医院,北京妇幼保健院生殖医学科,北京 100026)

[摘要] 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族的一员,可以通过激活特定的高亲和力受体原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)或者泛神经营养因子低亲和力受体 p75 神经营养因子受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)发挥其生物学功能。BDNF 在人体多个器官系统中均有表达, BDNF 作用于 TrkB 受体能够促进神经组织的发育、分化、生长和维持,以及促进血管生成、细胞增殖、细胞黏附和抗凋亡。BDNF 在生殖内分泌器官中广泛表达,且与许多生殖内分泌疾病密切相关,例如原发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等。本文回顾有关 BDNF 在生殖内分泌系统的表达及功能相关的文献进行综述,旨在揭示 BDNF 在生殖内分泌系统的研究进展。

[关键词] 生殖;内分泌系统;脑源性神经营养因子 **doi:**10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.019
[中图分类号] R711.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0864-06

神经营养因子家族是一个多肽生长因子家族,因最早被发现能够在中枢及外周神经系统发挥作用而得名,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族的一员,单体是一种成熟的分泌多肽,由 119 个氨基酸残基组成,包含 3 个二硫键,是一种碱性蛋白,主要由 β 折叠和不规则卷曲的二级结构组成。BDNF 可以通过激活特定的高亲和力受体原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)或者泛神经营养因子低亲和力受体 p75 神经营养因子受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)发挥其生物学功能。BDNF 作用于 TrkB 受体能够促进神经组织的发育、分化、生长和维持,与许多神经系统疾病的病理生理机制相关,例如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、双相障碍以及精神分裂症等^[1]。且雌激素能够通过 BDNF 信号通路在围绝经期抑郁大鼠的海马中同时起到神经保护和抑郁的作用^[2-4]。与此同时, BDNF 能够通过激活 TrkB 受体促进血管生成、细胞增殖、细胞黏附和抗凋亡。作

为神经营养因子家族的一员, BDNF 不仅存在于神经系统,许多外周组织也能够合成 BDNF 发挥作用,包括心脏、肌肉、肝脏和生殖系统。在生殖系统中, BDNF 存在于胎儿及成年哺乳动物的卵巢颗粒细胞、卵母细胞,以及子宫、睾丸和前列腺等多种组织中。同时 BDNF 在人体体液中广泛存在,如人体唾液、血液、经血、卵泡液、羊水及精液。血液中 BDNF 的来源尚无明确定论,但因其与女性月经周期相关联,与血液雌激素水平表现出明显相关^[5],故而卵巢被认为是女性血液 BDNF 的重要来源。近些年的研究已证明, BDNF 对排卵、类固醇激素的分泌以及卵泡发育具有促进作用,是女性生殖系统中重要的调节因子之一^[6]。BDNF 在男性生殖系统中也具有重要意义,通过免疫细胞化学和逆转录一聚合酶链反应在人睾丸的支持细胞和间质细胞中检测到 BDNF。同时,在精原细胞中检测到 TrkB,提示 BDNF 可能通过 BDNF/TrkB 通路参与了精子发生的旁分泌调控。且 BDNF 与许多生殖内分泌疾病密切相关,例如原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、子宫内膜异位症等。本文就 BDNF 在生殖系统的表达、功能以及与生殖内分泌疾病关系的研究综述如下,为生殖医学研究提供参考。

1 BDNF 在女性生殖系统的表达与功能

1.1 BDNF 在卵巢中的表达与功能

[收稿日期]2024-11-22

[基金项目]北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助项目(XMLX202122)

[作者简介]张玉雪(1999-),女,河北张家口人,首都医科大学附属北京妇产医院,北京妇幼保健院医师,医学硕士,从事生殖医学研究。

* 通信作者。E-mail: minyanma@cmmu.edu.cn

1.1.1 BDNF在卵巢中的表达特征 从大鼠胎儿的卵巢中分离出BDNF mRNA,并发现BDNF在整个卵泡形成过程中以低水平表达,在妊娠过程中没有变化^[7];在小鼠卵巢中,BDNF蛋白在颗粒细胞中表达水平较低,在初级和次级卵泡的卵母细胞中表达水平较高。对人类胎儿卵巢的研究发现,BDNF在人类胎儿卵巢发育的所有阶段(妊娠9~20周)均有表达,且表达量随原始卵泡的形成而增加,与原始卵泡形成时间的发育时间点相对应,在胎儿卵巢中BDNF表达量于19周达到最高。在成人卵母细胞和颗粒细胞中均能检测到BDNF,通过免疫组织化学方法在卵丘颗粒细胞中能够检测到BDNF,但窦卵泡壁层颗粒细胞中BDNF水平很低。卵泡液(来自接受体外受精治疗的患者)中BDNF的平均浓度为(645.2±23.6) ng/L,且在老年女性的卵泡中BDNF的表达明显低于年轻女性的卵泡^[8]。

排卵前,窦卵泡内的BDNF水平会随着黄体生成素(luteinizing hormone,LH)的急剧升高而升高。通过对人类排卵前卵巢基因的DNA微阵列分析的研究发现,在LH或人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,hCG)刺激后,BDNF的表达显著增加^[9]。通过定量分析发现,LH能够使BDNF的表达增加4倍,而hCG能够使BDNF的分泌增加14倍,这表明卵巢内BDNF的表达主要受促性腺激素调控^[10]。但在卵泡晚期的颗粒细胞中的BDNF表达明显少于卵泡中期,且外泌体能够显著下调颗粒细胞中BDNF的表达^[11]。卵巢作为血液BDNF的主要来源,对因输卵管因素及男性因素行体外受精治疗女性刺激周期中血浆BDNF含量进行检测,血浆BDNF含量在“扳机日”及取卵日表达显著增加,且与雌激素水平呈正相关,这种变化趋势也和卵巢内BDNF含量的变化基本一致。

BDNF的高亲和力受体TrkB,在小鼠卵巢组织中以两种亚型表达:一种是全长TrkB受体(full-length tropomyosin-related kinase B,TrkB-FL),主要在生长中的卵巢卵泡中表达,具有酪氨酸激酶结构域,用于信号传导;另一个是截断TrkB受体(truncated tropomyosin-related kinase B,TrkB-T1)仅在原始卵泡和初级卵泡中表达,缺乏酪氨酸激酶结构域,可能没有功能。在人类卵巢组织中的颗粒细胞和卵母细胞中均有TrkB受体的表达,但关于TrkB-FL和TrkB-T1亚型在人类卵巢组织中的表达差异尚未有明确的研究结果^[12]。

1.1.2 BDNF在卵巢中的功能 BDNF能够促进卵

母细胞成熟,BDNF-TrkB信号通路是早期卵泡发育所必需的。基因敲除实验发现,缺乏TrkB基因的突变小鼠均表现出颗粒细胞增殖减少以及促卵泡生成激素(follicle-stimulating hormone,FSH)受体的表达显著降低,且TrkB缺失的卵巢不能维持卵泡发育,并伴有大量卵母细胞死亡^[13]。有研究对育龄期小鼠腹腔注射BDNF-TrkB通路阻断剂抗核抗体12(antinuclear antibody 12,ANA12)后进行促排卵,结果显示,注射ANA12小鼠卵巢体积、重量均明显减少,卵泡数量显著少于对照组,且以窦卵泡数为著^[14]。

目前,关于BDNF如何影响卵母细胞成熟的研究结论尚存在分歧。一些学者关注于BDNF对于卵母细胞本身的影响,通过体外培养水牛卵母细胞证实BDNF能够通过上调增殖基因及TrkB受体表达,促进水牛卵母细胞成熟,进而促进胚胎早期发育^[15]。而通过体外培养卵母细胞时增加BDNF含量能够促进卵母细胞第一极体排出,促进人类未成熟卵母细胞的减数分裂以及成熟,同时能够增强受精卵完成着床前发育的能力,使用TrkB受体抑制剂可以抑制第一极体排出及受精卵发育,因此BDNF-TrkB受体通路对卵母细胞发育成为植入前胚胎至关重要^[9];另外有研究证实,BDNF及其受体在卵母细胞透明带异常的颗粒细胞中的表达水平显著下调^[16],而卵母细胞透明带异常可能会阻碍颗粒细胞和卵母细胞之间的物质交换,进而影响卵母细胞的生长和发育。但对于BDNF促进卵母细胞成熟过程中在卵母细胞内部的信号通路尚无明确结论,仍需进一步研究。

另一方面,BDNF能够通过激活FSHR介导的信号转导,刺激类固醇激素生成,增加人颗粒样细胞系细胞的增殖^[17]。一项关于猪卵母细胞增殖与BDNF相关性的研究表明,BDNF通过增加细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2,ERK1/2)信号通路的磷酸化水平来促进YTH结构域家族蛋白2[(YTH) domain-containing family protein 2,YTHDF2]的表达,进而对颗粒细胞增殖产生影响^[18]。针对BDNF对颗粒细胞的影响来阐述BDNF促进卵母细胞成熟的机制,研究表明,BDNF在促进猪卵母细胞成熟过程中,猪卵丘颗粒细胞分泌的microRNA-205表达量减少,表明BDNF诱导猪卵母细胞成熟可能是通过microRNA-205调节潜在靶基因ptx3介导的^[9]。

此外,应激也对卵母细胞成熟存在负面影响,并

抑制胚胎发育, BDNF 被证实在其中起到重要作用^[19], 且昼夜紊乱带来的生育力下降也与 BDNF 存在密切关系^[20]。

1.2 BDNF 在子宫中的表达及功能 有研究表明, 经血中 BDNF 表达量明显高于血浆中 BDNF 表达量, 考虑子宫内膜内可原位合成 BDNF, 且 BDNF 和 TrkB 受体在人、小鼠、大鼠、猪和蝙蝠子宫的腺上皮、管腔上皮、血管平滑肌和子宫肌层中均共表达、共定位且高度保守^[1]。通过对子宫内膜活检结果显示, BDNF 和 TrkB 在子宫内膜增殖期和分泌期的分泌量没有明显差异^[21]。与月经周期正常女性相比, 无排卵周期或黄体功能不全的女性经血 BDNF 表达量明显降低。

雌激素能够增加子宫中 BDNF 和 TrkB 受体的表达, BDNF 和 TrkB 基因的高表达支持滋养层细胞的生长和存活, 促进胚胎植入^[22]。2017 年韩国学者以猪为实验动物, 研究发现猪的子宫内膜中存在 BDNF-TrkB 受体相互作用, 且在妊娠早期子宫内膜的丰富表达, 表明 BDNF 能够通过 TrkB 激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路, 并抑制内质网应激, 诱导子宫内膜上皮细胞的发育, 在妊娠早期受精中的着床和发育中发挥重要作用^[23]。同时 BDNF 能够增加猪子宫内膜上皮细胞的增殖以及神经发生^[6]。研究表明, 有些药物可以通过激活 BDNF/TrkB 通路, 改善子宫内膜容受性, 其机制可能与能够减少子宫内膜细胞凋亡有关^[24-25]。

1.3 BDNF 在输卵管中的表达及功能 怀孕山羊样本输卵管中子宫段的 BDNF mRNA 显著高于未怀孕样本, 通过对输卵管上皮细胞的体外培养发现, BDNF 能够增强输卵管上皮细胞活性、迁移、附着能力, 促进输卵管癌的发展及扩散^[26]。

2 BDNF 与女性生殖内分泌疾病的关系

2.1 BDNF 与原发卵巢功能不全 (primary ovarian insufficiency, POI) POI 是指女性在 40 岁之前出现卵巢功能下降或停止, 患病率高达 1%。全基因组关联研究分析揭示, BDNF 和 POI 之间的遗传关联。一项特异性敲除小鼠胎盘 BDNF 基因表达的研究表明, 其后代小鼠因早期原始生殖细胞增殖和建立卵巢储备的减少, 伴卵母细胞中线粒体功能障碍, 从而导致 POI^[27]。有研究表明, 血浆 BDNF 水平随年龄增长而降低, 且绝经后有明显减

少, 甚至无法测出, POI 患者的血浆 BDNF 水平显著低于正常女性^[28]; 对接受体外受精治疗的不同病因导致的不孕女性卵泡液中神经营养因子水平进行检测, 结果显示, 与卵巢功能正常的女性相比, 由于卵巢储备减少引发不孕的女性卵泡液中 BDNF 水平更低 (但差异无统计学意义)^[29]。表明, BDNF 表达水平的降低可能预示着女性卵巢中卵泡数量的减少以及卵巢储备能力的降低。但也有研究表明, POI (至少 2 次间隔 4 周以上 FSH > 25 U/L, 而无闭经等临床表现) 患者的卵泡液中 BDNF 水平未见明显升高^[30], 且血浆 BDNF 在卵巢癌患者接受化疗前后差异无统计学意义, 并不能像抗缪勒管激素 (anti-müllerian hormone, AMH) 一样成为评估化疗风险的标志物。因此关于 BDNF 与 POI 的关系仍然并不十分明确, 但目前的研究均因样本量有限及随访时间较短而受到限制, 因此, 需要进一步的研究来明确 BDNF 与 POI 之间的具体关系。

POI 可对女性生殖系统产生不可逆的毁灭性损害, POI 患者多伴有不孕, 但目前尚无有效的治疗方法。通过 BDNF-TrkB 途径改善 POI 患者不孕症状成为新的研究方向。补肾调冲方可能通过调控 BDNF 通路在促进卵母细胞成熟和恢复卵巢储备功能过程中发挥作用^[31]。一项针对衰老小鼠的实验进一步证实, rhBDNF 能够通过激活 TrkB 和 cyclinD1-creb 信号通路, 从而增加衰老小鼠的卵巢重量、卵泡数量、卵母细胞的数量和质量, 且能够促进囊胚形成、提高血液雌激素水平和妊娠率。相反 ANA12 能够降低年轻小鼠的卵巢体积和窦卵泡数量, 增加异常卵母细胞的比例。TrkB 的激动性抗体 Ab4B19 能够激活 TrkB-creb 通路, 促进小鼠卵母细胞成熟和卵泡发育, 并能改善自然衰老及环磷酸腺苷诱导的卵巢储备减少的小鼠模型的生育能力^[14]。因此, BDNF-TrkB 信号通路被视为一种具有潜力的新型治疗策略, 有望逆转卵巢衰老的过程。

2.2 BDNF 与多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) PCOS 是一种常见的内分泌紊乱性疾病, 育龄妇女患病率为 5%~12%。目前应用最广泛的是 2003 年鹿特丹诊断标准, 即: 稀发排卵或无排卵、有雄激素过多的临床或生化证据、超声显示卵巢多囊样改变, 满足 3 条标准中至少 2 条, 并排除其他内分泌疾病可确诊为 PCOS^[32]。BDNF 与 PCOS 患者出现抑郁及性功能障碍等症状相关^[33]。且补充 BDNF 能够改善伴有肥胖、高血压、糖尿病、PCOS 等的情绪障碍^[34]。BDNF 与 PCOS

的相关性可能与其对排卵过程的调控相关,一项对猪卵泡液中外泌体与排卵关系的研究表明,外泌体携带的 miR-10b-5p 可以通过靶向降低 BDNF 促进颗粒细胞分泌趋化因子 2 和趋化因子配体 8,从而促进排卵^[11]。这与 PCOS 患者血浆及卵泡液中的 BDNF 升高的结论相互印证。

然而也有一些研究提出完全相反的研究结论,对脱氢表雄酮诱导的 PCOS 模型大鼠的研究表明,PCOS 大鼠模型卵泡中 BDNF 的含量较对照组明显减少^[35],且适当的运动能够提高 PCOS 大鼠模型卵泡中 BDNF 的含量,从而改善 PCOS 相关症状,例如发情周期紊乱,成熟卵泡减少等^[11]。一项对 48 例多囊卵巢综合征肥胖女性的随机、双盲、安慰剂对照临床试验表明,口服富含类囊体的菠菜提取物和低热量饮食的女性较口服安慰剂和低热量饮食的女性,血清 BDNF 水平显著升高,而 2 组患者血清中的脂多糖、空腹血糖、胰岛素抵抗程度、游离睾酮指数、FSH/LH 比值均显著降低^[36],且 BDNF 多态性与妊娠期糖尿病风险相关^[37]。因此对于 PCOS 患者体内 BDNF 的表达情况及 BDNF 是否能够改善 PCOS 患者的代谢状况仍需要进一步研究明确。

2.3 BDNF 与子宫内膜异位症 子宫内膜异位症是指在子宫腔外存在子宫内膜样组织,是最常见的慢性妇科疾病之一,影响 10%~15% 的育龄妇女。患有子宫内膜异位症的女性表现为继发性痛经且持续性加重、性交困难、慢性盆腔疼痛并且可能导致不孕。尽管子宫内膜异位症的病因和发病机制尚待深入探究,但已有研究揭示了神经营养因子在其病理生理过程中扮演着关键角色,神经营养因子的局部产生能够诱导子宫内膜异位症患者的子宫内膜感觉神经的产生^[38]。通过全基因组分析发现,具有 BDNFV66M 多态性的女性子宫内膜异位症发病率更高^[22]。此外在子宫内膜异位症的患者中,已经检测到血浆 BDNF 浓度升高,且 BDNF 的水平与痛经评分呈正相关^[39]。取子宫内膜异位症患者正常的子宫内膜及异位的子宫内膜进行研究结果显示,无论在子宫内膜增殖期或分泌期,BDNF 和 TrkB 在异位子宫内膜组织中的蛋白表达水平均显著高于正常子宫内膜;且在对各分期的子宫内膜异位症患者的正常子宫内膜中 BDNF 和 TrkB 表达量的分析中发现,随着疾病分期的增加,BDNF 和 TrkB 的表达量逐渐增加;BDNF 和 TrkB 在正常子宫内膜的表达量与痛经视觉模拟评分法评分呈中等正相关^[21]。除了血浆和子宫内膜中的 BDNF 含量存在差异外,

子宫内膜异位症患者卵泡液中的 BDNF 含量也显著低于对照组。总之,以 BDNF 为代表的神经营养因子已经被证明有可能成为诊断和治疗子宫内膜异位症的新靶点。

3 总结与展望

BDNF 是卵巢发育和功能的重要调控因子,在卵泡形成、颗粒细胞增殖、卵母细胞成熟以及早期胚胎发育中起着关键作用。然而,关于 BDNF-TrkB 通路在胚胎发育、着床及妊娠过程中所扮演的角色,目前研究尚不充分,尚未得出一致结论。同时,关于 BDNF 在男性生殖系统中的作用机制,目前证据尚显不足,BDNF-TrkB 通路在睾丸及前列腺功能调节中的具体作用,仍有待进一步探究。未来应进一步研究血浆 BDNF 作为卵巢功能标记物以及体外受精-胚胎移植治疗结局预测因子的可行性,将基础研究与临床相结合。且鉴于 BDNF 在 POI 和子宫内膜异位症的病理生理学中的重要作用,认为 BDNF 可能是生殖疾病的潜在候选标志物及重点研究方向。

[参考文献]

- [1] Wessels JM, Wu L, Leyland NA, et al. The brain-uterus connection; Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor (Ntrk2) are conserved in the mammalian uterus[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94036.
- [2] Song Q, Huang W, Ye W, et al. Neuroprotective effects of estrogen through bdnf-transient receptor potential channels 6 signaling pathway in the hippocampus in a rat model of perimenopausal depression[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 869274.
- [3] Jiang WJ, Jiang XF, Hu WM, et al. Tao-Hong-Si-Wu-Tang improves the depressive-like behaviors in mice experiencing perimenopausal depression through modulating activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovary axis and activating the BDNF-TrkB-CREB signaling pathway[J]. *J Med Food*, 2024, 27(7): 669-680.
- [4] 赵媛媛,李静,任梦媛,等. 舒肝解郁汤改善去卵巢大鼠抑郁行为及作用机制研究[J]. *河南中医*, 2024, 44(9): 1373-1378.
- [5] Chow R, Wessels JM, Foster WG. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression and function in the mammalian reproductive tract[J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(4): 545-564.
- [6] Streiter S, Fisch B, Sabbah B, et al. The importance of neuronal growth factors in the ovary[J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(1): 3-17.
- [7] Chang HM, Wu HC, Sun ZG, et al. Neurotrophins and glial cell line-derived neurotrophic factor in the ovary;

- Physiological and pathophysiological implications[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(2):224-242.
- [8] Kawamura K, Kawamura N, Mulders SM, et al. Ovarian brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promotes the development of oocytes into preimplantation embryos[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(26):9206-9211.
- [9] Zhao P, Qiao J, Huang S, et al. Gonadotrophin-induced paracrine regulation of human oocyte maturation by BDNF and GDNF secreted by granulosa cells[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(3):695-702.
- [10] Zhang Y, Chen D, Wang D, et al. Moderate aerobic exercise regulates follicular dysfunction by initiating brain-derived neurotrophic factor(BDNF)-mediated anti-apoptotic signaling pathways in polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19):5584.
- [11] Paredes A, Romero C, Dissen GA, et al. TrkB receptors are required for follicular growth and oocyte survival in the mammalian ovary[J]. *Dev Biol*, 2004, 267(2):430-449.
- [12] Dorfman MD, Garcia-Rudaz C, Alderman Z, et al. Loss of Ntrk2/Kiss1r signaling in oocytes causes premature ovarian failure[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(8):3098-3111.
- [13] Qin X, Zhao Y, Zhang T, et al. TrkB agonist antibody ameliorates fertility deficits in aged and cyclophosphamide-induced premature ovarian failure model mice [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):914.
- [14] Zhao X, Du F, Liu X, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is expressed in buffalo (*Bubalus bubalis*) ovarian follicles and promotes oocyte maturation and early embryonic development[J]. *Theriogenology*, 2019, 130:79-88.
- [15] Hu J, Wang H, Jiang R, et al. Effects of indented zona pellucida on oocyte growth and development explored from changes of gene expression in cumulus cells[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2023, 308(3):1023-1033.
- [16] Xie M, Li M, Zhou J, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes human granulosa-like tumor cell steroidogenesis and proliferation by activating the FSH receptor-mediated signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):180.
- [17] Liu K, Zhou X, Li C, et al. YTHDF2 as a Mediator in BDNF-induced proliferation of porcine follicular granulosa cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4):2343.
- [18] Levinson AL, Igonina TN, Rozhkova IN, et al. Psycho-emotional stress, folliculogenesis, and reproductive technologies; Clinical and experimental data[J]. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektzii*, 2022, 26(5):431-441.
- [19] Guan Y, Xu M, Zhang Z, et al. Maternal circadian disruption before pregnancy impairs the ovarian function of female offspring in mice[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 864:161161.
- [20] Wang S, Duan H, Li B, et al. BDNF and TrkB expression levels in patients with endometriosis and their associations with dysmenorrhoea[J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1):35.
- [21] Dong F, Zhang Q, Kong W, et al. Regulation of endometrial cell proliferation by estrogen-induced BDNF signaling pathway[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(6):485-489.
- [22] Lim W, Bae H, Bazer FW, Song G. Brain-derived neurotrophic factor improves proliferation of endometrial epithelial cells by inhibition of endoplasmic reticulum stress during early pregnancy[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12):3641-3651.
- [23] Jiang M, Huang L, Wang Y, et al. Yueliang yin ameliorates endometrial receptivity in mice with embryo implantation failure by reducing pyroptosis and activating BDNF/TrkB pathway[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(23):e2300339.
- [24] Shi J, Qi Y, Sun Y, et al. Kallikrein-related peptidase 4 promotes proliferation, migration, invasion, and pro-angiogenesis of endometrial stromal cells via regulation of brain-derived neurotrophic factor production in endometriosis [J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(1):121-134.
- [25] Kang M, Chong KY, Hartwich TMP, et al. Ovarian BDNF promotes survival, migration, and attachment of tumor precursors originated from p53 mutant fallopian tube epithelial cells[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(5):55.
- [26] Liu B, Liu Y, Li S, et al. Depletion of placental brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is attributed to premature ovarian insufficiency(POI) in mice offspring[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1):141.
- [27] Czyzyk A, Filipowicz D, Podfigurna A, et al. Brain-derived neurotrophic factor(BDNF) plasma concentration in patients diagnosed with premature ovarian insufficiency (POI) [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(5):413-417.
- [28] Sadeu JC, Doedée AM, Neal MS, et al. Neurotrophins(BDNF and NGF) in follicular fluid of women with different infertility diagnoses[J]. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24(2):174-179.
- [29] Liu P, Zhang X, Hu J, et al. Dysregulated cytokine profile associated with biochemical premature ovarian insufficiency [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 84(4):e13292.
- [30] Xia T, Fu Y, Li S, et al. Bu Shen Tiao Chong recipe restores diminished ovary reserve through the BDNF pathway[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(6):795-805.
- [31] Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10):2447-2469.
- [32] Aydogan Kirmizi D, Baser E, Onat T, et al. Sexual function and depression in polycystic ovary syndrome: Is it associated with inflammation and neuromodulators? [J]. *Neuropeptides*, 2020, 84:102099.
- [33] Mechlińska A, Wiglusz MS, Słupski J, et al. Exploring the relationship between mood disorders and coexisting health conditions: The focus on nutraceuticals[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(9):1262.
- [34] Igbo EJ, Okoliko U, Aminu I, et al. Structural changes in the medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex of dehydroepiandrosterone-induced wistar rat model of polycystic ovarian syndrome[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2022, 13