

基于“补益肝肾法”及网络药理学与分子对接探析 养精种玉汤治疗卵巢早衰的作用机制

陈炎, 唐英, 高增杰, 张言言, 李来来, 蒲翔
(贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025)

【摘要】目的: 为了探讨《傅青主女科》中养精种玉汤对卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 的潜在治疗机制, 本研究基于补益肝肾法, 结合网络药理学和分子对接技术, 筛选并分析其可能的作用靶点, 为后续实验研究提供依据。**方法:** 筛选复方药物有效成分及作用靶点, 从 DrugBank、GeneCards、OMIM、PharmGkb 数据库中检索 POF 相关的靶基因, 利用 venny2.1.0 在线平台构建药物-疾病共同靶基因。使用 Cytoscape_v3.8.0 软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图, 筛选关键靶基因。通过 STRING 数据库进行 PPI 蛋白互作网络分析。使用 R 语言进行基因本体 (GO) 和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 构建“活性成分-靶点”网络。使用 CB-Dock2 在线平台进行化合物分子配体与靶基因蛋白受体的对接。**结果:** 共筛选出 86 种有效活性成分, 其中核心成分包括 β -谷甾醇 (Beta-Sitosterol)、(+)-儿茶素 ((+)-Catechin)、豆甾醇 (Stigmasterol); 筛选出 76 个养精种玉汤治疗 POF 的交集靶点, 核心靶点包括蛋白激酶 B1 (AKT1)、B 淋巴细胞瘤 2 相关蛋白 (BCL2)、白细胞介素-6 (IL6)。GO 富集分析结果显示 1517 条生物过程 (BP) 涉及外源性刺激的反应、对细菌来源分子的反应、对脂多糖的反应等, 169 条分子功能 (MF) 包括膜微团、膜微领域、细胞质膜微团等部位, 35 条细胞组成 (CC) 涵盖 DNA 核受体活性、配体激活的转录因子活性、血红素结合等功能; KEGG 富集分析共鉴定出 149 条信号通路, 包含脂质与动脉粥样硬化、化学致癌-受体激活、神经退行性病变途径-多种疾病、结核病、阿尔茨海默病、肿瘤坏死因子信号通路等信号通路; 分子对接验证结果显示, 小分子配体 β -谷甾醇 (Beta-Sitosterol)、(+)-儿茶素 ((+)-Catechin)、豆甾醇 (Stigmasterol) 与 AKT1、BCL2、IL6 蛋白受体之间均有相对稳定的结合力。**结论:** 养精种玉汤可通过多靶点、多途径、多成分的综合作用治疗 POF, 为中医药治疗 POF 的机制提供了理论基础和研究方向。

【关键词】 养精种玉汤; 卵巢早衰; 网络药理学; 分子对接

【中图分类号】 R711.75 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-4983 (2025) 03-0262-08

Investigating the mechanism of Yangjing Zhongyu Decoction in treating premature ovarian failure based on "Tonifying Liver and Kidney" principle, network pharmacology, and molecular docking

CHEN Yan, TANG Ying, GAO Zeng-jie, ZHANG Yan-yan, LI Lai-lai, PU Xiang
(Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China)

【Abstract】Objective: To explore the potential therapeutic mechanism of Yangjing Zhongyu Decoction (from Fu Qingzhu Nv Ke) in treating premature ovarian failure (POF), this study, based on the principle of "tonifying liver and kidney," combined network pharmacology and molecular docking to screen and analyze its potential action targets, providing a basis for subsequent experimental research. **Methods:** Active components and their targets in the formula were screened. POF-related target genes were retrieved from databases including DrugBank, GeneCards, OMIM, and PharmGkb. The Venny 2.1.0 online platform was used to identify common drug-disease target genes. Cytoscape_v3.8.0 software was employed to construct a "drug-comp-

基金项目: 国家自然科学基金 (82260897); 贵州省苗药医药重点实验室 (黔科合平台 [2025] 018); 2025 年度贵州省中医药、民族医药科学技术研究专项课题 (QZYY-2025-023)。

作者简介: 陈炎 (1995-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事中医方剂学研究

通信作者: 蒲翔 (1978-), 男, 教授, 主要从事药物配伍规律及循证医学研究。

onent - target - disease" network and identify key targets. Protein - protein interaction (PPI) network analysis was performed using the STRING database. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were conducted using R language, and an " active component - target" network was built. Molecular docking between compound ligands and target protein receptors was performed using the CB - Dock2 online platform. **Results:** A total of 86 active components were identified, with core components including Beta - Sitosterol, (+) - Catechin, and Stigmasterol. Seventy - six overlapping targets for Yangjing Zhongyu Decoction in treating POF were screened, with key targets including AKT1 (RAC - alpha serine/threonine - protein kinase), BCL2 (B - cell lymphoma 2), and IL6 (Interleukin - 6). GO enrichment analysis revealed 1, 517 biological processes (BP), such as response to external stimuli, response to molecules of bacterial origin, and response to lipopolysaccharides; 169 molecular functions (MF) including membrane microdomain, membrane raft, and cytoplasmic membrane raft; and 35 cellular components (CC) involving DNA - binding transcription factor activity, ligand - activated transcription factor activity, and heme binding. KEGG analysis identified 149 signaling pathways, including lipid and atherosclerosis, chemical carcinogenesis - receptor activation, neurodegenerative disease pathways - multiple diseases, tuberculosis, Alzheimer's disease, and TNF signaling pathway. Molecular docking results showed stable binding affinities between the small molecule ligands (Beta - Sitosterol, (+) - Catechin, Stigmasterol) and the protein receptors AKT1, BCL2, and IL6. **Conclusion:** Yangjing Zhongyu Decoction may treat POF through a multi - component, multi - target, and multi - pathway mechanism, providing a theoretical foundation and research direction for understanding the role of traditional Chinese medicine in POF treatment.

[Key words] Yangjing Zhongyu Decoction; premature ovarian failure; network pharmacology; molecular docking

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是一种常见于 40 岁以下女性的严重疾病, 对女性生殖健康产生重大影响。其主要临床表现包括高促性腺激素、低雌激素、不孕和围绝经期症状, 具体特征为月经异常、促卵泡激素 (follicle - stimulating hormone, FSH) 水平升高、雌二醇 (estradiol, E2) 水平降低, 以及生育能力下降甚至不孕^[1]。POF 全球患病率约为 3.7%, 且近年来其患病率呈现逐年上升的趋势, 同时发病年龄逐渐年轻化^[2-3]。POF 的病因复杂, 可能涉及遗传、自身免疫、环境等多种因素, 且仍有许多未知因素有待进一步研究和探索^[4]。此外, 患者体内性激素水平持续偏低, 不仅可能导致性功能障碍和骨质疏松症, 还可能显著增加抑郁症、心血管疾病以及自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮) 的风险^[5-6]。因此, 对于 POF 患者来说, 寻找早期干预措施并开发安全有效的方法以改善卵巢功能至关重要。目前, 西医治疗主要依赖于激素替代疗法, 虽然可以暂时提高雌激素水平, 但容易复发且副作用较大, 长期治疗令许多患者难以接受。相比之下, 中医药以其辨证论治的方法为 POF 的治疗提供了新思路和方法, 其疗效显著, 副作用较小, 且不易复发。

中医古籍中尚未记载 "POF" 这一病名, 现代中医学家根据其临床表现将其归纳为 "闭经" "年未老经水断" 等范畴。中医理论认为, 女性的生殖功能与脏腑、天癸、气血、冲任、胞宫的共同协调作用密切相关。POF 病机首则于肾, 与心、肝、脾功能失调也密切相关^[7]。尤昭玲教授认为, POF 主要由于肾虚, 兼症为瘀血阻滞经络, 属于虚实兼夹的妇科疑难病症。治疗多以补先天之肾为

主, 兼以活血, 以促月经来潮, 改善症状, 恢复卵巢正常功能^[8]。全国名老中医陈慧依班秀文擅长运用养阴填精、清虚热、活血祛瘀之法, 从肾、肝等脏腑治疗卵巢功能不全^[9]。

养精神玉汤最早记载于《傅青主女科》, 由熟地黄、当归、白芍、山茱萸组成, 具有滋补肝肾、填精益血的功效。研究表明, 养精神玉汤可提高大鼠血清 E2 水平, 降低血清 FSH 和 LH 水平, 从而保护卵巢功能^[10]。然而, 养精神玉汤治疗 POF 的具体作用靶点和机制尚未完全明确。因此, 本研究旨在通过网络药理学和分子对接技术, 探索养精神玉汤治疗 POF 的潜在靶点及相关机制, 为深入研究其治疗 POF 的分子机制提供基础。

1 网络药理学研究方法

1.1 养精神玉汤有效成分及作用靶点筛选 使用 TCMSPP 数据库 (<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 以熟地黄、山茱萸、白芍、当归分别为检索词, 设置筛选条件为: 口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 , 初步筛选出它们的有效活性成分和作用靶点。接着, 使用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 以及 R 语言 Perl 包对靶点、基因名称进行了标准化。

1.2 卵巢早衰疾病相关靶点筛选 通过以下网站: OMIM (<https://omim.org/>)、GeneCards (<https://www.gene-cards.org/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)、PharmGkb (<https://www.pharmgkb.org/>) 以 " premature ovarian failure " 为检索词筛选出与卵巢早衰相关的基因。

1.3 蛋白相互作用网络的构建 使用 R 语言去除了重复的靶基因, 并构建了药物和疾病共同的靶基因。使用 Cy-

toscape 3.8.0 软件及相关插件 cytoNCA, 构建“药物-成分-靶点”与疾病网络图。通过拓扑分析, 选择节点连接度 (degree) ≥ 2 倍中位数的靶点作为核心靶点。将检索物种设置为: “Homo sapiens”、最低相互作用阈值为: 0.7, 通过 STRING 数据库 (<https://string-db.org>) 检索共有靶点, 以建立当归补血汤与卵巢早衰疾病靶点的蛋白质相互作用网络。随后, 将数据导入 Cytoscape, 并勾选 Betweenness、Closeness、Degree、Eigenvector、LAC 及 Network 作为筛选条件, 取值均大于中位数的 3 次筛选, 最终筛选出关键的靶基因。

1.4 GO 和 KEGG 信号通路分析 使用 R 语言的 “org.Hs.eg.db” 包对靶基因进行 ID 转换后, 使用 “ggplot2”、“stringi”、colorspace。包进行基因本体 (GO) 分析, 并设置 $P < 0.05$ 为筛选标准。选择生物学过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组成 (CC), 同时进行基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 将 GO 富集分析中排名前十的功能绘制成条形图, 并绘制展示 KEGG 通路富集分析结果前 30 条通路的气泡图。

2 分子对接验证方法

根据以上研究结果, 选取 PPI 排名前 3 的核心蛋白作

为受体, 并选取排名前 3 的核心成分作为配体进行分子对接。接着, 在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中下载核心靶点蛋白结构, 在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库检索核心成分的 3D 蛋白结构, 最后, 利用 CB-Dock2 在线平台 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) 对上述配体和受体进行分子对接, 以自由结合能的数值作为评价标准, 选取最优结果进行可视化处理。

3 结果

3.1 养精种玉汤有效成分与作用靶点筛选 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 作为筛选条件, 通过 TCMSP 数据库进行筛选, 检索获得养精种玉汤组成药物的主要活性成分及相应靶点。随后, 将所得靶点导入 Uniprot 网站转化为相应的基因符号。经过检索, 共得到主要活性成分为熟地黄 19 个, 当归 2 个, 白芍 13 个, 山茱萸 19 个。

3.2 POF 疾病靶点筛选 POF 疾病靶点筛选结果, 利用 DrugBank、GeneCards、PharmGkb 和 OMIM 权威数据库, 全面检索了与 POF 相关的基因, 经过严格的筛选和去重处理, 共获得 5 723 个相关基因, 详见图 1。

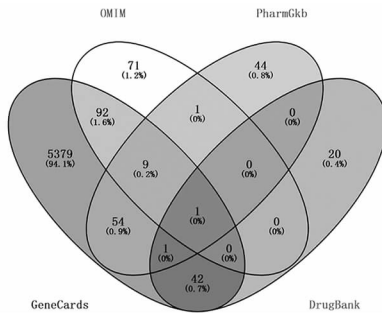


图 1 DrugBank、GeneCards、PharmGkb、OMIM 数据库与 POF 疾病靶基因 Venn 图

3.3 养精种玉汤治疗 POF 靶点预测 通过 R 语言对养精种玉汤与 POF 的对应靶点进行筛选, 将筛选出的 85 个带有基因 symbol 的药物靶点与 5 723 个 POF 疾病靶点进行取

交集, 最终得到 76 个共同交集靶点, 即养精种玉汤治疗 POF 的潜在作用靶点。见图 2。

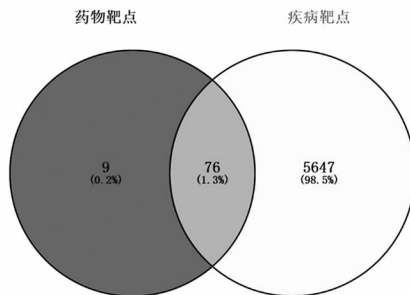


图 2 养精种玉汤和 POF 靶点交集图

3.4 药物成分、疾病共同靶点网络相互关系预测 通过 R 语言获取养精种玉汤与 POF 共同作用的靶点, 将药物

活性成分、靶点及疾病靶点信息输入 Cytoscape 软件中, 生成一个直观的药物成分与疾病共同靶点的网络图 (见

图3)。在此图中，左侧圆形代表药物成分，右侧圆形代表靶点。红色节点表示白芍，绿色节点表示当归，蓝色节点表示熟地黄，节点大小和连接线数量反映其关联程度。统计 degree 值发现 β -谷甾醇 (Beta-Sitosterol)、(+)-儿茶素 (+)-Catechin)、豆甾醇 (Stigmasterol) 等

活性成分的度值较高，可能是养精种玉汤治疗 POF 的关键成分。接着，将 76 个药物与疾病的交集靶点输入 STRING 数据库，以构建蛋白互作网络，并再次利用 Cytoscape 软件进行筛选，最终筛选出 3 个关键靶基因 (见图 4)。

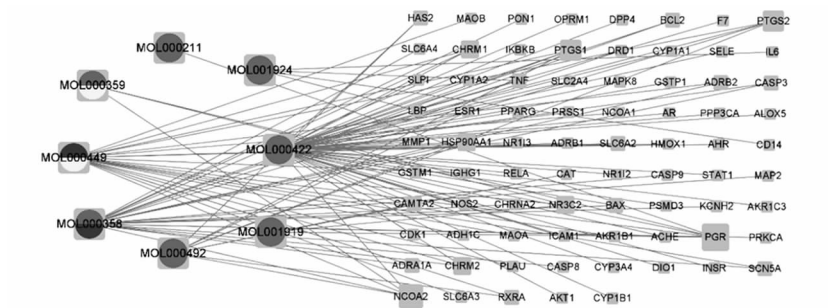


图3 药物成分-靶点-疾病网络图

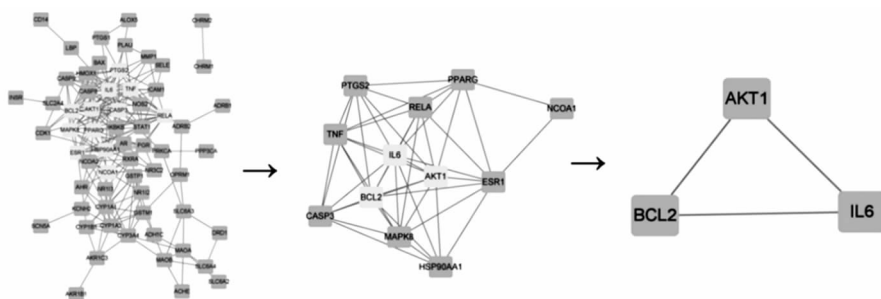
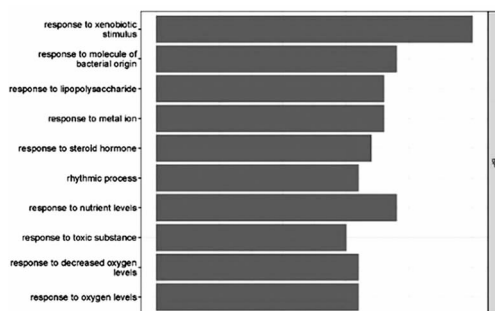


图4 靶点核心基因筛选

3.5 GO与KEGG通路分析 经过GO功能富集分析，共获得1662个条目，其中BP为1517条，涉及对对外源性刺激的反应、对细菌来源分子的反应、对脂多糖的反应等内容；CC为35条，涉及膜微团、膜微领域、细胞质膜微团等部位；MF为169条，包括DNA核受体活性、配体激活的转录因子活性、血红素结合等功能。(见图5)。

的面积代表在该通路上基因的数目，而颜色则表示富集程度，红色越深表示富集显著性越强。结果显示，养精种玉汤治疗POF通路主要涉及脂质与动脉粥样硬化、化学致癌-受体激活、神经退行性病变途径-多种疾病、结核病、阿尔茨海默病、肿瘤坏死因子信号通路等几个关键通路。这表明养精种玉汤能通过多种途径和通路对POF进行治疗。在气泡图中展示了前30位信号通路(见图6)。

经过KEGG通路分析，共得到152条相关通路。在图中，纵坐标表示通路名称，横坐标表示基因的占比。圆圈



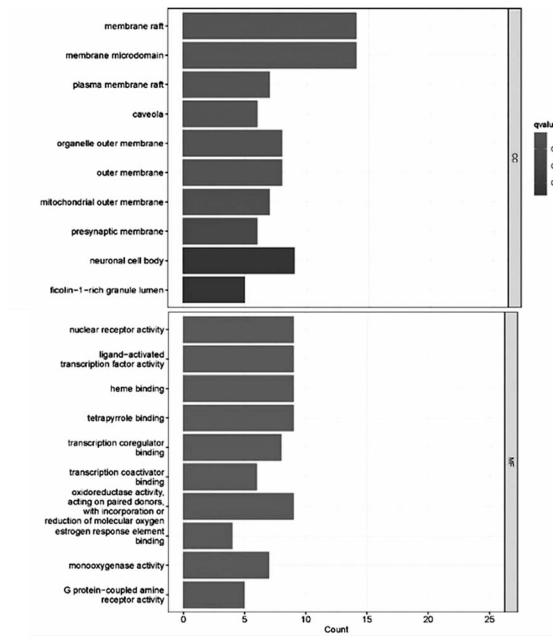


图5 共同靶基因排名前10的GO功能富集

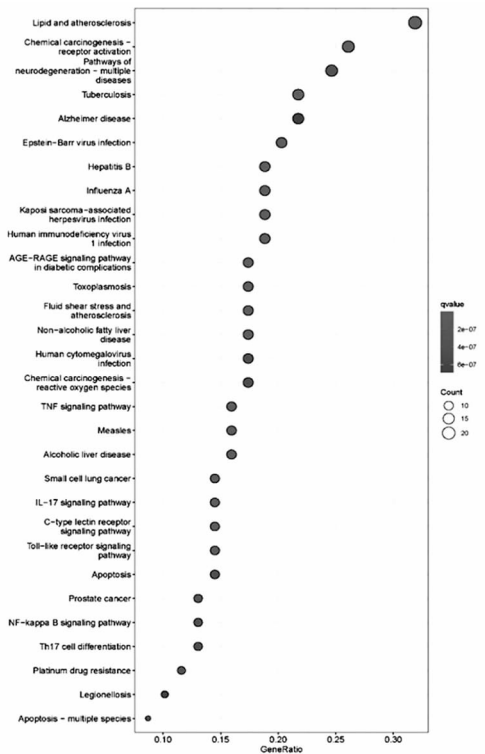


图6 养精神玉汤与POF交集靶点的GO功能富集分析

3.6 分子对接 养精神玉汤 Degree 值排名前3位的有效成分分别为β-谷甾醇 (Degree 值=6)、(+)-儿茶素 (Degree 值=5)、豆甾醇 (Degree 值=4)。将这3种有效成分作为配体,核心靶点 AKT1、IL6、BCL2 作为受体,进行分子对接。结果显示:核心靶点与关键药物的最低结合能均小于-6.0 kcal,且9组中有7组结合能小于-7.0

kcal/mol,表明二者之间有着强结合性^[11],详见表1。对成分与其对应的靶点进行了可视化分析,分别是(+)-catechin-AKT1、beta-sitosterol-AKT1、Stigmasterol-AKT1、(+)-catechin-BCL2、beta-sitosterol-BCL2、Stigmasterol-BCL2、(+)-catechin-IL6、beta-sitosterol-IL6、Stigmasterol-IL6 详见表1、图7。

表1 分子对接结合能值/ (kcal · mol⁻¹)

条目	AKT1	IL6	BCL2
beta - sitosterol	-6.6	-9.4	-8.7
(+) - catechin	-6.4	-8.3	-9.1
Stigmasterol	-7.1	-9.7	-10.5

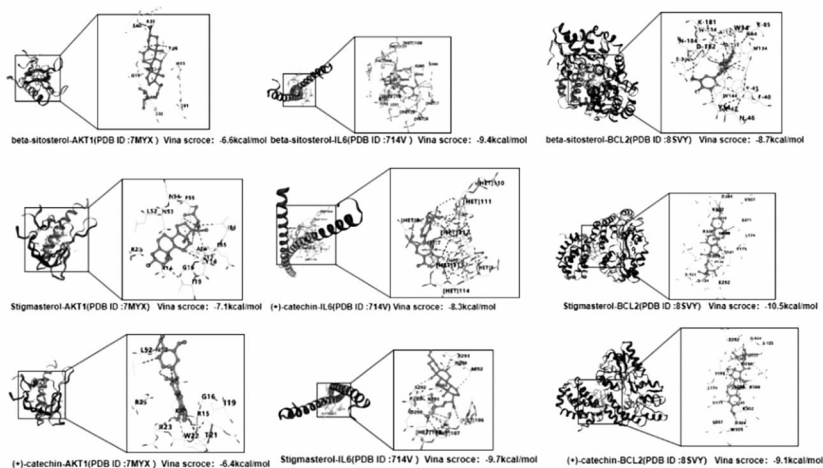


图7 核心成分 - 核心靶点分子对接模式图

4 讨论

POF 是一种高度异质性疾病，其病因仍不明确，因此从根本上预防其发生十分困难。目前，POF 的主要治疗方法包括激素替代疗法、间充质干细胞治疗、富含血小板血浆自体注射、卵巢组织体外激活治疗、外泌体及 miRNA 治疗。尽管这些方法提供了治疗的可能性，但存在一定的风险和较大的副作用，且由于个体差异，治疗效果也不尽相同。在高压和快节奏的生活影响下，POF 的发病率和患病率持续上升，不仅严重威胁患者的身心健康，而且病情呈现出年轻化趋势^[2]。这种趋势加剧了公共卫生领域对 POF 疾病认知和治疗策略的紧迫性。

“肝肾亏虚”作为 POF 关键病机之一，基于此病机，不少医家提出补益肝肾为 POF 的重要治法^[12-13]。该治疗方法能通过调节患者的 LH、FSH 和 E2 水平，改善卵巢功能^[14]。在实验研究方面，黄晋琰等^[15]研究表明，仙子益真胶囊能有效上调 PI3K/AKT 信号通路的表达，提高通路活性和细胞增殖状态，减少原始卵泡、次级卵泡和窦状卵泡的含量，降低闭锁卵泡含量，显著提升卵巢功能。赵粉琴等^[16]研究发现，左归丸能使 POF 大鼠卵巢磷酸化 PI3K (p-PI3K)、p-Akt、磷酸化 mTOR (p-mTOR)、Bcl-2 蛋白的表达增强，促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 表达降低，改善顺铂损伤的卵巢功能。这些研究结果不仅证明了补益肝肾治疗方法的有效性，还为深入理解 POF 的病理机制和开发新的治疗策略提供了科学依据。

中药因其具备多成分、多靶点、多通路的特征，在治疗各类疾病上具有独特优势。养精神汤是补益肝肾治疗女性不孕的经典名方，在治疗 POF 方面效果确切。肖贾丽钰等^[17]研究表明，养精神玉汤能有效改善 POF 大鼠病理形态，提高卵巢储备功能并调节血清中的 FSH、LH、

AMH 及 E2 水平，这一效果可能是与调控下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴功能状态治疗 POF 有关。熟地黄，其主要的提取成分多糖类物质，有很好的抗氧化作用^[18]。研究显示熟地黄可通过增强 AMPK α / mTOR 信号通路表达，从而抑制细胞凋亡、提高激素水平，促进卵泡发育，保护卵巢功能^[19]。白芍的有效成分，芍药苷通过调控 SIRT1、PGC-1 α 和 AMPK，促进卵巢颗粒细胞增殖，增强 Akt 活性，抑制 Ca²⁺ 超载，维持细胞稳态，促进雌激素分泌，治疗女性生殖系统疾病^[20]。当归与白芍的有效成分具有抗凝血，促进血流的作用文献。浓缩当归丸能够调节血清激素水平，并增加卵巢组织中的 Nr2f、HO-1、SOD2 和 SOD1 因子的表达，从而提高卵巢组织的抗氧化能力，抵抗氧化应激损伤，改善卵巢的储备功能^[21]。养精神玉汤可通过改善卵巢血流以及氧化应激促进卵巢功能恢复^[22]。这些研究结果不仅证实了养精神玉汤在传统中医药中的治疗重要性，也揭示了其潜在的分子机制，为进一步探索和利用中药在现代医学中的应用提供了科学依据。

因此，通过网络药理学方法构建了养精神玉汤 - 活性成分 - 共同靶点 - 卵巢早衰网络图。发现在养精神玉汤活性成分中， β -谷甾醇 (Beta-Sitosterol)、(+)-儿茶素 ((+)-Catechin)、豆甾醇 (Stigmasterol) 等活性成分的度值较高，结合度及关联性较强。分子对接结果进一步表明，这些成分可能是养精神玉汤治疗 POF 的主要活性成分。 β -谷甾醇 β -谷甾醇是一种天然的甾体类化合物，已知具有抗炎、抗氧化、改善血管通透性和增加雌激素受体敏感性等多种生物活性，从而对女性生育力具有保护作用^[23-24]。豆甾醇则具有类雌激素作用，并对雌激素受体具有亲和力，植物甾醇具有类雌激素作用而在动物生产中有很好的应用价值，能够改善动物的繁殖性能^[25]。

研究表明 (+) - 儿茶素, 对卵巢储备具有有效的保护作用^[26]。因此, 可以推断养精种玉汤通过这些活性成分调节激素水平, 有效改善卵巢功能, 为治疗卵巢早衰提供了一个多角度的治疗策略。

PPI 网络显示, AKT1、BCL2、IL6 等为核心靶点。经查阅实验类研究文献, 发现以上靶点在治疗 POF 中发挥着重要作用。胡立娟等的^[27]研究发现, 补肾活血方可以通过调节免疫性卵巢早衰小鼠的卵泡凋亡调控基因 (如 Bcl2、Bax) 的蛋白表达, 从而有效改善卵巢功能。研究证实 IL6 等炎症因子可能通过诱导 TNF- α 诱导卵泡凋亡, 导致卵巢储备功能下降密切相关^[28]。此外, 关于 AKT1 和 TNF 等靶点的研究^[29-30]表明, 它们在卵巢生殖细胞的生长、发育及卵泡凋亡等过程中发挥重要作用。异常表达可能导致卵泡成熟障碍及卵泡凋亡, 与 POF 的发病机制密切相关。这些发现进一步强调了靶向关键分子的治疗策略的重要性, 为开发新的治疗 POF 的方法提供了科学依据, 也说明中医方剂在调控卵泡凋亡关键基因表达方面具有潜在的治疗效果, 可作为治疗 POF 的有效策略之一。

本研究基于中医的“补益肝肾法”, 运用网络药理学和分子对接技术, 深入研究了养精种玉汤治疗 POF 的活性成分、核心靶点及其药理学作用机制。研究初步揭示, 养精种玉汤中的关键活性成分, 包括 β -谷甾醇、(+)-儿茶素、豆甾醇可能通过调控一系列关键蛋白 (如 AKT1、BCL2、IL6) 的表达, 从而有效改善卵巢功能, 对 POF 产生治疗作用。然而, 尽管初步研究结果显示该药方在治疗 POF 方面具有潜力, 当前的发现仍需通过进一步的药理学研究和动物实验进行验证。这些研究将有助于深化对养精种玉汤治疗 POF 作用机制的理解, 并为未来的临床应用提供更加坚实的科学基础。

参考文献

- [1] CHON S J, UMAIR Z, YOON M - S. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 672890.
- [2] GHAREMANI - NASAB M, GHANBARI E, JAHANBANI Y, et al. Premature ovarian failure and tissue engineering [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(5): 4217 - 4226.
- [3] Heddar A, Ogur C, Da Costa S, et al. Genetic landscape of a large cohort of Primary Ovarian Insufficiency: New genes and pathways and implications for personalized medicine [J]. *EBioMedicine*, 2022, 84: 104246.
- [4] TUCKER E J, GROVER S R, BACHELOT A, et al. Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum [J]. *Endocrine Reviews*, 2016, 37(6): 609 - 635.
- [5] CONTE B, DEL MASTRO L. Gonadotropin - releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy - induced premature ovarian failure in breast cancer patients [J]. *Minerva Ginecologica*, 2017, 69(4): 350 - 356.
- [6] 赵小萱, 陈璐, 姜月蓬, 等. 免疫性卵巢早衰合并精神心理问题中西医结合研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(11): 89 - 92.
- [7] 王元硕, 张丽梅. 卵巢早衰中医研究进展 [J]. *黔南民族医专学报*, 2019, 32(2): 100 - 103.
- [8] 张韞玉, 刘慧萍, 尤昭玲, 等. 尤昭玲从虚和瘀论治卵巢早衰经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3440 - 3443.
- [9] 梁文玲, 速克娜, 陈琳谿, 等. 基于数据挖掘陈慧依治疗早发性卵巢功能不全的方药规律研究 [J]. *河北中医药学报*, 2024, 39(1): 39 - 43.
- [10] 李宛静, 邓蒂斯, 汪景仪, 等. 养精种玉汤对卵巢储备功能减退模型大鼠 RNA - m⁶A 修饰的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(5): 109 - 113.
- [11] 年霞, 宋延平, 韩曼, 等. 基于网络药理学和分子对接探究绞股蓝抗高血脂血症的作用机制 [J]. *特产研究*, 2023, 45(2): 26 - 34.
- [12] 王艳群, 刘小古, 何成瑶, 等. 基于养精育胞论构建中医妇科肾虚类疾病治疗新体系——国医大师何成瑶学术思想与临床经验研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(10): 1754 - 1761.
- [13] 李静, 张焯. 尤昭玲运用调泡七法治疗卵巢功能不良的临床经验 [J]. *湖北中医杂志*, 2020, 42(9): 25 - 27.
- [14] 杨静, 梁嘉丽, 秦佳佳, 等. 秦佳佳从调补肝肾角度防治卵巢早衰 [J]. *吉林中医药*, 2017, 37(4): 347 - 349.
- [15] 黄晋琰, 徐珉, 王彦彦, 等. 补肾填精中药仙子益真胶囊对卵巢早衰模型小鼠卵巢 PI3K/AKT 通路的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(10): 1203 - 1208.
- [16] 赵粉琴, 安明霞, 丁晓南, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨左归丸对 60Co- γ 射线损伤大鼠卵泡凋亡调控作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 12 - 19.
- [17] 肖贾丽珏, 李涵, 周锦宏, 等. 基于 Akt/mTOR 信号通路探讨养精种玉汤对卵巢早衰大鼠的作用 [J]. *中成药*, 2023, 45(5): 1476 - 1481.
- [18] 申文玲, 彭相君, 于丽萍. 熟地黄活性成分药理作用的相关研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(85): 194.
- [19] 章新友, 陈晴晴, 唐俐萍. 熟地黄调节 AMPK/mTOR 信号通路对环磷酰胺诱导早发性卵巢功能不全小鼠的影响 [J]. *中药材*, 2024, 47(8): 2072 - 2076.
- [20] 张艺, 张继, 叶彩云, 等. 芍药苷对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞增殖和凋亡的影响机制 [J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(7): 581 - 586.
- [21] 罗嘉琦, 杜小利, 陈冬梅, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨浓缩当归丸对缓解卵巢功能不全大鼠卵巢氧化应激损伤的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 1 - 9.
- [22] 魏茂林, 杨珍, 董晓英. 两古方在改善 POI 大鼠卵巢微环境作用机制的差异初探 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2022, 24(9): 3606 - 3612.
- [23] YU Y, CAO Y, HUANG W, et al. β -Sitosterol Ameliorates Endometrium Receptivity in PCOS - Like Mice: The Mediation of Gut Microbiota [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2021, 8: 667130.
- [24] ZHANG B, YU D, LUO N, et al. Four active monomers from Moutan Cortex exert inhibitory effects against oxidative stress by activating Nrf2/Keap1 signaling pathway [J]. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 2020, 24(5): 373 - 384.