

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

陈瑶¹, 唐丽², 田赛男³, 王圣羽³, 雷磊^{1,2*}

1. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南长沙 410208

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

3. 湖南中医药大学中医学院, 湖南长沙 410208

摘要: 目的 借助文献计量学软件 CiteSpace, 全面分析中医药防治卵巢衰老的研究现状与热点, 为未来基础研究和临床应用提供新的思路与方向。方法 构建主题相关检索式, 在中国知网(CNKI)和 Web of Science 核心合集数据库(WOScc)检索目标文献, 将文献导入 Note Express 软件进行文献查重和数据清洗, 结合 Microsoft Excel 软件, 对发文趋势、发文核心期刊、发文作者和机构以及关键词进行可视化分析。结果 根据纳入和排除标准, 筛选获得文献 2 764 篇, 包括中文文献 2 569 篇、英文文献 195 篇。中医药防治卵巢衰老的热度呈逐年上涨趋势并延续至今, 发文类型逐渐向国际化趋势发展。中医药防治卵巢衰老领域的核心作者团队已初步建立, 但尚未形成核心作者群, 且研究合作以机构内和区域内为主, 跨区域和跨学科的合作较少。中、英文文献均重点关注了中医药防治卵巢衰老的生殖功能恢复、中医药治疗、作用机制、实验模型等方面。中文文献还注重临床观察、病因病机、用药规律等方面研究, 英文文献还注重网络药理学、基因表达、代谢和细胞等方面研究。结论 中医药防治卵巢衰老的研究热度逐年增长, 作用机制、数据挖掘、网络药理学、分子对接可能是今后该领域研究的趋势。中医药疗法、作用机制和研究技术方法等研究方向是近年来中医药防治卵巢衰老的研究热点。未来研究应加强不同区域团队交流和交叉学科团队合作, 不断融合现代科技新技术, 科学、全面地阐明中医药防治卵巢衰老的疗效和作用机制, 促进中医药防治卵巢衰老理论和应用的发展, 推进成果产出效率与质量, 提高中医药现代化水平。

关键词: 中医药; 卵巢储备功能减退; 早发性卵巢功能不全; 卵巢早衰; 文献计量学

中图分类号: G350; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)12-4369-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.020

Analysis of research status and hotspots of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of ovarian aging from perspective of bibliometrics

CHEN Yao¹, TANG Li², TIAN Sainan³, WANG Shengyu³, LEI Lei^{1,2}

1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

3. College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Objective To comprehensively analyze the current research status and hotspots of traditional Chinese medicine (TCM) in the prevention and treatment of ovarian aging using the bibliometric software CiteSpace, and to provide new ideas and directions for future basic research and clinical applications. **Methods** Relevant search queries were constructed to retrieve target literature from the CNKI and Web of Science Core Collection (WOScc) databases. The retrieved literature was imported into Note Express software for duplicate checking and data cleaning. Visualization of publication trends, core journals, authors, institutions, and keywords was conducted using Microsoft Excel software. **Results** According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 2 764 articles were selected, including 2 569 Chinese articles and 195 English articles. The research interest in TCM for the prevention and treatment of

收稿日期: 2025-03-21

基金项目: 湖南省自然科学基金青年基金项目(2025JJ60625); 湖南省卫生健康委员会科研计划课题(C202305016294); 湖南省教育厅科学研究项目(23A0306); 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); 湖南中医药大学校院联合基金一般项目(Z2023XJYB21)

作者简介: 陈瑶(1998—), 女, 博士研究生, 研究方向为中西医结合防治妇科疾病。E-mail: 1552698385@qq.com

*通信作者: 雷磊(1963—), 男, 医学博士, 教授, 研究方向为中西医结合防治妇科疾病。E-mail: 516575476@qq.com

ovarian aging has been increasing annually and continues to this day, with publication types gradually trending towards internationalization. A core author team in the field of TCM for the prevention and treatment of ovarian aging has been initially established, but a core author group has not yet formed. Research collaboration is primarily within institutions and regions, with less cross-regional and interdisciplinary collaboration. Both Chinese and English literature focus on the restoration of reproductive function, TCM treatment, mechanisms of action, and experimental models in the prevention and treatment of ovarian aging with TCM. Chinese literature also emphasizes research on clinical observations, etiology and pathogenesis, and medication patterns, while English literature focuses on network pharmacology, gene expression, activation, metabolism, and cellular aspects. **Conclusion** The research interest in TCM for the prevention and treatment of ovarian aging has been growing annually. The mechanisms of action, data mining, network pharmacology, and molecular docking are likely to be future research trends in this field. Research directions such as TCM therapies, mechanisms of action, and research technical methods have been hot topics in recent years. Future research should strengthen communication among teams from different regions and interdisciplinary team collaboration, continuously integrate new technologies from modern science and technology, scientifically and comprehensively elucidate the efficacy and mechanisms of action of TCM in the prevention and treatment of ovarian aging, promote the development of theories and applications of TCM in this field, enhance the efficiency and quality of research outcomes, and improve the modernization level of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; diminished ovarian reserve; premature ovarian insufficiency; premature ovarian failure; bibliometrics

卵巢衰老包括自然衰老和病理性衰老,前者与年龄增长功能退化相关,后者是由于各种病理因素导致卵巢功能过早衰退^[1]。卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)、早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)和卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是卵巢功能提前衰退的3个不同阶段,代表了卵巢功能由减至衰而竭的渐进过程^[2]。卵巢衰老主要表现为激素水平改变、月经异常、卵母细胞数量减少和(或)质量下降以及生殖功能显著下降^[3]。随着二胎、三胎政策的出台,女性生育意愿日渐增强,卵巢衰老伴随功能减退引起不孕是当下诸多女性面临生育困境的重要原因。因此,延缓卵巢衰老、保护卵巢功能的问题亟需解决。现代医学采取的激素替代治疗和辅助生殖技术等虽取得一定的进步,但仍存在相应的现实局限。中医药作为补充,近年来在保护卵巢储备功能、延缓卵巢衰老和改善妊娠结局的研究中均取得了良好的效果。

目前,已有诸多学者从不同角度对中医药防治卵巢衰老文献进行了梳理和挖掘,为基础研究、理论发展和临床指导做出了巨大贡献。但是仍存在一定的不足,就内容而言,缺乏全面且系统地对卵巢衰老中医药防治的研究热点和前沿动态分析;就方法而言,以主观解读为主,少有运用科学计量工具的客观分析。CiteSpace是一款广泛应用于科学计量学与信息可视化领域的分析工具,专注于通过文献数据挖掘揭示某一研究领域的前沿、知识基础和演化路径,帮助研究者快速识别领域热点、追踪学术

趋势并发现潜在合作机会^[4-5]。有少数研究者运用文献计量和知识图谱对中医药治疗DOR、POI和POF分别进行了可视化分析,但是纳入数据库单一、纳入文献量较少,而且分析内容集中在研究现状和进展层面,缺乏对于中医药防治卵巢衰老的研究热点的总结和发展趋势的探讨。

鉴于此,本研究借助文献计量学软件CiteSpace深入挖掘中英文数据库目标文献的关联信息,力求客观地反映中医药防治卵巢衰老的研究热点、发展脉络与前沿动态,以期从更深、更广层面为基础研究提供新的思路与方向,为临床实践提供借鉴与启示。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索

中文文献数据来源于中国知网(CNKI),进入高级检索页面,选择“医药卫生科技”文献分类中“中医学”“中药学”和“中西医结合”类别,设定检索条件为(主题:“卵巢储备功能下降”+“DOR”+“diminished ovarian reserve”)OR(主题:“早发性卵巢功能不全”+“POI”+“premature ovarian insufficiency”)OR(主题:“卵巢早衰”+“POF”+“premature ovarian failure”)。英文文献数据来源于Web of Science(WOS)核心合集数据库,设定检索式:“diminished ovarian reserve”OR“premature ovarian insufficiency”OR“premature ovarian failure”(Topic)and“acupuncture”OR“traditional Chinese medicine”OR“Chinese herbal medicine”OR“Chinese herbology”OR“Chinese medicine”OR“Chinese herb”

(Topic)。时间范围均为建库至 2024 年 12 月 31 日。

1.2 文献纳入与排除

1.2.1 纳入标准 研究主题为中医药干预 DOR、POI 和 POF 防治卵巢衰老的期刊文献。

1.2.2 排除标准 学位论文、会议论文、征稿启事、专利成果文献、重复文献、内容信息缺失不全以及与主题无关文献。

1.3 数据规范与处理

合并同义的关键词，如“卵巢储备功能减退”“卵巢储备功能下降”“卵巢储备功能降低”“DOR”，“临床观察”“临床疗效观察”“临床研究”，“肾虚肝郁证”“肾虚肝郁型”等。合并相同机构并将下级机构合并至上一级机构，如将“陕西中医学院”“陕西

中医药大学”“陕西中医药大学中医学院”合并为“陕西中医药大学”，将“湖南中医药大学第一附属医院妇科”“湖南中医药大学第一附属医院针灸科”合并为“湖南中医药大学第一附属医院”等。

中英文文献分别以 Note Express、Plain text file 格式导出，命名为“download_*.txt”保存，清洗合并后导入 CiteSpace 6.4.R1 软件进行格式转换，参数设置时间切片最小单位为 1 年， $k=25$ ，其他参数为系统默认，结合 Note Express3.5、Microsoft Excel 软件分析统计可视化中英文文献的发文时间和发文量、发表期刊、作者、机构、关键词，从客观角度揭示该研究领域的趋势演变、脉络发展与热点话题。研究流程见图 1。

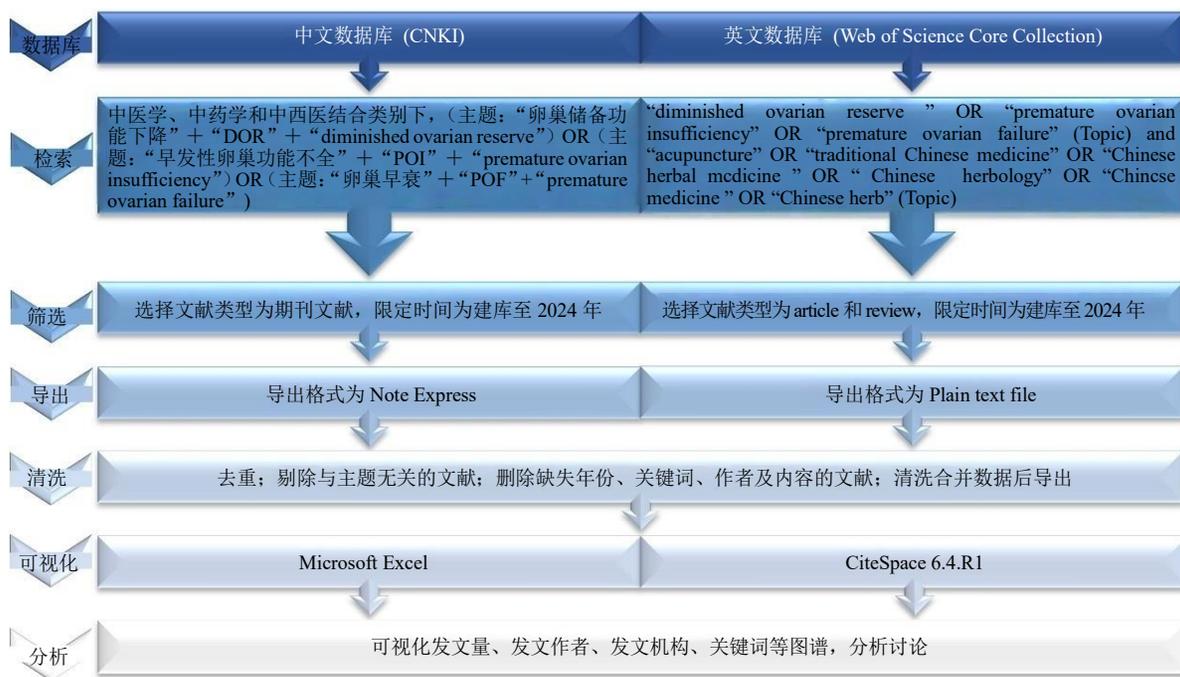


图 1 研究流程

Fig. 1 Research process

2 结果与分析

2.1 发文趋势分析

通过对中医药防治卵巢衰老相关研究的统计分析，可以客观评估该研究领域的发展脉络和受关注程度，预测未来研究趋势。如图 2-A 所示，检索时间截至 2024 年，初步检索出 3 141 篇中文文献、301 篇英文文献，经筛选清洗后，最终纳入文献共 2 764 篇，中、英文文献分别为 2 569 篇、195 篇，各占比 92.95%、7.05%，中文发文数量显著高于英文。如图 2-B 所示，近年来该领域的累计发文量呈指数

增长趋势，具体可划分为 3 个阶段：研究初始阶段（1995—2005 年），该时期中文文献发文量呈平稳趋势，年均低于 10 篇，最早的中文文献于 1995 年由杨鉴冰教授团队发表，是关于归肾丸治疗卵巢早衰的临床观察，后期该团队研究围绕补肾调周法保护卵巢、促进卵巢功能恢复。研究发展阶段（2006—2014 年），该阶段中文发文量波动性增长，年度发文突破 100 篇，说明国内研究团队对于中医药防治卵巢衰老的重视程度逐年增加。研究深化阶段（2015—2024 年），在此阶段中文文献稳步增加，英

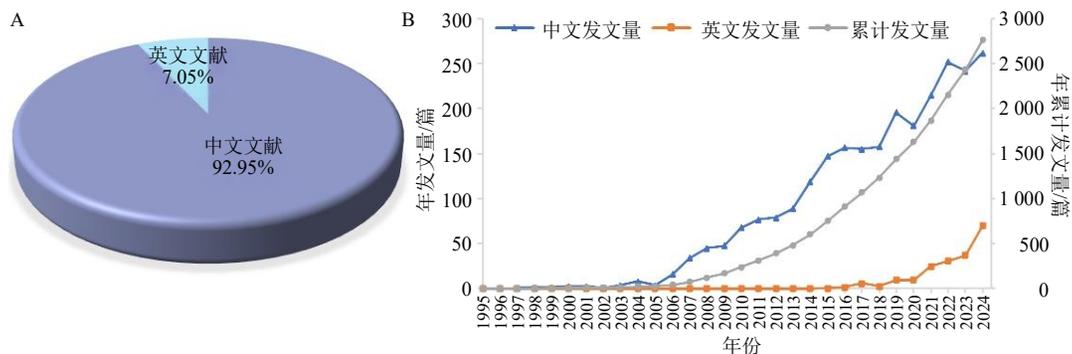


图2 中医药防治卵巢衰老相关研究发文趋势

Fig. 2 Trends in research on traditional Chinese medicine (TCM) in prevention and treatment of ovarian aging

文文献在 2015 年开始发表并逐年增多, 在 2024 年达到峰值 (70 篇), 年累计发文章呈指数增长, 可能与老龄化社会来临, 全球出生率低下, 我国二胎政策全面开放 (2016 年)、三胎政策出台 (2021 年), 以及新时代大力实施中医药事业振新工程, 如 2016 年出台的《中医药发展战略规划纲要》, 为中医药事业做出了重大战略部署并提供制度保障, 中医药蓬勃发展有关。随着国内外认可度增高和研究热情高涨, 预示中医药防治卵巢衰老研究前景十分广阔。

2.2 发文期刊分析

CNKI 数据库纳入的 2 764 篇中文文献, 发表于 300 种期刊, 其中发表在北大核心和中国科学引文数据库 (Chinese Science Citation Database, CSCD)

核心期刊的且关联度高的文献有 470 篇, 期刊 49 种, 其中发表中医药防治卵巢衰老文献量排名前 10 的核心期刊如图 3-A 所示。其中,《中华中医药杂志》载入的相关文献最多 (54 篇), 其次是《时珍国医国药》(52 篇)、《中国中医基础医学杂志》(36 篇)、《中国实验方剂学杂志》(34 篇) 等。WOS 核心数据库 198 篇英文文献发表于 82 种期刊, 排名前 10 的期刊如图 3-B 所示, 主要发表在 *Journal of Ethnopharmacology* (23 篇), 该期刊为医学领域 2 区期刊。其次为 *Evidence-Based Complementary and Alternative Medic* (16 篇)、*Journal of Ovarian Research* (9 篇)、*Journal of Traditional Chinese Medicine* (9 篇)。



图3 中医药防治卵巢衰老中文 (A)、英文 (B) 文献发文章前 10 核心期刊及占比

Fig. 3 Top 10 core journals and their proportion in Chinese (A) and English (B) literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

2.3 发文作者合作网络分析

发文作者合作网络图谱展示了中医药防治卵巢衰老领域研究突出的作者以及作者间交流合作, 侧面反映了该领域研究团队的影响力, 对于挖掘不同团队研究内容及方向具有重要意义。图谱中节点代表作者, 节点越大表示发文章越多, 颜色深浅表示研究时间的早晚, 节点间连线反映作者间的联系。依据普赖斯定律认定核心作者, $N=0.749 \times$

$\sqrt{n_{\max}}$, n_{\max} 为最高产作者的发文章, 核心作者发文章数不少于 N 篇。对中、英文献进行作者合作图谱分析, 如图 4 所示。

中文文献图谱中节点有 578 个, 连线有 721 条, 经过滤后如图 4-A 所示, 纳入文献中发文章数不少于 4.76 篇的核心作者有 100 位, 发表相关文献共计 898 篇, 占中文发文章总量的 32.48%, 低于发文章总量的一半, 暂未完全形成该研究领域的核心作者群, 只有

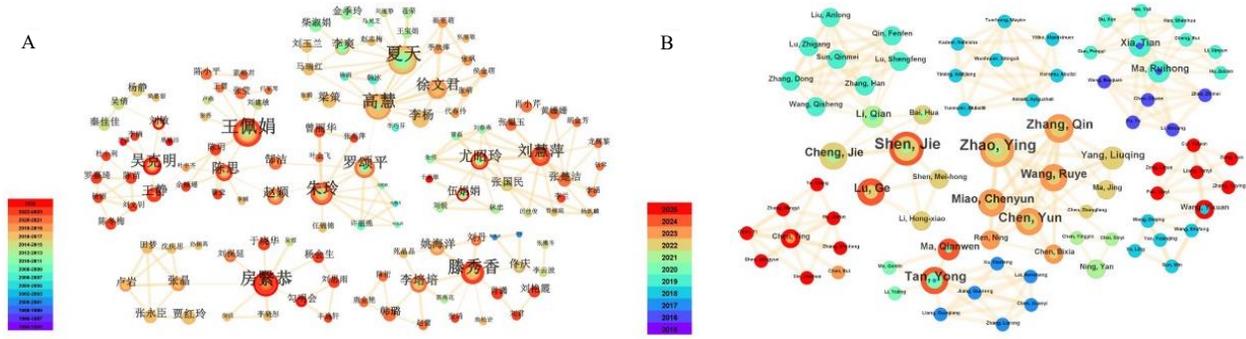


图 4 中医药防治卵巢衰老中文 (A)、英文 (B) 文献发文作者合作网络图

Fig. 4 Author cooperation network diagram of Chinese (A)、English (B) literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

部分作者在此研究中贡献突出，起到了引领作用。发文量最多的作者是天津中医药大学第一附属医院的夏天（36 篇），其后依次是高慧、王佩娟、滕秀香等作者，团队内合作密切，团队间合作紧密程度较低，可能与研究侧重点差异有关。由夏天、高慧组成的团队长期致力于补肾调冲法治疗卵巢功能下降、改善生殖功能相关研究等^[6-7]。以王佩娟为核心的团队集中在补肾活血中药改善免疫及应激相关卵巢衰老的机制研究等方面^[8-9]。滕秀香以卵巢衰老的中医药辨证论治研究为主^[10]。而英文文献图谱中节点有 259 个，连线有 473 条，经过滤后如图 4-B 所示，纳入文献中发文量不少于 1.98 篇的核心作者有 71 位，发表相关文献共计 183 篇，占英文发文总量的 92.42%，超过发文总量的一半，英文文献的作者间合作更为紧密，形成了该研究领域的核心作者群。发文量排前的是浙江中医药大学的 Zhao

Ying（赵颖）、Zhang Qin（章勤）和 Chen Yun（陈贇），以及南京中医药大学的 Shen Jie（沈洁）和 Tan Yong（谈勇）等，形成了 3 个主要核心团队；以 Zhao Ying 为核心的团队研究聚焦在复方“何氏养巢方”及其有效成分改善卵巢功能的药理机制方面^[11-13]；而 Shen Jie 团队则以针刺和艾灸改善卵巢衰老的相关机制研究为主^[14-15]；国内学者谈勇共发表了 23 篇中文文献和 5 篇英文文献，提示其在中医药防治卵巢衰老的研究上比较活跃。

2.4 发文机构合作网络分析

对中、英文献进行发文机构合作图谱分析，如图 5 所示。中文文献中参与中医药防治卵巢衰老相关研究的机构 406 个，机构间合作 285 项，图 5-A 中显示的机构发文量数在 15 篇以上，提示中医药类大学及附属医院是中医药防治卵巢衰老的主力军。发文量榜首机构为南京中医药大学（120 篇），机构

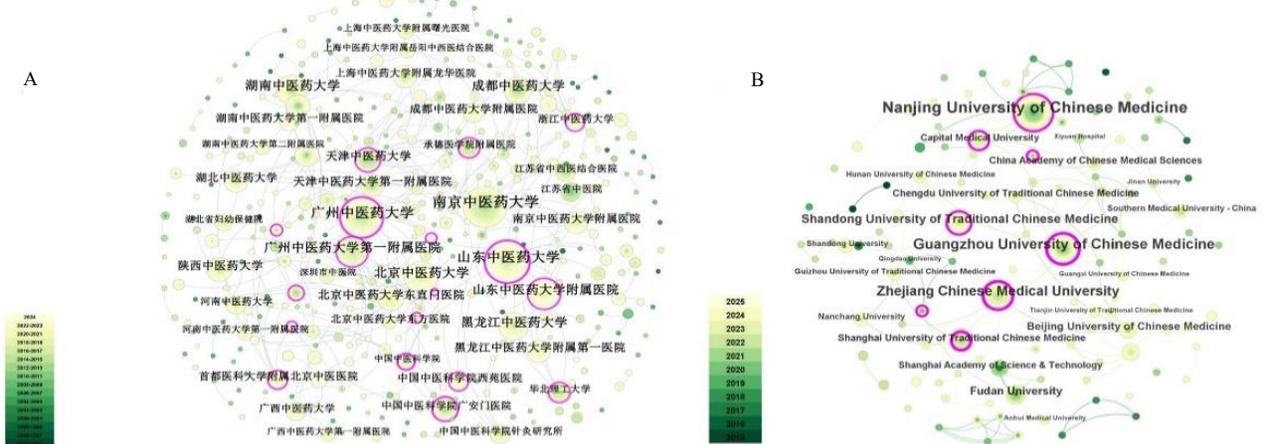


图 5 中医药防治卵巢衰老中文 (A)、英文 (B) 文献发文机构合作网络图

Fig. 5 Co-operation network diagram of institutions publishing Chinese (A) and English (B) literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

内部形成了以王佩娟、谈勇及施艳秋为主导的小型团队，谈勇和施艳秋团队在沿袭国医大师夏桂成论治经验基础上又各自发挥，注重中西互参综合治疗，调节心-肾-生殖轴阴阳平衡，防治卵巢衰老^[16-17]。其次，该领域研究涉及较多的机构还有山东中医药大学（98篇）、广州中医药大学（97篇）和湖南中医药大学（72篇）等。英文文献中参与中医药防治卵巢衰老相关研究的机构有114个，机构间合作120项，图5-B中显示的机构发文数均在3篇以上，发文最多的机构也是南京中医药大学（23篇），其次是广州中医药大学（20篇）、浙江中医药大学（15篇）和山东中医药大学（11篇），中介中心性高，与其他机构合作密切。与中文文献相同，发文机构多来自于国内的中医药类大学及附属医院，不同点在于综合类大学发文占比增加，如复旦大学（10篇）、华中科技大学（8篇）和南昌大学（5篇）等。

2.5 关键词分析

2.5.1 关键词共现 关键词是论文的核心概括，通

过构建关键词共现图谱可以揭示关键词间关系与演化趋势、发现关键词关联关系、识别核心概念与研究热点，为研究者提供全新的视角来审视和理解文献和知识领域。图谱中1个节点代表1个关键词，节点越大则频次越高，中介中心性 ≥ 0.1 的核心节点反映了该研究领域的热门主题与趋势，外轮廓用紫圆环标注。中医药防治卵巢衰老中文、英文文献中介中心性大于0.1的节点如表1、2所示。关键词共现中文图谱显示721个节点，908条连线，筛选频数 ≥ 35 的关键词进行展示，如图6-A所示。除研究主题外，病因病机、左归丸、性激素、不孕、小鼠、治未病、用药规律、作用机制等是出现频次较高且强中心性的关键词，提示其为该研究领域的热点。英文文献关键词共现图谱显示258个节点，561条连线，筛选频数 ≥ 10 的关键词进行展示，如图6-B所示。除研究主题外，network pharmacology、apoptosis、expression、activation、cells、model等是出现频次较高且强中心性的关键词。

表1 中医药防治卵巢衰老中文文献中介中心性 ≥ 0.1 的关键词

Table 1 Keywords with mediating centrality ≥ 0.1 in Chinese literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

序号	中介中心性	关键词	发文最早年份	频数	序号	中介中心性	关键词	发文最早年份	频数
1	0.70	卵巢早衰	1995	1 308	16	0.14	实验研究	2002	20
2	0.42	病因病机	2003	50	17	0.13	中药治疗	1995	34
3	0.27	雌二醇	2001	77	18	0.13	肝肾阴虚证	2006	12
4	0.27	归肾丸	1995	27	19	0.12	不孕	1998	197
5	0.23	六味地黄丸	2002	9	20	0.11	促卵泡刺激素	2007	87
6	0.20	中医药治疗	1997	257	21	0.11	促黄体生成素	2007	59
7	0.19	左归丸	2005	57	22	0.11	小鼠	2006	39
8	0.19	中药复方	2001	8	23	0.11	治未病	2003	43
9	0.18	治疗	2003	30	24	0.11	肾阴虚证	2017	17
10	0.17	闭经	1999	50	25	0.11	抗卵巢抗体	2005	4
11	0.16	中西医结合治疗	2004	83	26	0.11	用药规律	2016	15
12	0.15	卵巢颗粒细胞	2008	50	27	0.10	作用机制	2014	50
13	0.15	毓麟珠	2019	10	28	0.10	T淋巴细胞亚群	2007	7
14	0.15	临床表现	2009	1	29	0.10	中药	2006	52
15	0.14	卵巢功能减退	2010	37	30	0.10	凋亡	2008	64

结合中文、英文文献关键词得出，肝肾阴虚、肾虚肝郁、肾虚血瘀等是引发卵巢衰老的重要病因病机；中成药坤泰胶囊、归肾丸、六味地黄丸、左归丸和毓麟珠等，以及激素是治疗卵巢衰老的主要药物，其次针灸也是其重要的治疗方式；抗苗勒氏管激素（anti-mullerian hormone, AMH）、雌二醇（estradiol, E₂）、促卵泡雌激素（follicle stimulating hormone,

FSH）与促黄体生成素（luteinizing hormone, LH）等性激素异常、卵巢功能减退、闭经和不孕是卵巢衰老常见的临床表现；临床观察、体内外实验研究等是验证中医药治疗卵巢衰老探明机制的主要途径；挖掘名医经验、医案和临床用药规律是优化中医药治疗卵巢衰老的重要方式；卵巢颗粒细胞（ovarian granulosa cells, GCs）凋亡、T细胞亚群和抗卵巢抗

表 2 中医药防治卵巢衰老英文文献中介中心性≥0.1 的关键词

Table 2 Keywords with mediating centrality ≥ 0.1 in English literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging									
序号	中介中心性	关键词	发文最早年份	频数	序号	中介中心性	关键词	发文最早年份	频数
1	0.53	anti-mullerian hormone	2017	7	17	0.14	chemotherapy	2017	10
2	0.44	apoptosis	2016	17	18	0.14	atresia	2017	6
3	0.32	premature ovarian failure	2016	49	19	0.13	management	2023	5
4	0.29	diminished ovarian reserve	2016	42	20	0.13	hormone	2020	9
5	0.26	expression	2019	15	21	0.13	biological processes	2021	1
6	0.25	quality	2015	6	22	0.13	androgen	2021	1
7	0.23	granulosa cells	2016	15	23	0.12	damage	2017	16
8	0.23	cycles	2019	4	24	0.12	barbary bolberry fruit	2016	1
9	0.21	activation	2017	25	25	0.12	model	2016	15
10	0.20	failure	2015	28	26	0.12	medicine	2022	4
11	0.19	follicles	2019	5	27	0.11	premature ovarian insufficiency	2019	55
12	0.18	cells	2017	21	28	0.11	women	2015	46
13	0.17	network pharmacology	2020	21	29	0.11	metabolism	2024	2
14	0.17	follicle growth	2018	4	30	0.10	fertility	2019	6
15	0.15	chinese	2017	2	31	0.10	ovarian aging	2024	3
16	0.15	disruption	2021	1	32	0.10	cell signaling	2019	2

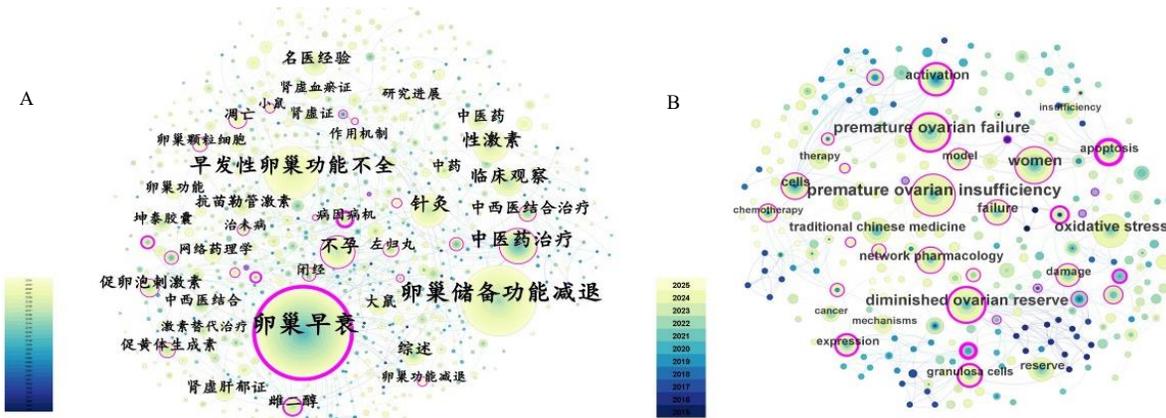


图 6 中医药防治卵巢衰老中文 (A)、英文 (B) 文献关键词共现图

Fig. 6 Co-occurrence diagram of keywords in Chinese (A) and English (B) literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

体引发免疫异常等可能是卵巢衰老病理机制，而中医药改善卵巢衰老的作用机制可能与调节诸此之类的分子机制有关。综上，中文文献涉及中医药防治卵巢衰老的方药探寻，开展临床研究验证疗效以及通过基础研究试图从多方面阐明中药的复杂药理作用，对中医药新药的研发及其作用机制研究具有极大意义。与中文文献一致，英文文献也侧重从体内外实验探明中药复方、单体、有效成分、中成药及针灸等改善卵巢功能低下可能的作用途径及靶点（关键词如 apoptosis、oxidative stress、inflammation、cell

signaling、mechanisms 等）。

2.5.2 关键词聚类 运用系统对数似然比（log-likelihood-ratio, LLR）算法聚类，聚类模块值（ Q ） > 0.3 提示聚类有效，聚类轮廓性指数（ S ） > 0.7 提示聚类分析结果可信；聚类编号的大小与文献研究的规模和热度呈负相关。在关键词共现基础上，对中、英文文献进行聚类，如图 7 所示。图 7-A 为中文文献关键词聚类图谱，共有 9 个标签，其 $Q=0.38$ ， $S=0.72$ ，提示聚类分析结果可信。中、英文文献聚类标签名称及聚类主要关键词见表 3、4。中文文献

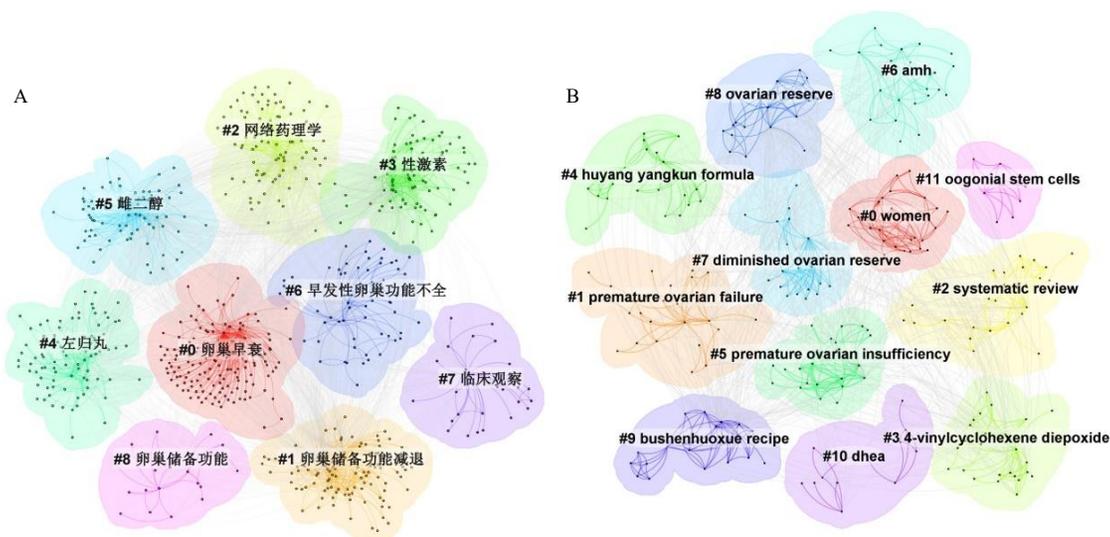


图7 中医药防治卵巢衰老中文 (A)、英文 (B) 文献关键词聚类图

Fig. 7 Clustering diagram of keywords in Chinese (A) and English (B) literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

表3 中医药防治卵巢衰老中文文献关键词聚类标签

Table 3 Clustering labels of keywords in Chinese literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

聚类	聚类标签	聚类主要关键词	研究主题
#0	卵巢早衰	卵巢早衰、中医药治疗、中西医结合治疗、卵巢储备功能减退、早发性卵巢功能不全	研究主体范围
#1	卵巢储备功能减退	卵巢储备功能减退、不孕、名医经验、卵巢早衰、经验	临床经验和用药规律总结
#6	早发性卵巢功不全	早发性卵巢功能不全、数据挖掘、中医药、用药规律、卵巢早衰	挖掘
#2	网络药理学	网络药理学、凋亡、卵巢颗粒细胞、作用机制、自噬	疾病病理机制和药物作用
#4	左归丸	左归丸、大鼠、环磷酰胺、小鼠、免疫性	机制
#3	性激素	性激素、针灸、中医药治疗、肾虚肝郁证、窦卵泡数	临床应用及疗效评价
#5	雌二醇	雌二醇、促卵泡刺激素、促黄体生成素、抗苗勒管激素、穴位埋线	
#7	临床观察	临床观察、月经失调、卵巢功能减退类疾病、中药外敷、中医护理	
#8	卵巢储备功能不全	卵巢储备功能、温针灸、子宫内腔容受性、当归芍药散、肖承棕	

研究内容聚焦在以下几个方面：(1) 研究主体范围方面，中医药和中西医结合治疗卵巢储备功能减退、早发性卵巢功能不全和卵巢早衰等病理性卵巢衰老(聚类#0)；(2) 临床经验和用药规律总结挖掘方面，通过辅助工具对名医经验、医案和临床用药信息进行深度挖掘，总结分析不同证型的用药选择和配伍规律，提高个体化治疗精准性，为临床用药提供更加科学的数据支持和理论依据(聚类#1、#6)；(3) 疾病病理机制和药物作用机制方面，结合网络药理学，在不同病因(如化疗药物、免疫)性卵巢衰老动物体内，探究卵巢衰老的病理机制(如卵巢颗粒细胞凋亡、自噬)，以及中药(如左归丸)改善卵巢功能的作用机制(聚类#2、#4、)；(4) 临床应用及疗效评价方面，中药口服、针灸以及中药

外敷、穴位埋线和中医护理等中医药治疗对卵巢衰老患者卵巢储备功能和生殖功能的临床疗效评价，可以通过性激素水平、窦卵泡数和子宫内腔容受性等实验室指标改善和月经情况好转来反映(聚类#3、#5、#8、#7)。

英文文献关键词聚类图谱如图7-B所示，共有9个标签，其 $Q=0.49$ 、 $S=0.76$ ，提示聚类分析结果可信。英文文献研究内容聚焦在以下几个方面：(1) 临床系统评价方面，通过汇总分析中医药治疗或中医药联合激素治疗与单独激素替代法的临床随机对照试验，为中医药治疗卵巢衰老的有效性及其安全性提供可靠依据(聚类#0、#2)；(2) 研究方案方面，借助网络药理学方法，识别中医药作用于卵巢衰老的潜在靶点，拟通过体内外实验验证，同时

表4 中医药防治卵巢衰老英文文献关键词聚类标签

Table 4 Clustering labels of keywords in English literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

聚类	聚类标签	聚类主要关键词	研究主题
#0	women	women; Chinese medicine; failure; hormone replacement therapy; randomized controlled trial	系统评价
#2	systematic review	systematic review; randomized controlled trials; animal model; ovarian hypofunction diseases; bushen tiaochong recipe	
#1	premature ovarian failure	premature ovarian failure; diminished ovarian reserve; model; rat; perimenopausal syndrome	研究方案
#5	premature ovarian insufficiency	premature ovarian insufficiency; traditional Chinese medicine; diminished ovarian reserve; bushen huoxue; mitochondria	
#7	diminished ovarian reserve	diminished ovarian reserve; premature ovarian failure; study protocol; oxidative stress; clinical trials	
#10	DHEA	DHEA; SIRT1/p53 signaling pathway; network pharmacology analysis; activity-based protein profiling; imatinib	
#3	4-vinylcyclohexene diepoxide	4-vinylcyclohexene diepoxide; autophagy; Zuogui Pills; Yougui pills; PI3K/Akt signaling pathway	中医药干预作用通路
#4	huyang yangkun formula	huyang yangkun formula; tiaogeng yijing decoction; RNA-seq analysis; Hippo signaling pathway; poor ovarian response	与靶点
#6	AMH	AMH; oxidative stress; permeability; drug discovery; luffa cylindrica fermentation liquid	
#8	ovarian reserve	ovarian reserve; follicle growth; traditional Chinese medicine; Qilin Pill; green tea	
#9	bushenhuoxue recipe	bushenhuoxue recipe; irradiation protection; lipid; nicotinamide mononucleotide; acupoint stimulation	
#11	oogonial stem cells	oogonial stem cells; Notch1/NRF2 signaling pathway; Zuogui Pill; stemness; ovarian aging	

DHEA-脱氢表雄酮。

DHEA-dehydroepiandrosterone.

通过临床试验证实药物在人体的有效性和安全性(聚类#1、#5、#7、#10);(3)探寻中医药干预的具体途径与靶点方面,在不同诱因性(如4-vinylcyclohexene diepoxide)卵巢衰老动物模型体内,探究中医药(如Zuogui Pills、Yougui Pills、Huyang Yangkun Formula、Tiaogeng Yijing Decoction和Qilin Pills; acupoint stimulation等)通过不同途径(如SIRT1/p53、PI3K/Akt、Hippo、Notch1/NRF2 signaling pathway)调节卵巢激素(AMH)、促进卵泡生长(follicle growth)和改善卵巢低反应(poor ovarian response)。

2.5.3 关键词突现 关键词突现是指在某一时期某一研究领域内有显著变化的主题,这些突现的关键词能够反映出该领域研究热点的迁移轨迹、研究趋势,以及有助于分析该研究领域的前沿问题。中医药防治卵巢衰老相关研究的关键词突现如图8所示。图8-A展示了近30年中文文献排名前25的突现词,除研究主题词外,突现强度最高的关键词是“网络药理学”(突现强度10.52),从2020年一直持

续至今。1994—2019年研究围绕中医药、中西医结合防治卵巢衰老的文献总结、动物实验和临床观察等开展;2020—2024年,较前阶段研究更为全面和深入,重点转向了信号通路、凋亡、自噬和作用机制等方面,并出现了网络药理学、数据挖掘和分子对接等较为新颖的研究方法,该阶段的突现词自出现后一直持续至今,有望成为今后的研究热点方向。近10年英文文献排名前18的突现词见图8-B,2015—2017年未出现突现词,2018—2020年集中在中医药治疗卵巢衰老相关性不孕、改善卵巢功能、提高生殖力的研究;2021—2024年研究重点转移到借助动物模型研究中医药提高卵巢储备功能的作用机制方面。

3 讨论

3.1 研究领域现状

发文量和发文趋势显示,中医药防治卵巢衰老的研究自20世纪90年代就已经开始,热度呈逐年上涨趋势并延续至今,这与我国目前严峻的老龄化人口结构,以及国家对中医药事业的大力支持密切

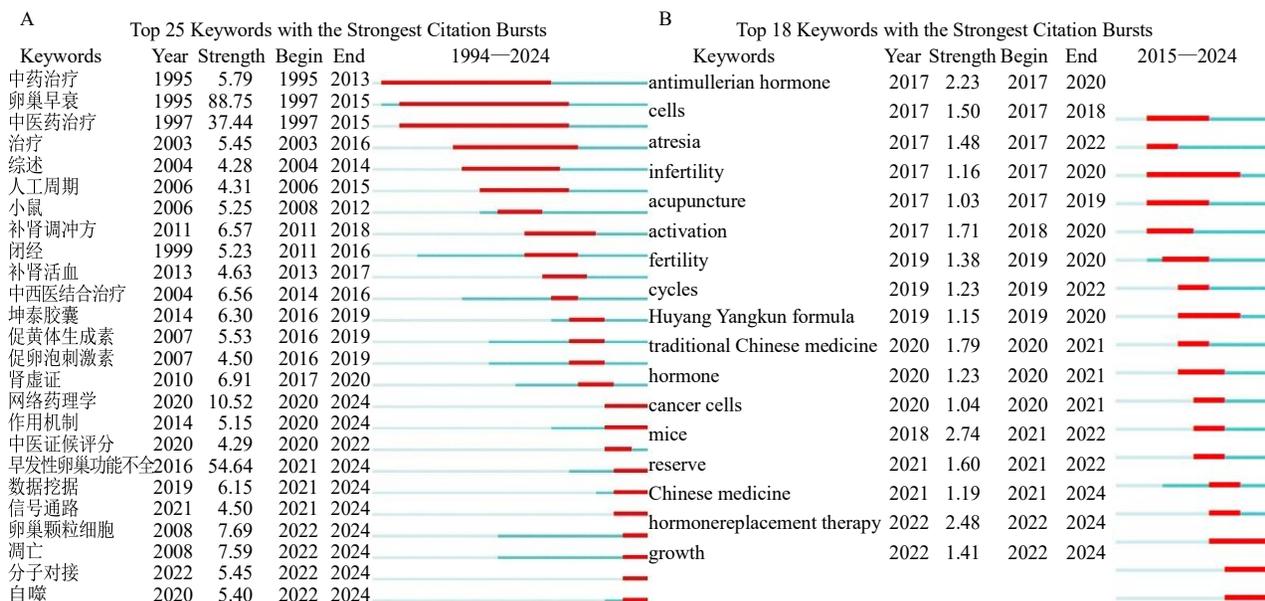


图 8 中医药防治卵巢衰老中文 (A)、英文 (B) 文献关键词突现图

Fig. 8 Emergence diagram of keywords in Chinese (A) and English (B) literature on TCM in prevention and treatment of ovarian aging

相关。发文类型呈现向国内核心期刊论文和国际 SCI 期刊论文靠近趋势。发文机构和作者的网络图显示，中医药防治卵巢衰老相关研究的主力军为国内各中医药类大学、附属医院及研究所，中文文献形成了以夏天、高慧、王佩娟、滕秀香等为代表的多个核心作者团队，英文文献则以 Zhao Ying (赵颖)、Shen Jie (沈洁) 和 Tan Yong (谈勇) 等核心团队的影响力较大。虽然该研究领域内的核心作者团队已初步建立，但尚未形成核心作者群，且研究合作以机构内和区域内为主，跨区域和跨学科间合作较少，而且英文文献数量远少于中文文献，因此，加强不同区域团队和交叉学科团队合作、增强中医药防治卵巢衰老在国际研究领域的影响力，对中医药防治卵巢衰老的理论和 技术 发展、成果 产出 效率 和质量 推 升 具 有 积 极 意 义。

3.2 研究热点与前沿

对关键词进行分析，中、英文文献均重点关注衰老卵巢的生殖功能恢复、中医药治疗方法、作用机制、模型等方面。中文文献还注重临床观察、病因病机、用药规律等方面研究，英文文献也注重网络药理学、基因表达、代谢和细胞等方面研究。中文文献包括对文献、基础和临床试验的研究，英文文献以体内外实验研究为主。根据关键词突现分析对比，作用机制、数据挖掘、网络药理学、分子对接、模型可能会成为今后中医药防治卵巢衰老的研

究趋势。综上，中医药疗法、研究方法和作用机制等研究方向是近年来中医药防治卵巢衰老的研究热点。

3.2.1 中医药疗法 中医学无“卵巢衰老”病名记载，根据其临床表现可归属“月经后期”“闭经”“经水早断”“不孕”“绝经前后诸证”等范畴。中医认为本病的发生是肾-天癸-冲任-胞宫轴失衡的结果，肾虚是其根本，心、肝、脾功能失调是重要因素，治疗时补肾要贯穿始终，补肾时需兼顾养血、疏肝、健脾和清心之法^[18]。结合关键词可视化图谱，并对 CiteSpace 软件中关键词数据导出筛选归纳后发现，肾虚肝郁证是被研究最多的证型，其后依次肾虚证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、心肾不交证、气滞血瘀证、肾亏血虚证、气血两虚证等。辨证应当审证求因，分证论治。

(1) 中药治疗：在中医药防治卵巢衰老的文献中，研究热度较高的中药复方有左归丸、二仙汤、归肾丸、右归丸、毓麟珠、六味地黄丸、温经方等经方。研究表明，左归丸能升高血清 AMH 和 E₂ 水平，降低血清 FSH 水平，上调核因子 2 相关因子 2 (nuclear factor-E2 related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路，减少氧化应激，或通过上调 Notch 信号通路，缓解环磷酸腺苷诱导的卵巢衰老并维持卵巢干细胞干性^[19-20]；改善化疗源性 POF 小鼠卵母细胞数量和质量，从而

促进体外胚胎发育^[21]。二仙汤可以逆转自身免疫性 POF 小鼠性激素水平, 调节不同亚型淋巴细胞数量, 恢复卵巢功能^[22]; 改善 POI 小鼠卵巢功能及细胞凋亡, 调控氧化应激水平, 减少闭锁卵泡数量^[23]。归肾丸通过调节维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR)-Klotho 信号通路, 升高卵巢自噬水平和增强血管再生分子表达, 从而减轻大鼠 POI 的发生和进展^[24]; 可以恢复肾阴虚证 POF 妇女的卵巢功能^[25]。右归丸可安全有效地调节 POI 患者血清性激素水平卵巢功能^[26]; 增加 DOR 大鼠体内的卵泡数量, 缓解卵巢功能减退, 可能与调控胞质接头蛋白 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/Nrf2 通路, 抑制氧化应激和凋亡有关^[27]。毓麟珠可以增加 DOR 女性患者卵细胞质量, 改善卵巢功能, 改善妊娠结局^[28]; 增加 GCs 增殖和糖酵解能量代谢, 改善 POI 大鼠卵巢形态、卵泡发育和间隙连接蛋白 43 (connexin 43, CX43) 的相对表达量^[29]。高婷等^[30]利用蛋白质组学技术发现, 六味地黄丸显著负性调节 DOR 模型相关的 12 个差异蛋白表达, 提高血清抗氧化水平, 维持 GCs 线粒体形态, 提高 DOR 小鼠妊娠率。温经汤可显著提高大鼠卵巢储备功能, 对 DOR 具有较好的治疗作用, 其作用机制可能与调控活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)/转录因子 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 通路、抑制内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 有关^[31]。

坤泰胶囊、滋肾育胎丸、麒麟丸等中成药的研究较多。坤泰胶囊能显著改善 DOR 患者窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC) 和血清性激素水平, 且不良反应较低^[32]。有研究显示, 坤泰胶囊可以通过激活 POI 小鼠体内叉头框蛋白 O (Forkhead box O3, FOXO3)/沉默调节蛋白 5 (Sirtuin 5, SIRT5) 信号通路, 调控抗衰老因子, 恢复卵巢功能^[33]。也有学者发现, 滋肾育胎丸能逆转环磷酰胺诱导的卵泡数量、激素水平和细胞凋亡的卵巢损伤^[34]; 改善 DOR 患者体外受精-胚胎移植结局的影响^[35]。麒麟丸能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 实现对 POI 大鼠卵巢功能的保护^[36]。

研究力度较大的中药单体有槲皮素、淫羊藿苷、人参皂苷 Rg₁ 和枸杞多糖等。研究发现, 槲皮

素能抑制基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1)/趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) 信号通路, 保护 POI 大鼠受损卵巢的结构和功能^[37]; 抑制卵巢衰老模型动物卵巢细胞凋亡、线粒体氧化应激, 恢复卵巢指数和功能^[38-39]。淫羊藿苷能促进 POF 小鼠 E₂ 的分泌, 调控编码卵巢细胞发生和生长相关蛋白质及细胞因子基因表达来发挥卵巢保护作用^[40]; 增加 POF 模型动物的卵巢指数、卵泡数量和子宫内膜厚度, 缓解化疗源性药物诱导的卵巢炎症、氧化损伤和凋亡^[41-43]。人参皂苷 Rg₁ 通过上调沉默调节蛋白 1 (Sirtuin 1, SIRT1) 和下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, p16INK4a) 的表达, 降低衰老相关蛋白表达, 增强抗炎和抗氧化能力, 延缓 D-半乳糖诱导的 POF 小鼠模型的卵巢衰老^[44-45]。枸杞多糖能调节单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/SIRT1 自噬途径, 改善小鼠卵巢损伤及衰老^[46]; 减少 POF 大鼠模型卵泡闭锁, 减少子宫及卵巢病理损害^[47]。

单味中药及其提取物研究热度和力度较前者弱, 主要以菟丝子、熟地黄为代表。Liang 等^[48]研究发现, 酒炒制菟丝子通过增强 Keap1/Nrf2/HO-1 和 PI3K/Akt 通路, 减轻 H₂O₂ 干扰的人卵巢颗粒细胞 (human ovarian granular cells, KGN) 氧化应激和凋亡的能力。Zhong 等^[49]发现地黄改善卵巢衰老的药理作用主要与改善颗粒细胞增殖、抗氧化和抗衰老特性以及调节免疫和炎症微环境有关。

(2) 其他治疗方式: 除了中药治疗外, 针灸、艾灸、电针、中西医结合治疗以及针药结合治疗等防治卵巢衰老的研究也较多。一项多中心的研究证实, 接受 12 周针灸治疗的 1 000 余名 DOR 患者的 AMH 水平、AFC 增加, 基础 FSH、LH 水平下降, 良性妊娠结局率明显升高^[50]。电针肝郁型 DOR 患者的肝经腧穴 3 个月经周期, 能有效改善其临床症状及焦虑、抑郁状态, 调节血清性激素水平, 增加 AFC, 改善卵巢血供^[51]。艾灸能通过调节 miRNA 表达, 增加了 DOR 大鼠成熟卵泡, 减少闭锁卵泡, 显著减少 GCs 异常形态情况^[44]; 增强 GCs 中的类固醇生成, 改善 POI 大鼠卵巢功能受损^[52]。临床研究表明, 补肾填精中药联合克罗米芬能有效改善 DOR 相关不孕患者肝肾阴虚症状, AMH、AFC 及生育力水平, 提高妊娠率^[53]。坤泰胶囊联合克龄蒙

使用能改善 POF 患者基础性激素水平和 Kupperman 评分^[54]。另一项回顾性研究发现,滋阴补阳序贯联合克龄蒙治疗 DOR 比单独使用克龄蒙更有效^[54]。Lao 等^[55]发现针药联合使用可增强 DOR 大鼠卵巢功能,回调性激素水平和调节免疫功能。

综上,中药以及针灸、艾灸、电针、中西医结合治疗、针药结合治疗等防治卵巢衰老,主要体现在升高血清 AMH、E₂ 水平,降低血清 FSH、LH 水平,增加各级卵泡数量,促进卵泡发育,减少卵泡闭锁,提高性腺指数,增加子宫内膜厚度,减少卵巢组织病理损伤,恢复卵巢血供,促进卵巢细胞的增殖及功能恢复,恢复月经,提高生育力水平和妊娠率,促进良性妊娠结局,改善相关症状。

3.2.2 作用机制研究

(1) 抑制程序性死亡: 诸多研究表明, 卵巢结构功能损伤与 GCs 的凋亡^[56]、焦亡^[57]、过度自噬^[58]、铁死亡等细胞程序性死亡密切相关, 而中医药可以在一定程度上逆转这一过程, 缓解卵巢结构和功能损伤。miR-23a 诱导的 KGN 细胞凋亡模型在补肾填精方含药血清的干预下, 促凋亡因子 Bax 和凋亡相关蛋白半胱天冬酶 (cysteine-aspartic acid protease, Caspase)-3、8、9 显著下调, 同时细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1 and 2, ERK1/2) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 磷酸化降低, SIRT1 和 SIRT3 上调^[59]。在卵巢毒性药物 4-乙烯基环己烯氧化物诱导下, POF 小鼠卵巢组织各级卵泡数量减少, 芹菜素通过调节 Bax、Bcl-2、裂解的多聚 ADP 核糖聚合酶 1 [poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1] 和 Caspase-3, 抑制卵巢细胞凋亡, 减轻卵巢组织萎缩, 逆转了 AMH 减少和 FSH、LH 增加^[60]。何氏养巢方通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) /Caspase-1/消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 经典焦亡途径, 减少白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 和 IL-1 β 的 mRNA 和蛋白表达, 减轻 POI 模型小鼠颗粒细胞损伤, 发挥卵巢保护作用^[11]。同样, 补肾养血方也能抑制 GSDMD、Caspase-1 和 IL-18 的蛋白表达量, 调节 DOR 大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴激素, 保护卵巢颗粒细胞免受损伤^[61]。Yang 等^[62]研究发现, 陈氏培元汤通过抑制 MAPK 信号通路减少自噬体的数量, 防止自噬过表达损伤 GCs, 恢复 GCs 功能, 有效缓解 POF。在补肾活血汤干预下,

POI 大鼠血清激素水平正常化, 卵泡闭锁显著减少, 在促进细胞增殖同时抑制细胞凋亡, 与其过度自噬的减轻机制有关^[63]。淫羊藿苷能通过上调 Nrf2、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 和 HO-1 表达水平, 降低 Bax 和磷酸化的组蛋白 H2AX (γ H2AX) 表达水平, 抑制脂质过氧化, 发挥对 POF 大鼠和 KGN 细胞的抗氧化、抑制铁死亡和细胞凋亡作用^[43]。二至天葵汤能逆转自然衰老小鼠卵巢组织内铁离子聚集, 总铁水平升高, 长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平增加, GPX4 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平降低的现象, 减少脂质过氧化, 抑制铁死亡的发生, 延缓卵巢衰老^[64]。

(2) 抑制炎症反应: 促炎因子和抗炎因子网络平衡被打破, 卵巢组织出现慢性炎症反应, 推动着卵巢组织及细胞的衰老, 导致卵巢功能降低, 卵泡数量和质量下降^[65]。卵巢衰老的患者和动物模型表现出血清促炎因子高水平 and 抗炎因子低水平现象^[66-67]。与正常大鼠相比较, POF 大鼠血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 含量明显升高, 二仙汤能有效拮抗两者的升高, 改善 POF 大鼠性激素水平, 促进卵巢功能恢复。淫羊藿苷通过下调卵巢组织中 IL-6、TNF- α 和 NF- κ B 的表达, 抑制卵巢炎症, 对顺铂诱导的卵巢毒性具有保护作用。研究表明, 温针灸关元穴结合电针三阴交可改善 POF 大鼠血清性激素水平, 改善生殖内分泌环境, 减少卵巢组织 IFN- γ 、IL-4 的蛋白表达, 降低卵巢炎症反应^[68]。

(3) 抗氧化损伤: ROS 的产生超过一定阈值, 机体抗氧化和氧化系统失衡、抗氧化物减少和氧化物质增加会导致卵巢组织细胞的损伤, 引发卵巢衰老和功能减退^[69-70]。研究表明, 在衰老的卵巢组织细胞中, ROS、MDA 含量明显升高, 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、GSH、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 含量明显下降^[19,69]。研究证实, POI 模型大鼠经“秩边透水道”针法连续治疗 4 周后, 血清 FSH、LH 含量下降, E₂ 和 AMH 含量升高, 卵巢组织 SOD、CAT 含量增加, MDA 含量减少, 改善了 POI 大鼠卵巢功能, 可能与 SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α

(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α)/Nrf2 通路激活有关^[71]。二仙汤通过激活 AMPK/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 增加 POI 小鼠血清 E₂、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px) 水平, 降低血清 ROS、MDA 水平, 从而调控氧化应激水平, 改善其卵巢功能^[23]。

(4) 抗细胞衰老: 卵巢细胞衰老、形态结构和代谢活动会显著改变, 功能随之受损。研究表明, 细胞周期停滞、端粒缩短^[72]、衰老相关异染色灶(senescence-associated heterochromatin foci, SAHF)^[73] 等是卵巢细胞衰老的重要分子特征。体外培养顺铂损伤的 POF 大鼠 GCs 发现, 处于 G₀/G₁ 期的细胞比例明显多于 S 期, 二仙汤通过促进 GCs 从 G₀ 期向 S 期转化, 增加 S 期细胞比率, 调控细胞周期来促进 GCs 增殖^[74]。衰老小鼠的卵巢组织中, 端粒酶活性以及端粒的相对长度显著降低, 补肾健脾方可以增加卵巢端粒酶的活性和端粒长度, 进而抑制小鼠卵巢衰老^[75]。POI 小鼠卵巢 SAHF 相关的高迁移率族 AT 钩蛋白 1/2(high mobility group AT-hook1/2, HMGA1)/HMGA2 蛋白表达上调, 组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸三甲基化(histone H3 lysine 9 trimethylation, H3K9me3)、异染色质蛋白 1(heterochromatin protein 1, HP1) 分布增加, 加味归肾方可以通过抑制卵巢 SAHF 相关蛋白的表达和分布, 减少 SAHF 阳性细胞的比例治疗 POI^[103]。

(5) 调节免疫平衡: 自身抗体、细胞因子、淋巴细胞亚群等诱发过度卵巢自身免疫应答, 产生免疫性卵巢炎, 导致免疫性卵巢功能减退^[76]。研究发现, POI 患者血清抗卵巢抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体等自身抗体显著增高, 且抗体的水平与月经不调和 AFC 减少相关^[77]。透明带糖蛋白 3 抗原诱导的自身免疫性 POI 小鼠表现出卵巢组织受损, 性激素水平异常及氧化系统失衡, 补肾活血汤激活 Nrf2/Keap1 信号通路, 逆转这一异常改变^[78]。卵巢产生免疫应答后, 外周血 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺下降, CD8⁺上升, 中药能有效调节相关细胞免疫功能指标水平、改善卵巢功能、减轻临床症状且安全有效^[79-80]。辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg) 在自身免疫性 POI 小鼠模型属于失衡状态, 二氢小檗碱抑制 RAS 蛋白酪氨酸激酶同源类似物(Ras homolog enriched in brain, Rheb)/mTOR 信号传导, 降低卵巢和脾脏中辅助性

T 细胞 1(T helper cell 1, Th1) 和 Th17 细胞比例, 促进 CD4⁺细胞分化为 Treg 细胞减轻 POI^[81]。二仙汤也可有效治疗自身免疫性 POI 小鼠的卵巢损伤, 恢复淋巴细胞亚型异常数量和比值^[22]。

(6) 调控线粒体稳态: 线粒体负责供应细胞所需能量, 线粒体数量减少、形态结构异常、膜电位和通透性改变等是引起线粒体功能障碍的主要诱因, 线粒体功能障碍导致线粒体能量代谢异常是卵泡数质量低下、卵巢功能减退的重要原因^[82]。线粒体通过动力学、生物合成和自噬等自身调节方式应对细胞内线粒体病理性改变, 调控线粒体稳态。养精种玉汤通过激活 MAPK/ERK 通路促进卵巢 GCs 增殖和线粒体融合, 抑制细胞凋亡和线粒体裂变, 有效改善小鼠 DOR 症状^[83]。资益益冲方通过激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路, 降低 KGN 细胞凋亡率和 ROS 水平, 增加线粒体数量和线粒体 DNA 拷贝数, 提高线粒体有氧呼吸基础值、呼吸最大值、储备值和 ATP 水平, 来增加线粒体生物合成, 改善丙烯醛诱导的 KGN 细胞线粒体能量代谢障碍^[84]。骨髓间充质干细胞与艾灸联合治疗, 降低卵巢组织 ROS 水平, 下调线粒体自噬标志物表达, 上调卵巢 GCs 线粒体膜电位和 ATP 水平, 有效减少线粒体自噬的过度激活, 有助于防止线粒体损伤, 最终改善 POI 大鼠卵巢功能^[85]。

综上, 中医药防治卵巢衰老的作用机制可能与缓解卵巢组织细胞的病理损伤、抑制卵巢炎症反应、减轻氧化应激、延缓卵巢衰老、调节自身免疫平衡以及维持线粒体能量代谢正常等有关。

3.2.3 研究方法

(1) 组学技术: 组学技术是一种综合利用大规模测序、质谱分析、芯片技术等高通量技术, 对基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等多个层面的分子信息进行系统性研究的方法^[86]。随着高通量测序技术快速发展和质谱-色谱技术联用, 组学技术成为生物医学领域热门的研究方法^[87]。近年来, 组学技术在中医药防治卵巢衰老研究中的应用日渐增多, 显著提高了研究者对卵巢衰老发病机制和药物治疗靶点的认识。研究者通过超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用技术分析鉴定, 发现磷脂酰胆碱、胆固醇酯、甘油二酯、三酰甘油是补肾活血汤是改善 DOR 大鼠卵巢功能的重要代谢产物^[88]。此外, 也有研究者基于 ¹H-核磁共振氢谱的数据分析后证实, 电针通过调节肝肾代谢紊乱改善 POF 小鼠

卵巢功能^[89]。运用蛋白组学技术分析造模前后和六味地黄丸干预 DOR 前后的卵巢蛋白差异表达情况,发现 12 个差异蛋白主要参与脂质分解代谢、炎症反应、免疫调节、辅酶生物合成等生物过程,提示六味地黄丸防治 DOR 的作用机制主要包括氧化应激、炎症反应和免疫调节等多种生物途径^[30]。目前研究多集中在单一组学技术的应用,未来应将多种组学方法结合应用,全面系统地阐明中医药防治卵巢衰老的复杂生物过程。

(2) 网络药理学和分子对接:网络药理学通过交集药物成分靶点和疾病靶点,构建药物-成分-靶点-疾病网络,帮助分析药物活性成分、预测药物与靶点之间相互作用模式,揭示药物治疗疾病分子机制^[90]。分子对接在三维空间中排列药物和受体分子,找到两者最稳定的相互作用方式,预测两者相互作用的结合自由能,并推测两者之间的相互作用和药效^[91]。在中医药防治卵巢衰老的研究中两者常结合使用,前者发现药物靶点和预测药物与靶点之间相互作用模式,后者预测药物成分与靶点结合能力,并通过体内外实验验证。Wu 等^[92]通过网络药理学分析筛选出桂罗氏安脏汤 10 个核心靶点和前 5 个成分,分子对接发现核心靶点 AKT1、CASP3、TNF、TP53 和 IL-6 与核心成分槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、木犀草素和豆甾醇稳定结合,GO 和 KEGG 富集提示 PI3K-Akt 信号通路和细胞凋亡信号通路的正向调控机制,并在 POI 大鼠的体内实验得到了证实。类似的研究方法也被应用于滋阴补肾方^[93]、补肾活血汤^[94]、红参^[95]、小檗碱^[96]等治疗卵巢衰老的药靶和药理机制的探究。今后可以进一步结合组学技术和分子动力学技术,更加全面地揭示中药复方复杂的作用机制以及药物分子在体内的代谢和药效。

(3) 数据挖掘:数据挖掘通过计算机技术从大量繁杂数据中自动搜索隐藏在其中有着特殊关系和规律的信息。在中医药领域,数据挖掘被广泛应用于方剂、治法、古籍挖掘等多个方面,以揭示方剂的主要成分和配伍规律,总结疾病的理法方药和挖掘古籍中的医学信息等^[97-98]。中医药防治卵巢衰老的研究中,关键词“数据挖掘”突现性强,“用药规律”中介中心性高。通过数据挖掘,研究者们发现针灸治疗卵巢功能减退性疾病选穴重在补益气血、培元补肾,多选取与生殖相关的经脉^[99],中医药治疗卵巢衰老的用药和组方以补肾滋阴为主,兼

以理气、化痰、健脾、疏肝为辅的配伍规律^[100-101],还探究了不同干预方式构建卵巢衰老模型^[102],规范动物模型的制备,以及总结了夏桂成^[103]、陈慧依^[104]等名老中医防治卵巢功能减退的证治规律,推动名老中医学学术思想的传承与发展等。数据挖掘技术在中医药防治卵巢衰老的应用前景十分广阔,未来将持续为临床应用构筑稳固的理论支撑。

4 结论

本研究借助文献计量学软件 CiteSpace,对 CNKI 数据库和 WOS 核心数据库中 2 764 篇中医药防治卵巢衰老相关的中、英文文献进行分析,将复杂的数据和信息以图谱的形式进行了直观呈现。通过对纳入文献的发文量、发文机构及作者、关键词进行分析,全面系统地揭示了中医药防治卵巢衰老的研究现状、发展趋势、研究热点和前沿话题,有助于后续研究者系统地了解领域内的理论基础、研究方法和主要成果,获得有力的深入研究基础,把握该领域的发展方向,预测未来的研究重点,从而为后续研究提供有力的指导。

中医药防治卵巢衰老的研究热度至今仍居高不下,近年研究成果逐渐向国内核心期刊和国际 SCI 期刊集中。目前,不同中医药疗法防治卵巢衰老、延缓卵巢功能减退的作用机制的研究较为深入;组学技术、网络药理学和分子对接技术在识别卵巢功能减退的潜在标志物,阐明其发病机制和中医药作用机制方面被广泛应用;数据挖掘技术也为中医药防治卵巢衰老的临床应用提供了稳固的理论支撑。

展望未来,不同中医药防治卵巢衰老的作用机制、组学技术、网络药理学、分子对接、数据挖掘等可能继续成为中医药防治卵巢衰老的研究热点。然而,虽然该研究领域内的核心作者团队已初步建立,但尚未形成核心作者群,且研究合作以机构内和区域内为主,跨区域和跨学科间合作较少,未来应加强不同区域团队和交叉学科团队合作,推进中医药防治卵巢衰老的理论和 技术 发展、成果产出效率和质量的进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang X F, Wang L J, Xiang W P. Mechanisms of ovarian aging in women: A review [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 67.
- [2] 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.
- [3] 李春明, 周坚红. 卵巢衰老的进程及相关概念[J]. 实用妇产科杂志, 2022,38(02):84-86.
- [4] 王悦宸, 侯亚威, 王振国. 基于文献计量学的丹参研究现状与热点分析 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1318-1337.
- [5] 黄思琪, 杨皓宇, 孔雨朦, 等. 知识图谱视角下的冰片研究热点与前沿动态可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(16): 5583-5595.
- [6] 张珂, 宋佳怡, 夏天. 温肾健脾方对脾肾阳虚型卵巢储备功能下降患者 IVF/ICSI-ET 妊娠结局的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(2): 184-188.
- [7] 宋春侠, 刘玉兰, 权兴苗, 等. 高慧教授治疗卵巢早衰经验浅析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(24): 3472-3475.
- [8] 陈玥, 陈思, 张蕾, 等. 基于雌激素受体途径探讨补肾活血汤干预免疫性卵巢早衰小鼠模型机制研究 [J]. 陕西中医, 2023, 44(5): 556-561.
- [9] 缪梦琦, 石高峰, 卢燕, 等. 补肾方药干预皮质酮所致早发性卵巢功能不全大鼠比较研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(8): 63-67.
- [10] 滕秀香. 卵巢早衰辨证治疗中药配伍研究 [J]. 北京中医药, 2015, 34(4): 285-287.
- [11] Miao C Y, Zhao Y, Chen Y, *et al.* Investigation of He's Yang Chao recipe against oxidative stress-related mitophagy and pyroptosis to improve ovarian function [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1077315.
- [12] Zhao Y, Chen Y, Miao C Y, *et al.* He's Yangchao recipe ameliorates ovarian oxidative stress of aging mice under consecutive superovulation involving JNK- and P53-related mechanism [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7705194.
- [13] Yang L Q, Zhao Y, Xu H B, *et al.* Network pharmacology-based prediction and verification of the potential mechanisms of He's Yangchao formula against diminished ovarian reserve [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8361808.
- [14] Shen J, Yin Y L, Hongxiao L I, *et al.* Effect of moxibustion on expression profile of miRNAs in *Tripterygium glycoside*-induced decreased ovarian reserve [J]. *J Tradit Chin Med*, 2024, 44(4): 745-752.
- [15] Lu G, Zhu Y Y, Li H X, *et al.* Effects of acupuncture treatment on microRNAs expression in ovarian tissues from *Tripterygium glycoside*-induced diminished ovarian reserve rats [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 968711.
- [16] 唐培培, 谈勇. 谈勇从阴阳论治早发性卵巢功能不全经验 [J]. 中医药导报, 2023, 29(2): 221-224.
- [17] 陈维骏, 施艳秋. 养阴清心汤配合睡眠调护治疗卵巢早衰临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 169-171.
- [18] 冯晓玲, 张婷婷. 中医妇科学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [19] Li Z A, Liang Y Y, Wang Y X, *et al.* Zuogui Pills alleviate cyclophosphamide-induced ovarian aging by reducing oxidative stress and restoring the stemness of oogonial stem cells through the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118505.
- [20] Zeng L H, Ye J F, Zhang Z P, *et al.* Zuogui pills maintain the stemness of oogonial stem cells and alleviate cyclophosphamide-induced ovarian aging through Notch signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153975.
- [21] 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.
- [22] Zhang X L, Li J, Zhou X L, *et al.* Effect of Er-Xian decoction on autoimmune premature ovarian failure in mice [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(5): 725-731.
- [23] 周绵莉, 喻小兰, 施后渊, 等. 二仙汤通过 AMPK/mTOR 通路保护早发性卵巢功能不全小鼠免受氧化应激及凋亡影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(12): 4889-4896.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 孔小娟, 杨红灵, 薛艳, 等. 右归丸、双丹养血胶囊对早发性卵巢功能不全患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2024, 46(6): 2118-2120.
- [27] Jiao B B, Li T, Zhou B B, *et al.* Yougui pills alleviates diminished ovarian reserve through regulating oxidative stress and apoptosis in rats [J]. *Nat Prod Commun*, 2024, 19(11): 1934578X241296409.
- [28] 唐慧珍, 谢锂岑, 陈圆圆, 等. 调经助孕针与毓麟珠加减联合应用对卵巢储备功能下降患者助孕结局及卵巢功能的影响 [J]. 中医药导报, 2024,30(7):82-85.
- [29] Ruan X, Wang P X, Wei M L, *et al.* Yu Linzhu alleviates primary ovarian insufficiency in a rat model by improving proliferation and energy metabolism of granulosa cells through hif1 α /cx43 pathway [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 89.
- [30] 高婷, 仲佳雯, 秦岭, 等. 基于蛋白组学技术探究六味地黄丸治疗卵巢储备减退小鼠的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3224-3234.
- [31] 刘鹏, 邢易, 郭权磊, 等. 温经汤调控活化转录因子 C/EBP 同源蛋白通路抑制内质网应激改善卵巢储备功能下降模型的机制研究 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 121-132.

- [32] Zhang X D, Zhang L N, Xiong L, *et al.* Kuntai capsule for the treatment of diminished ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118167.
- [33] Gong L L, Hou J L, Yang H J, *et al.* Kuntai capsule attenuates premature ovarian insufficiency by activating the FOXO3/SIRT5 signaling pathway in mice: A comprehensive study using UHPLC-LTQ-Orbitrap and integrated pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322: 117625.
- [34] Song Z F, Song K Y, Zhao H R, *et al.* Network analysis and experimental approach to investigate the potential therapeutic mechanism of Zishen Yutai pills on premature ovarian insufficiency [J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e20025.
- [35] Li X F, Wang Z Q, Xu H Y, *et al.* Effects of zishen Yutai pills on *in vitro* fertilization-embryo transfer outcomes in patients with diminished ovarian reserve: A prospective, open-labeled, randomized and controlled study [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(4): 291-298.
- [36] Li D B, Jia Y L, Hou Y W, *et al.* Qilin pill exerts therapeutic effect on resection-induced premature ovarian insufficiency rats by inhibiting the MAPK and PI3K-AKT signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3331-3345.
- [37] 郭倩, 马蔚蓉, 王海丹, 等. 槲皮素调节 SDF-1/CXCR4 信号轴对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢结构及功能的影响 [J]. *河北医药*, 2024, 46(21): 3237-3241.
- [38] Ji M, Weng S Q, Li X, *et al.* Revitalizing premature ovarian failure: Quercetin counteracts imatinib-induced apoptosis via the PI3K/AKT signaling pathway based on network pharmacology [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(1): 833-842.
- [39] Chen Y, Zhao Y, Miao C Y, *et al.* Quercetin alleviates cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency in mice by reducing mitochondrial oxidative stress and pyroptosis in granulosa cells [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 138.
- [40] 薛美昭, 赵均. 淫羊藿苷对环磷酸胺致小鼠卵巢早衰的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(4): 106-110.
- [41] Eid B G, Binmahfouz L S, Shaik R A, *et al.* Icaritin inhibits cisplatin-induced ovarian toxicity via modulating NF- κ B and PTEN/AKT/mTOR/AMPK axis [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, 398(2): 1949-1959.
- [42] Li Q F, Xiao Z L, Wang W, *et al.* Effect of icaritin on the number of follicles and endometrium thickness in mice with premature ovarian failure [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2024, 51(8): 175.
- [43] Li F F, Zhu F Y, Wang S Y, *et al.* Icaritin alleviates cisplatin-induced premature ovarian failure by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf2/ARE pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17318.
- [44] Liu X H, Cai S Z, Zhou Y, *et al.* Ginsenoside Rg1 attenuates premature ovarian failure of D-gal induced POF mice through downregulating p16INK4a and upregulating SIRT1 expression [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(3): 318-327.
- [45] He L L, Ling L, Wei T Q, *et al.* Ginsenoside Rg1 improves fertility and reduces ovarian pathological damages in premature ovarian failure model of mice [J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(7): 683-691.
- [46] 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.
- [47] 孙慧霞, 郭哲, 许静. 枸杞多糖对顺铂化疗诱导的大鼠卵巢早衰模型的卵巢保护作用 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(3): 578-584.
- [48] Liang Y S, Shi Y, Guo R, *et al.* Wine- and stir-frying processing of *Cuscutae Semen* enhance its ability to alleviate oxidative stress and apoptosis via the Keap 1-Nrf2/HO-1 and PI3K/AKT pathways in H₂O₂-challenged KGN human granulosa cell line [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 189.
- [49] Zhong H Z, Mo J, Li Y X, *et al.* Changes in *Rehmanniae Radix* processing and their impact on ovarian hypofunction: Potential mechanisms of action [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1426972.
- [50] Zhang X Y, Sun H, Zhang N, *et al.* Conception vessel acupuncture research regularity in the treatment of diminished ovarian reserve: A multi-center, large-sample prospective cohort study protocol [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1380444.
- [51] 罗秋平, 杨志虹, 金灵敏, 等. 电针肝经腧穴治疗肝郁型卵巢储备功能减退: 随机对照试验 [J]. *中国针灸*, 2024, 44(11): 1261-1266.
- [52] Zhao R, Ran L X, Yao H Y, *et al.* Moxibustion ameliorates ovarian function in premature ovarian insufficiency rats by activating cAMP/PKA/CREB to promote steroidogenesis in ovarian granulosa cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2024, 242: 106547.
- [53] 崔楠, 杨文文, 王晓甜, 等. 补肾填精中药联合克罗米芬治疗肝肾阴虚型卵巢储备功能减退相关不孕的临床研究 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(4): 922-926.
- [54] Sun Y Y, Tan Y, Chen S P. Effectiveness of nourishing Yin and tonifying Yang sequential therapy in combination with Climen on diminished ovarian reserve: A retrospective study [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(1): 150-156.
- [55] Lao J T, Hu P W, Li J, *et al.* Acupuncture combined with Bushen-Jianpi decoction ameliorates the ovarian function

- of diminished ovarian reserve rats by regulating phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(16): 2402-2418.
- [56] 丁怡, 于潇, 王玉超, 等. 川芎嗪调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的影响 [J]. *中药材*, 2024, 47(8): 2046-2051.
- [57] Ma Y, Nong W H, Zhong O, *et al.* Nicotinamide mononucleotide improves the ovarian reserve of POI by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis of ovarian granulosa cells [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 236.
- [58] Xie Q E, Wang M Y, Cao Z P, *et al.* Melatonin protects against excessive autophagy-induced mitochondrial and ovarian reserve function deficiency through ERK signaling pathway in Chinese *Hamster* ovary (CHO) cells [J]. *Mitochondrion*, 2021, 61: 44-53.
- [59] Wang Y T, Liang G Q, Mu W, *et al.* Bushen Tianjing Recipe inhibits human ovarian granulosa cell line KGN apoptosis induced by miR-23a through the regulation of the sirtuin family [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117201.
- [60] Yu Y, Zhang T C, Li X, *et al.* Apigenin improves ovarian dysfunction induced by 4-vinylcyclohexene diepoxide via the AKT/FOXO3a pathway [J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(8): e70015.
- [61] Jiang M, Wang W L, Zhang J X, *et al.* Protective effects and possible mechanisms of actions of Bushen cuyun recipe on diminished ovarian reserve induced by cyclophosphamide in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 546.
- [62] Yang X, Mao Y M, Yao C, *et al.* Chen's Peiyuan Tang and premature ovarian failure: Unveiling the mechanisms through network pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1446707.
- [63] 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.
- [64] Jia Z C, Li Y Q, Wang P X, *et al.* ErZhiTianGui Decoction alleviates age-related ovarian aging by regulating mitochondrial homeostasis and inhibiting ferroptosis [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 12.
- [65] Lliberos C, Liew S H, Zareie P, *et al.* Evaluation of inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 278.
- [66] Li X N, Li X L, Deng L. Chrysin reduces inflammation and oxidative stress and improves ovarian function in D-gal-induced premature ovarian failure [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8291-8301.
- [67] Jiang L L, Fei H Y, Tong J F, *et al.* Hormone replacement therapy reverses gut microbiome and serum metabolome alterations in premature ovarian insufficiency [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 794496.
- [68] 张琴, 嵇波, 谢亚娜, 等. 温针结合电针对卵巢早衰大鼠血清性激素及炎症因子的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(9): 62-67.
- [69] Wang Y, Pei H Y, Chen W J, *et al.* Deer blood hydrolysate protects against D-galactose-induced premature ovarian failure in mice by inhibiting oxidative stress and apoptosis [J]. *Nutrients*, 2024, 16(20): 3473.
- [70] Han S Y, Li H X, Lu R, *et al.* Effect and mechanism of pearl on ovarian function of rats with premature ovarian failure induced by *Tripterygium* glycosides [J]. *J Tradit Complement Med*, 2023, 13(4): 368-378.
- [71] 殷陆芸, 冯慧敏, 邱芳, 等. “秩边透水道”针法对早发性卵巢功能不全大鼠 SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 信号通路的影响 [J]. *针刺研究*, 2024, 49(09): 933-942.
- [72] Coluzzi E, Leone S, Sgura A. Oxidative stress induces telomere dysfunction and senescence by replication fork arrest [J]. *Cells*, 2019, 8(1): 19.
- [73] Su X Z, Wang X M, Liu Y F, *et al.* Effect of Jiajian Guishen Formula on the senescence-associated heterochromatic foci in mouse ovaria after induction of premature ovarian aging by the endocrine-disrupting agent 4-vinylcyclohexene diepoxide [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113720.
- [74] 赵笛, 赵丕文, 武虹波, 等. 二仙汤对顺铂所致大鼠卵巢早衰模型中卵巢颗粒细胞增殖及周期的影响 [J]. *环球中医药*, 2017, 10(2): 131-136.
- [75] 王海丹, 陆葳, 郭红玉, 等. 补肾健脾方对自然衰老小鼠卵巢端粒的调控作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9): 5191-5194.
- [76] 高宁珂, 王克华, 闫姝. 免疫性卵巢早衰中西医诊疗进展 [J]. *陕西中医*, 2021, 42(10): 1480-1482.
- [77] Adamyan L V, Menzhinskaya I V, Antonova A A, *et al.* Diagnostic value of autoantibodies against steroidogenic enzymes and hormones in infertile women with premature ovarian insufficiency [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6545.
- [78] Chen S, Lu Y, Chen Y, *et al.* The effect of Bu Shen Huo Xue Tang on autoimmune premature ovarian insufficiency via Modulation of the Nrf2/Keap1 signaling pathway in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113996.
- [79] 曾扬, 孟昱琼, 薛姣, 等. 补肾解郁调经汤对肾虚肝郁型卵巢储备功能减退患者的临床效果及对相关激素水平、细胞免疫功能的影响 [J]. *中药材*, 2024(12): 3145-3148.
- [80] 姜薇, 宋清霞. 补肾活血汤治疗早发性卵巢功能不全患者的临床疗效及其对免疫因子的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(3): 596-600.

- [81] Deng D S, Wu Y K, Wu K M, *et al.* Dihydroberberine alleviates Th17/Treg imbalance in premature ovarian insufficiency mice *via* inhibiting Rheb/mTOR signaling [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 194.
- [82] Keefe D, Kumar M, Kalmbach K. Oocyte competency is the key to embryo potential [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(2): 317-322.
- [83] Li P, Kuang J L. Mechanism study of YangJing ZhongYu decoction on regulating mitochondrial dynamics of ovarian granular cells and improving diminished ovarian reserve [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 188.
- [84] 刘雪平, 唐思玲, 宿滋, 等. 资癸益冲方通过调控 SIRT1/PGC-1 α 信号通路对卵巢颗粒细胞线粒体能量代谢的改善作用 [J]. *中成药*, 2024, 46(10): 3271-3277.
- [85] Lu G, Li H X, Song Z W, *et al.* Combination of bone marrow mesenchymal stem cells and moxibustion restores cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency by improving mitochondrial function and regulating mitophagy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 102.
- [86] Neagu M, Longo C, Ribero S. Omics landscape in disease biomarkers discovery [J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 4068252.
- [87] Aizat W M, Ismail I, Noor N M. Recent development in omics studies [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1102: 1-9.
- [88] Zeng P F, Zhou H, Guo P, *et al.* Bushen Huoxue formula for the treatment of diminished ovarian reserve: A combined metabolomics and integrated network pharmacology analysis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e20104.
- [89] Chen M, He Q D, Guo J J, *et al.* Electro-acupuncture regulates metabolic disorders of the liver and kidney in premature ovarian failure mice [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 882214.
- [90] Wang Z, Liu J, Yu Y N, *et al.* Modular pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2012, 7(8): 667-677.
- [91] Stanzione F, Giangreco I, Cole J C. Use of molecular docking computational tools in drug discovery [J]. *Prog Med Chem*, 2021, 60: 273-343.
- [92] Wu Y, Long Y, Su G, *et al.* Network pharmacology, molecular docking, and experimental validation on Guiluoshi anfang decoction against premature ovarian insufficiency [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2025, 28(4): 724-736.
- [93] Wang R X, Huang H X, Du W C, *et al.* Network pharmacology and *in vivo* validation to explore the potential active ingredients and mechanisms of Ziyin Buyang formula in diminished ovarian reserve [J]. *Nat Prod Commun*, 2024, 19(4): 1-13.
- [94] Cao Y, Chen Y, Wang P J, *et al.* Network pharmacology and experimental validation to explore the molecular mechanisms of Bushen Huoxue for the treatment of premature ovarian insufficiency [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10345-10362.
- [95] Shang Z J, Fan M L, Zhang J T, *et al.* Red ginseng improves *D*-galactose-induced premature ovarian failure in mice based on network pharmacology [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8210.
- [96] Xue W, Xue F, Jia T, *et al.* Research and experimental verification of the molecular mechanism of berberine in improving premature ovarian failure based on network pharmacology [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9885-9900.
- [97] 封继宏, 张鹏宇. 数据挖掘在现代中医药研究中的应用进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(13): 54-57.
- [98] 龙茜, 刘培, 田赛男, 等. 基于异病同治理论从卵巢早衰角度探究治疗干眼症的天然活性成分 [J]. *中草药*, 2025, 56(10): 3585-3598.
- [99] 唐华丽, 饶钰湘, 杜东玲, 等. 针灸治疗卵巢功能减退类疾病的选穴规律 [J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(11): 2898-2906.
- [100] 崔树娜, 林飞, 朱悦, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探究中医药治疗卵巢储备功能下降组方规律及作用机制 [J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(8): 753-763.
- [101] 王桂云, 刘慧萍, 吴小兰, 等. 基于数据挖掘的卵巢早衰中医用药规律研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(9): 40-46.
- [102] 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.
- [103] 张岩, 胡荣魁, 陈赟, 等. 基于主题模型分析法挖掘国医大师夏桂成早发性卵巢功能不全的诊治规律 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(11): 58-61.
- [104] 宁敏, 李卫红, 顾凤群, 等. 基于数据挖掘陈慧依教授治疗卵巢储备功能减退的证治规律研究 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(1): 235-238.

[责任编辑 潘明佳]