

中药调控线粒体-内质网结构偶联延缓卵巢衰老的研究进展

陈 瑶^{1,2}, 田赛男³, 王圣羽³, 米聆溪³, 刘文娥¹, 雷 磊^{1,2}, 唐 丽^{1*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

2. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410208

摘 要: 卵巢衰老是女性生殖功能衰退的标志性过程, 卵巢功能减退引起不孕逐渐成为当代女性面临的生育困境。线粒体-内质网结构偶联 (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs) 是线粒体外膜与内质网膜间的紧密接触区域, 对细胞稳态的维持至关重要。MAMs 功能障碍介导的钙稳态失衡、内质网应激失控、线粒体质量控制异常及氧化应激损伤等与卵巢衰老密切相关, 近年来成为研究卵巢衰老机制的新靶点。中药在改善卵巢功能、延缓卵巢衰老具有多靶点协同调控特性。通过系统归纳整理了钙稳态失衡、内质网应激失控、线粒体质量控制异常、氧化应激损伤等 MAMs 功能障碍介导卵巢衰老的研究现状, 及中药恢复 MAMs 功能延缓卵巢衰老的潜在作用机制, 明确现阶段研究进展与不足, 为卵巢衰老的防治提供新的科学依据和治疗策略, 对延长女性生育窗口期, 提高生育率, 改善人口结构老龄化现状具有积极意义。

关键词: 线粒体-内质网结构偶联; 卵巢储备功能下降; 早发性卵巢功能不全; 卵巢早衰; 年龄相关性卵巢衰老; 中药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)23-8778-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.23.027

Research progress on traditional Chinese medicine regulating of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes to delay ovarian aging

CHEN Yao^{1,2}, TIAN Sainan³, WANG Shengyu³, MI Lingxi³, LIU Wene¹, LEI Lei^{1,2}, TANG Li¹

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

2. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

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

Abstract: Ovarian aging is a symbolic process of female reproductive function decline. Infertility caused by ovarian dysfunction has gradually become a reproductive dilemma faced by contemporary women. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) are tight contact areas between the outer mitochondrial membrane and the endoplasmic reticulum membrane, which are essential for the maintenance of cell homeostasis. MAMs dysfunction-mediated calcium homeostasis imbalance, endoplasmic reticulum stress out of control, mitochondrial quality control abnormalities and oxidative stress damage are closely related to ovarian aging. In recent years, it has become a new target for studying the mechanism of ovarian aging. Traditional Chinese medicine (TCM) has multi-target synergistic regulation characteristics in improving ovarian function and delaying ovarian aging. This paper systematically summarizes the research status of MAMs dysfunction mediated ovarian aging, such as calcium homeostasis imbalance, endoplasmic reticulum stress out of control, abnormal mitochondrial quality control, oxidative stress injury, and the potential mechanism of TCM to restore MAMs function to delay ovarian aging, and clarifies the current research progress and shortcomings, to provide new scientific basis and treatment strategies for prevention and treatment of ovarian aging, which is of positive significance for prolonging the window period of female fertility, improving fertility and improving the aging status of population structure.

收稿日期: 2025-06-04

基金项目: 湖南省自然科学基金青年项目 (2025JJ60625); 湖南省卫生健康委员会科研计划课题 (C202305016294); 湖南省教育厅科学基金项目 (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); 2025 年湖南省研究生科研创新项目 (CX20251215); 湖南省科技厅重点领域研发计划 (2023SK2050)

作者简介: 陈 瑶, 博士研究生, 研究方向中西医结合防治妇科疾病。E-mail: 1552698385@qq.com.

***通信作者:** 唐 丽, 博士, 主治医师, 从事中西医结合防治妇科疾病。E-mail: 1451962023@qq.com

Key words: mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes; decreased ovarian reserve function; premature ovarian insufficiency; premature ovarian failure; age-related ovarian aging; traditional Chinese medicine

随着人口结构老龄化带来的养老压力日益严峻,我国鼓励生育的政策相继出台,女性生育意愿日益增强,数量也逐年攀升^[1]。卵巢衰老是女性生殖功能衰退的标志性过程,包括年龄相关的自然性衰老和病理性衰老,后者涉及卵巢储备功能减退(decreased 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)等病理阶段;其病理机制复杂,与遗传、免疫、医源性、环境等多重因素有关^[2-4]。卵巢功能减退造成的不孕逐渐成为当代女性面临的主要生育困境^[5],因此,改善卵巢功能、延缓卵巢衰老的医学问题亟需解决。

线粒体-内质网结构偶联(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs)是线粒体外膜与内质网膜间形成的紧密接触区域,对钙信号传导、脂质代谢及应激反应至关重要^[6]。近年来,MAMs 研究主要聚集在神经退行性疾病、内分泌代谢疾病及衰老相关性疾病中。卵巢衰老性生殖功能减退涉及细胞衰老和内分泌异常,已有研究发现,MAMs 功能障碍介导的钙稳态失衡、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)失控、线粒体质量控制异常及氧化应激损伤等与卵巢衰老密切相关,逐渐成为研究卵巢衰老机制的新靶点^[7-10]。

中医药作为补充和替代医学的重要组成部分,在改善卵巢功能、延缓卵巢衰老中展现出多靶点的协同调控特性,近年来受到了广泛关注。本文通过对中药调控 MAMs 延缓卵巢衰老的研究进行系统归纳整理,明确其研究现状和不足,为卵巢衰老的防治提供新的科学依据和治疗策略,对延长女性生育窗口期、提高生育率、增加人口出生率,改善人口结构老龄化的现状具有积极意义。

1 MAMs 概述

MAMs 是线粒体外膜与内质网膜之间形成的紧密接触区域,通过蛋白质相互“连接”,但未发生膜融合,并保持 10~30 nm 的稳定膜间距,该特殊结构域是二者进行通讯交流及物质交换的场所^[11]。MAMs 不连续分布,以簇状密度的形式呈现,部分内质网膜呈管状环绕线粒体,与内质网偶联的线粒体外膜面积占总外膜面积的 4%~20%^[12]。MAMs 的结构分子组成包括线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin

1/2, Mfn1/2)、线粒体-内质网连接结构相关蛋白复合体、葡萄糖调节蛋白 75 (glucose-regulated protein 75, GRP75) 等物理连接蛋白,长链脂肪酸辅酶 A 连接酶 4、乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 1 等脂质代谢相关蛋白,内质网膜上的钙释放通道蛋白三磷酸肌醇受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, IP3Rs)、电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 等钙信号传导相关蛋白,动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 等线粒体形态调节蛋白,及早幼粒细胞白血病蛋白等凋亡相关蛋白^[13-14]。MAMs 参与维持线粒体和内质网功能正常,与钙稳态、ERS、线粒体质量控制、氧化应激等过程密切相关^[6]。其次,MAMs 在维持细胞稳态、应对环境压力和参与疾病的发生发展中具有重要作用,MAMs 功能障碍介导的钙稳态失衡、ERS 失控、线粒体质量控制异常、氧化应激损伤等是神经退行性疾病、代谢性疾病、肿瘤等疾病发生发展的重要靶点^[15]。

2 MAMs 功能障碍与卵巢衰老

2.1 钙稳态失衡与卵巢衰老

钙稳态是细胞正常生理功能的基础之一,其通过维持细胞内外的钙离子浓度梯度,调控细胞信号传导、代谢活动及生存状态^[16]。MAMs 区域是细胞中调节内质网与线粒体间 Ca^{2+} 转导的核心场所^[17]。富集于 MAMs 内质网膜上的内质网 Ca^{2+} -ATPase 型钙泵 (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA) 将胞浆中的 Ca^{2+} 泵入内质网中,IP3Rs 和兰尼碱受体 (ryanodine receptors, RYRs) 将 Ca^{2+} 从内质网释放,释放的 Ca^{2+} 经线粒体外膜上的 VDAC 进入线粒体膜间隙,而后通过线粒体内膜上的线粒体钙单向转运蛋白 (mitochondrial calcium uniporter, MCU) 将膜间隙中的 Ca^{2+} 转移到线粒体基质中^[18]。GRP75 在 MAMs 区域负责连接 IP3Rs 和 VDAC,形成 IP3Rs-GRP75-VDAC 复合物,调节线粒体对 Ca^{2+} 的摄取^[19]。生理状态下线粒体 Ca^{2+} 升高可以激活线粒体基质中的丙酮酸脱氢酶和三羧酸循环酶,促进 ATP 合成,维持细胞的能量代谢;当 Ca^{2+} 超载线粒体活性氧积累引起 DNA 损伤、脂质过氧化、开放线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP),释放凋亡相关

因子激活细胞凋亡途径, 并干扰线粒体氧化磷酸化, 导致 ATP 合成减少^[20-22]。

异常 Ca^{2+} 信号传导直接阻碍卵母细胞成熟, 干扰减数分裂和受精, 导致生育能力受损。研究表明, 卵母细胞通过 MAMs 区域 IP3R1-GRP75-VDAC1 复合物转移通道和相关 Ca^{2+} 调节蛋白传递 Ca^{2+} 信号, 维持 Ca^{2+} 信号正常传导^[9]。热应激下卵巢颗粒细胞 RYR1 钙离子释放通道开放, Ca^{2+} 浓度上调, 激活下游通路, 诱导线粒体损伤和细胞凋亡, 从而影响卵巢颗粒细胞的正常功能, 降低绵羊的繁殖性能力^[23]。顺铂诱导的 POF 模型大鼠卵巢颗粒细胞线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 下降, Ca^{2+} 浓度升高, 凋亡率增加, 其机制可能与 MPTP 开放, MMP 不稳定, Ca^{2+} 内流, 凋亡相关通路和蛋白激活引起级联反应有关^[24]。因此, 卵巢衰老与 Ca^{2+} 在 MAMs 结构内传导转移受阻, 引发钙稳态失衡密切相关。

2.2 ERS 失控与卵巢衰老

内质网是真核细胞中广泛存在的一种细胞器, 参与蛋白质的合成、加工与运输, 及细胞内 Ca^{2+} 的储存和释放^[25]。核糖体合成的多肽链进入内质网腔内进行进一步折叠和修饰, 形成具有特定空间构象的功能性蛋白质。当细胞受到各种内外环境因素的刺激时, 内质网腔内未折叠或错误折叠蛋白质大量积聚, 引起 ERS, ERS 是细胞应对内质网功能障碍的一种保护性机制, 通过激活未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 清除折叠异常蛋白以恢复内质网稳态^[26-27]。UPR 的激活是 GRP78 与蛋白激酶样内质网激酶 (protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 及肌醇必需激酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 3 条信号转导通路蛋白解离的结果^[25,28-29]。持续或过度的 ERS 超出 UPR 的调节能力将触发细胞凋亡信号通路, 如 C/EBP 的同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNK) 通路和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12 (cystein-aspartate protease-12, Caspase-12) 通路, 最终引起细胞凋亡^[8,29-30]。

内质网稳态是卵巢颗粒细胞和卵母细胞成熟的关键因素, 也是维持正常卵巢功能的重要因素^[8,31]。ERS 诱导的细胞凋亡在 CHOP 缺陷模型中显著减少^[32]。研究表明, CHOP 存在于山羊闭锁卵泡中,

PERK/真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α) /ATF4 及 ATF6 信号通路参与卵泡闭锁, 上调 CHOP 表达会导致山羊卵巢颗粒细胞的闭锁和凋亡^[33]。Liu 等^[34]发现镉通过激活 ERS 的 PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP 通路, 诱导卵巢颗粒细胞凋亡。在 POF 模型小鼠卵巢组织中, IRE1 α /JNK 信号通路被激活, IRE1 α 、X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 及 GRP78 表达升高, 诱发卵巢颗粒细胞凋亡^[35]。小鼠暴露于有机污染物多溴联苯醚中, GRP78、Caspase-12 等 ERS 标志物的表达增加, 卵巢指数下降, 卵巢细胞凋亡明显^[36]; 参与 ERS 通路的 CHOP、Caspase-12 及与促凋亡相关的 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 在半乳糖诱导的卵巢衰老模型小鼠体内表达的均呈升高趋势^[37]。然而有研究发现, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 及蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路, 可以调节 Bcl-2 和 Bax 蛋白水平, 发挥 ERS 保护作用, 抑制细胞凋亡与衰老^[38-39]。故而, 卵巢衰老与 ERS 失控启动 UPR 相关通路, 激活 CHOP、JNK、Caspase-12 等途径诱导凋亡级联反应, 造成细胞损伤与死亡有关。

2.3 线粒体质量控制失调与卵巢衰老

线粒体是真核细胞中由双层膜包被的细胞器, 是细胞的“能量工厂”, 通过氧化磷酸化作用合成 ATP, 为细胞提供能量, 并参与 Ca^{2+} 稳态调节、细胞凋亡调控和代谢调节等重要生理活动, 在维持细胞稳态和功能中扮演核心角色^[40]。内质网在蛋白质合成、修饰和折叠过程中消耗大量的能量主要来源于线粒体, MAMs 区域线粒体内质网相互作用有助于维持细胞稳态。线粒体稳态是确保卵母细胞正常发育和卵泡成熟的重要标志, 在胚胎发育和形成中发挥着关键作用^[41-42]。线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 通过动态平衡线粒体数量、形态与功能来维持线粒体稳态^[7,43], 具体通过调控线粒体生物发生、线粒体分裂与融合和线粒体自噬等机制实现^[44]。大量研究发现 MQC 失调与卵巢衰老密切相关, 是卵巢衰老的核心病理机制之一^[7,45-46]。

2.3.1 线粒体生物发生异常与卵巢衰老 线粒体生物发生是细胞通过一系列复杂的调控机制生成新的线粒体, 以维持线粒体数量、质量和功能; 对

细胞能量代谢、氧化还原平衡、细胞存活和分化等生理过程至关重要^[47]。线粒体生物发生是由核基因和线粒体基因共同调控,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 是线粒体生物发生的核心调控因子,它通过与核因子 E2 相关因子 1/2 (nuclear factor E2 related factor 1/2, Nrf1/2)、雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α) 等转录因子相互作用,激活线粒体 DNA (mtDNA) 和核基因编码的线粒体蛋白的转录^[48]。线粒体转录因子 A (transcription factor A, mitochondrial, TFAM) 是 mtDNA 包装和转录的关键蛋白,PGC-1 α 调控其表达^[49]。同时,PGC-1 α 活性受到腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、沉默信息调节因子蛋白 1 (sirtuin 1, SIRT1) 等上游靶点的调节。

卵巢低反应小鼠卵巢组织病理形态和内部线粒体形态结构变差,线粒体膜通透性提高,通过调节线粒体生物合成的关键因子 PGC-1 α 、Nrf1 和 TFAM 表达水平,可以改善模型小鼠卵巢线粒体功能障碍^[50]。缪晨韵等^[51]发现调节 ER β /PGC1 α /TFAM 通路,可以增加颗粒细胞内 ATP 生成、mtDNA 拷贝数,减少结构异常线粒体,提高线粒体生物发生,从而改善 POI 小鼠卵巢功能。衰老小鼠的卵母细胞数目、成熟率及卵母细胞内 ATP 含量及线粒体荧光强度明显下降,其原因可能与 AMPK/PGC-1 α 通路蛋白及基因表达明显降低有关^[52]。研究发现,SIRT1 被抑制后卵巢颗粒细胞活力下降,凋亡率增加,线粒体结构受损,数量、活性和 mtDNA 表达下降,同时 PGC-1 α 、Nrf1 和 TFAM 表达下调^[53]。

2.3.2 线粒体分裂及融合失衡与卵巢衰老 线粒体融合与分裂是细胞内维持线粒体形态、功能及数量平衡的关键动态过程^[54]。线粒体内膜和外膜融合分别由 Mfn1/2 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 介导,有助于增加 ATP 产生优化能量代谢和修复受损 mtDNA 维持线粒体质量控制^[55]。Drp1 是线粒体分裂的核心调控因子,被招募至线粒体外膜与线粒体分裂蛋白 1 (fission 1, Fis1) 和线粒体裂变因子 (mitochondrial fission factor, Mff) 受体结合形成环状结构,通过三磷酸鸟苷水解驱动收缩分裂,以增加线粒体数量,而分裂分离受损的线粒体通过线粒体自噬途径清除,协同维持线粒体群

的高效能量代谢能力^[56-57]。

POI 模型小鼠卵巢组织中卵母细胞出现线粒体分裂-融合失衡,表现为 Mfn1/2 表达水平降低,Drp1、Fis1 表达水平升高,MMP 降低,线粒体形态、数量及分布异常^[58]。Mfn1/2 缺失降低了卵母细胞能量代谢水平,增加了细胞凋亡,阻碍卵泡发育和降低卵巢储备导致不孕^[59-60]。研究发现,增加卵母细胞 Mfn1、OPA1 表达,降低 Drp1、Fis1 表达,可以恢复线粒体功能,增强能量代谢,提升卵母细胞质量,改善卵巢储备,增加受孕率^[61]。人卵巢颗粒 KGN 细胞在 4-氢过氧环磷酰胺 (4-hydroperoxy cyclophosphamide, 4-HC) 干预下,增殖和 Bcl-2、Mfn1/2 表达受到抑制,而凋亡率和 Bax、cleaved-Caspase-3 和 p-Drp1 (Ser616) 水平及线粒体裂变和数量增加,促进线粒体融合,抑制细胞凋亡和线粒体裂变可以逆转这一损伤^[62]。

2.3.3 线粒体自噬异常与卵巢衰老 线粒体自噬是细胞通过自噬机制选择性清除受损或功能失调线粒体的过程,对维持细胞稳态和应对生理病理刺激至关重要,而异常自噬可能会导致细胞死亡或坏死^[63]。受损 MMP 丧失触发自噬信号形成自噬体与溶酶体融合,溶酶体水解酶降解线粒体^[64]。线粒体自噬涉及 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) /E3 泛素连接酶 PARK2 (E3 ubiquitin-protein ligase PARK2, Parkin)、Bcl-2 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 interacting protein 3, BNIP3) / 苊氯素 1 (Beclin1)、NIP3 样蛋白 X (Nip3-like protein X, Nix)、FUN14 结构域包含蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1) 和 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等通路。

线粒体自噬与卵巢衰老密切相关,在 POI 大鼠模型中 PINK1、Parkin 和 Drp1 蛋白表达下调,活性氧积累,MMP 和 ATP 水平下降,增加了卵泡闭锁和降低卵巢储备能力^[65]。同样,在 DOR 大鼠模型卵巢组织中观察到线粒体自噬水平显著升高^[66]。杨礼莲等^[67]借助蛋白组学技术和蛋白印迹法,发现并验证了 BNIP3、IRS2、GATA 结合蛋白 4 是氧化应激诱导 KGN 细胞凋亡过程中参与线粒体自噬的关键因子。在雷公藤甲素干预下,大鼠卵巢颗粒细胞胞质中含较多线粒体自噬小体,线粒体肿胀和嵴结构消失,卵泡数量减少,闭锁卵泡增多,卵巢组织出现坏死、脱落和扩张等病理损伤^[68]。也有研究表

明, 激活 AMPK 提高了微管相关蛋白轻链 3 I/II (microtubule-associated protein light chain 3 I/II, LC3 I/II)、PINK1 和 Parkin 的表达, 并诱导颗粒细胞发生线粒体自噬^[69]。

2.4 氧化应激损伤与卵巢衰老

氧化应激是指生物体内氧化与抗氧化系统失衡, 导致活性氧等氧化剂过度生成或抗氧化防御能力下降, 进而引发细胞和组织损伤的一种病理生理状态^[70]。氧化还原酶 1 α (endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 α , Ero1 α) 富集于内质网中, 在催化氧化蛋白折叠的过程中产生活性氧, 抑制其活性可以维持内质网氧化还原平衡状态^[71-72]; Src 同源胶原同系物衔接蛋白 (Src homologous-collagen homologue adaptor protein, p66Shc) 定位于线粒体基质、线粒体内外膜间隙和线粒体外膜, 磷酸化后的 p66Shc 进入线粒体, 氧化细胞色素-C (cytochrome C, Cyt-C) 产生活性氧, 并开放线粒体通透性转换孔, 激活凋亡信号通路引起细胞凋亡^[73-74]。此外, MAMs 介导的 Ca^{2+} 过载时, 线粒体摄取过量 Ca^{2+} 会导致 MMP 崩溃、呼吸链功能障碍, 进而产生大量活性氧, 引发氧化应激, 并且线粒体分裂过度也会导致碎片化, 增加活性氧产生^[75-76]。因此, MAMs 功能障碍介导的活性氧过度生成是细胞发生氧化损伤的重要机制。

氧化应激是引发卵巢结构改变和卵巢衰老功能下降的重要因素^[77]。氧化应激可以通过死亡受体途径和线粒体途径诱发卵母细胞和颗粒细胞凋亡, 引起卵巢衰老^[78]。研究发现, 抑制 p66Shc 可防止高雄激素引起的卵巢氧化应激和纤维化^[79]。SIRT6 通过减弱 p66Shc 和组蛋白 H3 赖氨酸 9 乙酰化的活性, 能抑制小鼠颗粒细胞的氧化应激和凋亡, 从而减少 POF 症状^[80]。端粒是染色体末端的保护结构, 其缩短会导致细胞衰老和死亡, 氧化应激引起卵巢中的端粒缩短和损伤, 导致卵巢衰老^[81]。炎症会诱导细胞进入衰老状态, 衰老细胞会分泌促炎因子, 形成炎症-衰老的恶性循环。活性氧通过激活核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 转录因子, 促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 释放, 增加 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 和 Caspase-1 相关基因表达^[82], 炎症相关因子和通路在卵巢组织中释放和激活, 引发慢性炎症反应, 与活性氧协同破坏卵

巢功能, 加速卵巢衰老和功能低下^[83-84]。

MAMs 功能障碍与卵巢衰老的联系见图 1。

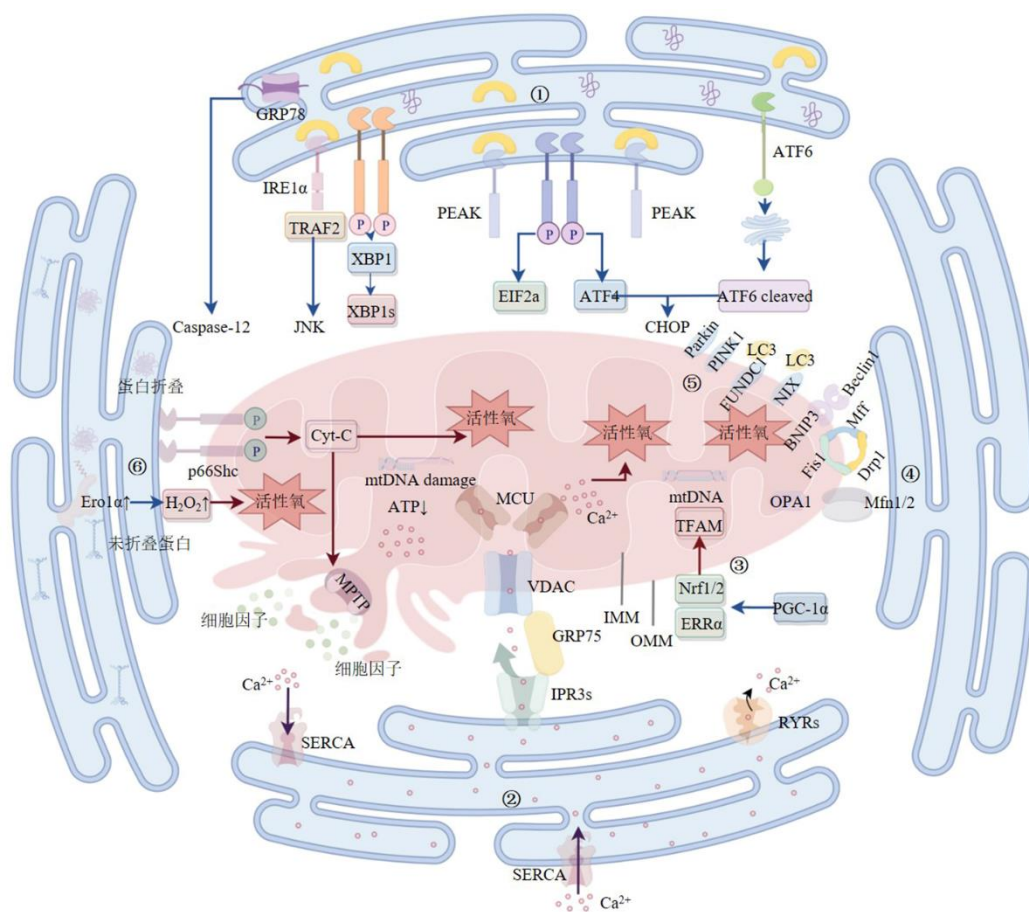
3 中药调控 MAMs 延缓卵巢衰老的潜在作用机制

3.1 恢复钙稳态平衡

卵巢细胞内钙稳态的维持对于卵泡的发育、排卵以及激素的合成与分泌至关重要^[85]。钙稳态失衡会干扰卵巢细胞内的信号传导和代谢过程, 加速卵巢衰老。中药凭借其多靶点、多环节的协同调控特性, 在恢复钙稳态平衡、改善卵巢功能、延缓卵巢衰老方面展现出独特优势和巨大潜力。多项研究为中药调节卵巢钙稳态提供了有力证据, 如益气养阴方通过抑制 MPTP 开放, 增加 MMP, 减少 Ca^{2+} 内流, 并抑制 Caspases 的级联反应, 缓解顺铂对大鼠卵巢颗粒细胞的损伤^[24], 高龄小鼠卵母细胞在何氏养巢方含药血清的干预下, 卵母细胞减数分裂缺陷、活性氧积累、DNA 损伤和自噬被消除, 同时, MMP 升高, 线粒体 Ca^{2+} 水平下降, 线粒体功能改善, 促进了高龄小鼠卵母细胞的体外成熟^[86]。白藜芦醇通过增加细胞内 Ca^{2+} 水平和降低 K^{+} 的功能表达, 影响质膜去极化, 增加了人卵巢颗粒细胞 ATP 产生和细胞活力, 并诱导其分化^[87], 研究明确了白藜芦醇对卵巢颗粒细胞的积极作用, 但未深入探讨其增加细胞内 Ca^{2+} 水平的具体信号通路, 以及这种作用在不同生理和病理状态下的稳定性和一致性。金雀异黄素通过抑制顺铂对卵巢颗粒细胞的 DNA 直接损伤和氧化损伤, 提高卵巢颗粒细胞内 Ca^{2+} 浓度, 抑制细胞凋亡, 消除细胞周期阻滞, 提高细胞分化与增殖能力, 重建卵巢组织结构, 促进卵泡成熟与排出^[88]。研究发现, 顺铂诱导下小鼠体质量减轻、性激素紊乱、卵巢组织 Na^{+} , K^{+} -ATPase 及 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase 活性和线粒体酶活性降低, 均能在松果菊苷的干预下得到一定程度的逆转^[89]。

3.2 调节 ERS

ERS 主要通过介导凋亡途径参与颗粒细胞凋亡、性激素合成下降、卵巢纤维化等过程, 导致卵巢功能减退。中药单体和复方等可通过干预 ERS 途径, 调控卵巢颗粒细胞等靶细胞的凋亡和自噬, 发挥保护卵巢功能的作用。动物实验和体外细胞实验均证实, 温经汤通过下调 GRP78、ATF6、CHOP 和 Caspase-12 的表达, 抑制 ERS, 改善了 DOR 大鼠模型卵巢储备功能和雷公藤多苷对 KGN 细胞的损伤^[90]。周凡茹^[91]通过网络药理学探索发现, 四物汤可能通过 ESR1/2、细胞色素 P450 1A/B1 等靶点调



①-钙稳态失衡；②-ERS 失控；③-线粒体生物发生异常；④-线粒体分裂与融合失衡；⑤-线粒体自噬异常；⑥-氧化应激损伤。

①-calcium homeostasis imbalance; ②-uncontrolled ERS; ③-abnormal mitochondrial biogenesis; ④-imbalance between mitochondrial fission and fusion; ⑤-abnormal mitophagy; ⑥-oxidative stress damage.

图 1 MAMs 功能障碍与卵巢衰老的联系

Fig. 1 Association between dysfunction of MAMs and ovarian aging

控卵巢类固醇合成和雌激素信号通路，调节 PO 激素水平及其相关并发症；然而未进行进一步的实验验证，后续研究可以从该角度出发填补这一空白。槲皮素能通过抑制 ERS 和细胞凋亡相关蛋白，促进类固醇激素分泌，缓解水牛卵泡闭锁，提高雌性水牛繁殖能力^[92]。矢车菊素-3-O-葡萄糖苷是桑椹花青素的主要成分之一，研究发现其能通过抑制酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4（NADPH oxidase 4，NOX4）依赖性氧化应激，及 GRP78/PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 介导的 ERS，促进暴露于玉米赤霉烯酮的猪卵母细胞的体外成熟^[93]。丁香酸通过调节 ERS、炎症和 Nrf2 通路减轻顺铂诱导的卵巢损伤^[94]。然而，目前研究主要聚焦于临床前的基础研究，对于人体卵巢细胞的适用性及有效性尚未明确，且未对长期用药的安全性进行评估，一定程度上限制了其在临床转化中的应用。

3.3 调控线粒体质量控制

3.3.1 增加线粒体生物发生 诸多研究证实，中药通过增加线粒体生物发生延缓卵巢衰老具有独特优势和科学依据。何氏养巢方通过激活 ERβ/PGC-1α/TFAM 通路，升高正常结构线粒体比例，增加线粒体 ATP 含量、mtDNA 拷贝数，提高线粒体生物发生从而改善 POI 小鼠卵巢功能^[51]。资葵益冲方通过激活 SIRT1/PGC-1α 信号通路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^[95]，升高 ATP 含量，上调 PGC-1α、Nrf1、TFAM 表达，改善颗粒细胞线粒体结构和能量代谢，减少卵巢颗粒细胞凋亡，发挥保护 POI 模型小鼠卵巢功能作用^[96]。体内、外实验证明，新加苁蓉菟丝子汤能促进 DOR 模型大鼠卵泡发育，缓解卵巢组织线粒体形态学及功能损伤，保护卵巢功能；并能修复卵巢颗粒细胞体外损伤，其机制均与促进线粒体生

物合成以改善线粒体功能障碍有关^[53,97]。六味地黄丸可抑制 POI 小鼠卵巢颗粒细胞凋亡,改善内分泌功能,减轻氧化应激损伤程度,其机制与调控 PGC-1 α /TFAM/活性氧信号通路有关^[98]。乌萸汤、二仙汤、二至丸均可通过提高线粒体自我更新和促进线粒体生物发生,延缓自然衰老小鼠卵巢颗粒细胞衰老^[99-100]。Nishigaki 等^[101]研究证明白藜芦醇通过激活 SIRT1/PGC-1 α 通路增加线粒体数量,并抑制了 KGN 细胞在低氧条件下氯化钴产生诱导缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 蛋白。槲皮素能够逆转线粒体功能障碍并通过 PGC-1 α 通路激活线粒体生物发生,保护卵巢储备免受环磷酸腺苷诱导的卵巢损伤^[102]。

3.3.2 调节线粒体分裂与融合失衡 线粒体分裂与融合动态平衡对细胞能量代谢、凋亡和衰老至关重要。卵巢衰老过程中,线粒体分裂过度、融合不足会导致线粒体碎片化、能量生成减少、氧化应激增加,进而加速卵泡闭锁和卵巢功能衰退^[103]。何氏育麟方通过增加线粒体融合相关蛋白 Mfn1、Mfn2 表达,降低线粒体融合相关蛋白 Drp1、Fis1 表达,及增加 MMP 和降低活性氧水平,恢复线粒体结构功能,调控线粒体分裂与融合失衡,延缓卵巢组织衰老,改善卵巢功能^[58]。暖巢煲可明显改善 POI 小鼠体质量和各级生长卵泡的数量,上调 OPA1 及 PINK1 的表达,恢复了颗粒细胞线粒体结构,改善卵巢功能的衰老^[104]。体外实验证实,新加苻蓉菟丝子汤通过调控线粒体分裂与融合和增加线粒体能量代谢,修复了雷公藤甲素诱导的 KGN 细胞线粒体损伤^[105]。温肾填精方及其拆方通过升高 ATP、cAMP、MMP 水平和 Mfn1、OPA1 表达,降低 cGMP、一氧化氮水平和 Drp1 表达,可以提升卵母细胞质量,改善卵巢储备,增加受孕率^[61]。临床研究发现,二至天癸方改善了高龄妇女体外受精-胚胎移植的结局,其机制与促进高龄女性卵巢颗粒细胞线粒体融合,减少线粒体分裂,调节线粒体功能缓解卵巢功能减退,提高卵母细胞发育潜能密切相关^[106]。养精种玉汤也能通过调控卵巢颗粒细胞线粒体动力,改善卵巢功能的减退^[62]。

3.3.3 改善线粒体自噬异常 中医药可通过上调卵巢组织中线粒体自噬相关蛋白的表达,改善线粒体功能,减少卵母细胞凋亡,提高卵泡质量。顺铂诱导的 POF 大鼠经补肾活血方干预后,自噬相关蛋

白表达升高,线粒体肿胀得到缓解,自噬溶酶体发生,卵巢结构和功能损伤有所改善^[107]。四物汤能显著降低 POI 小鼠模型卵巢组织中 Cyt-C、Caspase-3、Bax、Beclin1、PINK1、Parkin、p62 等表达,下调卵巢线粒体自噬水平和抑制细胞凋亡;体外实验也验证了四物汤减少了 H₂O₂ 诱导的 KGN 细胞凋亡模型中衰老细胞的比例,并抑制线粒体过度自噬,发挥改善 POI 的药理作用^[108]。麒麟丸通过降低 DOR 小鼠模型卵巢组织中 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin1 的表达,抑制线粒体过度自噬和氧化损伤,恢复了其动情周期、缩短了其受孕时间,对保护 DOR 模型小鼠具有积极意义^[109]。Jia 等^[110]发现二至天癸方通过维持 PINK1/Parkin 介导的线粒体稳态,减少活性氧积累引起的脂质过氧化,抑制铁死亡的发生,发挥延缓卵巢衰老作用。金丝桃苷可以抑制 4-HC 诱导的 KGN 细胞过度缺氧和自噬激活状态,减少原始卵泡的耗竭和卵泡闭锁,增加卵泡储备并逆转环磷酸腺苷诱导的卵巢损伤小鼠的生育能力^[111]。

3.4 抑制氧化应激

卵巢衰老过程中,氧化应激水平升高会导致卵巢颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁及激素合成障碍。中医药通过多成分、多靶点的作用机制抑制氧化应激反应,改善卵巢功能,提高卵子质量,从而延缓卵巢衰老进程。研究发现,毓麟珠通过激活 SIRT1/端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT),恢复卵巢组织氧化与抗氧化系统平衡,改善了自然衰老大鼠卵巢损伤和卵巢储备能力^[112];同时毓麟珠也可以通过调控 SIRT3、HIF-1 α 的表达,抑制卵巢氧化应激延缓卵巢衰老^[113]。补肾养精颗粒通过调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路,发挥对 POI 大鼠卵巢组织的抗氧化和抗凋亡作用^[114]。此外,左归丸^[115]、右归丸^[116]、护巢饮^[117]、二仙汤^[118]、当归芍药散^[119]、红参^[120]、迷迭香酸^[121]、芹菜素^[122]、橙皮苷^[123]等均被发现能提高卵巢组织抗氧化能力,保护卵巢储备功能,延缓卵巢衰老。

4 结语与展望

卵巢衰老作为女性生殖功能衰退的标志性过程,其病理机制复杂,涉及遗传、免疫、环境等多重因素。MAMs 作为线粒体与内质网之间的紧密接触区域,在钙信号传导、脂质代谢及应激反应中起关键作用,其功能障碍与卵巢衰老密切相关,通过介导钙稳态失衡、ERS 失控、线粒体质量控制失调及氧化应激损伤等机制,加速卵巢衰老进程。中药

以其多靶点的协同调控特性,在恢复 MAMs 相关的钙稳态平衡、调节 ERS、调控线粒体质量控制、抑制氧化应激等机制,从而改善卵巢组织的病理损伤,提高卵巢储备功能,延缓卵巢衰老等方面展现

出巨大潜力(图 2)。具体而言,中药单体如白藜芦醇、槲皮素等,及中药复方如益气养阴方、何氏养巢方等,均被证实能够通过不同途径调控 MAMs 功能障碍,延缓卵巢衰老。

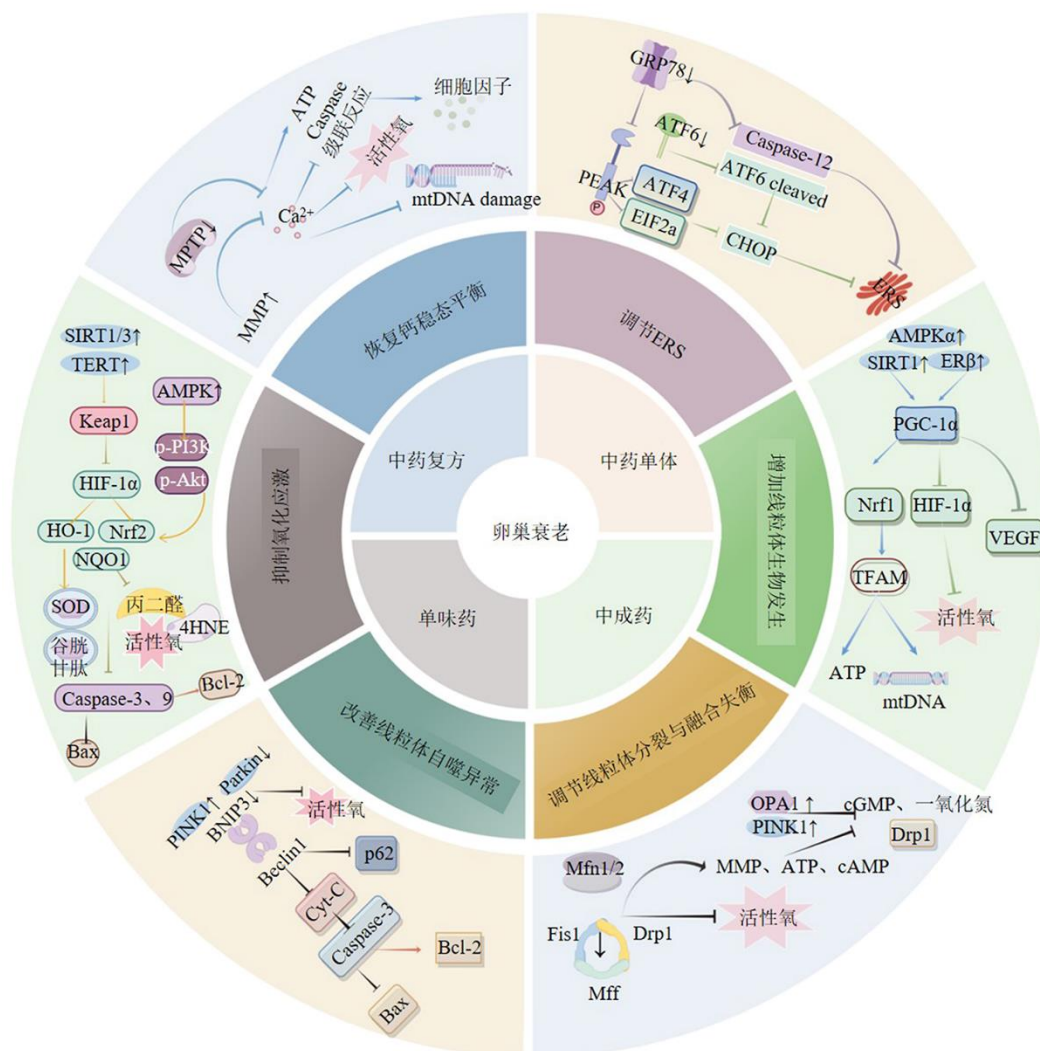


图 2 中药调控 MAMs 延缓卵巢衰老的潜在作用机制

Fig. 2 Potential mechanisms of traditional Chinese medicine in regulating MAMs to delay ovarian aging

随着 MAMs 在卵巢衰老中作用机制的深入研究,中药通过调控 MAMs 延缓卵巢衰老的研究将迎来更广阔的发展前景。尽管已有大量研究揭示了多种中药及其活性成分在调控 MAMs 延缓卵巢衰老的作用机制和潜在疗效,然而这些研究大多处于基础研究阶段,仍存在诸多不足之处。研究模型主要集中在动物实验和体外细胞实验,缺乏大规模、多中心、随机对照的临床试验验证,对于人体的适用性及有效性尚未明确,且未对长期用药的安全性进行评估;其次,对中药作用的具体分子机制和信号通路研究不够深入,难以实现精准治疗;另外,缺

乏对中药复方中各成分相互作用机制的研究,不利于开发高效、低毒的中药制剂。总之,当前中药调控 MAMs 延缓卵巢衰老的研究仍处于“基础发现”向“临床转化”过渡的关键阶段,亟需通过类器官模型、微生理系统等技术突破临床前瓶颈,并通过精准分层、多模态评估等策略优化临床试验设计。

未来研究需以“安全-有效”为核心,基于现有研究成果,加强临床转化研究,研发具有明确作用机制和良好疗效的中药制剂,并通过大规模、多中心的临床试验,验证其在延缓卵巢衰老方面的有效性和安全性,推动中药在卵巢衰老防治中的临床应

用;同时,加强中医药与现代生物技术的结合,利用基因编辑、多组学、单细胞测序、分子动力学等先进技术手段,深入解析中药调控 MAMs 的具体分子机制,明确关键靶点和信号通路,构建“中药成分-MAMs 靶点-表型变化”的网络图谱,实现从“经验医学”到“证据医学”的跨越。此外,应加强中医药学与分子生物学、细胞生物学、遗传学等学科的交叉合作,共同推进卵巢衰老机制的研究和中医药防治策略的开发,为提高女性生育能力、改善人口结构老龄化现状做出贡献,为全球女性生殖健康提供中国方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 管振. 生育政策调整、人口年龄结构优化与人口素质提升 [J]. 中央财经大学学报, 2024(8): 102-116.
- [2] Isola J V V, Hense J D, Osório C A P, *et al.* Reproductive ageing: Inflammation, immune cells, and cellular senescence in the aging ovary [J]. *Reproduction*, 2024, 168(2): e230499.
- [3] Lopez J, Hohensee G, Liang J, *et al.* The aging ovary and the tales learned since fetal development [J]. *Sex Dev*, 2023, 17(2/3): 156-168.
- [4] 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.
- [5] 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]. 2023(11): 255-265.
- [6] Barazzuol L, Giamogante F, Cali T. Mitochondria associated membranes (MAMs): Architecture and physiopathological role [J]. *Cell Calcium*, 2021, 94: 102343.
- [7] 闫菲, 刘雁峰, 赵琦, 等. 线粒体质量控制在卵巢衰老中的作用机制及中医药治疗研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 291-298.
- [8] 赵爽, 姜玥, 韩延华, 等. 调控内质网应激防治早发性卵巢功能不全的中药单体、复方和中医外治法的研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2025, 41(8): 115-123.
- [9] 褚梦圆, 张晗, 许凯凯, 等. 线粒体相关内质网膜介导的钙稳态在卵母细胞成熟中的作用研究进展 [J]. 中国医药导报, 2025, 22(1): 49-53.
- [10] 李媛, 张依莎, 游典, 等. 氧化应激在卵巢功能障碍中的作用机制研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(12): 1606-1615.
- [11] Aoyama-Ishiwatari S, Hirabayashi Y. Endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites-emerging intracellular signaling hubs [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 653828.
- [12] Xu L N, Wang X, Tong C. Endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites and neurodegeneration [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 428.
- [13] Lee S, Min K T. The interface between ER and mitochondria: Molecular compositions and functions [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(12): 1000-1007.
- [14] Pham J H, Stankowska D L. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and their role in glaucomatous retinal ganglion cell degeneration-a mini review [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1198343.
- [15] Csordás G, Weaver D, Hajnóczky G. Endoplasmic reticulum-mitochondrial contactology: Structure and signaling functions [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(7): 523-540.
- [16] Gherardi G, Monticelli H, Rizzuto R, *et al.* The mitochondrial Ca^{2+} uptake and the fine-tuning of aerobic metabolism [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 554904.
- [17] Müller M, Ahumada-Castro U, Sanhueza M, *et al.* Mitochondria and calcium regulation as basis of neurodegeneration associated with aging [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 470.
- [18] 屈川人, 刘垒. 内质网-线粒体互作与钙稳态 [J]. 中国科学: 生命科学, 2024, 54(8): 1327-1336.
- [19] Honrath B, Metz I, Bendridi N, *et al.* Glucose-regulated protein 75 determines ER-mitochondrial coupling and sensitivity to oxidative stress in neuronal cells [J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17076.
- [20] Marchi S, Patergnani S, Missiroli S, *et al.* Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death [J]. *Cell Calcium*, 2018, 69: 62-72.
- [21] Morciano G, Giorgi C, Bonora M, *et al.* Molecular identity of the mitochondrial permeability transition pore and its role in ischemia-reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 142-153.
- [22] Bonora M, Wieckowski M R, Chinopoulos C, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: Central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition [J]. *Oncogene*, 2015, 34(12): 1608.
- [23] 李樊, 李隐侠, 舒嘉傲, 等. 热应激通过钙信号调控湖羊卵巢颗粒细胞凋亡和雌激素合成 [J]. 江苏农业学报, 2022, 38(5): 1278-1285.
- [24] 洪艳丽, 谈勇. 益气养阴方对 cDDP 诱导卵巢颗粒细胞凋亡线粒体途径的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 104-108.
- [25] 周鹤妍, 孙瑜莹, 黄汉昌. 内质网-线粒体结构偶联在内质网应激中的作用及其与阿尔茨海默病的关联性 [J]. 生命科学, 2021, 33(5): 621-629.

- [26] Oakes S A, Papa F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 173-194.
- [27] Pobre K F R, Poet G J, Hendershot L M. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(6): 2098-2108.
- [28] 王子同, 王鹏宇, 李弘, 等. 内质网自噬与内质网稳态 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(3): 524-531.
- [29] Hetz C, Papa F R. The unfolded protein response and cell fate control [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 169-181.
- [30] 尹姣姣. EGF 通过内质网应激通路调控山羊卵泡颗粒细胞凋亡的作用研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [31] Lu W J, Gao Q J, Wei J L, *et al.* Seasonal changes in endoplasmic reticulum stress and ovarian steroidogenesis in the muskrats (*Ondatra zibethicus*) [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1123699.
- [32] Choi Y Y, Kim S, Han J H, *et al.* CHOP deficiency inhibits methylglyoxal-induced endothelial dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(3): 362-368.
- [33] Lin P F, Yang Y Z, Li X, *et al.* Endoplasmic reticulum stress is involved in granulosa cell apoptosis during follicular atresia in goat ovaries [J]. *Mol Reprod Dev*, 2012, 79(6): 423-432.
- [34] Liu J, Luo L F, Wang D L, *et al.* Cadmium induces ovarian granulosa cell damage by activating PERK-eIF2 α -ATF4 through endoplasmic reticulum stress [J]. *Biol Reprod*, 2019, 100(1): 292-299.
- [35] Li H X, Zhao W, Wang L, *et al.* Human placenta-derived mesenchymal stem cells inhibit apoptosis of granulosa cells induced by IRE1 α pathway in autoimmune POF mice [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(8): 899-909.
- [36] Wang C, Zhang S, Ma R L, *et al.* Roles of endoplasmic reticulum stress, apoptosis and autophagy in 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether-induced rat ovarian injury [J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 65: 187-193.
- [37] Liang X R, Yan Z J, Ma W W, *et al.* Peroxiredoxin 4 protects against ovarian ageing by ameliorating D-galactose-induced oxidative damage in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1053.
- [38] 崔伟, 王高频, 卢美丽, 等. 黄芪甲苷通过激活 PI3K/Akt 通路抑制内皮细胞内质网应激介导的细胞凋亡的研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 39-44.
- [39] 米雪, 刘文琼. 中医药调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路治疗早发性卵巢功能不全的研究进展 [J]. 河北中医, 2023, 45(4): 681-684.
- [40] Pickles S, Vigié P, Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [41] Kirillova A, Smits J E J, Sukhikh G T, *et al.* The role of mitochondria in oocyte maturation [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2484.
- [42] Jiang Z X, Shen H. Mitochondria: Emerging therapeutic strategies for oocyte rescue [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(3): 711-722.
- [43] Picca A, Faltg J, Auwerx J, *et al.* Mitophagy in human health, ageing and disease [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12): 2047-2061.
- [44] Eldeeb M A, Thomas R A, Ragheb M A, *et al.* Mitochondrial quality control in health and in Parkinson's disease [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(4): 1721-1755.
- [45] Chiang J L, Shukla P, Pagidas K, *et al.* Mitochondria in ovarian aging and reproductive longevity [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 63: 101168.
- [46] 费玉叶, 马桦, 司雨, 等. 中医药靶向线粒体质量控制防治女性生殖障碍性疾病的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(8): 788-793.
- [47] Popov L D. Mitochondrial biogenesis: An update [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4892-4899.
- [48] Ding Q Q, Qi Y X, Tsang S Y. Mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and mitophagy in the maturation of cardiomyocytes [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2463.
- [49] Chen M J, Yan R Y, Luo J S, *et al.* The role of PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis in neurons [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(9): 2595-2606.
- [50] 郝健亨, 任佳, 常博雅, 等. “秩边透水道”针法对卵巢低反应小鼠线粒体功能障碍的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(11): 78-83.
- [51] 缪晨韵, 赵颖, 陈赞, 等. 何氏养巢方通过 ER β /PCG1 α /TFAM 通路提高颗粒细胞线粒体生物发生以改善早发性卵巢功能不全 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2024, 53(3): 358-367.
- [52] 赵嘉静, 黄文玲, 徐彩, 等. 乌莨汤调控 AMPK 信号通路改善初老小鼠卵巢功能的实验研究 [J]. 四川中医, 2021, 39(12): 47-51.
- [53] 史薇, 刘敏, 王智超, 等. 新加苁蓉菟丝子汤经 SIRT1/PGC-1 α 信号通路促进线粒体生物合成以修复卵巢颗粒细胞损伤的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(5): 1269-1278.
- [54] Lecordier L, Heo P, Graversen J H, *et al.* Apolipoproteins L1 and L3 control mitochondrial membrane dynamics [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113528.
- [55] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, *et al.* The cell biology of mitochondrial membrane dynamics [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 204-224.

- [56] Gong G H, Song M S, Csordas G, *et al.* Parkin-mediated mitophagy directs perinatal cardiac metabolic maturation in mice [J]. *Science*, 2015, 350(6265): aad2459.
- [57] Lee Y, Savini M, Chen T, *et al.* Mitochondrial GTP metabolism controls reproductive aging in *C. elegans* [J]. *Dev Cell*, 2023, 58(23): 2718-2731.
- [58] 黄芸, 何嘉琳. 何氏育麟方通过调控线粒体分裂-融合改善早发性卵巢功能不全模型小鼠卵巢功能实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(8): 695-702.
- [59] Zhang M, Bener M B, Jiang Z L, *et al.* Mitofusin 1 is required for female fertility and to maintain ovarian follicular reserve [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 560.
- [60] Zhang M, Bener M B, Jiang Z L, *et al.* Mitofusin 2 plays a role in oocyte and follicle development, and is required to maintain ovarian follicular reserve during reproductive aging [J]. *Aging*, 2019, 11(12): 3919-3938.
- [61] 董文然, 刘奕, 陆华. 温肾填精方及其拆方对肾虚不孕小鼠生殖功能的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(8): 2654-2659.
- [62] 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.
- [63] Shi R Y, Guberman M, Kirshenbaum L A. Mitochondrial quality control: The role of mitophagy in aging [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2018, 28(4): 246-260.
- [64] Wang R, Wang G H. Autophagy in mitochondrial quality control [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 421-434.
- [65] 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.
- [66] Ma Q W, Shen M X, Wu J F, *et al.* Mechanism research of DHEA treatment improving diminished ovarian reserve by attenuating the AMPK-SIRT1 signaling and mitophagy [J]. *Reprod Sci*, 2024, 31(7): 2059-2072.
- [67] 杨礼莲, 隋世燕, 蒋蓉, 等. 氧化应激诱导卵巢颗粒细胞凋亡过程中调控线粒体自噬的关键因子研究 [J]. 动物医学进展, 2025, 46(4): 6-14.
- [68] 严谨, 邓蒂斯, 吴克明. 雷公藤甲素对大鼠卵巢氧化应激及颗粒细胞线粒体自噬的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(2): 115-121.
- [69] 罗沛. 热处理条件下 AMPK 对鸭颗粒细胞线粒体自噬和类固醇合成的作用研究 [D]. 广州: 仲恺农业工程学院, 2023.
- [70] Grzeszczak K, Łanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, *et al.* Oxidative stress in pregnancy [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(12): 1768.
- [71] Sharifi S, Yamamoto T, Zeug A, *et al.* Non-esterified fatty acid palmitate facilitates oxidative endoplasmic reticulum stress and apoptosis of β -cells by upregulating Ero-1 α expression [J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103170.
- [72] Qiao X H, Zhang Y M, Ye A J, *et al.* ER reductive stress caused by Ero1 α S-nitrosation accelerates senescence [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180: 165-178.
- [73] Ji L L, Zhang X L, Chen Z G, *et al.* High glucose-induced p66Shc mitochondrial translocation regulates autophagy initiation and autophagosome formation in syncytiotrophoblast and extravillous trophoblast [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 234.
- [74] Lone A, Harris R A, Singh O, *et al.* p66Shc activation promotes increased oxidative phosphorylation and renders CNS cells more vulnerable to amyloid beta toxicity [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17081.
- [75] Wu S N, Lu Q L, Wang Q L, *et al.* Binding of FUN14 domain containing 1 with inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes maintains mitochondrial dynamics and function in hearts *in vivo* [J]. *Circulation*, 2017, 136(23): 2248-2266.
- [76] Lozhkin A, Vendrov A E, Ramos-Mondragón R, *et al.* Mitochondrial oxidative stress contributes to diastolic dysfunction through impaired mitochondrial dynamics [J]. *Redox Biol*, 2022, 57: 102474.
- [77] Ammar O F, Massarotti C, Mincheva M, *et al.* Oxidative stress and ovarian aging: From cellular mechanisms to diagnostics and treatment [J]. *Hum Reprod*, 2024, 39(7): 1582-1586.
- [78] Yan F, Zhao Q, Li Y, *et al.* The role of oxidative stress in ovarian aging: A review [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 100.
- [79] Wang D J, Wang T Y, Wang R, *et al.* Suppression of p66Shc prevents hyperandrogenism-induced ovarian oxidative stress and fibrosis [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 84.
- [80] Shen C, Jiang Y M, Lin J, *et al.* SIRT6 reduces the symptoms of premature ovarian failure and alleviates oxidative stress and apoptosis in granulosa cells by degrading p66SHC via H3K9AC [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2023, 39(1): 2250003.
- [81] Millan A L, Trobo S I, de Dios A, *et al.* MODY patients exhibit shorter telomere length than non-diabetic subjects [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(2): e3374.
- [82] Reiter R J, Sharma R, Romero A, *et al.* Aging-related

- ovarian failure and infertility: Melatonin to the rescue [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 695.
- [83] Stringer J M, Alesi L R, Winship A L, et al. Beyond apoptosis: Evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life [J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29(4): 434-456.
- [84] Long Y, Liu X, Tan X Z, et al. ROS-induced NLRP3 inflammasome priming and activation mediate PCB 118-induced pyroptosis in endothelial cells [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 189: 109937.
- [85] van der Reest J, Nardini Cecchino G, Haigis M C, et al. Mitochondria: Their relevance during oocyte ageing [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101378.
- [86] Yang L Q, Shang J Z, 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.
- [87] Ragonese F, Monarca L, De Luca A, et al. Resveratrol depolarizes the membrane potential in human granulosa cells and promotes mitochondrial biogenesis [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(4): 1063-1073.
- [88] 艾浩. 顺铂致卵巢功能早衰发病机制与金雀异黄素调节作用的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [89] 林妍, 潘鹏宇, 邓锦芳, 等. 松果菊苷保护顺铂诱导的小鼠卵巢功能损伤的研究 [J]. 锦州医科大学学报, 2018, 39(4): 5-8.
- [90] 刘鹏, 邢易, 郭权磊, 等. 温经汤调控活化转录因子 6/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.
- [91] 周凡茹. 基于“脉盛脉衰”与血管形成探究四物汤改善卵巢早衰的作用机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [92] 杨潍菡. 槲皮素缓解内质网应激诱导的水牛卵泡颗粒细胞凋亡的初步研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2022.
- [93] Li X X, Tian Y, Zuo N, et al. Cyanidin-3-*O*-glucoside protects Zearalenone-induced *in vitro* maturation disorders of porcine oocytes by alleviating NOX4-dependent oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in cumulus cells [J]. *Chemosphere*, 2024, 358: 142153.
- [94] Demir E A. Syringic acid alleviates cisplatin-induced ovarian injury through modulating endoplasmic reticulum stress, inflammation and Nrf2 pathway [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2024, 82: 127356.
- [95] 刘雪平, 唐思玲, 宿滋, 等. 资葵益冲方通过调控 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.
- [96] 刘雪平, 宿滋, 李荣霞, 等. 基于线粒体能量代谢途径探讨资葵益冲方改善早发性卵巢功能不全小鼠卵巢功能的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2361-2366.
- [97] 史薇, 银雪梅, 王智超, 等. 新加苳蓉菟丝子汤通过调控 AMPK/SIRT1 信号通路对卵巢储备功能减退大鼠线粒体功能的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(10): 3221-3227.
- [98] 李晓荣, 仲佳雯, 罗玉雪, 等. 六味地黄丸治疗早发性卵巢功能不全模型小鼠的分子机制 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(26): 4151-4157.
- [99] 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.
- [100] 赵新永, 王丽君, 周飞. 二仙汤对自然衰老小鼠卵巢颗粒细胞线粒体的改善作用 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 10-14.
- [101] Nishigaki A, Kido T, Kida N, et al. Resveratrol protects mitochondrial quantity by activating SIRT1/PGC-1 α expression during ovarian hypoxia [J]. *Reprod Med Biol*, 2020, 19(2): 189-197.
- [102] 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.
- [103] Amartuvshin O, Lin C H, Hsu S C, et al. Aging shifts mitochondrial dynamics toward fission to promote germline stem cell loss [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(8): e13191.
- [104] 周虹. 暖巢煲调控线粒体功能改善早发性卵巢功能不全的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- [105] 史薇, 刘敏, 王智超, 等. 新加苳蓉菟丝子汤含药血清对雷公藤甲素诱导下人卵巢颗粒细胞线粒体能量代谢、氧化应激及动力学的影响 [J]. 中药材, 2023, 46(10): 2573-2578.
- [106] 贾志诚, 郭颖, 赖昊, 等. 基于线粒体功能揭示《黄帝内经》“七七”理论内涵及高龄 IVF-ET 患者的中药干预机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 128-134.
- [107] 王凯玲. 补肾活血方调节 PINK1/Parkin 通路对卵巢早衰模型大鼠的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2025.
- [108] 陈思, 张则业, 丛楠, 等. 基于雌激素受体亚型调节与介导的线粒体自噬途径探究四物汤改善早发性卵巢功能不全的分子机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(8): 2173-2183.
- [109] 朱芳芳, 邓高丕, 陈春林, 等. 麒麟丸对卵巢储备功能减退模型小鼠生育能力及卵巢组织 HIF-1 α /Bnip3/Beclin1 信号通路的影响 [J]. 中医杂志, 2021, 62(17): 1540-1545.

- [110] 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.
- [111] Zhu F F, Gao J, Zeng F L, *et al.* Hyperoside protects against cyclophosphamide induced ovarian damage and reduced fertility by suppressing HIF-1 α /BNIP3-mediated autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113743.
- [112] 王鹏旭, 阮鑫, 杨青青, 等. 毓麟珠通过调控沉默信息调节因子蛋白 1/端粒酶逆转录酶改善自然衰老大鼠卵巢功能的作用机制研究 [J]. 环球中医药, 2025, 18(4): 729-735.
- [113] 阮鑫, 魏茂林, 董晓英. 基于线粒体乙酰化酶 3-缺氧诱导因子 1 α 通路探讨毓麟珠改善自然衰老大鼠卵巢氧化应激的作用机制 [J]. 环球中医药, 2024, 17(1): 19-24.
- [114] 张兵, 王丽, 左瑾楠, 等. 补肾养精颗粒调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路干预早发性卵巢功能不全模型大鼠的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4148-4153.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] 李昕, 马红霞, 史艳馨. 护巢饮调节 PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 通路对早发性卵巢功能不全大鼠氧化应激的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(10): 1341-1347.
- [118] 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.
- [119] Chen H M, Zhang G Y, Peng Y, *et al.* Danggui Shaoyao San protects cyclophosphamide-induced premature ovarian failure by inhibiting apoptosis and oxidative stress through the regulation of the SIRT1/p53 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323: 117718.
- [120] 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.
- [121] 黄菁宇, 曾亚琼, 崔媚婷, 等. 迷迭香酸对卵巢储备功能减退小鼠卵巢的保护作用及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 3790-3795.
- [122] 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.
- [123] Mohamed D H, Said R S, Kassem D H, *et al.* Hesperidin attenuates radiation-induced ovarian failure in rats: Emphasis on TLR-4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 492: 117111.

[责任编辑 赵慧亮]