·综　　述·　　DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2026.20.018

基于“肾-天癸-冲任”理论探讨补肾活血法调控卵巢储备功能减退颗粒细胞凋亡的机制进展*

杨雨露 综述，曾薇薇，殷岫绮△ 审校

上海中医药大学附属曙光医院妇科，上海 201203

摘　要：卵巢储备功能减退（DOR）是导致育龄女性生育力下降的临床难题。中医认为，此病的病机为肾精亏虚致天癸衰竭、瘀阻冲任胞宫，与现代医学颗粒细胞（GCs）过度凋亡存在理论契合。补肾活血法基于“肾-天癸-冲任”理论，可能通过多靶点协同效应发挥作用。现有研究表明其涉及清除氧化应激、抑制凋亡通路、平衡自噬、激活 Smad 家族蛋白（Smad）通路促进 GCs 分化与卵泡募集，并调控非编码 RNA 网络优化微环境，从而可能逆转 GCs 死亡。与既往综述侧重整体论述补肾活血法不同，该文尝试从分层视角归纳两类药物的作用倾向，补肾药偏向上游调控磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素生存信号，以及 Smad 卵泡发育通路；活血药偏向下游改善卵巢血流灌注、调节炎症及凋亡执行通路。上述通路间的交叉对话构成了该法整体调节特色的生物学基础。临床研究提示，补肾活血法可有效增加窦卵泡数量、降低闭锁率，并对有生育需求者显示出改善妊娠率的初步潜力。该文梳理了该疗法从分子机制到临床实践的现有证据链，为 DOR 提供了一种融合中西医理论、贯通病机-靶点-效应的综合性防治思路。

关键词：卵巢储备功能减退；　颗粒细胞；　凋亡；　肾-天癸-冲任；　补肾活血法；　多靶点调控

中图法分类号：R271.11；R711.75　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9455(2026)20-2854-08

Research progress on the mechanism of Bushen Huoxue therapy inregulating granulosa cell apoptosis in diminished ovarian reserve based on the "kidney-tiangui-chongren" theory*

Yang Yulu，*Zeng Weiwei*，*Yin Xiuqi*△

Department of Gynecology，*Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*，*Shanghai* 201203，*China*

Abstract：Diminished ovarian reserve (DOR) is a clinical problem leading to decreased fertility in women of reproductive age. Traditional Chinese medicine (TCM) posits that the pathogenesis involves kidney essence deficiency leading to Tian-Gui exhaustion and blood stasis obstructing the Chong-Ren and uterus，which theoretically corresponds to excessive granulosa cell (GCs) apoptosis. Based on the "Kidney-Tian-Gui-Chong-Ren" theory，Bushen Huoxue therapy may exert effects through multi-target synergy. Current evidence suggests its mechanisms include alleviating oxidative and endoplasmic reticulum stress，inhibiting death receptor and mitochondrial apoptotic cascades，restoring autophagic homeostasis，activating Smad signaling to promote GCs differentiation and follicle recruitment，and reshaping the microenvironment via non-coding RNA regulation. Unlike previous holistic reviews，this article adopts a stratified perspective：kidney-tonifying herbs tend to act upstream by regulating phosphatioly linositol3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin survival signals and Smad-mediated follicular development；blood-activating herbs tend to act downstream by improving ovarian perfusion，modulating inflammation，and influencing apoptotic execution. Cross-talk among these pathways constitutes the biological basis of its holistic regulation. Clinical studies suggest Bushen Huoxue therapy effectively increases antral follicle count，reduces atresia，and shows preliminary potential for improving pregnancy outcomes. This review synthesizes evidence from molecular mechanisms to clinical practice，of-

*　**基金项目：**国家自然科学基金项目（82004398）。

△　**通信作者**，E-mail：yin-xiuqi@163.com。

中文引用格式：杨雨露，曾薇薇，殷岫绮. 基于“肾-天癸-冲任”理论探讨补肾活血法调控卵巢储备功能减退颗粒细胞凋亡的机制进展[J]. 检验医学与临床，2026，23(20)：2854-2861.

英文引用格式：Yang Y L，Zeng W W，Yin X Q. Research progress on the mechanism of Bushen Huoxue therapy inregulating granulosa cell apoptosis in diminished ovarian reserve based on the "kidney-tiangui-chongren" theory[J]. Lab Med Clin，2026，23(20)：2854-2861.

fering an integrated framework bridging TCM theory，pathogenesis，and therapeutic targets for DOR.

Key words：diminished ovarian reserve；　granulosa cells；　apoptosis；　kidney-tiangui-chongren；　bushen huoxue therapy；　multi-target regulation

卵巢储备功能减退（DOR）发病率持续上升发病呈年轻化趋势，人群发病率为 10%～35%[1]。其核心病理机制是颗粒细胞（GCs）过度凋亡，由氧化应激、线粒体功能障碍等多重级联驱动[2]。辅助生殖技术和激素替代疗法（HRT）是目前主要的西医治疗 DOR 方案，但在促进卵巢功能根本性恢复方面仍面临挑战，且长期 HRT 存在潜在风险。在此背景下中医药治疗及其与现代医学的协同潜力展现出独特前景。中医“肾-天癸-冲任”生殖轴理论阐释 DOR 病机为肾精亏虚导致天癸衰竭，冲任瘀阻致使胞宫失养，与现代医学中下丘脑-垂体-卵巢（HPO）轴失调及卵巢微循环障碍存在理论上的呼应[3]。因此，基于“填精补肾、活血通络”理念的补肾活血法成为防治 DOR 的核心策略，其有效性和安全性已在部分临床研究中得到初步验证[4]。但该疗法的多靶点机制尚需深入挖掘。近年来，多项研究从内分泌调节、GCs 凋亡、卵巢血流灌注等角度探讨了补肾活血法的作用机制[5-6]。现基于现有文献，梳理补肾活血法在氧化应激、凋亡通路、自噬调节、非编码 RNA（ncRNA）调控等方面的作用机制综述如下，并探讨其多靶点干预 GCs 凋亡的初步证据与潜在路径；在此基础上尝试归纳补肾药与活血药在“肾-天癸-冲任”轴不同环节上的作用倾向差异，以期为该领域提供一种基于生殖轴分层视角的初步分析框架。

1　DOR 的现代医学认识

1.1　DOR 病理特征　DOR 是育龄女性因卵母细胞数量减少和（或）质量下降导致的生殖内分泌功能障碍，临床以月经紊乱、生育力下降、生化指标异常为特征，包括抗缪勒管激素（AMH）下降（AMH＜1.1 ng/mL）、促卵泡激素（FSH）升高（FSH≥10 IU/L）、窦卵泡计数（AFC）数量（AFC＜5～7 枚）或质量降低[7]。DOR 病因十分复杂，根据病因可分为生理性与病理性 2 类，前者为年龄相关的原始卵泡池自然耗竭，后者则由遗传、免疫、环境、社会心理状态等因素引发卵泡异常闭锁加速，可独立于年龄提前发生。DOR 是由多因素交互作用所致，针对病理性特征需进行深入机制研究，以改善患者生殖及长期健康结局。

1.2　GCs 过度凋亡是 DOR 的核心机制　DOR 的核心病理机制在于 GCs 过度凋亡驱动卵泡闭锁加速，但这一过程并非单一的线性事件，而是多重应激信号与程序性死亡模式交织的复杂网络。现有研究已明确氧化应激和内质网应激（ERS）是触发凋亡的关键诱因。在死亡执行层面，最新证据表明，GCs 的程序性死亡具有高度异质性，除经典凋亡外，还涵盖焦亡及由泛凋亡体（PANoptosome）介导的泛凋亡（PANoptosis），三者之间存在分子串扰与协同放大效应[8]。其中活性氧（ROS）异常积累可导致线粒体损伤并激活经典凋亡通路，还可作为信号分子加剧 ERS 负荷；反之，ERS 诱导的未折叠蛋白反应（UPR）持续激活则通过促凋亡因子促 C/EBP 同源蛋白（CHOP）驱动细胞死亡，二者形成的“ROS-ERS 正反馈环路”被认为是导致卵泡耗竭不可逆加速的关键病理枢纽[9]。此外，ncRNA 作为转录后调控因子，被证实可靶向上述应激-凋亡轴的关键节点，进一步增加了调控网络的复杂性[10-11]。因此，氧化应激、ERS、促凋亡微小 RNA 调控网络等多层次机制的相互作用，最终导致卵泡闭锁进程不可逆地加速，造成卵泡池储备衰竭。

2　中医“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴与 DOR 的关联性

2.1　理论框架选择依据　中医妇科生殖轴理论学说众多，本文聚焦“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴，因其以《内经》“肾气盛，天癸至，任通冲盛，月事以时下”为基石，经后世发展，已成为公认的生殖调节模型。历代医家对此也有深刻论述，清代傅青主在《傅青主女科》中明确指出：“经水早断……乃肾气之涸也，”强调肾精亏虚为经水不行之本；《医林改错》王清任则提出：“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀，”解释了肾气虚无力推动血液运行、瘀血阻滞冲任、加重胞宫失养的恶性循环。近现代医家提出：“肾虚为本、血瘀为标。”即肾精亏损是 DOR 的始动环节，瘀阻冲任是病程迁延、卵巢功能持续下降的关键病理因素。历代医家的经典论述奠定了“肾虚血瘀”致 DOR 的经典理论基础，为后续补肾活血法的机制探讨提供了理论溯源。“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴所描述的病理链条，在理论上与现代医学中卵泡耗竭、HPO 轴失衡、微循环障碍等环节存在一定程度的呼应，为“补肾填精、活血通络”治则用于干预 GCs 凋亡提供了可嫁接的理论桥梁，但该对应关系属假说层面，尚需系统的病证结合实验加以验证。

2.2　生殖轴核心环节与 DOR 的关联　生殖轴的核心：（1）肾藏精主生殖。肾精化生天癸，主宰生殖功能，是生殖轴启动的核心动力。天癸源于肾精，由先天之精所化，不断得到后天之精的滋养与充盈，促进人体发育与生殖。肾精充盛是天癸泌至的前提。肾精亏虚型是 DOR 的主要证型之一。黄家宓等[12]在

一项纳入 60 例肾精亏虚型 DOR 患者的临床研究中以育肾养卵方干预 3 个月后发现，患者 GCs 线粒体膜电位较治疗前提高，差异有统计学意义（$P<0.05$），且血清超氧化物歧化酶（SOD）活性上升，丙二醛（MDA）水平下降，提示补肾法可通过改善线粒体能量代谢及减轻氧化应激来保护 GCs。（2）天癸泌至有序。肾气盛推动天癸生成并调控其节律性，主导月经与排卵，对应 HPO 轴的生理成熟。若天癸泌至紊乱则导致月经稀发、排卵障碍等 DOR 表现。周洪梅等[13]对 327 例不孕症患者的回顾性分析结果显示，DOR 患者血清 FSH/LH 比值与 AMH 呈负相关（$r=-0.513$，$P<0.001$），即 FSH/LH 比值越高卵巢储备功能越差，体现了“天癸衰竭”的生化表征。（3）冲任为气血之海。冲脉为“十二经之海”，任脉主“胞胎”濡养胞宫，二者形成“气血之海”。任通冲盛是胞宫获得充足营养的基础。冲任失调对应卵巢局部微循环障碍，表现为血流灌注减少，血管内皮生长因子表达下降，导致卵泡缺氧缺血及营养供给中断，共同加速 GCs 凋亡与卵泡闭锁[14-15]。

2.3　生殖轴失调是 DOR 的核心病机　“肾-天癸-冲任”生殖轴失调是 DOR 的核心病机，以肾虚为本、血瘀为标。中医认为，先天禀赋不足或后天耗伤致肾精匮乏，天癸化生无源。天癸衰竭本质是“阴血亏损”，天癸不足则冲任失养，气血无法充盈胞宫[16]。肾精亏虚致天癸早竭，冲任失养则胞宫气血匮乏，与中医“血海空虚”之证对应；肾虚气化无力又继发瘀血内生，阻滞冲任胞络，加剧卵泡微循环障碍和 GCs 凋亡，形成“肾精亏→天癸竭→冲任虚→血瘀阻→胞宫衰”的病理链条。肾精亏虚、天癸失序、冲任瘀阻，生殖轴各环节的失调共同构成了 DOR 的核心中医病机。这一病机不仅得到《傅青主女科》《医林改错》等经典原文的理论支撑，也有现代生殖内分泌指标（AMH/AFC）、影像学（卵巢血流）、分子病理（GCs 凋亡）的间接佐证，但各环节之间的因果链条仍需通过设计严谨的实验研究加以确证。

2.4　补肾药与活血药在生殖轴不同环节作用倾向的初步观察　补肾活血法常作为整体治则用于临床，但就其组分药物的作用层次而言，现有文献提示可能存在一定的倾向性差异。以菟丝子、枸杞子、熟地黄、淫羊藿等为代表的补肾药主要涉及 HPO 轴激素水平和线粒体能量代谢的调控节点[12,17]；以丹参、当归、桃仁、牡丹皮等为代表的活血药则较多改善卵巢局部血流灌注[14-15]、调节炎症微环境[18]和干预凋亡执行通路[19]。此处关于“活血药改善卵巢血流”的判断，主要源自临床超声研究直接观察到的治疗后 RI 降低，以及动物实验中缺氧诱导因子-1α（HIF-1α）/血管内皮生长因子 A 核因子 E2 相关因子（VEGFA）通路的激活和微血管密度的检测结果，二者均为一次文献。此类观察结果提示活血药的作用节点在理论上更靠近生殖轴的下游环节。

3　肾虚血瘀证候与 DOR 临床表现的相关性

3.1　肾虚血瘀证的临床特征与客观指标　DOR 患者中肾虚血瘀证虽非最高频证型，但因其贯穿病理全程而成为核心证型[20-21]。其病机本质为肾精亏虚致天癸衰竭，瘀血阻络损冲任胞宫。在临床表现方面，肾虚血瘀证以月经后期量少、不孕及卵巢萎缩为典型特征。在内分泌层面，肾虚共性表现为肾阳虚者垂体功能亢进，卵巢功能不足或衰退造成雌激素降低，从而对垂体促性腺激素分泌的负反馈作用减弱，FSH 升高[22]。肾虚血瘀证独特性在于高基础雌二醇（E_2）可作为该证型的辅助鉴别指标之一，肾虚血瘀型 DOR 患者基础 E_2 水平高于其他证型，差异有统计学意义（$P<0.05$），且以低雄激素为特征[23]。目前，临床研究中用于表征肾虚血瘀证的客观指标主要集中于血清 AMH、FSH、E_2、卵巢动脉血流阻力指数等。

3.2　肾虚血瘀证与 GCs 凋亡的理论关联　DOR 的核心病机是肾虚为本，痰湿和血瘀为标。瘀血阻络从理论上讲可能加剧卵巢微循环障碍而促进 GCs 凋亡，而肾精亏虚则可能通过影响卵泡对促性腺激素的敏感性和线粒体功能而加速卵泡耗竭。因此，补肾填精（提升 AMH/AFC）联合活血通络（改善血流/抑制纤维化）从理论上讲可精准干预此证型病理链条。但上述推论目前尚缺乏在同一患者群体中同时检测肾虚血瘀证候积分与 GCs 凋亡通路分子标志物水平的相关性分析，现有临床研究多聚焦中医证型与激素水平的关联，缺乏延伸至凋亡通路层面。

3.3　肾虚血瘀证客观指标与分子通路之间的证据缺口　血清 AMH、FSH、E_2、卵巢动脉血流阻力指数等客观指标可反映卵巢储备功能的整体状态，然而截至目前，鲜有研究在同一受试者群体中同时检测上述指标与 GCs 凋亡相关分子通路如 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bax）/ B 淋巴细胞瘤-2（Bcl-2）比值、Caspase-3 活性、磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）磷酸化水平，并分析其相关性。因此，将肾虚血瘀证直接对应至某一特定分子通路的激活或抑制，目前仍属理论推演范畴，缺乏病证结合实验的实证支撑。构建证候客观指标、血清分子标志物、GCs 凋亡通路活性的多层次关联模型是未来该领域向精准化发展的重要方向。

4　补肾活血法调控 GCs 凋亡的分子机制与临床应用

4.1　氧化应激与 ERS　氧化应激与 ERS 是 GCs 凋亡的起始环节，二者通过交互作用形成恶性循环，也是目前补肾活血法机制研究中证据最为集中的干预

靶点。在具体实证层面，多项研究通过不同模型量化揭示了该治法的作用节点，如 Huang 等[9]在人原代 GCs 体外培养体系中证实，ERS 诱导后 CHOP 蛋白表达升高，GCs 凋亡率从对照组的 8.1% 升至 28.7%，E_2 合成能力下降约 40%，确立了 UPR-CHOP 轴作为 GCs 功能损伤关键靶点的基线数据。针对该靶点，李方远等[24]在自身免疫性甲状腺炎合并卵巢损伤小鼠模型中发现，接绪资冲颗粒可使 GCs 中核因子 E2 相关因子（Nrf2）下游靶基因血红素加氧酶-1、醌氧化还原酶 1 的 mRNA 表达水平较模型组提升，差异均有统计学意义（$P<0.05$），同时 8-OhdG 阳性率下降，提示该方主要通过激活 Nrf2 抗氧化通路阻断 ROS 对 ERS 的上游驱动。Pan 等[25]则在多囊卵巢综合征（PCOS）合并慢性应激大鼠模型中发现，补肾解郁调冲方可直接抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶（PERK）-活化转录因子（ATF）4-CHOP 通路蛋白磷酸化水平，使 GCs 凋亡率从 31.2% 降至 14.5%，表明部分方剂具备直接阻断 ERS 下游凋亡执行的能力。值得注意的是，Zhang 等[26]在 PCOS 小鼠模型中还观察到 GCs 焦亡与卵母细胞 ERS 之间的跨细胞串扰；Wu 等[8]在猪卵泡闭锁模型中鉴定出 PANoptosome 组装是 GCs 程序性死亡的分子开关，但目前鲜有补肾活血方干预这两类新型死亡模式的报道。可见补肾活血法干预氧化应激与 ERS 的证据链已初步形成，但仍存在显著局限：（1）模型异质性强，现有阳性结果多来自自身免疫性甲状腺炎、PCOS 等非典型 DOR 模型，尚缺乏在特发性 DOR 或衰老模型中的验证；（2）通路覆盖不全，干预证据集中于 Nrf2 抗氧化和 PERK-CHOP 经典通路，对肌醇需酶 1α（IRE1α）、ATF6 等其他 UPR 分支及 PANoptosis 等新型死亡模式缺乏探索；（3）因果链条待证，多数研究仅观察到通路蛋白变化与凋亡改善的伴随关系，少有研究通过基因敲除或特异性抑制剂反证该通路是否为药物起效的必要条件。因此，当前证据更倾向于支持“补肾活血法具有干预氧化-ERS 交互环节的潜力”，而非确证其为普适性核心机制。

4.2　死亡受体与线粒体凋亡通路　GCs 的凋亡是 DOR 的核心病理环节，这一过程主要通过外源性死亡受体通路由凋亡蛋白-1（Fas）及其配体结合触发，受 p53 调控）和内源性线粒体通路（由 Bcl-2/Bax 失衡）介导，协同 Caspase 级联反应，导致 GCs 凋亡及卵泡闭锁。在药物干预层面，不同方剂的作用节点与证据强度存在差异，如 Li 等[27]在大鼠卵巢功能损伤模型中证实，养精种玉汤可通过调节线粒体动力学相关蛋白表达，改善 GCs 线粒体形态与功能，从而抑制凋亡。而在整体动物表型层面，阮秦莉等[28]利用雷公藤甲素诱导的秀丽隐杆线虫卵巢储备功能下降模型观察到补肾活血汤能显著改善线虫的生育力指标（如产卵量、子代孵化率等），并延长其寿命，其从模式生物整体应激抵抗与生殖保护的角度为补肾活血法改善卵巢储备功能提供了早期的体内药效学证据。此外，Liu 等[19]在顺铂诱导的早发性卵巢功能不全（POI）大鼠模型中证实，二仙汤可降低卵巢组织 ROS 水平，上调 Bcl-2/Bax 比值，抑制 Caspase-3 活化。揭示了补肾活血法中的部分方剂可通过干预死亡受体活化与线粒体凋亡通路抑制 GCs 凋亡，但各方的具体作用节点存在差异，其共性规律尚有待于系统比较研究加以确认。需注意的是部分研究在剂量探索中发现非线性效应，如阮秦莉等[28]在探讨补肾活血类方剂的量效关系时观察到，中、高剂量组效应优于低剂量组，但高剂量组部分指标改善幅度并未继续线性上升，提示存在平台效应。补肾活血法在卵巢 GCs 中的“安全窗口”及双向剂量效应问题目前尚缺乏系统研究，这是现有证据体系的显著缺口。此外，活血化瘀类药物在非生殖系统细胞模型中有过高剂量下促氧化或加重细胞损伤的文献报道，其在卵巢 GCs 中的适用性尚不清楚。

4.3　哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）介导的自噬性死亡　mTOR 信号失活触发的过度自噬是 GCs 死亡的核心驱动因素。当 PI3K/Akt 信号受抑制时 mTOR 靶蛋白复合体 1 活性显著降低，引发过度自噬及自噬流异常（如 p62 异常堆积），通过激活 Caspase-8 依赖性凋亡通路和 Bax 蛋白易位诱导线粒体外膜透化，最终形成自噬与凋亡的协同放大效应[29]。白俊等[30]以补肾活血法方药含药血清干预 DOR 大鼠 GCs，通过蛋白质印迹法检测发现，模型组 GCs 中 PI3K、p-Akt 蛋白表达较正常组下降，差异均有统计学意义（$P<0.01$），而补肾活血方干预后 PI3K、p-Akt 提升，同时自噬标志蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3（LC3）-Ⅱ/Ⅰ比值从模型组的 2.8 降至干预组的 1.5，且 p62 蛋白堆积减少，表明该方可修复 GCs 的自噬流异常。吴沛娟[31]进一步在 PCOS 大鼠模型中证实，含有桂枝茯苓丸等化裁的补肾活血化痰方（含牡丹皮、桃仁等）可通过调控 H19/微小 RNA（miR）-29b-3p 轴激活 PI3K/Akt/mTOR 通路，使 GCs 自噬水平下调，凋亡率从模型组的高水平恢复至接近正常，但该研究使用的是 PCOS 模型而非 DOR 模型，其结论向 DOR 的外推需审慎对待。上述研究结果提示，重构 GCs 的自噬稳态可能是部分补肾活血方剂保护 GCs 的途径之一，但不同方剂在自噬调控中的共性与差异，以及其是否构成该治法的普遍机制尚需通过同模型下的头对头比较加以明确。

4.4　Smad 通路介导干细胞分化与卵泡发生　在卵泡发育过程中，Fountas 等[32]系统阐述了卵母细胞分泌的生长分化因子 9(GDF-9)自初级卵泡阶段起即通过激活 GCs Smad2/3 信号通路，支持卵泡生长至次级卵泡阶段；骨形态发生蛋白 15(BMP-15)作为 GDF-9 的关键协同因子，二者不仅可形成异源二聚体增强生物活性，还共同经由 Smad1/5/8 通路驱动卵泡发育及雌激素合成。该通路的精细分工体现为 Smad1/5/8 主导增殖与激素合成，Smad2/3 维持分化稳态；在病理状态下 Smad7 过表达会阻断 Smad2/3 信号破坏这一平衡，构成 DOR 的重要发病机制。在干预研究方面，Yao 等[33]在人胚胎干细胞来源的卵巢颗粒样细胞体外分化体系中发现，资冲颗粒可上调 Smad 信号通路相关蛋白活性显著提升；蔡紫璨等[34]则在 DOR 动物模型中证实，补肾活血方可上调卵巢组织转化生长因子(TGF)-β1、Smad2/3 蛋白表达。推测中医所指肾精亏虚可能对应 Smad 信号失活导致的卵泡发育障碍，瘀阻冲任则可能反映 GCs 凋亡与闭锁信号增强。但这一映射关系主要基于理论推演，尚缺乏在同一实验模型中同时检测中医证候指标与 Smad 通路活性的直接证据。

4.5　ncRNA 的精细调控　ncRNA 通过复杂调控网络在 GCs 稳态与卵泡发育中发挥着重要调控作用。沈开元等[35]对 7 例 DOR 患者与 5 例健康女性卵泡液外泌体进行 miRNA 测序，共筛选出差异表达 miRNA 47 个，其中 miR-21-5p、miR-99a-5p 在 DOR 组均下调，差异均有统计学意义($P<0.01$)，这些 miRNA 的靶基因显著富集于 PI3K/Akt 和 TGF-β 信号通路，提示 ncRNA 在 DOR 分子调控中具有枢纽作用。以补肾凝心汤为例，一项研究表明，其活性成分(含丹参、当归、菟丝子、淫羊藿、熟地黄、柴胡、酸枣仁等)在 POI 大鼠模型中可上调 rno_circRNA_012284，后者作为 miR-760-3p 的海绵，解除对靶基因的抑制，进而缓解 GCs 氧化应激损伤[36]。同时部分研究提示，补肾类中药对 miRNA 的调控可能存在双向剂量依赖性，即不同浓度下同一药物成分可能对同一 miRNA 产生促进或抑制的相反效应，意味着补肾活血法对 ncRNA 网络的调控可能并非简单的“激活”或“抑制”二分模式。但需指出的是当前纳入文献中缺乏系统的剂量梯度实验设计，该问题尚未得到充分研究。

4.6　基于网络药理学的多靶点协同调控机制　补肾活血法相关方剂可通过多靶点网络整合炎症、氧化应激、凋亡与增殖信号，重塑卵巢微环境稳态。网络药理学预测及初步实验表明，不同方剂的靶点网络各有侧重。凌舒艺[18]在 DOR 小鼠模型中验证了益元活血方可通过调控表皮生长因子受体(EGFR)、Toll 样受体、PI3K-Akt 等信号通路，调节卵巢免疫炎症与氧化应激状态；李锦英等[17]基于网络药理学预测并结合分子对接验证提出，菟丝子、枸杞子药对可能通过抑制蛋白激酶 B1(Akt1)、肿瘤抑制蛋白 P53、白细胞介素(IL)-6 等关键靶点抑制 GCs 凋亡。Jiang 等[37]在早发性 POI 大鼠中验证了滋癸畅气汤(含菟丝子、熟地黄、柴胡、丹参、淫羊藿等)可通过抑制 EGFR/ErbB2 受体酪氨酸激酶(ERBB2)磷酸化水平，下调 IL-6、Akt1 活性，使 GCs 自噬相关蛋白苄氯素 1(Beclin-1)、LC3-Ⅱ的表达从模型组的过度激活回落至接近正常水平。上述研究结果为进一步验证该治法多靶点网络调控特性提供了方向，但目前仍以计算生物学及有限实验数据为主，尚需系统的靶点验证研究。

4.7　各方剂机制倾向与多通路协同调控网络　综合上述文献，纳入分析的补肾活血类方剂在机制层面表现出一定的共性与差异。现将各方剂机制倾向性观察与通路间交叉调控证据整合阐述，旨在从“现象-机制-理论”3 个层面完整呈现补肾活血法的多靶点协同内涵。在现象方面，基于当前各独立研究的检测重点不同可初步观察到一定的机制倾向性差异：偏重温阳补肾的方剂(如二仙汤[19])，其机制研究较多关注线粒体通路与死亡受体通路等经典凋亡执行环节的阻断；偏重滋阴活血或化痰的方剂(如桂枝茯苓丸[31]、滋癸畅气汤[37])则在现有研究中于修复自噬流、调节 EGFR/ERBB2 介导的细胞应激方面有所体现；而含有安神或疏肝成分的复杂复方(如益元活血方[18]、补肾凝心汤[36])则主要通过检测 ncRNA 网络重塑或巨噬细胞极化等指标，从表观遗传和免疫炎症角度探讨其作用机制，如 Pan 等[25]在 PCOS 合并慢性应激大鼠模型中证实，含有疏肝解郁成分的补肾解郁调冲方可通过抑制 PERK-ATF4-CHOP 通路降低 GCs 凋亡率，提示引入疏肝理气药物的复方在干预应激相关 ERS 通路方面可能具有独特优势。需特别强调的是，上述机制倾向性的差异主要源自各研究所采用的方剂、模型、检测指标等不同，目前尚不足以构成对不同类型方剂“固有机制优势”的定论。其究竟反映方剂本质区别还是仅反映研究者的检测偏好，尚有待于后续头对头比较研究澄清。在机制层面，上述方剂倾向性差异的生物学基础可能部分源于通路的交叉调控。现有研究提示，各通路并非孤立运行，而是存在复杂的分子对话：(1)Nrf2 抗氧化通路与 ERS-凋亡及自噬通路存在潜在交互。在牛子宫内膜上皮细胞模型中的体外研究提示，Nrf2 通路的激活可能伴随 CHOP 蛋白表达下调，提示抗氧化与 ERS 凋亡通路可能存在交互抑制关系[38]；同时抗氧化能力的恢复也可能改善自噬流阻滞，提示 Nrf2、mTOR 通路存在功能耦

合[39]。(2)Smad 信号与 PI3K/Akt 通路可能存在磷酸化水平的交叉对话。Ashry 等[40]在牛体外受精胚胎培养中观察到 Smad2/3 磷酸化变化与 Akt 活性呈正相关，初步表明两条通路在卵泡发育与细胞存活调控中可能存在协同作用，但其是否为补肾活血方的共性作用模式，目前证据尚不充分。(3)ncRNA 被报道可同时靶向氧化应激、凋亡及自噬通路中的多个关键基因[41-42]，理论上讲具备多层级调控潜力，但其在补肾活血复方干预下的特异性靶谱及量效关系仍属探索阶段。(4)ROS 累积可直接触发线粒体外膜透化，构成氧化应激与线粒体凋亡通路之间的直接物理连接[2]。(5)需特别强调的是本文所总结的通路仅代表现有独立研究结果汇总，不排除其他重要通路的参与。上述交互网络系基于各独立文献数据的归纳推演，并非每条通路的所有交叉对话均已在同一实验中直接验证，部分交互关系仍处于理论预测或初步探索阶段。在理论层面，上述通路交互网络与中医“整体观”及“肾-天癸-冲任”轴各环节相互依存的思想存在一定契合，如 PI3K/Akt/mTOR 信号轴对自噬-凋亡平衡的统筹，与中医“肾精为元气之根、调控全身阴阳平衡”的功能定位存在理论上的相契合之处[43]；ncRNA 对多通路的广泛调控则在理论上类似于中医“天癸”作为“无形之气”对生殖系统的多维度调节作用。但需明确的是此种类比目前仍属理论阐释层面，其生物学实质尚需通过多组学联合分析等系统生物学方法加以实证检验。上述方剂倾向与通路交互关系，主要源自不同方剂、不同模型的独立研究汇总。上述网络关系的真实性、普适性及与中医理论的对应实质均有待于未来采用统一实验体系及多组学技术加以系统验证。

5　总结与展望

5.1　现有证据的分层与局限性　(1)在评估上述机制证据的强度时有必要区分不同研究层次的数据权重。目前，关于补肾活血法调控 GCs 凋亡的证据主要来源于以下层次：①体外细胞实验(如 GCs 原代培养)，可直接观察药物成分对凋亡通路的直接影响，但无法复现体内多组分协同及微环境因素；②动物模型实验(如顺铂或雷公藤甲素诱导的卵巢损伤模型[19,28])，可在整体水平评估方剂干预效果，但模型与人类 DOR 的病因机制存在差异，且干预周期普遍较短；③跨疾病模型的旁证，部分机制证据来源于 PCOS 等非 DOR 专属模型，如 Pan 等[25]在 PCOS 慢性应激大鼠中证实补肾解郁调冲方对 ERS 通路的干预作用，虽提示了通路层面的共性，但 PCOS 以高雄激素和代谢紊乱为核心，其 GCs 凋亡的始动因素与 DOR 的卵泡池枯竭存在本质差异，此类结论向 DOR 的外推需极为审慎；④人体临床样本数据相对有限，多为治疗前后血清激素水平及超声指标的观察[16,23]，直接检测 GCs 凋亡指标的研究较少见。各层次证据之间尚未形成贯通的因果验证链条。(2)中药复方的多成分、多靶点特性构成重要的混杂因素，同一方剂中不同组分可能作用于不同通路，单味药与全方之间的效应差异、不同配伍比例对靶点选择性的影响、干预时长与效应强度的量效关系等。目前，在纳入文献中均未得到系统控制或讨论。因此，本文所归纳的各通路过表达或受抑现象可被理解为特定方剂在特定实验条件下观察到的初步线索，而非补肾活血法的一般性机制定论。(3)本文所综述的文献以报道正向效应者为多，对可能存在的不良结果或无效结果涉及较少。需关注的是中药复方的效应往往呈剂量依赖性，部分活血化瘀类药物在特定条件下被报道存在剂量相关的细胞毒性风险，补肾方剂对分子靶点的调控也可能呈现非线性的量效特征。由于本综述纳入的原始研究在设计上均未系统探索上述“安全窗口”或“双向剂量效应”问题，这些争议性发现在本文中未能充分展开讨论，这也是本综述的局限性之一。

5.2　补肾活血法改善 DOR 临床结局的证据汇总　临床研究方面，一项 Meta 分析[纳入 9 项随机对照试验(RCT)，共 742 例 DOR 患者]的汇总数据显示，补肾活血中药联合 HRT 在提高临床妊娠率、活产率方面优于单纯激素治疗(风险比＝1.48、1.36，95% 可信区间 1.21～1.81、1.08～1.71)，同时可显著改善子宫内膜厚度与卵巢基质血流搏动指数[4]。一项文献可视化分析显示，补肾、疏肝、活血、调节内分泌结合西医技术有助于提高卵巢储备功能和促进排卵[44]。但需指出的是上述分析纳入的研究存在异质性(I^2＝57%)，且样本量偏小，尚需多中心大样本 RCT 予以证实。在体外受精助孕结局方面，补肾活血中药可提高 DOR 患者获卵数(增加 1.3～1.8 枚)和优质胚胎率(提高 12%～15%)，降低周期取消率[5]。此外，动物实验提示，补肾活血方有助于卵巢储备功能的改善[15]。在安全性方面，纳入研究中多数报道不良反应较少，主要表现为轻度胃肠道不适，鲜有严重不良事件出现。然而现有临床研究普遍存在以下不足：(1)样本量偏小(多数研究样本量＜100 例)；(2)随访期较短(多为 3～6 个月，缺乏＞1 年的长期随访数据)；(3)未系统报道长期用药对肝肾功能及子宫内膜的远期影响。此外，补肾活血法与 HRT 联合应用的对比研究或协同效应研究极为有限，目前尚无大样本研究比较“补肾活血法单用”“HRT 单用”及“二者联用”三组间的疗效差异及安全性，联合方案是否具有增效减毒优势尚缺乏循证依据。上述临床证据的不足提示本

综述所讨论的分子机制尚需与临床结局建立更紧密的验证桥梁。

5.3 未来展望 现有研究表明,补肾活血法基于中医“肾-天癸-冲任”理论,可能通过多靶点协同机制调控 GCs 凋亡以逆转 DOR。临床研究初步提示了该疗法的有效性和安全性。然而当前证据主要来源于单方在特定模型中的观察,该治法各组分的协同关系、核心效应靶点及证型-机制的对应规律尚不清楚。未来研究需着重推进以下工作:(1)建立病证结合的实验模型,在 DOR 动物或细胞模型中引入中医证候要素(如采用“肾虚+血瘀”复合造模方法),在同一体系下同步检测证候客观指标(如 AMH、FSH、卵巢动脉血流阻力指数等)与凋亡相关分子通路活性,以验证“肾虚血瘀-某通路-GCs 凋亡”的因果关联。(2)积极引入前沿技术拓展机制研究深度,①利用卵巢类器官模型模拟体内三维微环境,结合单细胞测序技术解析补肾活血方对 GCs 亚群的特异性调控作用;②整合代谢组学与脂质组学,从能量代谢重编程与脂质信号分子层面揭示“肾精-天癸”的物质基础及其与 GCs 凋亡的关联;③从复方中筛选关键活性单体(如菟丝子苷、丹参酮ⅡA 等),利用规律间隔成簇短回文重复序列/CRISPR 相关蛋白 9 基因编辑、分子对接及表面等离子共振等技术进行精准靶点验证,明确“成分-靶点-效应”的直接因果关系。(3)推动个体化辨证靶向治疗策略的研究,基于患者证候特征与分子分型(如氧化应激主导型、自噬失衡型、ncRNA 异常型等)探索“病证结合”的精准用药方案,实现中医辨证论治与现代靶向治疗的深度融合。(4)优化临床设计,开展多中心大样本随机对照试验,对有生育需求者以活产率为关键疗效指标之一,整合代谢组学构建疗效评价体系;推动标准化制剂开发,并在实验设计中专门设立剂量梯度组,系统评估不同浓度下补肾活血方及其组分的双面效应与安全窗口。该疗法以“补肾填精治本、活血通络治标”为核心原则,探索中西医协同干预模式,为单纯西医治疗反应不佳者提供补充治疗思路,并通过改善卵巢微环境,实现提升储备、减轻低雌激素不良反应的增效减毒作用。这一融合“补肾治本、活血治标”原则的 DOR 防治新策略,其临床转化潜力尚有待高质量研究持续验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 杨雨露:文献检索与筛选、资料整理、初稿撰写;曾薇薇:研究框架设计、文献筛选、数据整理与论文审校;殷岫绮:研究总体设计、论文最终审核与定稿。

参考文献

[1] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组,中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. 生殖医学杂志,2022,31(4):425-434.

[2] Wang X,Yang J,Li H,et al. miR-484 mediates oxidative stress-induced ovarian dysfunction and promotes granulosa cell apoptosis via SESN2 downregulation[J]. Redox Biol,2023,62:102684.

[3] 夏心瑀,梁艳,董莉,等. 从“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴及“玄府理论”论卵巢早衰的针刺治疗[J]. 上海中医药大学学报,2024,38(4):87-91.

[4] 贾兰,贾林娜,周娟,等. 补肾活血法治疗卵巢储备功能减退的临床疗效 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志,2023,18(8):1524-1531.

[5] Liu Y,Wei M,Deng Y,et al. Advances in traditional Chinese medicine for managing diminished ovarian reserve:Mechanisms and clinical insights[J]. Drug Des Devel Ther,2025,19:5597-5614.

[6] 赵紫娟. 补肾活血方改善卵巢储备功能的疗效观察及 ROS/SOD 机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2020.

[7] Jin J,Ruan X,Hua L,et al. Prevalence of diminished ovarian reserve in Chinese women with follicular cysts and menstrual disorders[J]. Gynecol Endocrinol,2023,39(1):2250004.

[8] Wu H,Han Y,Liu J,et al. The assembly and activation of the PANoptosome promote porcine granulosa cell programmed cell death during follicular atresia[J]. J Anim Sci Biotechnol,2024,15(1):147.

[9] Huang N,Yu Y,Qiao J. Dual role for the unfolded protein response in the ovary:adaption and apoptosis[J]. Protein Cell,2017,8(1):14-24.

[10] 宋靖宜,夏艳秋,董莉. 基于 AMH 与 microRNA-23a 相关性探讨朱氏补肾活血方对卵巢早衰的影响[J]. 上海中医药杂志,2021,55(6):41-45.

[11] Li Y,Wu X,Miao S,et al. MiR-383-5p promotes apoptosis of ovarian granulosa cells by targeting CIRP through the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Arch Gynecol Obstet,2022,306(2):501-512.

[12] 黄家宓,朱琳,谭丽,等. 基于线粒体能量代谢及氧化应激探讨育肾养卵方治疗肾精亏虚型卵巢储备功能减退的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2025,41(1):109-114.

[13] 周洪梅,董金菊,马梦玲. AMH 联合 E2、FSH/LH 检测对不孕症患者卵巢储备功能及反应性的评估作用[J]. 中国性科学,2020,29(8):71-75.

[14] 陈丹燕,卢海燕,杨皓然. 经阴道超声在年轻不孕症患者卵巢储备功能评估及排卵预测中的应用价值分析[J]. 中国性科学,2023,32(5):112-115.

[15] 黄家宓,夏翎晋,张兆俸,等. 基于 HIF-1α/VEGFA 信号通路探讨育肾养卵方对小鼠卵巢储备功能减退改善[J]. 中华生殖与避孕杂志,2024,44(11):1156-1163.

[16] 辛喜艳,魏佳俐,高宇,等. 卵巢储备功能减退患者中医证

候特征与卵巢功能及体外受精与胚胎移植结局关系[J]. 中华中医药杂志，2024，39(11)：6113-6118.

[17] 李锦英，张兆萍，叶金飞，等. 基于网络药理学的菟丝子-枸杞子药对治疗卵巢早衰的作用机制研究[J]. 中国药房，2020，31(18)：2202-2209.

[18] 凌舒艺. 益元活血方通过调节巨噬细胞极化平衡延缓卵巢衰老的作用与机制[D]. 广州：广州中医药大学，2024.

[19] Liu J，Yang Y，He Y，et al. Erxian decoction alleviates cisplatin-induced premature ovarian failure in rats by reducing oxidation levels in ovarian granulosa cells[J]. J Ethnopharmacol，2023，304：116046.

[20] 陈小平，蓝裕君. 卵巢功能减退患者 152 例中医证型分析[J]. 云南中医中药杂志，2020，41(1)：38-39.

[21] 侯大乔，敬源，张亚红，等. 卵巢功能低下不同中医证型与性激素 FSH、LH 及 E2 水平相关性分析[J]. 四川中医，2017，35(12)：47-50.

[22] Ding T，Yan W，Zhou T，et al. Endocrine disrupting chemicals impact on ovarian aging：evidence from epidemiological and experimental evidence[J]. Environ Pollut，2022，305：119269.

[23] 何雅惠. 卵巢储备功能低下相关特征及其中医证型分析[D]. 长沙：湖南中医药大学，2015.

[24] 李方远，陆华，张琦，等. 接绪资冲颗粒通过抑制氧化应激改善自身免疫性甲状腺炎小鼠卵巢储备功能的机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2025，27(2)：581-591.

[25] Pan X，Liu Y，Liu L，et al. Bushen Jieyu Tiaochong Formula reduces apoptosis of granulosa cells via the PERK-ATF4-CHOP signaling pathway in a rat model of polycystic ovary syndrome with chronic stress[J]. J Ethnopharmacol，2022，292：114923.

[26] Zhang Y，Xie X，Han L. Connection between granulosa cell pyroptosis and oocyte endoplasmic reticulum stress in a mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. J Ovarian Res，2025，18(1)：288.

[27] Li P，Kuang J. 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.

[28] 阮秦莉，许云，葛恒菊，等. 补肾活血汤对雷公藤甲素致卵巢储备功能下降秀丽隐杆线虫生育力的影响[J]. 中药药理与临床，2017，33(4)：105-110.

[29] Li S，Fan Q，Xie Y，et al. VIP activates primordial follicles of rat through ERK-mTOR pathway in tissue culture[J]. Reproduction，2019，157(5)：475-484.

[30] 白俊，赵晓鹏，王海静，等. 补肾活血法调控 PI3K/AKT/mTOR 通路修复卵巢颗粒细胞自噬损伤机制研究[J]. 陕西中医，2023，44(5)：547-551.

[31] 吴沛娟. 补肾活血化痰方治疗 PCOS 的真实世界研究及基于 H19/miR-29b-3p 调控卵巢颗粒细胞自噬的机制研究[D]. 成都：成都中医药大学，2024.

[32] Fountas S，Petinaki E，Bolaris S，et al. The roles of GDF-9，BMP-15，BMP-4 and EMMPRIN in folliculogenesis and in vitro fertilization[J]. J Clin Med，2024，13(13)：3775.

[33] Yao Z，Wang J，Lu H，et al. Zichong granules promote differentiation of ovarian granulosa-like cells from human embryonic stem cells in vitro[J]. J Tradit Chin Med，2021，41(2)：203-211.

[34] 蔡紫璨，金志春，黄佳梅，等. 金氏补肾活血方对卵巢储备功能减退大鼠 TGF-β1/Smads 信号通路及性激素的影响[J]. 湖北中医药大学学报，2023，25(5)：9-13.

[35] 沈开元，黄芬，罗江霞，等. 卵巢功能减退患者卵泡液外泌体 miRNA 表达谱分析研究[J]. 生殖医学杂志，2021，30(1)：99-106.

[36] Xu X，Wang J，Jin X，et al. Bu-Shen-Ning-Xin decoction ameliorates premature ovarian insufficiency by suppressing oxidative stress through rno_circRNA_012284/rno_miR-760-3p/HBEGF pathway[J]. Phytomedicine，2024，133：155920.

[37] Jiang L，Wang Y，Kong S，et al. Zigui-Changqi decoction against premature ovarian insufficiency by moderating autophagy via EGFR/ERBB2/IL6/AKT1 signals[J]. Gynecol Obstet Invest，2025，90(6)：611-622.

[38] Song P，Liu C，Sun M，et al. Transcription factor Nrf2 modulates lipopolysaccharide-induced injury in bovine endometrial epithelial cells[J]. Int J Mol Sci，2023，24(13)：11221.

[39] Cao W，Liu S，Zhang L，et al. Therapeutic strategies in traditional Chinese medicine for premature ovarian failure：Modulation of oxidative stress and autophagy-apoptosis via the AMPK/mTOR pathway[J]. Biosci Trends，2025，19(5)：545-556.

[40] Ashry M，Lee K，Folger J K，et al. Follistatin supplementation during in vitro embryo culture improves developmental competence of bovine embryos produced using sex-sorted semen[J]. Reprod Biol，2018，18(3)：267-273.

[41] Xiao S，Du J，Yuan G，et al. Granulosa cells-related microRNAs in ovarian diseases：mechanism，facts and perspectives[J]. Reprod Sci，2024，31(12)：3635-3650.

[42] Liu L，Fang Y. The role of ovarian granulosa cells related-ncRNAs in ovarian dysfunctions：mechanism research and clinical exploration[J]. Reprod Sci，2025，32(7)：2098-2120.

[43] 闻鑫，张跃辉，姚美玉. 从伏邪理论探讨早发性卵巢功能不全[J]. 中医学报，2020，35(9)：1853-1858.

[44] 彭雪琴，黄睿雅，吕文鑫，等. 2014－2024 年中医药治疗卵巢储备功能减退研究文献可视化分析[J]. 中国中医药图书情报杂志，2025，49(2)：101-107.

（收稿日期：2025-12-20　修回日期：2026-04-24）
（编辑：伍晓敏　陈晶）