

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002959

补肾方药通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路抑制 卵巢颗粒细胞凋亡的作用机制思考

倪瑞琚, 黄宏丽, 夏艳秋, 蒋卓君, 董 莉

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院妇一科, 上海 200437)

【摘要】早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)作为常见的生殖内分泌疾病,危害女性的生殖健康和生活质量。研究发现 POI 的发病机制与卵巢颗粒细胞过度凋亡相关。颗粒细胞过度凋亡会使卵泡提前闭锁,导致卵巢功能下降。同时,PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路及凋亡蛋白参与凋亡过程。补肾方药能够抑制颗粒细胞凋亡,改善卵巢功能,临床疗效显著,并且对 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路有调控作用。因此,本文结合相关文献报道,推测补肾方药可能通过调控 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路抑制卵巢颗粒细胞凋亡治疗 POI,为基础研究及临床诊疗提供思路与方法。

【关键词】PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路;补肾方药;颗粒细胞;凋亡机制

【中图分类号】R271.11

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-06-05

Thoughts on the mechanism of kidney-tonifying prescriptions regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway to inhibit ovarian granulosa cell apoptosis

Ni Ruijun, Huang Hongli, Xia Yanqiu, Jiang Zhuojun, Dong Li

(Department of Gynecology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】As a common reproductive endocrine disease, premature ovarian insufficiency (POI) endangers women's reproductive health and quality of life. Excessive apoptosis of ovarian granulosa cells has been confirmed to affect the development of follicles, which may be the pathogenesis of POI. It has been found that apoptosis of granulosa cells is related to PI3K/Akt/NF- κ B signal pathway and the expression of apoptotic protein. Kidney-tonifying prescriptions can inhibit granulosa cell apoptosis, improve ovarian function, and regulate the expression of signal molecules related to PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. Therefore, combined with relevant literature reports, it is speculated that kidney-tonifying prescriptions may inhibit ovarian granulosa cell apoptosis by regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway to provide ideas and methods for basic research and clinical diagnosis and treatment of POI.

【Key words】PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway; kidney-tonifying prescription; granulosa cell; mechanism of apoptosis

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在 40 岁以前出现潮热多汗、月经紊乱,甚至不

作者介绍:倪瑞琚, Email: leeme9104@hotmail.com,

研究方向:中医药治疗妇科生殖内分泌疾病。

通信作者:董 莉, Email: yyydongli@163.com。

基金项目:国家中医药管理局全国中医学术流派传承工作室第二轮建设资助项目“朱氏妇科流派传承工作室”;国家中医药管理局“朱南孙国医大师传承工作室”建设资助项目(编号: DSGZS-2017001);上海市“科技创新行动计划”临床医学领域资助项目(编号:19401971300);上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划“海派中医朱氏妇科流派诊疗中心建设”资助项目(编号:ZY(2018-2020)-CCCX-1008);上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项资助项目(编号:20204Y0314);上海中医药大学预算内资助项目(编号:2019LK091, 2020TS092);上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院科研资助项目(编号:2019YYQ23);上海中医药大学研究生创新培养专项科研资助项目(编号: Y2021017)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211221.1603.014.html>

(2021-12-23)

孕等临床症状的疾病,伴有促性腺激素水平增高和雌激素水平降低^[1]。激素水平的异常变化对代谢、心血管、神经和骨骼系统都会产生负面作用,危害女性的生活质量和生殖健康^[2]。POI 的病因和病机不明确,可能与颗粒细胞凋亡有关。目前,激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)是现代医学治疗 POI 的主要手段,但患者难以坚持并易出现恐癌心理。在此背景下,中医药治疗具有独特优势,以整体观念和辨证论治的原则治疗 POI,临床疗效颇佳,而且避免了激素替代疗法的一些不良反应^[3]。祖国医学认为 POI 多为肾气不足,精血亏虚,天癸化生无源,继而血海无法满盈,故辨证为肾虚证,治疗以补肾方药为主。例如国医大师朱南孙教授的经验方——补肾活血方可以有效降低卵巢早衰患者的血清卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平和提高由颗粒细胞分泌的抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平,综合调节卵巢功能,疗效显著,但具体机制还有待进一步研究。PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路是调控细胞增殖和凋亡的重要通路之一,目前多项研究发现其与卵巢颗粒细胞凋亡有关,是近年来的研究热点。本文从补肾方药对细胞凋亡的调控作用及其与 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的相关性着手,探讨

补肾方药通过PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路抑制卵巢颗粒细胞凋亡的可能性,以期为中医药治疗 POI 的基础研究及临床诊疗提供思路与方法。

1 POI 与卵巢颗粒细胞凋亡相关

目前 POI 的病因和发病机制尚不明确,由遗传因素、自身免疫性因素、医源性因素等多方面协同致病,无法以单因素或某种基因解释完全。有研究发现 POI 的发生可能与卵泡加速闭锁有关,而卵泡闭锁的发生实际上是卵巢颗粒细胞和卵母细胞的凋亡^[4]。卵巢颗粒细胞是卵泡的重要组成部分,通过分泌雌激素和孕激素来维持卵泡的正常结构和功能^[5]。细胞凋亡是基因控制的细胞自主性有序死亡。细胞内的各种死亡信号可以通过诱导改变线粒体膜通透性,引起跨膜电位下降。受损的线粒体释放细胞色素 C 和其他蛋白,诱导细胞凋亡的发生^[6]。颗粒细胞凋亡持续存在于卵泡发育的不同阶段,在细胞分化、自身免疫系统维持和神经系统损伤等方面都发挥着重要作用^[7]。研究表明,过度或紊乱的颗粒细胞凋亡是卵母细胞发育能力受损的标志,影响颗粒细胞之间以及颗粒细胞与卵母细胞之间的连接^[8],抑制卵母细胞生长,导致卵泡闭锁加速,从而影响卵巢功能^[4,9]。

2 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路调控卵巢颗粒细胞凋亡

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路在细胞增殖、分化、凋亡等过程中发挥重要作用^[10]。PI3K 是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶,可特异性磷酸化肌醇环上的 3' 位羟基。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与 PI3K 调控的下游通路。大量研究表明 Akt 对于卵母细胞和颗粒细胞的正常生长和成熟至关重要^[11-13]。Akt 的缺失使小鼠颗粒细胞增殖减少,卵母细胞和颗粒细胞之间的沟通不畅,原始卵泡数量随之急剧减少。闭锁卵泡数目的增多会引起卵巢功能下降,继而导致小鼠生育能力低下^[14]。磷酸化的 Akt 通过多种途径参与调节细胞内外的信号通路,激活一系列下游靶蛋白,如 Bcl-2 家族成员和 mTOR^[15]。Bcl-2 家族成员中的抑凋亡因子 Bcl-2 与促凋亡因子 Bax 共同存在于线粒体凋亡通路中,影响卵巢颗粒细胞的最终预后。Bcl-2 对颗粒细胞凋亡有抑制作用,保护窦前卵泡^[16],降低卵泡闭锁^[17];而 Bax 作为 Bcl-2 的同源相关蛋白,具有拮抗作用。当两者结合成异源二聚体时,可以抑制细胞凋亡^[18]。

核转录因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 由多肽亚单位组成,最常见的形式是 P50/P65 组成的二聚体,激活多种细胞进程中的基因转录、细胞凋亡和免疫应答的信号传导。作为 PI3K/Akt 信号通路的下游转录因子, NF- κ B 在次级卵泡到窦卵泡的过渡过程中被激活,通过卵泡刺激素受体 (FSH receptor, FSHR) 及其相应的靶分子抑制颗粒细胞凋亡,促进细胞增殖和分化^[19]。同时,被激活的抑凋亡因子 Bcl-2 在细胞质内与 NF- κ B 形成 Bcl-2-NF- κ B 复合物也可以参与抑制颗粒细胞凋亡^[20-21]。Yuan X 等^[22]发现 NF- κ B 的 P65 可能靶向成纤维细胞生长因子 1 型受体 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1) 的 -348/-338 区,促进 PI3K 信号通路的 FGFR1 基因的转录,并增强 FGFR1 的抗凋亡和促增殖作用,从而促进卵泡生长。

以上研究证实 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路可以抑制卵巢颗粒细胞凋亡,促进卵泡的生长发育,从而改善卵巢功能。

3 补肾方药通过干预卵巢颗粒细胞凋亡改善卵巢功能

中医学没有与早发性卵巢功能不全相应的病名,但临床症状与“月水先闭”“经水早断”等相似,属于“血枯”“经断前后诸症”“闭经”等范畴。大部分医家认为 POI 以肾虚证为主,兼见气血不足,心肾失济、肝郁血瘀、脾阳虚证等,多属虚证或虚实夹杂^[23-25]。治疗常以补肾为根本,补肾方药可以益肾填精以滋养天癸,充盈气血,使得月事有源。本课题组前期研究发现国医大师朱南孙教授的经验方——补肾活血方可以降低血清 FSH 水平和提高由颗粒细胞分泌的 AMH 水平,改善一系列肾虚证的临床症状^[26-29]。补肾活血方能够调节 ACT-INH-FS 通路和 ANA-ACA-AOA 通路,降低 miR-23a 水平,有效减缓卵巢颗粒细胞及卵泡的损伤,同时改善卵巢血供,促进卵泡生长,进而提高卵巢储备功能。

同时有研究表明补肾方药育麟方可以恢复颗粒细胞的线粒体及相关细胞器形态,促进血清抑制素 B (serum inhibin, INHB) 分泌,抑制颗粒细胞凋亡,提高卵母细胞的数量和质量^[30]。补肾助孕汤^[31]和葵源煎配方颗粒^[32]可以改善 Smad4 蛋白表达及其在卵巢颗粒细胞膜内和卵泡核内的分布情况,促进颗粒细胞的增殖分化,使卵泡生长发育。艾浩^[33]、袁婷^[34]等研究发现二仙汤能提升颗粒细胞以及卵泡膜内层细胞的功能,维持卵巢组织的内环境稳态,减少闭锁的卵泡。补肾方药还可以通过增加卵巢血流和微循环,促进卵泡发育成熟,提高卵巢功能^[35]。中医药存在多靶点、多途径作用于疾病的优点,在诊治妇科生殖内分泌疾病方面有独特的优势及前景。但补肾方药促进卵泡发育,改善卵巢功能的具体调控机制尚处在初步研究阶段。

4 补肾方药对 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的调控作用

有报道报道补肾方药可以调控 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路相关分子表达。补肾活血方含药血清^[36]、加减归肾丸^[37]及二仙汤^[38]可以上调 PI3K、Akt、p70S6K 蛋白表达,促进颗粒细胞的有丝分裂,加快细胞从 G1 期到 S 期转化,使细胞增殖,促进卵泡生长和发育。但补肾方药通过 NF- κ B 信号通路作用于卵巢颗粒细胞的研究报道仍较少。现有益气补肾实验方可以下调母胎界面组织中 NF- κ B mRNA 表达,维持妊娠免疫耐受状态并抵抗自然流产相关的下游因子引起的凋亡^[39]。此外,补肾方药补肾清肝中药配伍^[40]能够抑制 NF- κ B 的核移位和转录功能,控制炎症反应,而补肾益气方药^[41]增强 NF- κ B 的核转位能力,促进老年大鼠胞浆内的白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 基因表达,增加对刺激的敏感性,延缓衰退。

补肾方药也可以调控 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路激活的相关凋亡蛋白表达,如 Caspase-3、Bcl-2、Bax 等。研究表明补肾方药左归丸^[42]对 Bax 表达有一定的抑制作用,使 Bcl-2 蛋白表达增强,明显改善卵巢超微结构。补肾活血方药^[43-44]能明显下调卵巢早衰模型大鼠颗粒细胞 Caspase-3 蛋白表达,增高 Bcl-2/Bax 比例,抑制颗粒细胞过度凋亡,促进卵泡生长发育,从而提高卵巢功能。

此外,POI 患者因雌激素下降易出现骨关节疾病,补肾方药也可以通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路作用于骨骼系统。

研究表明右归丸^[45]通过下调调节软骨组织 PI3K、pAkt 和 NF- κ B、IL-6、MMP-14 蛋白表达,有效地抑制炎症细胞浸润,缓解关节软骨退变。

5 总结与展望

原发性卵巢功能不全的发病机制与卵巢颗粒细胞凋亡相关,其凋亡过程可能涉及 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路。补肾中药能够补益肾气,有效改善肾虚的临床症状,并且抑制卵巢颗粒细胞凋亡,改善卵巢血流,进而提高卵巢储备功能。同时,补肾中药对 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的相关分子和凋亡抑制基因表达有调节作用。故以上研究是补肾方药调控 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路抑制卵巢颗粒细胞凋亡的重要线索。

为进一步探求补肾方药治疗 POI 的作用机制,可以结合生物信息技术和基础实验。利用网络药理学等生物信息技术,对补肾方药中的活性成分和相关基因蛋白进行分析,结合 POI 的疾病基因,构建“疾病-表型-基因-药物”的多层次网络关系,从整体角度探讨药物与疾病间的关系^[46]。再经过 KEGG 和 GO 功能富集分析,挖掘补肾方药通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路对 POI 的作用靶点、参与过程和调控趋势。此外,也可以从调控基因功能作为切入点,即只修饰或改变基因表达的方法来研究中医药方药对多基因疾病的作用。参考基因组学的研究思路,筛查 POI 以及方药干预后的 mRNA、miRNA、lncRNA 及 circRNA 表达谱,构建“circRNA-miRNA-mRNA”协同调控网络,并结合公开数据库如 TCGA、GEO 数据库,整合分析 POI 的潜在病机和补肾方药对 POI 的效应机制。再进一步结合体内内外实验验证相关作用机制和 POI 的靶点基因,为以后的临床诊疗和预后预测提供思路与方法。

参 考 文 献

- [1] Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure[J]. *Horm Res*, 2007, 68(4): 196-202.
- [2] Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(2): 129-140.
- [3] Lin J, Li XL, Song H, et al. A general description for Chinese medicine in treating premature ovarian failure[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(2): 91-97.
- [4] Wang Y, Lv C, Huang HL, et al. Influence of mouse defective zona pellucida in folliculogenesis on apoptosis of granulosa cells and developmental competence of oocytes[J]. *Biol Reprod*, 2019, 101(2): 457-465.
- [5] Lai FN, Liu JC, Li L, et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate impairs steroidogenesis in ovarian follicular cells of prepubertal mice[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(3): 1279-1292.
- [6] Lu WN, Zheng FP, Lai DW, et al. Xuezhikang reduced renal cell apoptosis in streptozocin-induced diabetic rats through regulation of Bcl-2 family[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(8): 611-618.
- [7] Lin W, Titus S, Moy F, et al. Ovarian aging in women with BRCA germline mutations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(10): 3839-3847.
- [8] Emanuelli IP, Costa CB, Rafagnin Marinho LS, et al. Cumulus-oocyte interactions and programmed cell death in bovine embryos produced in vitro[J]. *Theriogenology*, 2019, 126: 81-87.
- [9] Shen M, Lin F, Zhang JQ, et al. Involvement of the up-regulated FoxO1 expression in follicular granulosa cell apoptosis induced by oxidative stress[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31): 25727-25740.
- [10] Chen CH, Sung CS, Huang SY, et al. The role of the PI3K/Akt/mTOR pathway in glial scar formation following spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2016, 278: 27-41.
- [11] Easton RM, Cho H, Roovers K, et al. Role for Akt3/protein kinase Bgamma in attainment of normal brain size[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(5): 1869-1878.
- [12] Rasoulopour T, DiPalma K, Kolvek B, et al. Akt1 suppresses radiation-induced germ cell apoptosis *in vivo*[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(9): 4213-4221.
- [13] Rogers R, Ouellet G, Brown C, et al. Cross-talk between the Akt and NF-kappa B signaling pathways inhibits MEHP-induced germ cell apoptosis[J]. *Toxicol Sci*, 2008, 106(2): 497-508.
- [14] Brown C, LaRocca J, Pietruska J, et al. Subfertility caused by altered follicular development and oocyte growth in female mice lacking PKB alpha/Akt1[J]. *Biol Reprod*, 2010, 82(2): 246-256.
- [15] Romashkova JA, Makarov SS. NF-kappa B is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling[J]. *Nature*, 1999, 401(6748): 86-90.
- [16] Sharabidze N, Burkadze G, Sabakhtarashvili M. Cell adhesion and apoptosis in ovarian stromal hyperplasia and hyperthecosis[J]. *Georgian Med News*, 2006, 131: 33-37.
- [17] Flaws JA, Hirshfield AN, Hewitt JA, et al. Effect of bcl-2 on the primordial follicle endowment in the mouse ovary[J]. *Biol Reprod*, 2001, 64(4): 1153-1159.
- [18] Vaskivuo TE, Anttonen M, Herva R, et al. Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis, apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3421-3429.
- [19] Xu JJ, Wang G, Luo X, et al. Role of nuclear factor-kappa B pathway in the transition of mouse secondary follicles to antral follicles[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22565-22580.
- [20] Cheng XR, Ferrell JE Jr. Apoptosis propagates through the cytoplasm as trigger waves[J]. *Science*, 2018, 361(6402): 607-612.
- [21] Chi XX, Zhang T, Chu XL, et al. The regulatory effect of Genistein on granulosa cell in ovary of rat with PCOS through Bcl-2 and Bax signaling pathways[J]. *J Vet Med Sci*, 2018, 80(8): 1348-1355.
- [22] Yuan XL, Li ZH, Kong YR, et al. P65 targets FGFR1 to regulate the survival of ovarian granulosa cells[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1334.
- [23] 王静, 夏桂成. 夏桂成从“心-肾-子宫轴”学说论治早发性卵巢功能不全经验[J]. *中医杂志*, 2018, 59(7): 554-557, 576.
- Wang J, Xia GC. Xia Guicheng's experience in treating premature ovarian insufficiency by “heart-kidney-uterus axis” theory[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 59(7): 554-557, 576.
- [24] 朱玲, 罗颂平. 卵巢早衰病因病机再认识[J]. *新中医*, 2015, 47(4): 327-329.
- Zhu L, Luo SP. Re-understanding of etiology and pathogenesis of premature ovarian failure[J]. *J New Chin Med*, 2015, 47(4): 327-329.
- [25] 田蕾, 董莉. 卵巢早衰的中医药研究进展[J]. *光明中医*, 2013, 28(10): 2209-2213.
- Tian L, Dong L. Research progress of traditional Chinese medicine on premature ovarian failure[J]. *Guangming J Chin Med*, 2013, 28(10): 2209-2213.
- [26] 董莉, 谈媛, 平瑜佳, 等. 不同治法方药治疗小鼠自身免疫性卵巢功能衰退的比较研究[J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(1): 86-89.
- Dong L, Tan Y, Ping YJ, et al. Comparative study of different therapeutic methods on autoimmune premature ovarian failure in mice[J]. *J Chin Integr Med*, 2010, 8(1): 86-89.
- [27] 夏艳秋, 宋靖宜, 董莉. 补肾活血方治疗卵巢早衰[J]. *中医学报*, 2019, 34(2): 404-408.
- Xia YQ, Song JY, Dong L. Bushen Huoxue recipe in treatment of premature ovarian failure[J]. *Acta Chin Med*, 2019, 34(2): 404-408.
- [28] 董亚兰, 董莉. 补肾活血方治疗卵巢早衰的临床观察及其对

- ANA-ACA-AOA 通路的影响[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(8): 61-65.
- Dong YL, Dong L. Clinical observation of Bushen Huoxue Decoction in the treatment of premature ovarian failure and its influence on ANA-ACA-AOA pathway[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(8): 61-65.
- [29] 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.
- Song JY, Xia YQ, Dong L. Effect of Zhu's Bushen Huoxue Recipe on premature ovarian failure based on the correlation between AMH and microRNA-23a[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2021, 55(6): 41-45.
- [30] 蔡彬彬, 王素霞, 祝雨田, 等. 育麟方对卵巢储备功能减退大鼠卵巢颗粒细胞超微结构及功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 3074-3077.
- Cai BB, Wang SX, Zhu YT, et al. Effects of Yulin Formula on ultra structure of ovarian granulosa cells in diminished ovarian reserve rats[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(6): 3074-3077.
- [31] 王春霞, 岳师师, 毛炎佳, 等. 补肾助孕汤对大鼠卵巢颗粒细胞 Smad3、Smad4 的作用研究[J]. 中国现代医生, 2020, 58(15): 40-43.
- Wang CX, Yue SS, Mao YJ, et al. Study of the effect of kidney tonifying and gestation promoting decoction on rat ovarian granulosa cells Smad3 and Smad4[J]. China Mod Dr, 2020, 58(15): 40-43.
- [32] 王月娇, 孙兆贵, 徐莲薇, 等. 葵源煎配方颗粒对卵巢储备功能下降模型小鼠的改善作用及机制研究[J]. 中国药房, 2021, 32(9): 1051-1056.
- Wang YJ, Sun ZG, Xu LW, et al. Study on improvement effects and its mechanism of Guiyuan Decoction formula granules on model mice with decreased ovarian reserve[J]. China Pharm, 2021, 32(9): 1051-1056.
- [33] 艾浩, 张海英, 张玉立, 等. 二仙汤对顺铂损伤后小鼠卵巢功能调节作用研究[J]. 天津中医药, 2013, 30(5): 298-300.
- Ai H, Zhang HY, Zhang YL, et al. Effect of Er Xian Decoction on ovary function after injury of cisplatin in mice[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2013, 30(5): 298-300.
- [34] 袁婷, 高雅楠, 王任, 等. 二仙汤、二至丸和地黄煎对小鼠脾细胞和卵巢颗粒细胞的调节作用[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 89-92.
- Yuan T, Gao YN, Wang R, et al. Regulatory effects of "Erxian Decoction", "Erzhi Pills" and "Dihuang Decoction" on spleen cells and ovarian granulosa cells in mice[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2014, 48(10): 89-92.
- [35] 刘奕. 探讨补肾中药对卵巢储备功能低下患者子宫卵巢血流指数的影响[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(4): 495-496.
- Liu Y. To explore the effect of kidney-tonifying herbs on uterine and ovarian blood flow index of patients with ovarian reserve dysfunction[J]. J Med Theory Pract, 2015, 28(4): 495-496.
- [36] 杨蕾, 陶仕英, 王继峰, 等. PI3K/Akt 通路参与二仙汤抑制顺铂所致卵巢颗粒细胞凋亡的作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(8): 1362-1367.
- Yang L, Tao SY, Wang JF, et al. Effects of Er-Xian Decoction on cisplatin induced ovarian granulosa cells apoptosis through PI3K/Akt pathway[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2016, 18(8): 1362-1367.
- [37] 孔文娟, 苏先芝, 刘一斐, 等. 加减归肾丸对卵巢储备功能减退模型小鼠卵巢组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(12): 1085-1089.
- Kong WJ, Su XZ, Liu YF, et al. Effects of modified Guishen pills on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in ovarian tissue of hypofunction of ovarian reserve model mice[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(12): 1085-1089.
- [38] 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.
- Zhao D, Zhao PW, Wu HB, et al. Influences of Erxian Decoction on proliferation and cell cycle of ovarian granulosa cells in premature ovarian failure model caused by CDDP[J]. Glob Tradit Chin Med, 2017, 10(2): 131-136.
- [39] 叶平, 舒昊旭, 鲁颖晔, 等. 益气补肾实验方对自然流产模型小鼠 foxp3、STAT5、NF- κ B mRNA 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 946-952.
- Ye P, Shu HX, Lu YY, et al. Effects of Yiqi Bushen experimental recipe on mRNA expressions of foxp3, STAT5, and NF- κ B in decidua tissue of natural abortion model mice[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2016, 36(8): 946-952.
- [40] 郭春晓, 张京春, 刘玥, 等. 补肾清肝中药配伍对间歇性低氧诱导人脐静脉内皮细胞损伤模型 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的干预效应研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4661-4664.
- Wu CX, Zhang JC, Liu Y, et al. Effect of Chinese medicine of nourishing kidney and clearing liver on intermittent hypoxia induced injury model of HUVECs through p38MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(23): 4661-4664.
- [41] 龚张斌, 金国琴, 韩志芬, 等. 补肾益气方对衰老大鼠 CD4⁺T 细胞核转录因子 κ B 核转位与白细胞介素 2 基因转录的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2498-2501.
- Gong ZB, Jin GQ, Han ZF, et al. Effects of reinforcing kidney and nourishing qi recipe on the nuclear translocation of nuclear transcription factors kappa B and the gene transcription of interleukin-2 in the aged rats CD4⁺T cells[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 29(8): 2498-2501.
- [42] 朱玲, 罗颂平, 许丽绵. 左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠卵巢超微结构的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 42-44.
- Zhu L, Luo SP, Xu LM. Effects of Zuogui pill on immune premature ovarian failure in mice ovarian ultrastructure[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(1): 42-44.
- [43] 张丽娜, 郑锦, 刘特, 等. 补肾活血方对卵巢早衰模型大鼠性激素水平及颗粒细胞凋亡调控相关因子的影响[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(7): 72-76.
- Zhang LN, Zheng J, Liu T, et al. Effects of "Bushen Huoxue Prescription" on hormone levels and granulosa cells apoptosis regulated in premature ovarian failure rat models[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2015, 49(7): 72-76.
- [44] 董晓英, 柳顺玉, 李冬华, 等. 补肾养血方对卵巢早衰小鼠凋亡调控蛋白 Bcl-2/Bax 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 134-138.
- Dong XY, Liu SY, Li DH, et al. Effects of Bushen Yangxue prescription on expression of bcl-2 and bax protein in mice ovaries with immune premature ovarian failure[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2014, 20(1): 134-138.
- [45] 安方玉, 颜春鲁, 张艳霞, 等. 右归丸对膝骨关节炎大鼠 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(5): 479-487.
- An FY, Yan CL, Zhang YX, et al. Effects of Youguiwan on PI3K/Akt/NF- κ B signal pathway of knee osteoarthritis rats[J]. Chin J Osteoporosis Bone Miner Res, 2019, 12(5): 479-487.
- [46] 孟凡翠, 汤立达. 中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望[J]. 中草药, 2020, 51(8): 2232-2237.
- Meng FC, Tang LD. Challenges and prospect in research of Chinese materia medica network pharmacology[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(8): 2232-2237.