

归肾丸治疗卵巢储备功能减退研究

阳芳¹,王雅楠¹,杨小颀²

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;2.陕西中医药大学第二附属医院,陕西 咸阳 712000)

摘要:归肾丸源自《景岳全书》,此复方具有填精养血、补阴益阳之功效。近年来,越来越多的研究证实归肾丸在治疗卵巢储备功能减退(DOR)中具有一定疗效。该文整理并归纳近几年相关文献,从抑制细胞自噬和凋亡,改善性激素水平,调控生长分化因子-9(GDF-9)、骨形态发生蛋白-15(BMP-15)、干细胞因子(SCF)、含有POU结构域的转录因子Oct-4、果蝇vasa基因的同源类似物MVH、早期生长反应基因Egr-1的表达,并参与调控PI3K/Akt/mTOR、Hh信号通路,调节下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO),改善卵巢血管生成,抗骨质疏松等多种机制达到治疗DOR的作用;并通过对归肾丸的治疗用药进行总结发现,无论是单用方剂,还是联用西药或者联合针灸疗法,均能改善患者的症状,减轻不良反应,且安全性较高,临床疗效确切,值得临床推广、应用。该文通过基础实验研究与临床研究全面分析了归肾丸治疗DOR的进展及现状,并提出了对目前的基础及临床研究的不足与改进方法,为该方的深入研究、临床应用及DOR治疗新药的研发提供理论依据与科学指导。

关键词:归肾丸;卵巢储备功能减退;作用机制;临床应用

中图分类号:R271.9 文献标志码:A DOI:10.13194/j.issn.1673-842X.2026.04.015

Research on Guishen Pills (归肾丸) in the Treatment of Diminished Ovarian Reserve

YANG Fang¹, WANG Yanan¹, YANG Xiaoqi²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Guishen Pills (归肾丸), derived from the classic medical text *Comprehensive Treatise of Jingyue*, are a compound prescription known for their efficacy in replenishing essence and blood, as well as nourishing Yin and benefiting Yang. Recent studies have increasingly demonstrated the therapeutic potential of Guishen Pills in treating diminished ovarian reserve (DOR). This paper systematically reviews and synthesizes recent literature, highlighting the mechanisms by which Guishen Pills exert their effects. These mechanisms include inhibiting cellular autophagy and apoptosis, modulating sex hormone levels, regulating key factors such as growth differentiation factor-9 (GDF-9), bone morphogenetic protein-15 (BMP-15), stem cell factor (SCF), transcription factors like Oct-4 with POU domain, homologous analogues of the *Drosophila vasa* gene (MVH), early growth response gene Egr-1, and participating in signaling pathways such as PI3K/Akt/mTOR and Hedgehog (Hh). Additionally, Guishen Pills regulate the hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis, enhance ovarian angiogenesis, and exhibit anti-osteoporotic properties. Clinical evidence suggests that whether used alone or in combination with Western medicine or acupuncture therapy, Guishen Pills can effectively alleviate symptoms, reduce adverse reactions, and demonstrate high safety and definite clinical efficacy, making them worthy of broader clinical application. This paper provides a comprehensive analysis of the current progress and status of Guishen Pills in treating DOR through both basic experimental and clinical research, identifies deficiencies in existing research, and proposes improvements. The aim is to lay a solid theoretical foundation and provide scientific guidance for future research endeavors, clinical applications, and the development of innovative therapeutic approaches for DOR.

Keywords: Guishen Pills (归肾丸); diminished ovarian reserve function; mechanism of action; clinical application

卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是指女性生殖器官卵巢产生卵子的能力减退,包括卵子数量的减少和(或)质量的下降^[1],临床表现为生育力下降、月经紊乱或伴有潮热、多汗等围绝经期表现。临床上尚无DOR的统一诊断标准,目前DOR发病率约为10%~35%^[2],若未能及时采取

干预措施,可能会引发不孕症、闭经,甚至导致卵巢早衰,从而对女性的生育能力和生殖健康产生严重影响。在DOR的治疗中,西医主要采用激素替代疗法和促排卵措施^[3],尽管临床效果较为理想,然而,仍面临用药周期较长、药物不良反应频繁以及停药后复发率较高的问题。传统中医没有DOR的病名

基金项目:中西医协同“旗舰”科室建设项目(国中医药综合函[2024]221号);咸阳市秦创原中医药产业创新集聚区项目(L2024-QCY-ZYYJJQ-259);咸阳市中西医结合防治肿瘤重点实验室项目(L2023-CXNL-CXPT-ZDSYS-002);陕西中医药大学研究生质量提升工程专项(CXSJ202413)

作者简介:阳芳(2001-),女,湖南武冈人,硕士在读,研究方向:生殖内分泌疾病。

通讯作者:杨小颀(1972-),女,陕西西安人,主任医师,硕士,研究方向:生殖内分泌疾病。

和诊断,但根据DOR患者月经紊乱、闭经、生育力减低等临床表现与中医典籍中所描述“经期延长”“月经过少”“经枯”“月经先期”“不孕症”等的描述相一致,中医漫长的发展过程中对本病有一定的治疗经验和研究论述;临床上,中医治疗DOR取得了一定成果,常用的治疗方法有中药治疗、针刺治疗、穴位埋线、耳穴压豆等,未来,综合多种疗法的联合治疗有望成为主要趋势。

归肾丸源自明代张景岳《景岳全书》第五十一卷,此复方具有填精养血、补阴益阳之功效,其常用于治疗精衰血少、缺乏真阴之证,是著名的补益剂,全方由熟地黄、菟丝子、山药、山茱萸、当归、茯苓、杜仲、枸杞子8味药物组成。研究发现,归肾丸能够改善DOR患者潮热、腰骶酸痛、多梦失眠、头晕耳鸣、性欲减退等症状,并且基础性激素水平也逐渐向正常水平恢复^[4-5],用于治疗肾阴虚型卵巢储备功能减退患者也具有显著效果^[6]。本文综述了近年来关于归肾丸治疗DOR的相关文献,总结了其作用机制及临床应用。为归肾丸的深入开发及新型DOR治疗药物的研究提供了坚实的理论支持和科学指导方向。

1 归肾丸在治疗DOR的作用机制研究

1.1 抑制细胞程序性死亡过程

细胞凋亡(Apoptosis)是一种不引起炎症反应的细胞程序性死亡^[7]。卵巢中的卵泡闭锁是一个由激素调控的凋亡过程,主要由卵巢颗粒细胞(granular cell, GC)的凋亡决定^[8]。GC的凋亡,会加速卵泡细胞的闭锁过程,最终导致DOR或卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)。颗粒细胞的凋亡主要与相关激素、参与凋亡的细胞因子和相关基因有关^[9]。Bax和bcl-2是bcl-2基因家族的一部分,是参与卵巢颗粒细胞凋亡的主要基因,并且二者的作用相反,Bax为促凋亡基因,Bcl-2为抑制凋亡基因^[10],并且已有研究能证明Bcl-2能抑制颗粒细胞的凋亡^[11];Bax在颗粒细胞和卵母细胞中均有表达。Caspase家族在细胞凋亡中起着重要作用,Caspase-3是最关键凋亡效应蛋白,参与凋亡的多种途径,是凋亡的主要执行者^[12]。凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)家族中的新成员存活素(Survivin),其可以直接或者间接抑制Caspase-3凋亡效应蛋白酶的活化抑制细胞凋亡,是目前为止发现最强的凋亡抑制基因。最近几年有报道发现,Survivin表达在正常成人的颗粒细胞中^[13]。有研究发现,Survivin可能通过抑制颗粒细胞凋亡,促进细胞增殖到排卵后,颗粒细胞黄素化,来维持月经后期的黄体功能^[14]。

蔡竞^[15]研究发现,补肾活血中药复方中新加归肾丸能通过降低促凋亡因子Bax mRNA的表达,通过抑制卵巢颗粒细胞的过度凋亡,进一步促进卵泡的正常生长、发育和成熟,使得卵巢功能得以恢复;史云等^[16]通过动物细胞实验表明,加减归肾丸能促进Bcl-2蛋白的表达,来抑制GC的凋亡;还有研究表明补肾活血方中新加归肾丸通过下调凋亡因子Caspase-3蛋白含量,上调抗凋亡因子survivin蛋白含量,来抑制颗粒细胞的过度凋亡,降低GC的凋亡率,进而促进颗粒细胞雌二醇、孕酮的分泌,改善

卵巢功能^[17]。

1.2 抑制自噬

自噬(Autophagy)是一种细胞内的分解代谢过程,其机制涉及形成双层膜结构的自噬小体,将胞质内的蛋白质或细胞器包裹后,与溶酶体结合并降解其内容物。在卵巢中,自噬参与调控卵泡发育,并通过调节卵母细胞和颗粒细胞的死亡过程,进而影响卵泡闭锁^[18]。其中,自噬在卵泡发育成熟及闭锁消退过程中发挥关键作用^[19],可见自噬在DOR的发生发展中起着重要作用。Beclin-1是调节自噬的关键因子,上调Beclin-1的表达会激活自噬发生^[20];微管相关蛋白1轻链3(LC3)是一种编码自噬相关蛋白的基因^[21],它作为自噬进程中的重要蛋白,常被作为自噬起始的标志物,同时也被作为检测细胞自噬相关程度的分子标志^[22];p62为选择性自噬蛋白,其水平与自噬水平呈负相关^[23]。

朱文渊等^[24]在DOR小鼠模型中,发现经归肾丸治疗后,卵巢内Beclin 1和LC3的表达水平降低,而p62的表达则有所增加。这一现象表明,归肾丸可能通过抑制过度的卵巢自噬过程,进而帮助恢复卵巢的储备功能,最终达到治疗DOR的效果。

1.3 调节性激素水平

目前,临床上通过抗勒苗激素(anti-mullerian hormone, AMH)、窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)、基础促卵泡雌激素(FSH)并结合年龄因素,综合评估卵巢储备功能^[1]。AMH是由卵巢颗粒细胞(GC)分泌的激素,属于转化生长因子- β (transforming growth factors- β , TGF- β)家族,它是目前唯一已知能够抑制始基卵泡生长的因子^[25]。因为AMH在FSH依赖性选择前几乎完全通过卵泡生长表达^[26],而在黄体期卵泡及闭锁卵泡中不再表达,所以女性的血清AMH值与卵巢储备量紧密相关,反映卵巢的排卵潜能,因此作为评估卵巢储备功能的标志物。在临床上,AMH<1.1 ng/mL,可提示DOR。窦卵泡计数(AFC)是通过月经期经阴道超声检查测得的双侧卵巢基础卵泡数量,临床研究显示,AFC与女性的生殖年龄之间存在密切关联^[27]。FSH是由垂体前叶嗜酸性细胞分泌的促性腺激素,广泛用于辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)中的促排卵治疗^[28],女性血清基础FSH水平反映卵巢储备功能,值越高,卵巢储备功能越差。临床上,连续2个月经周期的基础FSH \geq 10 IU/L提示DOR。

一系列的动物实验研究表明,归肾丸不仅能够提高DOR模型小鼠血清AMH、雌二醇(E2)水平并降低血清FSH水平,还能够增加小鼠的原始卵泡数、减少始基卵泡的消耗,来达到恢复卵巢储备功能的作用^[5,29-30]。

1.4 调控相关因子表达

1.4.1 调控GDF-9、BMP-15、SCF表达

生长分化因子-9(growth differentiation factor 9, GDF-9)不仅属于转化生长因子 β (TGF- β)家族,还作为始基卵泡生长的促进因子发挥重要作用。主要存在于卵泡的卵母细胞中,被认为是卵巢功能的重要调节因子,对卵泡的生长发育也起着重要作用^[31]。GDF-9不仅能够促进颗粒细胞(GC)的增殖,还能抑制由促卵泡刺激素(FSH)介导的颗粒细

胞分化。因此, GDF-9和FSH均在调节卵泡的生长发育及卵巢激素分泌方面发挥重要作用^[32]。当GDF-9不足时,可能会引发原始生殖细胞的凋亡,导致原始卵泡数量减少,影响卵泡的正常生长和发育,进一步加重卵泡闭锁的情况,并增加卵泡的消耗^[33]。GDF-9主要通过旁分泌和自分泌途径参与卵泡的发育、成熟及排卵过程。骨形态发生蛋白-15 (bonemorphogenetic protein-15, BMP-15)也是TGF- β 家族成员,其在卵巢中通过调节局部细胞的分化和增殖,增加雌激素水平,并促进颗粒细胞内卵泡刺激素受体(follicle stimulating hormone receptor, FSHR)的表达^[34],已有研究表明,该因子能够促进颗粒细胞(GC)的生长,并在初级卵泡向次级卵泡发育的过程中发挥着至关重要的作用^[32]帮助卵泡顺利过渡到下一个发育阶段。干细胞因子(stem cell factor, SCF)是一种分布在卵巢、骨髓、肾等的多功能因子,与其受体III型酪氨酸激酶c-kit结合,激活下游的信号转导途径,影响细胞分化、迁移、增殖、凋亡等系列活动^[35]。SCF主要表达于卵巢颗粒细胞,它可直接或者联合卵巢局部其他细胞因子如AMH^[36]、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)^[37]等刺激细胞的增殖与分化,诱导类固醇激素的合成与分泌,参与卵泡生长发育的调控。SCF、GDF-9和BMP-1在原始卵泡的起始、募集及早期发育过程中各自独立发挥作用,并且受到FSH的调控。这些因子在卵泡发育的起始和进展中协同合作,成为颗粒细胞与卵母细胞之间“对话”的重要桥梁,帮助两者更好地沟通和协调。

赵晨凯^[30]研究发现,归肾丸可以显著提升卵巢内GDF-9、BMP-15和SCF细胞因子的mRNA表达水平,帮助调控卵母细胞与颗粒细胞之间的“对话”,促进原始卵泡的发育,优化卵泡募集的质量,并有效抑制卵泡闭锁和凋亡现象。通过这些作用,归肾丸能够改善卵巢储备功能,进而避免DOR的出现。

1.4.2 调控Oct-4、MVH及Egr-1表达

Oct-4是一种含有POU结构域的转录因子,属于转录因子家族成员,并且是干细胞的关键标志物。研究发现,小鼠和人类的Oct-4基因序列具有高达87%的相似度^[38]。在小鼠体内,Oct-4基因在生殖细胞和具有全能性的胚胎细胞中均有表达,特别是在细胞处于全能性阶段时,其表达水平显著升高;而在细胞分化进程中,该基因的表达量则逐渐降低^[39]。通过cDNA文库的PCR技术^[40]和RT-PCR^[41]检测,我们发现人类的Oct-4基因不仅在受精卵母细胞中表达,在未受精的卵母细胞中也有表达。果蝇Vasa基因的同源物MVH在生殖细胞发育的各个阶段均有表达。研究显示,当小鼠携带MVH基因缺陷时,其生殖细胞可能会出现分化停滞和程序性死亡的现象,所以其也被认为是生殖细胞的特异性标志基因^[42]。Egr-1是早期生长反应基因,在女性生殖内分泌中,Egr-1表达于卵巢的卵泡、黄体以及子宫、垂体中^[43],能促进细胞的生长、增殖、分化等^[44]。

崔丹丹等^[45]研究表明,归肾丸能够改善DOR模型小鼠Oct-4、MVH、Egr-1表达,来改善卵泡发育、增强卵巢储备功能。

1.5 调节相关信号传导通路

1.5.1 调节PI3K/Akt/mTOR信号传导通路

研究表明,磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸激酶/哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路不仅与细胞凋亡密切相关,还参与了自噬过程的调控^[46]。PI3K可分为3类,其中最受关注的是I类PI3K。I类PI3K由两个亚基组成,形成异源二聚体,能够结合到活化的受体上,并通过启动多种磷脂酰肌醇(PI)的磷酸化过程,调控下游信号通路中的因子^[47]。Akt是PI3K下游的关键分子之一,PI3K会磷酸化Akt^[48],随后,磷酸化的Akt与Bax结合,有效抑制Bax的促凋亡功能^[49],从而保护细胞免受损伤。mTOR是一种保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,能够调控Akt下游信号通路,进而影响卵泡发育。当mTOR的活化水平下降时,卵泡的生长和发育可能会受到影响,进而导致发育受阻^[50],因此,PI3K/AKT/mTOR信号通路是一条非常重要的细胞内信号转导路径,它不仅参与卵母细胞的生长和发育,还影响卵母细胞的闭锁以及颗粒细胞的增殖与分化^[51]。

孔文娟等^[52]发现腹腔注射二氧化乙烯环己烯(VCD)溶液建立的DOR小鼠模型中,模型组小鼠的PI3K、AKT、mTOR的蛋白表达量明显下降,与模型组相比,加减归肾丸中、高剂量组PI3K、AKT蛋白表达量升高,研究表明,加减归肾丸能够通过调节PI3K/Akt/mTOR信号转导通路,显著改善卵巢储备功能,延缓卵巢衰老。

1.5.2 调控Hh信号通路

1980年,NUSSLEIN-VOLHARD等^[53]在果蝇幼虫中发现了一种名为Hedgehog(Hh)的突变基因。随后,研究者在脊椎动物中也鉴定出其3个同源基因,即Sonic Hedgehog(SHH)、Desert Hedgehog(DHH)和Indian Hedgehog(IHH),这些基因编码的Hh蛋白均能激活Hh信号转导通路,进而调控干细胞稳态、促进血管再生并参与组织修复过程^[54]。经典的Hh信号转导通路是由Hh蛋白、Smo跨膜受体、Ptc跨膜受体、靶基因以及核转录因子一同构成。在细胞未进行Hh蛋白的分泌时,Ptc受体凭借对Smo受体的抑制作用来对Hh信号通路予以抑制。然而,一旦细胞开始分泌Hh蛋白,Hh蛋白会和Ptc受体相结合,从而消除了Ptc受体针对Smo受体的抑制作用。在卵巢中,Hh蛋白表达于卵泡颗粒细胞(granulosa cells, GCs),而膜细胞(theca cells, TCs)表面有大量的Ptc受体,Ptc既能与Hh结合,又能防止Hh信号扩散^[55]。有研究表明^[56]激活Hh信号通路不仅能提高雌性生殖干细胞(female germline stem cell, FGSCs)的体外增殖率,还能不影响FGSCs的定向分化。

金雪宁^[57]通过检索并阅读Hh信号通路与生殖系统之间联系的相关文献得出,Hh信号通路可以调节人卵巢中颗粒细胞增殖、细胞分化及卵泡生长、促进卵泡发育、促进卵巢细胞类固醇生成,从而提高生育能力;还通过秀丽隐杆线虫的转录组学测序数据,筛选出grd-14关键驱动基因与人类Hh基因同源,并通过综合分析证实在归肾丸治疗环磷酸胺诱导秀丽线虫生殖损伤模型的关键靶点中,Hh信号通路扮演重要角色。

1.6 调节下丘脑-垂体-卵巢轴

下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPO)由下丘脑、垂体和卵巢三者之间的相互作用共同构成,形成一个完整的神经内分泌调节机制,HPO轴功能紊乱也影响体内性激素的分泌,激素的分泌异常影响着卵泡的发育和排卵,进而影响卵巢储备功能。有研究表明,雌激素受体(estrogen receptor, ER)是一种糖蛋白,雌激素通过与ER结合发挥生物学效应^[58];孕激素受体(progesterone Receptor, PR)是一类核受体,孕激素通过与PR结合发挥生物学效应,ER、PR在HPO轴中均高度表达。已有研究证实,促性腺激素释放激素(GnRH)、FSH、促黄体生成激素(LH)、E₂、孕酮(P)的分泌和相互影响过程共同构成完整的HPO轴神经内分泌调节环路,这一环路的任何环节出现异常都将影响FSH、LH、E₂等分泌异常^[59],DOR患者表现为卵巢细胞分泌的抑制素降低,表现为FSH、LH分泌异常增加和E₂、P水平异常等^[60],DOR也会降低ER、PR的表达水平及功能。

崔丹丹等^[45]用归肾丸治疗DOR小鼠模型中得出,与模型组相比,归肾丸治疗组的小鼠血清中E₂和P水平显著升高,ER和PR mRNA的表达也明显增加。这表明归肾丸可能通过上调ER和PR的表达水平以及提高E₂和P的浓度,调节下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴的平衡,从而发挥治疗DOR的作用。

1.7 促进卵巢血管生成

卵巢的血液供应是影响卵巢生理功能的重要因素,卵巢是血管生成的活跃器官,若卵巢微循环发生障碍,将导致卵巢组织缺血、缺氧,影响卵巢必需及营养物质的供应,这些因素可能加速卵巢细胞的程序性死亡和卵泡的闭锁,从而对卵巢储备功能产生负面影响,因此,通过改善血管生成可以作为治疗DOR的一种潜在方法。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是调控卵巢微循环的关键因子之一,VEGF家族成员主要与3个跨膜酪氨酸激酶受体家族(VEGFRs)和2种神经纤毛蛋白(NRPs)的特异性结合,才能发挥生物学作用,其中VEGFR-2(也称为Flk-1)是主要研究的跨膜酪氨酸激酶受体之一^[61]。VEGF与Flk-1结合后,促进受体磷酸化,增强细胞内钙离子信号转导,刺激血管内皮细胞的增殖和迁移,进而有效促进血管新生^[62]。

曹俊岩^[63]研究表明,与加减逍遥散组、圣愈汤组、丹溪治湿痰方组相比,新加归肾丸组能通过明显改善VEGF及其受体Flk-1表达,来改善雷公藤多苷诱导的卵泡发育障碍、卵巢功能低下的状态,进一步有效改善和提高卵巢储备功能。

1.8 抗骨质疏松

骨质疏松属于一种由多种因素综合导致的骨量减少、骨组织微结构遭到破坏、骨的脆性增高,容易出现骨折的骨骼系统代谢性疾病^[64]。卵巢储备功能减退会引起骨量的减少,骨质疏松的发生,主要是由FSH、LH水平升高、雌激素水平下降所致^[65]。

崔丹丹等^[66]通过动物实验发现,归肾丸对卵巢储备功能低下模型小鼠的卵巢功能具有明显改善作用,并可能是通过改善小鼠血清FSH、LH水平来改

善小鼠的学习记忆力、骨密度和骨量情况。

综上所述,归肾丸通过多种机制治疗DOR,包括抑制细胞自噬和凋亡、改善性激素水平、调控相关因子表达、调节信号通路、影响下丘脑-垂体-卵巢轴、促进卵巢血管生成及抗骨质疏松。这些机制已通过实验验证,分子作用途径明确。

2 归肾丸临床治疗DOR的应用

2.1 归肾丸及其加减方治疗DOR

目前,中医药治疗DOR,是从多靶点、多环节、多系统的整体治疗,且具有不良反应小,安全性高的特点^[67]。一系列研究表明,归肾丸及其加减方能够改善DOR患者的心理状态、临床症状、基础血清激素水平,具体对精神抑郁、烦躁易怒、胸闷胁胀、失眠多梦、潮热、盗汗、月经周期、经量减少、经行乳房胀痛、性欲减退、夜尿次数、尿失禁等症状改善明显,对基础血清FSH、LH水平及AMH、抑制素B(INHB)的水平、卵巢的血流情况均显著改善^[4-5,68-69]。在治疗DOR引起的不孕症方面,已有研究证实,归肾丸及其加减方能改善DOR不孕患者的临床症状和卵巢功能,不但能够提高妊娠率,而且能够通过提高血清TGF-β1、BMP-10、GDF-9的表达来改善卵巢功能,帮助DOR不孕者恢复正常的内分泌、月经周期及经量,并且加减归肾丸具有诱发排卵、促进受孕的作用^[68,70-71]。

2.2 归肾丸及其加减方联合西药治疗DOR

在中医辨证论治和个体化治疗的指导下,中医药可显著改善临床症状、减少不良反应。结合西药治疗,能增强疗效、减轻西药不良反应,从而提高治愈率^[72]。毛芳等^[73]纳入200例DOR肾阴虚型患者,对照组患者用芬吗通治疗,观察组患者用芬吗通联合归肾丸加减治疗,研究结果提示,与对照组芬吗通治疗相比,观察组采取芬吗通联合归肾丸加减的治疗方式,效果良好,有效缓解了患者的肾虚症状,调节了性激素水平,并改善了DOR肾阴虚型患者的卵巢储备功能。在治疗DOR不孕患者的临床研究中表明,与雌孕激素序贯疗法相比,应用归肾丸或其加减方联合雌孕激素序贯疗法能够改善不孕症患者性激素水平及中医症状积分,显著提高患者的治疗总有效率、排卵率及妊娠率^[74-75];与单用芬吗通治疗相比,应用归肾丸或其加减方联合芬吗通治疗,能有效改善促排卵效果及性激素水平、显著提高临床疗效、改善卵巢储备功能,且未增加用药的不良反应^[76-77]。

2.3 归肾丸加减联合针灸治疗DOR

有研究表明,针药联合治疗是改善DOR的有效作用机制,它能抑制颗粒细胞凋亡和免疫反应,进而改善卵巢的内分泌功能,促进卵泡的生长、发育与成熟,从而有效改善DOR患者的临床症状^[78]。黎源等^[79]纳入80例DOR肾虚证患者,以耳穴压豆联合中药加味归肾丸治疗3个月经周期后,再以自身前后对照研究,结果显示,经过3个月经周期治疗后,80例DOR肾虚证患者临床症状评分明显下降,总体有效率达到91.25%,FSH水平也有效提高,AMH水平与AFC均升高,证明两者联用治疗DOR效果显著,值得临床进一步推广。黎源等^[80]选取120例DOR合并不孕的患者,并将其随机划分为观察组与

对照组,每组分别为60例,两组均接受常规的治疗,而观察组在常规治疗基础上,采用耳穴压豆结合加味归肾丸进行干预。结果表明,与常规治疗组相比,耳穴压豆联合加味归肾丸的治疗组在针对DOR合并不孕症患者的治疗中疗效更突出,可以增加卵巢体积,降低卵巢动脉血流阻力指数与中医证候积分,改善患者的卵巢功能与临床症状,同时提高患者的妊娠成功几率。

3 总结与展望

本文综述了归肾丸在治疗DOR中的临床应用及其作用机制,结果表明,无论单独使用归肾丸,还是与西药加减方联合使用,或是结合针灸治疗,均显示出显著疗效。现有研究仍存在若干局限性,如:①尽管归肾丸和DOR涉及多个信号通路,但目前实验仅证实PI3K/Akt/mTOR和Hh两条通路与两者相关。当前研究多集中于单一通路,未来应加强对多通路的综合研究,并深入探讨各通路间的相互作用及其潜在的中介分子。②随着辅助生殖系统(ART)的普及,越来越多DOR患者选择该疗法。在此背景下,归肾丸能否作为DOR患者试管前期促排卵治疗中的中西医联合用药之一?其适宜剂量是多少?如何规范用药剂量?这些问题值得探讨。③目前研究显示,DOR的发生与炎性损伤与铁死亡相关,且已有研究能证明中药能通过减轻卵巢铁死亡的程度,来提高卵巢储备,缓解DOR^[81-82]。但关于归肾丸是否能够通过缓解卵巢铁死亡来改善DOR,暂时还未有相关报道,因此,我们可以从铁死亡角度出发,进一步探索归肾丸在DOR治疗中的作用及其临床应用。④目前,相关临床研究多以单中心、小样本为主,大规模、多中心随机对照试验(RCT)的开展仍显不足。未来应加强相关领域的临床研究,以提供更为充足的科学依据,从而为其临床应用提供有力支持。综上所述,归肾丸对DOR具有显著疗效,联合用药效果令人满意。因此,建议进一步推广归肾丸的临床使用,使更多患者受益。

参考文献

- [1] Expert Group of Consensus on Clinical Diagnosis & Management of Diminished Ovarian Reserve; Reproductive Endocrinology & Fertility Preservation Section of Chinese Society on Fertility Preservation under Chinese Preventive Medicine Association. 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] JIAO ZX, BUKULMEZ O. Potential roles of experimental reproductive technologies in infertile women with diminished ovarian reserve[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(10): 2507-2517.
- [3] 周惠玲,刘奇才,邹亦庐,等. 高孕激素状态下促排卵方案中不同促性腺激素对卵巢储备功能低下患者促排卵效果的研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(11): 980-985.
- [4] 陈云. 归肾丸对卵巢储备功能下降的临床观察及实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [5] 詹小霜. 归肾丸治疗肾虚型DOR的临床观察及对卵巢功能减退小鼠影响的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [6] 张晓宇,康志媛. 康志媛运用归肾丸治疗肾阴虚型卵巢储备功能下降临床经验[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(8): 34-36.
- [7] XU X B, LAI Y Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [8] KAIPIA A, HSUEH AJ. Regulation of ovarian follicle atresia[J]. Annu Rev Physiol, 1997, 59: 349-363.
- [9] 杨阳,陶仕英,赵丕文,等. 卵巢早衰颗粒细胞凋亡调控机制的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(1): 16-19.
- [10] PETIT A, MWALE F, ZUKOR DJ, et al. Effect of cobalt and chromium ions on bcl-2, bax, caspase-3, and caspase-8 expression in human U937 macrophages[J]. Biomaterials, 2004, 25(11): 2013-2018.
- [11] SASSON R, TAJIMA K, AMSTERDAM A. Glucocorticoids protect against apoptosis induced by serum deprivation, cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and p53 activation in immortalized human granulosa cells: involvement of Bcl-2[J]. Endocrinology, 2001, 142(2): 802-811.
- [12] ASLAN A, BEYAZ S, GOK O, et al. Royal jelly abrogates fluoride-induced oxidative damage in rat heart tissue by activating the nrf-2/NF-κB and bcl-2/bax pathway[J]. Toxicol Mech Methods, 2021, 31(9): 644-654.
- [13] O'DRISCOLL L, LINEHAN R, CLYNES M. Survivin: role in normal cells and in pathological conditions[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2003, 3(2): 131-152.
- [14] KUMAZAWA Y, KAWAMURA K, SATO T, et al. HCG up-regulates survivin mRNA in human granulosa cells[J]. Mol Hum Reprod, 2005, 11(3): 161-166.
- [15] 蔡竞. 基于PI3K/AKT信号通路研究新加归肾丸促卵泡发育的分子机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [16] 史云,张玉珍,刘清飞. 加减归肾丸含药血清对卵巢颗粒细胞凋亡的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 37-39.
- [17] 龙旭. 基于PI3K/AKT信号通路研究新加归肾丸调节大鼠卵巢颗粒细胞增殖、凋亡的分子机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [18] 施陈楠,崔毓桂. 颗粒细胞和卵母细胞的自噬及其研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(6): 477-481.
- [19] YADAV PK, TIWARI M, GUPTA A, et al. Germ cell depletion from mammalian ovary: possible involvement of apoptosis and autophagy[J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1): 36.
- [20] LI X, YANG K B, CHEN W, et al. CUL3 (cullin 3)-mediated ubiquitination and degradation of BECN1 (beclin 1) inhibit autophagy and promote tumor progression[J]. Autophagy, 2021, 17(12): 4323-4340.
- [21] 封壮壮,宋瑞平,豆鹏程,等. 基于mTOR/Beclin1/LC3信号轴探讨制萎扶胃丸对胃癌前病变大鼠胃窦组织自噬的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(4): 361-370.
- [22] 柴婷婷,郑远海. 多发性骨髓瘤中相关自噬蛋白LC3的表达及意义[J]. 吉林医学, 2024, 45(11): 2643-2645.
- [23] LIU W J, YE L, HUANG W F, et al. p62 links the autophagy pathway and the ubiquitin-proteasome system upon ubiquitinated protein degradation[J]. Cell Mol Biol Lett, 2016, 21: 29.
- [24] 朱文渊,杜彦芳. 归肾丸对卵巢储备功能减退小鼠模型卵巢自噬的影响[J]. 河北中医药学报, 2023, 38(4): 11-15.
- [25] PEIGNÉ M, DECANter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12: 26.
- [26] RUSSELL N, GILMORE A, ROUDEBUSH WE. Clinical utilities of anti-müllerian hormone[J]. J Clin Med, 2022, 11(23): 7209.
- [27] 李如男,郭兴道,陈文杨,等. 女性关键生育力评价指标雌二醇、抗苗勒管激素及窦卵泡数目的拉曼光谱检测[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(11): 1223-1230.
- [28] WANG Q, ZHAO S X, HE J N, et al. Repeated superovulation accelerates primordial follicle activation and atresia[J]. Cells, 2022, 12(1): 92.
- [29] 詹小霜,龚萍,刘艳娟,等. 归肾丸对自身免疫卵巢储备功能

- 下降小鼠卵巢功能的影响[C]//2016全国中西医结合妇产科研究进展学术研讨会暨2016年第一届江浙沪中西医结合妇产科高峰论坛论文集.上海:全国中西医结合学会,2016:119-120.
- [30] 赵晨凯. 归肾丸对DOR模型小鼠卵巢功能影响的实验研究[D].武汉:湖北中医药大学,2016.
- [31] BELLI M, SHIMASAKI S. Molecular aspects and clinical relevance of GDF9 and BMP15 in ovarian function[J]. *Vitam Horm*, 2018, 107: 317-348.
- [32] SANFINS A, RODRIGUES P, ALBERTINI DF. GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(10): 1741-1750.
- [33] 李爽,夏阳,夏天. 补肾调冲方对半乳糖致POF大鼠始基卵泡募集及卵泡闭锁相关因子GDF-9表达的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(11): 2267-2270.
- [34] CHANG HM, QIAO J, LEUNG PCK. Oocyte-somatic cell interactions in the human ovary—novel role of bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 23(1): 1-18.
- [35] AL-AZZAM N, KONDETI V, DUAH E, et al. Modulation of mast cell proliferative and inflammatory responses by leukotriene d4 and stem cell factor signaling interactions[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(3): 595-602.
- [36] HU R, LOU Y, WANG FM, et al. Effects of recombinant human AMH on SCF expression in human granulosa cells[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3): 1481-1485.
- [37] YAO K, LAU SW, GE W. Differential regulation of Kit ligand A expression in the ovary by IGF-I via different pathways[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(1): 138-150.
- [38] TAKEDA J, SEINO S, BELL GI. Human Oct3 gene family: cDNA sequences, alternative splicing, gene organization, chromosomal location, and expression at low levels in adult tissues[J]. *Nucleic Acids Res*, 1992, 20(17): 4613-4620.
- [39] PALMIERI SL, PETER W, HESS H, et al. Oct-4 transcription factor is differentially expressed in the mouse embryo during establishment of the first two extraembryonic cell lineages involved in implantation[J]. *Dev Biol*, 1994, 166(1): 259-267.
- [40] VERLINSKY Y, MOROZOV G, VERLINSKY O, et al. Isolation of cDNA libraries from individual human preimplantation embryos[J]. *Mol Hum Reprod*, 1998, 4(6): 571-575.
- [41] ABDEL-RAHMAN B, FIDDLER M, RAPPOLEE D, et al. Expression of transcription regulating genes in human preimplantation embryos[J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(10): 2787-2792.
- [42] TANAKA SS, TOYOOKA Y, AKASU R, et al. The mouse homolog of Drosophila Vasa is required for the development of male germ cells[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(7): 841-853.
- [43] SAYASITH K, BROWN KA, LUSSIER JG, et al. Characterization of bovine early growth response factor-1 and its gonadotropin-dependent regulation in ovarian follicles prior to ovulation[J]. *J Mol Endocrinol*, 2006, 37(2): 239-250.
- [44] CALOGERO A, LOMBARI V, DE GREGORIO G, et al. Inhibition of cell growth by EGR-1 in human primary cultures from malignant glioma[J]. *Cancer Cell Int*, 2004, 4(1): 1.
- [45] 崔丹丹,马雯雯,文露,等. 归肾丸对卵巢储备功能低下小鼠卵巢Oct-4、MVH及Egr-1表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(1): 76-80.
- [46] 白俊,吴也可,吴克明,等. 雷公藤甲素通过PI3K/AKT/mTOR通路诱导卵巢颗粒细胞自噬的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3429-3434.
- [47] 李甜甜,张江宇,李荔. PI3K/Akt在多囊卵巢综合征发病机制中作用的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(11): 1596-1602.
- [48] MAIDARTI M, ANDERSON RA, TELFER EE. Crosstalk between PTEN/PI3K/Akt signalling and DNA damage in the oocyte: implications for primordial follicle activation, oocyte quality and ageing[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 200.
- [49] 朱玲,罗颂平,许丽绵,等. 从卵泡凋亡的调节机制研究左归丸对免疫性卵巢早衰的治疗作用[C]//“新成果·新进展·新突破”中华中医药学会2013年学术年会、第三次中华中医药科技成果论坛论文集.北京:中华中医药学会,2013:287-289.
- [50] CHOI J, JO M, LEE E, et al. AKT is involved in granulosa cell autophagy regulation via mTOR signaling during rat follicular development and atresia[J]. *Reproduction*, 2013, 147(1): 73-80.
- [51] GROSBOIS J, DEMEESTERE I. Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during *in vitro* human follicle activation[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(9): 1705-1714.
- [52] 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.
- [53] NÜSSLEIN-VOLHARD C, WIESCHAUS E. Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila[J]. *Nature*, 1980, 287(5785): 795-801.
- [54] INGHAM PW, MCMAHON AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(23): 3059-3087.
- [55] RUSSELL MC, COWAN RG, HARMAN RM, et al. The hedgehog signaling pathway in the mouse ovary[J]. *Biol Reprod*, 2007, 77(2): 226-236.
- [56] 陈雪伟. Hedgehog信号通路对雌性生殖干细胞体外增殖及分化的影响[D].呼和浩特:内蒙古大学,2021.
- [57] 金雪宁. 归肾丸治疗卵巢储备功能减退Meta分析及机制研究[D].扬州:扬州大学,2023.
- [58] 黎飏,李海,陈建海,等. 雌激素受体- α 基因多态性对广西壮族绝经后妇女卵巢功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12): 2625-2627.
- [59] 王凤阳. 基于“下丘脑-垂体-卵巢”轴探讨培元经推拿治疗卵巢储备功能低下的效应机制[D].长春:长春中医药大学,2022.
- [60] YDING ANDERSEN C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle[J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23(1): 16-24.
- [61] 邬建飞,字向东. VEGF家族及其受体调控雌性动物生殖活动的研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2022, 58(9): 69-76.
- [62] PARÉ-BRUNET L, GLUBB D, EVANS P, et al. Discovery and functional assessment of gene variants in the vascular endothelial growth factor pathway[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(2): 227-235.
- [63] 曹俊岩. 雷公藤多苷致大鼠卵泡发育障碍模型的中医证候属性研究[D].成都:成都中医药大学,2011.
- [64] 罗湘杭,周若琦. 骨质疏松的病因及发病机制研究进展[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(6): 10-15.
- [65] 韩芳芳. 补肾填精中药干预卵巢储备功能减退相关骨代谢的临床及实验研究[D].北京:中国中医科学院,2023.
- [66] 崔丹丹,马雯雯,文露,等. 归肾丸对卵巢储备功能低下小鼠学习记忆能力和骨密度的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2014, 43(3): 243-248.
- [67] 李芳,姚玉华. 中医药治疗卵巢储备功能低下研究进展[J]. *光明中医*, 2023, 38(15): 3062-3066.
- [68] 李莹莹. 加减归肾丸治疗卵巢储备功能减退的临床观察[D].广州:广州中医药大学,2013.
- [69] 徐可. 加减归肾丸治疗高龄肾虚肝郁型卵巢储备功能减退的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2022.

经典名方半夏白术天麻汤的历史沿革及现代应用

杨泽锐¹,刘红旭²,赵悦辰³,岳峥嵘¹,刘巍²

(1.北京中医药大学,北京 100029;2.首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010;
3.广州中医药大学,广东 广州 510006)

摘要:目的 系统考证半夏白术天麻汤的历史源流、药物基原演变及现代临床应用,为经典名方的传承创新提供依据。方法 通过中华医典检索古代文献,结合中国知网(CNKI)、PubMed数据库的现代研究,依据纳入排除标准筛选古籍64部,涉及条文116条,及现代文献387篇,提取药物组成、剂量、炮制、主治等信息,分析其历史沿革与临床应用规律。结果 半夏白术天麻汤首载于金元时期《脾胃论》,原方13味药,经后世演变形成17种组方形式,核心药物保持半夏、白术、天麻配伍;历代剂量换算显示宋元时期一两约41.30 g,明清一钱约3.73 g;煎服法以煮散为主,多配伍生姜为引;古代主治以痰厥头痛和脾虚痰逆证为主,现代拓展应用于高血压、脑卒中、代谢综合征等12类疾病,涉及神经、循环等多个系统。结论 半夏白术天麻汤传承过程中形成“脾虚-痰浊-风动”核心病机的普适性,其现代应用通过钠代谢调控、肠道屏障修复及炎症抑制等多靶点机制实现创新拓展,为经典名方现代化研究提供“理法方药-生物网络-临床表型”整合范式。

关键词:半夏白术天麻汤;《脾胃论》;历史沿革;现代应用;痰浊上扰;盐敏感性高血压

中图分类号: R289.5 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.04.016

Historical Evolution and Modern Applications of the Classic Famous Formula Banxia Baizhu Tianma Decoction (半夏白术天麻汤)

YANG Zerui¹, LIU Hongxu², ZHAO Yuechen³, YUE Zhengrong¹, LIU Wei²

(1.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; 3.Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China)

Abstract: Objective To systematically investigate the historical origins, evolution of herbal origins, and modern clinical applications of Banxia Baizhu Tianma Decoction (半夏白术天麻汤, BBTD), providing evidence for the inheritance and innovation of classical formulas. **Methods** Ancient literature was collected from China Medical Classics (5th edition), while modern studies were retrieved from CNKI and PubMed databases. Following inclusion/exclusion criteria, 64 classical texts (containing 116 relevant entries) and 387 modern articles were selected. Data on herbal components, dosage, processing methods, and clinical indications were extracted to analyze historical evolution and clinical application patterns. **Results** BBTD was first documented in *Treatise on Spleen and Stomach* during the Jin-Yuan Dynasty, comprising

基金项目:国家自然科学基金项目(82204997)

作者简介:杨泽锐(1998-),男,安徽滁州人,硕士,研究方向:针药结合防治慢性疼痛的效应机制。

通讯作者:刘巍(1988-),女,北京人,副主任医师,硕士,研究方向:中西医结合防治心血管疾病基础与临床。

- [70] 张圣江,周杨,高明松,等. 归肾丸加减治疗肾虚型卵巢储备功能下降不孕症疗效及对血GDF-9、BMP-10影响[J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(2):291-295.
- [71] 章春风,朱曙明,应晓萍,等. 归肾丸加减治疗肾虚型卵巢储备功能下降所致的不孕症[Z]. 海宁市科学技术局. 2015-11-28.
- [72] 葛任洁,胡荣魁,陈昊,等. 卵巢储备功能下降的中医药诊治进展[J]. 中华中医药杂志,2020,35(1):322-325.
- [73] 毛芳,仲英华,曹晓春. 归肾丸加减联合芬吗通治疗肾阴虚型卵巢储备功能减退的临床观察[J]. 中国中医药科技,2024,31(5):911-913.
- [74] 耿健. 归肾丸治疗肾虚型卵巢储备功能下降不孕症患者的效果[J]. 中国医药指南,2021,19(6):136-137.
- [75] 张新颖. 归肾丸加减治疗肾虚型卵巢储备功能下降不孕症的疗效评价[J]. 中国医药指南,2018,16(14):178-179.
- [76] 李晓林,汤华,李丽. 归肾丸加减联合芬吗通治疗卵巢储备功能低下性不孕患者临床效果及对性激素水平影响[J]. 临床误诊误治,2019,32(5):54-58.
- [77] 王酩,王树庆,姜国辉. 归肾丸联合芬吗通对卵巢储备功能低下性不孕患者促排卵效果及性激素水平的影响研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2018,21(3):258-261.
- [78] 贾紫干,冯晓玲,赵颜,等. 针药结合治疗卵巢储备功能下降的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2019,34(3):1124-1127.
- [79] 黎源,靳艳文. 加味归肾丸联合耳穴压豆治疗卵巢储备功能减退患者的临床疗效观察[J]. 中医临床研究,2024,16(24):106-109.
- [80] 黎源,靳艳文,李健芳. 加味归肾丸联合耳穴压豆对卵巢储备功能减退合并不孕症患者的治疗效果[J]. 广西医学,2023,45(17):2093-2096.
- [81] 王艺绚,李祖昂,郑允玲,等. 基于NLRP3炎症小体探讨补冲调经方对卵巢储备功能减退模型大鼠卵巢组织铁死亡的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(3):40-48.
- [82] 张莉莉. 潜阳封髓丹治疗卵巢储备功能减退(肾阴阳两虚证)的临床疗效及机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2024.