

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.03.013

· 文献综述 ·

# 中医药治疗早发性卵巢功能不全网络药理学研究进展\*

马晶晶<sup>1</sup> 林润州<sup>1</sup> 邱芷莹<sup>1</sup> 王振宇<sup>2</sup> 沈文娟<sup>3△</sup><sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生院,哈尔滨 150006<sup>2</sup>哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科,哈尔滨 150086<sup>3</sup>黑龙江中医药大学附属第一医院妇科一科,哈尔滨 150040**关键词** 早发性卵巢功能不全;网络药理学;作用机制;研究进展**中图分类号** R271.9 **文献标志码** A

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在 40 岁之前出现卵巢功能减退,主要表现为雌激素水平波动性下降、促性腺激素水平升高及月经异常<sup>[1]</sup>。在 POI 概念产生之前,卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是被临床广泛使用的专业术语,但随着人们对该病研究的深入,发现其病因复杂、临床表现多样且呈进行性发展,“卵巢早衰”逐渐被“早发性卵巢功能不全”所代替<sup>[2]</sup>。最新研究显示,全球女性 POI 的总体患病率为 3.5%,其中发展中国家 POI 患病率为 5.3%,且处于上升趋势<sup>[3]</sup>。现代女性生育年龄普遍后移以及“三孩政策”的实施使得 35 岁以上女性的生育需求增加,因而 POI 成为影响女性生育能力的重要问题,且其与心血管疾病、骨质疏松、神经认知功能障碍以及心理社会问题等多种健康问题相关<sup>[4]</sup>。目前西医临床对 POI 尚无特效药物和方法,主要是使用激素替代疗法,然而激素替代疗法具有急性肝损伤、肝功能障碍、血管栓塞等风险<sup>[5]</sup>,不易被患者接受。临床实践表明,中医药治疗 POI 疗效显著,然而其作用机制难以被揭示。网络药理学是一门以基因组学、蛋白组学等理论为基础的新兴学科,近年来运用网络药理学的方法研究中医药治疗 POI 的机制成为新的研究热点。基于此,本文就目前运用网络药理学研究中药治疗 POI 的机制研究进展进行综述,旨在揭示中医药对 POI 的作用机制,并为进一步的研究提供思路与方法。

## 1 网络药理学在中医药研究中的应用

“网络药理学”这一概念在 2007 年由 Andrew

L. Hopkins 最早提出<sup>[6]</sup>,随着生物信息学、多药生态学和系统生态学的发展,基于网络的药物探索和发现成为颇具潜力的药物开发方法。目前,网络药理学已被广泛应用于研究“复合蛋白/基因疾病”等方面,其从网络的角度描述生物系统、药物和疾病之间的关系,这与中医药学的整体观哲学有相似性<sup>[7]</sup>。中医药对机体的作用是多靶点、多途径的,而网络药理学正是属于多学科和跨学科领域的一种新方法,可以清晰地揭示出中药的活性成分、作用靶点以及作用于疾病的通路,绘制成“中药-有效成分-靶点-疾病”网络,展现出中药通过多靶点、多途径治疗疾病的特点。另外,运用网络药理学的方法进行中医药的现代化研究并结合分子对接实验或动物实验,能更有力地证明其科学性。运用网络药理学来揭示和验证中药的药理作用和作用机制,有助于将中医从基于经验的医学转变为循证医学,为实现中医药的国际化 and 现代化提供新的思路与方法<sup>[8]</sup>。

## 2 中医药治疗 POI 的网络药理学研究进展

### 2.1 单药研究

中医认为 POI 以肾虚为本,与心、肝、脾密切相关。基于数据挖掘探究中医经典医案中有关 POI 的用药规律发现,紫河车、白芍、女贞子、熟地黄、杜仲、黄精等使用频率较高<sup>[9]</sup>。其中紫河车为血肉有情之品,可温肾补精、益气养血,现代研究表明其可调节 POI 患者激素水平,增厚子宫内膜,缓解临床症状<sup>[10]</sup>。运用网络药理学探索紫河车对 POI 的作用时发现,有 16 个高活性成分通过影响 EP300、CREBBP、ESR1、TP53、AKT1、MAPK1、MAPK3 等靶点来调节 PI3K-Akt/mTOR、cAMP、MAPK 等信号通路发挥对 POI 的治疗作用<sup>[11]</sup>。白芍味苦酸,性微寒,入肝、脾二经,

\* 黑龙江省中医药科研项目(No. ZYW2023-014)

△ 通信作者, Corresponding author, E-mail: juanws81@163.com

具有养血调经、平抑肝阳等功效,POI 肾虚夹杂肝郁之证使用尤多。网络药理学研究发现,白芍可能通过  $\beta$ -谷甾醇、山柰酚和儿茶素等有效成分介导 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、AGE-RAGE 信号通路等发挥调节免疫和抗炎作用,并抑制卵母细胞凋亡和增加卵母细胞数量,从而治疗 POI<sup>[12]</sup>。女贞子是临床治疗 POI 的常用药物,入肝、肾经,具有补益肝肾的作用。研究发现其有 10 个主要活性成分,作用于关键靶点 TP53、AKT1、CASP3 等,通过 TNF、HIF-1、NF- $\kappa$ B、JAK-STAT、脂质与动脉粥样硬化、癌症、化学致癌-受体激活等通路治疗 POI<sup>[13]</sup>。熟地黄、杜仲、黄精均为补益类中药,在四物汤、奇效四物汤、举胎四物汤、定经汤等临床治疗 POI 疗效较好的经典方剂中应用频繁。运用网络药理学研究发现:熟地黄主要活性成分有 2 个,杜仲主要活性成分有 25 个,黄精主要活性成分有 12 个;熟地黄潜在靶点 101 个,杜仲潜在靶点 556 个,黄精潜在靶点 407 个;HIF-1、PI3K-Akt、FoxO 以及雌激素相关通路为其治疗 POI 的主要途径<sup>[14]</sup>。综上可知,中医治疗 POI 多运用补益类中药,紫河车、白芍、女贞子、熟地黄、杜仲、黄精等可通过多成分、多靶点、多途径发挥治疗 POI 的作用。

## 2.2 药对研究

北沙参-玉竹为国医大师柴松岩治疗 POI 的核心药对,通过补肺之气、阴,加强脾胃生化之能力。网络药理学研究显示,北沙参-玉竹在中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)中经过筛选获得 16 个有效活性成分,推测 EGFR、ESR1、AKT1、TP53、MTOR、CYP19A1、IL-6、PTGS2 可能是关键靶点,并通过影响 PI3K-Akt 及其干预的多个下游通路作用于 POI<sup>[15]</sup>。仙茅-淫羊藿具有补肾阳、强筋骨的作用,多项临床研究表明该药对可有效治疗 POI。运用网络药理学研究发现,该药对中的槲皮素、豆甾醇和  $\beta$ -谷甾醇等活性成分通过 PTGS1、PTGS2 和 NCOA2 等靶点影响 MAPK、P53、PI3K-Akt、甲状腺激素、孕酮介导的卵母细胞成熟、细胞凋亡、肿瘤坏死因子信号途径等治疗 POI<sup>[16]</sup>。药对可使药物协同增效,北沙参-玉竹、仙茅-淫羊藿等通过多成分综合作用达到治疗 POI 的目的。

## 2.3 复方研究

中药复方治疗 POI 主要应用补益脾肾、调肝养血之类,使得天癸充盛,冲任调和。临床经验与文献研究表明,经典名方——归肾丸、左归丸、左归饮、四物汤、金匱肾气丸、二至丸、益经汤、当归补血汤、五子衍

宗丸,近现代经验方——二仙汤、寿胎丸、调经汤、滋癸益经汤、补肾安坤汤、补肾健脾方、宁心通郁滋肾方、加味八珍益母胶囊等对 POI 的治疗作用显著。

### 2.3.1 经典名方

归肾丸可通过影响 PI3K-Akt、FoxO、TNF、凋亡相关信号通路起到治疗 POI 的作用,推测其作用机制与发挥雌激素样作用及抑制炎症反应有关<sup>[17]</sup>。左归丸主要活性成分豆甾醇、槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇等作用于 MAPK、FoxO、TNF、PI3K-Akt 等信号通路,调控细胞增殖、凋亡及炎症因子的表达,发挥对 POI 的治疗作用<sup>[18]</sup>。左归饮通路富集分析结果包含 HIF-1、FoxO 等多条信号通路,通过提高机体抗氧化能力、发挥雌激素样作用,延缓卵巢衰老<sup>[19]</sup>。四物汤主要通过凋亡相关信号通路、血管形成相关通路、卵巢类固醇合成及雌激素相关信号通路发挥改善 POI 激素水平及其相关并发症的作用<sup>[20]</sup>。金匱肾气丸与 MAPK、PI3K-Akt、HIF-1 等信号通路关系密切,通过调节激素的分泌与合成、抗氧化、抗炎发挥对 POI 的治疗作用<sup>[21]</sup>。二至丸包含女贞子和旱莲草 2 种药物,主要通过 TP53、TNF、PI3K-Akt 等 21 条信号通路治疗 POI<sup>[22]</sup>。在《傅青主女科》一书中,益经汤是“年未老经水断”的主方,该方主要活性成分——槲皮素、人参皂苷、黄芩苷等通过参与氧化应激、调控卵巢细胞凋亡、改善免疫功能,发挥保护卵巢的作用<sup>[23]</sup>。当归补血汤 KEGG 富集分析共得到 170 条信号通路,其中 IL-7、TNF、AGE-RAGE、PI3K-Akt、MAPK 等信号通路与 POI 有关<sup>[24]</sup>。五子衍宗丸是补肾益精的经典用方,有“种子第一方”之称,其对 POI 作用机制包括:减少氧化应激反应、影响激素受体表达、减轻炎症介质对卵巢的损害、发挥类雌激素样作用等<sup>[25]</sup>。

### 2.3.2 近现代经验方

二仙汤对 POI 的治疗作用主要涉及细胞生长、信号传导及疾病的发生等 3 个方面<sup>[26]</sup>。寿胎丸主要通过抗细胞凋亡、发挥类雌激素样作用及提高机体抗氧化能力而达到治疗 POI 的目的<sup>[27]</sup>。调经汤与 POI 相关的靶基因共有 192 个,KEGG 富集分析发现这些共同靶点主要富集在 TNF、IL-7、PI3K-Akt、雌激素等信号通路,通过多途径、多靶点干预 POI<sup>[28]</sup>。妇科名家张玉珍教授拟定的专病专方——滋癸益经汤主要通过激活 p53、HIF-1、PI3K-Akt、FoxO 信号通路治疗 POI,作用机制可能与细胞增殖和凋亡、原始卵泡激活、抗氧化应激等有关<sup>[23]</sup>。刘金星教授将二至丸合二仙汤加减制成补肾安坤汤,该方可通过 p53 信号通路、cAMP 信号通路及甲状腺激素信号途径治疗

POI<sup>[29]</sup>。补肾健脾方通过调控 HIF-1、IL-7、内分泌抵抗等相关通路,改善卵泡发育情况,发挥对 POI 的治疗作用。有学者团队以《傅青主女科》为基础加减制出宁心通郁滋肾方,此方主要通过修复氧化损伤、调控氧化应激而改善卵巢功能<sup>[30]</sup>。加味八珍益母胶囊治疗 POI 可能与其激活雌激素信号通路及类雌激素样作用有关<sup>[31]</sup>。

综上可知,中药复方治疗 POI 与 PI3K-Akt、FoxO、HIF-1、TNF、MAPK 等信号通路密切相关,主要通过发挥类雌激素样作用、调控氧化应激、调节生殖内分泌激素、影响细胞增殖与凋亡等途径治疗 POI。

### 3 不足与展望

网络药理学为中医药治疗 POI 的相关机制进行一定揭示,为进一步的科学研究提供了新的方法与思路,但仍存在一些不足:①现有数据库的数据完整性需进一步提高,例如在左归丸的研究中,TCMSP 数据库中未能检索到鹿角胶和龟板;②中药复方治疗疾病的机制是复杂的,受用量、配伍、煎服方法等多种因素的影响,并非各种成分的简单叠加,故运用网络药理学揭示中药复方对于疾病的作用机制尚有一些局限性。相信随着科学技术的发展,有关网络药理学的方法将不断完善,能更准确地揭示中医药的作用机制,更好地服务于中医药的国际化 and 现代化。

### 参 考 文 献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:357-359.
- [2] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2022,63(12):1193-1198.
- [3] Li M, Zhu Y, Wei J, et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *Climacteric*, 2023, 26(2):95-102.
- [4] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper[J]. *Climacteric*, 2020, 23(5):426-446.
- [5] 王亚平,郁琦. 卵巢早衰激素补充治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(8):730-733.
- [6] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10):1110-1111.
- [7] Zhang R, Zhu X, Bai H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:123.
- [8] Yuan Z, Pan Y, Leng T, et al. Progress and prospects of research ideas and methods in the network pharmacology of traditional Chinese medicine[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2022, 25:218-226.
- [9] 王阳. 基于数据挖掘探究中医经典医案中早发性卵巢功能不全的用药规律[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
- [10] 张丽,曾莉,曹俊岩. 加味紫河车方治疗卵巢早衰临床研究[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(7):122-124.
- [11] 童鑫,王菲,帅维维,等. 基于网络药理学探讨紫河车治疗卵巢功能早衰的机制研究[J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(2):104-107.
- [12] 陆岩,黄旭春,曹晓静,等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨白芍治疗早发性卵巢功能不全的作用机制[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(6):1383-1390.
- [13] 周彤. 女贞子及其炮制品对实验性卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响[D]. 长春:长春中医药大学,2022.
- [14] 何佳璘. 基于中药典方网络药理学的早发性卵巢功能不全调控靶点及其机制研究[D]. 北京:北京协和医学院,2022.
- [15] 王雨琦,严如根,靖文君,等. 基于网络药理学及分子对接技术探究北沙参-玉竹治疗卵巢早衰的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(5):645-654.
- [16] 张欢欢,曾丽盈,李莉. 基于网络药理学的仙茅-淫羊藿药对治疗卵巢早衰机制研究[J]. *西部中医药*, 2022, 35(11):52-58.
- [17] 邵芷若,关永格. 基于网络药理学探讨归肾丸治疗卵巢早衰的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(11):1332-1342.
- [18] 王雨琦,仇华,严如根,等. 基于 microRNAs 差异分析和网络药理学预测左归丸化裁方治疗早发性卵巢功能不全相关机制[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(4):81-86, 后插 11-后插 15.
- [19] 陈衍,唐金艳,马晓蓉,等. 左归饮“异病同治”早发性卵巢功能不全、闭经、绝经综合征的网络药理学研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2021, 44(6):744-752.
- [20] 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.
- [21] 何佳璘,杨丽雅,郭一鸣,等. 基于网络药理学和分子对接预测金匱肾气丸治疗早发性卵巢功能不全的作用机制[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(5):661-670.
- [22] 张思敏,刘慧萍,刘平安,等. 基于生物信息学对二至丸治疗卵巢早衰的机制研究[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(22):12-17.
- [23] 杨益雯,田海艳,罗颂平,等. 滋癸益经汤治疗卵巢早衰作用机制的网络药理学研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(11):2485-2491.
- [24] 谭雅文,刘建,张思君,等. 基于网络药理学及分子对接的当归补血汤治疗早发性卵巢功能不全的分子机制研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(10):163-167, 后插 2-后插 4.

科杂志, 2022, 55(5): 441-451.

- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 31.
- [4] 张锦红, 彭蓉, 杜宇, 等. 帕金森病睡眠量表中文版在中国西南地区的信效度研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(41): 3294-3299.
- [5] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 260-263.
- [6] 荆晓雷, 庄红霞, 岳佳佳, 等. 帕金森疲劳程度量表的汉化及信效度检验[J]. 护理研究, 2020, 34(23): 4164-4167.
- [7] Chen K, Yang YJ, Liu FT, et al. Evaluation of PDQ-8 and its relationship with PDQ-39 in China: a three-year longitudinal study[J]. Health Qual Life Outcomes, 2017, 15(1): 170.

- [8] 张辉, 王运良. 帕金森病的发病机制及治疗进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(15): 1371-1380.
- [9] 杨琳, 占满桂. 中药高位足浴联合涌泉穴按摩治疗失眠30例[J]. 河南中医, 2016, 36(4): 707-708.
- [10] 韩鹏, 李冀, 胡晓阳, 等. 酸枣仁的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 110-114.
- [11] 胡云飞, 王玺, 刘晴, 等. 中药茯神相关研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(1): 115-121.
- [12] 牛佳牧, 刘嘉玮, 林慧娇, 等. 五味子酸性多糖对小鼠抗疲劳作用的实验研究[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2020, 21(6): 730-733.

(收稿日期: 2024-03-01)

(上接第 206 页)

- [25] 钟静文. 基于网络药理学和分子对接探讨五子衍宗丸治疗卵巢早衰的分子机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [26] 高歌, 刘金星. 二仙汤治疗卵巢早衰作用网络与机制研究[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(2): 217-226.
- [27] 陈衍, 唐金艳, 马晓蓉, 等. 寿胎丸治疗早发性卵巢功能不全的网络药理学研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(18): 2672-2679, 2685.
- [28] 刘希萍, 刘佳俐, 陈学奇, 等. 基于网络药理学比较调经汤与促排卵西药的作用机制——以卵巢早衰为例[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(6): 579-591.

- [29] 解小慧, 刘金星. 基于网络药理学研究补肾安坤汤治疗早发性卵巢功能不全的作用机制[J]. 中国医药导报, 2022, 19(9): 31-36.
- [30] 马佳文, 李想, 张翼宙. 基于网络药理学与分子对接探究宁心通郁滋肾方治疗早发性卵巢功能不全的作用机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(3): 252-263.
- [31] 韩丽颖, 王帅, 包永睿, 等. 基于雌激素信号通路传导加味八珍益母胶囊治疗卵巢早衰的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(20): 201-208.

(收稿日期: 2024-03-11)