

引用: 史力卉, 王艳辉, 雷磊. 中医药调控Nrf2信号通路治疗早发性卵巢功能不全的研究进展[J]. 中医导报, 2026, 32(4): 144-152.

# 中医药调控Nrf2信号通路治疗早发性卵巢功能不全的研究进展\*

史力卉, 王艳辉, 雷磊

(湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208)

[摘要] 早发性卵巢功能不全(POI)是一种卵巢活性过早丧失、会诱发40岁以下女性出现低雌激素状态的生殖内分泌疾病,严重影响女性心理健康和生活质量。目前西医治疗POI以激素替代疗法(HRT)为主,虽可取得较好的临床疗效,但易出现消化道不良反应,且长期使用会增加女性罹患血栓栓塞症、子宫内膜增生、子宫内膜癌等疾病的风险。近年来,中医药在POI的治疗中展现出了疗效佳、不良反应小、治疗系统性强等特点,得到了广泛的关注和研究。POI发病机制较为复杂,目前研究发现其主要与氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等方面关系密切。核因子红系2相关因子2(Nrf2)信号通路是细胞应对氧化应激和维持细胞稳态的重要调节通路,它主要参与抗氧化、抗炎、增强解毒酶活性等保护性生物学过程。近期有关研究指出,中医药可通过Nrf2信号通路抑制氧化应激、炎症反应、颗粒细胞(GCs)凋亡并减轻细胞铁死亡强度,从而改善卵巢功能。基于此,本文从Nrf2信号通路概况、Nrf2信号通路在POI中的作用、中医药通过Nrf2信号通路治疗POI等方面对近年来中医药通过Nrf2信号通路治疗POI的相关研究报道进行综述,以期为临床治疗POI提供新的切入点。

[关键词] 早发性卵巢功能不全;核因子红系2相关因子2(Nrf2)信号通路;中医药;氧化应激;研究进展

[中图分类号] R271.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)04-0144-09

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.04.023

## Research Progress on the Regulation of the Nrf2 Signaling Pathway by Traditional Chinese Medicine for Treating Premature Ovarian Insufficiency

SHI Lihui, WANG Yanhui, LEI Lei

(College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China)

[Abstract] Premature ovarian insufficiency (POI) is a reproductive endocrine disorder characterized by premature loss of ovarian activity, resulting in a hypoestrogenic state in women under 40 years of age, which severely affects their mental health and quality of life. Current Western medical treatment for POI is mainly hormone replacement therapy (HRT). Although HRT can achieve favorable clinical outcomes, it is prone to gastrointestinal adverse reactions, and long-term use increases the risk of thromboembolism, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, and other diseases. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has gained widespread attention and research interest for its advantages in the treatment of POI, including good efficacy, low side effects, and a systematic therapeutic approach. The pathogenesis of POI is complex, and current studies have found that it is closely related to oxidative stress, inflammatory responses, and apoptosis. The nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway is a key regulatory pathway for cellular responses to oxidative stress and maintenance of cellular homeostasis, primarily involved in protective biological processes such as antioxidation, anti-inflammation, and enhancement of detoxifying enzyme activity. Recent studies have indicated

\*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课题(W20243198);湖南省研究生科研创新项目(CX20251215)

通信作者:雷磊,男,教授,研究方向为中西医结合防治妇产科疾病

that TCM can inhibit oxidative stress, inflammatory responses, and granulosa cell (GC) apoptosis, as well as attenuate the intensity of ferroptosis through the Nrf2 signaling pathway, thereby improving ovarian function. Based on these findings, this article reviews recent research reports on the treatment of POI with TCM via the Nrf2 signaling pathway, covering an overview of the Nrf2 signaling pathway, its role in POI, and the application of TCM in treating POI through this pathway, aiming to provide new insights for clinical treatment of POI.

[Keywords] premature ovarian insufficiency (POI); nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway; traditional Chinese medicine; oxidative stress; research progress

原发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency,POI)是一种卵巢活性过早丧失,导致40岁以下女性出现低雌激素状态的临床综合征<sup>[1]</sup>,其核心病理特征为卵泡储备和发育异常,包括原始卵泡数量减少、卵泡募集/成熟紊乱或卵泡闭锁加速<sup>[2]</sup>。颗粒细胞(granulosa cells,GCs)作为卵泡微环境的重要组成部分,当其受到异常氧化应激、自噬紊乱、细胞凋亡或铁死亡等细胞应激反应影响时,均可能促使卵泡发生过早闭锁,进而导致卵巢功能减退<sup>[3-7]</sup>。流行病学研究显示,POI的患病率高达3.5%,且有年轻化趋势,严重影响女性的身心健康<sup>[8-10]</sup>。目前,西医治疗POI主要依赖激素替代疗法(hormone replacement therapy,HRT),其虽能改善症状,但易引起消化道反应,长期使用还会增加血栓、子宫内膜增生及癌变风险<sup>[11]</sup>。因此,探索更安全有效的治疗手段尤为重要。中医药凭借其多成分、多靶点及多通路的综合调控特性,在POI治疗中展现出确切疗效和较高安全性,已成为近年研究热点<sup>[12]</sup>。

近年来,研究发现核因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)信号通路在调控氧化应激、炎症及细胞死亡中起关键作用,中药可通过激活Nrf2信号通路发挥多重保护效应,改善卵巢功能。基于此,本文综述了Nrf2信号通路在POI中的作用机制和中药调控Nrf2信号通路治疗POI的相关研究进展,以期为POI的治疗方案改进提供参考。

## 1 Nrf2信号通路

### 1.1 Nrf2的结构

Nrf2是氧化应激的重要转录因子,其通过Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)调控<sup>[13]</sup>,可促进下游抗氧化酶的表达,有效减轻细胞内氧化应激,并最大限度地减少活性氧(ROS)引起的细胞损伤。

Nrf2是Cap'n'collar(CNC)-BZIP转录因子家族的成员,由7个Neh结构域组成,各结构域功能各异。Neh1结构域的特征是具有非常保守的基本区域亮氨酸拉链(bZIP)结构,负责与小Maf(sMaf)蛋白异二聚化并与抗氧化反应元件(ARE)结合以激活基因转录<sup>[14]</sup>。N端Neh2结构域包含ETGE和DLG基序,可与Keap1的Kelch结构域特异性相互作用,介导Nrf2泛素化和降解<sup>[15]</sup>。C端Neh3结构域通过与染色质ATP酶/解旋酶DNA结合蛋白6结合来调节Nrf2转录激活<sup>[16]</sup>。Neh4和Neh5结构域募集cAMP反应元件结合蛋白(CBP),影响Nrf2的反式激活<sup>[17]</sup>。Neh6结构域与E3泛素连接酶 $\beta$ 转导蛋白重复蛋白( $\beta$ TrCP)结合,并调节氧化应激下细胞中的Nrf2降解<sup>[18]</sup>。Neh7结构域与视黄酸受体 $\alpha$ (RAR $\alpha$ )结合以抑制Nrf2活性<sup>[19]</sup>。

### 1.2 Nrf2的激活机制

生理状态下,Nrf2的基础水平较低,主

要是由于Keap1介导的蛋白酶体降解。Keap1可在E3泛素连接酶Culin3(Cu13)和Nrf2之间形成桥梁,导致细胞质中Nrf2的泛素化和26S蛋白酶体在与Neh2结构域结合后降解<sup>[17]</sup>。然而,在氧化应激条件下,可触发Keap1与Cul3连接酶的解离,其IVR结构域中的半胱氨酸残基发生修饰,从而将Nrf2与Keap1解离,这一过程导致Nrf2的释放并转移至细胞核内。Nrf2在细胞核中积累后,与sMaf蛋白形成二聚体,再与ARE结合,从而促进血红素加氧酶-1(HO-1)、NAD(P)H醌脱氢酶1(NQO1)和谷胱甘肽S-转移酶(GST)的转录<sup>[20]</sup>,以清除体内多余活性氧(reactive oxygen species,ROS),维持氧化还原平衡。

## 2 Nrf2信号通路在POI中的作用

卵泡作为女性生殖的基本单位,由卵母细胞和颗粒细胞组成,卵母细胞周围环绕着GCs<sup>[21]</sup>,而GCs异常可引起卵泡闭锁,导致卵巢储备池内的卵泡数量减少,进而出现卵巢功能不全<sup>[22]</sup>。而Nrf2信号通路可通过氧化应激、细胞凋亡、铁死亡等方面的调控对卵母细胞和GCs的功能产生影响,进而防止POI的发生,见图1。

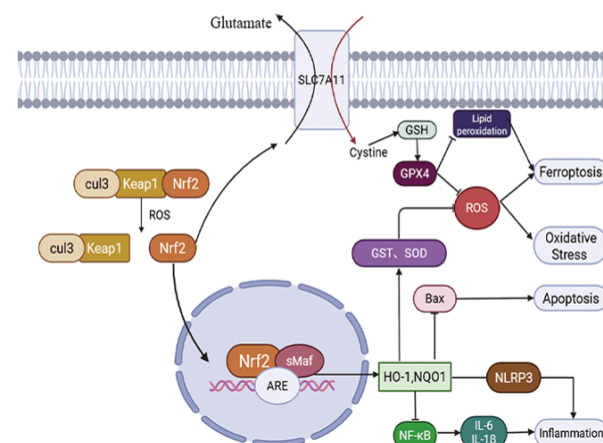


图1 Nrf2信号通路在POI中的作用机制示意图

### 2.1 抗氧化应激作用

氧化应激是机体受到不良刺激时,ROS和抗氧化剂之间的不平衡引起的一系列适应性反应,是导致机体衰老及女性生殖系统疾病的关键因素。作为氧化应激的产物,ROS的过度积累会对卵母细胞和GCs造成损害,加速卵巢衰老并降低卵巢功能<sup>[23]</sup>。有研究显示,POI小鼠中的卵泡闭锁数量和氧化应激副产物8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、丙二醛(MDA)水平明显高于空白组,抗氧化酶过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)的水平明显低于空白组<sup>[24]</sup>。这些结果表明,POI的发生

发展与氧化应激的强度有关。Nrf2被认为是维持细胞氧化还原稳态的关键因素<sup>[25]</sup>。Nrf2和Keap1蛋白主要存在于卵巢GCs的细胞质中<sup>[26]</sup>，当GCs暴露于氧化应激环境时，Keap1可作为氧化应激的分子传感器，可以感知ROS的增加。在这种情况下，Nrf2被激活并增加下游抗氧化产物的表达，保护卵巢GCs免受氧化应激的损伤。ZHANG M W等<sup>[27]</sup>研究发现，敲除小鼠Nrf2基因后，可减少抗氧化酶(NQO1和HO-1)的水平，更显著地调节血清卵泡刺激素(FSH)和雌二醇(E<sub>2</sub>)水平，严重损害了小鼠的抗氧化能力和卵巢功能。黄思丹等<sup>[28]</sup>研究发现，针灸干预后POI大鼠卵泡数量增加，闭锁卵泡减少，卵巢组织中Keap1蛋白表达减少，Nrf2、HO-1蛋白表达增加，可减轻氧化应激对卵巢的损伤。总的看来，Nrf2通路在抗氧化应激方面展现出了明显的效果，并对POI的病理进展过程起着抑制性的作用。

**2.2 抗炎作用** 炎症在POI的发病机制中也起着重要作用，其产生的促炎因子会影响卵泡产生和排卵过程，导致卵母细胞质量受损，对卵巢组织造成损害。Nrf2通过协调炎症细胞的募集并通过ARE调节基因表达，从而促进抗炎过程。核因子-κB(NF-κB)是炎症反应的关键介质，NF-κB过表达会刺激炎症反应增加。Nrf2通过与NF-κB信号通路相互作用，能够抑制NF-κB的活性，从而降低炎症因子的产生。PENG Y等<sup>[29]</sup>使用环磷酸胺和白消安诱导了经典的POI小鼠模型，在POI组卵巢中白细胞介素(IL)-6、IL-1β和NF-κB的蛋白表达显著高于对照组，而Nrf2的表达显著降低。另一项研究中，CAI M H等<sup>[30]</sup>发现白藜芦醇逆转了鱼卵巢中沉默信息调节因子1(Sirt1)和Nrf2表达的降低以及NF-κB、促炎细胞因子水平随年龄的增高而增加，抑制了炎症反应，从而延缓了鱼的卵巢衰老。卢鸽等<sup>[31]</sup>研究发现，Nrf2还可以通过抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体活化发挥抗炎作用，从而促进卵巢储备功能的恢复。

**2.3 抗细胞凋亡作用** 细胞凋亡在哺乳动物卵巢的生殖细胞耗竭中起着重要作用<sup>[32]</sup>。由GCs凋亡引起的卵泡闭锁是导致哺乳动物卵巢中卵泡和卵母细胞丢失的主要原因，也是POI的致病机制之一。Nrf2不仅能够通过调控凋亡蛋白的表达来抑制细胞凋亡，还可以通过调节自噬过程来抑制细胞凋亡。有研究指出，Nrf2过表达可以增加B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达并降低Bcl-2相关X蛋白(Bax)水平，促进顺铂诱导的GCs增殖并减弱凋亡<sup>[33]</sup>。同时该研究还发现Nrf2能通过P62-Keap1通路促进自噬，来抑制GCs凋亡。总之，Nrf2信号通路可通过直接或间接的方式抑制GCs凋亡，并由此对卵巢功能发挥调控作用。

**2.4 抑制铁死亡作用** 铁死亡是一种铁依赖性形式的程序性细胞死亡，其特征是铁过载、ROS积累和脂质过氧化导致细胞破裂和死亡，并由细胞内脂质代谢、铁代谢和氧化还原水平介导<sup>[34]</sup>。近年来，铁死亡在女性生殖疾病领域的研究引起了广泛的关注<sup>[7]</sup>。有研究表明，铁死亡可能参与卵母细胞发育，并进一步影响POI的病理过程<sup>[35]</sup>。且研究表明，Nrf2信号通路在控制铁死亡方面也起着至关重要的作用<sup>[36]</sup>。ZHANG S H等<sup>[37]</sup>研究发现，通过抗氧化剂处理的细胞中谷胱甘肽过氧化酶4(GPX4)、Nrf2和HO-1的表达量是显著上调的，并且抑制了细

胞ROS的产生，从而增强GCs抗氧化能力、抑制铁死亡，改善卵巢的损伤。此外，Nrf2还可以通过激活细胞膜上的氨基酸转运蛋白溶质载体家族7成员11(SLC7A11)，促进胱氨酸转运，增强GSH合成并恢复GPX4活性，以减少活性氧ROS和脂质过氧化产物聚集，从而抑制铁死亡<sup>[38]</sup>。

### 3 中医药调控Nrf2信号通路治疗POI

**3.1 中药单体** 中药单体作为从天然药用植物中提取的活性成分，具有成分明确、靶点清晰等特点，在POI的防治研究中受到广泛关注。大量研究表明，氧化应激是POI发生和发展的关键诱因之一，而Nrf2作为机体应对氧化应激的核心转录因子，能够诱导多种抗氧化酶的表达，缓解卵巢损伤并维持其功能稳定。不同结构类型的中药单体，如黄酮类、萜类、酚类等，均可通过激活Nrf2相关通路，调控卵巢内环境，改善POI病理状态。

**3.1.1 黄酮类** 淫羊藿苷是一种源自淫羊藿的异戊二烯化黄酮醇苷，具有抗炎、免疫调节及促生殖等作用<sup>[39-40]</sup>。研究发现，淫羊藿苷能显著上调POI小鼠卵巢组织中Nrf2、HO-1和Sirt1蛋白水平，显著降低卵巢中的Th1细胞数量。这说明淫羊藿苷可通过激活Nrf2/HO-1/Sirt1通路降低氧化应激与炎症反应，促进正常卵泡发育，减少卵泡闭锁，并提高卵巢储备能力<sup>[41]</sup>。

葛根素是从葛根中提取的异黄酮类化合物，具有抗氧化、抗衰老和类雌激素活性的作用<sup>[42]</sup>。研究表明，葛根素可上调卵巢组织中Nrf2与SOD的蛋白水平，缓解氧化应激负荷，降低细胞凋亡水平，从而起到延缓卵巢衰老的作用<sup>[43]</sup>。

金丝桃苷是从中药菟丝子中提取出来的黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎和抗抑郁等作用<sup>[44]</sup>。目前研究发现，金丝桃苷具有生殖保护和拟雌激素作用，可通过升高机体雌激素水平，使卵巢内卵泡发育及GCs增殖，从而治疗卵巢早衰<sup>[45]</sup>。此外，金丝桃苷可通过激活Nrf2/HO-1通路，提升抗氧化酶表达，降低ROS水平与GCs凋亡率，从而改善卵巢储备功能<sup>[46]</sup>。

染料木素是一种富含于山豆根等植物中的异黄酮类植物雌激素，具有抗氧化、抗凋亡、抗炎及延缓卵巢衰老和延长卵巢生殖寿命等作用<sup>[47-48]</sup>。研究显示，染料木素可通过调节Nrf2-Keap1通路，增强抗氧化相关酶(CAT、GSH-Px和T-SOD)的活性以及抑制脂质过氧化产物(MDA)的过度积累，降低GCs氧化应激水平，从而显著提高卵巢的抗氧化能力<sup>[49]</sup>。

大豆苷元是一种具有特定雌激素活性的经典异黄酮类植物雌激素，具有延缓女性绝经过程的作用<sup>[50]</sup>。研究发现，大豆苷元可增加卵巢组织中Nrf2、HO-1和NQO1的蛋白表达，降低Toll样受体4(TLR-4)、p-NFκB蛋白表达，降低血清中MDA、IL-1β、IL-6和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的含量，并提高总抗氧化能力(T-AOC)和过氧化氢酶(CAT)的活性，说明大豆苷元可通过激活Nrf2/HO-1信号通路和抑制TLR4/NF-κB信号通路，降低卵巢氧化应激和炎症水平，从而维持正常的卵巢功能<sup>[51]</sup>。

芦丁主要存在于芸香和槐树等植物中，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用<sup>[52]</sup>。研究表明，芦丁可通过激活Nrf2/HO-1信号轴，抑制铁死亡进程，显著减轻氧化应激所致的卵巢损伤，有助于延缓卵巢功能退化<sup>[53]</sup>。

从目前研究可以发现,多种黄酮类中药单体可通过激活Nrf2信号通路相关分子的表达,抑制颗粒细胞(GCs)凋亡,减轻卵巢组织氧化损伤,进而改善卵巢激素分泌与卵泡发育状态,从而延缓POI疾病进程。黄酮类中药单体显示出对Nrf2信号通路较为明显的调控效应,这为中医药治疗POI机制研究提供了新的切入点,有望进一步阐明中医药治疗POI的分子机制。

**3.1.2 萜类** 人参皂苷Rg1是红参的主要活性成分,具有类雌激素样活性和抗衰老作用<sup>[54]</sup>。研究发现,卵巢早衰模型小鼠卵巢组织中SOD、Nrf2和HO-1低表达,氧化产物MDA水平升高,而人参皂苷Rg1干预后可显著逆转上述异常表达,提示其可通过激活Nrf2/HO-1通路,提高抗氧化酶活性,减轻卵巢氧化应激水平,从而改善卵巢早衰病理状态<sup>[55]</sup>。

苦瓜皂苷是苦瓜中最主要的生理活性成分之一,具有抗炎与抗氧化作用<sup>[56]</sup>。研究发现,苦瓜总皂苷可通过增加Nrf2的表达,上调环磷酸胺所致卵巢损伤大鼠血清和卵巢组织中抗氧化酶CAT、SOD水平,且下调MDA水平,增强卵巢组织的抗氧化能力,从而缓解卵巢损伤<sup>[57]</sup>。

红景天苷从中药红景天中提取,具有抗衰老、抗氧化和清除自由基等药理作用<sup>[58]</sup>。研究发现,红景天苷可通过激活Nrf2信号通路,有效降低卵巢早衰模型大鼠的卵巢氧化应激水平,改善卵巢组织形态及功能状态,从而改善卵巢早衰<sup>[59]</sup>。

人参皂苷Rg1、苦瓜皂苷、红景天苷等萜类化合物具备以异戊二烯单元为基本构成单位的化学结构,普遍具备抗氧化、细胞保护的效用,能通过Nrf2等信号通路调控细胞氧化应激过程,在缓解卵巢氧化损伤、延缓功能衰退方面发挥了积极作用。

**3.1.3 酚类** 姜黄素存在于姜黄根茎中,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡以及改善卵巢整体功能等特性<sup>[60]</sup>。研究发现,姜黄素可通过激活Nrf2/HO-1和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,导致小鼠卵泡数量、卵巢抗米勒管激素(AMH)表达水平增加,并上调p-Akt、Nrf2和HO-1蛋白表达水平,抑制d-半乳糖诱导的GCs氧化应激和细胞凋亡从而改善卵巢功能<sup>[61]</sup>。

和厚朴酚是中药厚朴的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化和抗衰老的作用<sup>[62]</sup>。研究发现,和厚朴酚可通过增强Nrf2表达和转位,抑制细胞凋亡和炎性小体死亡,从而保护辐射诱导性卵巢早衰小鼠的卵巢储备能力<sup>[63]</sup>。

白藜芦醇来源于虎杖、桑椹、决明子等中药植物,具有抗炎、抗衰老和雌激素活性作用<sup>[64]</sup>。WU M等<sup>[65]</sup>体外实验证实,白藜芦醇可通过在体外激活Nrf2信号通路,减弱H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的细胞毒性和氧化应激损伤,从而促进卵巢干细胞损伤的修复,预防卵巢衰老。CAI M H等<sup>[66]</sup>实验证明,白藜芦醇可以通过Sirt1/Nrf2/ARE信号通路减弱氧化应激,保护H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的大鼠卵巢颗粒-叶黄素细胞损伤和凋亡。ZHU H Y等<sup>[67]</sup>发现,白藜芦醇可激活Sirt1/Nrf2以减少炎症,降低卵巢卵泡闭锁的发生率,并下调衰老相关标志物的表达,最终延缓卵巢衰老。

紫檀芪是白藜芦醇的甲基化衍生物,主要存在于檀香、蓝莓和葡萄等植物中,具有抗炎、抗氧化、抗肥胖,以及心血

管保护等作用<sup>[67]</sup>。研究发现,紫檀芪可激活Nrf2/HO-1信号通路,以减少H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的人卵巢GCs的氧化损伤和铁死亡,从而维持GCs的正常功能<sup>[68]</sup>。

表儿茶素通常存在于可可、茶、苹果中,具有强大的抗氧化和抗炎作用<sup>[69]</sup>。研究发现,表儿茶素能够通过激活PI3K/Akt/Nrf2信号通路和多种下游抗氧化酶的表达,下调氧化应激水平,从而治疗POI<sup>[70]</sup>。

姜黄素、和厚朴酚、白藜芦醇、紫檀芪和表儿茶素等天然多酚类化合物拥有抗氧化、抗炎、抗衰老等药理活性,可能通过包括Nrf2信号通路在内的多种调控路径改善POI的疾病过程,是一类具备疾病防治价值和临床转化前景的中药单体。

**3.1.4 其他类** 小檗碱是一种从天然草药黄连中提取的异喹啉生物碱,具有优异的抗菌、抗炎反应和抗氧化应激特性,并且有很高的安全性<sup>[71]</sup>。研究发现,小檗碱可通过调控Nrf2和NF-κB通路,减少氧化应激和炎症反应,促进卵泡发育和成熟、增加卵泡储备、改善激素失调,从而治疗POI<sup>[72]</sup>。

鱿鱼墨多糖是从中药鱿鱼墨中分离出的主要生物活性成分,具有抗氧化、抗凋亡、抗化疗损伤、免疫调节等生物活性<sup>[73]</sup>。研究发现,鱿鱼墨多糖可通过作用于Nrf2/ARE信号通路,显著增加NQO-1和HO-1蛋白的表达,增强抗氧化能力,从而缓解卵巢损伤<sup>[73]</sup>。

瑞香素是从天然植物金边瑞香中提取的天然香豆素化合物,具有抗炎、抗氧化、抗癌活性等作用<sup>[74]</sup>。研究发现,瑞香素能显著降低POI小鼠卵巢中衰老标志蛋白P16的表达,提升Klotho蛋白水平,并通过激活Nrf2及其下游抗氧化酶(HO-1、NQO1)发挥抗氧化与保护卵泡的作用。该保护效应在Nrf2敲除模型中显著减弱,进一步证实瑞香素治疗POI的机制依赖于Nrf2信号通路<sup>[75]</sup>。

蛇床子素属于香豆素类植物雌激素,是蛇床子的主要有效成分,具有抗炎、抗骨质疏松、抗氧化等作用<sup>[76]</sup>。研究发现,蛇床子素可通过激活Nrf2/HO-1/NLRP3信号通路,减少卵巢炎症反应和氧化应激损伤,改善卵巢储备功能<sup>[76]</sup>。

萝卜硫素是一种有机异硫氰酸酯,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡等特性<sup>[77]</sup>。研究发现,萝卜硫素可增加抗氧化酶SOD、CAT的表达,降低ROS水平和细胞凋亡,并通过影响Nrf2信号通路对人GCs的氧化应激发挥保护作用<sup>[78]</sup>。

番茄红素是从成熟番茄中提取的长链不饱和烯烃类化合物,具有抗氧化和抗感染等作用<sup>[79]</sup>。研究发现,番茄红素可通过激活Nrf2/HO-1通路,增加抗氧化酶的活性,促进细胞抗氧化防御,抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,从而挽救卵巢衰老<sup>[80]</sup>。

虾青素是一种叶黄素类胡萝卜素,具有抗炎和抗氧化作用<sup>[81]</sup>。研究发现,虾青素可通过增加卵巢中Nrf2的表达来减少蛋鸡的细胞凋亡并提高其抗氧化能力,使血清激素水平升高,最终减缓卵巢衰老的进展<sup>[82]</sup>。

以上研究表明,多种中药单体可通过激活Nrf2信号通路,调控下游抗氧化酶表达,显著缓解卵巢氧化应激、减少颗粒细胞凋亡、改善卵泡发育环境,从而延缓卵巢衰老、恢复卵巢功能。其中黄酮类、皂苷类、多酚类等天然活性成分不仅可通过Nrf2/HO-1、Keap1/Nrf2等通路发挥抗氧化作用,还能协同

调控PI3K/Akt、Sirt1、p53等信号网络,展现出抗炎、抗凋亡及抗铁死亡等多重药理效应,体现出“多靶点-多通路”干预特点。

3.2 中药复方及中成药 中药复方及中成药凭借其组方复杂、配伍精妙的特点,能够实现多成分、多靶点协同调控,在干预POI方面展现出独特优势。复方中的多种活性成分可通过直接或间接调节Nrf2信号通路,延缓POI进程。

3.2.1 补肾活血汤 补肾活血汤由熟地黄、淫羊藿、菟丝子、钩藤、当归、白芍、川芎、知母、柴胡、黄柏和黄芩组成,具有补肾活血之功效。研究发现,该方能显著上调POI小鼠卵巢组织中Nrf2、HO-1和NQO1基因表达,升高SOD的水平,升高小鼠血清E<sub>2</sub>和AMH水平,降低FSH和LH水平。表明补肾活血汤可以通过调控Nrf2/Keap1信号通路,增强卵巢的抗氧化能力,从而改善卵巢功能,治疗POI<sup>[83]</sup>。

3.2.2 补肾促卵汤 补肾促卵汤由枸杞子、菟丝子、桑寄生、女贞子、川牛膝、当归、续断、赤芍、泽兰、蒲黄、丹参及香附组成,具有补肾活血化瘀之功。该方可降低POI小鼠卵巢中Nrf2、Keap1蛋白的表达,并提高HO-1蛋白的表达;显著降低卵巢组织中的8-OHdG和MDA水平,增加GSH-Px、CAT和SOD水平;减少闭锁卵泡的数量,同时增加原始卵泡的数量。说明补肾促卵汤可能通过激活Nrf2/ARE信号通路,减少氧化损伤,而增强卵巢储备功能,从而治疗POI<sup>[24]</sup>。

3.2.3 新加苁蓉菟丝子汤 新加苁蓉菟丝子汤是吴克明治疗POI的经验方,由肉苁蓉、菟丝子、熟地黄、覆盆子、山萸肉、淫羊藿、黄精、泽兰、当归、乌药组成,具有补肾养血活血的功效。该方可降低POI大鼠卵巢组织内肿瘤抑制蛋白(p53)表达,增加Nrf2、SLC7A11及GPX4蛋白表达,显著降低GCs内亚铁离子(Fe<sup>2+</sup>)、MDA和ROS含量,升高GCs内GSH和SOD的含量,并改善卵巢组织形态。表明新加苁蓉菟丝子汤能通过p53/Nrf2信号通路,减轻卵巢GCs的铁死亡,保护POI模型大鼠卵巢功能<sup>[84]</sup>。

3.2.4 护巢饮 护巢饮在益经汤及大造丸基础上加减而来,由黄芪、鹿角、当归、炒白术、龟甲、制远志、山药、熟地黄组成,具有补肾健脾、行血补气之功。研究发现,护巢饮能显著增加POI大鼠卵巢组织中Nrf2、HO-1mRNA表达和p-PI3K、p-Akt、Nrf2、HO-1蛋白表达,降低卵巢组织中ROS、MDA水平,升高CAT、SOD水平。说明护巢饮能够调节PI3K/Akt/Nrf2/HO-1通路,抑制卵巢组织氧化损伤,从而促进卵巢功能的恢复<sup>[85]</sup>。

3.2.5 浓缩当归丸 浓缩当归丸由当归单味药组成,具有补血调经、活血止痛之功,广泛用于治疗女性各类妇科疾病。研究发现,浓缩当归丸能够通过激活Nrf2/HO-1通路,进一步激活HO-1、SOD2、SOD1等多种抗氧化酶的表达,提高POI大鼠机体抗氧化能力,有效抵御氧化应激对卵巢的损伤,从而改善POI大鼠卵巢的形态及功能,调节其血清激素,促进卵泡正常发育,缓解卵巢的过早衰竭<sup>[86]</sup>。

3.2.6 坤宝丸 坤宝丸由女贞子、墨旱莲、白芍、鸡血藤、地黄、珍珠母、黄芩、知母、菟丝子、龟甲、枸杞子、当归等组成,具有滋补肝肾、养血调经之功,在卵巢早衰干预方面表现出良好效果。研究发现,坤宝丸能显著降低POI模型大鼠卵巢组

织中Keap1蛋白的表达水平,显著增加Nrf2和HO-1蛋白表达水平。说明坤宝丸可通过激活Nrf2/Keap1通路,减轻氧化应激和炎症反应,从而发挥其对POI的治疗效应<sup>[87]</sup>。

以上研究发现,中药复方在治疗POI中体现出整体调节、辨证施治的优势,以补肾活血、补肾健脾、滋补肝肾及活血化瘀等法为基本治则,组方多含熟地黄、菟丝子、当归等具有补益肝肾、养血调经作用的药物。复方可通过激活Nrf2信号通路,抑制氧化应激、炎症反应及铁死亡等病理过程,从而改善卵巢局部微环境,调节性激素水平,延缓卵巢功能衰退,促进卵泡发育,发挥治疗POI的作用。

3.3 针灸疗法 近年来越来越多的研究显示针灸在治疗疾病过程中可发挥抗炎、抗氧化及抗细胞凋亡作用,针刺可能通过影响氧化应激相关酶,诱导非特异性反应,进而调节氧化还原途径并减少氧化应激<sup>[88]</sup>。

卢鸽等<sup>[23]</sup>研究发现,针刺可通过激活Nrf2/HO-1/NLRP3信号通路,上调卵巢组织中Nrf2和HO-1蛋白表达,抑制NLRP3 mRNA表达,从而减轻炎症反应、改善卵巢储备功能。汪倩等<sup>[89]</sup>研究同样证实,艾灸可激活Nrf2/HO-1信号通路,显著增强卵巢组织中Nrf2与HO-1的mRNA和蛋白表达,缓解卵巢炎症损伤并发挥保护作用。此外,黄思丹等<sup>[28]</sup>在电针干预POI大鼠实验中发现,电针治疗可通过调节Keap1/Nrf2/HO-1通路,增强卵巢抗氧化能力,促进卵泡发育,从而治疗POI。殷陆芸等<sup>[90]</sup>提出,“秩边透水道”针刺方法能够激活SIRT1/PGC-1α/Nrf2信号轴,提升SOD和CAT活性,降低MDA含量,提高卵巢组织抗氧化能力,从而改善POI模型大鼠卵巢功能。

针灸疗法治疗POI的机制研究仍欠深入,目前来看针灸干预POI可能通过调节Nrf2及其下游抗氧化通路,以减轻氧化应激、抑制炎症反应、增强卵巢功能,是否存在其他直接作用机制仍待进一步研究。

#### 4 总结与展望

POI是妇科常见的生殖内分泌疾病,其发病机制复杂,与氧化应激密切相关。Nrf2作为关键抗氧化转录因子,在POI的发生与发展中起重要作用。激活Nrf2可降低氧化应激水平、抑制炎症反应,并减少细胞凋亡和铁死亡,从而增强卵巢抗氧化能力,有效延缓卵巢老化,保护女性生殖功能,预防或减缓POI的发生。研究表明,多种中药单体及复方制剂可作用于Nrf2信号通路的多个关键节点,激活该通路并发挥抗氧化、抗炎及细胞保护作用。这种多靶点、多途径的调控模式具备更显著的干预效果,中医药在调控Nrf2信号通路干预POI方面展现出独特优势。

近年来,尽管关于Nrf2信号通路在POI中的研究不断深入,大量研究表明中医药可通过调控该通路改善卵巢功能,但仍存在诸多问题:首先,目前Nrf2通路被指可与多种信号通路相互作用参与POI的发生发展,确切的直接作用机制和其中的分子串扰细节仍需要进一步研究。其次,大多数研究仍停留在动物模型阶段,临床试验的数据十分有限。再者,中药复方常由多种药物组成,具有协同作用,但复方较为复杂的组成也带来了其成分、剂量及作用机制的不确定性。针对上述问题,未来的研究应重点围绕以下几个方向展开:一是深入

探究Nrf2信号通路在POI中的作用机制,重点研究其与其他关键信号通路的交互作用,构建完整的综合调控网络;二是明确Nrf2在不同病因(如遗传性与环境诱导性POI)及不同卵巢细胞类型中的具体调控作用,解析其差异性;三是加强中医药的现代药理学研究,利用高通量筛选、网络药理学和分子对接等技术,挖掘并确定能够精准靶向调控Nrf2信号通路的核心活性成分,同时解析中药复方各成分之间的协同机制。此外,还需补充大规模随机对照临床试验证据,采用客观指标系统评估中医药的疗效,并建立长期随访机制,全面长期监测卵巢功能、生育能力及患者生活质量的改善程度,以期为不同类型的POI患者提供更精准、有效的治疗策略。

综上,中医药治疗POI与Nrf2信号通路有着较强的关联性,不同类型的中药单体、复方和针灸疗法均可通过Nrf2相关信号途径缓解POI的疾病症状,随着相关研究的进一步深入,中医药疗法治疗POI的具体机制将更为清晰,有望为POI患者提供更加精确、安全、有效的中医药治疗方案。

#### 参考文献

- [1] TOURAINE P, CHABBERT-BUFFET N, PLU-BUREAU G, et al. Premature ovarian insufficiency[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 63.
- [2] SHANG Y J, LI Y J, HAN D, et al. LRRC4 deficiency drives premature ovarian insufficiency by disrupting metabolic homeostasis in granulosa cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(23): e2417717.
- [3] WANG H Y. The role of granulosa cells in oocyte development and aging: Mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2025, 171: 103614.
- [4] XU X L, WANG J 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.
- [5] HU B B, ZHENG X S, ZHANG W. Resveratrol- $\beta$ cd inhibited premature ovarian insufficiency progression by regulating granulosa cell autophagy[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 18.
- [6] WEN F, LIU D D, WANG M M, et al. Celastrol induces premature ovarian insufficiency by inducing apoptosis in granulosa cells[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 169: 115815.
- [7] LIU M, WU K M, WU Y K. The emerging role of ferroptosis in female reproductive disorders[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 166: 115415.
- [8] SILVÉN H, SAVUKOSKI S M, PESONEN P, et al. Incidence and familial risk of premature ovarian insufficiency in the Finnish female population[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(5): 1030-1036.
- [9] GUO T, LIU H Y, XU B Y, et al. Epidemiology, genetic etiology, and intervention of premature ovarian insufficiency[J]. *Endocr Rev*, 2025, 46(5): 621-651.
- [10] PANAY N, ANDERSON R A, BENNIE A, et al. Evidence-based guideline: Premature ovarian insufficiency[J]. *Hum Reprod Open*, 2024, 2024(4): hoae065.
- [11] PEPIN A, CHESNOKOVA A, PISHKO A, et al. Hormone replacement therapy in patients with gynecologic cancer and radiation-induced premature ovarian insufficiency[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2025, 121(4): 1042-1052.
- [12] 田赛男,唐丽,王圣羽,等.早发性卵巢功能不全在中医药的发展研究[J].*中国中药杂志*, 2025, 50(11): 2969-2981.
- [13] ITOH K, WAKABAYASHI N, KATOH Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(1): 76-86.
- [14] HIROTSU Y, KATSUOKA F, FUNAYAMA R, et al. Nrf2-MafG heterodimers contribute globally to antioxidant and metabolic networks[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(20): 10228-10239.
- [15] FUKUTOMI T, TAKAGI K, MIZUSHIMA T, et al. Kinetic, thermodynamic, and structural characterizations of the association between Nrf2-DLGex degron and Keap1[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(5): 832-846.
- [16] NIOI P, NGUYEN T, SHERRATT P J, et al. The carboxy-terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(24): 10895-10906.
- [17] CANNING P, SORRELL F J, BULLOCK A N. Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 101-107.
- [18] MCMAHON M, THOMAS N, ITOH K, et al. Redox-regulated turnover of Nrf2 is determined by at least two separate protein domains, the redox-sensitive Neh2 degron and the redox-insensitive Neh6 degron[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(30): 31556-31567.
- [19] WANG H Y, LIU K H, GENG M, et al. RXR $\alpha$  inhibits the NRF2-ARE signaling pathway through a direct interaction with the Neh7 domain of NRF2 [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 3097-3108.
- [20] NIOI P, MCMAHON M, ITOH K, et al. Identification of a novel Nrf2-regulated antioxidant response element (ARE) in the mouse NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 gene: Reassessment of the ARE consensus sequence[J]. *Biochem J*, 2003, 374(2): 337-348.
- [21] MCGEE E A, HSUEH A J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles[J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(2): 200-214.
- [22] CHON S J, UMAIR Z, YOON M S. Premature ovarian

- insufficiency: Past, present, and future[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:672890.
- [23] YANG L Q, CHEN Y, LIU Y, et al. The role of oxidative stress and natural antioxidants in ovarian aging[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:617843.
- [24] CHEN Y X, FAN X D, MA K, et al. Bushen cullan decoction ameliorates premature ovarian insufficiency by acting on the Nrf2/ARE signaling pathway to alleviate oxidative stress[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:857932.
- [25] MIRZAEI S, MOHAMMADI A T, GHOLAMI M H, et al. Nrf2 signaling pathway in cisplatin chemotherapy: Potential involvement in organ protection and chemoresistance[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167:105575.
- [26] AKINO N, WADA-HIRAIKE O, TERAOKA H, et al. Activation of Nrf2 might reduce oxidative stress in human granulosa cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 470:96-104.
- [27] ZHANG M W, YU X W, LI D J, et al. Nrf2 signaling pathway mediates the protective effects of daphnetin against D-galactose induced-premature ovarian failure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:810524.
- [28] 黄思丹,张怡,师旭亮,等.电针“公孙”调节Keap1/Nrf2/HO-1通路对早发性卵巢功能不全大鼠氧化应激损伤的影响[J].*针刺研究*, 2025, 50(1):41-49.
- [29] PENG Y, SUN L, GUO W T, et al. Berberine protects cyclophosphamide and busulfan-induced premature ovarian insufficiency in mouse model[J]. *J Pharmacol Sci*, 2023, 153(1):46-54.
- [30] CAI M H, WANG J, SUN H J, et al. Resveratrol attenuates hydrogen peroxide-induced injury of rat ovarian granulosa-lutein cells by resisting oxidative stress via the SIRT1/Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(12):947-956.
- [31] 卢鸽,解子婧,汪倩,等.针刺对卵巢储备功能减退模型大鼠血清炎症因子及卵巢组织Nrf2/HO-1/NLRP3信号通路的影响[J].*中医杂志*, 2020, 61(15):1350-1356.
- [32] TIWARI M, PRASAD S, TRIPATHI A, et al. Apoptosis in mammalian oocytes: A review[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(8):1019-1025.
- [33] WANG L H, CHENG F Y, PAN R M, et al. FGF2 rescued cisplatin-injured granulosa cells through the NRF2-autophagy pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18):14215.
- [34] RU Q, LI Y S, CHEN L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: Mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):271.
- [35] WANG F X, LIU Y F, NI F D, et al. BNC1 deficiency-triggered ferroptosis through the NF2-YAP pathway induces primary ovarian insufficiency[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):5871.
- [36] YAN R H, LIN B Y, JIN W W, et al. NRF2, a superstar of ferroptosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(9):1739.
- [37] ZHANG S H, LIU Q, CHANG M Y, et al. Chemotherapy impairs ovarian function through excessive ROS-induced ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5):340.
- [38] PAN R M, WANG R L, CHENG F Y, et al. Endometrial stem cells alleviate cisplatin-induced ferroptosis of granulosa cells by regulating Nrf2 expression[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1):41.
- [39] LIU Y F, YANG H, XIONG J, et al. Icarin as an emerging candidate drug for anticancer treatment: Current status and perspective[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 157:113991.
- [40] SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ M, IZQUIERDO-VEGA A J, MADRIGAL-SANTILLÁN E O, et al. Icarin as a treatment proposal in mammalian reproduction[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(9):1104.
- [41] CHEN H R, SONG L J, XU X F, et al. The effect of icaritin on autoimmune premature ovarian insufficiency via modulation of Nrf2/HO-1/Sirt1 pathway in mice[J]. *Reprod Biol*, 2022, 22(2):100638.
- [42] WANG D, BU T, LI Y Q, et al. Pharmacological activity, pharmacokinetics, and clinical research progress of puerarin[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11):2121.
- [43] CHEN C, LI S, HU C, et al. Protective effects of puerarin on premature ovarian failure viaregulation of Wnt/β-catenin signaling pathway and oxidative stress[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(4):982-990.
- [44] WANG Q, WEI H C, ZHOU S J, et al. Hyperoside: A review on its sources, biological activities, and molecular mechanisms[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(7):2779-2802.
- [45] 陈鲁宁,胡扬,辛国松,等.菟丝子化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测[J].*中草药*, 2024, 55(15):5298-5314.
- [46] 马蔚蓉,谈勇.金丝桃苷改善雷公藤诱导的POI小鼠卵巢储备的作用及机制[J].*四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(3):458-466.
- [47] HADDAD Y H, SAID R S, KAMEL R, et al. Phytoestrogen genistein hinders ovarian oxidative damage and apoptotic cell death-induced by ionizing radiation: Co-operative role of ER-β, TGF-β, and FOXL-2[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):13551.
- [48] ZHUANG X L, FU Y C, XU J J, et al. Effects of

- genistein on ovarian follicular development and ovarian life span in rats[J]. *Fitoterapia*,2010,81(8):998–1002.
- [49] GAO Z S, GAO X N, FAN W T, et al. Bisphenol A and genistein have opposite effects on adult chicken ovary by acting on ER $\alpha$ /Nrf2–Keap1–signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*,2021,347:109616.
- [50] 谢娜娜,黄心河,张亚锋,等.大豆黄酮影响青春期小鼠乳腺发育的潜在机制[J].*南京农业大学学报*,2024,47(1):36–43.
- [51] XIE K H, LI Y, HE G R, et al. Daidzein supplementation improved fecundity in sows via modulation of ovarian oxidative stress and inflammation[J]. *J Nutr Biochem*,2022,110:109145.
- [52] 周婷,王海歌,张继星,等.植物性食品原料中芦丁的来源、合成代谢与调控研究进展[J].*食品科学*,2025,46(3):284–295.
- [53] WU Y Y, ZHOU S, ZHAO A, et al. Protective effect of rutin on ferroptosis–induced oxidative stress in aging laying hens through Nrf2/HO–1 signaling[J]. *Cell Biol Int*,2023,47(3):598–611.
- [54] HE L L, LING L, WEI T Q, et al. Ginsenoside Rg1 improves fertility and reduces ovarian pathological damages in premature ovarian failure model of mice[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2017,242(7):683–691.
- [55] 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.
- [56] 王忠萍,张静,陈运中.苦瓜总皂苷的响应面法提取条件及降血糖活性的研究[J].*时珍国医国药*,2019,30(12):2845–2848.
- [57] 尹红章,万淑琼.苦瓜总皂苷对环磷酰胺所致卵巢损伤大鼠卵巢组织Nrf2表达的影响[J].*中国中医药科技*,2017,24(6):724–728.
- [58] ZHANG X M, XIE L, LONG J Y, et al. Salidroside: A review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties[J]. *Chem Biol Interact*, 2021,339:109268.
- [59] CHEN L X, MO Q L, WU Y N, et al. Ameliorative effect of salidroside on the cyclophosphamide–induced premature ovarian failure in a rat model[J]. *Free Radic Res*,2024,58(2):107–116.
- [60] KAMAL D A M, SALAMT N, YUSUF A N M, et al. Potential health benefits of curcumin on female reproductive disorders: A review[J]. *Nutrients*,2021,13(9):3126.
- [61] YAN Z J, DAI Y J, FU H L, et al. Curcumin exerts a protective effect against premature ovarian failure in mice[J]. *J Mol Endocrinol*,2018,60(3):261–271.
- [62] 张明发,沈雅琴.厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗氧化和抗衰老药理作用研究进展[J].*药物评价研究*,2022,45(3):596–604.
- [63] XIN L L, LI F S, YU H J, et al. Honokiol alleviates radiation–induced premature ovarian failure via enhancing Nrf2[J]. *Am J Reprod Immunol*,2023,90(4):e13769.
- [64] ZHANG L X, LI C X, KAKAR M U, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research[J]. *Biomedecine Pharmacother*,2021,143:112164.
- [65] WU M, MA L W, XUE L R, et al. Resveratrol alleviates chemotherapy–induced oogonal stem cell apoptosis and ovarian aging in mice[J]. *Aging*,2019,11(3):1030–1044.
- [66] ZHU H Y, LI X W, QIAO M X, et al. Resveratrol alleviates inflammation and ER stress through SIRT1/NRF2 to delay ovarian aging in a short–lived fish [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*,2023,78(4):596–602.
- [67] DUTTA B J, RAKSHE P S, MAURYA N, et al. Unlocking the therapeutic potential of natural stilbene: Exploring pterostilbene as a powerful ally against aging and cognitive decline[J]. *Ageing Res Rev*,2023,92:102125.
- [68] CHEN X, SONG Q L, LI Z H, et al. Pterostilbene ameliorates oxidative damage and ferroptosis in human ovarian granulosa cells by regulating the Nrf2/HO–1 pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*,2023,738:109561.
- [69] SI H W, LAI C Q, LIU D M. Dietary epicatechin, anovel anti–aging bioactive small molecule[J]. *Curr Med Chem*,2021,28(1):3–18.
- [70] YAN F, ZHAO Q, GAO H P, et al. Exploring the mechanism of (–)–Epicatechin on premature ovarian insufficiency based on network pharmacology and experimental evaluation[J]. *Biosci Rep*,2021,41(2):BSR20203955.
- [71] SONG D Y, HAO J Y, FAN D M. Biological properties and clinical applications of berberine[J]. *Front Med*, 2020,14(5):564–582.
- [72] LI F P, LUO P, LIU H Z. A potential adjuvant agent of chemotherapy: Sepia Ink polysaccharides[J]. *Mar Drugs*,2018,16(4):106.
- [73] LIU H Z, ZHANG Y B, LI M W, et al. Beneficial effect of Sepia esculenta ink polysaccharide on cyclophosphamide–induced immunosuppression and ovarian failure in mice[J]. *Int J Biol Macromol*,2019,140:1098–1105.
- [74] JAVED M, SALEEM A, XAVERIA A, et al. Daphnetin: A bioactive natural coumarin with diverse therapeutic potentials[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:993562.
- [75] 黄韵,罗鸣,王瑛,等.蛇床子植物学相关研究进展[J].*热带亚热带植物学报*,2020,28(6):644–650.

- [76] 王红梅,郭瑞丽,崔利娟,等.蛇床子素通过Nrf2/HO-1/NLRP3轴对大鼠卵巢储备功能减退的改善作用研究[J].中国药事,2022,36(6):664-671.
- [77] BARALIĆ K, ZIVANOVIĆ J, MARIĆ D, et al. Sulforaphane—a compound with potential health benefits for disease prevention and treatment: Insights from pharmacological and toxicological experimental studies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(2):147.
- [78] ESFANDYARI S, ALEYASIN A, NOROOZI Z, et al. The protective effect of sulforaphane against oxidative stress through activation of NRF2/ARE pathway in human granulosa cells[J]. *Cell J*, 2021, 23(6):692-700.
- [79] 高丽芳,郜文.番茄红素与姜黄素联用对急性乙醇氧化损伤小鼠的抗氧化作用[J].首都医科大学学报,2021,42(1):89-93.
- [80] LIU X T, LIN X, ZHANG S Y, et al. Lycopene ameliorates oxidative stress in the aging chicken ovary via activation of Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Aging*, 2018, 10(8):2016-2036.
- [81] DONOSO A, GONZÁLEZ-DURÁN J, MUÑOZ A A, et al. “Therapeutic uses of natural astaxanthin: An evidence-based review focused on human clinical trials” [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166:105479.
- [82] HE W Z, WANG H, TANG C H, et al. Dietary supplementation with astaxanthin alleviates ovarian aging in aged laying hens by enhancing antioxidant capacity and increasing reproductive hormones[J]. *Poult Sci*, 2023, 102(1):102258.
- [83] CHEN S, LU Y, CHEN Y, et al. The effect of Bu Shen Huo Xue Tang on autoimmune premature ovarian insufficiency via Modulation of the Nrf2/Keap1 signaling pathway in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273:113996.
- [84] 刘敏,史薇,杨菁,等.基于p53/Nrf2信号通路探讨新加苻蓉菟丝子汤对早发性卵巢功能不全大鼠颗粒细胞铁死亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(7):104-111.
- [85] 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.
- [86] 罗嘉琦,杜小利,陈冬梅,等.基于Nrf2/HO-1信号通路探讨浓缩当归丸对缓解卵巢功能不全大鼠卵巢氧化应激损伤的影响[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(13):1-9.
- [87] 王婷婷,杨硕,杜菁,等.基于Keap-1/Nrf2/HO-1和Caspase-3/Bcl-2/Bax信号通路探讨坤宝丸对早发性卵巢功能不全大鼠的影响[J].现代生物医学进展,2025,25(4):601-611.
- [88] 郭本婕,孙建华,裴丽霞.针灸改善氧化应激作用机制的研究进展[J].针刺研究,2024,49(3):307-314.
- [89] 汪倩,卢鸽,李红晓,等.基于Nrf2/HO-1信号通路探讨艾灸对卵巢储备功能减退大鼠的炎症调控机制[J].北京中医药大学学报,2021,44(3):280-288.
- [90] 殷陆芸,冯慧敏,邱芳,等.“秩边透水道”针法对早发性卵巢功能不全大鼠SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /Nrf2信号通路的影响[J].针刺研究,2024,49(9):933-942.
- (收稿日期:2025-06-06 编辑:罗英姣)

(上接第143页)

- [87] WANG F X, TANG L, LIANG B Y, et al. Yi-qi-Jian-pi formula suppresses RIPK1/RIPK3-complex-dependent necroptosis of hepatocytes through ROS signaling and attenuates liver injury in vivo and in vitro [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:658811.
- [88] MA Z, XIE K H, XUE X Y, et al. Si-Wu-Tang attenuates hepatocyte PANoptosis and M1 polarization of macrophages in non-alcoholic fatty liver disease by influencing the intercellular transfer of mtDNA[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328:118057.
- [89] XUE X Y, WANG L, WU R Y, et al. Si-Wu-Tang alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ACSL4-mediated arachidonic acid metabolism and ferroptosis in MCD diet-fed mice [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1):79.
- [90] 储心乔,彪雅宁,顾颖,等.当归芍药散调节Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路干预非酒精性脂肪性肝病大鼠铁死亡的机制[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(16):35-42.
- (收稿日期:2025-06-12 编辑:罗英姣)