·短篇论著·

基于网络药理学及分子对接探讨益经种玉汤改善女性卵巢功能的作用机制

宋佳怡，周旋，刘亚华，沈宏平，蔡以力，陈雪琴

【摘要】**目的**　基于网络药理学和分子对接探讨益经种玉汤改善女性卵巢功能的潜在作用机制。**方法**　通过 TCMSP 及 TCMIP 数据库筛选益经种玉汤的活性成分，采用人类基因综合数据库检索疾病靶点，对活性成分与疾病靶点进行交集分析；采用 STRING 平台构建蛋白互作网络，并运用 Cytoscape 软件对共同基因进行深入分析，采用 R 软件对交集基因进行 GO 功能分析与 KEGG 通路分析；运用 AutoDock Tools、QuickVina-W 等分子对接软件将益经种玉汤活性成分与核心靶点进行分子对接，验证结果的准确性。**结果**　获得益经种玉汤有效成分 113 个，疾病靶点 1 107 个，药物-疾病交集靶点 154 个，核心活性成分为山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇、芍药苷、皮黄素、当药黄素 7 个，关键靶点为雌激素受体 1（*ESR1*）、肿瘤坏死因子（*TNF*）、白细胞介素-6（*IL-6*）、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1（*AKT1*）、甘油醛-3-磷酸脱氢酶（*GAPDH*）、肿瘤蛋白 P53（*TP53*）6 个。KEGG 富集主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、细胞衰老、FoxO 信号通路等。分子对接结果表明，筛选出的 7 个核心活性成分与 6 个核心靶点间展现出良好的结合能力。**结论**　益经种玉汤改善卵巢功能的作用机制可能与调控炎症反应、氧化应激及细胞自噬等生物学过程有关。

【关键词】　益经种玉汤；卵巢功能；网络药理学；分子对接
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.008
【中图分类号】　R711.7　【文献标志码】　A　【文章编号】　1671-0800(2026)06-0616-05

Exploring the mechanism of Yijing Zhongyu Decoction in improving female ovarian function based on network pharmacology and molecular docking

Song Jiayi, Zhou Xuan, Liu Yahua, Shen Hongping, Cai Yili, Chen Xueqin (The First Affiliated Hospital of Ningbo University, 315010 Ningbo, Zhejiang, China)

【**Abstract**】**Objective**　To explore the potential mechanism of Yijing Zhongyu Decoction in improving female ovarian function based on network pharmacology and molecular docking. **Methods**　The active ingredients of Yijing Zhongyu Decoction were screened through TCMSP and TCMIP databases. Disease targets were retrieved from the human gene comprehensive database, and the intersection of active ingredient targets and disease targets was analyzed. The STRING platform was used to construct a protein-protein interaction network, and Cytoscape software was employed for in-depth analysis of the common genes. R software was used to perform GO functional enrichment analysis and KEGG pathway analysis on the intersected genes. Molecular docking software such as AutoDock Tools and QuickVina-W was used to dock the active ingredients of Yijing Zhongyu Decoction with core targets to verify the accuracy of the results. **Results**　A total of 113 active ingredients of Yijing Zhongyu Decoction, 1 107 disease targets, and 154 drug-disease intersection targets were obtained. 7 core active ingredients were identified: kaempferol, quercetin, β-sitosterol, stigmasterol, paeoniflorin, tangeretin, and swertisin. 6 key targets were estrogen receptor 1 (ESR1), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), and tumor protein P53 (TP53). KEGG enrichment mainly involved the PI3K-Akt signaling pathway, cellular senescence, and the FoxO signaling pathway. Molecular docking results demonstrated good binding affinity between the seven core active ingredients and the six core targets. **Conclusions**　The mechanism of Yijing Zhongyu Decoction in improving ovarian function may be related to the regulation of biological processes such as inflammatory response, oxidative stress, and autophagy.

基金项目：　浙江省中医药科技计划项目（2023ZR049）；浙江省医药卫生科技计划项目（2024KY1516）；宁波市科技计划项目（2022Z148，2024Z224）；国家中医药综合改革示范区科技共建项目（GZY-KJS-ZJ-2026-025）

作者单位：　315010 宁波，宁波大学附属第一医院
通信作者：　陈雪琴，Email：cxq2316@163.com

【Key words】 Yijing Zhongyu Decoction; Ovarian function; Network pharmacology; Molecular docking

[Modern Practical Medicine, 2026, 38(6): 616-620]

随着女性生育时间推迟，以及年轻女性因多种因素导致的卵巢功能提前衰退，卵巢储备功能减退（diminished ovarian reserve，DOR）已成为当前生殖医学领域的重要挑战。DOR 的发生率为 10%～35%，40 岁以上女性中发病率超过 50%[1]。即使采用辅助生殖技术，DOR 患者也面临着卵巢低反应、获卵数少、优胚率低等问题[2]。美国疾病控制和预防中心报告指出，DOR 是辅助生殖的第二大原因，活产率仅 13.1%[3]。有研究显示[4]，48%的不明原因反复妊娠丢失与 DOR 相关。一项探讨 DOR 与流产风险关系的荟萃分析显示[5]，在纳入的 13 项研究 12 042 例患者中，低血清抗苗勒管激素水平女性的流产风险显著高于中高血清抗苗勒管激素水平女性。

DOR 归属于中医学“不孕”“月经不调”等范畴。浙江省名中医陈雪琴临床运用益经种玉汤治疗 DOR 屡获良效。然而，其改善卵巢功能的分子机制尚不明确。本研究采用网络药理学初步筛选其潜在活性成分与作用靶点，并通过分子对接评估结合活性，以期为后续研究奠定基础，现报道如下。

1　材料与方法

1.1　益经种玉汤活性成分获取　基于 TCMSP 及 TCMIP 数据库，对该益经种玉汤所含的熟地黄、炒白术、山药、当归、炒白芍、炒酸枣仁、牡丹皮、柴胡、续断、党参、北沙参、菟丝子、女贞子、陈皮共计 14 味中药，进行化合物检索与筛选，按照口服生物利用度≥30%且类药性≥0.18 的标准筛选活性成分。

1.2　益经种玉汤改善卵巢功能的治疗靶点筛选　通过 PubChem 数据库获取活性成分结构，利用 Swiss-TargetPrediction 平台预测其作用靶点。同时，从 GeneCards 数据库中以“卵巢早衰”为检索词检索卵巢功能衰退疾病靶点。对上述两组基因集进行交集分析，获得共同作用靶点，并借助 STRING 数据库构建蛋白互作网络。最后，运用 Cytoscape 3.9.1 软件，综合采用 Stress、Radiality 等五种拓扑分析方法，筛选各算法排名前 10 的基因，取其交集，最终确定益经种玉汤改善卵巢功能的核心靶点。

1.3　靶点基因的 GO 功能分析、KEGG 富集分析与成分-靶点-通路调控网络构建　基于筛选出的交集靶点，利用 R 软件完成 GO 功能分析、KEGG 富集分析及可视化，GO 以 $P \leqslant 0.01$ 为标准，KEGG 以 $P < 0.05$ 为标准进行筛选，选取各类别中富集显著性最高的前 10 个条目进行可视化展示。并借助 Cytoscape 3.9.1 软件构建涵盖药物、成分、靶点与通路的综合拓扑网络。

1.4　分子对接验证　采用分子对接技术对益经种玉汤的核心活性成分与关键靶点进行分析，以验证结果可靠性。配体小分子的三维结构由 Chem3D v20 优化获得，受体蛋白结构则源自 PDB 数据库。利用 AutoDock Tools v1.5.7 准备对接模型后，采用 QuickVina-W 程序进行对接模拟，以分析核心活性成分与关键靶点间的结合模式与亲和力。

2　结果

2.1　益经种玉汤活性成分筛选及潜在作用靶点鉴定　通过数据库筛选，益经种玉汤中共得到 113 个活性成分，并映射出 1 107 个潜在作用靶点。同时，从疾病数据库检索到 929 个卵巢功能相关靶点。将二者取交集后，获得 154 个共同作用靶点（图 1）。进一步分析，最终鉴定出山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇、芍药苷、皮黄素、当药黄素 7 个核心活性成分，以及雌激素受体 1（estrogen receptor 1，*ESR1*）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，*TNF*）、白细胞介素-6（Interleukin 6，*IL-6*）、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1（AKT serine/threonine kinase 1，*AKT1*）、甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，*GAPDH*）、肿瘤蛋白 P53（tumor protein P53，*TP53*）6 个关键靶点。

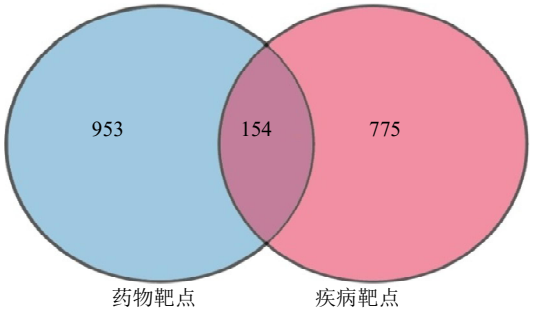


图 1　益经种玉汤与卵巢早衰靶点韦恩图

2.2　GO 和 KEGG 分析　GO 结果显示，在生物过程、细胞组分和分子功能三大类中分别富集到 1 424、22 及 105 个条目。主要富集于对营养水平的响应、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）级联的正向调控、腺体发育、对外源刺激的反应等（图 2）。KEGG 结果显示，筛选获得 152 条显著相关的信号通路。其中磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B（PI3K-Akt）信号通路、细胞衰老、叉头框蛋白 O（FoxO）信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）等富集程度最高（图 3）。

2.3　整合拓扑网络构建　根据所筛选的活性成分、作用靶点、主要通路，构建包含 14 味中药、113 个活性成分、154 个靶点及主要通路的交互网络（图 4）。

2.4　分子对接验证　对筛选所得的 7 个核心活性成分（山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇、芍药苷、皮黄素、当药黄素）与 6 个关键靶点（*AKT1*、*ESR1*、*GAPDH*、*IL-6*、*TNF*、*TP53*）进行分子对接验证。结果显示，各组合结合能均＜−5 kcal/mol，具有良好的结合活性，其中 *AKT1* 与山柰酚、*AKT1* 与槲皮素、*TNF* 与当药黄素等组合结合能＜−7 kcal/mol，具有强烈的结合活性（图 5）。

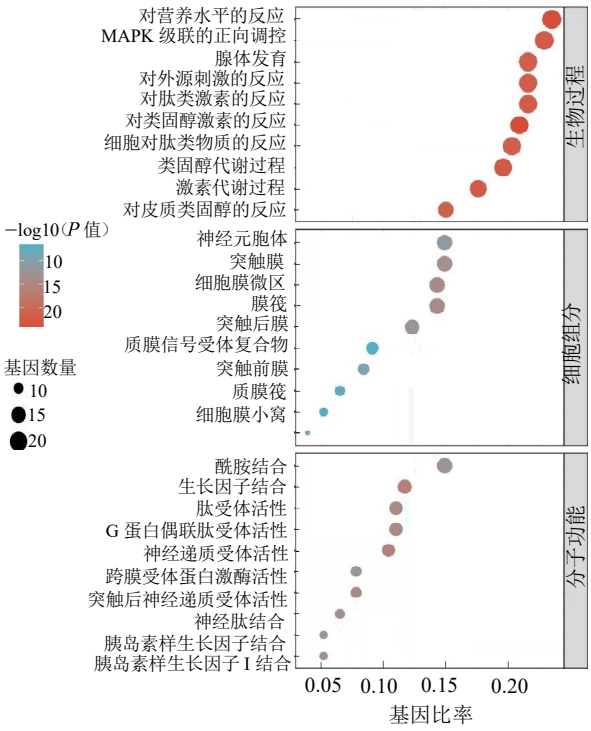


图 2　GO 富集分析柱状图

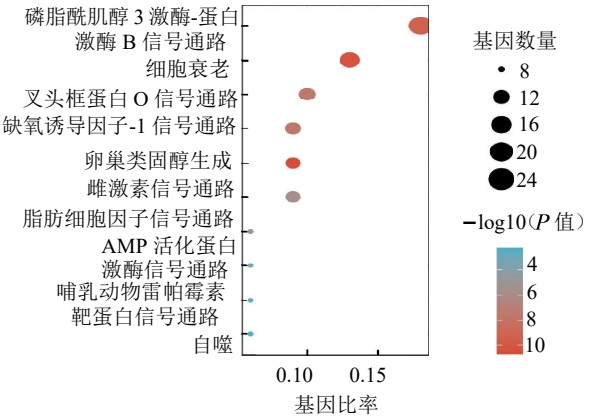


图 3　KEGG 富集分析气泡图

3　讨论

DOR 是制约女性生育的关键瓶颈问题，现代医学治疗常以激素替代疗法、辅酶 Q10、脱氢表雄酮等为主，但相关研究结论不一，尚未形成标准化的有效方案[6]。干细胞技术、富血小板血浆等新策略属于实验性治疗，缺乏严谨的对照试验及长期安全性数据[7]。从中医视角出发，肾为先天之本，主司生殖与生长发育，肾精的盛衰直接关乎卵泡发育质量。肾阴精不足，则卵泡失于濡养，生长与成熟过程受阻，最终影响胚胎质量与妊娠结局[8]。益经种玉汤通过益肾填精之法，从本源改善卵巢功能，临床证实其可提升患者生殖潜能，优化妊娠结局。

本研究结果显示，益经种玉汤改善卵巢功能的核心活性成分主要包括山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇、芍药苷、皮黄素及当药黄素。其中，山柰酚、槲皮素、当药黄素、皮黄素属于天然黄酮类化合物，具有广泛的抗炎、抗氧化作用。山柰酚可通过抑制热休克蛋白 90 的表达上调核因子 E2 相关因子 2，改善年龄相关 DOR[9]。槲皮素可激活线粒体生物发生，逆转线粒体功能障碍，降低线粒体氧化应激，并通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 等表达，下调细胞焦亡，改善卵巢功能[10]。槲皮素预处理可下调 mTOR 信号通路，激活线粒体凋亡，增强顺铂对耐药卵巢癌细胞的细胞毒性[11]。*GAPDH* 通过参与卵丘细胞的糖酵解途径，为卵母细胞成熟提供能量和谷胱甘肽，支持卵母细胞的核成熟与胞质成熟[12]，槲皮素可保护 *GAPDH* 的 SH 基团免受氧化[13]。当药黄素被证实具有抗炎与抗氧化损伤的作用[14]。β-谷甾醇和豆甾醇为常见的植物甾醇类成分，具有抗炎、抗肿瘤特性。β-谷甾醇可介导内质网-线粒体钙通路促进卵巢癌细胞死

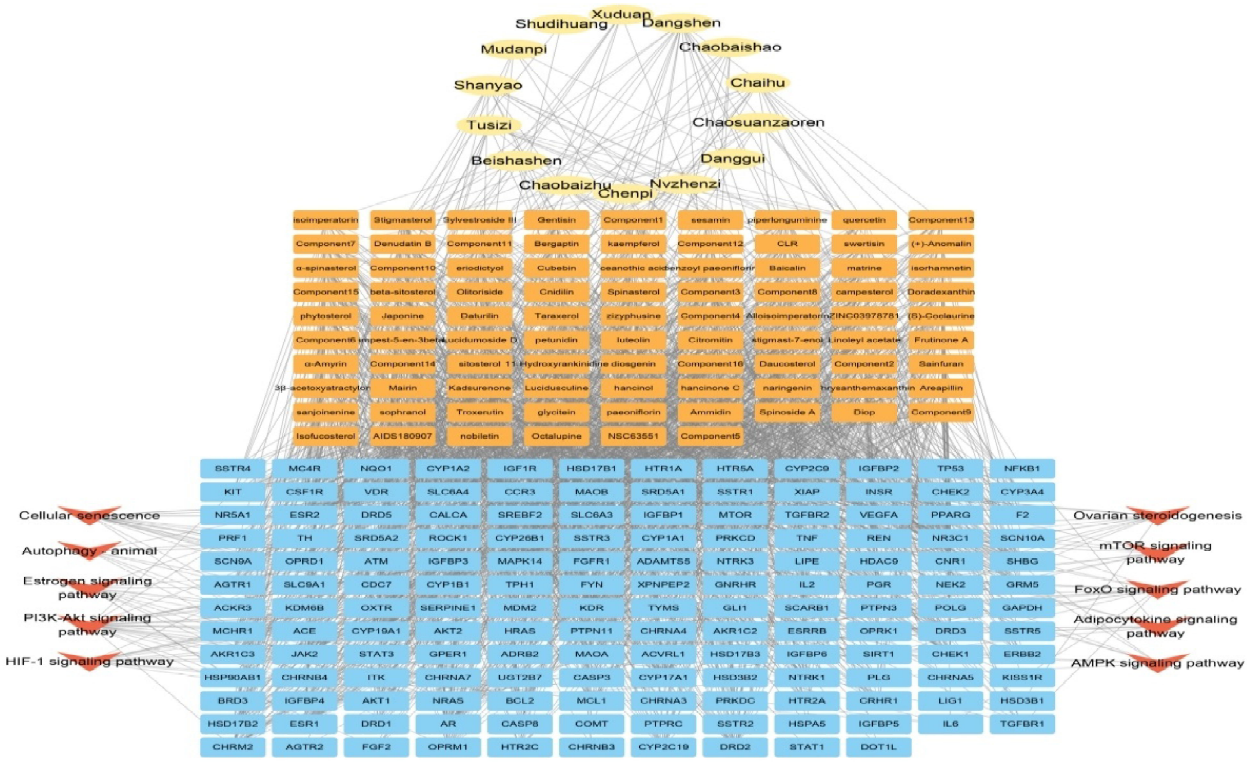
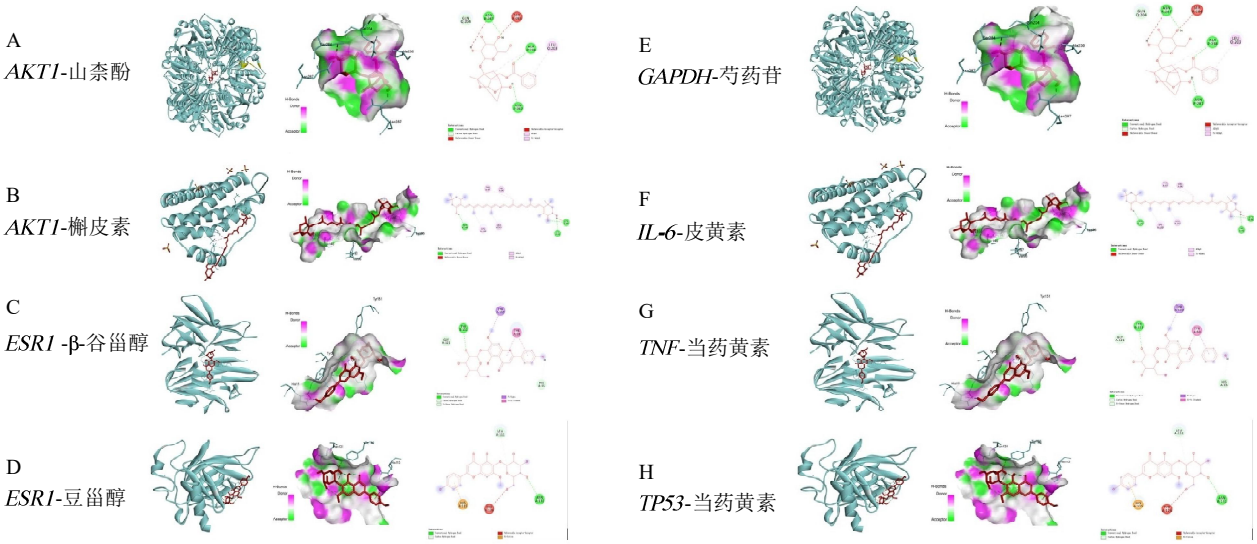


图 4　中药-成分-靶点-通路网络图



注：A 为 *AKT1* 与山柰酚对接结果，B 为 *AKT1* 与槲皮素对接结果，C 为 *ESR1* 与β-谷甾醇对接结果，D 为 *ESR1* 与豆甾醇对接结果，E 为 *GAPDH* 与芍药苷对接结果，F 为 *IL-6* 与皮黄素对接结果，G 为 *TNF* 与当药黄素对接结果，H 为 *TP53* 与当药黄素对接结果

图 5　分子对接结果

亡[15]，豆甾醇可通过下调 PI3K/Akt 信号通路抑制卵巢癌细胞体外增殖和迁移[16]。芍药苷具有抗炎、免疫调节和激素调节作用，可通过激活促卵泡生成素受体/环磷酸腺苷信号通路恢复卵巢颗粒细胞功能，缓解顺铂诱导 DOR[17]。上述益经种玉汤的活性成分具有抗炎、抗氧化等特性，可通过调节线粒体等途径改善卵巢功能。

本研究 KEGG 富集分析显示，益经种玉汤改善卵巢功能主要与 PI3K-Akt、FoxO、AMPK、mTOR 信号通路、自噬等相关。PI3K-Akt 信号通路是原始卵泡激活、生长和卵母细胞减数分裂成熟的关键通路，促卵泡生成素可激活 PI3K-Akt，促进卵巢颗粒细胞增殖[18]。mTOR 是细胞生长的中心调节器和自噬的关键制动器，PI3K-Akt 可激活 mTOR，进而调控细胞的生长、存活、增殖、分化与迁移，是细胞内主要的抗凋亡信号通路之一[19]。AMPK 作为细胞生长及自噬过程的重要调节枢纽，可显著抑制促炎因子，提升抗炎因

子，并降低细胞内活性氧负荷，从而减少炎症与氧化应激，卵巢 AMPK mRNA 表达下调可导致卵巢功能减退[20]。mTOR 和 AMPK 可通过 UNC-51 样激酶 1 的磷酸化共同调节卵巢颗粒细胞自噬[21]。AMPK 还可激活 FoxO 信号通路，导致卵泡中 DNA 损伤积累，造成卵泡发育障碍和卵巢功能下降[22]。这提示益经种玉汤改善卵巢功能的机制可能与调节上述通路协同发挥抗炎、抗氧化及自噬调控等作用有关。

综上所述，益经种玉汤改善卵巢功能的作用机制可能与调控炎症反应、氧化应激及细胞自噬等生物学过程有关，为其科学内涵的深入解析及后续实验研究提供了理论依据。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　宋佳怡：酝酿和设计实验，实施研究，采集数据，分析/解释数据，起草文章，统计分析；周旋：酝酿和设计实验，实施研究，采集数据，分析/解释数据，对文章的知识性内容作批评性审阅，统计分析；刘亚华：实施研究，分析/解释数据，对文章的知识性内容作批评性审阅，支持性贡献；沈宏平：酝酿和设计实验，对文章的知识性内容作批评性审阅，支持性贡献；蔡以力：酝酿和设计实验，对文章的知识性内容作批评性审阅，支持性贡献；陈雪琴：酝酿和设计实验，分析/解释数据，对文章的知识性内容作批评性审阅，获取研究经费，支持性贡献

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] Pantou A, Giannelou P, Grigoriadis S, et al. Evaluating different strategies for poor ovarian response management: A retrospective cohort study and literature review[J]. Ann N Y Acad Sci, 2021, 1500(1): 93-111.

[3] Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2015 Assisted Reproductive Technology National Summary Report [R]. Atlanta, GA: US Dept of Health and Human Services, 2017:25-26.

[4] Wald K A, Shahine L K, Lamb J D, et al. High incidence of diminished ovarian reserve in young unexplained recurrent pregnancy loss patients [J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(12): 1079-1081.

[5] Busnelli A, Somigliana E, Cirillo F, et al. Is diminished ovarian reserve a risk factor for miscarriage? Results of a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(6): 973-988.

[6] Zhang Q L, Lei Y L, Deng Y, et al. Treatment progress in diminished ovarian reserve: Western and Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(4): 361-367.

[7] Moustakli E, Potiris A, Zikopoulos A, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine: A critical review of PRP therapy in low-reserve and premature ovarian insufficiency[J]. Biomedicines, 2025, 13(5): 1257.

[8] 宋佳怡,沈宏平,蔡以力,等.基于阴阳学说探讨女性生殖疾病的病因病机[J].中国中医药现代远程教育,2024,22(22):187-190.

[9] Hua Z J, Zhang W, Han L, et al. Kaempferol exerts antioxidant effects in age-related diminished ovarian reserve by regulating the HSP90/NRF2 pathway[J]. Chem Biol Drug Des, 2024, 103(1): e14385.

[10] Chen Y, Zhao Y, Miao C Y, et al. Quercetin alleviates cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency in mice by reducing mitochondrial oxidative stress and pyroptosis in granulosa cells[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 138.

[11] Hasan A A, Kalinina E, Nuzhina J, et al. Potentiation of cisplatin cytotoxicity in resistant ovarian cancer SKOV3/cisplatin cells by quercetin pre-treatment[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10960.

[12] Xie H L, Zhu S, Zhang J, et al. Glucose metabolism during in vitro maturation of mouse oocytes: An study using RNA interference[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6952-6964.

[13] Schmalhausen E V, Zhlobek E B, Shalova I N, et al. Antioxidant and prooxidant effects of quercetin on glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase[J]. Food Chem Toxicol, 2007, 45(10): 1988-1993.

[14] Liu J R, Zhang Y Q, Zhang M, et al. Ultrasonic-assisted extraction of swertisin from sour Jujube seed and comprehensive revelation of its antioxidant activity[J]. J Food Biochem, 2022, 46(12): e14433.

[15] Bae H, Park S, Ham J, et al. ER-mitochondria calcium flux by β-sitosterol promotes cell death in ovarian cancer[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(10): 1583.

[16] Li M, Zhang W Q, Yang L Q, et al. The mechanism of Xiaoyao San in the treatment of ovarian cancer by network pharmacology and the effect of stigmasterol on the PI3K/Akt pathway[J]. Dis Markers, 2021, 2021: 4304507.

[17] Wu Q C, Chen M, Li Y, et al. Paeoniflorin alleviates cisplatin-induced diminished ovarian reserve by restoring the function of ovarian granulosa cells via activating FSHR/cAMP/PKA/CREB signaling pathway[J]. Molecules, 2023, 28(24): 8123.

[18] Wei X L, Zheng L P, Tian Y P, et al. Tyrosine phosphatase SHP2 in ovarian granulosa cells balances follicular development by inhibiting PI3K/AKT signaling[J]. J Mol Cell Biol, 2022, 14(7): mjac048.

[19] Zatalian N, Dalman A, Afsharian P, et al. Metformin protects prepubertal mice ovarian reserve against cyclophosphamide via regulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and Yap-1[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 251.

[20] Nie P H, Zhang R Y, Jia T T, et al. Knockout of TRPM2 protects against cyclophosphamide-induced premature ovarian failure via inhibiting AMPK/p53 signaling pathway[J]. Chem Biol Interact, 2025, 409: 111426.

[21] Lin M L, Hua R, Ma J, et al. Bisphenol A promotes autophagy in ovarian granulosa cells by inducing AMPK/mTOR/ULK1 signalling pathway[J]. Environ Int, 2021, 147: 106298.

[22] Shao H J, Mohamed E M, Xu G G, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1A functions to repress FoxO transcription factors to allow cell cycle progression in ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 3832-3846.

收稿日期：2026-03-03

（本文编辑：孙海儿）