

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241016.002

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241016.1648.004>

槲皮素通过 SLC7A11/GPX4/ACSL4 通路调控铁死亡改善卵巢早衰的机制研究

麦哲芬^{1,2}, 张伊^{1,2}, 刘杨萍¹, 韩霞^{1,2}✉

(1. 广州中医药大学深圳医院(福田)广州中医药大学第六临床医学院妇科, 广东 深圳 518034; 2. 广州中医药大学, 广东 广州, 510006)

[摘要] **目的:** 基于 POF 小鼠模型评价槲皮素对 POF 的保护作用及对铁死亡的调控机制。 **方法:** 于 2024 年 7~8 月, 将 30 只 5 周龄雌性 SPF 级 C57BL/6 小鼠随机分为正常组, 模型组及槲皮素组; 除正常组外, 其余 2 组腹腔注射环磷酰胺建立 POF 模型。槲皮素组给予槲皮素灌胃干预 21 d, 其余 2 组给予同量生理盐水。干预结束后取小鼠血清进行 AMH、FSH、 E_2 、T-SOD 及 CAT 测定, 取卵巢组织进行 H&E 染色、免疫组化分析、qRT-PCR 检测。 **结果:** 与正常组比较, 模型组闭锁卵泡明显增多, AMH 和 E_2 水平明显降低 ($P < 0.01$), FSH 水平明显升高 ($P < 0.01$), T-SOD 活力和 CAT 活力明显降低 ($P < 0.01$), SLC7A11 和 GPX4 基因及蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$), ACSL4 基因及蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 槲皮素组闭锁卵泡减少, 卵巢病理组织可见成熟卵泡, AMH 和 E_2 水平显著升高 ($P < 0.01$), FSH 水平显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 槲皮素组 T-SOD 活力和 CAT 活力明显升高 ($P < 0.05$); SLC7A11 表达升高, GPX4 表达明显升高, ACSL4 表达明显降低 ($P < 0.05$)。 **结论:** 槲皮素通过激活 SLC7A11/GPX4/ACSL4 通路, 有效抑制铁死亡过程, 进而显著改善 POF 小鼠的卵巢功能和性激素水平。

[关键词] 卵巢早衰; 小鼠; 槲皮素; 铁死亡

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)07-0490-07

Study on the mechanism of quercetin regulating iron death through SLC7A11/GPX4/ACSL4 pathway to improve premature ovarian failure

MAI Zhefen^{1,2}, ZHANG Yi^{1,2}, LIU Yangping¹, HAN Xia^{1,2}✉

(1. Department of Gynecology, Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Futian), the Sixth Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen, 518034, China; 2. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510006, China)

[Foundation Project]: This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82205159), Guangdong Administration of Traditional Chinese Medicine (20212203), Natural Science Foundation of Shenzhen (JCYJ20230807120506014, JCYJ20210319124337003), and Shenzhen Futian District Health Public Scientific Research Project (FTWS2021008)

[Author]: MAI Zhefen, E-mail: maizhefen@126.com.

[Correspondence to]: HAN Xia, M.D., Chief Physician, Doctoral Supervisor, E-mail: hanxia@gzucm.edu.cn.

Received: 2024-09-06

Revised: 2024-10-04

JHMu, 2025;31(7):490-496

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** To evaluate the protective effect of quercetin on premature ovarian failure (POF) and the regulatory mechanism of iron death based on POF mouse model. **Methods:** During July and August, 2024, a total of 30 five-week-old female SPF C57BL/6 mice were randomly assigned to the normal, model, and quercetin group. Besides the normal group, the POF model was established by intraperitoneal injection of cyclophosphamide in the other two groups. Quercetin group was given querce-

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金资助项目(82205159); 广东省中医药局面上项目(20212203); 深圳市自然科学基金面上项目(JCYJ20230807120506014, JCYJ20210319124337003); 深圳市福田区卫生公益科研项目(FTWS2021008)

[作者简介] 麦哲芬, 博士研究生, E-mail: maizhefen@126.com.

[通讯作者] 韩霞, 主任医师, 博士生导师, E-mail: hanxia@gzucm.edu.cn.

[收稿日期] 2024-09-06

[修回日期] 2024-10-04

网络出版时间: 2024-10-17 09:33:50

tin gavage for 21 d, and the other two groups were given the same dose of normal saline. After the intervention, mouse serum was taken for AMH, FSH, E_2 , T-SOD, and CAT determination, and ovarian tissue was taken for H&E staining, immunohistochemical analysis and qRT-PCR detection. **Results:** Compared to the normal group, the atretic follicles in the model group were significantly increased, AMH and E_2 levels were significantly decreased ($P<0.01$), FSH levels were significantly increased ($P<0.01$), T-SOD activity and CAT activity were decreased significantly ($P<0.01$), SLC7A11 and GPX4 expressions were significantly decreased ($P<0.05$), and the expression of ACSL4 was significantly increased ($P<0.01$). Compared to the model group, atretic follicles were reduced in the quercetin group, mature follicles were observed in ovarian pathological tissue, AMH and E_2 levels were significantly increased ($P<0.01$), and FSH level decreased significantly ($P<0.01$). Compared to the model group, T-SOD activity and CAT activity in quercetin group were significantly increased ($P<0.05$); SLC7A11 expression was increased, GPX4 expression was increased, and ACSL4 expression was decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Quercetin can inhibit iron death by activating SLC7A11/GPX4/ACSL4 pathway, thereby improving ovarian function and sex hormone level in POF mice.

[Key words] Premature ovarian failure; Mice; Quercetin; Iron death

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF), 指女性在 40 岁前发生卵巢功能衰竭, 全球发病率约 3.5%^[1]。POF 除导致闭经、生育能力下降外, 还会伴有不同程度的低雌激素症状, 如潮热多汗、面部潮红、性欲低下等, 为女性带来诸多困扰^[2]。目前临床治疗主要采用雌孕激素序贯疗法, 但此类疗法需要患者长期服用药物以维持疗效, 增加了患者面临诸多不良反应的风险^[3,4]。因此, 寻找安全且有效的治疗策略对于治疗 POF 具有极其重要的价值。

POF 的发病机制复杂, 涉及遗传、免疫、环境等多种因素。卵泡颗粒细胞在卵泡的生长发育过程中起着重要作用, 颗粒细胞能够调节卵泡的静止、启动及活化等过程。研究发现, 颗粒细胞铁死亡能够调控卵巢发生氧化应激反应, 导致卵泡提前闭锁, 进而使血清卵泡刺激素 (FSH) 水平升高和雌激素水平下降, 是引发 POF 的主要因素之一^[5]。此外, 赵敏等^[6]研究发现闭锁卵泡存在明显的铁死亡特征, 激活与铁死亡相关通路 SLC7A11/GPX4 能够有效抑制卵泡闭锁, 调节性激素水平, 改善 POF 大鼠的卵巢功能, 提示铁死亡与 POF 发病密切相关。

槲皮素是一种天然黄酮类化合物, 具有显著的抗炎、抗氧化、抗病毒及免疫调节等作用^[7]。研究表明, 槲皮素可以明显改善 POF 小鼠的卵巢病理形态和功能^[8]。然而, 关于槲皮素是否通过调控铁死亡治疗 POF 以及相关的机制尚不清楚, 仍需进一步研究。本研究通过环磷酰胺法诱导 POF 小鼠模型, 聚焦 SLC7A11/GPX4/ACSL4 通路, 旨在观察槲皮素对 POF 的保护作用及对铁死亡的影响, 为槲皮素治疗 POF 提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 研究时间 2024 年 7 月~2024 年 8 月。

1.1.2 实验动物 30 只 5 周龄雌性 SPF 级 C57BL/6 小鼠, 体质量 (20 ± 5)g, 购自广州锐格生物科技有限公司, 合格证号 SCXK(粤)2023-0059; 于广州医科大学动物房饲养, 饲养温度为 (25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $60\%\pm 10\%$, 并设置 12 h 光照与 12 h 黑暗循环, 饲养期间小鼠自由摄取水和食物。所有动物实验均按照广州医科大学附属第一医院实验动物伦理委员会的指导原则进行, 实验动物伦理批号: 20240617。

1.1.3 药物和试剂 槲皮素 (麦克林, Q817162); 环磷酰胺 (Sigma, C0768); 总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 活性检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所, A001-1); 过氧化氢酶 (CAT) 活性、FSH、雌二醇 (E_2)、抗缪勒管激素 (AMH) 酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测试剂盒 (常州灏天启生物医药有限公司, HTQ-SH-0002、HTQ-ES-03317、HTQ-ES-03495、HTQ-ES-03327); RNA 提取试剂盒 (Yeasten, 19221ES50); 反转录试剂盒 (Yeasten, HB20716), RT-PCR 试剂盒 (Yeasten, HB22019); 一抗: SLC7A11 (ABclonal, A2413), GPX4 (ABclonal, A11243), ACSL4 (江苏亲科生物研究中心有限公司, DF12141); 苏木素伊红 (H&E) 染色试剂盒 (索莱宝, G1120)。

1.1.4 仪器 生物显微镜 (广州市明美光电技术有限公司, ML31-M); 石蜡切片机 (金华克拉泰仪器有限公司, CR-603); 多功能酶标仪 (Molecular Devices, LLC, SpectraMax iD3); 多功能样本均质器 (宁波新芝生物科技股份有限公司, SCIENTZ-24); 普

通PCR仪(新加坡Life Technologies Holdings, MiniAmp Plus),实时荧光定量PCR仪(赛默飞,7500)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及造模 小鼠经7 d适应性喂养后,连续观察动情周期10 d,动情周期正常则纳入下一步实验。30只C57BL/6小鼠随机分为正常组、模型组、槲皮素组,每组10只。模型组及槲皮素组小鼠一次性腹腔注射环磷酸胺100 μ L(90 mg/kg)建立POF模型^[9],正常组同时腹腔注射生理盐水。结合文献研究中槲皮素在小鼠中的使用量及对环磷酸胺诱导卵巢功能不全小鼠的干预疗效,选择50 mg⁻¹kg⁻¹d的剂量对槲皮素组小鼠进行灌胃,连续21 d^[10,11];正常组及模型组每日用等量0.9%生理盐水灌胃。实验期间每日上午9:00进行阴道涂片观察小鼠动情周期,判断动情周期是否紊乱及是否恢复。药物干预结束次日使用颈椎脱臼法处死小鼠,眼球采血,并分离双侧卵巢。

1.2.2 苏木素-伊红(H&E)染色观察小鼠卵巢组织病理学 小鼠卵巢组织置于0.9%生理盐水中进行剥离和清洗,用4%多聚甲醛固定过夜,依次进行石蜡包埋、切片(4 μ m)、脱腊、脱水、染色及封片,在光学显微镜下观察并采集图像。

1.2.3 ELISA及生化法检测血清性激素、T-SOD和CAT水平 眼球采血后,血样于3 500 r/min,30 min,4 $^{\circ}$ C条件下离心取血清。采用ELISA及生化试剂盒分别对小鼠血清中的FSH、E₂、AMH、T-SOD和CAT水平进行检测,实验步骤严格遵循相应试剂盒的使用说明书。

1.2.4 qRT-PCR法检测相关基因表达 小鼠卵巢组织按照RNA提取试剂盒说明书进行操作提取RNA,使用反转录试剂盒进行逆转录获取cDNA,qRT-PCR试剂盒进行qRT-PCR,以GAPDH为参照,数据分析采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法,引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列
Tab 1 qRT-PCR primer sequences

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')	来源
SLC7A11	GGCACCGTCATCGGATCAG	CTCCACAGGCAGACCAGAAAA	Mouse
GPX4	GCCTGGATAAGTACAGGGGTT	CATGCAGATCGACTAGCTGAG	Mouse
ACSL4	CTCACCATATATTGCTGCCTGT	TCTCTTTGCCATAGCGTTTTTCT	Mouse
GAPDH	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA	Mouse

1.2.5 免疫组织化学法(IHC)检测相关蛋白表达 石蜡包埋切片(4 μ m),65 $^{\circ}$ C烤片1 h,二甲苯脱腊3次,10 min/次,梯度乙醇(100%、95%、75%)脱水,每梯度5 min,蒸馏水冲洗1 min。3% H₂O₂避光封闭内源性过氧化物酶10 min,蒸馏水洗2次,1 min/次。枸橼酸钠缓冲液(pH6.0)微波修复5 min,1 $\times$ PBS清洗2次,3 min/次。10%山羊血清37 $^{\circ}$ C孵育15 min,甩去血清,每个组织滴加100 μ L一抗(1:100),37 $^{\circ}$ C孵育2 h,1 $\times$ PBS清洗2次,3 min/次。滴加100 μ L二抗,37 $^{\circ}$ C孵育40 min,1 $\times$ PBS清洗2次,3 min/次。滴加DAB显色并在显微镜下监控反应时间,随后用蒸馏水冲洗以停止反应。使用苏木素复染30 s,盐酸分化液分化处理,返蓝液返蓝,梯度乙醇(100%、95%、75%)脱水,每梯度5 min,二甲苯透明2次,5 min/次,干燥后用中性树胶进行封片。

1.2.6 统计学方法 使用Graph Pad Prism 10.1软件进行数据统计分析,符合正态分布的计量数据表达为($\bar{x} \pm s$),多组间比较使用单因素方差分析(one-way ANOVA),进一步两两比较采用Dunnett-

*t*检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

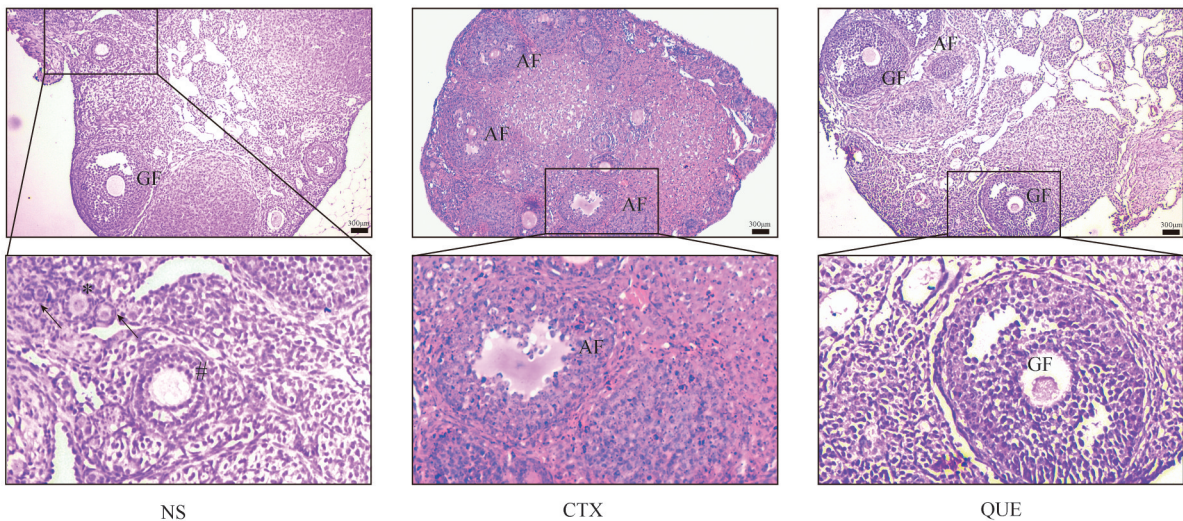
2 结果

2.1 对POF小鼠卵巢组织病理学的影响

H&E染色结果显示,正常组小鼠卵巢组织中可见原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡及窦卵泡等。与正常组比较,模型组小鼠卵巢组织中观察到多数卵泡出现退化现象,表现为形态不规则,透明带区域出现塌陷,为闭锁卵泡的特征;表明环磷酸胺诱导POF小鼠模型成功。槲皮素组小鼠卵巢中虽然仍可观察到闭锁卵泡,但也可见窦卵泡的出现,卵泡体积较大,且有多层颗粒细胞紧密排列的特点,细胞间形成不规则腔隙,腔隙内充满卵泡液;表明槲皮素能够有效改善POF小鼠的卵泡生长发育。

2.2 对POF小鼠相关激素的影响

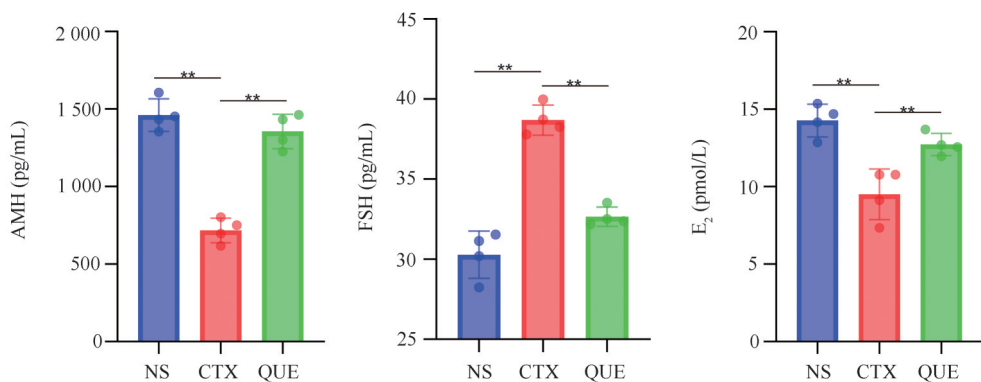
与正常组相比,模型组小鼠血清中的FSH水平显著升高($P < 0.01$),而AMH和E₂水平则显著下降($P < 0.01$);与POF的激素水平特征相符。与模型组相比,槲皮素组FSH水平显著下降($P < 0.01$),同时AMH及E₂水平显著升高($P < 0.01$),如图2所示;这一结果表明槲皮素能够有效调节POF小鼠的性激素水平。



箭头为原始卵泡; *为初级卵泡; #为次级卵泡; GF为窦卵泡; AF为闭锁卵泡; NS:正常组; CTX:模型组; QUE:槲皮素组

图1 槲皮素对POE小鼠卵巢病理学的影响(H&E, 100×, 标尺=300 μm)

Fig 1 Effect of quercetin on ovarian pathology in POE mice (HE, 100×, scale bar=300 μm)



NS:正常组; CTX:模型组; QUE:槲皮素组; * $P<0.05$, ** $P<0.01$

图2 槲皮素对POE小鼠血清性激素水平的影响

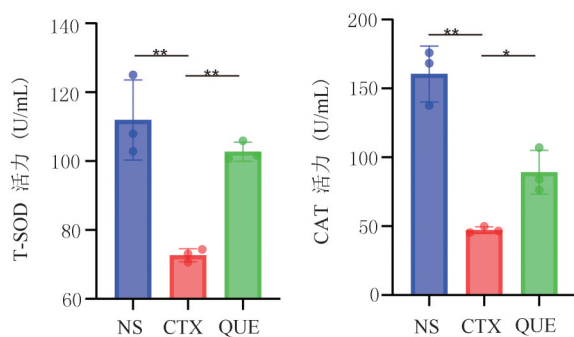
Fig 2 Effects of quercetin on serum sex hormone levels in POE mice

2.3 对POE小鼠生化指标的影响

与正常组相比,模型组小鼠CAT和T-SOD活性明显降低($P<0.01$, $P<0.05$);与模型组比较,槲皮素组CAT和T-SOD活性明显升高($P<0.01$, $P<0.01$),见图3;以上结果表明槲皮素能够有效改善POE小鼠体内脂质过氧化情况。

2.4 对POE小鼠卵巢相关基因的影响

与正常组相比,模型组小鼠SLC7A11和GPX4基因的相对表达量明显降低($P<0.05$, $P<0.05$), ACSL4基因的相对表达量明显升高($P<0.01$);与模型组相比,槲皮素组小鼠SLC7A11基因的相对表达量升高,统计学无差异($P=0.0602$), GPX4表达量明显升高($P<0.05$), ACSL4基因的相对表达量明显降低($P<0.05$),见图4。



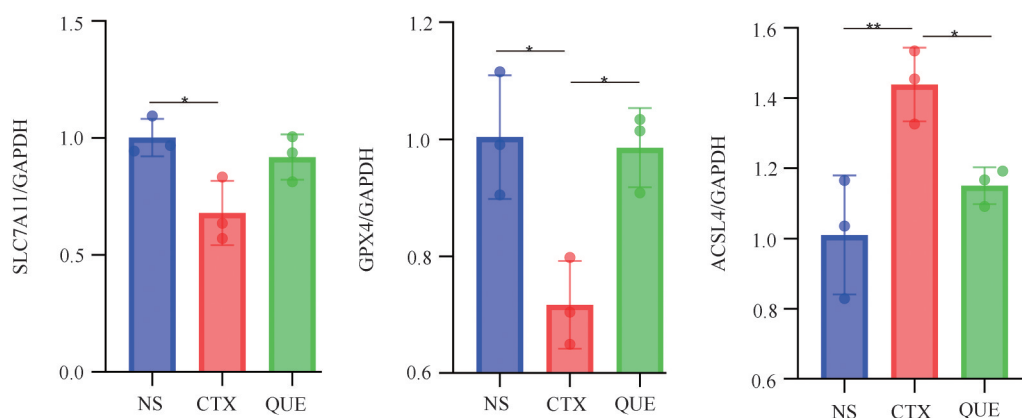
NS:正常组; CTX:模型组; QUE:槲皮素组; * $P<0.05$, ** $P<0.01$

图3 槲皮素对POE小鼠生化指标的影响

Fig 3 Effects of quercetin on biochemical indices of POE mice

2.5 对POE小鼠卵巢相关蛋白的影响

IHC结果如图5, IHC染色组织中SLC7A11、



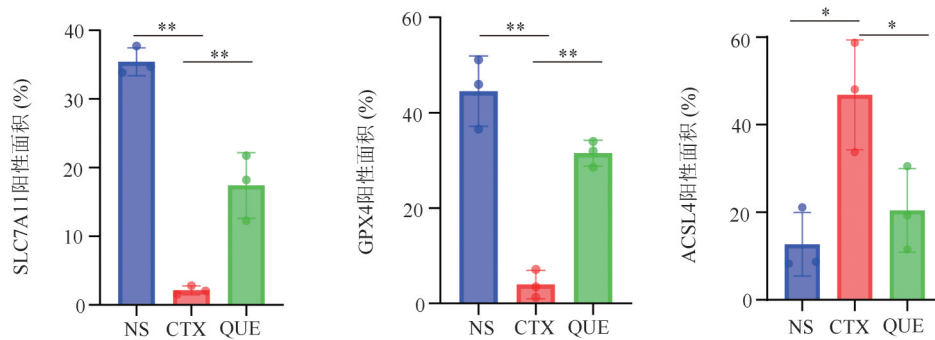
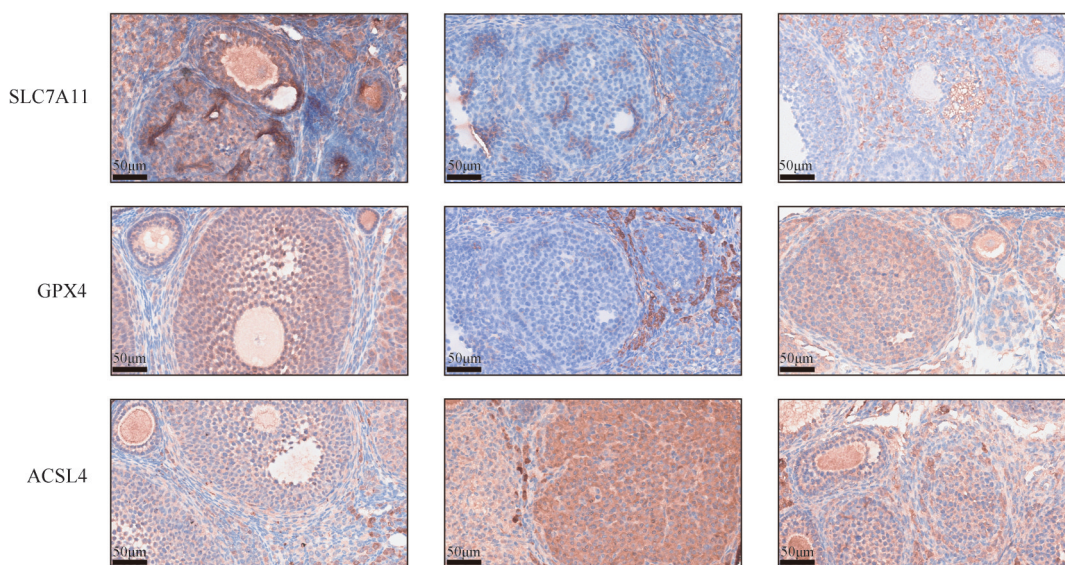
NS:正常组;CTX:模型组;QUE:槲皮素组;* $P<0.05$,** $P<0.01$

图4 槲皮素对POF小鼠基因相对表达量的影响

Fig 4 Effect of quercetin on relative gene expression in POF mice

GPX4、ACSL4阳性信号呈现为黄棕色。对比正常组,模型组小鼠卵巢组织SLC7A11、GPX4蛋白的表达量显著减少($P<0.05$),而ACSL4蛋白的表达

显著增多;相对于模型组,槲皮素组小鼠的卵巢组织SLC7A11、GPX4蛋白的表达明显增强($P<0.05$),ACSL4蛋白表达则明显减弱($P<0.05$)。



NS:正常组;CTX:模型组;QUE:槲皮素组;* $P<0.05$,** $P<0.01$

图5 槲皮素对POF小鼠卵巢组织蛋白表达量的影响(标尺=50 μm)

Fig 5 Effect of quercetin on ovarian tissue protein expression in POF mice (scale bar=50 μm)

3 讨论

POF 是一种伴随 FSH 水平升高和 E_2 水平下降的生殖内分泌疾病,影响至少 1% 的育龄期妇女罹患不孕症,且逐渐向年轻化发展。除不孕问题外,POF 还会对女性的生理及心理健康产生诸多影响,包括月经紊乱、性欲减退、阴道干涩、潮热多汗、骨质疏松及焦虑、抑郁等,从而显著降低患者的生活质量^[12,13]。可见,POF 带来的一系列问题不容忽视。

槲皮素作为一种天然黄酮类物质,存在于如苹果、西红柿、银杏叶、山楂叶等多种食物及药物中,具有良好的抗炎、抗氧化及免疫调节等多种药理作用^[14]。AMH 是由窦前卵泡及小卵泡分泌的一类激素,有助于卵泡的发育成熟及排卵,临床上用于预测卵巢储备功能,评估女性的生育潜力^[15,16]。FSH 是由垂体前叶分泌的促性腺激素,能够促进卵泡成熟及 E_2 的产生,而 E_2 的负反馈调节也会影响 FSH 的分泌^[17]。在 POF 中,以上激素通常作为卵巢功能的判断指标。当 FSH 水平降低且 E_2 水平升高时,能够有效改善患者的围绝经期症状,是 POF 改善的标志之一^[18,19]。黄长盛^[20]等研究显示,槲皮素能够有效提高 POF 大鼠的 E_2 水平,降低 FSH 水平。本研究通过环磷酸腺苷诱导 POF 小鼠模型,同时给予槲皮素进行干预,证实槲皮素可以显著改善 POF 小鼠的性激素水平,改善卵巢病理形态,减少卵泡的提前闭锁,与之前的研究结果一致。

铁死亡是一种铁依赖性的细胞程序性死亡方式,其核心机制在于谷胱甘肽的耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)活性下降,导致脂质过氧化产物如丙二醛(MDA)等代谢障碍逐步积累,导致细胞死亡^[21]。超氧化物歧化酶(SOD)是一种有效的抗氧化酶,可以将有毒的超氧化物转化为毒性较小的 H_2O_2 ,随后过氧化氢酶(CAT)再将其还原成水^[22]。在本研究中,模型组小鼠 SOD 和 CAT 活力下降,经槲皮素干预后,SOD 和 CAT 活力显著升高,证实了槲皮素能够减轻脂质过氧化并提升抗氧化能力。SLC7A11/GPX4 是铁死亡的核心信号通路,主要通过抗氧化作用发挥作用,SLC7A11 负责编码铁转运蛋白,能够增强还原型谷胱甘肽合成,它与 GPX4 共同作用,催化脂质过氧化物的分解过程,有效防止过氧化物的过量积累,进而抑制铁死亡的发生^[23]。ACSL4 是一种长链脂肪酰基辅酶 A 合成酶,通过促进不饱和脂肪酸向脂酰辅酶 A 转化,增进体内脂质过氧化物的生成促进铁死亡,是铁死亡活动的重要标志^[24]。在本研究中,观察到模型组小鼠卵巢 SLC7A11 和 GPX4 表达水平显著下降,ACSL4 表

达水平显著上升,提示模型组小鼠的铁死亡活动增加;槲皮素干预后,小鼠卵巢中的 SLC7A11 和 GPX4 表达有所增加,而 ACSL4 表达水平下降;这表明槲皮素具备通过抑制铁死亡过程促进 POF 小鼠的卵巢功能恢复及调节性激素水平的潜力。

由此可见,槲皮素改善 POF 小鼠的卵巢功能和性激素水平可能是通过激活 SLC7A11/GPX4/ACSL4 通路,抑制铁死亡的发生来实现的。这一发现表明槲皮素可能是改善卵巢功能的有效治疗选择,具有广阔的应用前景。

作者贡献度说明:

麦哲芬设计研究方案,进行分子实验,对数据进行整理、统计及分析,并撰写文章稿件;张伊参与分子实验及数据的收集工作;刘杨萍负责文章质量控制;韩霞提出研究思路,全面负责文章整体规划并进行项目的监督与管理。

所有作者声明不存在任何利益冲突关系。

参考文献

- 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.
- De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 911-921.
- Anagnostis P, Paschou SA, Katsiki N, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk: Where are we now? [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(6): 564-572.
- Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(6): 101577.
- Cai L, Zong DK, Tong GQ, et al. Apoptotic mechanism of premature ovarian failure and rescue effect of traditional Chinese medicine: A review[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(3): 492-498.
- 赵敏, 张金融, 华江环, 等. 基于 SLC7A11/GPX4 通路调控铁死亡探讨左归丸对环磷酸腺苷所致卵巢早衰大鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 60-66.
- Zhao M, Zhang J, Hua J, et al. Zuoguiwan treats cyclophosphamide-induced premature ovarian failure by regulating SLC7A11/GPX4 pathway to inhibit ferroptosis[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(17): 60-66.
- Aghababaei F, Hadidi M. Recent advances in potential health benefits of quercetin [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(7): 1020.
- Zheng S, Ma M, Chen Y, et al. Effects of quercetin on

- ovarian function and regulation of the ovarian PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway and oxidative stress in a rat model of cyclophosphamide-induced premature ovarian failure [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130 (2): 240-253.
- 9 Huang C, Song K, Ma W, et al. Immunomodulatory mechanism of Bushen Huoxue Recipe alleviates cyclophosphamide-induced diminished ovarian reserve in mouse model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 44-56.
 - 10 Velazquez KT, Enos RT, Narsale AA, et al. Quercetin supplementation attenuates the progression of cancer cachexia in *Apc^{Min/+}* mice [J]. *J Nutr*, 2014, 144 (6) : 868-875.
 - 11 Chen Y, Zhao Y, Miao C, 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.
 - 12 Gosset A, Claeys JM, Huyghe E, et al. Sexual function and quality of life in women with idiopathic premature ovarian insufficiency [J]. *J Sex Med*, 2023, 20 (5) : 626-632.
 - 13 Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Nadolna M, et al. Impact of hormonal replacement therapy on bone mineral density in premature ovarian insufficiency patients [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 3961.
 - 14 Hosseini A, Razavi BM, Banach M, et al. Quercetin and metabolic syndrome: A review [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5352-5364.
 - 15 Jiao X, Meng T, Zhai Y, et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: Within different clinical stages and different etiologies [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 601752.
 - 16 Anderson RA, Cameron D, Clatot F, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: A systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28 (3): 417-434.
 - 17 Welt CK, Pagan YL, Smith PC, et al. Control of follicle-stimulating hormone by estradiol and the inhibins: Critical role of estradiol at the hypothalamus during the luteal-follicular transition [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1766-1771.
 - 18 谢颖, 萧冈, 江晓翠, 等. 基于脂质与动脉粥样硬化通路探讨菟丝子防治卵巢早衰的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(6): 109-118.
 - Xie Y, Xiao M, Jiang X, et al. Mechanism of cuscutea semen to control premature ovarian failure based on lipid and atherosclerosis pathways [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(6): 109-118.
 - 19 蒋玲玲, 汤卫春, 康心怡, 等. 坤泰胶囊联合雌孕激素替代疗法对卵巢早衰的疗效及对 Treg、Th17、VEGF 的影响 [J]. *中药材*, 2023, 46(9): 2336-2340.
 - Jiang L, Tang W, Kang X, et al. Effect of Kuntai capsule combined with estrogen progesterone replacement therapy on premature ovarian failure and influence on Treg, Th17 and VEGF [J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46(9): 2336-2340.
 - 20 黄长盛, 贺守第, 管雁丞, 等. 菟丝子黄酮和槲皮素对雷公藤多苷致卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(6): 667-670.
 - Huang C, He S, Guan Y, et al. Effects of dodder flavonoids and quercetin on the ovarian function in rat model of premature ovarian failure induced by tripterygium glycosides [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(6): 667-670.
 - 21 Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
 - 22 Zeng Z, He X, Li C, et al. Oral delivery of antioxidant enzymes for effective treatment of inflammatory disease [J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120753.
 - 23 Yuan Y, Zhai Y, Chen J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 923.
 - 24 Yuan H, Li X, Zhang X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1338-1343.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 陈思润