

卵巢储备功能减退动物模型的造模方法评价与分析

黄 慧, 邓亚胜, 梁天薇, 郑艺清, 范燕萍, 荣 娜, 林 江

(广西中医药大学基础医学院, 南宁 530200)

[摘要] **目的** 分析卵巢储备功能减退动物模型的造模特点, 为卵巢储备功能减退动物模型制备的规范化提供参考。**方法** 通过检索卵巢储备功能减退动物模型的相关文献, 用Microsoft Excel 2010软件归纳文献中记载的实验动物种类、造模方法、造模周期、高频检测指标和阳性药物种类等, 并通过NoteExpress软件对数据结果进行评价与分析。**结果** 纳入符合标准的93篇卵巢储备功能减退动物模型相关文献, 其中动物种类多选用SD大鼠(68次, 73.12%), 其次为C57BL/6小鼠(13次, 13.98%); 造模方法多选用雷公藤制剂造模法(38次, 40.86%), 其次为环磷酰胺造模法(28次, 30.11%); 高频检测指标为阴道脱落细胞学检测(93次, 23.97%)、HE染色观察组织病理变化(72次, 18.56%); 在含有阳性对照药物的64篇文献中, 西药使用频数最多的是雌激素(50次, 62.50%), 中药以坤泰胶囊(2次, 2.50%)用药频数最高。**结论** 当前卵巢储备功能减退动物模型的建立多采用雷公藤制剂造模法和环磷酰胺造模法, 模型动物常选取SD大鼠, 能有效地提高实验效率; 应综合卵巢组织病理、血清生化指标等多种检测结果进行模型评价。

[关键词] 卵巢储备功能减退; 动物模型; 文献分析; 模型评价; 大鼠; 小鼠

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)04-0422-07



Evaluation and Analysis of Modeling Methods for Animal Models with Diminished Ovarian Reserve

HUANG Hui, DENG Yasheng, LIANG Tianwei, ZHENG Yiqing, FAN Yanping, RONG Na, LIN Jiang

(School of Basic Medical Sciences, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

Correspondence to: LIN Jiang (ORCID: 0009-0009-6182-2335), E-mail: 1713552545@qq.com

[ABSTRACT] **Objective** To analysis the modeling characteristics of diminished ovarian reserve (DOR) animal models, and provide the reference for the standardization of DOR animal models. **Methods** The research articles on DOR animal models were retrieved. Microsoft Excel 2010 software was used to summarize the experimental animal species, modeling methods, modeling cycles, high-frequency detection indexes and types of positive drugs documented in the literature, and the data results were evaluated and analyzed by NoteExpress software. **Results** A total of 93 research articles on DOR that met the criteria were enrolled. And it was found that, SD rat was the most frequently used animal type (68 times, 73.12%), followed by C57BL/6 mouse (13 times, 13.98%), while the tripterygium wilfordii treatment was the most frequently used modeling method (38 times, 40.86%), followed by the cyclophosphamide treatment (28 times, 30.11%) for DOR animal models. The high frequency detection indicators were vaginal exfoliation cytology detection (93 times, 23.97%) and HE staining to observe histopathological changes (72 times, 18.56%). Among these 64 research articles containing positive control drugs, the most frequently used western drug was estrogen (50 times, 62.50%) and Chinese Traditional medicine was Kuntai capsules (2 times, 2.50%). **Conclusions** SD rats are mostly used to induce modeling in animal experiments on DOR

[基金项目] 全国高校黄大年式教师团队——广西中医药大学中西医基础课程教师团队(教育部教师函[2022]2号); 广西一流学科建设项目——广西中医药大学中医学(桂教科研[2022]1号); 广西中医药多学科交叉创新团队项目“中医药活性传承的广西海洋健康产业产品与装备创新团队”(GZKJ2302); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目“南珠蜂蜜液治疗卵巢储备功能下降的组方原理及作用机制研究”(YCSY2023001)

[第一作者] 黄 慧(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 特色方剂的配伍及成药化研究。E-mail: 1054889509@qq.com

[通信作者] 林 江(1963—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 方剂组方原理、临床应用及实验研究。E-mail: 1713552545 @qq.com。ORCID: 0009-0009-6182-2335

through tripterygium wilfordii and cyclophosphamide, which can effectively improve the experimental efficiency. It is recommended to integrate the results of ovarian histopathology and serum biochemical indexes for model assessment.

[Key words] Diminished ovarian reserve; Animal model; Literature analysis; Model evaluation; Rat; Mouse

卵巢储备功能减退 (diminished ovarian reserve, DOR) 也称卵巢储备功能下降, 是指卵巢内卵母细胞质量和 (或) 数量下降, 并伴有血清卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 升高和抗米勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 降低^[1]。流行病学调查结果显示, 国内外成年女性 DOR 的发病率约为 26%^[2], 且有逐年上升并呈年轻化的趋势。该病是一种发病机制复杂且卵巢功能呈渐进性退化的疾病, 若不及早进行干预治疗, 可能会逐渐演变成卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF)^[3]。西医治疗 DOR 的方法主要是采用激素替代、促排卵联合辅助生殖技术等, 短期疗效较为理想且肯定, 但长时间使用会产生诸多不良反应, 并增加激素依赖性肿瘤的发病风险^[4]。因此, 亟需研发针对 DOR 的新的治疗药物及方法。其中, 建立可靠的动物模型是药物研发过程中不可或缺的一环。

目前报告的各类 DOR 动物模型使用的动物种属、造模方法等不尽相同, 虽然在表型上有一定的相似之处, 但它们在病理机制和药物作用途径等方面存在差异。为此, 本研究拟通过检索中国知网、万方数据库、维普数据库和 PubMed 数据库获取相关文献资料, 从造模动物选择、造模方法、药物剂量、高频检测指标、阳性药种类等方面进行评价与分析, 从而为规范 DOR 动物模型的制备和应用提供参考依据, 促进 DOR 病理机制和干预技术的有效研究。

1 DOR 动物模型相关文献分析

1.1 检索策略

计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库和 PubMed 数据库, 均为高级检索, 时间从 2002 年 1 月 1 日至 2022 年 10 月 27 日。在中国知网、万方、维普数据库, 以“卵巢储备功能下降”或“卵巢储备功能减退”或“卵巢储备功能”并且“动物模型”或“鼠”或“猪”或“兔”或“犬”为主题词, 检索中文文献; 在 PubMed 数据库, 以“diminished ovarian reserve”AND “animal model”为主题词, 检索英文文献。

1.2 筛选标准

纳入标准: 研究 DOR 的造模成功的全部动物实验

性报告, 而且造模时长和药物剂量等信息完整的文献。排除标准: 剔除 DOR 合并其他疾病或症状的文献; 剔除临床试验、检测方法未说明清楚, 以及属于毕业论文、会议论文、综述类型的文献; 并且剔除重复文献和无法获取全文的文献。

根据文献纳入与排除标准, 由两位研究者独立筛选文献, 并提取纳入文献信息; 若遇意见不统一, 则进行讨论或寻求第三方意见。

1.3 筛选流程及资料提取与处理

经初步检索, 中国知网获得文献 1 057 篇, 万方数据库获得文献 122 篇, 维普数据库获得文献 116 篇, PubMed 数据库获得文献 44 篇, 共计 1 339 篇文献, 其中以“猪”或“兔”或“犬”为主题词获得文献 0 篇。通过题目、摘要和全文阅读, 删除不符合纳入标准的文献 1 124 篇, 其中包括学位论文和会议论文 572 篇、综述型论文 327 篇、临床观察性研究 133 篇、无法获取原文的文献 92 篇, 查重后再排除 122 篇, 最终共纳入 93 篇 DOR 动物模型相关的研究文献。

从纳入的 93 篇文献中, 提取各研究涉及的实验动物种类、造模方法、造模周期、检测指标和阳性药物种类等信息, 用 Microsoft Excel 2010 软件整理成数据集, 然后运用 NoteExpress 软件进行归纳和分析。其中, 动物名称和种类参照《常用医药研究动物模型》^[5]进行规范。

2 建立 DOR 动物模型的要素分析

2.1 动物种类

纳入的 DOR 动物模型相关的 93 篇文献中, 所用实验动物均为大鼠或小鼠, 其中大鼠模型 70 篇, 小鼠模型 23 篇, 其余动物种类的文献为 0。其中, SD 大鼠使用频数为 68, 占比 73.91%; C57BL/6 小鼠使用频数为 13, 占比 14.13%; BALB/c 小鼠使用频数为 4, 占比 4.35%; ICR 小鼠使用频数为 4, 占比 4.35%; Wistar 大鼠使用频数为 2, 占比 2.17%; KM 小鼠使用频数为 1, 占比 1.09%。另外有 1 篇文献提及的动物种类为 SD 小鼠, 但在国际小鼠品系资源库以及其他资料中均未查找到。

2.2 造模方法

对93篇文献中93次动物实验进行造模方法的统计分类,可归纳为医源、环境、应激、自然老化、复合因素造模、病证结合和免疫性七大类,再细分为14种,其中使用频数排名前三的依次为雷公藤制剂造模法(40.86%)、环磷酰胺造模法(30.11%)和去氧乙烯基环己烯造模法(6.45%)。具体的造模方法概况见表1。

表1 卵巢储备功能减退动物模型的造模方法概况
Table 1 Summary of modeling methods of diminished ovarian reserve animal models

造模因素 Modeling factor	造模方法 Modeling method	模型原理 Models principle	造模周期 Modeling cycle	动物 Animal	药物剂量及使用频次 Dose/(mg·kg ⁻¹)× frequency	造模总频次(占比) Total modeling frequency (percentage/%)
医源性 Iatrogenic	雷公藤制剂造模法	抑制卵泡颗粒细胞的活性,促使卵巢功能减退的发生 ^[6]	14~30 d	大鼠	50×28; 75×4; 55×2; 5×2; 75×1	38 (40.86)
				小鼠	40×1	
	环磷酰胺造模法	环磷酰胺具有明显的卵巢毒性,可以严重影响卵巢的结构及细胞增殖,对卵巢产生不可逆性的损伤,导致卵巢原始卵泡减少,卵泡永久性闭锁 ^[7]	1~14次	大鼠	75×16; 90×1; 50×2; 50×1+8×1	28 (30.11)
				小鼠	1.8×1	
	顺铂造模法	顺铂对卵巢具有毒性作用,其主要损害卵巢皮质和颗粒细胞,诱导卵母细胞凋亡,导致卵泡数减少,加速卵泡闭锁 ^[8]	单次	大鼠	5×1	2 (2.15)
				小鼠	3×1	
环境 Environment	环磷酰胺联合白消安	抑制DNA、RNA和蛋白质的合成,对卵巢功能造成损伤 ^[9]	单次	小鼠	环磷酰胺12×1+白消安1.2×1	1 (1.08)
	连续超促排法	随着排卵周期的重复,消耗卵巢内始基卵泡数量,卵母细胞的数量显著减少,减少线粒体DNA的含量等 ^[10]	10个周期(3次注射为一个完整超排周期)	小鼠	孕马血清促性腺激素5×1+人绒毛膜促性腺激素5×1+前列腺素F _{2α} 25×1 ^a	1 (1.08)
	氢化可的松造模法	卵巢皮质始基卵泡和各级卵泡稀少,正常形态的卵泡也较少,闭锁卵泡明显增多,细胞间隙增大 ^[11]	15 d	大鼠	20×1	1 (1.08)
	去氧乙烯基环己烯造模法	去氧乙烯基环己烯有特异性卵巢毒性,能够通过加速原始卵泡到初级卵泡的募集,降低抗米勒管激素的(AMH)表达水平 ^[12]	15 d	大鼠	80×4; 160×1	6 (6.45)
应激 Stress	双酚A造模法	双酚A暴露会影响卵泡的生长发育,降低卵母细胞的质量,干扰颗粒细胞类固醇激素的分泌,造成卵巢功能减退 ^[13]	每天1次,每周连续染毒5d,共12周	大鼠	100×1	1 (1.08)
	不可预知性慢性应激	通过不可预知性慢性应激,使得动情周期延长,并造成卵巢和子宫的损伤,发现原始卵泡、窦前卵泡以及黄体的数量显著减少等 ^[14]	56 d	小鼠	/	3 (3.23)
自然老化 Natural aging	自然年龄老化动物模型法	随着年龄增大,卵泡数量急剧下降,卵泡闭锁加速,卵巢储备功能下降 ^[15]		小鼠	/	5 (5.38)
				大鼠	/	
复合因素造模 Multiple factors	序贯连续超排卵以及臭氧吸入	序贯连续超排卵消耗卵巢内始基卵泡数量,同时再结合强氧化剂,即臭氧吸入的方法,增加体内氧化应激压力,从而使卵泡质量降低 ^[16]	10个周期(3次注射为一个完整超排周期)	小鼠	孕马血清促性腺激素5×3+人绒毛膜促性腺激素5×3+前列腺素F _{2α} 25×3+臭氧浓度2.8×3 ^{ab}	3 (3.23)
病证结合 Disease-syndrome combination	雷公藤多苷片联合慢性不可预知温和刺激法	具有肾虚肝郁倾向,可在一定程度上反映本病的临床特征 ^[17-18]	21 d	大鼠	50×1; 75×1	2 (2.15)
	半乳糖联合制动应激法	从动物的宏观表征中评价动物证候属性,说明颈背注射半乳糖联合制动应激可以制备肝郁脾虚型卵巢储备功能减退模型 ^[19]	14 d	小鼠	20 000×1	1 (1.08)
免疫性 Immune	免疫强化试剂	卵母细胞透明带形态异常是影响卵子质量的一个重要因素 ^[20]	14 d	小鼠	免疫试剂0.15×1; 免疫强化试剂0.15×1 ^c	1 (1.08)

注: ^a孕马血清促性腺激素、人绒毛膜促性腺激素和前列腺素F_{2α}的单位为U; ^b臭氧浓度单位为mg/m³; ^c免疫试剂和免疫强化剂单位为mL。
Note: ^aThe unit of pregnant mare serum gonadotropin, human chorionic gonadotropin and prostaglandin F_{2α} are U; ^bthe unit of ozone concentration is mg/m³; ^cthe unit of immune reagent and immunopotentiator are mL.

2.3 造模周期

由表1可知,雷公藤制剂与环磷酰胺造模法的造模周期多样,故对二者相关的66篇文献中的66次实验进行造模周期统计,结果显示在38次的雷公藤制剂造模法实验中以11~15 d的造模周期最多,共27次,其余是21~25 d有5次,26~30 d有4次,16~20 d有2次,0~10 d为0次;在28次的环磷酰胺造模法实验中,0~5 d的造模周期最多,共22次,其余是6~10 d、11~15 d和26~30 d各有2次,16~25 d为0次。

2.4 检测方法

统计纳入标准的93篇文献中DOR动物模型的检测指标,若同一组织检测手段相同,如用酶联免疫吸附法(ELISA)同时检测卵巢组织匀浆中生长分化因子-9(growth differentiation factor 9, GDF-9)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)的含量,则归为一类;若同一组织检测手段为不同类型,如免疫组织化学法和蛋白质免疫印迹法(Western blot)

法检测卵巢组织相关蛋白等指标,则分开计算。通过对检测指标的梳理,选取频数≥5次的指标列入表2。其中,阴道脱落细胞学检测频数最高,为93次,占高频检测指标总数(388次)的23.97%;其次为HE染色观察组织病理变化和ELISA法检测血清性激素水平,频数分别为72次和65次,分别占高频检测指标总数(388次)的18.56%和16.75%。

2.5 阳性对照药物

统计分析涉及阳性对照药物的文献共64篇,其中有12篇文献应用了2种阳性药,2篇文献应用了3种阳性药,故阳性药物使用频数为80次。西药以雌激素〔(包括戊酸雌二醇、雌二醇(estradiol, E₂)和结合雌激素〕的用药频数最高,为50次,占阳性药物使用总频数(80次)的62.50%;其次为脱氢表雄酮、孕酮和地屈孕酮,用药频数分别为11次(占13.75%)、9次(占11.25%)和5次(占6.25%);枸橼酸氯米芬药使用2次(占2.5%)。中药以坤泰胶囊的用药频数最高,为2次,占阳性药物使用总频数(80次)的2.50%;此外是六味地黄方,用药频数为1次(占1.25%)。

表2 卵巢储备功能减退动物模型的高频检测方法统计

Table 2 Statistics of high-frequency detection methods in diminished ovarian reserve animal model

用于模型评价的检测方法 Detection methods for model evaluation	总频次(占比/%) Total frequency(percentage/%)
阴道脱落细胞学检测 Vaginal exfoliation cytology detection	93 (23.97)
HE染色观察组织病理变化 HE staining to observe histopathological changes	72 (18.56)
ELISA法检测血清性激素水平 ELISA to detect the serum sex hormone levels	65 (16.75)
免疫组织化学法检测卵巢组织中相关蛋白表达 Immunohistochemistry to detect the expression of related protein in ovarian tissue	33 (8.51)
蛋白质印迹法检测卵巢组织中相关蛋白表达量 Western blot to detect the expression of related protein in ovarian tissue	30 (7.73)
计算卵巢系数 Ovarian coefficient	25 (6.44)
观察一般情况 General situations	24 (6.19)
实时荧光定量PCR法检测卵巢组织相关mRNA表达 qRT-PCR to detect the expression of related mRNA in ovarian tissue	15 (3.87)
反转录PCR检测大鼠卵巢组织相关mRNA转录水平的变化情况 RT-PCR to detect the changes of mRNA transcription levels in ovarian tissue	13 (3.35)
放射免疫法检测血清激素水平变化 Radioimmunoassay to detect changes in serum hormone levels	12 (3.09)
ELISA法检测卵巢组织中生长生化因子等的含量 ELISA to detect the growth biochemical factor levels in ovarian tissue	6 (1.55)
合计 Sum	388 (100)

3 DOR动物造模及评价方法讨论

3.1 常用实验动物

目前用于制备DOR的动物主要是大鼠和小鼠,有SD大鼠、C57BL/6小鼠、BALB/c小鼠、ICR小鼠、Wistar大鼠和KM小鼠。由于鼠类动物成本低、易获得,繁殖周期短,有固定的动情周期,故DOR动物模型的选择基本以鼠类为主,其中选用SD大鼠居多,可能与其较其他鼠类品系生长发育快、对性激素敏感性有关^[21]。

3.2 常用造模方式

目前常用雷公藤多苷片和环磷酰胺制备DOR大/小鼠模型,通过灌胃此类药物使其对卵巢产生明显的毒性和不良反应。相应地,动情周期紊乱, E₂和AMH降低, FSH和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)升高, 卵巢指数降低, 卵泡细胞数量减少, 颗粒细胞完整性破坏, 是判断DOR动物模型成功的评价指标。

3.3 高频检测指标

在高频检测指标中, 通过阴道脱落细胞学检测了解动情周期是判断DOR模型成功建立的初步指标。在检测相关生化指标中, 以ELISA法检测血清为主, 通常检测以性激素FSH、LH和E₂为主。有相关研究表明, 这些激素的分泌水平能够有效地反映卵巢功能正常与否, DOR模型主要表现为E₂和AMH的分泌水平降低, FSH和LH的分泌水平升高^[6,22]。性激素水平是评价卵巢功能是否健全的重要指标。在检测相关病理指标中, 以HE染色法观察卵巢组织病理变化为主, 卵泡发育情况可直接反映出卵巢的功能变化。当出现卵巢功能下降, 则会有卵巢萎缩、卵泡数量显著减少、排卵能力下降、黄体数量减少和闭锁卵泡增多等情况发生。因此, 卵巢的结构和功能变化是卵巢储备功能减退最直接的评价指标。

3.4 阳性药物种类

在阳性对照药物的使用方面, 西药以选用雌激素为主, 这是临床常用的DOR治疗方法。实验表明, 雌激素能明显增加原始卵泡、窦状卵泡和黄体的数量, 能在一定程度上促进卵泡发育^[23]。而目前DOR动物模型选用中药作为阳性对照药物的实验较少, 坤泰胶囊和六味地黄方是目前选用最多的中药, 坤泰胶囊是仲景名方“黄连阿胶汤”化裁而来, 由熟地黄、黄连、白芍、阿胶、黄芩、茯苓组成, 具有滋阴清热、安神除烦、交通心肾的作用, 可改善卵巢储备功能低下患者的卵巢功能^[24]。六味地黄方的主要药物为熟地、山

药、山萸肉、泽泻、丹皮、茯苓, 共奏滋阴补肾之效。

4 总结

通过对以上4方面的文献分析可以得知, DOR动物模型以鼠类为主要来源, 其中大鼠以SD为主, 小鼠以C57BL/6为主; 造模方法以雷公藤多苷片制备DOR动物模型居多, 成功率高且简便易行; 在高频检测指标中, 以阴道脱落细胞学检测和HE染色观察组织病理变化为主; 在阳性对照药物中, 西药以选用雌激素为主, 中药选用坤泰胶囊为主。

通过整理文献发现, DOR动物模型造模方法多种多样, 但存在一些问题: 第一, 大部分文献采用动情周期延长或紊乱作为判断造模成功的标准, 但未对其延长或紊乱的时间和程度作出统一规范, 而且动情周期紊乱是通过阴道脱落细胞学特征来判定的, 存在一定的主观性。笔者建议在今后的实验中可通过观察卵巢组织病理变化和检测性激素水平等来反映卵巢功能变化及造模成功与否, 以此增加DOR模型的可靠性。第二, 缺乏统一的模型评定标准。DOR与早发性卵巢功能不全、POF等相关疾病的造模方法基本相似, 后续研究可在模型构建成功后, 借助相关检测指标结果来探究区分这几种疾病动物模型的标准。第三, 缺乏病证结合模型, 建立中医模型表征观察的文献仅有3篇。建议在证型模型制备方面也应有关联的证型标准评分来确定证型是否建立成功, 以期推动中医病证结合模型的建立。

综上所述, 本文通过对DOR动物模型的相关文献分析与讨论, 提出针对性意见和建议, 以期为促进DOR动物模型制备的规范化, 以及今后研究者建立更具有可行性、可重复性的DOR动物模型提供参考, 也为后续开展中医药机制研究奠定扎实的基础。

[作者贡献 Author Contribution]

黄慧负责论文设计、筛选文献和论文写作;
邓亚胜、梁天薇负责筛选文献, 汇总纳入文献信息, 并整理成数据集;
郑艺清、范燕萍、荣娜负责纳入文献信息核对, 并进行归纳;
林江负责课题及本论文的审核与把关。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] PASTORE L M, CHRISTIANSON M S, STELLING J, et al. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR[J]. J Assist Reprod

- Genet, 2018, 35(1):17-23. DOI: 10.1007/s10815-017-1058-4.
- [2] DEVINE K, MUMFORD S L, WU M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181, 536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System[J]. Fertil Steril, 2015, 104(3): 612-619. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert. 2015. 05.017.
 - [3] 梁程程, 杨红, 齐聪, 等. 氧化应激对卵巢储备功能下降的影响及中西医抗氧化治疗研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(7):885-889. DOI: 10.7661/j.cjmm.20201120.370.
LIANG C C, YANG H, QI C, et al. Effect of oxidative stress on the decline of ovarian reserve function and research progress of antioxidant therapy in traditional Chinese and western medicine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2021, 41(7):885-889. DOI: 10.7661/j.cjmm.20201120.370.
 - [4] 辛明蔚, 李玛建, 何军琴, 等. 资坤汤治疗卵巢储备功能下降月经后期阴虚血燥证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13):138-143. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201329.
XIN M W, LI M J, HE J Q, et al. Clinical observation of zikun decoction in treatment of syndrome of Yin deficiency and blood dryness in delayed menorrhoea cycle due to decreasing ovarian reservation[J]. China Ind Econ, 2020, 26(13): 138-143. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201329.
 - [5] 苗明三, 朱飞鹏. 常用医药研究动物模型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
MIAO M S, ZHU F P. Commonly used animal models for pharmaceutical research[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2007.
 - [6] 顾仁艳, 何丽, 张秋梅, 等. 滋阴温阳序贯方对卵巢功能减退动物模型的调节作用[J]. 吉林中医药, 2022, 42(10):1189-1194. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzy.2022.10.018.
GU R Y, HE L, ZHANG Q M, et al. Regulatory effect of the prescription for nourishing Yin and warming Yang in a sequential way on the animal model of ovarian[J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2022, 42(10):1189-1194. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzy.2022.10.018.
 - [7] VERMA S, GOLDAMMER T, AITKEN R. Cloning and expression of activation induced cytidine deaminase from *Bos taurus*[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2010, 134(3-4):151-159. DOI: 10.1016/j.vetimm.2009.08.016.
 - [8] SPEARS N, LOPES F, STEFANSDOITIR A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection[J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(6):673-693. DOI: 10.1093/humupd/dmz027.
 - [9] 张双, 周惠芳, 刘玉楠, 等. 加味地黄汤调控 Bcl-2 相关线粒体凋亡信号通路改善小鼠卵巢储备功能的研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24): 6493-6501. DOI: 10.19540/j. cnki. cjcm. 20210823.401.
ZHANG S, ZHOU H F, LIU Y N, et al. Modified Dihuang Decoction improves ovarian reserve in mice by regulating Bcl-2-related mitochondrial apoptosis pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(24):6493-6501. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210823.401.
 - [10] MIYAMOTO K, SATO E F, KASAHARA E, et al. Effect of oxidative stress during repeated ovulation on the structure and functions of the ovary, oocytes, and their mitochondria [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 49(4):674-681. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.025.
 - [11] 罗小光, 夏佩, 胡选霞. 穴位埋线和中药预防治疗雌性大鼠卵巢储备功能下降及卵巢早衰的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2):423-426.
LUO X G, XIA P, HU X X. Experimental study on prevention and treatment of decline in ovarian reserve or premature ovarian failure in female rats with catgut implantation at acupoint and Chinese medicine[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 29(2):423-426.
 - [12] 俞舒丹, 何欣, 史航毓, 等. 不同机电针对卵巢损伤大鼠卵巢储备功能的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(8):1254-1258. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.03.039.
YU S D, HE X, SHI H Y, et al. Effects of electroacupuncture on ovarian reserve function of ovarian injury rats at different time-point[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2022, 28(8): 1254-1258. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.03.039.
 - [13] 陈宝红. 双酚 A 与早发性卵巢功能不全相关性的研究进展[J]. 安徽医学, 2022, 43(11): 1348-1351. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399. 2022.11.024.
CHEN B H. Research progress on the correlation between bisphenol A and early-onset ovarian insufficiency[J]. Anhui Med J, 2022, 43(11): 1348-1351. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399. 2022.11.024.
 - [14] GAO L Y, ZHAO F G, ZHANG Y, et al. Diminished ovarian reserve induced by chronic unpredictable stress in C57BL/6 mice[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(1):49-54. DOI: 10.1080/09513590.2019.1631274.
 - [15] 程萌, 孔伶俐, 许良智, 等. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识解读[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(10): 743-745. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2022.04.001.
CHENG M, KONG L L L, XU L Z, et al. Interpretation of expert consensus on clinical diagnosis and treatment of ovarian reserve hypofunction[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2022, 38(10): 743-745. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2022.04.001.
 - [16] 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. DOI: 10.7661/CJIM.2015.01.0076.
CUI D D, MA W W, WEN L, et al. Effect of Guishen pill on expression of oct-4, MVH and egr-1 in ovary of mice with low ovarian reserve function[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2015, 35(1): 76-80. DOI: 10.7661/CJIM.2015.01.0076.
 - [17] 李艳华, 姜威, 刘君, 等. 补肾疏肝方联合五行音乐对卵巢储备功能减退大鼠的实验研究[J]. 天津中医药, 2021, 38(5):648-653. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2021.05.22.
LI Y H, JIANG W, LIU J, et al. Experimental study on Bushen Shugan Decoction combined with five elements music on rats with decreased ovarian reserve[J]. Tianjin J of Tradit Chin Med, 2021, 38(5):648-653. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2021. 05.22.
 - [18] 刘柳青, 刘雁峰, 潘雪, 等. 补肾调肝方对卵巢储备功能下降大鼠卵巢/海马功能及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(5):822-829. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2021. 05.008.
LIU L Q, LIU Y F, PAN X, et al. Effects of Bushen Tiaogan formula on ovarian and hippocampal function and PI3K/AKT/ mTOR signal pathway in rats with diminished ovarian reserve [J]. Global Tradit Chin Med, 2021, 14(5):822-829. DOI: 10.3969/j. issn.1674-1749.2021.05.008.

- [19] 蒋姗姗, 王亚静, 庞俏燕, 等. 当归芍药散对卵巢储备功能下降小鼠 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6):1335-1338. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.06.15.
JIANG S S, WANG Y J, PANG Q Y, et al. Effect of Danggui Shaoyao Powder on PI3K/AKT/FOXO3a signal pathway in mice with decreased ovarian reserve function[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(6):1335-1338. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.06.15.
- [20] 冯桂玲, 李静, 周小琳. 补肾健脾方对免疫性卵巢功能衰退小鼠性激素及卵子质量的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(16):1416-1420. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.16.017.
FENG G L, LI J, ZHOU X L. Effect of *Bushen Jianpi Fang* (补肾健脾方) on sex hormone and oocyte quality in mice with immune ovarian function decline[J]. J of Tradit Chin Med, 2016, 57(16):1416-1420. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.16.017.
- [21] 秦川, 魏泓. 实验动物学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
QING C, WEI H. Laboratory animal science[M]. 2nd ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2015.
- [22] 陆星星, 任豆豆, 徐华洲, 等. 资葵益冲方对卵巢储备功能下降模型大鼠卵巢氧化损伤的影响及其作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(7):561-568. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.07.007.
LU X X, REN D D, XU H Z, et al. Effects of Ziguai Yichong Formula on ovarian oxidative damage in rats with diminished ovarian reserve and its mechanism[J]. J of Beijing Univ of Tradit Chin Med, 2020, 43(7):561-568. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.07.007.
- [23] 陈燕霞, 袁苑, 马堃, 等. 定坤丹对雷公藤多苷诱导卵巢储备功能低下小鼠性激素和卵泡计数的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14):78-84. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201339.
CHEN Y X, YUAN Y, MA K, et al. Effect of dingkundan on sex hormone and follicle count in mice of *Tripterygium wilfordii* polyglycosides induced diminished ovarian reserve[J]. China Ind Econ, 2020, 26(14): 78-84. DOI: 10.13422/j. cnki. syfjx. 20201339.
- [24] 卢君, 何玉婷. 知柏地黄丸联合坤泰胶囊治疗卵巢储备功能低下患者的临床观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(20):2401-2405. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.20.004.
LU J, HE Y T. Clinical observation of Zhibai Dihuang pill combined with Kuntai capsule in the treatment patients of low ovarian reserve[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(20): 2401-2405. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.20.004.
- (收稿日期: 2023-03-07 修回日期: 2023-06-05)
(本文编辑: 张俊彦, 富群华, 丁宇菁, 周烁)
- [引用本文]**
黄慧, 邓亚胜, 梁天薇, 等. 卵巢储备功能减退动物模型的造模方法评价与分析[J]. 实验动物与比较医学, 2023, 43(4): 422-428. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.032.
HUANG H, DENG Y S, LIANG T W, et al. Evaluation and analysis of modeling methods for animal models with diminished ovarian reserve[J]. Lab Anim Comp Med, 2023, 43(4): 422-428. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.032.

《实验动物与比较医学》出版伦理声明

为加强科研诚信与学术道德建设, 树立良好学风和期刊形象, 建立和维护公平、公正的学术交流生态环境, 《实验动物与比较医学》承诺严格遵守并执行国家有关科研诚信和学术道德的政策与法规。同时, 为促进我国实验动物科学与比较医学科研成果的国际交流与认可, 本刊参照并遵循国际出版伦理委员会 (Committee on Publication Ethics, COPE) 和国际医学期刊编辑委员会 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) 等国际通行的出版伦理规范。因此, 本刊根据目前实际情况, 特做以下声明, 借此规范作者、同行评议专家、期刊编辑等在投稿、审稿、编辑出版全流程中的行为, 并接受学术界和全社会的监督。

1. 所有来稿必须是作者的原创作品, 如文中使用先前发表的资料 (如图、表格), 需要提供相关的版权及许可证明。
2. 本刊坚决抵制第三方代写或代投、抄袭 (即剽窃)、造假 (包括伪造及篡改) 等学术不端行为。一经发现, 编辑部立即撤稿, 该文所有作者均会被列入黑名单。
3. 本刊不接受重复发表文章 (包括不同语种), 也不允许作者一稿多投 (包括同时或错时)。稿件一旦受理, 编辑部将第一时间处理。若作者有加急需求, 可第一时间联系编辑部寻求帮助。
4. 作者投稿前须确认署名及顺序, 所有作者均须对该文的科研诚信负责。投稿时应登记所有署名作者的基本信息, 并在文末附作者贡献说明及利益冲突声明。职务作品投稿前还应经过作者所在单位审批同意。
5. 若来稿有过投稿他刊的经历, 本刊鼓励作者第一时间如实说明, 并提供以往的审稿意见及修改情况 (包括补充论据或解释说明)。这样的诚信行为有利于该稿在本刊的审稿速度和录用概率。
6. 本刊实行严格的三审制度, 所有来稿均需通过编辑部初审、同行评议专家外审和主编定稿会终审共 3 个审稿环节, 才决定录用与否。
7. 本刊审稿专家和编辑均需公正、尽责对待所有来稿, 对学术不端行为不姑息、不偏袒, 努力维护期刊学术声誉, 并在文章未发表前不随意公开研究内容, 以保障作者的首发权。
8. 所有来稿若涉及学术不端行为 (《CY/T 174—2019: 学术出版规范期刊学术不端行为界定》), 均须由作者本人负责。本刊对已发现的学术不端作者, 保留通报其所在单位及同领域期刊社的权利。

《实验动物与比较医学》编辑部