

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.09.006
文章编号: 1005-8982 (2026) 09-0034-07

实验研究·论著

甘草酸二铵联合人类胎盘间充质干细胞 对大鼠卵巢早衰的改善作用*

李永丽¹, 刘畅², 马文欣³, 马会明³

(1. 宁夏医科大学总医院 生殖医学中心, 宁夏 银川 750000; 2. 宁夏医科大学基础医学院, 宁夏 银川 750000; 3. 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室, 宁夏 银川 750000)

摘要: **目的** 探究甘草酸二铵联合人类胎盘间充质干细胞(hPMSCs)对卵巢早衰(POF)的保护作用及机制。**方法** 将40只动情周期正常的SD雌性大鼠随机分为Control组(空白对照)、POF组(卵巢早衰模型)、hPMSCs组(hPMSCs治疗)及DG+hPMSCs组(甘草酸二铵联合hPMSCs治疗),每组10只。连续7d腹腔注射环磷酰胺(CTX)诱导复制POF大鼠模型;hPMSCs组和DG+hPMSCs组分别在模型复制第15、22天经大鼠尾静脉注入hPMSCs悬浮液1 mL;DG+hPMSCs组在模型复制第10天起按150 mg/(kg·d)剂量连续腹腔注射甘草酸二铵21 d。采用酶联免疫吸附试验检测大鼠血清性激素、抗氧化酶及炎症因子水平,采用苏木素-伊红(HE)染色对大鼠卵巢组织进行病理学观察,采用Western blotting检测大鼠卵巢功能及炎症相关蛋白的表达。**结果** CTX诱导后大鼠动情周期紊乱,POF大鼠模型复制成功。与POF组相比,hPMSCs组及DG+hPMSCs组大鼠血清性激素雌二醇、抗缪勒氏管激素水平均升高($P<0.05$),促卵泡生成素、黄体生成素水平均降低($P<0.05$);血清抗氧化因子超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平均升高($P<0.05$);血清促炎因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含量均降低($P<0.05$);卵巢组织病理学明显改善;卵巢功能蛋白CCAAT增强子结合蛋白 β 、细胞外调节蛋白激酶表达均升高($P<0.05$),IL-1 β 、IL-6及TNF- α 蛋白相对表达量均降低($P<0.05$);DG+hPMSCs组的作用优于hPMSCs组。**结论** 甘草酸二铵具有抗氧化和抗炎作用,联合hPMSCs能改善损伤卵巢组织内的微环境,并增强hPMSCs移植治疗POF的效果。

关键词: 卵巢早衰;人胎盘间充质干细胞;甘草酸二铵;大鼠

中图分类号: R711.75;R285.5

文献标识码: A

Mechanistic evaluation of diammonium glycyrrhizinate combined with human placental mesenchymal stem cells in experimental rat models of premature ovarian failure*

Li Yong-li¹, Liu Chang², Ma Wen-xin³, Ma Hui-ming³

(1. Reproductive Medicine Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China; 3. Key Laboratory of Fertility Maintenance, Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China)

Abstract: Objective To investigate the protective effects and underlying mechanisms of diammonium glycyrrhizinate (DG) combined with human placental mesenchymal stem cells (hPMSCs) on premature ovarian failure (POF). **Methods** Forty female Sprague-Dawley (SD) rats with normal estrous cycles were randomly divided

收稿日期: 2026-01-09

* 基金项目: 宁夏回族自治区自然科学基金(2023AAC02067)

[通信作者] 马会明, E-mail: 201100021@nxmu.edu.cn

into four groups ($n = 10$ per group): blank control (Control), POF model (POF), hPMSCs treatment (hPMSCs), and DG combined with hPMSCs treatment (DG + hPMSCs). The POF model was established by intraperitoneal injection of cyclophosphamide (CTX) for 7 consecutive days. On days 15 and 22 of modeling, rats in the hPMSCs and DG + hPMSCs groups received 1 mL of hPMSCs suspension via tail vein injection. Additionally, the DG + hPMSCs group was administered DG (150 mg/kg/day) via intraperitoneal injection from day 10 for 21 consecutive days. Serum levels of sex hormones, antioxidant enzymes, and inflammatory cytokines were measured by ELISA. Ovarian histopathology was evaluated using hematoxylin-eosin (HE) staining, while protein expression related to ovarian function and inflammation was assessed by Western blot (WB). **Results** Following CTX induction, the estrous cycle was disrupted, confirming successful POF modeling. Compared with the POF group, both the hPMSCs and DG + hPMSCs groups exhibited increased serum levels of estradiol (E_2) and anti-Müllerian hormone (AMH) ($P < 0.05$), along with decreased follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) ($P < 0.05$). Antioxidant markers, including superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px), were elevated ($P < 0.05$), while pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, and TNF- α) were reduced ($P < 0.05$). Ovarian histopathology showed significant improvement, with upregulated expression of CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP- β) and extracellular signal-regulated kinase (ERK), and downregulated IL-1 β , IL-6, and TNF- α protein levels ($P < 0.05$). Notably, the therapeutic effects in the DG + hPMSCs group surpassed those in the hPMSCs group. **Conclusion** diammonium glycyrrhizinate exerts antioxidant and anti-inflammatory effects, synergizing with hPMSCs to ameliorate the ovarian microenvironment and enhance the therapeutic efficacy of hPMSC transplantation in POF.

Keywords: premature ovarian failure; human placental mesenchymal stem cells; diammonium glycyrrhizinate; rat

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 属于高促性腺激素性闭经, 患者表现为血清促性腺激素水平升高及雌激素水平下降, 多见于年龄 < 40 岁的女性^[1]。POF 是导致 < 40 岁女性不孕的主要原因之一, 严重影响患者的身心健康。现有的传统激素替代疗法主要以改善和缓解症状为目标, 无法实现卵巢功能的根本性恢复^[2-3]。近年来, 人类胎盘间充质干细胞 (human placental mesenchymal stem cells, hPMSCs) 因其来源丰富、低免疫原性、强大的旁分泌效应等优势, 已成为再生医学领域的研究热点。研究发现, hPMSCs 具有强大的自我复制能力、多向分化潜能及免疫调节作用, 可促进卵巢血管生成、分泌生长因子减少颗粒细胞凋亡、调节免疫、抑制炎症反应、调节细胞自噬、改善卵巢氧化应激及调节卵巢微环境, 从而改善卵巢功能^[4-6]。但是 hPMSCs 移植后细胞的归巢率和存活率是 POF 疗效的关键所在。研究表明, 甘草酸二铵是强效自由基清除剂, 具有抗氧化、抗炎症、抗凋亡、抗衰老功效, 能清除自由基、保护 DNA、抑制炎症因子释放、抑制细胞凋亡、修复受损组织细胞及增强免疫防御的能力^[7-9]。甘草酸二铵可能通过抑制炎症反应或调节免疫微环境对卵巢功能产生影响。基于此, 本研究旨在探讨甘草酸二铵能否通过改善由损伤引发的炎症及高氧化应激微环境, 进而增

强 hPMSCs 移植修复卵巢功能的效能, 为提升 POF 治疗效果提供新策略。

1 材料与方法

1.1 实验动物与细胞

8 周龄、体重 (200 \pm 20) g、SPF 级健康雌性 SD 大鼠 40 只购自宁夏医科大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号: SYXK (宁) 2020-0001; 实验动物生产证号: SCXK (宁) 2020-0001]。大鼠自由进食饮水, 饲养环境条件: 20 ~ 22 $^{\circ}$ C, 相对湿度 45%, 保持昼夜节律的洁净鼠房。本研究经宁夏医科大学总医院科研动物伦理委员会审查并批准 (KYLL-2022-0878)。hPMSCs 由宁夏医科大学总医院干细胞研究所提供。

1.2 药物

甘草酸二铵 (北京索莱宝科技有限公司, 纯度: 98%, 货号: YS144218, CAS 号: 79165-06-3), 注射用环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX) (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H32020857, 规格: 0.2 g)。

1.3 试剂与仪器

1.3.1 试剂 雌二醇 (Estradiol, E_2) 试剂盒 (批号: JL11525-96T)、抗米勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 试剂盒 (批号: JL12462-96T)、促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 试剂盒

(批号: JL13251-96T)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)试剂盒(批号: JL11706-96T)、抗氧化因子超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒(批号: JL22893-96T)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒(批号: JL21016-96T)均购自上海江莱生物科技有限公司, 促炎因子白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)试剂盒(批号: BYHS101100)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)试剂盒(批号: BYGR500009)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)试剂盒(批号: BYHS101447)均购自南京博研生物科技有限公司, 兔多克隆抗体 CCAAT 增强子结合蛋白 β (CCAAT enhancer binding proteins, C/EBP- β)(批号: bs-1396R)和兔多克隆抗体细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)(批号: bs-2637R)均购自北京博奥森生物技术有限公司, 兔重组多克隆抗体 IL-1 β (克隆号: RM1009, 批号: ab283818)、小鼠单克隆抗体 IL-6(克隆号: 1.2-2B11-2G10, 批号: ab9324)及兔重组多克隆抗体 TNF- α (克隆号: RM1005, 批号: ab307164)均购自英国 Abcam 公司, 小鼠单克隆抗体 β -肌动蛋白(beta actin, β -actin)(克隆号: MG3, 批号: A0101)、辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG(H+L)(批号: S0100)及辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(批号: S0101)均购自北京兰博利德生物技术有限公司。

1.3.2 仪器 5417R 超速冷冻离心机购自德国 Eppendorf 公司, KD-BM II 生物组织包埋机购自浙江科迪公司, RM2235 石蜡切片机购自德国 Leica 公司, JXFST-PRP-CL 全自动样品冷冻研磨仪购自上海净信公司, Epoch 全波长酶标仪购自美国 Bio-Tek 公司, PowerPac Basic 电泳装置和 Universal Hood II 化学发光仪购自美国 Bio-Rad 公司。

1.4 大鼠分组、给药及取材

1.4.1 实验分组 40 只动情周期正常的 SD 雌性大鼠随机分为 Control 组(空白对照)、POF 组(卵巢早衰模型)、hPMSCs 组(hPMSCs 治疗)及 DG+hPMSCs 组(甘草酸二铵联合 hPMSCs 治疗), 每组 10 只。

1.4.2 模型复制与给药 除 Control 组, 其余组 30 只大鼠均腹腔注射 20 mg/kg CTX, 连续注射 7 d, 诱导复制 POF 大鼠模型, 通过阴道脱落细胞涂片检测,

若大鼠出现动情周期紊乱, 则表明卵巢早衰模型复制成功^[10], Control 组大鼠注射等量生理盐水。hPMSCs 组和 DG+hPMSCs 组模型复制第 15、22 天分别经大鼠尾静脉注入 hPMSCs 悬浮液 1 mL (细胞数约 2.5×10^6 个), 间隔 7 d 再注射 1 次, 共注射 2 次, Control 组及 POF 组尾静脉注射等量磷酸盐缓冲液^[11]。DG+hPMSCs 组在模型复制第 10 天按 150 mg/(kg·d) 剂量连续腹腔注射甘草酸二铵 21 d, 其他各组注射等量生理盐水。

1.4.3 取材 末次给药结束后, 大鼠禁食 12 h(自由饮水)。随后, 采用异氟烷吸入麻醉, 待大鼠深度麻醉后, 以颈椎脱臼法处死, 即刻进行心脏穿刺采血。将全血收集于无菌促凝管中, 室温下静置 1~2 h, 待其充分凝固后, 4 $^{\circ}\text{C}$ 、3 500 r/min 离心 15 min, 分离上层血清备用。一侧卵巢置于 4% 多聚甲醛溶液中固定备用; 一侧卵巢置于液氮中速冻后转移至 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

1.5 大鼠血清性激素、抗氧化酶水平及炎症因子检测

采用竞争酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测各组大鼠血清性激素 E₂、AMH、FSH 及 LH 水平, 采用双抗体夹心 ELISA 检测各组大鼠血清抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 水平, 以及各组大鼠血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。所有操作参照 ELISA 试剂盒说明书进行。

1.6 大鼠卵巢组织病理学观察

40 只大鼠各取一侧卵巢组织切片后进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色: 脱蜡、水化、苏木精染色、分化、蓝化、伊红染色、脱水、透明后封片。光学显微镜下观察各组大鼠卵巢组织病理变化并采集图像。

1.7 Western blotting 检测相关蛋白表达

每组取 3 只大鼠进行实验, 每只大鼠取 3 mg 卵巢组织, 采用 BCA 法提取总蛋白并测定总蛋白含量, 蛋白定量后沸水浴加热变性。经电泳、转膜、封闭及洗涤后, 将偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜分别与 C/EBP- β (1:1 000)、ERK(1:1 000)、IL-1 β (1:2 000)、IL-6(1:2 000)、TNF- α (1:2 000)及 β -actin(1:5 000)进行 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日洗膜后, 加对应种属 IgG(H+L)二抗(1:20 000)室温孵育 1 h。再次洗涤后, 将 PVDF 膜用滤纸吸去多余液体, 均匀滴加 ECL 化学发光工作液至膜上, 室

温避光孵育 1~5 min,吸去多余工作液后,置于化学发光成像系统中进行图像采集。Image J 软件测定目的蛋白条带的灰度值,计算目的蛋白的相对表达量。

1.8 统计学方法

数据分析采用 GraphPad Prism 8.0.2 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甘草酸二铵联合 hPMSCs 对 POF 大鼠性激素水平的影响

竞争 ELISA 结果显示,Control 组、POF 组、hPMSCs 组、DG+hPMSCs 组大鼠血清 E₂、AMH、FSH 及 LH 水平比较,经方差分析,差异均有统计学意

义 ($P < 0.05$)。与 Control 组比较,POF 组血清 E₂ 和 AMH 水平均降低 ($P < 0.05$),FSH 和 LH 水平均升高 ($P < 0.05$);与 POF 组比较,hPMSCs 组和 DG+hPMSCs 组血清 E₂ 和 AMH 水平均升高 ($P < 0.05$),FSH 和 LH 水平均降低 ($P < 0.05$),且 DG+hPMSCs 组的作用优于 hPMSCs 组。见表 1。

2.2 甘草酸二铵联合 hPMSCs 对 POF 大鼠抗氧化酶水平的影响

双抗体夹心 ELISA 结果显示,Control 组、POF 组、hPMSCs 组、DG+hPMSCs 组大鼠血清 SOD 和 GSH-Px 水平比较,经方差分析,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 Control 组比较,POF 组大鼠血清 SOD 和 GSH-Px 水平均降低 ($P < 0.05$);与 POF 组比较,hPMSCs 组和 DG+hPMSCs 组血清 SOD 和 GSH-Px 水平均升高 ($P < 0.05$),且 DG+hPMSCs 组的作用优于 hPMSCs 组。见表 2。

表 1 各组血清性激素水平比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	E ₂ /(ng/L)	AMH/(ng/L)	FSH/(IU/L)	LH/(IU/L)
Control 组	69.5 ± 7.7	3 112.0 ± 78.6	5.6 ± 0.5	32.8 ± 2.3
POF 组	21.8 ± 3.1 ^①	2 049.0 ± 44.7 ^①	9.6 ± 0.4 ^①	52.6 ± 1.1 ^①
hPMSCs 组	39.7 ± 2.8 ^②	2 442.0 ± 118.3 ^②	7.7 ± 0.4 ^②	42.8 ± 1.5 ^②
DG+hPMSCs 组	54.0 ± 3.4 ^③	2 848.0 ± 48.9 ^③	6.7 ± 0.3 ^③	34.6 ± 2.2 ^③
F 值	186.066	353.889	179.355	237.039
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与 Control 组比较, $P < 0.05$;②与 POF 组比较, $P < 0.05$;③与 hPMSCs 组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 各组血清抗氧化酶水平比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	SOD/(μg/L)	GSH-Px(mmol/L)
Control 组	2.9 ± 0.1	90.2 ± 3.2
POF 组	0.8 ± 0.1 ^①	54.0 ± 3.5 ^①
hPMSCs 组	1.6 ± 0.1 ^②	65.2 ± 2.2 ^②
DG+hPMSCs 组	2.0 ± 0.2 ^③	76.3 ± 2.9 ^③
F 值	545.863	266.887
P 值	0.000	0.000

注:①与 Control 组比较, $P < 0.05$;②与 POF 组比较, $P < 0.05$;③与 hPMSCs 组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 甘草酸二铵联合 hPMSCs 对 POF 大鼠促炎因子水平的影响

双抗体夹心 ELISA 结果显示,Control 组、POF 组、hPMSCs 组、DG+hPMSCs 组大鼠血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平的比较,经方差分析,差异均有统

计学意义 ($P < 0.05$)。与 Control 组比较,POF 组血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平均升高 ($P < 0.05$);与 POF 组比较,hPMSCs 组和 DG+hPMSCs 组血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平均降低 ($P < 0.05$),且 DG+hPMSCs 组的作用优于 hPMSCs 组。见表 3。

表 3 各组血清促炎因子水平比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β/(ng/L)	IL-6/(ng/L)	TNF-α/(ng/L)
Control 组	15.7 ± 1.4	78.8 ± 4.1	182.2 ± 7.6
POF 组	34.7 ± 1.6 ^①	153.2 ± 9.2 ^①	378.0 ± 11.5 ^①
hPMSCs 组	25.6 ± 1.0 ^②	125.3 ± 4.8 ^②	238.6 ± 11.9 ^②
DG+hPMSCs 组	19.5 ± 1.6 ^③	96.9 ± 4.6 ^③	207.8 ± 8.5 ^③
F 值	352.877	293.285	752.046
P 值	0.000	0.000	0.000

注:①与 Control 组比较, $P < 0.05$;②与 POF 组比较, $P < 0.05$;③与 hPMSCs 组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 甘草酸二铵联合 hPMSCs 对 POF 大鼠卵巢组织病理学的影响

HE 染色后观察各组大鼠卵巢组织病理学结构可见：Control 组大鼠卵巢组织形态正常，有大量正常的卵泡和黄体，组织结构规则；POF 组大鼠卵巢

组织原始卵泡和初级卵泡减少，闭锁卵泡增加，卵巢萎缩；hPMSCs 组和 DG+hPMSCs 组大鼠卵巢组织结构均有所改善，原始卵泡和初级卵泡数量增加，闭锁卵泡数目减少。见图 1。

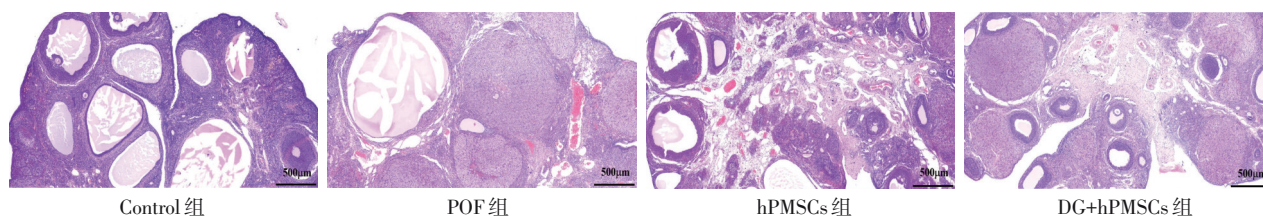


图 1 甘草酸二铵联合 hPMSCs 对 POF 大鼠卵巢形态的影响

2.5 甘草酸二铵联合 hPMSCs 对卵巢相关蛋白表达的影响

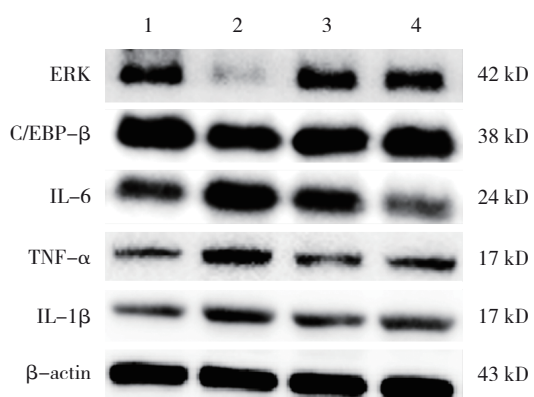
Western blotting 结果显示，Control 组、POF 组、hPMSCs 组、DG+hPMSCs 组 ERK、C/EBP-β、IL-6、TNF-α 和 IL-1β 蛋白相对表达量比较，经方差分析，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 Control 组比较，POF 组卵巢组织功能相关蛋白 ERK 和 C/EBP-β 相

对表达量均降低 ($P < 0.05$)，炎症相关蛋白 IL-6、TNF-α 及 IL-1β 相对表达量均升高 ($P < 0.05$)；与 POF 组比较，hPMSCs 组和 DG+hPMSCs 组卵巢组织功能相关蛋白 ERK 和 C/EBP-β 相对表达量均升高 ($P < 0.05$)，炎症相关蛋白 IL-6、TNF-α 及 IL-1β 相对表达量均降低 ($P < 0.05$)，且 DG+hPMSCs 组的作用优于 hPMSCs 组。见表 4 和图 2。

表 4 各组 ERK、C/EBP-β、IL-6、TNF-α、IL-1β 蛋白相对表达量的比较 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	ERK	C/EBP-β	IL-6	TNF-α	IL-1β
Control 组	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.0
POF 组	0.2 ± 0.0 ^①	0.6 ± 0.0 ^①	1.1 ± 0.2 ^①	0.9 ± 0.1 ^①	0.9 ± 0.0 ^①
hPMSCs 组	0.5 ± 0.1 ^②	0.8 ± 0.0 ^②	0.8 ± 0.0 ^②	0.7 ± 0.1 ^②	0.7 ± 0.0 ^②
DG+hPMSCs 组	0.7 ± 0.1 ^③	0.9 ± 0.0 ^③	0.5 ± 0.0 ^③	0.5 ± 0.1 ^③	0.6 ± 0.0 ^③
F 值	84.8732	76.8546	28.734	43.527	57.584
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与 Control 组比较， $P < 0.05$ ；②与 POF 组比较， $P < 0.05$ ；③与 hPMSCs 组比较， $P < 0.05$ 。



1: Control 组; 2: POF 组; 3: hPMSCs 组; 4: DG+hPMSCs 组。

图 2 各组 ERK、C/EBP-β、IL-6、TNF-α、IL-1β 蛋白表达

3 讨论

POF 是一种常见的妇科内分泌疾病，严重影响患者的生活质量和身心健康^[12]。目前临床主要采用激素替代疗法来缓解症状，但不能恢复卵巢功能，且长期使用可能带来副作用^[13]。hPMSCs 在治疗卵巢早衰方面具有巨大潜力，但其具体作用机制仍不完全清楚。笔者希望通过本研究深入阐明 hPMSCs 在 POF 治疗中的作用机制，并探究甘草酸二铵对 hPMSCs 的调控影响，为开发更有效的 POF 治疗策略提供理论依据。同时，本研究也将为甘草酸二铵在再生医学领域的应用提供新的研究方向，拓展其药用价值。

hPMSCs对卵巢的免疫环境具有重要的调节作用。在POF的发生、发展中,免疫炎症反应起着关键作用^[14]。自身免疫功能的异常激活会攻击卵巢组织,导致卵巢功能受损^[15]。hPMSCs可以通过多种途径调节免疫与炎症反应^[16]:一方面,其可以抑制免疫细胞的过度活化^[17],减少炎症细胞因子的分泌^[18];另一方面,其还可以分泌免疫调节因子,调节免疫细胞的功能,促进免疫耐受的形成^[19];此外,hPMSCs还可以通过调节巨噬细胞的极化状态来调节免疫炎症反应^[20]。在POF情况下,巨噬细胞往往向促炎的M1型极化^[21]。hPMSCs可以促进巨噬细胞向抗炎的M2型极化,减少炎症反应^[22],为卵巢功能的恢复创造有利的免疫环境。hPMSCs能提高性激素水平,接受hPMSCs治疗的POF大鼠血清中的E₂和AMH水平升高,FSH和LH水平降低,结果表明hPMSCs能够调节卵巢的内分泌功能,改善POF的性激素水平。将hPMSCs移植到POF大鼠中,可显著增加卵泡数量,这主要是因为hPMSCs具有分化为卵巢细胞的潜力,能够促进卵泡的生长和发育。但是治疗效果并没有达到预期,hPMSCs移植后到达损伤部位的细胞数量少,甚至细胞丢失是导致治疗效果欠佳的主要原因。因此如何提高hPMSCs移植细胞的归巢率和存活率是增进POF疗效的关键所在。

甘草酸二铵是从中药甘草中提取的有效成分,一种强效自由基清除剂,具有抗炎、抗氧化、免疫调节等多种药理作用^[23]。甘草酸二铵诱导细胞内抗氧化酶的活性,包括SOD和GSH-Px^[24],这些酶参与细胞内的抗氧化防御系统,能够直接清除活性氧自由基,或者促进抗氧化剂的再生。在POF的情况下,炎症反应常常导致卵巢组织受损^[25]。甘草酸二铵通过清除活性氧自由基,抑制炎症因子的释放,从而减轻炎症反应,发挥抗炎作用,这也有助于保护细胞免受氧化损伤^[7]。在POF的动物模型中,使用甘草酸二铵联合hPMSCs治疗后,大鼠血清抗氧化酶SOD和GSH-Px水平均升高,促炎因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平均降低;卵巢组织功能相关蛋白C/EBP- β 和ERK表达均升高,炎症相关蛋白IL-1 β 、IL-6和TNF- α 表达均降低,结果表明甘草酸二铵能够通过抑制炎症反应与缓解氧化应激,有效改善卵巢局部的损伤微环境。这不仅

为卵巢功能恢复创造了有利条件,更重要的是,其能确保移植的hPMSCs在靶部位有足够的数量存活并发挥其修复、旁分泌及免疫调节功能。

综上所述,甘草酸二铵联合hPMSCs治疗POF比单用hPMSCs效果更佳,二者具有显著的协同效应。其潜在优势在于作用机制的互补:hPMSCs可促进血管生成、减少细胞凋亡,并通过分泌调节因子调控免疫与炎症反应;而甘草酸二铵则能强效清除自由基、保护DNA,并抑制炎症因子释放以增强免疫防御。两者联合,能从抗氧化、抗炎、免疫调节及组织修复等多靶点共同作用,更有效地改善卵巢局部病理微环境,减少免疫攻击,为功能恢复创造有利条件,从而协同提升对POF的整体疗效。

参 考 文 献 :

- [1] 郭瀚洲,吴献珍.调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰肾虚肝郁证临床观察[J].辽宁中医杂志,2024,51(12):132-135.
- [2] 万云慧,王慧民.红花逍遥片对卵巢早衰模型大鼠的影响[J].光明中医,2024,39(23):4734-4736.
- [3] 邓修绚,郭晓燕,刘婷婷,等.改良的五子衍宗丸联合序贯疗法治疗脾肾阳虚型卵巢早衰的临床观察[J].广州中医药大学学报,2025,42(4):878-885.
- [4] 虎娜.胎盘间充质干细胞激活mTORC1通路修复卵巢功能不全的效果及作用[D].银川:宁夏医科大学,2022.
- [5] WEEKES A, WASIELEWSKA J M, PINTO N, et al. Harnessing the regenerative potential of fetal mesenchymal stem cells and endothelial colony-forming cells in the biofabrication of tissue-engineered vascular grafts (TEVGs)[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2024, 12:2024: 8707377.
- [6] ZHAO Y Q, XU Y Y, ZHENG Y M, et al. Human placenta-derived mesenchymal stem cells improve neurological function in rats with intrauterine hypoxic-ischaemic encephalopathy by reducing apoptosis and inflammatory reactions[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(4): 139.
- [7] 骆昌云,代永龙,谭正芳.甘草酸二铵对颅脑损伤大鼠神经元活性、脑组织病理及YAP1蛋白的影响[J].国际神经病学神经外科学杂志,2024,51(2):18-22.
- [8] WANG X M, GAO X Z, XU F, et al. Diammonium glycyrrhizinate ameliorates alcohol-induced liver injury by reducing oxidative stress, steatosis, and inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 2): 113374.
- [9] MENG Y, CAI X L, CONG S, et al. Diammonium glycyrrhizinate inhibited inflammatory response and modulated serum metabolism in poly(I: C) -induced pneumonia model mice[J]. Shock, 2024, 61(6): 905-914.

- [10] 张宁, 吴晓茜, 胡玉芹, 等. 坤泰胶囊联合干细胞治疗通过 Nrf2-ARE 信号通路减轻卵巢早衰大鼠氧化应激损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(3): 562-568.
- [11] 杨丽, 邢莎莎, 虎娜, 等. 黄芪苷甲IV协同人胎盘间充质干细胞移植对卵巢功能不全大鼠卵巢功能的保护作用[J]. 中药材, 2024, 47(6): 1505-1511.
- [12] 修银玲, 于月新, 孙凯旋, 等. 白藜芦醇通过 miR-23a 靶向 XIAP-caspase-3 信号通路影响小鼠卵巢功能[J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(11): 1031-1035.
- [13] 赵雪娟, 杨洪伟, 刘秀明, 等. 针刺联合俞募穴埋线和神阙穴外敷治疗卵巢早衰的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(11): 2906-2911.
- [14] YAO Y, WANG B, YU K H, et al. Nur77 ameliorates cyclophosphamide-induced ovarian insufficiency in mice by inhibiting oxidative damage and cell senescence[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 203.
- [15] 胡恒, 储继军, 李哲, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨益经汤改善卵巢储备功能减退大鼠卵巢炎症反应的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 20-30.
- [16] YAO Q G, CHEN W Y, YU Y D, et al. Human placental mesenchymal stem cells relieve primary sclerosing cholangitis via upregulation of TGR5 in Mdr2^{-/-} mice and human intrahepatic cholangiocyte organoid models[J]. Research (Wash D C), 2023, 6: 0207.
- [17] SARIKAYA A, AYDIN G, ÖZYÜNCÜ Ö, et al. Comparison of immune modulatory properties of human multipotent mesenchymal stromal cells derived from bone marrow and placenta[J]. Biotech Histochem, 2022, 97(2): 79-89.
- [18] LIU Y Y, ZHANG X D, HU Y W, et al. Human placental mesenchymal stem cells regulate inflammation via the NF- κ B signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(5): 654.
- [19] HU W, DING R S, WANG M Y, et al. Side population cells derived from hUCMSCs and hPMSCs could inhibit the malignant behaviors of Tn⁺ colorectal cancer cells from modifying their O-glycosylation status[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 145.
- [20] CHEN M X, CHEN X N, LI X Q, et al. Subconjunctival administration of mesenchymal stem cells alleviates ocular inflammation in a murine model of corneal alkali burn[J]. Stem Cells, 2023, 41(6): 592-602.
- [21] 姚婷. 二甲双胍通过缓解 M1 型巨噬细胞诱导的颗粒细胞损伤改善卵巢早衰的机制研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [22] CAO X C, DUAN L Y, HOU H X, et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE2-mediated M2 macrophage polarization[J]. Theranostics, 2020, 10(17): 7697-7709.
- [23] 郭雪琴. 异甘草酸镁与甘草酸二铵分别联合舒肝宁治疗病毒性肝炎的临床效果比较[J]. 临床合理用药, 2024, 17(35): 11-14.
- [24] 袁陈婷, 孙锦秀, 郭晶晶, 等. 还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 359-362.
- [25] 赵永涵, 马红丽, 杨新鸣. 中药通过调控 PI3K-AKT 信号通路干预卵巢早衰的研究进展[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(9): 2508-2514.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李永丽, 刘畅, 马文欣, 等. 甘草酸二铵联合人类胎盘间充质干细胞对大鼠卵巢早衰的改善作用[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(9): 34-40.

Cite this article as: LI Y L, LIU C, MA W X, et al. Mechanistic evaluation of diammonium glycyrrhizinate combined with human placental mesenchymal stem cells in experimental rat models of premature ovarian failure[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(9): 34-40.