

中医药调控内质网应激治疗多囊卵巢综合征研究进展

徐慧敏¹, 孙可丰², 李楚凌³

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150006; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040;
3. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004)

摘要: 多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 的病因复杂且尚不能完全明确, 临床特征主要是无排卵、胰岛素抵抗和高雄激素血症, 其表现形式多样, 包括月经不规则、痤疮、不孕、肥胖、多毛等。内质网是重要的细胞器, 可以维持体内钙离子平衡, 参与糖、脂、类固醇的转化, 与细胞内的信号转导也有紧密联系。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 通过激活氨基末端激酶信号通路, 使细胞ERS相关蛋白表达异常, 进而影响PCOS患者的卵巢颗粒细胞、糖脂代谢、激素水平等, 使卵泡发育异常和卵巢纤维化加速, 导致排卵障碍, 进一步加重病情。作者检索近年来国内外相关文献, 全面归纳了ERS与PCOS发病机制之间的联系, 进而从中药单体入手进行分类归纳, 总结出大量中药可通过调节ERS来改善PCOS。同时还简述了中药复方以及中医治法通过调节ERS对PCOS病的影响, 发现中医药可以通过整体观念、多成分、多靶点、多通路来达到治疗PCOS的目的, 以期中医药治疗PCOS提供新思路 and 支撑点。

关键词: 内质网应激; 多囊卵巢综合征; 中药成分; 中医药

中图分类号: R271.1

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.06.026

Research Progress on Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress by Chinese Medicine in Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

XU Huimin¹, SUN Kefeng², LI Chuling³

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006, Heilongjiang, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China; 3. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

Abstract: The etiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) is complex and still not completely clear. The clinical characteristics are mainly anovulation, insulin resistance and hyperandrogenemia. The manifestations of PCOS are various, such as irregular menstruation, acne, infertility, obesity and hirsutism. The endoplasmic reticulum is an important organelle that can maintain the balance of calcium ions in the body, participate in the transformation of sugars, lipids and steroids, and is closely related to intracellular

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82301417); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题 (JDZX 2015057); 黑龙江省中医药科研项目课题 (ZHY2022-130)

作者简介: 徐慧敏 (1998-), 女, 陕西延安人, 硕士在读, 研究方向: 中医妇科疾病临床研究。

通讯作者: 孙可丰 (1966-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 教授、主任医师, 硕士研究生导师, 硕士, 研究方向: 中医妇科疾病临床研究。

- [13] 杨琪琪, 马守亮, 姜天鑫, 等. 基于《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》探讨中药联合隔物灸贴治疗新型冠状病毒感染恢复期患者方案优化的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 96-103.
- [14] 杨承芝, 朱爱华. 浅析张锡纯大气下陷证与升陷汤[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(14): 116-117.
- [15] CROOK H, RAZA S, NOWELL J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management[J]. BMJ, 2021, 374: n1648.
- [16] 王成祥, 冯淬灵, 于会勇, 等. 新型冠状病毒感染恢复期中医药综合干预方案(试行第二版)[J]. 北京中医药, 2023, 42(1): 40-43.
- [17] HUANG C L, HUANG L X, WANG Y M, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study[J]. Lancet, 2021, 397(10270): 220-232.
- [18] 高瞻, 骆长永, 郝文翠, 等. 新型冠状病毒奥密克戎感染发热期的中医药治疗[J]. 北京中医药, 2023, 42(1): 24-26.
- [19] 傅睿, 姜良铎. 新型冠状病毒奥密克戎变异株感染恢复期心悸的病机及治疗探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(7): 965-969.
- [20] 湛韬, 戴幸平. 张锡纯“大气论”对慢性阻塞性肺疾病诊治的启示[J]. 中医药导报, 2016, 22(19): 107-108.
- [21] 蔡静, 谢晓桦, 杨胜辉. 益气升陷法治疗慢性阻塞性肺疾病病理探讨及临证心得[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(3): 119-121.
- [22] 陈旋, 张伟, 孙萌, 等. 宣肺止咳合剂治疗新型冠状病毒感染咳嗽有效性及安全性的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 9-12.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(1): 1-11.
- [24] 冯淬灵, 崔红生, 于会勇, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期中医药综合干预方案专家指导意见(草案)[J]. 北京中医药, 2020, 39(2): 102-104.
- [25] 闵晓俊, 肖明中, 雷烨, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期的中医证型分析与施治要点[J]. 四川中医, 2020, 38(7): 4-6.
- [26] 聂天吻, 陈卫衡, 于会勇, 等. 桔杏君子颗粒治疗新型冠状病毒感染恢复期患者作用评价与机制探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(8): 134-140.
- [27] 强晓钰, 陈哲, 季昭臣, 等. 中医药对新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 恢复期患者肺功能影响的Meta分析[J]. 环球中医药, 2023, 16(2): 226-233.
- [28] 郭锦晨, 刘兰林, 黄辉, 等. 清代新安医家论治疫病特色及对新型冠状病毒肺炎防治的启示[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 24-27.

signaling. Endoplasmic reticulum stress (ERS) activates the amino-terminal kinase signaling pathway, resulting in abnormal expression of ERS-related proteins in cells, thereby affecting ovarian granulosa cells, glucose and lipid metabolism, hormone levels, etc. in PCOS patients, resulting in abnormal follicular development and accelerated ovarian fibrosis, leading to ovulation disorders and further aggravation of the disease. The author searched relevant literature at home and abroad in recent years, comprehensively summarized the relationship between the pathogenesis of ERS and PCOS, and then classified and summarized from the Chinese medicine monomer, and concluded that a large number of Chinese medicines can improve PCOS by regulating ERS. At the same time, the author also briefly describes the influence of TCM compounds and TCM treatment methods on PCOS by adjusting ERS, and finds that TCM can achieve the purpose of treating PCOS by holistic concept, multi-component, multi-target and multi-pathway. This paper aims to provide new ideas and support points for the treatment of PCOS by traditional Chinese medicine.

Keywords: endoplasmic reticulum stress; polycystic ovarian syndrome; Chinese herbal medicinal ingredient; traditional Chinese medicine

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种与内分泌代谢紊乱和生殖功能异常相关的疾病。临床特征主要是无排卵、胰岛素抵抗和高雄激素血症,其表现形式多样,包括月经不规则、痤疮、不孕、肥胖、多毛等^[1]。内质网的作用非常强大,其稳态可以使细胞的结构和功能得到保障。如果内部环境失衡,就会诱发内质网应激。笔者在此探讨内质网应激在PCOS发病机制中的作用,希望有利于PCOS的进一步治疗。

1 内质网应激

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞的一种应激反应,ERS是一把双刃剑,适当的ERS对机体是有利的,细胞的结构与功能靠适当的ERS来保障。但如果机体处于糖脂代谢紊乱、炎症反应、氧化应激等状态,细胞内钙离子稳态会失衡,使未折叠蛋白质发生聚集^[2]。内质网处理超负荷蛋白质时ERS会被激活,细胞触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以应对ERS,UPR使内质网处理蛋白质的能力提升,内质网蛋白质平衡状态得以保持,维持细胞存活^[3]。当未折叠和错误折叠蛋白质过多时,如果UPR也无法处理,这些过剩的蛋白质会破坏细胞,最终导致细胞凋亡^[4]。研究发现,ERS的作用机制除了UPR外,还有内质网超负荷反应和胆固醇调节元件蛋白的表达状态,但研究较多的还是UPR^[5]。其主要激活双链RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)和肌醇必需激酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)3条信号通路^[6]。有两种方式可以缓解ERS,一种是细胞内质网(endoplasmic reticulum, ER)相关途径通过泛素蛋白酶体系(ubiquitin proteasome system, UPS)来处理错误折叠或未折叠蛋白。UPR的3条通路与葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated proteins 78, GRP78)解离后可以更大程度地纠正错误折叠的蛋白,稳定细胞内环境。但过度的ERS会使UPR的调节能力超负荷,触发与细胞凋亡有关的信号通路:C/EBP的同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)通路、C-Jun氨基末端激酶(C-Jun N-terminal kinases, JNK)通路、半胱氨天冬特异蛋白酶-12(Caspase-12)通路等。正常情况下GRP78与UPR的3条信号通路是非活性结合的。PERK在UPR发生时最先被激活,通过介导具有丝氨酸蛋白激酶

活性的真核起始因子2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 subunit- α , eIF2 α)来缓解ERS。因为eIF2 α 被PERK磷酸化后蛋白质合成与转录的能力会受到抑制,可以减轻ERS的负荷。UPR持续发生就渐渐开始作用于CHOP通路,抑制抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma, Bcl-2),激活促凋亡因子——Bcl-2相关蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)和IRE1 α ,最终通过上调CHOP通路使过多的蛋白质被降解,以达到缓解ERS的目的。最后GRP78释放激活ATF6,增强蛋白质的折叠能力,改善ERS。IRE1 α 转录通过激活诱导肿瘤坏死因子受体相关因子2(tumor necrosis factor receptor associated factor 2, TRAF2)和核因子激活的B细胞 κ -轻链增强复合物(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B),使得多种炎症因子释放,炎症反应增强。PERK被激活后核因子E2相关因子2(Nuclear factor erythroid 2 related factor 2, NRF2)的表达加强,氧化应激反应出现。多聚ADP核糖聚合酶1(poly-ADP-ribose polymerase-1, PARP1)在激活始基卵泡的同时催化转录因子,使其与GRP78结合并促进其转录,调节了原始卵泡^[7-10]。见图1。

2 ERS在PCOS中的作用

ERS通过激活氨基末端激酶信号通路,使得PCOS患者细胞ERS相关蛋白质表达异常。PCOS与慢性炎症、胰岛素抵抗、肥胖、高雄激素血症等息息相关^[11]。许多学者研究证实,ERS通过影响PCOS患者的卵巢颗粒细胞、糖脂代谢、激素水平等,使卵泡发育异常和卵巢纤维化加速,导致排卵障碍,使PCOS病情进一步加重^[12]。

2.1 ERS影响卵巢颗粒细胞

ERS在卵泡的生长成熟、卵母细胞的发育中扮演重要角色,ERS及相应的信号通路激活会导致PCOS患者卵泡发育异常和排卵异常^[13]。卵母细胞和颗粒细胞构成卵泡,而颗粒细胞又可以调控卵母细胞的生长发育,所以ERS参与调节颗粒细胞和卵母细胞凋亡使卵泡闭锁。PCOS模型小鼠ERS使得X盒结合蛋白1和转录激活因子6上升,故导致卵巢包膜和间质异常增厚^[14]。ERS会刺激PCOS患者卵巢颗粒细胞转化生长因子1的表达,使得卵巢胶原蛋白大量沉积,加速卵巢细胞外基质重塑^[15]。PCOS患者ERS通过卵巢颗粒细胞芳香烃受体激活下游信号通路,使卵巢加速纤维化。PCOS患者的颗粒细胞中,ERS标志物葡萄糖调节蛋白78、碱性亮

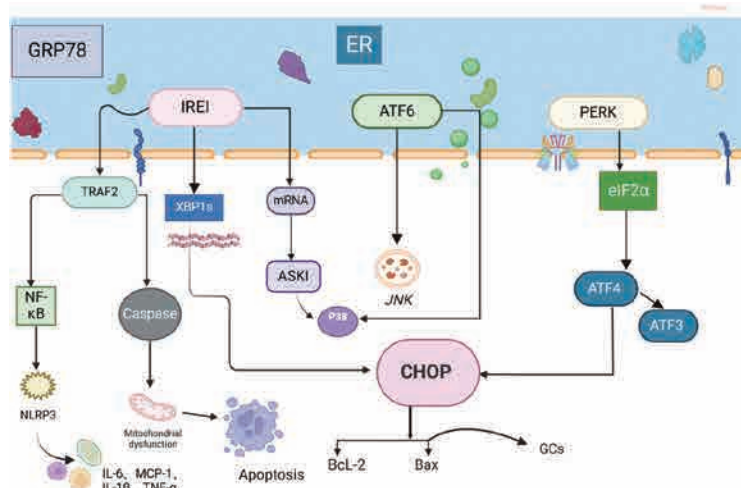


图1 ERS机制在生物体内的反应全过程

Fig. 1 The entire reaction process of the ERS mechanism within the organism

氨基酸拉链结构蛋白和人ERS相关蛋白的表达上升,导致卵泡异常发育^[16]。ERS激活会使PCOS患者颗粒细胞中死亡受体5和人ERS相关蛋白的表达上升,卵泡闭锁加速。

2.2 ERS对炎症反应的影响

PCOS的病理、生理和炎症反应密切相关,长期的慢性低度炎症会使细胞内稳态被破坏,导致ERS^[17]。PCOS患者全身的炎症因子和肿瘤坏死因子的水平是高于正常人的。NF-κB是促炎信号通路中枢介质之一, RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶和ATF6可促进NF-κB抑制蛋白的降解,激活NF-κB,促进炎症反应。白藜芦醇使用组的PCOS患者颗粒细胞中NF-κB、白细胞介素、C反应蛋白等水平下调,卵巢炎症得到抑制,卵巢功能恢复^[18]。NF-κB失活与GRP78解离诱导ERS失衡,加速PCOS患者体内卵巢颗粒细胞凋亡,使卵母细胞分裂障碍及细胞成熟度下降,PCOS患者体内产生NLRP3炎症小体及炎症因子从而介导UPR,使得窦卵泡减少,卵巢功能受损^[19]。马兜铃酸使用组通过上调核因子κB和肿瘤坏死因子-α激活NOD样受体热蛋白结构域蛋白3,使得卵巢纤维化和卵巢炎症加重,加速卵泡闭锁。人脐带间充质干细胞可抑制先天性和适应性免疫系统细胞的活性,降低促炎症细胞因子表达,抑制卵巢炎症,修复卵巢功能^[20]。

2.3 ERS与PCOS患者胰岛素抵抗、肥胖的关系

PCOS患者机体对胰岛素的敏感性降低,从而导致靶组织中葡萄糖的转移和利用功能的异常,大约75%的PCOS患者存在胰岛素抵抗。内质网在胰岛素的合成和分泌过程中发挥重要作用。长期高脂饮食的PCOS小鼠出现了高脂血症、胰岛素抵抗,因为ERS可阻碍胰岛素受体信号转导导致胰岛素抵抗出现^[21]。ERS参与了高胰岛素血症与高雄激素血症之间的相互作用,从而影响PCOS的进展。ERS能够通过直接影响葡萄糖和脂质代谢过程或通过高雄激素血症间接参与PCOS患者胰岛素抵抗的形成。睾酮可以使某类神经元表达下调,增强PCOS患者下丘脑中ERS,使胰岛素的运输和分泌途径受影响,最终导致胰岛素抵抗,加速PCOS的进展^[22]。小鼠脂肪细胞中UPR信号转录因子CHOP表达上调会诱发

ERS,改变胰岛素分泌^[23]。肾上腺髓质素通过两种通路抑制了ERS,使PCOS大鼠的胰岛素抵抗和血脂异常情况好转。当机体处于ERS条件下, M1/M2型巨噬细胞极化失衡,导致慢性炎症和肥胖^[24]。ERS干扰了尿鸟苷酰素从肠道的释放,导致下丘脑调节紊乱,进而导致体质量增加^[25]。自噬水平的下降导致肝脏中胰岛素信号转导受损和ERS发生,使得PCOS模型小鼠过度肥胖。

2.4 ERS与高雄激素血症

高雄激素血症是导致PCOS患者卵巢病理改变的重要原因,高雄激素血症主要表现为多毛、痤疮和皮脂分泌增多等。一方面,过高的雄激素可激活PCOS患者颗粒细胞中的ERS,诱导颗粒细胞凋亡,导致卵巢纤维化和卵泡闭锁。另一方面,高雄激素血症通过ERS影响类固醇激素代谢。雄激素可能通过ERS诱导颗粒细胞的凋亡和颗粒细胞中类固醇激素代谢紊乱,导致卵泡的发育异常,从而促进PCOS的发展。雄激素激活ERS上调颗粒细胞中晚期糖基化终产物受体的表达,引起晚期糖基化终产物在颗粒细胞中的积累,影响类固醇激素生成,卵泡发育异常^[26]。ERS使高雄状态人卵巢颗粒细胞中芳烃受体和其靶基因的表达上升,导致卵泡发育和雌二醇的合成受阻。高雄激素使PCOS大鼠颗粒细胞中ERS相关基因和蛋白质的表达下调,卵巢纤维化和卵泡闭锁加速^[27]。

3 中医药干预ERS治疗PCOS

PCOS涉及多系统的功能紊乱,最常见的为生殖系统和内分泌系统。西医学对于本病的治疗多采用激素调节周期、降低体内雄激素、改善胰岛素抵抗、诱发排卵的药物进行治疗。但长期激素替代疗法,部分患者接受度低并且还可能诱发骨质疏松、乳腺以及心血管等方面疾病^[28]。诸多药理学研究发现,中药有效成分如黄酮类、萜类、生物碱类、多酚类等均具有改善糖脂代谢和抗炎等作用,以此实现对PCOS的治疗^[29]。PCOS以脏腑功能失调为本,痰浊、瘀血阻滞为标。结合《中医妇科学》^[30]及临床总结其主要证型为肾虚证、肾虚血瘀证、脾虚痰湿证、气滞血瘀证、肝郁化火证。中药复方根据中医辨证论治通过不同靶点干预ERS进展,在提高疗效的

同时降低西药对女性带来的不良反应。随着ERS在PCOS发生、发展中的影响不断被研究报道,目前已有较多学者从ERS角度探究中医药对PCOS的防治作用。

3.1 中药有效成分及其作用

3.1.1 黄酮类

黄酮类化合物是一种有效的抗氧化剂,可以帮助中和自由基,减轻细胞氧化应激,保护身体免受氧

化损伤。它可以抑制炎症反应、减少炎症介质的释放,并调节免疫系统的应答。同时可以降低血液中的胆固醇水平和葡萄糖水平,调节血压、改善血流,增强血管功能。还可以增强机体的免疫力,促进细胞免疫和体液免疫反应。对PCOS的治疗具有一定的积极作用,其主要通过调节患者的糖脂代谢和炎症反应,改善内分泌和排卵功能障碍,使卵巢形态和功能恢复^[31]。见表1。

表1 从ERS角度探究中药中黄酮类化合物对PCOS的影响

中药	性味归经	功效	中药单体	分类	作用机制	作用结果	文献
当归	性辛、温,味甘,归肝、心、脾经	补血活血、调经止痛、润肠通便	当归酮	黄酮类	促进Keap1/Nrf2/HO-1信号通路	抑制PCOS炎症反应和氧化应激	[32]
陈皮	性温,味苦,归肺、脾经	通温行气、健脾和胃、燥湿化痰	柚皮素	黄酮类	阻断RIP1/RIP3/MLKL介导的坏死性凋亡途径	抵抗PCOS大鼠卵巢颗粒细胞凋亡	[33]
淫羊藿	性温,味辛、甘,归肾、肝经	补肾壮阳、强筋健骨、祛风除湿	淫羊藿苷	黄酮类	抑制SDF-1/CXCR4信号通路	抑制PCOS大鼠卵巢颗粒细胞凋亡	[34]
黄芪	性温,味甘,归脾、肺经	补气固表、利水消肿、生津养血	黄芪甲苷	黄酮类	抑制MAPK/ERK通路活化,拮抗肥胖PCOS大鼠胰岛素抵抗	改善激素水平,减轻卵巢病变	[35]
黄芩	性寒,味苦,归脾、肺、大肠、小肠经	清热解毒、泻火利湿、消炎止痛	黄芩苷	黄酮类	激活PI3K/Akt信号通路,促进PCOS大鼠卵巢颗粒细胞增殖	改善卵巢组织病理损伤	[36]
芍药	性寒,味酸、苦,归肝、脾经	养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳	芍药苷	黄酮类	影响Wnt/β-catenin通路	调节PCOS大鼠性激素水平,减轻炎症反应,提高子宫内膜容受性	[37]
山楂	性温,味甘、酸,归脾、胃经	健胃消食、行气散瘀、化浊降脂	山楂叶总黄酮	黄酮类	激活Nrf2/HO-1信号通路介导的抗氧化应激作用	恢复PCOS大鼠紊乱的动情周期,减轻卵巢组织病理损伤,调节激素水平,改善糖脂代谢异常及胰岛素敏感性	[38]
桑叶	性寒,味甘、苦,归肺、肝经	疏散风热、清肺润燥、清肝明目	槲皮素	黄酮类	抑制AGEs/RAGE信号通路	减轻胰岛素抵抗,促进卵泡发育	[39]
赤小豆	性微寒,味甘、酸,归心经	利水消肿、清热解毒、消肿散痛	大豆异黄酮	黄酮类	激活Nrf2/HO-1通路抑制氧化应激	减轻PCOS大鼠卵巢组织损伤	[40]
菟丝子	性平,味辛、甘,归肝、肾、脾经	补益肝肾、固精缩尿	菟丝子总黄酮	黄酮类	调控TLR4/NF-κB p65信号通路,降低炎症反应	改善PCOS大鼠内分泌代谢,改善排卵功能障碍,恢复卵巢形态和功能	[41]
车前子	性寒,味甘,归肝、肾、肺、小肠经	清热利水、渗湿止泻、清肝明目、清肺化痰	车前子苷	黄酮类	调控p53/AMPK信号通路以抑制颗粒细胞自噬	调节PCOS大鼠内分泌代谢	[42]
青蒿	性寒,味苦、辛,归肝、胆、肾经	清热解毒、除骨蒸	青蒿琥酯	黄酮类	抑制p38 MAPK/NF-κB炎症通路活化	恢复PCOS大鼠性激素水平,改善卵巢组织形态及功能	[43]
葛根	性凉,味甘、辛,归肺、胃经	解肌退热、升阳止泻、通经活络	葛根素	黄酮类	调控TLR4/NF-κB通路	降低PCOS大鼠体质量、胰岛素抵抗及血糖、性激素、炎症因子等水平	[44]
草豆蔻	性温,味辛,归脾、胃经	燥湿行气、温中止呕	山姜素	黄酮类	降低外周血中睾酮和17β-雌二醇水平和颗粒细胞中自噬性死亡相关蛋白水平	调节PCOS大鼠内分泌代谢	[45]
黄芪	性微温,味甘,归脾、肺经	健脾补中、升阳举陷、益卫固表	黄芪甲苷	黄酮类	抑制葡萄糖激酶(StAR)的表达	平衡PCOS大鼠的性激素水平,缓解机体氧化应激损伤	[46]
杜仲	性温,味甘,归肝、肾经	补肝肾、强筋骨、安胎	杜仲总黄酮	黄酮类	降低PCOS大鼠体质量、卵巢指数、子宫指数,降低血清中促性腺激素释放激素(GnRH)、卵泡刺激素(LH)、促黄体生成素(T)和睾酮(PRL)水平	平衡PCOS大鼠的性激素水平,改善卵巢组织形态及功能	[47]
甘草	性平,味甘,归心、肺、脾经	益气补中、祛痰止咳、缓急止痛	甘草素	黄酮类	抑制卵巢组织中雌雄激素转换关键酶的表达	改善PCOS大鼠的卵巢组织形态,调节性激素分泌	[48]
丹参	性微寒,味苦,归心、肝经	活血祛瘀、通经止痛、清心除烦	丹参酮	黄酮类	改善大鼠血清性激素水平以及卵巢功能的表达	改善PCOS大鼠内分泌代谢及排卵功能障碍	[49]
川芎	性温,味辛,归肝、胆经	活血行气、祛风止痛	川芎素	黄酮类	调节Bcl-2和Bax蛋白表达,发挥其抗细胞凋亡	改善PCOS大鼠内分泌	[50]

3.1.2 萜类

萜类化合物抗炎作用非常强,能快速增强人体的免疫功能,促进人体的新陈代谢,改善血液循环和糖脂代谢,降低PCOS患者体内雌激素、胰岛素、氧化应激和炎症水平,提高PCOS小鼠卵母细胞质量。见表2。

3.1.3 生物碱类

生物碱类化合物可以促进新陈代谢物质的合成和分解,从而改善细胞的健康状态。还可以抑制炎症反应,减少炎症的发生,从而缓解疼痛和炎症反

应。同时改善血液循环,缓解高血压症状。最终调节PCOS大鼠内分泌代谢,改善卵泡发育。见表3。

3.1.4 多酚类

多酚类化合物抗氧化作用很强,通过中和自由基来减少细胞的氧化损伤,并对预防心血管疾病、癌症等慢性疾病发生具有一定的保护作用。可以抑制炎症反应,减少炎症介质的产生。多酚能够抑制血小板聚集,改善血液流变学特性。它还具有抗菌和抗病毒作用,可以调节肠道菌群平衡,促进胃肠道消化吸收功能,增强机体免疫力。见表4。

表2 从ERS角度探究中药中萜类化合物对PCOS的影响

Table 2 Exploration of the influence of terpenoids compounds in traditional Chinese medicine on PCOS from the perspective of ERS							
中药	性味归经	功效	中药单体	分类	作用机制	作用结果	文献
茯苓	性平,味甘、淡,归心、肺、脾、肾经	利水消肿、渗湿健脾、宁心安神	茯苓酸	萜类	抑制HMGB1/RAGE信号通路	改善PCOS大鼠胰岛素抵抗并抑制其炎症反应,提高PCOS小鼠卵母细胞质量	[51]
青蒿	性寒,味苦、辛,归肝、胆、肾经	清热解毒、除骨蒸	青蒿素	萜类	青蒿素与对应核心靶蛋白之间存在分子结合位点	通过多靶点、多机制调整PCOS糖脂代谢异常	[52]
白果	性温,味甘、苦,归肺、肾经	敛肺定喘、止带缩尿	白果内酯	萜类	抑制卵巢中JAK/STAT3信号活性	降低PCOS患者体内雌激素、胰岛素、氧化应激和炎症水平	[53]
人参	性温,味甘、苦,归脾、肺经	大补元气、复脉固脱、补脾益肺	人参皂苷 Rh2	萜类	调控自噬信号通路改变细胞炎症反应	恢复卵巢形态和功能	[54]
罗汉果	性偏寒,味甘,归肺经	清宣肺气、润肺化痰	罗汉果苷	萜类	调控卵巢颗粒细胞的糖酵解代谢,促进乳酸生成	改善PCOS大鼠卵泡发育	[55]
生地黄	性寒,味甘,归心、肝、肾经	清热凉血、养阴生津	地黄苦苷元	萜类	调控PI3K/ERK通路	减轻PCOS模型大鼠的胰岛素抵抗,恢复卵巢形态	[56]

表3 从ERS角度探究中药中生物碱类化合物对PCOS的影响

Table 3 Exploration of the effects of alkaloid compounds in traditional Chinese medicine on PCOS from the perspective of ERS							
中药	性味归经	功效	中药单体	分类	作用机制	作用结果	文献
黄连	性寒,味苦,归心、脾、胃、大肠经	清热燥湿、泻火解毒	黄连素	生物碱类	降低卵丘颗粒细胞中肥胖相关基因(FTO)表达水平	改善PCOS卵丘扩展状态,改善卵泡发育	[57]
益母草	性寒,味苦、辛,归肝、心、膀胱经	活血调经、利尿消肿	益母草碱	生物碱类	抑制RhoA/ROCK信号通路,抑制PCOS大鼠中颗粒细胞(GCs)的凋亡和自噬	调节PCOS大鼠内分泌代谢	[58]
川芎	性温,味辛,归肝、胆、心包经	活血行气、祛风止痛	川芎嗪	生物碱类	调控PPAR γ /NF- κ B通路,起抗炎作用	保护卵巢功能	[59]
桑枝	性平,味苦,归肝经	祛风通络、通利关节	桑枝总生物碱	生物碱类	减轻肥胖PCOS模型大鼠的体质量,显著地降低甘油三酯水平	调节PCOS大鼠内分泌代谢	[60]
荷叶	性平,味苦,归肝、脾、胃经	清热解暑、利尿排毒	荷叶碱	生物碱类	与SLC6A4、DRD2、MAOA、OPRM1、SLC6A3等分子有良好的结合活性	减轻PCOS模型大鼠的胰岛素抵抗,恢复卵巢形态	[61]
吴茱萸	性热,味苦,归肝、脾、胃、肾经	散寒止痛、疏肝降逆、助阳止泻	吴茱萸碱	生物碱类	降低体质量及血清T、LH、胰岛素(INS)水平	改善PCOS征象和胰岛素抵抗,恢复排卵	[62]

表4 从ERS角度探究中药中多酚类化合物对PCOS的影响

Table 4 Exploration of the effects of polyphenolic compounds in traditional Chinese medicine on PCOS from the perspective of ERS							
中药	性味归经	功效	中药单体	分类	作用机制	作用结果	文献
厚朴	味辛,性温,归脾、胃、肺经	燥湿消痰、下气除满	厚朴酚	多酚类	脂肪细胞的分化程度降低,血清瘦素、T、LH水平降低	调节PCOS大鼠内分泌代谢	[63]
石斛	性寒,味甘,归胃、肺、肾经	益胃生津、滋阴清热、润肺止咳	毛兰素	多酚类	抑制Hippo/YAP信号通路	促进PCOS大鼠卵巢颗粒细胞增殖,调节性激素水平	[64]
红景天	性寒,味甘,归心、肺经	健脾益气、活血通络、清肺止咳	金雀异黄素	多酚类	改善PCOS大鼠血脂及胰岛素抵抗	恢复排卵功能	[65]
姜黄	性温,味苦、辛,归肝、脾经	破血行气、通经止痛	姜黄素	多酚类	降低血糖、缓解炎症、调节激素紊乱	恢复排卵功能	[66]

3.1.5 其他

许多其他中药单体治疗PCOS 的效果也非常好,大部分是通过缓解炎症、调节激素紊乱,来恢复排卵功能。见表5。

表5 从ERS角度探究中药其他化合物对PCOS的影响

Table 5 Exploration of the effects of other compounds in traditional Chinese medicine on PCOS from the perspective of ERS

中药	性味归经	功效	中药单体	分类	作用机制	作用结果	文献
虎杖	性寒,味苦,归肝、胆、肺经	利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛	虎杖苷	芪类化合物	改善颗粒细胞线粒体的形态和功能,抑制PCOS模型大鼠卵巢颗粒细胞的凋亡	调节PCOS大鼠内分泌代谢	[67]
大黄	性寒,味苦,归脾、胃、大肠经	清热泻火、泻下攻积、逐瘀通经	大黄素	芪类化合物	通过HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路缓解PCOS症状,并影响免疫因子	缓解PCOS症状	[68]
当归	性辛、温,味甘,归肝、心、脾经	补血活血、调经止痛、润肠通便	当归多糖	多糖类	激活Nrf2/HO-1信号通路	调整PCOS大鼠血清氧化因子水平,改善卵巢囊样扩张	[69]
枸杞	性平,味甘,归肝、肾、肺经	滋补肝肾、益精明目	枸杞多糖	多糖类	调节LKB1/AMPK通路	改善大鼠胰岛素抵抗,调节性激素水平,修复PCOS大鼠病理改变	[70]
蛇床子	性温,味苦、辛,归肾经	杀虫止痒、燥湿祛风、温肾壮阳	蛇床子素	香豆素类	提高卵巢PPARγ蛋白表达水平	改善卵巢周期紊乱	[71]

3.2 中药复方

苍附导痰汤对PCOS大鼠有非常优越的治疗作用,这与其对类固醇激素合成代谢路径的调节作用有关^[72]。加味苍附导痰汤治疗脾虚痰湿型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗(PCOS-IR)可下调胰岛素样生长因子1、白细胞介素-6水平,纠正胰岛素抵抗状态,抑制炎症反应,调节血清性激素异常分泌,改善临床症状^[73]。温肾化痰调经方对肾虚痰湿型PCOS患者疗效明显,有助调节生殖激素和糖脂代谢指标^[74]。补肾解郁调冲方不仅能通过调节脑内单胺类神经递质,减轻慢性应激状态,改善PCOS的生殖功能,还能调节PCOS的糖代谢异常和性激素紊乱状态,促进排卵,提高临床妊娠率,改善焦虑抑郁症状,这与其调节血清吻肽和单胺类神经递质水平有关^[75]。化痰降浊方通过抑制TLR4/NF-κB p56信号通路活性调节PCOS大鼠性激素分泌水平,改善卵巢组织病理损伤^[76]。加味桂枝茯苓丸治疗痰瘀互结型PCOS患者,能有效调整促黄体生成素和睾酮激素水平,改善月经情况和生殖功能,提高受精率、优胚率和妊娠率^[77]。化浊解毒方联合优思明治疗肥胖型PCOS,其临床疗效优于单用优思明,在改善糖脂代谢、性激素水平、体质量及临床症状方面疗效较好^[78]。瓜石汤联合当归芍药散能改善PCOS-IR小鼠血清激素水平,降低内膜炎症介质水平,改善内膜炎症^[79]。益肾化痰促孕汤治疗PCOS性不孕可减轻炎症反应,调节性激素,预防纤维化,改善子宫内膜容受性,提高临床疗效^[80]。石英毓麟汤加减可以很好地治疗肾虚血瘀型PCOS患者,通过调节体内自然杀伤细胞活性,改善Th1/Th2细胞因子失衡,使得激素水平恢复,正常排卵^[81]。大柴胡汤加减治疗肝郁胃热型PCOS,能够显著促进患者经期和卵巢正常化,改善其临床症状,减轻卵巢功能衰退程度,具有良好的临床实用价值^[82]。

3.3 中医外治法

近年来,PCOS在临床上的发病率越来越高并逐渐趋向年轻化,临床中医外治法的运用可明显改善PCOS的相关症状,例如恢复正常月经、调整内分泌

水平、改善排卵障碍增加受孕几率、改善胰岛素抵抗及减重等,并且可以通过调整下丘脑垂体卵巢轴、改善炎症状态、调节细胞自噬、改善胰岛素敏感性、改善肠道菌群等途径对PCOS患者起到多层次、多系统、多功能和多靶点的整体良性调整作用。以针灸为代表的中医外治法在治疗PCOS中因整体疗效明显、安全性高、成本低且突破了单纯用西药治疗的局限,临床值得推广应用。“阴三针”对PCOS-IR模型大鼠胰岛素抵抗及糖代谢异常有一定的调节作用,能够降低大鼠体质量,降低空腹胰岛素水平,改善糖耐量、胰岛素抵抗、PCOS-IR大鼠性激素紊乱、卵巢组织形态结构和卵泡发育情况,调节卵巢功能^[83]。任通督针刺法可提升PCOS患者的成孕率,同时改善其内膜厚度和激素水平^[84]。长蛇灸可以显著改善脾肾阳虚型PCOS患者的内分泌^[85]。中药穴位贴敷联合中药治疗肾虚痰湿证PCOS,结果证实在减轻体质量、降低腰臀比、调整血清性激素水平、改善糖脂代谢等方面疗效显著^[86],穴位埋线治疗青春期PCOS胰岛素抵抗效果显著且无不良反应,值得临床推广应用。中药联合针刺、艾灸、耳穴、穴位埋线等较单一疗法疗效好,且安全性高于西医疗法。

4 总结与展望

综上所述,现有研究成果发现ERS与PCOS之间联系密切,中药单体、复方制剂以及中医外治法皆可通过激活相关通路,使内分泌代谢、氧化应激和卵巢颗粒细胞凋亡自噬等得到改善,以此改善卵泡发育,恢复排卵功能。中医药治疗PCOS具有整体观念、个体化的治疗特点,可安全有效地降低促卵泡生成素水平及提高雌激素水平、改善卵子质量。中药单体及复方制剂可达到单纯西医激素类药物治疗的相近疗效,并且一定程度上提高患者接受度,既能提高疗效,又能缓解激素类药物带来的不良反应。但仍存在许多不足,ERS相关通路与卵巢存在直接或间接促进作用,但缺少直接激活ERS抑制疾病进展的研究。当前研究机制大多是基于细胞或动物实验的单项研究,对人体生理病理状态尚未发现合适的入手点。笔者认为,中医

药靶向调控ERS或许是防治PCOS的重要研究方向,但是否能通过ERS调控延缓疾病发展或者ERS调控过程中是否也有其他途径参与影响亟待进一步研究。总之,本文系统探讨了中药活单体性成分及辨证论治应用中药复方调控ERS干预PCOS的作用机制和主要分子机制,一定程度地揭示了中医药可通过调控ERS对PCOS的预防和治疗作用。相信随着科技的不断发展进步,未来会有更为深入且细化的研究,并且在中医药理论的指导下,中药活性效用成分及中药复方会被更深入地挖掘,将进一步地发挥中医药的独特优势调控ERS干预PCOS的防治,该治疗方案极具应用前景,为临床PCOS预防、治疗及新药研发提供新思路。◆

参考文献

- [1] SHAHID R, IAHTISHAM-UL-HAQ, MAHNOOR, et al. Diet and lifestyle modifications for effective management of polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46 (7): 14-17.
- [2] MATSUURA S, MASUDA R, SAKAI O, et al. Immunoelectron microscopy of the outer membrane of rat hepatocyte nuclear envelopes in relation to the rough endoplasmic reticulum [J]. *Cell Struct Funct*, 1983, 8 (1): 1-9.
- [3] WANG M, KAUFMAN R J. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. *Nature*, 2016, 529 (7586): 326-335.
- [4] XU C Y, BAILLY-MAITRE B, REED J C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (10): 2656-2664.
- [5] 倪毓浩. 基于内质网应激探讨补骨脂二氢黄酮致肾纤维化和卵泡闭锁的机制 [D]. 北京: 军事科学院, 2022.
- [6] FAN Y, LEE K, WANG N S, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in diabetic nephropathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17 (3): 17.
- [7] 彭孟凡, 苗晋鑫, 田硕, 等. 内质网应激对肿瘤发生发展的影响及中医药的干预作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (22): 215-221.
- [8] LIM D, TAPPELLA L, DEMATTEIS G, et al. The endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in Alzheimer's disease: a calcium dyshomeostasis perspective [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 11-14.
- [9] MARCINIAK S J, CHAMBERS J E, RON D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21 (2): 115-140.
- [10] MERIGHI A, LOSSI L. Endoplasmic reticulum stress signaling and neuronal cell death [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (23): 15-18.
- [11] GROENENDYK J, AGELLON L B, MICHALAK M. Calcium signaling and endoplasmic reticulum stress [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2021, 36 (3): 1-20.
- [12] CHEN X Y, SHI C R, HE M H, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 352.
- [13] 李文雅, 张巧利, 杨晓葵. 内质网应激在多囊卵巢综合征中的研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2024, 43 (1): 53-57.
- [14] COLLÉE J, MAWET M, TEBACHE L, et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37 (10): 869-874.
- [15] YANG S J, WU M, LI X Y, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 92 (7): 107.
- [16] KUNITOMI C, HARADA M, KUSAMOTO A, et al. Induction of aryl hydrocarbon receptor in granulosa cells by endoplasmic reticulum stress contributes to pathology of polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27 (3): 003.
- [17] 孙博洋, 韩世愈. 慢性低度炎症与多囊卵巢综合征关系的研究进展 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30 (1): 161-164.
- [18] CELIK C, LEE S Y T, YAP W S, et al. Endoplasmic reticulum stress and lipids in health and diseases [J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 89: 101-198.
- [19] SUN M X, QIAO F X, XU Z R, et al. Aristolochic acid I exposure triggers ovarian dysfunction by activating NLRP3 inflammasome and affecting mitochondrial homeostasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 204: 313-324.
- [20] YAGI H, SOTO-GUTIERREZ A, PAREKKADAN B, et al. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing [J]. *Cell Transplant*, 2010, 19 (6): 667-679.
- [21] BURGHEN G A, GIVENS J R, KITABCHI A E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 50 (1): 113-116.
- [22] YUAN C, HUANG W Q, GUO J H, et al. Involvement of kisspeptin in androgen-induced hypothalamic endoplasmic reticulum stress and its rescuing effect in PCOS rats [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 67 (12): 166-242.
- [23] SUN Y, ZHANG D, LIU X L, et al. Endoplasmic reticulum stress affects lipid metabolism in atherosclerosis via CHOP activation and over-expression of miR-33 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48 (5): 1995-2010.
- [24] LI M Y, ZHU X L, ZHAO B X, et al. Adrenomedullin alleviates the pyroptosis of Leydig cells by promoting autophagy via the ROS-AMPK-mTOR axis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (7): 489.
- [25] KIM G W, LIN J E, SNOOK A E, et al. Calorie-induced ER stress suppresses uroguanylin satiety signaling in diet-induced obesity [J]. *Nutr Diabetes*, 2016, 6 (5): 211.
- [26] MERHI Z, BUYUK E, CIPOLLA M J. Advanced glycation end products alter steroidogenic gene expression by granulosa cells: an effect partially reversible by vitamin D [J]. *Mol Hum Reprod*, 2018, 24 (6): 318-326.
- [27] KUNITOMI C, HARADA M, KUSAMOTO A, et al. Induction of aryl hydrocarbon receptor in granulosa cells by endoplasmic reticulum stress contributes to pathology of polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27 (3): 003.
- [28] MADNANI N, KHAN K, CHAUHAN P, et al. Polycystic ovarian syndrome [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79 (3): 310.
- [29] BEDNARSKA S, SIEJKA A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26 (2): 359-367.
- [30] 冯晓玲, 张婷婷. 中医妇科学 [M]. 5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [31] SITHISARN P, ROJSANGA P, SITHISARN P. Flavone-rich fractions and extracts from *Oroxylum indicum* and their antibacterial activities against clinically isolated zoonotic bacteria and free radical scavenging effects [J]. *Molecules*, 2021, 26 (6): 1773.
- [32] 莫思懿, 曹后康, 张可峰, 等. 基于Keap1/Nrf2/HO-1信号通路研究当归醇提物对多囊卵巢综合征大鼠的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40 (4): 740-747.
- [33] 吕向阳, 任晓爽, 张良, 等. 柚皮素下调RIP1-RIP3-MLKL信号通路抑制多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40 (3): 483-489.
- [34] 徐琼芳, 钟斐, 李子帅. 淫羊藿苷调节SDF-1/CXCR4信号通路对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的影响 [J]. *天津医药*, 2024, 52 (7): 727-732.
- [35] 刘冷, 贺春花. 黄芪甲苷对肥胖型多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗及MAPK/ERK通路的影响 [J]. *中成药*, 2024, 46 (1): 94-100.
- [36] 蒋荣, 刘国兵, 侯静, 等. 黄芩苷对PCOS大鼠体内雌激素、CRP及卵巢组织中caspase-3表达的影响 [J]. *遵义医科大学学报*, 2021, 44 (4): 440-445.
- [37] 李琳, 马本玲, 贺冰. 芍药苷对多囊卵巢综合征大鼠子宫内膜容受性的改善作用及对Wnt/β-catenin通路的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40 (2): 90-95.
- [38] 田秀秀, 李美霖, 龚宇航, 等. 黄芪-山楂对多囊卵巢综合征大鼠卵巢生殖功能的影响及炎症作用机制 [J]. *海南医学院学报*, 2023, 29 (17): 1309-1314.

- [39] 江雪娟,陈晓菲,俞佳,等. 槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠的改善作用[J]. 中成药,2023,45(7):2179-2184.
- [40] 赵洪强,时敬爱,王金权,等. 大豆异黄酮调节Nrf2/HO-1信号通路对多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织损伤的影响[J]. 中国药理学杂志,2023,58(8):699-707.
- [41] 赵新然,曾倩,刘继娟. 菟丝子总黄酮对PCOS大鼠内分泌代谢的影响及机制[J]. 西北药学杂志,2023,38(2):99-104.
- [42] 李钰玲,刘海燕,贾倩. 车前子在不孕症中的应用及机制研究进展[J]. 环球中医药,2021,14(11):2097-2101.
- [43] 韦奕,张淑芬,黄梦颖,等. 青蒿琥酯对多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢组织形态的影响[J]. 天津医药,2022,50(6):588-594.
- [44] 董敏,徐敏,陈一源. 葛根素对多囊卵巢综合征大鼠糖代谢及TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中成药,2022,44(3):758-763.
- [45] 孙艳敏,胡俊攀,王冰玉,等. 山姜素对来曲唑诱导的多囊卵巢综合征模型大鼠的治疗作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2022,48(1):129-135.
- [46] LIANG Y T, CHEN B Q, LIANG D, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: a review[J]. Molecules,2023,28(16):6118.
- [47] 杨兴变,陈震,陈伟,等. 杜仲叶黄酮纯化及其抗炎活性研究[J]. 应用化工,2024,7(3):23.
- [48] PASTORINO G, CORNARA L, SOARES S, et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): a phytochemical and pharmacological review[J]. Phytother Res,2018,32(12):2323-2339.
- [49] ZHANG W W, LIU M H, JI Y R, et al. Tanshinone IIA inhibits endometrial carcinoma growth through the MAPK/ERK/TRIB3 pathway[J]. Arch Biochem Biophys,2023,15(43):109-655.
- [50] 宁雪梅,李天梅,朱梓齐,等. 中医药治疗多囊卵巢综合征相关通路研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(7):184-189.
- [51] 唐虹,李林霞,华宇,等. 茯苓酸改善多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的作用及机制研究[J]. 中国药房,2024,35(1):57-62.
- [52] ZYAD A, TILAOUI M, JAAFARI A, et al. More insights into the pharmacological effects of artemisinin[J]. Phytother Res,2018,32(2):216-229.
- [53] 刘雨,于国新,王晓霜. 白果内酯对多囊卵巢综合征大鼠模型的干预作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2023,32(3):261-267.
- [54] GUAN W, QI W. Ginsenoside Rh2: a shining and potential natural product in the treatment of human nonmalignant and malignant diseases in the near future[J]. Phytomedicine,2023,11(8):154-938.
- [55] 黄兰娥. 罗汉果苷V调控糖酵解代谢改善PCOS大鼠卵泡发育的实验研究[D]. 衡阳:南华大学,2022.
- [56] 韩体微,袁凤玲,王艳鹏,等. 地黄苦苷元对多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢功能的影响[J]. 中国药业,2021,30(24):50-54.
- [57] 张多加,张明明,王婷婷,等. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠卵巢局部胰岛素抵抗的调控作用[J]. 世界中医药,2022,17(17):2429-2436.
- [58] 尹和芳,吴萍,胡礼建. 益母草碱调节RhoA/ROCK信号通路对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2023,31(11):2199-2205.
- [59] 周知,涂志华,黎业娟,等. 川芎嗪对多囊卵巢综合征大鼠卵巢功能及PPAR- γ /NF- κ B通路的影响[J]. 中成药,2023,45(1):251-254.
- [60] 张明子,莫立乾,孙业红,等. 桑枝总生物碱片对肥胖PCOS模型大鼠体质量及血脂的影响[J]. 今日药学,2022,32(10):736-738,800.
- [61] 张萌,陈着,何瑞瑞,等. 荷叶及其有效成分治疗代谢综合征研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2025,27(1):115-120.
- [62] LI D P, LI Y, JIANG X W, et al. Evodiamine: a privileged structure with broad-ranging biological activities[J]. Mini Rev Med Chem,2022,22(21):2680-2701.
- [63] ZHANG J H, CHEN Z X, HUANG X H, et al. Insights on the multifunctional activities of magnolol[J]. Biomed Res Int,2019,18(4):7-13.
- [64] 房丽娜,李妍仪,董超,等. 毛兰素对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的影响及机制[J]. 中国药房,2024,35(11):1339-1344.
- [65] 杨琪,董佳萍,谢琳琳,等. 金雀异黄素对多囊卵巢综合征大鼠血脂及胰岛素抵抗的改善作用[J]. 黑龙江八一农垦大学学报,2023,35(2):75-81.
- [66] 李湘君,李佳,林婉澄,等. 姜黄素对多囊卵巢综合征大鼠模型的疗效的Meta分析[J]. 环球中医药,2024,17(1):52-61.
- [67] KE J, LI M T, XU S Y, et al. Advances for pharmacological activities of Polygonum cuspidatum-A review[J]. Pharm Biol,2023,61(1):177-188.
- [68] YAO M, LI J M, HE M Z, et al. Investigation and identification of the multiple components of Rheum officinale Baill. using ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight tandem mass spectrometry and data mining strategy[J]. J Sep Sci,2021,44(3):681-690.
- [69] NAI J J, ZHANG C, SHAO H L, et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of *Angelica sinensis* polysaccharide[J]. Int J Biol Macromol,2021,18(3):2337-2353.
- [70] MA Z F, ZHANG H X, TEH S S, et al. Goji berries as a potential natural antioxidant medicine: an insight into their molecular mechanisms of action[J]. Oxid Med Cell Longev,2019,24(3):73-97.
- [71] 高峰,于喜微,李晨辰. 蛇床子素通过NF- κ B信号通路调控退变髓核细胞的细胞外基质表达、炎症反应及凋亡[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3):142-146.
- [72] 谢军,解达帅,杨伟,等. 苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征大鼠的血清代谢组学和网络药理学研究[J]. 山西医科大学学报,2024,55(7):895-907.
- [73] 蒋鑫芳,连熙娜,王虹,等. 加味苍附导痰汤治疗脾虚痰湿型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的临床研究[J]. 云南中医中药杂志,2024,45(6):56-60.
- [74] 潘飒,肖蕾,王华. 温肾化痰调经方联合西药对肾虚痰湿型多囊卵巢综合征患者生殖激素、糖脂代谢的影响研究[J]. 世界临床药物,2024,45(6):648-653.
- [75] 莫婷婷,刘雁峰,陈然,等. 补肾解郁调冲方治疗肾虚肝郁型多囊卵巢综合征不孕的临床研究[J]. 山东中医杂志,2024,43(7):700-706.
- [76] 刘博,张成奇,董青,等. 化痰降浊方治疗痰湿型多囊卵巢综合征机制研究[J]. 陕西中医,2024,45(7):888-892.
- [77] 李彦茹,李会娟,徐广立,等. 加味桂枝茯苓丸治疗痰瘀互结型多囊卵巢综合征患者的效果[J]. 河南医学研究,2024,33(10):1869-1873.
- [78] 陈志娟,王春焕,李朋伟,等. 化痰解毒方联合优思明治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 中国计划生育和妇产科,2024,16(6):53-57.
- [79] 郑凤雀,林佳静,刘欣,等. 瓜石汤联合当归芍药散对多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗小鼠的影响[J]. 世界中医药,2024,19(4):481-485.
- [80] 谢敏霞,崔冬雯,郑争争,等. 益肾化痰促孕汤治疗多囊卵巢综合征性不孕临床研究[J]. 新中医,2024,56(9):125-129.
- [81] 薄晓莉,潘静,冷静,等. 石英毓麟汤加减对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征患者免疫调控、抗缪勒管激素、促卵泡生成素水平的影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(5):156-159.
- [82] 郭丽红,张艳丽. 大柴胡汤合针刺治疗肝郁胃热型多囊卵巢综合征临床观察[J]. 光明中医,2024,39(8):1587-1590.
- [83] 徐沙丽. “阴三针”对PCOS-IR大鼠胰岛素抵抗及卵巢组织mTOR蛋白表达的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2023.
- [84] 王凡. 调经通督针刺法配合通元针法辅助多囊卵巢综合征不孕临床观察[J]. 实用中医药杂志,2024,40(2):261-263.
- [85] 李俊波. 热敏灸疗法联合加味苍附导痰汤对痰湿型多囊卵巢综合征不孕症子宫内腔容受性的影响[J]. 江西中医药,2024,55(7):52-55,58.
- [86] 蔡雨芯. 穴位贴敷联合中药治疗肾虚痰湿证多囊卵巢综合征的临床疗效观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2022.2019,36(1):31-35.