

# 基于“亢害承制”理论探讨多囊卵巢综合征线粒体功能障碍的因机证治

柴美伶<sup>1</sup>, 李 品<sup>2</sup>, 陈 旭<sup>2</sup>, 关雅文<sup>1,2</sup>, 王 昕<sup>2\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

**【摘要】**线粒体功能障碍与多囊卵巢综合征(PCOS)的病理特征密切相关,而“亢害承制”理论阐释自然界的自稳调节现象。笔者基于线粒体功能与 PCOS 的中医病机联系,结合“亢害承制”理论,认为 PCOS 的病机为以脾肾亏虚即“承者失制”为主,兼见痰浊、血瘀的亢者为害,临床 PCOS 以“扶其不足,平其所亢”为治疗原则,中药干预采用益火补土或以水生金之法,以扶其不足;亢盛为害者采用化土生金、活血利水之法,以平其所亢,与改善线粒体生物合成与能量代谢、动力学直接相关,而促进排卵,并从降低高雄激素水平,改善胰岛素抵抗、血脂代谢等方面,改善 PCOS。

**【关键词】**多囊卵巢综合征; 线粒体; 亢害承制; 氧化应激; 活性氧

DOI 标识:doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.14.20

**【中图分类号】**R271.14 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2024)14-3219-06

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是常见的妇科内分泌疾病,具有广泛流行趋势,它对女性健康的影响不局限于育龄期,而是从多方面且长期影响女性的整体健康<sup>[1]</sup>。患者常表现出排卵障碍、明显的胰岛素抵抗(IR)、脂质代谢异常、2型糖尿病风险增加、冠心病,部分患者还会出现焦虑和抑郁<sup>[2]</sup>。患有此病的患者妊娠后,妊娠期糖尿病、先兆子痫、巨大儿、围产期死亡率的几率也会显著增加。对其发病机制的研究目前尚不明确,大多数专家认为此病是由雄激素水平增加和促性腺激素分泌失调引起的<sup>[3]</sup>,也有专家认为此病不单单以激素分泌失调为病因,而是具有更加广泛的病因表现。

近来有很多学者提出线粒体功能障碍可能是 PCOS 的发病原因之一,线粒体在细胞能量代谢和凋亡中举足轻重<sup>[4]</sup>,并参与细胞增殖的信号转导,是所有 mtDNA 编码的多肽氧化磷酸化(OXPHOS)过程的核心亚基<sup>[5]</sup>,且线粒体 OXPHOS 会影响许多细胞的功能,包括能量分配、活性氧(ROS)生成、氧化还原控制、钙稳态和程序性细胞死亡等<sup>[6]</sup>。种种因素表明,线粒体的生物合成、基因组异常、动力学障碍以及线粒体自噬、氧化应激(OS)等均 PCOS 及其并发症关系密切。本文从“亢害承制”角度探析线粒体功能障碍与 PCOS 的相关性,并提出 PCOS 的辨治新思路,以求在临床治

疗 PCOS 取得新突破。

## 1 线粒体功能障碍与 PCOS 的相关性

### 1.1 线粒体结构和功能

线粒体几乎是所有组织细胞中含有的细胞器,对真核生物生命至关重要,由两层膜组成,外膜厚 6nm、内膜厚 7nm,内外膜分别进行能量转化和信号传递,参与关键的中枢代谢途径<sup>[7]</sup>。由于线粒体的生物合成是多种物质的共同作用而成,所以对各种环境变化和化学物质较为敏感,环境中的渗透压、温度变化、酸碱以及缺氧、毒素等都会造成线粒体的损伤<sup>[8]</sup>,在细胞损伤时常表现为线粒体数量、大小和结构形态的改变。也会损伤线粒体内部超微结构的变化,包括嵴断裂、紊乱、空泡化,形成髓鞘样结构,形成包涵体、结晶等<sup>[9]</sup>。

### 1.2 线粒体功能障碍与 PCOS 病理机制

#### 1.2.1 线粒体动力学改变与 PCOS

线粒体是高度运动变化的细胞器,不断经历往复的融合(两个线粒体结合成一个)和分裂(一个线粒体分裂成两个)的过程,不断地迁移、融合和分裂调节着自身形态、大小、数量,并维持生物合成能量的平衡,即为线粒体动力学<sup>[10]</sup>。在哺乳动物中,线粒体融合由动力蛋白超家族的三个大 GTP 酶介导:线粒体融合 1(Mfn1)、线粒体融合 2(Mfn2)和视神经萎缩蛋白 1

收稿日期:2024-04-24; 修订日期:2024-09-06

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(82104755);辽宁省教育厅面上项目(LIKZ0895)

作者简介:柴美伶(1993-),女(满族),河北秦皇岛人,辽宁中医药大学在读博士研究生,主治医师,主要从事中医药治疗不孕症、复发性流产、痛经、多囊卵巢综合征等妇科疾病临床与实验研究工作。

\*通讯作者简介:王 昕(1965-),女(汉族),辽宁沈阳人,辽宁中医药大学附属医院主任医师,学士学位,主要从事中医药治疗不孕、痛经、多囊卵巢综合征等妇科疾病临床与实验研究工作。

(OPA1)分别参与外膜与内膜融合,在此过程中实现 mtDNA、蛋白质和代谢产物等的交互共用,以满足细胞的能量需求。若线粒体融合出现异常,则 Mfn 可通过 B 细胞淋巴瘤基因-2(Bcl-2)或 B 细胞淋巴瘤基因-2 相关 X 蛋白(Bax)、钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )等相关信号通路破坏线粒体的正常形态结构,导致 PCOS 卵母细胞发育闭锁或生长缓慢等异常情况。而线粒体的裂变需要从胞质溶胶中募集 Dynamin 相关蛋白 1(Dynamin-related Protein 1, Drp1),这是一种大型的 GTP 酶,Drp1 募集到的裂变位点涉及多种分子或蛋白,包括线粒体裂变因子(Mif)和线粒体动力学蛋白 49(MiD49)、51kDa(MiD51)、线粒体裂变 1 蛋白(FIS1)<sup>[11]</sup>,若线粒体分裂异常则会破坏线粒体内部结构、促进 ROS 产生导致线粒体动力学障碍<sup>[12]</sup>,此时线粒体膜电位下降、ATP 生成不足,影响卵母细胞以及卵巢颗粒细胞(OGCs)的增殖,致使卵泡生长发育受阻,从而与 PCOS 的病理特征相关,并且成为 PCOS 患者排卵障碍的原因。线粒体融合和裂变异常还与 PCOS 代谢性疾病关系密切,线粒体动力学失衡可促进 ROS 产生,ROS 的增加致使胰岛素调节作用降低,且加速肥胖型 PCOS 患者的疾病进展,同时 PCOS 患者代谢异常产生的脂肪组织可介导多种炎性物质、脂肪因子等生成,参与并促进了 OS、慢性炎症反应以及 IR 的发生发展,如此形成 PCOS 的恶性循环。

### 1.2.2 线粒体自噬异常与 PCOS

自噬,即线粒体的自我吞噬,细胞内总的线粒体质量受到生物发生和降解之间的平衡调节,当线粒体过多、老化或有缺陷时,细胞器清除功能可能主要依赖自噬实现,这一过程被称为线粒体自噬。线粒体自噬是一种有选择的筛选、清除有缺陷的细胞的过程。有研究表明患有 PCOS 的卵巢组织中常出现线粒体形态结构异常以及过度自噬的现象,其异常激活通路涉及多种因子与蛋白,且在 PCOS 卵巢中观察到卵泡细胞在卵泡不同阶段均可能存在自噬缺陷<sup>[13]</sup>,虽然目前对线粒体自噬的研究已经十分深入,但是线粒体自噬在线粒体稳态中的重要性的体内证据依然较少,但多认为线粒体自噬的过亢和不足参与 PCOS 相关的代谢紊乱性疾病,如 IR、脂代谢异常、慢性低度炎症反应产生。自噬失调的核心基因自噬相关基因 7 表达降低主要影响 PCOS 子宫功能,且与 IR 密切相关<sup>[14]</sup>,线粒体自噬还可通过介导炎症反应诱导 PCOS 的发生发展,有研究证实炎症相关转录因子核因子  $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ ) 在合并 IR 的 PCOS 患者中呈高水平表达,可使自噬相关蛋白 Beclin1 和 p62 转录水平升高<sup>[13,15,16]</sup>;卵巢中的自噬体积累可诱导颗粒细胞死亡并阻碍卵母细胞的发育潜力,且雌激素诱导的自噬激活可能在 PCOS 的发生发展中也发挥了重要作用<sup>[17]</sup>,也进一步说明了线粒体自

噬参与了 PCOS 的发生。

### 1.2.3 线粒体基因组异常与 PCOS

mtDNA 是存在于细胞核外的裸露遗传物质,分为编码区和非编码区,前者可编码 2 种核糖体 RNA(rRNA)、22 种 tRNA,以及 13 种呼吸链复合物亚基多肽链,而后者编码的 D 环(D-loop)异常可导致呼吸链障碍。很早就有研究表明 PCOS 具有家族聚集性<sup>[18]</sup>,线粒体作为可携带遗传物质的细胞器,亦间接表明了 PCOS 的家族聚集性与 mtDNA 异常相关,这种异常具体表现在 mtDNA 拷贝数改变和 mtDNA 突变<sup>[19]</sup>。下一代测序技术分析显示,PCOS 女性在 mtDNA 编码的基因、OXPHOS 复合体、线粒体转移 RNA(mt-tRNA)和 mt-rRNA 中分别鉴定出多个变异体,可能与 PCOS 线粒体功能障碍有关。PCOS 与 mtDNA 拷贝数的增加有关,PCOS 患者的胰岛素抵抗水平、腰围和甘油三酯水平越高,mtDNA 拷贝数越低,影响细胞内葡萄糖转运,从而使线粒体损伤,使卵母细胞的发育潜力显著降低,从而参与 PCOS 的发展;而线粒体大多数异常表达基因通过影响糖脂代谢参与 PCOS 的发病机制<sup>[20]</sup>。

## 2 “亢害承制”理论内涵发微

《素问·六微旨大论》云:“亢则害,承乃制,制则生化,外列盛衰,害则败乱,生化大病。”<sup>[21]</sup>是指从运气学说角度,当自然中的六气出现某一气过于亢盛时,就会出现另一气对其进行克制,从而维持自然万物的动态平衡<sup>[22]</sup>,后经历代医家不断丰富其内涵,而广泛应用于临床。

“亢害承制”中“亢”即亢盛,“承”可理解为抵御之意,“制”作节制之解,其产生滥觞于《黄帝内经》,用来阐释六气之间的承制关系,为运气理论的概念,后经历代医家发微创新,形成了认识论和方法论兼具的哲学理论,从合于人体,到阐释因机,最后用于疾病诊疗;沿时间轴线发展,“亢害承制”理论,远则言天气自然雨露之变,近则言人身阴阳脏腑之理,今则多论五行阴阳之法<sup>[23]</sup>;王冰在《重广补注黄帝内经素问》中将自然界中发生的雾露风雨之变归为“亢害承制”的自然呈现,认为这种承制是自然变化的枢机。而王履在《医经溯洄集》中曰:“承,犹随也……有防之之义存焉……然所承也,其不亢,则随之而已,故虽承而不见。既亢,则克胜以平之,承斯见矣。”<sup>[24]</sup>他认为“亢害承制”的含义是病未发而随之,病既成而平之,将“亢害承制”用于生理、病理关系的阐释,强调此为“造化之枢纽”;金代刘完素曰:“微则当其本化。”“甚则兼有鬼贼。”<sup>[25]</sup>以人体五脏病理变化释之,言人体自身与自然环境相似,无不在“亢害承制”的平衡之中。虞抟、李中梓以六元说、治病求本阐释此论,提出“子来救母”“滋其化

源”之法<sup>[36]</sup>。宗历代医家所述,“亢害承制”的理论不但发展完善,而且形成了庞大的哲学体系,并与自然、五行、阴阳、脏腑相联系,广泛用于临床疾病的诊断、治疗、遣方用药,生命活动在“亢”与“制”的对立统一之中,若通晓此间真谛,调节生克,活法圆机,必能和解于败亡之间。

### 3 “亢害承制”理论阐释 PCOS 线粒体功能障碍病机

#### 3.1 承不及为病之本

##### 3.1.1 脾虚失运—线粒体动力学障碍

脾胃为气血生化之源,女子行经与生殖皆需气血的濡养,才能经行孕成,脾的运化功能又能将食物中的水谷精微吸收转输至人体的组织形体官窍以濡养周身,《校注妇人良方》云“血者,水谷之精气也,和调五脏,洒陈六腑……在妇人上为乳汁,下为血海”<sup>[27]</sup>。出现脾虚一方面,气血生化乏源,而致胞宫气血无法按期溢泄,进而导致月经稀发甚或闭经,排卵时无气的推动而出现排卵障碍,从而导致不孕;另一方面当脾虚失于运化时,水谷无法将转化的精微物质布散周身,而出现水湿停聚中焦,日久表现为肥胖等代谢综合征。

线粒体的功能主要是为正常生命活动提供必需的能量,与脾为后天之本、气血生化之源理论极为相似,亦是“脾气散精”间接理论支持,脾气转化的水谷精微物质亦是人体生命活动的动力源泉,PCOS 患者出现脾虚失运则不能转输精微物质,后天之本匮乏,恰似线粒体动力学障碍时无法提供机体生命活动的能量,此时线粒体融合和裂变发生异常,导致卵泡发育异常、卵泡闭锁无法排出。脾虚—线粒体动力学障碍而气血生化乏源或卵泡生长发育迟缓,出现闭经或不孕,亦会出现痰饮水湿停留体内或 ROS 的蓄积,是 PCOS 患者出现代谢性肥胖和 IR 的主要原因。

##### 3.1.2 肾气亏损—mtDNA 缺陷

肾藏精,主生长发育生殖,参与脏腑气化,为先天之本,《素问·上古天真论》“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”,表明肾在女子的生殖过程中有着重要的作用<sup>[28]</sup>,肾阳为人体一身阴阳之根本,肾为肾—天癸—冲任—胞宫轴中的重要始动环节,对女子的生殖分泌有主导作用,天癸是肾中精气化生,若肾精亏虚,则天癸乏源,而出现闭经,肾阳虚则全身脏腑气化失衡,女子伴随月经周期的阴阳转化失调,而出现月经失调,氤氲之期的阴阳转化失衡,卵子无法在肾阳、肾精的温煦、滋养下成熟,而出现排卵障碍性不孕<sup>[29]</sup>。

mtDNA 有卵母细胞线粒体“中枢”之称,mtDNA 拷贝数维持在适当的水平与复制、转录正常在线粒体功能和细胞生长中发挥着不可或缺的重要作用,其功能

与元气推动生长发育生殖、温煦机体、调节脏腑生理功能等相似,而且 mtDNA 中的遗传信息与肾主先天而藏先天之精相符合<sup>[30]</sup>。如《灵枢·决气》:“两神相搏,合而成形,常先身生,是谓精”<sup>[31]</sup>。这里的先天之精,即所谓的“元精”,稟受于父母,与生俱来,藏之于肾,亦是生殖之精,待到女子“二七”、男子“二八”,通过男女交媾授精,繁衍下一代。故现代医学与遗传有关的先天疾病,皆责之于肾,当机体出现肾虚或 mtDNA 缺陷时,生命基本物质不足或卵母细胞的转录、复制异常,不能提供或携带遗传物质,则会出现 PCOS 患者卵泡发育、排除障碍。另一方面肾中之阳乃命门之火,肾阳虚时,线粒体酶活性降低、抗氧化失衡,阴阳转化的原动力失调,说明两者具有一定相似性,亦是 PCOS 病理之由。

#### 3.2 亢则害为病之甚

##### 3.2.1 气滞血瘀—受损线粒体堆积

女子以肝为本,肝血为女子之先天,又因女性素抑郁之体,独特的生理结构,使女子每月经水按时满泄,在气血排泄、满溢的过程中,腠理、血室大开,若遇外因阻滞气机,阴阳转化过程中出现气血失衡,而女子行经与排卵全赖肝之疏泄,一旦失衡,肝郁气滞,则为血瘀,血瘀日久在 PCOS 患者则表现为多毛、黑棘皮症,严重时影响行经、排卵,出现闭经或不孕等症。

当炎症损伤时,若线粒体自噬不足,受损的线粒体及其产物的堆积会产生大量有害物质,ROS 的蓄积会进一步损伤线粒体,损伤的线粒体堆积,而导致瘀血形成<sup>[32]</sup>。从中医角度受损线粒体堆积与气滞血瘀证的血瘀病理产物密切相关,气滞血瘀—受损线粒体堆积日久导致排卵障碍、闭经等 PCOS 的表现,为亢盛之因。

##### 3.2.2 痰瘀胞宫—自由基过量累积

清代喻嘉言《寓意草》曰“至于窠囊之痰,如蜂子之穴于房中,如莲子之嵌于蓬内,生长则易,剥落则难”<sup>[33]</sup>,中医遵循“其象相应”的法则,将 PCOS 的双卵巢多囊样改变看作是“胞宫窠囊”<sup>[34]</sup>,以其痰浊阻滞于胞宫所致,过食肥甘厚味或脾虚失运,聚湿生痰,结聚于脂膜胞宫,既影响卵巢的排卵功能又影响氤氲状态时卵巢的气血阴阳转化,从而出现排卵障碍性不孕,日久卵泡难以排出,而出现卵巢病理性增大。

线粒体是产生自由基的场所,线粒体呼吸链式反应产生自由基,PCOS 患者氧化应激产生大量氧化自由基<sup>[35]</sup>,而氧化自由基过量积累与中医的痰浊阻滞相类似,当线粒体功能障碍时,产生氧化应激反应,清除氧化自由基的能力不足,致其在卵巢内过度堆积,与痰湿结聚状态相一致,痰湿壅结于卵巢,导致卵子难以排出或卵巢自由基堆积过多所致的卵泡的闭锁,出现多个囊状小卵泡闭锁,形成“胞宫窠囊之痰”。

## 4 “亢害承制”理论指导 PCOS 线粒体功能障碍的辨治思路

### 4.1 承制不及则扶其不足

#### 4.1.1 益火补土,盖脾肾同补之意

陈无择认为:“盖脾衰由于肾火弱,不补肾火则釜底无火无以生长,势必补脾又必补肾火,而土自燥,土燥湿自除。”<sup>[36]</sup> PCOS 的病机以脾肾亏虚为承制不及的根本,所以临床在治疗时多以补肾健脾为先,在“亢害承制”理论指导下,承制之中又有虚实之分,承制之实言其常,谓之“实能生化”,承制之虚言其变,即谓之“虚者不能生化”<sup>[37]</sup>,PCOS 究其本质乃承制之虚的病理状态,先查其本源,才可得窥真智,遂以“扶正求本复承制之常”为治疗原则,调节阴阳五行,恢复脏腑之间的协调平衡。在各脏腑的平衡之间,生机变化又无不取自于肾,所以对于 PCOS 患者,肾水充足至关重要,脾土与肾水相应,五行精微化导,可恢复承制之机,故健脾土以白术、茯苓、薏苡仁之品,亦可予四君之辈化裁,既能健运中焦,又能利水祛湿,温肾水以菟丝子、巴戟天、紫石英之品,既能温肾助阳,又有“病痰饮者,以温药和之”之效,兼治痰浊。

现代药理学研究表明,益肾健脾可以改善线粒体功能、抗氧化、抗炎,从而改善 PCOS 患者激素水平,调节糖代谢与 IR。如补肾填精方可上调 PCOS 大鼠、人的卵巢和 OGCs 瘤(KGN)细胞中线粒体脱乙酰酶 Sirtuin 3(SIRT3)水平,促进磷脂肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号传导,抑制 PCOS 大鼠卵巢中有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号途径,下调 KGN 细胞中 ROS 浓度,发挥抗炎、抗氧化的作用,改善线粒体功能<sup>[38]</sup>。温肾填精方可恢复肾阳虚证不孕小鼠的线粒体功能,使其卵巢细胞中线粒体 Mfn1 mRNA、OPA1 mRNA、Dp1 mRNA 表达升高,而增强线粒体能量代谢,最终提高卵母细胞质量,并阻止细胞凋亡系统发生,降低闭锁卵泡率<sup>[39]</sup>。参苓白术散为健脾渗湿方剂之首,其有效成分芦丁,能上调 KGN 细胞中 Bcl-2 水平,并下调芳香烃受体、Bax、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(caspase-3)和多腺苷二磷酸核糖聚合酶水平,抑制细胞凋亡<sup>[40]</sup>。

#### 4.1.2 益金生水,盖肺肾同扶之治

《素问·五常政大论》曰:“太虚寥廓,五运迥薄,衰盛不同,损益相从……金曰审平,水曰静顺……其不及……金曰从革,水曰润流”<sup>[41]</sup>。提示金平则呈水波不兴之态,金燥则致河落水干之变,乃金与水母子相生之由。五脏中肺属金,肾属水,肺金可以生肾水,金旺则水生,肾水亦可涵养肺金。而中医的五行生克理论已然脱离了五物的实质,五行取类析物,金代表秋天,秋容平;而水代表冬天,冬闭藏;金生水正是秋收之气

转化为冬藏之气的高度概括,正所谓“肺气清降,降而不已,清化为寒,则生肾水”。在“亢害承制”理论指导下,对 PCOS 的治疗以“虚则补其母”“子来救母”的治则,进行辨证论治,一则,肾虚者,其母肺金可生肾水,以补肾水之不足;另外,脾既虚,肝火相对偏亢,取“木欲实,金当以平之”之法,以肺金平肝木,实为子来救母,既疏肝气之郁治疗气滞血瘀之证,又助脾土恢复承制之机;经络学说中肺与大肠相表里,PCOS 患者多代谢性疾病,常有面部油腻、痤疮频发,大便秘结等肺气胀满之证,所以宣发肺气以利玄府排泄水湿,肺气肃降以利大肠传导糟粕,使邪气分消上下,乃其正解。临床上见多毛、痤疮、肥胖伴大便秘结的 PCOS 患者,可采用金水相生之法,然金水相生取法,对 PCOS 患者来说,不以补肺阴为主,而是更多引申为宣肺、润肺,滋养肺肾之阴可选益智仁、补骨脂等品,而宣肺、润肺以如桑白皮、葶苈子、桑叶等为主<sup>[42]</sup>。

目前对于 PCOS 从肺论治的基础研究相对较少,但部分现代药理学研究发现,清热而入肺经类中药提取物可降低 PCOS 炎症反应,抑制细胞凋亡,调节生殖内分泌水平,改善临床症状。如中药提取物白藜芦醇为虎杖等中药的化学成分,联合二甲双胍用于 PCOS 大鼠,可改善其线粒体超微结构,其机制可能与激活 SIRT1 和腺苷三磷酸活化蛋白激酶(AMPK)诱导抗氧化和抗炎系统来改善线粒体 ROS 的产生有关<sup>[43]</sup>,洋甘菊提取物可通过 PI3K/AKT 通路相关因子,使 PCOS 大鼠雌激素水平升高,且与病情改善程度呈正相关,也可增强子宫内腺容受性,提高 PCOS 患者妊娠率<sup>[44]</sup>。

### 4.2 亢盛为害则平其所亢

#### 4.2.1 化土生金,盖消痰浊而生肺金

张景岳谓:“盖痰涎之化,本由水谷,使果脾强胃健,如少壮者流,则随食随化,皆成血气,焉得留而为痰?……则但见血气日削,而痰涎日多矣”<sup>[45]</sup>。脾虚运化受纳失常,导致水谷等精微物质留滞,遂成痰饮,于中医则为气血津液代谢失常产生的病理实邪,可认为是脾家之实,《素问·天元纪大论》:“五行之治,各有太过不及也”<sup>[46]</sup>。五行之中各有太过,独脾土见不足?故推亦有家实也。《素问·玉机真脏论》帝曰:“夫子言脾为孤藏……其太过与不及,其病皆何如?”<sup>[41]</sup>张英德教授在研习内经之后,认为脾之痰湿可视为脾实,以“亢害承制”之五行生克,创立化土生金治法,脾实即为痰浊,为脾土壅滞之实邪,可用此法,金生以消脾家实土,土消则痰浊随之化矣<sup>[46]</sup>。所以临床上 PCOS 患者出现痰湿之象时,皆可采用此法,以浙贝母、半夏、桔梗、瓜蒌皮、郁金、丹皮等金家之药,以激发生金之能,祛痰化土。

健脾化痰类中药可以上调 Bcl-2 的表达,下调 Bax,从而抑制 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞凋亡,改善线

粒体功能。二陈汤用于治疗来曲唑 + 高脂饮食/DHEA 模型 PCOS 大鼠时,发现二陈汤能够显著抑制 PCOS 的 IR 水平,由此猜想化痰类中药可能通过提高子宫内膜的自噬能力,促进氧自由基转化,进而增强 PI3K/Akt/Glut4 信号通路来达到治疗目的<sup>[14]</sup>。

#### 4.2.2 治水利血,盖治痰饮而化痰血

“痰为痰之渐,瘀为痰之变”<sup>[47]</sup>,临床上当患者出现痰湿之象时往往掺杂血瘀证的表现,所以 PCOS 患者在治疗时多加活血化痰之品,《灵枢·百病始生》云:“凝血蕴里而不散,津液涩渗,着而不去,而积皆成矣。”<sup>[48]</sup>血和津液皆为液态同源物质,当患者出现痰湿证时,常为“痰湿内盛,血浊为瘀”的夹杂之象,即为血不利则为水的病理状态,《金匱要略心典》云:“曰血分者,谓虽病于水,而实出于血也”<sup>[49]</sup>,所以治疗时应痰瘀同治,当以活血化痰、通络祛痰为主,可予泽兰、益母草等活血利水,血瘀轻症可予赤芍、丹参散瘀,血瘀重症以三棱、莪术破血逐瘀。

活血化痰类中药复方能抑制 PCOS 患者和大鼠 OS 和炎症反应,调节 OGCs 凋亡与自噬紊乱,改善 PCOS 生殖与代谢紊乱。动物实验中,桂枝茯苓丸能降低 PCOS 大鼠血浆促炎细胞因子水平,减轻炎症反应,改善 IR<sup>[50]</sup>。同时临床试验也显示桂枝茯苓丸联合克罗米芬能提高 PCOS 患者机体总抗氧化能力(TAC)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,降低过氧化氢酶(CAT)水平,缓解 OS 反应,且下调炎症因子水平,改善临床症状<sup>[51]</sup>。以加味芍药汤喂养 PCOS 大鼠,可调节卵巢激素微环境,改善线粒体功能及炎症反应,从而治疗 PCOS<sup>[52]</sup>。

## 5 总结

多囊卵巢综合征是以多种代谢性疾病为主要并发症的妇科内分泌疾病,线粒体功能被证实在代谢性疾病乃至 PCOS 的发生发展中有复杂的作用,“亢害承制”理论可概括解释 PCOS 的病因病机,脾肾亏虚(线粒体动力学障碍、mtDNA 缺陷)乃承制失常,脾虚失运,难以散精,肾虚元气不足,机体失去原动力,先后二天匮乏,遂出现行经异常、卵泡发育及排出障碍,元气、营卫二气不能推动津液输布代谢,痰浊、瘀血形成,痰浊、血瘀(线粒体炎症损伤、自由基过量累积)为膏脂内生的亢为害的病理产物,过亢的病理产物反过来作用于机体,促使脾肾更虚,形成恶性循环,对于承制失调可扶相乘以胜相侮,至于亢胜者,则可祛除克贼以扶被克。

但是在临床中,常出现病机错杂的情况,所以临证时可祛邪扶正并施,可补肾健脾化痰<sup>[53]</sup>,或疏肝理气活血同用<sup>[54]</sup>,或二法兼而有之<sup>[55]</sup>,亦有根据五行生克亦可佐以生金之类,或者以时间疗法四期调周<sup>[56]</sup>;

从线粒体功能角度,这些中药复方或单体可以改善线粒体生物合成与能量代谢,改善线粒体动力学,亦能通过抑制炎症反应、OS 与细胞凋亡,达到间接改善线粒体功能,促进排卵,降低高雄激素水平,改善 IR、血脂代谢,进而治疗 PCOS 及其临床症状<sup>[57]</sup>。

然而,当前对线粒体与 PCOS 的相关性研究,大部分局限于间接的炎症指标、氧化应激及相关非直接的代谢通路,而对线粒体的动力学、能量代谢、自噬等直接研究还未深入,且多集中在动物实验研究,临床研究缺乏线粒体相关的直接指标,结局指标单一。大部分研究只局限在近期的病理过程,对远期的并发症研究较少,对妊娠期的并发症尚无深入研究。中药对 PCOS 线粒体代谢的调控可能存在多个靶点、多种机制,且优势明显,今后可开展多层次、贯穿 PCOS 发生发展的整个生命过程的研究,深入结合中医基础理论,为 PCOS 的治疗提供新方向且科学的依据。

## 参考文献:

- [1] Joham AE, Norman RJ, Steiner-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(9): 668.
- [2] Kolhe JV, Chhipa AS, Butani S, et al. PCOS and Depression: Common Links and Potential Targets [J]. Reprod Sci, 2022, 29(11): 3106.
- [3] Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(11): 2439.
- [4] Cozzolino M, Seli E. Mitochondrial function in women with polycystic ovary syndrome [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2020, 32(3): 205.
- [5] Rosemann MP, Dubois SM, Agarwal S, et al. Mitochondrial function in development and disease [J]. Dis Model Mech, 2021, 14(6): 1.
- [6] Wallace DC. Mitochondria as chi [J]. Genetics, 2008, 179(2): 727.
- [7] Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in Health and Disease [J]. Cells, 2019, 8(7): 680.
- [8] 时庆德. 线粒体在衰老及有氧运动延缓衰老中的作用机制研究[D]. 北京体育大学博士学位论文, 2003.
- [9] 张雪松. 心衰康口服液调控心衰小鼠线粒体能量代谢稳态的机制研究[J]. 中国中医科学院博士学位论文, 2024.
- [10] Casanholo G, Lazarou M, Neumann B. Structure, function, and regulation of mitofusin-2 in health and disease [J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2018, 93(2): 933.
- [11] Mishra P, Chan DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics [J]. J Cell Biol, 2016, 212(4): 379.
- [12] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(4): 204.
- [13] Kumariya S, Ubha V, Jha RK, et al. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective [J]. Autophagy, 2021, 17(10): 2706.
- [14] 从培伟, 张丽娜, 赵丹玉, 等. 二陈汤通过增强自噬改善痰湿型 PCOS 大鼠子宫葡萄糖转运功能的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(8): 1270.
- [15] 王立娜, 陈慧平, 田文艳, 等. 线粒体功能障碍与多囊卵巢综合征相关性的研究进展 [J]. 天津医药, 2022, 50(12): 1330.

- [16] 田文艳, 王立娜, 张慧英, 等. 线粒体动力学与多囊卵巢综合征相关性研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(10): 746.
- [17] Li X, Qi J, Zhu Q, et al. The role of androgen in autophagy of granulosa cells from PCOS[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(8): 669.
- [18] Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6): 927.
- [19] Ilie RL. Advances in PCOS Pathogenesis and Progression - Mitochondrial Mutations and Dysfunction[J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 86: 127.
- [20] Zhang J, Bao Y, Zhou X, et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 67.
- [21] 姚止庵. 素问经注节解, 9 卷[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 327.
- [22] 张泽华, 冷玉珠, 杨焱, 等. 基于“亢害承制”理论探讨内皮功能障碍对糖尿病大血管病变的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 227.
- [23] 李永乐, 翟双庆. 《黄帝内经》“亢害承制”理论演进研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(5): 585.
- [24] 王履. 医经溯洄集[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1985: 3.
- [25] 金·刘完素. 素问玄机原病式[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 84.
- [26] 刘润兰, 隋功定. “亢害承制”调控机制的源流及其发展演变[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(7): 868.
- [27] 薛立斋注, 陈自明编著. 校注妇人大良方[M]. 北京: 科技卫生出版社, 1958: 1.
- [28] 王庆其, 周国琪. 黄帝内经百年研究大成[M]. 北京: 北京出版社, 1995: 1030.
- [29] 郑凌歌, 谈勇. 基于《黄帝内经》“因时制宜”理论探析不孕症之诊治[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2): 109.
- [30] 黄佳纯, 黄宏兴, 万雷, 等. 脾肾-肝肾-线粒体理论探析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(12): 1844.
- [31] 张稳庵. 黄帝内经灵枢集注[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1958: 224.
- [32] 孙静, 梁雪娟. 基于中医瘀血理论探讨线粒体自噬与心力衰竭的关系[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2718.
- [33] 喻嘉言. 寓意草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 59.
- [34] 李佳, 王亚男, 吴兆利, 等. 基于“瘀滞不孕”探析多囊卵巢综合征的发病机制[J]. 中华中医药学刊, 2024: 1.
- [35] 朱彬倪, 江玮玮, 李庆雷. 大鼠多囊卵巢颗粒细胞凋亡时 MDA 含量及 SOD 活性的变化[J]. 中国应用生理学杂志, 2001(3): 86.
- [36] 陈士铎述, 文守江辑. 辨症奇闻[M]. 王树芬等, 点校. 北京: 中医古籍出版社, 1993: 307.
- [37] 邓洋洋, 郑洪新. 从《医医随笔》探究周学海学术思想探究之承制生化论[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1922.
- [38] Zhang Q, Ren J, Wang F, et al. Chinese herbal medicine alleviates the pathogenesis of polycystic ovary syndrome by improving oxidative stress and glucose metabolism via mitochondrial Sirtuin 3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154556.
- [39] 董文然, 刘奕, 陆华. 温肾填精方及其拆方对肾虚不孕小鼠生殖功能的影响[J]. 中成药, 2022, 44(8): 2654.
- [40] Liang J, Bao AL, Ma HY, et al. Prevention of polycystic ovary syndrome and postmenopausal osteoporosis by inhibiting apoptosis with Shenling Baizhu powder compound[J]. *Peer J*, 2022, 10: e13939.
- [41] 陈心智, 傅景华. 黄帝内经素问[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1997: 31.
- [42] 周一辰, 陆齐天, 杨冰祎, 等. 肺脏功能在多囊卵巢综合征的发病过程中不可忽视[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(51): 111.
- [43] Ainebeli N, Khaki A, Farshad - Khajili A, et al. The Effectiveness of Herbal Mixture Supplements with and without Clomiphene Citrate in Comparison to Clomiphene Citrate on Serum Antioxidants and Glycemic Biomarkers in Women with Polycystic Ovary Syndrome Willing to be Pregnant: A Randomized Clinical Trial [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(6): 215.
- [44] 杜丹, 樊荣华. 基于 PI3K/AKT 通路探讨洋甘菊提取物改善 PCOS 大鼠生殖功能的研究[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(3): 146.
- [45] 张景岳. 景岳全书 杂证谟选读[M]. 刘孝谔, 等, 编著; 邱宗志, 等, 点校. 重庆: 重庆大学出版社, 1988: 505.
- [46] 宋春侠, 徐立伟, 权兴苗, 等. 张德英运用“化土生金透表法”论治痤疮经验[J]. 中医药导报, 2022, 28(12): 192.
- [47] 石乃欣, 杜雅薇, 吴圣捷. 基于脉生痰核理论从“痰囊”论治动脉粥样硬化稳定斑块[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(11): 56.
- [48] 山东中医学院. 灵枢经语释[M]. 济南: 山东人民出版社, 1962: 454.
- [49] (清)尤在泾. 金匱要略心典[M]. 上海中医学院中医基础理论教研部, 校注. 上海: 上海人民出版社, 1975: 102.
- [50] Zhu Y, Li Y, Liu M, et al. Guizhi Fuling Wan, Chinese Herbal Medicine, Ameliorates Insulin Sensitivity in PCOS Model Rats With Insulin Resistance via Remodeling Intestinal Homeostasis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 575.
- [51] 张哲, 陆玉兰, 王燕. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征 85 例[J]. 西部中医药, 2020, 33(2): 103.
- [52] 常壮鹏, 邵云云, 刘俊莲, 等. 加味芍药甘草汤对多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2295.
- [53] 吴林玲, 张晗, 闫颖, 等. 哈氏补肾化痰方改善肥胖型多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1406.
- [54] Zhang Y, Xu L. Preliminary study of Yulin mixture affecting the miR-320/SF-1/Cyp19a1 on mouse polycystic ovary syndrome model [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(6): 546.
- [55] 邢玉, 刘艳霞, 刘欣, 等. 归术益坤方对多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬通路 P53/AMPK 中关键基因表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9): 184.
- [56] 杨阳, 雷秀兵, 陈纯涛. 中药序贯疗法治疗多囊卵巢综合征伴不孕的效果分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 73.
- [57] 卢铃菁, 张蛟, 姜珂, 等. 多囊卵巢综合征线粒体功能障碍机制及中医药干预研究进展[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 1.

(责任编辑:王诗涵)