

中医药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗多囊卵巢综合征研究进展

Research progress on the treatment of polycystic ovary syndrome with traditional Chinese medicine by regulating the PI3K/Akt signaling pathway

苏 琴¹, 王 黎², 潘蓉蓉¹,
周 澳¹, 芦少敏², 张东鹏²,
何玉晶¹

(1. 甘肃中医药大学, 中西医结合学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 内分泌科, 甘肃兰州 730050)

SU Qin¹, WANG Li²,
PAN Rong - rong¹, ZHOU Ao¹,
LU Shao - min²,
ZHANG Dong - peng²,
HE Yu - jing¹

(1. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Endocrinology, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82360955); 国家中医优势专科建设项目基金资助项目(甘卫中医函[2023]63号); 甘肃省名中医芦少敏传承工作室建设项目基金资助项目(甘财社[2022]105号)

作者简介: 苏琴(1999-), 女, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治内分泌疾病的工作和研究

通信作者: 芦少敏, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13993110068
E-mail: 22991250@qq.com

摘要: 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性常见的生殖和内分泌代谢性疾病, 其病理机制复杂多样, 涉及胰岛素抵抗、高雄激素血症、氧化应激损伤及糖脂代谢紊乱等。研究发现, 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路参与调控卵巢颗粒细胞(GCs)的凋亡与自噬过程。中医药通过多成分、多靶点精准调控PI3K/Akt通路相关蛋白表达水平, 有效抑制GCs异常凋亡与过度自噬, 从而显著改善卵巢功能和代谢紊乱, 从而有效缓解PCOS患者的临床症状并延缓疾病的进展。本综述探讨PI3K/Akt信号通路在PCOS中的调控作用, 并分析中医药对靶向干预PCOS的潜在机制。通过对现有文献的综合分析, 总结了中药单体及其复方制剂在改善PCOS临床症状方面的研究进展, 旨在为临床合理应用中医药防治PCOS提供科学的理论支持, 为开发新型治疗药物提供新的研究思路。

关键词: 多囊卵巢综合征; 卵巢颗粒细胞; 凋亡; 自噬; 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.017

中图分类号: R259 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)20-2948-07

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common reproductive and endocrine metabolic disorder in women of childbearing age. Its pathological mechanisms are complex and diverse, involving insulin resistance, hyperandrogenemia, oxidative stress damage, and disorders of glucose and lipid metabolism. Studies have found that the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway is involved in regulating the apoptosis and autophagy of ovarian granulosa cells (GCs). Traditional Chinese medicine precisely regulates the expression of proteins related to the PI3K/Akt pathway through multiple components and multiple targets, inhibits abnormal apoptosis and excessive autophagy of GCs, thereby significantly improving ovarian function and metabolic disorders, alleviating clinical symptoms of PCOS patients and delaying disease progression. This review explores the regulatory role of the PI3K/Akt signaling pathway in PCOS and analyzes the potential mechanisms of targeted intervention of PCOS by traditional Chinese medicine. Through a comprehensive analysis of existing literature, the research progress of traditional Chinese medicine monomers and their compound preparations in improving clinical symptoms of PCOS is summarized, aiming to provide scientific theoretical

support for the rational clinical application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of PCOS and to provide new research ideas for the development of new therapeutic drugs.

Key words: polycystic ovary syndrome; ovarian granulosa cells; apoptosis; autophagy; phosphatidylinositol 3 - kinase /protein kinase B signaling pathway

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性常见的生殖内分泌代谢性疾病, 发病率高达 4% ~ 20%, 且呈逐年上升趋势^[1]。其具有显著的临床异质性, 以卵巢多囊样改变、排卵功能障碍及高雄激素血症为核心病理特征, 严重威胁女性健康与生活质量。PCOS 的病理机制复杂, 涉及神经内分泌失衡、线粒体功能障碍、炎症反应及氧化应激等多因素交互^[2]。目前, PCOS 的治疗仍以综合管理为主, 其临床异质性显著、病因与发病病机尚不明确, 个体化方案与长期依从性仍是临床难点。近年研究发现, 磷脂酰肌醇 3 - 激酶 (phosphatidylinositol 3 - kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路异常和卵巢颗粒细胞 (granular cells, GCs) 功能失调在 PCOS 的发生发展中发挥着关键作用^[3]。中医药通过多组分协同作用, 精准调控 PI3K/Akt 信号通路, 恢复 GCs 凋亡 - 自噬平衡, 改善胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱, 重塑卵巢微环境。本文系统梳理相关研究成果, 深入解析其作用机制与临床应用价值, 为 PCOS 的中西医结合治疗提供科学理论依据与临床实践指导。

1 PI3K/Akt 通路与 PCOS 信号机制

1.1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是调控细胞增殖、凋亡、自噬等生理过程的核心信号转导系统。在该通路中, PI3K 由调控亚基 P85 和催化亚基 P110 两部分精密组成, 经受体酪氨酸激酶和 G 蛋白偶联受体激活后被募集至质膜, 启动下游信号传导^[4]。Akt 是 PI3K/Akt 通路的核心下游靶点, 能够精准调控细胞生长、增殖等途径^[5]。胰岛素和生长因子等胞外信号分子与相应膜受体结合后, 引起受体构象变化并促进 PI3K 活化, 活化后的 PI3K 将 4,5 - 双磷酸磷脂酰肌醇 (4,5 - bisphosphate, PIP2) 转化为 3,4,5 - 三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 3,4,5 - trisphosphate, PIP3), 这一关键的脂质转化过程为下游信号传导奠定基础。在 3 - 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 参与下, PIP3 在 pleckstrin 同源结构域作用下与 Akt 结合, 继而引发 Akt 蛋白上的苏氨酸 308 位点 (Thr308) 和丝氨酸 473 位点 (Ser473) 的双重磷酸化, 从而完成 Akt 的完全活化^[6]。活化的 p - Akt 经磷酸化级联调控哺乳动物雷

帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)、抗凋亡因子 B 细胞淋巴瘤 - 2 (B - cell lymphoma 2, Bcl - 2)、促凋亡 Bcl - 2 相关 X 蛋白 (Bcl 2 - associated X protein, Bax)、胱天蛋白酶 9 (cysteine - aspartic protease 9, Caspase - 9)、葡萄糖转运体 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 以及叉头框蛋白 O1a 转录因子 (forkhead box protein O1 - alpha, FOXO1a) 等多种下游效应分子的表达活性, 共同构成精密的蛋白质合成 - 细胞增殖 - 糖代谢信号网络, 其调控失衡与 PCOS 的病理进程直接相关。综上所述, 深入解析 PI3K/Akt 信号通路的分子机制和开发靶向治疗策略具有重要的理论意义和实践价值。PI3K/Akt 通路的详细分子机制示意图, 见图 1。

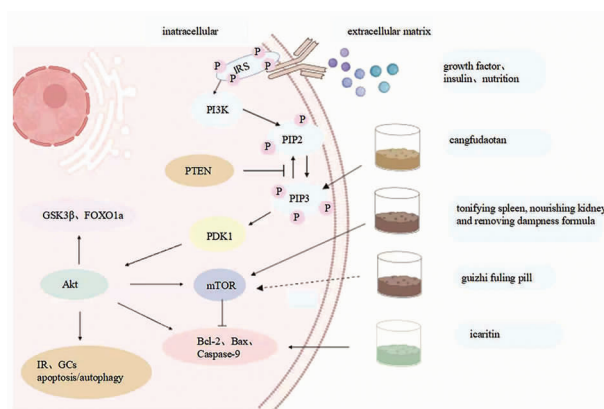


图 1 磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B 通路机制

Figure 1 Schematic diagram of the phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B signaling pathway

PI3K: Phosphatidylinositol 3 - kinase; Akt: Protein kinase B signaling pathway; mTOR: Mechanistic target of rapamycin; IRS: Insulin receptor substrate; PIP2: Phosphatidylinositol 4,5 - bisphosphate; PIP3: Phosphatidylinositol (3,4,5) - trisphosphate; PDK1: 3 - phosphoinositide - dependent protein kinase1; PTEN: Phosphatase and tensin homolog; Bcl - 2: B - cell lymphoma 2; Bax: Bcl 2 - associated X protein; Caspase - 9: Cysteine - aspartic protease 9; IR: Insulin resistance; GCs: Granular cells; GSK3β: Glycogen synthase kinase - 3 beta; FOXO1a: Forkhead box protein O1 - alpha

1.2 PI3K/Akt 通路与 PCOS 核心病理环节

1.2.1 GCs 凋亡与自噬

GCs 是卵泡微环境中最丰富的支持性细胞群, 不仅为卵母细胞提供必要的营养和生长调控因子, 更在

卵泡发育走向和成熟过程中发挥着决定性影响。PCOS患者卵巢GCs的凋亡和自噬信号通路呈现异常激活状态,导致细胞结构完整性被破坏,诱导颗粒细胞层过早闭锁,最终引起排卵功能和性激素合成双重障碍,长期损害女性生殖健康。

1.2.2 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)

流行病学研究表明,约75%的PCOS患者合并IR^[7]。刘艳萍等^[8]发现二甲双胍可干预丙酸睾酮与C2-神经酰胺共同诱导的PCOS样病理特征。深入机制研究揭示,经二甲双胍处理后PCOS模型大鼠卵巢颗粒细胞中的PI3K/Akt/mTOR信号通路呈现过度激活状态,糖皮质激素受体表达下调,GCs自噬活动明显受抑,同时细胞凋亡率亦有所降低,提示二甲双胍通过激活该通路对卵巢GCs凋亡与自噬过程均发挥抑制作用,同时能显著增加胰岛素敏感性并优化葡萄糖代谢过程,从而延缓PCOS相关胰岛素抵抗(polycystic ovary syndrome-associated insulin resistance, PCOS-IR)的疾病进展^[9]。

1.2.3 高雄激素血症(hyperandrogenism, HA)

HA是PCOS的核心病理特征之一,可通过干扰下丘脑-垂体-卵巢轴的正常功能,同时诱导排卵功能障碍和糖脂代谢紊乱,最终引发月经稀发及生育能力下降。LI等^[10]在其开创性研究中首次发现,血清睾酮水平与凋亡基因谱呈显著相关性,长期高雄激素环境暴露可导致GCs凋亡相关基因的异常激活。最新研究发现,通过靶向抑制PI3K/Akt信号通路关键蛋白表达,可逆转雄激素诱导的GCs凋亡-自噬失衡,从而改善PCOS患者的卵巢功能障碍并促进自然排卵^[11]。

1.2.4 氧化应激(oxidative stress, OS)

OS是触发卵泡微环境稳态失衡和卵泡过早闭锁的关键因素。XU等^[12]通过建立来曲唑诱导的PCOS大鼠体内模型和H₂O₂诱导的GCs大鼠体外模型发现,经二甲双胍处理后,自噬相关蛋白Beclin-1、微管相关蛋白1A/1B轻链3脂质化形式(LC3-phosphatidylethanolamine conjugate, LC3-II)和p-PI3K表达水平显著降低,而p-Akt和p-mTOR的表达水平明显升高。这一发现首次证实二甲双胍可有效降低内源性线粒体ROS的累积,通过拮抗PI3K/Akt/mTOR信号通路保护OS诱导的GCs过度自噬,对PCOS患者的卵泡发育和排卵过程产生影响。

1.2.5 糖脂代谢紊乱

糖脂代谢紊乱与PCOS互为因果,HA和IR二者协同作用于糖脂的合成、利用和代谢途径,最终加剧

PCOS患者闭经、排卵障碍等生殖内分泌异常。分子机制研究发现,LNK基因可显著抑制AKT/叉头框蛋白O3(forkhead boxO3, FOXO3)通路关键蛋白的表达,使FOXO3无法正常磷酸化修饰并转移到细胞质,反而在细胞核内异常积聚,进而促进GCs凋亡程序的启动,严重影响卵泡的正常发育进程。值得注意的是,当沉默LNK基因后,PCOS小鼠模型的动情周期明显恢复,GLUT4表达水平显著升高,糖脂代谢紊乱得到明显改善^[13]。因此,LNK有望成为PCOS临床治疗的潜在生物靶点。

2 中医药调控PI3K/Akt信号通路防治PCOS

中医古籍中虽无PCOS的专篇记载,但根据其临床特征,可将之归属于“癥瘕”“月经不调”“不孕”等范畴。历代医家认为PCOS的病位主要在肾,与肝、脾两脏关系密切,临床证型主要有脾肾亏虚、肝郁气滞、痰湿蕴结、瘀血阻滞等,因此治疗原则应以补肾健脾为要,佐以化痰、祛湿、疏肝、活血等法。

2.1 中药单体及其提取物

2.1.1 黄酮类化合物

甘草苷是甘草中提取的主要活性成分,具有抗病毒、抗炎、抗氧化等多种生物学功能^[14]。有研究显示,甘草苷可显著降低卵巢颗粒细胞凋亡率及促凋亡相关蛋白cleaved caspase3/caspase3表达水平,提示甘草苷可能通过调节miR-206的表达和抑制PI3K/Akt信号通路来实现对PCOS的治疗效果^[15]。

淫羊藿素(icaritin, ICT)是一种源自淫羊藿的8-异戊烯黄酮类化合物,具有预防骨质疏松、抗炎症等药理作用^[16]。邵梅等^[17]研究显示,ICT干预PCOS模型大鼠接受后,卵巢GCs中p-PI3K、p-Akt蛋白表达显著上调,LC3 II/LC3 I比值、Beclin1水平降低,Bcl-2/Bax比值升高,且呈剂量依赖性。提示ICT主要通过激活PI3K/Akt信号通路,抑制GCs的凋亡与自噬。

杜仲总黄酮为从中药材杜仲中提取的天然黄酮类成分,具有抗氧化、抗疲劳、抗肿瘤等药理活性^[18]。毕晓英等^[19]研究证实,杜仲总黄酮能够促进PI3K/AKT/mTOR通路的活化,降低PCOS模型大鼠卵巢组织的自噬水平,有效改善性激素分泌紊乱和IR状态。

2.1.2 多酚类化合物

白藜芦醇主要存在于中药材虎杖的根部组织中,具有抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢等多种药理作用^[20]。马智等^[21]体外培养PCOS卵巢颗粒细胞,经10、20、40、80 μmol·L⁻¹白藜芦醇干预,发现其可通过激活AKT/mTOR信号通路,提高GCs增殖率,减少自

噬体数量,该效应呈浓度-时间依赖性,且伴随 Beclin1 蛋白表达及 LC3 II/LC3 I 比值显著降低。

姜黄素是从姜科植物中提取的一种脂溶性多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化、增加胰岛素敏感性等药理特性^[22]。研究表明,姜黄素可降低 PCOS 模型大鼠卵巢组织和颗粒细胞中凋亡相关蛋白的表达水平,其机制主要是通过抑制内质网应激相关的 IRE1 α -XBPI 途径,同时激活 PI3K/AKT 信号通路,从而有效保护卵巢 GCs 免受高雄激素环境诱导的凋亡损伤^[23]。

2.1.3 生物碱类化合物

小檗碱(berberine, Ber)是从中药材黄连中提取的异喹啉类生物碱,具有抗炎、降血糖、降胆固醇等药理作用^[24]。YU 等^[25]研究发现, Ber 主要通过上调 p-PI3K、p-AKT 和 Bcl-2 蛋白表达,同时下调 Bax、

Bcl-2 相关死亡促进因子(Bcl-2-associated death promoter, BAD)表达,从而激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制炎症反应和 GCs 凋亡,最终改善 PCOS 大鼠模型的 IR 及 HA 状态。

综上,甘草苷、ICT、杜仲总黄酮、白藜芦醇、姜黄素、Ber 等中药有效成分主要通过精准调控 PI3K/Akt 信号通路,多靶点干预卵巢 GCs 凋亡及自噬相关蛋白表达,有效抑制炎症反应、HA 和 IR,调节糖脂代谢紊乱,从而显著延缓 PCOS 的疾病进展。目前,关于中药活性成分调控 PI3K/Akt 通路治疗 PCOS 的相关研究有限,未来研究方向应着重于挖掘更多中药活性成分的治疗潜力,深入阐明其在 PCOS 发病机制中的分子调控网络。中药单体及提取成分调控 PI3K/Akt 通路治疗 PCOS 的详细作用机制,见表 1。

表 1 中药单体及提取成分调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路治疗多囊卵巢综合征的作用机制
Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine monomers in regulating phosphatidylinositol 3-kinase /protein kinase B signaling pathway for the treatment of polycystic

Category	Chinese Medicine Monomers and Extracts	Target Sites	Acting Pathways	Regulatory Mechanisms
flavonoid	liquiritin ^[15]	microRNA-206, p-AKT, p-PI3K $\uparrow$, cleaved-caspase3/caspase3 $\downarrow$	activate the PI3K/AKT pathway	inhibit apoptosis of KGN cells and promote their proliferation
	icaritin ^[17]	p-PI3K, p-AKT, Bcl-2 $\uparrow$, LC3 II/LC3 I, Beclin1, Bax $\downarrow$	activate the PI3K/AKT pathway	inhibit the apoptosis and autophagy of GCs and promote their proliferation
	total flavonoids of eucom-mia ulmoides ^[19]	p-PI3K, p-AKT, p-mTOR $\uparrow$, LC3 II/LC3 I $\downarrow$	activate the PI3K/AKT / mTOR pathway	inhibit the autophagy of GCs
polyphenols	resveratrol ^[21]	p-Akt, p-mTOR $\uparrow$, LC3 II/LC3 I, Beclin1 $\downarrow$	activate the AKT/mTOR pathway	inhibit the autophagy of GCs and promote their proliferation
	curcumin ^[23]	p-PI3K, p-AKT, Bcl-2 $\uparrow$, phospho-rylated inositol-requiring enzyme 1 α , X-box binding protein 1, glucose-regu-lated protein of 78 kDa, C/EBP homolo-gous protein, caspase-12, caspase-9, cleaved-caspase-3, Bax $\downarrow$	inhibit the IRE1 α -XBPI pathway; activate the PI3K/AKT pathway	inhibit the apoptosis of GCs induced by hyperandrogenism
alkaloids	berberine ^[25]	p-PI3K, p-AKT, Bcl-2 $\uparrow$, BCL2-associated agonist of cell death, Bax $\downarrow$	activate the PI3K/AKT pathway	promote the proliferation of ovarian GCs and inhibit their apoptosis

$\uparrow$: Up-regulation of pathway-related proteins; $\downarrow$: Down-regulation of pathway-related proteins; p-AKT: Phosphorylated protein kinase B; p-PI3K: Phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase; p-mTOR: Phosphorylated mammalian target of rapamycin; LC3 II: Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 form II; LC3 I: Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 form I; Bcl-2: B-cell lymphoma 2; Beclin1: Bcl-2-interacting protein 1; Bax: Bcl-2-associated X protein; caspase-12: Cysteine-aspartic protease 12; caspase-9: Cysteine-aspartic protease 9; caspase-3: Cysteine-aspartic protease 3; cleaved-caspase-3: Cleaved cysteine-aspartic protease 3; GCs: Granulosa cells

2.2 中药复方

2.2.1 补肾健脾类

健脾益肾化浊方作为王淑斌创制的特色方剂,具有健脾益肾、燥湿化浊之功效。陈苗等^[26]研究发现,

健脾益肾化浊方各剂量组和二甲双胍干预均可显著激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,有效抑制卵巢组织 GCs 凋亡过程,对维持机体内分泌平衡和恢复卵巢正常功能发挥正向调节作用。

补肾助孕汤是治疗不孕症的传统中药方剂。研究证实,在接受补肾助孕汤治疗的 PCOS 模型大鼠中,PI3K/AKT/mTOR 通路相关蛋白表达水平上调,而凋亡相关蛋白表达下调,提示该方可有效改善卵巢 GCs 的异常凋亡状态^[27]。

归术益坤方作为国医大师柴嵩岩经验名方,具有补肾健脾,养血通络之功效。实验研究显示,来曲唑诱导的 PCOS 模型大鼠卵巢组织中存在 PI3K/Akt 信号通路的过度激活现象,而归术益坤方可精确抑制该信号通路的异常传导,精细调控卵巢 GCs 的凋亡与增殖平衡,从而促进卵泡发育,有效恢复卵巢的生理功能^[28]。

2.2.2 行气活血类

桂枝茯苓丸源自东汉医圣张仲景《金匱要略》,由桂枝、茯苓、丹皮、桃仁、芍药组成,具有温经通络、活血化瘀之功效。研究发现,PCOS 模型组大鼠 GCs 中 p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 蛋白表达水平明显降低,而桂枝茯苓丸可通过上调 p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 蛋白表达,激活 PI3K/Akt/mTOR 途径信号传导,有效抑制 GCs 过度自噬,显著改善 PCOS-IR 及 GCs 功能障碍,从而系统调节内分泌代谢平衡和卵巢

形态结构^[29]。

2.2.3 燥湿化痰类

苍附导痰汤 (cangfudaotan, CFD) 源自清代名医《叶天士女科诊治秘方》,由苍术、香附、茯苓、半夏等组成,具有健脾祛湿、畅通胞脉之效。WANG 等^[30]研究发现,经 CFD 治疗后,PCOS 模型大鼠卵巢组织内 p-PI3K、p-Akt、Bcl-2 蛋白表达上调,而 Bax 表达下调,且 GCs 凋亡率显著降低,提示其机制可能是通过调控胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)/PI3K/Akt-Bax/Bcl-2 通路级联反应,抑制线粒体途径介导的 GCs 凋亡,从而改善 PCOS-IR 及卵泡发育障碍。

从现代医学角度分析,行气活血、补肾健脾、燥湿化痰类中药方剂能够通过多组分协同增效作用增强其综合治疗效果,主要通过激活 PI3K/Akt 信号通路,多靶点参与调节炎症反应、氧化应激、IR、HA 以及糖脂代谢紊乱的发生发展,精确干预卵巢 GCs 的凋亡与自噬过程,为 PCOS 临床治疗提供了独特的优势和新的思路。中药复方调控 PI3K/Akt 通路治疗 PCOS 的详细作用机制,见表 2。

表 2 中药复方调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路治疗多囊卵巢综合征的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine compound in regulating phosphatidylinositol 3-kinase /protein kinase B signaling pathway for the treatment of polycystic ovary syndrome

Compound	Drug composition	Target site of action	Function channel	Regulatory mechanism
tonifying spleen, nourishing kidney and removing dampness formula ^[26]	astragalus, codonopsis, poria, atractylodes, epimedium	p-AKT, p-PI3K, p-mTOR ↑, Caspase-3, Caspase-9, Bax/Bcl-2, Cytochrome-C, Caspase-9 ↓	activate the PI3K/AKT/mTOR pathway	inhibit apoptosis of ovarian GCs
tonifying kidney and promoting fertility decoction ^[27]	salvia miltiorrhiza, red peony root, yam, Chinese wolfberry berry, polygonum multiflorum, cortex moutan, poria cocos	p-AKT, p-PI3K, p-mTOR ↑, Bax/Bcl-2 ↓	activate the PI3K/AKT/mTOR pathway	inhibit apoptosis of ovarian GCs
guizhu yikun formula ^[28]	morning glory, angelica sinensis, atractylodes, ophiopogon japonicus, plantago asiatica	p53, p-mTOR ↑, p-AMPK ↓	inhibit the P53/AMPK pathway	inhibition of autophagy in ovarian GCs
guizhi fuling pill ^[29]	arisaema, poria, peach kernel, white peony root, polygonum multiflorum bark	p-PI3K, p-Akt, p-mTOR ↑, Beclin-1, Atg5, LC3 II ↓	activate the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway	inhibit autophagy of GCs in the ovary

p53: Protein 53; CytC: Cytochrome-C; Atg5: Autophagy-related protein 5; AMPK: 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase; p-AMPK: Phosphorylated 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase

3 讨论

PI3K/Akt 信号通路作为细胞内关键的信号转导系统,通过调控卵巢颗粒细胞 (GCs) 的凋亡、自噬,已成为 PCOS 治疗策略研究的重要分子靶点。系统研究表明,中医药可通过精准调控 PI3K/Akt 通路相关蛋白表达水平,有效抑制 GCs 异常凋亡与过度自噬,显

著改善 PCOS 患者的卵巢功能并促进自然排卵。值得注意的是,这些具有治疗作用的中药方剂多具有补肾健脾或补肾活血的药理特性,与中医经典理论“肾主生殖”高度契合,体现了中医整体观念和辩证施治的独特优势。

尽管中医药在 PCOS 临床治疗中已取得显著

疗效,当前研究仍面临若干亟待解决的关键问题:首先,中药复方成分构成复杂多样,作用靶点网络庞大,且 PI3K/Akt 信号通路与多种相关信号通路存在复杂的交叉串扰。在具体研究过程中,难以精确界定某一特定成分或单一靶点的独立作用,以及复方中多组分与多靶点间的精细互作机制。其次,中医药通过调控 PI3K/Akt 信号通路干预 PCOS 的相关研究主要集中在细胞实验与动物模型探索阶段,缺乏大样本、多中心、随机对照的规范化临床试验,且针对 PCOS 不同证型的异质性机制研究尚属空白。

因此,未来研究方向应着重开展标准化、规范化的临床试验评估,并根据 PCOS 患者的不同辨证分型制定个体化、多元化、精准化的中医药治疗策略,以充分发挥中医药多靶点、多层次调节的系统优势,实现从基础研究到临床应用的跨越。

参考文献:

- [1] YANG R, LI Q, ZHOU Z, *et al.* Changes in the prevalence of polycystic ovary syndrome in China over the past decade [J/OL]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 25: 100494. 2022-06-08 [2025-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35669932/>.
- [2] SANCHEZ - GARRIDO M A, TENA - SEMPERE M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies [J/OL]. *Mol Metab*, 2020, 35: 100937. 2020-04-04 [2025-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244180/>.
- [3] HU W, XIE N, PAN M, *et al.* Chinese herbal medicine alleviates autophagy and apoptosis in ovarian granulosa cells induced by testosterone through PI3K/AKT1/FOXO1 pathway [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318 (Pt B): 117024—117025.
- [4] YUDUSHKIN I. Getting the Akt together: Guiding intracellular Akt activity by PI3K [J/OL]. *Biomolecules*, 2019, 9 (2). 2019-02-20 [2025-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781447/>.
- [5] SHARIATI M, MERIC - BERNSTAM F. Targeting AKT for cancer therapy [J/OL]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28 (11): 977—988.
- [6] NOOROLYAI S, SHAJARI N, BAGHBANI E, *et al.* The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer [J/OL]. *Gene*, 2019, 698: 120—128. 2019-03-09 [2025-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849534/>.
- [7] MOGHETTI P, TOSI F. Insulin resistance and PCOS: Chicken or egg? [J/OL]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44 (2): 233—244.
- [8] 刘艳萍, 董伟, 段伟静, 等. 二甲双胍通过 PI3K/Akt/mTOR 信号轴调控多囊卵巢综合征颗粒细胞自噬 [J]. *现代生物医学进展*, 2025, 25 (7): 1132—1141.
- [9] LIU M, ZHU H, ZHU Y, *et al.* Guizhi fuling wan reduces autophagy of granulosa cell in rats with polycystic ovary syndrome via restoring the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113821. 2021-01-19 [2025-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460753/>.
- [10] 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—672.
- [11] 蓝鼎俐, 李卫红, 周婷, 等. 基于 PI3K/Akt 通路的中医药干预多囊卵巢综合征研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31 (4): 732—737.
- [12] XU B, DAI W, LIU L, *et al.* Metformin ameliorates polycystic ovary syndrome in a rat model by decreasing excessive autophagy in ovarian granulosa cells via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Endocr J*, 2022, 69 (7): 863—875.
- [13] TAN M, CHENG Y, ZHONG X, *et al.* LNK promotes granulosa cell apoptosis in PCOS via negatively regulating insulin - stimulated AKT - FOXO3 pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (3): 4617—4633.
- [14] WANG J R, LI T Z, WANG C, *et al.* Liquiritin inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells via the ROS - mediated MAPK/AKT/NF - κ B signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393 (10): 1987—1999.
- [15] CUI X, ZHOU S, LIN Y. Protective effects of liquiritin on polycystic ovary syndrome through modulating ovarian granulosa cell proliferation and apoptosis via miR - 206/PI3K/AKT pathway [J]. *Cytotechnology*, 2022, 74 (3): 385—393.
- [16] ZHOU M, ZHENG W, SUN X, *et al.* Comparative analysis of chemical components in different parts of epimedium herb [J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 198: 113984. 2021-03-11 [2025-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33691203/>.
- [17] 邵梅, 王家传. 淫羊藿素对多囊卵巢综合征颗粒细胞凋亡和自噬的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37 (20): 2830—2833.
- [18] PENG M F, TIAN S, SONG Y G, *et al.* Effects of total flavonoids from eucommia ulmoides oliv. leaves on polycystic ovary syndrome with insulin resistance model rats induced by letrozole combined with a high - fat diet [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113947. 2021-02-23 [2025-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617969/>.
- [19] 毕晓英, 许珂, 赵艳晓, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 通路研究杜仲总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平及卵巢组织自噬的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38 (1): 82—86.
- [20] MEJÍA - RODRÍGUEZ R, ROMERO - TREJO D, GONZÁLEZ R O, *et al.* Combined treatments with AZD5363, AZD8542, curcumin or resveratrol induce death of human glioblastoma cells by suppressing the PI3K/AKT and SHH signaling pathways [J/OL]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 33: 101430. 2023-01-31 [2025-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36714540/>.
- [21] 马智, 胡俊, 邓煜, 等. 白藜芦醇调节 Akt/mTOR 通路对大鼠多囊卵巢综合征颗粒细胞自噬的影响机制研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46 (4): 388—393.
- [22] LAMANNA - RAMA N, ROMERO - MIGUEL D, DESCO M, *et*

- al. An update on the exploratory use of curcumin in neuropsychiatric disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 353.
- [23] ZHANG Y, WANG L, WENG Y, *et al.* Curcumin inhibits hyperandrogen - induced IRE1 α - XBP1 pathway activation by activating the PI3K/AKT signaling in ovarian granulosa cells of PCOS model rats [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2113293. 2022 - 09 - 06 [2025 - 07 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36062194/>.
- [24] WANG K, FENG X, CHAI L, *et al.* The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J/OL]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 139—157.
- [25] YU J, DING C, HUA Z, *et al.* Protective effects of berberine in a rat model of polycystic ovary syndrome mediated *via* the PI3K/AKT pathway [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(5): 1789—1803.
- [26] 陈苗, 马会明, 冯亚宏, 等. 健脾益肾化浊方对多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢颗粒细胞凋亡蛋白及 PI3K/AKT/mTOR 通路的影响 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(15): 1585—1592.
- [27] JIANG X, YUAN Y, SHI M, *et al.* Bu - shen - zhu - yun decoction inhibits granulosa cell apoptosis in rat polycystic ovary syndrome through estrogen receptor α - mediated PI3K/AKT/mTOR pathway [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114862. 2021 - 12 - 04 [2025 - 07 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861362/>.
- [28] 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—187.
- [29] 刘敏, 朱鸿秋, 李印, 等. 桂枝茯苓丸调节 PI3K/Akt/mTOR 通路对 PCOS - IR 大鼠排卵障碍的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(6): 7—14.
- [30] WANG C, DING C, HUA Z, *et al.* Cangfudaotan decoction alleviates insulin resistance and improves follicular development in rats with polycystic ovary syndrome *via* IGF - 1 - PI3K/Akt - Bax/Bcl - 2 pathway [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8865647. 2020 - 12 - 11 [2025 - 07 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33299379/>. (收稿日期 2025 - 07 - 15)

· 科学文摘 ·

抗 PD - 1 疗法治疗不可切除的促结缔组织增生性黑色素瘤

引自: KENDRA KL, BELLASEA SL, EROGLU Z, *et al.* Anti - PD - 1 therapy in unresectable desmoplastic melanoma: The phase 2 SWOG S1512 trial. *Nat Med*, 2025, 31(11): 3668—3674.

促结缔组织增生性黑色素瘤是一种独特的黑色素瘤亚型,以预先存在的免疫细胞浸润和高紫外线损伤为特征,从而导致高肿瘤突变负荷。我们推测这可能使得该亚型对单药抗程序性死亡蛋白 1 (anti - programmed death protein 1, PD - 1) 疗法具有较高应答率。SWOG S1512 是一项双队列临床试验,旨在测试帕博利珠单抗在可手术切除(队列 A)与不可切除(队列 B)促结缔组织增生性黑色素瘤患者中的疗效。本文报告队列 B 的单臂临床试验结果:共纳入 27 例不可切除促结缔组织增生性黑色素瘤患者,接受帕博利珠单抗 200 mg 静脉给药(每 3 周 1 次,最长持续 2 年),主要终点为完全缓解率。完全缓解率达 37% (95% 置信区间:19% ~ 58%),事后分析终点客观缓解率达 89% (95% 置信区间:71% ~ 98%)。次要终点估算显示,3 年黑色素瘤特异性无进展生存率和总生存率分别为 84% 和 96%,仅 1 例患者因黑色素瘤进展死亡。10 例患者(37%)出现 3 级或 4 级不良事件,9 例患者(33%)因不良事件终止治疗。晚期促结缔组织增生性黑色素瘤患者对单药 PD - 1 阻断疗法呈现高应答率,支持将单药抗 PD - 1 疗法作为首选方案,但其毒性反应发生率数值上高于其他患者群体。