DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.02.032

中药黄酮类成分干预多囊卵巢综合征下丘脑-垂体-卵巢轴分泌紊乱的研究进展

李泉洋[1],吴国泰[1,2],王瑞琼[1,2]
(1.甘肃中医药大学药学院,甘肃 兰州 730000;2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室,甘肃 兰州 730000)

摘要:多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome,PCOS)是一种以内分泌异常为主要特征,以月经紊乱、不孕、多毛等为主要临床表现的生殖内分泌代谢疾病,严重影响患者的生育健康。下丘脑-垂体-卵巢轴(Hypothalamic-pituitary-ovarian axis,HPO轴)在PCOS中存在分泌异常,如促性腺激素释放激素(Gonadotropin releasing hormone,GnRH)脉冲频率异常、黄体生成素(Luteinizing hormone,LH)/卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone,FSH)比率升高、肾上腺源与卵巢源的雄激素过分泌等。近年来中药在防治PCOS中应用广泛并取得积极的疗效。黄酮类成分是中药常见的活性成分之一,其通过抗炎、抗氧化、影响自噬与凋亡等途径及调控PI3K/AKT通路、TGF-β1/Smad通路、MAPK/ERK通路等对多囊卵巢综合征HPO轴激素紊乱具有改善作用。对近年来黄酮类成分治疗多囊卵巢综合征HPO轴分泌紊乱作用机制进行综述及分析,为其进一步开发和治疗PCOS提供理论参考。

关键词:多囊卵巢综合征;下丘脑-垂体-卵巢轴;黄酮类成分;作用机制
中图分类号:R271.9 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)02-0146-07

Research Progress on Intervention of Flavonoids in Polycystic Ovary Syndrome(PCOS) with HPO Axis Disorder

LI Quanyang[1],WU Guotai[1,2],Wang Ruiqiong[1,2]
(1. College of Pharmacy,Gansu University of Chinese Medicine,Lanzhou 730000,Gansu,China;
2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology for Traditional Chinese Medicine of Gansu Province,Lanzhou730000,Gansu,China)

Abstract:Polycystic ovary syndrome(PCOS) is a reproductive endocrine metabolic disease characterized by endocrine abnormalities,with menstrual disorders,infertility and hirsutism as the main clinical manifestations,seriously affecting the reproductive health of patients. The hypothalamic-pituitary-ovarian axis(HPO axis) has secretion abnormalities in PCOS,such as abnormal pulse frequency of gonadotropin releasing hormone(GnRH),the increased ration of luteinizing hormone(LH)/follicle-stimulating hormone(FSH),adrenal and ovarian androgen overproduction. In recent years,traditional Chinese medicine(TCM) has been widely used in the prevention and treatment of PCOS and has shown positive therapeutic effects. Flavonoids,one of the common active ingredients in Chinese medicine,can improve the hormone disorders in the HPO axis of PCOS through anti-inflammatory,antioxidant,autophagy and apoptosis pathways,and modulation of the PI3K/AKT pathway,the TGF-β1/Smad pathway,the MAPK/ERK pathway and so on. This article reviewed and analyzed the mechanisms of flavonoids in the treatment of HPO axis secretion disorders in PCOS in recent years,and provided theoretical references for their further development and treatment of PCOS.

Keywords:PCOS;HPO axis;flavonoids;mechanism of action

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome,PCOS)与内源性激素水平存在密切联系,对相关激素的检测与调控是诊断与治疗PCOS的重要手段。下丘脑-垂体-卵巢轴(Hypothalamic-pituitary-ovarian axis,HPO轴)是女性独有的一种内分泌系统,对维持女性生理健康有着特殊意义。黄酮类成分药理作用广泛,已有证据表明较高黄酮摄入量可使PCOS患者获益。本文系近年来中药黄酮类成分干预多囊卵巢综合征HPO轴内分泌紊乱的研究进行综述,以期为中药黄酮类成分治疗PCOS提供理论参考。

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81660653);甘肃省自然科学基金项目(22JR5RA588);甘肃省青年博士基金项目(2021QB-074)
作者简介:李泉洋(1999-),男,甘肃永昌人,硕士在读,研究方向:中药药理、毒理与安全性评价。
通讯作者:吴国泰(1978-),男,甘肃天水人,副教授,博士,研究方向:中药药理、毒理与安全性评价。E-mail:wgt@gszy.edu.cn。
王瑞琼(1981-),女,河南洛阳人,副教授,博士,研究方向:中药药理、毒理与安全性评价。E-mail:wrq@gszy.edu.cn。

1 PCOS 与 HPO 轴分泌紊乱

PCOS 是女性处于生理育龄期时最常见的内分泌疾病，2019 年发病率高达 29.5/10 万人[1]。其主要临床特征为雄激素过多、无排卵、多囊卵巢形态，同时会伴发胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症[2]。PCOS 发病机制尚不明晰，目前认为肥胖、慢性炎症、氧化应激、卵巢间质纤维化、矿物质缺乏以及肠道菌群紊乱等与 PCOS 发病存在密切关系[3-5]。

HPO 轴是由下丘脑、垂体和卵巢组成的一条完整而协调的神经内分泌系统。分布于下丘脑的促性腺激素释放激素（Gonadotropin releasing hormone，GnRH）神经元分泌 GnRH，其分泌机制见图 1。在下丘脑中 Kisspeptin 调节肽与 KISS-1R 基因编码的 GPR54 受体结合后，特定作用于下丘脑 GnRH 神经元进行神经信号的传递，该信号传导通路是 Kisspeptin 调节 HPO 轴的主要方式。GnRH 向垂体前叶的嗜碱性细胞发出信号，由于 PCOS 患者的垂体对 GnRH 敏感性较强，使黄体生成素（Luteinizing hormone，LH）的合成和释放增加，进而刺激卵泡膜细胞产生过量雄激素[6]。卵巢内高水平的雄激素抑制卵泡成熟，高水平 LH 促进卵巢雄激素的分泌，而低水平卵泡刺激素（Follicle-stimulating hormone，FSH）使卵巢内小卵泡停止发育，途径见图 2。进一步研究表明在 PCOS 病程中 GnRH 和 LH 搏动的增加可能是由于下丘脑-垂体中心的 GnRH 刺激和抑制性神经递质改变所产生的累积效应[7]，故认为 HPO 轴神经内分泌紊乱是 PCOS 的主要病理特征。

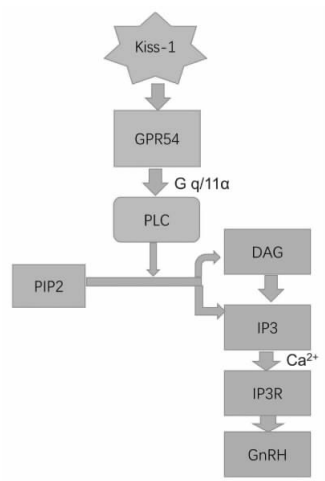


图 1 GnRH 的分泌调控途径

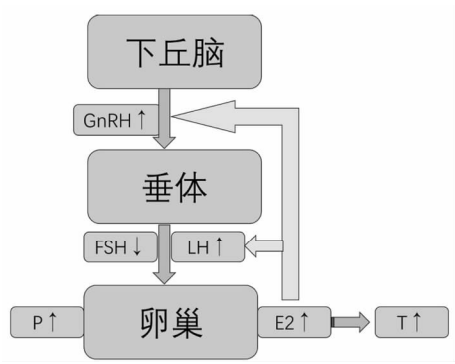


图 2 PCOS 下 HPO 轴调控示意图

研究发现，多囊卵巢综合征胰岛素抵抗（Polycystic ovary syndrome-insulin resistance，PCOS-IR）患者存在有胰岛素受体底物蛋白-1（Insulin receptor substrate-1，IRS-1）、PI3K、AKT、糖原合成酶激酶-3（Glycogen kinase synthase-3，GSK-3）等多处信号分子异常表达。IRS 酪氨酸磷酸化下降，干扰 PI3K 活化，抑制葡萄糖转运蛋白 4（Glucose Transporter，GLUT4）转运，进而诱发胰岛素抵抗。故推测上游 PI3K/AKT 通路障碍是 PCOS-IR 发生的主要原因[8]。此外，亦有证据表明 miR-320、miR-21 过表达可过度激活 PI3K/AKT 通路，进而加重 PCOS-IR[9-10]。

ARTIMANI T 等[11]在探究 PCOS 患者卵泡液中氧化应激水平和炎性细胞因子关系的实验中发现，PCOS 妇女的 MDA 和 TOS 浓度较非 PCOS 妇女明显偏高，总抗氧化能力（Total antioxidant capacity，TAC）和硫醇基团含量降低，且其水平与白细胞介素（IL）-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等炎症因子存在显著相关性。炎症因子会直接刺激卵巢过度分泌雄激素，体内过高的雄激素引起胰岛素分泌增加，继而诱发高胰岛素血症，导致卵泡停滞进而影响卵泡发育。同时过高的雄激素可促进卵巢颗粒细胞中 FSH 的活性增强，上调卵泡 AMH 的表达，导致女性卵巢功能发生改变[12]。ZHOU D N 等[13]在脱氢表雄酮（Dehydroepiandrosterone，DHEA）诱导的 PCOS 大鼠卵巢中发现，巨噬细胞迁移抑制因子（Macrophage migration inhibitory factor，MIF）通过丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路参与 PCOS 的发病。核因子 κB（Nuclear factor kappa-B，NF-κB）活化可能会导致 PCOS 患者体内雄激素水平升高。Toll 样受体-4（Toll-like receptor4，TLR-4）、半乳糖凝集-3（Galectin-3）、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3 炎症小体）等激活下游 NF-κB 后，继而释放如 IL-6、TNF-α 等炎症因子[14]，进一步加重病情。

此外，雷帕霉素靶蛋白（Mammalian target of rapamycin，mTOR）、腺苷酸激活蛋白激酶（Adenosine 5′-monophosphate（AMP）-activated protein kinase，AMPK）、NAD-依赖性去乙酰化酶 Sirtuin-1（NAD-dependent deacetylase sirtuin-1，SIRT1）、AMPKα-SIRT1、酪氨酸激酶 2/信号转导和转录激活因子 3（JAK2/STAT3）、WNT/β-catenin、TGF-β 等信号通路异常激活被报道可能与多囊卵巢综合征 HPO 轴分泌紊乱有关[15-19]。

2 具有治疗多囊卵巢综合征 HPO 轴分泌紊乱作用的黄酮类成分

黄酮类成分多数具有雌激素样作用、抗炎、抗氧化等药理活性。OH J S 等[20]研究表明较高的黄酮醇摄入量可能对 PCOS 妇女的代谢综合征有益。JAMILIAN M 等[21]对大豆异黄酮干预 PCOS 患者代谢状态进行考察，发现服用 12 周 50 mg/d 大豆异黄酮的 PCOS 女性胰岛素抵抗、激素状态、甘油三酯及氧化应激的生物标志物水平较安慰剂组明显改善。近些年来较多证据显示，黄酮类成分可有效干预多囊卵巢综合征 HPO 轴分泌紊乱。

2.1 *黄酮单体成分* 具有干预多囊卵巢综合征 HPO 轴分泌紊乱作用的黄酮单体按照结构可分为黄酮醇、黄酮、异黄酮、花色素类、双黄酮类等。研究认为黄酮类和黄烷酮类化合物的 B

环结构具有抑制 3β－HSD 和 17β－HSD 酶的能力，17β－HSD 酶被认为是 E_1 转化为 E_2 的关键[22]。黄酮单体半衰期、口服生物利用度、类药性及作用机制见表 1，分子结构式见图 3。

2.2 总黄酮 实验研究发现多种中药的总黄酮成分可用于治疗多囊卵巢综合征 HPO 轴分泌紊乱，其具体作用机制见表 2。

3 中药黄酮类成分干预多囊卵巢综合征 HPO 分泌紊乱的药理作用

3.1 抗炎 机体慢性炎症反应在多囊卵巢综合征 HPO 分泌紊乱中扮演着重要的角色。炎症因子 IL－6、CRP 在疑似 PCOS 青春期患者中具有高水平的表达[62]，其通过不同途径加重 HPO 轴分泌紊乱，如加重胰岛素抵抗、影响卵巢组织细胞自噬与凋亡、干预激素的生物合成等[63]。大豆异黄酮对 PCOS 模型大鼠具有显著的保护作用，经大豆异黄酮干预后，IL－1β 和 IL－18 表达较干预前显著下降[27]，提示降低炎症反应可能是其作用机制之一。亦有报道山楂叶总黄酮通过抑制 TNF－α、IL－6 及 MDA 的表达，升高 SOD 水平，继而改善模型大鼠 HPO 轴分泌紊乱[53]。

3.2 抗氧化 氧化应激与睾酮及雄烯二酮直接相关，其能够参与卵巢中类固醇的生成[64]。此外，氧化应激会间接影响炎症因子释放、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍等，进一步加重代谢紊乱[65]。槲皮素可以明显提高血清中 SOD 水平，降低 NO、MDA 浓度，提示其能够有效改善 PCOS 大鼠的氧化应激状态[37]。LUO M 等[47]在探究羟基红花黄色素 A 干预 PCOS 小鼠机制的实验中发现，羟基红花黄色素 A 能够提高卵巢组织中 MDA 水平，并增强 SOD、GSH－PX 及 CAT 的活性，提示其可以有效缓解氧化应激反应，对 PCOS 小鼠产生有益影响。

3.3 雌激素样作用 黄酮类成分作为芳香化酶抑制剂，通过降低芳香化酶基因表达，抑制芳香化酶活性，进而干预雌激素的生物合成[66]。江璐等[23]给予模型大鼠 300 mg/kg 甘草素干预后发现，大鼠血清中 LH、T 水平较模型组明显降低，E_2 水平明显升高，卵巢组织中 CYP19 mRNA 含量、P450 芳香化酶（P450arom）水平较模型组降低。因此，抑制 CYP19、P450arom 可以限制 T 水平异常增高，改善激素紊乱。黄芩苷通过调节转录因子 GATA－结合因子 1（GATA1）与 HSD3B2 启动子的结合来抑制 HSD3B2 的表达，改善 NCI－H295R 细胞分泌异常，进而降低雄激素水平[49]。

3.4 影响自噬与凋亡 卵泡颗粒细胞参与了卵巢卵泡的发育、成熟、闭锁及卵巢性激素的正常分泌过程，其凋亡被认为是 PCOS 卵泡退化的根本原因[67]。进一步研究发现 PCOS 患者较其他原因的不孕患者子宫内膜 Bcl－2 表达水平显著降低[68]，提示 Bcl－2 介导细胞凋亡通路异常是多囊卵巢形成的重要原因。卵巢颗粒细胞自噬在卵泡发育和卵泡闭锁中发挥重要作用，进而影响生育功能。研究表明高雄激素可能通过抑制颗粒细胞中小泛素样修饰物（Small ubiquitin－like modifier，SUMO）特异肽酶 3（SUMO specific peptidase 3，SENP3）的表达，进而激活 PCOS 患者颗粒细胞的自噬过程[69]。山姜素能够显著降低模型大鼠卵巢组织颗粒细胞层中 Caspase－3 蛋白阳性表达强度、卵巢颗粒细胞中 Bax/Bcl－2 及 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ比值，提示其可能通过抑制卵巢颗粒细胞的自噬性死亡，进而减少卵泡发育异常[46]。毕晓英等[57]发现杜仲总黄酮能够显著减少卵巢组织颗粒细胞自噬率，保护颗粒细胞与卵巢正常功能。CUI X 等[24]在研究甘草素是否通过 miR－206/PI3K/AKT 通路调节人卵巢颗粒细胞样细胞的增殖和凋亡的实验中发现，甘草苷能明显降低 KGN 细胞中 p－AKT 的表达和 p－AKT/

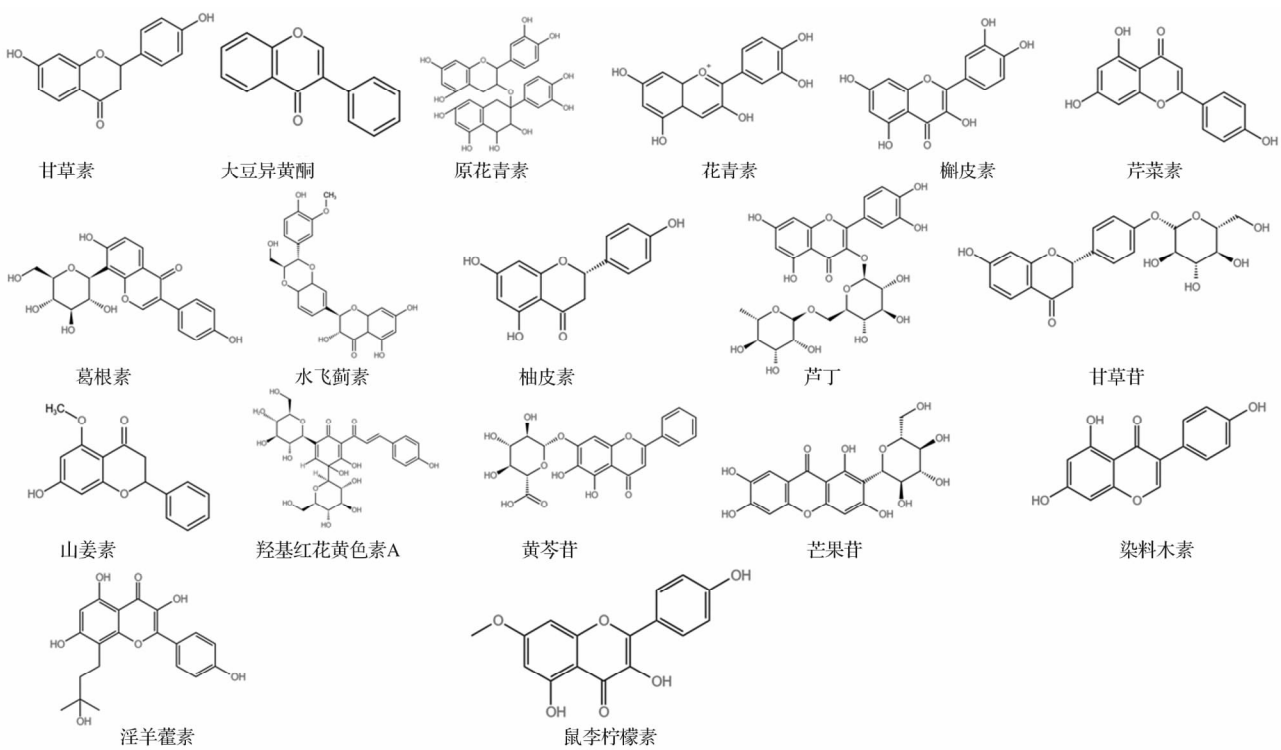


图 3 具有治疗多囊卵巢综合征 HPO 分泌紊乱作用的黄酮类单体的化学结构

表 1 具有治疗多囊卵巢综合征 HPO 分泌紊乱作用的黄酮类单体

单体	半衰期	口服生物利用度	类药性	剂量/(mg/kg)	造模方式	机制	文献
甘草素	17.89	32.76	0.18	300	来曲唑	降低 CYP19mRNA、P450arom 水平	[23]
甘草苷	17.96	65.69	0.74	20、40、80 μmol/L	KGN 细胞	调控 miR-206/PI3K/AKT 通路诱导凋亡	[24]
染料木素	-	17.93	0.21	10、20	来曲唑	下调 3β-羟基类固醇脱氢酶(3β-hydroxysteroid dehydrogenase,3β-HSD)蛋白表达;上调 P450arom 蛋白表达	[25]
				8.75	DHEA	调控 ER-核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2,Nrf2)-叉头框蛋白 O1(Forkhead box O1,Foxo1)-ROS 通路;提高卵巢、子宫中 P450arommRNA、CYP19 mRNA、FSHR 表达水平	[26]
大豆异黄酮	20.35	49.03	0.13	250	来曲唑	降低 IL-1β、IL-18 水平,但会上调卵巢中雄激素受体(Androgen Receptor,AR)表达	[27]
				100	来曲唑	抑制 NF-κB p65 的磷酸化水平,增加卵巢组织中核因子 κB 抑制因 α(Recombinant Inhibitory Subunit Of NF Kappa B Alpha,IκBα)的表达	[28]
大豆异黄酮苷元	-	19.44	0.19	50、100	戊酸雌二醇	降低卵巢组织 IL-6、TNF-α 水平,抗氧化	[29]
原花青素	-	23.33	0.73	25、50、100	来曲唑	调控 p53/AMPK 通路	[30]
				50、100、150	DHEA	促进 PI3K/AKT 表达	[31]
				50、150	来曲唑	调控 TGF-β1/Smads 通路	[32]
花青素	-	1.36	0.24	20、40、80	庚酸睾酮	降低 TNF-α、IL-6、NF-κB p65 mRNA 水平,升高 LHR、ESR mRNA 表达水平	[33]
葛根素	-	24.03	0.69	120、80	硫酸普拉睾酮钠	下调卵巢局部 TGF-β1 表达水平	[34]
				50、100	来曲唑	调控 PI3K/AKT/FoxO1 通路	[35]
				100	DHEA	调控 TLR4/NF-κB 通路	[36]
槲皮素	14.40	46.63	0.28	100	DHEA	降低 NO、MDA 水平	[37]
				100	来曲唑	上调卵巢组织中 AMPK、SIRT-1 表达水平	[38]
				100	DHEA	抑制 TLR/NF-κB 通路	[39]
				100	DHEA	降低 BAX、IL-6、TNF-α 的表达;增加 FSH 和 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)表达;抑制 AR 表达;调节 CNP/NPR2 表达	[40]
水飞蓟素	-	0.93	0.93	50	DHEA	下调结缔组织生长因子(Connective Tissue Growth Factor,CTGF)、IL-6 水平	[41]
柚皮素	16.98	59.29	0.21	20	来曲唑	提高过氧化氢酶(Catalase,CAT)、SOD 和 ALT 水平	[42]
				100	DHEA	促进 PI3K/AKT 通路活化	[43]
芦丁	-	3.20	0.68	100	DHEA	增强 BAT 活性;上调 P450C17、芳香化酶、3β-HSD、17β-HSD 和 STAR 的表达	[44]
芹菜素	-	23.06	0.21	20、40	戊酸雌二醇	降低 TNF-α、IL-6、TOS 水平,升高 TAC 与 SOD 水平	[45]
山姜素	17.02	55.23	0.20	50、100	来曲唑	降低颗粒细胞层 Cleaved 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Cysteinyl aspartate-specific proteinase-3,Caspase-3)表达及 Bax/Bcl-2、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值	[46]
羟基红花黄色素 A	-	3.53	0.68	3.5	DHEA	阻断 STAR、CYP11A1 和 HSD3B1 在卵巢表达;下调 CYP19A1 表达;提高 GSH 含量,增强 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase,GSH-PX)、CAT 活性	[47]
黄芩苷	17.36	40.12	0.75	50	DHEA	抑制炎性因子 C 反应蛋白(C-reactionprotein,CRP)表达,减少卵巢组织 caspase-3 蛋白表达	[48]
				275 μmol/L	NCI-H295R 细胞	调节 GATA1 与 3β-羟类固醇脱氢酶(HSD3B2)启动子的结合,抑制 HSD3B2 表达	[49]
淫羊藿素	-			15、30、60 μmol/L L	DHEA	激活 PI3K/AKT 通路,抑制多囊卵巢综合征颗粒细胞凋亡和自噬	[50]
鼠李柠檬素	-	12.90	0.27	5	来曲唑	增加抗氧化酶基因表达;增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ,PPARγ)的活性;抑制卵巢 TGF-β1/Smad 通路	[51]
芒果苷	-	13.71	0.75	10、20、30	DHEA	抑制 NF-κB、AKT 信号通路	[52]

表 2 具有治疗多囊卵巢综合征 HPO 分泌紊乱作用的总黄酮

总黄酮	剂量/(mg/kg)	造模方式	机制	文献
山楂叶总黄酮	200	DHEA	降低 TNF-α、IL-6、MDA 水平,提高 SOD 浓度	[53]
菟丝子总黄酮	200、100、50	DHEA 联合 HCG	降低下丘脑 GnRH 及卵巢中 AR 表达,升高垂体 GnRHR 表达;上调卵巢 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 蛋白表达;降低卵巢 TNF-α 和 IGF-1 蛋白表达	[54]
	200、100、50	来曲唑	降低下丘脑、垂体及卵巢中 AR 的表达	[55]
	200	DHEA	抑制 MAPK/ERK 通路	[56]
杜仲总黄酮	200	来曲唑	激活 PI3K/AKT/mTOR 通路,抑制卵巢颗粒细胞自噬	[57]
	220、110、55	高脂饮食联合来曲唑	调节 HPO 轴中 Kiss1/IGF-1/LEPR/AR 的表达	[58]
青天葵总黄酮	200、100、50	DHEA	调控 JAK2/STAT3 通路	[59]
小茴香总黄酮	240、120、60	来曲唑	升高卵巢组织 PI3K、AKT 及 GLUT4 蛋白的表达	[60]
淫羊藿总黄酮	50、100、200	来曲唑	-	[61]

AKT 比值，上调 MiR－206 的表达，提示甘草苷可能通过 miR－206/PI3K/AKT 通路诱导 KGN 细胞凋亡，降低细胞活力，进而改善卵巢多囊病变。

4 干预多囊卵巢综合征 HPO 激素紊乱的信号通路

4.1 PI3K/AKT 通路 PI3K/AKT 通路在 PCOS 的发生和发展中扮演着重要角色，其可影响颗粒细胞增殖与凋亡、胰岛素敏感性及卵母细胞成熟等多个方面[70]。研究显示小茴香总黄酮通过上调 PCOS－IR 大鼠卵巢中 PI3K、AKT 及 GLUT4 蛋白表达，对 PCOS－IR 模型大鼠 IR 有效干预[60]。此外，葛根素能够显著下调模型大鼠卵巢组织中 p－PI3K、p－AKT 和 p－FoxO1 表达水平[35]，亦有临床报道证实葛根素对 PCOS 患者有益[71]。

4.2 TGF－β1/Smad 通路 TGF－β1 是一种能够调节生长和分化的多功能细胞因子，研究发现 TGF－β1 通过 Smad2/3 下游信号通路来介导调节 P450arom[72]。此外，TGFβ1/Smad3 信号通路对 PCOS 大鼠颗粒细胞凋亡亦有调节作用[73]。研究发现，鼠李柠檬素通过阻断卵巢组织中 TGF－β1/Smad 通路激活，上调 PPARγ 表达，继而改善大鼠的代谢紊乱和卵巢纤维化[51]。ZHOU Y Y 等[32]给予原花青素干预后，模型大鼠 TGF－βR1、p－Smad3、p－Smad2 和 Smad4 的表达水平显著降低，同时逆转了 Smad7 的下调，提示调控 TGF－β1/Smad 通路是原花青素治疗 PCOS 的重要机制之一。

4.3 NF－κB 通路 研究发现 PCOS 患者存在 NF－κB 高表达，NF－κB 与 PCOS 高胰岛素血症及 IR 密切相关，NF－κB 活化后会调控如 TGF－β1、IL－6 等炎症相关介质或相关物质的基因转录及蛋白质合成[14]。花青素是一类广泛存在于植物中的水溶性天然色素，研究显示其能显著降低 PCOS 大鼠 TNF－α、IL－6、IL－1β、IL－18、NF－κB 及 NF－κB p65 mRNA 的转录水平[33]，提示其发挥药效的机制可能与 NF－κB 信号通路相关。葛根素通过下调 PCOS 模型大鼠卵巢组织中 TLR4、NF－κB mRNA 水平，下调炎症因子的表达，继而促进排卵[39]。

4.4 MAPK/ERK 通路 相关研究发现，从 PCOS 模型大鼠卵巢中分离的卵巢颗粒细胞中 p－ERK1/2 水平及细胞活性均高于正常大鼠，且使用 PD98059 抑制 ERK1/2 信号通路可降低细胞活性，提示 MAPK/ERK 信号通路可能是影响 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞增殖和凋亡的重要途径[74]。菟丝子总黄酮能够降低卵巢组织中 p－p38 MAPK/p38MAPK 比值、p－ERK1/2/ERK1/2 比值及囊性扩张卵泡率，进而改善 PCOS 大鼠性激素水平，降低胰岛素抵抗，促进排卵[56]。

5 总结及讨论

笔者分析发现，中药黄酮类成分主要通过干预激素生物合成、影响细胞自噬与凋亡、抗炎及抗氧化等多通路、多靶点治疗多囊卵巢综合征 HPO 轴分泌紊乱。多数黄酮类化合物对来曲唑、DHEA 等诱导的 PCOS 模型具有较好的治疗作用。通过调控激素合成，调节激素受体表达等途径达到降低 LH、T 水平，升高 FSH、E_2 的效果。

虽然大量体内和体外实验证实黄酮类成分对 HPO 轴激素紊乱具有调节作用，但是目前存在如下一些问题：①由于缺乏对 PCOS 发病机制更深层次的认识，动物造模手段过于单一。PCOS 发病机制较为复杂，累及炎症反应、氧化应激、自噬等多条通路。目前的研究模型尚不能全面地反映 PCOS 病理过程的各个环节。②在黄酮类成分治疗多囊卵巢综合征相关机制的研究中，大部分停留在基础实验研究方面，而相关临床研究较少，其部分原因是学者对过度摄取黄酮类成分引发不良反应的担忧。早期研究发现，长期摄入大剂量异黄酮能够导致雄激素异常升高[75]。进一步发现高剂量大豆异黄酮干预 PCOS 大鼠会导致卵巢组织中 AR 基因表达异常增高，提示其可能通过上调 AR 加重高雄激素血症[27]。在临床研究中发现，长期高剂量摄入大豆异黄酮会存在一定的胃肠道反应[76]。同时一些黄酮类成分报道具有遗传毒性和诱变性，其潜在危害不可忽视[77]。③黄酮类化合物在人体内主要通过肝脏与小肠进行代谢，但目前对大多数黄酮类化合物在体内的具体代谢机制尚不明了。大多数黄酮类成分的口服生物利用度较低，影响其药效的发挥。从剂型改良和结构修饰的角度出发或许能够解决这个问题。未来亦可从其化学结构出发，分析黄酮类化合物治疗 PCOS 的构效关系，挖掘潜在的治疗 PCOS 的黄酮类活性成分。

综上，黄酮类化合物作为治疗 PCOS 的潜在天然药物来源，有较高的开发潜力，但存在毒理学研究不足，口服利用度低等问题，未来走向临床尚需进一步研究与评估。

参考文献

[1] SAFIRI S, NOORI M, NEJADGHADERI S A, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990－2019[J]. Hum Reprod, 2022, 37(8): 1919－1931.

[2] DUMESIC D A, OBERFIELD S E, STENER－VICTORIN E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Rev, 2015, 36(5): 487－525.

[3] 王汝琴，陈倩，陈晓军，等. 炎症标志物血清降钙素原和超敏 C 反应蛋白与多囊卵巢综合征相关因素研究[J]. 生殖医学杂志，2015, 24(5): 357－362.

[4] 苗竹林，王自能，杨艳东，等. TGF－β1 在 PCOS 卵巢间质纤维化形成中的作用[J]. 生殖与避孕，2008, 28(3): 174－179.

[5] LIANG Z, DI N, LI L, et al. Gut microbiota alterations reveal potential gut－brain axis changes in polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(8): 1727－1737.

[6] CLARKSON J, HAN S Y, PIET R, et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(47): E10216－E10223.

[7] CHAUDHARI N, DAWALBHAKTA M, NAMPOOTHIRI L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 37.

[8] 赵珊珊，韩亚鹏，潘紫萌，等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探究中医药治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(11)：211－216.

[9] 张云珠，王宇华，张爱，等. PCOS 患者外周血 miR－21 与 PI3K/AKT 通路的关系及其临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志，2022, 23(1): 63－66.

[10] 张珊，张磊，陈欢欢，等. 多囊卵巢综合征小鼠卵母细胞 miR－320－3p 低表达对胚胎发育潜能的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志，2022, 42(6): 604－614.

[11] ARTIMANI T, KARIMI J, MEHDIZADEH M, et al. Evaluation of

pro－oxidant－antioxidant balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(2): 148－152.

[12] MISHRA J S, MORE A S, KUMAR S. Elevated androgen levels induce hyperinsulinemia through increase in Ins1 transcription in pancreatic beta cells in female rats[J]. Biol Reprod, 2018, 98(4): 520－531.

[13] ZHOU D N, LI S J, DING J L, et al. MIF may participate in pathogenesis of polycystic ovary syndrome in rats through MAPK signalling pathway[J]. Curr Med Sci, 2018, 38(5): 853－860.

[14] 张燕, 王国平, 包俊华. PCOS 患者血清 NF－κB、TNF－α 及 NLR 与糖代谢相关性分析[J]. 宁夏医学杂志, 2018, 40(6): 501－504.

[15] TAO X, CHEN L, CAI L S, et al. Regulatory effects of the AMPKα－SIRT1 molecular pathway on insulin resistance in PCOS mice: an invitro and invivo study[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 494(3－4): 615－620.

[16] ESTIENNE A, BONGRANI A, RAMÉ C, et al. Energy sensors and reproductive hypothalamo－pituitary ovarian axis (HPO) in female mammals: role of mTOR (mammalian target of rapamycin), AMPK (AMP－activated protein kinase) and SIRT1 (Sirtuin 1)[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 521: 111113.

[17] WU X Q, WANG Y Q, XU S M, et al. The WNT/β－catenin signaling pathway may be involved in granulosa cell apoptosis from patients with PCOS in North China[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2017, 46(1): 93－99.

[18] RAJA－KHAN N, URBANEK M, RODGERS R J, et al. The role of TGF－β in polycystic ovary syndrome[J]. Reprod Sci, 2014, 21(1): 20－31.

[19] 李俊波, 邓芳, 李霄汉, 等. 龙胆泻肝汤对 PCOS 模型大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 121－126.

[20] OH J S, AHN M J, HAN C J, et al. Relationship between flavonoids intake and metabolic syndrome in Korean women with polycystic ovary syndrome[J]. J Nutr Health, 2014, 47(3): 176.

[21] JAMILIAN M, ASEMI Z. The effects of soy isoflavones on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(9): 3386－3394.

[22] PAPALOU O, VICTOR V M, DIAMANTI－KANDARAKIS E. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(18): 2709－2722.

[23] 江璐, 蔡冬明, 张海洲. 甘草素对来曲唑诱导的多囊卵巢综合征大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(7): 791－794, 799.

[24] CUI X, ZHOU S S, LIN Y T. 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.

[25] 万颖, 杨彩虹, 孟焕然, 等. 金雀异黄素对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(5): 556－559.

[26] LUO M, ZHENG L W, WANG Y S, et al. Genistein exhibits therapeutic potential for PCOS mice *via* the ER－Nrf2－Foxo1－ROS pathway[J]. Food Funct, 2021, 12(18): 8800－8811.

[27] 颜秀敏, 刘凯亮, 高心雨, 等. 不同剂量大豆异黄酮对多囊卵巢综合征大鼠的干预效果研究[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(8): 626－630.

[28] MA X H, LI X R, MA L L, et al. Soy isoflavones alleviate polycystic ovary syndrome in rats by regulating NF－κB signaling pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7215－7223.

[29] ALIVANDI FARKHAD S, KHAZALI H. Therapeutic effects of isoflavone－aglycone fraction from soybean (*Glycine max* L. Merrill) in rats with estradiol valerate－induced polycystic ovary syndrome as an inflammatory state[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(12): 1078－1083.

[30] 王漫丽. 原花青素调控抑癌基因 p53/AMP 活化蛋白激酶通路抑制多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬的实验研究[J]. 安徽医药, 2021, 25(6): 1104－1109.

[31] 袁奔, 王军玲, 李玉红, 等. 原花青素对多囊卵巢综合征大鼠卵巢及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(1): 72－76.

[32] ZHOU Y Y, LAN H, DONG Z W, et al. Dietary proanthocyanidins alleviated ovarian fibrosis in letrozole－induced polycystic ovary syndrome in rats[J]. J Food Biochem, 2021, 45(5): e13723.

[33] MOSHFEGH F, BALANEJAD S Z, SHAHROKHABADY K, et al. *Crocus sativus* (saffron) petals extract and its active ingredient, anthocyanin improves ovarian dysfunction, regulation of inflammatory genes and antioxidant factors in testosterone－induced PCOS mice[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 282: 114594.

[34] 黄丽华, 胡平, 吕洁玉, 等. 葛根素对多囊卵巢综合征大鼠卵巢转化生长因子－β1 表达的影响[J]. 湖北医药学院学报, 2011, 30(2): 127－130.

[35] 张林静,胡月新,章小娟,等. 葛根素基于 PI3K/AKT/FoxO1 信号通路干预多囊卵巢综合征的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(11):1540－1543.

[36] 董敏, 徐敏, 陈一源. 葛根素对多囊卵巢综合症大鼠糖代谢及 TLR4/NF－κB 信号通路的影响[J]. 中成药, 2022, 44(3): 758－763.

[37] 杨哲, 胡雪, 吴庚香. 槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠氧化应激状态的改善作用[J]. 广西医学, 2021, 43(17): 2089－2092.

[38] MIHANFAR A, NOURI M, ROSHANGAR L, et al. Therapeutic potential of quercetin in an animal model of PCOS: possible involvement of AMPK/SIRT－1 axis[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 900: 174062.

[39] 王针织. 槲皮素改善炎症微环境逆转多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2014: 60－65.

[40] ZHENG S Y, CHEN Y X, MA M Y, et al. Mechanism of quercetin on the improvement of ovulation disorder and regulation of ovarian CNP/NPR2 in PCOS model rats[J]. J Formos Med Assoc, 2022, 121(6): 1081－1092.

[41] CHEN Y H, LIANG C M, CHEN C L, et al. Silibinin inhibits myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts and reduces fibrosis in a rabbit trabeculectomy model[J]. Acta Ophthalmol, 2013, 91(7): e506－e515.

[42] HONG Y L, YIN Y Y, TAN Y, et al. The flavanone, naringenin, modifies antioxidant and steroidogenic enzyme activity in a rat model of letrozole－induced polycystic ovary syndrome[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 395－401.

[43] 徐晶, 申丽媛, 屈清华. 基于 PI3K/AKT 通路探究柚皮素改善

多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的作用机制[J]. 天津医药, 2022, 50(3): 270 - 275.

[44] HU T, YUAN X X, YE R C, et al. Brown adipose tissue activation by rutin ameliorates polycystic ovary syndrome in rat[J]. J Nutr Biochem, 2017, 47: 21 - 28.

[45] DARABI P, KHAZALI H, MEHRABANI NATANZI M. Therapeutic potentials of the natural plant flavonoid apigenin in polycystic ovary syndrome in rat model: via modulation of pro - inflammatory cytokines and antioxidant activity[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(7): 582 - 587.

[46] 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.

[47] LUO M, HUANG J C, YANG Z Q, et al. Hydroxysafflor yellow A exerts beneficial effects by restoring hormone secretion and alleviating oxidative stress in polycystic ovary syndrome mice[J]. Exp Physiol, 2020, 105(2): 282 - 292.

[48] 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.

[49] YU J, LIU Y H, ZHANG D Y, et al. Baicalin inhibits recruitment of GATA1 to the HSD3B2 promoter and reverses hyperandrogenism of PCOS[J]. J Endocrinol, 2019: JOE - J18 - 0678. R2.

[50] 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.

[51] ZHOU Y Y, LAN H, DONG Z W, et al. Rhamnocitrin attenuates ovarian fibrosis in rats with letrozole - induced experimental polycystic ovary syndrome[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5558599.

[52] QIAN Q H, TANG M J, LI X R, et al. Mangiferin ameliorates insulin resistance in a rat model of polycystic ovary syndrome via inhibition of inflammation[J]. Trop J Pharm Res, 2020, 19(1): 89 - 94.

[53] SHI Y H, KONG X, YIN H M, et al. Effect of hawthorn leaf flavonoids in dehydroepiandrosterone - induced polycystic ovary syndrome in rats[J]. Pathobiology, 2019, 86(2 - 3): 102 - 110.

[54] MIAO M S, PENG M F, ZHU Z W, et al. Effects of dodder total flavone on polycystic ovary syndrome rat models induced by DHEA combined HCG[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(4): 821 - 827.

[55] 苗明三, 彭孟凡, 闫晓丽. 菟丝子总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 143 - 150.

[56] 赵千影, 汪栋材, 吴海滨, 等. 菟丝子总黄酮对 PCOS 大鼠血清甲状腺激素、排卵障碍的影响及机制研究[J]. 中医药导报, 2022, 28(5): 30 - 34, 46.

[57] 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.

[58] 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]. J Ethnopharmacol, 2021, 273: 113947.

[59] ZHOU Y Y, LV L, LIU Q H, et al. Total flavonoids extracted from *Nervilia Fordii* function in polycystic ovary syndrome through IL - 6 mediated JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20181380.

[60] 彭孟凡, 任珍, 李鸣, 等. 基于 PI3K/AKT 通路的小茴香总黄酮对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗模型大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3229 - 3234.

[61] 徐彩生, 罗丽莉, 曾如辉, 等. 淫羊藿总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(2): 147 - 150.

[62] 苑晓微, 秦茂华, 王丽君, 等. 炎症因子在青春期多囊卵巢综合征中的表达特点[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(5): 123 - 126.

[63] 吕镁, 徐泽均, 孙任任, 等. 高雄激素相关的慢性炎症与多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(4): 767 - 774.

[64] ZHAO J, ZHAI L L, LIU Z, et al. Leptin level and oxidative stress contribute to obesity - induced low testosterone in murine testicular tissue[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 190945.

[65] 孙林, 王海燕, 王美仙, 等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌功能与氧化应激的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(24): 4780 - 4784.

[66] 徐文珊, 黄鸣清, 陈修平, 等. 天然产物来源的芳香化酶抑制剂研究进展[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 1008 - 1011.

[67] 宋琳奕, 俞瑾, 俞超芹. 多囊卵巢综合征颗粒细胞线粒体功能障碍的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(7): 718 - 723.

[68] 杨晓艳, 刘爱敏. PCOS 患者子宫内膜 Bcl - 2、GLUT4 表达及其临床意义研究[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(4): 1026 - 1029.

[69] 孙东梅, 柴蔚然, 匡延平, 等. 多囊卵巢综合征中高雄激素诱导的颗粒细胞自噬激活作用[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(3): 324 - 329, 334.

[70] 高玥, 丁锦丽, 杨菁. PI3K/Akt 信号通路在多囊卵巢综合征发病中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(3): 563 - 568.

[71] 张燕妮,刘雪维,秦海英,等. 葛根素注射液辅助治疗多囊卵巢综合征不孕对性激素、胰岛素抵抗及抗氧化能力的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(11):2292 - 2296.

[72] 何婧妍. TGF - β1 在人颗粒细胞调控芳香化酶表达的作用及其调节机制[D]. 郑州: 郑州大学, 2017: 12 - 16.

[73] SHEN H R, WANG Y. Activation of TGF - β1/Smad3 signaling pathway inhibits the development of ovarian follicle in polycystic ovary syndrome by promoting apoptosis of granulosa cells[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 11976 - 11985.

[74] 孙彩萍, 张丹, 张珂. 干扰 CLDN6 基因表达通过调控 MAPK/ERK 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]. 现代妇产科进展, 2022, 31(2): 96 - 101, 106.

[75] MCVEY M J, COOKE G M, CURRAN I H A. Increased serum and testicular androgen levels in F1 rats with lifetime exposure to soy isoflavones[J]. Reprod Toxicol, 2004, 18(5): 677 - 685.

[76] 王莹. 大豆异黄酮对绝经后妇女安全性的 Meta 分析[D]. 济南: 山东大学, 2019: 15 - 21.

[77] 路燕, 李军生, 阎柳娟. 过度摄入黄酮的潜在危害[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 3079 - 3081.