

苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的研究进展

范冰冰^{1,2}, 商婷婷^{1,2}, 庄子荀^{1,2}, 陈雯玥^{1,2}, 任青玲^{1,2*}

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省中医妇产生殖临床医学创新中心, 江苏 南京 210029

摘要 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的生殖内分泌和代谢障碍疾病,其患病率逐年增高,发病机制尚未明确,是临床治疗中的一大挑战。《叶天士女科诊治秘方》所载苍附导痰汤治疗 PCOS 效果显著。苍附导痰汤可通过干预磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、转化生长因子- β 1/Smad 同源物 3(TGF- β 1/Smad3)等信号通路,发挥治疗作用。在临床应用上,单独使用苍附导痰汤或加减方或联合西药或联合外治法,均可改善 PCOS 患者的临床症状,安全有效,值得临床推广应用。本文从苍附导痰汤的作用机制以及临床研究现状两个方面,系统总结了其治疗 PCOS 的研究进展,以期为其进一步实验研究及临床应用推广提供参考。

关键词 多囊卵巢综合征;苍附导痰汤;信号通路;作用机制;临床研究

中图分类号:R271.1

文献标识码:A

文章编号:1002-2392(2026)03-0118-08

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260067

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的内分泌和代谢紊乱疾病之一,影响着全球 5%~18% 的女性^[1]。其临床表现呈高度异质性,主要包括月经紊乱、排卵障碍、肥胖和双侧卵巢多囊样改变等^[2]。研究发现,PCOS 可显著增加患者罹患子宫内膜癌、糖尿病、心血管疾病、睡眠障碍和其他代谢紊乱疾病的风险^[3]。本病发病机制尚未完全明确,目前西医治疗 PCOS 主要采取调整月经周期、降低雄激素水平及改善代谢等对症治疗措施,常用的药物包括短效复方口服避孕药、孕激素和二甲双胍等^[4],临床疗效尚可,但仍存在不良反应多、停药后易复发等治疗局限^[5]。因此,探索新的治疗方案具有重要意义。中医药因其独特优势,逐渐成为 PCOS 治疗中的重要选择。

中医古籍中并未记载 PCOS 这一病名,根据其临床表现,可归属于“月经后期”“闭经”“不孕”“癥瘕”等范畴^[6]。中医认为本病虚实夹杂,以肾虚为本,痰湿、瘀血为标。痰、瘀、虚等综合因素共同促进 PCOS

的发生发展^[7]。《女科切要》^[8]言:“肥人经闭,必是痰湿与脂膜壅塞之故。”痰湿闭阻胞宫,损伤冲任气血,血海盈亏受限,则致月经不调,难以摄精成孕。痰浊壅盛,膏脂充溢,阻滞气机,致气血运行不畅,痰湿气血互结为“窠囊”,则卵巢体积增大,并成多囊样改变。由此可见,痰湿是 PCOS 发生发展的核心病理因素。临床上常选用苍附导痰汤化裁治疗痰湿型 PCOS^[9-10]。该方出自《叶天士女科诊治秘方》,主治妇女肥胖,痰涎壅盛,气滞而月经不行等症。研究表明,苍附导痰汤治疗 PCOS 疗效显著且安全性良好^[11-12]。然而,目前缺乏相应作用机制及临床研究的系统整理和归纳分析。基于此,本文对苍附导痰汤治疗 PCOS 的研究进展进行综述,以期为其后续的实验研究和临床运用推广提供思路。

1 苍附导痰汤治疗 PCOS 的作用机制

苍附导痰汤可通过干预磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)^[13-19]、核转录因子- κ B(NF- κ B)^[20-22]、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)^[23-27]、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)^[28-29]、转化生长因子- β 1/Smad 同源物 3(TGF- β 1/Smad3)^[30]等多种生物学信号通路来治疗 PCOS。在糖脂代谢层面,苍附导痰汤可通过促进葡萄糖转运体 4(GLUT4)^[14-16]、脂联素受体(AdipoR)^[25-26]、瘦素(Leptin)^[23-24]、肉碱脂酰转移酶-1(CPT-1)^[23-24]的表达,抑制乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)^[23-24]的表达来改善糖脂代谢紊乱。在卵泡发育层面,苍附导痰汤可升高抗凋亡相关蛋白 B 细胞淋

收稿日期:2024-10-13 修回日期:2025-10-11

基金项目:国家自然科学基金项目(82104904);江苏省中医药管理局中医临床医学创新中心研究项目(ZX202102);江苏省研究生实践创新计划(SJCX23_0776)

作者简介:范冰冰(2000-),女,硕士研究生,研究方向:妇科生殖内分泌疾病的基础与临床研究。

* 通信作者:任青玲(1969-),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:中医药防治多囊卵巢综合征及宫颈癌前疾病研究。

巴瘤 - 2 (Bcl - 2)^[17 - 18, 29] 的表达, 抑制自噬相关因子 Beclin - 1、微管相关蛋白轻链 3 I (LC3 I)、微管相关蛋白轻链 3 II (LC3 II) 及 p62 的表达^[19], 并减少促凋亡相关蛋白 Bcl - 2 相关 X 蛋白 (Bax)^[17 - 18, 29] 和 Bcl - 2 关联死亡启动子 (Bad) 蛋白^[17] 的表达来抑制卵巢颗粒细胞的自噬与凋亡, 促进卵巢颗粒细胞增殖。在炎症层面, 苍附导痰汤能降低炎症相关因子高迁移率族

蛋白 B1 (HMGB1)^[22]、Toll 样受体 4 (TLR4)^[21 - 22]、NF - κ B p65^[20 - 21]、白介素 6 (IL - 6)^[22]、肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)^[20, 22] 的水平来减轻炎症反应。在子宫内膜容受性层面, 苍附导痰汤可通过下调细胞外调节蛋白激酶 (ERK)^[29] 的表达水平来改善子宫内膜厚度及腺体情况。具体机制见图 1 及表 1。

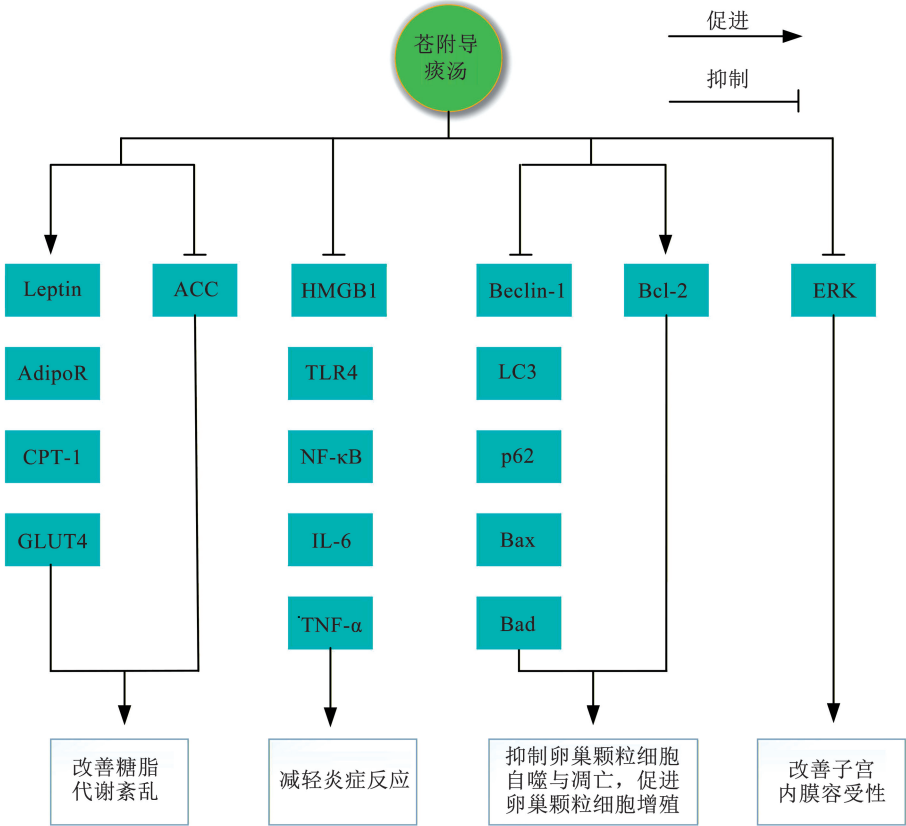


图 1 苍附导痰汤治疗 PCOS 的作用机制图

表 1 苍附导痰汤治疗 PCOS 的作用通路、机制及靶点

作用通路	作用机制	作用靶点	参考文献
PI3K/Akt 信号通路	改善胰岛素抵抗状态	miR - 320、胰岛素受体底物 1 (IRS - 1)、胰岛素受体 (INSR)、PI3K、Akt、GLUT4	[14 - 16]
	抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖	胰岛素生长因子 (IGF - 1)、PI3K、Akt、Bax、Bad、Bcl - 2	[17 - 18]
	抑制细胞自噬	PI3K、Akt、mTOR、Beclin - 1、LC3 I、LC3 II、p62	[19]
NF - κ B 信号通路	减轻炎症反应	TNF - α 、NF - κ B p65、JNK	[20]
		TLR4、NF - κ B p65	[21]
		HMGB1、TLR4、NF - κ B、IL - 6、TNF - α	[22]
AMPK 信号通路	调节脂代谢	Leptin、AMPK、CPT - 1、ACC	[23 - 24]
		脂连蛋白 (APN)、AdipoR1、AdipoR2、AMPK	[25 - 26]
	抑制细胞自噬和凋亡	叉头框 K1 (FOXK1)、AMPK、mTOR	[27]
MAPK 信号通路	改善子宫内膜容受性	白血病抑制因子 (LIF)、整合素 α v β 3	[28]
	抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖	PKP3、ERCC1、ERK1/2、Bcl - 2、Bax、Caspase - 3	[29]
TGF - β 1/Smad3 信号通路	抑制细胞凋亡	TGF - β 1、Smad3	[30]

1.1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路在细胞增殖、分化、迁移以及血管的生成和代谢等生理过程中起重要作用^[31]。当配体(如生长因子、胰岛素等)与酪氨酸激酶受体(RTKs)或 G 蛋白偶联受体(GPCRs)结合后,PI3K 被激活并将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)转化成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3),PIP3 作为第二信使将胞质内的 Akt 募集到质膜上,Akt 在丙酮酸脱氢酶激酶 1(PDK1)和丙酮酸脱氢酶激酶 2(PDK2)的作用下被完全激活。活化后的 Akt 可以磷酸化下游多个靶蛋白[GLUT4、Bad、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等],从而调控细胞生理过程^[32]。在 PCOS 的发生发展中,该通路主要通过调节卵巢颗粒细胞的增殖与凋亡、卵母细胞的成熟以及胰岛素抵抗(IR)状态来影响 PCOS 的卵泡发育情况及糖代谢水平^[33]。此外,IR 进一步引起的高胰岛素血症对卵泡膜细胞产生雄激素具有促进作用,导致 PCOS 患者形成高雄激素血症(HA),引发排卵障碍^[34]。

刘弯弯等^[13]研究发现,与单独使用达英-35 相比,联合苍附导痰丸能显著降低 PCOS 患者体内促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平,PI3K/Akt mRNA 水平明显下降,推测其作用机制可能与调控 PI3K/Akt 通路有关。研究发现,在治疗 PCOS-IR 不孕症患者时,苍附导痰汤可上调 PI3K、GLUT4 蛋白的表达水平,促进葡萄糖的摄取与利用,降低胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[14-16]。Wang 等^[17]研究发现,高剂量苍附导痰汤可通过上调 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞中 Bcl-2 表达、下调 Bax/Bad 水平来抑制细胞凋亡,而 PI3K/Akt 抑制剂的逆转效应进一步表明,该方剂可能通过激活 PI3K/Akt-Bax/Bcl-2 通路改善卵泡发育。研究表明,相较于二甲双胍调节 PI3K 与 Bax 改善 PCOS 大鼠卵巢形态,苍附导痰汤在此基础上还可显著升高 Akt 水平,提示苍附导痰汤可能通过激活 PI3K/Akt 通路,影响下游靶蛋白,抑制细胞凋亡并促进细胞增殖^[18]。卵泡发育障碍是 PCOS 的主要原因,与卵巢细胞的噬稳态平衡有关。研究发现,苍附导痰丸可通过上调 PI3K、Akt、mTOR 的表达并下调 LC3I、LC3II、p62 的表达水平来抑制 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞自噬,其作用机制可能与激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关^[19]。

1.2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路与炎症性疾病、免疫性疾病以及癌症等密切相关。NF- κ B 家族在哺乳动物中由 RelA/p65、c-Rel、RelB、p50 和 p52 五种成员组成。

在未激活状态下,NF- κ B 和核因子 κ B 抑制蛋白(I κ B)形成的复合物位于细胞质中并不具有活性。NF- κ B 信号通路的激活方式主要有经典途径和非经典途径两种方式^[35]。经典途径中,TNF- α 、白介素 1 β (IL-1 β)等炎性细胞因子与相应的受体结合后,激活核因子 κ B 抑制物激酶(IKK)复合物,进一步使 I κ B 分子磷酸化,释放 NF- κ B 二聚体并进入细胞核,促进相关基因的转录^[36]。非经典途径则是通过肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族特定成员的刺激,激活 NF- κ B 诱导激酶(NIK),NIK 进一步激活激酶 IKK α ,导致 p100 磷酸化并降解成 p52,p52 与 RelB 结合形成功能性异源二聚体,转移到细胞核并诱导下游基因的表达^[37]。NF- κ B 信号通路所介导的炎症反应会损伤卵巢组织以及胰岛 β 细胞,导致 PCOS 患者卵巢功能异常及糖代谢紊乱^[38]。此外,炎症因子的释放能抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性,从而诱发 PCOS-IR 的发生^[39]。

骆世存等^[20]发现 PCOS 大鼠中 TNF- α 、p65、p-p65 和磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)的表达水平较高,苍附导痰丸治疗后这些因子的表达显著降低,推测其可能通过激活 NF- κ B p65 和 JNK 来调节 PCOS 大鼠的卵巢功能及性激素水平。徐海燕等^[21]发现苍附导痰汤能抑制 TLR4 和 NF- κ B p65 的表达来减少炎症因子的释放,减轻肥胖型 PCOS-IR 大鼠卵巢多囊样改变,并促进排卵。吴晓贞等^[22]研究发现,苍附导痰汤能下调 HMGB1 的表达,抑制其介导的 TLR4/NF- κ B p65 信号通路,进而减少 PCOS 大鼠 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放。

1.3 AMPK 信号通路

AMPK 在调节能量代谢中起到关键作用,与代谢性疾病密切相关。当 AMPK 感知到 AMP/ATP 比值升高时,AMPK 被激活并促进分解代谢以产生更多的 ATP,减少合成代谢以降低 ATP 的消耗,恢复能量平衡^[40]。Leptin 是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白质,其介导的 AMPK 信号通路在调节脂肪代谢中具有重要作用^[41]。ACC 可合成丙二酰辅酶 A(malonyl-CoA),既可促进长链脂肪酸的合成,又可通过抑制 CPT-1 向线粒体的转运来减少脂肪酸的氧化^[42]。当配体(如 Leptin、APN)与其相应受体结合后,AMPK 磷酸化并激活,进而可使 ACC 失活,降低 malonyl-CoA 水平。低水平的 malonyl-CoA 不仅能抑制长链脂肪酸的合成,也使 CPT-1 的活性增强以促进脂肪酸的氧化,从而调控 PCOS 的糖脂代谢水平^[43-44]。此外,AMPK 信号通路还与细胞自噬及凋亡相关。激活后的

AMPK 可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 的活性, 促进卵巢颗粒细胞自噬, 引起卵泡发育异常, 导致排卵障碍^[45-46]。

刘颖华等^[23]研究发现, 苍附导痰汤可剂量依赖性改善 PCOS 大鼠脂质代谢情况, 其机制可能与调控 Leptin/AMPK 信号轴, 上调 CPT-1A 水平、下调 ACC1 水平有关。程天缘^[24]发现苍附导痰汤可能通过调控 Leptin/AMPK 信号通路, 降低血清中游离脂肪酸 (FFA)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 水平, 从而改善 PCOS 大鼠脂质代谢情况。研究发现, 苍附导痰汤能激活 APN/AMPK 信号通路, 促进卵巢颗粒细胞 AdipoR 基因的表达, 改善脂质代谢异常, 促进卵母细胞发育, 提高患者的妊娠率^[25-26]。Wang 等^[27]观察到苍附导痰汤可逆转 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞中 FOXK1 的高表达, 抑制细胞自噬和凋亡, 其机制可能与调控 AMPK/mTOR 通路有关。

1.4 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路由一种高度保守的三级激酶级联反应组成, 其经典途径通过逐步激活 MAP3K、MAP2K、MAPK, 调控下游转录因子, 将细胞外信号传递至细胞核内, 参与调节细胞的增殖、分化、凋亡以及炎症反应^[47]。在哺乳动物中, MAPK 家族主要由 ERK、p38 MAPK 及 JNK 组成^[48]。ERK 信号通路主要与细胞的生长及分化相关^[49], JNK 和 p38 MAPK 通路则与细胞凋亡、炎症反应相关^[50]。PCOS 患者常合并高胰岛素血症, 在高胰岛素血症状态下, 胰岛素过度激活 MAPK/ERK 通路, 导致子宫内膜细胞间的有丝分裂过度激活, 引起子宫内膜细胞功能障碍及内膜增生异常, 影响子宫内膜的容受性^[28,51]。与非 PCOS 患者相比, PCOS 患者体内 ERK 基因的表达水平显著升高^[52]。

邓姣^[28]研究发现, 苍附导痰汤可抑制 MAPK/ERK 信号通路, 显著降低 PCOS 大鼠子宫内膜组织中 p-ERK1、p-ERK2 蛋白相对表达量以及 p-ERK1/ERK1、p-ERK2/ERK2 的比值, 改善子宫内膜厚度及腺体状况, 进而提高子宫内膜容受性。研究发现, 抑制 MAPK 通路可降低核苷酸切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 的表达^[53]。Li 等^[29]研究发现, 苍附导痰丸可通过促进桥粒斑菲素蛋白 3 (PKP3) 启动子的甲基化来抑制 PKP3 的表达, 而低水平的 PKP3 能抑制 ERCC1 的表达以及 ERK1/2 和 p38 的磷酸化, 因此推测苍附导痰丸可能通过抑制 PKP3 的表达来抑制 MAPK 通路的活性, 进一步下调 ERCC1 的水平来促进卵巢颗粒细胞的增殖并抑制其凋亡。

1.5 TGF- β 1/Smad3 信号通路

TGF- β 1/Smad 信号通路可通过影响卵巢间质纤维化及性激素水平参与 PCOS 的发病过程^[54]。其中 TGF- β 1 是 TGF- β 亚家族的重要成员, 与性激素水平、卵泡与卵巢颗粒细胞的生长、发育、成熟等密切相关^[55-56]。Smad 蛋白是 TGF- β 家族受体下游的信号转导分子, 能入核调控基因的转录。Smad 蛋白共有 9 种 (Smad1-Smad9), 其中 Smad3 在调节卵巢颗粒细胞的活性及凋亡中起关键作用^[57-58]。

赵莺歌^[30]通过检测痰湿型 PCOS 患者卵泡液以及血清中 TGF- β 1、卵巢颗粒细胞中 Smad3 的水平发现, 苍附导痰丸可显著降低以上指标并抑制卵巢颗粒细胞凋亡, 从而改善患者的妊娠结局, 由此推测苍附导痰丸治疗 PCOS 不孕症患者的机制可能是通过调控 TGF- β 1/Smad3 信号通路实现的。

2 苍附导痰汤治疗 PCOS 的临床应用

2.1 调节性激素水平

正常的月经周期主要依赖于下丘脑-垂体-卵巢 (HPO) 轴的神经内分泌调节。下丘脑合成和释放的促性腺激素释放激素 (GnRH) 可作用于腺垂体, 调节垂体分泌 FSH 及 LH, LH、FSH 分别作用于卵泡膜细胞和颗粒细胞, 调控卵泡发育及性激素合成^[59]。然而, 在 PCOS 患者中, GnRH 脉冲频率增高, 通常表现为 LH 及 LH/FSH 升高, 高水平的 LH 会刺激卵泡膜细胞合成过多的雄激素, 从而抑制卵泡的成熟及排卵^[60]。一项针对 120 例 PCOS-IR 患者的研究显示, 在屈螺酮炔雌醇片 (II) 基础上加用苍附导痰汤能更有效地降低患者 LH 与 E2 水平, 且临床总有效率更高^[61]。赵鑫玉^[62]发现苍附导痰汤联合来曲唑较单纯使用来曲唑更能显著降低痰湿型 PCOS 不孕症患者的 LH、LH/FSH、T 水平, 且中西药联合使用的妊娠率为 43.3%, 而单纯使用西药的妊娠率为 16.7%。高运红等^[63]在使用达英 35 的基础上加用苍附导痰汤和针刺治疗脾虚痰湿型 PCOS 患者, 结果显示治疗后患者 FSH、LH 和 T 的水平较治疗前均显著降低, 且优于单独使用西药组。相关临床实验也支持这一发现^[64]。

2.2 改善糖脂代谢紊乱

PCOS 患者除了性激素水平紊乱外, 常常合并 IR 等糖脂代谢紊乱情况^[65]。PCOS-IR 患者外周组织 (如骨骼肌和脂肪) 对胰岛素的敏感性下降, 导致体内分泌更多的胰岛素以维持葡萄糖水平, 进一步形成代偿性高胰岛素血症。高水平的胰岛素可刺激卵巢分泌更多 T, 进一步加重 IR, 形成恶性循环。此外, 由于 IR、HA、肥胖等因素, PCOS 患者常表现出脂质代谢紊乱, 主要表现为高水平的 TC、TG、低密度脂蛋白胆固

醇 (LDL - C) 以及低水平的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C)^[66-67]。在糖代谢层面,一项接受屈螺酮炔雌醇片 (Ⅱ) 联合苍附导痰汤治疗 PCOS - IR 患者的临床研究结果显示,中西药联合使用改善 IR 的情况优于单独使用屈螺酮炔雌醇片 (Ⅱ)^[61]。唐昕燃等^[68]采用苍附导痰汤加味联合二甲双胍治疗脾虚痰湿型 PCOS - IR 患者,结果显示治疗后 PCOS - IR 患者空腹胰岛素 (FINS)、HOMA - IR 水平下降,稳态模型胰岛 β 细胞分泌指数 (HOMA - β) 水平升高,总有效率为 96.67%,显著优于单独使用二甲双胍 (总有效率为 80.00%)。在脂质代谢层面,苍附导痰汤联合通元针法可升高 HDL - C 水平,降低 TC、TG、LDL - C 等水平,改善患者脂质代谢紊乱^[69]。连方等^[25]探究了苍附导痰汤改善 PCOS 患者脂质代谢的具体机制,在常规治疗的基础上加用苍附导痰汤治疗接受体外受精 - 胚胎移植 (IVF - ET) 的痰湿型 PCOS 患者,发现加用中药可显著提高卵泡液中 APN 浓度以及卵巢颗粒细胞中脂联素受体基因 (AdipoR1/AdipoR2 mRNA) 的相对表达量,改善 PCOS 患者的脂质代谢水平,推测其机制可能与激活 APN/AMPK 信号通路有关。苍附导痰汤改善 PCOS 糖脂代谢紊乱的临床应用总结见表 3。

2.3 改善子宫内膜容受性

良好的子宫内膜容受性是胚胎着床和发育的关键因素^[70]。由于糖脂代谢紊乱、激素水平失衡、慢性炎症状态以及免疫失衡等因素,PCOS 患者的子宫内膜容受性往往较低,导致妊娠率下降^[71-73]。李永红等^[69]研究发现,在对照组上加用苍附导痰汤联合通元针法可更好地改善子宫内膜容受性,具体表现为子宫内膜厚度的增加以及卵巢体积的缩小。李俊波^[74]进一步观察了苍附导痰汤联合热敏灸疗法对于 PCOS 不孕症患者子宫内膜螺旋动脉搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI) 以及子宫内膜容积、类型的影响,结果显示以上指标均得到改善,这更加全面地评估了苍附导痰汤对于子宫内膜容受性的改善作用。此外,周丽莹等^[75]发现,苍附导痰汤联合温针灸不仅可改善子宫内膜容受性相关指标,还可提高患者的排卵率及妊娠率。

2.4 调节肠道菌群

肠道菌群作为“人类第二基因组”,在内分泌代谢疾病中发挥着重要作用。根据其宿主的关系,可将肠道菌群分为 3 大类:有益菌 (乳酸杆菌、双歧杆菌等)、有害菌 (葡萄球菌、沙门氏菌等)、中间菌 (大肠杆菌、拟杆菌等)^[76]。研究发现,PCOS 患者体内的菌群结构及功能均会发生改变^[77]。与健康人相比,PCOS 患者体内革兰氏阴性菌大量增殖,其产生的脂多糖

(LPS) 不仅促进机体发生慢性炎症,还会加重 IR,进一步导致 T 升高,从而影响 PCOS 的发生发展^[78]。姜晓琳等^[79]对肥胖型 PCOS 不孕症患者采取苍附导痰汤加二甲双胍联合穴位埋线的方法进行治疗,结果显示其肠杆菌的比例降低,乳酸杆菌及双歧杆菌的比例升高,此方法显著改善了肠道微生物稳态失衡的情况。从脑肠轴角度,那丽华等^[80]观察到苍附导痰汤可通过上调 PCOS 患者肠道革兰氏阳性菌的相对丰度及下调革兰氏阴性菌的相对丰度,来改善肠道菌群分布,进而达到治疗 PCOS 的目的。研究表明,苍附导痰丸不仅能降低革兰氏阴性菌的相对丰度,还可将原来的优势菌群拟杆菌门调整为厚壁菌门,通过影响肠道菌群的代谢来调节肠道菌群的种类和不同微生物的丰度^[81]。

2.5 抑制炎症反应

PCOS 患者体内存在慢性炎症状态^[82]。慢性炎症的发生与肥胖、IR、HA 等因素密切相关,常表现为炎症标志物如 C - 反应蛋白 (CRP)、TNF - α 、IL 的升高^[83]。李小梅^[84]在运用克罗米芬的基础上加用苍附导痰丸加减治疗 PCOS 患者,结果发现苍附导痰丸能显著降低患者血清中 TNF - α 、IL - 17 和 CRP 等炎症指标水平,且临床总有效率达 95.24%,具有良好的临床应用价值。张杏^[85]基于 NIMA 相关激酶 7 - 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NEK7 - NLRP3) 炎症小体信号通路发现,与非痰湿型 PCOS 患者及正常群体相比,痰湿型 PCOS 患者该通路相关因子 [NEK7、NLRP3、Caspase - 1、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、IL - 18] mRNA 的表达量最高,而临床试验表明苍附导痰汤能有效抑制此通路,减轻患者体内的炎症反应。

3 总结与展望

综上,苍附导痰汤治疗 PCOS 疗效显著。从作用机制上来看,苍附导痰汤可通过干预 PI3K/Akt、NF - κ B、AMPK、MAPK、TGF - β 1/Smad3 等信号通路,调节糖脂代谢水平、改善子宫内膜容受性、促进颗粒细胞增殖、抑制颗粒细胞自噬与凋亡以及炎症因子释放。在临床实践中,无论是单独使用苍附导痰汤,还是联合使用西药、针刺、穴位埋线等方法,PCOS 患者的性激素水平、糖脂代谢指标、子宫内膜容受性、肠道菌群分布以及炎症反应等情况均可得到改善。尽管苍附导痰汤在治疗 PCOS 方面表现出较好的疗效,但其临床应用和实验研究仍存在一定不足。在临床应用层面,PCOS 是一种贯穿女性整个生命周期的慢性疾病,需要长期治疗和管理,然而,目前的临床研究针对患者的随访时间普遍较短。因此,未来研究可着眼于观察其远期疗效,加强患者的随访及安全性监测。另外,当前关于苍

附导痰汤的临床研究存在样本量不足、研究设计不够严谨以及缺乏规范化标准等问题,且许多研究的治疗方式为苍附导痰汤加减或者联合西药,这可能会对疗效评估的准确性以及研究结论的可靠性产生一定影响。因此,未来应开展大规模、多中心、高质量的随机对照试验,以进一步验证其疗效。在实验研究层面,现有文章中关于苍附导痰汤改善 PCOS 患者子宫内膜容受性的研究相对较少,多集中在临床疗效的观察与对比,而对其作用靶点及信号通路的研究尚显不足。未来可加强苍附导痰汤在子宫内膜容受性方面的机制研究,以便更全面地揭示其在 PCOS 治疗中的潜在作用途径和靶点。此外,苍附导痰汤可通过多成分、多靶点干预 PCOS,其之间的相互作用与联系尚未完全明确。未来研究可结合单细胞、空间转录组、多组学等技术,从更深层次探讨苍附导痰汤治疗 PCOS 的机制,为其推广和临床应用提供更可靠的依据。

参考文献:

- [1] JOHAM A E, NORMAN R J, STENER - VICTORIN E, et al. Polycystic ovary syndrome [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(9): 668 - 680.
- [2] TEEDE H J, TAY C T, LAVEN J J E, et al. Recommendations from the 2023 international evidence - based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10): 2447 - 2469.
- [3] GUAN C, ZAHID S, MINHAS A S, et al. Polycystic ovary syndrome: a "risk - enhancing" factor for cardiovascular disease [J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(5): 924 - 935.
- [4] 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识编写组. 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2023, 43(4): 337 - 345.
- [5] SADEGHI H M, ADELI I, CALINA D, et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 583.
- [6] 周义杰, 尹巧芝. 中医对多囊卵巢综合征病机及治法的研究 [J]. *光明中医*, 2021, 36(6): 907 - 909.
- [7] 曹琳果, 李艳青, 高蕊, 等. 中医药干预多囊卵巢综合征的研究进展 [J]. *中国性科学*, 2023, 32(11): 128 - 131.
- [8] 吴本立. 妇科切要 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1999: 1.
- [9] 陈嘉明. 基于文献的生物信息技术挖掘多囊卵巢综合征中医证候及用药规律的分子机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [10] XU D, LU M, LIU Y, et al. An analysis of the clinical medication rules of traditional Chinese medicine for polycystic ovary syndrome based on data mining [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 6198001.
- [11] WU L L, ZHANG H, FAN M X, et al. Efficacy and safety of Cangfu Daotan decoction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta - analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 4395612.
- [12] 周天一, 隋娟, 孟云霄, 等. 苍附导痰丸治疗多囊卵巢综合征临床疗效的系统评价及试验序贯分析 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(5): 1235 - 1241.
- [13] 刘弯弯, 陈怡然, 杨延芳, 等. 苍附导痰丸治疗痰湿型多囊卵巢综合征的疗效及对外周血 PI3K/AKT 信号通路的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(22): 4284 - 4288.
- [14] 辛晓凤. 基于 IRS - 1/PI3K/GLUT4 通路探讨化痰法对痰湿型 PCOS 患者卵细胞质量的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [15] 唐菁婕. 基于 miR - 320 的 PI3K/Akt/GLUT4 通路探讨苍附导痰汤加味联合二甲双胍对治疗肾虚痰湿型 PCOS - IR 的妊娠结局影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [16] 官璐. 基于 INSR 甲基化探讨苍附导痰汤治疗痰湿型多囊卵巢综合征的作用机制 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [17] WANG C Y, DING C F, HUA Z J, 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]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8865647.
- [18] 张雨微, 周海丽, 丁彩飞. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢增殖和凋亡的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(4): 297 - 302.
- [19] 谢蓬蓬, 刘佳玥, 曾蕾. 苍附导痰丸含药血清调控大鼠卵巢颗粒细胞自噬的作用 [J]. *中国药房*, 2021, 32(5): 547 - 551.
- [20] 骆世存, 黄长盛, 凌静, 等. 苍附导痰丸上调 TNF - α 并激活 P65 和 JNK 改善多囊卵巢综合征的研究 [J]. *江西中医药*, 2021, 52(6): 58 - 61.
- [21] 徐海燕, 杜青, 陈娟, 等. 苍附导痰汤对肥胖型 PCOS - IR 模型大鼠卵巢 TLR4/NF - κ B p65 信号通路的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(4): 787 - 793.
- [22] 吴晓贞, 何嘉仁, 曾蕾, 等. 基于 TLR - 4/NF - κ B 信号通路探讨苍附导痰汤对痰湿型多囊卵巢综合征大鼠的治疗作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(3): 307 - 312.
- [23] 刘颖华, 王昕, 张阳, 等. 从脂代谢角度探讨苍附导痰汤治疗肥胖型多囊卵巢综合征大鼠的作用机制 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(1): 6 - 9.
- [24] 程天缘. 苍附导痰汤治疗痰湿证 PCOS 合并脂代谢异常的临床观察及机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [25] 连方, 崔文娜, 相珊. 苍附导痰汤对痰湿型 PCOS 卵巢颗粒细胞脂联素受体基因的表达及妊娠结局的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9): 4725 - 4728.
- [26] 宋梦杨. 基于 AMPK 通路探讨苍附导痰汤颗粒对痰湿型多囊卵巢综合征患者 IVF - ET 结局的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [27] WANG C Y, YU J, DING C F, et al. CangFu Daotan decoction improves polycystic ovarian syndrome by downregulating FOXK1 [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2023, 39(1): 2244600.
- [28] 邓姣. 基于 MAPK/ERK 信号通路探讨痰湿阻滞型多囊卵巢综合征子宫内膜容受性的分子生物学基础 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [29] LI Y, WU H C, GUO Y, et al. Cangfu Daotan Wan alleviates polycystic ovary syndrome with phlegm - dampness syndrome via disruption of the PKP3/ERCC1/MAPK axis [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 134.
- [30] 赵莺歌. 基于 TGF - β 1/Smad3 通路探讨苍附导痰丸配方颗粒对于痰湿型多囊卵巢综合征患者 IVF - ET 结局的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.

- [31] SAVOVA M S, MIHAYLOVA L V, TEWS D, et al. Targeting PI3K/AKT signaling pathway in obesity[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 159:114244.
- [32] LEIPHRAPAM P D, ARE C. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a target for colorectal cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6):3178.
- [33] 刘姣, 赵明阳, 梁弘, 等. 中药干预多囊卵巢综合征相关信号通路的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(8):1432 – 1438.
- [34] 朱琴玲, 孙贇. 多囊卵巢综合征内分泌异常的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(6):608 – 614.
- [35] GUO Q, JIN Y Z, CHEN X Y, et al. NF – κ B in biology and targeted therapy; new insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):53.
- [36] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF – κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12:716469.
- [37] MUSSBACHER M, DERLER M, BASÍLIO J, et al. NF – κ B in monocytes and macrophages – an inflammatory master regulator in multi-talented immune cells[J]. Front Immunol, 2023, 14:1134661.
- [38] 张逸, 陈萍, 吴悦靓, 等. 中药调控 NF – κ B 信号通路改善多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中国药房, 2024, 35(17):2181 – 2187.
- [39] 姚建莉, 梁永林, 任梦函, 等. 大黄糖络丸通过调控 PI3K – Akt/NF – κ B 信号通路减轻糖尿病大鼠大血管炎症反应[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(4):646 – 652.
- [40] KEERTHANA C K, RAYGINIA T P, SHIFANA S C, et al. The role of AMPK in cancer metabolism and its impact on the immunomodulation of the tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2023, 14:1114582.
- [41] FAN X, YUAN W S, HUANG W D, et al. Recent progress in leptin signaling from a structural perspective and its implications for diseases[J]. Biochimie, 2023, 212:60 – 75.
- [42] WANG Y, YU W X, LI S, et al. Acetyl – CoA carboxylases and diseases[J]. Front Oncol, 2022, 12:836058.
- [43] 吕丹, 金迪, 隋国媛, 等. 基于 AMPK 调控 ACC/CPT1 信号通路介导脂肪酸代谢探究化痰祛痰方含药血清对 HepG2 细胞脂质沉积的影响[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(3):194 – 197, 286.
- [44] 马桦, 齐大河, 陈雯玥, 等. AMPK 及 mTOR 与多囊卵巢综合征的关系及中药干预研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2):164 – 170.
- [45] LI M Y, LIU L Z, XIN Q H, et al. Downregulation of mTORC1 and Mcl – 1 by lipid – oversupply contributes to islet β – cell apoptosis and dysfunction[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2023, 1868(7):159332.
- [46] 李莹, 陈建玲, 吴佩蔚, 等. 基于 P53/AMPK 通路车前子醇提取物对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞自噬的作用研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(7):76 – 80.
- [47] SINGH S K, ROY R, KUMAR S, et al. Molecular insights of MAP4K4 signaling in inflammatory and malignant diseases[J]. Cancers, 2023, 15(8):2272.
- [48] MORDENTE K, RYDER L, BEKKER – JENSEN S. Mechanisms underlying sensing of cellular stress signals by mammalian MAPS kinases[J]. Mol Cell, 2024, 84(1):142 – 155.
- [49] BAHAR M E, KIM H J, KIM D R. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):455.
- [50] YUE J C, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7):2346.
- [51] 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.
- [52] 任文超, 刘建新, 祁秀娟, 等. 二甲双胍对卵巢颗粒细胞 IRS – 1 及 ERK – 2 基因表达的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2013, 32(3):154 – 156, 171.
- [53] 岳玉琴, 王田. 八珍化积汤增强人卵巢癌细胞株 SKOV – 3/DDP 化疗敏感性的作用与机制研究[J]. 中药材, 2023, 46(8):2062 – 2066.
- [54] 闫雪, 马书鸽, 雷琼, 等. 六味地黄丸通过抑制 TGF – β 1/SMAD 信号通路对多囊卵巢综合征大鼠内分泌代谢的影响[J]. 药物评价研究, 2022, 45(12):2494 – 2500.
- [55] 申思晋, 平毅. TGF – β /Smads 信号通路在常见妇科疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(2):259 – 263.
- [56] BABA A B, RAH B, BHAT G R, et al. Transforming growth factor – beta (TGF – β) signaling in cancer – a betrayal within[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:791272.
- [57] 蒙国鑫, 周涛. 去泛素化酶对 TGF – β /Smads 通路调控机制研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2024, 22(1):8 – 13.
- [58] CHEN L, KONG C X. SIRT2 – dependent DKK1 deacetylation aggravates polycystic ovary syndrome by targeting the TGF – β 1/Smad3 signaling pathway[J]. Gynecol Endocrinol, 2024, 40(1):2353733.
- [59] GOODMAN R L, HERBISON A E, LEHMAN M N, et al. Neuroendocrine control of gonadotropin – releasing hormone: pulsatile and surge modes of secretion[J]. J Neuroendocrinol, 2022, 34(5):e13094.
- [60] SANCHEZ – GARRIDO M A, TENA – SEMPERE M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies[J]. Mol Metab, 2020, 35:100937.
- [61] 蒋鑫芳. 苍附导痰汤联合屈螺酮炔雌醇片(II)治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床效果[J]. 临床合理用药, 2024, 17(7):91 – 94.
- [62] 赵鑫玉. 苍附导痰汤联合来曲唑治疗痰湿阻滞型 PCOS 不孕患者的临床疗效观察[D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2023.
- [63] 高运红, 蔡淑芳, 孙立芳, 等. 苍附导痰汤加减联合针刺治疗多囊卵巢综合征脾虚痰湿证患者临床疗效观察[J]. 河北中医学报, 2024, 39(2):26 – 29.
- [64] 姚芳. 苍附导痰丸加减配合针刺治疗多囊卵巢综合征脾虚痰湿型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2024, 40(4):623 – 626.
- [65] ARMANINI D, BOSCARO M, BORDIN L, et al. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8):4110.
- [66] 程天缘, 王昕. 多囊卵巢综合征合并糖脂代谢异常中西医结合研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(3):73 – 78.
- [67] 曾宇, 赵琳. 多囊卵巢综合征糖、脂代谢异常的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(3):263 – 268.

- [68] 唐昕燃,胡真榕,王静,等. 基于“三辨模式”运用苍附导痰汤加味治疗多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 湖南中医杂志,2023,39(12):15-19.
- [69] 李永红,刘玉洁,赵燕燕,等. 苍附导痰汤联合通元针法对脾虚痰湿型多囊卵巢综合征患者脂代谢、性激素和子宫内膜容受性的影响[J]. 现代生物医学进展,2023,23(3):519-523.
- [70] MA J Y,GAO W Y,LI D. Recurrent implantation failure;a comprehensive summary from etiology to treatment[J]. Front Endocrinol, 2023,13:1061766.
- [71] PATHARE A D S,HINDUJA I,MAHADIK R C. Basic aspects of endometrial receptivity in PCOS patients[J]. Mol Biol Rep, 2022,49(2):1519-1528.
- [72] 卢凤娟,丛晶,王宇,等. 多囊卵巢综合征子宫内膜容受性障碍机制研究进展[J]. 生殖医学杂志,2022,31(6):862-866.
- [73] 周昕玥,魏林飞,张学红. PCOS 子宫内膜容受性障碍的机制与治疗研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版),2023,49(1):79-86.
- [74] 李俊波. 热敏灸疗法联合加减苍附导痰汤对痰湿型多囊卵巢综合征不孕症子宫内膜容受性的影响[J]. 江西中医药,2024,55(7):52-55,58.
- [75] 周丽莹,叶爱利,王松猫,等. 苍附导痰汤联合温针灸对多囊卵巢综合征子宫内膜容受性的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2024,22(9):127-130.
- [76] 张宁,李菲,李玲,等. 肠道菌群与多囊卵巢综合征关系的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2018,45(1):101-105.
- [77] 张娟娟,王景龙. 基于肠道菌群探讨多囊卵巢综合征的发病机制及中医药干预研究进展[J]. 中医药学报,2024,52(9):92-97.
- [78] 周昕玥,李宁,魏林飞,等. 肠道菌群及肠道代谢物与多囊卵巢综合征的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2024,43(1):42-47.
- [79] 姜晓琳,刘静,张阳,等. 苍附导痰汤加二甲双胍联合穴位埋线对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者免疫功能及肠道菌群的影响[J]. 临床误诊误治,2020,33(8):51-56.
- [80] 那丽华,刘秋梅,李永忠,等. 基于“化痰祛湿”探讨苍术导痰汤对多囊卵巢综合征肠道菌群的影响[J]. 中医临床研究,2024,16(4):97-103.
- [81] 徐世倩. 研究苍附导痰丸对痰湿型 PCOS 的临床疗效及对其肠道菌群的影响[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2020.
- [82] KELLY C C,LYALL H,PETRIE J R,et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab,2001,86(6):2453-2455.
- [83] 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.
- [84] 李小梅. 苍附导痰丸加减化痰治疗多囊卵巢综合征的疗效及对血清 TNF- α 、IL-17 水平的影响[J]. 四川中医,2022,40(9):171-174.
- [85] 张杏. 基于 NEK7-NLRP3 炎症小体信号通路探讨苍附导痰汤在痰湿型多囊卵巢综合征中的作用机制[D]. 济南:山东中医药大学,2023.

Research Progress on Cangfu Daotan Decoction in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

FAN Bingying^{1,2}, SHANG Tingting^{1,2}, ZHUANG Zixun^{1,2}, CHEN Wenyue^{1,2}, REN Qingling^{1,2}

1. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Jiangsu Chinese Medicine Clinical Innovation Center of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Nanjing 210029, China

Abstract Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common reproductive endocrine and metabolic disorder disease and its incidence is increasing year by year. The pathogenesis of this disease has not been clarified, which is also a major challenge in clinical treatment. Cangfu Daotan Decoction, derived from the secret recipe for diagnosis and treatment of Ye Tianshi Nvke Zhenzhi Mifang, is particularly effective in the treatment of PCOS. Studies have found that Cangfu Daotan Decoction exerts therapeutic effects by regulating phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase (PI3K/Akt), nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B), adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and transforming growth factor- β 1/SMAD family member 3 (TGF- β 1/Smad3) signaling pathways. In clinical studies, Cangfu Daotan Decoction alone or modified Cangfu Daotan Decoction or in combination with western medicines or external therapies not only can alleviate the clinical symptoms of PCOS, but also are safe and effective, which are worthy of clinical application. This article systematically summarized the research progress of Cangfu Daotan Decoction by analyzing the mechanisms and clinical studies, in order to provide references for further basic experimental research and evidence to support the promotion of Cangfu Daotan Decoction for the treatment of PCOS in the future.

Key words Polycystic ovary syndrome; Cangfu Daotan Decoction; Signaling pathways; Mechanism; Clinical research