

## PCOS中的自噬异常及中医药靶向干预的研究进展

杨鑫鑫<sup>1</sup>, 贾志诚<sup>1</sup>, 石梦雨<sup>1</sup>, 李永谦<sup>1</sup>, 王培璇<sup>1</sup>, 郭颖<sup>2\*</sup>

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014;

2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

**[摘要]** 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的妇科内分泌和生殖功能障碍性疾病,主要临床表现为排卵障碍、胰岛素抵抗、高雄激素血症、肥胖等,该病的发生发展与细胞凋亡、自噬、氧化应激、炎症反应等生物调控过程密切相关。自噬作为一种维持细胞稳态的清除机制,在维持卵母细胞生长、发育和成熟过程中发挥着关键作用,探究疾病发生发展过程中的自噬机制,有助于设计通过调控自噬干预PCOS的治疗方法。现有研究表明,自噬在PCOS的发病过程中起着重要作用,能够多层次、多途径、多靶点影响疾病进展。中医药通过靶向自噬信号通路、调控因子及非编码单链RNA分子的表达,来调控PCOS患者卵巢颗粒细胞自噬或子宫内膜自噬,从而缓解炎症、调节PCOS代谢障碍、平衡激素水平,有效改善PCOS胰岛素抵抗、高雄激素血症、排卵障碍等病理状态。该文章对治疗PCOS的中药复方和中药提取物及涉及的主要自噬通路和调控因子进行归纳总结,以期从中医药调控自噬的角度为今后PCOS的治疗提供相关参考和建议。

**[关键词]** 多囊卵巢综合征; 自噬; 信号通路; 调控因子; 机制; 中药复方; 中药提取物

**[中图分类号]** R259;R588.6;R711.75 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)03-0313-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20241894 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240612.1015.002>

**[网络出版日期]** 2024-06-12 12:37:43

### Autophagy Abnormalities in PCOS and Targeted Treatment with Traditional Chinese Medicine: A Review

YANG Xinxin<sup>1</sup>, JIA Zhicheng<sup>1</sup>, SHI Mengyu<sup>1</sup>, LI Yongqian<sup>1</sup>, WANG Peixuan<sup>1</sup>, GUO Ying<sup>2\*</sup>

(1. *The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250014, China*; 2. *Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011, China*)

**[Abstract]** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common gynecological endocrine and reproductive disorder, with the main clinical manifestations including ovulation failure, insulin resistance, hyperandrogenism, and obesity. Its occurrence and development are closely related to cellular regulatory mechanisms such as apoptosis, autophagy, oxidative stress, and inflammatory response. Autophagy, as a clearance mechanism that maintains cellular homeostasis, plays a crucial role in maintaining the growth, development, and maturation of oocytes. Exploring the mechanism of autophagy during the occurrence and development of diseases can help develop treatment methods for PCOS by regulating autophagy. Studies have shown that autophagy plays an important role in the pathogenesis of PCOS, and it can affect the occurrence and development of PCOS through multiple pathways, levels, and targets. Traditional Chinese medicine (TCM) regulates autophagy in ovarian granulosa cells or endometrium of patients with PCOS by targeting the expression of autophagy signaling pathways, regulatory factors, and non-coding single-stranded RNA molecules, thereby alleviating inflammation, regulating metabolism disorders, and balancing hormone levels in PCOS. Accordingly, TCM can ameliorate pathological conditions such as insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulation failure in PCOS. This article summarizes the TCM formulas and extracts for the treatment of PCOS, as well as the main autophagy pathways and regulatory factors involved, aiming to provide reference and suggestions for the future treatment of PCOS with TCM by regulating autophagy.

**[收稿日期]** 2024-01-24

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82374505);山东省自然科学基金项目(ZR2023MH219);济南市科技发展计划项目(202225005);泰山青年学者计划项目(202211353)

**[第一作者]** 杨鑫鑫,在读硕士,从事中医药在辅助生殖领域的研究,E-mail:yangxinxin1022@163.com

**[通信作者]** \*郭颖,博士,副主任医师,从事中医药在辅助生殖领域的研究,E-mail:7100916@sducm.edu.cn

**[Keywords]** polycystic ovary syndrome (PCOS); autophagy; signaling pathway; regulatory factor; mechanism; traditional Chinese medicine(TCM) formula; TCM extract

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种复杂的内分泌和生殖功能障碍性疾病,以排卵障碍、高雄激素血症、胰岛素抵抗、肥胖等为主要临床特征,该病不仅能够降低女性生育能力导致不孕,还会因一系列临床症状影响女性的精神和心理健康。在过去20多年,对PCOS的生理病理机制和临床诊断研究取得颇多建树,但对于PCOS的靶向治疗和精准调控方面的突破仍是诸多学者探究的目标<sup>[1-2]</sup>。最近一项有关中国女性妇科疾病患病现状的横断面研究显示,多囊卵巢综合征以19.04%的占比位居高位<sup>[3]</sup>,因此,对PCOS有效治疗的研究、守护女性健康仍是妇科疾病领域研究的重点。

自噬是介导各种细胞物质到溶酶体降解和再循环的主要机制,能够清除受损细胞器、错误折叠的蛋白质和脂滴,对维持细胞稳态至关重要<sup>[4]</sup>,探析自噬分子机制,寻求疾病治疗靶点也是当下生命科学领域研究的热点话题。PCOS的本质是一种慢性低度炎症,自噬与炎症之间存在关联,自噬缺陷能够导致组织损伤、坏死、炎症水平升高、诱导氧化应激和致癌突变,而完整的自噬则可以抑制炎症和癌症的发生<sup>[5-6]</sup>,自噬与PCOS的发病密切相关。本文总结归纳PCOS状态下所涉及的主要自噬通路和自噬相关因子,同时,依据其中医学病因病机和个体化临床诊疗特点,分类综述了中药复方及天然中药活性成分靶向自噬干预PCOS的研究进展。

## 1 PCOS状态下的自噬调控机制

### 1.1 主要信号通路

**1.1.1 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)** PI3K的主要作用是磷酸化磷脂酰肌醇脂质,参与控制炎症反应、细胞增殖和细胞存活。Akt是PI3K的下游信号器,经PI3K磷酸化被激活。PI3K/Akt调节细胞增殖、分化、代谢和细胞骨架重组,诱导细胞凋亡和癌细胞存活,与卵泡发育和多种疾病相关,被磷酸化激活后能够负向调控自噬水平,保护细胞和组织损伤,抑制氧化应激并改善过度自噬,是中医药调控PCOS自噬的研究当中,相关性较高、较为重要的通路。研究表明,与非PCOS组相比,无论是在PCOS实验动物模型还是在人卵巢颗粒细胞中,PI3K/Akt磷酸化水平均是不显著的,自噬标志物水平较高,经过治疗PCOS颗粒细胞中PI3K/Akt通路被激活,自噬标志物水平明显下降,闭锁卵泡数量减少,有效改善了卵泡发育状态异常所导致的排卵障碍<sup>[7]</sup>。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是自体吞噬过程中的关键蛋白,主要通过PI3K/Akt途径被激活,实现对细胞生长、发育、成熟等多种生理功能的调控作用,同时也常受腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路的调控。mTOR可形成2种不同蛋白质复合物的催化亚基,为mTORC1和mTORC2,在调节从蛋白质合成到自噬的许多基本细胞生物过程中发挥关键作用,其中,mTORC1能够被PI3K/Akt激活后负调控自噬,促进卵泡生长发育,导致颗粒细胞变性最终引起卵泡闭锁和卵母细胞正常减数分裂,从而维持机体正常的排卵功

能。在PCOS中,mTOR水平降低导致卵泡发育异常,卵泡闭锁和卵母细胞减数分裂被抑制,最终导致排卵障碍<sup>[8]</sup>。

Chemerin是一种与肥胖和代谢综合征相关的新型脂肪细胞因子,不仅能够促进内皮细胞自噬,调控血管新生,还能介导线粒体活性氧的产生,激活AMPK,抑制mTOR活性,从而调控自噬相关蛋白的表达,在促进脂肪生成、调节免疫和葡萄糖代谢方面发挥作用。Chemerin在卵巢中显著表达,通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路促进PCOS患者COV434颗粒细胞系自噬,从而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡<sup>[9]</sup>,同时,Chemerin升高也能够诱导PCOS患者的胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。

叉头框(Fox)蛋白广泛存在于各种哺乳动物组织中,参与调节自噬和泛素-蛋白酶系统这2种主要的细胞内清除机制,以消除受损的蛋白质和细胞器。在Fox基因缺陷小鼠中,包括自噬蛋白在内的维持细胞稳态的基因表达水平会降低,表明Fox与自噬的相关性<sup>[11]</sup>,其成员FoxO1是Akt的主要靶点,也是沉默信息调节因子1(SIRT1)的重要效应器,影响全身的能量稳态<sup>[12]</sup>,已被证明在糖脂代谢、胰岛素抵抗和氧化应激中起着关键作用<sup>[13-14]</sup>。在PCOS中,患者的雄激素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、葡萄糖转运蛋白4水平的变化能够通过FoxO1通路影响机体的糖代谢,诱导胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。

**1.1.2 p53/AMPK与SIRT1/AMPK** p53/AMPK是调控自噬的经典信号通路,具有双重自噬调控作用。在细胞核中,p53的两个靶向基因产物Sestrin1和Sestrin2能通过转录非依赖途径激活AMPK从而磷酸化结节性硬化复合物TSC2,抑制mTOR活性,促进细胞自噬<sup>[15]</sup>;在细胞质中,p53则抑制AMPK的表达,负性调控细胞自噬<sup>[16]</sup>。多项基础研究结果显示,与正常小鼠相比,PCOS小鼠体内p53表达降低,AMPK蛋白磷酸化水平升高,mTOR蛋白磷酸化水平下降,自噬相关标志物表达上调,表明PCOS小鼠体内自噬异常可能与p53/AMPK通路有关<sup>[17-18]</sup>。

SIRT1是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性组蛋白脱乙酰化酶家族成员之一,可以调控AMPK活化,乙酰化自噬相关蛋白(ATG)、Fox和微管相关蛋白1-轻链3(LC3)来调节自噬<sup>[19]</sup>。在来曲唑诱导的PCOS大鼠模型中,卵巢组织中SIRT1和AMPK的活化水平显著降低<sup>[20]</sup>,表明PCOS卵巢中的自噬可能受SIRT1/AMPK的调控。

**1.1.3 Ras同源基因家族(Rho)A/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(ROCK)** Rho有A~G共7个亚型,是最小的单体GTP结合蛋白,属于大鼠肉瘤蛋白Ras超家族的Rho亚族成员,ROCK是Rho的效应子,有ROCK1和ROCK2两个亚型,RhoA通过与位于ROCK的C端部分的Rho结构域结合激活ROCK<sup>[21]</sup>。RhoA/ROCK信号与细胞骨架共同参与促进早期自噬体的形成,肌动蛋白微丝骨架、PI3K和自噬蛋白Beclin-1在同一结构中共表达,并参与自噬体的形成<sup>[22]</sup>,阻断RhoA/ROCK通路,可以破坏细胞骨架完整性并抑制过度自噬<sup>[23]</sup>。RhoA显著上调,促进卵巢颗粒细胞自噬和细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

## 1.2 调控因子

**1.2.1 p62、Beclin-1 和 LC3** p62 蛋白是细胞自噬的降解底物,在完整自噬中,随着自噬作用的增强,细胞中的 p62 蛋白表达水平降低,而在肿瘤等自噬缺陷性疾病当中,常见 p62 水平上调<sup>[25]</sup>。在 PCOS 中, p62 水平下调,促进自噬,诱导活性氧产生,激活 p38 和 JNK 通路,引起高雄激素血症<sup>[26]</sup>。Beclin-1 是最早被发现的与 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相互作用的哺乳动物自噬相关蛋白之一<sup>[27]</sup>,是调控自噬启动的关键因子,通过与 VPS34 结合形成复合物,诱导自噬初始囊泡的形成<sup>[28]</sup>,对于自噬相关标志物的研究具有里程碑式的意义。LC3 是自噬体膜形成的关键蛋白,在 LC3 的胞质中,前体蛋白 LC3 I 与磷脂酰乙醇胺 PE 的氨基偶联,形成 LC3-磷脂酰乙醇胺复合物 LC3 II,并被募集到自噬体膜上参与形成自噬体,自噬体与溶酶体结合形成自噬溶酶体复合物后自噬体被溶酶体吞噬,自噬溶酶体腔内的 LC3 II 也被降解,因此 LC3 II 作为自噬标志物反映了饥饿诱导的自噬活性<sup>[29]</sup>。PCOS 的相关实验中实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)结果显示,与特定疗法干预组和非 PCOS 组相比,PCOS 患者或动物模型的卵巢组织中的 Beclin-1 和 LC3 呈现过表达, p62 呈现低表达,提示 PCOS 患者或动物实验模型中存在自噬异常。

**1.2.2 ATG** 成熟自噬体的形成包括多个 ATG 蛋白在吞噬小体前结构处成核、伸长、成熟、融合、降解<sup>[30]</sup>。在哺乳动物中,饥饿诱导的自噬约受 20 种 ATG 蛋白的调控,这些 ATG 蛋白可依据调节自噬途径不同阶段的功能特点分为 5 类<sup>[25]</sup>: ①unc-51 样激酶(ULK)激酶核心复合物,包括 ULK1/2、ATG13、视网膜母细胞瘤卷曲螺旋蛋白 1(RB1CC1)/200 kD 的黏着斑激酶家族相互作用蛋白(FIP200)和 ATG101; ②Ⅲ类 PI3K 复合物 I,包括囊泡分选蛋白(VPS)34、VPS15、Beclin-1 和 ATG14L; ③ATG9A 运输系统,包括 ATG9A、WD 重复结构域磷酸肌醇互作蛋白(WIPI)1/2 和 ATG2A; ④ATG12 泛素样偶联系统,包括 ATG12、ATG7、ATG10、ATG5 和 ATG16L1; ⑤LC3 泛素样偶联系统,包括 LC3A-C、ATG7、ATG3 和 ATG4A-D。ATG5<sup>[31]</sup>和 ATG7<sup>[32]</sup>自噬基因缺陷的小鼠,其脂肪生成受到损害,导致脂肪积累降低,表明自噬对脂肪生成具有促进作用,这为自噬降解途径在维持代谢健康方面的重要性提供了依据<sup>[33]</sup>,在 PCOS 实验模型中,ATG 表达上调,且以 ATG12 泛素样偶联系统中的 ATG7 上调最具特征性<sup>[34-36]</sup>,表明 PCOS 肥胖的发生与自噬相关蛋白升高存在一定关联性。

**1.2.3 Toll 样受体 4(TLR4)** 有学者认为 PCOS 患者肠道内环境平衡被打破,肠道菌群发生变化,导致存在于革兰氏阴性菌细胞外膜的过多的脂多糖透过肠上皮入血造成慢性低度炎症<sup>[37]</sup>。TLR4 是脂多糖调控慢性炎症机制的重要下游蛋白,在糖蛋白 CD14 的作用下被激活<sup>[38]</sup>,后以 Toll 样受体关键接头分子髓样分化因子 88(MyD88)依赖性方式充当自噬的传感器<sup>[39]</sup>,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,与自噬相关蛋白 Beclin-1 相互作用,减少 Beclin-1 与 Bcl-2 的结合,诱导细胞自噬<sup>[40]</sup>,同时,TLR4 也可激活 VPS34 形成胞

质 LC3 聚集体诱导细胞自噬<sup>[41]</sup>。表明自噬可以通过调节炎症水平,调控 PCOS 患者脂质代谢和卵泡发育。

**1.2.4 过氧化物酶增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )** PPAR $\gamma$  是一种配体激活的核转录调控因子,在各种代谢途径的调节中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。PPAR $\gamma$  在脂肪组织、卵巢和巨噬细胞中大量表达,与脂肪细胞分化<sup>[43]</sup>、葡萄糖稳态调节<sup>[44]</sup>及炎症反应控制<sup>[45]</sup>等生物学过程相关,PPAR $\gamma$  被激活能够促进神经前体细胞表达的发育下调基因 4 蛋白(NEDD4)基因介导的自噬和 Akt 磷酸化,改善 PCOS 卵巢状态,抑制颗粒细胞增殖并促进细胞凋亡<sup>[46-47]</sup>。KIM 等<sup>[48]</sup>的研究中使用基因表达谱确定了 PPAR $\gamma$  是排卵前颗粒细胞中黄体酮受体调节的靶标,在正常生理条件下,PPAR $\gamma$  在卵泡生成过程中持续上调直至卵泡成熟至最大,在排卵期间又可通过调控孕酮受体调节小鼠排卵<sup>[49]</sup>。

**1.3 微 RNA(miRNA)** miRNA 是关键的转录后调节因子,控制细胞生长发育过程。正常人类卵泡液中 miRNA 的表达与 PCOS 女性卵泡液中不同,且表达差异的 miRNA 主要集中在卵巢颗粒细胞中<sup>[50]</sup>。在来曲唑诱导的 PCOS 大鼠子宫中也存在 miRNA 的差异表达<sup>[51]</sup>,表明 miRNA 的差异表达可能和 PCOS 的发病机制相关。

**1.3.1 miR-223-3p** miR-223 调节各种细胞的增殖、自噬,能够靶向 FoxO3 抑制其表达,进而抑制自噬,诱导心肌纤维化<sup>[52]</sup>,下调 miR-223-3p 则升高 FoxO3 的表达水平增强自噬,促进间充质干细胞成骨分化<sup>[53]</sup>。一项识别 PCOS 高敏感性和稳定性的生物标志物的研究结果显示<sup>[54]</sup>,PCOS 大鼠胰腺外泌体中 miR-223-3p 表达下调,导致维持胰岛素分泌和正常血糖水平的核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和血清白细胞介素(IL)-6 的炎症和自噬作用过度激活,以及随之引起的  $\beta$  细胞死亡,最终造成胰岛素抵抗。

**1.3.2 miR-17-5p** miR-17-5p 与自噬蛋白 Beclin-1 呈负相关,低表达的 miR-17-5p 能够诱导 Beclin-1 的过表达,促进细胞自噬<sup>[55]</sup>。在 PCOS 的卵泡液和卵巢颗粒细胞中,miR-17-5p 的表达降低,而过表达 miR-17-5p 能够促进细胞增殖,减缓卵巢颗粒细胞凋亡,这可能与 miR-17-5p 抑制细胞自噬相关<sup>[56]</sup>。

## 2 中医药干预自噬治疗 PCOS

中医古籍无“多囊卵巢综合征”的病名,按其临床表现可归属于“闭经”“不孕”“月经后期”“癥瘕”的范畴。窠囊理论是揭示多囊卵巢综合征中医学发病机制起源最久、研究最广泛的理论之一,元代朱丹溪在《丹溪心法》中提出:“自气成积,自积成痰,痰夹瘀血,遂成窠囊”之说,首次指出多囊卵巢综合征痰瘀互结的病因病机。《傅青主女科》云:“经水出诸肾”,言明肾为天癸之源、先天之本,各种月经病的病理基础在于肾虚。清代陈修园的《妇科要旨·种子》篇中论述:“妇人无子,皆因经水不调,经水所以不调者,皆由内有七情之伤”,《杂病源流犀烛痰饮源流》亦言:“七日食痰,饮食不消,或夹瘀血,遂成窠囊”,表明多囊卵巢综合征的形成亦与后天饮食、情志因素、生活习惯、环境因素等造成的痰湿、气滞、血瘀等病理因素密切相关。PCOS 发病涉及肝脾肾等脏腑,以肾虚为本,痰湿、气滞、血瘀为标,病理性质属虚实夹杂的本虚

标实之证<sup>[57]</sup>。故中药治疗当以补肾为基础,根据临床表现灵活施以健脾化痰祛湿、疏肝理气散结、活血化瘀消癥等法。

## 2.1 中药复方

**2.1.1 补肾类** 归术益坤方是国医大师柴嵩岩以补肾健脾、养血通利为治则,从肺、脾、肾三脏论治属脾肾不足、湿浊结聚证型的PCOS而自拟的经验方剂<sup>[58]</sup>,可祛除体内浊热,降低PCOS大鼠血清内脂多糖水平,下调TLR4表达和NF- $\kappa$ B通路的激活,从而抑制炎症因子IL-18、TNF- $\alpha$ 的分泌,缓解炎症、改善PCOS代谢和排卵异常<sup>[18-19,59]</sup>,又能够激活p53/AMPK通路,活化Sestrin2蛋白,增加mTOR表达水平,降低Beclin-1蛋白mRNA和LC3 mRNA的表达,从而抑制颗粒细胞自噬<sup>[60-61]</sup>。Sestrin2参与细胞内的特异性自噬,通过抑制PI3K/Akt/mTORC1和NADPH氧化酶4信号通路促进线粒体自噬,从而抑制活性氧的积累<sup>[60]</sup>、减弱NOD样受体蛋白3(NLRP3)激活和炎症反应<sup>[61]</sup>,维持细胞活力和正常功能。

六味地黄丸源自张仲景《金匱要略》的“八味地黄丸”,后经钱乙加减而成,是治疗“肾阴虚”证的重要方剂,对于月经不调等女性卵巢功能障碍性疾病有显著疗效,在治疗PCOS中的应用也较为广泛。PI3K/Akt是调控自噬的上游信号通路,FoxO1作为Akt的下游靶蛋白,是调节能量代谢的重要因子,能够促进糖异生,其在细胞中的过表达使自噬基因水平上调<sup>[11]</sup>,对于维持自噬降解活性至关重要<sup>[62]</sup>。六味地黄丸能够调控PI3K/Akt/FoxO1通路有益地调节PCOS患者性激素水平和卵巢多囊样变化,减轻高雄激素血症,改善胰岛素抵抗<sup>[63]</sup>。

**2.1.2 健脾类** 苍附导痰丸具有健脾理气、化痰祛湿之效,其主药香附为妇科调经之要药,又能疏肝理气调经,是治疗痰湿型PCOS患者的常用方剂<sup>[64]</sup>。研究表明,苍附导痰丸治疗组细胞中PI3K、Akt、mTOR mRNA的相对表达量显著升高,中、高剂量组Beclin-1、LC3 II、LC3 I、p62 mRNA自噬标志物的相对表达量显著降低,提示苍附导痰丸可能通过激活PI3K/Akt/mTOR通路抑制颗粒细胞自噬<sup>[65]</sup>。痰湿型PCOS患者颗粒细胞中miR-17-5p/ATG7的表达存在差异,用苍附导痰汤进行干预后,患者的miR-17-5p表达升高,自噬相关基因ATG7相对表达量显著降低,痰湿症状得到改善,卵细胞质量和胚胎发育潜能均有所提高,通过双萤光素酶实验证实,miR-17-5p是ATG7的相关联microRNA,miR-17-5p可以负向调控ATG7的表达,表明苍附导痰汤通过上调miR-17-5p的表达来降低ATG7的水平,从而抑制颗粒细胞自噬,改善痰湿型PCOS患者的IVF治疗结局<sup>[35]</sup>。

二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,具有健脾益气、燥湿化痰之效,是脾虚痰湿型PCOS患者临床常用方剂。基础研究发现,基于“痰湿不孕”理论指导下的二陈汤能够显著改善痰湿型PCOS大鼠内分泌及脂质代谢水平,缓解PCOS胰岛素抵抗,可能与其上调PCOS大鼠子宫内膜自噬基因ATG7的表达水平,改善PI3K、Akt活性,从而提高了葡萄糖转运蛋白4的表达有关<sup>[34,66]</sup>。

**2.1.3 疏肝类** 逍遥散具有疏肝解郁、养血健脾之效,用含有逍遥散的大鼠血清处理PCOS颗粒细胞,可以激活Akt/

mTOR/核糖体S6蛋白激酶1(S6K I)通路,减少LC3 I向LC3 II的转变,抑制细胞自噬<sup>[67]</sup>。

**2.1.4 活血类** 桂枝茯苓丸出自《金匱要略》妊娠病脉证并治篇,是治疗“妇人有癥病”的方剂,有活血化瘀利水,祛瘀消癥的作用。用桂枝茯苓丸灌服PCOS伴胰岛素抵抗大鼠后,大鼠卵巢组织Akt、mTOR蛋白磷酸化水平明显升高,自噬蛋白Beclin-1、ATG5与LC3 II的表达量呈降低趋势,其中,高剂量组降低最显著,提示桂枝茯苓丸对自噬的影响可能呈剂量依赖性,一定量的桂枝茯苓丸能够有效激活PCOS大鼠卵巢组织内的PI3K/Akt/mTOR信号通路,降低Beclin-1等自噬标志物的水平,从而抑制PCOS自噬,有效改善PCOS内分泌代谢,促进卵泡正常生长、发育和成熟<sup>[68]</sup>。桂枝茯苓丸含药血清体外培养PCOS小鼠卵巢颗粒细胞的实验结果显示,与模型组相比,桂枝茯苓丸各剂量组中Beclin-1、LC3 II/LC3 I显著下降,高剂量组p62水平显著升高,也表明桂枝茯苓丸可以抑制PCOS颗粒细胞自噬,对颗粒细胞起保护作用<sup>[69]</sup>。为进一步揭示桂枝茯苓丸更深层次调控PCOS小鼠颗粒细胞自噬的靶点,有学者使用桂枝茯苓丸含药血清体外培养来曲唑溶液+高脂乳剂诱导的PCOS小鼠卵巢颗粒细胞,结果显示,与模型组相比,桂枝茯苓丸含药血清组H19的表达降低,miR-29b-3p的表达升高,卵巢颗粒细胞自噬率降低,LC3 II/LC3 I降低,H19和miR-29b-3p均已证实多种肿瘤疾病中参与对自噬的调控,二者有结合位点,推测桂枝茯苓丸可能通过调节H19/miR-29b-3p途径,抑制PCOS小鼠卵巢颗粒细胞自噬,对颗粒细胞起保护作用<sup>[70]</sup>。

加味芍药甘草汤具有活血化瘀、养血敛阴之功效,能够抑制p-38/AMPK信号通路,下调Beclin-1、LC3 II、LC3 I的表达而抑制PCOS颗粒细胞自噬<sup>[71]</sup>。干预PCOS的中药复方及自噬调控机制见增强出版附加材料<sup>[72-76]</sup>。

## 2.2 中药提取物

**2.2.1 黄酮类** 黄酮类成分是植物界三大次生代谢成分之一<sup>[77]</sup>,在杜仲、淫羊藿、草豆蔻,以及许多植物的籽、皮、叶中易于提取,具有补肝肾、安胎、强筋骨、燥湿行气之效。现代医学观点认为其具有良好的抗炎、抗氧化、抗肿瘤、清除自由基、改善机体免疫环境的作用<sup>[78]</sup>。毕晓英等<sup>[79]</sup>用杜仲总黄酮灌胃PCOS大鼠连续3周后的结果显示,与模型对照组相比,杜仲总黄酮能够提高PI3K/Akt/mTOR磷酸化水平,降低LC3 II/LC3 I,降低颗粒细胞自噬率,此外,杜仲总黄酮组抗苗勒氏管激素(AMH)、促黄体生成素(LH)激素水平下降,FSH水平显著升高,提示其可能通过激活PI3K/Akt/mTOR通路抑制PCOS大鼠卵巢颗粒细胞自噬,平衡激素分泌,促进卵泡发育,改善PCOS大鼠排卵情况。淫羊藿素可以促进PCOS颗粒细胞中的PI3K、Akt磷酸化,降低Beclin-1、LC3 II/LC3 I的表达,抑制PCOS颗粒细胞自噬<sup>[80]</sup>。山姜素也能够降低颗粒细胞中自噬相关蛋白水平有效抑制PCOS大鼠卵巢颗粒细胞自噬性死亡<sup>[81]</sup>。原花青素则能够上调p53基因及蛋白的表达,抑制AMPK磷酸化,调控p53/AMPK通路,控制LC3 I向LC3 II转化,进而抑制细胞自噬<sup>[82]</sup>。

**2.2.2 多酚类** 多酚类化合物具有强抗氧化、清除自由基的

作用<sup>[83]</sup>,存在于姜黄、无梗五加、荳蔻、虎杖、桑葚等草药当中,发挥补益肝肾、解郁活血、益气安神、逐瘀通经之效。纳米姜黄素显著上调胰腺组织中的miR-223-3p水平,激活Akt/mTOR通路,抑制包括ATG7和p62在内的自噬蛋白来抑制自噬,降低 $\beta$ 细胞过度自噬死亡,调控血糖和胰岛素水平,进而缓解PCOS胰岛素抵抗<sup>[36]</sup>。原儿茶酸能够促进PCOS中PI3K/Akt/mTOR的激活、诱导LC3水平下降,抑制自噬,缓解PCOS<sup>[84]</sup>。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,可以调控多条自噬通路,对PCOS颗粒细胞起保护作用,既能下调凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1),减少活性氧(ROS)含量,干扰PI3K/Akt/mTOR信号通路,降低自噬相关标志物的表达,抑制颗粒细胞自噬<sup>[85-86]</sup>,也能通过激活SIRT1/AMPK通路,提高自噬底物p62水平,下调LC3、Beclin-1等,抑制细胞自噬<sup>[87]</sup>。

**2.2.3 多糖类** 中草药多糖具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、降血脂、免疫调节等功效<sup>[88]</sup>,多存在于黄芪、枸杞子等中药当中,具有良好的补气升阳、滋补肝肾、养血安神之效。黄芪多糖可能通过抑制SIRT1/FoxO1通路,降低LC3 II/LC3 I水平,缓解PCOS大鼠卵巢颗粒细胞自噬<sup>[89]</sup>。抑癌基因肝激酶B1(LKB1)是AMPK的上游激酶,可通过激活AMPK而抑制神经炎症。基础研究表明,LKB1/AMPK对神经炎症和自噬具有重要调控作用,激活该通路可诱导原代神经元细胞自噬,显著降低痴呆小鼠神经炎症<sup>[88]</sup>,枸杞多糖则能够激活LKB1/AMPK通路,修复PCOS大鼠炎症病理改变,调节性激素水平,显著改善PCOS大鼠胰岛素抵抗<sup>[90]</sup>。

**2.2.4 其他** 益母草碱是一种益母草提取物,属于生物碱类化合物,能够活血调经、清热解暑、利水消肿,通过抑制RhoA/ROCK信号通路,降低Beclin-1及LC3 II/LC3 I水平,抑制PCOS颗粒细胞自噬<sup>[24]</sup>。车前子醇提取物是由乙醇提取的含有毛蕊花糖苷的一种中药粗提物<sup>[91]</sup>,来源于车前子,具有清热利尿、祛痰消炎的功效,通过调控P53/AMPK信号通路,降低LC3 II/LC3 I的表达水平,抑制PCOS大鼠卵巢颗粒细胞自噬<sup>[17]</sup>。黄芪甲苷是一种三萜皂苷类化合物,提取自黄芪,具有益气升阳、生津养血、抗氧化、抗炎、调节血糖的作用,通过激活PPAR $\gamma$ 通路促进自噬,抑制PCOS患者KGN细胞增殖并加速细胞凋亡,减轻卵巢病理损伤,改善PCOS胰岛素抵抗和高雄激素状态<sup>[47]</sup>。丁香油是经丁香干燥花蕾经蒸馏所得的挥发油,具有温肾止痛的作用,SOLTANI等<sup>[92]</sup>的研究表明,丁香油能够通过抑制Beclin-1、LC3的表达来帮助改善胰岛素水平、雄激素、血糖等参数,缓解PCOS。干预PCOS的中药提取物及自噬调控机制见增强出版附加材料。

### 3 总结与展望

综上所述,现有研究表明PCOS状态下涉及的主要自噬信号通路包括PI3K/Akt/mTOR、PI3K/Akt/FoxO1、p53/AMPK/mTOR、SIRT1/AMPK、RhoA/ROCK,调控因子主要包括p62、Beclin-1和LC3、ATG、TLR4、PPAR $\gamma$ 、miRNA,以上信号通路及调控因子的激活或表达异常与PCOS排卵障碍、胰岛素抵抗、高雄激素血症、肥胖等症状相关。中医药作为传统医学文化瑰宝以其简廉效验的特点在诸多疾病的治疗

中发挥着重要作用,研究证实,中药复方以其补肾健脾、疏肝解郁、活血化瘀的功效调节上述自噬信号通路和调控因子,黄酮类、多酚类、多糖类等中药提取物也通过其抗氧化、抗炎、免疫调节等功能调控自噬发挥治疗PCOS的有效性。

中医基础理论与现代自噬理论存在相映之处。在机制特点上,已有学者基于精气学说的物质性、弥散性、能动性、关联性、阴阳学说的对立制约、互根互用、消长平衡的特点对自噬进行了释议<sup>[93]</sup>,此外,中医理论“整体观念”的思想表明古人注重人体内外平衡与和谐,凡治病“谨察阴阳所在而调之,以平为期”,而自噬在细胞代谢和能量平衡中起到重要作用,是维持细胞稳态的重要机制,二者在维持机体平衡、促进细胞自我修复方面存在相通之处;在治疗上,机体正气充足时或正气不足的病理状态下,经相应的补虚泻实中医药调理后,低下的脏腑功能恢复正常,内生的痰浊、瘀血等实邪被机体正常清除,这与自噬增强PI3K/Akt/mTOR磷酸化水平及清除受损蛋白和细胞器的功能相吻合<sup>[94]</sup>。因此,研究中医药调控自噬治疗PCOS的机制是传统中医学观点与现代医学热点的完美融合,对PCOS疾病的治疗性突破存在重要意义。

然而,当前研究仍面临一些问题。首先,目前中医药调控自噬治疗PCOS的研究多为基础研究,对痰湿型PCOS的研究深度和广度占据首位,缺乏基于中医学整体观念和辨证论治的特点对PCOS患者进行详细的临床辨证分型研究,分析其病型的明确性可能受到人体病理演变的复杂性和多样性及疾病诱发因素、病理特点等的限制,未来需要开展大样本、谨慎性的临床试验进一步验证其有效性和安全性。其次,PCOS与自噬的关联尚不完全清楚,现有的大量基础研究侧重于验证PCOS与自噬的直接关系,但PCOS的发生涉及氧化应激、炎症反应等过程,需要更多的实验探索自噬与PCOS的炎症反应、氧化应激等其他生物发生过程的联系以丰富PCOS自噬的机制研究。此外,白藜芦醇、黄连碱、姜黄素、小檗碱等中药提取成分均能通过SIRT通路调节自噬改善大鼠心肌缺血再灌注,杜仲、黄芪、当归等也能通过自噬途径干预肾损伤、脑卒中等临床疾病,但在PCOS的中医药靶向研究中,尚存在上述多种中药提取物或单味中药介导相关自噬通路治疗PCOS的研究空白。总体来说,未来通过加强临床研究、探索自噬与其他生物发生过程的机制关联性、扩大研究中药的范围以弥补研究空白、明确中药药理机制及中药有效成分与自噬靶点的对接,有望进一步丰富PCOS与自噬的相关性研究内容,为PCOS的靶向治疗提供新的突破和进展。

### [参考文献]

- [1] CHENG D, ZHENG B, SHENG Y, et al. The roles of autophagy in the genesis and development of polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(10): 2920-2931.
- [2] ZHOU J, PENG X, MEI S. Autophagy in ovarian follicular development and atresia[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(4): 726-737.

- [ 3 ] BIGAMBO F M, WANG D, ZHANG Y, et al. Current situation of menstruation and gynecological diseases prevalence among Chinese women: A cross-sectional study [J]. BMC Womens Health, 2022, 22 (1): 270.
- [ 4 ] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24 (8): 560-575.
- [ 5 ] MATSUZAWA-ISHIMOTO Y, HWANG S, CADWELL K. Autophagy and inflammation [J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 73-101.
- [ 6 ] SAITOH T, FUJITA N, JANG M H, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 $\beta$  production [J]. Nature, 2008, 456 (7219): 264-268.
- [ 7 ] 黄金, 唐成林, 廖冬梅. 电针对多囊卵巢综合征大鼠自噬相关因子的影响 [J]. 针刺研究, 2020, 45(8): 640-644, 651.
- HUANG J, TANG C L, LIAO D M. Effect of electroacupuncture on levels of serum sex hormones and expression of ovarian autophagy related factors in rats with polycystic ovary syndrome [J]. Acupunct Res, 2020, 45(8): 640-644, 651.
- [ 8 ] GUO Z, YU Q. Role of mTOR signaling in female reproduction [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 692.
- [ 9 ] LUO X, GONG Y, CAI L, et al. Chemerin regulates autophagy to participate in polycystic ovary syndrome [J]. J Int Med Res, 2021, 49 (11): 3000605211058376.
- [ 10 ] LI X, ZHU Q, WANG W, et al. Elevated chemerin induces insulin resistance in human granulosa-lutein cells from polycystic ovary syndrome patients [J]. FASEB J, 2019, 33 (10): 11303-11313.
- [ 11 ] MATSUZAKI T, ALVAREZ-GARCIA O, MOKUDA S, et al. FoxO transcription factors modulate autophagy and proteoglycan 4 in cartilage homeostasis and osteoarthritis [J]. Sci Transl Med, 2018, 10 (428): eaan0746.
- [ 12 ] KOUSTENI S. FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism [J]. Bone, 2012, 50 (2): 437-443.
- [ 13 ] LEE S, DONG H H. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism [J]. J Endocrinol, 2017, 233 (2): R67-R79.
- [ 14 ] HUANG H, TINDALL D J. Regulation of FOXO protein stability via ubiquitination and proteasome degradation [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813 (11): 1961-1964.
- [ 15 ] ZHANG X D, QIN Z H, WANG J. The role of p53 in cell metabolism [J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31 (9): 1208-1212.
- [ 16 ] TASDEMIR E, MAIURI M C, GALLUZZI L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53 [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10 (6): 676-687.
- [ 17 ] 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.
- LI Y, CHEN J L, WU P W, et al. Study on the autophagy of ovarian granulosa cells in rats with polycystic ovary syndrome based on p53/AMPK pathway alcoholic extract of Plantago [J]. J Med Res, 2022, 51(7): 76-80.
- [ 18 ] 邢玉, 刘欣, 刘杰, 等. 通过p53/AMPK信号通路研究归术益坤方对多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5074-5077.
- XING Y, LIU X, LIU J, et al. Effects of Guizhu Yikun formula on autophagy in granulosa cell of rats with polycystic ovarian syndrome through p53/AMPK pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(11): 5074-5077.
- [ 19 ] DING X, ZHU C, WANG W, et al. SIRT1 is a regulator of autophagy: Implications for the progression and treatment of myocardial ischemia-reperfusion [J]. Pharmacol Res, 2024, 199: 106957.
- [ 20 ] 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.
- [ 21 ] AKTAS S, UN I, OMER BARLAS I, et al. Evaluation of the Rho A/Rho-kinase pathway in the uterus of the rat model of polycystic ovary syndrome [J]. Reprod Biol, 2019, 19 (1): 45-54.
- [ 22 ] 商萍, 孙帅波, 刘宝华. 伞形酮通过抑制RhoA/ROCK信号通路和自噬改善慢性低氧性肺动脉高压 [J]. 生理学报, 2022, 74(4): 555-562.
- SHANG P, SUN S B, LIU B H. Umbelliferone improves chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension by inhibiting the RhoA/ROCK signaling pathway and autophagy [J]. Acta Physiol Sin, 2022, 74(4): 555-562.
- [ 23 ] JIANG L, MOQBEL S, ZHU J, et al. Nesfatin-1 suppresses autophagy of chondrocytes in osteoarthritis via remodeling of cytoskeleton and inhibiting RhoA/ROCK signal pathway [J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18 (1): 153.
- [ 24 ] 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.
- YIN H F, WU P, HU L J. Impacts of leonurine on autophagy and apoptosis of ovarian granulosa cells in rats with polycystic ovary syndrome by regulating the RhoA/ROCK signaling pathway [J]. Chin J Birth Health Hered, 2023, 31 (11): 2199-2205.
- [ 25 ] LI X, HE S, MA B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer [J]. Mol Cancer, 2020, 19 (1): 12.
- [ 26 ] KOBAYASHI M, YOSHINO O, NAKASHIMA A, et al. Inhibition of autophagy in theca cells induces CYP17A1 and PAI-1 expression via ROS/p38 and JNK signalling during the development of polycystic ovary syndrome [J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 508: 110792.
- [ 27 ] XU H D, QIN Z H. Beclin 1, Bcl-2 and Autophagy [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 109-126.
- [ 28 ] 席梦含, 王路, 张微, 等. 电针对功能性便秘小鼠肠道神经元自噬水平的影响 [J]. 中国针灸, 2023, 43(11): 1279-1286.
- XI M H, WANG L, ZHANG W, et al. Effect of electroacupuncture on enteric neuronal autophagy in functional constipation mice [J]. Chin Acupunct Moxib, 2023,

- 43(11):1279-1286.
- [29] TANIDA I, UENO T, KOMINAMI E. LC3 and autophagy [J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 445:77-88.
- [30] KOTANI T, KIRISAKO H, KOIZUMI M, et al. The Atg2-Atg18 complex tethers pre-autophagosomal membranes to the endoplasmic reticulum for autophagosome formation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115 (41): 10363-10368.
- [31] BAERGA R, ZHANG Y, CHEN P H, et al. Targeted deletion of autophagy-related 5 (atg5) impairs adipogenesis in a cellular model and in mice [J]. *Autophagy*, 2009, 5(8): 1118-1130.
- [32] ZHANG Y, GOLDMAN S, BAERGA R, et al. Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (atg7) in mice reveals a role in adipogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (47): 19860-19865.
- [33] FERHAT M, FUNAI K, BOUDINA S. Autophagy in adipose tissue physiology and pathophysiology [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31 (6):487-501.
- [34] 丛培玮,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):1270-1274.
- CONG P W, ZHANG L N, ZHAO D Y, et al. Study of Erchen decoction on improving the function of glucose transport in the uterus of PCOS rats with phlegm dampness syndrome by enhancing autophagy [J]. *China J Basic Med Tradit Chin Med*, 2021, 27(8):1270-1274.
- [35] 于晓娜,连方,相珊,等. 基于miR-17-5p/ATG7介导自噬探讨苍附导痰汤对痰湿型多囊卵巢综合征不孕症的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(10):5075-5080.
- YU X N, LIAN F, XIANG S, et al. Effects of Cangfu Daotan decoction on phlegm-dampness type of polycystic ovary syndrome based on miR-17-5p/ATG7 mediated autophagy [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(10):5075-5080.
- [36] ABUELEZZ N Z, E SHABANA M, RASHED L, et al. Nanocurcumin modulates miR-223-3p and NF- $\kappa$ B levels in the pancreas of rat model of polycystic ovary syndrome to attenuate autophagy flare, insulin resistance and improve  $\beta$  cell mass [J]. *J Exp Pharmacol*, 2021, 13:873-888.
- [37] HUANG J, CHEN P, XIANG Y, et al. Gut microbiota dysbiosis-derived macrophage pyroptosis causes polycystic ovary syndrome via steroidogenesis disturbance and apoptosis of granulosa cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108717.
- [38] CIESIELSKA A, MATYJEK M, KWIATKOWSKA K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (4): 1233-1261.
- [39] LARABI A, BARNICH N, NGUYEN H. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD [J]. *Autophagy*, 2020, 16 (1): 38-51.
- [40] SHIMIZU T, KIMURA Y, KIDA Y, et al. Cytadherence of *Mycoplasma pneumoniae* induces inflammatory responses through autophagy and toll-like receptor 4 [J]. *Infect Immun*, 2014, 82 (7):3076-3086.
- [41] XU Y, JAGANNATH C, LIU X D, et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity [J]. *Immunity*, 2007, 27 (1):135-144.
- [42] MORAES L A, PIQUERAS L, BISHOP-BAILEY D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 110 (3):371-385.
- [43] LI Y, JIN D, XIE W, et al. PPAR- $\gamma$  and Wnt regulate the differentiation of MSCs into adipocytes and osteoblasts respectively [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13 (3): 185-192.
- [44] NAKAGAWA Y, SHIMANO H. CREBH regulates systemic glucose and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (5): 1396.
- [45] NAGY L, TONTONOZ P, ALVAREZ J G, et al. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR $\gamma$  [J]. *Cell*, 1998, 93 (2):229-240.
- [46] LIU J, YAO Q, XIAO L, et al. PPAR $\gamma$  induces NEDD4 gene expression to promote autophagy and insulin action [J]. *FEBS J*, 2020, 287 (3):529-545.
- [47] WEN M, CHEN W, ZHOU Q, et al. Astragaloside IV regulates autophagy-mediated proliferation and apoptosis in a rat model of PCOS by activating the PPAR $\gamma$  pathway [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(7):882-889.
- [48] KIM J, SATO M, LI Q, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is a target of progesterone regulation in the preovulatory follicles and controls ovulation in mice [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28 (5): 1770-1782.
- [49] D PRABHU Y, VALSALA GOPALAKRISHNAN A.  $\gamma$ -Linolenic acid ameliorates DHEA induced pro-inflammatory response in polycystic ovary syndrome via PPAR- $\gamma$  signaling in rats [J]. *Reprod Biol*, 2020, 20 (3): 348-356.
- [50] SANG Q, YAO Z, WANG H, et al. Identification of microRNAs in human follicular fluid: Characterization of microRNAs that govern steroidogenesis *in vitro* and are associated with polycystic ovary syndrome *in vivo* [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (7):3068-3079.
- [51] LI C, CHEN L, ZHAO Y, et al. Altered expression of miRNAs in the uterus from a letrozole-induced rat PCOS model [J]. *Gene*, 2017, 598:20-26.
- [52] HU J, WANG X, CUI X, et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy via regulating miR-223-3p/FOXO3 [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20 (13):1253-1269.
- [53] LONG C, CEN S, ZHONG Z, et al. FOXO3 is targeted by miR-223-3p and promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by enhancing autophagy [J]. *Hum Cell*, 2021, 34 (1):14-27.
- [54] LIU Y, SHI X, XU B, et al. Differential expression of plasma-derived exosomal miRNAs in polycystic ovary syndrome as a circulating biomarker [J]. *Biomed Rep*, 2023,

- 19(6):92.
- [55] WANG W, LIU J, CHEN K, et al. Vitamin D promotes autophagy in AML cells by inhibiting miR-17-5p-induced Beclin-1 overexpression [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11):3951-3962.
- [56] LIU G, LIU S, XING G, et al. lncRNA PVT1/MicroRNA-17-5p/PTEN axis regulates secretion of E2 and P4, proliferation, and apoptosis of ovarian granulosa cells in PCOS [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20:205-216.
- [57] 沈文娟, 尤天娇, 金宝, 等. 多囊卵巢综合征中西医病因病机及治疗研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(12):196-199.
- SHEN W J, YOU T J, JIN B, et al. Advances in etiology pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2021, 48(12):196-199.
- [58] 林青. 归术益坤方通过PI3K/Akt通路及LPS治疗多囊卵巢综合征大鼠的实验研究 [D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- LIN Q. Experimental study on the treatment of polycystic ovary syndrome rats with Guishu Yikun formula through PI3K/Akt pathway and LPS [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [59] XING Y, LIU Y X, LIU X, et al. Effects of Gui Zhu Yi Kun formula on the P53/AMPK pathway of autophagy in granulosa cells of rats with polycystic ovary syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6):3567-3573.
- [60] HWANG C Y, HAN Y H, LEE S M, et al. Sestrin2 attenuates cellular senescence by inhibiting NADPH oxidase 4 expression [J]. *Ann Geriatr Med Res*, 2020, 24(4):297-304.
- [61] ZHUO X, WU Y, YANG Y, et al. Knockdown of LSD1 meliorates Ox-LDL-stimulated NLRP3 activation and inflammation by promoting autophagy via SESN2-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 233:116696.
- [62] MEI Z G, HUANG Y G, FENG Z T, et al. Electroacupuncture ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the SIRT1-FoxO1 signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13):13187-13205.
- [63] QIU Z, DONG J, XUE C, et al. Liuwei Dihuang Pills alleviate the polycystic ovary syndrome with improved insulin sensitivity through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250:111965.
- [64] 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.
- LIU W W, CHEN Y R, YANG Y F, et al. Efficacy of Cangfu Daotan pill on phlegm dampness type polycystic ovary syndrome and its influence on the PI3K/Akt signaling pathway in peripheral blood [J]. *Prog Mod Bio Med*, 2023, 23(22):4284-4288.
- [65] 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.
- XIE P P, LIU J Y, ZENG L. Effect of Cangfu Daotan pill containing serum on autophagy of ovarian granulosa cells of rats [J]. *J China Pharm*, 2021, 32(5):547-551.
- [66] 丛培玮, 张丽娜, 王丹, 等. 二陈汤对痰湿型多囊卵巢综合征大鼠内分泌及糖脂代谢的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(8):58-61, 264.
- CONG P W, ZHANG L N, WANG D, et al. Effects of Erchen decoction on endocrine and glucose and lipid metabolism of pcos rats with phlegm-dampness syndrome [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(8):58-61, 264.
- [67] SUN H Y, LI Q, LIU Y Y, et al. Xiao-Yao-San, a Chinese medicine formula, ameliorates chronic unpredictable mild stress induced polycystic ovary in rat [J]. *Front Physiol*, 2017, 8:729.
- [68] 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.
- LIU M, ZHU H Q, LI Y, et al. Effect of Guizhi Fulingwan on ovulation dysfunction in PCOS-IR rats by regulating PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(6):7-14.
- [69] 胡小丹, 朱鸿秋, 朱影, 等. 桂枝茯苓丸对PCOS模型小鼠卵巢颗粒细胞自噬的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(15):1-7.
- HU X D, ZHU H Q, ZHU Y, et al. Effect of Guizhi Fulingwan on autophagy of ovarian granulosa cells in mice with polycystic ovary syndrome [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(15):1-7.
- [70] 陈海燕, 朱鸿秋, 朱影, 等. 桂枝茯苓丸含药血清对多囊卵巢综合征小鼠卵巢颗粒细胞自噬的影响 [J]. *中成药*, 2022, 44(10):3137-3144.
- CHEN H Y, ZHU H Q, ZHU Y, et al. Effects of Guizhi Fuling pills medicated serum on autophagy of ovarian granulosa cells in mice with polycystic ovary syndrome [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(10):3137-3144.
- [71] 朱洁, 蔡文玺, 马静, 等. 加味芍药甘草汤对卵巢颗粒细胞凋亡自噬及p38 AMPK信号通路的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(24):4722-4726.
- ZHU J, CAI W X, MA J, et al. Effects of modified Shaoyao Gacao decoction on the apoptosis, autophagy and p38 AMPK signaling pathway of ovarian granulosa cells [J]. *Chin J Matern Child Health Care*, 2022, 37(24):4722-4726.
- [72] 佟庆. 归术益坤汤治疗多囊卵巢综合征的临床与实验研究 [D]. 北京:北京中医药大学, 2011.
- TONG Q. Clinical and experimental study on the treatment of polycystic ovary syndrome with Guizhu Yikun decoction [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2011.
- [73] 邢玉. 归术益坤方对PCOS大鼠颗粒细胞自噬的调节作用及PCOS中医临床证素研究 [D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- XING Y. The regulatory effect of Guishu Yikun formula on autophagy of granulosa cells in PCOS rats and the study of traditional Chinese medicine clinical syndrome factors in PCOS [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine,

- 2017.
- [74] 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.  
XING Y, LIU Y X, LIU X, et al. Effects of Guizhu Yikun formula on key genes of p53/AMPK pathway in granulosa cell autophagy of polycystic ovary syndrome rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med,2020,47(9):184-187.
- [75] 于晓娜. 基于miR-17-5p/ATG7介导自噬探讨苍附导痰丸方对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.  
YU X N. Exploring the mechanism of Cangfu Daotan decoction on phlegm-dampnesstype of polycystic ovary syndrome based on miR-17-5p/ATG7 mediated autophagy[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [76] 刘敏. 桂枝茯苓丸调控颗粒细胞凋亡与自噬改善PCOS-IR大鼠排卵障碍的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学,2021.  
LIU M. Effect of Guizhi Fuling Wan on apoptosis and autophagy of granulosa cells on ovulation disorder of PCOS-IR rats [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [77] 陈超,任超翔,鲜彬,等. 中药黄酮类成分生物合成分子调控研究进展[J]. 中药材,2023,46(12):3163-3170.  
CHEN C, REN C X, XIAN B, et al. Research progress on molecular regulation of biosynthesis of flavonoids in traditional Chinese medicine[J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(12):3163-3170.
- [78] 张瑛煜,申光焕,崔琳琳,等. 黄酮类化合物结构修饰及抗肿瘤活性研究进展[J]. 化学通报,2023,86(12):1467-1474.  
ZHANG Y Y, SHEN G H, CUI L L, et al. Advances in structural modification and antitumor activity of flavonoids [J]. Chem Bull, 2023, 86(12):1467-1474.
- [79] 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.  
BI X Y, XV K, ZHAO Y X, et al. Effects of total flavonoids from *Eucommia ulmoides* Oliv. on sex hormone levels and autophagy in ovaries of rats with polycystic ovary syndrome based on PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(1):82-86.
- [80] 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.  
SHAO M, WANG J C. Effect of icaritin on the apoptosis and autophagy of granulosa cells in polycystic ovary syndrome [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(20):2830-2833.
- [81] 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.  
SUN Y M, HU J P, WANG B Y, et al. Therapeutic effect of alpinetin in letrozole-induced polycysticovary syndrome model rats and its mechanism [J]. J Jilin Univ (Med Ed), 2022,48(1):129-135.
- [82] 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.  
WANG M L. Proanthocyanidin regulates p53/AMPK pathway to inhibit autophagy of granulosa cells in rats with polycystic ovary syndrome[J]. Anhui Med Pharm J, 2021, 25(6):1104-1109.
- [83] 万哲,程文敬,彭璐,等. 刺梨抑制氧化应激作用的研究进展[J]. 湖北科技学院学报:医学版,2024,38(1):74-78.  
WAN Z, CHENG W J, PENG L, et al. Research progress on the inhibition effects of cili on oxidative stress [J]. J Hubei Univ Sci Tech (Med Ed), 2024, 38(1):74-78.
- [84] WANG F, YIN Y, NIE X, et al. Protocatechuic acid alleviates polycystic ovary syndrome symptoms in mice by PI3K signaling in granulosa cells to relieve ROS pressure and apoptosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2023, 39(1):2228917.
- [85] 李薇薇. 白藜芦醇对ox-LDL诱导卵巢颗粒细胞自噬与凋亡的调控作用研究[D]. 郑州:郑州大学,2018.  
LI W W. Research of resveratrol on the regulation of autophagy and apoptosis induced by ox-LDL in granulosa cells of ovarian [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018.
- [86] 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.  
MA Z, HU J, DENG Y, et al. Effects of resveratrol on granulosa cell autophagy by regulating Akt/mTOR pathway in rats with polycystic ovarian syndrome [J]. Acta Univ Sci Med Chongqing, 2021, 46(4):388-393.
- [87] 邓煜,马智,胡俊,等. 白藜芦醇调节SIRT1/AMPK通路抑制大鼠多囊卵巢综合征颗粒细胞内自噬的机制研究[J]. 重庆医科大学学报,2022,47(6):700-704.  
DENG Y, MA Z, HU J, et al. Inhibitory effects of resveratrol on autophagy of the granulosa cells in rats with polycystic ovary syndrome through regulating SIRT1/AMPK pathway [J]. Acta Univ Sci Med Chongqing, 2022, 47(6):700-704.
- [88] 郑明慧,白建强. 基于LKB1/AMPK信号通路探究金雀异黄酮对癫痫大鼠海马神经元凋亡和自噬的影响[J]. 中国药师,2022,25(11):1904-1910.  
ZHENG M H, BAI J Q. Impacts of genistein on the apoptosis and autophagy of hippocampal neurons in epileptic rats based on LKB1/AMPK signaling pathway [J]. China Pharm, 2022, 25(11):1904-1910.
- [89] 阳丽,吴湘,李昂,等. 黄芪多糖调控Sirt1/FoxO1通路抑制多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬的研究[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(10):93-98.  
YANG L, WU X, LI A, et al. Astragalus polysaccharide regulates the Sirt1/FoxO1 pathway and inhibits granulosa cell autophagy in polycystic ovary syndrome rats [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10):93-98.
- [90] 刘军,周玲,盛燕,等. 枸杞多糖对胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征大鼠的改善作用及LKB1/AMPK通路的调节作用研究

- [J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(4): 587-591.
- LIU J, ZHOU L, SHENG Y, et al. The improving effect of Lycium barbarum polysaccharide on insulin-resistant polycystic ovary syndrome rats and the regulation of LKB1/AMPK pathway[J]. Chin J Birth Health Hered, 2022, 30(4): 587-591.
- [91] 王娟, 许兵兵, 曾金祥, 等. 车前子醇提取物与毛蕊花糖苷对实验性高尿酸血症小鼠的比较研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(9): 653-659.
- WANG J, XU B B, ZENG J X, et al. Comparative study of plantaginins semen alcohol extract and acteoside on experimental hyperuricemia mice[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2016, 35(9): 653-659.
- [92] SOLTANI M, MOGHIMIAN M, ABTAHI-EVARI S H, et al. The effects of clove oil on the biochemical and histological parameters, and autophagy markers in polycystic ovary syndrome-model rats[J]. Int J Fertil Steril, 2023, 17(3): 187-194.
- [93] 郑伟, 薛玲, 郑敏, 等. 基于精气阴阳学说释意细胞自噬与卵巢储备功能减退发生的相关性[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(11): 1533-1537.
- ZHENG W, XUE L, ZHENG M, et al. Interpretation of the correlation between autophagy and ovarian reserve dysfunction based on the theory of essence, Qi, Yin and Yang[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(11): 1533-1537.
- [94] 武金伟, 张毅, 蒋倩羽, 等. 中医药调控细胞自噬治疗慢性阻塞性肺疾病研究进展[J]. 中医药信息, 2024, 41(5): 76-81.
- WU J W, ZHANG Y, JIANG Q Y, et al. Research progress on the regulation of autophagy by traditional Chinese medicine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Inf Tradit Chin Med, 2024, 41(5): 76-81.

[责任编辑 王鑫]

· 书讯 ·

## 核磁共振成像诊断脑梗死的临床价值 ——评《实用磁共振成像原理与技术解读》

《实用磁共振成像原理与技术解读》一书由张英魁、黎丽、李金锋等编写, 北京大学医学出版社有限公司出版, 主要从临床实用角度分析磁共振成像原理, 并且解读相关技术。

该书共由二十三个章节构成。第一章为磁共振成像基本原理概述, 分析了宏观层面磁化矢量诞生、磁共振成像中的能量传递和共振, 空间定位和信号解读; 第二章介绍了磁共振成像基本硬件情况, 评估磁体与相关性能, 射频系统、梯度系统相关概念; 第三章为磁共振成像中的基本概念, 磁感应强度单位特斯拉意义、拉莫尔方程、重要定律; 第四章分析了磁共振成像中的能量来源, 即射频脉冲, 主要分析了相关概念与基本属性、常见类型和特殊类型; 第五章研究了K空间, 这是磁共振成像所需的数据空间, 主要对相关概念、临床应用及采集方式开展研究; 第六章研究了弛豫和影响机制, 包括相关基本知识、基本概念及弛豫属性受影响的几种因素; 第七章中概述了脉冲序列概念、分类、常见与特殊序列家族、反转恢复序列、梯度回波序列家族等; 第八章研究了磁共振成像参数的优化问题, 具体分析参数概念、使用中的回波链、信噪比、空间分辨率、接收宽带等问题; 第九章中对磁共振成像扫描门控技术中的心电门控和呼吸门控技术开展研究; 第十章中分析了磁共振成像中常见的伪影, 分为运动、化学位移、卷褶、操作及其他类型伪影; 第十一章中解读了动脉自旋标记灌注成像解决技术; 第十二章能够对磁敏感加权成像技术进行解读, 研究了基本概念、成像和实现方式及在脑卒中、外伤和出血、静脉相关血管畸形及肿瘤病变中的应用; 第十三章中研究了脂肪相关成像和定量技术; 第十四章对化学位移和波谱技术开展分析, 着重研究了化学位移现象的主要概念, 产生的伪影和成像结果, 以化学位移效应为基础产生的磁共振波谱成像技术; 第十五章解读了磁共振血管成像的解决方案和技术, 相关技术包括时间飞跃法、相位对比法及其他非对比剂增强血管成像法; 第十六章中则是对磁共振扩散加权成像的内容开展研究, 分析了基本概念和选择参数的方法, 质控问题与在临床上的应用, 介绍扩散张量成像技术; 第十七章至第二十二章分写磁共振成像技术在一些具体疾病中的应用情况; 第二十三章中精选了100个实战内容, 采用PPT开展语音讲解, 还可转化成为微信二维码形式, 为读者获取相关内容提供了更多便利。近年来, 我国逐步进入到老龄化社会, 老年人数量明显增加, 使得脑梗死疾病的发病率也持续上涨。临床上脑梗死患者的主要症状表现为昏迷、头晕、四肢无力等, 若疾病无法被及时救治, 可能会脑死亡, 严重威胁患者生命安全。脑梗死的病灶一般出现在患者放射冠、丘脑、内外囊等供血量比较足的地区, 致病因素也很多样, 如冠心病、高血压或心肌梗死等。目前临床上诊断脑梗死的主要影像学方法是CT与磁共振成像, CT检测方法能对疾病所属的具体类型进行判定, 但是在临床实际检测过程中的使用效果仍不理想。磁共振成像技术在临床应用中, 可以对病灶进行不同断面的全方位扫描, 患者接受扫描当中受到的伤害也会更小。而且磁共振成像技术还可对患者的脑部结构、病灶体积、边界、位置等清晰显示出来, 有效区分脑干与小脑结构等, 有着更高的病灶判断准确率, 还可把不同形态的脑梗死展现出来。该书中也提到了弥散加权成像技术, 该技术在诊断超前期脑梗死疾病中有比较高的敏感性和特异性, 可为患者的生命安全和身体健康提供更大的保障, 提升临床诊断脑梗死的技能水平。现有不少学者在分析脑梗死诊断中磁共振成像技术的应用效果时, 普遍会与CT技术开展对比, 结果往往显示磁共振成像技术整体效果优于CT技术, 具有显著优势和更高的临床推广使用价值。

《实用磁共振成像原理与技术解读》具有丰富的内容, 易懂的表达方式和PPT形式的实例, 得到了不少读者青睐。可为临床中脑梗死疾病的磁共振成像技术应用提供理论支持。

(作者李中丹, 董科, 王灵芝, 象山县红十字台胞医院医疗健康集团, 浙江 宁波 315733)