

综 述

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20240511001

槲皮素对多囊卵巢综合征的治疗作用及机制研究

徐海鹏¹, 徐淑颖¹, 张 淼¹, 杜 垚¹, 宋顺吉¹, 王丽娜², 张 阳²

1. 辽宁中医药大学第一临床学院(辽宁 沈阳 110847); 2. 辽宁中医药大学附属医院妇产科(辽宁 沈阳 110032)

【摘要】 多囊卵巢综合征是一种在育龄女性中普遍存在的生殖内分泌疾病,目前的临床方案通常只用于控制其症状和体征,但不能完全预防并发症。槲皮素为补肾养血、健脾化痰类中药的主要活性物质,在治疗多囊卵巢综合征中具有极大潜力。综述近年文献研究发现,槲皮素对多囊卵巢综合征的疗效主要体现在改善胰岛素抵抗、缓解高雄激素血症及糖脂代谢异常、抗炎抗氧化等方面,且对卵巢组织形态学、卵泡形成和黄体化过程有积极影响,这些功能可能依赖于其自身的特殊结构及对 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)、葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)、核因子- κ B(NF- κ B)等相关通路的调控。

【关键词】 多囊卵巢综合征;槲皮素;胰岛素抵抗;高雄激素血症;慢性炎症;中药研究

Study on therapeutic effect of quercetin on polycystic ovary syndrome and its related mechanism

XU Haipeng¹, XU Shuying¹, ZHANG Miao¹, DU Yao¹, SONG Shunji¹, WANG Lina², ZHANG Yang²

1. First Clinical College of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China

Abstract: Polycystic ovary syndrome is a common reproductive endocrine disorder in women of childbearing age. Current therapies are usually only used to control its signs and symptoms, but can't completely prevent its complications. Quercetin is the main active substance of traditional Chinese herbal medicines with the functions such as tonifying the kidney and nourishing blood, fortifying the spleen and resolving phlegm, and has great potential in the treatment of polycystic ovary syndrome. Literature review in recent years shows that the therapeutic effect of quercetin on polycystic ovary syndrome is mainly manifested in improving insulin resistance, relieving hyperandrogenism, abnormal glucose and lipid metabolism, anti-inflammatory and anti-oxidation, and quercetin has positive effects on ovarian histomorphology, follicular formation and luteinization. These functions may depend on its own special structure and regulation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), glucose transporter type 4 (GLUT4), nuclear factor- κ B (NF- κ B) and other related pathways.

Keywords: polycystic ovary syndrome; quercetin; insulin resistance; hyperandrogenaemia; chronic inflammation; traditional Chinese herbal medicine research

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种在育龄女性中普遍存在的生殖内分泌疾病,常见症状有卵巢体积异常增大、雄激素分泌过剩、体毛增多、皮肤痤疮频发、月经失调、排卵障碍甚至闭经,以及

远期不良结果,包括流产和不孕等^[1]。当前,一线用药对于 PCOS 的疗效有限,且伴随不容忽视的不良风险^[2],给患者的健康带来较大隐患。近年来的研究^[3]显示,槲皮素作为一种天然化合物,能够通过影响 PCOS 发病机制的多个关键环节,发挥显著的药理作用。本文对槲皮素治疗 PCOS 及其相关机制的文献报道进行综述,以期对槲皮素在 PCOS 治疗中的应用提供依据,推动槲皮素在临床实践中的应用,为 PCOS 患者提供更为安全、有效的治疗方案。

1 槲皮素的药理活性及作用

槲皮素是一种天然多羟基黄酮类化合物,其化学名为 3,3',4',5,7-五羟基黄酮^[4]。槲皮素通常与糖残

[基金项目] 辽宁省科技计划联合计划项目(应用基础研究项目)(2023JH2/101700220);辽宁省教育厅 2022 高等学校基本科研项目(LJKZZ20220107);沈阳市科学技术计划-公共卫生研发专项(沈科发[2022]14 号)

[作者简介] 徐海鹏,女,硕士研究生,主要从事中西医结合治疗多囊卵巢综合征工作

[通信作者] 张阳,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail: zy172888@126.com

基缀合,以亲水性糖苷(糖缀合物)存在^[5],这种结合形式保证了其在生物体内的稳定性与活性。

槲皮素因其特殊的分子结构而展现出显著的抗炎和抗氧化特性。多个双键和酚羟基赋予其强大的抗氧化能力,能够有效清除自由基,减轻氧化应激反应^[6]。其分子结构中的邻苯二酚部分还能够与 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 等金属离子鳌合,进一步发挥抗氧化作用,保护细胞免受氧化损伤^[4]。在炎症反应中,槲皮素也展现出显著的抑制作用。Loke 等^[7]的研究证实,槲皮素通过分子中的 C_2 、 C_3 双键结构,对白三烯 B_4 产生强效抑制,从而有效减轻白细胞的炎症反应。

此外,多项药理学研究^[8-12]表明,槲皮素广泛存在于具有补肾养血、健脾化痰功效的中药中,可有效保护心血管系统、改善高血压、助孕、缓解痛经、延缓糖尿病及癌症等疾病的发展,现已成为国内外天然药物研究领域的热点。

2 PCOS 核心病变

2.1 高胰岛素血症(HI) PCOS 涉及多种病理生理过程,PCOS 患者通常具有显著的胰岛素抵抗(IR)以及代偿性 HI,这是 PCOS 主要特征之一。IR 在不同组织中有不同的发病机制,且在不同 PCOS 表型中存在差异。PCOS 女性的 IR 选择性地影响经典胰岛素靶组织和非经典胰岛素靶组织中的代谢或有丝分裂途径来干预发病进程^[13]。同时,雄激素过载、脂质沉积、炎症细胞因子和其他全身性因素也参与外周组织的 IR 过程^[14]。靶组织 IR 引起的代偿性 HI 是 PCOS 病理学的核心^[15],且 HI 在 PCOS 中具有遗传效应^[16-17],两者被认为是 PCOS 临床、代谢和生殖表型的主要驱动因素,并通过各种机制参与高雄激素血症(FOH)和生殖功能障碍的发展^[18]。除此之外,表观遗传改变、FOH 和肥胖都会在一定程度上加重 IR^[19]。

2.2 肥胖症 在 PCOS 患者中,高达 75% 的个体存在超重的现象,且无论体质量正常与否,中心性肥胖的现象在 PCOS 群体中普遍存在^[20-21]。一系列基于人体测量的研究^[22-23]观察到 PCOS 女性的典型特征是整体肥胖,但腹部脂肪分布明显增多,且这一趋势并不受体质量指数(BMI)的影响。进一步研究^[24]表明,脂肪细胞肥大及其功能障碍导致的脂肪因子释放紊乱可能是联系肥胖和 PCOS 之间的桥梁。脂肪组织功能失调对机体产生的效应远超于对脂代谢的单纯干扰。类固醇激素的活化、转化、失活过程,以及糖皮质激素的代谢途径均与脂肪组织的功能相关^[25-26]。具体而言,IR 及其伴随的 HI 是 PCOS 患者体内脂肪过度积累和生成的主要因素。同时,肥胖状态也会通过加剧 IR,促进 FOH 和慢性低度炎症^[24]。

2.3 FOH PCOS 曾被认为是因雄激素分泌失调引起的功能性卵巢 FOH,随后的研究支持了这一假设,并逐渐向神经内分泌方向延伸^[27-28]。雄激素过量可促进原始卵泡的初始募集,从而在启动小窦卵泡生长中发挥作用^[29],并导致过早黄体化^[30],从而影响优势卵泡的选择,阻碍排卵^[31]。除此之外,多毛症、痤疮、黑棘皮症和雄激素性脱发均为 PCOS 中 FOH 的典型临床症状^[32-34]。其中黑棘皮症严重程度与 IR 的程度直接相关^[34]。FOH 和 IR 之间的关系可以概括为由于代偿性胰岛素分泌对类固醇生成的影响,过量的雄激素可能会适度降低体内胰岛素敏感性,造成血糖的异常改变^[35]。

2.4 慢性低度炎症 PCOS 患者的炎症标志物或其基因标志物处于较高水平,且卵巢组织呈炎症浸润状态,这主要由脂肪组织功能障碍导致^[36-37]。这种慢性炎症状态会因肥胖和 HI 而加重,三者相互影响,共同促进 PCOS 发生^[38-39]。此外,有研究^[40]已经确定了与 PCOS 相关的促炎性细胞因子基因中的单核苷酸多态性,从遗传学方面证明了 PCOS 的代谢表现和慢性炎症之间的重要联系。

3 槲皮素对 PCOS 的治疗作用及其机制

3.1 调节内分泌代谢

3.1.1 对 IR 的治疗作用 槲皮素已被证实具有潜在的抗 IR 作用,能够有效维护葡萄糖代谢的平衡状态^[41]。既往研究^[42]表明,晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体(AGEs/RAGE)信号通路参与糖代谢,胞外信号调节激酶/促分裂原活化的蛋白激酶(ERK/MAPK)通路激活则可破坏胰岛素信号传导通路,二者均与 IR 高度相关,且在调控细胞生长凋亡的过程方面具有协同作用。在此基础上,江雪娟等^[43]对 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞的研究表明,槲皮素可以发挥类似阻断剂的功效,阻断 AGEs/RAGE 通路,降低 ERK 表达量,抑制其对胰岛素受体底物的负反馈调节,改善胰岛素信号的传导,达到降低 IR 与保护细胞的双重功效。Wang 等^[44]的研究结果也支持了这一结论。在卵巢组织中,槲皮素通过阻断 Toll 样受体/核因子- κB (TLR/NF- κB)信号通路,减少炎症因子的表达,改善炎症微环境的同时,也兼顾了胰腺 β 细胞的保护以及血清胰岛素浓度和空腹血糖水平的调控,逆转了 IR 状态。此外,槲皮素还可以通过诱导葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的表达上调,增强肝脏己糖激酶和葡萄糖激酶的活性,从而显著降低 IR 和胰岛素水平^[45]。

除动物实验外,临床证据也表明了槲皮素对 IR 的治疗作用。研究者针对 84 名肥胖 PCOS 患者进行了分组干预,治疗组每日口服 1 000 mg 槲皮素,对照组给予等频等剂量安慰剂,为期 12 周,结果显示,槲皮素可下

调外周血单核细胞抵抗素基因表达,并间接抑制黄体生成素受体和胰岛素受体基因表达,但其对 IR 的干预效果不显著,可能由于抵抗素基因的表达水平和槲皮素的给药浓度不足以有效改善糖代谢过程^[46]。

目前槲皮素治疗 IR 机制的研究聚焦于相关通路的表达,从改善胰岛素信号传导、减少炎症因子、增强糖激酶等方面证明了槲皮素对 IR 的疗效,且发挥作用时多以阻断相关通路激活为主,但槲皮素的临床最佳使用剂量并未明确,其针对 IR 的治疗效果可能受限于剂量的选取,仍需深入研究提供相关证据。

3.1.2 对糖脂代谢异常的治疗作用 研究^[47]显示,脂联素在调节生殖系统中发挥着关键作用,主要通过阻断促黄体生成素(LH)和促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌实现。槲皮素对糖脂代谢异常的改善作用与脂联素密切相关。相关研究^[46, 48]报道,患者在接受槲皮素干预治疗 12 周后,糖脂代谢指标有明显的积极变化,且血清脂联素水平有所上升。这一作用机制被认为依赖于脂联素受体(ADIPOR 1 和 ADIPOR 2)及其下游的 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)在转录本和蛋白水平的上调。AMPK 作为增强 GLUT4 活性的关键传感器,激活后可提高胰岛素敏感性,诱导葡萄糖摄取,调节能量稳态,并以此改善 PCOS 患者糖脂代谢异常。

Mihanfar 等^[49]深入探究了槲皮素调控 AMPK 对 PCOS 糖脂代谢异常的改善作用,槲皮素通过上调 AMPK/沉默信息调节因子相关酶-1(SIRT-1)表达,可在改善血脂、血清性激素水平以及 IR 的同时逆转脂肪组织中脂联素、内脂素和内脂蛋白水平的异常变化。此外,血管生成素样蛋白-4(angptl-4)和脂肪酶(adipsin)作为促进脂肪沉积的脂肪因子,在 PCOS 患者中均呈现升高趋势^[50]。槲皮素干预能够显著降低脂肪细胞中这些脂肪因子的水平,尤其是 angptl-4 和 adipsin,这一作用同样与 AMPK 的激活密切相关^[51]。

现有研究对于槲皮素治疗糖脂代谢异常基本上达成共识,AMPK 是其发挥治疗作用的主要途径,提升血清脂联素水平、降低脂肪因子等治疗效果均与 AMPK 有关;另外,槲皮素对 GLUT4 直接或间接的调控在 IR 和糖脂代谢的纠正中均发挥作用,对通路的多方向调控也是槲皮素的优势之一。

3.1.3 对 FOH 的治疗作用 PCOS 患者下丘脑-垂体-性腺轴紊乱会导致垂体对 GnRH 的敏感性异常增强。这种敏感性的提升促使 LH 的分泌量增加,并刺激卵泡膜细胞合成更多的雄激素^[52]。过量的雄激素则会削弱颗粒细胞对卵泡刺激素(FSH)的响应能力,卵泡发育受阻,从而降低妊娠成功率^[53]。除此之外,LH 还能通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路,促进卵泡膜层中睾酮(T)的合成与分泌^[54]。Shah

等^[55]研究揭示了槲皮素在这一复杂生理过程中的作用机制,槲皮素的糖苷配基核心能够与 PI3K 结合并完全阻断 PI3K 信号通路,并下调 17 α -羟化酶(*Cyp17a1*)基因的表达,抑制效应进一步作用于其下游产物 Cyp17a1,这一过程有效地阻断了孕酮(P)向雄激素的转化,从而拮抗卵巢中异常的高雄激素状态。此外,槲皮素还能通过调控激素受体的表达来影响生殖激素的水平。Mahmoud 等^[56]发现槲皮素能增加脱氢表雄酮(DHEA)诱导下 PCOS 大鼠卵巢中芳香酶的含量,阻断雄激素向雌激素的转化。同时,研究^[57]还发现槲皮素能改善雌二醇(E₂)和雌激素受体(ER)的表达情况,并降低 PCOS 大鼠体内的 LH 及 LH/FSH 值,这一作用机制可能归功于槲皮素类 E₂ 样的结构。槲皮素通过抑制雄激素受体(AR)的表达和雄激素的合成,能够降低雄激素水平,促进卵母细胞的发育并增强排卵功能^[46, 58]。值得一提的是,补充槲皮素对改善 PCOS 患者的多毛症及 T 水平具有显著效果,但对性激素结合球蛋白(SHBG)的影响并不明显^[46]。由此可推测,槲皮素改善 T 水平也许并不依赖于提高 SHBG。目前,槲皮素对于性激素的调控机制并不明晰,但可以肯定的是,这种调控与其结构特点密切相关。

3.2 改善排卵障碍 在 PCOS 的发病过程中,胰岛素与 LH 的协同作用导致了甲状腺功能亢进、SHBG 减少、FOH 以及 HI 的并发出现^[22, 59],最终引发卵巢发生一系列改变,包括囊性卵泡数量增多、卵母细胞数量减少、颗粒层和卵泡膜层增生以及卵泡闭锁等^[60]。基于此,Jahan 等^[61]对来曲唑诱导的 PCOS 大鼠卵巢样本进行了深入的组织学分析,发现槲皮素能够通过调节类固醇生成逆转 PCOS 大鼠卵巢的异常状态,具体表现为 P 水平的升高,以及 T 和 E₂ 水平的降低;该研究还证明了槲皮素的疗效与 PCOS 临床一线用药二甲双胍相当,显示出其在 PCOS 治疗中的潜力。这些变化导致了卵巢及囊性卵泡直径的减小,原始卵泡和初级卵泡数量的增加,以及卵泡膜和颗粒层厚度的正常化。Shah 等^[62]的研究也为这一结论提供了有力证据:经过槲皮素干预后,PCOS 大鼠卵巢内的囊性卵泡数量明显减少,黄体 and 卵子再生能力得到增强,在这一过程中,槲皮素通过增加类固醇生成并调控卵泡生成的相关基因表达,为排卵提供先决条件,从而改善卵巢功能。此外,还有研究^[45]表明,在槲皮素的作用下,子宫 ER 基因的过表达会使 DHEA 诱导的 PCOS 小鼠卵泡发育和黄体化产生显著变化。

概括而言,槲皮素可通过提升类固醇激素及上调相关基因表达改善排卵障碍。基因表达具有稳定性与可持续性,槲皮素对基因的调控展示了其远期优势,这种长期调控效应为 PCOS 的预防与治疗提供了新的

思路。

3.3 缓解炎症及氧化应激状态 慢性炎症作为 PCOS 病理过程中的核心环节,其特征 在于白细胞计数升高以及 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-18、单核细胞趋化蛋白-1 以及巨噬细胞炎性蛋白-1 等炎症标志物的高表达^[63]。研究^[64]指出,槲皮素具备直接降低 PCOS 患者血清中 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平的能力,从而有效减轻炎症反应,此外,槲皮素还能够显著抑制 PCOS 患者卵巢组织中炎症相关基因的表达,其中包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶亚基基因、氧化低密度脂蛋白基因以及 Toll 样受体 4 基因等,这些基因的转录及蛋白表达均受到相应调控,从而抑制了卵巢组织的炎症反应^[44]。

除了慢性炎症之外,氧化应激同样在 PCOS 的病理表现中发挥着重要作用。已有研究^[65]证实了槲皮素在 PCOS 中展现出的抗氧化效果。PCOS 小鼠卵巢组织中的总蛋白含量以及过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶等抗氧化酶的水平均处于较低状态,导致抗氧化能力下降,而槲皮素可通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,有效平衡活性氧的水平,逆转这种状态,提升卵巢组织的抗氧化性^[49]。上述研究^[49]还发现,治疗后,作为脂质过氧化反应敏感指标的硫代巴比妥

酸反应物质(TBARS)水平明显降低,同时 SOD、CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶的活性得到了显著增强,表明槲皮素在调节 PCOS 患者卵巢组织氧化应激反应中的积极作用。槲皮素对氧化应激的调控结果并不单一,除提高卵巢组织抗氧化能力外,在妊娠率的改善中也有体现。研究^[52]还表明,槲皮素的摄入可显著降低炎症因子水平并调节氧化应激反应,进而对 LH 激素产生积极影响,从而提高自然受孕的概率。

相较于其他单体分子,槲皮素独特的分子结构赋予其强大的抗氧化特性。槲皮素 B 环上属于-OH 的氧原子在最高占据分子轨道(HOMO)和最低未占分子轨道(LUMO)上都有明显的电子云变化,表明其抗氧化反应的“靶标”可能是氧原子上的孤对电子^[66],槲皮素侧苯环上的-OH 基团也参与抗氧化反应,其可与乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶活性位点的重要氨基酸残基结合,抑制其氧化作用^[67]。

综上,槲皮素的抗炎效果已经得到证实,槲皮素的抗氧化特性从分子结构到生理作用也都得到了证据的支持,其对 PCOS 的治疗作用及机制详见表 1、图 1。这些发现为槲皮素在缓解 PCOS 炎症及氧化应激状态方面的应用提供了科学依据,展现了其作为潜在治疗药物的广阔前景。

表 1 槲皮素对多囊卵巢综合征(PCOS)的治疗作用及其机制

研究对象	作者	方法	作用机制	主要研究结果
人体	Khorshidi 等 ^[58]	78 名超重或肥胖 PCOS 患者[25≤ 体质量指数(BMI)≤40 kg/m ² ,20~40 岁]服用 1 000 mg/d 槲皮素或安慰剂 12 周	槲皮素显著降低 PCOS 患者的外周血单核细胞(PBMC)循环系统中抵抗素水平和基因表达,影响类固醇生成及胰岛素受体基因表达来调节性激素水平和葡萄糖稳态	①槲皮素组血浆中抵抗素及其基因表达水平下降;②槲皮素治疗后 PCOS 患者的睾酮和促黄体生成素(LH)浓度降低,性激素结合球蛋白(SHBG)水平增加;③槲皮素干预后,对照组与 PCOS 组空腹血糖水平和胰岛素抵抗(IR)无显著改善。
	Rezvan 等 ^[46]	84 例 PCOS 患者(25≤BMI≤40 kg/m ² ,20~40 岁)服用 1 g/d 槲皮素(2 粒 500 mg 胶囊)或安慰剂 12 周	槲皮素与雌激素受体相互作用后,巨噬细胞通过 Toll 样受体 4 产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α),使白细胞介素(IL)-6 升高,睾酮下降。而理论上槲皮素能够抑制核因子- κ B(NF- κ B),阻止 TNF- α 的合成,从而增加脂联素的产生,脂联素通过 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)通路对卵母细胞发挥保护作用	①槲皮素治疗后脂联素水平升高 5.56%,高分子量脂联素水平降低 3.9%,显著改善了 PCOS 患者的代谢特征;②槲皮素显著降低睾酮、LH 和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平,PCOS 的性激素异常及 IR 得到缓解;③槲皮素干预后,对照组与 PCOS 组 BMI 和腰臀比(WHR)不存在明显差异。
	Rezvan 等 ^[48]	84 例 PCOS 患者(25≤BMI≤40 kg/m ² ,20~40 岁)服用 1 g/d 槲皮素(2 粒 500 mg 胶囊)或安慰剂 12 周	槲皮素诱导 PCOS 患者 PBMC 中的脂联素受体,增强脂联素信号转导,并通过靶向脂联素和 AMPK 信号通路来调节葡萄糖和脂肪酸代谢	槲皮素使脂联素受体(ADIPOR1 和 ADIPOR2)转录本表达量分别增加 1.32 倍和 1.46 倍,AMPK 水平提高 12.3%,显著改善了 PCOS 患者的代谢特征。
动物	Neisy 等 ^[45]	35 只斯普拉格雌性大鼠/PCOS 大鼠模型/槲皮素溶液灌胃(15 mg/kg)/持续 30 d	在 PCOS 状态下,槲皮素可以增强 PCOS 肝脏己糖激酶(HK)和葡萄糖激酶(GK)活性,并通过激活 AMPK 来增加葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的表达,从而提高葡萄糖清除水平。槲皮素还能够通过改善子宫中 GLUT4 的表达和雌激素效应来增加 GLUT4 的表达	①槲皮素显著改善 PCOS 大鼠卵泡形成和黄体化,逆转卵巢形态学的改变;②槲皮素改善 PCOS 的 IR,降低胰岛素水平,提高肝脏 HK 和 GK 活性, GLUT4 和 GLUT4 基因的表达显著增加。

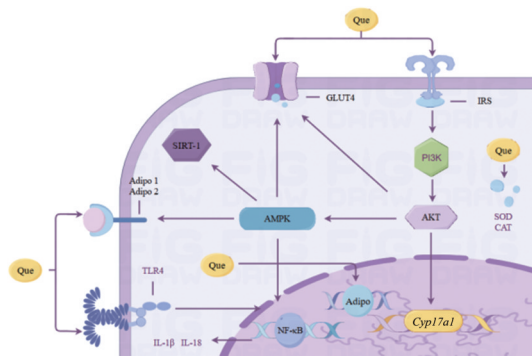
表 1 (续)

研究对象	作者	方法	作用机制	主要研究结果
研究 对象	Wang 等 ^[44]	132 只雌性 Wistar 大鼠(21 日龄)/PCOS-IR 大鼠模型/2 mL 槲皮素溶液灌胃(100 mg/kg)/持续 28 d	槲皮素抑制 PCOS 中的 NF-κB 的核移位及卵巢组织中炎症相关基因的表达,包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶亚基基因、氧化低密度脂蛋白基因和 Toll 样受体 4 基因,使炎症因子释放减少,从而缓解 PCOS 氧化应激	① 槲皮素使大鼠发情周期恢复率 58.33%,卵巢形态学得到一定改善; ② 槲皮素显著降低血胰岛素、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平,缓解 PCOS 氧化应激状态。
	Shah 等 ^[55]	48 只斯普拉格雌性大鼠(3 周龄)/PCOS 大鼠模型/槲皮素溶液灌胃(150 mg/kg)/持续 4 周	槲皮素抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)可能导致卵泡膜细胞中 17α-羟化酶(<i>Cyp17a1</i>)基因表达下降,相应酶活性随之下降,类固醇合成受阻,性激素水平得到改善	① 槲皮素显著改善囊肿形成、卵泡形成和黄体化等生物进程,恢复卵巢正常功能; ② 槲皮素治疗可显著降低 <i>Cyp17a1</i> mRNA 表达; ③ 槲皮素降低睾酮和 LH 水平,显著改善胰岛素、脂质水平,积极调节 PCOS 糖脂代谢异常。
	Mahmoud 等 ^[56]	54 只青春前期雌性 Wistar 大鼠(23 日龄)/PCOS 大鼠模型/槲皮素溶液灌胃(25 mg/kg)/持续 28 d	槲皮素可以降低 PCOS 大鼠卵巢 Bcl2 关联 X 蛋白(Bax)和升高 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白丰度,通过降低游离睾酮水平并改善下丘脑-垂体-卵巢轴功能来减少高雄激素血症	① 槲皮素降低了 PCOS 大鼠的血清游离睾酮和 LH 水平以及 LH/卵泡刺激素(FSH)比值,并提高雌二醇(E ₂)水平、卵巢芳香化酶蛋白含量和 E ₂ /游离睾酮比值; ② 槲皮素治疗后,PCOS 窦前、窦和排卵前卵泡和黄体计数增多,闭锁卵泡计数及囊肿形成减少。
	Mihanfar 等 ^[49]	18 只雌性 Wistar 大鼠/PCOS 大鼠模型/槲皮素溶液灌胃(100 mg/kg)/持续 30 d	槲皮素通过提高 PCOS 大鼠 AMPK 和沉默信息调节因子相关酶-1(SIRT-1)的蛋白表达水平,使胰岛素敏感性增加。槲皮素还可以通过增加细胞腺苷二磷酸(AMP)与腺苷三磷酸(ATP)的比例来激活 AMPK,为 SIRT-1 蛋白的作用发挥提供辅助因子,协同改善 PCOS 症状	① 槲皮素可改善 PCOS 大鼠的动情周期; ② 槲皮素可降低 PCOS 大鼠的血脂、睾酮、E ₂ 、孕酮水平,并缓解 IR; ③ 槲皮素给药可上调 PCOS 大鼠卵巢组织 AMPK 和 SIRT-1 的表达。
	Jahan 等 ^[61]	24 只成年雌性斯普拉格大鼠/PCOS 大鼠模型/槲皮素溶液灌胃(30 mg/kg)/持续 21 d	槲皮素通过激活 PCOS 大鼠中 AMPK 依赖性和非胰岛素依赖性途径增加 GLUT4 含量来刺激葡萄糖吸收,并下调糖异生的关键酶并保护胰岛 β 细胞功能。此外,槲皮素还可以通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶平衡活性氧(ROS)水平并提高抗氧化活性	① 槲皮素显著减小卵巢直径和囊性卵泡直径,减少卵泡数量,使 PCOS 大鼠存在正常的发情周期; ② PCOS 状态下,槲皮素平衡 ROS 水平和提高抗氧化水平,缓解氧化应激; ③ 槲皮素可以改善孕酮、E ₂ 、睾酮、脂质(降低胆固醇和三酰甘油水平)和葡萄糖水平,缓解内分泌紊乱现象。
	Shah 等 ^[62]	18 只成熟 parkes 小鼠/PCOS 小鼠模型/槲皮素溶液灌胃(125 mg/kg)/持续 45 d	槲皮素疗法通过垂体-卵巢轴纠正了 PCOS 小鼠中与卵泡生长发育相关的雄激素受体(AR)和雌激素受体 α(<i>Esr1</i>) mRNA 的下调,并使类固醇激素相关卵泡刺激素受体(<i>Fshr</i>)和促黄体素受体(<i>Lhr</i>) mRNA 转录水平恢复正常,从而改善 PCOS 症状	① 槲皮素使 PCOS 小鼠再生黄体 and 消除囊性卵泡,重置发情周期; ② 槲皮素治疗后 PCOS 小鼠卵巢中卵泡相关基因表达发生改变,原癌基因(<i>Kit 1</i>)、金属蛋白酶编码基因(<i>Bmp 1</i>)、胆固醇侧链裂解酶编码基因(<i>Cyp11a1</i>)、芳香化酶编码基因(<i>Cyp19a1</i>)等表达提高,而 <i>Cyp17a1</i> 基因的表达降低; ③ 槲皮素治疗使 PCOS 小鼠 LH/FSH 比值降低,雌激素水平升高,以及胆固醇、三酰甘油、睾酮、血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素水平也均有降低。
细胞	江雪娟等 ^[43]	30 只雌性 SD 大鼠/PCOS-IR 大鼠模型/槲皮素干扰 PCOS 组大鼠卵巢颗粒细胞(低剂量 0.5 mg/L,高剂量 1 mg/L)/培养 2 d	槲皮素阻断晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体(AGEs/RAGE)通路活性,提高磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶(p-ERK)和磷酸化-丝裂原活化蛋白激酶 p38(p-p38 MAPK)表达量,抑制 IR 并使细胞增殖调控因子含量升高,从而起到细胞保护作用	① 槲皮素逆转了 PCOS 大鼠颗粒细胞异常形态,通过降低 AGEs/RAGE 通路活性,缓解 IR,降低细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)表达,从而促进 PCOS 大鼠卵巢颗粒的增殖,抑制细胞凋亡来改善 PCOS; ② 槲皮素使 PCOS 颗粒细胞中 E ₂ 、LH、睾酮的含量均显著降低,提示槲皮素在改变 PCOS 大鼠异常性激素水平方面有较好的潜能; ③ 槲皮素使 PCOS 颗粒细胞中 ROS 活性显著降低,表明槲皮素对 PCOS 氧化应激状态存在正向调节。

4 结语

现代医学对于 PCOS 的发病机制未能做出完备确切的解释,其主要症状为存在排卵障碍、FOH、IR、肥胖、慢性炎症等病理改变,这些病理环节相互作用、相互促进,加剧了 PCOS 的发展。而中医则认为 PCOS 的发病当责之肾、肝、脾,以肾虚为本,“肾”的盛衰是生殖轴功能正常与否的关键。肾气虚,则血液迟滞成瘀,瘀

久成癥,致排卵障碍。肾虚则不能温煦脾土,脾失健运,水液悬停,痰瘀互结形成“窠囊”,即现代医学所称“卵巢多囊样改变”,临床多以补肾养血、健脾化痰为治则。槲皮素作为一种中药单体,广泛存在于治疗 PCOS 的中药内^[4],可补肾气以化瘀血、健脾胃以化痰饮,瘀血化则瘀滞消,痰饮消则精微散,其在排卵障碍、代谢异常及炎症等方面显示出了潜在的应用价值,为 PCOS 治疗中的应用提供了新的视角和可能的治疗路径。



注:Que 为槲皮素,Adipo1 为脂肪因子 1,Adipo2 为脂肪因子 2,TLR 4 为 Toll 样受体 4,SIRT-1 为沉默信息调节因子相关酶-1,IL-6 为白细胞介素-6,IL-18 为白细胞介素-18,AMPK 为 AMP 活化蛋白激酶,NF-κB 为核因子-κB,GLUT4 为葡萄糖转运蛋白 4,IRS 为胰岛素受体底物,PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶,Akt 为蛋白激酶 B,CAT 为氧化氢酶,SOD 为超氧化物歧化酶,Cyp17a1 为 17α-羟化酶基因。

图 1 槲皮素在多囊卵巢综合征中的作用机制示意图

然而,目前关于槲皮素治疗 PCOS 的剂量、疗程等关键参数尚未形成统一的标准。这在一定程度上限制了其在临床上的广泛应用。因此,科研及临床工作者亟待对槲皮素进行更深入的挖掘和研究,以期能够为 PCOS 患者提供更加精准、有效的治疗方案。

参考文献:

[1] 李婧,孙畅,赵珊珊,等.基于伏邪的多囊卵巢综合征代际效应中医理论内涵探讨[J].上海中医药杂志,2024,58(11):68-72.

[2] LAVASSEUR C, NEUKAM S, KARTIKA T, et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2022, 6(6): e12763.

[3] JIAN X, SHI C, LUO W, et al. Therapeutic effects and molecular mechanisms of quercetin in gynecological disorders [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 173: 116418.

[4] 刘晟文,刘建英.槲皮素药理学作用的研究进展[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(1):104-106.

[5] ANDRES S, PEVNY S, ZIEGENHAGEN R, et al. Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(1): 1700447.

[6] YANG D, WANG T, LONG M, et al. Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8825387.

[7] LOKE W M, PROUDFOOT J M, STEWART S, et al. Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: lack of association between antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(5): 1045-1053.

[8] 刘玥,张广梅,都增强.基于网络药理学和分子对接探讨桃红四物汤“异病同治”原发性痛经和 2 型糖尿病的有效成分及作用机制[J].内蒙古中医药,2023,42(12):155-160.

[9] 邓鸿飞,杨自力,罗毅.基于网络药理学和分子对接探讨西黄丸治疗宫颈癌的作用机制[J].现代药物与临床,2024,39(2):325-334.

[10] 宋红艳,何东杰,石少琦,等.基于网络药理学与分子对接技术探

讨滋肾养血活血汤治疗胚胎反复种植失败作用机制[J].新中医,2024,56(8):180-188.

[11] 陈奕玮.基于网络药理学探究中药丹参、三七治疗心血管疾病的作用机理[D].贵阳:贵州大学,2020.

[12] 吴丹,胡建平,甘椿椿.基于网络药理学和分子对接技术川牛膝治疗高血压机制研究[J].中医药临床杂志,2023,35(9):1726-1736.

[13] NESTLER J E, JAKUBOWICZ D J, DE VARGAS A F, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(6): 2001-2005.

[14] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links[J]. Cell, 2012, 148(5): 852-871.

[15] DIAMANTI-KANDARAKIS E, DUNAIF A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications[J]. Endocr Rev, 2012, 33(6): 981-1030.

[16] COLILLA S, COX N J, EHRMANN D A. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(5): 2027-2031.

[17] FRANKS S, WEBBER L J, GOH M, et al. Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(9): 3396-3402.

[18] CASSAR S, MISSO M L, HOPKINS W G, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies [J]. Hum Reprod, 2016, 31(11): 2619-2631.

[19] ZHAO H, ZHANG J, CHENG X, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 9.

[20] KIRCHENGAST S, HUBER J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2001, 16(6): 1255-1260.

[21] HOREJSI R, MÖLLER R, RACKL S, et al. Android subcutaneous adipose tissue topography in lean and obese women suffering from PCOS: comparison with type 2 diabetic women [J]. Am J Phys Anthropol, 2004, 124(3): 275-281.

[22] GAMBINERI A, PELUSI C, VICENNATI V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002, 26(7): 883-896.

[23] BARBER T M, GOLDING S J, ALVEY C, et al. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(3): 999-1004.

[24] SPRITZER P M, LECKE S B, SATLER F, et al. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome[J]. Reproduction, 2015, 149(5): R219-R227.

[25] MESEGUER A, PUCHE C, CABERO A. Sex steroid biosynthesis in white adipose tissue [J]. Horm Metab Res, 2002, 34 (11-12): 731-736.

[26] SECKL J R, WALKER B R. 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type

- 1 as a modulator of glucocorticoid action: from metabolism to memory [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, 15(9): 418-424.
- [27] MCARTHUR J W, INGERSOLL F M, WORCESTER J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1958, 18(11): 1202-1215.
- [28] ROSENFELD R L, EHRLICH E N, CLEARY R E. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1972, 34(1): 92-98.
- [29] WALTERS K A, ALLAN C M, HANDELSMAN D J. Androgen actions and the ovary[J]. *Biol Reprod*, 2008, 78(3): 380-389.
- [30] WEIL S, VENDOLA K, ZHOU J, et al. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(8): 2951-2956.
- [31] FRANKS S, STARK J, HARDY K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(4): 367-378.
- [32] AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(2): 456-488.
- [33] CUNLIFFE W J, GOULD D J. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults[J]. *Br Med J*, 1979, 1(6171): 1109-1110.
- [34] GUASTELLA E, LONGO R A, CARMINA E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2197-2201.
- [35] VARLAMOV O, CHU M P, MCGEE W K, et al. Ovarian cycle-specific regulation of adipose tissue lipid storage by testosterone in female nonhuman primates [J]. *Endocrinology*, 2013, 154 (11): 4126-4135.
- [36] XIONG Y L, LIANG X Y, YANG X, et al. Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159(1): 148-150.
- [37] PATEL S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 182: 27-36.
- [38] GONZÁLEZ F. Nutrient-induced inflammation in polycystic ovary syndrome: Role in the development of metabolic aberration and ovarian dysfunction[J]. *Semin Reprod Med*, 2015, 33(4): 276-286.
- [39] GONZÁLEZ F, CONSIDINE R V, ABDELHADI O A, et al. Inflammation triggered by saturated fat ingestion is linked to insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): e2152-e2167.
- [40] HESAMPOUR F, NAMAVAR J B, TAHMASEBI F, et al. Association between Interleukin-32 and Interleukin-17A single nucleotide polymorphisms and serum levels with polycystic ovary syndrome[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(1): 91-99.
- [41] KE R Q, WANG Y, HONG S H, et al. Anti-diabetic effect of quercetin in type 2 diabetes mellitus by regulating the microRNA-92b-3p/EGR1 axis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2023, 74(2): 149-158.
- [42] 曾真, 李建华, 谢新平. 晚期糖基化终末产物诱导人卵巢颗粒细胞株 COV434 凋亡并上调促炎因子 HMGB1 自分泌[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(9): 1711-1714.
- [43] 江雪娟, 陈晓菲, 俞佳, 等. 槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞增殖与凋亡的影响研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2022, 46(10): 1055-1062.
- [44] WANG Z, ZHAI D, ZHANG D, et al. Quercetin decreases insulin resistance in a polycystic ovary syndrome rat model by improving inflammatory microenvironment [J]. *Reprod Sci*, 2017, 24 (5): 682-690.
- [45] NEISY A, ZAL F, SEGHA TOLESLAM A, et al. Amelioration by quercetin of insulin resistance and uterine GLUT4 and ER α gene expression in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019, 31(2): 315-323.
- [46] REZVAN N, MOINI A, JANANI L, et al. Effects of quercetin on adiponectin-mediated insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial [J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(2): 115-121.
- [47] LU M, TANG Q, OLEFSKY J M, et al. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in L β T2 gonadotropes [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(3): 760-771.
- [48] REZVAN N, MOINI A, GORGANI-FIRUZJAEI S, et al. Oral quercetin supplementation enhances adiponectin receptor transcript expression in polycystic ovary syndrome patients: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial [J]. *Cell J*, 2018, 19 (4): 627-633.
- [49] 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.
- [50] GÜNEŞ M, BUKAN N. Examination of angiotensin-like protein 4, neuropeptide Y, omentin-1 levels of obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31 (11): 903-906.
- [51] LEIHERER A, STOEMMER K, MUENDLEIN A, et al. Quercetin impacts expression of metabolism-and obesity-associated genes in SGBS adipocytes[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 282.
- [52] POURTEYMOUR FARD TABRIZI F, HAJIZADEH-SHARAFABAD F, VAEZI M, et al. Quercetin and polycystic ovary syndrome, current evidence and future directions: a systematic review [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 11.
- [53] CHEN T, JIA F, YU Y, et al. Potential role of quercetin in polycystic ovary syndrome and its complications: A review [J]. *Molecules*, 2022, 27(14): 4476.
- [54] FUKUDA S, ORISAKA M, TAJIMA K, et al. Luteinizing hormone-induced Akt phosphorylation and androgen production are modulated by MAP Kinase in bovine theca cells[J]. *J Ovarian Res*, 2009, 2(1): 17.
- [55] SHAH K N, PATEL S S. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition: A new potential target for the treatment of polycystic ovarian syndrome [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(6): 975-983.
- [56] MAHMOUD A A, ELFIKY A M, ABO-ZEID F S. The anti-androgenic effect of quercetin on hyperandrogenism and ovarian dysfunction induced in a dehydroepiandrosterone rat model of polycystic ovary syndrome[J]. *Steroids*, 2022, 177: 108936.