

- 右江民族医学院, 2021.
- [17] 韩立沛, 赵亚飞, 齐媛媛, 等. 血浆白细胞介素 8 在系统性红斑狼疮合并肾损伤和增殖性狼疮性肾炎诊断中的价值[J]. 中国医药, 2023, 18(10): 1499-1504.
- [18] Hsieh Y T, Chou Y C, Kuo P Y, et al. Down-regulated miR-146a expression with increased neutrophil extracellular traps and apoptosis formation in autoimmune-mediated diffuse alveolar hemorrhage[J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 62.
- [19] Lee K H, Kronbichler A, Park D D, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A

- comprehensive review[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(11): 1160-1173.
- [20] Zhao J, Wang H, Dai C, et al. P2X7 blockade attenuates murine lupus nephritis by inhibiting activation of the NLRP3/ASC/Caspase-1 pathway[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(12): 3176-3185.
- [21] Lech M, Lorenz G, Kulkarni O P, et al. NLRP3 and ASC suppress lupus-like autoimmunity by driving the immunosuppressive effects of TGF- $\beta$  receptor signalling[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(12): 2224-2235.

## 启宫丸对多囊卵巢综合征-胰岛素抵抗大鼠 AdipoR/AMPK 信号通路的影响

董双千<sup>1</sup>, 汤怡倩<sup>2</sup>, 徐浩田<sup>2</sup>, 孔鑫靓<sup>3</sup>, 富斌<sup>1</sup>, 佟庆<sup>1\*</sup>

(1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 2. 北京中医药大学第二临床医学院, 北京 100029; 3. 北京中医药大学第一临床医学院, 北京 100700)

**摘要:** 目的 研究启宫丸对多囊卵巢综合征-胰岛素抵抗 (PCOS-IR) 大鼠 AdipoR/AMPK 信号通路的影响。方法 SPF 级雌性 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、二甲双胍组 (270 mg/kg) 和启宫丸低、中、高剂量组 (3.78、7.56、15.12 g/kg), 每组 10 只。采用 1 mg/kg 来曲唑联合高脂饮食建立 PCOS-IR 模型。采用阴道涂片观察动情周期, 检测 FSH、LH、T、FINS、FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平, HE 染色检测子宫组织病理形态, 扫描电镜观察子宫内膜胞饮突, Western blot 法和免疫组化法检测子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达。结果 与空白组比较, 模型组大鼠处在动情间期, 卵巢可见囊性扩张卵泡, 黄体和颗粒细胞层数减少, 子宫内膜未见明显胞饮突, 血清胰岛素、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、T、LH 水平升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), HDL-C、FSH 水平和子宫 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 二甲双胍组和启宫丸中、高剂量组大鼠胰岛素、HOMA-IR、T、LDL-C 水平降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 二甲双胍组及启宫丸高剂量组大鼠 HDL-C、FSH 水平升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), TC、TG、LH 水平降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 启宫丸能够改善 PCOS-IR 大鼠内分泌及 IR, 纠正子宫局部 IR, 改善子宫内膜能量代谢, 有助于提高子宫内膜容受性, 其机制可能与 AdipoR/AMPK 信号通路有关。

**关键词:** 启宫丸; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; AdipoR/AMPK 通路; 子宫内膜容受性

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)02-0584-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.02.037

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种导致女性生育潜能降低的内分泌、代谢紊乱性疾病, 发病率约占育龄期女性的 5%~10%<sup>[1]</sup>, 我国 PCOS 发病率为 5.6%<sup>[2]</sup>。“高排低孕”问题困扰着有生育要求的 PCOS 女性, 严重影响胚胎移植的成功率<sup>[3]</sup>。子宫内膜容受性对胚胎着床至关重要, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及高胰岛素血症被认为是导致 PCOS 患者代谢紊乱、子宫

内膜容受性下降的核心因素之一<sup>[3]</sup>。

启宫丸是从清朝沿用下来治疗“脂满胞宫难妊娠”的经验方, 在改善 PCOS 子宫内膜容受性方面收到很好的临床效果<sup>[4-6]</sup>。着床前葡萄糖转运体 (glucose transporter, GLUT) 的高表达及其功能活动对子宫内膜在着床过程中能量供应起重要作用。脂代谢障碍可以导致子宫内膜局部脂毒性, 影响子宫内膜局部代谢<sup>[7]</sup>。脂联素能促进葡萄糖摄

收稿日期: 2023-09-02

基金项目: 北京中医药大学新教师启动基金项目 (2022-JYB-XJSJJ-070)

作者简介: 董双千 (1986—), 女, 博士, 助理研究员, 从事中医药在辅助生殖中的应用研究。Tel: 15662001710, E-mail: dongshuangqian@sina.com

\*通信作者: 佟庆 (1980—), 女, 博士, 主任医师, 从事多囊卵巢综合征、外阴白色病变等妇科疑难疾病的研究。Tel: 13810585339, E-mail: tammytong@vip.sina.com

取和脂质氧化<sup>[8]</sup>，脂联素与其受体结合后可激活 AMPK 信号通路，从而调节葡萄糖和脂肪酸代谢<sup>[9]</sup>。适当增加脂联素可升高 PCOS 小鼠脂联素及其受体在子宫内膜中的表达，有利于提高 PCOS 小鼠的受孕率<sup>[10]</sup>。本研究通过建立 PCOS-IR 大鼠模型，探讨启宫丸对 PCOS-IR 大鼠血胰岛素、HOMA-IR、内分泌及子宫组织 AdipoR/AMPK 通路中信号分子表达的影响，分析其改善子宫内膜容受性的可能机制，以期为启宫丸的临床应用及启宫丸治疗“脂满胞宫难妊娠”提供证据支持。

## 1 材料

1.1 动物 60 只 6 周龄 SPF 级雌性 SD 大鼠，体质量 145~185 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司 [ 实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2021-0006]，饲养于北京中医药大学东方医院 SPF 级动物中心 [ 实验动物使用许可证号 SYXK (京) 2019-0013]。本研究经北京中医药大学东方医院实验动物伦理委员会批准（伦理号 DFYY202226R）。

1.2 药物 启宫丸颗粒由川芎 9 g、白术 12 g、法半夏 9 g、香附 12 g、茯苓 15 g、神曲 9 g、橘红 12 g、炙甘草 6 g 组成，颗粒由北京中医药大学东方医院中药房提供。来曲唑片（浙江海正药业股份有限公司，规格 2.5 mg/片，批号 22203062）；盐酸二甲双胍片〔默克制药（江苏）有限公司，规格 0.5 g/片，批号 ACD7475〕。

1.3 试剂 革兰氏染色试剂盒（北京索莱宝科技有限公司，批号 0822A22）；p-AMPK $\alpha$ 、GLUT4（美国 Affinity 公司，批号 49t6850、BB01171378）；脂联素受体 1 抗体（adiponectin receptor1, AdipoR1）（北京博奥森生物技术有限公司，批号 AG10095726）。

1.4 仪器 MDF-682 型低温箱（日本 Panasonic 公司）；7600 型全自动生化仪（日本日立公司）；XH-6080 型  $\gamma$  放射免疫计数器（西安中核核仪器股份有限公司）；SU8100 型扫描电子显微镜（瑞士 HITACHI 公司）。

## 2 方法

2.1 分组及造模 大鼠适应性喂养 1 周后，按随机数字表法分为正常组、模型组、二甲双胍组和启宫丸低、中、高剂量组，每组 10 只，耳标标记。参考文献 [11] 报道，除正常组外，各组大鼠给予高脂饲料，并每天灌胃给予含 1 mg/kg 来曲唑的 0.5% CMC 溶液，连续 28 d，建立 PCOS-IR 大鼠模型。记录造模前后大鼠体质量。从造模第 9 天起，每天行阴道涂片革兰氏染色判断动情周期。出现动情周期紊乱、卵巢多囊样病理改变、血清 T、INS、HOMA-IR 水平升高，提示造模成功。

2.2 给药 按照大鼠和人用药的等效剂量比值换算，以结果的 0.5、1、2 倍设置启宫丸低、中、高剂量，分别为 3.78、7.56、15.12 g/kg。造模成功后，空白组和模型组大鼠灌胃给予等体积蒸馏水，二甲双胍组大鼠灌胃给予 0.27 g/kg 二甲双胍，启宫丸各剂量组大鼠分别灌胃给予相应剂量药物，每天 1 次，连续 21 d。

2.3 取材 末次给药后禁食不禁水，第二天上午取材。称

定各组大鼠质量，腹腔注射 10% 水合氯醛 3 mL/kg 麻醉，腹主动脉采血 5~8 mL，离心后取血清，-80 ℃ 冰箱保存。称定各组大鼠子宫质量，取部分子宫，分别置于电镜固定液和 4% 多聚甲醛固定液中固定，另一部分置于 2 mL 冻存管中，于 -80 ℃ 冰箱保存。

2.4 大鼠阴道涂片观察动情周期 从造模第 9 天起，每天上午用棉签蘸取大鼠阴道脱落细胞，进行革兰氏染色，干燥后于光学显微镜下观察。

2.5 血清性激素、血脂血糖、胰岛素检测 取各组大鼠血清，采用放射免疫法检测血清卵泡刺激激素（follicle stimulating hormone, FSH）、黄体生成素（luteinizing hormone, LH）、睾酮（testosterone, T）、空腹胰岛素（fasting insulin, FINS）水平，全自动生化仪检测空腹血糖（fasting blood-glucose, FBG）、甘油三酯（triglyceride, TG）、胆固醇（cholesterol, TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）水平。计算稳态模型胰岛素抵抗指数（homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR），公式为  $HOMA-IR = (FBG \times FINS) / 22.5$ 。

2.6 HE 染色观察卵巢组织病理形态 取各组大鼠卵巢组织，于 4% 多聚甲醛中固定 48 h，乙醇脱水，二甲苯透明，石蜡包埋，切成 4  $\mu\text{m}$  薄片，HE 染色，在光学显微镜下观察其形态学变化。

2.7 扫描电镜观察子宫内膜胞饮突 取新鲜子宫组织，切成约 1 mm<sup>2</sup> 的组织块，PBS 轻轻漂洗掉样本表面的血迹，电镜固定液固定，0.1 mol/L 磷酸缓冲液漂洗，脱水，干燥，进行导电处理，电镜下观察子宫内膜胞饮突。

2.8 Western blot 检测子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达 用含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 缓冲液裂解大鼠子宫组织，提取蛋白，BCA 法检测蛋白含量，取等质量蛋白进行变性，加入蛋白上样缓冲液后冷冻保存备用。制备聚丙烯酰胺凝胶，上样，电泳，湿转法转移至 PVDF 膜，5% 脱脂奶粉溶液室温封闭 2 h，分别加入 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 抗体（1:1000），4 ℃ 孵育过夜，次日加入二抗（1:1000）室温孵育 2 h，暗室显色曝光，以  $\beta$ -actin 为内参，通过 ImageJ 软件计算蛋白灰度值。

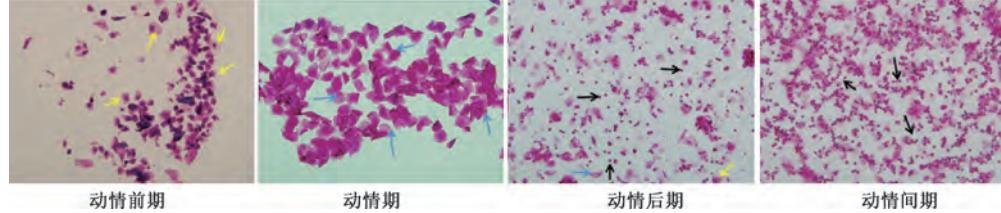
2.9 免疫组化法检测子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达 将子宫组织切片常规脱蜡至水，用 0.01 mol/L 枸橼酸-柠檬酸缓冲液（pH 6.0）热诱导修复，室温自然冷却，3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-甲醇抑制内源性过氧化物酶，10% 山羊血清室温封闭，分别在 4 ℃ 下孵育 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 抗体（1:100）15 h，在 37 ℃ 下加入二抗孵育 30 min，切片，滴加新鲜配制的 DAB 显色液显色，苏木素染核 2 min，脱水，封片。于倒置显微镜下观察，通过 ImageJ 软件分析光密度值。

2.10 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理，计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示，多组间比较采用单因素方差分析，组

间两两比较采用 LSD 检验，方差不齐采用 Dunnett's T3 法；不符合正态分布的数据采用秩和检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 PCOS-IR 大鼠模型评价** 空白组大鼠有规律的动情周期，见图 1；模型组大鼠阴道涂片满视野白细胞，基本处



注：黄色箭头指示有核上皮细胞，蓝色箭头指示无核角化细胞落叶状堆积，黑色箭头指示白细胞。

图 1 空白组大鼠阴道涂片 ( $\times 200$ )

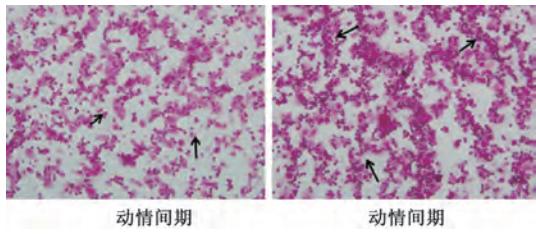
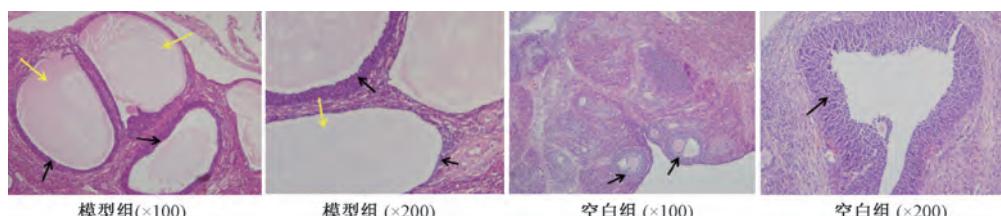


图 2 模型组大鼠阴道涂片 ( $\times 200$ )



注：黑色箭头指示颗粒细胞，黄色箭头指示囊性扩张卵泡。

图 3 模型组、空白组大鼠卵巢 HE 染色

表 1 模型组、空白组大鼠胰岛素、HOMA-IR、T 水平和体质量比较 ( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

| 组别  | FINS/(mIU·L <sup>-1</sup> ) | HOMA-IR                 | T/(ng·ml <sup>-1</sup> ) | 体质量/g                     |
|-----|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 空白组 | 15.93±3.33                  | 3.39±0.82               | 0.54±0.13                | 284.10±24.57              |
| 模型组 | 25.13±2.26 <sup>**</sup>    | 5.51±0.20 <sup>**</sup> | 1.38±0.12 <sup>*</sup>   | 311.20±24.71 <sup>*</sup> |

注：与空白组比较，<sup>\*</sup>  $P<0.05$ ，<sup>\*\*</sup>  $P<0.01$ 。

表 2 各组大鼠血清 FINS 水平、HOMA-IR 比值比较 ( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

| 组别      | FINS/(mIU·L <sup>-1</sup> ) | HOMA-IR                 |
|---------|-----------------------------|-------------------------|
| 空白组     | 15.93±3.33                  | 3.39±0.82               |
| 模型组     | 25.13±2.26 <sup>**</sup>    | 5.51±0.20 <sup>**</sup> |
| 二甲双胍组   | 16.63±2.42 <sup>#</sup>     | 3.63±0.56 <sup>#</sup>  |
| 启宫丸低剂量组 | 23.10±4.74                  | 5.01±0.70               |
| 启宫丸中剂量组 | 18.73±2.90 <sup>#</sup>     | 4.18±0.90 <sup>#</sup>  |
| 启宫丸高剂量组 | 16.77±3.15 <sup>#</sup>     | 3.29±0.48 <sup>#</sup>  |

注：与空白组比较，<sup>\*\*</sup>  $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>#</sup>  $P<0.05$ ，<sup>##</sup>  $P<0.01$ 。

双胍组和启宫丸高剂量组大鼠血清 FSH 水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，LH 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，二甲双胍组和启宫丸中、高剂量组大鼠血清 T 水平降低

于动情间期，见图 2。空白组大鼠卵巢内有不同发育期的卵泡和黄体，卵母细胞结构清晰，颗粒细胞排列整齐；模型组大鼠可见囊性扩张卵泡，黄体减少，颗粒细胞层数减少，见图 3。与空白组比较，模型组大鼠血清胰岛素、T 水平、HOMA-IR 水平和体质量升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，见表 1，表明 PCOS-IR 大鼠模型建立成功。

**3.2 启宫丸对 PCOS-IR 大鼠血清 HOMA-IR、FINS 水平的影响** 与空白组比较，模型组大鼠血清 FINS 水平、HOMA-IR 比值升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，二甲双胍组和启宫丸中、高剂量组大鼠血清 FINS 水平、HOMA-IR 比值降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，见表 2。

**3.3 启宫丸对 PCOS-IR 大鼠血清 FSH、LH、T 水平的影响** 与空白组比较，模型组大鼠血清 FSH 水平降低 ( $P<0.01$ )，LH、T 水平升高 ( $P<0.05$ )；与模型组比较，二甲

( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，见表 3。

**3.4 启宫丸对 PCOS-IR 大鼠血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平的影响** 与空白组比较，模型组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，HDL-C 水平降低 ( $P<0.05$ )；与模型组比较，启宫丸高剂量组和二甲双胍组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平降低 ( $P<0.05$ )、HDL-C 水平升高 ( $P<0.05$ )，见表 4。

**3.5 启宫丸对 PCOS-IR 大鼠子宫内膜胞饮突水平的影响** 空白组大鼠子宫内膜见发育成熟的胞饮突；模型组及启宫丸低剂量组大鼠子宫内膜未见成熟的胞饮突；二甲双胍组和启宫丸中、高剂量组大鼠子宫内膜胞饮突增多，以启宫丸高剂量组更明显，见图 4。

表3 各组大鼠血清 FSH、LH、T 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

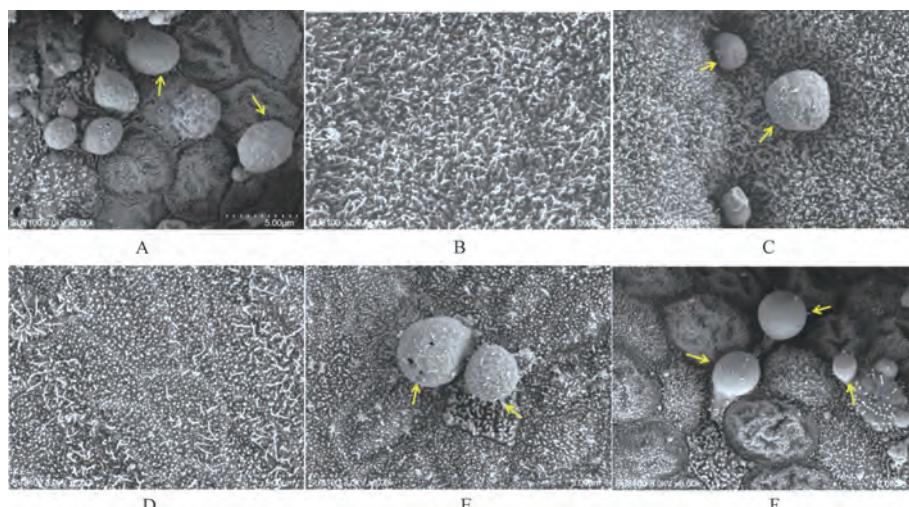
| 组别      | FSH/(mIU·mL <sup>-1</sup> ) | LH/(mIU·mL <sup>-1</sup> ) | T/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |
|---------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 空白组     | 2.26±0.90                   | 3.0±0.67                   | 0.54±0.13                |
| 模型组     | 1.16±0.39 **                | 7.13±0.57 *                | 1.38±0.12 *              |
| 二甲双胍组   | 2.07±0.20 #                 | 3.01±0.57 ##               | 0.56±0.14 ##             |
| 启宫丸低剂量组 | 1.18±0.56                   | 5.84±2.34                  | 1.18±0.58                |
| 启宫丸中剂量组 | 1.33±0.31                   | 4.87±1.75                  | 0.78±0.22 #              |
| 启宫丸高剂量组 | 2.25±0.21 ##                | 3.47±0.24 #                | 0.58±0.11 ##             |

注：与空白组比较，\* P<0.05, \*\* P<0.01；与模型组比较，# P<0.05, ## P<0.01。

表4 各组大鼠血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ , n=3)

| 组别      | TC          | TG          | HDL-C       | LDL-C        |
|---------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| 空白组     | 1.15±0.24   | 0.26±0.10   | 1.46±0.10   | 0.26±0.03    |
| 模型组     | 1.61±0.05 * | 0.49±0.16 * | 1.08±0.12 * | 0.45±0.08 ** |
| 二甲双胍组   | 1.09±0.22 # | 0.28±0.06 # | 1.48±0.35 # | 0.30±0.03 #  |
| 启宫丸低剂量组 | 1.53±0.24   | 0.44±0.12   | 1.30±0.14   | 0.38±0.09    |
| 启宫丸中剂量组 | 1.32±0.30   | 0.32±0.07   | 1.34±0.26   | 0.34±0.07 #  |
| 启宫丸高剂量组 | 1.16±0.35 # | 0.24±0.11 # | 1.51±0.18 # | 0.29±0.04 #  |

注：与空白组比较，\* P<0.05, \*\* P<0.01；与模型组比较，# P<0.05, ## P<0.01。



注：A 为白色组，B 为模型组，C 为二甲双胍组，D~F 分别为启宫丸低、中、高剂量组。箭头指示胞饮突。

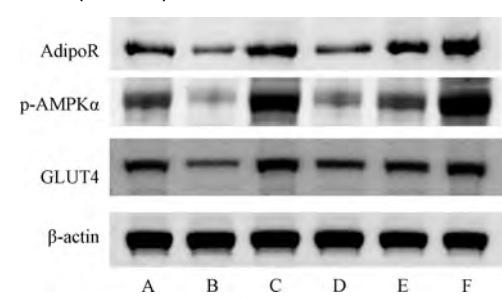
图4 各组大鼠子宫内膜胞饮突形态 (×6 000)

3.6 启宫丸对 PCOS-IR 大鼠子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达的影响 Western blot 结果显示，与空白组比较，模型组大鼠子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达降低 (P<0.01)；与模型组比较，二甲双胍组和启宫丸中、高剂量组大鼠子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达升高 (P<0.05, P<0.01)，见表5、图5。

表5 各组大鼠子宫组织中 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达比较 (Western blot 法,  $\bar{x} \pm s$ , n=3)

| 组别      | AdipoR       | p-AMPK $\alpha$ | GLUT4        |
|---------|--------------|-----------------|--------------|
| 空白组     | 0.55±0.04    | 0.66±0.03       | 0.54±0.09    |
| 模型组     | 0.32±0.07 ** | 0.34±0.08 **    | 0.25±0.07 ** |
| 二甲双胍组   | 0.54±0.03 ## | 0.54±0.10 ##    | 0.53±0.06 #  |
| 启宫丸低剂量组 | 0.36±0.05    | 0.38±0.02       | 0.29±0.08    |
| 启宫丸中剂量组 | 0.48±0.02 ## | 0.50±0.07 #     | 0.40±0.02 #  |
| 启宫丸高剂量组 | 0.59±0.11 ## | 0.67±0.10 ##    | 0.54±0.03 ## |

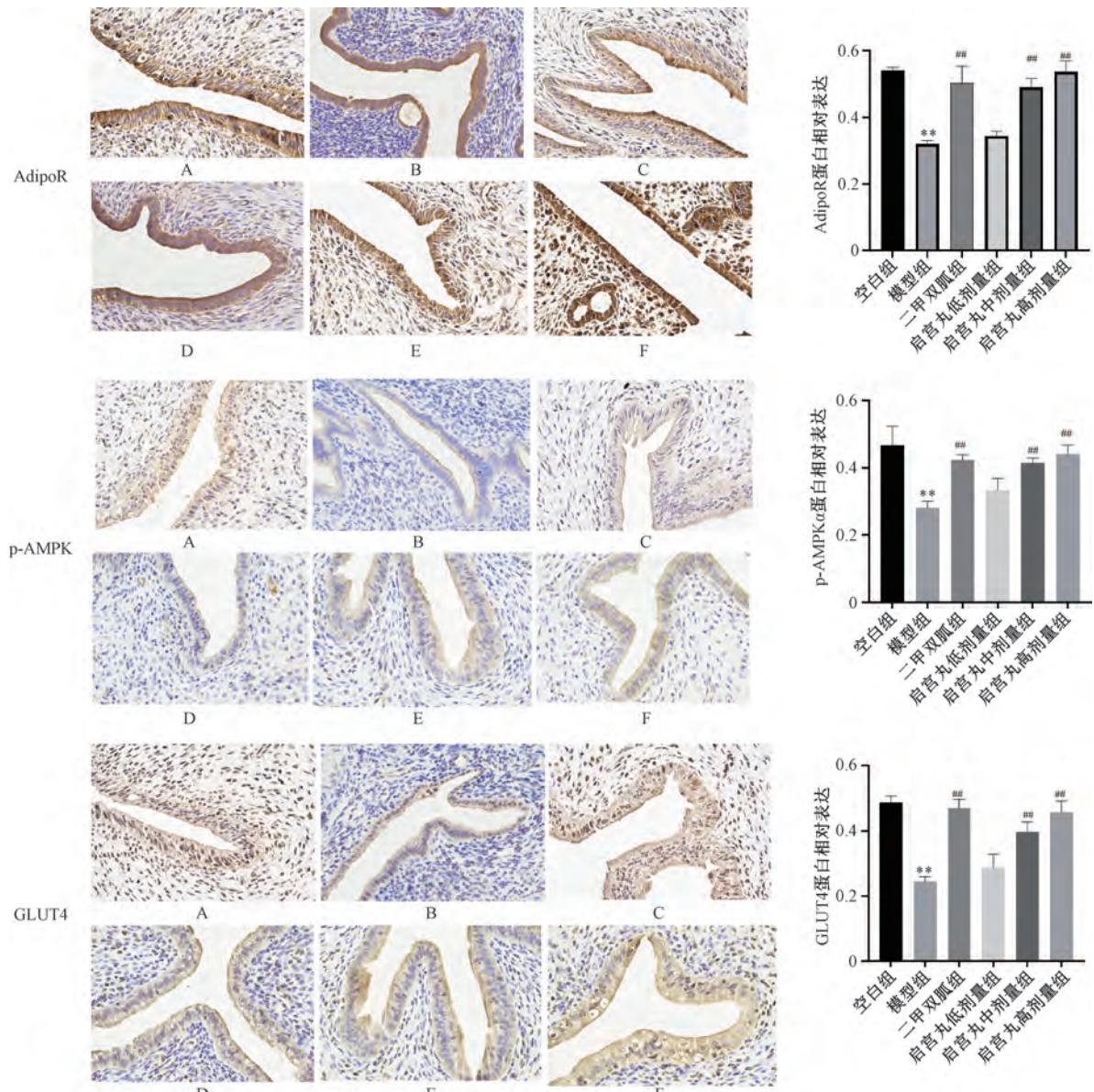
注：与空白组比较，\*\* P<0.01；与模型组比较，# P<0.05, ## P<0.01。



注：A 为白色组，B 为模型组，C 为二甲双胍组，D~F 分别为启宫丸低、中、高剂量组。

图5 各组大鼠子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达条带图

免疫组化结果显示，与空白组比较，模型组大鼠子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达降低 (P<0.01)；与模型组比较，二甲双胍组和启宫丸中、高剂量组大鼠子宫组织 AdipoR、p-AMPK、GLUT4 蛋白表达升高 (P<0.01)，见图6。



注：A为对照组，B为模型组，C为二甲双胍组，D~F分别为启宫丸低、中、高剂量组。与对照组比较，\*\*  $P<0.01$ ；与模型组比较，##  $P<0.01$ 。

图6 各组大鼠子宫组织AdipoR、p-AMPK、GLUT4蛋白表达(免疫组化法,  $\times 400$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

#### 4 讨论

中医学将PCOS归属于“月经后期”“不孕”等范畴。自古即有肥盛妇人，因痰湿、脂膜壅塞而致不孕的详细记载，既所谓“脂满胞宫难妊娠”。痰浊是PCOS最基本的致病因素<sup>[12]</sup>，痰浊壅滞是PCOS发病的重要病机。“启宫丸，体肥不孕。治子宫脂满。不能孕育”，启宫丸是“足太阴厥阴药也，橘半白术燥湿以除其痰，香附神曲理气以消其滞，川芎散鬱以活其血。则壅者通，塞者启矣。茯苓甘草亦以去湿和中助其生气也。”，启宫丸燥湿化痰，启宫助孕。本研究从PCOS糖脂代谢和IR角度，以AdipoR/AMPK信号通路为切入点，探讨启宫丸改善PCOS-IR大鼠子宫内膜容受性的可能机制，阐释启宫丸治疗“脂满胞宫难妊娠”的科学内涵。

排卵障碍是引起不孕症的最常见原因之一，约占不孕症的25%，无排卵女性中70%患有PCOS<sup>[13]</sup>。PCOS临床表现包括排卵障碍性不孕、月经不规律、高雄激素的相关症状，还有胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱等代谢异常<sup>[14]</sup>。IR是PCOS重要的病理机制，二者密切相关，互为因果，交替发展<sup>[15]</sup>。PCOS胰岛素抵抗形成的基础是痰浊不化。胰岛素抵抗能通过能量代谢、AMPK、慢性炎症等多种途径影响子宫内膜容受性，从而影响女性生殖功能，导致不孕、自然流产等不良妊娠结局<sup>[16]</sup>。研究表明，PCOS合并胰岛素抵抗会加剧损害子宫内膜容受性，合并胰岛素抵抗的PCOS患者植入率、临床妊娠率和持续妊娠率等降低，IR影响子宫内膜和着床过程，导致妊娠率下降<sup>[17]</sup>。

脂联素是一种具有抗炎、抗动脉硬化并增加胰岛素敏

感性的脂肪因子<sup>[8]</sup>，在调节女性生殖功能方面发挥着重要作用。脂联素可通过PPAR $\alpha$ /HOXA10通路改善PCOS大鼠子宫内膜容受性<sup>[18]</sup>。PPAR $\alpha$ 是腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的下游效应因子。AMPK是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，调节机体及细胞的能量代谢。激活的AMPK通过调节糖、脂肪、蛋白质的代谢来维持能量的平衡，是治疗代谢紊乱相关疾病的潜在靶标<sup>[19]</sup>。在体外模型中<sup>[20]</sup>，人类子宫内膜细胞在PCOS环境下，p-AMPK表达降低，肌醇可以激活子宫内膜细胞AMPK并升高GLUT4的表达，从而增加子宫内膜对葡萄糖的摄取。胞饮突是子宫内膜上皮细胞顶端形成的大而平滑的突起，是子宫内膜容受性的超微结构标志物。

本研究发现，启宫丸能够降低PCOS-IR大鼠HOMA-IR水平及T的表达，调节其内分泌及IR；上调PCOS-IR大鼠子宫组织AdipoR1、p-AMPK、GLUT4蛋白表达，改善子宫内膜能量代谢、促进胞饮突的发育。启宫丸改善PCOS子宫内膜容受性的机制可能是通过调控PCOS子宫AdipoR/AMPK信号通路，纠正PCOS子宫内膜IR及异常糖脂代谢，改善PCOS子宫局部胰岛素抵抗。同时也揭示了启宫丸治疗“脂满胞宫难妊娠”的中医内涵<sup>[21]</sup>。

#### 参考文献：

- [1] Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(1): 6-15.
- [2] Li R, Zhang Q F, Yang D Z, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [3] 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.
- [4] 许建红, 蔡平平, 沙婕. 加味启宫丸联合屈螺酮炔雌醇片预处理对肾虚痰湿型多囊卵巢综合征不孕患者子宫内膜容受性的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(1): 36-41.
- [5] 张莲莲, 韩在刚, 杨锐. 启宫丸方对多囊卵巢综合征伴不孕症患者子宫动脉血流和内膜容受性的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(35): 4967-4970.
- [6] 郑汝群, 刘华, 赖毛华, 等. 启宫丸改善PCOS胰岛素抵抗的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(15): 150-152.
- [7] 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.
- [8] Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance[J]. *Dan Med J*, 2014, 61(7): B4890.
- [9] Liu B, Liu J, Wang J G, et al. Adiponectin protects against cerebral ischemic injury through AdipoR1/AMPK pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 597.
- [10] 张小亚. PCOS小鼠子宫内膜、卵巢和胚胎中脂联素及其受体水平的变化以及对受孕率的影响[D]. 广州: 暨南大学, 2018.
- [11] 王景尚, 尹晓丹, 何军琴, 等. 来曲唑联合高糖高脂饮食构建多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠模型研究[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(3): 436-442.
- [12] 杨永琴, 尤昭玲. 尤昭玲教授诊治多囊卵巢综合征不孕症的经验[J]. 中医药导报, 2015, 21(23): 25-28; 31.
- [13] Carson S A, Kallen A N. Diagnosis and management of infertility: a review[J]. *J Am Med Assoc*, 2021, 326(1): 65-76.
- [14] 宋颖, 李蓉. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(10): 737-741.
- [15] 王明星, 尹谦, 李美和, 等. 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的方证钩沉[J]. 世界中医药, 2023, 18(2): 234-238; 242.
- [16] 韩乐, 马瑞红, 赵志梅, 等. 胰岛素抵抗对女性生殖功能的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(1): 116-120.
- [17] Chang E M, Han J E, Seok H H, et al. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in *in vitro* maturation-*in vitro* fertilization-embryo transfer cycle[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(1): 93-99.
- [18] 王娟. 脂联素改善PCOS大鼠子宫内膜容受性及其机制的初步研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [19] 宋康, 白振忠, 格日力. AMPK调控能量代谢及线粒体稳态[J]. 生理科学进展, 2019, 50(6): 447-451.
- [20] Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, et al. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(2): E237-E248.
- [21] 董双千, 赵帅, 李明, 等. 启宫丸源流考[J]. 世界中医药, 2024, 19(3): 342-346.