

基于内质网应激治疗多囊卵巢综合征研究进展

郭琴琴^{1*}, 张跃辉^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年10月6日; 录用日期: 2025年10月31日; 发布日期: 2025年11月10日

摘要

内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)是细胞的一种保护性应激反应, 细胞因此降低胞内未折叠蛋白浓度, 抑制未折叠蛋白产生凝集。近年来研究发现多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)发病机制与ERS有关, 以此为突破点, 相关治疗也相应开展, 现就ERS治疗PCOS研究进展作一综述, 旨在为PCOS治疗提供新的思路。

关键词

多囊卵巢综合征, 内质网应激, 治疗

Research Progress on Treating Polycystic Ovary Syndrome Based on Endoplasmic Reticulum Stress

Qinqin Guo^{1*}, Yuehui Zhang^{2#}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gynecology (I), First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: October 6, 2025; accepted: October 31, 2025; published: November 10, 2025

Abstract

Endoplasmic reticulum stress (ERS) is a protective cellular stress response that reduces intracellular concentrations of unfolded proteins and inhibits their aggregation. Recent studies have revealed

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 郭琴琴, 张跃辉. 基于内质网应激治疗多囊卵巢综合征研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 768-774.
DOI: 10.12677/acm.2025.15113159

an association between ERS and the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS). This breakthrough has spurred the development of related therapeutic interventions. This review summarizes current research progress on ERS-targeted therapies for PCOS, aiming to provide new perspectives for its clinical management.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Endoplasmic Reticulum Stress, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是最常见的妇科内分泌疾病之一,在育龄女性中的发病率高达 6%~20% [1]。PCOS 是以高雄激素血症、胰岛素抵抗、卵巢功能障碍、性激素紊乱为特征,临床多表现为月经失调、不孕、多毛、痤疮、肥胖和黑棘皮症,是一种异质性疾病。临床上,PCOS 治疗以调整生活方式,控制饮食和体重,调整月经周期,降低雄激素水平,改善胰岛素抵抗,促排卵和辅助生殖技术(*In Vitro* Fertilization Embryo Transplantation, IVF-ET)为主。目前,PCOS 病因不明,但是最近有研究证明其发病机制与内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)有关[2] [3],从 ERS 角度治疗 PCOS 的研究也逐渐开展。本文根据最新相关研究进展,对基于 ERS 治疗 PCOS 做一综述,以期为后续研究及治疗提供新的视角和方向。

2. 内质网应激及其作用机制

内质网应激

内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)是一种真核细胞的多功能细胞器,负责细胞稳态、蛋白质合成、折叠和分泌[4]。但在某些生理生化病理过程强刺激下,如:化学物质、营养物质缺乏(氨基酸、葡萄糖)、钙耗竭、突变基因的表达导致蛋白质折叠困难、脂类和类固醇增加、DNA 损伤、乙醇、紫外线、毒性物质(如重金属)、以及病毒/细菌感染等等[5],ER 稳态破坏,错误折叠或未折叠蛋白质的积累,诱发 ERS。对 ERS 的适应性反应是激活未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR),这种反应会影响多种细胞功能,以维持 ER 平衡或导致细胞凋亡。三种不同的 ER 跨膜传感器,包括双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)、活化转录因子 6 (ATF6)和肌醇激酶 1 (IRE-1),负责启动 UPR [6]。通过 CHOP 基因的激活转录、JNK、caspase 三条通路调节 ERS 诱导细胞凋亡。

3. 内质网应激与多囊卵巢综合征

PCOS 以高雄激素血症、胰岛素抵抗、卵巢功能障碍、性激素紊乱为特征,临床多表现为月经失调、不孕、多毛、痤疮、肥胖和黑棘皮症,是育龄期女性常见的内分泌疾病之一。目前,越来越多的研究表明 PCOS 与 ERS 之间有着密切关系。Zhu 等[7]在 PCOS 雄激素过量、ERS 和 β 细胞功能的分子调控研究中,发现睾酮(Testosterone, TE)暴露通过维持 β 细胞中胰岛素过表达显著诱导 ERS 和细胞凋亡,进而损害胰岛素原的成熟和分泌;而阻断该过程可显著缓解 ERS 和细胞凋亡,改善胰岛素稳态。杨星等[8]在肥胖 PCOS 患者子宫内膜内质网应激反应研究中,证明肥胖女性在异常脂质代谢同时伴随的内膜组织高脂

状态, 会激活内质网 PERK 应激通路。另外, ERS 参与调节卵巢颗粒细胞(Granulosa Cells, GCs)和卵母细胞凋亡, 导致卵泡闭锁, 甚至卵巢纤维化[9]。Takahashi 等[10]也证明 PCOS 患者 GCs 中 ERS 的激活导致卵巢纤维化。综上, 不难发现, ERS 与 PCOS 内在病理之间相互影响, PCOS 某些病理因素诱导 ERS, ERS 又进一步加重 PCOS 病理程度, 二者呈恶性循环状态。

4. 基于内质网应激治疗多囊卵巢综合征

临床上, PCOS 传统治疗多从调整生活方式, 控制饮食和体重, 调整月经周期, 降低雄激素水平, 改善胰岛素抵抗, 促排卵和 IVF-ET 入手。基于 ERS 与 PCOS 发病机制相关性, 相关治疗研究陆续开展, 治疗方式主要有: ERS 抑制剂治疗、天然化合物治疗、电针治疗、中药复方治疗等, 具体如下。

4.1. 内质网应激抑制剂治疗多囊卵巢综合征

内质网应激抑制剂, 如二甲双胍、牛磺熊脱氧胆酸(Tauroursodeoxycholic Acid, TUDCA)、4-苯基丁酸(4-Phenylbutyric Acid, 4-PBA)、BGP-15 等被发现可用于治疗多囊卵巢综合征。

二甲双胍多年来被用于治疗 PCOS 代谢及生殖障碍患者, 但是其具体作用机制不详。最近有研究表明二甲双胍可通过抑制 ERS 治疗 PCOS。Jin 等[11]在二甲双胍是否在体内体外抑制过量雄激素诱导的小鼠 ERS 研究中, 与对照组相比, PCOS 患者 ERS 标志物 GRP78、CHOP 和 X 盒结合蛋白 1(X-Box Binding Protein-1, XBP1)的 s 片段以及 UPR 传感器蛋白表达升高; 与对照组小鼠相比, 经双氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT)处理的 PCOS 小鼠卵巢中高雄激素诱导卵丘卵母细胞复合体(Cumulus-Oocyte Complex, COC)和 GC 中 p38 MARK 磷酸化; 体外实验中, 二甲双胍或 p38 MARK 抑制剂可减轻原代培养的 GC 和 COC 中 TE 诱导的 ERS。结果表明二甲双胍可通过抑制 p38 MARK 磷酸化来缓解 TE 诱导的 ERS。Koike 等[3]也认为通过二甲双胍治疗能够减少 ERS 应激和雄激素诱导培养的小鼠 COC 的扩增。

TUDCA 作为一种有效的化学伴侣, 已被报道可以降低肥胖模型小鼠肝脏中的 ERS 并恢复葡萄糖稳态[12][13]。Takahashi 等[10]研究发现 ERS 诱导剂——衣霉素(Tunicamycin, TM)和毒胡萝卜素(Thapsigargin, TG)——会增加促纤维化生长因子在 PCOS 患者 GCs 中的表达; 而用 TUDCA 治疗 PCOS 小鼠, 可减少卵巢间质纤维化和胶原沉积, 降低促纤维化生长因子的表达。Azahary 等[14][15]研究表明 TUDCA 的应用能够降低窦卵泡 GCs 的凋亡率和死亡受体 5 (Death Receptor 5, DR5)免疫反应性及其 CHOP 的表达, 部分改善卵巢 PCOS 样特征, 如: 卵巢纤维化。Zhu 等[7]采用 TE + TUDCA 阻断雄激素受体(Androgen Receptor, AR)信号通路可明显降低 TE 诱导的细胞凋亡。Sun 等[16]研究证明用 TUDCA 处理 GCs 后细胞凋亡率、XBP1、CHOP 和 Bax 的核糖核酸(Messenger Ribonucleic Acid, mRNA)或蛋白表达量明显降低, 而 Bcl-2 的表达量、孕酮和雌激素水平明显升高。Koike 等[3]也认为 TUDCA 可以抑制与 ERS 相关的细胞凋亡。

4-PBA 也是一种 ERS 抑制剂。Cui 等[17]在真核起始因子 2 α (Eukaryotic Initiation Factor 2 Alpha, eIF2 α)信号级联的激活与 INS-1 细胞中 TE 诱导的细胞凋亡有关研究中, 发现 4-PBA 预处理能够抑制 TE 诱导的与 ERS 相关的细胞凋亡和 CHOP 的表达。Koike 等[3]也认为 4-PBA 可以改善 TE 诱导的 PCOS 小鼠模型 ERS 和胰岛细胞的凋亡。

BGP-15 是一种羟肟酸衍生物, 是伴侣蛋白热休克蛋白 72 (Heat Shock Protein 72, HSP72)的一种强效诱导剂。Wu 等[18]发现在排卵前用 BGP-15 处理肥胖雌鼠可抑制 ERS, 恢复卵母细胞、胚胎发育至瘦小鼠相同水平。Takahashi 等[10]在 PCOS 小鼠模型中, 用 BGP-15 治疗减少了卵巢中间质纤维化和胶原沉积, 同时伴有 GCs 转化生长因子(Transforming Growth Factor, TGF) β 1 的降低。

4.2. 天然化合物治疗多囊卵巢综合征

目前,多种天然化合物,如:姜黄素、白藜芦醇、槲皮素、虾青素、黄芪甲苷等,也被发现可通过调节内质网应激来治疗多囊卵巢综合征。

姜黄素是姜黄的主要活性成分,是一种天然多酚化合物。Zhang 等[19]研究证明姜黄素和有氧运动可以缓解高雄激素血症诱导的 ERS,抑制 IRE1 α -XBP1 通路,阻止 PCOS 样大鼠卵巢 GC 凋亡,从而改善卵巢微环境,促进卵泡发育。Zhang 等[20]还发现姜黄素通过激活 PCOS 模型大鼠卵巢 GCs 中 PI3K/AKT 信号传导来抑制高雄激素诱导的 IRE1 α -XBP1 通路激活。Koike 等[3]认为使用姜黄素治疗可消除体内雄激素诱导的 ERS 和 GC 的凋亡。

白藜芦醇也是一种天然多酚化合物,存在于葡萄、虎杖中[21]。Banaszewska 等[22]首次发现白藜芦醇可降低 PCOS 患者的血清雄激素和硫酸脱氢表雄酮(Dehydroepiandrosterone Sulfate, DHEAS)水平。Brenjian 等[23]研究发现与安慰剂对照组相比,白藜芦醇干预治疗组 PCOS 患者 GCs 中 UPR 基因 ATF4 和 ATF6 的 mRNA 水平升高,而 GRP78、CHOP 和 XBP1 的 mRNA 水平降低,提示白藜芦醇干预治疗至少在一定程度上可以通过改变参与 UPR 过程的基因表达来调节 GC 中的 ERS。Lee 等[24]研究证明白藜芦醇能降低 TM 处理细胞中 ERS 标志物 p-PERK、p-IRE1 α 和 CHOP 的蛋白表达,并增加内质网相关降解因子 SEL1L 和 HRD1 的表达。

槲皮素是一种的天然黄酮类化合物,广泛存在于植物中,如洋葱、银杏等。Khorshidi 等[25]在一项随机对照研究中发现补充槲皮素可降低患有 PCOS 的肥胖女性抵抗素血浆水平、基因表达、TE 及 LH 水平。江雪娟等[26]也在一项研究中发现槲皮素可能通过抑制 AGEs/RAGE 信号通路减轻胰岛素抵抗,促进卵泡发育,发挥对 PCOS 大鼠的改善作用。

虾青素是一种叶黄素类胡萝卜素,也是一种天然化合物。Bhuvaneswari 等[27]在虾青素对高果糖脂肪饮食喂养小鼠肝脏 ERS 和炎症影响研究中,发现经虾青素处理的高果糖脂肪饮食小鼠 PERK、p-eIF α 、ATF-6 和 XBP1 蛋白表达增加,BIP 增加明显减少。Lin 等[28]也发现虾青素通过抑制钙内流和 ERS 来减弱谷氨酸诱导的细胞凋亡。Wang 等[29]则发现虾青素通过 ERS 介导心脏细胞凋亡来减轻酒精性心脏病。这些研究都提示虾青素能够抑制 ERS。最近 Jabarpour 等[30]的研究明确表明虾青素可以通过改变 UPR 所包含的基因和蛋白的表达来调节 PCOS 患者 GCs 中的 ERS。

黄芪甲苷是中药黄芪中提取的主要活性成分,是一种皂苷类化合物。李艳青等[31]通过一项随机对照试验发现与模型组相比,黄芪甲苷高剂量组能有效改善卵巢多囊状态及激素水平,缓解机体氧化应激损伤。刘冷等[32]通过检测卵巢组织 MAPK/ERK 通路组织相关蛋白表达,发现黄芪甲苷可能通过抑制 MAPK/ERK 通路活化,拮抗肥胖 PCOS 大鼠胰岛素抵抗,改善激素水平和卵巢功能。

此外,越来越多天然化合物被发现可用于治疗 PCOS,如 Chiang 等[33]研究发现咖啡酸也能通过对抗氧化应激引发的细胞凋亡和 ERS 来缓解 PCOS;Wang 等[34]研究证明番茄红素可激活 AMPK/Nrf2 通路,而 AMPK 抑制剂会降低番茄红素对 PCOS 的治疗作用。

4.3. 电针治疗多囊卵巢综合征

电针是将针刺与电刺激相结合的一种治疗方式。目前,越来越多研究证明电针对 PCOS 有治疗作用。Shi 等[35]研究发现电针可调节抗苗勒管激素(Anti-Müllerian Hormone, AMH)和卵泡刺激素(Follicle Stimulating Hormone, FSH)失衡改善 PCOS 大鼠卵泡发育和高雄激素血症。不过,其是否通过 ERS 改善 PCOS 样症状不得而知。Cong 等[36]研究证明电针能够显著缓解 PCOS 大鼠卵巢细胞凋亡、自噬和抑制 ERS 相关 PERK/EIF2 α /ATF4/CHOP 信号的激活。Peng 等[37]在研究电针是否可以通过调节自噬来减轻大鼠的 PCOS 样症状问题中,明确电针治疗可以下调 PCOS 样大鼠卵巢组织中增加的 GPR78、ATF4 和 CHOP 水

平, 缓解 ERS。

4.4. 中药复方治疗多囊卵巢综合征

在与 ERS 相关治疗 PCOS 作用方面, 中医药也有着一定的贡献。Xu 等[38]研究发现经坤灵丸治疗能降低 caspase-12、GRP78 蛋白水平, 降低 IRE-1 磷酸化、XBP1s, 同时降低卵巢组织和 GCs 的 eIF2 α 和 ATF 磷酸化, 改善 DHEA 引起的 PCOS 样症状。Pan 等[39]研究证明补肾解郁调冲方通过 PERK-ATF4-CHOP 信号通路减少 PCOS 慢性应激大鼠模型 GCs 凋亡。田珈瑜等[40]研究表明归肾丸加味可通过调控 AMPK/Akt/Nrf2 通路改善 PCOS 大鼠糖脂代谢异常及氧化应激损伤。董双千等[41]试验证明启宫丸可能通过 AdipoR/AMPK 信号通路改善 PCOS 大鼠胰岛素抵抗及内分泌功能。刘海娟等[42]最近研究发现斡旋中州方可通过 AMPK/PGC1- α /Irisin 通路改善 PCOS 小鼠模型胰岛素抵抗和无排卵症状。

5. 结语与展望

ERS 作为近年来研究的一大热点, 涉及领域广泛, 包括肝病、心血管疾病、糖尿病、癌症等[43]-[46]。近来发现其与 PCOS 发病机制密切相关, 相关治疗研究陆续进行, 如: ERS 抑制剂治疗、天然化合物治疗、电针治疗和中药复方治疗。在安全性方面, 中药复方和电针已经被用于临床治疗; 二甲双胍已被用于临床治疗 PCOS 患者; TUDCA 目前已被批准用于肝硬化、胆结石[47]; 4-PBA 临床上被用于尿素循环障碍的治疗[3]; BGP-15 在治疗糖尿病和胰岛素抵抗 2 期临床试验中也被证明是安全的[48]。尽管如此, 目前相关方面临床数据尚不足, 其用药剂量、疗效、个体差异性等尚未可知, 基于 ERS 治疗 PCOS 将是未来研究的新的靶点。

参考文献

- [1] Escobar-Morreale, H.F. (2018) Polycystic Ovary Syndrome: Definition, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 270-284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- [2] Harada, M., Takahashi, N., Azhary, J.M., Kunitomi, C., Fujii, T. and Osuga, Y. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress: A Key Regulator of the Follicular Microenvironment in the Ovary. *Molecular Human Reproduction*, **27**, gaaa088. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa088>
- [3] Koike, H., Harada, M., Kusamoto, A., Xu, Z., Tanaka, T., Sakaguchi, N., *et al.* (2023) Roles of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1124405. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1124405>
- [4] Schwarz, D.S. and Blower, M.D. (2015) The Endoplasmic Reticulum: Structure, Function and Response to Cellular Signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**, 79-94. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2052-6>
- [5] 王影, 魏兆莲. 内质网应激的发生及其与多囊卵巢综合征的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2012, 31(2): 123-125.
- [6] Saaoud, F., Lu, Y., Xu, K., Shao, Y., Praticò, D., Vazquez-Padron, R.I., *et al.* (2024) Protein-Rich Foods, Sea Foods, and Gut Microbiota Amplify Immune Responses in Chronic Diseases and Cancers—Targeting PERK as a Novel Therapeutic Strategy for Chronic Inflammatory Diseases, Neurodegenerative Disorders, and Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **255**, Article ID: 108604. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108604>
- [7] Zhu, B., Chen, Y., Xu, F., Shen, X., Chen, X., Lv, J., *et al.* (2021) Androgens Impair β -Cell Function in a Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome by Activating Endoplasmic Reticulum Stress. *Endocrine Connections*, **10**, 265-272. <https://doi.org/10.1530/ec-20-0608>
- [8] 杨星, 潘歆怡, 郭燕娟, 等. 肥胖 PCOS 患者子宫内膜内质网应激反应[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(6): 1107-1112.
- [9] Zhu, H., Li, X., Qiao, M., Sun, X. and Li, G. (2023) Resveratrol Alleviates Inflammation and ER Stress through SIRT1/NRF2 to Delay Ovarian Aging in a Short-Lived Fish. *The Journals of Gerontology: Series A*, **78**, 596-602. <https://doi.org/10.1093/gerona/glad009>
- [10] Takahashi, N., Harada, M., Hirota, Y., Nose, E., Azhary, J.M., Koike, H., *et al.* (2017) Activation of Endoplasmic Reticulum Stress in Granulosa Cells from Patients with Polycystic Ovary Syndrome Contributes to Ovarian Fibrosis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 10824. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11252-7>

- [11] Jin, J., Ma, Y., Tong, X., Yang, W., Dai, Y., Pan, Y., *et al.* (2020) Metformin Inhibits Testosterone-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Ovarian Granulosa Cells via Inactivation of p38 MAPK. *Human Reproduction*, **35**, 1145-1158. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa077>
- [12] Özcan, U., Yilmaz, E., Özcan, L., Furuhashi, M., Vaillancourt, E., Smith, R.O., *et al.* (2006) Chemical Chaperones Reduce ER Stress and Restore Glucose Homeostasis in a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *Science*, **313**, 1137-1140. <https://doi.org/10.1126/science.1128294>
- [13] Hetz, C., Chevet, E. and Harding, H.P. (2013) Targeting the Unfolded Protein Response in Disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, **12**, 703-719. <https://doi.org/10.1038/nrd3976>
- [14] Azhary, J.M.K., Harada, M., Takahashi, N., Nose, E., Kunitomi, C., Koike, H., *et al.* (2018) Endoplasmic Reticulum Stress Activated by Androgen Enhances Apoptosis of Granulosa Cells via Induction of Death Receptor 5 in PCOS. *Endocrinology*, **160**, 119-132. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00675>
- [15] Azhary, J.M.K., Harada, M., Kunitomi, C., Kusamoto, A., Takahashi, N., Nose, E., *et al.* (2020) Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS. *Endocrinology*, **161**, bqaa015. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa015>
- [16] Sun, H.L., Tian, M.M., Jiang, J.X., *et al.* (2021) Does Endoplasmic Reticulum Stress Stimulate the Apoptosis of Granulosa Cells in Polycystic Ovary Syndrome? *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, **72**, 785-792. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.5.13>
- [17] Cui, Y., Ma, Z., Zhao, H., Chen, X., Zhang, Y., Guo, H., *et al.* (2014) Activation of eIF2 α Signaling Cascade Is Associated with Testosterone-Induced Cell Apoptosis in INS-1 Cells. *Hormone and Metabolic Research*, **46**, 574-580. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1374588>
- [18] Wu, L.L., Russell, D.L., Wong, S.L., Chen, M., Tsai, T., St John, J.C., *et al.* (2015) Mitochondrial Dysfunction in Oocytes of Obese Mothers: Transmission to Offspring and Reversal by Pharmacological Endoplasmic Reticulum Stress Inhibitors. *Development*, **142**, 681-691. <https://doi.org/10.1242/dev.114850>
- [19] Zhang, Y., Weng, Y., Wang, D., Wang, R., Wang, L., Zhou, J., *et al.* (2021) Curcumin in Combination with Aerobic Exercise Improves Follicular Dysfunction via Inhibition of the Hyperandrogen-Induced IRE1 α /XBP1 Endoplasmic Reticulum Stress Pathway in PCOS-like Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 7382900. <https://doi.org/10.1155/2021/7382900>
- [20] Zhang, Y., Wang, L., Weng, Y., Wang, D., Wang, R., Wang, H., *et al.* (2022) Curcumin Inhibits Hyperandrogen-Induced IRE1 α -XBP1 Pathway Activation by Activating the PI3K/AKT Signaling in Ovarian Granulosa Cells of PCOS Model Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 2113293. <https://doi.org/10.1155/2022/2113293>
- [21] Manna, S.K., Mukhopadhyay, A. and Aggarwal, B.B. (2000) Resveratrol Suppresses TNF-Induced Activation of Nuclear Transcription Factors NF- κ B, Activator Protein-1, and Apoptosis: Potential Role of Reactive Oxygen Intermediates and Lipid Peroxidation. *The Journal of Immunology*, **164**, 6509-6519. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6509>
- [22] Banaszewska, B., Wrotyńska-Barczyńska, J., Spaczynski, R.Z., Pawelczyk, L. and Duleba, A.J. (2016) Effects of Resveratrol on Polycystic Ovary Syndrome: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 4322-4328. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1858>
- [23] Brenjian, S., Moini, A., Yamini, N., Kashani, L., Faridmojtahedi, M., Bahramrezaie, M., *et al.* (2019) Resveratrol Treatment in Patients with Polycystic Ovary Syndrome Decreased Pro-Inflammatory and Endoplasmic Reticulum Stress Markers. *American Journal of Reproductive Immunology*, **83**, e13186. <https://doi.org/10.1111/aji.13186>
- [24] Lee, J., Hong, S., Kwon, H., Park, S.E., Rhee, E., Park, C., *et al.* (2019) Resveratrol, an Activator of SIRT1, Improves ER Stress by Increasing Clusterin Expression in HepG2 Cells. *Cell Stress and Chaperones*, **24**, 825-833. <https://doi.org/10.1007/s12192-019-01012-z>
- [25] Khorshidi, M., Moini, A., Alipoor, E., Rezvan, N., Gorgani-Firuzjaee, S., Yaseri, M., *et al.* (2018) The Effects of Quercetin Supplementation on Metabolic and Hormonal Parameters as Well as Plasma Concentration and Gene Expression of Resistin in Overweight or Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Phytotherapy Research*, **32**, 2282-2289. <https://doi.org/10.1002/ptr.6166>
- [26] 江雪娟, 陈晓菲, 俞佳, 等. 槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠的改善作用[J]. 中成药, 2023, 45(7): 2179-2184.
- [27] Bhuvaneswari, S., Yogalakshmi, B., Sreeja, S. and Anuradha, C.V. (2014) Astaxanthin Reduces Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress and Nuclear Factor- κ B-Mediated Inflammation in High Fructose and High Fat Diet-Fed Mice. *Cell Stress and Chaperones*, **19**, 183-191. <https://doi.org/10.1007/s12192-013-0443-x>
- [28] Lin, X., Zhao, Y. and Li, S. (2017) Astaxanthin Attenuates Glutamate-Induced Apoptosis via Inhibition of Calcium Influx and Endoplasmic Reticulum Stress. *European Journal of Pharmacology*, **806**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.04.008>
- [29] Wang, W., Liu, T., Liu, Y., Yu, L., Yan, X., Weng, W., *et al.* (2021) Astaxanthin Attenuates Alcoholic Cardiomyopathy via Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Cardiac Apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*,

- 412, Article ID: 115378. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115378>
- [30] Jabarpour, M., Aleyasin, A., Nashtaei, M.S., Lotfi, S. and Amidi, F. (2023) Astaxanthin Treatment Ameliorates ER Stress in Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Randomized Clinical Trial. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 3376. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28956-8>
- [31] 李艳青, 赵方, 傅金英, 等. 黄芪甲苷对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平及氧化应激损伤的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(12): 2244-2250.
- [32] 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.
- [33] Chiang, Y., Lin, I., Huang, K., Chen, H., Ali, M., Huang, Y., *et al.* (2023) Caffeic Acid's Role in Mitigating Polycystic Ovary Syndrome by Countering Apoptosis and ER Stress Triggered by Oxidative Stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **166**, Article ID: 115327. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115327>
- [34] Wang, K., Wang, L., Wu, C., Chen, H., Cai, D., Lu, L., *et al.* (2025) Lycopene Ameliorates Polycystic Ovary Syndrome in Rats by Inhibiting Ovarian Ferroptosis through Activation of the AMPK/Nrf2 Pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **39**, e70158. <https://doi.org/10.1002/jbt.70158>
- [35] Shi, Y., Li, L., Zhou, J., Sun, J., Chen, L., Zhao, J., *et al.* (2019) Efficacy of Electroacupuncture in Regulating the Imbalance of AMH and FSH to Improve Follicle Development and Hyperandrogenism in PCOS Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **113**, Article ID: 108687. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108687>
- [36] Cong, J., Zhang, Y., Yang, X., Wang, Y., He, H. and Wang, M. (2022) Anti-Polycystic Ovary Syndrome Effect of Electroacupuncture: IMD Inhibits ER Stress-Mediated Apoptosis and Autophagy in Granulosa Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **634**, 159-167. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.10.030>
- [37] Peng, Y., Guo, L., Gu, A., Shi, B., Ren, Y., Cong, J., *et al.* (2020) Electroacupuncture Alleviates Polycystic Ovary Syndrome-Like Symptoms through Improving Insulin Resistance, Mitochondrial Dysfunction, and Endoplasmic Reticulum Stress via Enhancing Autophagy in Rats. *Molecular Medicine*, **26**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00198-8>
- [38] Xu, Y., Pan, C., Li, Q., Zhang, H., Yan, L., Anwaier, G., *et al.* (2021) The Ameliorating Effects of Bushen Huatan Granules and Kunling Wan on Polycystic Ovary Syndrome Induced by Dehydroepiandrosterone in Rats. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 525145. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.525145>
- [39] Pan, X., Liu, Y., Liu, L., Pang, B., Sun, Z., Guan, S., *et al.* (2022) Bushen Jieyu Tiaochong Formula Reduces Apoptosis of Granulosa Cells via the PERK-ATF4-CHOP Signaling Pathway in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome with Chronic Stress. *Journal of Ethnopharmacology*, **292**, Article ID: 114923. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114923>
- [40] 田珈瑜, 秦文熠, 杨涓, 等. 归肾丸加味调控 AMPK/Akt/Nrf2 通路改善多囊卵巢综合征大鼠糖脂代谢及氧化应激的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(8): 1-8.
- [41] 董双千, 汤怡倩, 徐浩田, 等. 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[J]. 中成药, 2025, 47(2): 584-589.
- [42] Liu, H., Wang, G., Sui, C., Guo, Y. and He, X. (2025) Woxuanzhongzhou Formula Improves DHEAS and High-Fat Diet-Induced IR and Anovulatory Mice via AMPK/PGC1- α /Irisin Pathway. *Journal of Ovarian Research*, **18**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01587-5>
- [43] Ren, J., Bi, Y., Sowers, J.R., Hetz, C. and Zhang, Y. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Cardiovascular Diseases. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 499-521. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00511-w>
- [44] Ajoolabady, A., Kaplowitz, N., Lebeaupin, C., Kroemer, G., Kaufman, R.J., Malhi, H., *et al.* (2022) Endoplasmic Reticulum Stress in Liver Diseases. *Hepatology*, **77**, 619-639. <https://doi.org/10.1002/hep.32562>
- [45] Huber, A., Lebeau, J., Guillaumot, P., Pétrilli, V., Malek, M., Chilloux, J., *et al.* (2013) p58^{IPK}-Mediated Attenuation of the Proapoptotic PERK-CHOP Pathway Allows Malignant Progression Upon Low Glucose. *Molecular Cell*, **49**, 1049-1059. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.01.009>
- [46] Celik, C., Lee, S.Y.T., Yap, W.S. and Thibault, G. (2023) Endoplasmic Reticulum Stress and Lipids in Health and Diseases. *Progress in Lipid Research*, **89**, Article ID: 101198. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101198>
- [47] Boatright, J.H., Nickerson, J.M., Moring, A.G. and Pardue, M.T. (2009) Bile Acids in Treatment of Ocular Disease. *Journal of Ocular Biology, Diseases, and Informatics*, **2**, 149-159. <https://doi.org/10.1007/s12177-009-9030-x>
- [48] Kennedy, T.L., Swiderski, K., Murphy, K.T., Gehrig, S.M., Curl, C.L., Chandramouli, C., *et al.* (2016) BGP-15 Improves Aspects of the Dystrophic Pathology in mdx and dko Mice with Differing Efficacies in Heart and Skeletal Muscle. *The American Journal of Pathology*, **186**, 3246-3260. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.08.008>