

HIF-1 α 在PCOS中的机制研究及中医药干预的研究进展

冯璇¹, 沈文娟^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科三科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

摘要

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的内分泌代谢疾病, 其发病机制复杂, 涉及胰岛素抵抗、高雄激素血症及慢性炎症等多重病理环节。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)作为缺氧应答关键因子, 通过调控胰岛素信号、雄激素代谢、线粒体功能及炎症反应等多途径参与PCOS的发生发展。中药单体、中药复方可通过调控HIF-1 α 干预PCOS。通过对HIF-1 α 与PCOS的关系及中医药通过调控HIF-1 α 干预PCOS的研究进行总结, 以期PCOS临床治疗提供新思路。

关键词

缺氧诱导因子-1 α , 多囊卵巢综合征, 中医药

Research Progress on the Mechanism of HIF-1 α in PCOS and the Intervention of Traditional Chinese Medicine

Xuan Feng¹, Wenjuan Shen^{2*}

¹First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Third Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine and metabolic disorder. Its pathogenesis is

*通讯作者。

文章引用: 冯璇, 沈文娟. HIF-1 α 在 PCOS 中的机制研究及中医药干预的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2463-2472. DOI: 10.12677/acm.2026.161308

complex and involves multiple pathological mechanisms such as insulin resistance, hyperandrogenemia, and chronic inflammation. Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), a key regulator of hypoxic response, participates in the development and progression of PCOS through various pathways, including the regulation of insulin signaling, androgen metabolism, mitochondrial function, and inflammatory response. Both monomeric compounds and compound prescriptions of traditional Chinese medicine may exert therapeutic effects on PCOS by modulating HIF-1 α . By reviewing the relationship between HIF-1 α and PCOS, as well as research on TCM interventions that target HIF-1 α , this article aims to provide new insights for the clinical management of PCOS.

Keywords

Hypoxia Inducible Factor-1 α , Polycystic Ovary Syndrome, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2026 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(PCOS)是一种女性常见的内分泌疾病,影响着全球大约 6%~20%的育龄女性[1]。PCOS 临床表现主要包括排卵障碍、高雄激素血症及多囊卵巢形态等,影响患者的生育能力和代谢健康[2]。PCOS 的发病机制复杂,目前认为其发生涉及遗传、内分泌、代谢、免疫及环境等多种因素[3]。其中,慢性低度炎症、胰岛素抵抗、氧化应激和代谢异常被认为是 PCOS 发病的重要病理基础[4]。现阶段临床治疗 PCOS 的常用药物包括胰岛素增敏剂、促排卵药物和激素调节药物等,但它们常伴随胃肠道不适、头痛、卵巢过度刺激综合征(OHSS)风险增加等多种不良反应,降低了患者的用药依从性[5] [6]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是细胞响应缺氧环境的关键转录调节因子,研究表明,其可以通过调节胰岛素信号通路、参与雄激素异常、卵巢功能异常、慢性炎症等方面,参与 PCOS 的发生与发展,具有成为治疗 PCOS 新靶点的潜力[7]。中医药因其多靶点、多通路、整体调节的优势,被广泛用于 PCOS 的临床治疗。近年来,越来越多的研究关注中医药通过调控 HIF-1 α 干预 PCOS 的作用及机制,为 PCOS 的治疗提供了新的方向。

2. HIF-1 α 概述

HIF-1 (缺氧诱导因子-1)是一种异源二聚体转录因子,由对氧敏感的 HIF-1 α 和对氧不敏感的 HIF-1 β 两个亚基组成的,是细胞感应并适应缺氧环境的核心分子[8]。HIF-1 α 属于碱性螺旋-环-螺旋蛋白(bHLH-PAS)转录因子家族[9],由介导 DNA 结合的 bHLH 结构域、参与二聚化的 PAS 结构域,以及关键的氧依赖性降解结构域(ODDD)和反式激活结构域(TAD)组成[10]。在常氧条件下,脯氨酰羟化酶(PHDs)催化 HIF-1 α 特定脯氨酸残基羟基化,进而被 VHL 蛋白识别并通过泛素-蛋白酶体途径迅速降解;同时,天冬酰胺酰羟化酶(FIH)羟基化会抑制其转录活性。而在缺氧时,PHDs 和 FIH 活性被抑制,HIF-1 α 得以稳定积累,转入细胞核后与组成型表达的 HIF-1 β 亚基形成异二聚体。该二聚体结合靶基因启动子区的缺氧反应元件(HRE),并招募共激活因子,从而启动相关靶基因的转录,参与调控细胞代谢调节、细胞存活和发育等对缺氧环境的适应性反应和存活反应[11]。

3. HIF-1 α 在 PCOS 中的作用机制

3.1. HIF-1 α 与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 PCOS 的一个突出特征,约 35%~80%的 PCOS 患者伴随着不同程

度的胰岛素抵抗[12]。IR 不仅是 PCOS 的重要病理基础, 也是其代谢并发症的核心驱动因素。胰岛素信号转导异常可引发糖脂代谢紊乱, 显著增加患者罹患 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝等远期并发症的风险[13]。HIF-1 α 在 PCOS 胰岛素抵抗的发生与发展中扮演着关键角色。研究显示, PCOS 患者血清 HIF-1 α 水平显著升高, 且与空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR 等胰岛素抵抗指标呈正相关, 提示 HIF-1 α 可能参与 PCOS 胰岛素抵抗过程[14]。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路是胰岛素下游调节糖代谢的核心信号转导途径。研究表明, 在来曲唑诱导的 PCOS 大鼠模型中, 蛋白质免疫印迹(Western Blot)检测结果显示, 其胰腺中 PI3K/AKT 信号通路关键蛋白的表达水平显著降低, 小鼠胰岛素敏感性降低, β 细胞功能和质量下降, 表明 PI3K/Akt 信号通路异常可以导致 PCOS 胰岛素抵抗[15]。王凡等[16]研究发现, Akt 是 HIF-1 α 的上游调控蛋白之一, 在颗粒细胞中, 使用 PI3K 抑制剂会显著抑制其下游靶蛋白 HIF-1 α 的表达。另一项研究发现, 参附注射液能抑制心衰小鼠心肌细胞 p-PI3K、p-AKT 和 HIF-1 α 的表达, 抑制糖酵解[17]。推测 HIF-1 α 可能通过 PI3K-AKT/HIF-1 α 信号通路参与 PCOS-IR 的发生发展。葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 是一种胰岛素敏感性的葡萄糖转运蛋白, 在胰岛素刺激下介导脂肪细胞等外周组织的葡萄糖跨膜转运。一项临床研究发现, 伴有胰岛素抵抗的 PCOS 患者子宫内膜中, GLUT4 表达明显下降, 表明 GLUT4 在 PCOS-IR 的发生与发展中扮演着关键角色[18]。Wang F 等[19]分离、培养成年大鼠心肌细胞, 发现在心肌缺血再灌注过程中, HIF-1 α 的表达显著上调, GLUT4 的 mRNA 表达下降, 蛋白在细胞膜上的分布减少, 导致葡萄糖摄取能力下降, 心肌细胞出现 IR, 说明 HIF-1 α 通过影响 GLUT4 的表达与转运, 调节细胞的葡萄糖摄取能力。因此 HIF-1 α 可能通过参与 PI3K-AKT/HIF-1 α 信号通路、调节 GLUT4 干预 PCOS-IR。

3.2. HIF-1 α 与高雄激素血症

高雄激素血症(HA)是 PCOS 主要临床表现及核心特征之一, HA 在 PCOS 中具有极高的患病率, 约 60%~80% 的 PCOS 患者存在不同程度的雄激素水平升高[20]。一项研究通过大数据与 AI 聚类分析, 确立了 PCOS 的四种数据驱动亚型, 其中“高雄激素型(HA-PCOS)”被列为明确的独立亚型, 该亚型患者的中期妊娠丢失风险最高, 且血脂异常发生率显著升高[21]。高雄激素血症不仅是 PCOS 的一个主要表现, 也是其致病因素。Wang Y 等[22]发现, 高水平的雄激素可以通过上调谷氨酰胺转运蛋白 SLC1A5 的表达, 介导颗粒细胞 Gln 代谢重编程, 使 α -KG 过量积累并引起低乙酰化水平, 从而抑制卵泡发育相关基因表达并进一步诱导雄激素升高, 导致恶性循环。HIF-1 α 在 HA 的发生进展中起着重要作用。HIF-1 α 的异常表达会损害颗粒细胞的正常功能, 导致卵巢内雄激素向雌激素的转化(芳香化)效率降低。Szymanska M 等[23]研究表明, PCOS 患者卵巢颗粒细胞中 HIF-1 α 的表达水平异常, 破坏了 HIF-1 α 和 microRNA-210 平衡, 导致颗粒细胞功能紊乱, 芳香化酶(CYP19A1)的活性随之下降, 使得雄烯二酮和睾酮无法有效转化为雌酮和雌二醇, 导致 HA [24]。此外, 一项多组学和系统分析研究发现, 较高的血红蛋白水平与 PCOS 风险增加及睾酮水平升高相关, 高水平的血红蛋白可能通过 HIF- α 通路上调核因子 κ B(NFKB1)、胰岛素受体(INSR)等睾酮相关基因的表达推动睾酮水平升高[25]。综上所述, HIF-1 α 参与 PCOS 高雄激素血症的发生和发展, 通过调控 HIF-1 α , 能够纠正高雄激素血症, 改善 PCOS 的核心病理特征。

3.3. HIF-1 α 与卵巢功能异常

3.3.1. HIF-1 α 与线粒体功能

线粒体是一种具有双层膜结构的半自主性细胞器, 是细胞能量转换的核心场所[26]。线粒体的结构与功能的完整性对于维持卵巢正常生理活动至关重要, 而线粒体功能障碍已被证实是 PCOS 发生与发展的重要病理环节, 可以导致卵泡发育障碍、排卵障碍及内分泌紊乱等 [27], 而 HIF-1 α 与线粒体功能障碍关

系密切。一项研究发现, 颗粒细胞依赖于线粒体呼吸和糖酵解来提供能量, HIF-1 α 参与慢性缺氧诱导的线粒体功能障碍及糖酵解异常, 进而影响颗粒细胞能量代谢和卵母细胞发育[27]。而 Wang 等[28]通过来曲唑诱导的 PCOS 大鼠模型发现, PCOS 大鼠卵巢中活性氧(ROS)含量高于对照组, HIF-1 α 表达低于对照组, 接着进一步检测了线粒体生物合成及动态的标记蛋白发现, 生理状态下, HIF-1 α 通过激活下游靶基因 BNIP3, 介导线粒体自噬以清除功能异常的线粒体, 维持氧化应激平衡, 而 PCOS 卵巢微环境中 ROS 的过度蓄积可导致 HIF-1 α 表达显著下调, 进而抑制 BNIP3 介导的线粒体自噬进程, 导致受损线粒体的异常累积, 且线粒体自噬防御能力的减弱进一步加剧 ROS 的恶性循环, 形成“氧化应激-线粒体损伤-HIF 信号抑制”的病理反馈环路, 直接参与 PCOS 卵巢颗粒细胞功能障碍、卵泡发育停滞及胰岛素抵抗的发生。上述结果证实, 在 PCOS 状态下, HIF-1 α 的异常不仅可以通过 HIF-1 α /BNIP3 信号通路、糖酵解异常损害卵巢线粒体功能, 影响卵泡发育, 还可通过氧化损伤参与了 PCOS 卵巢功能异常的病理过程。

3.3.2. HIF-1 α 与卵巢纤维化

卵巢纤维化是 PCOS 卵巢功能障碍的主要原因之一, 其特征为卵巢成纤维细胞过度增生和细胞外基质(ECM)的积累, 危及着女性的生殖健康和生活质量[29]。HIF-1 α 作为连接缺氧、代谢与组织重塑的枢纽, 参与 PCOS 卵巢纤维化的过程。Wang 等[30]通过脱氢表雄酮和来曲唑分别构建高雄型和胰岛素抵抗型 PCOS 大鼠模型, 发现 PCOS 模型鼠卵巢雄激素受体(AR)的持续活化与 BRD4 和 HIF-1 α 的表达异常升高同步出现, 且纤维化指标显著增加。通过生物信息学分析揭示, AR 基因的启动子区域存在 BRD4 和 HIF-1 α 结合基序, 接着通过进一步实验证实, 使用 BRD4 选择性抑制剂 JQ1 或 HIF-1 α 选择性抑制剂 PX-478, 均能有效抑制 AR 的转录活化, 并改善 PCOS 卵巢纤维化。这提示 HIF-1 α 与 BRD4 共同构成了促进 AR 转录活化的一个关键表观遗传旁路, AR 的持续活化是推动纤维化进程的直接驱动力, 活化的 AR 调控一系列促纤维化基因的表达, 导致细胞外基质过度沉积, 最终引发卵巢纤维化。转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)是公认的组织纤维化核心调控因子, 在 PCOS 卵巢纤维化病理进程中发挥经典的驱动作用[31]。一项研究通过对比 PCOS 患者与对照组的卵泡液(FF)和颗粒细胞(GCs)中的 HIF-1 α 、TGF- β 1 表达以及相关指标, 发现 HIF-1 α 与 TGF- β 1 表达呈正相关, 推测 HIF-1 α 通过 TGF- β 1 信号通路参与 PCOS 卵巢纤维化[32]。综上, 在 PCOS 卵巢纤维化过程中, HIF-1 α 可通过直接参与 BRD4 介导的 AR 表观遗传激活, 并联动 TGF- β 信号促进了卵巢组织的纤维化。

3.4. HIF-1 α 与炎症反应

在 PCOS 的发生与发展中, 慢性低度炎症反应已被证实是一个贯穿始终的核心病理特征[33], 这种炎症并非典型的急性感染, 而是一种系统性的、低强度的慢性炎症状态, 其特征是外周血及受累器官中巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞的浸润增加, 以及白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子水平的持续升高[34]。HIF-1 α 作为缺氧微环境下的转录因子, 促进促炎细胞因子的表达, 激活局部炎症反应。研究证实, PCOS 患者子宫内膜中 HIF-1 α 表达显著升高, 伴随 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的增加[35]。HIF-1 α 还可促进巨噬细胞向促炎 M1 型极化, 增加炎症细胞的激活与迁移。增强炎症反应。M1 型巨噬细胞的活化和功能高度依赖有氧糖酵解来快速产生能量和代谢中间物[36]。HIF-1 α 正是这一代谢转换的关键开关, 它能上调葡萄糖转运体及多个糖酵解关键酶的表达, 强力推动巨噬细胞的糖酵解通量, 其产生的乳酸、琥珀酸等代谢物还能进一步稳定 HIF-1 α 并促进炎症小体激活, 从而形成一个自我放大的正反馈循环, 持续将巨噬细胞锁定在促炎的 M1 状态[37]。此外, HIF-1 α 能诱导促炎介质如白细胞介素 1 β (IL-1 β)的分泌, 参与局部慢性炎症的维持[38]。该炎症状态不仅加重卵巢功能障碍, 也导致代谢异常, 包括胰岛素抵抗的加重和脂质代谢紊乱。因此, HIF-1 α 在 PCOS 炎症反应中起到重要的促进作用, 通过激活促炎细胞因子表达和炎症细胞极化, 增强局部炎症, 进一步加重卵巢功能障碍和代谢异常, 推

动 PCOS 病理进展。

3.5. HIF-1 α 与子宫内膜容受性

子宫内膜容受性是指子宫内膜在特定的、短暂的“着床窗口期”内, 经过一系列精细的分子生物学与形态学转化后, 获得的允许胚胎黏附、侵入并成功着床的能力[39]。在 PCOS 患者中, 子宫内膜容受性低下是导致胚胎植入失败和不孕的关键因素之一[40]。研究表明, 即使通过药物成功恢复排卵或通过辅助生殖技术获得优质胚胎, PCOS 患者的妊娠率仍不理想, 且早期流产风险较高, 这提示 PCOS 患者子宫内膜接受和维持胚胎植入的能力存在缺陷[41]。HIF-1 α 可以影响 PCOS 患者子宫内膜容受性。Zhao 等[42]将 81 例入组进行体外受精和胚胎移植患者分为 PCOS 组和对照组, 检测两组 HIF-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)发现, 与对照组相比, PCOS 组 HIF-1 α 和 VEGF 的 mRNA 和蛋白表达水平显著降低, 这提示 HIF-1 α 可能是 VEGF 的上游调节因子, HIF-1 α 调控 VEGF 表达下调, 降低子宫内膜的血管生成能力, 导致子宫内膜容受性低下。HIF-1 α 还可通过调控糖酵解影响子宫内膜细胞功能, 从而影响子宫内膜容受性。研究发现, HIF-1 α 能够正性调节丙酮酸激酶 M2 (PKM2)和乳酸脱氢酶 A (LDHA)的表达, 从而促进糖酵解代谢, HIF-1 α 的减少会导致糖酵解关键酶表达下降及乳酸生成减少, 进而损害子宫内膜容受性标志物的表达, 最终影响胚胎的成功黏附与植入[43]。异常的炎症环境也可能与 HIF-1 α 通路相互作用, 研究表明炎症因子可诱导 HIF-1 α 的积累, 并可能促进子宫内膜上皮细胞的异常转化, 进一步影响子宫内膜容受性[44]。

4. 中医药调控 HIF-1 α 干预 PCOS

4.1. 中药有效成分

姜黄素是从姜科植物姜黄根茎中提取的一种疏水性多酚类化合物, 是姜黄发挥药理作用的主要活性成分, 现代研究证实其具有广泛的抗炎、抗氧化等多重药理活性。研究证实姜黄素可以通过改善氧化应激和慢性炎症来缓解 PCOS 的影响[45]。一项网络药理学预测, 姜黄素治疗的关键靶点集中于 HIF 信号通路, 后续通过动物实验表明, 姜黄素能显著降低病变组织中 HIF-1 α 和 VEGF 的蛋白及基因表达水平, 同时降低腹腔液中 IL-6、IL-1 β 等炎症因子浓度, 提示姜黄素通过调节 HIF 信号通路改善病灶局部缺氧以及缓解炎症状态[46]。另有研究发现, 姜黄素可通过抑制 NF- κ B 和 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路, 改善非酒精性脂肪肝炎小鼠的炎症状态[47], 从而推测姜黄素可以通过调控 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路干预 PCOS。

白藜芦醇是一种天然多酚化合物, 广泛存在于虎杖、葡萄等植物中。研究证实, 白藜芦醇能够从不同方面改善 PCOS 核心病理环节和临床症状[48]。一项三盲随机临床研究将 62 名 PCOS 患者被随机分成两组, 两组患者均从上一次月经周期开始口服白藜芦醇 800 毫克/天或安慰剂, 持续 40 天, 取两组患者卵母细胞, 测量激素水平, 并通过实时 PCR 定量 HIF1 和 VEGF 基因的表达。结果显示, 白藜芦醇组的睾酮和黄体生成素(LH)水平低于安慰剂组, 促卵泡生成素(FSH)水平高于安慰剂组, 且白藜芦醇组颗粒细胞中 VEGF 和 HIF1 基因表达减少, 优质卵母细胞率 and 高质量胚胎率较高。表明白藜芦醇可降低颗粒细胞中 HIF-1 α 和 VEGF 的基因表达, 提升高质量的卵母细胞率 and 高质量胚胎率, 改善 PCOS [49]。

小檗碱是从毛茛科植物黄连等药材中提取的一种异喹啉类生物碱, 是黄连发挥清热燥湿、泻火解毒功效的主要药效成分。黄芩苷是从中药黄芩根茎中提取的一种黄酮类活性成分, 研究表明小檗碱与黄芩苷均可通过其抗炎、抗氧化、改善胰岛素抵抗及调节内分泌等多重作用改善 PCOS [50][51]。Zhou [52]等通过棕榈酸或脂多糖构建的巨噬细胞模型以及高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠模型发现, 小檗碱和黄芩苷以 3:1 的比例联合用药, 显著降低了促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的体外分泌。且降低了脂肪组织中 HIF-1 α 表达, 同时提高了 HIF-2 α 表达, 有效改善肥胖小鼠的胰岛素敏感性。通过上述研究结果可以推测, 小檗碱和黄芩苷可以通过抑制 HIF-1 α 和激活 HIF-2 α 来协同缓解肥胖相关的 IR, 进而缓解 PCOS。

4.2. 中药复方

中药复方调控 HIF-1 α 治疗 PCOS 的机制并非单一、线性的, 而是一个多层面、网络化的整合调节过程。敦煌疗风虚瘦弱方收录于《头、目产病方书》, 由黄芪、当归、桂枝、白芍、川芎、羌活、生姜、甘草八味药组成, 具有益气养血、解表散寒之功。张小花等[53]将 48 只用来曲唑诱导建立 PCOS 大鼠随机分为空白组、模型组、优思悦组(屈螺酮炔雌醇片)及敦煌疗风虚瘦弱方低、中、高剂量组。各组分别给予相应药物干预 28 天, 结果显示, 优思悦组和各剂量敦煌疗风虚瘦弱方组均能不同程度逆转大鼠 PCOS 异常变化。其中, 敦煌疗风虚瘦弱方组可显著降低卵巢组织中 HIF-1 α 、VEGF 的 mRNA 表达, 并下调 HIF-1 α 、VEGF、TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达, 同时提升钙粘蛋白-1 (E-cad)水平, 且呈现剂量依赖性改善。表明敦煌疗风虚瘦弱方可抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路, 调节纤维化相关蛋白表达, 改善 PCOS 大鼠的一般状况、性激素水平及卵巢纤维化病理改变。温经汤是中医妇科经典名方, 出自汉代张仲景《金匱要略》, 全方由吴茱萸、当归、川芎、芍药、人参、桂枝、阿胶、牡丹皮、生姜、甘草、半夏、麦冬十二味药组成, 具有温经散寒、养血祛瘀的功效。网络药理学分析提示, HIF-1 信号通路是温经汤治疗 PCOS 的关键通路之一, 进一步进行动物实验, 结果显示, 在 PCOS 模型小鼠中, 温经汤能显著上调卵巢组织中 HIF-1 α 和 p-AKT 蛋白表达, 同时下调异常升高的 VEGF。这一系列实验结果表明, 温经汤可以通过纠正 PI3K/AKT/HIF-1 α /VEGF 信号通路的紊乱, 改善卵巢局部的缺氧与血管生成状态, 从而促进卵泡正常发育、增加黄体生成, 并减轻局部炎症反应[54]。合欢饮最早记载于《景岳全书》, 其药物组成为合欢皮和白蒺。网络药理学预测显示, HIF-1 信号通路是合欢饮治疗 PCOS 的潜在通路, 动物实验表明, 合欢饮能显著改善 PCOS-IR 大鼠模型的代谢指标, 并激活卵巢中的 PI3K/AKT/GSK3 β 通路[55]。由于 PI3K/AKT 是 HIF-1 α 重要的上游调控通路之一, 因此推测合欢饮可通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 调控 HIF-1 α , 系统改善胰岛素抵抗。此外, 补肾化瘀方是现代中医临床治疗多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等妇科疾病的常用治法方剂。王懿娴等[56]发现补肾化瘀方能降低 PCOS 患者血清 LH、FSH、雌二醇(E2)、睾酮、孕激素表达水平, 同时降低 HIF-1 α 、Beclin-1 和缺氧诱导线粒体自噬的重要信号分子 BNIP3 mRNA 表达水平。推测补肾化瘀方能够调控 HIF-1 α , 干预自噬, 改善 PCOS 患者临床症状。现将中医药调控 HIF-1 α 改善 PCOS 的作用机制进行总结, 见表 1。

Table 1. Mechanisms of action of Traditional Chinese Medicine in regulating HIF-1 α for intervention in PCOS
表 1. 中医药调控 HIF-1 α 干预 PCOS 的作用机制

药物干预	研究类型	模型/对象	作用机制	作用效果
姜黄素	网络药理学、动物实验	子宫内膜异位症小鼠模型	IL-6、IL-1 β 、VEGFA $\downarrow$, HIF-1 α 、VEGFA 蛋白及基因表达水平 $\downarrow$	抑制 HIF 信号通路, 改善病灶局部缺氧、炎症状态
姜黄素	动物实验	非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型	IL-1 β 、IL-6、HIF-1 α 、PI3K、Akt、NF- κ B $\downarrow$	抑制 NF- κ B、PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路, 抑制炎症, 改善缺氧
白藜芦醇	临床随机对照	PCOS 患者	LH、T、VEGF、HIF1 $\downarrow$, FSH $\uparrow$	抑制颗粒细胞中 VEGF/HIF1 通路, 提升高质量的卵母细胞率和高质量胚胎率, 改善 PCOS
小檗碱、黄芩苷 3:1 联合用药	细胞实验、动物实验	巨噬细胞模型、肥胖小鼠模型	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、HIF-1 α $\downarrow$, HIF-2 α $\uparrow$	抑制 HIF-1 α , 激活 HIF-2 α , 改善胰岛素敏感性

续表

敦煌疗风虚瘦弱方	动物实验	PCOS 模型大鼠	HIF-1 α mRNA、VEGF mRNA 表达 $\downarrow$, HIF-1 α 、VEGF、TGF- β 1、 α -SMA $\downarrow$, E-cad $\uparrow$	抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路, 调节纤维化相关蛋白表达, 改善性激素水平及卵巢纤维化
温经汤	网络药理学、动物实验	PCOS 模型小鼠	IL-6、TNF- α 、VEGFA $\downarrow$, AKT、HIF-1 α $\uparrow$, 卵泡颗粒细胞层厚度、黄体数量 $\uparrow$	干预卵巢组织 PI3K/AKT/HIF-1 α /VEGF 信号通路相关蛋白表达, 促进卵泡正常发育、增加黄体生成, 减轻炎症反应
合欢饮	网络药理学预测、动物实验	PCOS 伴胰岛素抵抗大鼠模型	LH、T、LH/FSH 比值 $\downarrow$; FSH、E2、PI3K、p-AKT、GSK3 β $\uparrow$	激活 PI3K/AKT 信号通路, 改善胰岛素抵抗
补肾化瘀方	临床观察	PCOS 患者	LH、FSH、E2、T、HIF-1 α 、Beclin-1、BNIP3 mRNA $\downarrow$, PRL $\uparrow$	调控 HIF-1 α , 干预自噬, 改善 PCOS

5. 结语与展望

HIF-1 α 在 PCOS 的发病机制中发挥重要作用, 它可以调控胰岛素信号、雄激素代谢、线粒体功能、炎症反应及子宫内膜容受性等关键病理环节, 此外, HIF-1 α 介导的各个环节之间相互影响, 加重 PCOS 的病理状态。高胰岛素血症与胰岛素抵抗所营造的代谢应激微环境, 可诱导并稳定 HIF-1 α 。活化的 HIF-1 α 可通过上调雄激素合成关键酶及睾酮相关基因的表达促进高雄激素血症, 而升高的雄激素又能损害胰岛素敏感性, 加剧胰岛素抵抗。同时, HIF-1 α 作为代谢与炎症的桥梁, 可诱导促炎因子表达, 加剧慢性低度炎症, 损害胰岛素敏感性, 进一步加重胰岛素抵抗。此外, 卵巢中 HIF-1 α 异常所导致的线粒体功能障碍和氧化应激累积, 不仅直接影响卵泡发育, 还可通过激活纤维化通路和抑制自噬促使卵巢纤维化进展, 而纤维化的微环境又进一步限制血供、加重缺氧, 加剧卵巢功能障碍。在此基础上, 中医药通过多靶点、多途径调控 HIF-1 α 信号通路的研究逐渐兴起。中药有效成分、中药复方能够通过能够有效调节 HIF-1 α 的表达水平, 改善卵巢纤维化, 缓解代谢和炎症异常, 干预线粒体自噬, 促进卵泡健康发育, 进而延缓 PCOS 病程进展。中药单体有着成分明确、机制易于解析的优势, 可以高靶点、高选择性地对 HIF-1 α 信号通路进行调控, 且调控途径机制相对明确, 便于进行剂量效应与安全性评价, 为后续药物研发提供依据; 然而, 单体成分往往生物利用度有限, 作用靶点较为单一, 且临床转化证据仍显薄弱。而中药复方则能够体现中医药“多成分、多靶点、整体调节”的治疗理念, 在改善临床症状与代谢紊乱方面表现出协同效应。目前, 针对中药复方的研究多采用网络药理学预测与实验验证相结合的策略, 从多组分、多靶点、多通路的系统层面阐释中药复方对 HIF-1 α 及相关病理环节的整合调节作用, 然而, 中药复方成分复杂, 机制解析难度大, 质量控制与标准化研究仍是制约其现代化发展的关键问题。未来研究应坚持“单体深入”与“复方整合”并重的策略, 既注重单体成分的机制深化与标准化开发, 也推动复方整体效应的系统阐释与临床转化, 借助系统生物学、多组学整合分析等技术, 深入揭示 HIF-1 α 在中医药干预中的动态调控网络; 同时推进设计严谨、大样本的临床研究, 并结合现代医学治疗手段, 探索中西医协同治疗模式, 从而为 PCOS 的个体化与精准化治疗提供新思路。

参考文献

[1] Vazier, C. and Christin-Maitre, S. (2024) Epigenetic/Circadian Clocks and PCOS. *Human Reproduction*, **39**, 1167-1175.

- <https://doi.org/10.1093/humrep/deae066>
- [2] Kotori, M., Ferizi-Shabani, L., Koçinaj, A., *et al.* (2024) Clinical and Endocrine Alterations in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Georgian Medical News*, **346**, 10-13.
 - [3] Li, W., Liu, C., Yang, Q., Zhou, Y., Liu, M. and Shan, H. (2022) Oxidative Stress and Antioxidant Imbalance in Ovulation Disorder in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 1018674. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1018674>
 - [4] Zhai, Y. and Pang, Y. (2022) Systemic and Ovarian Inflammation in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Reproductive Immunology*, **151**, Article ID: 103628. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103628>
 - [5] Song, S.Y. (2025) Integrative Approaches to Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review of Conventional and Complementary Therapies. *Biomedicines*, **13**, Article No. 2711. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13112711>
 - [6] Yuan, J., Li, Z., Yu, Y., Wang, X. and Zhao, Y. (2025) Natural Compounds in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Hormonal Regulation and Therapeutic Potential. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1520695. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1520695>
 - [7] 潘丽媛, 刘唱, 陈琳, 等. 缺氧诱导因子-1 α 在PCOS发病机制中的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2025, 34(9): 1284-1289.
 - [8] Infantino, V., Santarsiero, A., Convertini, P., Todisco, S. and Iacobazzi, V. (2021) Cancer Cell Metabolism in Hypoxia: Role of HIF-1 as Key Regulator and Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5703. <https://doi.org/10.3390/ijms22115703>
 - [9] Wu, D. and Rastinejad, F. (2017) Structural Characterization of Mammalian bHLH-PAS Transcription Factors. *Current Opinion in Structural Biology*, **43**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2016.09.011>
 - [10] Qannita, R.A., Alalami, A.I., Harb, A.A., Aleidi, S.M., Taneera, J., Abu-Gharbieh, E., *et al.* (2024) Targeting Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) in Cancer: Emerging Therapeutic Strategies and Pathway Regulation. *Pharmaceuticals*, **17**, Article No. 195. <https://doi.org/10.3390/ph17020195>
 - [11] Kiers, H.D., Scheffer, G., van der Hoeven, J.G., Eltzschig, H.K., Pickkers, P. and Kox, M. (2016) Immunologic Consequences of Hypoxia during Critical Illness. *Anesthesiology*, **125**, 237-249. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001163>
 - [12] Amisi, C.A. (2022) Markers of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome Women: An Update. *World Journal of Diabetes*, **13**, 129-149. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.129>
 - [13] Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H. and Lian, F. (2023) The Crucial Role and Mechanism of Insulin Resistance in Metabolic Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1149239. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>
 - [14] 欧英霞, 杨盼, 龙玲, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 IMA、HIF1 α 、Vaspin、IGF-1 水平与性激素、糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2773-2777.
 - [15] Abuelezz, N.Z., Shabana, M.E., Abdel-Mageed, H.M., Rashed, L. and Morcos, G.N.B. (2020) Nanocurcumin Alleviates Insulin Resistance and Pancreatic Deficits in Polycystic Ovary Syndrome Rats: Insights on PI3K/Akt/mTOR and TNF- α Modulations. *Life Sciences*, **256**, Article ID: 118003. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118003>
 - [16] 王凡. HIF-1 信号通路在卵巢综合征中的作用及其调控机制[D]: [博士学位论文]. 福州: 福建师范大学, 2017.
 - [17] Li, X., Li, D., Liu, S., Wang, Y., Fan, X., Yan, Z., *et al.* (2025) Shenfu Injection Inhibits Myocardial Fibrosis by Regulating Glycolysis through the PI3K-Akt/Hif-1 α Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **149**, Article ID: 157529. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157529>
 - [18] Li, J., Chen, S., Qin, R., Liu, X., Fan, L., Wei, M., *et al.* (2023) Talin1 Regulates Glucose Metabolism and Endometrial Receptivity via GLUT-4 in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance. *Gynecological Endocrinology*, **39**, Article ID: 2231085. <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2231085>
 - [19] Wang, F., Liang, G.Y., Liu, D.X., *et al.* (2015) Effect of Si-RNA-Silenced HIF-1 α Gene on Myocardial Ischemia-Reperfusion-Induced Insulin Resistance. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 15514-15520.
 - [20] Stańczak, N.A., Grywalska, E. and Dudzińska, E. (2024) The Latest Reports and Treatment Methods on Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of Medicine*, **56**, Article ID: 2357737. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2357737>
 - [21] Gao, X., Zhao, S., Du, Y., *et al.* (2025) Data-Driven Subtypes of Polycystic Ovary Syndrome and Their Association with Clinical Outcomes. *Nature Medicine*, 1-11.
 - [22] Wang, Y., Wu, J., Zhang, G., Shi, Y., Meng, Y., Lv, P., *et al.* (2025) Androgens Drive SLC1A5-Dependent Metabolic Reprogramming in Polycystic Ovary Syndrome. *Nature Communications*, **16**, Article No. 7611. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62951-z>
 - [23] Szymanska, M., Shrestha, K., Girsh, E., Harlev, A., Eisenberg, I., Imbar, T., *et al.* (2021) Reduced Endothelin-2 and

- Hypoxic Signaling Pathways in Granulosa-Lutein Cells of PCOS Women. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8216. <https://doi.org/10.3390/ijms22158216>
- [24] Baddela, V.S., Sharma, A., Michaelis, M. and Vanselow, J. (2020) HIF1 Driven Transcriptional Activity Regulates Steroidogenesis and Proliferation of Bovine Granulosa Cells. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 3906. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60935-1>
- [25] Wang, G., Mao, W., Zhang, Y., Yang, H., Zhu, M., Li, Y., *et al.* (2025) Multiomics and Systematic Analyses Reveal the Roles of Hemoglobin and the HIF-1 Pathway in Polycystic Ovary Syndrome. *Advanced Science*, **12**, e2411679. <https://doi.org/10.1002/advs.202411679>
- [26] Liu, B., Xu, C., Liu, Y., Lu, Z., Fu, T., Li, G., *et al.* (2024) Mitochondrial Quality Control in Human Health and Disease. *Military Medical Research*, **11**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00536-5>
- [27] Wang, J. and Wu, X. (2020) The Effects of Mitochondrial Dysfunction on Energy Metabolism Switch by HIF-1 α Signalling in Granulosa Cells of Polycystic Ovary Syndrome. *Endokrynologia Polska*, **71**, 134-145. <https://doi.org/10.5603/ep.a2020.0002>
- [28] Wang, F., Han, J., Wang, X., Liu, Y. and Zhang, Z. (2022) Roles of HIF-1 α /BNIP3 Mediated Mitophagy in Mitochondrial Dysfunction of Letrozole-Induced PCOS Rats. *Journal of Molecular Histology*, **53**, 833-842. <https://doi.org/10.1007/s10735-022-10096-4>
- [29] Edepli, B.G. and Yaba, A. (2025) Molecular Mechanisms of Ovarian Fibrosis. *Molecular Human Reproduction*, **32**, gaaf058. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaf058>
- [30] Wang, D., Zhu, Z., Fu, Y., Zhang, Q., Zhang, Y., Wang, T., *et al.* (2023) Bromodomain-Containing Protein 4 Activates Androgen Receptor Transcription and Promotes Ovarian Fibrosis in Pcos. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 113090. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113090>
- [31] Gu, M., Wang, Y. and Yu, Y. (2024) Ovarian Fibrosis: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Journal of Ovarian Research*, **17**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01448-7>
- [32] Fu, X., Shi, L., Liu, P., Jiao, Y., Guo, S., Chen, Q., *et al.* (2023) Expression and Clinical Significance of Hif-1 α in Follicular Fluid and Granulosa Cells in Infertile PCOS Patients. *Reproductive Sciences*, **30**, 2263-2274. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01135-2>
- [33] Su, P., Chen, C. and Sun, Y. (2025) Physiopathology of Polycystic Ovary Syndrome in Endocrinology, Metabolism and Inflammation. *Journal of Ovarian Research*, **18**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01621-6>
- [34] Deng, H., Chen, Y., Xing, J., Zhang, N. and Xu, L. (2024) Systematic Low-Grade Chronic Inflammation and Intrinsic Mechanisms in Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1470283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1470283>
- [35] Wang, S., Li, F., Zhang, W., Bao, H. and Hao, C. (2025) To Explore the Relationship between Endometrial Hyperemia and Polycystic Ovary Syndrome. *Open Life Sciences*, **20**, Article ID: 20251154. <https://doi.org/10.1515/biol-2025-1154>
- [36] 姜晓旭, 郑义鹏, 赵九洲, 等. M1 型巨噬细胞糖代谢重编程机制及其在炎症启动中的关键作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2019, 31(1): 79-81+85.
- [37] Woods, P.S., Cetin-Atalay, R., Meliton, A.Y., Sun, K.A., Shamaa, O.R., Shin, K.W.D., *et al.* (2025) HIF-1 Regulates Mitochondrial Function in Bone Marrow-Derived Macrophages but Not in Tissue-Resident Alveolar Macrophages. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 11574. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95962-3>
- [38] Tannahill, G.M., Curtis, A.M., Adamik, J., Palsson-McDermott, E.M., McGettrick, A.F., Goel, G., *et al.* (2013) Succinate Is an Inflammatory Signal That Induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*, **496**, 238-242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>
- [39] Monsivais, D., Nagashima, T., Prunskaitė-Hyryläinen, R., Nozawa, K., Shimada, K., Tang, S., *et al.* (2021) Endometrial Receptivity and Implantation Require Uterine BMP Signaling through an ACVR2A-SMAD1/SMAD5 Axis. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3386. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23571-5>
- [40] Palomba, S., Piltonen, T.T. and Giudice, L.C. (2020) Endometrial Function in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review. *Human Reproduction Update*, **27**, 584-618. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa051>
- [41] Guo, F., Huang, Y., Fernando, T. and Shi, Y. (2022) Altered Molecular Pathways and Biomarkers of Endometrial Receptivity in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Sciences*, **29**, 3335-3345. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00845-x>
- [42] Zhao, D., Qu, Q., Dai, H., Liu, Y., Jiang, L., Huang, X., *et al.* (2017) Effects of Hypoxia-Inducible Factor-1 α on Endometrial Receptivity of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 414-421. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7890>
- [43] Liang, L., Yang, Y., Yang, L., Zhang, X., Xu, S., Liu, Y., *et al.* (2023) HIF-1 α Is Positively Associated with Endometrial Receptivity by Regulating PKM2. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **49**, 2734-2745.

- <https://doi.org/10.1111/jog.15752>
- [44] Hashimoto, Y., Tsuzuki-Nakao, T., Kida, N., Matsuo, Y., Maruyama, T., Okada, H., *et al.* (2023) Inflammatory Cytokine-Induced HIF-1 Activation Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometrial Epithelial Cells. *Biomedicines*, **11**, Article No. 210. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010210>
- [45] Saleem, H.M., Al-Hetty, H.R.A.K., Ahmed, A.T., Awad, M.M., Al-Ani, M.Q., Al-Darraj, M.N., *et al.* (2025) Effect of Curcumin on Lipid Mediators, Glycemic Index, and Oxidative Stress and Inflammation Biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome: Future Directions and Current Knowledge—A Systematic Review. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **177**, Article ID: 106947. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2024.106947>
- [46] Ding, J., Mei, S., Cheng, W., *et al.* (2022) Curcumin Treats Endometriosis in Mice by the HIF Signaling Pathway. *American Journal of Translational Research*, **14**, 2184-2198.
- [47] Wu, J., Li, M., Huang, N., Guan, F., Luo, H., Chen, L., *et al.* (2023) Curcumin Alleviates High-Fat Diet-Induced Non-alcoholic Steatohepatitis via Improving Hepatic Endothelial Function with Microbial Biotransformation in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **71**, 10338-10348. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c01067>
- [48] 王伶俐, 马呈呈, 万天恩, 等. 白藜芦醇治疗多囊卵巢综合征作用机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(12): 1526-1531.
- [49] Bahramrezaie, M., Amidi, F., Aleyasin, A., Saremi, A., Aghahoseini, M., Brenjian, S., *et al.* (2019) Effects of Resveratrol on VEGF & HIF1 Genes Expression in Granulosa Cells in the Angiogenesis Pathway and Laboratory Parameters of Polycystic Ovary Syndrome: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **36**, 1701-1712. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01461-6>
- [50] Zhang, S., Zhou, J., Gober, H., Leung, W.T. and Wang, L. (2021) Effect and Mechanism of Berberine against Polycystic Ovary Syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **138**, Article ID: 111468. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111468>
- [51] Xu, X., Xu, X., Wang, X. and Shen, L. (2023) Baicalin Suppress the Development of Polycystic Ovary Syndrome via Regulating the miR-874-3p/FOXO3 and miR-144/FOXO1 Axis. *Pharmaceutical Biology*, **61**, 878-885. <https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2208636>
- [52] Zhou, Z., Wang, M., Zhang, X., Xu, Y., Li, P., Zheng, Z., *et al.* (2025) Synergistic Potential of Berberine and Wogonin Improved Adipose Inflammation and Insulin Resistance Associated with Obesity through HIF- α Axis. *Chinese Medicine*, **20**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s13020-025-01223-w>
- [53] 张小花, 李鹤, 芮守月, 等. 基于 HIF-1 α /VEGF 信号通路探讨敦煌疗风虚瘦弱方拮抗 PCOS 卵巢纤维化的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(7): 1225-1233.
- [54] 李泉洋, 王楚王文, 杜国辉, 等. 基于网络药理学及动物实验探讨温经汤治疗多囊卵巢综合征的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(3): 36-42.
- [55] Wu, Y., Li, S., Zhu, H., Zhuang, Z., Shao, M., Chen, F., *et al.* (2022) Network Pharmacology Integrated with Experimental Validation Reveals the Regulatory Mechanism of Action of Hehuan Yin Decoction in Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance. *Journal of Ethnopharmacology*, **289**, Article ID: 115057. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115057>
- [56] 王懿娴, 张瑞瑞, 许彩凤, 等. 补肾化瘀方对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征患者血清性激素水平及 HIF-1 α 、Beclin-1、BNIP3 的影响[J]. 西部中医药, 2025, 38(2): 129-132.