

基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨中医药治疗多囊卵巢综合征的研究进展

陈梦晴¹, 张 锐¹, 李家瑜¹, 匡洪影^{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科二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2025年1月7日; 发布日期: 2025年1月20日

摘 要

多囊卵巢综合征(PCOS)因其病因复杂, 症状繁多, 严重影响女性的身心健康, 然而其发病机制尚未阐明。近年来越来越多的研究证实, 细胞自噬和凋亡在PCOS的发生发展中起关键作用, 且自噬与PCOS相关的代谢异常, 如胰岛素抵抗(IR)密切相关。PI3K/Akt/mTOR信号通路是经典的自噬信号通路。基于目前中医药治疗PCOS的研究现状, 本文就PI3K/Akt/mTOR信号通路在PCOS中的作用机制及中医药通过调控该通路治疗PCOS的研究进展进行综述, 为PCOS的防治提供新思路。

关键词

多囊卵巢综合征, PI3K/Akt/mTOR信号通路, 自噬, 凋亡, 胰岛素抵抗

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Based on the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway

Mengqing Chen¹, Rui Zhang¹, Jiayu Li¹, Hongying Kuang^{2*}

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

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

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 7th, 2025; published: Jan. 20th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 陈梦晴, 张锐, 李家瑜, 匡洪影. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨中医药治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(1): 184-193. DOI: 10.12677/tcm.2025.141029

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS), due to its complex etiology and numerous symptoms, seriously affects the physical and mental health of women. However, its pathogenesis has not yet been elucidated. In recent years, more and more studies have confirmed that autophagy and apoptosis play a crucial role in the occurrence and development of PCOS, and autophagy is closely related to metabolic abnormalities related to PCOS, such as insulin resistance (IR). The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway is a classic autophagy signaling pathway. Based on the current research status of traditional Chinese medicine in the treatment of PCOS, this article reviews the mechanism of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in PCOS and the research progress of traditional Chinese medicine in regulating this pathway to treat PCOS, providing new ideas for the prevention and treatment of PCOS.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway, Autophagy, Apoptosis, Insulin Resistance

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(PCOS)是青春期和育龄期女性常见的一种生殖内分泌紊乱性疾病,患病率高达 10% [1],以月经失调、无排卵或少排卵、高雄激素血症及卵巢多囊样改变为主要临床特征,常伴有胰岛素抵抗(IR)、肥胖等代谢异常,严重影响广大女性患者的身心健康。目前,PCOS 的发病机制尚不十分明确。西医主要以口服激素类药物调整月经周期、促排卵及降雄,改善内分泌代谢紊乱等对症治疗,但存在停药易复发、卵巢过度刺激等不足。近年来,中医药在防治 PCOS 方面疗效显著,因其具有多靶点、多途径、低毒副作用等优势而备受关注。

磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路是调节自噬的经典信号通路。研究表明[2] [3],卵巢颗粒细胞的自噬和凋亡在 PCOS 发病机制中起关键作用。此外,自噬能够调节胰岛素信号传导,自噬失调会导致 IR 的发生,适度自噬在维持胰岛素敏感性和葡萄糖稳态方面发挥着重要作用[4] [5]。因此,本文就 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 PCOS 中的作用机制及中医药通过调控该通路治疗 PCOS 的研究进展进行综述,为 PCOS 的临床防治提供新方向。

2. PI3K/Akt/mTOR 信号通路概述

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是细胞内信号传导的经典通路之一,在调节细胞存活、生长和增殖等方面发挥重要作用[6]。PI3K 是由催化亚基(p110)和调节亚基(p85)构成的异二聚体,依据其结构特点和底物特异性,PI3K 可分为 PI3KI、PI3KII 和 PI3KIII。在正常生理情况下,各种生长因子[如表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和胰岛素(INS)等]能够与细胞表面的跨膜受体酪氨酸激酶(RTK)或 G 蛋白偶联受体(GPCR)结合,从而激活 PI3K [7]。Akt 是 PI3K 信号通路下游的重要靶蛋白,完全激活的 Akt 通过调节下游的各种靶标,以促进营养吸收、代谢、细胞的生长和增殖[8]。mTOR

是 PI3K 相关激酶(PIKK)家族中的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,包括 mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 是由 mTOR、Raptor、mLST8、PRAS40 和 DEPTOR 组成的一种蛋白质复合物,其与调节细胞生长、代谢和自噬密切相关。mTORC2 的组成与 mTORC1 类似,由 mTOR、mLST8、Rictor、DEPTOR、mSin1 和 Protor1/2 组成,其与控制细胞的增殖、存活、骨架重塑和迁移相关[9]。

众所周知,IR 是 PCOS 最常见的内分泌疾病之一[10],在正常生理条件下,人体内的胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌释放,并与胰岛素受体结合。胰岛素受体是由 α 亚基和 β 亚基构成的一种异源四聚体。当胰岛素与 α 亚基结合时,具有酪氨酸激酶活性的 β 亚基被激活,诱导特异性酪氨酸自磷酸化并激活胰岛素受体底物(IRS) [11]。IRS 与 PI3K 上 p85 的 Src 同源结构域(SH2 结构域)结合,将 PI3K 募集到质膜上,导致 PI3K 激活并磷酸化。然后,被激活的 PI3K 与 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)相互作用,产生 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)。此外,磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是 PI3K 的关键负调节因子,PTEN 可以去磷酸化以调节这一过程[12]。随后,PIP3 作为第二信使,通过 PH 结构域与质膜上无活性的 Akt 结合。在 PDK-1 和 mTORC2 的作用下,Akt 上的 T308 和 S473 被磷酸化,导致 Akt 被完全激活。mTORC1 作为 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的下游重要靶标之一,同时也是自噬的关键负调节因子。TSC1/2 是 mTORC1 的上游抑制剂。被激活的 Akt 通过磷酸化 TSC2,使 TSC1/2 失活,进一步使 GTPase 激活蛋白(GAP)对 RHEB(脑内富集的 Ras 同源物)的活性消失,从而激活 mTORC1,活化的 mTORC1 通过 ULK1 和 ATG13 的磷酸化抑制自噬。此外,Akt 还可以通过磷酸化 mTORC1 的负调节因子 Akt1S1 来直接调节 mTORC1 [13]。

3. PI3K/Akt/mTOR 信号通路 with PCOS 的关系

3.1. PI3K/Akt/mTOR 信号通路 with 自噬

自噬是细胞物质自我吞噬的过程,通过维持细胞生物能量和去除蛋白质和受损细胞器来影响细胞存活[14][15]。在卵巢中,卵母细胞的发育、卵泡生长和分化、卵泡闭锁和生殖周期都离不开自噬。有研究证实[16],PCOS 模型大鼠中的卵巢颗粒细胞(GCs)的自噬率明显高于对照组。PI3K/Akt/mTOR 信号通路作为细胞内调控自噬的关键通路,GCs 中 Akt 和 mTOR 的激活可防止自噬并促进卵泡发育[17]。Choi 等人研究发现[18],通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,能够抑制卵泡发育过程中 GCs 的自噬并调节细胞凋亡。Shen 等人研究表明[19],PI3K/Akt/mTOR 通路的激活可以抑制 FSH 介导的 GCs 氧化应激诱导的自噬,而在给予 mTOR 阻滞剂后,该通路被阻断,自噬被激活[20]。

3.2. PI3K/Akt/mTOR 信号通路 with 细胞凋亡

细胞凋亡又称为程序性细胞死亡,细胞结构中的许多特征性的形态学变化导致细胞从体内清除,细胞内容物不会溢出到环境中,对周围组织的损害最小,能够维持内环境的稳定[21]。现代研究显示,PCOS 的一些病理生理变化与卵巢颗粒细胞凋亡密不可分[22]。与自噬类似,细胞凋亡受 PI3K/Akt 信号通路的调节,Akt 通过抑制促凋亡蛋白(BAD)或抑制 FOXO1 产生的促凋亡信号直接抑制细胞凋亡[23]。Gong [24] 等人证明,氧化应激诱导 PCOS 患者细胞凋亡并下调 PI3K/Akt 信号通路,且生长激素可以拮抗这种作用并恢复 PI3K/Akt 通路活性。

3.3. PI3K/Akt/mTOR 信号通路 with IR

IR 是 PCOS 发病的关键因素之一,其与高雄激素血症和生殖功能障碍的发生密不可分[25][26]。PI3K/Akt 信号通路是体内胰岛素信号传导的经典通路。活化的 Akt 能够抑制 AS160 (GLUT4 转运抑制剂),促进葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)从细胞内囊泡到细胞表面的易位来刺激葡萄糖摄取,并导致糖原合

酶激酶 3 (GSK3) 的丝氨酸磷酸化失活, 增加糖原、脂肪酸和蛋白质合成。近年来, 有研究显示[4], 自噬能够刺激骨骼肌、肝脏和脂肪组织中的胰岛素信号传导, 相反, 持续的自噬会破坏胰腺中的 β 细胞而减少胰岛素的分泌, 因此, 适度的自噬在维持胰岛素敏感性和葡萄糖稳态方面起重要作用。Abuelezz [27] 等人的一项研究首次报道了 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 PCOS 大鼠中表达水平显著降低, 导致胰岛素敏感性受损, β 细胞功能下降, 引起 IR。

综上所述, PI3K/Akt/mTOR 信号通路在细胞自噬、凋亡和 IR 方面发挥重要作用。因此, 调控此通路有望成为防治 PCOS 的新靶点。

4. 中医药基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗 PCOS 的研究进展

4.1. 中药复方

4.1.1. 健脾化痰方

健脾化痰方由茯苓、黄芪、柴胡等十三种中药组成, 具有健脾益气, 化痰散结的功效。有学者认为 PCOS 的病机为脾湿健运, 痰湿闭阻, 脾虚痰湿证是 PCOS 的主要中医证型[28]。林安盈等[29]选用来曲唑联合高脂饲料构建 PCOS-IR 大鼠模型, 分别以健脾化痰方(11.07 g/kg)和二甲双胍(200 mg/kg)灌胃, 连续干预 4 周, 结果显示: 与模型组大鼠相比, 健脾化痰方组大鼠卵巢多囊样病变明显改善, 囊性扩张卵泡和闭锁卵泡减少, 体质量、血清睾酮(T)、促黄体生成素(LH)水平下降, 糖脂代谢紊乱改善, PI3K、Akt、mTOR、GLUT4 的 mRNA 及蛋白表达水平显著升高, 提示健脾化痰方可有效缓解 PCOS 大鼠模型的胰岛素抵抗, 恢复性激素水平, 改善排卵障碍, 其作用机制可能与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关。

4.1.2. 健脾益肾化浊方

中医学认为, 脾肾阳虚, 酿生痰湿, 肾阳不足, 血行不畅成瘀, 痰凝血瘀, 阻滞冲任胞宫而为病。因此, PCOS 主要病机为脾肾两虚, 瘀血痰浊。健脾益肾化浊方具有健脾益肾温阳, 理气燥湿化浊之功效。陈苗等[30]采用来曲唑联合高脂饲料构建 PCOS 大鼠模型, 分别以健脾益肾化浊方低、中、高剂量(1.275 g/kg、2.55 g/kg、5.10 g/kg)和二甲双胍(200 mg/kg)灌胃干预 30 天, 发现健脾益肾化浊方不同剂量组和二甲双胍组 PCOS 大鼠卵巢指数明显降低, 卵巢形态恢复, 可见各级卵泡及黄体分布, 血清 LH、T、抗缪勒管激素(AMH)水平显著降低, 促卵泡生成素(FSH)和雌二醇(E_2)水平显著升高, 同时健脾益肾化浊方高剂量组和二甲双胍组 PCOS 大鼠卵巢组织中半胱氨酸天冬氨酸酶 9 (Caspase-9)、半胱氨酸天冬氨酸酶 3 (Caspase-3)、细胞色素 C (Cytochrome-C)、促凋亡蛋白/抗凋亡蛋白(BAX/Bcl-2)蛋白表达明显降低, 提示健脾益肾化浊方可以调节 PCOS 大鼠的性激素及糖脂代谢紊乱, 改善卵巢多囊样改变, 抑制卵巢颗粒细胞凋亡相关蛋白的表达。另外, 本研究发现健脾益肾化浊方能够激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 卵巢组织中的 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白表达显著上调, 因此调控 PI3K/Akt/mTOR 通路可能是该方抑制 PCOS 卵巢颗粒细胞凋亡的作用靶点。

4.1.3. 桃核承气汤

桃核承气汤是由桃仁、大黄、芒硝、桂枝及甘草配伍而成, 具有活血、化瘀、泻热之功效。王毅[31]等人选用皮下注射脱氢表雄酮(DHEA)构建 PCOS 大鼠模型, 分别给予桃核承气汤低、中、高剂量(1.89 g/kg、3.78 g/kg、7.56 g/kg)和二甲双胍(0.1 g/kg)灌胃干预 28 天, 发现桃核承气汤能够以剂量依赖性方式增加 PCOS 大鼠血清 FSH、 E_2 水平, 降低 LH、T、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平, 并改善卵巢病理损伤程度, 增加卵巢组织中 PI3K/AKT/mTOR 通路相关分子 mRNA 和蛋白表达水平, 促进 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活, 提示通过激活该通路能够改善性激素水平和胰岛

素抵抗情况。

4.1.4. 桂枝茯苓丸

桂枝茯苓丸最早见于东汉张仲景的《金匱要略》，由桂枝、茯苓、桃仁、牡丹皮、白芍五味中药组成，具有活血化瘀、化痰利水之功效。有学者认为 PCOS 的主要病机为“痰瘀互结，阻滞冲任”。在现代研究中，刘敏等[32]采用来曲唑联合高脂乳剂构建 PCOS-IR 模型，分别给予桂枝茯苓丸低、中、高剂量组(0.31 g/kg、0.62 g/kg、1.24 g/kg)和二甲双胍(0.27 g/kg)干预治疗 30 天，结果显示桂枝茯苓丸中、高剂量组大鼠卵巢组织中各级卵泡及黄体明显增多，血清 T、LH、FINS 水平及 HOMA-IR 显著降低，提示桂枝茯苓丸可以纠正 PCOS 大鼠性激素及糖脂代谢紊乱，纠正排卵。同时，本研究显示桂枝茯苓丸中、高剂量组和二甲双胍组大鼠卵巢组织中 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达显著上调，自噬核心调节因子酵母 Atg6 同系物(Beclin-1)，自噬相关蛋白轻链 3II (LC3II)蛋白表达明显降低，提示桂枝茯苓丸能够激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，抑制卵巢颗粒细胞的过度自噬，促进卵泡的生长、发育及成熟。李建南等[33]在此基础上进一步研究发现，桂枝茯苓丸可以有效改善 PCOS 患者的性激素水平和胰岛素抵抗等内分泌代谢，其机制可能与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活相关。

4.1.5. 金匱肾气丸

金匱肾气丸对妇科疾病的治疗论述最早见于《金匱要略》，具有温补肾阳、化气行水之功效。中医理论认为 PCOS 的病机在于肾虚、脾虚、肝郁、痰湿、血瘀，多为本虚标实，故临床治疗 PCOS 多从补肾、健脾、调肝入手。刘亚敏等[34]采用来曲唑灌胃构建 PCOS 大鼠模型后，分别给予金匱肾气丸低、中、高剂量(0.5 g/kg、1.0 g/kg、2.0 g/kg)、达英-35 (0.2 mg/kg) + 二甲双胍(0.23 g/kg)干预治疗 21 天，结果显示金匱肾气丸可使 PCOS 大鼠卵巢系数明显减小，卵巢外观病变减轻，血清 E₂ 和 FSH 显著升高，T、促性腺激素释放激素(GnRH)和 LH 显著降低，PI3K、Akt、mTOR、GLUT4 蛋白及 mRNA 的表达明显升高，提示金匱肾气丸能够明显改善 PCOS 大鼠的性激素水平和卵巢囊性改变，其机制可能是通过上调 PI3K/Akt/mTOR 和 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路来实现的。

4.1.6. 补肾助孕汤

补肾助孕汤是由菟丝子、芍药、山药、山茱萸、柴胡、赤芍等组成的中药方剂，目前临床主要用于不孕不育的治疗。江晓飞[35]等人采用皮下注射 DHEA 构建 PCOS 大鼠模型后，分别给予补肾助孕汤(10 ml/kg、20 ml/kg)和二甲双胍(200 mg/kg)，持续干预六个发情周期，结果显示：经补肾助孕汤治疗后的 PCOS 大鼠体重减轻，双侧子宫萎缩程度减轻，卵巢重量减轻，闭锁卵泡数量减少，颗粒细胞层增厚，有效改善了 PCOS 大鼠卵巢多囊样病变，且高剂量的补肾助孕汤减少了卵巢颗粒细胞的凋亡。此研究还发现补肾助孕汤能够上调 PI3K/Akt/mTOR 的表达，高剂量组 Caspase-3 和 BAX 的表达明显降低，Bcl-2 表达明显增加，提示补肾助孕汤能够抑制细胞凋亡相关蛋白的表达。此外，当用 PI3K 抑制剂处理后，PCOS 大鼠中由补肾助孕汤引起的磷酸化增加被抑制，凋亡相关因子减少，提示补肾助孕汤通过 PI3K/Akt/mTOR 途径促进 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞的存活。

4.1.7. 补肾活血方

补肾活血方是由熟地黄、巴戟天、菟丝子、紫石英、丹参等组成，可用于治疗肾虚血瘀型 PCOS，该方具有改善卵巢质量，抑制卵巢颗粒细胞凋亡，促进排卵，调控性腺激素水平的作用。有研究者[36]选用高脂饲料联合来曲唑构建 PCOS 模型，分别用低、中、高剂量的补肾活血方(0.88 g/ml、1.75 g/ml、3.5 g/ml)进行干预治疗，结果显示，补肾活血方可以改善 PCOS 模型大鼠的卵巢多囊样改变，恢复性激素水平，纠正糖脂代谢紊乱，可能是通过调控 Akt/mTOR 信号通路实现的。

4.2. 中成药

补肾强身片

补肾强身片是由淫羊藿、菟丝子、女贞子、金樱子和烫狗脊加工制成的中药成方，能够发挥补肾强身的功效。张明昊[37]等研究选用来曲唑灌胃构建的 PCOS 大鼠模型，分组给予补肾强身片低、中、高剂量(189 mg/kg、378 mg/kg、756 mg/kg)，炔雌醇环丙孕酮片(0.2 mg/kg)+ 盐酸二甲双胍片(230 mg/kg)干预治疗 30 天，结果显示，经补肾强身片干预后，PCOS 大鼠卵巢组织中各级卵泡数目增多，卵巢颗粒细胞层增厚，卵巢系数减小，血清 E₂、FSH 水平升高，T、GnRH、LH 水平降低，卵巢组织中 PI3K、Akt、mTOR、GLUT4 蛋白及 mRNA 表达增加，表明补肾强身片能够干预 PCOS 大鼠的性激素分泌和卵泡的生长发育情况，可能是通过调控 PI3K/Akt/mTOR 和 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路来实现的。

4.3. 中药单体

4.3.1. 杜仲总黄酮

杜仲是杜仲科植物杜仲的干燥树皮，具有补肝肾，强筋骨，安胎的功效，黄酮类化合物为其主要有效成分[38]。近年来，杜仲总黄酮在治疗 PCOS 方面取得了一定进展。毕晓英等[39]采用来曲唑灌胃构建 PCOS 大鼠模型，造模成功后分别给予 PI3K 抑制剂 BKM120 (40 mg/kg)、杜仲总黄酮(200 mg/kg)和抑制剂+杜仲总黄酮，连续干预 3 周后发现：与模型对照组相比，杜仲总黄酮组血清 T、LH、AMH 含量显著降低，FSH 含量显著升高，提示杜仲总黄酮可改善 PCOS 大鼠的性激素分泌，促进卵泡发育，改善排卵情况。同时，杜仲总黄酮组大鼠卵巢颗粒细胞的自噬率显著低于模型对照组，提示杜仲总黄酮可抑制卵巢颗粒细胞的过度自噬，改善卵巢功能。此外，与模型对照组和抑制剂组相比，杜仲总黄酮加抑制剂组和杜仲总黄酮组的卵巢组织中的 PI3K、Akt、mTOR 表达显著上调，蛋白轻链 3II/蛋白轻链 3I (LC3II/LC3I) 比值显著降低，提示杜仲总黄酮能够抑制卵巢颗粒细胞自噬，其机制可能是通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路实现的。

4.3.2. 纳米姜黄素

姜黄素是从姜科植物姜黄、莪术、郁金等根茎中提取的一种具有抗炎、抗氧化作用的多酚类化合物，目前其在 PCOS 治疗报道中较为鲜见。党莉[40]使用来曲唑灌胃构建 PCOS 模型大鼠，研究组分别给予低、高剂量纳米姜黄素(50 mg/kg、100 mg/kg)干预治疗 15 天，发现经纳米姜黄素治疗后，卵巢颗粒细胞增厚，胰腺组织保留完整，空腹血糖水平和胰岛素相关稳态显著改善。此外，氧化应激和炎症反应与 PCOS-IR 的发生发展密切相关。本研究显示纳米姜黄素组的丙二醛(MDA)低于对照组，还原性谷胱甘肽(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD)水平高于对照组，而与炎症反应相关的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平降低，纳米姜黄素组的 PI3K、Akt、mTOR 高于对照组，提示纳米姜黄素能够对抗 TNF- α 和活性氧(ROS)诱导的炎症，并调节 PCOS 胰腺中 PI3K/Akt/mTOR 水平。

4.3.3. 白藜芦醇

白藜芦醇(Res)是一种天然多酚类化合物，富含于虎杖等药用植物中，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤的作用。有研究[41]显示将 PCOS 卵巢颗粒细胞分离鉴定后进行体外培养，给予 Res 干预治疗，发现卵巢颗粒细胞的增殖率明显升高，颗粒细胞内的自噬体形成数量明显减少，自噬相关因子 Beclin1 和 LC3II/LC3I 表达明显下降，提示 Res 可以通过抑制自噬来提高卵巢颗粒细胞的增殖。此外，本研究还进一步发现，经 Res 处理后的颗粒细胞的 Akt 和 mTOR 蛋白表达上调，而经 Akt 抑制剂 LY294002 作用后，颗粒细胞内的 Akt 和 mTOR 蛋白表达下调，提示 Res 可能是通过激活 Akt/mTOR 通路来抑制卵巢颗粒细胞自噬。

5. 小结与展望

PCOS 是育龄期妇女最常见的妇科疾病之一，其症状繁多，病因复杂，具有不可治愈性、异质性和终身性，严重影响女性健康。在卵巢中，自噬对卵母细胞发育、卵泡生长和分化、卵泡闭锁都发挥着关键作用，过度自噬会抑制卵泡的发育。同时，自噬还能够促进胰岛素信号的传导，在维持胰岛素敏感性和葡萄糖稳态方面发挥重要作用。既往研究表明，PI3K/Akt/mTOR 信号通路的异常表达会导致卵巢功能失调，卵泡发育异常，胰岛素抵抗发生风险增加。因此，为探寻 PCOS 的潜在发病机制，进而改善 PCOS 患者的临床症状，笔者通过查阅整理国内外相关文献，发现中医药通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗 PCOS 取得了一定进展。通过归纳总结发现，不同的中药复方、中成药及中药单体均可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥抑制自噬的作用，从而有效改善 PCOS 卵巢多囊样改变，恢复性激素水平和内分泌代谢等情况(表 1)。

Table 1. Mechanism of Chinese medicine regulating PCOS through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway
表 1. 中医药通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控 PCOS 的作用机制

类别	药物	研究类型	造模方式	结果	参考文献
中药复方	健脾化痰方	体内实验	灌胃来曲唑; HF 饮食	体质量下降, 闭锁卵泡减少, FBG、FINS、HOMA-IR↓, FSH、E ₂ ↑, LH、LH/FSH、T、TG、TC、LDL-C↓, PI3K、Akt、mTOR、GLUT4 的 mRNA 及蛋白表达 ↑	[29]
	健脾益肾化浊方	体内实验	灌胃来曲唑; HF 饮食	卵巢指数 ↓, LH、AMH、T↓, FSH、E ₂ ↑, Caspase-9、Caspase-3、Cytochrome-C、BAX/Bcl-2↓, PI3K、Akt、mTOR 的 mRNA 及蛋白表达 ↑	[30]
	桃核承气汤	体内实验	皮下注射 DHEA	FSH、E ₂ ↑, LH、T、FPG、FING、HOMA-IR↓, PI3K、Akt、mTOR 的 mRNA 及蛋白表达 ↑	[31]
	桂枝茯苓丸	体内实验	灌胃来曲唑 联合高脂乳剂	卵泡及黄体数目 ↑, LH、T、LH/FSH、FING、HOMA-IR↓, PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达 ↑, 自噬相关蛋白 Beclin-1, Atg5 与 LC3II ↓	[32] [33]
	金匱肾气丸	体内实验	灌胃来曲唑	卵巢系数 ↓, E ₂ 、FSH↑, GnRH、LH、T↓, PI3K、Akt、mTOR、GLUT4 的 mRNA 及蛋白表达 ↑	[34]
	补肾助孕汤	体内实验	皮下注射 DHEA	LH/FSH、E ₂ 、T↓, P、PI3K、Akt、mTOR↑, Caspase-3、BAX↓, Bcl-2↑	[35]
	补肾活血方	体内实验	喂养高脂饲料 + 来曲唑	T、LH、AMH↓, E ₂ 、FSH↑, 卵巢指数 ↓, FPG、AUC 值、HOMA-IR↓, TC、TG↓, HDL-C↑, Akt、mTOR 蛋白表达 ↑	[36]
中成药	补肾强身片	体内实验	灌胃来曲唑	卵巢系数 ↓、E ₂ 、FSH↑, GnRH、LH、T↓, PI3K、Akt、mTOR、GLUT4 的 mRNA 及蛋白表达 ↑	[37]
中药单体	杜仲总黄酮	体内实验	灌胃来曲唑	AMH、T、LH↓, FSH↑, 颗粒细胞自噬率 ↓, PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达 ↑, LC3 蛋白表达 ↓	[39]
	纳米姜黄素	体内实验	灌胃来曲唑	空腹胰岛素、HOMA-IR↓, HOMA-β↑、HOMA-s%↑, TNF-α、MDA↓, GSH、SOD↑、胰腺 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达 ↑	[40]
	白藜芦醇	体外实验	皮下注射 DHEA	卵巢颗粒细胞的增殖率 ↑, 自噬体形成数量 ↓, Beclin1、LC3II/LC3I↓, Akt、mTOR 蛋白表达 ↑	[41]

本研究仍存在一定不足：1) 实验对象主要集中于动物实验，缺乏体外细胞实验和临床实验，还需要更多的基础实验去验证调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗 PCOS 的可行性；2) 目前研究大多以中药复方、中药单体及中成药调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥作用，缺乏深入研究药物作用靶点；3) 中药复方药物成分复杂，其准确作用剂量的量效需继续深入研究；4) 部分实验中发现除了激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，还有一些信号通路受到影响，对于不同信号通路之间的交互作用和协同作用仍需进一步研究。综上，中医药通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路防治 PCOS 虽有不足，但已取得一定进展，相信随着相关研究的不断深入，将会为临床治疗 PCOS 提供新的研究方向。

参考文献

- [1] Meng, L., Jan, S.Z., Hamer, G., van Pelt, A.M., van der Stelt, I., Keijer, J., *et al.* (2018) Preantral Follicular Atresia Occurs Mainly through Autophagy, While Antral Follicles Degenerate Mostly through Apoptosis. *Biology of Reproduction*, **99**, 853-863. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox116>
- [2] Yaba, A. and Demir, N. (2012) The Mechanism of mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) in a Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Journal of Ovarian Research*, **5**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-38>
- [3] Yamamoto, S., Kuramoto, K., Wang, N., Situ, X., Priyadarshini, M., Zhang, W., *et al.* (2018) Autophagy Differentially Regulates Insulin Production and Insulin Sensitivity. *Cell Reports*, **23**, 3286-3299. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.032>
- [4] Kang, Y., Cho, M., Kim, J., Kwon, M., Peak, J., Kang, S., *et al.* (2016) Impaired Macrophage Autophagy Induces Systemic Insulin Resistance in Obesity. *Oncotarget*, **7**, 35577-35591. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9590>
- [5] Yang, L., Li, P., Fu, S., Calay, E.S. and Hotamisligil, G.S. (2010) Defective Hepatic Autophagy in Obesity Promotes ER Stress and Causes Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, **11**, 467-478. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.04.005>
- [6] Ediriweera, M.K., Tennekoon, K.H. and Samarakoon, S.R. (2019) Role of the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Ovarian Cancer: Biological and Therapeutic Significance. *Seminars in Cancer Biology*, **59**, 147-160. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.012>
- [7] Glaviano, A., Foo, A.S.C., Lam, H.Y., Yap, K.C.H., Jacot, W., Jones, R.H., *et al.* (2023) PI3K/AKT/mTOR Signaling Transduction Pathway and Targeted Therapies in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
- [8] Hemmings, B.A. and Restuccia, D.F. (2012) PI3K-PKB/Akt Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **4**, a011189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011189>
- [9] Saxton, R.A. and Sabatini, D.M. (2017) mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, **169**, 361-371. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.035>
- [10] Kearney, A.L., Norris, D.M., Ghomlaghi, M., Kin Lok Wong, M., Humphrey, S.J., Carroll, L., *et al.* (2021) Akt Phosphorylates Insulin Receptor Substrate to Limit PI3K-Mediated PIP3 Synthesis. *eLife*, **10**, e66942. <https://doi.org/10.7554/elife.66942>
- [11] Li, Y., Jiang, J., Yang, J., Xiao, L., Hua, Q. and Zou, Y. (2021) PI3K/AKT/mTOR Signaling Participates in Insulin-mediated Regulation of Pathological Myopia-Related Factors in Retinal Pigment Epithelial Cells. *BMC Ophthalmology*, **21**, 218. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01946-y>
- [12] Walker, C.L., Wu, X., Liu, N. and Xu, X. (2019) Bisperoxovanadium Mediates Neuronal Protection through Inhibition of PTEN and Activation of PI3K/AKT/mTOR Signaling after Traumatic Spinal Injuries. *Journal of Neurotrauma*, **36**, 2676-2687. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6294>
- [13] Yu, X., Long, Y.C. and Shen, H. (2015) Differential Regulatory Functions of Three Classes of Phosphatidylinositol and Phosphoinositide 3-Kinases in Autophagy. *Autophagy*, **11**, 1711-1728. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1043076>
- [14] Doherty, J. and Baehrecke, E.H. (2018) Life, Death and Autophagy. *Nature Cell Biology*, **20**, 1110-1117. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0201-5>
- [15] Mizushima, N. and Komatsu, M. (2011) Autophagy: Renovation of Cells and Tissues. *Cell*, **147**, 728-741. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026>
- [16] 佟庆, 金哲, 沈喜萍. 多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬率的相关研究[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(5): 364-365+403.
- [17] Kumariya, S., Ubba, V., Jha, R.K. and Gayen, J.R. (2021) Autophagy in Ovary and Polycystic Ovary Syndrome: Role,

- Dispute and Future Perspective. *Autophagy*, **17**, 2706-2733. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1938914>
- [18] Choi, J., Jo, M., Lee, E. and Choi, D. (2014) AKT Is Involved in Granulosa Cell Autophagy Regulation via mTOR Signaling during Rat Follicular Development and Atresia. *Reproduction*, **147**, 73-80. <https://doi.org/10.1530/rep-13-0386>
- [19] Shen, M., Jiang, Y., Guan, Z., Cao, Y., Li, L., Liu, H., *et al.* (2017) Protective Mechanism of FSH against Oxidative Damage in Mouse Ovarian Granulosa Cells by Repressing Autophagy. *Autophagy*, **13**, 1364-1385. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1327941>
- [20] Sun, Y., Wang, Y., Sun, X., Cheng, S., Li, L., Zhao, Y., *et al.* (2018) The Role of Autophagy during Murine Primordial Follicle Assembly. *Aging*, **10**, 197-211. <https://doi.org/10.18632/aging.101376>
- [21] D'Arcy, M.S. (2019) Cell Death: A Review of the Major Forms of Apoptosis, Necrosis and Autophagy. *Cell Biology International*, **43**, 582-592. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
- [22] Peng, S., Wu, Q., Xie, Q., Tan, J. and Shu, K. (2021) PATL2 Regulated the Apoptosis of Ovarian Granulosa Cells in Patients with PCOS. *Gynecological Endocrinology*, **37**, 629-634. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1928066>
- [23] Saltiel, A.R. (2021) Insulin Signaling in Health and Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e142241. <https://doi.org/10.1172/jci142241>
- [24] Gong, Y., Luo, S., Fan, P., Zhu, H., Li, Y. and Huang, W. (2020) Growth Hormone Activates PI3K/AKT Signaling and Inhibits ROS Accumulation and Apoptosis in Granulosa Cells of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **18**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00677-x>
- [25] Zhao, H., Zhang, J., Cheng, X., Nie, X. and He, B. (2023) Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome across Various Tissues: An Updated Review of Pathogenesis, Evaluation, and Treatment. *Journal of Ovarian Research*, **16**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>
- [26] Cassar, S., Misso, M.L., Hopkins, W.G., Shaw, C.S., Teede, H.J. and Stepto, N.K. (2016) Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Euglycaemic-Hyperinsulinaemic Clamp Studies. *Human Reproduction*, **31**, 2619-2631. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew243>
- [27] 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>
- [28] 张红阳, 侯丽辉, 李妍. 多囊卵巢综合征中医证型与临床特征的相关性分析[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11): 2357-2360.
- [29] 林安盈, 杨璐瑜, 孔倩等. 健脾化痰方通过 PI3K/AKT/mTOR 和 PI3K/AKT/GLUT4 通路干预 PCOS-IR 大鼠的作用机制研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(10): 2362-2365.
- [30] 陈苗, 马会明, 冯亚宏, 等. 健脾益肾化浊方对多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢颗粒细胞凋亡蛋白及 PI3K/AKT/mTOR 通路的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(15): 1585-1592.
- [31] 王毅, 王海娇, 祁麟等. 桃核承气汤对多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响[J]. 天津医药, 2023, 51(6): 596-601.
- [32] 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.
- [33] 李建南, 于凤英, 沈欢欢, 等. 桂枝茯苓丸联合西医药物治疗多囊卵巢综合征的疗效及对 PI3K/AKT/mTOR 通路的调节作用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(2): 197-200+204.
- [34] 刘亚敏, 董文霞, 薛鹏坤等. 金匱肾气丸通过调控 PI3K-AKT-mTOR 及 PI3K-AKT-GLUT4 通路干预多囊卵巢综合征大鼠的作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 1-7.
- [35] Jiang, X., Yuan, Y., Shi, M., Zhang, S., Sui, M. and Zhou, H. (2022) Bu-Shen-Zhu-Yun Decoction Inhibits Granulosa Cell Apoptosis in Rat Polycystic Ovary Syndrome through Estrogen Receptor α -Mediated PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **288**, Article ID: 114862. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114862>
- [36] 陶冲. 基于组蛋白去乙酰化酶调节 AKT/mTOR 通路探讨补肾活血方改善多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2023.
- [37] 张明昊, 高一盈, 董文霞, 等. 补肾强身片对多囊卵巢综合征模型大鼠的干预作用及机制研究[J]. 中国药房, 2022, 33(21): 2632-2637+2653.
- [38] 张帅男, 李煦照. 杜仲化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(10): 56-61.
- [39] 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.

-
- [40] 党莉. 纳米姜黄素通过调节 PCOS 大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节胰岛素抵抗及自噬相关因子的研究[J]. 西藏医药, 2023, 44(2): 36-38.
- [41] 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.