

· 中医药疗效与机制研究专题 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.001
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250731.1507.008\(2025-07-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250731.1507.008(2025-07-31))

灵术颗粒对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠 PI3K/Akt 通路的影响^{*}

杨冬宇, 陆 杉, 张骏鸿, 陈旭龙, 李思楠, 谢 妍[△]
(广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院生殖医学科, 广州 510120)

[摘要] **目的** 探究灵术颗粒对多囊卵巢综合征(PCOS)伴随胰岛素抵抗大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸激酶(PI3K/Akt)通路的调节作用。**方法** 选取 3 周龄雌性 SD 大鼠, 采用注射脱氢表雄酮(DHEA)法进行造模。给予不同剂量的灵术颗粒进行干预治疗, 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), RT-qPCR 法检测卵巢中磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)mRNA 的相对表达水平, Western blot 法检测 PI3K、Akt 表达水平。**结果** 与模型对照组相比, 灵术颗粒中、高剂量组大鼠体重明显降低($P<0.05$)。灵术颗粒低、中、高剂量组的空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 均明显低于模型对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。灵术颗粒中、高剂量组的 PI3K、Akt、GSK-3 β 、GLUT4 mRNA 相对表达水平均高于模型对照组($P<0.05$)。灵术颗粒低、中、高剂量组卵巢组织中 PI3K、Akt 相对表达水平高于模型对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 灵术颗粒可通过提高 PI3K、Akt 合成, 有效改善 PCOS 大鼠的胰岛素抵抗状态。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 灵术颗粒; 磷脂酰肌醇 3 激酶; 蛋白激酶 B
[中图法分类号] R711.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2001-06

Effect of Lingzhu Granules on PI3K/Akt signaling pathway in rats with polycystic ovary syndrome accompanied by insulin resistance^{*}

YANG Dongyu, LU Shan, ZHANG Junhong, CHEN Xulong, LI Sinan, XIE Yan[△]

(Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[Abstract] **Objective** To explore the regulatory effect of Lingzhu Granules on the PI3K/Akt signaling pathway in the rats with polycystic ovary syndrome (PCOS) accompanied by insulin resistance. **Methods** Female Sprague-Dawley (SD) rats aged 3 weeks old were selected to establish the model by using the DHEA method. The intervention treatment was administered by different doses of Lingzhu Granules and the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. The relative expression levels of PI3K, Akt, GSK-3 β and GLUT4 mRNA in the ovaries was detected by RT-PCR. The expression levels of PI3K and Akt were detected by Western blot. **Results** Compared with the model control group, the rat body weight in the medium and high doses Lingzhu Granules groups was significantly reduced ($P<0.05$). The fasting blood glucose, fasting insulin and HOMA-IR index in the Lingzhu Granules low, medium and high doses groups were significantly lower than those in the model control group, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). The mRNA relative expression levels of PI3K, Akt, GSK-3 β and GLUT4 in the Lingzhu Granules medium and high doses groups all were higher than those in the model control group ($P<0.05$). The relative expression levels of PI3K and Akt in the ovarian tissue in the Lingzhu Granules low, medium and high doses groups were higher than those in the model control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Lingzhu Granules could effectively improve the insulin resistance status of PCOS rats by enhancing the synthesis of PI3K and Akt.

^{*} 基金项目: 广东省中医药局科研项目(20201125); 尤昭玲学术经验传承工作室建设项目(E58105)。 [△] 通信作者, E-mail: xy112112@163.com。

[Key words] polycystic ovary syndrome; insulin resistance; Lingzhu Granules; phosphatidylinositol 3-kinase; protein kinase B

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, P-COS)临床表现多样,包括排卵停滞、高雄激素、卵巢多囊样改变及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等^[1]。IR 是影响 PCOS 代谢表型的关键因素,同时也可能在推动 PCOS 生殖表型方面发挥作用。胰岛素已被证实能够增加卵泡膜雄激素的生成,并可能通过促使卵泡膜细胞增殖,介导 PCOS 中典型的卵巢形态特征^[2]。灵术颗粒作为本院自制的中药制剂,已在 PCOS 治疗领域应用长达十余年,该冲剂由淫羊藿、仙茅、黄芪、鸡血藤等 10 味中药组成,其中主药淫羊藿、仙茅温肾壮阳,现代药理学研究表明,淫羊藿能提高机体免疫功能,特别是对肾虚患者的免疫功能低下有改善作用;仙茅有增加大鼠垂体前叶、卵巢和子宫等质量,同时可增加下丘脑-垂体-卵巢促黄体生成作用;当归是补血的要药,当归对子宫的作用取决于子宫的功能状态而呈双向调节作用^[3]。多年的临床应用表明灵术颗粒能够调节 PCOS 患者的性激素水平,尤其在改善 IR 方面成效显著^[4-5]。

磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路可参与细胞分化、增殖、凋亡等生理过程^[6-9]。目前已有研究证实,PI3K/Akt 信号通路参与了由 PCOS 导致的 IR^[10-11]。在胰岛素信号通路中,糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)也是重要的转导因子之一,在糖尿病研究中已成为较为经典的信号通路。葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)是葡萄糖类中重要的转运蛋白,而 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路通过调节 GLUT4 转运,可以调节糖的代谢^[12]。由此,推测灵术颗粒或许是通过 PI3K/Akt 通路来缓解 PCOS 的 IR 作用。本研究拟

通过检测 PI3K/Akt 信号通路,深入探讨灵术颗粒改善 PCOS 患者 IR 作用的机制,为该药的科学应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

实验动物选用 3 周龄的雌性 SPF 级 SD 大鼠,体质量 40~70 g,购自南方医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号为 SCXK(粤)2021-0041。本研究已通过广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院实验动物伦理委员会审批(审批号:2020072)。

1.1.2 试剂与仪器

灵术颗粒(粤药准字为 Z20071371,每袋 6 g),主要成分包含淫羊藿、仙茅、黄芪、鸡血藤等。实验试剂有脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA, 上海源叶生物科技有限公司)、注射用油(浙江天雨山药用油有限公司)、二甲双胍(上海施贵宝)。空腹胰岛素 ELISA 检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司),抗体分别为兔抗单克隆抗体(PI3K p85、Akt、GAPDH、IgG)、HRP 偶联的抗生物素二抗(HRP-linked Antibody),均购自美国 CST 公司。此外,还有 TRIzol (InvitrogenTM, 美国赛默飞世尔公司)、ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix(南京诺唯赞医疗科技有限公司),引物序列由美国 Life Technology 公司合成。见表 1。主要实验仪器包括高速匀质仪(法国 Bertin 公司)、超微量分光光度计(美国赛默飞世尔公司)、基因扩增仪、荧光定量 PCR 仪及高灵敏度发光成像系统,均购自美国 Bio-Rad 公司。

表 1 RT-qPCR 引物序列

基因名称	方向	引物序列(5'-3')	产物大小(bp)
GSK-3 β	正向	CAC CTG CCC TCT TCA ACT T	161
	反向	ATT GGT CTG TCC ACG GTC T	
Glut4	正向	CCT TTG CAC ACC ACT TCC GA	155
	反向	GAG GGG GTT CCC CAT CTT CA	
PI3K	正向	GAT TTC GTA TCC ACC TGT CC	222
	反向	GCC TCT AAT CTT CTC CCT CT	
Akt	正向	GCT CTT CTT CCA CCT GTC TCG	184
	反向	CAG CCC GAA GTC CGT TAT CT	
β -actin	正向	GGA GAT TAC TGC CCT GGC TCC TAG C	155
	反向	GGC CGG ACT CAT CGT ACT CCT GCT T	

1.2 方法

1.2.1 构建大鼠 PCOS-IR 模型

选取 3 周龄的 SPF 级雌性 SD 大鼠,饲养于广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院动物实验中心屏障环境,室温维持在 20~25℃,湿度为 40%~70%,给予普通饲料喂养(参照美国营养学会制定的 93M 啮齿类动物饲料配方),自由饮食,12 h:12 h 昼夜明暗交替。适应性喂养 7 d 后,采用注射 DHEA 法构建 PCOS 大鼠模型。实验组大鼠腹腔注射 DHEA 6 mg·(100 g·d)⁻¹+0.2 mL 注射用油,而 10 只对对照组大鼠则注射相应剂量的生理盐水。在连续注射 31 d DHEA 后,对大鼠进行连续两个性周期的阴道脱落细胞涂片染色。若阴道上皮细胞出现角化且动情周期不完整,同时空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)>7.0 mmol/L、随机血糖>11.1 mmol/L,则判定造模成功。本实验共选取 50 只造模成功的大鼠,分为模型对照组、西药治疗组、灵术颗粒低剂量组、灵术颗粒中剂量组和灵术颗粒高剂量组,每组 10 只。空白对照组和模型对照组给予 0.9%生理盐水,灵术颗粒低、中、高剂量组分别给予 0.392、0.783、1.566 g·(100 g·d)⁻¹的灵术颗粒,西药治疗组中大鼠给予 43 mg·(100 g·d)⁻¹二甲双胍溶液,每天 1 次,连续灌胃 14 d。给药剂量为临床成人用药剂量按人与鼠体表面积比例折算。

1.2.2 大鼠血液标本留取

按 0.15 mL/100 g 体重的剂量给予大鼠腹腔注射 3%戊巴比妥钠进行麻醉。待大鼠昏迷后,对其进行固定,打开腹腔后迅速找出下腔静脉,穿刺抽血 5~7 mL,测定血糖值,并分离血清,-80℃冻存备用。分离出两侧卵巢,用 PBS 冲洗后,分装于组织冻存管中,液氮速冻,然后-80℃冻存。

1.2.3 FPG、空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)检测

采用血糖仪测定 FPG,通过 ELISA 法检测 FINS 水平,并计算 HOMA-IR,计算公式为 HOMA-IR = FINS×FPG/22.5。

1.2.4 卵巢组织中 PI3K、Akt、GSK-3β 及 GLUT-4 mRNA 相对表达水平测定

提取卵巢组织总 RNA,运用 RT-qPCR 法检测胰岛素抵抗相关信号分子 PI3K、Akt、GSK-3β 及 GLUT-4 的 mRNA 相对表达水平。RT-qPCR 反应条件:95℃预变性 30 s;95℃变性 5 s,60℃退火 30 s,72℃延伸 30 s,共 40 个循环;72℃总延伸 7 min;扩增产物在 4℃保存。

1.2.5 卵巢组织中 PI3K、Akt 相对表达水平测定

采用 Western blot 法检测卵巢组织内 PI3K、Akt 相对表达水平。提取卵巢组织总蛋白质,利用 BCA 法测定蛋白浓度;蛋白变性后,进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis,SDS-PAGE)、转膜和封闭;加入稀释后的一抗,4℃孵育过夜;洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的兔二抗,室温孵育 1 h;洗涤后,1:1 混合高灵敏度化学发光显色液,显影。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)作为内参,利用 Image J 软件分析处理化学发光检测的结果,计算 PI3K、Akt 相对表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中药干预前后各组大鼠体重的比较

造模成功后各组内分别有大鼠 10 只,在药物干预过程中,西药治疗组有 3 只大鼠死亡,灵术颗粒中、高剂量组各有 1 只和 2 只大鼠死亡,推测可能与大鼠在药物灌胃过程中不适应相关。中药干预后,模型对照组的体重明显高于空白对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。灵术颗粒低剂量组与模型对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05),灵术颗粒中剂量组明显高于模型对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),灵术颗粒高剂量组明显低于模型对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 各组大鼠中药干预前后体重比较($\bar{x} \pm s, g$)

组别	<i>n</i>	中药干预前	中药干预后
空白对照组	10	168.5±16.5	223.3±14.9
模型对照组	10	177.8±17.2	247.6±16.0 ^a
西药治疗组	7	183.1±14.9	238.6±15.3 ^b
灵术颗粒低剂量组	10	185.6±22.3	253.4±20.8
灵术颗粒中剂量组	9	187.6±8.1	250.3±23.1 ^b
灵术颗粒高剂量组	8	182.0±19.1	237.6±21.2 ^b
<i>F</i>		1.372	8.789
<i>P</i>		0.251	<0.001

^a:*P*<0.05,与空白对照组比较;^b:*P*<0.05,与模型对照组比较。

2.2 中药干预前后各组大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR 的比较

中药干预结束后,对各组大鼠的 FBG、FINS 及 HOMA-IR 进行比较。结果显示,模型对照组的 FBG、FINS、HOMA-IR 均高于空白对照组,差异有统

计学意义($P<0.01$)。而灵术颗粒低、中、高剂量组及西药治疗组的 FBG、FINS、HOMA-IR 均明显低于模型对照组,差异有统计学($P<0.01$),见表 3。

表 3 中药干预前后各组大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FBG(mmol/L)		FINS(mIU/mL)		HOMA-IR	
		中药干预前	中药干预后	中药干预前	中药干预后	中药干预前	中药干预后
空白对照组	10	5.2±0.4	5.3±0.6	25.1±1.8	25.6±1.9	5.8±0.7	6.0±0.8
模型对照组	10	8.3±1.3 ^a	8.7±1.7 ^a	34.9±1.5 ^a	34.5±1.5 ^a	12.9±2.1 ^a	13.4±2.7 ^a
西药治疗组	7	8.6±0.9	7.4±0.5 ^b	34.6±1.9	27.1±1.1 ^b	13.3±1.4	8.9±0.6 ^b
灵术颗粒低剂量组	10	8.5±0.9	7.9±0.9 ^b	34.1±0.5	26.1±3.1 ^b	12.9±1.5	9.2±1.8 ^b
灵术颗粒中剂量组	9	8.5±0.4	7.2±0.7 ^b	34.9±1.4	25.9±2.5 ^b	13.1±1.0	8.4±1.1 ^b
灵术颗粒高剂量组	8	8.5±1.0 ^a	6.9±0.7 ^b	35.0±1.5	25.4±2.9 ^b	13.2±2.1	7.8±1.6 ^b
F		22.767	14.347	59.414	22.465	36.627	22.130
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a: $P<0.05$,与空白对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型对照组比较。

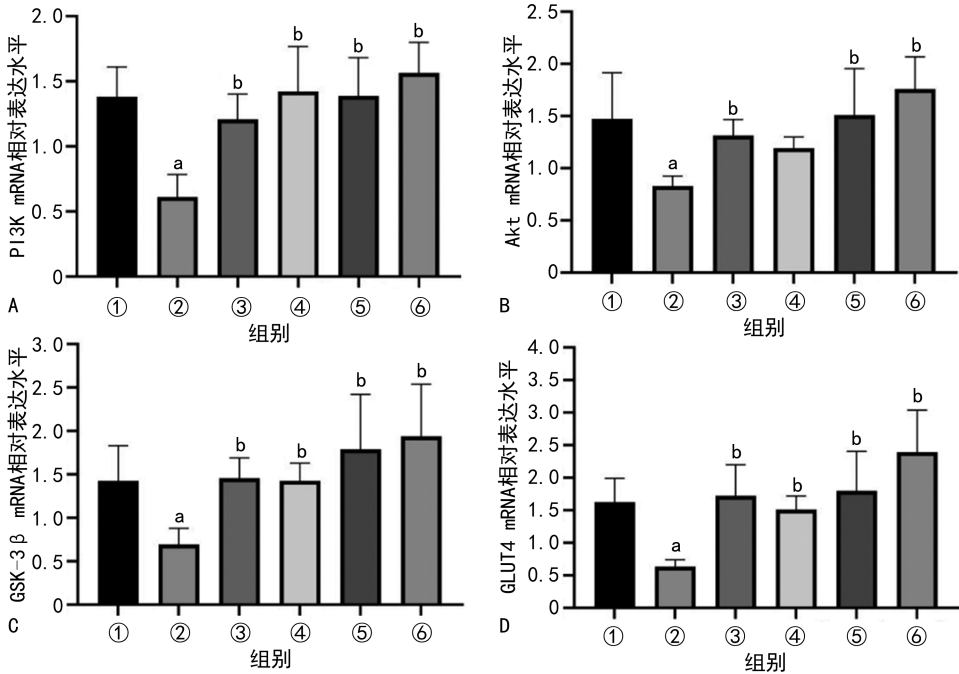
2.3 中药干预后各组卵巢 PI3K、Akt、GSK-3β、GLUT4 mRNA 相对表达水平的比较

模型对照组的卵巢组织中 PI3K、Akt、GSK-3β、GLUT4 mRNA 相对表达水平低于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。与模型对照组相比,灵术颗粒低、中、高剂量组的 PI3K mRNA 相对表达水平增高,差异有统计学意义($P<0.01$)。灵术颗粒低剂量组的 Akt mRNA 相对表达水平有所增高,但差异无统计学意义($P>0.05$);而灵术颗粒中、高剂量组的 Akt mRNA 相对表达水平增高,差异有统计学意义

($P<0.01$)。灵术颗粒低、中、高剂量组的 GSK-3β、GLUT4 mRNA 相对表达水平高于模型对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

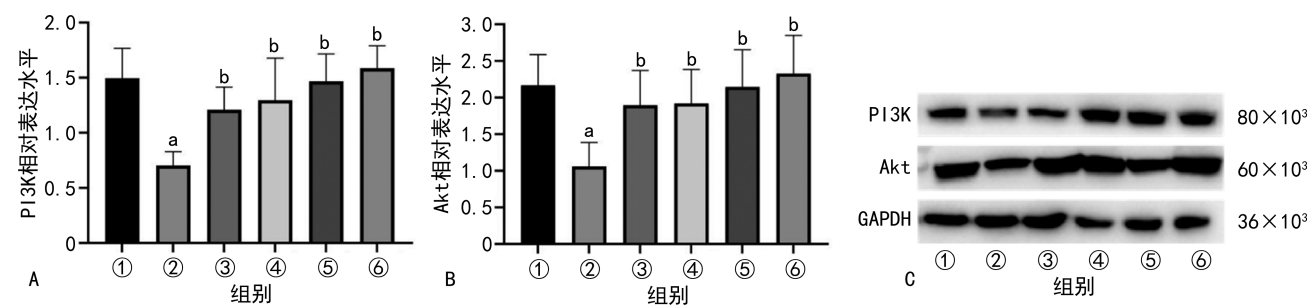
2.4 中药干预后各组卵巢 PI3K、Akt 相对表达水平

模型对照组的卵巢组织中 PI3K 和 Akt 的相对表达水平低于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。灵术颗粒低、中、高剂量组的 PI3K 相对表达水平均高于模型对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。灵术颗粒低、中、高剂量组的 Akt 相对表达水平高于模型对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。



①:空白对照组;②:模型对照组;③:西药治疗组;④:灵术颗粒低剂量组;⑤:灵术颗粒中剂量组;⑥:灵术颗粒高剂量组。A~D 分别为各组 PI3K、Akt、GSK-3β、GLUT4 mRNA 相对表达水平的比较。^a: $P<0.05$,与空白对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型对照组比较。

图 1 各组卵巢组织 PI3K、Akt、GSK-3β、GLUT4 mRNA 相对表达水平的比较



①:空白对照组;②:模型对照组;③:西药治疗组;④:灵术颗粒低剂量组;⑤:灵术颗粒中剂量组;⑥:灵术颗粒高剂量组。^a: $P<0.05$,与空白对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型对照组比较。A、B分别为各组PI3K、Akt表达水平的比较;C:PI3K、Akt凝胶成像。

图2 各组卵巢组织PI3K、Akt蛋白相对表达水平

3 讨论

在中医学范畴,目前普遍认为IR主要与脾主运化功能失常紧密相关。当“脾主运化”功能失调时,会引发脾虚湿盛之态。脾失健运致使水湿内停,进而聚湿成痰,长久下去则湿热内蕴,湿热交阻且灼津为痰,这严重影响了物质交换,使得胰岛素和葡萄糖、脂质等活性物质难以正常透过血管抵达组织细胞,成为IR的关键因素之一^[13-14]。

灵术颗粒作为中药复合制剂,以益气养阴、补肾健脾为主要功效。它既能改善患者的生殖内分泌状况,又能降低患者体重,还可纠正IR,发挥胰岛素增敏作用^[15-16]。

从生理角度看,IR可调节体内代谢平衡。然而,慢性IR在机体中的出现通常具有病理性。IR是由多种原因致使机体对胰岛素不敏感,从而代偿性地分泌过多胰岛素,引发高胰岛素血症,其主要临床表现有黑棘皮、肥胖等^[17-19]。IR会抑制PI3K/Akt/GLUT4信号通路,而PI3K/Akt/GLUT4信号通路异常又会进一步加剧IR的发展,形成恶性循环。此外,PI3K/Akt/GLUT4信号通路对卵巢功能也有影响。既往研究表明,当IR发生时,该通路可作用于卵巢颗粒细胞膜表面的胰岛素受体,促使雄激素升高,这是PCOS高雄激素表现的重要成因之一^[20-21]。

分子生物学技术的发展为揭示PCOS相关信号通路提供新的途径,中药干预PCOS也逐渐成为研究热点。现有研究表明,PI3K/Akt信号通路主要通过调节肝脏内糖脂代谢来影响IR程度和血糖水平,因此众多关于中药改善IR机制的研究也表明PI3K/Akt信号通路在改善IR方面具有积极作用,陈旭等^[22]研究指出,中医滋阴潜阳方药能明显增加卵巢PI3K、Akt mRNA和蛋白表达水平,进而改善大鼠IR。林安盈等^[23]研究发现,健脾化痰方可能通过PI3K/Akt/mTOR和PI3K/Akt/GLUT4信号通路缓解大鼠PCOS伴IR,调节糖脂代谢及改善性激素水平及卵泡发育。刘荷婧等^[24]研究表明,补肾化痰活血

方能够改善PCOS伴IR大鼠性激素水平,改善多囊卵巢及IR状态,其作用机制可能与上调PI3K/Akt信号通路有关。梁晨等^[25]发现补肾化痰复方对PCOS模型大鼠卵巢内胰岛素信号传导分子具有调控作用,可以改善卵巢组织PI3K信号传导通路,起到改善糖代谢的作用。本研究与上述研究取得类似的治疗效果,通过中药灵术颗粒的干预,大鼠的IR作用得到明显缓解,且卵巢组织PI3K/Akt信号通路功能得到明显改善。

综上所述,本研究结果显示,灵术颗粒可有效降低PCOS伴IR大鼠的FBG、FINS及HOMA-IR。经检测,灵术颗粒低、中、高剂量组的PI3K、Akt、GSK-3 β 、GLUT4 mRNA相对表达水平明显增加,同时卵巢PI3K、Akt表达水平也有所增加。由此推测,灵术颗粒可能通过PI3K/Akt信号通路改善PCOS伴IR大鼠的相关症状,为后续研究提供了依据。

参考文献

[1] PALOMBA S, COLOMBO C, BUSNELLI A, et al. Polycystic ovary syndrome and thyroid disorder: a comprehensive narrative review of the literature[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1251866.

[2] PALANIAPPAN M, MENON B, MENON K M. Stimulatory effect of insulin on theca-interstitial cell proliferation and cell cycle regulatory proteins through MTORC1 dependent pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 366(1): 81-89.

[3] 黎小斌, 李丽芸, 符芳, 等. 灵术冲剂、参芪胶囊序贯治疗多囊卵巢综合征临床研究[J]. 中医杂志, 2007, 48(12): 1079-1081.

[4] 黎小斌, 翟家乐, 李丽芸, 等. 灵术颗粒对多囊卵巢综合征患者内分泌及脂代谢的影响[J]. 中医

- 杂志,2011,52(1):31-34.
- [5] 钟秀驰,张娟,陈秋霞,等. 灵术颗粒联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 新中医,2010,42(6):43-45.
- [6] LI W W, GUO Z M, WANG B C, et al. PCSK9 induces endothelial cell autophagy by regulating the PI3K/ATK pathway in atherosclerotic coronary heart disease[J]. Clin Hemorheol Microcirc,2025,89(1):55-67.
- [7] HUANG G, YANG X, YU Q, et al. Overexpression of STX11 alleviates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast activation via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):306.
- [8] 李卫胜,王婷婷,何文强. PI3K/Akt/mTOR 信号通路自噬调控及相关疾病关系[J]. 重庆医学,2024,53(13):2047-2052.
- [9] 卓萃,史家欣. PI3K/AKT/mTOR 信号通路对脓毒症中细胞自噬的调控研究进展[J]. 重庆医学,2019,48(11):1927-1929.
- [10] TONG C, WU Y, ZHANG L, et al. Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: association with PI3K signaling pathway[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,13:1091147.
- [11] LI T, MO H, CHEN W, et al. Role of the PI3K-Akt signaling pathway in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [J]. Reprod Sci,2017,24(5):646-655.
- [12] GE X, HE X, LIN Z, et al. 6,8-(1,3-Diaminoguanidine) luteolin and its Cr complex show hypoglycemic activities and alter intestinal microbiota composition in type 2 diabetes mice [J]. Food Funct,2022,13(6):3572-3589.
- [13] HERMAN R, SIKONJA J, JENSTERLE M, et al. Insulin metabolism in polycystic ovary syndrome: secretion, signaling, and clearance [J]. Int J Mol Sci,2023,24(4):3140.
- [14] XU Y, QIAO J. Association of insulin resistance and elevated androgen levels with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a review of literature [J]. J Health Eng,2022,2022:9240569.
- [15] 胡向丹,袁红霞. 灵术颗粒联合穴位埋线治疗多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗疗效观察[J]. 新中医,2010,42(5):87-88.
- [16] 黎小斌,梁洁莎,孟君,等. 灵术颗粒对多囊卵巢综合征作用机制的实验研究[J]. 实用医学杂志,2013,29(16):2657-2659.
- [17] 杨立,程玲,王志,等. PCOS 中肥胖、胰岛素抵抗与炎症的关系[J]. 华中科技大学学报(医学版),2023,52(4):574-578.
- [18] ELKANAWATI R Y, SUMIWI S A, LEVITA J. Impact of lipids on insulin resistance: insights from human and animal studies [J]. Drug Des Devel Ther,2024,18:3337-3360.
- [19] DUBEY P, REDDY S, SHARMA K, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and cardiovascular disease [J]. Curr Cardiol Rep,2024,26(6):483-495.
- [20] 方玲,张琪,魏恩韬,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路的中医药改善胰岛素抵抗的研究进展[J]. 中国医药导报,2018,15(23):26-29.
- [21] 姜立娟,李玉国,崔巍,等. PI3K/Akt 信号通路参与中药防治 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2021,36(9):5405-5408.
- [22] 陈旭,徐芳,王昕. 中医滋阴潜阳法对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(11):2807-2810.
- [23] 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.
- [24] 刘荷婧,刘雪峰,张楚楚,等. 补肾化痰活血方调控 PI3K/Akt 通路改善多囊卵巢综合征-胰岛素抵抗大鼠的作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(5):753-760.
- [25] 梁晨,丛晶,常惠,等. 补肾化痰复方对多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢内胰岛素信号传导分子的调控[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(12):1639-1644.

(收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-05-26)

(编辑:管佩钰)