

基于“脾气散精”理论探讨糖代谢重编程调控多囊卵巢综合征的作用*

商婷婷, 陈雯玥, 吴 蝶, 顾晨曦, 邹 姝, 任青玲**

(南京中医药大学附属医院 江苏省中医妇产生殖临床医学创新中心 南京 210029)

摘 要:多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种严重影响女性生殖和代谢健康的复杂疾病,糖代谢重编程指向能量代谢的根本性变化,贯穿PCOS能量代谢失衡、激素异常、胰岛素抵抗增加及慢性炎症状态等多个关键环节,是PCOS发病机制中的核心病理环节。“脾气散精”理论是对脾脏功能的高度概括,是保证脏器正常运行、气血津液输布的重要条件,是中医药治疗PCOS的重要理论支撑。本文基于“脾气散精”理论,以糖代谢重编程为切入点探讨调控PCOS的作用。助脾散精中药治疗PCOS的机制与调节糖代谢重编程密切相关,为中医药治疗PCOS提供了一种新的研究思路。

关键词:PCOS 脾气散精 糖代谢重编程 胰岛素抵抗

DOI: 10.11842/wst.20240513001 CSTR: 32150.14.wst.20240513001 中图分类号: R271.9 文献标识码: A

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种广泛影响女性生殖和代谢健康的复杂疾病,主要表现为月经不规则、排卵障碍、高雄激素以及糖脂代谢紊乱,严重影响患病女性生育力和生活质量^[1-2]。研究显示PCOS的发病机制涉及遗传、内分泌失衡、代谢紊乱以及生活方式等多方面因素。近年来研究热点之一是糖代谢重编程在PCOS发病机制中的核心作用,它指向了能量代谢的根本性变化^[3]。糖代谢重编程涉及多种细胞和组织系统,包括肌肉、脂肪组织和卵巢等,这些组织的能量代谢方式发生改变,可能会引起胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)、炎症状态加剧以及激素水平失衡等多种病理反应^[4-5],进一步加剧PCOS罹患心血管疾病^[6]、2型糖尿病^[7]等远期健康风险。目前美国药品管理局尚无批准上市治疗PCOS的药物^[8],西医治疗以调整月经周期、降雄、改善胰岛素抵抗等对症治疗或实现阶段性治疗目标为主,存在适用范围窄、不良反应多等问题^[9]。因此,探索和

开发新的治疗策略成为迫切需要。中医学“脾气散精”理论认为脾发挥散精功能,将消化后的精微物质运送至全身,以“水精四布,五经并行”的方式,与现代医学理解的糖代谢过程相一致,为理解PCOS中的糖代谢重编程提供了新的视角。因此,本文旨在基于“脾气散精”理论深入探析PCOS的糖代谢重编程现象,为中医药防治PCOS提供新的思路和靶点。

1 糖代谢重编程是PCOS的重要病理环节

糖代谢是人体主要的供能方式,人体所需的能量约70%由葡萄糖提供。在细胞层面,糖代谢涵盖糖酵解、氧化磷酸化、磷酸戊糖途径及糖原的合成与分解等关键步骤^[10]。PCOS患者往往伴有胰岛素抵抗等代谢异常,凸显了糖代谢在该疾病发病机制中的重要性。研究揭示,个体在胚胎期或其他生命阶段暴露于高糖或其他不良环境可能导致糖代谢模式的持久性改变^[11],从而增加罹患PCOS的风险。这种糖代谢重编

收稿日期:2024-05-13

修回日期:2024-08-13

* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82104904):基于LPS/NLRP3通路研究瘦素和饮食调节肠道Akk菌改善PCOS-IR的作用机制,负责人:陈雯玥;江苏省中医药管理局中医临床医学创新中心研究项目(ZX202102):江苏省中医妇产生殖临床医学创新中心,负责人:任青玲。

** 通讯作者:任青玲(ORCID:0000-0002-7383-9873),教授,主任中医师,博士研究生导师,主要研究方向:中医药治疗妇科生殖内分泌疾病的临床与基础研究。

程在PCOS的病理过程中扮演着核心角色,贯穿着能量代谢失衡、激素异常、胰岛素抵抗增加及慢性炎症状态等多个关键环节。

1.1 糖代谢重编程的概念及其在PCOS中的作用

糖代谢的重编程是指细胞为适应微环境变化而调整葡萄糖代谢模式,以满足生物能量和生物合成需求^[12]。作为细胞能量供应的主要途径,糖代谢对维持生物体正常生理功能至关重要^[13]。葡萄糖作为细胞的主要生长燃料,在氧气充足条件下细胞通过氧化磷酸化将其转化为水和二氧化碳,并产生三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)。糖代谢的重编程改变了微环境中细胞的能量供应方式,从而影响疾病的进程^[14]。在静息状态下,巨噬细胞主要通过氧化磷酸化进行能量代谢^[15]。然而,当巨噬细胞从静息态向M1型激活状态转变时,其糖代谢方式会经历重要调整,即从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解。研究显示PCOS患者血浆中乳酸含量明显高于正常人,乳酸是葡萄糖的糖酵解产物,由此可证明PCOS患者体内存在异常的糖异生过程^[16],继而发生糖代谢重编程。糖代谢从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解这一过程可能与一氧化氮合酶介导的线粒体功能变化、腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)活性降低以及氧化应激引起的线粒体损伤相关^[17-18]。在肥胖型PCOS患者中,由于白色脂肪组织中M2型巨噬细胞向M1型的转变,导致胰岛素抵抗和代谢失调加剧^[19],而逆转这一转变过程有助于改善胰岛素抵抗和与肥胖相关的并发症。

1.2 糖代谢重编程对PCOS的影响机制

1.2.1 能量代谢异常与胰岛素抵抗

糖代谢重编程导致PCOS患者的能量代谢方式从依赖线粒体氧化磷酸化转变为增强的有氧糖酵解,即使在充足的氧气供应条件下,也优先通过糖酵解方式快速产生能量,而不是通过更高效的线粒体氧化途径。这种代谢方式的转变虽能快速提供能量,但降低了能量利用的效率,并导致细胞内产生大量乳酸等副产品,从而引发细胞内环境的酸化,影响细胞功能,破坏卵泡发育^[20-21]。此外,磷酸戊糖途径的激活不仅支持了细胞快速增殖的需求,通过生成还原型辅酶Ⅱ(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)来应对细胞内的氧化应激,也进一步扰乱了胰岛素信号的正常传递^[22]。胰岛素抵抗的出现和加剧,引发胰

腺β细胞增加胰岛素分泌,试图克服胰岛素信号的阻滞,这种长期的高胰岛素血症状态不仅影响了糖代谢,还通过内分泌反馈机制作用于卵巢,促使卵巢过度产生雄激素,进一步恶化PCOS的临床症状,形成了一个胰岛素抵抗、糖代谢重编程与PCOS症状之间相互促进、恶性循环的病理过程^[23]。

1.2.2 炎症和氧化应激

糖代谢重编程参与PCOS发生发展另一重要机制是促进炎症和氧化应激状态。在炎性微环境下细胞优先选择有氧糖酵解为快速生长提供能量和营养物质,维持细胞异常增殖,导致疾病恶化。它通过炎症因子,如肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白介素-6(Interleukin-6, IL-6),既直接促进胰岛素抵抗,又间接通过炎症信号路径影响糖代谢重编程^[24]。具体而言, TNF-α通过抑制胰岛素信号传递,加剧胰岛素抵抗的现象,进而影响细胞对葡萄糖的利用和代谢,导致糖代谢重编程。同时,这些炎症因子还通过影响脂肪组织功能,促进脂解作用的增加,导致游离脂肪酸(Free fatty acids, FFA)水平升高,释放到血液中,进一步破坏胰岛素信号通路,加剧胰岛素抵抗^[25]。这种互为因果的关系加剧了PCOS患者的糖代谢重编程,不仅影响了糖类的正常代谢,也加重了PCOS雄激素水平升高和排卵障碍等临床症状。

1.2.3 激素平衡干扰

在PCOS的发展过程中,胰岛素抵抗和随之而来的高胰岛素血症可作用于卵巢颗粒细胞,促进细胞内促黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)受体表达,增强卵巢对LH的反应性,从而刺激卵巢过度产生雄性激素^[26]。高雄激素水平直接影响女性的生殖健康,导致多毛症、痤疮及月经不规律等PCOS的典型症状。雄性激素的异常高水平作用于肌肉和脂肪组织,增加内脏脂肪积累,影响组织对胰岛素的敏感性和慢性炎症状态^[27]。胰岛素敏感性降低进一步降低葡萄糖利用率,促进糖代谢重编程。

2 基于“脾气散精”探讨PCOS病机

2.1 “脾气散精”理论阐释

《素问·经脉别论篇》^[28]云:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺……水精四布,五经并行,合于四时五脏阴阳,揆度以为常也”。由此可

见,脾是精微物质代谢的关键环节^[29]。饮食水谷通过脾胃的运化转化为“精”,而“精”又可化生为气、津、血等精微物质^[30]。首先,“脾气散精”涵盖了脾主运化的功能。脾胃接受饮食水谷,经过消化、吸收、运化,将其转化为精微物质,并通过脾的作用散布全身。这一过程不仅滋养肌肤、筋骨,更是维持各种生理功能正常运行的基础,是整个能量代谢的关键环节,对于维持人体的能量平衡和脂质代谢至关重要^[31]。其次,“脾气散精”还包括了脾主升清的特性^[32]。脾的升清作用将津液、精微物质、阳气等上升至头面诸窍,滋养眼耳鼻口,保持感觉器官的正常功能。此外,“脾气散精”亦是其他脏腑发挥气化功能的基础,通过协调配合,促进气血津液在机体内的代谢与运输,使人体的各种生理功能能够协调运作,保持动态平衡。总的来说,“脾气散精”是脾脏功能的高度概括,其是保证脏器正常运行、气血津液输布的重要条件。脾气散精功能正常,则饮食中淀粉、蛋白质、脂肪得以水解为葡萄糖、氨基酸等营养物质被机体吸收利用,产生能量,或合成各种组织蛋白、酶类和激素等供机体需要^[33]。

2.2 “脾气散精”障碍是PCOS发生发展的关键病机

中医古籍并无“多囊卵巢综合征”病名,根据其临床表现,可归属于“月经后期”、“闭经”、“不孕”等范畴^[34]。“脾气散精”是一个描述脾的重要生理功能的概念。脾为后天之本,主运化精微,养气生血,若脾气健旺,则能有效转化食物精微,供养全身,促进气血生成,维护经络畅通,从而保证生殖系统的正常功能。反之,脾气虚弱,则精微转化不足,气血生化受阻,痰湿、瘀血内生,损伤冲任胞宫,导致PCOS的发生与发展^[35]。

2.2.1 “脾气散精”障碍贯穿PCOS始终

脾与女性的月经、生殖息息相关,正如《女科经论》^[36]中所述“妇人经水与乳,俱由脾胃所生”。素体虚弱或久病脾虚,脾胃健运功能受损,散精失常,气血生化乏源,阻碍气血正常运行,无法濡养肾、冲任及胞脉,致经水不调、卵巢功能低下、卵泡发育不良等。因此,脾气的亏虚和散精功能的失调构成了PCOS发病的基础。

2.2.2 精亏不散,痰湿瘀内生为PCOS进展核心因素

《素问·至真要大论》^[37]云:“诸湿肿满,皆属于脾。”脾为生痰之源,居中焦斡旋水液代谢、气机升降,可畅

达三焦、疏布气血津液,是全身水液代谢的枢纽^[38]。过食肥甘、情志失调损伤脾气,脾失散精,水湿聚集,痰湿内生阻滞气机,气血运行不畅,流注下焦,阻滞冲任及胞脉,其形自肥。《女科切要》^[39]言:“肥人经闭,必是痰湿与脂膜壅塞之故”。痰浊壅盛,膏脂充溢,痰湿气血互结为“窠囊”,故卵巢体积增大,并成多囊样改变。痰湿闭阻胞宫,损伤冲任气血,血海盈亏受限,不能主行月经,难以摄精成孕^[40]。痰湿流注壅塞胞脉,津入脉为血,血行不畅致瘀。由此可见,“痰”为脾不散精津液代谢异常产物,内虚无以行而致瘀^[41],三者交结,共同成为PCOS进展的核心病理因素。

2.2.3 脾不散精,气机失调为PCOS影响全身脏腑的关键环节

脾失散精,津液代谢失调,痰湿内生。痰湿为阴邪,易损伤阳气,首伤肾阳。“经水出诸于肾”,肾主生殖,肾中阳气可以激发和推动卵子的生长发育。肾阳虚衰,推动无力,天癸分泌失序,逆向影响肾-天癸-胞宫轴,加重生殖轴紊乱。《素问·宝命全形论》^[42]中写道“土得木而达之”,脾虚不能散精,加之情志过极等因素,郁怒伤肝,肝气郁结化火,肝失疏泄,胆汁排泄障碍,无法助脾散精,土壅木郁,脾不升清,膏浊聚集,散精失司,致使冲任失调,气血不和,进一步加重PCOS胰岛素抵抗状态,推动病情进展^[43]。

综上所述,“脾气散精”不仅是解释脾功能失调影响女性生殖功能的重要理论,也为理解和治疗PCOS提供了重要的理论基础,强调了助脾散精在中医药治疗PCOS中的重要性。

3 “脾气散精”障碍是糖代谢重编程的生理基础

脾属中焦,《黄帝内经》谓其有“泌糟粕,蒸津液,化精微”之功。脾通过“脾气散精”的作用来发挥其主要运化功能。这一功能既包括将饮食中的营养物质转化为精微物质,然后通过散精功能将其输送至全身,又包括吸收和代谢剩余的精微物质,产生糟粕物质后排出体外^[44]。《难经》中记载:“脾重两斤三两,广扁三寸,长五寸,有散膏半斤”^[45]。“散膏半斤”即现代医学的胰腺^[45]。解剖层面上,脾包括西医的脾脏和胰腺,即Spleen和Pancreas两大器官^[46]。功能层面上,“脾气散精”不仅涉及脾脏和胰腺,还牵涉到肠道和肝脏的部分功能。饮食入胃,依靠脾的运化与升清功能,经过胃的初步腐熟与小肠的泌别清浊转化为水谷精微,成

为生成葡萄糖的重要物质来源。胰腺分泌的胰岛素将葡萄糖运送至靶器官,通过三羧酸循环及氧化磷酸化等代谢途径释放能量,并将其储存在可供生命活动直接利用的ATP中,以保证细胞各项生命活动的能量供应^[47]。由此可见,中医学脾藏在人体的功能不仅局限于消化系统,而是与全身的能量代谢和内分泌调节密切相关,其通过参与葡萄糖的代谢、调节胰岛素的分泌和敏感性等多个方面参与糖代谢过程。

在PCOS的病理机制中,“脾失散精”与糖代谢重编程之间的相似性体现在它们共同影响能量平衡和激素调节上,进而对卵巢功能造成影响。中医理论中的“脾气散精”障碍反映了脾气虚弱导致精微物质分布和运用失调,影响能量获取与利用,这与糖代谢重编程中因胰岛素抵抗而导致的能量利用效率低及其对激素水平调节的影响相呼应。因此,通过调节“脾气散精”功能,改善精微物质的分布和运用,有望在调整糖代谢重编程的同时,为缓解PCOS的症状提供新的治疗思路。

4 以“脾气散精”理论为指导运用助脾散精法调节糖代谢重编程防治PCOS的临床应用

《素问·阴阳应象大论篇》^[48]云:“治病必求于本”。脾不散精是糖代谢重编程的生理基础,因此运用助脾散精法恢复脾气散精之功应贯穿PCOS治疗始终。具体而言,可从健脾益气、温运脾阳化痰湿、肝脾肾同调论治等方面通过多种中药单体和复方的应用实现助脾散精,使脾气散精功能运转如常,提高机体对胰岛素的敏感性,纠正糖代谢异常,进而调节糖代谢重编程,改善PCOS-IR,恢复排卵功能,提高临床妊娠率^[33]。

4.1 中药单体

黄芪甲苷是从黄芪中提取出来的一种小分子皂素,具有健脾益气之功效。刘冷等^[49]研究发现黄芪甲苷通过抑制丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)信号通路传导显著降低来曲唑联合高脂饮食诱导的PCOS-IR大鼠的血清甘油三酯(Triglycerides, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、LH、促卵泡生成素(Follicle stimulating hormone, FSH)、睾酮(Testosterone, T)、空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)、胰岛素抵抗指数(Insulin resistance index, HOMA-IR)和卵巢组织ERK1/2、丝裂素激活的蛋白激酶1/2(Mitogen

activated protein kinase 1/2, MEK1/2)、Raf蛋白激酶(Raf)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,表明黄芪甲苷可拮抗肥胖PCOS-IR大鼠,改善激素水平和IR状态,减轻其卵巢病变。茯苓具有健脾利水的功效,唐虹等^[50]从茯苓中提取的茯苓酸,用于来曲唑诱导的PCOS大鼠可显著降低血清HOMA-IR、IL-1 β 、TNF- α 水平及卵巢高迁移率族蛋白B1(High mobility group protein B1, HMGB1)、高度糖化终细胞外基质受体(Receptor for advanced glycation end products, RAGE)、磷酸化核转录因子 κ B p65(Phosphorylated nuclear transcription factor kappa B p65, p-NF- κ B p65)蛋白水平,通过抑制HMGB1/RAGE信号通路改善PCOS胰岛素抵抗和炎症状态。山楂具有健脾消食等功效,刘桂宇等^[51]研究表明从山楂中提取的山楂叶总黄酮能够恢复PCOS大鼠动情周期,减轻卵巢组织病理性损伤,降低FINS、FBG、HOMA-IR、TC、TG、低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)水平改善糖代谢紊乱,升高超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)、Nrf2、HO-1水平,其机制可能与激活活化核因子红细胞系2相关因子2/血红素氧合酶1(Nuclear factor erythroid-2-related factor-2/Heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1)信号通路发挥调节糖代谢及抗氧化应激作用有关。

通过对黄芪甲苷、茯苓酸和山楂叶总黄酮等中药单体的研究,可以看出中药单体成分通过不同的分子机制改善糖代谢和内分泌功能,具体表现为调节炎症反应、抗氧化应激以及改善胰岛素抵抗等多种生理过程,其作用机制涉及抑制或激活关键的信号转导途径,如MAPK/ERK、HMGB1/RAGE以及Nrf2/HO-1等,显著影响PCOS模型中的病理状态。上述研究揭示了中药单体对糖代谢重编程的潜在影响,为开发新的治疗策略提供了分子层面的证据。

4.2 中药复方

苍附导痰汤具有健脾行气、化痰燥湿之功效,是治疗痰湿证的经典方剂,马思明等^[52]认为苍附导痰汤可促进PCOS大鼠oatp4a1蛋白表达,改善大鼠糖代谢紊乱和肠道菌群,缓解PCOS症状。徐海燕等^[53]研究发现苍附导痰汤可以通过抑制Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B p65信号通路,进而改善肥胖型PCOS-IR大鼠卵巢排卵和糖脂代谢功能。贾凡等^[54]研究发现半夏泻心汤

表1 中药单体通过助脾散精法调节糖代谢重编对PCOS的作用

中药	实验类型及实验对象	造模方法	信号通路	作用机制	参考文献
黄芪甲苷	体内实验,雌性SD大鼠	来曲唑+高脂饮食	抑制 MAPK/ERK 通路	调节糖代谢,改善 IR、TG、TC、LH、FSH、T、FINS、FBG、HOMA-IR ↓,ERK1/2、MEK1/2、Raf、VEGF ↓	[49]
茯苓酸	体内实验,雌性SD大鼠	来曲唑	抑制 HMGB1/RAGE 信号通路	改善 IR 及炎症状态, HOMA-IR、IL-1β、TNF-α、HMGB1、RAGE、p-NF-κB p65 ↓	[50]
山楂叶总黄酮	体内实验,雌性SD大鼠	来曲唑+高脂饮食	激活 Nrf2/HO-1 信号通路	调节糖脂代谢,抗氧化应激,FBG、FINS、HOMA-IR、LH、T、LDL、TC、TG、MDA ↓,SOD、GSH-Px、Nrf2、HO-1 ↑	[51]

表2 中药复方通过助脾散精法调节糖代谢对PCOS的作用

中药复方	药物组成	实验类型、实验对象、造模方法	信号通路	作用机制	参考文献
苍附导痰汤	苍术、香附、茯苓、陈皮、枳壳、生姜、神曲、甘草、南星	体内实验 雌性SD大鼠DHEA+高脂饮食	促进 oatp4a1 蛋白表达	调节糖代谢,FBG、FINS、HOMA-IR ↓、APN ↑、oatp4a1 ↑	[52]
	黄芪、苍术、香附、半夏、陈皮、茯苓、枳壳、神曲、菟丝子、泽泻、当归、丹参	体内实验 雌性SD大鼠 来曲唑+高脂饮食	抑制 TLR4/NF-κB p65 信号通路	调节糖脂代谢,FBG、TG、TC、FINS、HOMA-IR ↓,TLR4、NF-κB p65 蛋白及 mRNA ↓	[53]
半夏泻心汤加減方	清半夏、黄芩、黄连、干姜、党参、甘草、大枣、淫羊藿、枸杞子	体内实验 雌性SD大鼠 来曲唑+高脂饮食	激活 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路	调节糖代谢,PI3K、Akt1 mRNA、GLUT4 mRNA ↑、p-PI3K、GLUT4 蛋白 ↑	[54]
八珍汤合白术附子汤	人参、白术、白茯苓、当归、川芎、白芍药、熟地黄、炙甘草、大枣、生姜、附子	体内实验 雌性SD大鼠INS+HCG	激活 AMPK/GLUT4/PPARγ 信号通路	调节糖代谢、卵巢组织氧化及炎症损伤, FINS、FBG、IR ↓,CRP、IL-6、TNF-α、T-AOC、MDA ↓,ARA70、CBP、SCR1 mRNA ↓,AMPK、GLUT4、PPARγ mRNA 和蛋白 ↑	[55]
健脾化痰方	茯苓、黄芪各、浙贝母、柴胡、当归、苍术、陈皮、法半夏、石菖蒲、枳壳、黄连、川芎、甘草	体内实验 雌性SD大鼠 来曲唑+高脂饮食	调控 PI3K/Akt/mTOR 和 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路	调节糖脂代谢,改善性激素水平及卵泡发育,FBG、FINS、HMOR-IR、IPGTT、TG、TC、LDL-C、T、LH ↓,PI3K、AKT、mTOR、GLUT4mRNA 及蛋白 ↑	[56]
二陈汤	半夏、陈皮、茯苓、甘草	体内实验 雌性SD大鼠 来曲唑+高脂饮食	抑制 NF-κB 和 NLRP3	改善糖脂代谢,下调炎症水平,TC、TG、FBG、FINS、HOMA-IR ↓,CRP、IL-1β、IL-6、TNF-α ↓,TLR4、NF-κB、NLRP3 ↓	[58]
		体内实验 雌性SD大鼠 来曲唑+高脂饮食	增强 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路	增强自噬,改善葡萄糖转运功能,HOMA-IR ↓,PI3K、Akt、Glut4 ↑	[59]

加減方可激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)信号通路改善 PCOS-IR 大鼠胰岛素抵抗、生殖内分泌水平。八珍汤合白术附子汤具有健脾益气、温阳通经功效,有研究^[55]以皮下注射人绒毛膜促性腺激素 (Human chorionic gonadotropin,HCG)联合胰岛素方法建立 PCOS 大鼠模型,发现八珍汤合白术附子汤能够显著降低 PCOS 大鼠 FINS、FBG、IR、胰岛素样生长因子 1 (Insulin growth factor 1,IGF-1)等反应糖代谢指标水平,降低 T、LH、

FSH、泌乳素 (Prolactin, PRL)、抗缪勒氏管激素 (Mullerian hormone, AMH)等反应性激素指标水平,降低卵巢组织 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、IL-6、TNF-α、总过氧化物酶活性 (Total peroxidase activity, T-AOC)和丙二醛 (Malondialdehyde, MDA)水平,降低子宫内膜雄激素受体相关蛋白 (ARA) 70、肉瘤基因羧基末端激酶结合蛋白 (Carboxy terminal kinase binding protein, CBP)、可溶性补体受体 1 型 (Soluble complement receptor type 1, SCR1)水平,提高同源框异

型基因 A10 mRNA 水平及卵巢组织 AMPK、GLUT4、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) mRNA 表达,其机制可能与激活 AMPK/GLUT4/PPAR γ 信号通路有关,通过改善 PCOS 大鼠糖代谢、卵巢组织氧化及炎症损伤、子宫内膜容受性、雌激素水平,抑制 PCOS 进展。林安盈等^[56]研究发现健脾化痰方可以调节 PI3K/AKT/mTOR 和 PI3K/AKT/GLUT4 信号通路,调节糖脂代谢,改善性激素水平及卵泡发育。二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,被认为“治痰之准绳也”,具有健脾燥湿之功效^[57]。相关实验验证^[58],给予二陈汤可抑制 NF- κ B 和 NOD 样受体蛋白 3 (NOD like receptor protein 3, NLRP3),改善糖脂代谢、下调炎症水平。丛培玮等^[59]研究发现二陈汤可激活 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路,通过增强自噬,改善葡萄糖转运功能,改善 PCOS。

上述中药复方的研究表明,中药复方能够通过复杂的信号通路如 TLR4/NF- κ B、PI3K/Akt/GLUT4 和 AMPK/GLUT4/PPAR γ 等,综合调节糖脂代谢和内分泌状态,改善了 PCOS 动物模型的糖代谢紊乱,通过抗炎、抗氧化以及调节生殖激素等多方面作用,表明其在调节复杂疾病状态中的多靶点防治 PCOS 中的潜力,为临床提供了多方位的治疗选择。

另外多项临床研究同样也表明运用助脾散精法可调节糖代谢重编改善 PCOS。刘新敏等^[60]将 PCOS 伴高胰岛素血症 (Hyperinsulinemia, HI) 患者采用区组随机方法按照 3:1 的比例分为中药组和对照组,最终纳入患者 62 例,其中中药组 47 例,对照组 15 例。对照组盐酸二甲双胍治疗,中药组予半夏泻心汤加減 (基础方:清半夏、黄芩、黄连、干姜、党参、生薏苡仁、枸杞子),治疗 12 周后发现中药组能有效提高胃热脾虚型 PCOS 伴 HI 患者胰岛素敏感性且作用与二甲双胍相当,并能恢复患者自发排卵、调整月经周期。刘媛等^[61]将 68 例 PCOS 患者随机分为对照组和治疗组各 34 例,对照组予每日口服二甲双胍,治疗组在对照组基础上加服傅氏加味补中益气汤,治疗 90 天后发现傅氏加味补中益气汤联合二甲双胍较单药二甲双胍相比可明显纠正脾虚痰湿型 PCOS 性激素紊乱状态。谢蓬蓬等^[62]在常规西医干预的基础上给予治疗组加減苍附导痰汤 (黄芪、党参、茯苓、香附、苍术、麸炒白术各、陈皮、川芎、泽兰、枳壳、制南星、甘草),对照组予二陈丸,对比两组治疗前后性激素、胰岛素抵抗功

能、血脂、卵泡直径、排卵率等观察指标,发现加減苍附导痰汤治疗脾虚痰湿型 PCOS 可调节患者异常代谢和生殖内分泌情况,改善了受孕情况,并能调节 IGF-1、生长分化因子-9 (Growth differentiation factor-9, GDF-9)、脂肪细胞因子和炎症因子的表达,改善排卵情况,提高了妊娠率。一项临床研究表明^[63],在常规西医干预基础上,对 48 例患者予参芪调体方 (黄芪、西洋参、白术、丹参、茯苓、山楂、陈皮) 治疗 3 月,结果表明参芪调体方治疗脾虚痰湿型 PCOS-IR 疗效显著,可明显降低患者 HOMA-IR 指数,降低可溶性糖基化终产物受体 (Soluble RAGE, sRAGE)、IL-8 及 TNF- α 等血清炎性因子水平,表明该方可改善胰岛素抵抗状态和炎症微环境状态。周彤艺^[64]根据多年临床经验,针对脾虚痰湿型 PCOS-IR 拟定健脾化痰方 (茯苓、浙贝母、黄芪、柴胡、当归、苍术、陈皮、法半夏、石菖蒲、枳壳、黄连、川芎、甘草),在临床上联合二甲双胍可有效改善 PCOS-IR 患者临床症状、腰臀比和脂质代谢紊乱,改善内分泌状态,减轻体内负荷。

综上所述,助脾散精法在调节糖代谢重编程、改善 PCOS 患者代谢状态和生理功能方面表现出明显的优势。这些研究结果为以“脾气散精”理论为指导,运用助脾散精法调节糖代谢重编程防治 PCOS 提供了重要的临床实践依据。

5 总结与展望

糖代谢重编程在 PCOS 中的研究愈发受到关注,因此深入了解糖代谢重编程在 PCOS 中的作用途径,挖掘更多的潜在靶点,具有很大的研究价值。本文基于中医“脾气散精”理论探讨了糖代谢重编程与 PCOS 之间的关联,揭示了中医药在防治 PCOS 方面的潜在作用及其机制。通过分析中药单体及复方对 PCOS 模型的调节作用,证实了以“脾气散精”理论为指导运用助脾散精法能够有效调节糖代谢重编程,缓解 PCOS 症状,改善代谢状态和生理功能,为 PCOS 的防治提供了新的思路和靶点。尽管本文揭示了中医药调节糖代谢重编程的潜在机制,但其详细的分子机制和信号通路仍需进一步明确。特别是中药单体和复方如何在微观层面上调控糖代谢重编程以治疗 PCOS,未来仍需要通过更多细胞实验和动物模型研究来验证。

参考文献

- Joham A E, Norman R J, Stener-Victorin E, *et al.* Polycystic ovary syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2022, 10(9):668–680.
- 王春红, 于普光, 孙亚群, 等. 温中补肾方对多囊卵巢综合征改善作用及对雌性生殖干细胞增殖的影响. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3564–3568.
- Xiao N, Wang J, Wang T, *et al.* Metformin abrogates pathological TNF- α -producing B cells through mTOR-dependent metabolic reprogramming in polycystic ovary syndrome. *eLife*, 2022, 11:e74713.
- Imanaka S, Shigetomi H, Kobayashi H. Reprogramming of glucose metabolism of cumulus cells and oocytes and its therapeutic significance. *Reproductive Sciences*, 2022, 29(3):653–667.
- Xu S L, Deng K Q, Lu C B, *et al.* Interleukin-6 classic and trans-signaling utilize glucose metabolism reprogramming to achieve anti- or pro-inflammatory effects. *Metabolism*, 2024, 155:155832.
- Gao L, Zhao Y C, Wu H Y, *et al.* Polycystic ovary syndrome fuels cardiovascular inflammation and aggravates ischemic cardiac injury. *Circulation*, 2023, 148(24):1958–1973.
- Zhu T T, Cui J R, Goodarzi M O. Polycystic ovary syndrome and risk of type 2 diabetes, coronary heart disease, and stroke. *Diabetes*, 2021, 70(2):627–637.
- Escobar-Morreale H F. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14(5): 270–284.
- 马桦, 齐大河, 陈雯玥, 等. AMPK 及 mTOR 与多囊卵巢综合征的关系及中药干预研究进展. *中华中医药学刊*, 2024, 42(2):164–170.
- Ye L, Jiang Y, Zhang M M. Crosstalk between glucose metabolism, lactate production and immune response modulation. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2022, 68:81–92.
- De Leo V, Musacchio M C, Cappelli V, *et al.* Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: An update. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2016, 14(1):38.
- Qin C, Yang G, Yang J S, *et al.* Metabolism of pancreatic cancer: Paving the way to better anticancer strategies. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1):50.
- Han H S, Kang G, Kim J S, *et al.* Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Experimental & Molecular Medicine*, 2016, 48(3):e218.
- McGarry T, Biniecka M, Veale D J, *et al.* Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018, 125:15–24.
- Pearce E L, Pearce E J. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity*, 2013, 38(4):633–643.
- 李修阳, 张宁, 任健, 等. 多囊卵巢综合征痰湿证患者血清代谢组学分析及其生物标志物筛选. *山东医药*, 2015, 55(37):15–18.
- 卜祥伟, 倪青. 代谢重编程与糖尿病关系及中药干预的研究进展. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(11):869–872.
- 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. *癌变·畸变·突变*, 2019, 31(1):79–81.
- Abbasi K, Zarezadeh R, Valizadeh A, *et al.* White-brown adipose tissue interplay in polycystic ovary syndrome: Therapeutic avenues. *Biochemical Pharmacology*, 2024, 220:116012.
- Cao J P, Huo P, Cui K Q, *et al.* Follicular fluid-derived exosomal miR-143-3p/miR-155-5p regulate follicular dysplasia by modulating glycolysis in granulosa cells in polycystic ovary syndrome. *Cell Communication and Signaling*, 2022, 20(1):61.
- 曹建平, 张家宁, 单会荃, 等. 卵泡液外泌体 miRNA 对颗粒细胞糖酵解途径介导多囊卵巢综合征患者卵泡发育的影响及其作用机制. *中国生物制品学杂志*, 2024, 37(2):160–165.
- Freemerman A J, Johnson A R, Sacks G N, *et al.* Metabolic reprogramming of macrophages: Glucose transporter 1 (GLUT1) – mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(11):7884–7896.
- Li M W, Chi X W, Wang Y, *et al.* Trends in insulin resistance: Insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1):216.
- Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, *et al.* Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(7):3789.
- Delitala A P, Capobianco G, Delitala G, *et al.* Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2017, 296(3):405–419.
- Zhao H, Zhang J Q, Cheng X Y, *et al.* Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: An updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *Journal of Ovarian Research*, 2023, 16(1):9.
- Xu Y L, Qiao J. Association of insulin resistance and elevated androgen levels with polycystic ovarian syndrome (PCOS): A review of literature. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022, 2022(1):9240569.
- 田代华整理. 黄帝内经素问. 北京: 人民卫生出版社, 2005:45.
- 林传权, 陈姗姗, 李伟豪, 等. 从糖脂代谢的“物质-能量-信息流”认识“脾气散精”输布过程. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2):571–575.
- 李巧, 周舒雯, 任益锋, 等. 从“脾气散精”论治肺结节. *中医杂志*, 2022, 63(22):2183–2186.
- 张立志, 许能贵, 杨小林, 等. 基于“脾气散精”理论探讨从脾论治胰岛素抵抗. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(6):875–877.
- 陈霞, 韦尼. 韦尼基于“脾气散精”治疗类风湿关节炎合并血脂异常的经验. *中医药导报*, 2023, 29(5):157–160.
- 王露, 白俊, 朱虹丽, 等. 基于“脾气散精”理论探讨多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(3):409–411.
- 曾根平, 罗颂平, 曾蕾. 基于岭南罗氏妇科学术思想探析多囊卵巢综合征与“膏浊”及炎症相关机制. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2): 556–560.
- 赵粉琴, 安明霞, 赵艳, 等. 从“脾主运化”探讨半夏泻心汤对 PCOS 大鼠肠道菌群以及糖脂代谢的影响. *时珍国医国药*, 2022, 33(8): 1850–1855.
- 萧壘著. 朱定华, 杜晓明校注. 女科经纶. 北京: 中国医药科技出版

- 社, 2011:249.
- 37 田代华整理. 黄帝内经素问. 北京: 人民卫生出版社, 2005:188.
 - 38 杨楠, 张宁, 任健, 等. 从痰壅胞宫探讨启宫丸治疗痰湿型多囊卵巢综合征机制. 山东中医药大学学报, 2024, 48(1):27-31.
 - 39 吴本立, 余德友. 女科切要. 2版. 北京: 中医古籍出版社, 1999:1.
 - 40 郭森, 胡晓颖, 高艳玲. 施茵从脾肾论治肥胖型多囊卵巢综合征伴不孕症经验摘要. 中国针灸, 2021, 41(4):429-432.
 - 41 丁彧涵, 冉颖卓. 从虚、痰、瘀辨治肥胖型多囊卵巢综合征经验. 中华中医药杂志, 2020, 35(9):4493-4495.
 - 42 田代华整理. 黄帝内经素问. 北京: 人民卫生出版社, 2005:53.
 - 43 庞颖, 刘雁峰, 吴豆豆, 等. 补肾调肝降浊法治疗肥胖型多囊卵巢综合征的思路探析. 中华中医药杂志, 2023, 38(6):2668-2671.
 - 44 王刚, 靳茜, 郭紫薇, 等. 基于“脾气散精”理论探讨慢性肝病的中医治疗. 中医药学报, 2024, 52(1):1-5.
 - 45 丁炎霖, 屈凯, 祁海燕, 等. 名中医许建泰从“脾不散精”论治消渴经验. 陕西中医, 2024, 45(3):394-398.
 - 46 张成明, 刘莹莹, 郭亚男, 等. 中医脾脏本源探析. 陕西中医, 2022, 43(2):227-230.
 - 47 王阳, 王萍, 李中玉, 等. 基于“脾藏营”理论探析胃癌前病变与能量代谢障碍的关系. 北京中医药, 2024, 43(1):62-65.
 - 48 田代华整理. 黄帝内经素问. 北京: 人民卫生出版社, 2005:9.
 - 49 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. 中成药, 2024, 46(1):94-100.
 - 50 唐虹, 李林霞, 华宇, 等. 茯苓酸改善多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的作用及机制研究. 中国药房, 2024, 35(1):57-62.
 - 51 刘桂宇, 谢倩倩, 陈希芬, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨山楂叶总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠卵巢氧化应激的影响. 中成药, 2023, 45(9):2883-2889.
 - 52 马思明, 闫颖, 张晗, 等. 苍附导痰汤对多囊卵巢综合征大鼠 oatp4a1、代谢紊乱与肠道菌群的影响. 天津中医药, 2023, 40(11):1451-1456.
 - 53 徐海燕, 杜青, 陈娟, 等. 苍附导痰汤对肥胖型 PCOS-IR 模型大鼠卵巢 TLR4/NF- κ B p65 信号通路的影响. 中国药理学通报, 2023, 39(4):787-793.
 - 54 贾凡, 赵红玉, 郑冬雪, 等. 半夏泻心汤加减方治疗多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的作用及机制. 北京中医药大学学报, 2023, 46(8):1117-1127.
 - 55 陈俊杰, 许雪梅, 李岩, 等. 八珍汤合白术附子汤对多囊卵巢综合征大鼠糖代谢及雌激素水平的调节作用. 天津医药, 2024, 52(2):154-161.
 - 56 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. 时珍国医国药, 2023, 34(10):2362-2365.
 - 57 丁珊珊, 庄妍, 廖颖, 等. 二陈汤通过抑制 mTORC1/SREBP1/CAV1 通路改善高脂饮食小鼠肝脏线粒体功能的作用研究. 中国中药杂志, 2024, 49(3):763-769.
 - 58 施书梅, 姜培培, 王晓燕, 等. 二陈汤对 PCOS 大鼠卵巢中 NF- κ B 和 NLRP3 介导炎症反应的调控作用. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(6):968-973.
 - 59 丛培玮, 张丽娜, 赵丹玉, 等. 二陈汤通过增强自噬改善痰湿型 PCOS 大鼠子宫葡萄糖转运功能的研究. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(8):1270-1274.
 - 60 刘新敏, 陈如枫, 文胜, 等. 半夏泻心汤加减治疗胃热脾虚型多囊卵巢综合征高胰岛素血症效果观察. 北京中医药, 2022, 41(4):431-435.
 - 61 刘媛, 赵恒侠, 陈叶, 等. 傅氏加味补中益气汤治疗脾虚痰湿型多囊卵巢综合征的临床疗效观察. 辽宁中医杂志, 2022, 49(7):86-89.
 - 62 谢蓬蓬, 曾蕾, 余璟玮, 等. 加减苍附导痰汤对多囊卵巢综合征脾虚痰湿证代谢和受孕情况的影响. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14):87-92.
 - 63 郝松莉, 张春兰, 孟小钰, 等. 参芪调经方治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗脾虚痰湿型的疗效及对炎症微环境状态的影响. 河北中医, 2022, 44(6):913-917.
 - 64 周彤艺, 杨正望, 周芳, 等. 健脾化痰方结合二甲双胍治疗脾虚痰湿证多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的临床研究. 中医药导报, 2021, 27(11):95-99.

Exploring the Role of Glucose Metabolism Reprogramming in Regulating Polycystic Ovary Syndrome Based on the Theory of “Spleen Qi to Dispersing Essence”

SHANG Tingting, CHEN Wenyue, WU Die, GU Chenxi, ZOU Shu, REN Qingling

(The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, The Chinese Clinical Medicine Innovation Center of Obstetrics, Gynecology and Reproduction in Jiangsu Province, Nanjing 210029, China)

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex disease that significantly impacts women's reproductive and metabolic health. The reprogramming of glucose metabolism points to fundamental changes in energy metabolism, which are central to the imbalance in energy metabolism, hormonal abnormalities, increasing insulin resistance, and chronic inflammatory states observed in PCOS. This represents a core pathological link in the pathogenesis of PCOS. The theory

of “Spleen Qi to Dispersing Essence” provides a comprehensive overview of spleen function, essential for ensuring the normal operation of organs and the distribution of Qi, blood, and bodily fluids. It serves as a crucial theoretical support for the treatment of PCOS with traditional Chinese medicine. This article explores the role of regulating PCOS based on the theory of “Spleen Qi to Dispersing Essence” with a focus on the reprogramming of glucose metabolism. The mechanism of traditional Chinese medicinal treatments that assist Spleen Qi to Dispersing Essence is closely related to regulating glucose metabolism reprogramming, offering a novel research direction for the treatment of PCOS with TCM.

Keywords: Polycystic ovary syndrome (PCOS), Spleen qi to dispersing essence, Glucose metabolic reprogramming, Insulin resistance

(责任编辑: 李青)