

坤泰胶囊治疗多囊卵巢综合征的研究进展

赵怡越 刘 洋*

昆明市昆明医科大学第二附属医院生殖医学科 昆明 650000

摘要: 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种具有高度异质性的内分泌代谢疾病, 临床上常表现排卵障碍, 胰岛素抵抗, 高雄激素血症等症状, 是造成女性不孕的主要原因。目前利用来曲唑 (Letrozole, LE) 和枸橼酸克罗米芬 (Clomiphene Citrate, CC) 诱导排卵被认为是治疗 PCOS 的一线方法, 但疗效尚佳, 因此, 提高妊娠率仍然是生殖临床医生面临的巨大挑战之一。坤泰胶囊 (Kuntai capsule, KTC) 作为一个中药方剂改良药, 诸多研究表明其具有促进卵泡发育、改善胰岛素抵抗、调节激素水平等作用。本文综述近 5 年相关文章, 总结了 KTC 治疗 PCOS 的相关研究和作用机制, 以为治疗 PCOS 的临床策略提供新思路。

关键词: 坤泰胶囊; 槲皮素; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 卵巢功能

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种具有高度异质性的内分泌代谢疾病, 临床表现存在着个体差异化, 通常表现为排卵障碍, 胰岛素抵抗, 高雄激素血症等^[1]。近年来, PCOS 的发病率逐年攀升, 全球育龄期妇女患病率为 11-13%^[2], 是不孕症中无排卵的最主要原因。祖国医学无 PCOS 的确切病名, 主要见于“崩漏, 月经过少, 月经后期, 癥瘕”等病症^[3]。目前, 西医治疗以来曲唑 (Letrozole, LE) 和枸橼酸克罗米芬 (Clomiphene Citrate, CC) 诱导排卵为主, 但 CC 促排卵作用同时会抑制子宫内膜生长, 同时减少宫颈粘液分泌, 阻碍精子上行; LE 导致雌激素水平升高, 反馈性引起 LH 升高, 高水平 LH 会破坏卵子质量, 因此并不是理想药物^[4]。

坤泰胶囊 (kuntai capsules, KTC) 由张仲景所著《伤寒论》中名方“黄连阿胶汤”化裁而来, 由熟地黄, 黄连, 阿胶, 黄芪, 茯苓, 白芍组成, 诸药合用达到滋阴养血、补精益髓的作用。中药系统药理学 (TCMSP) 发现 KTC 通过一种依赖线粒体的方式发挥抗氧化作用^[5]。现代药理研究证实 KTC 可使 PCOS 大鼠改善动情周期, 减少颗粒细胞凋亡, 减少卵泡闭锁, 促进胰岛素分泌, 降低血糖和体质量, 且不良事件发生率低, 用药安全可靠。本文对 KTC 改善多囊卵巢综合征的基础研究和临床应用进展进行综述, 为其在临床上推广应用提供依据。

一、坤泰胶囊治疗 PCOS 临床研究

(一) 坤泰胶囊改善胰岛素抵抗、调节血糖

IR 是导致 PCOS 的常见病理生理因素, PCOS 患者中约 50%-70% 存在 IR^[6], 研究表明 IR 与代偿性高胰岛素血

症密切相关, 过量胰岛素可能影响卵母细胞正常发育。高雄激素血症和 IR 直接存在联系, IR 使血清胰岛素代偿性增加, 胰岛素会刺激卵泡细胞分泌雄激素, 让卵巢处于亢进状态, 导致卵泡过度募集; 此外胰岛素还会增加雄激素对 GnRH 激动剂的敏感性, 因此, 可能会促进卵巢和肾上腺分泌雄激素, 雄激素增加表现为卵巢多囊样改变 (PCOM), 多毛症, 高雄激素血症等。研究证明 KTC 在 PCOS 患者治疗过程中显著降低血清雄激素水平, 有效改善痤疮、黑棘皮症等临床体征。另外, KTC 还可能通过增加胰岛素敏感性改善胰岛素功能。Liang^[7]等通过对比观察 100 名 PCOS 患者, 将他们分为 KTC 治疗组和安慰剂组, 对比发现治疗组胰岛素敏感指数 (INS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 均显著降低, 提示我们 KTC 辅助治疗 PCOS 有改善胰岛素抵抗的作用。国内学者通过对比 84 例 PCOS 患者使用枸橼酸克罗米芬治疗和坤泰胶囊联合治疗效果, 发现联合治疗组 HOMA-IR、胰岛素 β 细胞功能指数 (HOMA- β) 均降低 ($P < 0.05$)^[8]。综上, KTC 作为辅助药物治疗 PCOS 具有有效性, 在临床研究中已得到证实。

(二) 坤泰胶囊改善卵巢储备功能, 调节排卵

卵巢功能障碍是 PCOS 的特征表现之一, 常表现为排卵障碍和 PCOM, 可能是育龄期女性不孕症最主要原因之一, 患病率甚至可达正常育龄期女性的 15 倍。因此, 恢复 PCOS 患者正常排卵是治疗的目标, 西医常用诱导排卵恢复正常排卵功能。但临床常用诱导排卵药物如 LE 和 CC 发生卵巢过度刺激 (OHSS) 的风险增加^[6], 而已有研究发现 KTC 不仅有效改善卵巢储备功能, 还安全

性高，可以考虑与西药联合用药改善PCOS患者的症状增加有效率。

（三）坤泰胶囊改善生殖内分泌功能

促性腺激素释放激素（GnRH）是下丘脑分泌的一种激素，能通过脉冲释放有效调控黄体生成素（LH）和卵泡刺激素（FSH）等激素的分泌，维持正常内分泌功能，PCOS人群中GnRH的释放频率改变导致LH分泌增多，体现LH/FSH比值增加。有研究提到高LH水平会抑制卵泡刺激素分泌，导致颗粒细胞功能异常，促进PCOS患者小窦卵泡的黄体化和萎缩。因此，调节PCOS患者的内分泌功能可以有效改善卵泡发育，增加卵泡质量。Ruining^[7]等将100名PCOS患者随机分为KTC组（50例）和安慰剂组（50例），两组患者均接受连续6个月的治疗后发现KTC组血清性激素包括LH、LH/FSH、T水平均降低，此外，KTC治疗组的患者的糖脂代谢也得到了有效改善。

（四）坤泰胶囊改善血脂水平

PCOS女性的脂肪组织存在明显的功能异常，脂代谢异常会增加高脂血症、高血压等患病风险。肥胖影响着20-80%的PCOS患者，会进一步加重内分泌功能的紊乱。他汀类药物在临床上被用于降低血清胆固醇（TC），但可能存在肌痛、肌酶升高等不良反应。而KTC已被证实能有效降低血脂水平，且安全性高，不良反应少。一项随机、双盲、安慰剂对照试验证明KTC治疗组TC、TG、低密度脂蛋白（LDL-C）等血脂指标较安慰剂组均显著降低，而高密度脂蛋白（HDL-C）明显升高，说明KTC改善脂质代谢方面有一定效果^[7]。综上，KTC有效改善血脂水平，但考虑临床研究数量较少，对远期合并症的影响仍然需要更多循证证据支持观点。

二、坤泰胶囊治疗PCOS相关基础研究

（一）坤泰胶囊降低胰岛素抵抗、雄激素水平

目前研究认为IR与PI3K信号通路有密切关系，颗粒细胞（GCs）凋亡似乎也与PI3K信号通路相关，PI3K和p-AKT蛋白在PCOS患者卵巢GCs中表达下降。动物实验发现PCOS大鼠使用槲皮素后卵巢细胞活力增加，p-Akt/Akt、p-PI3K/PI3K蛋白表达降低，提示我们槲皮素能通过激活Akt/PI3K通路抗IR。葡萄糖转运蛋白（GLUT4）是肌肉和脂肪餐后葡萄糖摄取的关键葡萄糖转运体，PCOS常表现为GLUT4表达降低。研究发现PCOS大鼠卵巢组织中GLUT4 mRNA表达水平增高，证明了槲皮素对改善糖代谢有益。

（二）坤泰胶囊减轻炎症反应，减少氧化应激

IR导致葡萄糖代谢异常，血清血糖增高诱导促炎因

子的产生，诱导炎症的发生可能是导致PCOS的原因之一；血糖增高还会影响卵巢组织去除活性氧的能力，活性氧累积会损伤卵巢细胞，因此抗炎、抗氧化能有效改善PCOS卵巢功能，减少卵泡闭锁。Shaoyan^[9]等选取21日龄SD大鼠利用脱氢表雄酮造模PCOS模型，研究发现槲皮素显著降低小鼠卵巢组织中炎症相关因子IL-1b、IL-6和TNF- α 的表达，卵巢中CNP/NPR2基因和CNP蛋白的表达显著下调，还直接调控CNP和NPR2基因的转录，抑制其表达。提示槲皮素可能具有一定的抗炎作用，可能通过改善炎症微环境抗IR。杨哲^[10]等通过对比研究PCOS大鼠经槲皮素治疗后的相关指标，发现治疗组大鼠血清SOD浓度升高，一氧化氮、丙二醛浓度降低，说明槲皮素对PCOS有抗氧化作用。

（三）坤泰胶囊抑制颗粒细胞凋亡

卵巢颗粒细胞（Granulosa cell, GCs）能在FSH的作用下诱导雄激素转化为雌激素；PCOS常表现为血清雄激素增多，血液循环中的雄激素增多会对脂肪组织、皮肤、大脑等器官产生影响，也会影响GCs的正常功能。生理状态下，GCs为卵母细胞提供E2和营养物质，IR或细胞坏死会影响卵巢发育和卵巢功能，卵巢GCs凋亡也可能是导致PCOS的原因。有研究表明PCOS动物模型口服KTC可能通过抑制AGEs/RAGE通路活性，促进PCOS大鼠卵巢颗粒的增殖，抑制细胞凋亡来改善PCOS。Tsurugi等通过注射脱氢表雄酮建立PCOS小鼠模型，发现模型中T导致了衰老标志物和SASP34相关因子的表达，槲皮素组上述因子的表达减少，结果说明细胞衰老参与PCOS的发生过程，影响卵巢GCs改变卵巢形态，槲皮素可能是治疗PCOS的有效方法。黄进格^[6]等研究发现PCOS大鼠模型颗粒细胞COL3A1、Bax蛋白升高，Bcl-2蛋白降低，蛋白相关mRNA有相同的表达趋势，而KTC组大鼠则表现出相反结果，提示KTC可以通过减少细胞凋亡改善卵巢功能；KTC治疗组囊性扩张性卵泡、闭锁卵泡数量减少，颗粒细胞，其他发育阶段卵泡，黄体数量增加，说明KTC能有效改善IR，卵巢功能和激素水平。KTC可通过抑制AGE-RAGE信号通路，下调COL3A1、Bax来改善颗粒细胞增殖，上调Bcl-2抑制卵巢颗粒细胞凋亡，恢复卵巢功能。

三、讨论

在中医理论中，HPO轴与“肾-天癸-冲任-胞宫轴”“心（脑）-肾-子宫轴”相对应，认为肾气充足是月经规律的基础，《黄帝内经》曰：“肾气盛，天癸至，精气溢，阴阳合，故能有子。”只有肾精充盈，冲任通

盛，气血作用于胞宫，方可阴阳平衡，气血流通，才能经期规律，维持正常生殖功能。因此，在西医治疗基础上联合中药调理能改善PCOS患者的排卵障碍和生殖功能，补充肾精，提高生育力。坤泰胶囊（KTC）是由张仲景所著《伤寒论》“黄连阿胶汤”化裁而来，方中熟地黄为君药；阿胶、白芍和黄连为臣药，阿胶、白芍补血养阴，二者与熟地黄配伍，增强熟地黄滋阴养血的作用，黄连清虚火、清心除烦，与熟地黄配伍，滋阴降火、交通心肾；茯苓、黄芩为佐药，加强黄连清虚火、交通心肾的作用^[4]。KTC的系统调研发生不良反应的病例报告10.8%，主要涉及消化系统如胃肠道不适、胃胀、恶心等，改变服药时间或停药后不良反应均消失。动物实验也表明长期服用KTC毒性小，未见母体、胚胎、胎儿发育毒性，临床应用安全性高。说明KTC的临床应用安全性高，可供临床医生酌情使用。

小结

PCOS作为最常见的内分泌疾病，影响着女性的一生，由于病因和发病机制不明，治愈PCOS成为了遥不可及的难题，也是各位医学工作者努力的最终目标。临床上治疗PCOS常使用口服药物改善临床症状，但仅仅针对个别，治疗效果仍有待提高，且长期使用可能会损害肝功、肾功，出现胃肠道反应等副作用。KTC可有效调理PCOS患者月经周期，调节内分泌、IR水平，改善卵巢功能，增加子宫内膜厚度。总之，KTC应用于PCOS是一种较好的治疗方法，而其发挥临效应的作用机制尚未完全阐明，有待更多深入研究。

参考文献

[1]Helena J, Chau T, Joop L, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the

Assessment and Management of Polycystic ovary syndrome [J]. *Fertility and sterility*, 2023, 12(04):767-793.

[2] 乔杰, 齐新宇, 徐雅兰, 等. 关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36 (01): 1-9.

[3] 和颜 (R) 坤泰胶囊临床应用专家指导意见 [J]. *中草药*, 2020, 51 (08): 2075-2081.

[4] Eskew A M, Bedrick B S, Hardi A, et al. Letrozole compared with clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2019, 133(3): 437-444.

[5] 陈银梅, 朱启洪, 高强. 基于系统药理学的和颜? 坤泰胶囊发挥抗氧化作用的机制及其实验验证 [J]. *中草药*, 2020, 51 (17): 4506-4512.

[6] 黄进格, 张健, 项瑞君, 等. 基于AGE-RAGE信号通路探讨坤泰胶囊治疗多囊卵巢综合征模型大鼠的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49 (04): 1082-1090.

[7] Liang R, Liu Z, Li P, et al. Kuntai capsules improve glucolipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(39):e16788.

[8] 汪亚芬, 常文静, 栗浩然, 等. 枸橼酸克罗米芬联合坤泰胶囊对多囊卵巢综合征的疗效 [J]. *西北药学杂志*, 2023, 38 (06): 142-146.

[9] Zheng S, Chen Y, Ma M, et al. Mechanism of quercetin on the improvement of ovulation disorder and regulation of ovarian CNP/NPR2 in PCOS model rats. *J Formos Med Assoc*. 2022 Jun;121(6):1081-1092.

[10] 杨哲, 胡雪, 吴庚香. 槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠氧化应激状态的改善作用 [J]. *广西医学*, 2021, 43 (17): 2089-2092.