

## 小檗碱防治多囊卵巢综合征的药理作用研究进展

李才茂<sup>1</sup>, 王秋爽<sup>1</sup>, 刘红娟<sup>2</sup>, 石志娜<sup>3</sup>

1. 邢台市中心医院 药剂科, 河北 邢台 054000

2. 石家庄市中医院 药剂科, 河北 石家庄 050000

3. 邢台市中心医院 静配中心, 河北 邢台 054000

**摘要:** 多囊卵巢综合征是育龄女性常见的内分泌和代谢异常疾病, 病理机制复杂, 治疗难度较大。小檗碱可通过减轻胰岛素抵抗、减轻炎症反应、减轻氧化应激损伤、抑制颗粒细胞死亡、调节肠道菌群、调节糖脂代谢、调节性激素分泌、改善卵丘扩展、抑制血管过度生成、抑制子宫异常增生发挥治疗多囊卵巢综合征的作用。总结了小檗碱防治多囊卵巢综合征的药理作用研究进展, 为小檗碱的临床运用提供依据。

**关键词:** 小檗碱; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 炎症反应; 氧化应激; 颗粒细胞; 肠道菌群; 糖脂代谢; 性激素; 卵丘扩展; 血管过度生成; 子宫异常增生

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)12-3223-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.042

## Research progress on pharmacological effects of berberine in prevention and treatment of polycystic ovary syndrome

LI Caimao<sup>1</sup>, WANG Qiushuang<sup>1</sup>, LIU Hongjuan<sup>2</sup>, SHI Zhina<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Xingtai Central Hospital, Xingtai 054000, China

2. Department of Pharmacy, Shijiazhuang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3. Intravenous Admixture Service, Xingtai Central Hospital, Xingtai 054000, China

**Abstract:** Polycystic ovary syndrome is a common endocrine and metabolic disorder among women of reproductive age, characterized by complex pathological mechanisms and significant treatment challenges. Berberine can exert therapeutic effects on polycystic ovary syndrome by alleviating insulin resistance, reducing inflammation, mitigating oxidative stress damage, inhibiting granulosa cell death, modulating intestinal microbiota, regulating glucose and lipid metabolism, controlling sex hormone secretion, improving cumulus expansion, suppressing excessive angiogenesis, and inhibiting abnormal uterine hyperplasia. This article summarizes the pharmacological research progress on pharmacological effects of berberine in prevention and treatment of polycystic ovary syndrome, providing a basis for its clinical application.

**Key words:** berberine; polycystic ovary syndrome; insulin resistance; inflammation; oxidative stress; granulosa cell; intestinal microbiota; glucose and lipid metabolism; sex hormones; cumulus expansion; excessive angiogenesis; abnormal uterine hyperplasia

多囊卵巢综合征是育龄女性常见的内分泌和代谢异常疾病, 病理机制比较复杂, 涉及下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、雄激素过度分泌、慢性低度炎症、氧化应激等多因素相互作用, 目前研究主要集中在生殖内分泌异常机制、代谢综合征风险以及与心血管、糖尿病等慢性疾病的相关性, 但发病机制尚未完全阐明<sup>[1]</sup>。

临床常用治疗药物包括口服避孕药、二甲双胍、抗雄激素药物和促排卵药物, 虽能改善部分症状, 但疗效有限, 且长期使用的安全性存在顾虑, 治疗难度较大<sup>[2]</sup>。小檗碱是一种天然异喹啉类生物碱, 主要存在于黄连、黄柏、黄芩中, 现代药理研究表明, 其具有广泛的生物学效应, 包括调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化、抗菌、免疫调控以

收稿日期: 2025-10-24

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2021454)

作者简介: 李才茂 (1988—), 男, 主管药师, 本科, 从事药品管理以及药品研究。E-mail: 773779772@qq.com

及心血管、神经保护作用，其机制涉及 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路激活、炎症因子下调、氧化应激减轻、肠道菌群重塑等，临床可用于 2 型糖尿病、高脂血症、代谢综合征、动脉粥样硬化、心血管疾病、肠道感染等多种疾病的治疗<sup>[3]</sup>。既往研究多从糖脂代谢调控、抗炎反应、抗氧化应激、雄激素水平改善方面阐述了小檗碱在多囊卵巢综合征防治中的主要药理作用机制，近年来，随着对小檗碱作用机制的不断深入探索，其作用靶点和生物效应被进一步扩展，如小檗碱通过调节肠道菌群稳态影响宿主代谢环境、通过调控性激素分泌改善卵巢微环境，以及可能参与血管生成相关信号通路的调节，均为其治疗多囊卵巢综合征提供了新的机制依据<sup>[4]</sup>。小檗碱可通过减轻胰岛素抵抗、减轻炎症反应、减轻氧化应激损伤、抑制颗粒细胞死亡、调节肠道菌群、调节糖脂代谢、调节性激素分泌、改善卵丘扩展、抑制血管过度生成、抑制子宫异常增生发挥治疗多囊卵巢综合征的作用。本文总结了小檗碱防治多囊卵巢综合征的药理作用研究进展，为小檗碱的临床运用提供依据。

## 1 减轻胰岛素抵抗

### 1.1 激活 AMPK 信号通路

多囊卵巢综合征中，AMPK 信号通路活性下降，削弱葡萄糖摄取和脂质代谢调控，加重胰岛素抵抗和代谢异常<sup>[5]</sup>。张多加等<sup>[6]</sup>使用 170 mg/kg 小檗碱 ig 干预多囊卵巢综合征大鼠 31 d 的研究中，小檗碱可通过激活 AMPK 信号通路抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 活性，进而调控下游磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路，减少糖原合成酶激酶-3β (GSK-3β) 表达，促进葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 转运，改善卵巢局部胰岛素信号转导障碍。

### 1.2 激活 PI3K/Akt 信号通路

在多囊卵巢综合征中，PI3K/Akt 信号转导障碍削弱胰岛素敏感性和葡萄糖代谢效率，从而加剧胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。Zhang 等<sup>[8]</sup>使用 100、200、400 mg/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑诱导的多囊卵巢综合征大鼠 28 d，小檗碱可激活 PI3K/Akt 通路，促进 GLUT4 表达和转位，减轻胰岛素抵抗，减轻大鼠卵巢苍白、包膜增厚、囊状卵泡增多等病理改变。Yu 等<sup>[9]</sup>使用 95、190 mg/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑联合高脂饮食诱导多囊卵巢综合征大鼠 7 d 的研究中，小檗碱可通过激活 PI3K/Akt 信号通路显著降低空腹血糖

(FPG)、空腹胰岛素 (FINS) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)，改善多囊卵巢综合征大鼠的胰岛素抵抗，抑制颗粒细胞凋亡。刘金华等<sup>[10]</sup>使用 1.5 g/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮诱导的多囊卵巢综合征大鼠 2 周的研究中，小檗碱可激活 PI3K/Akt 信号通路，增强胰岛素信号转导，减轻胰岛素抵抗，促进糖原合成和葡萄糖摄取。Li 等<sup>[11]</sup>使用 40.5、82.0、162.0 mg/kg 小檗碱 ig 干预高脂饮食联合脱氢表雄酮诱导的多囊卵巢综合征 - 胰岛素抵抗大鼠 28 d 的研究中，小檗碱可激活 PI3K/Akt 信号通路，降低 FINS、FPG 水平，改善口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 曲线和 HOMA-IR 指数，改善胰岛素敏感性。

### 1.3 上调 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路

在多囊卵巢综合征中，PI3K/Akt 通路信号传导受损，Akt 活性下降，GSK-3β 持续活化，导致糖原合成障碍和葡萄糖利用减少，从而削弱胰岛素的代谢效应，促进胰岛素抵抗和代谢异常的发展<sup>[12]</sup>。Gao 等<sup>[13]</sup>使用 10、20、40 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮构建的多囊卵巢综合征小鼠 28 d 的研究中，小檗碱可上调 PI3K/Akt/GSK-3β 通路中关键蛋白 (PI3K 85、Akt2、p-GSK-3β Tyr216) 的表达，抑制 p-GSK-3β Ser9 的活性，改善卵巢局部胰岛素抵抗和糖代谢异常。王萌影等<sup>[14]</sup>使用 67.5、135.0、270.0 mg/kg 小檗碱 ig 干预硫酸普拉睾酮钠建立的多囊卵巢综合征大鼠 28 d 的研究中，小檗碱可调控卵巢局部 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路关键蛋白表达，显著降低大鼠葡萄糖曲线下面积 (AUC)、FINS 和 HOMA-IR，改善胰岛素抵抗。

### 1.4 调控胰岛素信号通路

多囊卵巢综合征患者胰岛素信号通路受损，导致 GLUT4 转运蛋白表达和膜定位减少，葡萄糖摄取受限，机体通过胰岛素过度分泌进行代偿，但长期高胰岛素状态进一步削弱信号转导效率，加重胰岛素抵抗和代谢紊乱<sup>[15]</sup>。Zhao 等<sup>[16]</sup>使用 1.5 μmol/L 小檗碱干预猪卵巢中分离卵泡膜细胞 72 h 的研究中，小檗碱可调控胰岛素信号通路，上调 GLUT4 的表达，下调过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 的表达和抑制 CYP17 表达，逆转胰岛素抵抗，并降低睾酮水平。尹天晓等<sup>[17]</sup>使用 300 mg/kg 小檗碱 ig 干预 Poretsky 法构建大鼠 28 d 的研究中，小檗碱可通过上调子宫内膜过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 和 PPAR $\gamma$  的表达，显著改善多囊卵巢综合征大鼠的胰岛素抵抗、糖代谢异常和性激素水

平, 恢复动情周期, 改善卵巢和子宫病理结构, 且其疗效优于罗格列酮。刘素等<sup>[18]</sup>使用 190 mg/kg 小檗碱 ig 干预人绒毛膜促性腺激素和胰岛素诱导的多囊卵巢综合征大鼠 20 d 的研究中, 小檗碱可抑制胰岛素过度分泌, 减少脂肪合成, 改善糖代谢, 降低空腹血糖水平, 提高胰岛素敏感指数, 改善卵巢功能。

## 2 减轻炎症反应

### 2.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子-κB (TLR4/NF-κB) 信号通路

多囊卵巢综合征中, TLR4/NF-κB 信号通路异常激活, 可诱导促炎因子过度释放, 造成慢性低度炎症微环境, 加重卵巢功能障碍和胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。Shen 等<sup>[20]</sup>使用 150 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮建立的多囊卵巢综合征大鼠 6 周的研究中, 小檗碱能够下调 TLR4/LYN、PI3K/Akt、NF-κB 信号轴活化, 减少肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素 (IL)-1、IL-6 等炎性因子的释放, 减轻炎症反应和卵巢颗粒细胞凋亡。杨菡等<sup>[21]</sup>使用 200 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮诱导的多囊卵巢综合征大鼠 21 d, 结果小檗碱可通过抑制 TLR4/NF-κB 通路减少炎症因子 (IL-6、TNF-α) 释放, 减轻卵巢炎症反应, 改善卵巢功能和形态。

### 2.2 抑制 MAPK 信号通路

多囊卵巢综合征患者中, MAPK 通路活化异常, 增强炎症相关基因表达和炎性介质释放, 维持慢性低度炎症环境, 并进一步损害卵巢功能和胰岛素敏感性<sup>[22]</sup>。赵粉琴等<sup>[23]</sup>使用 0.216 g/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑建立的多囊卵巢综合征大鼠 28 d, 小檗碱可抑制卵巢组织 p38-MAPK 和 NF-κB 信号通路, 降低脂多糖水平, 减轻局部炎症反应, 进一步促进卵泡正常发育。He 等<sup>[24]</sup>使用 200 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮诱导的多囊卵巢综合征小鼠 7 d, 小檗碱可抑制 NF-κB 和 c-Jun 氨基端激酶信号通路的活化, 下调透明质酸合成酶 2 表达, 减少透明质酸的合成和积累, 进而降低单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、IL-1β、IL-6 等炎症因子水平, 减轻多囊卵巢综合征相关的卵巢炎症和功能障碍。刘学思<sup>[25]</sup>使用 100、200、400 mg/kg 小檗碱干预丙酸睾酮诱导多囊卵巢综合征小鼠 6 周的研究中, 小檗碱可通过调节 AMPK、沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 和 NF-κB 介导的炎症反应信号通路改善小鼠的动情周期紊乱, 提高单位有腔卵泡数、黄体数。

## 3 减轻氧化应激损伤

在多囊卵巢综合征中, 过量活性氧 (ROS) 产生和抗氧化酶活性下降导致卵巢颗粒细胞和卵母细胞损伤, 同时激活炎症因子水平, 并干扰胰岛素信号通路, 促使卵巢功能障碍、雄激素过多和胰岛素抵抗, 推动其病理进程和代谢异常<sup>[26]</sup>。Safdarpoor 等<sup>[27]</sup>使用 25、50、100 mg/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑诱导多囊卵巢综合征大鼠 28 d, 结果小檗碱可通过增强抗氧化酶活性上调超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、过氧化氢酶 (CAT) 活性, 抑制脂质过氧化, 降低 MDA 水平, 缓解卵巢氧化应激损伤。Li 等<sup>[28]</sup>使用 12.5、25、50 μmol/L 小檗碱干预 KGN 细胞系 24 h, 小檗碱可通过泛素-蛋白酶体途径促进 SIRT3 降解, 激活 AMPK/FOXO3a 通路, 上调抗氧化基因 *SOD2* 和 *CAT* 的表达, 促进 PINK1 和 Parkin (线粒体自噬的关键调控因子) 的表达以改善线粒体能量代谢和氧化应激状态, 促进葡萄糖摄取。Wang 等<sup>[29]</sup>使用 4~12 μmol/L 小檗碱干预脱氢表雄酮处理的 KGN 细胞 24 h, 小檗碱可通过调控 circ\_0097636/miR-186-5p/SIRT3 轴上调 circ\_0097636 和 SIRT3、下调 miR-186-5p, 增强线粒体抗氧化能力, 抑制铁死亡, 减轻细胞损伤。

## 4 抑制颗粒细胞死亡

在多囊卵巢综合征中, 卵巢颗粒细胞凋亡增加或功能受损导致卵泡发育受阻、雌激素合成下降和雄激素水平升高, 从而加重卵巢功能障碍, 推动病理进程<sup>[30]</sup>。Jin 等<sup>[31]</sup>使用 150 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮构建的多囊卵巢综合征大鼠 30 d, 结果小檗碱可通过激活 AMPK/Akt/mTOR 通路降低自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3II/LC3I 表达, 抑制颗粒细胞自噬, 改善多囊卵巢综合征的卵泡发育异常、激素紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激和脂代谢紊乱。马瑶等<sup>[32]</sup>使用 200 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮构建的多囊卵巢综合征大鼠 21 d, 结果小檗碱可抑制 Pak3/ERK 信号通路的活化, 降低雄激素合成, 减少颗粒细胞凋亡, 改善大鼠的排卵功能障碍, 促进卵泡发育和黄体形成。

## 5 调节肠道菌群

多囊卵巢综合征患者肠道菌群失衡可影响短链脂肪酸和内毒素水平, 激活炎症通路, 并干扰激素代谢和胰岛素信号, 进而加重卵巢功能障碍、雄激素过多和胰岛素抵抗<sup>[33]</sup>。Shen 等<sup>[34]</sup>使用 150 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮和高脂饮食诱导的

多囊卵巢综合征 - 胰岛素抵抗大鼠 6 周, 结果小檗碱可调节肠道菌群, 降低 Firmicutes/Bacteroidetes 比值, 上调谷氨酰胺的水平, 改善肠道屏障功能, 以降低大鼠体质量、FPG、FINS 和 HOMA-IR 指数。杨宇琦等<sup>[35]</sup>使用 100 mg/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑建立的多囊卵巢综合征大鼠 14 d, 结果小檗碱可通过调节肠道菌群组成增加有益菌(如乳酸菌属), 减少有害菌, 上调 Claudin-1、Occludin 的表达以增强结肠屏障功能, 改善卵巢病理结构。信鸽等<sup>[36]</sup>使用 200 mg/kg 小檗碱 ig 干预高脂饲料 + 脱氢表雄酮构建的多囊卵巢综合征小鼠 5 周, 结果小檗碱可通过重塑肠道菌群结构(如增加益生菌、减少致病菌)调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴功能, 抑制 O 抗原通路减少脂多糖生成, 缓解低度炎症和胰岛素抵抗, 缓解多囊卵巢综合征相关的代谢异常、炎症和氧化应激。李改玲<sup>[37]</sup>使用 150 mg/kg 小檗碱 ig 干预多囊卵巢综合征大鼠 2 周, 结果小檗碱可重塑肠道菌群结构(增加有益菌、减少有害菌)、增加短链脂肪酸(乙酸和丙酸)、上调紧密连接蛋白表达, 改善肠道屏障功能。

## 6 调节糖脂代谢

在多囊卵巢综合征中, 葡萄糖摄取和利用受阻, 脂肪酸氧化受限, 伴随血清甘油三酯、胆固醇和游离脂肪酸水平升高, 导致胰岛素抵抗加重和内源性雄激素生成增加, 同时脂质堆积和能量代谢异常可促发慢性低度炎症, 进一步损害卵巢功能和卵泡发育, 推动多囊卵巢综合征的病理和代谢异常发展<sup>[38]</sup>。王娜梅<sup>[39]</sup>使用 300 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮建立的多囊卵巢综合征大鼠 28 d, 结果小檗碱可通过改善糖脂代谢, 降低血糖、胆固醇、脂肪湿质量和脂体比的水平减轻脂肪积累, 缓解多囊卵巢综合征大鼠的代谢和生殖异常。马玲等<sup>[40]</sup>使用 190 mg/kg 小檗碱 ig 干预人绒毛膜促性腺激素和胰岛素诱导的多囊卵巢综合征大鼠 21 d, 结果小檗碱可调节脂肪因子水平, 降低瘦素, 升高脂联素, 促进外周组织葡萄糖利用, 增强肝细胞胰岛素受体表达, 改善大鼠糖脂代谢。史成良等<sup>[41]</sup>使用 100 mg/kg 小檗碱 ig 干预 D-半乳糖构建的多囊卵巢综合征小鼠 21 d, 结果小檗碱可调节脂代谢, 降低脂滴, 恢复细胞器结构, 促进卵泡膜细胞凋亡, 恢复小鼠动情周期, 其作用优于二甲双胍。

## 7 调节性激素分泌

### 7.1 调节下丘脑 - 垂体 - 性腺轴

在多囊卵巢综合征中, 下丘脑 - 垂体 - 性腺轴

功能失衡表现为促性腺激素释放异常, 导致黄体生成素(LH)水平升高、促卵泡激素(FSH)相对降低, 促进卵巢雄激素过多、卵泡发育障碍和月经周期紊乱, 从而加重了卵巢功能障碍和病理进程<sup>[42]</sup>。Safdarpoor 等<sup>[43]</sup>使用 25、50、100 mg/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑诱导多囊卵巢综合征大鼠 28 d, 结果小檗碱可通过调节下丘脑 - 垂体 - 性腺轴(HPG 轴)恢复 FSH/LH 比例, 促进正常卵泡发育, 改善内分泌紊乱特征。姚琳琳等<sup>[44]</sup>使用 200 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮构建多囊卵巢综合征大鼠 21 d, 结果小檗碱可下调下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴相关信号通路, 显著降低血清中 LH、FSH、睾酮、瘦素和胰岛素水平, 下调胰岛素样生长因子 1(IGF-I)、瘦素、胰岛素样生长因子 1 受体和胰岛素受体的 mRNA 表达, 降低体质量和卵巢质量, 增加子宫质量、成熟卵泡数和黄体数。

### 7.2 抑制 StAR 表达

在多囊卵巢综合征中, 卵巢 StAR 蛋白表达升高可增强胆固醇向类固醇激素的转运, 促进雄激素合成过度, 导致卵泡发育受阻、卵巢功能障碍和激素失衡, 从而推动多囊卵巢综合征病理进程<sup>[45]</sup>。郑慧颖等<sup>[46]</sup>使用 81 mg/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑诱导的多囊卵巢综合征大鼠 3 周, 结果小檗碱可通过抑制 StAR 表达减少胆固醇向雄激素的转化, 降低睾酮水平, 减轻大鼠卵巢多囊样变、高雄激素血症和胰岛素抵抗。何淑霞等<sup>[47]</sup>使用 81 mg/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑诱导多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠 3 周, 结果小檗碱可下调 p-IRS-1 Ser307 和 p-StAR 蛋白表达, 改善胰岛素信号转导和抑制雄激素过度合成, 降低 FPG、FINS 水平和 HOMA-IR 指数, 促使大鼠囊状卵泡减少、黄体数目增加、颗粒细胞排列更紧凑。冯靓等<sup>[48]</sup>研究发现, 80 mg/kg 小檗碱可通过下调 StAR 蛋白表达抑制胆固醇向雄激素的转化, 缓解高雄激素血症, 显著降低多囊卵巢综合征大鼠睾酮的水平。

### 7.3 降低雄激素水平

多囊卵巢综合征患者中雄激素水平升高可破坏卵巢微环境, 抑制卵泡选择性发育, 并加重胰岛素抵抗和脂代谢紊乱, 从而推动卵巢功能障碍和病理进程<sup>[49]</sup>。Usulkar 等<sup>[50]</sup>使用 200 mg/kg 小檗碱纳米醇质体干预米非司酮诱导的多囊卵巢综合征大鼠 24 h 的研究中, 小檗碱能够降低睾酮, 提高雌激素/孕激素, 调节激素水平, 显著降低体质量和卵巢

和内脏脂肪质量, 恢复血糖和血脂指标。Guo 等<sup>[51]</sup>使用 0.1 g/kg 小檗碱 ig 干预来曲唑诱导的多囊卵巢综合征大鼠 21 d 的研究中, 小檗碱可调节激素水平, 降低睾酮水平, 改善卵巢形态, 恢复动情周期, 有效缓解多囊卵巢综合征症状。张跃辉等<sup>[52]</sup>使用 125 mg/kg 小檗碱 ig 干预胰岛素和人绒毛膜促性腺激素构建痰湿型多囊卵巢综合征大鼠 3 周的研究中, 小檗碱可调控 *CYP17a1*、*CYP19a1* 基因表达, 抑制卵巢中雄激素合成酶 *CYP17a1*, 促进雌激素合成酶 *CYP19a1*, 降低 LH、T 水平, 恢复 LH/FSH 比值, 减轻大鼠生殖功能障碍。Lu 等<sup>[53]</sup>使用 0.25、0.50、1.00 g/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮建立多囊卵巢综合征小鼠 14 d 的研究中, 小檗碱可调节性激素水平(特别是降低 T、LH), 抑制炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ ) 水平, 以剂量相关改善小鼠的代谢和生殖功能, 提高卵泡数量和黄体数量。

## 8 改善卵丘扩展

在多囊卵巢综合征中, 卵丘细胞中脂肪量和肥胖相关基因(FTO)高表达可促进脂质代谢异常, 透明质酸合成酶 2 上调增强透明带基质生成, 两者共同促进卵丘扩展、雄激素过多和卵泡发育受阻, 从而加重卵巢功能障碍和病理进程<sup>[54]</sup>。夏晴等<sup>[55]</sup>使用 200、400 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮构建多囊卵巢综合征小鼠 28 d 的研究中, 小檗碱可下调 FTO 表达, 促进透明质酸合成酶 2 表达, 改善卵丘扩展, 恢复小鼠的动情周期。

## 9 抑制血管过度生成

多囊卵巢综合征患者卵巢血管内皮生长因子(VEGF)过表达导致血管异常增生, 改变卵巢微环境, 促进雄激素升高和卵泡发育受阻, 加剧卵巢功能障碍<sup>[56]</sup>。冯靓等<sup>[48]</sup>使用 80 mg/kg 小檗碱 ig 干预脱氢表雄酮构建多囊卵巢综合征大鼠 22 d 的研究中, 小檗碱可抑制 VEGF 介导的过度血管生成, 降低卵巢微血管密度, 恢复卵泡正常发育周期。

## 10 抑制子宫异常增生

在多囊卵巢综合征中, 长期雄激素过多和雌激素相对优势可导致子宫内膜增生异常, 影响月经规律, 并增加代谢和生殖风险, 反映内分泌失衡和病理进程加重<sup>[57]</sup>。李慕白等<sup>[58]</sup>使用 170 mg/kg 小檗碱 ig 干预胰岛素联合人绒毛膜促性腺激素建立多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠 31 d 的研究中, 小檗碱可通过激活 AMPK/mTOR 通路抑制 mTOR 介导的细胞增殖, 逆转子宫异常增生, 减轻腔上皮细胞高

度增加、假复层结构出现、胞质空泡化等子宫形态学变化。刘逸超等<sup>[59]</sup>使用 200 mg/kg 小檗碱 ig 干预 Poretsky 法构建大鼠 28 d 的研究中, 小檗碱可通过调控 PI3K/Akt、Ras/MAPK 通路改善胰岛素抵抗, 抑制雌激素受体 ER $\alpha$  表达、降低雄激素水平, 从而减少子宫内膜的异常增殖和癌变风险。

## 11 结语

小檗碱可通过减轻胰岛素抵抗、减轻炎症反应、减轻氧化应激损伤、抑制颗粒细胞死亡、调节肠道菌群、调节糖脂代谢、调节性激素分泌、改善卵丘扩展、抑制血管过度生成、抑制子宫异常增生多途径发挥治疗多囊卵巢综合征的作用。目前小檗碱用于多囊卵巢综合征的研究以动物和细胞研究为主, 相关模型未能完全模拟人类多囊卵巢综合征的复杂病因(如遗传因素、环境交互), 缺乏大规模、多中心的人体随机对照试验。研究缺乏长期随访数据, 无法评估其持久性或潜在不良反应, 也未涉及安全性评估。小檗碱的剂量、剂型和治疗时长在各研究中不一致, 缺乏优化和标准化方案。小檗碱口服生物利用度低(<1%), 表现为肠道吸收差和首过效应, 影响了其疗效的稳定性和可预测性。小檗碱难以维持有效血药浓度, 导致剂量需求高, 可能增加不良反应风险。为克服上述不足, 未来研究应聚焦于以下方向: 利用纳米技术(如纳米颗粒、脂质体)改善小檗碱的递送效率和靶向性, 结合吸收增强剂(如胆汁酸、表面活性剂)或前药设计, 以提高口服生物利用度。应用基因组学、蛋白质组学和代谢组学技术系统解析小檗碱的作用网络。开展大规模、多中心随机对照试验, 评估小檗碱单药或联合治疗(如与二甲双胍、避孕药)在多囊卵巢综合征患者中的疗效和安全性。建立小檗碱制剂的质量标准(如质量分数、稳定性), 推动国际化规范。多学科合作(如药学、内分泌学、微生物学)将加速小檗碱的转化应用, 为多囊卵巢综合征患者提供安全有效的治疗选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 郭瑤珊, 曾君, 王松娟, 等. 多囊卵巢综合征的研究进展及其与环状 RNA 的关系 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(1): 198-202.
- [2] 刘治国, 朱玲琦, 祝德秋. 多囊卵巢综合征治疗药物进展 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(9): 1107-1111.

- [3] 邢宇, 刘鑫, 林园, 等. 小檗碱药理作用及其临床应用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6): 491-502.
- [4] 常惠, 朱梦一, 付新, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征作用机制的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(6): 764-768.
- [5] 陈苗, 马会明, 陈冬梅, 等. 基于 AMPK/SIRT1/SIRT3 信号通路探讨健脾益肾化浊方治疗多囊卵巢综合征大鼠的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(10): 5452-5456.
- [6] 张多加, 张明明, 王婷婷, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠卵巢局部胰岛素抵抗的调控作用 [J]. 世界中医药, 2022, 17(17): 2429-2436.
- [7] 高玥, 丁锦丽, 杨菁. PI3K/Akt 信号通路在多囊卵巢综合征发病中的作用研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(3): 563-568.
- [8] Zhang N, Liu X Y, Zhuang L L, et al. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, 110: 104544.
- [9] Yu J, Ding C F, Hua Z J, et al. Protective effects of berberine in a rat model of polycystic ovary syndrome mediated via the PI3K/AKT pathway [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(5): 1789-1803.
- [10] 刘金华, 黄平, 黄慧. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠激素水平及胰岛素抵抗的影响及机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2878-2880.
- [11] Li L, Xiao Y, Zhou J H, et al. Effects of berberine on glucolipid metabolism among dehydroepiandrosterone-induced rats of polycystic ovary syndrome with insulin-resistance [J]. *Heliyon*, 2024, 10(2): e24338.
- [12] 李甜甜, 张江宇, 李荔. PI3K/Akt 在多囊卵巢综合征发病机制中作用的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1596-1602.
- [13] Gao D, Liu Y. Berberine regulates endocrine function in mice with polycystic ovary syndrome through PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  insulin signaling pathway [J]. *Trop J Pharm Res*, 2022, 21(9): 1823-1828.
- [14] 王萌影, 张淑香, 田伟, 等. 黄连素对 PCOS 大鼠胰岛素抵抗通路关键蛋白的影响 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(7): 925-929.
- [15] 李潇, 罗甜, 余曦明. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗相关信号通路的研究进展 [J]. 医学综述, 2024, 30(8): 902-907.
- [16] Zhao L, Li W, Han F, et al. Berberine reduces insulin resistance induced by dexamethasone in theca cells *in vitro* [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1): 461-463.
- [17] 尹天晓, 温菁, 魏巍, 等. 小檗碱对 PCOS 大鼠子宫内膜 PPARs 的表达及内分泌代谢的影响 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(7): 1-6.
- [18] 刘素, 韩鲜梅, 陈晓. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗效果观察 [J]. 陕西中医, 2017, 38(1): 132-134.
- [19] 迪丽拜尔·安外尔, 张曼丽, 腊晓琳. 多囊卵巢综合征患者外周血 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路、相关促炎因子的表达水平及临床意义分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2025, 33(7): 1538-1544.
- [20] Shen H R, Xu X, Li X L. Berberine exerts a protective effect on rats with polycystic ovary syndrome by inhibiting the inflammatory response and cell apoptosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 3.
- [21] 杨菡, 林思怡, 谭嘉哲, 等. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨小檗碱联合槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠的影响 [J]. 重庆医学, 2024, 53(23): 3540-3545.
- [22] 任露露, 任文超, 张晓轩, 等. 多囊卵巢综合征患者卵巢颗粒细胞胰岛素抵抗的相关信号通路 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2024, 43(1): 32-37.
- [23] 赵粉琴, 赵艳, 刘洁颖, 等. 黄连素对 PCOS 模型大鼠 LPS/NF- $\kappa$ B、MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(2): 181-186.
- [24] He S J, Li H, Zhang Q J, et al. Berberine alleviates inflammation in polycystic ovary syndrome by inhibiting hyaluronan synthase 2 expression [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155456.
- [25] 刘学思. 小檗碱治疗多囊卵巢综合征慢性炎症作用机制的研究 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
- [26] 梅玲蔚, 熊正爱. 氧化应激与多囊卵巢综合征的研究进展 [J]. 广东医学, 2014, 35(8): 1282-1284.
- [27] Safdarpoor S, Eidi A, Mortazavi P. Effect of berberine on polycystic ovary syndrome induced by letrozole in adult female Wistar rats [J]. *Vet Clin Pathol*, 2023, 17(67): 1126-1134.
- [28] Li W, Li D, Kuang H Y, et al. Berberine increases glucose uptake and intracellular ROS levels by promoting Sirtuin 3 ubiquitination [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109563.
- [29] Wang S, Wang Y, Qin Q, et al. Berberine protects against dihydrotestosterone-induced human ovarian granulosa cell injury and ferroptosis by regulating the circ\_0097636/

- miR-186-5p/SIRT3 pathway [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(8): 5265-5282.
- [30] 朱琳, 张晨霞, 戴洁, 等. miR-206 在卵巢颗粒细胞的表达调节及与多囊卵巢综合征的相关性 [J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(6): 17-19.
- [31] Jin R Y, Chen A X, Ye Y J, et al. Effect of berberine combined with metformin on autophagy in polycystic ovary syndrome by regulating AMPK/AKT/mTOR pathway [J]. *Mol Reprod Dev*, 2024, 91(8): e23768.
- [32] 马瑶, 邵玉洁, 王佳媛, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠排卵功能障碍的改善作用及机制研究 [J]. 西部中医药, 2020, 33(10): 12-16.
- [33] 王勤. 多囊卵巢综合征患者肠道菌群分布特点及其与IR, 内分泌代谢失调的关系 [J]. 生命科学仪器, 2023, 21(1): 125.
- [34] Shen H R, Xu X, Ye D, et al. Berberine improves the symptoms of DHEA-induced PCOS rats by regulating gut microbiotas and metabolites [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(4): 388-397.
- [35] 杨宇琦, 吴丽娜, 孙克, 等. 黄连素通过重塑肠道菌群和调节 PI3K/AKT 信号通路改善多囊卵巢综合征小鼠的作用机制研究 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23(3): 352-359.
- [36] 信鸽, 张凌云, 邱虹溶, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征小鼠模型的作用及其机制基于肠道菌群分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(3): 215-226.
- [37] 李改玲. 小檗碱通过调控肠道菌群治疗多囊卵巢综合征的机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [38] 程天缘, 王昕. 多囊卵巢综合征合并糖脂代谢异常中西医研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(3): 73-78.
- [39] 王娜梅. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠代谢及生殖作用的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(35): 13-17.
- [40] 马玲, 苑龙条, 刘翼. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠的胰岛素抵抗及瘦素、脂联素水平的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(1): 12-14.
- [41] 史成良, 宋春雨, 齐晓娟. 小檗碱对D-半乳糖诱导多囊卵巢综合征模型小鼠的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(18): 8-12.
- [42] 王凡, 张正红, 肖开转, 等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-卵巢轴在多囊卵巢综合征神经内分泌功能紊乱中的作用 [J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(5): 699-704.
- [43] Safdarpoor S, Eidi A, Mortazavi P. Effect of berberine on the levels of sex hormones in polycystic ovary syndrome induced by letrozole in adult female wistar rats [J]. *Qom Univ Med Sci J*, 2019, 13(7): 53-61.
- [44] 姚琳琳, 杨丽, 王华莉. 小檗碱改善多囊卵巢综合征大鼠卵巢功能及其机制 [J]. 安徽医药, 2019, 23(10): 1930-1934.
- [45] 林伟, 宋张娟, 孙玮明, 等. 类固醇激素合成酶在大鼠多囊卵巢综合征模型中的表达 [J]. 生理学报, 2013, 65(2): 171-177.
- [46] 郑慧颖, 李庆端, 蔡雪红, 等. 黄连素对多囊卵巢综合征大鼠高雄激素状态及StAR蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4230-4234.
- [47] 何淑霞, 俞峭拔, 何淑敏, 等. 黄连素对伴胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征大鼠卵巢状态的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2045-2048.
- [48] 冯靓, 孔梅, 张晶, 等. 黄连素对多囊卵巢综合征大鼠卵巢血供的影响 [J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3055-3057.
- [49] 翁瑞文, 刘义, 张蔚, 等. 抗米勒管激素水平与多囊卵巢综合征患者雄激素及糖脂代谢水平的相关性分析 [J]. 重庆医学, 2022, 51(19): 3241-3246.
- [50] Usulkar S, Sutar K P, Biradar P, et al. Innovative berberine nanoethosomal vaginal in situ gel: Unraveling polycystic ovary syndrome treatment on female Wistar rats [J]. *Int J Pharm*, 2024, 663: 124564.
- [51] Guo J, Cao H. Effect of berberine on serum hormonal levels and endometrial gene and protein signaling in a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. *Trop J Pharm Res*, 2022, 21(12): 2611-2617.
- [52] 张跃辉, 赵微, 韩延华, 等. 黄连素对痰湿型多囊卵巢综合征大鼠的治疗作用及疗效机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1807-1812.
- [53] Lu K, Lin H. Effect of berberine on hyperandrogenemia, ovulation dysfunction and inflammation in a mouse model of polycystic ovary syndrome [J]. *Trop J Pharm Res*, 2020, 19(9): 1963-1968.
- [54] 胡静, 张琼, 张云江. 多囊卵巢综合征患者卵丘细胞凋亡与骨形成蛋白及生长分化因子表达的关系 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(10): 1042-1045.
- [55] 夏晴, 王大勇, 葛方亮, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征小鼠卵丘扩展的作用及机制研究 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(13): 1-6.
- [56] 王颖, 王宇, 于婧璐, 等. 基于络病理论探讨卵巢血管生成异常与多囊卵巢综合征排卵障碍的相关性 [J].

- 上海中医药杂志, 2023, 57(12): 12-16.
- [57] 张跃辉, 郭肖竹, 贾丽妍, 等. 多囊卵巢综合征子宫内膜病变的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2311-2313.
- [58] 李慕白, 王婷婷, 张多加, 等. 小檗碱改善多囊卵巢综合症伴胰岛素抵抗大鼠子宫组织局部胰岛素抵抗的作用机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(2): 153-160.
- [59] 刘逸超, 付杨, 郭滢, 等. 小檗碱对 PCOS 模型大鼠子宫内膜的影响 [J]. 中医药信息, 2017, 34(5): 16-19.

[责任编辑 解学星]