

## 槲皮素改善多囊卵巢综合征的作用机制研究进展

石百超<sup>1</sup>, 王 宇<sup>2</sup>, 常 惠<sup>2</sup>, 卢凤娟<sup>1</sup>, 关木馨<sup>1</sup>, 余健楠<sup>1</sup>, 高竹薇<sup>1</sup>, 吴效科<sup>2\*</sup>

1. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘 要:** 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种常见的生殖内分泌疾病, 且临床异质性高。PCOS 的病因尚不清楚, 但与遗传、代谢、内分泌和环境因素有密切联系。迄今为止, 还没有治疗 PCOS 的特异性药物, PCOS 治疗策略仅是针对某些症状。槲皮素具有抗炎、抗氧化、降低血糖和胆固醇及改善内皮功能等药理活性。研究发现, 槲皮素能够通过其生物特性改善 PCOS 临床症状, 如改善肥胖、调节性激素水平及缓解多囊卵巢形态等。然而, 其确切机制尚未完全阐明。鉴于此, 以 PCOS 的多种病理途径为切入点, 探讨槲皮素的作用机制, 为临床应用和药物开发提供参考。

**关键词:** 多囊卵巢综合征; 槲皮素; 改善糖代谢异常; 改善脂代谢异常; 改善慢性炎症和氧化应激

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)13-4852-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.028

## Research progress on mechanism of quercetin in improving polycystic ovary syndrome

SHI Baichao<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>2</sup>, CHANG Hui<sup>2</sup>, LU Fengjuan<sup>1</sup>, GUAN Muxin<sup>1</sup>, YU Jiannan<sup>1</sup>, GAO Zhuwei<sup>1</sup>, WU Xiaoke<sup>2</sup>

1. School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a prevalent reproductive endocrine disease characterized by marked clinical heterogeneity. While the etiology of PCOS remains incompletely understood, it is closely associated with genetic, metabolic, endocrine and environmental factors. To date, no disease-modifying agents specifically targeting PCOS have been established, with current therapeutic strategies focusing solely on symptom management. Quercetin demonstrates multifaceted pharmacological properties including anti-inflammatory, antioxidant, hypoglycemic, and hypocholesterolemic effects, alongside endothelial function improvement. Research has shown that quercetin ameliorates clinical manifestations of PCOS, such as obesity, dysregulated sex hormone profiles, and polycystic ovarian morphology, through its bioactive properties. Nevertheless, the precise mechanistic underpinnings remain incompletely elucidated. Given this, focusing on the diverse pathological pathways implicated in PCOS, this review explores quercetin's mechanisms of action to provide insights for clinical translation and pharmaceutical development.

**Key words:** polycystic ovary syndrome; quercetin; ameliorating glucose metabolism abnormalities; ameliorating dyslipidemia; ameliorating chronic inflammation and oxidative stress

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 影响着 5%~18% 的女性, 是一种具有生殖、代谢和心理障碍等特点的异质性疾病, 并贯穿生命始终<sup>[1]</sup>。该疾病临床上以高雄激素血症、排卵功能障碍和多囊卵巢形态为主要特征<sup>[2]</sup>, 伴随着肥胖、

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和脂肪肝变性等代谢异常, 并增加患心血管疾病风险<sup>[3]</sup>。治疗包括改变生活方式和医疗管理相结合。具体来说, 生活方式改变包括健康均衡饮食和定期体育锻炼。医疗管理包

收稿日期: 2025-02-14

基金项目: 黑龙江省卵巢疾病临床医学研究中心 (LC2020R009); 国中医药科技中药便函 [2023] 24 号; 黑龙江省中医药学会 2022—2024 年度青年人才托举工程项目 (2022-QNRC1-02)

作者简介: 石百超, 博士研究生, 研究方向中医药治疗妇科常见病。E-mail: 304638333@qq.com

\*通信作者: 吴效科, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合治疗妇产科疾病研究。E-mail: xiaokewu2002@vip.sina.com

括应用二甲双胍以改善 IR 和代谢特征,复方口服避孕药以调节月经周期和治疗高雄激素血症,及针对有生育需求的患者服用来曲唑和克罗米芬以促进排卵<sup>[1,4]</sup>。然而,这些治疗策略存在一定局限性,这种局限性已逐渐成为制约疗效的关键因素。其中,生活方式干预缺乏依从性,包括患者缺乏减肥动力、饮食控制与运动方案缺乏个体化指导<sup>[5]</sup>;药物治疗存在不良反应,包括二甲双胍导致的胃肠道反应、口服避孕药增加血栓风险、抗高雄激素血症存在致畸性,及促排卵药增加流产或多胎妊娠的风险<sup>[6-8]</sup>。因此,开发一种既能治疗 PCOS,又不对育龄期女性产生不良反应的新型药物迫在眉睫。

补充替代医学因其含有天然活性成分而被视为潜在的治疗策略。先前的研究揭示,植物、真菌及微生物中所含的活性成分(如黄酮类、硫辛酸、肌醇等)能够有效改善与 IR 相关的慢性代谢性疾病<sup>[9]</sup>。特别是槲皮素,作为饮食中最为丰富的黄酮类化合物,其在补充替代医学领域的价值备受瞩目。槲皮素是一种来源于葡萄柚、洋葱和浆果且含量丰富的活性物质,广泛用于心血管疾病、神经退行性疾病、癌症、肥胖和糖尿病领域中<sup>[10-11]</sup>。多项临床研究表明,槲皮素可改善 PCOS 所伴随的性激素失衡和糖脂代谢紊乱症状<sup>[12-13]</sup>,然而其作用机制尚未得到系统性归纳总结。现有综述侧重疗效描述,缺乏对氧化-炎症通路、肠道菌群及卵巢细胞调控等潜在机制的深度分析。本文在现有研究的基础上,探讨了 PCOS 的发病机制及槲皮素的生物医学效应,深入分析了槲皮素对 PCOS 潜在作用机制的影响,为开发新型植物化合物治疗提供理论依据,同时推动替代医学在生殖内分泌疾病领域的临床应用具有重要实践价值。

## 1 槲皮素化学结构和基本药理活性

槲皮素是一种天然存在的黄酮类化合物,属于黄酮醇亚类。其核心骨架由 2 个苯环通过中央含氧杂环连接,形成典型的 C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 黄酮类结构。槲皮素的药理活性主要取决于羟基位置、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 双键结构、中央杂环吡喃酮环糖基化程度。在中药中常以游离形式或糖苷形式(如芦丁)存在。常温下呈黄色结晶体,完全不溶于冷水但易溶于酒精和脂质,微溶于热水,味苦。

槲皮素在肠道中通过厚壁菌门和拟杆菌门等肠道菌群进行多种酶促反应<sup>[14]</sup>,其从肠腔进入血液,随着血液运输到肝脏,并被肝脏代谢为槲皮素-

3-葡萄糖醛酸苷和槲皮素-3'-硫酸盐<sup>[15]</sup>,这 2 种代谢产物在人体中发挥着重要的生物活性。既往文献记载,槲皮素具有抗氧化、抗癌、抗细菌和抗真菌、抗炎、抗阿尔茨海默病、抗病毒、抗肥胖、抗糖尿病、抗高血压、抗过敏及抗哮喘等<sup>[16]</sup>药理学特性,这种多效性特点提示其或可成为 PCOS 新药物治疗措施。

## 2 槲皮素在 PCOS 中的作用与可能机制

国内外指南或共识推荐的 PCOS 药物治疗,如口服避孕药(达英-35 和醋酸甲羟孕酮)、抗雄激素药(螺内酯、氟他胺和非那雄胺)、胰岛素增敏剂(二甲双胍和噻唑烷二酮)和促排卵药(克罗米芬、来曲唑和促性腺激素)<sup>[17]</sup>,虽能从调控卵巢类固醇激素合成、增加胰岛素敏感性等途径改善 PCOS 症状,但都存在一定不良反应,包括口服避孕药可能导致头痛、乳房胀痛和突破性出血等;抗雄激素药会引起肝功能受损或与其他药物相互作用;二甲双胍常引发恶心、腹泻和腹部不适等胃肠道反应,噻唑烷二酮则有增加心血管疾病风险等不良反应;促排卵药可能造成卵巢过度刺激或克罗米芬耐药<sup>[6,8,17]</sup>。与之相比,槲皮素作为一种天然黄酮类化合物,具有多靶点调节作用,并且安全性较高,且无传统药物所导致严重胃肠道反应及激素相关的不良反应<sup>[18]</sup>。因此,有必要探讨槲皮素在 PCOS 中的作用机制及其安全性,为临床应用和推广提供参考。

### 2.1 改善糖代谢异常

IR 和代偿性高胰岛素血症存在于 65%~95% 的 PCOS 女性中,包括绝大多数超重和肥胖女性,及一半以上正常体质量的女性<sup>[19]</sup>。同样,PCOS 伴 IR 女性更容易发生不良妊娠结局及 T2DM 和代谢综合征等慢性疾病<sup>[20]</sup>。最近研究发现,PCOS 患者每日口服槲皮素持续 12 周后,其糖代谢紊乱明显改善,表现为胰岛素抵抗指数(HOMA insulin resistance index, HOMA-IR)显著降低<sup>[21]</sup>。同样,来曲唑诱导 PCOS 大鼠经槲皮素治疗后其体质量、卵巢直径显著降低<sup>[22]</sup>。此外,槲皮素干预糖尿病大鼠的研究发现,槲皮素能显著降低其空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)和空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)浓度<sup>[23]</sup>,证明白藜芦醇在一定程度上能调节糖代谢,其在改善糖代谢方面表现出能够增加胰岛素敏感性的药理特性,与二甲双胍相似。与单纯应用二甲双胍相比,二者联合在改善葡萄糖耐量方面显示出增强的效果,并逆转了糖尿病大鼠

高血糖诱导的内皮功能障碍<sup>[24]</sup>, 说明槲皮素与二甲双胍结合能够提供更好的协同效应, 并且可能存在与二甲双胍不同的作用途径来调节糖代谢。

**2.1.1 调节糖代谢相关信号通路** 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 是一种细胞能量感受器, 当被激活时能够通过促进 ATP 合成、分解和代谢途径, 同时抑制能量消耗, 从而恢复能量动态平衡。沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的 III 类组蛋白脱乙酰酶, 参与氧化还原稳态、细胞凋亡、炎症、衰老和长寿等细胞生物学过程。据报道, AMPK 与 SIRT1 主要参与许多细胞过程的调节, 包括能量代谢、细胞周期和细胞凋亡, 并在葡萄糖、糖原、胰岛素分泌或脂肪酸代谢过程中发挥重要作用<sup>[25]</sup>。研究表明, AMPK 与 SIRT1 在来曲唑诱导 PCOS 大鼠中表达水平较低, 槲皮素干预后可通过 AMPK/SIRT1 途径, 促进 AMPK 和 SIRT1 蛋白磷酸化, 上调其下游蛋白葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 表达, 有效降低 PCOS 大鼠的 FBG 和 FINS, 缓解其 IR<sup>[26]</sup>。磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路在蛋白质和糖原合成及调节细胞活性、衰老和死亡方面具有重要的生物学作用, 研究显示, 该通路的激活有助于 GLUT4 在细胞膜上聚集, 从而促进葡萄糖进入细胞进行糖酵解, 这表明 PI3K/Akt 与 IR 关系密切, 其活性降低可加剧 PCOS 伴 IR 状态<sup>[27]</sup>。Li 等<sup>[28]</sup>发现槲皮素可上调 PM20D1 表达, 同时激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进 PI3K 和 Akt 磷酸化, 增加胰岛素敏感性和胰岛素信号传递, 从而促进葡萄糖摄取。GLUT4 和雌激素受体  $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ ) 表达在 PCOS 中显著降低, 槲皮素可通过上调 GLUT4 和 ER $\alpha$  表达, 进一步增加己糖激酶 (hexokinase, HK) 和葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 活性, 有效改善脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 诱导 PCOS 大鼠的 IR<sup>[29]</sup>, 表明槲皮素可以治疗 IR 相关的代谢疾病和 PCOS 导致的不孕症。

**2.1.2 调节糖代谢相关因子表达** nesfatin-1 是一种新型的厌食肽, 广泛分布于脂肪组织、胰腺  $\beta$  细胞和卵巢中, 能够调节食物摄入和维持葡萄糖稳态。最近研究发现, nesfatin-1 与糖化血红蛋白、FBG、身体质量指数 (body mass index, BMI)、

HOMA-IR、内脏脂肪面积和皮下脂肪面积呈负相关, 说明 nesfatin-1 低表达可增加 PCOS 患者的体重、肥胖和 IR<sup>[30]</sup>。另有研究表明, 糖尿病小鼠的 nesfatin-1 水平低于正常小鼠, 经 nesfatin-1 治疗后, 其胰岛素敏感性增加并减轻了糖尿病血脂异常; 同样发现, nesfatin-1 可抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路激活和随后的胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 高表达, 从而降低血糖浓度<sup>[31]</sup>。槲皮素被证明可以上调 DHEA 诱导 PCOS 大鼠的 nesfatin-1 表达, 改善 PCOS 诱导的肥胖、糖尿病和不孕症状<sup>[32]</sup>。从机制来讲, 槲皮素可增加 nesfatin-1 表达, 随后促进下丘脑激素释放, 抑制摄食效应; 刺激胃黏膜和十二指肠上受体, 减慢胃肠蠕动, 减少食物摄入, 影响糖代谢; 激活钙离子通道来调节胰岛  $\beta$  细胞内钙离子浓度, 促进胰岛素分泌, 增加胰岛素敏感性, 抑制肝脏糖异生; 激活 AMPK/SIRT1 通路, 同时上调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和信号转导与转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 表达, 刺激棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 生成, 增加活化解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 产热作用, 从而加速机体组织葡萄糖分解和增加肝脏葡萄糖生成<sup>[33]</sup>。

## 2.2 改善脂代谢异常

PCOS 常与血脂异常有关。据报道, 30%~70% 的 PCOS 女性超重或肥胖, 与非肥胖型 PCOS 女性相比, 肥胖型 PCOS 女性的总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平明显增加, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 浓度明显降低, 同时, 肥胖型 PCOS 具有更严重临床症状, 如更严重的月经不调、糖耐量异常和/或 T2DM 及代谢综合征<sup>[34-35]</sup>。最近一项 Meta 分析表明, 补充槲皮素可明显改善血脂谱, 如降低 TG 水平及调节胆固醇代谢<sup>[36]</sup>。因此, 槲皮素对脂质代谢的调节机制值得进一步探索。

**2.2.1 调节脂代谢信号通路** 据报道, 槲皮素能降低高脂饮食喂养大鼠的 TC 和 LDL-C 水平, 并提高 HDL-C 水平<sup>[37]</sup>; 同样, 应用槲皮素可降低非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

患者的肝内脂质含量<sup>[38]</sup>,表明槲皮素可以调节 PCOS 的脂代谢异常。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 是介导 PPAR 共激活因子-1 $\alpha$  (PPAR co-activation factor-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 激活线粒体脂肪酸  $\beta$  氧化的重要调节因子。研究发现,槲皮素可通过上调 PPAR $\alpha$  表达,增加 PGC-1 $\alpha$  磷酸化和 UCP2 活性,促进脂肪酸分解和氧化,从而减轻肝细胞脂质积累和脂肪变性<sup>[39]</sup>;同样,槲皮素可通过激活 AMPK/PPAR $\gamma$  通路,增加白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 褐变和 BAT 活性,上调 UCP1、PGC-1 $\alpha$ 、诱导细胞死亡 DFFA 样效应子  $\alpha$  (cell death-inducing DNA fragmentation factor  $\alpha$ -like effector A, CIDEA) 和 T-box 转录因子 1 (T-box transcription factor 1, TBX1) 表达,调节 WAT 和 BAT 比率,从而改善脂肪功能以减轻体质量<sup>[40]</sup>。槲皮素亦可通过上调 AMPK 表达,抑制固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol-regulatory element binding protein 1, SREBP-1)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-coenzyme A carboxylase, ACC) 等蛋白活化,降低血清 TG 和 TC 水平,从而减少肝脏脂质蓄积<sup>[41]</sup>。众所周知,叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 通过调节脂肪生成和细胞周期来影响脂肪细胞分化。槲皮素可通过激活 MAPK,促进 Akt 介导 FoxO1 磷酸化,破坏 FoxO1/PGC-1 $\alpha$  之间的相互作用,从而减少脂肪沉积<sup>[42]</sup>。此外,阴阳 1 (Yin Yang 1, YY1) 是一种核转录因子,是 mTOR 的下游靶点,是一种参与肝细胞 TG 代谢、脂肪酸  $\beta$  氧化、胆固醇生物合成和脂蛋白代谢的新型转录因子。槲皮素被证明通过抑制 mTOR/YY1 信号通路,下调 YY1 表达,直接与细胞色素 P450 家族 7 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1, CYP7A1) 启动子结合并激活其转录,促进胆固醇向胆汁酸转化,从而缓解高血糖诱导的肝脏脂质积累<sup>[43]</sup>。

**2.2.2 调节脂代谢相关因子表达** 脂肪因子是与脂肪组织和大脑、肝脏、肌肉和免疫系统等沟通的循环激素,并与肥胖和 T2DM 密切相关。脂肪组织可以分泌多种脂肪因子,包括趋化素和脂联素,其在脂代谢异常中发挥重要作用<sup>[44]</sup>。与健康对照组相比,PCOS 患者的趋化素水平明显升高<sup>[45]</sup>,同样,其水平升高被证明与 PCOS、超重、IR 和高雄激素有关<sup>[46]</sup>。另外研究表明,PCOS 大鼠的脂联素水平

要低于对照组<sup>[26,32]</sup>,并且其浓度与 HOMA-IR 和游离睾酮指数呈明显负相关<sup>[47]</sup>,这些数据阐明趋化素和脂联素在 PCOS 中发挥重要作用。胰岛素水平升高可引起趋化素过表达,后者与趋化因子样受体 1 (chemokine-like receptor 1, CMKLR1) 特异性结合,影响胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 1/2 和 Akt 磷酸化、GLUT4 异位和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 受体信号通路激活,进一步损害葡萄糖摄取,导致脂质蓄积。脂联素主要作用于脂联素受体 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1) 和 AdipoR2,通过激活 AMPK 信号通路,抑制 SREBP-1c 转录,下调 ACC、FASN 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 表达,减少脂肪酸合成;并通过激活 PPAR $\alpha$ ,促进脂肪酸氧化相关的肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1) 和脂酰辅酶 A 氧化酶 (acyl-CoA oxidase, ACO) 表达,促进脂肪酸氧化和脂质分解代谢<sup>[48]</sup>。槲皮素被证明能够以剂量相关性下调趋化素和 CMKLR1 表达,上调脂联素和 AdipoR1 蛋白表达,减少 TC、TG 和 LDL-C 合成,提高 HDL-C 水平,从而调节脂代谢<sup>[26,32,37]</sup>。此外,微小 RNA (microRNA, miR) 是一种非编码 RNA。其中,miR-34a、miR-146b 和 miR-122-5p 可作为高脂饮食诱导 NAFLD 小鼠的潜在治疗靶点<sup>[49]</sup>。研究表明,槲皮素可通过下调 miR-34a、miR-146b 和 miR-122-5p 表达,促进 SIRT1 脱乙酰化,阻断下游脂肪生成基因 (FASN、ACCI 和 SCD1) 表达;同时激活 PPAR $\alpha$ ,上调 CPT1 和 CYP7A1 表达,促进脂肪酸  $\beta$  氧化,并影响胆固醇生物合成和运输的相关基因表达,降低血清胆固醇 (TG 和 TC) 水平,从而调节脂肪细胞分化和脂肪生成,缓解肝脏脂肪变性<sup>[50]</sup>。

### 2.3 改善慢性炎症和氧化应激状态

PCOS 是一种慢性低度炎症状态。炎症因子的异常表达可引起 IR 和肥胖并导致高胰岛素血症和高雄激素血症加重,同时氧化应激参与其中,二者相互影响,共同导致内皮功能障碍<sup>[51]</sup>。Meta 分析表明,与对照组相比,槲皮素不仅能降低 PCOS 组的 FINS、FBG、HOMA-IR、胆固醇和 TG 等糖脂代谢指标水平,而且能降低其管内皮生成因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌,同时调节 GLUT4 基因表达和氧化应激过程<sup>[52]</sup>,表明槲皮素能够通过抗炎抗氧化机制发挥治疗 PCOS 作用。

**2.3.1 改善慢性炎症** 既往研究发现, PCOS 女性血清中 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-18 等炎症因子水平显著高于正常女性<sup>[51,53]</sup>。槲皮素干预 40 d 后, PCOS 患者血清的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平明显降低<sup>[54]</sup>, 说明槲皮素可通过其抗炎特性而对 PCOS 产生有益影响。核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是炎症反应的核心, 可通过与其上游因子 Toll 受体家族 (Toll-like receptor, TLR) 相互作用而调控 PCOS 炎症反应。槲皮素被证明可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路激活, 减低颗粒细胞 (granulosa cells, GCs) NF- $\kappa$ B 核易位, 下调和氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 表达, 减少其下游炎症因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  合成, 从而缓解 DHEA 诱导 PCOS 大鼠炎症<sup>[55-56]</sup>。槲皮素亦可通过上调 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B  $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ ) 表达, 降低 NF- $\kappa$ B 活化、I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和 p65 表达, 同时增加磷酸化 Akt 与 Akt 的比值, 进一步下调环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达和活性亲氧化物合成, 从而减少 IR 和脂肪组织增加诱导的促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  分泌<sup>[23,57]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptors family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体是先天免疫系统的关键成分, 当被激活时, 抗炎和促炎之间的平衡受到破坏, 导致机体出现一系列炎症反应。研究发现 PCOS 不孕患者血清 NLRP3 和 IL-18 水平高于其他因素导致的不孕女性, 且这些指标与 PCOS 密切相关<sup>[58]</sup>。槲皮素可通过抑制 NLRP3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cysteine-aspartate protease-1, Caspase-1)/消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 信号通路激活<sup>[59]</sup>, 阻断裂解型 Caspase-1、含 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated Speck-like protein containing CARD, ASC) 和 NF- $\kappa$ B p65 活化, 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达<sup>[60]</sup>。此外, 槲皮素可通过降低 COX 和脂氧合酶表达, 保持肥大细胞的完整性, 从而发挥显著抗炎作用<sup>[61]</sup>。

VEGF 是一种高度多效性生长因子, 能与内皮细胞上的高亲和力受体结合, 并在控制血管通透

性、维持新形成血管的存活及诱导某些器官特异性血管分泌因子方面起着重要作用<sup>[62]</sup>。VEGF 由卵巢黄体 GC、卵泡膜细胞和子宫内膜分泌, 并参与卵巢卵泡形成和正常生殖过程。血清 VEGF 浓度升高, 诱导卵巢血管生成异常, 导致 PCOS 女性的卵巢过度刺激征、排卵障碍和生育能力低下及子宫内膜异位症等妇科疾病<sup>[63]</sup>。与正常女性相比, PCOS 女性卵巢、血清和卵泡液的 VEGF 浓度增加<sup>[64]</sup>。槲皮素可降低 VEGF 表达以缓解炎症反应。Wang 等<sup>[65]</sup>研究发现槲皮素可通过抑制 COX-2 介导缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )/VEGF 信号通路激活, 降低 COX-2、HIF-1 $\alpha$  和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 活性, 下调 VEGF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和血管内皮钙黏蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin) 等促血管生成物质表达, 从而发挥抗炎特性。此外, 脂肪组织是高度血管化的, 脂肪生成也被认为与血管生成有关。Hong 等<sup>[66]</sup>认为槲皮素的抗肥胖作用, 可能通过抑制血管生成和 MMP 活性实现的。具体来说, 槲皮素以剂量相关性抑制小鼠胚胎成纤维 3T3-L1 细胞中的脂肪堆积和脂肪细胞分化相关基因 CCAAT/增强子结合蛋白  $\alpha$  (CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$ , C/EBP $\alpha$ )、C/EBP $\beta$ 、PPAR $\gamma$  和脂肪细胞蛋白 2 (adipocyte protein 2, aP2) 表达, 降低 VEGF $\alpha$ 、VEGF 受体 2、MMP2 和 MMP9 表达, 从而减少肥胖诱导的血管生成, 进一步抑制炎症反应。

**2.3.2 缓解氧化应激状态** 试验证明, PCOS 女性的氧化应激产物水平升高, 如丙二醛和活性氧; 相反, 抗氧化酶水平降低, 包括谷胱甘肽 S-转移酶、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) <sup>[67]</sup>。最近几项研究报道, 槲皮素可上调 SOD、CAT、谷胱甘肽和谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 表达, 降低丙二醛和胆碱酯酶 (cholinesterase, ChE) 水平, 纠正高脂饮食喂养大鼠的氧化和抗氧化失调<sup>[23,37]</sup>。另外一项研究发现, 槲皮素连续给药 20 d 后发现可改善 PCOS 大鼠的氧化应激状态, 表现为 SOD 活性增加和丙二醛浓度降低<sup>[68]</sup>。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核因

子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 是调控氧化应激、炎症和蛋白质稳态过程的核心信号通路, 被证明与 PCOS 患者体重、BMI、腰臀比、皮下和内脏脂肪面积及全身脂肪含量有关<sup>[69]</sup>。槲皮素可通过 Keap1/Nrf2 信号通路, 抑制 Keap1 表达, 阻断 Nrf2 与 Keap1 的结合, 促进更多 Nrf2 进入细胞核, 上调抗氧化相关基因表达, 增加 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性, 降低丙二醛浓度, 从而提高细胞活力, 减少细胞凋亡和线粒体损伤<sup>[70]</sup>。此外, PCOS 患者滤泡微环境中内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 处于激活状态, 可触发卵巢 GC 凋亡、IR、类固醇激素代谢异常和晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 积累, 导致慢性炎症和氧化应激<sup>[71]</sup>。槲皮素可通过调控 ERS 信号通路, 抑制其与 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP)、活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)、ATF6、X-盒结合蛋白-1s (X box-binding protein-1s, XBP-1s) 和葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulation protein 78, GRP78) 级联反应, 从而改善高脂饮食喂养大鼠的肝脏脂质沉积和氧化应激损伤<sup>[72]</sup>。

## 2.4 改善高雄激素血症

雄激素水平升高是 PCOS 的主要临床表现之一, 导致多毛、痤疮和脱发等症状, 并引起排卵障碍<sup>[73]</sup>。IR 与随之而来的高胰岛素血症会刺激下丘脑分泌促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), 促进高 LH 分泌, 卵巢间质和卵泡膜细胞协同 LH 作用, 影响类固醇合成, 导致睾酮分泌增加。反过来, 升高的雄激素水平一方面刺激脂肪组织分泌更多的脂肪因子, 促进外周组织释放炎症介质; 另一方面会使雄激素受体 (androgen receptor, AR) 表达增加, 促进胰腺中的  $\beta$  细胞活性, 导致胰岛素分泌过多。睾酮通过下调激素敏感脂肪酶表达, 影响皮下脂肪组织并减少脂质分解, 从而加重肥胖和外周组织的 IR<sup>[74]</sup>。此外, 过量的雄激素可降低 GCs 对卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 敏感性, 导致卵泡发育停滞。换言之, 高雄激素血症是 PCOS 病变的核心。既往研究发现, 槲皮素可降低 PCOS 女性和 PCOS 大鼠血清中的睾酮水平<sup>[52,56]</sup>, 提示槲皮素可通过改善高雄激素血症而缓解 PCOS 症状。

**2.4.1 抑制 AR 表达** 研究发现, PCOS 患者 BMI 和游离雄激素指数、血清雄烯二酮

(androstenedione, A4)、总睾酮、游离睾酮和 C 型钠肽 (C type natriuretic peptide, CNP) 显著高于健康对照组<sup>[75]</sup>。雄激素也被证明与 CNP 及其受体利钠肽受体 2 (natriuretic peptide receptor 2, NPR2) 之间存在关联, 简单来说, 高水平雄激素通过其受体 AR 调控 CNP/NPR2 基因转录, 维持 PCOS 小鼠的 CNP/NPR2 高表达<sup>[76]</sup>。Zheng 等<sup>[12]</sup>研究表明, 槲皮素通过抑制 AR 活性及其与 CNP 和 NPR2 基因启动子特定序列的结合能力, 调控 CNP、NPR2 基因及蛋白表达, 增加 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达, 降低睾酮、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平, 从而减轻 PCOS 诱导的激素和排卵异常。

**2.4.2 抑制雄激素合成** 参与睾酮合成的必需酶主要包括类固醇生成急性反应蛋白 (steroidogenic acute response protein, StAR)、细胞色素 P450 17 $\alpha$ -羟化酶/17,20-裂解酶 (cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase, CYP17A1)、CYP11A1、3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 (3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 $\beta$ -HSD) 和 17 $\beta$ -HSD, 这些基因表达和蛋白酶活性变化可显著影响雄激素产生<sup>[77]</sup>。在大多数情况下, 类固醇激素都是由胆固醇经过一系列酶催化而来的。胆固醇通过 StAR 运输到线粒体内膜上, 经过 CYP11A1、铁氧还蛋白和铁氧还蛋白还原酶转化为孕烯醇酮, 孕烯醇酮可转化为孕酮, 或在 CYP17A1 作用下转化为 DHEA, 后者在 3 $\beta$ -HSD II 型或 17 $\beta$ -HSD3/17 $\beta$ -HSD5 催化下转化为 A4 或雄烯二醇, 亦或在 2 种酶作用下转化为睾酮; 同样, A4 可在 GCs 中进一步转化为雌激素<sup>[78]</sup>, 而 CYP19A1 是将雄激素催化雌激素的一种关键酶。研究表明, 槲皮素可降低 DHEA 诱导 PCOS 大鼠的体重和血清游离睾酮 (free testosterone, FT) 水平, 同时也增加其体内雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>) 水平、卵巢芳香化酶 CYP19A1 蛋白含量和 E<sub>2</sub>/FT 的值<sup>[79]</sup>, 其机制可能是槲皮素通过抑制 PI3K 介导 CYP17A1 表达, 或通过 miR-1306-5P/17 $\beta$ -HSD 轴抑制内质网应激, 从而改善高血糖引起的睾酮分泌紊乱<sup>[80]</sup>。另一项研究发现, 与对照组相比, 来曲唑诱导 PCOS 小鼠的 CYP17A1 表达增加, CYP19A1 和 CYP11A1 活性降低; 而槲皮素干预后上述指标均被逆转, 这表明槲皮素可通过调控雄激素合成关键酶活性和表达来降低雄激素水平<sup>[81]</sup>。此外, 趋化素过表达会

通过上调 *CMKLR1* 和 *PRKAA* 的 mRNA 表达,下调 *StAR* mRNA 表达,导致二氢睾酮诱导 PCOS 小鼠的孕激素分泌紊乱<sup>[82]</sup>, 槲皮素可下调趋化素和 *CMKLR1* 表达<sup>[37]</sup>, 调节胆固醇代谢, 促进类固醇合成改变, 恢复孕激素分泌, 进一步减少血清雄激素合成。

## 2.5 改善排卵功能障碍

排卵功能障碍是 PCOS 主要特征之一, 容易引发育龄期女性不孕。目前, 排卵障碍机制尚未完全阐明。众所周知, 卵泡发育受下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamic-pituitary-ovarian, HPO)轴控制, 当受该性腺轴调节的激素分泌异常时会影响卵泡发育。GCs 是围绕卵母细胞的一层体细胞, 通过糖酵解为卵泡发育和卵母细胞成熟提供能量。此外, 氧化应激、高雄激素血症和内分泌紊乱共同影响 PCOS 排卵功能<sup>[67,83]</sup>。

**2.5.1 调节 HPO 轴的性激素分泌** 研究发现, PCOS 内分泌特征常表现为 LH 和 LH/FSH 的值显著升高, 血清雌激素和 FSH 水平显著降低<sup>[81,84]</sup>, PCOS 卵巢显示出囊性和闭锁卵泡数量明显增加及黄体减少特征<sup>[22]</sup>。而槲皮素可改变 PCOS 大鼠的性激素水平, 尤其是降低血清 FT 和 LH 及 LH/FSH 的值, 提高雌激素和 FSH 水平<sup>[56,79,81]</sup>, 增加窦前卵泡、窦卵泡和排卵前卵泡和黄体计数, 减少闭锁卵泡数量, 并抑制了囊肿的形成<sup>[79]</sup>。槲皮素对 HPO 轴的调节作用可能是通过改变血清性激素浓度, 进一步调控对 HPO 轴的正反馈或负反馈作用, 维持 LH 和 FSH 在卵巢中的相互作用, 从而促进卵泡发育。此外, 抗缪勒氏管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)和 FSH 能够反映卵母细胞质量, 更是预测 PCOS 患者卵巢储备的标志物<sup>[85]</sup>。与健康人相比, PCOS 患者的 AMH 水平较高和 FSH 水平较低<sup>[86-87]</sup>, 这 2 个指标影响了卵泡生长和发育, 甚至停滞。槲皮素可通过抑制 PI3K/Akt/FoxO3a 通路激活, 降低 PI3K、Akt 和 FoxO3a 表达及磷酸化水平, 调控 AMH 受体 2 (AMH receptor 2, AMHR2)、LHR 和 FSHR 蛋白表达, 促进与 FSH 协同作用, 增加 GCs 对 FSH 敏感性, 从而调节原始卵泡生长和发育及 GCs 增殖和分化<sup>[88]</sup>, 改善 PCOS 患者卵巢储备功能。

**2.5.2 抑制 GCs 细胞凋亡** 众所周知, Bcl-2 是一种癌基因衍生的蛋白质, 能够在细胞凋亡机制的通路中发挥抑制作用。Bax 是一种 Bcl-2 直系同源物, 通过与 Bcl-2 竞争来促进细胞死亡。这 2 种蛋白平

衡对卵母细胞成熟至关重要。据报道, Bcl-2 和 Bax 水平在不同卵泡阶段波动不同。其中, 窦卵泡中的 Bcl-2 水平随着卵泡的发育而增加, Bax 则表现为在发情期达到峰值, 并且 Bcl-2/Bax 的值与卵母细胞成熟率有关<sup>[89]</sup>。与对照组相比, DHEA 诱导 PCOS 大鼠的 Bax 表达增加, Bcl-2 水平降低, 且 Bax/Bcl-2 的值显著增加, 提示 Bax 和 Bcl-2 表达异常影响卵泡生长发育, 导致 PCOS 排卵功能障碍<sup>[79]</sup>。补充槲皮素可通过调控 Bcl-2/Bax 信号通路, 下调 Bax 蛋白表达, 增加 Bcl-2 蛋白丰度<sup>[79]</sup>, 从而在卵泡早期发挥抗凋亡作用, 进一步促进卵泡发育及成熟。此外, NLRP3 炎症小体与 GCs 凋亡关系密切, 与非 PCOS 女性相比, PCOS 女性的 NLRP3 炎症小体处于过度激活状态, 增加 GCs 中自噬相关蛋白轻链 3-I (light chain 3-I, LC3-I)、LC3-II、NLRP3 的 mRNA 和 NLRP3、ASC、裂解型 Caspase-1 蛋白表达及细胞凋亡, 同时触发 NF- $\kappa$ B 信号通路活化, 进一步诱导人卵巢颗粒 KGN 细胞炎症损伤与自噬性凋亡<sup>[60]</sup>。槲皮素可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活<sup>[90]</sup>, 逆转细胞自噬和促炎介质相关蛋白表达, 从而调控 PCOS 患者排卵障碍。

**2.5.3 促进卵泡发育** AGEs/卵巢颗粒细胞膜表面糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 轴相互作用可激活炎症和氧化应激信号通路, 导致卵巢组织损伤, 影响卵泡生成和排卵。与正常对照组相比, PCOS 患者的 AGEs 水平显著增加<sup>[91]</sup>; 与内膜细胞相比, PCOS 女性 GCs 表现出更高的 RAGE 表达, 而可溶性 RAGE 在 PCOS 患者中表达水平显著降低<sup>[92]</sup>。循环中的可溶性 RAGE 可作为 AGE 效应的抑制剂, 通过阻止 AGE 与 RAGE 结合, 从而发挥抗炎作用。不同浓度的可溶性 RAGE 处理后, PCOS 女性 GCs 的 VEGF 表达呈剂量相关性下调, 这种影响可能是通过 PI3K/Akt/特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 信号通路实现的<sup>[93]</sup>。槲皮素可通过抑制 AGEs/RAGE 途径表达, 影响可溶性 RAGE 和 VEGF 表达, 进一步抑制 PI3K/Akt 通路激活, 降低 E2 和转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 水平, 抑制 GCs 凋亡, 促进卵巢内各级卵泡发育, 增加原始卵泡、初级卵泡和格拉夫卵泡数量, 从而改善来曲唑和高脂饮食诱导 PCOS 大鼠的排卵功能<sup>[94]</sup>。同样, 槲皮素可抑制 AGEs/RAGE 通路活性, 并激活细胞外信号调节蛋白激酶

(extracellular signal-regulated kinase, ERK) /MAPK 通路,降低高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 和 Bax 的 mRNA 表达,增加 Bcl-2 mRNA 表达及 ERK 和 p38 MAPK 蛋白磷酸化,抑制 GCs 凋亡和促进其增殖,提高 GCs 活性,从而改善 PCOS 大鼠卵巢功能<sup>[95]</sup>。此外,内质网应激在卵泡发育中发挥作用。来曲唑诱导 PCOS 大鼠的 T 水平明显高于对照组,高浓度 T 通过与 AR 结合来刺激 ERS 相关基因 *CHOP*、*DR5*、*XBPI* 和 *ATF4* 表达<sup>[96]</sup>,槲皮素可通过抑制 AR 活性,下调 ERS 相关蛋白表达<sup>[12,72]</sup>,增加 GCs 增殖及其与卵母细胞结合能力,抑制窦腔形成,改善卵泡折光性,从而促进卵泡发育。

**2.5.4 改善子宫内膜容受性** PPAR $\alpha$ /同源框基因 A10 (homeobox gene A10, HOXA10) 是参与子宫内膜内胚发育过程的重要通路。HOXA10 表达水平随着人的月经周期变化而变化,其在子宫内膜分泌中晚期显著升高。与对照组相比,在来曲唑诱导 PCOS 大鼠子宫内膜组织中 PPAR $\alpha$  和 HOXA10 蛋白表达明显下调,而脂联素可逆转其表达,促进卵泡发育,改善子宫内膜容受性<sup>[97]</sup>。槲皮素可增加血清脂联素水平<sup>[26,32]</sup>,进一步增加子宫内膜容受性,维持卵巢内分泌平衡微环境,促进卵泡生长,从而改善 PCOS 患者生育情况。

## 2.6 调节肠道菌群

肠道菌群通过调节代谢过程、激素分泌和免疫反应等关键生物过程与宿主相互作用,并参与多种疾病的发展,包括生殖和妇科疾病<sup>[98]</sup>。肠道菌群失调能够损伤紧密连接,导致炎症和氧化应激加重,过度炎症会损害胰岛素信号和脂肪酸代谢,进而加重 IR 和脂代谢异常,最终导致 PCOS 症状加重。多项研究表明,PCOS 患者和小鼠的普氏杆菌和乳酸杆菌相对丰度减少,而大肠埃希菌相对丰度增加<sup>[99-100]</sup>。在门水平上,槲皮素可减低厚壁菌门相对丰度,及厚壁菌门/拟杆菌门的值<sup>[101]</sup>;在科水平上,槲皮素增加克里斯滕森菌科、拟杆菌科、*Akkermansia*、瘤胃球菌科丰度,降低产粪甾醇真杆菌科、脱硫弧菌科、氨基酸球菌科、毛螺菌科相对丰度<sup>[37,102]</sup>;在属水平上,槲皮素可促进双歧杆菌属、拟杆菌属、乳酸杆菌属、*Ruminococcaceae*\_UCG-014、梭菌属、乳球菌属和 *Ruminococcaceae*\_UCG-005 数量,抑制肠球菌属、梭杆菌属、胆菌属、埃希氏-志贺氏菌属和克雷伯氏菌属活性<sup>[101-103]</sup>,从而

改变肠道菌群组成,进一步改善 PCOS 导致的肠道菌群失调。另外一项研究显示,与正常对照组比较,PCOS 患者血清初级游离胆汁酸鹅脱氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA) 水平增加,次级结合胆汁酸甘氨脱氧胆酸 (glycodeoxycholic acid, GDCA) 和甘氨石胆酸水平降低,且 GDCA 与睾酮、硫酸 DHEA 呈明显负相关<sup>[104]</sup>。应用槲皮素后,可增加胆汁酸含量,如牛磺石胆酸 (tauro lithocholic acid, TLCA)、石胆酸 (lithocholic acid, LCA)、熊脱氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA)、牛磺  $\alpha$ -鼠胆酸 (tauro  $\alpha$ -muricholic, T- $\alpha$ -MCA) 和 T- $\beta$ -MCA,及胆汁酸 (cholic acid, CA) /CDCA 的值,进一步抑制法尼醇受体 (farnesoid X receptor, FXR) -成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, FGF15) 轴和激活胆汁酸替代合成途径,促进胆汁酸合成,从而降低 TG 和胆固醇含量<sup>[37,105]</sup>。此外,3-吲哚乙酸 (indole-3-acetic acid, IAA) 和 3-吲哚丙酸 (indole-3-propanoic acid, 3-IPA) 是色氨酸代谢途径中重要的吲哚物质,被证明与肥胖、T2DM 和心血管疾病等代谢性疾病有关<sup>[106]</sup>。槲皮素可能通过调节肠道菌群组成影响色氨酸代谢,增加 IAA 和 IPA 生成,减少氧化应激和肝脏脂质积累,抑制 *TNF- $\alpha$* 、*IL-1 $\beta$*  和 *IL-6* 的 mRNA 表达<sup>[107]</sup>,从而改善肥胖诱导的炎症反应。

槲皮素调节 PCOS 的作用机制见图 1。

## 3 槲皮素的安全性评价

众所周知,在常规剂量下,槲皮素可以表现出良好的人体耐受性。据文献记载,人体通过食物摄入槲皮素的平均量为 16~25 mg/d,而作为营养补充剂时,推荐每日剂量为 500~1 000 mg<sup>[108]</sup>。在一项动物实验中,分别给予雄性和雌性 CD2F1 小鼠槲皮素 62、125、250 mg/kg 持续喂养 14 周,结果显示各剂量槲皮素对小鼠的身体组成、器官功能、行为或代谢均未产生明显影响<sup>[109]</sup>。在另外一项临床前 Meta 分析中,槲皮素亦未显示出显著的肝毒性和肾毒性<sup>[110]</sup>。最近一项临床研究对慢性阻塞性肺病患者进行了剂量递增试验,分别给予安慰剂或槲皮素剂量 500、1 000、2 000 mg/d,持续 1 周,期间受试者未观察到与研究药物相关的严重不良事件,仅有 1 例胃食管反流病报告,该事件在安慰剂组和槲皮素组中均有出现,这表明槲皮素即使在高达 2 000 mg/d 的剂量下,仍具有良好的耐受性和安全性<sup>[111]</sup>。

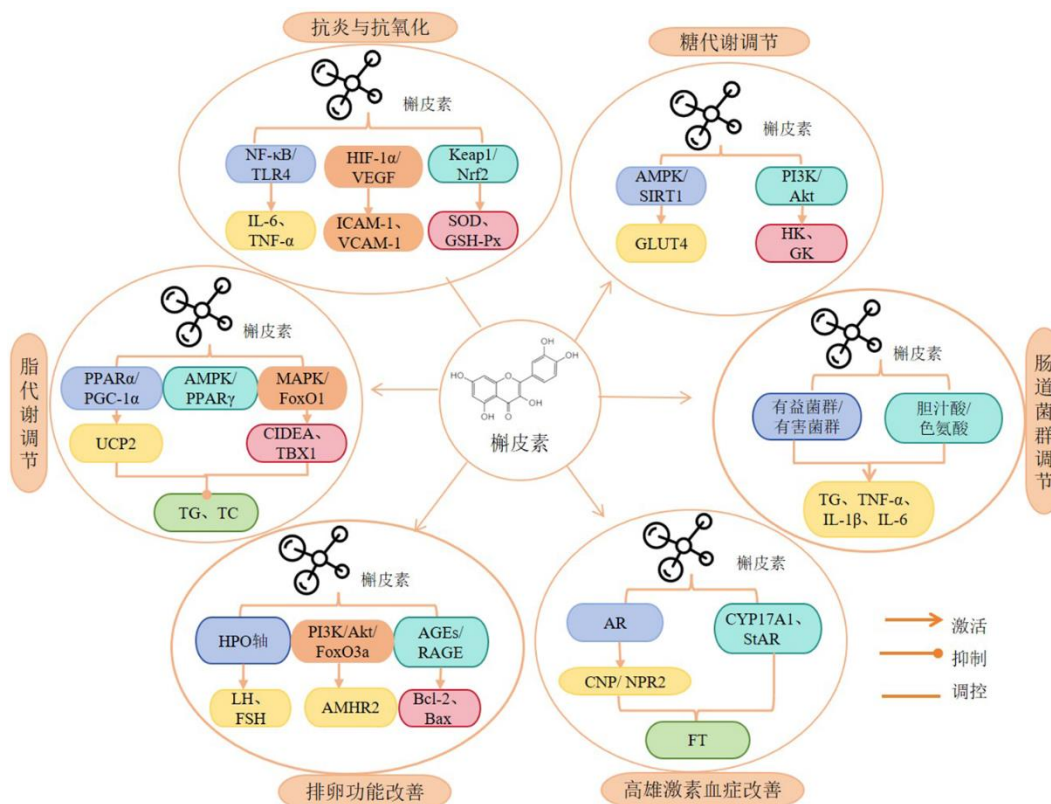


图 1 槲皮素调节 PCOS 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of quercetin in regulating polycystic ovary syndrome

#### 4 槲皮素的临床转化前景

槲皮素生物利用度较低，口服后在胃肠道的吸收有限，且容易被代谢分解，导致进入血液循环并发挥作用的有效剂量相对不足。这一问题限制了其在临床治疗中的效果发挥。因此，提高槲皮素生物利用度，如开发新型制剂（纳米颗粒、脂质体等），优化给药途径，成为实现其临床转化需要解决的关键技术难题。研究表明，槲皮素脂质体能够显著提高槲皮素生物活性和生物利用度<sup>[112]</sup>。进一步研究发现，与单独的普通脂质体相比，壳聚糖微凝胶包裹的槲皮素脂质体在模拟胃肠道条件下的生物利用度更高<sup>[113]</sup>。此外，槲皮素壳聚糖纳米颗粒在动物实验中的表现也优于单独使用槲皮素处理的大鼠<sup>[114]</sup>。然而，尽管槲皮素新型制剂在提高槲皮素生物利用度和生物活性方面展现出显著潜力，但相关研究目前仍处于实验探索阶段。其真正的临床应用价值及转化可行性，亟需通过后续严格的临床研究进行深入验证。

#### 5 结语与展望

槲皮素能够通过其多靶点调节机制对 PCOS 的病理生理过程产生影响。如前文所述，槲皮素能够

调控糖脂代谢相关途径和因子表达，从而改善 IR 和血脂谱异常；亦能抑制卵巢类固醇生成酶活性，减少雄激素合成。此外，槲皮素还具备抗氧化和抗炎特性，有助于减轻慢性炎症和氧化应激对内分泌和代谢系统的负面影响。同时，槲皮素还能通过调节肠道菌群组成和功能对人体产生有益影响。对于有生育需求的 PCOS 患者，槲皮素可纠正 HPO 轴功能失调，并调节卵泡生长发育，进而促进排卵功能。相较于传统单一作用机制的药物，槲皮素的多靶点作用模式更能全面地针对 PCOS 复杂的发病机制进行治疗。此外，槲皮素在正常剂量下出现传统药物相关的严重不良反应较少，这使得其在临床应用中更易被患者接受，尤其是对于那些不能耐受传统药物副作用的患者，槲皮素展现了潜在的临床应用价值。尽管如此，目前仍缺乏大规模、多中心、随机双盲对照的临床试验来全面验证其疗效和安全性。临床转化亟需充分的循证医学证据作为支撑，只有通过大规模临床研究，明确槲皮素的最佳使用剂量、疗程、适用人群等关键信息，才能使其在临床实践中得到广泛认可和应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Joham A E, Norman R J, Stener-Victorin E, *et al.* Polycystic ovary syndrome [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(9): 668-680.
- [2] 郁悦, 陈彤, 征征, 等. 口服中成药治疗多囊卵巢综合征有效性与安全性的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(23): 7477-7490.
- [3] Ollila M M, Arffman R K, Korhonen E, *et al.* Women with PCOS have an increased risk for cardiovascular disease regardless of diagnostic criteria-a prospective population-based cohort study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(1): 96-105.
- [4] Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, *et al.* A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(11): 2439-2473.
- [5] Arasu A, Moran L J, Robinson T, *et al.* Barriers and facilitators to weight and lifestyle management in women with polycystic ovary syndrome: General practitioners' perspectives [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1024.
- [6] 王玉, 杨清. 避孕药具不良反应研究现状 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(8): 802-805.
- [7] Hoeger K M, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, challenges, and guiding treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(3): e1071-e1083.
- [8] Lin H T, Wu M H, Tsai L C, *et al.* Co-administration of clomiphene citrate and letrozole in mild ovarian stimulation versus conventional controlled ovarian stimulation among POSEIDON group 4 patients [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 12: 780392.
- [9] 徐伟翔, 张晴晴, 席慧婷, 等. 青钱柳叶中黄酮类化合物提纯、鉴定以及改善胰岛素抵抗活性 [J]. *食品科学*, 2025, 46(7): 162-171.
- [10] Guo C, Wang W J, Liao Y C, *et al.* Effect and mechanisms of quercetin for experimental focal cerebral ischemia: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9749461.
- [11] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1636-1653.
- [12] Zheng S Y, Chen Y X, Ma M Y, *et al.* Mechanism of quercetin on the improvement of ovulation disorder and regulation of ovarian CNP/NPR2 in PCOS model rats [J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(6): 1081-1092.
- [13] Calcaterra V, Verduci E, Cena H, *et al.* Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: The role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1848.
- [14] Xiao Y N, Lee I S. Microbial transformation of quercetin and its prenylated derivatives [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(8): 902-908.
- [15] Mirazimi S M A, Dashti F, Tobeiha M, *et al.* Application of quercetin in the treatment of gastrointestinal cancers [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 860209.
- [16] Aghababaei F, Hadidi M. Recent advances in potential health benefits of quercetin [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(7): 1020.
- [17] 陈星蓓, 王洁, 俞瑾, 等. 多囊卵巢综合征国内外指南或共识治疗方案分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(11): 86-91.
- [18] Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, *et al.* Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(1): 1700447.
- [19] 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 [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 9.
- [20] Chen Y H, Guo J Y, Zhang Q W, *et al.* Insulin resistance is a risk factor for early miscarriage and macrosomia in patients with polycystic ovary syndrome from the first embryo transfer cycle: A retrospective cohort study [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 853473.
- [21] Rezvan N, Moini A, Janani L, *et al.* Effects of quercetin on adiponectin-mediated insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial [J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(2): 115-121.
- [22] Jahan S, Abid A, Khalid S, *et al.* Therapeutic potentials of quercetin in management of polycystic ovarian syndrome using Letrozole induced rat model: A histological and a biochemical study [J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 26.
- [23] Rahmani A H, Alsahli M A, Khan A A, *et al.* Quercetin, a plant flavonol attenuates diabetic complications, renal tissue damage, renal oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Metabolites*, 2023, 13(1): 130.
- [24] Chellian J, Mak K K, Chellappan D K, *et al.* Quercetin and metformin synergistically reverse endothelial dysfunction in the isolated aorta of streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21393.
- [25] Steinberg G R, Grahame Hardie D. New insights into activation and function of the AMPK [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-272.
- [26] Mihanfar A, Nouri M, Roshangar L, *et al.* Therapeutic potential of quercetin in an animal model of PCOS: Possible involvement of AMPK/SIRT-1 axis [J]. *Eur J*

- Pharmacol*, 2021, 900: 174062.
- [27] Tong C, Wu Y, Zhang L L, *et al.* Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with PI3K signaling pathway [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1091147.
- [28] Li M H, Gao S, Kang M C, *et al.* Quercitrin alleviates lipid metabolism disorder in polycystic ovary syndrome-insulin resistance by upregulating PM20D1 in the PI3K/Akt pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 117: 154908.
- [29] Neisy A, Zal F, Seghatoleslam A, *et al.* Amelioration by quercetin of insulin resistance and uterine *GLUT4* and *ERα* gene expression in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019, 31(2): 315-323.
- [30] 张宇诺, 李瑞斌, 王伟. 血清 Nesfatin-1、Ghrelin 水平与糖、脂代谢及 2 型糖尿病进展关系研究 [J/OL]. 中国全科医学, [2024-10-31]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1222.r.20241030.0937.004.html>.
- [31] Fan Z W, Dong J J, Mu Y D, *et al.* Nesfatin-1 protects against diabetic cardiomyopathy in the streptozotocin-induced diabetic mouse model via the p38-MAPK pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(6): 14670-14681.
- [32] Jafari Khorchani M, Zal F, Neisy A. The phytoestrogen, quercetin, in serum, uterus and ovary as a potential treatment for dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome in the rat [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2020, 32(3): 313-321.
- [33] 曹云婷, 王伟. Nesfatin-1 与糖代谢关系的研究进展 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2024, 49(6): 832-838.
- [34] Xu L, Min M, Li X T, *et al.* Marrow adipose tissue is increased in overweight and obese women with PCOS independently of hyperandrogenism related obesity and metabolic disorders [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1168806.
- [35] 蒋荣, 徐扬. 不同体质量指数 PCOS 患者临床特征与糖脂代谢的关系研究 [J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(8): 1038-1044.
- [36] Sahebkar A. Effects of quercetin supplementation on lipid profile: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(4): 666-676.
- [37] 谢琳琳. 荞麦槲皮素通过 Chemerin 因子调节高脂大鼠脂质代谢的作用及机制 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2023.
- [38] Li N C, Cui C, Xu J, *et al.* Quercetin intervention reduced hepatic fat deposition in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover clinical trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2024, 120(3): 507-517.
- [39] 李丽红. 槲皮素对 FFA 诱导的肝细胞脂肪变性的改善作用及相关机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [40] Chen T, Jia F, Yu Y, *et al.* Potential role of quercetin in polycystic ovary syndrome and its complications: A review [J]. *Molecules*, 2022, 27(14): 4476.
- [41] 刘萌, 王晓慧, 杨乔怡, 等. 槲皮素通过 AMPK-SREBP1-FAS/ACC 通路改善双酚 A 诱导的仔鼠肝脏脂质累积 [J]. 营养学报, 2024, 46(2): 155-162.
- [42] Wang Y D, Li Z Z, He J H, *et al.* Quercetin regulates lipid metabolism and fat accumulation by regulating inflammatory responses and glycometabolism pathways: A review [J]. *Nutrients*, 2024, 16(8): 1102.
- [43] Yang T T, Wang Y Y, Cao X Y, *et al.* Targeting mTOR/YY1 signaling pathway by quercetin through CYP7A1-mediated cholesterol-to-bile acids conversion alleviated type 2 diabetes mellitus induced hepatic lipid accumulation [J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154703.
- [44] Hoca M, Becer E, Vatansever H S. The role of resveratrol in diabetes and obesity associated with insulin resistance [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(2): 555-561.
- [45] Gao Y M, Xin C H, Fan H Y, *et al.* Circulating apelin and chemerin levels in patients with polycystic ovary syndrome: A Meta-analysis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 13: 1076951.
- [46] 赵文华, 孙文芳, 马玉珍, 等. 血清 Chemerin 水平与多囊卵巢综合征患者内分泌和代谢指标的相关性分析 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2024, 46(4): 385-389.
- [47] 唐子轩, 李璟, 黄琦, 等. 多囊卵巢综合征患者脂联素与游离睾酮指数及胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2023(8): 927-932.
- [48] 郑雯, 吕永乐, 栾新红, 等. 调控脂联素信号通路的天然活性物质研究进展 [J]. 动物营养学报, 2024, 36(8): 4881-4895.
- [49] 王海燕, 张宇新, 朱丽, 等. miR-122-5p、miR-143-3p 及炎症因子 IL-6、IL-10 在双酚 A 和高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝病中的表达及意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(10): 1769-1776.
- [50] 古送汗·买提尼亚孜, 陈悦, 尚佳, 等. 微小 RNA 在槲皮素改善高脂膳食小鼠肝脏脂肪变性中的作用 [J]. 营养学报, 2021, 43(6): 584-590.
- [51] Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, *et al.* Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3789.
- [52] Su P P, Chen C, Pang L, *et al.* Effects of quercetin on polycystic ovary syndrome in animal models: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1): 46.
- [53] Aboeldalyl S, James C, Seyam E, *et al.* The role of chronic

- inflammation in polycystic ovarian syndrome-a systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2734.
- [54] Vaez S, Parivr K, Amidi F, *et al.* Quercetin and polycystic ovary syndrome; inflammation, hormonal parameters and pregnancy outcome: A randomized clinical trial [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2023, 89(3): e13644.
- [55] Xie L L, Chi X X, Wang H L, *et al.* Mechanism of action of buckwheat quercetin in regulating lipid metabolism and intestinal flora via Toll-like receptor 4 or nuclear factor  $\kappa$ B pathway in rats on a high-fat diet [J]. *Nutrition*, 2023, 115: 112148.
- [56] 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.
- [57] Rocha S, Luísa Corvo M, Freitas M, *et al.* Liposomal quercetin: A promising strategy to combat hepatic insulin resistance and inflammation in type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Pharm*, 2024, 661: 124441.
- [58] 朱松楠, 张红媛, 李艳. 血清 NLRP3、IL-18 水平与多囊卵巢综合征患者不孕的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(13): 1-6.
- [59] 舒萍, 袁孟珂, 杨珂, 等. 槲皮素通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路抑制小鼠成纤维细胞焦亡 [J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(10): 1874-1880.
- [60] 符山花, 包利利, 赵达, 等. 抑制 NLRP3 炎症小体激活可调节自噬改善多囊卵巢综合征颗粒细胞凋亡 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(8): 1646-1652.
- [61] Zhou Y K, Qian C, Tang Y, *et al.* Advance in the pharmacological effects of quercetin in modulating oxidative stress and inflammation related disorders [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(11): 4999-5016.
- [62] Grunewald M, Kumar S, Sharife H, *et al.* Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span [J]. *Science*, 2021, 373(6554): eabc8479.
- [63] Peitsidis P, Agrawal R. Role of vascular endothelial growth factor in women with PCO and PCOS: A systematic review [J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20(4): 444-452.
- [64] Bao L, Syed R, Aloahd M S. Analysis of VEGF gene polymorphisms and serum VEGF protein levels contribution in polycystic ovary syndrome of patients [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(6): 5821-5829.
- [65] Wang L, Wu H W, Xiong L, *et al.* Quercetin downregulates cyclooxygenase-2 expression and HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling-related angiogenesis in a mouse model of abdominal aortic aneurysm [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9485398.
- [66] Hong S Y, Ha A W, Kim W. Effects of quercetin on cell differentiation and adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Nutr Res Pract*, 2021, 15(4): 444-455.
- [67] Li W Q, Liu C, Yang Q M, *et al.* Oxidative stress and antioxidant imbalance in ovulation disorder in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1018674.
- [68] 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.
- [69] Chelchowska M, Jurczewska J, Gajewska J, *et al.* Antioxidant defense expressed as glutathione status and Keap1-Nrf2 system action in relation to anthropometric parameters and body composition in young women with polycystic ovary syndrome [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 730.
- [70] 张美静. 金丝桃苷与槲皮素的抗氧化作用及其机制研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2023.
- [71] Koike H, Harada M, Kusamoto A, *et al.* Roles of endoplasmic reticulum stress in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1124405.
- [72] 罗瑞熙, 王文佳, 王平, 等. 槲皮素通过调控内质网应激信号通路改善非酒精性脂肪肝大鼠肝脏损伤 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2024, 44(4): 445-54.
- [73] Chappell N R, Gibbons W E, Blesson C S. Pathology of hyperandrogenemia in the oocyte of polycystic ovary syndrome [J]. *Steroids*, 2022, 180: 108989.
- [74] Borzan V, Lerchbaum E, Missbrenner C, *et al.* Risk of insulin resistance and metabolic syndrome in women with hyperandrogenemia: A comparison between PCOS phenotypes and beyond [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 829.
- [75] Özay A C, Özay Ö E, Edebal O H. Role of C-type natriuretic peptide in polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 161(2): 601-606.
- [76] 王晓. C 型钠肽在高雄激素导致的多囊卵巢综合征排卵障碍中的机制研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2018.
- [77] Hu X, Li X S, Deng P, *et al.* The consequence and mechanism of dietary flavonoids on androgen profiles and disorders amelioration [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(32): 11327-11350.
- [78] Naamneh Elzenaty R, du Toit T, Flück C E. Basics of androgen synthesis and action [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2022, 36(4): 101665.
- [79] Mahmoud A A, Elfiky A M, Abo-Zeid F S. The anti-androgenic effect of quercetin on hyperandrogenism and ovarian dysfunction induced in a dehydroepiandrosterone rat model of polycystic ovary syndrome [J]. *Steroids*,

- 2022, 177: 108936.
- [80] Wang D, Li Y, Zhai Q Q, *et al.* Quercetin ameliorates testosterone secretion disorder by inhibiting endoplasmic reticulum stress through the miR-1306-5p/HSD17B7 axis in diabetic rats [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(2): 191-204.
- [81] Shah M Z U H, Shrivastva V K, Mir M A, *et al.* Effect of quercetin on steroidogenesis and folliculogenesis in ovary of mice with experimentally-induced polycystic ovarian syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1153289.
- [82] Estienne A, Mellouk N, Bongrani A, *et al.* Involvement of chemerin and CMKLR1 in the progesterone decrease by PCOS granulosa cells [J]. *Reproduction*, 2021, 162(6): 427-436.
- [83] Xiang Y, Wang H, Ding H M, *et al.* Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis: A possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt A): 111141.
- [84] Poojary P S, Nayak G, Panchanan G, *et al.* Distinctions in PCOS induced by letrozole vs dehydroepiandrosterone with high-fat diet in mouse model [J]. *Endocrinology*, 2022, 163(9): bqac097.
- [85] Buratini J, Dellaqua T T, Dal Canto M, *et al.* The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: From fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(2): 232-254.
- [86] 郑兴富, 莫杰恋, 梁有祥. AMH 与不同年龄多囊卵巢综合征患者性激素、糖脂代谢水平的相关性分析 [J]. *中国性科学*, 2024, 33(9): 61-65.
- [87] Laven J S E. Follicle stimulating hormone receptor (FSHR) polymorphisms and polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 23.
- [88] Zheng S Y, Ma M Y, Chen Y X, *et al.* Effects of quercetin on ovarian function and regulation of the ovarian PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway and oxidative stress in a rat model of cyclophosphamide-induced premature ovarian failure [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130(2): 240-253.
- [89] Salinger M, Palomino J, Peralta O A, *et al.* Early apoptosis detection in canine granulosa cells through the analysis of Bcl-2 and Bax proteins during the follicular development associated with oocyte maturation [J]. *Anim Reprod Sci*, 2024, 271: 107635.
- [90] Li R, Chen L, Yao G M, *et al.* Effects of quercetin on diabetic retinopathy and its association with NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(1): 42-49.
- [91] Bahreiny S S, Ahangarpour A, Aghaei M. Circulating levels of advanced glycation end products in females with polycystic ovary syndrome: A Meta-analysis [J]. *Reprod Dev Med*, 2024, 8(2): 93-100.
- [92] Tong Y W, Ko J K Y, Lam K S L, *et al.* Advanced glycation end-products and its soluble receptor are not independent predictors of incident dysglycaemia or metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: A prospective observational study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 41.
- [93] Wang B J, Li J, Yang Q L, *et al.* Decreased levels of sRAGE in follicular fluid from patients with PCOS [J]. *Reproduction*, 2017, 153(3): 285-292.
- [94] 江雪娟, 陈晓菲, 俞佳, 等. 槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠的改善作用 [J]. *中成药*, 2023, 45(7): 2179-2184.
- [95] 江雪娟, 陈晓菲, 俞佳, 等. 槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞增殖与凋亡的影响研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2022, 46(10): 1055-1062.
- [96] 张金萍. 雄激素通过颗粒细胞内质网应激影响 PCOS 卵泡发育的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [97] 王娟, 杨雯钦, 刘进, 等. 脂联素通过上调 PPAR $\alpha$ /HOXA10 通路改善多囊卵巢综合征大鼠的子宫内膜容受性 [J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(2): 298-307.
- [98] Graham M E, Herbert W G, Song S D, *et al.* Gut and vaginal microbiomes on steroids: Implications for women's health [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(8): 554-565.
- [99] Li P, Shuai P, Shen S, *et al.* Perturbations in gut microbiota composition in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and Meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 302.
- [100] Rodriguez Paris V, Wong X Y D, Solon-Biet S M, *et al.* The interplay between PCOS pathology and diet on gut microbiota in a mouse model [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2085961.
- [101] 石塔拉, 吕鹏, 胡志勇, 等. 不同剂量槲皮素干预对菌群失衡小鼠肠道微生态改善作用 [J]. *营养学报*, 2024, 46(4): 356-364.
- [102] Zhao L, Zhang Q, Ma W N, *et al.* A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4644-4656.
- [103] Shi T L, Bian X Y, Yao Z X, *et al.* Quercetin improves gut dysbiosis in antibiotic-treated mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(9): 8003-8013.
- [104] 尹馨, 缙灵山, 顾茂胜, 等. 多囊卵巢综合征患者胆汁酸代谢、性激素水平分析 [J]. *浙江医学*, 2024, 46(15): 1613-1617.

- [105] 张策. 基于宿主代谢和菌群调节研究异槲皮素改善非酒精性脂肪肝的分子机制 [D]. 武汉: 中国科学院大学 (中国科学院精密测量科学与技术创新研究院), 2023.
- [106] 张浩原, 赵真旺, 张敏. 3-吡啶丙酸在代谢性疾病中的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(10): 1957-1962.
- [107] 郭晴君, 杨惠馨, 杨蕴妍, 等. 槲皮素对高脂饮食诱导肥胖小鼠肝脏脂肪变性的改善作用及对色氨酸代谢物的影响 [J]. 现代食品科技, 2024, 40(6): 96-103.
- [108] Dinç E, Üçer A, Ünal N. Three-dimensional strategies in the quantitative resolution of kinetic UV absorbance measurements for monitoring the oxidation of quercetin by oxidant agents and analyzing dietary supplement product [J]. *J Food Drug Anal*, 2023, 31(2): 326-337.
- [109] Cunningham P, Patton E, VanderVeen B N, *et al.* Sub-chronic oral toxicity screening of quercetin in mice [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 279.
- [110] Wu X Y, Xiao X, Su Y C, *et al.* Use quercetin for pulmonary fibrosis: A preclinical systematic review and Meta-analysis [J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(4): 1879-1897.
- [111] Han M K, Barreto T A, Martinez F J, *et al.* Randomised clinical trial to determine the safety of quercetin supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1): e000392.
- [112] Liu W L, Kong Y Y, Ye A Q, *et al.* Preparation, formation mechanism and *in vitro* dynamic digestion behavior of quercetin-loaded liposomes in hydrogels [J]. *Food Hydrocoll*, 2020, 104: 105743.
- [113] Huang J, Wang Q, Chu L L, *et al.* Liposome-chitosan hydrogel bead delivery system for the encapsulation of linseed oil and quercetin: Preparation and *in vitro* characterization studies [J]. *LWT*, 2020, 117: 108615.
- [114] Bakr A F, El-Shiekh R A, Mahmoud M Y, *et al.* Efficacy of quercetin and quercetin loaded chitosan nanoparticles against cisplatin-induced renal and testicular toxicity via attenuation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(10): 1384.

[责任编辑 赵慧亮]