

中医药调控生物钟防治多囊卵巢综合征的研究进展

史佳芯^{1,2}, 沈佳韵¹, 刘保君¹, 姜歆宇³, 宓轶群¹, 徐世芬¹, 孟宪生², 董宝强², 李珊珊^{1*}

1. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071

2. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

3. 复旦大学附属妇产科医院, 上海 200090

摘要: 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是女性中较为常见的生殖内分泌疾病, 且临床异质性高。PCOS 的病因是多方面的, 包括遗传易感性、环境影响、生活方式及内分泌代谢失调等。近年研究表明, 生物钟在 PCOS 发生发展中扮演着重要角色, 尤其是在线粒体功能、肠道菌群、炎症反应、脂肪组织功能等生理过程的调控方面。中药单体、中药复方及针刺疗法可通过调控生物钟改善 PCOS 的临床症状。通过对生物钟与 PCOS 的关系及中医药通过调控生物钟防治 PCOS 的研究进行总结, 为该病临床诊治提供新的思路与方法。

关键词: 多囊卵巢综合征; 生物钟; 昼夜节律; 卵巢; 线粒体功能; 肠道菌群; 炎症反应; 脂肪组织功能

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)21-7995-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.028

Research progress on traditional Chinese medicine in prevention and treatment of polycystic ovary syndrome by regulation of biological clock

SHI Jiixin^{1,2}, SHEN Jiayun¹, LIU Baojun¹, JIANG Xinyu³, MI Yiqun¹, XU Shifen¹, MENG Xiansheng², DONG Baoqiang², LI Shanshan¹

1. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

3. Obstetrics & Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common reproductive endocrine disorder among women, with high clinical heterogeneity. The causes of PCOS are multifaceted, including genetic susceptibility, environmental influences, lifestyle factors, and endocrine metabolic disorders. In recent years, studies have found that the biological clock plays an important role in the occurrence and development of PCOS, especially in the regulation of physiological processes such as mitochondrial function, gut microbiota, inflammatory response, and adipose tissue function. Traditional Chinese medicine (TCM) monomers, TCM compound prescriptions, and acupuncture therapy can regulate the biological clock and improve the clinical symptoms of PCOS. This article summarizes the relationship between the biological clock and PCOS, as well as the research on TCM treating PCOS by regulating the biological clock, which aims to provide new ideas and methods for the clinical diagnosis and treatment of this disease.

Key words: polycystic ovary syndrome; biological clock; circadian rhythm; ovary; mitochondrial function; gut microbiota; inflammatory response; adipose tissue function

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期妇女常见的一种内分泌及生殖系统疾病, 临床多表现为月经异常、肥胖、痤疮、多毛等, 长期还可诱发心脑血管疾病、2 型糖尿病、

子宫内膜癌等。近期流行病学调查显示, PCOS 的患病率为 6%~20%^[1-2]。导致 PCOS 的因素是多维度的, 如遗传、不良生活方式、环境影响等。此外, 胰岛素抵抗、高催乳素血症、甲状腺功能障碍及先天

收稿日期: 2025-07-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82305366); 上海市卫健委临床研究专项 (20224Y0384); 上海市卫生健康委员会中医药科研项目 (2024QN060)

作者简介: 史佳芯, 博士, 从事针灸结合治疗常见的机制及临床研究。Email: ai1197629597@126.com

*通信作者: 李珊珊, 主治医师, 从事针刺治疗女性相关疾病的临床与机制研究。Email: ellie9880@163.com

性肾上腺增生症也可能推动 PCOS 的发病过程^[3]。目前临床上 PCOS 的治疗手段主要包括药物治疗和手术治疗。常用药物包括口服短效避孕药、二甲双胍、促排卵药等,但易出现疲劳、头晕、胃痛、恶心呕吐等不良反应,且长期使用这些激素调节剂可能会导致肥胖、癌症、精神问题等问题^[4]。

在生物系统中,生物钟对于协调身体的生理功能与外部环境发挥关键作用。大量研究显示,生物钟参与 PCOS 的发生发展^[5-6]。昼夜节律紊乱或生物钟基因异常表达可诱发线粒体功能障碍、肠道菌群失调、慢性炎症和脂肪组织功能紊乱等病理变化,这些病理过程与 PCOS 的发病机制密切相关。同时,研究表明 PCOS 患者常出现如睡眠困难、易醒、阻塞性睡眠呼吸暂停等睡眠障碍和生物节律紊乱^[7]。因此,生物钟紊乱不仅是 PCOS 的伴随现象,更可能是其重要的驱动因素之一。近年来,中医药被广泛用于 PCOS 的临床治疗,并取得了满意的效果^[8]。因此本文以生物钟为切入点,深入探讨生物钟与 PCOS 发生发展的关系,并总结中医药调控生物钟防治 PCOS 的作用机制,为 PCOS 的临床治疗及相关研究提供理论依据。

1 生物钟概述

生物钟是生物体内的一种时间计时系统,通过分子振荡网络精确调控机体的多种生理功能和行为,如睡眠与觉醒、代谢过程、认知能力、生殖功能、激素分泌及免疫反应等^[9]。在哺乳动物体内,生物钟系统由位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中央脑钟及遍布全身其他脑区和组织(如肌肉、血管和肝脏等)的外周时钟组成。SCN 接收光环境在视网膜的投射,通过下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic pituitary adrenal, HPA)轴和自主神经系统传递节律信号,使整个机体的生物钟与外部环境 24 h 节律保持一致^[10]。

生物钟的核心机制依赖于转录-翻译反馈回路,由激活因子昼夜运动输出周期蛋白(circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK)、脑-肌肉芳烃受体核转位蛋白 1(brain and muscle arnt-like protein 1, BMAL1)和抑制因子周期昼夜节律调节蛋白(period, PER)、隐花色素蛋白(cryptochrome, CRY)驱动^[11]。CLOCK-BMAL1 二聚体结合启动子(E-box),激活 PER、CRY 等基因表达。随后,PER/CRY 入核抑制 CLOCK-BMAL1,并在降解后使其恢复活性,形成约 24 h 的循环^[12-13]。此外,次

级反馈回路如核受体亚家族(reverse strand of the avian erythroblastosis virus oncogene homologs, REV-ERBs)和类维生素相关孤儿受体(retinoid-related orphan receptors, RORs)调控 BMAL1 的节律表达,进一步稳定振荡^[14-15]。昼夜节律控制着机体生理稳态,在卵巢功能障碍、肝癌、肥胖症等各种疾病的发生发展中起关键作用^[16]。最近的研究显示,PCOS 女性的卵巢颗粒细胞中存在全基因组昼夜节律的紊乱,且时钟基因可以作为治疗 PCOS 中高雄激素症和胰岛素抵抗的关键靶点^[17-18]。

生物钟系统是调节哺乳动物体内昼夜节律的基础,见图 1。

2 生物钟与 PCOS 的关系

2.1 生物钟调控线粒体功能

线粒体功能障碍与 PCOS 的发生发展密切相关。线粒体作为高度动态的细胞器,通过适应性地改变形态和位置以确保代谢稳态系统的正常运行和细胞生物功能的正常发挥。而线粒体突变、线粒体自噬失调、ATP 合成减少及活性氧累积等因素会导致多种代谢紊乱(如高雄激素血症、胰岛素抵抗、高雄激素血症性不育和卵巢功能障碍等),而这些均被认为是 PCOS 的关键特征^[19]。通过生化分离线粒体并进行蛋白质组学分析发现,约 38% 的线粒体蛋白呈现 24 h 周期性振荡表达。生物钟能够调节线粒体代谢及抗氧化酶的表达与活性。近期研究表明,肝脏生物钟核心调控因子 BMAL1 能够通过调控线粒体功能的昼夜节律性变化,从而预先适应机体的营养供应^[20]。而 BMAL1 功能缺失会加剧线粒体功能障碍、能量应激及缺氧诱导因子-1 α 依赖的代谢重编程^[21]。限时进食(time-restricted eating, TRE)是在不减少热量摄入的情况下,将总进食时间限制在活跃期的 8~12 h。TRE 能强化外周器官生物钟节律,使其与中枢同步。研究表明,TRE 通过改善线粒体功能,缓解 18~31 岁的 PCOS 女性症状^[22]。综上,生物钟紊乱会造成线粒体功能障碍,导致代谢紊乱,促使 PCOS 的发生发展,通过调整生物钟,能够纠正线粒体功能障碍,从而改善 PCOS 的核心病理特征。

2.2 生物钟影响肠道菌群

肠道菌群失调是 PCOS 病程进展的重要因素之一。肠道菌群通过参与性激素调节、免疫功能、代谢稳态等途径影响诸如 PCOS 在内的多种生殖内分泌疾病的进展。生物钟紊乱会削弱肠道微生物群及

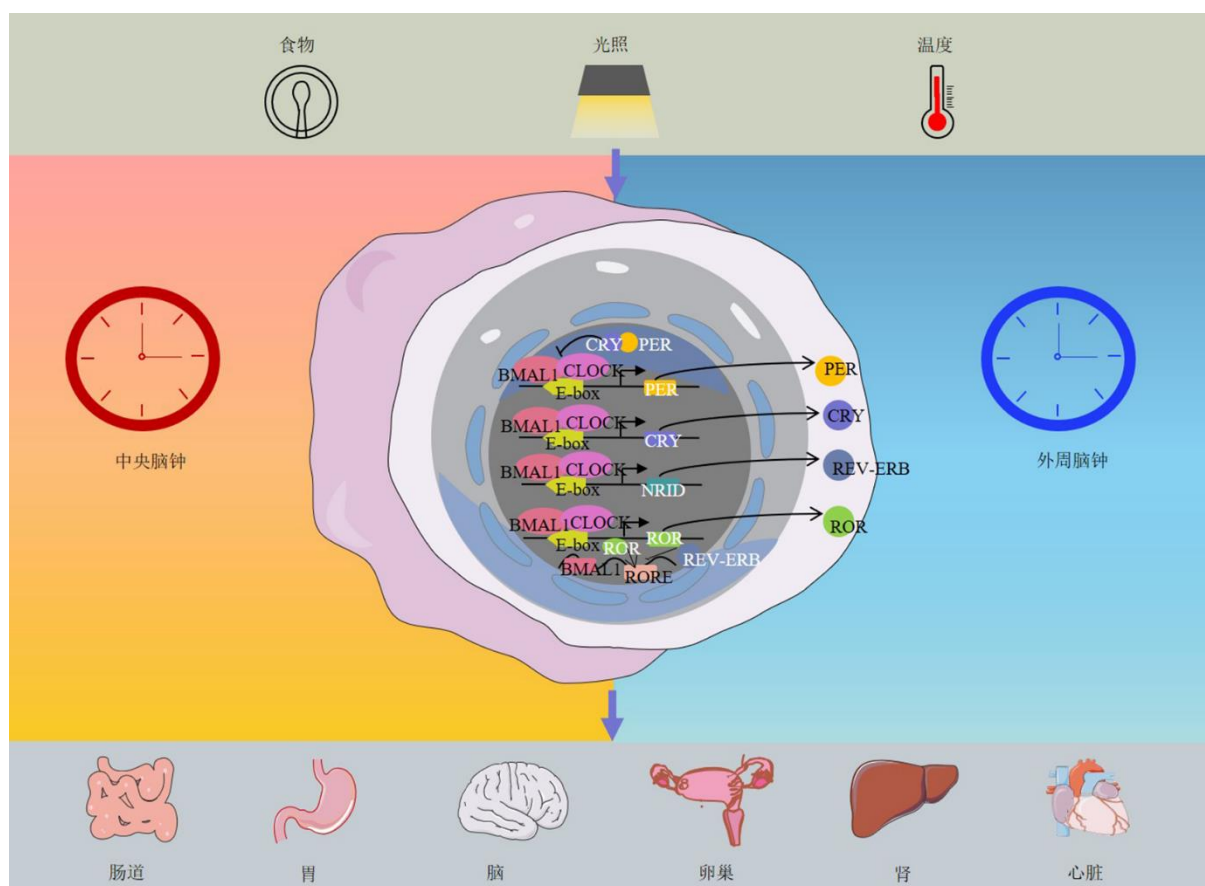


图 1 生物钟系统调节哺乳动物体内昼夜节律

Fig. 1 Circadian clock system regulates circadian rhythms in mammals

其代谢物的生理振荡，核心生物钟（如 PER1/2、BMAL1）的基因突变也会导致肠道菌群失调及肠道细菌的昼夜节律紊乱^[23-24]。研究显示，正常野生型小鼠肠道菌群 Muribaculaceae、毛螺菌科（Lachnospiraceae）、黏附乳杆菌属 *Ligilactobacillus*、叶绿体属 *Chloroplast*、阿克曼菌属 *Akkermansia* 在 24 h 内呈节律性振荡，但模拟社会时差后，除了 *Ligilactobacillus* 外，其余 4 种微生物群落的丰度皆失去了正常的规律性波动。靶向代谢组学结果显示，模拟社会时差小鼠、BMAL1^{-/-}小鼠、PER1^{-/-}PER2^{-/-}小鼠肠道菌群中胆汁酸的组成与 WT 小鼠有显著差异^[25]。此外，持续时差会导致小鼠肠道菌群节律和组成改变，如乳酸杆菌、瘤胃球菌、变形菌门等数量减少，普雷沃氏菌和梭杆菌门数目增加^[26]。相似的是，PCOS 动物模型中的乳酸杆菌、瘤胃球菌减少而普雷沃氏菌增加，在全肠道移植和乳酸杆菌治疗后，肠道微生物群的组成和数目得到了恢复^[27]。上述结果表明生物钟影响了肠道微生物群，通过干预肠道微生物群能治疗 PCOS。

2.3 生物钟调控炎症反应

研究表明 PCOS 是一种慢性低度炎症疾病。PCOS 患者具有白细胞计数增加、C 反应蛋白、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、IL-18、单核细胞趋化蛋白-1 和巨噬细胞炎症蛋白-1 水平升高的特点^[28]。并且这些物质会诱发胰岛素抵抗和高雄激素血症，而慢性低度炎症、胰岛素抵抗和高雄激素血症在 PCOS 的病理过程中相互作用，可能导致严重的妊娠并发症。炎症反应的强度与节律受生物钟精密调控。巨噬细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞都有自主的生物钟，且呈现每日的节律性活动。因此，炎症反应强度和特征会因昼夜节律的不同阶段而出现一定的变化。核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）是一类与细胞炎症密切相关的转录因子复合体，抑制 NF- κ B 通路能下调肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、IL-6 等促炎因子表达，起到保护卵巢功能的作用^[29]。由 BMAL1/CLOCK 构成的经典昼夜节律循环能调控 NF- κ B 的激活过程，从而进一步调节炎症反应^[30]。

CRY 蛋白是关键炎症负调控因子, 缺失 CRY 会持续激活促炎因子的表达, 而过表达 CRY1 能抑制 NF- κ B 和环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 信号通路, 降低 IL-6 和 TNF- α 水平, 减轻炎症反应^[31-32]。研究发现, 规律的力量训练通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶/NF- κ B 通路减轻全身炎症水平, 缓解代谢紊乱疾病^[33]。

2.4 生物钟调节脂肪组织功能紊乱

脂肪组织的过度堆积及脂肪组织功能紊乱会直接导致 PCOS 及其代谢并发症的形成。约 75% 的 PCOS 患者超重或肥胖, 且在患有 PCOS 的正常和超重女性中均可观察到中心型肥胖。中心型肥胖易诱发慢性炎症、胰岛素抵抗和高雄激素血症, 共同促进 PCOS 的发生和发展。棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 能够改善 PCOS 小鼠的葡萄糖抵抗和胰岛素抵抗^[34-35]。并且有研究表明, PCOS 动物模型中 BAT 活性降低, 而通过活化 BAT 能显著

改善 PCOS 大鼠的高雄激素症、卵巢无周期性及多囊卵巢特征^[36]。生物钟通过重塑脂肪组织节律以改善 POCS 病理, 如生物钟直接调控参与脂肪分解和脂肪生成的关键酶^[37]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是脂肪细胞分化的必需转录因子, PER2 通过阻止 PPAR γ 核转位, 减少与靶基因启动子的结合而发挥抑制作用, 使脂肪组织减少^[38]。此外, 通过过表达 BMAL1 来增强脂肪细胞的昼夜节律, 能够减轻高脂饮食喂养期间的小鼠体质量增加并改善代谢并发症^[39]。运动训练是 PCOS 患者的主要生活方式干预。一项随机对照试验发现, 每周 3 次的高强度间歇训练, 连续 8 周, 能改善 PCOS 患者胰岛素抵抗、内脏脂肪含量及动脉粥样硬化指数, 并降低代谢并发症风险^[40]。

生物钟调控 PCOS 的机制见图 2。

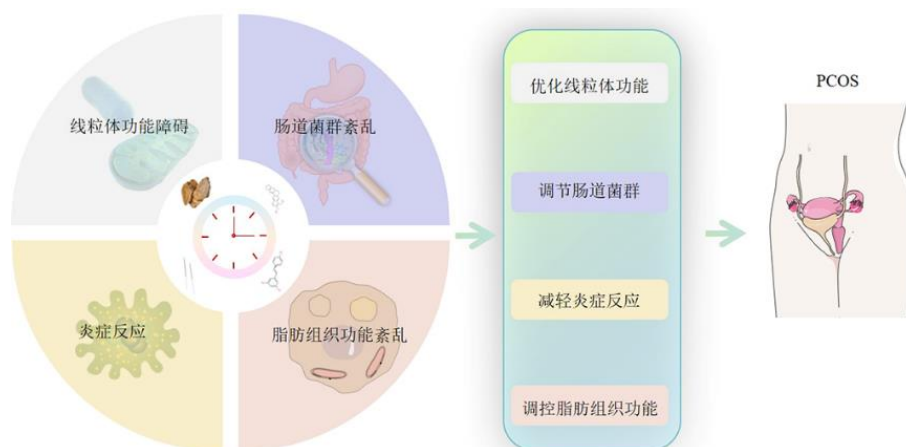


图 2 生物钟调控 PCOS 的机制

Fig. 2 Mechanisms of biological clock regulation in PCOS

3 女性生殖与中医时间医学的相关性

中医时间医学是在中医阴阳五行理论指导下, 以“天人相应”的整体观为基础, 顺应自然之势及时间变化规律, 研究防病治病的中医思维方法^[41]。女性正常的生殖系统具有精准的节律性, 与阴阳消长、气血盈亏转化的周期相关。《素问·上古天真论》云: “女子, 二七而天癸至, 七七, 任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭”, 先天精气蓄积, 阴阳和合天癸生, 女性生殖功能成熟, 形成 28 d 左右的月经周期。这种由天癸驱动的、与阴阳消长同步的精准月节律, 本质上与现代生物学所揭示的生物钟调控机制高度契合。从行经期开始, 重阳转阴, 经血按时排出; 经后期, 阴长阳消, 经血逐渐充盈, 子宫开始藏而

不泄; 经间期, 重阴转阳, 排出卵子以受孕; 再次进入经前期, 阳长阴消, 出现转化活动, 又一次开始新周期运动。从天癸至, 月经周期运动周而复始, 到天癸竭, 生殖功能随之减退。PCOS 归属中医“月经后期”“闭经”“崩漏”“不孕”等范畴。若肾阴精亏虚, 癸水不充, 月经难至, 周期延长, 导致 PCOS、不孕等疾病出现。阴虚及阳, 阳亏则痰湿生, 下注于腰腹则发为肥胖, 形成“窠囊之痰”则卵巢呈多囊样改变。此外, 按照子午流注理论, 气血根据 12 时辰中阴阳的盛衰而呈现相应的盈亏变化, 与生物钟调控的全身及卵巢局部的昼夜节律高度一致。SCN 协调卵巢等外周时钟, 使颗粒细胞中的 CLOCK、BMAL1 等基因呈现昼夜振荡, 调控激素

合成与分泌的节律性。PCOS 患者阴阳消长转化失利,日节律和月节律紊乱,进而导致月经周期消失,生殖功能障碍。调查显示,夜班工作与 PCOS 存在显著关联的特征,卵巢颗粒细胞中存在全基因组的节律紊乱。患有 PCOS 的女性更易出现睡眠障碍,且不良的睡眠状况进一步导致 PCOS 的恶化,改善睡眠,调整生活方式可以作为干预 PCOS 的有效措施之一^[42-43]。

4 中医药调控生物钟防治 PCOS

4.1 中药有效成分

4.1.1 黄酮类 川陈皮素和橘皮素是存在于陈皮、青皮、枳壳中的一类多甲基黄酮类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化及维持代谢稳态和改善线粒体功能。川陈皮素可显著增加小鼠外周组织中 PER1 的表达,调节外周生物钟^[44]。Shinozaki 等^[45]利用 (PER2::LUC) 报告基因小鼠胚胎成纤维细胞模型,检测 18 种黄酮类化合物对昼夜节律的影响,发现川陈皮素和橘皮素能够通过细胞外调节蛋白激酶依赖途径调控 PER2 节律,并显著增强生物钟振幅、延长其周期。柚皮素是一种广泛存在于柑橘类水果及药用植物中的二氢黄酮类化合物,具有减轻胰岛素抵抗、抗炎、调脂、抗氧化、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化等作用。Wu 等^[46]以来曲唑为造模剂构建 PCOS 大鼠,发现柚皮素能增加卵巢和结肠组织中沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 表达,影响肠道微生物菌群,改善激素水平,减轻卵巢功能障碍。SIRT1 通过去乙酰化 BMAL1 和 CRY1,调控其蛋白稳定性及下游基因转录,进而影响生物钟功能。PCOS 大鼠 CLOCK、BMAL1、PER 表达异常,且母体昼夜节律紊乱会导致雌性后代卵巢 CYP17A1 及 CLOCK、CRY1、NR1D2、PER2 表达下降,卵巢功能受损^[47]。Rashid 等^[48]发现柚皮素可回调在 PCOS 大鼠模型中失调的 CYP17A1 表达,减少囊性卵泡数量和雄激素含量。因此推测柚皮素可能通过调节 CYP17A1 间接影响生物钟基因治疗 PCOS,但仍需进一步的实验证实。雌激素会改变机体生物钟基因节律的起始时间和表达。如雌激素通过介导雌激素受体直接调控子宫组织 PER2 的表达节律,从而导致下游节律基因变化^[49]。甘草素是甘草主要活性成分之一,在抗炎、抗氧化、缓解女性经期不适等方面具有良好作用。甘草素可显著改善来曲唑诱导 PCOS 大鼠的卵巢组织形态,调节雌激素分泌,改善 PCOS 的病理特征^[50]。

4.1.2 生物碱类 小檗碱是一种异喹啉类生物碱,存在于黄连、黄柏、三颗针等药用植物中,具有调节血脂、抗炎、保护神经、调节生物钟、抗胰岛素抵抗等活性,这些作用机制广泛参与代谢紊乱及炎症反应过程。临床研究显示小檗碱能够改善 PCOS 患者胰岛素抵抗、代谢异常、激素紊乱、多毛症和痤疮^[51-53]。肥胖是促使 PCOS 病情进展的重要因素之一,且一项质量指数与 PCOS 临床指标的相关性研究显示,PCOS 超重或肥胖的总发病率高达 60% 以上^[54]。PCOS 患者血清中成纤维细胞因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 含量显著高于健康人,而 PCOS 患者中肥胖人群 FGF21 水平明显高于非肥胖人群^[55]。小檗碱通过调节 BAT 中的分子时钟蛋白 BMAL1 来刺激 FGF21 的表达,并逆转高脂肪饮食引起的肥胖^[56]。实验表明小檗能够在体内外通过激活 CLOCK 和 BMAL1 的表达,恢复代谢紊乱,氧化还原平衡和正常的昼夜节律^[57]。此外,REV-ERB α 已被证实是昼夜节律系统与炎症反应之间的重要整合因子,小檗碱是人源 REV-ERB α 的激动剂,通过激活 REV-ERB α 抑制其靶基因 NOD 样受体热蛋白结构域 3 和 BMAL1 的转录和表达,缓解炎症反应^[58-59]。

4.1.3 多酚类 白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物,存在于虎杖、藜芦等植物种,具有调控细胞自噬、纠正内分泌紊乱、改善糖脂代谢等作用。白藜芦醇作为一种卵巢保护剂,能够改善 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞线粒体的形态和功能,促进颗粒细胞增殖,并缓解卵巢组织的炎症和氧化反应^[60-61]。白藜芦醇是 SIRT1 的激动剂,而 SIRT1 除了去乙酰化 BMAL1 外,还是 ROR、PER2 和 CRY1 转录所必需的^[62]。白藜芦醇通过调节卵巢组织中 SIRT1 表达,缓解 PCOS 大鼠排卵周期的紊乱,并改善颗粒细胞层^[63]。此外,体外实验显示,白藜芦醇能逆转由脂肪酸降低的 BMAL1、CLOCK 和 SIRT1 蛋白表达水平^[64]。葡萄籽原花青素提取物 (grape-seed procyanidin extract, GSPE) 是从葡萄籽中提炼出来的天然多酚类化合物,能够抑制卵巢衰老,改善 PCOS。研究发现,GSPE 能够恢复肝脏时钟基因 (BMAL1、PER2、CRY1、ROR α) 的节律,并在夜间给药时更明显,进而恢复代谢相关疾病^[65]。姜黄素是一种从姜黄根茎中提取的亲脂性多酚,具有抗炎、抗癌、抗糖尿病和抗衰老的作用。Zhang 等^[66]通过 sc 脱氢表雄酮建立 PCOS 大鼠模型,连续 ig

姜黄素 21 d 后发现,姜黄素能够上调卵巢组织中 PPAR γ 水平,削弱胰岛素抵抗,下调血清雌二醇、促黄体生成素、睾酮及促黄体生成素/促卵泡激素的值,改善卵巢形态和氧化应激能力。PPAR γ 通过抑制 REV-ERB α 表达,动态调节生物钟基因转录活性。此外,姜黄素能调节中年大鼠 SCN 中 PER1、PER2、CRY1、CRY2 的相位及 PER2 的每日振幅^[67]。

4.1.4 其他 海参皂苷是海参、梅花参的成分,具有较高的食用和药用价值,能够抑制脂肪堆积、调节血糖、改善高血脂和脂肪肝等。海参皂苷能影响大脑和肝脏组织中生物钟基因的每日表达模式,如海参皂苷可明显调节大脑中央时钟基因 (*CLOCK*、*BMAL1*、*CRY1*、*CRY2* 和 *PER2*) 的表达趋势,并轻微调节肝脏时钟基因 (*CLOCK*、*BMAL1*、*CRY2*) 的表达^[68]。海参皂苷 1、2 $\mu\text{g/mL}$ 能够促进小鼠卵泡的生长,减轻氧化应激及炎症因子的表达^[69]。但是海参皂苷是否通过调控生物钟功能进而保护卵巢组织防治 PCOS 有待进一步实验验证。褪黑素是由松果体分泌的一种神经激素,同时还存在于酸枣仁、五味子、茯苓、远志等中药中,具有广泛的生物活性。褪黑素能够通过调节 *BMAL1*、*PER1* 和 *PER2* 缓解 PCOS 大鼠高胰岛素血症和高雄激素血症,还能控制细胞周期、存活、修复机制等生理过程^[18,70]。缺乏褪黑素会造成大鼠卵丘-卵母细胞复合体中 *CLOCK* 的 mRNA 水平降低,进而导致卵巢退化、卵泡数量增加等^[71]。外源性褪黑素能够通过调节 *CLOCK* 表达,从而调节线粒体自噬及与线粒体动态相关的蛋白,改善 PCOS 患者卵巢的线粒体功能障碍,并减少卵巢颗粒细胞中的细胞焦亡^[6]。

4.2 中药复方

中药复方治疗 PCOS 并非单靶点作用,而是通过多组分协同调控“生物钟-代谢-生殖轴”实现节律重建。中药名方能够逆转卵巢局部时钟基因振荡紊乱。国医大师夏桂成教授立足于时间医学,创立“调整月经周期节律法”,并首拟滋阴补阳方(滋阴方:当归、白芍、菟丝子等;补阳方:巴戟天、淫羊藿、补骨脂等)^[72]。研究表明,该方能显著改善 PCOS 患者不良症状,恢复月经周期,增加子宫内膜厚度,还能提高体外受精-胚胎移植治疗患者的胚胎质量,增加卵巢钟基因 *CLOCK*、*BMAL1*、*PER1* 的表达^[73-74]。经实验研究证实,滋阴补阳方能改善大鼠昼夜节律紊乱行为、卵巢形态和性激素水平^[75]。滋肾育胎丸由菟丝子、桑寄生、杜仲、巴戟天等药味组成,具

有健脾益肾、固元益气之功,能够改善卵巢功能,促进优势卵泡排出。罗元凯教授基于阴阳理论,应用滋肾育胎丸有效缓解阳虚阴盛型 PCOS 患者临床症状,改善褪黑素水平,恢复阴阳平衡和昼夜节律^[76]。复方通过调控腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 生物钟交叉通路调节下游代谢靶点,重建生殖稳态。八珍汤出自《正体类要》,具有补益气血、调理脾胃之功,白术附子汤出自《金匱要略》,能温阳散寒、健脾祛湿、通络止痛,合方后协同增效,增加了补虚和温通的作用。八珍汤合白术附子汤通过增加 PCOS 大鼠卵巢组织 AMPK、*GLUT4*、PPAR γ 基因和蛋白水平,改善糖代谢、雌激素水平,抑制 PCOS 疾病进展^[77]。AMPK 磷酸化通过磷酸化 *CRY1*、*BMAL1* 增强生物钟基因的转录活性。四物汤是养血活血的经典方,由当归、川芎、白芍、地黄 4 味药组成。刘亚敏等^[78]发现四物汤能改善 PCOS 大鼠性激素水平、胰岛素抵抗及卵巢囊性改变,与调节肝激酶 B1/AMPK 通路有关。LKB1 激活 AMPK 磷酸化 *CRY1*,解除对 *CLOCK*/*BMAL1* 的抑制,方中的地黄还能调节 SCN 中 *CLOCK* 和 *BMAL1* 的表达^[79]。此外,苍附导痰汤出自《丹溪心法》,常用于治疗痰湿阻滞所致的 PCOS、闭经、不孕症、肥胖、高脂血症等疾病,具有化痰燥湿、理气调经、健脾和胃的功效。一项单细胞 RNA 测序结果显示,*RORA*、*CYLD*、*ARPC3* 等基因是与肥胖型 PCOS 相关的潜在关键基因。其中 *RORA* 是 *RORs* 家族的核心成员,主导 *BMAL1* 的节律性^[80]。

4.3 针灸疗法

传统针灸理论中的子午流注学说与生物节律存在一定的内在联系,且大量研究证实针灸能通过调节生物钟基因的表达从而调整机体紊乱的昼夜节律。子午流注针刺能增加下丘脑 SCN 区域中 *CLOCK* 和 *BMAL1* 的 mRNA 表达。针灸已被广泛用于 PCOS 的临床防治,有研究证实针灸对于 PCOS 的并发症具有确切效果^[81-82]。关元穴是足三阴和任脉的交会穴,三阴交穴为足三阴经交会穴,二穴相配能补益气血、调和冲任。电针预处理关元穴和三阴交穴能调节子宫组织 *BMAL1* 的节律表达,改善种植窗口期促排大鼠的子宫组织形态和内分泌水平,提高子宫内膜容受性^[83]。刘春芬等^[84]应用定经汤联合毫针刺治疗肾虚肝郁型 PCOS 不孕患者,穴位选取内关、神门、照海、天枢、子宫、三阴交

等, 连续治疗 3 个月后发现, PCOS 不孕患者卵泡发育情况及睡眠质量均得到显著改善。但是 PCOS 患者睡眠好转与生殖功能改善的因果关系需要通过进一步实验加以验证。

5 结语与展望

PCOS 是一种复杂的生殖代谢疾病, 也是影响育龄期女性最常见的内分泌紊乱病症之一。生物钟通过精密调控线粒体功能、肠道菌群、炎症反应、脂肪组织功能, 共同构成 PCOS 病理演进的四维轴心网络。中医药干预在 PCOS 的防治中展现出独特优势。中药有效成分、中药复方及针灸疗法能够通过优化线粒体功能、调节肠道菌群、减轻炎症反应, 调控脂肪组织功能, 进而起到延缓 PCOS 病程进展的目的。当前研究的核心局限在于时空调控机制的解析不足及临床计时疗法范式的缺失。一方面, 生物钟基因如何特异性调控 PCOS 关键通路仍存有盲区。如 BMAL1 是否在特定时辰结合卵巢 StAR 基因启动子驱动性激素合成的时序性增加? 中药活性成分是否通过调控 CRY1 的昼夜核转位相位 (如核滞留时间延长), 抑制 BMAL1-StAR 轴从而降低性激素合成? 另一方面, 现有临床研究尚未将“治疗时机”纳入疗效评估体系, 并缺乏大规模、高质量的临床数据来支持中医疗法通过调控生物钟证实其疗效性和安全性。因此, 未来需要进一步探索中药、针灸等传统疗法靶向生物钟治疗 PCOS 的具体机制, 并加强临床试验。在机制层面, 利用空间多组学技术解析中药、针灸穴位刺激与卵巢生物钟响应的传导通路, 揭示“体表-内脏节律同步”的现代生物学基础; 在临床治疗层面, 构建中医计时疗法, 动态优化方剂给药时序, 并推动个体化诊疗, 推动中医药在 PCOS 临床治疗的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Witchel S F, Oberfield S E, Peña A S. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(8): 1545-1573.
- [2] 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.
- [3] Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 182: 27-36.
- [4] Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge [J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(7): 658-664.
- [5] Vatier C, Christin-Maitre S. Epigenetic/circadian clocks and PCOS [J]. *Hum Reprod*, 2024, 39(6): 1167-1175.
- [6] Chen W X, Zhang H Y, Guo B, et al. Melatonin refines ovarian mitochondrial dysfunction in PCOS by regulating the circadian rhythm gene *Clock* [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 104.
- [7] Johnson B S, Krishna M B, Padmanabhan R A, et al. Derailed peripheral circadian genes in polycystic ovary syndrome patients alters peripheral conversion of androgens synthesis [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(8): 1835-1855.
- [8] 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.
- [9] 王舒恒, 白帅东, 白雪, 等. 光遗传学技术在昼夜节律及相关疾病中的应用研究进展 [J]. *生命科学*, 2024, 36(7): 929-942.
- [10] Koronowski K B, Sassone-Corsi P. Communicating clocks shape circadian homeostasis [J]. *Science*, 2021, 371(6530): eabd0951.
- [11] Pelster B, Egg M. Multiplicity of hypoxia-inducible transcription factors and their connection to the circadian clock in the zebrafish [J]. *Physiol Biochem Zool*, 2015, 88(2): 146-157.
- [12] Mortimer T, Zinna V M, Atalay M, et al. The epidermal circadian clock integrates and subverts brain signals to guarantee skin homeostasis [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(6): 834-849.
- [13] Mortimer T, Smith J G, Muñoz-Cánoves P, et al. Circadian clock communication during homeostasis and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(4): 314-331.
- [14] Mohawk J A, Green C B, Takahashi J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 445-462.
- [15] Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β [J]. *Nature*, 2012, 485(7396): 123-127.
- [16] 张策, 时庆斌, 樊旭. 中医药调控生物钟防治代谢相关脂肪性肝病的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(10): 3688-3698.
- [17] Wang F F, Xie N N, Wu Y, et al. Association between circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(3): 771-781.
- [18] Li S, Zhai J Y, Chu W W, et al. Altered circadian clock as a novel therapeutic target for constant darkness-induced insulin resistance and hyperandrogenism of polycystic

- ovary syndrome [J]. *Transl Res*, 2020, 219: 13-29.
- [19] Siemers K M, Klein A K, Baack M L. Mitochondrial dysfunction in PCOS: Insights into reproductive organ pathophysiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13123.
- [20] Jacobi D, Liu S H, Burkewitz K, *et al.* Hepatic Bmal1 regulates rhythmic mitochondrial dynamics and promotes metabolic fitness [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 709-720.
- [21] Alexander R K, Liou Y H, Knudsen N H, *et al.* Bmal1 integrates mitochondrial metabolism and macrophage activation [J]. *eLife*, 2020, 9: e54090.
- [22] Shukla P, Melkani G C. Mitochondrial epigenetic modifications and nuclear-mitochondrial communication: A new dimension towards understanding and attenuating the pathogenesis in women with PCOS [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, 24(2): 317-326.
- [23] Khezri M R, Esmaeili A, Ghasemnejad-Berenji M. Role of Bmal1 and gut microbiota in Alzheimer's disease and Parkinson's disease pathophysiology: The probable effect of melatonin on their association [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(21): 3883-3893.
- [24] Fawad J A, Luzader D H, Hanson G F, *et al.* Histone deacetylase inhibition by gut microbe-generated short-chain fatty acids entrains intestinal epithelial circadian rhythms [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(5): 1377-1390.
- [25] Liu J L, Xu X, Rixiati Y, *et al.* Dysfunctional circadian clock accelerates cancer metastasis by intestinal microbiota triggering accumulation of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(6): 1320-1334.
- [26] Thaïss C A, Zeevi D, Levy M, *et al.* TransKingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis [J]. *Cell*, 2014, 159(3): 514-529.
- [27] Guo Y J, Qi Y E, Yang X F, *et al.* Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153196.
- [28] Armanini D, Boscaro M, Bordin L, *et al.* Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: Focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4110.
- [29] 田珈瑜. 归肾丸加味改善多囊卵巢综合征的作用机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [30] Xie M R, Tang Q M, Nie J M, *et al.* Bmal1-downregulation aggravates *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): e15-e29.
- [31] Narasimamurthy R, Hatori M, Nayak S K, *et al.* Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(31): 12662-12667.
- [32] Qin B, Deng Y L. Overexpression of circadian clock protein cryptochrome (CRY) 1 alleviates sleep deprivation-induced vascular inflammation in a mouse model [J]. *Immunol Lett*, 2015, 163(1): 76-83.
- [33] Botezelli J D, Coope A, Ghezzi A C, *et al.* Strength training prevents hyperinsulinemia, insulin resistance, and inflammation independent of weight loss in fructose-fed animals [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31106.
- [34] Yuan X X, Hu T, Zhao H, *et al.* Brown adipose tissue transplantation ameliorates polycystic ovary syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(10): 2708-2713.
- [35] Du L, Wang Y, Li C R, *et al.* Rat BAT xenotransplantation recovers the fertility and metabolic health of PCOS mice [J]. *J Endocrinol*, 2021, 248(2): 249-264.
- [36] Ye R C, Yan C L, Zhou H Q, *et al.* Brown adipose tissue activation with ginsenoside compound K ameliorates polycystic ovary syndrome [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(18): 4563-4574.
- [37] Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. Nutrients and the circadian clock: A partnership controlling adipose tissue function and health [J]. *Nutrients*, 2022, 14(10): 2084.
- [38] Grimaldi B, Bellet M M, Katada S, *et al.* PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(5): 509-520.
- [39] Hepler C, Weidemann B J, Waldeck N J, *et al.* Time-restricted feeding mitigates obesity through adipocyte thermogenesis [J]. *Science*, 2022, 378(6617): 276-284.
- [40] Mohammadi S, Monazzami A, Alavimilani S. Effects of eight-week high-intensity interval training on some metabolic, hormonal and cardiovascular indices in women with PCOS: A randomized controlled trial [J]. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 2023, 15(1): 47.
- [41] 王冕, 邢玉瑞. 近 40 年中医学“时”概念研究述评 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6340-6343.
- [42] Teo P, Henry B A, Moran L J, *et al.* The role of sleep in PCOS: What we know and what to consider in the future [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2022, 17(4): 305-318.
- [43] Simon S, Rahat H, Carreau A M, *et al.* Poor sleep is related to metabolic syndrome severity in adolescents with PCOS and obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): e1827-e1834.
- [44] Ryan C, Tahara Y, Haraguchi A, *et al.* Nobiletin stimulates adrenal hormones and modulates the circadian clock in mice [J]. *Nutrients*, 2024, 16(10): 1491.
- [45] Shinozaki A, Misawa K, Ikeda Y, *et al.* Potent effects of flavonoid nobiletin on amplitude, period, and phase of the circadian clock rhythm in PER2::LUCIFERASE mouse embryonic fibroblasts [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): 1-11.

- e0170904.
- [46] Wu Y X, Yang X Y, Han B S, *et al.* Naringenin regulates gut microbiota and SIRT1/PGC-1 α signaling pathway in rats with letrozole-induced polycystic ovary syndrome [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113286.
- [47] Guan Y J, Xu M L, Zhang Z, *et al.* Maternal circadian disruption before pregnancy impairs the ovarian function of female offspring in mice [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 864: 161161.
- [48] Rashid R, Tripathi R, Singh A, *et al.* Naringenin improves ovarian health by reducing the serum androgen and eliminating follicular cysts in letrozole-induced polycystic ovary syndrome in the Sprague Dawley rats [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 4018-4041.
- [49] Nakamura T J, Sellix M T, Menaker M, *et al.* Estrogen directly modulates circadian rhythms of PER2 expression in the uterus [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(5): E1025-E1031.
- [50] 江璐, 蔡冬明, 张海洲. 甘草素对来曲唑诱导的多囊卵巢综合征大鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(7): 791-794.
- [51] Li M F, Zhou X M, Li X L. The effect of berberine on polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance (PCOS-IR): A Meta-analysis and systematic review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2532935.
- [52] Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, *et al.* Berberine phospholipid is an effective insulin sensitizer and improves metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome: A one-group pretest-post-test explanatory study [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3665.
- [53] Di Pierro F, Sultana R, Eusaph A Z, *et al.* Effect of berberine phytosome on reproductive, dermatologic, and metabolic characteristics in women with polycystic ovary syndrome: A controlled, randomized, multi-centric, open-label clinical trial [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1269605.
- [54] 孟小钰, 侯丽辉, 孙淼, 等. 体重指数与多囊卵巢综合征临床指标的相关性研究 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(8): 75-78.
- [55] 潘洪娟, 王继东, 罗爽, 等. FGF21 在 PCOS 患者血清中的表达及意义 [J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(8): 600-603.
- [56] Hirai T, Mitani Y, Kurumisawa K, *et al.* Berberine stimulates fibroblast growth factor 21 by modulating the molecular clock component brain and muscle Arnt-like 1 in brown adipose tissue [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 165-176.
- [57] Ye C S, Zhang Y J, Lin S M, *et al.* Berberine ameliorates metabolic-associated fatty liver disease mediated metabolism disorder and redox homeostasis by upregulating clock genes: *Clock* and *Bmal1* expressions [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1874.
- [58] Zhou Z Y, Lin Y K, Gao L, *et al.* Circadian pharmacological effects of berberine on chronic colitis in mice: Role of the clock component REV-ERB α [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 172: 113773.
- [59] Wang S, Lin Y K, Yuan X, *et al.* REV-ERB α integrates colon clock with experimental colitis through regulation of NF- κ B/NLRP3 axis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4246.
- [60] Brenjian S, Moini A, Yamini N, *et al.* Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 83(1): e13186.
- [61] 胡俊, 马智, 张洪英, 等. 白藜芦醇改善多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢颗粒细胞线粒体功能和抑制凋亡的作用 [J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(3): 264-269.
- [62] Jung-Hynes B, Ahmad N. SIRT1 controls circadian clock circuitry and promotes cell survival: A connection with age-related neoplasms [J]. *FASEB J*, 2009, 23(9): 2803-2809.
- [63] Huo P, Li M, Le J H, *et al.* Resveratrol improves follicular development of PCOS rats via regulating glycolysis pathway and targeting SIRT1 [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2023, 69(2): 153-165.
- [64] Spaleniak W, Cuendet M. Resveratrol as a circadian clock modulator: Mechanisms of action and therapeutic applications [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(7): 6159-6170.
- [65] Rodríguez R M, Cortés-Espinar A J, Soliz-Rueda J R, *et al.* Time-of-day circadian modulation of grape-seed procyanidin extract (GSPE) in hepatic mitochondrial dynamics in *Cafeteria*-diet-induced obese rats [J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 774.
- [66] Zhang W, Peng C, Xu L, *et al.* The therapeutic effects of curcumin on polycystic ovary syndrome by upregulating PPAR- γ expression and reducing oxidative stress in a rat model [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1494852.
- [67] Kukkemane K, Jagota A. Therapeutic effects of curcumin on age-induced alterations in daily rhythms of clock genes and Sirt1 expression in the SCN of male Wistar rats [J]. *Biogerontology*, 2019, 20(4): 405-419.
- [68] Wen M, Cui J, Xu J, *et al.* Effects of dietary sea cucumber saponin on the gene expression rhythm involved in circadian clock and lipid metabolism in mice during

- nighttime-feeding [J]. *J Physiol Biochem*, 2014, 70(3): 801-808.
- [69] Moghadam F D, Baharara J, Balanezhad S Z, *et al.* Effect of *Holothuria leucospilota* extracted saponin on maturation of mice oocyte and granulosa cells [J]. *Res Pharm Sci*, 2016, 11(2): 130-137.
- [70] Hu Y J, Lv Y F, Long X Y, *et al.* Melatonin attenuates chronic sleep deprivation-induced cognitive deficits and HDAC3-Bmal1/clock interruption [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14474.
- [71] Coelho L A, Peres R, Amaral F G, *et al.* Daily differential expression of melatonin-related genes and clock genes in rat cumulus-oocyte complex: Changes after pinealectomy [J]. *J Pineal Res*, 2015, 58(4): 490-499.
- [72] 谈勇. 夏桂成妇科学术思想研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6): 541.
- [73] 唐培培, 赵娟, 谈勇, 等. 滋阴补阳方序贯法联合促排卵治疗肾虚型多囊卵巢综合征不孕症临床疗效 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7531-7534.
- [74] 李玉玲. 基于 ceRNA 网络探讨日节律紊乱对卵巢功能的影响及滋阴补阳方序贯的调治机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [75] 谈勇, 陈婕, 张玉涵, 等. 从生物钟对卵巢功能的影响探析调周法的科学内涵 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1080-1086.
- [76] 杨荣仙, 朱蕴璞. 基于阴阳节律理论探讨滋肾育胎丸对多囊卵巢综合征的治疗作用 [J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(9): 1793-1797.
- [77] 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 [J]. 天津医药, 2024, 52(2): 154-161.
- [78] 刘亚敏, 张明昊, 王瑾瑾, 等. 四物汤通过激活 LKB1/AMPK 通路对多囊卵巢综合征大鼠的改善作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(7): 895-903.
- [79] 杨伟丽, 刘艳蕊, 王芮, 等. 地黄对失眠小鼠视交叉上核生物钟基因 *Clock* 及 *Bmal1* 表达的影响 [J]. 河北中医药学报, 2022, 37(1): 32-36.
- [80] Liu D Q, Wei C F, Guan L, *et al.* Combining single-cell RNA sequencing and network pharmacology to explore the target of Cangfu Daotan Decoction in the treatment of obese polycystic ovary syndrome from an immune perspective [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1451300.
- [81] 沈文娟, 金宝, 潘瑜佳, 等. 针灸治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 3978-3981.
- [82] 申怡, 王静. 针灸调节下丘脑-垂体-卵巢轴治疗多囊卵巢综合征的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(5): 625-632.
- [83] 朱钱, 刘静玉, 郝赛楠, 等. 电针预处理对促排卵大鼠子宫组织核心时钟基因 *Bmal1* 表达节律的影响 [J]. 针刺研究, 2024, 49(7): 743-750.
- [84] 刘春芬, 易蕾, 苏小莉. 定经汤联合针刺疗法治疗肾虚肝郁型多囊卵巢综合征不孕患者的效果 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(15): 73-76.

[责任编辑 赵慧亮]