

黄芩苷对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗小鼠的影响及机制

徐艺文 石炜灵 王琰森 曾黎 刘美平^(通讯作者)

(长沙医学院 湖南长沙 410219)

【摘要】目的 探究黄芩苷对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗小鼠的影响及机制。方法 将40只小鼠随机分成正常组、模型组、二甲双胍组、黄芩苷组,药物干预4周后,比较4组小鼠血清中性激素指标含量、生化指标含量和空腹血糖含量。结果 造模后小鼠黄体生成激素(LuteinizingHormone, LH)、睾酮(Testosterone, T)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)含量显著上升,FSH、E2、HDL-C含量显著下降,药物干预后,二甲双胍组和黄芩苷组小鼠LH、T、TG、LDL-C、FBG含量显著下降,FSH、E2、HDL-C含量显著上升,黄芩苷组效果更优于二甲双胍组($P<0.05$)。结论 BAI可以调节性激素水平及血糖代谢,改善胰岛素抵抗情况,疗效确切,可为临床用药提供新思路。

【关键词】多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗;性激素;黄芩苷;生化指标

The effect and mechanism of baicalin on polycystic ovary syndrome with insulin resistance in mice

Xu Yiwen Shi Weiling Wang Yansen Zeng Li Liu Meiping^(corresponding authors)

(Changsha Medical College, Changsha, Hunan 410219)

[Abstract] Objective To investigate the effects and mechanisms of baicalin on polycystic ovary syndrome with insulin resistance in mice. Method: 40 mice were randomly divided into a normal group, a model group, a metformin group, and a baicalin group. After 4 weeks of drug intervention, the serum levels of neutral hormone indicators, biochemical indicators, and fasting blood glucose levels were compared among the 4 groups of mice. After modeling, the levels of luteinizing hormone (LH), testosterone (T), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and fasting blood glucose (FBG) in mice significantly increased, while the levels of FSH, E2, and HDL-C significantly decreased. After drug intervention, the levels of LH, T, TG, LDL-C, and FBG in the metformin group and baicalin group mice significantly decreased, while the levels of FSH, E2, and HDL-C significantly increased. The baicalin group had a better effect than the metformin group ($P<0.05$). Conclusion: BAI can regulate sex hormone levels and blood glucose metabolism, improve insulin resistance, and has a definite therapeutic effect, providing new ideas for clinical medication.

[Key words] polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Sex hormones; Baicalin; biochemical indicators

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种在育龄期女性中发病率高达5%~10%的常见妇科内分泌及代谢紊乱性疾病,其患病率逐年呈上升趋势,严重损害患者身心健康与生活质量^[1-2]。其以持续性无排卵、高雄激素血症及胰岛素抵抗(IR)为核心病理特征,显著增加患者罹患代谢综合征、2型糖尿病、心血管疾病、乳腺癌、子宫内膜癌及不孕症的风险^[3]。目前临床治疗PCOS-IR主要依赖药物干预,以二甲双胍等胰岛素增敏剂小分子药物为主,但激素类药物常伴随较多副作用,且存在停药后症状易复发的问題^[4]。在此背景下,中草药因其多活性成分、多靶点作用及不良反应较少的优势,在PCOS治疗领域受到广泛关注与应用^[5]。传统中药活性成分黄芩苷(baicalin, BAL)已被证实具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗病毒、减轻胰岛素抵抗和改善血脂异常等多种药理活性,显示出潜在治疗价值^[6]。本研究探讨黄芩苷对PCOS-IR小鼠的干预效果和机制,为补充或优化现有疗法提供理论支持。现报告如下。

1 实验材料

1.1 动物动物:

SD小鼠40只,月龄2~3月,体重70~100g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验开始前7天习惯新环境并进行标准饲养,饲养环境为温度(22~25℃)和湿度(50~60%)。本研究符合实验动物福利与伦理学要求,并经本院实验动物伦理委员会批准。

1.2 材料和仪器

1.2.1 主要试剂:

黄芩苷(购自西安赛德有机科技有限责任公司);二甲双胍缓释片(购自江苏恒瑞医药股份有限公司);脱氢表雄酮(购自上海联迈生物工程有限公司);小鼠雌二醇(Estradiol, E₂)、卵泡刺激素(Follicle-stimulatingHormone, FSH)、睾酮(Testosterone, T)、黄体生成激素(LuteinizingHormone, LH)通用ELISA试剂盒(购自武汉赛培生物科技有限公司)等。

1.2.2 主要仪器:

酶标分析仪(购自上海优选生物科技有限公司);血糖仪(购自三诺生物传感股份有限公司);形态学观测用显微镜(购自上海光谱有限公司);自动生化分析仪(购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。

1.3 造模和分组

1.3.1 造模方法^[7]:

小鼠正常喂养 7d 后,采用随机抽样法将 40 只 SD 小鼠中 30 只分出进行造模,根据小鼠体重计算小鼠注射 DHEA 溶剂量,通过颈背部皮下给药方式注射,正常组小鼠则按照同样方式注射油剂,1 次/d,连续 3 周。以光学显微镜连续监测 1 个动情周期内阴道涂片,若出现持续性阴道上皮角化且动情周期消失,即判定造模成功。

1.3.2 分组方法:

造模成功后,将造模成功小鼠分为模型组、二甲双胍组和黄芩苷组,模型组小鼠给予 50mg·kg⁻¹生理盐水灌胃,二甲双胍组小鼠给予 50mg·kg⁻¹二甲双胍水溶液灌胃,黄芩苷组小鼠给予 50mg·kg⁻¹黄芩苷溶液灌胃,每天 2 次,持续 4 周。未造模小鼠为正常组,不做任何处理。

1.4 指标收集

1.4.1 小鼠血清 E₂、FSH、T、LH 指标含量:检测各组小鼠血清中性激素相关的指标,用乙醚麻醉各组小鼠,取血 3ml,静置 30min 以上,3000rpm,离心 15min,取血清,按照试剂盒说明书,采用酶联免疫吸附法检测小鼠血清中 E₂、FSH、T、LH 含量。

1.4.2 小鼠血清生化指标和空腹血糖含量:用乙醚麻醉各组小鼠,取血 3ml,静置 30min 以上,3000rpm,离心 15min,取血清,使用血糖仪检测小鼠 FBG 含量,按照试剂盒检测方法用自动生化分析仪检测甘油三酯 (Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (High-density lipoprotein

cholesterol, HDL-C) 含量。

1.5 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。本研究所有计量资料均满足正态分布,采用均值±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。以 P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组小鼠血清 E₂、FSH、T、LH 指标含量的比较

结果显示,造模后小鼠 LH、T 水平与正常组小鼠比较显著上升,FSH、E₂水平与正常组小鼠比较显著下降,差异具有统计学意义 (<0.05)。药物干预后,二甲双胍组和黄芩苷组小鼠 LH (16.11±1.84)(10.29±1.30)、T (3.65±0.33)(2.74±0.15) 水平与模型组小鼠 LH (23.69±2.59)、T (4.32±0.40) 水平比较显著下降,黄芩苷组小鼠 LH、T 水平下降幅度显著大于二甲双胍组小鼠;二甲双胍组和黄芩苷组小鼠 FSH (3.27±1.16)(4.40±1.62)、E₂ (130.25±10.74)(146.82±12.40) 水平与模型组小鼠 FSH (2.13±1.29)、E₂ (104.23±8.62) 水平比较显著上升,黄芩苷组小鼠 FSH、E₂ 水平上升幅度显著大于二甲双胍组小鼠 (P<0.05),说明二甲双胍和黄芩苷均能调控小鼠性激素表达水平,黄芩苷调控效果更好。具体见表 1。

表 1 四组小鼠血清 E₂、FSH、T、LH 指标含量的比较 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	LH (mg/ml)	FSH (ng/ml)	E ₂ (pg/ml)	T (ng/ml)	LH/FSH
正常组	9.68±1.07	6.02±1.44	162.85±10.41	2.03±0.24	1.60±0.23
模型组	23.69±2.59 [*]	2.13±1.29 [*]	104.23±8.62 [*]	4.32±0.40 [*]	10.52±1.24 [*]
二甲双胍组	16.11±1.84 ^{*#}	3.27±1.16 ^{*#}	130.25±10.74 ^{*#}	3.65±0.33 ^{*#}	4.93±0.76 ^{*#}
黄芩苷组	10.29±1.30 ^{*#▲}	4.40±1.62 ^{*#▲}	146.82±12.40 ^{*#▲}	2.74±0.15 ^{*#▲}	2.34±0.49 ^{*#▲}
四组比较: F (P)	131.204 (<0.05)	14.292 (<0.05)	55.495 (<0.05)	116.007 (<0.05)	271.394 (<0.05)

注: *表示与正常空白组比较有统计学意义 <0.05; #表示与模型组比较有统计学意义 <0.05; ▲表示与二甲双胍组比较有统计学意义 <0.05;

2.2 四组小鼠血清生化指标和空腹血糖指标含量的比较

结果显示,造模后小鼠 TG、LDL-C、FBG 水平于正常组小鼠比较显著上升, HDL-C 水平于正常组小鼠比较显著下降,差异具有统计学意义 (<0.05)。药物干预后,二甲双胍组和黄芩苷组小鼠 TG (2.54±0.75)(1.42±0.29)、LDL-C (0.60±0.11)(0.42±0.08)、FBG (8.25±1.04)(6.77±0.92) 水平与模型组小鼠 TG (3.18±0.81)、LDL-C (1.03±0.27)、

FBG (15.09±2.34) 水平比较显著下降,黄芩苷组小鼠 TG、LDL-C、FBG 水平下降幅度显著大于二甲双胍组小鼠;二甲双胍组和黄芩苷组小鼠 HDL-C (0.89±0.18)(1.06±0.20) 水平与模型组小鼠 HDL-C (0.63±0.11) 水平比较显著上升,黄芩苷组小鼠 HDL-C 水平上升幅度显著大于二甲双胍组小鼠 (P<0.05),说明二甲双胍和黄芩苷均能调控血脂水平和空腹血糖水平,黄芩苷调控效果更好。具体见表 2。

表 2 四组小鼠血清生化指标和空腹血糖指标含量的比较 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	TG (mmol·L ⁻¹)	LDL-C (mmol·L ⁻¹)	HDL-C (mmol·L ⁻¹)	FBG (mmol·L ⁻¹)
正常组	0.72±0.15	0.28±0.04	1.25±0.27	5.61±0.74
模型组	3.18±0.81 [*]	1.03±0.27 [*]	0.63±0.11 [*]	15.09±2.34 [*]
二甲双胍组	2.54±0.75 ^{*#}	0.60±0.11 ^{*#}	0.89±0.18 ^{*#}	8.25±1.04 ^{*#}
黄芩苷组	1.42±0.29 ^{*#▲}	0.42±0.08 ^{*#▲}	1.06±0.20 ^{*#▲}	6.77±0.92 ^{*#▲}
四组比较: F (P)	36.763 (<0.05)	45.659 (<0.05)	17.609 (<0.05)	90.713 (<0.05)

注: *表示与正常空白组比较有统计学意义 <0.05; #表示与模型组比较有统计学意义 <0.05; ▲表示与二甲双胍组比较有统计学意义 <0.05;

3 讨论

多囊卵巢综合征在临床上以不孕、月经异常、肥胖、卵巢多囊样变、高雄激素血症、胰岛素抵抗及性激素紊乱等为典型表现。IR 其核心机制是由于机体对葡萄糖的摄取、利用及清除能力不足,导致被迫分泌大量胰岛素维持血糖稳态,引发高胰岛素血症,作用于卵巢与肾上腺,从而影响性激素代谢^[8-9]。胰岛素通过激活卵巢鞘膜细胞受体及下游信号通路,强力刺激卵巢睾酮合成,并增强颗粒细胞自主性雄激素生成能力;同时提升肾上腺对 ACTH 的敏感性,导致雄激素过度累积。雄激素的过度累积直接刺激卵巢滤泡囊肿形成,并通过干扰下丘脑-垂体轴功能,诱发 GnRH 脉冲频率异常增高,驱动 LH 持续过量释放,形成恶性循环,加剧排卵障碍及高雄激素临床表现^[10-11]。

研究结果显示,模型组小鼠性激素水平与正常组小鼠水平有显著差异,二甲双胍和黄芩苷干预后性激素水平趋向正常。正常生理状态下,卵巢功能受性激素精密调控,垂体分泌 FSH 启动卵泡发育,促使卵巢颗粒细胞合成 E2,当 E2 达到峰值时,其与抑制素协同负反馈抑制垂体 FSH 分泌,同时正反馈促进 LH 释放, LH 达到峰值时刺激颗粒细胞生成雄激素作为芳香化酶底物,刺激机体产生排卵反应, LH

水平回落, FSH 分泌周期重启以启动新卵泡募集^[12]。而在 PCOS-IR 病理状态下,该调控轴显著紊乱,表现为血清 LH、T 水平及 LH/FSH 比值异常升高,同时 FSH 和 E2 水平显著降低,导致卵泡发育停滞、排卵障碍及高雄激素血症。二甲双胍和黄芩苷干预后小鼠性激素水平趋向正常,黄芩苷调控性激素水平效果更好,说明黄芩苷能有效修复下丘脑-垂体-卵巢轴功能,促进卵泡正常发育与排卵,帮助卵巢功能恢复及动情周期重建。研究结果显示,模型组小鼠血脂和空腹血糖水平与正常组小鼠水平有显著差异,二甲双胍和黄芩苷能调控小鼠血脂和空腹血糖水平。胰岛素抵抗是由于胰岛素信号通路障碍、胰岛素分泌不足、肝脏胰岛素利用效率下降及肝糖异生功能受损。血糖稳态的维持主要依赖于胰岛 β 细胞的功能,其通过分泌胰岛素促进葡萄糖转化为糖原以调控血糖水平,还可诱导合成糖酵解途径的关键限速酶——丙酮酸激酶,化磷酸烯醇式丙酮酸生成丙酮酸并产生 ATP。高血糖状态会刺激肝脏 TG 和总胆固醇合成并降低 HDL-C 生成,导致脂代谢紊乱及肝脏游离脂肪酸蓄积,损害肝脏 VLDL 合成代谢,加速胆固醇从 HDL 向 VLDL 的转移,致使 HDL 水平降低。黄芩苷组小鼠血脂和空腹血糖水平均优于二甲双胍组小鼠,说明黄芩苷能调控胰岛 β 细胞,激活限速酶活性,调控胰岛素信号通路,提高胰岛素水平,改善胰岛素抵抗情况。

参考文献:

- [1]刘双萍,李钦,孙艳艳,等.中医药治疗多囊卵巢综合征的临床应用进展[J].甘肃医药, 2025, 44 (5): 396-400.
- [2]阿丽米热木·塔西买买提, 芦艳丽.中医药治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J].中外医学研究, 2025, 23 (6): 167-170.
- [3]康宝文,陈萍,徐广立,等.中药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J/OL].辽宁中医药大学学报, 1-14[2025-07-29].
- [4]李易帆.二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的效果及对胰岛素抵抗的影响[J].临床合理用药, 2024, 17 (32): 121-123.
- [5]张婉玉,刘理凤,马呈呈,等.中药单体对多囊卵巢综合征治疗作用及作用机制研究进展[J].世界中医药, 2025, 20 (2): 350-353.
- [6]石百超,常惠,王宇,等.中药天然产物治疗多囊卵巢综合征慢性炎症的研究进展[J].中华中医药杂志, 2024, 39 (8): 4282-4290.
- [7]蒋荣,刘国兵,侯静,等.黄芩苷对 PCOS 大鼠体内雌激素、CRP 及卵巢组织中 caspase-3 表达的影响[J].遵义医科大学学报, 2021, 44 (4): 440-445.
- [8]范文琛,马惠,丁永芬,等.中医药治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症相关机制的研究进展[J/OL].中国实验方剂学杂志, 1-18[2025-07-29].
- [9]张丽.多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的诊断方法及治疗策略[J].实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10 (26): 45-47.
- [10]Xiaoyuan X, Xiaohua X, Xiaoshuang W, et al.Baicalin suppress the development of polycystic ovary syndrome via regulating the miR-874-3p/FOXO3 and miR-144/FOXO1 axis[J].Pharmaceutical biology, 2023, 61 (1): 878-885.
- [11]谢磊,刘晓丽,葛静,等.黄芩苷联合二甲双胍对多囊卵巢综合征大鼠内分泌、炎症因子和胰岛素抵抗的影响及其机制[J].吉林大学学报(医学版), 2021, 47 (3): 623-629.
- [12]李雅清,王兴旺,刘英,等.黄芩甲苷对多囊卵巢综合征小鼠性激素水平及卵巢衰老的影响[J].山西医科大学学报, 2024, 55 (8): 1017-1023.

作者简介:徐艺文(2003年-),汉族,女,籍贯:广东省广州市,本科,研究方向:中草药干预多囊卵巢综合征的机制研究;通讯作者:刘美平(1982年11月-),汉族,女,籍贯湖南省岳阳市,硕士研究生,副教授。

项目编号:2024 年度湖南省大学生创新训练计划项目(湘教通〔2024〕191号-5218)