

本文引用: 张 森, 徐淑颖, 徐海鹏, 孟祥瑞, 王丽娜, 张 阳. 基于“脾肾互赞”理论探讨内质网应激在多囊卵巢综合征中的作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(5): 939-944.

基于“脾肾互赞”理论探讨内质网应激在多囊卵巢综合征中的作用

张 森¹, 徐淑颖¹, 徐海鹏¹, 孟祥瑞¹, 王丽娜², 张 阳^{2*}

1. 辽宁中医药大学第一临床学院, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

[摘要] 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的生殖内分泌系统疾病,其发病机制尚未完全明确。内质网应激(ERS)通过未折叠蛋白质应答信号通路参与 PCOS 的发生发展,与颗粒细胞凋亡、雄激素过多、慢性炎症及胰岛素抵抗等病理过程密切相关。ERS 具有保护细胞与促细胞凋亡的双向作用,与中医“脾肾互赞”理论中二者在生理条件下维持机体健康及病理状态下互损导致机体损伤的机制具有相似性。脾肾亏虚可导致细胞内环境紊乱,从而诱发 ERS,而 ERS 的持续激活又进一步加重 PCOS 的代谢与生殖功能障碍。本文从“脾肾互赞”理论出发,挖掘 ERS 在 PCOS 发病机制中的作用,以期研究二者联系,并探讨补肾健脾法调控 ERS 改善 PCOS 的作用机制,为 PCOS 的治疗提供新的思路和方法。

[关键词] 脾肾互赞; 多囊卵巢综合征; 内质网应激; 未折叠蛋白质应答; 补肾健脾法

[中图分类号] R271.1

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.05.023

The role of endoplasmic reticulum stress in polycystic ovary syndrome based on the theory of "spleen-kidney mutual promotion"

ZHANG Miao¹, XU Shuying¹, XU Haipeng¹, MENG Xiangrui¹, WANG Lina², ZHANG Yang^{2*}

1. The First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China

[Abstract] Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common reproductive endocrine system disease, and its pathogenesis is not completely clear. Endoplasmic reticulum stress (ERS) is involved in the occurrence and development of PCOS through the unfolded protein response signaling pathway, which is closely related to the pathological processes such as granulosa cell apoptosis, excessive androgen, chronic inflammation, and insulin resistance (IR). ERS exhibits a dual role in protecting cells and promoting apoptosis. It shares mechanistic similarities with the theory of "spleen-kidney mutual promotion" in Chinese medicine, wherein spleen and kidney synergistically maintain the body health under physiological conditions, yet lead to mutual damage and contribute to disease progression under pathological states. Spleen and kidney deficiency can lead to intracellular environment disorder, and thus induce ERS, the continuous activation of which further aggravates the metabolic and reproductive dysfunction of PCOS. Based on the theory of "spleen-kidney mutual promotion", this paper explores the role of ERS in the pathogenesis of PCOS, in order to find the relationship between the two, and to explore the mechanism by which the kidney-tonifying and spleen-strengthening therapeutic method alleviates PCOS through regulation of ERS, so as to provide new ideas and methods for the treatment of PCOS.

[Keywords] spleen-kidney mutual promotion; polycystic ovary syndrome; endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; tonifying kidney and strengthening spleen method

[收稿日期] 2025-01-09

[基金项目] 辽宁省科技计划联合计划(2023JH2/101700220); 辽宁省教育厅 2022 高等学校基本科研项目的(LJKZZ20220107); 沈阳市科学技术计划-公共卫生研发专项(沈科发[2022]14号)。

[通信作者] * 张 阳, 男, 博士, 硕士研究生导师, E-mail: zy172888@126.com。

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌代谢紊乱性疾病,其病理特征包括高雄激素血症、排卵功能障碍及卵巢多囊样改变等。该疾病可导致胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、糖代谢异常、脂代谢紊乱,并增加2型糖尿病及心血管疾病的发生风险^[1]。基于PCOS的异质性,对其潜在机制进行深入研究并确立新颖有效的治疗方法非常重要^[2]。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是一种细胞应激反应,特征为内质网的过度收缩^[3]。研究表明,ERS途径在PCOS小鼠模型和人体中都被激活,通过影响颗粒细胞,导致PCOS的产生^[4]。中医学认为,PCOS与脾肾关系密切相关^[5],治疗当重视脾肾两脏。脾肾分别为人体的后天之本和先天之本。肾为元气之根,与女子经带胎产息息相关,肾精化生肾气可以激发脾阳运化之功。脾为气血生化之源,可以运化水谷精微输达于肾,充养肾中先天之精。基于“脾肾互赞”理论,先后天相滋,保证肾主生殖、脾主运化等功能正常运行。脾肾亏虚影响气血运行和卵子的生长发育,导致PCOS的发生发展。ERS在细胞稳态调控中呈现双向调节机制,该生物学特性与中医理论“脾肾互赞”具有相通性^[6-7]。生理状态下,脾肾协同调控机体稳态,类似于ERS维持细胞内环境稳定;病理状态下,脾肾两脏相互累及形成“先后天互损”的病机演变,恰与ERS从适应性保护向病理性凋亡转化的动态过程对应,且脾、肾功能失常及“脾肾互赞”失用所产生的病理因素也会引起ERS的发生^[8-9]。以“脾肾互赞”理论为切入点,对ERS与PCOS的发生发展关系进行探讨,并依据“脾肾互赞”理论论述运用补肾健脾法改善ERS,同时可以改善PCOS患者月经紊乱、IR和排卵功能障碍等临床表现,以期PCOS的治疗提供新的角度。

1 “脾肾互赞”理论来源及内涵

《素问·五脏生成篇》中“肾之合骨也,其荣发也,其主脾也”,《素问·玉机真藏论篇》中“弗治,则脾传之肾曰疝瘕”,《难经·五十三难》中“假令心病传肺,肺传肝,肝传脾,脾传肾,肾传心,一脏不再伤,故言七传者死也”,均阐述了脾肾之间生理、病理及传变的关联。李东垣在《脾胃论·阴阳寿夭论》中提出“地气者,人之脾胃也,脾主五脏之气,肾主五脏之精,皆上奉于天。二者俱主生化,以奉升浮,是知春生夏长,皆从胃中出也”,说明脾运化的水谷精微,一方面构成了肾藏精所需的物质基础,使肾精充盈;另一方

面,通过气血的化生,为肾提供营养物质,维系肾脏功能的正常运行。张介宾在《景岳全书·杂证谟·论脾胃》中记载:“盖人之始生,本乎精血之原;人之既生,由乎水谷之养。非精血无以充形体之基;非水谷无以成形体之壮。精血之司在命门,水谷之司在脾胃。故命门得先天之气,脾胃得后天之气也。是以水谷之海,本赖先天为之主,而精血之海,又必赖后天为之资。”说明脾与肾之间存在相互滋养与协同作用的关系,为“脾肾互赞”理论奠定基础。“脾肾互赞”理论来源于李中梓提出脾肾具有“相赞之功能”^[7]。对于两者的关系在《医宗必读·肾为先天本脾为后天本论》中载:“脾、肾者,水为万物之元,土为万物之母,二脏安和,一身皆治,百病不生。夫脾具土德。脾安则土为金母,金实水源,且土不凌水,水安其位,故脾安则肾愈安也。肾兼水火,肾安则水不挟肝上犯而凌土湿,火能益土运行而化精微,故肾安则脾愈安也……二脏有相赞之功能。”

经过历代医家的研究与探索,“脾肾互赞”理论体系逐步形成并完善,“互赞”中“互”意为相互,而“赞”意为辅佐协同^[10]。“脾肾互赞”是指脾肾之间在生理上能相辅相成、相互滋养、彼此促进,在病理上能相互影响,一方受损,则另一方必受累,互为因果的关系以及在治疗时见一脏病变则二脏同调的脾肾相求、相并互茂的关系^[11-12]。在传统五行理论中,脾属土,肾属水,脾土能克肾水,肾水又能侮脾土。而“脾肾互赞”强调的是脾肾之间的协同作用,即脾为后天之本,肾为先天之本,二者相互资生、相互促进,体现了中医整体观念和辨证论治的特色。

2 “脾肾互赞”理论与PCOS病机的相关性

中医学认为,PCOS的核心病位在肾、肝、脾三脏,其功能失调是致病的关键,进而引发痰湿、瘀血等病理产物生成,扰乱“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴平衡^[13],临床表现为月经紊乱、肥胖、排卵功能异常等。肾藏精是构成胚胎的原始物质,亦是维持人体生殖功能的根本,肾气充盛、肾精充足则天癸至,冲脉得盛,任脉得通,促使月经规律来潮。脾为气血生化之源,作为气机升降之枢纽协调人体气机运行,同时滋养并培育先天之元气,是维持各脏腑功能运行的根本动力,而脾为后天之本,在调节经血过程中也发挥关键作用^[14]。若脾肾功能障碍则会导致月经紊乱,经期不调。临床上,肥胖型PCOS较为多见。《石室秘录·痰病》记载:“肥人多痰,乃气虚也,虚则气不能营运,故痰生之。”肾为生痰之本,脾为贮痰之器。

《丹溪心法·子嗣》云：“肥盛妇人，禀受甚厚，恣于酒食之人，经水不调，不能成胎，谓之躯脂满溢，闭塞子宫。”脾肾亏虚可影响水液运行，导致痰浊内生、痰湿壅滞，人体代谢异常，出现肥胖及糖脂代谢紊乱等临床表现。痰浊积聚日久则气血运行不畅、迟滞致瘀，若阻滞于冲任二脉，冲任损伤，制约无力，则经血非时而下；痰瘀壅塞胞宫，导致胞宫血海阻塞，难以按时蓄溢，则出现月经后期、闭经。清代医家汪昂提出：“肥人痰多而经阻，气不运也。”气血不和则出现瘀血凝滞，故必去其瘀而经始调^[15]。肾之阴阳在卵子生长发育成熟过程中具有重要作用，若肾精不足则卵子缺乏营养而难以发育成熟，若肾阳虚则无力排出卵子；脾为后天之本，若后天之精不足无法滋养先天导致肾精亏虚，故排卵障碍与脾肾都关系密切。PCOS 的发生与“脾肾互赞”理论息息相关，脾肾之间某一脏腑出现病变时，可影响另一脏，导致机体紊乱、产生病理产物，最终发展为 PCOS。

3 内质网应激与 PCOS 的相关性

内质网(endoplasmic reticulum, ER)主要负责细胞内蛋白质合成、翻译后修饰、折叠和转运,以及调节脂质、类固醇代谢和 Ca^{2+} 稳态^[16],具有极强的内稳态体系。当缺氧、营养素缺乏和低pH值的肿瘤微环境等因素激活细胞内的信号传导路径时,可导致ER中错误折叠或未折叠蛋白质异常蓄积,诱发未折叠蛋白质应答(unfolded protein response, UPR),进而触发ERS^[17-18]。ERS核心调控机制由UPR信号通路介导,其核心通路包括肌醇需求酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)3条信号通路^[19]。ERS具有双重性,一方面低水平条件下可以抑制细胞凋亡,协助细胞适应不良环境,恢复ER稳态;另一方面ERS持续存在且强度超过细胞的代偿能力时,过度激活的UPR信号通路会导致细胞凋亡^[20-21]。ERS在PCOS的发病中具有重要作用,可能会提高颗粒细胞凋亡率,影响糖脂代谢,导致性激素水平紊乱和IR^[22-23]。ERS可通过激活UPR相关信号通路,引发炎症反应及细胞凋亡等,促进PCOS的发生与发展。以下对ERS在PCOS中的作用机制进行小结。

3.1 卵巢颗粒细胞凋亡

ERS通过UPR调控卵巢颗粒细胞存活与凋亡,从而干扰卵泡发育^[24]。在PCOS患者的颗粒细胞中,

ERS相关因子葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein78, GRP78)、剪接型X盒结合蛋白1(spliced X-box binding protein 1, XBP1s)和C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的表达明显高于正常女性^[25],说明在PCOS患者颗粒细胞中的ERS处于显著激活状态,是导致卵巢颗粒细胞代谢受损的原因之一,可能影响卵泡形成、卵子成熟以及胚胎发育。

3.2 雄激素过多

PCOS患者雄激素水平升高,可诱导ERS过度激活,使肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6等促炎因子表达升高,并对卵泡发育产生影响,降低卵巢功能和生育能力^[26-27]。研究显示,在高雄激素诱导的PCOS大鼠模型中,卵巢组织及颗粒细胞内ERS相关基因及蛋白的表达水平均显著升高^[28]。

3.3 慢性炎症反应

慢性炎症反应是PCOS的关键风险因素,然而在临床实践中常未得到充分关注。PCOS患者外周血液循环中炎症相关细胞因子水平升高,提示炎症反应在PCOS的病理过程中扮演重要角色^[29]。在慢性低度炎症反应状态下,ERS导致细胞凋亡可能会增加多种疾病的发生风险^[30-31]。

3.4 胰岛素抵抗

ERS能调节糖代谢,通过影响胰岛素信号通路,使胰岛素受体激活传导障碍,形成IR^[32-33]。此外,ERS能通过影响脂质代谢,如促进脂生成、抑制脂肪分解,导致脂肪细胞功能障碍和IR^[34]。研究发现,ERS增强时胰岛素的运输和分泌途径受损,且PCOS小鼠雄激素过多可激活ERS,导致 β 细胞功能障碍和高胰岛素血症^[35]。

综上,在PCOS患者中,ERS的激活与颗粒细胞凋亡、雄激素过多、炎症反应和IR密切相关。研究发现,抑制ERS相关IRE1 α /XBP1通路并激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路,抑制卵巢颗粒细胞凋亡,缓解ERS,改善卵巢微环境^[36-37]。

4 ERS与“脾肾互赞”的相关性

肾藏精,脾为气血生化之源可生成精微物质濡养全身,肾主水、脾主运化可平衡水液代谢。现代研究发现,中医理论中“脾主运化”所阐述的将水谷转为精微物质并转输至全身的生理功能与ER在细胞中参与蛋白质合成、脂质代谢、钙离子储存及细胞内运输等功能高度相似^[38]。随着慢性肾脏疾病的病程

迁延,痰湿、浊毒及瘀血等病理产物蓄积,导致肾络受损、肾气亏虚。同时,机体炎性反应持续激活,释放多种促炎性细胞因子,加重肾脏组织损伤,并通过激活肾间质成纤维细胞,诱导细胞外基质过度沉积,导致肾纤维化的发生与发展,严重影响肾脏代谢废物排泄、维持体液及酸碱平衡、调节内分泌等功能^[39]。中医对于津液、血及精微物质的论述,与现代医学对于微观层面的氨基酸、葡萄糖等小分子物质,呈现高度的契合性^[40]。脾肾功能失调导致气血生化不足,内环境稳态失调,水液代谢紊乱,造成水湿内停、痰饮内生等病理变化,痰瘀胶结难愈易引发低度炎症,痰湿壅盛易引起水液代谢异常、脂代谢异常、炎症反应、代谢异常、免疫调节异常等^[41-42],影响细胞代谢和蛋白质合成等功能,从而引发 ERS。

从分子机制上看,ERS 是一种在真核细胞中存在的防御机制,具有保护细胞和促使细胞凋亡的双重作用。从整体观念上看,“脾肾互赞”是指脾肾在生理上相资相生、病理上互相影响所具有的双向关系,既可以维持机体健康也可以导致疾病发生。二者都通过自身因素的转变对机体产生双向作用。《养生四要·却疾》中云:“肾为元气之根,脾胃为谷气之主,二者当相交养也。”脾的运化功能依赖肾阳的温煦,而肾的精气依赖脾的后天滋养来补充,二者共同维持机体的生理平衡。当机体处于健康状态,肾精充足,脾运正常,可维持体内分泌、代谢系统及细胞内环境相对稳定^[43]。正如 ERS 处于低水平的生理调节状态,可以通过启动 GRP78/PERK 通路促进错误蛋白修复、ERS 相关降解途径降解错误折叠的蛋白质以及细胞自噬等途径清除受损细胞器,维持细胞内环境稳定,发挥其对细胞的保护作用^[44-45]。肾之禀赋不足,脾之运化失职,均会导致 PCOS^[46]。在病理条件下,脾肾两者中一方受损也会影响到另一方,故肾精亏虚,也会脾气虚弱,而脾运失司也会影响肾的生理功能,二者相互影响导致机体损伤。若 ERS 持续时间过长或强度过大,可导致细胞凋亡,并引发多种疾病的发生发展^[47]。中医强调脾肾之间的整体协调,而 ERS 则反映了细胞内不同机制之间的相互作用,体现了生命系统整体调控与动态平衡的规律。

调节 ERS 对于 PCOS 的治疗具有重要作用。ERS 的双重作用与中医学“脾肾互赞”中脾和肾在生理协调及病理影响相似,且脾肾亏虚、先后天失养也可诱发病理因素的产生,引起 ERS 的发生,致使机体功能紊乱。《重订灵兰要览·卷上》中王肯堂指出:

“土全赖水为用也。”故王宇泰《医述·卷七·杂证汇参》中提及:“补脾必先补肾。至于肾精不足,则又须补之以味,故古人又谓补肾不若补脾。二言各有妙理,不可偏废也。”肾所藏之精能充养脾土,而脾阳健运也能助肾阳温化,故运用补肾健脾法不仅可以改善脾肾功能,也可以减轻 ERS 以达到治疗 PCOS 的目的。

5 基于“脾肾互赞”理论运用补肾健脾法治疗 PCOS

中医学认为,PCOS 的发病与多种因素相关并在其长期作用下形成本虚标实之证,责之于人体先后天之本,《素问·六节藏象论篇》中提及“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”,《傅青主女科·调经》曰“经水出诸肾”,李东垣提出“治脾以安五脏”的学术思想,《妇人规》云“经候不调,病皆在肾经”,《景岳全书·妇人规·肾虚经乱》指出“调经之要,贵在补脾胃以资血之源,养肾气以安血之室”,故 PCOS 治疗核心在于脾肾安和、补肾健脾、脾肾互赞^[48-50]。临床研究发现,益肾方联合苍附导痰汤加减治疗肾虚痰湿型 PCOS 患者可以调节月经周期,减少窦卵泡数量^[51]。运用健脾益肾化浊方治疗脾肾阳虚证 PCOS 患者可以恢复性激素水平,改善临床症状,且总有效率高达 96.36%^[52]。冯晓玲等^[53]发现,补肾健脾法能有效改善 PCOS 患者先兆流产、慢性炎症状态及 IR 等,促进胚胎发育,提高妊娠率。肝豆补肾汤可通过影响 PERK 通路抑制铁死亡,减轻小鼠卵巢损伤^[54]。补肾养精汤可能通过抑制 ERS,提高卵母细胞的数量和功能^[55]。研究发现,补肾法不仅可以通过降低子宫内膜 GRP78 表达以改善 ERS 状态,还可以激活调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路抑制 GRP78 表达,促进子宫内膜血管生成,提高子宫内膜容受能力^[56-57]。PAN 等^[58]研究发现,补肾解郁调冲方可能通过调节 PERK/活化转录因子 4/CHOP 信号通路缓解 ERS,抑制颗粒细胞凋亡。XU 等^[59]研究发现,补肾化痰颗粒与坤灵丸分别通过线粒体途径及 ERS 途径降低 PCOS 颗粒细胞凋亡。健脾消渴方可下调 PERK/真核启动因子 2 α /CHOP 通路,通过改善 ERS 减少胰岛 β 细胞的凋亡^[60]。研究发现,苍附导痰汤影响 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路,减少 TNF- α 等炎症因子释放,恢复 PCOS 大鼠性激素水平,减轻炎症反应及 IR^[61]。

综上,运用补肾健脾法可调控 ERS 相关信号通路,缓解 ERS 以改善 PCOS 相关临床症状,且具有良好的疗效。ERS 作为探究补肾健脾法治疗 PCOS

作用机制的关键靶点,是挖掘“脾肾互赞”理论在PCOS发生发展中的重要切入点,值得进一步探究。

6 总结与展望

PCOS作为青春期和育龄期妇女常见的异质性疾病,其病因、病机复杂,且并发症众多,严重影响女性健康,并且现有的诊疗手段及技术仍有待提高。多数医家认为,PCOS的发生与先、后天之本密切相关,在临床治疗中多从脾肾方面论治且疗效明显。现运用中医药治疗临床中生殖相关激素水平得到改善,有助于促进卵泡发育及排卵,值得临床推广及应用。未来需进一步深入探究“脾肾互赞”理论与ERS之间的关联,以期PCOS的中医治疗提供新思路,为临床实践提供更为可靠的依据,以期PCOS治疗开辟新的途径。

参考文献

- [1] ZENG X, HUANG Q, LONG S L, et al. Mitochondrial dysfunction in polycystic ovary syndrome[J]. *DNA and Cell Biology*, 2020, 39(8): 1401-1409.
- [2] ZHANG Y, WANG J J. BRD4 absence inactivates endoplasmic reticulum stress to retard dehydroepiandrosterone-triggered ovarian granular cell apoptosis in polycystic ovary syndrome via GRP78[J]. *Tissue and Cell*, 2024, 91: 102531.
- [3] ZHANG W L, SHI Y D, OYANG L, et al. Endoplasmic reticulum stress—a key guardian in cancer[J]. *Cell Death Discovery*, 2024, 10(1): 343.
- [4] KOIKE H, HARADA M, KUSAMOTO A, et al. Roles of endoplasmic reticulum stress in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1124405.
- [5] 温利丹, 赵双俏, 冯磊, 等. 从“脾肾两虚, 痰瘀互结”论肥胖型多囊卵巢综合症的辨治[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(2): 412-415.
- [6] ZHANG J X, YUAN W C, LI C G, et al. A review on the mechanisms underlying the antitumor effects of natural products by targeting the endoplasmic reticulum stress apoptosis pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1293130.
- [7] 孙海霞. 脾肾互赞的理论渊源及其对后世的影响[J]. *山西中医学院学报*, 2007, 8(3): 14-15.
- [8] 王理槐, 孙银辉, 陈晟, 等. 基于ERAD-ERSIA稳态探讨健脾益肾法干预癌症恶病质骨骼肌萎缩[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(12): 2305-2312.
- [9] 刘大清, 孙灵芝. 多系统萎缩发病机制的中西医研究进展[J]. *中国医药导报*, 2025, 22(4): 50-55.
- [10] 邓颖萍, 钟光辉, 魏升, 等. “脾肾互赞”理论溯源及慢性肾脏病运用阐微[J]. *浙江中医杂志*, 2023, 58(4): 257-259.
- [11] 张雨辰, 李军, 游云, 等. 郭志强教授基于“脾肾互赞”理论论治绝经综合征经验[J]. *中国性科学*, 2024, 33(7): 123-127.
- [12] 李俊儒, 杨芳, 孙鑫, 等. 基于“脾肾互赞”理论探讨中医不同治法对骨质疏松症大鼠骨骼、骨骼肌中CaN、NFAT含量的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(8): 173-176.
- [13] 侯丽辉, 王晓冰, 吴效科. 从“痰壅胞宫”病机理论论多囊卵巢综合征排卵障碍[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(10): 725-726.
- [14] 张婷, 徐新宇, 殷一红. 基于“虚气留滞”理论从脾肾论治多囊卵巢综合征[J]. *浙江中医杂志*, 2024, 59(4): 312-313.
- [15] 金昕, 侯瑞芳, 杨雪蓉, 等. 从多种中医辨证角度探索中医经典古籍对肥胖症病机的认识[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(2): 79-83.
- [16] YAN T Q, MA X L, GUO L, et al. Targeting endoplasmic reticulum stress signaling in ovarian cancer therapy[J]. *Cancer Biology & Medicine*, 2023, 20(10): 748-764.
- [17] CELIK C, LEE S Y T, YAP W S, et al. Endoplasmic reticulum stress and lipids in health and diseases[J]. *Progress in Lipid Research*, 2023, 89: 101198.
- [18] KAPUY O. Mechanism of decision making between autophagy and apoptosis induction upon endoplasmic reticulum stress[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(8): 4368.
- [19] SAK F, SENGUL F, VATANSEV H. The role of endoplasmic reticulum stress in metabolic diseases[J]. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2024, 22(7): 487-493.
- [20] CHEN X Y, SHI C R, HE M H, et al. Endoplasmic reticulum stress: Molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 352.
- [21] HETZ C, PAPA F R. The unfolded protein response and cell fate control[J]. *Molecular Cell*, 2018, 69(2): 169-181.
- [22] NIU Y X, WANG N, XU Q L. Development of an endoplasmic reticulum stress-related diagnostic signature in polycystic ovary syndrome[J]. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif)*, 2025, 32(1): 238-250.
- [23] 李文雅, 张巧利, 杨晓葵. 内质网应激在多囊卵巢综合征中的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2024, 43(1): 53-57.
- [24] HARADA M, TAKAHASHI N, AZHARY J M, et al. Endoplasmic reticulum stress: A key regulator of the follicular microenvironment in the ovary[J]. *Molecular Human Reproduction*, 2021, 27(1): gaaa088.
- [25] JIN J M, MA Y R, TONG X M, et al. Metformin inhibits testosterone-induced endoplasmic reticulum stress in ovarian granulosa cells via inactivation of p38 MAPK[J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2020, 35(5): 1145-1158.
- [26] YUAN C, HUANG W Q, GUO J H, et al. Involvement of kisspeptin in androgen-induced hypothalamic endoplasmic reticulum stress and its rescuing effect in PCOS rats[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, 2021, 1867(12): 166242.
- [27] WANG K X, LI Y H, CHEN Y. Androgen excess: A hallmark of polycystic ovary syndrome[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1273542.
- [28] LI X Y, LIN Y Y, CHENG X Y, et al. Ovarian ferroptosis induced by androgen is involved in pathogenesis of PCOS[J]. *Human Reproduction Open*, 2024, 2024(2): hoae013.

- [29] RUDNICKA E, SUCHTA K, GRYMOWICZ M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(7): 3789.
- [30] SZUKIEWICZ D, TROJANOWSKI S, KOCISZEWSKA A, et al. Modulation of the inflammatory response in polycystic ovary syndrome (PCOS)—Searching for epigenetic factors[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(23): 14663.
- [31] TANG Y, ZHOU X P, CAO T, et al. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in inflammatory diseases[J]. *DNA and Cell Biology*, 2022, 41(11): 924–934.
- [32] LEE S H, PARK S Y, CHOI C S. Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2022, 46(1): 15–37.
- [33] AMIRRUDDIN N S, TAN W X, TAN Y S, et al. Progressive endoplasmic reticulum stress over time due to human insulin gene mutation contributes to pancreatic beta cell dysfunction[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(11): 2534–2549.
- [34] KOPSIDA M, CLAVERO A L, KHALED J, et al. Inhibiting the endoplasmic reticulum stress response enhances the effect of doxorubicin by altering the lipid metabolism of liver cancer cells[J]. *Molecular Metabolism*, 2024, 79: 101846.
- [35] ZHU B, CHEN Y M, XU F, et al. Androgens impair β -cell function in a mouse model of polycystic ovary syndrome by activating endoplasmic reticulum stress[J]. *Endocrine Connections*, 2021, 10(3): 265–272.
- [36] ZHANG Y L, WENG Y J, WANG D J, et al. Curcumin in combination with aerobic exercise improves follicular dysfunction via inhibition of the hyperandrogen-induced IRE1 α /XBP1 endoplasmic reticulum stress pathway in PCOS-like rats[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021(1): 7382900.
- [37] ZHANG Y L, WANG L, WENG Y J, et al. Curcumin inhibits hyperandrogen-induced IRE1 α -XBP1 pathway activation by activating the PI3K/AKT signaling in ovarian granulosa cells of PCOS model rats[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022(1): 2113293.
- [38] 任雪, 潘赐明, 孙畅, 等. 基于“脾失运化”探讨运脾法调节多囊卵巢综合征内质网应激作用[J]. *世界中医药*, 2024, 19(3): 356–361, 367.
- [39] 魏丹丹, 李闪闪, 王永杰, 等. 中医药调控肾间质纤维化相关通路研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 1–18[2025-01-17]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250421>.
- [40] 路振凯, 黄延芹. 基于内质网功能探讨“阳化气、阴成形”的科学内涵[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9): 149–151.
- [41] 冯桂贞, 曾谷兰, 吕崇山. 低度炎症病理状态的中医病机分析[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(8): 1768–1770.
- [42] 任爽, 刘妍彤, 张杰. 痰湿现代医学本质述析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(9): 1515–1518.
- [43] 潘萍, 丁瑞丛, 王金秋, 等. 王松龄基于“脾肾互赞”论治多系统萎缩[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(5): 1234–1235.
- [44] KRSHNAN L, VAN DE WEIJER M L, CARVALHO P. Endoplasmic reticulum-associated protein degradation[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2022, 14(12): a041247.
- [45] LIU X Q, HUSSAIN R, MEHMOOD K, et al. Mitochondrial–endoplasmic reticulum communication–mediated oxidative stress and autophagy[J]. *BioMed Research International*, 2022, 2022(1): 6459585.
- [46] 李佳颖. 基于“脾肾相关”理论治疗低体重型 PCOS 的临床疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [47] 高明阳, 胡欣妍, 王进千, 等. 内质网应激相关调控机制在免疫反应与疾病中的作用[J]. *生命科学*, 2024, 36(8): 1067–1078.
- [48] 马天驰, 王彩霞. “治脾以安五脏”学术思想探析[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(1): 39–41.
- [49] 王雪宁, 孙嘉兴, 安晓飞. 以肾为本治疗多囊卵巢综合征研究进展[J]. *河南中医*, 2023, 43(10): 1601–1606.
- [50] 石馨, 李晓敏, 王国华, 等. 基于“脾肾虚冷”探讨多囊卵巢综合征与线粒体能量代谢[J/OL]. *中医学报*, 2024: 1–12. (2024-10-21). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20241018.0951.024.html>.
- [51] 马浩月. 益肾方联合苍附导痰汤加减治疗肾虚痰湿型 PCOS 的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [52] 杜玉洁, 徐晓萌, 卢利娟. 加用健脾益肾化浊方治疗多囊卵巢综合征的疗效及对血清性激素水平的影响[J]. *广西中医药*, 2024, 47(5): 1–4.
- [53] 冯晓玲, 赵小萱, 丁宁, 等. 补肾健脾法对多囊卵巢综合征先兆流产 MCP-1、IL-1 β 水平及胰岛素抵抗的影响研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(11): 1–5.
- [54] 刘千琢, 韩辉, 房新如, 等. 肝豆补肾汤通过抑制铁死亡和内质网应激改善肝豆状核变性模型 TX 小鼠卵巢组织损伤[J]. *安徽中医药大学学报*, 2024, 43(1): 67–73.
- [55] 王昭, 于昕, 武丽丽, 等. 基于卵母细胞线粒体探究补肾养精汤改善高龄不孕症的作用机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(1): 62–69.
- [56] 何莲, 杜澍金, 曹璨, 等. 补肾法通过抑制内质网应激提高子宫内膜容受性研究[J]. *河北中医药学报*, 2021, 36(1): 1–4, 9.
- [57] 曹璨, 周玉玲, 杜澍金, 等. 补肾调经方激活 ERK 信号通路抑制内质网应激促进血管生成的研究[J]. *河北中医药学报*, 2021, 36(4): 6–9.
- [58] PAN X, LIU Y F, LIU L Q, et al. Bushen Jieyu Tiaochong Formula reduces apoptosis of granulosa cells via the PERK–ATF4–CHOP signaling pathway in a rat model of polycystic ovary syndrome with chronic stress[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 292: 114923.
- [59] XU Y, PAN C S, LI Q, et al. The ameliorating effects of Bushen Huatan Granules and Kunling Wan on polycystic ovary syndrome induced by dehydroepiandrosterone in rats[J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 525145.
- [60] 王小芳, 魏代浩, 邓欢, 等. 基于内质网应激 PERK–eIF2 α –CHOP 通路探讨健脾消渴方对小鼠胰岛 min6 细胞的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(12): 2911–2917.
- [61] 徐海燕, 杜青, 陈娟, 等. 苍附导痰汤对肥胖型 PCOS–IR 模型大鼠卵巢 TLR4/NF- κ B p65 信号通路的影响[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(4): 787–793.