

实验研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.21.013

加味半夏泻心汤对多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗模型大鼠肠道菌群及炎症因子的影响

赵红玉¹, 陈如枫², 郑冬雪¹, 贾凡¹, 刘津源², 刘咏梅¹, 阚杰¹, 赵林华¹, 刘新敏¹✉

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 北京中医药大学

[摘要] 目的 探讨加味半夏泻心汤治疗多囊卵巢综合征(PCOS)合并胰岛素抵抗(IR)的可能作用机制。方法 78只SD大鼠随机分为空白组15只和造模组63只。造模组大鼠使用来曲唑联合高脂饮食构建PCOS-IR大鼠模型。将造模成功的60只大鼠随机分为模型组、二甲双胍组和加半高、中、低剂量组,每组12只。二甲双胍组给予盐酸二甲双胍0.1575 g/(kg·d),加半高、中、低剂量组分别给予加味半夏泻心汤26.46、13.23、6.615 g/(kg·d),模型组、空白组给予2 ml生理盐水,各组均灌胃2周后检测大鼠体质量、血糖(Glu)及血清空腹胰岛素(FINS),计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);测量卵巢重量,计算卵巢脏器系数,HE染色法观察大鼠卵巢的病理学改变;ELISA法检测血清雌二醇(E₂)、睾酮(T)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、FINS、脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)水平,并计算LH/FSH值;采用16S rRNA技术检测大鼠粪便的肠道菌群的Alpha、Beta多样性及物种组成差异。结果 与空白组相比,模型组大鼠体质量升高、卵巢脏器系数降低,血清T、FSH、LH、LH/FSH、Glu、HOMA-IR及LPS均升高($P<0.05$),病理结果显示卵巢较多囊状扩张卵泡,颗粒细胞减少,未见黄体,肠道菌群chao指数、ace指数、shannon指数有升高趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$),疣微菌门、阿克曼菌属及拟杆菌属丰度下降($P<0.05$)。与模型组相比,各给药组大鼠体质量下降、卵巢脏器系数升高,choao、ace指数均下降($P<0.05$),各给药组颗粒细胞及黄体数目增多,且加半高剂量组可见到成熟卵泡;二甲双胍组T水平、shannon指数、拟杆菌门、放线菌门、未命名的鼠尾草科、葡萄球菌属下降,E₂及LPS水平升高($P<0.05$);加半高剂量组HOMA-IR、LPS、TNF- α 水平、shannon指数下降,变形菌门升高($P<0.05$);加半中、低剂量组E₂、T、FSH、LH水平升高,LH/FSH水平、狭义梭菌属、葡萄球菌属明显下降($P<0.05$)。Beta多样性分析结果,模型组与其他各组间差异性明显,尤以与空白组对比明显。结论 加味半夏泻心汤通过调节肠道菌群中有益菌和有害菌的相对丰度,纠正菌群紊乱情况,从而改善炎症反应,可能是其改善PCOS-IR的作用机制之一。

[关键词] 多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗;肠道菌群;炎症因子;性激素;加味半夏泻心汤

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)作为常见的妇科内分泌疾病之一,被广泛认为是导致不孕症的首要原因,在全球范围内发病率高达16.6%^[1]。此外,PCOS可以导致多种代谢性疾病的患病风险升高,如糖尿病、血脂异常、心血管疾病、代谢综合征等,严重影响女性健康^[2]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)作为PCOS发生发展过程中的基础病理变化,不仅加剧了PCOS

的生殖异常^[3],还是引起代谢综合征的主要核心机制^[4]。目前,多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗(PCOS-IR)发病机制尚未明确,有研究表明,肠道菌群可能在其发病过程中起着较为重要的作用^[5]。PCOS患者中存在着肠道菌群的紊乱以及慢性炎症状态^[6],菌群的紊乱又可诱发PCOS的糖代谢异常、高雄激素血症以及卵泡发育异常^[7]。因此,推测肠道菌群的失调可能是PCOS发生的原因之一,恢复正常的肠道菌群结构可能是预防和治疗PCOS的新靶点。

基金项目:国家自然科学基金(81674011)

✉ 通讯作者:beijingliuxm@163.com

半夏泻心汤出自《伤寒论》，现代研究表明，该方具有调节肠道菌群紊乱、降低血糖及改善 IR 的作用^[8-9]。课题组前期临床研究表明，半夏泻心汤加减可以增强胰岛素敏感性，纠正糖代谢紊乱，促进排卵及自主月经的恢复，是治疗 PCOS 的有效方剂^[10]。加味半夏泻心汤是在原方的基础上加入淫羊藿、枸杞子，以增强促进卵泡成熟及调控血糖^[11-12]。本研究拟从肠道菌群-炎症反应途径探讨加味半夏泻心汤治疗 PCOS-IR 的可能作用机制，为 PCOS 的研究和治疗提供借鉴。本实验通过中国中医科学院实验动物伦理委员会审批通过（批准号：IACUC-GAMH-2017-002）。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雌性 SD 大鼠 78 只，21 日龄，体质量（100±20）g，实验动物生产许可证号：SCXK（京）2019-0008，饲养于中国中医科学院广安门医院动物实验中心，喂养饲料分普通饲料（供能比：蛋白质 22.47%，脂肪 12.11%，碳水化合物 65.42%）与高脂饲料（供能比：蛋白质 19.5%，脂肪 23.8%，碳水化合物 56.7%），其中高脂饮食饲料的配方玉米淀粉 35.7%、酪蛋白 20%、麦芽糊精 13.2%、豆油 11%、蔗糖 10%、Alphacel 纤维素 5%、AIN-93G 矿物混合物 3.5%、AIN-93-VX 维生素混合物 1.0%、胱氨酸 0.3%、特丁基对苯二酚 0.0014%、酒石酸胆碱 0.25%（货号：Tekled s-2335）。大鼠及饲料均由北京华阜康生物技术有限公司提供。

1.2 药物与试剂

加味半夏泻心汤组成：清半夏 9 g、黄芩 20 g、黄连 10 g、干姜 9 g、党参 12 g、甘草 12 g、大枣 9 g、淫羊藿 15 g、枸杞子 30 g，由中国中医科学院广安门医院药房制作成浸膏（每毫升浸膏含生药 3.9 g），放于 4℃ 冰箱备用。来曲唑片（诺华制药有限公司，规格：2.5 mg/片，批号：H20140149）；羧甲基纤维素钠粉（CMA-Na，国药集团化学试剂有限公司，批号：20181203）；盐酸二甲双胍片（中美上海施贵宝制药有限公司，规格：0.5 g/片，批号 H20023370）。

大鼠卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（LH）、雌二醇（E₂）、脂多糖（LPS）ELISA 试剂盒（南京金益柏生物科技有限公司，货号依次为 JEB-13680、JEB-13706、JEB-13691、JEB-13984）；大鼠睾酮（T）、空腹胰岛素（FINS）ELISA 试剂盒（Abcam

公司，货号分别 ab108666、ab100578）；大鼠肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白细胞介素 6（IL-6）ELISA 试剂盒（欣博盛生物科技公司，货号分别为 ERC102a.96、ERC003.96）；二甲苯、100% 乙醇、95% 乙醇、75% 乙醇（国药集团化学试剂有限公司，批号分别为 20201020、20201113、20210304、20200323）；苏木素、伊红溶液（珠海贝索生物技术有限公司，批号分别为 20220302、814111）；分化液（哈尔滨格林标本生物技术开发有限公司，批号为 130705）；返蓝液（北京世济合力生物科技有限公司，批号 714121）；E. Z. N. A.® Soil DNA 试剂盒（Omega Bio-tek 公司，货号 M5636-02）；NEXTFLEX Rapid DNA-Seq 试剂盒 2.0（BIOO SCIENTIFIC 公司，货号 NOVA-5188）。

1.3 仪器

BSA2202S 型电子天平（赛多利斯仪器系统有限公司）、ACCU-CHEK 型血糖仪、血糖试纸（罗氏公司）；CT15RE 型低温离心机（HITACHI 公司）；DHP-9082 型 37℃ 恒温箱（上海一恒科技有限公司）；2100 型酶标仪（BioTek 公司）；EG140H 型包埋机、CN5030 型全自动化封片机、RM2135 型病理切片机、ST5020 多功能染色机（德国 Leica 公司）；BH-2 型显微镜（日本 OLYMPUS 公司）。

1.4 动物造模、分组及给药

将 78 只 SD 大鼠采用抽签法随机分为空白组 15 只及造模组 63 只。造模方法参照文献[13]及课题组前期预实验结果进行优化，采用高脂饮食联合来曲唑诱导 PCOS-IR 大鼠模型：造模组大鼠用来曲唑片 1 mg/（kg·d）+1% CMA-Na 混合液每日灌胃 2 ml 连续灌胃 21 天，高脂饮食饲养；空白组每日灌胃 2 ml 1% CMA-Na 溶液，普通饲料饲养。在造模结束后禁食 8 h，造模第 22 日清晨，空白组和造模组中用抽签法各选取 3 只大鼠，血糖仪测定大鼠空腹血糖，ELISA 法测大鼠血清 LH、FSH、T、FINS 水平，并计算 LH/FSH 值及稳态模型胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）。造模组大鼠血清 T、LH/FSH 值、血清 HOMA-IR 高于空白组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），卵巢病理切片示卵巢出现多囊样变，提示 PCOS-IR 大鼠造模成功。

于造模第 22 天起，将造模组使用 RAND 函数随机分为模型组、二甲双胍组及加半高、中、低剂量组，每组 12 只。空白组、模型组每日灌胃 2 ml 生理盐水，二甲双胍组给予盐酸二甲双胍溶液 0.1575 g/（kg·d）灌胃，加半高、中、低剂量组分

别给予加味半夏泻心汤 26.46、13.23、6.615 g/(kg·d) 灌胃。给药剂量根据《药理实验学方法》^[14] 中“体表面积等效剂量换算”公式计算,其中加半中剂量组为临床等效剂量。各组均连续灌胃 2 周。

1.5 取材

给药结束禁食 8 h 后进行取材。各组大鼠称重,尾尖取血,使用血糖仪测血糖。将大鼠倒置于掌心,轻压大鼠直肠部位,在无菌环境下收集新鲜粪便,每只大鼠收集 5 个粪便标本,粪便置于无菌 EP 管内,−80 ℃ 冰箱内保存。腹腔注射 10% 水合氯醛 (0.6 ml/100 g) 麻醉后,将大鼠仰卧位固定,酒精消毒皮肤,剪开腹腔,腹主动脉采血。血液标本离心,分离上清液,保存于−80 ℃ 冰箱。放血法处死大鼠,取出左侧卵巢,冰上玻片放置,去除卵巢周围组织脂层,4% 多聚甲醛溶液固定,石蜡包埋后切片。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 大鼠的一般情况、体质量 每天观察大鼠的一般情况并记录,包括灵活程度、精神状态及进食量;取材当天上午 8:15 使用电子天平进行称重及记录。

1.6.2 卵巢质量、卵巢脏器系数及卵巢组织形态学 取材当天,剥离双侧卵巢后使用电子天平称重并记录,然后计算卵巢脏器系数,卵巢脏器系数=卵巢质量(g)/体重(g)×100%。取大鼠左侧卵巢,采用 HE 染色法观察。步骤主要为:脱蜡、水化、苏木素染色、1% HCL-酒精分化、氨水返蓝、伊红染色、脱水、透明、封片等,干燥后显微镜下观察并拍照。

1.6.3 血清糖代谢相关指标 1) 血糖:使用罗氏血糖仪测定大鼠尾静脉血糖 (Glu) 水平;2) 血清 FINS:使用 ELISA 法检测,严格按照 FINS 试剂盒说明书进行检验;3) HOMA-IR:根据公式计算, $HOMA-IR = \text{血糖}(\text{mmol/L}) \times \text{胰岛素}(\text{mIU/L}) / 22.5$ 。

1.6.4 血清性激素指标及炎症因子指标 取−80 ℃ 冰箱保存的血清,使用 ELISA 法检测,严格按照 E₂、FSH、LH、T、LPS、TNF-α、IL-6 试剂盒说明书进行操作。

1.6.5 粪便肠道菌群检测 根据抽签法在每组中选取 6 只大鼠,采用 16S rRNA 高通量测序技术进行肠道菌群的检测,具体检测由上海美吉生物医药科技有限公司进行。主要步骤如下:1) 收集大鼠直肠粪便;2) 粪便中菌群的总 DNA 提取:利用 E.

Z. N. A.® Soil DNA 试剂盒进行样品总 DNA 抽提;3) 目标片段 PCR 扩增:使用引物序列为 338F (5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3') 和 806R (5'-GGA-CTACHVGGGTWTCTAAT-3') 对 16S rRNA 基因 V3-V4 可变区进行 PCR 扩增;4) Illumina Miseq 测序:将 PCR 产物回收纯化,利用 NEXTFLEX® Rapid DNA-Seq 试剂盒进行建库,使用 Illumina Miseq PE300 平台进行测序;5) 操作分类单元 (OTU) 分析:使用 UPARSE 软件 (<http://drive5.com/uparse/>, version 7.1), 根据 97% 的相似度对序列进行 OTU 聚类并剔除嵌合体^[15],利用 RDP classify (<http://rdp.cme.msu.edu/>, version 2.2) 对每条序列进行物种分类注释^[16]。使用 Mothur (https://www.mothur.org/wiki/Download_mothur, version 1.30.2) 对 Alpha 多样性进行分析,结果以 chao 指数、ace 指数、shannon 指数表示,其中 chao 指数和 ace 指数用于衡量物种的丰富度;shannon 指数用于估算样品中群落多样性,值越大,则群落多样性越高。采用偏最小二乘法判别分析 (PLS-DA) 分析群落的 Beta 多样性,即判断不同分组间的群落组成的差异性 or 相似性。

1.7 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布数据采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较,采用 LSD 法 (方差齐) 或 Dunnett *T*³ 法 (方差不齐)。非正态分布数据以 [*M* (P₂₅, P₇₅)] 表示,两组间采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间选用 Kruskal-Wallis *H* 进行分析。以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

在灌胃过程中,各组大鼠活动自如,精神正常,毛色光亮。造模组大鼠进食量较空白组明显增加。给药后加半高剂量组大鼠进食量较其他治疗组明显减少;加半低剂量组死亡 1 只大鼠;其余组大鼠均未出现异常情况。

2.2 各组大鼠体质量、卵巢重量及卵巢脏器系数比较

表 1 示,与空白组相比,模型组大鼠体质量明显升高、卵巢脏器系数明显降低 (*P* < 0.05);与模型组相比,各给药组大鼠体质量均明显下降、卵巢脏器系数均显著升高 (*P* < 0.05);各给药组体质量及卵巢脏器系数比较差异均无统计学意义 (*P* >

表1 各组大鼠体质量、卵巢重量及卵巢脏器系数的比较				[M (P ₂₅ , P ₇₅) 或 $\bar{x}\pm s$]
组别	鼠数	体质量/g	卵巢质量/g	卵巢脏器系数/%
空白组	12	224.00 (212.25, 228.25)	4.34±0.04	1.95 (1.91, 2.03)
模型组	12	305.00 (300.25, 313.00) ^{a)}	4.36±0.04	1.44 (1.39, 1.47) ^{a)}
二甲双胍组	12	277.00 (271.50, 304.75) ^{b)}	4.37±0.03	1.57 (1.41, 1.60) ^{b)}
加半高剂量组	12	270.00 (260.00, 299.75) ^{b)}	4.39±0.04	1.61 (1.45, 1.68) ^{b)}
加半中剂量组	12	294.50 (275.75, 299.25) ^{b)}	4.39±0.03	1.49 (1.47, 1.58) ^{b)}
加半低剂量组	11	293.00 (286.00, 295.00) ^{b)}	4.37±0.04	1.50 (1.46, 1.54) ^{b)}

注：a) 与空白组相比， $P<0.05$ ；b) 与模型组相比， $P<0.05$ 。

0.05)。各组卵巢质量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

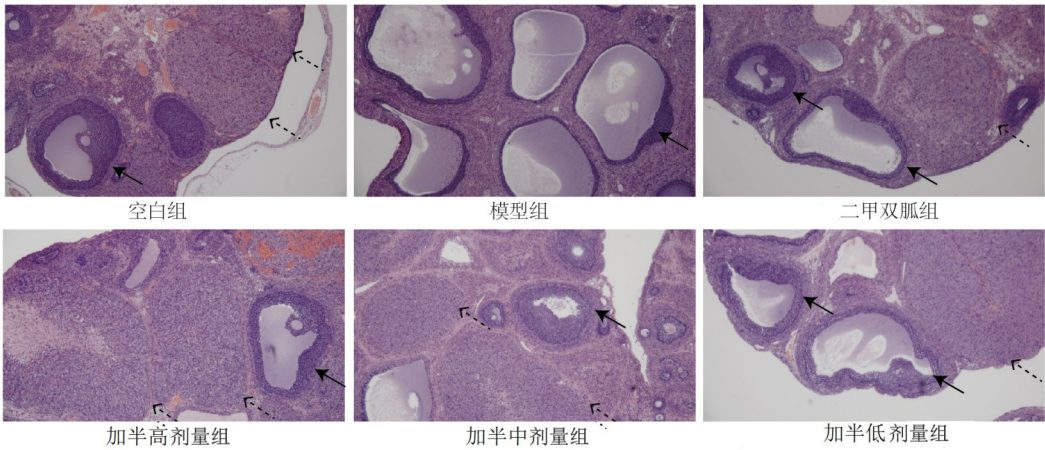
2.3 各组大鼠卵巢组织病理形态学变化

光镜下，空白组可见不同发育时期的卵泡及成熟卵泡，成熟卵泡内可见卵母细胞及整齐、多层排列的颗粒细胞，黄体较多，无囊状扩张卵泡；模型组内无发育成熟的卵泡，卵泡结构不规则并可见较多的囊状扩张卵泡，颗粒细胞减少甚至消失，未见黄体；二甲双胍组见少数黄体，与模型组比较，囊状扩张卵泡数减少，颗粒细胞层数增加；加半高剂量组可见成熟卵泡及多个黄体，颗粒细胞呈多层；加半中剂量组可见各级卵泡及多个黄体，颗粒细胞

多层，偶见囊状扩张卵泡；加半低剂量组可见颗粒细胞呈多层，囊状扩张卵泡较加半高、中剂量组稍多，黄体数量较加半高、中剂量组少。详见图1（彩图请扫描本文二维码获取）。

2.4 各组大鼠血清性激素指标比较

表2示，与空白组相比，模型组血清T、FSH、LH、LH/FSH值明显升高($P<0.05$)， E_2 水平无明显变化($P>0.05$)。与模型组相比，二甲双胍组血清T水平下降、 E_2 水平升高($P<0.05$)，加半中、低剂量组血清 E_2 、T、FSH及LH水平升高、LH/FSH水平下降($P<0.05$)。与二甲双胍组相比，加半中剂量组血清T水平升高($P<0.05$)，加



注：实线箭头指示卵泡；虚线箭头指示黄体。

图1 各组大鼠卵巢组织形态学比较结果(HE染色, ×50)

表2 各组大鼠血清性激素指标比较						[M (P ₂₅ , P ₇₅) 或 $\bar{x}\pm s$]
组别	鼠数	$E_2/\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	$T/\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	$\text{FSH}/\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{LH}/\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	LH/FSH
空白组	12	43.74(41.30, 51.74)	0.72(0.70, 0.73)	8.00(7.48, 8.84)	21.36±1.75	2.59±0.37
模型组	12	46.18(42.43, 48.77)	1.00(0.96, 1.01) ^{a)}	8.96(8.43, 10.17) ^{a)}	26.75±3.60 ^{a)}	2.87±0.56 ^{a)}
二甲双胍组	12	48.85(47.96, 57.74) ^{b)}	0.94(0.90, 1.00) ^{b)}	9.47(8.72, 11.00)	25.92±2.14	2.67±0.33
加半高剂量组	12	46.74(45.30, 50.07)	0.96(0.92, 1.02)	9.10(8.51, 10.46)	27.64±2.40	2.82±0.23
加半中剂量组	12	51.52(48.71, 55.66) ^{b)d)}	1.17(1.10, 1.18) ^{b)c)d)}	12.53(10.63, 13.54) ^{b)d)}	30.81±1.71 ^{b)}	2.44±0.29 ^{b)}
加半低剂量组	11	62.96(57.52, 69.21) ^{b)c)d)e)}	1.25(1.22, 1.28) ^{b)c)d)e)}	15.80(12.98, 18.40) ^{b)c)d)}	33.16±2.18 ^{b)c)d)e)}	2.39±0.51 ^{b)d)}

注： E_2 ，雌二醇；T，睾酮；FSH，卵泡刺激素；LH，黄体生成素。

a) 与空白组相比， $P<0.05$ ；b) 与模型组相比， $P<0.05$ ；c) 与二甲双胍组比较， $P<0.05$ ；d) 与加半高剂量组比较， $P<0.05$ ；e) 与加半中剂量组比较， $P<0.05$ 。

半低剂量组血清 E₂、T、FSH 及 LH 水平升高 ($P < 0.05$)。与加半高剂量组相比, 加半中剂量组血清 E₂、T、FSH 水平升高 ($P < 0.05$), 加半低剂量组血清 E₂、T、FSH 及 LH 水平升高, LH/FSH 水平下降 ($P < 0.05$)。与加半中剂量组相比, 加半低剂量组血清 E₂、T 及 LH 水平升高 ($P < 0.05$)。

2.5 各组大鼠糖代谢指标水平比较

表 3 示, 与空白组相比, 模型组 Glu 及 HOMA-IR 水平明显升高 ($P < 0.05$), FINS 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与模型组相比, 二甲双胍组各指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 加半高剂量组 HOMA-IR 水平下降 ($P < 0.05$)。与加半高剂量组相比, 加半低剂量组 HOMA-IR 水平升高 ($P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠糖代谢水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	鼠数	Glu/mmol·L ⁻¹	FINS/mIU·L ⁻¹	HOMA-IR
空白组	12	5.25±0.82	20.18(19.55, 21.37)	4.90±0.95
模型组	12	6.19±0.76 ^{a)}	21.21(19.47, 22.32)	5.87±1.00 ^{a)}
二甲双胍组	12	5.79±0.45	20.81(20.26, 21.69)	5.47±0.59
加半高剂量组	12	5.62±0.70	19.07(18.83, 20.67)	4.99±0.70 ^{b)}
加半中剂量组	12	6.18±0.75	19.31(18.83, 20.66)	5.49±0.80
加半低剂量组	11	6.20±0.30	20.34(19.70, 21.45)	5.94±0.91 ^{c)}

注: Glu, 血糖; FINS, 胰岛素; HOMA-IR, 稳态模型胰岛素抵抗指数。

a) 与空白组相比, $P < 0.05$; b) 与模型组相比, $P < 0.05$; c) 与加半高剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.6 各组大鼠血清炎症因子水平比较

表 4 示, 与空白组相比, 模型组 LPS 水平明显升高 ($P < 0.05$), TNF- α 有升高趋势 ($P > 0.05$)。与模型组相比, 二甲双胍组 LPS 水平升高 ($P < 0.05$), 加半高剂量组 LPS、TNF- α 水平下降 ($P < 0.05$), 加半中剂量组 TNF- α 、IL-6 水平下降 ($P < 0.05$)。与二甲双胍组相比, 加半高、中剂量组 TNF- α 水平下降 ($P < 0.05$)。加半低剂量组 TNF- α 水平较加半高、中剂量组升高 ($P < 0.05$)。

表 4 各组大鼠血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	LPS/ng·L ⁻¹	TNF- α /pg·ml ⁻¹	IL-6/pg·ml ⁻¹
空白组	12	67.93±6.25	79.85±11.79	116.16±4.28
模型组	12	79.37±9.49 ^{a)}	84.04±12.99	116.37±6.24
二甲双胍组	12	86.55±9.41 ^{b)}	90.72±16.03	114.72±1.99
加半高剂量组	12	70.99±12.82 ^{b)}	54.34±15.04 ^{b)c)}	114.75±5.67
加半中剂量组	12	82.07±11.65	60.15±10.12 ^{b)c)}	112.34±1.86 ^{b)}
加半低剂量组	11	84.17±11.78	89.67±13.57 ^{d)e)}	113.79±1.20

注: LPS, 脂多糖; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; IL-6, 白细胞介素 6。

a) 与空白组相比, $P < 0.05$; b) 与模型组相比, $P < 0.05$; c) 与二甲双胍组相比, $P < 0.05$; d) 与加半高剂量组比较, $P < 0.05$; e) 与加半中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.7 各组大鼠肠道菌群比较

2.7.1 各组大鼠肠道菌群 Alpha 多样性分析结果 表 5 示, 与空白组相比, 模型组 chao 指数、ace 指数、shannon 指数有升高趋势, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与模型组相比, 各给药组 chao 指数及 ace 指数均下降 ($P < 0.05$), 其中又以加半高剂量组下降最明显 ($P < 0.05$); 二甲双胍组及加半高剂量组 shannon 指数下降 ($P < 0.05$)。与二甲双胍组相比, 加半高剂量组 chao 指数、ace 指数下降 ($P < 0.05$)。与加半高剂量组相比, 加半中剂量组 chao 指数、ace 指数、shannon 指数均升高 ($P < 0.05$)。

2.7.2 各组大鼠肠道菌群 Beta 多样性分析结果 图 2 示, 模型组与其他各组间差异性明显, 尤以与空白组对比明显, 表明模型组与空白组之间存在着明显的菌群结构差异; 各给药组间聚类性较好, 表明各给药组之间菌群存在相似性。

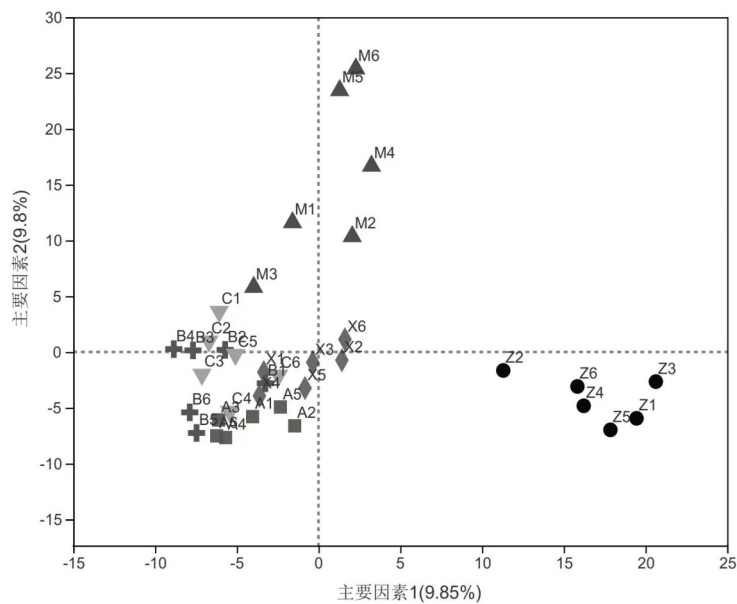
2.7.3 各组大鼠肠道菌群物种注释分析结果 对门水平上前 5 位的物种进行差异分析, 表 6 示, 与空白组相比, 模型组疣微菌门丰度下降 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 二甲双胍组拟杆菌门及放线菌门下降 ($P < 0.05$), 加半高剂量组放线菌门丰度降低及变形菌门升高 ($P < 0.05$), 加半中剂量组变形菌门升高 ($P < 0.05$)。与加半高剂量组

表 5 各组大鼠肠道菌群 Alpha 多样性指数比较

[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	鼠数	chao 指数	ace 指数	shannon 指数
空白组	6	439.97±40.78	432.70±52.06	3.33 (3.17, 3.59)
模型组	6	488.19±55.62	481.54±42.50	3.63 (3.45, 3.95)
二甲双胍组	6	407.28±30.53 ^{a)}	381.26±37.96 ^{a)}	3.16 (3.00, 3.31) ^{a)}
加半高剂量组	6	272.53±67.88 ^{a) b)}	266.69±65.28 ^{a) b)}	2.75 (2.16, 3.11) ^{a)}
加半中剂量组	6	398.36±84.77 ^{a) c)}	390.99±74.38 ^{a) c)}	3.40 (3.11, 3.63) ^{c)}
加半低剂量组	6	396.73±70.20 ^{a) c)}	399.47±72.48 ^{a) c)}	3.30 (3.15, 3.50)

注: a) 与模型组相比, $P < 0.05$; b) 与二甲双胍组相比, $P < 0.05$; c) 与加半高剂量组比较, $P < 0.05$ 。



注：Z. 空白组；M. 模型组；X. 二甲双胍组；A. 加半高剂量组；B. 加半中剂量组；C. 加半低剂量组。

图2 各组大鼠肠道菌群PLS-DA分析结果

表6 各组大鼠肠道菌群门水平上前5位的物种平均相对丰度比较 [% , M(P₂₅, P₇₅)]

组别	鼠数	厚壁菌门	疣微菌门	拟杆菌门	放线菌门	变形菌门
空白组	6	75.18(59.65,82.24)	14.37(9.17,34.17)	0.84(0.12,8.11)	3.42(2.80,4.33)	0.05(0.03,0.07)
模型组	6	79.47(74.54,83.36)	2.62(0.68,5.03) ^{a)}	4.51(3.97,14.98)	9.42(2.79,13.27)	0.06(0.04,0.09)
二甲双胍组	6	87.19(74.49,95.55)	8.15(1.34,16.57)	2.13(0.12,5.00) ^{b)}	1.85(0.78,4.68) ^{b)}	0.13(0.03,0.32)
加半高剂量组	6	58.83(36.83,83.20)	19.69(6.94,51.06)	4.83(1.79,8.80)	1.31(0.82,2.53) ^{b)}	2.04(0.08,10.38) ^{b)}
加半中剂量组	6	75.25(58.53,83.78)	13.12(3.14,22.84)	10.41(2.04,15.81)	2.94(1.00,5.44)	0.17(0.07,0.34) ^{b)}
加半低剂量组	6	82.47(75.11,93.04)	6.35(0.85,14.66)	1.90(0.57,9.46)	2.92(2.74,5.72) ^{c)}	0.10(0.06,0.23)

注：a) 与空白组相比， $P<0.05$ ；b) 与模型组相比， $P<0.05$ ；c) 与加半高剂量组比较， $P<0.05$ 。

比较，加半低剂量组中放线菌门升高 ($P<0.05$)。

对属水平丰度前10位的物种进行差异性分析，表7示，与空白组相比，模型组阿克曼菌属及异杆菌属丰度下降 ($P<0.05$)。与模型组相比，加半低剂量组异杆菌属明显升高 ($P<0.05$)，二甲双胍组未命名的鼠尾草科、葡萄球菌属明显下降 ($P<0.05$)，加半各剂量组狭义梭菌属明显下降 ($P<0.05$)，加半中、低剂量组葡萄球菌属明显下降 ($P<0.05$)。与二甲双胍组比较，加半中剂量组未分类的毛螺旋菌科、布劳特菌属升高，加半各剂量组狭义梭菌属明显下降 ($P<0.05$)。

3 讨论

研究认为，脾胃功能与PCOS-IR紧密关联^[17]。课题组前期研究发现，PCOS-IR的主要证型之一为脾虚胃热证^[18]。脾气以升为健，胃气以降为顺，火性炎热趋上，若热郁于胃致胃气不降；脾气亏虚则清气不升，而现中焦气机壅塞、清浊不分、寒热错杂之症，故PCOS-IR患者除月经后错、闭经外，

还易表现为肥胖、多食、易饥、食后脘痞、早饱、便溏、便黏等症状。因此，调理中焦脾胃气机也是治疗PCOS-IR的关键，可选用清胃健脾、辛开苦降之半夏泻心汤治疗^[19]。半夏泻心汤原方中半夏、干姜辛温开结、以散虚痞，黄芩、黄连苦降以清热燥湿，四药辛苦并用，寒热同行，一开一降，可助脾胃升降。此外，人参、大枣、甘草也可匡扶脾气以助气行。本研究中所用加味半夏泻心汤是在原方的基础上加淫羊藿、枸杞子，除可以调节脾胃气机、补肾填精之外，现代药理学研究表明两药还可以提高胰岛素敏感性，帮助降低血糖^[20-21]。

本研究采用高脂饮食联合来曲唑诱导PCOS-IR模型，模型组HOMA-IR、LH/FSH值及血清T明显升高，卵巢HE染色见明显的空泡状囊性卵泡，提示造模成功。给药后加半高剂量组HOMA-IR降低，颗粒细胞的层数增加，卵泡发育成熟，表明加味半夏泻心汤可以增强胰岛素敏感性、促进卵泡发育，具有改善生殖及代谢紊乱的作用，且高剂量组的调

表 7 各组大鼠肠道菌群属水平上前 10 位的物种平均相对丰度比较

[% , $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	鼠数	乳杆菌属	阿克曼菌属	罗姆布茨菌属	未分类的毛螺旋菌科	异杆菌属
空白组	6	11.25(3.09, 13.81)	14.37(9.17, 34.17)	12.13(6.74, 19.82)	3.23(2.21, 5.79)	9.69(5.39, 11.46)
模型组	6	19.98(4.11, 40.38)	2.62(0.68, 5.03) ^{a)}	13.05(9.10, 27.01)	3.47(1.72, 6.89)	1.30(0.90, 3.99) ^{a)}
二甲双胍组	6	43.35(33.82, 51.47)	8.15(1.34, 16.57)	10.88(7.47, 18.04)	2.60(1.16, 3.78)	1.47(0.69, 3.77)
加半高剂量组	6	17.64(7.60, 33.71)	19.69(6.94, 51.06)	5.40(2.12, 11.17)	3.60(2.03, 16.08)	0.44(0.28, 5.63)
加半中剂量组	6	15.53(9.24, 37.97)	13.12(3.14, 22.84)	7.76(3.49, 19.96)	5.56(4.18, 11.44) ^{c)}	3.46(1.54, 7.48)
加半低剂量组	6	38.59(24.05, 52.96)	6.35(0.85, 14.66)	9.34(1.99, 16.95)	3.88(2.39, 9.69)	7.01(4.68, 11.29) ^{b)}
组别	鼠数	未命名的鼠尾草科	葡萄球菌属	布劳特菌属	拟杆菌属	狭义梭菌属
空白组	6	0.74(0.08, 7.30)	4.08(0.94, 11.40)	0.11(0.06, 0.79)	0.02(0.00, 0.08)	1.22(0.51, 2.14)
模型组	6	3.96(3.51, 8.71)	3.78(0.94, 4.39)	1.11(0.11, 3.84)	0.41(0.03, 3.00)	5.55(1.14, 7.63)
二甲双胍组	6	0.88(0.06, 2.14) ^{b)}	0.23(0.15, 1.10) ^{b)}	0.77(0.21, 3.18)	0.23(0.01, 2.65)	2.14(1.70, 6.83)
加半高剂量组	6	2.65(1.45, 4.05)	0.33(0.11, 10.02)	4.11(1.84, 7.78)	2.02(0.01, 3.31)	0.08(0.04, 0.20) ^{b)c)}
加半中剂量组	6	2.44(1.09, 6.43)	0.28(0.08, 1.51) ^{b)}	2.77(1.83, 6.26) ^{c)}	5.45(0.77, 11.59)	0.53(0.02, 1.73) ^{b)c)}
加半低剂量组	6	1.09(0.32, 4.82)	0.43(0.04, 0.73) ^{b)}	1.06(0.35, 2.96)	0.76(0.23, 4.15)	0.37(0.01, 0.75) ^{b)c)}

注: a) 与空白组相比, $P < 0.05$; b) 与模型组相比, $P < 0.05$; c) 与二甲双胍组相比, $P < 0.05$ 。

节效果最佳。在本研究中, 盐酸二甲双胍可以改善 PCOS 的生殖内分泌紊乱, 但调节糖代谢的作用并不十分明显, 仅具有下调异常糖代谢的趋势, 可能与本研究较短的治疗周期有关。从侧面表明, 在相同的治疗时间内, 高剂量加味半夏泻心汤有着较盐酸二甲双胍更显著的降糖效果。

肠道菌群是寄生在人体肠道内的微生物群, 在宿主生理中发挥着重要作用, 如免疫、代谢、保护肠上皮屏障及产生短链脂肪酸等^[22-23]。研究表明, 肠道菌群失调与 PCOS 存在着密切关系, 普遍认为肠道菌群失衡可以引起 PCOS 的代谢和生殖功能异常^[24-26]。阿克曼菌属是一种有益菌, 可以降低肥胖患者的体重, 提高胰岛素敏感性, 改善 IR, 减少炎症反应^[27]。狭义梭菌属是一种常见的有害菌, 可以引起炎症反应, 导致严重的肠道感染^[28]。异杆菌属具有潜在的保护性作用, 与脂肪质量成反比^[29]。在本研究中, 肠道菌群的改变主要集中在菌群 Alpha、Beta 多样性及主要菌属的丰度变化。模型组中菌群变化的具体表现为 Alpha 多样性各指数有潜在升高的趋势、Beta 多样性明显区别于空白组, 以及阿克曼菌属和异杆菌属丰度下降。给药后, 二甲双胍组及加半高剂量组中 Alpha 多样性各指数均下降, 尤以加半高剂量组最为明显; 各给药组与模型组之间 Beta 多样性也具有明显的区别。此外, 上述各菌属均表现出与模型组相反的变化, 表明盐酸二甲双胍及加味半夏泻心汤具有调节肠道菌群的作用。这些结果均提示加味半夏泻心汤可以相对调节肠道中有害菌及有益菌的相对丰度, 使得紊乱的菌群趋向一种平衡的状态, 高剂量加味半夏泻

心汤效果为佳。在调节糖代谢及菌群的多样性方面, 加半高剂量组优于盐酸二甲双胍。

慢性低度炎症被认为是 PCOS 发病的关键因素, 主要表现为炎症因子如 TNF- α 、IL-6、CRP 等水平的异常升高^[30]。肠道菌群失调时, 可以引起肠道通透性增加, 导致具有内毒素作用的 LPS 入血, 激活免疫细胞表面 CD14/TLR4 受体, 从而激活炎症反应^[31]。炎症因子可以引起 PCOS 患者的卵巢功能障碍^[32], 或通过诱导 IR 的发生, 参与 PCOS 的发展过程^[33]。本研究结果显示, PCOS-IR 模型组中 LPS 水平明显升高, TNF- α 有升高趋势, 表明 PCOS-IR 大鼠体内出现了炎症反应的异常。加味半夏泻心汤干预后, 炎症因子出现了不同程度的改善, 表明加味半夏泻心汤可以不同程度地改善炎症反应, 其作用可能是通过纠正菌群紊乱实现的。

综上所述, 加味半夏泻心汤可以通过调节菌群中有益菌和有害菌的相对丰度, 纠正菌群紊乱情况, 从而改善炎症反应, 最终达到改善 PCOS-IR 的效果。本研究存在一定不足: 首先, 给药周期相对较短。从卵泡的发育而言, 窦前卵泡发育到成熟卵泡大约需要 85 天, 约 3 个月经周期^[34]; 在 PCOS-IR 的治疗过程中, 盐酸二甲双胍或半夏泻心汤的治疗时间也常为 3~6 个月。其次, 本实验对各组间菌属进行显著差异性分析后, 筛选出的较为重要的菌属, 如阿克曼氏菌属、狭义梭菌属等, 并未进行更加深入的菌属移植实验, 未能进一步验证显著性菌属对该病的确切影响作用。在后续的研究中, 可以进行重要菌属的无菌小鼠移植实验等, 以便更深入地了解肠道菌群的结构及功能改变对疾病的影响。

参考文献

- [1] LAURITSEN MP, BENTZEN JG, PINBORG A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(4):791-801.
- [2] ZHENG X, CHEN Y, MA D, et al. Correlation between daily energy intake from fat with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 295-303. doi: 10.2147/DMSO.S287936.
- [3] MOGHETTI P. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(36):5526-5534.
- [4] JEANES YM, REEVES S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges [J]. *Nutr Res Rev*, 2017, 30(1):97-105.
- [5] TREMELLEN K, PEARCE K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA): a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(1): 104-112.
- [6] QI X, YUN C, SUN L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Med* 2019, 25: 1225-1233. doi: 10.1038/s41591-019-0509-0.
- [7] 王尹瑜, 刘晔, 黄荷凤. 肠道菌群在多囊卵巢综合征发生和发展中的作用 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38(4):454-457.
- [8] 杨旭, 岳仁宋, 徐萌, 等. 探讨糖尿病胃轻瘫大鼠肠道菌群失衡致免疫功能失调的机制研究及半夏泻心汤的干预作用 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2):17-21.
- [9] 彭林佳, 刁建新, 王琳琳. 半夏泻心汤药理作用研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(36):37-39, 45.
- [10] 郑冬雪, 刘新敏, 赵一鸣. 半夏泻心汤加减治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗(脾虚胃热型)的时效关系研究 [J]. *环球中医药*, 2017, 10(2):220-224.
- [11] 张豪, 王佰灵, 田苗, 等. 淫羊藿苷药理作用研究进展 [J]. *国际中医中药杂志*, 2018, 40(9):893-897.
- [12] 石振萍, 蒋朝辉, 梁卿, 等. 枸杞多糖结构及药理作用研究进展 [J]. *甘肃中医药大学学报*, 2021, 38(2): 90-95.
- [13] 蔡云, 许昕. 来曲唑联合高脂饲料建立 PCOS-IR 大鼠模型实验研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(2): 244-248.
- [14] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002:202-203.
- [15] EDGAR RC. UPARSE: highly accurate OTU sequences from microbial amplicon reads [J]. *Nat Methods*, 2013, 10(10):996-998.
- [16] WANG Q, GARRITY GM, TIEDJE JM, et al. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(16):5261-5267.
- [17] 王兴娟, 金华良, 刘颖. 脾虚与多囊卵巢综合征伴发代谢综合征相关性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(11):1149-1152.
- [18] 刘新敏, 刘睿, 艾莉, 等. 基于血清异常激素的多囊卵巢综合征中医证候研究 [J]. *环球中医药*, 2013, 6(1):12-15.
- [19] 刘新敏, 陈如枫, 文胜, 等. 半夏泻心汤加减治疗胃热脾虚型多囊卵巢综合征高胰岛素血症效果观察 [J]. *北京中医药*, 2022, 41(4):431-435.
- [20] 许爱梅, 姚民秀. 仙灵脾改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗机制的初步探讨 [J]. *中国临床研究*, 2012, 25(8):731-733.
- [21] 张家瑜, 方京徽, 刘鹏举, 等. 多糖在糖尿病治疗中的机制及应用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(9): 858-862.
- [22] RIZK MG, THACKRAY VG. Intersection of polycystic ovary syndrome and the gut microbiome [J]. *J Endocr Soc*, 2020, 5(2): bvaa177. doi: 10.1210/jendso/bvaa177.
- [23] THURSBY E, JUGE N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, 474(11): 1823-1836.
- [24] PARKER J, O'BRIEN C, HAWRELAK J. A narrative review of the role of gastrointestinal dysbiosis in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2022, 65(1):14-28.
- [25] TORRES PJ, HO BS, ARROYO P, et al. Exposure to a healthy gut microbiome protects against reproductive and metabolic dysregulation in a PCOS mouse model [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(5):1193-1204.
- [26] ARROYO P, HO BS, SAU L, et al. Letrozole treatment of pubertal female mice results in activational effects on reproduction, metabolism and the gut microbiome [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0223274.
- [27] DAO MC, EVERARD A, ARON-WISNEWSKY J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology [J]. *Gut*, 2016, 65(3):426-436.
- [28] FLETCHER JR, PIKE CM, PARSONS RJ, et al. *Clostridioides difficile* exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):462.
- [29] COX LM, YAMANISHI S, SOHN J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences [J]. *Cell*, 2014,

158(4):705-721.

- [30] PATEL S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy [J]. *Mol Biol*, 2018, 182:27-36. doi: 10.1016/j.jsmb.
- [31] CHANG ZP, DENG GF, SHAO YY, et al. Shaoyao-gancao decoction ameliorates the inflammation state in polycystic ovary syndrome rats via remodeling gut microbiota and suppressing the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 670054. doi: 10.3389/

fphar. 2021. 670054.

- [32] 张文洁, 宋佳怡, 窦真, 等. 炎症因子对卵泡发育的影响[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(4):377-381.
- [33] BANKS WA, WILLOUGHBY LM, THOMAS DR, et al. Insulinresistance syndrome in the elderly: assessment of functional, biochemical, metabolic, and inflammatory status[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9):2369-2373.
- [34] 谢幸, 苟文丽, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:16.

Effect of *Jiawei Banxia Xiexin Decoction* (加味半夏泻心汤) on Gut Microbiota and Inflammatory Factors in Polycystic Ovarian Syndrome with Insulin Resistance Model Rats

ZHAO Hongyu¹, CHEN Rufeng², ZHENG Dongxue¹, JIA Fan¹, LIU Jinyuan², LIU Yongmei¹, KAN Jie¹, ZHAO Linhua¹, LIU Xinmin¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of *Jiawei Banxia Xiexin Decoction* (加味半夏泻心汤, JBXD) in treatment of polycystic ovary syndrome with insulin resistance (PCOS-IR). **Methods** A total of 78 SD rats were randomly divided into control group (n=15) and modeling group (n=63). PCOS-IR model was established using letrozole combined with high fat diet. Sixty successful modeling rats were randomly divided into a model group, metformin group, high-, medium-, and low-dose JBXD group, with 12 rats in each group. Corresponding administrations were given to each group by gavage for 2 weeks, including 0.1575 g/(kg·d) of metformin hydrochloride for metformin group, 26.46, 13.23, and 6.615 g/(kg·d) JBXD for high-, medium-, and low-dose JBXD group, and 2 ml of normal saline for model group and control group. The body weight, blood glucose (Glu) and serum fasting insulin (FINS) were tested, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. The ovary was weighted, and organ coefficient was calculated. The pathological changes of ovary were observed through HE staining. Serum estradiol (E₂), testosterone (T), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor α (TNF- α), and interleukin 6 (IL-6) were determined by ELISA, and LH/FSH ratio was calculated. The Alpha and Beta diversity and species composition differences of gut microbiota in rat feces were detected by 16S rRNA technology. **Results** Compared to those in the control group, the weight of rats in the model group increased, with decreased ovarian organ coefficient and increased serum T, FSH, LH, LH/FSH, Glu, HOMA-IR and LPS ($P<0.05$). The ovaries of rats in the model group had more cystic dilated follicles, decreased number of granulosa cells and no corpus luteum. In the model group, chao index, ace index and shannon index increased, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). In the model group, the abundance of Verrucomicrobia, Akkermansia and Allobaculum decreased ($P<0.05$). Compared to those in the model group, the weight of rats in all medication groups decreased, with increased ovarian organ coefficient and decreased chao and ace indexes ($P<0.05$); the number of granulosa cells and corpus luteum in all medication groups increased, and mature follicles could be seen in the high-dose JBXD group; the T level, shannon index, Bacteroidetes, Actinobacteria, unnamed Salinae and Staphylococcus decreased, while E₂ and LPS levels increased in the metformin group ($P<0.05$); the HOMA-IR, LPS and TNF- α levels and shannon index decreased, while the abundance of Proteobacteria increased in the high-dose JBXD group ($P<0.05$); the E₂, T, FSH and LH levels increased, while LH/FSH, Clostridium narrowsense, and Staphylococcus decreased in the medium- and low-dose JBXD group ($P<0.05$). Beta diversity analysis showed that there were obvious differences between model group and other groups, especially the control group. **Conclusion** JBXD may adjust the relative abundance of beneficial and harmful bacteria to correct the disorder of gut microbiota, thereby improving the inflammatory response, and finally achieving the effect of improving PCOS-IR.

Keywords polycystic ovary syndrome; insulin resistance; gut microbiota; inflammatory factors; sex hormones; *Jiawei Banxia Xiexin Decoction* (加味半夏泻心汤)

(收稿日期: 2021-11-02; 修回日期: 2022-07-30)

[编辑: 王利芬]