

菟丝子醇提取物自组装纳米粒制备及其改善多囊卵巢综合征的药效评价

张茹男,陈清芳,张玉清,黄凯欣,李子鑫,申福葵,黄浩

(赣南医科大学药学院 国家中药现代化工程技术研究中心-客家中医药资源研究分中心
中药药理江西省重点实验室,江西 赣州 341000)

摘要:目的:构建菟丝子醇提取物自组装纳米粒(*Cuscuta chinensis* alcohol extract self-assembled nanoparticles, CSE-NPs),解析其分子自组装机制,并明确其对多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)的治疗潜力。方法:采用溶剂扩散-自组合法制备CSE-NPs并完成系统表征。通过分子对接技术模拟菟丝子主要活性成分间的相互作用,阐明纳米结构的形成机制。构建来曲唑联合高脂饮食诱导的PCOS小鼠模型,将造模成功的小鼠随机分为模型组、阳性药物盐酸二甲双胍组、CSE-NPs低剂量组及CSE-NPs高剂量组。采用单因素方差分析比较各组间的体重、动情周期、睾酮及雌二醇水平、行为学、卵巢组织病理学特征等方面的差异,以评估CSE-NPs的体内药效。结果:成功制备出粒径为(164.200±4.371) nm、 ζ 电位为(-27.910±1.156) mV的CSE-NPs,性质稳定。分子对接显示菟丝子中金丝桃苷、山奈酚、紫云英苷等关键黄酮类成分和异绿原酸C、奎宁酸之间可通过氢键和 π - π 堆积自发组装形成稳定纳米结构。动物实验表明,与模型组相比,CSE-NPs高剂量组能改善PCOS小鼠的体重增长异常($P<0.05$),恢复规律的动情周期,降低异常升高的睾酮水平($P<0.01$)并提高雌二醇水平($P<0.05$),改善行为学指标,明显减少卵巢囊泡数量($P<0.01$)并增加黄体数量($P<0.01$)。结论:菟丝子醇提取物可通过其主要活性成分间的分子相互作用成功自组装形成稳定纳米粒,该纳米粒CSE-NPs能降低高雄激素水平、改善卵巢多囊样病变,有效恢复动情周期,干预PCOS的核心病理环节。本研究为菟丝子的现代化开发及临床应用提供了新的理论支撑与技术思路。

关键词:菟丝子;纳米球;多囊卵巢综合征;药效评价

中图分类号:R963 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2026)04-0323-09

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.04.005

Preparation of *Cuscuta chinensis* alcohol extract self-assembled nanoparticles and its pharmacological evaluation for improving polycystic ovary syndrome

ZHANG Runan, CHEN Qingfang, ZHANG Yuqing, HUANG Kaixin,
LI Zixin, SHEN Fukui, HUANG Hao

(School of Pharmacy, Gannan Medical University/ National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine - Branch Center for Hakka Traditional Chinese Medicine Resource Research/Jiangxi Provincial Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi, Ganzhou 341000)

Abstract: Objective: To construct *Cuscuta chinensis* alcohol extract self-assembled nanoparticles (CSE-NPs), analyzing their self-assembly molecular mechanism, and clarifying their therapeutic potential for polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** CSE-NPs were prepared using the solvent diffusion-self-assembly method and systematically characterized. Molecular docking was employed to simulate interactions among the main active components of *Cuscuta chinensis* to analyze the formation mechanism of the self-assembled nanostructure. A PCOS mouse model was established by letrozole combined with a high-fat diet. Mice successfully modelled were randomly divided into the model group, positive

基金项目:江西省自然科学基金青年基金项目(20252BAC200578);江西省职业早期青年人才培养项目(20252BEJ730276);赣州市科技计划校地合作项目(2025XDCE0014,2025XDCE0032)

通信作者:黄浩,男,博士,教授,研究方向:药效物质基础、作用机制和中药分析新方法开发。E-mail:hhuang@gmu.edu.cn

申福葵,男,博士,研究方向:中药化学生物学及中药药理学。E-mail:fukuishen@gmu.edu.cn

control group (metformin hydrochloride), low-dose CSE-NPs treatment group, and high-dose CSE-NPs treatment group. In order to evaluate the *in vivo* efficacy of CSE-NPs, one-way ANOVA was used to compare differences among groups in body weight, estrous cycle, plasma testosterone and estradiol levels, behavior and ovarian histopathology. **Results:** CSE-NPs with a uniform particle size of (164.200 ± 4.371) nm, a ζ -potential of (-27.910 ± 1.156) mV, and stable properties were successfully prepared. Molecular docking revealed that key flavonoid components in *Cuscuta chinensis*, such as hyperoside, kaempferol and astragaloside, can spontaneously assemble with isochlorogenic acid C and quinic acid through hydrogen bonds and π - π stacking to form stable nanostructures. Animal experiments demonstrated that, compared with the model group, High-dose CSE-NPs group significantly ameliorated abnormal body weight gain ($P < 0.05$), restored regular estrous cycles, reduced elevated testosterone levels ($P < 0.01$), increased estradiol levels ($P < 0.05$), improved behavioral indicators, significantly reduced the number of ovarian follicles ($P < 0.01$) and increased the number of corpora lutea ($P < 0.01$). **Conclusion:** *Cuscuta chinensis* alcohol extract can successfully self-assemble into stable nanoparticles through molecular interactions between its main active components. CSE-NPs can reduce high androgen levels, improve polycystic ovarian-like lesions, effectively restore the estrous cycle, and intervene in the core pathological aspects of PCOS. This study provides a new strategy and theoretical foundation for the modern development and clinical application of *Cuscuta chinensis*.

Key words: *Cuscuta chinensis*; Nanospheres; Polycystic ovary syndrome; Pharmacological efficacy evaluation

多囊卵巢综合征 (Polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性最常见的内分泌及代谢性疾病之一,其全球发病率高达 6%~20%^[1]。该综合征以高雄激素血症、持续无排卵、卵巢多囊样改变为临床主要特征,常伴有胰岛素抵抗、肥胖、血脂异常及情绪障碍等问题^[2-3]。目前,PCOS 的临床治疗多以口服避孕药、胰岛素增敏剂、抗雄激素药物等对症治疗为主^[4-5],但存在血栓栓塞风险和胃肠道不适等不良反应,且具有一定的治疗禁忌证^[6]。因此,探寻安全有效的新型治疗策略已成为该领域的研究热点。

PCOS 在中医理论中多归属于“月经后期”“闭经”“不孕”“癥瘕”等范畴,其核心病因常责之于“肾虚血瘀”或“肾虚痰湿”^[7]。肾藏精,主生殖,为天癸之源,肾精亏虚则天癸竭,冲任失调,导致月经停闭乃至不孕^[8]。菟丝子为旋花科植物南方菟丝子 (*Cuscuta chinensis* Lam.) 或菟丝子的干燥成熟种子,性甘、温,归肝、肾、脾经,具有滋补肝肾、固精缩尿之功效,为“补肾益精”之要药^[9]。现代药理研究表明,菟丝子富含黄酮类、多糖、生物碱等活性成分^[10],具有雌激素样作用,能够改善卵巢功能、调节内分泌、抗氧化及抗炎等功能,是治疗 PCOS 的常用中药之一^[11-12]。然而,传统中药复方水煎剂或粗提物存在成分复杂、溶解度差、口服生物利用度低、体内代谢快等问题,严重制约了其药效的充分发挥与现代临床应用^[13]。

纳米技术作为一种重要的药物递送方法,在医药、工业、食品等领域得到广泛应用,并发挥着不可

替代作用^[14]。自组装纳米粒作为一种新兴的药物递送系统,能够通过分子间非共价键作用将中药活性成分自发组装成有序结构或纳米级聚集体^[15],具有提高药物溶解度、增强稳定性、延长体内循环时间、改善靶向性及提高生物利用度等显著优势^[16]。

本研究利用菟丝子醇提物自身成分制备成菟丝子醇提物自组装纳米粒 (*Cuscuta chinensis* alcohol extract self-assembled nanoparticles, CSE-NPs),通过分子对接解析其组装机理,并在 PCOS 模型小鼠中系统评价其治疗效果,旨在为菟丝子的深度开发与临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 SPF 级 C57BL/6 雌性小鼠 (20 ± 2) g, 3~5 周龄,购自江苏华创信诺医药科技有限公司[生产许可证:SCXK(苏)2020-0009,动物使用许可证号:SYXK(赣)2023-0004,动物合格证号:B202410160907]。本研究涉及的动物实验已通过赣南医科大学医学伦理委员会审核(2022188)。整个实验过程参照《动物保护和利用指南》执行,实验动物使用准则和福利措施符合欧盟指令(2010/63/EU)。

1.1.2 药物和试剂 菟丝子(批号:NC2401005)购自北京同仁堂,经鉴定为旋花科植物菟丝子的干燥成熟种子;来曲唑片(批号:240729KL)购自江苏恒瑞医药股份有限公司;生理氯化钠溶液(批号:N24101213)购自四川科伦药业;60% 脂肪功能日粮

(货号:SYHF60-1)购自上海书玉生物科技有限公司;苏木素-伊红染色液(货号:BA4025)购自珠海贝索生物技术有限公司;小鼠睾酮ELISA试剂盒(货号:JL25196)、小鼠雌二醇ELISA试剂盒(货号:JL11790)购自上海江莱生物科技有限公司;实验所用化学试剂均为色谱纯或分析纯。

1.2 方法

1.2.1 CSE-NPs的制备 取干燥菟丝子药材适量,粉碎,过60目筛。精密称定,按40倍量60%乙醇溶液,90℃超声提取60 min,减压浓缩至无醇味,再冷冻干燥24 h,得CSE冻干粉。采用溶剂扩散-自组装法。精密称取适量CSE,复溶于乙醇中作为有机相,在磁力搅拌(1 000 rpm)下,将有机相缓慢滴加至一定体积的超纯水中。滴加完毕后,继续搅拌1 h,超声波破碎1 h,使乙醇充分扩散挥发,并诱导CSE中成分自组装形成纳米粒。将所得纳米混悬液通过0.45 μm微孔滤膜过滤,即得CSE-NPs,4℃保存备用。其中,有机相与水相的体积比为1:9,所得CSE-NPs混悬液中CSE的浓度约为3.0 mg/mL(以提取物干重计算)。

1.2.2 CSE-NPs的表征 (1)丁达尔效应:用激光笔光束垂直照射CSE-NPs溶液,观察并记录是否出现明显的光路,以初步判断纳米粒的形成。

(2)粒径、多分散指数(Polydispersity index, PDI)与ζ电位:取适量CSE-NPs溶液,置于激光粒度仪的样品池中,在25℃下测定其流体动力学粒径、PDI和ζ电位。每个样品平行测定3次。

(3)傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR)分析:将冻干后的CSE-NPs粉末压置于样品台,在400~4 000 cm⁻¹波数范围内进行扫描,分析其官能团,验证自组装是否成功。

1.2.3 CSE成分数据库的建立 利用中国知网(<https://www.cnki.net/>)、PubMed(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Web of Science(<https://webofscience.clarivate.cn/>)、MassBank(<https://massbank.eu>)和 ChemSpider(<https://www.chemspider.com/>)等网址收集CSE中已鉴定出的活性成分的信息,包括名称、分子式、结构式等,构建CSE活性成分的Excel表格专属数据库,通过ChemDraw 19.1软件绘制8种主要的活性成分的化学结构式。

1.2.4 分子对接模拟 从PubChem数据库下载

菟丝子中已鉴定的主要活性成分的3D结构。将上述成分两两配对,分别设置为配体与受体。利用AutoDock Vina等分子对接软件进行模拟计算,评估不同成分之间的结合能(ΔG, kcal/mol),并重点分析且利用PyMol软件可视化其间的相互作用力类型,如氢键、π-π堆积等,以此揭示维持自组装纳米结构稳定的关键相互作用及其贡献。

1.2.5 动物模型建立 本研究采用来曲唑联合高脂饮食诱导PCOS小鼠模型,该方案能稳定模拟高雄激素血症、排卵障碍、胰岛素抵抗及肥胖等PCOS核心特征,其有效性已获多项研究证实^[17-18]。所有小鼠适应性喂养1周后,每日灌胃来曲唑(1.5 mg/kg,溶于1%羧甲基纤维素钠溶液),连续30 d,期间给予60%高脂饲料喂养,以诱导PCOS模型。空白对照组给予等体积1%羧甲基纤维素钠溶液。在连续造模23 d后,通过阴道涂片连续8 d监测动情周期持续紊乱并结合体重显著增加,初步判断PCOS模型构建成功。

1.2.6 给药干预 剔除造模不成功的小鼠,造模成功的小鼠随机分为模型组、阳性药物盐酸二甲双胍组、CSE-NPs低剂量组及CSE-NPs高剂量组,每组6只。各组分别灌胃给予药物:盐酸二甲双胍组(200 mg/kg盐酸二甲双胍)、CSE-NPs低剂量治疗组(70 mg/kg CSE-NPs)、CSE-NPs高剂量治疗组(210 mg/kg CSE-NPs),空白对照组和模型组给予等体积生理盐水,连续干预28 d。

1.2.7 样本采集与指标检测 (1)体重监测:给药干预期间每6 d称量小鼠体重一次,记录体重变化。

(2)动情周期观察:给药干预的最后8 d,每日上午9:00-10:00通过阴道涂片法观察小鼠动情周期,记录动情前期、动情期、动情后期及间期,判断周期是否规律。

(3)旷场实验:每日上午8:00-11:00将小鼠放置在一个边长50 cm、高40 cm的正方形旷场中。记录小鼠的活动轨迹、中央区域探索行为5 min,使用行为学自动跟踪软件来辅助数据记录。

(4)ELISA:行为学测试结束后,小鼠禁食不禁水12 h,眼眶取血,EDTA抗凝,3 000 rpm离心15 min,分离血浆。采用ELISA试剂盒检测血浆中睾酮(Testosterone, T)和雌二醇(Estradiol, E2)。

(5)卵巢组织病理学检查:取血后,迅速摘取小鼠双侧卵巢,4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋,切片,进行苏木精-伊红(Hematoxylin-eosin, HE)染色。在

倒置显微镜下观察卵巢组织结构,并对囊性卵泡数量和黄体数量进行计数。

1.3 统计学处理 采用GraphPad Prism 10.0软件用于进行统计分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,方差齐且符合正态分布的计量资料,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用LSD检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CSE-NPs的成功构建与理化数据表征 本研究采用溶剂扩散-自组装法完成CSE-NPs的制备,其完整流程如图1所示。首先将菟丝子原料经粉碎、过筛预处理后,以40倍量60%乙醇为提取溶剂,于90℃条件下超声提取60 min;提取液经减压蒸发浓缩后冻干,得到菟丝子提取物;随后将提取物溶于乙醇形成有机相,逐滴注入水相体系,经搅拌、超声破碎1 h及0.45 μm微孔滤膜过滤,最终获得CSE-NPs分散液。该制备工艺操作简便、条件温和,适用于菟丝子提取物的纳米递药系统构建。

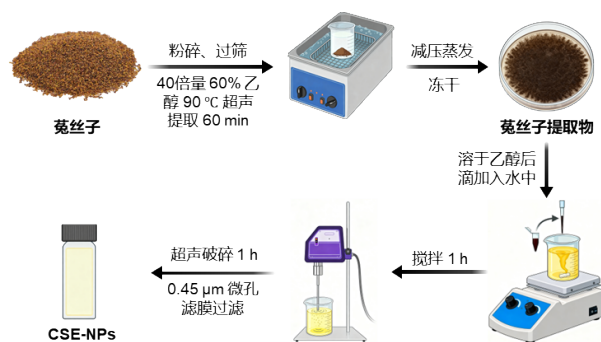


图1 CSE-NPs的制备过程

纳米粒的形成可通过丁达尔效应进行初步验证。如图2所示,将10%乙醇溶液(10% Eth)与CSE-NPs溶液同时置于激光笔照射下:10% Eth溶液无明显光学信号,而CSE-NPs溶液中呈现清晰的绿色激光通路,这一典型丁达尔现象提示CSE-NPs分散液为均一的胶体体系,初步证实纳米粒的成功形成。

为明确CSE-NPs的关键理化性质,采用动态光散射技术对其粒径、PDI及 ζ 电位进行表征,结果如图3所示:CSE-NPs的平均流体动力学粒径为(164.200±4.371) nm,处于纳米制剂的常用粒径范围(100~200) nm;其PDI为(0.216±0.037),小于0.3的临界值,表明纳米粒的粒径分布较为均一,体系均一度良好。此外,CSE-NPs的 ζ 电位为(-27.910±

1.156) mV,较高的绝对值(>20 mV)可使颗粒间产生较强的静电排斥作用,有效抑制颗粒聚集,提示该纳米分散体系具有良好的物理稳定性,能够满足后续体内实验的制剂学要求。

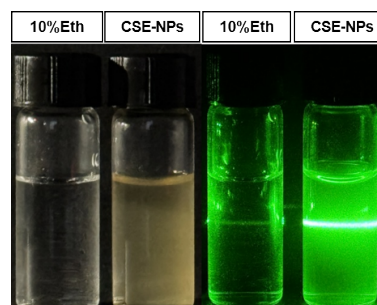


图2 CSE-NPs的丁达尔效应

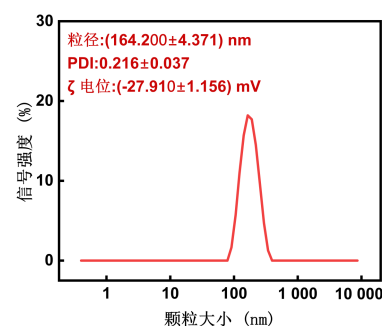


图3 CSE-NPs的粒径和 ζ 电位表征

2.2 CSE-NPs的化学结构特征及活性成分官能团保留分析 数据库显示,菟丝子提取物的核心药效物质基础为黄酮类,如金丝桃苷、山奈酚、异鼠李素、异槲皮素、紫云英苷;有机酸类有绿原酸、奎宁酸、异绿原酸C等,其具体化学结构如图4所示,这些成分的特征官能团是其发挥药理活性的关键结构基础。

为明确CSE-NPs制备过程中上述活性成分的结构完整性,采用FT-IR对其化学结构特征进行分析,结果如图5所示。对光谱中特征吸收峰的归属如下:~3400 cm⁻¹附近的宽强吸收峰,对应黄酮类成分中酚羟基(O-H)的伸缩振动,提示CSE-NPs中保留了黄酮类成分的酚羟基官能团;~900 cm⁻¹处的吸收峰源于C-H键的伸缩振动,为有机化合物的共性结构信号;~1700 cm⁻¹附近的吸收峰对应羧基(C=O)的伸缩振动,与绿原酸、异绿原酸C等有机酸类成分的结构特征高度匹配;~1600 cm⁻¹与~1500 cm⁻¹处的特征双峰,是芳香环(C=C)的骨架振动信号,为黄酮类成分的标志性红外特征;~1050 cm⁻¹处的吸收峰对应C-O键的伸缩振动,进一步印证了金丝桃苷、紫云英苷等糖苷类成分的存在。

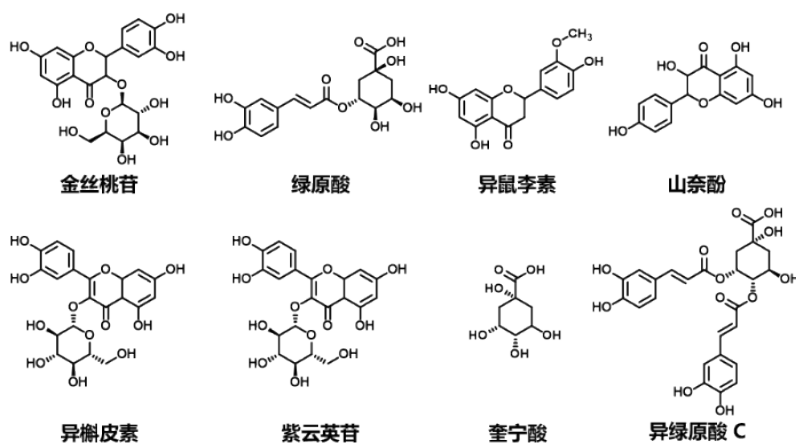


图4 菟丝子提取物的主要活性成分化学结构式

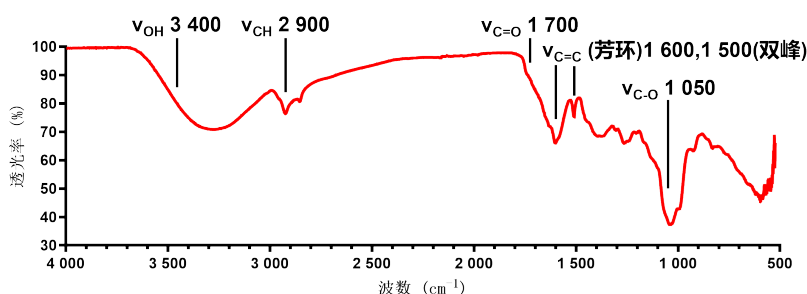


图5 CSE-NPs的傅里叶红外光谱图

上述FT-IR分析结果表明,采用溶剂扩散-自组装法制备CSE-NPs的过程中,菟丝子提取物中的核心成分未发生官能团破坏或结构变性,其关键药效基团得以完整保留,这为CSE-NPs后续发挥抗PCOS药理活性奠定了物质结构基础。

2.3 CSE-NPs自组装机制的分子对接解析 为从分子层面阐明菟丝子提取物中多组分活性成分驱动纳米粒自组装的内在机制,本研究对上述活性成分进行两两分子对接模拟,以明确其分子间相互作用模式,结果如图6所示。结合能(ΔG)是衡量分子间自发结合趋势的核心指标,通常 $\Delta G < -5.0$ kcal/mol提示分子间存在强烈的自发结合倾向。本研究中各活性成分组合的对接结果显示,金丝桃苷-金丝桃苷组合的结合能为 -6.5 kcal/mol,山奈酚-金丝桃苷为 -5.1 kcal/mol,紫云英苷-金丝桃苷为 -5.8 kcal/mol,异绿原酸C-异绿原酸C为 -5.6 kcal/mol,上述组合的 ΔG 均低于 -5.0 kcal/mol,提示这些成分间具备显著的自发结合能力;奎宁酸-异绿原酸C($\Delta G = -2.2$ kcal/mol)、紫云英苷-山奈酚($\Delta G = -4.7$ kcal/mol)的结合能虽略高于 -5.0 kcal/mol,但仍表现出一定的分子间吸引作用,可辅助增强体系的组装稳定性。

上述分子对接结果与FT-IR分析中检测到的

“酚羟基、芳香环”等官能团特征高度吻合,从分子层面证实:氢键与 π - π 堆积的协同非共价作用是驱动菟丝子多组分活性成分自发组装形成稳定CSE-NPs纳米结构的核心分子力,为CSE-NPs的结构稳定性提供了理论支撑。

2.4 CSE-NPs对PCOS小鼠的治疗效应

2.4.1 对小鼠体重、动情周期与行为学的改善作用 本研究设置空白对照组、模型组、盐酸二甲双胍组、CSE-NPs低剂量组及CSE-NPs高剂量组,连续干预30 d后,从体重及动情周期维度系统评估CSE-NPs对PCOS小鼠的治疗效应。在体重变化方面(图7),与模型组比较,盐酸二甲双胍组小鼠体重差异无统计学意义($P=0.060$);CSE-NPs低剂量组与高剂量组小鼠体重均显著低于模型组($P=0.020$ 、 $P=0.040$)。

除体重异常增加外,动情周期的规律性是反映PCOS小鼠排卵功能的核心表征之一,本研究通过阴道涂片法评估各组小鼠的动情周期(图8):空白对照组小鼠表现为典型的4~5 d规律周期循环[动情前期(P期)、动情期(E期)、动情后期(M期)、动情间期(D期)依次有序转换],表明其排卵功能正常;模型组小鼠持续处于D期,周期完全紊乱,表明其排卵功能障碍的病理状态;盐酸二甲双胍组仅部分

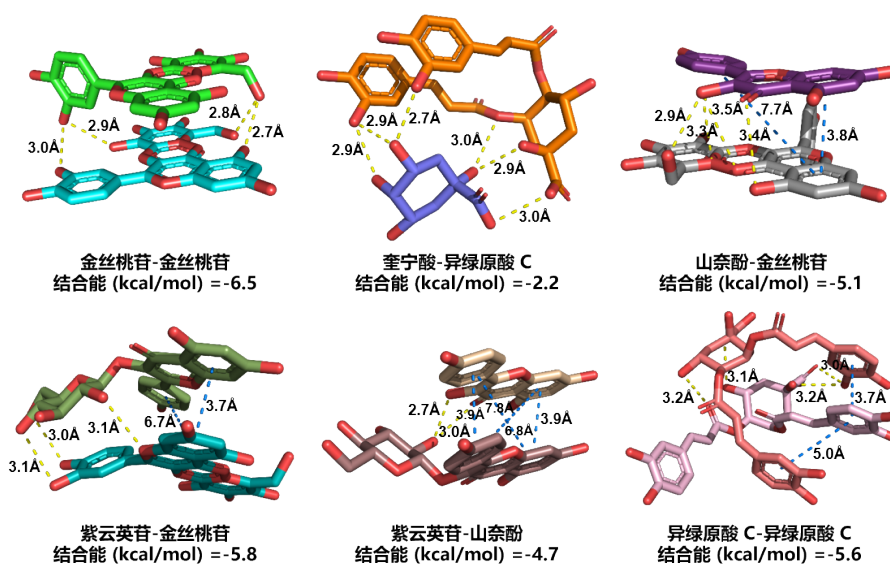
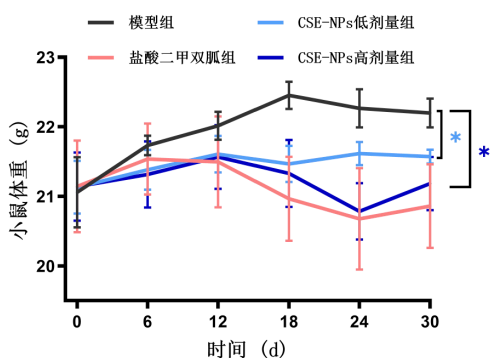


图6 CSE-NPs的自组装分子机制解析(黄色虚线为氢键,蓝色虚线为 $\pi-\pi$ 键)



$n=6$;与模型组比较,* $P<0.05$ 。

图7 各组PCOS小鼠的体重变化

小鼠恢复不规律的周期循环,且周期稳定性较差,多数小鼠仍处于紊乱状态;而CSE-NPs低、高剂量组绝大多数小鼠均恢复了4~5 d的规律动情周期,P、E、M、D期有序转换,提示CSE-NPs可有效逆转PCOS小鼠的排卵功能紊乱,恢复其生殖内分泌的节律性。

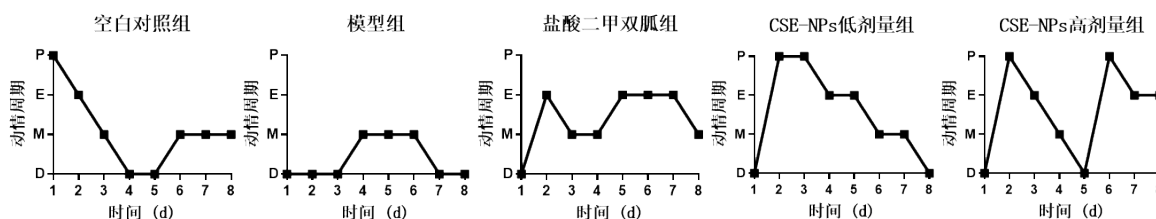


图8 各组PCOS小鼠的动情周期变化

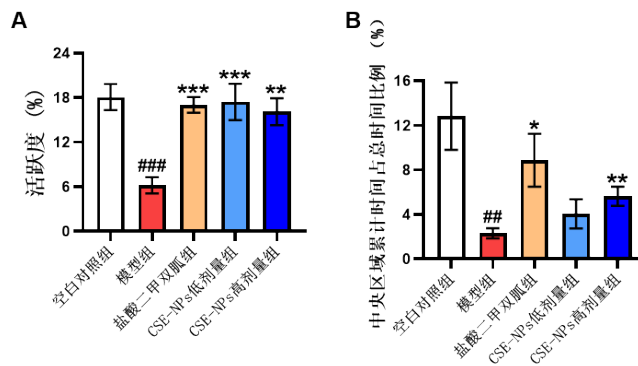
PCOS患者常常伴随有情绪和行为问题,如抑郁、焦虑、易激怒等。旷场实验可以观察药物是否减轻抑郁和焦虑症状,活跃度和中央区域累计时间是评价动物在新环境中焦虑和应激反应的指标。如图9所示,与空白对照组比较,模型组小鼠活跃度和中央区域累计时间占比降低($P<0.001$ 、 $P=0.006$);与模型组比较,盐酸二甲双胍组小鼠活跃度和中央区域累计时间占比增加($P<0.001$ 、 $P=0.020$),CSE-NPs低、高剂量组的小鼠活跃度增加($P<0.001$ 、 $P=0.001$),

且小鼠的中央区域累计时间占比增加($P=0.240$ 、 $P=0.007$)。

2.4.2 CSE-NPs对PCOS小鼠血浆性激素水平的调节作用 血浆睾酮异常升高、雌二醇水平降低是PCOS小鼠典型的生殖内分泌紊乱特征。本研究采用ELISA检测各组小鼠血浆中睾酮与雌二醇的水平。在睾酮水平方面(图10A),空白对照组小鼠血浆睾酮维持于正常基础范围,与空白对照组比较,模型组小鼠血浆睾酮显著升高($P=0.020$),与模型组

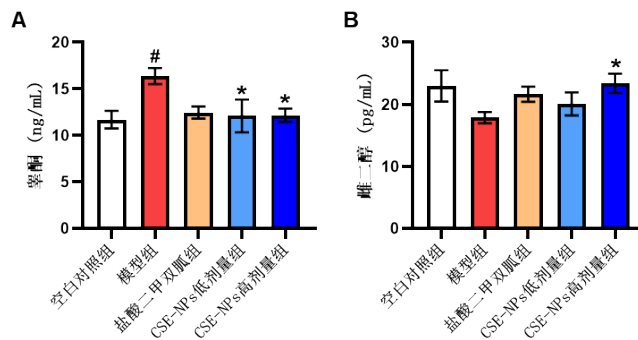
相比,盐酸二甲双胍组的睾酮水平差异无统计学意义($P=0.060$),CSE-NPs的低剂量和高剂量组均能降低睾酮水平($P=0.030$ 、 $P=0.040$)。在雌二醇水平方面(图10B),空白对照组小鼠血浆雌二醇处于正常生理区间,与空白对照组比较,模型组小鼠血浆雌二醇水平差异无统计学意义($P=0.090$)。与

模型组相比,盐酸二甲双胍组和CSE-NPs低剂量组雌二醇水平差异无统计学意义($P=0.240$ 、 $P=0.860$),CSE-NPs高剂量组雌二醇水平上调($P=0.040$)。表明CSE-NPs可有效纠正PCOS小鼠的高雄激素、低雌激素失衡状态,是其改善PCOS病理表型的核心作用机制之一。



A:旷场实验中小鼠的活跃度;B:旷场实验中小鼠的中央区域累计时间占总时间比。与空白对照组比较,### $P<0.01$,### $P<0.001$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

图9 各组PCOS小鼠的行为学分析

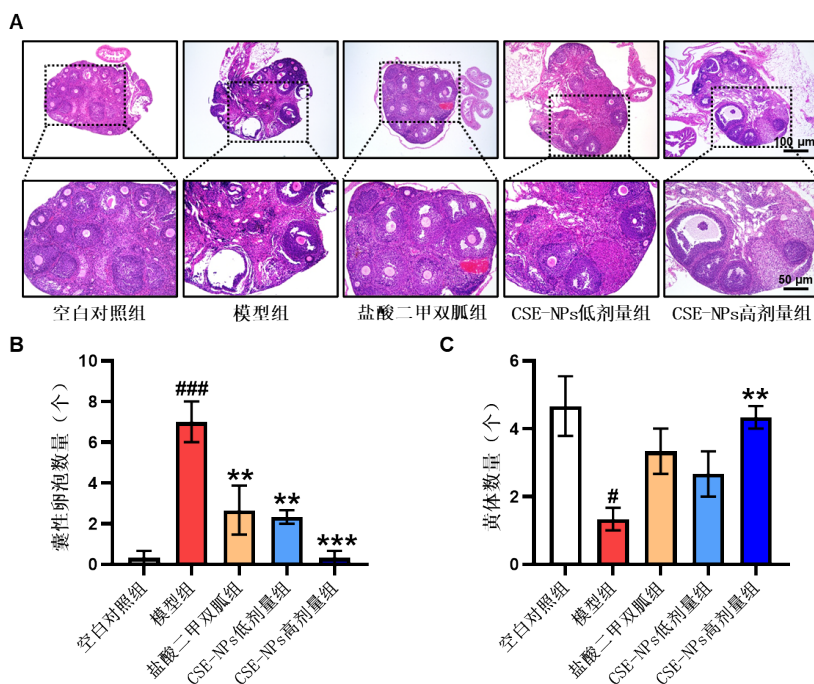


A:小鼠血浆中睾酮的含量;B:小鼠血浆中雌二醇的含量。与空白对照组比较,# $P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$ 。

图10 各组PCOS小鼠的血浆性激素变化

2.4.3 CSE-NPs对PCOS小鼠卵巢组织病理学的改善作用 采用HE染色观察各组小鼠卵巢组织形态学特征,结果如图11所示(图11A对应卵巢切片HE染色可视化,图11B对应囊性卵泡数量,图11C对应黄体数量),空白对照组卵巢组织形态结构完整,皮质区与髓质区分界清晰,可见原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡及成熟卵泡等不同发育阶段的卵泡结构,同时存在较多功能性黄体,体现了正常卵巢的生殖功能状态。模型组卵巢则呈现典型的PCOS病理改变,皮质区明显增厚,卵泡壁颗粒细胞层数减少,与空白对照组相比,其卵巢实质内异常扩张的囊性卵泡数量增多($P<0.001$),功能性黄体的数量

减少($P=0.020$)。与模型组相比,盐酸二甲双胍组卵巢组织形态有所改善,皮质增厚程度减轻,囊性卵泡数量减少($P=0.007$),但仍可见部分扩张的闭锁卵泡,黄体数量差异无统计学意义($P=0.060$)。与模型组相比,CSE-NPs低剂量组中囊性卵泡数量显著减少($P=0.004$),新生黄体数量差异无统计学意义($P=0.400$),颗粒细胞层数逐步恢复;CSE-NPs高剂量组的改善效果更为显著,卵巢皮质结构趋近空白组,囊性卵泡数量显著下降($P<0.001$),功能性黄体数量明显增多($P=0.003$),且可见不同发育阶段的成熟卵泡,卵巢组织形态接近正常生理状态。



A:各组小鼠卵巢切片HE染色;B:小鼠囊性卵泡数量统计图;C:小鼠黄体数量统计图。与空白对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图11 各组PCOS小鼠的卵巢组织病理学分析

3 讨论

本研究基于菟丝子提取物构建的自组装纳米粒,在递药系统策略上体现了契合中药自身特点的优势。传统中药纳米递送常依赖合成高分子载体,此类载体既易引入外源物质的潜在风险,又难以完整保留中药“多成分共同作用”的核心特征^[19]。本研究中,FT-IR与分子对接结果表明,菟丝子中的黄酮类与有机酸类成分可通过氢键网络及 $\pi-\pi$ 堆积作用自发组装为纳米粒,结合表征数据进一步证实,该体系实现了多药效组分的共同包载,有效改善了中药粗提物溶解性差、体系不稳定的问题^[20],为中药多成分的纳米化递送提供了更适配其天然配伍特点的路径。参与CSE-NPs自组装的核心成分具有潜在抗PCOS药理活性,为该分子自组装体系的合理性及后续药效协同作用提供了重要依据。研究表明,金丝桃苷与山奈酚可分别通过调节NCOA2/PPAR γ 和Nrf2/HO-1通路改善糖脂代谢,并具有直接的抗氧化和抗炎作用,有助于缓解PCOS的代谢异常及卵巢局部氧化应激^[21-22]。研究表明,异绿原酸C则被证实可改善胰岛素抵抗并抑制炎症因子表达^[23]。因此,CSE-NPs的自组装体系并非简单的物理包埋,而是将上述具有明确抗PCOS潜力的活性成分以特定分子间作用力组装成共递送系统,从物质基础

层面揭示了其多环节干预的优势。

对于PCOS这一涉及代谢失衡、生殖内分泌紊乱、卵巢组织损伤的多系统疾病,现有干预手段多聚焦单一病理环节,对高雄激素血症、卵巢卵泡发育停滞等表型的改善效果有限^[24]。本研究中,CSE-NPs的药效表现能够有效契合PCOS的复杂性。该纳米粒可显著抑制PCOS小鼠的体重异常增长,并通过下调睾酮、上调雌二醇纠正生殖内分泌失衡,最终促进卵巢囊性卵泡消退及功能性黄体形成。从HE染色结果可见,CSE-NPs治疗组卵巢形态更趋近正常,而盐酸二甲双胍组仍残留部分囊性卵泡。这一差异表明CSE-NPs通过多成分协同实现了多环节干预,从而更契合PCOS的多系统病理本质。

本研究通过“FT-IR明确官能团保留-分子对接解析自组装机制-体内实验验证抗PCOS药效”的研究路径,建立了菟丝子“成分-结构-药效”的关联体系。这一体系弥补了传统中药纳米研究中“重制备、轻机制”的不足,为菟丝子的现代化开发提供了可重复的技术依据。同时,这种无需外源载体的自组装模式及其多环节干预的药效特征,也为中药纳米制剂在PCOS治疗领域的转化研究提供了重要参考。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] Escobar-Morreale H F. Polycystic ovary syndrome : definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5):270-284.
- [2] Gao L, Zhao Y, Wu H, et al. Polycystic ovary syndrome fuels cardiovascular inflammation and aggravates ischemic cardiac injury [J]. Circulation, 2023, 148 (24) : 1958-1973.
- [3] Su P, Chen C, Sun Y. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation [J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1):34.
- [4] Meng Y, Zhao T, Zhang R, et al. Global burden of polycystic ovary syndrome among women of childbearing age, 1990-2021 : a systematic analysis using the global burden of disease study 2021 [J]. Front Public Health, 2025, 13: 1514250.
- [5] Shen W, Jin B, Han Y, et al. The effects of *Salvia miltiorrhiza* on reproduction and metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:9971403.
- [6] Notaro A L G, Neto F T L. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review [J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(3):573-579.
- [7] Shi Y Q, Wang Y, Zhu X T, et al. The application of complementary and alternative medicine in polycystic ovary syndrome infertility [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:5076306.
- [8] 孙森, 王玉艳, 孟小钰, 等. 基于“肾虚、痰湿、血瘀”的现代生物学基础探讨 PCOS 中医病机的科学内涵[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6):1412-1415.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [10] Ding J, Li W, Hu Y, et al. Characterization of estrogenic active ingredients in *Cuscuta chinensis* Lam. based on spectral characteristics and high-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2):1238-1247.
- [11] Donnapee S, Li J, Yang X, et al. *Cuscuta chinensis* Lam. : a systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional herbal medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 157:292-308.
- [12] Hyun J Y, Jung H S, Park J Y. Herbal therapeutics for female infertility : a systematic review and meta-analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319 (Pt2) : 117258.
- [13] Wang H, Di W, Gao X, et al. Materials, syntheses and biomedical applications of nano-quercetin formulations: a comprehensive literature review[J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20:8729-8764.
- [14] Shi M, Li X, Xing L, et al. Polycystic ovary syndrome and the potential for nanomaterial-based drug delivery in therapy of this disease [J]. Pharmaceutics, 2024, 16(12):1556.
- [15] 鲁妍妍, 赵梦柯, 赵璇, 等. 自组装在解析中药药效物质基础中的应用[J]. 中草药, 2025, 56(21):8033-8042.
- [16] Raja M A, Maldonado M, Chen J, et al. Development and evaluation of curcumin encapsulated self-assembled nanoparticles as potential remedial treatment for PCOS in a female rat model [J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 6231-6247.
- [17] Qi S, Yu H, Hu W, et al. Evaluation of representativeness and sustainability of PCOS rat models induced by letrozole with or without high-fat diet [J]. Sci Rep, 2025, 15(1):30754.
- [18] 林莺, 张宏, 黄鸣清, 等. 来曲唑配合高脂膳食诱导胰岛素抵抗多囊卵巢综合征大鼠代谢表型的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016(3):9-13.
- [19] Huang L, Huang X H, Yang X, et al. Novel nano-drug delivery system for natural products and their application [J]. Pharmacol Res, 2024, 201:107100.
- [20] Zhong Q, Zeng J, Jia X. Self-assembled aggregated structures of natural products for oral drug delivery [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19:5931-5949.
- [21] 刘芸, 张宁, 魏守瑞. 山柰酚激活 Nrf2/HO-1 通路对多囊卵巢综合征大鼠卵巢功能的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2025, 33(5):1069-1075.
- [22] Zhou Q, Tang H, Wang Y, et al. Hyperoside mitigates PCOS-associated adipogenesis and insulin resistance by regulating NCOA2-mediated PPAR- γ ubiquitination and degradation [J]. Life Sci, 2025, 364:123417.
- [23] Zhang Z, Shi C, Wang Z. Therapeutic effects and molecular mechanism of chlorogenic acid on polycystic ovarian syndrome: role of HIF-1 α [J]. Nutrients, 2023, 15(13):2833.
- [24] 杜雨璇, 张敏, 王洋, 等. 多囊卵巢综合征与非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2020, 40(8):859-864.

(收稿:2025-11-23)(修回:2026-01-07)

(责任编辑:何明)