

다낭성난소증후군의 인슐린 저항성 치료에 대한 한약 기전 및 반응 본초 : 동물연구에 대한 체계적 문헌 고찰

¹원광대학교 한의전문대학원 한방부인과, ²원광대학교 전주한방병원
윤소영^{1,2}, 성주영², 김유민², 유수원², 김승백^{1,2}

ABSTRACT

Efficacy and Underlying Mechanisms of Herbal Medicine for Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance: A Review of Animal Studies

So-Yeong Yun^{1,2}, Ju-Young Sung², Yu-Min Kim²,
Su-Won Yu², Song-Baek Kim^{1,2}

¹Dept. of Oriental Obstetric & Gynecology,
Graduate School of Korean Medicine, Wonkwang University
²Wonkwang univ. Oriental Medical Hospital, Jeon Ju

Objectives: This systematic review of animal studies was designed to examine the therapeutic mechanisms of herbal medicines of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome and composition of them.

Methods: Studies were searched from PubMed, CNKI and Medline up to February 2024. Data was extracted and organized as animal model characteristics, treatment period, experimental and control group settings, evaluation index of treatment, therapeutic mechanism of herbal medicine and Composition of prescription.

Results: In the 15 studies finally selected, the herbal medicine used in the study was effective in regulating the insulin resistance index, sex hormones and blood lipid index and improving the histological morphology of the ovaries. The herbal medicine prescriptions used in each of the 15 papers were different, and *Salviae Miltiorrhizae Radix* (丹參), *Wolfiporia cocos* (茯苓) and *Epimedii Herba* (淫羊藿) were most frequently used herbs, 7 times.

Conclusions: The results showed that herbal medicine is effective in treating insulin resistance in Polycystic ovary syndrome through several mechanisms. The herbs used in more than 4 papers had effects such as anti-inflammatory, anti-oxidant, estradiol hormone production control and glycolipid metabolism control. More diverse clinical studies on insulin resistance in Polycystic ovary syndrome are needed.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, Herbal Medicine, Review

I. 서 론

다낭성난소증후군(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)은 가임기 여성에게 영향을 미치는 가장 흔한 내분비 질환으로 유병률은 10~13%이다¹⁾. PCOS 여성은 조모증, 여드름, 탈모증 등으로 표현되는 안드로겐 과다증 혹은 월경 지연, 난임 등으로 표현되는 희발 배란 증상을 나타낸다²⁾. 임상에서 권장되는 로테르담 PCOS 기준(Rotterdam PCOS Diagnostic Criteria)에 따르면 PCOS는 다음 세 가지 증상 중 두 가지 이상에 해당할 경우, 이를 유발할 수 있는 다른 병인을 배제한 후 진단한다³⁾. : (I) 임상적/생화학적 안드로겐 과다증; (II) 배란 기능 장애; (III) 초음파 검사상 다낭성난소 소견. PCOS는 제2형 당뇨병 및 내당능 장애, 심혈관 질환 위험 증가 등을 유발하여 전반적인 건강에 장기적인 영향을 미친다⁴⁾.

PCOS의 정확한 병인은 밝혀지지 않았지만 수년에 걸쳐 여러 가설이 제안되었고 그 중 인슐린 저항성과 고안드로겐 혈증이 주요 병인으로 제시되었다⁵⁾. PCOS 여성의 약 절반은 비정상적 수준의 인슐린 저항성을 가지고 있으며⁶⁾ 이로 인한 보상성 고인슐린혈증은 여러 기관의 세포에 영향을 미쳐 안드로겐 생성을 자극한다. PCOS를 진단하기 위해 인슐린 저항성이 필수 선행 조건은 아니지만, 인슐린 저항성은 PCOS에서 중요한 역할을 하며 이것은 PCOS 환자의 대사증후군 유병률과도 관련있기에 치료 과정에서 필수적으로 고려되어야 한다⁷⁾.

PCOS 발병의 주요 원인으로 인슐린 저항성이 인식되면서 양방 의료기관 치

료법에는 제2형 당뇨병 초기에 사용되는 인슐린 감작제인 메트로포민이 포함된다⁸⁾. 메트로포민은 간의 포도당 생성을 억제하고, 장내 포도당 흡수를 감소시키며, 말초 포도당 흡수 및 활용을 개선하여 PCOS 여성의 혈중 안드로겐 및 인슐린 감소를 통한 배란과 규칙적인 월경 주기를 유도할 수 있다⁹⁾. 하지만, 메트로포민은 복부팽만감, 설사, 메스꺼움 및 구토 등 위장 관련 부작용을 유발하며¹⁰⁾ 처음 투약받은 환자의 80% 이상, 장기적으로 투약받은 환자의 10~30%에서 관찰된다¹¹⁾. 부작용이 적고 더 효과적인 임상결과를 얻기 위해 PCOS의 인슐린저항성에 대한 보완적인 치료 전략이 필요하다.

동아시아 국가에서는 PCOS 치료에 전통 의학이 널리 사용되었다. 고대 한의학 서적에는 'PCOS'이라는 질병명은 없지만, 임상 양상에 따라 '희발 월경', '무월경', '불임'의 범주로 치료한다¹²⁾. 痰濕과 腎虛를 기본 병기로 삼고, 부가적으로 虛實이 협잡된 것으로 인식하고 치료하며 대체로 腎虛, 肝鬱氣滯, 痰濕阻滯, 陰虛內熱의 4가지 유형으로 분류할 수 있다¹³⁾. 현대에서는 창부도담탕, 온경탕 등의 한약이 다용되고 있으며¹⁴⁾ 한약은 인슐린 저항성을 띠는 PCOS 환자의 생식력, 호르몬 상태 및 당질 대사 변화를 개선시키는 효과가 있다¹⁵⁻⁷⁾.

PCOS에 대한 천연물의 효과를 고찰한 논문은 여러 편^{18,19)}이 있으나 사용된 한약 처방에 대한 성분 분석이 없으며 단일 한약재 추출물, 활성 성분 등의 중재도 포함되어 실제 임상에서 활용하기에는 한계가 있다. PCOS의 여러 임상 유형 중 인슐린 저항성을 겸한 동물 모델에 대한 단일 약초 효과에 대한 문헌

검토 연구²⁰⁾는 시행되었으나, 복합 처방의 효과와 기전에 대한 문헌 검토 연구는 시행되지 않았다. 따라서 본 연구에서 국외에 발표된 인슐린 저항성을 겸한 PCOS 동물 모델을 대상으로 시행한 복합 처방 실험 연구를 체계적으로 검토하여 한약 처방 효과와 잠재적인 기전을 제시하고 한약재 조합 후보 및 다빈도 약재 등을 정리하여 실제 임상에서 활용될 수 있는 치료 및 연구 방향을 모색하고자 한다.

II. 방 법

1. 데이터베이스 선택 및 검색

자료 검색은 2024년 02월 29일 2명의 연구자가 진행하였고, 국외 학술에 발표된 논문을 대상으로 하였다. Pubmed, Medline, 중국학술정보원(China National Knowledge Infrastructure database) 3개의 국외 데이터베이스를 이용하였고 'Polycystic ovary syndrome', 'Insulin resistance'과 'Herbal medicine'을 조합하여 각 데이터베이스를 검색한 후 동물 연구를 선정하였다.

2. 선정기준

무작위 대조군 동물실험 연구가 포함되었으며, *in vitro*로만 진행된 연구, 임상연구, 증례보고, 문헌고찰, 설문조사 및 연구설계 등은 배제하였다. 연구대상은 인슐린저항성이 동반된 PCOS를 유발한 동물 모델을 대상으로 하였지만, PCOS를 유발한 방법, 동물의 종류, 연령, 무게에 대한 제한은 없었다. 중재는 복합 처방을 사용한 논문을 선정하였고, 한약의 용량, 제형, 투여 시간(기간, 횟수)에는

제한을 두지 않았다. 단일 한약물, 특정 성분 추출물을 중재로 한 연구는 배제하였다. 비교 집단은 한의학적 중재를 받지 않고 식염수, 정제수, 양약 등의 중재를 받은 집단으로 치료의 결과값을 한약 치료와 비교한 논문을 포함하였다. 중재 결과를 평가하기 위해 사용한 지표에는 제한을 두지 않았다.

3. 문헌 선택

위 데이터베이스에서 검색된 연구는 EndNote 20(Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA)를 사용하여 정리하였고 중복된 논문은 삭제되었다. 그 후, 두 명의 연구자가 사전에 정한 선정과 배제 기준에 따라 제목과 초록을 통해 독립적으로 1차 스크리닝을 시행하였다. 의견이 불일치할 경우, 해당 연구를 함께 검토하여 합의점을 찾고, 합의가 이루어지지 않을 경우 제3의 연구자와 논의를 통해 합의하였다. 이후 논문 원문을 검토하는 과정을 거쳐 최종적으로 연구를 선정하였다. 전문을 찾을 수 없는 연구는 제외하였다.

4. 자료 추출

두 명의 연구자가 독립적으로 데이터를 추출하였고, 의견이 다를 경우 제3의 연구자의 의견을 구하여 해결하였다. 최종적으로 선정된 논문의 전문을 확인하여 다음과 같은 정보를 정리하였다. 항목은 (1) 연구 정보(저자, 출판 연도), 실험 동물의 특성(종, 연령, 체중), 인슐린 저항성이 동반된 다낭성난소증후군 동물 모델 유발 방법, 중재 한약 처방 기간, 치료군 및 대조군, 임상 결과, (2) 중재 한약 처방 명, 제안된 치료 기전, 실험

결과, (3)중재 한약의 제형 및 구성, (4) 처방에서 사용된 한약재의 빈도를 포함하였다.

III. 결 과

1. 연구 문헌 선정 결과

3개의 국외 데이터베이스에서 2024년 2월까지 발표된 논문들 중에서 'Polycystic ovary syndrome', 'Insulin resistance'와 'Herbal medicine'을 조합하여 검색된 논문은 Pubmed에서 214편, Medline에서 537편, CNKI 72편으로 총 823편이었다

(Fig. 1). 이 중 중복된 165편을 제외한 658편의 논문을 대상으로 선정과 배제 기준에 따라 논문의 제목과 초록을 검토하여 일차적으로 논문을 선정하였고, PCOS가 아닌 연구, 한방치료가 아닌 연구, 동물 연구가 아닌 연구, 단일 한약재 혹은 한약재 추출물 연구, 실험 연구가 아닌 연구를 제외하고 총 46편이 선정되었다. 1차로 선정된 논문 46편을 대상으로 논문의 원문을 검토한 후, PCOS의 인슐린 저항성에 대한 한약 처방의 효과와 메커니즘에 대한 연구인지를 검토하여 최종적으로 15편의 연구를 선정하였다.

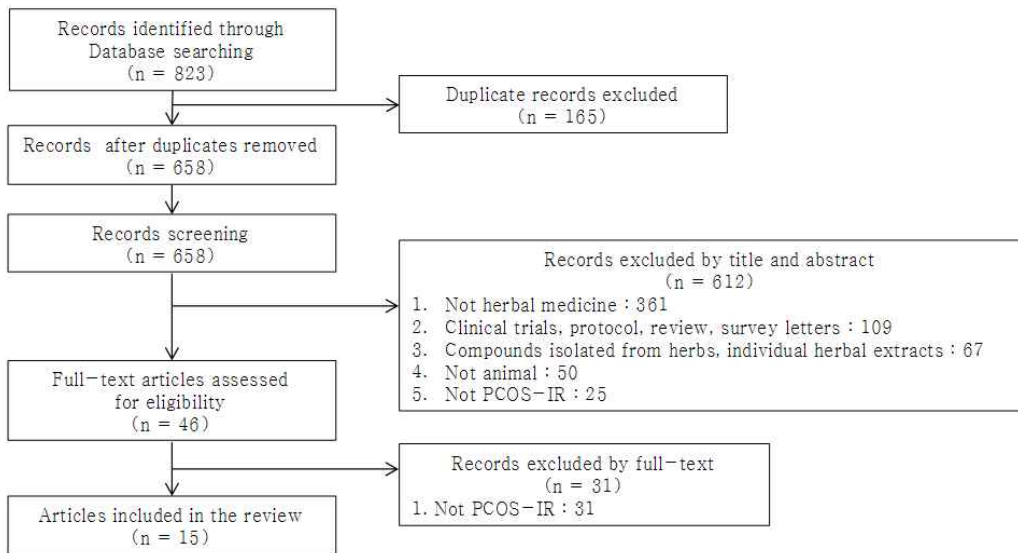


Fig. 1. PRISMA flow chart.

2. 문헌 분석

1) 문헌 정보

총 15편의 논문 중 6편³⁰⁻⁵⁾의 논문이 2022년도에 출간되었으며, 2020년도에 3편²⁶⁻⁸⁾ 그리고 2021²⁹⁾, 2019²⁵⁾, 2016²⁴⁾, 2014²³⁾, 2011²²⁾, 2009²¹⁾년도에 각각 한 편이 출간되었다. 총 15편의 논문 중 3편²¹⁻³⁾이 중

국어로 기재되었으며 12편²⁴⁻³⁵⁾은 영어로 기재되었다. 15편의 논문 모두 중국에서 수행되었다.

2) 실험동물 및 유도 약물

연구에서 사용된 동물의 종류, 성별, 나이, 무게와 인슐린 저항성이 동반된 PCOS 동물 모델을 유발한 방법을 분석

하였다(Table 1). 총 15편의 논문 중 12편^{21.24-8.30-5)}에서 Sprague-Dawley rat를 사용하였고, 2편^{22.23)}에서 Wister rat, 1편²⁹⁾에서 C57 BL mice를 사용하였다. 총 15편의 논문 중 14편^{21.23-9.30-5)}의 논문에서 암컷을 사용하였고, 1편²²⁾의 논문에서 암컷과 수컷 모두 사용하였다. 대부분의 논문에서 3~6주령인 동물을 사용하였으며, 1편²²⁾에서 2.5개월, 1편³¹⁾에서 9일된 동물을 사용하였다. 나머지 3편^{25.34.35)}의 논문에서는 사용된 동물의 나이를 밝히지 않았다. 대부분의 논문에서 120~270 g 사이의 동물을 사용하였으며, 1편²³⁾에서 45~60 g 사이의 동물을 사용하였고 6편^{21.24.29.31-3)}의 논문에서 사용된 동물의 몸무게를 밝히지 않았다. 총 15편의 논문 중 7편^{25-7.29.30.32.35)}의 논문에서 Letrozole 투여와 고지방식이를 병용하여 인슐린 저항성이 동반된 PCOS 동물 모델을 유발하였고 3편^{28.33.34)}의 논문에서 Letrozole, 2편^{22.30)}의 논문에서 Testosterone propionate, 2편^{21.24)}의 논문에서 Prasterone sulfate sodium, 마지막 1편²³⁾의 논문에서 DHEA (Dehydroepiandrosterone)를 투여하여 동물 모델을 유발하였다.

3) 한약 투여 기간

총 15편의 논문 중 5편^{26.30.31.33.34)}에서 4주 동안 한약을 투여하였고, 5주^{27.29)}, 3주^{28.35)}, 20일^{22.23)}, 18일^{24.25)}, 2주^{21.32)} 간 투여한 논문이 각각 2편 있었다(Table 1).

4) 실험군 및 대조군 설정

총 15편의 논문에서 각각 다른 한약 처방을 사용하였고 그 중 8편^{23-8.30.34)}에서 용량에 따른 효과를 비교할 수 있도록 실험군을 설계하였다. 이 중 5편^{23.24.27.30.34)}의 논문에서는 고용량 투여군, 중용량 투여군, 저용량 투여군으로 나누었고, 나

머지 3편^{25.26.28)}의 논문에서는 고용량 투여군, 저용량 투여군으로 나누었다(Table 1). 모든 연구에서 정상 동물군과 어떤 치료도 받지 않은 인슐린 저항성이 동반된 PCOS 동물 모델군 두 집단을 음성 대조군으로 설정하여 실험을 진행하였다. 총 15편의 논문 중 7편^{24-7.30.34.35)}에서 양성 대조군을 설정하였으며 그 중 Metformin hydrochloride를 사용한 논문은 6편^{24-7.30.34)}으로 가장 많았으며 Diane-35이 1편³⁵⁾에서 사용되었다.

5) 평가 지표 및 치료 효과 분석 항목
한약의 효과를 분석하기 위해 각 연구에서 사용한 지표들은 크게 질세포 분석(Vaginal cytology), 형태학적 분석(Macroscopic analysis), 난소의 조직학적 분석(Histological analysis of Ovary), 혈액학적 분석(Hematological analysis), 생화학적 분석(Biochemical analysis)으로 나눌 수 있다(Table 1). 질 세포 분석에서 동물의 발정 주기 회복을 측정하였으며, 형태학적 분석에서 체중(Body weight), 체지방 비율(Fat body ratio), 난소 무게(Ovary weight), 자궁 무게(Uterine weight)와 난소 지표(Ovary organ index) 등을 측정하였다. 난소의 조직학적 분석에서 과립막 세포층(Granule cell layer), 1차 난포(Primary follicle), 전동난포와 초기 동난포(Preantral and early antral follicle), 동난포(Antral follicle), 황체(Corpus luteum)와 낭포성 여포(Cystic follicle) 등을 측정하여 난소 조직의 형태학적 회복에 대한 한약의 효과를 평가하였다. 혈액학적 분석에서 공복 인슐린(Fasting Insulin, FINS), 인슐린 민감성 지표(Insulin Sensitivity Index, ISI), 공복혈당(Fasting Plasma glucose, FPG), 인슐린 저항성에 대한 항상성 모

델 평가(Homeostatis Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR)등을 측정하여 인슐린 저항성에 대한 한약의 효과를 평가하였다. 생화학적 분석에서 성호르몬 지표인 난포자극호르몬(Follicle Stimulating Hormone, FSH), 황체형성호르몬(Luteinizing Hormone, LH), 테스토스테론(Testosterone), 에스트라디올(Estradiol, E2)과 유리 안드로젠(Free androgen) 등과 혈중 지질 지수인 고밀도 지질단백질(High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C), 저밀도 지질단백질(Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C), 중성지방(Triglyceride, TG), 총 콜레스테롤(Total Cholesterol, TC) 등을 측정하였다.

3. 잠재적 메커니즘에 대한 한약의 약리학적 기전 분석

최종적으로 선정된 15편의 논문에서 한약은 모두 인슐린 저항성을 개선하고 난소의 병리학적 조직의 변화를 완화시킨 것으로 나타났다(Table 2). 이 중 7편^{21,22,24-6,28,35)}의 논문은 한약이 고전적 인슐린 신호전달 경로를 조절하여 PCOS의 인슐린 저항성을 개선할 수 있음을 제시하였고 5편^{23,29,30,31,33)}의 논문은 한약이 산화 스트레스(Oxidative stress), 염증성 사이토카인(Inflammatory cytokine), 아디포넥틴(Adiponectin)과 인슐린 저항성을 복합적으로 조절하여 PCOS의 인슐린저항성을 개선할 수 있음을 제시하였다. 나머지 3편^{27,32,34)}의 논문은 한약이 장내미생물군의 불균형을 조절하여 PCOS의 인슐린 저항성을 개선할 수 있음을 제시하였다.

Table 1. Basic Characteristics of the Rat Model, Experiment Procedures from Studies and Clinical Outcomes

Author	Animal subject (species/sex/ age/weight)	PCOS** model	Intervention time	Treatment groups (dose g/kg/ sample size)	Negative control group (drug/dose g/kg/ sample size)	Positive control group (dose g/kg/ sample size)	Clinical outcomes : (Low dose) treatment groups compared with the negative control PCOS group
Li (2009) ²¹⁾	SD* rat/W*/ 3 w [†] /ND [‡]	Prasterone sulfate sodium combined with a high-fat diet	2 w	Herbal medicine (12.25 g/kg/ N = 23)	① PCOS (Saline/12.25 g/kg/ N = 27) ② Control (Saline/12.25 g/kg/ N = 13)		1. Granule cell layer, Ovulation rate, CL ^{††} ↑, CF ^{***} ↓ 2. Hormone : FSH ^{†††} , P ^{†††} ↑, E2 ^{§§§} , T ↓ 3. IR ^{¶¶¶} : ISI ^{*****} ↑, FINS ^{****} ↓
Liang (2011) ²²⁾	Wister rat/W/ 2.5 m /250±20 g, Wister rat/M/ 3 m/300±20 g	Mice born from mice injected with testosterone propionate	20 d	Herbal medicine (ND/N = 10)	① PCOS (Distilled water/ ND/N = 10) ② Control (Distilled water/ ND/N = 10)		1. Body weight, Weight, Fat body ratio, Ovary weight ↓ 2. IR : Glucose, HOMA-IR ^{****} ↓ 3. Blood lipid index : HDL-C ^{§§§§} ↑, TG ↓
Hong (2014) ²³⁾	Wister rat/W/ 3 w/45~60 g	Dehydroepiandrosterone	20 d	Herbal medicine ① High dose (21.624 g/kg/ N = 10) ② Medium dose (10.812 g/kg/ N = 10) ③ Low dose (5.406 g/kg/N=10)	① PCOS (Saline/ND/N = 10) ② Control (Saline/ND/N = 10)		1. IR : FPG ^{¶¶¶¶} , FINS, HOMA-IR ↓
Wang (2016) ²⁴⁾	SD rat/W/ 22 d [†] /ND	Prasterone sulfate sodium and HCG ^{††} combined with a high-fat diet	18 d	Herbal medicine ① High dose (36.8 g/kg/N = 9) ② Medium dose (18.4 g/kg/N = 9) ③ Low dose (9.2 g/kg/N = 9)	① PCOS (Saline/ND/N = 8) ② Control (Saline/ND/N = 7)	MH ^{§§} (0.15 g/kg/ N = 9)	1. Granule cell layer, CL ↑, CF, Theca cell layer ↓ 2. Hormone : FSH ↑, LH ^{*****} , T ↓ 3. IR : FINS, HOMA-IR ↓
Qiu (2019) ²⁵⁾	SD rat/W/ ND/125±5 g	Letrozole combined with a high-fat diet	18 d	Herbal medicine ① High dose (3.6 g/kg/N = 10) ② Low dose (1.2 g/kg/N = 10)	① PCOS (saline/ND/N = 10) ② Control (saline/ND/N = 10)	MH (200 mg/kg/ N = 10)	1. Uterine weight ↑, Ovary weight ↓ 2. Secondary follicles, CL, Granular cell layer ↑, AF ^{*****} ↓ 2. Hormone : FSH, E2 ↑, LH, T ↓ 3. IR : FINS, FPG, HOMA-IR ↓
Wang (2020) ²⁶⁾	SD rat/W/ 6 w/180±20 g	Letrozole combined with a high-fat diet	4 w	Herbal medicine ① High dose (30 g/kg/N = 10) ② Low dose (15 g/kg/N = 10)	① PCOS (Saline/ND/N = 10) ② Control (Saline/ND/N = 10)	MH (50 mg/kg/ N = 10)	1. Ovary weight, Ovary organ index, Diameter of ovary ↓ 2. Oocytes, Granule cell layer ↑, CF ↓ 3. Hormone : LH, T, E2 ↓ 4. IR : FINS, FPG, HOMA-IR ↓
Zhu (2020) ²⁷⁾	SD rat/W/ 6 w/180~200 g	Letrozole combined with a high-fat diet	5 w	Herbal medicine ① High dose (1.24 g/kg/N = 12) ② Medium dose (0.62 g/kg/N = 12) ③ Low dose (0.31 g/kg/N = 12)	① PCOS (ND/ND/N = 12) ② Control (ND/ND/N = 12)	MH (270 mg/kg/ N = 12)	1. Vaginal smear : Recovered the estrous cycle and periodic changes ↑ 2. Hormone : T ↓ 3. IR : FINS, FPG, HOMA-IR ↓

Lian (2020) ²⁸⁾	SD rat/W/ 6 w/220~240 g	Letrozole	3 w	Herbal medicine ① High dose (0.57 g/kg/N=9) ② Low dose (0.28 g/kg/N=9)	① PCOS (CMC ^{##} -Na/ND/ N=9) ② Control (CMC-Na/ND/ N=9)		1. Vaginal smear : Recovered the estrous cycle ↑ 2. Body weight ↓ 3. CF ↓, CL, Granule cell layer ↑ 4. Hormone : LH/FSH, T, LogT/E2, Leptin ↓ 5. IR : FINS ↓
Xu (2021) ²⁹⁾	C57BL/6J mice/W/ 4 w/ND	Letrozole combined with a high-fat diet	5 w	Herbal medicine (2.892 g/kg/ND)	① PCOS (ND/ND/ND) ② Control (ND/ND/ND)		1. Vaginal smear : Recovered the estrous cycle ↑ 2. Body weight ↓ 3. AF, CL, Granule cell layer ↑, CF ↓ 3. IR: Glucose, AUC ^{####} ↓ 4. Blood lipid index: HDL-C ↑, Fat mass, TG, TC ^{#####} , LDL-C ^{#####} ↓ 5. Hormone: E2 ↑, T, LH ↓
Liu (2022) ³⁰⁾	SD rat/W/ 6 w/150~170 g	Letrozole combined with a high-fat diet	4 w	Herbal medicine ① High dose (31.68 g/kg/ND) ② Medium dose (15.84 g/kg/ND) ③ Low dose (7.92 g/kg/ND)	① PCOS (ND/ND/ND) ② Control (ND/ND/N=12)	MH (500 mg/ND)	1. Body weight ↓ 2. Granule cell layer, CL, PmF ^{#####} , PrF ^{#####} ↑, AF ↓ 3. Hormone : LH, FSH, SHBG ^{#####} , E2 ↑, LH/FSH, Free androgen ↓ 4. IR : FAI ^{#####} , FPG, FINS, HOMA-IR, ISI ↓ 5. Blood lipid index : HDL-C ↑, TC, TG, LDL-C ↓
Zhang (2022) ³¹⁾	SD rat/W/ 9 d/ND	Testosterone propionate	4 w	Herbal medicine (40 g/kg/N=6)	① PCOS (Distilled water/ 40 g/kg/N=6) ② Control (Distilled water/ 40 g/kg/N=6)		1. Ovary weight ↓ 2. PAF ^{#####} , CF ↓, AF, CL ↑ 3. IR : Glucose ↓
Zhao (2022) ³²⁾	SD rat/W/ 3 w/ND	Letrozole combined with a high-fat diet	2 w	Herbal medicine (26.46 g/kg/N=5)	① PCOS (Saline/26.46 g/kg/ n=6) ② Control (Saline/26.46 g/kg/ n=6)		1. Body weight ↓ 2. Mature follicle, CL, Granule cell layer ↑, CF ↓ 3. IR : HOMA-beta ↑, Glucose, HOMA-IR ↓ 4. Hormone : FSH ↓
Tian (2022) ³³⁾	SD rat/W/ 6 w/ND	Letrozole	4 w	Herbal medicine (16.04 g/kg/N=7)	① PCOS (ND/ND/N=9) ② Control (ND/ND/N=10)		1. Body weight, Ovarian index ↓ 2. CL, Granule cell layer ↑, CF ↓ 3. Hormone : E2, FSH ↑, T, P, LH, LH/FSH ↓ 4. IR : FPG, FINS, HOMA-IR ↓ 5. Blood lipid index : TC, TG ↓
Wang (2022) ³⁴⁾	SD rat/W/ ND/200±10 g	Letrozole	4 w	Herbal medicine ① High dose (18 g/kg/N=6) ② Medium dose (9 g/kg/N=6) ③ Low dose (4.5 g/kg/N=6)	① PCOS (ND/ND/N=6) ② Control (ND/ND/N=6)	MH (0.008 g/kg/ N=6)	1. Body weight ↓ 2. CL ↑, CF ↓ 3. IR : FPG, FINS ↓ 4. Hormone : T ↓

Wu (2022) ³⁵⁾	SD rat/W/ ND/180~220 g	Letrozole combined with a high-fat diet	3 w	Herbal medicine (2.0 g/kg/N=9)	① PCOS (Saline/10 ml/kg/ N=8) ② Control (Saline/10 ml/kg/ N=7)	Diane-35 ^{III} (0.2035 mg/kg/ N=9)	1. Uterine weight ↑, Ovary weight ↓ 2. CL, Oocytes, Granule cell layer ↑, CF ↓ 3. IR : FPG, FINS, HOMA-IR ↓ 4. Hormone : FSH, E2 ↑, LH, LH/FSH T ↓
--------------------------	------------------------	---	-----	--------------------------------	---	---	---

*SD : Sprague-Dawley, †W : Woman, *w : Week, §ND : No data, †m : Month, †d : Day, **PCOS : Polycystic ovarian syndrome ††HCG : Human chorionic gonadotropin, ††CMC : Carboxymethyl cellulose sodium, ††MH : Metformin hydrochloride, †††Diane-35 active ingredients : Cyproterone Acetate + Ethinly Estradiol, †††CL : Corpus luteum, ††††CF : Cystic follicle, ††††FSH : Follicle stimulating hormone, ††††P : Progesterone, ††††E2 : Estradiol, ††††T : Testosterone, ††††IR : Insulin resistance, †††††ISI : Insulin sensitivity index, †††††FINS : Fasting insulin, †††††HOMA-IR : Homeostatic model assessment of insulin resistance index, †††††HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, †††††TG : Triglyceride, †††††FPG : Fasting plasma glucose, †††††LH : Luteinizing hormone, †††††AF : Antral follicle, †††††AUC : Area under the curve (blood glucose levels monitored during intraperitoneal glucose tolerance test), †††††TC : Total cholesterol, †††††LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol, †††††PmF : Primary follicle, ††††††PrF : Primordial follicle, ††††††SHBG : Sex hormone binding globulin, ††††††FAI : Free androgen index, ††††††PAF : Preantral and early antral follicle

Table 2. Proposed Mechanism on Target Outcomes

Author	Herbal prescription name	Proposed mechanism	Outcomes
Li (2009) ²¹⁾	<i>Bushentongmai-tan</i>	Regulating PI3K/p85a expression	1. PI3K p85a in liver tissue and adipose tissue ↑
Liang (2011) ²²⁾	<i>Bushenhua-tan</i>	Improving the PI3K signaling pathway in ovarian tissue and improving glucose metabolism	1. AKT [†] 2. P-AKT2, GSK3β [†] , P-GSK3β, GLUT4 [§] ↑
Hong (2014) ²³⁾	<i>Bushenhua-tan</i>	Promoting IRS-1 phosphorylation, Upregulating PI3K/AKT pathway activity	1. IRS-1, GSK-3β, GLUT4, AKT, P-AKT ↑ PPARγ [†] ↑
Wang (2016) ²⁴⁾	<i>Shouwujianqi-decoction</i>	Increasing the expression of IRS-1 and PI3Kp85a	1. IRS-1 mRNA, IRS-1, PI3K mRNA, PI3Kp85a ↑
Qiu (2019) ²⁵⁾	<i>Liuweidihuang-pill</i>	Facilitating PI3K/Akt/FoxO1a ^{**} signaling in ovary	1. p-IRS-1(S307) ↓, PI3K p85a, p-AKT, p-FoxO1a ↑ 2. FSHR ^{††} mRNA, Cyp19a1 ^{††} mRNA ↑
Wang (2020) ²⁶⁾	<i>Cangfudao-tan</i>	Regulating the IGF ^{§§} -1-PI3K/Akt-Bax/Bcl2 pathway	1. TNF-α , IL ^{¶¶} -1β, IL-6, CRP ^{***} ↓ 2. Rate of cell apoptosis in granular cells, Bax ↓, Bcl-2, p-Akt/AKT, p-PI3K/PI3K ↑
Zhu (2020) ²⁷⁾	<i>Guizhifuling-wan</i>	Alleviating inflammation by changing the structure of intestinal flora	1. TNF-α, IL-6, HS-CRP ↓ 2. Structure of Intestinal flora : Alloprevotella ↑, Lachnospiraceae UCG-008, Ruminococcaceae UCG-003 ↓
Lian (2020) ²⁸⁾	<i>Baogui-capsule</i>	Increasing the expression of GLUT4	1. GLUT4 in uterus & muscle ↑
Xu (2021) ²⁹⁾	<i>Fufangzhenzhutiaoazhi-formula</i>	Potentiating the production and actions of adiponectin in adipose tissues	1. Serum Adiponectin, Adiponectin in visceral white adipose tissues, PPARγ mRNA ↑
Liu (2022) ³⁰⁾	<i>Modifiedcangfudao-tan</i>	Downregulating NF-κB ^{†††} /LCN-2 ^{†††} proteins and upregulating the gene expression of IR/IRS-1/GLUT4	1. IL-1, IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-γ ^{§§§} ↓ 2. IRS-1 mRNA, INSR mRNA, GLUT4 mRNA ↑, LCN-2, NF-kB mRNA, TNF-α mRNA ↓
Zhang (2022) ³¹⁾	<i>Bushentianjing-decoction</i>	Improving oxidative stress and glucose metabolism via mitochondrial SIRT3 ^{¶¶¶} and insulin-induced PI3K/AKT signaling pathway.	1. Total SOD ^{****} activity, Mn-SOD activity, GSH ^{††††} , GSH/GSSG ^{††††} ↑, MDA ^{§§§§} , GSSG ↓ 2. SIRT3, SIRT3 in ovarian granular cells ↑ 3. PI3K, p-AKT ↑, p-p38 ↓ 4. Intracellular ROS , Mitochondrial superoxide ↓
Zhao (2022) ³²⁾	<i>Modifiedbanxiaxixin-decoction</i>	Increasing the abundance of phyla Verrucomicrobiota Proteobacteria and genera Akkermansia and Blautia, and decreasing the abundance of genus Clostridium_sensu_stricto_1.	1. LPS ^{††††} , TNF-α ↓ 2. Gut microbiota α-diversity: Ace index, Shannon index ↑ /β-Diversity: PCoA, PLS-DA : significantly different among the three group 3. Intestinal Microbiota : Phylum level : Verrucomicrobiota, Proteobacteria ↑, Firmicutes, Actinobacteriota ↓ / Genus level : Akkermansia, Escherichia-Shigella ↑, Clostridium_sensu_stricto_1 ↓

Tian (2022) ³³⁾	<i>Modifiedguishen-pill</i>	Reducing the oxidative stress state by activating eNOS ^{*****}	1. eNOS ↑ 2. PI3K, p-AKT ↑ 3. SOD ↑, MDA, AGEs ^{*****} ↓
Wang (2022) ³⁴⁾	<i>Bushenhuazhuo-formula</i>	Improving the gut microbiota function and inhibiting LPS/TLR4 signaling	1. Gut microbiota α-diversity, OTU ^{*****} ↑ 2. Allobaculum, Bacteroides, Parasutterella, Ruminococcaceae_UCG-014 ↑, Firmicutes ↓ 3. LPS, TLR4, NF-κB, TNF-α, IL-18, IL-6 ↓
Wu (2022) ³⁵⁾	<i>Hehuanyin-decoction</i>	Activating the PI3K/AKT/GSK3β pathway	1. PI3Kp85α, p-AKT, GSK3β ↑

*PI3K : PhosphoInositide-3 Kinase, †AKT : Protein kinase B(PKB), ‡GSK3β : Glycogen synthase kinase 3, §GLUT4 : Glucose transporter type 4, || IRS : Insulin receptor substrate, ¶PPARγ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, **FoxO1a : Forkhead box protein O1, **†FSHR : Follicle-stimulating hormone receptor, **Cyp19a1 : Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1, §§IGF-1 : Insulin like growth factor 1, ||| TNF-α : Tumor necrosis factor-α, ¶¶IL : Interleukin, ***CRP : C-Reactive Protein, ***NF-κB : Nuclear factor-κB, ***LCN-2 : Lipocalin-2, §§§IFN-γ : Interferon γ, |||| INSR : Insulin receptor, ¶¶¶SIRT3 : Sirtuin3, ****SOD : Superoxide dismutase, ****†GSH : Glutathione, ****GSSG : Oxidized Glutathione, §§§§MDA : Malondialdehyde, ||||| ROS : Reactive oxygen species, ¶¶¶¶LPS : Lipopolysaccharide, *****eNOS : endothelial NOS, *****AGEs : Advanced glycation end products, ****†OUT : Operational taxonomic unit

4. 처방에 사용된 약재의 빈도

최종적으로 선정된 15편의 논문에서 연구된 처방과 약재의 빈도를 정리하였다(Table 3, 4). 총 15편의 논문에서 丹參, 茯苓, 淫羊藿이 7회로 가장 많이 사용되었으며 香附子, 黃芪가 6회, 半夏가 5회, 當歸, 山藥, 蒼朮이 4회, 甘草, 枸杞子, 牡丹皮, 石菖蒲, 熟地黃, 陳皮, 兔絲

子, 川芎, 黃連이 3회, 蔓藤, 桃仁, 杜仲, 補骨脂, 山藥, 三七根, 生地黃, 女貞子, 澤瀉, 何首烏가 2회, 甘草, 雞內金, 桂枝, 乾薑, 鬼箭羽, 龜板, 桔梗, 鹿角霜, 牛膽南星, 冬瓜皮, 大薊, 大棗, 馬鞭草, 麥門冬, 白芥子, 白殭蠶, 白蘘, 枳殼, 知母, 車前子, 青皮, 敗醬, 天南星, 天花粉, 合歡皮, 黃芩, 黃精, 虎杖根이 1회 사용되었다.

Table 3. Herbal Prescription and Components

Herbal prescription	Components
<i>Baogui-capsule</i> ²⁸⁾ (葆葵)	<i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿), <i>Polygonati Sibirici Rhizma</i> (黃精), <i>Psoraleae Semen</i> (補骨脂), <i>Carapax et Plasturm Testudinis</i> (龜板), <i>Rehmanniae Recens Radix</i> (生地黃), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母), <i>Angelicae Sinensis Radix</i> (當歸), <i>Amygdalus Semen</i> (桃仁), <i>Acori Graminei Rhizoma</i> (石菖蒲), <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma</i> (虎杖根), <i>Verbenae Herba</i> (馬鞭草), <i>Ophiopogonis Radix</i> (麥門冬)
<i>Bushenhuazhuo-formula</i> ³⁴⁾ (補腎化濁湯)	<i>Cuscutae Semen</i> (兔絲子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Pinelliae Ternatae Rhizoma</i> (半夏), <i>Angelicae Sinensis Radix</i> (當歸), <i>Wolfiporia cocos</i> (茯苓), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子), <i>Chuanxiong Rhizoma</i> (川芎), <i>Paeonia Alba Radix</i> (白芍藥), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Citri Reticulatae Viridie Pericarpium</i> (青皮), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Plantaginis Asiaticae Semen</i> (車前子), <i>Platycodi Grandiflori Radix</i> (桔梗), <i>Patrinia Herba</i> (敗醬), <i>Benincasae Hispidae Exocarpium</i> (冬瓜皮)
<i>Bushentianjing-decoction</i> ³¹⁾ (補腎填精湯)	<i>Rehmanniae Preparata Radix</i> (熟地黃), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Rubi Fructus</i> (覆盆子), <i>Cuscutae Semen</i> (兔絲子), <i>Psoraleae Semen</i> (補骨脂), <i>Astragali Membranaci Radix</i> (黃芪), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參)
<i>Bushenhua-tan</i> ²²⁾ (補腎化痰湯)	<i>Astragali Membranaci Radix</i> (黃芪), <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿), <i>Atractylodis Japonicae Rhizoma</i> (蒼朮), <i>Wolfiporia cocos</i> (茯苓), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Coptidis Chinensis Rhizoma</i> (黃連)
<i>Bushenhua-tan</i> ²³⁾ (補腎化痰湯)	<i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿), <i>Curculiginis Rhizoma</i> (仙茅), <i>Atractylodis Japonicae Rhizoma</i> (蒼朮), <i>Pinelliae Ternatae Rhizoma</i> (半夏), <i>Fraxini Rhynchophyllae Cortex</i> (陳皮), <i>Acori Graminei Rhizoma</i> (石菖蒲), <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子), <i>Chuanxiong Rhizoma</i> (川芎), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Cervi Cornu</i> (鹿角霜), <i>Arisaema japonicum</i> (牛膽南星), <i>Amomi Xanthioidis Fructus</i> (砂仁) etc.
<i>Bushentongmai-tan</i> ²¹⁾ (補腎通脈湯)	<i>Astragali Membranaci Radix</i> (黃芪), <i>Rehmanniae Recens Radix</i> (生地黃), <i>Puerariae Lobatae Radix</i> (葛根), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Chuanxiong Rhizoma</i> (川芎), <i>Cistanches Deserticolae Herba</i> (肉蓯蓉), <i>Notoginseng Radix</i> (三七根)
<i>Cangfudao-tan</i> ²⁶⁾ (蒼附導痰湯)	<i>Atractylodis Japonicae Rhizoma</i> (蒼朮), <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子), <i>Pinelliae Ternatae Rhizoma</i> (半夏), <i>Fraxini Rhynchophyllae Cortex</i> (陳皮), <i>Wolfiporia cocos</i> (茯苓), <i>Arisaemae Amurensis Rhizoma</i> (天南星), <i>Astragali Membranaci Radix</i> (黃芪), <i>Aurantii Fructus</i> (枳殼), <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (蔓藤), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Sinapis Albae Semen</i> (白芥子), <i>Gigeriae Galli Endothelium Corneum</i> (雞內金), <i>Gleditsiae Spina</i> (皂角刺)

<i>Fufangzhentuoazhi-formula</i> ²⁹⁾ (夏方貞朮調脂)	<i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Atractylodis Macrocephala Rhizoma</i> (白朮), <i>Coptidis Chinensis Rhizoma</i> (黃連), <i>Citrus medica</i> (佛手花), <i>Notoginseng Radix</i> (三七根), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲), <i>Cinnamomi Cortex</i> (大薊)
<i>Guizhifuling-wan</i> ²⁷⁾ (桂枝茯苓丸)	<i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Amygdalus Semen</i> (桃仁), <i>Paeonia Rubra Radix</i> (赤芍藥), <i>Wolfiporia cocos</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮)
<i>Hehuanyin-decoction</i> ³⁵⁾ (合歡飲)	<i>Albiziae Julibrissin Cortex</i> (合歡皮), <i>Ampelopsis Japonicae Radix</i> (白蘘)
<i>Liuweidihuang-pill</i> ²⁵⁾ (六味地黃丸)	<i>Rehmanniae Preparata Radix</i> (熟地黃), <i>Corni Officinalis Fructus</i> (山茱萸), <i>Dioscoreae Oppositae Rhizoma</i> (山藥), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮), <i>Wolfiporia cocos</i> (茯苓).
<i>Modifiedbanxiaxiexin-decoction</i> ³²⁾ (半夏瀉心湯加減)	<i>Pinelliae Ternatae Rhizoma</i> (半夏), <i>Scutellariae Baikalensis Radix</i> (黃芩), <i>Coptidis Chinensis Rhizoma</i> (黃連), <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑), <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (蔓萼), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Ziziphi Jujubae Fructus</i> (大棗), <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子)
<i>Modifiedcangfudao-tan</i> ³⁰⁾ (蒼附導痰湯加減)	<i>Atractylodis Japonicae Rhizoma</i> (蒼朮), <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子), <i>Pinelliae Ternatae Rhizoma</i> (半夏), <i>Fraxini Rhynchophyllae Cortex</i> (陳皮), <i>Wolfiporia cocos</i> (茯苓), <i>Astragali Membranaci Radix</i> (黃芪), <i>Acori Graminei Rhizoma</i> (石菖蒲), <i>Dioscoreae Oppositae Rhizoma</i> (山藥), <i>Angelicae Sinensis Radix</i> (當歸), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿), <i>Gleditsiae Fructus</i> (皂莢)
<i>Modifiedguishen-pill</i> ³³⁾ (歸腎丸加減)	<i>Angelicae Sinensis Radix</i> (當歸), <i>Dioscoreae Oppositae Rhizoma</i> (山藥), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Cuscutae Semen</i> (兔絲子), <i>Rehmanniae Preparata Radix</i> (熟地黃), <i>Corni Officinalis Fructus</i> (山茱萸), <i>Trichosanthis Kirilowii Radix</i> (天花粉), <i>Wolfiporia cocos</i> (茯苓), <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮), <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子), <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參)
<i>Shouwujianqqi-decoction</i> ²⁴⁾ (首烏僵芪湯)	<i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Bombycis Batrycatus</i> (白僵蠶), <i>Astragali Membranaci Radix</i> (黃芪), <i>Dioscoreae Oppositae Rhizoma</i> (山藥), <i>Euonymi Alati Ramulus</i> (鬼箭羽), <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) etc.

Table 4. Frequency of Medicinal Herbs Included in Each Herbal Prescription

Frequency	Medical herbs
7	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Wolfiporia cocos</i> (茯苓), <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿)
6	<i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子), <i>Astragali Membranaci Radix</i> (黃芪)
5	<i>Pinelliae Ternatae Rhizoma</i> (半夏)
4	<i>Angelicae Sinensis Radix</i> (當歸), <i>Dioscoreae Oppositae Rhizoma</i> (山藥), <i>Atractylodis Japonicae Rhizoma</i> (蒼朮)
3	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮), <i>Acori Graminei Rhizoma</i> (石菖蒲), <i>Rehmanniae Preparata Radix</i> (熟地黃), <i>Fraxini Rhynchophyllae Cortex</i> (陳皮), <i>Cuscutae Semen</i> (兔絲子), <i>Chuanxiong Rhizoma</i> (川芎), <i>Coptidis Chinensis Rhizoma</i> (黃連)
2	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (蔓萼), <i>Amygdalus Semen</i> (桃仁), <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲), <i>Psoraleae Semen</i> (補骨脂), <i>Dioscoreae Oppositae Rhizoma</i> (山藥), <i>Notoginseng Radix</i> (三七根), <i>Rehmanniae Recens Radix</i> (生地黃), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏)

1 *Glycyrrhizae Radix* (甘草), *Gigeria Galli Endothelium Corneum* (雞內金), *Cinnamomi Ramulus* (桂枝), *Zingiberis Rhizoma* (乾薑), *Euonymi Alati Ramulus* (鬼箭羽), *Carapax et Plastrum Testudinis* (龜板), *Platycodi Grandiflori Radix* (桔梗), *Cervi Cornu* (鹿角霜), *Arisaema japonicum* (牛膽南星), *Benincasae Hispidae Exocarpium* (冬瓜皮), *Cinnamomi Cortex* (大薊), *Ziziphi Jujubae Fructus* (大棗), *Verbenae Herba* (馬鞭草), *Ophiopogonis Radix* (麥門冬), *Sinapis Albae Semen* (白芥子), *Bombycis Batrycatus* (白僵蠶), *Ampelopsis Japonicae Radix* (白蘘), *Paeonia Alba Radix* (白芍藥), *Atractylodis Macrocephala Rhizoma* (白朮), *Citrus medica* (佛手花), *Rubi Fructus* (覆盆子), *Amomi Xanthioidis Fructus* (砂仁), *Curculiginis Rhizoma* (仙茅), *Cistanches Deserticolae Herba* (肉蓯蓉), *Coicis Semen* (薏苡仁), *Paeonia Rubra Radix* (赤芍藥), *Gleditsiae Spina* (皂角刺), *Gleditsiae Fructus* (皂莢), *Aurantii Fructus* (枳殼), *Anemarrhenae Rhizoma* (知母), *Plantaginis Asiaticae Semen* (車前子), *Citri Reticulatae Viridie Pericarpium* (青皮), *Patrinia Herba* (敗醬), *Arisaemae Amurensis Rhizoma* (天南星), *Trichosanthis Kirilowii Radix* (天花粉), *Albiziae Julibrissin Cortex* (合歡皮), *Scutellariae Baikalensis Radix* (黃芩), *Polygonati Sibirici Rhizma* (黃精), *Polygoni Cuspidati Rhizoma* (虎杖根)

IV. 고찰

본 논문에서는 PCOS의 인슐린 저항성 개선에 대한 한약의 치료 효과와 기전을 탐색하고 임상에서 활용할 수 있는 한약 조합 후보를 선정하기 위해 국외 데이터 베이스 검색을 토대로 PCOS의 인슐린 저항성 개선에 대한 한약의 효과와 기전을 밝힌 동물 연구를 선정하여 체계적 문헌 고찰을 시행하였다.

여러 연구에서 인슐린을 PCOS의 여러 병인 중 하나로 제시하고 있다³⁶. 인슐린 저항성으로 인한 보상적 고인슐린 혈증은 여러 기관의 세포에 영향을 미쳐 안드로젠 생성을 자극하고 난포의 정상적인 발달을 방해한다³⁷. 혈중 순환 인슐린의 증가는 시상하부에서 생식샘자극 호르몬방출호르몬 박동의 증가를 유발하여 LH/FSH 분비 비율을 상승시키고²⁸ 난포막 세포를 민감하게 하여 LH에 반응한 안드로젠 생성을 자극한다⁶. 또 간에서 성호르몬 결합글로불린의 분비를 억제해 혈중 자유 테스토스테론을 증가시켜 고안드로젠혈증을 유발한다³⁸. PCOS

환자의 치료에서 인슐린 저항성 개선은 우선적으로 고려되며 이것을 위하여 식이요법과 운동 등 생활습관 개선이 1차적인 치료법으로 간주된다³⁷. 양방에서는 PCOS 환자에게 인슐린 저항성을 개선하고 배란을 유도하기 위하여 인슐린 감작제 중 하나인 메트로포민을 처방하지만⁸ 여러 위장관련 부작용이 보고되어¹¹ 이에 대한 보완적인 치료 전략이 필요한 실정이다.

본 연구에서 최종적으로 선정된 15편의 논문에서 연구된 한약 처방은 모두 인슐린 저항성을 개선하였으며 12편^{21,24-6,28,29,30-5}의 논문에서 한약 투여 후 난소의 조직학적 변화를 관찰하였다. 인슐린 저항성을 동반한 PCOS 동물 모델에서 폐쇄성 난포와 낭포성 여포 수가 증가하고 과립막 세포층의 수와 발달 단계별로의 난포와 황체 수가 감소하는 등 비정상적인 난포 발달이 확인되었으나 한약 투여 후 난소의 형태학적 변화가 개선되었다. 총 15편의 논문 중 12편^{21,24-9,30,32-5}에서 한약 투여 후 성호르몬 지표의 변화를 관찰하였다. 한약 투여 후 테스토스테론 혹은 유리 안드로젠 수치가 감소되었고 LH

혹은 LH/FSH 분비 비율도 감소되었다. 총 15편의 논문 중 4편^{22,29,30,33})에서 한약 투여 후 혈중 지질 지수의 변화를 관찰하였으며 HDL-C는 상승되었고 LDL-C, TC 혹은 TG는 감소되었다.

최근에 발표된 PCOS 병태생리에서 인슐린저항성의 연관성에 대한 연구에 따르면 PCOS 동물 모델의 난소에서 인슐린 수용체 기질(Insulin Receptor Substrate, IRS)의 발현이 감소되고 하류 신호전달 경로인 Phosphatidylinositol-3-Kinase - Protein Kinase B(PI3K-AKT) 경로의 이상이 발견되었다³⁹). 인슐린이 인슐린 수용체(Insulin Receptor, IR)에 결합하면 IRS가 인산화되어 하류 신호전달 경로를 활성화한다⁴⁰). IRS의 티로신 인산화 증가는⁴¹) 여러 하류 신호 단백질의 활성화로 이어지며 이 중 PI3K-AKT 경로의 활성화는 포도당 흡수, 지질 합성 촉진 등 대사에 대한 효과를 중재하며, Ras 단백질-미토겐 활성화 단백질(Mitogen Activated Protein Kinase, MAPK) 경로의 활성화는 유사분열 및 세포 성장에 대한 효과를 중재한다⁴⁰). 이러한 인슐린 신호전달 경로는 인슐린 저항성뿐만 아니라 난포의 정상적인 발달과도 연관된다. 난포 과립막 세포에서 PI3K-AKT 경로의 활성화는 세포의 자가포식을 방지하고 증식을 유도하여 난포 발달에 영향을 미치며⁴²) 이 경로의 억제제 과립막 세포의 세포 퇴화와 폐쇄성 난포가 증가를 유발하여 난소 생식 능력이 저하를 유발한다⁴³).

총 15편의 논문 중 7편^{21,22,24-6,28,35})의 논문은 한약이 인슐린 신호전달 경로를 조절하여 인슐린 저항성을 개선할 수 있음을 밝혔다(Table 2). 이 중 6편^{21,22,24-6,35})의

논문에서 한약 치료 후 IRS의 하류 신호 단백질인 PI3K의 활성화가 증가되었고 3편^{22,28,35})의 논문에서 한약이 PI3K-AKT의 표적 단백질인 포도당 수송체 유형4 (Glucose Transporter type 4, GLUT4) 혹은 글리코겐 생성효소 인산화 효소 3 (Glycogen Synthase Kinase 3 β , GSK3 β)의 인산화를 증가시켰다. GSK3 β 의 인산화는 곧 불활성화로 이는 글리코겐 생성효소의 활성화로 이어져 글리코겐 합성을 증가시킨다⁴⁴). Qiu의 논문²⁵)에서는 한약이 PI3K-AKT의 표적 단백질인 포크헤드 상자 단백질(Forkhead box protein O1, FoxO1)의 인산화를 증가시켰다. FoxO1는 과립막 세포에서 세포 사멸을 촉진하고 세포 증식을 차단하는데, 이 단백질의 인산화는 곧 불활성화로 과립막 세포의 증식을 촉진하고 난포 폐쇄증을 줄일 수 있다²⁵). Wang의 논문²⁶)에서 PI3K-AKT의 표적 단백질인 세포사멸 억제 단백질 BCL-2발현을 조절하고 세포사멸 단백질 Bax의 작용을 억제하였다.

혈중 산화스트레스, 염증성 사이토카인 및 유리지방산 등 여러 요인의 증가는 IRS-PI3K-AKT 경로의 활성화를 감소시키고 인슐린 저항성을 유발할 수 있다⁴⁵). 총 15편의 논문 중 5편^{23,29,30,31,33})의 논문은 앞선 여러 요인과 인슐린 신호전달 경로를 복합적으로 조절하여 인슐린 저항성을 개선할 수 있음을 밝혔다. 이 중 2편의 논문에서 한약은 혈중 산화스트레스를 낮추고 PI3K-AKT경로의 활성화를 유발하였다. Zhang의 연구³¹)에서 한약은 항산화에 중요한 역할을 하는 Sirtuin3 단백질의 발현 수준을 크게 상승시켰고 Tian의 연구³³)에서 한약이 PI3K-AKT의 표적 단백질인 혈관내피 산화질소 합

성효소(endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS)의 발현을 촉진시켰다. eNOS는 산화질소(Nitric Oxide, NO)생성을 촉진하며⁴⁶⁾ NO는 조직의 혈류 증가와 에너지 소비 증가를 통한 포도당 흡수 촉진 등을 통해 인슐린 민감성을 높인다⁴⁷⁾. Liu의 연구³⁰⁾에서 한약은 전염증성 사이토카인 유전자의 발현을 촉진하는 Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells(NF- κ B)와 리포칼린-2의 발현을 감소시켜 염증 환경에서 IR-IRS-GLUT4의 발현을 상승시켰다. 2편^{23,29)}의 연구에서 한약은 백색 지방 조직에서 퍼옥시좀 증식 인자 활성화 수용체(Peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ)의 발현을 상승시켰다. PPAR- γ 는 지방조직에서 인슐린 민감성을 높이는 아디포넥틴 생성을 위한 핵심 조절제이다²⁹⁾.

최근 장내미생물군의 불균형과 PCOS의 인슐린 저항성의 연관성에 대한 여러 논문이 발표되고 있다. 장내미생물군의 불균형으로 인해 장점막 장벽이 손상되면 장누수가 발생하여 지질다당류(LipoPoly Saccharide, LPS)가 체내로 유입되며⁴⁸⁾ LPS는 인슐린 저항성을 유발하는 염증성 사이토카인의 발현을 증가시켜 PCOS의 만성 저등급 염증 상태를 악화시킨다⁴⁹⁾. 총 15편의 논문 중 3편^{27,32,34)}의 논문은 한약이 장내미생물군의 불균형의 조절을 통해 염증 요인을 개선시키고 인슐린 신호전달 경로 이상을 조절할 수 있음을 밝혔다. Zhu의 연구²⁷⁾에서 한약은 항염증 효과가 있는 단쇄지방산(Short Chain Fatty Acid, SCFA)를 생성하는 박테리아 군을 증가시켰고 염증표지자와 양의 상관관계가 있는 박테리아 군을 감소시

켰다. Wang의 연구³⁴⁾에서 한약은 SCFA를 생성하고 신진대사를 조절하는 프로바이오틱스의 상대적 풍부함을 상향 조절하여 LPS-Toll-like receptor4(TLR4) 신호전달을 억제하고 염증 사이토카인의 발현을 감소시켰다.

본 연구에서 대상으로 한 15편의 논문 중 사용된 한약재의 빈도 수를 정리하였고 丹參^{21,22,29-31,33,34)}, 茯苓^{22,25-7,30,33,34)}과 淫羊藿^{21-3,28,30,32,33)}이 사용된 논문이 7편으로 가장 많았다. 丹參은 PCOS에서 포도당 대사, 지질 대사와 생식에 유익한 효과가 있으며⁵⁰⁾ 丹參의 활성 성분인 크립토탄시논은 PI3K 경로의 활성화와 호르몬 합성 효소 조절을 통해 PCOS에서 안드로겐 과잉과 난소의 인슐린 저항성을 역전시킬 수 있다⁵¹⁾. 茯苓은 항염증과 항산화에서 약리적 특성을 갖는 복령 다당류와 트리테르펜을 활성 성분으로 갖는다⁵²⁾. 복령 다당류는 포도당 불내성과 인슐린 저항성을 개선하고 장내 미생물의 불균형을 복원하여 당지질 질환 치료의 새로운 프리바이오틱스로 제시되고 있으며⁵³⁾, 트리테르펜은 당뇨병에서의 인슐린 감성을 크게 향상시킬 수 있다⁵⁴⁾. 淫羊藿은 과립막 세포의 증식을 유도하고 황체호르몬의 분비를 촉진하는 플라보노이드(ex. Icariin)를 활성 성분으로 가지며⁵⁵⁾ Icariin은 난소에서 PI3K-AKT 신호전달 경로를 조절하여 난포의 발달을 촉진할 수 있다⁵⁶⁾.

다음으로 香附子^{23,24,26,30,33,34)}, 黃芪^{21,22,24,26,30,31)}가 6편의 논문에서 사용되었다. 香附子は 전통적으로 무월경, 월경 곤란증 등의 질병 치료에 다용돼 '기병(氣病)과 부인병(婦人病)을 치료하는 주약'이라고 불리며 항염증, 항산화, 항세포 사멸과 항

당뇨 효과를 지닌다⁵⁷⁾. 黃芪의 활성 성분인 아스트라갈로사이드 IV는 항산화, 항염증, 항세포 사멸 기전으로 항당뇨에 약리적 효과가 있으며⁵⁸⁾, 황기 다당류는 혈당, 혈중 산화스트레스 및 인슐린 수치를 감소시켜 PCOS의 인슐린 저항성을 개선시킬 수 있다⁵⁹⁾.

다음으로 半夏가 5편^{23,26,30,32,34)}, 當歸 28,30,33,34), 山藥^{24,25,30,33)}, 蒼朮^{22,23,26,30)}이 각각 4편의 논문에서 사용되었다. 半夏는 순환계에서 혈전 억제 및 혈중 지질 저하 효과를 지니며⁶⁰⁾ PI3K-AKT경로를 통해 혈중 지질과 염증반응을 개선하였다⁶¹⁾. 當歸는 PI3K-AKT, PPAR, MAPK 등의 신호전달 경로와 장내 미생물 불균형을 조절하여 PCOS를 완화시키고⁶²⁾ 당귀 다당류는 혈당 강하와 지질 저하 효과를 나타내어 인슐린 저항성을 완화시킬 수 있다⁶³⁾. 山藥은 인슐린 저항성 개선, 장내 포도당 흡수 지연 및 항산화 조절을 통해 혈당을 조절하고⁶⁴⁾ 山藥의 활성 성분인 디오스게닌은 과립막 세포에서 FSH 수용체 및 방향화 효소의 발현을 상승시켜 E2 합성을 증가시킬 수 있다⁶⁵⁾. 蒼朮의 활성 성분인 아트라کت린은 지질다당류로 유발된 Tumor necrosis factor(TNF)- α , IL(Interleukin)-1 β , IL-6 등의 염증 반응을 억제할 수 있고⁶⁶⁾ 蒼朮은 췌장의 β -세포 손상을 완화하여 혈당을 낮추고 혈중 지질 수준을 개선시킬 수 있다⁶⁷⁾.

본 연구에서 최종적으로 선정된 15편의 논문에서 사용된 각각의 한약은 PCOS의 인슐린 저항성 완화에 유의미한 효과를 보였다. 인슐린 신호전달 경로를 조절하거나, 이 신호전달 경로의 비정상적인 작용을 유발하는 여러 선행 인자들을 조

절하거나 장내미생물군의 불균형을 조절함으로써 PCOS의 인슐린 저항성을 개선하였으며 난소의 병리학적 조직 변화도 완화하였다. 선정된 논문에서 사용한 처방의 구성을 분석하여 사용된 약재의 종류와 횟수를 분석하였고 丹參, 茯苓, 淫羊藿이 7회로 가장 많이 사용된 약재였다. 香附子, 黃芪가 6회, 半夏가 5회, 當歸, 山藥, 蒼朮이 4회 사용되었다. 이 중 선행 연구인 'PCOS의 당-지질대사 이상에 대한 한약 임상 연구 고찰'⁶⁸⁾에서 PCOS에 동반된 대사 이상의 치료로 다용된 한약재와 當歸, 淫羊藿, 半夏, 蒼朮, 香附子가 공통되었으며 위의 5종류 약재가 인슐린 저항성을 겸한 PCOS의 치료에 활용도가 높음을 알 수 있었다. 4회 이상 사용된 약재의 'PCOS' 혹은 '인슐린 저항성'에 대한 약리학적 효과와 기전을 Pubmed에 검색한 결과 여러 연구들에서 각각의 약재들이 항염증, 항산화, 당지질대사 개선 등의 기전으로 인슐린 저항성을 완화하고 난포 발달을 조절할 수 있음을 제시하였다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 인슐린 저항성을 겸한 PCOS 동물 모델에 대한 한약의 효과를 나타낸 여러 지표들의 정확한 수치를 찾을 수 없는 논문들이 있어 이에 대한 메타 분석을 시행하지 못한 것이다. 둘째, 실험 연구만을 대상으로 하여 최종적으로 선정된 15편의 처방과 다빈도 약재가 실제 임상에서도 유효한지 여부와 임상에서 사용되는 처방 및 한약재의 경향성은 파악하지 못한 것이다.

하지만, 본 연구에서는 PCOS의 여성의 약 절반 이상이 겪으며 원인 및 악화 요인으로 제안되는 인슐린 저항성에 대

한 한약의 처방의 효과 및 기전을 검토 하였으며 임상에서 활용을 시도해볼 수 있는 처방 및 한약재를 제시하였다. PCOS 치료에서 인슐린 저항성은 환자의 대사 증후군 유병률 증가와도 연관이 있기에 선행적으로 고려되어야 한다. PCOS의 인슐린 저항성을 완화하고 난소의 비정상적인 난포 발달을 개선할 수 있는 처방을 조합하는 데에 있어 본 연구가 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구에서는 PCOS을 겸한 다낭성 난소증후군에 대하여 국외 3개 데이터베이스에서 검색을 시행하였고 동물 모델의 한약 처방에 대한 15편의 논문을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 한약 처방을 사용한 연구는 15편으로 각각 다른 처방을 중재로 하였고 모든 연구에서 어떤 치료도 받지 않은 인슐린 저항성을 동반한 PCOS 동물 모델군과 정상 동물 모델군 두 집단을 음성 대조군으로 설정하였다. 총 15편의 논문 중 7편의 논문에서 양성 대조군을 설정했고 그 중 Merformin hydrochloride이 6편, Dian-35가 1편에 사용되었다.
2. 연구된 한약은 모두 인슐린 저항성을 개선하였으며 인슐린 저항성을 동반한 PCOS 동물 모델에서 나타난 난소의 병리학적 조직 변화를 완화하였고 성호르몬 지표, 혈중 지질 지수, 체중 등의 지표를 조절하였다.
3. 한약이 PCOS 동물 모델의 인슐린 저

항성을 완화시키는 기전을 분석한 결과, 15편의 연구 중 7편은 한약이 인슐린 신호전달 경로를 조절함을 제시하였고 5편은 한약이 혈중 산화스트레스, 염증성 사이토카인 및 유리지방산과 인슐린 신호전달 경로를 복합적으로 조절함을 제시하였고 3편은 장내미생물 불균형을 조절함으로써 인슐린 저항성을 완화함을 제시하였다.

4. 한약 처방의 구성을 분석한 결과 15편의 연구 중 丹參, 茯苓과 淫羊藿이 포함된 연구가 7편으로 가장 많이 사용된 본초였으며 4편 이상 사용된 본초의 선행 연구를 분석한 결과, 각각의 본초들은 항염증, 항산화, 당지질대사 개선 등의 기전으로 인슐린 저항성을 완화하거나 난포 발달을 조절하는 것에 약리적인 효과를 나타내었다.

Received : Apr 17, 2024

Revised : Apr 22, 2024

Accepted : May 31, 2024

References

1. Teede HJ, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2447-69.
2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-84.
3. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines

- for Diagnosing PCOS. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(6):1113.
- Zhao H, et al. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health*. 2021;18(1):171.
 - Kruszewska J, Laudy-Wiaderny H, Kunicki M. Review of Novel Potential Insulin Resistance Biomarkers in PCOS Patients-The Debate Is Still Open. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2099.
 - Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467-520.
 - Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;6:1-13.
 - Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Human Reproduction*. 2002;17(9):2230-6.
 - Dumitrescu R, et al. Metformin-Clinical Pharmacology in PCOs. *J Med Life*. 2015;8(2):187-92.
 - Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;327(7421):951-3.
 - Dixon SA, et al. The effects of prebiotics on gastrointestinal side effects of metformin in youth: A pilot randomized control trial in youth-onset type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1125187. Available from:URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1125187>
 - Chen H, et al. Effects of TCM on polycystic ovary syndrome and its cellular endocrine mechanism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:956772. Available from:URL:<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.956772>
 - Korean medicine obstetrics & gynecology textbook compilation committee. *Korean medicine obstetrics & gynecology(II)*. Seoul:Euseongdang. 2016:225-37.
 - Ong M, et al. Chinese Herbal Medicine for the Optimal Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Chin Med*. 2017;45(3):405-22.
 - Shen W, et al. The Effects of Traditional Chinese Medicine-Associated Complementary and Alternative Medicine on Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:6619597. Available from:URL: <https://doi:10.1155/2021/6619597>
 - Qian H, et al. Efficacy of Bushen Huatan Decoction combined with Baduanjin in the treatment of polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS), kidney deficiency and phlegm dampness: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):781.

17. Shi N, Zhou Y, Ma H. A network pharmacology study of mechanism and efficacy of Jiawei Huanglian-Wendan decoction in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Medicine*. 2022;101(48):e32057. Available from:URL:<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032057>
18. Kwon CY, Cho IH, Park KS. Therapeutic Effects and Mechanisms of Herbal Medicines for Treating Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Front Pharmacol*. 2020;11:1192. Available from:URL:<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01192>
19. Jung W, et al. Effects of natural products on polycystic ovary syndrome: From traditional medicine to modern drug discovery. *Heliyon*. 2023;9(10):e20889. Available from:URL:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20889>
20. Ashkar F, et al. The Role of medicinal herbs in treatment of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A literature review. *Biomol Concepts*. 2020;11(1):57-75.
21. Huang D, et al. Effects of bushen tongmai recipe on expression of phosphatidylinositol-3-kinase in PCOS rats accompanying with insulin resistance. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2010;35(13):1735-9.
22. Liang C, Cong J, Chang H. Controlling effect of bushen huatan compound on the insulin signal conducting molecule inside ovaries in polycystic ovary syndrome model rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2011;31(12):1639-44.
23. Hong YL, Wu F. Effect of Bushen Huatan Recipe on the Akt signal pathway in polycystic ovarian syndrome model rats with insulin resistance : an experimental research. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2014;34(2):230-4.
24. Wang LH, et al. Potent therapeutic effects of shouwu jiangqi decoction on polycystic ovary syndrome with insulin resistance in rats. *Chin J Integr Med*. 2016;22(2):116-23.
25. Qiu Z, et al. Liuwei Dihuang Pills alleviate the polycystic ovary syndrome with improved insulin sensitivity through PI3K/Akt signaling pathway. *J Ethnopharmacol*. 2020;250:111965. Available from:URL: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111965>
26. Wang C, et al. Cangfudaotan Decoction Alleviates Insulin Resistance and Improves Follicular Development in Rats with Polycystic Ovary Syndrome via IGF-1-PI3K/Akt-Bax/Bcl-2 Pathway. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8865647. Available from:URL:<https://doi.org/10.1155/2020/8865647>
27. Zhu Y, et al. Guizhi Fuling Wan, Chinese Herbal Medicine, Ameliorates Insulin Sensitivity in PCOS Model Rats With Insulin Resistance via Remodeling Intestinal Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:575. Available from:URL:<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00575>

28. Lian Y, Zhao F, Wang W. Use of Bao Gui capsule in treatment of a polycystic ovary syndrome rat model. *Mol Med Rep.* 2020;21(3):1461-70.
29. Xu Y, et al. Traditional Chinese Medicine formula FTZ protects against polycystic ovary syndrome through modulating adiponectin-mediated fat-ovary crosstalk in mice. *J Ethnopharmacol.* 2021;268:113587. Available from:URL:https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113587
30. Liu S, et al. Modified Cangfu Daotan decoction ameliorates polycystic ovary syndrome with insulin resistance via NF- κ B/LCN-2 signaling pathway in inflammatory microenvironment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:975724. Available from:URL:https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975724
31. Zhang Q, et al. Chinese herbal medicine alleviates the pathogenesis of polycystic ovary syndrome by improving oxidative stress and glucose metabolism via mitochondrial Sirtuin 3 signaling. *Phytomedicine.* 2023;109:154556. Available from:URL:https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154556
32. Zhao H, et al. Modified Banxia Xiexin Decoction Ameliorates Polycystic Ovarian Syndrome With Insulin Resistance by Regulating Intestinal Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:854796. Available from:URL:https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.854796
33. Tian J, et al. Metabolomics combined with network pharmacology to explore the mechanisms of modified Guishen pill to ameliorate polycystic ovary syndrome. *Comput Biol Med.* 2022;148:105790. Available from:URL:doi:10.1016/j.compbiomed.2022.105790.
34. Wang Y, et al. Effects of Bu Shen Hua Zhuo formula on the LPS/TLR4 pathway and gut microbiota in rats with letrozole-induced polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:891297. Available from:URL:https://doi.org/10.3389/fendo.2022.891297
35. Wu YY, et al. Network pharmacology integrated with experimental validation reveals the regulatory mechanism of action of Hehuan Yin decoction in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *J Ethnopharmacol.* 2022;289:115057. Available from:URL:https://doi:10.1016/j.jep.2022.115057
36. Kuscu NK, Koyuncu FM. Insulin and oral antidiabetic agents for treatment of polycystic ovary syndrome. *Medscape Womens Health.* 2002;7(5):3. Available from:URL:https://www.medscape.com/viewarticle/440584
37. Al-Ruthia YS, et al. Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharm J.* 2017;25(5):795-800.
38. Rashid R, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2022;61(1):40-50.
39. Mu J, Yu P, Li Q. microRNA-103

- Contributes to Progression of Polycystic Ovary Syndrome Through Modulating the IRS1/PI3K/AKT Signal Axis. *Arch Med Res.* 2021;52(5):494-504.
40. Guo S. Insulin Signaling, Resistance, and the Metabolic Syndrome: Insights from Mouse Models to Disease Mechanisms. *J Endocrinol.* 2014;220(2):T1-23.
 41. Hançer NJ, et al. Insulin and Metabolic Stress Stimulate Multisite Serine/Threonine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate 1 and Inhibit Tyrosine Phosphorylation. *J Biol Chem.* 2014;289(18):12467-84. Available from: URL: <https://doi:10.1074/jbc.M114.554162>.
 42. Tong C, et al. Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with PI3K signaling pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1091147. Available from: URL: <https://doi:10.3389/fendo.2022.1091147>.
 43. Kumariya S, et al. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective. *Autophagy.* 2021;17(10):2706-33.
 44. Zhang Q, et al. Hydroxy- α -sanshool isolated from *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. has antidiabetic effects on high-fat-fed and streptozotocin-treated mice via increasing glycogen synthesis by regulation of PI3K/Akt/GSK-3 β /GS signaling. *Front Pharmacol.* 2022;13:1089558. Available from: URL: <https://doi:10.3389/fphar.2022.1089558>.
 45. Le Marchand-Brustel Y, et al. Fatty acid-induced insulin resistance : role of insulin receptor substrate 1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Biochemical Society Transactions.* 2003;31(6):1152-6.
 46. Cui Y, et al. κ -Opioid receptor stimulation reduces palmitate-induced apoptosis via Akt/eNOS signaling pathway. *Lipids in Health and Disease.* 2019;18(1):52. Available from: URL: <https://doi:10.1186/s12944-019-0989-4>.
 47. Kashiwagi S, et al. eNOS phosphorylation on serine 1176 affects insulin sensitivity and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;431(2):284-90.
 48. Sun Y, et al. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1142041. Available from: URL: <https://doi:10.3389/fcimb.2023.1142041>
 49. Sivasankari R, Usha B. Reshaping the Gut Microbiota Through Lifestyle Interventions in Women with PCOS: A Review. *Indian J Microbiol.* 2022;62(3):351-63.
 50. Shen W, et al. The Effects of *Salvia miltiorrhiza* on Reproduction and Metabolism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:9971403. Available from: URL: <https://doi:10.1155/2021/9971403>
 51. Huang Y, et al. Cryptotanshinone reverses ovarian insulin resistance

- in mice through activation of insulin signaling and the regulation of glucose transporters and hormone synthesizing enzymes. *Fertility and Sterility*. 2014;102(2):589-96.
52. Nie A, et al. Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Wolfiporia cocos* (F.A. Wolf) Ryvarden & Gilb. *Front Pharmacol*. 2020;11:505249. Available from:URL:https://doi:10.3389/fphar.2020.505249.
 53. Zhu L, et al. Regulation of gut microbiota and intestinal metabolites by *Poria cocos* oligosaccharides improves glycolipid metabolism disturbance in high-fat diet-fed mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022;107:109019. Available from:URL:https://doi:10.1016/j.jnutbio.2022.109019.
 54. Li TH, et al. Anti-Hyperglycemic Properties of Crude Extract and Triterpenes from *Poria cocos*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:128402. Available from:URL:https://doi:10.1155/2011/128402.
 55. Guo Y, et al. The effect of total flavonoids of *Epimedium* on granulosa cell development in laying hens. *Poult Sci*. 2020;99(9):4598-606.
 56. Cao LH, et al. PI3K-AKT Signaling Activation and Icaritin: The Potential Effects on the Perimenopausal Depression-Like Rat Model. *Molecules*. 2019;24(20):3700. Available from:URL:https://doi:10.3390/molecules24203700.
 57. Xue BX, et al. Phytochemistry, data mining, pharmacology, toxicology and the analytical methods of *Cyperus rotundus* L. (Cyperaceae): a comprehensive review. *Phytochem Rev*. 2023;22:1353-98.
 58. Zhang J, et al. Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: A research review on the pharmacological effects. *Advances in Pharmacology*. 2020;87:89-112.
 59. Li R, et al. *Astragalus* polysaccharide alleviates polycystic ovary syndrome by reducing insulin resistance and oxidative stress and increasing the diversity of gut microbiota. *Endocrine*. 2024;83(3):783-97.
 60. Zou T, et al. A review of the research progress on *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.: Botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control. *Heliyon*. 2023;9(11):e22153. Available from:URL:https://doi:10.1016/j.heliyon.2023.e22153.
 61. Lu HK, et al. *Pinellia ternata* attenuates carotid artery intimal hyperplasia and increases endothelial progenitor cell activity via the PI3K/Akt signalling pathway in wire-injured rats. *Pharm Biol*. 2020;58(1):1193-200.
 62. Gao Y, et al. The efficacy and mechanism of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels root aqueous extract based on RNA sequencing and 16S rDNA sequencing in alleviating polycystic ovary syndrome. *Phytomedicine*. 2023;120:155013. Available from:URL:https://doi:10.1016/j.phymed.2023.155013.
 63. Wang K, et al. *Angelica sinensis* polysaccharide regulates glucose and

- lipid metabolism disorder in prediabetic and streptozotocin-induced diabetic mice through the elevation of glycogen levels and reduction of inflammatory factors. *Food Funct.* 2015;6(3):902-9.
64. Sun L, et al. Additional Benefit of Chinese Medicine Formulae Including *Dioscoreae rhizome (Shanyao)* for Diabetes Mellitus: Current State of Evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:553288. Available from:URL: <https://doi:10.3389/fendo.2020.553288>.
65. Lok Wong K, et al. A Novel, Stable, Estradiol-Stimulating, Osteogenic Yam Protein with Potential for the Treatment of Menopausal Syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:10179. Available from:URL: <https://doi.org/10.1038/srep10179>
66. Zhang WJ, et al. *Atractylodis Rhizoma*: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control. *J Ethnopharmacol.* 2021;266:113415. Available from:URL: <https://doi:10.1016/j.jep.2020.113415>.
67. Han HK, Choi EY. Effects of *Atractylodes lancea* on Plasma Glucose and Lipid Profile in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *The Korean Journal of Food And Nutrition.* 2020;33(5):544-50.
68. Park SY, Yoon YJ. A Study on the Clinical Study of Herbal Medicine for Glucose-Lipid Metabolism Abnormalities in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Oriental Gynecology.* 2019;32(4):67-86.