

· 中药药理与质量 ·

加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合症的网路药理学机制

龙泳伶¹, 杨芳¹, 张瑶¹, 曾蕾², 卢如玲², 余璟玮³, 张如月¹(1. 广州中医药大学中药学院, 广东广州 510006; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405;
3. 广州市番禺区何贤纪念医院, 广东广州 510000)

摘要:【目的】采用网络药理学方法探讨加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合症的作用机制。【方法】使用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选加减苍附导痰汤中中药的活性成分, 通过UniProt数据库获得活性成分可能的作用靶点, 应用GeneCards数据库获得多囊卵巢综合症的作用靶点, 利用R数据包VennDiagram对加减苍附导痰汤潜在活性成分靶基因和多囊卵巢综合症相关的靶基因制作韦恩图, 筛选交集基因, 并将交集的基因构建蛋白相互作用网络, 最后利用R数据包colorspace、stringi、DOSE、clusterProfiler、pathview对交集靶基因进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析, 并用Omicshare在线制图软件将其结果可视化。【结果】筛选出加减苍附导痰汤活性成分159个, 预测获得与多囊卵巢综合症相关靶点2 270个, 蛋白相互作用网络筛选出关键靶点89个。其主要与细胞炎症、增殖、分化、凋亡等生物学过程有关, 可以作用于动脉粥样硬化信号通路、甲状腺激素信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)信号通路、P53信号通路、内分泌拮抗信号通路、催乳素信号通路、雌激素信号通路中的关键靶点。【结论】加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合症的作用机制与抑制炎症、凋亡、内分泌调节、组织稳态调节等途径有关。

关键词: 加减苍附导痰汤; 多囊卵巢综合症; 网络药理学; 炎症抑制; 凋亡; 内分泌调节; 组织稳态调节

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)07-1432-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.07.024

Network Pharmacological Mechanism of Modified *Cangfu Daotan* Decoction for Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

LONG Yong-Ling¹, YANG Fang¹, ZHANG Yao¹, ZENG Lei²,
LU Ru-Ling², YU Jing-Wei³, ZHANG Ru-Yue¹

(1. School of Chinese Herbal Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China;
3. Panyu District Hexian Commemoration Hospital, Guangzhou 510000 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of modified *Cangfu Daotan* Decoction for the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) by network pharmacology. **Methods** The active ingredients of traditional Chinese medicines in modified *Cangfu Daotan* Decoction was screened out by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP), and then the possible targets of the active ingredients were obtained by UniProt database, and the targets of PCOS were obtained by GeneCard database. A Venn diagram for PCOS-related target genes and modified *Cangfu Daotan* Decoction-related target genes was established by R data packet VennDiagram to achieve the intersection genes, and the obtained intersection genes were constructed a protein interaction relationship (PPI) network. Finally, the intersection target genes were given Gene Ontology (GO) analysis and

收稿日期: 2021-01-07

作者简介: 龙泳伶(1982-), 女, 博士, 副研究员; E-mail: longyongling@gzucm.edu.cn

通讯作者: 杨芳(1997-), 女, 硕士研究生; E-mail: 2320935018@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81804135); 广东省自然科学基金资助项目(编号: 2019A1515010777); 罗元恺滋肾育胎丸中青年科研基金资助项目(编号: 20190802)

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway analysis by R data package such as colorspace, stringi, DOSE, clusterProfiler, and pathview, and the results were visualized by Omicshare online mapping software. **Results** A total of 159 active ingredients in modified *Cangfu Daotan* Decoction were screened out, and 2 270 PCOS-related target genes were obtained, ultimately, 89 key targets were screened by protein interaction network. It plays an important roles in the biological processes such as cell inflammation, proliferation, differentiation, and apoptosis, etc., and in the key targets of atherosclerosis signaling pathway, thyroid hormone signaling pathway, and advanced glycation end product (AGE) – receptor for AGEs (RAGE) signaling pathway, P53 signaling pathway, endocrine resistance signaling pathway, prolactin signaling pathway, and estrogen signaling pathway in diabetes mellitus complications. **Conclusion** The mechanism of modified *Cangfu Daotan* Decoction for the treatment of PCOS is related to inhibition of inflammation, apoptosis, endocrine regulation, steady-state tissue regulation, and other pathways.

Keywords: modified *Cangfu Daotan* Decoction; polycystic ovarian syndrome; network pharmacology; inhibition of inflammation; apoptosis; endocrine regulation; steady-state tissue regulation

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种多系统疾病,是世界范围内女性不孕的主要原因,其发病率为5%~10%,占不排卵性不孕的50%~70%^[1]。多囊卵巢综合征患者常伴随高雄激素血症、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、雌激素升高、黄体生成素和卵泡刺激素比例失衡、不孕、肥胖以及其他健康问题,且其治疗现状非常不理想,严重影响妇女的身心健康。多囊卵巢综合征的防治目前已成为亟待解决的公共卫生问题之一^[2]。

多囊卵巢综合征属中医学“月经后期”“闭经”“不孕”等病证的范畴。该病的中医病因病机主要与肾虚、脾虚、血瘀、痰湿有关。胰岛素抵抗发生的主要原因与内脏脂肪堆积有关,应属“痰湿”范畴^[3]。广州中医药大学第一附属医院妇科张玉珍教授总结对多囊卵巢综合征患者的临床诊治经验,认为多囊卵巢综合征多属痰湿内阻型,治疗当以健脾化痰、补肾调经为主要治法,拟定加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征效果显著^[4]。苍附导痰汤是化痰燥湿的经方,但用于治疗痰湿证月经病时方中缺乏行血调经之品,张玉珍教授在此基础上以补肾健脾化痰、活血调经立法,组方加减苍附导痰汤,该方由苍术、香附、法半夏、陈皮、茯苓、黄芪、石菖蒲、皂角刺、当归、丹参、淫羊藿等药味组成^[5]。多项临床研究表明,加减苍附导痰汤可减轻多囊卵巢综合征患者的肥胖、超重情况,改善胰岛素抵抗状

态,具有调节糖代谢、脂代谢的作用,并可调节性激素水平,改善受孕情况,提高妊娠率^[6-8]。相关动物实验结果表明,加减苍附导痰汤能够明显改善多囊卵巢综合征大鼠体质量、胰岛素抵抗及高雄激素状态,可上调多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织及骨骼肌组织胰岛素信号通路磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的活性,使蛋白PI3K/AKT相对表达量升高,对卵巢颗粒细胞也具有调节内分泌、抑制凋亡等作用^[9]。但加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的作用机制仍不甚清楚。

网络药理学是基于系统生物学和生物信息学理论,建立在高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索基础上实现新药设计和药物作用机制挖掘的学科,可揭示“药物-靶点-疾病”相互作用关系网络,阐释疾病的发生发展过程,从改善或恢复生物网络平衡的整体观角度认识药物与机体的相互作用并指导新药开发。因此,本研究拟通过网络药理学方法,分析加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的作用机制,以期为临床应用加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征疾病提供更多的研究基础,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 加减苍附导痰汤潜在活性成分的筛选及对应靶蛋白的查找

中药系统药理学分析平台(TCMSP) (<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)是一个集

中药、化学制剂、靶标和药物靶标网络为一体的数据库^[10]。以11味组成中药苍术、香附、法半夏、陈皮、茯苓、黄芪、石菖蒲、皂角刺、当归、丹参、淫羊藿为关键词,检索加减苍附导痰汤的化学成分。由于中药的成分复杂多样,且考虑到人体与药物之间的相互作用,故需要对中药成分进行条件筛选。类药性(drug-likeness, DL)是被广泛应用于评价药物先导化合物能否成药的条件。因此,从数据库中检索化学成分的口服生物利用度(oral bioavailability, OB)和类药性,选取同时满足 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 并去除无明确作用靶点的化学成分作为活性成分,进一步筛选加减苍附导痰汤中11味中药的潜在活性成分,再应用UniProt数据库查找其相应的作用靶点。

1.2 多囊卵巢综合征相关靶点的筛选 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)是人类基因综合数据库,它提供简明的基因组、蛋白质组、转录组、遗传学和功能学上所有已知和预测的人类基因信息^[11]。以“polycystic ovary syndrome”为关键词搜集与多囊卵巢综合征相关的蛋白。

1.3 加减苍附导痰汤与多囊卵巢综合征交集靶基因的筛选及其互作关系(PPI)网络的构建 利用R数据包VennDiagram 1.6.20对加减苍附导痰汤潜在活性成分靶基因和多囊卵巢综合征相关的靶基因制作韦恩图,筛选交集基因。将交集基因输入在线String 11.0数据库(<https://string-db.org/>),设置基因来源为人源,进行PPI分析,设置0.9置信度,隐藏游离的点,构建PPI网络。通过R语言包对从数据库导出的节点TSV文件进行分析,筛选前10个核心调控基因靶点。

1.4 交集靶基因的基因本体论(GO)分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析 利用R数据包colorspace (version 1.4-1)、stringi (version 1.5.3)、DOSE(version 0.9-17)、clusterProfiler (version 3.11)、pathview(version 4.0)将交集靶基因进行GO分析和KEGG信号通路分析,并用BMKCloud(<http://www.biocloud.net/>)在线制图软件将其结果可视化。

2 结果

2.1 加减苍附导痰汤潜在活性成分的筛选 以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,筛选出潜在活

性成分185个(除去重复的有159个),其中:苍术9个、香附18个、法半夏13个、陈皮5个、茯苓15个、黄芪20个、石菖蒲4个、皂角刺11个、当归2个、丹参65个、淫羊藿23个。结果见图1。

2.2 加减苍附导痰汤与多囊卵巢综合征交集基因的筛选 通过GeneCards数据库检索出多囊卵巢综合征相关靶点2270个,与药物活性成分靶点取交集后得到加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的预测靶点89个(去除组间重复基因),如图2所示。其中,苍术的交集基因有14个,香附的交集基因有73个,法半夏的交集基因有22个,陈皮的交集基因有25个,茯苓的交集基因有6个,黄芪的交集基因有67个,石菖蒲的交集基因有24个,皂角刺的交集基因有67个,当归的交集基因有7个,丹参的交集基因有39个,淫羊藿的交集基因有71个。

2.3 加减苍附导痰汤与多囊卵巢综合征靶标PPI核心网络的构建 将加减苍附导痰汤与多囊卵巢综合征交集的89个基因带入String数据库进行分析,结果见图3。PPI结果包含89个节点,878条边,平均节点的度值为19.7,局部聚类系数为0.588。点的连接线条越多表示关联度越大,PPI作用关联度排名前10位的包括:白细胞介素(IL)-6、表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、胱天蛋白酶3(CASP3)、雌激素受体(ESR1)、原癌基因c-myc(MYC)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)、细胞周期蛋白D1(CCND1)、原癌基因c-Fos(FOS)、酪氨酸激酶受体2(ERBB2)。

2.4 交集靶点的GO与KEGG可视化富集分析 基于DAVID数据库,将交集的89个关键基因做GO功能富集分析。GO分析结果显示起主要作用的部分为分子功能(molecular function, MF), $P < 0.05$ 的条目有83条,基因数目排名前3位的功能有DNA结合转录催化活性、肽链结合、氨基酸化合物结合,结果见图4。

通过KEGG富集分析共筛选到97条信号通路,且富集到的所有信号通路的 P 值均小于0.05,排名前20条的通路主要涉及血液剪切应力与动脉粥样硬化通路、甲状腺激素信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)信号通路、P53信号通路、内

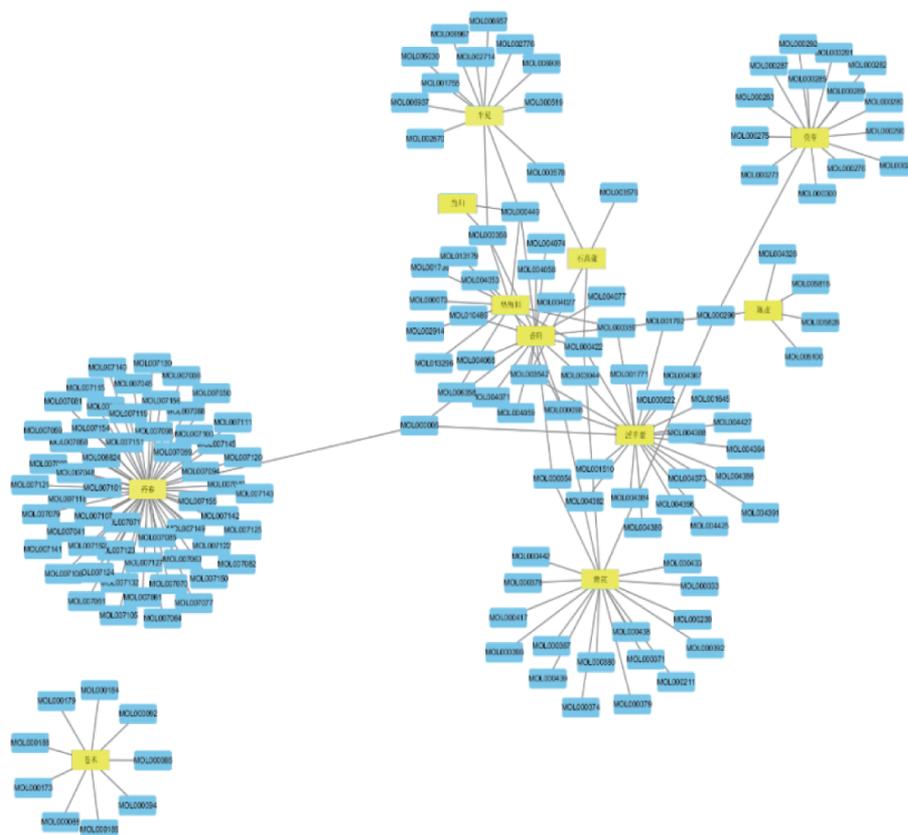


图1 加减苍附导痰汤活性成分示意图

Figure 1 Schematic diagram for active ingredients in modified *Cangfu Daotan* Decoction

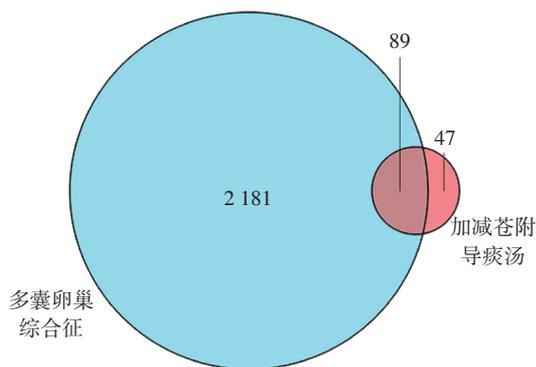


图2 加减苍附导痰汤-多囊卵巢综合征靶点交集韦恩图

Figure 2 Venn diagram for intersection between modified *Cangfu Daotan* Decoction target genes and PCOS target genes

分泌拮抗信号通路、催乳素信号通路、雌激素信号通路, 和部分癌症通路。结果见图5。

3 讨论

本研究应用网络药理学技术得到加减苍附导痰汤185个活性成分, 挖掘出136个预测靶点, 与

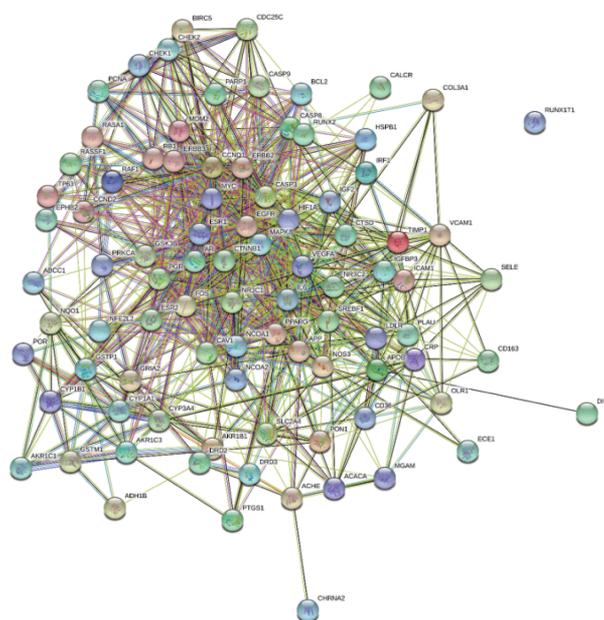


图3 加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的PPI网络图
Figure 3 PPI network of modified *Cangfu Daotan* Decoction treatment for PCOS

已知的2270个多囊卵巢综合征相关靶点取交集, 最终获得加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的

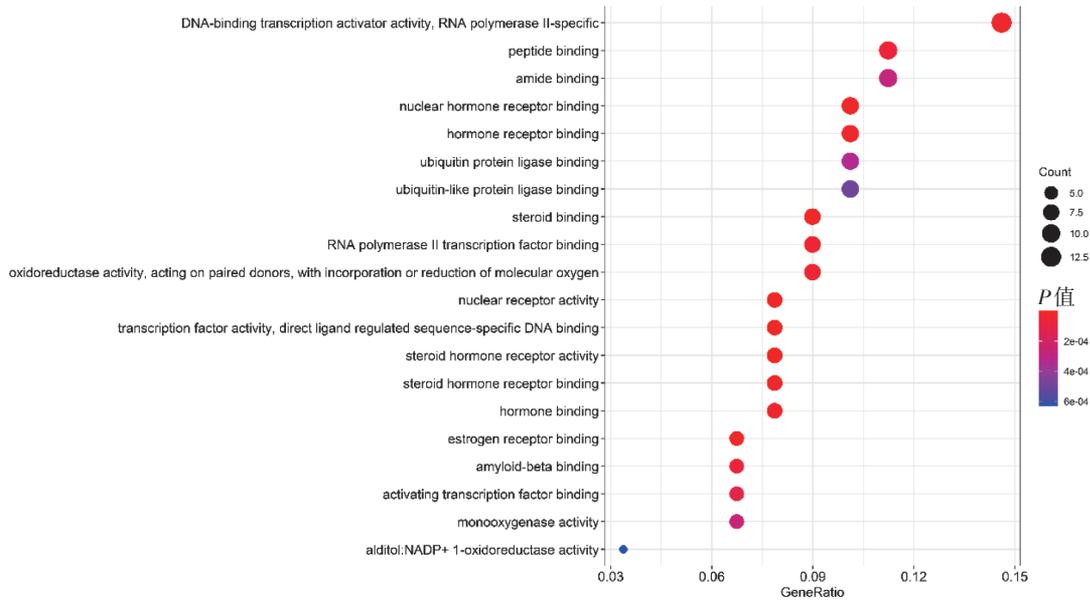


图4 加减苍附导痰汤-多囊卵巢综合征交集靶基因的GO分析(分子功能)气泡图

Figure 4 Bubble diagram for Go analysis(molecular function) of intersection between modified *Cangfu Daotan* Decoction target genes and PCOS target genes

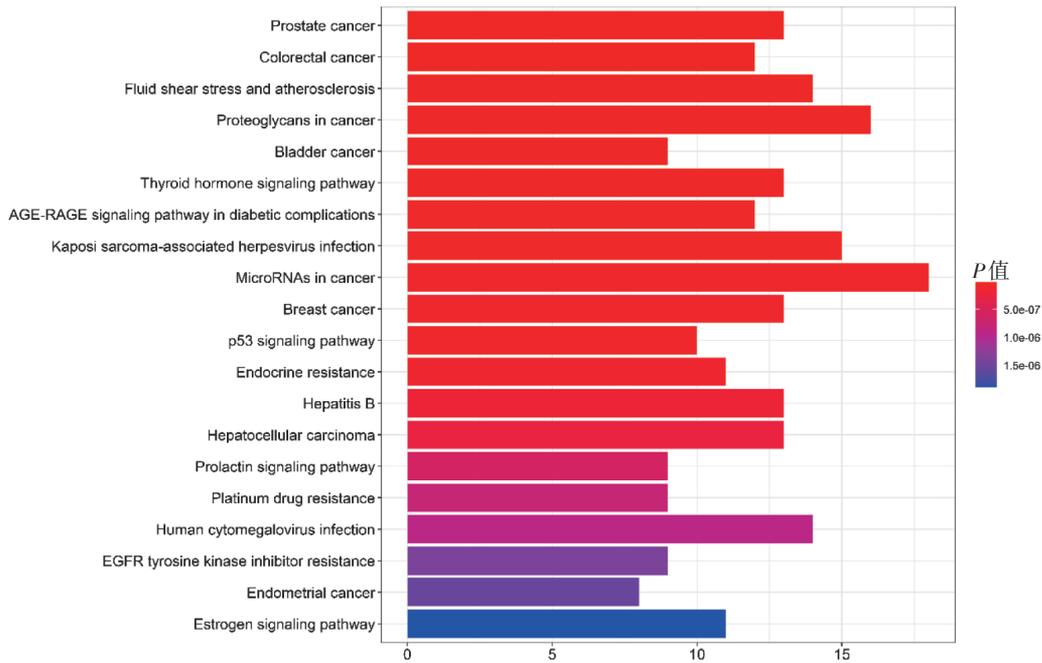


图5 加减苍附导痰汤与多囊卵巢综合征交集靶基因的KEGG信号通路(排名前20位)条形图

Figure 5 Bar diagram for top 20 KEGG signal pathways analysis of intersection between modified *Cangfu Daotan* Decoction target genes and PCOS target genes

89个靶点、878个可能存在的相互作用关系。

加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的关键作用靶点包括 IL-6、EGFR、VEGFA、CASP3、ESR1、MYC、MAPK8、CCND1、FOS、ERBB2等。其中：IL-6是常见的炎症反应因子，已有研

究证实，多囊卵巢综合征小鼠模型卵巢组织中 IL-6水平较正常对照组明显升高^[12]，也有研究表明 IL-6水平的升高可刺激多囊卵巢综合征大鼠脂肪细胞，激活 AKT/STAT3 信号通路，促进细胞增殖^[13]。EGFR主要表达于颗粒细胞，临床研究表明，

EGFR 在多囊卵巢综合征患者卵巢组织中表达升高, 可影响卵泡发育^[14]。VEGF 也被认为在多囊卵巢综合征患者卵巢组织中高表达^[15]。研究发现, 在接受辅助生殖技术手术的女性中, VEGF 是控制卵巢血管生成的关键中介, 能促进血管内皮细胞分裂繁殖, 增强毛细血管通透性, 丰富血液供应, 激活胚胎着床^[16]。已有研究证明, 卵巢细胞凋亡可能介导卵泡闭锁^[17], 且卵巢颗粒细胞凋亡发生在卵母细胞凋亡之后^[18]。CASP3 是凋亡通路的核心功能蛋白, 是 IL-1 β 转换酶家族的成员, 同时也是多种凋亡途径中常见的下游因子^[19]。ESR1 可影响子宫内膜的容受性, 与多囊卵巢综合征女性早期流产有关^[20], 其与多囊卵巢综合征疾病和药物靶基因均存在高度相关性^[21]。MYC 基因作为 bHLH-LZ 家族一员, 常与 Max 结合形成二聚体嵌入常染色体中^[22], 作用于靶向 DNA 序列 (CACGTG) 调控众多基因的转录, 不仅能够结合有活性的启动子, 还能够结合活性增强子^[23], 对涉及到细胞增殖、代谢、重编程和 RNA 生物合成的基因存在正/负调控作用^[24]。CCND1 作为 G1 期关键的调控蛋白, 是研究细胞周期进程的主要指标, 与其他细胞周期蛋白相比, 其敏感性更高^[25]。MAPK8 是 MAPK 炎症信号通路中的关键节点^[26]。原癌基因 FOS 的异常低表达可导致多囊卵巢综合征患者卵巢颗粒细胞雄激素分泌增加^[27]。ERBB2 属于孤儿受体, 尚无特异性配体, 但同样具有酪氨酸激酶活性, 参与信号传导系统和细胞生长的调节^[28]。有研究表明, ERBB2 在原始卵泡启动生长中起重要的促进作用。亦有研究发现, 在原始卵泡启动生长过程中有 ERBB2 mRNA 的表达, 且随着卵泡发育逐渐增加^[29]。经分析, 筛选出的关键靶点主要与细胞炎症、增殖、分化、凋亡等生物学过程有关, 故预测加减苍附导痰汤可能通过调节上述靶点来减轻卵巢组织炎症, 调节卵巢细胞的生长发育及凋亡, 进而发挥治疗多囊卵巢综合征的作用。

对加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征相关 PPI 网络的构建与生物 GO 功能富集分析发现, DNA 结合转录催化剂活性、肽链结合、氨基化合物结合是网络中关键靶点的主要富集功能, 提示加减苍附导痰汤可能通过以上功能加快多囊卵巢综合征的细胞和组织修复。

另外, 关键交集靶点通路富集分析得到动脉粥样硬化信号通路、甲状腺激素信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、P53 信号通路、内分泌拮抗信号通路、催乳素信号通路、雌激素信号通路等同样也具有重要的研究意义。动脉粥样硬化的发生与多囊卵巢综合征相关, 通过对 54 名多囊卵巢综合征妇女和 60 名年龄体质量匹配的健康女性的对比研究发现, 多囊卵巢综合征本身不会增加该类人群罹患动脉粥样硬化的风险, 但多囊卵巢综合征伴随肥胖会加重血脂对动脉粥样硬化的危害作用^[30]。而本研究结果发现的加减苍附导痰汤可作用于多囊卵巢综合征和动脉粥样硬化疾病共同的致病靶点, 值得进一步深入挖掘。多囊卵巢综合征患者人群中, 甲状腺疾病的发病率显著偏高, 特别是甲状腺功能减退比较常见。多囊卵巢综合征患者存在生殖内分泌紊乱, 常合并代谢异常及甲状腺功能异常, 其各系统功能之间存在相关影响, 常常互为因果, 关系错综复杂^[31]。而本研究结果得出的交集靶点基因在甲状腺素通路出现富集, 提示加减苍附导痰汤可能作用于该通路靶点以达到治疗作用。糖尿病及其并发症可导致女性下丘脑-垂体-卵巢轴受损, 引起月经异常及子宫、卵巢功能异常, 还可导致不孕、妊娠期并发症以及增加不良妊娠结局风险等^[32]。研究^[33]表明, 通过抑制 AGEs/RAGE/核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路, 可以降低氧化应激与炎症反应, 减轻组织损伤, 维持内环境稳态。另外, AGEs 通过 RAGE、MAPK 和 NF- κ B 信号通路增加了多种组织细胞中脂钙蛋白 2 (LCN-2) 的表达, 提示 LCN2 可能是改善胰岛素抵抗的关键靶分子^[34-35]。有研究显示, LCN-2 可通过胰岛素刺激信号 AKT, 降低胰岛素敏感性, 诱发胰岛素抵抗^[36]。P53 作为 P53 信号通路中的关键蛋白, 为肿瘤抑制蛋白, 可调节多种基因的表达, 包括细胞凋亡、生长抑制, 抑制细胞周期进程, 分化和加速 DNA 修复, 基因毒性和细胞应激后的衰老。且已有研究表明, 通过上调 P53 蛋白的表达可抑制自噬, 从而改善多囊卵巢综合征症状^[37]。多囊卵巢综合征是一种常见的内分泌紊乱性疾病, 包括高雄激素血症、高促黄体生成素血症, 雌激素 1 与雌激素 2 比例失调^[38]。本研究结果得出的关键靶点在内分泌拮

抗通路上显著富集,表明加减苍附导痰汤可通过多靶点调节多囊卵巢综合征患者内分泌稳态从而发挥治疗作用。催乳素具有免疫抑制作用,可通过降低促炎细胞因子的表达,抑制细胞凋亡,减缓炎症反应和促进组织修复^[39]。雌激素是一种类固醇激素,调节哺乳动物多种生理过程,包括生殖、心血管保护、骨完整性、细胞内环境平衡等,雌激素通过原癌基因C-Mer受体激活Ca²⁺信号通路,影响下游转录因子一氧化氮合酶3(NOS3)降低机体胰岛素敏感性^[40-41]。

综上所述,推测加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征主要与细胞增殖、分化、凋亡、炎症等生物学过程有关,可能通过抑制炎症、凋亡,内分泌调节,组织稳态调节等途径发挥治疗作用。基于上述的研究结果,本课题组下一步拟开展加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的验证实验,以期为加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征提供更多的依据。

参考文献:

- [1] PARK H R, KIM J H, LEE D, et al. *Cangfu daotan* decoction for polycystic ovary syndrome: a protocol of systematic review and meta-analysis[J]. *Med*, 2019, 98(39): e17321-e17325.
- [2] WU Z H, TANG Y, NIU X, et al. Prostatic-specific antigen (PSA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a meta-analysis[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 94-101.
- [3] 刘兆红. 中医药治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2020, 39(7): 160-161.
- [4] 廖慧慧, 赵颖, 张玉珍教授治疗多囊卵巢综合征的思路与方法[J]. *环球中医药*, 2018, 11(12): 1936-1937.
- [5] 卢如玲, 王丽珍, 袁烁, 等. 加减苍附导痰汤联合有氧运动对痰湿型PCOS伴胰岛素抵抗患者代谢的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(10): 2446-2447.
- [6] 范佳新, 凌娜. 加减苍附导痰汤治疗PCOS排卵障碍性不孕症临床观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(3): 131-135.
- [7] 林暄. 加减苍附导痰汤调控痰湿阻滞型多囊卵巢综合征子宫内膜容受性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [8] 刘桂英, 廖燕飞, 黎玉婷, 等. 加减苍附导痰汤联合减肥治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效观察[J]. *中国民康医学*, 2014, 26(15): 6-8.
- [9] 卢如玲, 王丽珍, 袁烁, 等. 不同剂量加减苍附导痰汤对肥胖型PCOS-IR大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *环球中医药*, 2018, 11(8): 1186-1191.
- [10] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13-18.
- [11] REBHAN M, CHALIFA-CASPI V, PRILUSKY J, et al. GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases[J]. *Trends Genet*, 1997, 13(4): 163-163.
- [12] 王玉阁, 姚宏波, 文丽波, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征模型小鼠卵巢组织中肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 及白介素-6影响的研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(79): 15563-15566.
- [13] 夏燕, 王惠仔, 郑建淮. 慢性炎症因子在多囊卵巢综合征中的作用机制[J]. *中国实验动物学报*, 2010, 18(5): 414-416.
- [14] 张全, 王晓燕, 勾俊洁, 等. GPR30/EGFR在多囊卵巢综合征患者卵巢组织中的表达[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(6): 420-424.
- [15] 周青, 彭朝龙, 肖帆, 等. PCOS患者卵巢组织中VEGF、ES的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2011, 51(30): 9-10.
- [16] 王京. 子宫内膜巨噬细胞对血管内皮生长因子A的表达及胚胎着床的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [17] HUGHESDON P E. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis" [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1982, 37(2): 59-77.
- [18] MORITA Y, TILLY J L. Oocyte apoptosis: like sand through an hourglass[J]. *Dev Biol*, 1999, 213(1): 1-17.
- [19] QI G, SUN D, TIAN Y, et al. Fast activation and tracing of Caspase-3 involved cell apoptosis by combined electrostimulation and smart signal-amplified SERS nanoprobe [J]. *Anal Chem*, 2020, 92(11): 7861-7868.33
- [20] 速克娜, 林寒梅, 黄巍, 等. 基于网络药理学的化痰通脉饮“半夏-当归”药对抗多囊卵巢综合征作用机制的研究[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(3): 539-543.
- [21] 何月涵, 韦文青, 谢瑞强, 等. 基于共病性原则筛选PCOS潜在治疗药靶[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2016, 50(3): 189-191.
- [22] GUCCIONE E, MARTINATO F, FINOCCHIARO G, et al. Myc-binding-site recognition in the human genome is determined by chromatin context[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(7): 764-770.
- [23] DAVID C J, CHEN M, ASSANAH M, et al. HnRNP proteins controlled by c-Myc deregulate pyruvate kinase mRNA splicing in cancer[J]. *Nat*, 2010, 463(7279): 364-368.
- [24] SCHMIDT E V. The role of c-myc in cellular growth control [J]. *Oncogene*, 1999, 18(19): 2988-2996.
- [25] 袁海涛, 程丛丛, 李云秀, 等. Wnt信号通路中APC和Cyclin D1基因与卵巢癌关系的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(3): 418-420.
- [26] SHOW M D, HILL C M, ANWAY M D, et al. Phosphorylation of mitogen-activated protein kinase 8 (MAPK8) is associated with germ cell apoptosis and redistribution of the Bcl2-modifying factor(BMF)[J]. *J Androl*, 2008, 29(3): 338-344.
- [27] 桑敏, 李晶, 张跃辉, 等. c-fos和CYP17对多囊卵巢综合

- 征(PCOS)患者卵巢颗粒细胞雄激素分泌过多的影响及机制[J]. 科技导报, 2015, 33(22): 89-92.
- [28] 郑莉萍, 汪小浪, 吴磊, 等. C-ERBB2促小鼠卵母细胞成熟及在表皮生长因子调控小鼠卵母细胞体外成熟中的作用[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(10): 1056-1062.
- [29] 许爱霞. 原癌基因c-erbB_2调控原始卵泡启动生长中有关信号通路的研究[D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2009.
- [30] 菲琳. 多囊性卵巢综合征与动脉粥样硬化[J]. 国外医学情报, 2002, 23(8): 38.
- [31] 田玄玄, 阮祥燕, 杜娟, 等. 多囊卵巢综合征女性性功能与性激素和甲状腺激素的相关性[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(4): 496-501.
- [32] FERREIRA G D, GERMEYER A, BARROS M A, et al. Metformin modulates PI3K and GLUT4 expression and Akt/PKB phosphorylation in human endometrial stromal cells after stimulation with androgen and insulin [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 175(18): 157-162.
- [33] 沈志祥, 朱立勋, 徐伟红. 有氧运动对2型糖尿病大鼠AGE-RAGE轴及NF- κ B通路的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(1): 16-19.
- [34] KAMBLE P G, PEREIRA M J, ALMBY K, et al. Estrogen interacts with glucocorticoids in the regulation of lipocalin 2 expression in human adipose tissue. Reciprocal roles of estrogen receptor alpha and beta in insulin resistance? [J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 490(2): 28-36.
- [35] GUO H, JIN D, ZHANG Y, et al. Lipocalin-2 deficiency impairs thermogenesis and potentiates diet-induced insulin resistance in mice [J]. Diabetes, 2010, 59(6): 1376-1385.
- [36] CHAN Y K, SUNG H K, JAHNG J W, et al. Lipocalin-2 inhibits autophagy and induces insulin resistance in H9c2 cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 430(5): 68-76.
- [37] 朱怡睿, 张莹. 糖尿病对生殖功能的影响[J]. 医学综述, 2021, 27(4): 771-777.
- [38] 杨菁, 闫文杰. 多囊卵巢综合征的内分泌与代谢失调及其药物治疗[J]. 世界临床药物, 2012, 33(12): 712-717.
- [39] 许露, 李燕, 张泰魏. 逍遥散加减干预高催乳激素血症模型动物促卵泡刺激素受体的表达及意义[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 27-28.
- [40] HEWITT S C, KORACH K S. Estrogen receptors: new directions in the New Millennium [J]. Endocr Rev, 2018, 39(5): 664-675.
- [41] LEBOVITZ H E. Insulin resistance: definition and consequences [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109(Suppl 2): S135-S148.

【责任编辑: 侯丽颖】

欢迎关注《广州中医药大学学报》“微信公众号”



本刊微信公众平台已开通, 通过手机个人微信“扫一扫”本刊“微信公众号”二维码并关注, 即可进入本刊微信公众平台。通过此手机微信平台, 可及时、准确地了解本刊的最新资讯、动态, 并能及时查询已投稿件处理状况, 检索论文, 浏览下载过刊。快来关注我们的公众号吧!

·《广州中医药大学学报》编辑部·