

芍药甘草汤治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的网络药理学研究*

楚丽杰¹, 刘卉^{2△}, 罗文连¹, 张涵¹, 杨宝玉¹

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院妇科, 山东 济南 250014)

摘要: **目的** 运用网络药理学探索芍药甘草汤对多囊卵巢综合征高雄激素血症的作用机理。**方法** 通过 TCSP 数据库结合口服生物利用度(OB)、类药性(DL)、半衰期(HL)筛选芍药甘草汤的有效活性成分及作用靶点, 运用 Genecards、Drugbank、OMIM 数据库获取多囊卵巢综合征高雄激素血症的治疗靶点。借助 Cytoscape3.7.2 软件构建“中药-活性成分-靶点”可视化网络, 利用 VENN 图筛选出药物与疾病的共同靶点, 运用 STRING 在线分析工具构建蛋白互作网络图(PPI), 通过 David 数据库对关键靶点进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析。**结果** 从芍药甘草汤中筛选出槲皮素、山奈酚、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、刺芒柄花素等 83 个有效成分, 作用于 MAPK3、MMP-9、STAT3、TNF、IL-6、VEGFA 等 41 个关键靶点。KEGG 通路富集分析发现这些靶点参与了 TNF、HIF-1、FoxO、Toll 样受体等信号通路。**结论** 芍药甘草汤中的槲皮素、山奈酚等可能通过 TNF、IL-6、STAT3、VEGFA 等靶点作用于 TNF、HIF-1、FoxO、Toll 样受体等信号通路来调节糖脂代谢、保护血管内皮、参与炎症反应, 以减少雄激素的合成, 发挥治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的作用。

关键词: 芍药甘草汤; 高雄激素血症; 多囊卵巢综合征; 网络药理学

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)02-0084-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.02.016

Study on the Network Pharmacology of Shaoyao Gancao Decoction in the Treatment of Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome

CHU Lijie¹, LIU Hui², LUO Wenlian¹, ZHANG Han¹, YANG Baoyu¹

(1. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China;

2. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the action pathway of Shaoyao Gancao Decoction on hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome by network pharmacology. **Methods** The active ingredients and targets of Shaoyao Gancao Decoction were screened by TCSP database combined with oral bioavail ability(OB), drug-like property(DL), and half-life period (HL). Genecards, Drugbank, and OMIM databases were used to obtain the targets of hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Chinese medicine-active ingredient-target visualization network map was built by Cytoscape 3.7.2 software. VENN diagram was used to screen out common targets of drugs and diseases. The protein interaction network (PPI) was constructed by STRING online analysis tool. The David database performed GO enrichment analysis and KEGG pathways analysis for key targets. **Results** 83 active components were screened and quercetin, kaempferol, 7-methoxy-2-methyl isoflavone and formononetin were key compounds, 41 key targets such as MAPK3, MMP-9, STAT3, TNF, IL-6, and VEGFA were founded. KEGG analysis indicated that these targets involved in TNF, HIF-1, FoxO, Toll-like receptors signaling pathways. **Conclusion** The main compounds such as quercetin, kaempferol could act on TNF, HIF-1, Toll-like receptors signaling pathways through TNF, IL-6, STAT3, VEGFA to regulate glycolipid metabolism, protect vascular endothelium and participate in inflammatory response thus reduce androgen synthesis and play a role in treating hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome.

KEY WORDS: Shaoyao Gancao Decoction; hyperandrogenemia; polycystic ovary syndrome; network pharmacology

收稿日期: 2020-02-23

* 基金项目: 山东省中医药科技发展计划(2017-071)

第一作者简介: 楚丽杰(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:妇科常见病的中医药研究。

△通信作者: 刘卉, E-mail: 13953108878@163.com

高雄激素血症(hyperandrogenemia, HA)是一种以雄激素过多为生化指标,月经异常、痤疮、多毛、脱发等为临床表现的疾病^[1-2]。其诱因包括多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、肾上腺皮质增生、雄激素分泌性肿瘤等,约95%的HA妇女患有PCOS^[3]。HA不仅是PCOS的病理学特征之一,也是其核心病因^[4],HA可抑制卵泡的发育和成熟,不能形成优势卵泡,从而影响排卵与行经^[5],并且增加子宫内膜癌、糖尿病和心脑血管疾病的发生率。因此,对HA的干预成为PCOS诊治的核心举措之一。

芍药甘草汤出自《伤寒杂病论》,历代医家对本方的作用趋同于白芍酸敛补益阴血,甘草补益中焦。白芍的关键作用在于抑木扶土、疏泄破积。甘草有敛降太阴脾气的作用,通过降以为补,达到恢复脏腑阴阳之功效^[6]。王好古在《汤液本草》中提出了肝苦急,以甘草之甘缓之、白芍之酸泻之等处方用药规律。临床研究表明,芍药甘草汤可有效作用于HA及PCOS^[7-10]。现代药理学研究显示,芍药甘草汤可以降低睾酮值,使其转变为雌激素^[11],提高了HA患者的生活质量。

中医药通过多成分、多靶点、多通路发挥作用。虽然芍药甘草汤干预多囊卵巢综合征高雄激素血症的作用明确,但关于其发挥作用的主要成分、潜在靶点、生物过程等研究少见。本次通过网络药理学方法,分析、预测芍药甘草汤的成分、靶点及作用于多囊卵巢综合征高雄激素血症的药物机理。

1 材料与方法

1.1 芍药甘草汤有效活性成分的检索与筛选 通过TCMSP数据库(中药系统药理学数据库与分析平台)(<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)分别检索白芍、甘草的所有活性成分,口服生物利用度(oral bioavailability, OB)、半衰期(half-life period, HL)、类药性(drug-like property, DL)是筛选的关键参数,以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $HL \geq 4\text{ h}$ 为标准,筛选出符合条件的有效活性成分。

1.2 芍药甘草汤潜在靶点收集及可视化网络构建 利用TCMSP数据库搜索白芍、甘草有效活性成分的作用靶点。借助Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)数据库,物种设定为“人”,将所获得的靶点进行名称转换,以解决中药靶点存在的名称不标准问题。借助Cytoscape3.7.2软件构建芍药甘草汤“中

药-活性成分-靶点”可视化网络。从而得到芍药甘草汤治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的主要有效活性成分。

1.3 疾病靶点的检索与预测 以“polycystic ovary syndrome hyperandrogenemia”为关键词,运用Genecards、Drugbank、OMIM数据库获取多囊卵巢综合征高雄激素血症的治疗靶点。

1.4 药物与疾病靶点的匹配及蛋白互作网络(PPI)构建 利用VENNY图将芍药甘草汤有效活性成分作用的靶点与疾病的靶点进行匹配,得到芍药甘草汤与多囊卵巢综合征高雄激素血症的共同靶点。将共同靶点上传至STRING 11.0数据库(<https://string-db.org/>),将物种设置为“Homo sapiens”,构建PPI图。并借用Cytoscape3.7.2软件中的MCODE插件,筛选出PPI中的关键靶点,以获得芍药甘草汤治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的关键靶点。

1.5 基因功能及作用通路分析 运用David数据库(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>)对关键靶点进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,阐明芍药甘草汤对多囊卵巢综合征高雄激素血症的生物学功能及相关信号通路。

2 结果

2.1 白芍、甘草的有效活性成分及作用靶点 借助TCMSP数据库,以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $HL \geq 4\text{ h}$ 为标准,共得到83个有效活性成分,其中白芍10个,甘草76个,重合3个。运用TCMSP数据库,搜索活性成分作用靶点,共得到1482个,剔除重复后得到244个。将其借助Uniprot数据库进行名称转化,删除“人”中没有的,最终得到233个。

2.2 芍药甘草汤“中药-活性成分-靶点”可视化网络构建 将白芍、甘草的有效活性成分及作用靶点上传至Cytoscape3.7.2软件,构建芍药甘草汤“中药-活性成分-靶点”可视化网络,见图1。其中红色正方形代表2种中药白芍、甘草;蓝色圆形代表中药所对应的活性成分,其大小与活性成分所对应的靶点数目呈正比;黄色圆形代表2种中药的共有活性成分。将degree排名前10的活性成分与对应靶点的数目整合至表格中,见表1。由此得出排名最前的活性成分为槲皮素,其次为山奈酚、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、刺芒柄花素等。

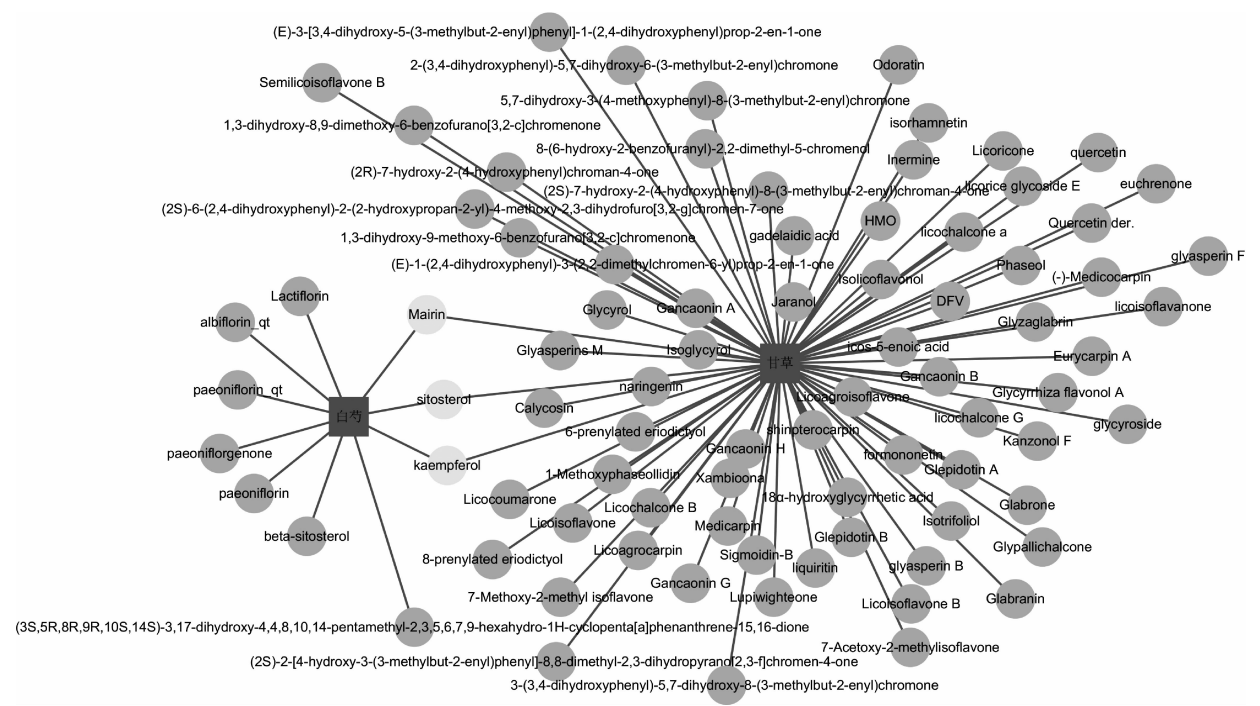


图 1 芍药甘草汤“中药-活性成分-靶点”可视化网络图

表 1 芍药甘草汤中靶点数目排名前 10 的活性成分

来源	化合物	靶点数	OB/%	DL	HL
甘草	槲皮素(quercetin)	154	46.43	0.28	14.4
白芍、甘草	山奈酚(kaempferol)	63	41.88	0.24	14.74
甘草	7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-Methoxy-2-methyl isoflavone)	43	42.56	0.2	16.89
甘草	刺芒柄花素(formononetin)	39	69.67	0.21	17.04
白芍	β-谷甾醇(beta-sitosterol)	38	36.91	0.75	5.36
甘草	异鼠李素(isorhamnetin)	37	49.6	0.31	14.34
甘草	柚皮素(naringenin)	37	59.29	0.21	16.98
甘草	美迪紫檀素(Medicarpin)	34	49.22	0.34	8.46
甘草	甘草查尔酮 a (licochalcone a)	32	40.79	0.29	16.2
甘草	紫檀素(shinspterocarpin)	30	80.3	0.73	6.5

2.3 多囊卵巢综合征高雄激素血症的相关靶点

运用 Genecards 数据库,获得 103 个基因,删除重复后得 101 个;运用 Drugbank 数据库,以“Targets”为条件,共得到 98 个靶点,借助 Uniprot 数据库进行基因转化,删除重复及“人”中没有的,得到 77 个基因;运用 OMIM 数据库,以“gene with known sequence”为筛选条件,共得到 4 860 个基因,删除 1 个重复基因后共得到 4 859 个。将 3 个数据库的基因整合,去除重复后共得到 4 947 个。

2.4 药物与疾病靶点匹配及 PPI 网络构建 利用

VENNY 图将芍药甘草汤与多囊卵巢综合征高雄激素血症的靶点进行匹配,获得共同靶点 125 个,见图 2。将共同靶点上传至 STRING 数据库,物种选为“Homo sapiens”,置信度 ≥ 0.40 ,构建 PPI 网络,将所获得的数据下载为 TSV 格式,将数据导入 Cytoscape3.7.2 软件,以中位数 (degree 值) >35 为标准,筛选出 PPI 中的关键靶点,见图 3。靶点大小与 degree 值呈正比,靶点越大代表所发挥的作用越强,获得 41 个关键靶点。根据 degree 值排序,排名前 15 的靶点基因见表 2。

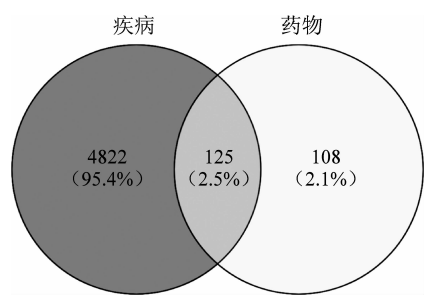


图 2 中药-疾病交集靶点 Venny 图

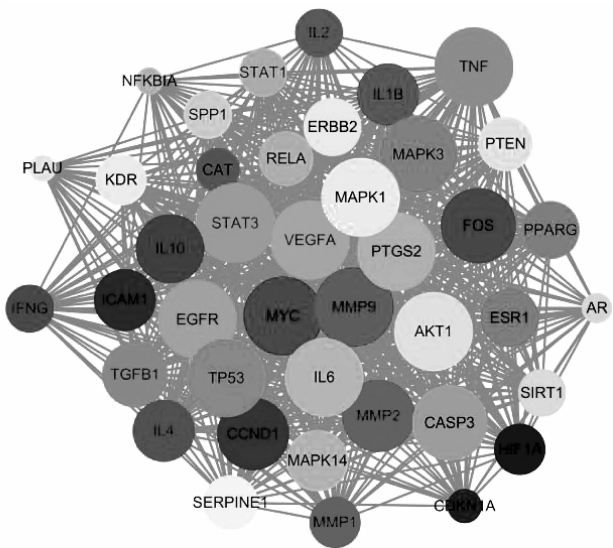


图 3 PPI 网络图

表 2 排名前 15 的关键靶点

Name	Degree	Name	Degree
MAPK3	40	MAPK1	40
MYC	40	AKT1	40
TNF	40	VEGFA	40
MMP9	40	TP53	40
IL6	40	CASP3	39
PTGS2	40	FOS	39
STAT3	40	MMP2	38
EGFR	40		

2.5 GO 基因功能富集分析 将 41 个关键靶点上传至 David 数据库中的基因列表, 标识码为 OFFICIAL GENE SYMBOL, 清单类型为基因表, 选择物种为 “Homo sapiens”, 对关键靶点进行 GO 富集及 KEGG 通路分析, 设定阈值 $P<0.01$ 。将 GO 富集结果按 P 值由小到大排序, P 值的大小与富集程度呈负相关, 排名靠前的结果见表 3, 其中 12 个靶点参与了蛋白质磷酸化的正调控, 8 个靶点参与了脂多糖介导的信号通路, 9 个靶点参与了 NF- κ B 转录因子活性的正调控, 8 个靶点参与了细胞对缺氧的反应等。

表 3 GO 功能富集分析

类型	编号	作用途径	基因数目	P 值
生物过程	GO:0045944	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	26	1.8×10^{-21}
生物过程	GO:0042493	response to drug	18	9.2×10^{-20}
生物过程	GO:0043066	negative regulation of apoptotic process	19	2.8×10^{-18}
分子功能	GO:0019899	enzyme binding	16	4.9×10^{-16}
生物过程	GO:0045893	positive regulation of transcription, DNA-templated	18	6.4×10^{-16}
生物过程	GO:0001934	positive regulation of protein phosphorylation	12	5.7×10^{-15}
生物过程	GO:0045429	positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	9	6.7×10^{-14}
生物过程	GO:0010628	positive regulation of gene expression	13	6.1×10^{-13}
生物过程	GO:0031663	lipopolysaccharide-mediated signaling pathway	8	8.1×10^{-13}
分子功能	GO:0008134	transcription factor binding	13	1.5×10^{-12}
生物过程	GO:0008284	positive regulation of cell proliferation	14	3.0×10^{-11}
生物过程	GO:0032355	response to estradiol	9	3.6×10^{-11}
分子功能	GO:0042802	identical protein binding	16	6.3×10^{-11}
生物过程	GO:0071407	cellular response to organic cyclic compound	8	7.8×10^{-11}
生物过程	GO:0051091	positive regulation of sequence-specific DNA binding transcription factor activity	9	1.2×10^{-10}
分子功能	GO:0005125	cytokine activity	10	2.5×10^{-10}
生物过程	GO:0051092	positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity	9	7.8×10^{-10}
生物过程	GO:0071456	cellular response to hypoxia	8	2.6×10^{-9}
生物过程	GO:0007568	aging	9	4.3×10^{-9}
生物过程	GO:0045471	response to ethanol	8	4.8×10^{-9}

2.6 KEGG 通路富集分析 KEGG 通路富集分析主要涉及 107 条通路,以 P 值为排序标准, P 值的大小与关联程度呈负相关,其中与多囊卵巢综合征高雄激素血症密切相关前 20 条通路包括癌症通路、TNF、HIF-1、FoxO、Toll 样受体、催乳素等信号通路,见表 4。

表 4 KEGG 通路富集分析

Term	信号通路	基因数目	P 值
hsa05200	Pathways in cancer	26	7.0×10^{-22}
hsa05205	Proteoglycans in cancer	21	5.8×10^{-21}
hsa05161	Hepatitis B	18	7.1×10^{-19}
hsa05140	Leishmaniasis	14	4.5×10^{-17}
hsa05219	Bladder cancer	12	1.6×10^{-16}
hsa05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	15	2.2×10^{-16}
hsa04668	TNF signaling pathway	14	1.3×10^{-14}
hsa05212	Pancreatic cancer	12	4.1×10^{-14}
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	13	1.1×10^{-13}
hsa04068	FoxO signaling pathway	14	2.5×10^{-13}
hsa05145	Toxoplasmosis	13	5.8×10^{-13}
hsa05215	Prostate cancer	12	1.4×10^{-12}
hsa05321	Inflammatory bowel disease(IBM)	11	1.6×10^{-12}
hsa04380	Osteoclast differentiation	13	4.9×10^{-12}
hsa04660	T cell receptor signaling pathway	12	5.7×10^{-12}
hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	12	1.1×10^{-11}
hsa05160	Hepatitis C	12	1.3×10^{-10}
hsa05162	Measles	12	1.3×10^{-10}
hsa04917	Prolactin signaling pathway	10	1.7×10^{-10}
hsa05152	Tuberculosis	13	1.7×10^{-10}

3 讨论

HA 是 PCOS 的一个重要病因,可呈现出一系列生殖系统结构及功能异常症候群,雄激素对妇女健康的最显著影响是 PCOS 妇女的 HA^[12]。“中药-活性成分-靶点”可视化网络图看出,芍药甘草汤治疗的主要活性成分是槲皮素、山奈酚、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、刺芒柄花素等。槲皮素能降低 CYP17A1 基因的表达,从而抑制磷脂酰肌醇 3-激酶以减少雄激素的

合成^[13],刺芒柄花素可通过调节 NF- κ B 信号通路的表达,来影响炎症因子的呈现^[14],进而抑制了雄激素的合成。槲皮素与山奈酚都属于黄酮类化合物,具有明显的抗炎作用^[15],炎症因子水平往往与雄激素水平呈正相关^[16]。由此得出,芍药甘草汤主要通过抗炎特性来发挥治疗疾病的作用。

PPI 网络分析发现,MAPK3、TNF、MMP9、IL-6、STAT3、VEGFA 等是芍药甘草汤治疗本病的关键靶点。MAPK3 在卵泡发育及排卵过程中发挥着重要的作用^[17],其可能受雄激素调节,在 PCOS 中的表达下降^[18]。Karimzadeh L 等^[19]发现通过抑制 IL-6、COX-2、VEGF、TNF 等可降低 PCOS 患者的雄激素水平。另有发现 PCOS 患者的 MMP9、STAT3 浓度较高^[20-21],STAT3 可以促进 IL-6 发挥其抗炎特性,MMP9 可通过释放 VEGF 参与血管生成。由此可知,芍药甘草汤可以上调 MAPK3 促进排卵及卵泡黄素化,通过作用于 MMP9、STAT3 来抑制 TNF、IL-6、VEGF 等炎症和血管生成因子,以达到干预疾病的目的。

GO 富集分析显示,芍药甘草汤可参与蛋白质磷酸化的正调控、脂多糖介导的信号通路、NF- κ B 转录因子活性的正调控、细胞对缺氧的反应等生物过程。NF- κ B 通路可以通过介导脂多糖来促进 IL-6 的表达^[22]。氧化应激和缺氧会加速 AGE 前体的产生,导致转录因子 NF- κ B 的激活,进而形成 HA^[23]。以上研究说明了芍药甘草汤通过多个生物学过程来治疗本病。

KEGG 通路分析显示,芍药甘草汤可作用于癌症、TNF、HIF-1、FoxO、Toll 样受体等信号通路。雄激素水平升高可增加子宫内膜增生、癌变的风险^[24-25]。Torchen LC 等^[26]将 HA 妇女与非 HA 妇女相比,患转移性肿瘤和糖代谢障碍的风险增加。TNF- α 水平在 PCOS 患者中显著升高,大幅度增加了初级卵泡的数目^[27]。HIF-1 α 及其下游蛋白内皮素-2 对卵泡的发育及排卵发挥重要的作用^[28],而其在 PCOS 大鼠卵巢被显著抑制^[29]。FoxO 可抑制 PCOS 巨噬细胞中葡萄糖的摄取^[30-31],并促其产生炎症细胞因子^[32]。雄激素会导致脂肪分解,增加游离脂肪酸,而游离脂肪酸的主要配体是 Toll 样受体^[33]。说明芍药甘草汤不仅可调节糖脂代谢、保护血管内皮、参与炎症反应,还可作用于多囊卵巢综合征高雄激素血症的远期并发症。

综上所述,芍药甘草汤中槲皮素、山奈酚、刺芒柄

花素等可通过 MAPK3、TNF、MMP9、IL-6、STAT3、VEGFA 等靶点作用于 TNF、HIF-1、FoxO、Toll 样受体等信号通路来调节糖脂代谢、保护血管内皮、参与炎症反应,以减少雄激素的合成。另外,本研究发现,7-甲氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷甾醇等也可能是主要活性成分,MYC、PTGS2、EGFR、MAPK1、AKT1、TP53 等可能是其作用靶点,乙型肝炎、催乳素信号通路、胰岛素抵抗等可能是其作用通路,为今后深入探讨芍药甘草汤干预多囊卵巢综合征高雄激素血症的作用机制开辟了新思路。

参考文献:

- [1] YILDIZ B O. Diagnosis of hyperandrogenism:clinical criteria [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2006,20(2):167-176.
- [2] MAMOOJEE Y,GANGURI M,TAYLOR N,et al. Clinical case seminar:postmenopausal androgen excess—challenges in diagnostic work-up and management of ovarian thecosis[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2018,88(1):13-20.
- [3] BARNES R B. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism [J]. Baillieres Clin Obstet Gynaecol,1997,11(2):369-396.
- [4] WANG J,WU D,GUO H,et al. Hyperandrogenemia and insulin resistance:the chief culprit of polycystic ovary syndrome[J]. Life Sci,2019,236:116940.
- [5] ROSENFELD R L,EHRMANN D A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS):the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited[J]. Endocr Rev,2016,37(5):467-520.
- [6] 刘宾,牛乐. 对芍药甘草汤作用的认识[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(6):812-813.
- [7] 郭一婷,程瑶,邵云云等. 芍药甘草汤主要成分在正常及多囊卵巢综合征大鼠尿液和粪便中的代谢产物分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(6):103-112.
- [8] 小林拓郎. 芍药甘草汤对高睾酮血症血中雄激素的降低作用及诱发排卵效果和安全性 [J]. 日本不妊学会杂志,1988,33(3):134-143.
- [9] 田峰,王新瑞. 多囊平煎剂剂量对大鼠高睾酮血症影响的正交设计[J]. 中国药物与临床,2003,3(3):256-258.
- [10] 柴丰收,辛广芹,王玲. 芍药甘草汤、芍药甘草汤加味及 Diane-35 治疗女性高雄激素不孕的疗效观察 [J]. 中国优生与遗传杂志,2005,13(11):106-107.
- [11] 涂冰,韦安阳. 不孕不育的诊断与治疗[M]. 北京:人民军医出版社,1999:189.
- [12] CONWAY G,DEWAILLY D,DIAMANTI-KANDARAKIS E,et al. The polycystic ovary syndrome:a position statement from the European Society of Endocrinology[J]. Eur J Endocrinol,2014,171(4):P1 - P29.
- [13] SHAH K N,PATEL S S. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition:A new potential target for the treatment of polycystic ovarian syndrome [J]. Pharm Biol,2016,54(6):975-983.
- [14] 田心,常盼,周亚光,等. 刺芒柄花素对高糖诱导的小鼠系膜细胞炎症因子调控及增殖的影响 [J]. 中成药,2017,39(5):1052-1056.
- [15] CRESPO I,GARCÍA-MEDIAVILLA M V,GUTIÉRREZ B,et al. A comparison of the effects of kaempferol and quercetin on cytokine-induced pro-inflammatory status of cultured human endothelial cells [J]. Br J Nutr,2008,100(5):968-976.
- [16] 任小胖,刘梅梅,陈亮,等. 多囊卵巢综合征患者血清核因子- κ B 和转化生长因子 β 1 的表达及其与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 生殖与避孕,2013,33(8):529-533.
- [17] GRATAO A A,DAHLHOFF M,SINOWATZ F,et al. Betacellulin overexpression in the mouse ovary leads to MAPK3/MAPK1 hyperactivation and reduces litter size by impairing fertilization [J]. Biol Reprod,2008,78(1):43-52.
- [18] 蒋秀敏. miR-483-5P 通过靶基因 ERK1 调控颗粒细胞增殖—凋亡平衡进而参与 PCOS 的发生机制的研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2015.
- [19] KARIMZADEH L,NABIUNI M,KOUCHESFEHANI H M,et al. Effect of bee venom on IL-6,COX-2 and VEGF levels in polycystic ovarian syndrome induced in Wistar rats by estradiol valerate [J]. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis,2013,19(1):32.
- [20] DAAN N M,KOSTER M P,DE WILDE M A,et al. Biomarker profiles in women with PCOS and PCOS offspring:a pilot study[J]. PloS one,2016,11(11):e0165033.
- [21] MALIQUEO M,SUNDSTRÖM POROMAA I,VANKY E,et al. Placental STAT3 signaling is activated in women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod,2015,30(3):692-700.
- [22] HUANG J,XIONG T,ZHANG Z,et al. Inhibition of the receptor for advanced glycation inhibits lipopolysaccha-

- ride-mediated High mobility group protein B1 and Interleukin -6 synthesis in human gingival fibroblasts through the NF- κ B signaling pathway [J]. Arch Oral Biol, 2019, 105: 81-87.
- [23] MERHI Z, KANDARAKI E A, DIAMANTI-KANDARAKIS E. Implications and future perspectives of AGEs in PCOS pathophysiology [J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(3): 150-162.
- [24] ROSENFELD R L, BARNES R B, EHLMANN D A, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(12): 6115.
- [25] SARKAR M, WELLONS M, CEDARS M I, et al. Testosterone levels in pre-menopausal women are associated with nonalcoholic fatty liver disease in midlife [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(5): 755 - 762.
- [26] TORCHEN L C, TSAI J N, JASTI P, et al. Hyperandrogenemia is common in asymptomatic women and is associated with increased metabolic risk [J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28(1): 106-113.
- [27] 吴海明. TNF- α 对卵泡内膜细胞睾酮分泌及细胞增殖的影响[J]. 吉林医学, 2015, 36(4): 605-606.
- [28] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway[J]. Sci STKE, 2007, 2007(407): cm8.
- [29] WANG F, ZHANG Z, WANG Z, et al. Expression and clinical significance of the HIF-1 α /ET-2 signaling pathway during the development and treatment of polycystic ovary syndrome[J]. J Mol Histol, 2015, 46(2): 173-181.
- [30] ACCILI D, ARDEN K C. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation [J]. Cell, 2004, 117(4): 421-426.
- [31] LEE S, DONG H H. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism [J]. J Endocrinol, 2017, 233(2): R67-R79.
- [32] LI N, WANG X, WANG X, et al. Upregulation of FoxO 1 signaling mediates the proinflammatory cytokine upregulation in the macrophage from polycystic ovary syndrome patients[J]. Clin Lab, 2017, 63(2): 301-311.
- [33] SATHYAPALAN T, ATKIN S L. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity [J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 758656.