

基于网络药理学及分子对接探讨“白芍-牡蛎”药对治疗多囊卵巢综合征的作用机制[△]

征 征^{1,2*}, 郁 悦^{1,2}, 刘庭秀^{1,3}, 杨靓靓^{1,3}, 王裕星⁴, 刘新敏^{1#}(1. 中国中医科学院广安门医院妇科, 北京 100053; 2. 中国中医科学院研究生院, 北京 100091; 3. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 4. 大连医科大学第二附属医院内科, 辽宁 大连 116023)



中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)11-1288-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.002

摘要 目的:运用网络药理学和分子对接方法,探讨“白芍-牡蛎”药对治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台、HERB 和 BATMAN-TCM 数据库筛选并获取白芍、牡蛎的主要活性成分及其作用靶点;通过 GeneCards 数据库收集 PCOS 疾病靶点,获取“白芍-牡蛎”药对治疗 PCOS 的预测靶点,建立药物-成分-靶点-疾病网络;通过 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,并采用 Cytoscape 软件进行可视化分析;使用 DAVID 数据库进行基因本体(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;最后通过 AutoDock 软件进行分子对接,并采用 PyMol 软件进行可视化分析。结果:通过筛选,共得到 15 个活性成分,排序居前 3 位的核心成分为山柰酚、β-谷甾醇和(+)儿茶素;筛选得到 71 个潜在作用靶点,其中包含白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)和蛋白激酶 B(Akt)1 等 11 个核心靶点;GO 富集分析主要集中于信号转导、膜整体组分和转录因子活性等方面;KEGG 分析主要富集在磷脂酰肌醇 3 激酶-Akt(PI3K-Akt)通路及神经活性配体-受体相互作用等;分子对接结果显示,“白芍-牡蛎”药对主要活性成分与核心靶点具有较好的结合活性,构象稳定。结论:“白芍-牡蛎”药对可通过作用于 IL-6、TNF 和 Akt1 等靶点及 PI3K-Akt 等通路对 PCOS 的相关基因表达、蛋白合成进行调控,从而降低 PCOS 患者的黄体生成素水平,缓解疾病相关症状,即通过多成分、多靶点、多通路的作用模式对 PCOS 起到治疗作用。

关键词 网络药理学;分子对接;白芍-牡蛎;多囊卵巢综合征;信号通路;作用机制

Mechanism of “Radix Paeoniae Alba-Concha Oyster” in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

ZHENG Zheng^{1,2}, YU Yue^{1,2}, LIU Tingxiu^{1,3}, YANG Liangliang^{1,3}, WANG Yuxing⁴, LIU Xinmin¹ (1. Dept. of Gynecology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 3. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 4. Dept. of Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116023, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the mechanism of “radix paeoniae alba-concha oyster” in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) by using network pharmacology and molecular docking method. **METHODS:** The main active components and targets of radix paeoniae alba and concha oyster were screened and obtained from traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), HERB and BATMAN-TCM databases. The disease targets of PCOS were collected by GeneCards, and the predicted targets of “radix paeoniae alba-concha oyster” drug pair in the treatment of PCOS were obtained, the drug-component-target-disease network was established. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed by String database and visualized by Cytoscape software. DAVID database was used for gene ontology (GO) and pathway enrichment analysis of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) functional enrichment analysis. The molecular docking experiment was verified by AutoDock software, and the visualization analysis was performed by PyMol software.

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81674011);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(No. CI2021A02404)

* 博士研究生。研究方向:中医药治疗多囊卵巢综合征。E-mail:zyzz0291@163.com

通信作者:主任医师,博士,博士生导师。研究方向:中医药治疗多囊卵巢综合征。E-mail:beijingliuxm@163.com

RESULTS: Through screening, a total of 15 active components were obtained, and the top 3 core components were kaempferol, beta-sitosterol, (+) catechin. Totally 71 potential targets were screened, including 11 core targets such as interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and protein kinase B (Akt) 1. GO enrichment analysis mainly focused on signal transduction, membrane components, transcription factor activities. KEGG analysis was mainly enriched in phosphatidylinositol 3 kinase-Akt (PI3K-Akt) pathway and neural active ligand-receptor interaction. Results of molecular docking showed that “radix paeoniae alba-concha oyster” had a good binding activity between the main active component and the core target, and the conformation was stable. **CONCLUSIONS:** “Radix paeoniae alba-concha oyster” can regulate the expression of PCOS related genes and protein synthesis by acting on targets such as IL-6, TNF, Akt1 and PI3K-Akt pathways, thereby reducing the LH value of PCOS patients and alleviating the disease-related symptoms, which plays a therapeutic role in PCOS through the action mode of multi-component, multi-target and multi-pathway.

KEYWORDS Network pharmacology; Molecular docking; Radix paeoniae alba-concha oyster; Polycystic ovary syndrome; Signaling pathway; Mechanism of action

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 为常见的女性生殖内分泌疾病, 发病率高达 15%~20%^[1], 且呈逐年升高趋势^[2]。目前, PCOS 发病机制不明, 可能涉及遗传因素、环境因素、氧化应激及慢性炎症等^[3-4]。PCOS 患者发病以高雄激素血症、卵巢多囊样变和排卵障碍为特征, 主要表现为月经稀发、闭经、不孕、多毛、痤疮、肥胖及胰岛素抵抗 (IR) 等, 长期患病可引发 2 型糖尿病、心血管疾病和子宫内膜癌等不良结局。西医治疗主要以口服药物为主, 但其不良反应较多, 且停药后易反复。近年来, 中医药治疗 PCOS 受到广泛认可, 2018 年《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[5] 认为中医药为该病的有效治疗手段。PCOS 患者多伴有黄体生成素 (LH) 水平升高, 中国中医科学院广安门医院刘新敏教授根据多年临证经验, 认为 PCOS 高 LH 血症多与肝阳上亢有关。PCOS 患者常情志不畅, 急躁易怒, 易引发肝火, 上扰清阳, 常眼干眼胀、失眠多梦; 内耗阴血, 则见月经稀发、闭经。故予以镇肝熄风汤加减治疗。其中“白芍-牡蛎”药对是处方的核心部分, 白芍酸甘, 可滋阴柔肝, 平抑肝阳; 牡蛎咸涩, 可收敛固涩, 重镇潜阳, 两药一酸一涩, 一柔一敛, 可有效降低 PCOS 患者的 LH 水平, 有助自主月经产生。现代药理学研究结果发现, 白芍有一定的抗炎、降糖作用^[6]; 牡蛎具有抗氧化、降糖、免疫调节作用^[7], 对 PCOS 慢性炎症、氧化应激状态及 IR 均可起到改善作用。本研究拟通过网络药理学及分子对接, 从基因、蛋白、通路等多角度探讨“白芍-牡蛎”药对治疗 PCOS 的机制, 为后续相关研究提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 “白芍-牡蛎”的活性成分及靶点提取

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)、HERB (<http://herb.ac.cn>)、BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 数据库获取白芍、牡蛎的主要活性成分及其作用靶点, 选取口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18 , 或 BATMAN-TCM 数据库中参数得分 ≥ 20 , $P < 0.05$, 或经文献检索^[8-9] 证实为核心成分的化合物作为药物活性成分予以初步纳入, 通过

TCMSP、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、BATMAN-TCM、中国知网 (<https://www.cnki.net/>) 及 PubMed (<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库对上述化合物的作用靶点进行查询, 去除无对应人类相关靶点的化合物, 作为“白芍-牡蛎”药对最终的活性成分, 并在 Uniprot 网站 (<https://www.uniprot.org/>) 将靶点名称转换为基因 ID, 对其靶点进行进一步提取与归类。

1.2 PCOS 疾病靶点预测及其与“白芍-牡蛎”的交互靶点采集

以“Polycystic ovarian syndrome”“PCOS”为关键词, 通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 收集 PCOS 疾病靶点, 获取“白芍-牡蛎”药对与 PCOS 的交互靶点, 得到“白芍-牡蛎”药对治疗 PCOS 的预测靶点, 并作韦恩图进行可视化分析。

1.3 “白芍-牡蛎”药对治疗 PCOS 的药物-成分-靶点网络构建

通过 Excel 软件整理药物-成分-靶点之间的联系, 将其导入 Cytoscape 软件, 建立药物-成分-靶点-疾病网络, 并选取其中度值排序居前 3 位的化合物作为“白芍-牡蛎”药对的核心活性成分。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

通过 STRING 数据库构建 PPI 网络, 去除游离节点, 并采用 Cytoscape 软件进行可视化分析, 选取度值 > 2 倍中位数的节点作为核心靶点。

1.5 基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因百科全书 (KEGG) 通路富集分析

使用 DAVID 数据库进行 GO 及 KEGG 分析, 得到富集的 GO 条目及 KEGG 通路后, 选取 $P < 0.05$, Count 值排序居前 10 位 (含并列第 10 位) 的 GO 条目/通路, 使用微生信作图网站分别作 Bar 图及气泡图, 进行进一步可视化分析。

1.6 分子对接验证

选取“白芍-牡蛎”药对中的核心活性成分以及 PPI 网络中得到的核心靶点进行分子对接验证。通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取核心活性成分的结

构,通过PDB 蛋白数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取核心靶点的蛋白结构,通过 PlayMolecule 网站 (playmolecule.com) 预测分子的活性口袋,最后使用 AutoDock 软件进行分子对接,获取各个对接方式所需的最低结合能,并使用微信网站作出对应的 Heatmap 以进一步可视化分析。选取最低结合能排序居前 5 位的药靶对接方式,通过 PyMol 软件进行分析,选取其中能够以较稳定氢键结合的对接方式作图,展示其氢键数目、距离及分子间相连接的氨基酸残基名称等对接细节。

2 结果

2.1 “白芍-牡蛎”的活性成分及靶点提取

最终筛选得到 15 个化合物,其中 9 个来源于白芍,6 个来源于牡蛎,见表 1。在 Uniprot 网站将靶点名称转换为基因 ID。去除重复靶点后,最终得到 117 个靶点,其中 89 个来源于白芍,30 个来源于牡蛎(两药有 2 个共同靶点)。

2.2 PCOS 疾病靶点预测及其与“白芍-牡蛎”的交互靶点采集

通过 GeneCards 数据库共获取到 3 142 个 PCOS 疾病作用靶点,将其与“白芍-牡蛎”药对的作用靶点取交集,发现 PCOS 与“白芍-牡蛎”药对共有 71 个共同靶点。

2.3 “白芍-牡蛎”药对治疗 PCOS 的药物-成分-靶点网络构建

将“白芍-牡蛎”药对的主要成分及其与 PCOS 的交互靶点导入 Cytoscape 软件,得到由 84 个节点及 102 条边构成的药

表 1 “白芍-牡蛎”的活性成分

Tab 1 Active components of “radix paeoniae alba-concha oyster”

成分编号	活性成分全称	靶点数目	来源药物
BS1	(+)-儿茶素	11	白芍
BS2	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-二萜-4,4,8,10,14-戊基-2,3,5,6,7,9-六氢-1H-环戊二烯非-15,16-二酮	2	白芍
BS3	β -谷甾醇	38	白芍
BS4	山柰酚	63	白芍
BS5	丁香香萜	1	白芍
BS6	芍药苷	4	白芍
BS7	谷甾醇	3	白芍
BS8	芍药吉酮	1	白芍
BS9	11 α ,12 α -环氧-3 β -23-二萜-28,12 β -内酯	3	白芍
ML1	铝	2	牡蛎
ML2	磷酸钙	12	牡蛎
ML3	硫酸钙	15	牡蛎
ML4	硅	3	牡蛎
ML5	镁	3	牡蛎
ML6	碳酸钙	1	牡蛎

物-成分-靶点网络,见图 1。图 1 中,橙色为药物,黄色为成分,成分图形面积与对应的靶点数目成正比,蓝色为靶点。其中,BS4(山柰酚,度值为 38)、BS3(β -谷甾醇,度值为 22)、BS1 [(+)-儿茶素,度值为 7] 为度值排序居前 3 位的化合物,即为“白芍-牡蛎”药对中的核心活性成分。

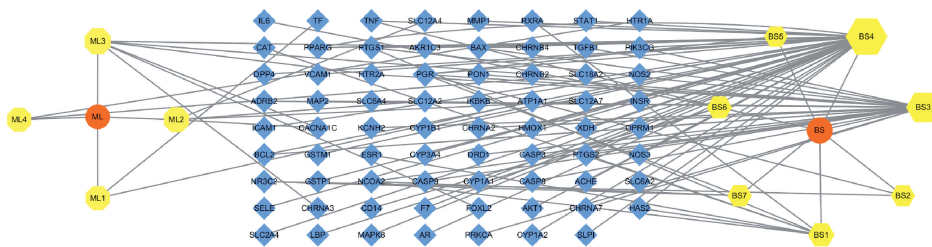


图 1 “白芍-牡蛎”药对治疗 PCOS 的“药物-成分-靶点”网络

Fig 1 “Drug-ingredient-target” network of “radix paeoniae alba-concha oyster” in the treatment of PCOS

2.4 PPI 网络构建

在 STRING 数据库中得到由 70 个节点及 463 条边构成的 PPI 网络,导入 Cytoscape 软件进一步可视化分析,见图 2。图 2 中,红色部分为核心靶点。分析得出 PPI 网络的度值中位数为 11,选取度值>2 倍中位数的节点作为核心靶点,共选取到 11 个核心靶点,见表 2。

2.5 GO 功能富集分析

通过 DAVID 数据库对相关靶点进行 GO 分析,共富集到 514 条 GO 条目。将 $P < 0.05$ 的 GO 条目进行进一步筛选,最终得到 264 条,包含生物过程(BP)相关 GO 条目 191 条,细胞组分(CC)相关 GO 条目 30 条,分子功能(MF)相关 GO 条目 43 条。选取排序居前 10 位(包含并列第 10 位)的条目,使用微生物作图网站(www.bioinformatics.com.cn) 对其进行可视化分析,Bar 图见图 3。BP 主要集中在信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子的转录负调控、细胞增殖负调控、蛋白磷酸化、凋亡过程的调控及负调控、细胞黏附、正向调节细胞迁移、离子跨膜运输、胞质钙离子浓度的正调控、血管生成的正向调节和蛋白质

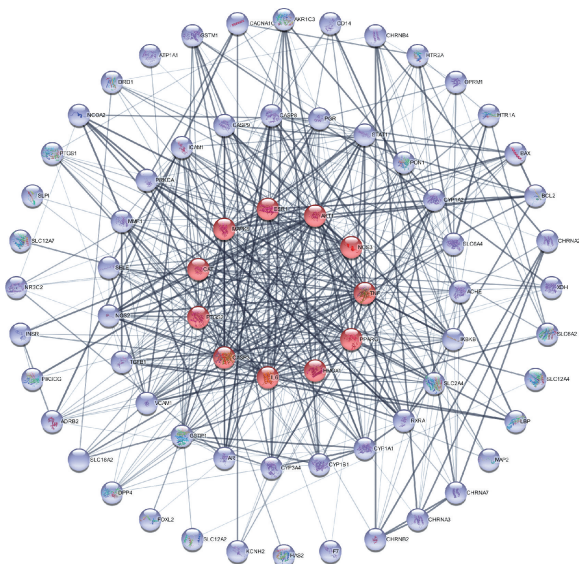


图 2 PPI 网络图

Fig 2 PPI network

表 2 核心靶点列表

Tab 2 List of core targets

靶点名称	靶点中文全称	度值
IL-6	白细胞介素 6	40
TNF	肿瘤坏死因子	39
Akt1	蛋白激酶 B	37
PTGS2	环氧合酶-2	32
PPARG	过氧化物增殖受体	31
CASP3	细胞凋亡蛋白酶-3	30
CAT	过氧化氢酶	29
ESR1	雌激素受体-1	29
NOS3	一氧化氮合成酶-3	25
HMOX1	血红素加氧酶-1	24
MAPK8	丝裂原激活的蛋白激酶-8	23

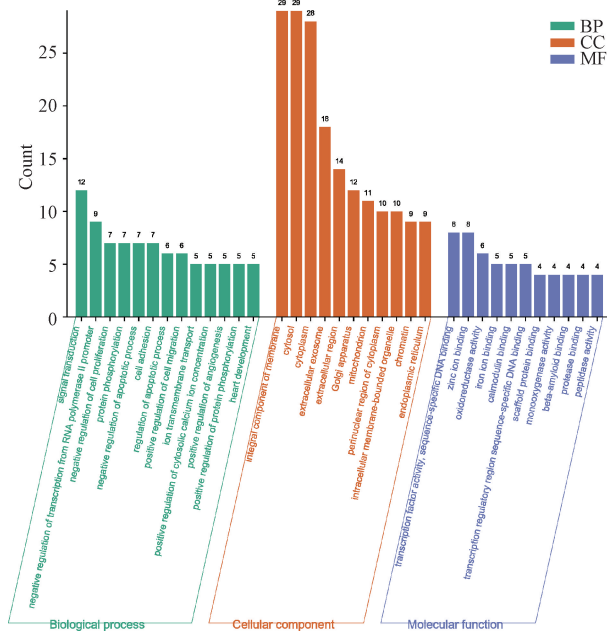


图 3 GO 功能富集分析

Fig 3 GO functional enrichment analysis

磷酸化的正向调节等方面;CC主要集中在膜整体组分、细胞质基质、细胞质、外泌体、高尔基体、线粒体、细胞质核周区、细胞内面细胞器、核染色质和内质网等方面;MF主要集中在转录因子活性、序列特异性 DNA 结合、锌离子结合、氧化还原酶活性、铁离子结合、钙调蛋白结合、转录调控区序列特异性 DNA 结合、Scaffold 蛋白结合、单氧酶活性、 β -淀粉样蛋白结合、蛋白激酶结合和肽酶活性等方面。

2.6 KEGG 通路富集分析

通过 DAVID 数据库对相关靶点进行 KEGG 分析,共富集到 126 条通路。将 $P < 0.05$ 的通路进行进一步筛选,最终得到 53 条通路。选取排序居前 10 位(包含并列第 10 位)的通路,进行可视化分析,气泡图见图 4。作用通路主要集中在磷脂酰肌醇 3 激酶-Akt(PI3K-Akt)通路、神经活性配体-受体交互作用、钙信号通路、cAMP 信号通路、cGMP-PKG 信号通路和 NOD 样受体信号通路等方面。

2.7 分子对接验证

选取“白芍-牡蛎”药对中的核心活性成分山奈酚、 β -谷甾

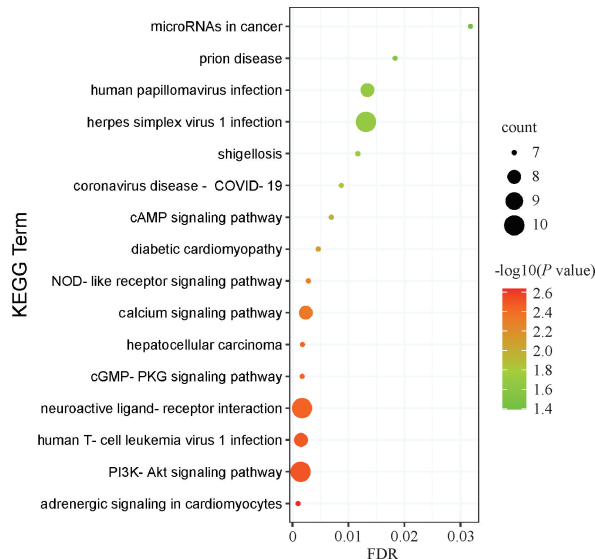


图 4 KEGG 通路富集分析

Fig 4 KEGG functional enrichment analysis

醇、(+)-儿茶素与 PPI 网络中得到的 11 个核心靶点,进行分子对接,分子对接热图见图 5,可见其结合能主要集中于 $-35 \sim -10$ kJ/mol,分子间结合较好。选取最低结合能排序居前 5 位的药靶对接方式,通过 PyMol 软件进行分析,选取其中能够以较稳定氢键结合的对接方式,分别为 β -谷甾醇-TNF、 β -谷甾醇-CAT,将其对接细节进行展示,见图 6—7。 β -谷甾醇可与 TNF 中的 TYR-151 氨基酸残基形成 1 个距离为 2.4 \AA 的氢键,与 CAT 中的 ARG-66 氨基酸残基形成 3 个距离分别为 2.3 \AA 、 2.3 \AA 和 2.6 \AA 的氢键。

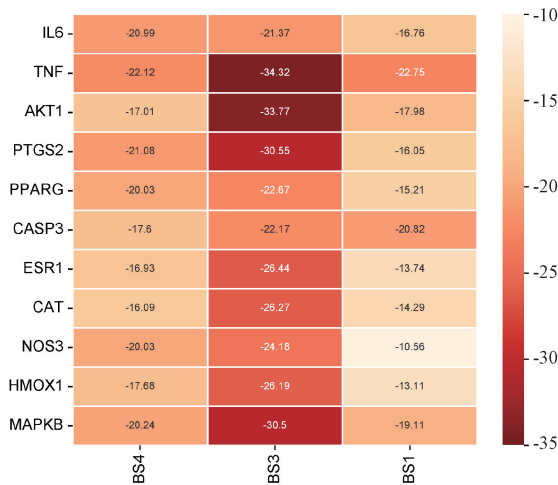


图 5 分子对接热图

Fig 5 Molecular docking heat map

3 讨论

“白芍-牡蛎”药对取自近代名医张锡纯《医学衷中参西录》中的镇肝熄风汤,刘新敏教授认为 PCOS 伴见高 LH 血症的患者多为肝肾阴虚,肝阳上亢,属上盛下虚态,使用白芍可补肝阴、柔肝体;牡蛎可敛肝阳、平肝风,两药相合,使上亢之阳得

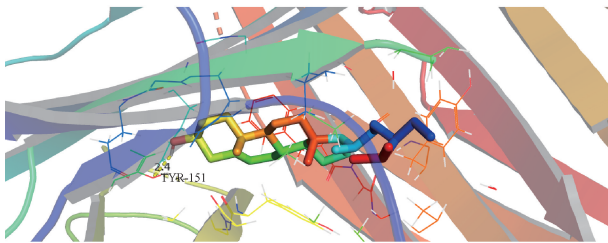


图 6 β -谷甾醇-TNF 分子对接细节

Fig 6 Detail of Beta-sitosterol-TNF molecular docking

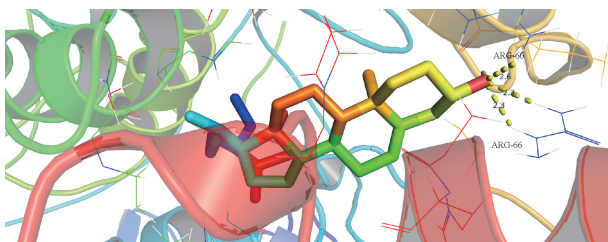


图 7 β -谷甾醇-CAT 分子对接细节

Fig 7 Detail of Beta-sitosterol-CAT molecular docking

以沉降,下竭之阴得以敛润,阴平阳秘,机体调和。

本研究通过网络药理学方法,发现山柰酚、 β -谷甾醇和(+)-儿茶素为“白芍-牡蛎”药对的核心活性成分。文献报道,慢性低度炎症状态、氧化应激在 PCOS 的发病过程中具有重要作用^[3-4]。研究表明,山柰酚具有抗氧化、抗炎、防治糖尿病以及抑制蛋白激酶等多方面的作用,可显著抑制脂质微粒系统中的还原型辅酶 II 或 Fe^{2+} 诱导的脂质过氧化,清除超氧化物阴离子,从而产生抗氧化应激作用^[10];其抗炎的作用机制主要包括调控炎症相关基因表达,抑制转录因子、黏附分子相关表达以及细胞中 PI3K 和 Akt 的磷酸化^[11],可改善 PCOS 患者的慢性炎症状态;降糖方面,山柰酚可提高脂肪细胞摄取葡萄糖的能力,有效降低小鼠空腹血糖和 IR,改善糖脂代谢紊乱,从而提高机体胰岛素敏感度,对 PCOS 所致 IR 可起到治疗作用^[12]。 β -谷甾醇具有明显的抗氧化活性,抗炎、降糖和降脂作用。研究显示, β -谷甾醇可增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,降低过氧化氢酶活性,清除羟自由基及超氧阴离子,从而抑制氧化应激反应的发生^[13];研究结果发现, β -谷甾醇可通过减少机体的 NO 合成而减少 IL-6、TNF- α 等炎症因子的分泌,从而达到抗炎效果^[14]; β -谷甾醇可通过下调 PI3K、Akt 的表达,对葡萄糖的吸收、脂肪的合成与分解发挥调节作用,故不仅可治疗 PCOS 导致的 IR,还可用于控制肥胖型 PCOS 患者的体重^[15]。儿茶素具有很强的清除自由基和抗氧化的作用,相较于(-)-儿茶素,(+)-儿茶素更能有效阻止杂环胺所致 DNA 氧化损伤^[16];儿茶素还能改善胰岛素敏感性,从而治疗 IR,并可加快脂代谢,促进脂肪分解,这对于 PCOS 患者的 IR、肥胖均可起到改善作用^[17]。

本研究在 PPI 网络构建中,筛选出 IL-6、TNF、Akt1、PTGS2、PPARG、CASP3、CAT、ESR1、NOS3、HMOX1 和 MAPK8 为“白芍-牡蛎”药对治疗 PCOS 的核心靶点。IL-6、TNF 作为炎

症相关因子,在 PCOS 的发生发展中,起到了较为关键的作用。IL-6 在 PCOS 患者体内表达水平升高,与高雄激素血症、肥胖和 IR 等表现关系密切^[18]。IL-6 可调节胰岛素受体底物-1 (IRS1) 以及激活 Akt,从而抑制胰岛素信号通路,最终导致 IR^[19]。研究结果发现,IL-6 可通过 Akt-信号转导及转录激活因子 3 信号通路使脂肪细胞增殖,从而导致 PCOS 患者超重、肥胖。IL-6 也是 PCOS 患者远期产生心血管疾病的危险因素之一^[20]。研究结果表明,TNF 是 PCOS 治疗中的潜在关键靶点之一,不仅参与了系统性炎症的发生、发展,还在黄体细胞和颗粒细胞的凋亡中发挥关键作用,TNF 的过高表达也是 PCOS 的特征性表现^[21]。研究结果发现,PCOS 大鼠血清 TNF- α 与睾酮水平呈正相关,且 TNF 可激活 PI3K-Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路下调胰岛素信号通路,促使 PI3K、Akt 等磷酸化 IRS1,从而抑制机体对葡萄糖的摄取,并导致机体对胰岛素敏感度下降,导致 IR 的发生^[22]。本研究的分子对接验证中, β -谷甾醇与 TNF 对接较好,或可说明“白芍-牡蛎”药对通过影响以上通路发挥作用。

本研究的 GO 功能富集分析结果发现,“白芍-牡蛎”药对主要通过调控信号转导、蛋白磷酸化、凋亡过程的调控及负调控、细胞黏附、离子跨膜运输、转录因子活性、序列特异性 DNA 结合和氧化还原酶活性等方面治疗 PCOS。KEGG 分析结果发现,PI3K-Akt 等通路为“白芍-牡蛎”药对作用的关键通路。研究结果显示,PI3K-Akt 信号传导可影响 PCOS 患者的卵泡发育及颗粒细胞功能,并且是 PCOS 患者产生糖耐量异常的主要机制,与 PCOS 所致 IR 关系密切^[23]。作为胰岛素信号传导的主要途径,课题组前期研究结果发现,中药可通过 PI3K-Akt 通路改善 PCOS 相关症状,提高患者胰岛素敏感性,从而治疗 PCOS 所致 IR^[24]。研究结果表明,PCOS 导致的 IR 可使胰岛素代偿性升高,而升高的胰岛素又可使 PCOS 患者促性腺激素释放激素和 LH 的分泌量及分泌频次显著升高,并可促进 LH 的活性。因此,通过治疗 PCOS 所致 IR,提高胰岛素敏感性,可起到降低 LH 水平的作用^[25]。

综上所述,“白芍-牡蛎”药对主要通过山柰酚、 β -谷甾醇和(+)-儿茶素等核心成分,作用于 IL-6、TNF 和 Akt1 等靶点及 PI3K/Akt 等通路,起到抗炎、抗氧化应激、增强胰岛素敏感性、降低 LH 水平等效果,从而治疗 PCOS。本研究为临床使用“白芍-牡蛎”药对治疗 PCOS 提供了基础依据,未来仍需进一步的细胞实验、动物研究以明晰结论,指导临床。

参考文献

- [1] JOHAM A E, NORMAN R J, STENER-VICTORIN E, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(9): 668-680.
- [2] SAFIRI S, NOORI M, NEJADGHADERI S A, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990-2019 [J]. Hum Reprod, 2022, 37(8): 1919-1931.
- [3] 李婧, 潘紫萌, 孙畅, 等. 氧化应激在多囊卵巢综合征中的作用机制及中医药治疗研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56

- (1): 96-101.
- [4] 张杏, 连方. 炎症细胞因子白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 1 在多囊卵巢综合征中作用机制及临床意义的研究进展[J]. 中国性科学, 2022, 31(1): 47-50.
- [5] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [6] 徐佳新. 白芍药性物质基础及质量标准研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [7] 叶贤英. 近江牡蛎多糖调节自噬对生殖氧化应激损伤的作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [8] 鲍善芬, WINDISCH W, KIRCHGESSNER M. 同位素稀释技术比较六种不同钙剂的生物利用度[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(6): 377-380.
- [9] 刘运锋. 白芍活性成分调控 P-gp 介导生物碱类成分跨血脑屏障转运机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [10] YUAN Y, ZHAI Y Y, CHEN J J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/Reoxygenation-Induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis[J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 923.
- [11] BIAN Y F, DONG Y Y, SUN J J, et al. Protective effect of kaempferol on LPS-induced inflammation and barrier dysfunction in a coculture model of intestinal epithelial cells and intestinal microvascular endothelial cells[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(1): 160-167.
- [12] EGBUNA C, AWUCHI C G, KUSHWAHA G, et al. Bioactive compounds effective against type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. Curr Top Med Chem, 2021, 21(12): 1067-1095.
- [13] KHAN Z, NATH N, RAUF A, et al. Multifunctional roles and pharmacological potential of β -sitosterol: emerging evidence toward clinical applications[J]. Chem Biol Interact, 2022, 365: 110117.
- [14] JAYARAMAN S, DEVARAJAN N, RAJAGOPAL P, et al. β -sitosterol circumvents obesity induced inflammation and insulin resistance by down-regulating IKK β /NF- κ B and JNK signaling pathway in adipocytes of type 2 diabetic rats[J]. Molecules, 2021, 26(7): 2101.
- [15] VASANTH K, MINAKSHI G C, VELU K, et al. Anti-adipogenic β -sitosterol and lupeol from moringa oleifera suppress adipocyte differentiation through regulation of cell cycle progression[J]. J Food Biochem, 2022, 46(8): e14170.
- [16] AHMADI S M, FARHOOSH R, SHARIF A, et al. Structure-antioxidant activity relationships of luteolin and catechin[J]. J Food Sci, 2020, 85(2): 298-305.
- [17] PÉREZ-TORRES I, CASTREJÓN-TÉLLEZ V, SOTO M E, et al. Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1786.
- [18] ZHUANG Z H, PAN X H, ZHAO K, et al. The effect of interleukin-6 (IL-6), interleukin-11 (IL-11), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and AKT signaling on adipocyte proliferation in a rat model of polycystic ovary syndrome[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7218-7227.
- [19] RUDNICKA E, SUCHTA K, GRYMOWICZ M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3789.
- [20] 田秦杰, 葛秦生. 实用女性生殖内分泌学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 250-274.
- [21] ABRAHAM GNANADASS S, DIVAKAR PRABHU Y, VALSALA GOPALAKRISHNAN A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(3): 631-643.
- [22] VAN DEN OEVER I A M, BANIAAMAM M, SIMSEK S, et al. The effect of anti-TNF treatment on body composition and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2021, 41(2): 319-328.
- [23] 高玥, 丁锦丽, 杨菁. PI3K/Akt 信号通路在多囊卵巢综合征发病中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(3): 563-568.
- [24] 贾凡, 赵红玉, 郑冬雪, 等. 半夏泻心汤加减治疗多囊卵巢综合征及胰岛素抵抗“异病同治”的网络药理学分析及实验验证[J]. 环球中医药, 2022, 15(5): 764-774.
- [25] MALINI N A, ROY G K. Influence of insulin on LH, testosterone and SHBG in various PCOS categories based on the mode of secretion of LH in relation to FSH levels[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2021, 17(3): 313-318.

(收稿日期:2022-11-16 修回日期:2023-03-14)

(上接第 1287 页)

- [24] BUTTURINI E, CARCERERI DE PRATI A, MARIOTTO S. Redox regulation of STAT1 and STAT3 signaling[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7034.
- [25] ZHANG Y, WANG Y Z, LI S J, et al. ITRAQ-based quantitative proteomic analysis of processed *Euphorbia lathyris* L. for reducing the intestinal toxicity[J]. Proteome Sci, 2018, 16: 8.
- [26] 王梁凤, 张小飞, 李慧婷, 等. 基于数据挖掘的芳香类中药治疗便秘高频次使用药对“陈皮-木香”网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2103-2114.
- [27] MAHURKAR-JOSHI S, RANKIN C R, VIDELOCK E J, et al. The colonic mucosal MicroRNAs, MicroRNA-219a-5p, and MicroRNA-338-3p are downregulated in irritable bowel syndrome and are associated with barrier function and MAPK signaling[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2409-2422. e19.
- [28] 姜海, 王小英, 李建明, 等. 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的Ⅱ期临床观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 100-103.
- [29] 徐国防, 赵岳, 冯军安, 等. 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的安全性及有效性研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(11): 112-114.
- [30] 马晶晶, 董冰. 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的临床观察[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 74-78.
- [31] 李军祥. 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的临床研究[J]. 中成药, 2016, 38(8): 1703-1707.

(收稿日期:2023-01-03 修回日期:2023-04-24)