

基于成分-靶点-通路网络联合 GEO 数据库比较调冲方与来曲唑治疗多囊卵巢综合征的潜在分子作用机制[△]

李娇月^{1*}, 马小娜², 沈希³, 梁海燕^{3#} (1. 北京中医药大学第三临床医学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学第三附属医院妇科, 北京 100029; 3. 中日友好医院妇产科, 北京 100029)



中图分类号 R984;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)07-0816-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.010

摘要 目的: 基于 GEO 数据库芯片挖掘、网络药理学和分子对接技术, 探讨国医大师许润三教授调冲方与来曲唑治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的作用机制。方法: 基于中药系统药理学数据库与分析平台, 获得调冲方的活性成分; 检索 Swiss Target Prediction 数据库, 获得调冲方和来曲唑的药物相关靶点。采用 GEO 数据库进行差异基因分析, 并通过 OMIM、GeneCards、DisGeNET 和 CTD 数据库获得 PCOS 疾病相关靶点, 并利用 Cytoscape 3.8.0 软件绘制药物-成分-靶点网络图。通过 STRING 数据库、Cytoscape 3.8.0 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用网络并筛选关键靶点, 之后基于 DAVID 平台进行基因本体(GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。利用 AutoDock Tools 对关键活性成分和核心靶点分子对接验证。结果: 筛选出调冲方活性成分 176 个, 特有靶点 467 个; 来曲唑特有靶点 69 个; 二者共同靶点 54 个。富集分析得到调冲方有 1 775 个 GO 条目, 190 条 KEGG 通路; 来曲唑有 344 个 GO 条目, 123 条 KEGG 通路; 二者共同有 309 个 GO 条目, 123 条 KEGG 通路。分子对接结果显示, 调冲方关键活性成分和来曲唑与核心靶点均具有较好的结合活性。结论: 调冲方和来曲唑治疗 PCOS 的靶点和通路既有共性, 也有差异; 二者能通过各自特有的靶点来控制 PCOS 的发生、发展。

关键词 调冲方; 来曲唑; 多囊卵巢综合征; 网络药理学; 分子对接

Comparison on Potential Molecular Mechanism of Tiaochong Decoction and Letrozole in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Based on Component-Target-Pathway Combined with GEO Database[△]

LI Jiaoyue¹, MA Xiaona², SHEN Xi³, LIANG Haiyan³ (1. The Third School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Gynecology, Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China; 3. Dept. of Obstetrics and Gynecology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Tiaoxiong decoction by Professor Xu Runsan combined with letrozole in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) based on the chip mining technology from the GEO database, network pharmacology and molecular docking technology. **METHODS:** The active components of Tiaoxiong decoction were obtained from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform. The Swiss Target Prediction database was searched to obtain the drug-related targets of Tiaochong decoction and letrozole. Differential gene analysis was performed on the GEO database, the targets related to PCOS were obtained from OMIM, GeneCards, DisGeNET, and CTD databases, and the network diagram of drug-component-target was drawn by using Cytoscape 3.8.0 software. The protein-protein interaction network was constructed by STRING database and Cytoscape 3.8.0, and the key targets were screened. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed based on the DAVID platform. The molecular docking of key active components and core targets was verified by using AutoDock Tools. **RESULTS:** There were 176 active components and 467 unique targets of Tiaochong decoction; there were 69 unique targets of letrozole, with 54 common targets of both. Enrichment analysis revealed that the treatment group had 1 775 GO entries and 190 KEGG pathways; letrozole had 344 GO entries and 123 KEGG pathways; and both groups shared 309 GO entries and 123 KEGG pathways. Molecular docking results showed that the key active components of Tiaochong decoction, letrozole and the core targets all had better binding activities. **CONCLUSIONS:** There are both commonalities

△ 基金项目: 中日友好医院高水平医院临床业务费专项 (No. 2022-NHLHCRF-LX-02-0117)

* 硕士研究生。研究方向: 中西医结合治疗妇科疾病。E-mail: 20230931797@bucm.edu.cn

通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 妇科肿瘤与妇科内分泌疾病。E-mail: 13611311360@163.com

and differences in the targets and pathways of Tiaochong decoction and letrozole in the treatment of PCOS, which can control the occurrence and development of PCOS through their own unique targets.

KEYWORDS Tiaochong decoction; Letrozole; Polycystic ovary syndrome; Network pharmacology; Molecular docking

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种在临床上以高雄激素血症、排卵障碍和卵巢多囊样改变为主要特征, 集生殖、代谢及心理障碍为一体的疾病, PCOS 的患病率为 8%~13%^[1], 约占无排卵性不孕病因的 75%^[2]。PCOS 不仅严重危害女性身心健康, 也不利于社会发展。对于有生育要求的 PCOS 患者, 临床上常首选来曲唑 (LE) 进行促排卵治疗^[3]。近年来, LE 在辅助生殖领域的应用广泛, 对卵泡的生长发育有一定帮助^[4]。然而, 长期应用可能会导致雌激素减少, 卵泡质量降低, 表现出“高排低孕”的弊端^[5]。调冲方是国医大师许润三教授治疗 PCOS 的经验方, 全方由淫羊藿、菟丝子、紫石英、熟地黄、柴胡、当归、白芍、生黄芪、丹参、益母草和羌活 11 味中药组成, 有补肾阳、益肾精、疏肝养血、调经促孕的功效, 但其治疗 PCOS 的具体机制尚待阐明。本研究通过 GEO 数据库芯片挖掘, 结合网络药理学和分子对接技术, 比较调冲方与 LE 治疗 PCOS 的有效活性成分、核心作用靶点以及相应信号通路, 以期为将来更深层次的机制研究及临床应用提供有力的思路和依据。

1 资料与方法

1.1 获取 LE 的基本信息和靶点

通过 DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>) 和 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swisstarget-prediction.ch/>), 获得 LE 基本信息和潜在作用靶点。

1.2 筛选调冲方的活性成分及潜在靶点

利用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>), 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 为筛选条件, 得到调冲方活性成分及对应靶点。

1.3 筛选 PCOS 差异基因

基于 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 以“polycystic ovarian syndrome”为关键词进行检索。借助 R 语言 limma conductor 3.58.1 软件包对数据集进行分析, 并绘制热图和火山图。

1.4 检索 PCOS 疾病靶点并获得交集靶点

以“polycystic ovarian syndrome”为关键词, 使用 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 和 CTD 数据库 (<https://ctdbase.org/>) 筛选 PCOS 疾病相关靶点。对“1.3”和“1.4”项下结果合并去重, 获得 PCOS 疾病靶点数据库, “调冲方-PCOS”“LE-PCOS”和“调冲方-LE-PCOS”的交集靶点。

1.5 构建药物-成分-靶点网络

将调冲方活性成分、LE 以及交集靶点导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 构建药物-成分-靶点网络。随后使用 Centiscape 2.2 插件, 计算调冲方活性成分的度值 (Degree)。

1.6 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络并筛选核心靶点

基于 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 分析“调

冲方-PCOS”“LE-PCOS”和“调冲方-LE-PCOS”交集靶点, 得到 PPI 网络, 导入 Cytoscape 3.8.0 软件进行可视化。借助 Centiscape 2.2 插件计算网络中节点的 Degree、中介中心性和接近中心性 3 个主要拓扑参数, 筛选核心节点。

1.7 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

运用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对“调冲方-PCOS”“LE-PCOS”和“调冲方-LE-PCOS”的交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。

1.8 分子对接验证

利用 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 检索并下载关键靶点的 3D 结构, 使用 PyMOL 2.5.8 软件去除水分子和配体以备用。从 PubChem 数据库获取药物活性成分的 sdf 文件, 并用 Open Babel 3.1.1 软件转换为 mol2 格式后导入 Auto Dock Tools 1.5.6 软件删除水分子并添加原子电荷、分配原子类型, 将所有柔性键默认可旋转, 保存为 pdbqt 文件。将处理后的活性成分与核心靶蛋白结构在 Auto Dock Tools 1.5.6 软件中进行对接实验, 调整 Grid 模块中对接盒子大小覆盖受体的所有活性位点, 采用 Local Search 算法进行计算、记录结合能, 导出最佳结合能构象并用 PyMOL 2.5.8 软件实现可视化。

2 结果

2.1 LE 的基本信息与针对 PCOS 的疾病靶点

LE 是一种口服非甾体芳香化酶抑制剂, 分子式为 $C_{17}H_{11}N_5$, 属于小分子药物, 获取 LE 针对 PCOS 的靶点 100 个。

2.2 调冲方的活性成分及靶点

调冲方共有 176 个活性成分, 4 044 个靶点, 见表 1。

表 1 调冲方药物活性成分及相关靶点

中药	化学成分/个	靶点/个
淫羊藿	23	562
菟丝子	11	410
熟地黄	2	34
柴胡	17	479
当归	2	69
白芍	13	365
黄芪	20	562
丹参	65	1 111
益母草	8	330
羌活	15	122
紫石英	—	—

注: “—”表示未获取该数据。

2.3 PCOS 差异基因的分析

通过检索, 选择数据集 GSE137684, 其中包含 12 例样本 (对照组 4 例, PCOS 组 8 例)。借助 R 语言分析, 以 $|\log FC| \geq 1$ 和 $P < 0.05$ 为筛选条件, 结果显示, PCOS 差异表达基因共有 3 984 个 (上调 2 535 个, 下调 1 449 个), 火山图见图 1。分别选取 $|\log FC|$ 排序居前的 20 位的上调、下调基因绘制热图, 见图 2。

2.4 PCOS 疾病靶点的筛选结果

以“polycystic ovarian syndrome”为关键词, 在 OMIM、

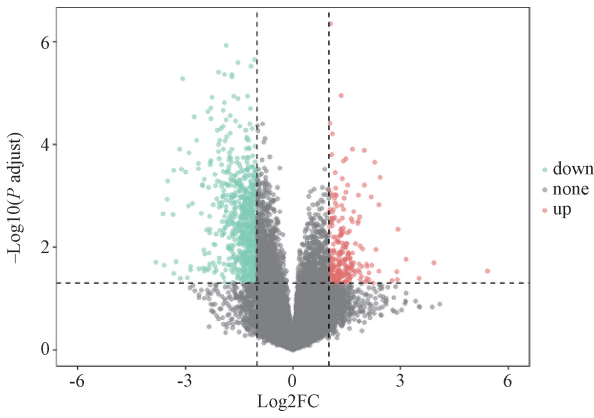


图1 火山图

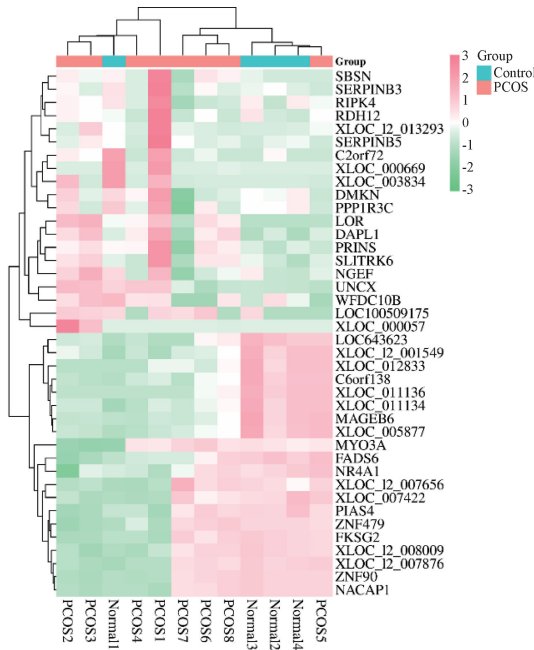


图2 热图

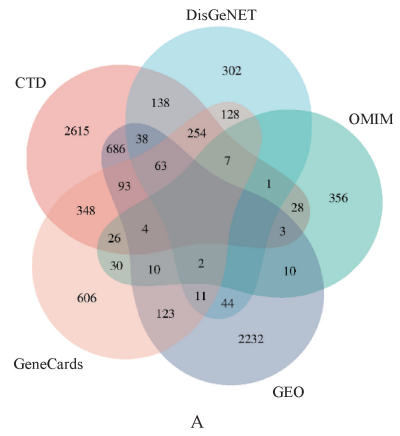
GeneCards、DisGeNET 和 CTD 数据库检索 PCOS 相关靶点。在 GeneCards 数据库中共获得 3 410 个靶点,由于其包含基因众多,仅纳入“Relevance Score” $\geq 7.706\ 075$ (中位数)的靶点,最终获得 1 705 个靶点;在 OMIM 数据库中共获得 477 个靶点;在 DisGeNET 数据库中共获得 988 个靶点;在 CTD 数据库中共获得 25 150 个靶点,选择纳入“Inference Score” ≥ 19.5 (2 倍中位数)的靶点,最终获得 4 304 个靶点;之后,纳入 GEO 数据库靶点,去重后获得 8 158 个 PCOS 靶点,见图 3(A)。调冲方与 PCOS 的交集靶点有 467 个,LE 与 PCOS 的交集靶点有 69 个,调冲方、LE 与 PCOS 交集靶点有 54 个,见图 3(B)。

2.5 药物-成分-靶点网络的构建

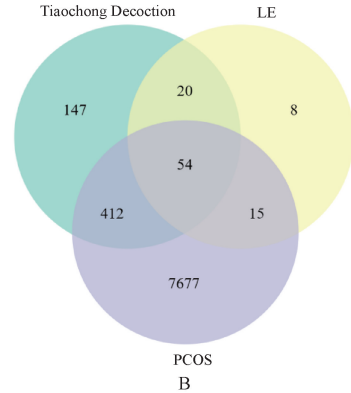
将 LE、调冲方药物和活性成分、疾病靶点及其相对应的关系导入 Cytoscape 3.8.0 软件中,建立药物-成分-靶点网络关系图,包含 818 个节点,4 266 条边,见图 4。调冲方中 Degree 值排序居前 5 位的活性成分节点见表 2。

2.6 核心靶点 PPI 网络的构建

调冲方映射到 PCOS 的靶点网络图共得到 463 个节点,



A



B

A. PCOS 交集靶点;B. 调冲方、LE、PCOS 交集靶点。

图3 韦恩图

表2 调冲方活性成分(Degree 值排序居前5位)

分子 ID	化学名称	中文名称	OB/%	DL	Degree 值
MOL000098	quercetin	槲皮素	46.43	0.28	757
MOL000422	kaempferol	山柰酚	41.88	0.24	370
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75	152
MOL000354	isorhamnetin	异鼠李素	49.60	0.31	148
MOL000006	luteolin	木犀草素	36.16	0.25	114

12 640 条边,筛选核心靶点 47 个;Degree 值排序居前 5 位的靶点为白细胞介素(IL)-6、肿瘤蛋白 p53(TP53)、蛋白激酶 B(Akt)1、转录因子 JUN(JUN)和 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2),见图 5(A)。LE 作用于 PCOS 靶点的 PPI 网络图有 64 个节点,361 条边,筛选核心靶点 7 个;Degree 值排序居前 5 位的靶点为半胱天冬酶-3(CASP3)、G1/S-特异性 Cyclin-D1(CCND1)、基质金属蛋白酶(MMP)-9、前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)、表皮生长因子受体(EGFR),见图 5(B)。调冲方、LE 治疗 PCOS 的交集靶点共有 51 个节点,271 条边,筛选调冲方、LE 共同核心靶点 5 个,即 EGFR、PTGS2、MMP-9、CCND1、CASP3,见图 5(C)。

2.7 GO、KEGG 分析

对调冲方特有靶点进行 GO 分析,得到 1 775 个条目,其中生物过程(BP)条目 1 317 个,细胞组分(CC)条目 162 个,分子功能(MF)条目 296 个;BP 条目主要涉及对异生物刺激的反应、蛋白质磷酸化、炎症反应等;CC 条目主要有质膜的组成部分、质膜、膜筏等;MF 条目主要有蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、相同蛋白结合等,见图 6(A)。KEGG 分析结果显示,共有 190 条信号通路,主要涉及癌症通路、TNF、磷脂酰

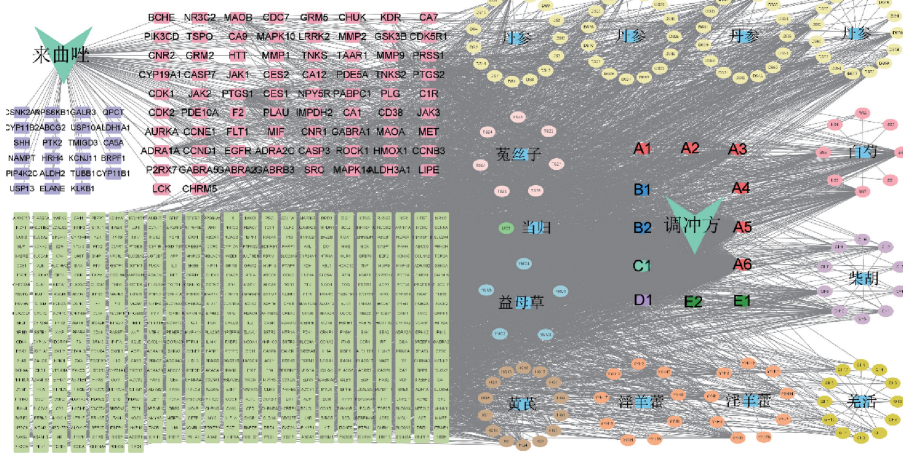
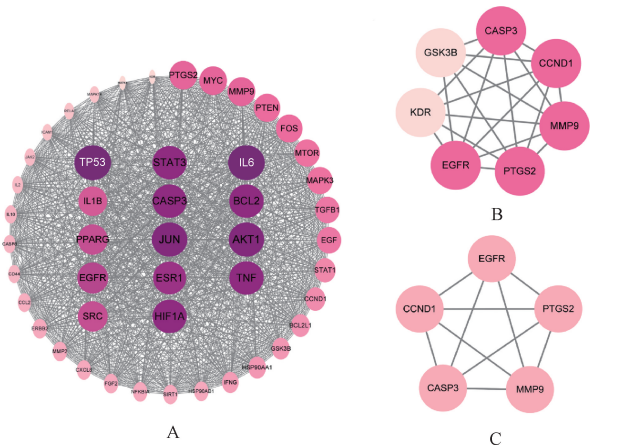


图 4 药物-成分-靶点网络图



A. 调冲方特有核心靶点; B. LE 特有核心靶点; C. 调冲方、LE 共有核心靶点。

图 5 PPI 网络

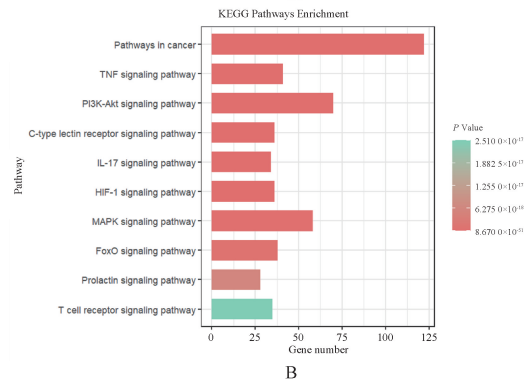
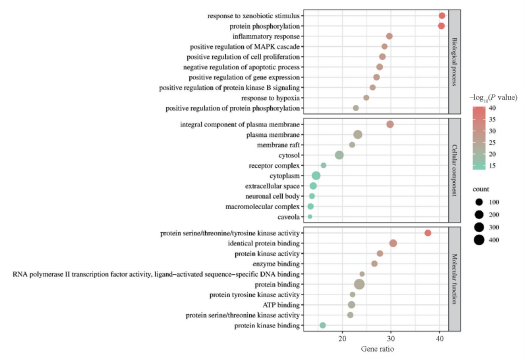
肌醇 3 激酶 (PI3K) -Akt 信号通路等, 见图 6(B)。

LE 特有靶点 GO 分析共得到 344 个条目, 其中 BP 条目 235 个, CC 条目 47 个, MF 条目 62 个; 根据 P 值, BP 条目主要为蛋白质磷酸化、对异生物刺激的反应等; CC 条目主要有膜筏、谷氨酸能突触、细胞膜等; MF 条目富集在蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白激酶结合、ATP 结合等, 见图 7(A)。KEGG 信号通路有 123 条, 主要为癌症通路、PI3K-Akt、IL-17 信号通路等, 见图 7(B)。

调冲方与 LE 共同靶点分析结果共得到 309 个 GO 条目, 包括 205 个 BP 条目, 49 个 CC 条目, 55 个 MF 条目; 根据 P 值, BP 条目富集在蛋白质磷酸化、对异生物刺激的反应、肽基丝氨酸磷酸化等; CC 条目主要富集在谷氨酸能突、膜小凹、膜筏等; MF 条目主要富集在蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等, 见图 8(A)。KEGG 分析共富集到 123 条相关信号通路, 主要为癌症通路、IL-17、催乳素、TNF、PI3K-Akt 信号通路等, 见图 8(B)。

2.8 分子对接

选择调冲方 Degree 值排序居前 5 位的活性成分 (槲皮素、山奈酚、 β -谷甾醇、异鼠李素、木犀草素) 与核心靶点 (IL-6、TP53、Akt1、JUN、Bcl-2) 进行分子对接; 将 LE 与 Degree 值排序



A. 调冲方特有靶点 GO 气泡图; B. 调冲方特有靶点 KEGG 条形图。

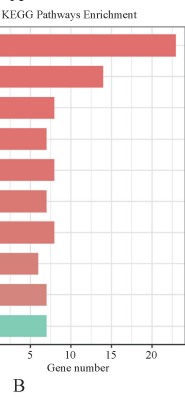
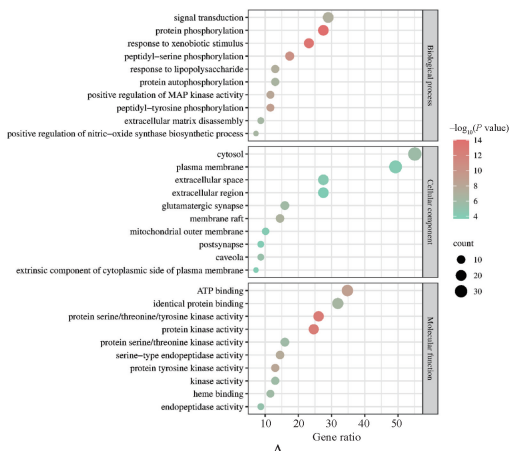
图 6 调冲方特有靶点富集分析

居前 5 位的核心靶点 (CASP3、CCND1、MMP-9、PTGS2、EGFR) 进行分子对接。结果显示, 结合能均 < -20.92 kJ/mol, 说明它们之间有良好的亲和力^[6]。对结合能进行热图打分, 见图 9。调冲方中 β -谷甾醇与 IL-6 的对接能量最高; LE 与 PTGS2 的对接能量最高。图 10—11 展示了调冲方、LE 与核心靶点的最佳对接图像。

3 讨论

3.1 活性成分

调冲方可能通过槲皮素、山奈酚、 β -谷甾醇、异鼠李素、木犀草素 5 个核心活性成分来治疗 PCOS。槲皮素^[7]、异鼠李素能减少闭锁卵泡, 有效改善性激素和内分泌状态^[8]。山奈酚能促进卵母细胞减数分裂^[9]。木犀草素能缩小卵巢体积, 改



A. LE特有靶点GO气泡图;B. LE特有靶点KEGG条形图。
图7 LE特有靶点富集分析

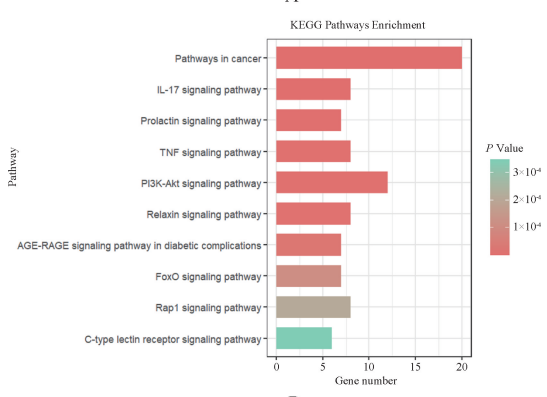
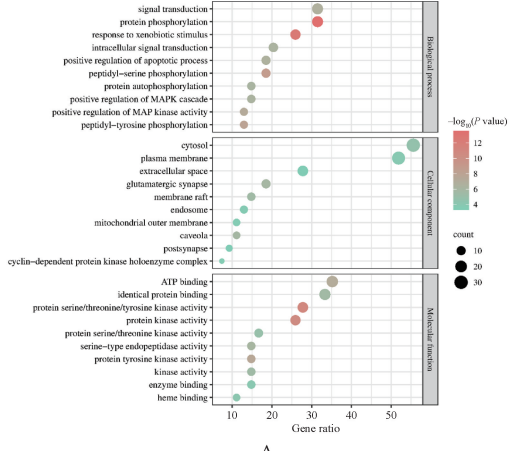
善胰胰岛素抵抗^[10]。 β -谷甾醇能发挥促卵巢颗粒细胞增殖作用^[11]。由此可见,调冲方中核心活性成分通过调节炎症、氧化应激、细胞凋亡等途径,改善卵巢细胞状态、激素和内分泌水平,对控制PCOS的发生、发展有潜在作用。

研究认为,LE可能从中枢和外周2个方面发挥促排卵作用。关于中枢调控,LE能显著降低雌激素水平,抑制其对下丘脑-垂体-卵巢轴的负反馈,从而产生更多的促卵泡生成素(FSH),诱导卵巢中卵泡的发育。对于外周影响,LE会阻断雄激素向雌激素转化,暂时的高雄激素环境会增加颗粒细胞中FSH受体的表达,增加了卵泡对FSH的敏感性,并促进胰岛素生长因子分泌;胰岛素生长因子与FSH协同作用,共同促进卵泡的生长和发育^[12]。

3.2 核心靶点

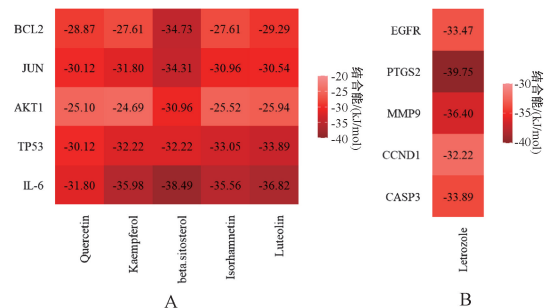
调冲方能通过IL-6、TP53、Akt1等特有关键靶点作用于PCOS。目前的研究证实,PCOS患者处于低度慢性炎症状态^[13]。IL-6作为炎症因子在PCOS患者体内会异常升高,不仅影响胰岛素敏感性和空腹血糖,还会增强雄激素活性,影响血清睾酮^[14-15]。TP53在凋亡的颗粒细胞(GCs)核中表达显著上调,这可能为PCOS的发病机制带来新的认识^[16]。Akt1存在于卵母细胞和GCs中,其表达水平与雄激素呈正相关^[17];其缺失会使卵母细胞和GCs之间“沟通错误”,从而减少GCs和成熟卵泡,增加闭锁卵泡,延长发情周期,最终导致生殖障碍^[18]。

LE能够通过CASP3、CCND1、MMP-9等特有关键靶点影响PCOS的发生、发展。PCOS患者存在卵泡募集过度活跃,选



A. 调冲方、LE共有靶点GO气泡图;B. 调冲方、LE共有靶点KEGG条形图。
图8 调冲方、LE共有靶点富集分析

图8 调冲方、LE共有靶点富集分析



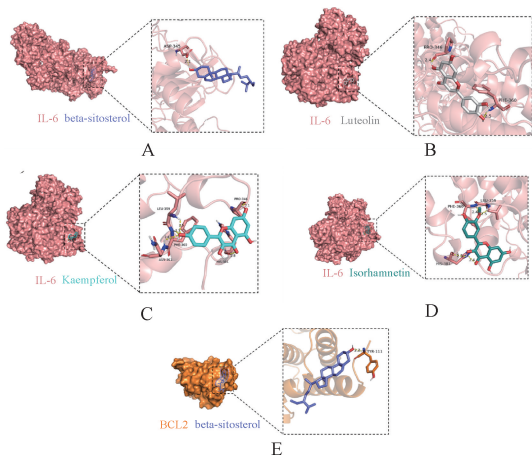
A. 调冲方;B. LE。
图9 分子对接结合能打分热图

择障碍,导致众多卵泡发育停滞。CASP3在细胞凋亡途径中扮演关键角色,参与黄体消退过程^[19]。CCND1能促进GCs的增殖和卵泡发育^[20]。

调冲方、LE的共同靶点为EGFR、PTGS2、MMP-9、CCND1、CASP3。GCs的存活决定了卵泡的命运^[21-22]。EGFR与GCs的扩增有关,并诱导卵母细胞分裂和排卵^[23]。卵丘细胞中的PTGS2对卵母细胞质量有重要影响^[24]。MMP-9可能影响卵巢组织重塑,参与卵泡闭锁^[25]。

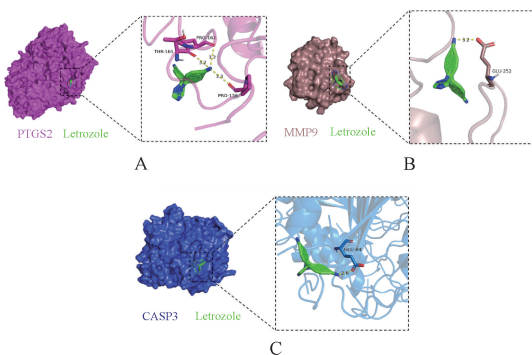
3.3 信号通路

调冲方和LE共性靶点富集分析发现,其主要涉及癌症通路、IL-17、催乳素、TNF、PI3K-Akt信号通路。PCOS患者罹患子宫内膜癌的风险增加^[26]。本研究发现,PCOS可能与子宫内



A. IL-6 与 β -谷甾醇; B. IL-6 与木犀草素; C. IL-6 与山柰酚;
D. IL-6 与异鼠李素; E. Bcl-2 与 β -谷甾醇。

图 10 调冲方分子对接图



A. LE 与 PTGS2; B. LE 与 MMP-9; C. LE 与 CASP3。

图 11 LE 分子对接图

膜癌有潜在的共同致病通路,值得后续探索。PCOS 患者卵泡液中的炎症因子 IL-17 水平升高,卵泡液是卵泡生长发育微环境的直接指标,反映卵母细胞的生长质量^[27]。因此,可以合理推测卵泡液中 IL-17 水平的失衡会导致排卵功能障碍。Yu 等^[8]建立 PCOS 大鼠模型时,观察到大鼠体内的 TNF 信号通路被激活,可见其与 PCOS 密切相关。PI3K-Akt 信号通路不仅与葡萄糖代谢相关,在调控 PCOS-胰岛素抵抗因素中发挥重要作用,还会影响卵泡的发育和卵母细胞质量^[28-31]。

对调冲方特有靶点进行 KEGG 富集分析,发现其能通过干预缺氧诱导因子(HIF)-1、丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路来调控 PCOS。HIF-1 信号通路可能参与了卵母细胞的分裂^[32]。不同组织中 MAPK 信号通路的异常激活可能导致 PCOS 女性卵巢雄激素分泌过多^[33]。LE 能通过特有的表皮生长因子受体家族(ErbB)信号通路来调控 PCOS。研究发现,ErbB4 及其信号通路能调节卵母细胞的激活,参与排卵^[34]。

综上所述,调冲方和 LE 可通过 EGFR、PTGS2、MMP-9 等共性靶点,癌症通路、IL-17、TNF、PI3K-Akt 等共同通路,调控糖脂代谢、炎症介质等机制,来影响 PCOS 的发生、发展。调冲方能干预 HIF-1、MAPK 信号通路来调控 PCOS,LE 则通过 ErbB 信号通路来调控 PCOS。本研究基于 GEO 数据库挖掘、网络药理学和分子对接技术,分析调冲方与 LE 治疗 PCOS 的潜在作用机制,为中药复方和西药药理与临床应用提供了理论基础。然而,

网络药理学的研究数据主要依赖于各大数据库,有时某些药物无法通过常规的数据筛选被纳入研究范围,如本研究并未检索到紫石英的活性成分,但这并不意味着紫石英在临床治疗 PCOS 方面没有疗效。后续有必要通过分子生物学和动物实验对结果进一步验证,以期为临床应用和药物研发提供思路与参考。

参考文献

- [1] TEDEE H J, MISSO M L, COSTELLO M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9): 1602-1618.
- [2] COSTELLO M F, EDEN J A. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2003, 79(1): 1-13.
- [3] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会, 张明敏. 多囊卵巢综合征中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(1): 5-18.
- [4] YU Q J, WANG Z H, SU F F, et al. Effectiveness and safety of aspirin combined with letrozole in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(4): 4632-4641.
- [5] FRANK S, LE Q K, KREMER J A, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 9(9): CD010287.
- [6] 黄弘博, 史大卓, 王培利, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨黄连素-丹参酮 II A 抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(22): 4051-4062.
- [7] MA C S, XIANG Q R, SONG G, et al. Quercetin and polycystic ovary syndrome[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1006678.
- [8] YU F, XUE Y F, ZHAO Y Y, et al. Isorhamnetin inhibits inflammatory response to alleviate DHEA-induced polycystic ovary syndrome in rats[J]. Gynecol Endocrinol, 2023, 39(1): 2183045.
- [9] SANTOS J M S, MONTE A P O, LINS T L B G, et al. Kaempferol can be used as the single antioxidant in the *in vitro* culture medium, stimulating sheep secondary follicle development through the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway [J]. Theriogenology, 2019, 136: 86-94.
- [10] HUANG Y, ZHANG X. Luteolin alleviates polycystic ovary syndrome in rats by resolving insulin resistance and oxidative stress [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 320(6): E1085-E1092.
- [11] 赵帅, 陈冬梅, 虎娜, 等. β -谷甾醇通过 PI3K/AKT 通路影响颗粒细胞增殖及凋亡[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(4): 339-344.
- [12] YANG A M, CUI N, SUN Y F, et al. Letrozole for female infertility[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 676133.
- [13] MANCINI A, BRUNO C, VERGANI E, et al. Oxidative stress and low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: controversies and new insights[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1667.
- [14] TARKUN I, CETINARSLAN B, TÜREMEN E, et al. Association between circulating tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and insulin resistance in normal-weight women with polycystic ovary syndrome[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2006, 4(2): 122-128.
- [15] 洪岭, 商宏恺, 滕晓明, 等. 白细胞介素 6 对雄激素活性的影响及在多囊卵巢综合征发病机制中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(3): 213-215.

- [16] SIDDAMALLA S, REDDY T V, GOVATATI S, et al. Influence of tumour suppressor gene (TP53, BRCA1 and BRCA2) polymorphisms on polycystic ovary syndrome in South Indian women [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 227: 13-18.
- [17] NEKOONAM S, NAJI M, NASHTAEI M S, et al. Expression of AKT1 along with AKT2 in granulosa-lutein cells of hyperandrogenic PCOS patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(4): 1041-1050.
- [18] BROWN C, LAROCCA J, PIETRUSKA J, et al. Subfertility caused by altered follicular development and oocyte growth in female mice lacking PKB alpha/Akt1[J]. *Biol Reprod*, 2010, 82(2): 246-256.
- [19] LUO J, QI Q R, CHEN Y M, et al. Effect of GnRH-antagonist, mifepristone and letrozole on preventing ovarian hyperstimulation syndrome in rat model[J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(2): 291-300.
- [20] ZHOU X F, HE Y T, LI N, et al. DNA methylation mediated RSP02 to promote follicular development in mammals [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 653.
- [21] MATSUDA F, INOUE N, MANABE N, et al. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries; regulation by survival and death of granulosa cells[J]. *J Reprod Dev*, 2012, 58(1): 44-50.
- [22] QUIRK S M, COWAN R G, HARMAN R M, et al. Ovarian follicular growth and atresia; the relationship between cell proliferation and survival[J]. *J Anim Sci*, 2004, 82 E-Suppl: E40-E52.
- [23] ZHANG J H, ZHAN L, ZHAO M Y, et al. Role of EGFR expressed on the granulosa cells in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 971564.
- [24] DA LUZ C M, DA BROI M G, DONABELA F C, et al. PTGS2 down-regulation in cumulus cells of infertile women with endometriosis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 35(4): 379-386.
- [25] RANJIBARAN J, FARIMANI M, TAVILANI H, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and MMP9/NGAL complex activity in women with PCOS[J]. *Reproduction*, 2016, 151(4): 305-311.
- [26] BARRY J A, AZIZIA M M, HARDIMAN P J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(5): 748-758.
- [27] XIANG Y, WANG H, DING H M, et al. Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis; a possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125, Part A: 111141.
- [28] WANG C X, CHEN X P, DING X Y, et al. Exendin-4 promotes beta cell proliferation via PI3k/Akt signalling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(6): 2223-2232.
- [29] MIONI R, CHIARELLI S, XAMIN N, et al. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8): 4089-4096.
- [30] NEGANOVA I, AL-QASSAB H, HEFFRON H, et al. Role of central nervous system and ovarian insulin receptor substrate 2 signaling in female reproductive function in the mouse [J]. *Biol Reprod*, 2007, 76(6): 1045-1053.
- [31] RESTUCCIA D F, HYNX D, HEMMINGS B A. Loss of PKB β /Akt2 predisposes mice to ovarian cyst formation and increases the severity of polycystic ovary formation *in vivo* [J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(3): 403-411.
- [32] SZYMANSKA M, SHRESTHA K, GIRSH E, et al. Reduced endothelin-2 and hypoxic signaling pathways in granulosa-lutein cells of PCOS women [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8216.
- [33] NELSON-DEGRAVE V L, WICKENHEISSER J K, HENDRICKS K L, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(2): 379-390.
- [34] VEIKKOLAINEN V, ALI N, DOROSZKO M, et al. Erbb4 regulates the oocyte microenvironment during folliculogenesis [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(17): 2813-2830.

(收稿日期:2024-05-02 修回日期:2024-08-06)

(上接第 815 页)

- [7] 蒋红霞, 陈婉君, 许炜炜, 等. 基于网络药理学研究厚朴温中汤治疗脾胃虚寒型胃病的潜在靶点和机制 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(9): 1764-1773.
- [8] 郭亚芳, 王佳琳, 张贵君, 等. 大黄、枳实、厚朴不同炮制品对小承气汤中药效组分的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(3): 456-463.
- [9] 钟凌云, 谭玲龙, 何平平. 3 种姜汁炮制后厚朴对大鼠胃黏膜损伤的抑制作用 [J]. *中成药*, 2018, 40(9): 2062-2065.
- [10] 房静远, 刘文忠, 李兆申, 等. 中国慢性胃炎共识意见 (2012 年, 上海) [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(1): 5-16.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 134.
- [12] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 唐旭东. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3060-3064.
- [13] ZHOU W, ZHANG H, WANG X, et al. Network pharmacology to unveil the mechanism of Moluodan in the treatment of chronic atrophic gastritis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153837.
- [14] YANG Y Y, LI K M, XU G F, et al. Clinical manifestation, lifestyle, and treatment patterns of chronic erosive gastritis: A multicenter real-world study in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(9): 1108-1120.
- [15] 徐小松, 黄芪建中汤辅助中药穴位贴敷治疗对脾胃虚寒型慢性胃炎患者胃肠动力指标、炎症因子的影响 [J]. *反射疗法与康复医学*, 2023, 4(14): 1-4.
- [16] 韩广明, 赵炜, 吕迎春. 温中和胃汤联合耳穴压豆对脾胃虚寒型慢性胃炎患者治疗疗效及对血清 VIP、MTL 水平的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(7): 92-96.
- [17] 严红梅, 代琳, 许丹, 等. 中西医结合治疗脾胃虚寒型慢性浅表性胃炎疗效及对外周血胃肠激素、T 淋巴细胞亚群、IL-8、IL-32、MCP-1 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(9): 156-159.
- [18] 段世锋, 刘彩霞. 厚朴温中汤加味治疗脾胃虚寒型慢性胃炎 43 例 [J]. *西部中医药*, 2016, 29(8): 98-99.
- [19] 李凤, 练志辉, 张浩怡, 等. 厚朴不同炮制品中挥发性成分比较 [J]. *西部中医药*, 2020, 33(7): 33-38.
- [20] 袁金凤, 乔艺涵, 彭诗涛, 等. 厚朴及其不同炮制品中挥发性成分 GC-MS 分析 [J]. *中成药*, 2019, 41(6): 1354-1357.
- [21] 潘小英. 温脾汤加味治疗脾胃虚寒型慢性浅表性胃炎 [J]. *实用中西医结合临床*, 2023, 23(5): 47-50.
- [22] 蔡平君, 强梦琴, 夏阳森, 等. 不同炮制条件对厚朴刺激性影响的 GC-MS 分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16): 197-206.

(收稿日期:2025-02-10 修回日期:2025-05-13)