

· 论著 ·

二陈汤对肥胖型多囊卵巢综合征和肥胖型不孕的“异病同治”研究

蔡孟成^a, 金永生^b, 俞超芹^c, 程 雯^c, 俞 瑾^c, 周 玲^c (海军军医大学: a. 基础医学院, b. 药理学系, c. 中医系, 上海 200433)

【摘要】 目的 探究二陈汤治疗肥胖型多囊卵巢综合征和肥胖型不孕的潜在机制, 为“异病同治”提供理论依据。方法 利用 TCMSP 数据库获取二陈汤的活性成分与靶点, 利用 Genecard 数据库获取肥胖型多囊卵巢综合征和肥胖型不孕的靶点。利用 Cytoscape 3.7.1 构建活性成分靶点网络, 利用 STRING 获取蛋白互作网络与核心靶点。利用 Cytoscape 3.7.1 与线上软件进行 GO 与 KEGG 富集分析。结果 获得二陈汤成分 125 个, 靶基因 218 个; 肥胖型不孕靶基因 2 783 个, 肥胖型多囊卵巢综合征靶基因 2 962 个。二陈汤治疗肥胖型不孕和肥胖型多囊卵巢综合征的共有靶基因 117 个, 体现了“异病同治”的原则; 潜在的活性成分包括槲皮素、山奈酚、柚皮素、黄芩苷和刺芒柄花素。蛋白互作网络示 STAT3、JUN、AKT1、MAPK3、MAPK1、MAPK14、IL-6 和 FOS 为“异病同治”的核心靶点。分子对接结果显示, 槲皮素、山奈酚等成分与 JUN 具有较好的结合能力。GO 与 KEGG 富集分析显示, AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、内分泌抵抗可能是二陈汤“异病同治”的关键通路。结论 二陈汤“异病同治”肥胖型多囊卵巢综合征和肥胖型不孕涉及相同靶点以及通路, 可为以后的实验研究提供参考。

【关键词】 痰湿; 不孕症; 多囊卵巢综合征; 分子对接; 网络药理学

【中图分类号】 R285.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2022)01-0020-08

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202105078

Study of ErChen decoction on the treatment of obesity polycystic ovary syndrome and obesity infertility

CAI Mengcheng^a, JIN Yongsheng^b, YU Chaoqin^c, CHENG wen^c, YU Jin^c, ZHOU Ling^c (a. School of Basic Medicine, b. School of Pharmacy, c. College of Traditional Chinese Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Objective To explore the potential mechanism of Erchen decoction in the treatment of obese polycystic ovary syndrome and obese infertility, in order to provide theoretical basis for “treating different diseases with same method”. **Methods** The active ingredients and targets of Erchen decoction were obtained from TCMSP database, and the targets of obese polycystic ovary syndromes and obese infertility were obtained from GeneCard database. Active ingredient-target network was constructed by Cytoscape 3.7.1, and protein-protein interaction network and core target were obtained from STRING. GO and KEGG enrichment analysis were performed by Cytoscape 3.7.1 and online software. **Results** 125 ingredients and 218 targets of Erchen decoction were obtained. There were 2 783 target genes for obese infertility and 2 962 target genes for obese polycystic ovary syndrome. Erchen decoction has a total of 117 target genes in the treatment of obese infertility and obese polycystic ovary syndromes, which proves the principle of “treating different diseases with same method”. Potential active ingredients include quercetin, kaempferol, naringin, baicalin and formononetin. PPI showed that STAT3, JUN, AKT1, MAPK3, MAPK1, MAPK14, IL-6 and FOS were the core targets of “treating different diseases with same method”. Molecular docking results showed that quercetin, kaempferol, etc. had good binding ability with JUN. GO and KEGG enrichment analysis showed that AGE-RAGE signaling pathway, IL-17 signaling pathway and endocrine resistance might be the key pathways for the “treating different diseases with same method” of Erchen decoction. **Conclusion** Erchen decoction treating “different diseases with same method” involves same targets and same pathways, which can provide reference for future experimental research.

【Key words】 phlegm-dampness; infertility; polycystic ovary syndrome; molecular docking; network pharmacology

【基金项目】 国家自然科学基金(81973896, 82004408); 上海市科学技术委员会科研计划项目(19401930200); 上海市青年科技英才扬帆计划项目(20YF1448600)

【作者简介】 蔡孟成, 2015 级中医八年制学员, Email: caimengcheng@126.com, Tel: 15821632617

【通信作者】 金永生, 副教授, 研究方向: 中药化学, Email: ysjnsmmu@163.com

“异病同治”是指不同的疾病,病机相同,采用相同的方法进行治疗。中医学认为肥胖型多囊卵巢综合征(obese polycystic ovary syndrome, PCOS)与肥胖型不孕(obese infertility, OI)是两种不同的疾病,但病因病机却相同,都是“恣于酒食”,致使“躯脂满溢,湿痰闭塞子宫”,辨证都可以辨为“痰湿阻滞证”。燥湿化痰是治疗痰湿证的重要法则。因此,利用燥湿化痰的方法治疗这两种疾病符合“异病同治”理论。二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,由半夏、陈皮、茯苓、甘草四味中药构成,具有燥湿化痰,理气和中的功效,是治疗痰湿证的基础方。近年来,随着网络药理学的深入,“异病同治”成为了中药现代化研究的重要方向:项昌培^[1]等研究了三七对糖尿病肾病、糖尿病脑病和糖尿病心肌病的“异病同治”;沈浮^[2]等研究了追风透骨胶囊对类风湿关节炎和骨关节炎“异病同治”;丁珊珊^[3]等进行了二陈汤治疗“慢性阻塞性肺病”、“多囊卵巢综合征”与“非酒精性脂肪肝”的“异病同治”研究。本文旨在利用网络药理学的方法探讨二陈汤“异病同治”肥胖型 PCOS 与肥胖型不孕的物质基础与作用机制,以期探讨二陈汤治疗肥胖型 PCOS 与肥胖型不孕的潜在机制。

1 材料与方法

1.1 中药活性成分及靶点获取

利用 TCMSP 数据库(<https://tcmsp.com/tcmssp.php>)以半夏、陈皮、茯苓、甘草为关键词进行检索,获取各药成分。再利用口服生物利用度(OB)≥30%以及类药性(DL)≥0.18 进一步筛选,获取各药中的潜在活性成分。根据得到的潜在活性成分,通过 TCMSP 数据库收集其靶点^[4]。

1.2 疾病靶点获取

利用 GeneCard(<https://www.genecards.org/>)与 OMIM 数据库(<https://omim.org/>)以 obesity、polycystic ovary syndrome、infertility 等为关键词进行检索,获得相应疾病靶点。将肥胖与不孕的靶点交集获得肥胖型不孕靶点(#1),将肥胖与 PCOS 靶点交集获得肥胖型 PCOS 的靶点(#2)^[5]。

1.3 化合物-靶点网络构建

将“1.1”项下二陈汤的靶点与“1.2”项下肥胖型不孕的靶点进行交集,得到#3;二陈汤与肥胖型 PCOS 的靶点进行交集,得到#4。#3 与#4 交集得到#5, #5 即为肥胖型不孕与肥胖型 PCOS 的公共靶点;#6=#3-#5 即为肥胖型不孕的独有靶点;#7=#4-#5 即为肥胖型 PCOS 的独有靶点。利用 Cytoscape

3.7.1 软件构建活性成分-靶点网络。

1.4 蛋白互作网络构建

利用 STRING(<https://www.string-db.org/>)构建蛋白互作网络,物种选择人类,相关度设置为>0.900,其余保持默认设置,得到蛋白互作网络图,图中节点代表蛋白,连线代表蛋白与蛋白间的相互作用关系,度值越高,说明蛋白越关键。最后下载蛋白互作关系文件(tsv 格式),并粘贴 KEGG 分析出的通路名称、基因比、P 值以及基因数目至 Excel 表格。

1.5 GO 及 KEGG 富集分析

利用 Cytoscape 3.7.1 软件中的 ClueGo 功能对公共靶点进行 GO 生物过程富集分析,P 值设定为<0.05,生物过程中至少包含 15 个基因,合并类似生物过程,保存结果,将结果可视化。将“1.4”项下 KEGG 的结果导入线上作图软件,选取与肥胖型不孕和肥胖型 PCOS 相关的通路绘制 KEGG 富集分析图,并根据 KEGG 富集分析结果从 KEGG 网站(<https://www.kegg.jp/>)上下载通路图,将二陈汤能够干预的靶点标记为红色。

1.6 分子对接

利用 Pubchem 数据库获取“1.3”项下得到度值较高活性成分的三维结构,保存为 SDF 格式,进一步利用 openbabel 转化为 PDBQT 格式。利用 PDB 数据库获取“1.4”项下得到的度值最高的蛋白的结构(PDB 格式),利用 Pymol 对该蛋白进行去配体操作,再利用 Autodock 软件进行去水、加氢、加电荷操作,保存为 PDBQT 格式。根据 PDB 数据库中配体的活性位点设置本次对接的活性位点,运行 Autogrid 与 Autodock 进行配体与蛋白的对接,并获得相应的结合能,最后利用 Pymol 将分子对接结果可视化。

2 结果

2.1 中药活性成分及靶点获取

从 TCMSP 数据库中,检索到半夏成分 116 个,陈皮成分 63 个,茯苓成分 34 个,甘草成分 280 个。根据 OB、DL 进行筛选,获取到半夏潜在活性成分 13 个,陈皮潜在活性成分 5 个,茯苓潜在活性成分 15 个,甘草潜在活性成分 92 个。共对应靶点 2 031 个,去除重复靶点后,获得靶点 218 个。

2.2 疾病靶点获取

利用 GeneCard 与 OMIM 数据库获得肥胖相关靶点 9 513 个,PCOS 靶点 4 797 个,不孕症靶点 4 171 个。肥胖与不孕症的交集靶点为 2 783 个,肥胖与 PCOS 交集靶点 2 962 个,见图 1。

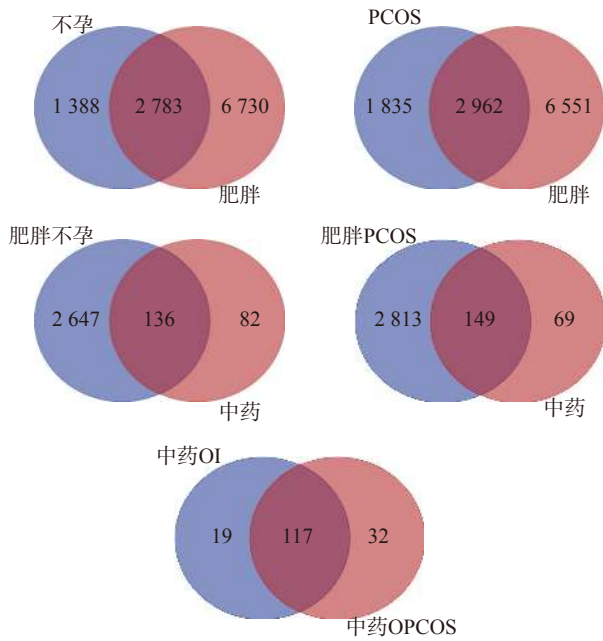


图 1 中药靶点与疾病靶点维恩图

2.3 活性成分靶点网络构建

肥胖与不孕的交集靶点为肥胖型不孕靶点

(#1), 肥胖与 PCOS 的交集靶点为肥胖型 PCOS 靶点(#2), 二陈汤与肥胖型不孕的交集靶点为 136 个(#3), 二陈汤与肥胖型 PCOS 的交集靶点为 149 个(#4), #3 和 #4 的交集靶点(#5)为 117 个, 二陈汤治疗肥胖型不孕的独有靶点为 19 个(#6), 二陈汤治疗肥胖型 PCOS 的独有靶点为 32 个(#7), 见图 1。节点代表成分或靶点, 边代表成分与靶点之间的相互作用关系, 某一个节点散发的边越多, 说明其度值越高, 在网络中占据重要地位。其中红色菱形代表二陈汤潜在活性成分, 绿色圆形代表肥胖型不孕与肥胖型 PCOS 的公共靶点, 蓝色圆形代表肥胖型不孕的独有靶点, 紫色圆形代表肥胖型 PCOS 的独有靶点, 见图 2。根据度值的大小由高到低进行排序, 度值排名前 5 名的药物为槲皮素、山奈酚、柚皮素、黄芩苷和刺芒柄花素, 其度值分别为 116、41、25、24、23, 度值排名前 5 的靶点包括前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)、雌激素受体 1(ESR1)、雄激素受体(AR)、过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPARG)和一氧化氮合酶 2(NOS2), 其度值分别

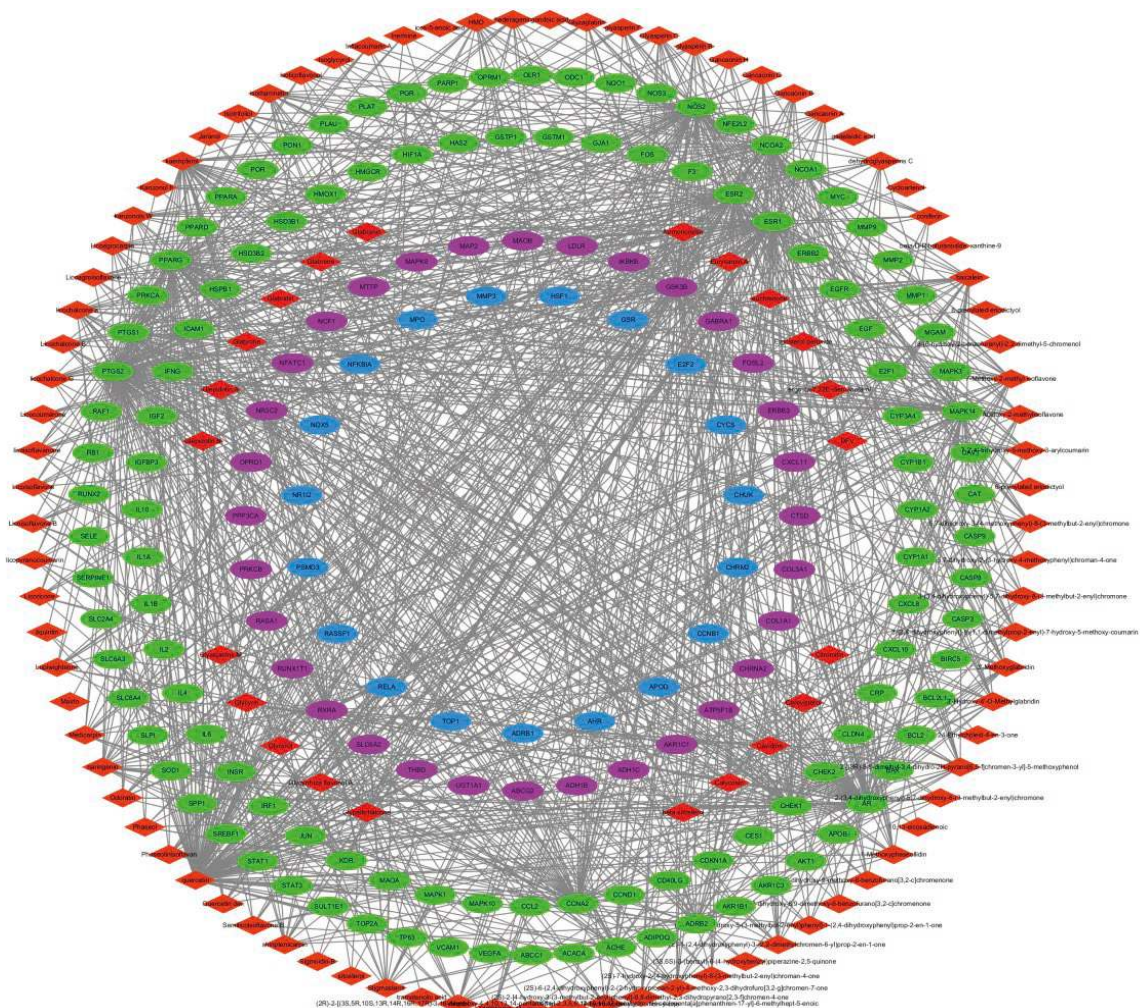


图 2 活性成分-靶点网络图

为 116、91、78、69、66。

2.4 蛋白质相互作用网络

将二陈汤治疗肥胖型不孕的 117 个靶点与二陈汤治疗肥胖型 PCOS 的 149 个靶点分别导入 STRING 软件,得到蛋白互作网络图。经过相关度>0.9 筛选后得到二陈汤干预肥胖型不孕的节点数为 123 个,边有 1 022 条,平均节点度值为 8.31;二陈汤干预肥胖型 PCOS 的节点数为 133 个,边有 1 086 条,平均节点度值为 8.17。将 STRING 软件导出的二陈汤治疗肥胖型不孕和二陈汤治疗肥胖型 PCOS tsv 格式文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行网络拓扑参数分析,选取度值大于 20 的节点作为关键节点进行可视化。其中圆圈半径越大、颜色越深表示该节点处于重要地位,连线越粗颜色越深代表两个节点的相关性越强。筛选得到二陈汤治疗肥胖型不孕的关键靶点包括 STAT3、JUN、AKT1、MAPK3、MAPK1、RELA、IL-6、MAPK14 和 FOS,见图 3A 和图 3B;二陈汤治疗肥胖型 PCOS 的关键靶点包括 STAT3、JUN、AKT1、MAPK3、MAPK1、

MAPK14、IL-6、MAPK8、FOS、EGFR 和 ESR1,见图 3C、图 3D。其中,STAT3、JUN、AKT1、MAPK3、MAPK1、MAPK14、IL-6 和 FOS 是二者共有靶点,表明这 8 个靶点可能是二陈汤治疗肥胖型不孕和肥胖型 PCOS“异病同治”的关键靶点。

2.5 GO 与 KEGG 富集分析

为了进一步探究二陈汤“异病同治”的作用机制,利用 Cytoscape 3.7.1 进行二陈汤治疗肥胖型 PCOS 和肥胖型不孕细胞对激素刺激的应答、细胞对有机环状化合物的应答等生物过程有关;二陈汤治疗肥胖型 PCOS 主要与细胞运动的调节、细胞对有机环状化合物的应答、对凋亡过程的调节等生物过程有关,见图 4,可见,二者具有相同的生物过程。KEGG 富集分析结果显示,二陈汤治疗肥胖型 PCOS 的靶点主要富集在 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂抵抗、内分泌抵抗等通路;二陈汤治疗肥胖型不孕的靶点主要富集在 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、内分泌抵抗、HIF-1 信号等通路,见图 5。

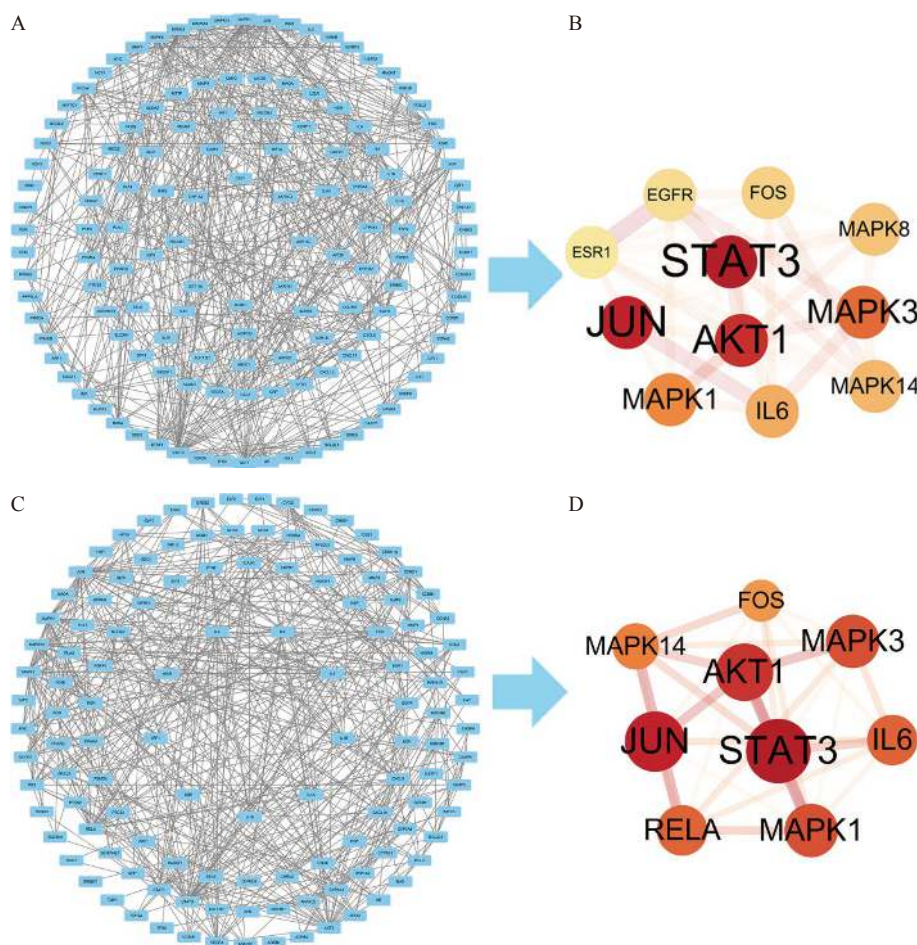


图 3 蛋白相互作用网络图

A、B.肥胖型 PCOS; C、D.肥胖型不孕。

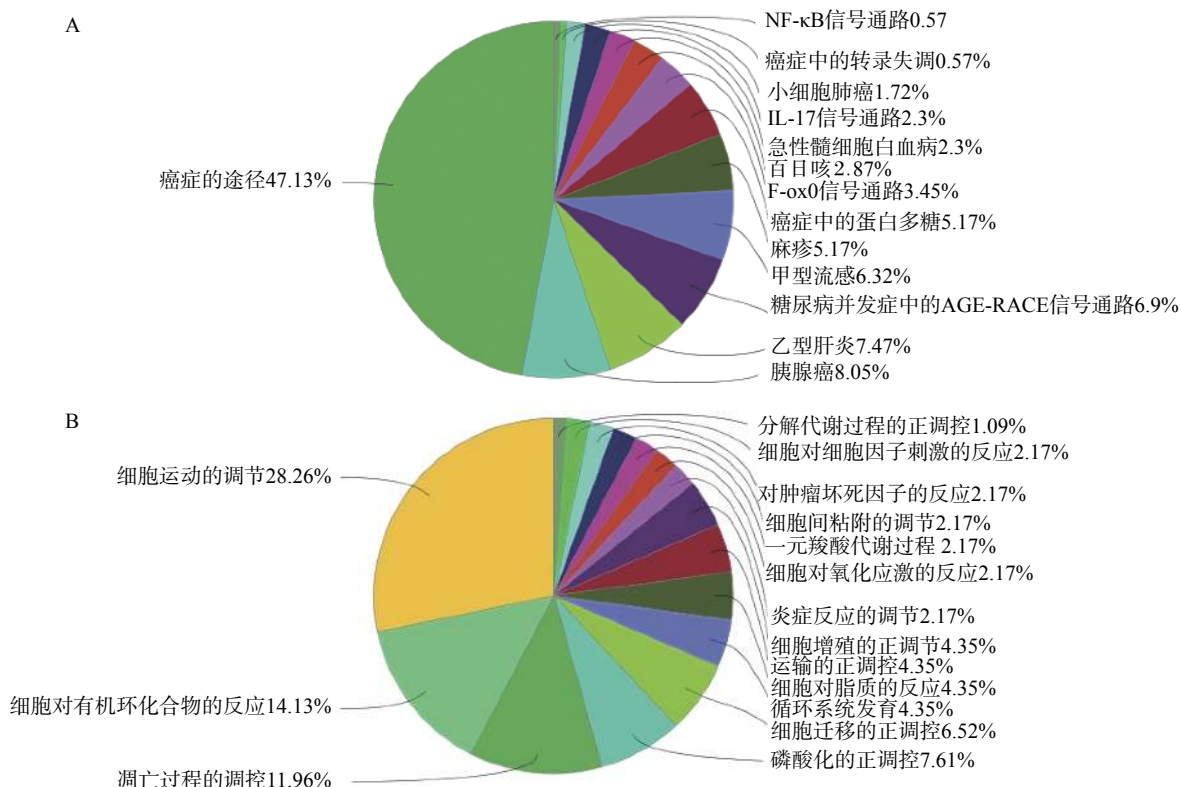


图 4 GO 富集分析

A.肥胖型不孕; B.肥胖型 PCOS。

AGE-RAGE 信号通路见图 6, 其中蓝色是二陈汤治疗肥胖型不孕的靶点, 红色是二陈汤治疗肥胖型 PCOS 的靶点。综上所述, 二陈汤治疗这两种疾病对应的靶点参与的生物过程与信号通路既存在相似性, 也存在差异性, 为二陈汤“异病同治”提供了理论依据。

2.6 分子对接结果

活性成分靶点网络图显示: 度值较高的成分包括槲皮素、山奈酚、柚皮素、黄芩苷和刺芒柄花素, 其 CAS 号分别为: 117-39-5、520-18-3、480-41-1、21967-41-9 和 485-72-3。蛋白互作网络图结果显示 STAT3 为度值最高的蛋白质, 但由于槲皮素、山奈酚等和 STAT3 的对接结果已被报道^[6-7]。因此, 本研究选择 JUN 蛋白作为对接受体, 其 PDB 数据库 ID 为 4y46, 将活性成分与蛋白质进行分子对接, 结果显示刺芒柄花素的结合能最强, 为 -6.02 kcal/mol, 其次为柚皮素, 结合能为 -5.41 kcal/mol, 山奈酚、黄芩苷、槲皮素的结合能类似, 分别为 -5.17 kcal/mol、-5.15 kcal/mol 和 -5.11 kcal/mol, 对接模式见图 7。

3 讨论

二陈汤中以半夏为君, 其性温燥重在化痰; 陈

皮理气, 治痰先治气, 与半夏相须为用; 茯苓为佐, 重在健脾渗湿, 因“脾为生痰之源”; 甘草为使, 合诸药而解百毒, 四药合用, 共奏燥湿化痰之功。现代研究表明, 加味二陈汤可以改善肥胖型 PCOS 患者卵巢多囊样改变、内分泌功能以及糖脂代谢^[8]; 还可帮助肥胖型不孕患者受孕^[9]。二陈汤对肥胖型 PCOS 与肥胖型不孕均具有明显疗效, 本研究采用网络药理学的方法对二陈汤“异病同治”进行探讨。

本研究表明槲皮素、山奈酚、柚皮素、黄芩苷等为二陈汤关键的活性成分, 这些活性成分均属于黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、调节免疫等作用。现代研究表明, 槲皮素可以明显降低肥胖型 PCOS 患者睾酮(T)与黄体生成素(LH)水平^[10], 从而改善 PCOS 高雄激素状态并促进患者排卵; 槲皮素还可以使不孕症患者芳香化酶表达降低^[11], 帮助患者排卵受孕。黄芩苷可以通过抑制炎症反应下调 caspase-3 减少颗粒细胞凋亡^[12], 抑制活性氧产生减少卵母细胞凋亡^[13], 发挥治疗作用。山奈酚对于肥胖型 PCOS 和肥胖型不孕亦具有改善作用, 山奈酚是一种天然的孕酮受体调节剂, 可以在体内外激活孕酮受体信号^[14]; 同时山奈酚改善胰岛素抵抗可以调控肥胖型 PCOS 患者的糖脂代谢^[15]。

从靶点上看, STAT3、JUN、AKT1、MAPK3、

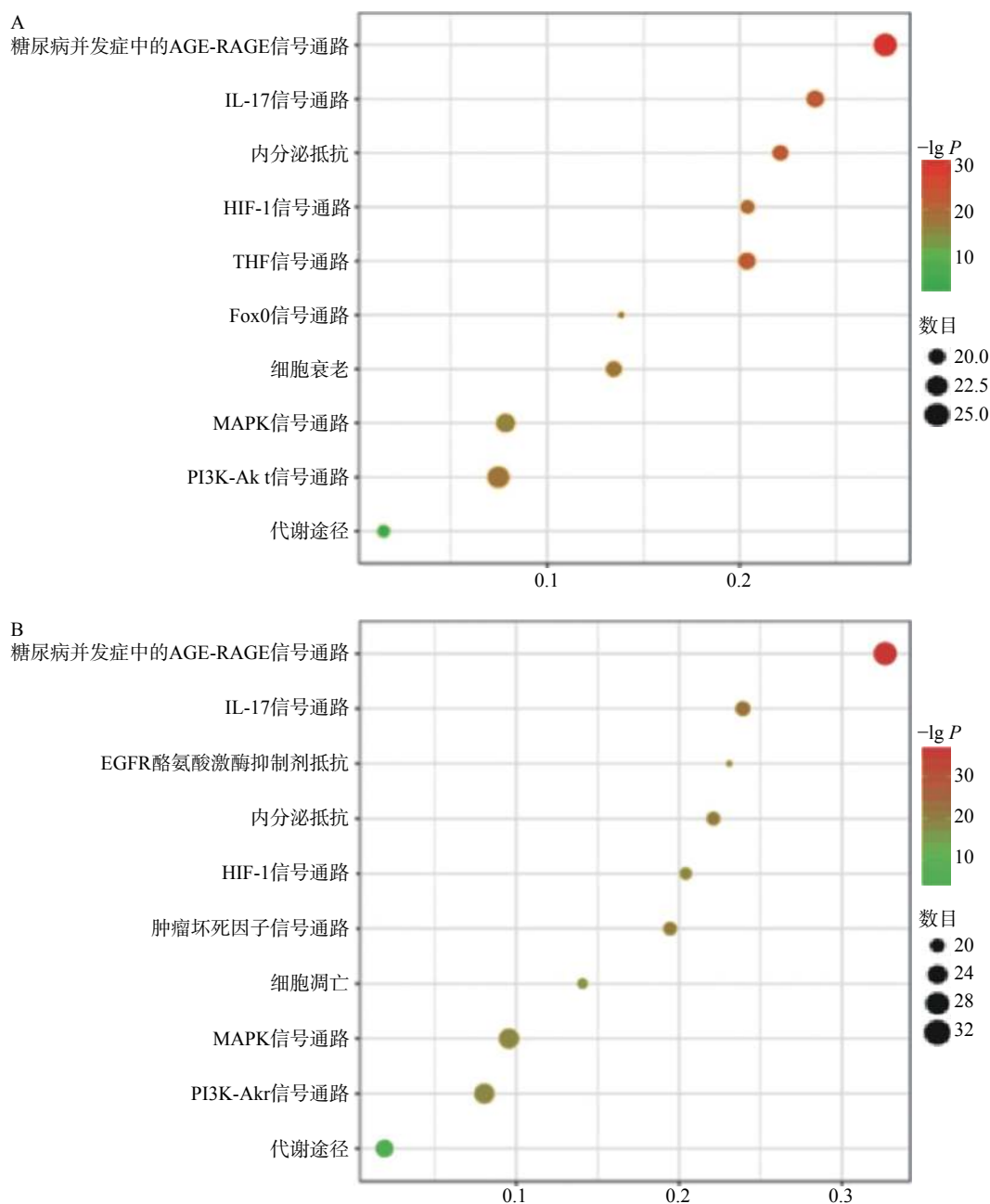


图 5 KEGG 富集分析
A.肥胖型不孕; B.肥胖型 PCOS。

MAPK1、MAPK14、IL-6 和 FOS 是二陈汤“异病同治”的关键靶点,以 STAT3、JUN、MAPK1 最为重要。STAT3 在细胞的生长与死亡中起到关键作用,其主要受到细胞因子和生长因子的调节。IL-6 是一种细胞因子,在 IL-6 的作用下可以使 STAT3 磷酸化激活,从而介导下游的细胞生物过程。研究表明当归水提物可以降低 p-STAT3 从而降低激素水平与炎症反应^[16];肌醇可以通过降低 p-STAT3 改善卵巢组织的胰岛素抵抗状态^[17]。也有研究表明右归胶囊可以通过 JAK2/STAT3 通路改善高龄不孕患者的体外受精结局^[18]。可见,STAT3 是二

陈汤“异病同治”的关键靶点。MAPKs 是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者,能被不同的细胞外刺激,如细胞因子、神经递质、激素等激活,MAPK/ERK 途径的异常激活,导致胰岛素信号传导系统破坏,进而出现胰岛素抵抗^[19]。左归丸可以通过抑制 MAPK/ERK 通路中相关重要因子的基因表达,改善 PCOS 大鼠的胰岛素抵抗和卵巢多囊样改变^[20];补肾化痰法可以经 APN/p38MAPK 信号通路,改善肥胖型 PCOS 的糖脂代谢紊乱^[21]。JUN 是 MAPK 信号通路中的重要分支,它在细胞周期、生殖、凋亡、细胞应激等多种生理和病理过程中发

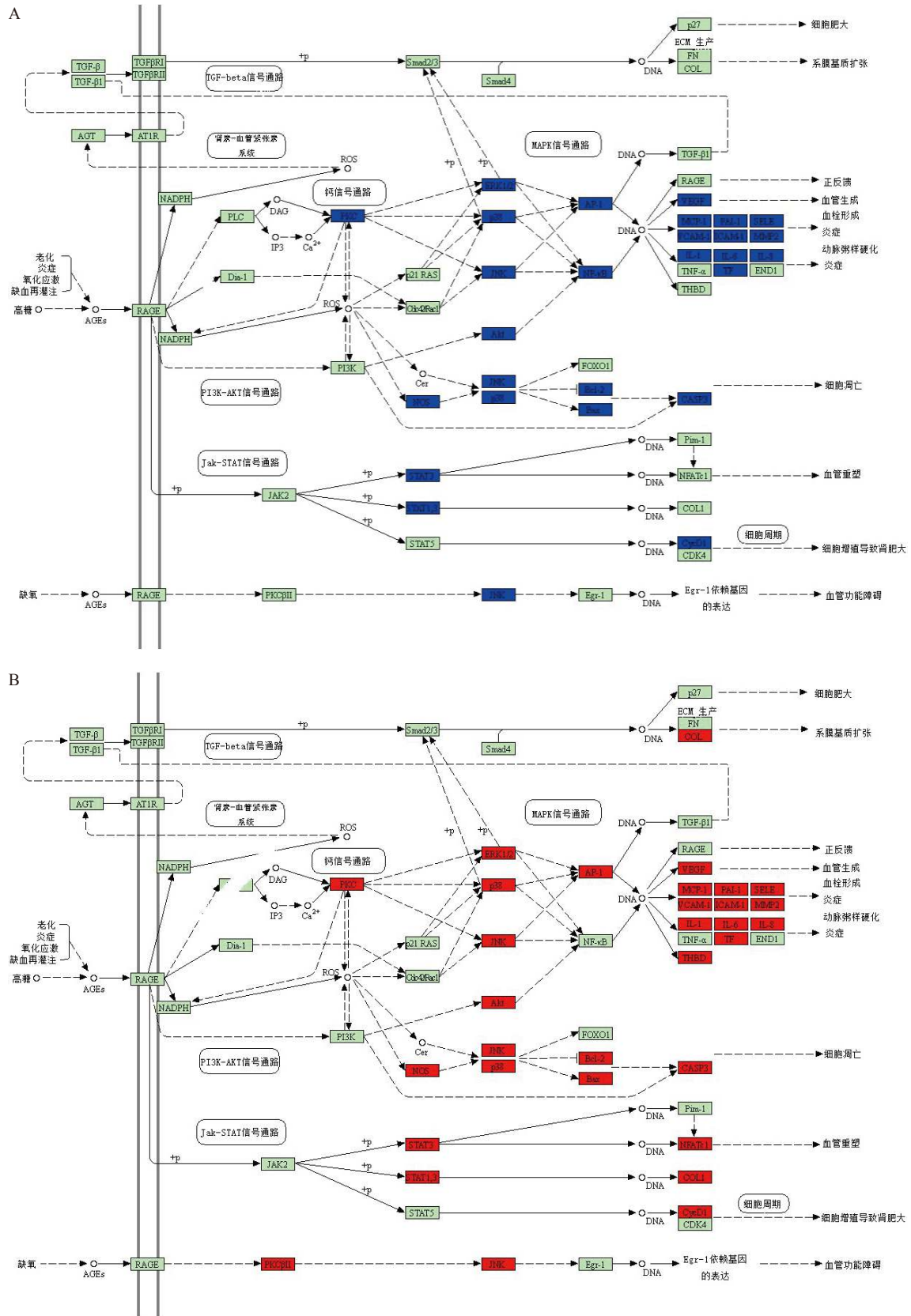


图6 AGE-RAGE 信号通路图

A.肥胖型不孕; B.肥胖型PCOS。

挥重要作用。研究表明,脱氢表雄酮下调尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)/uPAR 通过 JNK 信号通路提高 p-c-Fos、p-c-Jun 的表达,促进滋养层细胞迁

移和侵袭,改善卵巢功能,从而起到治疗 PCOS 型不孕的作用^[22]。

GO 与 KEGG 富集分析表明,二陈汤“异病同

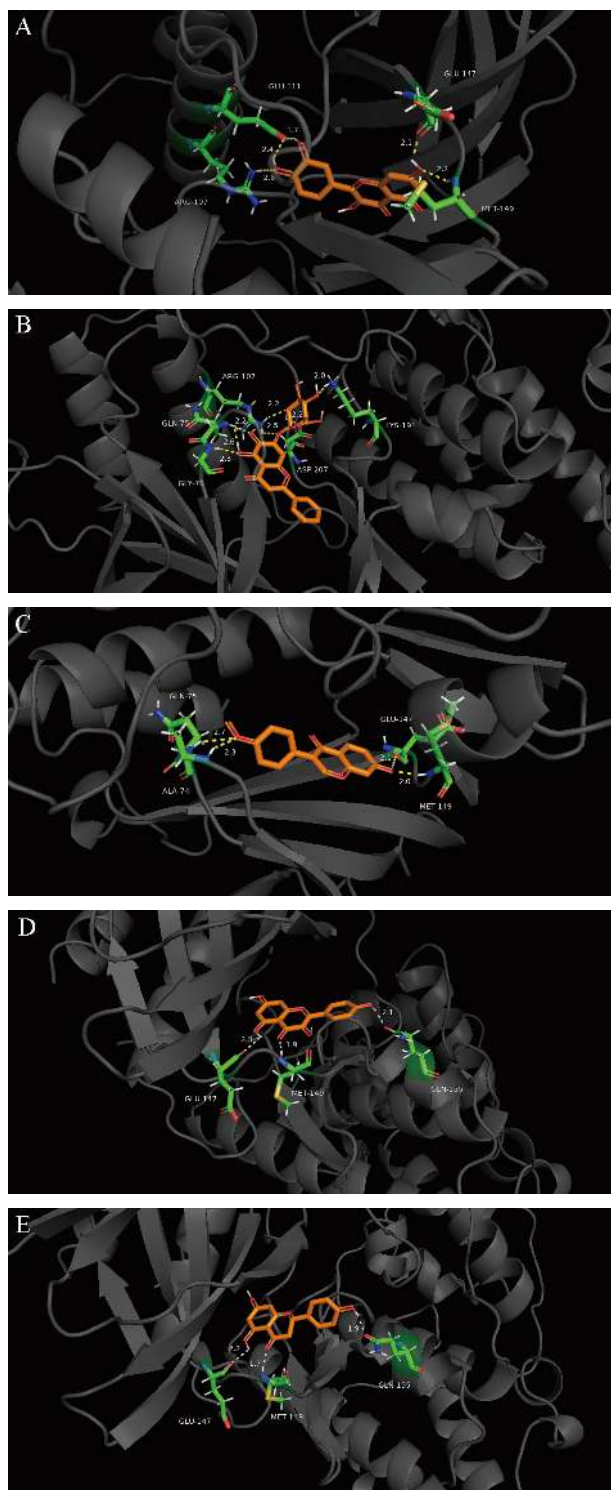


图 7 槲皮素 (A)、黄芩苷 (B)、刺芒柄花素 (C)、山奈酚 (D) 和柚皮素 (E) 与 JUN 对接模式图

治”的靶点主要富集在炎症、糖脂代谢、内分泌等信号通路。最新医学研究显示,PCOS 是一类慢性炎症相关性疾病,这种炎症不同于细菌或病毒感染的急性炎症,是一种长期存在的免疫性炎症,通常以 IL-6、CRP、TNF- α 等水平反映机体的免疫状态^[23]。目前研究普遍认为当机体处于炎症状态时,炎症因子水平增加并激活几条重要的炎症信号通路,例

如 JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路以及 NF-kBp65 信号通路等,这些炎症信号通路与胰岛素信号通路之间通过交叉对话促使胰岛素受体底物-1(INS-1)、INS-2 等分子的表达或活性受到抑制,诱导胰岛素抵抗的产生^[24];而胰岛素抵抗又进一步通过抑制胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)基因转录或抑制肝脏性激素结合球蛋白(SHBG)合成等途径刺激雄激素合成信号转导亢进,最终导致高雄激素血症的产生。

综上所述,网络药理学结果表明,二陈汤“异病同治”肥胖型 PCOS 与肥胖型不孕的成分主要包括槲皮素、山奈酚、黄芩苷,“异病同治”的靶点为 STAT3、JUN、AKT1、MAPK3、MAPK1、MAPK14、IL6 和 FOS,炎症通路、糖脂代谢通路、内分泌通路是二陈汤异病同治的关键因素,这为中医药治疗慢性低度炎症,改善胰岛素抵抗,调整月经周期提供了理论依据。

【参考文献】

- [1] 项昌培,周瑞,张晶晶,等.三七对糖尿病肾病、糖尿病脑病和糖尿病心脏病“异病同治”的网络药理学作用机制分析[J].中国中药杂志,2021,46(10):2424-2433.
- [2] 沈浮,沈乐乐,卢敏,等.基于网络药理学及分子对接技术探讨追风透骨胶囊对类风湿关节炎和骨关节炎“异病同治”的潜在分子机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(10):3526-3537.
- [3] 丁珊珊,康洁,黄益清,等.基于网络药理学的二陈汤“异病同治”机制研究[J].福建中医药,2020,51(6):51-56.
- [4] 蔡孟成,俞超芹.基于网络药理学与分子对接技术的荆银合剂干预新型冠状病毒肺炎的作用机制研究[J].第二军医大学学报,2021,42(3):261-269.
- [5] 蔡孟成,金永生,俞超芹,等.苍附导痰汤治疗肥胖型多囊卵巢综合征的网络药理学研究[J].数字中医药,2020,3(3):148-162.
- [6] 李慧.四妙勇安汤及活性成分体内代谢与抗炎作用机制研究[D].北京:北京中医药大学,2020.
- [7] 朱晓芹,刘志强,王博龙.基于生物分子网络和分子对接研究槲皮素抗宫颈癌的机制[J].天然产物研究与开发,2020,32(1):23-31.
- [8] 王德军,李路凯,张辉.加味二陈汤对肾虚痰湿型多囊卵巢综合征患者卵巢多囊肿样改变、内分泌及代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(24):190-195.
- [9] 郭锦,芦少敏.芦少敏主任医师治疗肥胖型不孕的经验总结[J].中医临床研究,2020,12(34):64-66.
- [10] KHORSHIDI M, MOINI A, ALIPOOR E, et al. The effects of quercetin supplementation on metabolic and hormonal parameters as well as plasma concentration and gene expression of resistin in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Phytother Res, 2018, 32(11):2282-2289.

(下转第 52 页)

- ethanolic extracts of Propolis using ATR-FT-IR spectroscopy and chemometrics[J]. *Food Anal Methods*, 2018, 11(7): 2013-2021.
- [5] LI J, LIU J, LIU W, et al. A green antioxidant activity-integrated dual-standard method for rapid evaluation of the quality of traditional Chinese medicine xuebijing injection by on-line DPPH-CE-DAD[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 2712476.
- [6] PÁSCOA R N M J, TEIXEIRA A M, SOUSA C. Antioxidant capacity of *Camellia japonica* cultivars assessed by near-and mid-infrared spectroscopy[J]. *Planta*, 2019, 249(4): 1053-1062.
- [7] ARSLAN M, ZOU X B, TAHIR H E, et al. NIR spectroscopy coupled chemometric algorithms for rapid antioxidants activity assessment of Chinese dates (*Zizyphus jujuba* mill.)[J]. *Int J Food Eng*, 2019, 15(3-4).
- [8] WIEDEMAIR V, RAMONER R, HUCK C W. Investigations into the total antioxidant capacities of cultivars of gluten-free grains using near-infrared spectroscopy[J]. *Food Control*, 2019, 95: 189-195.
- [9] XIA F, LI C, ZHAO N, et al. Rapid determination of active compounds and antioxidant activity of okra seeds using Fourier transform near infrared (FT-NIR) spectroscopy[J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 550.
- [10] 蒋程, 许平翠, 王绪平, 等. 基于近红外光谱的地稔抗氧化活性快速预测方法研究[J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(5): 927-932.
- [11] 蒋程, 寿旦, 俞忠明, 等. 基于紫外光谱和偏最小二乘回归算法的畚药地稔中浸出物和6种活性成分快速预测方法[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(13): 1574-1579.
- [12] 刘敏, 余乐, 李水福, 等. 畚药地稔不同时间、部位的没食子酸与槲皮素含量测定[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(11): 1351-1355.
- [13] 刘敏, 刘帅英, 余乐, 等. 干燥温度和采收时间对畚药地稔中没食子酸及槲皮素含量的影响[J]. *中国现代中药*, 2014, 16(7): 561-564.
- [14] 王毅, 俞凌燕, 范晓辉, 等. 一种基于近红外光谱的天然产物抗氧化活性预测评价方法[J]. *光谱学与光谱分析*, 2009, 29(9): 2401-2404.
- [15] YAN B J, QU H B. Multivariate data analysis of UV spectra in monitoring elution and determining endpoint of chromatography using polyamide column[J]. *J Sep Science*, 2013, 36(7): 1231-1237.
- [16] JIANG C, QU H. A comparative study of using in-line near-infrared spectra, ultraviolet spectra and fused spectra to monitor *Panax notoginseng* adsorption process[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 102: 78-84.
- [17] HUANG H X, QU H B. A comparative fingerprint study using high-performance liquid chromatography, ultraviolet, and near-infrared spectroscopy to evaluate the quality consistency of Danshen injections produced by different manufacturers[J]. *Anal Methods*, 2013, 5(2): 474-482.
- [18] 张超, 张婷, 姚慧珍, 等. 地苳总黄酮体外抗小鼠肝线粒体脂质过氧化作用的研究[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(9): 1680-1682.
- [收稿日期] 2021-01-12 [修回日期] 2021-07-13
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 27 页)

- [11] SAMARE-NAJAF M, ZAL F, SAFARI S. Primary and secondary markers of doxorubicin-induced female infertility and the alleviative properties of quercetin and vitamin E in a rat model[J]. *Reproductive Toxicol*, 2020, 96: 316-326.
- [12] 王婧, 黄芩甘联合二甲双胍对多囊卵巢综合征大鼠的影响及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(14): 1467-1469.
- [13] GUO Q, XUAN MF, LUO ZB, et al. Baicalin improves IVM of pig oocytes and subsequent preimplantation embryo development by inhibiting apoptosis[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019, 31(5): 983-992.
- [14] TOH MF, MENDONCA E, EDDIE SL, et al. Kaempferol exhibits progestogenic effects in ovariectomized rats[J]. *J Steroids Horm Sci*, 2014, 5(3): 136.
- [15] 罗成. 山奈酚对胰岛素抵抗的防治作用及其机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [16] 高雅, 连苑宇, 黄晓妍, 等. 当归水提物对多囊卵巢大鼠的保护作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(2): 69-74.
- [17] 张宇龙. 基于IL-6/STAT-3/miR-155/PPAR- γ 通路探讨肌醇治疗PCOS-IR的机制[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [18] 连方, 宋诗艳. 右归胶囊通过JAK2/STAT3通路改善高龄体外受精-胚胎移植女性卵细胞质量[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(9): 1068-1072.
- [19] 胡婕, 黄芳. 治疗多囊卵巢综合征药物作用通路及靶点的研究进展[J]. *药学研究*, 2020, 39(10): 585-589.
- [20] 莫阳, 彭婷, 尹俏, 等. 基于PI3K/AKT和MAPK/ERK通路探讨左归丸治疗多囊卵巢综合征机制的实验研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(8): 122-125.
- [21] 张纯. 补肾化痰法调控肥胖型PCOS大鼠APN/p38MAPK信号通路的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [22] 郑琴. PCOS对卵巢及母胎界面生殖功能的影响及调控机制[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [23] 陈沛林, 陈光元, 谢家滨, 等. 血清炎症因子在多囊卵巢综合征患者中的表达及其临床意义[J]. *海南医学*, 2016, 27(12): 1945-1947.
- [24] ALPANÉS M, ALVAREZ-BLASCO F, FERNÁNDEZ-DURÁN E, et al. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(5): 399-408.
- [收稿日期] 2021-05-18 [修回日期] 2021-07-17
[本文编辑] 李春德