

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.05.011

• 网络药理学 •

基于网络药理学探讨交泰丸对多囊卵巢综合征的作用机制*

彭宏偲¹ 黄成龙² 王宏展³ 王志³ 吴笑³ 许啸虎^{3△}

¹蕲春县人民医院临床营养科,湖北黄冈 435300

²武汉市第八医院肛肠疾病诊疗中心,武汉 430014

³华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科,武汉 430030

摘要 **目的** 基于网络药理学方法探讨交泰丸治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的主要活性成分、靶点、通路和作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台筛选出交泰丸中药物的主要活性成分,使用 PubChem 和 Swiss Target Prediction 预测其活性成分相关作用靶点。应用 GeneCards、OMIM 数据库检索 PCOS 治疗相关的作用靶点。将药物靶点与疾病靶点通过 Uniprot 校正后,取交集靶点。通过 STRING 数据库构建蛋白-蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络,并利用 Cytoscape 3.7.2 软件对交集靶点进行分析,筛选出核心靶点并绘制“活性成分-作用靶点”网络图。采用 DAVID 数据库进行基因本体(gene ontology,GO)功能富集分析和京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路富集分析。**结果** 交泰丸中 2 味中药共筛选出 24 个潜在活性成分,308 个药物靶点,1426 个 PCOS 靶点;交泰丸与 PCOS 交集靶点 137 个。核心活性成分主要为黄连中含有的槲皮素、氧化小檗碱、黄柏酮、巴马汀、氢化小檗碱、甲基黄连碱、小檗碱、表小檗碱和肉桂中含有的油酸、亚油酸甲酯、石竹烯等,核心靶点主要为 SRC、AKT1、MAPK1、TP53、PIK3R1 等。GO 功能富集主要涉及对激素的反应、生殖结构发育、受体调节活性、脂质结合和蛋白激酶活性等方面。KEGG 通路富集主要包括 AGE-RAGE、HIF-1 α 、MAPK、PPAR γ 和 NF- κ B 等与 PCOS 相关的信号通路。**结论** 本研究通过网络药理学的方法发现交泰丸可能通过调节氧化应激、炎症、脂质代谢以及胰岛素抵抗相关信号通路来发挥治疗 PCOS 的作用,揭示了交泰丸通过多成分、多靶点、多途径改善 PCOS 的作用特点,为交泰丸治疗 PCOS 的临床应用提供依据。

关键词 多囊卵巢综合征;交泰丸;网络药理学;作用机制

中图分类号 R285.5 **文献标志码** A

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的生殖内分泌疾病,其病因和发病机制尚无定论。其临床表现为无排卵或稀发排卵、高雄激素血症和卵巢多囊样改变,同时罹患不孕、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、心血管疾病和情绪障碍的风险增加。近年来的研究证实 PCOS 女性较正常育龄女性更易表现出失眠、焦虑、抑郁等症状^[1]。笔者在临床诊疗中发现多数 PCOS 患者伴有心烦口渴、口舌生疮、失眠、焦虑、腰酸怕冷等“心火上炎,肾阳不足”之心肾不交症状,在处方中配伍交泰丸取得

良好疗效。本课题组基于多年的临床观察及实验研究,利用与中医学整体观和辨证论治理论体系相契合的网络药理学方法和分子对接技术,探索交泰丸治疗 PCOS 的潜在活性成分、作用靶点、信号通路等相关机制,以期为进一步的实验研究提供客观科学依据。

1 材料与方法

1.1 药物活性成分的收集与筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCM-SP, <https://tcmspe.com/>)和中药整合药理学平台(TCMIP, <http://www.tcmip.cn/>)数据库检索,收集交泰丸中黄连、肉桂的主要活性成分,以药物成分口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 (肉桂 DL ≥ 0.10) 作为筛选条件进行分析。将筛选得到的活性成分通过

* 黄光英全国名中医工作室建设项目(No. 国中医药人教函〔2021〕202 号);湖北省重大疑难疾病(不孕不育)中西医临床协作项目(No. 鄂卫办通〔2023〕2 号);湖北省中医药管理局中医药科研项目(No. ZY2023Q011);湖北省自然科学基金项目(No. 2024AFD339)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: xuxiaohu@tjh.tjmu.edu.cn

PubChem (<https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库检索各个活性成分的化学结构式, 下载活性成分规范的 SMILES 结构式。

1.2 药物潜在作用靶点的预测

通过将活性成分的 SMILES 结构式导入到 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)、PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 等数据库, 限定物种为人类, 以预测其潜在作用靶点。

1.3 PCOS 靶点的预测

以“Polycystic Ovary Syndrome”作为关键词, 分别在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>), OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>), DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>), DrugBank (<https://go.drugbank.com/>), MalaCards 数据库 (<https://www.malacards.org/>) 等平台进行检索, 通过取交集并去重获取 PCOS 疾病靶点, 并运用 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 数据库对疾病靶点和药物靶点进行官方校正。通过 bioinformatics 网站 (www.bioinformatics.com.cn) 在线分析, 绘制药物-疾病靶点的韦恩图。

1.4 交泰丸治疗 PCOS 的 PPI 网络分析及核心靶点筛选

利用 STRING (<http://www.string-db.org/>) 数据库, 以“Multiple proteins”为数据分析模式、“Homo

Sapiens”为物种限定、Required Confidence(combined-score) > 0.9 为阈值, 将交集靶点导入 Cytoscape 3.7.2 并利用 CytoNCA 插件, 对交集靶点进行相互作用关系分析并分别绘制出蛋白相互作用的 PPI 网络图和药物-成分-靶点-疾病相互作用的网络图。

1.5 GO 富集与 KEGG 通路分析

通过 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 网站, 借助“Functional Annotation Tool”对交集靶点按生物过程、细胞组分和分子功能 3 个模块进行 GO 富集分析。

1.6 KEGG“通路-靶点”关系网络的构建

根据 KEGG 通路分析结果, 选取前 20 位, 分别建立通路与对应靶点之间的相互作用关系、节点属性与对应靶点之间的相互作用关系, 并导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 构建交泰丸治疗 PCOS 的“中药-成分-靶点-通路-疾病”关系网络图。

2 结果

2.1 交泰丸活性成分的收集与筛选及其潜在靶点的预测

通过收集和筛选共得到有效活性成分 24 个, 将这 24 种成分根据 OB 值进行排序, 其中来源于黄连的有效活性成分 14 个, 来源于肉桂的有效活性成分 10 个, 具体成分信息见表 1。通过 Swiss Target Prediction 数据库去重后筛选出这些有效活性成分的潜在作用靶点共 308 个。

表 1 交泰丸活性成分信息

编号	活性成分	OB(%)	来源药物
1	Corchoroside A _{qt} (山茱萸苷 A _{qt})	104.95	黄连
2	Moupinamide(阿魏酰酪胺)	86.71	黄连
3	Palmatine(巴马汀)	64.60	黄连
4	Magnograndiolide(广玉兰内酯)	63.71	黄连
5	(+)-Aromadendrene(香橙烯)	55.74	肉桂
6	(-)-alpha-cedrene(α 柏木烯)	55.56	肉桂
7	(R)-Canadine(氢化小檗碱)	55.37	黄连
8	Ledene(喇叭茶烯)	51.84	肉桂
9	DIBP(邻苯二甲酸二异丁酯)	49.63	肉桂
10	Quercetin(槲皮素)	46.43	黄连
11	Woreninee(甲基黄连碱)	45.83	黄连
12	Junipene(桉烯)	44.07	肉桂
13	Obacunone(黄柏酮)	43.29	黄连
14	Epiberberine(表小檗碱)	43.09	黄连

续表 1

编号	活性成分	OB(%)	来源药物
15	Linoleic acid(亚油酸甲酯)	41.90	肉桂
16	(+)-Sativene(苜蓿烯)	37.41	肉桂
17	Berberine(小檗碱)	36.86	黄连
18	Berlambine(氧化小檗碱)	36.68	黄连
19	Berberrubine(小檗红碱)	35.74	黄连
20	Palmidin A(掌叶二萜酮 A)	35.36	黄连
21	Oleic acid(油酸)	33.13	肉桂
22	beta-Cubebene(β -荜澄茄油烯)	32.81	肉桂
23	(-)-Caryophyllene oxide(石竹烯)	32.67	肉桂
24	Coptisine(黄连碱)	30.67	黄连

2.2 PCOS 靶点的预测结果

通过检索、去重及校正,共获得 1426 个 PCOS 疾病靶点。将 PCOS 的靶点和交泰丸的活性成分靶点以及差异基因进行匹配,获得 PCOS 与交泰丸交集靶点 137 个。见图 1。

2.3 交泰丸治疗 PCOS 的 PPI 网络分析及核心靶点筛选

通过筛选并对交集靶点进行相互作用关系分析,共得到 137 个节点,495 条边数,并绘制出蛋白相互作用的 PPI 网络图;见图 2。根据度值大小对各靶点进行排序,其中度值排名较高的为 SRC、AKT1、MAPK1、TP53、PIK3R1、CAV1、ESR1、IL6、FOS、TNF 等核心

靶点;见表 2。

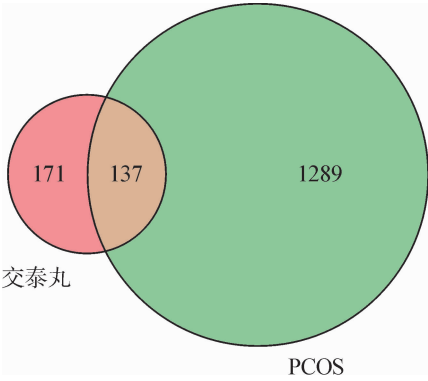


图 1 交泰丸与 PCOS 交集靶点韦恩图

表 2 交泰丸治疗 PCOS 核心靶点信息

序号	靶点	度值	介数中心性	接近中心度
1	SRC	32	1251.935	0.24846
2	AKT1	31	1175.549	0.245436
3	MAPK1	30	1448.227	0.253669
4	TP53	30	1818.12	0.246436
5	PIK3R1	27	754.2275	0.243952
6	CAV1	22	836.1223	0.241036
7	ESR1	21	1088.991	0.243461
8	IL6	20	431.0084	0.228302
9	FOS	20	711.3396	0.238189
10	TNF	20	901.0189	0.235867
11	EGFR	20	327.4016	0.241517
12	MAPK8	19	404.4799	0.237255
13	EDN1	16	688.1905	0.236328
14	MYC	15	308.3974	0.236791
15	F2	15	1158.871	0.232246
16	NR3C1	12	326.8874	0.231801

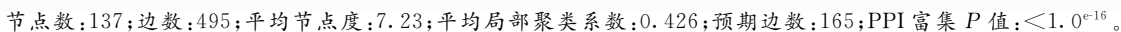


图 2 靶点相互作用 PPI 图

通过 GO 功能富集分析,共得到生物过程(biological processes,BP)584 个、细胞组分(cellular components,CC)54 个、分子功能(molecular functions,MF)150 个。以 $P<0.05$ 和 $FDR<0.05$ 为标准筛选,根据涉及靶点数目选取前 20 位进行排序,得出 BP 主要涉及对激素的反应(response to hormone)、细胞迁移的正向调节(positive regulation of cell migration)、细胞对脂质的反应(cellular response to lipid)、对无机物的反应(response to inorganic substance)、对细胞外刺激的反应(response to extracellular stimulus)、对外源性刺激的反应(response to xenobiotic stimulus)、生殖结构发育(reproductive structure development)、对氧气水平的反应(response to oxygen levels)、蛋白质磷

酸化的正调节(positive regulation of protein phosphorylation)等方面;CC 主要集中于膜筏(membrane raft)、囊泡内腔(vesicle lumen)和内质网腔(endoplasmic reticulum lumen)等方面;MF 主要表现在信号受体调节活性(signaling receptor regulator activity)、脂质结合(lipid binding)、蛋白激酶活性(protein kinase activity)、蛋白酶结合(protease binding)、氧化还原酶活性(oxidoreductase activity)和激酶结合(kinase binding)等方面。见图 3。

同时对交集靶点进行 KEGG 通路富集分析,以 $P < 0.01$ 为筛选标准,根据 P 值大小排序,选取前 20 位进行排序,主要涉及癌症信号通路 (pathways in cancer)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、脂质与动脉粥样硬化信号通路 (lipid and ath-

erosclerosis)、内分泌抵抗信号通路(endocrine resistance)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)、化学致癌作用-活性氧信号通路(chemical carcinogenesis-reactive oxygen species)、MAPK 信号通路(MAPK signaling pathway)、疟疾信号通路(malaria)、胰岛素抵抗信号通路(insulin resistance)、类固醇激素生物合成信号通路(steroid hormone biosynthesis)、癌症中的转录失调信号通路(transcriptional misregulation in cancer)、钙信号通路(calcium signaling pathway)、孕酮介导的卵母细胞成熟信号通路(progesterone-mediated oocyte maturation)、PPAR 信号通路(PPAR signaling pathway)、凋亡-多物种信号通路(apoptosis-multiple species)、Apelin 信号通路(Apelin signaling pathway)、病毒性心肌炎信号通路

(viral myocarditis)、NF- κ B 信号通路(NF-kappa B signaling pathway)、黏附功能信号通路(adherence junction)。见图 4。

2.5 KEGG“通路-靶点”关系网络的构建

根据 KEGG 通路分析结果,选取前 20 位,分别建立通路与对应靶点之间的相互作用关系和节点属性与对应靶点之间的相互作用关系,并导入 Cytoscape 3.7.2 软件中,构建交泰丸治疗 PCOS 的“中药-成分-靶点-通路-疾病”关系网络图,通过筛选作用靶点数量 Degree 值 ≥ 10 的,发现交泰丸治疗 PCOS 的主要成分可能为黄连中所含的槲皮素、小檗碱以及肉桂中所含的油酸、亚油酸等;其作用靶点包括 SRC、AKT1、MAPK1、TP53、PIK3R1、CAV1、ESR1、IL6、FOS、TNF 等。见图 5。

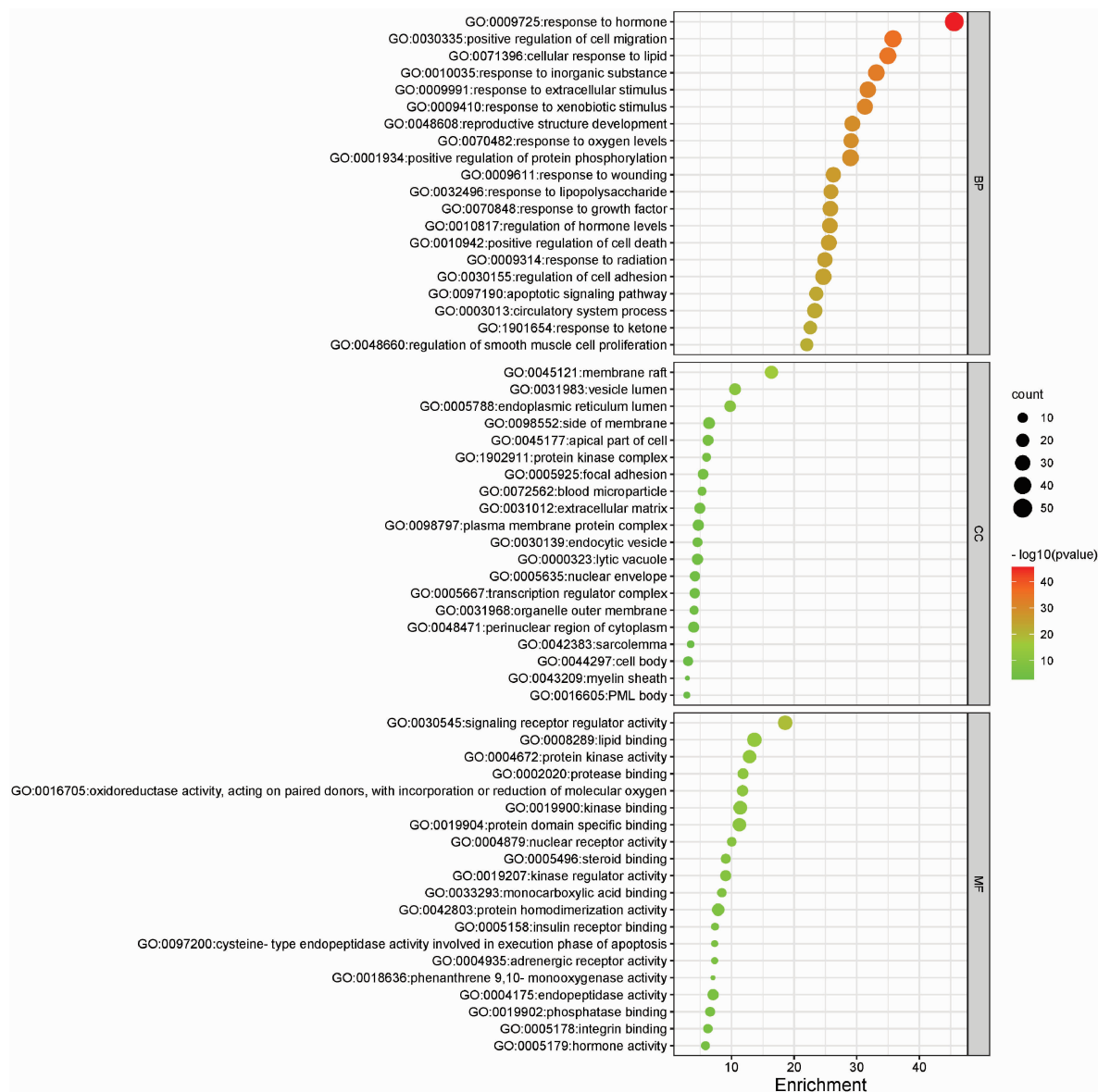


图3 GO 功能富集分析

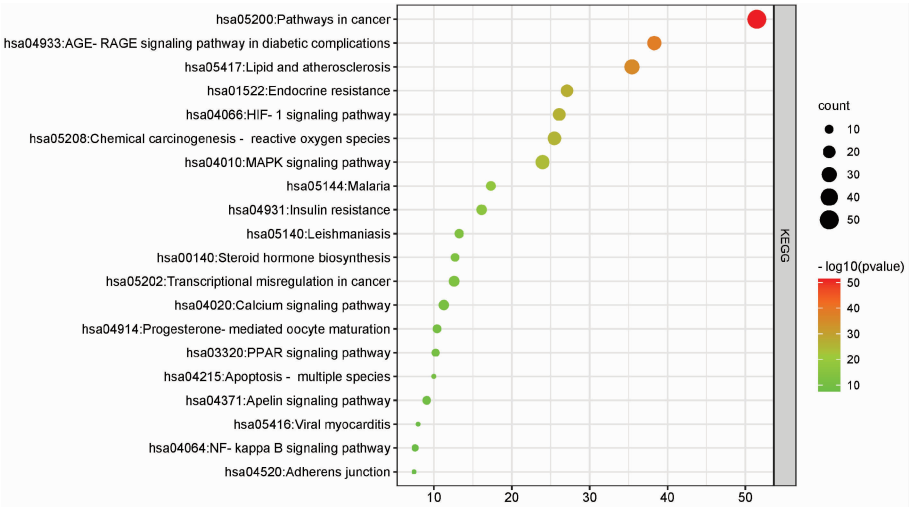


图 4 KEGG 通路富集分析

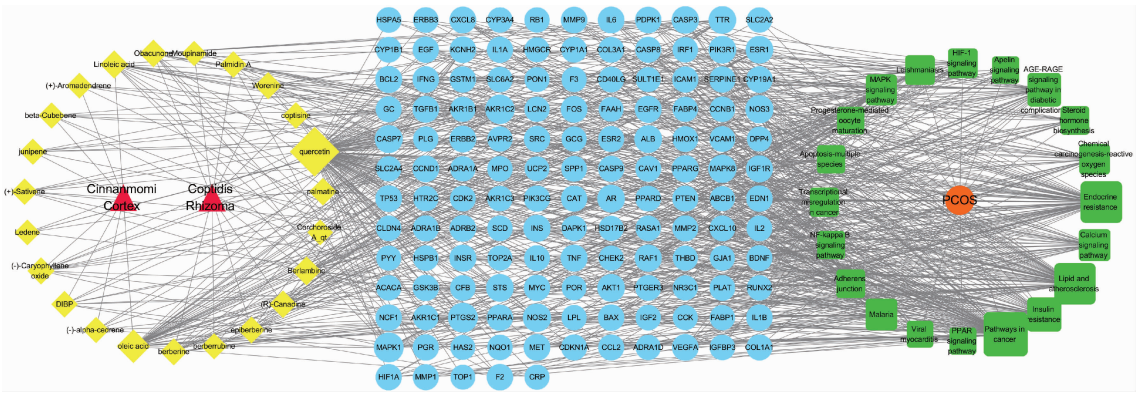


图 5 “中药-成分-靶点-通路-疾病”关系网络图

3 讨论

PCOS 临床表现为多毛、痤疮、高雄激素血症、生殖功能受损、血脂异常、月经周期不规则等，部分症状可通过调节月经周期、睾酮水平和改善胰岛素抵抗得到缓解。然而，近年来大量临床数据表明，PCOS 相关的焦虑、抑郁和失眠发病率明显高于正常女性，并可进一步诱发内分泌紊乱，导致 PCOS 病情进展，影响患者的身心健康^[2-4]。其原因有：一方面，PCOS 患者容易出现激素水平异常，如雄激素过多和胰岛素抵抗，可能对中枢神经系统的神经递质产生影响，进而出现焦虑、抑郁，并干扰睡眠^[2]；另一方面，PCOS 伴有痤疮、多毛、肥胖或体重增加的问题，会引起自卑、焦虑等不良情绪，这些慢性应激状态的持续存在又会通过神经内分泌网络，影响生殖功能和临床疗效^[2]。因此，迫切需要寻找 PCOS 的有效干预方法，以提高治疗效果。

交泰丸出自《韩氏医通》，由黄连、肉桂二药组成，是临床上治疗心肾不交型失眠的代表方。该方用黄连之苦寒以泻心火，使心火下降而交于肾阴；肉桂助阳以温

肾水，使肾水上升而济于心阳；一升一降，“使心肾交于顷刻”，共奏水火既济之功。已有研究报道交泰丸可以改善抑郁症，并可用于治疗围绝经期综合征和女性未破裂卵泡黄素化综合征等^[5-6]。本课题组前期研究证实交泰丸能够降低糖尿病大鼠血糖水平，保护胰岛β细胞，改善胰岛素抵抗，降低 2 型糖尿病大鼠血脂水平，改善肝脏、胰腺和肾脏的脂肪沉积^[7-8]；还能调节慢性失眠大鼠下丘脑生物钟基因 Cry 的表达，改善睡眠，抑制失眠大鼠下丘脑的炎症因子表达，改善慢性失眠大鼠认知障碍，改善抑郁小鼠血清神经递质分泌^[9-11]。以上这些证据都展现出交泰丸治疗 PCOS 的潜质。

本研究通过网络药理学分析发现，交泰丸治疗 PCOS 的主要成分可能为黄连中所含的槲皮素、小檗碱和肉桂中含有的油酸、亚油酸。其中小檗碱已被证实能够改善 PCOS 的胰岛素抵抗，提高单周期排卵率、活产率，降低体重，改善血脂。其可通过调节胰岛素信号通路，提高胰岛素敏感性，激活 PI3K/AKT 信号上调 GLUT4，抑制 MAPK 通路来治疗 PCOS^[12-13]。且有研究表明交泰丸主要药理成分小檗碱通过调节

LHCGR 和 CYP19A1 改善排卵,通过调节 LPAR3 和 $\alpha\text{v}\beta 3$ 改善 PCOS 子宫内膜容受性^[14]。而槲皮素是一种天然的抗氧化、抗炎、抗代谢类黄酮,体外研究表明槲皮素可减轻卵巢细胞的氧化应激和凋亡^[15]。也有研究发现槲皮素可有效降低 PCOS 患者或动物模型的血清睾酮、促黄体生成素、促黄体生成素/卵泡刺激素比值、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数和血脂水平^[16]。动物实验也表明槲皮素可以增加 PCOS 大鼠的窦前卵泡、排卵前卵泡数量和黄体数量,减少闭锁卵泡数量^[17]。其作用机制可能与通过抑制 NF- κB 表达发挥抗炎作用,下调 C 型利钠肽/利钠肽受体 2 的表达改善排卵,提高 Bcl-2,降低 Bax 表达发挥抗凋亡作用有关^[18]。PCOS 存在的脂代谢紊乱、胰岛素抵抗与慢性炎症状态相关。这种炎症状态对 PCOS 的发生发展有重大影响,其中油酸在卵母细胞的发育中起着关键作用,而亚油酸衍生物也在人类生育和病理妊娠过程中起着重要作用^[19-20]。

通过网络分析筛选出 SRC、AKT1、MAPK1、TP53、PIK3R1、CAV1、ESR1、IL6、FOS、TNF 等核心靶点,它们可能是与 PCOS 密切相关的交泰丸核心作用靶点。SRC 是一种原癌基因,主要调节细胞增殖、分化和凋亡并能通过 PI3K、PKC 和 MAPK 信号通路促进原始卵泡的激活^[21]。AKT1 是 AKT 的变体,在介导 PI3K 调控的各种下游途径中起着至关重要的作用,能够调节卵泡生长、颗粒黄体细胞增殖。研究表明 AKT1 的高表达可能对 PCOS 患者的卵泡质量和颗粒黄体细胞的功能产生不利影响^[22]。MAPK1 (ERK2)是胰岛素 MAPK/ERK 信号转导通路的关键蛋白,可通过胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)代谢通路改善胰岛素抵抗,而促黄体生成素激素通过 ERK-1 和 ERK-2 途径来启动减数分裂,促进颗粒细胞增殖^[23]。而 PIK3R1 与胰岛素抵抗有关,它通过编码磷脂酰肌醇 3 激酶调节亚单位 1 (p85a)调节葡萄糖转运蛋白,同时也在雄激素受体信号传导和细胞凋亡中起作用^[24]。

GO 功能富集分析显示交泰丸治疗 PCOS 生物过程主要涉及对激素的反应、生殖结构发育、受体调节活性、脂质结合和蛋白激酶活性等方面。KEGG 通路富集分析显示主要涉及 AGE-RAGE、HIF-1 α 、MAPK、PPAR γ 和 NF- κB 等与 PCOS 相关信号通路。其中 AGE-RAGE 途径在介导胰岛素抵抗和触发 PCOS 炎症反应中起着至关重要的作用。晚期糖基化终末产物 (AGEs) 与 RAGE 的结合激活了 AGE-RAGE 信号通路,导致胰岛素抵抗、炎症、氧化应激和

PCOS 的发生^[25]。HIF-1 α 在子宫内膜中的表达,可能与月经相关的生理变化有关^[26]。PCOS 颗粒细胞中 HIF-1 α 的表达降低介导 HIF-1 α /BNIP3 信号通路受损,导致其线粒体吞噬作用减弱,而异常线粒体的积聚进一步导致线粒体功能障碍^[27]。还有研究发现,缺氧诱导的 HIF-1 α 合成改变了 PCOS 子宫内膜微环境,有助于改善子宫容受性^[28]。MAPK 信号通路是与雄激素生物合成和 IR 相关的关键信号转导途径,可导致 GLUT4 表达减少,从而损害葡萄糖转运,而小檗碱可能部分通过调节 MAPK 信号通路降低 IR^[29]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 作为一种转录因子,在调节糖和脂类代谢以及炎症反应中发挥重要作用。在 PCOS 中,PPAR 可能参与调节卵巢功能和胰岛素抵抗,从而影响卵泡发育和排卵^[30]。

综上所述,本研究利用网络药理学研究方法,对交泰丸治疗 PCOS 的主要活性成分、靶点、通路和作用机制进行了探索。研究结果显示交泰丸治疗 PCOS 的主要成分包括黄连中所含的槲皮素、小檗碱以及肉桂中所含的油酸、亚油酸等,可能主要通过 SRC、AKT1、MAPK1 等核心靶点,作用于 AGE-RAGE、HIF-1 α 、MAPK、PPAR γ 等通路,发挥抗炎、抗氧化应激、改善胰岛素敏感性和性激素分泌等作用,进而达到治疗 PCOS 的效果。这充分体现了交泰丸治疗 PCOS 具有多成分、多靶点、多途径的特点,深入阐释了交泰丸通过“心肾相交”改善 PCOS 的理念,也为临床使用交泰丸治疗 PCOS 提供了一定依据,但今后仍需更多实验研究加以验证。

参 考 文 献

- [1] Doretto L, Mari FC, Chaves AC. Polycystic ovary syndrome and psychotic disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 543.
- [2] Borghi L, Leone D, Vegni E, et al. Psychological distress, anger and quality of life in polycystic ovary syndrome: associations with biochemical, phenotypical and socio-demographic factors[J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2018, 39(2): 128-137.
- [3] Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *Indian J Psychol Med*, 2018, 40(3): 239-246.
- [4] Cooney LG, Lee I, Sammel MD, et al. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(5): 1075-1091.
- [5] 曾聪聪, 谢泳泳, 戴春秀, 等. 交泰丸治疗围绝经期心肾不交型失眠随机双盲对照临床研究[J]. *新中医*, 2022, 54

- (8);41-44.
- [6] 王晓鹤. 四物汤合交泰丸联合温针灸治疗未破裂卵泡黄素化综合征的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14 (10):202.
- [7] 许啸虎, 周姗姗, 邹欣, 等. 交泰丸对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及肾脏保护作用的实验研究. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2):111-115.
- [8] Huang Z, Xu X, Lu F, et al. Jiao tai wan attenuates hepatic lipid accumulation in type 2 diabetes mellitus[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:567045.
- [9] Huang WY, Zou X, Lu FE, et al. Effect of Jiaotai Pill(交泰丸) on intestinal damage in partially sleep deprived rats [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(12):901-907.
- [10] Zou X, Huang W, Lu F, et al. The effects of Jiao-Tai-Wan on sleep, inflammation and insulin resistance in obesity-resistant rats with chronic partial sleep deprivation[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1):165.
- [11] Su H, Zhang C, Zou X, et al. Jiao-tai-wan inhibits inflammation of the gut-brain-axis and attenuates cognitive impairment in insomnic rats[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 250:112478.
- [12] Duan L, Jin D, An X, et al. The potential effect of rhizoma coptidis on polycystic ovary syndrome based on network pharmacology and molecular docking [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:5577610.
- [13] Zhang N, Liu X, Zhuang L, et al. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4; dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2020, 110:104544.
- [14] Wang Z, Nie K, Su H, et al. Berberine improves ovulation and endometrial receptivity in polycystic ovary syndrome [J]. Phytomedicine, 2021, 91:153654.
- [15] Rashidi Z, Khosravizadeh Z, Talebi A, et al. Overview of biological effects of quercetin on ovary [J]. Phytother Res, 2021, 35(1):33-49.
- [16] Ma C, Xiang Q, Song G, et al. Quercetin and polycystic ovary syndrome[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:1006678.
- [17] Neisy A, Zal F, Seghatoleslam A, et al. Amelioration by quercetin of insulin resistance and uterine GLUT4 and ER α gene expression in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Reprod Fertil Dev, 2019, 31(2):315-323.
- [18] Zheng S, Chen Y, Ma M, et al. Mechanism of quercetin on the improvement of ovulation disorder and regulation of ovarian CNP/NPR2 in PCOS model rats[J]. J Formos Med Assoc, 2022, 121(6):1081-1092.
- [19] Szczuko M, Kikut J, Komorniak N, et al. The role of arachidonic and linoleic acid derivatives in pathological pregnancies and the human reproduction process[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24):9628.
- [20] Szczuko M, Zapałowska-Chwyć M, Drozd A, et al. Metabolic pathways of oleic and palmitic acid are intensified in PCOS patients with normal androgen levels[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2017, 126:105-111.
- [21] Li X, Ullah I, Hou C, et al. Network pharmacology and molecular docking study on the treatment of polycystic ovary syndrome with angelica sinensis-radix rehmanniae drug pair [J]. Medicine(Baltimore), 2023, 102(46):e36118.
- [22] Sudhakaran G, Priya PS, Jagan K, et al. Osteoporosis in polycystic ovary syndrome (PCOS) and involved mechanisms[J]. Life Sci, 2023, 335:122280.
- [23] Elshamy AM, Shatat D, AbuoHashish NA, et al. Ameliorative effect of sesame oil on experimentally induced polycystic ovary syndrome; a cross-link between XBP-1/PPAR-1, regulatory proteins for lipogenesis/steroids[J]. Cell Biochem Funct, 2023, 41(2):268-279.
- [24] Hansen T, Andersen CB, Echwald SM, et al. Identification of a common amino acid polymorphism in the p85 α regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase; effects on glucose disappearance constant, glucose effectiveness, and the insulin sensitivity index[J]. Diabetes, 1997, 46(3):494-501.
- [25] Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction[J]. Hum Reprod, 2014, 29 (1):135-145.
- [26] Fu X, Shi L, Liu P, et al. Expression and clinical significance of HIF-1 α in follicular fluid and granulosa cells in infertile PCOS patients [J]. Reprod Sci, 2023, 30 (7): 2263-2274.
- [27] Wang F, Han J, Wang X, et al. Roles of HIF-1 α /BNIP3 mediated mitophagy in mitochondrial dysfunction of letrozole-induced PCOS rats[J]. J Mol Histol, 2022, 53 (5): 833-842.
- [28] Zhao D, Qu Q, Dai H, et al. Effects of hypoxia-inducible factor1 α on endometrial receptivity of women with polycystic ovary syndrome[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 414-421.
- [29] Hu M, Zhang Y, Li X, et al. Alterations of endometrial epithelial-mesenchymal transition and MAPK signalling components in women with PCOS are partially modulated by metformin in vitro[J]. Mol Hum Reprod, 2020, 26(5): 312-326.
- [30] Przybycień P, Gaśior-Perczak D, Placha W. Cannabinoids and PPAR ligands; the future in treatment of polycystic ovary syndrome women with obesity and reduced fertility [J]. Cells, 2022, 11(16):2569.