

引用:潘爱珍,朱敏,易伟民,武志娟.苍附导痰汤对肥胖型PCOS大鼠内分泌激素及miRNA-16和PDCD-4表达的影响[J].中医导报,2024,30(4):9-12,43.

苍附导痰汤对肥胖型PCOS大鼠内分泌激素及miRNA-16和PDCD-4表达的影响*

潘爱珍¹,朱敏¹,易伟民¹,武志娟²

(1.中山大学孙逸仙纪念医院,广东 广州 510120;

2.广州医科大学附属第一医院,广东 广州 510120)

[摘要] 目的:探讨苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)大鼠内分泌激素及微小RNA(miRNA)-16和程序性细胞死亡因子4(PDCD-4)表达的影响。方法:将50只SPF级雌性SD大鼠随机分为5组,每组10只。阳性对照组大鼠灌胃格华止(0.43 g/kg),低剂量组大鼠灌胃低剂量苍附导痰汤(1.42 g/kg),高剂量组大鼠灌胃高剂量苍附导痰汤(5.68 g/kg),模型组和正常组大鼠灌胃等量生理盐水,各组均持续给药14 d。比较各组大鼠体质量,内分泌激素水平,miRNA-16和PDCD-4 mRNA表达,以及PDCD-4蛋白表达。结果:模型组、阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠体质量均高于正常组($P<0.05$);阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠体质量均低于模型组($P<0.05$),且呈剂量依赖性。模型组、阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠血清 E_2 均水平低于正常组,而血清T、FSH和LH水平均高于正常组($P<0.05$);阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠血清 E_2 水平均高于模型组,而血清T、FSH和LH水平均低于模型组($P<0.05$),且呈剂量依赖性。模型组、阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠卵巢miRNA-16表达均低于正常组,而PDCD-4 mRNA表达高于正常组($P<0.05$);阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠卵巢miRNA-16表达均高于模型组,而PDCD-4 mRNA表达低于模型组($P<0.05$),且呈剂量依赖性。模型组、阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠卵巢PDCD-4蛋白相对表达量均高于正常组($P<0.05$);阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠卵巢PDCD-4蛋白相对表达量均低于模型组($P<0.05$),且呈剂量依赖性。结论:苍附导痰汤可调节肥胖型PCOS大鼠内分泌激素水平,其机制可能与上调miRNA-16表达及下调PDCD-4表达有关。

[关键词] 多囊卵巢综合征;肥胖型;苍附导痰汤;内分泌激素;微小RNA-16;程序性细胞死亡因子4;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2024)04-0009-04

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2024.04.002

Study on the Effect of Cangfu Daotan Tang (苍附导痰汤) on Endocrine Hormones and the Expression of miRNA-16 and PDCD-4 in Obese PCOS Rats

PAN Aizhen¹, ZHU Min¹, YI Weimin¹, WU Zhijuan²

(1.Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou Guangdong 510120, China;

2.The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong 510120,China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of Cangfu Daotan Tang on the expression of endocrine hormones, microRNA (miRNA)-16 and programmed cell death factor 4 (PDCD-4) in obese polycystic ovary syndrome (PCOS) rats. Method: Totally 50 SPF level female SD rats were randomly divided into 5 groups, with 10 rats in each group. The rats were gavaged with Gehuazhi (0.43 g/kg) in positive control group, and low-dose Cangfu Daotan Tang (1.42 g/kg) and high-dose Cangfu Daotan Tang (5.68 g/kg) respectively in low-dose group and high-dose group. And rats were gavaged with an equal amount of physiological saline in model group and normal group. Each group was continuously administered for 14 days. The body weight, endocrine hormone levels, miRNA-16 and PDCD-4 mRNA expression, as well as PDCD-4 protein expression were compared. Results: The model group, positive control group, low-dose group, and high-dose group showed higher body weight than normal group ($P<0.05$); The positive control group, low-dose group, and high-dose group showed lower body weight than

*基金项目:广东省自然科学基金面上项目(2021A1515010239)

通信作者:易伟民,男,副主任医师,研究方向为中西医结合妇科临床

model group ($P<0.05$), and it was dose-dependent. The model group, positive control group, low-dose group, and high-dose group showed lower E_2 levels than normal group ($P<0.05$), while higher levels of T, FSH, and LH than normal group ($P<0.05$); The positive control group, low-dose group, and high-dose group showed higher E_2 levels than model group ($P<0.05$), while lower levels of T, FSH, and LH than model group ($P<0.05$), and there was a dose-dependent relationship. The model group, positive control group, low-dose group, and high-dose group showed lower expression of miRNA-16 mRNA than normal group, while higher expression of PDCD-4 mRNA than normal group ($P<0.05$); The positive control group, low-dose group, and high-dose group showed higher expression of miRNA-16 mRNA than model group ($P<0.05$), while lower expression of PDCD-4 mRNA than model group ($P<0.05$), and it was dose-dependent. The model group, positive control group, low-dose group, and high-dose group showed higher relative expression levels of PDCD-4 protein than normal group ($P<0.05$); The positive control group, low-dose group, and high-dose group showed lower relative expression levels of PDCD-4 protein than model group ($P<0.05$), and it was dose-dependent. Conclusion: Cangfu Daotan Tang can regulate the levels of endocrine hormones in obese PCOS rats, and its mechanism may be related to the up-regulation of miR-16 expression and down-regulation of PDCD-4 expression.

[Keywords] polycystic ovary syndrome; obese type; Cangfu Daotan Tang; endocrine hormones; microRNA-16; programmed cell death factor 4; rat

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种内分泌和代谢异质性疾病,在育龄妇女中发病率为6%~10%,同时在肥胖或具有相关家族史的人群中,其发病率呈上升趋势^[1]。PCOS具体病理生理机制较为复杂,临床上表现为高度异质性,包括高雄激素血症、多囊卵巢、慢性无排卵,常伴肥胖和胰岛素抵抗,涉及多个系统^[2-4]。肥胖常使PCOS向纵深发展,且病情更严重。肥胖患者代谢及激素紊乱发生率高于非肥胖患者,是目前研究的热点和难点^[5-6]。现阶段,西医治疗肥胖型PCOS尚无特效方法,其效果并不理想。随着中医药研究的深入,中医药在治疗肥胖型PCOS方面获得了良好疗效,且安全性良好^[7-9]。基于此,本研究探讨苍附导痰汤对肥胖型PCOS大鼠内分泌激素及微小RNA(microRNA, miRNA)-16和程序性细胞死亡因子4(programmed cell death factor 4, PDCD-4)表达的影响,以期为临床治疗肥胖型PCOS提供参考。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 雌性SPF级SD大鼠50只,21日龄,体质量(100.23 ± 20.12)g,购自上海吉辉实验动物饲养有限公司,许可证号:SCXK(沪)2022-0009。适应性饲养2d,温度(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度50%~60%,光照每12h明暗交替。本研究经中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准(批准编号:SYSU-IACUC-2020-B0648)。

1.2 实验药物 苍附导痰汤组成:苍术10g,香附10g,法半夏10g,枳实10g,茯苓15g,陈皮6g,天南星6g,甘草6g,生姜6g。中药材由广东一方制药有限公司提供,由中山大学孙逸仙纪念医院林晓珊药师鉴定为正品。制备成生药质量浓度为0.86g/mL的药液,放置于4 $^{\circ}\text{C}$ 下保存备用。来曲唑片(杭州中美华东制药有限公司,批号:2203172);格华止(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:2201261)。

1.3 主要试剂 大鼠雌二醇(E_2)试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号:2105163);大鼠睾酮(T)试剂盒(上海雅吉生物科技有限公司,批号:2110272);大鼠促卵泡生成素(FSH)

试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号:2109174);大鼠黄体生成素(LH)试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号:2112082);总核糖核酸(RNA)提取试剂盒(美国Invitrogen公司,批号:2008132);反转录试剂盒(美国Thermo公司,批号:2101263);实时定量PCR(qRT-PCR)试剂盒(上海钦诚生物科技有限公司,批号:2111254);BCA蛋白定量试剂盒(上海柏斯特生物科技有限公司,批号:2112082);PDCD-4抗体(英国Abcam公司,批号:2106153)。

1.4 主要仪器 高速冷冻离心机(美国Sigma公司,型号:U-niversal 32R);荧光定量PCR仪(瑞士Roche公司,型号:Light-Cycler 480);全自动生化分析仪(日本日立公司,型号:7600型);电泳仪(美国Bio-Rad公司,型号:DYCZ-40S)。

1.5 方 法

1.5.1 分组与造模 将50只SPF级雌性SD大鼠随机分为阳性对照组、低剂量组、高剂量组、模型组、正常组,每组10只。正常组大鼠给予0.5%羧甲基纤维素灌胃和普通饲料喂养。其余各组依据文献[7]制备PCOS大鼠模型,将来曲唑溶于0.5%羧甲基纤维素钠灌胃,1.0mg/(kg·d),同时予高脂饲料喂养,连续21d。收集大鼠阴道分泌物涂片,HE染色后显微镜下仅见大量白细胞,偶见少量角化细胞,表示大鼠处于动情期间;若阴道分泌物涂片无周期性改变,基本维持在动情期间说明大鼠无排卵。同时测量大鼠体质量,与正常组大鼠比较,模型大鼠体质量增加20%,则表示肥胖大鼠模型建立成功。

1.5.2 给药方法 造模成功后,根据人与大鼠的体质量及给药剂量换算公式,阳性对照组大鼠予格华止灌胃,0.43g/kg,1次/d,持续14d;低剂量组大鼠予低剂量苍附导痰汤灌胃,1.42g/kg,1次/d,持续14d;高剂量组大鼠予高剂量苍附导痰汤灌胃,5.68g/kg,1次/d,持续14d;模型组和正常组大鼠灌胃等量生理盐水,0.43mL/kg,1次/d,持续14d。

1.5.3 血清标本和卵巢组织采集 (1)血清标本采集:末次给药后大鼠禁饮24h、禁食24h,腹腔注射10%水合氯醛麻醉

后,腹主动脉取血,放置于4℃,以离心半径15 cm、转速2500 r/min离心10 min,收集血清,置于-80℃下保存待测。(2)卵巢组织采集:末次给药后大鼠禁饮24 h、禁食24 h,钝性分离大鼠卵巢组织,置于-80℃下保存备用。

1.6 观察指标

1.6.1 体质量 末次给药后,禁食12 h,测定大鼠体质量。

1.6.2 血清内分泌激素水平 取上述血清标本,采用放射免疫法测定血清E₂、T、FSH和LH水平,操作严格依据试剂盒说明书。

1.6.3 miRNA-16和PDCD-4 mRNA表达 采用实时荧光定量PCR法测定miRNA-16和PDCD-4 mRNA表达。取大鼠卵巢组织,卵巢组织总RNA按照试剂盒说明书测定,逆转录得到cDNA,采用qRT-PCR试剂盒检测卵巢组织miRNA-16和PDCD-4 mRNA表达。反应体系:10 mL的SYBR,0.4 μL上游引物、0.4 μL下游引物,2 μL的互补脱氧核糖核酸(Complementary Deoxyribonucleic acid, cDNA)模板,加H₂O至20 μL。反应条件:95℃作用2 min,95℃变性10 s,58℃退火15 s,72℃延伸10 s,40次循环。内参基因选择甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)。引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	引物	序列	产物长度/bp
miRNA-16	上游引物	5'-TAGCAGCACGTAATATTGGGG-3'	285
	下游引物	5'-TCAACGATACGCTACGTAACGAAAA-3'	
PDCD-4 mRNA	上游引物	5'-CTGACCTATGAATTG-3'	171
	下游引物	5'-GACCTATGAATT-3'	
GAPDH	上游引物	5'-GACTCAACGGATTGGTCTGT-3'	124
	下游引物	5'-TTGATTTTGGAGGG ATCTCG-3'	

1.6.4 PDCD-4蛋白表达 取大鼠卵巢组织,放置于37℃水浴解冻后剪碎,将碎片置于冰上裂解10 min,以12 000 r/min(离心半径为15 cm)离心12 min,提取总蛋白,采用BCA蛋白定量试剂盒进行蛋白定量,聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,转膜,封闭,配制抗体:PDCD-4抗体溶液配制(1:1 000):PDCD-4抗体10 μL,封闭液10 mL。37℃摇床4 h,采用1×Western洗涤缓冲液(TBST)洗涤3次后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记羊抗兔二抗(1:5 000)。室温孵育1 h, TBST液洗涤,扫描聚二偏氟乙烯(PVDF)膜上各条带,采用凝胶图像分析成像系统分析,目的蛋白相对表达量=目的蛋白积分光密度值(OD)/内参积分光密度值(OD)。

1.7 统计学方法 运用SPSS 26.0软件处理。计量资料符合正态分布且方差齐,以“均数±标准差”(x̄±s)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体质量比较 模型组、阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠体质量均高于正常组(P<0.05);阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠体质量均低于模型组(P<0.05),且呈剂量依赖性。(见表2)

2.2 各组大鼠内分泌激素水平比较 模型组、阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠血清E₂水平均低于正常组,而血清T、FSH和LH水平均高于正常组(P<0.05);阳性对照组、低剂量组

和高剂量组大鼠血清E₂水平均高于模型组,而血清T、FSH和LH水平均低于模型组(P<0.05),且呈剂量依赖性。(见表3)

表2 各组大鼠体质量比较 (x̄±s, g)

组别	n	给药剂量/(g/kg)	体质量
正常组	10		310.24±13.42
模型组	10		398.48±24.31 ^a
阳性对照组	10	0.43	348.98±25.63 ^{ab}
低剂量组	10	1.42	354.53±27.17 ^{ab}
高剂量组	10	2.68	327.37±20.28 ^{abcd}

注:与正常组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与阳性对照组比较,^cP<0.05;与低剂量组比较,^dP<0.05。

表3 各组大鼠内分泌激素水平比较 (x̄±s)

组别	n	给药剂量/(g/kg)	E ₂ /(ng/mL)	T/(ng/mL)	FSH/(IU/L)	LH/(ng/L)
正常组	10		48.32±6.57	108.42±13.24	14.62±2.37	58.92±7.74
模型组	10		25.46±4.38 ^a	158.93±10.87 ^a	34.23±4.56 ^a	91.43±10.43 ^a
阳性对照组	10	0.43	32.98±6.31 ^{ab}	134.36±11.37 ^{ab}	24.37±4.58 ^{ab}	76.74±13.24 ^{ab}
低剂量组	10	1.42	34.61±5.54 ^{ab}	137.21±12.26 ^{ab}	25.31±5.18 ^{ab}	79.23±12.31 ^{ab}
高剂量组	10	2.68	41.29±5.16 ^{abcd}	119.23±9.98 ^{abcd}	18.92±3.75 ^{abcd}	67.43±8.81 ^{abcd}

注:与正常组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与阳性对照组比较,^cP<0.05;与低剂量组比较,^dP<0.05。

2.3 各组大鼠卵巢miRNA-16和PDCD-4 mRNA表达比较 模型组、阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠卵巢miRNA-16表达均低于正常组,而PDCD-4 mRNA表达均高于正常组(P<0.05);阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠卵巢miRNA-16表达均高于模型组,而PDCD-4 mRNA表达均低于模型组(P<0.05),且呈剂量依赖性。(见表4)

表4 各组大鼠卵巢miRNA-16和PDCD-4 mRNA表达比较 (x̄±s)

组别	n	给药剂量/(g/kg)	miRNA-16	PDCD-4 mRNA
正常组	10		1.00±0.02	1.00±0.01
模型组	10		0.35±0.08 ^a	2.16±0.32 ^a
阳性对照组	10	0.43	0.56±0.10 ^{ab}	1.62±0.29 ^{ab}
低剂量组	10	1.42	0.57±0.13 ^{ab}	1.67±0.21 ^{ab}
高剂量组	10	2.68	0.78±0.16 ^{abcd}	1.21±0.17 ^{abcd}

注:与正常组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与阳性对照组比较,^cP<0.05;与低剂量组比较,^dP<0.05。

2.4 各组大鼠卵巢PDCD-4蛋白表达比较 模型组、阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠卵巢PDCD-4蛋白相对表达量均高于正常组(P<0.05);阳性对照组、低剂量组和高剂量组大鼠卵巢PDCD-4蛋白相对表达量均低于模型组(P<0.05),且呈剂量依赖性。(见表5、图1)

表5 各组大鼠卵巢PDCD-4蛋白相对表达量比较 (x̄±s)

组别	n	给药剂量/(g/kg)	PDCD-4蛋白相对表达量
正常组	10		0.87±0.13
模型组	10		1.86±0.17 ^a
阳性对照组	10	0.43	1.49±0.18 ^{ab}
低剂量组	10	1.42	1.53±0.12 ^{ab}
高剂量组	10	2.68	1.18±0.10 ^{abcd}

注:与正常组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与阳性对照组比较,^cP<0.05;与低剂量组比较,^dP<0.05。

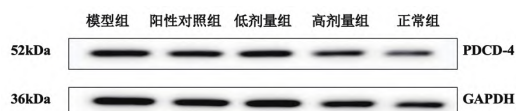


图1 各组大鼠卵巢PDCD-4蛋白表达 Western blotting图

3 讨论

PCOS是多因素共同作用的结果,其病理机制复杂,涉及遗传、代谢和内分泌等诸多因素^[9-11]。PCOS临床表现主要为闭经、月经稀发、肥胖、多毛和不孕等,其中肥胖型PCOS占40%~70%^[12]。目前,现代医学多采用口服避孕药和孕激素后半周期疗法等方法治疗PCOS,肥胖者可配合二甲双胍治疗,但临床疗效不理想^[13-14]。

中医药具有多系统、多靶点调理的特点和优势,且通过整体观念、辨证论治治疗PCOS具有良好疗效^[15-18]。痰既是病理产物,又是导致多种疾病产生、发展的重要环节,并有诸多医家指出当以燥湿化痰组方立法。元·朱丹溪首倡痰湿不孕,如《丹溪心法·子嗣》云“若是肥盛妇人,禀受甚厚,恣于酒食之人,经水不调,不能成胎,谓之躯脂满溢,闭塞子宫,宜行湿燥痰”。痰湿型PCOS的发生多因脾失健运,痰浊内阻,壅滞胞宫。而中焦脾胃为水液代谢的枢纽,在生理功能上起到上通下达的作用^[19-21]。《景岳全书》云“阴阳总宗筋之会……此可见冲脉之血,又总由阳明水谷之所化,而阳明胃气又为冲脉之本也。故月经之本,所重在冲脉,所重在胃气”。若脾胃不足,气血生化乏源,可致冲脉血海失充,出现月经后期、月经过少等。脾为后天之本,主运化水谷精微,气血充足月经才能以时而下,而气血的化生主要依靠脾胃的功能。脾统血,若脾胃受损,气血生化乏源,水液运化失常,则产生痰、湿等病理产物,壅滞胞宫、胞脉从而影响月经和受孕^[22-23]。脾为生痰之源,且脾喜燥恶湿,应急食苦以燥之,故燥湿化痰为治疗该型患者的主要治法。叶天士在此基础上研制了具有燥湿化痰功效的苍附导痰丸来治疗痰湿型闭经。方中苍术醒脾助运,开郁宽中,为燥湿之要药;陈皮、半夏、茯苓取二陈汤之意,可燥湿化痰,和胃健脾,杜绝生痰之源;天南星辛烈,专走经络,以助二陈汤除湿化痰,通血脉。痰湿既是脾虚健运失职的代谢产物,又是阻滞气机的病因。痰湿停滞则气机不畅,故以香附、枳壳理气导滞,以开胸胁之痰;甘草补脾和中;生姜散寒调中化痰,并可解半夏、天南星之毒。该方燥湿化痰效佳,临床运用治疗痰湿型闭经效果良好。研究表明,低剂量组和高剂量组大鼠体重质量低于模型组,可见苍附导痰汤可显著减轻大鼠体重;低剂量组和高剂量组大鼠血清E₂水平高于模型组,而血清T、FSH和LH水平低于模型组,表明苍附导痰汤可调节大鼠内分泌激素水平。

miRNAs可以通过不同的靶点促进PCOS发展,在血清中检测到的卵巢特异性miRNAs有望为PCOS的诊断及治疗提供新的靶点。miRNA-16位于13q14染色体,最初被发现与慢性淋巴细胞白血病相关。研究发现,miRNA-16在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等不同类型的恶性肿瘤中,常被下调,并通过影响细胞增殖、细胞周期、侵袭和凋亡而发挥抑癌作用^[24-25]。PCOS患者血中miRNA-16表达下降,其直接靶点PDCD4的下调可显著抑制卵巢颗粒细胞的凋亡。故而miRNA-16和PDCD4可

作为PCOS的非侵袭性生物标志物和新的治疗靶点。本研究表明,低剂量组和高剂量组大鼠卵巢miRNA-16均高于模型组,而PDCD-4蛋白相对表达量均低于模型组,且呈剂量依赖性,由此可见苍附导痰汤可上调miRNA-16表达及下调PDCD-4表达。

综上所述,苍附导痰汤可调节肥胖型PCOS大鼠内分泌激素水平,其机制可能与上调miRNA-16表达及下调PDCD-4表达有关。

参考文献

- [1] 孙琴,范旭虹.肥胖型多囊卵巢综合征患者血清miR-124、IGFBP-3与糖脂代谢[J].中国计划生育学杂志,2021,29(6):1258-1262.
- [2] ALESI S, EE C, MORAN L J, et al. Nutritional supplements and complementary therapies in polycystic ovary syndrome[J]. Adv Nutr,2022,13(4):1243-1266.
- [3] BAHRI KHOMAMI M, TEEDE H J, JOHAM A E, et al. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion[J]. Clin Endocrinol, 2022,97(2):227-236.
- [4] ELKIND-HIRSCH K E, CHAPPELL N, SHALER D, et al. Liraglutide 3 Mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled-phase 3 study[J]. Fertil Steril,2022,118(2):371-381.
- [5] 于海晶,郭艳,祝勇,等.来曲唑治疗肥胖型多囊卵巢综合征患者的超声特征变化[J].中国临床药理学杂志,2023,39(6):772-775.
- [6] 林霞,孙启银,徐菊玲.枸橼酸氯米芬联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征对患者性激素及糖脂代谢的改善效果[J].中国计划生育学杂志,2022,30(8):1726-1729.
- [7] 胡颜霞,张展,贾莉婷.来曲唑诱导多囊卵巢综合征大鼠模型的研究[J].中国妇幼保健,2006,21(7):957-959.
- [8] 俞瑾,吴阳,朱静,等.补肾活血化痰方治疗肾虚血瘀痰阻证多囊卵巢综合征的临床疗效观察[J].世界中医药,2023,18(17):2498-2503,2508.
- [9] JOHNSON B S, KRISHNA M B, PADMANABHAN R A, et al. Derailed peripheral circadian genes in polycystic ovary syndrome patients alters peripheral conversion of androgens synthesis[J]. Hum Reprod,2022,37(8):1835-1855.
- [10] HELVACI N, YILDIZ B O. Current and emerging drug treatment strategies for polycystic ovary syndrome [J]. Expert Opin Pharmacother,2023,24(1):105-120.
- [11] 孙琴,范旭虹.肥胖型多囊卵巢综合征患者血清miR-124、IGFBP-3与糖脂代谢[J].中国计划生育学杂志,2021,29(6):1258-1262.
- [12] ALHILALI M J, PARHAM A, (下转第43页)

- [25] CHOI J, MANZANO A, DONG W L, et al. Integrated mutational landscape analysis of uterine leiomyosarcomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(15):e2025182118.
- [26] CHENG C M, GENG F, CHENG X, 等. 脂质代谢重编程及其在癌症中潜在靶点的研究[J]. 癌症, 2018, 37(11): 473-493.
- [27] WANG S, FU J L, HAO H F, et al. Metabolic reprogramming by traditional Chinese medicine and its role in effective cancer therapy[J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105728.
- [28] LIU H, LI X M, DONG Y J, et al. Lipid metabolic reprogramming by traditional Chinese medicine and its role in effective cancer therapy[J]. J Cancer, 2023, 14: 2066-2074.
- [29] PAVLOVA N N, ZHU J J, THOMPSON C B. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging[J]. Cell Metab, 2022, 34(3):355-377.
- [30] ROCHE M E, KO Y H, DOMINGO-VIDAL M, et al. TP53 induced glycolysis and apoptosis regulator and monocarboxylate transporter 4 drive metabolic reprogramming with c-MYC and NFkB activation in breast cancer[J]. Int J Cancer, 2023, 153(9):1671-1683.
- [31] SCHWARTZENBERG-BAR-YOSEPH F, ARMONI M, KARNIELI E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression[J]. Cancer Res, 2004, 64(7):2627-2633.
- [32] LIU R, CHEN Y W, LIU G Z, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9):797.
- [33] LUAN H L, HUO Z J, ZHAO Z F, et al. Scutellarin, a modulator of mTOR, attenuates hepatic insulin resistance by regulating hepatocyte lipid metabolism via SREBP-1c suppression[J]. Phytother Res, 2020, 34(6): 1455-1466.

(收稿日期:2023-08-02 编辑:蒋凯彪)

- (上接第12页) ATTARANZADEH A, et al. Polycystic ovary syndrome develops the complications of assisted reproductive technologies [J]. Arch Razi Inst, 2022, 77 (4): 1459-1464.
- [13] JOHAM A E, PILTONEN T, LUJAN M E, et al. Challenges in diagnosis and understanding of natural history of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol, 2022, 97(2):165-173.
- [14] 谭明灯, 崔小平, 陈平. 利拉鲁肽联合二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征患者糖脂代谢及生殖功能的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(9):74-78.
- [15] 田雪梅, 黄映红, 徐晓娟, 等. 补肾化痰法经VEGF/Akt通路调控肥胖型多囊卵巢综合征雌鼠子宫内膜的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7):169-172, 267.
- [16] 丛培玮, 吴兆利, 张丽娜, 等. 固本化痰法通过影响多囊卵巢综合征大鼠GLUT4/Akt表达调控胰岛素抵抗作用的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8):1872-1876, 2052.
- [17] 熊倩, 徐晓娟, 黄映红, 等. 补肾化痰方对肥胖型多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢组织NLRP3/ASC2/Caspase-1炎症小体信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(24):2197-2203.
- [18] 吴林玲, 张晗, 闫颖, 等. 哈氏补肾化痰方改善肥胖型多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3):1406-1410.
- [19] 李娟, 张燕, 周琴. 加味补中益气汤治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕的临床研究[J]. 河北中医, 2021, 43(6):947-950, 1024.
- [20] 杜晓娜, 孙莎莎, 管圆, 等. 针刺联合培元化痰汤治疗肥胖型多囊卵巢综合征脾虚痰湿型的临床疗效及对性激素的影响[J]. 河北中医, 2021, 43(4):643-647.
- [21] 刘颖华, 王昕, 张阳, 等. 从脂代谢角度探讨苍附导痰汤治疗肥胖型多囊卵巢综合征大鼠的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1):6-9.
- [22] 彭仙, 曹继刚, 肖苏. 加味苍附导痰丸联合穴位埋线治疗肥胖型多囊卵巢综合征临床研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(11):1570-1573.
- [23] 张也, 赵佳宁, 苏健. 皮内针联合苍附导痰丸对肥胖型多囊卵巢综合征患者脂肪因子、血脂、性激素及临床疗效的影响[J]. 河北中医药学报, 2022, 37(2):26-30.
- [24] 缪欣, 丁岚, 刘浩, 等. miR-16对人肝癌细胞BEL-7402增殖与凋亡的影响[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(1):38-42.
- [25] 黄燕, 周玉珍, 潘小虹, 等. 子宫肌瘤组织中miR-590、miR-16表达的临床意义[J]. 中国医药导报, 2022, 19(20): 83-86.

(收稿日期:2023-08-18 编辑:蒋凯彪)