

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.23.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241031.1140.008\(2024-10-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241031.1140.008(2024-10-31))

基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨小檗碱联合槲皮素对多囊卵巢综合征大鼠的影响*

杨 茜¹, 林思怡¹, 谭嘉哲², 马泽茜³, 张晓君⁴, 朱乐玫^{2,Δ}

(长沙医学院:1. 临床学院;2. 公共卫生学院;3. 口腔学院;4. 中医学院,长沙 410219)

[摘要] **目的** 基于 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路探讨小檗碱联合槲皮素对多囊卵巢综合征(PCOS)大鼠的影响。**方法** 将 30 只 SD 雌性大鼠根据体重分层随机分为空白对照组、模型对照组、小檗碱组、槲皮素组及小檗碱+槲皮素组,每组 6 只。在大鼠皮下每天注射脱氢表雄酮,构建 PCOS 模型。药物连续干预 21 d 后,称重各组大鼠体重和卵巢质量,苏木精-伊红(HE)染色法对大鼠卵巢组织进行病理形态学观察,ELISA 测定血清中黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)、睾酮(T)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤细胞因子- α (TNF- α)水平,蛋白免疫印迹法(Western blot)测定 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达水平。**结果** 与空白对照组相比,模型对照组卵巢的表现是多囊样,闭锁卵泡增多,体重和卵巢质量均增加($P < 0.01$),LH、T、IL-6 和 TNF- α 水平升高($P < 0.01$),FSH 水平降低($P < 0.01$),TLR4 和磷酸化 NF- κ Bp65(p-NF- κ Bp65)蛋白相对表达水平升高($P < 0.01$)。与模型对照组相比,小檗碱组、槲皮素组和小檗碱+槲皮素组卵巢囊性扩张降低,闭锁卵泡减少,局部卵巢形态与空白对照相似;与模型对照组相比,小檗碱组体重降低($P < 0.05$),小檗碱组和槲皮素组中 LH、T、IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.01$),TLR4 和 p-NF- κ Bp65 蛋白相对表达水平降低($P < 0.01$),卵巢质量也降低($P < 0.01$);但小檗碱组和槲皮素组 FSH 水平及体重比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。小檗碱+槲皮素组体重和卵巢质量均降低($P < 0.01$),FSH 水平升高($P < 0.01$),LH、T、IL-6 和 TNF- α 水平均降低($P < 0.01$),TLR4 和 p-NF- κ Bp65 蛋白相对表达水平降低($P < 0.01$)。**结论** 小檗碱联合槲皮素可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,调节 FSH、LH、T 分泌,减少 IL-6、TNF- α 炎症因子的释放,改善卵巢功能。

[关键词] 多囊卵巢综合征;小檗碱;槲皮素;TLR4/NF- κ B 信号通路;性激素

[中图分类号] R711

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)23-3540-06

Effects of berberine combined with quercetin on rats with polycystic ovary syndrome based on TLR4/NF- κ B signaling pathway*

YANG Han¹, LIN Siyi¹, TAN Jiazhe², MA Zeqian³, ZHANG Xiaojun⁴, ZHU Lemei^{2,Δ}

(1. School of Clinical Sciences;2. School of Public Health;3. College of Stomatology;

4. College of Traditional Chinese Medicine, Changsha Medical

College, Changsha, Hunan 410219, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of berberine combined with quercetin on the rats with polycystic ovary syndrome (PCOS) based on toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear-factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. **Methods** Thirty SD female rats were stratified by weight and then randomly divided into the blank control group, model control group, berberine group, quercetin group and berberine + quercetin group, 6 rats in each group. The rats conducted daily subcutaneous injection of dehydroepiandrosterone (DHEA) for constructing the PCOS model. After consecutive medication intervention for 21 d, the body weight and ovary mass of the rats in each group were weighed, and the hematoxylin-eosin (HE) staining was used for conducting the histological morphological observation on ovarian tissues. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), interleukin-6 (IL-6) and tumor cytokine alpha (TNF- α). The Western blot was used to determine the relative levels of TLR4 and NF- κ B protein. **Results** Compared with the blank control group, the ovaries in the model control group were manifested by polycystoid, atretic follicles increase, body weight and ovarian mass

increase ($P < 0.01$), the increase of LH, T, IL-6 and TNF- α levels ($P < 0.01$), decrease of FSH level ($P < 0.01$) and increase of TLR4 and p-NF- κ Bp65 protein expression levels ($P < 0.01$). Compared with the model control group, the ovarian cystic dilatation in the berberine group, quercetin group and the berberine + quercetin group was decreased, the atretic follicles were decreased, the local ovarian morphology was similar to that of the blank control group. Compared with the model control group, the body weight in the berberine group was decreased ($P < 0.05$), the levels of LH, T, IL-6 and TNF- α in the berberine group and quercetin group were decreased ($P < 0.01$), the levels of TLR4 and p-NF- κ Bp65 protein expression were decreased ($P < 0.01$) and the ovarian mass was reduced ($P < 0.01$). But the FSH and the body weight level had no statistical difference between the berberine group and quercetin group ($P > 0.05$). The body mass and ovarian mass in the berberine + quercetin group were decreased ($P < 0.01$), the FSH level was increased ($P < 0.01$), the LH, T, IL-6 and TNF- α levels were decreased ($P < 0.01$), and the TLR4 and p-NF- κ Bp65 protein expression levels were decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Berberine combined with quercetin may regulate the FSH, LH and T hormone secretion, decrease the release of IL-6 and TNF- α inflammatory factors and improve the ovarian function possibly by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway.

[Key words] polycystic ovary syndrome; berberine; quercetin; TLR4/NF- κ B signaling pathway; sex hormone

多囊卵巢综合征(PCOS)是影响适龄生育期女性的一种最普遍的内分泌问题,其中遭受不孕困扰的女性高达 50%,主要症状包含高雄激素血症、排卵困难、窦状卵泡的生长停滞以及慢性炎症,这些都在身体和心理健康方面对女性构成了极大的负面影响^[1-3]。据报道,全球大约有 15%的育龄期女性患有 PCOS,并导致高达 72%的女性无法生育,研究者在中国的 10 个省份进行了 PCOS 的流行病学调查,在年龄为 19~45 岁的汉族女性中,PCOS 的患病率为 5.6%^[4-5]。研究发现,PCOS 可表现出慢性低度炎症,Toll 样受体 4(TLR4)/核因子- κ B(NF- κ B)通路与这种炎症状态相关^[6]。小檗碱,又名黄连素,具有抗炎、抗肿瘤及抗氧化应激的作用,研究表明其可以通过抑制磷酸化 NF- κ Bp65(p-NF- κ Bp65)核移位,实现抗炎作用^[7-9]。槲皮素能改善 PCOS 所致的激素代谢异常和排卵障碍,降低 PCOS 大鼠卵巢白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路进而改善 PCOS 大鼠卵巢组织的炎症微环境来起到治疗作用^[10-11]。既往研究证实小檗碱和槲皮素可以提高 PCOS 治疗效果,但小檗碱联合槲皮素治疗 PCOS 的相关报道罕见。本文旨在探讨小檗碱联合槲皮素是否可通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路改善 PCOS 模型大鼠激素水平及炎症因子水平,减轻卵巢多囊样改变和排卵障碍,进一步明确对 PCOS 大鼠的通路作用机制,为 PCOS 的临床治疗奠定了理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

30 只 SD 雌性大鼠,6~8 周龄,体重(180 \pm 20)g,均为长沙市天勤生物技术有限公司提供。动物生产

许可证号:SCXK(湘)2022-0011。本研究经长沙医学院医学伦理委员会批准(审批号:2023037)。

1.2 仪器与试剂

电泳仪(Bio-Rad 公司)、电转仪(Hoefer 公司)、离心机(湖南湘仪实验仪器有限公司)、正置显微镜(Olympus 公司)、酶标仪(Labsystems Multiskan MS 公司)。脱氢表雄酮(DHEA,货号:D106380)、大豆油(货号:S110244)均购自 Aladdin 公司;盐酸小檗碱(货号:A29756)、槲皮素(货号:A41542)均购自 Innochem 公司。睾酮(T)ELISA 试剂盒(货号:DRE20723)、促黄体激素(LH)ELISA 试剂盒(货号:DRE20139)、促卵泡激素(FSH)ELISA 试剂盒(货号:DRE20049)、IL-6 ELISA 试剂盒(货号:DRE20064)、TNF- α ELISA 试剂盒(货号:DRE20040)均为武汉贝茵莱生物科技有限公司生产。

1.3 方法

1.3.1 PCOS 大鼠模型构建及分组处理

30 只 SD 雌性大鼠根据体重分层,随机分为 5 组:空白对照组、模型对照组、小檗碱组、槲皮素组、小檗碱+槲皮素组,每组 6 只。模型对照组、小檗碱组、槲皮素组、小檗碱+槲皮素组大鼠通过皮下注射 60 mg/kg DHEA+大豆油 0.2 mL 构建 PCOS 大鼠模型;空白对照组大鼠仅皮下注射大豆油 0.2 mL,每天 1 次,连续注射 20 d,从第 21 天起每天早晨 9:00 收集大鼠的阴道分泌物,光学显微镜观察涂片,若 1 个周期(连续 5 d)的阴道上皮细胞出现持续的角化,并且失去了动情周期则为模型构建成功。建模成功后,小檗碱组每天灌胃小檗碱 200 mg/kg,槲皮素组每天灌胃槲皮素 100 mg/kg,小檗碱+槲皮素组灌胃小檗碱 200 mg/kg+槲皮素 100 mg/kg,空白对照组及模型

对照组均给予等体积生理盐水灌胃,连续干预 21 d。

1.3.2 体重和卵巢质量指标检测

药物干预结束后,称量各组大鼠体重。处死各组大鼠,取大鼠卵巢,剥离表面多余组织,称量卵巢质量。

1.3.3 以苏木精-伊红(HE)染色法观察 PCOS 大鼠卵巢组织形态

药物干预结束后,处死各组大鼠,取大鼠一侧卵巢,剥离表面多余组织,置于 4% 多聚甲醛固定 48 h,将固定后的组织用流水冲洗,去除残留的固定液和杂质,依次进行透明、浸蜡、包埋及切片,对样本进行包埋与固定;将切片进行脱蜡和水化,将切片放入苏木精溶液中染色数分钟,氨水中分色数秒钟,流水冲洗 1 h 后入蒸馏水,入 75% 乙醇中脱水 10 min,进而入乙醇伊红染色液染色 2~3 min,脱水透明,最后用中性树胶封片,通过显微镜对大鼠卵巢的组织形态特点进行观察。

1.3.4 ELISA 法测定大鼠血清中 FSH、LH、T、IL-6 及 TNF- α 水平

用乌拉坦腹腔注射麻醉,取腹主动脉血液,常温放置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,根据 ELISA 试剂盒说明,将血清稀释至适当浓度,将试剂和样品加入 ELISA 板中,依次进行温育、配液、洗涤、加酶、温育、洗涤、显色和终止,用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度值(A_{450} 值),测定在加终止液后 15 min 以内进行。按标准曲线计算血清中 FSH、LH、T、IL-6 及 TNF- α 水平。

1.3.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠卵巢组织 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达

取大鼠一侧卵巢,剥离表面多余组织,冰上将组织剪成细小的碎片,按每 20 mg 组织加入 150~250 μ L 裂解液的比例加入裂解液,匀浆器匀浆直至完全裂解。裂解后的样品 4 $^{\circ}$ C 12 000 r/min 离心 15 min,取上清液,BCA 法进行蛋白定量,根据蛋白定量结果取所需蛋白加入适量上样缓冲液,沸水浴 10 min 后离心取上清液上样。取 10 μ g 蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳后,将蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜上,用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。稀释抗体后,将一抗加入封闭液中稀释到所需浓度,和膜 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。孵育一抗的膜用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 min。随后根据用量,按照 1:1 000 稀释 HRP 标记的二抗,与膜 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h。用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 min。ECL 法曝光显影,检测目的蛋白相对表达水平。

1.4 统计学处理

采用 GraphPad Prism10.0.2 统计分析软件对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析;组间两两比较采用

LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体重和卵巢质量的比较

与空白对照组相比,模型对照组 PCOS 大鼠体重和卵巢质量均增加($P < 0.01$)。与模型对照组相比,小檗碱组大鼠体重降低($P < 0.01$)和卵巢质量降低($P < 0.01$);槲皮素组大鼠卵巢质量低于模型对照组($P < 0.01$),但体重比较差异无统计学意义($P > 0.01$);小檗碱+槲皮素组大鼠体重和卵巢质量均降低($P < 0.01$),见表 1。

表 1 各组大鼠体重和卵巢质量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重(g)	卵巢质量(mg)
空白对照组	6	320.8 \pm 11.10	69.18 \pm 2.16
模型对照组	6	360.6 \pm 9.76 ^a	93.86 \pm 4.52 ^a
小檗碱组	6	337.6 \pm 9.34 ^b	77.9 \pm 3.31 ^b
槲皮素组	6	343.2 \pm 13.59	81.06 \pm 2.32 ^b
小檗碱+槲皮素组	6	332.8 \pm 13.79 ^b	74.38 \pm 2.16 ^b

^a: $P < 0.05$,与空白对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型对照组比较。

2.2 各组大鼠卵巢组织病理形态变化

空白对照组大鼠的卵巢肉眼观察下显示浅红色,呈卵圆形,卵巢表面突出,有多个黄体组织和不规则形状卵泡;模型对照组较空白对照组卵巢体积显著扩大,颜色呈苍白色,表面可见多个大小不等的囊泡,少见或极少见黄体组织;小檗碱组、槲皮素组以及小檗碱+槲皮素组卵巢与空白对照组相比颜色无明显改变,呈淡红色或粉色,表面可见黄体组织,表面偶见大小不等的囊泡,但囊腔较小。

光学显微镜下,在空白对照组中,可观察到处于不同发育时期的卵泡,其中的颗粒细胞层数相对较厚,排列整齐和清晰;模型对照组相较于空白对照组,镜下可见多个闭锁卵泡,数量较多,呈明显的囊性扩张,卵泡内颗粒细胞层数明显减少,厚度变薄;小檗碱组、槲皮素组及小檗碱+槲皮素组闭锁卵泡数量明显减少,囊性扩张程度降低,颗粒细胞层数厚度接近于空白对照组,卵巢局部形态与空白组形态无明显区别,见图 1。

2.3 各组大鼠干预后血清激素及炎症因子水平比较

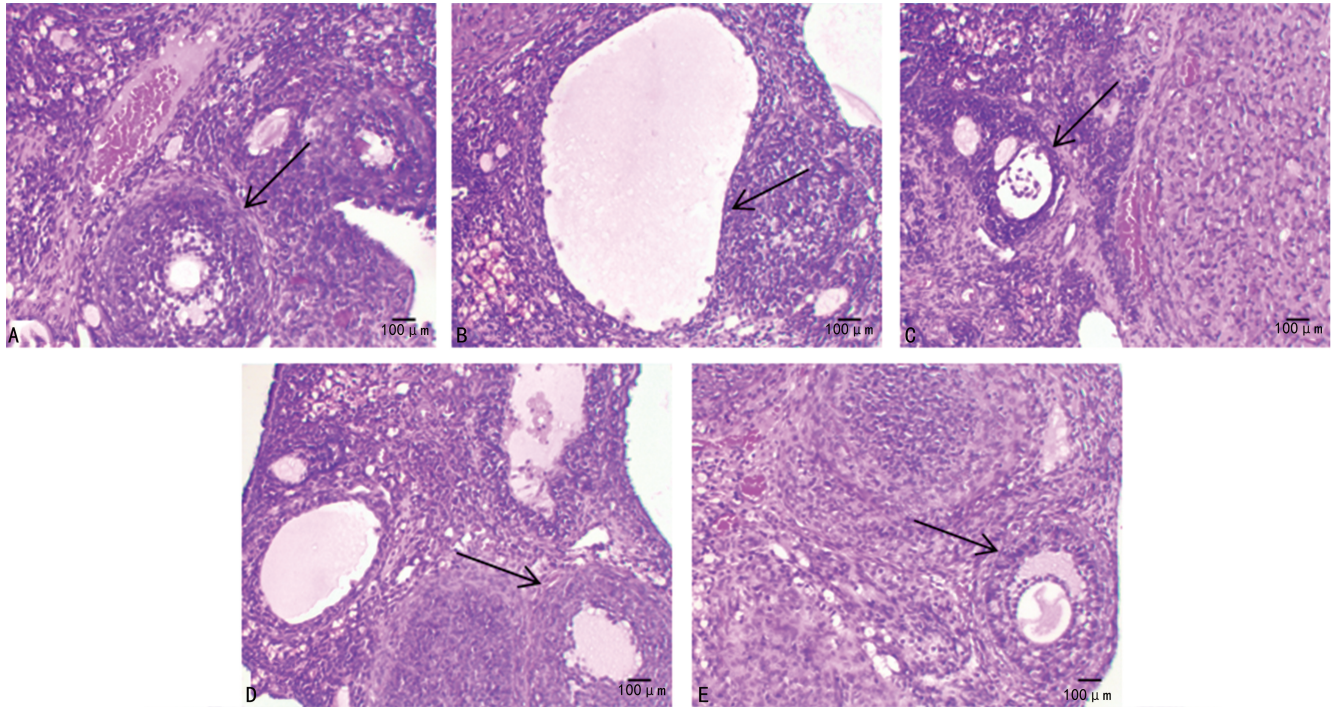
与空白对照组相比,模型对照组 PCOS 大鼠 LH、T、IL-6 和 TNF- α 水平升高,FSH 水平降低($P < 0.01$)。与模型对照组相比,小檗碱+槲皮素组中 FSH 水平升高($P < 0.01$),但小檗碱组和槲皮素组 FSH 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型对照组相比,小檗碱组、槲皮素组和小檗碱+槲皮素组大鼠 LH、T、IL-6 和 TNF- α 水平均降低($P < 0.01$),见图 2。

2.4 各组大鼠卵巢组织 TLR4/NF- κ B 通路相关蛋

白表达情况比较

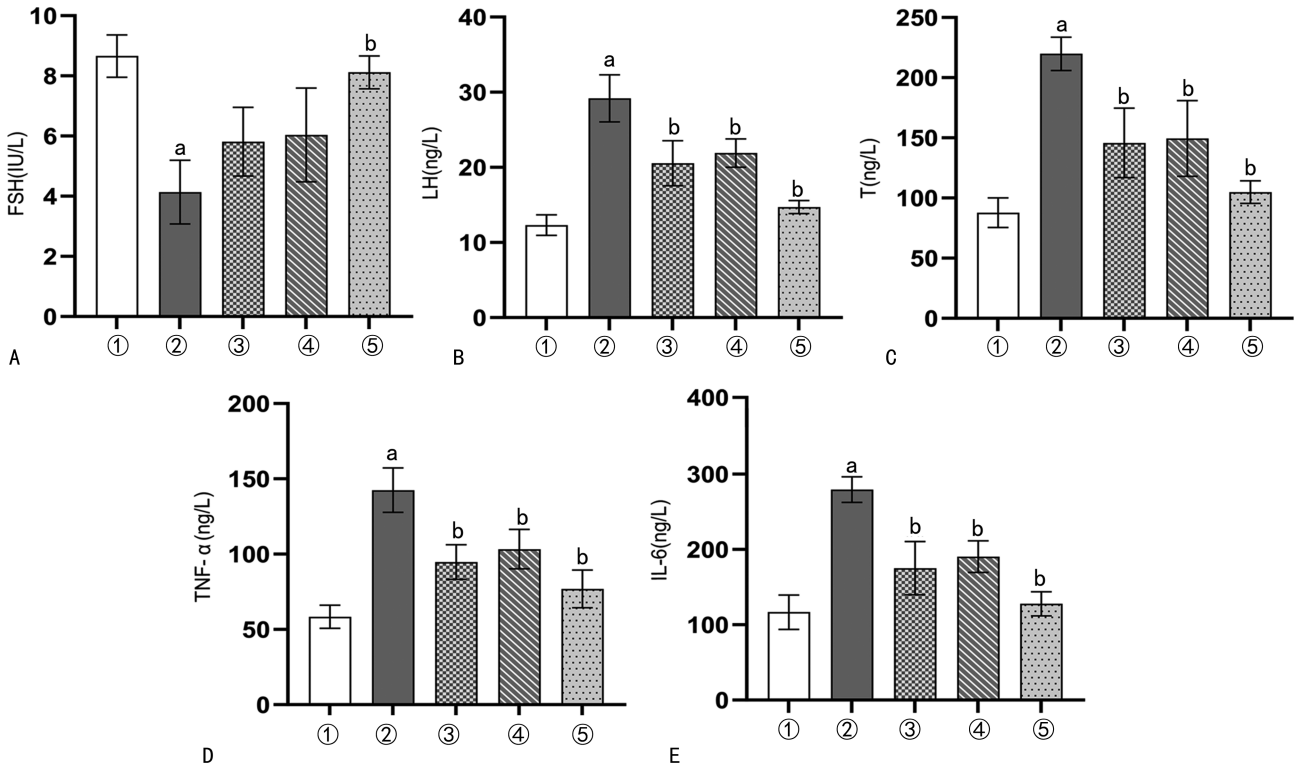
与空白对照组大鼠比较,模型对照组 TLR4 和 p-NF-κBp65 蛋白相对表达水平升高($P < 0.01$)。与模

型对照组大鼠比较,小檗碱组、槲皮素组和小檗碱+槲皮素组 TLR4 蛋白相对表达水平和 p-NF-κBp65/NF-κBp65 比值降低($P < 0.01$),见图 3。



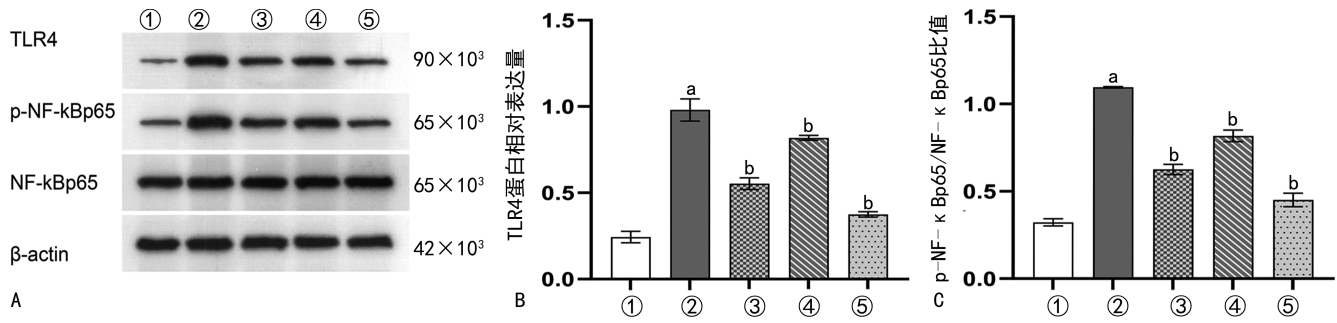
A:空白对照组;B:模型对照组;C:小檗碱组;D:槲皮素组;E:小檗碱+槲皮素组。

图 1 各组大鼠卵巢组织 HE 染色(200×)



A:各组大鼠血清中 FSH 水平的比较;B:各组大鼠血清中 LH 水平的比较;C:各组大鼠血清中 T 水平的比较;D:各组大鼠血清中 TNF-α 水平的比较;E:各组大鼠血清中 IL-6 水平的比较;^a: $P < 0.01$,与空白对照组比较;^b: $P < 0.01$,与模型对照组比较;①:空白对照组;②:模型对照组;③:小檗碱组;④:槲皮素组;⑤:小檗碱+槲皮素组。

图 2 各组大鼠干预后血清激素及炎症因子水平比较



A: Western blot 检测 TLR4、NF-κB 蛋白表达; B: 各组 TLR4 蛋白相对表达水平的比较; C: p-NF-κBp65/NF-κBp65 比值比较; ^a: $P < 0.01$, 与空白对照组比较; ^b: $P < 0.01$, 与模型对照组比较; ①: 空白对照组; ②: 模型对照组; ③: 小檗碱组; ④: 槲皮素组; ⑤: 小檗碱+槲皮素组。

图 3 各组大鼠 TLR4、p-NF-κBp65 及 NF-κB 蛋白相对表达水平比较

3 讨 论

PCOS 是一种常见的内分泌疾病, 主要影响适龄期女性, 临床表现多种多样, 包括雄激素过多症、无排卵、不孕症和代谢疾病风险增加, 以及社会心理功能障碍^[12-13]。近年来, 越来越多的研究证明天然植物在 PCOS 治疗中发挥了重要的作用, 天然植物对 PCOS 的治疗及其机制研究也成为现代医学研究的热点之一。小檗碱对 PCOS 的治疗作用在抗炎抗氧化方面有一定作用, 可改善 PCOS 的激素紊乱^[14]。小檗碱可以下调卵巢炎症因子 TNF-α、IL-1 和 IL-6 水平, 抑制 TLR4/NF-κB 信号通路, 相关研究表明, 小檗碱可能通过降低脂多糖(LPS)水平, 抑制 NF-κB 活性, 降低 TNF-α、IL-6 水平, 从而达到降低炎症反应的目的^[11, 15-16]。槲皮素在 PCOS 大鼠模型中能减少颗粒细胞核 NF-κB 的易位, 同时抑制卵巢组织中炎症相关的基因, 如内源性配体低密度脂蛋白(ox-LDL)和 TLR4 的活性, 进一步影响了 TLR4/NF-κB 通道的活跃, 从而改进了 PCOS 大鼠模型在卵巢组织上的炎症微环境^[17-18]。本研究利用 DHEA 建立了 PCOS 大鼠实验模型, 并采用小檗碱与槲皮素联合应用进行了药物治疗干预。

已有研究发现, PCOS 被视为一种亚临床的炎症反应, 这种反应可能会损害卵巢的功能, 从而引发多囊状的变化和激素的异常分泌^[19-20]。在 PCOS 患者体内, IL-6 和 TNF-α 被认为是主要的炎症指标, 其与血清性激素水平密切相关^[21-22]。高雄激素血症的 PCOS 患者外周全身炎症过度激活过高的雄激素水平不仅能激活单核细胞, 还能促进卵泡液微环境中单核细胞的生成, 并释放 TNF-α 和 IL-6, 当局部 TNF-α 水平升高时, 会进一步促进卵巢颗粒细胞的增生, 从而促使卵巢卵泡膜细胞生成更多的雄激素^[23]。IL-6 的过表达也与高雄激素水平之间有密切关联, 高雄激素会导致卵巢排卵障碍, IL-6 可以通过上调卵巢中 T 的表达间接增加雄激素的活性, 两者相互影响, 高雄激素中 T 可通过 NF-κB 对 IL-6 的表达产生影响^[24]。因此, TNF-α 和 IL-6 与高雄激素之间形成一个恶性

循环, 并持续触发亚临床炎症反应, 因此改善炎症反应是治疗 PCOS 的一种重要手段。本实验结果表明, 通过 20 d 的药物干预治疗, 小檗碱组、槲皮素组和小檗碱+槲皮素组皆可降低血清中 IL-6 和 TNF-α 的水平, 同时改善了血清中 FSH、LH 及 T 的水平, 其中作用最明显的是小檗碱+槲皮素组。

TLR4 是炎症传导通路的上游因子, 可在多种组织中表达, 作为一种传递细胞内外抗原信息的跨膜蛋白, LPS 与 TLR4 结合, 这是一种病原体模式识别受体, 在通过先前插入这些细胞膜的 LPS 结合蛋白(LBP)递送后, 存在于组织内的单个核细胞衍生为巨噬细胞, 其可通过 NF-κB 启动细胞内的信号通路, 在未激活状态下, NF-κB 蛋白与其抑制剂结合形成非活性三聚体, TLR4 活化后, 可与 ox-LDL 结合, 当细胞受到细胞内和外源性刺激时, 抑制剂将经历磷酸化、泛素化和降解, 释放 NF-κB 转位到细胞核并磷酸化为 p-NF-κBp65, 激活多个下游炎症基因的转录, 促进 TNF-α 和 IL-6 等炎症因子的释放增加, 导致系统的慢性低度炎症反应, 进而促进卵巢多囊样改变^[25-27]。因此, 限制 TLR4/NF-κB 通路的活性表达, 可能成为治疗 PCOS 的一个有效方法。本研究结果显示, 通过 20 d 的药物干预治疗, 小檗碱组、槲皮素组和小檗碱+槲皮素组皆可减少 NF-κB 的核活化和 TLR4 的表达, 小檗碱+槲皮素组 TLR4/NF-κB 通路相关蛋白较小檗碱和槲皮素表达水平降低更多, 以上结果可证实小檗碱联合槲皮素可共同通过抑制 TLR4/NF-κB 通路的表达, 从而使 PCOS 的症状减轻。

综上所述, 本研究发现小檗碱联合槲皮素用药效果优于小檗碱和槲皮素单独用药, 小檗碱联合槲皮素可通过共同降低 TLR4 的水平, 减少 NF-κB 的磷酸活化, 发挥两者的协同作用, 从而抑制炎症反应, 改善性激素的异常水平状态, 逆转卵巢的多囊病变, 进而达到治疗 PCOS 的目的。本研究为在 PCOS 治疗中天然植物的联合应用提供了临床新思路。

参考文献

[1] LONARDO M S, CACCIAPUOTI N, GUIDA

- B, et al. Hypothalamic-ovarian axis and adiposity relationship in polycystic ovary syndrome: physiopathology and therapeutic options for the management of metabolic and inflammatory aspects[J]. *Curr Obes Rep*, 2024, 13(1): 51-70.
- [2] KOLNIKAJ T S, HERMAN R, JANEŽ A, et al. The current and emerging role of statins in the treatment of pcos: the evidence to date[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(2): 244.
- [3] 董敏, 徐敏, 陈一源. 葛根素对多囊卵巢综合征大鼠糖代谢及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(3): 758-763.
- [4] LI L, XIAO Y, ZHOU J, et al. Effects of Berberine on glucolipid metabolism among dehydroepiandrosterone-induced rats of polycystic ovary syndrome with insulin-resistance[J]. *Heliyon*, 2024, 10(2): e24338.
- [5] SAMARASINGHE S N S, WOODS C, MIRAS A D. Bariatric surgery in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Metabolism*, 2024, 151: 155745.
- [6] REN Y, YE Y, XUAN F, et al. The effect of sitagliptin combined with rosiglitazone on autophagy and inflammation in polycystic ovary syndrome by regulating PI3K/AKT/mTOR and TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Reprod Biol*, 2023, 23(2): 100763.
- [7] GU L, KE Y, GAN J, et al. Berberine suppresses bone loss and inflammation in ligature-induced periodontitis through promotion of the G protein-coupled estrogen receptor-mediated inactivation of the p38MAPK/NF- κ B pathway[J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 122: 104992.
- [8] HALLAJZADEH J, MALEKI DANA P, MOBINI M, et al. Targeting of oncogenic signaling pathways by berberine for treatment of colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(6): 49.
- [9] 常惠, 朱梦一, 付新, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征作用机制的研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(6): 764-768.
- [10] 欧余航, 许榕倩, 滕海英, 等. 应用网络药理学探讨菟丝子治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的可能机制[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(10): 30-35.
- [11] 卢铃菁, 张蛟, 姜玥, 等. 多囊卵巢综合征线粒体功能障碍机制及中医药干预研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(1): 1-14.
- [12] SIDDIQUI S, MATEEN S, AHMAD R, et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(11): 2439-2473.
- [13] ZHANG X, LI S, LIU H, et al. Heme oxygenase 2 genetic variants alter hormonal and metabolic traits in polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr Connect*, 2024, 13(3): e230463.
- [14] MACUT D, MLADENOVIĆ V, BJEKIĆMACUT J, et al. Hypertension in polycystic ovary syndrome: novel insights[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2020, 16(1): 55-60.
- [15] 刘洁, 奚嘉, 秦文敏. 中医药对多囊卵巢综合征慢性低度炎症状态治疗研究进展[J]. *中国校医*, 2023, 37(6): 469-472.
- [16] MIAO X, CUI W. Berberine alleviates LPS-induced apoptosis, oxidation, and skewed lineages during mouse preimplantation development[J]. *Biol Reprod*, 2022, 106(4): 699-709.
- [17] MA C, XIANG Q, SONG G, et al. Quercetin and polycystic ovary syndrome[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1006678.
- [18] JIAN X, SHI C, LUO W, et al. Therapeutic effects and molecular mechanisms of quercetin in gynecological disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116418.
- [19] VELEZ L M, SELDIN M, MOTTA A B. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Biol Reprod*, 2021, 104(6): 1205-1217.
- [20] ZHANG J, BAO Y, ZHOU X, et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 67.
- [21] XIANG Y, WANG H, DING H, et al. Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis: a possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt A): 111141.
- [22] HATZIAGELAKI E, PERGIALIOTIS V, KANNENBERG J M, et al. Association between biomarkers of low-grade inflammation and sex hormones in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(11): 723-730.
- [23] 张静, 孙子懿, 刘聪, 等. 多囊(下转第 3551 页)