

基于 TLR-4/NF- κ B 信号通路探讨苍附导痰汤对痰湿型多囊卵巢综合征大鼠的治疗作用

吴晓贞, 何嘉伦, 曾蕾, 邓高丕(广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 基于 TLR-4/NF- κ B 信号通路探讨苍附导痰汤对痰湿型多囊卵巢综合征(PCOS)模型大鼠的影响。**方法** 将 50 只 SD 雌性大鼠随机分为空白组、模型组及中药(苍附导痰汤)低、中、高剂量组(3.12、6.24、12.48 g·kg⁻¹)。采用 Poresky 造模法联合高脂饮食建立痰湿型 PCOS 病证结合大鼠模型。造模成功后采用相应剂量的苍附导痰汤灌胃给药, 每日 1 次, 连续 28 d。采用苏木精-伊红(HE)染色法进行大鼠卵巢组织病理形态学观察; 采用 ELISA 法测定血清白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)等炎症因子水平; 采用 qRT-PCR 法检测卵巢组织中核因子 κ B(NF- κ B)、Toll 样受体 4(TLR-4)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)mRNA 表达; 采用免疫组织化学法检测卵巢组织中高迁移率族蛋白 1(HMGB1)的表达。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠卵巢的成熟卵泡数和黄体数明显减少($P < 0.05$); 血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 水平明显升高($P < 0.05$); 卵巢组织中 NF- κ B、TLR-4 及 ox-LDL mRNA 表达及 HMGB1 蛋白表达均明显上调($P < 0.05$)。与模型组比较, 中药中、高剂量组大鼠卵巢的成熟卵泡数、黄体数均明显增加($P < 0.05$); 大鼠血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平明显下降($P < 0.05$); 卵巢组织中 NF- κ B、ox-LDL、TLR-4 mRNA 表达及 HMGB1 蛋白表达均明显下调($P < 0.05$)。**结论** 苍附导痰汤可能通过下调 HMGB1 的表达, 抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路, 进而减少 IL-6、TNF- α 、CRP 等炎症因子的释放, 从而发挥对 PCOS 的治疗作用。

关键词: 苍附导痰汤; 多囊卵巢综合征; 大鼠; TLR-4/NF- κ B 信号通路; 炎症因子

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)03-0307-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.03.005

Investigation of the Therapeutic Effect of Cangfu Daotan Decoction on Polycystic Ovary Syndrome Rats of Phlegm-damp Type Based on TLR-4/NF- κ B Signaling Pathway

WU Xiaozhen, HE Jialun, ZENG Lei, DENG Gaopi(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Cangfu Daotan Decoction on phlegm-damp typed rat model of polycystic ovary syndrome(PCOS) based on TLR-4/NF- κ B signaling pathway. **Methods** Fifty female SD rats were randomly divided into blank group, model group and Chinese medicine(Cangfu Daotan Decoction) low-dose, medium-dose and high-dose groups(3.12, 6.24, 12.48 g·kg⁻¹). The rat model of phlegm-damp typed PCOS was established by Poresky modeling method combined with high fat diet. The model was successfully constructed, and intragastric administration of corresponding dose of Cangfu Daotan Decoction was given once a day, for 28 consecutive days. The pathological morphology of the ovarian tissues of rats was observed by Hematoxylin-eosin(HE) staining; The levels of interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive protein(CRP) and other inflammatory factors in serum were determined by ELISA. The mRNA expressions of nuclear factor κ B(NF- κ B), Toll-like receptor 4(TLR-4) and oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL) in ovarian tissues were detected by qRT-PCR; The expression of high mobility group protein 1(HMGB1) in ovarian tissues was detected by

收稿日期: 2021-04-29

作者简介: 吴晓贞, 女, 医学硕士, 研究方向: 中西医结合治疗女性生殖内分泌疾病。Email: 376758000@qq.com。通信作者: 邓高丕, 男, 博士后合作导师, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗女性生殖内分泌疾病及妇科疑难病症。Email: denggaopi@126.com。

基金项目: 广东省中医药局项目(20191115); 广州中医药大学第一附属医院青年科研人才培养优项目(2019QN26); 邓高丕广东省名中医传承工作室项目(粤中医办函[2019]5号)。

Immunohistochemistry. **Results** Compared with blank group, the quantity of mature ovarian follicles and corpus luteum in model group were significantly decreased ($P < 0.05$); Serum IL-6, TNF- α and CRP levels were significantly increased ($P < 0.05$); The mRNA expressions of NF- κ B, TLR-4 and ox-LDL in nest tissue were significantly up-regulated ($P < 0.05$); The protein expression of HMGB1 in ovarian tissue was significantly up-regulated ($P < 0.05$). Compared with model group, the quantity of mature ovarian follicles and corpus luteum of ovary in medium- and high-dose groups were significantly increased ($P < 0.05$); The levels of IL-6, TNF- α and CRP in serum were significantly decreased ($P < 0.05$); The mRNA expression of NF- κ B, ox-LDL, TLR-4 and protein HMGB1 in ovarian tissues were significantly down-regulated ($P < 0.05$). **Conclusion** Cangfu Daotan Decoction may exert its therapeutic effects on PCOS by down-regulating the expression of HMGB1 and inhibiting the TLR-4/NF- κ B signaling pathway, thereby reducing the release of inflammatory factors such as IL-6, TNF- α and CRP.

Keywords: Cangfu Daotan Decoction; polycystic ovary syndrome (PCOS); rats; TLR-4/NF- κ B signaling pathway; inflammatory factors

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性常见的内分泌疾病之一,以月经失调、肥胖、稀发排卵或无排卵、高雄激素血症及胰岛素抵抗等为主要临床或生化表现,并伴有卵巢多囊样改变为特点^[1]。PCOS的病因至今仍不十分明确,缺乏特异性的治疗手段。PCOS属中医“闭经”“不孕”“癥瘕”等范畴,痰湿证为其常见证型。肥胖型PCOS多为痰湿证,患者内分泌及糖脂代谢紊乱更加严重,常合并胰岛素抵抗(IR)^[2]。痰湿既是病理产物,也是致病因素,因多兼有脾虚不运,故在治疗上常以健脾化痰除湿助运为用,以苍附导痰汤为常用方^[3]。研究^[4]表明,苍附导痰汤对痰湿型PCOS疗效显著,可以改善患者临床症状和内分泌激素及脂代谢水平,降低胰岛素抵抗,提高排卵率。故本研究拟建立痰湿型多囊卵巢综合征联合胰岛素抵抗(PCOS-IR)病证结合大鼠模型,基于高迁移率族蛋白1(HMGB1)介导的TLR-4/NF- κ B信号通路探讨苍附导痰汤治疗痰湿型PCOS的作用机制,以期为中医药治疗PCOS提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物 25~30日龄的雌性SD大鼠,SPF级,体质量80~100g,购自广东省医学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(粤)2018-0002,动物质量合格证号:44007200065671。高脂饲料(猪油18%、蔗糖20%、蛋黄3%、基础饲料59%)及普通饲料,均购自广东省医学实验动物中心。

1.2 药物及试剂 苍附导痰汤(组成:苍术10g,香附10g,枳壳10g,陈皮6g,茯苓6g,胆南星5g,

甘草5g)饮片,由广州中医药大学第一附属医院药学部提供,经广州中医药大学第一附属医院药学部丘振文主任中药师鉴定均为正品。将苍附导痰汤饮片加入10倍量水,浸泡30min,煮沸后续煎30min,过滤取煎液;药渣加入8倍量水,煮沸后续煎30min,合并2次煎液后过滤,滤液浓缩至含生药1.04g·mL⁻¹。

精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵N,每支300IU),诺和诺德(中国)制药有限公司,批号:HYGN627;注射用绒促性素(HCG,冻干粉剂,每支1000IU),珠海丽珠集团丽珠制药厂,批号:190107。白细胞介素6(IL-6)ELISA试剂盒(批号:91206M)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)ELISA试剂盒(批号:91056M)、C反应蛋白(CRP)ELISA试剂盒(批号:91056M),均购自伊艾博(武汉)科技公司;HMGB1抗体,艾博抗(上海)贸易有限公司,批号:GR3216146-2;qRT-PCR试剂盒,广州欣励和生物科技有限公司;核因子 κ B(NF- κ B)引物(批号:3211109)、Toll样受体4(TLR-4)引物(批号:3211110)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)引物(批号:3211111),均由武汉基因美生物科技有限公司合成。

1.3 主要仪器 5810R型台式离心机,德国艾本德公司;JB-P5型包埋机,武汉俊杰电子有限公司;RM2016型病理切片机,上海徕卡仪器有限公司;KD-P型组织摊片机,金华科迪仪器设备有限公司;NIKON ECLIPSE TI-SR型倒置荧光显微镜,日本尼康株式会社;DG5033A型多功能酶标仪,南京华东电子集团有限公司;7500型荧光定量PCR仪,美国应用生物系统公司;SMA4000型微量核酸定量仪,

美林恒通(北京)仪器有限公司; 9600 型基因扩增仪, 珠海黑马医学仪器有限公司。

1.4 模型复制 采用 Poresky 造模法^[5]联合高脂饮食建立痰湿型 PCOS 病证结合大鼠模型。雌性 SD 大鼠适应性喂养 5 d 后, 随机抽取 10 只作为空白组, 全程给予普通饲料、自由饮水; 剩余 40 只大鼠每日于颈背部皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液, 从 0.5 IU·d⁻¹ 剂量开始, 每日递增 0.5 IU, 直至造模后第 12 天固定剂量为 6 IU·d⁻¹; 并加用肌内注射 HCG 6 IU·d⁻¹, 全程给予高脂饲料, 并每日喂以 5% 葡萄糖水, 造模时间为 28 d。在光学显微镜下观察大鼠 1 个动情周期(连续 4 d)的阴道涂片, 出现阴道上皮持续角化并失去完整的动情周期则提示造模成功。

1.5 分组及给药 模型复制成功后, 将造模大鼠随机分为模型组及中药(苍附导痰汤)低、中、高剂量组, 每组 10 只。苍附导痰汤按照动物与人体间的等效剂量换算为中剂量 6.24 g·kg⁻¹, 设置高剂量为 12.48 g·kg⁻¹, 低剂量为 3.12 g·kg⁻¹。中药组按照上述剂量灌胃给药, 模型组、空白组给予等量生理盐水灌胃, 每日 1 次, 灌胃体积为 10 mL·kg⁻¹, 连续 28 d。末次给药后禁食不禁水, 次日采血后处死大鼠并解剖取样。

1.6 大鼠卵巢组织病理形态学观察 处死大鼠后立即解剖, 双侧卵巢离体后称定质量, 然后将一侧卵巢组织浸泡于 4% 多聚甲醛溶液中固定、切片、HE 染色, 显微镜下进行组织病理学观察; 另一侧卵巢组织于 -80 ℃ 冻存备用。随机选取 5 张切片, 在显微镜下计数成熟卵泡和黄体数目。

1.7 ELISA 法测定血清中炎症因子 IL-6、TNF-α、CRP 的水平 大鼠麻醉后腹主动脉取血, 常温放置 30 min 后, 以 3 500 r·min⁻¹(离心半径 24 cm)离心 15 min, 取上层血清; 按照试剂盒说明书步骤进行操作, 采用 ELISA 法测定各组大鼠血清中炎症因子 IL-6、TNF-α、CRP 的水平。

1.8 qRT-PCR 法测定卵巢组织中 NF-κB、TLR-4、ox-LDL mRNA 表达水平 将留取的卵巢组织匀浆后, 按照 TRIzol 试剂盒说明书步骤提取总 RNA。鉴定 RNA 纯度与完整性后, 按试剂盒说明书步骤以 Oligo(dT)为引物逆转录合成 cDNA; 以 2 μL 的 cDNA 为模板进行 PCR 扩增, 反应条件为: 94 ℃ 1 min; T_m(根据不同模板而确定的退火温度) 50 s, 72 ℃ 90 s, 共进行 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 采用

2^{-ΔΔCT} 法计算各目的基因的相对表达水平。PCR 引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences for qPCR

基因名称	引物序列(5'→3')	产物长度/bp
r-GAPDH	Forward primer: GCAAGGATACTGAGAGCAAGAG	98
	Reverse primer: GGATGGAATTGTGAGGGAGATG	
r-ox-LDL	Forward primer: CAACCAACCTGCAATCCTTT	115
	Reverse primer: TGCAGCAACAGAAGGCATAC	
r-TLR4	Forward primer: CGCTCTGGCATCATCTTCAT	100
	Reverse primer: CGAGGTAGGTGTTTCTGCTAAG	
r-NF-κB	Forward primer: GGTACGGGAGATGTGAAGATG	100
	Reverse primer: GTGGATGATGGCTAAGTCTAGG	

1.9 免疫组织化学法检测卵巢组织中 HMGB1 蛋白的表达水平 采用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法(Streptavidin-peroxidase, SP)检测 HMGB1 的表达。按试剂盒说明书步骤进行 HMGB1 蛋白的免疫组织化学染色, 一抗稀释比例为 1:300, 并用磷酸盐缓冲溶液(PBS)代替一抗作为阴性对照。封片、晾干后由 2 名研究人员独立读片, 高倍镜下每个样本随机选取 5 个不重叠的视野, 先按照阳性细胞百分数评分: 0~5% 记为 0 分, 6%~25% 记为 1 分, 26%~50% 记为 2 分, 51%~75% 记为 3 分, 76%~100% 记为 4 分; 再按照染色强度评分: 不染色记为 0 分, 浅黄色记为 1 分, 棕黄色记为 2 分, 棕褐色记为 3 分; 最后, 将 2 项评分相乘后取平均值, 以此表示 HMGB1 蛋白的表达水平。

1.10 统计学处理方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析; 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两比较采用 SNK 法; 如果资料不服从正态分布或方差不齐, 则组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 两两比较采用 Kruskal-Wallis *H* 成对比较; 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

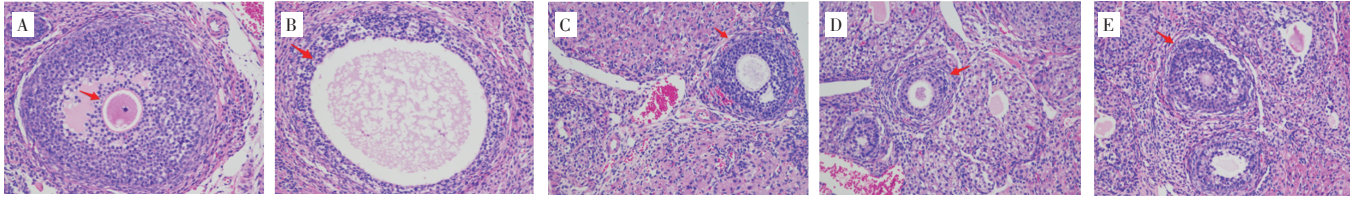
2 结果

2.1 苍附导痰汤对痰湿型 PCOS 大鼠卵巢组织病理形态变化的影响 结果见图 1。空白组大鼠的卵巢局部形态正常, 可见大量的黄体、卵丘并存。模型组大鼠的卵巢见多囊性扩张的卵泡及未发育成熟的小卵泡, 颗粒细胞层数减少。中药中、高剂量组与空白组大鼠卵巢局部形态大致接近, 囊性扩张卵泡的数目较模型组明显减少, 但未成熟的小卵泡仍稍多于空白组; 中药低剂量组大鼠卵巢仍见较大的囊性

扩张卵泡, 颗粒细胞层数少于中、高剂量组。结果表明, 苍附导痰汤能够一定程度改善痰湿型 PCOS 大鼠卵巢组织的多囊样改变。

显微镜下计数结果见图 2。与空白组比较, 模型

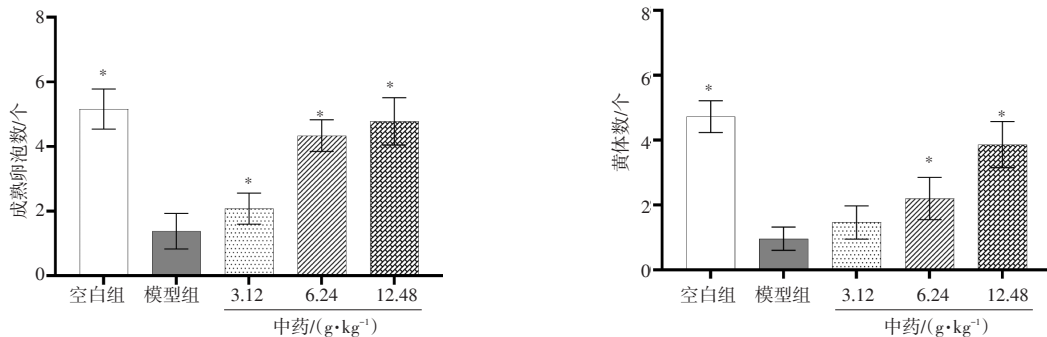
组大鼠卵巢的成熟卵泡数和黄体数明显减少($P < 0.05$); 与模型组比较, 中药低、中、高剂量组大鼠卵巢的成熟卵泡数均明显增加($P < 0.05$), 中药中、高剂量组大鼠卵巢的黄体数明显增加($P < 0.05$)。



注: A. 空白组; B. 模型组; C. 中药低剂量组; D. 中药中剂量组; E. 中药高剂量组

图 1 各组大鼠卵巢组织 HE 染色结果($\times 200$)

Figure 1 Results of HE staining in ovarian tissue of rats in different groups($\times 200$)



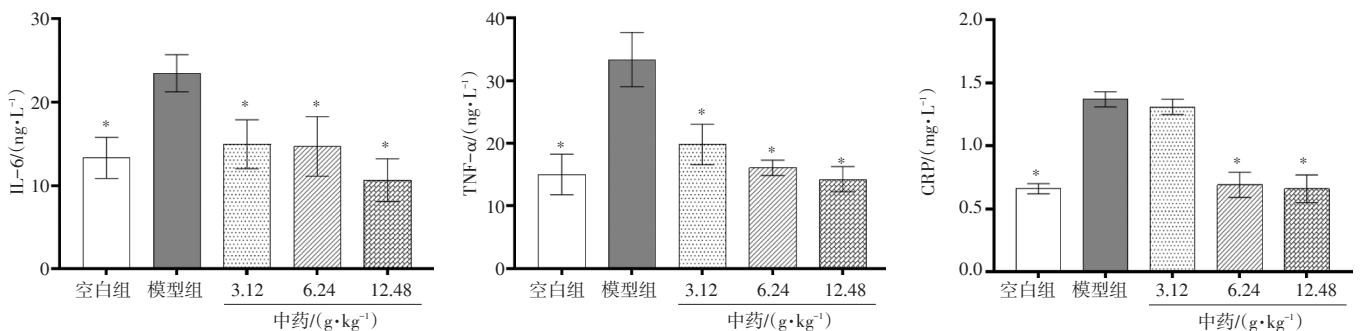
注: 与模型组比较, $*P < 0.05$

图 2 各组大鼠卵巢的成熟卵泡数和黄体数的比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Figure 2 Comparison of mature follicle number and corpus luteum number of rats in different groups($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

2.2 苍附导痰汤对痰湿型 PCOS 大鼠血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 水平的影响 结果见图 3。与空白组比较, 模型组大鼠血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 水平明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 中药低、中、高

剂量组的大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平明显下降($P < 0.05$), 中药中、高剂量组的大鼠血清 CRP 水平明显下降($P < 0.05$)。



注: 与模型组比较, $*P < 0.05$

图 3 各组大鼠血清 IL-6、TNF- α 及 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Figure 3 Comparison of serum IL-6, TNF- α and CRP levels of rats in different groups($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

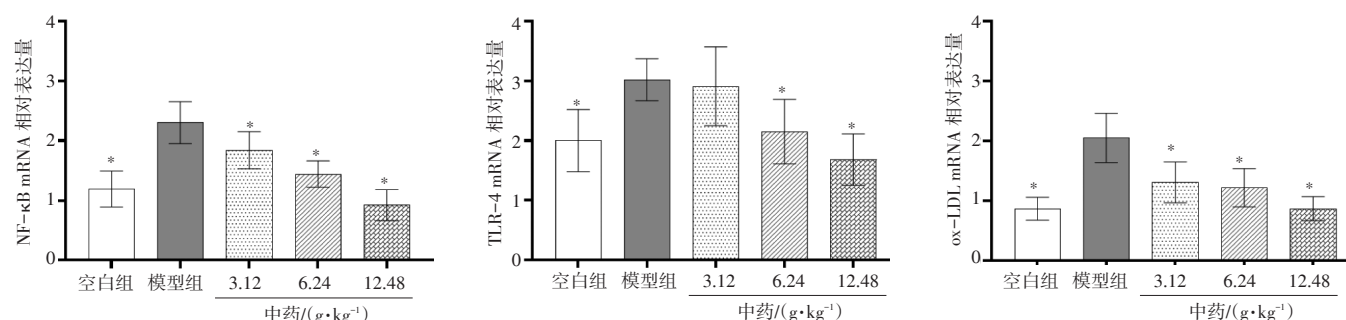
2.3 苍附导痰汤对痰湿型 PCOS 大鼠卵巢组织中 NF- κ B、TLR-4 及 ox-LDL mRNA 表达水平的影响 结果见图 4。与空白组比较, 模型组大鼠卵巢组织的

NF- κ B、TLR-4 及 ox-LDL mRNA 表达明显上调($P < 0.05$); 与模型组比较, 中药低、中、高剂量组的 NF- κ B、ox-LDL mRNA 表达明显下调($P < 0.05$), 中

药中、高剂量组的 TLR-4 mRNA 表达明显下调($P < 0.05$)。

2.4 苍附导痰汤对痰湿型 PCOS 大鼠卵巢组织中 HMGB1 蛋白表达的影响 结果见图 5。通过观察切片可见, HMGB1 主要表达于卵巢颗粒细胞中, 在颗粒细胞的胞质和胞核中均有表达。空白组大鼠的卵

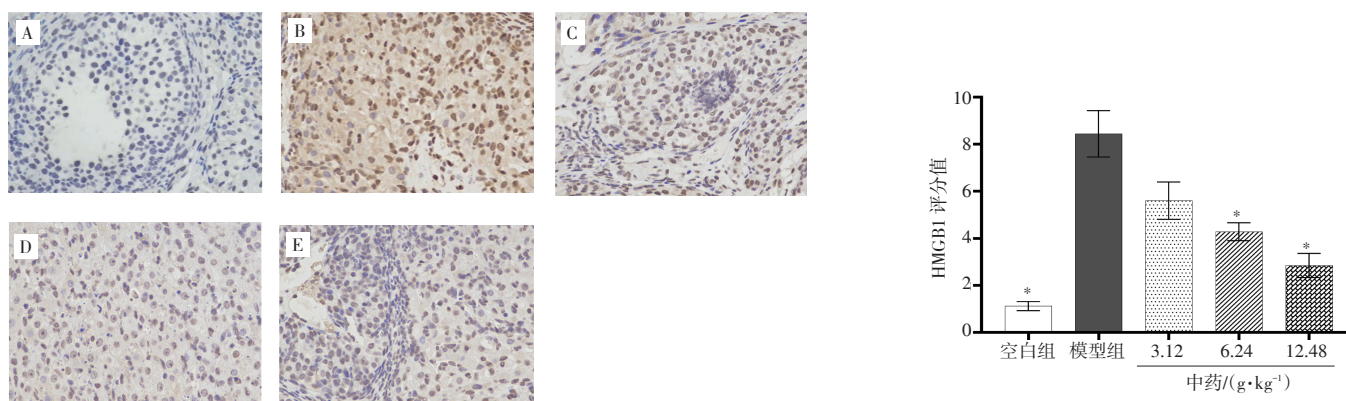
巢颗粒细胞几乎未染色, 模型组的颗粒细胞被染成黄色。与空白组比较, 模型组大鼠卵巢组织的 HMGB1 蛋白表达明显上调($P < 0.05$); 与模型组比较, 中药中、高剂量组大鼠卵巢组织的 HMGB1 蛋白表达明显下调($P < 0.05$)。



注: 与模型组比较, * $P < 0.05$

图 4 各组大鼠卵巢组织的 NF-κB、TLR-4 及 ox-LDL mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Figure 4 Comparison of the mRNA expressions of NF-κB, TLR-4 and ox-LDL in ovarian tissue of rats in different groups($\bar{x} \pm s$, $n=10$)



注: A. 空白组; B. 模型组; C. 中药低剂量组; D. 中药中剂量组; E. 中药高剂量组。与模型组比较, * $P < 0.05$

图 5 各组大鼠卵巢组织的 HMGB1 染色结果(免疫组化, $\times 400$)

Figure 5 Results of HMGB1 staining in ovarian tissue of rats in different groups(IHC, $\times 400$)

3 讨论

中医妇科认为肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)多为痰湿证, 多由于嗜食肥甘厚味之品, 或者脾气素虚, 难以运化, 积久痰脂滞涩出现津液输布失常, 水湿内停所致^[3]。大量研究^[2, 6-7]表明, 胰岛素抵抗(IR)参与 PCOS 的发病过程, IR 可能是 PCOS 发生发展的主要因素之一。苍附导痰汤可以从生殖内分泌、糖脂代谢、免疫炎症等方面来多角度、多靶位地调节痰湿型 PCOS^[3]。苍附导痰汤出自叶天士《女科全书》, 方中以苍术燥湿健脾; 枳壳、香附理气散结, 以开胸胁之痰; 胆南星辛烈, 专走经络; 陈皮、茯苓、甘草除湿化痰, 痰湿得化, 气机畅达, 则血脉调和; 诸药合用乃辛开苦降、祛湿豁痰

之良方^[6]。

研究^[8]表明, PCOS 患者无论是否肥胖, 炎症因子水平均有不同程度升高, 而肥胖会加剧这种慢性低度炎症状态。同时, 炎症会导致肝脏对糖类的代谢调节紊乱, 降低骨骼肌对胰岛素的敏感性; 另外, 炎症因子可增高血脂水平, 从而促进动脉粥样硬化和心血管病的发生; 其中, C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 18(IL-18)等是 PCOS 患者体内主要升高的炎症标志物^[9]。PCOS 患者体内过高的雄激素可增加单核细胞等炎症细胞对血糖的敏感性, 在诱导单核细胞激活的同时, 也可促进卵泡液微环境中单核细胞的生成, 释放 TNF- α 及 IL-6; 而局部的 TNF- α

增高可促进卵巢颗粒细胞增生,促进卵巢卵泡膜细胞产生更多的雄激素,形成恶性循环,不断激发亚急性炎症反应过程^[10]。而各类细胞因子也可形成关联的网络交互作用,导致炎症的发生及加重^[11]。CRP能促进TNF- α 释放,不仅可干扰胰岛素的早期信号转导,抑制脂肪生成,增加脂肪分解以及PAI-1的分泌,还可抑制葡萄糖转运体4和过氧化物酶体增殖物激活受体的表达,从而加重IR^[12]。IR可能改变单核细胞的环境,从而使其产生的IL-6增加,而IL-6可诱导肝细胞产生CRP,从而导致炎症进一步加重^[8]。临床研究^[13-14]表明,PCOS患者血清中的TNF- α 及IL-6、IL-18、CRP等炎症因子水平较正常组明显升高。本研究采用Poresky造模法^[5]联合高糖高脂饮食建立痰湿型多囊卵巢综合征联合胰岛素抵抗(PCOS-IR)病证结合大鼠模型,结果显示模型组大鼠卵巢组织病理切片呈现多囊样改变,伴随卵巢的成熟卵泡数和黄体数明显减少,血清中的IL-6、TNF- α 和CRP等炎症因子水平明显升高,表明该动物模型基本符合临床PCOS患者的病理改变。

通过影响卵巢组织中炎症因子表达,TLR-4/NF- κ B信号通路在PCOS-IR的发病过程中扮演了重要角色^[15]。TLR-4是唯一能将细胞外抗原信息向细胞内传递的跨膜蛋白,ox-LDL是TLR-4的内源性配体,两者结合后可激活NF- κ B,从而调节各种炎症因子的表达^[16-17]。NF- κ B是一种属于Rel蛋白家族的DNA结合蛋白,是炎症启动和调节过程的关键作用因子^[18]。而HMGB1通过激活NF- κ B等信号通路,介导了IR病理过程的发生^[19]。

综上所述,苍附导痰汤可能通过下调HMGB1的表达,抑制TLR-4/NF- κ B信号通路,进而减少IL-6、TNF- α 、CRP等炎症因子的释放,从而发挥对PCOS的治疗作用。

参考文献:

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [2] 周桂瑶, 冉雪梦. 中医药治疗肥胖型多囊卵巢综合征研究进展[J]. 现代中医药, 2021, 41(4): 12-16.
- [3] 马玲. 苍附导痰汤调节痰湿型多囊卵巢综合征研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(4): 64-67.

- [4] 徐海燕, 杜青, 王红梅, 等. 苍附导痰汤联合二甲双胍对肥胖型PCOS-IR大鼠内分泌激素和炎症因子表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 160-164.
- [5] 邓阿黎, 周忠明, 向楠, 等. Poresky法诱导多囊卵巢综合征大鼠模型预试验研究[J]. 湖北中医学院学报, 2009, 11(3): 21-23.
- [6] 黄健. 苍附导痰汤治疗痰湿型多囊卵巢综合征闭经35例[J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(1): 54-55.
- [7] 吕观玲, 华文进. 从痰瘀论治胰岛素抵抗[J]. 中医药导报, 2015, 21(23): 106-109.
- [8] GHOWSI M, KHAZALI H, SISAKHTNEZHAD S. Evaluation of TNF- α and IL-6 mRNAs expressions in visceral and subcutaneous adipose tissues of polycystic ovarian rats and effects of resveratrol[J]. Iran J Basic Med Sci, 2018, 21(2): 165-174.
- [9] MARCINIAK A, NAWROCKA R J, BRODOWSKA A, et al. Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome—the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention[J]. Ann Agric Environ Med, 2016, 23(4): 537-541.
- [10] 张静, 孙子懿, 刘聪, 等. 多囊卵巢综合征患者炎症标志物的特点[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 540-544.
- [11] 杨星, 黄睿, 梁晓燕. PCOS患者卵泡液微环境中的亚急性炎症反应[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(9): 1652-1656.
- [12] 于晓芊, 崔夕军, 栾静. C反应蛋白在多囊卵巢综合征治疗监测中的意义[J]. 中国医药, 2013, 8(3): 390-392.
- [13] 陈欣, 宋岩, 邓永志, 等. 慢性炎症因子参与多囊卵巢综合征发病的初步探讨[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(22): 4635-4336.
- [14] 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.
- [15] VGONTZAS A N, TRAKADA G, BIXLER E O, et al. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea[J]. Metabolism, 2006, 55(8): 1076-1082.
- [16] 张馨文, 丛金鹏, 董蕾, 等. Toll样受体4及骨形成蛋白2表达在慢性阻塞性肺疾病患者血管重塑中的作用研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(36): 4298-4301.
- [17] 姜晓, 张立德, 滕飞, 等. 二甲双胍联合膈下逐瘀汤对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗大鼠TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1): 158-162.
- [18] 陈慧玲, 郑连文, 路英丽, 等. PCOS中低度慢性炎症相关因子的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9): 2007-2011.
- [19] 王隆升, 管宇, 倪晓容. HMGB1介导NF- κ B通路促进多囊卵巢综合征胰岛素抵抗细胞模型的凋亡[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(4): 379-383.

(编辑: 邹元平)