

基于网络药理学和分子对接技术探讨 开郁种玉汤治疗非器质性女性不孕症的机制*

赵靖昌¹, 丛超², 吴盼晴², 徐莲薇^{2Δ}

1 苏州明基医院, 江苏 苏州 215004; 2 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

[摘要] 目的:利用网络药理学和分子对接方法研究开郁种玉汤治疗非器质性女性不孕症(non-organic female infertility, NOFI)的作用机制。方法:通过TCMSP数据库、PharmMapper、SwissTargetPrediction获取药物活性成分与靶点,从GeneCards、PharmGkb、TTD、Genemap数据库筛选疾病相关基因,利用cytoscape 3.8.0建立药物-活性成分-靶点-疾病网络图,借助STRING数据平台获得蛋白-蛋白互作网络(protein-protein interactions, PPI)结果,利用cytoscape 3.8.0绘图并进行关键子模块分析,运用GENE DENOVO进行基因本体论(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)信号通路分析。利用AutoDock以及PyMOL对筛选所得关键化学成分与靶点进行分子对接验证,并进行可视化处理。结果:共获得开郁种玉汤58种相关活性成分,647个药物靶点,2468个疾病靶点。潜在活性成分主要包括芍药苷(paeoniflorin)、山柰酚(kaempferol)、β-谷甾醇(beta-sitosterol)等,靶点主要为AKT1、MAPK3、SRC、MAPK1、CXCL8,生物过程包括多细胞生物过程调控、多细胞生物过程正调控等。通路主要涉及VEGF、AGE/RAGE、PI3K/AKT信号通路等。分子对接结果显示,Mairin、rosenonolactone等与AKT1、SRC、MAPK1等靶点的结合活性良好。结论:开郁种玉汤对于NOFI的治疗和预防涉及多成分、多靶点、多通路。

[关键词] 非器质性女性不孕症;开郁种玉汤;网络药理学;分子对接

[中图分类号] R271.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2026)01-0045-08

Mechanism of *Qi* Stagnation-relieving Offspring-generating Decoction in the Treatment of Non-organic Female Infertility: Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

ZHAO Jingchang¹, CONG Chao², WU Panqing², XU Lianwei^{2Δ}

1 Suzhou BenQ Hospital, Suzhou 215004, China;

2 Longhua Hospital Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Abstract Objective: To study the mechanism of *Kaiyu Zhongyu Tang* (*Qi* stagnation-relieving offspring-generating decoction) in the treatment of non-organic female infertility (NOFI) using network pharmacology and molecular docking. Methods: The active ingredients and targets of the medicine were gained from TCMSP, PharmMapper and SwissTargetPrediction, disease-related genes were screened from GeneCard, PharmGkb, TTD and Genemap databases, cytoscape 3.8.0 was utilized to construct medicine-active ingredients-targets-disease network map, PPI results were obtained via STRING platform, cytoscape 3.8.0 was applied to draw the map and conduct key sub-module analysis, GO and KEGG signaling pathway analysis were performed using Gene Denovo. AutoDock and PyMOL were used to validate the molecular docking of the selected key chemical ingredients and targets, and to perform the visualization. Results: The study has gained 58 active ingredients of the decoction, 647 herbal targets and 2468 disease-related targets. The potential active ingredients mainly contained paeoniflorin, kaempferol and beta-sitosterol, the targets were AKT1, MAPK3, SRC, MAPK1, CXCL8, and biological processes covered the regulation of multicellular biological processes, and positive regulation of multicellular biological processes. The pathways principally referred to VEGF, AGE/RAGE, PI3K/AKT signaling pathway. Molecular docking results demonstrated that Mairin and rosenonolactone had good binding with the targets of AKT1, SRC and MAPK1. Conclusion: *Qi* stagnation-relieving offspring-generating decoction could treat and prevent NOFI via multi-ingredient, multi-target and multi-pathway.

Keywords non-organic female infertility; *Qi* stagnation-relieving offspring-generating decoction; network pharmacology; molecular docking

女性不孕症是指婚后未避孕、有正常性生活至少12个月未受孕^[1]。其中内分泌因素、免疫因素是常见的导致非器质性不孕症的原因。排卵障碍性不孕约占25%~35%，免疫因素导致的不孕约占10%~15%^[2]。全球8%~12%的育龄夫妇受到影响，其中女性因素占48.8%^[3-4]。现代研究显示患有不孕症的女性较普通人而言，具有更高的概率患上精神疾病和子宫内膜癌，与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)相关不孕症女性患心血管疾病和代谢障碍的概率均增高^[5]。开郁种玉汤出自《傅青主女科·种子》，是治疗女性不孕症的常用方剂，多项临床研究表明其在治疗不孕症方面效果明显^[6-7]。

网络药理学通过系统生物学与计算机技术的结合，构建药物-疾病相关网络，能更加直观地从基因层面展现治疗疾病的机制，并且可以展示药物治疗疾病的多成分与多靶点，这与中医“辨证论治”“同病异治”的思想不谋而合。此外，在进行药效与不良反应评估的同时，还能通过网络关系预测药物的作用机制，以帮助寻找高效低毒药物^[8]。本研究通过网络药理学方法，获得开郁种玉汤治疗不孕症的相关活性成分、通路和靶点，为中医药治疗本病提供理论依据，并为今后的药理学及临床研究提供方向。

1 研究方法

1.1 药物活性成分及药物与疾病靶点获取 通过TCMSP(<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)数据库获得各药物的活性成分，根据口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug likeness, DL)≥0.18^[9]进行筛选。从PharmMapper^[10-12]、SwissTargetPrediction(www.swisstargetprediction.ch)获得活性成分靶点信息。从GeneCards(<http://www.genecards.org/>)、PharmGkb(<http://www.pharmgkb.org/>)、Therapeutic Target Database(<http://db.idrblab.net/ttd/>)^[13]、Genemap(<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/gene-map>)获得疾病靶点信息，对药物靶点和疾病靶点分别去除重复成分。

1.2 “药物-化学成分-靶点-疾病”网络构建 运用Venn图对药物与疾病靶点取交集，采用Cytoscape 3.8.0构建“药物-化学成分-靶点-疾病”网络。

1.3 蛋白-蛋白互作网络(protein-protein

interactions, PPI)建立 基于STRING 11.0(<https://string-db.org/>)数据库获取药物与疾病交集靶点信息，并用Cytoscape 3.8.0将结果进行可视化，利用MCODE插件分析关键子模块。

1.4 靶点的生物功能富集分析 通过GENE DENOVO(<https://www.omicshare.com/tools/>)进行交集靶点基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析并绘图。利用微生信(www.bioinformatics.com.cn)绘制基因-通路图。

1.5 分子对接 根据网络度值(degree)分别获得排名前10的活性成分及排名前5的靶点进行分子对接，从PDB数据库(<https://www1.rcsb.org>)下载靶点蛋白结构，利用PyMOL软件进行去水、去配体。从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)下载化合物结构，运用OpenBabel进行PDB格式转换，利用AutoDock 1.5.6进行分子对接，并用PyMOL 2.4.0对分子对接结果进行绘图。

2 结果

2.1 药物及疾病靶点网络 共筛选到58种活性成分，药物靶点647个，疾病靶点共2468个。疾病与药物交集靶点Venn图，见图1。

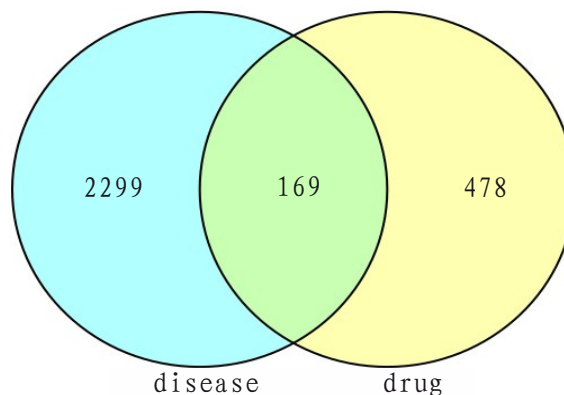
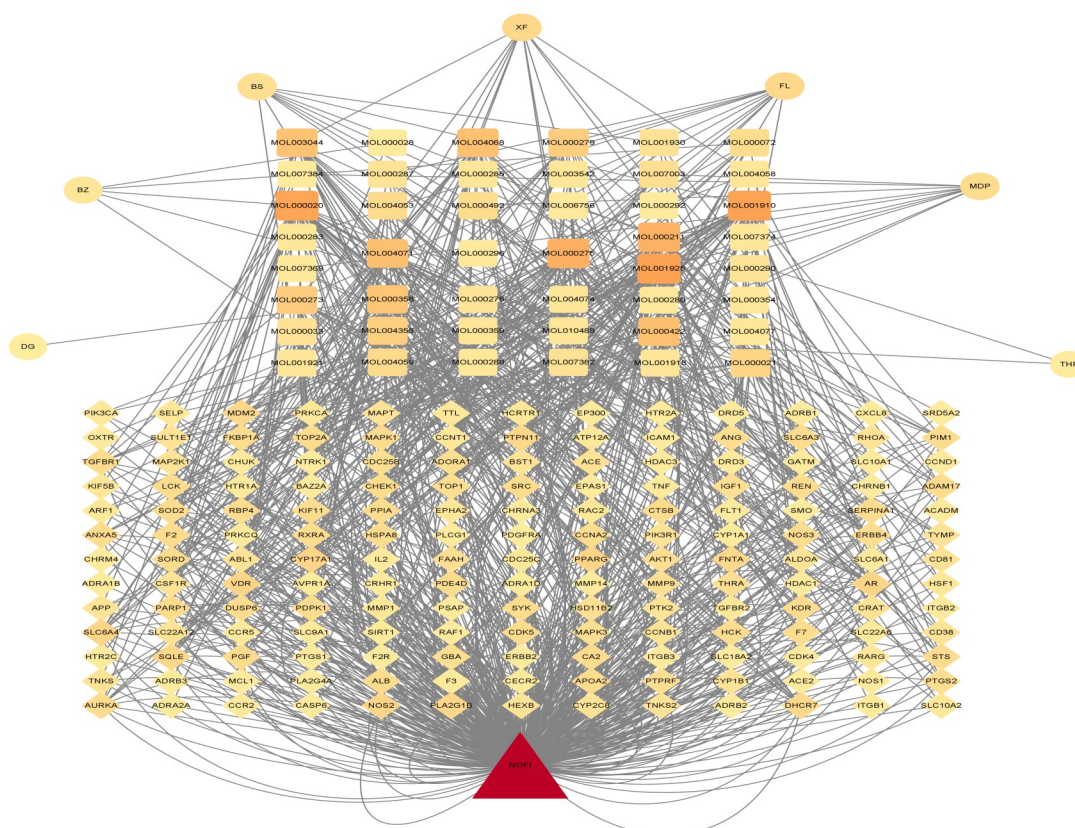


图1 药物与疾病靶点分布图

利用Cytoscape 3.8.0构建“药物-化学成分-靶点-疾病”网络图，见图2。网络中共有222个节点和1051条边，根据degree选取排名前10的活性成分。见表1。

2.2 PPI网络分析 利用Cytoscape 3.8.0将从STRING获得的PPI结果进行绘图，见图3；PPI网络中共有166个节点和1854条边，根据Degree值，排名前5的靶点见表2。



注:圆形为药物,BS为白芍,DG为当归,CX为川芎,FL为茯苓,MDP为牡丹皮,BZ为白术,THF为天花粉;正方形为活性成分;菱形为靶点;三角形为疾病;点越大,颜色越深,说明degree值越大。

图2 药物-成分-靶点-疾病网络

表1 Degree值排名前10的活性成分信息

ID编号	分子名称	网络度值	来源
MOL001925	paeoniflorin	42	白芍、牡丹皮
MOL001910	11alpha,12alpha-epoxy-3beta-23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12beta-olide	42	白芍
MOL000020	12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	40	白术
MOL000275	trametenolic acid	34	茯苓
MOL000211	Mairin	33	白芍、牡丹皮
MOL000422	kaempferol	26	白芍、香附、牡丹皮
MOL004071	Tetrahydropalmatine	26	香附
MOL004068	rosenonolactone	26	香附
MOL003044	Chrysoeriol	24	香附
MOL000358	beta-sitosterol	22	白芍、香附、当归

表2 Degree值排名前5的靶点信息

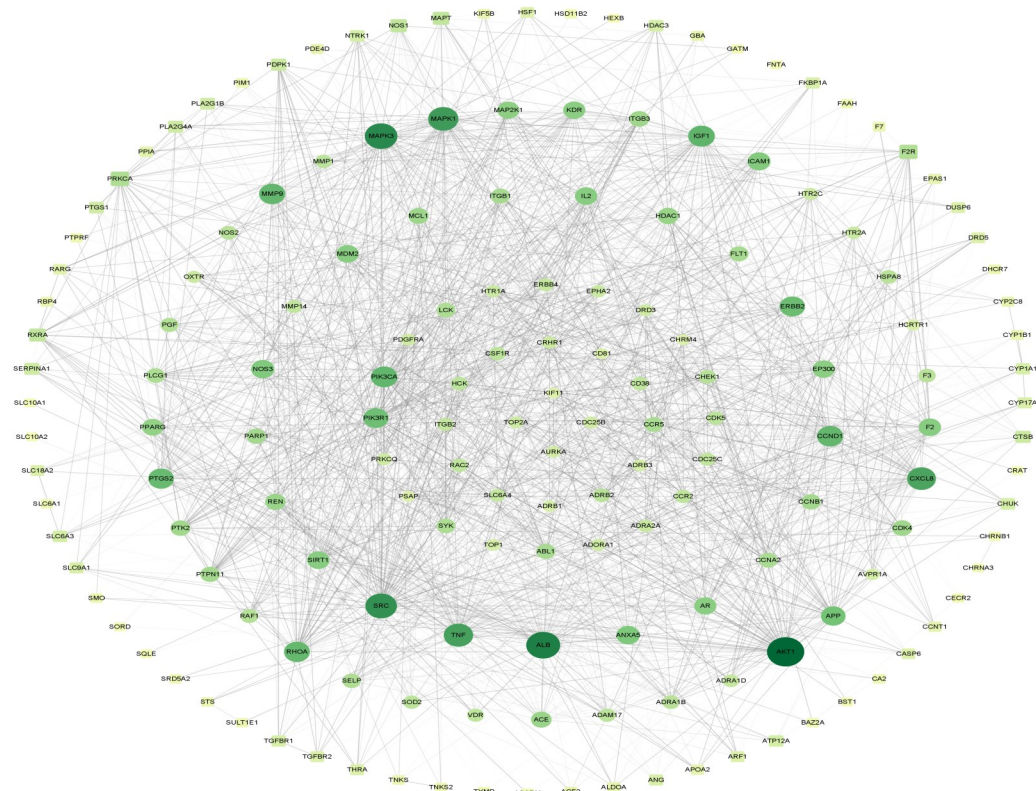
基因	蛋白名称	网络度值	来源
AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase,EC 2.7.11.1 (RAC-α 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶)	98	白芍、香附、白术、牡丹皮
ALB	Albumin(白蛋白)	86	白芍、香附、白术、牡丹皮、茯苓
MAPK3	Mitogen-activated protein kinase 3,MAP kinase 3,MAPK 3,EC 2.7.11.24(丝裂原活化蛋白激酶3)	81	白芍、牡丹皮、茯苓、天花粉
SRC	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src,EC 2.7.10.2(原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src)	77	白芍、香附、白术、牡丹皮、茯苓
MAPK1	Mitogen-activated protein kinase 1,MAP kinase 1,MAPK 1,EC 2.7.11.24(丝裂原活化蛋白激酶 1)	72	白芍、香附、白术、牡丹皮、茯苓

2.3 GO与KEGG分析 利用GENE DENOVO将169个交集靶点进行GO注释和KEGG通路富集分析。GO富集分析结果:生物过程(biological process, BP)共有6050个条目,分子功能(molecular function, MF)共有967个条目,细胞组成(cellular component, CC)共有552个条目,根据P值分别选取前20条目绘制气泡图,见图4-6。

KEGG通路富集分析结果:共富集到255条通路,依据P-value选取前20条目绘制气泡图,见图7,纵坐标为KEGG名称,横坐标为富集因子,圆圈大小代表富集的基因数目,点越大说明富集的基因越多,颜色越趋近于红色代表P值越小。将富

集到的5条主要通路上的基因绘制基因-通路关联图,见图8。

2.4 分析对接 将根据degree值排名获得的MOL004068、MOL000211等10个活性成分与蛋白激酶B1(protein kinase B 1, AKT1)、白蛋白(albumin, ALB)、丝裂原活化蛋白激酶3(Mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、类固醇受体辅激活剂(steroid receptor coactivators, SRC)、MAPK1分别进行对接,对接结果见表3。数值越小说明化学成分与靶点之间的结合能力越强^[14]。将结合能排名前5的活性成分与靶点对接结果进行可视化,见图9。



注:从内圈向外分别是:关键子模块1、关键子模块2、关键子模块3、关键子模块4、关键子模块5、其他。

图3 PPI网络图

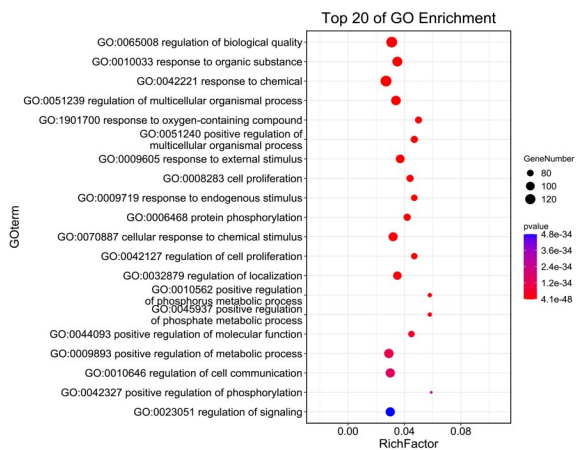


图4 GO-BP气泡图

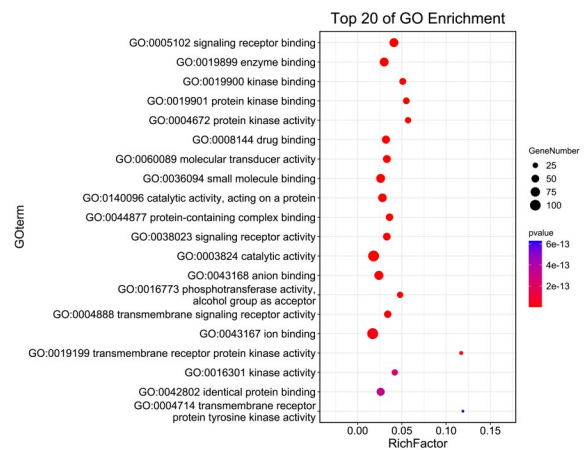


图5 GO-MF气泡图

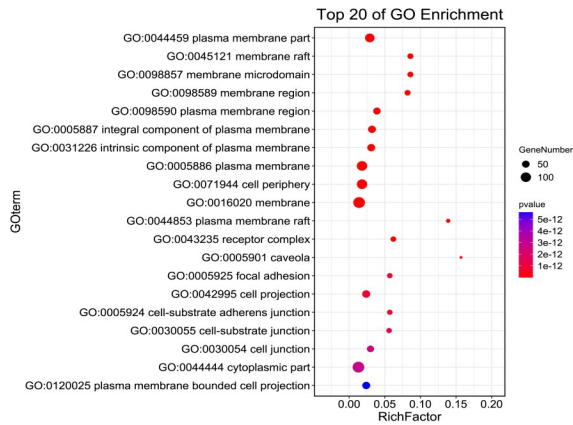


图6 GO-CC气泡图

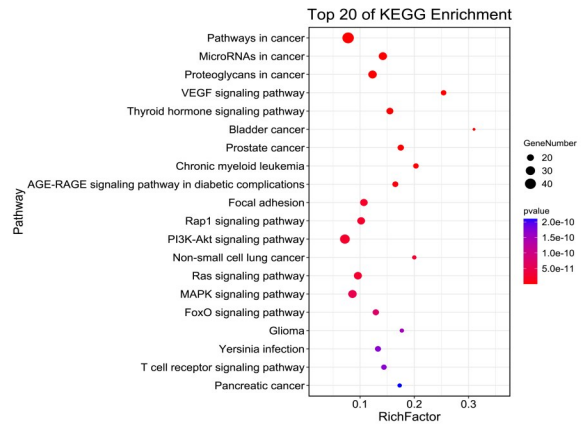


图7 KEGG气泡图

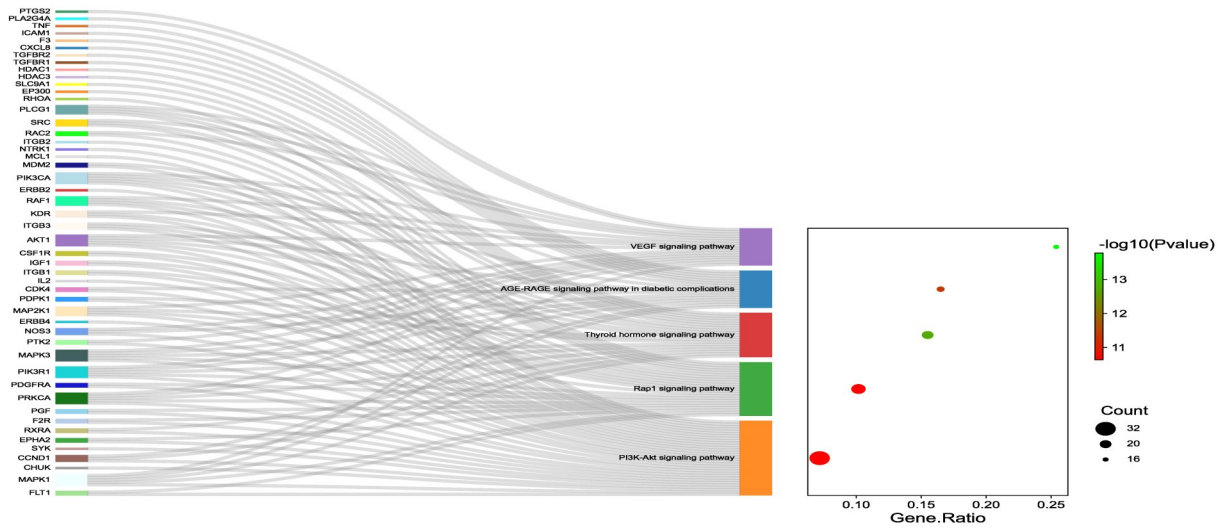
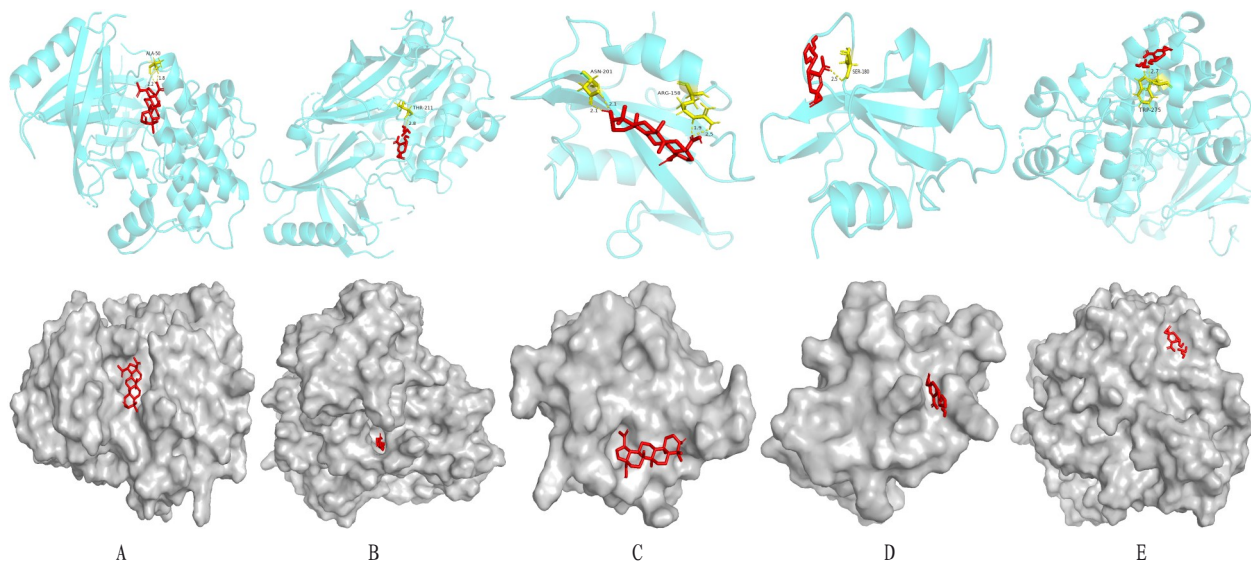


图8 基因-通路关联图

表3 关键活性成分与靶点对接结果

活性成分	靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)	活性成分	靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
MOL001925	AKT1	-4.47	MOL004068	AKT1	-9.28
MOL001925	ALB	-1.19	MOL004068	ALB	-4.95
MOL001925	MAPK3	-2.41	MOL004068	MAPK3	0.30
MOL001925	SRC	-4.72	MOL004068	SRC	-7.99
MOL001925	MAPK1	-4.58	MOL004068	MAPK1	-7.66
MOL000275	AKT1	-4.62	MOL003044	AKT1	-4.47
MOL000275	ALB	-4.55	MOL003044	ALB	-2.69
MOL000275	MAPK3	-3.42	MOL003044	MAPK3	-3.18
MOL000275	SRC	-4.23	MOL003044	SRC	-4.94
MOL000275	MAPK1	-4.18	MOL003044	MAPK1	-4.60
MOL000211	AKT1	-6.45	MOL000358	AKT1	-5.11
MOL000211	ALB	-2.18	MOL000358	ALB	-3.81
MOL000211	MAPK3	-3.70	MOL000358	MAPK3	-3.63
MOL000211	SRC	-6.72	MOL000358	SRC	-4.57
MOL000211	MAPK1	-6.37	MOL000358	MAPK1	-5.93
MOL000422	AKT1	-6.14	MOL001910	AKT1	-5.99
MOL000422	ALB	-2.28	MOL001910	ALB	-2.04
MOL000422	MAPK3	-3.72	MOL001910	MAPK3	-5.57
MOL000422	SRC	-5.27	MOL001910	SRC	-6.08
MOL000422	MAPK1	-4.01	MOL001910	MAPK1	-5.88
MOL004071	AKT1	-5.19	MOL000020	AKT1	-4.05
MOL004071	ALB	-3.93	MOL000020	ALB	-2.02
MOL004071	MAPK3	-4.37	MOL000020	MAPK3	-1.05
MOL004071	SRC	-4.36	MOL000020	SRC	-3.81
MOL004071	MAPK1	-5.08	MOL000020	MAPK1	-3.04



注:A为 AKT1 与 MOL000211 对接;B为 AKT1 与 MOL004068 对接;C为 SRC 与 MOL000211 对接;D为 SRC 与 MOL004068 对接;E为 MAPK1 与 MOL004068 对接

图9 活性成分与靶点对接可视化图

3 讨论

不孕症属妇科常见病,祖国医学对不孕症的研究较详细。《周易》中记载“妇三岁不孕”,《神农本草经》有“绝孕”“绝子”等相关描述。古典医籍中有详细论述“求嗣”“求子”“种子”“断绪”的篇章。现代医学认为本病多涉及肝、脾、肾,病机主要为肾虚、肝郁、血瘀、湿热、脾虚。治疗包括中药、针灸以及外治法等^[15]。

NOFI 病因主要包括:PCOS、排卵障碍、卵巢早衰、免疫因素、甲状腺功能异常、垂体异常、不明原因等。PCOS 主要表现为内分泌及代谢异常,常伴随胰岛素抵抗,导致机体生成过多胰岛素,而胰岛素水平升高和非生理性 LH 表达升高均会促进机体合成过多雄激素,导致未成熟的卵泡提前闭锁及黄素化,并且过高的雄激素会阻碍卵泡生长、发育,引起卵泡发育异常,进而引起排卵障碍。甲状腺激素水平升高会抑制卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 释放,影响卵泡发育,高泌素血症同样会影响卵泡发育^[16]。免疫因素主要为女性体内存在的一些抗体,如抗精子抗体 (anti-sperm antibody, AsAb)、抗子宫内膜抗体 (endometrium antibody, EMAb)、抗卵巢抗体 (anti-ovary antibody, AOAb)、抗透明带抗体 (anti-zona pellucida antibody, ZPAb)、抗心磷脂抗体 (anti-cardiolipin antibody, ACA)、封闭抗体 (antipaternal lymphocyte antibody, APLA) 等, AOAb 会导致出现卵泡发育不全,甚至出现卵巢早衰等情况,抗透明带抗体会导致精子与卵子无法

识别,母体 APLA 的缺乏会使免疫系统容易对胚胎产生免疫攻击,母体与胎儿产生强烈排斥现象^[17]。

根据 degree 值获得排名较前的成分,目前研究发现与芍药苷 (paeoniflorin)、山柰酚 (kaempferol)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol) 相关。研究显示,芍药苷可以改善 PCOS 小鼠卵巢多囊样改变,减轻卵巢纤维化,降低 T、LH、 E_2 、AMH 和 LH/FSH 水平,进而改善内分泌水平^[18],同时,芍药苷还可以改善胰岛素抵抗,通过抑制 Rho 激酶的激活和胰岛素受体底物-1 的丝氨酸磷酸化的表达来恢复胰岛素敏感性^[19]。山柰酚具有雌激素活性,与雌激素受体有较高结合力,其促进卵泡发育、支持卵泡的存活和发展可能与此相关^[20]。山柰酚还是一种非甾体植物孕激素,研究显示,其可以诱导小鼠孕激素受体表达,具有孕激素作用^[21]。并且山柰酚还具有降低雄激素水平作用^[22]。 β -谷甾醇可调节 PCOS 小鼠性激素平衡,提高 FSH 和 P 水平,降低 LH 和 T 水平,同时还可改善卵巢状态^[23]。

上述 169 个交集靶点中, Degree 值排名靠前的为 AKT1、MAPK3、SRC、MAPK1、CXC 型趋化因子配体 8 (C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8) 等。AKT 是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族由三个高度同源的成员组成,包括 AKT1、AKT2 和 AKT3, AKT1 存在于人类颗粒叶黄素细胞和卵母细胞中, AKT1 可降低雄激素水平,改善卵巢状态,帮助形成优势卵泡,而不是较多小卵泡^[24],有研究通过耗尽 AKT1 在鼠原代颗粒细胞中的表达,证实 AKT1 参与卵巢细胞类型代谢、细胞凋亡、细胞周期或细胞骨架动力学

调节^[25]。另有研究显示,胃饥饿素可通过刺激 AKT1 磷酸化加速卵母细胞成熟过程。研究表明 MAPK3/1 蛋白在某些原始卵泡和所有生长卵泡中表达,用 MAPK3/1 信号抑制剂培养小鼠 3 天,发现活化卵泡的数量显著减少,并伴有颗粒细胞增殖明显减少,卵母细胞凋亡增加,并且通过 mTORC1 信号传导和 KITL 在前颗粒细胞中的表达参与颗粒细胞增殖,进而促进原始卵泡激活^[27]。p160/SRC 家族包含三种多效共调节剂 SRC-1、SRC-2 和 SRC-3,其中小鼠 SRC-2 的整体敲除会导致不孕,母鼠 SRC-2 的缺失会导致显著的胎盘发育不良, SRC-3 在怀孕第 5.5 天的小鼠子宫的初级蜕膜区中表达,表明 SRC-3 在晚期蜕膜化和早期胎盘形成中的作用,如果胚胎中缺乏 SRC-3 和 SRC-1 会导致胎盘形态发生障碍,从而影响胚胎存活率^[27]。CXCL8 是一种 CXC 趋化因子,由绒毛膜滋养层和蜕膜产生,与子宫内膜容受性和胚胎着床有关,可通过增加 MMP-2 分泌来刺激孕早期绒毛外滋养层细胞侵入蜕膜,并在子宫内膜血管生成、细胞凋亡、增殖和分化中发挥独特作用,这对于胎盘发育至关重要,胎盘中 CXCL8 的下调可能导致流产^[28]。

根据 GO 与 KEGG 结果发现,开郁种玉汤治疗 NOFI 涉及的生物过程主要有多细胞生物调节、多细胞生物过程的正调控等。通路主要涉及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、糖基化终末产物/糖基化终末产物受体(advanced glycation end product/advanced glycation end product receptor, AGE/RAGE)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路等。人类间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)可通过 VEGF 信号通路帮助恢复卵巢功能。大鼠 MSCs 分泌的高水平 VEGF 作用于 VEGFR2 受体激活 VEGF 信号通路,通过血管重塑恢复受损卵巢,促进卵泡生成^[29]。另有研究显示, sorcin 通过调节 VEGF/PI3K/AKT 信号传导介导子宫内膜血管生成,有助于胚胎植入^[30]。PI3K/AKT 信号通路既与卵泡分化、生长和存活密切相关,也与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)相关。在 AKT 缺陷小鼠中,颗粒细胞增殖减少,成熟卵泡数量减少,但闭锁卵泡增加,这些最终会导致卵巢早衰甚至不孕。胰岛素通过 PI3K/AKT 通路调节 β 细胞功能和胰岛素分泌。MicroRNAs-351 过表达通过抑制 flotillin 2 活性,抑制 PI3K/AKT 通路,加剧 IR,导致胰岛素分泌增加^[31-33]。AGE/RAGE 信号通路在糖尿病并发症同样

与 IR 相关。AGEs 通过干扰胰岛素信号和激活 AGE/RAGE 通路以及抑制葡萄糖摄取和运输来加重 IR^[34]。

本研究通过网络药理学和分子对接方法分析开郁种玉汤治疗 NOFI 的机制,反映出方中药物通过多成分、多靶点、多途径协同作用治疗该病。网络药理学与分子对接的应用为中医药对此病的防治提供了多维化视角,有利于中医药的传承与创新。同时也为 NOFI 的用药提供了明确方向。本研究的局限之处在于文中所用数据是基于现有的研究成果,最终仍需实验验证,此外,现代药理学认为天花粉具有引产抗孕作用^[35],与其他药合用治疗不孕症的机理仍有待研究。

参考文献

- [1] 陈子江,刘嘉茵,黄荷凤,等. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志,2019,54(8):505-511.
- [2] 程英龙,马晓荣,刘丽. 针灸治疗不孕症的研究进展[J]. 针灸临床杂志,2020,36(4):94-100.
- [3] VANDER BORGHT M, WYNS C. Fertility and infertility: definition and epidemiology[J]. Clin Biochem, 2018, 62:2-10.
- [4] TAMRAKAR S R, BASTAKOTI R. Determinants of infertility in couples [J]. J Nepal Health Res Counc, 2019, 17(1):85-89.
- [5] HANSON B, JOHNSTONE E, DORAIS J, et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review [J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 34(2):167-177.
- [6] 丛慧芳, 高强, 栾毅峰, 等. 肝郁肾虚型体外受精-胚胎移植患者应用开郁种玉汤妊娠结局临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10):5-8.
- [7] 张静. 加减开郁种玉汤联合团体心理干预对肝郁肾虚型不明原因不孕症患者妊娠结局及神经内分泌指标的影响 [D]. 天津:天津中医药大学, 2020.
- [8] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(01):156-160.
- [9] 刘毅, 王瑞敏, 彭雪峰, 等. 基于数据挖掘、网络药理学及临床观察探究贾跃进治疗女性失眠症用药规律及机制 [J]. 中草药, 2021, 52(15):4626-4640.
- [10] LIU X, OUYANG S, YU B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38 (Web Server issue): 609-614.
- [11] WANG X, PAN C, GONG J, et al. Enhancing the enrichment of pharmacophore-based target prediction for the polypharmacological profiles of drugs [J]. J Chem Inf Model, 2016, 56(6):1175-1183.
- [12] WANG X, SHEN Y, WANG S, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(W1):

- 356-360.
- [13] WANG Y, ZHANG S, LI F, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1):1031-1041.
- [14] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): 83922.
- [15] 刘欣蓉. 王秀霞教授治疗不孕症的临床经验及用药规律的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [16] 张楚, 董浩旭, 宋琦瑶, 等. 多囊卵巢综合征相关不孕症发病机制的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(8): 629-631.
- [17] 吴艳, 钟路. 免疫性不孕不育的研究进展[J]. *中国热带医学*, 2011, 11(3): 385-387.
- [18] ZHOU J, TAN Y, WANG X, et al. Paeoniflorin attenuates DHEA-induced polycystic ovary syndrome via inactivation of TGF-beta1/Smads signaling pathway *in vivo*[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(5): 7084-7095.
- [19] MA Z, LIU H, WANG W, et al. Paeoniflorin suppresses lipid accumulation and alleviates insulin resistance by regulating the Rho kinase/IRS-1 pathway in palmitate-induced HepG2 Cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 361-367.
- [20] SANTOS J S, MONTE A O, LINS T G, et al. Kaempferol can be used as the single antioxidant in the *in vitro* culture medium, stimulating sheep secondary follicle development through the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway[J]. *Theriogenology*, 2019, 136: 86-94.
- [21] TOH M F, MENDONCA E, EDDIE S L, et al. kaempferol exhibits progestogenic effects in ovariectomized rats[J]. *J Steroids Horm Sci*, 2014, 5(3): 136.
- [22] WANG X, ZHU J, YAN H, et al. Kaempferol inhibits benign prostatic hyperplasia by resisting the action of androgen[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 907: 174251.
- [23] YU Y, CAO Y, HUANG W, et al. Beta-sitosterol ameliorates endometrium receptivity in PCOS-like mice: The mediation of gut microbiota[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 667130.
- [24] NEKOONAM S, NAJI M, NASHTABI M S, et al. Expression of AKT1 along with AKT2 in granulosa-lutein cells of hyperandrogenic PCOS patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(4): 1041-1050.
- [25] ELZAIAT M, HERMAN L, LEGOIS B, et al. High-throughput exploration of the network dependent on AKT1 in mouse ovarian granulosa cells[J]. *Mol Cell Proteom*, 2019, 18(7): 1307-1319.
- [26] ZHAO Y, ZHANG Y, LI J, et al. MAPK3/1 participates in the activation of primordial follicles through mTORC1-KITL signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 226-237.
- [27] SZWARC M M, KOMMAGANI R, LESSEY B A, et al. The p160/steroid receptor coactivator family: potent arbiters of uterine physiology and dysfunction[J]. *Biol Reprod*, 2014, 91(5): 122.
- [28] GAO W, TANG X, CHEN Z, et al. Effects of acupuncture on CCL2 and CXCL8 expression and the subset of uNK cells in rats with embryo implantation failure[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 678390.
- [29] CHO J, KIM T H, SEOK J, et al. Vascular remodeling by placenta-derived mesenchymal stem cells restores ovarian function in ovariectomized rat model via the VEGF pathway[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(3): 304-317.
- [30] GUPTA K, SIROHI V K, KUMARI S, et al. Sorcin is involved during embryo implantation via activating VEGF/PI3K/AKT pathway in mice[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 60(2): 119-132.
- [31] CHEN S H, LIU X N, PENG Y. microRNA-351 eases insulin resistance and liver gluconeogenesis via the PI3K/AKT pathway by inhibiting FLOT2 in mice of gestational diabetes mellitus[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 5895-5906.
- [32] QIU Z, DONG J, XUE C, et al. *Liuwei Dihuang* Pills alleviate the polycystic ovary syndrome with improved insulin sensitivity through PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250: 111965.
- [33] HUANG X, LIU G, GUO J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [34] WALKE P B, BANSODE S B, MORE N P, et al. Molecular investigation of glycated insulin-induced insulin resistance via insulin signaling and AGE-RAGE axis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(2): 166029.
- [35] 许宏亮, 李彦川, 张雅琴, 等. 天花粉主要化学成分研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(5): 120-123.

收稿日期: 2025-04-12

*基金项目: 国家自然科学基金(81704105); 上海市海派中医流派传承延伸计划项目(ZY2021-2023-0209)。

作者简介: 赵靖昌(1994—), 男, 硕士学位, 医师。研究方向: 妇科内分泌疾病的中医药治疗。

△通讯作者: 徐莲薇(1969—), 女, 博士学位, 博士研究生导师, 教授, 主任医师。研究方向: 妇科疾病的诊治。Email: 18946718598@qq.com。