

基于网络药理学探讨三仁汤治疗多囊卵巢综合征和 2 型糖尿病的“异病同治”作用机制

王嘉萌¹, 王博宇¹, 丛慧芳^{2△}

1 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;

2 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

[摘要] 目的:应用网络药理学方法探讨三仁汤治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的作用机制,为中药“异病同治”提供科学的理论依据。方法:利用中药数据库(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)、中医药综合数据库(traditional Chinese medicine integrated database, TCMID)、中医药整合药理学研究平台(integrative pharmacology-based research platform of traditional Chinese medicine, TCMIP)、中药成分靶点平台 2.0(HIT 2.0)、传统中医分子机制生物信息学分析工具(bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMAN-TCM)、草药-中医证候-西医症状-成分-靶标-疾病关联网络数据库(symmap integrates traditional Chinese medicine, SymMap)等平台获取和筛选三仁汤的活性成分,并判断其生物活性;得到有效活性成分对应的靶点基因,输入 Uniprot 数据库,将靶点标准化;利用人类基因组数据库(the Human Gene database, GeneCards)、药物靶标数据库(therapeutic target database, TTD)、比较毒物基因组学数据库(the comparative toxicogenomics database, CTD)和药物银行数据库(DrugBank)获取 PCOS 和 T2DM 疾病靶点,得到三仁汤治疗 PCOS 和 T2DM 的共同作用靶点;采用 Cytoscape 3.7.1 软件绘制三仁汤“异病同治”的“单味药-活性成分-共同靶点”网络图;利用 STRING 平台绘制蛋白相互作用网络;通过注释、可视化和综合发现数据库(the database for annotation, visualization and integrated discovery, DAVID)、R 语言(R studio)等平台进行生物过程分析,获得 Mode 节点分析、基因本体论(gene ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析结果。结果:共筛选得到三仁汤有效活性成分 50 个、PCOS 疾病靶点 23 332 个、T2DM 疾病靶点 28 438 个,三仁汤“异病同治”PCOS 和 T2DM 的共同靶点 214 个;蛋白质相互作用(protein-protein interaction networks, PPI)筛选出 39 个关键靶点;GO 及 KEGG 富集分析结果显示:三仁汤“异病同治”主要涉及炎症反应、缺氧反应、凋亡过程、HIF-1 信号通路、钙离子信号通路、胰岛素抵抗等;MCODE 分析结果显示:三仁汤“异病同治”可能与活性氧反应、凋亡相关信号通路、白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)信号通路、脂肪酸代谢过程等相关;三仁汤“异病同治”的关键靶点为蛋白激酶 B1(protein kinase b alpha, AKT1)、肿瘤蛋白 53(tumor protein p53, TP53)、半胱天冬酶 3(caspase 3, CASP3)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)及 IL-6 等。结论:三仁汤可能通过多靶点、多通路、多途径的作用机制,对 PCOS 和 T2DM 患者发挥作用,取得异病同治的效果。

[关键词] 多囊卵巢综合征;2型糖尿病;三仁汤;异病同治

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)03-0048-11

Network Pharmacology-based Study on the Mechanism of Sanren Tang in the Treatment of PCOS and Type 2 Diabetes Mellitus

WANG Jiameng¹, WANG Boyu¹, CONG Hui Fang^{2△}

1 Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2 The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Abstract Objective: To provide science-based theoretical reference for "the same treatment for different diseases" in TCM by discussing the mechanism of Sanren Tang in the treatment of PCOS and type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on network pharmacology. Methods: The platforms including TCMSP, TCMID, and

TCMIP, HIT2.0, BATMAN-TCM, and SymMap, were applied to obtain and screen out the active ingredients of *Sanren Tang*, and to judge its biological activity; The target genes corresponding to the effective active components were obtained, entered into the Uniprot database to standardize the targets; GeneCards, TTD, CTD and DrugBank were utilized to obtain the targets of PCOS and T2DM, and the common targets of the decoction in the treatment of PCOS and T2DM; Cytoscape 3.7.1 software was adopted to draw the network of "single herb-active ingredient-common targets" of "the same treatment for different diseases" in *Sanren Tang*; STRING was used to map protein interaction network; biological processes were conducted through DAVID, and R studio to perform Mode analysis, GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis. Results: The study has yielded 50 effective active ingredients of the decoction, 23 332 targets of PCOS, 28 438 targets of T2DM, and 214 targets of the treatment of PCOS and T2DM with *Sanren Tang* on the foundation of the same treatment for different diseases; 39 key targets were identified for PPI; the results of GO and KEGG enrichment analysis showed that "the same treatment for different diseases" of *Sanren Tang* mainly involved inflammatory reaction, hypoxia reaction, apoptosis, HIF-1 signaling pathway, calcium ion channel and insulin resistance (IR); the results of MCODE analysis displayed that "the same treatment for different diseases" of *Sanren Tang* might be related to reactive oxygen species (ROS) response, apoptosis-related signaling pathway, IL-17 signaling pathway and fatty acid metabolism processes; the key targets of "the same treatment for different diseases" of *Sanren Tang* contained AKT1, TP53, CASP3, TNF and IL-6. Conclusion: *Sanren Tang* could develop the effects in the treatment of PCOS and T2DM possibly through the mechanism of multi-target, multi-pathway and multi-way, so as to achieve the effects of treating different diseases with the same therapy.

Keywords PCOS; type 2 diabetes mellitus; *Sanren Tang*; the same treatment for different diseases

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种与环境或遗传相关的多基因相关性疾病,临床特征表现为月经稀发、不排卵、高雄激素血症等^[1]。流行病学统计结果^[2]显示,全球范围内,育龄妇女中PCOS患者约有160万,且中国育龄妇女PCOS的发病率较高,严重影响女性生殖健康。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种慢性代谢性疾病,临床特征表现为高血糖、胰岛素相对缺乏、胰岛素抵抗等^[3]。流行病学统计结果^[4]显示,糖尿病患者的平均寿命较一般人群少6年,受糖尿病和心血管疾病共同影响的60岁个体的预期寿命比一般人群短12年。伴随病程延长,PCOS患者可出现多种并发症,病程后期可能致残甚至危及生命,给公共卫生及家庭带来极大的医疗经济负担。中医药具有多靶点、多成分、多通路的特点,且副作用较少,因此探究能对PCOS和T2DM同时进行有效干预的药物极为重要。

三仁汤出自清代吴鞠通所著《温病条辨》,其载:“头痛恶寒,身重疼痛,舌白不渴,脉弦细而濡,面色淡黄,胸闷不饥,午后身热,状若阴虚,病难速已,汗之则神昏耳聋,甚则目瞑不欲言,下之则洞泄,润之则病深不解,长夏深秋冬日同法,三仁汤主之。”三仁汤的药物组成为杏仁五钱、飞滑石六钱、通草二钱、白豆蔻二钱、竹叶二钱、厚朴二钱、

生薏苡仁六钱、半夏五钱,主治湿温初起及暑温夹湿之湿重于热证,临床以头痛恶寒、身重疼痛、肢体倦怠、面色萎黄、胸闷不饥、午后身热、苔白不渴、脉弦细而濡为辨证要点。现代医学常用该方治疗湿热型萎缩性胃炎、骨关节炎、糖尿病及妇科疾病^[5-7]。

网络药理学是基于系统生物学的理论,对生物系统的网络分析,选取特定信号靶点节点进行多靶点药物分子设计的新学科。同时,通过网络药理学分析可发现,在不同发展阶段的同一疾病,由不同的功能基因或功能蛋白调控,而部分功能蛋白可在多个疾病中起到中枢调控作用,与中医药理论的“同病异治”和“异病同治”相似^[8]。已有学者通过网络药理学和实验研究探讨苍附导痰汤^[9]、滋月萃降糖方^[10]、当归四逆汤^[11]、化痰通脉饮^[12]、苍术-黄柏药对^[13]阐明他们治疗PCOS及T2DM的潜在作用机制,同时网络药理学研究方法可以为中药方剂研究提供新的思路。

本研究通过网络药理学方法,系统性分析三仁汤多成分、多靶点、多通路与多疾病之间的关系,阐述三仁汤“异病同治”PCOS及T2DM的作用机制。

1 资料与方法

1.1 数据库及软件 中药系统药理学数据库和分

析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TC MSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>); 中药成分靶点平台 HIT2.0(<http://hit2.badd-cao.net/>); 中医药综合数据库(traditional Chinese medicine integrated database, TCMID)(<http://www.megabionet.org/tcmid/>); 中医药整合药理学研究平台(integrative pharmacology-based research platform of traditional Chinese medicine, TCMIP)(<http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/Home/Login/login.html>); 传统中医分子机制生物信息学分析工具(bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMAN-TCM)(<http://bio-net.ncpsb.org/batman-tcm/>); PubChem 化合物数据库(PubChem compound database, PubChem)(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>); 通用蛋白质资源数据库(universal protein resource, UniProt)(<http://www.uniprot.org/>); 结合人类基因组数据库(the Human Gene database, GeneCards)(<https://genecards.weizmann.ac.il/v3/>); 药物靶标数据库(therapeutic target database, TTD)(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>); CTD(<http://ctd-base.org/>); 药物银行数据库(drugbank)(<https://www.drugbank.ca/>); 苗谢法方基因分析网站(metascape)(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>); 蛋白质相互作用平台(protein-protein interaction networks, STRING)(<https://stringdb.org/>); R 语言(R studio); Cytoscape 3.7.1 软件。

1.2 药物活性成分筛选 采用 TC MSP、中药成分靶点平台 HIT 2.0、TCMID、TCMIP、BATMAN-TCM 数据库检索三仁汤中杏仁、白蔻仁、薏苡仁、半夏、厚朴、通草、竹叶、滑石的所有化学成分, 再根据所有化合物的口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) $\geq 0.18\%$ 进行评估, 得到符合条件的候选化合物。利用 TC MSP、中药成分靶点平台 HIT 2.0、TCMIP 等数据库检索符合条件的活性成分靶点, 将符合条件的靶点导入 UniProt 数据库, 并对靶点蛋白与基因进行筛选和校正, 选择物种为“Human”, 剔除非人源

靶点, 并将所有的基因校正为其官方名称。

1.3 筛选 PCOS 及 T2DM 疾病相关靶点 利用 TTD、GeneCards、CTD、DrugBank 和 OMIM 数据库, 在基因检索功能中输入关键词“Polycystic ovary syndrome”“PCOS”“Diabetes”“Type 2 diabetes mellitus”进行 PCOS 和 T2DM 疾病的相关靶点基因查询, 并去掉重复基因及假阳性基因, 同筛选出的三仁汤靶点取交集, 获得三仁汤活性成分与 PCOS 和 T2DM 的潜在作用靶点。

1.4 “疾病-药物-成分-靶点”MCTD 网络构建 运用 Cytoscape 3.7.1 得到三仁汤“异病同治”PCOS 和 T2DM 的“药物-成分-靶点-疾病”网络图。各节点(node)代表药物、成分以及靶点, 节点间的连线(edge)代表二者间的作用关系。将网络导入 Cluego Analyzer 软件获得拓扑分析结果, 以度数(degree)和介数中心性(betweenness centrality, BC)衡量各节点的重要性。度数的大小表示此节点在网络中所具有的直接作用关系的多少, 介数中心性反应此节点在网络中所起的桥梁作用的情况。

1.5 蛋白-蛋白互作网络(protein-protein interactions, PPI)构建与关键靶点筛选 应用 STRING 数据库对三仁汤“异病同治”PCOS 和 T2DM 的潜在靶点进行分析, 获得 PPI 网络, 把最高可信度设置为 0.4, 应用 Cytoscape 3.7.1 软件对 PPI 进行可视化及拓扑分析, 将度与介数都高于平均水平的靶点定义为关键靶点。

1.6 基因通路与功能分析 将三仁汤与 PCOS 及 T2DM 的交集靶点导入 DAVID 数据库, Metascape 数据库 Select Identifier 设置为“OFFICIAL GENE SYMBOL”, List Type 设置为“Gene List”, 限定物种为“Homo sapiens”, 对三仁汤与疾病的共同靶点进行 GO 和 KEGG 通路分析。

2 结果

2.1 构建药物靶点网络 以 OB $\geq 30\%$, DL ≥ 0.18 作为条件筛选 511 个化合物。经筛选后共得到化合物杏仁 13 个、白蔻仁 12 个、半夏 13 个、厚朴 2 个、通草 3 个、竹叶 1 个、薏苡仁 6 个、滑石 0 个, 见表 1。此外, 滑石的主要成分水硅酸镁, 文献及相关的现代医学研究记载极少, 故不将滑石及其主要成分纳入靶点分析。将筛选后得到的化合物通过 TC MSP、TCMID、TCMIP、HIT 2.0 数据库查询对应靶点。

表1 三仁汤“异病同治”PCOS和T2DM的主要活性成分

| 三仁汤组成 | 活性成分种类 | 活性成分 | OB | DL(%) | MW(%) |
|-------|--------|---|-------------|---------|--------|
| 白豆蔻 | A1 | 山姜内酯过氧化物(alpinolideperoxide) | 87.66777816 | 0.18647 | 282.37 |
| | A2 | 5-((2R,3R)-2,3-二氢-7-甲氧基-3-甲基-5-(1E)-1-丙烯基-2-苯并呋喃基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯 | 65.55261182 | 0.40264 | 324.40 |
| | | (5-[(2R,3R)-7-methoxy-3-methyl-5-[(E)-prop-1-enyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-1,3-benzodioxole) | | | |
| | A3 | 松属素(Pinocembrin) | 57.56254672 | 0.20199 | 270.30 |
| | A4 | 脱氢二异丁香酚(dehydrodiisoeugenol) | 56.83815866 | 0.28531 | 312.39 |
| | A5 | 7-O-甲基圣草酚(7-O-Methylelrodictyol) | 56.5613804 | 0.27022 | 302.30 |
| | A6 | 羟基-2-山姜素((2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one) | 55.23317389 | 0.20163 | 270.30 |
| | A7 | 熊竹素(Jaranol) | 50.82881677 | 0.29148 | 314.31 |
| | A8 | 反-1,7-二苯基-5-羟基-1-庚烯 (1,7-diphenyl-3,5-dihydroxy-1-heptene) | 49.0128549 | 0.18058 | 282.41 |
| | A9 | 槲皮素(quercetin) | 46.43334812 | 0.27525 | 302.25 |
| | A10 | 木樨草素(luteolin) | 36.16262934 | 0.24552 | 286.25 |
| | A11 | (4E,6E)-1,7-二(3,4-二羟基苯基)七碳-4,6-二烯-3-酮(4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)hepta-4,6-dien-3-one | 33.0574995 | 0.31386 | 326.37 |
| 半夏 | A12 | 1,7-双苯-5-羟基-6-庚烯-3-酮 (1,7-diphenyl-5-hydroxy-6-hepten-3-one) | 32.64976051 | 0.18295 | 280.39 |
| | B1 | 24-乙基胆甾-4-烯-3-酮(24-Ethylcholest-4-en-3-one) | 36.08361164 | 0.75703 | 412.77 |
| | B2 | 卡维丁(Cavidine) | 35.64183046 | 0.80513 | 353.45 |
| | B3 | 黄芩素(baicalein) | 33.51891869 | 0.20888 | 270.25 |
| | B4 | 黄芩苷(Baicalin) | 40.12360996 | 0.75264 | 446.39 |
| | B5 | β -谷甾醇(beta-sitosterol) | 36.91390583 | 0.75123 | 414.79 |
| | B6 | 豆甾醇(Stigmasterol) | 43.82985158 | 0.75665 | 412.77 |
| | B7 | (E)-11-二十烯酸(gondoicacid) | 30.70294255 | 0.19743 | 310.58 |
| | B8 | 松柏苷(coniferin) | 31.1099992 | 0.32308 | 314.41 |
| | B9 | 10,13-二烯二十酸(10,13-eicosadienoic) | 42.15217611 | 0.24248 | 324.51 |
| | B10 | 12,13-环氧-9-羟基十九碳-7,10-二烯酸 (12,13-epoxy-9-hydroxynonadeca-7,10-dienoicacid) | 42.15 | 0.24 | 324.51 |
| | B11 | (3S,6S)-3-苄基-6-(4-羟基苄基)哌嗪-2,5-喹啉酮((3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)piperazine-2,5-uinone) | 46.8888952 | 0.26989 | 310.38 |
| | B12 | 环阿屯醇(Cycloartenol) | 38.68565906 | 0.78093 | 426.80 |
| 厚朴 | B13 | β -D-核糖呋喃苷,9-黄嘌呤(beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9) | 44.71878548 | 0.20816 | 284.26 |
| | C1 | 桉叶脑(Eucalyptol) | 60.62475549 | 0.32159 | 266.36 |
| 通草 | C2 | 新橘皮苷(Neohesperidin) | 57.44073653 | 0.27085 | 302.30 |
| | D1 | 谷甾醇(sitosterol) | 36.91390583 | 0.75120 | 414.79 |
| | D2 | 通草苷 I (paryriogeninI) | 45.25744163 | 0.78823 | 422.71 |
| 杏仁 | D3 | 四潘糖苷B-q(TetrapanosideB-qt) | 40.92700834 | 0.78867 | 428.77 |
| | E1 | 雌激素酮(estrone) | 53.56116319 | 0.31854 | 270.40 |
| | E2 | 11,14-二十碳二烯酸乙酯(11,14-eicosadienoicacid) | 39.99355408 | 0.20044 | 308.56 |
| | E3 | (6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-六甲基四十烷-2,6,10,14,18,22-六烯((6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene) | 33.54594264 | 0.42436 | 410.80 |
| | E4 | 豆甾醇(sitosterol) | 36.91390583 | 0.75120 | 414.79 |
| | E5 | 豆甾醇(Stigmasterol) | 43.82985158 | 0.75665 | 412.77 |
| | E6 | 顺式二十碳-11-烯酸(gondoicacid) | 30.70294255 | 0.19743 | 310.58 |
| | E7 | CLR | 37.87389754 | 0.67677 | 386.73 |
| | E8 | 甘草酚(Glycyrol) | 90.77578223 | 0.66819 | 366.39 |
| | E9 | A-蒎甾醇(Spinasterol) | 42.97936552 | 0.75534 | 412.77 |

续表1

| 三仁汤组成 | 活性成分种类 | 活性成分 | OB | DL(%) | MW(%) |
|-------|--------|--|-------------|---------|--------|
| 薏苡仁 | E10 | Glabridin | 53.24514328 | 0.46967 | 324.40 |
| | E11 | 光甘草啉(Phaseol) | 78.76621925 | 0.57867 | 336.36 |
| | E12 | 马齿苋苷(Machiline) | 79.64160432 | 0.23513 | 285.37 |
| | E13 | 左旋千金藤啶碱(1-SPD) | 87.34740358 | 0.54082 | 327.41 |
| | F1 | 谷甾醇- α 1(Sitosterol α 1) | 43.28127042 | 0.78354 | 426.80 |
| | F2 | 十八碳-6,9-二烯酸乙酯(Mandenol) | 41.99620045 | 0.19321 | 308.56 |
| | F3 | 豆甾醇(sitosterol) | 36.91390583 | 0.7512 | 414.79 |
| | F4 | 谷甾醇(Stigmasterol) | 43.82985158 | 0.75665 | 412.77 |
| | F5 | 2-十八烯酸单甘油酯(2-Monoolein) | 34.23497381 | 0.29162 | 356.61 |
| | F6 | C型凝集素受体(CLR) | 37.87389754 | 0.67677 | 386.73 |
| 竹叶 | G1 | 牡荆碱(Vitexin) | 41.86943628 | 0.8523 | 463.92 |

2.2 构建潜在靶点的预测和“药物-活性成分-共同靶点”网络 通过TCMSP数据库搜索筛选化学成分所对应的靶点,共得到232个靶点。通过检索GeneCards、TTD、CTD以及DrugBank数据库,得到PCOS和T2DM疾病靶点,并进行基因名称与UniProt人类(HumanSpecies)简称标准化处理,利用Venny 2.1.0软件统计后得到三仁汤治疗PCOS和T2DM的共同靶点214个,见图1。利用R studio软件进一步制作Circos图,展现了各个靶点的功能重叠情况,见图2。构建三仁汤治疗PCOS和T2DM的“药物-活性成分-共同靶点”网络图,见图3。

图3中外弧代表药物成分,内弧代表其所对应的基因靶点,弧的长短即数量的多少。深橙色为在不同药物中重复存在的靶点,浅橙色为仅存在于此药物的靶点。用紫色的线将重复出现的靶点连接起来,右图则用蓝色的线把重复出现的富集功能条目进行连接(富集条目数量<100)。

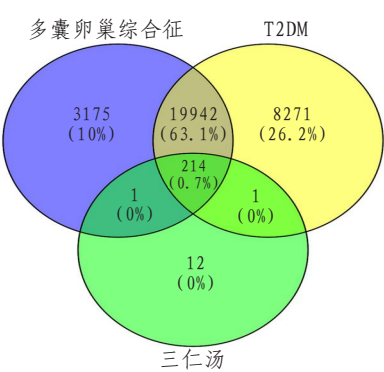


图1 三仁汤与PCOS及T2DM疾病交集靶点韦恩图

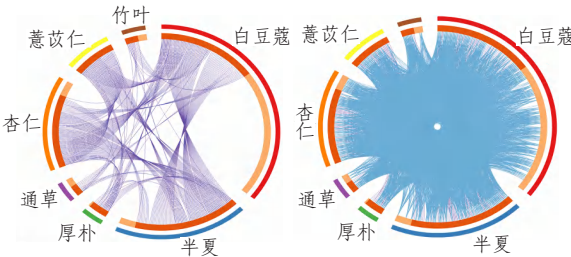
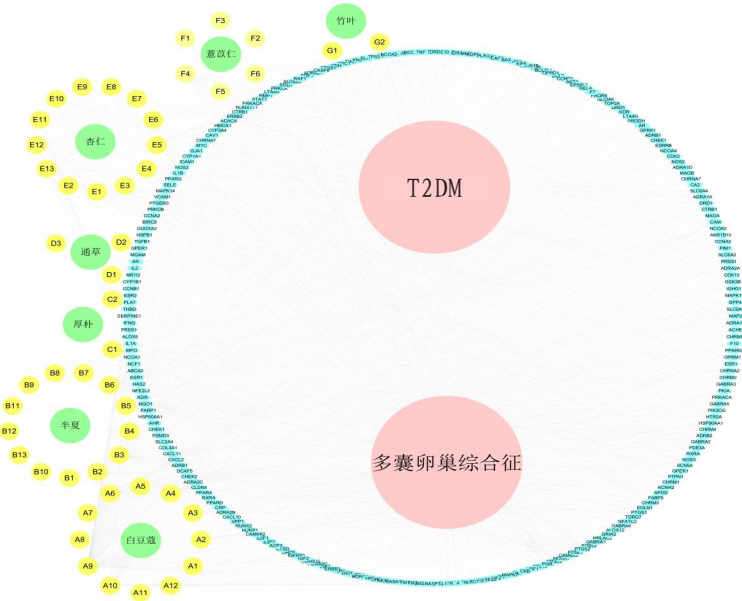


图2 三仁汤中7种药物的Circos关系图



注:粉红色圆点代表疾病,蓝色椭圆形代表靶点,绿色圆形代表中药,黄色圆点代表化合物

图3 药物-活性成分-共同靶点网络图

2.3 查找关键靶点及关键活性成分 将214个共有靶点导入STRING数据库,剔除非人源靶点,并设置 interaction score>0.4,构建PPI网络,PPI网络包含214个靶点以及1031条边,见图4。将构建好的PPI数值导出到EXCEL表中,利用Cyto-

scape 3.7.1软件绘制PPI图,利用CytoHubba插件分析PPI的拓扑属性,根据计算出的度值及介数中心性筛选,均在度值及介数中心性平均值以上的靶点为关键靶点,共39个关键靶点,见表2。根据度值得分建立靶点相互作用网络图,见图5。

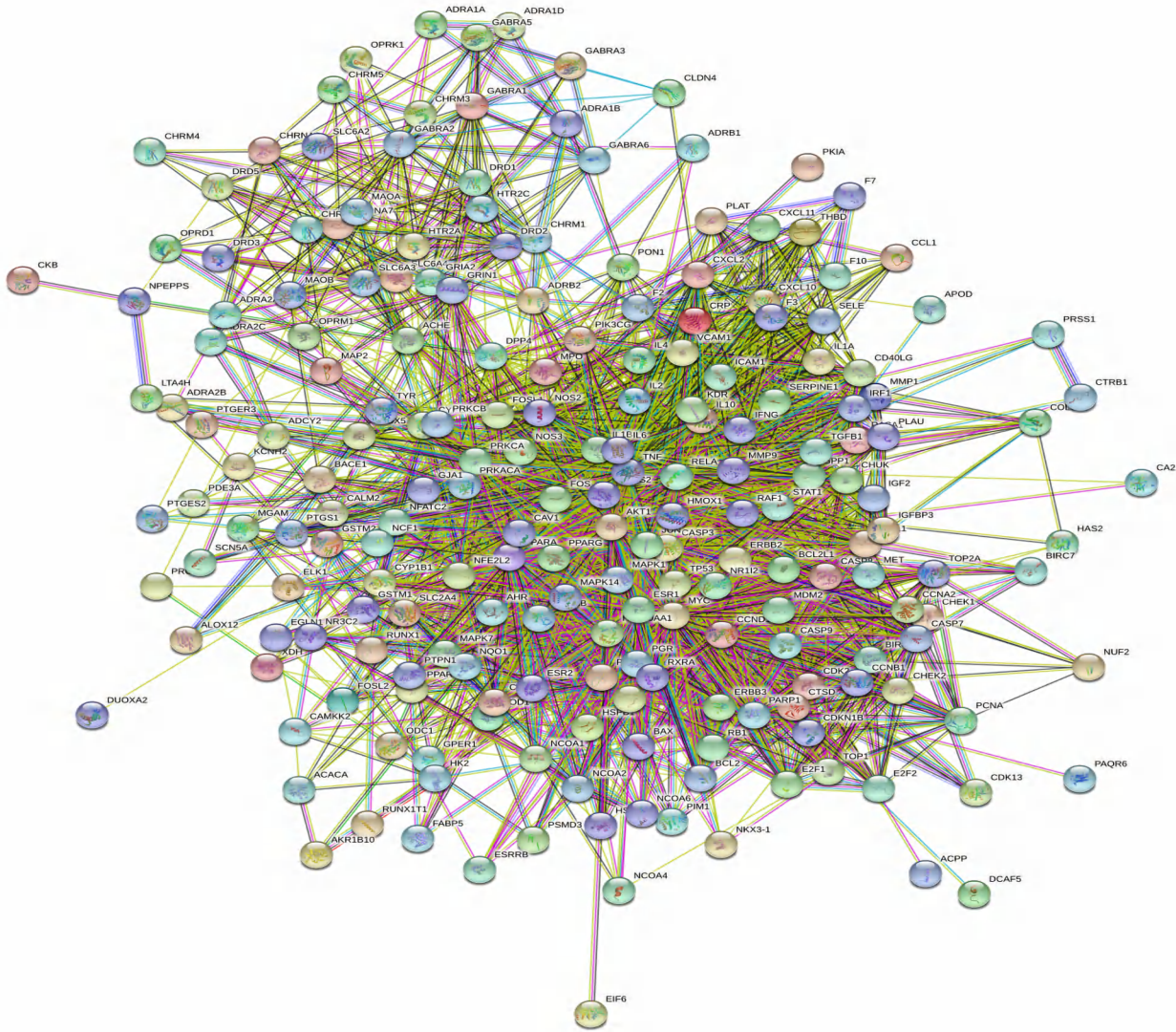


图4 蛋白网络互作图

表2 三仁汤“异病同治”PCOS和T2DM的重要核心靶点

| 靶点 | 度值 | 介数中心性 | 靶点 | 度值 | 介数中心性 | 靶点 | 度值 | 介数中心性 | 靶点 | 度值 | 介数中心性 |
|----------|-----|----------|----------|----|----------|--------|----|----------|--------|----|----------|
| AKT1 | 116 | 4031.968 | PPARA | 54 | 504.8476 | PTGS2 | 82 | 1146.685 | CXCL10 | 35 | 474.107 |
| TP53 | 108 | 2422.735 | CAV1 | 51 | 471.6404 | MMP9 | 80 | 1090.742 | PRKCB | 31 | 516.602 |
| TNF | 100 | 1662.198 | AR | 51 | 339.9078 | PPARG | 78 | 1088.242 | PRKACA | 29 | 695.768 |
| JUN | 100 | 1585.578 | SERPINE1 | 51 | 354.8976 | CCND1 | 78 | 641.754 | CYP3A4 | 29 | 463.055 |
| IL6 | 99 | 1961.514 | IL4 | 49 | 265.9426 | ERBB2 | 70 | 1285.068 | NQO1 | 29 | 316.189 |
| CASP3 | 92 | 1175.805 | PGR | 46 | 617.7112 | MAPK1 | 65 | 470.090 | SLC6A4 | 28 | 1035.102 |
| MYC | 90 | 1276.671 | PRKCA | 42 | 925.7484 | NOS3 | 61 | 655.745 | DPP4 | 28 | 477.683 |
| ESR1 | 87 | 1461.262 | NOS2 | 42 | 275.9894 | RELA | 59 | 368.980 | | | |
| IL1B | 86 | 1100.912 | RAF1 | 37 | 281.1158 | MDM2 | 56 | 354.868 | | | |
| FOS | 84 | 2406.126 | F2 | 35 | 445.2712 | MAPK14 | 55 | 342.021 | | | |
| HSP90AA1 | 84 | 1514.942 | CDKN1B | 35 | 470.6028 | | | | | | |

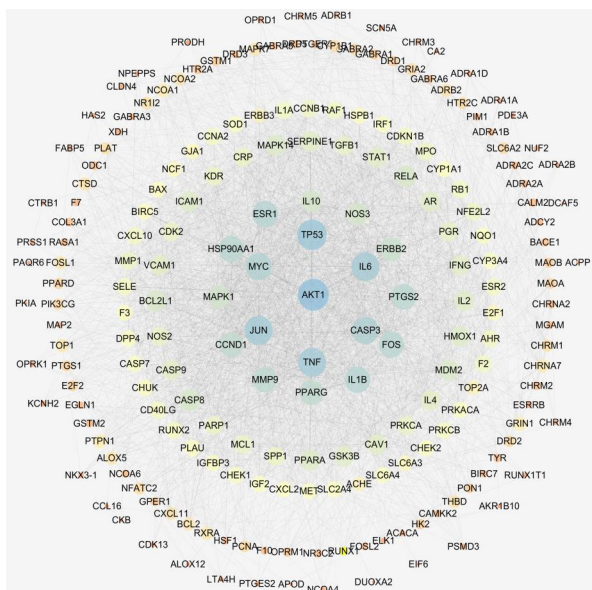


图5 三仁汤“异病同治”PCOS和T2DM蛋白网络互作图

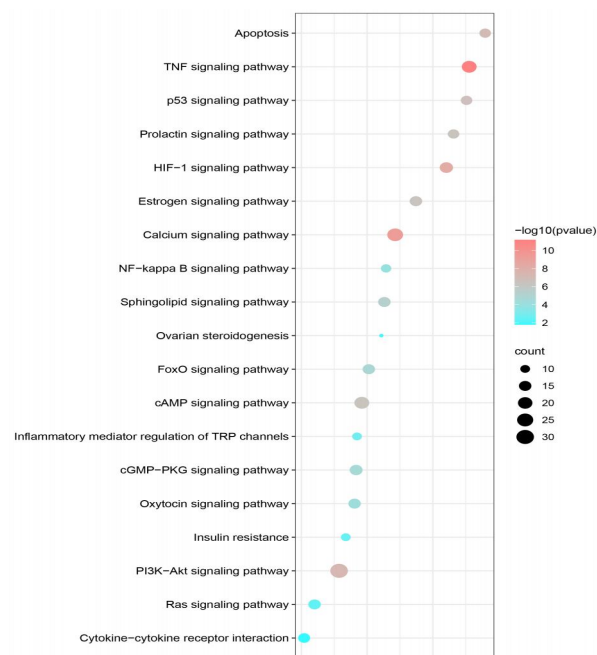
2.4 生物富集分析 将“2.2”项中获得的三仁汤治疗PCOS及T2DM的214个共同靶点输入DAVID数据库,并进行生物功能和通路分析,得到生物过程、分子过程和细胞组分中GO功能分析结果以及KEGG通路分析结果。

2.4.1 KEGG富集分析 应用R和R Studio软件将三仁汤对应的靶点做KEGG富集分析,获得三仁汤“异病同治”PCOS及T2DM的前20条条目,包括凋亡、TNF信号通路、雌激素信号通路、缺氧诱导因子1信号通路、钙离子信号通路、胰岛素抵抗等。见图6。

2.4.2 GO富集分析 应用R和R Studio软件将三仁汤对应的靶点做GO富集分析,得到三仁汤“异病同治”PCOS及T2DM的前20条条目,主要包括缺氧反应、凋亡过程、炎症反应、线粒体、B淋巴细胞瘤2家族蛋白合成、G-蛋白偶联受体乙酰胆碱激活等,同时还与其他生物学过程等有关。见图7。

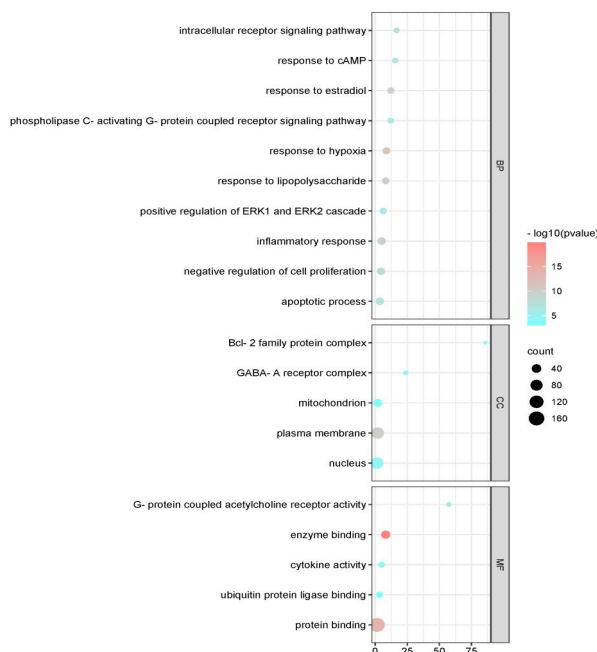
2.4.3 模块化分析 将聚类分析结果导入R studio软件进行生物学过程模块化分析,得出各个药物在各种生物学过程中的具体作用和重要程度,见表3。对每个模块(MCODE)网络进行GO富集分析,同时解析每个模块前3项相关条目。结果显示:三仁汤主要通过调整机体对外源性刺激的感受及改善细胞对有机环化化合物的反应来达到“异病同治”PCOS和DM的作用,最重要的途径为干预癌症信号通路,其中白豆蔻靶点主要为干预细胞对有机环化化合物的反应、癌症信号通路、AGE-RAGE信号通路;半夏靶点主要干预细胞对有机环化化合物的反应、神经活性配体-受体相互作用、胺配体结合受体;厚朴靶点主要干预逆行内源性大麻素信号转导、苯二氮卓类受体活性、GABA门控

氯离子通道活性;通草靶点主要干预对外源性刺激的反应、脂肪酸代谢过程;杏仁靶点主要干预胺配体结合受体、A/1类(视紫红质样受体)、神经活性配体-受体相互作用;薏苡仁靶点主要干预胺配体结合受体、G蛋白偶联胺受体活性、RORA激活基因表达;竹叶靶点主要干预对活性氧的反应、凋亡相关信号通路、IL-17信号通路。



注:气泡图中横坐标代表富集度,纵坐标表示观察到的基因数量

图6 三仁汤治疗PCOS及T2DM的KEGG富集分析气泡图



注:气泡图中横坐标代表富集度,纵坐标表示观察到的基因数量

图7 三仁汤治疗PCOS及T2DM的GO富集分析气泡图

表3 三仁汤“异病同治”PCOS及T2DM的生物功能模块化分析表

| 网络 | 相关性 |
|------------------------------|---|
| 最终节点 (FINAL) | hsa05200 Pathways in cancer -62.8; G0:0071407 cellular response to organic cyclic compound -53.9; G0:0009410 response to xenobiotic stimulus -49.0 |
| 所有节点 (MCODE ALL) | hsa05200 Pathways in cancer -57.4; G0:0071407 cellular response to organic cyclic compound -46.0; R-HSA-449147 Signaling by Interleukins -38.3 |
| 节点1 MCODE 1 | hsa05200 Pathways in cancer -25.3; hsa05161 Hepatitis B -25.3; G0:0071407 cellular response to organic cyclic compound -18.4 |
| 节点2 MCODE 2 | G0:0071466 cellular response to xenobiotic stimulus -20.3; hsa05200 Pathways in cancer -20.1; ko05418 Fluid shear stress and atherosclerosis -17.4 |
| 节点3 MCODE 3 | R-HSA-418594 G alpha (i) signalling events -30.6; R-HSA-373076 Class A/1 (Rhodopsin-like receptors) -30.2; G0:0007188 adenylate cyclase-modulating G protein-coupled receptor signaling pathway -29.8 |
| 节点4 MCODE 4 | hsa05200 Pathways in cancer -15.9; hsa05162 Measles -12.2; hsa05140 Leishmania infection -12.1 |
| 节点5 MCODE 5 | G0:0008503 benzodiazepine receptor activity -16.9; G0:0022851 GABA-gated chloride ion channel activity -16.4; G0:0005237 inhibitory extracellular ligand-gated ion channel activity -16.1 |
| 节点6 MCODE 6 | G0:1903037 regulation of leukocyte cell-cell adhesion -7.1; G0:0007159 leukocyte cell-cell adhesion -7.0; M115 PID REG GR PATHWAY -6.7 |
| 节点7 MCODE 7 | G0:0071880 adenylate cyclase-activating adrenergic receptor signaling pathway 9.2; G0:0007190 activation of adenylate cyclase activity -9.0; G0:0071875 adrenergic receptor signaling pathway -9.0 |
| 节点8 MCODE 8 | R-HSA-6798695 Neutrophil degranulation -5.4; G0:0044283 small molecule biosynthetic process -5.2 |
| 白豆蔻 (Cardamomum) | hsa05200 Pathways in cancer -62.5; G0:0071407 cellular response to organic cyclic compound -41.5; ko04933 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications -38.6 |
| 半夏 (Pinelliaternata) | G0:0071407 cellular response to organic cyclic compound -27.5; ko04080 Neuroactive ligand-receptor interaction -24.6; R-HSA-375280 Amine ligand-binding receptors -23.7 |
| 厚朴 (Magnoliaeofficinalis) | ko04723 Retrograde endocannabinoid signaling -12.3; G0:0008503 benzodiazepine receptor activity -11.5; G0:0022851 GABA-gated chloride ion channel activity -11.2 |
| 通草 (Pith) | G0:0009410 response to xenobiotic stimulus -11.5; G0:0006631 fatty acid metabolic process -10.0; hsa01524 Platinum drug resistance -10.0 |
| 杏仁 (Almond) | R-HSA-375280 Amine ligand-binding receptors -44.3; R-HSA-373076 Class A/1 (Rhodopsin-like receptors) -37.4; ko04080 Neuroactive ligand-receptor interaction -37.0 |
| 薏苡仁 (Coix seed) | R-HSA-375280 Amine ligand-binding receptors -11.7; G0:0008227 G protein-coupled amine receptor activity -11.3; R-HSA-1368082 RORA activates gene expression -10.5 |
| 竹叶 (Bamboo leaf) | G0:0000302 response to reactive oxygen species -10.5; G0:2001234 negative regulation of apoptotic signaling pathway -10.5; ko04657 IL-17 signaling pathway -10.2 |

3 讨论

中医学认为PCOS和T2DM均与邪气内侵,湿气积聚导致痰湿凝聚,化湿成热有关。湿热积聚后导致带脉不通,最终损伤人体胞宫,耗伤卫气,出现口渴欲饮、肥胖多毛等症状。“异病同治”指应用相同的治法治疗不同的疾病,如T2DM与PCOS为不同疾病,但都与湿热侵犯人体有关,因此T2DM与PCOS之间的联系十分紧密,可以运用中医学中“异病同治”的原则进行相应治疗。三仁汤具有宣畅气机、清利湿热的功效,目前在临床被应用于治疗湿热型PCOS及T2DM^[14-15]。T2DM与PCOS的关系十分紧密,在中医的证型上联系也较为密切,因此本研究采用网络药理学方法,对三仁汤“异病同治”PCOS及T2DM进行探讨。

本研究共筛选出三仁汤有效活性成分50个,经网络药理学分析后发现三仁汤中槲皮素、木樨草素、 β -谷甾醇、黄芩苷等是三仁汤“异病同治”PCOS及T2DM的主要化合物。槲皮素和木樨草素主要来自白豆蔻, β -谷甾醇和黄芩苷主要来自半夏。槲皮素是一种黄酮类化合物,具有抗肿瘤活性^[16]。不孕症及胰岛素抵抗是PCOS最常见的并发症,研究^[17]发现,槲皮素能够改善PCOS模型大鼠胰岛素抵抗,且能够诱导大鼠的GLUT4和ER α 基因表达,从而促进排卵,治疗不孕症。ZHUANG等^[18]研究发现,槲皮素能通过调节Ca²⁺浓度及ERK1/2信号通路,促进胰岛素分泌,且经过槲皮素干预的糖尿病小鼠,其葡萄糖耐量、胰岛素水平、甘油三酯、肝糖原以及胰岛和肝脏的病理组织学均得到改善。LI等^[19]研究发现,槲皮素能够上调胰岛中谷胱甘肽过氧化物酶4的水平,缓解氧化应激反应,进而逆转脂质过氧化反应,抑制胰腺的铁沉积和胰岛B细胞的铁死亡,对T2DM发挥潜在的治疗作用。木樨草素也是一种黄酮类化合物,研究^[20]发现,木樨草素具有抗炎、抗癌、抗氧化的活性。HUANG等^[21]研究发现,木樨草素能够调控PI3K/Akt信号通路,抑制胰岛素抵抗。木樨草素能使雌性大鼠的发情周期及黄体素正常化,降低血清卵泡刺激素和雌二醇,改善大鼠卵巢的多囊形态。 β -谷甾醇作为一种有机化合物,具有降低胆固醇、止咳、祛痰及抑制肿瘤和修复组织等作用^[22], β -谷甾醇能通过调节IRS-1/AKT胰岛素信号通路来减轻T2DM大鼠的胰岛素抵抗^[23]。YU等^[24]研究发现, β -谷甾醇能够通过改变肠道微生物群结构,进而调节PCOS患者的子宫内膜容受性,协调性激素平衡,影响PCOS进展。黄芩苷、槲皮素和木樨草素同属黄酮类化合物,具有抗

癌^[25-26]、降胆固醇、调节代谢等作用。YU等^[27]研究发现,黄芩苷能够通过激活GALR2/GLUT4信号通路传导,预防胰岛素抵抗和代谢功能障碍,来达到治疗T2DM的目的。

AKT1、TP53、TNF是三仁汤“异病同治”的重要靶点。其中AKT1是一种调控细胞增殖和生长,参与细胞凋亡和葡萄糖代谢等细胞过程的重要蛋白^[28]。研究^[29]发现,卵巢颗粒细胞的代谢、凋亡、细胞周期等都与AKT1密切相关,SIRT1是一种NAD依赖性去乙酰化酶,能够独立于其去乙酰化酶活性激活小鼠的原始卵泡颗粒,促进AKT1表达,当AKT1表达增强后,SIRT1作为转录辅因子,直接与启动子结合,使原始卵泡在体外被激活,提高受孕概率^[30]。铁死亡是独立于凋亡、自噬及坏死的第四种程序性细胞死亡形式^[31]。伤口愈合受损是糖尿病的主要并发症之一,当铁死亡被抑制后,糖尿病模型大鼠伤口处的炎症及氧化应激标志物表达降低,且抑制铁死亡的同时激活了PI3K/AKT途径,从而使AKT1表达升高,加速伤口愈合^[32]。由此可见,AKT1靶点是三仁汤“异病同治”的重要靶点,并与去乙酰化及铁死亡密切相关。TP53是一种抑癌基因,对多种细胞应激反应,调节靶基因表达,从而诱导细胞周期阻滞、凋亡、衰老、DNA修复或代谢改变^[33]。转化生长因子8基因是TGF- β 基因超家族成员之一,GDF-8的异常表达与PCOS发病有关^[34]。研究发现,TP53表达降低,可消除GDF-8升高而导致的卵巢颗粒细胞中葡萄糖的代谢异常,抑制卵巢颗粒细胞的损伤^[35]。血管内皮功能障碍是糖尿病心血管并发症发病机制的关键和始动因素。当p53信号传导被激活,xCT下调抑制胱氨酸摄取,并减少谷胱甘肽合成,谷胱甘肽合成参与触发血管内皮细胞铁死亡,导致血管内皮功能障碍,最后导致糖尿病心血管并发症的发生,说明p53-xCT-GSH轴的激活在内皮细胞铁死亡和诱导内皮功能障碍中起着至关重要的作用,因此抑制p53-xCT-GSH轴激活和铁死亡可能减轻糖尿病诱导的内皮功能障碍^[36]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)是一种炎症因子,其表达水平高低与慢性炎症密切相关。一项临床研究^[37]显示,血清中TNF- α 水平升高与胰岛素抵抗及糖耐量有关,且TNF- α 水平越高,其糖化血红蛋白值越高,说明TNF- α 水平高低可用于评估T2DM患者的血糖控制情况。QIN等^[38]研究发现,使用ETA(一种TNF- α 抑制剂)进行抗TNF- α 治疗可能是缓解PCOS的有效方法,其机制可能与降低PCOS大鼠雄激素水平有关。

GO和KEGG富集分析结果显示:三仁汤“异病同治”PCOS及T2DM的靶点主要富集在炎症、凋亡、氧化应激、糖脂代谢、铁死亡等信号通路。铁死亡与糖尿病的发生发展过程密切相关^[39-40],铁死亡参与了葡萄糖刺激的胰岛素分泌障碍和砷引起的胰腺损伤。此外,铁和铁硫簇相互作用,导致线粒体的铁积累^[41],产生更多的活性氧、内质网应激,导致胰岛素抵抗及胰岛B细胞的铁死亡^[42-43]。此外,PCOS患者可能由于过度肥胖而加重胰岛素抵抗。高胰岛素血症由于促性腺激素导致雄激素升高,增加卵巢内黄体生成素活性,而雄激素又可能促成与PCOS相关的胰岛素抵抗状态,继而加重PCOS^[44]。

将组成三仁汤的药物进行Metascape及R Studio软件分析,结果显示白豆蔻、杏仁、薏苡仁共为君药,可通过影响细胞对有机环化化合物的反应、癌症信号通路、AGE-RAGE信号通路、胺配体结合受体、A/1类视紫红质样受体、神经活性配体-受体相互作用、G蛋白偶联胺受体活性、RORA激活基因表达达到“异病同治”的目的;半夏、厚朴为臣药,主要干预细胞对有机环化化合物的反应、神经活性配体-受体相互作用、胺配体结合受体、逆行内源性大麻素信号转导、苯二氮卓类受体活性、GABA门控氯离子通道活性;竹叶、通草为佐药,主要干预对活性氧的反应、凋亡相关信号通路、IL-17信号通路、对外源性刺激的反应、脂肪酸代谢过程。

综上所述,本研究基于网络药理学,分析、预测了三仁汤“异病同治”PCOS和T2DM可能存在的多成分、多靶点、多途径的复杂网络机制,解释了三仁汤“君臣佐使”的组方规律和网络调节作用,为三仁汤“异病同治”PCOS和T2DM提供了新的研究思路。

参考文献

- [1] 袁莹莹,赵君利.多囊卵巢综合征流行病学特点[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(3):261-264.
- [2] LIU J, WU Q, HAO Y, et al. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: global burden of disease study 2017[J]. Hum Reprod, 2021, 36(4):1108-1119.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [4] Jeemon P, Mini G K, Thankappan K R, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159):1684-1735.
- [5] 邵平. 三仁汤对脾胃湿热型功能性消化不良患者胃排空和胃肠道激素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32):3555-3557.
- [6] 谭永振,梁文,张竞之,等. 三仁汤对湿热型关节炎WOMAC指数和炎症指标的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11):2693-2695.
- [7] 邓小敏,谢君艳,王振刚,等. 三仁汤加减治疗肥胖2型糖尿病合并糖尿病肾病的临床观察[J]. 天津中医药, 2018, 35(7):491-494.
- [8] 赵炳聪,李亚鸿,解红霞. 网络药理学在中药复方作用机制研究中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3):133-136.
- [9] 龙泳伶,杨芳,张瑶,等. 加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的网络药理学机制[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(7):1432-1439.
- [10] 刘曼曼,沈怡华,冯珍凤,等. 滋降糖方对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血清胎球蛋白B水平及糖脂代谢的影响[J]. 西部中医药, 2023, 36(3):1-4.
- [11] 于丹,底雪梅,张其镔,等. 基于网络药理学探究当归四逆汤抗多囊卵巢综合征的药理作用与机制[J]. 中成药, 2021, 43(12):3332-3338.
- [12] 逯克娜,林寒梅,黄巍,等. 基于网络药理学的化痰通脉饮“半夏-当归”药对抗多囊卵巢综合征作用机制的研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3):539-543.
- [13] 陈莉,安海燕,张承承,等. 基于网络药理学探讨苍术-黄柏药对治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 西部中医药, 2023, 36(12):77-82.
- [14] 王琪,丛慧芳. 丛慧芳论治多囊卵巢综合征经验浅谈[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(20):69-70.
- [15] 林秀群. 宣畅三焦法治初发2型糖尿病胰岛素抵抗的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2018.
- [16] 张茵茵,白海. 槲皮素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 西部中医药, 2022, 35(10):145-150.
- [17] NEISY A, ZAL F, SEGHA TOLESLAM 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] ZHUANG M, QIU H, LI P, et al. Islet protection and amelioration of type 2 diabetes mellitus by treatment with quercetin from the flowers of *edgeworthia gardeni*[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12(4):955-966.
- [19] LI D, JIANG C, MEI G, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic β cells in type 2 diabetes[J]. Nutrients, 2020, 12(10):2954.
- [20] TIAN C, LIU X, CHANG Y, et al. Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin[J]. S Afr N J Bot, 2021, 13(7):257-264.
- [21] HUANG Y, ZHANG X. Luteolin alleviates polycystic ovary syndrome in rats by resolving insulin resistance and oxidative stress[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 320(6):1085-1092.
- [22] SAYEED M SBIN, KARIM S M R, SHARMIN T, et al. Critical analysis on characterization, systemic effect, and therapeutic potential of beta-sitosterol: a plant-

- derived orphan phytosterol [J]. *Medicines (Basel)*, 2016,3(4):29.
- [23] BABU S, KRISHNAN M, RAJAGOPAL P, et al. Beta-sitosterol attenuates insulin resistance in adipose tissue via IRS-1/Akt mediated insulin signaling in high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020,87(3):173004.
- [24] YU Y, CAO Y, HUANG W, et al. β -sitosterol ameliorates endometrium receptivity in PCOS-like mice: the mediation of gut microbiota [J]. *Front Nutr*, 2021,8:667130.
- [25] SINGH S, MEENA A, LUQMAN S. Baicalin mediated regulation of key signaling pathways in cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2021,164:105387.
- [26] YU J, LIU Y, ZHANG D, et al. Baicalin inhibits recruitment of GATA1 to the HSD3B2 promoter and reverses hyperandrogenism of PCOS [J]. *J Endocrinol*, 2019,18(1):678-685.
- [27] YU M, HAN S, WANG M, et al. Baicalin protects against insulin resistance and metabolic dysfunction through activation of GALR2/GLUT4 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2022,95:153869.
- [28] COHEN M M Jr. The AKT genes and their roles in various disorders [J]. *Am J Med Genet A*, 2013,161(12):2931-2937.
- [29] 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.
- [30] ZHANG T, DU X, ZHAO L, et al. SIRT1 facilitates primordial follicle recruitment independent of deacetylase activity through directly modulating Akt1 and mTOR transcription [J]. *FASEB J*, 2019,33(12):14703-14716.
- [31] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016,23(3):369-379.
- [32] LI S, LI Y, WU Z, et al. Diabetic ferroptosis plays an important role in triggering on inflammation in diabetic wound [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021,321(4):509-520.
- [33] BAUGH E H, KE H, LEVINE A J, et al. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene in human cancers? [J]. *Cell Death Differ*, 2018,25(1):154-160.
- [34] LIN T T, CHANG H M, HU X L, et al. Follicular localization of growth differentiation factor 8 and its receptors in normal and polycystic ovary syndrome ovaries [J]. *Biol Reprod*, 2018,98(5):683-694.
- [35] BAI L, WANG W, XIANG Y, et al. Aberrant elevation of GDF8 impairs granulosa cell glucose metabolism via upregulating SERPINE1 expression in patients with PCOS [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021,23(3):294-309.
- [36] LUO E F, LI H X, QIN Y H, et al. Role of ferroptosis in the process of diabetes-induced endothelial dysfunction [J]. *World J Diabetes*, 2021,12(2):124-137.
- [37] ALZAMIL H. Elevated serum TNF- α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance [J]. *JObes*, 2020,17(8):507-518.
- [38] QIN L, XIE Y, ZHANG X, et al. ETA-mediated anti-TNF- α therapy ameliorates the phenotype of PCOS model induced by letrozole [J]. *PLoS One*, 2019,14(6):217495.
- [39] HE J, LI Z, XIA P, et al. Ferroptosis and ferritinophagy in diabetes complications [J]. *Mol Metab*, 2022,60(4):101-110.
- [40] Miao R, Fang X, Zhang Y, et al. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Cell Death & Disease*, 2023,14(3):186-193.
- [41] DU J, WANG T, LI Y, et al. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019,131:356-369.
- [42] STANCIC A, SAKSIDA T, MARKELIC M, et al. Ferroptosis as a novel determinant of β -cell death in diabetic conditions [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,20(7):3873-3879.
- [43] TORRES A G, BATLLE E, RIBAS DE POUPLANA L. Role of tRNA modifications in human diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2014,20(6):306-314.
- [44] MAQBOOL M, DAR M A, GANI I, et al. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: a review [J]. *J Drug Delivery Ther*, 2019,9(1):433-436.

收稿日期: 2024-03-11

作者简介: 王嘉萌(1997—), 女, 在读博士研究生。研究方向: 中医药防治月经病。

△通讯作者: 丛慧芳(1962—), 女, 博士学位, 博士研究生导师, 教授, 主任医师。研究方向: 中医药防治月经病。Email: hljchf196210@sina.com。