

# 基于生物信息学对二至丸治疗卵巢早衰的机制研究

## A study on the mechanism of Erzhi Wan in the treatment of premature ovarian failure based on bioinformatics

张思敏<sup>1</sup> 刘慧萍<sup>2\*</sup> 刘平安<sup>2</sup> 张楚洁<sup>2</sup>

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙, 410021; 2. 湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙, 410208)

中图分类号: R271.9 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2022) 22-0012-06

**【摘要】**目的: 探讨二至丸治疗卵巢早衰的生物信息学作用及分子机制。方法: 运用中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 筛选二至丸的潜在活性化合物及靶点蛋白, 在蛋白质数据库 (Uniprot) 中进行基因转换, 借助人孟德尔遗传数据库 (OMIM)、人类基因数据库 (GeneCards) 检索与卵巢早衰相关的基因, 导入 Cytoscape 3.6.1 软件构建“成分-基因-疾病”网络图, 采用蛋白质相互作用数据库 (String) 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络, 利用“CentiScape 2.2”功能进行网络拓扑属性分析, 筛选出核心靶点, 最后进行基因本体论 (GO) 基因分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 代谢通路富集分析。结果: 共检索出二至丸 17 种潜在活性化合物和 204 个相应靶基因, 以及 4 591 个卵巢早衰相关靶基因, 通过 Cytoscape 3.6.1 软件进行网络构建, 共获得 13 种与疾病相关的活性成分及 154 个靶点基因, 结合蛋白质-蛋白质相互作用网络图, 二至丸主要参与细胞自噬、细胞增殖、细胞凋亡、细胞代谢等生命过程, 通过调控核因子-3 (RELA)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (Mitogen-activated Protein Kinase 1, MAPK1)、肿瘤蛋白 P53 (Tumor Protein P53, TP53)、转化生长因子-β1 (Transforming Growth Factor-β1, TGF-β1)、肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF)、白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、B 细胞 κ 轻链基因增强子核因子抑制因子 α (NF-κB Inhibitor Alpha, NFKBIA) 等靶点发挥治疗卵巢早衰的作用。结论: 二至丸可多成分、多靶点、多途径发挥治疗卵巢早衰的作用, 这为实验室及临床进一步探究药对治疗卵巢早衰的作用机制提供了一定依据。

**【关键词】** 卵巢早衰; 二至丸; 女贞子-早莲草; 生物信息学; 网络药理学

**【Abstract】** Objective: To investigate the bioinformatics effect and molecular mechanism of Erzhi Wan (二至丸) in the treatment of premature ovarian failure. Methods: The potential active compounds and target proteins of Erzhi Wan were screened by TCMSP, and then gene conversion was performed in the Uniprot database. The genes related to premature ovarian failure were searched by OMIM and GeneCards databases, and then were imported into the Cytoscape 3.6.1 software in order to construct a “component - gene - disease” network diagram. The String database was used to construct a PPI network diagram, and CentiScape 2.2 function module was used to perform a network topology attribute analysis. The core targets were screened out, and the GO gene analysis and the KEGG metabolic pathway enrichment analysis were performed finally. Results: A total of 17 potential active compounds and 204 corresponding target genes of Erzhi Wan were retrieved, as well as 4 591 premature ovarian failure - related target genes. The results of network construction showed that a total of 13 disease-related active ingredients and 154 target genes were obtained. Combined with PPI network diagram, Erzhi Wan is mainly involved in the life process such as cell autophagy, cell proliferation, cell apoptosis, cell metabolism, etc., and played a role in the treatment of premature ovarian failure by regulating RELA, MAPK1, TP53, TGF-β1, TNF, IL-6, NFKBIA and other targets. Conclusion: The effect of Erzhi Wan in the treatment of premature ovarian failure is multi-component, multi-target, and multi-channel, which provides a basis for the laboratory and clinical research on the mechanism of medicine pair on premature ovarian failure.

**【Keywords】** Premature ovarian failure; Erzhi Wan; Nvzhenzi- Hanliancao; Bioinformatics; Network pharmacology

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.22.003

卵巢早衰是指多种原因导致女性 40 岁前出现的一种持续 6 个月以上卵泡刺激素 > 40 mU/L 或黄体生成激素 > 30 mU/L, 雌二醇 < 73.2 pmol/L 女性功能性障碍可逆性疾病<sup>[1-2]</sup>。不同年龄女性卵巢早衰的发病率不同, 其中 40 岁年龄阶段女性卵巢早衰发病率为 1% 上下, 30 岁年龄阶段女性卵巢早衰发病率为 0.1% 上下, 20 岁以下女性卵巢早衰的发病率约为 0.01%<sup>[3-4]</sup>, 其中原发闭经者中占 10% ~ 28%, 继发闭经者中占 4% ~ 18%<sup>[5]</sup>。近年来, 中国女性的发病率有年轻化的趋

势<sup>[6]</sup>。而卵巢早衰发病可能涉及心理、遗传、免疫、酶代谢、感染、环境及医源性因素等方面, 其病因病机仍有待进一步探讨研究<sup>[7]</sup>。

信息生物学是一门以网络药理学、系统生物学、网络生物学、药理学等学科为理论基础, 利用网络组学的分析方法, 建立药物-靶点-通路网络, 并对其靶点及作用通路进行预测及分析的新的研究方法<sup>[8-11]</sup>。通过各数据库及软件进行高通量分支和整体筛选, 先对中药组方中有效化合物中的作用小分

子进行筛选,寻找对应靶标蛋白大分子,筛选蛋白基因、疾病靶标蛋白基因,利用整合方法过滤交集基因,搭建药物-疾病之间的靶点桥梁,将药物与疾病之间通过基因层面关联起来,最后完成作用机制研究,以网络为核心,通过网络建模、网络可视图、网络分析技术,以全局观分析中医药。其研究方法可在解释传统中药作用机制与活性分子的基础上预测其适应证与不良反应,提升传统中药研究的活力,对中医科学化、中医标准化、中医现代化,以及病证结合、证候分析等问题的研究同样产生重要作用<sup>[12]</sup>。

文章为探析滋阴补肾方二至丸治疗卵巢早衰的作用机制,借助网络平台完成女贞子和早莲草两味药物所有化学成分的检索,并进行靶点预测,筛选出疾病基因靶点,构建网络系统,并对检索出的核心靶点进行进一步筛选及二次分析。通过对卵巢早衰的生物信息学研究明确作用靶点信息,以期为中药治疗卵巢早衰开辟新方向。

## 1 材料与方法

### 1.1 女贞子和早莲草化学成分的收集

通过中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSp, [http://tcmspw.com/tcmsp, php](http://tcmspw.com/tcmsp.php))检索女贞子和早莲草两味药物的所有化学成分。以药代动力学为基础,依据口服生物利用度、小肠上皮细胞的渗透性和类药性三项指标对药物的吸收、分布、代谢和排泄等特性进行评估。结合 TCMSp 数据库认定符合口服生物利用度 > 30%、小肠上皮细胞的渗透性 > -0.4、类药性 > 0.18 标准的化合物是符合规定且具有药理活性的目标化合物。

### 1.2 女贞子和早莲草已知成分靶点的预测与筛选

采用 TCMSp 数据库对收集的目标化合物进行靶点预测,将收集的靶点蛋白输入到蛋白质数据库(Uniprot, <https://www.uniprot.org/>),在转换过程中,将生物组织(Organism)限定为人组织标本(Homo sapiens),随后进行相应靶蛋白及其对应基因的转换。采用 TCMSp 数据库再次对收集的活性化合物进行靶点预测,剔除无相关靶点信息的蛋白,不纳入网络构建。将所获得的女贞子潜在作用靶点与早莲草潜在作用靶点去重后,输入靶点蛋白信息至 Uniprot 数据库,限定 Organism 为 Homo sapiens 后进行靶蛋白及其对应基因的转换,得到最终靶点数。

### 1.3 卵巢早衰相关靶点筛选

通过人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://mirror.omim.org/>)和人类基因数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org/>)检索与卵巢早衰相关的靶基因,然后整理所有获得的基因和靶蛋白数据。将疾病靶点基因通过 Venny 2.1 平台与药物基因进行匹配映射并绘制韦恩图。

将收集的女贞子与早莲草化学成分及相应靶点按编号、分子名、蛋白名、基因名格式整理为独立 Excel 文件,将收集的疾病相关靶点按编号、蛋白名、基因名整理为独立 Excel 文件,利用 Cytoscape 3.6.1 软件筛选出交集靶点并构建药物成分-靶点-疾病网络,展示药物活性成分与疾病、靶点之间相互作用的关系。

### 1.4 成分-疾病靶点网络图构建

将收集的女贞子与早莲草化学成分及相应靶点按编号、分子名、蛋白名、基因名格式整理为独立 Excel 文件,将收集的疾病相关靶点按编号、蛋白名、基因名整理为独立 Excel 文件,利用 Cytoscape 3.6.1 软件筛选出交集靶点并构建药物成分-靶点-疾病网络,展示药物活性成分与疾病、靶点之间相互作用的关系。

### 1.5 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

将女贞子-早莲草对应靶点导入蛋白质相互作用数据库(String, <https://string-db.org/>),物种设置为“Homo sapiens”,阈值设为中等置信度 0.4,获得蛋白质-蛋白质相互作用网络,结果保存为 TSV 格式并导入 Cytoscape 3.6.1 软件,利用“CentiScape 2.2”功能进行网络拓扑属性分析,测得平均度值,以大于平均度值进行筛选。

### 1.6 基因本体论(GO)基因分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)代谢通路富集分析

将关键靶点基因输入生物信息数据库(DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>)功能注释工具中进行 GO 基因富集分析和 KEGG 代谢通路富集分析,分析女贞子-早莲草药对主要分子生物过程或信号通路。GO 富集分析及 KEGG 代谢通路富集分析的结果以气泡图形式进行可视化展示。

借助 DAVID 平台对“女贞子-早莲草”药对在蛋白质-蛋白质相互作用网络中的关键靶蛋白进行 GO 功能富集分析,设置阈值  $P < 0.05$ ,选取前 20 个进行展示。

## 2 结果

### 2.1 女贞子和早莲草化学成分的筛选

通过 TCMSp 数据库检索女贞子和早莲草 2 味药物的所有的化学成分。结合 TCMSp 数据库认定符合口服生物利用度 > 30%、小肠上皮细胞的渗透性 > -0.4、类药性 > 0.18 标准的化合物是符合规定且具有药理活性的目标化合物。筛选去重后共得到 17 种潜在活性化合物的基本信息(表 1),其中女贞子目标化合物包括木犀草素、槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇、山奈酚、花旗松素、女贞醇苷 D、(20S)-24-烯- $3\beta$ ,20-二醇-3-乙酸盐、圣草酚、丁香脂-二葡萄糖苷-qt、灯盏花素 10 种;早莲草目标化合物包括木犀草素、槲皮素、刺槐素、漆黄素、3'-O-甲基豌豆苷元、红车轴草素、去甲蟛蜞菊内酯、蟛蜞菊内酯等,两药共有的化合物为木犀草素、槲皮素。

表 1 女贞子-早莲草药对潜在活性化合物基本信息(口服生物利用度 > 30%, 小肠上皮细胞的渗透性 > -0.4, 类药性 > 0.18)

化合物编码	化合物名称	口服生物利用度	小肠上皮细胞的渗透性	类药性
MOL000006	木犀草素(luteolin)	36.16%	0.19	0.25
MOL000098	槲皮素(querctin)	46.43%	0.05	0.28
MOL000358	$\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91%	1.32	0.75
MOL000422	山奈酚(kaempferol)	41.88%	0.26	0.24
MOL001689	刺槐素(acacetin)	34.97%	0.67	0.24
MOL002975	漆黄素(butin)	69.94%	0.30	0.21
MOL003378	1,3,8,9-tetrahydroxybenzofurano[3,2-c]chromen-6-one	33.94%	0.01	0.43

续表 1 女贞子-早莲草药对潜在活性化合物基本信息 (口服生物利用度 > 30%, 小肠上皮细胞的渗透性 > -0.4, 类药性 > 0.18)

化合物编码	Molecule Name	口服生物利用度	小肠上皮细胞的渗透性	类药性
MOL003389	3'-O- 甲基豌豆苷元 (3'-O-Methylrobohol)	57.41%	0.45	0.27
MOL003398	红车轴草素 (Pratensein)	39.06%	0.39	0.28
MOL003402	去甲蟛蜞菊内酯 (demethylwedelolactone)	72.13%	0.04	0.43
MOL003404	蟛蜞菊内酯 (wedelolactone)	49.60%	0.32	0.48
MOL004576	花旗松素 (taxifolin)	57.84%	-0.23	0.27
MOL005147	女贞醇苷 D (Lucidumoside D_qt)	54.41%	-0.04	0.47
MOL005169	(20S)-24- 烯 -3β,20- 二醇 -3- 乙酸盐 [(20S)-24-ene-3β,20-diol-3-acetate]	40.23%	1.09	0.82
MOL005190	圣草酚 (eriodictyol)	71.79%	0.17	0.24
MOL005195	丁香脂 - 二葡萄糖苷 -qt (syringaresinol diglucoside_qt)	83.12%	0.33	0.80
MOL005209	灯盏花素 (Lucidusculine)	30.11%	0.16	0.75

2.2 女贞子和早莲草已知成分靶点的收集

采用 TC MSP 数据库对收集的活性化合物进行靶点预测, 其中女贞子化学成分 (20S)-24- 烯 -3β,20- 二醇 -3- 乙酸盐、丁香脂素二糖苷、光泽乌头碱未查询到相关靶点蛋白, 故不纳入网络构建, 共获得女贞子潜在作用靶点蛋白 200 个, 早莲草潜在作用靶点蛋白 181 个, 去重后共获得 209 个潜在靶点蛋白, 将靶点蛋白信息输入 Uniprot 数据库, 限定 Organism 为 Homo sapiens 后进行靶蛋白及其对应基因的转换, 最后获得 195 个女贞子靶点基因、177 个早莲草靶点基因, 去重后共 204 个靶基因。

2.3 卵巢早衰相关靶点分析

利用 OMIM 数据库获得 391 个靶点基因, GeneCards 数据库获得 4 268 个靶点基因, 去重后共获得 4 591 个靶点基因, 将疾病靶点基因通过 Venny 2.1 平台与药物基因进行匹配映射并绘制韦恩图 (图 1), 图中紫色部分为 170 个女贞子有效化学成分治疗卵巢早衰的靶点基因, 图中黄色部分为 161 个早莲草有效化学成分治疗卵巢早衰的靶点基因。图中绿色部分为卵巢早衰靶点基因, 三者重叠部分为卵巢早衰 - 药物有效成分共同的靶点基因, 共有 154 个。

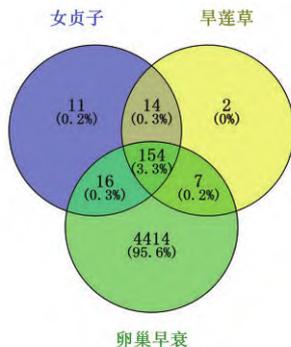


图1 卵巢早衰靶点基因与女贞子、早莲草药物靶点基因的匹配基因

2.4 成分 - 疾病靶点网络图构建

利用 Cytoscape 3.6.1 软件筛选出交集靶点并构建药物成分 - 靶点 - 疾病网络, 展示药物活性成分与疾病、靶点之间的相互作用关系 (图 2)。

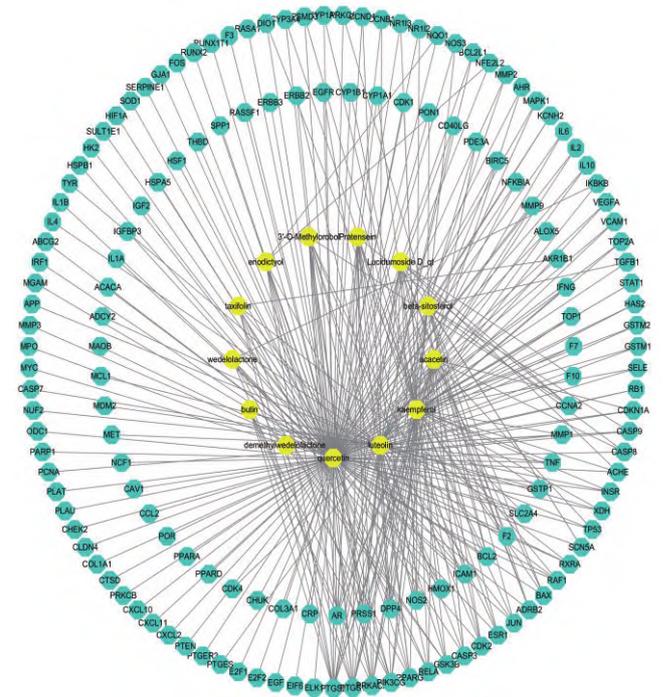


图2 女贞子、早莲草药物活性成分-卵巢早衰关键靶点作用网络图

2.5 蛋白质 - 蛋白质相互作用网络构建

将女贞子 - 早莲草对应靶点导入蛋白质 - 蛋白质相互作用数据库 (String, https://string-db.org/), 物种设置为 “Homo sapiens”, 阈值设为中等置信度 0.4, 获得蛋白质 - 蛋白质相互作用网络 (图 3), 有 152 个节点及 2 768 条连接线。结果保存为 TSV 格式并导入 Cytoscape 3.6.1 软件, 利用 “CentiScape 2.2” 功能进行网络拓扑属性分析, 测得平均度值为 36.4, 以大于 36.4 为标准进行筛选, 获得 66 个核心基因, 占全部节点数的 43.4%, 其中肿瘤蛋白 P53 (Tumor protein p53, TP53) 具有最高度值, 提示能与 107 个蛋白相互作用, 其余 65 个节点均可至少与 35 个节点发生相互作用, 这提示可能是女贞子 - 早莲草药对对卵巢早衰发挥防治作用的主要药理作用靶点, 将核心靶点基因再次导入 String 数据库, 获得核心靶点的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络 (图 4)。

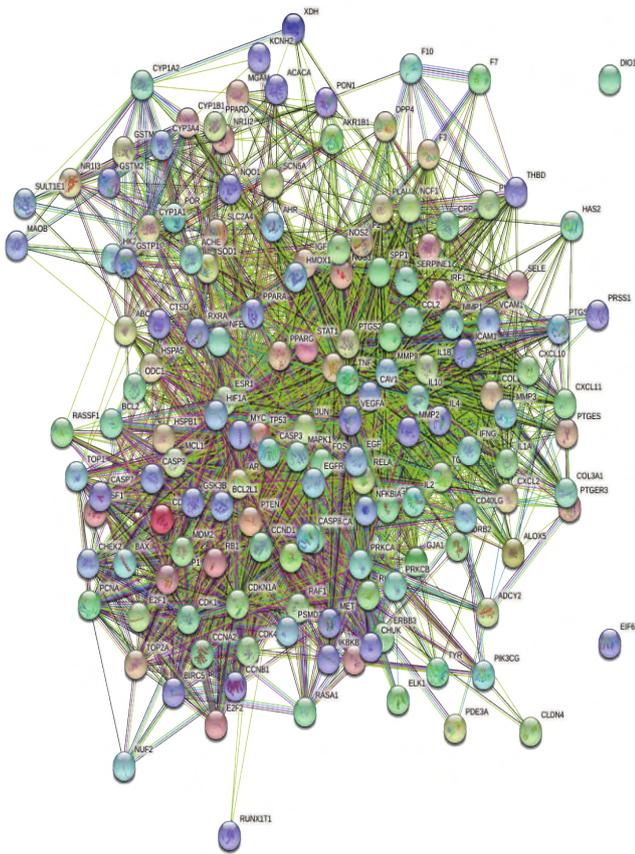


图3 女贞子-早莲草与卵巢早衰关键靶基因蛋白质-蛋白质相互作用网络图

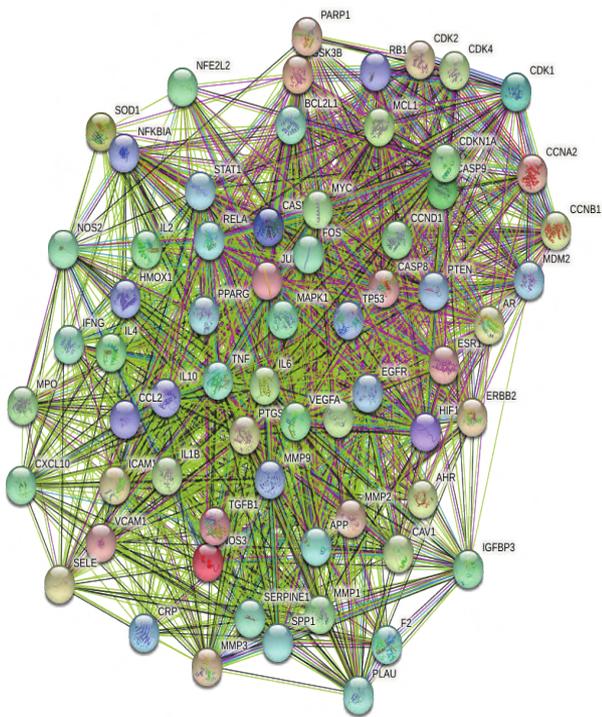


图4 女贞子-早莲草与卵巢早衰核心靶基因蛋白质-蛋白质相互作用网络图

### 2.6 GO 基因分析和 KEGG 代谢通路富集分析

借助 DAVID 平台对“女贞子 - 早莲草”药对在蛋白质 - 蛋白质相互作用网络中涉及的 66 个关键靶蛋白进行 GO 功能富集分析, 设置阈值  $P < 0.05$ , 确定 390 个 GO 条目, 其中包括生物过程 378 个, 占比 96.9%, 分子功能 9 个, 细胞组分 3 个, 选取前 20 个进行展示, 结果表明: 女贞子 - 早莲草药对主要参与细胞自噬、细胞增殖、细胞凋亡、细胞代谢等生命过程 (图 5、图 6)。

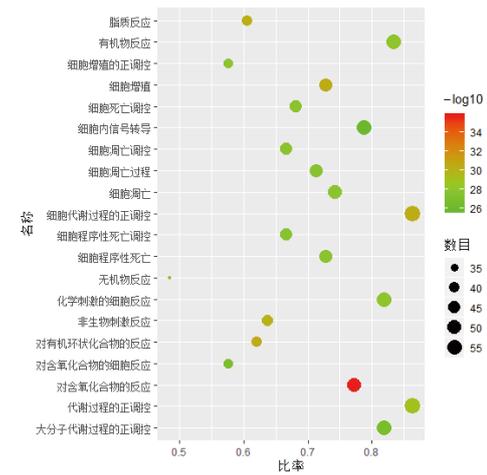


图5 “女贞子 - 早莲草” 基因本体论功能富集分析 (前 20 个)

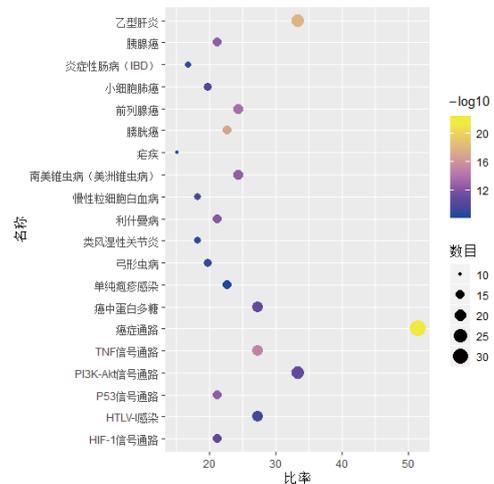


图6 关键靶点基因京都基因与基因组百科全书通路富集分析 (前20条)

依照 Benjamini 校正方法 ( $Benjamini < 0.05$ ), 进一步进行通路富集分析研究, 共筛选出 21 条信号通路, 选取前 20 条信号通路进行展示, 其中主要有免疫炎症相关通路肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF)、TP53、磷脂酰肌醇 -3- 激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) - 蛋白激酶 B (Akt)、缺氧诱导因子 -1 信号通路以及细胞增殖与凋亡相关, 与卵巢早衰密切相关, 并且与肿瘤相关信号通路如膀胱癌、胰腺癌、前列腺癌等及传染病相关信号通路如疟疾、弓形虫病等有一定关系。结合化合物 - 疾病靶点基因网络图、蛋白质 - 蛋白质相互作用网络图等信息, 推测核因子 -3 (RELA)、丝裂原活

化蛋白激酶 1 (Mitogen-activated Protein Kinase 1, MAPK1)、TP53、转化生长因子- $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、TNF、白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、B 细胞  $\kappa$  轻链基因增强子核因子抑制因子  $\alpha$  (NF- $\kappa$ B Inhibitor Alpha, NFKBIA) 可能为女贞子-旱莲草药对治疗卵巢早衰的关键靶点之一。

### 3 讨论

二至丸由女贞子、旱莲草两味药组成,现代药理分析槲皮素、木犀草素、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇和刺槐素等为主要药理成分。其中槲皮素、木犀草素、刺槐素和山奈酚具有抗自由基氧化、抗肿瘤细胞、抗炎症因子、抗血小板聚集及调节免疫保护神经等多种药理作用<sup>[11]</sup>;其中槲皮素度最高,是一种黄酮类化合物,能够增加自身免疫性卵巢早衰小鼠生长卵泡和成熟卵泡的比例,降低自身免疫性卵巢炎,还具有一定的促进卵巢卵泡发育和成熟的作用而不影响卵巢寿命<sup>[12-13]</sup>。木犀草素与槲皮素药理作用相似。此外有研究表明,木犀草素以剂量依赖性方式抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的产生,并可缩短 TNF- $\alpha$  和 IL-6 mRNA 的半衰期,能减少卵巢颗粒细胞的凋亡<sup>[14-15]</sup>。存在于女贞子中的  $\beta$ -谷甾醇均属于植物甾醇,对卵巢早衰小鼠内源激素不平衡状况可以明显改善,而  $\beta$ -谷甾醇可明显促进卵巢颗粒细胞分泌雌二醇<sup>[16]</sup>。因此,可推测通过 TCMSP 筛选出的部分化合物确实对卵巢早衰起到核心的治疗作用。

药理学研究表明,在卵巢早衰大鼠中, TNF- $\alpha$  在卵巢组织的蛋白及基因表达均显著增多<sup>[17-18]</sup>, TNF- $\alpha$  是一种由淋巴细胞和颗粒细胞分泌的免疫因子,可致血管内皮损伤<sup>[19]</sup>, TNF- $\alpha$  能够通过诱导神经鞘氨醇和 ICE/CED3 连接半胱氨酸蛋白酶通路<sup>[20]</sup>,导致早期卵泡凋亡,加速卵巢颗粒细胞凋亡。PI3K/Akt 信号通路于多种疾病发生中占据重要地位,同时也是卵巢早衰的重要通路之一。一方面,该通路主要参与调节原始卵泡的发育、颗粒细胞的增殖分化、卵母细胞生长等过程;另一方面, MAPK1、TGF- $\beta$ 1、NFKBIA 与 PI3K/Akt 通路关系密切,其表达异常会导致原始卵泡生长发育受限,阻碍颗粒细胞的增殖与分化,进而导致卵巢功能下降。相关研究发现, PI3K 表达上调并激活 Akt 时,可以促进叉头框转录因子家族 O 亚族 3a 磷酸化并丧失转录活性,导致原始卵泡池过度激活,使卵巢原始卵泡和初级卵泡减少、卵巢纤维化、髓质破坏和卵巢萎缩,从而降低卵巢储备<sup>[21]</sup>。PI3K/Akt 下游的雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian Target of Rapamycin, mTOR) 对卵泡的调节起重要作用, mTOR 活化水平下降则会阻碍卵泡生长发育;此外,激活过度的 mTOR 也会加速原始卵泡颗粒细胞的分化,过早激活休眠卵母细胞和原始卵泡,导致卵泡池过度耗竭,从而加速卵巢早衰<sup>[22]</sup>,进一步验证 PI3K/Akt 信号通路在卵巢早衰中具有重要意义。Ras 信号通路参与卵巢颗粒细胞的正常生长和增殖过程,间接影响卵母细胞的成熟,当通路中任一环节发生异常时会导致恶性肿瘤的发生<sup>[23-24]</sup>。TP53 信号通路也是卵巢早衰发生发展的重要通路之一, TP53 的一个同系物 TAp63 是 DNA 损伤凋亡通路的关键调控因子,当细胞 DNA 受损时, TAp63 与磷酸化的非受体酪氨酸激酶 c-Abl 相

互作用,激活下游信号分子促凋亡基因,诱发细胞凋亡级联反应,直接或间接使卵巢储备功能下降<sup>[25]</sup>。IL-6 在体内外均可以调节胎鼠生殖细胞的存活、增殖和分化,并通过实验验证 IL-6 及其受体在人类胎儿卵巢中表达,并在生殖细胞的多个成熟阶段发育过程中起到关键作用<sup>[26]</sup>。

综上所述,结合二至丸的前期研究,据此提出假设:二至丸可以通过调控 TNF、PI3K/Akt、Ras、TP53、IL-6 信号通路抑制卵巢细胞的凋亡,其中 RELA、MAPK1、TP53、TGF- $\beta$ 1、TNF、IL-6、NFKBIA 可能为改善卵母细胞发育至成熟细胞过程中的卵泡闭锁,治疗卵巢早衰的关键基因靶点。该生物信息学研究是通过大量数据库建模得出的假设,二至丸对卵巢早衰的具体作用机制还需要通过实验进一步验证<sup>[10,27]</sup>。但是通过生物信息学的初步筛查,也为机制的研究提供了新的思路。

### 参考文献:

- [1]车勇智,马宏博.卵巢早衰中医研究进展[J].亚太传统医药,2018,14(11):93-95.
- [2]聂超凤.AMH、FSH/LH与妇科超声在卵巢早衰早期诊断中的联合应用[J].中国现代药物应用,2017,11(8):73-75.
- [3]吴萍.四物五子汤联合西药人工周期治疗卵巢早衰疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2018,28(1):34-36.
- [4]MESKHI A, SEIF M W. Premature ovarian failure[J]. Curr Opin Obstet Gynecol,2006,18(4):418-426.
- [5]LAML T, SEHULZ-LOBMEYER I, OBRUCA A, et al. Premature ovarian failure: etiology and prospects[J]. Gynecol Endocrinol,2000,14(4):292,302.
- [6]赵世刚,陈子江.重大生殖疾病的分子机制研究[J].生命科学,2017(1):47-55.
- [7]张慧俊,樊聪俐,魏绍斌.免疫功能异常引起卵巢早衰中西医治疗现状[J].中医药临床杂志,2018(6):1006-1010.
- [8]赵芳卿,翟菲,项荣武,等.网络药理学研究态势的可视化分析[J].中华中医药杂志,2018,33(7):3099-3103.
- [9]代吉瑞,魏文峰,霍金海,等.网络药理学在中医药领域的研究进展[J].黑龙江中医药,2018,47(6):105-107.
- [10]任艳,邓燕君,马焱彬,等.网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J].中草药,2020,51(18):4789-4797.
- [11]刘春柳,王炳权,李玲,等.基于网络药理学的二至丸作用机制研究[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(8):2017-2030.
- [12]庄小兰.槲皮素、染料木素对大鼠卵巢卵泡发育及卵巢寿命的影响[D].汕头:汕头大学,2010.
- [13]李娜.槲皮素对大鼠生殖生育以及染料木素和槲皮素对小鼠卵巢和血清中激素和血脂的影响[D].南昌:南昌大学,2013.
- [14]WU W, LI D, ZONG Y, et al. Luteolin inhibits inflammatory responses via p38/MK2/TTP- mediated mRNA stability[J]. Molecules,2013,18(7):8083-8094.
- [15]于倩,巫冠中.木犀草素抗炎机制的研究进展[J].药学研究,2019,38(2):108-111.
- [16]郝海鑫,谢心美,何剑斌.植物甾醇对去卵巢KM小鼠血清生殖激素及乳腺组织孕激素受体的影响[J].现代畜牧兽医,2014,5(5):4-8.
- [17]HILL J A, WELCH W R, FARIS H M P, et al. Induction of class II

major histocompatibility complex antigen expression in human granulosa cells by interferon gamma: a potential mechanism contributing to autoimmune ovarian failure[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1990,162(2):534-540.

[18]谢端薇,欧汝强,杨宁,等.卵巢早衰与细胞因子TNF- $\alpha$ ,IFN- $\gamma$ 和IL-2的相关性研究[J].*广东医学*,1999,20(11):831-832.

[19]常微微,姚新明,张荣珍,等.肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平与糖尿病慢性肾脏疾病相性的Mate分析[J].*中国糖尿病杂志*,2016,24(7):577-582.

[20]孟文彬,其木格,刘晓颖.TNF- $\alpha$ 在妊高征中的作用[J].*医学综述*,2005,11(3):202-204.

[21]ZHENG W, NAGARAJU G, LIU Z, *et al*. Functional roles of the phosphatidylinositol 3-kinases (PI3Ks) signaling in the mammalian ovary[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2012,356(1):24-30.

[22]REDDY P, ADHIKARI D, ZHENG W, *et al*. PDK1 signaling in oocytes controls reproductive aging and lifespan by manipulating the survival of primordial follicles[J]. *Hum Mol Genet*,2009,18(15):2813-2824.

[23]JOHNA GB, SHIDLERA MJ, BESMER P, *et al*. Kit signaling via PI3K promotes ovarian follicle maturation but is dispensable for primordial follicle activation[J]. *Devel Biol*,2009,331(2):292-299.

[24]KUANG H, HAN D, XIE J, *et al*. Profiling of differentially expressed microRNAs in premature ovarian failure in an animal model[J]. *Gynecol Endocrinol*,2014,30(1):57-61.

[25]ZHU L, LI J, XING N N, *et al*. American ginseng regulates gene expression to protect against premature ovarian failure in rats[J]. *Biomed Res Int*,2015,2015,767124.

[26]EDDIE S L, CHILDS A J, JABBOUR H N, *et al*. Developmentally regulated IL6- type cytokines signal to germ cells in the human fetal ovary[J]. *Mol Hum Reprod*,2012,18(2):88-95.

[27]苏先芝,刘一斐,孔文娟,等.三种早发性卵巢功能不全小鼠造模方法的比较研究[J].*中国实验动物学报*,2019,27(6):725-732.

#### 基金项目:

湖南省中医药科研计划项目重点项目(2021025);湖南中医药大学校级科研基金重点项目(2020XJJ003);湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0233);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金项目(2020ZXYJH66, 2020ZXYJH71)。

#### 作者简介:

张思敏(1990—),女,湖南长沙人,硕士,药师,主要从事女性内分泌疾病中医药防治研究。

刘慧萍(1979—),通讯作者,女,湖南长沙人,博士,教授,博士研究生导师,主要从事女性内分泌疾病中医药防治研究。

编辑:李培琳 编号:EA-3220107059(修回:2022-08-05)

## 中药制剂治疗阿片类稽延性戒断综合征有效性及安全性的系统评价

### A systematic evaluation on the efficacy and safety of TCM preparations on opioid protracted withdrawal syndrome

张儒奇 魏超 王一栋 陈登山 于法涛 张雪文\*  
(济宁医学院中西医结合学院,山东 济宁,272067)

中图分类号:R163 文献标识码:A 文章编号:1674-7860(2022)22-0017-06

**【摘要】**目的:系统评价中药制剂治疗阿片类稽延性戒断综合征(Prolonged Withdrawal Syndrome, PWS)的有效性及安全性。方法:计算机检索CNKI、VIP、Wanfang Data、CBM和PubMed数据库,检索中药制剂治疗阿片类PWS的随机对照试验研究,检索时限均从建库至2021年11月。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果:共纳入9个随机对照试验,包括1039例患者,Meta分析结果显示:安君宁与常规药物在PWS总体评分、海洛因渴求量表(Heroine Craving Questionnaire, HCQ)评分、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分等方面的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),济泰片在PWS总体评分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分、HCQ评分等方面的差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。此外,中药制剂与常规治疗的不良反应发生率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:当前证据表明,安君宁在降低PWS总体评分、HCQ评分、PSQI评分方面与常规治疗无明显差异,且中药制