

# 基于网络药理学探究海巴戟天与PCOS的潜在作用研究

许宝丹<sup>1</sup>, 付彦博<sup>1</sup>, 彭芸花<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>海南医学院第二临床学院, 海南 海口

<sup>2</sup>海南医学院教师发展与人才服务中心, 海南 海口

收稿日期: 2023年5月25日; 录用日期: 2023年6月19日; 发布日期: 2023年6月27日

## 摘要

目的: 本文通过网络药理学等现代生物信息技术, 初步探究海巴戟天在PCOS的潜在作用。方法: 从中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库筛选出海巴戟天的有效活性成分及其对应的基因靶点; 利用OMIM数据库检索出与PCOS发生发展相关的靶点; 构建药物-疾病靶点韦恩图; 利用STRING软件进行PCOS潜在的药物靶点的蛋白互作网络(PPI), 并通过DAVID数据库平台进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。结果: 筛选出海巴戟天的有效活性成分共有159种, 对应的基因靶点有1022个; PCOS疾病相关基因靶点641个, 药物-疾病的核心靶点有PIK3CD、MTOR、CDC42、SLC9A1、ODC1、EIF2AK3、CXCR4; GO功能分析及KEGG主要富集在钙介导的信号、细胞增殖的正向调控、蛋白丝氨酸/氨酸激酶活性等生物过程, 以及白细胞经内皮迁移、甲状腺激素信号通路、非酒精性脂肪肝等信号通路。结论: 基于生物信息学技术方法, 海巴戟天可能作用于7个核心基因, 并通过参与白细胞经内皮迁移、甲状腺激素信号通路等多种通路调控PCOS发生发展。

## 关键词

多囊卵巢综合征, 海巴戟天, 网络药理学, 基因靶点

## Exploring the Potential Effect Study of *Morinda citrifolia* and PCOS Based on Network Pharmacology

Baodan Xu<sup>1</sup>, Yanbo Fu<sup>1</sup>, Yunhua Peng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Second Clinical College of Hainan Medical University, Haikou Hainan

<sup>2</sup>The Teacher Development and Service Center of Hainan Medical University, Haikou Hainan

\*通讯作者。

文章引用: 许宝丹, 付彦博, 彭芸花. 基于网络药理学探究海巴戟天与 PCOS 的潜在作用研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10100-10109. DOI: 10.12677/acm.2023.1361413

## Abstract

**Objective:** This paper through modern bioinformatics technology such as network pharmacology to explore the potential role of *Morinda citrifolia* in PCOS. **Methods:** The active ingredient and corresponding gene targets of *Morinda citrifolia* were screened from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The OMIM database was used to retrieve the targets related to the occurrence and development of PCOS, and the drug-disease targets Venn diagram was constructed. Using STRING software to carry out Protein-Protein Interaction (PPI) of potential drug targets for PCOS, and gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis through the DAVID database platform. **Results:** A total of 159 active ingredients were screened, and 1022 corresponding gene targets were screened. There are 641 PCOS disease-related gene targets, and the core targets of drug-disease are PIK3CD, MTOR, CDC42, SLC9A1, ODC1, EIF2AK3, CXCR4; GO function analysis and KEGG are mainly enriched in calcium-mediated signaling, positive regulation of cell proliferation, protein serine/aminokinase activity and other biological processes, as well as leukocyte endothelial migration, thyroid hormone signaling pathway, nonalcoholic fatty liver disease and other signaling pathways. **Conclusion:** Based on bioinformatics detection, *Morinda citrifolia* may act on 7 core genes and regulate the occurrence and development of PCOS by participating in various pathways such as leukocyte transendothelial migration and thyroid hormone signaling pathway.

## Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, *Morinda citrifolia*, Network Pharmacology, Gene Targets

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是影响育龄期女性不孕的妇科内分泌疾病之一,在我国育龄期女性当中就有 6%~10%的发病率[1]。PCOS 目前病因不清,发病机制多样,有慢性低度炎症、氧化应激等多种发病机制。PCOS 目前治疗现状主要针对于改善临床症状,仍是研究学者关注的热点话题。

海巴戟天(*Morinda citrifolia*),又名诺丽果,是茜草科巴戟天属植物,具有抗炎、抗氧化、抑菌等药理作用[2]。研究发现[3],海巴戟天提取物有抗氧化功效,能保护细胞氧化应激和凋亡,对肝脏损伤有防治作用。海巴戟天的抗氧化性还能够调节受损心肌细胞能量代谢,缓解心力衰竭的发展[4]。海巴戟天的有效成分能够缓解由金黄色葡萄球菌、沙门氏菌引起的炎症症状[5]。此外,海巴戟天提取物通过抑制血管表面的钙通道和细胞内钙的释放,对血管起舒张及解痉作用,具有降血压功效[6]。然而,海巴戟天作用于 PCOS 的研究不多。我们通过网络药理学方法,初步探讨海巴戟天与 PCOS 的潜在作用,为 PCOS 的发病机制及治疗提供新思路。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 资料

中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and

Analysis Platform, TCMSPP, <http://tcmspw.com>), Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>), 在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <https://omim.org/>), STRING 数据库(<https://string-db.org/>), DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. 海巴戟天有效活性成分筛选及靶点预测

应用 TCMSPP 数据库平台, 根据口服利用度(OB)  $\geq 30\%$ 和类药性(DL)  $\geq 0.18$  为筛选标准, 筛选出海巴戟天有效的活性成分。Swiss Target Prediction 数据库预测其靶点。通过 Uniprot 数据库对靶点进行基因名转化。

### 2.2.2. PCOS 疾病靶点筛选及交集基因靶点

以“Polycystic ovary syndrome”为检索词, 从 OMIM 数据库检索与 PCOS 发生发展的相关靶点。构建韦恩图, 即药物 - 疾病交集基因靶点。

### 2.2.3. 蛋白质互作网络图的构建

将 PCOS 的潜在药物靶点导入 STRING 数据库, 蛋白种属限定为“Homo sapiens”, 构建蛋白质 - 蛋白质互作网络图(Protein-Protein Interaction, PPI)。

### 2.2.4. 基因功能和通路富集分析

通过 DAVID 数据库, 设置“Homo sapiens”分析条件, 对交集基因进行基因本体(gene ontology, GO)功能和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析, 以  $P < 0.05$  为设定标准, 对 P value 值相对最小的结果进行分析, 并以气泡图形式展现。

## 3. 结果

### 3.1. 海巴戟天有效活性成分筛选及靶点预测

运用 TCMSPP 数据库筛选海巴戟天成分信息, 以  $OB \geq 30\%$ 和  $DL \geq 0.18$  为筛选标准, 共获得 159 种有效活性成分, 筛选分值靠前的 20 种有效成分, 包括芫花素、黄芩素、原儿茶醛、异棕榈酸等, 见表 1。Uniprot 数据库对筛选出的有效活性成分进行检索, 共得到 1022 个靶点。

**Table 1.** Potential active ingredients of *Morinda citrifolia*

**表 1.** 海巴戟天潜在有效活性成分

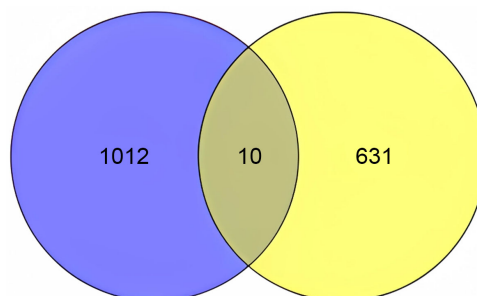
编号	种类	有效活性成分	组合分值
M461.072T362.344	黄酮类	木犀草素 7- $\beta$ -D-葡萄糖醛酸	1
M171.139T657.179	脂肪酰类	正癸酸	1
M195.067T338.587	糖类多酮类	二氢叶酸	1
M283.061T623.890	黄酮类	芫花素	1
M193.051T303.440	苯丙素类	异阿魏酸	1
M283.061T650.842	黄酮类	鹰嘴豆芽素 A	0.999960615
M253.051T660.835	黄酮类	大豆昔元	0.999959308
M299.056T508.916	黄酮类	高车前素	0.999915615
M177.019T191.330	苯丙素类	6,7-二羟基香豆素	0.999779385

Continued

M137.025T379.940	酚类	原儿茶醛	0.999448462
M175.025T153.321	Dihydrofurans	抗坏血酸(维生素 C)	0.995195615
M315.254T713.979	脂肪酰类	棕榈酸甲酯	0.992365692
M269.046T514.446	黄酮类	黄芩素	0.992066231
M164.072T90.599	氨基酸衍生物	苯丙氨酸	0.991886538
M283.062T428.346	黄酮类	汉黄芩素	0.991703154
M281.248T1010.58	脂肪酸类	油酸	0.991213769
M255.233T846.989	脂肪酸类	异棕榈酸	0.991083
M181.072T41.895	Organooxygen compounds	甘露醇	0.989605846
M137.024T367.377	酚类	水杨酸	0.984485923
M447.093T346.971	黄酮类	Kaempferol-3-0-glucosid	0.983639538

### 3.2. PCOS 疾病靶点筛选及交集基因靶点

在 OMIM 数据库中进行检索, 去除重复项, 共得到 641 个 PCOS 相关靶点。通过构建韦恩图, 将药物有效活性成分对应的靶点与 PCOS 发生发展相关的靶点交互起来, 直观看到二者交集的部分, 认为是海巴戟天作用于 PCOS 潜在的药物靶点, 共有 10 个, 见图 1。



注: 蓝色为海巴戟天基因靶点, 黄色为 PCOS 基因靶点, 中间为药物疾病交集基因靶点。

Figure 1. Drug-disease target Venn diagram

图 1. 药物 - 疾病靶点韦恩图

### 3.3. 蛋白互作网络图及核心基因

在 STRING 网站中输入所得的药物 - 疾病交集基因靶点, 包括扩增出的靶点, 得到 PPI 网络关系图, 见图 2(a)。PPI 结果包含 15 个节点, 网络中的节点表示蛋白质, 连线表示蛋白质之间的相互作用, 连线越多表示关系越紧密。从复杂的 PPI 网络图中拓扑出 7 个核心基因, 分别为 MTOR、CXCR4、ODC1、PIK3CD、CDC42、EIF2AK3、SLC9A1, 见图 2(b)。这些核心基因可能是海巴戟天作用在 PCOS 的潜在关键基因。

### 3.4. GO 功能富集分析

得到核心基因富集至的生物过程(Biological Process, BP)有 748 条, 富集至细胞组分(Cellular Component, CC)有 28 条, 富集至分子功能(Molecular Function, MF)有 54 条。选取 P 值靠前的 10 条结果分析,

见图 3。结果显示，生物过程主要涉及钙介导的信号(calcium-mediated signaling)、细胞增殖的正向调控(positive regulation of cell growth)、第二信使介导的信号(second-messenger-mediated signaling)等；细胞组分主要涉及细胞前缘(cell leading edge)、胞质核糖体(cytosolic ribosome)、吞噬泡(phagocytic vesicle)等；分子功能主要涉及翻译调节器活性(translation regulator activity)、药物结合(drug binding)、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性(protein serine/threonine kinase activity)等。表明海巴戟天可能通过多种生物功能来发挥作用。

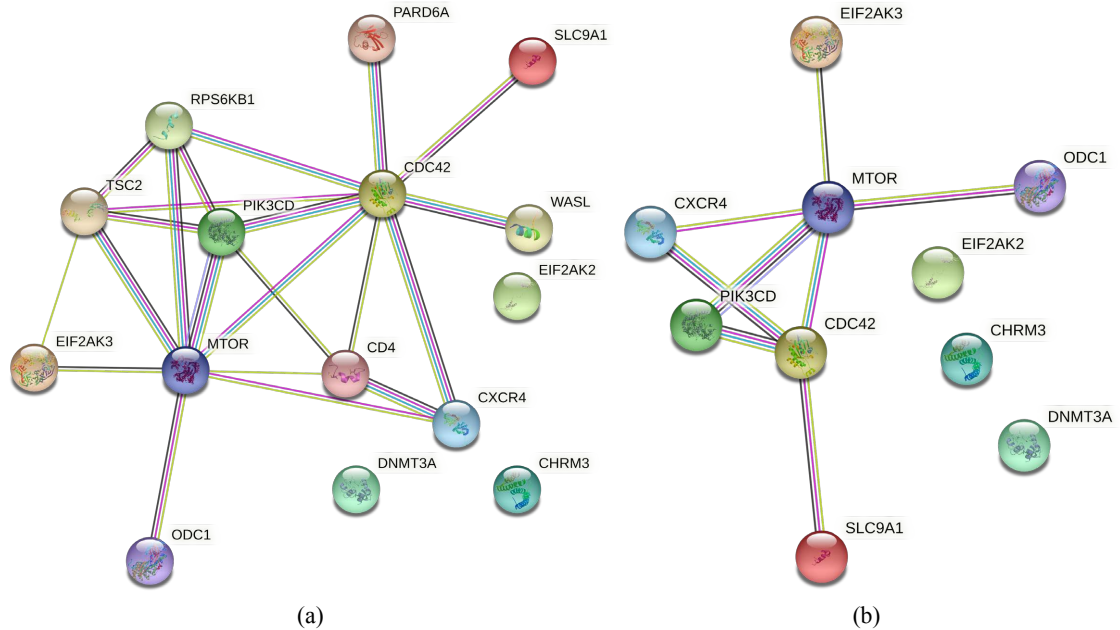
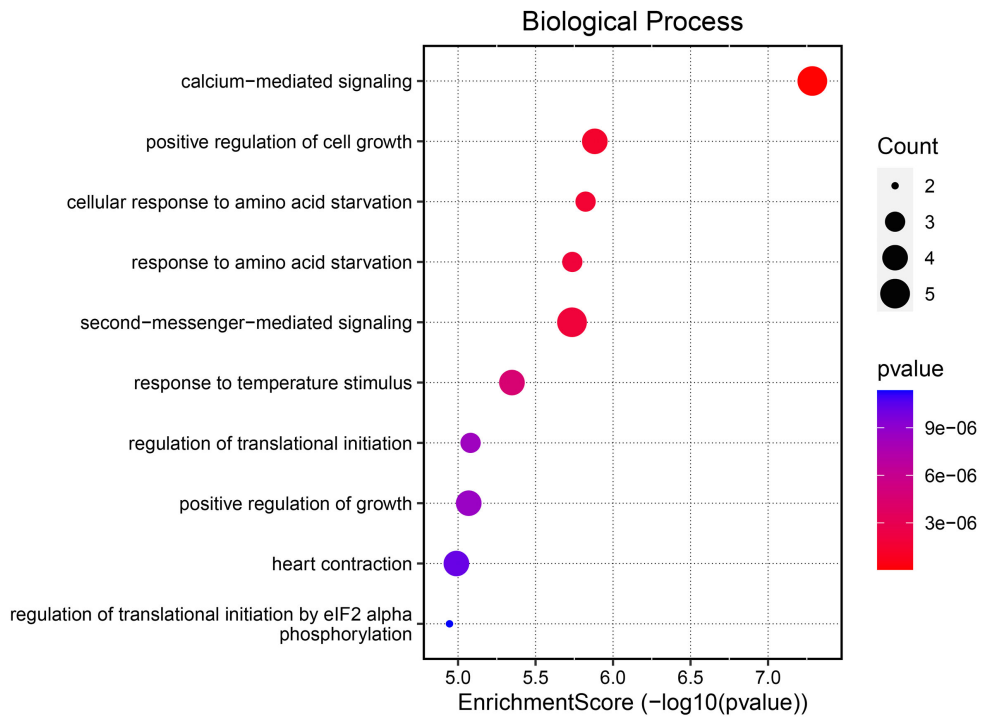
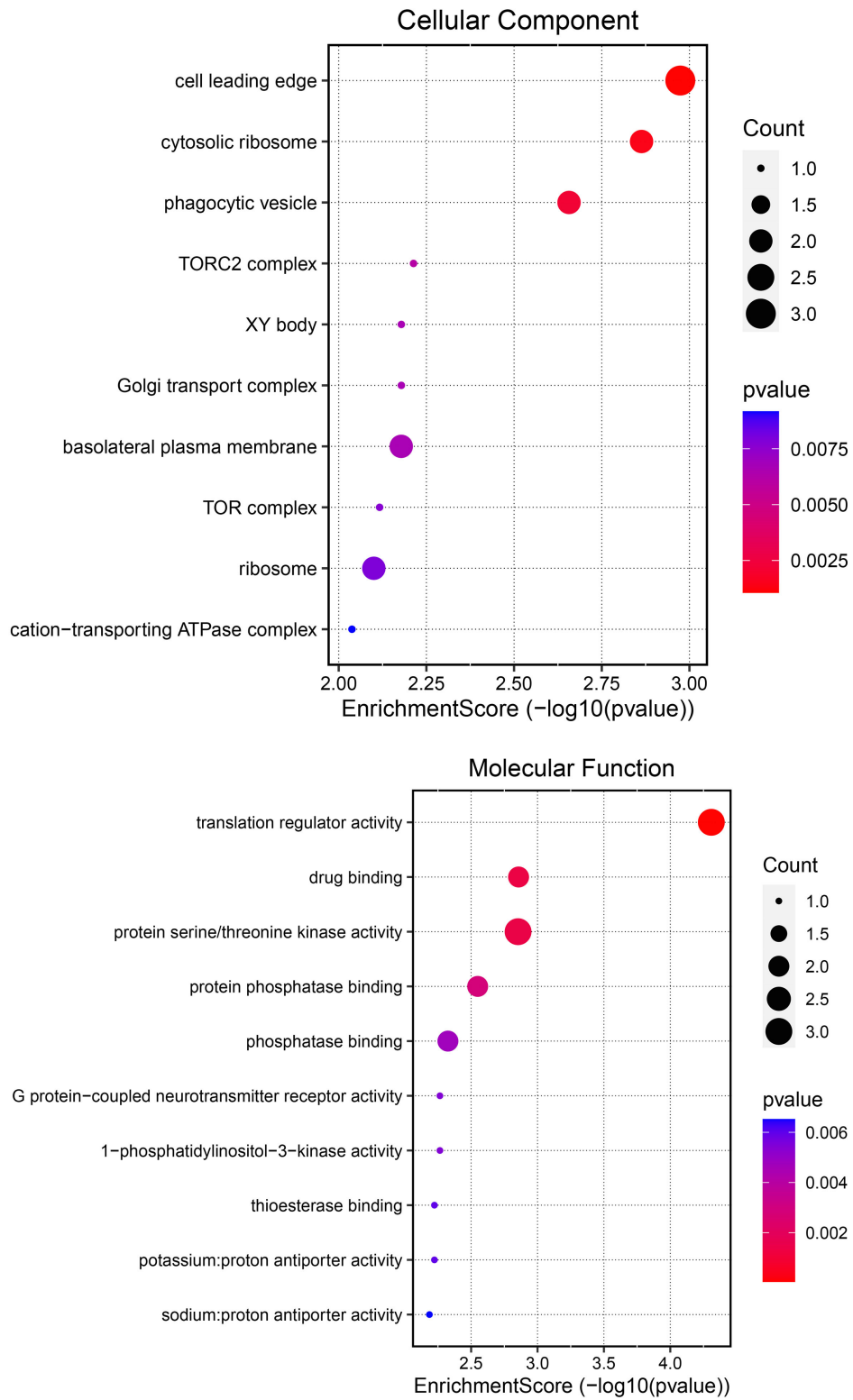


Figure 2. (a) PCOS potential drug target PPI network diagram; (b) Diagram of the core gene PPI network  
 图 2. (a) PCOS 潜在的药物靶点 PPI 网络关系图; (b) 核心基因 PPI 网络关系图





注：生物过程：Biological Process, BP；细胞组分：Cellular Component, CC；分子功能：Molecular Function, MF。

**Figure 3.** Bubble plot of GO function enrichment analysis  
**图 3.** GO 功能富集分析的气泡图



### 3.5. KEGG 信号通路富集分析

采用 DAVID 数据库对核心基因进行 KEGG 通路富集分析, 共得到 74 条通路。取 P 值较小的前 10 条通路, 见图 4, 纵坐标表示富集的通路名称, P 值表示富集的程度, 颜色越深表示富集到此条通路的关联性越高。主要涉及白细胞经内皮迁移(Leukocyte transendothelial migration)、肌动蛋白细胞骨架的调节(Regulation of actin cytoskeleton)、甲状腺激素信号通路(Thyroid hormone signaling pathway)、非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease)等信号通路。表明海巴戟天可能作用于多种通路来发挥作用。

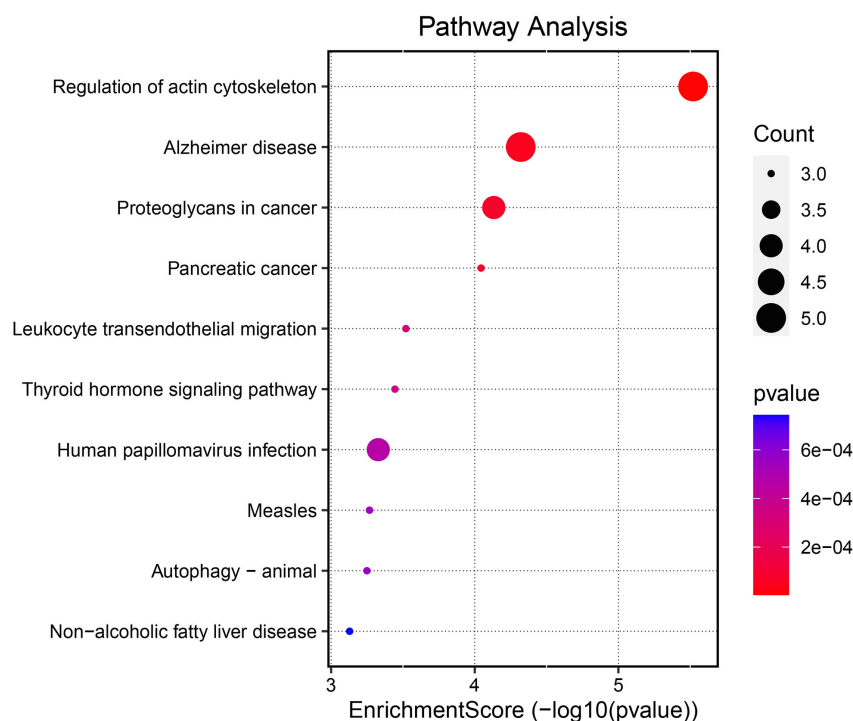


Figure 4. Bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis

图 4. KEGG 通路富集分析的气泡图

## 4. 讨论

本文运用网络药理学及生物信息技术, 初步探究海巴戟天与 PCOS 的潜在作用, 共获得海巴戟天 159 种有效活性成分, 1022 个预测靶点, 641 个 PCOS 疾病相关靶点, 并取得两者交集基因, 有 7 个核心基因。海巴戟天作用于 PCOS 的潜在关键基因有 MTOR、CXCR4、ODC1、PIK3CD、CDC42、EIF2AK3、SLC9A1。

MTOR 对细胞的增殖、分化、凋亡等具有调节能力, 实验表明[7], MTOR 蛋白在 PCOS 患者的颗粒细胞中高表达, PCOS 患者卵巢颗粒细胞局部存在 MTOR 通路异常活化, 并影响内分泌的代谢, 导致生物学功能异常, 进而影响卵泡生长发育。磷酸化的 MTOR 可进一步激活下游的 S6 核糖体蛋白(RPS6K)发挥作用, 刘进[8]的研究中检测到 PCOS 大鼠和体外培养的卵巢颗粒细胞中具有 MTOR 和 RPS6 及其磷酸化的表达, 表明了 MTOR 通路异常活化状态可影响 PCOS 发生。另有研究发现 AKT/MTOR/RPS6 这一信号通路可影响并加重胰岛素抵抗的形成[9], 最终结果均导致 PCOS 的发生发展。CXCR4 位于细胞膜上, 是七通道跨膜 G 蛋白偶联受体家族, 是 CXCL12 的同源性受体, 研究表明[10], CXCL12/CXCR4 生物轴能够影响细胞的迁移、增殖、分化、侵袭等, 在肿瘤的研究较多。Jin 等[11]实验发现, CXCL12、CXCR4

在 PCOS 大鼠的卵巢中表达降低, 而细胞凋亡增加, 并伴有 BCL2 降低及 BAX、Caspase3 增加。BCL2、BAX、CASP3 被认为是凋亡相关蛋白, BCL2 是 BCL2 家族蛋白中突出的抗凋亡因子, BAX 是促凋亡因子, 而 Caspase 家族通常是凋亡过程的关键[12] [13]。推测 CXCL12/CXCR4 信号传导可调节 BCL2、BAX 及 CASP3 的表达, 影响颗粒细胞凋亡, 进一步促进 PCOS 的发展。ODC 参与胞内多胺代谢过程, 具有 ODC1、ODC2 两个基因拷贝, ODC1 位于染色体 2p25, 研究发现, ODC 在妇科恶性肿瘤中异常表达, 其活性升高与肿瘤的发生进展密切相关, 但是尚未发现作用于 PCOS 的相关研究。PCOS 具有家族遗传倾向, 遗传因素在 PCOS 的发病机制中具有重要地位[14], 林琳等[15]通过芯片检测对比 PCOS 患者和健康人群的基因多态性, 筛选出 PIK3CD、FGF13、GNAO1 为易感基因, PIK3CD 在不同基因型分布差异具有统计学意义, PIK3CD 基因多态性位点 rs6541017 在显性模型 GA-GG 基因型与发生 PCOS 的危险性有关。PIK3CD 是磷酸肌醇 3 激酶(PI3Ks)家族成员, 有研究发现 PI3K/Akt 信号通路影响 PCOS 患者子宫内膜发生病变, 尤其是合并胰岛素抵抗者[16], 推测 PI3K/Akt 通路是否与 PCOS 远期并发症如子宫内膜癌有关。另有研究表明, 肥胖、高雄激素血症、胰岛素抵抗的发生与 PI3K/Akt 通路有关[17], 提示 PIK3CD 及其相关信号通路与 PCOS 的发生及进展有一定相关性。细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, CDC42)是 Rho 家族蛋白中研究较多的小分子蛋白, 具有鸟嘌呤三核苷酸酶活性, 研究发现其在细胞凋亡、肿瘤浸润及转移有重要作用[18]。Lin [19]的研究中, PCOS 患者血清中 miR-23a 显著低水平, 并影响了 FGD4 表达水平, FGD4 进一步激活 CDC42, 通过调节 CDC42/PAK-1 信号通路影响细胞周期、增殖及凋亡。氧化三甲胺(TMAO)为肠道微生物衍生的代谢产物, 影响人类代谢综合征, 在胰岛素抵抗的大鼠和人类中水平升高, 同时高水平的 TMAO 可能参与 PCOS 的慢性低度炎症机制[20]。EIF2AK3 明确为 TMAO 的受体, 二者以一定浓度结合诱导代谢疾病的关键驱动因子 FOXO1 [21], 而胰岛素抵抗作为 PCOS 发病的病理基础, EIF2AK3、TMAO、胰岛素抵抗三者 PCOS 人群中是否有内在联系性目前尚没有相关研究。此外, 研究发现 EIF2AK3 还与阿尔兹海默病有相关性[22]。经查阅文献, 通过网络药理学筛选出的关键靶基因参与细胞增殖、凋亡等生物过程, 推测海巴戟天可能调节上述靶点发挥治疗 PCOS 的作用。

KEGG 通路富集分析显示, 海巴戟天可能从多个通路参与治疗 PCOS。PCOS 患者常伴随内分泌代谢紊乱, 其甲状腺病变的发病率也较正常人升高, 甲状腺功能异常与 PCOS 相关, 二者互为因果, 关系复杂[23]。本研究挖掘的交集靶基因富集于甲状腺激素信号通路, 提示海巴戟天可能在该通路上发挥治疗作用。越来越多的证据证明 PCOS 患者有更高的概率发生非酒精性脂肪肝, 肥胖、胰岛素抵抗、高雄激素血症等被认为是促进非酒精性脂肪肝发生的相关因素[24] [25], 本研究结果表明海巴戟天可作用于 PCOS 和非酒精性脂肪肝的共同致病基因, 需更深入的挖掘。普遍认为 PCOS 患者处于亚临床炎症状态, 体内抗炎因子与促炎因子失衡促进疾病发生[26], 白细胞黏附、经内皮迁移向炎症部位游走是炎症反应的基本特征[27]。Wang [28]的研究发现 miR-4651 在 PCOS 中表达, 并通过白细胞经内皮迁移参与炎症发生。

综上所述, 提示 PCOS 进展可能与炎症、凋亡、激素改变等有关, 推测海巴戟天可能通过缓解炎症、减少凋亡、调节激素等途径来发挥治疗作用。海巴戟天与 PCOS 的潜在作用关系存在多靶点、多通路的特点, 为深入研究 PCOS 的机制及治疗提供了实验方向。

## 基金项目

海南省自然科学基金高层次人才项目(821RC691); 海南省重点研发计划项目(ZDYF2022SHFZ071)。

## 参考文献

- [1] Rao, P. and Bhide, P. (2020) Controversies in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 14, 1-11. <https://doi.org/10.1177/2633494120913032>
- [2] Ma, L.D., Lin, G.B., Yang, L.B., et al. (2021) *Morinda citrifolia* (Noni) Juice Suppresses A549 Human Lung Cancer



- Cells via Inhibiting AKT/Nuclear Factor-kappaB Signaling Pathway. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **27**, 688-695. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3421-y>
- [3] Chen, J., Shi, X., Chen, Y., *et al.* (2018) Neuroprotective Effects of Chloroform and Aqueous Fractions of Noni Juice against t-Butyl Hydroperoxide-Induced Oxidative Damage in SH-SY5Y Cells. *Food & Nutrition Research*, **62**, 1605-1609. <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1605>
- [4] 胡鸣旭, 张洪才, 于纯淼, 等. 诺丽果提取物的抗氧化活性及心肌保护作用研究[J]. 现代食品科技, 2014(2): 31-36.
- [5] Zhang, W.M., Wang, W., Zhang, J.J., *et al.* (2016) Antibacterial Constituents of Hainan *Morinda citrifolia* (Noni) Leaves. *Journal of Food Science*, **81**, 1192-1196. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13302>
- [6] Gilani, A.H., Mandukhail, S.U.R., Iqbal, J., *et al.* (2010) Antispasmodic and Vasodilator Activities of *Morinda citrifolia* Root Extract Are Mediated through Blockade of Voltage Dependent Calcium Channels. *BMC Complementary & Alternative Medicine*, **10**, 2-10. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-2>
- [7] 马璎璇, 管海云, 王璐, 等. 多囊卵巢综合征患者颗粒细胞 mTOR 通路改变与生殖内分泌异常的相关性[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020(4): 287-293.
- [8] 刘进. mTOR/RPS6 信号通路及 PCOS 的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [9] Ding, Y., Jiang, Z.C., Xia, B.H., *et al.* (2019) Mitochondria-Targeted Antioxidant Therapy for an Animal Model of PCOS IR. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 316-324. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3977>
- [10] Wang, D.D., Jiang, S.J., Zhang, F.Y., *et al.* (2021) Cell Membrane Vesicles with Enriched CXCR4 Display Enhances Their Targeted Delivery as Drug Carriers to Inflammatory Sites. *Advanced Science (Weinh)*, **8**, Article ID: 2101562. <https://doi.org/10.1002/advs.202101562>
- [11] Jin, L., Ren, L., Lu, J., *et al.* (2021) CXCL12 and Its Receptors Regulate Granulosa Cell Apoptosis in PCOS Rats and Human KGN Tumor Cells. *Reproduction*, **161**, 145-157. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0451>
- [12] 赵殿臣, 宫丽鸿, 肖福龙. 稳斑汤含药血清对巨噬细胞泡沫化凋亡相关蛋白 Bax、Bcl2 和 Caspase3 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(6): 1309-1312+1346.
- [13] Bernard, A., Chevrier, S., Beltjens, F., *et al.* (2019) Cleaved Caspase-3 Transcriptionally Regulates Angiogenesis-Promoting Chemotherapy Resistance. *Cancer Research*, **79**, 5958-5970. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0840>
- [14] 马丽娜, 马红丽, 高敬书, 等. 多囊卵巢综合征的候选基因研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(2): 153-156.
- [15] 林琳, 李明明, 肖兵, 等. 一级亲属伴有代谢异常疾病的 PCOS 患者易感基因研究[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(1): 17-22.
- [16] Mata, R., Palladino, C., Nicolosi, M.L., *et al.* (2016) IGF-I Induces Upregulation of DDR1 Collagen Receptor in Breast Cancer Cells by Suppressing MIR-199a-5p through the PI3K/AKT Pathway. *Oncotarget*, **7**, 7683-7700. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6524>
- [17] Zhang, N., Liu, X.X., Zhuang, L.L., *et al.* (2020) Berberine Decreases Insulin Resistance in a PCOS Rats by Improving GLUT4: Dual Regulation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **110**, Article ID: 104544. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104544>
- [18] Sorensen, A.E., Wissing, M.L., Englund, A.L., *et al.* (2020) MicroRNA Species in Follicular Fluid Associating with Polycystic Ovary Syndrome and Related Intermediary Phenotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 1579-1589. <https://doi.org/10.1210/je.2015-3588>
- [19] Lin, J., Huang, H.J., Lin, L., *et al.* (2020) MiR-23a Induced the Activation of CDC42/PAK1 Pathway and Cell Cycle Arrest in Human cov434 Cells by Targeting FGD4. *Journal of Ovarian Research*, **13**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00686-9>
- [20] 黄佳语. 氧化三甲胺参与多囊卵巢综合征患者代谢异常的机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [21] Ji, M., Ling, A.V., Manthena, P.V., *et al.* (2015) Flavin-Containing Monooxygenase 3 as a Potential Player in Diabetes-Associated Atherosclerosis. *Nature Communications*, **6**, Article No. 6498. <https://doi.org/10.1038/ncomms7498>
- [22] Wong, T.H., van der Lee, S.J., van Rooij, J., *et al.* (2019) EIF2AK3 Variants in Dutch Patients with Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **73**, 211-229. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.016>
- [23] 蒋丽琴, 章丽萍. 多囊卵巢综合征患者内分泌代谢指标与亚临床甲状腺功能减退的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(2): 118-121.
- [24] Vassilatou, E., Vassiliadi, D.A., Salambasis, K., *et al.* (2015) Increased Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Premenopausal Women with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *European Journal of Endocrinology*, **173**, 739-747.

---

<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0567>

- [25] Targher, G., Rossini, M. and Lonardo, A. (2015) Evidence That Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Polycystic Ovary Syndrome Are Associated by Necessity Rather Than Chance: A Novel Hepato-Ovarian Axis? *Endocrine*, **51**, 211-221. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0640-8>
- [26] Liu, Y.S., Liu, H., Li, Z.T., *et al.* (2021) The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 685724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685724>
- [27] 胡玉萍. 女性代谢及炎症因素与复发性流产相关性的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2022.
- [28] Wang, W., Ji, J., Li, J., *et al.* (2020) Several Critical Genes and microRNAs Associated with the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Annales d'endocrinologie*, **81**, 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.10.002>