

基于网络药理学和分子对接探讨大黄治疗多囊卵巢综合征的作用机制

张 艺^{1,2}, 田赛男¹, 雷 磊¹, 唐 丽^{2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410000

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410000

摘 要: **目的** 运用网络药理学和分子对接技术探讨大黄治疗多囊卵巢综合征的作用机制。**方法** 通过 TCMSP、TCMID、TCMIP 及 UniProt 数据库获取大黄的活性成分及其靶点, 在 GeneCards、DrugBank 以及 OMIM 数据库中提取多囊卵巢综合征的作用靶点, 取两者交集为大黄治疗该疾病的有效作用靶点, 并绘制出韦恩图; 利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图, 并对其拓扑分析; 利用 Metascape 数据库进行共同靶点的京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析及基因本体 (GO) 生物学富集分析; 利用 AutoDockTools 进行分子对接及可视化处理。**结果** 得到大黄活性成分 10 个, 多囊卵巢综合征疾病靶点 1 966 个; 主要活性成分包括决明内酯、芦荟大黄素、(-)-儿茶素、大黄酸、泽兰黄醇等; 关键靶点包括肿瘤坏死因子 (TNF)、p53 肿瘤蛋白 (TP53)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、骨髓细胞瘤癌基因 (MYC) 等; 主要通过 p53、晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE)、 β -连环蛋白 (β -catenin)/白细胞介素-6 (IL-6)、NADPH 氧化酶 2 (NOX2)/c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)/Smad 同源物 3 (Smad3) 等信号通路来实现其治疗效果。经由分子对接技术验证, 药物的关键活性成分与疾病的核心靶点展现出优异的结合特性。**结论** 运用网络药理学和分子对接技术发现大黄可能通过多靶点和多通路治疗多囊卵巢综合征。

关键词: 大黄; 多囊卵巢综合征; 网络药理学; 分子对接; 决明内酯; 芦荟大黄素; (-)-儿茶素; 大黄酸; 泽兰黄醇

中图分类号: R285; R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)05-1133-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.006

Exploring mechanism of *Rheum palmatum* in treatment of polycystic ovary syndrome based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Yi^{1,2}, TIAN Sainan¹, LEI Lei¹, TANG Li²

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, China

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, China

Abstract: Objective Exploring the mechanism of *Rheum palmatum* in treatment of polycystic ovary syndrome based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active components and their corresponding targets were systematically obtained through authoritative databases including the TCMSP, TCMID, TCMIP, and UniProt database. Disease targets of polycystic ovary syndrome were extracted from the GeneCards, DrugBank, and OMIM databases. The intersection of *R. palmatum* targets and polycystic ovary syndrome-related targets was identified as the potential therapeutic targets, and a Venn diagram was constructed. A protein-protein interaction (PPI) network was established using Cytoscape 3.7.1, and topological analysis was performed. KEGG pathway enrichment analysis and GO biological process enrichment analysis of the common targets were conducted using the Metascape database. Molecular docking and visualization were performed using AutoDockTools. **Results** A total of 10 active components of *R. palmatum* and 1 966 polycystic ovary syndrome-related disease targets were identified. Key active components included torachrysone, aloe-emodin, (-)-catechin, rhein, and eupatin, while critical targets included TNF, TP53, IL-1 β , and MYC. The therapeutic effects were primarily mediated through pathways such as p53, AGE-RAGE, β -catenin/IL-6, NOX2/JNK, and TGF- β 1/Smad3. Molecular

收稿日期: 2025-02-26

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2021JJ30493); 湖南省卫生健康委员会科研计划课题 (C202305016294); 湖南省教育厅科学研究项目 (23A0306); 湖南省自然科学基金资助项目 (2025JJ60625); 湖南省卫生健康委卫生科研课题 (W20243198); 湖南中医药大学校院联合基金重点项目 (2023XYLHJJ005)

作者简介: 张 艺, 从事中医妇科内分泌方向。E-mail: 18173797576@163.com

***通信作者:** 唐 丽, 医学博士, 主治医师, 主要从事中西医结合妇产科方向研究。E-mail: 1451962023@qq.com

docking confirmed strong binding affinities between the key active components of *R. palmatum* and the core disease targets.

Conclusion Using network pharmacology and molecular docking technology, it was found that *R. palmatum* may treat polycystic ovary syndrome through multiple targets and multiple pathways.

Key words: *Rheum palmatum*; polycystic ovary syndrome; network pharmacology; molecular docking; torachrysone; aloe-emodin; (-)-catechin; rhein; eupatin

多囊卵巢综合征是一种常见的妇科内分泌代谢紊乱疾病,其主要临床特征包括肥胖、痤疮、多毛、月经不规律、不孕、胰岛素抵抗、高雄激素血症及卵巢多囊样变化,中医上属于“月经不调”“不孕”等疾病^[1]。研究表明,我国育龄期女性多囊卵巢综合征患病率为 8.6%,青春期女性多囊卵巢综合征患病率为 10.26%^[2]。本病发病机制尚不明确,具有难治性、终身性、多发性、症状多样性等特点^[3],可能与先天遗传、生殖内分泌胰岛素抵抗、肠道菌群、微小 RNA、炎症因子等密切相关^[4],西医主要使用口服避孕药、抗雄激素药物等治疗^[5],但其有治疗周期长、药物不良反应大等缺点,患者不易接受。中医认为本病病机核心为虚实夹杂,以肾虚为本,瘀血、痰湿、气郁为标,中医根据月经周期进行个体化治疗,运用中医“治未病”思想对易感人群提前干预,具有临床疗效好、药物不良反应小等优势,弥补西医治疗上的缺陷与不足^[6],由于中药组方成分复杂,现代药理机制研究难度大,中医药治疗多囊卵巢综合征的研究受到限制。

大黄作为一种传统中药,是蓼科大黄属植物之干燥根茎,味苦而涩,性寒,归脾、胃、肝、心包及大肠经,其效用涵盖清热泻火、通便导滞、凉血解毒、活血祛瘀、利胆退黄等方面^[7]。《神农本草经》记载“大黄,主下瘀血,血闭寒热,破癥积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷”。长期临床观察及研究表明,临床较多应用大黄配伍及组方来治疗多囊卵巢综合征,杨永俊等^[8]研究发现大黄素可以改善多囊卵巢综合征大鼠的卵巢功能,使性激素水平保持平衡。网络药理学是药理学、生物信息学及系统网络分析技术相结合的新研究方法,能从分子水平上研究药物的有效成分、蛋白、基因与疾病的相关性^[9],预测大黄治疗多囊卵巢综合征的活性成分、核心靶点和作用机制,为今后进一步实验验证提供研究基础和思路,指导药物的开发和应用。本研究运用网络药理学和分子对接技术^[10]探讨大黄治疗多囊卵巢综合征的作用机制,以期为进一步开展实验研究和临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 筛选大黄的活性成分及靶点

采用 TCMS、TCMID、TCMIP 等数据库对大黄的活性成分进行系统检索,筛选条件设定为口服生物利用度(OB)≥30%以及药物相似性指数(DL)≥0.18^[11-12],在知网、万方、维普、PubMed 等数据库中查找相关文献,补充大黄的活性成分及其靶点,全面汇总了大黄的活性成分及其相应蛋白靶点的全面信息。借助 Unitprot 数据库,将目标物种限定为人类,并将所获得的蛋白靶点准确地转化为对应的基因名称,去除其他物种的基因及没有对应关系的蛋白靶点,从而获得大黄的活性成分及其作用靶点。

1.2 筛选多囊卵巢综合征靶点

在 GeneCards 数据库、DrugBank 资料库、OMIM 平台中以疾病的英文名称“polycystic ovarian syndrome”为关键词搜索,经去重处理后,归纳整理出多囊卵巢综合征的相关靶点信息。

1.3 筛选大黄和多囊卵巢综合征共同靶点

采用 Excel 2023 软件,将大黄的作用靶点和多囊卵巢综合征的作用靶点进行交集运算,以确定大黄治疗多囊卵巢综合征的潜在作用靶点,应用微信平台生成韦恩图进行可视化展示^[13]。

1.4 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络并进行拓扑分析

将大黄与多囊卵巢综合征共同的作用靶点导入 STRING 数据库中,物种选择人类,设置最低交互分数为 0.400,并隐藏未连接的节点,其余参数保持默认状态,从而构建靶点 PPI 网络。随后,将此 PPI 网络的 TSV 格式文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行拓扑结构分析,依据节点的 degree 值调整其颜色与尺寸,根据边的 degree 值调整其粗细与颜色,得出关键靶点的 PPI 网络。

1.5 京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析与基因本体(GO)富集分析

将大黄与多囊卵巢综合征的交集靶点上传至 Metascape 数据库,选择人作为物种,进行 KEGG 通路、GO 生物学富集分析,筛选标准为 $P < 0.01$,用微

生信网站生成 GO 富集柱状图及 KEGG 富集气泡图。

1.6 “药物-成分-靶点-通路”网络构建

将大黄活性成分及其作用靶点与最显著的通路映射到所得的交集靶点，并导入 Cytoscape 3.7.1 软件中绘制“大黄-成分-靶点-通路”网络图，运用软件工具分析和计算网络参数，如连接度、紧密度、介度等来体现活性成分、交集靶点寒热通路之间的交互作用关系。

1.7 分子对接验证

在 PPI 网络图中，确定核心靶点作为受体，同时选定活性成分作为配体，随后进行分子对接验证。首先从 PubChem 数据库获取大黄活性成分的 3D 结构文件，格式为 SDF，再借助 Open Babel GUI 工具准换其格式为 PDB。接着，在 Autodock Tools 软件中为这些成分加氢，并导出为 PDBQT 格式；同时，从 PDB 数据库中下载核心靶点蛋白文件，并利用

Pymol 软件移除其中的水分子和原有配体，之后导入 Autodock Tools 软件中加氢处理，最终导出为 PDBQT 格式。将准备好的受体大分子与配体小分子导入 Autodock Tools 软件，重复 3 次，计算其结合能。最终，使用 Pymol 软件生成大黄关键活性成分与核心靶点蛋白的对接模式图，进行可视化分析。

2 结果

2.1 大黄活性成分及作用靶点筛选

在 TCMSP 数据库中中共获得 10 个大黄的有效活性成分，具体包括决明内酯、芦荟大黄素、(-)-儿茶素、大黄酸、泽兰黄醇、胡萝卜苷、大黄素二葡萄糖苷、决明酮-8-O-β-D-葡萄糖苷、β-谷甾醇、大黄素-1-O-葡萄糖苷，见表 1。

将选定的 10 个活性成分逐一输入 TCMSP 数据库，进行各自的靶点预测分析，最终预测得到 69 个与大黄相关的成分靶点。

表 1 大黄活性成分信息
Table 1 Active ingredient information of *Rheum palmatum*

MOL 编号	成分名称	OB/%	DL	来源	序号
MOL002281	决明内酯 (toralactone)	46.46	0.24	大黄	DH1
MOL000471	芦荟大黄素 (aloe-emodin)	83.38	0.24	大黄	DH2
MOL000096	(-)-儿茶素[(-)-catechin]	49.68	0.24	大黄	DH3
MOL002268	大黄酸 (rhein)	47.07	0.28	大黄	DH4
MOL002235	泽兰黄醇 (eupatin)	50.80	0.41	大黄	DH5
MOL002259	胡萝卜苷 (physciondiglucoside)	41.65	0.63	大黄	DH6
MOL002297	大黄素二葡萄糖苷 (daucosterol_qt)	35.89	0.70	大黄	DH7
MOL002280	决明酮-8-O-β-D-葡萄糖苷[torachrysone-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside]	43.02	0.74	大黄	DH8
MOL000358	β-谷甾醇 (beta-sitosterol)	36.91	0.75	大黄	DH9
MOL002288	大黄素-1-O-葡萄糖苷 (emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside)	44.81	0.80	大黄	DH10

2.2 多囊卵巢综合征靶点筛选

通过查询 OMIM 数据库、GeneCards 数据库及 DrugBank 数据库，筛选出与多囊卵巢综合征相关的靶点，经过筛选并汇总去重后，得到 1 966 个与多囊卵巢综合征紧密相关的靶点。

2.3 大黄与多囊卵巢综合征共同作用靶点的筛选

共有 32 个靶点同时存在于大黄和多囊卵巢综合征的作用靶点中，这些靶点被视为大黄治疗多囊卵巢综合征的关键作用靶点，见图 1。

2.4 PPI 构建及拓扑分析

基于节点的 degree 值筛选出前 10 个核心靶点，

依次为肿瘤坏死因子 (TNF)、p53 肿瘤蛋白 (TP53)、白细胞介素-1B (IL-1B)、骨髓细胞瘤癌基因 (MYC)、Jun 原癌基因 (JUN)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、B 淋巴细胞瘤-2 蛋白 (Bcl2)、前列腺素内过氧化物酶 2 (PTGS2)、转化生长因子 β1 (TGFB1)、过氧化物酶体增值物活化受体 G (PPARG)，见图 2。节点的面积与颜色深浅反映了其 degree 值的高低，面积越大、颜色越深代表 degree 值越大；节点间连线的粗细与颜色深浅体现了相互作用强度的强弱，连线越粗、颜色越深表示相互作用强度越高。表明 TNF、TP53、IL1B 和 MYC 等靶点在 PPI 网络中发挥关键作用。

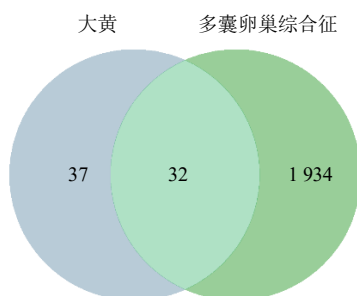


图 1 大黄与多囊卵巢综合征作用靶点的韦恩图
Fig. 1 Venn diagram of intersection targets between *Rheum palmatum* and polycystic ovary syndrome

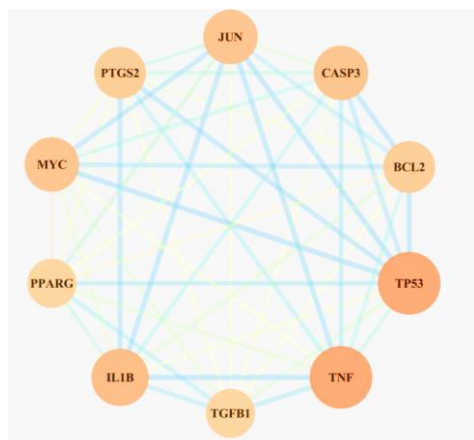


图 2 大黄-多囊卵巢综合征前 10 位作用靶点的 PPI 网络图
Fig. 2 PPI network of top 10 potential therapeutic targets for *R. palmatum* in polycystic ovary syndrome treatment

2.5 KEGG 富集分析与 GO 富集分析

KEGG 通路富集分析最终获得 106 条通路。根据基因数从高到低排序,选取排名前 20 的通路,并利用微生信在线工具生成 KEGG 富集分析的气泡图,见图 3。图中散点的面积反映了基因数值的大小,即面积越大表示涉及的基因数越多;散点的颜色则代表了显著性水平,由红色至绿色渐变,表示显著性由高到低。KEGG 富集分析的结果揭示了大黄在治疗多囊卵巢综合征时主要涉及的一系列通路,包括但不限于癌症信号通路、乙型肝炎、p53 信号通路、脂质代谢与动脉粥样硬化、晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、人类巨细胞病毒感染、人类免疫缺陷病毒、非酒精性脂肪性肝病、内分泌抵抗、沙门氏菌感染、弓形虫病、肺结核等。

对 32 个交集靶点进行 GO 富集分析,涵盖生物过程 (BP)、分子功能 (MF)、细胞组分 (CC),以

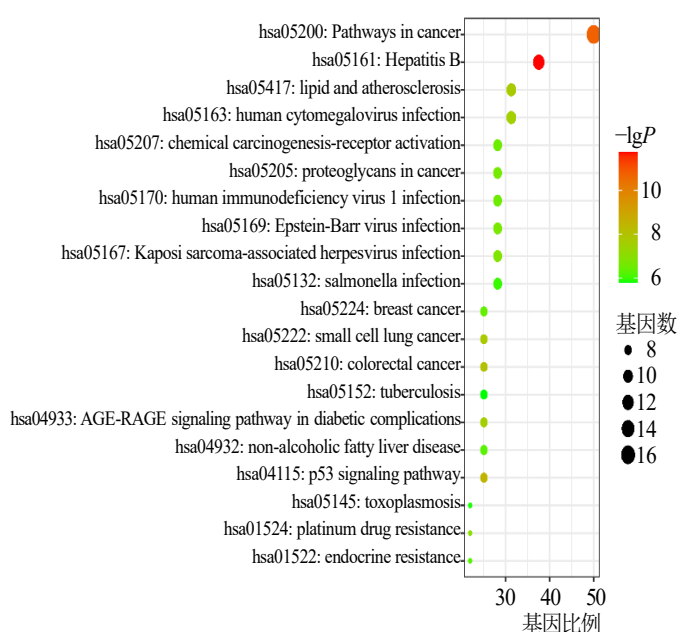


图 3 KEGG 富集分析气泡图

Fig. 3 Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis

$P < 0.01$ 作为筛选条件,结果得 694 个 BP 条目、51 个 MF 条目、23 个 CC 条目。将通路结果依据基因数进行降序排列,并筛选出排名前 10 的通路,用于绘制 GO 富集分析柱状图,见图 4。结果表明,主要包括基因表达的调节、对外界刺激的反应、细胞凋亡信号通路、有毒物质的反应、细胞核和核质、胞液、膜筏、相同蛋白结合、蛋白质同源二聚活性、转录因子结合等方面。

2.6 “大黄 - 成分 - 靶点 - 通路”网络构建

由“大黄 - 成分 - 靶点 - 通路”网络图 (图 5) 结果表明, CASP3、Bcl2、CASP8、TP53、JUN、TNF、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、MYC 及周期素依赖性激酶抑制因子 1A (CDKN1A) 等是该网络的关键靶点,与 2.4 项下中得出的前 10 个核心靶点存在大部分的重合。该网络揭示了大黄在治疗多囊卵巢综合征时,是通过多组分、多靶点以及多通路的方式发挥作用的。

2.7 分子对接

在大黄的活性成分中,芦荟大黄素、大黄酸和泽兰黄醇拥有较多靶点。选取这 3 种成分与 TP53 进行分子对接,其中大黄的这些活性成分作为配体,TP53 作为受体。研究结果显示,配体与受体分子对接时所需结合能越小,表明越容易结合,且形成的结构越稳定。当结合能低于 -5 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.2 \text{ J}$) 时,配体与受体展现出较好的结合能力;而当结合

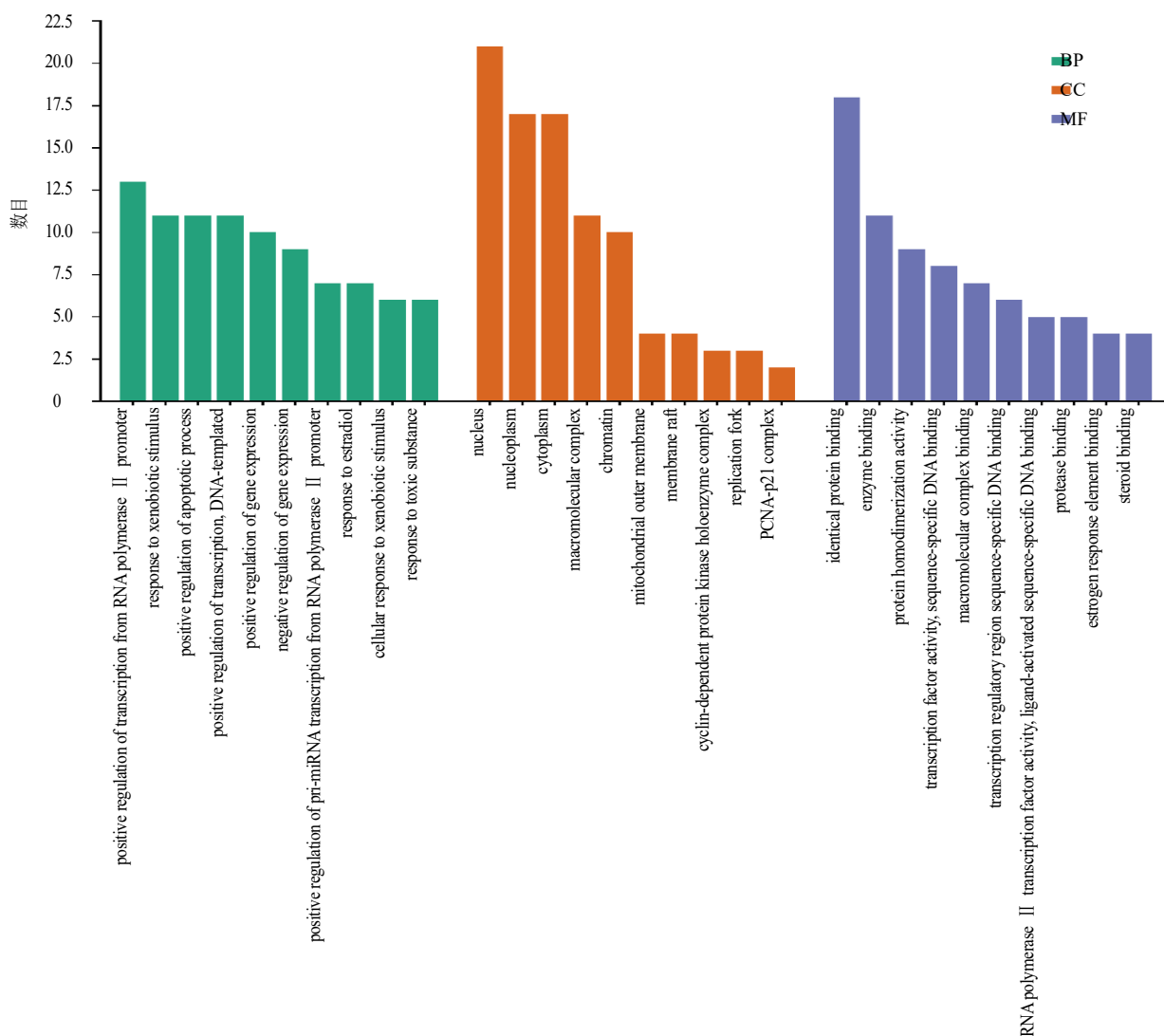
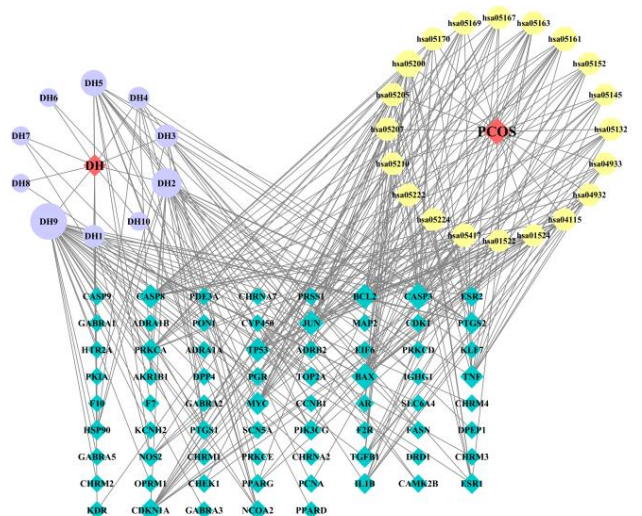


图 4 GO 富集分析柱状图

Fig. 4 Bar plot of GO enrichment analysis



能进一步降低至 -7 kcal/mol 以下时,则表明它们之间具有较强的结合能力^[14-15]。芦荟大黄素、大黄酸、

泽兰黄醇和 TP53 配对的结合能分别为 -7.2 、 -7.5 、 -7.4 kcal/mol ,均具有较好的结合能力,见图 6。

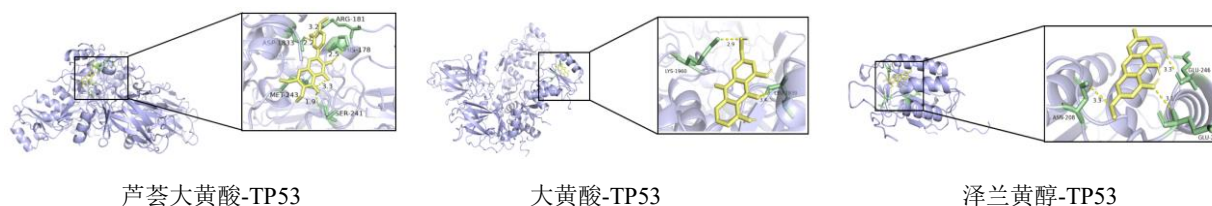


图 6 大黄关键化合物与核心靶蛋白分子对接可视化图

Fig. 6 Molecular docking visualization of key bioactive compounds from *R. palmatum* with core target proteins

3 讨论

本研究运用网络药理学手段,聚焦于大黄的活性成分,深入剖析其作用靶点、相关信号传导通路以及在治疗多囊卵巢综合征中的潜在作用机制。在此基础上,对活性成分与核心靶点进行了分子对接分析,并在 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的条件下,最终确定了 10 个活性成分以及大黄治疗多囊卵巢综合征的 32 个潜在疾病靶点。通过对活性成分与靶点的网络关系进行分析,结果显示靶点个数前 5 名的活性成分分别为 β -谷甾醇、芦荟大黄素、泽兰黄醇、(-)-儿茶素、决明内酯。

β -谷甾醇是一种源自植物的天然甾醇,广泛分布于植物的根、茎、叶、果实和种子中,对细胞膜的结构有影响,并参与膜相关的代谢过程,具有抗炎、抗氧化和调脂等功能^[16]。研究表明, β -谷甾醇可调节 TNF、IL 等炎症因子,减轻组织炎症水肿,改善微循环,从炎症水平来调节内分泌水平^[17-18]。芦荟大黄素常见于芦荟和大黄等中草药,具有抑制肿瘤、抗菌及通便的效果,还可清除体内自由基、调脂和减肥。研究表明,芦荟大黄素可以抑制炎症激活、抑制促炎因子产生、减少生物膜形成^[19-20]。多甲氧基类黄酮物质泽兰黄醇,源自蒿属植物,有抗炎和保护神经的作用^[21-22]。

核心 PPI 图揭示了多个与多囊卵巢综合征存在高度相关性的靶点基因,包括 TNF、TP53、IL-1B、MYC 等,大黄可能通过这些靶点基因治疗疾病。多囊卵巢综合征的易感性与 IL-1B 的等位基因及基因型有密切关系,而 TNF 的基因型和等位基因则被认为是危险因素^[23]。TNF 由内脏脂肪细胞和胰岛素抵抗介导分泌,能够诱导某些肿瘤细胞系的细胞死亡,在特定条件下,它可以促进细胞增殖和诱导细胞分化,在多囊卵巢综合征患者中,血清、卵巢和卵泡

液中 TNF- α 等细胞因子的水平显著升高,同时, Th1 细胞及 Th1/Th2 值也较高^[24-25]。IL-1B 是强效促炎因子,具有引起胰岛素抵抗的促炎特性,在炎症反应中起着关键作用,可能会影响颗粒细胞中的甾体生成,导致卵母细胞闭锁和抑制卵母细胞成熟^[26-27]。TP53 基因在在多种肿瘤类型中具有抑制肿瘤的作用,它通过促进 Bax 和 FAS 抗原的表达,或抑制 Bcl-2 的表达来引导细胞凋亡,在卵泡发育过程中,凋亡颗粒细胞的细胞核中 TP53 蛋白的表达水平较高,研究显示,多囊卵巢综合征患者中 TP53 水平显著下降^[28-29]。MYC 调节体细胞重新编程,控制胚胎干细胞的自我更新。研究显示,多囊卵巢综合征的一个重要特征是全身和卵巢氧化应激(OS)之间的不平衡,最近新发现的信号通路一激活激酶 2 (PAK2)/连环蛋白/c-Myc/丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 轴,可能影响抗氧化蛋白核因子红血细胞 2 相关因子(Nrf2)的表达,进而调节 OS,引发细胞凋亡和炎症反应^[30]。

KEGG 富集分析结果表明,大黄在治疗多囊卵巢综合征时,主要影响的通路包括 P53 癌症信号通路、AGE-RAGE 信号通路、脂质代谢与动脉粥样硬化信号通路、病毒感染等相关通路。P53 信号通路通过转录激活 P21 基因,抑制细胞周期相关蛋白的活性,上调凋亡基因表达,导致细胞周期停滞,抑制卵巢细胞的增殖,影响卵巢的正常生理功能^[31-32]。在卵巢组织, P53 明显升高,促进细胞凋亡和细胞周期停滞,增强糖代谢和胰岛素抵抗,导致卵泡细胞凋亡,影响卵泡正常发育和排卵^[33-34]。研究表明,多囊卵巢综合征的免疫调节机制通过 P53/AMPK 信号通路发挥作用,可双向调控卵巢颗粒细胞发生自噬,卵巢颗粒细胞自噬现象被过度激活,会导致卵泡发育不良,多囊卵巢综合

征发生^[34]。AGEs 是促炎分子,与细胞膜受体 RAGE 结合后会激发细胞内氧化应激和炎症状态^[35]。AGEs 干扰人颗粒细胞中葡萄糖的转运,还影响颗粒细胞中促黄体生成素受体和抗缪勒管激素受体的表达及其信号通路,影响卵巢功能和卵泡生长^[36]。多囊卵巢综合征具有高雄激素的特点,其通过激活内质网应激来增加卵巢中 RAGE 的表达和 AGEs 的积累^[37]。多囊卵巢综合征属于全身性慢性炎症性疾病,表现为血清或卵巢内 AGEs 水平升高以及促炎性 RAGE 在卵巢组织中的表达增加,AGEs 与 RAGE 结合,激活 NF- κ B,上调黏附分子和内皮素 1 等分子的基因表达,导致血管损伤和内皮功能障碍,激活氧化应激和炎症反应,导致卵巢功能紊乱、卵泡发育异常和代谢异常^[38-39]。胰岛素抵抗相关的脂质代谢异常与动脉粥样硬化是多囊卵巢综合征常见的代谢综合征。低密度脂蛋白增多会加速血管壁巨噬细胞中的胆固醇沉积,引起慢性炎症反应,同时高密度脂蛋白功能受损,减少胆固醇从血管壁向肝脏逆向转运,增加多囊卵巢综合征女性心血管疾病的风险^[40]。研究发现,颈总动脉内膜中层厚度是早期全身性动脉粥样硬化的有效替代标志物,其有多囊卵巢综合征患者中显著增加^[41]。脂联素是一种具有抗炎、抗动脉粥样硬化作用的脂肪因子,在多囊卵巢综合征中显著降低,通过上调 PPAR α 的表达可以改善多囊卵巢综合征患者脂质代谢和胰岛素的敏感性^[42]。病毒感染会激发自身免疫^[43]。多囊卵巢综合征存在高雄激素血症和胰岛素抵抗,内分泌免疫轴失衡导致免疫功能异常,并处于慢性炎症状态,高雄激素可表达病毒感染所必需的细胞共受体,介导免疫调节来驱动病毒感染,加剧多囊卵巢综合征内分泌紊乱和代谢异常^[44]。据研究,多囊卵巢综合征患者的腺病毒 36 阳性率显著升高,通过治疗腺病毒可以预防多囊卵巢综合征患者的肥胖^[45]。

GO 富集分析结果表明,大黄在治疗多囊卵巢综合征时,涉及条目主要包括基因表达的调控、细胞凋亡信号通路、对外界刺激的反应等方面。基因表达调控包括 DNA 甲基化和非编码 RNA 调控。DNA 甲基化参与激素调节、炎症途径以及脂质和葡萄糖代谢,多囊卵巢综合征的基因组整体甲基化程度降低^[46]。在多囊卵巢综合征患者的血浆、血清、卵泡液和颗粒细胞中,含有大量水平改变的非编码 RNA,可导致类固醇生成、脂肪细胞功能障碍、卵巢细胞增殖或凋亡^[47]。长非编码 RNA 在多囊卵巢

综合征患者的颗粒细胞中高表达,使整体 DNA 低甲基化,DNA 甲基转移酶 1 表达降低和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A 表达增加,抑制颗粒细胞增殖^[48]。多囊卵巢综合征患者 miRNA 高表达,与胰岛素调节的葡萄糖转运蛋白 GLUT-4 表达减少和全身胰岛素抵抗相关^[49]。细胞凋亡控制细胞群的稳态机制、免疫反应和清除受损细胞的防御机制^[50]。胰腺中磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路的低表达,导致胰岛素敏感性下降, β 细胞功能和质量降低,从而导致胰岛素抵抗;在多囊卵巢综合征中,PI3K/Akt/mTOR 通路被抑制,自噬被激活,导致颗粒细胞的凋亡和退化,从而引发卵泡闭锁^[51-52]。在多囊卵巢综合征患者的颗粒细胞中,miR-93-5p、NOX4、SFRP4、P2X7、p-Smad3、HB-EG 高水平表达。miR-93-5p 负向调节 NF- κ B 信号通路,促进颗粒细胞凋亡和铁死亡^[53]。NOX4 通过降低大鼠卵巢中 Bcl-2 水平,升高 Bax、cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 水平,诱导的大鼠卵巢细胞凋亡^[54]。SFRP4 通过核 β -catenin/IL-6 信号轴触发卵巢颗粒细胞雄激素过多和细胞凋亡^[55]。P2X7 通过 NOX2/JNK 信号传导参与颗粒细胞的炎症和凋亡^[56]。p-Smad3 通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路调节颗粒细胞凋亡,抑制多囊卵巢综合征卵巢卵泡的发育^[57]。HB-EG 通过促进 cAMP-PKA-JNK/ERK-Ca²⁺-FOXO1 途径,使雌激素分泌过多,诱导线粒体功能障碍和颗粒细胞凋亡^[58]。压力、光照变化等外界刺激和双酚 A、邻苯二甲酸酯等化学物质可通过影响 GnRH 神经元的活动,扰乱下丘脑-垂体-卵巢轴的功能,导致激素分泌失衡,增加多囊卵巢综合征的发病风险^[59]。Hippo 信号通路的失调与多囊卵巢综合征的卵巢结构异常密切相关,纤维化细胞外基质等外界刺激可以通过抑制 Hippo 信号通路,导致 YAP1 的过度激活,从而促进卵巢间质细胞的增殖和雄激素的过度分泌^[60]。

基于网络药理学和分子对接技术,本研究首次聚焦于大黄单体成分治疗多囊卵巢综合征的潜在机制研究。现有研究多为探讨大黄复方通过调控 PI3K/Akt、NF- κ B 等信号通路,治疗多囊卵巢综合征^[61]。大黄的关键活性成分,包括 β -谷甾醇、芦荟大黄素、泽兰黄醇等,可能通过与 TNF、TP53、IL1B、MYC 核心靶点的相互作用,调节 p53、AGE-RAGE、 β -catenin/IL-6、NOX2/JNK、TGF- β 1/Smad3 等信号通

路治疗多囊卵巢综合征。这些新发现的靶点通路为大黄治疗多囊卵巢综合征的进一步实验研究和临床应用提供了理论依据和新的思路。本研究存在一定局限性,数据库对疾病、靶点、通路的收集有限,未来研究应着重于验证这些预测结果,并探索大黄与其他中药配伍使用的协同效应,以期为多囊卵巢综合征的治疗提供更有效的中药治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Harsha Varma S, Tirupati S, Pradeep T S, *et al.* Insulin resistance and hyperandrogenemia independently predict nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1065-1069.
- [2] Ding R, Zhou H, Yan X, *et al.* Development and validation of a prediction model for depression in adolescents with polycystic ovary syndrome: A study protocol [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 984653.
- [3] Wang J, Wu D C, Guo H, *et al.* Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome [J]. *Life Sci*, 2019, 236: 116940.
- [4] 姚曼曼, 马丽亚, 张大伟, 等. 多囊卵巢综合征相关信号通路及其中医药调控研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(3): 301-312.
- [5] 刘冬, 黄薇. 2023 多囊卵巢综合征国际循证指南的解读与思考 [J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(2): 112-115.
- [6] 王钺佳, 邓志远, 曾诚. 基于“治未病”思想量化分析 PCOS 胰岛素抵抗治法规律 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 750-753.
- [7] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 139.
- [8] 杨永俊, 李铭, 曹丽幸, 等. 大黄素对多囊卵巢综合征大鼠卵巢功能及性激素水平的影响 [J]. 北京中医药, 2022, 41(7): 738-742.
- [9] 王文军, 丁一, 窦芳, 等. 分子对接在中药药效物质筛选及作用机制研究中的应用进展 [J]. 中国药师, 2018, 21(6): 1020-1023.
- [10] 宋辉, 黄晓倩, 孙向明, 等. 基于网络药理学、分子对接和动物实验探讨菟丝子醇提物抗乳腺癌作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4747-4758.
- [11] 张志腾, 史万忠, 元唯安, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨三七方治疗失眠症的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(2): 428-438.
- [12] 刘卉, 申琪. 基于网络药理学与分子对接研究麻黄-桂枝药对治疗变应性鼻炎的作用机制 [J]. 西部中医药, 2024, 37(4): 77-86.
- [13] Tang D D, Chen M J, Huang X H, *et al.* SRplot: A free online platform for data visualization and graphing [J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0294236.
- [14] 杨熹予, 杨舒然, 张晋源, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨青风藤治疗痛风性关节炎的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(5): 1155-1162.
- [15] 王伸盛, 张新中, 张岱男, 等. 基于网络药理学、分子对接技术及实验验证探讨新橙皮苷治疗创伤性脑损伤作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(4): 857-866.
- [16] Soleimanian Y, Goli S A H, Varshosaz J, *et al.* Propolis wax nanostructured lipid carrier for delivery of β sitosterol: Effect of formulation variables on physicochemical properties [J]. *Food Chem*, 2018, 260: 97-105.
- [17] Hah Y S, Lee W K, Lee S, *et al.* β -sitosterol attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy via regulating FoxO1-dependent signaling in C2C12 cell and mice model [J]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2894.
- [18] Zhang F, Liu Z Y, He X J, *et al.* β -Sitosterol-loaded solid lipid nanoparticles ameliorate complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: Involvement of NF- κ B and HO-1/Nrf-2 pathway [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1329-1341.
- [19] 张小妮, 陈由强, 陈建楠. 芦荟苷及其水解产物芦荟大黄素的研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2020, 31(2): 227-231.
- [20] Gao Z M, Sui J D, Fan R, *et al.* Emodin protects against acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting NLPR3 inflammasome activation via Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1971-1982.
- [21] Chou C H, Hsu K C, Lin T E, *et al.* Anti-inflammatory and tau phosphorylation-inhibitory effects of eupatin [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5652.
- [22] Rostamtabar M, Esmacilzadeh S, Tourani M, *et al.* Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(2): 824-838.
- [23] de Alencar J B, Alves H V, Elpidio L N, *et al.* Polymorphisms of cytokine genes and polycystic ovary syndrome: A review [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2016, 14(10): 468-474.
- [24] Dabravolski S A, Nikiforov N G, Eid A H, *et al.* Mitochondrial dysfunction and chronic inflammation in polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3923.
- [25] Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, *et al.* Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3789.
- [26] Chen H F, Shew J Y, Chao K H, *et al.* Luteinizing hormone up-regulates the expression of interleukin-1 beta mRNA in

- human granulosa-luteal cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2000, 43(3): 125-133.
- [27] Kuang H Y, Duan Y W, Li D, *et al.* The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0235404.
- [28] Kim J M, Yoon Y D, Tsang B K. Involvement of the Fas/Fas ligand system in p53-mediated granulosa cell apoptosis during follicular development and atresia [J]. *Endocrinology*, 1999, 140(5): 2307-2317.
- [29] Hou Y, Wang Y Q, Xu S M, *et al.* Bioinformatics identification of microRNAs involved in polycystic ovary syndrome based on microarray data [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 281-291.
- [30] Hui M, Hu S H, Ye L C, *et al.* PAK2/beta-catenin/ c-Myc/PKM2 signal transduction suppresses ovarian granulosa cell apoptosis in polycystic ovary syndrome [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 677: 54-62.
- [31] Yang L K, Ma W J, Wang X, *et al.* Apoptosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms and therapeutic implications [J]. *Life Sci*, 2025, 363: 123394.
- [32] Zanjirband M, Hodayi R, Safaeinejad Z, *et al.* Evaluation of the p53 pathway in polycystic ovarian syndrome pathogenesis and apoptosis enhancement in human granulosa cells through transcriptome data analysis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11648.
- [33] Tanaka T, Urata Y, Harada M, *et al.* Cellular senescence of granulosa cells in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Hum Reprod*, 2024, 30(5): gaac015.
- [34] 刘姣, 赵明阳, 梁弘, 等. 中药干预多囊卵巢综合征相关信号通路的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(8): 1432-1438.
- [35] Pertynska-Marczewska M, Diamanti-Kandarakis E, Zhang J, *et al.* Advanced glycation end products: A link between metabolic and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome? [J]. *Metabolism*, 2015, 64(11): 1564-1573.
- [36] Diamanti-Kandarakis E, Chatzigeorgiou A, Papageorgiou E, *et al.* Advanced glycation end-products and insulin signaling in granulosa cells [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2016, 241(13): 1438-1445.
- [37] Azhary J M K, Harada M, Kunitomi C, *et al.* Androgens increase accumulation of advanced glycation end products in granulosa cells by activating ER stress in PCOS [J]. *Endocrinology*, 2020, 161(2): bqaa015.
- [38] Tatone C, Di Emidio G, Placidi M, *et al.* AGEs-related dysfunctions in PCOS: Evidence from animal and clinical research [J]. *J Endocrinol*, 2021, 251(2): R1-R9.
- [39] Fleming T H, Humpert P M, Nawroth P P, *et al.* Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process: A mini-review [J]. *Gerontology*, 2011, 57(5): 435-443.
- [40] Roe A, Hillman J, Butts S, *et al.* Decreased cholesterol efflux capacity and atherogenic lipid profile in young women with PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): E841-E847.
- [41] Jabbour R, Ott J, Eppel W, *et al.* Carotid intima-media thickness in polycystic ovary syndrome and its association with hormone and lipid profiles [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0232299.
- [42] Wang J, Yang W, Liu J, *et al.* Adiponectin improves endometrial receptivity in rats with polycystic ovary syndrome by upregulating the PPAR α /HOXA10 pathway [J]. *J South Med Univ*, 2024, 44(2): 298-307.
- [43] Getts D R, Chastain E M L, Terry R L, *et al.* Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity [J]. *Immunol Rev*, 2013, 255(1): 197-209.
- [44] Morgante G, Troia L, De Leo V. Coronavirus Disease 2019 (SARS-CoV-2) and polycystic ovarian disease: Is there a higher risk for these women? [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 205: 105770.
- [45] Cakmakliogullari E K, Eroglu S. Adenovirus-36 infection and obesity: a case control study of Turkish women with polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(1): 415-418.
- [46] Rawat K, Sandhu A, Gautam V, *et al.* Role of genomic DNA methylation in PCOS pathogenesis: A systematic review and meta-analysis involving case-controlled clinical studies [J]. *Mol Hum Reprod*, 2022, 28(8): gaac024.
- [47] Mu L S, Sun X T, Tu M X, *et al.* Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 10.
- [48] Geng X Y, Zhao J, Huang J Y, *et al.* Lnc-MAP3K13-7: 1 inhibits ovarian GC proliferation in PCOS via DNMT1 downregulation-mediated CDKN1A promoter hypomethylation [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 1279-1293.
- [49] Chen Y H, Heneidi S, Lee J M, *et al.* miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2278-2286.
- [50] Kashyap D, Garg V K, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2021, 125: 73-120.
- [51] Abuelezz N Z, Shabana M E, Abdel-Mageed H M, *et al.* Nanocurcumin alleviates insulin resistance and pancreatic

- deficits in polycystic ovary syndrome rats: Insights on PI3K/Akt/mTOR and TNF- α modulations [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 118003.
- [52] Choi J, Jo M, Lee E, *et al.* AKT is involved in granulosa cell autophagy regulation via mTOR signaling during rat follicular development and atresia [J]. *Reproduction*, 2013, 147(1): 73-80.
- [53] Tan W, Dai F F, Yang D Y, *et al.* miR-93-5p promotes granulosa cell apoptosis and ferroptosis by the NF- κ B signaling pathway in polycystic ovary syndrome [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967151.
- [54] Li Y, Xu J, Li L X, *et al.* Inhibition of Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 attenuates cell apoptosis and oxidative stress in a rat model of polycystic ovary syndrome through the activation of Nrf-2/HO-1 signaling pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 550: 111645.
- [55] Wang J X, Gui R L, Li Y, *et al.* SFRP4 contributes to insulin resistance-induced polycystic ovary syndrome by triggering ovarian granulosa cell hyperandrogenism and apoptosis through the nuclear β -catenin/IL-6 signaling axis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(7): 119822.
- [56] Shen C, Jiang Y M, Lin J, *et al.* Purinergic receptor P2X7 activates NOX2/JNK signaling to participate in granulosa cell inflammation and apoptosis in polycystic ovary syndrome [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2023, 55(4): 313-322.
- [57] Shen H R, Wang Y. Activation of TGF- β 1/Smad3 signaling pathway inhibits the development of ovarian follicle in polycystic ovary syndrome by promoting apoptosis of granulosa cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11976-11985.
- [58] Huang J C, Duan C C, Jin S, *et al.* HB-EGF induces mitochondrial dysfunction via estrogen hypersecretion in granulosa cells dependent on cAMP-PKA-JNK/ERK-Ca²⁺-FOXO1 pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2047-2059.
- [59] Witchel S F, Oberfield S E, Peña A S. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(8): 1545-1573.
- [60] Wang K X, Li Y H. Signaling pathways and targeted therapeutic strategies for polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1191759.
- [61] 张逸, 陈萍, 吴悦靓, 等. 中药调控 NF- κ B 信号通路改善多囊卵巢综合征的研究进展 [J]. *中国药房*, 2024, 35(17): 2181-2187.

[责任编辑 金玉洁]