

· 综 述 ·

小檗碱对多囊卵巢综合征作用机制的研究进展

常 惠^{1,2} 朱梦一¹ 付 新¹ 沈文娟² 张跃辉² 韩延华¹ 吴效科²

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种复杂的内分泌紊乱异质性疾病^[1], 以高雄激素血症、无排卵或稀发排卵、卵巢多囊样改变为主要表现, 可引起多种代谢和生殖异常, 包括糖耐量受损、糖尿病、脂肪肝变性、高血压病等疾病^[2]。一般认为 PCOS 的发生与卵巢和 (或) 肾上腺雄激素分泌过多、卵泡生成障碍、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 以及神经内分泌轴功能障碍有关^[3]。小檗碱是一种异喹啉生物碱, 是中药黄连的主要活性成分^[4], 目前研究认为小檗碱对 PCOS 的治疗作用主要体现在调控相关糖、脂代谢和甾体激素分泌。笔者将对小檗碱改善糖、脂代谢, 调节激素水平, 抗炎抗氧化及减少远期并发症相关作用机制进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

1 小檗碱改善糖代谢异常的机制

IR 在 PCOS 患者中普遍存在, 且患者较健康女性更早出现葡萄糖耐量受损, 患 2 型糖尿病的发生风险更高^[5]。有研究发现, 小檗碱联合地屈孕酮可改善 PCOS 患者的 IR, 口服小檗碱联合地屈孕酮治疗 3 个月后, 患者胰岛素抵抗指数 (HOMA insulin resistance index, HOMA-IR) 明显改善^[6]; 单独使用小檗碱治疗即可降低患者腰臀比, 对比治疗前后以及不同治疗方案的糖代谢相关指标可发现, 小檗碱可一定程度上改善糖代谢, 主要机制是小檗碱可以增加胰岛素敏感性, 其增敏效果与二甲双胍类似^[7], 与单纯使用二甲双胍比较, 二者联合使用效果更好, 提示小檗碱调节糖代谢的机制可能还存在不同于二甲双胍的路径^[8]。

1.1 调节糖代谢相关信号通路

腺苷酸活化蛋白激酶 (adenine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 在糖代谢过程中起到重要作用^[9]。AMPK 的激活与其磷酸化密切相关, Cheng Z 等^[10]实验中发现小檗碱对 AMPK 和 p38MAPK 具有较强的磷酸化作用, 且对葡萄糖摄取的促进作用可被 AMPK 抑制剂和 p38MAPK 磷酸化抑制剂抑制, 进一步说明小檗碱通过激活 AMPK 促进葡萄糖摄取。动物实验也发现, 小檗碱可以明显降低 KKAY 小鼠空腹血糖、空腹胰岛素和 HOMA-IR, 并提高 L6 肌管中 AMPK 的活性^[11,12]。AMPK 的激活可通过提高 ATP/AMP 来实现, 研究显示小檗碱可增加这一比值激活 AMPK, 从而促进葡萄糖摄取, 调节糖代谢^[13]。此外, Turner N 等^[14]实验中还发现小檗碱对 L6 肌管和肌肉线粒体的呼吸有剂量依赖性抑制作用, 作用效果与二甲双胍和罗格列酮相似, 推测呼吸链复合物 I 可能是小檗碱通过 AMPK 途径增强胰岛素敏感性的作用靶点。

1.2 影响糖代谢过程相关基因表达

PCOS 患者普遍存在 IR, 即机体外周组织对胰岛素敏感性下降, 引起血中胰岛素代偿性升高, 即出现高胰岛素血症, 因此血中胰岛素水平降低可以缓解 IR^[15]。有研究显示 IR 状态下, 葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, Glut4) 的表达下降 73.8%^[16]。一项实验发现, 随着小檗碱作用时间和剂量增加, 可以观察到 L6 大鼠骨骼肌细胞胰岛素受体 (insulin receptor, InR)、人肝细胞 InR mRNA 以及蛋白质的表达均增加^[17]。李慕白等^[18]在研究中观察到 PCOS 患者口服妈富隆联合小檗碱 3 个月后, 子宫内膜组织中 InR 和 Glut4 表达较单纯口服妈富隆组显著增加。InR 和 Glut4 在胰岛素转运的过程中具有重要作用, 小檗碱通过增强 InR 以及 Glut4 蛋白的表达, 帮助胰岛素转运, 引起细胞消耗葡萄糖增加, 从而改善 IR。进一步研究发现, 使用小剂量干扰性 RNA 抑制 InR 基因表达或阻断磷酸肌醇-3-激酶 (phosphoinositol-3-kinase, PI3K) 时, 小檗碱的增敏作用明显减弱, 说明小檗碱可能通过蛋白激酶 C (protein kinase C,

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (No. 82004404, No. 81803945); 国家博士后基金资助项目 (No. 2018M641886); 黑龙江省中医药科研课题 (No. ZHY18-037); 黑龙江省自然科学基金优秀青年项目 (No. YQ2020H031)

作者单位: 1. 黑龙江中医药大学药学院 (哈尔滨 150040); 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科 (哈尔滨 150040)

通讯作者: 吴效科, Tel: 0541-82119168, E-mail: xiaokewu2002@vip.sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210220. 065

PKC) 依赖的启动子激活诱导 *InR* 基因表达, 达到改善 IR 的效果。此外, Lee YS 等^[12] 还观察到小檗碱也可通过非 PI3K 依赖的方式增加 Glut4 在 L6 细胞中的易位, 促进胰岛素转运。

一项研究发现, 小檗碱亦可提高淋巴结转移基因 64 (metastatic lymph node 64, MLN64) mRNA 的表达, 改善妊娠结局^[19]。MLN64 是一种类固醇生成急性调节蛋白的类蛋白, 与孕酮关系密切。妊娠早期孕酮由黄体生成, 之后由胎盘产生。黄体中孕酮生成依赖类固醇生成急性调节蛋白, 但在胎盘中急性调节蛋白并不表达, 而需要类蛋白 MLN64 来帮助孕酮生成。马毅等^[20] 观察到, 处于糖代谢异常状态的细胞其 MLN64 mRNA 表达较正常细胞约下降 1/3, 小檗碱对于 MLN64 mRNA 的表达具有一定的上调作用, 这可能也是小檗碱改善糖代谢的一种作用机制。

1.3 调节肠道菌群改善糖代谢

黄连, 性寒味苦, 清热燥湿、泻火解毒, 临床常用来治疗细菌性腹泻, 小檗碱是黄连的主要活性成分。研究发现肠道菌群的改变与机体的胰岛素敏感性存在一定的相关性^[21], Lindheim L 等^[22] 对 24 例 PCOS 患者与 19 名健康女性的粪便样本进行 16S rRNA 基因扩增测序后发现, PCOS 患者肠道菌群的多样性较低。而另一项实验研究中发现, 增加肠道菌群中有益菌数量可以改善 HOMA-IR^[23], 可能是通过肠道菌群将一些不能被胃肠道直接吸收的物质转化为可吸收的物质, 从而影响机体的能量代谢^[24]。小檗碱可调整肠道菌群环境, 增加双歧杆菌数量, 减少大肠埃希菌, 这可能是小檗碱改善糖代谢的重要途径之一^[25]。Yadav H 等^[26] 给高果糖诱导的糖尿病大鼠提供富含嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌的饮食后, 大鼠葡萄糖耐受受损、高血糖、高胰岛素血症、血脂异常及氧化应激的发生均得到改善, 且糖尿病及其并发症的发生下降, 说明菌群对机体的糖代谢具有一定作用。此外, 小檗碱还可以通过增加肠道内产丁酸菌的数量, 调整机体能量代谢, 降低循环中高血糖水平^[27]。

2 小檗碱对脂代谢异常的治疗机制

脂代谢异常是 PCOS 患者常见的一种代谢异常, PCOS 患者中血脂异常的患病率约为 70%^[28], 小檗碱对胆固醇代谢以及体内平衡调节具有明显作用。

2.1 经信号通路改善脂代谢

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) γ 是 PPAR 的一种亚型, 对于脂肪的储存、释放具有调控作用, 对脂肪细胞分化的早期具有正向调节作用^[29]。而小

檗碱可以作用于脂肪细胞, 降低 PPAR- γ 的表达。研究发现 IR 状态下卵泡膜细胞 PPAR- γ 的表达上升 45.4%, 小檗碱干预可明显降低 PPAR- γ 的表达^[16], 在小鼠体内的实验中同样也发现了小檗碱可以下调 PPAR- γ 的表达^[11]。何琦等^[29] 对小檗碱处理后高脂兔模型的血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 进行分析, 发现经小檗碱处理后, 血清 TC、TG 以及 LDL-C 均下降, 且在低剂量组中更为明显。进一步利用实时荧光定量 PCR 法对脂肪组织中 PPAR- γ 、INSIG-2 基因表达进行检测, 结果发现 PPAR- γ mRNA 表达明显降低, INSIG-2 mRNA 的表达上升。Li GS 研究^[30] 发现小檗碱治疗后的 2 型糖尿病小鼠内脏白色脂肪组织中的肝 X 受体 (liver X receptors, LXRs) 和 PPAR 的表达明显增加, 固醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding proteins, SREBPs) 下降。提示小檗碱可能通过上调 PPAR、LXRs 的表达和下调 SREBPs 的表达, 参与调节机体脂代谢过程。

2.2 影响基因表达改善脂代谢

小檗碱还可以调节早期生长因子 -1 (early growth response gene 1, EGR1), 这可能是小檗碱改善脂代谢的另一重要机制。Li CH 等^[31] 以永生肝细胞为模型, 观察小檗碱处理后肝细胞整体 miRNA 表达, 发现小檗碱可上调肝细胞 miRNA-373 表达, 基因表达微阵列显示小檗碱通过上调早期 EGR1 的表达, 从而激活 miRNA-373。EGR1 是脂肪细胞能量储存的重要调节因子, 参与 FOXC2-cAMP-PKA 信号通路^[32]。MiRNA-373 表达上调可降低其靶基因 AKT/PKB1 mRNA 水平, 抑制肝细胞脂肪变性中十分重要信号通路 AKT-mTOR-S6K 信号通路。因此, 上调 EGR1 表达也可能是小檗碱调节脂代谢的一条途径。

3 抗炎及抗氧化机制

小檗碱具有抗炎作用。最新研究发现 PCOS 是一种低度炎症反应, 并且存在氧化应激, 炎症和氧化应激参与 PCOS 病理过程, 并对患者的生殖功能以及心血管系统并发症的发生有影响^[33]。小檗碱对 PCOS 的治疗作用在抗炎抗氧化方面亦有一定作用。一项 PCOS 与健康女性的对照试验中, 发现 PCOS 患者无论肥胖与否, 均存在氧化应激和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 升高^[34]。Cheng W 等^[35] 研究发现小檗碱可阻碍脂多糖 (lipopolysaccharide,

LPS) 诱导巨噬细胞迁移, 同时抑制 LPS 激活的巨噬细胞中 Src 基因的活化; Src 的表达和活性可能是小檗碱抑制 LPS 介导的巨噬细胞运动的主要靶点。Feng M 等^[36] 在动脉粥样硬化模型小鼠实验中发现, 采用小檗碱和 8-十六烷基小檗碱干预 12 周后, 两种干预方式均可明显缩小动脉粥样硬化斑块面积, 降低 ApoE^{-/-} 小鼠的炎症及氧化标志物, 且血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平下降, 核转录因子 NF- κ B p65、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、IL-6 mRNA 水平下降, 其抗炎、抗氧化作用可能与 NF- κ B 向细胞核移位的抑制有关。Li WH 等研究^[37] 证实小檗碱可通过抑制 NF- κ B 和 p38 活性进而抑制由 IL-33 介导的肥大细胞中的炎症反应, 并对降低 IL-33 和 IgE 活化肥大细胞的联合效应, 同时减少细胞因子的产生。Pei CZ 等发现^[38], 小檗碱可以抑制炎症调节因子半乳糖凝集素-3 表达以及巨噬细胞活化, 从而发挥抗炎作用。小檗碱可以通过激活 AMPK 磷酸化, 抑制磷酸化 NF- κ B p65 核移位, 抑制半乳糖凝集素-3 表达、降低巨噬细胞活化, 实现抗炎作用。

4 改善高雄激素血症机制

雄激素水平增高是 PCOS 的主要临床表现之一。PCOS 中 IR 可能影响卵巢卵泡细胞分泌过多的雄激素, 产生高雄激素血症^[39], 过高的雄激素又可以加重 IR。而小檗碱在降低 IR 的同时, 还可以降低雄激素水平, 这一过程可能是通过影响雄激素合成的关键酶 CYP17 的表达实现的。实验发现小檗碱可以降低 CYP17 mRNA 的表达, 抑制卵泡膜细胞雄激素的分泌, 改善 PCOS 患者高雄激素状态^[16]。与常规使用地屈孕酮患者比较, PCOS 患者进行小檗碱治疗后, 血清硫酸脱氢表雄酮、雄激素下降较明显^[6]。与二甲双胍比较, 小檗碱在降低睾酮方面效果更明显^[8]。小檗碱可以降低雄激素产生的限速酶 StAR 蛋白表达, 主要表现在降低 StAR 蛋白的密度^[40]。StAR 蛋白对雄激素的产生有限速作用, 小檗碱可能通过减低 StAR 蛋白密度减少雄激素生成, 由此改善 PCOS 患者高雄状态^[41]。此外, 还有研究发现小檗碱降低高雄激素血症的发生可能与其对肠道菌群的调节作用存在一定的关联性^[42]。

5 对 PCOS 子宫内膜癌远期并发症的作用机制

研究显示, PCOS 女性子宫内膜癌的发生率增加^[43]。雌激素对子宫内膜长期刺激与子宫内膜病变关系密切, PCOS 伴子宫内膜癌变的患者胰岛素信

号通路中的 3 项关键基因 IGF1、IGFBP1 和 PTEN 的表达较对照组上调, 这可能是胰岛素信号通路的关键基因参与了 PCOS 子宫内膜癌变发生^[44]。刘逸超等^[45] 研究发现, 小檗碱可降低 ER α 、Kras、PTEN mRNA 表达, 提示小檗碱对于预防以及治疗 PCOS 远期并发症子宫内膜癌具有一定作用。此外, 小檗碱还可以通过 miR-101/COX-2/PGE₂ 信号通路抑制子宫内膜肿瘤的生长和转移, 提示小檗碱可能成为子宫内膜癌的抗癌药物^[46]。另有研究发现在子宫内膜以及子宫内膜癌组织中, 脂解激活脂蛋白受体表达下降, 且与恶性程度呈负向联系, 实验中证实小檗碱可诱导脂解激活脂蛋白受体表达增加, 发挥抗癌作用, 且呈剂量依赖性^[47]。

综上, 小檗碱可以通过调节 AMPK、MAPK、PPAR 等信号通路, 影响相关基因及蛋白的表达, 并且通过调节肠道菌群, 改善 PCOS 伴随的 IR、糖耐量受损, 脂代谢异常, 降低高雄激素血症, 且可以通过抗炎抗氧化发挥治疗作用。同时, 对 PCOS 远期并发症子宫内膜癌具有一定预防作用。

参 考 文 献

- [1] Franks S, Webber LJ, Goh M, et al. Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93 (9): 3396-3402.
- [2] Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome--a reappraisal[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4 (5): 272-83.
- [3] Crespo RP, Bachega TASS, Mendonça BB, et al. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62 (3): 352-361.
- [4] Huang ZJ, Zeng Y, Lan P, et al. Advances in structural modifications and biological activities of berberine: an active compound in traditional Chinese medicine[J]. Mini Rev Med Chem, 2011, 11 (3): 1122-1129.
- [5] Gholinezhad M, Gholisorkhtabamiri M, Esmaeilzadeh S, et al. Resistance and adverse metabolic profile in overweight/obese and normal weight of young women with polycystic ovary syndrome[J]. Caspian J Intern Med, 2018, 9 (3): 260-267.

- [6] 李慕白, 高敬书, 寇丽辉, 等. 小檗碱对胰岛素抵抗多囊卵巢综合征患者激素水平的调节作用 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (11): 1718-1720.
- [7] Wei W, Zhao HM, Wang AL, et al. A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166 (11): 99-105.
- [8] 马玉琨, 杨军光, 隋明, 等. 小檗碱治疗多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗疗效研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27 (9): 684-687.
- [9] 林志健, 张冰, 刘小青. AMPK-ACC 信号通路及相关代谢疾病的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21 (5): 474-477.
- [10] Cheng Z, Pang T, Gu M, et al. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760 (11): 1682-1689.
- [11] 张茜, 肖新华, 王彤, 等. 黄连素降糖调脂机制的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19 (1): 29-33.
- [12] Lee YS, Kim WS, Kim KH, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (8): 2256-2264.
- [13] Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C, et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation [J]. *Cell Metab*, 2010, 11 (6): 554-565.
- [14] Turner N, Li JY, Gosby A, et al. Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (5): 1414-1418.
- [15] 张磊, 王培伟, 李琳. 小檗碱治疗多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的机制 [J]. 广东医学, 2013, 34 (1): 11-13.
- [16] Zhao L, Li W, Han FJ, et al. Berberine reduces insulin resistance induced by dexamethasone in theca cells *in vitro* [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95 (1): 461-463.
- [17] Kong WJ, Zhang H, Song DQ, et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression [J]. *Metab Clin Exp*, 2009, 58 (1): 109-119.
- [18] 李慕白, 刘畅, 匡洪影, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征患者子宫内膜胰岛素信号分子的调节作用 [J]. 中医药学报, 2016, 44 (2): 30-32.
- [19] Strauss JF, Christenson LK, Devoto L, et al. Providing progesterone for pregnancy: control of cholesterol flux to the side-chain cleavage system [J]. *J Reprod Fertil Suppl*, 2000, 55: 3-12.
- [20] 马毅, 吴效科, 侯丽辉, 等. 小檗碱和薯蓣皂甙对糖代谢障碍滋养细胞 MLN64 mRNA 表达及胎盘激素分泌的影响 [J]. 中国全科医学, 2009, 12 (18): 1677-1680.
- [21] Vrieze A, Van NE, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4): 913-196.
- [22] Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0168390.
- [23] Tong XL, Xu J, Lian FM, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial [J]. *mBio*, 2018, 9 (3): e02392-17.
- [24] Cani PD, Delzenne NM, Amar J, et al. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding [J]. *Pathol Biol*, 2008, 56 (5): 305-309.
- [25] Liu D, Zhang Y, Liu YH, et al. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabet*, 2018, 126 (8): 513-520.
- [26] Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats [J]. *Nutrition*, 2007, 23 (1): 62-68.
- [27] Wang Y, Shou JW, Li XY, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. *Metabolism*, 2017, 70: 72-84.

- [28] Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Am J Med*, 2001, 111 (8): 607–613.
- [29] 何琦, 金磊, 周岐新, 等. 小檗碱对高脂兔模型脂代谢及脂肪 PPAR γ 、INSIG-2 基因表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30 (12): 1677–1679.
- [30] Li GS, Liu XH, Zhu H, et al. Berberine-improved visceral white adipose tissue insulin resistance associated with altered sterol regulatory element-binding proteins, liver X receptors, and peroxisome proliferator-activated receptors transcriptional programs in diabetic hamsters[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34 (5): 644–654.
- [31] Li CH, Tang SC, Wong CH, et al. Berberine induces miR-373 expression in hepatocytes to inactivate hepatic steatosis associated AKT-S6 kinase pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 825: 107–118.
- [32] Zhang JF, Zhang Y, Sun TW, et al. Dietary obesity-induced Egr-1 in adipocytes facilitates energy storage via suppression of FOXC2[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1476.
- [33] Kazemi A, Soltani S, Ghorabi S, et al. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39 (3): 789–819.
- [34] Bannigida DM, Shivananda NB, Vijayaraghavan R, et al. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2018, 126 (2): 183–186.
- [35] Cheng W, Ying CM, Wei JY, et al. Berberine reduces Toll-like receptor-mediated macrophage migration by suppression of Src enhancement[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 757: 1–10.
- [36] Feng M, Zou ZY, Zhou X, et al. Comparative effect of berberine and its derivative 8-cetylberberine on attenuating atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 43: 195–202.
- [37] Li WH, Yin N, Tao WT, et al. Berberine suppresses IL-33-induced inflammatory responses in mast cells by inactivating NF- κ B and p38 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 66: 82–90.
- [38] Pei CZ, Zhang Y, Wang P, et al. Berberine alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage activation by downregulating galectin-3 via the NF- κ B and AMPK signaling pathways[J]. *Phytother Res*, 2019, 33 (2): 294–308.
- [39] Qu JW, Wang Y, Wu XK, et al. Insulin resistance directly contributes to androgenic potential within ovarian theca cells[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91 (5): 1990–1997.
- [40] 郑慧颖, 李庆端, 蔡雪红, 等. 黄连素对多囊卵巢综合征大鼠高雄激素状态及 StAR 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32 (9): 4230–4234.
- [41] Wang XT, Pan LL, Zou Z, et al. Hypoxia reduces testosterone synthesis in mouse Leydig cells by inhibiting NRF1-activated StAR expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (10): 16401–16413.
- [42] Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (4): 1502–1511.
- [43] Haoula Z, Salman M, Atiomo W, et al. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27 (5): 1327–1331.
- [44] Shafiee MN, Seedhouse C, Mongan N, et al. Up-regulation of genes involved in the insulin signalling pathway (IGF1, PTEN and IGF1R) in the endometrium may link polycystic ovarian syndrome and endometrial cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 424: 94–101.
- [45] 刘逸超, 付杨, 郭滢, 等. 小檗碱对 PCOS 模型大鼠子宫内膜的影响[J]. *中医药信息*, 2017, 34 (5): 16–19.
- [46] Wang Y, Zhang S. Berberine suppresses growth and metastasis of endometrial cancer cells via miR-101/COX-2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1287–1293.
- [47] Shimada H, Satohisa S, Kohno T, et al. The roles of tricellular tight junction protein lipolysis-stimulated lipoprotein receptor in malignancy of human endometrial cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (19): 27735–27752.

(收稿: 2018-12-21 在线: 2021-05-25)

责任编辑: 汤 静