

· 综 述 ·

姜黄素对多囊卵巢综合征作用机制研究进展

沈文娟¹ 林润州² 张宗渝² 杨葳蕤² 潘瑜佳² 张跃辉¹ 吴效科¹ 张 杨¹

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种女性多发的内分泌异常疾病, 发病率为 6%~10%, 其病因尚不清楚^[1]。PCOS 患者在临床上的主要表现为高雄激素血症、卵巢多囊样改变、稀发排卵或无排卵^[2], 同时伴有多种内分泌及机体代谢异常, 包括糖耐量受损、胰岛素抵抗、肥胖等^[3]。姜黄素是一种多酚类化合物, 味微苦, 不溶于水^[4]。有研究报道, 姜黄素可改善 PCOS 患者体内糖代谢异常、减轻胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、抗炎及抗氧化、降低血管内皮生长、改善脂代谢异常症状、减轻体重、改善高雄激素血症、维持健康肠道菌群^[5, 6]。笔者拟就近年姜黄素对 PCOS 作用机制的研究进展进行综述如下。

1 改善糖代谢

IR 和高胰岛素血症是 PCOS 患者常见症状。约 50%~70% 的 PCOS 患者伴有 IR^[7], 同时 PCOS 患者多数出现糖耐量受损并患有 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 与同龄健康同性相比, PCOS 患者患 T2DM 风险更高^[8]。动物研究发现, 姜黄素对 T2DM 具有降糖作用, 姜黄素 (200 mg/kg) 0.5 mL 灌胃 14 天后, PCOS 大鼠胰岛素抵抗指数 (HOMA insulin resistance index, HOMA-IR) 明显改善; 实验中单独使用姜黄素治疗即可改善 PCOS 大鼠高胰岛素血症, 比较治疗前后以及不同治疗方案的糖代谢相关指标发现, 姜黄素可一定程度上改善糖代谢, 主要机制是姜黄素可以增加胰岛素敏感性^[9]。吴锦林等^[10] 研究发现, 姜黄素联合二甲双胍能进一步改善胰岛素敏感性。

1.1 抑制糖代谢相关基因活性 在糖代谢过程中 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11 β -HSD1) 发挥着重要作用。11 β -HSD1 是一种低亲和力、还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 依赖的微粒体酶, 主要在脂肪、骨骼肌、胰腺和肝脏中表达, 在人体内可以催化无活性的 17- α -11 脱氢皮质酮转化为有活性的皮质醇, 从而调节人体内循环中糖皮质激素水平来发挥生理作用^[11]。孙红爽等^[11] 研究证明, 通过对 11 β -HSD1 的抑制能够改善胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能, 可作为 PCOS 患者伴有 IR 的治疗靶点。亦有研究发现, 姜黄素对 11 β -HSD1 具有抑制作用, 可能是通过选择性地抑制 11 β -HSD1 活性, 进而使 11-脱氢皮质酮到皮质酮的过程不能成功转化, 磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxy kinase, PEPCK) 及葡萄糖-6-磷酸酶的活性降低, 进而阻止 IR 及高血糖发生^[12, 13]。动物实验发现姜黄素能减少小鼠肝内的 11 β -HSD1 基因及蛋白表达, 降低小鼠的空腹血糖及胰岛素水平, 减少肝糖输出从而增加胰岛素敏感性, 降低 IR^[11]。

1.2 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) 在糖代谢过程中被激活与其磷酸化紧密相关, 有研究表明, 姜黄素通过增加 AMPK 的磷酸化而增加葡萄糖摄取^[14]。此外, 姜黄素增加了 AMPK 级联下游的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 3/6-p38 信号通路的功能, 从而提高了细胞葡萄糖摄入量, 这使得 PCOS 患者体内胰岛素基因的表达与转录减少, 从而改善了 IR 的症状^[14]。Heshmati J 等^[15] 认为姜黄素与胰岛素联合治疗可致 AMP 依赖的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) / 乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 和磷脂酰肌醇 3-激酶

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81803945, No.82074259); 黑龙江省中医药科研项目 (No.ZHY19-024); 黑龙江省教育厅青年人才创新计划项目 (No.UNPYSCT-2016216, No.UNPYSCT-2016218)

作者单位: 1. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇科 (哈尔滨 150040); 2. 黑龙江中医药大学第一临床医学院 (哈尔滨 150040)

通讯作者: 张 杨, Tel: 0451-18211401, E-mail: yangzhang83@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220909.314

(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 通路的相互协同激活; 姜黄素增加肝脏葡萄糖激酶活性, 而葡萄糖 6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 和 PEPCK 活性在添加姜黄素后显著降低。

胰岛素传导信号功能受损也是导致 IR 发生的原因之一, 有研究发现, 在 T2DM 患者中, 糖异生作用在肝脏内显著增强, 这与胰岛素抑制肝脏的内源性葡萄糖生成的功能受损紧密相关, 其间糖异生作用的关键限速酶 G6Pase 和 PEPCK 是调控糖异生速度的核心作用点^[16]。肝脏的胰岛素信号通路能调控肝脏的糖异生, 并可以调控 PEPCK 和 G6Pase 的表达^[17, 18]。有研究发现, PCOS 患者胰岛素信号通路中的重要调节因子 PKB 和 S6 蛋白磷酸化水平在发生 IR 时降低, 可通过中枢姜黄素给药以降低 PEPCK 和 G6Pase 蛋白的表达, 提高 PKB 和 S6 蛋白磷酸化水平, 进而改善 PCOS 患者 IR 的状态^[19]。

2 抗炎及抗氧化

研究显示, C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平的升高与 IR 有关, 并且增加了患 T2DM 及心血管疾病的风险^[20]。黄红艺等^[21]研究表明, PCOS 患者血清 CRP 水平升高, 且体重水平的上升与 CRP 密切相关。McCartney CR 等^[22]研究发现, PCOS 患者在接受二甲双胍治疗后代谢症状的减轻与 CRP 水平的降低是一致的。陈美霓等^[5]报道 PCOS 患者血清炎症因子 (IL-6、IL-18) 水平显著升高, 与胰岛素敏感性参数呈正相关。体外研究表明, 炎症因子能够上调卵巢卵泡膜细胞中的类固醇生成酶水平, 炎症因子亦能刺激卵泡膜细胞的增殖。此外, 异常的炎症反应可能会损害排卵过程的精细调节^[23]。脂肪组织源性细胞因子的表达可能是维持慢性炎症的重要因素, 内脏脂肪组织的堆积可能是支持代谢综合征和慢性炎症反应的关键因素, 摄入姜黄素可通过影响沉默信息调节因子 1 (silent information regulator, SIRT1) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1- α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 alpha, PGC-1 α) 基因表达来降低 PCOS 患者的氧化应激^[24-26]。姜黄素可通过抑制胰蛋白酶的活性和核因子- κ B (nuclear factor- κ -gene binding, NF- κ B) 信号通路中细胞的凋亡以减少卵巢组织损伤^[27]。

3 降低血管内皮生长因子表达

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 能诱导血管的生成, 也是卵泡成熟、

发育的标志之一, 被认为可能参与了 PCOS 的发病^[28]。女性卵巢由于生理原因导致其血管生成较其他器官相对活跃, 在多种调控因子的影响下, 女性从青春期到绝经前, 卵巢的结构都经历以每月 1 次为周期的改变, 随着卵巢的周期变化其内部的血管也不断的生成与萎缩。在生殖周期中, 卵巢血管生成发生障碍或异常则可能会导致 PCOS^[29]。有研究发现, PCOS 患者的卵巢组织中 VEGF 的表达不仅是增高的, 而且可通过患者血清中 VEGF 浓度的增高来反映^[30]。此外, PCOS 患者的卵巢基质血流与血清 VEGF 的浓度密切相关, 妊娠后如果 VEGF 水平升高则可使卵巢受到过度刺激分泌大量人绒毛膜促性腺激素, 进而提高 PCOS 的患病风险^[31]。王炼炼等^[32]研究发现, 对 PCOS 大鼠姜黄素干预后, 无论是在血清还是卵巢组织中 VEGF 的表达都有明显下降。而下调 VEGF 的表达可抑制囊肿的形成, 促进排卵和卵泡的发育; 抑制 VEGF 的表达或生成可能为恢复 PCOS 患者卵巢功能提供一种新的策略。类固醇激素如孕激素、雄激素都可造成其 VEGF 表达上调, 而孕激素、雄激素影响 PCOS 发生、发展, PCOS 的血管生成与 VEGF 密切相关^[32]。

4 改善脂代谢

肥胖是 PCOS 患者常伴有的表现之一, 脂代谢的异常往往是引起肥胖的主要原因, 而肥胖可进一步引起患者高雄激素血症和 IR 的加重, 肥胖等过程分别增加促炎因子 (瘦素、抵抗素) 和抗炎脂肪因子 (脂联素) 的产生, 从而促进糖尿病的发展^[33], 治疗 PCOS 的有效方法之一就是消除肥胖。

4.1 调节脂肪因子 脂肪组织作为能量储存库, 是一个活跃的内分泌器官, 除了平衡脂肪量和营养平衡外, 还分泌被称为脂肪因子的激素样肽。有研究表明, 脂肪因子是调节能量水平和 IR 两者之间的关键联系^[34]。El-Azab MF 等^[35]发现, 姜黄素可提高 β 细胞功能、提高稳态模型评估胰腺 β 细胞功能 (homeostasis model assessment β , HOMA- β) 和脂联素水平, 达到预防 T2DM 目的。姜黄素还可以通过调节各种相关信号级联反应和降低一些转录因子、细胞因子的水平和血浆游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA), 抑制 NF- κ B 的激活, 从而降低肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO), 并抑制胚胎成纤维细胞 (3T3-L1 mouse embryo fibroblast, 3T3-L1) 小鼠 3T3-L1 中单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 的释放, 从而

减少脂质过氧化。Abdel Aziz MT 等^[36]还发现,姜黄素能激活重要的肝酶,这些酶在糖异生、糖酵解和脂质代谢中发挥关键作用,而且该分子还能诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors- γ , PPAR- γ) 激活并增强胰岛素的产生和脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 的活性,从而改善 PCOS 患者的脂质代谢,减轻肥胖的症状。

4.2 降低瘦素表达 瘦素是脂肪因子超家族的前身,于 1994 年被发现,是一种 16 kD 的非糖基化肽激素,属于 I 类细胞因子超家族,由肥胖基因编码,主要由脂肪细胞产生和分泌,可通过中枢和外周机制参与食物摄入、脂肪组织质量、能量消耗和神经内分泌活动的长期调节^[7]。有研究表明,瘦素主要通过受体介导的 Janus 激酶信号转导子和转录激活子 (Janus kinasesignal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 信号,调节摄食和体重,而瘦素通过刺激 PI3K 信号在糖代谢调节中发挥重要作用。此外,瘦素还可提高肝脏和骨骼肌胰岛素敏感性,并调节胰腺 β 细胞的功能^[33]。通过直接激活 AMPK 和通过中枢神经通路介导的间接效应的结合,限制甘油三酯在肝脏,骨骼肌中的积累,从而提高胰岛素敏感性^[37]。腺苷单磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 的激活可以控制丙二酰辅酶 a 的细胞浓度,从而抑制乙酰辅酶 a 羧化酶,最终抑制甘油三酯的积累。姜黄素能够抑制脂肪细胞中 NF- κ B 信号传导,从而显著降低瘦素和细胞因子的表达,并改善炎症反应介导的 IR。Hajavi J 等^[33]发现姜黄素可以通过体外激活造血干细胞消除瘦素的刺激作用。姜黄素消除瘦素刺激作用的能力是通过降低瘦素受体 (leptin receptor, Ob-R) 磷酸化水平介导的,从而刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) 活性,减少氧化应激。抑制 Ob-R 基因表达,干扰瘦素信号传导,从而达到治疗 PCOS 的效果。

4.3 提高脂联素水平 脂联素是脂肪组织分泌的最丰富的蛋白,占血浆蛋白的 0.01%。血浆脂联素包括 3 种不同的结构形式,包括低分子量的三聚体形式、中等分子量的六聚体形式以及高分子量的 12-18 聚体形式,这 3 种不同形式的生物活性不同,其中人高分子量脂联素 (human high molecular weight, HMW) 形式被认为是具有生物活性的脂联素,被认为是预测 IR 最重要的形式,因为 IR 时血浆脂联素水平降低^[38]。脂联素过表达可增加大鼠肌肉中葡萄糖

摄取和脂肪氧化,降低肝脏葡萄糖生成,增强全身胰岛素敏感性,改善糖尿病的病情^[39]。脂联素除有胰岛素增敏作用外,还可通过诱导胰腺产生胰岛素稳定血糖^[40],其主要作用是抑制肝脏葡萄糖输出,从而降低全身葡萄糖水平^[41]。有研究发现,通过对脂联素、 β 细胞功能、HOMA-IR 等参数进行评估,发现姜黄素治疗可提高脂联素水平,抑制 T2DM 进展,减轻 PCOS 患者 IR 的症状^[42]。

5 调节性激素水平

高雄激素血症是 PCOS 的特征之一,高雄激素可加重 PCOS 患者的 IR、多毛症状以及肥胖,因此降低患者的雄激素水平是治疗的关键。国外有研究显示,姜黄素可显著降低 PCOS 女性的脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 含量,甚至可能提高雌二醇水平^[15]。姜黄素可抑制甚至破坏雄激素的相关受体,显著下调卵巢雄激素受体蛋白表达,同时降低环氧合酶-2 蛋白^[43]。

6 调节肠道菌群

肠道菌群在性激素、炎症、IR 和肥胖的调节中发挥着作用,反之性激素的变化也可引起肠道菌群的数量和多样性变化^[44]。有报道,粪便微生物群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 可提高 PCOS 大鼠血清雌激素水平,改善卵巢紊乱和发情周期,对于复发性艰难梭状芽胞杆菌感染 (recidivity clostridium difficult to distinguish infection, RCDI), 单剂量 FMT 通常不足以维持其疗效,需要反复给药支持^[45, 46]。Corrie L 等^[47]还发现使用 FMT 建立健康肠道环境后再单独使用姜黄素维持环境是一种全新的治疗概念。

7 结语

目前姜黄素的研究主要,集中于通过抑制糖代谢相关基因、调节糖代谢相关通路来治疗 PCOS 引起的糖代谢异常,同时还具有药物增敏剂的可能。姜黄素可降低患者体内炎症因子水平,降低 VEGF 表达,姜黄素对于脂肪因子、瘦素和脂联素的调节对治疗 PCOS 也具正向作用,通过调节患者体内性激素水平,减轻 PCOS 导致的内分泌异常。姜黄素还能在 FMT 治疗后对肠道菌群起到维持作用。

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] 俞瑾,俞超芹,侯丽辉,等.多囊卵巢综合征证治方

- 案研究及应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(2): 246-251.
- [3] 常惠, 朱梦一, 付新, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(6): 764-768.
- [4] 王子天, 周荣雪. 姜黄素生理功能的研究进展[J]. 饮料工业, 2019, 22(1): 68-70.
- [5] 陈美霓, 郭巍, 郝琴, 等. 姜黄素的药理作用、临床应用及机制研究进展[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2021, 19(3): 96-99.
- [6] 李利萍, 赵海龙, 董玉. 姜黄中 3 种主要成分的药代动力学研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2020, 14(1): 58-63.
- [7] 胡乔飞, 杨晓葵. 黄连素改善多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的临床研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(7): 8-11.
- [8] Gholinezhad M, Gholsorkhtabaramiri M, Esmailzadeh S, et al. Insulin 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.
- [9] 齐跃东, 张晓坚. 姜黄素对多囊卵巢综合征大鼠代谢紊乱的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2014, 49(4): 571-573.
- [10] 吴锦林, 梅希, 唐偲, 等. 姜黄联合二甲双胍改善多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4): 406-412.
- [11] 孙红爽, 卮春城, 马红芳, 等. 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 与胰岛素抵抗及其抑制剂的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(8): 1275-1277.
- [12] Yuan X, Li H, Bai H, et al. The 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor protects against the insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 788: 140-151.
- [13] Hu GX, Lin H, Lian QQ, et al. Curcumin as a potent and selective inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1: improving lipid profiles in high-fat-diet-treated rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e49976.
- [14] 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.
- [15] Heshmati J, Moini A, Sepidarkish M, et al. Effects of curcumin supplementation on blood glucose, insulin resistance and androgens in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153395.
- [16] Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, et al. Insulin regulation of gluconeogenesis[J]. *Ann N Y Acad Sci USA*, 2018, 1411(1): 21-35.
- [17] Rines AK, Sharabi K, Tavares CD, et al. Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(11): 786-804.
- [18] Ali T, Kim MO. Melatonin ameliorates amyloid beta-induced memory deficits, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration via PI3K/Akt/GSK3 β pathway in the mouse hippocampus[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(1): 47-59.
- [19] 钱伟伦, 高修滨, 于志文, 等. 姜黄素中枢给药对胰岛素抵抗小鼠的改善作用及其机制研究[J]. 福建中医药, 2019, 50(2): 32-34.
- [20] Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(1): 1-7.
- [21] 黄红艺, 何冰, 莫云, 等. 多囊卵巢综合征不孕患者血清生长素水平变化及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(10): 902-904.
- [22] McCartney CR, Marshall JC. Clinical practice. Polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 54-64.
- [23] 潘文, 李明明, 王晓萍. 补肾化痰方对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠激素水平及血糖的影响[J]. 新中医, 2015, 47(12): 222-224.
- [24] Hu X, Zhou Y. Curcumin reduces methionine adenosyltransferase 2B expression by interrupting phosphorylation of p38 MAPK in hepatic stellate cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173424.
- [25] Sufi SA, Hoda M, Pajaniradje S, et al. Enhanced drug retention, sustained release, and anti-cancer potential of curcumin and indole-curcumin analog-loaded polysorbate 80-stabilized PLGA nanoparticles in colon cancer cell line SW480[J]. *Int J Pharm*, 2020, 588: 119738.
- [26] Işık Y, Telatar G Y, Neşelioğlu S, et al. Evaluation of periodontal status in different phenotypes of polycystic ovary syndrome in untreated patients of early reproductive age: a case-control study[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(3): 459-465.

- [27] Wang C, Yang YH, Zhou L, et al. Curcumin alleviates OGD/R-induced PC12 cell damage via repressing CCL3 and inactivating TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B to suppress inflammation and apoptosis[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72 (9): 1176–1185.
- [28] Abramovich D, Irusta G, Bas D, et al. Angiotensin/TIE2 system and VEGF are involved in ovarian function in a DHEA rat model of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinology*, 2012, 153 (7): 3446–3456.
- [29] Tal R, Seifer DB, Grazi RV, et al. Angiotensin-1 and angiotensin-2 are altered in polycystic ovarian syndrome (PCOS) during controlled ovarian stimulation[J]. *Vasc Cell*, 2013, 5 (1): 1–7.
- [30] Agrawal R, Sladkevicius P, Engmann L, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries[J]. *Hum Reprod*, 1998, 13 (3): 651–655.
- [31] Stanek MB, Borman SM, Molskness TA, et al. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (7): 2726–2733.
- [32] 王炼炼, 李聪, 孟江萍, 等. 姜黄素对多囊卵巢综合征模型大鼠血清和卵巢中 VEGF 表达的影响[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34 (2): 144–148.
- [33] Hajavi J, Momtazi AA, Johnston TP, et al. Curcumin: a naturally occurring modulator of adipokines in diabetes[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118 (12): 4170–4182.
- [34] Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin[J]. *Science*, 2004, 303 (5661): 1195–1198.
- [35] El-Azab MF, Attia FM, El-Mowafy AM. Novel role of curcumin combined with bone marrow transplantation in reversing experimental diabetes: effects on pancreatic islet regeneration, oxidative stress, and inflammatory cytokines[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 658 (1): 41–48.
- [36] Abdel Aziz MT, El-Asmar ME, El-Ibrashy IN, et al. Effect of novel water soluble curcumin derivative on experimental type - 1 diabetes mellitus (short term study) [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4 (1): 1–10.
- [37] Kahn BB, Alquier T, Carling D, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism[J]. *Cell Metab*, 2005, 1 (1): 15–25.
- [38] Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (6): 1357–1362.
- [39] Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action[J]. *Nat Med*, 2001, 7 (8): 947–953.
- [40] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (6): 1595–1599.
- [41] Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin[J]. *Nat Med*, 2011, 17 (1): 55–63.
- [42] Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (11): 2121–2127.
- [43] Choi HY, Lim JE, Hong JH. Curcumin interrupts the interaction between the androgen receptor and Wnt/ β -catenin signaling pathway in LNCaP prostate cancer cells[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010, 13 (4): 343–349.
- [44] 丁志玲, 梁瑞宁. 肠道菌群在多囊卵巢综合征代谢异常中的作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39 (10): 1272–1275.
- [45] Hota SS, Poutanen SM. Is a single fecal microbiota transplant a promising treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5 (3): ofy045.
- [46] Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A new approach to polycystic ovary syndrome: the gut microbiota[J]. *J Am Coll Nutr*, 2020, 39 (4): 371–382.
- [47] Corrie L, Gulati M, Vishwas S, et al. Combination therapy of curcumin and fecal microbiota transplant: potential treatment of polycystic ovarian syndrome[J]. *Med Hypoth*, 2021, 154: 110644.

(收稿: 2022-05-04 在线: 2022-09-30)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶