

· 综述 ·

PI3K/AKT/mTOR通路参与多囊卵巢综合征患者子宫内膜病变的研究进展^{*}

陈 翠 徐传花[▲]

摘 要 引起子宫内膜病变的原因尚未完全清楚,其中PI3K/AKT/mTOR信号通路导致多囊卵巢综合征患者发生子宫内膜病变这一机制日益在越来越多的研究中得到相关证实,但这两者具体的关系仍需更多的实验研究证实。本文主要从多囊卵巢综合征引起的子宫内膜病变、PI3K/AKT/mTOR信号通路以及两者之间的关系进行研究,作一综述。

关键词 多囊卵巢综合征;PI3K/AKT/mTOR信号通路;子宫内膜病变

多囊卵巢综合征 (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) 是一种生殖内分泌紊乱性疾病,常见于生育期妇女,且发病率正在逐渐上升^[1]。其临床特征主要为月经不调、排卵障碍(有或稀发)以及雄激素的代谢异常(高雄激素血症多见)。据报道,PCOS患者中有75%的妇女合并胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR) 和高胰岛素血症,并且其中约50%的妇女循环性黄体生成激素水平升高^[2]。

1 PCOS所导致的子宫内膜病变

有证据表明,长期患有PCOS的妇女子宫内膜往往会受到一定的影响,导致其患上不孕症和子宫内膜疾病的风险增加。在PCOS妇女中,由于其稀发排卵或无排卵,子宫内膜中的孕酮和孕酮退缩的调节作用不理想或不存在,组织单一地受到雌二醇的刺激和促有丝分裂作用,不会经历正常子宫内膜由细胞“增殖-分化-蜕膜”的基因表达过程和相关性类固醇激素的变化,进而性类固醇激素失衡,从而可能导致PCOS患者子宫内膜过度增生和异常子宫出血,以及发生相关癌症的风险增加。

1.1 子宫内膜增生 据报道,目前患有PCOS的女性发生子宫内膜增生的概率为12%~49%^[2]。PCOS患者由于孕酮稀少或无,子宫内膜长期且单一地在雌激素的作用下增殖而过度生长。相关研究^[3-4]报道,子宫内膜的增生是与雌激素作用于子宫内膜的时间紧密相

连的,但造成子宫内膜过度增生的确切病理生理机制尚不清楚。而Villavicencio等^[5]研究发现,在PCOS患者中,信号通路中的下游蛋白AKT或PI3K/AKT途径在子宫内膜上皮细胞上的过度表达,促进其细胞的增殖,从而导致子宫内膜上皮异常或非典型增生,甚至发生子宫内膜癌。

1.2 子宫内膜癌 子宫内膜癌是常见的妇科肿瘤之一。90%的子宫内膜癌表现出惰性的I型子宫内膜样变即雌激素依赖性模式,而剩下10%则是病情较为严重的II型浆液性/透明细胞瘤,或罕见但极具侵略性的癌肉瘤^[6-7]。而PCOS使妇女患子宫内膜癌的风险增加了2.7倍^[2]。主要原因是类固醇性激素失衡,子宫内膜单一地长期暴露于雌激素中;部分原因是有些PCOS妇女通过外源性孕激素治疗或排卵诱导后处于分泌期的子宫内膜表现出孕酮拮抗,以及控制类固醇作用和细胞增殖的基因表达失调^[8];还有一些原因可能与PI3K/AKT/mTOR通路有关。C Palladino等^[9]研究显示,合并IR的PCOS患者,其子宫内膜过度增生和发生癌变的基础是PI3K/AKT信号通路的过度表达。且Kayisli^[10]和Quezada^[11]的研究正好揭示了两者之间的关系,即PI3K/AKT通路的过度表达,既能促进子宫内膜细胞增生,又能抑制子宫内膜细胞的凋亡,从而使子宫内膜细胞维持增生的状态,进而可能转变为癌。华绍芳等^[12]的研究更加具体地显示了胰岛素对整个通路的重要调节作用:由于胰岛素受体在子宫内膜细胞的过度表达,进而过度激活INSR/PI3K/AKT通路,若该PCOS患者伴有高胰岛素血症,两者结合则会进一步激活该通路,从而放大其细胞增殖的效应,进而为子宫内膜细胞过度或异常增生及发生癌变提供

^{*}基金项目 常州高层次卫生人才培养项目(No.2016CZBJ051)

[▲]通讯作者 徐传花,女,主任中医师,硕士研究生导师。主要从事妇科疾病病的中医临床研究。Email:1306166878@qq.com

· 作者单位 南京中医药大学常州附属医院(江苏 常州 213003)

了基础。还有报道^[13]称,相比于大多数参与癌症的信号通路,PI3K/AKT/mTOR途径发生异常的可能性较高,并且该途径在癌细胞中的异常激活主要是由PTEN、AKT、PI3K、mTOR、TSC1和TSC2等相关基因组的改变导致的。如果该信号传导途径的主要成分失调,则会影响与之相关的其他下游信号传导途径的激活,从而进一步导致肿瘤的发生。Wang Y等^[14]研究表明,hsa-circ-0002577通过调节IGF1R和PI3K/AKT信号通路诱导EC细胞增殖和迁移。相关研究^[15]显示,PI3K/AKT/mTOR抑制剂在晚期或复发性子宫内膜癌能起作用,但相关论证研究仅有2篇,且论证力度不够,故要将PI3K/AKT/mTOR抑制剂运用于子宫内膜癌仍有待商榷。历年来关于PCOS与子宫内膜癌之间的关系一直存在,所以相关研究仍需进一步进行。

2 PCOS相关的信号通路:PI3K/AKT/mTOR信号通路

PI3K/AKT/mTOR信号通路能够促进蛋白合成、细胞生长和能量代谢,且在调控细胞周期上也起着积极的作用;还能够促进细胞的增殖、抑制细胞的凋亡,同时在对细胞自噬的调控上也占有一席之地^[16]。相关研究^[17]证实,PI3K/AKT/mTOR信号转导通路可以防止卵母细胞成熟过程中原始卵泡的损伤。而PCOS表现为卵巢内有多个未发育成熟的卵泡,故该通路在一定程度上与PCOS有关。

2.1 PI3K PI3K是一种脂质激酶,其通过接收来自G蛋白偶联受体(GPCR)和受体酪氨酸激酶(RTK)的信号。PI3K的激活主要发生在质膜靠近其基质的内侧。其细胞外生长因子,如成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素(INS)和信号传导化合物等,均可以通过激活RTK或GPCR,引起自磷酸化,从而激活PI3K,激活整个下游通路。

2.2 AKT AKT是一种蛋白激酶,在整个信号通路上起着关键性的作用,其活化可以介导其下游效应子的磷酸化。其中AKT对抑癌基因P27的磷酸化,使P27对卵母细胞发育的抑制作用丧失^[18]。而IR使胰岛素对机体的敏感性下降,PI3K/AKT又属于胰岛素信号调节的主要信号通路,两者作用相反,导致在PCOS患者IR状态下,相对抑制了PI3K/AKT信号通路,对P27基因磷酸化作用减弱,造成PCOS患者卵泡成熟障碍。

2.3 mTOR 雷帕霉素的哺乳动物靶点mTOR是一种蛋白激酶,其位于整个通路的尾端,主要也是通过通

路的激活,起到促进细胞增殖、蛋白合成以及能量代谢的作用。mTOR主要分为两类:mTORC1和mTORC2。两者最大的区别是对雷帕霉素的敏感性不同,前者对雷帕霉素敏感,而后者不敏感^[19]。

2.4 PTEN PTEN是一个PIP3-磷酸酶,其功能正好是对PI3K的负调控。Adhikari等^[20]指出,PTEN抑制卵泡活化。此外,Goto等^[21]还发现排卵前PTEN的表达高于卵泡期,提示PTEN抑制了PI3K-Akt信号通路。如果PI3K-Akt信号传导通路被过度激活,则会导致未成熟卵泡并产生许多小卵泡。

3 PI3K/AKT/mTOR信号通路与PCOS的关系

3.1 INS调控PI3K/AKT信号通路间接联系PCOS 众所周知,INS在PCOS中起主要作用。而PI3K-AKT-mTOR信号通路促进细胞生长,且是不同细胞类型中细胞增殖所必需的。PI3K-AKT-mTOR途径在胰岛素途径中起主要调节作用,且是经典的胰岛素信号通路^[22-23]。其调控过程如下:INS与胰岛素受体(INSR)结合诱导受体自身磷酸化,然后募集和磷酸化IRS-1,PI3K接收到来自INS的信号后,使AKT从细胞质转移到细胞膜上;再分别通过磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK-1)、mTORC2磷酸化苏氨酸磷酸化位点(The308)、丝氨酸磷酸化位点(Ser473),完全激活AKT;AKT激活后,可以通过直接或间接的途径磷酸化mTORC1。

研究^[24-25]发现,PCOS患者常常并发IR,故INS与PCOS密切相关,且上述INS的激活途径证明其在PI3K/AKT/mTOR信号通路中起到关键作用。相关研究^[26]显示,INS可以通过PI3K-Akt途径促进细胞增殖。加之,子宫内膜除了对雌二醇、孕酮和雄激素有反应外,对胰岛素的变化也能作出反应。PCOS妇女由于长期无排卵,孕激素生成不足,INS分泌增加,由于胰岛素能够抑制子宫内膜的蜕膜化,从而使子宫内膜增殖期延长,患者子宫内膜不能按照正常月经周期脱落,可能导致异常子宫出血、不孕症和子宫内膜增生的患病风险增加。在子宫内膜组织中已经检测到INS以及与其相关的生长因子(IGFs)、结合蛋白(IGFBPs)和高亲和力IGFBPs的特异性受体^[27]。Amin等^[28]研究表明,与正常人相比,PCOS患者IGF-1的表达明显较高。而李丽华^[29]的实验,在Amin实验结论的基础上,又补充了一点,即合并胰岛素抵抗的PCOS患者的血清IGF-1浓度与没有合并症的PCOS患者存在明显差异($P<0.05$),这表明IGF-1一方面与PCOS有关,另一

方面与IR也存在一定关系。综上,可以大概得出:PCOS患者子宫内膜能够对INS、INSR、IRS、IGFs及IGFBPs都有所表达,且相关的研究支持其往往都在子宫内膜组织中呈过度表达。而这些因子的过度表达恰恰使得PI3K/AKT信号通路过度激活,从而促进子宫内膜细胞异常或不典型增生,也为其向子宫内膜癌的转变奠定了病理基础。此外,胰岛素还能够增加芳香化酶的活性,而芳香化酶是雄激素向雌激素转化的关键酶,故雄激素的转化率升高,从而产生更多的雌激素^[30]。因此,子宫内膜能够更大概率地接触到雌激素,进而使得PCOS妇女易患子宫内膜增生及子宫内膜癌等病。另外,VEGF还会受到胰岛素的刺激,使得VEGF mRNA表达增加,而VEGF又是可以诱导整个通路激活的因子,因此使得信号通路的过度表达,从而促进肿瘤血管生成^[31];另一方面,胰岛素可以表达某些基因,促进细胞增殖和抑制细胞凋亡,加快子宫内膜癌的发展。同样有研究显示,AKT/mTOR/RPS6信号通路过度激活可导致IR,且合并高雄激素血症的患者则会因其过度表达而加重IR。高胰岛素血症一方面可以使卵巢雄激素合成增多,另一方面可以介导INS/AKT途径的过度激活,且雄激素的增多还会加重IR^[32],故对于PCOS合并高胰岛素血症一定要积极治疗。

3.2 PI3K/AKT信号通路关键蛋白在PCOS的直接表达 马欣等^[33]实验发现,PCOS患者中该通路的AKT表达增高,提示PI3K/AKT信号通路与PCOS密切相关。相关研究^[34]表明,患有子宫内膜增生的PCOS患者体内AKT磷酸化增加。张慧英等^[26]研究显示,PCOS组患者、PCOS组子宫内膜增生及癌变患者、胰岛素抵抗患者的子宫内膜组织中p-AKT蛋白的表达水平均较正常子宫内膜组织高,表明PCOS患者子宫内膜中胰岛素PI3K/Akt信号通路的过度活化,容易导致子宫内膜增生及癌变。Matà等^[9]研究发现,PCOS-IR患者发生子宫内膜过度增生或癌变的概率高于正常子宫内膜组织,究其原因为PI3K/AKT信号通路的过度激活。另一项研究^[35]表明,PCOS患者子宫内膜PI3K、p-AKT、AKT蛋白表达高于正常子宫内膜组织。而马文聪等^[36]的研究则是论证了P38/MAPK通路阻滞剂SB203580发挥其阻滞作用,提高了PCOS患者卵巢颗粒细胞PI3K/Akt通路的活性。上述研究均揭示了PCOS与该通路密切相关。虽然目前这些发病机制与内在联系仍还需要更多的研究阐明,但是,PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活,从而导致PCOS患者发生子

宫内膜病变,正在逐步得到证实。

3.3 中药或中药提取物调控PI3K/AKT信号通路改善PCOS的实验研究 临床上部分实验也进一步证实相关药物可能通过调控PI3K/AKT信号通路来改善PCOS。林清^[37]研究发现,归术益坤方通过抑制来曲唑介导的PCOS大鼠卵巢组织中PI3K/AKT信号通路的过度激活,调控卵巢颗粒细胞的增殖和凋亡,改善卵巢功能,促进卵泡发育。莫阳等^[38]通过观察LH、FSH、E2、T等激素水平,得出左归丸可以通过上调大鼠卵巢组织中PI3K/AKT通路中相关重要因子的基因表达,从而改善PCOS大鼠的症状。彭孟凡等^[39]研究表明,小茴香总黄酮可能通过调节PI3K/AKT通路来改善PCOS-IR模型大鼠代谢异常。刘敏等^[40]则选用不同剂量组的桂枝茯苓丸,最后发现其可以激活颗粒细胞PI3K/AKT/mTOR信号通路,从而改善卵巢功能及IR,且高剂量的疗效更显著。尚有研究^[41]表明,葛根素可能通过激活PI3K/AKT通路,降低PCOS模型大鼠胰岛素水平。而一项关于花青素的研究^[42]表明,其可能通过促进PI3K/AKT活化来改善PCOS大鼠的卵巢功能。但由于这些药物研究仍处于初期,只是提供较高的可能性,日后仍需更多的研究进行佐证。

4 小结与展望

既往学者普遍认为,PCOS患者发生子宫内膜病变是由于患者孕酮稀少或无,子宫内膜长期且单一地在雌激素的作用下增殖所导致的。而目前的研究证实了其还受PI3K/AKT/mTOR信号通路的影响,主要是由于胰岛素相关因子在子宫内膜组织中的过度表达,从而使PI3K/AKT途径过度激活,进而导致子宫内膜病变。因此,抑制该通路的过度激活或者该通路上某个蛋白是否可以减缓或抑制PCOS患者子宫内膜病变的形成?如果可以,则拓宽了PCOS子宫内膜病变在新的领域的治疗手段。

参考文献

- [1] PATEL S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 182: 27-36.
- [2] GIUDICE LC. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20(2): 235-244.
- [3] 邓 妙, 刘元伟, 张红艳, 等. 钙蛋白酶-10基因SNP-19与多囊卵巢综合征相关性研究[J]. 浙江医学, 2015, 37(11): 912-915, 930.
- [4] LI T, MO H, CHEN W, et al. Role of the PI3K-Akt signaling pathway in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. Reprod Sci, 2017, 24(5): 646-655.
- [5] VILLAVICENCIO A, GOYENECHÉ A, TELLERÍA C, et al. Involve-

- ment of Akt, Ras and cell cycle regulators in the potential development of endometrial hyperplasia in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 115(1):102-107.
- [6] BRAUN MM, OVERBEEK-WAGER EA, GRUMBO RJ. Diagnosis and management of endometrial cancer[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 93(6): 468-474.
- [7] MOORE K, BREWER MA. Endometrial cancer: is this a new disease? [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2017, 37:435-442.
- [8] 张心, 王建东. 子宫内膜癌相关流行病学高危因素的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(15):2995-2999.
- [9] MATÀ R, PALLADINO C, NICOLOSI ML, et al. IGF-I induces upregulation of DDR1 collagen receptor in breast cancer cells by suppressing MIR-199a-5p through the PI3K/AKT pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7683-7700.
- [10] GUZELOGLU KAYISLI O, KAYISLI UA, LULECI G, et al. In vivo and in vitro regulation of Akt activation in human endometrial cells is estrogen dependent[J]. *Biol Reprod*, 2004, 71(3):714-721.
- [11] QUEZADA S, AVELLAIRO C, JOHNSON MC, et al. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(4):1017-1026.
- [12] 华绍芳. 胰岛素/PI3K/Akt信号传导通路于子宫内膜癌发生关系的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2007.
- [13] GASPARRIM L, BARDHIE, RUSCITOI, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway in ovarian cancer treatment: are we on the right track?[J]. *Geburtshilfe*, 2017, 77(10): 1095-1103.
- [14] WANG Y, YIN L, SUN X. CircRNA hsa_circ_0002577 accelerates endometrial cancer progression through activating IGF1R/PI3K/Akt pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):169.
- [15] RONCOLATO F, LINDEMANN K, WILLSON ML, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10):CD012160.
- [16] XIA P, XU XY. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: from basic research to clinical application[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5):1602-1609.
- [17] QIU Z, DONG J, XUE C, et al. Liuwei Dihuang Pills alleviate the polycystic ovary syndrome with improved insulin sensitivity through PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250:111965.
- [18] CHEN R, HE F, HE H, et al. Phosphorylation of P27 by AKT is required for inhibition of cell cycle progression in cholangiocarcinoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(5):501-506.
- [19] JHANWAR-UNIYAL M, WAINWRIGHT JV, MOHAN AL, et al. Diverse signaling mechanisms of mTOR complexes: mTORC1 and mTORC2 in forming a formidable relationship[J]. *Adv Biol Regul*, 2019, 72:51-62.
- [20] ADHIKARI D, ZHENG W, SHEN Y, et al. Tsc/mTORC1 signaling in oocytes governs the quiescence and activation of primordial follicles[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(3):397-410.
- [21] GOTO M, IWASE A, ANDO H, et al. PTEN and Akt expression during growth of human ovarian follicles[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2007, 24(11):541-546.
- [22] QIANG G, YANG X, SHI L, et al. Antidiabetic effect of salvianolic acid a on diabetic animal models via AMPK activation and mitochondrial regulation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1):395-408.
- [23] EDIRIWEERA MK, TENNEKOON KH, SAMARAKOON SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59:147-160.
- [24] 何文丽, 李鑫. 多囊卵巢综合征患者 IGF-1 表达与胰岛素抵抗的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(21):4994-4996.
- [25] LUO J, FENG J, WEN Q, et al. Elevated expression of IRS-1 associates with phosphorylated Akt expression and predicts poor prognosis of breast invasive ductal carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2018, 79:9-17.
- [26] 张慧英, 张艳芳, 韩玉崑, 等. 多囊卵巢综合征患者子宫内膜组织中胰岛素 PI3K/Akt 信号通路的活化及其意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(1):19-23.
- [27] KIM JG, SUH CS, KIM SH, et al. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(5):996-1000.
- [28] AMIN A F, ABD EL-AAL D E, DARWISH A M, et al. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil and Steril*, 2003, 79(4): 938-941.
- [29] 李丽华. 血清中 IGF-1 及 PI3K/Akt 信号通路在 PCOS 患者体内表达的变化及意义[J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(3):333-336.
- [30] 张璐, 李安迪, 杨楠, 等. 卵巢颗粒细胞中胰岛素和雄激素对芳香化酶和 5 α -还原酶 1 影响的研究[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(7): 711-717.
- [31] DING Y, JIANG Z, XIA B, et al. Mitochondria-targeted antioxidant therapy for a animal model of PCOS-IR[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 316-324.
- [32] SONG X, SHEN Q, FAN L, et al. Dehydroepiandrosterone-induced activation of mTORC1 and inhibition of autophagy contribute to skeletal muscle insulin resistance in a mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(15):11905-11921.
- [33] 马欣, 王蕊. 胰岛素通过 PI3K/AKT/GSK3 通路促多囊卵巢综合征患者子宫内膜病变机制的研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(4): 330-334.
- [34] 张多加, 陈靖馨, 李慕白. PI3K/Akt/mTOR 信号通路与多囊卵巢综合征患者子宫内膜癌的发生机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(29):3284-3288.
- [35] 邵洋, 杨婷婷, 张洁, 等. 二甲双胍通过 PI3K-AKT-MDm2 通路对 PCOS 患者子宫内膜的影响[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(12):1275-1278.
- [36] 马文聪, 刘建新, 祁秀娟, 等. P38 蛋白激酶抑制剂 SB203580 对多囊卵巢综合征卵巢颗粒细胞 PI3K 通路的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(4):285-287, 291.
- [37] 林青. 归术益坤方通过 PI3K/AKT 通路及 LPS 治疗多囊卵巢综合征大鼠的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [38] 莫阳, 彭婷, 尹俏, 等. 基于 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 通路探讨左归丸治疗多囊卵巢综合征机制的实验研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(8):122-125.
- [39] 彭孟凡, 任珍, 李鸣, 等. 基于 PI3K/AKT 通路的小茴香总黄酮对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗模型大鼠的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6):3229-3234.
- [40] 刘敏, 朱鸿秋, 李印, 等. 桂枝茯苓丸调节 PI3K/Akt/mTOR 通路对 PCOS-IR 大鼠排卵障碍的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(6): 7-14.
- [41] 张林静, 胡月新, 章小娟, 等. 葛根素基于 PI3K/AKT/FoxO1 信号通路干预多囊卵巢综合征的实验研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(11): 1540-1543.
- [42] 袁奔, 王军玲, 李玉红, 等. 原花青素对多囊卵巢综合征大鼠卵巢及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(1): 72-76.

(收稿日期:2021-11-16)

(本文编辑:黄明愉)