

引文格式: 陈国雯, 王中一, 邱山桐, 等. 连翘叶提取物通过 PXR/CYP17A1 影响孕马血清促性腺激素在肝脏的代谢[J]. 云南农业大学学报(自然科学), 2024, 39(1): 88–94. DOI: [10.12101/j.issn.1004-390X\(n\).202303028](https://doi.org/10.12101/j.issn.1004-390X(n).202303028)

连翘叶提取物通过 PXR/CYP17A1 影响孕马血清促性腺激素在肝脏的代谢*

陈国雯, 王中一, 邱山桐, 尤 婷, 岳 涛, 蒲思思, 张雨星, 王桂荣**
(甘肃农业大学 动物医学院, 甘肃 兰州 730070)

摘要: 【目的】研究连翘叶提取物 (*Forsythia suspensa* leaves extract, FSLE) 对孕马血清促性腺激素 (pregnant mare serum gonadotropin, PMSG) 在肝脏中代谢的影响, 改善在畜牧生产中因 PMSG 代谢缓慢而造成的氧化应激。【方法】采用半仿生酶醇法提取连翘叶有效成分, 给予昆明雌鼠不同含量的 FSLE 进行动物体内试验; 收集小鼠血清, 进行酶联免疫吸附试验, 检测各组小鼠血清中 PMSG 的质量浓度; 采集小鼠肝脏组织, 检测氧化应激指标谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、丙二醛和过氧化氢的水平; 采用 Western-blot 检测小鼠肝脏组织孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 和细胞色素酶 P450 17A1 (cytochrome P450 17A1, CYP17A1) 蛋白的表达水平。【结果】FSLE 可显著降低小鼠血清中 PMSG 的质量浓度, 且可以减缓 PMSG 代谢引起的氧化应激。Western-blot 结果显示: FSLE 可显著下调小鼠肝组织中 PXR 和 CYP17A1 蛋白的表达。【结论】连翘叶提取物可能是通过下调肝脏中 PXR 和 CYP17A1 的表达减缓 PMSG 代谢引起的氧化应激。

关键词: 连翘叶提取物; 孕马血清促性腺激素; 氧化应激; 孕烷 X 受体; 细胞色素酶 P450 17A1

中图分类号: S853.75 文献标志码: A 文章编号: 1004-390X (2024) 01-0088-07

Forsythia suspensa Leaves Extract Affects the Metabolism of Pregnant Mare Serum Gonadotropin in Liver through PXR/CYP17A1

CHEN Guowen, WANG Zhongyi, QIU Shantong, YOU Ting, YUE Tao,
PU Sisi, ZHANG Yuxing, WANG Guirong

(College of Veterinary Medicine, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China)

Abstract: [Purpose] To study the effects of *Forsythia suspensa* leaves extract (FSLE) on the metabolism of pregnant mare serum gonadotropins (PMSG) in liver, improving the damage to the animal organism caused by the slow metabolism of PMSG in livestock production. [Methods] The active ingredient of forsythia leaves was extracted by semi-bionic enzyme alcohol method, and then the different contents of FSLE were given to female Kunming rats for *in vivo* animals experiment. The serum of mice was collected and enzyme-linked immunosorbent assay was performed to detect the mass concentration of PMSG in the serum of each group of mice. Liver tissues of mice were collected and the kit measured the levels of oxidative stress indicators, including glutathione, superoxide

收稿日期: 2023-03-14

修回日期: 2024-02-05

网络首发日期: 2024-03-07

*基金项目: 甘肃农业大学青年导师扶持基金项目 (GAU-QDFC-2021-05); 甘肃省自然科学基金项目 (22JR5-RA868)。

作者简介: 陈国雯 (1997—), 女, 甘肃白银人, 在读硕士研究生, 主要从事兽医药理与毒理学研究。

E-mail: 3112961941@qq.com

**通信作者 Corresponding author: 王桂荣 (1972—), 女, 甘肃天水人, 博士, 副教授, 主要从事兽医药理与毒理学研究。E-mail: 514850787@qq.com

网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/53.1044.S.20240307.1355.001>



dismutase, malondialdehyde and hydrogen peroxide. Western-blot was used to detect the expression levels of pregnane X receptor (PXR) and cytochrome P450 17A1 (CYP17A1) proteins in mouse liver tissues. [Results] FSLE could significantly reduce the mass concentration of PMSG in the serum of mice, and it also might slow down the oxidative stress induced by PMSG metabolism. The results of Western-blot showed that FSLE could significantly down-regulate the expression levels of PXR and CYP17A1 in liver tissue. [Conclusion] FSLE may attenuate oxidative stress induced by PMSG metabolism through down-regulating the expression of PXR and CYP17A1 in liver tissue.

Keywords: *Forsythia suspensa* leaves extract; pregnant mare serum gonadotropin; oxidative stress; pregnane X receptor; cytochrome P450 17A1

孕马血清促性腺激素 (pregnant mare serum gonadotropin, PMSG) 是在怀孕母马血清中发现的一种重要的糖蛋白激素^[1], 由马属 (*Equus*) 动物胎盘的尿囊绒毛膜细胞分泌, 具有促进卵泡发育成熟、排卵等多种功能^[2]。临床上, PMSG 常作为治疗母畜静止性发情、隐性发情、久配不孕等症状的兽用药物。研究表明: PMSG 代谢可对动物机体造成不同程度的影响。KARABULUT 等^[3]研究发现: 过量或频繁使用 PMSG 时, 肝脏、肾脏、卵巢、子宫等会出现损伤; LIN 等^[4]研究发现: 高剂量 PMSG 会对体外受精小鼠胚胎的发育能力产生不利影响, 并导致氧化应激诱导的非整倍性; 邓凯伟等^[5]研究发现: PMSG 代谢缓慢会影响动物发情。

肝脏是机体重要的代谢器官, 药物进入机体后, 主要由肝脏中的药物代谢酶进行分解代谢^[6]。细胞色素酶 P450 (cytochrome P450, CYP450) 是电子传递链中的末端加氧酶, 为含有 1 个亚铁血红蛋白素辅助因子的超家族蛋白, 是参与药物代谢的 I 相代谢酶^[7-8]。细胞色素酶 P450 17A1 (cytochrome P450 17A1, CYP17A1) 是 CYP450 超家族成员之一, 主要分布于细胞质中, 在卵巢和肝脏中表达较多^[9-10]; 其作为合成雄激素的限速酶, 参与早期卵泡生长发育, 同时参与调节黄体颗粒细胞分泌孕酮^[11]。孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 是核受体家族的重要成员之一, 由 *NR1I2* 基因编码^[12], 属于配体激活的转录因子, 主要在肝脏、小肠、胃、肾脏等组织中表达^[13], 可调控药物代谢酶的表达, 影响药物在肝脏的转运过程, 从而影响其在机体的肝脏代谢, 是机体对抗内外源物质的重要调控因子^[14-15], 所以 PXR 常被视为药物代谢的关键因子。

连翘 (*Forsythia suspensa*) 为木犀科 (Oleaceae)

连翘属 (*Forsythia*) 植物, 对药物性肝损伤具有潜在的治疗和保护作用, 是中药临床常用传统药物, 又名青翘、落翘等^[16]。有研究发现: 连翘叶中含有连翘苷、连翘酯苷 A、连翘脂素等多种化学成分, 其中连翘苷和连翘酯苷的含量远高于在连翘果中的含量^[17], 这些化合物具有较强的抗氧化、抗菌、抗炎、保肝、降低血糖和血脂等生物活性^[18]。此外, 范碧玥等^[19]研究发现: 连翘叶酶—醇提取物可以改善由对乙酰氨基酚造成的氧化应激。目前鲜有关于 PMSG 在肝脏代谢的研究, 且针对 PMSG 代谢缓慢而造成的机体损伤还没有具体解决方案, 本研究旨在探究连翘叶提取物对 PMSG 在肝脏代谢的影响及其影响代谢的可能机制, 以期改善在畜牧生产中因 PMSG 代谢缓慢而造成的氧化应激。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验动物

昆明雌鼠 144 只, 平均体质量 (25±5) g, 购自中国农业科学院兰州兽医研究所, 饲养于 22~26 °C 环境中。动物实验经甘肃农业大学伦理委员会批准 (GAU-LC-2020-33)。

1.1.2 主要试剂

PMSG 购自宁波三生生物科技有限公司; 连翘叶采自甘肃省天水市秦岭镇; 兔抗 CYP17A1 抗体购自武汉博士德生物工程有限公司; 兔抗 GAPDH 抗体和兔抗 PXR 抗体购自美国 affinity 公司; 谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 测定试剂盒、谷丙转氨酶 (cereal third transaminase, ALT) 测定试剂盒、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 测定试剂盒、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 测定试剂盒和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 测定试剂盒均购自南京建成生物工程

研究所; RIPA 裂解液购自北京索莱宝生物技术有限公司。

1.2 试验方法

1.2.1 连翘叶提取物的制备

采用半仿生酶醇法提取连翘叶有效成分。称取连翘叶粉末 30 g, 按料液比 1 : 8 (g : mL) 加入 60% 乙醇 240 mL, 密封后浸泡 30 min, 68 ℃ 水浴回流 1 h, 抽滤后收集滤液; 在所得滤渣中加入纤维素酶 0.15 g 和 60% 乙醇 240 mL, 50 ℃ 水浴回流 2 h, 抽滤后收集滤液。合并 2 次所得滤液, 50 ℃ 旋转蒸发, 蒸发浓缩后于 -80 ℃ 冷冻过夜, 再用冷冻干燥机冻干 72 h, 收集连翘叶冻干粉末, 做好标记后放置于干燥阴凉处备用。

1.2.2 动物分组与处理

取连翘叶提取物粉末溶解于 0.5% 羧甲基纤维素 (carboxymethylcellulose, CMC) 中, 分别配制成 100、200 和 400 mg/kg 的药液; 将 PMSG 用生理盐水稀释, 于 4 ℃ 保存备用。适应性喂养 1 周后, 将 144 只昆明小鼠随机分成 6 组, 分别为正常对照组 (NC 组)、PMSG 模型组 (PMSG 组)、连翘叶提取物低剂量组 (LFSLE+PMSG 组)、连翘叶提取物中剂量组 (MFSLE+PMSG 组)、连翘叶提取物高剂量组 (HFSLE+PMSG 组) 和高剂量药物对照组 (FSLE 组)。NC 组灌胃 0.5% CMC 溶液, LFSLE+PMSG、MFSLE+PMSG、HFSLE+PMSG 和 FSLE 组分别灌胃 100、200、400 和 400 mg/kg 连翘叶提取物药液, 每天 2 次, 连续 4 d; 末次灌胃 12 h 后, 除 NC 组和 FSLE 组外, 其余各组分别腹腔注射 10 IU PMSG, 后分别于 12、24 和 48 h 采集小鼠肝脏及血清样本, 每次采集 8 只小鼠。

1.2.3 血清 PMSG 代谢水平的检测

取分离后的血清作为待测样本, 按照 PMSG 酶联免疫分析试剂盒说明书进行操作, 得到小鼠血清中 PMSG 终质量浓度。

1.2.4 氧化应激指标的测定

采集小鼠肝脏, 称取适量肝脏组织, 按照质量 (g) : 体积 (mL) = 1 : 9 的比例加入 9 倍体积的生理盐水, 冰水浴条件下机械匀浆, 用 CT15RE 日立桌上微量高速冷冻离心机 (株式会社日立制作所) 进行离心, 检测 GSH、SOD 和 MDA 水平的转速为 2500 r/min, 检测 H_2O_2 水平的转速为 10000 r/min, 之后取上清备用, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 测定 SOD 活性以及 GSH、MDA 和 H_2O_2 的含量。

1.2.5 小鼠肝脏中 PXR 和 CYP17A1 蛋白表达的检测

分别取各组小鼠肝脏 20 mg, 加入 RIPA 裂解液 200 μ L, 采用冷冻型组织研磨器充分研磨后 28820 r/min 离心 5 min, 取上清液即为蛋白原液; 加入 5 $\times$ 蛋白上样缓冲液 50 μ L, 混合均匀, 于 100 ℃ 恒温变性蛋白 10 min。采用聚丙烯酰胺凝胶电泳法转膜, 后用脱脂牛奶进行封闭, 于 4 ℃ 一抗孵育过夜 (GAPDH 1 : 4000 稀释; PXR 1 : 1500 稀释; CYP17A1 1 : 1000 稀释), 加入二抗室温孵育, 后用 AmershamImager600 全自动化学发光成像系统 (美国 GE 公司) 进行曝光, 利用 ImageJ 分析灰度值, 进而得到 PXR 和 CYP17A1 的蛋白表达量。

1.2.6 数据统计与分析

使用 SPSS 21 分析数据, 采用单因素方差 (one-way ANOVA) 分析组间差异; 使用 Graphpad Prism 9.0 绘图。

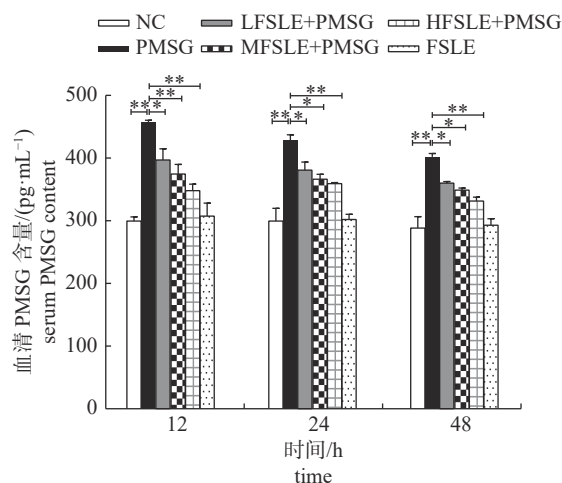
2 结果与分析

2.1 连翘叶提取物对小鼠血清中 PMSG 代谢水平的影响

由图 1 可知: 与 NC 组相比, 处理 12、24 和 48 h 后 PMSG 组小鼠血清 PMSG 水平极显著升高 ($P < 0.01$); 与 PMSG 组相比, 处理 12、24 和 48 h 后 LFSLE+PMSG 组、MFSLE+PMSG 组和 HFSLE+PMSG 组小鼠血清 PMSG 水平均显著或极显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而不同处理时间下、同一处理组之间小鼠血清 PMSG 水平均无显著差异。说明连翘叶提取物可显著降低不同处理时间段小鼠血清中的 PMSG 水平, 加快 PMSG 在小鼠肝脏的代谢, 且 HFSLE+PMSG 组效果最佳。

2.2 连翘叶提取物对小鼠肝脏氧化应激水平的影响

由图 2 可知: 与 NC 组相比, 处理 12、24 和 48 h 后 PMSG 组小鼠肝脏中 SOD 活性和 GSH 含量极显著降低 ($P < 0.01$), MDA 和 H_2O_2 含量极显著升高 ($P < 0.01$)。与 PMSG 组相比, 小鼠给药 12 h 后, LFSLE+PMSG、MFSLE+PMSG 和 HFSLE+PMSG 组小鼠肝脏中 SOD 活性显著或极显著增强 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、MDA 含量极显著降低 ($P < 0.01$)、 H_2O_2 含量显著或极显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), MFSLE+PMSG 和 HFSLE+PMSG 组的



注: NC. 正常对照组, PMSG. PMSG 模型组, LFSLE+PMSG. 连翘提取物低剂量组, MFSLE+PMSG. 连翘提取物中剂量组, HFSLE+PMSG. 连翘提取物高剂量组, FSLE. 高剂量药物对照组; “*”表示处理间差异显著 ($P<0.05$), “**”表示处理间差异极显著 ($P<0.01$); 下同。

Note: NC. normal control group, PMSG. PMSG model group, LFSLE+PMSG. low dose of FSLE group, MFSLE+PMSG. medium dose of FSLE group, HFSLE+PMSG. high dose of FSLE group, FSLE. high dose of FSLE control group; “*” indicates significant differences between treatments ($P<0.05$), “**” indicates extremely significant differences between treatments ($P<0.01$); the same as below.

图 1 连翘叶提取物对 PMSG 代谢水平的影响

Fig. 1 Effects of *Forsythia suspensa* leaves extract (FSLE) on the metabolic level of PMSG

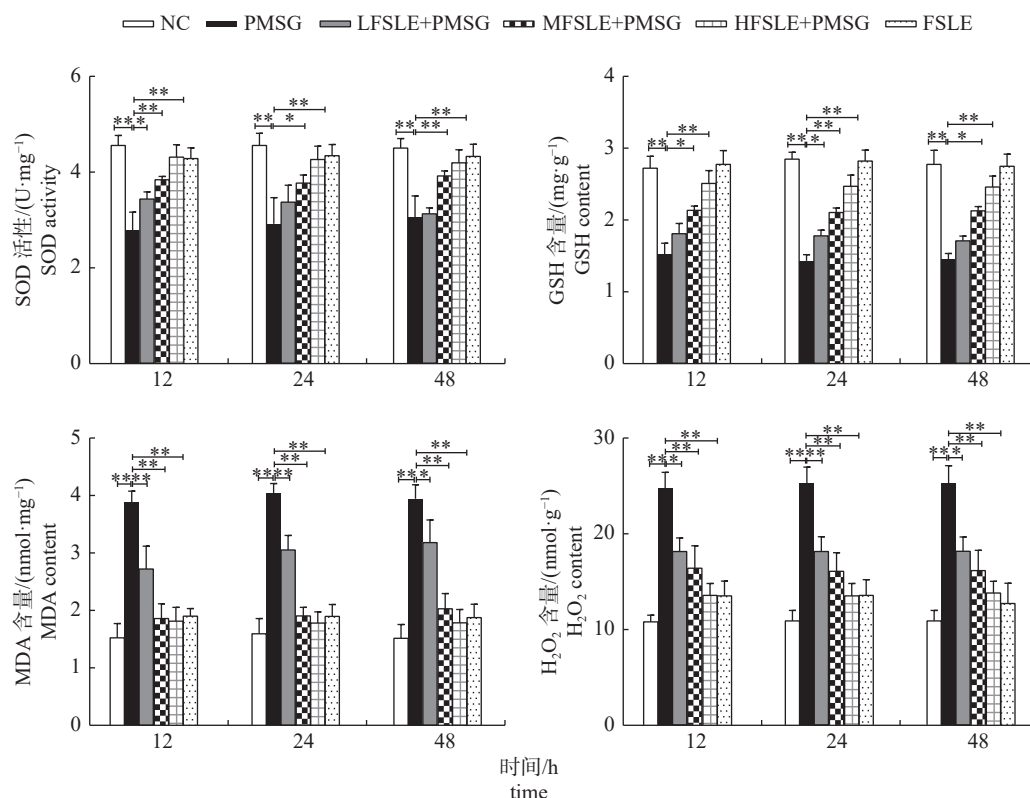


图 2 连翘叶提取物对小鼠肝脏氧化应激水平的影响

Fig. 2 Effects of FSLE on the oxidative stress level in mouse liver

GSH 含量显著或极显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 小鼠给药 24 h 后, MFSLE+PMSG 和 HFSLE+PMSG 组小鼠肝组织中 SOD 活性显著或极显著增强 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), LFSLE+PMSG、MFSLE+PMSG 和 HFSLE+PMSG 组的 GSH 含量显著或极显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)、MDA 和 H_2O_2 含量极显著降低 ($P<0.01$); 小鼠给药 48 h 后, MFSLE+PMSG 和 HFSLE+PMSG 组小鼠肝脏中 SOD 活性极显著升高 ($P<0.01$)、GSH 含量显著或极显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), LFSLE+PMSG、MFSLE+PMSG 和 HFSLE+PMSG 组的 MDA 和 H_2O_2 含量显著或极显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。综上所述, 连翘叶提取物可显著提高 SOD 活性和 GSH 含量、显著降低 MDA 和 H_2O_2 含量, 改善因 PMSG 代谢而引起的氧化应激, 且 MFSLE+PMSG 和 HFSLE+PMSG 组效果最佳。

2.3 连翘叶提取物对小鼠肝脏 CYP17A1 蛋白表达水平的影响

由图 3 可知: 与 NC 组相比, 处理 12 h 后 PMSG 组小鼠肝脏 CYP17A1 蛋白表达水平极显著升高 ($P<0.01$), 处理 24 和 48 h 后显著升高 ($P<0.05$);

与 PMSG 组相比, 处理 12 和 48 h 后 HFSLE+PMSG 组小鼠肝脏 CYP17A1 蛋白水平均极显著降低 ($P < 0.01$), 处理 24 h 后 MFSLE+PMSG 组 CYP17A1 蛋白水平显著降低 ($P < 0.05$), 处理 48 h 后 MFSLE+PMSG 组 CYP17A1 蛋白水平极显著降低 ($P < 0.01$)。说明连翘叶提取物可显著下调小鼠肝组织中 CYP17A1 蛋白的表达, 且 HFSLE+PMSG 组效果最明显。

2.4 连翘叶提取物对小鼠肝脏 PXR 蛋白表达水平的影响

由图 4 可知: 与 NC 组相比, 处理 12、24 和 48 h 后 PMSG 组小鼠肝脏 PXR 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与 PMSG 组相比, 处理 12 h 后 MFSLE+PMSG 组 PXR 蛋白水平显著降低 ($P < 0.05$), 处理 24 h 后 LFSLE+PMSG 组蛋白水平显著降低 ($P < 0.05$), 处理 48 h 后 LFSLE+PMSG 组

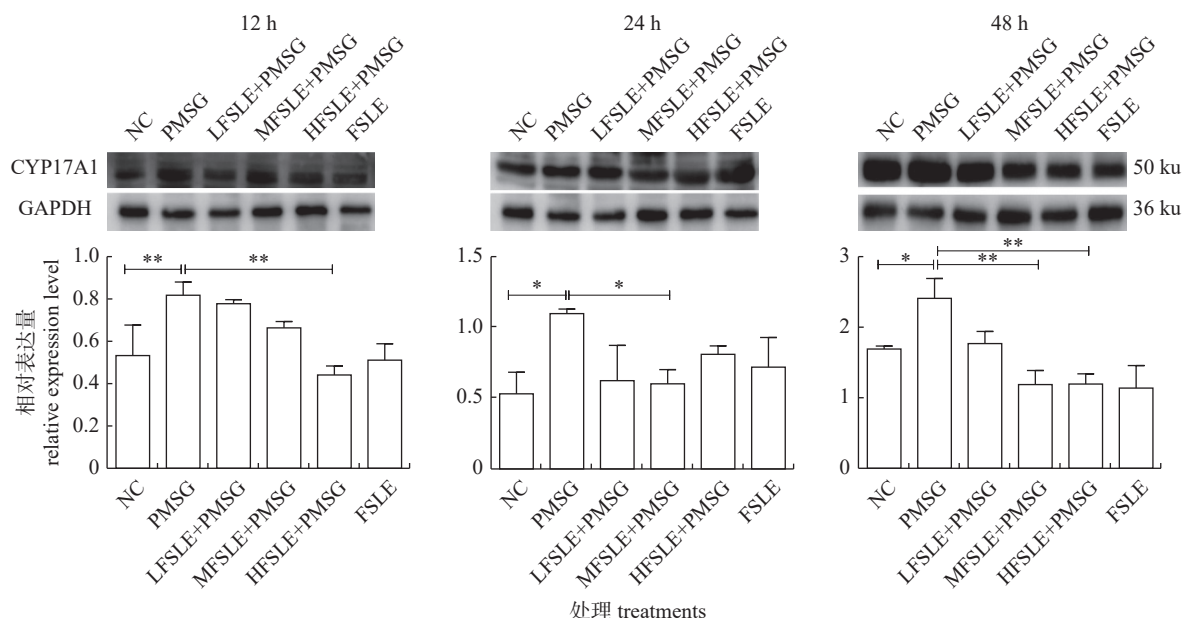


图 3 连翘叶提取物对小鼠肝脏 CYP17A1 蛋白表达的影响

Fig. 3 Effects of FSLE on the CYP17A1 protein expression levels in mouse liver

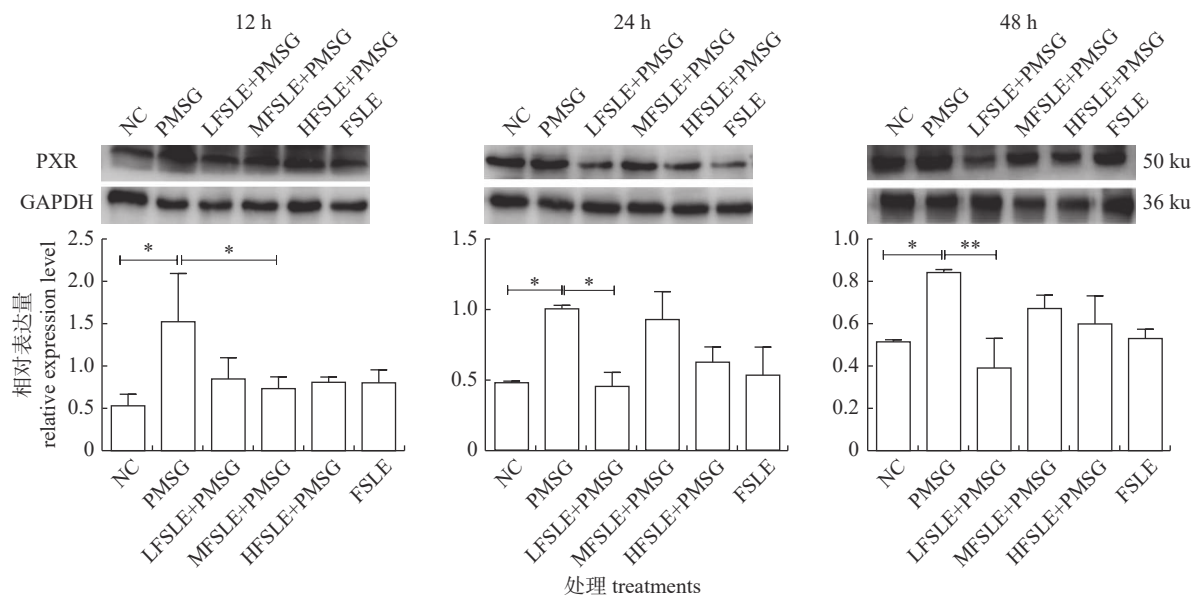


图 4 连翘叶提取物对小鼠肝脏 PXR 蛋白表达的影响

Fig. 4 Effects of FSLE on the PXR protein expression levels in mouse liver

PXR 蛋白表达水平极显著降低 ($P<0.01$)。说明连翘叶提取物可显著下调小鼠肝脏中 PXR 蛋白的表达, 且 LFSLE+PMSG 组效果最明显。

3 讨论

孕马血清促性腺激素 (PMSG) 通常被用于提高动物的繁殖力^[20], 在畜牧业生产中占据重要地位。由于 PMSG 分子中 N-乙酰-神经氨酸的含量较高, 导致其在动物血液中的半衰期较长, 一般为 40~150 h^[21]。有研究表明: 由于 PMSG 代谢较慢, 长时间存在于动物机体内会引发卵巢囊肿^[22]; PARK 等^[23]研究也发现: PMSG 在动物机体代谢过程中会诱导氧化应激的发生。为了减少 PMSG 在畜牧生产使用中对动物机体造成的伤害, 研究生产可以加快 PMSG 代谢的药物尤为重要。本研究表明: 注射 PMSG 12、24 和 48 h 后, 小鼠血清中 PMSG 水平极显著升高, 而连翘叶提取物可以显著降低小鼠血清中 PMSG 水平, 表明连翘叶提取物可以加速 PMSG 在小鼠肝脏的代谢。这一结果可为解决 PMSG 因代谢缓慢而造成的机体损伤提供参考, 也为其他药物因代谢而引起的动物机体氧化应激和代谢性疾病研究提供解决途径。

氧化应激是机体抵御外源性有害物质攻击的自我保护方式, 同时也是调控有害物质攻击机体的复杂过程^[24]。机体发生氧化应激反应时会产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 当 ROS 的含量大于正常水平时会破坏细胞内蛋白质、脂质、DNA 等生物大分子的结构, 从而发生脂质过氧化反应^[25]。GSH 是一种水溶性的抗氧化物, 其活性巯基结构是重要的功能基团, 可维持机体内氧化还原平衡, 抵抗氧化应激损伤^[26]。SOD 是体内催化歧化反应的一种抗氧化保护酶, 对机体的氧化和抗氧化平衡起着重要的作用, 它可通过歧化反应将氧自由基转变为 H_2O_2 和 O_2 ^[27], 其强弱在一定程度上可反映机体对抗氧化应激的能力。MDA 由机体氧自由基攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸引发脂质过氧化而产生, 其含量反映机体内脂质过氧化及细胞损伤的程度^[28]。本研究表明: 注射 PMSG 12、24 和 48 h 后, 小鼠肝组织中 SOD 和 GSH 水平均显著降低、MDA 和 H_2O_2 水平均显著升高, 但连翘叶提取物可显著提高 SOD 和 GSH 水平并显著降低 MDA 和 H_2O_2 水平, 与安志霞等^[29]的研究结果基本一致, 表明连翘叶提取物具有良好的抗氧化作用, 可以明显

改善动物机体因 PMSG 代谢而引起的氧化应激。

CYP450 是 I 相代谢酶, 主要参与药物代谢^[30]。CYP17A1 作为其家族成员之一, 可以在肝脏高表达, CYP17A1 编码产生的 P450c17 蛋白具有 17 α -羟化酶和 17,20-碳链裂解酶活性, 是类固醇激素合成途径的关键酶^[31]。KONG 等^[32]研究发现: CYP17A1 酶活性高表达可以触发 ROS 在机体内大量积累, 从而引起机体发生氧化应激; 王旭等^[33]研究表明: CYP17A1 上调时可以引起肾脏发生氧化应激; 本研究也表明: 小鼠注射 PMSG 后 CYP17A1 蛋白表达水平上调, 同时诱导机体发生氧化应激。给予小鼠不同含量的连翘叶提取物, CYP17A1 蛋白表达水平下调, 表明连翘叶提取物可以通过下调 CYP17A1 来缓解 PMSG 对 CYP17A1 上调诱导的氧化应激反应, 这为连翘叶提取物可缓解因药物代谢引起的氧化应激提供了更有利的证据。

PXR 是肝脏解毒的重要核转录因子, 也是调控 CYP450 家族基因转录的关键因子, 可影响外源性物质的毒性^[34]。PXR 也被称为类固醇和异源感应核受体, 最初在小鼠中被发现, 可被天然类固醇 (如孕烯醇酮和孕酮) 以及合成糖皮质激素激动剂和拮抗剂激活, 在肝脏和肠道高度表达^[35-36]。PXR 可通过调节其下游靶基因的表达直接参与机体脂质、胆固醇和糖代谢, 维持机体内环境的稳态^[37]。KIM 等^[38]研究发现: PXR 上调伴有氧化应激的发生; 本研究也显示: 小鼠注射 PMSG 后 PXR 蛋白表达水平上调, 同时伴有小鼠机体的氧化应激; 给予小鼠不同含量的连翘叶提取物药液后 PXR 蛋白表达水平下调, 表明连翘叶提取物可以通过下调 PXR 的表达来缓解 PMSG 诱导的氧化应激。

4 结论

PMSG 代谢会引起小鼠机体发生氧化应激, 连翘叶提取物可以加速 PMSG 的代谢, 并可以通过下调 CYP17A1 和 PXR 蛋白的表达减缓 PMSG 诱导的氧化应激。

[参考文献]

- [1] CHIARADIA E, MILLER I. In slow pace towards the proteome of equine body fluids[J]. Journal of Proteomics, 2020, 225: 103880. DOI: 10.1016/j.jprot.2020.103880.
- [2] 汪兴泽, 鞠永峰. 超数排卵常用的激素[J]. 生物学通报, 2014, 49(4): 5.
- [3] KARABULUT S, KORKMAZ O, ERDEM A C, et al. A

- histopathological evaluation of ovarian hyperstimulation syndrome on reproductive and vital organs and the role of the VEGF-PKA pathway in a mouse model[J]. *Cells Tissues Organs*, 2021, 210: 218. DOI: [10.1159/000517424](https://doi.org/10.1159/000517424).
- [4] LIN E, LI Z L, HUANG Y, et al. High dosages of equine chorionic gonadotropin exert adverse effects on the developmental competence of IVF-derived mouse embryos and cause oxidative stress-induced aneuploidy[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 609290. DOI: [10.3389/fcell.2020.609290](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.609290).
 - [5] 邓凯伟, 陈凤曾. 受体羊同期发情调控的影响因素[J]. *养殖技术顾问*, 2007(6): 104. DOI: [10.3969/j.issn.1673-1921.2007.06.103](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-1921.2007.06.103).
 - [6] BALE S S, VERNETTI L, SENUTOVITCH N, et al. *In vitro* platforms for evaluating liver toxicity[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2014, 239(9): 1180. DOI: [10.1177/1535370214531872](https://doi.org/10.1177/1535370214531872).
 - [7] 张磊, 章国良. 细胞色素P450药物代谢酶系表观遗传调控机制研究进展[J]. *生理科学进展*, 2010, 41(3): 209. DOI: [10.1360/972010-1292](https://doi.org/10.1360/972010-1292).
 - [8] KULLAK-UBICK G A, ANDRADE R J, MERZ M, et al. Drug-induced liver injury recent advances in diagnosis and risk assessment[J]. *Journal of the British Society of Gastroenterology*, 2017, 66(6): 1154. DOI: [10.1136/gutjnl-2016-313369](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313369).
 - [9] BURRIS-HIDAY S D, SCOTT E E. Steroidogenic cytochrome P45017A1 structure and function[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2021, 34(15): 528. DOI: [10.1016/j.mce.2021.111261](https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111261).
 - [10] ZHOU Y, XUE X, SHI P P, et al. Multidisciplinary team management of 46, XY 17 α -hydroxylase deficiency: a case report and literature review[J]. *Journal of International Medical Research*, 2021, 49(3): 116. DOI: [10.1177/0300060521993965](https://doi.org/10.1177/0300060521993965).
 - [11] 张艳, 陈祥, 周志楠, 等. 黔北麻羊 *CYP17A1*、*CYP19A1* 基因组织表达、功能预测及与产羔数的关联性分析[J]. *农业生物技术学报*, 2022, 30(6): 1140. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7968.2022.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7968.2022.06.010).
 - [12] 栾志琳, 霍笑笑, 管又飞, 等. 孕烷X受体在内源物质代谢中的功能[J]. *生理学报*, 2019, 71(2): 311. DOI: [10.13294/j.aps.2018.0080](https://doi.org/10.13294/j.aps.2018.0080).
 - [13] 王少兰, 杜旭江, 韩曼, 等. 核受体PXR参与癌症进展及化疗耐药性的作用浅析[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(7): 931. DOI: [10.13753/j.issn.1007-6611.2021.07.023](https://doi.org/10.13753/j.issn.1007-6611.2021.07.023).
 - [14] 任林, 邝江莹, 蒲诗云, 等. 核受体在对乙酰氨基酚引起的肝毒性中的作用[J]. *生理科学进展*, 2016, 47(1): 53.
 - [15] 付冉, 王小楠, 丁琮洋, 等. 孕烷X受体在药物性肝损伤中的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(7): 892. DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.07.022](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.07.022).
 - [16] 梅雪, 周安琴, 李静, 等. 连翘叶的化学成分、药理学与毒理学研究概况[J]. *中国药房*, 2015, 26(22): 3143. DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.37](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.37).
 - [17] 李敬, 尤颖, 赵庆生, 等. 连翘叶成分及生物活性研究进展[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(18): 344. DOI: [10.13386/j.issn1002-0306.2020.18.054](https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020.18.054).
 - [18] 刘银路, 毕萃萃, 魏芬芳, 等. 连翘叶的主要生物活性物质以及在饲料中功效作用[J]. *饲料研究*, 2019, 42(12): 98. DOI: [10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2019.12.028](https://doi.org/10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2019.12.028).
 - [19] 范碧玥, 王萌, 潘阳阳, 等. 连翘叶酶—醇提取物抗药物性肝损伤作用研究[J]. *西北农林科技大学学报(自然科学版)*, 2022, 50(10): 23. DOI: [10.13207/j.cnki.jnwafu.2022.10.003](https://doi.org/10.13207/j.cnki.jnwafu.2022.10.003).
 - [20] 付言峰, 徐小波, 俞正玉, 等. 提高母猪繁殖力技术研究进展[J]. *黑龙江动物繁殖*, 2020, 28(5): 33. DOI: [10.19848/j.cnki.ISSN1005-2739.2020.08.1301](https://doi.org/10.19848/j.cnki.ISSN1005-2739.2020.08.1301).
 - [21] 路佩瑶, 张春香, 岳文斌. 超数排卵在哺乳动物中的应用[J]. *山西农业科学*, 2009, 37(5): 84. DOI: [10.3969/j.issn.1002-2481.2009.05.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2481.2009.05.027).
 - [22] 郭润发. 优化巴马香猪超排和利用CRISPR/Cas9技术建立 *PDX-1* 基因敲除猪的研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2016.
 - [23] PARK S J, KIM T S, KIM J M, et al. Repeated superovulation via PMSG/hCG administration induces 2-Cys peroxiredoxins expression and overoxidation in the reproductive tracts of female mice[J]. *Molecules and Cells*, 2015, 38(12): 1071. DOI: [10.14348/molcells.2015.0173](https://doi.org/10.14348/molcells.2015.0173).
 - [24] 杨翼, 翟晓虎, 贺卫华, 等. 十溴联苯醚暴露对肉鸡生长性能、血液生化指标、氧化应激及肝脏损伤的影响[J]. *中国家禽*, 2022, 44(9): 53. DOI: [10.16372/j.issn.1004-6364.2022.09.009](https://doi.org/10.16372/j.issn.1004-6364.2022.09.009).
 - [25] AGARWAL A, GUPTA S, SHARMA R K. Role of oxidative stress in female reproduction[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2005, 3(1): 28. DOI: [10.1186/1477-7827-3-28](https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28).
 - [26] ZHANG Q, LIU J, DUAN H X Y, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *Journal of Advanced Research*, 2021, 34: 43. DOI: [10.1016/j.jare.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.06.023).
 - [27] 魏贝贝. 基于分子动力学分析的Mn-SOD的热稳定性研究[D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2018.
 - [28] 蒲秀琪, 李海兵, 李晓玥, 等. 归芪多糖对衰老大鼠肾组织氧化损伤作用的研究[J]. *中医药学报*, 2017, 45(2): 15. DOI: [10.3969/j.issn.1002-2392.2017.02.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2392.2017.02.004).
 - [29] 安志霞, 潘阳阳, 范碧玥, 等. 基于网络药理学研究连翘叶提取物通过AMPK抗恩诺沙星诱导肝损伤的作用[J]. *中国畜牧兽医*, 2022, 49(6): 2347. DOI: [10.16431/j.cnki.1671-7236.2022.06.035](https://doi.org/10.16431/j.cnki.1671-7236.2022.06.035).
 - [30] 白雪, 刘贵琴, 杨建鑫, 等. 肠道菌群介导高原低氧对药物代谢的调节[J]. *药学学报*, 2021, 56(10): 2787. DOI: [10.16438/j.0513-4870.2021-0805](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2021-0805).
 - [31] 贾学文, 于海初, 孙桂霞, 等. *CYP17A1* 基因多态性与冠心病遗传易感性的研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(2): 187. DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2017.02.14](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2017.02.14).
 - [32] KONG L, LI J Y, WANG J L, et al. Genome-wide transcriptional analysis of oxidative stress-related genes and pathways induced by CdTe aqQDs in mice[J]. *Nanotheranostics*, 2018, 2(3): 271. DOI: [10.7150/ntno.24590](https://doi.org/10.7150/ntno.24590).
 - [33] 王旭, 白毅杰, 程古月, 等. 喹烯酮对肾上腺毒性的基因组研究[C]//中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会. 中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会第十一届会员代表大会暨第十三次学术讨论会与中国毒理学会兽医毒理专业委员会第五次学术研讨会论文集, 2015.
 - [34] 孙真真, 张展, 王守林. 核受体与microRNA对细胞色素P450酶调控的分子机制[J]. *环境与职业医学*, 2014, 31(3): 229. DOI: [10.13213/j.cnki.jeom.2014.0056](https://doi.org/10.13213/j.cnki.jeom.2014.0056).
 - [35] 吴文晓, 王婷, 耿兴超, 等. 药物性胆汁淤积型肝损伤的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(2): 143. DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2020.02.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2020.02.005).
 - [36] 黄珊珊, 马雄. 核受体在胆汁淤积中的调节作用[J]. *肝脏*, 2012, 17(7): 504. DOI: [10.3969/j.issn.1008-1704.2012.07.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1704.2012.07.015).
 - [37] 蒲丹, 管又飞. 孕烷X受体研究进展[J]. *生理科学进展*, 2007, 38(4): 318.
 - [38] KIM S, CHOI S, DUTTA M, et al. Pregnane X receptor exacerbates nonalcoholic fatty liver disease accompanied by obesity- and inflammation-prone gut microbiome signature[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2021, 193(3): 114698. DOI: [10.1016/j.bcp.2021.114698](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114698).

责任编辑: 何馨成