

中医药治疗子宫内膜异位症的相关通路研究进展

范伟森¹, 刘姣², 张英杰¹, 王丹丹¹, 齐英华^{3*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250014;

2. 河北中医学院, 石家庄 050200;

3. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

[摘要] 随着现代学者对于中医药干预子宫内膜异位症(EMS)研究的深入,从分子层面上发现了许多可以通过中药调控的EMS的相关通路。无论是中药复方、单味中药还是中药活性成分在干预EMS的机制研究中均与文中所论述的信号通路有着密切的关系。中药复方、单味中药和中药活性成分可以通过直接或间接的调控相应的信号通路中关键分子表达、抑制内膜异位细胞的增殖和组织炎性改变,促进内膜异位细胞的凋亡,改变疼痛阈值,减少内膜细胞侵袭,来达到抑制内膜异位组织进展、改善内膜容受性和减少卵巢损伤的治疗作用。现通过国内外的相关研究进行总结:莪术醇等可通过阻断Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路,促进细胞凋亡并抑制血管生成;淫羊藿苷等可通过阻断核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,从而减轻炎症、促进细胞凋亡;葛根素等可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。柚皮素可激活MAPK信号通路,促进细胞凋亡;白茅苷等可通过抑制磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡;白藜芦醇等可通过阻断转化生长因子- β (TGF- β)信号通路,抑制细胞增殖、减轻纤维化与粘连;丹皮酚等可通过阻断缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路,抑制血管生成;葛根素等能够通过阻断雌激素信号通路,抑制细胞增殖,减少细胞侵袭。以上总结旨在为今后临床中医药治疗或实验研究EMS提供参考借鉴。

[关键词] 中医药; 子宫内膜异位症; 通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R711.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)03-0233-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222243

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221010.1005.001.html>

[网络出版日期] 2022-10-10 16:21:18

Pathways Involved in Treatment of Endometriosis with Chinese Medicines: A Review

FAN Weisen¹, LIU Jiao², ZHANG Yingjie¹, WANG Dandan¹, QI Yinghua^{3*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250014, China;

2. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China;

3. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250014, China)

[Abstract] The in-depth study of the intervention of endometriosis (EMS) with Chinese medicines has revealed many pathways that can be regulated by Chinese medicines in the treatment of EMS. Chinese medicinal compound prescriptions, single Chinese herbal medicines, or their active ingredients treat EMS via the signaling pathways discussed in this paper. They can directly or indirectly regulate the expression of key molecules in the corresponding signaling pathways to inhibit the proliferation of endometriotic cells and the inflammatory changes of endometrial tissue, promote the apoptosis of endometriotic cells, change the pain threshold, and reduce

[收稿日期] 2022-04-30

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81803822);山东省博士后基金创新项目(202103016);山东省中医药科技项目(2020Q005)

[第一作者] 范伟森,在读硕士,从事妇产、生殖与中医药古今文献挖掘与应用研究,E-mail:2511783676@qq.com

[通信作者] * 齐英华,博士,副教授,副主任医师,从事中西医结合治疗妇科不孕症、子宫内膜异位症、宫腔粘连等生殖外科疾病研究,E-mail:qiyinghuaok@163.com

endometriotic cell invasion, so as to achieve the therapeutic effects of inhibiting EMS progression, improving endometrial receptivity, and reducing ovarian injury. The following details are based on relevant studies conducted both at home and abroad. Curcumol can inhibit angiogenesis and promote cell apoptosis by blocking the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway. Icarin can reduce inflammation and promote cell apoptosis by blocking the nuclear factor-kappa B signaling pathway. Puerarin can suppress cell proliferation and promote cell apoptosis by inhibiting the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway and blocking the estrogen signaling pathway. Naringenin has the ability to activate the MAPK signaling pathway to promote cell apoptosis. Imperatorin can inhibit cell proliferation and promote cell apoptosis by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway. Resveratrol can inhibit cell proliferation and alleviate fibrosis and adhesion by blocking the transforming growth factor-beta signaling pathway. Paeonol can inhibit angiogenesis by blocking the hypoxia-inducible factor 1 signaling pathway. The above summary can serve as a reference for the future clinical treatment or experimental research of EMS with Chinese medicines.

[Keywords] Chinese medicines; endometriosis; pathways; research progress

子宫内膜异位症(EMS)是一种育龄期女性较为常见的疾病之一,其主要临床表现为盆腔疼痛、月经经期延长和经量增多等,可导致不孕症、焦虑症、抑郁症,甚至是恶性肿瘤^[1]。目前该病的病因仍不明确^[2],为现代医家所接受的有内膜细胞异位种植、体腔上皮化生、淋巴静脉播散、干细胞、遗传和免疫等学说。由于现代医学诊疗技术的进步,使得近年来该病的发病率逐年增加^[3]。目前治疗该病的主要方式之一是手术干预,但治疗后极易复发,造成患者反复创伤,花费巨大,因此寻找一种高效治疗EMS的方法已经成为全球关注的重大公共卫生问题^[4]。

EMS属于祖国医学中“癥瘕”范畴,病机为瘀血久留,日久成癥。治疗该病多选取行气活血、化瘀消癥、温肾通经的中药辩证组方。目前运用中药治疗EMS,在临床中应用广泛,具有副作用少、术后复发率低、止痛效率高等优点。相关研究表明运用中药或中成药治疗EMS,可有效减轻患者疼痛、减少术后复发,降低血清CA125水平^[4-5]。近年来,相关研究发现,中药复方、单味中药和活性成分均可从分子层面抑制异位内膜细胞的侵袭、促进其凋亡和减轻炎症,故本文通过检索国内外中医药干预EMS的相关研究,以期今后中医药临床与实验研究EMS提供参考借鉴。

1 Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路

1.1 JAK2/STAT3 信号通路与EMS的关系 诸多学者认为,EMS具备与肿瘤相类似的生物学特点,是由于JAK2/STAT3信号通路的异常激活所致^[6]。

另有研究表明,EMS患者中STAT3基因存在基因的多态性,且磷酸化STAT3(p-STAT3)水平显著升高^[7-8]。JAK2/STAT3信号通路是多种细胞因子与生长因子的主要传导机制,主要由表皮生长因子、肿瘤坏死因子和各类白细胞介素等激活^[9]。当各类细胞因子与同源受体结合后,激活酪氨酸激酶家族中的JAK2,从而使STAT3被磷酸化,形成二聚体与干扰素调节因子进入细胞核中,进而调控增殖与凋亡相关靶基因的表达,使内膜异位细胞不断增殖,凋亡减少,促进异位组织血管增生^[10]。

1.2 中医药干预EMS与JAK2/STAT3信号通路

莪术醇,又称为姜黄醇,是一种可以从莪术中提取的愈创木烷倍半萜类活性成分。现代药理学研究表明,莪术醇具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎和抗病毒等作用^[11]。WANG等^[12]运用莪术醇干预子宫内膜异位大鼠时,发现莪术醇可使异位内膜间质细胞中凋亡蛋白(Bax)与胱天蛋白酶-9(Caspase-9)表达下降,使B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达降低,从而使异位内膜细胞凋亡。还能显著降低异位内膜细胞培养上清液中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,抑制JAK2与STAT3的磷酸化。韩丽丽等^[13]运用莪术水煎液干预EMS大鼠时,发现能够降低JAK2与STAT3蛋白的表达水平,同时能够降低两者的磷酸化。秦翠梅等^[14]发现三棱、莪术和三棱-莪术水煎液均能降低EMS大鼠腹腔液中的IL1 β 、IL-6和TNF- α 水平,上调Caspase-9与Bax的mRNA,下调Bcl-2的mRNA。

萝卜硫素,又称为莱菔子素,是一种从莱菔子

中提取的异硫氰酸酯类活性成分,具有抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和血管增生的作用^[15]。卢建军等^[16]在使用萝卜硫素干预EMS大鼠时发现,可抑制在位内膜组织中JAK2与STAT3的磷酸化,降低促进血管增生的血管内皮生长因子(VEGF)和促进细胞增殖的细胞周期蛋白D₁的水平,使微血管密度(MVD)减少。

中药复方中温经汤可下调肾虚血瘀型EMS大鼠在位内膜组织中JAK2、STAT3、p-STAT3、TNF- α 、白细胞介素-17(IL-17)和VEGF的表达,使能够上调抑制细胞因子合成的白细胞介素-10(IL-10)和促进内皮细胞凋亡的血小板反应蛋白-1(TSP-1)的表达^[17]。内异止痛汤与中成药痛愈舒颗粒均能降低在位内膜组织中JAK2与STAT3的磷酸化^[18-19]。此外,内异止痛汤还具有增加Caspase-9与细胞信号传导抑制因子3(SOCS3)表达,降低Bcl-2表达的作用。其中,SOCS3是与生长增殖相关通路传导中起负调控的蛋白质因子,能够抑制细胞增殖^[20]。上述研究者在干预EMS时,均从降低STAT3磷酸化角度阻断JAK2/STAT3信号通路,以达到促进内膜异位细胞凋亡或抑制增殖或减少血管生成的目的。

2 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路

2.1 NF- κ B信号通路与EMS的关系 NF- κ B信号通路参与了机体的免疫、增殖、侵袭和炎症等多个过程,且在EMS的发生发展过程中起到重要作用^[21]。该通路可由多条途径激活,如细菌与病毒的感染副产物、TNF- α 、IL-1和淋巴毒素- β (LT- β)等,共分类经典与非经典两部分。与EMS最为相关的为NF- κ B的经典通路部分。该部分为NF- κ B抑制剂 α (IKK)复合体被上述多个途径激活后,介导IKK磷酸化,并产生转录因子65(p65)与核因子P105亚基的二聚体进入细胞核,激活相应的基因转录^[22-23]。经典通路产生的下游因子TNF- α 、IL-1 β 、环氧合酶-2(COX-2)、Bcl-2和细胞凋亡抑制剂1(c-IAP1)等细胞因子,会使异位内膜细胞不断增殖,凋亡减少,且会产生各类炎性改变。下游因子中,TNF- α 和IL-1 β 又会再次激活NF- κ B经典通路,形成恶性循环^[24]。

2.2 中医药干预EMS与NF- κ B信号通路 淫羊藿苷,又称为淫羊藿素,是一种由淫羊藿中所提取的黄酮类化合物,具有抗炎、调节免疫、抗肿瘤、保护神经元与骨骼的作用^[25]。王平等^[26]在运用淫羊藿苷治疗EMS大鼠时,发现淫羊藿苷可降低血清中的TNF- α 、IL-6和白细胞介素-8(IL-8)与异位组织中的NF- κ B与磷酸化NF- κ B(p-NF- κ B)的水平,使异位

内膜组织中粘膜上皮变薄、腺体减少、移植内膜萎缩。

人参皂苷Rg₃,又称为三萜皂苷,是一种从人参属中药材中提取的类固醇类化合物,具有诱导凋亡、抑制细胞增殖与黏附的增强免疫的作用^[27]。陈韶慧等^[28]使用TNF- α 培养异位内膜细胞时,发现加入人参皂苷Rg₃的异位内膜细胞中p65、IL-8与细胞凋亡抑制剂-2(cIAP-2)的表达降低。

除活性成分单用外,还有多种中药活性成分联用的相关研究。阿魏酸又称为3-甲氧基-4-羟基肉桂酸,是一种可从川芎、阿魏、当归等中药提取的酚酸,具有抗病毒、抗肿瘤和抗氧化的作用^[29]。川芎嗪又称为四甲基吡嗪,是一种从川芎中提取的生物碱类药物,具有抗血栓与改善微循环的作用^[30]。延胡索乙素又称为四氢巴马汀,是一种从延胡索中提取的具有抗炎、镇痛和抗氧化作用的生物碱^[31]。TANG等^[32]在运用上述三种活性成分干预EMS大鼠,发现可降低大鼠腹腔吞噬细胞的IL-1 β 、COX-2和TNF- α 水平,降低IKK磷酸化,减小异位病灶。

EMS的临床表现为出血量较多,日久可使患者出现血虚之证。有学者认为EMS的出血病机为血瘀久而化火,热迫血行,以致流血量多^[33]。茜草炭为茜草炮制而来,有凉血止血之效。运用茜草炭提取物干预EMS大鼠时,可下调模型大鼠在位内膜的VEGF与NF- κ B的蛋白及mRNA表达^[34]。

中药复方内异方在干预EMS大鼠的研究主要分为3部分:一者,可降低异位内膜组织的NF- κ B、VEGF、IL-6与IL-8的表达水平^[35];二者,下调异位旁腹膜组织中IKK复合体与NF- κ B蛋白的表达^[36],同时降低血清中IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和VEGF水平,抑制粘连与异位灶的生长;三者,降低腹腔液中TNF- α 、IL-2、IL-6和IL1 β 的水平,抑制异位内膜组织p65磷酸化,下调NF- κ B激酶亚基A抑制剂与NF- κ B激酶亚基B抑制剂的表达^[37]。这提示,内异方可通过降低炎症因子水平,抑制血管生成,达到阻断NF- κ B通路的作用,进而缓解异位灶生长,减轻粘连。温肾消癥汤可显著抑制异位子宫内膜细胞中NF- κ B的表达,阻碍TNF- α 诱导的异位内膜细胞中p65亚基的核转位^[38]。上述中药活性成分、茜草炭提取物与复方均为通过抑制IkK的磷酸化或下调NF- κ B的表达,降低炎症因子水平实现阻断NF- κ B信号通路,以达到治疗作用。

Toll样受体4(TLR4)是一种担任免疫应答过程中炎症介质的受体,存在于子宫内膜细胞中。诸多

研究表明,TRL4在子宫内位组织中高表达^[39]。而Toll信号通路属于NF- κ B的上游通路,因此推断TRL4受体与EMS的发病密切相关。消瘤方在干预EMS大鼠时,可下调盆腔黏连组织中TLR4、NF- κ B和TNF- α 的表达^[40]。罂痛饮可下调EMS的在位内膜间质细胞中TLR4、NF- κ B和IL-1表达,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡^[41]。李亚凤等^[42]运用桂枝茯苓丸治疗EMS患者时,发现内膜异位组织中TLR4与NF- κ B的mRNA与蛋白水平下降。由此可见,上述复方可能是通过降低TLR4受体表达,从而阻断NF- κ B通路,使内膜异位细胞凋亡,以达到治疗目的。

3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

3.1 MAPK信号通路与EMS的关系 MAPK信号通路,参与细胞凋亡、增殖、侵袭和分化等多种生物过程。其中,对于细胞既具有促凋亡,又具有抗凋亡的作用^[43]。该通路中存在四个关键调节分子,即细胞外信号相关激酶1/2(ERK1/2)、Jun氨基末端激酶1/2/3(JNK1/2/3)、p38 MAPK和ERK5。这些关键调节分子可特定的丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAPKK)激活,这些特定的MAPKK又能被多种丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(MAPKKK)激活。上文中所提到的TNF- α 、IL-1和VEGF,即可激活相应的MAPKKK,如VEGF/VEGFR/RAS/JNK途径。有研究表明,MAPK信号通路在EMS的内膜细胞异位过程中起到关键作用^[44],该通路异常激活时会促使异位细胞迁移、植入和增殖,并使EMS患者的病情恶化^[45]。

3.2 中医药干预EMS与MAPK信号通路 葛根素又称为葛根黄酮,一种从葛根中提取的异黄酮类衍生物,具有止痛、抗癌、抗炎的作用^[46]。17 β -雌激素-BSA干预下的异位内膜细胞可激活的MAPK信号通路,促进异位内膜细胞增殖。而葛根素可抑制ERK的磷酸化,与雌激素受体结合,形成竞争性抑制作用,降低D1与COX-2的表达,抑制异位内膜细胞增殖^[47]。

人参皂苷Rh₂同样作为三萜类皂苷,亦为人参属中药中所提取,且人体吸收效率更高,具有抗抑郁、抗肿瘤、抗氧化的作用^[48]。人参皂苷Rh₂对子宫内位细胞具有双面性,当处于较低浓度时,可促进增殖,较高浓度时,可抑制增殖。较高浓度的人参皂苷Rh₂降低JNK蛋白磷酸化,下调ERK1/2与丝裂原和应激激活的蛋白激酶1/2(MSK1/2)的表达,上调Bcl-2、Caspase-9和Caspase-3的表达^[49]。

其中MSK1/2为p38的下游分子。因此,人参皂苷Rh₂可阻断MAPK信号通路中的3个关键调节分子(ERK、JNK、p38)途径,达到抑制异位内膜细胞增殖,促进凋亡的作用。

柚皮素是一种来源于芸香科中药的二氢黄酮类活性成分,具有抗炎、免疫调节、神经保护的作用^[50]。柚皮素在干预异位内膜细胞时,可提高JNK与p38的磷酸化,调节线粒体膜电位,使活性氧(ROS)增加,减少Bcl-2磷酸化,上调Bax,从而促进异位内膜细胞凋亡^[51]。由此说明柚皮素在激活MAPK通路的同时,通过增加异位内膜细胞内ROS的产生、脂质过氧化和DNA片段化,导致细胞凋亡。

中药复方干预MAPK信号通路时,均针对ERK、JNK和p38 3个调节分子进行激活或抑制。少腹逐瘀汤可上调大鼠在位中内膜组织中MSK1/2和双特异性磷酸激酶1(DUSP1)的表达,下调ERK与VEGF的表达^[52-53]。MSK1/2的下游因子人内质网应激相关蛋白可对Bcl-2具有一定抑制作用,而DUSP1对ERK磷酸化具有一定抑制作用。盆痛灵方可降低异位内膜组织中p38与神经生长因子(NGF)的表达^[54]。NGF可结合多种疼痛途径相关受体,并能引发ERK与JNK两个关键调节分子。温经止痛合剂可下调大鼠异位与在位内膜组织中ERK1与JNK的表达,且下调程度与复方浓度正比^[55]。蔡氏内异方可抑制异位子宫内膜基质细胞中ERK1/2的激活,下调Bcl-2的表达,上调Bax和Caspase-7的表达,促进细胞凋亡^[56]。中药活性成分与复方对于EMS中MAPK信号通路的干预呈现两面性,但最终均可达到抑制异位组织生长的作用。

4 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路

4.1 PI3K/Akt信号通路与EMS的关系 PI3K/Akt信号通路,可被多种细胞因子激活,发挥调节细胞转录、翻译和存活的功能。该通路属于Toll与JAK2/STAT3信号通路的下游通路,属于NF- κ B和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的上游通路。各类细胞因子激活PI3K后,PI3K催化产生3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3),进而引发Akt磷酸化,磷酸化的Akt大多表现为抑制性的调控各类细胞过程。在EMS患者的异位组织中PI3K与Akt表达增加,当PI3K/Akt激活时,异位内膜细胞增殖和侵袭能力增强^[57]。

4.2 中医药干预EMS与PI3K/Akt信号通路 白茅苷,又称为欧前胡素,是一种从白芷根中提取的呋

喃香豆素类活性成分,具有抗压、抗肿瘤和抗炎的作用^[58]。白茅苕可以下调大鼠异位内膜组织中PI3K的表达,抑制Akt磷酸化,还可以降低模型大鼠血清与腹腔液中TNF- α 和IL-6的水平,使内膜异位灶变小^[59]。人参皂苷Rg₃、萝卜硫素和莪术醇同样可以抑制大鼠异位内膜组织中Akt磷酸化^[60-61]。其中,人参皂苷Rg₃同时降低下游通路中mTOR的磷酸化,减少VEGF水平,抑制内膜异位组织生长。莪术醇能够下调JAK2表达,降低组织中TNF- α 、IL- β 和IL-6水平。萝卜硫素还可下调PI3K与Bcl-2的表达,上调Bax与Caspase-3的表达^[62]。蠲痛饮可以下调EMS模型大鼠在位与异位内膜组织中PI3K、Akt与mTOR的蛋白,并降低VEGF的水平^[63-64]。敦煌疗风虚瘦弱方在干预EMS模型大鼠时,同样可下调PI3K与Akt的表达,还能减轻大鼠疼痛扭动次数,减轻异位组织炎性浸润^[65]。针对PI3K/Akt通路,中药活性成分主要是从下调PI3K的表达,减少Akt磷酸化的途径,达到抑制该通路的目的。当Akt磷酸化减少对于下游Caspase-9与Bcl-2基因相关启动子(Bad)抑制减少,对于I κ K复合体的激活减少,从而达到促进内膜异位细胞凋亡的作用。

5 转化生长因子- β (TGF- β)信号通路

5.1 TGF- β 信号通路与EMS的关系 TGF- β 信号通路是主要的纤维化信号通路之一,受TGF- β 家族因子影响,可调控细胞分化、增殖与迁徙^[66]。当细胞因子与II型受体(TGFR2)结合后,TGFR2招募I型受体(TGFR1)并由其磷酸化,进而激活TGFR1。TGFR1会激活下游SMAD蛋白同源物2/3(SMAD2/3),进而与SMAD蛋白同源物4(SMAD4)结合,进入细胞核中激活相应基因^[67]。相关研究表明,TGF- β 在在腹膜型EMS病变的发展中起主要作用,可以影响T细胞的分化,从而产生更多的IL-17和IL-10,间接促进炎症^[68-69]。当该通路激活时,还会增强子宫内间质细胞的侵袭与黏附能力^[70-71]。

5.2 中医药干预EMS与TGF- β 信号通路 白藜芦醇,是一种从藜芦中提取的非黄酮类多酚活性成分,具有保护心血管、抗氧化和抗炎的作用^[72]。白藜芦醇在干预EMS患者时,可下调在位与异位内膜组织中TGF- β_1 的表达,降低VEGF与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的水平^[73]。

丹参酮II_A是一种从丹参中所提取的天然菲醌类活性成分,具有抗肿瘤、降血糖和保护心脑血管

的作用^[74]。丹参酮II_A^[75]可下调EMS大鼠的在位内膜组织中TGF- β_1 、MMP-9、VEGF与Bcl-2表达,抑制SMAD2和SMAD3的磷酸化,上调SMAD蛋白同源物7(SMAD7)的表达,使异位灶变小。在TGF- β 信号通路中,SMAD7对SMAD2/3具有抑制作用,因此丹参酮II_A是从该通路的激活与传递两方面进行阻断,以减轻异位内膜组织的生长。

赤芍、温经汤及内异痛经灵均可降低EMS大鼠异位组织的TGF- β 水平^[76-77]。其中,内异痛经灵还可以下调TGFR1与SMAD2/3的表达,上调SMAD7的表达^[78]。活血消异方可抑制EMS大鼠粘连组织中的TGF- β 与SMAD3的表达,上调SMAD7的表达,从而改善大鼠盆腔粘连程度^[79]。温肾消癥汤在下调大鼠内膜异位组织中TGF- β 的同时,还具有抑制异位组织纤维化的作用^[80]。

6 缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路

6.1 HIF-1信号通路与EMS的关系 HIF-1信号通路是NF- κ B、MAPK、JAK2/STAT3和PI3K/Akt等信号通路的下游通路。正常状态下,HIF-1 α 亚基(HIF- α)的脯氨酰残基处发生泛素化,并逐渐由蛋白酶降解^[81]。当缺氧条件下,HIF-1 α 被各种细胞因子或一氧化氮(NO)诱导并进入细胞核中与辅激活因子(P30/CBP)相互作用,以调节特定基因转录。HIF- α 在子宫内症患者血清中表达显著升高,通过下调HIF-1 α 的表达,可有效抑制EMS的进展^[82-83]。

6.2 中医药干预EMS与HIF-1信号通路 丹皮酚又称为芍药醇,是一种从中药牡丹皮中提取的酚类活性成分,具有镇痛、抗炎、抗过敏的作用^[84]。丹皮酚可以下调EMS患者的异位内膜细胞中HIF-1 α 的表达,并成剂量依赖性的减轻HIF-1 α 诱导的异位内膜细胞的迁移和侵袭^[85]。

中药复方中桂枝茯苓丸、少腹逐瘀汤和黄栀内异胶囊均下调异位内膜组织中HIF-1 α 的表达^[86]。其中,桂枝茯苓丸与黄栀内异胶囊还可降低腹腔液与异位内膜组织中VEGF的水平,下调增殖细胞核抗原(PCNA)和血小板内皮粘附分子(CD31)的表达,以达到抑制血管内皮生长的治疗目的^[87-88]。VEGF是HIF- α 进入细胞核后调控基因的转录产物,因此上述复方抑制异位组织血管生成,可能是通过阻断HIF-1信号通路所达到的目的。

7 雌激素信号通路

7.1 雌激素信号通路与EMS的关系 雌激素(Estrogen)信号通路是女性健康极为重要的生理

健康途径,在女性生殖、骨骼、心血管等多个系统中起到关键作用。该通路共分为核与膜两条传导途径。核途径中雌激素与雌激素受体 α (ESR1)或雌激素受体 β (ESR2)结合,在类固醇受体激活剂(NCOA1/2/3)的作用下,激活相应基因表达^[89]。此环节受到MAPK信号通路中磷酸化的ERK1/2的促进,可产生Bcl-2。膜途径中雌激素可与雌激素受体亚群(mER)或G蛋白偶联E2受体(GPER)结合,激发各类下游通路,如可产生在细胞迁移黏附过程中具有重要作用的基质金属蛋白酶-2/9(MMP-2/9)^[90]。EMS本身属于雌激素依赖性疾病,异位组织中存在雌激素分泌异常、雌激素受体(ER)增加,孕激素受体(PR)减少的情况^[91]。因此,阻断雌激素信号通路,减少Bcl-2与MMP-2/9的表达,可促进异位内膜细胞凋亡与侵袭。

7.2 中医药干预EMS与雌激素信号通路 葛根素能够抑制异位内膜细胞增殖,并能减弱雌激素影响ESR1募集NCOA1和NCOA3,从而阻断雌激素信

号通路中的核途径^[92]。还能下调异位内膜组织中芳香酶和COX-2的表达,进而减少雌激素的分泌^[93]。莪术醇则通过下调异位内膜组织中ESR1与ESR2的表达,上调PR的表达,降低雌激素水平,升高孕激素水平^[94]。

中药复方中加味三棱丸可降低EMS大鼠中脑垂体与卵巢中ESR1的表达,降低雌激素水平,升高孕激素水平,并能下调异位内膜组织中细胞间黏附分子1(ICAM1)的表达^[95]。罗氏内异方可下调异位内膜组织中ESR1、ESR2、GPER与表皮生长因子受体(EGFR)的表达,降低组织中雌激素与VEGF的表达水平^[96]。经光声成像技术发现罗氏内异方还可以减少异位灶血供,降低血氧饱和度,从而抑制异位组织生长。由此可见,活性成分与复方在干预雌激素信号通路时,可从阻断雌激素信号通路传递、减少雌激素生成与雌激素受体分布进行治疗EMS。中药活性成分、单味中药与复方干预通路及分子总结见表1-表3。

表1 中药活性成分干预子宫内异症通路及分子
Table 1 Active ingredients of Chinese medicine interfere with endometriosis pathway and molecules

活性成分	相关通路	分子靶点	参考文献
莪术醇	JAK2/STAT3 信号通路 ↓、 PI3K/Akt 信号通路 ↓、雌激素信 号通路 ↓	IL-1 β ↓、IL-6 ↓、TNF- α ↓、Bax ↑、Caspase-3 ↑、Bcl-2 ↓、p-JAK2 ↓、p-STAT3 ↓、 PI3K ↓、p-Akt ↓、p-GSK-3 β ↓、E ₂ ↓、P ↑、PR ↑、ER ↓	[12,61,94]
萝卜硫素	JAK2/STAT3 信号通路 ↓、 PI3K/Akt 信号通路 ↓	Cyclin D ₁ ↓、VEGF ↓、JAK2 ↓、p-JAK2 ↓、STAT3 ↓、p-STAT3 ↓、TNF- α ↓、 IL-6 ↓、IL-10 ↓、IFN- γ ↓、VEGF ↓	[16,62]
淫羊藿苷	NF- κ B 信号通路 ↓	TNF- α ↓、IL-6 ↓、IL-8 ↓、NF- κ B ↓、p-NF- κ B ↓	[26]
人参皂 苷 Rg ₃	NF- κ B 信号通路 ↓、PI3K/Akt 信号通路 ↓	NF- κ B mRNA ↓、p65 mRNA ↓、IL-8 mRNA ↓、cIAP-2 mRNA ↓、VEGF ↓、 p-Akt ↓、p-mTOR ↓、VEGF mRNA ↓、Akt mRNA ↓、mTOR mRNA ↓、E ₂ ↓、P ↓	[28,60]
阿魏酸、 川芎嗪、延 胡索乙素	NF- κ B 信号通路 ↓	IL-1 β ↓、I κ B α ↓、TNF- α ↓、GnRH ↓、FSH ↓、LH ↓、ER ↓、HSP90 ↓、COX-2 ↓	[32]
葛根素	MAPK 信号通路 ↓、PI3K/Akt 信号通路 ↓、雌激素信号通路 ↓	Akt ↓、CHK2 ↓、Cyp19 ↓、ERK1/2 ↓、Cyclin D ₁ ↓、COX-2 ↓、Cyp19 mRNA ↓、 Cyclin D ₁ mRNA ↓、COX-2 mRNA ↓、CDC25A mRNA ↓、CDC25A ↓、E ₂ ↓、PGE ₂ ↓、P450arom mRNA ↓、17 β -HSD-2 mRNA ↑、17 β -HSD-1 mRNA ↓、ER β ↓	[47,92-93]
人参皂 苷 Rh ₂	MAPK 信号通路 ↓	Bax ↑、Bcl-2 ↓、Caspase-9 ↑、Caspase-3 ↑、E ₂ ↓、P ↓、EMAb ↓、Src ↑、JNK ↓、 GSK-3 α / β ↓、 β -catenin ↓、ERK1/2 ↓、MSK1/2 ↓、p38 mRNA ↑、Src mRNA ↑	[49]
柚皮素	MAPK 信号通路 ↑、PI3K/Akt 信号通路 ↓	p-JNK ↑、p-p38 ↑、Akt ↓、Bax ↑、Bak ↑、eIF2 α ↑、IRE1 α ↑、GADD153 ↑、 GRP78 ↑	[51]
白茅根	PI3K/Akt 信号通路 ↓	PI3K ↓、Akt ↓、p65 ↓	[59]
白藜芦醇	TGF- β 信号通路 ↓	VEGF ↓、TGF- β ↓、MMP-9 ↓、VEGF mRNA ↓、TGF- β mRNA ↓、MMP-9 mRNA ↓	[73]
丹参酮 II _A	TGF- β 信号通路 ↓	TGF- β ₁ ↓、p-SMAD2 ↓、p-SMAD3 ↓、SMAD7 ↑、VEGF mRNA ↓、MMP-9 mRNA ↓、Bcl-2 mRNA ↓、Bax mRNA ↑、Caspase-9 mRNA ↑	[75]
丹皮酚	HIF-1 信号通路 ↓	HIF-1 α ↓、HIF-1 α mRNA ↓、LC3- II ↓、LC3- I ↑、Beclin-1 ↓、p62 ↑、HIF-1 α 、 IL-1 β ↓、IL-6 ↓、TNF- α ↓	[85]

注: ↓, 下降; ↑, 升高(表2和表3同)

表2 单味中药干预子宫内膜异位症通路及分子

Table 2 Intervention of single Chinese medicine on endometriosis pathway and molecule

单味中药	信号通路	分子靶点	参考文献
莪术	JAK2/STAT3 信号通路 ↓	JAK2 ↓、STAT3 ↓、p-JAK2 ↓、p-STAT 3 ↓、TNF-α ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓、Caspase-3 mRNA ↑、Bax mRNA ↑、Bcl-2 mRNA ↓	[13]
三棱	JAK2/STAT3 信号通路 ↓	TNF-α ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓、Caspase-3 mRNA ↑、Bax mRNA ↑、Bcl-2 mRNA ↓	[14]
茜草炭	NF-κB 信号通路 ↓	VEGF ↓、NF-κB ↓、VEGF mRNA ↓、NF-κB mRNA ↓	[34]
赤芍	TGF-β 信号通路 ↓	TGF-β ₁ ↓、TGF-β mRNA ↓	[34]

表3 中药复方干预子宫内膜异位症通路及分子

Table 3 Intervention of Chinese medicine in endometriosis pathway and molecules

中药复方	信号通路	分子靶点	参考文献
温经汤	JAK2/STAT3 信号通路 ↓、TGF-β 信号通路 ↓、HIF-1 信号通路 ↓	IL-10 ↑、IL-17 ↓、JAK2 ↓、STAT3 ↓、p-STAT3 ↓、TNF-α ↓、VEGF ↓、TSP-1 ↑、IL-1β ↓、TGF-β ₁ ↓、HIF-1α ↓、HIF-1α mRNA ↓	[17,77]
痛愈舒颗粒	JAK2/STAT3 信号通路 ↓	PDGFR ↓、p-JAK2 ↓、p-STAT3 ↓、VEGF ↓、HOXA10 ↓、PDGFR mRNA ↓、p-JAK2 mRNA ↓、p-STAT3 mRNA ↓、HOXA10 mRNA ↓	[19]
内异止痛汤	JAK2/STAT3 信号通路 ↓	p-JAK2 ↓、p-STAT3 ↓、SOCS3 ↑、p-JAK2 mRNA ↓、p-STAT3 mRNA ↓、SOCS3 mRNA ↑、Bcl-2 ↓、Bax ↑	[18]
内异方	NF-κB 信号通路 ↓	VEGF ↓、HIF-1α ↓、NF-κB ↓、PTEN ↑、IKK ↓、NF-κB mRNA ↓、IκB ↑、IκB mRNA ↑、IKK mRNA ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、IL-1β ↓、NGF ↓、VEGF ↓、p65 ↓、p65 mRNA ↓、p-p65 ↓	[35-37]
温肾消癥汤	NF-κB 信号通路 ↓、TGF-β 信号通路 ↓	c-IAP1 ↓、c-IAP2 ↓、XIAP ↓、Survivin ↓、Mcl-1 ↓、COX-2 ↓、MMP-9 ↓、Caspase-3 ↑、Caspase-8 ↑、TGF-β ↓、CD206 ↓、CD68 ↓	[38,80]
消瘤方	NF-κB 信号通路 ↓	TLR4 ↓、NF-κB ↓、TNF-α ↓、TLR4 mRNA ↓、NF-κB mRNA ↓、TNF-α mRNA ↓	[40]
蠲痛饮	NF-κB 信号通路 ↓、PI3K/Akt 信号通路 ↓	TLR4 ↓、NF-κB ↓、IL-1 ↓、IFNα ↓、IL-6 ↓、VEGF ↓、PI3K ↓、Akt ↓、mTOR ↓、VEGF mRNA ↓、P70S6K mRNA ↓、P70S6K ↓	[41,63-64]
桂枝茯苓丸	NF-κB 信号通路 ↓、HIF-1 信号通路 ↓	TLR4 ↓、MyD88 ↓、NF-κB ↓、cFLIP ↓、Nanog ↓、eIF4E ↓、Twist1 ↓、Twist2 ↓、MMP-1 ↓、TLR4 mRNA ↓、MyD88 mRNA ↓、NF-κB mRNA ↓、cFLIP mRNA ↓、Nanog mRNA ↓、eIF4E mRNA ↓、Twist1 mRNA ↓、Twist2 mRNA ↓、MMP-1 mRNA ↓、PCNA ↓、CD31 ↓、VEGF ↓、HIF-1α ↓	[42,87]
少腹逐瘀汤	MAPK 信号通路 ↓、NF-κB 信号通路 ↓、HIF-1 信号通路 ↓	MSK1/2 mRNA ↑、IL-6 ↓、PGE2 ↓、TNF-α ↓、IL-10 ↑、DUSP1 mRNA ↑、MSK1/2 ↑、DUSP1 ↑、IL-8 ↓、ERK mRNA ↓、VEGF mRNA ↓、MMP-9 mRNA ↓、NF-κB ↓、MEK ↓、MAPK ↓、PCNA ↓、CD34 ↓、HIF-1α ↓	[52-53,86]
盆痛灵方	MAPK 信号通路 ↓	NGF ↓、p38 ↓、TRPV1 ↓、NGF mRNA ↓、p38 mRNA ↓、TRPV1 mRNA ↓	[54]
温经止痛合剂	MAPK 信号通路 ↓	ERK1 ↓、JNK ↓、ERK1 mRNA ↓、JNK mRNA ↓	[55]
蔡氏内异方	MAPK 信号通路 ↓	IL-1β ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、TGF-β ₁ ↓、ERK1/2 ↓、USP10 ↓、Bcl-2 ↓、p-ERK1/2 ↓、Bax ↓、Caspase-7 ↓	[56]
敦煌疗风虚瘦弱方	PI3K/Akt 信号通路 ↓	COX-2 ↓、VEGF ↓、PI3K ↓、Akt ↓、PI3K mRNA ↓、Akt mRNA ↓	[65]
内异痛经灵	TGF-β 信号通路 ↓	TGF-β ₁ ↓、TβR I ↓、SMAD2/3 ↓、SMAD7 ↑	[78]
活血消异方	TGF-β 信号通路 ↓	TGF-β ₁ /3 ↓、SMAD3 ↓、SMAD7 ↑	[79]
黄栀内异胶囊	HIF-1 信号通路 ↓	VEGF mRNA ↓、HIF-1α mRNA ↓、VEGF ↓、PCNA ↓、CD31 ↓	[88]
加味三棱丸	雌激素信号通路 ↓	ERα ↓、ICAM1 ↓、CD44 ↓	[95]
罗氏内异方	雌激素信号通路 ↓	EGFR mRNA ↓、GPR30 mRNA ↓、ERα mRNA ↓、ERβ mRNA ↑、VEGF ↓、E ₂ ↓、EGFR ↓、GPR30 ↓、ERα ↓、ERβ mRNA ↓、VEGF ↓	[96]

8 小结与展望

综上所述,中医药在干预EMS时主要有NF- κ B、JAK2/STAT3、MAPK、PI3K/Akt、TGF- β 、HIF-1和雌激素等信号通路。干预的方式有中药活性成分、单味中药及提取物、中药复方等,其中以活性成分与中药复方居多。现代研究者进行干预时,所选复方主要为活血化瘀与破结消癥类药物,如三棱丸、少腹逐瘀汤、桂枝茯苓丸等,其理论基础与EMS的中医病机瘀血内停,日久成癥,癥瘕瘀血化火,气血运行不畅相对应。因EMS具有同肿瘤相类似的特性,故所选中药活性成分大多具有抗肿瘤功效。中医药在进行干预各种通路时,可通过抑制内膜异位细胞增殖、促进细胞凋亡、减少细胞黏附侵袭、减轻炎症反应、抑制血管生成和延缓组织纤维化达到缩小内膜异位灶、缓解疼痛、减少出血的治疗目的。

通过综合分析,笔者发现了以下几个问题:①运用中医药进行研究EMS时将单独的活性成分作为主流研究,不能体现中医辨证论治的特点。且单个活性成分所起到的作用,不能完全代表单味中药或复方在人体中所起到的作用。②从中医药手段干预EMS通路时,较为单一。信号通路并不是单独存在,而是上下游相关联。单独检测一个通路的表达,并不能很精确的验证是该通路导致实验表型的变化。由于中医药在治疗疾病时本身就有多成分、多靶点、多途径的特点,难以明确中药活性成分之间在治疗疾病时是否会相互影响,作用靶点与途径时不能明确是协同还是拮抗,因此这将是今后研究的重难点。③在运用单味中药或复方干预EMS时,还需要多组学多层次的进一步研究中药在体内的药物代谢机制,以更加明确中药在EMS中起效机制。

[参考文献]

- [1] SAUNDERS P, HORNE A W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects[J]. Cell, 2021, 184(11):2807-2824.
- [2] BULUN S E, YILMAZ B D, SISON C, et al. Endometriosis[J]. Endocr Rev, 2019, 40(4):1048-1079.
- [3] CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11):666-682.
- [4] DONG S, ZHANG J, ZHAI F, et al. Comparative

efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine for endometriosis: A bayesian network meta-analysis protocol[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(29):e16473.

- [5] 范伟森,刘姣,井珊珊,等. 中药口服预防卵巢型子宫内膜异位术后复发的系统评价[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2):492-495.
- [6] ZHANG H, WU J, LI Y, et al. Identification of key differentially methylated/expressed genes and pathways for ovarian endometriosis by bioinformatics analysis[J]. Reprod Sci, 2022, 29(5):1630-1643.
- [7] YAN R, LIN F, HU C, et al. Association between STAT3 polymorphisms and cancer risk: A meta-analysis[J]. Mol Genet Genomics, 2015, 290(6):2261-2270.
- [8] OKAMOTO M, NASU K, ABE W, et al. Enhanced miR-210 expression promotes the pathogenesis of endometriosis through activation of signal transducer and activator of transcription 3[J]. Hum Reprod, 2015, 30(3):632-641.
- [9] O'SHEA J J, SCHWARTZ D M, VILLARINO A V, et al. The JAK-STAT pathway: Impact on human disease and therapeutic intervention[J]. Annu Rev Med, 2015, 66:311-328.
- [10] ZHANG L, YU Z, QU Q, et al. Exosomal lncRNA HOTAIR promotes the progression and angiogenesis of endometriosis via the miR-761/HDAC1 axis and activation of STAT3-mediated inflammation[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17:1155-1170.
- [11] HASHEM S, NISAR S, SAGEENA G, et al. Therapeutic effects of curcumin in several diseases: An overview[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(2):181-195.
- [12] WANG Y, NIE X B, LIU S J, et al. Curcumin attenuates endometriosis by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2022, 28:e934914.
- [13] 韩丽丽,张文秀,刘姣. 莪术对子宫内膜异位症大鼠的改善作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19):2328-2331.
- [14] 秦翠梅,聂晓博,王炎,等. 基于JAK2/STAT3信号通路探讨三棱莪术及配伍干预大鼠子宫内膜异位症的配伍研究[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1):134-139.
- [15] 邢明远,赖志亨,马萌. 萝卜硫素通过Notch通路抑制结肠癌SW480细胞增殖、侵袭、迁移[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24):5731-5735.
- [16] 卢建军,戴晓怡,李响,等. 萝卜硫素对子宫内膜异位症模型大鼠在位内膜增殖、血管生成及JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37

- (11):1297-1301,1307.
- [17] 孙瑞英,崔轶凡,曹娟,等. 温经汤加味对EM肾虚血瘀型大鼠JAK2/STAT3信号通路及其下游因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(5):41-51.
- [18] 张雪芝. 内异止痛汤调控Bcl-2/Bax因子和JAK2/STAT3通路治疗EMs大鼠的机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [19] 谷栩萌. 基于PDGFR/JAK2/STAT3通路探讨痛愈舒颗粒对寒凝血瘀型EMs大鼠在位内膜的调控机制[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.
- [20] LIU Z K, LI C, ZHANG R Y, et al. EYA2 suppresses the progression of hepatocellular carcinoma via SOCS3-mediated blockade of JAK/STAT signaling[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 79.
- [21] WANG D, ZHANG Y, CUI L, et al. Elevated latent transforming growth factor beta binding protein 2 in endometriosis promotes endometrial stromal cell invasion and proliferation via the NF- κ B signaling pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2022, 550: 111647.
- [22] PERKINS N D. Integrating cell-signalling pathways with NF- κ B and IKK function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(1): 49-62.
- [23] AZUMA Y, TANIGUCHI F, NAKAMURA K, et al. Lipopolysaccharide promotes the development of murine endometriosis-like lesions via the nuclear factor-kappa B pathway[J]. Am J Reprod Immunol, 2017, 77(4): 1-6.
- [24] VERHELST K, CARPENTIER I, BEYAERT R. Regulation of TNF-induced NF- κ B activation by different cytoplasmic ubiquitination events [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(5/6): 277-286.
- [25] 路宇仁,陈映冰,崔元璐,等. 淫羊藿苷药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 209-220.
- [26] 王平,曹保利,李棣华,等. 淫羊藿苷对子宫内膜异位症大鼠TNF- α 、IL-6、IL-8、NF- κ B和磷酸化NF- κ B水平的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(4): 428-431.
- [27] 陈德云,沈志强,何波. 人参皂苷活性单体—20(R)-人参皂苷Rg₃药理作用及其机制的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(7): 1285-1290.
- [28] 陈韶慧,李兆艾. 人参皂苷Rg₃促进子宫内膜异位基质细胞凋亡机制的研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(5): 715-717.
- [29] 张欣,高增平. 阿魏酸的研究进展[J]. 中国现代中药, 2020, 22(1): 138-147.
- [30] 刘志强,王博龙. 计算机模拟研究肝素联合川芎嗪的协同抗血栓药理机制[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(3): 247-254.
- [31] WANG Y, ZHU W, LU D, et al. Tetrahydropalmatine attenuates MSU crystal-induced gouty arthritis by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100: 108107.
- [32] TANG Q, SHANG F, WANG X, et al. Combination use of ferulic acid, ligustrazine and tetrahydropalmatine inhibits the growth of ectopic endometrial tissue: A multi-target therapy for endometriosis rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(3): 1218-1225.
- [33] 严春玲,王辉麟,陈淑涛. 从“火热瘀结”论治子宫内膜异位症研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(8): 708-708, 710.
- [34] 贾晓慧,俞琳,周晓丽. 茜草炭复合提取物对子宫内膜异位症模型大鼠在位内膜增殖、凋亡及内膜组织VEGF、NF- κ B的影响[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(6): 615-619.
- [35] 李潇,刘阳阳,周艳艳,等. 内异方对子宫内膜异位症大鼠的治疗作用以及对异位内膜VEGF、HIF-1 α 、NF- κ B和PTEN表达的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(6): 1815-1821.
- [36] 宋晓婕,周艳艳,赵莉娜. 内异方对子宫内膜异位症模型大鼠核因子- κ B信号通路相关因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1519-1521.
- [37] 宋晓婕,李潇,周艳艳. 内异方调控NF- κ B p65改善大鼠子宫内膜异位症的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 178-183.
- [38] ZHANG Z, CHENG X, GUI T, et al. Wenshen Xiaozheng Tang induces apoptosis and inhibits migration of ectopic endometriotic stromal cells [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 386-394.
- [39] RASHIDI N, MIRAHMADIAN M, JEDDI-TEHRANI M, et al. Lipopolysaccharide- and lipoteichoic acid-mediated pro-inflammatory cytokine production and modulation of TLR2, TLR4 and MyD88 expression in human endometrial cells [J]. J Reprod Infertil, 2015, 16(2): 72-81.
- [40] 王鹰,余震,吴建发,等. 消瘤方对子宫内膜异位症盆腔粘连大鼠粘连组织中TLR4/NF- κ B/TNF- α 信号通路表达的影响[J]. 中国性科学, 2022, 31(3): 136-140.
- [41] 尹姝珂. 蠲痛饮对子宫内膜异位症在位内膜细胞TLR4/NF- κ B信号通路蛋白的影响[D]. 南宁:广西中医药大学, 2017.
- [42] 李亚凤,孙秀丽,苏欠欠,等. 桂枝茯苓丸联合达那唑、孕三烯酮胶囊对EMs患者TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1450-1454.

- [43] YUE J, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2346.
- [44] 王芳,陈华,商丽红,等. U0126对子宫内膜异位症大鼠 MEK/ERK/NF- κ B 通路及增殖侵袭的影响[J]. 山东大学学报:医学版, 2021, 59(9): 148-154.
- [45] BORA G, YABA A. The role of mitogen-activated protein kinase signaling pathway in endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(5): 1610-1623.
- [46] ZHOU Y X, ZHANG H, PENG C. Puerarin: A review of pharmacological effects[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7): 961-975.
- [47] CHENG W, CHEN L, YANG S, et al. Puerarin suppresses proliferation of endometriotic stromal cells partly via the MAPK signaling pathway induced by 17 β -estradiol-BSA [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45529.
- [48] LI X, CHU S, LIN M, et al. Anticancer property of ginsenoside Rh₂ from ginseng[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 203: 112627.
- [49] 盛磊. 人参皂苷 Rh₂对实验性子宫内膜异位症的治疗作用和机制探讨[D]. 上海:复旦大学, 2013.
- [50] ARAFAH A, REHMAN M U, MIR T M, et al. Multi-therapeutic potential of naringenin (4', 5, 7-trihydroxyflavonone): Experimental evidence and mechanisms [J]. *Plants (Basel)*, 2020, 9(12): 213-226.
- [51] PARK S, LIM W, BAZER F W, et al. Naringenin induces mitochondria-mediated apoptosis and endoplasmic reticulum stress by regulating MAPK and Akt signal transduction pathways in endometriosis cells [J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23(12): 842-854.
- [52] 陈元欢,张作良,武权生,等. 基于网络药理学和分子对接探讨少腹逐瘀汤治疗 EMT 痛经的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24): 6484-6492.
- [53] 王金霞,崔宇红,成映霞,等. 少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症大鼠 MAPK/ERK 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(1): 181-187.
- [54] 章仕雯,付金荣,徐英,等. 盆痛灵方对子宫内膜异位症模型大鼠镇痛作用机制的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1461-1467.
- [55] 丑丹,黄艳辉,冯丹,等. 温经止痛合剂对子宫内膜异位症大鼠 MAPK 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3807-3811.
- [56] LI S, ZHU Y, ZHANG T, et al. Cai's neiyi prescription promotes apoptosis and inhibits inflammation in endometrial stromal cells with endometriosis through inhibiting USP10[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(2): 231-239.
- [57] MADANES D, BILOTAS M A, BASTÓN J I, et al. PI3K/Akt pathway is altered in the endometriosis patient's endometrium and presents differences according to severity stage [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(5): 436-440.
- [58] DENG M, XIE L, ZHONG L, et al. Imperatorin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879: 173124.
- [59] MA T, LIU P, WEI J, et al. Imperatorin alleviated endometriosis by inhibiting the activation of PI3K/Akt/NF- κ B pathway in rats [J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119291.
- [60] CAO Y, YE Q, ZHUANG M, et al. Ginsenoside Rg₃ inhibits angiogenesis in a rat model of endometriosis through the VEGFR-2-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0186520.
- [61] 曹立花,李丽娟,胡晓丹,等. 姜黄素对子宫内膜异位症大鼠 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路及肥大细胞活化的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 480-485.
- [62] 王静,王燕,杜欣,等. 萝卜硫素通过 PI3K/Akt 信号通路对腹腔子宫内膜异位症大鼠的保护作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(20): 2176-2180.
- [63] 刘红丹,金建祥,姜迪,等. 经方蠲痹饮对子宫内膜异位症作用和机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 246-250.
- [64] 张亚萍,李卫红,李婧,等. 蠲痹饮对子宫内膜异位症大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 24-30.
- [65] 梁莉,武权生,张小花,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨敦煌疗风虚瘦弱方对子宫内膜异位症痛经大鼠异位内膜的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5495-5499.
- [66] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- β : The master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [67] TZAVLAKI K, MOUSTAKAS A. TGF- β signaling [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 487.
- [68] YOUNG V J, AHMAD S F, DUNCAN W C, et al. The role of TGF- β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis [J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(5): 548-559.
- [69] SIKORA J, SMYCZ-KUBAŃSKA M, MIELCZAREK-PALACZ A, et al. The involvement of multifunctional TGF- β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis [J]. *Immunol Lett*, 2018, 201: 31-37.
- [70] WANG F, WANG H, SUN L, et al. TRIM59 inhibits

- PPM1A through ubiquitination and activates TGF- β /Smad signaling to promote the invasion of ectopic endometrial stromal cells in endometriosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(2): C392-C401.
- [71] SONI U K, CHADCHAN S B, KUMAR V, et al. A high level of TGF- β_1 promotes endometriosis development via cell migration, adhesiveness, colonization, and invasiveness[J]. *Biol Reprod*, 2019, 100(4): 917-938.
- [72] MENG T, XIAO D, MUHAMMED A, et al. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol[J]. *Molecules*, 2021, 26(1): 229.
- [73] ARABLOU T, ARYAEIAN N, KHODAVERDI S, et al. The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF- β , and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6054.
- [74] FANG Z Y, ZHANG M, LIU J N, et al. Tanshinone II_A: A review of its anticancer effects [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 611087.
- [75] 马中岭, 刘鑫, 汪玉凤. 丹参酮 II_A 对子宫内膜异位症大鼠的干预作用及对 TGF- β /SMADS 信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(5): 21-26.
- [76] 李红梅. 赤芍对 SD 大鼠子宫内膜异位症中转化生长因子 β_1 信号的干预[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(15): 2493-2495.
- [77] 任艳青, 成秀梅, 方惠敏, 等. 基于调控 HIF-1 α 表达探讨温经汤改善大鼠子宫内膜异位症的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(23): 63-70.
- [78] 李二云. 基于 TGF- β /Smads 信号通路研究内异痛经灵治疗子宫内膜异位症的作用机理[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [79] 李田田, 孙伟伟, 赵瑞华, 等. 活血消异方对子宫内膜异位症盆腔粘连大鼠 TGF- β /Smads 信号通路相关因子的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(6): 712-716.
- [80] 锁澍萱. 从 M2 型巨噬细胞活化角度探讨温肾消癥汤治疗子宫内膜异位症纤维化的作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [81] GREER S N, METCALF J L, WANG Y, et al. The updated biology of hypoxia-inducible factor [J]. *EMBO J*, 2012, 31(11): 2448-2460.
- [82] ZHANG F, LIU X L, WANG W, et al. Expression of MMIF, HIF-1 α and VEGF in serum and endometrial tissues of patients with endometriosis [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(3): 499-504.
- [83] DONG L, ZHANG L, LIU H, et al. Circ_0007331 knock-down suppresses the progression of endometriosis via miR-200c-3p/HIF-1 α axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12656-12666.
- [84] ZHANG L, LI D C, LIU L F. Paeonol: Pharmacological effects and mechanisms of action[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 413-421.
- [85] PANG C, WU Z, XU X, et al. Paeonol alleviates migration and invasion of endometrial stromal cells by reducing HIF-1 α -regulated autophagy in endometriosis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(9): 485-495.
- [86] ZHU G, JIANG C, YAN X, et al. Shaofu Zhuyu decoction regresses endometriotic lesions in a rat model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi: 10.1155/2018/3927096.
- [87] 万贵平, 张真真, 汤伟伟, 等. 桂枝茯苓丸抑制大鼠子宫内位异位症血管生成的作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(1): 161-165.
- [88] LIU H, SUN X, ZHAO Y, et al. Anti-angiogenesis effect and mechanism study of Huangzhi Neiyi capsule in a rat endometriosis model[J]. *J Int Med Res*, 2020, doi: 10.1177/0300060519899767.
- [89] MANAVATHI B, KUMAR R. Steering estrogen signals from the plasma membrane to the nucleus: Two sides of the coin [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 207(3): 594-604.
- [90] PROSSNITZ E R, BARTON M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(12): 715-726.
- [91] YILMAZ B D, BULUN S E. Endometriosis and nuclear receptors [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(4): 473-485.
- [92] 吉梅. 葛根素对 ER- α 募集作用的调控以及对异位子宫内膜基质细胞增殖的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [93] YU J, ZHAO L, ZHANG D, et al. The effects and possible mechanisms of puerarin to treat endometriosis model rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 269138.
- [94] 方毅, 张沁舒, 伍芳, 等. 姜黄素对大鼠子宫内膜异位症激素及受体的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(4): 272-276.
- [95] 李卓恒. 加味三棱丸的毒理及其对子宫内膜异位症的治疗作用研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
- [96] 郭伟. 基于光声无创成像研究罗氏内异方对子宫内膜异位症模型大鼠的作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

[责任编辑 孙丛丛]