

本文引用:孟繁词,张天婵,于洋,韩莹,丛慧芳. 活血化瘀类中药治疗子宫内膜异位症作用机制的研究进展[J].湖南中医药大学学报, 2021,41(8):1307-1312.

活血化瘀类中药治疗子宫内膜异位症作用机制的研究进展

孟繁词¹,张天婵²,于洋²,韩莹¹,丛慧芳^{2*}

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

[摘要] 子宫内膜异位症是一种激素依赖性疾病,已成为妇科及生殖医学科的难题,长期困扰女性,严重影响了育龄期妇女的生活质量。中医学认为血瘀是本病的基本病机,在治疗上当着重选择活血化瘀类中药。综合2016年至2021年国内外相关文献资料,从下调炎症因子的相对表达、诱导异位内膜细胞凋亡、抑制血管生成、调节肠道菌群、免疫调节等方面阐明活血化瘀类中药治疗子宫内膜异位症的作用途径及靶点,使其作用机制得到更全面的揭示。

[关键词] 子宫内膜异位症;血瘀;中药;活血化瘀;作用机制

[中图分类号]R271.19 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.08.030

Research Progress on Mechanism of Endometriosis Treated by Traditional Chinese Medicine of Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis

MENG Fanci¹, ZHANG Tianchan², YU Yang², HAN Ying¹, CONG Hui Fang^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[Abstract] Endometriosis is a hormone dependent disease, which has become a difficult problem in gynecology and reproductive medicine. It has long plagued women and seriously affected the quality of life of women of childbearing age. Traditional Chinese medicine believes that blood stasis is the basic pathogenesis of the disease, and should focus on promoting blood circulation and removing blood stasis. Therefore, based on the relevant literature at home and abroad from 2016 to 2021, the author elucidates the pathway and target of traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis in the treatment of endometriosis: down regulating the relative expression of inflammatory factors, inducing apoptosis of ectopic endometrial cells, inhibiting angiogenesis, regulating intestinal flora, immune regulation and so on, so as to reveal its mechanism more comprehensively.

[Keywords] endometriosis; blood stasis; traditional Chinese medicine; promoting blood circulation and removing blood stasis; mechanism of action

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一种慢性炎症性疾病,本质为良性疾病,但具有恶性肿瘤的复发性高、侵袭性强的临床特征,其主要特征为具有

生长功能的子宫内膜腺体和间质种植于子宫体腔以外的部位,以进行性加重的痛经、慢性盆腔痛、性交痛以及不孕等为主要表现^[1]。据统计,本病在育龄期

[收稿日期]2021-03-12

[基金项目]国家自然科学基金青年科学基金项目(81704113)。

[作者简介]孟繁词,女,在读博士研究生,研究方向:中医妇科学。

[通信作者]*丛慧芳,女,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:353597893@qq.com。

女性中的发病率高达10%,且呈逐年上升的趋势^[2]。西医主要采用激素类药物及手术治疗^[3],口服激素类药物虽然可暂时缓解症状,但不良反应较多且患者耐受性差,手术治疗也面临需要多次重复手术的风险^[4]。与西医相比,中医以整体观念为指导,能够有效改善临床症状、提高受孕率、控制局部病灶,具有见效快、复发率低、远期疗效稳定的优势^[5],因此,寻找有效的治疗方法成为妇科和生殖领域的焦点。

中医古籍中无法查到EMs对应的病名,然而根据EMs的症状,可将其归属于“痛经”“癥瘕”“不孕”等范畴。中医学认为EMs是由于异位内膜周期性出血导致,属于中医学“离经之血”的范畴,《血证论》中记载:“离经之血……亦是瘀血”。可见,EMs的主要病机是“瘀血”。瘀血阻滞冲任、胞宫,经行不畅,不通则痛则发为痛经;瘀血阻滞,血不归经,则月经过多;瘀阻冲任、胞宫,胞脉受阻,则不能成孕。在研究中也证实了活血化瘀类中药能够有效治疗EMs^[6],本文旨在从EMs发病因素方面,如炎症免疫因素、血管生成和侵袭因素、肠道菌群失调因素等方面,梳理活血化瘀类中药复方、单味药及其化学成分治疗EMs的潜在作用机制,为防治EMs的临床用药和后期研究提供参考。

1 活血化瘀中药作用机制

1.1 下调炎症因子的相对表达

目前,EMs的发病机制主要有经血逆流学说和子宫内膜种植学说,反复的出血引起局部炎症反应,而微环境的改变是异位种植和子宫内膜组织生长的关键,进而促进了EMs的形成^[7]。研究^[8]发现,EMs患者与正常女性之间,炎症因子的表达存在差异,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、IL-17及IL-22等,炎症因子在异位内膜种植和生长的各个环节均有着至关重要的作用,炎症因子的水平高低与疾病的严重程度呈正相关。一些中药的主要成分能够抑制炎症因子的表达,如莪术醇、丹参提取物、人参皂苷Rf均对炎症因子表现出明显的抑制作用,从而改善EMs^[9-11]。Zhuang M F等^[12]发现,具有活血化瘀功效的红藤方能够下调大鼠腹膜

液中IL-1、IL-2、IL-6和TNF- α 的水平,抑制大鼠腹腔内的炎症反应,发挥治疗作用。Zhong Y C等^[13]运用丹莪妇康煎膏治疗EMs患者,治疗后患者TNF- α 和IL-6水平明显下降。研究^[14]发现,有活血、化痰、行气作用的丹莪内异方能够将EMs大鼠血清中高水平的IL-6及TNF- α 降低,减少炎症因子的释放,改善炎症反应。

1.2 诱导异位内膜细胞凋亡

凋亡是一种活跃的排他性分子过程,正常情况下,子宫内膜周期性增生及脱落,通过功能层子宫内膜细胞的凋亡达到自身稳态。对于EMs患者来说,在位内膜以及异位内膜的内膜细胞增殖与凋亡的能力失去平衡,最终导致了疾病的发生,与EMs相关的凋亡基因主要有B细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2-associated X protein, Bax)、肿瘤抑制基因P53、存活蛋白(survivin),以及脂肪酸合成酶和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶蛋白等^[15]。在之前的研究^[16]中已经证实了具有活血作用的中药紫草提取物能够诱导肿瘤细胞凋亡。进一步的研究^[17]中发现,紫草提取物在子宫内膜异位病灶中也表现出作用,其能够调节子宫内膜异位病灶中细胞凋亡抑制基因Bcl-2的表达,且高浓度的作用更好。此外,桃仁祛瘀汤治疗后的EMs大鼠,survivin的表达明显受到抑制,P53的表达明显上调,能够诱导子宫内膜异位细胞凋亡、抑制子宫内膜异位细胞的增殖^[18]。罗氏内异方是由罗元恺教授创制,方由益母草、土鳖虫、桃仁、五灵脂、蒲黄等组成,旨在活血行气,该方能导致异位内膜组织明显变薄、固有层间质出现萎缩,除此之外,还能下调Bcl-2蛋白的表达、升高Bax蛋白的表达^[19]。Li S等^[20]实验结果证实,蔡氏内异方能显著抑制EMs大鼠泛素特异性蛋白酶10(ubiquitin-specific protease 10, USP10)和Bcl-2的表达,USP10能够通过泛素依赖的蛋白分解代谢等途径调控细胞的增殖与凋亡,从而发挥治疗作用。

近几年,有研究^[21]发现微小RNA(miRNA)与EMs的发生发展有一定相关性,miRNA是一组具有22~24个核苷酸的非编码单链RNA,在细胞分化、

增殖、凋亡等过程中起至关重要的作用。有研究^[22]报道,多种 miRNA 能够靶向 Bcl-2 的表达从而诱导基质细胞凋亡,例如 miR-141-3p、miR-9 等。刘辉艳^[23]运用活血消癥方治疗 EMs 患者后,miRNA 出现差异性表达,上调的基因有 miR-9-5p、miR-155-5p、miR-202-3p,下调的基因有 miR-216a-5p、miR-518a-5p,其中 miR-155-5p 与细胞凋亡相关,患者治疗后异位病灶中上皮细胞明显变薄,腺体及间质细胞明显减少,这表明活血消癥方可能通过调控 miRNA 的表达,抑制 EMs 病灶的生长,这可能成为治疗 EMs 的一个新靶点。

1.3 抑制血管生成

异位子宫内膜的生长依赖于有效的血液供应和血管生成,新生血管的生成对于异位病变的植入和增殖是必需的,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进新生血管形成的关键因子,高水平的 VEGF 能够刺激在位内膜的转移、增生,从而加重 EMs^[24],促血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)由血管内皮分泌,也能够促进新生血管的生成。研究^[25-26]发现,EMs 患者的异位内膜标本中 VEGF、Ang-2 表达明显高于正常在位内膜,化癥消癥汤干预后,患者的 VEGF 及 Ang-2 的表达水平显著降低,发挥了抑制血管生成的作用,同时降低子宫内膜异位病灶的体积。夏莹等^[27]运用活血通络解毒汤治疗 EMs,患者的 VEGF 表达明显下调,临床症状及卵巢功能均得到了改善。HIF-1 α 是在缺氧的条件下对血管生成有关键性作用的调控因子,在缺氧情况下新生血管的大量形成促进 EMs 的发生,在动物实验中发现具有活血化瘀功效的黄蛭内异胶囊,能够通过下调 HIF-1 α 的表达并降低腹膜液和异位病变中 VEGF 的水平来抑制 EMs 的发展^[28]。研究^[29-30]表明,消瘤方及宫瘤消胶囊能够明显降低 EMs 患者血清中 VEGF、环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases 9, MMP-9) 的表达,MMP 在细胞外基质的降解中发挥关键作用,而新生血管形成的基本条件就是细胞外基质的降解,MMP 与细胞浸润或转移有显著的相关性,从而抑制新生血管的形成。除此之外,活血化瘀类中药还能够通过影响 miRNA-126

的表达抑制血管生成,miRNA-126 是 miRNA 中在血管内皮细胞表达最为丰富的,通过影响多种转录因子来控制血管生成^[31]。有研究^[32]发现,具有活血祛瘀佐以理气功效的桃红内异散作用于 EMs 大鼠后,异位病灶的内膜组织中 miRNA-126 表达显著升高,VEGF 的表达得到抑制,从而减少异位内膜组织中新生血管的生成。

1.4 调节肠道菌群

肠道菌群是人体微生态环境中的一部分,与人体健康密切相关,人类肠道的微生物数量约有 1 014 个,约是人体细胞数量的 10 倍,近几年有研究^[33-34]表明,肠道菌群在许多癌症的发生和发展进程中发挥了重要的作用,而异位病灶的生物学行为与恶性肿瘤相类似,此外,肠道菌群还参与了炎症反应、雌激素代谢、调节自身免疫等机体活动。因此,有学者提出了肠道菌群与 EMs 的病理过程有关的观点,在一项研究^[35]中,EMs 患者的肠道菌群中 α 和 β 多样性均低于正常人,杆菌、类杆菌、梭状芽胞杆菌和 γ -变形菌等 12 种细菌的丰度也存在显著差异,这表明 EMs 患者的肠道微生物群可能发生了改变,活血化癥类中药可能通过调节肠道菌群结构发挥对 EMs 的治疗作用。在以往的研究^[36]中,少腹逐瘀汤被证实可以明显缩小 EMs 大鼠子宫内膜异位病变的大小,有学者在进一步的研究^[37]中发现,少腹逐瘀汤还能够降低子宫内膜异位症大鼠的厚壁菌门/拟杆菌门比率,从而使肠道微生物群落正常化,恢复受损的肠屏障功能,降低厚壁菌门/拟杆菌门比率可能有利于减少子宫内膜异位症引起的炎症,从而发挥治疗作用。赵倩倩等^[38]观察化癥解毒方对 EMs 小鼠肠道菌群的作用中发现,化癥解毒方能够改善 EMs 小鼠的肠道代谢物结构,在门水平上,Lactobacillus 等 9 种菌属的丰度均向正常水平恢复,此外还能降低脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平,LPS 是革兰氏阴性菌外膜的组成部分,当 LPS 被大量释放入体内时,LPS 与其他细胞相互作用将引起一系列机体反应,如持续的炎症,这表明化癥解毒方可能通过改善机体的炎症反应合肠道菌群结构而发挥作用。但目前活血化癥类中药影响 EMs 肠道菌群的研究大部分局限于动物研究,仍需要更多临床研究予以佐证。

1.5 调节免疫

免疫系统的稳态失衡是形成 EMs 的重要机制, EMs 患者处于免疫功能低下状态,几乎所有免疫细胞都表现出异常的免疫功能,盆腔和腹腔不能把逆流的具有活性的内膜组织清除,形成了异位病灶^[39]。T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在异位内膜细胞的存活及增殖过程均有至关重要的作用。T 淋巴细胞分为 CD4⁺淋巴细胞及 CD8⁺淋巴细胞,CD4⁺淋巴细胞又包括辅助性 Th1、Th2 细胞,EMs 患者较正常女性腹腔液中 CD4⁺/CD8⁺比值高,但 Th1 细胞相对减少,当 2 种细胞因子之间的动态平衡被打破时,将导致异常的免疫应答,免疫稳态的失衡进而发病^[40]。近年来,活血化瘀类中药通过调节 EMs 患者的免疫功能来治疗疾病方面展现出优势。温经汤是出自《妇人大全良方》,是用于治疗痛经病的经典方剂,祝敏捷等^[41]发现该方能够降低 EMs 患者 CD4⁺/CD8⁺比值,显著升高 NK 细胞的活性。运用活血化瘀、软坚散结法治疗后,EMs 患者的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值也出现了显著下降,CD8⁺及 NK 细胞活性升高,改善了患者的免疫功能^[42]。桂枝茯苓丸、地黄鸡血寄生汤对 EMs 患者的免疫功能有显著的调节作用,通过下调免疫球蛋白 A(IgA)、IgM、IgG 的水平,有效改善机体自动免疫应答反应,缓解 EMs 患者的临床症状^[43-44]。实验研究^[45]发现,EMs 模型大鼠的 Th1/Th2 低于正常大鼠,益胃汤干预后间接调节 Th1/Th2 平衡,维持了大鼠体内正常的免疫功能。

1.6 其他

1998 年召开的魁北克国际子宫内膜异位症大会将本病界定为遗传性疾病、激素依赖性等疾病等,局部的高水平雌激素刺激异位内膜不断生长,西医学运用反向激素的治疗方法显现出了治疗作用^[46],而临床研究中活血化瘀类中药在 EMs 患者中也表现出了激素调节的作用。何珏等^[47]发现清热化瘀方降低了 EMs 患者的雌二醇(estradiol 2, E2)、黄体生成激素及卵泡生成激素水平,全血低切黏度、全血高切黏度、红细胞压积和血液黏度也有明显降低,这表明清热化瘀方可能通过调节血液黏度及体内激素水平发挥治疗作用。运用补肾活血化瘀法治疗 EMs 患者后,明显改善了患者血液“黏、浓、积、聚”

的状态,这可能与方中有活血化瘀功效的红花、五灵脂、蒲黄、三棱等有关,此外,血浆前列素 F2 α 、E2 水平明显下降,平衡了机体激素水平^[48]。有“活血圣药”之称的龙血竭作用于 EMs 大鼠后,血清激素水平无明显改变,但血液中切黏度及低切黏度降低显著,异位病灶的体积明显缩小,血液流变学的改变也证明了 EMs 血瘀证的实质,瘀血得通则冲任畅^[49]。琥珀散加减能够降低 EMs 患者血栓素 B2、6-酮前列腺素 F1 α 和 E2 水平,缓解患者的疼痛症状^[50]。王彩菲^[51]在临床观察中发现 EMs 患者口服活血化瘀方治疗后,E2、促肾上腺皮质激素明显升高,泌乳素、孕酮水平下降,可调节 EMs 患者紊乱的内分泌功能,且不良反应发生率低。

2 结语与展望

综上所述,近年来有关活血化瘀类中药治疗 EMs 的机制研究颇多,本文从下调炎症因子的相对表达、抑制血管生成等几个方面阐述了活血化瘀类中药治疗 EMs 的作用机制,极大地凸显了中医药防治 EMs 方面的优势,使患者避免了手术的创伤和痛苦,从而提高女性的生活质量,且安全性高,因此,运用“活血化瘀”法治疗 EMs 具有极大的潜力。

中医药治疗以整体观念、辨证论治为前提,根据 EMs 患者的病症特点,给予个性化治疗,从不同角度干预 EMs 的发展,然而,目前治疗本病的活血化瘀类中药及其复方的大部分研究尚停留在分子实验和小样本临床研究阶段,仍需扩大样本量并深入剖析药理学方面研究,实现大规模的临床研究数据以揭示活血化瘀类中药调控 EMs 患者病灶的作用机制。相信随着未来更加深入的探索研究,中医药治疗 EMs 将会展现出更为广阔的前景。

参考文献

- [1] GUO Y, LIU F Y, SHEN Y, et al. Complementary and Alternative Medicine for Dysmenorrhea Caused by Endometriosis: A Review of Utilization and Mechanism [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021: 6663602.
- [2] JOHNSON N P, HUMMELSHOJ L, ADAMSON G D, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis[J]. Human Reproduction, 2017, 32(2): 315-324.

- [3] ZUBRZYCKA A, ZUBRZYCKI M, PERDAS E, et al. Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(5): 1309.
- [4] SARASWAT L, AYANSINA D, COOPER K, et al. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: A national cohort study[J]. *BJOG*, 2018, 125(1): 64–72.
- [5] SHAN J, CHENG W, ZHAI D X, et al. Meta-analysis of Chinese traditional medicine bushen Huoxue prescription for endometriosis treatment [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 2017: 5416423.
- [6] 高娜, 时燕萍. 从用药规律探讨子宫内膜异位症的中医发病机制[J]. *江苏中医药*, 2016, 48(3): 70–72.
- [7] VERCELLINI P, VIGANÒ P, SOMIGLIANA E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014, 10(5): 261–275.
- [8] SIKORA J, SMYCZ-KUBAŃSKA M, MIELCZAREK-PALACZ A, et al. The involvement of multifunctional TGF- β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis[J]. *Immunology Letters*, 2018, 201: 31–37.
- [9] 聂晓博, 马怡坤, 赵娜, 等. 莪术醇对子宫内膜异位症模型大鼠炎症因子的影响[J]. *天津医药*, 2019, 47(9): 913–917.
- [10] 杨俊云. 丹参酮 II A 对子宫内膜异位症患者血清 Bcl-2、Bax、Caspase-3 影响研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(5): 224–226.
- [11] QIN X Y, LIU Y, FENG Y C, et al. Ginsenoside Rf alleviates dysmenorrhea and inflammation through the BDNF-TrkB-CREB pathway in a rat model of endometriosis[J]. *Food & Function*, 2019, 10(1): 244–249.
- [12] ZHUANG M F, CAO Y, SHI Y, et al. Caulis sargentodoxae prescription plays a therapeutic role with decreased inflammatory cytokines in peritoneal fluid in the rat endometriosis model[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 9627907.
- [13] ZHONG Y C, ZHOU X F, HOU C M, et al. Effect of danefukang on symptoms and biomarkers in women with endometriosis[J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2019, 58(2): 218–222.
- [14] 张阳阳, 李堃. 丹莪内异方对子宫内膜异位症大鼠的干预作用及机制研究[J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(10): 165–167.
- [15] SAMIMI M, POURHANIFEH M H, MEHDIZADEHKASHI A, et al. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(11): 19384–19392.
- [16] YUAN D P, GU L, LONG J, et al. Shikonin reduces endometriosis by inhibiting RANTES secretion and mononuclear macrophage chemotaxis[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2014, 7(3): 685–690.
- [17] 唐虹, 张瑜. 不同浓度下紫草提取物对子宫内膜异位症大鼠炎症因子、凋亡基因的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(11): 1155–1158.
- [18] LIU H Z, HAN X X, LIU J, et al. Effect of Taoren Quyu Decoction on human endometrial cells and its anti-endometriosis activity in rats[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2017, 10(7): 696–700.
- [19] 陈思, 樊耀华, 赵颖, 等. 罗氏内异方对子宫内膜异位症大鼠 Bcl-2、Bax 表达及内膜组织形态的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(9): 2103–2108.
- [20] LI S D, ZHU Y P, ZHANG T T, et al. Cai's Neiyi Prescription promotes apoptosis and inhibits inflammation in endometrial stromal cells with endometriosis through inhibiting USP10[J]. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2019, 66(2): 231–239.
- [21] MISCIANINOV V, MARTELLO A, ROSE L, et al. MicroRNA-148b targets the TGF- β pathway to regulate angiogenesis and endothelial-to-mesenchymal transition during skin wound healing [J]. *Molecular Therapy*, 2018, 26(8): 1996–2007.
- [22] BHATTACHARYA S, CHALK A M, NG A J, et al. Increased miR-155-5p and reduced miR-148a-3p contribute to the suppression of osteosarcoma cell death [J]. *Oncogene*, 2016, 35(40): 5282–5294.
- [23] 刘辉艳. 基于 microRNA 表达谱的变化探讨活血消异方治疗子宫内膜异位症疗效机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [24] 许晓月, 骆黎静, 卢丹, 等. 子宫内膜异位症患者血管生成相关基因 VEGF 和 TSP-1 mRNA 的表达[J]. *基因组学与应用生物学*, 2016, 35(1): 6–10.
- [25] RASHIDI B H, SARHANGI N, AMINIMOGHADDAM S, et al. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) Gene polymorphisms and expression with the risk of endometriosis: A case-control study[J]. *Molecular Biology Reports*, 2019, 46(3): 3445–3450.
- [26] CHEN Z Z, GONG X. Effect of Hua Yu Xiao Zheng decoction on the expression levels of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in rats with endometriosis [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(6): 5743–5750.
- [27] 夏莹, 周晓莉, 刘杰, 等. 活血通络解毒汤对血瘀蕴毒型子宫内膜异位症患者卵巢功能及血清 VEGF、TNF- α 、CA125 水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(23): 2556–2561.
- [28] LIU H L, SUN X L, ZHAO Y, et al. Anti-angiogenesis effect

- and mechanism study of Huangzhi Neiyi capsule in a rat endometriosis model [J]. *The Journal of International Medical Research*, 2020, 48(1): 300060519899767.
- [29] 周 艳,刘明珠.宫瘤消胶囊对子宫内膜异位症气滞血瘀证血管生成机制的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2017,23(21):200-205.
- [30] ZHOU H, ZHANG Q, QI C. Impact of a Chinese medicinal formula, Xiao Liu fang, on the “3A” ability of endometrial stromal cells in patients with endometriosis[J]. *Molecular Therapy Oncolytics*, 2019, 12: 1-8.
- [31] Alhasan L. MiR-126 Modulates Angiogenesis in Breast Cancer by Targeting VEGF-A mRNA[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2019, 20(1): 193-197.
- [32] 苗振立,李 伟.桃红内异散对大鼠子宫内膜异位病灶 MicroRNA-126 的影响[J].*光明中医*,2019,34(23):3572-3574.
- [33] LEONARDI M, HICKS C, EL-ASSAAD F, et al. Endometriosis and the microbiome: A systematic review[J]. *BJOG*, 2020, 127(2): 239-249.
- [34] BROWN E M, KENNY D J, XAVIER R J. Gut microbiota regulation of T cells during inflammation and autoimmunity[J]. *Annual Review of Immunology*, 2019, 37: 599-624.
- [35] SVENSSON A, BRUNKWALL L, ROTH B, et al. Associations between endometriosis and gut microbiota[J]. *Reproductive Sciences*, 2021: 1-11.
- [36] CAO Y, JIANG C H, JIA Y S, et al. Letrozole and the traditional Chinese medicine, Shaofu Zhuyu decoction, reduce endometriotic disease progression in rats: A potential role for gut microbiota [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 3687498.
- [37] PASCALE A, MARCHESI N, GOVONI S, et al. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: New insights into old diseases[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2019, 49: 1-5.
- [38] 赵倩倩,倪喆鑫,毕艳丽,等.化瘀解毒方改善子宫内膜异位症小鼠肠道菌群及粪便代谢组[J].*中国实验方剂学杂志*,2021,27(9): 202-214.
- [39] 林 益,李咏倩,齐 聪,等.子宫内膜异位症的免疫学病理机制及中医药治疗策略[J].*上海中医药大学学报*,2020,34(2):101-106.
- [40] 覃彩芳,樊伯珍.中药调节子宫内膜异位症免疫失衡作用机制的研究进展[J].*中医药导报*,2020,26(12):171-174.
- [41] 祝敏捷,孙莲芳,杨 静.温经汤治疗子宫内膜异位症的疗效及对机体免疫功能的影响[J].*现代中西医结合杂志*,2016,25(2):148-151.
- [42] 姚馨怡,陈 超,郑晓沛.活血化瘀软坚散结法对子宫内膜异位症体液细胞免疫因子影响及疗效观察[J].*四川中医*,2019,37(10): 157-160.
- [43] 陈光元,黄 平,廖小花,等.桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症大鼠的治疗作用及机制[J].*临床合理用药杂志*,2021,14(5):26-28.
- [44] 楼佩儿.地黄鸡血寄生汤联合中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症 46 例[J].*浙江中医杂志*,2020,55(4):271-272.
- [45] 魏江平,陈 欢,任香怡,等.益胃汤对子宫内膜异位症模型大鼠 Th1/Th2 漂移的影响[J].*成都中医药大学学报*,2016,39(3):16-19.
- [46] 张 黎,吴忠新.GnRH-a 联合雌激素反向添加疗法治疗重度子宫内膜异位症患者疼痛及远期复发率随访[J].*临床和实验医学杂志*,2017,16(13):1325-1327.
- [47] 何 珏,朱 怡,徐 妍,等.清热化瘀方对子宫内膜异位症患者雌激素、NGF 和炎症因子的影响[J].*中医药信息*,2019,36(5):71-75.
- [48] 张 兵.补肾活血化瘀法对子宫内膜异位症血流变学及性激素水平的影响[J].*世界中医药*,2017,12(1):76-78,82.
- [49] 李宜航,宋美芳,吕亚娜,等.龙血竭对子宫内膜异位症模型大鼠的影响[J].*医药导报*,2016,35(6):608-611.
- [50] 刘洁云,郭 洁,吴雅俊,等.琥珀散加减辨治子宫内膜异位症疼痛(血瘀证)的疗效作用机制[J].*中国实验方剂学杂志*,2017,23(17):205-210.
- [51] 王彩菲.养血化瘀方治疗子宫内膜异位症临床观察及对免疫、内分泌功能的影响[J].*新中医*,2016,48(9):105-107.

(本文编辑 匡静之)