

本文引用:姜艳玲,王金华,李发余,徐善荣,郭海龙.丹白颗粒对子宫内膜异位症大鼠异位症血管生成及应激水平的影响[J].湖南中医药大学学报,2022,42(8):1266-1270.

丹白颗粒对子宫内膜异位症大鼠异位症 血管生成及应激水平的影响

姜艳玲¹,王金华^{2*},李发余¹,徐善荣¹,郭海龙³

(1.中药制药共性技术国家重点实验室,山东 临沂 276006;2.福建医科大学附属第一医院妇科,福建 福州 350005;
3.日照市人民医院妇科,山东 日照 276826)

〔摘要〕目的 研究丹白颗粒对子宫内膜异位症大鼠氧化应激和异位症血管生成的作用及机制。方法 选取子宫内膜异位症大鼠模型分为模型组、阳性药组及低、中、高剂量组,每组8只,另取8只大鼠设为假手术组。丹白颗粒低、中、高剂量组分别灌胃不同浓度丹白颗粒溶液连续给药2周,每天3次;假手术组和模型组给予等体积的蒸馏水。检测各组大鼠异位子宫内膜生长情况,检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量、微血管密度(microvessel density, MVD),测定促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)水平,测定异位子宫内膜组织中的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平,并进行比较分析。结果 与模型组相比,低、中、高剂量组大鼠的异位组织体积、异位组织重量、在位内膜厚度明显降低($P<0.05$),且降低幅度由大到小依次为高剂量组、中剂量组、低剂量组($P<0.05$);低、中、高剂量组的VEGF、MVD、FSH、LH、E2、MDA水平低于模型组,P、SOD、GSH-Px水平高于模型组($P<0.05$)。结论 丹白颗粒可以有效控制大鼠子宫内膜异位症的发展,其机制可能与抑制异位症血管生成及降低氧化应激有关。

〔关键词〕丹白颗粒;大鼠;子宫内膜异位症;氧化应激;异位症血管生成;机制

〔中图分类号〕R285.5 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.08.007

Effect of Danbai Granules on heterotopic angiogenesis and stress levels of endometriosis rats

JIANG Yanling¹, WANG Jinhua^{2*}, LI Fayu¹, XU Shanrong¹, GUO Hailong³

(1. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Linyi, Shandong, 276006, China;
2. Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350005, China;
3. Department of Gynecology, Rizhao City People's Hospital, Rizhao, Shandong 276826, China)

〔Abstract〕 Objective To study the effect and mechanism of Danbai Granules on oxidative stress and heterotopic angiogenesis in endometriosis rats. Methods The endometriosis rat models were selected and divided into model group, positive drug group, and Danbai Granules low-dose, medium-dose and high-dose groups, with 8 rats in each group, and 8 rats were selected as sham operation group. Danbai Granules low-dose, medium-dose and high-dose groups were given different concentrations of Danbai Granules solution by gavage respectively for 2 weeks, 3 times a day, and the sham operation group and model group were given an equal volume of distilled water. The growth of ectopic endometrium, serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvessel density (MVD) were detected. The levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) and progesterone (P) were measured. The levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase

〔收稿日期〕2022-01-21

〔基金项目〕国家重点研发计划(2019YFC1711200)。

〔第一作者〕姜艳玲,女,硕士,研究方向:中药及天然药物有效成分及质量控制研究。

〔通信作者〕*王金华,女,硕士,副主任医师,E-mail:1289948658@qq.com。

(GSH-Px) in ectopic endometrial tissues were measured and compared. **Results** Compared with the model group, the volume of ectopic tissue, the weight of ectopic tissue and the thickness of eutopic intima in Danbai Granules low-dose, medium-dose and high-dose groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the decreasing range from large to small was successively Danbai Granules high-dose, medium-dose, low-dose groups ($P<0.05$); the levels of VEGF, MVD, FSH, LH, E2 and MDA in the Danbai Granules low-dose, medium-dose and high-dose groups were lower than those in the model group, and the levels of P, SOD and GSH-Px were higher than those in the model group ($P<0.05$). **Conclusion** Danbai Granules can effectively control the development of endometriosis in rats, and its mechanism may be related to the inhibition of angiogenesis and the reduction of oxidative stress.

[**Keywords**] Danbai Granules; rat; endometriosis; oxidative stress; heterotopic angiogenesis; mechanism

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是育龄妇女的常见病,发病率高达10%~15%,经期子宫内膜碎片随血逆流,通过输卵管种植于卵巢和邻近的盆腔腹膜,随后在种植处继续生长和蔓延,异位病灶组织的生长均有侵袭、局部播散、转移以及复发等诸多方面的特征,最终EMT形成^[1-2]。据研究,EMT是否发病与激素水平密切相关^[3];另有研究发现,氧化应激反应及异位内膜病灶血管生成在EMT的发生发展中起到重要作用,EMT患者血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平明显升高,血管生成是EMT种植生长维持的必要条件,VEGF水平越高则表明促血管生成作用越强^[4]。异位内膜组织病灶处的血管异常增生及炎症反应是EMT的主要致病基础,抑制血管生成对EMT的治疗至关重要^[5]。目前,EMT主要依靠手术或药物进行治疗,而中医学在该病的治疗方面有着独特的优势。大量研究表明,中医药的有效干预能够显著抑制异位病灶的生长,并能有效改善患者临床症状^[6]。本研究通过动物实验,探讨丹白颗粒对EMT大鼠异位内膜组织中血管生成和应激反应的影响^[7]。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选取48只SD大鼠雌性,性成熟,无交配记录,体质量200~240 g,购自北京华阜康有限公司动物研究中心,8~9周龄,许可证号为SYXK(京)2021-0015,使用许可证号:SYXK(鲁)2018-008,伦理批准编号:NH-IACUC-2021-022,所有大鼠均饲养在中药制药共性技术国家重点实验室动物房中,温度25℃,相对湿度50%,保持环境安静、干净、透气,12 h/12 h间断光照,自由饮食、饮水,定期更换垫料,清洁、消毒鼠笼。

1.1.2 主要仪器与试剂 离心机(H2050R,湘仪离心机仪器有限公司);石蜡切片机(TYJ10,绍兴谱尔仪器设备有限公司);显微镜(E100,尼康公司);酶标仪(SHE-3000,北京赛尔福公司)。孕三烯酮胶囊(国药准字H19980020,2.5 mg/粒,华润紫竹药业有限公司,生产批号00321081);丹白颗粒(国药准字

Z20090651,8 g/袋,山东新时代药业有限公司,生产批号2111222);VEGF检测试剂盒购自北京兴康生物科技有限公司;测定促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH,批号:140625-201411)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH,批号:120903-201510)、孕酮(progesterone, P,批号:111826-201806)试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD,批号:111854-201905)、丙二醛(malondialdehyde, MDA,批号:121038-201405)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px,批号:100533-201805)检测试剂盒由北京生物工程研究所提供。

1.2 方法

1.2.1 模型制备 按SPF级动物要求饲养,采用戊酸雌二醇灌胃使大鼠处于统一动情期,选择动情周期4~5 d、有连续2个正常动情周期的大鼠,适应性喂养1周开始造模。称量大鼠体质量,腹腔注射2.5%戊巴比妥钠溶液(剂量为45 mg/kg)进行麻醉,给药剂量为0.3 mL/kg,将大鼠仰卧位固定至鼠板,剪开腹壁,剪取部分子宫内膜组织,用缝合针把内膜缝合于腹壁上,关腹缝合。术后连续3 d给予青霉素钠腹腔注射预防感染,术后10 d开始进行戊酸雌二醇(0.2 mg/只)灌胃,连续5 d。手术后4周,选择动情期大鼠再次麻醉,开腹观察,异位病灶体积增大,有血管增生或水肿病变,呈小囊状或透明结节状,内含清亮液体,表面有血管形成和结缔组织覆盖,可以认定为造模成功^[8]。

1.2.2 分组与给药 取造模成功大鼠40只,随机编号并染色标记,采用随机数字表法分为模型组、阳性药组、低剂量组、中剂量组、高剂量组,每组8只。另取8只大鼠仅开腹剪开子宫后缝合,设为假手术组。造模成功后,阳性药组:孕三烯酮胶囊灌胃给药,取胶囊内容与适量的蒸馏水混合研磨溶化,每次按0.5 mg/kg灌胃,每周2次;低剂量组、中剂量组、高剂量组:丹白颗粒灌胃给药,给药方法参照说明书中人用剂量进行大鼠实验剂量换算,低剂量组为70 mg/kg,中剂量组为135 mg/kg,高剂量组为200 mg/kg,用蒸馏水配制成指定浓度的丹白颗粒溶液,剂量为

0.5 mL/只,每天给药3次,连续给药2周;假手术组和模型组给予等体积的蒸馏水,灌胃治疗过程中,观察大鼠生理状态、精神状态等情况;末次给药后每组大鼠均给予2 U 缩宫素,观察大鼠痛经状况,随后常规麻醉颈椎脱臼处死大鼠,剖取异位子宫内膜组织,部分使用组织固定液固定以制备病理切片,剩余组织于低温冰箱(-80 ℃)冻存。

1.2.3 指标测定 (1)标本采集及测量:末次给药24 h后,吸入乙醚麻醉大鼠后处死,开腹观察各组大鼠异位子宫内膜生长情况,测量在位内膜厚度,采用游标卡尺测量异位组织体积大小并称重,保存备用;腹主动脉取血约5 mL,静置后离心(3 000 r/min, 15 min, $r=10$ cm),收集上清液,低温(-80 ℃)保存备用;解剖取出子宫,剥离假手术组正常子宫内膜组织和其余组异位子宫内膜组织,漂洗后分成两部分,一部分用10%甲醛固定,HE染色,切片,通过显微镜进行病理组织学检查;剩余部分各剪取约0.5 g冻存在液氮中备用。

(2)血管生成相关指标检测:采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immuno sorbent assay, ELISA)检测大鼠血清中VEGF含量,取血清置于冰水浴中解冻,采用ELISA法检测其中VEGF水平,具体操作参照各自说明书的步骤进行。

(3)大鼠异位子宫内膜组织微血管密度(microvessel density, MVD)检测:找出各组子宫异位内膜组织中微血管最密集的部位进行观察并记录,结果以3个200倍视野下血管数目的平均数来表示,在内膜组织中邻近微血管、腺体组织分界清楚的任何一个染成棕色的细胞或细胞丛均被认为是1个新生血管^[8]。

(4)相关因子水平检测:采用ELISA法测定异位子宫内膜组织相关因子水平含量,取部分异位子宫内膜组织于离心管中,加入0.9%氯化钠溶液0.9 mL制备组织匀浆液,严格按照ELISA试剂盒的操作说明测定各组异位子宫内膜组织中FSH、LH水平。采用放射免疫法检测E2、P含量。

(5)氧化应激指标水平检测:取部分异位子宫内膜组织,低温研磨制备组织匀浆,严格按照各试剂盒的说明书测定异位子宫内膜组织中的SOD、MDA、GSH-Px水平。

1.3 统计学分析

采用EXCEL与SPSS 20.0进行数据处理与分析,计量数据用以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,进行正态性检验,多组独立、正态、方差齐资料组间比较采用单方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜组织比较

假手术组无异位组织生长,模型组、阳性药组、低剂量组、中剂量组、高剂量组均有异位组织生长。与模型组相比,阳性药组、低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠的异位组织体积、异位组织重量、在位内膜厚度降低($P<0.05$);与阳性药组比较,低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠的异位组织体积、异位组织重量、在位内膜厚度升高($P<0.05$)。详见表1。

2.2 内膜组织病理观察

假手术组大鼠内膜组织上皮细胞排列整齐,界限清晰,间质细胞排列均匀;模型组大鼠异位病灶较厚,内膜组织上皮细胞呈矮柱状,腺体形态改变明显,细胞间质增多,细胞间隙变小,大量炎症细胞浸润、大量腺体、组织增生;阳性药组与丹白颗粒不同剂量组大鼠异位内膜均受到不同程度的抑制,大鼠异位病灶明显变薄,炎症细胞浸润、组织增生及血液供应不同程度减少。详见图1。

2.3 血管生成相关指标比较

与假手术组比较,模型组大鼠VEGF、MVD水平升高($P<0.05$);与模型组比较,阳性药组、低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠的VEGF、MVD水平降低($P<0.05$),其中高剂量组与阳性药组大鼠VEGF、MVD水平趋近于假手术组。详见表2、图2。

2.4 相关因子水平比较

与假手术组比较,模型组大鼠FSH、LH、E2表达水平升高,P表达水平降低($P<0.05$);与模型组比较,阳性药组、低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠FSH、LH、E2表达水平较低,P表达水平升高($P<0.05$)。与阳性药组比较,模型组与低中剂量组的FSH、LH、E2表达水平高,同时P表达水平低($P<0.05$),高剂量组的FSH、LH、E2表达水平与阳性药组接近,P高于阳性药组($P<0.05$)。详见表3。

表1 子宫内膜组织检测结果($n=8$)

指标	假手术组	模型组	阳性药组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
异位组织体积/mm ³	0	93.02±9.67 [#]	30.13±5.94 [*]	85.21±7.97 ^{**}	66.71±7.34 ^{**}	31.55±3.65 [*]
异位组织重量/mg	0	127.95±15.52 [#]	53.88±7.53 [*]	108.14±14.18 ^{**}	86.52±7.54 ^{**}	52.69±6.03 [*]
在位内膜厚度/μm	407.49±17.64	472.68±18.82 [#]	418.78±20.61 [*]	470.4±17.15 [#]	447.58±16.43 ^{**}	415.39±17.55 [*]

注:与模型组比较,* $P<0.05$;与阳性药组比较,[#] $P<0.05$ 。

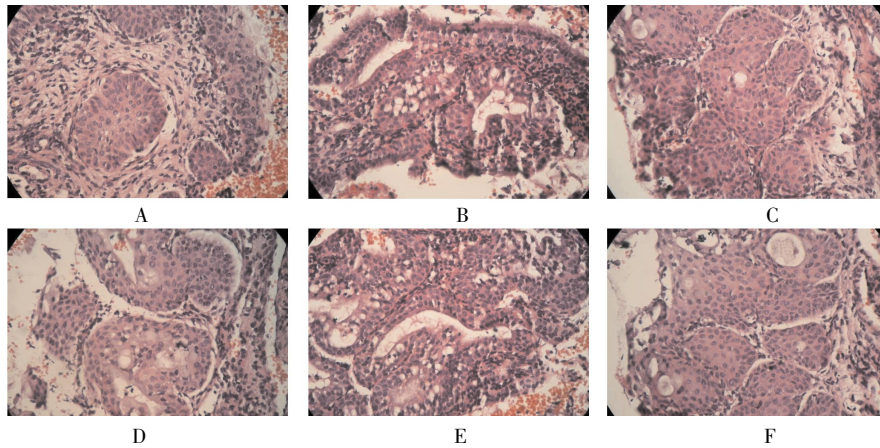


图1 各组内膜组织病理观察

注:A.假手术组;B.模型组;C.阳性药组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组。

表2 各组异位子宫内膜组织 VEGF、MVD 表达水平 (n=8)

指标	假手术组	模型组	阳性药组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
VEGF/(ng/L)	262.75±15.45 ^{#*}	1 284.03±17.48 [#]	438.92±15.79 [*]	1 142.13±18.35 ^{#*}	750.25±15.13 ^{#*}	442.87±8.83 [*]
MVD/(pcs/HP)	7.81±2.05 ^{#*}	17.14±4.27 [#]	9.36±3.14 [*]	15.48±3.49 ^{#*}	13.06±3.26 ^{#*}	9.64±2.54 [*]

注:与模型组比较,*P<0.05;与阳性药组比较,#P<0.05。

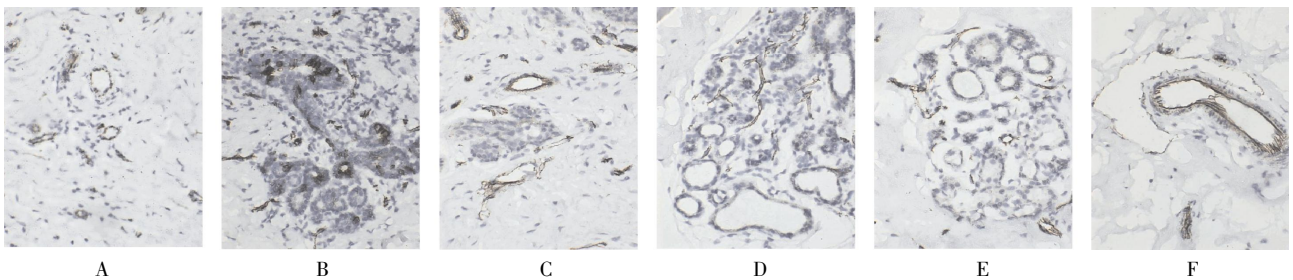


图2 各组内膜组织 MVD(×100)

注:A.假手术组;B.模型组;C.阳性药组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组

2.5 氧化应激指标水平比较

与假手术组比较,模型组大鼠 SOD、GSH-Px 表达水平降低,MDA 表达水平升高(P<0.05);与模型组比较,阳性药组、低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠 SOD、GSH-Px 表达水平升高,MDA 表达水平降低

(P<0.05)。与阳性药组比较,模型组与低剂量组的 SOD、GSH-Px 表达水平低,同时 MDA 表达水平高(P<0.05),中高剂量组的 SOD、MDA 表达水平与阳性药组接近,中剂量组的 GSH-Px 低于阳性药组,高剂量组的 GSH-Px 高于阳性药组(P<0.05)。详见表 4。

表3 各组大鼠异位子宫内膜组织相关因子水平检测结果比较(n=8)

指标	假手术组	模型组	阳性药组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
FSH/(mU/mL)	0.66±0.37 ^{#*}	1.62±0.81 [#]	0.91±0.72 [*]	1.33±0.62 ^{#*}	1.12±0.57 ^{#*}	0.92±0.42 [*]
LH/(mU/mL)	2.25±1.77 ^{#*}	3.95±1.37 [#]	2.76±1.08 [*]	3.44±1.68 ^{#*}	3.02±1.39 ^{#*}	2.84±1.17 [*]
E2/(ng/L)	46.09±6.83 [*]	85.79±6.51 [#]	47.92±5.51 [*]	59.93±8.38 ^{#*}	53.56±7.42 ^{#*}	46.12±8.14 [*]
P/(ng/L)	8.15±3.05 ^{#*}	4.66±2.11 [#]	6.21±1.81 [*]	5.85±3.82 ^{#*}	6.02±2.75 ^{#*}	6.74±3.51 ^{#*}

注:与模型组比较,*P<0.05;与阳性药组比较,#P<0.05。

表4 各组大鼠异位子宫内膜组织 SOD、MDA、GSH-Px 表达水平比较(n=8)

指标/组别	假手术组	模型组	阳性药组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
SOD/(U/mg)	107.23±8.94 ^{#*}	66.52±4.58 [#]	95.65±5.72 [*]	78.45±5.11 ^{#*}	95.19±6.01 [*]	96.93±7.57 [*]
MDA/(nmol/mL)	8.31±2.38 ^{#*}	24.64±3.74 [#]	9.86±4.14 [*]	17.42±4.22 ^{#*}	10.26±3.92 [*]	9.56±4.64 [*]
GSH-Px/(U/mg)	134.37±15.55 ^{#*}	67.33±8.86 [#]	108.38±7.74 [*]	72.25±4.23 ^{#*}	99.82±8.45 ^{#*}	115.66±10.08 ^{#*}

注:与模型组比较,*P<0.05;与阳性药组比较,#P<0.05。

3 讨论

EMT是具有生长功能的子宫内膜组织出现在宫腔被覆黏膜以外其他部位的雌激素依赖性疾病,在育龄妇女中发病率约为10%,严重影响女性的生殖健康和生活质量^[8]。子宫内膜受多种内分泌激素调节,激素分泌失衡参与子宫内膜症的发生和发展,异位子宫内膜的异位过程可概括为:黏附→侵袭→血管形成,血管内皮细胞进行侵袭过程中,可以通过释放细胞因子、蛋白水解酶等物质,增加内膜细胞在异位组织上的侵袭能力,促进异位内皮细胞在异位组织的增殖生长^[9]。EMT患者存在免疫缺陷、侵袭、血管生成等内膜微环境改变,而各种信号通路可通过调控体内酶及细胞因子的表达,进而影响异位内膜的黏附、侵袭、血管生成及凋亡,参与EMT的发生、发展过程^[10-11]。

现代中医认为,“阳虚寒凝,冲任、胞宫气血不畅,瘀血内阻”可导致瘀血阻滞,临床治疗以活血化瘀散结为主,女子易胞宫虚寒,气血不畅,经血瘀滞,以温经散寒、养血和营、化瘀止痛为治法^[12-13]。丹白颗粒由牡丹皮、大血藤、紫花地丁、三棱、莪术、败酱草、白英、白花蛇舌草、川芎、白芍、土茯苓、墓头回、椿皮、当归14味中药组成,具有清热化瘀、祛湿止痛的功效;本方以中医临床辨证论治为核心,牡丹皮清热凉血、活血散瘀,大血藤败毒消痈、活血通络、祛风杀虫,紫花地丁清热解毒、凉血消肿,三药合用,共奏清热化瘀、祛湿止痛之效,共为君药;三棱苦降辛开,平而不烈,性非猛而建功甚速,配莪术行气破血、消积止痛,且两者均入肝、脾经,可消肝郁之积、理脾虚之滞,败酱草乃手足阳明厥阴药也,善排脓破血,川芎辛温,走而不守,行气开郁,活血止痛,可“上行头目,下行血海”,4味中药行滞活血、化瘀止痛,为臣药共涤瘀滞以通脉止痛;白英、白花蛇舌草、川芎、白芍、土茯苓、墓头回、椿皮合用以清热解毒利湿、固涩止带,为佐药;当归味甘辛,温而不燥,行而不猛,甘缓调和,能引诸药入冲任,调经血,用之为使;本方君臣佐使俱全,组方合理,用药精当,共奏活血化瘀、祛湿止痛之功。

上述研究中,丹白颗粒可以抑制子宫异位内膜组织的生长,降低异位子宫内膜的体积和重量,并通过抑制VEGF蛋白的表达,抑制新生血管生成,降低异位子宫内膜组织的MDV;对EMT大鼠高水平的FSH和LH均有抑制作用,降低血清E2水平,升高P水平,降低外周血中激素水平,调节内分泌系统的紊乱,高剂量组使其趋于正常水平;调节机体免疫失

调和氧化还原失衡,抑制EMT大鼠血清中MDA等应激因子的积累,使其趋于正常水平。上述研究从动物实验的角度证实丹白颗粒可以降低大鼠血清氧化应激水平,表明丹白颗粒可能是通过某种炎性通路影响EM的发展,但仍未阐明其具体的机制,在下一步的研究中,我们拟探明丹白颗粒治疗EMT的具体信号通路机制,为其在EMT中的临床应用提供理论支持。综上所述,不同剂量丹白颗粒对EMT具有不同程度的改善作用,其机制主要通过调节激素的分泌和抑制过氧化物的积累发挥作用,丹白颗粒具有抗炎和抗氧化作用,通过调节炎症反应和氧化应激反应起到抑制异位内膜黏附、血管生成的作用,从而缓解EMT病情的发展。

参考文献

- [1] 王国云,王凯,袁明,等.子宫内膜异位症立体化管理体系(山东方案)[J].山东大学学报(医学版),2021,59(10):1-16.
- [2] GARCÍA J S, MARTÍNEZ E L, GONZÁLEZ T R, et al. Infiltrating endometriosis: Diagnostic keys in abdominal ultrasonography[J]. Radiologia, 2021, 63(1): 32-41.
- [3] 唐丹,杨博文,罗古坡,等.我国子宫内膜异位症和激素相关研究现状的共词分析[J].实用妇产科杂志,2020,36(7):541-544.
- [4] NAGAYASU M, IMANAKA S, KIMURA M, et al. Nonhormonal treatment for endometriosis focusing on redox imbalance[J]. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2021, 86(1/2): 1-12.
- [5] 袁增,王立杰.子宫内膜异位症临床诊断和早期治疗相关问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(3):296-301.
- [6] WANG H X, ZHOU G, ZHUANG M Y, et al. Utilizing network pharmacology and molecular docking to explore the underlying mechanism of Guizhi Fuling Wan in treating endometriosis[J]. PEERJ, 2021, 9: e11087.
- [7] TANIGUCHI F, WIBISONO H, MON KHINE Y, et al. Animal models for research on endometriosis[J]. Frontiers in Bioscience, 2021, 13(1): 37-53.
- [8] 史琳,焦绪栋,王程军.海藻多糖对子宫内膜症大鼠炎症反应和氧化应激的影响[J].滨州医学院学报,2021,44(2):92-95.
- [9] 赵梦丹,李君琴,杨佩磊,等.不同促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的应用情况和疗效分析[J].中国现代应用药学,2020,37(5):604-607.
- [10] DINSDALE N, NEPOMNASCHY P, CRESPI B. The evolutionary biology of endometriosis[J]. Evolution, Medicine, and Public Health, 2021, 9(1): 174-191.
- [11] WANG X, SHI Y X, XU L, et al. Traditional Chinese medicine prescription Guizhi Fuling Pills in the treatment of endometriosis[J]. International Journal of Medical Sciences, 2021, 18(11): 2401-2408.
- [12] 顾凤群,李卫红,王挺帅,等.基于“湿瘀互结”病机探讨自噬与子宫内膜异位症的关系[J].中国中药杂志,2021,46(12):3087-3090.
- [13] 郑玮琳,黄梓燕,曹立幸,等.从治病求本论子宫内膜异位症的治疗思路与方法[J].中医杂志,2016,57(9):737-739.