

琥珀散治疗子宫内膜异位症研究进展

张成鑫¹, 郭滢², 刘芳媛¹, 朱晓娅¹, 韩凤娟^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 子宫内膜异位症(EMs)是常见的慢性炎症性妇科疾病,影响着全球5%~10%的育龄妇女,一直是临床医学治疗的一大挑战。琥珀散出自《普济本事方》,具有行气活血、逐瘀止痛的功效。临床中常用于治疗EMs,并取得了良好的疗效。该文通过检索中国知网(CNKI)、PubMed、万方(Wanfang Data)、维普(VIP)等数据库,对琥珀散治疗EMs的相关研究进行系统整理及归纳分析,总结琥珀散治疗EMs的作用机制及临床应用,旨在为琥珀散的基础研究及临床应用的推广提供思路及参考。在基础实验方面,琥珀散可通过减少细胞间黏附分子-1(ICAM-1)含量抗细胞黏附;降低基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9浓度抗异位内膜侵袭;抑制血管内皮生长因子(VEGF)表达抗血管生成;抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1表达,逆转辅助性T细胞(Th)1/Th2漂移调节机体免疫机制及降低血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)水平等多方面对EMs发挥治疗作用。在临床中,琥珀散具有缩小异位病灶、缓解疼痛症状、降低血清癌抗原125(CA125)含量、改善激素水平、调节内分泌和免疫因子、减少术后复发率等作用。琥珀散通过多靶点、多机制发挥对EMs的治疗作用,值得后续更进一步的挖掘探索及临床推广。

[关键词] 琥珀散; 子宫内膜异位症(EMs); 作用机制; 临床应用; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R856.5;R711.71;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0257-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222296

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220712.1615.005.html>

[网络出版日期] 2022-07-13 10:19

Effect of Huposan Against Endometriosis: A Review

ZHANG Chengxin¹, GUO Ying², LIU Fangyuan¹, ZHU Xiaoya¹, HAN Fengjuan^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Endometriosis (EMs) is a common chronic inflammatory gynecological disease, affecting about 5%-10% of women of childbearing age worldwide, and has always been a major challenge in clinical treatment. Huposan, derived from the *Experiential Prescriptions for Universal Relief* (《普济本事方》), has the effects of moving qi, activating blood, expelling blood stasis, and relieving pain. It is often used to treat EMs clinically and has achieved good curative effect. The relevant studies on the treatment of EMs by Huposan were retrieved from databases, such as CNKI, PubMed, Wanfang Data, and VIP for summarizing the mechanisms of action and clinical application of Huposan in the treatment of EMs, aiming to provide ideas and references for the basic research and clinical application of Huposan. As revealed by basic experiments, Huposan could exert therapeutic effects on EMs through resisting cell adhesion by reducing intercellular adhesion molecule 1

[收稿日期] 2022-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074484);国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015052);黑龙江中医药大学博士创新基金项目(2019BS07)

[第一作者] 张成鑫,在读硕士,从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究, E-mail: 1099344141@qq.com

[通信作者] *韩凤娟,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究, Tel: 0451-82111401, E-mail: han-fengjuan2004@163.com

(ICAM-1) content, decreasing concentrations of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 against ectopic endometrial invasion, inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF) expression for antiangiogenesis, inhibiting the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, and IL-1, reversing helper T cell (Th) 1/Th2 balance shifts to regulate the body's immune mechanism, and reducing the serum levels of nitric oxide (NO) and nitric oxide synthase (NOS). In clinic practice, Huposan has the effects of reducing ectopic lesions, relieving pain symptoms, reducing serum carbohydrate antigen 125 (CA125) content, improving hormone levels, regulating endocrine and immune factors, and reducing postoperative recurrence rate. Huposan plays a therapeutic role in EMs through multiple targets and mechanisms, which is worthy of further exploration and clinical promotion.

[Keywords] Huposan; endometriosis (EMs); mechanism; clinical application; research progress

子宫内膜异位症(EMs)是育龄女性常见的妇科疾病之一,虽属良性疾病但却有增生、浸润、转移及复发的恶性行为,其临床症状主要有下腹痛、继发性痛经进行性加重、不孕、性交不适及月经异常等^[1],影响着全球5%~10%的育龄妇女^[2]。EMs发病机制尚不明确,临床上主要有种植学说、体腔上皮化生学说、诱导学说、免疫学说、遗传因素、在位内膜决定论等阐述。中医古籍中虽未有子宫内膜异位症的病名记载,但根据其临床表现可归属于“癥瘕”“不孕”“痛经”等疾病范畴,多数医家认为“血瘀”为本病的核心病机。有学者认为EMs乃“离经之血”瘀积日久而成癥积,故治疗上应以活血化瘀为主^[3]。

目前应用复方中药治疗EMs的研究方兴未艾,如具有活血化瘀消癥作用的桂枝茯苓丸(研究发表频次70次);通过温补肾阳、破瘀消癥治疗寒凝血瘀型EMs的温肾消癥汤(研究发表频次10次);通过调和肝脾,化瘀利湿,行气散结止痛治疗EMs的经方薏苡饮(研究发表频次23次)及理气化瘀、扶正祛邪治疗气滞血瘀型EMs的痛经宁(研究发表频次5次)等^[4-7]。虽然中药复方在临床中取得了良好的疗效,但由于缺乏系统的机制阐述及深入的药理作用探讨致使其在临床中的应用受到限制。基于此,本文通过检索中国知网(CNKI)、PubMed、万方(Wanfang Data)、维普(VIP)等数据库,对琥珀散治疗EMs的相关研究进行系统整理及归纳分析,总结琥珀散治疗EMs的作用机制及临床应用,以期为更进一步的挖掘探索及推广提供依据。

1 琥珀散基础方药探析

琥珀散由《普济本事方》所记载:“治妇人月经壅滞,每发心腹脐痛不可忍。及治产后恶露不快,血上抢心,迷闷不省,气绝欲死。”原方组成为三棱、莪术、赤芍、刘寄奴、牡丹皮、肉桂、熟地黄、菊花、蒲

黄、当归。后被转载于《医宗金鉴》,去蒲黄、菊花,加用乌药、延胡索。方中荆三棱性味苦平入肝经,能升能降,长于破血中之气;蓬莪术性味辛温归肝经,能升能降,善破气中之血,二药伍用,气血双施,行气破血,消积止痛之力彰;赤芍药味苦微寒归肝经,性主降,牡丹皮味苦辛,微寒,性主降,归心肝肾经,二药均可行血中之滞、散瘀止痛;刘寄奴性味苦温,归心肝脾经,行血止痛、消癥瘕;熟干地黄甘,微温,性主沉,入肝肾经;当归甘辛温,能升能降,入肝、心、脾经;二药配伍养血活血,调经止痛;延胡索辛苦温,性浮而降,入肝脾经,活血行气止痛;乌药辛温,主降,入肺、脾、肾、膀胱经,可温经散寒,行气止痛;佐少许辛甘大热,能浮能沉,入肾、脾、肝经之肉桂寓温经散寒、活血通脉之意;全方共奏行气活血、逐瘀止痛之效^[8-9]。本方主治妇人瘀血壅滞,经来脐腹疼痛不可忍,腹痛如刺,痛甚于胀,属血滞碍气者,正投EMs患者病机特点^[10]。

2 琥珀散治疗EMs的基础研究

2.1 降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1)浓度

ICAM是介导细胞与细胞外基质之间黏附的细胞表面蛋白^[11],在调节子宫内膜细胞增殖、活化、运动性、趋化性、黏附、形态发生和植入方面发挥作用^[12-13]。ICAM-1是黏附蛋白家族的重要成员,可促进免疫和炎症反应中的黏附^[14],被认为是异位内膜黏附并形成病灶环节的关键细胞因子。ICAM-1可通过保护子宫内膜免受免疫反应引发的细胞毒性而在子宫内膜-腹膜粘连和子宫内膜细胞存活中发挥作用^[15],还可通过诱导淋巴细胞-内皮细胞黏附作用,使淋巴细胞沿内皮细胞向炎症部位迁移^[16]。研究表明EMs患者异位的子宫内膜及腹膜中ICAM-1表达增加^[17],提示异位内膜与基底膜的黏着性增高,而在位内膜中ICAM-1含量较低^[18],与基底膜之间的黏着性较差,导致内膜容易异位至盆腹

腔内^[19]。

刘丹彤等^[19]在研究琥珀散对EMs大鼠异位内膜细胞因子影响实验中发现琥珀散能够升高血清ICAM-1含量,且呈剂量依赖性。由此可知在黏附环节,琥珀散能通过升高血清ICAM-1含量对EMs患者发挥治疗作用。

2.2 降低基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9浓度

细胞外基质的降解和重建是子宫内膜成功植入腹腔的核心特征^[19-20],这一过程需要MMP参与调节来完成。MMP-2、MMP-9是MMPs家族蛋白酶的成员,是异位内膜侵袭环节的代表性分子,在细胞外基质的降解和重塑中发挥重要作用,能够帮助异位内膜降解细胞外基质,成功侵入腹壁内膜^[19,21]。研究表明,MMP-2、MMP-9在患有和不患有EMs女性的经期子宫内膜上皮细胞中均有表达,并在患有EMs的女性中表达更为强烈^[22-23]。MMP-2、MMP-9在原发性异位子宫内膜病变中的过度表达可加剧异位植入物的血管生成和侵袭^[24-25],与EMs的存在和发展直接相关。此外有学者发现与正常组织相比,子宫内膜异位组织中雌激素受体 β (ER β)存在明显的过度表达,这有助于抑制EMs患者在位子宫内膜的孕激素活性^[26],孕酮受体表达的降低已被证明与MMP-9过度表达有关^[26-27],而这也被认为是增加EMs易感性的因素之一^[22]。

一项研究表明,琥珀散能够剂量依赖性的升高外周血清中MMP-9的含量,在异位内膜侵袭环节阻碍疾病进展^[19]。同时,马小娜等^[28]在探究琥珀散对EMs大鼠MMP-2及组织金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2)的影响时发现,琥珀散能明显降低异位内膜MMP-2和TIMP-2含量,并能够通过减少MMP-2的产生来减少细胞外基质的降解,从而缓解EMs病情的发展。

2.3 抑制血管内皮生长因子(VEGF)表达

VEGF是血管生成的关键介质,是血小板衍生的生长因子,在血管生成途径中起核心作用,主要参与调控血管内皮细胞的迁移、增殖、存活和诱导新生毛细血管形成。与肿瘤转移一样,异位的子宫内膜需要新血管形成才能增殖并侵入异位部位,继而生长和存活^[29]。VEGF与血管内皮细胞特异性受体结合后除可诱导血管生成,还能为异位内膜细胞提供营养支持,促进其向异位组织浸润、侵袭^[30]。因此VEGF被认为可能是异位内膜种植、生长的决定因素^[31]。有研究表明VEGF含量在EMs患者血清及异位内膜组织中均明显升高,且VEGF的含量与临床分期

呈正相关^[32]。降低VEGF表达在疾病早期或手术治疗后抑制新的子宫内膜异位病灶建立^[33],并通过降低血管密度和细胞增殖,增加细胞凋亡治疗EMs,同时降低动物腹膜液中的VEGF水平^[34]。

刘丹彤等^[31]在研究琥珀散对EMs大鼠模型子宫内膜VEGF蛋白含量影响的试验中,发现疾病模型组异位内膜VEGF蛋白含量较正常组明显升高,琥珀散组异位内膜VEGF蛋白含量虽高于正常组,但与疾病模型组异位内膜比较明显降低。结果表明,琥珀散能抑制EMs大鼠异位内膜VEGF的表达,从而阻止异位内膜移植生长。

2.4 调节肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1、辅助性T细胞(Th)1、Th2等免疫因子

研究表明遗传、免疫和激素因素等均参与EMs的发生和发展^[22]。T淋巴细胞、IL通过参加免疫反应的表达和调节在免疫过程中发挥重要作用^[35]。IL-1是一种重要的抗炎和免疫因子,主要来源于单核细胞和巨噬细胞,其诱导的炎症反应可能是诱发EMs发病的危险因素^[36]。IL-6作为重要的促炎分子也能通过细胞因子网络促进子宫内膜异位症的发生和发展^[37],此外,IL-6通过干扰细胞免疫功能在子宫内膜异位症的发病机制中也起着至关重要的作用^[38]。Th1和Th2是辅助型T细胞的两个亚型细胞,Th1/Th2的动态平衡是维持人体免疫平衡的重要机制,EMs患者存在Th1/Th2漂移,即Th1/Th2的动态平衡失衡,表现为整体偏向Th2的免疫优势应答^[39]。他的存在促使机体处于免疫抑制状态,对异位子宫内膜细胞的防御和清除功能减弱,子宫内膜细胞发生免疫逃逸,进而促进EMs的发生、发展^[40-43]。TNF- α 是活性巨噬细胞的一种分泌因子,具有强效的炎症细胞毒性和血管生成特性^[44],与子宫内膜细胞与腹膜的黏附及子宫内膜异位病变的血管生成和增殖有关^[45]。研究表明,EMs患者腹膜液中的TNF- α 浓度高于未患有EMs的女性,并且TNF- α 水平与疾病严重程度之间存在直接相关性^[46-47]。

李冰冰等^[48]通过实验观察到,琥珀散可通过降低EMs大鼠在位及异位内膜组织中TNF- α 、IL-6、IL-1的表达,调节免疫机制,抑制异位内膜细胞的黏附、侵袭及血管生成,减轻盆腔粘连,减缓异位病灶的生长。马小娜等^[49]研究琥珀散对EMs大鼠Th1/Th2免疫失衡影响时发现琥珀散能通过纠正CD4⁺辅助性T淋巴细胞Th1/Th2漂移的作用,逆转Th1向Th2漂移的免疫调节,从而对EMs发挥治疗作

用。相似地,有研究表明琥珀散通过抑制 Th1 细胞的优势作用起到对 Th1/Th2 漂移的调节作用,且这种对细胞免疫的调节作用可能与其行气活血的功效有关^[50]。综上可知,琥珀散能够通过改善机体免疫机制抑制 EMs 疾病的进展。

2.5 调节一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)生物因子 NO由神经元、内皮细胞、血小板和嗜中性白细胞分泌的一类生物活性物质,可以通过生物信使、神经介质或调节细胞的功能调控因子等途径来调控机体的各种生理、病理过程,在女性生殖过程中也起着至关重要的作用,包括排卵、月经、着床及妊娠、分娩等^[51-52]。NOS是合成NO的限速酶,其活性与NO水平直接相关,NOS共有内皮型NOS(eNOS)、神经元型NOS(bNOS)和诱生型NOS(iNOS)3种亚型。eNOS与bNOS又称原生型NOS(cNOS),是合成NO的主要来源,iNOS可被多种刺

激因子激活,引起NO持续大量释放^[51]。研究表明NO对参与异位内膜黏附、侵袭及血管生成环节的许多细胞、因子、酶均有调节作用,因而与EMs的发生发展密切相关,NOS则主要通过调控NO合成而参与其中,也是导致EMs发生的关键因素^[52-53]。

一项研究探讨了琥珀散对子宫内位异位症大鼠NO及NOS作用,发现琥珀散可降低EMs大鼠血清NO、NOS含量,干预异位内膜的黏附、侵袭及血管形成过程,同时能抑制异位内膜的种植、生长,缓解盆腔疼痛^[54]。

综上,琥珀散可通过抗细胞黏附、抗异位内膜侵袭、抗血管生成、调节机体免疫机制及相关生物因子等多方面对EMs发挥治疗作用,具体机制见表1。具体实验研究所采取动物造模方法、琥珀散干预剂量、干预时间点及干预持续时间内容详见表2。

表1 琥珀散治疗EMs基础实验靶点及机制

Table 1 Summary of basic experiment target and mechanism of Huposan in treatment of EMs

作用靶点	作用机制	参考文献
ICAM-1 ↓	抗黏附	[19]
MMP-2 ↓, MMP-9 ↓	抗侵袭	[19, 28]
VEGF ↓	抗血管生成	[31]
TNF-α ↓, IL-6 ↓, IL-1 ↓, 逆转 Th1/Th2 漂移	调节免疫机制	[48-50]
血清 NO、NOS 水平 ↓	抗侵袭, 抗血管生成, 调节免疫机制, 促进异位内膜细胞凋亡	[52-54]

表2 琥珀散干预EMs基础实验方法

Table 2 Summary of basic experimental methods of Huposan in treatment of EMs

研究靶点	研究对象	动物造模方式	琥珀散干预剂量/g·kg ⁻¹	干预持续时间	参考文献
ICAM-1	雌性SD大鼠	自体内膜移植法	28、14、7	4周	[19]
MMP-9	雌性SD大鼠	自体内膜移植法	14	4周	[19]
MMP-2、TIMP-2	雌性SD大鼠	自体内膜移植法	14	4周	[28]
VEGF	雌性SD大鼠	自体内膜移植法	14	4周	[31]
TNF-α、IL-6、IL-1	雌性SD大鼠	自体内膜移植法	50、25、12.5	3周	[48]
Th1/Th2	雌性SD大鼠	自体内膜移植法	14	4周	[50]
NO、NOS	雌性SD大鼠	自体内膜移植法	18.90、9.45、4.725	4周	[54]

3 琥珀散治疗EMs的临床试验研究

3.1 单独应用琥珀散疗效观察 张亚平等^[55]在比较孕三烯酮和琥珀散治疗EMs痛经患者疗效时发现琥珀散具有疼痛缓解率高、疗效持久、治愈后复发率低、不良反应小的优点。马小娜等^[56]应用琥珀散治疗50例肾虚血瘀型EMs患者疗效显著,治疗后中医症候积分、癌抗原125(CA125)水平、痛经程度及卵巢囊肿大小都较治疗前显著改善。韩凤娟等^[57]在对比琥珀散和桂枝茯苓胶囊治疗卵巢巧克

力囊肿(OCC)的临床实验中发现琥珀散除能有效改善中医症候评分、降低血清CA125含量外,较桂枝茯苓胶囊相比,缩小巧囊最大径的效果更为显著,另一项探讨也得出了类似结果^[58]。

3.2 琥珀散联用其他药物或疗法疗效观察 刘岩^[59]在加用归肾汤联合琥珀散对比单纯应用孕三烯酮联合米非司酮治疗OCC患者的临床观察中发现加用归肾汤和琥珀散可提高治疗总有效率和IL-10水平,并能降低超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平

和性激素指标水平。在另一项针刺疗法配合琥珀散加减治疗气滞血瘀型OCC的研究中也证实了琥珀散能够明显改善患者临床症状,取得令人满意的临床疗效^[60]。

郭亚楠等^[61]在对比单纯给予促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)注射剂和加用琥珀散治疗EMs术后患者的研究中得出加用琥珀散更能够降低血清雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)及CA125水平,且复发率也有明显改善。同样的,另一项应用琥珀散联合GnRHa注射剂治疗EMs术后复发的研究也表明,琥珀散联合GnRHa在缩小EMs异位囊肿最大径线、改善血清CA125水平、缓解痛经程度、改善慢性盆腔痛、抑制术后复发、调节激素水平及免疫因子方面有明显的优势^[62]。王涛等^[63]在探究孕三烯酮联合琥珀散治疗OCC术后患者的临床疗效时发现术后采用孕三烯酮联合中药琥珀散治疗效果显著,较单独应用孕三烯酮相比复发率更低、不良反应少,并能明显降低血清CA125水平,有效缓解患者的痛经等症状。综上所述,在临床中,琥珀散具有缩小异位病灶、缓解疼痛症状、降低血清CA125含量、改善激素水平、调节内分泌和免疫因子、减少术后复发率等作用。具体内容归纳见表3。

表3 琥珀散治疗EMs的临床观察

Table 3 Clinical observation of Huposan in treatment of EMs

研究对象	联用药物或疗法	疗效评价指标	参考文献
EMs痛经	无	⑤⑥	[55]
肾虚血瘀型EMs	无	③④⑤⑦	[56]
血瘀型OCC	无	③④⑥	[57-58]
血瘀型OCC	归肾汤	①②④⑥⑨	[59]
血瘀型OCC	针刺法	④⑥⑦	[60]
EMs术后	GnRHa注射剂	①②③⑩	[61]
EMs术后	GnRHa注射剂	①②③④⑤⑥⑦⑨⑩	[62]
OCC术后	孕三烯酮	②③④⑥⑦⑧⑨⑩	[63]

注:①免疫细胞因子含量;②性激素;③血清CA125水平;④囊肿大小;⑤痛经程度;⑥临床症状、体征;⑦中医证候评分;⑧妊娠率;⑨不良反应率;⑩复发率

4 小结与展望

EMs是一种炎症性、雌激素依赖性疾病,严重危害女性的生活质量及身体健康。其病因机制尚未完全清楚,治疗方案也未臻完善。因其慢性迁延不愈且容易复发等特点一直是临床医学的一大挑战。中医药治疗EMs在缩减和去除病灶、减轻和控

制疼痛、治疗和促进生育、预防和减少复发方面均有独特优势。虽然现代医家对EMs的病因病机各有见解,但普遍认可“离经之血”瘀积这一核心病机^[64],故活血化瘀为本病的基本原则和治疗关键。具有活血化瘀作用的琥珀散出自《普济本事方》,通过历代医家的不断研究及探索,本方在治疗EMs疾病中具有突出的研究价值。琥珀散中三棱、莪术可行气破血,散结化瘀;肉桂、乌药温里散寒,行气止痛;赤芍、刘寄奴、延胡索等药物亦有活血通经止痛等功效。现代药理学研究表明,肉桂的主要活性成分挥发油中桂皮醛的相对质量分数高达87%,而桂皮醛具有抗炎镇痛等多种药理作用^[65]。乌药及延胡索因其主要成分生物碱类也具有着极佳的抗炎镇痛效果^[66-67]。刘寄奴中木犀草素等活性成分可协同多靶点参与多通路的调节发挥抗炎、抗菌等作用^[68]。三棱、莪术均可通过改善全血黏度以治疗血瘀证^[69]。全方伍用,其活血化瘀消癥之力彰,且正投EMs病机特点,故在临床应用时往往收效明显。基于此,梳理琥珀散治疗EMs的文献发现,在基础实验方面,琥珀散可通过减少ICAM-1含量抗细胞黏附;降低MMP-2、MMP-9浓度抗异位内膜侵袭;抑制VEGF表达抗血管生成;抑制TNF-α、IL-6、IL-1表达,逆转Th1/Th2漂移调节机体免疫机制及降低血清NO、NOS水平等多方面对EMs发挥治疗作用。在临床层面上,琥珀散具有缩小异位病灶、缓解疼痛症状、降低血清CA125含量、改善激素水平、调节内分泌和免疫因子、减少术后复发率等作用。

近年来,应用琥珀散治疗EMs逐渐成为研究热点,其中已有不少琥珀散通过多通路、多靶点治疗EMs的基础及临床研究,在一定角度揭露了琥珀散的药理作用,但考虑到EMs的治愈困难性及中药复方制剂琥珀散有效成分的复杂性,未来仍然需要更多基础实验对其作用机制进行探索及临床上更大样本量的研究来论证琥珀散对EMs的治疗作用,以便能更好地整合其发挥治疗作用的重要通路及关键靶点,为临床更加完善的治疗及新药的研发等提供更多正确且科学的思路。

[参考文献]

[1] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015,50(3):161-169.

[2] TAYLOR H S, KOTLYAR A M, FLORES V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical

- challenges and novel innovations[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10276): 839-852.
- [3] 王肖, 尤昭玲. 浅析尤昭玲教授对子宫内膜异位症的认识及中医治疗特色[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29 (8): 2457-2460.
- [4] 陈姣, 桂在智, 颜怀江, 等. 桂枝茯苓丸缓解子宫内
膜异位症大鼠疼痛的作用与机制研究[J]. *时珍国医
药*, 2020, 31(10): 2305-2308.
- [5] 黄家宓, 万怡婷, 胡国华, 等. 痛经宁方对气滞血瘀型
子宫内膜异位症患者临床疗效研究[J]. *广州中医
大学学报*, 2021, 38(11): 2364-2369.
- [6] 林艳明, 庞广福, 卢笛, 等. 蠲痛饮治疗子宫内膜异
位症临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2012, 28(2): 101.
- [7] 刘芬, 柯新桥, 杨利, 等. 温肾消癥汤治疗寒凝血瘀型
子宫内膜异位症的疗效及对患者卵巢功能、性激素
水平的影响[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(8): 12-14.
- [8] 俞仲毅, 韩翠翠. 中药升降浮沉研究相关问题探讨
[J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27(3): 7-12.
- [9] 贾所学. 药品化义[M]. 北京: 中国中医药出版社,
2013.
- [10] 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.
- [11] JUNG W C, JANG Y J, KIM J H, et al. Expression of
intercellular adhesion molecule-1 and e-selectin in
gastric cancer and their clinical significance [J]. *J
Gastric Cancer*, 2012, 12(3): 140-148.
- [12] BEDAIWY M A, FALCONE T, SHARMA R K, et al.
Prediction of endometriosis with serum and peritoneal
fluid markers: A prospective controlled trial[J]. *Hum
Reprod*, 2002, 17(2): 426-431.
- [13] KIM K H, LEE E N, PARK J K, et al. Curcumin attenuates
TNF- α -induced expression of intercellular adhesion
molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and
proinflammatory cytokines in human endometriotic
stromal cells[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(7): 1037-1047.
- [14] VIGANÒ P, INFANTION M, LATTUADA D, et al.
Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene
polymorphisms in endometriosis [J]. *Mol Hum
Reprod*, 2003, 9(1): 47-52.
- [15] WU M H, YANG B C, HSU C C, et al. The expression
of soluble intercellular adhesion molecule-1 in
endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 1998, 70 (6) : 1139-
1142.
- [16] HAYFLICK J S, KILGANNON P, GALLATIN W M.
The intercellular adhesion molecule (Icam) family of
proteins. New members and novel functions [J].
Immunol Res, 1998, 17(3): 313-327.
- [17] KUESSEL L, WENZL R, PROESTLING K, et al.
Soluble VCAM-1/soluble ICAM-1 ratio is a promising
biomarker for diagnosing endometriosis [J]. *Hum
Reprod*, 2017, 32(4): 770-779.
- [18] KYAMA C M, OVERBERGH L, DEBROCK S, et al.
Increased peritoneal and endometrial gene expression
of biologically relevant cytokines and growth factors
during the menstrual phase in women with
endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85 (6) : 1667-
1675.
- [19] 刘丹彤, 杨学琴, 马重阳, 等. 本事琥珀散对子宫内
膜异位症大鼠“3A”模式细胞因子的影响[J]. *中国中
医药现代远程教育*, 2019, 17(5): 108-111.
- [20] UMEZAWA M, SAITO Y, TANAKA-HATTORI N, et
al. Expression profile of extracellular matrix and
adhesion molecules in the development of
endometriosis in a mouse model[J]. *Reprod Sci*, 2012,
19(12): 1365-1372.
- [21] LONDON C A, SEKHON H S, ARORA V, et al. A
novel antisense inhibitor of MMP-9 attenuates
angiogenesis, human prostate cancer cell invasion and
tumorigenicity [J]. *Cancer Gene Ther*, 2003, 10(11) :
823-832.
- [22] MADJID T H, ARDIANSYAH D F, PERMADI W, et
al. Expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue
inhibitor of metalloproteinase-1 in endometriosis
menstrual blood [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10
(6): 364.
- [23] JIAO L, QI X, LU G, et al. Effect of traditional
Chinese medicine (Xiaochaihu Tang) on the
expression of MMP-2 and MMP-9 in rats with
endometriosis [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(6) : 1385-
1389.
- [24] WEIGEL M T, KRÄMER J, SCHEM C, et al.
Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA
in endometriosis and endometrial carcinoma [J]. *Eur J
Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 160(1): 74-78.
- [25] MACHADO D E, BERARDO P T, PALMERO C Y, et
al. Higher expression of vascular endothelial growth
factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and
metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of
peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases
[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1): 4.
- [26] LAGANÀ A S, GARZON S, GÖTTE M, et al. The
pathogenesis of endometriosis: molecular and cell
biology insights [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (22) :
5615.
- [27] MOUSAZADEH S, GHAHERI A, SHAHHOSEINI

- M, et al. The Effect of imbalanced progesterone receptor-A/-B ratio on gelatinase expressions in endometriosis [J]. *Int J Fertil Steril*, 2019, 13 (2) : 127-134.
- [28] 马小娜,刘丹彤,闫军堂,等. 琥珀散对子宫内位症大鼠 MMP-2、TIMP-2 的影响[J]. *中医药学报*, 2013,41(2):46-49.
- [29] TAYLOR R N, YU J, TORRES P B, et al. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2009, 16(2): 140-146.
- [30] 叶桂花. 血清 VEGF 水平与子宫内位症临床分期及痛经程度的关系研究[J]. *中国处方药*, 2022, 20 (1):175-177.
- [31] 刘丹彤,张小勇,马小娜,等. 本埠琥珀散对子宫内位症大鼠模型子宫内位 VEGF 蛋白含量的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2012, 35(3):28-31.
- [32] 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.
- [33] LIU S, XIN X, HUA T, et al. Efficacy of Anti-VEGF/VEGFR agents on animal models of endometriosis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166658.
- [34] LASCHKE M W, MENGER M D. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis [J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(6):682-702.
- [35] 刘芳媛,徐佳越,韩凤娟. 桂枝茯苓丸治疗卵巢癌作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28 (3):220-225.
- [36] SAPKOTA Y, LOW S K, ATTIA J, et al. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(1):239-248.
- [37] LI S, FU X, WU T, et al. Role of Interleukin-6 and its receptor in endometriosis [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:3801-3807.
- [38] GRUND E M, KAGAN D, TRAN C A, et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates inflammatory and mesenchymal responses via mitogen-activated protein kinase kinase, p38, and nuclear factor kappaB in human endometriotic epithelial cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(5):1394-1404.
- [39] PODGAEC S, ABRAO M S, DIAS J A, et al. Endometriosis: An inflammatory disease with a Th2 immune response component [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(5):1373-1379.
- [40] MISSMER S A, CRAMER D W. The epidemiology of endometriosis [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2003, 30(1):1-19.
- [41] ANTSIFEROVA Y S, SOTNIKOVA N Y, POSISEEVA LV, et al. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(6):1705-1711.
- [42] BECKER C M, D'AMATO R J. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis [J]. *Microvasc Res*, 2007, 74(2/3):121-130.
- [43] MINICI F, TIBERI F, TROPEA A, et al. Paracrine regulation of endometriotic tissue [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(10):574-580.
- [44] CHEN F Y, WANG X, TANG R Y, et al. New therapeutic approaches for endometriosis besides hormonal therapy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132 (24):2984-2993.
- [45] SELI E, ARICI A. Endometriosis: Interaction of immune and endocrine systems [J]. *Semin Reprod Med*, 2003, 21(2):135-144.
- [46] CHAE U, MIN J Y, KIM S H, et al. Decreased progesterone receptor B/A ratio in endometrial cells by tumor necrosis factor-alpha and peritoneal fluid from patients with endometriosis [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(6):1468-1474.
- [47] SALMERI F M, LAGANÀ A S, SOFO V, et al. Behavior of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor 1/tumor necrosis factor receptor 2 system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis at different stages [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(2):165-172.
- [48] 李冰冰,刘雁峰,马小娜,等. 琥珀散对子宫内位症大鼠 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(3):1047-1051.
- [49] 马小娜,刘丹彤,闫军堂,等. 琥珀散对气滞血瘀型子宫内位症大鼠 Th1/Th2 免疫失衡的影响研究[J]. *中医药学报*, 2012, 40(4):15-17.
- [50] 刘丹彤,张小勇,马小娜,等. 本埠琥珀散对子宫内位症大鼠 Th1/Th2 漂移的影响[J]. *江西中医学院学报*, 2012, 24(1):64-67.
- [51] CHWALISZ K, GARFIELD R E. Role of nitric oxide in implantation and menstruation [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(Suppl 3):96-111.
- [52] 闫志华,胡双九. 一氧化氮合酶(NOS)与子宫内位膜关系的研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2007, 15 (2):123-124,127.
- [53] 张洁,陈利馨. 一氧化氮与子宫内位膜位症[J]. *国外医学:妇产科学分册*, 2004, 31(2):70-73.
- [54] 王素霞,张丽霞. 琥珀散对子宫内位膜位症大鼠 NO

- 及NOS作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(7): 1430-1432.
- [55] 张亚平, 李红梅. 琥珀散加减治疗子宫内膜异位症痛经30例[J]. 黑龙江中医药, 2011, 40(6): 28-29.
- [56] 马小娜, 任国辉, 张洪丽, 等. 加味琥珀散治疗肾虚血瘀型子宫内膜异位症患者疗效观察[J]. 河北医药, 2018, 40(23): 3616-3618.
- [57] 韩凤娟, 马宁, 付译漫, 等. 琥珀散治疗血瘀型卵巢巧克力样囊肿的临床观察[J]. 中医药学报, 2014, 42(5): 47-50.
- [58] 王玉梅. 琥珀散治疗血瘀型卵巢巧克力囊肿患者的疗效和可行性[J]. 中国实用医药, 2016, 11(3): 158-159.
- [59] 刘岩. 归肾汤联合琥珀散治疗卵巢巧克力囊肿患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(23): 116-118.
- [60] 韩凤娟, 盛霄燕, 田苗, 等. 针刺疗法配合琥珀散加减治疗气滞血瘀型卵巢巧克力样囊肿30例[J]. 针灸临床杂志, 2015, 31(3): 18-20.
- [61] 郭亚楠, 单娇, 刘雁峰, 等. 琥珀散联合 GnRHa 抑制子宫内膜异位症术后复发[J]. 中医学报, 2020, 35(7): 1534-1537.
- [62] 谢苗. 琥珀散联合 GnRHa 抑制子宫内膜异位症术后复发的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [63] 王涛, 任玉宁. 孕三烯酮联合中药琥珀散在卵巢巧克力样囊肿术后的应用价值分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(25): 110-112.
- [64] 王宇慧, 梁春云, 于红娟. 子宫内膜异位性疾病的中医消癥思路探讨[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(12): 2273-2275.
- [65] 陈旭, 刘畅, 马宁辉, 等. 肉桂的化学成分、药理作用及综合应用研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2581-2584.
- [66] 邢梦雨, 田崇梅, 夏道宗. 乌药化学成分及药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(12): 2147-2151.
- [67] 陈斯. 延胡索化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(7): 78-82.
- [68] 林远茂, 施荣聪, 孙诚攻, 等. 基于网络药理学分析北刘寄奴的活性成分及其药效作用机制[J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 46-51.
- [69] 和岚, 毛腾敏. 三棱、莪术对血瘀证模型大鼠血液流变性影响的比较研究[J]. 安徽中医学院学报, 2005, 24(6): 35-37.

[责任编辑 王鑫]