

理冲汤治疗子宫肌瘤的研究进展

赵玉民, 冯叶雯, 张黎, 余成浩*
(成都中医药大学, 成都 610036)

[摘要] 子宫肌瘤(UL)是育龄期妇女最常见的生殖系统良性肿瘤,以月经量增多、经期延长、乳房胀痛、腰腹酸胀及下腹包块等临床症状为特征。随着现代社会的不断进步,女性婚育年龄逐渐推迟,在一定程度上导致了现代女性罹患UL的概率升高。相关文献表明,UL的发病率约为70%,有25%~50%的患者表现出临床症状,严重危害女性生理健康。现代医疗针对UL的防治,目前仅停留在药物控制雌孕激素水平和手术切除两方面。中医学在改善UL患者临床症状方面表现出明显的优势,在辨证论治和整体观念的基础上调节机体气血,应用前景十分广阔。理冲汤作为益气行血、活血化瘀的中医名方,由清代名医张锡纯所创,记载于《医学衷中参西录》,临床上被广泛应用于妇科疾病领域。研究表明理冲汤治疗UL疗效显著,临床病例观察显示经理冲汤治疗后能显著缓解UL患者经期延长、痛经、腰腹酸胀及阴道不规则出血等临床症状,具有疗效稳定、安全性高、不良反应少、复发率低的特点。实验研究显示理冲汤通过抑制UL细胞增殖并诱导其凋亡、降低血清雌孕激素水平、调节肿瘤细胞凋亡途径、促进细胞外基质降解等途径,对UL的防治作用呈现出多途径的综合调节特征。笔者检索了PubMed,中国知网等数据库,通过对文献理论、临床疗效及作用机制3个方面进行总结归纳,将理冲汤治疗UL的研究报道做出一综述,为理冲汤后续的深入药理作用机制研究和进一步的临床运用及推广提供参考。

[关键词] 理冲汤; 子宫肌瘤(UL); 临床应用; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)08-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210322

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201127.1404.002.html>

[网络出版日期] 2020-11-27 14:40

Research Progress on Lichongtang in Treatment of Uterine Leiomyoma

ZHAO Yu-min, FENG Ye-wen, ZHANG Li, YU Cheng-hao*

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610036, China)

[Abstract] Uterine leiomyoma (UL), the most common benign tumor of the reproductive system in women of childbearing age, is characterized by clinical symptoms such as increased menstrual flow, prolonged menstrual period, breast tenderness, backache, lower abdominal pain and mass in the lower abdomen. With the continuous progress of modern society, the age of women's marriage and childbirth is gradually pushed back, which to a certain extent has led to an increase in the probability of modern women suffering from UL. Relevant literature shows that the incidence of UL is about 70%, and 25%-50% of the patients have clinical symptoms, seriously endangering women's physical health. The prevention and treatment of UL by modern medicine is currently limited to two aspects: drug control of estrogen and progesterone levels and surgical removal. Traditional Chinese medicine (TCM) has shown obvious advantages in improving the clinical symptoms of UL patients, with very broad application prospects as it can regulate body's Qi and blood on the basis of syndrome differentiation, treatment and overall concepts. Lichongtang, as a famous TCM prescription for replenishing Qi,

[收稿日期] 20200912(016)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673878);四川省青年科技创新研究团队项目(2020JDTD0022);中医药“杏林学者”学科人才研究促进计划项目(XSGG2019006)

[第一作者] 赵玉民,在读硕士,从事实验方剂学临床与实验研究,E-mail:920872857@qq.com

[通信作者] *余成浩,博士,教授,从事实验方剂学教学科研、药理毒理等新药开发研究,E-mail:yuholy@126.com

activating blood and removing blood stasis, was created by ZHANG Xi-chun, a famous Chinese medicine doctor in the Qing dynasty, and recorded in the *Records of Tradition Chinese and Western Medicine in Combination*. It is widely used in the field of gynecological diseases in clinical practice. Studies have shown that Lichongtang is effective in treating UL. Clinical observations show that Lichongtang can significantly relieve the clinical symptoms of UL patients such as prolonged menstrual period, dysmenorrhea, waist and abdomen swelling and irregular vaginal bleeding, with the characteristics of stable curative effect, high safety, less side effect and low recurrence rate. The experimental results show that Lichongtang has a comprehensive regulatory effect on UL through inhibiting the proliferation of UL cells and inducing apoptosis, reducing serum estrogen and progesterone level, regulating the apoptosis pathway of tumor cells, and promoting the degradation of extracellular matrix (ECM). After retrieval in PubMed, CNKI and other databases, the authors made a review by summarizing the theories, clinical efficacy and action mechanisms of Lichongtang in the treatment of UL, in order to provide reference for the follow-up in-depth study of pharmacological mechanism of Lichongtang and its further clinical application and promotion.

[Key words] Lichongtang; uterine leiomyoma (UL); clinical applications; mechanism; study progress

子宫肌瘤(UL)是最常见的良性子宫肿瘤,常见于育龄期妇女中。又称为子宫平滑肌瘤、子宫纤维瘤,主要是由子宫平滑肌细胞克隆性增殖而成^[1],具体的发病机制目前尚不十分清楚,但是女性雌孕激素水平增高是公认的重要致病因素之一^[2]。随着现代社会的不断进步,女性婚育年龄逐渐推迟,在一定程度上导致了现代女性罹患UL的概率升高。相关文献表明,UL的发病率约为70%,有25%~50%的患者表现出临床症状^[3],严重危害女性生理健康。UL会引发各种症状,包括异常子宫出血、盆腔疼痛、膀胱或肠道功能障碍、反复妊娠丢失及不孕^[4-7],是临床上常见的子宫切除术适应证^[8]。现代医学针对UL的防治,目前仅限于药物控制和手术切除两方面,中医学在改善UL患者临床症状方面表现出明显的优势^[9-10],在辨证论治和整体观念的基础上调节患者机体气血,应用前景十分广阔^[11]。

理冲汤是出自清代著名医家张锡纯的《医学衷中参西录》^[12]经典方,用于治疗气虚血瘀所致的癥瘕、劳瘵,也可用治气郁满闷、脾弱不能饮食等病证,已被证实具有益气行血、活血化瘀的功效^[13-15]。在临床上被广泛运用于妇科疾病领域,收效显著。临床研究显示理冲汤对UL有显著的临床疗效,能够有效改善肌瘤患者腰腹酸胀、经期延长、痛经、阴道不规则出血、经期血块等一系列临床症状及体征,且具有较高的安全性。现有实验研究部分揭示了理冲汤治疗UL的作用机制,主要通过抑制肌瘤细胞增殖并诱导凋亡、降低雌孕激素水平、调控细胞因子表达、降解细胞外基质、调节机体免疫系统

等作用机制对UL产生作用。笔者就近年来理冲汤治疗UL的研究从文献理论、作用机制及临床疗效3个方面做一综述,为理冲汤后续的深入实验研究和进一步的临床运用及推广提供参考。

1 基础理论研究

1.1 理法

根据UL的流行病学和研究进展,中医学对UL的认识和研究仍旧处于初级阶段^[16-17]。虽然中医古籍中虽未记载UL病名,但对该病的各种相关症状,如女子月经不调、白带增多、下腹包块等均有记载。如《黄帝内经·灵枢》描述肌瘤的病理状态为“石瘕生于胞中,寒气客于子门,子门闭塞,气不得通,恶血当泻不泻,衄以留止,日以益大,状如怀子,月事不以时下,皆生于女子,可导而下”,可见女子月经不调,腹有包块等症状。《妇人大全良方》中有云:“产后血气伤于脏腑,脏腑虚弱,为风冷所乘,搏于脏腑,与血气相结,故成积聚癥块也”,认为UL的病机是产妇虚弱,外淫与血气搏结于脏腑,因此产生癥块留于胞宫。情志与UL的产生密切相关,在情志与肌瘤产生的关系方面中医医家早有见解,如张景岳的《景岳全书·妇人规》中的描述:“瘀血留滞作症,惟妇人有一……或悲怒伤肝,气逆而血留,或忧思伤脾,气虚而血滞……而一有所逆,则留滞日积而渐以成癥矣。”《妇人良方》指出该病的病因病机为“妇人癥瘕由饮食不节,寒温不调,气血劳伤,脏腑虚弱,风冷入腹与血相结而生”。现代中医将UL归为“癥瘕”“积聚”范畴,基于临床实践并参考医书典籍多认为气虚是其根本病机,瘀血内停结于胞宫是其病变实质,气血虚弱、正气不足是UL

形成的关键内在因素。

现代周士源教授灵活运用理冲汤加减化裁治疗气虚血瘀型UL及其他妇科疾病,联合益气养血,活血消癥,散结止痛等治法,收效满意^[18]。朱良春教授善用理冲汤加减联合穴位敷贴,取其消补兼施、扶正祛瘀之功,其法联合穴位渗透,激发经气,可强壮脾胃,通经消癥,在继承创新的基础上治疗UL及其他妇科肿瘤^[19]。陈慧依教授认为虚体感邪是本病的发病特点,虚、热、瘀三者互为因果,是关键病理环节,以理冲汤为基本方进行加味,分别对应治疗湿毒内侵、瘀血内阻、肝经湿热及气滞血瘀等各型妇科癥瘕病证^[20]。

总而言之,中医学认为由于经产不慎、六淫乘袭、七情内伤、饮食劳逸等多种因素单行或叠加,诱发机体气机失调,气虚血瘀,导致瘀血停滞于胞宫,日久不散,从而发展形成UL。因此,益气行血是治疗该病的根本大法。

1.2 方药 理冲汤是治疗妇科疾病的中医名方,出自清代医家张锡纯撰写的《医学衷中参西录》,书中关于理冲汤的描述为“治妇女经闭不行或产后恶露不尽,结为癥瘕,以致阴虚作热,阳虚作冷,食少劳嗽,虚证沓来……亦治室女月闭血枯”。由此可知,该方主要起到益气行血的作用,主治气虚血瘀之证,具有补益气血、活血化瘀的功效。随着时间演变,理冲汤已经成为临床上治疗妇科疾病的常用方剂^[13,21-23],被广泛用以气虚血瘀为中心证候的妇科疾病。

全方由生黄芪、党参、白术、生山药、天花粉、知母、三棱、莪术、生鸡内金等组成。该方剂配伍合理,用药精当,其中三棱莪术相须为用,共为君药,用以破血、行气、消癥;以黄芪、党参、白术配伍使用,护脾胃之元气,君臣为伍,则补而不滞、祛瘀而不伤正,得益气健脾化瘀消癥之功;以山药、知母、天花粉、鸡内金为佐使药,健脾消积,既消瘀血又不伤气分,起承上启下的作用,使益气行血的作用倍增。

纵观全方,阳升阴应,配伍精妙,将益气行血、活血消癥的功效发挥到极致。益气行血、活血化瘀是中医治疗UL的根本大法^[24-26],理冲汤是活血化瘀方中治疗UL的经典名方,全方扶正与祛邪兼顾,能益气行血又不阻碍消除癥瘕。方中活血化瘀药和补脾益气药配伍,能活血化瘀而不伤正气,是为益气行血、活血消癥之良方^[23,27]。因此,临床上该方被广泛应用于治疗气虚血瘀之证,十分契合UL的中

医病机。

2 临床疗效研究

UL是女性生殖器官最常见的良性肿瘤,也是妇女最常见的肿瘤之一。肌瘤主要由平滑肌纤维及结缔组织纤维组成,因此又称为子宫纤维肌瘤^[28]。不过,肿瘤中主要成分是平滑肌细胞,纤维结缔组织是作为支撑组织的存在^[29]。UL的发病率颇高,且集中发生在育龄期妇女当中。由于社会的不断发展及人们生活水平的不断提升,女性初潮年龄提早,而绝经年龄推迟的现象越来越常见,因此,实际上女性患UL的年龄层在不断扩大。临床研究表明,理冲汤具有良好的益气活血、扶正除瘀的功效,能显著缓解UL患者痛经、腰酸乏力、乳房胀痛及经期血块等症状,且根据临床B超检测,经过治疗后的瘤体体积显著缩小^[14]。

李冬华等^[14]用扶正祛瘀中药理冲汤在临床上治疗UL,并参照《中医病证诊断疗效标准》进行临床观察,发现理冲汤能够在不影响患者肝功能的前提下有效改善UL患者的临床症状,在兼顾疗效的情况下具有较高的安全性。王晶^[30]观察临床上单纯使用米非司酮治疗UL对照组和使用米非司酮联合理冲汤治疗UL的观察组,分析发现理冲汤可改善UL患者月经不调、腰酸腹胀、阴道不规则出血等症状,并可以降低基质金属蛋白酶(MMP)-2和金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-2的表达。

此外,使用理冲汤治疗经全子宫切除术后的患者亦有改善症状的功效。经全子宫切除术治疗后的患者通常会因为植物神经受损的缘故出现持续性排汗不止的症状,对患者的日常生活产生不利影响。周婷^[31]运用理冲汤合生脉散治疗UL全子宫切除术后出现的汗证,发现此种治疗方案能有效改善患者术后汗出不止的症状,有利于提高患者生活质量。

3 作用机制研究

由于UL的具体发病机制十分复杂,到目前为止尚未能完全阐释清楚,公认的是女性雌孕激素水平的升高是UL发生发展的重要致病因素。肌瘤细胞的克隆性增殖是UL的根本特征^[1],也是瘤体的主要成分构成。当前研究表明,UL主要由雌孕激素水平升高、肌瘤细胞异常增殖、细胞外基质异常积累、机体免疫应答能力降低等原因导致。众多实验通过雌孕激素负荷法造成UL大鼠模型研究及人UL体外细胞实验等研究发现理冲汤可能通过以下几种途径,改善UL大鼠及人UL细胞的病理状态。

3.1 抑制UL细胞增殖并诱导凋亡 UL的发生发展与肌瘤细胞的异常增殖有关^[32],肌瘤细胞的增殖是形成UL的重要机制,促进肌瘤细胞的凋亡对防治UL具有重要作用。理冲汤可以使人UL细胞形态发生退行性变化,抑制UL细胞的增殖,加速肌瘤细胞的死亡^[33]。邹小丽等^[34]通过对雌孕激素负荷UL大鼠模型的实验研究,证实理冲汤可以通过抑制肌瘤细胞的异常增殖,使UL模型大鼠的子宫系数、子宫横径、子宫的质量均呈现出明显的下调,通过透射电镜观察到理冲汤能有效改善大鼠UL细胞的超微结构,使其接近正常的子宫平滑肌细胞结构。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和Bcl-2相关蛋白X(Bax)属同一家族,分别是抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白,细胞的凋亡过程与凋亡相关蛋白协调作用密切相关^[35]。有学者研究了理冲汤干预的雌孕激素负荷子宫肌瘤模型大鼠细胞凋亡和相关蛋白的表达情况,结果显示理冲汤对UL的治疗作用与Bcl-2 mRNA表达降低和Bax mRNA表达升高有关,从而促进UL细胞的凋亡,对UL起到治疗作用^[36]。

3.2 调控血清雌孕激素水平 通常UL可见于高水平雌激素环境中,肌瘤的生长是由性类固醇激素和生长因子之间复杂的相互作用来进行调节^[37]。干预雌孕激素的特异性表达对UL的治疗具有重要的价值。目前临床上常用醋酸亮丙瑞林、醋酸西曲瑞克、米非司酮、醋酸乌力司他和雷洛昔芬等雌孕激素调节剂治疗UL,对缩小瘤体作用显著^[38]。王亚松等^[39]研究发现,理冲汤能够明显降低雌孕激素负荷UL大鼠模型血清中雌激素(E₂),孕激素(P),黄体生成激素(LH),并且在一定程度上改变UL的病理状态,提示理冲汤可以通过调节内分泌和改善子宫平滑肌瘤的病理状态从而有效抑制模型大鼠UL的形成与发展。

3.3 干预细胞凋亡途径 p53信号通路在细胞周期调控、凋亡、繁殖、抑制肿瘤表达等方面显示出重要作用,受多种信号因子调控,与肿瘤的发生相关性极高^[40-42]。p53基因异常导致细胞不受控制的生长和转化,这是许多恶性肿瘤发生和发展中重要的分子信号传导。ZHENG等^[43]研究表明,在子宫中p53阳性染色可能表明UL的恶性风险程度较高。李冬华等^[44]通过体外原代培养UL细胞发现理冲汤能调节UL细胞p53信号通路关于细胞凋亡、细胞增殖和分化等相关基因,提示细胞内外信号的传导与UL的发生发展有关,理冲汤对UL信号通路相关基因表达具有调控作用,对潜在的肌瘤恶变风险可能具

有一定的预防意义。

3.4 调控细胞因子 胰岛素样生长因子-I(IGF-I)作用于靶器官细胞具有促进生长、抑制凋亡的功能,存在于各种增生组织中。增殖细胞核抗原(PCNA)的表达与细胞的增殖有关,参与DNA的合成并在细胞周期过程中起重要的调控作用^[45]。IGF-I和PCNA的表达已被证实会影响人类子宫平滑肌瘤细胞增殖^[46-47],UL发生的分子基础与IGF-I,PCNA的过度表达有关。LI等^[48]研究发现雌孕激素负荷UL模型大鼠经理冲汤治疗后肌瘤组织中IGF-I,PCNA mRNA表达显著降低,UL细胞排列及形态趋于正常,表明其作用机制是通过降低IGF-I和PCNA mRNA表达从而达到对UL的治疗作用。

3.5 降解细胞外基质 子宫平滑肌瘤的一个显著特征是细胞外基质(ECM)成分的过度积累^[38],ECM重塑是机体发育、伤口愈合、体内平衡以及纤维化的重要过程,这个过程受MMP和TIMP共同调节作用。其中MMP是一类锌依赖性内肽酶,负责ECM降解,而TIMP则充当MMP的生理调节剂。现有证据表明,与子宫肌层相比,子宫平滑肌瘤中有几种MMP,TIMP mRNA和蛋白水平上差异表达^[49-51]。值得一提的是,子宫平滑肌瘤中MMP-2的活性和表达水平与正常的子宫肌层相比有所提高^[52],表明MMP-2在UL的ECM重塑中可能起主导作用。WANG等^[53]研究发现理冲汤通过调节雌孕激素负荷UL模型大鼠UL中ECM代谢并抑制肌瘤进一步发展,其作用机制可能与理冲汤能够明显降低肌瘤细胞中MMP-2的表达和提高UL细胞中TIMP-2的表达有关。

3.6 调节免疫系统 研究表明,UL的发生发展与局部微环境变化^[54],免疫相关因子表达关系密切^[55]。机体的免疫应答改变是肿瘤的发生发展过程中不可或缺的一环。辅助型T细胞(Th)可以分泌细胞因子从而导致人体免疫方向的倾斜,其中Th1介导细胞免疫方向,而Th2介导体液免疫方向,Th1/Th2在体内处于动态平衡,使人体的免疫系统处于平衡状态。王文娜等^[56]通过制备异种移植UL模型Scid雌性小鼠发现理冲汤可通过调控Th1,Th2细胞分泌因子表达水平,提高机体的免疫应答能力,影响免疫逃逸,从而达到抑制UL的作用。单核细胞趋化因子-1(MCP-1)通过参与机体炎症、自身免疫病、肿瘤等多种病理过程促进肿瘤的生成与发展;细胞间黏附分子-1(ICAM-1)则对肿瘤生成过程

中的自然杀伤细胞(NK)和T淋巴细胞起到抑制作用,两者都会作用于免疫细胞,对机体的免疫应答产生削弱作用,保护并促进肿瘤的发生发展。朱丽娟等^[57]通过研究异种移植UL模型小鼠发现,子宫

平滑肌瘤的发生与MCP-1、ICAM-1表达水平呈正相关,经理冲汤干预治疗后,病理组织得到明显改善,MCP-1、ICAM-1的表达也得到了有效的抑制。理冲汤治疗子宫肌瘤的作用机制总结见表1。

表1 理冲汤治疗子宫肌瘤的药理作用及机制

Table 1 Pharmacological action and mechanism of Lichongtang in treating uterine leiomyoma

药理作用及机制	细胞/动物模型	给药剂量	研究结果
抑制UL细胞增殖并诱导凋亡	SD大鼠	10.15, 30.45 g·kg ⁻¹	改善细胞超微结构病变,抑制细胞异常增殖,逆转细胞的增生和胶原纤维的紊乱、堆积 ^[34]
	Wistar大鼠	22 g·kg ⁻¹	抑制Bcl-2表达,激活Bax表达,促进UL细胞凋亡 ^[36]
调控血清雌孕激素水平	SD大鼠	10.15, 30.45 g·kg ⁻¹	降低血清中E ₂ 、P、LH表达水平,改变UL的病理状态 ^[39]
干预细胞凋亡途径	UL原代细胞	20%含药血清	下调Bcl-2、BIRC5、CDC25A的表达量,激活IL-6、TP63的表达量 ^[44]
调控细胞因子	Wistar大鼠	22 g·kg ⁻¹	抑制IGF-I和PCNA表达,UL细胞排列及形态趋于正常 ^[48]
降解细胞外基质	大鼠	10.15, 30.45 g·kg ⁻¹	抑制MMP-2表达,激活TIMP-2表达 ^[53]
调节免疫系统	异种移植CB-17 Scid雌性小鼠	30.45, 10, 30 g·kg ⁻¹	提高Th1细胞因子的表达,降低Th2细胞因子的表达 ^[56] ,改善病理组织,抑制MCP-1、ICAM-1表达 ^[57]

4 小结与展望

综上所述,理冲汤治疗UL疗效显著,在临床疗效方面,该方治疗UL的优势体现在改善UL带来的一系列症状和控制肌瘤生长等方面,对于经全子宫切除术后的患者也有良好的症状改善作用,能够有效提高肌瘤患者的生活质量,同时兼备疗效好与安全性高、不良反应少两大特点。作用机制研究方面,能通过抑制UL细胞增殖、促进UL细胞凋亡、降低血清内性激素表达水平、干预肿瘤相关信号通路基因表达、降低细胞增殖标记物表达、促进细胞外基质降解、提高机体的免疫应答能力等多种药理作用,改善UL动物模型及细胞模型的病理状态。

但理冲汤在作用机制研究和临床疗效应用方面的研究依然存在着许多不足。首先,临床研究缺乏大样本、多中心、随机双盲研究资料,导致论证力度不足。如若能将临床上使用理冲汤治疗的不同类型的UL进行分类汇总,有助于更深层次地分析理冲汤与不同类型UL的证治关系。其次,作用机制研究方面涉及信号通路、基因和蛋白等分子层面的较少,关于物质基础方面的研究更是鲜有报道。此外,由于理冲汤是由多种中药组合而成的方剂,因此还需要对理冲汤进行拆方研究,用现代药理学的方式进一步探查理冲汤中各种药物对机体起到的主要作用及其作用机制。由此看来,对于理冲汤的研究,无论是临床研究还是实验研究方面,都任重而道远。

[参考文献]

- [1] HOLDSWORTH-CARSON S J, ZAITSEVA M, VOLLENHOVEN B J, et al. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues [J]. Mol Hum Reprod, 2014, 20(3): 250-259.
- [2] MORAVEK M B, YIN P, ONO M, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications [J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(1): 1-12.
- [3] STEWART E A, LAUGHLIN-TOMMASO S K, CATHERINO W H, et al. Uterine fibroids [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 1-18.
- [4] JASLOW C R. Uterine factors [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2014, 41: 57-86.
- [5] SARAVELLOS S H, YAN J H, REHMANI H, et al. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage [J]. Hum Reprod, 2011, 26(12): 3274-3279.
- [6] SWARTZBERG K, ADAM A, MOTARA F, et al. A case of female acute urinary retention presenting to the ED [J]. Case Rep Emerg Med, 2017, 2017: 1-3.
- [7] BRENNAN A, HICKEY M. Abnormal uterine bleeding: managing endometrial dysfunction and leiomyomas [J]. Med J Aust, 2018, 208(2): 90-95.
- [8] 陈庆云, 张小燕. 子宫肌瘤发病机制研究进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(12): 950-952.
- [9] 李青霖. 近20年中医活血化瘀法治疗子宫肌瘤的临床文献研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

- [10] 桂玉然. 中药复方化瘤汤配合西药治疗对子宫肌瘤中医症候量化评分、临床症状及血清激素水平的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(3):176-178.
- [11] 杨相海, 阳乐, 陈欢, 等. 中药治疗子宫肌瘤的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6):2629-2631.
- [12] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 李点, 张宇清, 魏一苇, 等, 整理. 北京: 化学工业出版社, 2018:168-169.
- [13] 李冬华, 周杰. 张锡纯治疗妇科癥瘕理法方药探析及应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10):1430-1432, 1438.
- [14] 李冬华, 张武芳, 刘新敏, 等. 扶正祛瘀中药“理冲汤”治疗子宫肌瘤的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(8):1653-1656.
- [15] 熊苓. 益气活血法治疗慢性盆腔痛气虚血瘀证的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [16] COMMANDEUR A E, STYER A K, TEIXEIRA J M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth [J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(5): 593-615.
- [17] GIULIANI E, AS-SANIE S, MARSH E E. Epidemiology and management of uterine fibroids [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 149(1): 3-9.
- [18] 张季林. 周士源教授理冲汤妇科医案举隅[J]. 光明中医, 2017, 32(18):2627-2629.
- [19] 邱志济, 朱建平, 马璇卿. 朱良春治疗妇科肿瘤的经验 and 特色选析——著名老中医学家朱良春教授临床经验(30)[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(6):315-316.
- [20] 张晓春. 陈慧依教授治疗妇科病经验撷菁[J]. 广西中医药, 2002, 25(1):39-40.
- [21] 朱耀, 王寅. 理冲汤在月经病治疗中的运用[J]. 江西中医药, 2014, 45(10):3-5.
- [22] 陈海燕, 徐玉禄, 崔新亮. 理冲汤的妇科应用[J]. 淮海医药, 2012, 30(6):506-507.
- [23] 邹小丽, 王亚松, 李冬华, 等. 理冲汤治疗妇科疾病的研究进展[J]. 中医药导报, 2011, 17(2):94-96.
- [24] 韩虹娟, 李冬华, 钱睿亚, 等. 从全基因表达谱角度探讨理冲汤抑制人子宫肌瘤细胞的作用机制[J]. 环球中医药, 2015, 8(3):290-295.
- [25] 王辉. 自拟化瘀扶正消瘤汤治疗子宫肌瘤98例[J]. 光明中医, 2012, 27(3):499-500.
- [26] 孟炜, 赵伟红. 益气化瘀法对体外培养子宫肌瘤细胞增殖凋亡相关蛋白表达影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(2):238-240.
- [27] 李冬华, 许昕, 刘欣, 等. 扶正祛瘀法对体外培养子宫肌瘤细胞凋亡调控基因表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(6):392-395, 435.
- [28] HOLDSWORTH-CARSON S J, ZAITSEVA M, VOLLENHOVEN B J, et al. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues [J]. Mol Hum Reprod, 2014, 20(3): 250-259.
- [29] 杨越波, 李小毛, 向阳. 子宫肿瘤[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011:358.
- [30] 王晶. 理冲汤可有效降低子宫肌瘤患者MMP-2、FSH等水平并改善临床症状[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(9):4042-4047.
- [31] 周婷. 理冲汤合生脉散治疗子宫肌瘤全子宫切除术后汗症的效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(22):184-186.
- [32] TOWNSEND D E, SPARKES R S, BALUDA M C, et al. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase [J]. Am J Obstet Gynecol, 1970, 107(8): 1168-1173.
- [33] 郑九波, 李冬华, 张南, 等. 理冲汤对体外培养人子宫肌瘤细胞增殖和形态的影响[J]. 中医药导报, 2012, 18(10):12-15.
- [34] 邹小丽, 李冬华, 王亚松, 等. 理冲汤对子宫肌瘤大鼠细胞超微结构的影响[J]. 中医药导报, 2011, 17(11):3-6.
- [35] CZABOTAR P E, LESSENE G, STRASSER A, et al. Control of apoptosis by the Bcl-2 protein family: implications for physiology and therapy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(1): 49-63.
- [36] LI D H, XU X, QIAN R Y, et al. Effect of Lichongtang on expression of Bcl-2 and Bcl-2-associated X protein mRNAs in hysteromyoma model rat [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(2):238-242.
- [37] MARUO T, OHARA N, WANG J, et al. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis [J]. Hum Reprod Update, 2004, 10(3): 207-220.
- [38] ISLAM M D S, CIAVATTINI A, PETRAGLIA F, et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics [J]. Hum Reprod, 2018, 24(1):59-85.
- [39] 王亚松, 李冬华, 邹小丽, 等. 理冲汤对子宫肌瘤模型大鼠血清激素水平及组织病理改变的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(5):475-477.
- [40] KHAN H, REALE M, ULLAH H, et al. Anti-cancer effects of polyphenols via targeting p53 signaling pathway: updates and future directions [J]. Biotechnol Adv, 2020, 38: 1-11.
- [41] HU W, FENG Z, TERESKY A K, et al. p53 regulates maternal reproduction through LIF [J].

- Nature, 2007, 450(7170):721-724.
- [42] LEE W S, YI S M, YUN J W, et al. Polyphenols isolated from *Allium cepa* L. induces apoptosis by induction of p53 and suppression of Bcl-2 through inhibiting PI3K/Akt signaling pathway in AGS human cancer cells[J]. J Cancer Prev, 2014, 19(1): 14-22.
- [43] ZHENG Y Y, LIU X B, MAO Y Y, et al. Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 26 cases [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(4):818-826.
- [44] 李冬华,谢小磊,张亚兰,等. 理冲汤对体外培养人子宫肌瘤细胞 p53 信号通路基因表达谱的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21):147-151.
- [45] 罗雪梅,程秋蓉,陈民敬,等. 子宫内膜息肉胰岛素样生长因子- I 和增殖细胞核抗原的表达及临床意义分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(27):3040-3042.
- [46] PENG L, WEN Y, HAN Y, et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas[J]. Fertil Steril, 2009, 91(6):2664-2675.
- [47] HO Y, YU-CHEN S Y, CHIN Y T, et al. Resveratrol inhibits human leiomyoma cell proliferation via crosstalk between integrin $\alpha\beta3$ and IGF-1R[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 120: 346-355.
- [48] LI D, ZHANG Y, HAN H, et al. Effect of Lichong decoction on expression of IGF-I and proliferating cell nuclear antigen mRNA in rat model of uterine leiomyoma [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32 (4) : 636-640.
- [49] PALMER S S, HAYNES-JOHNSON D, DIEHL T, et al. Increased expression of stromelysin 3 mRNA in leiomyomas (uterine fibroids) compared with myometrium [J]. J Soc Gynecol Investig, 1998, 5 (4):203-209.
- [50] WOLAŃSKA M, SOBOLEWSKI K, BAŃKOWSKI E, et al. Matrix metalloproteinases of human leiomyoma in various stages of tumor growth [J]. Gynecol Obstet Invest, 2004, 58(1):14-18.
- [51] DIMITROVA I K, RICHER J K, RUDOLPH M C, et al. Gene expression profiling of multiple leiomyomata uteri and matched normal tissue from a single patient [J]. Fertil Steril, 2009, 91(6):2650-2663.
- [52] KOROMPELIS P, PIPERI C, ADAMOPOULOS C, et al. Expression of vascular endothelial factor-A, gelatinases (MMP-2, MMP-9) and TIMP-1 in uterine leiomyomas[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(9) : 1415-1424.
- [53] WANG Y, LI D, XU X, et al. Lichongtang reduces matrix metalloproteinases-2 expression but increases tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-2 expression in a rat model of uterine leiomyoma [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(4):479-485.
- [54] HOLDSWORTH-CARSON S J, ZAITSEVA M, GIRLING J E, et al. Common fibroid-associated genes are differentially expressed in phenotypically dissimilar cell populations isolated from within human fibroids and myometrium[J]. Reprod, 2014, 147(5) : 683-692.
- [55] LIU Z Q, LU M Y, SUN R L, et al. Characteristics of peripheral immune function in reproductive females with uterine leiomyoma [J]. J Oncol, 2019, doi: 10.1155/2019/5935640.
- [56] 王文娜,李冬华,刘宇,等. 理冲汤对子宫肌瘤模型小鼠 Th1/Th2 平衡漂移的调控作用研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(1):52-56.
- [57] 朱丽娟,李冬华,张武芳,等. 理冲汤对异种移植子宫肌瘤小鼠免疫因子 MCP-1、ICAM-1 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(1):53-56.

[责任编辑 张丰丰]