

氧化应激在子宫内膜异位症中的机制及中西医抗氧化治疗的研究进展

王若琳¹, 相珊¹, 连方²

(1. 山东中医药大学, 山东 济南, 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南, 250014)

摘要: 子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一种常见的激素炎性疾病,具有与恶性肿瘤相似的特征,包括细胞生长、侵袭、远处转移和复发,且发病率呈逐渐上升趋势。大量研究证明,高水平的氧化应激有助于炎症、血管生成和细胞增殖,与EMs的发生存在相关性,并参与EMs多个生理、病理过程。因此,提高抗氧化能力是治疗EMs的一个重要切入点。作者对近年来国内外相关研究进行梳理,从氧化应激引发盆腔内环境铁超载、慢性炎症反应、血管生成等方面,分析其在EMs发病中的作用,并从中药单体、复方、针灸治疗及西药有效成分两个角度总结抗氧化治疗EMs的机制,发现中医及西医治疗均可通过多靶点、多通路调控相关因子的转录表达,调节炎症反应、性激素表达水平并缩小异位灶体积,提升体内抗氧化能力。该文拟对氧化应激在EMs中的发病机制进行总结,探讨中西医调控抗氧化治疗EMs的作用机制,旨在为利用中西药治疗EMs提供新的视角和思路。

关键词: 氧化应激; 子宫内膜异位症; 铁超载; 血管生成; 中西医治疗

中图分类号: R711.71 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.01.014

Mechanism of Oxidative Stress in Endometriosis and Research Progress of Tradition Chinese and Western Medicine Antioxidant Treatment

WANG Ruolin¹, XIANG Shan¹, LIAN Fang²

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

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China)

Abstract: Endometriosis (EMs) is a common hormonal inflammatory disease with features similar to those of malignancy, including cell growth, invasion, distant metastasis, and recurrence, and the incidence of the disease is gradually increasing. Numerous studies have demonstrated that high levels of oxidative stress contribute to inflammation, angiogenesis, and cell proliferation, which correlate with the development of EMs and are involved in several physiological and pathological processes in EMs. Therefore, improving antioxidant capacity is an important entry point for the treatment of EMs. The authors reviewed the relevant studies at home and abroad in recent years, and analyzed the role of oxidative stress in the pathogenesis of iron overload in the pelvic environment, chronic inflammatory response, and angiogenesis, and summarized the mechanism of antioxidant treatment of EMs from the perspective of traditional Chinese medicine (TCM) monomers, compounds, and Western medicine, and found that both TCM and Western medical treatments can regulate the transcriptional expression of relevant factors, modulate inflammatory response, sex hormone expression levels, and reduce isoforms through multi-targets and multi-channels. It was found that both TCM and Western medical treatments could regulate the inflammatory response through multi-target and multi-pathway regulation of the transcriptional expression of related factors, the expression level of sex hormones and reduce the size of the ectopic foci, and enhance the antioxidant capacity in the body. In this paper, we would like to summarize the pathogenesis of oxidative stress in EMs and discuss the mechanism of tradition Chinese and Western medicine in regulating antioxidant therapy for EMs, with the aim of providing new perspectives and ideas for the use of tradition Chinese and Western medicines in the treatment of EMs.

Keywords: oxidative stress; endometriosis; iron overload; angiogenesis; tradition Chinese and Western medicine treatment

氧化应激(oxidative stress, OS)是由促氧化剂(自由基)和身体清除能力(抗氧化剂)之间的不平衡造成的。活性氧(reactive oxygen species, ROS)作为机体氧化活性分子之一,其水平高低与OS的发生关系密切,主要包含超氧阴离子(O_2^-)、羟基自由基($\cdot OH$)、过氧自由基($ROO\cdot$)和过氧化氢(H_2O_2)

等^[1]。ROS具有两面性,它既是生理过程中的关键信号分子,也在涉及女性生殖系统的病理过程中发挥作用。适当的ROS对机体的正常生理功能至关重要,其参与人体活性物质的合成、细胞解毒、免疫功能等,作为重要的第二信使参与细胞间信号转导和调控基因表达以稳定细胞内环境。但当ROS增加过

基金项目: 国家自然科学基金(81974577); 中国博士后科学基金资助项目(2021M702044)

作者简介: 王若琳(1998-),女,山东济宁人,硕士在读,研究方向: 不孕症的中医药基础研究。

通讯作者: 连方(1957-),女,山东济南人,教授、主任医师,博士,研究方向: 不孕症的中医药基础研究。

多时^[2],则会对机体产生损伤,往往涉及到脂质过氧化、蛋白质和核酸等物质,最终造成OS的状态。目前认为线粒体是细胞内产生ROS的主要部位,因为细胞总耗氧量的90%~95%来自于线粒体,据估计,高达2%的氧气消耗可被线粒体转移到ROS的产生中,特别是在复合物I和III处^[3]。此时机体为了保持氧化和抗氧化之间的平衡,抗氧化系统开始抵御ROS的损伤,其中内源性抗氧化酶包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等,非酶类包括褪黑素、维生素C、E(Vitamin C、Vitamin E、VC、VE)和微量元素(铜、锌、硒)等^[4]。

1 OS在EMs中的病理机制

1.1 铁代谢失衡

EMs的发病机制目前为止未完全阐明,最合理的解释是SAMPSON^[5]提出的月经逆行引起的。在正常生理条件下,铁在代谢过程中起着重要作用。然而,无论转运体何时发生突变或缺失,都会破坏铁的平衡,导致铁的过度积累,引发细胞氧化损伤和死亡。从机制上来说,月经逆行和子宫内膜异位出血病能够将经期子宫内膜组织和红细胞转运至腹腔,其中一些组织和细胞会被腹腔巨噬细胞吞噬、吸收和降解,并以血黄素的形式储存起来。此外,血红蛋白和铁蛋白被释放到腹膜液中^[6],血红蛋白水解后释放的血红素被血红素加氧酶分解代谢,生成活性铁并形成铁-铁蛋白沉积,这一系列破坏了铁稳态和铁清除系统,最终导致腹膜液铁超载环境和子宫内异位病变。此外,EMs患者的异位内膜在性激素周期性出血、溶血时也会随之产生大量的游离铁,这都有助于稳固铁超载的内环境。已有研究证实^[7],在EMs患者腹膜液、巨噬细胞中检测到的铁、铁蛋白和血红蛋白水平均高于正常女性,表明EMs确实存在铁超载。过量的铁可诱发芬顿(Fenton)反应生成大量ROS^[8]并增强核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)活化,进而促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,导致细胞氧化损伤^[9]、炎症侵袭、血管生成和细胞黏附、增殖等反应,加重EMs病变进展。由此可见,EMs中铁氧化应激的机制如下:子宫内膜异位症→月经逆行→铁→氧化应激。

1.2 线粒体异常

线粒体电子传递链是ROS的主要来源,也是细胞有氧呼吸电子传递的通道。ROS是在线粒体电子传递链过程中由呼吸链复合体I、复合体III产生。机制上来说,在传递过程中,一些电子从链中溢出,并迅速与氧分子相互作用形成超氧自由基或过氧化氢,这也是线粒体中主要的ROS,若线粒体损伤则会扰乱线粒体呼吸链的正常运作,加重OS反应^[10]。由于缺乏组蛋白的保护,线粒体DNA(Mitochondrial DNA, mtDNA)极易受到附近产生的ROS损伤,不但会诱导mtDNA突变,而且能介导异常的mtDNA与蛋白质交联,通过多种方式导致线粒体功能障碍^[11]。研究证实,EMs患者mtDNA中存在几种高频突变改变了正常的电子传递链结构,导致电子从链中溢出量增加^[12]、ROS生成增多。JANA^[13]也通过磁共振分析证实ROS生成增多与线粒体缺陷有关。

最新研究表明,当EMs患者体内ROS累积多达到一定水平后,能够导致线粒体通透性转换孔开放,从而激发更多ROS产生,形成恶性内循环^[14]。

此外,CHEN等^[11]研究发现,在异位内膜间质细胞中,线粒体超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)的表达显著高于对照组。SOD2作为一种抗氧化酶,在细胞中具有双重作用。一方面有抗氧化功能,另一方面还在EMs中维持线粒体功能、促进细胞增殖等方面发挥重要作用,推测能SOD2能够支持异位子宫内膜基质细胞的高能量代谢,造成EMs细胞增殖和迁移。

1.3 雌激素代谢失衡

EMs是一种雌激素依赖型疾病,而雌激素可以诱导ROS的产生,促进EMs病变发展。芳香化酶(aromatase, CYP19A1),也称为雌激素合成酶,可催化A环芳构化,是雌性激素合成的限速酶。GIACOMINI^[15]在子宫异位内膜中检测到CYP19A1和类固醇生成急性调节蛋白(StAR)的异常高表达,从而加速雌激素生物的合成,正常子宫缺乏这些酶因此不具备生成雌激素的能力。另外,雌激素在CYP1A1等细胞色素p50家族酶的作用下能够代谢生成2-羟基、4-羟基和16 α -羟基等易结合氧分子相作用的雌激素,从而形成超氧自由基和过氧化氢,进一步产生其他活性氧自由基,此为雌激素代谢的第一阶段^[16]。由于EMs患者中存在雌激素代谢紊乱,造成第一阶段代谢产生的雌激素增多,进而ROS增多。同时,EMs患者体内CYP1A1的表达增加,生成的雌激素持续作用于内膜,造成ROS大量产生,促进EMs病灶发生发展。

1.4 血管生成

血管生成是一个生物过程,包括新血管的形成、生长因子的分泌增加、内皮细胞的增殖和凝集等,血管生成是发生EMs的必要条件。基于正常子宫内中血管生成和血管生成受体的分析表明,血管内皮生长因子VEGF与neuropilin-1(NRP-1)mRNA水平的高表达能够和氧化应激共同介导血管生成,导致子宫内膜细胞增殖^[17]。VEGF作为一种丝裂原,在生理和病理条件下均对血管生成起着重要的促进作用,其自身可以通过糖苷作用促进异位内膜生长及血管生成^[18]。糖苷是一种糖蛋白,表达随氧化应激程度变化,作为自分泌因子,能够增加异位子宫内中细胞中VEGF的表达。因此,氧化应激可增强VEGF的表达并且加速EMs中血管生成及细胞增殖。此外,NADPH氧化酶产生的ROS对体外VEGF信号转导和体内血管生成同样至关重要。少量ROS由内皮细胞的NADPH氧化酶在生长因子和细胞因子的激活下产生^[19]。血管内皮及其周围产生的ROS在正常的细胞信号转导机制中发挥作用,提示它们也可能是EMs的重要致病因素。FILINDRIS^[20]临床研究发现,EMs患者使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂治疗后,由EMs导致的腹膜液中VEGF浓度明显降低,表明VEGF在EMs的形成和维持中起作用,并参与EMs的发病机制。

2 中西医抗氧化治疗EMs的研究进展

2.1 中医药抗OS治疗

2.1.1 中药复方抗氧化治疗EMs

连方等^[21]通过临床试验证实,中药复方法瘀解

毒颗粒能够通过激活 Nrf2-ARE 抗氧化通路,上调 Nrf2 和 SOD 基因及相应蛋白的表达,下调卵泡液中蛋白氧化损伤标志物 8-iso-PGF2 α 及血清中 MDA 含量,在不孕 EMs 患者中观察到获卵数、优质胚胎率明显升高,血清 CA125 水平也得到显著改善,表明祛瘀解毒方具有抗氧化、抑制细胞增殖的作用,能够改善 EMs 卵泡液中 OS 症状,提高卵泡质量和胚胎质量。沈萌等^[22]研究显示,达那唑联合宫瘤消胶囊治疗 EMs 的疗效优于单独使用达那唑治疗,联合组血清中 SOD 活性显著改善,MDA 水平下调,同时 VEGF、血管生成素 2 (Ang-2) 和促进异位内膜侵袭增殖相关因子 MMP-2、MMP-9 较治疗前降低,提示宫瘤消胶囊具有一定抗血管生成和侵袭的作用,改善患者 EMs 氧化应激状态,从而发挥其疗效。程艳芝等^[23]研究中,少腹逐瘀汤联合桂枝茯苓丸治疗 EMs 痛经具有显著效果,实验结果显示,治疗组性激素 LH、FSH、E₂、P、CA125、CA199 活性及氧化应激指标 8-iso-PGF2 α 明显降低,抗氧化因子 GSH-Px 活性升高。推测少腹逐瘀汤联合桂枝茯苓丸能够调节体内性激素紊乱、切断炎症反应与氧化应激的相互关系而减轻炎症-氧化应激状态,进而起到防治 EMs 的作用。ZHU^[24]研究证实,少腹逐瘀汤可改善 EMs 大鼠机体对缺氧状态的耐受并抑制 OS,下调低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和丙二醛 (MDA) 的水平,进一步提升 EMs 大鼠血清和子宫内膜组织中抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 的含量,提示少腹逐瘀汤可以缩小病灶体积,提升机体总抗氧化能力,进一步改善氧化应激反应造成的 EMs。

2.1.2 中药单体及有效成分抗氧化治疗 EMs

多种中药单体可以通过抗氧化机制防止 EMs 进展。当归为妇科圣药,有优异的抗炎、抗氧化作用。当归多糖是当归的主要活性成分之一,广泛用于天然药物中,具有多种药理活性,包括抗氧化、抗炎和增强免疫力。有研究发现^[25],当归多糖可以有效降低 EMs 模型大鼠和子宫内膜异位细胞的炎症反应,下调炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18 (IL-18) 和糖类抗原 125 (CA-125) 水平,同时抑制 MMP-2、MMP-9 的表达,因此当归作为抗氧化剂可有效阻断氧化应激与炎症之间的恶性循环,阻止异位内膜的侵袭,延缓 EMs 的进展。

黄芪,其中药功效为补气升阳,益卫固表。现代药理研究证实具有显著的抗氧化活性,能抑制自由基的产生和清除体内过剩的自由基,保护细胞免受自由基产生的过度氧化作用的影响。一项动物研究中^[26],予 EMs 大鼠注射黄芪提取物 14 d 后,EMs 大鼠异位病灶体积变小,予 EMs 小鼠口服黄芪提取物后体内雌激素、孕酮、IL-2 和 TNF- α 的水平不同程度降低。也有研究表明^[27]黄芪含有多种生物活性化学成分,可降低雌激素水平、EMs 术后复发率以及不孕症相关的卵巢功能障碍,是治疗 EMs 的潜在药物之一。

柚皮素,存在于多种中药中的黄酮类化合物,主要来自漆树科植物腰果的种皮。药理学分析中,柚皮素是柚皮苷的苷元,具有抗菌、抗炎、清除自由基、抗氧化等作用。KAPOOR 等^[28]实验中发现,柚皮素能够降低 EMs 大鼠血管生成标志物 VEGF、MMP-2、

MMP-9 及炎症因子 TNF- α 等指标表达量,抑制子宫内膜细胞的侵袭,有效缩小 EMs 大鼠的异位病灶体积,从而抑制 EMs 细胞的迁移及增殖。推测柚皮素可能通过激活抗氧化 Nrf2/keap/HO-1 信号通路,诱导 ROS 介导的细胞凋亡发挥抗炎和抗侵袭作用,从而有效地逆转 EMs。

姜黄是一种传统的中药,主要作用为破血行气,通经止痛。姜黄素是从姜黄的根茎中提取天然药食两用物质,属于二酮类化合物,在 EMs 中发挥抗氧化、抗血管生成、抗增殖、抗炎和抗转移等作用。DING 等^[29]报道,每日予 EMs 大鼠姜黄治疗后,体内抗氧化酶 SOD、CAT、GPx 活性显著升高,血浆 MDA 降低。同样,ZHANG^[30]在实验中使用姜黄素治疗 EMs 大鼠后,血清中抗氧化酶 SOD、GPx 表达水平提高,表明姜黄素可以降低损伤组织的氧化应激水平,增强其抗氧化能力,可以对 EMs 进展产生抑制作用。DI 等^[31]研究中,姜黄通过抑制 VEGF/NF- κ B 信号通路,降低 VEGF 表达,减少微血管数量,进而发挥其抗血管生成功能,起到治疗 EMs 的作用。此外,姜黄素还可以通过抑制 NF- κ B 易位以及 MMP-3、MMP9 表达,进一步促进细胞的抗氧化防御,使其在 EMs 病变中消退^[32]。VALLÉE 等^[33]在 EMs 大鼠中发现姜黄素和去铁胺能够降低异位内膜的大小和细胞增殖,改善异位内膜组织学形态,进一步促进细胞抗氧化防御。因此,姜黄素通过降低氧化应激指标以及抑制 VEGF 和炎症因子的表达,改善细胞的侵袭黏附,提高体内抗氧化能力、降低总氧化水平进而拮抗异位病灶生长,是 EMs 治疗候选药物。

还有诸多中药,例如丹参、马齿苋、干姜中有效成分姜酚等也表现出较强的抗氧化能力,在 EMs 治疗中发挥重要作用^[34]。

2.1.3 针灸抗氧化治疗 EMs

周志刚^[35]研究发现,EMs 大鼠隔药饼灸“关元”治疗后血清雌激素水平明显减少,同时异位内膜组织 p450arom 和 COX-2 表达下降。环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是花生四烯酸代谢过程中重要的限速酶,受多种炎症细胞因子调控,COX-2 的活性会导致产生过多 ROS,进而引发细胞内的 OS 反应,促进 EMs 发生发展。孔伟光等^[36]予 EMs 大鼠“血海”“三阴交”电针治疗后,发现血清及组织中 COX-2 水平及异位组织中 COX-2 mRNA 表达水平均明显下降。上述实验结果表明针灸及隔药饼灸均能抑制异位组织中升高的 COX-2 水平,进而减少机体内 ROS 生成,降低氧化产物和炎症因子水平,在 EMs 发生发展中起到重要作用。

2.2 西医靶向治疗 OS

最近研究表明,6n-乙酰半胱氨酸 (NAC) 具有强大的抗氧化和自由基清除活性,被认为是治疗 EMs 的一种安全有效的方法。一项临床试验中^[37],EMs 患者在接受 NAC 治疗后,EMs 病变体积和直径减小,数量也明显减少甚至清除。证明 NAC 可以改变细胞行为,将细胞从增殖状态切换到分化状态,最终降低细胞侵袭性和组织炎症,从而缩小子宫内膜异位体积。LU 等^[38]研究中,予 EMs 大鼠注射 NAC 和 CAT 治疗后,发现 NAC 能够通过降低自噬标志物 LC3 的水平,防止细胞增殖,在抗氧化方面起着重

要作用。NAC有许多治疗靶点,但其增加细胞内半胱氨酸的能力尤为重要,因为它是Xc⁻反转运蛋白所需的氨基酸,在铁死亡期间使抗氧化物谷胱甘肽(GSH)得以补充^[39]。由于NAC的安全性,它是治疗进行性和衰弱性EMs的可行选择。

褪黑素是一种自然产生且有效直接的自由基清除剂,具有良好抗氧化特性,对EMs治疗有强大功能。除了作为自由基清除剂的作用外,它还能刺激抗氧化剂的产生并增加电子链功能的功效,并可以减少氧化损伤^[40]。LI等^[41]研究发现,EMs患者使用褪黑素后,能够抑制蛋白质氧化和脂质过氧化,降低MMP-9活性并且增加抗氧化酶SOD和CAT表达。MMPs在EMs的发病机制中起着至关重要的作用,这些蛋白水解酶在子宫内膜细胞外基质(ECM)重塑过程中明显增加。这表明褪黑素可以通过下调MMPs降低EMs的氧化水平。此外,SÖDERMAN等^[42]发现,褪黑素具有有效的镇痛作用,可极大程度减轻EMs导致的疼痛。综上,褪黑素已证明对EMs的治疗作用,能够显著改善病变大小及疼痛程度,提升总抗氧化能力,降低OS相关指标,改善细胞的侵袭黏附,进而拮抗异位病灶生长,是EMs治疗候选药物。

维生素C和E是生理抗氧化剂,其中维生素C是一种必需的水溶性维生素,可支持细胞免疫并具有减少氧化应激的功能^[43],机制研究中,口服维生素C在降低NF- κ B活化和炎症细胞因子TNF- α 和IL-6的产生方面有效。二者联合用药能够显著改善由ROS导致的子宫内膜损伤,帮助清除体内的ROS。一些实验通过应用维生素C、E等抗氧化剂,发现摄入上述物质的EMs小鼠病灶体积明显变小并伴随抗氧化物增多^[44]。AMINI^[45]在临床对照研究中发现,相较于安慰剂组,维生素C和E联合用药的治疗组EMs症状严重程度显著降低,促氧化标志物丙二醛(MDA)和ROS水平也显著下降。也有研究^[46]观察到患有EMs妇女的维生素A、C、E、Cu和Zn的摄入量低于未患该疾病的生育妇女,连续4个月每天补充维生素C和E可降低这些患者的OS标志物水平,这归因于这些维生素摄入量的增加及其可能的协同效应。

大麻二酚(CBD)是从大麻植物中提取的纯天然成分。由于其抗炎、抗氧化和抗血管生成的作用以及良好的安全性和耐受性,它可能成为EMs的一种新的治疗方法。OKTEN等^[47]通过建立EMs大鼠模型,使用CBD腹腔注射治疗EMs模型大鼠21 d后发现,模型大鼠异位病灶体积明显缩小,血清和腹腔液中总抗氧化状态(TAS)升高,总氧化状态(TOS)、氧化应激指数(OSI)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)活性降低,并且宫腔内粘连得到改善。此外,大麻素激动剂也可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR和Raf/MEK/ERK信号通路,减少ROS的产生^[48]。因此CBD可以通过提高体内抗氧化能力、降低总氧化水平进而抑制异位病灶生长,可能是EMs治疗的候选药物。

表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)^[49]是绿茶中含量最多的多酚,具有很强的抗氧化、抗有丝分裂和抗血管生成特性。HAZIMEH^[50]研究中发现,对EMs患者的细胞样本进行EGCG处理后,发现

EGCG能够通过激活ERK1/2和p38 MAPK信号通路降低细胞的增殖、细胞迁移和侵袭,改善机体氧化应激状态,从而对EMs进展产生抑制作用。

白藜芦醇(Resveratrol, RES)也是一种用于治疗抗氧化剂,属于天然多酚类化合物。KHAZAEI等^[51]用不同浓度的RES处理子宫内膜组织,发现RES可诱导p53基因表达,抑制EMs组织生长。邹文^[52]通过动物与临床研究发现,白藜芦醇能够通过抑制miR-21-3p上调p53/SLC7A11通路,促进铁下垂,降低体内氧化应激反应,预防EMs的发生发展。YAVUZ等^[53]研究中,EMs大鼠经RES治疗后异位病灶体积显著低于对照组,大鼠血清和组织中SOD、GSH-Px活性明显上升,MDA水平降低,这表明异位组织和血浆中脂质过氧化减少,表明RES降低了总氧化水平。RES除了抗氧化特性,还对EMs患者血管生成、宫腔粘连、炎症、细胞增殖等具有抑制作用。由此可见,白藜芦醇可通过多种途径防治EMs。

3 总结

EMs是一种良性的妇科疾病,以继发性痛经、不孕、性交不适、月经异常、慢性盆腔疼痛等为常见症状,其发病机制复杂,氧化应激属发病机制之一。因此,提高机体抗氧化能力是防治EMs的一个关键点。植物性药物提供了药理活性分子和生物活性化合物的新来源,为疾病治疗提供了机会。传统草药具有抗血管生成、抗氧化、镇静和减轻疼痛的特性。近年来,中医从中药复方、针刺多种途径对EMs进行治疗,同时取长补短结合西医的药物及手术治疗。本文综述了导致氧化应激的生化机制及其在EMs病理生理中的意义,及以中医和西医为靶点治疗EMs的策略。后期仍需要有更多基础和临床研究进一步寻找理想的抗氧化治疗手段以及诊断标志物,以期对EMs防治提供更多数据支持。◆

参考文献

- [1] HERB M, SCHRAMM M. Functions of ros in macrophages and antimicrobial immunity[J]. *Antioxidants*, 2021, 10: 313.
- [2] ZHANG S, HE Y, SEN B, et al. Reactive oxygen species and their applications toward enhanced lipid accumulation in oleaginous microorganisms[J]. *Bioresour Technol*, 2020, 307: 123234.
- [3] VATNER SF, ZHANG J, OYDANICH M, et al. Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101194.
- [4] DIDZIOKAITE G, BILIUTE G, GUDAITE J, et al. Oxidative stress as a potential underlying cause of minimal and mild endometriosis-related infertility[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 3809.
- [5] SAMPSON JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation[J]. *Am J Pathol*, 1927, 3: 93-110.
- [6] NG SW, NORWITZ SG, TAYLOE HS, et al. Endometriosis: the role of iron overload and ferroptosis[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27: 1383-1390.
- [7] WYATT J, FERNANDO SM, POWELL SG, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review[J]. *Hum Reprod Open*, 2023(3): 33.
- [8] WOO JH, CHOI YS, CHOI JH. Iron-Storage protein ferritin is upregulated in endometriosis and iron overload contributes to a migratory phenotype[J]. *Biomedicines*, 2020, 8: 454.
- [9] ALVARADO-DIAZ CP, NUNEZ MT, DEVOTO L, et al. Iron overload-modulated nuclear factor kappa-b activation in human endometrial stromal cells as a mechanism postulated in endometriosis pathogenesis[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103

- (2): 439–447.
- [10] SKULACHEV VP, VYSOKIKH MY, CHERNYAK BV, et al. Six functions of respiration: isn't it time to take control over ros production in mitochondria, and aging along with it? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 12540.
- [11] CHEN C, ZHOU Y, HU C, et al. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136: 22–34.
- [12] YAN C, DUANMU X, ZENG L, et al. Mitochondrial dna: distribution, mutations, and elimination [J]. *Cells*, 2019, 8: 379.
- [13] JANA SK, DUTTA M, JOSHI M, et al. 1H NMR based targeted metabolite profiling for understanding the complex relationship connecting oxidative stress with endometriosis [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 329058.
- [14] WACQUIER B, COMBETTES L, DUPONT G. Dual dynamics of mitochondrial permeability transition pore opening [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 3924.
- [15] GIACOMINI E, PAGLIARDINI L, MINETTO S, et al. The relationship between cyp19a1 gene expression in luteinized granulosa cells and follicular estradiol output in women with endometriosis [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2023, 237: 106439.
- [16] MAO X, LI H, ZHENG J. Effects of xenobiotics on cyp1 enzyme-mediated biotransformation and bioactivation of estradiol [J]. *Drug Metab Rev*, 2023, 55: 1–49.
- [17] LI G, LIN Y, ZHANG Y, et al. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8: 29.
- [18] HANSEN YBL, MYRHOJ V, SORENSEN S. Glycodelin is internalized by peripheral monocytes [J]. *Reprod Immunol*, 2020, 138: 103102.
- [19] WANG Z, YANG J, QI J, et al. Activation of nadph/ros pathway contributes to angiogenesis through jnk signaling in brain endothelial cells [J]. *Microvasc Res*, 2020, 131: 104012.
- [20] FILINDRIS T, PAPA KONSTANTINOU E, KERAMIDA M, et al. The effect of gnrh-a on the angiogenesis of endometriosis [J]. *Hormones (Athens)*, 2024, 2014: 19.
- [21] 连方, 董瑶, 刘丹琪. 基于 Nrf2-ARE 通路探讨祛瘀解毒法对子宫内膜异位症患者卵细胞质量的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 5005–5009.
- [22] 沈萌, 王璐, 杨文静, 等. 宫瘤消胶囊联合达那唑胶囊治疗子宫内膜异位症对患者炎症因子影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(5): 710–713.
- [23] 程艳芝. 少腹逐瘀汤联合桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症痛经及其对炎症-氧化应激状态的影响 [J]. *按摩与康复医学*, 2020, 11(18): 42–45.
- [24] ZHU G, JIANG C, YAN X, et al. Shaofu zhu yu decoction regresses endometriotic lesions in a rat model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3927096.
- [25] BALAN A, MOGA MA, DIMA L, et al. An overview on the conservative management of endometriosis from a naturopathic perspective: phytochemicals and medicinal plants [J]. *Plants*, 2021, 10: 587.
- [26] KIM, LIM, CHO. Effects of Astragalus membranaceus on Surgically Induced Endometriosis in Rats [J]. *Korean Obstet Gynecol*, 2007, 20: 43–59.
- [27] ZHAO R H, LIU Y, LU D, et al. Chinese medicine sequential therapy improves pregnancy outcomes after surgery for endometriosis-associated infertility: a multicenter randomized double-blind placebo parallel controlled clinical trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26: 92–99.
- [28] KAPOOR R, SIROHI VK, GUPTA K, et al. Naringenin ameliorates progression of endometriosis by modulating nrf2/keap1/ho1 axis and inducing apoptosis in rats [J]. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*, 2019, 70: 215–226.
- [29] DING J, MEI S, WANG K, et al. Curcumin modulates oxidative stress to inhibit pyroptosis and improve the inflammatory microenvironment to treat endometriosis [J]. *Genes Dis*, 2023, 11: 101053.
- [30] ZHANG Y, CAO H, HU Y, et al. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27: 87–94.
- [31] DI T Q, JIN J, HU X, et al. Curcumin improves the renal autophagy in rat experimental membranous nephropathy via regulating the p13k/akt/mTOR and nrf2/no1 Signaling Pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7069052.
- [32] CHAICHIAN S, NIKFAR B, ARBABI S, et al. The role of quercetin for the treatment of endometriosis and endometrial cancer: a comprehensive review [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 2023: 9.
- [33] VALLEE A, LECARPENTIER Y. Curcumin and endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2440.
- [34] LUO L, XUE J, SHAO Z, et al. Recent developments in Salvia miltiorrhiza polysaccharides: isolation, purification, structural characteristics and biological activities [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1139201.
- [35] 周志刚, 肖小文, 王萍, 等. 隔药饼灸对子宫内膜异位症大鼠雌激素相关因子表达的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2017, 31(6): 80–85.
- [36] 孔伟光, 张春雁, 张树辉, 等. 电针对子宫内膜异位症大鼠环氧合酶-2 的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2012, 31(11): 847–851.
- [37] ANASTASI E, SCARAMUZZINO S, VISCARDI MF, et al. Efficacy of n-acetylcysteine on endometriosis-related pain, size reduction of ovarian endometriomas, and fertility outcomes [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20: 4686.
- [38] LU H, HU H, YANG Y, et al. The inhibition of reactive oxygen species (ros) by antioxidants inhibits the release of an autophagy marker in ectopic endometrial cells [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59: 256–261.
- [39] KARUPPAGOUNDER SS, ALIN L, CHEN Y, et al. N-acetylcysteine targets 5 lipoxygenase-derived, toxic lipids and can synergize with prostaglandin E to inhibit ferroptosis and improve outcomes following hemorrhagic stroke in mice [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84: 854–872.
- [40] SHARIFI M, RAIABPOOR NIKOO N, BADEHNOOSH B, et al. Therapeutic effects of melatonin on endometriosis, targeting molecular pathways: current knowledge and future perspective [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 243: 154368.
- [41] LI Y, HUNG S W, ZHANG R, et al. Melatonin in endometriosis: mechanistic understanding and clinical insight [J]. *Nutrients*, 2022, 14: 4087.
- [42] SODERMAN L, BOTTIGER Y, EDIUND M, et al. Adjuvant use of melatonin for pain management in endometriosis-associated pelvic pain—a randomized double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *PLoS One*, 2023, 18: e0286182.
- [43] LIU F, ZHU Y, ZHANG J, et al. Intravenous high-dose vitamin c for the treatment of severe covid-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2020, 10: e039519.
- [44] ZHANG S H, CHEN X X, CHEN Y, et al. Antioxidant vitamins supplementation reduce endometriosis-related pelvic pain in humans: a systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21: 79.
- [45] AMINI L, CHEKINI R, NATECHI MR, et al. The effect of combined vitamin c and vitamin e supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: a randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *Pain Res Manag*, 2021, 26: 5529741.
- [46] CIRILLO M, ARGENTO FR, BECATTI M, et al. Mediterranean diet and oxidative stress: a relationship with pain perception in endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 14601.
- [47] OKTEN SB, CETIN C, TOK OE, et al. Cannabidiol as a potential novel treatment for endometriosis by its anti-inflammatory, antioxidative and antiangiogenic effects in an experimental rat model [J]. *Reprod Biomed Online*, 2023, 46: 865–875.
- [48] SINCLAIR J, ABBOTT J, PROUDFOOT A, et al. The place of cannabinoids in the treatment of gynecological pain [J]. *Drugs*, 2023, 83: 1571–1579.
- [49] KAMAL DAM, SALAMT N, ZAID SSM, et al. Beneficial effects

补骨脂肝毒性及配伍减毒机制研究进展

杨宇婷¹, 陈亮亮², 杨娟娟², 高峰¹, 罗定强³, 邹俊波¹, 杨彦平⁴, 孟大利⁵, 卫培峰^{1,2}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000; 3. 陕西省食品药品检验研究院, 陕西 西安 710065; 4. 西安市中心医院, 陕西 西安 710003; 5. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 补骨脂是豆科补骨脂属植物补骨脂(*Psoralea corylifolia* Linn.)的干燥成熟果实,有补肾壮阳、固精缩尿、纳气平喘、温脾止泻、消风祛斑的作用。但不当的应用会造成一定不良反应,其中肝毒性是最主要的毒性反应之一。补骨脂的化学成分十分复杂,其中包括补骨脂素、异补骨脂素以及补骨脂酚等多种化合物,这些化合物不仅是有效成分,同时也是导致肝脏损伤的主要原因,其毒性机制与胆汁淤积、内质网应激、氧化应激、线粒体损伤、诱发肝脏脂变、破坏脂质代谢稳态等有关。配伍减毒为中药学中常用的降低药物毒性的方法,研究发现补骨脂与其他中药如五味子、肉豆蔻、黄芪、何首乌、赤芍、甘草、杜仲配伍能通过抗氧化、缓解内质网应激、降低毒性成分体内暴露量、抑制炎症反应、减慢毒性代谢产物的产生等方式有效降低肝毒性。文章综述了补骨脂肝毒性及其配伍减毒有关机制的最新研究进展,为进一步开发补骨脂及其临床安全用药提供借鉴。

关键词: 补骨脂; 肝毒性; 配伍; 减毒; 作用机制

中图分类号: R285

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.01.015

Research Progress on Hepatotoxicity of Buguzhi (*Psoraleae Fructus*) and Its Mechanism of Compatibility and Attenuation

YANG Yuting¹, CHEN Liangliang², YANG Juanjuan², GAO Feng¹, LUO Dingqiang³, ZOU Junbo¹,
YANG Yanping⁴, MENG Dali⁵, WEI Peifeng^{1,2}

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China; 3. Shaanxi Institute for Food and Drug, Xi'an 710065, Shaanxi, China; 4. Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi, China; 5. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning, China)

Abstract: Buguzhi (*Psoraleae Fructus*) is the dried mature fruit of the leguminous plant of *Psoralea corylifolia* Linn., which has the effect of tonifying the kidney and strengthening the Yang, fixing essence and shrinking urine, nourishing the Qi and calming the asthma, warming the spleen and stopping diarrhea, and eliminating the wind and removing the blemishes. However, improper application can cause certain adverse reactions, of which hepatotoxicity is one of the most significant toxic reactions. The chemical composition of Buguzhi (*Psoraleae Fructus*) is very complex, including psoralen, isopsoralen, and bakuchiol and other compounds, which are not only the active ingredients, but also the main cause of liver injury, and its toxicity mechanism is related to cholestasis, endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, mitochondrial damage, induced hepatic lipomatrophy, and disruption of lipid metabolism homeostasis. Compounding to reduce toxicity is a commonly used method to reduce the toxicity of drugs in traditional Chinese medicine. It was found that the combination of Buguzhi (*Psoraleae Fructus*) with other herbs such as Wuweizi (*Schisandrae Chinensis Fructus*), Roudoukou (*Myristicae Semen*), Huangqi (*Astragali Radix*), Heshouwu (*Polygoni Multiflori Radix*), Chishao (*Paeoniae Radix Rubra*), Gancao (*Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma*), Duzhong (*Eucommiae Cortex*) can effectively reduce hepatotoxicity through antioxidant, relieving endoplasmic reticulum stress, decreasing in vivo exposure to toxic components, inhibiting inflammatory response, and slowing down the production of toxic metabolites. The paper summarizes the latest research progress on the hepatotoxicity of Buguzhi (*Psoraleae Fructus*) and the mechanisms related to their toxicity reduction, with a

基金项目: 陕西省“特支计划”人才项目; 中医药“双链融合”中青年科研创新团队建设项目(2022-SLRH-YQ-008); 陕西中医药大学校级科研课题(2020GP36)

作者简介: 杨宇婷(2000-),女,陕西宝鸡人,硕士在读,研究方向:中药药性理论基础研究。

通讯作者: 卫培峰(1972-),男,陕西韩城人,教授,博士,研究方向:中药新药与中药毒性临床及实验。

of green tea catechins on female reproductive disorders: a review[J]. *Molecules*, 2021, 26: 2675.

[50] HAZIMEH D, MASSOUD G, PARISH M, et al. Green tea and benign gynecologic Disorders: a new trick for an old beverage? [J]. *Nutrients*, 2023, 15: 1439.

[51] KHAZAEI MR, RASHIDI Z, CHOBASZ F, et al. Inhibitory effect of resveratrol on the growth and angiogenesis of human endometrial tissue in an In Vitro three-dimensional model of

endometriosis[J]. *Reprod Biol*, 2020, 20: 484-490.

[52] ZOU W, WANG X, XIA X, et al. Resveratrol protected against the development of endometriosis by promoting ferroptosis through miR-21-3p/p53/slc7a11 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 692: 149338.

[53] PODGRAJSEK R, BAN FANGZE H, STIMPFEL M. Molecular mechanism of resveratrol and its therapeutic potential on female infertility[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 3613.