

基于“血水同病”理论探讨中药调控子宫内膜异位症炎症微环境的研究进展

郑玮琳¹, 符之逸², 温丹婷³, 刘浩¹, 曹立幸³ (1. 广东省第二人民医院, 广东 广州 510220; 2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 511400; 3. 广州中医药大学第二附属医院, 广东省中医院, 广东 广州 510030)

摘要: 子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是一种炎症性疾病, 炎症微环境是其发生发展的关键环节。中医学认为“血水同病”, 即湿瘀互结是 EMs 的关键病机, 炎症微环境是 EMs 湿瘀状态的体现, 正气不足导致水湿内生, 瘀血停滞是湿瘀互结状态形成的基础。从现代分子生物学阐释 EMs 的发病机制, 巨噬细胞调控的炎症微环境是“湿”形成的基础, 巨噬细胞参与的血管生成是“血瘀”形成的关键。探讨 EMs 炎症微环境与“血水同病”理论的微观联系, 有助于从新的视角阐明 EMs 的中医病机内涵; 以巨噬细胞为靶点, 可为 EMs 的中医证治提供有益参考。

关键词: 子宫内膜异位症; 炎症微环境; 巨噬细胞重编程; 血水同病; 湿瘀互结; 生物学内涵

中图分类号: R285.5; 285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2024)06-0928-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.06.019

Research Progress on the Regulation of Inflammatory Microenvironment of Endometriosis by Chinese Medicine Based on the Theory of “Same Disease of Blood and Water”

ZHENG Weilin¹, FU Zhiyi², WEN Danting³, LIU Hao¹, CAO Lixing³ (1. Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510220 Guangdong, China; 2. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 511400 Guangdong, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital Chinese Medicine, Guangzhou 510030 Guangdong, China)

Abstract: Endometriosis (EMs) is a chronic inflammatory disease. It has been proved that inflammatory microenvironment is the key role in EMs occurrence and development. Chinese medicine posits that the theory of “same disease of blood and water”, which generally refers to “intermingling dampness and blood stasis”, serves as a crucial pathogenesis in EMs. The inflammatory microenvironment is the main manifestation of dampness and blood stasis in EMs, while the insufficiency of vital *qi* results in endogenous dampness. The stagnation of blood stasis serves as the foundation for the formation of intermingling dampness and blood stasis. Based on contemporary theories in molecular biology, the macrophage-mediated inflammatory microenvironment serves as the foundation for the formation of dampness, while the participation of macrophages in angiogenesis is crucial for the formation of blood stasis. Investigating the intrinsic connection between the inflammatory microenvironment in EMs and the theory of “same disease of blood and water” can contribute to a better understanding of the pathogenesis of EMs from a novel

收稿日期: 2023-11-27

作者简介: 郑玮琳, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 子宫内膜异位症中医药研究。Email: linlin198908@163.com。通信作者: 曹立幸, 女, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 子宫内膜异位症中医药研究, 围手术期中医药研究。Email: lixingcao@126.com。刘浩, 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药治疗内分泌疾病。Email: 27987678@qq.com。

基金项目: 国家自然科学基金-青年科学基金项目(82305295); 广东省自然科学基金项目(2023A1515011109); 广东省自然科学基金-粤穗联合青年基金项目(2022A1515110697); 广州市科技局基础与应用基础研究项目-青年基金项目(2023A04J1130); 广东省中医药局科研基金项目(20231018); 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号)。

perspective. Remodeling of the inflammatory microenvironment in endometriosis by targeting macrophages may provide a new strategy for EMs treatment.

Keywords: Endometriosis; inflammatory microenvironment; macrophage reprogramming; same disease of blood and water; intermingling dampness and blood stasis; biological connotation

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是妇科常见疑难病,发病率约占育龄期女性的2%~10%,严重影响女性的健康与生活质量^[1]。EMs已被证实为炎症性疾病^[2],其特殊的腹腔及病灶局部炎症微环境是其发生发展的关键^[3]。EMs患者腹腔与病灶局部淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞等免疫炎症细胞共同参与EMs发生发展的过程^[4]。目前EMs手术治疗不彻底,只能切除肉眼可见的病灶,且手术亦影响卵巢储备功能。药物治疗主要通过抑制卵巢功能,引起低雌激素状态而缓解疼痛和延缓疾病进展,但长期治疗亦带来围绝经期症状等副作用。中医药已广泛运用于EMs疼痛、不孕、复发的治疗,基础研究^[5]亦提示中药具有抗血管生成、改善炎症微环境、缓解疼痛等作用,值得深入研究。

本病属中医的痛经、不孕、癥瘕范畴。本研究团队长期从事EMs的中医药研究。“血不利则为水”是张仲景在《金匮要略》中提出的著名论断,“血虚血瘀、水湿内停”即“血水同病”是EMs发病的关键,故活血化瘀消癥,健脾化湿祛痰是EMs的主要治法^[6-7]。已有研究^[8-9]提示,血瘀、湿证与微炎症状态,以及肠道微生态的紊乱相关。因此,本文基于“血水同病”理论系统地总结中医药干预EMs炎症微环境研究的进展,为EMs的诊疗提供新的中医临床思路与方法。

1 “血水同病”的理论源流

张仲景在《金匮要略·水气病脉证并治第十四》曰:“少阳脉卑,少阴脉细,男子则小便不利,妇人则经水不通。经为血,血不利则为水,名曰血分”。妇人因经水不通,血液瘀滞,血不利则水湿为患,停聚脏腑经络,脉络不畅可导致水气病、水肿的发生,是仲景对水肿发病机制及瘀血证转归的重要阐释。“血不利”指血虚、血瘀;“水”指因“血不利”而使水(津)液输布、代谢失常的病理状态,水湿之邪停于体内,可表现为内藏于脏腑之水湿,或泛于肌肤腠理之水肿。水湿久停阻碍气机,难以帅血运行,加重血瘀^[10]。EMs的异位内膜周期性出血,离经

之血形成瘀血,留于局部,导致局部气滞,气郁不能行津,水液代谢障碍,水湿聚于少腹,日久成痰,痰与瘀血互结,遂成包块。卵巢子宫内膜异位囊肿在“形”上符合湿瘀互结的特点,血虚多致水湿瘀滞,故发为“腹中诸疾病”^[11]。“水血同病”为EMs发病的关键,“血不利”提示EMs血瘀为本,“水”则是指具有痰湿特征的病理产物。因此,血瘀、水湿、痰湿均是EMs发病的关键,“血水同治”是EMs的核心治法。现代医学为传统中医理论的阐释提供新手段,炎症微环境可为EMs的病机阐释提供有效手段。

2 炎症微环境是 EMs 发生发展的关键

2.1 EMs 的炎症微环境特征 炎症是导致多种慢性疾病的关键因素。现代中医理论认为,炎症微环境是痰湿、气滞、血瘀并存,痰瘀相互凝结所致^[12],但具体机制有待进一步阐释。EMs是一种炎症性疾病,发病机制尚未阐明。近年提出异位内膜与其病灶局部微环境之间相互作用,即“种子和土壤”论,免疫炎症细胞、细胞黏附因子的募集,促进异位子宫内膜病变的植入和存活,EMs的子宫内膜、腹腔病变和腹腔液系统组成的微环境系统是在位子宫内膜“种子”异位种植的关键^[13]。本课题组^[14]前期转录组学研究提示,EMs患者异位病灶局部炎症因子参与血管生成和上皮间质转化过程,是EMs发病的关键。EMs患者腹腔液中大量的B细胞、T细胞,特别是巨噬细胞、T细胞亚群存在免疫、炎症失调状态^[15]。单细胞RNA-seq测序分析^[16]亦提示,EMs患者的免疫和非免疫细胞亚型在整个月经周期中均存在异常变化,其中,子宫内膜上皮、内皮细胞,浆细胞样树突状细胞、经典树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞和粒细胞对子宫内膜促炎表型的形成发挥重要作用。来源于先天性和适应性免疫系统的各类免疫炎症因子,共同为异位子宫内膜提供了形成病变的最佳微环境^[17]。从微观角度,气血与水液代谢失衡是“炎症微环境”形成的基础,“血瘀”与“水湿”是炎症微环境主要病理产物,最终导致“癥瘕、癥积”的形成,

EMs炎症微环境为“血水同病”理论的现代阐释提供了基础。

2.2 M2巨噬细胞与EMs的血管生成 巨噬细胞作为一种固有免疫细胞和炎症细胞,具有抗原呈递和免疫调节作用,是体内稳态维持的关键^[18]。巨噬细胞分为M1和M2型,其中M2型参与调节适应性免疫反应,促进血管生成,组织修复及清除细胞碎片^[19]。子宫内膜组织侵入腹腔后,巨噬细胞对内膜碎片的反应可能遵循一定的分化轨迹,即从抗原呈递到促炎,再到趋化和吞噬^[4]。M2在EMs患者病灶中占主导地位,并在腹腔液中形成抗炎环境,从而允许病变的种植与形成,进而激活T细胞介导的炎症反应并促进血管生成^[20]。此外,M2巨噬细胞可通过产生细胞因子参与Th2型免疫反应^[21],并通过分泌IL-10,导致免疫抑制和Th2细胞活化,IL-10与转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)共同引发异位内膜的免疫逃逸^[22]。EMs患者腹膜液中IL-6呈高表达,异位子宫内膜间质细胞可能与巨噬细胞相互作用产生IL-6^[23],IL-6诱导T淋巴细胞活化和B淋巴细胞分化成为浆细胞释放抗体,导致类自身免疫性疾病样病变产生^[24]。血管生成类似“血瘀”的形成过程,已证实M2巨噬细胞除了参与EMs组织的细胞外基质重塑,亦与血管、神经相互作用促进病灶的生长相关^[25]。M2巨噬细胞参与血管生成调节^[26],血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及受体是已知作用最强、特异性最高的促血管生成因子,M2巨噬细胞可通过促进血管生成和抑制适应性免疫应答,促进肿瘤生长^[27]。活化的巨噬细胞是VEGF的主要来源,骨髓来源的VEGFR1⁺/CD11b⁺巨噬细胞在异位病灶中积累并分泌碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),促进EMs血管生成^[28]。白细胞介素17(IL-17)是重要的促炎因子,由辅助性T细胞(Th17)及先天性免疫细胞分泌,IL-17可作用于EMs异位病变,调节EMs的腹膜巨噬细胞募集和M2极化^[29];且可诱导人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)产生促炎细胞因子和趋化因子,在EMs腹膜腔血管生成和促炎环境形成中具有重要作用^[30]。腹膜腔最初可能是M2巨噬细胞主导的抗炎环境,允许子宫内膜细胞植入;病变发展后,巨噬细胞在病灶中富集并激活,发生促炎症免疫细胞亚群的激活,激活T细胞介导的反应并促进血管生成^[31]。

2.3 巨噬细胞代谢重编程与EMs炎症微环境 巨噬

细胞重编程不仅由免疫系统驱动,亦由巨噬细胞所在的微环境驱动,代谢转变、表观遗传修饰和特定转录程序激活是巨噬细胞重编程的关键^[32]。M2可以由抑炎表型向促炎表型M1转换,这一过程被称为再极化或者重编程。M2巨噬细胞是参与代谢过程的重要靶标,M2巨噬细胞代谢重编程是EMs炎症微环境形成的关键。巨噬细胞极化与重编程所表现的相互拮抗、转化,亦与中医阴阳理论的对立制约、相互转化、互根互用具有相似的内涵。巨噬细胞在生理状态下,其表型极化是相对可控,巨噬细胞的清除、吞噬功能类似于“正气”。巨噬细胞的募集并启动巨噬细胞重编程过程,可诱发性炎症反应发生。因此,巨噬细胞的失衡,是病理产物“血瘀”“水湿”等形成的诱因,微环境的失衡是形成适宜异位内膜种植的微环境的关键前提。研究^[33]提示,氯硝柳胺可通过对EMs小鼠腹腔巨噬细胞的动态调控,抑制单核细胞来源的大腹膜巨噬细胞(IM2和IM3)的成熟,减少异位病灶的炎症。此外,运用M1巨噬细胞衍生的纳米囊泡将M2巨噬细胞复极化为M1型,可抑制EMs的发生发展^[34],以上研究均表明,调控巨噬细胞的表型极化与重编程过程,恢复微环境平衡是EMs治疗的关键。EMs作为炎症性疾病,代谢模式重建是EMs异位内膜细胞存活和疾病进展的关键因素^[35],靶向巨噬细胞重编程的治疗策略是行之有效的。

2.4 肠道菌群与EMs炎症微环境 肠道微生物群可能通过促进炎症反馈回路导致免疫炎症疾病发生^[36]。众多研究支持肠道菌群参与巨噬细胞调节。如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可通过抑制组蛋白去乙酰化酶调节巨噬细胞极化,减轻炎症反应,在抗菌及其在宿主防御机制中发挥重要作用^[37]。亦有研究^[38]提示,肠道菌群参与EMs的发生发展过程,与对照组相比,EMs患者腹腔、粪便、阴道微生物均具有不同的微生物群落,EMs患者腹膜液中病原体丰度增加,粪便中保护性微生物减少。在移植异位子宫内膜的卵巢切除小鼠中,血浆中三羧酸循环(TCA)相关代谢物增加,肠道菌群中短链脂肪酸(SCFA)如丁酸显著减少^[39]。 α -亚麻酸能改善EMs模型小鼠的肠道微生物群,降低肠源性脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平,减少腹腔巨噬细胞聚集,改善炎症微环境^[40]。因此,调节肠道菌群亦是改善EMs炎症微环境的有效途径。

综上,致炎因素导致组织、人体平衡受损,从而导致炎症微环境形成,巨噬细胞可能通过调节代谢

重编程过程,影响 EMs 的发生发展,从巨噬细胞代谢重编程与肠道菌群调控的炎症微环境入手,可为 EMs “血水同病”的微观病机阐释提供基础。

3 “血水同病”理论与炎症微环境

3.1 中医治疗 EMs 的病机 血瘀与湿证的生物学基础是中医药现代化亟需解决的问题。活血化瘀药能改善血液流变学、微循环障碍、凝血-纤溶系统,可表征血瘀的生物学特征^[41],EMs 血管生成是“血瘀”形成的关键。水湿作为水液代谢失调、水湿痰饮蓄积于体内的病证,炎症微环境与湿证存在生物学联系^[8]。痰湿证还与氨基酸代谢、脂质代谢、氧化应激、磷脂代谢、碳水化合物代谢以及能量代谢紊乱相关^[42]。内湿还可加重肠道菌群失调状态,而失调的肠道菌群进一步参与炎症反应^[43]。以巨噬细胞为核心的炎症微环境与肠道菌群失衡共同导致“内湿”为病。从炎症微环境入手,可为“血水同病”的现代理论阐释提供新思路。

中医药具有多途径、多靶点特性,补气、健脾、化痰、清热、活血祛瘀类中药具有免疫调节作用,可促进 Th1/Th2 平衡,上调 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺、IL-2、干扰素 γ (INF- γ)、自然杀伤细胞(NK)等细胞因子,下调 IL-6、IL-10、TGF- β 1、VEGF、肿瘤巨噬细胞等表达^[44]。同时,中药参与了巨噬细胞 M1/M2 的表型极化过程^[45],对“水湿”病理产物有调节作用。现有研究^[46]亦提示活血化瘀中药可通过抑制 EMs 异位病灶的血管生成,以改善其“血瘀”状态。因此,中医药可能是改善 EMs 炎症微环境的有效途径。

3.2 中药经典方剂治疗 EMs 的作用机制 《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治》云:“妇人腹中诸疾病,当归芍药散主之”。当归芍药散(归芍散)已被广泛运用于妇科疾病的治疗。“妇人腹中诸疾病”是血水为病,故需养血活血化瘀、健脾化湿行水。归芍散由白芍、川芎、当归、茯苓、泽泻、白术组成,可用于神经系统疾病、痛经、妊娠腹痛、EMs 相关疼痛的治疗^[47]。归芍散可治厥阴、太阴、冲任同病所致的痛经。肝为木,调畅气机,脾为土,运化水湿。若脾虚湿郁,而为肝木所乘,气血壅滞不通,发为妇人腹痛,故“血虚血瘀,水湿停滞”为发病关键^[48]。本课题组^[49]前期研究提示,加味当归芍药散可降低血清 CD8⁺ T 淋巴细胞水平和升高血清 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞水平。同时,与妈富隆相比较,加味当归芍药散能升高血清 CD4⁺ T 淋巴细胞水平。归芍散主要含有

阿魏酸、洋川芎内酯 A、藁本内酯、洋川芎内酯 I、欧当归内酯 A、芍药苷、熊果酸、茯苓酸、茯苓多糖等活性成分。其血清样品的色谱指纹图谱研究^[50]显示,归芍散指纹图谱有 11 个峰属于“活血养血”组,其相应的成分归属于白芍、川芎、当归的 7 个原型成分和 4 个代谢物;有 6 个峰属于“健脾利湿”组,其相应的成分归属于茯苓、泽泻、白术中的 3 个原型成分和 3 个代谢物。表明基于代谢组学的拆方分析亦为“血”“水”作用机制的阐释提供了一定的基础。同时有研究^[51]表明,肠道菌群失调和脾失健运互为因果,健脾利湿中药白术、茯苓、泽泻等可能参与肠道菌群调节。因此,归芍散可通过“巨噬细胞-肠道菌群”途径发挥治疗 EMs 的作用。

《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治》载:“妇人宿有癥病……当下其癥,桂枝茯苓丸主之”。方用桂枝、牡丹皮、桃仁、芍药治血,茯苓治水。瘀血导致气机不畅,津液输布障碍,津液停滞形成痰饮水邪,故用桂枝茯苓丸以通脉祛瘀、助气行水。研究^[52]显示,桂枝茯苓丸可有效地抑制 EMs 模型小鼠异位病灶的生长,抑制细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)与 VEGF 的表达,减少腹腔液中巨噬细胞数量。且桂枝茯苓丸有效缓解 EMs 相关的疼痛,其机制可能与改善背根神经节(sorosal root ganglion, DRG)损伤,降低神经纤维密度,调控神经生长因子(nerve growth factor, NGF)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulatory protein kinase, Erk)信号通路有关^[53]。网络药理学研究^[54]发现,桂枝茯苓丸调控途径包括 AGE-RAGE 通路、HIF 通路、PI3K-Akt 通路、MAPK 通路和 P53 通路。灰色关联分析策略分析^[55]确认,桂枝茯苓丸的活性成分苦杏仁苷、芍药苷、五没食子酰葡萄糖、肉桂酸、芍药酚等可作为治疗 EMs 的核心化合物。

久病及肾,寒凝血瘀者,可予温经汤。温经汤具有温经散寒、养血祛瘀的功效,方中吴茱萸、桂枝温经散寒,通利血脉;当归、川芎、白芍、牡丹皮养血祛瘀;阿胶、麦冬养阴润燥,人参、甘草益气健脾,半夏、生姜降逆温中、温阳利水;甘草调和诸药,全方共奏温经散寒、养血祛瘀之功。温经汤可下调 EMs 异位内膜间质细胞(ectopic endometrial stromal cells, ESCs)中缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达而改善低氧应激,抑制细胞增殖,破坏线粒体的超微结构,从而降低线粒体活性,并诱导细胞凋亡^[56]。以上研究为中医治

疗EMs的机制阐释提供了一定的参考。

3.3 中药活性成分治疗 EMs 的作用机制 中药的活性成分可调节炎症微环境。 β 榄香烯(β -elemene)通过ERK/JNK/P38 MAPK信号通路调节M1和M2巨噬细胞平衡,并通过下调巨噬细胞中CCL2、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等促炎细胞因子的基因表达,诱导向M1型极化^[57]。阿魏酸(ferulic acid)是当归的主要成分,可通过诱导自噬和阻断炎症小体NLRP3活化发挥抗炎作用^[58]。归芍散主要活性成分参与M1及M2巨噬细胞极化过程,并可能减少M2巨噬细胞和增加M1巨噬细胞极化,将M2表型逆转为M1表型^[59]。此外,阿魏酸和芍药苷可通过抑制EMs基质细胞炎症因子的分泌和血管生长因子的分泌,发挥抗EMs的作用^[60]。因此,中药活性成分可作为EMs炎症微环境调节的重要药物来源。

4 讨论

本文将中医宏观辨证与微观精准医学相结合,探讨EMs中医“血水同病”的病机实质,指出血水为病、痰瘀互结是EMs发病的基础。“血水同病”与EMs的炎症微环境密不可分,以巨噬细胞为核心的炎症微环境是EMs发生发展的关键,亦是“湿”形成

的基础,巨噬细胞参与的血管生成是“血瘀”形成的关键。调节巨噬细胞极化与代谢重编程,以及肠道菌群是调控炎症微环境的有效策略,亦是中医药治疗EMs的有效作用途径与靶标。以“血水同病”理论为桥梁,将中医理论与现代医学概念结合,从中医角度阐释“血水同病”与炎症微环境的微观联系,可为建立中医治疗EMs的微观诊疗体系提供基础。“血水同病”理论与EMs炎症微环境的微观联系见图1。

本研究亦存在以下问题:其一,EMs炎症微环境发病机制复杂,目前研究局限于中药对炎症指标的影响,相关机制研究较少,研究深度不足;其二,中医药改善EMs炎症微环境的研究,缺乏大量样本、多中心的临床试验,需要进一步通过随机对照试验、真实世界研究等方法验证该治法的临床疗效。综上,“血水同治”是EMs中医治法的高度概括。基于“血水同病”这一核心病机,临证时可遵循从“血水”即“湿瘀”论治的原则,分别选用养血活血、活血化瘀、健脾化湿、通脉祛瘀、温经散寒等治法,从而改善EMs炎症微环境,为EMs的中医治疗提供了新思路。

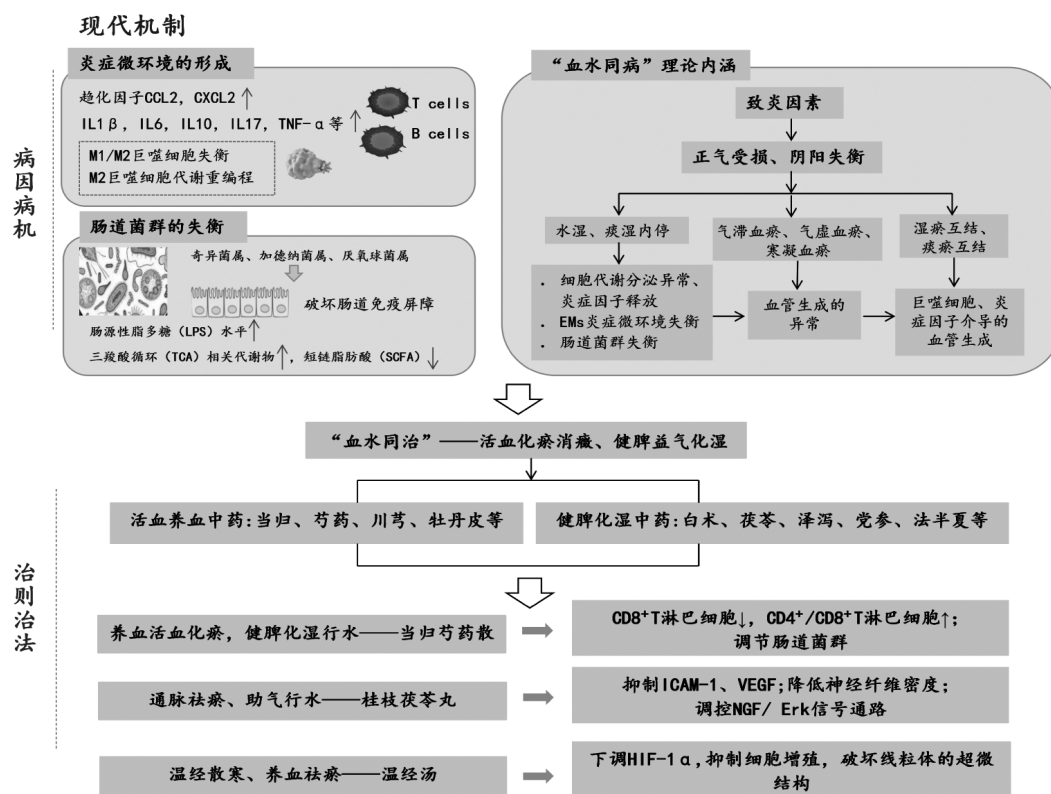


图1 “血水同病”理论与子宫内膜异位症(EMs)炎症微环境的微观联系

Figure 1 Microscopic relationship between the theory of "same disease of blood and water" and inflammatory microenvironment of endometriosis

参考文献:

- [1] DUNSELMAN G A, VERMEULEN N, BECKER C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(3): 400–412.
- [2] AGOSTINIS C, BALDUIT A, MANGOGNA A, et al. Immunological basis of the endometriosis: The complement system as a potential therapeutic target[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 599117.
- [3] VALLVE-JUANICO J, HOUSHDARAN S, GIUDICE L C. The endometrial immune environment of women with endometriosis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(5): 564–591.
- [4] ZOU G, WANG J, XU X, et al. Cell subtypes and immune dysfunction in peritoneal fluid of endometriosis revealed by single-cell RNA-sequencing[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 98.
- [5] ZHENG W, WU J, GU J, et al. Modular characteristics and mechanism of action of herbs for endometriosis treatment in Chinese medicine: a data mining and network pharmacology-based identification[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 147.
- [6] 王春梅, 汤玲, 肖承棕. 肖承棕运用当归芍药散加减治疗卵巢囊肿经验[J]. *中医杂志*, 2019, 60(22): 1908–1910.
- [7] 曾蕾, 柯楚霄, 徐晓凡, 等. 《金匱要略》“血水同治”思想及其在岭南中医妇科疾病诊治中的运用[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(4): 965–970.
- [8] 陈雪吟, 康福琴, 杨丽虹, 等. 中医湿证与微炎症状态的相关性探讨[J]. *中医杂志*, 2021, 62(21): 1841–1845.
- [9] 肖雪, 王乐琪, 谢志茹, 等. 炎症介质: 探讨血瘀证生物学基础新思路[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 32–36.
- [10] 霍磊, 张大伟, 梁媛. 从“血不利则为水”解析月经后期合带下病治疗思路[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(8): 1195–1196.
- [11] 王馨怡, 王萌, 赵粉琴. 论“血不利则为水”在《金匱要略》妇人三篇中的应用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(7): 897–948.
- [12] 骆亚莉, 周啸天, 魏本君, 等. 中医学对炎性微环境与炎症恶性转化的认识[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(8): 1966–1968.
- [13] PSAILA B, LYDEN D. The metastatic niche: adapting the foreign soil[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(4): 285–293.
- [14] ZHENG W, XIANG D, WEN D, et al. Identification of key modules and candidate genes associated with endometriosis based on transcriptome data via bioinformatics analysis[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 244: 154404.
- [15] Ramírez-Pavez T N, Martínez-Esparza M, RUIZ-ALCARAZ A J, et al. The role of peritoneal macrophages in endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10792.
- [16] BUNIS D G, WANG W, VALLVÉ-JUANICO J, et al. Whole-tissue deconvolution and scRNAseq analysis identify altered endometrial cellular compositions and functionality associated with endometriosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 788315.
- [17] VALLVÉ-JUANICO J, HOUSHDARAN S, GIUDICE L C. The endometrial immune environment of women with endometriosis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(5): 564–591.
- [18] PARISI L, GINI E, BACI D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 8917804.
- [19] VITALE I, MANIC G, COUSSENS L M, et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 36–50.
- [20] BACCI M, CAPOBIANCO A, MONNO A, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 547–556.
- [21] BESTE M T, PFÄFFLE-DOYLE N, PRENTICE E A, et al. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(222): 216–222.
- [22] YANG H L, ZHOU W J, CHANG K K, et al. The crosstalk between endometrial stromal cells and macrophages impairs cytotoxicity of NK cells in endometriosis by secreting IL-10 and TGF-β[J]. *Reproduction*, 2017, 154(6): 815–825.
- [23] WICKSTROM K, STAVREUS-EVERS A, VERCAUTEREN O, et al. Effect of lignocaine on IL-6, IL-8, and MCP-1 in peritoneal macrophages and endometriotic stromal cells[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(3): 382–392.
- [24] WANG X M, MA Z Y, SONG N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF-α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2513–2518.
- [25] HOGG C, HORNE A W, GREAVES E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 7.
- [26] ZHU C, KROS J M, CHENG C, et al. The contribution of tumor-associated macrophages in glioma neo-angiogenesis and implications for anti-angiogenic strategies[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(11): 1435–1446.
- [27] OWEN J L, MOHAMADZADEH M. Macrophages and chemokines as mediators of angiogenesis[J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 159.
- [28] SEKIGUCHI K, ITO Y, HATTORI K, et al. VEGF Receptor 1-expressing macrophages recruited from bone marrow enhances angiogenesis in endometrial tissues[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7037.
- [29] MILLER J E, AHN S H, MARKS R M, et al. IL-17A modulates peritoneal macrophage recruitment and M2 polarization in endometriosis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 108.
- [30] AHN S H, EDWARDS A K, SINGH S S, et al. IL-17A contributes to the pathogenesis of endometriosis by triggering proinflammatory cytokines and angiogenic growth factors[J]. *J Immunol*, 2015, 195(6): 2591–2600.
- [31] CAPOBIANCO A, ROVERE-QUERINI P. Endometriosis, a disease of the macrophage[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 9.
- [32] ZHOU B, MAGANA L, HONG Z, et al. The angiocrine Rspodin3 instructs interstitial macrophage transition via metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1430–1443.
- [33] ZHAO L, SHI M, WINUTHAYANON S, et al. Niclosamide

- targets the dynamic progression of macrophages for the resolution of endometriosis in a mouse model[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1225.
- [34] LI Q, YUAN M, JIAO X, et al. M1 macrophage-derived nanovesicles repolarize M2 macrophages for inhibiting the development of endometriosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 707784.
- [35] KOBAYASHI H, SHIGETOMI H, IMANAKA S. Nonhormonal therapy for endometriosis based on energy metabolism regulation[J]. *Reprod Fertil*, 2021, 2(4): C42–C57.
- [36] SALLISS M E, FARLAND L V, MAHNERT N D, et al. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 28(1): 92–131.
- [37] DUAN H, WANG L, HUANGFU M, et al. The impact of microbiota-derived short-chain fatty acids on macrophage activities in disease: Mechanisms and therapeutic potentials[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115276.
- [38] HUANG L, LIU B, LIU Z, et al. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 788836.
- [39] ALGHETAA H, MOHAMMED A, SINGH N P, et al. Estrobolome dysregulation is associated with altered immunometabolism in a mouse model of endometriosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1261781.
- [40] NI Z, DING J, ZHAO Q, et al. Alpha-linolenic acid regulates the gut microbiota and the inflammatory environment in a mouse model of endometriosis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 86(4): e13471.
- [41] 肖雪, 王乐琪, 谢志茹, 等. 炎症介质: 探讨血瘀证生物学基础新思路[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 32–36.
- [42] 杨宇峰, 刘军彤. 基于代谢组学的代谢综合征痰湿证生物标志物研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(2): 509–512.
- [43] 闻向晖, 刘秋萍, 余怡然, 等. 内湿致病与肠道菌群失调的关系[J]. *中医杂志*, 2018, 59(16): 1377–1379.
- [44] ZHANG Y, LOU Y, WANG J, et al. Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609705.
- [45] WANG Y, SMITH W, HAO D, et al. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 459–466.
- [46] ZHENG W, WANG J, WU J, et al. Exploration of the modulatory property mechanism of E-Leng Capsule in the treatment of endometriosis using transcriptomics combined with systems network pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 674874.
- [47] LEE H W, JUN J H, KIL K J, et al. Herbal medicine (Danggui Shaoyao San) for treating primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Maturitas*, 2016, 85: 19–26.
- [48] 郑玮琳, 刘奇, 梁雪芳, 等. 经方治疗妇人慢性盆腔痛探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1632–1634.
- [49] 黄阳雪. 加味当归芍药散治疗子宫内位症痛经的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [50] WANG Y, LI G, ZHOU Y, et al. The difference between blood-associated and water-associated herbs of Danggui-Shaoyao San in theory of TCM, based on serum pharmacochromatography[J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(4): 579–587.
- [51] 边甜甜, 司昕蕾, 牛江涛, 等. 脾气虚证与肠道菌群的相关性及健脾益气中药对肠道菌群的调节作用研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(5): 212–217.
- [52] CHEN C C, HUANG C Y, SHIU L Y, et al. Combinatory effects of current regimens and Guizhi Fuling Wan on the development of endometriosis[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(1): 70–74.
- [53] 陈姣, 桂在智, 颜怀江, 等. 桂枝茯苓丸缓解子宫内位症大鼠疼痛的作用与机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(10): 2305–2308.
- [54] WANG H, ZHOU G, ZHUANG M, et al. Utilizing network pharmacology and molecular docking to explore the underlying mechanism of Guizhi Fuling Wan in treating endometriosis[J]. *Peer J*, 2021, 9: e11087.
- [55] CHEN J, GAI X, XU X, et al. Research on quality markers of Guizhi fuling prescription for endometriosis treatment based on gray correlation analysis strategy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 588549.
- [56] 王心茹, 果金玉, 高乐, 等. 温经汤对子宫内位症患者异位内膜间质细胞HIF-1 α 表达及线粒体功能的调控作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(6): 17–25.
- [57] ZHOU Y, TAKANO T, LI X, et al. β -elemene regulates M1–M2 macrophage balance through the ERK/JNK/P38 MAPK signaling pathway[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 519.
- [58] LIU Y, SHI L, QIU W, et al. Ferulic acid exhibits anti-inflammatory effects by inducing autophagy and blocking NLRP3 inflammasome activation[J]. *Mol Cell Toxicol*, 2022, 18(4): 509–519.
- [59] HE J, YIN P, XU K. Effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on tumor targeting tumor-associated macrophages[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 907–919.
- [60] TAKEUCHI A, KOGA K, TOKITA Y, et al. The effects of tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (kampo), ferulic acid and paeoniflorin, on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages[J]. *J Reprod Immunol*, 2020, 139: 103104.

(编辑: 梁进权)