

中医药治疗子宫腺肌病的作用机制研究进展

王润涵¹, 刘洋¹, 师伟^{2*}, 徐丽³

(1. 山东中医药大学, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014;
3. 山东中医药大学第二附属医院, 济南 250011)

【摘要】 子宫腺肌病(AM)是临床常见的难治性妇科疾病之一,具有病机复杂、病程较长等特点。目前暂无治疗AM的标准统一方案,临床根据患者的不同症状和诉求制定个体化方案,但由于AM治疗周期长、易复发、难根治,患者依从性不佳。中医药通过多途径、多环节、多靶点治疗AM,具有临床疗效显著、不良反应少、复发率低等优势,已被广大患者接受认可。目前的文献以中医名家的经验总结、中医药改善AM临床症状和提高临床疗效等内容较多见,揭示中医药治疗AM作用机制的研究报道较少。故该文梳理国内外相关文献,归纳总结中药活性成分、中药药对、中药复方及中医外治法治疗AM的作用机制,主要包括抑制AM异位内膜细胞增殖、迁移与侵袭能力、诱导细胞凋亡、阻断细胞周期、抗子宫内膜纤维化、调节线粒体自噬水平、抑制血管生成、调控雌激素效应因子、调节免疫失衡及改善炎症反应等方面,并涉及多条信号通路及相关分子。综述中医药治疗AM的作用机制相关研究进展,以期今后中医药临床治疗和实验研究AM提供一定的参考。

【关键词】 子宫腺肌病; 中医药; 作用机制; 实验研究; 研究进展

【中图分类号】 R242;R2-0;R2-031;R711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2024)16-0295-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20241893

【增强出版附件】 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240612.1011.001>

【网络出版日期】 2024-06-12 14:31:50

Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in Treating Adenomyosis: A Review

WANG Runhan¹, LIU Yang¹, SHI Wei^{2*}, XU Li³

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250014, China;
2. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250014, China;
3. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011, China)

【Abstract】 Adenomyosis (AM) is one of the most common and refractory gynecological diseases in the clinic. It has the characteristics of complicated pathogenesis and a long course. Currently, there is no standard unified treatment plan for AM, and individual treatment plans are usually formulated according to the different symptoms and demands of patients. However, due to the long treatment cycle of AM, easy recurrence, and difficult eradication, patients' compliance is not good during treatment. Through multi-channel, multi-link, and multi-target treatment of AM, traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of significant clinical efficacy, few adverse reactions, and low recurrence rate, and it has been accepted by the majority of patients. At present, the literature mainly focuses on the summary of the experience of famous TCM practitioners, the improvement of clinical symptoms of AM, as well as the enhancement of clinical efficacy of TCM, and the research reports on the mechanism of TCM in the treatment of AM are insufficient. Therefore, this paper reviewed relevant literature in China and abroad and summarized the mechanism of action of active ingredients

【收稿日期】 2024-01-24

【基金项目】 泰山学者青年专家项目(tsqn201909185);山东省自然科学基金创新发展联合基金项目(ZR2023LZY024);山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH198);山东省中医药科技基金面上项目(2021M186)

【第一作者】 王润涵,在读硕士,从事妇科痛证与血证的研究,E-mail:984961722@qq.com

【通信作者】 * 师伟,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事妇科痛证与血证的研究,E-mail:sw19781214@163.com

of TCM, TCM pairs, TCM compounds, and external therapy of TCM in the treatment of AM. It mainly included inhibition of the proliferation, migration, and invasion of ectopic endometrial cells in AM, induction of apoptosis, blocking of cell cycle, anti-endometrial fibrosis, regulation of mitochondrial autophagy, inhibition of angiogenesis, regulation of estrogen-affecting factors, regulation of immune imbalance, and improvement of inflammatory response, involving multiple signaling pathways and related molecules. This paper reviewed the research progress on the mechanism of action of TCM in the treatment of AM, so as to provide some references for the clinical treatment and experimental research of TCM in the future.

[Keywords] adenomyosis; traditional Chinese medicine; mechanism of action; experimental research; research progress

子宫腺肌病(AM)是子宫肌层内出现具有生长功能的子宫内膜腺体与间质,导致肌层内弥漫性或局限性病变的一种雌激素依赖性疾病,临床以痛经进行性加重、月经量多、不孕及子宫增大为主要表现^[1]。流行病学表明,本病的发病率逐渐上升且呈年轻化趋势^[2-3]。该病的发病机制尚不明确,目前被学者所接受的假说包括“子宫内膜基底部内陷”“苗勒管遗迹化生”“血管生成”“炎症刺激”等^[4-5]。目前,尚无针对AM的特效治疗药物,手术切除是唯一的根治性手段。但手术后易复发与药物治疗后副反应严重影响了患者的身心健康与生活质量,造成患者依从性较差。

中医无AM病名记载,据其临床表现可归为“痛经”“月经过多”“不孕”“癥瘕”等范畴^[6]。现代研究认为,瘀血阻滞为AM的核心病机,可兼有气滞、寒凝、痰浊、湿热、肾虚、气虚等证候要素,临床呈虚实错杂表现^[7]。治疗以活血化瘀为主,还需结合月经周期不同阶段施以温阳、益气、补肾、理气、消癥等治法。通过单独或者联合使用中药汤剂、中药灌肠、中药外敷、针灸等方法治疗AM,患者的月经量和痛经症状明显改善,子宫体积缩小,血清糖类抗原125(CA125)水平降低且不良反应少^[8-10]。近年来,研究证实了中药活性成分、中药药对、中药复方及中医外治法能够促进AM病灶细胞凋亡,减轻炎症反应,调节血管生成和弱化雌激素效应等^[11-14]。故本文系统梳理了国内外中医药治疗AM机制研究的相关文献,以期今后中医药治疗AM作用机制的研究提供参考。

1 中药活性成分治疗AM

阿魏酸是一种酚酸类物质,在阿魏、当归、川芎等药材中含量丰富,具有抗氧化、抗炎和调节血管内皮损伤等作用^[15-16]。万磊等^[17]研究证实,阿魏酸能够促进AM异位子宫内膜间质细胞(EcESCs)凋亡,并降低细胞的侵袭、迁移能力,其作用可能与

介导细胞内14-3-3 ζ 蛋白表达有关。

白藜芦醇是从毛叶藜芦根部提取的非黄酮类多酚化合物,在虎杖、桑葚、决明子等药材中含量丰富,药理学表明其在炎症、细胞增殖、细胞凋亡及血管生成等方面起有益作用^[18-19]。ZHU等^[20-21]研究发现,白藜芦醇能够抑制AM小鼠子宫肌层浸润,延缓内膜纤维化,改善全身性痛觉过敏,抑制子宫收缩,降低血浆皮质酮(CORT)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、透明质酸(HA)、白细胞介素(IL)-33、骨桥蛋白、增殖细胞核抗原(PCNA)、晚期糖基化终产物受体(RAGE)和Toll样受体(TLR)4的含量,并改善孕激素受体(PR)- β 、环氧合酶(COX)-2、缩宫素受体(OTR)、瞬时受体电位香草素亚型(TRPV)1、胶原蛋白I和胶原蛋白IV等的表达。

穿心莲内酯是从穿心莲中提取的二萜内酯类化合物,具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性^[22]。延胡索乙素是从延胡索中提取的生物碱,而左旋四氢巴马汀是其最主要的活性成分,研究证实其除镇痛、镇静作用外,还有抗心律失常、保护心肌和改善血流动力学等作用^[23]。MAO等^[24]研究发现,穿心莲内酯和左旋四氢巴马汀单独或联合使用均可抑制子宫肌层浸润,改善全身性痛觉过敏及子宫收缩的幅度。

芍药苷是存在于赤芍、白芍、牡丹皮等中药中的单萜糖苷类化合物,药理研究证实其具有镇痛、抗炎、免疫调节等诸多作用^[25]。甘草苷是甘草内重要的黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、解痉等作用^[26]。研究发现,芍药苷与甘草苷在芍药甘草汤中含量占比最高^[27]。GUAN等^[28]研究发现芍药苷与甘草苷能够抑制AM异位内膜细胞(AMDCs)增殖,诱导其凋亡,减少前列腺素(PG)E₂和PGF_{2 α} 的产生,降低雌激素受体(ER)- β 和OTR mRNA含量。

桂枝是樟科植物肉桂的干燥嫩枝,桂枝挥发油是其最主要的成分之一,具有抗炎、镇痛、抗病毒等

作用^[29]。研究发现,桂枝挥发油能够降低AMDCs的侵袭迁移能力,其作用可能与调控Ras同源基因A(RhoA)/Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶(ROCK)信号通路有关^[30]。

槲皮素是一种生物活性类黄酮,在艾叶、黄芪、蒲黄等药材中含量丰富,其药理活性体现在抗炎、抗肿瘤及提高免疫等方面^[31]。研究证实,槲皮素通过延长AM小鼠的热板反应潜伏期,减少其子宫肌层浸润,降低背根神经节神经元TRPV1、磷酸化(p)-p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和p-胞外信号调节激酶(ERK)表达,改善全身性痛觉过敏^[32]。

西红花苷是西红花的主要活性成分,此类物质也能够从栀子中提取出,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理活性^[33]。不同浓度的西红花苷均能够抑制AM EcESCs增殖,并促进其凋亡,且呈剂量依赖性。通过碘化丙啶染色检测发现,细胞多被阻滞在G₀/G₁期^[34]。

小檗碱是一种异喹啉生物碱,多见于黄连、黄柏、吴茱萸等中药中,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理特性^[35]。小檗碱通过下调TRPV1、COX-2、VEGF及OTR表达,抑制AM小鼠异位内膜向肌层浸润,并延长AM小鼠的热板潜伏期和甩尾潜伏期^[11]。

异鼠李素是一种黄酮类化合物,是中药沙棘果实和银杏叶中最重要的活性成分之一,益母草、柴胡、高良姜中含量也较丰富,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等作用^[36]。AM小鼠经不同浓度的异鼠李素灌胃后,其血清干扰素(IFN)- γ 水平升高,IL-4水平降低;p53-273H、p-表皮生长因子受体(EGFR)及p-信号传导及转录激活因子(STAT)3蛋白表达量均降低,且呈药物浓度依赖性^[37]。

中药活性成分治疗AM的实验研究总结见增强出版附加材料。

2 中药药对治疗AM

药对又称对药,是指2味中药配伍呈协同增效或减毒的组合,是医家用药经验的精华总结^[38]。

“大黄-桃仁”是临床常用的化瘀药对,见于桃核承气汤、鳖甲煎丸、下瘀血汤、抵当汤、大黄蛰虫丸、大黄牡丹汤等经典方剂中。大黄攻积逐瘀,桃仁活血祛瘀,两药相伍,共奏荡涤瘀血、除积消癥之功。药理研究表明,该药对具有抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、改善微循环及免疫调节等作用^[39]。“大黄-桃仁”能够上调子宫内层肌层界面(EMI)细胞P53及B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)的表达,通过

促凋亡机制抑制EMI细胞的异常增殖能力,其机制可能与调控p53信号通路有关^[40]。“大黄-桃仁”通过下调AM小鼠子宫内RAGE、ERK1/2、肿瘤坏死因子(TNF)- α 蛋白表达,改善糖基化应激,减轻AM病灶浸润程度,其作用可能与调控晚期糖基化终产物(AGEs)/RAGE信号通路有关^[41]。经“大黄-桃仁”治疗后,AM小鼠EMI细胞内线粒体数量增加,而PTEN诱导激酶1(PINK1)与帕金森病蛋白(Parkin)蛋白表达下降,表明该药对能够减轻EMI细胞内线粒体损伤,调控线粒体自噬水平,最终抑制细胞异常增殖^[42]。研究发现,“大黄-桃仁”下调了RhoA、Rock1、细胞分裂周期蛋白(Cdc)42、Ras相关C3肉毒毒素底物1(Rac1)的表达,呈剂量依赖性地抑制AMAM在位子宫内层间质细胞(EuESCs)增殖和迁移,减轻AM小鼠子宫肌层浸润及全身性痛觉过敏,并抑制细胞骨架重塑^[43-44]。此外,“大黄-桃仁”可能通过调控AM小鼠肠道色氨酸、组氨酸、 β -丙氨酸、氨酰-tRNA、胆汁酸、胆碱及花生四烯酸等的合成代谢过程,发挥治疗AM的作用^[45]。

桂枝辛温通脉止痛,重楼苦寒解毒化瘀,两药相须,一热一寒,一走一守,功善化瘀解毒、温经止痛。“桂枝-重楼”药对能够上调Bax、胱天蛋白酶(Caspase)-3与Caspase-9的表达,下调Bcl-2的表达,促进AM大鼠异位病灶细胞凋亡,并可抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路^[12]。该药对可以改善AM大鼠异位病灶纤维化进展,且下调转化生长因子(TGF)- β 、细胞信号转导分子(SMAD)3和 α -平滑肌肌动蛋白(SMA)的表达^[46]。体外实验表明,该药对可以抑制AMDCs的迁移、侵袭能力,从而抑制AM病灶进展^[47]。

中药药对治疗AM的实验研究总结见增强出版附加材料。

3 中药复方治疗AM

3.1 经典名方 桂枝茯苓丸出自《金匮要略》,功效为活血、化瘀、消癥,被誉为治妇科癥瘕第一方。研究表明,桂枝茯苓丸具有活血化瘀、抗肿瘤、抗炎止痛、降低血液黏稠度等药理活性,现广泛用于治疗妇科疾病与肿瘤^[48]。《子宫腺肌病中西医结合诊疗指南》推荐其用于治疗气滞血瘀型和寒凝血瘀型AM。Meta分析表明,桂枝茯苓丸在缓解AM患者痛经症状、降低CA125与VEGF水平等方面具有较好的效果^[49]。实验研究证实,桂枝茯苓丸在促进细胞凋亡^[50]、抑制异位组织侵袭和迁移及血管生成^[51-52]等方面发挥治疗AM的作用,并可调控RhoA/

ROCK信号通路相关分子的表达^[53]。

芍药甘草汤出自《伤寒论》，功效为酸甘化阴、缓急止痛，药理学研究表明本方具有解痉止痛、抗炎及抗氧化等作用^[54]。其通过抑制AM间质细胞增殖、迁移，促进细胞凋亡发挥治疗作用，且呈浓度和时间依赖性^[55]。李坤寅教授团队长期致力于研究加味芍药甘草汤（白芍、甘草、三七、当归、延胡索）治疗AM的作用机制，该团队发现加味芍药甘草汤能够降低AM细胞的增殖、迁移能力并促进其凋亡^[56-59]，且能通过弱化雌激素效应来改善子宫收缩，缓解痛经症状^[60-61]。此外，加味芍药甘草汤可能通过调控细胞的铁死亡机制来实现缩小病灶、延缓疾病进展的目的^[62]。其治疗AM的作用机制可能涉及PI3K/Akt/缺氧诱导因子-1 α （HIF-1 α ）/VEGF信号通路^[63]和P53/EGFR/STAT3信号通路^[64]。

失笑散出自《太平惠民和剂局方》，功效为活血祛瘀、散结止痛，现已证实失笑散具有消炎镇痛、保护内皮细胞等药理活性^[65]。失笑散能够改善AM小鼠全身性痛觉过敏，降低血浆CORT水平、下调催产素受体（OXTR）和TRPV1 mRNA表达，且呈剂量依赖性^[66]。

少腹逐瘀汤出自《医林改错》，功效为温经活血、逐瘀止痛，现多用于治疗寒凝血瘀型子宫内膜异位性疾病、原发性痛经等妇科疾病。研究表明，该方能通过拮抗子宫平滑肌收缩力来缓解子宫痉挛导致的疼痛^[67]。吴思宁等^[68]研究证实该方能抑制EMI细胞增殖，促进细胞凋亡；并降低雌二醇（E₂）、PGE₂、ER、IL-6、VEGF等因子的表达水平，缓解痛经程度。

3.2 成药制剂 魏绍斌教授结合四川盆地湿热特点，指出AM的核心病机为湿热瘀结，并研发了以清湿化瘀法为核心治法的内异康复片，治疗湿热瘀阻型AM效果显著^[69]。魏教授团队研究发现，内异康复片能够下调AM内膜细胞ER、G蛋白耦联雌激素受体（GPER）、细胞色素芳香化酶P450（P450arom）、COX-2、PGE₂等雌激素效应受体及因子和雌激素代谢相关酶17 β -HSD I、17 β -HSD II的表达，以降低雌激素对子宫内膜的增殖作用，并上调PR表达以拮抗雌激素效能，从而改善AM病灶的异常雌激素效应，抑制内膜增生^[70-73]。此外，该团队还研究了时空变化（动情期、间情期）对药物调控雌激素效应因子表达的影响，为AM最佳用药时间提供了依据。

丹莪妇康煎膏是治疗AM的中成药制剂之一，多用于治疗气滞血瘀型AM。体外实验显示，丹莪

妇康煎膏可以抑制AM EcESCs Y14的增殖、侵袭和迁移能力^[74]。体内实验表明，丹莪妇康煎膏通过下调AM小鼠异位内膜基质金属蛋白酶-2（MMP-2）和在位内膜VEGF表达，抑制血管异常增殖，降低内膜侵袭力^[75]。

益坤内异丸（益坤抑痛平颗粒）是国医大师许润三的经验方，功效为补肾益气、活血化瘀，现已制成院内制剂，治疗肾虚血瘀型AM疗效显著^[76]。研究表明，益坤内异丸通过降低神经生长因子（NGF）及其受体p75、P450arom、COX-2、OTR的表达，抑制AM病灶周围疼痛链，缓解痛经^[77-78]。

3.3 临证验方 玄丹散结汤为名老中医杨桂云的经验方，具有活血行气、消癥散结之功。研究表明，玄丹散结汤能够明显缓解气滞血瘀型AM患者痛经、月经量过多的症状，降低血清CA125、hsa-miR-22-3p、hsa-miR-103-3p水平^[79-80]；细胞实验证实，玄参散结汤能够抑制AM EuESCs的侵袭、迁移能力，促进间质上皮转化样表型变化，调控IL-17信号通路，从而发挥治疗作用^[81-82]；动物实验表明，玄参散结汤通过下调NGF- β 及其受体p75NTR和酪氨酸激酶受体A（TrkA）的表达，缓解AM小鼠的痛觉过敏症状^[83]。

紫蛇方为国医大师朱南孙的经验方，用于辨证为癥结胞中、肾水渐亏、肝火偏旺的AM患者。研究表明，紫蛇方能抑制AM细胞增殖，并下调PCNA、凋亡相关基因生存素（Survivin）、血管内皮生长因子受体（VEGFR）2表达，抑制血管生成，延缓病灶进展^[84]。

此外，还有一些自拟方通过调控相关机制发挥治疗AM的作用。川夏宁坤汤能抑制AM小鼠病灶细胞过度增殖，减少新生血管形成^[85]。蒲灵化瘀止痛方通过调控AM内膜中雌激素效应因子的表达以改善内膜细胞缺氧状态，抑制血管生成，缓解痛经程度^[86-88]。活血消癥方能促进AM大鼠异位内膜细胞凋亡，调节免疫失衡状态^[89]。化瘀止痛方通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡以达到治疗AM的目的^[90-92]。奇经瘀痹方可以降低AM内膜细胞的侵袭性，减少血管生成，防止腺体植入肌层，控制炎症反应^[93]。丹桂消癥饮可以改善AM病灶的缺氧微环境，抑制血管生成，其治疗机制可能与调控HIF-1信号通路有关^[94]。消症方能促进AM内膜细胞凋亡，阻断细胞周期进程，抑制细胞增殖^[95-96]。通脉化瘀汤通过改善AM炎症反应与抑制血管生成，延缓AM进展^[13,97]。

中药复方治疗AM的实验研究总结见增强出版附加材料。

4 中医外治法治疗AM

针灸是中医非药物疗法之一,具有抗炎、调节激素水平以及促进血液循环等作用,因其简、效、便、廉的特点而广泛应用,在治疗妇科痛证方面具有独特的优势。研究表明,温针疗法可以降低AM患者血清CA125水平,减轻患者痛经症状,改善月经情况^[9]。在中药汤剂的基础上予针刺治疗,结果发现AM患者的子宫动脉收缩期峰值流速、血流搏动指数以及阻力指数较单纯口服中药汤剂均有改善,提示针刺能够疏通气血,使子宫血流灌注增加,改善肌层缺血、缺氧状态,进而缓解子宫挛缩,改善痛经症状^[98]。麦粒灸联合针刺治疗可以下调AM患者体内IL-6、PGE₂、PGF_{2α}等炎症因子水平,以缓解痛经症状^[99]。此外,尚有研究证实,中药灌肠能改善AM患者的性激素水平,缩小子宫体积,延缓AM进展^[100]。

5 总结与展望

AM因病因病机复杂、病程迁延难愈且暂无特效药物,成为临床亟待解决的疑难病种之一。中医药治疗妇科癥瘕类疾病历史悠久,《诸病源候论》记载“血瘕之聚,令人腰痛不可以俯仰……小腹里急苦痛,背脊疼,深达腰腹……月水不时,乍来乍不来”,此描述与AM的症状表现极为相似。在治疗上,以《黄帝内经》“坚者削之”“结者散之”为指导原则,活血化瘀为纲,兼施补肾、疏肝、健脾等法,攻补兼施,扶正与祛邪并用。临床已证实中医药能够缓解AM痛经程度,降低血清学指标,改善患者生活质量。

中医药对AM的治疗涉及中药活性成分、中药药对、中药复方和中医外治法等多角度探索,其作用机制包括抑制细胞增殖、迁移与侵袭能力、诱导细胞凋亡、阻断细胞周期、抗纤维化、调节线粒体自噬水平、抑制血管生成、调控雌激素效应因子、调节免疫失衡状态以及改善炎症反应等,并涉及Rho/ROCK、PI3K/Akt、HIF-1等多条信号通路及相关分子。深入研究中医药对AM发生发展机制的干预及治疗作用,不仅能为治疗AM提供新思路,也能为中医药的临床开发与应用提供巨大价值。

本研究尚存在一定的局限性:①在以中药活性成分为研究重点时,中医整体观念和辨证论治的特点体现不足;②中医药治疗AM的靶点较多、通路复杂,目前研究多聚焦于某一条信号通路及相关靶

点,而对信号通路间的交互作用研究较少;③临床中医药治疗方案常据患者证型拟定,但实验造模及验证时对中医证候的关注较少。基于此,笔者希望在未来研究中予以以下几点更多关注:①研究单体及复方机制时,需结合中医理论与中药特性;②整合各信号通路及分子靶点之间的交互关系,使研究更加有系统性、条理性;③进一步探索AM的中医证候模型,建立规范的中医药治疗机制实验体系,为中医药治疗AM提供新的理论支撑。

[参考文献]

- [1] 郭孙伟,刘惜时. 子宫腺肌病发病机制和病理生理研究进展[J]. 山东大学学报:医学版,2022,60(7):6-19.
- [2] UPSON K, MISSMER S A. Epidemiology of adenomyosis [J]. Semin Reprod Med, 2020, 38(2/3): 89-107.
- [3] VERCELLINI P, BANDINI V, VIGANÒ P, et al. Proposal for targeted, neo-evolutionary-oriented, secondary prevention of early-onset endometriosis and adenomyosis. Part I: Pathogenic aspects [J]. Hum Reprod, 2024, 39(1): 1-17.
- [4] BULUN S E, YILDIZ S, ADLI M, et al. Endometriosis and adenomyosis: Shared pathophysiology [J]. Fertil Steril, 2023, 119(5): 746-750.
- [5] ZHAI J, VANNUCCINI S, PETRAGLIA F, et al. Adenomyosis: Mechanisms and pathogenesis [J]. Semin Reprod Med, 2020, 38(2/3): 129-143.
- [6] 刘洋,师伟. 基于数据挖掘探讨师伟教授治疗子宫腺肌病的用药规律[J]. 中药药理与临床, 2024, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20231127.001.
- [7] 蒋欣,邵明义,王振亮. 经方辨治子宫腺肌病研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(11): 1948-1951.
- [8] 师伟,陈思儒,刘志勇. 中医综合方案治疗子宫腺肌病临床诊疗流程优化研究[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(3): 221-226.
- [9] 吴楚婷,李欣荣,董晓燕,等. 温针疗法治疗寒凝血瘀型子宫腺肌病的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(7): 691-696.
- [10] 丁海霞,彭凤娣,张小花,等. 少腹逐瘀汤加减联合郑氏“热补针法”治疗子宫腺肌病相关疼痛的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 142-147.
- [11] ZHU B, CHEN Y, GUO M, et al. Berberine attenuates hyperalgesia in mice with adenomyosis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2022, 306(1): 115-125.
- [12] ZHANG K, ZHOU Z, WANG C, et al. Mechanism study of *Cinnamomi Ramulus* and *Paris polyphylla* Sm. drug pair in the treatment of adenomyosis by network pharmacology and experimental validation [J]. Evid

- Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 2624434.
- [13] 王雁飞. 化瘀消痰法治疗子宫腺肌病临床疗效观察及其相关机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [14] 冯婷婷, 魏绍斌, 王宇慧, 等. 内异康复片对子宫腺肌病小鼠雌激素效应因子 P450arom、COX-2 的时空变化影响[J]. 中成药, 2015, 37(7): 1579-1581.
- [15] BABBAR R, DHIMAN S, GROVER R, et al. A Comprehensive review on therapeutic applications of ferulic acid and its novel analogues: A brief literature [J]. Mini Rev Med Chem, 2021, 21(12): 1578-1593.
- [16] LI D, RUI Y X, GUO S D, et al. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives [J]. Life Sci, 2021, 284: 119921.
- [17] 万磊, 黄欧平, 邹阳, 等. 14-3-3 ζ 蛋白介导的阿魏酸对子宫腺肌病异位间质细胞的作用机制[J]. 广东医学, 2018, 39(S1): 6-11.
- [18] ZHANG L X, LI C X, KAKAR M U, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112164.
- [19] HIPÓLITO-REIS M, NETO A C, NEVES D. Impact of curcumin, quercetin, or resveratrol on the pathophysiology of endometriosis: A systematic review [J]. Phytother Res, 2022, 36(6): 2416-2433.
- [20] ZHU B, CHEN Y, ZHANG H, et al. Resveratrol reduces myometrial infiltration, uterine hyperactivity, and stress levels and alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis [J]. Reprod Sci, 2015, 22(11): 1336-1349.
- [21] ZHU B, ZHANG C, SHEN X, et al. Protective effects of resveratrol against adenomyosis in a mouse model [J]. Dose Response, 2023, doi: 15593258231164055.
- [22] 秦慧真, 林思, 邓玲玉, 等. 穿心莲内酯药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 272-282.
- [23] 王安铸, 马晓昌. 延胡索乙素的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1927-1929.
- [24] MAO X, WANG Y, CARTER A V, et al. The retardation of myometrial infiltration, reduction of uterine contractility, and alleviation of generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis by levo-tetrahydropalmatine (l-THP) and andrographolide [J]. Reprod Sci, 2011, 18(10): 1025-1037.
- [25] 刘平, 赵俊超, 李日光. 芍药苷药理作用及其机制研究进展[J]. 中医药导报, 2023, 29(8): 84-88.
- [26] 杨倩倩, 孟子盈, 王晓禹, 等. 甘草苷的提取纯化和药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2023, 42(4): 12-17.
- [27] 曲缘章, 李丹, 刘佳萌, 等. 经典名方芍药甘草汤物质基准质量标准研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(22): 3172-3179.
- [28] GUAN Y G, LIAO J B, LI K Y, et al. Potential mechanisms of an antiadenomyosis chinese herbal formula shaoyao-gancao decoction in primary cell culture model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 982913.
- [29] 李雪, 赵婧含, 吴文轩, 等. 桂枝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 111-114.
- [30] 喻梦蝶, 王信, 刘洪云, 等. 桂枝挥发油对子宫腺肌病异位内膜细胞侵袭、迁移的研究[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(3): 52-58.
- [31] 冯亚莉, 李浩, 刘娟, 等. 槲皮素研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20): 5185-5193.
- [32] NIE J, LIU X. Quercetin alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 5370-5376.
- [33] 浦香东, 徐志超, 高冉冉, 等. 西红花苷生源途径解析及其合成生物学研究进展[J]. 科学通报, 2021, 66(2): 219-232.
- [34] 周江妍, 宋晓园, 徐黎贤. 西红花苷对子宫腺肌病异位子宫内膜间质细胞生长周期的影响及机制研究[J]. 中国现代医生, 2020, 58(23): 45-49, 封3.
- [35] SONG D, HAO J, FAN D. Biological properties and clinical applications of berberine [J]. Front Med, 2020, 14(5): 564-582.
- [36] GONG G, GUAN Y Y, ZHANG Z L, et al. Isorhamnetin: A review of pharmacological effects [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110301.
- [37] 唐静, 侯俊芳, 郭艳, 等. 异鼠李素对子宫腺肌病小鼠子宫的作用[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 59-63.
- [38] 薛琪, 高博, 温晶, 等. 基于 HPD 算法的中药药对挖掘方法[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(11): 4160-4166.
- [39] 乐音子, 曾莉, 颜帅. 大黄-桃仁药对及其类方现代药理学研究和临床应用[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 6136-6139.
- [40] 廖姿, 张家琼, 付先芸, 等. 基于网络药理学的“大黄-桃仁”配伍治疗子宫腺肌病的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4112-4119.
- [41] 黄秋月. 大黄-桃仁药对调控子宫腺肌病糖基化应激作用研究[D]. 宜昌: 三峡大学, 2022.
- [42] 易永丽, 雷娅, 王坤, 等. 大黄-桃仁药对调控子宫腺肌病在位内膜线粒体稳态的机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(15): 4709-4718.
- [43] LEI Y, FU X, CHEN M, et al. Dahuang-Taoren, a botanical drug combination, ameliorates adenomyosis via inhibiting Rho GTPases [J]. Front Pharmacol,

- 2023, 14: 1089004.
- [44] 雷娅,毛萍,易永丽,等."大黄-桃仁"药对调控子宫腺肌病小鼠子宫内膜细胞动力学特征的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 151-156, 后插 24, 后插 28.
- [45] 付先芸,毛萍,易永丽,等. 大黄-桃仁调控子宫腺肌病小鼠粪便代谢谱的机制研究[J]. 药科学报, 2022, 57(8): 2494-2502.
- [46] 王子璐. 中医综合方案治疗子宫腺肌病疗效观察及抗病灶纤维化机制的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [47] 张一诺,王子璐,石雅馨,等. 桂枝茯苓丸对子宫腺肌病异位内膜细胞迁移和侵袭的影响研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(24): 3007-3014.
- [48] LIU X, CHEN L, SUN P, et al. Guizhi Fuling formulation: A review on chemical constituents, quality control, pharmacokinetic studies, pharmacological properties, adverse reactions and clinical applications [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319 (Pt 2): 117277.
- [49] 刘雨昕,王国华,郑东京. 桂枝茯苓丸加减治疗子宫腺肌病的Meta分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2190-2197, 2210.
- [50] 赵艳,赵晓晓,刁翰林,等. 基于Caspase 3、Caspase 9表达探讨桂枝茯苓丸治疗小鼠子宫腺肌病的药效评价[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(12): 191-194, 后插 24.
- [51] 廖英,李军兰,陈云飞. 桂枝茯苓胶囊对子宫腺肌病小鼠病灶组织MMP-2、MMP-7的影响[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(5): 328-330.
- [52] SHI Y, ZHANG C, WANG X, et al. Analysis of the Mechanism of GuizhiFuling Wan in treating adenomyosis based on network pharmacology combined with molecular docking and experimental verification [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 6350257.
- [53] 刘雨昕,王国华. 桂枝茯苓丸对子宫腺肌病小鼠RhoA/ROCK信号通路相关分子的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(6): 25-30.
- [54] LEE H S, LEE I H, KANG K, et al. An investigation of the molecular mechanisms underlying the analgesic effect of Jakyak-Gamcho decoction: A network pharmacology study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 6628641.
- [55] 邝梓君,卢洁,贾金金,等. 基于实验及网络药理学探讨芍药甘草汤治疗子宫腺肌病的机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(12): 2211-2222.
- [56] 姜心禅,范为之,王帅,等. 加味芍药甘草汤对子宫腺肌症细胞增殖和迁移能力的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 292-295, 后插 5, 后插 6.
- [57] 姜心禅,李坤寅,关永格,等. 加味芍药甘草汤调控P53-273 H对子宫腺肌细胞增殖的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(7): 547-552.
- [58] 姜心禅,陈晓波,郭宇丹. 加味芍药甘草汤调控 β -catenin/EGFR对子宫腺肌细胞凋亡的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1833-1836, 1842.
- [59] 凌静,关永格,李坤寅,等. 加味芍药甘草汤对人子宫腺肌病病灶细胞超微结构及细胞凋亡的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(4): 601-606, 680-682.
- [60] 曾玉燕,李坤寅,关永格. 加味芍药甘草汤及含药血清对子宫腺肌病E₂、ER及芳香化酶P450的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(9): 722-728.
- [61] 关永格,何昱雯,李坤寅,等. 芍药甘草汤对子宫腺肌病细胞Ras、Raf、MEK-2的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(7): 1530-1532.
- [62] 费洋,曹秋雨,李茵,等. 加味芍药甘草汤对来源性子宫腺肌病裸鼠铁死亡相关基因表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 67-72, 266.
- [63] 郭宇丹. 加味芍药甘草汤对子宫腺肌病PTEN调控PI3K/Akt信号通路的干预[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [64] 范为之. 加味芍药甘草汤对子宫腺肌病裸鼠miR-27a调控的P53/EGFR/STAT3通路的干预机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [65] 郑彩杏,周小青,李金霞,等. 失笑散化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(9): 1333-1336.
- [66] YE J, CAI X, WANG D, et al. Shi Xiao San ameliorates the development of adenomyosis in an ICR mouse model [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2845-2855.
- [67] SU S, HUA Y, DUAN J A, et al. Inhibitory effects of active fraction and its main components of Shaofu Zhuyu decoction on uterus contraction [J]. Am J Chin Med, 2010, 38(4): 777-787.
- [68] 吴思宁,谭雅文,叶润英. 基于内膜-肌层交界区细胞探讨少腹逐瘀汤对子宫腺肌病的镇痛作用[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1): 159-164.
- [69] 李贞贞. 探究内异康复片对子宫腺肌病的治疗作用及其可能作用机制[J]. 临床研究, 2019, 27(3): 119-121.
- [70] 王烨,范小雪,屈丽媛,等. 清湿化痰法对子宫腺肌病小鼠Ras基因和COX2-PGE₂-P450arom正反馈环调控机制变化的研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2094-2096.
- [71] 冯婷婷. 清湿化痰法调控子宫腺肌病小鼠雌激素效

- 应相关因子 ER α 、ER β 、PR-A、PR-B、GPER、Akt、p-Akt、NF- κ B 表达的研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [72] 解娟. 清湿化痰法对 AM 小鼠雌激素代谢相关酶 17 β -HSD I、17 β -HSD II 时空变化的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [73] 屈丽媛,魏绍斌,冯婷婷,等. 清湿化痰法对子宫腺肌病小鼠雌激素效应因子 PTEN、p-p65 的时空变化影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 263-264.
- [74] 刘发英,邹阳,杨必成,等. 丹莪妇康煎膏对子宫腺肌病异位子宫内膜间质细胞 Y14 增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(11): 822-825.
- [75] 付先芸,魏绍斌,冯婷婷. 丹莪妇康煎膏对子宫腺肌瘤小鼠在位及异位内膜 MMP-2 及 VEGF 表达的不同影响[J]. 中成药, 2013, 35(11): 2523-2525.
- [76] 杨舫,时丽媛,王清. 益坤内异丸治疗子宫腺肌病痛经的生存质量评价[J]. 中日友好医院学报, 2013, 27(5): 284-287.
- [77] 杨舫,王清. 益坤抑痛平颗粒对子宫腺肌病模型小鼠子宫内膜神经生长因子及其受体表达的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(1): 66-68.
- [78] 王清,赵红,韩淑敏,等. 益坤内异丸对内异症、子宫腺肌病在位和异位子宫内膜细胞 P450 a α rom、COX-2、OTR 的影响[J]. 北京中医药, 2010, 29(1): 14-17.
- [79] 周文娟. 玄丹散结汤联合曼月乐治疗气滞血瘀型子宫腺肌病的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2017.
- [80] 徐爱云. 子宫腺肌病血清 microRNA 生物标志物筛查及玄丹散结汤对其候选 microRNA 的影响研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.
- [81] 秦榕霞. 玄丹散结汤对腺肌症在位内膜间质细胞迁移侵袭能力的影响及机制初探[D]. 南京:南京中医药大学, 2022.
- [82] 滕豆豆. 玄丹散结汤对子宫腺肌病在位内膜间质细胞 IL-17 信号通路的影响[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- [83] 蒋勇军. 玄丹散结汤对子宫腺肌病模型小鼠痛觉过敏的疗效评价及作用机理初探[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [84] 谭蕾,张婷婷,朱南孙,等. 紫蛇方对子宫腺肌病细胞系增殖及血管生成相关因子作用的研究[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(12): 75-79.
- [85] 睢丛璐. 川夏宁坤汤治疗痰湿瘀结型子宫腺肌病的作用机制及临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [86] 付先芸,魏绍斌. 蒲灵化痰止痛方治疗子宫腺肌病小鼠的多靶点作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2164-2167.
- [87] 付先芸,魏绍斌. 蒲灵化痰止痛方治疗小鼠子宫腺肌病的药效学观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 156-159.
- [88] 李天真,付先芸,魏绍斌. 蒲灵化痰止痛方对子宫腺肌病模型小鼠异位和在位内膜血管生成相关因子的影响[J]. 西部中医药, 2014, 27(11): 17-21.
- [89] 侯晓. 活血消癥方对子宫腺肌病模型大鼠 Th1/Th2 漂移及细胞凋亡机制的影响研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2014.
- [90] 关永格,李坤寅,宋阳. 化痰止痛方对子宫腺肌病病灶细胞 PGF $_{2\alpha}$ 、PGE $_2$ 分泌的影响[J]. 新中医, 2014, 46(1): 175-177.
- [91] 关永格,李坤寅. 化痰止痛方及其拆方对子宫腺肌病细胞 OTR mRNA、ER α mRNA 的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(1): 28-33.
- [92] 关永格,李坤寅,曾诚,等. 化痰止痛方有效部位对子宫腺肌病细胞增殖及 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 29-33.
- [93] 林怡然,金婷婷,李婷,等. 从细胞侵袭与血管生成角度探究"奇经痰瘀方"对子宫腺肌病的治疗机制[J]. 江苏中医药, 2023, 55(6): 68-73.
- [94] 侯睿捷. 赵瑞华教授治疗子宫腺肌病痛经核心处方筛选及其作用机制初探[D]. 北京:中国中医科学院, 2022.
- [95] 尹莉,朱林燕,李莎莎,等. 消症方对子宫腺肌病内膜间质细胞增殖和凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 844-847.
- [96] 余冬青,李云,卢妙莲,等. 消症方含药血清对子宫腺肌病异位内膜间质细胞 VEGF-C mRNA 及 MMP-9 mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2799-2801.
- [97] 张毅然,石雅馨,张科科,等. 基于 IL-6、IL-8、TNF- α 和 COX-2 表达探讨通脉化癥汤抑制 AM 模型小鼠炎症反应的研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(5): 1757-1765.
- [98] 阮小燕,徐惠芬,朱小刚,等. 针药治疗子宫腺肌病的血流动力学观察[J]. 浙江创伤外科, 2014, 19(5): 841-842.
- [99] 李振花,王树燕,吴瑞雪,等. 麦粒灸配合针刺治疗子宫腺肌症诱发痛经的临床观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(24): 90-91, 99.
- [100] 韩焕梅,贝桂珍,蔡立军. 自拟消癥方灌肠对子宫腺肌症患者性激素水平的影响[J]. 现代医学与健康研究:电子版, 2021, 5(10): 109-111.

[责任编辑 王鑫]