中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：中药经“多靶点-网络调控”模式干预子宫内膜异位症的分子机制及研究进展
作者：何海清，王妍，黄利，李茂雅，文怡
收稿日期：2026-06-11
网络首发日期：2026-10-13
引用格式：何海清，王妍，黄利，李茂雅，文怡．中药经“多靶点-网络调控”模式干预子宫内膜异位症的分子机制及研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志.
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261013.1427.004

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

中药经“多靶点-网络调控”模式干预子宫内膜异位症的分子机制及研究进展

何海清[1],王 妍[2]✉,黄 利[2],李茂雅[2],文 怡[2]

（1.成都中医药大学 临床学院，成都 610075；2.成都中医药大学附属医院 妇科，成都 610075）

✉通信作者 王妍(1980—)，女，硕士，主任医师，研究方向：中医药防治妇科月经不调、痛症和炎性疾病的研究。E-mail：yunsi2116@163.com

摘要 子宫内膜异位症(EMs)是妇科常见疑难疾病，其发病机制复杂涉及遗传易感性、免疫失衡、慢性炎症微环境和激素失调等多种因素构成的动态交互网络，传统中药以整体调节的优势在EMs的治疗中展现出独特潜力。本研究通过系统梳理中药复方制剂(中药汤剂和中成药)、单味药活性成分及提取物治疗 EMs 的实验研究证据，发现中药可通过调控 NF-κB、PI3K/Akt、MAPK、JAK2/STAT3、TGF-β、HIF-1α、Wnt/β-catenin、Notch 和 Nrf2 等关键信号通路，形成“多靶点-网络调控”的整合作用模式，协同发挥调节炎症反应、抑制血管生成、调控细胞程序性死亡、调节激素水平、抑制细胞黏附与侵袭、抗纤维化和改善氧化应激等综合治疗效应，不仅为阐释中医药治疗 EMs 的科学内涵提供了新证据，也为开发基于中医理论的现代多靶点治疗策略开辟了新思路。

关键词 中药；子宫内膜异位症；靶点；信号通路；分子机制；研究进展

中图分类号 R271.9；R285.5；R711.71 文献标志码 A

Multitarget mechanisms of traditional Chinese medicine in endometriosis: molecular pathways and research advances

HE Haiqing[1], WANG Yan[2]✉, HUANG Li[2], LI Maoya[2], WEN Yi[2]

(1. Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China. 2. Department of Gynecology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075)

Abstract Endometriosis (EMs) is a common gynecological disorder with a complex pathogenesis involving dynamic interactions among multiple factors, including genetic susceptibility, immune imbalance, chronic inflammatory microenvironment, and hormonal dysregulation. Traditional Chinese medicine (TCM) has shown distinct potential for treating EMs through its effects on multiple molecular targets and biological processes. This review summarizes experimental evidence for the effects of Chinese herbal decoctions, proprietary Chinese compound formulations, and bioactive components and extracts of individual medicinal herbs on EMs. Studies have shown that TCM interventions may modulate key signaling pathways implicated in EMs, including nuclear factor κB (NF-κB), phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), mitogen-activated protein kinase (MAPK), Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), transforming growth factor-β (TGF-β), hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α), Wnt/β-catenin, Notch, and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling. Through modulation of these pathways, TCM may exert comprehensive therapeutic effects, including attenuation of inflammatory responses, inhibition of angiogenesis, regulation of programmed cell death and hormone levels, suppression of cell adhesion and invasion, attenuation of fibrosis, and reduction of oxidative stress. These findings provide a basis for further investigation of the molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of TCM in EMs, and open new avenues for the development of multitarget treatment strategies based on TCM theory.

Key words traditional Chinese medicine; endometriosis; targets; signaling pathway; molecular mechanism; research progress

收稿日期：2026-06-11

基金项目：国家中医药管理局国家中医优势专科建设项目(国中医药医政函〔2024〕90 号)；四川省中央引导地方科技发展专项(2024ZYD0014)；第四届四川省十大名中医工作室项目(川中医药〔2024〕56 号)。

作者简介：何海清(2000—)，女，在读硕士研究生，研究方向：中医药防治妇科月经不调、痛症和炎性疾病的研究。E-mail：3257443023@qq.com

网络首发时间：2026-10-13 17:39:13 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261013.1427.004

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指具有生长功能的子宫内膜组织(间质和腺体)出现在子宫腔被覆内膜及子宫以外部位的一种慢性疾病。临床患者的典型症状包括痛经、慢性盆腔痛、性交痛和月经异常。在育龄期女性中发病率约为 10%，不仅严重影响女性生育能力，且增加了罹患子宫内膜癌和卵巢癌的风险[1]。这一具备免疫逃逸、侵袭、种植、转移及复发等恶性生物学特征的“良性癌”，发病机制复杂，涉及细胞凋亡、自噬、迁移、侵袭、血管生成、纤维化、氧化应激、炎症及免疫逃逸等多个环节[2]，与核转录因子-κB（nuclear factor κB, NF-κB）、磷酯酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide-3-kinase /protein kinase B, PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(Janus kinase 2 / signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)、转化因子(transforming growth factor, TGF)-β、缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor 1α, HIF-1α）、分泌型糖蛋白/β-连环蛋白（Wnt/β-catenin）、Notch 和核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)等关键信号通路失调密切相关。目前临床治疗 EMs 面临根本性挑战，腹腔镜虽是诊断和治疗金标准却存在难以清除微病灶及复发率高等缺点，而药物治疗存在个体差异大和长期使用激素类药物导致不良反应大等局限[3]。中药因其多成分、多靶点的协同调控特点，在 EMs 治疗中展现出独特优势，以能有效缓解临床症状，降低复发率及安全性高等特点，逐渐得到临床认可与推广。近年来，随着分子生物学技术的发展，中药调控 EMs 信号通路的分子机制逐渐被揭示，故本文系统梳理中药通过多靶点、多途径干预 EMs 关键信号通路的分子调控机制，分析其网络化作用模式及研究进展，旨在为临床实践提供理论依据，并为开发新型多靶点抗 EMs 药物提供思路和研究方向。

1 资料与方法

1.1 文献来源

本文检索了中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、Pubmed、Web of Science、EMbase 数据库中药通过信号通路治疗 EMs 的相关文献，检索时间为 2016 年 1 月 1 日至 2026 年 5 月 15 日。

1.2 纳入标准

①提及中药复方通过信号通路治疗 EMs 的文献；②提及单味中药提取物或中药单体通过信号通路治疗 EMs 的文献。

1.3 排除标准

①重复发表的文献只选择 1 篇；②临床研究、疗效观察类及仅含网络药理学的文献；③会议论文。

1.4 检索方式

中文围绕“中药”“子宫内膜异位症”“信号通路”等关键词检索，英文检索词包括“ traditional Chinese medicine ” “Chinese medicine” “patented Chinese medicine” “Endometriosis” “signal transduction” “signal pathway” “signaling pathway”共检索出文献 5 781 篇，删除重复和非相关文献，纳入文献 263 篇。

2 EMs 的关键信号通路

2.1 NF-κB 信号通路

大量证据表明 NF-κB 信号通路在 EMs 中持续过度活化，NF-κB 介导的基因转录参与子宫内膜异位病灶的建立、维持、发展与复发过程[4, 5]。NF-κB 作为多条信号通路的交汇点，可被多种因素激活，促炎因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)和 IL-6 可通过经典途径激活该信号通路。此外，氧化应激是 NF-κB 的有效激活剂，有研究表明，EMs 相关氧化应激可通过上调高迁移率族蛋白 B1 的表达，促进与 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)相互作用，进而激活下游 NF-κB 通路，加剧炎症反应[6]，且巨噬细胞异常高表达及活化可释放包括活性氧（reactive oxygen species, ROS）和促炎因子在内的多种产物[7]，亦有研究表明铁过载可激活子宫内膜基质细胞中 NF-κB 抑制蛋白激酶 IKKβ，从而刺激 NF-κB 通路[8]，通路激活后可驱动促炎细胞因子

产生，从而扩大炎症反应，细胞因子亦可作为其他机制与 NF-κB 的连接点，进而通过机制间的交互作用参与 EMs 细胞增殖、黏附、侵袭、凋亡、免疫炎症反应及血管生成等多种生物学过程[9]，故阻断 NF-κB 信号通路的药物可能从多方面抑制 EMs 的发生发展。

2.2　PI3K/Akt 信号通路

PI3K 作为一种广泛存在于细胞内的磷脂酰肌醇激酶，其可通过生长因子、细胞因子和激素与受体酪氨酸激酶及 G 蛋白偶联受体结合而被激活，随后将磷脂酰肌醇-4，5-二磷酸（PIP2）转变为磷脂酰肌醇-3，4，5-三磷酸（PIP3），这一过程受到磷酸酶与张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)抑制。PIP3 促进 Akt 磷酸化后作用于雷帕霉素机械靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、NF-κB 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种底物，进而调控细胞迁移侵袭、自噬、凋亡、免疫炎症反应及血管生成等机制，研究表明在 EMs 患者中 PI3K/Akt 信号通路与细胞焦亡及炎症程度呈正相关[10]，此外 PI3K/Akt 亦是癌细 胞生长、增殖、分化、迁移、侵袭等的调控机制之一，该通路紊乱可能促成 EMs 的恶性转变，故抑制 PI3K/Akt 信号通路激活是阻断 EMs 发生发展的机制之一。

2.3　MAPK 信号通路

MAPK 是一种丝氨酸、苏氨酸蛋白激酶，能将信号从细胞外转导到细胞及其核内，在细胞生长、发育、分裂、增殖及凋亡过程中起到重要作用，通过对大量已确诊的 EMs 患者进行全基因组遗传分析揭示了 MAPK 信号通路激活在 EMs 病灶建立中起关键因果作用[11]。参与细胞分裂调控的细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、在免疫应答、细胞存活和分化调控中起重要作用的 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)及调节转录的 JNK 是该信号通路中常见的三个激酶家族，它们可被炎症因子和环境因素应激等异常激活进而引发疾病。研究表明 Akt 和 ERK 信号通路可能协同作用，通过在体外纤维化微环境中增强子宫内膜异位基质细胞的增殖和存活，从而支持深部异位病灶的生长[12]，亦有研究报道 Akt 和 MAPK 信号通路可能参与 EMs 中孕激素受体缺陷的发生[13]，另外铁死亡通过 p38 MAPK/STAT6 信号通路转导与转录刺激 VEGFA 和 L-8 的表达，促进血管生成[14]，而 IL-6 通过刺激 p38 MAPK 磷酸化，进一步稳定异位上皮中 E2A 转录因子和转录因子 12 并增强在启动子上的结合效率来诱导 Notch1 表达，促进病灶发育[15]。由此可见，该信号通路与其他通路靶点存在广泛交互，因此靶向调控 MAPK 信号通路是治疗 EMs 的重要潜在机制之一。

2.4　JAK2/STAT3 信号通路

JAK2/STAT3 信号通路是参与细胞增殖、分化、凋亡、转化及免疫调节的重要细胞内信号转导系统，当 STAT3 被 JAK2 磷酸化激活后可转位入核，通过调控下游靶基因表达促进血管新生，并调节细胞增殖与凋亡[16, 17]，磷酸化的 STAT3 亦对胚胎发育至关重要，且参与肿瘤发展过程。研究表明 SD 大鼠及人异位组织增殖期时 JAK/STAT 通路均处于激活状态，故 JAK/STAT 通路与卵巢型 EMs 发病机制密切相关[18]。另外 IL 和干扰素家族等多种细胞因子是 JAK/STAT 通路的上游激活因子，STAT3 可被 IL-6、IL-10 等细胞因子过度激活，磷酸化的 STAT3 不仅与纤维化相关，还可通过上调 HIF-1α 的表达或阻断 NF-κB 的激活[19]发挥作用。亦有研究发现肥胖驱动的瘦素作为一种潜在生长刺激剂可通过相关通路如 JAK2/STAT3 与 ERK 促进细胞迁移和侵袭、慢性炎症、血管生成及病灶持续存在[20, 21]。因此，靶向 JAK2/STAT3 通路可能成为治疗 EMs 的潜在策略。

2.5　TGF-β 信号通路

转化生长因子 TGF-β 被认为是生理和病理组织修复机制的重要调控因子，包含 TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3 三种亚型，其中 TGF-β1 为主要功能形式，是一种诱导胶原形成及肌成纤维细胞分化的因子。EMs 病灶中该因子呈现高表达，对纤维化和炎症的发展至关重要，纤维化细胞外基质（extracellular matrix, ECM）沉积导致组织硬化可能与 EMs 各种疼痛相关。TGF-β 激活后可被 Wnt/β-catenin 与 PI3K/Akt 信号通路串扰放大，进而增强下游关键因子 Smad 转录输出，调节纤维化、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和凋亡等多种病理过程，参与 EMs 的发展[22]。此外，

TGF-β 亦可启动 Smad 非依赖信号，下游因子如 PI3K/Akt、NF-κB、p38 MAPK、JNK 等。TGF-β 超家族可通过多种复杂分子机制参与 EMs 的病理过程，故抑制 TGF-β 信号通路激活是抗 EMs 纤维化、缓解疼痛等的重要靶点。

2.6 HIF-1α 信号通路

HIF-1α 是细胞缺氧的关键调节因子，研究发现异位病灶的子宫内膜上皮细胞及子宫内膜间质细胞中 HIF-1α 呈强表达，而正常组织中不表达。缺氧可通过 HIF-1α/TGF-β1/Smad 通路增强子宫内膜基质细胞的黏附能力[23]，HIF-1α 亦可在 EMs 发展中诱导 EMT 的发生继而促进病灶形成[24]。此外，HIF-1α 可通过上调自噬自噬水平促进人子宫内膜基质细胞的侵袭与转移[25]，因此，靶向调控 HIF-1α 信号通路可通过多种途径阻断 EMs 的发生与进展。

2.7 Wnt/β-catenin 信号通路

Wnt/β-catenin 信号通路广泛存在于多细胞真核生物中，是一种调控细胞增殖和基因转录的信号通路，其核心调节因子 β-catenin 是一种多功能蛋白，在通路激活后可入核与 TCF 结合，调控下游靶基因表达，从而上调蜗牛家族转录抑制因子（Snail）、扭曲螺旋转录因子（Twist）、锌指结构 E-box-结合同源框（zinc finger E-box binding homeobox, ZEB）等转录因子，并下调上皮钙黏蛋白（epithelial cadherin, E-cadherin）表达，促进 EMT 发生。研究发现，IL-33 与受体 ST2 结合后可激活蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA），进而磷酸化 β-catenin，启动 ECM 相关基因细胞通讯网络因子 4（cellular communication network factor 4, CCN4）和 FOS 相关抗原 1（FOS like antigen 1, Fra-1）的表达，促进 EMT 相关纤维化[26]。且该信号通路在促进子宫内膜黏附、侵袭、血管生成、细胞凋亡及铁死亡过程中亦起着关键作用[27-29]。因此，抑制 Wnt/β-catenin 信号通路激活是抗 EMT 的核心途径之一。

2.8 Notch 信号通路

Notch 信号通路通过相邻细胞之间配体和相应受体的结合而激活，其激活过程涉及 3 个关键步骤：（1）Notch 蛋白的活化形式胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)的生成并释放进入细胞质；（2）NICD 入核结合转录因子，形成 NICD/CSL 转录激活聚合体；（3）激活发状分裂相关增强子（hairy and enhancer of split, HES）、发状分裂相关增强子相关 YRPW 基序（hairy/enhancer of split related with YRPW motif, HEY）等转录抑制因子家族的目的基因，进而发挥调控作用。研究发现氧化应激与 EMs 患者去整合素-金属蛋白酶 17（a disintegrin and metalloprotease 17, ADAM17）/Notch 通路的过度活化及其导致的纤维化增加相关[30]。此外，NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）炎症小体介导的细胞焦亡通过 Notch1 信号通路影响 EMs 血管生成过程[31]。另有研究表明，雌激素与 Notch 通路间存在交互作用[32, 33]。因此，阻断 Notch 信号通路可能成为治疗 EMs 的新靶点。

2.9 Nrf2 信号通路

Nrf2 是细胞抗氧化反应的核心转录因子，在 EMs 中 Nrf2 表达下调是导致氧化应激持续存在、促进病灶生长和纤维化的关键机制。kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(kelch-like epichlorohydrin related protein 1, Keap1)是一种普遍存在的内源性 Nrf2 抑制剂，在外界不利条件刺激下 Nrf2 与 Keap1 分离，通过与细胞核中的抗氧化反应元件结合，上调血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、醌 NADH 脱氢酶 1(NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO1)等抗氧化酶及 II 相解毒酶的表达，从而有效清除 ROS，并通过负向调控 NF-κB 及相关通路发挥抗炎作用[34]。故靶向激活 Nrf2 信号通路可能是治疗 EMs 炎症和氧化应激的潜在策略。基于以上内容绘制通路之间的交互作用，见图 1。

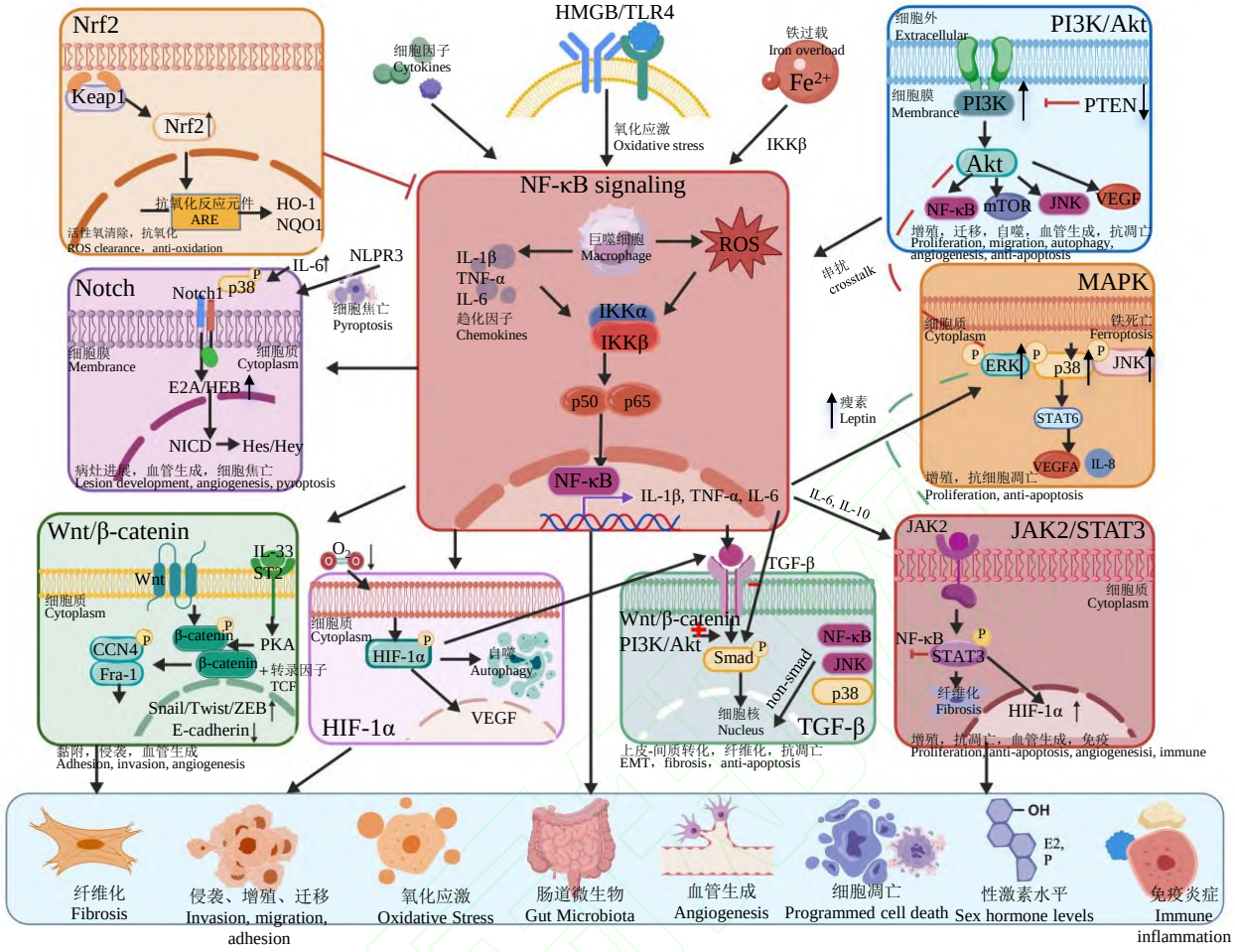

图 1 EMs 相关信号通路间的交互作用（由 BioGDP.com 创建[35]）
Figure 1 Interactions among EMs-related signaling pathways (Created with BioGDP.com)

3　中药“多靶点-网络调控”治疗 EMs

3.1　中药复方治疗 EMs 的“多靶点-网络调控”机制

3.1.1　少腹逐瘀汤

陈元欢等[36]探究加味少腹逐瘀汤通过调控钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β（calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase β, CaMKKβ）/AMP 活性蛋白激酶（MAP-activated protein kinase, AMPK）/HIF-1α 通路抑制线粒体自噬，从而抑制血管生成的具体作用机制。采用“冷冻+手术+冷冻法”进行 EMs 肾阳虚血瘀证造模，使用 Western blot、RT-qPCR、TUNEL 及免疫组化等检测方法，发现该方可显著降低血清中血管生成素（angiopoietin-2, Ang-2）、VEGF、细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1）的表达，同时显著抑制 CaMKKβ、AMPK、p-AMPK、HIF-1α 及线粒体自噬关键分子（Bcl2/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白 3（BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3）、微管相关蛋白 1 轻链 3β（microtubule-associated protein 1 lightchain 3 beta, LC3B）、B 细胞淋巴瘤-2 基因（B-cell lymphoma-2, Bcl-2））的蛋白和 mRNA 表达，其中中药联合 CaMKKβ 抑制剂效果显著优于各干预组。李冰冰等[37]基于 AMPK 与 TGF-β1 在纤维化疾病中的调控作用，以 TGF-β1 因子刺激 12Z 细胞构建纤维化模型，在采用少腹逐瘀汤含药血清干预后，发现其可激活 AMPK，上调 AMPK mRNA 及 p-AMPK/AMPK 蛋白水平，并下调 TGF-β1 mRNA 及 p-Smad2/3 / Smad2/3 蛋白表达，抑制 I 型胶原 α1 链基因（collagen type I alpha 1 chain, COL1A1）、α-平

滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin, α-SMA）和结缔组织生长因子（connective tissue growth factor, CTGF）纤维化因子的产生，进而影响 EMs 纤维化进展。就治疗后 AMPK 变化趋势而言，前者通过降低 AMPK 磷酸化进而作用于 HIF-1α 发挥抑制线粒体自噬及血管生成的作用，后者则表现为激活 AMPK 磷酸化继而作用于 TGF-β1/ Smads 通路达到抑制纤维化的目的，尽管丰富了靶点之间的联系，但中药对于 EMs 中 AMPK 的调控机制仍需进一步探索。杨亚玲等[38, 39]基于表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor,EGFR）/PI3K/Akt 通路探究加味少腹逐瘀汤的作用机制，发现该通路的相关因子表达下调，自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3B 及促凋亡因子 Bad 表达上调，而抗凋亡因子 Bcl-2 下降，细胞凋亡率显著升高，表明少腹逐瘀汤可通过下调 EGFR/PI3K/Akt 通路，促进异位组织凋亡并诱导自噬，发挥治疗作用。林祥羽等[40]研究发现，加味少腹逐瘀汤各给药组异位内膜组织中谷胱甘肽（glutathione, GSH）、丙二醛（malondialdehyde, MDA）含量下降，Wnt3a、β-catenin、细胞周期蛋白 D1（Cyclin D1）、转录因子 4（transcription factor 4, TCF4）、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）蛋白及 mRNA 表达下调，且加味少腹逐瘀汤中、高剂量组出现不同程度的铁沉积增加、细胞缩小及脱落和线粒体出现嵴模糊、空泡、外膜破裂等现象，推测该方可通过影响 Wnt3a/β-catenin/TCF4/GPX4 信号通路，诱导异位子宫内膜组织铁死亡，从而改善 EMs 症状，张作良等[41]基于研究指标的变化推测加味少腹逐瘀汤可通过 PI3K/Akt 通路直接或间接干预鼠双微体 4 同源物（murine double minute 4, MDM4）/肿瘤蛋白 p53（p53 tumor suppressor, p53）/GPX4 通路的关键蛋白进而诱导铁死亡。综上所述，少腹逐瘀汤可以从线粒体自噬、炎症和纤维化等多个环节发挥改善 EMs 作用，体现该方多通路、多靶点的治疗特点。

3.1.2 温经汤

孙瑞英等[17]采用自体移植+复合因素法构建肾虚血瘀型模型，结果发现温经汤加味各剂量组较模型组大鼠血清 IL-10 含量显著升高，IL-17 水平显著降低，而该方的中、高剂量组 JAK2、STAT3、p-STAT3、TNF-α、VEGF 蛋白水平明显降低，TSP-1 蛋白水平明显升高，其机制可能与干预 JAK2/STAT3 通路过度激活所介导的免疫屏障、阻断微血管新生功能有关。张翼等[42]通过生物信息学和体外实验表明该方可抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路，促进 LC3I 向 LC3II 转化，增加 Beclin-1 及降低自噬受体蛋白 p62（sequestosome-1, p62）表达，起到逆转自噬的作用。

3.1.3 内异方

阮媛媛等[43]通过体内外实验证实经罗氏内异方作用后，子宫内膜组织及含药血清中 TLR4、髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88, MyD88）、p-NF-κB/NF-κB、基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase 9, MMP-9）及 VEGFA 蛋白表达水平降低，推测该方可通过 TLR4/NF-κB 通路作用于炎症及血管生成等相关因子，继而发挥抗 EMs 的作用。Wu 等[44]研究表明罗氏内异方的作用机制与调控 HIF-1α/EZH2/SF-1 通路以抑制雌二醇（Estradiol, E2）合成和炎症相关。另有研究证实内异方可通过 NF-κB/环氧化酶-2（cyclooxygenase-2, COX2）及 HIF-1α/COX2 通路显著改善 EMs 的缺氧和炎症反应[45]。

3.1.4 蠲痛饮

张亚萍等[46]研究发现，与模型组比较，蠲痛饮中、高剂量组及通路阻滞剂组 PI3K、Akt、mTOR 蛋白和 p70 核糖体蛋白 S6 激酶 mRNA 的表达明显降低，结合透射电镜下上皮间质细胞萎缩、胞内线粒体肿胀或减少，推测该方可通过下调 PI3K/Akt/mTOR 通路蛋白的表达起到抑制上皮间质细胞活性、促进细胞凋亡的作用。李卫红等[47]探讨含药血清对 EMs 在位内膜间质细胞中 TLR4/NF-κB 信号表达的影响，结果发现蠲痛饮组细胞凋亡率与增殖抑制率明显升高，同时 TLR4、NF-κB、IL-1β 蛋白和基因的表达量与 NF-κB 与 DNA 结合能力均降低，表明蠲痛饮可通过调控 TLR4/NF-κB 通路起到抑制细胞增殖、迁移的作用。

3.1.5 桂枝茯苓丸

王爽等[48]研究发现桂枝茯苓丸不同剂量组大鼠 PTEN、PI3K、Akt 蛋白表达显著下调。毕秋英等[49]通过临床研究进一步验证发现，患者口服桂枝茯苓胶囊后，外周血单个核细胞中 EGFR、PI3K、

Akt、p-Akt 蛋白表达显著降低，表明桂枝茯苓丸对 PI3K/Akt 信号通路具有抑制作用。唐俐等[50]研究发现桂枝茯苓丸各给药组与模型组比较，均能抑制 HIF-1α、HO-1 表达，降低异位组织中 Fe^{2+}含量，同时下调 MDA、前列腺素过氧化物合酶 2（prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2）、IL-6 及 TGF-β1 表达，上调 GSH、GPX4、SAT1 表达，说明桂枝茯苓丸可通过 HIF-1α/HO-1 信号通路纠正铁代谢紊乱，降低游离铁诱导的氧化损伤，上调抗氧化级联系统并调控炎症因子网络，打破铁死亡与慢性炎症交互作用，从而治疗 EMs。

3.1.6　补肾温阳化瘀方

齐嘉泽等[51]研究表明补肾温阳化瘀方可通过抑制 Notch1/Twist 信号通路激活，进而阻断 EMT，疗效与地诺孕素相当。孟鑫等[52]研究发现，补肾温阳化瘀方高、低剂量组在位内膜及异位病灶的叉头框蛋白 O1（forkhead box protein O1,FoXO1）、NF-κB、Beclin-1、LC3-I 及 LC3-II 蛋白表达及基因水平明显下降，且运用软件进行相关性分析发现 NF-κB 与 FoXO1、Beclin-1、LC3 呈正相关，表明补肾温阳化瘀方可通过降低 FoXO1 含量，减少 NF-κB 活化，抑制细胞自噬，从而达到改善 EMs 的目的。刘慧敏等[53]研究发现补肾温阳化瘀方可以降低肾阳虚血瘀型 EMs 大鼠子宫异位病灶中 PI3K、Akt、p-Akt、NF-κB 及炎症因子 IL-1β、IL-6 蛋白和 mRNA 水平，其机制可能与抑制 PI3K/Akt 通路从而改善炎症微环境有关。

3.1.7　活血消异方

张永嘉等[54]研究表明，活血消异方可抵抗由 H_2O_2 诱导的氧化应激状态，降低 ROS 水平，进而阻断 ROS-JNK 信号通路以减少卵巢颗粒细胞凋亡，并启动保护性自噬，从而改善卵泡发育。李田田等[55]通过建立 EMs 盆腔粘连大鼠模型，并在术后第 1、3、5 天给药，发现与模型组相比活血消异方各给药组 TGF-β1、Smad3 表达降低，Smad7 表达相当，结果表明该方可通过调控 TGF-β/Smad 通路相关因子的表达，改善盆腔粘连程度，且中药干预时间越早疗效越显著。杨新春[56]发现加减活血消异方不仅可调节肠道菌群多样性，也可通过调控 Akt/FoXO1 信号通路促进异位病灶细胞凋亡。

3.1.8　益胃汤

马腾云[57]采用网络药理学及分子对接技术预测益胃汤的主要活性成分和作用机制，结果显示梓醇和欧前胡素为其主要活性成分且 PI3K/Akt 通路为疾病主要信号通路，继而通过体内外实验证实益胃汤及其活性成分均可通过 Akt/NF-κB 通路发挥作用。肖盛敏[58]采用复合造模法建立气血亏虚型 EMs 模型，进一步探讨益胃汤通过 PI3K/Akt/NF-κB 通路与铁死亡的调节作用，结果发现大鼠异位病灶存在铁死亡抵抗，经益胃汤治疗后 p-Akt、p-NF-κB P65 和 GPX4 表达水平显著降低，铁转运蛋白（ferroportin, FPN）和 COX-2 表达升高，提示该方可通过下调 PI3K/Akt/NF-κB 通路，促进异位病灶铁死亡，从而抑制异位病灶生长。付文君等[59]研究发现经高剂量益胃汤治疗后 Notch1 相对表达量、Delta1 和 Jagged1 平均光密度均显著减少，故推测益胃汤可通过调控 Notch 通路相关因子发挥作用。

3.1.9　痛愈舒颗粒

痛愈舒颗粒治疗后可降低大鼠在位内膜血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor, PDGFR）、p-JAK2、p-STAT3 和 VEGF 的表达同时升高同源框 A10（homeobox A10, HOXA10）表达水平，提示该方可能通过 PDGFR 介导的 JAK2/STAT3 信号通路调控来改善子宫内膜血管生成能力和发育状态，进而改善 EMs 相关不孕症状[60]。并且曾杰等[61]研究发现孕三烯酮西药组和痛愈舒颗粒各剂量组 Nrf2、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶（γ-glutamylcysteine synthetase, γ-GCS）、HO-1、GSH-Px 水平升高，Keap1 水平降低，该方可通过活化 Nrf2/抗氧化反应元件（antioxidant response element, ARE）通路，上调抗氧化因子表达，改善大鼠卵细胞质量，且效果可能存在剂量依赖性。基于上述研究，表明痛愈舒颗粒可作为 EMs 不孕的潜在治疗药物。

3.1.10　祛瘀解毒方

刘一鸣等[62]从铁自噬角度探讨祛瘀解毒方的作用机制，与模型组相比，各治疗组异位病灶体积均缩小，异位内膜组织 LC3BII/LC3BI 比值、核受体共激活因子 4（nuclear receptor coactivator 4,

NCOA4）及 p-NF-κB 蛋白表达下调，游离铁及 IL-6 水平降低，且祛瘀解毒方高剂量组 p62 蛋白上调比米非司酮组明显，结果表明该方的治疗作用可能与抑制 NCOA4/NF-κB 通路介导的铁自噬有关。Wang 等[63]通过网络药理学、高效液相色谱联合技术，明确了该方的主要活性成分及潜在治疗靶点，后通过动物实验发现该方可上调 Nrf2、NQO1、HO-1 及下调 Keap1 水平，且 IL-6、TNF-α、IL-1β、MDA 等水平降低，故激活 Nrf2 信号通路的上下游因子是祛瘀解毒方的作用机制之一。

3.1.11 内异消

Zhang 等[64]研究由延胡索乙素、川芎嗪及阿魏酸 3 种单药活性成分组成的方内异消的作用机制，通过体内体外实验均表明该组方可能逆转了 Wnt/β-catenin 信号通路介导的 EMT，进而达到治疗的目的。Dai 等[65]研究,表明内异消可通过抑制 Notch 通路，减弱 EMs 模型异位病灶增殖作用。

3.1.12 平冲降逆方

Liang 等[66]通过体外细胞实验探究平冲降逆方与 JNK 信号通路的关系，结果表明该方发挥抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的作用皆依赖于 JNK 的活化，故提示激活 JNK 通路是平冲降逆方的治疗机制之一。喻星星等[67]基于网络药理学及动物实验进行验证，发现 PI3K/Akt 通路在 KEGG 中显著富集，且动物实验结果显示与模型组相比平冲降逆方组 p-PI3K、p-Akt 表达量降低，提示 PI3K/Akt 可能为发挥药理作用的重要靶点。

上述不同中药复方均可通过调节信号通路干预 EMs 的发生发展进程（表 1），其差异主要体现在具体通路、作用靶点细分、作用机制侧重，但多数通路分子的指标变化具有共性。就不同通路而言，归纳发现各个复方作用通路存在多样性，目前少腹逐瘀汤研究信号通路最多，但各通路间并非独立存在，不同信号分子直接或间接与多条信号通路相互联系，NF-κB 即是其中的典型交汇点，例如少腹逐瘀汤可通过 TLR4/ NF-κB/NLRP3 途径，亦可通过 NOD1/RIP2/NF-κB 通路起到改善炎症环境的作用；作用靶点细分上，结果提示 PI3K/Akt 通路是多数复方治疗 EMs 的共同靶点，而调控的上游因子涵盖 PTEN、EGFR、VEGF 等，下游因子主要为 mTOR，亦可作用于 NF-κB、FoXO1 进而阻断疾病的进展，且其他通路亦可通过作用于同一靶点发挥相同效应，而效应相同的通路间是否存在联系及如何联系尚未阐明；作用机制多样方面，根据通路及靶点的不同表现出不同的作用机制，总结主要有调节炎症、抑制血管生成、改善氧化应激、抗纤维化、调控细胞死亡、抑制细胞迁移、侵袭及增殖、抑制 EMT、调节性激素水平及肠道微生物，而中药治疗作用基于多成分、多途径的特点，可以通过多种机制协同发挥治疗作用；信号分子指标变化共性方面，研究发现促炎因子如 IL-6、IL-1β、TNF-α，血管生成关键指标 VEGF、MMPs 及氧化应激相关指标在用药后表达水平皆下降，NF-κB、PI3K/Ak、TGF-β/ Smads、JAK2/STAT3 等通路药物治疗后表现出抑制作用，实现逆转病灶致病机制的目的。

表1 中药复方治疗EMs的“多靶点-网络调控”机制

Table 1 “Multi-target network regulation” mechanism of Chinese herbal compounds in treating endometriosis

中药复方 TCM formula	靶点 Targets	作用机制 Mechanism
少腹逐瘀汤[36-41] Shaofu Zhuyu Decoction	TGF-β1↓、α-SMA↓、EGFR↓、EGF↓、PI3K↓、Akt↓、p-PI3K↓、p-Akt↓、GSH↓、MDA↓、Wnt3a↓、β-catenin↓、Cyclin D1↓、TCF4↓、GPX4↓、VEGF↓、AMPK↑、p- AMPK / AMPK ↑、p-Smad2/3/ Smad2/3↓、COL1A1↓、CTGF↓、CaMKKβ↓、AMPK↓、HIF-1α↓、BNIP3↓、Bcl-2↓、LC3B↓、Ang-2↓、ICAM-1↓	抑制 CaMKKβ/ AMPK/HIF-1α 通路及干预 EGFR/ PI3K/Akt、Wnt3a/β-catenin/TCF4/GPX4、 AMPK/ TGF-β1/ Smads 通路，减轻炎症、抗血管生成、改善氧化应激反应、抗纤维化、诱导凋亡及铁死亡 Inhibition of the CaMKKβ/AMPK/HIF-1α pathway and modulation of the EGFR/PI3K/Akt, Wnt3a/β-catenin/TCF4/GPX4, and AMPK/TGF-β1/Smads pathways, attenuate inflammation, suppress angiogenesis, ameliorate oxidative stress, exert anti-fibrotic effects, and induce apoptosis and ferroptosis
温经汤[17, 42] Wenjing Decoction	VEGF↓、Beclin-1↓、p62↑、TNF-α↓、PI3K↓、Akt↓、mTOR↓、IL-10↑、IL-17↓、JAK2↓、STAT3↓、p- STAT3↓、TSP-1↑	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路及调控 JAK2/STAT3 通路，减轻炎症、抑制血管生成及促进自噬 Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway and modulation of the JAK2/STAT3 pathway, attenuate inflammation, inhibit angiogenesis, and promote autophagy
内异方[43-45] Neiyi Fang	HIF-1α↓、COX-2↓、p-NF-κB p65↓、VEGF↓、NF-κB↓、PGE2↓、TRL4↓、MyD88↓、p-NF-κB/ NF-κB↓、MMP-9↓、VEGFA↓、E2↓、SF-1↓、P450arom↓、StAR↓、EZH2↑、PI3K↓、Akt↓	调控 TLR4/NF-κB、HIF-1α/EZH2/SF-1 通路，减轻炎症及改善缺氧 Modulation of the TLR4/NF-κB and HIF-1α/EZH2/SF-1 pathways, attenuate inflammation and ameliorate hypoxia
蠲痛饮[46, 47] Juantong Decoction	PI3K↓、Akt↓、mTOR↓、p70S6K↓、TLR4↓、NF-κB↓、IL-1β↓、TNF-α↓、IL-6↓、VEGF↓	抑制 PI3K/Akt/mTOR 及 TLR4/NF-κB 通路，促进凋亡及抗血管生成 Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR and TLR4/NF-κB pathways, promote apoptosis and exert anti-angiogenic effects
桂枝茯苓丸[48,50] Guizhi Fulingwan	HIF-1α↓、HO-1↓、MDA↓、PTGS2↓、IL-6↓、IL-1β↓、TNF-α↓、TGF-β1↓、GSH↑、GPX4↓、SAT1↑、PTEN↓、PI3K↓、Akt↓	抑制 HIF-1α/HO-1 及调控 PTEN/ PI3K/Akt 通路，减轻炎症、改善氧化应激及抑制血管生成 Inhibition of the HIF-1α/HO-1 pathway and modulation of the PTEN/PI3K/Akt pathway, attenuate inflammation, ameliorate oxidative stress, and inhibit angiogenesis
补肾温阳化瘀方[51-53] Bushen Wenyang Huayu formula	N-cadherin↓、Vimentin↓、Notch1↓、Twist1↓、E-cadherin↑、PI3K↓、Akt↓、NF-κB↓、IL-1β↓、IL-6↓、TLR4↓、Beclin-1↓、p62↑、FoXO1↓、Beclin-1↓、LC3↓	抑制 Notch1/Twist1、PI3K/Akt 及调控 FoXO1/NF-κB 通路，阻断 EMT、减轻炎症、抑制自噬 Inhibition of the Notch1/Twist1 and PI3K/Akt pathways and regulation of the FoxO1/NF-κB pathway, block epithelial–mesenchymal transition, attenuate inflammation, and suppress autophagy
活血消异方[18, 54-56] Huoxue Xiaoyi Prescription	Bax↓、Caspase3↓、p-JNK↓、Bcl-2↑、Beclin-1↓、LC3II↑、ROS↓、Bcl-2↓、TGF-β1↓、Smad3↓、Smad7↑、p-Akt↓、FoxO1↑、Bax↑、Caspase3↑、VEGF↓、HIF-1α↓	抑制 ROS/ JNK、TGF-β/Smads 及 Akt/ FoxO1 通路，改善氧化应激、减少凋亡、促进自噬及抗血管生成 Inhibition of the ROS/JNK, TGF-β/Smads, and Akt/FoxO1 pathways, ameliorate oxidative stress, reduce apoptosis, promote autophagy, and exert anti-angiogenic effects
益胃汤[57-59] Yi Wei Decoction	p-Akt↓、p-P65↓、GPX4↓、 FPN↑、COX-2↑、Notch1↓、Delta1↓、Jagged1↓	抑制 PI3K/Akt/NF-κB 及干预 Notch1 通路，促进铁死亡 Inhibition of the PI3K/Akt/NF-κB pathway and intervention in the Notch1 pathway, promote ferroptosis
痛愈舒颗粒[60,61] Tongyushu Granules	PDGFR↓、p-JAK2↓、p-STAT3↓、VEGF↓，E2↓、P↑、HOXA10↑、Nrf2↑、SOD↑、Keap1↓、HO-1↑、GSH-Px↑	抑制 PDGFR/JAK2/STAT3 通路及激活 Nrf2/ARE 通路，改善子宫内膜容受性及卵泡质量 Inhibition of the PDGFR/JAK2/STAT3 pathway and activation of the Nrf2/ARE pathway, improve endometrial receptivity and oocyte quality
祛瘀解毒方[62, 63] Quyu Jiedu Formula	NCOA4↓、p-NF-κB↓、LC3BII/LC3B↓、p62↑、IL-6↓、TNF-α↓、Nrf2↑、HO-1↑、NQO1↑、Keap1↓、IL-1β↓、MDA↓、8-epi-PGF2α↓、SOD↑、GSH-Px↑	抑制 NCOA4/NF-κB 及激活 Nrf2/HO-1 通路，减轻炎症、抑制铁自噬及改善氧化应激 Inhibition of the NCOA4/NF-κB pathway and activation of the Nrf2/HO-1 pathway, attenuate inflammation, suppress ferritinophagy, and ameliorate oxidative stress
内异消[64, 65] Ferulic acid, ligustrazine, and tetrahydropalmatine	N-cadherin↓、Vimentin↓、ZEB1↓、Twist↓、Slug↓、E-cadherin↑、β-catenin↓、CyclinD1↓、Ki67↓、Jagged1↓、NICD1/2↓、Hes1↓、Hey1↓	抑制 Wnt/β-catenin 及 Notch 通路，抑制 EMT 及细胞增殖 Inhibition of the Wnt/β-catenin and Notch pathways, suppresse epithelial–mesenchymal transition and cell proliferation
平冲降逆方[66, 67] Pingchong Jiangni Formula	p-JNK↑、p-PI3K↓、p-Akt↓	激活 JNK 通路及抑制 PI3K/Akt 通路，抑制增殖、促进凋亡 Activation of the JNK pathway and inhibition of the PI3K/Akt pathway, suppress proliferation and promote apoptosis

注：↑表示上调，↓表示下调。

Note. ↑, upregulated; ↓, downregulated.

3.2 单味药活性成分或提取物治疗 EMs 的“多靶点-网络调控”机制

3.2.1 姜黄素

通过姜黄素治疗人异位和在位子宫内膜基质细胞，发现趋化因子和细胞因子的分泌呈剂量依赖显著降低，且 NF-κB、STAT3 及 JNK 信号通路磷酸化水平亦显著降低，表明姜黄素可通过抑制炎症相关信号通路发挥抗炎作用[68]。Zong 等[69]通过联合单细胞测序、组学技术等多种技术及动物实验，发现 SPP1+巨噬细胞是 EMs 中关键致病性巨噬细胞亚群，该细胞通过激活 NF-κB 通路发生促炎性重编程，进而调控局部病灶的炎症微环境，动物实验进一步证明，姜黄素可通过靶向 SPP1+巨噬细胞/NF-κB 轴，起到防止疾病发生发展的作用。秦翠梅等[70]研究表明，姜黄素中、高剂量组与 Notch1 抑制剂组均能明显降低 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平及病灶中 Notch1、MMP-9 和 VEGF 的表达水平，揭示姜黄素与 Notch1 抑制剂效应一致。曹立花等[71]通过自体移植法建立 EMs 模型，与假手术组比较，模型组大鼠异灶面积、盆腔粘连评分及脱颗粒肥大细胞数、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平、PI3K、p-Akt、p-GSK-3β 蛋白表达均显著升高，经姜黄素各剂量组处理后以上指标均降低，因此推测姜黄素可通过抑制 PI3K/Akt/糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β）信号通路，降低肥大细胞活化及炎症反应，揭示了姜黄素治疗 EMs 的潜在价值。

3.2.2 川芎嗪

唐艳等[72]研究结果发现川芎嗪低、中、高剂量组和阳性药物组均可缓解模型大鼠炎症因子及 TLR4、MyD88、NF-κB p65 表达水平，且高剂量组疗效接近阳性组药物，说明高剂量川芎嗪可通过抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 通路激活，减轻炎症反应，从而抑制疾病发展。Xu 等[73]探究 Nrf2/HO-1 通路在 EMs 中是否被激活并发挥治疗作用，结果发现，川芎嗪可使异位病灶中 Nrf2 和 HO-1 表达呈浓度依赖性上升，进而证实激活 Nrf2/HO-1 通路是该药治疗 EMs 的机制之一。

3.2.3 小白菊内脂

Kabil 等[74]研究来源于艾菊的萜类提取物小白菊内脂对 EMT 的影响，结果表明该成分以剂量依赖性增强 PTEN 来抑制 PI3K/Akt/GSK-3β/β-catenin 级联反应，继而调控上皮标志物波形蛋白（Vimentin）、E-cadherin 的表达，使得 EMT 生物过程被抑制。王亚丽等[75]研究小白菊内酯及其衍生物 MCL 通过 NF-κB 信号通路调控异位子宫内膜间质细胞雌激素合成相关酶（StAR）的机制，结果发现 NF-κB 及 StAR 的表达下调，故由此推测该成分可能通过抑制 NF-κB 信号通路，影响雌激素合成水平。

3.2.4 灯盏花素

灯盏花素是从中药灯盏花中提取的活性成分，因其显著的药理作用而备受关注。姬白嫣等[76]基于 p-ERK1/2 能够诱导 IκBα 和 NF-κBp65 磷酸化，进而促进 p-NF-κBp65 核转位的理论，进一步研究证实，经灯盏花素及 MAPK 抑制剂干预后，p38、ERK1/2、JNK 及 NF-κB 磷酸化水平明显降低，表明灯盏花素可通过 MAPK/NF-κB 通路发挥作用。苏宏领等[77]研究灯盏花素作用于 EMs 模型大鼠，发现炎性因子水平和异位病灶 HIF-1α、VEGF、CD34、前列腺素 E2（prostaglandin E2, PGE2）、COX-2、ERβ、MMP-9、Ang-2 蛋白表达显著降低，ASK1 蛋白表达显著升高，而 HIF-1α 激动剂可逆转灯盏花素注射液的作用，故推测该成分的机制可能包括调控 HIF-1α/VEGF 通路，进而下调雌激素水平、缓解炎症反应并阻断血管生成等多个方面。

3.2.5 大蒜素

董秀娟等[78]研究揭示大蒜素可下调 HIF-1α、VEGF 表达水平，且异位病灶上皮细胞新生血管明显减少，线粒体数量明显减少且呈现肿胀、脊断裂溶解等超微结构，表明其治疗机制可能与下调 HIF-1α 表达，抑制血管新生、诱导线粒体损伤有关，另有研究证实大蒜素抑制炎症反应和氧化应激的作用机制可能与激活 PI3K/Akt/Nrf2 通路有关[79]，这为其作为 EMs 潜在干预手段提供了实验依据。

3.2.6 柚皮素

柚皮素属于黄烷酮类化合物，在葡萄柚和橘子中含量丰富，具有抗癌、抗突变、抗炎和抗氧化等多种生物活性。Kapoor 等[80]研究发现柚皮素可通过激活 Keap1、抑制 Nrf2 及其下游因子 HO-1、NQO1

来抑制细胞增殖，亦可诱导ROS生成并降低线粒体膜电位，进而激活半胱天冬酶3（cysteine-requiring aspartate protease 3, Caspase3）介导的细胞凋亡通路，抑制 EMs 发生、增殖和迁移。另有研究发现，柚皮素可激活p38、JNK，同时使PI3K/Akt信号转导失活，并促进ROS生成，从而诱导细胞凋亡[81]，表明其作用途径具有多样性。

3.2.7　**熊果酸**

王聪等[82]以不同浓度的熊果酸处理异位子宫内膜基质细胞，发现细胞内 Fe^{2+}水平、MDA 及 ROS 含量呈浓度依赖性升高，同时 SOD 含量、核增殖抗原 Ki67、CyclinD1、p-JAK2、p-STAT3 蛋白含量逐渐降低，而加入 JAK2/ STAT3 通路激活剂后发现 p-JAK2、p-STAT3 较熊果酸组升高，Fe^{2+}水平降低，表明熊果酸可通过调控JAK2/STAT3通路抑制细胞增殖、迁移，并诱导铁死亡，进而发挥抗EMs的作用。戴晓晓等[83]研究表明，熊果酸可通过下调 ERK-VEGF/MMP-9 通路发挥抑制血管生成的作用，从而阻断病灶生长。

上述不同种类中药单体或活性成分虽均可通过调控信号通路发挥治疗EMs的作用，但在具体作用靶点、效应侧重及作用机制上存在差异：在同样通过抑制 PI3K/Akt/ GSK-3β 通路发挥作用的药物中，姜黄素侧重于降低肥大细胞活化及炎症反应，小白菊内酯则偏向于介导该通路作用于 EMT 过程中的 β-catenin 来实现治疗目的，这种差异可能与不同药物类别相关，但该通路的具体作用靶点仍需进一步验证；研究发现大蒜素干预后 PI3K/Akt/Nrf2 通路被激活，进而发挥抗炎和抗氧化应激的作用；与大多药物下调 JNK 及激活 Nrf2 通路不同，柚皮素可通过激活 JNK 及瞬时抑制 Nrf2/HO-1/NQO1 通路起到抑制细胞增殖作用。从治疗效果而言，尽管不同药物对于该通路或抑制或活化继而作用于不同靶点分支、不同作用环节，但均表现出干预EMs发生发展的效应，故推测药物可根据自身特性调控相关通路，通过不同机制达到治疗 EMs 的目的。

表2 单味药活性成分治疗EMs的“多靶点-网络调控”机制

Table 2 “Multi-target network regulation” mechanism of active components from single herbs in treating EMs

中药 Traditional Chinese medicine	有效成分 Active compound	靶点 Targets	作用机制 Mechanism
姜黄[67-70] Curcuma longa	姜黄素 Curcumin	TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓、VEGF↓、VEGFA↓、PI3K↓、p-Akt↓、p- GSK-3β↓、Bax↑、p- STAT3/ STAT3↓、Notch1↓、MMP-9↓、p-IKKα↓、p-NF-κB↓、p-JNK↓	抑制 PI3K/Akt/ GSK-3β、NF-κB、Notch 通路，减轻炎症、促凋亡及抑制血管生成 Inhibition of the PI3K/Akt/GSK-3β, NF-κB, and Notch pathways, attenuate inflammation, promote apoptosis, and suppresse angiogenesis
川芎[71,72] Ligusticum chuanxiong	川芎嗪 Ligustrazine	TLR4↓、MyD88↓、p-NF-κB p65↓、IL-2↓、IL-10↓、Nrf2↑、HO-1↑、ROS↓、MDA↓、SOD↑	抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 及激活 Nrf2/HO-1 通路，减轻炎症及改善氧化应激 Inhibition of the TLR4/MyD88/NF-κB pathway and activation of the Nrf2/HO-1 pathway, attenuate inflammation and ameliorate oxidative stress
艾菊[73,74] Tanacetum parthenium	小白菊内脂 Parthenolide	PTEN↑、PI3K↓、p-Akt↓、p-GSK-3β↓、β-catenin↓、Bcl-2↓、Vimentin↓、E-cadherin↑、Caspase3↑、Caspase9↑、Bax↑、NF-κB↓、StAR↓、VEGF↓、IL-6↓、MCP-1↓、Ki67↓	抑制 PI3K/Akt/ GSK-3β/β-catenin 轴及 NF-κB 通路，抑制 EMT Inhibition of the PI3K/Akt/GSK-3β/β-catenin axis and the NF-κB pathway, suppresses epithelial–mesenchymal transition.
灯盏花[75,76] Erigeron breviscapus	灯盏花素 Breviscapine	IL-1β↓、IL-6↓、TNF-α↓、HIF-1α↓、VEGF↓、CD34↓、PGE2↓、COX-2↓、NF-κB↓、MMP-9↓、Ang-2↓、p-p38 /p38↓、p-ERK1/2/ERK1/2↓、p-JNK/JNK↓、p-NF-κB p65/ NF-κB p65↓	抑制 HIF-1α/VEGF 及 p38MAPK 通路，减轻炎症及抗血管生成 Inhibition of the HIF-1α/VEGF and p38 MAPK pathways, attenuate inflammation and exert anti-angiogenic effects
大蒜[77,78] Allii sativi bulbus	大蒜素 Allicin	MDA↓、MPO↑、SOD↑、CAT↑、p-Akt↓、Nrf2↑、HO-1↑、NF-κB↓、HIF-1α↓、VEGF↓	激活 PI3K/Akt/ Nrf2 通路及抑制 HIF-1α 通路，减轻炎症、改善氧化应激及抑制血管生成 Activation of the PI3K/Akt/Nrf2 pathway and inhibition of the HIF-1α pathway, attenuate inflammation, ameliorate oxidative stress and suppress angiogenesis
/	柚皮[79,80] Naringenin	p-p38↑、p-JNK↑、p-Akt↓、p70S6K↓、TNF-α↓、NO↓、ROS↑、VEGF↓、Nrf2↓、HO-1↑、NQO1↑、Keap1↑	激活 MAPK 及抑制 PI3K/Akt、Nrf2/HO-1/NQO1 通路，减轻炎症及抑制细胞增殖 Activation of MAPK and inhibition of the PI3K/Akt and Nrf2/HO-1/NQO1 pathways, attenuate inflammation and inhibit cell proliferation
/	熊果酸[81,82] Ursolic Acid	VEGF↓、MMP-9↓、p-ERK/ ERK↓、Ki67↓、PCNA↓、CyclinD1↓、MDA↑、ROS↑、SOD↓、p-JAK2↓、p-STAT3↓	抑制 ERK-VEGF/MMP-9、JAK2/STAT3 通路，抗血管生成、抑制细胞增殖、迁移及诱导铁死亡 Inhibition of the ERK-VEGF/MMP-9 and JAK2/STAT3 pathways，exerts anti-angiogenic effects, inhibits cell proliferation and migration, and induces ferroptosis

注：/表示文献中未明确说明，↑表示上调，↓表示下调。

Note. /, not specified in the literature; ↑, upregulated; ↓, downregulated.

4 小结与展望

在中医理论体系中，EMs 可归属于“痛经”“不孕”“癥瘕”等范畴，病机关键在于“血瘀”，临床多因寒凝、气滞、气虚、肾虚或湿热等致瘀，随证立法以活血化瘀为核心治则。近年来实验发现中药干预后在 EMs 模型中表现出阻断疾病进展、缓解疼痛及改善不孕等优势，而不同的信号通路作为连接不同机制之间的媒介形成一个网络体系，对于深入探究治疗机制具有潜在价值，故本文围绕信号通路对目前研究单味中药及复方治疗 EMs 的实验性文章进行归纳，发现中药治疗 EMs 的关键通路包括 NF-κB、PI3K/Akt、MAPK、JAK2/STAT3、TGF-β、HIF-1α、Wnt/β-catenin、Notch、Nrf2，并可通过“多靶点-网络调控”模式协同发挥调节炎症反应、抑制细胞黏附、侵袭和血管生成、调控细胞程序性死亡(包括凋亡、焦亡、自噬、铁死亡等)、调节激素水平、抗纤维化、改善氧化应激等综合治疗作用，从而干预 EMs 的发生发展进程。

然而，归纳发现中药对部分相关信号分子的调控具有双向性，体现了其复杂的作用机制。其一，桂枝茯苓丸干预后，发现 PTEN 及 PI3K/Akt 通路相关因子均表现出下调，而 PTEN 作为 PI3K/Akt 通路的负向调控因子，两者表达的异常提示分子之间的相互联系尚未阐明；且桂枝茯苓丸治疗后抗氧化因子 GSH、GPX4、SAT1 水平上调，说明该方既可抑制 PI3K/Akt 通路的表达亦可发挥上调抗氧化的作用，然另有研究证实大蒜素通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 亦表现出抗氧化作用，故推测 PI3K/Akt 信号通路与氧化应激存在联系，但两者间的具体作用机制有待进一步探究。其二，少腹逐瘀汤作用后 AMPK

的活性表现出截然相反的趋势，虽两者并非同一实验验证所得，然均可通过不同信号通路发挥治疗作用。其三，就中药通过 JNK 信号通路发挥作用而言，多数研究表明中药（如内异止痛汤、活血消异方、灯盏花素等）作用后表现为 JNK 通路受到抑制，而平冲降逆方及柚皮素则表现出诱导 JNK 过表达进而发挥抑制增殖作用，推测其表达差异与机体 EMs 病理状态相关，在多数造模模型中，JNK 通路常处于过度激活状态，因此多数中药作用后表现为下调趋势，相对于肿瘤而言 JNK 适度激活可促进细胞凋亡实现清除癌细胞的目的,故对于同样拥有恶性病变特性的 EMs 来说，当病灶存在恶变时，药物可通过激活 JNK 通路的表达继而清除类似癌细胞的病变细胞以防 EMs 向癌症转变。总而言之，尽管药物调控存在差异性、矛盾性，但均可实现治疗的目的，此现象不仅表现出中药多成分、多通路及多靶点的特点，更与中医“以偏纠偏”——即依据疾病的不同病理状态，通过方向相反的调节，使机体恢复稳态平衡的治疗理念相契合。

此外，中药虽在 EMs 的干预中展现出独特优势，但在实验研究方面仍面临多重挑战。首先，当前实验模型难以完全模拟人类 EMs 的复杂性，且实验模型与临床的转化存在差距；其次，中药复方成分复杂，有效成分难以精准辨识，同种成分在不同剂量或配伍环境下可能呈现出截然不同的生物学效应，而现有研究方法难以动态分析复杂成分与多靶点网络的非线性调控关系；最后，绝大多数现有研究聚焦于某种药物作用于单个或几个信号通路的独立分析，缺乏跨通路交互作用和网络调控的系统性探讨，难以准确反映中药的整体调节特性。未来需加大融合系统生物学、计算药理学与前沿实验技术，深入剖析中药活性成分的时空动态相互作用规律，进一步揭示其对 EMs 关键病理网络的精准调控机制，通过构建“成分簇-靶标群-通路网”的多维互作体系，实现从经验用药到精准治疗的转变，为 EMs 的中医药现代化研究提供新的思路与方法。

参考文献

[1] Steinbuch S C, Lüß A M, Eltrop S, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer: from molecular pathologies to clinical relevance [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8): 4306.

[2] Hung S W, Zhang R, Tan Z, et al. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: a review [J]. Med Res Rev, 2021, 41(4): 2489-2564.

[3] Mariadas H, Chen J H, Chen K H. The molecular and cellular mechanisms of endometriosis: from basic pathophysiology to clinical implications [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(6): 2458.

[4] González-Ramos R, Donnez J, Defrère S, et al. Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis [J]. Mol Hum Reprod, 2007, 13(7): 503-509.

[5] Shen F, Wang Y, Lu Y, et al. Immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa-B as biomarkers for recurrence of ovarian endometriomas [J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(5): 486.e1-486.e10.

[6] Kim H I, Kim K H, Cho S, et al. HMGB-1 increases proinflammatory reaction *via* TLR4 in human granulosa cells of endometriosis [J]. J Clin Med, 2025, 14(21): 7532.

[7] González-Ramos R, Defrère S, Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology [J]. Fertil Steril, 2012, 98(3): 520-528.

[8] Alvarado-Díaz C P, Núñez M T, 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.

[9] Yang Y, Du Y, Ma X, et al. Transcription factor addictions: exploring the potential Achilles' Heel of endometriosis [J]. Sci China Life Sci, 2025, 68(8): 2277-2289.

[10] An M, Fu X, Meng X, et al. PI3K/AKT signaling pathway associates with pyroptosis and inflammation in patients with endometriosis [J]. J Reprod Immunol, 2024, 162: 104213.

[11] Uimari O, Rahmioglu N, Nyholt D R, et al. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis [J]. Hum Reprod, 2017, 32(4): 780-793.

[12] Matsuzaki S, Darcha C. Co-operation between the AKT and ERK signaling pathways may support growth of deep endometriosis in a fibrotic microenvironment *in vitro* [J]. Hum Reprod, 2015, 30(7): 1606-1616.

[13] Eaton J L, Unno K, Caraveo M, et al. Increased AKT or MEK1/2 activity influences progesterone receptor levels and localization in endometriosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): E1871-E1879.

[14] Li G, Lin Y, Zhang Y, et al. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis [J]. Cell Death Discov, 2022, 8: 29.

[15] Song Y, Su R W, Joshi N R, et al. Interleukin-6 (IL-6) activates the NOTCH1 signaling pathway through E-proteins in endometriotic lesions [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): 1316-1326.

[16] 卢建军， 戴晓怡， 李响， 等. 萝卜硫素对子宫内膜异位症模型大鼠在位内膜增殖、血管生成及 JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志， 2021， 37（11）： 1297-1301， 1307.
Lu J J, Dai X Y, Li X, et al. Effect of sulforaphane on eutopic endometrial proliferation, angiogenesis and JAK2/STAT3 signaling pathway in rat model of endometriosis [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(11): 1297-1301, 1307.

[17] 孙瑞英， 崔轶凡， 曹娟， 等. 温经汤加味对 EM 肾虚血瘀型大鼠 JAK2/STAT3 信号通路及其下游因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2021， 27（5）： 41-51.
Sun R Y, Cui Y F, Cao J, et al. Effect of modifide wenjingtang on JAK2/STAT3 signal pathway and downstream factors protein expression in endometriosis rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(5): 41-51.

[18] 范伟森， 张永嘉， 王雅倩， 等. 活血消异方对卵巢型子宫内膜异位症模型大鼠异位组织中 Tfh 细胞及 JAK/STAT 通路的影响

[J]. 中医杂志， 2025， 66（14）： 1473-1480.
Fan W S， Zhang Y J， Wang Y Q， et al. Effects of Huoxue Xiaoyi formula （活血消异方） on tfh cells and the JAK/STAT pathway in ectopic tissues of ovarian endometriosis model rats [J]. J Tradit Chin Med， 2025， 66（14）： 1473-1480.
[19] Shah H, Salleh N, Hamdan M, et al. Molecular mechanisms in endometriosis: linking JAK/STAT pathway, ferroptosis, and microbial dysbiosis [J]. Mol Biol Rep, 2026, 53(1): 387.
[20] Rahman M S, Park Y, Hosseinirad H, et al. The interplay between endometriosis and obesity [J]. Trends Endocrinol Metab, 2025, 36(12): 1140-1153.
[21] Ahn J H, Choi Y S, Choi J H. Leptin promotes human endometriotic cell migration and invasion by up-regulating MMP-2 through the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Mol Hum Reprod, 2015, 21(10): 792-802.
[22] 田滢舟， 陈思达， 梁雪芳， 等. 莪术醇通过上调 miR-214 抑制 TGF-β 诱导的 RL-95 细胞生长及纤维化相关蛋白表达 [J]. 中国病理生理杂志， 2021， 37（2）： 328-333.
Tian Y Z, Chen S D, Liang X F, et al. Curcumol inhibits TGF-β-induced RL-95 cell growth and fibrosis-related protein expression by up-regulating miR-214 [J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(2): 328-333.
[23] Lin X, Dai Y, Xu W, et al. Hypoxia promotes ectopic adhesion ability of endometrial stromal cells *via* TGF-β1/smad signaling in endometriosis [J]. Endocrinology, 2018, 159(4): 1630-1641.
[24] Xiong Y, Liu Y, Xiong W, et al. Hypoxia-inducible factor 1α-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells may contribute to the development of endometriosis [J]. Hum Reprod, 2016, 31(6): 1327-1338.
[25] Liu H, Zhang Z, Xiong W, et al. Hypoxia-inducible factor-1α promotes endometrial stromal cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis [J]. Reproduction, 2017, 153(6): 809-820.
[26] Ruan J, Tian Q, Li S, et al. The IL-33-ST2 axis plays a vital role in endometriosis *via* promoting epithelial-mesenchymal transition by phosphorylating β-catenin [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 318.
[27] 周艳茹， 蒋军， 蒋学禄. 复方大血藤灌肠剂对子宫内膜异位大鼠 Wnt/β-catenin 信号通路的影响 [J]. 内蒙古中医药， 2016， 35（7）： 104-105.
Zhou Y R, Jiang J, Jiang X L. The effect of compound Sargentgloryvine stem enemas on Wnt/β-catenin of signaling pathway in endometriosis rats [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2016, 35(7): 104-105.
[28] 周华， 齐聪， 杨碧蓉， 等. 补肾活血中药体外诱导子宫内膜干细胞凋亡和抑制 Wnt 信号通路激活的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志， 2016， 43（6）： 1296-1298.
Zhou H, Qi C, Yang B R, et al. Kidney-invigorating and blood circulation-promoting traditional Chinese medicine *in vitro* inducing endometrial stem cells apoptosis and inhibiting activation of Wnt signaling pathways [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2016, 43(6): 1296-1298.
[29] Huang J, Shi W, Liao Z, et al. N6-methyladenosine regulated FZD7 inhibits ferroptosis in endometriosis *via* β-catenin/SLC7A11 pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2026, 243: 54-66.
[30] González-Foruria I, Santulli P, Chouzenoux S, et al. Dysregulation of the ADAM17/Notch signalling pathways in endometriosis: from oxidative stress to fibrosis [J]. Mol Hum Reprod, 2017, 23(7): 488-499.
[31] Zhang M, Shi Z, Peng X, et al. NLRP3 inflammasome-mediated Pyroptosis induce Notch signal activation in endometriosis angiogenesis [J]. Mol Cell Endocrinol, 2023, 574: 111952.
[32] Li N, Zhang L, Li Q, et al. Notch activity mediates oestrogen-induced stromal cell invasion in endometriosis [J]. Reproduction, 2018, 157(4): 371-381.
[33] Xu Q X, Madhavan M, Wei S W, et al. Aberrant activation of Notch1 signaling in the mouse uterine epithelium promotes hyper-proliferation by increasing estrogen sensitivity [J]. FASEB J, 2023, 37(7): e22983.
[34] Liu Z, Wei J, Sun H, et al. Plumbagin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating PI3K/AKT/mTOR and Keap1-Nrf2/HO-1 signalling pathways [J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(13): e18386.
[35] Jiang S, Li H, Zhang L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics. Nucleic Acids Res. 2025;53(D1):D1670-D1676. doi:10.1093/nar/gkae973
[36] 陈元欢， 岳斌， 褚翠君，等. 基于 CaMKKβ/AMPK/HIF-1α 信号通路介导的线粒体自噬探讨加味少腹逐瘀汤拮抗子宫内膜异位症血管生成的机制[J]. 中国中药杂志，2026，1-14.
CHENG Y H, YUE B, CHU C J, et al. Mechanism of modified Shaofu Zhuyu Decoction in antagonizing endometriosis angiogenesis based on mitophagy mediated by CaMKKβ/AMPK/HIF-1α signaling pathway [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2026, 1-14.
[37] 李冰冰， 李文哲， 陈相颖， 等. 基于 AMPK/TGF-β1/Smads 通路探究少腹逐瘀汤含药血清对 12Z 细胞纤维化的影响 [J]. 药物评价研究， 2025， 48（12）： 3447-3457.
Li B B, Li W Z, Chen X Y, et al. Effect of serum of Shaofu Zhuyu Decoction on fibrosis of 12Z cells based on AMPK/TGF-β1/Smads signaling pathway [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(12): 3447-3457.
[38] 杨亚玲， 王婉润， 张作良， 等. 基于 EGFR/PI3K/Akt 信号通路探讨加味少腹逐瘀汤治疗子宫内膜异位症的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2025， 31（4）： 29-38.
Yang Y L, Wang W R, Zhang Z L, et al. Mechanism of modified Shaofu Zhuyutang in treatment of endometriosis based on EGFR/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(4): 29-38.
[39] 杨亚玲， 王婉润， 张作良， 等. 加味少腹逐瘀汤调控 EGFR/PI3K/AKT 信号通路诱导子宫内膜细胞自噬的作用机制 [J]. 北京中医药大学学报， 2024， 47（9）： 1191-1202.
Yang Y L, Wang W R, Zhang Z L, et al. The mechanism of modified Shaofu Zhuyu Decoction regulating the EGFR/PI3K/AKT signaling pathway to induce autophagy in endometrial cells [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(9): 1191-1202.
[40] 林祥羽， 武权生， 岳斌， 等. 基于 Wnt3a/β-catenin/TCF_4/GPX4 信号通路探讨加味少腹逐瘀汤介导子宫内膜异位症大鼠异位子宫内膜组织铁死亡的机制研究 [J]. 北京中医药大学学报， 2025， 48（12）： 1650-1662.
Lin X Y, Wu Q S, Yue B, et al. Modified Shaofu Zhuyu Tang, based on the Wnt3a/β-catenin/TCF_4/GPX4 signaling pathway, mediates iron death in ectopic endometrial tissues of rats with endometriosis [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2025, 48(12): 1650-1662.
[41] 张作良， 林祥羽， 王婉润， 等. 基于 MDM4/p53/GPX4 信号通路探讨加味少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症大鼠异位子宫内膜组织铁死亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2025， 31（4）： 39-47.
Zhang Z L, Lin X Y, Wang W R, et al. Effect of modified Shaofu Zhuyutang on ferroptosis in ectopic endometrial tissues of rats with endometriosis based on MDM4/p53/GPX4 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(4): 39-47.

[42] 张翼， 吴璐璐， 贺冰， 等. 基于生物信息学和实验验证探讨温经汤通过 PI3K/Akt/mTOR 通路对子宫内膜异位症自噬的影响 [J]. 中国中医药信息杂志， 2025， 32（1）： 60-68.
Zhang Y, Wu L L, He B, et al. Exploration on the effects of Wenjing decoction on autophagy in endometriosis through PI3K/Akt/mTOR pathway based on bioinformatics and experimental verification [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2025, 32(1): 60-68.
[43] 阮媛媛， 许赛， 汤江月，等. 基于 TLR4/NF-κB 信号通路探讨罗氏内异方治疗 EMs 的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，1-17.
RUAN Y Y, XU S, TANG J Y, et al. Exploring the Molecular Mechanism Underlying the Therapeutic Effect of Luoshi Neiyi Formula on Endometriosis through the TLR4/NF-κB Signaling Pathway [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 1-17.
[44] Wu L, Lan D, Sun B, et al. Luoshi Neiyi Prescription inhibits estradiol synthesis and inflammation in endometriosis through the HIF1A/EZH2/SF-1 pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335: 118659.
[45] 祝燕莉， 胡晓华， 王冰玉， 等. 内异方抑制信号通路改善子宫内膜异位症大鼠缺氧及炎性微环境 [J]. 世界科学技术-中医药现代化， 2020， 22（2）： 385-391.
Zhu Y L, Hu X H, Wang B Y, et al. Neiyi decoction improves hypoxia and inflammatory microenvironment *via* suppressing macrophage NF-κB and HIF-1αSignal pathway in endometriosis rats [J]. Mod Tradit Chin Med Materia Med World Sci Technol, 2020, 22(2): 385-391.
[46] 张亚萍， 李卫红， 李婧， 等. 蠲痛饮对子宫内膜异位症大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志，2019， 25（16）： 24-30.
Zhang Y P, Li W H, Li J, et al. Effect of Juantong decoction on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway proteins in rats with endometriosis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(16): 24-30.
[47] 李卫红， 尹姝珂， 刘妍， 等. 蠲痛饮对子宫内膜异位症间质细胞 TLR4/NF-κB 通路的影响 [J]. 时珍国医国药， 2025， 36（16）： 3024-3031.
Li W H, Yin S K, Liu Y, et al. Effect of tantong drink on TLR4/NF-κB pathway in interstitial cells of endometriosis [J]. J Li Shizhen Tradit Chin Med, 2025, 36(16): 3024-3031.
[48] 王爽， 袁媛， 易迎春， 等. 基于网络药理学探讨桂枝茯苓丸调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路治疗子宫内膜异位症的作用机制 [J]. 药物评价研究， 2025， 48（12）： 3583-3594.
Wang S, Yuan Y, Yi Y C, et al. Exploring mechanism of Guizhi Fuling Pills in regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway for treating endometriosis *via* network pharmacology [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(12): 3583-3594.
[49] 毕秋英， 任少辉， 赵贝贝， 等. 基于 EGFR/PI3K/AKT 信号通路探讨桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症的可能机制 [J]. 中药材， 2025， 48（7）： 1831-1834.
Bi Q Y, Ren S H, Zhao B B, et al. Based on EGFR/PI3K/AKT signaling pathway, the possible mechanism of Guizhi Fuling Capsule in treating endometriosis was discussed [J]. J Chin Med Mater, 2025, 48(7): 1831-1834.
[50] 唐俐， 张翼， 吴璐璐， 等. HIF-1α/HO-1 信号通路介导的桂枝茯苓丸抑制子宫内膜异位症铁死亡的分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2025， 31（16）： 1-11.
Tang L, Zhang Y, Wu L L, et al. Molecular mechanism mediated by HIF-1α/HO-1 signaling pathway of Guizhi fulingwan in suppressing ferroptosis in endometriosis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(16): 1-11.
[51] 齐嘉泽， 杨新宇， 张丽美， 等. 补肾温阳化瘀方调节 Notch1/Twist1 介导的上皮-间质转化治疗子宫内膜异位症的机制研究 [J]. 中国比较医学杂志， 2026， 36（1）： 1-11.
Qi J Z, Yang X Y, Zhang L M, et al. Mechanism of Bushen Wenyang Huayu formula in regulating Notch1/Twist1 mediated epithelial-mesenchymal transition in the treatment of endometriosis [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(1): 1-11.
[52] 孟鑫， 李颖， 张宇， 等. 补肾温阳化瘀方对肾阳虚血瘀型子宫内膜异位症 FoxO1 介导的细胞自噬水平的影响 [J]. 中国实验动物学报， 2021， 29（4）： 417-427.
Meng X, Li Y, Zhang Y, et al. Effect of Bushen Wenyang Huayu Recipe on FoxO1-mediated autophagy in endometriosis associated with“kidney Yang deficiency”and“blood stasis” [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2021, 29(4): 417-427.
[53] 刘慧敏， 孟鑫， 马艺鸣，等. 补肾温阳化瘀方靶向 PI3K/AKT 介导的炎症反应治疗 EMS 的机制[J]. 辽宁中医杂志，2026，1-18.
LIU H M, MENG X, MA Y M, et al. Bushen Wenyang Huayu Recipe Targets the Mechanism of PI3K/AKT-Mediated Inflammatory Response in the Treatment of EMS [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2026, 1-18.
[54] 张永嘉， 时光， 刘永， 等. 活血消异方影响过氧化氢诱导的氧化应激卵巢颗粒细胞自噬的机制研究 [J]. 世界中西医结合杂志， 2022， 17（3）： 503-508.
Zhang Y J, Shi G, Liu Y, et al. Mechanism of Huoxue Xiaoyi prescription in regulating autophagy of ovarian granulosa cells exposed to hydrogen peroxide-induced oxidative stress [J]. World J Integr Tradit West Med, 2022, 17(3): 503-508.
[55] 李田田， 孙伟伟， 赵瑞华， 等. 活血消异方对子宫内膜异位症盆腔粘连大鼠 TGF-β/Smads 信号通路相关因子的影响 [J]. 中国中西医结合杂志， 2018， 38（6）： 712-716.
Li T T, Sun W W, Zhao R H, et al. Effect of Huoxue Xiaoyi recipe on TGF-β/smads signaling pathway of pelvic adhesions of endometriosis rats [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2018, 38(6): 712-716.
[56] 杨新春. 路志正妇科经验传承及加减活血消异方治疗子宫内膜异位症机制研究 [D]. 北京： 中国中医科学院， 2024.
YANG X C. The Inheritance of Gynecological Experience of Lu Zhizheng and the Mechanism of Treating Endometriosis with Modified Huoxue Xiaoyi Decoction [D]. Beijing:China Academy of Chinese Medical Sciences, 2024.
[57] 马腾云. 益胃汤及其活性成分梓醇和欧前胡素改善子宫内膜异位症的作用机制研究 [D]. 成都： 成都中医药大学， 2021.
MA T Y. Study on the mechanism of Yi Wei Decoction and its active components Catalpol and Imperatorin in improving endometriosis [D]. Chengdu :Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
[58] 肖盛敏. 基于 PI3K/Akt/NF-κB 通路探讨益胃汤调节异位内膜病灶铁死亡治疗 EMs 的作用机制 [D]; 成都： 成都中医药大学，2024.
XIAO S M. Study on the mechanism of Yi Wei Tang in regulating ferroptosis of ectopic endometrial foci in the treatment of EMs rats based on PI3K/Akt/NF-κB [D]. Chengdu :Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
[59] 付文君， 魏江平， 任香怡， 等. 益胃汤对 EMs 模型大鼠异位子宫内膜 Notch1、Delta1 和 Jagged1 表达的影响 [J]. 中成药，2016， 38（6）： 1372-1375.
Fu W J, Wei J P, Ren X Y, et al. Effect of Yiwei decoction on the expression of Notch1, Delta1 and Jagged1 in ectopic endometrium of EMs

model rats [J]. Chin Tradit Pat Med, 2016, 38(6): 1372-1375.
[60] 谷栩萌. 基于 PDGFR/JAK2/STAT3 通路探讨痛愈舒颗粒对寒凝血瘀型 EMs 大鼠在位内膜的调控机制 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
GU X M. Investigating the Regulatory Mechanism of Tongyushu Granules on the Eutopic Endometrium in Rats with Endometriosis of Cold-Coagulation and Blood-Stasis Type via the PDGFR/JAK2/STAT3 Pathway [D]. Harbin:Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2018.
[61] 曾杰, 康林, 王翔. 痛愈舒颗粒对子宫内膜异位症大鼠卵细胞质量及对 Nrf2/ARE 通路的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19（12）: 1270-1275.
Zeng J, Kang L, Wang X. Effect of Tongyushu granule on oocyte quality and Nrf2/ARE pathway in rats with EMS [J]. J Clin Exp Med, 2020, 19(12): 1270-1275.
[62] 刘一鸣, 刘志宏, 连方. 基于 NCOA4/NF-κB 信号通路介导的铁自噬探讨祛瘀解毒方对子宫内膜异位症模型大鼠子宫异位组织的影响 [J]. 中医杂志, 2024, 65（6）: 627-635.
Liu Y M, Liu Z H, Lian F. Exploring the effects of Quyu Jiedu formula（祛瘀解毒方）on the ectopic tissues of the rat uterus in an endometriosis model based on iron autophagy mediated by the NCOA4/NF-κB signalling pathway [J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65（6）: 627-635.
[63] Wang R, Tian X, Liu P, et al. Exploring the mechanism of Zishen Quyu Jiedu formula in treating endometriosis based on network pharmacology and experimental verification [J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1667486.
[64] Zhang C, Zhang Y, Pan H, et al. Combination of ferulic acid, ligustrazine and tetrahydropalmatine attenuates epithelial-mesenchymal transformation *via* Wnt/β-catenin pathway in endometriosis [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(10): 2449-2460.
[65] Dai X S, Wei Q H, Guo X, et al. Ferulic acid, ligustrazine, and tetrahydropalmatine display the anti-proliferative effect in endometriosis through regulating Notch pathway [J]. Life Sci, 2023, 328: 121921.
[66] Liang R N, Li P S, Zou Y, et al. Ping-Chong-Jiang-Ni formula induces apoptosis and inhibits proliferation of human ectopic endometrial stromal cells in endometriosis *via* the activation of JNK signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 6489427.
[67] 喻星星, 谢芳, 金晶, 等. 基于网络药理学和实验验证的平冲降逆方治疗子宫内膜异位症的作用机制探讨 [J]. 时珍国医国药, 2026, 37（6）: 1034-1044.
Yu X X, Xie F, Jin J, et al. Exploring the mechanism of Pingchong Jiangni Formula in treating endometriosis: an integrated study based on network pharmacology and experimental validation [J]. J Li Shizhen Tradit Chin Med, 2026, 37(6): 1034-1044.
[68] Chowdhury I, Banerjee S, Driss A, et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF-κB signaling pathway [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 6298-6312.
[69] Zong C, Xu J, Jiang Q, et al. Curcumin modulates the function of SPP1+ macrophages *via* NF-κB signaling to alleviate endometriosis [J]. Int Immunopharmacol, 2026, 180: 116644.
[70] 秦翠梅, 刘心怡, 丁晓兰, 等. 姜黄素对子宫内膜异位症模型大鼠的影响及机制 [J]. 中国药房, 2024, 35（22）: 2744-2749.
Qin C M, Liu X Y, Ding X L, et al. Impact and mechanism of curcumin on endometriosis model rats [J]. China Pharm, 2024, 35(22): 2744-2749.
[71] 曹立花, 李丽娟, 胡晓丹, 等. 姜黄素对子宫内膜异位症大鼠 PI3K/AKT/GSK-3β 通路及肥大细胞活化的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37（4）: 480-485.
Cao L H, Li L J, Hu X D, et al. Effects of curcumin on PI3K/AKT/GSK-3β pathway and mast cell activation in endometriosis rats [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(4): 480-485.
[72] 唐艳, 张莉, 刘海红. 川芎嗪抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路减轻子宫内膜异位症大鼠炎症反应 [J]. 免疫学杂志, 2023, 39（6）: 469-477.
Tang Y, Zhang L, Liu H H. Ligustrazine mitigates inflammatory response in endometriosis rats by inhibiting TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway [J]. Immunol J, 2023, 39(6): 469-477.
[73] Xu K, Zhang M, Zou X, et al. Tetramethylpyrazine confers protection against oxidative stress and NLRP3-dependent pyroptosis in rats with endometriosis [J]. Organogenesis, 2025, 21(1): 2460261.
[74] Kabil S L, Rashed H E, Mohamed N M, et al. Parthenolide repressed endometriosis induced surgically in rats: Role of PTEN/PI3Kinase/AKT/GSK-3β/β-catenin signaling in inhibition of epithelial mesenchymal transition [J]. Life Sci, 2023, 331: 122037.
[75] 王亚丽, 翟晓艳, 李娜, 等. 小白菊内酯及其衍生物 MCL 对子宫内膜异位症通过 NF-κB 信号通路调控异位子宫内膜间质细胞雌激素合成相关酶的机制研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25（12）: 1464-1468, 1472.
Wang Y L, Zhai X Y, Li N, et al. Mechanism of parthenolide and its derivative MCL in regulating estrogen synthesis-related enzymes in ectopic endometrial stromal cells through the NF-κB signaling pathway for endometriosis [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2025, 25(12): 1464-1468, 1472.
[76] 姬白嫣, 魏娟. 灯盏花素注射液通过调控 p38MAPK 信号通路减轻大鼠子宫内膜异位症的机制研究 [J]. 中南药学, 2023, 21（12）: 3167-3173.
Ji B Y, Wei J. Mechanism of Breviscapine injection alleviating endometriosis in rats by regulating p38MAPK signaling pathways [J]. Cent South Pharm, 2023, 21(12): 3167-3173.
[77] 苏宏领, 朱晴, 唐婷. 基于 HIF-1α/VEGF 通路探讨灯盏花素对子宫内膜异位症大鼠的作用和机制 [J]. 中药材, 2025, 48（9）: 2332-2338.
Su H L, Zhu Q, Tang T. Study on the effect and mechanism of breviscapine on endometriosis rats based on the HIF-1α/VEGF pathway [J]. J Chin Med Mater, 2025, 48(9): 2332-2338.
[78] 董秀娟, 曹若愚, 于洪基, 等. 大蒜素对子宫内膜异位症大鼠异位病灶及缺氧诱导因子-1α 表达的影响 [J]. 陕西中医, 2022, 43（4）: 432-436.
Dong X J, Cao R Y, Yu H J, et al. Effects of Allicin on the ectopic lesions and the expression of HIF-1αin rats with endometriosis [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2022, 43(4): 432-436.
[79] 董秀娟, 曹若愚, 于洪基, 等. 大蒜素调控 PI3K/Akt/Nrf2 通路对大鼠子宫内膜异位症的影响 [J]. 河北医学, 2022, 28（4）: 572-577.
Dong X J, Cao R Y, Yu H J, et al. Effect of allicin modulation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway on endometriosis in rats [J]. Hebei Med, 2022, 28(4): 572-577.

[80] Kapoor R, Sirohi V K, Gupta K, et al. Naringenin ameliorates progression of endometriosis by modulating Nrf2/Keap1/HO1 axis and inducing apoptosis in rats [J]. J Nutr Biochem, 2019, 70: 215-226.
[81] Park S, Lim W, Bazer F W, et al. Naringenin induces mitochondria-mediated apoptosis and endoplasmic reticulum stress by regulating MAPK and AKT signal transduction pathways in endometriosis cells [J]. MHR Basic Sci Reprod Med, 2017, 23(12): 842-854.
[82] 王聪， 门贵香， 邵帅， 等. 熊果酸通过 JAK2/STAT3 信号通路对子宫内膜基质细胞铁死亡的影响 [J]. 中华内分泌外科杂志（中英文）， 2023， 17（3）： 317-322.
Wang C, Men G X, Shao S, et al. Effects of ursolic acid on iron death in endometrial stromal cells *via* JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Chin J Endocr Surg, 2023, 17(3): 317-322.
[83] 戴晓晓， 陈秀秀. 熊果酸对子宫内膜异位症模型大鼠内膜血管生成及 ERK-VEGF/MMP-9 通路的影响 [J]. 中国药师， 2019（12）： 2157-2162.
Dai X X, Chen X X. Effects of ursolic acid on endometrial angiogenesis and ERK-VEGF/MMP-9 pathway in rats with endometriosis [J]. China Pharm, 2019(12): 2157-2162.