

· 论著 ·

基于网络药理学探讨活血化瘀药治疗子宫内膜异位症的作用机制

丁杰,倪喆鑫,程雯,俞超芹(海军军医大学中医系,上海200433)

[摘要] 目的 利用网络药理学探究活血化瘀药治疗子宫内膜异位症(endometriosis, EM)的可能作用机制。方法 以桃仁、红花、泽兰、丹参、益母草、川牛膝、王不留行等七味临床常用活血化瘀药为研究主体。利用中药化学成分数据库TCMSP平台,检索获取七味活血化瘀药有效活性成分,通过Targets information软件获得有效成分对应靶点。使用GeneCards数据库收集EM相关靶基因,利用韦恩图工具得到活血化瘀药有效成分治疗EM的靶基因。应用Cytoscape 3.6.0软件构建活性成分—作用靶点—疾病网络。应用KEGG数据库分析获得靶点基因富集的信号通路。结果 七味活血化瘀药共筛选出94种活性成分,119个作用靶标。其中槲皮素、木犀草素、山柰酚等为关键活性成分,PTGS2、PTGS1、NCOA2、NCOA1等为关键靶点。七味中药共有20条EM相关KGEE通路,涉及性激素、炎症、细胞凋亡以及血管生成等各个方面,其中PI3K-Akt、IL-17、TNF- α 等炎症相关通路为主要通路。结论 活血化瘀药治疗EM具有多成分、多靶点、多通路的特点,针对EM的疼痛、炎症以及月经紊乱状态均有治疗作用。

[关键词] 活血化瘀药;子宫内膜异位症;网络药理学

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)06-0516-07

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202006002

A network pharmacology approach to explore mechanisms of activating blood circulation and removing blood stasis herbs in the treatment of endometriosis

DING Jie, NI Zhixin, CHEN Wen, YU Chaoqin (Department of Traditional Chinese Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the possible mechanism of activating blood circulation and removing blood stasis herbs in the treatment of endometriosis (EM) with network pharmacology approach. **Methods** Seven kinds of commonly used activating blood circulation and removing blood stasis herbs, such as: peach kernel, safflower, zeilan, salvia miltiorrhiza, leonuri, radix cyathulae, and wang buliuxing were selected as the research subjects. TCMSP platform, a database of traditional Chinese medicine chemical ingredients, was used to retrieve the effective ingredients of 7 herbs. The targets of the effective ingredients were obtained through the Targets information software. GeneCards database was used to collect EM related target genes. Venn diagram tool was used to obtain the target genes of active ingredients of activating blood circulation and removing blood stasis herbs. Cytoscape 3.6.0 software was used to construct the active ingredient-target-disease network. KEGG database was used to analyze the signal pathways of target gene enrichment. **Results** A total of 94 active ingredients and 119 targets of 7 herbs were screened. Quercetin, luteolin and kaempferol were the key active components. PTGS2, PTGS1, NCOA2 and NCOA1 were the key targets. The 7 herbs have 20 related KGEE pathways, involving sex hormones, inflammation, apoptosis and angiogenesis. PI3K-Akt signaling pathway, IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway were the main pathways. **Conclusion** The treatment of EM with activating blood circulation and removing blood stasis herbs has the characteristics of multiple components, multiple targets and multiple pathways, which can relieve the pain, inflammation and menstrual disorders symptoms of EM.

[Key words] activating blood circulation and removing blood stasis herbs; endometriosis; network pharmacology

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是临床上

[基金项目] 国家自然科学基金(81774352; 81573755; 81703874; 81603646; 81503604);上海市妇幼保健中医专项建设项目,上海市科委中医引导项目(19401930200)

[作者简介] 丁杰,硕士研究生,研究方向:中西医结合妇科学临床与研究,Email: dingjie1696@163.com

[通信作者] 俞超芹,教授,研究方向:中西医结合妇科学临床与研究,Email: chqyu81@163.com

最为常见的慢性妇科疾病之一,以慢性盆腔疼痛、月经紊乱和不孕为主要的临床表现。EM本质是血瘀证,临床治疗时以活血化瘀为主,常用的药物有桃仁、红花、泽兰、丹参、益母草、川牛膝、王不留行等,能够有效缓解患者痛经、非经期盆腔痛等症状^[1]。

目前活血化瘀类中药对EM治疗的具体机制不是很清晰,其针对的靶点也不是很明了。网络药

理学将生物网络作为研究对象,探究药物、靶点、疾病之间的联系,系统完整地研究药物的机制,可展现出药物对于多个靶点、多个通路不同影响。因为和中医整体观念天然契合,网络药理学现已广泛应用于中药研究中^[2-3]。在本研究中,笔者采用网络药理学的方法探究活血化瘀类中药治疗EM的作用机制,构建“化合物-靶标-通路-疾病”网络,并初步探析何种活血化瘀药在EM治疗中更具优势,为临床用药以及进一步实验研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 活血化瘀类中药确认

根据卫生部“十一五”规划教材《中药学》分类,确认桃仁、红花、泽兰、丹参、益母草、川牛膝、王不留行七味活血化瘀药为本次主要研究对象。

1.2 中药有效成分以及相关靶点的获取

利用中药化学成分数据库 TCMSP 平台(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>),检索七味中药所含活性成分。依据数据库指南要求,将口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 以及类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 作为筛选条件,对活性成分进行筛选^[4]。OB 值是评价药物能否发挥药效的重要药动学参数,DL 值是指化合物与所有已知药物之间的相似程度。上述 2 个参数是评价中药化学成分吸收、分布、代谢、排泄的关键参数。获得符合 OB、DL 参数有效活性成分后,利用 TCMSP 数据库查询各有效活性成分对应相关靶点。利用 Venn 图工具(<https://bioinfo.cnpc.ac.cn/tools/venny/>)对药物化学成分以及相关靶点进行共同点分析,寻找活血化瘀类中药共有成分和作用靶点。

1.3 EM 相关靶点基因确认

利用美国国立生物技术信息中心 Gene 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)将所获靶点信息转换成基因名称。查询 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库,获得与 EM 相关基因靶点。最后将每种中药的作用靶点对应的 Gene Symbol 与 EM 基因进行比对,获得每种中药可能影响 EM 的相关基因,利用 Cytoscape 3.6.0 软件构建化合物-靶点网络^[5]。

1.4 构建蛋白互作网络

为进一步研究靶点之间的相互关系,将活血化瘀类中药共同靶点上传至线上软件 STRING(<http://string-db.org>),构建蛋白互作网络。物种选择为 Homosapiens, minimum required interaction score 调整为 highest confidence,隐藏网络图中游离节点,

获取 PPI 网络。

1.5 KGEE 通路分析

利用 KEGG 数据库(<https://www.kegg.jp/>)查询每种中药针对 EM 的相关基因,获得相关 KEGG 通路信息。筛选各中药 KEGG 通路中相关基因富集情况,并利用 Prism 8.0 软件绘制通路靶点富集热图。

2 结果

2.1 活血化瘀类中药有效成分及对应靶点的获取

按照要求从 TCMSP 数据库中筛选出各中药有效成分,删除重复项,共有 94 种有效成分(supplementary materials table S1)。其中丹参有效活性成分达到 65 个,而泽兰有效活性成分只有 2 个。未能发现七味活血化瘀药共同有效成分,但 β -谷固醇为川牛膝、红花、桃仁、泽兰所共有,槲皮素为川牛膝、红花、王不留行、益母草所共有,是涉及活血化瘀类中药最多的 2 种有效成分(supplementary materials table S2)。与此同时,我们找到了七味中药所共有的 19 个作用靶点(表 1),包括孕酮受体(progesterone receptor)、前列腺素 G/H 合成酶 1(prostaglandin G/H synthase 1)、前列

表 1 七种活血化瘀类中药共有的 19 个靶点

序号	蛋白名称	基因名称靶点标识码
1	钠通道蛋白5型亚基	SCN5A TAR00070
2	前列腺素G/H合成酶1	PTGS1 TAR00006
3	Beta-2型肾上腺素受体	ADRB2 TAR00261
4	毒蕈碱型乙酰胆碱受体M3	CHRM3 TAR00016
5	孕酮受体	PGR TAR00209
6	半胱天冬酶3	CASP3 TAR04087
7	热休克蛋白HSP 90	HSP90 TAR00444
8	钾电压门控通道亚家族H成员2	KCNH2 TAR00037
9	凋亡调节剂Bcl-2	BCL2 TAR00086
10	PKA催化亚基C-alpha	PRKACA TAR00699
11	半胱天冬酶9	CASP9 TAR04090
12	γ -氨基丁酸受体亚基 α -1	GABRA1 TAR00309
13	毒蕈碱型乙酰胆碱受体M1	CHRM1 TAR00038
14	前列腺素G/H合成酶2	PTGS2 TAR00094
15	转录因子AP-1	JUN,FOS TAR00414
16	磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸3-激酶催化亚基, γ 亚型	PIK3CG TAR00491
17	毒蕈碱型乙酰胆碱受体M2	CHRM2 TAR00210
18	核受体共激活剂2	NCOA2 TAR03276
19	维甲酸受体RXR-alpha	RARA TAR00158

腺素 G/H 合成酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2)、凋亡调节剂 Bcl-2 (apoptosis regulator Bcl-2)、核受体共激活剂 (nuclear receptor coactivator 2) 等。

2.2 EM 相关靶点确认

利用人类基因数据库查找 EM 作用靶点, 与七味中药有效成分对应靶点进行比对, 发现红花所含相关靶点数量最多, 达到 103 个; 而桃仁、泽兰所含相关靶点数量最少, 为 14 个 (图 1A); 王不留行所含相关靶点占有效成分作用靶点比例最高, 为 54.7%; 而桃仁最低, 为 29.8% (图 1B)。经过去重处理后, 七味中药所含 EM 相关靶点共 119 个 (supplementary materials table S3)。利用 Cytoscape3.6.0 软件进行成分-靶点网络分析, 获得图 2, 其中共计 216 个节点, 其中黄色节点为活血化瘀药有效活性成分, 而蓝色节点代表 EM 相关靶点。利用软件自带分析功能, 对于网络各节点度值进行分析, 网络中某些节点度值较高, 提示该节点为网络中的关键节点 (supplementary materials table S4)。在各中药所含有效成分中, 槲皮素展现出极高的连接度 (度值=87), 远超其他有效成分, 而其余较高连接度值依次是木犀草素 (度值=43)、山柰酚 (度值=33)、

黄芩素 (度值=23)、丹参酮 A (度值=20)、花生四烯酸 (度值=20)、 β -谷固醇 (度值=18)。中药是一个多有效成分的复杂系统, 一个有效成分可作用于多个靶点, 协同作用于某种疾病的治疗。而在靶点的分析中, 较高连接度的靶点可能在 EM 的治疗作用中起着重要的作用。前列腺素 G/H 合成酶 2 (PTGS2, 度值=82)、前列腺素 G/H 合成酶 1 (PTGS1, 度值=39) 两者拥有最高的度值, 是临床上炎性疾病治疗的主要靶点; 核受体辅活化子 2 (NCOA2, 度值=35)、核受体辅活化子 1 (NCOA1, 度值=34) 紧跟其后, 同样在各炎症通路中作用显著; 凝血酶 (度值=31) 是临床上治疗出血的重要靶点, 直接作用于血液凝固过程的最后一环; Mu-type 阿片受体 (OPRM1, 度值=30) 则涉及到中枢镇痛功能。上述靶点均和 EM 症状及病机之间有着密切的关系。

2.3 PPI 网络的构建与分析

利用 STRING 软件构建靶点 PPI 网络, 图中包含 119 个节点, 505 条边, 所有节点平均度值为 8.49, 具体见图 3。根据“度值>均值”筛选出 PPI 网络中关键节点 56 个 (supplementary materials table S6), 前 9 位关键节点, 平均度值为 88, 见表 2, 与 PPI 网络 74% 节点存在相互作用关系, 提示它们在网络调控中起着关键作用, 可能是活血化瘀药物治疗 EM 的关键所在。

2.4 KEGG 通路分析

利用 KEGG 数据库查询每种中药针对 EM 的相关基因, 获得相关 KEGG 通路信息。整理各中药 KEGG 通路相关基因富集情况, 发现七味中药共有信号通路 44 条 (supplementary materials table S5), 筛选出与 EM 密切相关的 19 条通路 (表 3)。从表 3 中, 不难发现, 19 条通路涉及性激素、炎症、细胞凋亡以及血管生成等各个方面, 其中炎症相关通路达到 7 条, 为所有通路中最多。利用 Prism 8.0 软件绘制通路靶点富集热图, 根据图 4 可知, 在系列通路中, 泽兰与桃仁作用均弱于其他五味中药。而在 PI3K-Akt、IL-17、TNF 三条信号通路中, 多味中药靶点存在高度富集, 红花在 PI3K-Akt 信号通路中显著富集, 远超该药其他通路, 值得注意。

3 讨论

本研究采用网络药理学研究方法, 从 TCMS 数据库中提取出了 94 个符合标准的成分, 通过 VENE 图去重以及分析网络图的拓扑特性后, 发现槲皮素为四味活血化瘀药所共有, 与 83 种 EM 相关靶点存在关联。现代研究表明, 槲皮素具

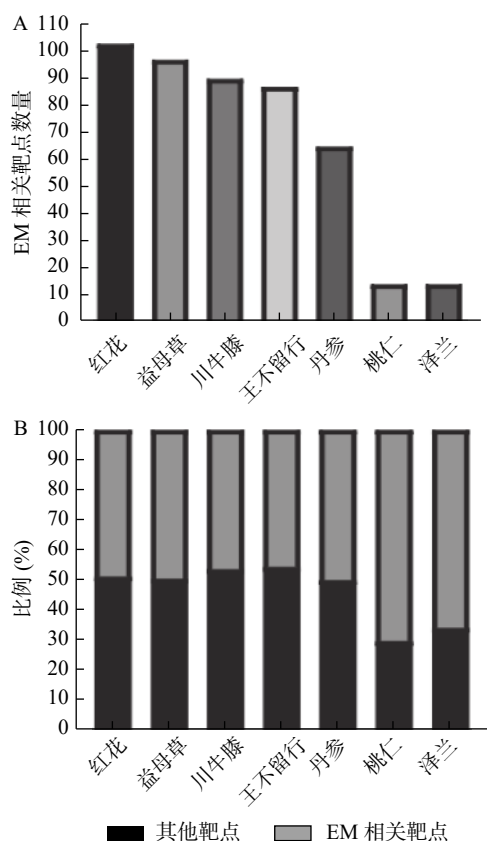


图 1 七味活血化瘀中药 EM 相关靶点数量及所占比例

A. 基于 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 标准, 各中药 EM 相关靶点个数;
B. 基于 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 标准, 各中药 EM 相关靶点的比例

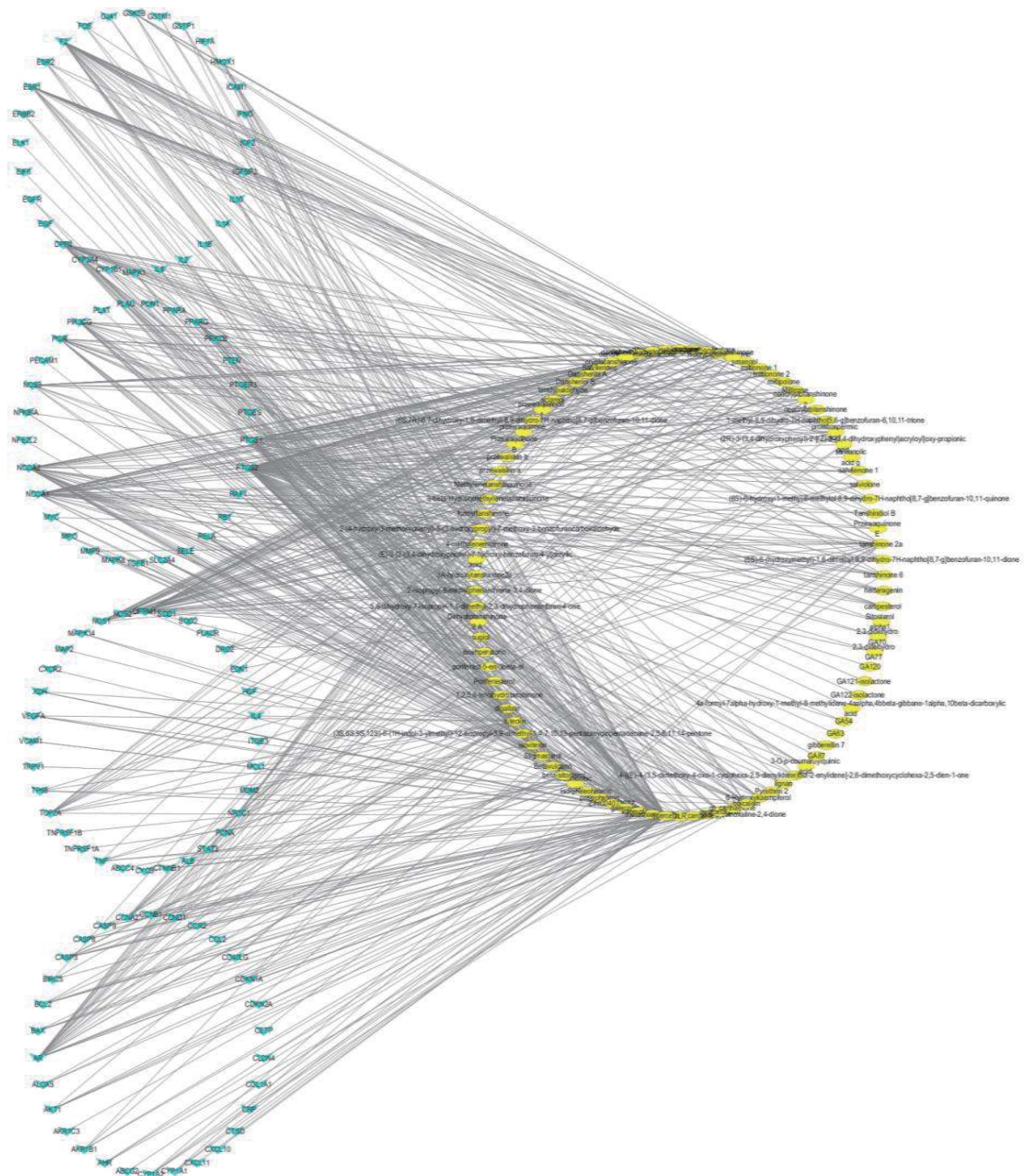


图2 活血化瘀中药主要成分-靶点图

有抑制炎症、血小板聚集和血管平滑肌细胞增殖的作用,通过抗氧化作用诱导细胞凋亡,还可通过雌激素受体,调控受体下游多种底物及信号通路而调节雌激素^[6-7]。木犀草素与41种EM靶点相关联,具有抗炎、抗纤维化、抑制血管生成等作用^[8]。EM发生发展过程中慢性炎症反应一直贯穿始终,且存在纤维化病变,木犀草素或在EM治疗中有一定作用^[9-10]。

通过 VENE 图,发现七味中药共有作用靶点19个,部分共有靶点与 Cytoscape 网络图以及 PPI

网络中关键节点高度对应,进一步强调了该部分共有靶点在EM中的作用。如PTGS2,该靶点所调控环氧合酶(COX-2)的高表达会导致细胞的高增殖性、高侵袭性,诱导血管生成从而加重EM的疼痛和不孕症状^[11]。NCOA2、NCOA1的水平异常与EM的进展关联密切。趋化因子参与子宫内膜异位种植过程中趋化、黏附、侵袭、血管形成及细胞生长分化等多个重要环节^[12]。Xiu等发现,在分泌期,NCOA1和趋化因子CXCL12在异位子宫内膜中的表达明显高于正常子宫内膜;活化血小板对异

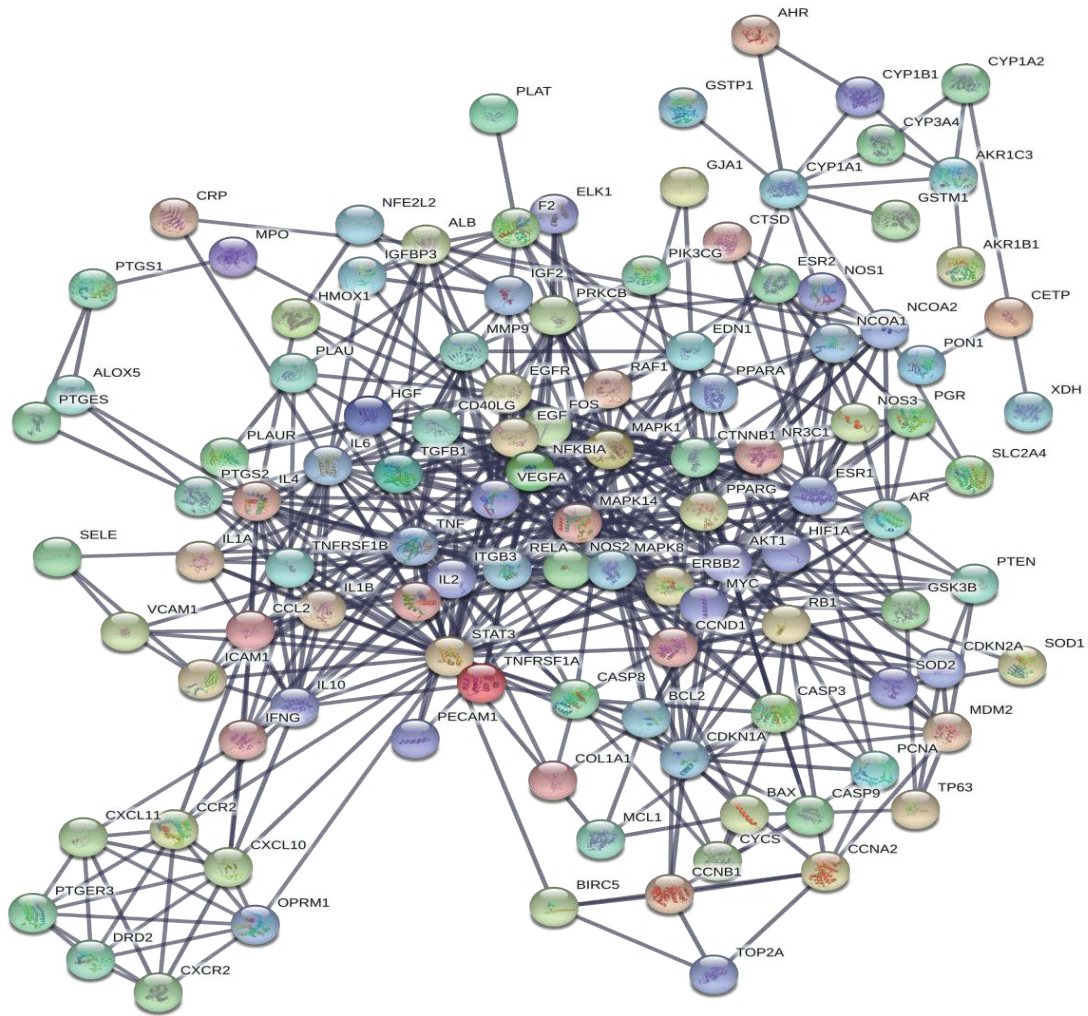


图3 119个节点 PPI 网络图

表2 PPI 网络中关键节点

节点名称	度值	节点名称	度值	节点名称	度值
ALB	97	IL6	92	PTGS2	83
AKT1	95	TNF	86	CASP3	80
VEGFA	94	MAPK8	83	MAPK1	80

位内膜具有促炎、促血管生成的作用,促使异位内膜细胞的侵袭和增殖^[13-14],子宫内膜基质细胞可分泌 F2,以密集依赖的方式诱导血小板活化和聚集,从而影响 EM 的进展^[15-16]。VEGFA 可促进新生血管形成并使血管通透性增加,陈晓莉等^[17]研究表明,内异症组血清和腹腔液 VEGF 水平明显高于对照组,且重度患者腹腔液中 VEGF 水平高于轻度患者,VEGF 在 EMT 患者血管生成中起促进作用,在血清与腹腔液中的高表达与疾病发生发展相关。尉伟东等^[18]发现 CASP3 蛋白在异位内膜和在位内膜中的评分明显低于正常对照组,caspase-3 的水平下降提示内膜细胞活性下降,促使子宫内

膜细胞自发性凋亡增加以及凋亡信号敏感性增强,诱导或加重 EM。

利用 KEGG 数据库,找到了七味活血化瘀药共有 EM 相关通路 19 条,涉及性激素、炎症、细胞凋亡以及血管生成等方面。所有通路中,炎症通路达到 36%。其中 PI3K-Akt、IL-17、TNF 三条信号通路是靶点富集最多的通路,提示活血化瘀药主要通过抗炎作用来对 EM 起治疗作用。与正常女性相比,EM 患者的子宫内膜在位和异位内膜细胞的 PI3K 表达增加,AKT 磷酸化水平升高,证实 PI3K/AKT 信号通路可影响 EM 进展^[19]。EM 是一种雌激素依赖性疾病,呈现出慢性炎症反应,多种炎症因子参与其病理过程,包括 NF- κ B、TNF- α 、IL-1、IL-17 等^[20]。许丽华等^[21]通过实验发现,EM 患者血清及腹腔液中 TNF- α 水平显著高于对照组。EM 患者 III 和 IV 期血清和腹腔液中 TNF- α 水平均高于 I 和 II 期,证实了 TNF- α 与子宫内膜异位症的发生发展密切相关,有助于子宫内膜异位症的诊断。

表3 七味活血化瘀中药的19条KEGG通路

序号	标识码	信号通路名称	类别
1	hsa04151	PI3K-Akt信号通路	炎症相关
2	hsa04668	TNF信号通路	炎症相关
3	hsa04657	IL-17信号通路	炎症相关
4	hsa04625	C型凝集素受体信号通路	炎症相关
5	hsa04064	NF-κB信号通路	炎症相关
6	hsa04115	p53信号通路	炎症相关
7	hsa00590	花生四烯酸代谢	炎症相关
8	hsa01522	内分泌抵抗	激素相关
9	hsa04915	雌激素信号通路	激素相关
10	hsa04919	甲状腺激素信号通路	激素相关
11	hsa04921	催产素信号通路	激素相关
12	hsa04210	细胞凋亡	细胞凋亡
13	hsa04071	鞘脂信号通路	细胞凋亡
14	hsa01521	EGFR酪氨酸激酶抑制剂拮抗	血管相关
15	hsa04370	VEGF信号通路	血管相关
16	hsa01521	血小板活化	血管相关
17	hsa04722	神经营养蛋白信号通路	疼痛相关
18	hsa04725	胆碱能突触	疼痛相关
19	hsa04726	血清素能突触	疼痛相关

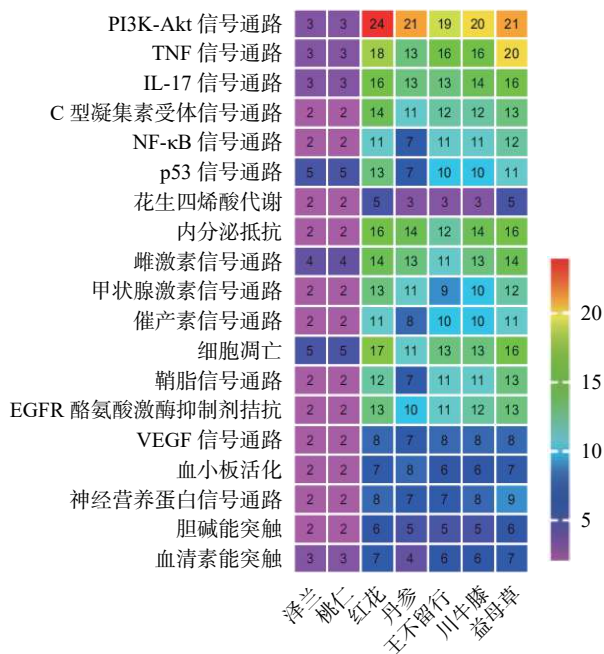


图4 七味活血化瘀中药KEGG信号通路热图

IL-1 家族在 EM 发生发展中作用显著,与正常女性相比,EM 患者静脉血中 IL-1β 浓度显著增高。不仅仅是 IL-1β,研究显示,IL-1β 前体蛋白(proIL-1β)也可以加重炎症反应,EM 患者腹腔液中 IL-1β、

proIL-1β 水平均高于健康女性。IL-1 家族细胞因子的损伤,导致 EM 患者腹腔免疫机制的紊乱,局部以及全身 IL-1β、IL-18 调控机制的缺陷,使得内膜组织的侵袭性以及生长性大幅增加,从而导致 EM^[22-24]。炎症相关通路的高富集也与之之前网络图中 TNF、IL-6 等炎症相关靶点的高度值相对应,进一步强调了活血化瘀药物通过抗炎作用治疗 EM 的作用机制。细胞凋亡是一种独特的程序性细胞死亡,细胞的有效清除而不会引起炎症反应,EM 特征为异位内膜细胞凋亡率下降。与健康女性子宫内膜相比,EM 异位内膜抗凋亡因子表达增加,促凋亡因子表达减少,证实了细胞凋亡在 EM 的发病中确有作用,并和炎症反应存在一定关联^[25]。EM 发生发展过程中亦伴随着血管生成增多以及局部病灶周期性出血,EM 患者异位内膜血管内皮生长因子(VEGF)表达量增高,抗血管生成因子(sFlt-1)表达量下降,证实 VEGF 信号通路、血小板激活通路均参与此过程,与前面靶点分析也形成呼应^[26-27]。脑源性神经营养因子是各种慢性疾病中慢性疼痛形成和维持的调节因子,EM 伴有疼痛的患者血清和腹膜液中神经营养因子浓度明显高于无疼痛 EM 患者^[28]。利用 KEGG 通路分析,可以发现活血化瘀药对于炎症、凋亡、疼痛、血管生成等相关通路均具备调控作用,进一步强调了临床上活血化瘀药对于 EM 的治疗价值。

综上所述,活血化瘀中药可通过多靶点、多通路协同作用方式对 EM 进行治疗,体现了中医药治疗疾病特色。上述七味中药中,桃仁、泽兰对于 EM 的作用低于其余活血化瘀药,而红花、益母草在 EM 治疗体系中,EM 相关靶点高于其余中药,可能会起到更好的疗效,在临床上可尝试推广使用。本研究从网络药理学角度出发,根据活血化瘀中药有效成分和作用靶点,在一定程度上对活血化瘀中药治疗 EM 进行了机制的解析,为指导临床用药提供了一定的依据。但本研究仅仅基于 TCMSP 数据库,利用计算机软件从理论上对活血化瘀中药治疗 EM 作用机制做了探析,还需要通过实验和临床实践来进一步证实,而且还需要扩大活血化瘀药物探究范围,结合临床实际,深入剖析活血化瘀药共同点与差异之处。

【参考文献】

[1] ZHAO R H, SUN W W, LIU Y, et al. Chinese medicine in management of chronic disease endometriosis[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(2): 88-91.

- [2] 邢心睿, 吕狄亚, 柴逸峰, 等. 网络药理学在中药作用机制中的研究进展[J]. *药理学实践杂志*, 2018, 36(2): 97-102.
- [3] LUO T T, LU Y, YAN S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: methodology, application and prospective[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [4] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [5] 薛潇春, 胡晋红. 网络药理学研究方法与应用进展[J]. *药理学实践杂志*, 2015, 33(5): 401-405.
- [6] MA C T, JIANG Y X, ZHANG X H, et al. Isoquercetin ameliorates myocardial infarction through anti-inflammation and anti-apoptosis factor and regulating TLR4-NF- κ B signal pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6675-6680.
- [7] VAN DER WOUDE H, TER VELD M G, JACOBS N, et al. The stimulation of cell proliferation by quercetin is mediated by the estrogen receptor[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49(8): 763-771.
- [8] 李星霞, 郭澄. 木犀草素的药理活性研究[J]. *中国药房*, 2007, 18(18): 1421-1424.
- [9] 王继双, 何焱, 张文静, 等. 木犀草素的药理作用研究进展[J]. *生命科学*, 2013, 25(6): 560-565.
- [10] 张雅雯, 邵东燕, 师俊玲, 等. 山奈酚生物功能研究进展[J]. *生命科学*, 2017, 29(4): 400-405.
- [11] LAI Z Z, YANG H L, HA S Y, et al. Cyclooxygenase-2 in endometriosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(13): 2783-2797.
- [12] 吴亚玲, 郝敏. 趋化因子在子宫内膜异位症发病机制中的作用[J]. *国际妇产科学杂志*, 2009, 36(5): 352-355.
- [13] KUMAGAMI A, ITO A, YOSHIDA-KOMIYA H, et al. Expression patterns of the steroid receptor coactivator family in human ovarian endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(10): 1269-1276.
- [14] SHI X, XU W, DAI H H, et al. The role of SRC1 and SRC2 in steroid-induced SDF1 expression in normal and ectopic endometrium[J]. *Reproduction*, 2014, 147(6): 847-853.
- [15] 倪喆鑫, 张丹英, 姚睿嫔, 等. 活化血小板在子宫内膜异位症病理过程中的作用及抗血小板相关药物的治疗[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(12): 1250-1254.
- [16] GUO S W, DU Y B, LIU X S. Endometriosis-derived stromal cells secrete thrombin and thromboxane A2, inducing platelet activation[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(8): 1044-1052.
- [17] 陈晓莉, 焦桂青. Ang-2、VEGF在子宫内异症中的表达[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(2): 166-168.
- [18] 尉伟东, 阮菲, 涂飞霞, 等. 细胞因子信号传导抑制物-3和caspase-3在子宫内膜异位症中的表达及其相关性[J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(8): 515-518.
- [19] MADANES D, BILOTAS M A, BASTÓN J I, et al. PI3K/AKT pathway is altered in the endometriosis patient's endometrium and presents differences according to severity stage[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(5): 436-440.
- [20] JIANG L, YAN Y, LIU Z, et al. Inflammation and endometriosis[J]. *Front Biosci*, 2016, 21(5): 941-948.
- [21] 许丽华. EMAb、CA125、TNF- α 与子宫内膜异位症的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(28): 4336-4338.
- [22] 任伟俏, 孙高高, 李晶, 等. 子宫内膜异位症患者血清CD38、缩宫素、白介素-1 β 表达情况及相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(7): 1660-1663.
- [23] SIKORA J, MIELCZAREK-PALACZ A, KONDERA-ANASZ Z. Association of the precursor of interleukin-1 β and peritoneal inflammation-role in pathogenesis of endometriosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 831-837.
- [24] SIKORA J, FERRERO S, MIELCZAREK-PALACZ A, et al. The delicate balance between the good and the bad IL-1 proinflammatory effects in endometriosis[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(18): 2105-2121.
- [25] TANIGUCHI F, KAPONIS A, IZAWA M, et al. Apoptosis and endometriosis[J]. *Front Biosci*, 2011, E3(2): 648-662.
- [26] YU C Q, YU J, HAN J, et al. Regulatory mechanism of malignant behavior of endometriosis mediated by puerarin[J]. *J Chin Integr Med*, 2009, 7(1): 41-47.
- [27] CHO S, CHOI Y S, JEON Y E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis[J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(2): 237-242.
- [28] DING S J, ZHU T H, TIAN Y H, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in endometriosis pain[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(7): 1045-1057.

[收稿日期] 2020-06-01 [修回日期] 2020-08-26

[本文编辑] 陈盛新