

宫外孕2号方“异病同治”异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的机制研究[△]

于淼^{1*},王瑞霞^{2#}(1.山西中医药大学第一临床学院,太原 030000;2.山西省中医院妇产科,太原 030000)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)09-1035-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.003



摘要 目的:探讨宫外孕2号方“异病同治”异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的作用机制。方法:通过查找文献、数据库检索宫外孕2号方中5味中药相关的所有化学成分和作用靶点。对异位妊娠、子宫内膜异位症-慢性盆腔痛共有靶点进行基因本体(GO)分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析和模块分析。采用STRING数据库制作靶点的蛋白质-蛋白质相互作用网络,并进行分子对接验证。运用bioGPS、GeneCards和DisGeNET数据库分别检索关键靶点的器官组织分布、亚细胞分布和蛋白归属。结果:通过中药与疾病取交集后获得共同靶点85个,筛选关键靶点32个,主要涉及蛋白激酶B(Akt)1、基质金属蛋白酶(MMP)2、MMP9和丝裂原激活的蛋白激酶1等。GO分析的类固醇激素水平、炎症反应和细胞凋亡,KEGG分析的癌症通路、磷脂酰肌醇3激酶-Akt信号通路、内分泌抵抗通路、缺氧诱导因子1信号通路、核因子κB信号通路和血管内皮生长因子信号通路,均对宫外孕2号方“异病同治”异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛起重要作用。结论:宫外孕2号方治疗异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的共同机制主要与调节内分泌、神经和免疫因素有关,与干预癌症通路有一定相关性。

关键词 宫外孕2号方;异病同治;异位妊娠;子宫内膜异位症;慢性盆腔痛;网络药理学;分子对接

Mechanism of No. 2 Formula of Ectopic Pregnancy for “Homotherapy for Heteropathy” in the Treatment of Ectopic Pregnancy and Endometriosis-Chronic Pelvic Pain[△]

YU Miao¹, WANG Ruixia²(1. The First Clinical College, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030000, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of No. 2 Formula of Ectopic Pregnancy for “homotherapy for heteropathy” in the treatment of ectopic pregnancy and endometriosis-chronic pelvic pain. **METHODS:** All the chemical components and action targets related to 5 flavors of traditional Chinese medicine in No. 2 Formula of Ectopic Pregnancy were retrieved by literature and database retrieval. The Gene Ontology (GO) analysis, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis and modular analysis were performed on common targets of ectopic pregnancy and endometriosis-chronic pelvic pain. The protein-protein interaction networks of the targets were produced by using STRING and validated by molecular docking. The organ tissue distribution, subcellular distribution and protein attribution of key targets were retrieved by using bioGPS, GeneCards and DisGeNET databases, respectively. **RESULTS:** A total of 85 common targets were obtained through the intersection of traditional Chinese medicine and diseases, 32 key targets were screened out, mainly involving protein kinase B (Akt) 1, matrix metalloproteinase (MMP) 2, MMP9, mitogen-activated protein kinase 1, etc. The steroid hormone levels, inflammatory response and apoptosis in GO analysis, the cancer pathway, phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signaling pathway, endocrine resistance pathway, hypoxia-inducible factor 1 signaling pathway, nuclear factor κB signaling pathway and vascular endothelial growth factor signaling pathway in KEGG analysis were playing important roles in the treatment of ectopic pregnancy and endometriosis-chronic pelvic pain with No. 2 Formula of Ectopic Pregnancy. **CONCLUSIONS:** The mechanism of No. 2 Formula of Ectopic Pregnancy in the treatment of ectopic pregnancy and endometriosis-chronic pelvic pain is mainly related to the regulation of endocrine, neurological and immunological factors, which also has some relevance to the intervention of cancer pathways.

△ 基金项目:国家中医药管理局青年岐黄学者培养项目(No. 国中医药人教函[2022]256号);不孕不育领域中药干预策略研究科技培育团队(No. 2020TD20)

* 硕士。研究方向:不孕症。E-mail: ymmiaoyu@163.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:中医药联合现代辅助生殖技术治疗不孕症。E-mail: wxdoctor@163.com

异位妊娠是指受精卵在子宫腔以外着床,以输卵管妊娠最常见,占全部异位妊娠的90%~95%。西医手术治疗主要包括患侧输卵管切除术或患侧输卵管切开取胚术;药物治疗多以甲氨蝶呤杀胚,不良反应较大^[1]。治疗后,患者异位妊娠、不孕症和盆腔炎症性疾病发生的可能性较高。

子宫内膜异位症是指具有生长功能的子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫腔被覆黏膜及宫体肌层以外的雌激素依赖性疾病^[2]。该病发病机制复杂,包括种植学说、体腔上皮化学学说、在位内膜决定论、免疫炎症学说、遗传及相关基因表达和调控异常等。子宫内膜异位症在育龄期女性中的患病率为10%~15%^[3]。70%~80%的子宫内膜异位症患者均有不同程度的盆腔疼痛^[4]。盆腔疼痛主要是由于子宫内膜异位症病灶对位于子宫内膜和子宫肌层的异常神经造成的压迫和浸润,异常免疫反应、炎症反应刺激,反复出血和盆腔粘连造成的^[5-6]。目前,西医主张长期个体化管理治疗,包括药物、手术以及手术联合药物治疗,但药品不良反应发生率、停药及术后复发率较高^[7]。

异病同治是最具中医特色的辨证思维之一,是指不同疾病在其病程发展的不同阶段中呈现了相同病机,采用同一治则治法予以治疗。山西省中医院王瑞霞老师总结多年临床经验,认为子宫内膜异位症-慢性盆腔痛与异位妊娠-胎瘀阻滞证,两者在发病过程中后期均为血瘀成癥,气滞血瘀,不通则痛。《血证论》中记载,“凡血证,总以祛瘀为要”。王瑞霞老师遵异病同治的法则,以活血化瘀、消癥止痛为法,采用宫外孕2号方治疗子宫内膜异位症引发的慢性盆腔痛,疗效显著。宫外孕2号方(丹参、桃仁、赤芍、三棱和莪术)是中医保守治疗异位妊娠的基础方,可对异位妊娠药物治疗增效减毒及术后7 d活血消癥起到积极的促进作用。网络药理学可以结合中医学、生物学和药理学,系统分析中药与疾病的相关性。本研究运用网络药理学方法,对宫外孕2号方进行成分、靶点分析,对中药和疾病进行靶点、蛋白质、信号通路和器官组织的研究,探讨宫外孕2号方治疗异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的整体辨证、异病同治的作用机制。

1 资料与方法

1.1 宫外孕2号方的中药、化合物和靶点检索

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com>)检索宫外孕2号方中丹参、赤芍、桃仁、三棱和莪术的成分,利用口服利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18的参数进行初步筛选,获得候选成分及其作用的蛋白质靶点。通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)的UniProtKB(Update in 2021-02)搜索功能,设定范围为“Reviewed”;物种为“Homo Sapiens”,将筛选所得蛋白质靶点校正为官方名称,并删除重复值。使用Cytoscape 3.8.2软件构建中药-成分-靶点作用网络。

1.2 中药与疾病共同靶点

在GeneCards数据库(<http://www.genecards.org>),以“ectopic pregnancy”“endometriosis”和“chronic pelvic pain”为关

键词检索异位妊娠、子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的疾病靶点。采用Oicshare(<https://www.omicshare.com>)制作Venn图,并获得疾病与中药共同靶点。

1.3 共同靶点的基因本体(GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析及模块分析

采用Metascape工具(<https://metascape.org>),设定物种为Homo Sapiens,选择进行“Custom Analysis”,对共有靶点进行GO分析、KEGG分析和模块分析。通过OmicShare对GO分析、KEGG分析进行可视化处理。根据靶点数目对结果降序排列,保留前20位的结果。

1.4 关键信号通路的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析

采用STRING数据库(<https://string-db.org>),选择“Multiple Proteins”,设定物种为“Homo Sapiens”,构建PPI网络。下载tsv导入Cytoscape软件进行可视化,筛选关键靶点。

1.5 关键靶点与其靶蛋白的分子对接验证

从TCMSP下载有效化学成分的mol2结构,并从PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)下载蛋白质的3D结构,通过PyMOL软件进行去水、加氢、电荷处理后,使用AutoDock软件进行对接,再次通过PyMOL软件进行可视化。在分子对接研究中,如果结合能为负值(即<0 kJ/mol),则表明配体与受体之间的结合是自发的;负数的绝对值越大,表示结合越稳定,相互作用越强,从而结合的可能性越高^[8-9]。

1.6 关键靶点的器官组织分布和蛋白归属

通过BioGPS数据库(<http://biogps.org>)检索关键靶点,获得器官组织分布。通过GeneCards数据库检索关键靶点,获得亚细胞分布。通过DisGeNET数据库(<http://www.disgenet.org>)检索关键靶点,获得蛋白归属。

2 结果

2.1 宫外孕2号方的中药、化合物、靶点分析

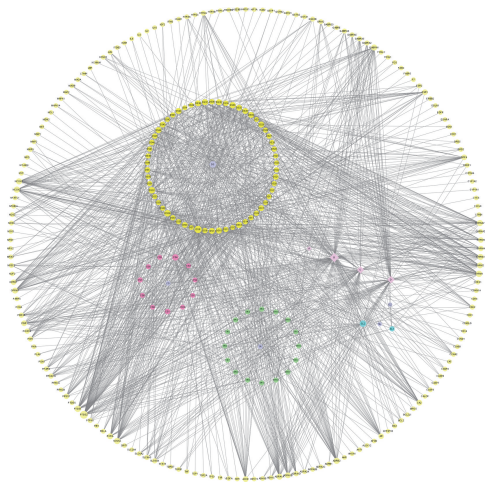
通过TCMSP检索到宫外孕2号方的中药成分498个,其中丹参202个,赤芍119个,桃仁66个,三棱30个,莪术81个。利用OB≥30%,DL≥0.18筛选,保留中药有效成分98个,其中丹参59个,赤芍14个,桃仁19个,三棱5个,莪术1个。通过UniProt校正,删除重复值后获得蛋白质靶点176个。使用Cytoscape 3.8.2软件构建中药-成分-靶点作用网络,见图1。

2.2 中药与疾病共同靶点分析

在GeneCards数据库中检索到异位妊娠、子宫内膜异位症和慢性盆腔痛的疾病靶点分别为5 619、1 783和4 100个。取交集后获得疾病与中药共同靶点85个,并通过Oicshare制作Venn图。

2.3 共同靶点的GO功能富集分析、KEGG通路富集分析和模块分析

(1)模块分析:共呈现5个模块,模块1主要与细胞增殖、凋亡双向调控有关,与癌症通路相关;模块2主要与炎症反应有关,涉及癌症通路、核因子κB(NF-κB)信号通路、白细胞介素(IL)17信号通路;模块3主要与细胞凋亡、信号传导有关,与表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶通路、细胞凋亡通路



DS 为丹参;CS 为赤芍;TR 为桃仁;SL 为三棱;EZ 为莪术;A 为丹参、赤芍共有成分;B 为赤芍、桃仁和三棱共有成分;C 为赤芍、三棱共有成分;D 为桃仁、三棱和莪术共有成分。

图 1 中药-成分-靶点作用网络

相关;模块 4 主要与雌激素代谢有关,与细胞色素 P450 对异生物物质的代谢通路、类固醇激素生物合成通路相关;模块 5 主要与细胞凋亡相关,涉及 P53 信号通路(P53),见图 2。(2)GO 功能富集分析结果显示,类固醇激素水平,氧化反应,炎症反应,白细胞分化,细胞凋亡和细胞死亡调控,细胞对内源性、外源性刺激(如激素刺激、化学应激的反应性),机体对药物、损伤的敏感性等对宫外孕 2 号方“异病同治”异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛起重要作用,见图 3。(3)KEGG 通路富集分析结果显示,癌症通路、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B

(PI3K-Akt) 信号通路、内分泌抵抗通路、缺氧诱导因子(HIF)1 信号通路、NF-κB 信号通路和血管内皮生长因子(VEGF)信号通路对宫外孕 2 号方“异病同治”异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛起重要作用,见图 4。

2.4 关键靶点与其靶蛋白的分子对接

选择 KEGG 通路富集分析中起重要作用的 6 个信号通路,删除重复值后获得靶点 57 个,采用 STRING 数据库构建 PPI 网络。导入 Cytoscape,进行 PPI 分析,以度值 \geq 中位数值为条件,筛选关键靶点 32 个。将度值排序居前 3 位的关键靶点[Akt1、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)]与其核心靶蛋白(木犀草素、黄芩素、丹参酮 II A 和鞣花酸)进行分子对接,见表 1、图 5。结果显示,TP53 与丹参酮 II A、Akt1 与木犀草素、VEGFA 与鞣花酸的结合性较强,预测宫外孕 2 号方活性成分在干预癌症通路、调节血供及炎症反应中起到一定作用。

表 1 蛋白质与小分子的结合能

靶点	靶蛋白	结合能/(kJ/mol)
Akt1	木犀草素(luteolin)	-27.14
Akt1	黄芩素(baicalein)	-24.66
TP53	木犀草素(luteolin)	-14.48
TP53	黄芩素(baicalein)	-24.77
TP53	丹参酮 II A(tanshinone II A)	-34.42
VEGFA	木犀草素(luteolin)	-23.99
VEGFA	黄芩素(baicalein)	-25.14
VEGFA	鞣花酸(ellagic acid)	-25.93

2.5 关键靶点的器官组织分布、亚细胞分布和蛋白归属

通过 BioGPS 数据库检索关键靶点,获得器官组织分布,保留每个基因表达量排序居前 5 位的器官组织。使用 Cytoscape 3.8.2 软件构建靶点-器官组织作用网络,结果显示,CD33⁺髓样细胞(CD33⁺ Myeloid,度值为 13)、血液(whole blood,度值为 8)、CD56⁺自然杀伤细胞(CD56⁺ NK Cells,度值为 7)、平滑肌(smooth muscle,度值为 7)、CD34⁺(度值为 6)、CD8⁺细胞(CD8⁺ T cells,度值为 3)、CD4⁺细胞(CD4⁺ T cells(度值为 3)和子宫(uterus,度值为 3)对宫外孕 2 号方“异病同治”异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛有着重要作用。

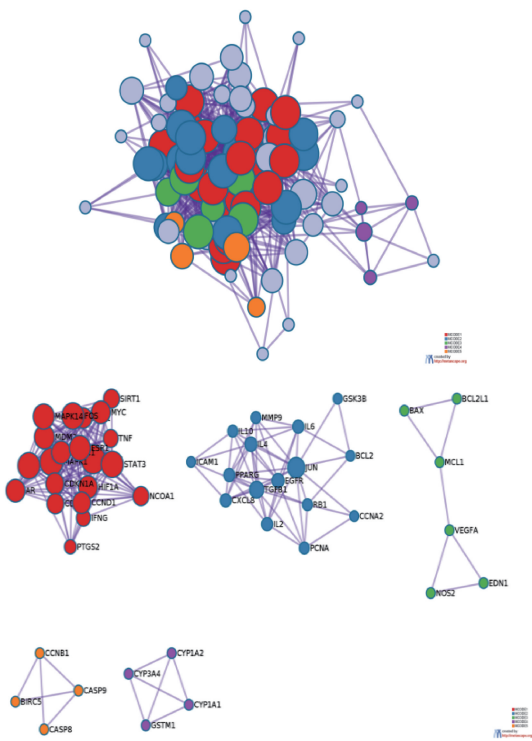
通过 GeneCards 数据库检索关键靶点,获得亚细胞分布,保留 Confidence \geq 5 的亚细胞。使用 Cytoscape 3.8.2 软件构建靶点-亚细胞作用网络,结果显示,关键靶点主要分布于细胞核(nucleus,度值为 24)、细胞质(cytosol,度值为 18)、细胞外基质(extracellular,度值为 12)和细胞膜(plasma membrane,度值为 11)。通过 DisGeNET 数据库检索关键靶点,获得蛋白归属,显示其主要涉及信号分子、转录因子、酶和激酶。

3 讨论

3.1 宫外孕 2 号方的方药分析及异病同治的药理机制分析

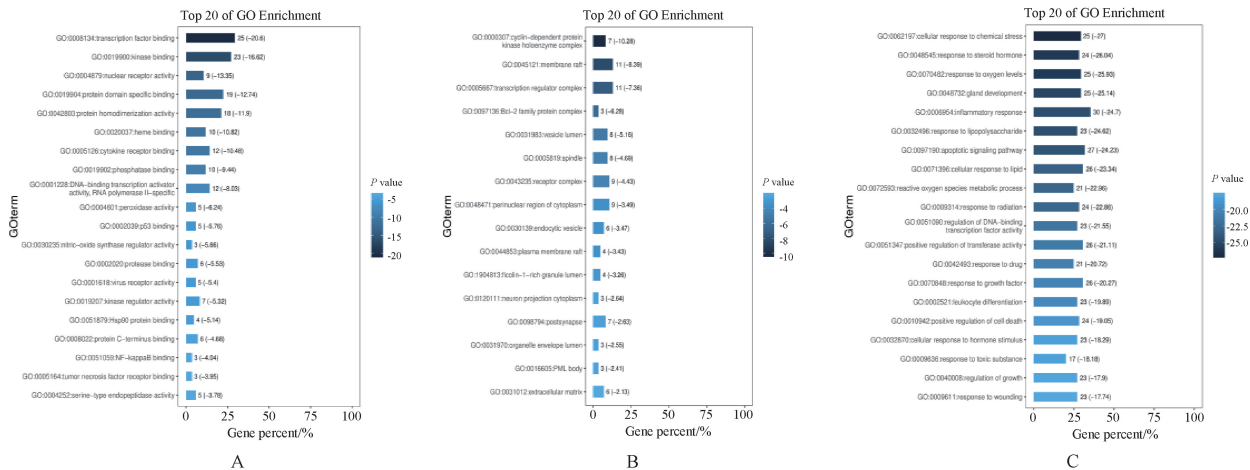
异位妊娠-胎瘀阻滞证的病因病机为少腹瘀血;子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的病情变化为久病必瘀。两者在疾病后期血瘀成癥,不通则痛,共同治疗方法为活血化瘀、消癥止痛。宫外孕 2 号方中,丹参、桃仁和赤芍活血化瘀止痛,《本草纲目》谓丹参“破宿血、补新血”,不破不立,去瘀生新;三棱、莪术破血行气止痛,“气为血滞,则聚而成形。血随气散,则没而不见”。全方气分、血分各有所偏,将理气活血有效结合,脉道通,气血行,则痛自除。

研究结果显示,芍药总苷可下调基质金属蛋白酶(MMP)2、



模块 1 为红色;模块 2 为蓝色;模块 3 为绿色;模块 4 为紫色;模块 5 为黄色。

图 2 模块分析



A. GO 分子功能分析; B. GO 细胞组分分析; C. GO 生物过程分析。

图 3 GO 功能富集分析结果

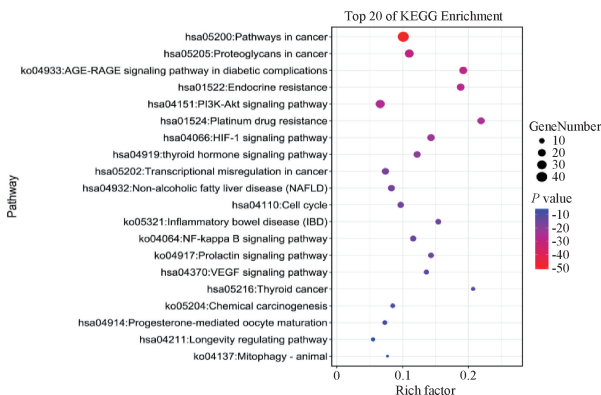
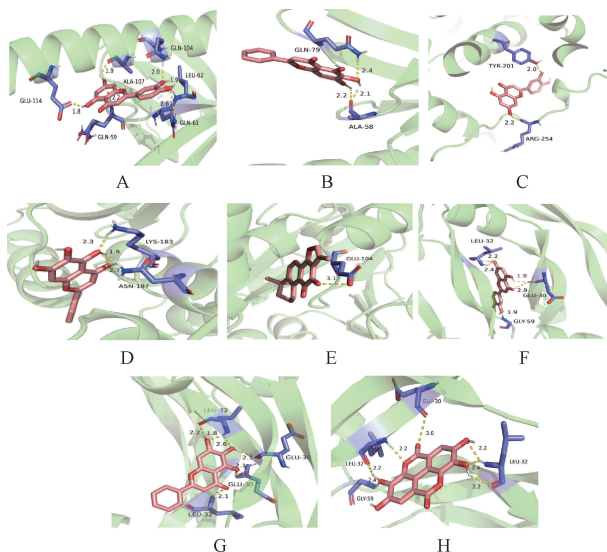


图 4 KEGG 通路富集分析结果



A. Akt1 与木犀草素; B. Akt1 与黄芩素; C. TP53 与木犀草素; D. TP53 与黄芩素; E. TP53 与丹参 II A; F. VEGFA 与木犀草素; G. VEGFA 与黄芩素; H. VEGFA 与鞣花酸。

图 5 分子对接结果

MMP9 的表达, 调节 CD4⁺/CD8⁺ 细胞的比例, 上调 TP53 的表达, 抑制 c-Jun 氨基端蛋白激酶 (JNK)、p38 丝裂原激活的蛋白激酶

(MAPK) 的活化, 提高免疫功能, 抗炎^[10]。三棱-莪术药对通过 TNF- α 信号通路、HIF-1 信号通路, 控制炎症反应^[11]。莪术可能通过 VEGFA、信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 和雷帕霉素靶蛋白来达到抑制卵巢癌细胞增殖的作用^[12]。可见, 宫外孕 2 号方可从控制炎症、抑制血管生成等方面干预发病机制。

3.2 宫外孕 2 号方治疗异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的关键靶点分析

网络药理学从共同的靶点、信号通路分析致病机制, 为“血瘀成癥, 不通则痛”和“活血化癥, 消癥止痛”提供了可视化的解释, 证明了中医药的科学性和可行性。

宫外孕 2 号方治疗异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的关键靶点共 32 个。其中, Akt1 是一种重要的丝裂原激活蛋白激酶, 调控细胞生存和增殖, 其异常激活与多种妇科疾病的发展密切相关^[13-14]。研究发现, 异位内膜细胞中 Akt1 基因被异常激活后, 使细胞增殖、迁移、抗凋亡及浸润能力增强^[15]。TP53 蛋白是肿瘤抑制蛋白, 监控 DNA 损伤并在细胞应激响应中发挥关键作用, TP53 的突变或功能失常可能导致细胞周期失控, 与子宫内膜异位症的发展有关^[16]。VEGFA 是血管生成的主要调节因子, 其在维持子宫内膜的血管结构中扮演重要角色, VEGFA 的表达异常是导致慢性盆腔痛的潜在机制之一^[17]。TGF- β 能够破坏自然杀伤细胞表面受体的稳定性, 并影响其下游信号传导, 从而在盆腔微环境中诱导一种免疫耐受状态。此外, TGF- β 与 IL-6 共同作用于未成熟的 CD4⁺T 细胞, 推动向 Th17 细胞的分化, 这一过程不仅促进了炎症反应的激活, 还有效地刺激了 VEGF 的活化^[18]。

3.3 宫外孕 2 号方治疗异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的主要信号通路分析

宫外孕 2 号方通过调节癌症、内分泌抵抗和炎症相关的关键信号通路 (如 PI3K-Akt、HIF-1 和 NF- κ B), 影响细胞增殖与炎症反应, 在异位妊娠和子宫内膜异位症的复杂病理过程中, 上述信号通路发挥着至关重要的作用, 它们通过调控细胞生存、增殖、代谢以及炎症和血管生成反应, 共同促进了这些疾病的发展。PI3K-Akt 信号通路在这些疾病中尤为关键, 不仅调节细胞的基本生存和增殖机制, 还特别参与内分泌反应和炎症过程, 与子宫内膜异位症的进展密切相关^[19]。HIF-1 信号通路

在低氧环境下被激活,提高了与炎症和血管生成相关的多种基因的表达,这对于子宫内膜异位症中异位组织的血管新生和维持生存至关重要^[20]。此外,HIF-1 α 在促进血管生成的同时,也通过上调自噬相关蛋白如 Beclin1 和 LC3,增强子宫内膜基质细胞的移动性和侵袭性^[21]。NF- κ B 信号通路作为调控炎症反应的关键转录因子,在子宫内膜异位症中的慢性炎症反应中为核心角色,其激活与疾病的炎症和免疫反应密切相关^[22]。VEGF 信号通路通过促进血管生成来发挥作用,支持异位组织的血液供应和营养,VEGF 通过与其受体相结合,激活相关的信号转导途径,促进血管内皮细胞的迁移和增殖,进而形成新的血管;VEGF 表达的上调与子宫内膜异位症患者的疾病严重程度密切相关,其在疾病的发展和维持中起到了不可或缺的作用^[23]。

EM 表现为雌激素合成增加和孕激素抵抗,病灶局部芳香化酶异常导致雌激素过量合成,促进异位内膜侵袭。研究发现,自然杀伤细胞活性与雌二醇(E₂)浓度呈负相关,且自然杀伤细胞活性下降程度与病变严重程度呈正相关^[24]。E₂可上调 NGF、VEGF 的表达,促进神经血管生成、疼痛敏感化。E₂启动 Wnt/ β -连环素通路,诱导 MMPs 表达,促进异位内膜组织 ECM(细胞外基质)降解,上调 VEGF 表达,刺激 PGE₂(前列腺素 E₂)产生及增多,加剧异位内膜侵袭,引起子宫平滑肌收缩过强、盆腔肌肉痉挛性疼痛^[25]。TXA₂(血栓素 A₂)/PGI₂(前列腺素)失衡将引起血小板与血管壁相互作用,引发血管痉挛,导致盆腔血管性疼痛^[26]。

3.4 宫外孕 2 号方治疗异位妊娠和子宫内膜异位症-慢性盆腔痛的分子对接分析

异位妊娠和子宫内膜异位症,病名均含“异位”,也均有“异位”的特点,都是活性的细胞在雌激素影响下转移到非宫内环境,血管侵袭促进病灶扩散,炎症浸润促进盆腔粘连、盆腔疼痛的病变。异病同治,从“异”的共同点,从相同的关键靶点、信号通路治疗异位妊娠和子宫内膜异位症。究其类癌性,即“异位”的侵袭性和转移性,与癌症通路有一定相关性,故宫外孕 2 号方中木犀草素、黄芩素和丹参酮 II_A 与 TP53 的有效结合,通过对细胞增殖的抑制,可在一定程度上控制病变的发生;切断血供、减少营养供给可阻碍病灶的发展,通过木犀草素、黄芩素和鞣花酸与 VEGFA 的有效结合,主要干预 VEGF 通路,降低 MYC、COX-2 和前列环素 I₂(PGI₂)浓度,发挥抑制血管生成和神经敏化的作用;“异位”即“异物”,人体对异物的免疫应答促进炎症反应的发生、发展,异物自身对炎症因子 MMP2、MMP9、IL-6、MAPK1 和 MAPK14 的过度活化,从而激活 PI3K-Akt、NF- κ B、JNK 和 MAPK 信号通路等,加重炎症,敏化痛觉,造成盆腔粘连、盆腔疼痛。Akt1 是炎症通路的重要基因,故木犀草素、黄芩素与 Akt1 的有效结合可以抑制细胞增殖、浸润,抗凋亡;以“异”为切入点,以“同”为治疗点,从而达到“异病同治”的疗效。

综上所述,本研究通过网络药理学方法,预测宫外孕 2 号方发挥活血化瘀、消癥止痛的作用主要药理机制包括:(1)癌症通路中细胞增殖、分化和凋亡的一定程度失调,促进疾病发生、发展;(2)调节内分泌;(3)抑制炎症细胞、因子、酶类过度激活,改善盆腔环境;(4)抑制血管过度生成造成的病灶侵袭、浸润;(5)抑制神经过度生长造成的痛觉敏化;(6)以上机制之间还存在相互调节作用,如雌激素动态平衡促进其余机制发挥作用,控制炎症反应可以避免反向激活其余机制。本研究

与目前研究异位妊娠、子宫内膜异位症和慢性盆腔痛的病理机制具有一致性^[27],从一定程度上表明研究结果的可靠性与准确性,宫外孕 2 号方对于以上预测关键靶点、信号通路及分子对接的确切影响仍需进一步的实验验证。

宫外孕 2 号方具有多成分、多靶点、多途径的作用机制,本研究从网络药理学的视角出发,通过中医学“异病同治”的理论框架,展示了从宏观的血瘀症状到微观的靶点、信号传导和分子对接的详细作用机制。通过这种方法,我们不仅阐明了宫外孕 2 号方案的治疗潜力,也为中医药的机制研究提供了一种可视化的方法论,希望能推动传统医药向精准医疗的转型。

参考文献

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:51-56.
- [2] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
- [3] 黎星森, 江秀秀. 青春期内膜异位症的发病特点研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(4): 417-421.
- [4] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1169-1176.
- [5] 陈正云, 林俊. 子宫内膜异位症与慢性盆腔痛[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(3): 164-167.
- [6] 王鑫丹, 郑萍. 子宫内膜异位症的免疫机制研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(5): 536-540.
- [7] 徐彦, 顾振鹏, 刘志慧, 等. 子宫内膜异位症治疗的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(8): 638-640.
- [8] SAHOO D K, MISHRA N P, SHEKH S, et al. Unveiling the molecular interplay between a novel chromene derivative and DNA: a multifaceted investigation[J]. Chemical Papers, 2024, 78:8045-8057.
- [9] CHANIAD P, MUNGTHIN M, PAYAKA A, et al. Antimalarial properties and molecular docking analysis of compounds from *Dioscorea bulbifera* L. as new antimalarial agent candidates[J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1):144.
- [10] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.
- [11] 华雯, 高鸿彬. 基于网络药理学探讨三棱-莪术药对治疗肝癌的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(5): 687-691.
- [12] 曹知勇, 陈静芹, 吕挺, 等. 莪术油对卵巢癌 VEGFA、STAT3、mTOR 的调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 70-80.
- [13] DUGGAL S, JAILKHANI N, MIDHA M K, et al. Defining the Akt1 interactome and its role in regulating the cell cycle[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1303.
- [14] CHAN C H, JO U, KOHRMAN A, et al. Posttranslational regulation of Akt in human cancer[J]. Cell Biosci, 2014, 4(1):59.
- [15] 刘敏娟, 邓月秀, 马颖. miR-34a-5p 靶向 AKT1 基因对子宫内膜异位症子宫内膜基质细胞侵袭及自噬的调控[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(9): 776-782.
- [16] OLIVIER M, HOLLSTEIN M, HAINAUT P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(1): a001008.
- [17] KOWANETZ M, FERRARA N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(17):5018-5022.

(下转第 1045 页)