

基于网络药理学和分子对接技术研究槲皮素治疗宫腔黏连的作用机制

孟颖, 代函芮, 王淑婷, 徐佳*, 匡继林*

湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005

摘要: **目的** 利用网络药理学和分子对接技术研究槲皮素治疗宫腔黏连的潜在作用机制。**方法** 在 TCMSP 数据库查找槲皮素的作用靶点, 通过 GeneCards、OMIM、DrugBank 和 PharmGKB 数据库, 获取宫腔黏连的相关靶基因。取两者交集靶点, 利用 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用网络, 并根据拓扑参数分析得到核心靶点。利用 Metascape 平台及微生信平台对核心靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 最后利用分子对接技术验证槲皮素与核心靶点之间的结合能力。**结果** 槲皮素与宫腔黏连的共同靶点有 105 个, 其中核心靶点为低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、转录因子 AP-1 (JUN) 等。槲皮素治疗宫腔黏连所涉及的主要生物学过程为对细菌源性反应、对脂多糖的反应、氧化应激及活性氧代谢过程等, 关键通路为磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、白细胞介素-17 (IL-17) 信号通路等。分子对接结果显示槲皮素与 HIF-1 α 分子对接效果最好。**结论** 槲皮素通过作用于 HIF-1 α 、Akt1、MAPK1 等关键靶点, 参与 PI3K/Akt、TNF、IL-17 等信号通路的调控, 抑制炎症反应及氧化应激, 从而发挥治疗宫腔黏连的作用。

关键词: 槲皮素; 宫腔黏连; 网络药理学; 分子对接; 低氧诱导因子-1 α ; 蛋白激酶 B1; 丝裂原活化蛋白激酶 1

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1409-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.006

Mechanism of quercetin in treatment of intrauterine adhesion based on network pharmacology and macromolecular docking

MENG Ying, DAI Hanrui, WANG Shuting, XU Jia, KUANG Jilin

The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, China

Abstract: **Objective** To study on the mechanism of quercetin in treatment of intrauterine adhesion by using network pharmacology and macromolecular docking. **Methods** The target of quercetin was found through TCMSP, the target of intrauterine adhesion was obtained through GeneCards, OMIM, DrugBank, and PharmGKB. After taking the intersection target of quercetin and intrauterine adhesion, a protein-protein interaction network was constructed using the STRING database, the core targets were obtained based on topological parameter analysis. The core targets were used for GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis by the Metascape platform and microbiological information platform. Finally, macromolecular docking was used to verify the binding ability between quercetin and the core targets. **Results** There are 105 common targets of quercetin and uterine adhesion, among which the core targets are HIF-1 α , Akt1, MAPK1, JUN, etc. The main biological processes involved in the treatment of uterine adhesion by quercetin include bacterial response, lippolysaccharide response, oxidative stress and reactive oxygen metabolism, etc. The key pathways are PI3K/Akt signaling pathway, TNF signaling pathway, and IL-17 signaling pathway. The results of molecular docking showed that quercetin had the best docking effect with HIF-1 α . **Conclusion** Quercetin acts on HIF-1 α , Akt1, MAPK1, and other key targets, participates in the regulation of PI3K/Akt, TNF, IL-17 and other signaling pathways, inhibits inflammatory response and oxidative stress, and thus plays a role in the treatment of uterine adhesions.

Key words: quercetin; intrauterine adhesion; network pharmacology; molecular docking; HIF-1 α ; Akt1; MAPK1

收稿日期: 2024-01-16

基金项目: 湖南省自然科学基金项目科卫联合重点项目 (2022JJ70108); 湖南省中医药科研基金一般指导项目 (C2023044); 湖南省教育厅重点项目 (22A0279); 湖南中医药大学校级科研基金项目 (C2023044)

作者简介: 孟颖, 硕士, 研究方向为中医药防治女性不孕症。E-mail: 1242236533@qq.com

***通信作者:** 徐佳, 主治医师, 从事中医药防治妇科内分泌疾病研究。E-mail: 1191063984@qq.com

匡继林, 博士, 教授, 博士研究生导师, 从事中医药防治女性不孕症研究。E-mail: Kuangjilabc@tom.com

宫腔黏连又称 Asherman 综合征,是由于宫腔内机械性损伤或感染引起子宫内膜基层损伤,导致宫腔前后壁和(或)宫颈内口相互黏连,从而引起宫腔形态异常、子宫内膜纤维化增生。临床表现为月经过少、闭经、周期性的下腹疼痛及不孕。此外,随着人工流产、生殖道感染及其他宫腔内操作的增多,宫腔黏连的发病率逐年升高,对女性的生殖能力和心理健康产生了巨大的影响^[1]。宫腔镜下宫腔黏连分离术是目前治疗宫腔黏连最主要的手段,但其复发率高达 40%~62.5%^[2-3]。研究表明,放置宫内节育器或球囊、激素治疗、屏障凝胶或人羊膜移植能促进宫腔黏连患者子宫内膜修复,预防宫腔黏连复发^[4],但面临宫腔感染、费用昂贵及子宫内膜修复欠满意等问题。因宫腔黏连引发的生育问题日益成为临床研究的重点,也是影响社会和谐及可持续发展的重要因素之一。因此,寻找一种安全有效的治疗宫腔黏连的药物具有深远意义。

槲皮素是存在于多种植物中的一类黄酮化合物,具有抗氧化、抗炎症、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗纤维化等作用,广泛应用于心血管疾病、肿瘤等各类临床疾病中^[5-7],作为一种天然化合物,其综合治疗潜力显著。课题组前期研究发现槲皮素具有显著的抗纤维化作用,可以通过上调 miR-145 并抑制转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)/Smad 同源物 (Smad) 2/Smad3 通路的激活,以调节 TGF- β 1 诱导的子宫内膜基质细胞的纤维化反应,从而发挥治疗宫腔黏连的作用^[8]。但槲皮素是否还通过其他机制和调节途径治疗宫腔黏连尚不明确,限制了临床用药及新药研发。

网络药理学是基于“疾病-基因-靶点-药物”的相互作用网络,融合了生物信息学、药理学、系统信息学、网络科学等学科,具有系统性、整体性、可视性等特点,可以精准定位和充分了解某种药物成分治疗某种疾病的作用机制^[9-10]。因此,本研究旨在利用网络药理学技术研究槲皮素治疗宫腔黏连的潜在作用靶点及相关信号通路和代谢途径,再通过分子对接技术验证槲皮素与核心靶蛋白的结合能力,以期为后续深入研究和临床用药提供理论依据和参考方向。

1 资料与方法

1.1 槲皮素作用靶点获取

从中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP (<https://tcmispw.com/tcmisp.php>) 获取槲皮素作用靶

点,后通过 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)对槲皮素的作用靶点名称进行统一转化和校正,得到标准化靶点基因名。

1.2 宫腔黏连相关靶基因筛选

以“intrauterine adhesions”“Asherman's syndrome”为索引词,通过 DrugBank 数据库(<https://www.drugbank.ca/>)、PharmGKB 数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)检索并筛选得到宫腔黏连相关靶基因。通过 Excel 软件合并 4 个数据库的靶基因,去除重复基因,最终得到与宫腔黏连相关的靶基因。利用 R 4.0.3 Venn 软件将上述过程以 Venn 图显示。

1.3 “活性成分-作用靶点”网络构建

基于 1.1、1.2 项下筛选出的靶点,通过 Excel 软件统计分析后,利用 R 4.0.3 Venn 软件绘制槲皮素与宫腔黏连相交靶点 Venn 图,找出共同靶点,并将其导入 Cytoscape 3.8.0 软件进行可视化处理,构建槲皮素与宫腔黏连的共同靶点网络图。

1.4 蛋白相互作用 (PPI)

在 STRING (<https://string-db.org/>) 平台中,将最小相互作用阈值设定为“high-estconfidence > 0.9”,物种设定为“homo sapiens”,得到可视化 PPI 网络,分析网络拓扑参数,筛选出槲皮素治疗宫腔黏连的核心靶点;再利用 Cytoscape 3.8.0 软件对核心靶点进行分析并绘图,最后根据节点 degree 值和中心性值筛选槲皮素治疗宫腔黏连的核心靶点。

1.5 富集分析

利用 Metascape 平台,对核心靶点进行基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析,条件设定 $P < 0.01$,并对数据结果进行整理分析。然后利用微生信 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 平台绘制柱状图和气泡图。

1.6 分子对接验证

为更好的阐明槲皮素与核心靶蛋白的亲力和结合活性,在 RCSB 数据平台 (<https://www.rcsb.org/>) 下载相关核心靶蛋白的 3D PDB 格式文件,利用 Auto Dock Tools 1.5.6 软件对核心靶蛋白进行加氢、去除水分子、计算电荷、修饰氨基酸、构建活性口袋等处理。利用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取槲皮素的二维空间结构,将其引入 Chem3D 14.0.0.117 软件进行结构升级并替

换为三维空间结构。利用 Vina 1.1.2 软件将核心靶蛋白与槲皮素进行虚拟分子对接,以结合能作为对接的评价指标,最后导入 PYMOL 2.4.1 软件对结果进行可视化处理。

2 结果

2.1 宫腔黏连和槲皮素的共同靶点预测

通过 TCMSP 数据库检索和 Uniprot 数据库统一转化后,得到槲皮素的作用靶点 144 个。筛选 DrugBank、PharmGKB、GeneCards、OMIM 4 个数据库的靶基因数据,去除一些关联度小的靶基因,得到与宫腔黏连发生有紧密联系的 3 429 个靶基因。其中, GeneCards 2 356 个、OMIM 83 个、PharmGKB

968 个、DrugBank 22 个,将以上结果用 Excel 分析整理后绘制成 Venn 图(图 1A),通过 Venn 图分析可知,去除重复基因后,宫腔黏连共有 2 998 个相关靶基因。将上述筛选得到的槲皮素 144 个靶点与宫腔黏连疾病相关的 2 998 个靶基因取交集(图 1B),得到 105 个槲皮素干预宫腔黏连的潜在作用靶点。由图 1C 此可知,槲皮素可能通过多个相关靶点来发挥治疗宫腔黏连的作用。

2.2 PPI 网络构建与核心靶点分析

将槲皮素干预宫腔黏连的 105 个作用靶点导入 STRING 数据库,构建 PPI 网络图。该网络共涉及 105 个节点,327 条边,平均节点 degree 值为 6.23,

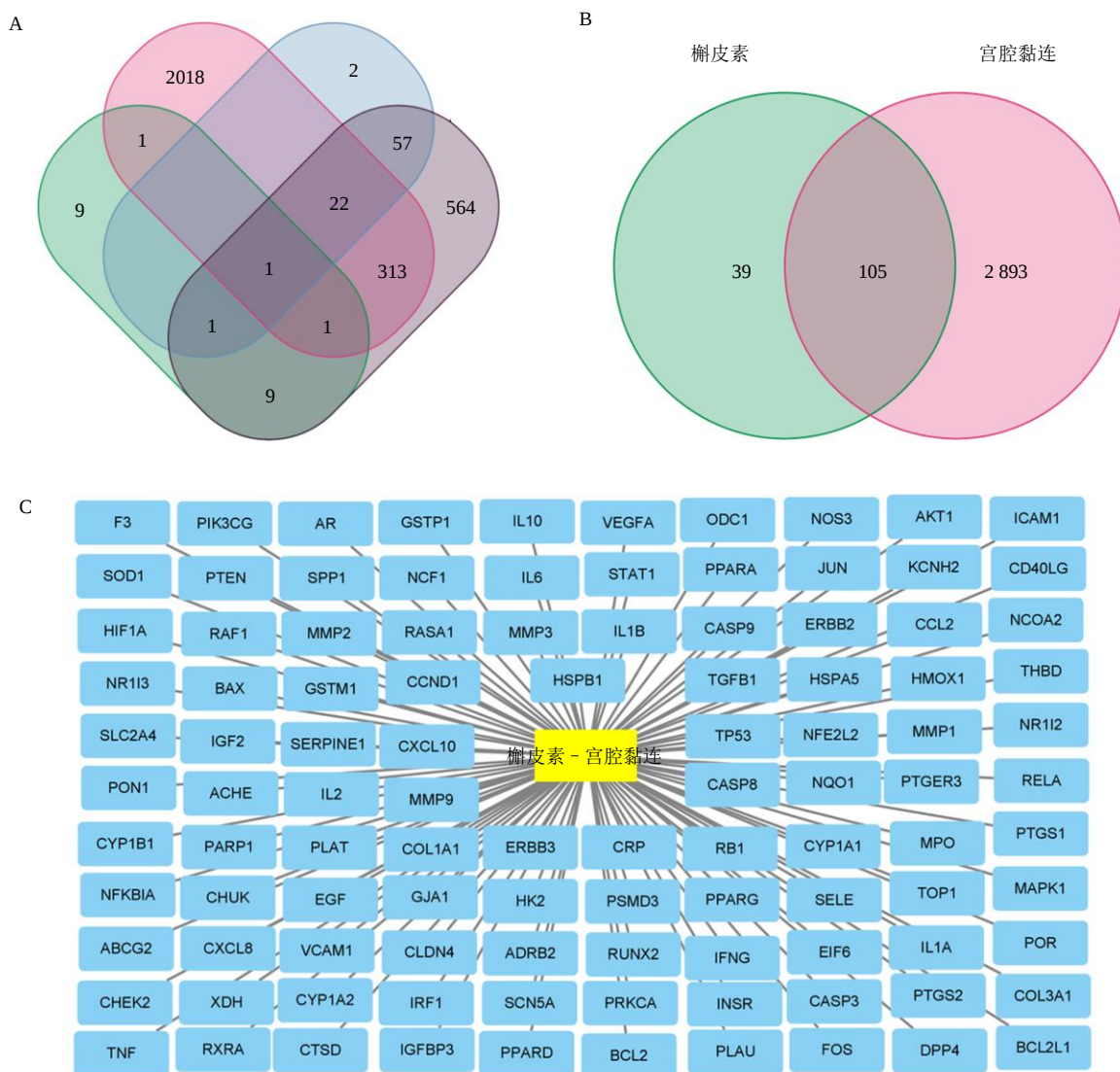


图 1 宫腔黏连相关靶点 (A)、槲皮素 - 宫腔黏连共同靶点 (B)、槲皮素干预宫腔黏连的潜在作用靶点 (C)

Fig. 1 Intrauterine adhesion related targets (A) and quercetin - intrauterine adhesion common targets (B), potential targets of quercetin intervention in uterine adhesions (C)

平均局部聚类系数为 0.477, 见图 2。节点 degree 值越高证明该靶点在蛋白相互作用中越重要, 很可能参与了重要的生命活动过程。将以上作用靶点导入 Cytoscape 3.8.0 软件中进行可视化处理, 并使用 CytoNCA 插件, 计算参数中间性中心性 (BC)、紧密性中心性 (CC)、degree、特征向量中心性 (EC)、局部边连通性 (LAC) 和网络中心性 (NC) 的中位值进行筛选, 得到槲皮素干预宫腔黏连的核心靶点主要为低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 1、转录因子 AP-1 (JUN)、肿瘤蛋白 p53 (TP53) 等, 见图 3、表 1。

2.3 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集筛选后共获得 2 366 个功能条目, 包括生物学过程 (BP) 2 192 条、细胞组分 (CC) 42 条、分子功能 (MF) 132 条等, 对 2 366 个功能条目进行可视化处理, 分别取富集排名前 10 位的

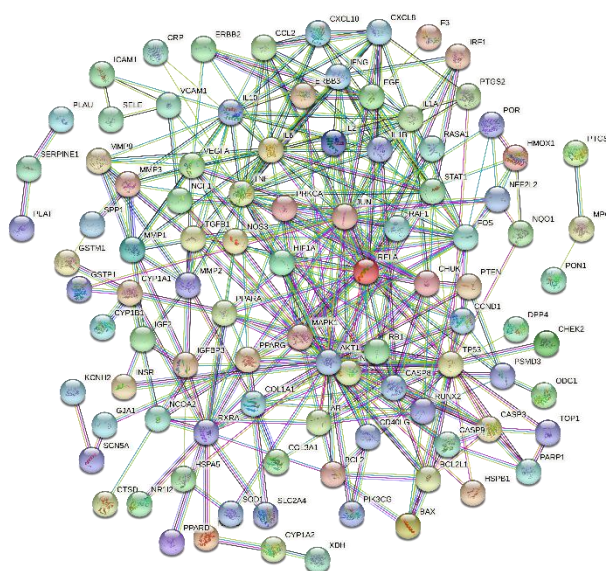


图 2 槲皮素治疗宫腔黏连的核心靶点 PPI 网络图
Fig. 2 PPI network diagram of the core target of quercetin in treatment of uterine adhesions

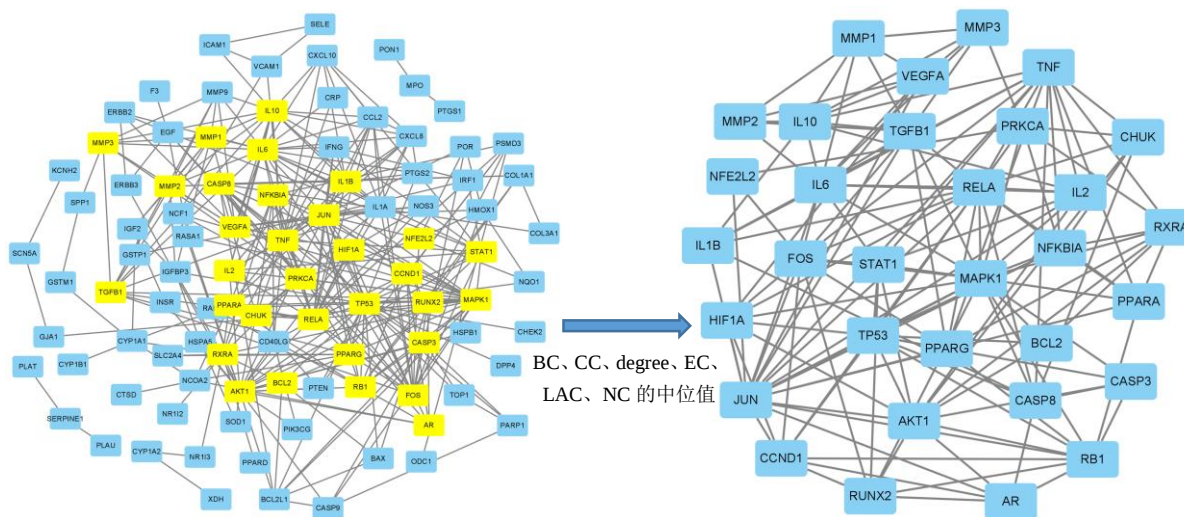


图 3 槲皮素治疗宫腔黏连的核心靶点
Fig. 3 Core targets of quercetin in treatment of uterine adhesions

BP、CC、MF 数据制作柱状图, 颜色越深表示显著性就越高。KEGG 通路富集分析共获得 160 条信号通路, 将 P 值过滤条件及校正后的过滤条件设定为小于 0.05, 取排名前 20 位的信号通路制作气泡图, 颜色越红、节点越大表示信号通路的显著性越高。

结果显示, 槲皮素干预宫腔黏连主要参与的 BP 包括对细菌源性反应、对脂多糖的反应、氧化应激、细胞对化学应激的反应及活性氧代谢过程等, CC 主要富集在膜筏、微膜区、膜区、胞膜内陷区等, 与 MF 相关的为 DNA 结合转录因子、受体配体活性、

细胞因子活性、信号受体激活剂活性、酶蛋白结合活性等, 见图 4; 槲皮素干预宫腔黏连所参与的通路主要有磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/Akt 信号通路、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、白细胞介素 (IL) -17 信号通路及 HIF-1 α 信号通路等, 见图 5。

2.4 槲皮素与核心靶蛋白的分子对接

受体与配体的结合能越低, 两者发生结合的作用力越强、结合更稳定。一般认为, 对接结合能小于 -5 kJ/mol 提示具有一定的结合活性, 结合能 < -7 kJ/mol 提示具有强烈的结合活性。选取 5 个主要靶

表 1 Degree 值前 20 位的核心靶点
Table 1 Targets of the top 20 degree values

靶点	degree 值	介度中心性	接近中心性
JUN	39	982.17	0.72
MAPK1	38	1 285.16	0.70
HIF-1A	37	1 250.35	0.69
Akt1	34	498.70	0.65
IL-6	34	1 178.59	0.65
TP53	33	551.55	0.58
FOS	32	711.08	0.62
PRACA	32	295.29	0.58
RB1	30	258.79	0.55
TGF-B1	30	1 328.32	0.60
NFKBIA	29	247.01	0.56
IL-10	29	138.98	0.51
STAT1	28	48.85	0.57
PPARG	28	167.90	0.57
IL-2	28	182.13	0.57
CASP8	28	254.88	0.53
CCND1	28	26.36	0.53
CHUK	28	251.36	0.57
RXRA	28	282.71	0.53
RUNX2	27	144.87	0.50

蛋白与槲皮素进行分子对接,发现其结合能均 <-7 kJ/mol,见表 2,由此说明槲皮素与核心靶蛋白之间具有强烈的结合能力。其中槲皮素与 HIF-1 α 、Akt1、JUN 分子亲和力最强、对接效果最好,故而对其构建分子对接模式图,进行可视化处理,见图 6。

3 讨论

宫腔黏连属于中医“月经过少”“闭经”“妇人腹痛”等范畴。多由胞宫感受金刃损伤、胞脉失养所致,而肾主生殖、主任养胞胎,为气血之根,故临床多出现经少、闭经,不孕等情况。后代医家多认为宫腔黏连的病机为肾虚血瘀,肾虚为本,血瘀为标。肾精不足,则气血无以化生以充血脉,血少精枯,血行缓慢而致瘀阻;气行则血行,气虚则血滞,肾中元气亏虚不能推动血液运行亦可致瘀,正如《医林改错》云:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而为瘀”。反之,瘀血是阴血凝集的产物,瘀血阻络,生血受阻,阴血无法正常化生肾精又可致肾虚,因果往返,最终导致肾虚血瘀的

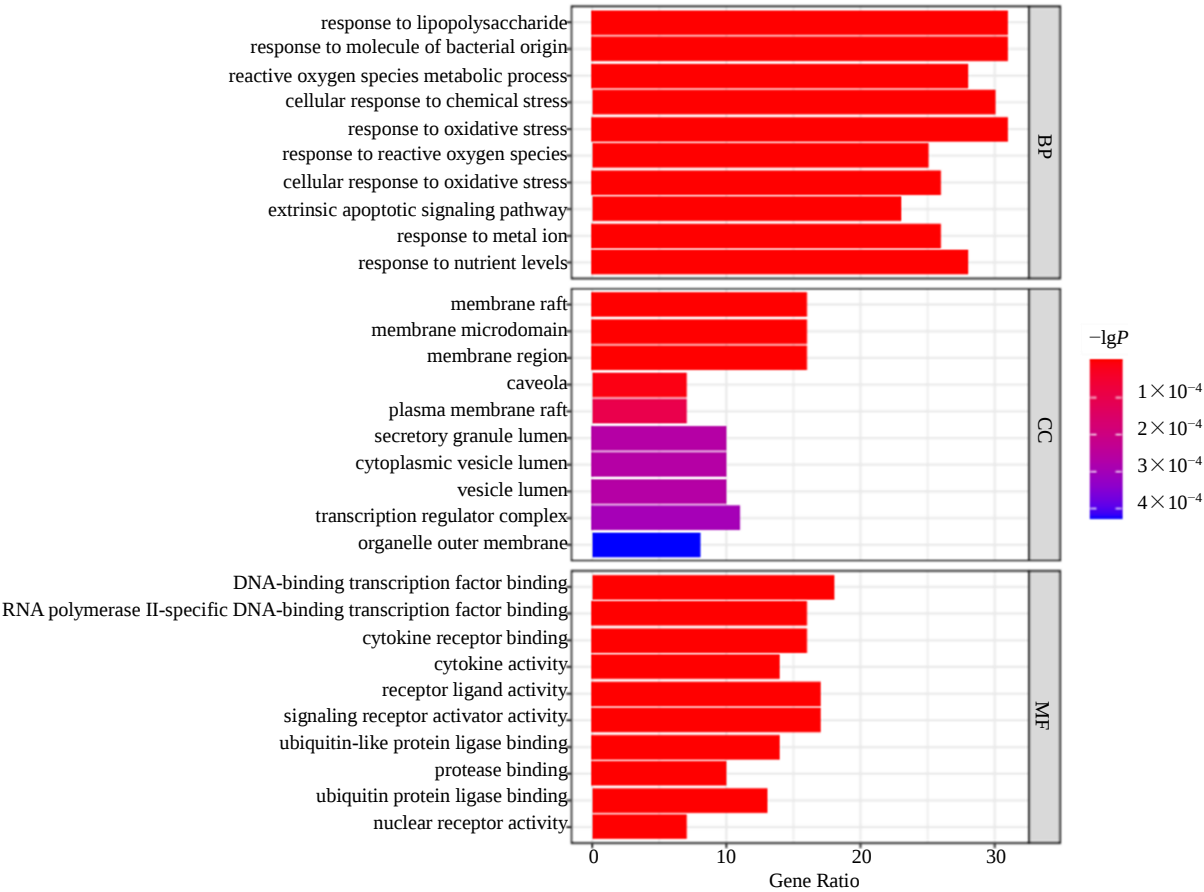


图 4 GO 功能分析

Fig. 4 GO function analysis

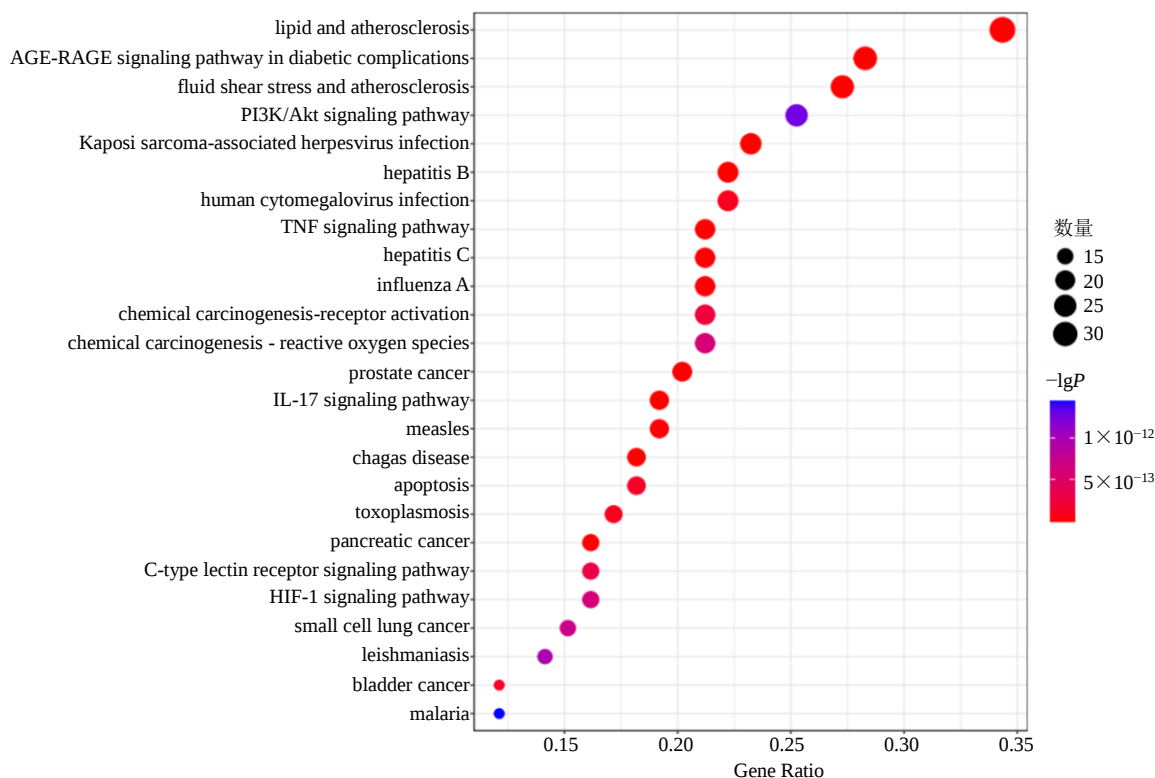


图 5 KEGG 信号通路

Fig. 5 KEGG signaling pathways

表 2 槲皮素与核心靶点的结合能

Table 2 Binding energy of quercetin with core targets

核心靶点	结合能/(kJ mol ⁻¹)
HIF-1 α	-9.5
Akt1	-8.0
JUN	-6.8
MAPK1	-6.6
TP53	-6.5

病理变化。故治疗当以补肾为主，兼以化瘀。对应现代病理机制，机体免疫力下降，上行性感染几率增加，加之宫腔操作损伤，导致大量炎症因子释放，子宫内膜在长期慢性炎症刺激下异常纤维化增生，进而黏连。

槲皮素是一种存在于多种水果和植物中的有效抗氧化剂，通常以槲皮素糖苷的形式天然存在，对各种毒物引起的组织损伤具有保护作用^[11]。王兴红

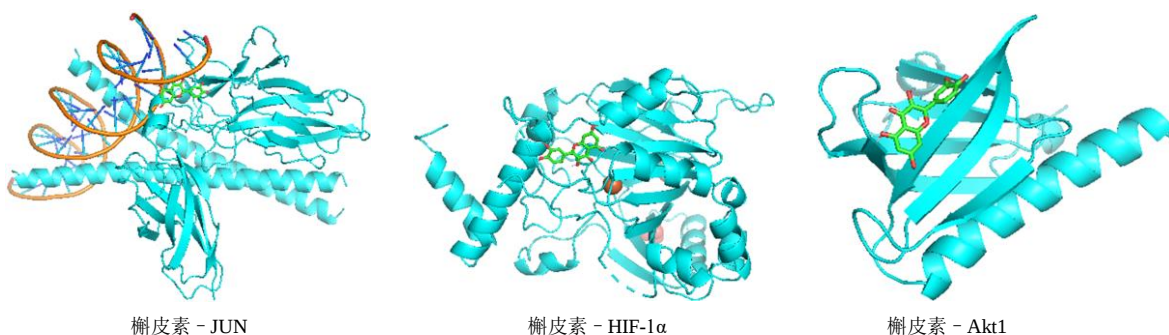


图 6 槲皮素与核心靶蛋白分子对接示意图

Fig. 6 Schematic diagram of docking quercetin with core target protein

等^[12]通过实验表明槲皮素可调控肾脏 P2X7 受体 (P2X7R)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 信号通路,抑制炎症反应及肾纤维化发生。门翔等^[13]研究表明槲皮素能通过抑制 TGF- β 1/P38 MAPK/核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路来防治博来霉素所致的肺纤维化。据研究表明,槲皮素是治疗黄体功能不全的核心成分之一,其通过调节细胞凋亡等信号通路,来达到补肾助孕的目的^[14]。但槲皮素的具体作用靶点和通路、用以治疗宫腔黏连的完整机制仍需研究进一步探究。

本研究经 PPI 网络构建和分析筛选出 HIF-1 α 、Akt1、MAPK1、JUN 等槲皮素治疗宫腔黏连的核心靶点。HIF-1 α 是一类具有转录活性的核蛋白,在细胞对缺氧的反应中起着关键作用,包括调节能量代谢、血管生成和细胞凋亡的基因^[15]。刘玉立等^[16]研究表明,宫腔黏连患者子宫内膜组织与 HIF-1 α 呈正相关,HIF-1 α 通过促进子宫内膜纤维化而导致宫腔黏连发生。MAPK1 是 MAPK 信号通路中重要的蛋白分子,现已被广泛研究,其与炎症、细胞凋亡、细胞应激等过程密切相关。戴婷^[17]研究进一步证实,在宫腔黏连发病的过程中,MAPK1 被激活介导大量炎性细胞聚集、成纤维细胞活化是主要的病理过程。JUN 是 MAPK 通路中另一重要蛋白分子,属于活化蛋白-1 (AP-1) 转录复合物中的一种,主要分布于胞质中,可参与子宫内膜腺上皮及间质细胞的生长分化过程,促进子宫内膜纤维化^[18]。

KEGG 通路富集分析结果显示,槲皮素通过作用于 PI3K/Akt、TNF、IL-17 等信号通路来治疗宫腔黏连。其中,PI3K/Akt 信号通路是一条经典的调节细胞代谢、生长、增殖、存活的信号转导通路。PI3K 主要由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成,可被多种理化因子和应激反应激活,进而引起下游因子 Akt 磷酸化,Akt 是一个重要的信号转导中心,参与炎症因子的表达等多种生命活动的调节^[19]。谭雅莉等^[20]研究表明通过对 PI3K/Akt 途径进行干预可抑制成纤维细胞的活力、促进子宫内膜再生,从而达到治疗宫腔黏连的目的。TNF 均为促炎性细胞因子,介导细胞增殖分化、免疫调节、炎症等生物学过程,可增加盆腔组织黏连及纤维化的发生率^[21]。李姣等^[22]研究表明宫腔黏连大鼠子宫内膜内有大量炎性细胞浸润,纤维化面积明显增加,均与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的升高有关。研究表明,IL-17 不仅通过引起炎症反应,还可促进环氧化酶-

2 (COX-2) 的表达和间质细胞的增生,导致子宫内膜细胞异常增殖、纤维化产生^[23]。

GO 功能富集结果证实槲皮素对细菌源性反应、氧化应激及活性氧代谢等生物学过程有一定影响,这些生物学过程在槲皮素治疗宫腔黏连所涉及的作用靶点及其相关通路中都有体现。过多宫腔操作及生殖道病原体上行性感染是宫腔黏连发生的主要原因,炎症细胞因子和纤维化因子相互作用是宫腔黏连的重要病理变化^[24]。赵芳芳等^[25]实验证明机体的氧化应激通过激活活性氧 (ROS)/NF- κ B/TGF- β 1 信号通路引起子宫内膜纤维化,是宫腔黏连发生发展的重要机制。

最后,通过分子对接技术验证了槲皮素与各核心靶蛋白之间的结合能力。结果显示,槲皮素与 HIF-1 α 、Akt1、JUN 靶蛋白均有较好结合活性,槲皮素与 HIF-1 α 构成的模式结构最为稳定,说明槲皮素参与了机体抑制氧化应激的过程,这进一步证实了以上结果预测的真实性。

本研究利用网络药理学和分子对接技术对槲皮素治疗宫腔黏连的相关机制和潜在分子机制进行了深入分析和研究,结果显示槲皮素对宫腔黏连的治疗作用具有“多系统、多通路、多靶点”的特点,主要参与了机体抑制氧化应激及炎症反应的过程,这与宫腔黏连的发病机制相吻合。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kou L F, Jiang X, Xiao S Y, et al. Therapeutic options and drug delivery strategies for the prevention of intrauterine adhesions [J]. *J Control Release*, 2020, 318: 25-37.
- [2] Zhao X P, Sun D, Zhang A Q, et al. Uterine cavity parameters evaluated by hysteroscopy can predict the live birth rate for intrauterine adhesion patients [J]. *Front Med*, 2022, 9: 926754.
- [3] Cai Y L, Wu F Y, Yu Y R, et al. Porous scaffolds from droplet microfluidics for prevention of intrauterine adhesion [J]. *Acta Biomater*, 2019, 84: 222-230.
- [4] Bosteels J, Weyers S, D'Hooghe T M, et al. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11(11): CD011110.
- [5] Singh P, Arif Y, Bajguz A, et al. The role of quercetin in plants [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2021, 166: 10-19.
- [6] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1636-1653.

- [7] 翟芷淇, 付悦, 张馨月, 等. 槲皮素脂质体抑制小鼠肺组织炎症作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 50-55.
- [8] Xu J, Tan Y L, Liu Q Y, *et al.* Quercetin regulates fibrogenic responses of endometrial stromal cell by upregulating miR-145 and inhibiting the TGF- β 1/Smad2/Smad3 pathway [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(7): 151600.
- [9] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 883-892.
- [10] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [11] Anand David A V, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid [J]. *Pharmacogn Rev*, 2016, 10(20): 84-89.
- [12] 王兴红, 孙静, 马永超, 等. 槲皮素对糖尿病肾病小鼠肾脏 P2X7R/NLRP3 信号通路和纤维化的影响 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(6): 48-53.
- [13] 门翔, 党强, 周小果, 等. 槲皮素对基于 TGF- β 1/P38 MAPK/NF- κ B 信号通路抗博来霉素致小鼠肺纤维化的作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(2): 43-47.
- [14] 唐星冉, 周惠芳, 刘心媛, 等. 基于网络药理学及动物实验探讨补肾助孕方降低卵巢凋亡水平治疗黄体功能不全的作用与机制 [J]. 中医药信息, 2022, 39(4): 1-9.
- [15] 管泱, 赵静, 李晗. 子宫内膜癌组织中 HIF-1 α 、Bcl-2、 β -catenin 的表达与临床生物学行为和预后的关系探讨 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(5): 477-479.
- [16] 刘玉立, 刘玉兰, 毕昊, 等. CXCL8、HIF-1 α 在宫腔粘连子宫内膜组织表达及相关性分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(10): 1755-1760.
- [17] 戴婷. 左归丸联合人脐带间充质干细胞移植防治大鼠宫腔粘连的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [18] 刘娟. GM-CSF 对子宫内膜再生修复的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [19] 冯婉琴, 邓月秀, 马颖. miR-34a-5p 及 AKT1 基因在子宫内膜异位症子宫内膜组织中的表达及其对子宫内膜基质细胞迁移和侵袭的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(5): 503-508.
- [20] 谭雅莉, 徐佳, 蒋冬, 等. 从 TGF- β 1-PI3K/Akt 信号通路研究妇科千金胶囊治疗宫腔粘连大鼠作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4705-4711.
- [21] 庄梦斐, 曹阳, 谢丹丹, 等. 温经汤对子宫内膜异位症小鼠异位内膜生长及炎症因子水平的影响 [J]. 中医学报, 2020, 35(5): 1040-1044.
- [22] 李姣, 林洁, 易星星, 等. 基于 TGF- β 1/Smad 通路探究补肾化瘀方对宫腔粘连大鼠子宫内膜纤维化的作用及机制 [J]. 中医药导报, 2021, 27(11): 7-11.
- [23] 郭燕红, 杨利华, 张丽, 等. IL-17A 对人子宫内膜异位症在位内膜细胞增殖的影响 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(7): 624-628.
- [24] 付振琳, 陈欣, 杨菁. 纤维化及炎症相关分子在宫腔粘连发生中作用的研究进展 [J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(5): 687-690.
- [25] 赵芳芳, 覃晓楣, 迟博, 等. PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬对宫腔粘连纤维化的影响及机制 [J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(8): 575-579.

[责任编辑 高源]