

槲皮素治疗子宫内膜异位症的药理作用研究进展

李美文, 王红玫, 龙表丽, 李 凤*

重庆市大足区人民医院 妇科, 重庆 402360

摘 要: 子宫内膜异位症的发病机制复杂, 临床主要的治疗目的为减轻临床症状、限制病灶生长。槲皮素具有多种药理作用, 可通过抑制异位细胞增殖、阻止内异细胞侵袭和迁移、减轻氧化应激反应、抑制间质纤维化、抑制新生血管形成、促进异位病灶细胞凋亡、调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能治疗子宫内膜异位症。总结了槲皮素治疗子宫内膜异位症的药理作用研究进展, 为槲皮素的临床应用提供参考。

关键词: 槲皮素; 子宫内膜异位症; 异位细胞增殖; 侵袭和迁移; 氧化应激反应; 间质纤维化; 新生血管形成; 细胞凋亡; 下丘脑-垂体-卵巢轴功能

中图分类号: R287.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)08-2122-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.040

Research progress on pharmacological effects of quercetin in treatment of endometriosis

LI Meiwen, WANG Hongmei, LONG Biaoli, LI Feng

Department of Gynecology, Chongqing Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Abstract: The pathogenesis of endometriosis is complex, and the main clinical treatment goal is to alleviate clinical symptoms and limit lesion growth. Quercetin has multiple pharmacological effects, and can treat endometriosis by inhibiting ectopic cell proliferation, preventing invasion and migration of ectopic cells, reducing oxidative stress response, inhibiting interstitial fibrosis, inhibiting angiogenesis, promoting apoptosis of ectopic lesion cells, and regulating hypothalamic-pituitary-ovarian axis function. This article summarizes the pharmacological research progress of quercetin in treatment of endometriosis, providing a reference for the clinical application of quercetin.

Key words: quercetin; endometriosis; ectopic cell proliferation; invasion and migration; oxidative stress response; interstitial fibrosis; angiogenesis; cell apoptosis; hypothalamic-pituitary-ovarian axis function

子宫内膜异位症的主要特征为子宫内膜样组织生长于子宫腔外, 具有雌激素依赖性, 可造成月经不调、子宫异常出血、性交困难、不孕等^[1]。子宫内膜异位症的发病与家族史、月经周期长、初潮年龄小、低体质量、吸烟、饮酒等有关^[2]。子宫内膜异位症的发病机制复杂, 可能与炎症反应、氧化应激反应、免疫功能缺陷、内分泌失调等机制有关^[3]。子宫内膜异位症临床主要的治疗目的为减轻临床症状、限制病灶生长, 常用的治疗药物包括口服避孕药、孕激素、促性腺激素释放激素激动剂、孕激素受体拮抗剂、雄激素衍生物、非甾体抗炎药等,

但该病需长期用药控制, 停药后症状可能复发^[4]。槲皮素存在于多种植物的茎皮、花、叶、果实中, 具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、心血管保护、神经保护作用等多种药理作用, 临床用于心血管疾病、支气管炎、肿瘤、神经退行性疾病等多种疾病的治疗^[5]。槲皮素可通过抑制异位细胞增殖、阻止内异细胞侵袭和迁移、减轻氧化应激反应、抑制间质纤维化、抑制新生血管形成、促进异位病灶细胞凋亡、调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能治疗子宫内膜异位症。本文总结了槲皮素治疗子宫内膜异位症的药理作用研究进展, 为槲皮素的临

收稿日期: 2025-06-21

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2019MSXM007)

作者简介: 李美文 (1990—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为妇科疾病。E-mail: 1035008714@qq.com

*通信作者: 李 凤 (1990—), 女, 主管护师, 大专, 研究方向为妇科疾病。E-mail: 1341842416@qq.com

床应用提供参考。

1 抑制异位细胞增殖

1.1 阻滞细胞周期

细胞周期蛋白表达失调,可造成子宫内膜细胞异常增殖,*p53* 等抑癌基因失活可造成细胞周期失控,促进异位病灶的形成和生长^[6]。Park 等^[7]使用 2、5、10、20、50 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人类子宫内膜异位症细胞系 VK2/E6E7、End1/E6E7 48 h 的研究发现,槲皮素通过调控细胞周期蛋白 D1 阻滞细胞周期提高 G_0/G_1 期的水平,降低 G_2/M 期细胞的水平,继而呈浓度相关性降低细胞的增殖,显著抑制细胞生长。田金等^[8]发现,20 $\mu\text{g/mol}$ 槲皮素可使子宫内膜异位症细胞 End1/E6E7 阻滞于 G_0/G_1 期,抑制细胞周期进展,通过抑制细胞增殖以干预细胞的生长。

1.2 抑制核受体 4A1 的表达

核受体 4A1 核受体超家族参与调控子宫内膜异位症细胞增殖,可通过拮抗细胞外信号调节激酶 (ERK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 等促增殖通路促进异位内膜细胞的增殖过度 and 凋亡减少^[9]。Zhang 等^[10]使用 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预子宫内膜异位上皮细胞 24 h 的研究发现,槲皮素通过抑制核受体 4A1 的表达下调表皮生长因子受体 (EGFR)、细胞骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物 (c-Myc) 和生存素 (survivin) 表达,显著抑制细胞增殖。Delenko 等^[11]使用 1.56~50 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预子宫内膜异位症患者的月经流出物来源的子宫内膜基质细胞 (ME-eSC) 4 h 的研究发现,槲皮素通过调控 Akt/ERK/p53 信号通路增加 p53(S46)磷酸化和总 p53 蛋白水平,促进基质细胞脱膜化,阻止细胞增殖。

1.3 激活氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ) 的活性

异位病灶中 PPAR γ 表达显著高于正常子宫内膜组织,可通过调控细胞周期蛋白的分泌和抑制促癌基因的活性,抑制子宫内膜细胞的异常增殖和异位植入^[12]。Zhang 等^[13]使用 100 mg/kg 槲皮素 ig 干预子宫内膜异位症大鼠 3 周的研究发现,槲皮素通过激活 PPAR γ 活性调节蛋氨酸腺苷转移酶 2A (MAT2A) /PRMT5 基因的转录显著降低 MAT2A、PRMT5、S-腺苷甲硫氨酸 (SAM)、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)、C-MYC 蛋白的表达,进一步抑制异位病灶的生长和增殖。

2 阻止内异细胞侵袭和迁移

内异细胞具有类恶性肿瘤细胞的生物活性,异位内膜细胞的侵袭和迁移是子宫内膜异位症发病的核心环节,内异细胞黏附于腹膜或其他组织表面,侵袭局部,并形成病灶,通过迁移能力促进病灶的生长^[14]。Xu 等^[15]使用 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素 ig 干预异位子宫内膜基质细胞 72 h 的研究发现,槲皮素以剂量相关方式下调纤维束蛋白 (Fascin)、埃兹蛋白 (Ezrin)、基质金属蛋白酶 (MMP)-2 和 MMP-9 蛋白的表达,显著降低细胞的运动性和侵袭性,阻止内膜异位细胞的侵袭和迁移。黄山鹰等^[16]使用 12.5、25.0、50.0 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预异位内膜细胞 72 h 的研究发现,槲皮素通过抑制整合素连接激酶 (ILK) /Akt 信号通路活化下调增殖细胞核抗原 (PCNA)、MMP-2、MMP-9 蛋白的表达,以抑制异位内膜细胞的侵袭和迁移。

3 减轻氧化应激反应

3.1 清除活性氧 (ROS)

异位内膜细胞可造成线粒体分布和功能紊乱,促进大量 ROS 的分泌,进一步促进激活局部炎症反应,促进上皮-间质转化,加重氧化应激反应^[17]。陈秀楠等^[18]使用 20 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人子宫内膜基质细胞 24 h 的研究发现,槲皮素通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) /NADPH 氧化酶 (NOX) 4 信号通路活性以促使 ROS 的清除,减少氧化应激相关蛋白表达,减轻细胞的氧化损伤。彭佳欣等^[19]设计合成聚乙二醇修饰负载槲皮素的聚多巴胺类黑色素纳米粒子 (PPQ),使用 20 mg/kg PPQ 尾 iv 干预子宫内膜移植法建立的子宫内膜异位症大鼠 10 d 的研究发现,PPQ 可显著提高槲皮素的生物利用度,提高特异性靶向性,通过增强抗氧化活性清除 ROS,减轻内膜细胞的氧化损伤。

3.2 激活核因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路

异位内膜组织中 Nrf2 及其下游靶基因血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达显著降低,导致抗氧化能力下降,氧化应激加剧^[20]。Jamali 等^[21]使用 15 mg/kg 槲皮素 ig 干预手术建立子宫内膜异位症大鼠 30 d 的研究发现,槲皮素通过激活 Nrf2 通路提高抗氧化酶 NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 (NQO1) 活性,进一步减轻子宫内膜的氧化损伤。

4 抑制间质纤维化

子宫内膜异位症病灶的间质中可见大量纤维结缔组织增生,包裹异位的子宫内膜腺体和间质,

导致组织硬化、黏连,纤维化程度与疾病分期相关,严重者可引发盆腔器官变形或输卵管阻塞^[22]。Zhang 等^[10]研究还发现,25~100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素可通过激活 SESN2 的表达抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及其下游靶点(p-S6RP、p-4EBP1),降低子宫内膜异位上皮细胞中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、结缔组织生长因子(CTGF)等纤维化标志物的表达,阻止细胞的纤维化进程。Xu 等^[23]使用 25、50、75、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预子宫内膜基质细胞 72 h 的研究发现,槲皮素通过上调 miR-145 和抑制转化生长因子- β 1/Smad2/Smad3 通路降低 I 型胶原 α 1 链(COL1A1)、 α -SMA、FN、TGFB2、TGF- β 1 的表达,以阻止子宫内膜异常增殖,降低间质纤维化进程。

5 抑制新生血管形成

新生血管形成是子宫内膜异位症发生、发展的关键环节,为异位内膜的种植、存活和增殖提供必要的血液供应,血管内皮生长因子(VEGF)是主要的促血管生长因子,直接促进内皮细胞增殖、迁移和血管通透性增加^[24]。张曦等^[25]研究还发现,100 mg/kg 槲皮素可通过抑制子宫内膜异位症组织中 VEGF 的表达减少新生血管形成,阻断异位内膜血供,加重子宫内膜异位症组织的病理改变。

6 促进异位病灶细胞凋亡

6.1 调节凋亡相关蛋白的分泌

曹阳等^[26]使用 50、150、375 mg/kg 槲皮素 ig 干预子宫内膜异位症大鼠 3 周研究发现,槲皮素通过调控 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、半胱天冬酶(Caspase)-9、Caspase-3 的表达激活细胞凋亡通路,诱导异位内膜间质细胞凋亡(核碎裂),抑制内膜生长,并促进萎缩。杨英^[27]使用 60、150、375 mg/kg 槲皮素 ig 干预手术移植法建立子宫内膜异位症大鼠 3 周的研究发现,槲皮素通过激活 Bcl-2/Caspase-9/Caspase-3 凋亡途径下调抗凋亡蛋白 Bcl-2,激活 Caspase 级联反应,诱导间质细胞凋亡,以限制子宫内膜异位症生长。田金等^[8]使用 20 $\mu\text{g/mol}$ 槲皮素干预子宫内膜异位症细胞 End1/E6E7 72 h 的研究发现,槲皮素通过促进细胞黏附因子 1 的表达上调促凋亡蛋白 Bax 和下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 促进细胞凋亡,增强肿瘤细胞清除。邹清靖等^[28]使用 10~40 $\mu\text{g/mol}$ 槲皮素干预子宫内膜异位症细胞 End1/E6E7 48 h 的研究发现,槲皮素通过上调 miR-340-5p 表达以降低细胞吸光度值、PCNA 和 Bcl-2 蛋白水平,

提高细胞凋亡率和 Bax 蛋白水平,通过促进细胞凋亡发挥抗子宫内位症的作用。

6.2 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的异常激活

子宫内膜异位症机体内肿瘤抑制基因 PTEN 表达下调,导致 PIP3 积累,持续激活 Akt/mTOR 信号,促进异位内膜细胞增殖和抗凋亡^[29]。Park 等^[7]使用 35 mg/kg 槲皮素 ip 干预自体移植建立子宫内膜异位症小鼠 30 d 的研究发现,槲皮素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活线粒体凋亡途径,促进 ROS 的产生,促使子宫内膜异位症细胞凋亡。15 mg/kg 槲皮素与 200 mg/kg 二甲双胍可发挥协同抗子宫内膜异位症的作用,前者可降低 mTOR 表达,提高 Beclin-1 和 Atg5 表达,促进子宫内膜异位症大鼠发生细胞自噬,促进子宫内膜异位症的清除^[21]。

7 调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能

下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调是导致子宫内膜异位症的主要原因,可造成雌激素水平升高和孕激素水平降低,刺激子宫内膜细胞异常增殖和血管生成^[30]。Cao 等^[31]使用 60、150、375 mg/kg 槲皮素 ip 干预子宫内膜异位症大鼠 3 周的研究发现,槲皮素通过调控下丘脑-垂体-卵巢轴下调下丘脑和卵巢组织中雌激素受体(ER) α 、孕激素受体(PR)表达,上调 ER β 表达,降低 ER α /ER β 比值,发挥抗促性腺激素活性,抑制卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)分泌,降低血清雌二醇水平,导致异位子宫内位激素供应不足,使异位子宫内位上皮萎缩。杨英^[27]研究还发现,150 mg/kg 槲皮素可影响下丘脑-垂体-卵巢轴,调节雌孕激素平衡,以限制子宫内膜异位症大鼠异位内膜生长。曹阳等^[26]研究还发现,槲皮素可发挥激素调节作用,显著降低子宫内膜异位症大鼠血清雌激素的水平,提高孕激素的水平,进而减轻异位内膜腺上皮高度。

8 结语

槲皮素可通过抑制异位细胞增殖、阻止内异位细胞侵袭和迁移、减轻氧化应激反应、抑制间质纤维化、抑制新生血管形成、促进异位病灶细胞凋亡、调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能多靶点、多途径地发挥防治子宫内膜异位症的作用。然而,目前槲皮素用于子宫内膜异位症的药理作用机制比较单一,缺乏对多靶点协同作用的系统解析。槲皮素用于子宫内膜异位症的研究以动物和细胞实验为主,与人体病理生理差异可能影响结论的普适性。现有研究中槲皮素的剂量未明确最佳治疗窗,且长期用药的

生殖毒性、肝肾功能影响缺乏数据。槲皮素口服吸收率低、代谢快,现有制剂难以维持有效血药浓度,生物利用度较低。未来研究者结合转录组和蛋白组学,解析槲皮素对炎症、纤维化、血管生成和激素代谢的全局调控。开发纳米载体(如脂质体)或结构修饰(如槲皮素衍生物)以提高生物利用度。需开展大规模动物实验、I/II期临床试验,以获得更有价值的临床疗效和长期不良反应评估。未来需通过多学科交叉研究,突破递送技术、深化机制网络,并推动临床验证,以实现槲皮素从“天然化合物”到“临床药物”的跨越。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 裴雪婷,王彦,程玲慧,等.腹壁子宫内膜异位症的诊治[J].实用妇产科杂志,2024,40(4):271-274.
- [2] 聂伟哲,李舒婷,Krina T. Zondervan,等.中国和英国子宫内膜异位症患者的发病相关因素分析[J].南方医科大学学报,2022,42(1):137-142.
- [3] 宁丽,陈萱,庄如锦,等.子宫内膜异位症发病机制的研究进展[J].现代生物医学进展,2016,12(3):593-596.
- [4] 丛珊珊,张广美.子宫内膜异位症药物治疗新进展[J].中国生育健康杂志,2020,31(3):292-295.
- [5] 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.
- [6] 龙行涛,唐良菡,周敏,等.细胞周期蛋白A及P21在子宫内膜异位症患者原位和异位内膜组织中的表达[J].第三军医大学学报,2010,32(10):1038-1042.
- [7] Park S, Lim W, Bazer F W, et al. Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 63: 87-100.
- [8] 田金,姚丽,苏敏,等.槲皮素联合CADM1对子宫内膜异位症细胞增殖和凋亡的影响[J].中国合理用药探索,2020,17(4):95-99.
- [9] Tang X, Zheng H, Xu H, et al. NR4A1 affects endometrial receptivity by participating in mesenchymal-epithelial transition of endometrial stromal cells [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(1): 133-142.
- [10] Zhang L, Mohankumar K, Martin G, et al. Flavonoids quercetin and kaempferol are NR4A1 antagonists and suppress endometriosis in female mice [J]. *Endocrinology*, 2023, 164(10): 133.
- [11] Delenko J, Xue X, Chatterjee P K, et al. Quercetin enhances decidualization through AKT-ERK-p53 signaling and supports a role for senescence in endometriosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1): 100.
- [12] Vallée A, Vallée J N, Le Blanche A, et al. PPAR γ agonists: emergent therapy in endometriosis [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(6): 543.
- [13] Zhang S, Zhang Y Y, Zeng Q X, et al. Quercetin inhibits ectopic lesion formation in mice by modulating the MAT2A/PRMT5 pathway through PPAR γ activation [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2025, 12(9): 1642-1651.
- [14] Lu Q, Huang Y, Wu J, et al. T-cadherin inhibits invasion and migration of endometrial stromal cells in endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(1): 145-156.
- [15] Xu W, Song Y, Li K, et al. Quercetin inhibits adenomyosis by attenuating cell proliferation, migration and invasion of ectopic endometrial stromal cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 12(4): 3815-3826.
- [16] 黄山鹰,唐国玲,王佳慧,等.槲皮素通过调控CLDN6基因表达量对子宫内膜异位症细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制研究[J].安徽医科大学学报,2020,55(10):1497-1503.
- [17] Assaf L, Eid A A, Nassif J. Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis [J]. *Life Sci*, 2022, 306(1): 120805.
- [18] 陈秀楠,王瑞琦,单红英,等.槲皮素通过抑制p38 MAPK/NOX4信号通路减轻H₂O₂诱导的人子宫内膜基质细胞氧化应激损伤[J].四川大学学报:医学版,2024,55(3):552-558.
- [19] 彭佳欣,冯文翔,李奕霖,等.PPQ通过清除活性氧修复子宫内膜细胞增殖能力的作用研究[J].东南大学学报:医学版,2024,43(3):422-430.
- [20] Marcellin L, Santulli P, Chouzenoux S, et al. Alteration of Nrf2 and glutamate cysteine ligase expression contribute to lesions growth and fibrogenesis in ectopic endometriosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 110(6): 1-10.
- [21] Jamali N, Zal F, Mostafavi-Pour Z, et al. Ameliorative effects of quercetin and metformin and their combination against experimental endometriosis in rats [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28: 683-692.
- [22] 锁澍萱,张真真,开红英,等.子宫内膜异位症纤维化与M2型巨噬细胞的关系[J].实用医学杂志,2017,33(12):1928-1932.
- [23] 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.
- [24] 李萍,王海波,牛海玲,等.子宫内膜异位症患者内膜组织中kiss-1及血清和腹腔液中sflt-1、VEGF、MCP-

- 1、RANTES 表达的意义 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(14): 1501-1503.
- [25] 张曦, 王鑫, 王红静, 等. 槲皮素对子宫内膜异位症的抑制作用及机理探讨 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2009, 40(2): 228-231.
- [26] 曹阳, 杨英, 朱焰, 等. 槲皮素对子宫内膜异位症大鼠促凋亡机制的研究 [J]. 中国药理通讯, 2013, 30(4): 39.
- [27] 杨英. 槲皮素对大鼠子宫内膜异位症模型的促凋亡机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2025.
- [28] 邹清靖, 甘露, 吴小玲, 等. 槲皮素通过调控 miR-340-5p 影响子宫内膜异位症细胞的增殖和凋亡 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(7): 1360-1365.
- [29] Barra F, Desideri L F, Ferrero S. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR pathway for the treatment of endometriosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(17): 3626.
- [30] 王婧, 黄向华. 子宫内膜异位症对卵巢功能及胚胎发育影响的研究新进展 [J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(4): 486-490.
- [31] Cao Y, Zhuang M, Yang Y, *et al.* Preliminary study of quercetin affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis on rat endometriosis model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014(1): 781684.

【责任编辑 解学星】