

中药靶向核因子- κ B 信号通路治疗子宫内膜异位症的研究现状

宁 静¹, 周星宇¹, 张 晶², 安成飞^{2*}, 周志刚^{2,3*}

1. 江西中医药大学 临床医学院, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 针灸推拿学院, 江西 南昌 330004

3. 江西中医药大学 针灸脑科学研究中心, 江西 南昌 330004

摘要: 子宫内膜异位症作为一种常见妇科疾病, 好发于育龄期妇女, 是慢性盆腔疼痛和不孕的潜在原因, 在女性健康领域备受关注。现有治疗手段如激素药物和手术存在不良反应大、易复发等问题, 探索新型治疗策略具有重要意义。研究表明, 核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路在子宫内膜异位症发生发展中处于持续激活状态, 参与炎症反应、“黏附-侵袭-血管生成”过程、细胞增殖与凋亡失衡、氧化应激等多个关键病理环节。中药在子宫内膜异位症治疗中具有出多靶点、多通路等独特优势, 多种中药单体、有效成分及复方可通过抑制 NF- κ B 通路, 干预子宫内膜异位症等疾病进程。系统梳理 NF- κ B 通路的组成与激活机制, 及其在子宫内膜异位症病理过程中的作用, 总结中药靶向 NF- κ B 通路治疗子宫内膜异位症的现有研究成果与相关分子机制, 同时指出了当前研究存在的问题, 并进行多维度探讨, 以期期为中药防治子宫内膜异位症提供新的理论依据和临床转化思路。

关键词: 中药; 核因子- κ B; 信号通路; 子宫内膜异位症; 氧化应激

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)03-1009-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.025

Research actuality on traditional Chinese medicine targeting nuclear factor- κ B signal pathway for treatment of endometriosis

NING Jing¹, ZHOU Xingyu¹, ZHANG Jing², AN Chengfei², ZHOU Zhigang^{2,3}

1. College of Clinical Medical, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Acupuncture and Brain Science Research Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Endometriosis (EMs) is a prevalent gynecological disorder that predominantly affects women of reproductive age. It is a significant cause of chronic pelvic pain and infertility, thereby making it a major concern in the field of women's health. Current treatment modalities, including hormonal medications and surgical interventions, are associated with significant adverse effects and a high rate of recurrence, underscoring the imperative for the exploration of novel therapeutic strategies. A growing body of research has identified the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway as a persistent driver of the progression of EMs. This pathway has been implicated in a multitude of crucial pathological processes, including inflammatory responses, the “adhesion-invasion-angiogenesis” cascade, dysregulated cell proliferation and apoptosis, and oxidative stress. According to the principles of traditional Chinese medicine (TCM), treatment with EMs offers distinct advantages due to its multi-targeted and multi-pathway effects. A variety of monomers, active components, and compound formulas of TCM have been shown to intervene in the disease process by inhibiting the NF- κ B pathway. This paper systematically reviews the composition and activation mechanisms of the NF- κ B pathway, its role in the pathological process of EMs, summarizes existing research findings and related molecular mechanisms of TCM targeting the NF- κ B pathway for EMs treatment, identifies current research limitations, and conducts multidimensional discussions. The objective of this study is to establish novel theoretical frameworks and clinical translation strategies for the prevention and treatment of EMs using TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; nuclear factor- κ B; signaling pathways; endometriosis; oxidative stress

收稿日期: 2025-10-22

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(82160931); 针灸推拿专业核心课程群教学团队(2252201021); 针灸推拿学专业虚拟教研室(2252300105)

作者简介: 宁 静 (1998—), 博士研究生, 从事子宫内膜异位症的中医药基础研究。E-mail: 17745128117@163.com

*通信作者: 周志刚 (1971—), 教授, 博士生导师, 主要从事子宫内膜异位症的中医药基础研究。E-mail: 775906015@qq.com

安成飞 (1996—), 博士, 主要从事中医药的基础研究及教学。E-mail: anfei17796924159@163.com

子宫内膜异位症是指活性的子宫内膜组织在子宫腔被覆黏膜及子宫外的位置异常种植并浸润生长,继而引发进行性痛经、腹部包块、不孕等临床症状的常见妇科疾病,子宫内膜异位症作为良性病变,具有侵袭、种植等类似恶性肿瘤的生物学特性^[1],引起广泛关注,全球 5%~10%的育龄女性受其影响,且近年呈年轻化趋势^[2],严重影响女性的生命健康与生活质量。长期使用激素、非甾体类药物以及手术是目前治疗子宫内膜异位症的主要手段,但口服药物不良反应较大,数据表明^[3],子宫内膜异位症术后 3 年内复发率高达 29%。深入探究子宫内膜异位症的发病机制,寻求更加安全、高效的新型治疗手段具有重要意义。

子宫内膜异位症发病机制尚不明确,细胞增殖与凋亡、免疫与炎症反应、氧化应激、血管新生对于子宫内膜异位症的疾病进展具有重要意义^[4]。核因子- κ B (NF- κ B) 参与机体的免疫、细胞增殖、细胞侵袭和炎症等多个过程,研究表明^[5],NF- κ B 信号通路参与子宫内膜异位症病变的早期发展,在子宫内膜异位症病理进程中处于长期激活状态。近年来,中药对于子宫内膜异位症治疗的研究逐渐深入,证实了其多靶点、多途径、多通路的独特优势,能够通过激活 NF- κ B 信号通路的不同环节,调控子宫内膜异位症的病理生理过程。本文整合国内外近年中药靶向 NF- κ B 信号通路治疗子宫内膜异位症的文献,归纳总结 NF- κ B 通路与子宫内膜异位症疾病过程的内在联系,并基于此通路分析中药治疗子宫内膜异位症的作用机制,以期为临床研究与新药研发提供参考。

1 NF- κ B 通路基础

NF- κ B 作为诱导型转录因子,广泛存在于各种细胞中,通过调控基因的转录表达参与细胞周期调控、免疫应答、炎症反应等多种生物学过程,其异常活化与多种疾病的发生发展密切相关。NF- κ B 家族包括 RelA(p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1(p105/p50) 和 NF- κ B2(p100/p52) 5 个亚基,这些亚基可以互相结合形成不同的二聚体,NF- κ B 蛋白常以由 p50-RelA 或 p52-RelB 结合而成的二聚体复合物形态存在^[6]。通常情况下,NF- κ B 二聚体与 NF- κ B 抑制因子(I κ B) 结合形成无转录活性复合物隔离于细胞质中,当细胞接受特定信号刺激,NF- κ B 信号被激活,该复合物解离,I κ B 被 I κ B 激酶(IKK) 磷酸化并被蛋白酶体降解,NF- κ B 二聚体释放进入细胞核,暴

露活性位点,参与多种生理病理过程^[7]。

目前已知,NF- κ B 信号通路可由经典、非经典途径 2 种方式激活。经典途径的核心事件是 IKK 对 I κ B 蛋白的磷酸化。IKK 复合物由同源催化亚基 IKK α 、IKK β 以及调节亚基 IKK γ 组成,其中 IKK β 是负责响应促炎因子的主要激酶。当细胞受肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-1 (IL-1)、脂多糖 (LPS) 等促炎细胞因子刺激时,IKK 复合体可被多种通路激活,活化的 IKK β 诱导 I κ B 磷酸化,进而发生泛素化并被蛋白酶体降解。I κ B 被降解,NF- κ B 二聚体(通常为 p50-RelA 二聚体)从细胞质中被释放,进入细胞核,结合特定的 DNA 序列,启动靶基因的转录^[8]。该通路主要介导先天免疫、炎症和细胞存活的基因转录。TNF- α 、IL-1、LPS 等促炎细胞因子可诱导激活 NF- κ B 信号通路,NF- κ B 通路激活后促进促炎细胞因子的表达,这些促炎因子通过自分泌方式进一步激活 NF- κ B 通路,形成正反馈回路,增强炎症反应,导致多种疾病的发生发展^[9]。IKK α 与 NF- κ B 诱导激酶(NIK) 所介导的 p100 的磷酸化与加工处理是非经典途径的核心环节。细胞受 B 淋巴细胞活化因子(BAFF)、淋巴毒素- β (LT- β R)、CD40 配体刺激,能够促进 NIK 稳定积累以激活 IKK α ,IKK α 发挥催化功能介导 p100 磷酸化,随后发生泛素化,推动蛋白酶体降解,生成 p52,p52 与 RelB 结合成为二聚体复合物,转移至细胞核发挥转录作用^[10]。该通路主要参与淋巴器官发育、B 细胞成熟、体液免疫等过程。NF- κ B 信号通路激活机制见图 1。

2 NF- κ B 信号通路在子宫内膜异位症病理过程中的作用

研究发现^[11],子宫内膜异位症患者异位内膜存在 NF- κ B 异常高表达,其表达水平与子宫内膜异位症患者的临床表现密切相关,提示 NF- κ B 在子宫内膜异位症的疾病过程中扮演重要角色。越来越多的证据表明,NF- κ B 的异常激活是导致子宫内膜异位症炎症持续、细胞增殖凋亡失衡、血管生成、氧化应激等病理变化的关键因素^[12]。

2.1 介导炎症反应

NF- κ B 信号通路被认为是子宫内膜异位症的核心炎症通路,促炎细胞因子在其中发挥关键作用。促炎细胞因子和抗炎细胞因子的动态变化决定着炎症的进程与结果,子宫内膜异位细胞不能维持二者间的平衡^[13]。NF- κ B 信号通路的激活会诱导 NF-

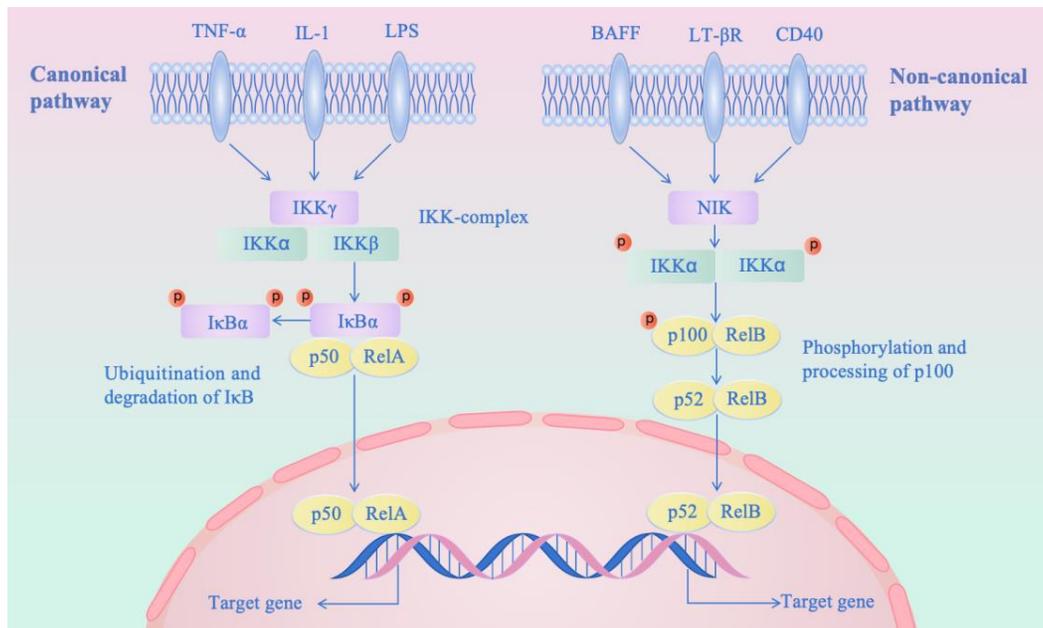


图 1 NF-κB 信号通路机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of NF-κB signaling pathway mechanism

κB 介导的促炎细胞因子合成,从而导致子宫内膜异位症的发生发展,而促炎细胞因子的产生可进一步激活 NF-κB,从而导致其他表型的子宫内膜异位症细胞的产生。NF-κB 通路可以激活 IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α、巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF)、血清趋化因子配体 5 (CCL5)、基质金属蛋白酶 (MMP) -3、MMP-9 和细胞间黏附分子 (ICAM) -1、血管细胞黏附分子 (VCAM) -1、环氧合酶-2 (COX-2) 等促炎因子的转录活性^[14],从而形成 NF-κB 正反馈循环,增强巨噬细胞募集,参与子宫内膜异位症的炎症反应。子宫内膜异位症是一种雌激素依赖疾病,高雌激素水平促进子宫内膜异位症病灶生长和炎症反应,研究发现,子宫内膜异位症患者对雌二醇 (E₂) 的促炎和抗凋亡作用具有高度敏感性。NF-κB 可通过上调 COX-2 的转录和表达,上调前列腺素 E₂ (PGE₂) 的表达,促进 E₂ 合成,升高雌激素水平,有利于异位内膜组织增长^[15]。

2.2 促进“黏附-侵袭-血管生成”病理进程

黏附和侵袭过程被认为是子宫内膜异位症形成的初始环节^[16]。原位子宫内膜细胞之间的黏附力下降,而与细胞外基质的黏附力增强是异位内膜病变形成的重要标志。当子宫内膜组织细胞黏附于腹膜表面形成复合体,子宫内膜蛋白水解酶就开始主动重塑细胞外基质,为异位内膜侵袭腹膜间质层提供条件。这一过程主要有 2 类蛋白水解酶参与:一

类为 MMP,另一类为尿激酶型纤溶酶原激活物 (uPA) 以及组织纤溶酶原激活物 (tPA),NF-κB 对异位内膜细胞中的这些侵袭促进酶具有积极的调节作用^[17]。异位内膜组织种植成功后,需要新生的血管为其生长提供血液等必要生存物质,这一过程离不开各种血管生成因子的调控。其中血管内皮生长因子 (VEGF) 作为 NF-κB 通路的下游因子受其调控,能够直接刺激血管内皮细胞的分裂、增殖,增加微血管的通透性,诱导新血管生成和病灶植入,是血管生成的关键因素^[18]。

2.3 介导细胞增殖与凋亡

细胞增殖、凋亡平衡是子宫内膜正常脱落或增生的基础。研究发现^[19],子宫内膜异位细胞具有抗凋亡因子过表达与促凋亡因子不足的特性,细胞的过度增殖与凋亡不足促进了子宫内膜异位症的发生发展,而这一特性受多种基因调节,NF-κB 参与调控这些基因的表达。NF-κB 作为刺激增殖和抗凋亡因子的作用已在大量研究中得到证实。动物实验发现^[20],抑制 NF-κB 因子可减少异位细胞的增殖,增加子宫内膜异位基质细胞和子宫内膜异位上皮细胞的凋亡,减缓子宫内膜异位症的发生发展。这种效应是通过抑制 NF-κB 通路下调 IL-8、MIF、B 细胞淋巴瘤 (Bcl) -2、Bcl-XL、X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 和生存素,同时激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase) -3、Caspase-8 和 Caspase-9 来介

导的^[21]。

2.4 介导铁过载与氧化应激

大量研究发现, 子宫内位症患者腹膜液、血清中检测到的铁、铁蛋白和血红蛋白(Hb)水平高于正常水平, 表明子宫内位症存在铁超载^[22]。由于逆行月经与异位子宫内位出血灶, 子宫内位症患者的红细胞被释放至腹腔, 部分被腹膜巨噬细胞吞噬并以铁蛋白或含铁血黄素的形式储存^[23]。此外, 巨噬细胞和红细胞分别将铁蛋白、血红蛋白释放到腹腔液中, 血红素被血红素氧合酶降解代谢释放游离铁, 形成铁-铁蛋白沉积物, 导致腹腔的铁过载环境^[24]。过量的铁可催化芬顿反应生成大量活性氧(ROS), 引起氧化应激(OS), 造成子宫内位细胞DNA的氧化损伤, DNA碎片增加, 游离的NF- κ B可迅速进入DNA, 结合特定DNA序列, 介导促炎细胞因子、血管生成因子、黏附分子等的转录表达, 促进异位内位的发生发展^[25]。NF- κ B的异常激活会引发腹腔内慢性炎症, 这种炎症环境长期存在会刺激诱导型一氧化氮合酶(iNOS)产生大量一氧化氮(NO), NO与超氧阴离子反应, 可生成更强大的氧化剂, 促进OS, 加剧细胞损伤^[26]。

3 中药靶向NF- κ B信号通路治疗子宫内位症

3.1 中药活性成分和提取物

3.1.1 萜类 木香炔内酯提取于菊科植物木香的干燥根, 是一种天然倍半萜内酯, 抗炎、抗肿瘤、调节胃肠道功能是其最突出的药理活性。木香炔内酯通过抑制NF- κ B/蛋白激酶B(Akt)信号通路, 阻断子宫内位细胞的生存信号, 下调关键抗凋亡蛋白Bcl-XL和XIAP的表达, 激活Caspase级联反应, 诱发细胞凋亡, 调节子宫内位症细胞增殖与凋亡失衡^[27]。

小白菊内酯是一种倍半萜内酯, 它是从植物短舌匹菊中提取的主要生物活性成分, 其药理活性以抗炎、抗肿瘤为核心。小白菊内酯可通过抑制IKK, 阻止I κ B磷酸化和降解, NF- κ B(p50-RelA二聚体)不能进入细胞核, 无法启动下游基因的转录, 从而使IL-8、COX-2、PGE₂等促炎细胞因子表达减少, VEGF等血管生成相关基因的表达减少, 不利于异位病灶的形成与发展^[28]。

穿心莲内酯是提取于穿心莲的二萜内酯类化合物, 具有清热解毒、凉血消肿的功效。研究显示^[29], 穿心莲内酯通过直接共价修饰NF- κ B p50亚基上的半胱氨酸62残基, 抑制NF- κ B的DNA结合活性,

并剂量(5~30 μ mol·L⁻¹)相关性抑制子宫内位异位基质细胞的增殖与细胞周期进程, 显著降低COX-2的表达水平; 其还可显著缩小异位病灶体积, 改善模型动物的痛觉过敏行为, 降低异位内位中磷酸化p50、磷酸化p65及神经生长因子的免疫反应性。表明穿心莲内酯主要通过抑制NF- κ B信号通路, 调控炎症反应、细胞增殖与疼痛感知, 发挥抗子宫内位症效应。

人参皂苷Rg₃是从人参中提取的三萜皂苷类化合物, 具有抗肿瘤、抗氧化、调脂、降糖等多种药理作用。Huang等^[30]的研究证实, 人参皂苷Rg₃可通过抑制NF- κ B p65亚基的活化, 下调VEGF的表达, 抑制病灶的血管生成, 同时上调Caspase-3水平, 中和TNF- α 的生存信号, 从而有效促进异位内位细胞的凋亡, 这揭示了其通过NF- κ B通路促进细胞凋亡、抑制血管生成治疗子宫内位症的关键机制。

甘草酸是源自甘草的三萜皂苷类化合物, 具有抗炎与抗氧化活性。Wang等^[31]研究证实, 该化合物能有效抑制LPS诱导的小鼠原代子宫内位上皮细胞炎症反应, 表现为TNF- α 、IL-1 β 、iNOS、NO、COX-2和PGE₂等炎症介质的生成减少, 其抗炎机制与甘草酸剂量(50~200 μ g·mL⁻¹)相关性抑制TLR4/NF- κ B信号通路有关。

3.1.2 黄酮类 川陈皮素来源于芸香科柑橘类植物的果皮, 尤以川陈皮含量最高, 具有抗氧化、抗肿瘤、调节代谢等药理活性。研究发现^[32], 川陈皮素靶向抑制IKK活化, 阻止I κ B α 磷酸化和降解, 从而阻断NF- κ B信号通路的激活; 川皮陈素通过抑制NF- κ B通路, 还能降低IL-6、TNF- α 、MMP-3等多种促炎因子的表达水平, 降低增殖细胞核抗原(PCNA)活性, 降低VEGF表达水平等, 多层次地抑制子宫内位症的炎症、增殖、血管生成和侵袭过程, 从而有效地控制疾病的发展。

黄芩素是从黄芩根中提取的天然黄酮类化合物, 在抗菌、抗炎、抗肿瘤等方面作用显著。Jin等^[33]通过使用特异性通路抑制剂发现, NF- κ B抑制剂能够逆转黄芩素对子宫内位基质细胞活力的抑制作用, 黄芩素作用于NF- κ B通路可通过下调抗凋亡蛋白Bcl-2、PCNA、细胞周期蛋白D1的表达, 发挥诱导凋亡、阻滞细胞周期和抑制增殖三重作用, 有效抑制子宫内位基质细胞的异常存活和生长。

淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分, 具有调节

激素、调节免疫、抗炎、神经保护、抗疲劳等功效。研究发现^[34], 淫羊藿苷可有效抑制子宫内膜异位症大鼠模型促炎因子的释放, 显著降低模型大鼠异位组织中 NF- κ B 蛋白的磷酸化水平, 提示淫羊藿苷可通过抑制异位组织中 NF- κ B 通路激活, 影响其下游炎症基因的转录, 抑制子宫内膜异位症病灶进一步生长。

3.1.3 酚酸类 姜黄素是从姜黄中提取的天然多酚类化合物, 具有抗氧化、抗炎和抗癌等多种药理作用。姜黄素可抑制 IKK α 和 IKK β 的磷酸化, 阻断 I κ B 蛋白的降解, 阻止 NF- κ B 核转位及其转录活性, 使其下游 IL-6、IL-8、TNF- α 等多种促炎因子和 COX-2、VEGF 的表达显著下降, 抑制病灶局部的炎症反应和新血管形成^[35]。另有实验表明^[36], 姜黄素可通过抑制 TNF- α /NF- κ B 通路下调 ICAM-1 和 VCAM-1 mRNA 表达, 这些机制共同作用, 逆转子宫内膜异位症进展。

6-姜烯酚是生姜主要活性成分姜酚的衍生物和脱水产物, 具有强效的抗炎与抗氧化活性。6-姜烯酚可通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化, 减少下游促炎介质 COX-2、PGE₂ 及 IL-1 β 、IL-6 的产生, 改善病灶局部的炎症微环境; 6-姜烯酚可显著下调病灶中 VEGF 及其受体 VEGFR-2 的表达, 削弱新生血管形成, 切断异位内膜的血供; 此外 6-姜烯酚改善炎症环境, 降低 NO 水平, 减轻氧化应激损伤^[37]。其抗炎、抑制血管生成、抑制 OS 等多作用协同, 使得异位内膜病灶体积缩小。

3.1.4 生物碱类 川芎嗪是从川芎中分离提纯的生物碱单体, 其抗炎、活血功效突出。研究显示^[38], 川芎嗪可通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)/髓分化因子 88 (MyD88)/NF- κ B 信号通路的激活, 显著下调促炎因子的表达, 同时川芎嗪还能降低血清中 E₂ 和孕激素水平, 升高促卵泡激素和促黄体生成素含量, 抑制异位内膜组织的雌激素依赖性生长, 使异位病灶体积缩小、组织病理损伤改善。

青藤碱作为青风藤的主要活性成分, 具有镇痛、抗炎、免疫抑制等多重药理作用。动物实验发现^[39], 青藤碱可下调子宫内膜异位症大鼠模型异位组织中 TNF- α 、NF- κ B 水平, 抑制子宫内膜细胞过度增殖及新血管生成, 从而使异位内膜黏附性降低, 种植过程失去血液供应, 阻止病灶的进一步浸润发展。

3.1.5 蒽醌类 芦荟大黄素是一类提取于芦荟、

大黄、决明子等中药材的蒽醌类化合物, 具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎与免疫调节等作用。芦荟大黄素能抑制子宫内膜基质细胞中 NF- κ B 信号, 降低 PCNA 表达, 显著下调细胞黏附分子 ICAM 和 VCAM 的基因和蛋白表达, 从而降低子宫内膜基质细胞的增殖与黏附能力, 控制子宫内膜异位症发展^[40]。

3.1.6 香豆素类 欧前胡素是来源于伞形科植物的一种呋喃香豆素, 如白芷、独活、防风等, 具有抗炎、抗氧化、抑菌等作用。欧前胡素通过抑制上游的磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 和 Akt 的磷酸化, 间接阻止 NF- κ B 的活化, NF- κ B 被抑制, 其下游的促炎因子生成大幅减少, 异位内膜细胞增殖能力下降、凋亡过程被启动, 从而改善炎症环境, 使异位病灶缩小、退化^[41]。

3.1.7 复合提取物 香附提取物药理活性广泛, 以抗炎、镇痛、调节平滑肌以及中枢镇静为核心作用。香附提取物通过抑制上游蛋白 Akt 的磷酸化, 抑制 NF- κ B 的转录活性, 下调 P-钙黏蛋白和 MMP 的表达, 削弱了异位内膜细胞与细胞外基质的黏附能力, 阻止病灶形成; 香附提取物还显著降低了由 NF- κ B 调控的脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经生长因子 (NGF) 等神经营养因子的表达, 帮助缓解疼痛^[42]。

大蒜提取物具有抗炎、抗菌、降压、调脂、降糖和抗肿瘤等药理作用。陈年黑蒜的正己烷提取物能有效抑制 TNF- α 诱导的子宫内膜基质细胞炎症应答, 该抑制作用是通过阻断 NF- κ B 与激活蛋白-1 (AP-1) 的活化及其与 DNA 的结合能力实现的, 进而下调 ICAM-1、VCAM-1 的基因转录与蛋白表达, 并减少 IL-6 分泌, 发挥抗炎作用, 抑制子宫内膜异位症发展^[43]。

茵陈蒿提取物源自菊科植物茵陈蒿, 采用乙醇萃取精制而得, 富集了泽兰黄素、棕矢车菊素等活性黄酮成分, 其抗炎、抗肿瘤、保肝利胆作用突出, 药用前景广阔。茵陈蒿提取物通过减少 NF- κ B 亚基 p65 和 p50 的表达, 阻断 NF- κ B 激活途径, 下调抗凋亡蛋白 XIAP、Bcl-2 和 Bcl-XL 的表达, 解除 Caspase-3 和 Caspase-9 活性抑制, 激活凋亡通路, 与丝裂原活化蛋白激酶 p38 (MAPK p38) 促凋亡通路协同, 增强促凋亡效果^[44]。

中药活性成分靶向 NF- κ B 信号通路治疗子宫内膜异位症的作用机制汇总见表 1。

表 1 中药活性成分靶向 NF-κB 信号通路治疗子宫内膜异位症的作用机制

Table 1 Mechanisms of active ingredients of traditional Chinese medicine against endometriosis through NF-κB signaling pathway

中药活性成分/提取物	来源中药	作用机制
木香烯内酯 ^[27]	木香	NF-κB↓、Akt↓、Bcl-XL↓、XIAP↓、Caspase↑, 促进细胞凋亡
小白菊内酯 ^[28]	短舌匹菊	IKK↓、IκB 磷酸化↓、NF-κB↓、IL-8↓、COX-2↓、PGE ₂ ↓、VEGF↓, 抗炎、抑制血管生成
穿心莲内酯 ^[29]	穿心莲	磷酸化 p50↓、磷酸化 p65↓、NF-κB↓、COX-2↓, 抗炎、抑制细胞增殖
人参皂苷 Rg ₃ ^[30]	人参	NF-κB p65↓、VEGF↓、Caspase-3↑、TNF-α↓, 促进细胞凋亡、抑制血管生成
甘草酸 ^[31]	甘草	TLR4↓、NF-κB↓、TNF-α↓、IL-1β↓、iNOS↓、NO↓、PGE ₂ ↓、COX-2↓, 抗炎、抑制 OS
川陈皮素 ^[32]	川陈皮	IKK↓、IκB 磷酸化↓、NF-κB↓、IL-6↓、TNF-α↓、MMP-3↓、PCNA↓、VEGF↓, 抗炎、抑制细胞增殖、抑制血管生成和侵袭能力
黄芩素 ^[33]	黄芩	NF-κB↓、Bcl-2↓、PCNA↓, 促进细胞凋亡、抑制细胞增殖
淫羊藿苷 ^[34]	淫羊藿	NF-κB↓, 抗炎
姜黄素 ^[35-36]	姜黄	IKK↓、IκB 磷酸化↓、NF-κB↓、IL-6↓、IL-8↓、TNF-α↓、ICAM-1↓、VCAM-1↓、COX-2↓、VEGF↓, 抗炎、抑制血管生成
6-姜烯酚 ^[37]	生姜	NF-κB↓、PGE ₂ ↓、COX-2↓、IL-1β↓、IL-6↓、VEGF、NO↓, 抗炎, 抑制 OS
川芎嗪 ^[38]	川芎	TLR4↓、MyD88↓、NF-κB↓、E2↓, 抗炎
青藤碱 ^[39]	青风藤	TNF-α↓、NF-κB, 抑制细胞增殖、抑制血管生成
芦荟大黄素 ^[40]	芦荟、大黄、决明子	NF-κB↓、PCNA↓、ICAM↓、VCAM↓, 抑制细胞增殖和黏附能力
欧前胡素 ^[41]	白芷	PI3Kt↓、Akt↓、NF-κB↓, 抗炎
香附提取物 ^[42]	香附	Akt↓、NF-κB↓、P-钙黏蛋白↓、MMP↓、BDNF↓、NGF↓, 抑制细胞黏附能力、营养神经
大蒜提取物 ^[43]	大蒜	TNF-α↓、NF-κB↓、AP-1↓、ICAM-1↓、VCAM-1↓、IL-6↓, 抗炎
茵陈蒿提取物 ^[44]	茵陈蒿	NF-κB p65↓、NF-κB p50↓、NF-κB ↓、XIAP↓、Bcl-XL↓、Bcl-2↓、Caspase-3↑、Caspase-9↑, 促进细胞凋亡

↑-上调; ↓-下调。

↑-upregulated; ↓-downregulated.

3.2 中药复方

3.2.1 经典名方 少腹逐瘀汤出自王清任著《医林改错》，为治疗少腹血瘀的经典方。武权生教授在其基础上加三棱、莪术、土鳖虫、紫石英而成的加味少腹逐瘀汤，具有活血祛瘀、温经止痛之功，临床治疗子宫内膜异位症疗效显著。实验发现^[45]，加味少腹逐瘀汤可通过多靶点干预 TLR2/MyD88/NF-κB 信号通路，减少血清中 IL-6、TNF-α 等炎症因子的释放，降低 PGE₂、E₂ 水平，改善腹腔炎症微环境，减缓子宫内膜异位症的病理进程。

膈下逐瘀汤出自《医林改错》，方用桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、五灵脂、香附、乌药、枳壳、延胡索、牡丹皮、甘草 12 味药物，具有活血化瘀、行气止痛之功。实验发现^[46]，气滞血瘀型子宫内膜异位症大鼠经膈下逐瘀汤治疗后，NF-κB 表达受到抑制，其下游促炎因子、VEGF、MMP-9 mRNA 表达明显降低，促凋亡因子 Bax 表达升高，综合调节

炎症、血管生成、细胞侵袭与凋亡等关键环节，从而有效抑制子宫内膜异位症进展。

温经汤源自《金匱要略》，是张仲景治疗“瘀血在少腹不去”的代表方剂，由吴茱萸、当归、白芍、川芎、人参、桂枝、阿胶、丹皮、生姜、半夏、麦冬、甘草 12 味药物组成，共奏温经散寒、养血祛瘀之功效。温经汤能抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 通路激活，抑制下游基因 VEGF、ICAM-1、VCAM-1、AP-1、MMP-2、MMP-9 的表达，发挥抗血管生成、抗炎、抑制细胞黏附与侵袭作用，使异位内膜生长受限、病灶缩小^[47]。

3.2.2 自拟经验方 蠲痛饮是国医大师班秀文在《金匱要略》当归芍药散和《伤寒论》芍药甘草汤 2 方的基础上创制的子宫内膜异位症经验方，组方包括鸡血藤、当归、丹参、赤芍、补骨脂、白术、土茯苓、泽兰、川芎、龙血竭、三七、炙甘草，具有活血化瘀、止痛、温肾健脾、利湿的功效。研究发

现^[48], 罂粟碱可抑制 NF- κ B 活性, 降低上游因子 TLR4 及下游因子 IL-1 β 的基因表达, 发挥抗炎作用, 改善炎症环境, 抑制子宫内膜异位症病灶发展。

温肾消癥汤由江苏省中西医结合医院团队在临床中总结并应用于子宫内膜异位症治疗, 该方以蒲黄、五灵脂为君, 黄芪、续断为臣, 佐以没药、延胡索和川楝子, 治以温补肾阳、消散微癥。Zhang 等^[49]发现, 温肾消癥汤能够抑制 NF- κ B 信号通路的异常激活, 下调 XIAP, 激活 Caspase 级联反应, 诱导异位内膜细胞凋亡; 通过下调 COX-2 和 MMP-9, 破坏细胞的迁移和侵袭能力, 从促凋亡和抑制侵袭 2 个方面, 共同遏制子宫内膜异位症疾病进展。

内异方是治疗子宫内膜异位症的经验方, 组方包括当归、丹参、皂角刺、茯苓、海藻、炙鳖甲、干漆、血竭、赤芍、香附、牛膝、桂枝, 具有活血祛瘀、化痰散结、行气止痛的功效。研究发现^[50], 内异方能显著降低子宫内膜异位症大鼠异位内膜组织中 NF- κ B 的蛋白表达, 使其下游促炎因子 IL-6、IL-8 的分泌减少, 改善腹腔炎性微环境; 同时通过抑制 NF- κ B, 间接下调缺氧诱导因子和 VEGF, 不利于新血管生成。另有研究发现^[51], 内异方可抑制 NF- κ B p65 的表达与活化, 抑制其核转位, 阻断促炎基因的转录, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6 等关键促炎因子的表达, 改善炎症微环境, 抑制异位内膜的生长, 治疗子宫内膜异位症。

内异停方由江苏省中医院创制, 由当归、肉桂、鬼箭羽、血竭、皂角刺、地鳖虫、党参、黄芪、茯苓、生山楂组成, 具有益气活血、化痰散结等功效。髓样细胞触发受体 1 (TREM1) 是髓系细胞表达的触发受体, 在子宫内膜异位症患者腹腔液中高表达, 能放大炎症反应。内异停方显著降低 TREM1 的 mRNA 和蛋白表达, 阻断其启动的炎症级联反应^[52]。TREM1 表达减少可抑制 TLR4 和 NF- κ B 的活性, 阻断信号传导, 进而抑制巨噬细胞 M1 型极化, 减少 M1 标志物 IL-1 β 、TNF- α 的表达, 减轻局部炎症微环境, 抑制异位内膜的生长和复发。

朱南孙教授认为“瘀热互结”是子宫内膜异位症的核心病机, 提出以“清热化瘀”为基本治则, 在此理论指导下创制了清热化瘀方, 该方以红藤、蒲黄为君, 蒲公英、刘寄奴为臣, 三棱、莪术、柴胡、丹皮、赤芍、没药为佐, 川楝子为使, 共奏清热疏肝、散结止痛之功效, 临床疗效显著。研究显示^[53], 清热化瘀方通过靶向抑制 NF- κ B 信号通

路, 下调其下游 VEGF 与 COX-2 的表达, 从而发挥抗血管生成、抗炎作用, 抑制异位内膜黏附、种植和生长。

消瘤方是齐聪教授基于子宫内膜异位症肾虚血瘀的病机认识, 以补肾活血、化瘀消癥为治法创制的临床经验方, 组方包括鹿角片、炙鳖甲、水蛭、地鳖虫、木馒头、石见穿、莪术、王不留行、菝葜、党参、炮姜等。NF- κ B 和 MAPK p38 通路之间存在交互作用, 共同调控下游基因, 消瘤方能够双重抑制 NF- κ B/MAPK p38 信号通路的激活, 以干预细胞黏附、侵袭和血管生成等关键病理环节, 治疗子宫内膜异位症^[54]。

祛瘀解毒方是山东中医药大学附属医院团队针对子宫内膜异位症“血瘀”病机研发的子宫内膜异位症的专方, 组方以大血藤、玫瑰花为君, 金银花、连翘为臣, 丹参、当归、白芍、川芎、生地黄为佐, 炙甘草为使, 诸药并用, 共奏活血祛瘀、解毒散结之功。祛瘀解毒方可抑制核受体共激活因子 4 (NCOA4) 介导的铁自噬, 释放游离铁, 游离铁含量降低抑制 NF- κ B 通路的活化, 使 IL-6、TNF- α 等炎症因子释放减少, 从而改善腹腔铁过载环境引发的组织损伤, 减轻 OS 与炎症反应, 达到治疗目的^[55]。

益气活血方由党参、黄芪、白术、水蛭、三棱、莪术、夏枯草、牡蛎、九香虫、牛膝、甘草组成, 诸药并用, 共奏补血活血化瘀之功。益气活血方可通过上调上游微小核糖核酸-199a (miR-199a) 的表达, 抑制 NF- κ B 的活化, 下调 MMP-2、MMP-9 等促侵袭因子, 抑制异位内膜组织的黏附、侵袭行为, 改善子宫内膜异位症^[56]。

补肾活血方由熟地黄、当归、麝香、枫香脂、乳香、土鳖虫、虻虫、五灵脂、蛤蚧、制草乌组成, 具有补肾填精、活血化瘀、通络止痛的功效, 契合子宫内膜异位症“肾虚血瘀”的病机, 临床疗效显著。补肾活血方通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路, 下调下游 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、VEGF、MMP-9 的表达, 进而减轻炎症反应、抑制血管生成、抑制侵袭, 缩小病灶达到治疗效果^[57]。

中药复方靶向 NF- κ B 信号通路治疗子宫内膜异位症的作用机制汇总见表 2。

3.3 中成药

桂枝茯苓丸是活血化瘀、缓消癥块的经典名方, 由茯苓、桂枝、牡丹皮、桃仁、白芍 5 味药材组成, 现被制成水蜜丸或大蜜丸, 临床应用广泛。

表 2 中药复方靶向 NF-κB 信号通路治疗子宫内膜异位症的作用机制

Table 2 Mechanisms of traditional Chinese medicine compound against endometriosis through NF-κB signaling pathway

中药复方	功效	作用机制
加味少腹逐瘀汤 ^[45]	活血祛瘀、温经止痛	TLR2↓、MyD88↓、NF-κB↓、IL-6↓、TNF-α↓、PGE ₂ ↓、E ₂ ↓, 抗炎
膈下逐瘀汤 ^[46]	活血化瘀、行气止痛	NF-κB↓、MMP-9↓、VEGF↓、BAX↑, 抗炎、抑制血管生成、抑制细胞侵袭能力、促进细胞凋亡
温经汤 ^[47]	温经散寒, 养血祛瘀	TLR4↓、MyD88↓、NF-κB↓、VEGF↓、ICAM-1↓、VCAM-1↓、AP-1↓、MMP-2↓、MMP-9↓, 抑制血管生成、抗炎、抑制细胞黏附与侵袭能力
蠲痛饮 ^[48]	活血化瘀止痛、温肾健脾利湿	TLR4↓、NF-κB↓、IL-1β↓, 抗炎
温肾消癥汤 ^[49]	温补肾阳、消散微痕	NF-κB↓、XIAP↓、Caspase↑、MMP-9↓、COX-2↓, 促进细胞凋亡、抑制细胞侵袭能力
内异方 ^[50-51]	活血祛瘀、化痰散结、行气止痛	NF-κB↓、IL-6↓、IL-8↓、VEGF↓, 抗炎、抑制血管生成; NF-κB p65↓、TNF-α↓、IL-1β↓、IL-2↓、IL-6↓, 抗炎
内异停方 ^[52]	益气活血、化痰散结	TREM1↓、TLR4↓、NF-κB↓、IL-1β↓、TNF-α↓, 抗炎
清热化瘀方 ^[53]	清热疏肝、散结止痛	NF-κB↓、COX-2↓、VEGF↓, 抗血管生成、抗炎
消瘤方 ^[54]	补肾活血、化瘀消癥	NF-κB↓、MAPK p38↓, 抑制细胞黏附和侵袭能力、抑制血管生成
祛瘀解毒方 ^[55]	活血祛瘀、解毒散结	NCOA4↓、游离铁↓、NF-κB↓、IL-6↓、TNF-α↓, 改善铁过载、抗炎、抑制氧化应激
益气活血方 ^[56]	补血活血化瘀	NF-κB↓、MMP-2↓、MMP-9↓, 抑制细胞黏附和侵袭能力
补肾活血方 ^[57]	补肾填精、活血化瘀、通络止痛	PI3K↓、Akt↓、NF-κB↓、TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓、VEGF↓、MMP-9↓, 抗炎、抑制血管生成、抑制细胞侵袭能力

↑-上调; ↓-下调。

↑-upregulated; ↓-downregulated.

桂枝茯苓丸可有效抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号轴的过度激活, 调控下游细胞增殖、凋亡相关的基因表达, 重塑病灶细胞的增殖-凋亡平衡, 同时抑制细胞外基质降解, 降低异位内膜细胞的侵袭和种植能力, 阻止子宫内膜异位症病灶的发展与复发^[58]。

经痛愈舒颗粒组方包括延胡索、吴茱萸、川牛膝、当归、五灵脂、白芍、小茴香、肉桂、山药、细辛、水蛭, 适用于寒凝血瘀型子宫内膜异位症的治疗, 具有温经散寒、化瘀止痛、养血调经之功效。该颗粒剂能够促进异位病灶萎缩, 其机制与抑制 NF-κB 通路、下调 MMP-9 与 ICAM-1 表达, 从而减轻炎症反应、阻断异位内膜的黏附过程直接相关^[59-60]。

4 结语与展望

NF-κB 信号通路在子宫内膜异位症的发生发展中具有重要的调控作用, 中药通过调控 NF-κB 信号通路, 在子宫内膜异位症治疗中展现出良好应用前景, 但仍存在一定不足: (1) 中药靶向 NF-κB 通路治疗子宫内膜异位症的机制研究仍处于初步阶段,

现有证据多局限于通路关键蛋白的表达变化, 缺乏对关键分子事件及通路交叉调控的系统性解析。(2) 该领域研究目前以基础实验为主, 缺乏多中心、大样本的临床研究支持, 使得中药在疗效确切性、用药安全性及治疗标准化方面证据不足, 严重制约其临床推广与应用。(3) 现有干预策略多集中于单味中药或其活性成分, 对中药复方、药对配伍及外治法等整体调节作用研究相对薄弱, 且多数研究未结合中医辨证分型, 忽略了子宫内膜异位症的证候特点与病机演变, 弱化了中药整体观念与个体化治疗的优势。

针对上述问题, 未来在机制层面应加强 NF-κB 通路在子宫内膜异位症发病中的上下游机制研究, 结合组学技术与基因编辑手段, 明确中药干预该通路的关键靶点与作用模式, 推动机制研究从“相关”向“因果”深化。在临床层面, 应推进高质量、规范化的随机对照试验, 开展基于影像学、病理学和血清标志物的多维度疗效评价, 建立中药治疗子宫

内膜异位症的循证医学证据体系。研究过程中还需充分融入中医辨证论治思想,将微观通路调控与宏观证候表征相结合,探索不同证型子宫内膜异位症患者的 NF- κ B 通路活化特征及中药响应规律,从而形成病证结合、机制明确的精准治疗策略。

子宫内膜异位症的病因尚不明确,这为其预防和治理带来了一定挑战,据统计子宫内膜异位症患者从症状出现到确诊的平均延迟时间为 7~12 年,临床确诊率亟待提高^[6]。作为调节炎症反应、细胞增殖与凋亡平衡、血管新生及氧化应激的核心信号通路, NF- κ B 通路在子宫内膜异位症的发病过程中发挥重要作用,其通过与上游因子的交互和对下游因子的调控,深度参与子宫内膜异位症的病理生理变化。研究发现,多种中药活性成分、中药复方及中成药均可通过抑制 NF- κ B 信号通路作用于子宫内膜异位症的多个关键环节,阻止异位病灶的浸润发展。正确认识 NF- κ B 信号通路与子宫内膜异位症发病的关系,并进一步阐明中药调节该通路治疗子宫内膜异位症的具体分子机制,不仅能为子宫内膜异位症的病理生理提供新见解,更有望为临床新药研发与中西医结合治疗提供新的思路与潜在靶点,从而提升中医药治疗子宫内膜异位症的科学内涵与临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Allaire C, Bedaiwy M A, Yong P J. Diagnosis and management of endometriosis [J]. *CMAJ*, 2023, 195(10): E363-E371.
- [2] Taylor H S, Kotlyar A M, Flores V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839-852.
- [3] Guo S W. Recurrence of endometriosis and its control [J]. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(4): 441-461.
- [4] Bulun S E, Yildiz S, Adli M, et al. Endometriosis and adenomyosis: Shared pathophysiology [J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(5): 746-750.
- [5] Fan W S, Zhai F T, Yuan Z, et al. The mechanism of Xuanyu Tongjing Decoction regulating NOD/NF- κ B pathway to inhibit ectopic tissue inflammation to reduce ovarian damage in rats with ovarian endometriosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 2717-2735.
- [6] Li D, Li D N, Wang Z, et al. Signaling pathways activated and regulated by stem cell-derived exosome therapy [J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 105.
- [7] Yu H, Lin L B, Zhang Z Q, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [8] Iacobazzi D, Convertini P, Todisco S, et al. New insights into NF- κ B signaling in innate immunity: Focus on immunometabolic crosstalks [J]. *Biology*, 2023, 12(6): 776.
- [9] 杨韧, 李梦阁, 党志博, 等. 基于 NF- κ B 通路探讨中医药治疗肝细胞癌的研究进展 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 1-12 [2025-10-13]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251224>.
- [9] Yang R, Li M G, Dang Z B, et al. Research progress on traditional Chinese medicine for hepatocellular carcinoma treatment based on NF- κ B pathway [J/OL]. *Chin J Exper Tradit Med Form*, 1-12 [2026-02-10]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251224>.
- [10] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [11] 张作良, 王家兴, 王婉润, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路介导的细胞焦亡探讨加味少腹逐瘀汤拮抗异位子宫内膜组织纤维化机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(4): 19-28.
- [11] Zhang Z L, Wang J X, Wang W R, et al. Mechanism of modified Shaofu Zhuyutang in antagonising ectopic endometrial tissue fibrosis based on cellular pyroptosis mediated by TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(4): 19-28.
- [12] 李楠, 陈璐, 冯晓玲. 核转录因子(NF- κ B)信号通路与子宫内膜异位症发病关系的研究及针对性治疗 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(4): 509-512.
- [12] Li N, Chen L, Feng X L. Relationship between nuclear factor-kappaB (NF- κ B) signaling pathway and pathogenesis of endometriosis and targeted therapy [J]. *Chin J Immunol*, 2019, 35(4): 509-512.
- [13] Liu Y M, Wang J Z, Zhang X M. An update on the multifaceted role of NF-kappaB in endometriosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(11): 4400-4413.
- [14] 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.
- [15] Mori T, Ito F, Koshiba A, et al. Local estrogen formation and its regulation in endometriosis [J]. *Reprod Med Biol*, 2019, 18(4): 305-311.
- [16] 郎景和. 子宫内膜异位症的研究与设想 [J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(8): 478-480.

- Lang J H. Study and opinion on endometriosis [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2003, 38(8): 478-480.
- [17] 周金宵, 丛慧芳. 从内膜细胞黏附机制角度探讨中医药治疗子宫内膜异位症研究进展 [J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(12): 1406-1411.
- Zhou J X, Cong H F. Discussion on research progress in traditional Chinese medicine in the treatment of endometriosis from the perspective of mechanism of endometrial cell adhesion [J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2024, 40(12): 1406-1411.
- [18] 陈慧, 刘艳玲, 郎茂竹, 等. 血管内皮生长因子对子宫内膜异位症大鼠缺氧及炎症微环境的作用机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(2): 281-286.
- Chen H, Liu Y L, Lang M Z, et al. Mechanism of VEGF on hypoxia and inflammatory microenvironment in endometriosis rats [J]. *Chin J Immunol*, 2023, 39(2): 281-286.
- [19] Delbandi A A, Mahmoudi M, Shervin A, et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls [J]. *BMC Womens Health*, 2020, 20(1): 3.
- [20] Lu Y, Nie J, Liu X, et al. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, reduces lesion growth and hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in mice [J]. *Human Reproduction*, 2010, 10.1093/humrep/dep472.
- [21] González-Ramos R, Rocco J, Rojas C, et al. Physiologic activation of nuclear factor kappa-B in the endometrium during the menstrual cycle is altered in endometriosis patients [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(3): 645-651.
- [22] Lousse J C, Sylvie Defrère, Langendonck A V, et al. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(5):1668-1675.
- [23] 张舒淇, 江延姣, 印丹. 生殖道微生物与子宫内膜异位症发展之间的联系 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2025, 63(5): 120-126.
- Zhang S Q, Jiang Y J, Yin D. Connection between reproductive tract microbes and the development of endometriosis [J]. *J Shandong Univ Health Sci*, 2025, 63(5): 120-126.
- [24] 俞超芹. 子宫内膜异位症免疫微环境形成机制及中药干预作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(5): 517-520.
- Yu C Q. The mechanism for immunological microenvironment formation of endometriosis and intervention of Chinese drugs [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2019, 39(5): 517-520.
- [25] 何佳怡, 张信美. 氧化应激在子宫内膜异位症发病机制中的研究进展 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2018, 47(4): 419-425.
- He J Y, Zhang X M. Research progress on oxidative stress in pathogenesis of endometriosis [J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2018, 47(4): 419-425.
- [26] 王晓娟, 吴惠琰. 子宫内膜异位症异位内膜组织中内皮型一氧化氮合成酶、血管内皮生长因子和 CD34 的表达 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2008, 43(5): 895-898.
- Wang X J, Wu H Y. Expression and significance of ENOS, VEGF and CD34 in endometriosis [J]. *J Zhengzhou Univ Med Sci*, 2008, 43(5): 895-898.
- [27] Kim J H, Yang Y I, Lee K T, et al. Costunolide induces apoptosis in human endometriotic cells through inhibition of the prosurvival Akt and nuclear factor kappa B signaling pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(4): 580-585.
- [28] Takai E, Taniguchi F, Nakamura K, et al. Parthenolide reduces cell proliferation and prostaglandin E₂ in human endometriotic stromal cells and inhibits development of endometriosis in the murine model [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(4): 1170-1178.
- [29] Zheng Y, Liu X S, Guo S W. Therapeutic potential of andrographolide for treating endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(5): 1300-1313.
- [30] Huang R, Chen S H, Zhao M, et al. Ginsenoside Rg₃ attenuates endometriosis by inhibiting the viability of human ectopic endometrial stromal cells through the nuclear factor-kappa B signaling pathway [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020, 49(1): 101642.
- [31] Wang X R, Hao H G, Chu L. Glycyrrhizin inhibits LPS-induced inflammatory mediator production in endometrial epithelial cells [J]. *Microb Pathog*, 2017, 109: 110-113.
- [32] Wei X, Shao X. Nobiletin alleviates endometriosis via down-regulating NF- κ B activity in endometriosis mouse model [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20180470.
- [33] Jin Z X, Huang J Q, Zhu Z L. Baicalein reduces endometriosis by suppressing the viability of human endometrial stromal cells through the nuclear factor- κ B pathway *in vitro* [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 2992-2998.
- [34] 王平, 曹保利, 李棣华, 等. 淫羊藿苷对子宫内膜异位症大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-8、NF- κ B 和磷酸化 NF- κ B 水平的影响 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42(4): 428-431.
- Wang P, Cao B L, Li D H, et al. Effects of icariin on the levels of TNF- α , IL-6, IL-8, NF- κ B and phosphorylated

- NF- κ B in endometriosis rats [J]. *J Inn Mong Med Univ*, 2020, 42(4): 428-431.
- [35] Chowdhury I, Banerjee S, Driss A, et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- κ B signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6298-6312.
- [36] Kim K H, Lee E N, Park J K, et al. Curcumin attenuates TNF- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(7): 1037-1047.
- [37] Wang D, Jiang Y L, Yang X X, et al. 6-Shogaol reduces progression of experimental endometriosis *in vivo* and *in vitro* via regulation of VEGF and inhibition of COX-2 and PGE₂-mediated inflammatory responses [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(6): 627-636.
- [38] 唐艳, 张莉, 刘海红. 川芎嗪抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路减轻子宫内位症大鼠炎症反应 [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- κ B signaling pathway [J]. *Immunol J*, 2023, 39(6): 469-477.
- [39] 易华, 卢月, 陈剑坤, 等. 青藤碱对子宫内位症大鼠异位组织 TNF- α 和 NF- κ B 水平的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(8): 1874-1876.
- Yi H, Lu Y, Chen J K, et al. Effect of sinomenine on tumor necrosis factor- α and nuclear factor- κ B in the heterotopic tissue in rats with endometriosis [J]. *J South Med Univ*, 2010, 30(8): 1874-1876.
- [40] Nasiri N, Babaei S, Moini A, et al. Controlling semi-invasive activity of human endometrial stromal cells by inhibiting NF- κ B signaling pathway using Aloe-emodin and aspirin [J]. *J Reprod Infertil*, 2021, 22(4): 227-240.
- [41] Ma T Y, Liu P W, Wei J P, et al. Imperatorin alleviated endometriosis by inhibiting the activation of PI3K/Akt/NF- κ B pathway in rats [J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119291.
- [42] Ahn J H, Choi J M, Kang E S, et al. The anti-endometriotic effect of cyperi rhizoma extract, inhibiting cell adhesion and the expression of pain-related factors through Akt and NF- κ B pathways [J]. *Medicina*, 2022, 58(3): 335.
- [43] Kim K H, Park J K, Choi Y W, et al. Hexane extract of aged black garlic reduces cell proliferation and attenuates the expression of ICAM-1 and VCAM-1 in TNF- α -activated human endometrial stromal cells [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(1): 67-78.
- [44] Kim J H, Jung S H, Yang Y I, et al. Artemisia leaf extract induces apoptosis in human endometriotic cells through regulation of the p38 and NF- κ B pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(3): 767-775.
- [45] 黄灿灿, 毛海燕, 吉秀家, 等. 基于 TLR2/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨加味少腹逐瘀汤对寒湿瘀结证子宫内位症痛经小鼠腹腔炎症微环境干预作用 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(4): 784-791.
- Huang C C, Mao H Y, Ji X J, et al. The intervention effect of Jiawei Shaofu Zhuyu Decoction on peritoneal inflammatory microenvironment of dysmenorrhea mice with endometriosis of cold dampness and stasis syndrome based on TLR2/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(4): 784-791.
- [46] 王志平, 崔轶凡, 甘涛. 膈下逐瘀汤对 EMT 气滞血瘀型大鼠 NF- κ B 信号通路及其下游因子的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(22): 23-32.
- Wang Z P, Cui Y F, Gan T. Effect of Gexia Zhuyutang on NF- κ B signaling pathway and downstream factors in EMT rats with *qi* stagnation and blood stasis syndrome [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(22): 23-32.
- [47] 庄梦斐, 曹阳, 张婷婷, 等. 温经汤对子宫内位症小鼠 TLR4/NF- κ B 通路的影响研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(2): 165-170, 176.
- Zhuang M F, Cao Y, Zhang T T, et al. Effect of Wenjing Decoction on TLR4/NF- κ B signaling pathway in mice with endometriosis [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2023, 32(2): 165-170, 176.
- [48] 李卫红, 尹姝珂, 刘妍, 等. 蠲痛饮对子宫内位症间质细胞 TLR4/NF- κ B 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- κ B pathway in interstitial cells of endometriosis [J]. *J Li Shizhen Tradit Chin Med*, 2025, 36(16): 3024-3031.
- [49] Zhang Z Z, Cheng X L, Gui T, et al. Wenshen Xiaozheng Tang induces apoptosis and inhibits migration of ectopic endometriotic stromal cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 386-394.
- [50] 李潇, 刘阳阳, 周艳艳, 等. 内异方对子宫内位症大鼠的治疗作用以及对异位内膜 VEGF、HIF-1 α 、NF- κ B 和 PTEN 表达的影响 [J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2020, 22(6): 1815-1821.
- Li X, Liu Y Y, Zhou Y Y, et al. Therapeutical effect neiyifang on endometriosis in rats and the effect on the expressions of VEGF, HIF-1 α , NF- κ B and PTEN in ectopic endometrium [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2020, 22(6): 1815-1821.

- [51] 宋晓婕, 李潇, 周艳艳. 内异方调控 NF- κ B p65 改善大鼠子宫内位症的机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 178-183.
Song X J, Li X, Zhou Y Y. Improving effect of neiyi recipe on endometriosis via regulating NF- κ Bp65 in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(4): 178-183.
- [52] 陆黎娟, 曾薇薇, 王靖雯, 等. 内异停方通过 TREM1/TLR4/NF- κ B 信号通路抑制巨噬细胞 M1 极化预防子宫内位症术后复发 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2025, 56(2): 371-381.
Lu L J, Zeng W W, Wang J W, et al. Mechanisms of neiyiting decoction in preventing postoperative recurrence of endometriosis by inhibiting macrophage M1 polarization through the TREM1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2025, 56(2): 371-381.
- [53] 何珏, 徐妍, 益敏辉, 等. 清热化瘀方对子宫内位症大鼠 VEGF、COX-2、NF- κ B 的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(2): 74-79.
He J, Xu Y, Yi M H, et al. Effects of Qingre Huayu formula on the expression of VEGF, COX-2, NF- κ B in endometriosis rats [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2017, 31(2): 74-79.
- [54] 周华, 张倩, 齐聪. 消瘤方对子宫内位症患者子宫内位基质细胞 NF- κ B/MAPK 信号通路的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(6): 54-57.
Zhou H, Zhang Q, Qi C. Effects of Xiaoliu recipe on NF- κ B/MAPK signaling pathway in endometrial stromal cells of endometriosis patients [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2017, 31(6): 54-57.
- [55] 刘一鸣, 刘志宏, 连方. 基于 NCOA4/NF- κ B 信号通路介导的铁自噬探讨祛瘀解毒方对子宫内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- κ B signalling pathway [J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(6): 627-635.
- [56] 沈聪, 张自妍, 李法宝, 等. 基于 miR-199a/NF- κ B 信号通路探讨益气活血方抑制异位子宫内位干细胞侵袭黏附的作用机制 [J]. 中医药学报, 2022, 50(11): 31-36.
Shen C, Zhang Z Y, Li F B, et al. Action mechanism of Yiqi Huoxue Formula inhibiting invasion and adhesion of ectopic endometrial stem cells based on miR-199a/NF- κ B signaling pathway [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2022, 50(11): 31-36.
- [57] 马中岭, 刘鑫, 汪玉凤. 基于 PI3K/Akt/NF- κ B 途径探究补肾活血方治疗子宫内位症的作用机制研究 [J]. 天津中医药, 2022, 39(6): 771-777.
Ma Z L, Liu X, Wang Y F. Study on the mechanism of Bushen Huoxue Recipe in the treatment of endometriosis based on PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2022, 39(6): 771-777.
- [58] 李亚凤, 孙秀丽, 苏欠欠, 等. 桂枝茯苓丸联合达那唑、孕三烯酮胶囊对 EMs 患者 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1450-1454.
Li Y F, Sun X L, Su Q Q, et al. Effects of Guizhifuling pill combined with danazol and gestrinone capsules on TLR4/MyD88/NF- κ B signal pathway in treatment of endometriosis [J]. Hebei Med J, 2019, 41(10): 1450-1454.
- [59] 段晓磊. 经痛愈舒颗粒对子宫内位症模型大鼠 ICAM-1 表达的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
Duan X L. Effect of Jingtongyushu Granule on ICAM-1 expression in model rats with endometriosis [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2015.
- [60] 周金宵. 经痛愈舒颗粒对子宫内位症大鼠 MMP-9 表达的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
Zhou J X. Effect of Jingtongyushu Granule on MMP-9 expression in model rats with endometriosis [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2014.
- [61] Hoffman S R, Farland L V, Doll K M, et al. The epidemiology of gynaecologic health: Contemporary opportunities and challenges [J]. J Epidemiol Community Health, 2020: jech-2019-213149.

[责任编辑 刘东博]