

基于数据挖掘与网络药理学解析国家中药复方专利治疗子宫内膜异位症的核心组方规律与作用机制

马彩妍¹, 郑冬梅¹, 郝迎红², 张珂², 赵卫东^{1,2*}

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038

2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031

摘要: 目的 整合数据挖掘、网络药理学与分子对接技术, 系统梳理国家中药复方专利中用于治疗子宫内膜异位症的组方规律, 初步阐释其核心药物及潜在机制。方法 检索中国专利检索与分析平台截至 2025 年 10 月 31 日公开的相关中药复方专利。经双人独立筛选与标准化处理后, 运用古今医案云平台 (V2.3.5) 开展频次统计、性味归经分析、关联规则挖掘、系统聚类及复杂网络分析, 提炼核心处方。进一步通过 TCMSP、SymMap、HERB 等数据库获取核心药物的活性成分与作用靶点, 结合 GeneCards、OMIM、TTD 等疾病数据库提取子宫内膜异位症相关靶点, 构建“药物-成分-靶点”网络, 并开展基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 探究核心处方的作用机制; 应用 AutoDock Vina 1.1.2 软件对关键成分与核心靶点进行分子对接验证。结果 共纳入 241 项中药复方专利, 涵盖 624 味中药。其中, 使用频次 ≥ 35 的高频药物共 10 味, 累计占比达 24.92%, 药性以温、平、微寒为主, 药味多属苦、辛、甘, 归经集中于肝、脾、心、肾、肺经。关联规则分析识别出 22 组常用药对, 提示活血化瘀、行气止痛为组方核心思路。系统聚类将高频药物划分为 4 类, 复杂网络分析进一步确认当归、莪术、延胡索、三棱、丹参、川芎、桃仁、赤芍、桂枝、香附为核心药物。网络药理学分析显示, 该核心处方的核心靶点涉及 TP53、表皮生长因子受体 (EGFR)、白细胞介素 (IL) 6、 β -连环蛋白 (CTNNB1)、蛋白激酶 B1 (AKT1)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、SRC 激酶 (SRC)、肿瘤坏死因子 (TNF)、B 细胞淋巴瘤 2 蛋白 (BCL2) 及 IL1B, 主要活性成分包括芍药内酯苷代谢产物、黄芩素、2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并呋喃甲醛、木犀草素、香紫苏醇、双去甲氧基姜黄素、金圣草素、异鼠李素、山柰酚和槲皮素。GO 与 KEGG 富集分析提示, 其作用机制可能涉及癌症通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号轴、炎症反应调控及脂质代谢等关键生物过程。分子对接结果表明, 关键靶点与核心活性成分结合能均低于 $-22.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 其中 EGFR 与木犀草素、黄芩素等, AKT1 与双去甲氧基姜黄素、木犀草素等结合稳定性较高。结论 治疗子宫内膜异位症的中药复方专利核心处方药物包括当归、莪术、延胡索、三棱、丹参、川芎、桃仁、赤芍、桂枝、香附, 通过调控 EGFR、AKT1 等核心靶点, 介导 PI3K/Akt 等关键信号通路, 多维度干预子宫内膜异位症的炎症反应、细胞异常增殖与凋亡等核心病理过程。

关键词: 子宫内膜异位症; 中药复方专利; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 三棱; 莪术; 丹参; 当归; 川芎; 延胡索; 桃仁; 赤芍; 桂枝; 香附

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1363-15

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.024

Exploration of medication patterns and mechanisms of traditional Chinese medicine patents for treating endometriosis based on data mining and network pharmacology

MA Caiyan¹, ZHENG Dong mei¹, HAO Yinghong², ZHANG Ke², ZHAO Weidong^{1,2}

1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China

2. First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

Abstract: Objective To integrate data mining, network pharmacology and molecular docking techniques to systematically analyze

收稿日期: 2025-12-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82372637, 82172774); 安徽省临床医学研究转化专项 (202427b10020070, 202427b10020072); 安徽中医药大学 2024 年度临床科研项目 (2024YFYLCZX01)

作者简介: 马彩妍 (1999—), 女, 硕士研究生, 从事中医药防治女性生殖内分泌疾病研究。E-mail: zhumenglushang@stu.ahtcm.edu.cn

*通信作者: 赵卫东 (1970—), 男, 主任医师, 博士生导师, 从事女性妇科肿瘤、内分泌等疾病研究。E-mail: victorzhaow@163.com

the formulaic rules of traditional Chinese medicine (TCM) compound patents for the treatment of endometriosis, and to preliminarily explain the core drugs and potential mechanisms. **Methods** Relevant TCM compound patents published on the China Patent Search and Analysis Platform up to October 31, 2025 were retrieved. After independent screening and standardization by two individuals, the Ancient and Modern Medical Case Cloud Platform (V2.3.5) was used to conduct frequency statistics, analysis of taste and meridian tropism, association rule mining, systematic clustering and complex network analysis to extract core prescriptions. Further, the active components and action targets of core drugs were obtained from databases such as TCMSP, SymMap, and HERB, and the targets related to endometriosis were extracted from disease databases such as GeneCards, OMIM, and TTD. A “drug-component-target” network was constructed, and Gene Ontology (GO) annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted to explore the mechanism of action of the core prescriptions. Molecular docking was performed using AutoDock Vina 1.1.2 software to verify the key components and core targets. **Results** A total of 241 TCM compound patents were included, covering 624 TCMS. Among them, 10 high-frequency drugs with a frequency of ≥ 35 were identified, accounting for 24.92% cumulatively. The properties were mainly warm, neutral, and slightly cold, and the flavors were mostly bitter, pungent, and sweet, with meridian tropism concentrated in the liver, spleen, heart, kidney, and lung. Association rule analysis identified 22 common drug pairs, suggesting that promoting blood circulation and removing blood stasis, and regulating qi and relieving pain were the core ideas of the formula. Systematic clustering divided the high-frequency drugs into 4 categories, and complex network analysis further confirmed that *Angelicae Sinensis Radix*, *Curcumae Rhizoma*, *Corydalis Rhizoma*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Persicae Semen*, *Paeoniae Radix Rubra* *Chuanxiong Rhizoma* *Sparganii Rhizoma* *Cinnamomi Ramulus*, and *Cyperii Rhizoma* were the core drugs. Network pharmacology analysis showed that the core targets of this core prescription included TP53, epidermal growth factor receptor (EGFR), interleukin (IL) 6, β -catenin (CTNNB1), AKT1 kinase (AKT1), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), SRC kinase (SRC), tumor necrosis factor (TNF), B-cell lymphoma 2 protein (BCL2), and IL1B. The main active components included Albiflorin qt, baicalein, 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofuran carboxaldehyde, luteolin, sclareol, bisdemethoxycurcumin, chrysoeriol, isorhamnetin, kaempferol, and quercetin. GO and KEGG enrichment analysis suggested that the mechanism of action might involve cancer pathways, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling axis, regulation of inflammatory response, and lipid metabolism. Molecular docking results indicated that the binding energies of key targets and core active components were all below $-22.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, with EGFR and luteolin, baicalein, etc., and AKT1 and bisdemethoxycurcumin, luteolin, etc., having higher binding stability. **Conclusion** The core drugs of TCM compound patents for the treatment of endometriosis include *Angelicae Sinensis Radix*, *Curcumae Rhizoma*, *Corydalis Rhizoma*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* *Persicae Semen*, *Paeoniae Radix Rubra*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Sparganii Rhizoma*, *Cinnamomi Ramulus*, and *Cyperii Rhizoma*. They mediate key signaling pathways such as PI3K/Akt by regulating core targets such as EGFR and AKT1, and multi-dimensionally intervene in the core pathological processes of endometriosis, such as inflammatory response, abnormal cell proliferation, and apoptosis.

Key words: endometriosis; Chinese medicine patent formulas; data mining; network pharmacology; molecular docking; *Sparganium*; *Curcumae Rhizoma*; *Salvia Miltiorrhiza*; *Angelica Sinensis*; *Ligusticum Wallichii*; *Corydalis*; *Persicae Semen*; *Radix Paeoniae Rubra*; *Cinnamomi Ramulus*; *Cyperii Rhizoma*

子宫内膜异位症 (EMs) 是一种雌激素相关性慢性炎症性女性疾病, 其核心特征为子宫内膜样组织异常种植于子宫腔外^[1]。数据显示, 该病在育龄期女性中的患病率约为 10%, 而在慢性盆腔疼痛患者中占比高达 82%^[2]。其病灶分布广泛、形态多样^[3], 常累及卵巢、输卵管、直肠阴道隔等部位, 主要表现为慢性下腹痛、痛经、性交痛及不孕等, 严重影响患者生活质量^[4]。此外, 该疾病具有较强的侵袭性和复发倾向, 其发生与进展高度依赖性激素水平的调控^[5]。

在传统中医理论体系中, 虽无 EMs 的明确病名, 但根据其临床表现, 多将其归属于“痛经”“月经失调”“癥瘕”“不孕”等证候范畴^[6]。近年来, 大量研究证实, 中医药在缓解该病症状、调节内分泌环境及改善生育功能等方面展现出独特优势^[7]。本研究基于国家中药复方专利数据库, 系统收集并整理治疗 EMs 及其常见临床表型的中药复方专利, 结合数据挖掘、网络药理学与分子对接技术, 提炼核心处方, 解析其“药-效-靶-路”网络, 以期为该病的临床用药优化及作用机制研究提供新的理论

依据与研究思路。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源 数据主要来源于中国专利检索与分析平台 (<https://pss-system.cponline.cnipa.gov.cn/conventional Search>), 以“子宫内膜异位症”“中药”“草药”为核心检索词, 时间跨度为建库至 2025 年 10 月 31 日, 确保覆盖所有公开相关专利。

1.1.2 纳入标准 1) 专利名称明确提及“子宫内膜异位症”及中药复方、草药或制剂; 2) 专利摘要或权利要求书中描述其用途为“治疗、缓解或改善子宫内膜异位症”。符合任意 1 项条件即予纳入。

1.1.3 排除标准 1) 仅含单味中药的处方; 2) 复方中掺入化学药物、中药单一活性成分或辅料; 3) 药物组成披露不完整或无法明确识别; 4) 中药与化学药联合应用的专利。

1.1.4 数据录入与规范 由双人独立录入并交叉核对录入 Excel 软件, 参照《中国药典》2025 年版^[8]及《中华本草(八)》对药名进行标准化处理, 如“元胡”“元胡索”统一为“延胡索”, “山慈姑”统一为“山慈菇”。区分了同一药材的不同炮制品, 如莪术与制莪术、鳖甲与制鳖甲, 最终通过古今医案云平台 (V2.3.5, <http://www.tcmkb.cn/>) 复核, 确保数据一致性。

1.1.5 资料处理与分析 将规范化数据录入古今医案云平台 (V2.3.5), 逐一开展频次统计、性味归经分析、关联规则挖掘、系统聚类及复杂网络分析。关联规则设置支持度 ≥ 0.10 、置信度 ≥ 0.50 、提升度 > 1.0 、共现度 ≥ 30 , 其中支持度为 2 种药物同时出现的比例, 置信度是指 1 种药物出现以后另一种药物同时出现的概率, 提升度是指 2 种药物之间的相关性, 共现度则指 2 种药物一同出现的次数^[9]; 聚类分析采用欧氏距离与最长距离法, 其中欧氏距离代表多维空间两点之间的几何距离, 而最长距离法则代表类与类之间的距离为其中 2 个最远样品之间的距离; 复杂网络采用多尺度 backbone 算法, 置信度 ≥ 0.5 , 边权重 ≥ 70 , 其中边权重表示两个节点之间连接的距离, 体现关联强度, 其可从初级网络中抽取出核心网络, 提取有意义的边, 边的节点代表核心药物。

1.2 网络药理学

1.2.1 核心药物活性成分和靶点筛选 以数据挖掘所得核心组方为基础, 在中药系统药理学数据库

与分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, V2.3) 中检索各味药的活性成分, 并收集其潜在作用靶点。成分筛选标准设定为口服生物利用率 (OB) $\geq 30\%$ 且类药性指数 (DL) ≥ 0.18 , 以确保所选分子具有较好的体内吸收及成药前景。对于 TCMSP 未收录的药味, 进一步检索 SymMap (symmap.org/search/) 与 HERB (<http://herb.ac.cn/>) 两大互补数据库, 补充获取其活性成分及潜在靶点信息; 将符合条件的新成分回输至 TCMSP 进行再次筛选, 确保数据完整性。随后, 借助 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对靶点蛋白名称进行统一标准化, 并据此构建“药物-成分-靶点”多层次关联网络, 为后续分析奠定基础^[10-11]。

1.2.2 EMs 靶点获取 以“endometriosis”为检索主题词, 依次在 PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 5 大疾病数据库中收集相关致病基因, 经合并、去重后构建 EMs 专属靶点。随后, 借助 UniProt 数据库对所有靶点基因名称进行统一注释与标准化处理, 最终获得规范化的疾病潜在靶点列表, 为后续交集分析提供数据基础。

1.2.3 中药复方调控网络构建 将核心处方中药活性成分对应的 1 165 个潜在靶点与疾病相关 1 740 个靶点导入 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>), 取交集后获得 329 个共同靶点, 视为中药复方干预 EMs 的关键靶点。利用 Cytoscape 3.10.3 构建“药物-成分-靶点”可视化网络, 以度值 (degree) ≥ 2 倍网络平均值筛选核心成分。

1.2.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 及关键靶点网络的构建与分析 将交集靶点导入 STRING 12.0 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 采用 Multiple proteins 模式, 限定物种为“*Homo sapiens*”, 设置相互作用置信度 ≥ 0.9 并剔除孤立节点, 构建 PPI 网络。将所得关系数据导入 Cytoscape 3.10.3 完成可视化与拓扑分析, 以 ≥ 2 倍数中心性 (DC) 中位数为标准筛选核心靶点。

1.2.5 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 将交集靶点的 UniProt 编码批量导入 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.bioinformatics.nih.gov/>), 选择“UniProt-Accession”与“Gene List”模式完成标识符转换, 随后依次开

展 GO 与 KEGG 信号通路富集分析, 借助基因集功能注释, 预测核心复方干预 EMs 的潜在机制。以校正后 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义, 对分析结果进行可视化处理, 直观展示显著富集的条目及其关联网络, 为阐明药效机制提供功能学证据。

1.3 分子对接验证

首先在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载核心药物活性成分的二维结构 SDF 文件, 将其导入 ChemBio3D Ultra 14.0 软件, 通过能量最小化算法优化并转化为三维 mol2 格式, 保障分子构象的稳定性。随后在 UniProt 数据库检索靶标蛋白对应的 Entry ID, 再于 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 中检索并下载该蛋白的高分辨率晶体结构; 利用 PyMOL 2.4.0 软件剔除晶体结构中的水分子与原有配体, 得到纯化的靶标蛋白结构。通过 AutoDockTool 1.5.7 工具将纯化蛋白与活性成分配体分别转换为 PDBQT 格式, 并根据蛋白活性口袋的相关信息定义分子对接格点。接着调用 AutoDock Vina 1.1.2 软件执行半柔性分子对接, 以结合自由能为指标评估对接构象的稳定性; 将对接结果数据导入 GraphPad Prism 9.5 软件绘制热图, 直观呈现活性成分与靶标蛋白之间的亲和性强弱关系。最后筛选出最优对接构象, 在 PyMOL 2.4.0 软件中完成三维可视化分析, 生成高分辨率的分子结合模式图, 为阐释活性成分与关键靶标蛋白的直接相互作用提供结构学依据。

2 结果

2.1 用药规律分析

2.1.1 用药频次 经系统检索与筛选, 最终纳入 241 项 EMs 相关中药复方专利, 涉及 624 味药材, 累计用药频次为 2 292 次; 其中使用频次 ≥ 35 的前 10 味药合计 571 次, 占总数 24.92%, 见表 1。

表 1 EMs 用药频次前 10 位中药

Table 1 Top 10 most frequently used traditional Chinese medicines in EMs

序号	中药	频数/次	频率/%
1	当归	81	41.75
2	莪术	80	41.24
3	延胡索	63	32.47
4	丹参	60	30.93
5	桃仁	54	27.84
6	赤芍	53	27.32
7	川芎	52	26.80
8	三棱	50	25.77
9	桂枝	43	22.16
10	香附	35	18.04

2.1.2 中药属性 对纳入专利复方中的药材进行四气、五味与归经统计发现, 药性主要以温、平、微寒、寒为主; 药味多涉及苦、辛、甘、咸及微苦等; 归经则隶属于肝、脾、心、肾、肺五经 (图 1), 提示组方整体呈现“温通苦泄、归肝入血”之特点。功效以润肠通便、消积止痛、调经止痛、清热解毒、活血祛瘀居多 (图 2)。

2.1.3 关联规则分析 设定置信度 ≥ 0.50 、支持度 ≥ 0.10 , 对专利复方进行关联规则挖掘, 共获得 22 组高共现药对。按提升度降序排列, 体现药物间具有密切的相关性, 其中最具协同意义的组合包括“三棱 \rightarrow 莪术”“丹参 \rightarrow 莪术”“川芎 \rightarrow 当归”等 (表 2), 反映出破血行气、活血调经之配伍核心。

2.1.4 系统聚类分析 以欧氏距离为度量、最长距离法为聚类准则, 对使用频次前 14 位的药材进行系统聚类。综合临床解读, 当聚类数设为 4 时最具实践指导价值, 所得群组为: C1 (五灵脂、蒲黄) ——化瘀止血; C2 (血竭、香附) ——活血行气; C3 (茯苓、桂枝、延胡索、三棱、莪术、丹

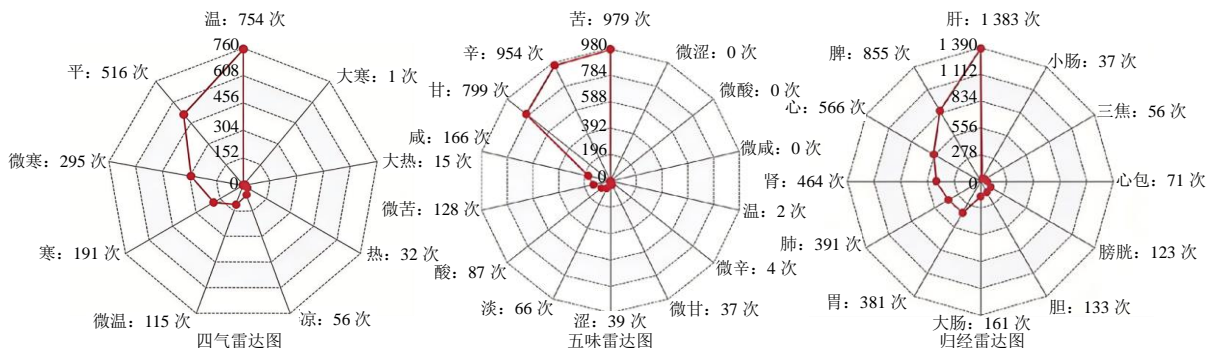


图 1 治疗 EMs 复方中药四气、五味、归经雷达图

Fig. 1 Radar map for four qi, five flavors, meridian of patented drugs to treat EMs

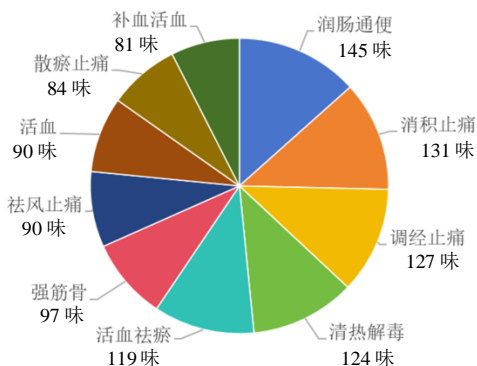


图 2 治疗 EMs 复方中药功效饼图

Fig. 2 Pie chart of efficacy of compound traditional Chinese medicine for treatment of EMs

表 2 关联规则分析

Table 2 Analysis of association rule

序号	药物组合	支持度	置信度	提升度	共现度
1	三棱→莪术	0.22	0.86	2.06	43
2	莪术→三棱	0.22	0.53	2.06	43
3	丹参→莪术	0.20	0.65	1.56	39
4	川芎→当归	0.20	0.73	1.75	38
5	延胡索→当归	0.17	0.52	1.25	33
6	三棱→丹参	0.16	0.64	2.07	32
7	丹参→三棱	0.16	0.53	2.06	32
8	延胡索→莪术	0.16	0.51	1.22	32
9	桃仁→当归	0.16	0.57	1.37	31
10	赤芍→当归	0.15	0.57	1.37	30

参)——温经散寒、破血消癥; C4 (川芎、赤芍、桃仁、当归)——养血活血、调经止痛 (图 3)。

2.1.5 复杂网络分析 基于多尺度的 backbone 网络算法^[12]提取核心网络 (置信度 ≥ 0.5 , 边权重 ≥ 30), 核心网络由边和节点组成, 其中节点即核心药物^[13], 包括三棱、莪术、丹参、当归、川芎、延胡索、桃仁与赤芍 (表 3), 上述药物构成网络最密集之“核心子网”, 提示其在专利复方中的枢纽地位。

2.2 网络药理学分析情况

2.2.1 核心处方药物及 EMs 相关靶点筛选情况 复杂网络分析筛选出 8 味“核心子网”药物, 其中蒲黄、五灵脂虽提升度较高, 但该指标仅反映二者间的相关性较强, 并非与所有核心药物均存在密切关联, 故未纳入核心处方。桂枝与香附用药频率较高, 位居前 10 位, 且核心处方中包含温阳通络的桂枝、理气止痛的香附, 更能针对性治疗“血瘀阻滞型”或“气滞血瘀型”EMs。因此, 综合用药频次、关联规则、系统聚类及复杂网络拓扑结构分析结果, 最终确定前 10 味药物 (当归-莪术-延胡索-丹参-桃仁-赤

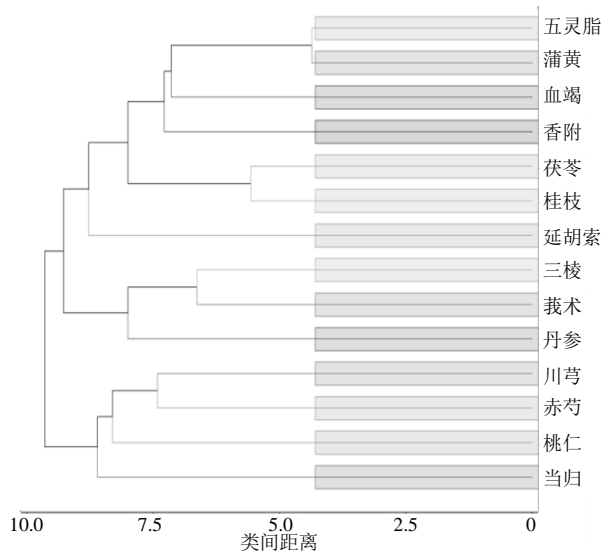


图 3 高频中药系统聚类

Fig. 3 Cluster analysis of high-frequency traditional Chinese medicine

表 3 药物复杂网络分析

Table 3 Complex network analysis of drugs

节点	节点	权重
三棱	莪术	43
丹参	莪术	39
当归	川芎	38
当归	莪术	34
当归	延胡索	33
莪术	延胡索	32
丹参	三棱	32
当归	桃仁	31
当归	赤芍	30

芍-川芎-三棱-桂枝-香附)为核心处方。

于 TCMSP 平台检索该核心处方中各药物的化学成分及对应作用靶点, 经去重处理后, 共获得 184 个活性分子及 1 165 个潜在靶标; 同时, 在 GeneCards、PharmGKB、OMIM、TTD 及 DisGeNET5 大数据库中汇总 EMs 相关基因, 经合并、去重后建立包含 1 740 个基因的数据库。利用 R 4.1.1 软件绘制 Venn 图, 结果显示核心处方潜在靶标与 EMs 疾病靶标交集为 329 个, 该 329 个共同靶点被视为该复方干预 EMs 的关键分子网络 (图 4)。

2.2.2 中药复方调控网络构建情况 采用 Cytoscape 3.10.3 软件构建“药物-成分-靶点”可视化网络 (图 5)。其中, 三角形节点表示中药 ($n=10$), 圆形节点表示中药成分 ($n=192$), 菱形节点表示潜在作用靶点 ($n=329$)。按节点度值降序排

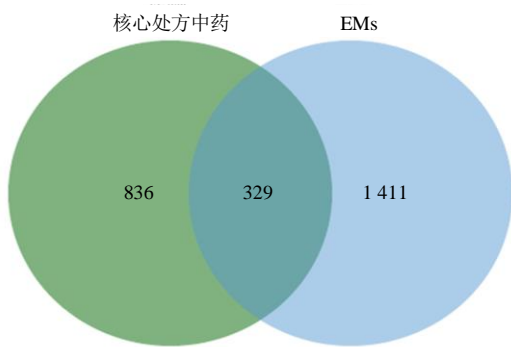


图 4 核心处方中药与疾病靶点 Venn 图

Fig. 4 Venn diagram of core prescription traditional Chinese medicine and disease targets

列, 筛选得到前 10 位核心活性成分, 分别为: 芍药内酯苷代谢产物(Albiflorin_qt)、黄芩素(baicalein)、2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并呋喃甲醛[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde]、木犀草素(luteolin)、香紫苏醇(sclareol)、双去甲氧基姜黄素(bisdemethoxycurcumin)、金圣草素(chryseriol)、异鼠李素(isorhamnetin)、山奈酚(kaempferol)、槲皮素(querctin)。

2.2.3 PPI 网络的构建及关键基因筛选 将 329 个交集靶标提交至 STRING 12.0 数据库构建 PPI 网络, 导出交互数据后导入 Cytoscape 3.10.3 软件, 并

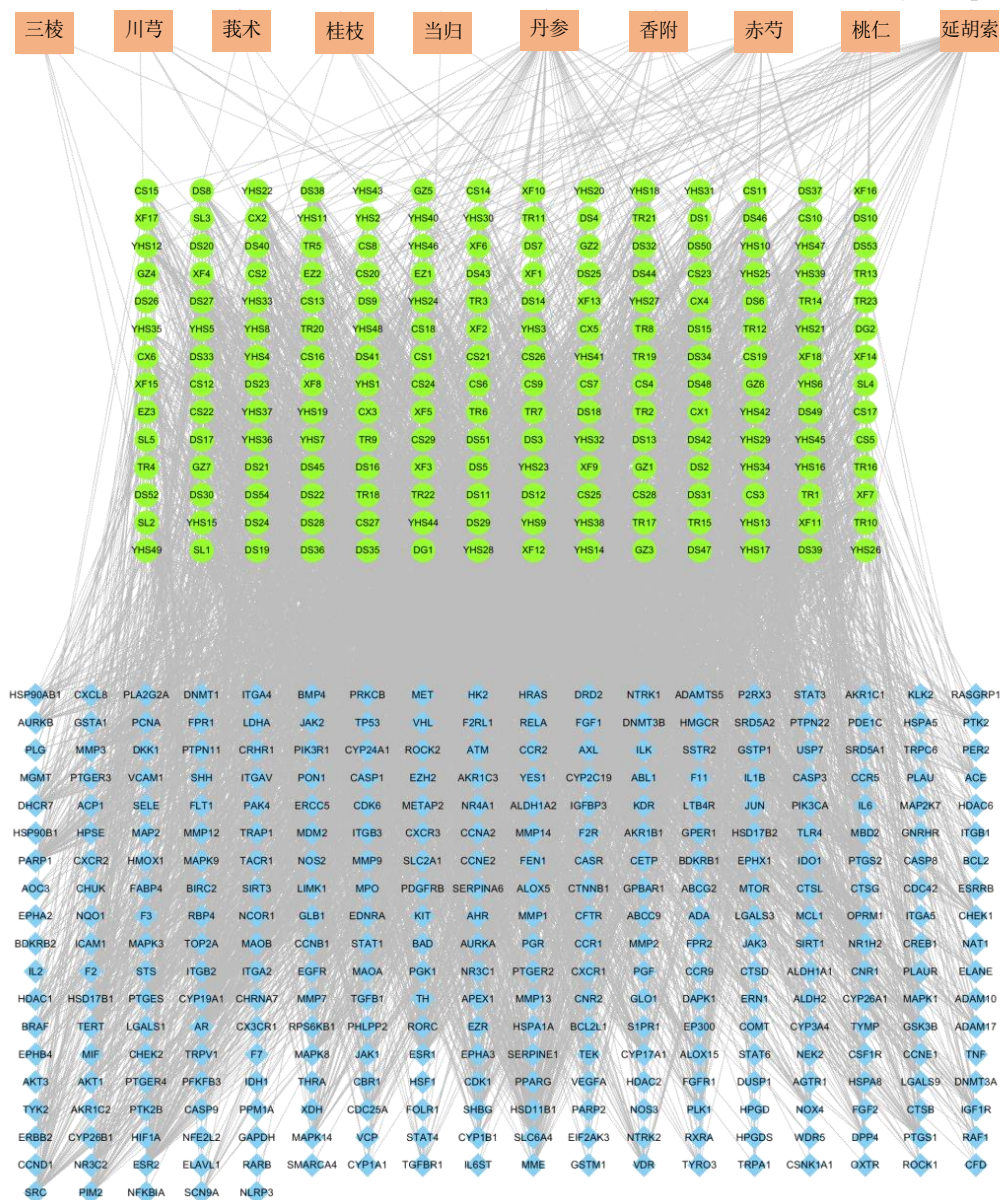


图 5 核心处方中药-成分-潜在靶点网络图

Fig. 5 Network diagram of core prescription traditional Chinese medicine-component-potential target

利用 CytoNCA 插件^[14]以参数中位数为标准进行 2 轮筛选,首先在 CytoNCA 插件中计算所有节点的度、紧密中心性、介数中心性、特征向量中心性等参数,并统计各参数的中位数阈值,筛选保留任一参数高于中位数的节点,剔除交互少的边缘节点。第 2 轮在子网中重算参数,同样以中位数为阈值进一步筛除未达标节点,最终获得包含 10 个节点、44 条边的核心网络。筛选得到的关键靶基因分别为: TP53、表皮生长因子受体(EGFR)、白细胞介素(IL) 6、β-连环蛋白(CTNNB1)、蛋白激酶 B1 (AKT1)、

信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、SRC 激酶 (SRC)、肿瘤坏死因子 (TNF)、B 细胞淋巴瘤 2 蛋白 (BCL2) 及 IL1B。上述基因可作为该核心处方治疗 EMs 的关键基因 (图 6)。

2.2.4 GO、KEGG 通路富集分析结果 以筛选得到的 10 个核心基因为种子,进行 GO 功能与 KEGG 通路双重富集,共获得 609 条生物过程 (BP)、137 条细胞组分 (CC) 及 323 条分子功能 (MF),按校正 *P* 值排序后,将前 10 条条目绘制条形图 (图 7)。其中生物过程以“负向调控细胞凋亡”“ERK1/2 级

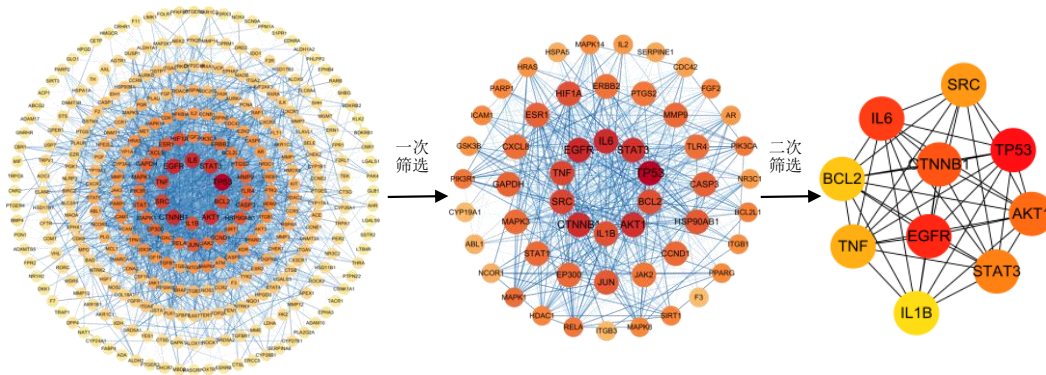


图 6 PPI 网络构建和核心靶基因筛选

Fig. 6 Construction of PPI networks and screening of core target genes

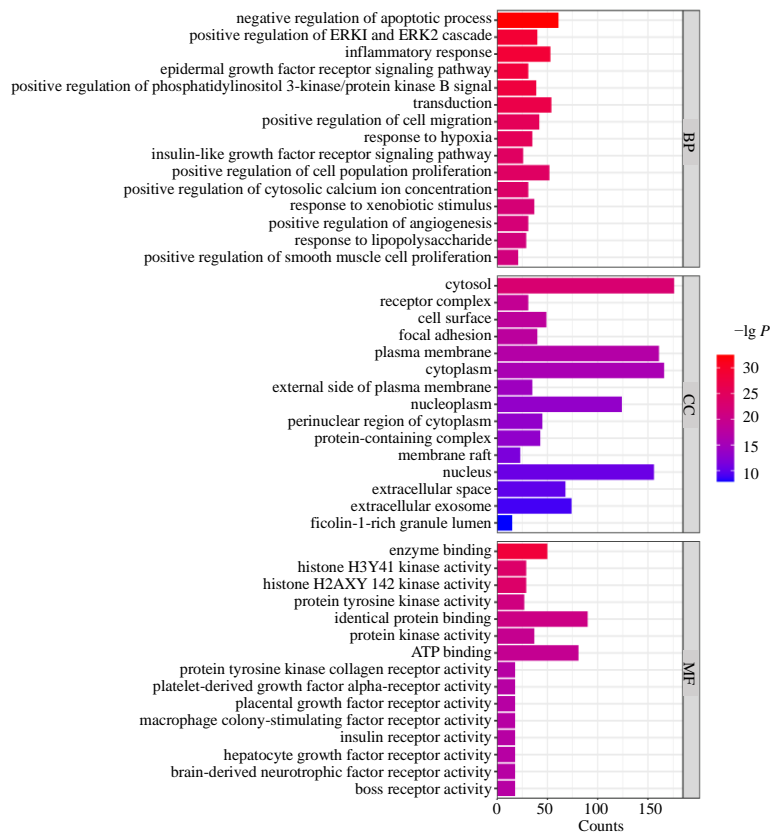


图 7 GO 功能富集分析核心处方中药治疗 EMs 的关键靶点

Fig. 7 GO function enrichment analysis of key targets of core prescription traditional Chinese medicine for treating EMs

联正向激活”“炎症反应”“表皮生长因子受体(EGFR)信号通路”“磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号转导激活”等为主;细胞组分富集于“细胞质基质”“受体复合物”“细胞表面”“黏着斑”“质膜”等区域;分子功能则集中于“酶结合”“组蛋白 H3Y41 激酶活性”“组蛋白 H2AX-Y142 激酶活性”“酪氨酸蛋白激酶活性”及“同源蛋白结合”等功能。KEGG 层面共富集 186 条通路,取校正 P 值前 20 绘制气泡图(图 8),显示核心复方可通过“癌症通路”“前列腺癌”“癌症中蛋白聚糖”“PI3K/Akt”“乙型肝炎”“脂质与动脉粥样硬化”等多条交叉信号网络发挥抗 EMs 效应。

2.3 分子对接验证情况

选取“中药-成分-潜在靶点”网络中,筛选出的前 10 个关键活性成分[芍药内酯苷代谢产物、黄芩素、2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并呋喃甲醛、木犀草素、香紫苏醇、双去甲氧基姜黄素、金圣草素、异鼠李素、山柰酚和槲皮素],与 PPI 网络中筛选出的前 10 个核心靶点(TP53、EGFR、IL6、CTNNB1、AKT1、STAT3、SRC、TNF、BCL2、IL1B)。进行分子对接并绘制热图(图 9)。关键活性成分和核心靶点的结合力是评价结合能力的重要指标,其结合能越低,构象越稳定。对此关键活性成分与核心靶点进行了分子对接验证分析。从对接结果来看,活性成分与靶点结合自由能均 $\leq -22.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,表明其具有良好的结

合能力,其中 35 组结合能 $\leq -29.33 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (图 9),说明核心处方药物的关键活性成分与核心靶点结合良好,也证明了本研究的预测是可靠的。此外,EGFR 与木犀草素、金圣草素、黄芩素、异鼠李素、山柰酚、芍药内酯苷代谢产物,AKT1 与双去甲氧基姜黄素、木犀草素、黄芩素、芍药内酯苷代谢产物等构象较为靠前。部分对接构象展示如图 10 所示。

3 讨论

现代医学已初步阐明 EMs 的部分分子机制,临床亦广泛采用非甾体抗炎药、激素调节及新型生物制剂等干预手段,但在远期疗效、不良反应控制与复发率方面仍存在明显不足。近年来,多项临床与基础研究证实,中医药在改善症状、调控免疫-内分泌网络及提升生育结局等方面具有独特优势^[15]。然而,既往研究多聚焦于经典方剂或名医经验,缺乏从系统层面开展靶点-通路的预测与验证^[16]。网络药理学联合分子对接技术,可弥补传统“经验-试错”研究模式的缺陷,为阐释中药复杂作用机制提供高通量、可视化的研究范式。当代医家在长期实践中积累了大量疗效确切、处方成熟、可追溯性强的中药复方临床经验,对其进行数据挖掘与机制解析,不仅能够提炼共性核心配伍规律,还可为后续基础实验研究与临床精准用药提供可靠线索与理论支撑。

本研究共纳入 EMs 相关中药核心处方 241 项,涉及药物 624 味。高频药物包括当归、菖术、延胡

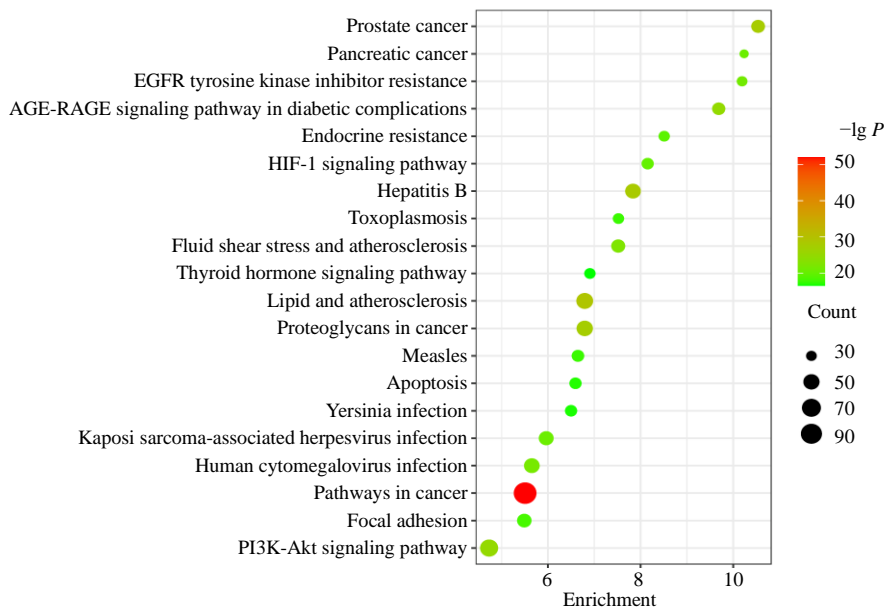


图 8 KEGG 功能富集分析核心处方中药治疗 EMs 的关键信号通路

Fig. 8 KEGG enrichment analysis of key signal pathways of core prescription traditional Chinese medicine for treating EMs

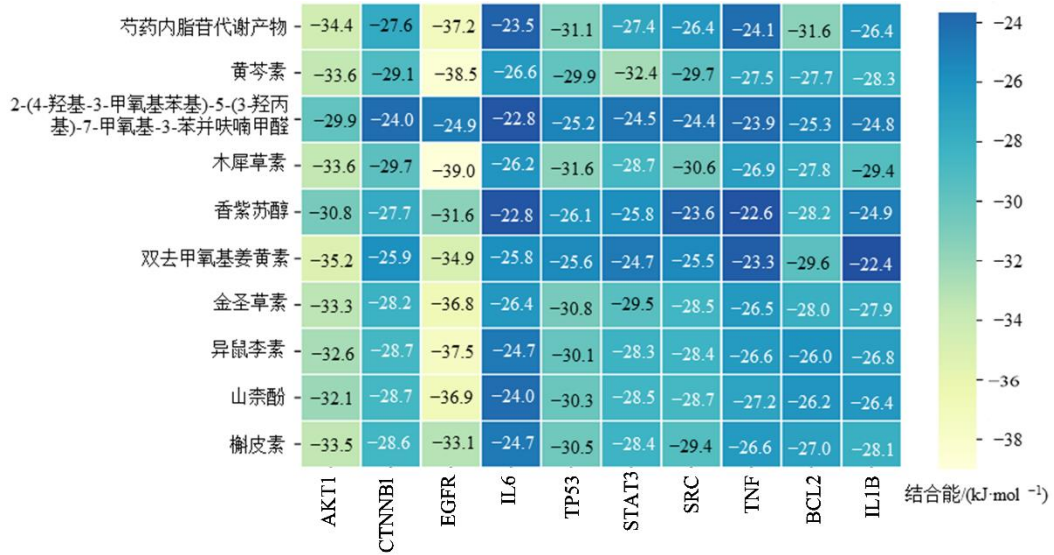


图 9 分子对接热图

Fig. 9 Molecular docking heatmap

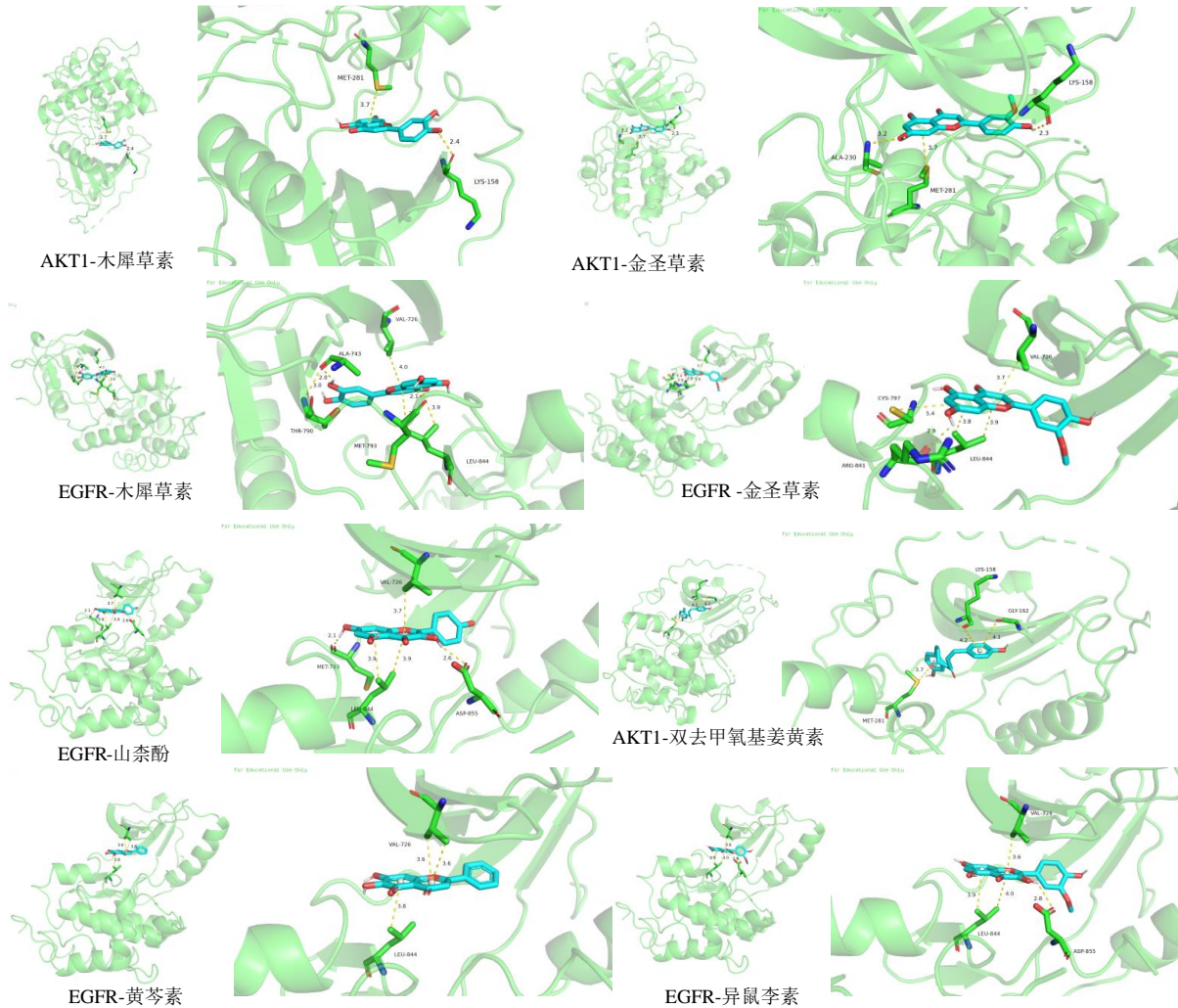


图 10 中药复方专利治疗 EMs 核心成分与关键核心靶点的分子对接 (部分展示)

Fig. 10 Molecular docking of core components of traditional Chinese medicine compound patent for EMs and key core targets (partial display)

索、丹参、桃仁、赤芍、川芎、三棱、桂枝、香附等；药性以温、平、微寒、寒为主，药味多为苦、辛、甘、咸、微苦；归经以肝、脾、心、肾、肺经居多；功效以润肠通便、消积止痛、调经止痛、清热解毒、活血祛瘀最为常见。《血证论》云：“离经之血即为瘀血”。历代医家认为，EMs 核心病机为“离经之血”瘀阻胞宫，日久成癥，兼夹气滞、寒凝、湿热、肾虚等因素，呈虚实夹杂、本虚标实之候^[17]。其临床表现随病机主次不同而异：肾虚失养、冲任不固，则精血亏虚、冲任失养而致不孕；血不循经、冲任阻滞，则瘀血阻络、经脉刺激而致疼痛；血瘀不通、血行失常，则经血妄行、逆流量多；瘀血久聚，则凝成癥瘕包块、囊肿结节^[18]。EMs 为慢性易复发性疾病，轻症阶段及时药物干预可有效控制症状、改善预后；重症患者仍可能出现疼痛加剧、生育功能受损等问题^[19]。

关联规则分析显示，“三棱→莪术”“丹参→莪术”“川芎→当归”为支持度最高的药对组合。三棱辛温入肝胆，长于破血消癥；莪术苦温归同经，功擅行气散瘀，二者相须为用，可显著增强通络止痛之力。丹参苦寒，清热凉血、活血化瘀，与莪术配伍则寒温并用，既增破血逐瘀之效，又制温燥伤阴之偏。川芎辛温行散，当归甘温补润，两药配伍动静相宜，补血而不滞血，活血而不伤血，尤适于血瘀兼虚之妇科病证。系统聚类将高频药物划分为 4 类：C1（五灵脂、蒲黄）重在化瘀止血；C2（血竭、香附）重在活血行气；C3（茯苓、桂枝、延胡索、三棱、莪术、丹参）重在温经散寒、破血消癥；C4（川芎、赤芍、桃仁、当归）重在养血活血、调经止痛。4 类配伍均紧扣本病“瘀-寒-虚”核心病机，分别对应失笑散、少腹逐瘀汤、桂枝茯苓丸、桃红四物汤等经典方的化裁思路，临床多用于癥瘕积聚类疾病。其中 C1 偏于止血，C2 偏于行气，可改善血液流变学、调节卵巢内分泌并发挥镇痛作用^[20]；C3 偏于温经散寒，对寒湿瘀阻型囊肿、结节疗效确切；C4 偏于活血化瘀，对血瘀气滞型痛经效果显著，可明显降低疼痛评分^[21]。C1~C4 聚类结果分别对应 EMs 崩漏型、疼痛型、寒凝型、血瘀型等不同临床病理类型。复杂网络分析进一步确定三棱、莪术、丹参、当归、川芎、延胡索、桃仁、赤芍为拓扑中枢。综合多重证据，最终确立当归、莪术、延胡索、丹参、桃仁、赤芍、川芎、三棱、桂枝、香附为本研究核心处方。全方共奏破血行气、温经散寒、补

血养肝、软坚散结之效，可系统干预 EMs “瘀阻胞宫、寒凝冲任”关键病理环节，更适用于血瘀阻滞型或气滞血瘀型 EMs。

现代病理研究认为，EMs 以炎症-增殖-血管新生-纤维化级联反应为核心病理过程^[22]，常伴随局部细胞因子升高、基质金属蛋白酶活性增强、血液黏度增加及平滑肌痉挛等改变。中医“活血-温经-理气”治则，可从多环节、多靶点干预上述病理链条^[23]。核心处方中，当归、桂枝兼具活血止痛与抗炎作用：当归提取物可减小异位内膜病灶体积，通过下调 TNF- α 、血管内皮生长因子（VEGF）表达抑制血管生成与炎症反应，改善盆腔血液循环，缓解痛经及盆腔疼痛^[24-25]；桂枝温通经脉，可调节细胞免疫紊乱，适用于寒凝血瘀型 EMs，改善经期剧痛与经量过多。三棱、莪术、延胡索主要发挥抗增殖、促凋亡作用：莪术油中莪术酮可抑制异位内膜细胞增殖、诱导凋亡，并调控 Janus 激酶 2（JAK2）转导与 STAT3 通路^[26-27]，与三棱配伍常用于慢性盆腔炎及结节治疗；延胡索碱可同时抑制前列腺素通路及核因子 κ B（NF- κ B）通路，发挥强效镇痛抗炎作用，多用于缓解重度痛经。三棱-莪术配伍还可通过调节鞘脂代谢 1-磷酸鞘氨醇（S1P）-酸鞘氨醇受体 1（S1PR1）-Akt 抑制异位病灶进展，消散癥瘕积聚、缩小囊肿^[28-29]。丹参、川芎可有效改善微循环，广泛用于 EMs 合并不孕的辅助治疗：丹参酮 II_A 抑制 TNF- α 、VEGF 表达，促使异位病灶萎缩，改善盆腔微环境并利于胚胎着床^[30]；川芎嗪扩张血管、改善局部缺血缺氧并发挥抗炎作用，缓解痉挛性疼痛^[31]。赤芍、香附侧重免疫调节：芍药苷抗炎、调节单核巨噬细胞功能，减轻异位病灶慢性炎症与盆腔充血^[32]；香附挥发油可上调 5-羟色胺（5-HT）水平^[33]，改善焦虑-抑郁共病状态，实现“身心同调”。综上，核心处方通过抗炎、抗氧化、改善血流动力学、抑制纤维化、调节前列腺素等多重机制，协同实现减轻疼痛、缩小病灶、调理月经、改善妊娠结局的综合效应^[34]。

成分分析结果显示，该核心复方治疗 EMs 的关键活性成分可能为：2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并呋喃甲醛、木犀草素、香紫苏醇、金圣草素、山柰酚。通过 PPI 网络筛选得到核心靶基因：TP53、EGFR、IL6、CTNBN1、AKT1、STAT3、SRC、TNF、BCL2、IL1B。研究表明，EMs 不同病灶的分子特征存在显著差异：卵巢子宫内膜

囊肿病灶中 TP53、EGFR 表达明显升高,血清及腹腔液 IL-6 水平亦显著上升^[35],可能与其特有的纤维化与炎症微环境相关。高表达 p53 可通过转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 促进纤维化^[36]; EGFR 上调则促进囊肿壁增殖与血管生成^[37]; 中性粒细胞来源 IL-6、TNF- α 进一步诱导 VEGF 表达,加剧病灶血管通透性。与之不同,深部浸润型病灶中 CTNNB1 突变率较高,导致 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 通路异常激活,增强细胞增殖与侵袭能力,是其高度侵袭性的重要分子基础^[38]。AKT1、STAT3、SRC、BCL2、IL1B 等虽在不同病灶间定量差异尚不充分,但均参与疾病整体进程: AKT1、BCL2 调控细胞存活; STAT3、IL1B 介导炎症; SRC 参与细胞黏附与迁移。基于上述分子差异,可实现临床处方的精准优化: 卵巢子宫内膜囊肿为主者,重点靶向 TP53、EGFR、IL6、TNF, 强化抗炎与抗增殖; 深部浸润病灶为主者,重点干预 CTNNB1,抑制 Wnt/ β -catenin 通路以抗侵袭; 浅表病灶则可侧重调控 STAT3、IL1B 等炎症因子。这种基于分子靶点的精准分型策略,有助于提升临床用药的针对性与疗效

GO 与 KEGG 富集分析表明,核心靶点主要富集于酶结合、组蛋白 H3Y41/H2AX-Y142 激酶活性、酪氨酸蛋白激酶活性、同源蛋白结合等分子功能; 潜在关键通路包括癌症通路、前列腺癌通路、蛋白聚糖通路、PI3K/Akt 通路、乙型肝炎通路、脂质与动脉粥样硬化通路等。在分子功能层面,核心成分可精准调控关键酶活性: 木犀草素可稳定结合 PTGS2 并抑制其活性,阻断前列腺素合成,发挥核心抗炎作用^[39]; 香紫苏醇上调 15-羟基前列腺素脱氢酶,降低 PGE2 水平,进一步减轻炎症^[40]; 2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并咪唑甲醛通过抑制 NF- κ B 通路,减少 TNF- α 等促炎因子释放,兼具抗炎与抗氧化作用^[41]; 金圣草素、山柰酚等可抑制 EGFR、c-kit 等受体酪氨酸激酶,降低异位组织细胞黏附与侵袭能力^[42]。在信号通路层面,核心复方主要通过干预癌症通路与 PI3K/Akt 通路发挥效应: 有效抑制 EGFR/PI3K/Akt 异常激活,阻断下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 活化,降低细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 表达,阻滞细胞周期并诱导异位内膜细胞凋亡^[43]; 同时抑制血管生成因子表达,切断病灶血供,抑制病灶生长与扩散^[44]。因此,核心组方通过酶结合与酪氨酸蛋白激酶活性双重调控,从源头阻断炎症-疼痛信号与异

常增殖-血管生成通路,实现对 EMs 核心病理机制的系统干预。

分子对接结果证实,核心处方关键活性成分与核心靶点结合稳定、构象合理。EGFR 作为细胞膜酪氨酸激酶受体,可通过 Ras 蛋白/丝裂原活化蛋白激酶通路 (Ras/MAPK) 通路驱动异常增殖、通过 PI3K/Akt 通路促进炎症分泌,是核心成分的重要作用靶点^[45]。其中: 木犀草素可结合并抑制 EGFR 酪氨酸激酶活化,阻断下游 MAPK 与 Akt 通路,抑制病灶增殖与炎症; 黄芩素结合 EGFR 并阻滞细胞周期进程,发挥抗增殖作用^[46]; 异鼠李素直接结合 EGFR,降低其表达与下游传导,抑制增殖并抗炎^[47]; 山柰酚稳定结合 EGFR,抑制酪氨酸激酶活性,阻断炎症信号^[48]; 芍药内酯苷代谢产物活化后结合 EGFR,抑制内膜间质细胞侵袭迁移^[49]。AKT1 为 PI3K/Akt 通路关键节点,调控细胞增殖、凋亡与炎症。核心成分对 AKT1 亦呈现高亲和力与特异性调控: 双去甲氧基姜黄素结合 AKT1 并抑制其磷酸化,阻断通路激活,抑制病灶增殖与炎症; 木犀草素高亲和结合 AKT1 并抑制其活化^[50]; 黄芩素、异鼠李素、山柰酚均可直接结合 AKT1,抑制酶活性或阻断磷酸化,发挥抗炎与抗增殖作用^[51]。上述活性成分形成多成分-同靶点-同通路协同效应: 一方面同时抑制 EGFR 增殖信号与 AKT1 抗凋亡信号,形成对病灶细胞的“多重抑制”; 另一方面降低 IL-6、TNF- α 等促炎因子,改善慢性盆腔炎症微环境; 同时抑制病灶血管生成,限制病灶进展与扩大。从结构生物学层面佐证了核心复方多靶点、多通路协同干预的科学内涵。

本研究以国家中药复方专利为数据源,突破既往单一经典方剂研究局限,从多项专利中系统提炼出当归-莪术-延胡索-丹参-桃仁-赤芍-川芎-三棱-桂枝-香附核心处方; 融合数据挖掘、网络药理学与分子对接技术,系统阐明其用药规律、核心成分、疾病交集靶点、功能与通路富集特征,并验证其可通过 EGFR/AKT1-PI3K/Akt 多轴实现多成分协同干预。研究结果为临床精准用药提供候选方案,为基础研究提供“靶点-通路-结构”三维线索,亦为传统中医药经验与现代生命科学技术融合提供可借鉴的研究范式。未来仍需借助体外细胞与体内动物模型,进一步验证核心成分药动学特征及配伍协同效应,深入探索其与激素受体、免疫微环境的交互机制,推动 EMs 中医药治疗的现代化与国际化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 齐嘉泽, 杨新宇, 张丽美, 等. 补肾温阳化痰方调节 Notch1/Twist1 介导的上皮-间质转化治疗子宫内膜异位症的机制研究 [J/OL]. 中国比较医学杂志, 1-12 [2025-12-07]. <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.2025125.1627.020>.
Qi J Z, Yang X Y, Study on the mechanism of the Formula for Bushen Wenyang Huayu Decoction in regulating Notch1/ Twist1-mediated Epithelial-mesenchymal transition in the treatment of endometriosis [J/OL]. Chin J Comp Med, 1-12 [2025-12-07]. <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.2025125.1627.020>.
- [2] 谢婉, 涂旭莲, 吴丽萍, 等. 子宫内膜异位症疼痛管理相关指南和专家共识的系统评价 [J/OL]. 中国全科医学, 1-9 [2025-12-08]. <https://link.cnki.net/urlid/13.1222.R.20250804.1633.008>.
Xie W, Tu X L, Wu L P, et al. A systematic review of guidelines and expert consensus related to endometriosis pain management [J/OL]. Chin Gen Pract, 1-9 [2025-12-08]. <https://link.cnki.net/urlid/13.1222.R.20250804.1633.008>.
- [3] 黄吾男, 吕晓, 刘畅. NICE《子宫内膜异位症: 诊断与管理》2024 版指南解读 [J]. 实用妇产科杂志, 2025, 41(10): 812-815.
Huang W N, Lü X, Liu C. Interpretation of NICE's endometriosis: Diagnosis and management (2024 edition) [J]. J Pract Obstet Gynecol, 2025, 41(10): 812-815.
- [4] 徐萍, 张信美. 子宫内膜异位症疼痛的机制 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2025, 63(10): 1-7.
Xu P, Zhang X M. Mechanisms of pain in endometriosis [J]. J Shandong Univ Health Sci, 2025, 63(10): 1-7.
- [5] 卜小钧, 李知然, 黄珊, 等. 口服中成药治疗子宫内膜异位症临床研究证据的概况性分析 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-14 [2025-12-07]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252122>.
Bu X J, Li Z R, Huang S, et al. Oral Chinese patent medicines for endometriosis: a scoping analysis of clinical evidence [J/OL]. Chin J Exp Tradit Med Form, 1-14 [2025-12-07]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252122>.
- [6] 李珊珊, 沈珑慧. 坤泰胶囊治疗子宫内膜异位症的机制研究: 网络药理学、分子对接及分子动力学模拟方法 [J]. 中国全科医学, 2025, 28(28): 3573-3582.
Li S S, Shen L H. Mechanistic investigation of Kuntai Capsule in endometriosis treatment: A network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation approach [J]. Chin Gen Pract, 2025, 28(28): 3573-3582.
- [7] 陈丹妮, 丁志玲, 梁松平, 等. 子宫内膜异位症的中医研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(8): 1424-1428.
Chen D N, Ding Z L, Liang S P, et al. Research progress on traditional Chinese medicine in endometriosis [J]. World Chin Med, 2025, 20(8): 1424-1428.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2025.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025.
- [9] 纪文璐, 王海龙, 苏贵斌, 等. 基于关联规则算法的推荐方法研究综述 [J]. 计算机工程与应用, 2020, 56(22): 33-41.
Ji W L, Wang H L, Su G B, et al. Review of recommendation methods based on association rules algorithm [J]. Comput Eng Appl, 2020, 56(22): 33-41.
- [10] Guan Y W, Cheng J L, Lv Q Y, et al. Exploring new therapeutic potential of five commonly used Pteris medicinal plants through pharmacophylogenomics and network pharmacology [J]. Chin Herb Med, 2025, 17(4): 808-821.
- [11] 范欣荣, 张乐怡, 罗莎, 等. 基于指纹图谱-网络药理学-多指标定量分析预测树参中的差异活性成分 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 2122-2134.
Fan X R, Zhang L Y, Luo S, et al. Research on quality marker of *Dendropanax dentiger* for treatment of rheumatoid arthritis based on fingerprint-network pharmacology-multi-index quantification [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(6): 2122-2134.
- [12] 李辉, 陈福才, 张建朋, 等. 复杂网络中的社团发现算法综述 [J]. 计算机应用研究, 2021, 38(6): 1611-1618.
Li H, Chen F C, Zhang J P, et al. Survey of community detection algorithms in complex network [J]. Appl Res Comput, 2021, 38(6): 1611-1618.
- [13] 仲芳, 杨巍, 赵翀, 等. 数据挖掘技术在中医医案的应用研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 141-144.
Zhong F, Yang W, Zhao C, et al. Application study of data mining technology in clinical medical records of TCM [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(2): 141-144.
- [14] 安沈昊, 于荣欢. 复杂网络理论研究综述 [J]. 计算机系统应用, 2020, 29(9): 26-31.
An S H, Yu R H. Review on complex network theory research [J]. Comput Syst Appl, 2020, 29(9): 26-31.
- [15] 黄灿灿, 武权生, 毛海燕, 等. 武权生从“寒、湿、瘀互结致癥”辨治子宫内膜异位症纤维化的经验 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(5): 36-40.
Huang C C, Wu Q S, Mao H Y, et al. Wu Quansheng's experience in treating endometriosis fibrosis from concept

- of “binding of cold, dampness and stasis resulting in congestion” [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2024, 58(5): 36-40.
- [16] 郑玮琳, 符之逸, 温丹婷, 等. 基于“血水同病”理论探讨中药调控子宫内膜异位症炎症微环境的研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(6): 928-934.
Zheng W L, Fu Z Y, Wen D T, et al. Research progress on the regulation of inflammatory microenvironment of endometriosis by Chinese medicine based on the theory of “same disease of blood and water” [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2024, 35(6): 928-934.
- [17] 李庆云, 范培, 刘溪清, 等. 全国名中医杜惠兰教授从“血”论治子宫内膜异位症经验浅析 [J/OL]. *辽宁中医杂志*, 1-8 [2025-12-07]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.r.20250716.0913.010>.
Li Q Y, Fan P, Liu X Q, et al. The national famous Chinese medicine Professor Du Huilan’s experience in treating endometriosis from blood treatment [J/OL]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 1-8 [2025-12-07]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.r.20250716.0913.010>.
- [18] 赵瑞华, 孙伟伟, 廖星, 等. 子宫内膜异位症中西医结合诊疗指南(2024 年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(12): 1195-1203.
Zhao R H, Sun W W, Liao X, et al. Integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment guidelines to endometriosis (2024 edition) [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2024, 40(12): 1195-1203.
- [19] Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature) [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10554.
- [20] 范萌. 少腹逐瘀汤治疗寒凝血瘀型原发性痛经临床观察 [J]. *北京中医药*, 2011, 30(6): 455-456.
Fan M. Clinical observation on Shaofu Zhuyu decoction in treating primary dysmenorrhea of cold coagulation and blood stasis type [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2011, 30(6): 455-456.
- [21] 苗植培, 黄宏丽, 夏艳秋, 等. 董莉基于“得寒乃生, 厥乃成积”治疗子宫内膜异位症经验 [J]. *中医药导报*, 2025, 31(1): 193-198.
Miao Z Y, Huang H L, Xia Y Q, et al. Dong Li’s experience in treating endometriosis is based on “cold is the origin and Syncope is the accumulation” [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2025, 31(1): 193-198.
- [22] Garcia Garcia J M, Vannuzzi V, Donati C, et al. Endometriosis: Cellular and molecular mechanisms leading to fibrosis [J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(5): 1453-1461.
- [23] 中华预防医学会生殖健康分会, 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症学组. 子宫内膜异位症疼痛管理指南 (2024 年实践版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(1): 50-61.
Reproductive Health Society of Chinese Preventive Medicine Association Endometriosis Group of Chinese Association of Obstetricians and Gynecologists, Management guidelines for pain of endometriosis (2024 practice edition) [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2024, 40(1): 50-61.
- [24] Li Z Y, Jia C C, Zhou Y Q, et al. Efficacy and mechanisms of *Angelica sinensis* in treating endometrial cancer: An integrated study [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 904.
- [25] Huang W R, Liu T Y, Yu Y, et al. Efficacy and safety of Chinese patent medicines combined with conventional therapies for endometriosis: A systematic review and Bayesian network Meta-analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 343: 119465.
- [26] Ni W M, Wu X Q, Feng L, et al. Curcumol alleviates endometriosis via correcting the aberrant activation of Fas/RIPK1-mediated PANoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1691279.
- [27] Wang Y, Nie X B, Liu S J, et al. Curcumol attenuates endometriosis by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934914.
- [28] Fu Z Y, Zhou H, Liu H, et al. Sanleng Wan inhibits endometriosis progression by regulating sphingolipid metabolism via the S1P/S1PR1-Akt axis based on serum metabolomics and network pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 352: 120153.
- [29] Dong S Q, Zhang J W, Zhai F T, et al. Comparative efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine for endometriosis: A Bayesian network Meta-analysis protocol [J]. *Medicine*, 2019, 98(29): e16473.
- [30] Abdolmaleki A, Amirsayyafi H, Khazaeli S, et al. Formulation of *Paeonia lactiflora* root extract can induce atrophy of endometriotic lesions and accelerate embryo implantation following *in vitro* fertilization in endometriosis: An experimental study [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2025, 52(4): 348-358.
- [31] Kong Q H, Niu Y S, Feng H, et al. *Ligusticum chuanxiong* Hort.: A review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(11): 1404-1430.
- [32] Zhan J, Wu J J. Immunomodulatory insights of monoterpene glycosides in endometriosis: Immune infiltration and target pathways analysis [J]. *Hereditas*, 2025, 162(1): 1.

- [33] Ding D N, Liu S X, Liu F Y, et al. Exploring the role of Chinese herbal medicine in the long-term management of postoperative ovarian endometriotic cysts: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1376037.
- [34] Bonavina G, Taylor H S. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1020827.
- [35] Du Y J, Hu C C, Ye C S, et al. Risk factors for coexisting deep endometriosis for patients with recurrent ovarian endometrioma [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 963686.
- [36] 李冰冰, 丁美琪, 孙新慧, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体对子宫内膜异位症细胞纤维化形成的影响 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(9): 2032-2040.
- Li B B, Ding M Q, Sun X H, et al. Effect of adipose derived stem cell exosomes on fibrogenesis of human endometriosis cells [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(9): 2032-2040.
- [37] Xu H, Zhao J, Lu J Q, et al. Ovarian endometrioma infiltrating neutrophils orchestrate immunosuppressive microenvironment [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 44.
- [38] Lac V, Verhoef L, Aguirre-Hernandez R, et al. Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(1): 69-78.
- [39] 甘海妍. 基于网络药理学探讨木犀草素对 EMS 的作用机制 [J]. *当代医药论丛*, 2025, 23(29): 122-125.
- Gan H Y. Discussion on the mechanism of luteolin on EMS based on network pharmacology [J]. *Contemp Med Symp*, 2025, 23(29): 122-125.
- [40] 邵艳社, 许雪梅, 杨宝芹, 等. 木犀草素调控 HPGD 表达抑制子宫内膜间质细胞侵袭和迁移 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(10): 1706-1711.
- Shao Y S, Xu X M, Yang B Q, et al. Luteolin inhibits the invasion and migration of endometrial stromal cells by regulating HPGD expression [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(10): 1706-1711.
- [41] 梁杏梅. 17-甲氧基-7-羟基-苯并呋喃查尔酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠 NF- κ B 信号通路的调控作用及其机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- Liang X M. The Regulatory Effect and Mechanism of 17-methoxyl-7-hydroxy-benzo-furan chalcone on NF- κ B signaling pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2014.
- [42] 易金玲, 吐比克孜·依比力, 古丽胡马尔·艾尼瓦尔, 等. 受体酪氨酸激酶对子宫内膜异位症患者哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(2): 7-12, 16.
- Yi J L, Tubikiz Y, Gulhumar A, et al. Effect of TAM family receptor tyrosine kinases on signaling pathway of mammalian target of rapamycin in patients with endometriosis [J]. *J Clin Med Pract*, 2023, 27(2): 7-12, 16.
- [43] 杨亚玲, 王婉润, 张作良, 等. 基于 EGFR/PI3K/Akt 信号通路探讨加味少腹逐瘀汤治疗子宫内膜异位症的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(4): 29-38.
- Yang Y L, Wang W R, Zhang Z L, et al. Mechanism of modified Shaofu Zhuyutang in treatment of endometriosis based on EGFR/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(4): 29-38.
- [44] 李泉洋, 郝亚芳, 吴国泰, 等. PI3K/Akt 信号通路调控子宫内膜异位症及中药干预作用研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(5): 501-511.
- Li Q Y, Hao Y F, Wu G T, et al. Research progress on the regulation of endometriosis by PI3K/Akt signaling pathway and the intervention effect of traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2024, 29(5): 501-511.
- [45] 丁杰, 倪喆鑫, 程雯, 等. 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 [J]. *药学实践杂志*, 2020, 38(6): 516-522.
- Ding J, Ni Z X, Cheng W, et al. A network pharmacology approach to explore mechanisms of activating blood circulation and removing blood stasis herbs in the treatment of endometriosis [J]. *J Pharm Pract*, 2020, 38(6): 516-522.
- [46] 郑华艳. 基于网络药理学及实验验证探讨去甲汉黄芩素促进口腔鳞状细胞癌细胞凋亡的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(11): 2690-2697.
- Zheng H Y. Mechanism of norwogonin induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma cells through network pharmacology and experimental validation [J]. *Drugs Clin*, 2023, 38(11): 2690-2697.
- [47] Mei C, Zhang X, Zhi Y, et al. Isorhamnetin regulates programmed death ligand-1 expression by suppressing the EGFR-STAT3 signaling pathway in canine mammary tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 670.
- [48] Zhang Y P, Dong S M, Li Z Y, et al. Shoutai Pill synergistically inhibits internal reproductive organ apoptosis: Coordinated EGFR/PI3K/Akt modulation in primary ovarian insufficiency [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 352: 120247.
- [49] 王凤颖, 高雪莲, 段红莉, 等. 基于体外化学成分-体内移行成分-功效靶点探究三叶糖脂清片治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、高脂血症“异病同治”物质基础及质量标志物预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(23): 7939-7949.
- Wang F Y, Gao X L, Duan H L, et al. Exploring material

- basis and Q-Markers for treatment of type 2 diabetes, atherosclerosis, and hyperlipidemia with Sanye Tangzhiqing Tablets based on *in vitro* components-*in vivo* transferring components-efficacy targets [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(23): 7939-7949.
- [50] 于淼, 王瑞霞. 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 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(9): 1035-1039, 1045.
Yu M, Wang R X. Mechanism of No.2 formula of ectopic pregnancy for “homotherapy for heteropathy” in the treatment of ectopic pregnancy and endometriosis-chronic pelvic pain [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2024, 24(9): 1035-1039, 1045.
- [51] 殷春燕, 董占军, 陈江魁. 基于网络药理学和分子对接技术研究花生红衣多酚抗动脉粥样硬化的作用机制 [J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(20): 242-249.
Yin C Y, Dong Z J, Chen J K. Study on anti-atherosclerosis mechanism of action of peanut skin polyphenols based on network pharmacology and molecular docking [J]. Food Ferment Ind, 2023, 49(20): 242-249.

[责任编辑 孙英杰]