

## 组学技术在中药防治子宫内膜异位症中的研究现状

## Research status of histological techniques in traditional Chinese medicine for prevention and treatment of endometriosis

岳斌<sup>1</sup>, 褚翠君<sup>1</sup>, 万文文<sup>1</sup>,  
陈元欢<sup>1</sup>, 黄灿灿<sup>1</sup>, 程渊<sup>1</sup>,  
张小花<sup>1</sup>, 武权生<sup>1</sup>, 毛海燕<sup>2</sup>,  
梁莉<sup>1</sup>

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院 中医科, 甘肃 兰州 730000)

YUE Bin<sup>1</sup>, CHU Cui-jun<sup>1</sup>,  
WAN Wen-wen<sup>1</sup>, CHEN Yuan-huan<sup>1</sup>,  
HUANG Can-can<sup>1</sup>, CHENG Yuan<sup>1</sup>,  
ZHANG Xiao-hua<sup>1</sup>, WU Quan-sheng<sup>1</sup>,  
MAO Hai-yan<sup>2</sup>, LIANG Li<sup>1</sup>

(1. School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81760879); 国家自然科学基金地区科学基金资助项目 (82260949); 甘肃省自然科学基金资助项目 (23JRRA1751, 23JRRA1757); 甘肃省中医药科研课题资助项目 (GZKP-2023-21); 甘肃省人民医院院内科研基金资助项目 (23GSSYE-1); 甘肃省中医药研究中心开放课题资助项目 (zyzx-2023-09); 甘肃中医药大学人才引进基金资助项目 (301/30140603)

**作者简介:** 岳斌 (1993 - ), 男, 博士研究生, 主要从事中医药对女性神经内分泌调控的相关研究

**通信作者:** 武权生, 主任医师, 博士生导师  
Tel: (0931) 5161146  
E-mail: wqslanzhou@126.com

**摘要:** 中药防治子宫内膜异位症 (EMs) 的临床疗效确切, 可以通过多途径、多靶点发挥作用。但中药成分的复杂性以及单一的研究方法导致该领域研究进展缓慢。随着高通量技术的出现, 通过确定与 EMs 病理生理学相关的基因, 弥补了单个靶点或通路诠释中药“整体调控”的局限性。本综述就基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学及其联用组学技术揭示中药防治 EMs 的分子机制等相关研究进行综述, 为精准化、客观化揭示防治 EMs 提供参考思路, 同时也为揭示复杂药物干预疾病的机制提供理论依据。

**关键词:** 中药; 子宫内膜异位症; 多组学技术; 作用机制; 研究现状

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.05.027

**中图分类号:** R28 **文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-6821 (2025) 05-0737-05

**Abstract:** The clinical efficacy of Chinese medicines in the prevention and treatment of endometriosis (EMs) is precise and can work through multiple pathways and targets. However, the complexity of the components of Chinese medicines and the single research method have led to slow progress in this field. With the emergence of high-throughput technologies, the limitations of single targets or pathways in interpreting the "holistic regulation" of TCM have been remedied by identifying genes associated with the pathophysiology of endometriosis. In this review, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and their combinatorial techniques are reviewed to reveal the molecular mechanisms of Chinese herbal medicines in the prevention and treatment of endometriosis. It provides reference ideas for precise and objective revelation of prevention and treatment of EMs, as well as theoretical basis for revealing the mechanism of complex drug intervention in the disease.

**Key words:** traditional Chinese medicine; endometriosis; multi-omics technology; mechanism of action; research status

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 是女性常见慢性炎性疾病<sup>[1]</sup>, 影响 10% 的育龄女性。由于 EMs 通常与纤维化和粘连相关, 临床表现为腹痛、慢性盆腔痛、不孕等<sup>[2]</sup>。EMs 的发病机制尚不明确, 西医通过减少雌激素来减轻疼痛并减缓疾病进展, 甚者手术切除深部病灶<sup>[3]</sup>, 但仍具有复发性。在中医“整体观念”和“辨证论治”指导下, 中药治疗 EMs 的过程凸显治愈及降低复发率的优势。而组学技术可以通过多维度、客观地揭示药物作用于生物体的内在效应, 解决了单个靶点或通路难以诠释微环境状态的问题<sup>[4]</sup>。依据基因组、

转录组的静态性、相对稳定性,以及蛋白质组、代谢组的动态性、实时变化性,切合中医“整体观念”思想,根据疾病特性揭示中药干预机制。本文就组学技术与EMs的相关性进行综述,深入揭示EMs的相关基础研究,探寻中药治疗EMs的分子机制,为制定个性化、精准治疗<sup>[5]</sup>提供研究思路和手段。

## 1 基因组学在中药防治EMs中的研究

基因组学是对生物体全基因组进行集体表征和量化的科学,通过从大量有价值的研究中获得众多遗传生物标志物,研究其相互关系对生物个体差异的影响,探索生物体内外的活动规律<sup>[6]</sup>。研究显示,EMs发生发展中环境和遗传因素的相互作用被认为是最可能的危险因素<sup>[7]</sup>,因此,可以借助基因组研究来确定疾病的病因,从而有助于识别诊断和预后的生物标志物。

ZONDERVAN等<sup>[8]</sup>研究认为,10q26、20p13和7p15.2染色体上的区域存在与家族性EMs相关的多态性,其中致使遗传性EMs发生相关的多态基因组区域的连锁分析调查已经得到证实,揭示遗传变异与EMs发展的关系,但仍需要进一步的研究来证实这一发现,包括功能生物学和纵向研究。VASSILOPOULOU等<sup>[9]</sup>对一些候选基因进行研究发现,激素功能、血管生成、炎症、自身免疫、细胞周期、增殖和凋亡等相关基因以及肿瘤生长/抑制基因的各种多态基因都与EMs有关,生物过程涉及主要的细胞过程,如细胞周期、细胞黏附、炎症、氧化应激、代谢和细胞内信号通路的调节。例如,性激素多态性:如促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素和睾酮,以及雌激素受体 $\beta$ (estrogen receptor beta, ESR2)和细胞色素P450 19A1(cytochrome P450 19A1, CYP19A1)的3'-UTR区可以被认为是EMs风险的生物标志物<sup>[10-11]</sup>;炎性介质编码基因[白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-6<sup>[12]</sup>、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)<sup>[13]</sup>和细胞内信号转导通路[血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[14]</sup>、血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, Hmox1)<sup>[15]</sup>]基因的多态性已被引入作为诊断EMs易感性的标志物。

miRNA是机体重要的调控体系。洪倩等<sup>[16]</sup>通过分离培养原代子宫内膜异位间质细胞(endometriotic stromal cells, EESCs)发现,桂枝茯苓丸组治疗EMs的迁移率为48.50%,明显低于模型组的74.25%( $P < 0.05$ ),能够明显发挥抑制作用,证明桂枝茯苓丸治疗EMs与miR-23b的下调参与抑制细胞活力、迁移以及侵袭有关。沈聪等<sup>[17]</sup>通过构建EMs大鼠模

型,发现益气活血方治疗EMs大鼠能够通过调控miR-199a来抑制核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)家族P65的表达,即治疗组的NF- $\kappa$ B P65表达量明显低于模型组,在统计学上差异有统计学意义( $0.61 \pm 0.11$  vs  $1.00 \pm 0.00$ ,  $P < 0.05$ ),这证明益气活血方能够抑制子宫内膜基质细胞侵袭与黏附,从而发挥治疗EMs的作用。在中药防治EMs研究领域,基因组学主要从全基因角度分析、识别和监测疾病相关的基因变异情况。但目前的研究显示,针对EMs的基因组学仍停留在个别基因上,未来可以通过筛选出差异常基因从生物功能基因组学角度来阐释、探究中药防治EMs发生发展的本质问题。

## 2 转录组学在中药防治EMs中的研究

相较于基因组学,转录组是在特定时间和特定条件下存在于细胞内的一组基因转录本或信使核糖核酸。通过转录组学找出EMs与对照组或者药物治疗组的差异基因,并经过实验验证确定候选基因及信号通路在EMs中的主要作用,从而获取中药治疗EMs的关键靶点。因此,应用转录组学可以在一定程度上确定基因组学和表观基因组学,即探索细胞表型和功能<sup>[18]</sup>。基于微阵列的全基因组研究,关于EMs与相应的在位内膜以及健康内膜中基因表达的差异研究发现,RAS丝裂原活化蛋白激酶(RAS mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)信号通路的基因,以及与免疫、内分泌和神经功能相关的基因参与EMs发生发展过程中<sup>[19]</sup>。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)通过对靶基因mRNA的表达水平与功能特异性进行调控,从表观遗传学角度阐述基因组的功能遗传信息。张悦健等<sup>[20]</sup>通过构建EMs裸鼠模型,用琥珀散通过上调LncRNA MALAT1/miR-142-3p信号通路作用于EMs裸鼠模型异位病灶,结果发现,琥珀散组的病灶体积为( $4.4 \times 3.1 \times 3.1$ ) mm<sup>3</sup>小于模型组的( $4.5 \times 3.2 \times 3.0$ ) mm<sup>3</sup>,自噬标志分子Beclin1的表达量为5.7%明显高于模型组的3.3%( $P < 0.05$ ),提示琥珀散可以通过LncRNA MALAT1/miR-142-3p信号通路上调Beclin1在异位内膜、腺腔、间质细胞的胞核中分布含量增强异位内膜细胞自噬,达到治疗EMs的目的。有研究用RNA-Seq和实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)技术发现,内异膏活性成分槲皮素、 $\beta$ -谷固醇、山柰酚等可以显著上调内异症大鼠异位灶中B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(B cell lymphoma-2

associated X protein, Bax; 7.5% 内异膏组的 Bax 表达量为  $2.437 \pm 0.119$ , 显著高于对照组的  $1.179 \pm 0.719$ ) 和胱天蛋白酶 3 (Caspase3; 7.5% 内异膏组的 Caspase3 表达量为  $1.025 \pm 0.007$ , 显著高于对照组的  $0.712 \pm 0.031$ ) 的表达, 下调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2; 7.5% 内异膏组的 Bcl-2 表达量为  $1.254 \pm 0.177$ , 显著低于对照组的  $2.875 \pm 0.773$ ) 的表达, 在统计学上差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 这证明内异膏中槲皮素等活性成分为维持内环境稳定而做出的自杀式程序, 能够发挥促进异位内膜组织细胞凋亡的作用, 继而治疗 EMs<sup>[21]</sup>。

目前, RNA-Seq 转录组测序数据分析主要在中医药防治 EMs 的相关差异表达基因、功能富集以及通路富集方面。EMs 在异位内膜细胞增殖、迁移、侵袭和新血管生成等不同病理阶段有不同的转录表达。中药与疾病之间的复杂性, 最终结果没有明确地阐述, 因此后期研究仍需要结合基因组学、蛋白组学等开展全面、深层次的研究。

### 3 蛋白质组学在中药防治 EMs 中的研究

EMs 的发生和中药的干预机制并不完全反映在基因表达层面, 对从单个基因组翻译的所有蛋白质研究, 无论是在细胞内, 还是分泌到体液中, 蛋白质作为基因表达的最终产物, 具有高灵敏、高通量、准确性的优势, 可以反映相应的功能及各种效应<sup>[22]</sup>。

钟璐等<sup>[23]</sup>用组织蛋白质组学研究 EMs 基础实验, 用内异痛经灵治疗 EMs 大鼠模型, 结果发现, 异位子宫内膜细胞发生凋亡以及异位子宫内膜细胞增殖受到抑制等过程, 与脂质代谢的酰基辅酶 A 硫酯酶 1 (acyl-coenzyme A thioesterase 1, ACOT1)、组蛋白去乙酰化酶 3 抗体 (histone deacetylase 3, HDAC3) 和蛋白酪氨酸磷酸酶受体 M (recombinant protein tyrosine phosphatase receptor type M, Ptpm) 蛋白等的下调形成了一个复杂的互作网络, 提示内异痛经灵对 EMs 的治疗作用可能通过调节脂肪酸代谢, 从而影响细胞增殖和凋亡。有研究用蛋白质组学研究发现, 原代异位子宫内膜间质细胞 (ectopic endometrial stromal cells, EESCs) 经低、高浓度 (0.05%、0.075%) 的马钱子精油 (Maqian essential oil, MQEO) 治疗后, 血清蛋白变化结果显示, MQEO 能够显著抑制 EESCs 的增殖并诱导其凋亡, 其中, 0.05% 和 0.075% MQEO 组的 Hmox1 蛋白表达水平分别为 66% 和 63%, 均显著高于模型组的 25% (均  $P < 0.05$ ); 脂肪酸去饱和酶 2 (recombinant fatty acid desaturase 2, FADS-2) 在 0.075% MQEO 组的蛋白表达水平为 13.0%, 均显著低于 0.05% MQEO

组和模型组的 22.0% 和 24.5% (均  $P < 0.05$ )<sup>[24]</sup>。

中药防治 EMs 的蛋白组学集中在对活血类或者中药单体疗效机制研究方面。就中医“辨证论治”指导下的理法方药, 中药配伍、经典方剂方面的报道较少。EMs 疾病的发生发展期间蛋白质间互作功能的实现通常呈网格状。因此, 多角度比较蛋白差异表达, 探索中药与疾病的动态变化成为研究趋势。

### 4 代谢组学在中药防治 EMs 中的研究

代谢组学在 EMs 中的应用最初定义是定量测量药物、疾病和身体状况不同代谢途径之间的相互作用, 以及单个细胞、特定细胞类型或组织中相对分子质量小于 1 000 的终端标志物<sup>[25]</sup>, 以达到反映基因序列及蛋白表达的下游变化。代谢组学具有的系统性与中药多成分、多靶点的特性相一致。有研究基于超高效液相色谱-质谱 (ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 通过血清代谢组学发现, 中药单体芍药苷主要通过调控 L-苯丙氨酸、L-色氨酸、LysoPC [18:4 (6Z, 9Z, 12Z, 15Z)] 和 LysoPC [16:1 (9Z)] 干预苯丙氨酸、花生四烯酸等的代谢, 从而起到治疗 EMs 大鼠的作用<sup>[26]</sup>。赵倩倩等<sup>[27]</sup>研究发现, 经化瘀解毒方治疗 EMs 小鼠模型, 并用非靶向代谢组学检测 EMs 小鼠粪便上清中代谢物, 用 16S rRNA 高通量测序方法检测小鼠肠道菌群结构。结果提示: 在肠道菌群门水平上, 化瘀解毒方组与模型组的变形菌门物种相对丰度相比, 在统计学上差异有统计学意义 [0.011 (0.029, 0.040) vs 0.008 (0.043, 0.051),  $P < 0.05$ ], 同时, 化瘀解毒方组在肠壁和腹腔灌洗液中脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 表达量以及病灶中的钙黏蛋白 (E-cadherin) 蛋白表达水平分别为 ( $34.78 \pm 4.95$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $1\,635.0 \pm 163.6$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $0.26 \pm 0.01$ , 均显著低于模型组的 ( $68.18 \pm 19.33$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $2\,365.0 \pm 139.7$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $0.30 \pm 0.01$ , 在统计学上差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 这提示化瘀解毒方可能通过提高菌群的表达丰度, 进一步改善因肠道菌群结构失调, 降低 LPS 水平, 从而抑制 TLR 信号通路炎症反应, 起到控制 EMs 炎症, 最终抑制病灶发生发展的目的。

通过上述代谢组学结果表明, 中药干预 EMs 的作用机制主要与调控 L-苯丙氨酸、L-色氨酸等参与花生四烯酸代谢、干预信号通路等途径有关, 通过检测末端代谢产物形成了一套完整的研究体系和策略, 从而有效筛选与 EMs 表型密切相关的生物标志物及作用靶点。尽管代谢组学在 EMs 的机制研究中广泛应用, 但是针对 EMs 代谢终端产物的深入研究及 EMs

证候与代谢产物关联性方面的研究相对缺乏。

## 5 多组学技术在防治 EMs 中的应用研究

EMs 的发生发展涉及基因表达异常、蛋白表达紊乱、微环境代谢失调等多个调控因素,其探索方式可从基因、转录、蛋白、代谢等某个或者多个层面发生<sup>[28]</sup>。有研究对卵巢异位组织和在位子宫内膜的 55 个样本进行 16S rRNA 测序、代谢组学和蛋白质组学分析,发现了一个多组学途径改变,即“微生物-L-谷氨酰胺(代谢物)-C7(蛋白质)”,其影响了子宫内膜异位病灶中调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的浸润<sup>[29]</sup>。该研究结果为基于微生物结构的 EMs 分类和个性化治疗策略提供了参考。ZHENG 等<sup>[30]</sup>用多组学技术探讨三棱-莪术防治 EMs 的分子机制,基于 UPLC-MS/MS 代谢组学方法发现,三棱-莪术主要药效成份为莪术酮、姜黄素等,从肠道微生物下游代谢产物出发,用 16S rRNA 基因测序、宏基因组测序和代谢组学进一步研究了三棱-莪术在 EMs 大鼠中的治疗机制,结果显示,三棱-莪术组异位子宫内膜凋亡面积百分比为 53.80%,显著高于模型组的 14.12% ( $P < 0.05$ ),与地诺孕酮组的 56.96% 无显著性差异 ( $P > 0.05$ ),这揭示三棱-莪术通过促进异位灶细胞的凋亡,不仅改善了 EMs 异位病灶的大小和肠道菌群丰度,还对肠道微生物群中的各种代谢途径发挥了调节作用,包括氨酰-tRNA 生物合成、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢等。

在 EMs 的中药研究中,多组学技术的多元化、全方位不仅可以筛选出中药及复方治疗 EMs 的生物标志物,而且能够将生物体上下游的基因、蛋白、代谢产物进行串话分析,在肯定中药疗效的同时,明确靶点,从而起到有效防治 EMs 的发生发展。

## 6 讨论

随着现代科学技术的发展,多组学技术在 EMs 的发生发展领域已取得较为显著的成就,大量的研究已初步证实 EMs 的发展过程,如 EMs 的微生物组学认为生殖道(包括子宫颈、子宫内膜和阴道)的微生物含量与 EMs 的进展有关<sup>[31]</sup>,其余如 EMs 脂质组学和糖组学、EMs 分泌物切开术、相互作用组学、药物基因组学、生物标志物等代表着多学科领域的生物系统。研究显示,EMs 患者外周血和子宫内膜、腹膜和卵泡液中的鞘磷脂、磷脂酰胆碱和磷脂酰丝氨酸,以及异位子宫内膜组织中的脂质代谢物具有诊断潜力,在一定程度上能够起到辅助诊断的作用,如其能够检测早期 EMs、预测 EMs 相关不孕<sup>[32-33]</sup>。但由于研究数量的不足和对分泌物在 EMs 中的作用缺乏深入的认识,需

要进一步的研究,其中包括许多蛋白质被分泌到血液、汗液、阴道液和唾液,它们中的大多数参与了 EMs 的发展或抑制过程。这一事实阐明了这些蛋白质在非侵入性诊断和治疗方面的重要临床意义,因此,有必要进行广泛的研究。然而,以往的研究主要强调分泌组学参与子宫组织发育、容受性、着床和生育/不育功能,忽视了 EMs 引起的分泌物失调及其在疾病进展中的作用。

尽管中药防治疾病中的单一组学分析思路与技术已较为成熟,但目前中药、组学技术在 EMs 中的发展仍是短板,且仅停留在某单一层面上对靶点和 EMs 的相关性进行解释,无法深层次阐述其中因果。因此,如何应用并发挥多组学的宏观性、整体性,捕捉 EMs 不同病理状态、生理途径的多种标志物,与中药多成分、多靶点相契合成为现阶段焦点<sup>[34]</sup>。虽然中医药在临床上取得良效,但是其理论的科学内涵和组成配伍在内的机制尚不明确。随着高通量测序技术和现代生物技术的发展,中药防治 EMs 的研究将从单参数模式转型为多参数模式,从单一组学向多组学分析发展,这不仅对中药防治 EMs 靶点、通路等进行预测、初筛、定位,而且大幅缩短了相关机制不够明确的研究历程。当然,多组学的应用数据收集、分析,以及数据异质性问题是多组学发展中的瓶颈<sup>[35]</sup>。未来,组学技术有机整合将有助于中药机制完整、系统地探索,并提供科学的数据解释中药效用和治疗疾病的方法策略。

## 参考文献:

- [1] TAYLOR H S, KOTLARY A M, FLORES V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839—852.
- [2] BULUN S E, YILMAZ B D, SISON C, et al. Endometriosis [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1048—1079.
- [3] SAUNDERS P T K, HORNE A W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects [J]. *Cell*, 2021, 184(11): 2807—2824.
- [4] RAPPOPORT N, SHAMIR R. Multi-omic and multi-view clustering algorithms: Review and cancer benchmark [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(2): 1044.
- [5] 段大跃. 中药方剂研究的组学基础[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(11): 836—837.
- [6] TOBIAS J H, DUNCAN E L, KAGUE E, et al. Opportunities and challenges in functional genomics research in osteoporosis: Report from a workshop held by the Causes Working Group of the Osteoporosis and Bone Research Academy of the Royal Osteoporosis Society on October 5th 2020 [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 630875. 2021-02-15 [2024-07-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658983/>.
- [7] CUCU I, D'ORIA O, SGAMBA L, et al. Role of genomic and

- molecular biology in the modulation of the treatment of endometrial cancer: Narrative review and perspectives [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(4):571.
- [8] ZONDERVAN K T, TRELOAR S A, LIN J, *et al.* Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p13-15 [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(3):717-728.
- [9] VASSILOPOULOU L, MATAILLIOTAKIS M, ZERVOU M I, *et al.* Defining the genetic profile of endometriosis [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5):3267-3281.
- [10] GOLOVCHENKO I, AIZIKOVICH B, GOLOVCHENKO O, *et al.* Sex hormone candidate gene polymorphisms are associated with endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):13691.
- [11] SZAFLIK T, SMOLARZ B, ROMANOWICZ H, *et al.* Polymorphisms in the 3'UTR region of *ESR2* and *CYP19A1* genes in women with endometriosis [J/OL]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 250:241-245. 2020-05-21 [2024-07-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487333/>.
- [12] WANG X Q, HU M, CHEN J M, *et al.* Effects of gene polymorphism and serum levels of IL-2 and IL-6 on endometriosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9):4635-4641.
- [13] MARCHIONNI E, PORPORA M G, MEGIORNI F, *et al.* *TLR4 T399I* polymorphism and endometriosis in a cohort of Italian women [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(5):255.
- [14] BABAH O A, OIEWUNMI O O, OSUNTOKI A A, *et al.* Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with endometriosis in Nigerian women [J]. *Hum Genomics*, 2021, 15(1):64.
- [15] MILEWSKI Ł, ŚCIEZYŃSKA A, PONINSKA J, *et al.* Endometriosis is associated with functional polymorphism in the promoter of heme oxygenase 1 (*HMOX1*) gene [J]. *Cells*, 2021, 10(3):695.
- [16] 洪倩, 熊思焕, 彭凯欣. 桂枝茯苓丸通过下调 *miR-23b* 抑制子宫内膜间质细胞迁移的机制和功能研究[J]. *江西医药*, 2023, 58(11):1246-1250.
- [17] 沈聪, 张自妍, 李法宝, 等. 基于 *miR-199a/NF-κB* 信号通路探讨益气活血方抑制异位子宫内膜干细胞侵袭黏附的作用机制[J]. *中医药学报*, 2022, 50(11):31-36.
- [18] BOYCE W T, SOKOLOWSKI M B, ROBINSON G E. Genes and environments, development and time [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(38):23235-23241.
- [19] GOULIELMOS G N, MATAILLIOTAKIS M, MATAILLIOTAKI C, *et al.* Endometriosis research in the -omics era [J/OL]. *Gene*, 2020, 741:144545. 2020-05-30 [2024-07-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165309/>.
- [20] 张悦健, 林陶秀, 何甜甜, 等. 琥珀散通过 LncRNA MALAT1/*miR-142-3p* 促进自噬缩小子宫内异位症裸鼠异位病灶的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(9):4142-4147.
- [21] 汪沛. 基于网络药理学和转录组学探讨内异膏治疗子宫内异位症的机制研究[D]. 广东广州: 广州中医药大学, 2023.
- [22] WANG K, HUANG C, NICE E. Recent advances in proteomics: Towards the human proteome [J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(6):848-857.
- [23] 钟璐, 蓝幼梅, 申梦琦, 等. 蛋白组学分析内异痛经灵治疗子宫内异位症分子机制的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(12):3060-3064.
- [24] ZHANG L Y, HUANG T T, LI L P, *et al.* ITRAQ-based proteomics analysis of human ectopic endometrial stromal cells treated by Maqian essential oil [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1):427.
- [25] NEWGARD C B. Metabolomics and metabolic diseases: Where do we stand? [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1):43-56.
- [26] WU X H, SUN X L, ZHAO C, *et al.* Exploring the pharmacological effects and potential targets of paeoniflorin on the endometriosis of cold coagulation and blood stasis model rats by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry with a pattern recognition approach [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(36):20796-20805.
- [27] 赵倩倩, 倪喆鑫, 毕艳丽, 等. 化痰解毒方改善子宫内异位症小鼠肠道菌群及粪便代谢组[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(9):202-214.
- [28] 冉冰冰, 梁楠, 孙辉. 组学技术在肿瘤精准诊疗中应用的研究进展: 从单组学分析到多组学整合[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(12):1297-1304.
- [29] CHEN Y, YE L, ZHU J, *et al.* Disrupted Tuzzerella abundance and impaired L-glutamine levels induce Treg accumulation in ovarian endometriosis: A comprehensive multi-omics analysis [J]. *Metabolomics*, 2024, 20(2):32.
- [30] ZHENG W, ZHOU H, FU Z, *et al.* Integration of 16S rRNA gene sequencing, metabolomics and metagenome analysis to investigate the mechanism of Sparganium stoloniferum-Curcuma phaeocaulis in treating of endometriosis in rats [J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 241:115970. 2024-04-15 [2024-07-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38277707/>.
- [31] LU F, WEI J, ZHONG Y, *et al.* Antibiotic therapy and vaginal microbiota transplantation reduce endometriosis disease progression in female mice via NF-κB signaling pathway [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:831115. 2022-03-30 [2024-07-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35433736/>.
- [32] GULEKEN Z, BULUT H, DEPCIUCH J, *et al.* Diagnosis of endometriosis using endometrioma volume and vibrational spectroscopy with multivariate methods as a noninvasive method [J/OL]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2022, 264:120246. 2022-01-05 [2024-07-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371315/>.
- [33] VALLVE-JUANICO J, GEORGE A F, SEN S, *et al.* Deep immunophenotyping reveals endometriosis is marked by dysregulation of the mononuclear phagocytic system in endometrium and peripheral blood [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):158.
- [34] 王露露, 李冰, 王圳伊, 等. 基于“整体观”系统生物学技术在中药研究中的应用进展[J]. *中草药*, 2020, 51(19):5053-5064.
- [35] QIU J. Traditional medicine: A culture in the balance [J]. *Nature*, 2007, 448(7150):126-1288.

(收稿日期 2024-09-25)