基于肠道菌群探讨子宫内膜异位症所致不孕症的中西医研究进展*

陈晨，李瑶，徐广立

河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000

摘要：肠道菌群通过促成盆腔内炎性微环境、影响雌激素合成与代谢以及“菌－肠－脑”轴等机制导致子宫内膜异位症（endometriosis，Ems）不孕症。中医理论认为，肠道菌群与脾胃功能相应，脾虚湿盛患者双歧杆菌丰度减少，脾失健运则痰湿瘀血内生而致 Ems。治疗方面，西医主要采用二甲双胍、粪菌移植、益生菌及正丁酸盐等代谢产物，但治疗机制和具体方法尚未完善，临床未普及。少腹逐瘀汤、化瘀解毒方、蠲痛饮等中药复方可调节肠道菌群、抑制炎症反应；中药灌肠、针灸、中药敷贴、穴位埋线等中医外治法则可改善临床症状及提高妊娠率。但目前中西医治疗该病的作用机制和具体方法尚未完善，后续需进一步开展基础和临床研究，以明确中医药调节肠道微生态治疗 Ems 的作用机制和靶点，评估其安全性和有效性，同时积极探索传统医学与现代医学融合的理论依据与科学内涵。

关键词：子宫内膜异位症；肠道菌群；不孕症；中西医结合；研究进展
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.04.120
中图分类号：R271.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)04－0807－08

Research Progress on Integrative Medicine in Infertility Caused by Endometriosis Based on Gut Microbiota

CHEN Chen，LI Yao，XU Guangli

The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000

Abstract：Gut microbiota leads to infertility in endometriosis (Ems) through mechanisms such as promoting inflammatory microenvironments in the pelvis，influencing estrogen synthesis and metabolism，and the "microbiota－gut－brain" axis. According to traditional Chinese medicine (TCM) theory，gut microbiota corresponds with spleen and stomach functions. Patients with Spleen deficiency and Dampness accumulation syndrome have reduced abundance of Bifidobacterium，and when the Spleen loses its transport function，Phlegm－Dampness and blood stasis are generated internally，leading to Ems. In terms of treatment，Western medicine mainly uses metformin，fecal microbiota transplantation，probiotics，and metabolic products such as butyrate，but the treatment mechanisms and specific methods are not yet fully established，and clinical application is limited. TCM compound formulas such as Shaofu Zhuyu Decoction，Huayu Jiedu Formula，and Juantong Drink can regulate gut microbiota and inhibit inflammatory responses. TCM external therapies，including herbal enemas，acupuncture，moxibustion，herbal pastes and acupoint embedding，can improve clinical symptoms and pregnancy rates. However，the mechanisms of action and specific methods for treating this disease in both TCM and Western medicine are still incomplete. Further basic and clinical research is needed to clarify the mechanisms and targets of TCM in regulating gut microecology for the treatment of Ems，evaluate its safety and efficacy，and actively explore the theoretical basis and scientific connotation of integrating traditional and modern medicine.

Key words：endometriosis；gut microbiota；infertility；integrative medicine；research progress

* **基金项目：**国家自然科学基金项目(82074167)

子宫内膜异位症(endometriosis,Ems)是指具有生长潜能的子宫内膜组织存在于子宫以外的部位,并导致盆腔疼痛、不孕症等一系列综合征的慢性炎症性疾病。育龄期妇女中 6% ~10% 患有此病,且有逐年增高趋势[1]。Ems 的病因和发病机制尚不确定,手术或激素治疗是目前治疗 Ems 的常见措施,但存在高复发率、激素治疗不良反应及术后复发风险等问题[1-2]。肠道菌群在营养物质的吸收和合成、维持肠道黏膜完整性、抵御病原体侵袭及免疫系统成熟方面发挥着不可或缺的作用[3],也是许多炎症和增殖性疾病的关键调节因子[4],并在雌激素代谢和维持干细胞稳态方面具有重要作用。本文就肠道菌群与 Ems 发病机制之间的联系、肠道菌群与 Ems 不孕症相关性的中西医研究进展作一综述。

1　肠道菌群概述

肠道菌群是人体内最丰富、研究最多的微生物群之一,肠道上皮屏障功能的维持有赖于肠道微生物群的稳态。肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门 4 个门类组成[5],其数量和种类在人体不同时期处于相对平衡的状态。平衡的肠道微生物群对于维持肠道免疫平衡、促进胃肠道蠕动、消化和吸收、维持机体微环境的动态平衡、免疫调节、新陈代谢、炎症反应、细胞保护基因的正向调节、预防和调节细胞凋亡以及屏障功能至关重要。反之,肠道微生物群失衡则会减少细菌多样性,增加厚壁菌门/拟杆菌门比值,破坏内稳态,进而引发对肠道上皮有害的炎症反应和代谢紊乱[6]。

2　Ems 患者肠道菌群变化

Ems 的发病机制及病程演变尚不明确。研究显示,Ems 的发生可能与炎症因子、免疫失调、激素、遗传和表观遗传因素以及环境因素等有关,受到先天和适应性免疫激活、细胞因子分泌、雌激素信号传导和干细胞、祖细胞同源性增生等因素的影响[7]。在现有的发病机制学说中,经血逆流种植学说得到广泛认可。然而,该学说无法解释为何高达 90% 的女性存在经血逆流,却仅有少数女性罹患 Ems,也无法解释从月经初潮后子宫内膜开始逆流到 Ems 患者发病高峰(25 ~45 岁)之间的延迟期。近年来,该理论得到了补充和修正,提出逆流至盆腹腔的子宫内膜需经过黏附、侵袭和血管生成等过程方可发病,而具有内在差异的在位内膜才是 Ems 形成的决定因素,即“在位内膜决定论”。

对比健康女性与 Ems 患者的微生物群发现,相较于 Ems 患者,健康女性的子宫微生物群中分布有大量的厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门[8]。Moreno 等[9]鉴定了育龄女性中最具代表性的 5 个菌属,分别为乳酸菌(占已鉴定细菌的 71.7%)、加德纳菌属(12.6%)、双歧杆菌(3.7%)、链球菌(3.2%)和普雷沃菌(0.866%)。有研究采用 16S rRNA 测序对 Ems 患者及非 Ems 患者的肠道细菌进行分析,在两组中共观察到 58 个细菌属水平[10]。对两组子宫内膜异位症队列内的微生物群进行比较,发现 Ems 组菌群多样性低于 Ems 组,拟杆菌、梭状芽孢杆菌等 12 种菌类的丰度差异有统计学意义。Ata 等[11]通过比较Ⅲ/Ⅳ期 Ems 妇女与健康对照组的阴道、宫颈和肠道微生物群组成,发现 Ems 的宫颈微生物群中潜在致病菌丰度增加,包括加德纳菌、链球菌、大肠杆菌、志贺菌和脲原体,Ems 组的粪便微生物群以志贺菌和大肠杆菌为主。有研究通过向小鼠腹腔注射子宫内膜组织以诱导子宫内膜异位症,在子宫内膜异位症病变持续 42 d 后发现,Ems 小鼠的厚壁菌门和拟杆菌门比值增加,双歧杆菌的丰度增加,这证明子宫内膜异位症的进展能够改变肠道微生物群,而肠道菌群的失衡会干扰正常的免疫功能,导致炎性细胞因子增加、免疫监测不良和免疫细胞谱改变,这些免疫失调可演变为慢性炎症状态,形成加速黏附和血管生成的环境,从而导致子宫内膜异位症的发生发展[12]。

3　肠道菌群导致子宫内膜异位症不孕症的机制

3.1　促成盆腔内炎性微环境　肠道菌群可通过骨髓分化初级反应基因(MyD88)依赖途径,对中性粒细胞产生预刺激,从而将其招募至腹腔内酶原或晶体诱导的炎症位点[13]。同时,肠道炎症变化和肠道通透性增强也会对腹腔巨噬细胞的功能产生影响。Emani 等[14]发现,肠道菌群失调会导致腹膜腔内巨噬细胞数量的增加,引起腹腔液中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)水平显著升高。作为一种免疫调节因子,TNF-α 在调节生殖内分泌、激素合成、妊娠维持、男性精子生成和功能等方面发挥着重要作用。高水平的 TNF-α 会直接损害精子的正常形态,降低精子活力,从而影响整个受精和着床过程[15];影响输卵管中的配子和受精卵细胞,从而影响生育能力,而且能促使母体产生前列腺素 E2,干扰凝血系统,导致胎盘血栓形成,损伤蜕膜血管,引起血管收缩,干扰胚胎组织的正常供血,导致组织坏死、流产和不孕症[16]。TNF-α 的高表

达还能够诱导白细胞介素 -6(interleukin -6,IL -6)、白细胞介素 -8(interleukin -8,IL -8)等炎症因子表达[17]。IL -6 是由活化的单核细胞,T 淋巴细胞、B 淋巴细胞产生的一种细胞因子,可以诱导急性炎症反应、免疫反应、细胞毒性反应等,其表达增高可引起纤维细胞增殖等一系列非细菌性炎症反应,加重盆腔局部粘连。同时,还能刺激成纤维细胞增生,参与炎症瘢痕形成,促进异位内膜的生长,加重黏附与粘连,从而形成异位内膜病灶引起不孕症。研究表明,肠道菌群的改变能够影响 $CD4^+$ T 淋巴细胞的激活水平,从而产生白细胞介素 -17(interleukin -17,IL -17)[18]。研究发现,IL -17 在轻度子宫内膜异位症患者腹膜液中的浓度明显高于中重度子宫内膜异位症和非疾病患者[19]。IL -17 刺激促血管生成细胞因子的产生,如 IL -8 或 IL -1β[20]。因此,IL -17可能通过腹膜表面的高血管化在子宫内膜异位症的发生中发挥关键作用,促进异位子宫内膜组织的生存、着床和增殖。

肠道菌群失衡影响肠道上皮屏障的完整性,使肠道上皮的通透性增加,从而导致脂多糖(LPS)“泄漏”,从而扰乱内分泌系统、免疫系统、胰岛素信号传导、葡萄糖代谢、脂质代谢和肠道微生物群[21]。LPS 也称细菌内毒素,是革兰阴性菌细胞壁的重要组成成分。人类肠道中的拟杆菌和埃希菌属于革兰阴性菌。有研究通过蛋白和基因水平检测表明,LPS 可显著刺激巨噬细胞产生肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)、血管内皮生长因子、IL -6 和 TNF -α,诱导盆腔炎症,参与子宫内膜细胞的生长。肠黏膜损伤后 LPS 进入循环中,形成内毒素血症,通过脂多糖结合蛋白(conjugated protein,LBP)、CD14 和骨髓分化因子 2(myeloid differentiation factor -2,MD -2)被免疫细胞表面的 Toll 样受体 4(Toll -like receptor 4,TLR4)识别并结合,激活了广泛的细胞信号通路,募集下游衔接分子如 TNF -α、IL -6 等炎症因子的表达,激活炎症反应,诱导 Ems 病灶的增殖,引起不孕症[22]。

3.2　影响雌激素的合成与代谢　通常认为,Ems 是一种雌激素依赖性疾病,因其症状仅限于生殖期,并对激素治疗有反应[23]。雌激素刺激女性生殖道的上皮细胞增殖,驱动子宫内膜癌、子宫内膜异位症和子宫肌瘤等增生性疾病[24]。根据子宫内膜异位症的高增殖状况,许多研究认为该疾病可能是由高雌激素水平的介导的。而肠道微生物群在子宫内膜异位症灵长类动物中的变化已经得到证实[25]。研究发现,子宫内膜异位症恒河猴与健康对照组相比具有显著不同的肠道菌群,认为子宫内膜异位症与较低的乳酸菌浓度和较高的革兰阴性菌浓度有关[26]。此外,与健康对照组相比,子宫内膜异位症恒河猴的肠道炎症发生率更高。这种变化会影响肠道微生物群的代谢产物,如胆汁酸、短链脂肪酸等,从而对宿主的免疫功能产生影响[27]。研究证明,肠道微生物群与雌激素存在相互作用。肠道微生物群是循环雌激素的主要调节因子之一,它通过分泌 β -葡萄糖醛酸酶干预体内雌激素水平[28]。β -葡萄糖醛酸酶可与雌激素受体结合,将结合的雌激素转化为游离型雌激素,并诱导下游生理效应[29]。而肠道微生物群失调时,β -葡糖醛酸酶活性增加,导致雌激素水平升高,循环中的雌激素浓度与肠道微生物群失衡,异位内膜侵袭性生长,促进子宫内膜病灶的发展。研究显示,雌激素水平与肠道微生物群的多样性相关。较高的雌激素水平与拟杆菌门丰度升高、厚壁菌门丰度降低以及微生物群多样性增加有关;而大肠埃希菌和志贺菌与睾酮水平升高相关,瘤胃球菌则与睾酮水平升高呈负相关[30]。事实上,在子宫内膜异位症患者中观察到的厚壁菌门/拟杆菌门比例变化,可能是通过雌激素代谢失调而发挥作用的,因为这些微生物携带葡萄糖醛酸酶相关基因[31]。

3.3　“菌 -肠 -脑轴”与 Ems　大脑和胃肠道是重要的感觉器官,负责检测、传递、整合和响应来自内外环境的信号。大脑和肠道菌群通过迷走神经、免疫系统、肠神经系统以及代谢物等途径进行双向调节。肠 -脑轴通过双向、连续的对话,传递分子信息、细胞状态和功能状态[32]。炎症信号可以通过 3 种平行且相互关联的通信途径——全身体液途径、细胞免疫途径、神经元通路,在胃肠道和中枢神经系统之间传递。研究发现,肠道菌群通过“菌 -肠 -脑”轴与大脑形成双向交流,通过多种途径对宿主的新陈代谢产生影响,亦可作用于下丘脑 -垂体 -卵巢轴,间接调控雌激素水平[33]。肠道生态失调也可能导致代谢组变化,表现为肠道菌群产生的神经活性代谢物水平增加,如血清素、谷氨酸和短链脂肪酸[34]。这些代谢物进入大脑后,可刺激神经受体,包括 GnRH 神经元在内,通过级联激素信号上调卵巢雌激素的分泌,进而影响 Ems 的发生发展[35]。

4　肠道菌群与子宫内膜异位症的中医研究进展

4.1　肠道菌群与脾胃的关系　肠道菌群可维持肠道免疫和内稳态,参与营养代谢过程,维持体内微环境的动态平衡,其作用与脾的功能相近[36]。中医学

中的脾胃包含脾、胃、大肠、小肠在内的整个消化系统,《灵枢·本输》云:“大肠、小肠皆属于胃。”脾为后天之本,气血生化之源,具有运化水谷、统摄血液的作用。《素问·灵兰秘典论》言:“脾胃者,仓廪之官,五味出焉。”中医学将脾的运化功能和胃受纳腐熟水谷的功能喻为“仓廪”,脾胃共同维持人体营养物质的摄取、消化,以及向全身输布精微从而维持脏腑的生理功能,这与肠道菌群参与营养代谢过程的消化吸收功能相似。《灵枢·五癃津液别》认为,“脾为之卫”,脾气充足则卫气旺盛而御邪有力,使机体免受外邪侵袭,且能加快疾病恢复。这与肠道菌群及其代谢产物维持免疫稳态、影响机体对免疫介导疾病的易感性的理论相通。维持脾主运化的生理功能需要肠道菌群的平衡,而肠道菌群紊乱则会导致脾虚湿盛。脾虚湿盛患者的肠道菌群和机体免疫状态具有相似的特点,而 Ems 的免疫炎症环境与肠道菌群也具有相似的特点[37]。研究发现,相较于正常健康人组,脾虚湿盛泄泻患者组粪便中双歧杆菌丰度明显减少,且舌部(腻苔)的菌群构成与正常健康人(薄白苔)有显著性差异[38]。《灵枢·本神》云:“脾藏营,营舍意。”又有“思出于心,而脾应之”之说。现代研究发现,肠道菌群通过改变神经、内分泌和免疫通路来调节神经生理行为,可对大脑产生深远的影响,如帕金森病、阿尔茨海默病、孤独症谱系障碍等[39]。现代研究表明,人体肠道菌群与中医的脾胃有着密切的关系。脾胃功能的正常与否与肠道菌群的平衡状态直接相关:脾胃功能正常,则肠道菌群平衡;反之亦然。所以,肠道菌群在维护人体健康状态和治未病方面,与中医“脾胃为后天之本”的理论发挥着相似的作用。由此可见,二者的生理功能相互呼应,在消化吸收、营养代谢、免疫防御等方面均发挥着重要作用。

4.2　肠道菌群、脾胃与 Ems　脾主统血,使血液循环通畅,不致从脉络中渗出,引起出血。脾失健运,则气血失调,经血不能循正常途径运行,导致血液不能正常运行而发为本病。脾主运化,脾胃将水谷精微运化以生成气血。脾不健运则气血不生,脾不健运则气血无源,正气不足则邪气乘虚而入。脾胃虚弱,运化失职,则清气不生,浊气不降,积聚于下焦为湿。痰湿壅盛,损伤人体阳气,且阻滞人体经络气机的正常运转而成瘀。子宫内膜异位症的主要临床表现为痰浊内阻、气滞血瘀、邪气悸动,二者不能相互调和而致不孕症[40]。肾为先天之本,脾为后天之本。先天温养激发后天,后天补充培育先天。《景岳全书·脾胃论》云:“水谷之海本赖先天为主,而精血之海又赖后天之资。故人之自生至死,凡先天不足者,但得后天培养之力,则补天之功,亦可居其强半。”总而言之,脾胃为水谷之海,肾为精血之海,脾肾相互资生,以固生殖之根本。《傅青主女科》载:“精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物。”由此可见,精血充旺是受孕的关键。脾为后天之本,运化水谷精微,不仅为血的生成提供物质基础,还能滋养先天之精,先天之精得到后天之精的补充滋养化为生殖之精。肾之阴阳充盛,脾之阳气旺盛,从而肾的温煦功能强健,脾的升散能力正常,寒湿之邪不生,湿浊、瘀血不能内生,疾病便无从产生。

5　子宫内膜异位症的治疗

5.1　西医治疗　现代研究证实,二甲双胍可以通过调节 p53 基因表达,抑制在位子宫内膜细胞增殖,促进细胞凋亡,为 Ems 的临床治疗提供了理论基础[41]。二甲双胍可通过影响肠道菌群的平衡状态,从而增加阿克曼氏菌属丰度[42]。马华姝等[43]研究发现,腹腔镜手术后追加二甲双胍和来曲唑治疗子宫内膜异位症可显著降低复发率,且腹腔镜术后联合 GnRh－α 治疗子宫内膜异位症疗效确切,明显优于单纯手术组。粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation,FMT)被认为是治疗菌群失衡的重要途径,主要是通过供体粪便中分离的菌群、病毒等多种微生物、食物及微生物的多种代谢产物、天然抗菌物质等引入患病受体中,调节肠道菌群,恢复肠道微生物群与宿主之间的平衡,从而治疗 Ems[44]。有研究通过观察粪肠球菌上清液对阴道加德纳菌、阴道阿托波菌及两者混合生物膜形成的影响,发现粪肠球菌能够显著抑制加德纳菌和加德纳菌与阿托波菌共培养的生物膜[45]。Huang 等[46]通过观察术后 4 周行卵巢切除术的小鼠,发现小鼠出现阴道萎缩和肠道微生物群紊乱;将卵巢完整的雌性小鼠的粪便移植到卵巢切除的小鼠身上进行粪便微生物群移植,发现阴道上皮萎缩得到显著缓解,肠道微生物群也发生了显著变化。调节肠道微生物群和代谢谱作为治疗雌激素驱动的疾病的方法,也显示了对抗疾病代谢方面的前景。益生菌对肠道菌群的影响包括维持肠道内稳态、竞争性排斥病原体、产生抗菌化合物、促进肠道屏障功能和免疫调节[47]。益生菌目前在日常生活中广泛使用,开发益生菌时也应考虑到细菌治疗对女性疾病的影响。正丁酸盐具有重要的代谢功能,对肠道健康至关重要[48]。有研究通过小鼠正丁酸盐灌肠与生理盐水灌肠对照发现,正丁酸盐灌肠可增加结肠敏感性,但不破坏结肠黏膜组织结

构[49]。机制研究表明,正丁酸盐通过 G 蛋白偶联受体、组蛋白去乙酰化酶和 GTP 酶激活蛋白 RAP1GAP 抑制人子宫内膜异位细胞的存活和病变生长,从而抑制人类子宫内膜异位症[50]。研究发现,高摄入 omega－3 多不饱和脂肪酸(PUFAs)的女性患 Ems 的风险较低[51]。在小鼠模型中,类似的饮食方案显示出抗炎作用和抑制子宫内膜异位症病变形成的效果[52]。也有研究表明,饮食中高多不饱和脂肪酸和益生菌补充剂可能会改变肠道菌群,并可能有助于预防和治疗多种疾病,包括骨质疏松症和肥胖[53]。有合理的理由推测,这至少可部分归因于饮食诱导的肠道菌群改变,为开发基于肠道细菌代谢产物、膳食补充剂、正丁酸类似物或益生菌的 Ems 治疗策略提供了新思路。

5.2　中医药调控肠道菌群防治 Ems

5.2.1　中药复方　研究证实,少腹逐瘀汤能够降低厚壁菌/拟杆菌的比例,增加瘤胃球菌科的丰度,从而调节肠道菌群的结构,以恢复受损的肠道屏障功能,间接缓解 Ems 的炎症反应[54]。研究发现,少腹逐瘀汤可通过调节 MAPK/ERK 信号通路中关键分子,下调大鼠子宫内膜组织中 TNF－α、IL－6 及 IL－8 等炎症因子的表达,从而治疗子宫内膜异位症[55]。现代药理学发现,少腹逐瘀汤可通过抑制红细胞和血小板凝聚,改善血液循环,发挥下调炎症因子、抑制异位内膜生长、血管生成及调节免疫和肠道菌群的作用,对子宫内膜异位症患者有较好的治疗作用[56]。化瘀解毒方能够有效改善 Ems 小鼠肠道菌群紊乱的代谢产物水平,恢复小鼠肠道菌群中的物种丰富性,改善肠道菌群的分布与结构。同时,能够降低 Ems 小鼠体内 LPS 水平,控制炎症反应,减轻异位灶纤维化[57]。蠲痛饮有活血化瘀止痛、温肾健脾利湿功效,主要成分包括鸡血藤、丹参、当归、赤芍、补骨脂、白术、土茯苓、泽兰、川芎、龙血竭、三七、炙甘草。研究发现,蠲痛饮可下调 TLR4、NF－κB、IL－1 表达,抑制在位内膜基质细胞的增殖,抑制细胞周期,促进细胞凋亡,进而治疗 Ems[58]。研究发现,香砂六君子汤能够影响大鼠粪便中厚壁菌门、乳杆菌属、普雷沃菌及拟杆菌门的相对丰度,从而改善炎症状态,并增加大鼠肠道粪便的短链脂肪酸(SCFAs),从而降低结肠 pH、抑制病原菌繁殖,维持肠道菌群的稳定[59]。研究表明,大承气汤能够显著减少体内的双歧杆菌和乳酸杆菌数量,提高双歧杆菌和乳酸杆菌,从而发挥调整肠道菌群、恢复肠道微生态平衡、增加机体定植抗力、防治细菌易位和内毒素血症的作用[60]。

5.2.2　中医外治法　中药灌肠:中药灌肠具有吸收快、直达病所的特点。深部浸润型子宫内膜异位症的病灶大多位于盆腔,口服药物疗效有限。中药灌肠通过黏膜吸收,不经过胃和小肠,避免了酸、碱、消化酶对药物的影响和破坏,减轻药物对胃肠的刺激,因而可大大提高药物的生物利用度。周亚红等[49]研究证实,内异灌肠方治疗与对照组相比,能使腹腔液中 CA125 及 IL－6 浓度下降,减轻局部炎症反应,改善子宫内膜异位症患者的疼痛情况。研究显示,中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症在提高治疗有效率、降低不良反应发生率、减少远期复发率方面均优于对照组,差异均有统计学意义[61]。有研究证明,地黄鸡血寄生汤联合中药保留灌肠治疗后,治疗与对照组相比,中医证候评分、性激素水平明显改善,免疫功能明显升高,从而对改善子宫内膜异位症起到较明显的临床疗效[62]。

针灸:传统医学认为,子宫内膜异位症的主要病机为瘀血阻滞冲任胞宫,而穴位为人体经络脏腑之气血汇集之处,因此通过针灸刺激穴位可达到疏通气血、调整脏腑的目的,从而调节子宫和卵巢的血液循环,改善子宫内膜异位症,提高妊娠率[63]。现代研究也表明,针灸可通过调节 VEGF/VEGFR 信号传导通路、下调患者血清中 CA125、VEGF 及 VEGFR 表达水平,改善内异症患者的症状[64]。吴楚婷等[65]以温针灸法取关元及双侧血海、足三里、地机、三阴交、子宫穴等治疗子宫腺肌病,研究发现其针对痛经的疗效与醋酸曲普瑞林相当,且不影响患者性激素水平,有助于缓解患者痛经症状,改善患者月经情况,提高患者生活质量。潘丹等[66]研究证实,针刺联合隔药饼灸与常规口服西药治疗肾虚血瘀型子宫腺肌病均有效;在缓解痛经的远期疗效上,针刺联合隔药饼灸治疗的优于常规口服西药治疗。研究通过 16S rRNA 基因分析电针对肥胖患者肠道菌群的影响,发现电针干预后,患者的乳酸杆菌和双歧杆菌增加,体质量、血清脂质和附睾脂肪重量等基本参数得到显著改善[67]。

中药敷贴:中药敷贴法主要通过经络传导和皮肤渗透吸收发挥作用来治疗 Ems,通过药物停留在皮肤表面直接刺激皮肤感受器,持续向病变组织及血液释放药物成分,使病变部位保持均衡的药物浓度[68]。汪慧敏等[69]将复方血竭贴膏外敷子宫内膜异位症大鼠关元穴,观察到复方血竭贴膏能够抑制异位内膜生长、降低大鼠血浆中前列腺素 F2α(PGF2α)水平、促进腺体萎缩,从而达到治疗子宫内膜异位症的作用。

穴位埋线：穴位埋线是指将可吸收的羊肠线埋入人体穴位，长久刺激穴位，起到健脾益气、疏通经络、平衡阴阳、调和气血、调整脏腑的作用，达到“深纳而久留之，以治顽疾”的效果，从而对神经中枢、内分泌及免疫功能起到调节作用。张妙玉等[70]研究发现，选用肾俞、三阴交、次髎、子宫、血海、关元、气海等穴位埋线联合中药理冲汤治疗子宫内膜异位症，患者的中医证候评分明显高于对照组，且药物不良反应率低于对照组，表明穴位埋线联合理冲汤加减治疗子宫内膜异位症能有效改善临床症状。门佳囡等[71]采用穴位埋线联合桂香温经止痛胶囊治疗子宫内膜异位症患者，可减轻免疫及炎症反应，改善性激素水平及血液流变学指标，减轻患者经期腹痛，对子宫内膜异位症的治疗效果优于单纯桂香温经止痛胶囊，且不良反应较少。郑绍英等[72]发现，穴位埋线联合孕三烯酮能够降低子宫内膜异位症患者的 FSH、LH、E2、CA125、EMAb、高切血液黏度、中切血液黏度、低切血液黏度和血浆黏度，且妊娠率明显高于对照组。

6　结语

Ems 的发病机制是当前的研究热点，而目前临床治疗多局限于对临床症状的改善。因此，通过调节肠道菌群有望为 Ems 治疗带来新的思路，即以恢复肠道内环境稳态为目标，改善内分泌失调与代谢异常之间的恶性循环。西医采用益生菌及粪菌移植等方法对肠道菌群紊乱有一定的改善作用，但其治疗机制及具体方案尚不完善，临床应用尚未普及，后续仍需进一步研究以指导临床实践。肠道菌群、中医脾胃理论与子宫内膜异位症之间的作用机制较为复杂。中医药治疗 Ems 已取得显著疗效，在改善患者临床症状、提高妊娠率方面发挥了重要作用。未来需进一步开展高质量的基础与临床研究，以明确中医通过调节肠道微生态治疗 Ems 的作用机制与靶点，并系统评估其安全性与有效性。同时，如何更好地融合传统医学与现代医学，借古鉴今，深入探索其理论依据与科学内涵，是值得深入思考的研究方向。

参考文献：

[1] ZONDERVAN K T, BECKER C M, MISSMER S A. Endometriosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1244 – 1256.

[2] CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11): 666 – 682.

[3] HOOPER L V, LITTMAN D R, MACPHERSON A J. Interactions between the microbiota and the immune system[J]. Science, 2012, 336(6086): 1268 – 1273.

[4] MAH C, JAYAWARDANA T, LEONG G, et al. Assessing the relationship between the gut microbiota and inflammatory bowel disease therapeutics: a systematic review[J]. Pathogens, 2023, 12(2): 262.

[5] 刘平，李宗军，许爱清. 胃肠道微生态系统及其功能研究[J]. 中国微生态学杂志，2010，22(3)：277 – 278，281.

[6] PICKARD J M, ZENG M Y, CARUSO R, et al. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease[J]. Immunol Rev, 2017, 279(1): 70 – 89.

[7] BUSACCA M, RIPARINI J, SOMIGLIANA E, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 195(2): 421 – 425.

[8] BAKER J M, CHASE D M, HERBST – KRALOVETZ M M. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? [J]. Front Immunol, 2018, 9: 208.

[9] MORENO I, CODOER F M, VILELLA F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(6): 684 – 703.

[10] SVENSSON A, BRUNKWALL L, ROTH B, et al. Associations between endometriosis and gut microbiota[J]. Reprod Sci, 2021, 28(8): 2367 – 2377.

[11] ATA B, YILDIZ S, TURKGELDI E, et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2204.

[12] YUAN M, LI D, ZHANG Z, et al. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice[J]. Hum Reprod, 2018, 33(4): 607 – 616.

[13] KARMARKAR D, ROCK K L. Microbiota signalling through MyD88 is necessary for a systemic neutrophilic inflammatory response[J]. Immunology, 2013, 140(4): 483 – 492.

[14] EMANI R, ALAM C, PEKKALA S, et al. Peritoneal cavity is a route for gut – derived microbial signals to promote autoimmunity in non – obese diabetic mice[J]. Scand J Immunol, 2015, 81(2): 102 – 109.

[15] LI M W M, XIA W L, MRUK D D, et al. Tumor necrosis factor{alpha} reversibly disrupts the blood – testis barrier and impairs Sertoli – germ cell adhesion in the seminiferous epithelium of adult rat testes[J]. J Endocrinol, 2006, 190(2): 313 – 329.

[16] 周杰，李维玲. 米非司酮对胚胎生长及 TGF – β 和 TNF – α 水平的影响分析[J]. 临床和实验医学杂志，2015，14(8)：675 – 677.

[17]丁辉. 子宫内膜异位症患者 VEGF、TNF－α 和 IL－6 的表达及与 R－AFS 分期的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(20):1690－1693.
[18]WANG Y L,YIN Y S,CHEN X,et al. Induction of intestinal Th17 cells by flagellins from segmented filamentous bacteria[J]. Front Immunol,2019,10:2750.
[19]SCHOLL B,BERSINGER N A,KUHN A,et al. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis[J]. Gynecol Endocrinol,2009,25(11):701－706.
[20]AHN S H,EDWARDS A K,SINGH S S,et al. IL－17A contributes to the pathogenesis of endometriosis by triggering proinflammatory cytokines and angiogenic growth factors[J]. J Immunol,2015,195(6):2591－2600.
[21]KANDALAI S,LI H P,ZHANG N,et al. The human microbiome and cancer:a diagnostic and therapeutic perspective[J]. Cancer Biol Ther,2023,24(1):2240084.
[22]KHAN K N,KITAJIMA M,IMAMURA T,et al. Toll－like receptor 4－mediated growth of endometriosis by human heat－shock protein 70[J]. Hum Reprod,2008,23(10):2210－2219.
[23]LAUX－BIEHLMANN A,D'HOOGHE T,ZOLLNER T M. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis[J]. Trends Pharmacol Sci,2015,36(5):270－276.
[24]ZHANG Q,SHEN Q,CELESTINO J,et al. Enhanced estrogen－induced proliferation in obese rat endometrium[J]. Am J Obstet Gynecol,2009,200(2):186－186.
[25]LASCHKE M W,MENGER M D. The gut microbiota:a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? [J]. Am J Obstet Gynecol,2016,215(1):68.
[26]BAILEY M T,COE C L. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female Rhesus monkeys[J]. Hum Reprod,2002,17(7):1704－1708.
[27]CHADCHAN S B,SINGH V,KOMMAGANI R. Female reproductive dysfunctions and the gut microbiota[J]. J Mol Endocrinol,2022,69(3):R81－R94.
[28]FLORES R,SHI J X,FUHRMAN B,et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites:a cross－sectional study[J]. J Transl Med,2012,10:253.
[29]PLOTTEL C S,BLASER M J. Microbiome and malignancy[J]. Cell Host Microbe,2011,10(4):324－335.
[30]D'AFFLITTO M,UPADHYAYA A,GREEN A,et al. Association between sex hormone levels and gut microbiota composition and diversity－a systematic review[J]. J Clin Gastroenterol,2022,56(5):384－392.
[31]FLORES R,SHI J X,GAIL M H,et al. Association of fecal microbial diversity and taxonomy with selected enzymatic functions[J]. PLoS One,2012,7(6):e39745.
[32]TORRES－FUENTES C,GOLUBEVA A V,ZHDANOV A V,et al. Short－chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling[J]. FASEB J,2019,33(12):13546－13559.
[33]WANG X,EGUCHI A,YANG Y,et al. Corrigendum to "Key role of the gut－microbiota－brain axis via the subdiaphragmatic vagus nerve in demyelination of cuprizone－treated mouse brain" [J]. NeurobiolDis,2023,177:106003.
[34]DALILE B,VAN OUDENHOVE L,VERVLIET B,et al. The role of short－chain fatty acids in microbiota－gut－brain communication[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16(8):461－478.
[35]CHEN J S,LI Y,TIAN Y N,et al. Interaction between microbes and host intestinal health:modulation by dietary nutrients and gut－brain－endocrine－immune axis[J]. Curr Protein Pept Sci,2015,16(7):592－603.
[36]刘峰,严晶,卢冬雪. 肠道微生态研究与中医本质探索[J]. 中医学报,2019,34(9):1859－1863.
[37]邵铁娟,李海昌,谢志军,等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志,2014,29(12):3762－3765.
[38]卢林,杨景云,李丹红. 脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群变化的临床观察[J]. 中国微生态学杂志,2007,19(4):333－334.
[39]ENAYATI A,SOGHI A,BUTLER A E,et al. The effect of curcumin on the gut－brain axis:therapeutic implications[J]. J Neurogastroenterol Motil,2023,29(4):409－418.
[40]李莉. 桂派中医妇科湿瘀并治法在盆腔疼痛证的临床应用[J]. 湖北中医药大学学报,2013,15(2):46－47.
[41]田彩,陈素琴,童玲玲,等. 二甲双胍诱导子宫内膜异位症在位内膜细胞凋亡的研究[J]. 实用妇产科杂志,2012,28(6):484－488.
[42]SHIN N R,LEE J C,LEE H Y,et al. 二甲双胍通过增加 Akkermansia 菌落改善饮食诱导的肥胖小鼠糖代谢[J]. 中华糖尿病杂志,2013,5(11):712.
[43]马华姝,樊宏英,郑丽春. 腹腔镜术后联合二甲双胍与来曲唑治疗子宫内膜异位症临床观察[J]. 山西医药杂志,2016,45(5):560－563.
[44]QUARANTA G,SANGUINETTI M,MASUCCI L. Fecal microbiota transplantation:a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases[J]. Front Immunol,2019,10:2653.
[45]冯旸子,孙茜,张晓宇,等. 阴道菌群中粪肠球菌对阴道加德纳菌、阴道阿托波菌和两种菌混合生长的生物膜影响的体外研究[J]. 现代妇产科进展,2022,31(8):588－592.
[46]HUANG J,SHAN W Y,LI F X,et al. Fecal microbiota

transplantation mitigates vaginal atrophy in ovariectomized mice[J]. Aging,2021,13(5):7589 - 7607.
[47]ABRAHAM B P, QUIGLEY E M M. Probiotics in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017,46(4):769 - 782.
[48]CHAMBERS E S, PRESTON T, FROST G, et al. Role of gut microbiota - generated short - chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health[J]. Curr Nutr Rep,2018, 7(4):198 - 206.
[49]周亚红,毛利云,温丽娜. 中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(6):516 - 519.
[50]CHADCHAN S B, POPLI P, AMBATI C R, et al. Gut microbiota - derived short - chain fatty acids protect against the progression of endometriosis[J]. Life Sci Alliance, 2021,4(12):e202101224.
[51]MISSMER S A, CHAVARRO J E, MALSPEIS S, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk[J]. Hum Reprod,2010,25(6):1528 - 1535.
[52]ATTAMAN J A, STANIC A K, KIM M, et al. The anti - inflammatory impact of omega - 3 polyunsaturated Fatty acids during the establishment of endometriosis - like lesions [J]. Am J Reprod Immunol,2014,72(4):392 - 402.
[53]KELLY O J, GILMAN J C, KIM Y, et al. Long - chain polyunsaturated fatty acids may mutually benefit both obesity and osteoporosis[J]. Nutr Res,2013,33(7):521 - 533.
[54]PASCALE A, MARCHESI N, GOVONI S, et al. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases[J]. Curr Opin Pharmacol,2019,49:1 - 5.
[55]王金霞,崔宇红,成映霞,等. 少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症大鼠 MAPK/ERK 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(1):181 - 187.
[56]何瑞琪,黄灿灿,张小花,等. 少腹逐瘀汤联合西药治疗子宫内膜异位症的 Meta 分析[J]. 山东中医杂志,2021, 40(11):1214 - 1221.
[57]赵倩倩,倪喆鑫,毕艳丽,等. 化瘀解毒方改善子宫内膜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.
[58]尹姝珂. 蠲痛饮对子宫内膜异位症在位内膜细胞 TLR4/NF - κB 信号通路蛋白的影响[D]. 南宁:广西中医药大学,2017.
[59]张远哲,黎豫川,杨元凤,等. 香砂六君子汤对脾虚型 IBS - D 大鼠肠道菌群及其代谢产物 SCFAs 的调节作用[J]. 中成药,2024,46(1):272 - 277.
[60]陈海龙,吴咸中,关凤林,等. 大承气汤对 MODS 时肠道细菌微生态学影响的实验研究[J]. 中国微生态学杂志,2007,19(2):132 - 134.
[61]姜霞,罗宵,李超,等. 中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症疗效的 meta 分析[J]. 中国民族民间医药,2019,28(18):55 - 58.
[62]楼佩儿. 地黄鸡血寄生汤联合中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症 46 例[J]. 浙江中医杂志,2020,55(4):271 - 272.
[63]商志浩,芮靖琳,苗芙蕊,等. 针灸治疗子宫内膜异位症研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(8): 198 - 200.
[64]孙可丰,何美蓉,欧诒菲,等. 基于 VEGF/VEGFR 通路针灸治疗子宫内膜异位症痛经的临床研究[J]. 针灸临床杂志,2021,37(9):11 - 16.
[65]吴楚婷,李欣荣,董晓燕,等. 温针疗法治疗寒凝血瘀型子宫腺肌病的疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2022,41(7):691 - 696.
[66]潘丹,郎伯旭,林巧. 针刺联合隔药饼灸周期调治肾虚血瘀型子宫腺肌症疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2020, 39(1):42 - 46.
[67]SI Y C, MIAO W N, HE J Y, et al. Regulating gut flora dysbiosis in obese mice by electroacupuncture[J]. Am J Chin Med,2018,46(7):1481 - 1497.
[68]侯英慧,陈莹. 中西医治疗子宫内膜异位症进展[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(4):377 - 378.
[69]汪慧敏,吕洪清. 复方血竭贴膏对子宫内膜异位症大鼠血浆 PGF2α 及血清 IL - 1β 的干预作用[J]. 浙江中医药大学学报,2007,31(3):301 - 302.
[70]张妙玉,高间容. 穴位埋线联合理冲汤加减治疗子宫内膜异位症疗效观察[J]. 陕西中医,2017,38(9):1210 - 1211.
[71]门佳囡,王丹凝,李丽淼,等. 穴位埋线联合桂香温经止痛胶囊治疗子宫内膜异位症的临床效果[J]. 广西医学,2023,45(20):2468 - 2474.
[72]郑绍英,刘小梅. 穴位埋线联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症疗效及对血清 CA125、抗子宫内膜抗体水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(11):1203 - 1206.

收稿日期:2025 - 10 - 23
作者简介:陈晨(1999 -),女,河南驻马店人,硕士研究生,研究方向:中医妇科学。
通信作者:徐广立,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗不孕不育、复发性流产等生殖障碍疾病。E - mail:laozhongyilili@126.com
编辑:吴楠