

· 研究进展 ·

中医药调控 MAPK 信号通路治疗
子宫内膜异位症的研究进展赵桢¹, 刘芳媛², 韩凤娟^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要 子宫内膜异位症(EMs)是一种慢性炎性、雌激素依赖性疾病, 临床治疗不良反应明显、复发率高。MAPK 信号通路可在 EMs 的发生发展过程中发挥重要作用。中医药治疗 EMs 展现出多靶点、多机制的特点, 可通过调控 MAPK 信号通路, 抑制炎症因子产生、促进细胞凋亡、抑制 EMs 异常增殖、迁移与侵袭、抑制病理性血管生成等, 进而发挥抗 EMs 的作用。本文探讨了中药活性成分、中药复方和中成药, 通过调控 MAPK 信号通路治疗 EMs 的作用机制, 以期为中医药防治 EMs 提供一定的理论依据。

关键词 子宫内膜异位症; MAPK 信号通路; 中医药; 研究进展

中图分类号: R271.11⁺3; R711.71 **文献标识码**: A **文章编号**: 1002-2392(2026)05-0114-07

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260108

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是指具有活性的子宫内膜样组织种植于宫腔外的一种慢性炎性、雌激素依赖性疾病, 临床症状为慢性盆腔痛、痛经、经量增多和不孕等, 在育龄期妇女的发病率为 6% ~ 10%^[1]。其发病机制可能与炎症、免疫失调、激素和环境等有关^[2]。目前治疗该病的主要方式为激素治疗和手术治疗, 但不良反应明显、复发率高。中医学将 EMs 归属为“癥瘕”“不孕”“痛经”等范畴, 中医药治疗 EMs 在缓解疼痛、缩小病灶体积、降低复发率、提高妊娠率等方面的优势显著^[3]。MAPK 信号通路可参与调控细胞的炎症反应、增殖、迁移、侵袭、分化和凋亡等多种生物学过程, 在 EMs 的发生发展过程中发挥重要作用。本文探讨了中医药通过调控 MAPK 信号通路治疗 EMs 的作用机制。

1 MAPK 信号通路概述

丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)在将细胞外信号介导至胞质及胞核内反应的多种信号传导中起重要调控作用。核心成员主要包括 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 通路等, 可通过各自

磷酸化激活不同的转录因子, 使通路间产生相互促进或抑制的生物学效应, 发挥正或负反馈作用, 从而调控细胞的凋亡、增殖、应激及炎症反应等^[4]。

ERK1/2 信号通路是经典的 MAPK 信号传导通路, 由生长因子、激素、细胞黏附信号和有丝分裂信号激活, 引起受体二聚体化, 与 Ras/Raf 蛋白形成 Ras/Raf/MAPK 经典途径, 激活 MEK1/2 后继而激活 ERK1/2, 活化的 ERK1/2 移至细胞核内, 磷酸化转录因子(如 Elk-1、c-fos、c-Myc)、核蛋白或调控细胞质蛋白(如 RSK、MNK), 调控细胞增殖与分化^[5]。

JNK 通路由应激信号如氧化应激、DNA 损伤、细胞因子、炎症因子等激活, 激活混合谱系激酶 MLK3、凋亡信号调节激酶 ASK1, 进一步激活 MAPKKK4/7, 磷酸化 JNK 的 Thr183/Tyr185 位点, 激活 JNK, JNK 过度活化可磷酸化 c-Jun(AP-1 转录因子复合体成员), 诱导促凋亡基因和炎症因子 IL-6、Caspase 的产生, 调控细胞增殖、凋亡、转移等^[6]。

p38 MAPK 通路由氧化应激、DNA 损伤、炎症因子或环境应激等激活, 受体和配体结合后, 激活转化生长因子 β 激活激酶 TAK1 与细胞内的 ASK1, 激活下游的 MKK3/6, 磷酸化 p38 的 Thr180/Tyr182 位点, 激活 p38 MAPK, 最后活化的 p38 MAPK 会直接进入细胞核, 继续磷酸化细胞核内相关转录因子和下游蛋白激酶, 参与调控细胞增殖、侵袭、分化、应激、衰老等^[7-8]。

收稿日期: 2025-08-04 修回日期: 2025-12-30

基金项目: 中医药循证能力提升项目(国中医药科技中药便函[2023]24号)

作者简介: 赵桢(1994-), 女, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗妇科肿瘤。

*通信作者: 韩凤娟(1971-), 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合治疗妇科肿瘤。

2 MAPK 信号通路在 EMs 中的作用机制

EMs 是由异位子宫内膜细胞增殖、侵袭、迁移和粘连所致的子宫内膜组织异位着床,同时涉及细胞凋亡失常,并受激素调节,MAPK 信号通路在 EMs 中起关键的调节作用^[9]。

2.1 调控炎症反应

EMs 是一种慢性炎症性疾病,与正常子宫内膜相比,EMs 病灶中的炎症环境如促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 TNF- α 和其他炎症因子的表达明显升高,同时异位子宫内膜 p38 MAPK 活性升高,激活 MAPK 信号通路^[10-11]。激活的 MAPK 信号通路可进一步诱导 COX-2、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症介质的表达以及中性粒细胞的活化,在调控 EMs 相关炎症反应、血管生成、细胞增殖与凋亡等中发挥重要作用^[12]。

炎症反应是 EMs 疼痛发生的关键机制。异位内膜组织分泌的 TNF- α 、神经生长因子(Nerve growth factor, NGF),诱导产生的 COX-2 可进一步促进前列腺素的产生,刺激神经疼痛中枢,从而引起疼痛^[13]。研究表明,IL-33 通过与巨噬细胞中的 ST2 受体相互作用,促进 IL-1 β 、TNF- α 的释放,引发炎症级联反应,激活 TNFR1/p38 MAPK 信号通路,促进异位病变中巨噬细胞的募集和神经传导,上调背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)中疼痛相关分子的表达,显著加剧了 EMs 小鼠的痛觉过敏^[14]。

2.2 调控细胞凋亡与增殖

细胞凋亡作为一种程序性细胞死亡机制,与 EMs 的发生发展紧密相关^[15]。研究表明,通过抑制 p38/JNK/ERK MAPK 信号通路,可诱导线粒体介导的细胞凋亡、激活内质网应激和促进 ROS 的产生,从而减小子宫内膜异位病变^[16]。雌激素可通过磷酸化 ASK1,参与线粒体代谢生物合成,上调 ATP 的表达,抑制 JNK,从而抑制细胞凋亡,促进人子宫内膜间质细胞的生长^[17]。体内外实验研究发现,一种新型蛋白激酶抑制剂 PLX4032 可抑制 EMs 中 ERK 的磷酸化,显著降低基质细胞和上皮细胞的增殖,诱导细胞凋亡,同时下调细胞周期蛋白 D1/CDK4 复合物和 PTGS2 水平,从而发挥抗 EMs 作用^[18]。

2.3 调控细胞侵袭与迁移

EMs 在生物学的行为上表现出与肿瘤类似的侵袭性与迁移性。研究表明,激活 p38 MAPK 信号通路,可上调 MMP-2、MMP-9、N-cadherin 的表达水平,下调 E-cadherin 的表达水平,诱导上皮-间质转化,促进子宫内膜基质细胞的迁移和侵袭并抑制细胞凋亡,

加重 EMs^[19]。TGF- β 1 在 EMs 中的表达明显高于正常组织,TGF- β 1 可通过调控 ERK/MAPK 信号通路,促进异位子宫内膜基质细胞的迁移和侵袭,同时促进增殖细胞核抗原和细胞周期蛋白 D1 的表达^[20]。miR-340-5p 可通过灭活 MAP3K2 介导的 MAPK/ERK 信号传导,抑制子宫内膜基质细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化^[21]。研究表明,腹膜液和子宫内膜基质细胞中趋化因子 FKN 水平与 EMs 的进展呈正相关,FKN 可通过激活 p38 MAPK 信号通路,上调 MMP-9 的表达,诱导巨噬细胞的 M2 极化,促进子宫内膜间质细胞(Endometrial stromal cells, ESCs)的侵袭,从而促进 EMs 的发生发展^[22]。

2.4 调控血管生成

血管生成在 EMs 的进展中起关键作用^[23]。与没有 EMs 的女性相比,EMs 女性的外周血、腹膜液和异位子宫内膜异位组织中血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平升高^[24]。研究发现,调控 MAPK/ERK 信号通路,可提高人子宫内膜异位基质细胞中 COX-2 和 VEGF 的表达水平,从而刺激 EMs 的血管生成^[12]。激活 p38/ERK1/2 信号通路,可提高人子宫内膜基质细胞中 VEGF 的表达,促进异位病灶新生血管的形成^[25]。Arlier 等^[26]研究表明,VEGF、雌二醇(Estradiol, E₂)等因子可增强血管细胞中的 ERK1/2 活性,诱导细胞增殖以促进异位子宫内膜血管生成。MAPK 通路抑制剂索拉非尼可发挥抗血管生成作用,降低 VEGF 的表达水平,在控制 EMs 病灶生长方面表现出强大的活性^[27]。

同时,EMs 是雌激素依赖性疾病,雌激素可通过内皮细胞的增殖、迁移以及在血管周围形成新基质,在子宫和子宫内膜中产生新生血管,VEGF 的水平随着雌激素的刺激而增加。17 β -雌二醇可通过调控雌激素受体,上调人原代子宫内膜基质细胞中 VEGF 的表达,从而增强对脱落的子宫内膜建立新血液供应的能力,通过激活 ERK1/2 信号转导通路增强细胞活性^[28-29]。

3 中医药调控 MAPK 信号通路治疗 EMs

3.1 中药活性成分

3.1.1 黄酮类

槲皮素是一种五羟基黄酮类物质,具有抗氧化、抗炎和抗血管等生物特性。Park 等^[30]通过体外和体内实验研究发现,槲皮素可下调 ERK1/2、p38 MAPK 和 Akt 信号分子的表达,促进 ROS 的产生、调节线粒体膜电位,从而诱导细胞凋亡和细胞周期停滞,抑制 VK2/E6E7 和 End1/E6E7 细胞的增殖,同时对 EMs 小鼠模型具有抗增殖和抗炎作用。

黄芩素是从中药黄芩中提取的一种三羟基黄酮。Park 等^[31]通过构建自体移植小鼠模型和患者来源的永生化人卵巢子宫内膜异位基质细胞探究黄芩素治疗 EMs 的活性,发现黄芩素可通过调控 MAPK/PI3K 信号通路,抑制患者来源细胞系和小鼠模型中 EMs 的进展,降低促炎细胞因子。

柚皮素是芸香科中药中的一种二氢黄酮类化合物。Park 等^[32]发现柚皮素可剂量依赖性地调节线粒体膜电位,诱导促凋亡蛋白 Bax、Bak 在 VK2/E6E7 和 End1/E6E7 中的表达,同时下调 Bcl-2 的表达,促进 JNK、p38 的磷酸化,诱导 ROS、内质网应激的发生,从而抑制 EMs 细胞增殖和促进细胞凋亡,而这一过程可能与调控 MAPK 和 PI3K 信号通路有关。

葛根素是来源于葛根中的异黄酮类化合物。Cheng 等^[33]研究发现,葛根素可通过抑制 MAPK 信号通路和 ERK 的磷酸化,竞争性结合雌激素受体,下调细胞周期蛋白 D1、COX-2、Cyp19 的表达水平,从而抑制子宫内膜异位基质细胞的增殖。

木犀草素是一种黄酮类化合物,具有抗炎、抑制血管生成因子产生的作用,在金银花、野菊花、荆芥、夏枯草等中药中含量较高^[34]。Park 等^[35]通过体内、体外实验发现,木犀草素可呈剂量依赖性地增加胞质钙水平、产生 ROS 和脂质过氧化,抑制 ERK1/2、JNK 和 PI3K/Akt 信号蛋白的表达水平,阻滞细胞周期、抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡,从而抑制 EMs 的发展。

橙皮苷是一种来源于陈皮、枳壳、款冬花、枳实等中药的二氢黄酮苷化合物,具有抗炎、抗氧化、保护血管等作用^[36]。Ermiş 等^[37]发现橙皮苷可降低子宫组织中 MAPK、TNF- α 的表达,促进正常子宫组织细胞增殖和血管生成,从而抑制 EMs 的进展。

另外,研究发现灯盏花素^[38]、水飞蓟宾^[39]、飞燕草素^[40]等黄酮类化合物均可通过抑制 MAPK 信号通路,抑制炎症因子产生,促进细胞凋亡,抑制 EMs 异常增殖、迁移与侵袭,抑制病理性血管生成等,进而发挥抗 EMs 的作用。

3.1.2 酚类

白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物。Wang 等^[41]发现白藜芦醇处理 EMs 模型大鼠后会发生 PPAR γ 活化、M1/M2 极化和脂质代谢的变化,下调 INF- γ 、IL-6、TNF α 的表达,转录组学发现其 PPAR、胰岛素抵抗、MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路的改变。

原儿茶酸是一种天然酚酸,广泛存在于丹参、刺五加等中药中^[42-43]。潘敏等^[44]发现原儿茶酸可通过抑制 ERK/VEGF/MMP 通路,呈浓度依赖性地抑制 EMs

大鼠炎症反应及血管生成,减小异位组织体积,减轻创面损伤。

表没食子儿茶素没食子酸酯是茶多酚中有效的活性成分。Matsuzaki 等^[45]研究发现,表没食子儿茶素-3-没食子酸酯可显著抑制 EMs 患者的子宫内膜和子宫内膜异位基质细胞的增殖、迁移和侵袭,降低 EMs 纤维化进展,这可能与抑制 TGF- β 1 刺激的 MAPK 和 Smad 信号通路的激活有关。

大麻素是从大麻里发现的一组萜酚类化合物。Lingegowda 等^[46]将大麻素作用于人子宫内膜异位细胞系和 EMs 模型小鼠,发现其可通过调控 MAPK/Akt 介导的细胞凋亡,在体外减少细胞增殖和血管生成,在体内减少疼痛刺激的信号,延缓 EMs 的进展。

3.1.3 萜类

人参皂苷又称三萜皂苷,为人参的重要活性成分。盛磊^[47]通过构建 EMs 体内、体外模型,发现人参皂苷 Rh₂ 可显著抑制异位病灶生长,促进 Src、Caspase-3、Bax/Bcl-2、Caspase-9 的表达,抑制 JNK、 β -catenin、ERK、E₂、孕酮(Progesterone, P)的表达,通过抑制 Src/p38 MAPK 通路诱导人子宫异位内膜细胞凋亡。李晨阳等^[48]研究发现,人参皂苷 Rg₃ 可呈浓度依赖性地减小异位病灶的体积,抑制血管生成,这与降低 VEGF、MMP-2、MMP-9 等血管生成相关因子表达和磷酸化 ERK1/2 密切相关。

熊果酸是一种天然三萜羧酸化合物,可从夏枯草、地榆等中提取出来^[49-50],在血管生成中具有重要作用。戴晓晓等^[51]研究发现,熊果酸可通过抑制 ERK-VEGF/MMP-9 通路,降低异位子宫内膜组织中 p-ERK/ERK、VEGF、MMP-9 的表达,抑制 EMs 模型大鼠的内膜血管生成。

β -榄香烯是一种源自温郁金、温莪术的倍半萜烯类化合物,具有较高的抗肿瘤活性^[52]。Fu 等^[53]研究发现, β -榄香烯可在体外抑制子宫内膜异位细胞的增殖和迁移,在体内抑制子宫内膜异位病变的生长和纤维化,同时诱导铁死亡,发挥抗 EMs 作用,这可能与通过调控 MAPK 和 STAT3 信号通路,诱导铁死亡,下调谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione Peroxidase 4, GPX4) 的表达水平有关,还与抑制 STAT3 和 MAPK14 的磷酸化有关。

梓醇广泛存在于地黄等中药中,是一种环烯醚萜苷类化合物。马腾云^[54]研究发现,梓醇可能通过调控 Akt/JNK/NF- κ B/VEGF 信号通路,改善 EMs。

3.1.4 多糖类

昆布多糖提取自昆布,赵哲君等^[55]研究表明,其

可通过抑制 MAPK/ERK 通路,抑制 EMs 模型大鼠的异位病灶生长及血管新生,降低子宫内膜组织中 VEGF、p - p38 MAPK、p - ERK1/2 水平。

3.2 中药复方及中成药

3.2.1 经典古方

桂枝茯苓丸是临床治疗瘀阻胞宫的常用方剂。Wang 等^[56]研究表明,桂枝茯苓丸可通过抑制 ERK1/2、p38 MAPK 信号通路,上调 p53、Bax 和 Caspase - 3 的蛋白水平,促进细胞凋亡、抑制炎症反应和抑制血管生成,从而发挥抗 EMs 作用。陈姣等^[57]通过体内实验发现,桂枝茯苓丸可有效改善 DRG 神经元损伤,缓解 EMs 大鼠疼痛;进而通过体外实验将不同浓度的桂枝茯苓丸作用于子宫内膜异位间质细胞,发现桂枝茯苓丸可能通过调控 NGF/ERK 信号通路发挥作用。陈亚敏等^[58]通过临床观察发现桂枝茯苓丸治疗 EMs 患者,可阻断细胞间信号传导通路,抑制细胞增殖,调节性激素水平,降低血清 MAPK、p - ERK、CA125、VEGF 的表达,增加子宫内膜受容性,减小 EMs 的异位病灶。

少腹逐瘀汤善治女性冲任虚寒兼瘀血内停之证。王金霞等^[59]研究发现,少腹逐瘀汤可显著下调 EMs 模型大鼠的 NF - κ B、MEK、MAPK、TNF - α 、IL - 6、IL - 8、ERK、VEGF 和 MMP - 9 的表达水平。崔宇红等^[60]发现少腹逐瘀汤可呈浓度依赖性地调节 EMs 模型大鼠 GPER2/MAPK/STAT1 轴,改善异位宫腔组织炎症情况,抑制血管生成,下调 MAPK、STAT1、TNF - α 、IL - 6、GPER2 的表达,从而缓解 EMs 的炎症疼痛。

琥珀散可治疗寒凝血瘀型 EMs。孙新慧等^[61]研究发现,琥珀散可降低 EMs 模型大鼠的 TP53、VEGF、MAPK3、PI3K、Akt 的表达水平,从而发挥抗 EMs 作用。李冰冰^[62]通过动物实验研究发现,琥珀散可通过抑制 MAPK、NF - κ B 信号通路,降低在位及异位内膜组织的 ERK1/2、p38 MAPK、NF - κ B 的表达,调节机体免疫和炎症反应,抑制异位子宫内膜黏附、侵袭和血管生成,从而抑制 EMs 的发生发展。

3.2.2 自创经验方

盆痛灵方是付金荣教授的经验方,由三棱、莪术、延胡索、川楝子、虎杖组成,具有活血化瘀、清热利湿之效。章仕雯等^[63]建立 SD 大鼠 EMs 疼痛模型,鞘内给予 NGF 诱导剂、抑制剂或 p38 MAPK 抑制剂后,将不同剂量的盆痛灵方作用于大鼠,发现盆痛灵方可下调 NGF、p38、TRPV1 的表达,缓解 EMs 疼痛,这与抑制 NGF/p38 MAPK/TRPV1 信号通路有关。

温肾消癥汤是全国名老中医杨桂云主任的经验方,由生蒲黄、五灵脂、续断、黄芪、延胡索、川楝子等组

成。李珏^[64]通过体内、体外实验发现,温肾消癥汤可抑制 TNFR1/p38 MAPK/TRPV1 信号通路的激活,阻断 IL - 33 介导的免疫 - 神经通信,从而有效缩减病灶、减轻炎症、缓解 EMs 疼痛。

丹枝饮是金哲教授的经验方,由丹参、桑枝、川芎、续断、连翘、荔枝核、延胡索、香附等组成。许琳^[65]研究发现,丹枝饮可明显改善 EMs 慢性盆腔痛患者的疼痛症状及生活质量,进一步通过体内、体外实验研究发现丹枝饮可通过调控 IL - 17/JNK 炎性信号传导通路,下调炎症因子的表达,改善盆腔血瘀微环境,从而起到治疗作用。

内异方是俞超芹教授的经验方,由蒲黄、败酱草、赤芍、大血藤、牡丹皮、女贞子、熟地黄、桃仁、土茯苓组成。赵倩倩^[66]通过动物实验研究及网络药理学验证发现,内异方中金合欢素、木樨草素等活性成分可通过调控铁死亡通路,促进卵母细胞的发育和成熟,而这一过程可能与调控 MAPK、Akt 信号通路有关。

活血消异方为李光荣教授的经验方,由柴胡、莪术、皂角刺、鸡内金、生薏苡仁、香附、赤芍、丹参、制香附等组成,为治疗气滞血瘀证 EMs 的临床有效方剂。张永嘉等^[67]通过体外过氧化氢诱导大鼠原代卵巢颗粒细胞,发现活血消异方可通过介导 ROS/JNK 信号通路,诱导保护性自噬,减轻颗粒细胞氧化应激损伤。时光等^[68]进一步通过动物实验研究发现,活血消异方可通过抑制 ROS/JNK 信号通路上调 Bcl - 2、Beclin - 1、LC3 表达水平,下调 p - JNK、ROS、Bax、Caspase - 3 的表达水平,抑制卵巢颗粒细胞凋亡,启动保护性自噬,从而促进 EMs 大鼠卵泡发育。

此外,消瘤方^[69]、清热化瘀汤^[70]、消癥散瘀方^[71]、加味三棱丸^[72]、蔡氏内异方^[73]、内异止痛汤^[74]、内异消^[75]等中药复方均可通过调控 MAPK 信号通路,抑制 EMs 的发生发展。

3.2.3 中成药

血府逐瘀胶囊具有活血化瘀、行气止痛之效。王伟等^[76]通过体外实验研究发现,不同剂量的血府逐瘀胶囊作用于原代子宫内膜细胞,可通过调控 p38 MAPK 信号通路,下调 p38 MAPK、TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6、IL - 8 的表达水平,抑制细胞活力,抑制炎症反应,抑制病灶的生长,从而治疗 EMs。

丹莪妇康煎膏具有活血化瘀、调经止痛等功效。王可鑫等^[77]基于网络药理学及动物实验验证分析发现,丹莪妇康煎膏可通过抑制 STAT3、ERK1/2 及 NF - κ B 信号通路,下调 c - MYC、CCND1、MMP - 2、HIF - 1 α 、VEGFA 等靶蛋白的表达,抑制子宫内膜异位病灶

增殖、炎症反应和血管生成,从而发挥抗 EMs 的作用。

内异康复片为成都中医药大学附属医院的院内制剂,由水蛭、三棱、莪术、半枝莲、大黄、土鳖虫等组成。庞丽丽^[78]研究发现,内异康复片可通过抑制 Raf/MEK/ERK 信号通路,抑制 EMs 模型小鼠异位病灶组织的生长。周奕含等^[79]进一步将不同浓度的内异康复片作用于子宫内膜异位间质细胞 hEM15A,发现可降低细胞活性,促进细胞凋亡,抑制细胞迁移,下调 p-MEK 及 p-ERK1/2 的表达水平,这可能与 RKIP 及其介导的 Raf/MEK/ERK 信号通路有关。

乌丹丸由乌药、丹参、桃仁、赤芍、牡丹皮、三棱、细辛、续断等中药组成,具有活血益肾、散寒止痛之效。祝洁等^[80]基于动物实验发现,乌丹丸可通过调控 p38 MAPK 信号通路,下调 MAPK、ERK、p-p38 MAPK、p-ERK、TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 的表达水平,上调 Arg1、CD206 的表达,减轻寒凝血瘀证 EMs 大鼠的炎症反应。进一步研究发现,乌丹丸可通过抑制 ERK-VEGF/MMP-9 信号通路,抑制寒凝血瘀型 EMs 模型大鼠内膜血管的生成^[81]。

另外,温经止痛合剂^[82]、痛愈舒颗粒^[83]、莪术胶囊^[84]、复方莪术散^[85]等均可通过调控 MAPK 信号通路,发挥抗 EMs 的作用。

4 小结与展望

EMs 是一种慢性炎性、雌激素依赖性疾病。中医药治疗 EMs 展现出多靶点、多机制的特点,在缓解疼痛、缩小病灶体积、降低复发率、提高妊娠率、降低血清 CA125 水平等方面的疗效显著。中药活性成分(黄酮类、酚类、萜类、多糖类)、中药复方和中成药可通过调控 MAPK 信号通路,抑制炎症因子产生,促进细胞凋亡,抑制细胞异常增殖、迁移与侵袭,抑制病理性血管生成等,进而发挥抗 EMs 的作用。

尽管中医药通过调控 MAPK 信号通路治疗 EMs 的研究取得了一定进展,但仍存在很多不足。①中医药调控 MAPK 信号通路治疗 EMs 的研究多以动物实验、细胞实验和小范围的临床试验为主,缺乏大规模的临床随机对照实验;②中医药的安全性和不良反应尚未充分评估;③尽管有大量的研究表明中医药可通过调控 MAPK 信号通路治疗 EMs,但具体的分子作用机制,中药复方各成分之间复杂的相互作用机制,以及与其他信号通路间相互连接的复杂关系尚未探及。未来应进一步开展大规模的临床试验验证,评估中医药的有效性、安全性,不断挖掘中医药的药效成分、药理机制等,加强探索与其他通路交叉调控治疗 EMs 的作用机制。

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] 周欣,董萌,王晓汐,等. 中医药调控相关信号通路治疗子宫内膜异位症的研究进展[J]. *中成药*, 2023, 45(5): 1577-1583.
- [4] HUNG S W, ZHANG R, TAN Z, et al. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment; a review[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(4): 2489-2564.
- [5] MARTIN-VEGA A, COBB M H. Navigating the ERK1/2 MAPK cascade[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1555.
- [6] YAN H Y, HE L F, LV D, et al. The role of the dysregulated JNK signaling pathway in the pathogenesis of human diseases and its potential therapeutic strategies: a comprehensive review [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(2): 243.
- [7] 杨鹏,刘铜华,吴丽丽,等. 中药基于 p38 MAPK 信号通路干预糖尿病肾病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(11): 212-223.
- [8] MARTÍNEZ-LIMÓN A, JOAQUIN M, CABALLERO M, et al. The p38 pathway: from biology to cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1913.
- [9] BORA G, YABA A. The role of mitogen-activated protein kinase signaling pathway in endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(5): 1610-1623.
- [10] CAKMAK H, SEVAL-CELIK Y, ARLIER S, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is involved in the pathogenesis of endometriosis by modulating inflammation, but not cell survival [J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(4): 587-597.
- [11] DAI S J, ZHU M B, WU R F, et al. Lipoxin A₄ suppresses IL-1 β -induced cyclooxygenase-2 expression through inhibition of p38 MAPK activation in endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(12): 1640-1649.
- [12] HUANG F Y, CAO J, LIU Q H, et al. MAPK/ERK signal pathway involved expression of COX-2 and VEGF by IL-1 β induced in human endometriosis stromal cells in vitro [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(10): 2129-2136.
- [13] INTERDONATO L, MARINO Y, D'AMICO R, et al. Modulation of the proliferative pathway, neuroinflammation and pain in endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11741.
- [14] LI J, WU Z J, LI N, et al. Exploring macrophage and nerve interaction in endometriosis-associated pain: the inductive role of IL-33 [J]. *Inflamm Res*, 2025, 74(1): 42.
- [15] YUE J C, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2346.
- [16] HAM J, PARK W, SONG J, et al. Fraxetin reduces endometriotic lesions through activation of ER stress, induction of mitochondria-mediated apoptosis, and generation of ROS [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155187.
- [17] KOBAYASHI H, KIMURA M, MARUYAMA S, et al. Revisiting estrogen-dependent signaling pathways in endometriosis: Potential targets for non-hormonal therapeutics [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 258: 103-110.
- [18] SANTULLI P, MARCELLIN L, CHOUZENOUX S, et al. Role of the protein kinase BRAF in the pathogenesis of endometriosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(8): 1017-1029.
- [19] LIU L S, WANG L X, HAO N, et al. miRNA-1229-5p promotes migration and invasion and suppresses apoptosis of endometrial cells via the STMN1/p38 MAPK axis in endometriosis [J]. *Gene*, 2025, 950:

- 149385.
- [20] LIU Z H, YI L S, DU M M, et al. Overexpression of TGF- β enhances the migration and invasive ability of ectopic endometrial cells via ERK/MAPK signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(6): 4457-4464.
- [21] WAN Y T, HUANG J M, SONG Y H, et al. Hsa-miR-340-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition in endometriosis by targeting MAP3K2 and inactivating MAPK/ERK signaling [J]. *Open Med*, 2022, 17(1): 566-576.
- [22] WANG Y, FU Y L, XUE S G, et al. The M2 polarization of macrophage induced by fractalkine in the endometriotic milieu enhances invasiveness of endometrial stromal cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 7(1): 194-203.
- [23] CHUNG M S, HAN S J. Endometriosis-associated angiogenesis and anti-angiogenic therapy for endometriosis [J]. *Front Glob Womens Health*, 2022, 3: 856316.
- [24] HUA M F, WANG Y, YAO J, et al. Analysis of inflammatory biomarkers IL-6, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases-9 expression in endometriosis [J]. *SAGE Open Med*, 2025, 13: 20503121251321625.
- [25] WANG X Q, ZHOU W J, LUO X Z, et al. Synergistic effect of regulatory T cells and proinflammatory cytokines in angiogenesis in the endometriotic milieu [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(6): 1304-1317.
- [26] ARLIER S, MURK W, GUZELOGLU-KAYISLI O, et al. The extracellular signal-regulated kinase 1/2 triggers angiogenesis in human ectopic endometrial implants by inducing angioblast differentiation and proliferation [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(6): 28921734.
- [27] LECONTE M, SANTULLI P, CHOUZENOUX S, et al. Inhibition of MAPK and VEGFR by sorafenib controls the progression of endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(9): 1171-1180.
- [28] ZHANG L, XIONG W Q, XIONG Y, et al. 17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis [J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(7): 526-535.
- [29] 镇澜, 刘义, 吕立群, 等. 17 β -雌二醇对子宫内膜异位症患者在子宫内膜间质细胞 ERK1/2 信号转导通路活化的影响 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2010, 39(4): 446-451.
- [30] PARK S, LIM W, BAZER F W, et al. Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 63: 87-100.
- [31] PARK W, JANG H, KIM H S, et al. Therapeutic efficacy and anti-inflammatory mechanism of baicalein on endometriosis progression in patient-derived cell line and mouse model [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155469.
- [32] PARK S, LIM W, BAZER F W, et al. Naringenin induces mitochondria-mediated apoptosis and endoplasmic reticulum stress by regulating MAPK and AKT signal transduction pathways in endometriosis cells [J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23(12): 842-854.
- [33] CHENG W, CHEN L Z, YANG S S, et al. Puerarin suppresses proliferation of endometriotic stromal cells partly via the MAPK signaling pathway induced by 17 β -estradiol-BSA [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45529.
- [34] 姜亚玲, 李文渊, 冯爽, 等. 木犀草素的结构修饰及其生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6889-6902.
- [35] PARK S, LIM W, YOU S, et al. Ameliorative effects of luteolin against endometriosis progression in vitro and in vivo [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 67: 161-172.
- [36] 王琪茹, 刘荣欣, 何欣, 等. 橙皮苷的药理作用及增溶技术研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2025, 46(6): 91-96.
- [37] ERMIŞ I S, DEVECİ E, AŞIR F. Effects of quince gel and hesperidin mixture on experimental endometriosis [J]. *Molecules*, 2023, 28(16): 5945.
- [38] 姬白嫣, 魏娟. 灯盏花素注射液通过调控 p38MAPK 信号通路减轻大鼠子宫内膜异位症的机制研究 [J]. *中南药学*, 2023, 21(12): 3167-3173.
- [39] HAM J, KIM J, BAZER F W, et al. Silibinin-induced endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction suppress growth of endometriotic lesions [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4327-4341.
- [40] PARK S, LIM W, SONG G. Delphinidin induces antiproliferation and apoptosis of endometrial cells by regulating cytosolic calcium levels and mitochondrial membrane potential depolarization [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5072-5084.
- [41] WANG C Y, CHEN Z Y, ZHAO X L, et al. Transcriptome-based analysis reveals therapeutic effects of resveratrol on endometriosis in a Rat model [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4141-4155.
- [42] 李慧玲, 单丽红. 定量核磁共振技术测定注射用丹参多酚酸中咖啡酸、丹参素、原儿茶酸和阿魏酸 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(8): 1686-1690.
- [43] 郭晓璐, 师子明, 齐文, 等. 刺五加果 TLC 鉴别及原儿茶酸、绿原酸、金丝桃苷的含量测定 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2015, 32(8): 618-622.
- [44] 潘敏, 王晓莉, 胡婷, 等. 原儿茶酸对子宫内膜异位症大鼠炎症反应及血管生成的作用机制研究 [J]. *河北医学*, 2023, 29(1): 81-85.
- [45] MATSUZAKI S, DARCHA C. Antifibrotic properties of epigallocatechin-3-gallate in endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(8): 1677-1687.
- [46] LINGEGOWDA H, MILLER J E, MARKS R M, et al. Synthetic cannabinoid agonist WIN 55212-2 targets proliferation, angiogenesis, and apoptosis via MAPK/AKT signaling in human endometriotic cell lines and a murine model of endometriosis [J]. *Front Reprod Health*, 2021, 3: 726936.
- [47] 盛磊. 人参皂苷 Rh2 对实验性子宫内膜异位症的治疗作用和机制探讨 [D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [48] 李晨阳, 张学红. 人参皂苷 Rg3 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制大鼠卵巢型子宫内膜异位症血管生成相关因子表达机制研究 [J]. *西部中医药*, 2022, 35(11): 66-72.
- [49] 原春兰, 李宗孝, 杨佩云. 地榆中熊果酸的提取 [J]. *中国医药工业杂志*, 2002, 33(10): 478-479.
- [50] 秦雯, 张兰珍, 石任兵. 不同产地夏枯草中熊果酸和齐墩果酸的含量比较 [J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(7): 478-481.
- [51] 戴晓晓, 陈秀秀. 熊果酸对子宫内膜异位症模型大鼠内膜血管生成及 ERK-VEGF/MMP-9 通路的影响 [J]. *中国药师*, 2019, 22(12): 2157-2162.
- [52] 孙清秀. β -榄香烯治疗乳腺癌的作用机制和临床应用的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(3): 794-800.
- [53] FU Z Y, LIU H, KUANG Y Q, et al. β -elemene, a sesquiterpene constituent from *Curcuma phaeocaulis* inhibits the development of endometriosis by inducing ferroptosis via the MAPK and STAT3 signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 341: 119344.
- [54] 马腾云. 益胃汤及其活性成分梓醇和欧前胡素改善子宫内膜异位症的作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [55] 赵哲君, 闫霜, 牟卫红, 等. 昆布多糖通过 ERK 通路对子宫内膜异位症模型大鼠异位病灶及血管新生的抑制作用 [J]. *中医研究*, 2023, 36(10): 83-88.
- [56] WANG H X, ZHOU G, ZHUANG M Y, et al. Utilizing network pharmacology and molecular docking to explore the underlying mechanism of Guizhi Fuling Wan in treating endometriosis [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11087.
- [57] 陈姣, 桂在智, 颜怀江, 等. 桂枝茯苓丸缓解子宫内膜异位症大鼠疼痛的作用与机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(10): 2305-2308.
- [58] 陈亚敏, 冯成参. 桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症

- 及对子宫内膜受容性的改善作用[J]. 中国药物与临床, 2023, 23(7):461-465.
- [59] 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.
- [60] 崔宇红, 吴晶, 蔡玮, 等. 基于 GPER2/MAPK/STAT1 轴研究少腹逐瘀汤治疗子宫内膜异位症痛经分子机制[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16):3362-3367.
- [61] 孙新慧, 郭亚楠, 霍超越, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨琥珀散对子宫内膜异位症小鼠的影响及作用机制研究[J]. 环球中医药, 2023, 16(10):1967-1974.
- [62] 李冰冰. 温肾化痰法治疗 EMs 的作用机制研究及王国华教授临床经验总结[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [63] 章仕雯, 付金荣, 徐英, 等. 益痛灵方对子宫内膜异位症模型大鼠镇痛作用机制的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12):1461-1467.
- [64] 李珏. 基于 IL-33 介导的免疫-神经通信探讨温肾消癥汤治疗子宫内膜异位症疼痛的作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [65] 许琳. 基于 JNK 信号传导通路探讨丹枝饮对 EMs 盆腔血瘀微环境的作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [66] 赵倩倩. 内异方对子宫内膜异位症铁过载模型小鼠卵泡发育的影响及其机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [67] 张永嘉, 时光, 刘永, 等. 活血消异方影响过氧化氢诱导的氧化应激卵巢颗粒细胞自噬的机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(3):503-508.
- [68] 时光, 刘永, 孙伟伟, 等. 活血消异方改善子宫内膜异位症大鼠卵泡发育的机制探讨[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(11):1699-1709.
- [69] 周华, 张倩, 齐聪. 消瘤方对子宫内膜异位症患者子宫内膜基质细胞 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.
- [70] 何珏, 李贺月, 徐妍. 基于 MAPK/ERK 通路探讨清热化痰汤对子宫内膜异位症的作用机制[J]. 西部中医药, 2021, 34(8):116-119.
- [71] 赵蕾, 尹航, 祝秀芝, 等. 消癥散瘀方对内异症大鼠 MAPK 信号通路表达的影响[J]. 健康研究, 2014, 34(4):380-382.
- [72] 叶兰. 加味三棱丸主要成分抗大鼠子宫内膜异位症血管生成与侵袭及其作用机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2006.
- [73] LI S D, ZHU Y P, ZHANG T T, et al. Cai's Neiyi Prescription promotes apoptosis and inhibits inflammation in endometrial stromal cells with endometriosis through inhibiting USP10 [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2019, 66(2):231-239.
- [74] 王雪莲. 内异止痛汤调控 CASPASE 凋亡因子和 MAPK 通路治疗 EMs 大鼠的机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [75] 戴雪杉. 异位子宫内膜增殖与 miR-9 的关系及“内异消”的抑制作用机制研究[D]. 重庆: 西南大学, 2023.
- [76] 王伟, 曾庆兰, 王曼丽, 等. 血府逐瘀胶囊对子宫内膜细胞炎症模型影响的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8):1600-1602.
- [77] 王可鑫, 杨宇新, 岳冰洁, 等. 丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(3):15-21.
- [78] 庞丽丽. 基于 RKIP 介导的 Raf/MEK/ERK 信号通路探讨清湿化痰通络法治疗子宫内膜异位症的作用机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [79] 周奕含, 庞丽丽, 杨唯, 等. 基于 Raf/MEK/ERK 信号通路探讨内异康复片对 hEM15A 细胞的影响[J]. 中成药, 2024, 46(6):2062-2068.
- [80] 祝洁, 薛晓鸥, 贺雅平, 等. 基于 p38 MAPK 通路探讨乌丹丸对子宫内膜异位症寒凝血瘀证巨噬细胞极化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24):105-113.
- [81] 祝洁, 薛晓鸥, 贺雅平, 等. 乌丹丸对寒凝血瘀型 EMS 模型大鼠内膜血管生成及细胞外调节蛋白激酶-血管内皮生长因子/基质金属蛋白酶 9 通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(4):645-651.
- [82] 丑丹, 黄艳辉, 冯丹, 等. 温经止痛合剂对子宫内膜异位症大鼠 MAPK 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7):3807-3811.
- [83] 马遇春. 基于伏邪、络病理论探讨经痛愈舒颗粒对 EMs 大鼠 EphA2、(P)P38MAPK、VEGF 和 MVD 的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [84] ZHENG W L, WANG J Y, WU J, et al. Exploration of the modulatory property mechanism of ELeng capsule in the treatment of endometriosis using transcriptomics combined with systems network pharmacology [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:674874.
- [85] 李霞, 张俊, 周春. 术前复方莪术散治疗对子宫内膜异位症患者血清学指标及内膜组织中相关信号通路功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(11):1528-1531.

Research Progress on the Regulation of MAPK Signaling Pathway by Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Endometriosis

ZHAO Zhen¹, LIU Fangyuan², HAN Fengjuan²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract Endometriosis (EMs) is a chronic inflammatory and estrogen-dependent disease with obvious adverse reactions and a high recurrence rate in clinical treatment. The MAPK signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of EMs. Studies have shown that traditional Chinese medicine exhibits the characteristics of multiple targets and multiple mechanisms in the treatment of EMs. It can exert an anti-EMs effect by regulating the MAPK signaling pathway, inhibiting the production of inflammatory factors, promoting cell apoptosis, suppressing abnormal proliferation, migration and invasion of EMs, and inhibiting pathological angiogenesis. This article explored the mechanism of action of active ingredients of traditional Chinese medicine and compound and patent traditional Chinese medicine in treating EMs by regulating the MAPK signaling pathway, with the aim of providing a certain theoretical basis for the prevention and treatment of EMs with traditional Chinese medicine.

Key words Endometriosis; MAPK signal pathway; Traditional Chinese medicine; Research progress