

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.XXXXXX01

XXXX

基于氧化应激探讨 中医药治疗子宫内膜异位症

王俏,张真真,万贵平[✉]

(南京中医药大学附属中西医结合医院,江苏 南京 210046)

【摘要】子宫内膜异位症(EMT)是临床常见疾病,发病机制尚不明确,氧化应激可能是EMT的发病机制之一。具有抗氧化作用的可多靶点、多途径发挥疗效,且安全有效副作用小,是西医靶向药的良好替代和补充。本文通过归纳分析中医药抗氧化治疗子宫内膜异位症的临床和基础实验研究发现中医药抗氧化疗法可以有效缩小病灶体积、抑制异位内膜的黏附、侵袭和血管新生,并且通过调节激素水平以及提高机体免疫力遏制EMT的疾病进展。同时还可明显改善EMT相关盆腔痛、不孕等临床伴随症状,有效延缓EMT恶化。因此中医药抗氧化疗法是一种既能抑制子宫内膜异位症病变进展,又能缓解子宫内膜异位症相关伴随症状的潜力疗法。

【关键词】子宫内膜异位症;氧化应激;中医药;抗氧化剂

【引用格式】

王俏,张真真,万贵平.基于氧化应激探讨中医药治疗子宫内膜异位症的研究进展[J].中医药信息,XXXX,XX(XX):1-9.

WANG Q, ZHANG Z Z, WAN G P. Treating EMT with TCM therapies based on oxidative stress [J]. Information on TCM, XXXX, XX(XX):1-9.

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是指具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫腔以外而导致的以慢性盆腔痛、不孕为主要临床表现的慢性妇科疾病。EMT常见于育龄期妇女,临床发病率10%~15%^[1-2],其中80%的患者伴有不同程度的慢性盆腔痛,35%~50%的患者因此不孕,严重影响患病妇女的生活质量和心理健康^[3]。EMT的发病机制目前尚不明确,以Sampson提出的“经血逆流”学说最为经典^[4]。近年来,体腔上皮化生、炎症反应、表观遗传、氧化应激等病理过程也被证实与EMT的发生、发展密切相关。其中氧化应激在EMT发病机制、演变过程以及EMT疼痛、不孕等临床表现中的作用已被证实^[5],因此靶向氧化应激的治疗方法可以同时兼顾延缓EMT疾病进展和改善临床症状两个方面,是临床治疗EMT的有效手

段。目前西药用于治疗EMT的抗氧化靶向药,如索拉菲尼、威罗非尼、地诺孕素等价格高昂,多数患者无法负担^[6];而价格低廉的褪黑素、维生素C等抗氧化药物又因有一定的副作用无法长期服用,因此寻求安全高效、副作用小、价格适中的新型抗氧化治疗方法是目前亟须解决的问题。许多中草药具有良好的抗氧化特性,同时又可多靶点、多通路发挥疗效,因此中草药是价格高昂或毒副作用大的抗氧化西药的良好替代,是抗氧化治疗EMT的潜力药物,故本文对氧化应激与EMT的关系以及中医药通过抗氧化途径治疗子宫内膜异位症的研究进展进行综述。

1 氧化应激是EMT的发病机制及其演变过程的关键环节

活性氧是正常氧代谢产生的中间产物,但其有害

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82174420)

第一作者简介:王俏(1996-),女,2020级中西医结合临床医学专业硕士研究生,主要研究方向:妇科肿瘤临床研究。

✉通信作者简介:万贵平(1965-),男,教授,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:妇科肿瘤临床研究。

作用已被证实^[7]。正常情况下机体为了保护自身免受氧化损伤,应激产生抗氧化系统促使活性氧失活以维持体内平衡。氧化应激(oxidative stress, OS)是指氧化与抗氧化系统的平衡被破坏,氧自由基在体内大量蓄积超出了机体清除氧自由基能力的一种应激状态。过量的氧自由基可以广泛氧化损伤细胞中的DNA、脂质或蛋白质直接破坏细胞结构和生理功能,还可作为第二信使通过激活相关因子和信号通路间接地导致各种疾病的发生和发展,EMT就是其中之一^[8-9]。大量的临床和实验研究在EMT患者血清、腹腔液、囊液甚至卵泡液中观察到DNA、脂质、蛋白质氧化损伤标志物8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、丙二醛(MDA)、热休克蛋白27(Hsp-27)等过表达、抗氧化酶如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、维生素C低表达,补充氧化剂后可逆转此现象,相应的临床表现也有不同程度缓解^[10-12];此外,EMT晚期患者血清和腹腔液中的抗氧化酶的活性显著低于EMT早期患者,脂质氧化损伤程度远远高于早期患者,由此可见随着EMT疾病分期的加深,氧化应激的严重程度也在随之增加^[13]。因此氧化应激是EMT疾病发生和发展的可能机制。

1.1 EMT激活氧化应激

EMT患者体内有害自由基的异常堆积与其铁超载内环境、线粒体呼吸链异常、雌激素代谢失衡等密切相关^[14-15]。研究显示,EMT异位病灶对铁有持续的高亲和力,异位子宫内膜间质细胞中转铁蛋白受体1和铁含量较在位子宫内膜间质细胞高表达,过量的铁以“铁团块”的形式贮藏在病灶中^[16-17];异位病灶可在盆腔形成无菌性炎症,不断刺激巨噬细胞活化增强铁代谢,生成大量的游离铁^[18-19]。同时,EMT患者异位内膜随性激素周期性出血、溶血时也会产生大量的游离铁,这都有助于形成铁超载的内环境,过量的游离铁以催化剂的身份通过“芬顿反应”生成大量活性氧(ROS)^[20]。其次,线粒体是机体产生ROS的主要场所,JANA等通过磁共振分析发现ROS生成增多与线粒体缺陷有关^[21]。正常情况下线粒体呼吸链复合体I和呼吸链复合体III漏出小部分单电子或双电子与氧分子结合生成超氧自由基或过氧化氢,但EMT患者因线粒体DNA突变使电子漏出率增加,ROS生成增多^[22];EMT患者自身体内雌激素代谢紊乱也会导致带有电子的雌激素经典代谢产物半醌的活性得不到有效遏制,半醌积聚的电子可以与氧分子结合生成过量的ROS激活氧化应激。

另一方面,EMT患者体内抗氧化系统为应对过量氧自由基虽然可应激性过表达,但最终仍然无法与体

内源源不断产生的氧自由基抗衡而耗竭使氧化应激加重。

1.2 氧化应激是EMT发生和发展的关键病理环节

异位子宫内膜必须经历“黏附-侵袭-血管生成”3个阶段才会最终导致EMT的发生^[23]。大量的临床和基础实验发现,相关的细胞因子、细胞外基质降解和血管生成在子宫内膜异位症中均被氧化应激增强^[24]。过量的ROS激活NF- κ B信号通路上调黏附因子-1(ICAM-1)的表达,改变腹膜上皮细胞形态为异位内膜提供黏附位点^[25-26],同时上调白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- β (TGF- β)等炎症因子表达水平^[27]。炎症因子和因对抗过量的氧自由基应激性高表达的超氧化物歧化酶(SOD2)可介导Ras/Raf/MEK/ERK信号通路刺激细胞外调节蛋白激酶ERK1/2磷酸化上调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达加速细胞外基质降解,增强EMT异位内膜细胞的增殖、侵袭和迁移^[28-30]。此外,ROS也可以激活MAPK/ERK信号通路调节c-Fos、c-Jun因子抑制细胞凋亡直接促进EMT异位内膜细胞的增殖^[31]。异位子宫内膜组织侵袭后的生长离不开新鲜血液的供应和支持,而ROS可以通过触发Toll样受体4(TLR-4)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)等和PI3K/AKT/mTOR信号通路、NF- κ B信号通路上调血管内皮生长因子VEGF的表达改善血管内皮功能、丰富微血管密度促进血管生成^[32]。“铁死亡”是一种新发现的细胞程序性死亡方式,由铁超载的内环境诱发脂质过氧化物积累到致死水平而触发,与氧化应激关系密切。最新的一项研究发现,子宫内膜间质细胞发生铁死亡,铁死亡继而通过介导p38 MAPK/STAT6信号通路诱导血管内皮生长因子(VEGF)和白介素-8(IL-8)表达,促进血管生成和细胞增殖^[33]。

由此可见EMT的发生和发展是多种生物过程相互作用的结果,而ROS恰恰可以对炎症、血管生成、细胞增殖、凋亡和迁移等多个病理过程产生不良影响,且与炎症系统、免疫系统等相互作用形成复杂的网络,促进疾病的进展。因此氧化应激是EMT发生和发展的可能机制之一,靶向氧化应激下调ROS表达水平、增强抗氧化系统能力是阻止EMT的潜力治疗方法。

1.3 氧化应激与EMT慢性盆腔痛、不孕等伴随临床表现

EMT是一种炎症性疾病,EMT可以加重炎症反应降低疼痛阈值^[34]。研究证实,氧化还原失衡是EMT模型大鼠疼痛的主要机制之一,炎性因子ROS的连续刺激可造成中枢和外周疼痛敏化使疼痛阈值降低^[35]。

ROS也可激活氧化还原敏感转录因子NF- κ B上调炎症致痛因子环氧化酶2(COX-2)、前列腺素E2(PGE2)加重疼痛;同时炎症因子又可通过刺激巨噬细胞增强铁代谢促进ROS的生成,反向加重氧化应激,氧化应激与炎症形成恶性循环导致EMT患者慢性盆腔痛持续发生^[36]。

EMT不孕患者较正常患者的卵巢皮质、卵泡液中氧化应激过表达,经过抗氧化剂联合治疗后其妊娠率显著提升,不良妊娠结局率也明显降低^[37-38]。国外研究者通过对EMT患者卵母细胞RNA测序明确了氧化应激是EMT患者卵母细胞失调的可能机制之一^[39]。EMT患者卵泡液中的强氧化状态可导致卵巢颗粒细胞衰老和凋亡、卵泡异常闭锁、卵母细胞减数分裂异常,阻碍卵母细胞成熟和卵泡正常发育,影响卵子质量;其次,EMT患者的子宫内膜容受性、精卵结合率、受精卵着床率以及优质胚胎率也会因氧化应激的加重而降低^[40-42],因此氧化应激是EMT患者不孕的重要机制之一,靶向氧化应激是提高EMT患者妊娠率和改善不良妊娠结局的有效手段。

2 中医理论与EMT氧化应激的相关性

内异症没有与之相对应的中医病名,现多认为属于“癥瘕”“月经病”“痛经”“不孕”等范畴。“血瘀”被公认为是EMT的中医基础病机,这与内异症患者血液普遍存在高凝状态相符合^[43-44]。程兰主任^[45]结合多年临床经验认为,EMT本质是“虚瘀同在、正虚邪实”,血瘀是由于体内气血阴阳紊乱而产生,“气血阴阳失调”是本病的根本原因,故治疗EMT即是恢复体内气血阴阳的平衡状态。“氧化应激”亦是体内氧化作用与抗氧化作用失衡而产生一系列氧化损伤的病理状态,与气血阴阳失调的根本病机不谋而合。连方主任等^[46-47]进一步提出“血瘀蕴毒”的理论,认为血瘀确由气血阴阳失调而致,但血瘀的持续存在又可能会产生新的病理产物反向加重气血阴阳的紊乱。瘀血为实邪可阻滞脏腑气机,气血阴阳失调则瘀血无以出路,日久积聚体内化热酿生成“毒”,毒附于瘀而有所居则使毒愈深难解;毒与瘀互结则气机阻滞更甚,气滞则血瘀更重,二者形成一个恶性循环,促进EMT的发生和发展。毒有内外之分,外生之毒包括饮食、情志、六淫等,内生之毒常指体内不能及时排出的病理产物。连方主任认为增多的氧自由基就是体内的“异常病理产物堆积”,属于内生之毒范畴。EMT患者长期经受病痛折磨继发产生的焦虑情绪会导致体内氧化还原失衡,Dioxin等环境毒素、吸烟、饮酒等危险因素也可诱导子宫内膜炎性反应,诱发加剧EMT的发展^[48-49],这都属外生之毒致病范畴。

异位内膜反复出血、溶血导致ROS异常升高^[50],这符合“血瘀阻滞日久酿生成毒”的病机。研究发现EMT III/IV期较I/II期患者体内不仅氧化损伤程度加深,血凝状态和炎症反应也随之加重,这也印证了“毒附于瘀而瘀更难解”理论。所以“血瘀蕴毒”的病机也是中医对于西医氧化应激机制的中医认识。然而血瘀蕴毒又重点在于血瘀,毒无载体依附也就无法生存,所以“调和阴阳、活血化瘀”是中医对于抗氧化拮抗治疗EMT的根本概述。

3 中医药抗氧化治疗EMT的作用机制

中药复方、单味药及其有效成分具有多靶点、多途径发挥作用的优点,可以通过抗氧化改善多个病理环节和临床症状拮抗EMT的发生和发展,且安全有效、副作用小,所以中医药在抗氧化治疗EMT中具有重要地位。现将中药复方、单味药及其有效成分、中医特色疗法等通过抗氧化途径治疗EMT的作用机制归纳汇总如下。

3.1 提高抗氧化能力,缩小病灶体积

氧化应激指数(OSI)是指总氧化状态与总抗氧化状态的比值,是反应体内氧化损伤程度的客观指标之一。外源性补充抗氧化剂的方法可以通过提高机体抗氧化能力改善氧化应激状态,以达到缩小病灶体积的目的。

董建新等^[51]使用自体内膜移植的方法建立EMT大鼠模型,发现少腹逐瘀汤治疗后的EMT模型大鼠较对照组大鼠血清和卵巢组织中的脂质过氧化物标志物MDA水平降低,抗氧化酶SOD、GSH-Px活性升高,异位病灶体积明显缩小,提示少腹逐瘀汤可以提高机体总抗氧化能力,降低氧化应激的损伤程度,缩小病灶体积。但董建新等只单纯测量了病灶体积的大小,未对病灶的组织形态学进行对比观察。王素霞等^[52]优化造模方法,使用自体内膜移植和夹尾刺激联合的造模方法建立病证结合的气滞血瘀型EMT模型大鼠,予以琥珀散连续灌胃1个月后发现,中、高剂量琥珀散组大鼠血清中活性氮类自由基一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)活性显著降低,同时异位内膜的腺体数目减少,腺腔缩小,腺上皮也出现不同程度的萎缩,所以琥珀散可能通过下调氧自由基活性恢复氧化与抗氧化作用之间的平衡来抑制异位病灶生长、缩小病灶体积。

研究表明,使用具有强抗氧化作用的中药黄芪治疗EMT模型大鼠40d后异位病灶体积显著缩小,且有学者研究发现,黄芪还可以有效预防EMT患者的术后复发率,降低雌激素水平提升生育力,所以黄芪是抗氧化治疗EMT的关键药物^[53]。橙皮苷是来源于甜橙和

橘子等柑橘属类水果的一种黄酮类物质。研究显示,橙皮苷可以显著降低EMT模型大鼠异位病灶中的MDA水平,升高SOD、GSH抗氧化酶的活性,提高总抗氧化能力,缩小病灶体积,同时还可以改善病灶相关组织学参数^[54]。橙子是生活中常见的水果,但橙皮苷的水溶性和脂溶性都极差,因此要想使橙皮苷得以广泛使用首先需解决其生物利用率低的问题。

3.2 抑制异位内膜黏附、侵袭、血管生成

沈萌等^[55]通过临床对照实验发现,达那唑联合中成药宫瘤消胶囊治疗EMT的疗效优于单独使用达那唑,且联合宫瘤消胶囊治疗组的EMT患者血清中MDA显著下调,SOD活性较前明显改善,同时VEGF、血管生成素2(Ang-2)和促进异位内膜侵袭增值相关因子MMP-2、MMP-9较治疗前降低,因此提示宫瘤消胶囊可能是通过改善EMT患者氧化应激状态,抑制异位内膜的血管生成和侵袭,阻止EMT的疾病进展。

当归被称为妇科圣药,在妇科疾病中应用广泛,其抗氧化作用已成为共识。研究发现,当归可以有效降低EMT模型大鼠和子宫内位细胞的炎症反应,下调炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-18(IL-18)和糖类抗原125(CA-125)水平,同时MMP-2、MMP-9的表达被抑制,因此抗氧化剂当归可以有效阻断氧化应激与炎症之间的恶性循环,阻止异位内膜的侵袭拮抗EMT发生和发展^[56]。姜黄素是从中药姜黄中的根茎中提取出的一种多酚类化合物,具有抗炎、抗肿瘤和抗氧化等多方面的药理作用^[57]。姜黄素^[58-60]可以显著降低EMT模型小鼠血清中的ROS、脂质过氧化物LPO的表达,提高过氧化氢酶(CAT)的表达使小鼠的总抗氧化能力得到改善;同时VEGF、MMP-2、MMP-9的表达下调,使子宫内位腺体缩小、腹膜微血管密度减少;姜黄素也可改善氧化应激导致的疼痛样行为、机械性和热痛觉过敏^[61],所以姜黄素可以发挥抗氧化作用抑制EMT异位内膜的侵袭和血管生成阻止EMT的进展,缓解EMT伴随症状。柚皮素是存在于多种中药中的黄酮类化合物,如白芍、蒲黄、青蒿等^[62]。KAPOOR等^[63]在动物实验中发现,柚皮素可以有效缩小EMT模型大鼠的异位病灶体积,改善异位内膜组织学形态;细胞实验也证实柚皮素可以激活体内经典抗氧化Nrf2/keap/HO-1信号通路,降低其下游效应分子MMP-2和MMP-9的表达抑制子宫内位细胞的侵袭,达到抑制EMT进展的目的。

3.3 调节激素水平及提高免疫能力

EMT是一种激素依赖性疾病,西医目前也多采用激素疗法,如假绝经疗法治疗EMT。但是长期使用激

素会出现一系列的副作用,尤其对于想要备孕的EMT患者来说不是一种好的治疗方法,因此既能有效调节体内激素水平,又副作用小的中医药治疗方法是西医激素疗法的良好替代。

张小莎等^[64]发现腹腔镜术后联合丹术消异方治疗的EMT不孕患者血清较单腹腔镜治疗组血清中高级氧化蛋白产物(AOPP)和MDA降低,SOD活性增加,黄体生成素(LH)、卵泡雌激素(FSH)、孕酮(P)下调,雌二醇(E₂)上调,认为丹术消异方在改善氧化应激的同时也促进了体内性激素的水平恢复;施锦梅等^[65]予以腹腔镜治疗不孕的EMT患者术后联合服用温肾活血化瘀汤,同样发现腹腔镜联合中药复方组(观察组)治疗后氧化应激指标改善,但施锦梅的研究结果显示观察组FSH、E₂、P水平低于较单纯手术组,LH水平高于单纯手术组。上述两个实验中性激素结果有相反的地方,但施锦梅等进一步对纳入的患者进行随访统计妊娠率,证实观察组的妊娠率为58.33%,显著高于对照组40%的妊娠率,使其结果更权威和可靠性。

槲皮素是一种黄酮类化合物,存在于夏枯草、柴胡、党参等中药中,在清除氧自由基对抗氧化应激方面有卓越功效。在抗氧化防御系统中,核因子红系2相关因子2(Nrf2)是一种主要转录因子,参与多种抗氧化酶的正调控,如醌氧化还原酶(NQO1)、血红素加氧酶-1(HO-1)等,JAMALI等^[66]使用槲皮素治疗EMT模型大鼠30d后发现,模型大鼠异位病灶体积缩小、腺腔减少,血清中Nrf2的酶活性增加了139%,NQO1表达上调,17 β -雌二醇表达下调,因此槲皮素可以通过提高体内抗氧化作用降低雌激素水平,拮抗异位病灶生长。但是槲皮素似乎对血清雌二醇水平具有双向调节作用,研究表明低剂量的槲皮素具有抗雌激素作用,而高剂量时却又具有促进雌激素生成的作用^[67],所以槲皮素用于治疗EMT的具体用量还需要进行具体研究以确定安全剂量。

其次,免疫细胞因子Th1和Th2稳态被破坏并向Th2偏移时机体处于免疫抑制状态,可加速EMT进展。其中Th1型细胞因子包括干扰素- γ (INF- γ)和白介素-2(IL-2)等,Th2型细胞因子包括白介素-4(IL-4)等。胡兴换等^[68]给予85例EMT患者腹腔镜术后口服温肾活血中药辅助治疗,研究表明联合治疗组患者较单纯手术组血清中ROS活性下降,SOD活性增加,并且Th1型细胞因子(INF- γ 和IL-2)表达升高,Th2型细胞因子(IL-4)表达下降,提示温肾活血中药在改善氧化应激的同时恢复了Th1和Th2稳态,增强机体免疫能力,阻止EMT进展。

3.4 缓解EMT慢性盆腔痛

慢性盆腔痛严重影响EMT患者的生活质量和心理健康,现有的西医激素疗法往往很难兼顾减轻患者疼痛的临床症状,中药复方恰好弥补了西药在这一方面的劣势。氧化应激与EMT疼痛之前关系密切,许多中药可以通过提高机体抗氧化能力缓解EMT患者的疼痛。

NO具有促进血管舒张和血管生成功能,NO在EMT中过表达可以增加异位内膜周围组织的血供,为异位内膜的生长提供有利的条件。郭媛波^[69]在临床对照实验中发现,服用消癥饮3个月经周期后的EMT患者血清中NO水平显著下调,EMT疼痛患者后穹窿触痛结节缩小,疼痛评分也相应降低,因此消癥饮可以通过降低体内氧化应激损伤缓解EMT患者疼痛的临床表现。程艳芝^[70]使用少腹逐瘀汤联合桂枝茯苓丸治疗EMT痛经患者,临床疗效显著。研究表明,少腹逐瘀汤联合桂枝茯苓丸可以下调EMT患者血清中氧化损伤标志物8-iso-PGF₂α,上调GSH-Px的表达,同时降低炎症因子糖类抗原199(CA-199)、CA-125水平,促进体内氧化与抗氧化作用趋于平衡,控制炎症反应,阻断氧化应激与炎症之间的恶性循环,缓解EMT患者疼痛。电刺激疗法是通过脉冲电流刺激阻断周围神经痛觉传导减低痛觉的中医传统疗法。杨冬兰^[71]使用曼月乐联合电刺激治疗EMT痛经患者,临床有效率高达93.33%,且EMT患者氧化应激水平与疼痛VAS评分呈正相关,所以电刺激疗法可以通过改善氧化应激提升EMT患者疼痛阈值。

虎杖具有清热解毒、散瘀止痛的功效,常用于治疗闭经、痛经和癥瘕等妇科疾病。虎杖苷是中药虎杖中的一种天然活性成分,具有良好的抗炎、抗氧化特性。一项临床对照研究表明^[72],虎杖苷改善了深度子宫内膜异位症引起的慢性盆腔疼痛且没有显示出任何严重的副作用,所以虎杖是抗氧化治疗EMT患者疼痛的潜力药物。

3.5 改善EMT相关不孕

李安吉等^[73]将正常小鼠卵母细胞分别放置于EMT患者卵泡液培养基和EMT患者卵泡液+内异方含药血清培养基中进行培养,通过观察卵母细胞成熟率和细胞内ROS含量发现内异方含药血清可以阻止EMT患者卵泡液对卵母细胞氧化应激状态的影响,促进卵母细胞成熟。时光^[74]在动物实验中发现,经活血消异方治疗的EMT模型大鼠血中ROS含量降低,SOD、CAT活性增加,同时卵巢颗粒细胞凋亡率降低的现象,并在此基础上通过建立氧化应激卵巢颗粒细胞

模型探索活血消异方抗氧化改善EMT不孕的分子机制。并发现活血消异方可以通过下调ROS抑制ROS-JNK信号通路的激活,上调抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2),下调凋亡蛋白(Bax)、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的表达,减少卵巢颗粒细胞的凋亡,减轻卵泡液氧化应激状态,促进卵泡发育和成熟,提高妊娠率。但李安吉、时光等的研究结果均只停留在动物和细胞实验层面,缺少对中药复方抗氧化提高妊娠率的临床疗效和分子机制进行验证。

董瑶团队^[75]在前期基础研究的基础上通过临床试实验证实,服用祛瘀解毒颗粒3个月后的EMT患者血清中SOD、Nrf2基因和蛋白水平均上调,卵泡液中蛋白损伤标志物8-iso-PGF₂α下调、颗粒细胞脂质氧化损伤标志物MDA下调,同时EMT不孕患者的获卵数和优质胚胎率增加,所以祛瘀解毒颗粒可能通过激活Nrf2-ARE抗氧化信号通路改善卵泡液氧化应激,提高卵泡质量和胚胎质量。杨学芳等^[76]发现经腹腔镜手术联合活血化瘀汤治疗的EMT不孕患者较单纯腹腔镜治疗的EMT不孕患者血清中氧化损伤标志物表达下调,且经过3~6个月随访发现联合治疗组的受孕率和流产率远远高于单纯手术治疗组,所以活血化瘀汤可以通过调节体内的抗氧化水平提高受孕率和改善不良妊娠结局。

单味药及其有效成分在改善EMT患者不孕方面的研究较少,因为不孕不仅仅是一个临床表现,更是一个复杂的疾病,临床较少使用单味中药进行不孕症的治疗。这也暴露了目前在抗氧化治疗EMT不孕方面的研究多着眼于中药成方的机制探究,忽略了对其中君药、臣药或中药药对的研究,为接下来的研究提供了方向。

3.6 延缓EMT恶化

一项前瞻性研究显示,约1%的EMT患者会恶化进展成卵巢癌。子宫内膜异位细胞长期暴露在盆腔氧化应激微环境中可能诱导DNA氧化损伤、甲基化异常、染色质重塑异常以及肿瘤抑制基因突变和不稳定性,促进子宫内膜异位症相关的卵巢癌变^[77-78],抑癌基因AT-1A(ARID1A)、PIK3CA和NF-κB基因的异常表达被认为是氧化应激诱导肿瘤发生的主要靶基因。研究人员在与过氧化氢(H₂O₂)共培养的子宫内膜间质细胞中发现,氧化应激可以降低ARID1A的表达增加EMT恶化风险^[79]。最近的一项病例报告也显示,在卵巢癌患者的一线化疗中辅助添加抗氧化剂可提高化疗的疗效;但也有研究者提出抗氧化剂虽然可以通过抑制ROS生成降低卵巢透明细胞癌(OCCC)形成的风

险,但却不适用于已经进展为OCCC的患者的观点,因为抗氧化剂的使用也为恶性细胞的存活和转移提供了适宜的生长微环境,会进一步促进EMT的恶性转化^[80]。因此,虽然氧化应激是EMT癌变的一种机制,但目前临床使用抗氧化剂治疗EMT相关恶性肿瘤疾病的临床研究数据尚不充分,靶向某种具体致癌基因或抑癌基因的癌性动物模型也尚未建立,这都使深入挖掘抗氧化剂的安全有效性成为难题,未来还需要对抗氧化剂在治疗EMT相关恶性肿瘤疾病中的疗效和机制作进一步探索。

4 总结与展望

EMT的发病机制复杂,氧化应激是其重要的发病机制之一。靶向氧化应激似乎是一种既能抑制子宫内位症病变进展,又能缓解与子宫内位症相关的慢性疼痛和不孕症状的有潜力的方法。中医药抗氧化拮抗EMT具有多途径、多靶点治病优势,是治疗EMT的潜力药物。目前中医药通过抗氧化作用治疗EMT的各项研究正在不断深入进展,但目前的临床研究多局限在单一观察氧化应激指标的变化,缺少对具体的信号通路及上下游目标因子的机制研究和验证;动物研究中也多以西疾病模型为主,缺乏中医辨证论治的思想。另外,在研究方向上对中医药抗氧化治疗与EMT恶化方面的涉猎较少,几乎没有。除此之外,目前对于中药复方的研究多为现代医家的自设方剂,对中医经典名方的研究较少,增大了临床推广难度;单味药及其有效成分的抗氧化研究的药物选取也比较零散,没有从宏观层面出发对某一类药物如活血化瘀药、补益药的系统研究,同时提升化合物的口服利用度和安全剂量也是亟待解决的难题之一。综上,中医药抗氧化治疗EMT的方法还需要进一步的研究为其提供更多的理论依据,以期在临床中广泛推广,减轻EMT患者的痛苦。

【参考文献】

- [1] VITALE S G, CAPRIGLIONE S, PETERLUNGER I, et al. The Role of oxidative stress and membrane transport systems during endometriosis: a fresh look at a busy corner [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7924021.
- [2] SHAFRIR A L, FARLAND L V, SHAH D K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 51: 1 – 15.
- [3] VITALE S G, LA ROSA V L, RAPISARDA A, et al. Impact of endometriosis on quality of life and psychological well-being [J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2017, 38(4): 317 – 319.
- [4] SAUNDERS P, HORNE A W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects [J]. *Cell*, 2021, 184(11): 2807 – 2824.
- [5] CLOWER L, FLESHMAN T, GELDENHUYS W J, et al. Targeting oxidative stress involved in Endometriosis and its pain [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1055.
- [6] NAGAYASU M, IMANAKA S, KIMURA M, et al. Nonhormonal treatment for endometriosis focusing on redox imbalance [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1/2): 1 – 12.
- [7] CHANG C H, YU F Y, WU T S, et al. Mycotoxin citrinin induced cell cycle G2/M arrest and numerical chromosomal aberration associated with disruption of microtubule formation in human cells [J]. *Toxicol Sci*, 2011, 119(1): 84 – 92.
- [8] ASGHARI S, VALIZADEH A, AGHEBATI – MALEKI L, et al. Endometriosis: perspective, lights, and shadows of etiology [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 163 – 174.
- [9] PIETRO S, SANDRINE C, MAURO F, et al. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased [J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(1): 49 – 60.
- [10] AMINI L, CHEKINI R, NATEGHI M R, et al. The effect of combined vitamin C and vitamin E supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: a randomized, triple – blind placebo – controlled clinical trial [J]. *Pain Res Manag*, 2021, 2021: 5529741.
- [11] IMANAKA S, YAMADA Y, KAWAHARA N, et al. A delicate redox balance between iron and heme oxygenase – 1 as an essential biological feature of endometriosis [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(6): 641 – 647.
- [12] HARLEV A, GUPTA S, AGARWAL A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(11): 1447 – 1464.
- [13] AMREEN S, KUMAR P, GUPTA P, et al. Evaluation of oxidative stress and severity of endometriosis [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12(1): 40 – 46.
- [14] VANNUCCINI S, CLEMENZA S, ROSSI M, et al. Hormonal treatments for endometriosis: the endocrine background [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(3): 333 – 355.
- [15] HE J, ZHANG X. Research progress on oxidative stress in pathogenesis of endometriosis [J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, 47(4): 419 – 425.
- [16] CHEN L C, HSU J W, HUANG K L, et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow – up study [J]. *J Affect Disord*, 2016, 190: 282 – 285.
- [17] PIRDEL L, PIRDEL M. Role of iron overload – induced macrophage apoptosis in the pathogenesis of peritoneal endometriosis [J]. *Reproduction*, 2014, 147(6): R199 – R207.
- [18] 刘梦娜, 许天敏, 张琨. 铁过载与子宫内膜异位症病程进展的相关性 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46(2): 224 – 228.
- [19] OYINLOYE B E, ADENOWO A F, KAPPO A P. Reactive oxygen species, apoptosis, antimicrobial peptides and human inflammatory diseases [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2015, 8(2): 151 – 175.
- [20] 和儒林, 刘玉环. 活性氧簇、氧化应激与子宫内膜异位症的关系研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(3): 206 – 209.

- [21] JANA S K, DUTTA M, JOSHI M, et al. ¹H NMR based targeted metabolite profiling for understanding the complex relationship connecting oxidative stress with endometriosis [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013; 329058.
- [22] GOVATATI S, DEENADAYAL M, SHIVAJI S, et al. Mitochondrial displacement loop alterations are associated with endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(7): 1980 – 1986.
- [23] 郎景和. 对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(3): 193 – 196.
- [24] NANDA A, K T, BANERJEE P, et al. Cytokines, angiogenesis, and extracellular matrix degradation are augmented by oxidative stress in endometriosis [J]. *Ann Lab Med*, 2020, 40(5): 390 – 397.
- [25] DA B M, NAVARRO P A. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis – related infertility [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 364(1): 1 – 7.
- [26] KYAMA C M, OVERBERGH L, MIHALYI A, et al. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(2): 301 – 310.
- [27] SAMIMI M, POURHANIFEH M H, MEHDIZADEHKASHI A, et al. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: basic science and new insights based on gene expression [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19384 – 19392.
- [28] 陈超露. 线粒体超氧化物歧化酶在子宫内膜异位症中的抗氧化作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2019: 24 – 29.
- [29] BARBE A M, BERBETS A M, DAVYDENKO I S, et al. Expression and significance of matrix metalloproteinase – 2 and matrix metalloproteinase – 9 in endometriosis [J]. *J Med Life*, 2020, 13(3): 314 – 320.
- [30] CHEN C, ZHOU Y, HU C, et al. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136: 22 – 34.
- [31] TOSTI C, PINZAUTI S, SANTULLI P, et al. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(9): 1053 – 1059.
- [32] YEO S G, WON Y S, LEE H Y, et al. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(9): 1199 – 1208.
- [33] LI G, LIN Y, ZHANG Y, et al. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 29.
- [34] HERNANDEZ S, CRUZ M L, SEGUINOT I I, et al. Impact of psychological stress on pain perception in an animal model of endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(10): 1371 – 1381.
- [35] CORDARO M, TROVATO S A, SIRACUSA R, et al. Hidrox[®] and endometriosis: biochemical evaluation of oxidative stress and pain [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5): 720.
- [36] DONNEZ J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2012, 4(1): 23 – 40.
- [37] FABJAN T, VRATAATNIK – BOKAL E, VIRANT – KLUN I, et al. Antimüllerian hormone and oxidative stress biomarkers as predictors of successful pregnancy in polycystic ovary syndrome, endometriosis and tubal infertility factor [J]. *Acta Chim Slov*, 2020, 67(3): 885 – 895.
- [38] FERREIRA E M, GIORGI V, RODRIGUES J K, et al. Systemic oxidative stress as a possible mechanism underlying the pathogenesis of mild endometriosis – related infertility [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(5): 785 – 794.
- [39] CORACHAN A, PELLICER N, PELLICER A, et al. Novel therapeutic targets to improve IVF outcomes in endometriosis patients: a review and future prospects [J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(5): 923 – 972.
- [40] 郭蕊萌, 孙惠森. 氧化应激对子宫内膜异位症患者在位内膜容受性的影响 [J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(12): 907 – 910.
- [41] WANG L, TANG J, WANG L, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(12): 7966 – 7983.
- [42] LIN X, DAI Y, TONG X, et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis – associated infertility [J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101431.
- [43] 宋景艳, 孙振高, 张兴兴, 等. 子宫内膜异位症病机核心“血瘀证”本质的现代研究及进展 [J]. *中国性科学*, 2017, 26(11): 81 – 84.
- [44] 赵雨敏, 章美芬. 凝血功能及炎症因子变化与Ⅲ/Ⅳ期子宫内膜异位症疼痛、盆腔粘连关系 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(4): 851 – 855.
- [45] 关心怡, 梁齐桁, 程兰. 程兰主任治疗子宫内膜异位症经验 [J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(4): 304 – 307.
- [46] 宋梦杨, 连方. 连方教授治疗子宫内膜异位症经验 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(4): 511 – 514.
- [47] 严春玲, 王辉麟, 陈淑涛. 从“火热瘀结”论治子宫内膜异位症研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(8): 708 – 710.
- [48] BRUNER – TRAN K L, YEAMAN G R, CRISPENS M A, et al. Dioxin may promote inflammation – related development of endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5 Suppl): 1287 – 1298.
- [49] HUANG Q, CHEN Y, CHEN Q, et al. Dioxin – like rather than non – dioxin – like PCBs promote the development of endometriosis through stimulation of endocrine – inflammation interactions [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(4): 1915 – 1924.
- [50] CHOE G S, BAE M G, JEONG J W, et al. Hypoxia – induced angiogenesis during carcinogenesis [J]. *Journal of Biochemistry & Molecular Biology*, 2003, 36(1): 120 – 127.
- [51] 董建新, 白素芬, 谢伟, 等. 少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症模型大鼠氧化应激状态的影响 [J]. *四川中医*, 2018, 36(6): 63 – 66.
- [52] 王素霞, 张丽霞. 琥珀散对子宫内膜异位症大鼠 NO 及 NOS 作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(7): 1430 – 1432.
- [53] KIM Y S, LIM E M, CHO H J. Effects of astragalus membranaceus on surgically induced endometriosis in rats [J]. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*, 2007, 20(2): 43 – 59.
- [54] MELEKOGLU R, CIFTCI O, ERASLAN S, et al. The beneficial effects of nerolidol and hesperidin on surgically induced endometriosis in a rat model [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(11): 975 – 980.
- [55] 沈萌, 王璐, 杨文静, 等. 宫瘤消胶囊联合达那唑胶囊治疗子宫内膜异位症患者炎症因子影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020,

- 28(5):710–713.
- [56] BALAN A, MOGA M A, DIMA L, et al. An overview on the conservative management of endometriosis from a naturopathic perspective: phytochemicals and medicinal plants [J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(3):587.
- [57] YULIANI S, MUSTOFA, PARTADIREDA G. The neuroprotective effects of an ethanolic turmeric (*Curcuma longa* L.) extract against trimethyltin-induced oxidative stress in rats [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(11):797–804.
- [58] SWARNAKAR S, PAUL S. Curcumin arrests endometriosis by downregulation of matrix metalloproteinase-9 activity [J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2009, 46(1):59–65.
- [59] ZHANG Y, CAO H, HU Y Y, et al. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(1):87–94.
- [60] VALLÉE A, LECARPENTIER Y. Curcumin and endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2440.
- [61] FATTORI V, PINHO-RIBEIRO F A, BORGHI S M, et al. Curcumin inhibits superoxide anion-induced pain-like behavior and leukocyte recruitment by increasing Nrf2 expression and reducing NF- κ B activation [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(12):993–1003.
- [62] 杨蓉, 庄小禹, 李修龙, 等. UPLC-MS/MS法同时测定芍药甘草汤中8种成分[J]. *中成药*, 2021, 43(11):2965–2969.
- [63] KAPOOR R, SIROHI V K, GUPTA K, et al. Naringenin ameliorates progression of endometriosis by modulating Nrf2/Keap1/HO1 axis and inducing apoptosis in rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 70:215–226.
- [64] 张小莎, 张伟. 活血化痰中药联合腹腔镜手术对子宫内膜异位症不孕患者MCP-1、RANTES、氧化应激及性激素水平的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(21):2956–2959.
- [65] 施锦梅, 朱茵. 补肾活血化痰中药联合腹腔镜手术对子宫内膜异位症不孕患者性激素、氧化应激及生育情况的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(24):5740–5742.
- [66] JAMALI N, ZAL F, MOSTAFAVI-POUR Z, et al. Ameliorative effects of quercetin and metformin and their combination against experimental endometriosis in rats [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(3):683–692.
- [67] SHAHZAD H, GIRIBABU N, SEKARAN M, et al. Quercetin induces dose-dependent differential morphological and proliferative changes in rat uteri in the presence and in the absence of estrogen [J]. *J Med Food*, 2015, 18(12):1307–1316.
- [68] 胡兴焕, 邹伟. 腹腔镜手术联合温肾活血中药治疗子宫内膜异位症疗效及对血清Th1/Th2、氧化应激水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(29):3208–3211.
- [69] 郭媛波. 消癥饮对子宫内膜异位症患者血清一氧化氮水平的影响[D]. 南京:南京中医药大学, 2007:11–16.
- [70] 程艳芝. 少腹逐瘀汤联合桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症痛经及其对炎症-氧化应激状态的影响[J]. *按摩与康复医学*, 2020, 11(18):42–45.
- [71] 杨冬兰. 曼月乐联合电刺激治疗子宫内膜异位症引起盆腔疼痛的效果分析[J]. *海峡药学*, 2020, 32(9):174–176.
- [72] STOCHINO L E, PONTIS A, COFELICE V, et al. Effect of ultramicrosized-palmitoylethanolamide and co-microsized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: An open-label pilot study [J]. *Int J Womens Health*, 2019, 11:443–449.
- [73] 李安吉, 张洁, 刘璐茜, 等. 子宫内膜异位症患者卵泡液阻碍小鼠卵母细胞体外成熟及内异方药物血清的干预作用[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(6):694–698.
- [74] 时光. 活血消异方调控子宫内膜异位症大鼠颗粒细胞凋亡与自噬的机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2020:45–115.
- [75] 连方, 董瑶, 刘丹琪. 基于Nrf2-ARE通路探讨祛瘀解毒法对子宫内膜异位症患者卵细胞质量的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8):5005–5009.
- [76] 杨学芳, 周菊英. 活血化痰汤联合腹腔镜治疗轻型子宫内膜异位症不孕患者的疗效及对趋化因子和氧化应激因子的影响[J]. *湖北中医杂志*, 2016, 38(7):4–6.
- [77] 邢义昌, 吕晓, 杨永秀. 卵巢子宫内膜异位症恶变机制研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(21):4210–4215.
- [78] MARI-ALEXANDRE J, CARCELEN A P, AGABABYAN C, et al. Interplay between microRNAs and oxidative stress in ovarian conditions with a focus on ovarian cancer and endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21):5322.
- [79] WINARTO H, TAN M I, SADIKIN M, et al. ARID1A expression is down-regulated by oxidative stress in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer [J]. *Transl Oncogenomics*, 2017, 9:706019738.
- [80] AMANO T, MURAKAMI A, MURAKAMI T, et al. Antioxidants and therapeutic targets in ovarian clear cell carcinoma [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(2):187.

(收稿日期:2022-07-08)

Treating EMT with TCM Therapies Based on Oxidative Stress

WANG Qiao, ZHANG Zhenzhen, WAN Guiping✉

(Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] Endometriosis (EMT) is a common clinical disease, and its pathogenesis is still unclear. Oxidative stress is one of the possible pathogenesis of EMT. Chinese medicinal with antioxidant effect can play the role through multiple-targets and multiple-ways, which are safe and effective with less side effects, so they are good substitutes and supplements for targeted drugs of western medicine. This study found that TCM

antioxidant therapy could effectively reduce the lesion volume, inhibit the adhesion, invasion and angiogenesis of ectopic endometrium, and curb the disease progress of EMT by regulating hormone levels and improving immunity, after sorting out the clinical and basic experimental studies on the treatment of EMT with TCM antioxidant therapy. It was found that TCM antioxidant therapy can obviously improve the clinical accompanying symptoms including pelvic pain and infertility related to EMT, and effectively delay the deterioration of EMT. Therefore, TCM antioxidant therapy is a potential therapy that can not only inhibit the progress of EMT, but also alleviate the associated symptoms of EMT, so as to provide new ideas for clinical treatment of the disease.

【Key words】 Endometriosis; Oxidative stress; TCM; Antioxygen