

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250884

· 论 著 ·

基于炎症-上皮间质转化相关血清标志物探讨桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症的临床疗效研究

张翼^{1△}, 吴璐璐^{2△}, 唐俐¹, 朱双全¹, 吴莉¹, 熊彩彤¹, 吕秀玮^{3*}

1. 湖南中医药大学第二附属医院, 长沙 410005
2. 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院, 武汉 430014
3. 中国人民解放军火箭军特色医学中心, 北京 100088

【摘要】目的 观察桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症的临床效果及机制。**方法** 选择2024年1月至2025年5月于湖南中医药大学第二附属医院门诊就诊的血瘀型子宫内膜异位症患者60例, 随机分为对照组与治疗组, 每组30例; 对照组给予地诺孕素口服治疗, 治疗组在地诺孕素基础上同时给予桂枝茯苓丸汤剂口服治疗。比较两组患者治疗前、治疗后次月、治疗后3个月的总主观症状积分、中医证候积分、子宫内膜异位症患者生活质量量表(EHP-5)评分以及TGF- β 1、IL-10、神经钙黏素、血管内皮生长因子(VEGF)和糖类抗原125(CA125)的水平。**结果** 治疗后次月, 治疗组患者总主观症状积分、中医证候积分、EHP-5评分及TGF- β 1、IL-10、神经钙黏素、VEGF、CA125水平均低于治疗前及对照组(均 $P<0.05$), 且治疗后3个月上述指标均低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 桂枝茯苓丸联合地诺孕素可能通过炎症-上皮间质转化机制改善子宫内膜异位症患者的疼痛及血瘀症状, 提高患者生活质量。

【关键词】 桂枝茯苓丸; 子宫内膜异位症; 地诺孕素; 上皮间质转化; 炎症

【引用本文】 张翼, 吴璐璐, 唐俐, 等. 基于炎症-上皮间质转化相关血清标志物探讨桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症的临床疗效研究[J]. 海军军医大学学报, 2026, 47(4): 538-545. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250884.

Clinical efficacy of *Guizhi Fuling* pill combined with dienogest in treating endometriosis: focusing on mechanism of inflammation-epithelial-mesenchymal transition-related serum markers

ZHANG Yi^{1△}, WU Lulu^{2△}, TANG Li¹, ZHU Shuangquan¹, WU Li¹, XIONG Caitong¹, LÜ Xiuwei^{3*}

1. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan, China
2. The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei, China
3. PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China

【Abstract】Objective To observe the efficacy and mechanism of *Guizhi Fuling* pill combined with dienogest in the treatment of endometriosis. **Methods** Sixty patients with blood stasis endometriosis, who visited the outpatient department of The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from Jan. 2024 to May 2025, were randomly assigned to control group or treatment group, with 30 patients in each group. The control group received oral administration of dienogest, while the treatment group received *Guizhi Fuling* pill decoction in addition to dienogest. The total symptom score, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, endometriosis health profile-5 (EHP-5) score and levels of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), interleukin 10 (IL-10), N-cadherin, vascular endothelial growth factor (VEGF), and carbohydrate antigen 125 (CA125) were compared between the 2 groups before treatment, 1 month after treatment, and 3 months after treatment. **Results** At 1 month after treatment, the total symptom score, TCM syndrome score, EHP-5 score and levels of TGF- β 1, IL-10, N-cadherin, VEGF, and CA125 in the treatment group were significantly lower than those before treatment and in the control group (all $P<0.05$). Moreover, all the above indexes in the treatment group remained significantly lower than those in the control group 3 months after treatment (all $P<0.05$). **Conclusion** *Guizhi Fuling* pill combined with dienogest may alleviate pain and blood stasis symptoms in endometriosis patients and improve the quality of life by targeting the inflammation-epithelial-mesenchymal transition mechanism.

[收稿日期] 2025-12-22 [接受日期] 2026-01-14

[基金项目] 湖南省中医药科研计划项目-重点项目(A2024039). Supported by Key Program of Scientific Research Project of Hunan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (A2024039).

[作者简介] 张翼, 硕士, 副主任医师, 硕士生导师. E-mail: zhangyi0731@foxmail.com; 吴璐璐, 硕士, 主治医师. E-mail: wululu@zxhospital.com
[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). E-mail: lxwhelen@126.com

[Key words] *Guizhi Fuling* pill; endometriosis; dienogest; epithelial-mesenchymal transition; inflammation

[Citation] ZHANG Y, WU L, TANG L, et al. Clinical efficacy of *Guizhi Fuling* pill combined with dienogest in treating endometriosis: focusing on mechanism of inflammation-epithelial-mesenchymal transition-related serum markers[J]. Acad J Naval Med Univ, 2026, 47(4): 538-545. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250884.

子宫内膜异位症 (endometriosis, Ems) 是指具有生长功能的子宫内膜组织 (间质或腺体) 出现在子宫内膜及子宫体肌层以外部位所引起的疾病, 属炎症雌激素依赖性疾病, 在育龄期女性中其发病率约为 10%^[1]。Ems 常有痛经、月经异常、慢性盆腔疼痛及不孕等症状, 严重影响患者的生活质量^[2]。该病尚缺乏根治性方案, 当前临床常规治疗策略主要为镇痛管理、激素调节治疗及可见病灶切除等, 然而这些措施疗效欠佳且复发率较高^[3]。

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是一种复杂的生物学过程, 涉及细胞从上皮表型向间质表型的转变^[4]。这一过程在多种生理和病理条件下均有发生, 包括组织再生、纤维化和癌症转移等^[5]。Ems 的特征是慢性炎症状态, 这种低级别但持续存在的炎症促进了子宫内膜基质细胞向纤维化表型转化^[6], 促使内膜细胞获得迁移和侵袭能力; 同时, EMT 过程又加剧了炎症反应, 形成恶性循环, 进一步促进了 Ems 的发生、发展。

中医古籍中并无“子宫内膜异位症”病名的记载, 根据 Ems 的临床表现, 归属于“癥瘕”“痛经”“不孕”等范畴, 现代医家认为 Ems 的病因与“瘀血”密不可分^[7]。桂枝茯苓丸作为治疗癥瘕的经方要方, 可显著改善 Ems 患者的痛经症状^[8]。动物及细胞实验亦表明其具有抑制炎症、调节免疫、影响血管生成等多靶点干预 Ems 病理进程的潜力^[9-11]。然而, 桂枝茯苓丸是否能在临床层面通过作用于炎症、EMT 发挥治疗效应, 尚缺乏直接证据。本研究旨在探讨桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗方案对 Ems 炎症-EMT 的干预效应。

1 资料和方法

1.1 病例资料 筛选 2024 年 1 月至 2025 年 5 月于湖南中医药大学第二附属医院门诊就诊的血瘀型 Ems 患者。所有病历资料由经专业培训的中医妇科医师在门诊收集。样本量计算根据预试验中视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分结果, 设定 $\alpha=0.05$ (双侧)、 $\beta=0.20$, 算得治疗组与对

照组至少需要纳入 23 例, 另考虑 20% 的受试者脱落率, 则每组至少需纳入 29 例。最终纳入 60 例接受口服药物治疗的 Ems 患者, 采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。分配方案密封于顺序编号、不透光的信封中, 患者入组时按顺序拆封并执行分组。

纳入标准: (1) 符合 Ems 的西医诊断标准及中医辨证分型诊断标准者; (2) 受试者自愿参加试验, 同意并签署知情同意书; (3) 未参加其他临床研究并保证在本项研究期间不参加其他项临床研究。排除标准: (1) 药物不能耐受或对相关药物过敏者; (2) 治疗前 1 个月内使用过同类药物治疗者; (3) 合并盆腔炎性疾病、子宫肌瘤、子宫腺肌病、子宫恶性肿瘤或其他恶性肿瘤的患者; (4) 不能按时复查者; (5) 治疗期间使用其他 Ems 相关治疗方案者。剔除及脱落标准: (1) 凡不符合纳入标准而被误入的病例; (2) 未按规定方案治疗或因资料不全等而影响疗效评价和安全性评价者; (3) 依从性差、疗程中自行退出者; (4) 合并使用本方案禁止使用的治疗方法或自行中途更换治疗方法者; (5) 发生严重不良事件或并发症, 不宜继续接受治疗而被中止试验者。本研究由 2 名副主任及以上职称医师独立评估患者是否符合纳入条件。对符合条件者详细解释研究内容, 签署知情同意书后进入筛选流程。最终纳入的病例均经过双重核查确认, 无符合排除标准者。纳入的 60 例患者均完成全部治疗及随访, 无剔除或脱落病例。

本研究经湖南中医药大学第二附属医院伦理委员会审核批准 (2024-KY-04)。

1.2 Ems 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照教材《妇产科学》^[12] 及《子宫内膜异位症的临床诊断和早期医疗管理: 亚洲专家组的共识》^[13] 中的 Ems 诊断标准。(1) 症状: 疼痛 (痛经、慢性盆腔痛、性交痛等); 不孕和月经紊乱; 周期性出现进行性加剧的直肠刺激等症状。(2) 妇科及辅助检查: 盆腔检查触及子宫内膜异位病灶; 影像学检查提示 Ems 病

灶;血清糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 升高。(3)腹腔镜检查:腹腔镜下病灶形态或经病理学检查确诊 Ems。满足(1)中 1 项和(2)中 2 项,或满足(3),即可诊断 Ems。

1.2.2 中医辨证分型诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[14]中血瘀证的诊断标准。

(1)主症:经行腹痛,拒按;月经颜色紫暗有血块,或者月经淋漓不净,或者月经推后;盆腔有包块或结节;舌紫暗,有瘀点、瘀斑,脉涩。(2)次症:脉络瘀血(诸如口唇、齿龈、爪甲紫暗),皮下瘀斑;手术史或人工流产史。满足主症中 2 项,或主症 1 项、次症 2 项,即可诊断 Ems。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 采用地诺孕素(德国拜尔医药保健有限公司,规格 2 mg/片,批号 WE1159P)治疗,每天 1 次,每次 2 mg,连服 28 d 为 1 个疗程,连续用药 3 个疗程。

1.3.2 治疗组 在地诺孕素治疗的基础上,予桂枝茯苓丸汤剂口服。根据本课题组既往实验结果^[15],选取桂枝、茯苓、桃仁、赤芍、牡丹皮各 10 g,上述中药均由湖南中医药大学第二附属医院中草药房提供,其中桂枝、茯苓、赤芍饮片均来自湖南宜仁堂中药饮片有限责任公司,批号分别为 20231224、20240506、20240101;桃仁饮片来自湖南三湘中药饮片有限公司,批号为 2024033002;牡丹皮饮片来自长沙新林制药有限公司,批号为 240301。所有患者均由本课题组副主任及以上职称医师根据症状加减药物(加减药物不超过 2 味):小腹冷痛较甚者,加艾叶 10 g、吴茱萸 6 g;经行便溏者,加党参 15 g、白术 10 g;前后阴坠胀不适者,加柴胡 6 g、香附 6 g。每日 1 剂,水煎 400 mL,分 2 次口服,连服 28 d 为 1 个疗程,连续用药 3 个疗程。

1.4 观察指标 患者均于治疗前及治疗疗程结束后次月、结束后 3 个月的月经干净 3~5 d 时进行相关检验及评分。由于治疗组与对照组的干预措施在剂型上存在显著差异,患者在干预措施上未设盲;但疗效评估者和数据分析人员对分组设置保持盲态。

1.4.1 主要疗效指标 采用 4 级评分法^[16]计算患者治疗前后总主观症状积分:根据疼痛症状(性交痛、痛经、盆腔痛)和体征(盆腔包块、盆腔触痛)严重程度,每项评定为 0~3 分,依次代表

无痛及轻、中、重度疼痛。疼痛症状积分总分为 0~9 分,体征积分总分为 0~6 分,总主观症状积分总分为 0~15 分。

1.4.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指南原则(试行)》^[14]中“中药新药治血瘀证的临床研究指导原则”拟定。主证:(1)经行腹痛,拒按;(2)月经颜色紫暗有血块、月经淋漓不净或月经推后;(3)盆腔有包块或结节。各项按照无、轻度、中度、重度分别记 0、2、4、6 分,共 18 分。次症:(1)脉络瘀血,皮下瘀斑;(2)手术史或人工流产史。各项按无、轻度、中度、重度分别记 0、1、2、3 分,共 6 分。舌脉象不计分,中医证候积分总分为 0~24 分。

1.4.3 Ems 患者生活质量量表(endometriosis health profile-5, EHP-5)评分 采用 EHP-5 对 Ems 患者的生活质量进行评估^[17],量表包含疼痛、控制和无力感、情绪、社会支持、自我形象 5 个核心条目(用 1~5 分依次描述“从未”“极少”“有时”“经常”“总是”5 个不同的程度),以及工作、孩子、性生活、对医疗人员的感受、治疗、生育 6 个模块问卷条目(用 0~5 分依次描述“无关”“从未”“极少”“有时”“经常”“总是”6 个不同的程度),总分为 5~55 分。

1.4.4 检验评价指标 使用 ELISA 法检测患者血清中 TGF- β 1、IL-10、神经钙黏素、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、CA125 的水平。

1.5 临床疗效评定 参考《中药新药临床研究指南原则(试用)》^[14]及 RECIST 标准^[18]进行临床疗效综合评价。(1)显效:血瘀证的临床症状、体征明显改善,总主观症状积分减少 $\geq 70\%$,且彩色多普勒超声检查提示盆腔包块直径缩小 $\geq 30\%$;(2)有效:血瘀证的临床症状、体征均有好转,总主观症状积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$,且盆腔包块直径缩小 $< 30\%$;(3)无效:血瘀证的临床症状、体征均无明显改善甚或加重,总主观症状积分减少 $< 30\%$,且盆腔包块未见缩小。按照以下公式计算有效率:治疗有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 安全性评估 观察两组患者治疗过程中不良反应的发生情况,并在治疗前后行血、尿、大便常规及肝肾功能检查。

1.7 统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计量资料均呈正态分布且方差齐,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;对于有序分类变量,组间比较采用趋势 χ^2 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组患者在年龄、初潮年龄、病程、孕次、产次、宫腔操作史等基线特征方面,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

表1 两组子宫内膜异位症患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline data of endometriosis patients between 2 groups

Variable	Control group	Treatment group	Statistic	P value
Age/year, $\bar{x}\pm s$	35.70 \pm 4.64	36.53 \pm 7.11	$t=0.538$	0.593
Menarche age/year, $\bar{x}\pm s$	12.47 \pm 1.25	12.07 \pm 1.20	$t=1.262$	0.212
Disease duration/year, $\bar{x}\pm s$	7.77 \pm 2.67	7.27 \pm 3.29	$t=0.646$	0.521
Gravidity/times, $\bar{x}\pm s$	1.53 \pm 1.01	1.37 \pm 1.13	$t=0.603$	0.549
Parity/times, $\bar{x}\pm s$	0.70 \pm 0.60	0.53 \pm 0.57	$t=1.106$	0.273
Intrauterine manipulation history, n (%)	14 (46.67)	16 (53.33)	$\chi^2=0.267$	0.606

$N=30$

Control group: Patients received dienogest therapy; Treatment group: Patients received combined therapy of dienogest and Guizhi Fuling pill.

2.2 两组患者治疗前后整体疗效比较 经治疗后,治疗组显效5例(16.67%)、有效24例(80.00%),对照组显效3例(10.00%)、有效19例(63.33%),治疗组的治疗有效率高于对照组(96.67% vs 73.33%, $\chi^2_{趋势}=4.769$, $P=0.029$),说明治疗组的总体临床疗效更佳。

两组患者总主观症状积分较治疗前降低(均 $P<0.05$),且治疗组降幅大于对照组。随访结果显示,对照组在治疗结束后3个月出现总主观症状积分反弹,与治疗后次月比较差异有统计学意义($P<0.05$);而治疗组的总主观症状积分在随访期间保持稳定,未呈现显著回升表现($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组患者主要疗效指标比较 治疗后次月,

表2 两组子宫内膜异位症患者疗效指标比较

Tab 2 Comparison of efficacy indexes of endometriosis patients between 2 groups

Index	Before treatment		1 month after treatment		3 month after treatment	
	Control group	Treatment group	Control group	Treatment group	Control group	Treatment group
Total symptom score	10.60 \pm 2.31	9.90 \pm 2.04	6.36 \pm 1.96*	4.33 \pm 1.24* Δ	8.63 \pm 1.79* Δ	4.80 \pm 1.22* Δ
TCM syndrome score	17.47 \pm 3.13	17.73 \pm 3.98	7.77 \pm 1.52*	6.10 \pm 1.47* Δ	10.23 \pm 2.25* Δ	6.23 \pm 1.43* Δ
EHP-5 score	41.67 \pm 4.55	42.80 \pm 2.93	19.53 \pm 2.84*	12.57 \pm 3.41* Δ	24.40 \pm 4.42* Δ	11.77 \pm 2.70* Δ
TGF- β 1/(pg \cdot mL $^{-1}$)	412.81 \pm 94.52	417.12 \pm 114.42	213.32 \pm 42.30*	188.02 \pm 52.78* Δ	315.82 \pm 63.59* Δ	187.91 \pm 36.45* Δ
IL-10/(pg \cdot mL $^{-1}$)	97.84 \pm 35.41	108.60 \pm 35.18	66.69 \pm 16.49*	52.21 \pm 21.79* Δ	80.27 \pm 18.28* Δ	52.95 \pm 17.12* Δ
N-cadherin/(ng \cdot mL $^{-1}$)	1.77 \pm 0.52	1.98 \pm 0.48	1.22 \pm 0.42*	0.81 \pm 0.18* Δ	1.36 \pm 0.40* Δ	0.73 \pm 0.20* Δ
VEGF/(pg \cdot mL $^{-1}$)	356.94 \pm 62.84	357.21 \pm 58.77	291.05 \pm 44.58*	264.40 \pm 40.45* Δ	329.20 \pm 41.10* Δ	275.60 \pm 46.90* Δ
CA125/(U \cdot mL $^{-1}$)	40.39 \pm 12.36	40.65 \pm 14.88	34.06 \pm 9.59*	28.72 \pm 7.55* Δ	37.09 \pm 10.01* Δ	26.19 \pm 9.15* Δ

$n=30, \bar{x}\pm s$

Control group: Patients received dienogest therapy; Treatment group: Patients received combined therapy of dienogest and Guizhi Fuling pill. * $P<0.05$ vs the same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group at the same time point; $\Delta P<0.05$ vs the same group 1 month after treatment. TCM: Traditional Chinese medicine; EHP-5: Endometriosis health profile-5; TGF- β 1: Transforming growth factor β 1; IL-10: Interleukin 10; VEGF: Vascular endothelial growth factor; CA125: Carbohydrate antigen 125.

2.4 两组患者次要疗效指标比较 治疗后次月,两组患者的中医证候积分、EHP-5评分及TGF- β 1、IL-10、神经钙黏素、VEGF、CA125水平均较治疗前下降(均 $P<0.05$),且治疗组上述指标的改善幅度优于对照组。随访结果显示,治疗后3个月对

对照组各项指标均出现反弹,与治疗后次月比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);而治疗组各指标仍保持在较低水平,与对照组相比差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2。

2.5 不良反应发生情况 治疗期间,对照组患者中

3例出现头痛、3例不规则出血,治疗组2例出现头痛、3例不规则出血,两组间不良反应发生率差异无统计学意义[20.00%(6/30) vs 16.67%(5/30), $P>0.05$]。两组患者均未出现实验室检查(血常规、肝肾功能及二便常规)异常。

3 讨论

本研究评估了桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗 Ems 的临床效果,并基于炎症-EMT 机制假说探讨了其潜在的血清学生物学基础。结果显示,与单用地诺孕素治疗相比,联合治疗方案能更显著改善 Ems 患者的疼痛症状、中医血瘀证候及生活质量,并同步降低血清中促纤维化/促炎因子(TGF- β 1、IL-10)、EMT 标志物(神经钙黏素)、血管生成因子(VEGF)及疾病活动标志物(CA125)水平。值得注意的是,联合治疗表现出明显的持续效应,在停药3个月后,其在缓解症状、改善生活质量及抑制血清学指标反弹方面均优于对照组。这些结果提示,桂枝茯苓丸与地诺孕素具有协同作用,机制可能在于其对 Ems 的核心病理环节——炎症-EMT 恶性循环的多靶点干预。

地诺孕素作为 Ems 激素治疗的一线用药,其作用机制主要是诱导异位内膜组织发生假蜕膜化并最终萎缩^[19-20]。然而,由于 Ems 病灶常存在孕激素抵抗现象,且伴有显著的纤维化微环境,单纯使用地诺孕素的疗效往往有限^[21-22]。这种纤维化病理状态与持续的炎症反应及 EMT 过程密切相关,因此,针对炎症-EMT 轴的 Ems 治疗方案可能是克服耐药、增强疗效的重要策略。

EMT 是驱动异位内膜细胞侵袭与定植的重要环节。在经血逆流后,细胞失去上皮钙黏素介导的上皮极性(如细胞间黏附能力),同时获得神经钙黏素介导的间质表型^[23],从而增强迁移能力并异常黏附于腹膜或卵巢表面^[24]。值得注意的是,神经钙黏素与腹膜间皮细胞的上皮钙黏素形成异源黏附复合物,进一步促进病灶定植^[25]。此外,Ems 微环境中的间皮细胞可通过旁信号加重基质细胞的孕激素抵抗,形成促纤维化的恶性循环,这可能是激素治疗耐药的重要机制。因此,逆转 EMT、改善微环境为增强孕激素疗效提供了新思路。本研究观察到联合治疗组血清神经钙黏素水平降低,恰好从临床层面说明桂枝茯苓丸可能具有抑制 EMT 进

程的潜力,这为解释其与地诺孕素的协同增效作用提供了关键机制研究线索。

在 EMT 进程中,慢性炎症是至关重要的“催化剂”和“维持者”。本研究关注的多种炎症因子构成了一个复杂的调控网络,例如,炎症因子 IL-6 通过其可溶性受体激活 STAT3 信号通路,促进 Ems 基质细胞增殖和胶原蛋白合成,从而形成纤维化表型^[6]; IL-33/IL-1 受体样 1 轴通过磷酸化 β - 联蛋白促进 EMT,加剧 Ems 相关纤维化^[26]。而趋化因子 12/趋化因子受体 4 信号通路在慢性炎症状态下也被证实可协同调控 EMT,进一步推动 Ems 的病理进展^[27]。值得注意的是,本研究检测的炎症指标 TGF- β 1 与 IL-10,正是连接炎症与 EMT 的 2 个关键枢纽因子。它们的水平在联合治疗后同步下降,说明联合疗法可能通过打破“炎症-EMT”交互作用发挥治疗效果。

IL-10 在 Ems 中的功能具有复杂性。虽然传统认为 IL-10 具有抗炎及免疫抑制作用,但临床数据显示 Ems 患者血清中 IL-10 水平显著升高,而抑制其活性可减小动物模型的 Ems 病灶大小^[28]。这种矛盾可能源于 IL-10 的通路特异性,研究表明,IL-10 通过持续激活 STAT3 信号通路与 IL-6 形成协同效应,促进纤维化进展^[29];此外,浆细胞样树突状细胞分泌的 IL-10 能够通过 VEGF 依赖性机制增强内皮细胞迁移及血管管腔形成能力^[30],为异位病灶提供营养支持^[31]。

TGF- β 1 作为 EMT 的核心调控因子,在 Ems 患者外周血及病灶微环境中表达显著升高^[32],其病理机制包括诱导辅助性 T 细胞分化并促使 IL-10 表达,继而通过促炎反应推动子宫内膜异位病灶的生长^[33];上调巨噬细胞来源血红素氧合酶 1 的活性,增强异位内膜细胞的抗氧化损伤能力,利于异位内膜细胞存活^[34];激活 Smad 信号通路,驱动 EMT 及成纤维细胞转化,增强上皮细胞的迁移和侵袭能力,形成促纤维化微环境^[35]。这种多靶点效应使 TGF- β 1 成为连接炎症、EMT 与纤维化的关键因子。本研究结果显示,联合疗法能同时降低 TGF- β 1 与 IL-10 的水平。这表明桂枝茯苓丸可能通过抑制这 2 个上游核心因子,进而协同地诺孕素多靶点地瓦解促炎、促 EMT 的微环境。该结果为联合疗法的卓越临床疗效提供了重要的分子生物学依据。炎症-EMT 驱动的纤维化进程与病灶的血

管生成密不可分,两者形成恶性循环。活化的血小板通过释放 TGF- β 1 诱导病灶内皮间质转化,导致 CD31 丢失及间质标志物异常上调,进而增强内膜细胞迁移和胶原合成,这一过程可被 TGF- β 1 中和抗体逆转^[36]。此外,Ems 病灶的缺氧环境通过激活缺氧诱导因子 1 α 显著上调 VEGF 表达,而 VEGF 不仅通过激活 Wnt/ β - 联蛋白^[26]和 TGF- β /Smad^[37] 通路协同促进 EMT,重塑细胞外基质^[36],还可刺激 IL-6/STAT3 信号级联放大炎症反应,加剧组织纤维化^[6],形成“缺氧-血管新生-炎症”恶性循环。研究表明,Ems 患者血清 VEGF 水平显著高于健康人群^[38],说明 VEGF 在 Ems 病理进程中可能具有关键作用。本研究结果显示,联合治疗能更有效地降低血清 VEGF 水平,表明桂枝茯苓丸可能通过抑制 VEGF 表达破坏维持异位病灶存活的“血液供应”和“信号转导”双重基础,从而增强地诺孕素的疗效。

联合疗法在抑制炎症、逆转 EMT 及减少血管生成等分子层面的共同作用,最终转化为明确的临床获益,具体表现为患者血清 CA125 水平下降。血清 CA125 作为临床常用的 Ems 标志物,其浓度与异位内膜上皮细胞增殖活性呈正相关^[39],且 CA125 诊断 Ems 可获得 73% 的灵敏度和 98% 的特异度^[40]。本研究将其作为疗效评价指标,检测结果显示桂枝茯苓丸联合地诺孕素可有效降低 CA125 水平,提示该联合方案能有效抑制异位内膜增生。这一作用可能与中药组分调节炎症-EMT 网络、改善微环境促增殖信号有关。

本研究虽未直接检测病灶组织中各指标的变化,但多项研究表明,Ems 患者血清中 TGF- β 1、神经钙黏素等因子的水平与它们在异位病灶中的表达水平呈正相关^[32,41]。因此,本研究中观察到血清指标水平降低的结果为桂枝茯苓丸联合地诺孕酮抑制 EMT 提供了有力的间接证据,提示该联合方案可能通过调控炎症-EMT 轴减弱内膜细胞侵袭与黏附能力,但具体机制有待组织学实验进一步验证。

桂枝茯苓丸出自张仲景《金匮要略》:“妇人宿有癥病……当下其癥,桂枝茯苓丸主之”。桂枝茯苓丸作为治疗癥瘕的经方,广泛应用于临床,方中桂枝温通经脉、散瘀消结,茯苓淡渗利湿而利血脉,两者共为君药;辅以桃仁、丹皮、赤芍活血化瘀兼养血和血,全方寓补于攻,共奏化瘀生新,

缓消癥结之效。现代药理学研究为其传统功效提供了科学依据,证实该方不仅可减少白细胞黏附及血管内皮炎症损伤^[42],改善病灶微循环^[43],更能直接干预 EMT 进程。例如,有研究证实其可通过 NF- κ B/Snail 信号通路逆转 EMT 进程^[44],并能下调 α 平滑肌肌动蛋白、IV 型胶原蛋白及 TGF- β 1 等 EMT 标志物表达^[45]。综上所述,本研究结果表明,桂枝茯苓丸联合地诺孕素不仅能有效改善 Ems 患者的临床症状和生活质量,更能从多靶点调控疾病的病理机制。两者协同增效的作用机制可能在于桂枝茯苓丸通过抑制 TGF- β 1、IL-10 等关键促炎/促纤维化因子,逆转神经钙黏素介导的 EMT 进程,并削弱 VEGF 驱动的血管生成,从而改善病灶的纤维化微环境,部分缓解了孕激素抵抗,为地诺孕素充分发挥其假蜕膜化效应创造了有利条件。本研究结果为中西医结合治疗 Ems 提供了坚实的临床应用与机制研究依据。

本研究存在以下局限性:(1)样本量较小且来自单一中心,限制了结论的外推性;(2)由于治疗组与对照组干预措施的剂型差异,未能实现患者完全盲态,这可能引入选择偏倚,未来研究或可采用剂型、口感及颜色均匹配的安慰剂汤剂作为对照;(3)机制分析依赖于血清标志物,缺乏对患者病灶组织中 EMT 相关蛋白的直接分子证据。未来需通过开展多中心大样本的随机对照试验,获取治疗前后的内膜组织活检样本,并利用免疫组织化学、蛋白质印迹法等技术进一步验证桂枝茯苓丸对病灶局部 EMT 进程的直接调控作用。

[参考文献]

- [1] FENG J, ZHANG S, CHEN J, et al. Long-term trends in the incidence of endometriosis in China from 1990 to 2019: a joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(11): 1041-1045. DOI: 10.1080/09513590.2021.1975675.
- [2] O'HARA R, ROWE H, FISHER J. Self-management factors associated with quality of life among women with endometriosis: a cross-sectional Australian survey[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(3): 647-655. DOI: 10.1093/humrep/deaa330.
- [3] FRANÇA P R C, LONTRA A C P, FERNANDES P D. Endometriosis: a disease with few direct treatment options[J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4034. DOI: 10.3390/molecules27134034.
- [4] CAO Y. Lack of basic rationale in epithelial-

- mesenchymal transition and its related concepts[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 104. DOI: 10.1186/s13578-024-01282-w.
- [5] DONG A, BLANPAIN C. Identification, functional insights and therapeutic targeting of EMT tumour states[J]. *Nat Rev Cancer*, 2026, 26(1): 8-26. DOI: 10.1038/s41568-025-00873-0.
- [6] MATSUZAKI S, POULY J L, CANIS M. Persistent activation of signal transducer and activator of transcription 3 via interleukin-6 trans-signaling is involved in fibrosis of endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(7): 1489-1504. DOI: 10.1093/humrep/deac098.
- [7] 王新, 吴建林, 石雅馨, 等. 从“瘀、毒、痰湿”谈子宫内膜异位症之病机与治疗[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(7): 1160-1163, 1167. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2022.07.014.
- [8] 姜珊珊. 桂枝茯苓丸加减治疗气滞血瘀型子宫内膜异位症所致痛经的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [9] 刘明星, 许越, 蒋亚玲, 等. 桂枝茯苓胶囊抑制子宫内膜异位症大鼠子宫内膜血管新生[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8): 1927-1929. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.08.056.
- [10] 刘泽滨, 林立鹏, 晁艳, 等. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症大鼠血清免疫球蛋白和炎症因子水平的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(16): 1955-1957. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.006.
- [11] 张真真, 桂涛, 汤伟伟, 等. 桂枝茯苓丸抑制子宫内膜异位症模型大鼠异位病灶侵袭转移的机制[J]. *中医学报*, 2020, 35(11): 2397-2401. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.11.533.
- [12] 孔北华, 马丁, 段涛. 妇产科学[M]. 10版. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 269-274.
- [13] KIM M R, CHAPRON C, RÖMER T, et al. Clinical diagnosis and early medical management for endometriosis: consensus from Asian expert group[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(12): 2515. DOI: 10.3390/healthcare10122515.
- [14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-385.
- [15] 唐俐, 张翼, 吴璐璐, 等. HIF-1 α /HO-1 信号通路介导的桂枝茯苓丸抑制子宫内膜异位症铁死亡的分子机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(16): 1-11. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250802.
- [16] 毛海燕, 陈元欢, 武权生, 等. 加味少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症寒凝血瘀证盆腔疼痛神经血管生成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(12): 141-147. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221295.
- [17] 杨芝祐, 李毓, 汪超, 等. 子宫内膜异位症患者生存质量量表(EHP-5)中文版的信度及效度分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38(11): 1360-1365. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.11.016.
- [18] KO C C, YEH L R, KUO Y T, et al. Imaging biomarkers for evaluating tumor response: RECIST and beyond[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 52. DOI: 10.1186/s40364-021-00306-8.
- [19] 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. DOI: 10.1007/s11154-021-09666-w.
- [20] LIN S C, LI W N, LIN S C, et al. Targeting YAP1 ameliorates progesterone resistance in endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(6): 1124-1134. DOI: 10.1093/humrep/dead071.
- [21] DONNEZ J, DOLMANS M M. Endometriosis and medical therapy: from progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: a review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5): 1085. DOI: 10.3390/jcm10051085.
- [22] HOU S, ZHANG J, ZHANG Z, et al. Single-cell transcriptomic atlas of different endometriosis indicating that an interaction between endometriosis-associated mesothelial cells (EAMCs) and ectopic stromal cells may influence progesterone resistance[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(2): e70216. DOI: 10.1002/ctm2.70216.
- [23] GAO K, SI M, QIN X, et al. Transcription factor XBP1s promotes endometritis-induced epithelial-mesenchymal transition by targeting *MAP3K2*, a key gene in the MAPK/ERK pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 72. DOI: 10.1186/s12964-025-02050-0.
- [24] KLOECKNER A A, WALKER S R. Endometriosis cell spheroids undergo mesothelial clearance in a similar manner to ovarian cancer cell spheroids[J]. *Cells*, 2025, 14(10): 742. DOI: 10.3390/cells14100742.
- [25] ZHANG Q, LIN F, HUANG J, et al. Mechanical transmission enables EMT cancer cells to drive epithelial cancer cell migration to guide tumor spheroid disaggregation[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(10): 2031-2049. DOI: 10.1007/s11427-021-2054-3.
- [26] RUAN J, TIAN Q, LI S, et al. The IL-33-ST2 axis plays a vital role in endometriosis via promoting epithelial-mesenchymal transition by phosphorylating β -catenin[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 318. DOI: 10.1186/s12964-024-01683-x.
- [27] KUSAMA K, FUKUSHIMA Y, YOSHIDA K, et al. Endometrial epithelial-mesenchymal transition (EMT) by menstruation-related inflammatory factors during hypoxia[J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(6): gaab036. DOI: 10.1093/molehr/gaab036.
- [28] SUEN J L, CHANG Y, CHIU P R, et al. Serum level of IL-10 is increased in patients with endometriosis, and IL-10 promotes the growth of lesions in a murine model[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(2): 464-471. DOI: 10.1016/j.

- ajpath.2013.10.023.
- [29] MATSUZAKI S, POULY J L, CANIS M. IL-10 is not anti-fibrotic but pro-fibrotic in endometriosis: IL-10 treatment of endometriotic stromal cells *in vitro* promotes myofibroblast proliferation and collagen type I protein expression[J]. Hum Reprod, 2023, 38(1): 14-29. DOI: 10.1093/humrep/deac248.
- [30] SUEN J L, CHANG Y, SHIU Y S, et al. IL-10 from plasmacytoid dendritic cells promotes angiogenesis in the early stage of endometriosis[J]. J Pathol, 2019, 249(4): 485-497. DOI: 10.1002/path.5339.
- [31] CHANG K K, LIU L B, JIN L P, et al. IL-27 triggers IL-10 production in Th17 cells via a c-Maf/ROR γ t/Blimp-1 signal to promote the progression of endometriosis[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3): e2666. DOI: 10.1038/cddis.2017.95.
- [32] WOJTOWICZ M, ZDUN D, OWCZAREK A J, et al. Evaluation of transforming growth factor-beta 1 concentrations in serum, peritoneal and endometrioma fluid in women operated on for ovarian endometriosis as a biomarker of endometrioma[J]. Ginekol Pol, 2025, 96(9): 739-743. DOI: 10.5603/gpl.97117.
- [33] SIKORA J, SMYCZ-KUBAŃSKA M, MIELCZAREK-PALACZ A, et al. The involvement of multifunctional TGF- β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis[J]. Immunol Lett, 2018, 201: 31-37. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.10.011.
- [34] OGAWA K, LIU T, KAWAHARA N, et al. Macrophages protect endometriotic cells against oxidative damage through a cross-talk mechanism[J]. Reprod Sci, 2022, 29(8): 2165-2178. DOI: 10.1007/s43032-022-00890-6.
- [35] LIU M, GONG Y, CAI H, et al. CCN5 negatively regulates TGF- β -induced endometriosis associated fibrosis through Wnt/ β -catenin signaling via Smad3-dependent mechanism[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 763. DOI: 10.1186/s12967-025-06804-9.
- [36] YAN D, LIU X, XU H, et al. Platelets induce endothelial-mesenchymal transition and subsequent fibrogenesis in endometriosis[J]. Reprod Biomed Online, 2020, 41(3): 500-517. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.03.020.
- [37] KIM H G, LIM Y S, HWANG S, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate triggers proliferation, migration, stemness, and epithelial-mesenchymal transition in human endometrial and endometriotic epithelial cells via the transforming growth factor- β /Smad signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3938. DOI: 10.3390/ijms23073938.
- [38] YU W. Mechanism of vascular endothelial growth factor regulating hypoxia and inflammatory microenvironment in endometriosis: based on bioinformatics and multi-level validation[J]. Arch Biochem Biophys, 2025, 774: 110639. DOI: 10.1016/j.abb.2025.110639.
- [39] ARSALAN H M, MUMTAZ H, LAGANA A S. Biomarkers of endometriosis[J]. Adv Clin Chem, 2025, 126: 73-120. DOI: 10.1016/bs.acc.2025.01.004.
- [40] KOVALAK E E, KARACAN T, ZENGI O, et al. Evaluation of new biomarkers in stage III and IV endometriosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2023, 39(1): 2217290. DOI: 10.1080/09513590.2023.2217290.
- [41] CELA V, MALACARNE E, OBINO M E R, et al. Exploring epithelial-mesenchymal transition signals in endometriosis diagnosis and *in vitro* fertilization outcomes[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1681. DOI: 10.3390/biomedicines9111681.
- [42] CHEN C C, HUANG C Y, YU Y C, et al. The crucial component(s) of *Guizhi Fuling wan* in inhibiting endometriosis development[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 338(Pt 2): 119067. DOI: 10.1016/j.jep.2024.119067.
- [43] ZHANG Y, SU N, LIU W, et al. Metabolomics study of *Guizhi Fuling* capsules in rats with cold coagulation dysmenorrhea[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 764904. DOI: 10.3389/fphar.2021.764904.
- [44] 张真, 杨亿然, 刘雨, 等. 桂枝茯苓丸对慢性阻塞性肺疾病小鼠气道重塑的影响[J]. 中成药, 2023, 45(11): 3592-3598. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.11.013.
- [45] 赵德安, 毕凌云, 杨达胜. 桂枝茯苓胶囊对肾小管间质纤维化大鼠 α -平滑肌肌动蛋白、IV型胶原和转化因子- β 1表达的影响[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(1): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.01.017.

[本文编辑] 杨亚红