

基于数据挖掘技术及网络药理学探讨中药治疗输卵管性不孕用药规律及作用机制

杨程卷¹, 段梦琦¹, 彭思嘉¹, 谭枚秀²

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005

[摘要] 目的: 基于数据挖掘技术和网络药理学探讨中药治疗输卵管性不孕 (TI) 的用药规律及作用机制。方法: 计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WF)、维普数据库 (VIP)、PubMed 等数据库, 时间选择 2015 年 1 月 1 日—2023 年 9 月 1 日, 纳入符合条件的中药治疗 TI 的相关文献。利用 Excel 软件统计中药性味归经; 采用 R 语言统计中药使用频次, 并对使用频次排名前 20 的中药进行关联规则和聚类分析。选用聚类分析得到的核心方, 借助中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 获取核心方的有效成分及靶点, 通过 UniPort 数据库进行靶点校正, 在 GeneCards 数据库、人类孟德尔遗传数据库 (OMIM) 检索与 TI 相关的疾病基因, 然后进行交集分析获得共同基因, 借助 Cytoscape3.10.0 获得核心靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图。将药物-疾病交集靶点导入 Metascape 数据库进行基因本体 (GO) 及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。采用 Cytoscape3.10.0 软件构建中药-药物成分-靶点-信号通路网络图。结果: 共纳入方剂 120 首, 包含 262 味中药, 中药总使用频次为 1 480 次, 使用频次排名前 20 的中药有赤芍、当归、丹参、川芎、路路通等。药性以温、寒、平性为主, 药味以苦、甘、辛味居多, 归经主要为肝、肾、脾经。关联规则分析得到三棱-莪术、红花-当归等药物组合。聚类分析形成 6 个新的药物组合, 第 1 类药物组合 (莪术、三棱、路路通、皂角刺、丹参) 可能为中药治疗 TI 的核心方。 β -谷甾醇、槲皮素、木犀草素、隐丹参酮、漆黄素等是核心方治疗 TI 的关键成分, 这些成分可能作用于肿瘤坏死因子 (TNF)、肿瘤蛋白 53 (TP53)、白细胞介素 (IL) 6、雌激素受体 1 (ESR1)、B 淋巴细胞肿瘤 2 (BCL2) 等靶点, 并通过癌症、缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、FoxO 等信号通路发挥作用。结论: 临床治疗 TI 多用行气活血、化瘀止痛类中药, 核心方可能通过癌症、HIF-1、MAPK 及 FoxO 等信号通路参与调节细胞增殖、分化、炎症反应等过程, 发挥对 TI 的治疗作用。

[关键词] 输卵管性不孕; 数据挖掘; 网络药理学; 用药规律; 作用机制

[中图分类号] R271.14; R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 04-0156-09

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.04.031

Discussion on Medication Rules and Mechanism of Chinese Medicinals for Tubal Infertility Based on Data Mining and Network Pharmacology

YANG Chengjuan¹, DUAN Mengqi¹, PENG Sijia¹, TAN Meixiu²

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410005, China

Abstract: **Objective:** To discuss the medication rules and mechanism of Chinese medicinals for tubal infertility (TI) based on data mining and network pharmacology. **Methods:** The relevant literature on TI treated by

[收稿日期] 2024-09-09

[修回日期] 2024-11-15

[基金项目] 湖南中医药大学校级科研基金重点项目 (2021XJJ052)

[作者简介] 杨程卷 (1996-), 女, 硕士研究生, 医师, E-mail: 1317564284@qq.com。

[通信作者] 谭枚秀 (1969-), 女, 教授, 主任医师, E-mail: 2373705848@qq.com。

Chinese medicinals were included by searching the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Science Periodical Database (WF), China Science and Technology Journal Database (VIP), PubMed and other databases from January 1st, 2015 to September 1st, 2023. The nature, flavors and meridian entries were counted by Excel software; the use frequency of Chinese medicinals was counted by R language and the top 20 Chinese medicinals were given association rules analysis and cluster analysis. The core prescriptions based on cluster analysis were obtained and the effective ingredients and targets were worked out by using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The targets were corrected by UniPort database, the TI-related disease genes were researched on GeneCards database and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database, and the common genes were figured out by intersection analysis. Using Cytoscape 3.10.0, the protein-protein interaction (PPI) networks of core targets were obtained. The medicine-disease intersection targets were imported into Metascape for enrichment analysis of Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). The Chinese medicinals-component-target-signaling pathway networks were established by Cytoscape 3.10.0 software. **Results:** A total of 120 prescriptions were included, involving 262 Chinese medicinals. The Chinese medicinals were used for 1 480 times in total and the top 20 included *Paeoniae Radix Rubra*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Chuanxiong Rhizoma* and *Liquidambaris Fructus*, etc. The Chinese medicinals were mainly warm, cold and neutral in nature, and bitter, sweet and acrid in flavor, and their main meridian entries were the liver, kidney and spleen. The association rules analysis suggested the medicinal combinations of *Spargani Rhizoma*-*Curcumae Rhizoma* and *Carthami Flos*-*Angelicae Sinensis Radix*, etc. The cluster analysis presented six new medicinal combinations, and the Class 1 medicinal combinations (*Curcumae Rhizoma*, *Spargani Rhizoma*, *Liquidambaris Fructus*, *Gleditsiae Spina* and *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) could be the core prescription for treating TI by Chinese medicinals. The β -sitosterol, quercetin, luteolin, cryptotanshinone and fisetin were the critical ingredients of core prescription for TI and these ingredients may have an effect on the targets of tumor necrosis factor (TNF), tumor protein 53 (TP53), interleukin (IL) 6, estrogen receptor 1 (ESR1) and B-cell lymphoma-2 (BCL2) by signaling pathways in cancer, hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), mitogen-activated protein kinase (MAPK) and FoxO. **Conclusion:** The Chinese medicinals for promoting qi and activating blood, and resolving stasis and relieving pain are mainly used for TI in clinical, and the core prescription may exert its curative effect on TI by playing a role in cells proliferation, cellular differentiation and inflammatory responses through signaling pathways in cancer, HIF-1, MAPK and FoxO.

Keywords: Tubal infertility; Data mining; Network pharmacology; Medication rules; Mechanism

据调查显示,我国不孕症发生率为5%~15%,输卵管因素占25%~35%,是妇女不孕的主要原因之一^[1]。输卵管性不孕(TI)的重要原因是各种感染诱发输卵管纤维化^[2]。临床针对TI主要给予抗生素、输卵管通液术、腔镜手术、辅助生殖技术等方法治疗^[3]。这些治疗方法会对人体造成损伤且存在复发风险,而辅助生殖技术费用较高,成功率有限。中医药在治疗不孕症方面积累了较多的经验,尤其在降低炎症因子水平、疏通输卵管、提高妊娠率方面有明显

的优势^[4-5]。本研究采用数据挖掘技术及网络药理学方法,对中药治疗TI的临床处方数据进行筛选和分析,探究中药治疗TI的用药规律及作用机制,为临床治疗本病提供思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索方法 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WF)、维普数据库(VIP)、PubMed等数据库,时间选择2015年1月1日—2023年9月1日,中文数据库检索词为“输卵

管性不孕”“输卵管不孕”“中药”“中医”,PubMed检索词为“tubal infertility”“Traditional Chinese Medicine”“TCM”。

1.2 纳入标准 诊断为TI;干预措施主要为中药内服、灌肠、外敷等疗法;文献资料齐全,药物成分明确,用法、用量详细;试验结果显示疗效明显;处方药物和剂量相同者按一张处方计算。

1.3 排除标准 仅记载了处方名,未列举药物组成和剂量;会议论文、综述、学位论文、动物实验研究文献。

1.4 中药名称规范化处理 依据《中华人民共和国药典》^[6]及《中华本草》^[7]规范中药名称,如三七粉规范为三七;酒山萸肉规范为山萸肉;制附子、炮附子规范为附子;炙山甲片、炮山甲、炮山甲粉、炮穿山甲规范为穿山甲;元胡、玄胡、延胡规范为延胡索等。

1.5 统计学方法 利用Excel软件统计中药性味归经,并绘制雷达图,利用R语言(4.3.2)进行数据分析,运用其中的item Frequency函数统计中药使用频次,并利用Apriori算法、arules、arulesViz、K-means函数对排名前20的中药进行关联规则可视化及层次聚类分析,再利用pheatmap制作聚类热图。通过聚类分析得出聚类结果,并根据高频率中药及关联规则结果得出核心方。

1.6 核心方中药化学成分及TI疾病靶点筛选 通过检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)获取核心方的有效成分及靶点,并查阅文献补充有效成分。筛选有效成分的标准为口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18。使用Uni Port数据库(<http://www.uniprot.org.hnucm.opac.vip/>)规范靶点名称,以“tubal infertility”为关键词,分别在GeneCards数据库(<http://h-p.www.genecards.org.hnucm.opac.vip/>)和人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://omim.org.hnucm.opac.vip/>)检索获取TI的相关靶点,合并去重。

1.7 药物-疾病交集靶点获取 将中药有效成分相关靶点与疾病相关靶蛋白利用Venny2.0取交集,获得药物-疾病交集靶点。

1.8 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将药物-疾病交集靶点基因导入STRING12.0数据库(<https://cn.string-db.org.hnucm.opac.vip/>),选择蛋白种属为“Homo sapiens”,最小相互作用阈值为0.4,

构建PPI网络,导入Cytoscape3.10.0软件,进行Network Analyze分析,计算网络中节点的度值(degree)和中介中心性(betweenness centrality),获得药物-疾病网络枢纽基因。

1.9 基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 将药物-疾病交集靶点导入Metascape数据库(<https://metascape.org/gp/>)进行富集分析,设置 $P<0.01$,将得到的数据结果导入微生信平台进行可视化,并绘制GO富集分析柱状图及KEGG通路富集分析气泡图。

1.10 中药-药物成分-靶点-信号通路网络图构建 利用Cytoscape3.10.0软件,将核心方中的有效成分与TI相关靶点和KEGG通路进行匹配,建立中药-药物成分-靶点-信号通路网络图。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 文献检索结果 初选文献共774篇,其中CNKI 264篇,VIP 286篇,WF 197篇,PubMed 27篇,剔除重复文献后获得462篇,通过阅读题目和摘要剔除183篇,阅读全文后剔除不符合文献及使用同一处方文献159篇,最终纳入文献120篇。

2.1.2 中药使用频数统计 共有方剂123首,去掉重复方剂后有120首,包含262味中药,中药总使用频次为1480次,使用频次排名前20的中药见表1。

表1 使用频次排名前20中药统计

序号	中药	频次(次)	频率(%)	序号	中药	频次(次)	频率(%)
1	赤芍	73	4.93	11	莪术	35	2.36
2	当归	64	4.32	12	茯苓	35	2.36
3	丹参	62	4.19	13	三棱	35	2.36
4	川芎	53	3.58	14	桂枝	32	2.16
5	甘草	52	3.51	15	延胡索	30	2.03
6	路路通	50	3.38	16	白芍	29	1.96
7	牡丹皮	48	3.24	17	穿山甲	27	1.82
8	桃仁	45	3.04	18	黄芪	27	1.82
9	皂角刺	42	2.84	19	蒲公英	26	1.76
10	香附	41	2.77	20	柴胡	25	1.69

2.1.3 中药性味归经统计 见图1。中药药性以温(67次)、寒(54次)、平(42次)性为主,药味多为苦(97次)、甘(72次)、辛(72次)味,归经主要为肝(126次)、肾(65次)、脾(64次)经。

2.1.4 中药关联规则分析 利用R语言对使用频次

排名前20的中药进行关联规则分析,得到55条关联规则,将置信度与支持度排名前10的中药组合进行展示,见表2。绘制关联规则可视化网络图,其中药物所在节点越大,其置信度越高,颜色越深,其提升度越高;置信度越高说明2个药物的关联性越强,支持度越高代表药物组合出现的频率越高,见图2。

2.1.5 中药聚类分析 见图3~4。由图3可见,排名前20的中药可聚类为6类。第1类:莪术、三棱、路路通、皂角刺、丹参;第2类:茯苓、桂枝、桃仁、牡丹皮;第3类:黄芪;第4类:延胡索、甘草、当归、赤芍、香附、川芎;第5类:穿山甲、蒲公英;第6类:白芍、柴胡。

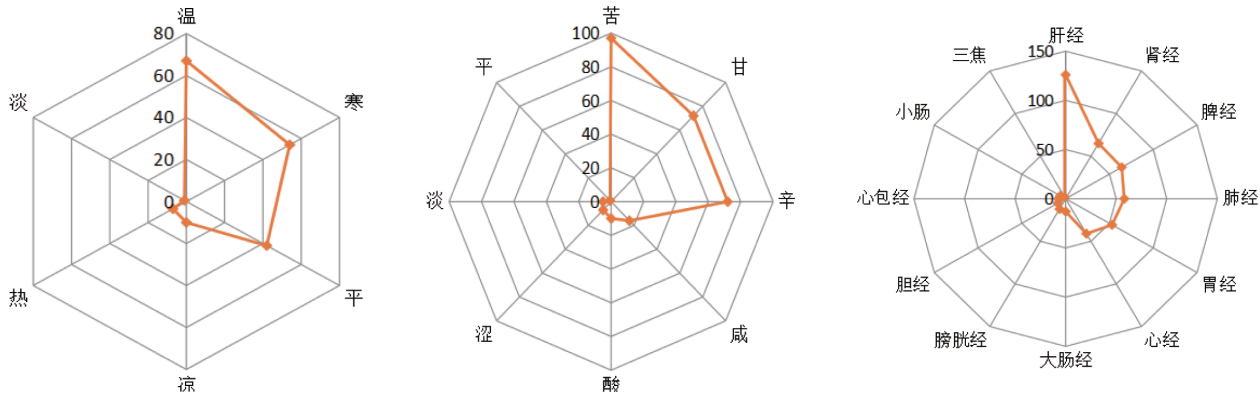


图1 中药性味归经雷达图

表2 中药关联规则分析

中药组合	支持度	置信度	提升度
三棱→莪术	0.27	0.91	3.13
莪术→三棱	0.27	0.91	3.13
红花→当归	0.18	0.92	1.72
莪术, 路路通→三棱	0.17	1.00	3.43
路路通, 三棱→莪术	0.17	0.91	3.12
甘草, 牡丹皮→赤芍	0.17	0.91	1.49
莪术, 皂角刺→三棱	0.16	1.00	3.43
三棱, 皂角刺→莪术	0.16	0.95	3.26
丹参, 莪术→三棱	0.15	0.95	3.25
茯苓, 桂枝→桃仁	0.15	0.90	2.40

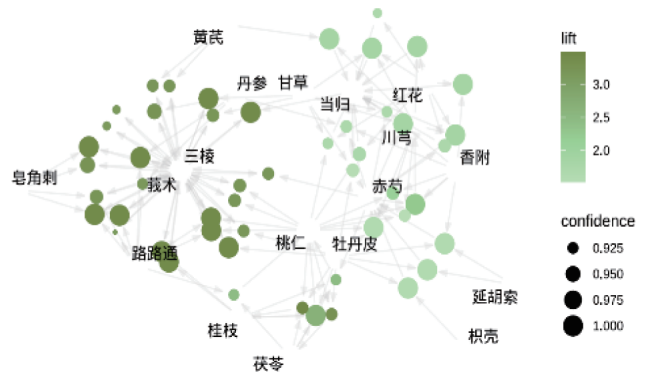


图2 关联规则可视化网状图

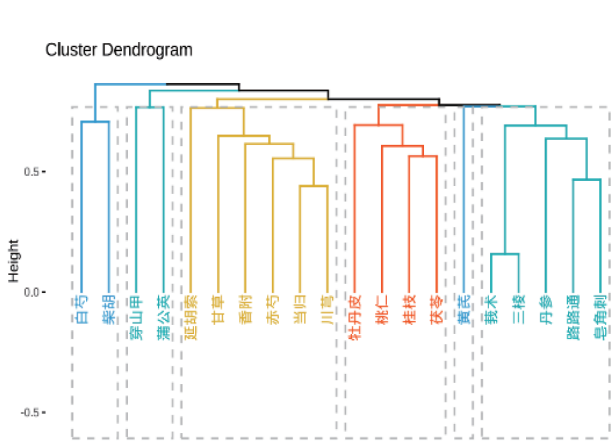


图3 层次聚类结果可视化图

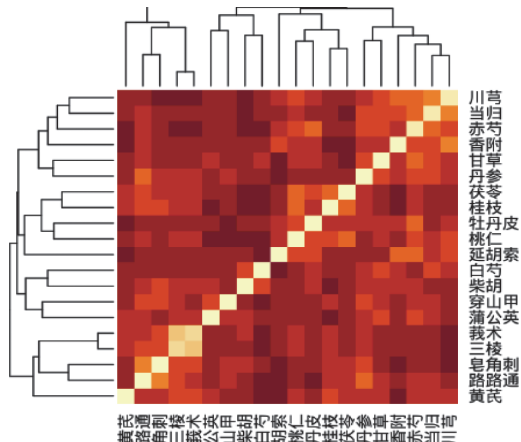


图4 聚类热图

2.2 网络药理学分析 根据聚类分析结果,结合高频中药及关联规则分析结果,发现莪术、三棱、路路通、皂角刺、丹参无论是单味药还是药物之间组合,出现频率均较高,推测第1类中药组合可能是治疗TI的核心方,故以此方进行网络药理学分析。

2.2.1 中药活性成分筛选与靶点预测 共获得中药有效成分73个,主要包括 β -谷甾醇、槲皮素、木犀草素、隐丹参酮、漆黄素等,肿瘤坏死因子(TNF)、肿瘤蛋白53(TP53)、白细胞介素(IL)6、雌激素受体1(ESR1)、B淋巴细胞肿瘤2(BCL2)等221个作用靶点。

2.2.2 中药-疾病交集靶点获取 剔除重复靶点后得到785个疾病靶点,与221个药物作用靶点取交集得到交集靶点45个,见图5。

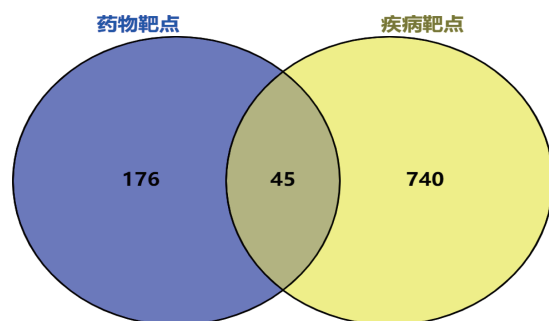


图5 中药-疾病交集靶点维恩图

2.2.3 PPI 网络图构建 进行拓扑分析,在STEING12.0数据库中加入45个交集靶点基因,设定置信度 ≥ 0.4 ,剔除游离基因后得到蛋白-蛋白相互作用结果,将结果导入Cytoscape3.10.0软件,进行Network Analyze分析,提取degree值 > 20 的核心靶点构建PPI网络,见图6。该网络中TNF、TP53、IL6、ESR1、BCL2等存在较多交互关系。

2.2.4 GO 及 KEGG 富集分析 通过GO富集分析,获得973个生物过程(BP),主要包括程序性细胞死亡的正向调控、细胞迁移的正向调控、细胞分化的负向调控、细胞对脂质的反应等;27个细胞组分(CC),涉及血小板 α 颗粒、髓鞘、转录调节复合体、受体复合物、细胞器外膜等;71个分子功能(MF),涉及细胞因子受体结合、蛋白酶结合、纤维连接蛋白结合、蛋白质同源二聚活性、分子功能抑制剂活性等。通过KEGG富集分析得到116条通路,包括癌症、缺氧诱导因子-1(HIF-1)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、FoxO信号通路等。将GO及KEGG富集分析得到的前

10个结果进行可视化,见图7~8。

2.2.5 中药-药物成分-靶点-信号通路网络构建

将5味中药、73个中药成分、45个交集基因和排名前20的信号通路通过Cytoscape3.10.0软件进行关联分析,见图9。其中六边形代表中药,圆形代表药物成分,菱形代表靶点,箭头表示信号通路,连线代表四者之间的相互作用,颜色越深、节点越大表示对TI影响越大。

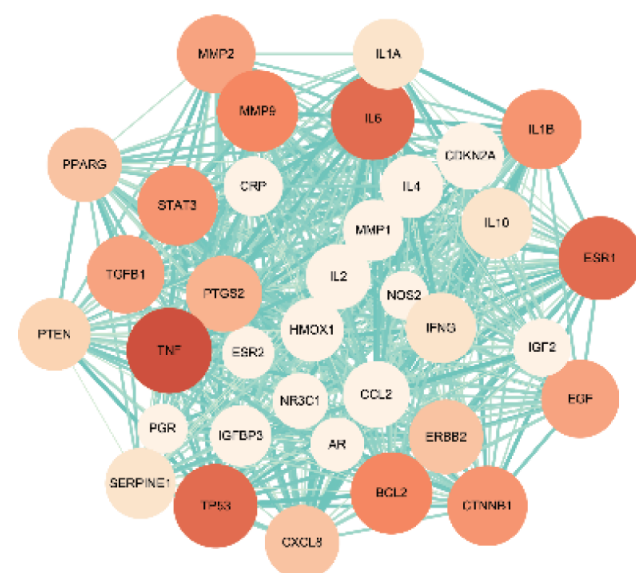


图6 PPI网络图

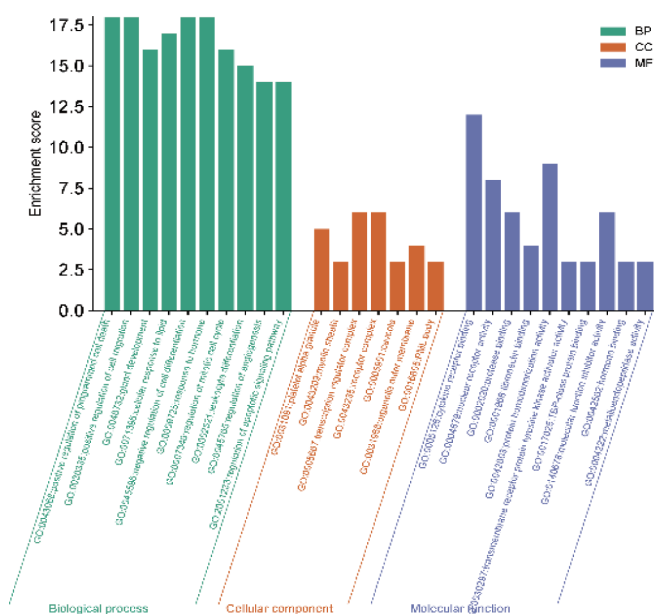


图7 GO富集分析

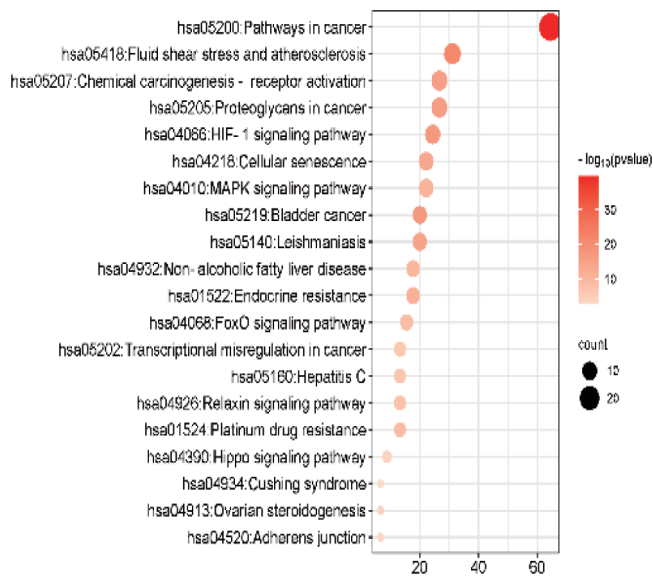
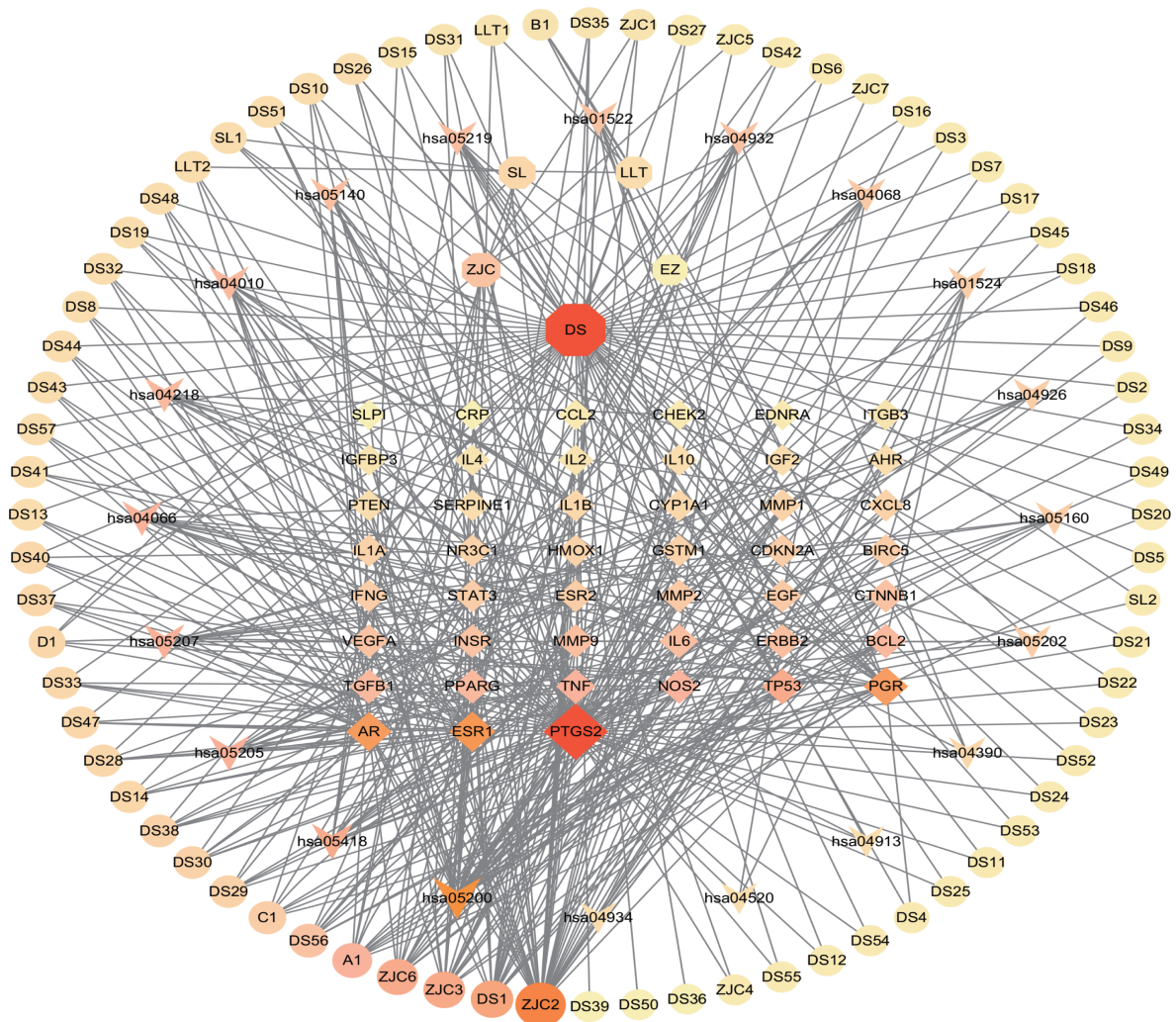


图8 KEGG通路富集分析

3 讨论

TI多是由于女性感染阴道病原微生物^[8]、腹腔炎症、多次流产等原因导致输卵管纤维化而成^[9]。本病归属于中医学癥瘕、妇人腹痛、带下病等范畴。中医学认为,本病以瘀为核心,病机为冲任气血失调、胞脉瘀阻^[10];病位在胞宫,与肾、肝、脾三脏密切相关;病性以实为主,虚实夹杂;治疗当以活血化瘀为主,佐以行气、温经、补肾之法,通畅胞脉、胞络,恢复输卵管功能。

数据挖掘结果发现, 高频药物多为活血化瘀类中药, 符合TI瘀阻胞络的病机。有研究显示, 活血化瘀类中药能够缓解盆腔粘连, 促进炎性物质与局部水肿吸收^[1]。高频药物药性多以寒、温、平为主, 药味以苦、甘、辛为主, 苦味药能泄、能降、



注: DS. 丹参; ZJC. 皂角刺; SL. 三棱; LLT. 路路通; EZ. 莪术

图9 中药-药物成分-靶点-信号通路网络图

能坚, 辛味药能散能行, 疏通内外, 均具有活血祛瘀的作用^[12], 甘味药可缓和药物活血之力。归经以肝、肾、脾经为主, 女子以肝为先天, 肝经循行经会阴、少腹; 肾藏精, 主生殖, 肾经起于胞中; 脾为后天之本, 为行经、孕育提供物质基础。TI病位在胞宫, 《素问·五藏别论》称胞宫“以出纳精气而成孕者为奇”, 连五脏, 主司子宫, 使子宫具有孕育胚胎的功能^[13]。肝、肾二经与冲任相连, 冲任二脉均起胞宫, 故本病与肝、肾密切相连。聚类后的药方侧重理气活血、化瘀通络, 符合TI气血失调、胞脉瘀阻的病机。如第1类药方由莪术、三棱、路路通、皂角刺、丹参组成, 其中莪术、三棱破血行气, 活血化瘀, 消积止痛; 路路通祛风活络、利水痛经, 能通十二经络; 丹参活血化瘀, 通经止痛; 皂角刺消肿托毒排脓, 能直达患处。药理学研究显示: 莪术、三棱可抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 减少炎症因子分泌^[14], 并且可改善慢性盆腔炎大鼠盆腔粘连^[15]。路路通的主要成分参与核因子- κ B(NF- κ B)信号通路等, 通过减少前列腺素E2(PGE2)、TNF- α 、IL1 β 和IL6等炎症因子的产生, 发挥抗炎作用^[16-17]。第2类药方为桂枝茯苓丸的主要药物成分, 有活血化瘀、缓消癥块的作用。第3类药方为单味药黄芪, 具有补中益气养血之效, 适用于气滞血瘀夹有气虚的TI。第4类药方由延胡索、甘草、当归、赤芍、香附、川芎组成, 其中延胡索活血散瘀、理气止痛, 赤芍、川芎化瘀止痛, 香附疏肝理气、调经止痛, 当归补血活血、调经止痛, 侧重于治疗气郁血瘀引起的TI。第5类药方为穿山甲、蒲公英, 两者均入肝经, 穿山甲可活血化瘀消癥, 蒲公英清热解毒, 适用于瘀热互结的TI。第6类药方为白芍、柴胡, 两药配伍可引药直达少阳经, 共奏疏肝解郁、升阳敛阴之效, 适用于治疗肝气郁结之TI。

网络药理学分析结果显示, 核心方中含有73个有效成分, 其中 β -谷甾醇、槲皮素、木犀草素、隐丹参酮等与TI密切相关, 推测这些成分可能是治疗TI的关键成分。TI的发病多与炎症反应、免疫调节等有关^[18], 核心方的有效成分均具有相关药理作用。如 β -谷甾醇有抗炎^[19]、抗癌^[20]等作用。槲皮素有抗炎、抗肿瘤及抗菌等作用^[21]。木犀草素通过氧化还原

应激反应, 起到抗炎作用^[22-23]。隐丹参酮具有抗炎、抗氧化作用^[24]。通过PPI可知TNF、TP53、IL6、ESR1、BCL2等靶点可能在核心方中发挥关键的作用。TNF- α 是一种促炎和免疫调节跨膜蛋白, 可促进细胞因子的产生、黏附分子的表达、促凝血物质的释放和增加其他促炎细胞因子的表达^[25], 诱导炎症细胞释放毒性物质, 加重输卵管的炎症损伤^[26-28]。TP53可有效触发细胞周期停滞、DNA修复、衰老、细胞凋亡和自噬^[29-30]。IL6是一种多效性因子, 对炎症、免疫反应等方面均有重要作用^[31], 可导致输卵管慢性炎症发生, 引起输卵管积水, 其高表达加重输卵管损伤及局部粘连^[32-33]。ESR1可抑制激活的炎症和免疫反应生物标志物基因^[34]。BCL2是与细胞死亡有关的肿瘤基因, 其表达产物BCL2蛋白质具有防止细胞凋亡的效果, BCL2含量越高越能有效抑制输卵管局部炎症和纤维化的发生^[35-37]。这些结果表明, 核心方可能通过调节多个靶点来抑制炎症反应, 减轻输卵管纤维化来对抗TI。

KEGG富集结果显示, 影响TI的重要通路可能是癌症、HIF-1、MAPK、FoxO信号通路。癌症通路通过参与细胞增殖、分化、免疫、炎症和血管调节等过程抑制炎症因子的表达, 改善输卵管纤维化^[38]。HIF可维持氧稳态和适应低氧水平, 而慢性缺氧可通过纤维化发展促进组织修复^[39]。研究显示HIF-2 α 的高表达可促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 调节血管通透性, 促进纤维化组织修复^[40]。MAPK信号通路在细胞增生、分裂、死亡, 血管形成等过程中都起着重要作用^[41], 抑制MAPK/ERK信号通路可降低下游炎症因子的表达, 有抗炎作用^[42]。同时抑制MAPK信号通路可缓解输卵管炎性病变, 改善TI的预后^[43]。FoxO参与细胞分化、凋亡、增殖, 炎症反应, 细胞因子表达, FoxO1过度表达可影响TNF- α 表达, 促进炎症产生^[44-45]。

本研究通过数据挖掘技术分析得出中药治疗TI的用药规律, 并通过网络药理学分析出中药治疗TI可能的作用机制。结果表明临床治疗TI多用行气活血、化瘀止痛类中药, 核心方的有效成分可通过作用于TNF、TP53、IL6、ESR1、BCL2等靶蛋白, 影响癌症、HIF-1、MAPK、FoxO信号通路等来抑制炎症反应, 改善输卵管纤维化。研究与目前临床及基

础实验研究结果大致吻合,为TI的中医药临床治疗及后续分子验证提供了参考依据。

[参考文献]

- [1] 中华预防医学会生殖健康分会. 输卵管性不孕全流程管理中国专家共识(2023年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(3): 318-324.
- [2] LING H, LUO L P, DAI X G, et al. Fallopian tubal infertility: The result of Chlamydia trachomatis-induced fallopian tubal fibrosis[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(1): 205-212.
- [3] 官文征, 王秀霞. 输卵管性不孕症诊治的规范化[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(5): 335-338.
- [4] 李萍, 徐佳, 黄紫纯, 等. 通管方含药血清抑制 LPS 诱导 RAW264.7 细胞炎症机制探讨[J/OL]. 中国免疫学杂志, 1-17 [2024-12-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.r.20230817.1138.006.html>.
- [5] 唐秀琴. 庐江徐氏妇科炎症方治疗湿热瘀阻型输卵管炎性不孕症的临床疗效观察[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [7] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [8] 牛小芳, 许晓娟. 输卵管性不孕妇女阴道微生物检测结果分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(21): 48-49.
- [9] 刘海风, 李素艳. 部分育龄妇女输卵管梗阻性不孕症调查分析[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(24): 3971-3972.
- [10] 王燕, 肖盈盈, 匡继林, 等. 匡继林治疗输卵管阻塞性不孕经验[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(2): 33-35.
- [11] 何剑珍. 活血祛瘀类中药配伍治疗慢性盆腔炎临床疗效观察[J]. 四川中医, 2016, 34(9): 129-131.
- [12] 王广龙, 白云飞, 冯梦函, 等. 基于四气五味理论探析活血化瘀药的用药思维[J]. 中医药导报, 2023, 29(3): 73-77.
- [13] 张玉珍, 赵颖, 廖慧慧. 胞宫、子宫概念新界定的价值探讨[C]//第十六次全国中医妇科学术年会论文集, 2016: 8-12.
- [14] 王焱, 聂晓博, 金霞, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨三棱-莪术含药血清对人异位子宫内膜间质细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3199-3206.
- [15] 秦翠梅, 于洪建, 陈建梅, 等. 三棱-莪术有效组分配伍液对慢性盆腔炎大鼠盆腔粘连的影响[J]. 中成药, 2018, 40(6): 1233-1237.
- [16] 封若雨, 朱新宇, 邢峰丽, 等. 路路通的药理作用研究概述[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1175-1178.
- [17] LI K K, ZHOU X L, WONG H L, et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory effects of Zao-Jiao-Ci (the spine of *Gleditsia sinensis* Lam.) aqueous extract and its mechanisms of action[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 192: 192-200.
- [18] SMOLARCZYK K, MLYNARCZYK-BONIKOWSKA B, RUDNICKA E, et al. The Impact of Selected Bacterial Sexually Transmitted Diseases on Pregnancy and Female Fertility[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2170.
- [19] KASIRZADEH S, GHAHREMANI M H, SETAYESH N, et al. β -Sitosterol alters the inflammatory response in CLP rat model of sepsis by modulation of NF κ B signaling[J]. Biomed Res Int, 2021: 5535562.
- [20] 孙玉成, 刘晓巍, 片光哲. β -谷甾醇诱导人胃癌细胞自噬与凋亡的作用及机制研究[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 866-871.
- [21] 杨颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展[J]. 特种经济动植物, 2020, 23(5): 24-28.
- [22] XIE X Q, ZHAO M, HUANG S W, et al. Luteolin alleviates ulcerative colitis by restoring the balance of NCR⁻ILC3/NCR⁺ ILC3 to repairing impaired intestinal barrier[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 112: 109251.
- [23] ZHANG L Y, CAI Y T, LI L S, et al. Effects of Luteolin on Biofilm of *Trueperella pyogenes* and Its Therapeutic Effect on Rat Endometritis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14451.
- [24] CARPI S, QUARTA S, DOCCINI S, et al. Tanshinone IIA and Cryptotanshinone Counteract Inflammation by Regulating Gene and miRNA Expression in Human SGBS Adipocytes[J]. Biomolecules, 2023, 13(7): 1029.
- [25] LEONE G M, MANGANO K, PETRALIA M C, et al. Past, Present and (Foreseeable) Future of Biological Anti-TNF Alpha Therapy[J]. J Clin Med, 2023, 12(4): 1630.
- [26] 邱瑾, 童奎骅, 梁青. 自拟消癥助孕汤治疗输卵管炎性阻塞性不孕的疗效及对血液流变学和炎性反应的影响[J]. 现代实用医学, 2019, 31(12): 1636-1638.
- [27] YAN J C, LIU C B, ZHAO H, et al. A cross-sectional study on the correlation between cytokines in a pelvic environment and tubal factor infertility[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 1-6.
- [28] DEMIR M B, CAM S D. Hydrosalpingeal fluid leads to subfertility via endometrial TNF- α and IL-7 and NF- κ B signaling pathways[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(7): 2980-2986.
- [29] KASTENHUBER E R, LOWE S W. Putting p53 in context[J]. Cell, 2017, 170(6): 1062-1078.
- [30] VOSKARIDES K, GIANOPOULOU N. The role of TP53 in adaptation and evolution[J]. Cells, 2023, 12(3): 512.
- [31] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): a016295.
- [32] DENG J, HUANG Y F, WANG L Y, et al. The role of IL-6/JAK/STAT signal in female infertility caused by hydrosalpinx[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(6): e871.

- [33] 王一斌, 黄洁贞, 林耀华, 等. 细胞因子 TNF- α 、IL-6 在输卵管性不孕患者中的表达[J]. 广州医科大学学报, 2015, 43(3): 76-78.
- [34] LI F, BOON A C M, MICHELSON A P, et al. Estrogen hormone is an essential sex factor inhibiting inflammation and immune response in COVID-19[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 9462.
- [35] 顾仁艳, 张秋梅, 宋国宏, 等. 九藤逐瘀方对血瘀型输卵管阻塞性不孕症大鼠血清 Bcl-2、EGFR 及 sICAM-1 影响及病理组织学观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(19): 153-156.
- [36] WARREN C F A, WONG-BROWN M W, BOWDEN N A. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3): 177.
- [37] BAUER E, SCHLEDERER M, SCHEICHER R, et al. Cooperation of ETV6/RUNX1 and BCL2 enhances immunoglobulin production and accelerates glomerulonephritis in transgenic mice[J]. Oncotarget, 2016, 7(11): 12191.
- [38] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [39] DARBY I A, HEWITSON T D. Hypoxia in tissue repair and fibrosis[J]. Cell Tissue Res, 2016, 365(3): 553-562.
- [40] GILLIES R M, ROBINSON S P, MCPHAIL L D, et al. Immunohistochemical assessment of intrinsic and extrinsic markers of hypoxia in reproductive tissue: differential expression of HIF1 α and HIF2 α in rat oviduct and endometrium[J]. J Mol Histol, 2011, 42(4): 341-354.
- [41] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [42] 梁照. 基于“IL-17A/IL-17F”MAPK/ERK 信号转导通路探讨化瘀通络法改善盆腔炎症性疾病后遗症的作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [43] 刘玲, 谭雅莉, 邵良, 等. 基于炎症相关信号通路探讨活血化瘀通络汤治疗输卵管炎性不孕作用机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2089-2093.
- [44] FARHAN M, WANG H, GAUR U, et al. FOXO signaling pathways as therapeutic targets in cancer[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(7): 815.
- [45] XU R F, WANG Z C. Involvement of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. Front Physiol, 2021, 12: 649295.

(责任编辑: 刘迪成)