

[综述]

中药调控子宫肌瘤相关信号通路作用机制研究进展

李冰霞¹，陈元欢¹，李生龙²，岳斌¹，褚翠君¹，李叔霞¹，卢云燕¹，高需祺¹，毛海燕³，武权生^{1*}

(1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 甘肃兰州 730000; 3. 甘肃省人民医院中医科, 甘肃兰州 730000)

摘要: 子宫肌瘤是起源于子宫肌层的良性肌瘤, 其发病机制与雌孕激素、正常肌层细胞突变、细胞增殖凋亡失衡等众多因素相关, 主要通过药物及手术治疗, 然而药物治疗存在易复发、闭经等不良反应, 手术治疗存在术后并发症等问题。近年来, 中药在治疗子宫肌瘤中发挥减小瘤体大小、免受药物不良反应及手术痛苦等优势, 具有多通路、多靶点的特征, 可通过干预不同信号通路阻滞该病的发展。因此, 本文对信号通路在子宫肌瘤发生发展中的作用及中药通过不同信号通路干预子宫肌瘤的机制进行总结分析, 发现中药通过调控 Wnt/β-连环蛋白 (Wnt/β-catenin)、核转录因子-κB (NF-κB)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、旁分泌表皮生长因子/表皮生长因子受体 (EGF/EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等信号通路, 通过抑制雌孕激素过度刺激、抗细胞增殖与侵袭、诱导细胞凋亡、减轻炎症水平、阻滞肿瘤血管生成等方面来发挥抗子宫肌瘤作用, 以期为子宫肌瘤后续研究和临床应用提供一定的依据。

关键词: 中药; 子宫肌瘤; 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)12-4028-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.12.021

子宫肌瘤女性罹患率为 70%, 且发病率随年龄增长而增加^[1]。若已形成的肌瘤无法被及时治疗, 15%~30% 患者会遭遇严重临床状况, 如继发性贫血, 影响生活质量和女性健康^[2-3]。目前其病理机制尚不明确, 主要认为与雌孕激素、正常肌层细胞突变、生长因子等多种因素相关^[4], 治疗以药物及手术为主, 药物疗法可能导致闭经, 手术治疗存在术后并发症等问题^[5]。因此, 探索一种有效且非手术的治疗方法是女性医疗保健的重要需求。近年来, 中药干预子宫肌瘤相关信号通路的调控作用方面引发广泛关注。无翅型 MMTV 整合位点家族 (wingless-type MMTV integration site family, Wnt) /β-连环蛋白 (β-catenin)、核转录因子-κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、旁分泌表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) /表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等信号通路在子宫肌瘤发生发展过程中的作用机制被逐步揭示, 尤以 Wnt/β-catenin、PI3K/Akt 信号通路为关键调控途径^[6-7]。中药可

通过上述信号通路来抑制雌孕激素过度刺激、抗细胞增殖与侵袭、诱导细胞凋亡、拮抗血管生成、减轻炎症水平, 从而发挥抗子宫肌瘤作用。本文旨在总结相关信号通路在子宫肌瘤发生发展中的作用及中药干预相关信号通路的治疗机制, 以期为后续研究提供依据。

1 NF-κB 信号通路

1.1 NF-κB 信号通路与子宫肌瘤 炎症反应可参与子宫肌瘤启动, 促进细胞增殖和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积。NF-κB 被视为经典的促炎介质^[8], 其家族由 Rel 蛋白家族成员组成, 以同源或异源二聚体的形式存在。处于静息状态时, NF-κB 二聚体与抑制蛋白家族 (inhibitor of NF-κB, IκB) 构成三聚体并存留于胞浆, 当炎性细胞因子、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、细菌脂多糖等刺激后^[9], 与细胞表面 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 或 TNF 受体结合, 致胞浆中的 IκB 激酶激活, 使 IκBα 磷酸化及泛素化, 并被蛋白酶迅速降解, 游离的 NF-κB 二聚体从细胞浆内移位至细胞核内, 与靶基因 NF-κB 位点结合, 启动转录, 进而参与子宫肌瘤细胞的生长调控、抗凋亡等过程。NF-κB 信号通路通过调节下游抗凋亡基因 [如 B 淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)]

收稿日期: 2025-04-07

基金项目: 国家自然科学基金 (81760879, 82260949); 甘肃省自然科学基金 (23JRRA1751); 甘肃省中医药科研课题 (GZKP-2023-21); 甘肃省人民医院院内科研基金项目 (23GSSYE-1); 甘肃省中医药研究中心开放课题 (zyzx-2023-09)

作者简介: 李冰霞 (2001—), 女, 硕士生, 从事中医药对女性神经内分泌调控研究。E-mail: 1932527431@qq.com

*通信作者: 武权生 (1964—), 男, 硕士, 教授, 从事中医妇科学研究。E-mail: wqslanzhou@126.com

和炎症因子 [如白介素 (interleukin, IL)-8、IL-6、IL-1 β] 来抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖从而参与子宫肌瘤形成。另外, TNF- α 通过调控 NF- κ B 信号通路诱导细胞产生基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs), MMPs 可改变内皮细胞的通透性进而突破包裹, 加快细胞的增殖、侵袭, 发挥降解 ECM 的作用^[10]。

1.2 中药调控 NF- κ B 信号通路干预子宫肌瘤 新橙皮苷是存在于广陈皮、青皮等中药的二氢黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎等作用。研究表明, 新橙皮苷能降低炎症因子、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (cysteinyl aspartate specific proteininase-1, Caspase-1) 水平, 升高 IL-10 水平, 进而抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活, 减轻炎症水平并诱导细胞凋亡^[11]。

橘荔散结丸由《普济方》中的荔核散及《济生方》中的橘核丸加减化裁而成, 是治疗气滞血瘀型子宫肌瘤经典方剂。谢卓庭等^[12] 研究表明, 该方可使炎症因子蛋白及 mRNA 表达降低, 干预肌瘤细胞微环境炎症反应, 从而抑制细胞增殖, 诱导肌瘤细胞凋亡。

消瘤汤由丹参、桃仁、红花、当归、柴胡、制香附、炒青皮、炒枳壳、白芍、赤芍、八月札、甘草组成, 具有疏肝理气、活血化瘀之效。研究指出, 消瘤汤通过调节内分泌激素水平, 阻滞新生血管形成, 调控细胞生长, 促进细胞凋亡进而加速子宫肌瘤萎缩, 减小肌瘤体积, 其机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路有关^[13]。

综上所述, 中药通过调节 NF- κ B 信号通路为子宫肌瘤的治疗提供新的思路, 尤其是在减轻细胞增殖、调节免疫反应、诱导凋亡、抑制炎症反应方面。未来的研究可进一步探讨这些活性成分的具体分子机制, 为子宫肌瘤的综合治疗提供更多的临床证据。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路与子宫肌瘤 Wnt/ β -catenin 信号通路在组织干细胞和平滑肌瘤细胞之间的转化中发挥关键作用, 有助于肌瘤细胞的增殖^[14]。介质复合物亚基 12 (mediator complex subunit12, Med12) 是 RNA 聚合酶 II 和转录因子之间的桥梁, 发挥重要的转导传感器作用, 且 Med12 突变是负责子宫肌层干细胞向肿瘤转化的最普遍突变, 约占子宫肌瘤的 85%。研究表明, 由于氧化应激等因素, Med12 基因获得性突变, 可作为子宫肌瘤的驱动基因, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路^[15], 通过卷曲家族受体增加 Wnt 表达和信号传导, 导致 β -catenin 磷酸化和降解受到抑制在胞质上积累, 达到一定程度时 β -catenin 易位到细胞核, 结合 T 细胞因子 (T-cell factor, TCF) 致特异性靶基因的转录增加, 如细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)、细胞髓细胞瘤基因 (cellular myelocytomatosis oncogene, c-myc) 等, 促使细胞增殖。此外, Wnt 配体由相邻的子宫肌层细胞响应类固醇激素, 以旁分泌方式发挥作用, 诱导 β -catenin 的核转位和细胞增殖^[16]。

2.2 中药调控 Wnt/ β -catenin 信号通路干预子宫肌瘤 去

氧地胆草素是来源于地胆草的天然倍半萜烯内酯, 具有抗肿瘤、抗炎等活性^[17]。Pandey 等^[18] 研究证明, 去氧地胆草素通过 Caspase-3 介导的线粒体内源性凋亡途径诱导细胞凋亡, 使细胞周期停滞在 G₂/M 期, 阻滞肌瘤细胞生长, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活。

枸杞多糖是枸杞子的主要活性成分, 具有抗肿瘤、抗炎等作用。谭建福等^[19] 研究发现, 枸杞多糖能降低 Wnt5b、 β -catenin 蛋白及 mRNA 表达, 减少细胞侵袭数量, 增加细胞凋亡率, 表明枸杞多糖的抑制子宫肌瘤细胞作用可能是通过改变 Wnt/ β -catenin 信号通路实现的。

气血双补方是治疗子宫肌瘤的临床验方, 由人参、炙黄芪、酒当归、酒炒白芍、陈皮、玉竹、酒黄精、制首乌、枸杞子组成。王琴等^[20] 研究发现, 气血双补方含药血清可降低 Wnt1、 β -catenin、TCF1、c-myc、cyclin D1 表达, 表明气血双补方通过调控 Med12/Wnt1/ β -catenin 信号通路, 从而发挥抗肌瘤细胞增殖作用。

综上所述, 诸多中药活性成分及复方可通过降低 Med12、Wnt、 β -catenin、cyclin D1、c-myc、TCF 等蛋白表达来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活, 进而通过调控细胞周期, 抑制平滑肌细胞增殖并诱导细胞凋亡, 从而达到抗子宫肌瘤的目的。

3 PI3K/Akt 信号通路

3.1 PI3K/Akt 信号通路与子宫肌瘤 PI3K/Akt 信号通路在调节细胞增殖和凋亡之间的平衡方面发挥着关键作用, 参与细胞周期的调控及凋亡启动、新生血管生成等^[21]。当生长因子或前列腺素 E2 等表达异常, 并与受体酪氨酸激酶或跨膜 G 蛋白偶联的受体结合激活 PI3K/Akt 信号通路, 激活后的 Akt 会刺激下游靶蛋白 cyclin D1、Caspase-3、Bcl-2、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2associated X protein, Bax) 等表达, 从而促进肌瘤细胞增殖、抑制凋亡、加速细胞周期进程, 其中磷酸酶张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 在该信号通路中起到负调控作用^[22]。Akt 亦通过磷酸化下游分子来促进 VEGF、MMP 等与血管形成相关基因的表达, 加速血管的重塑。此外, 该信号通路可与 Wnt 信号通路相互作用, 加快细胞周期 G₁ 期至 S 期的转换, 促进细胞增殖; 雌激素与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合后也可通过激活 PI3K/Akt 信号通路来增强细胞的增殖效应, 从而促进肌瘤的生长^[23]。

3.2 中药调控 PI3K/Akt 信号通路干预子宫肌瘤 苦参碱是从苦参中提取出来的生物碱成分, 具有抗炎、抗肿瘤等作用。谭冠文等^[24] 研究显示, 2.0 mg/mL 苦参碱能降低 TLR3、PI3K mRNA 及蛋白表达和 p-Akt、MMP-2、MMP-9 表达, 证实苦参碱通过抑制 TLR3 表达来调控 PI3K/Akt 信号通路, 阻滞子宫平滑肌细胞的增殖、侵袭、迁移, 并促进细胞凋亡、自噬。

槲皮素是存在于山楂、黄芩、丹参等中药的黄酮类化合物, 具有抗炎、抑制血管增生等活性^[25]。研究表明, 槲皮素通过降低 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、MMP-2、MMP-

9、Bcl-2 表达, 从而使促凋亡蛋白 Bax 表达降低, 抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活, 进而降低细胞增殖率和侵袭能力, 促进细胞凋亡^[26-27]。

桃红四物汤由熟地、川芎、白芍、当归、桃仁、红花组成, 源自清代吴谦《医宗金鉴》, Shi 等^[28]通过动物和细胞实验证明, 桃红四物汤可干预 miRNA-21-5p/PTEN 轴的激活, 从而抑制 PI3K/Akt 信号通路, 使其细胞增殖能力遏制并诱导凋亡。

综上所述, 中药可通过降低 PI3K、p-Akt、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 表达, 升高 Bax、Caspase-3、PTEN 表达来调控 PI3K/Akt 信号通路, 抑制细胞增殖、侵袭和迁移, 并诱导凋亡和自噬, 从而起到干预子宫肌瘤的作用。

4 EGF/EGFR 信号通路

4.1 EGF/EGFR 信号通路与子宫肌瘤 EGF 及其受体 EGFR 在子宫肌瘤组织表达高于邻近子宫肌层组织, 现已证实 EGF/EGFR 信号通路与子宫肌瘤细胞增殖有关。EGF 是与肿瘤密切相关的促有丝分裂原和细胞分化因子, EGFR 是首个与肿瘤有关的酪氨酸激酶^[29]。孕激素依靠升高 EGF、细胞增殖标志物表达从而促进肌瘤增殖。在肿瘤微环境中巨噬细胞可被诱导为 M2 型巨噬细胞, 释放大量的细胞因子促进肿瘤细胞的生长和迁移, 研究表明它可推动 EGF 的生成进而激活 EGFR, 两者结合形成二聚体, 激活细胞内多条信号通路 (如 MAPK 信号通路) 和下游信号分子, 从而提高平滑肌细胞的血流灌注水平, 进而促进新血管生成、平滑肌细胞持续性的自我增殖、细胞侵袭迁移等过程^[30]。EGF/EGFR 信号通路又能使细胞周期紊乱, 细胞跨越 G₀ 期能力提高。此外, Wnt 配体可以激活 EGF/EGFR 信号通路, EGFR 又通过 PI3K/Akt 信号通路激活 β -catenin, 且 EGFR 已被证实与 β -catenin 形成复合物, 从而增加细胞的侵袭和转移。

4.2 中药调控 EGF/EGFR 信号通路干预子宫肌瘤 茜草酸是茜草的主要活性成分之一, 具有抗炎、抗肿瘤等作用。研究显示, 茜草酸可通过升高 miR-133a 表达从而减弱子宫肌瘤细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导肌瘤细胞凋亡, 抑制 EGF 表达有关^[31]。

铁包金具有活血止痛之效, 其有效成分铁包金总黄酮具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等活性。余亚楠等^[32]研究证明, 铁包金总黄酮可降低雌二醇、孕激素、Wnt5b、 β -catenin、EGFR、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 蛋白表达, 表明铁包金总黄酮通过抑制 Wnt5b/ β -catenin/EGFR 信号通路起到阻止肌瘤的增殖、生长的作用。

祛瘀化痰消瘤汤由三棱、莪术、陈皮、半夏、茯苓、苍术、丹参、当归、香附、鸡内金组成, 具有祛瘀化痰消瘤之效, 主要针对瘀血互结型子宫肌瘤。其机制与降低微血管密度与组织 EGFR、ER、PR 表达有关, 可通过调节性激素水平, 进而抑制细胞的有丝分裂, 阻止肌瘤生长, 改善患者临床症状^[33]。

综上所述, 茜草酸、铁包金总黄酮、祛瘀化痰消瘤汤

等均通过 EGF/EGFR 信号通路干预子宫肌瘤, 其不仅能够抑制肌瘤细胞的增殖、迁移、侵袭, 还能改善微血管密度及激素水平。

5 MAPK 信号通路

5.1 MAPK 信号通路与子宫肌瘤 MAPK 信号通路与雌激素依赖性良性妇科疾病有关, 如子宫肌瘤。MAPK 信号通路被雌激素、生长因子、细胞因子等的细胞外信号或刺激所激活^[34], 以酶链式传导将胞外信号传递核内, 借由转录合成蛋白至胞浆或胞外发挥作用^[35]。MAPK 家族信号通路包含细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、ERK5、p38 MAPK、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路^[36], 其中 ERK 作为介导体内细胞增殖相关信号传导的重要蛋白, 与平滑肌细胞增殖与细胞周期进程密切相关, 通过升高 Bcl-2 表达, 激活环磷酸腺苷等蛋白表达来调节平滑肌细胞增殖、生存、转移分化^[37]。MAPK 作为胞内快速应激反应信号通路, 可受多种信号通路的激活, 如 EGF/EGFR 信号通路, 在细胞质和细胞核中完成信号转导, 发生级联反应, 启动与细胞增殖、存活和细胞凋亡相关的靶基因转录, 诱使细胞周期进展, 抑制 DNA 合成及新生血管生成, 加速 ECM 过度沉积, 促进子宫肌瘤的发生。

5.2 中药调控 MAPK 信号通路干预子宫肌瘤 萍菜类化合物紫草素是紫草的主要活性成分, 具有抗炎、抗癌及抗肿瘤活性。王芳芳等^[38]研究发现, 紫草素能降低血清 ER、PR 水平和子宫组织 ER、PR、p-ERK 蛋白表达, 表明紫草素抗子宫肌瘤活性可能与抑制 ERK 信号通路的活化有关。

姜黄醇是存在于姜黄、莪术等中药的倍萜类化合物^[39], 具有抗肿瘤、抗炎活性。姜黄醇可能通过降低 p38MAPK mRNA 及蛋白表达和 NF- κ B mRNA 表达, 升高 Caspase-9 mRNA 和蛋白表达, 停滞细胞周期在 G₀/G₁ 期阻止细胞周期进程, 抑制肌瘤细胞有丝分裂, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞迁移、侵袭^[40]。

宫瘤消胶囊由仙鹤草、香附、三棱、牡蛎、莪术、吴茱萸、白术、白花蛇舌草、土鳖虫、党参、牡丹皮组成, 具有活血软坚散结之效。任玮玮等^[41]指出, 宫瘤消胶囊通过降低患者性激素水平, 降低 MMP-2、MMP-9 蛋白表达, 其机制可能通过抑制 MAPK 信号通路来实现的, 阻断子宫平滑肌瘤细胞的增殖或促进细胞凋亡。

综上所述, 中药通过抑制 MAPK 信号通路的激活, 不仅可以有效阻止细胞增殖, 还能促进其凋亡, 减缓病变发展。这些研究为中药治疗子宫肌瘤提供了新的理论依据。然而, 当前的研究大多数集中于基础实验, 未来的临床研究应进一步验证这些中药成分在子宫肌瘤治疗中的疗效和安全性, 特别是对 MAPK 信号通路的靶向调控机制, 推动其在临床应用中的转化。

6 VEGF 信号通路

6.1 VEGF 信号通路与子宫肌瘤 子宫肌瘤通过血管生成过程发育新的脉管系统以满足快速增殖细胞对肌瘤生长的

核心需求。VEGF 作为最强血管内皮细胞有丝分裂原, 可诱导内皮细胞增生、毛细血管样形成, 提高内皮细胞迁移能力及血管通透性, 诱导 ECM 产生促使 ECM 变性, 进而增加其血流量, 加快血管内皮细胞增殖速度^[42]。VEGFR 是膜蛋白受体, 分为 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3, 其中 VEGFR1、VEGFR3 的相互作用较弱, 调控表达依赖于核心因子——缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)^[43]。研究证明, VEGF 在正常组织中和抗血管内皮生长因子是相对平衡的, 但肿瘤组织随着细胞的增长能量和氧气得不到足够供给, 可结合 VEGFR2 磷酸化激活后, 与 MAPK、PI3K/Akt 等信号通路共同参与细胞增殖迁移及血管形成^[44]。MMPs 可刺激 VEGF 释放提高血管通透性, 促进血管内皮细胞出芽与血管新生, 对子宫肌瘤生长具有调节作用。除此之外, 在缺氧条件下, HIF-1 α 亚基变得稳定, 可通过与 PI3K/Akt、VEGF、NF- κ B 等信号通路相互调节, 形成具有多样性和特异性的细胞低氧应答信号通路来调控子宫肌瘤疾病。

6.2 中药调控 VEGF 信号通路干预子宫肌瘤 现代认为, 荔枝核具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等作用^[45]。何嘉仑

等^[46]研究证实, 荔枝核水提液不同剂量组大鼠血清雌二醇水平和子宫组织 VEGF、ER、PR 水平降低, 表明荔枝核水提液可能通过 VEGF 信号通路抑制子宫肌瘤生长。

人参皂苷 Rh2 是源于人参的三萜皂苷, 具有抗炎、调节机体免疫功能等活性。研究发现, 人参皂苷 Rh2 可降低子宫肌瘤患者血清 VEGF、IL-6 水平, 进而抑制肌瘤细胞增殖及血管生成, 诱导肌瘤细胞凋亡, 使有丝分裂停留在 S 期, 改善免疫功能从而干预子宫肌瘤^[47]。

益气消癥方由党参、炙黄芪、麸炒白术、桂枝、赤芍、丹皮、炒桃仁、醋三棱、醋莪术、土鳖虫、皂角刺、生大黄组成, 具有补气活血化瘀之效。据报道, 益气消癥方通过抑制 VEGF 信号通路, 降低雌孕激素过度刺激, 抑制细胞克隆增殖, 阻滞新生血管生成, 中断营养供应, 促使子宫肌瘤缺血缺氧而生长停滞, 最终达到预期治疗效果^[48]。

综上所述, 荔枝核、人参皂苷 Rh2、益气消癥方等通过降低 VEGF 及其相关受体表达, 抑制新生血管形成和细胞增殖, 促进肌瘤细胞凋亡, 为治疗子宫肌瘤提供了新的理论依据。

中药通过调控信号通路干预子宫肌瘤的机制见表 1。

表 1 中药通过调控信号通路干预子宫肌瘤的机制

信号通路	有效成分/提取物/复方	研究对象	作用结果	作用	文献
NF- κ B	橙皮苷	原代子宫肌瘤细胞	IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Caspase-1 水平降低, IL-10 水平升高	抗炎、促凋亡	[11]
	橘荔散结丸	原代子宫肌瘤细胞	IKK α 、IKK β 、p65、TNF- α 、IL-6 水平降低	抗增殖、抗炎、促凋亡	[12]
	消瘤汤	子宫肌瘤患者	雌二醇、孕激素、VEGF、NF- κ B p65 表达降低	抗炎、抗血管生成、促凋亡	[13]
Wnt/ β -catenin	去氧地胆草素	原代子宫肌瘤细胞	Bcl-2、cyclin B1、 β -catenin、VEGF-A、MMP-2、MMP-9 水平降低, Bax、Caspase-3 表达升高	抗增殖、侵袭和迁移; 促凋亡	[17-18]
	枸杞多糖	大鼠子宫肌瘤模型/原代子宫肌瘤细胞	Wnt5b、 β -catenin 水平降低	抗增殖、促凋亡	[19]
	气血双补方	人子宫肌瘤细胞	Wnt1、 β -catenin、TCF1、c-myc、cyclin D1 表达降低	抗增殖、促凋亡	[20]
PI3K/Akt	苦参碱	原代子宫肌瘤细胞	TLR3、PI3K、p-Akt、MMP-2、MMP-9 水平降低	抗增殖、侵袭和迁移; 促凋亡	[24]
	槲皮素	大鼠子宫肌瘤模型	PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、MMP-2、MMP-9、Bcl-2 水平降低, Bax 表达升高	抗增殖、侵袭; 促凋亡	[25-27]
	桃红四物汤	大鼠子宫肌瘤模型/人子宫平滑肌细胞	miR-21-5p、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 水平降低, PTEN、Caspase-3 表达升高	抗增殖、促凋亡	[28]
EGF/EGFR	茯苓酸	原代子宫肌瘤细胞	cyclin D1、EGFR、EGF 水平降低, miR-133a、Caspase-3 表达升高	抗增殖、侵袭和迁移; 促凋亡	[31]
	铁包金总黄酮	大鼠子宫肌瘤模型	雌二醇、孕激素、Wnt5b、 β -catenin、EGFR、PR 水平降低	抗增殖	[32]
	祛瘀化痰消瘤汤	子宫肌瘤患者	EGFR、ER、PR、雌二醇、孕激素、LH、FSH 表达降低	抗增殖	[33]
MAPK	紫草素	大鼠子宫肌瘤模型	ER、PR、p-ERK 水平降低	抗增殖	[38]
	姜黄醇	人子宫肌瘤细胞	p38 MAPK、NF- κ B 水平降低, Caspase-9 表达升高	抗增殖、侵袭和迁移; 促凋亡	[39-40]
	宫瘤消胶囊	子宫肌瘤患者	雌二醇、孕激素、LH、TNF- α 、IL-1、IL-6、MMP-2、MMP-9 水平降低	抗增殖、促凋亡	[41]
VEGF	荔枝核水提液	大鼠子宫肌瘤模型	雌二醇、VEGF、ER、PR 水平降低	抗血管生成	[45-46]
	人参皂苷 Rh2	子宫肌瘤患者	VEGF、IL-6 水平降低	抗增殖、抗血管生成、促凋亡、抗炎	[47]
	益气消癥方	大鼠子宫肌瘤模型	ER、PR、VEGF、VEGFR1、VEGFR2 水平降低	抗增殖、抗血管生成	[48]

7 结语与展望

子宫肌瘤作为卵巢性激素依赖性肿瘤，其发病机制与雌孕激素、正常肌层的细胞突变、年龄、炎症、细胞外基质和生长因子、细胞增殖凋亡失衡等诸多因素相关。治疗上，尽管现有的药物和手术治疗在一定程度上能够缓解症状，但均存在不良反应较多、易复发的问题，且患者耐受度不高。相比之下，查阅近年来国内外文献发现，中药治疗该病具有多成分、多通路、多靶点的优势，具体表现在中药有效成分、提取物及复方等调控多种信号通路，如Wnt/β-catenin、PI3K/Akt等，有效抑制雌孕激素过度刺激与炎症反应，拮抗血管生成，恢复细胞凋亡与增殖之间的平衡等方面。

尽管中药在体外和动物模型中已显示出显著疗效，但缺乏大样本、多中心的随机对照试验限制了其临床推广。未来应在严格遵循现代循证医学研究规范的基础上，设计高质量的随机对照试验，系统评估中医药干预对子宫肌瘤的疗效和安全性。同时，应注重观察不同信号通路标志物在治疗前后的动态变化，以提供机制层面的临床证据。机制的研究多停留在实验室阶段，对中药干预过程中涉及的上下游分子调控网络和协同作用缺乏系统性解析。因此，未来研究应结合基因组学、蛋白质组学和代谢组学技术，全面揭示中药干预子宫肌瘤的多层次、多通路协同机制。目前对复方中多成分的协同作用和关键效应物质的解析较少，未来可基于网络药理学和人工智能技术，优化复方成分筛选策略，进一步明确其“方-证-病”结合的作用机理，为个体化用药提供科学依据。单一疗法在子宫肌瘤的治疗中存在局限性，中西医结合治疗模式或可成为未来发展方向。例如，联合手术、激素疗法与中药干预，有望协同抑制瘤体生长、减少术后复发风险。此外，探索基于信号通路的联合干预策略，如将靶向PI3K/Akt信号通路的药物与活血化瘀类中药联用，可提供更多治疗选择。尤其是结合基因组编辑与递送技术，构建基于纳米载体的miRNA或siRNA递送系统，与中药调控协同作用，精准靶向核心信号通路，进一步增强治疗效率。

参考文献：

- [1] Governini L, Marrocco C, Semplici B, et al. Extracellular matrix remodeling and inflammatory pathway in human endometrium: insights from uterine leiomyomas [J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(5): 1404-1414.
- [2] Wesselink A K, Claus Henn B, Früh V, et al. Persistent endocrine-disrupting chemicals and incident uterine leiomyomata: A mixture analysis [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 951: 175871.
- [3] Giuliani E, As-Sanie S, Marsh E E. Epidemiology and management of uterine fibroids [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 149(1): 3-9.
- [4] 娄静, 李春明, 周坚红. 子宫肌瘤病因与预防 [J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(2): 81-84.
- [5] Vannuccini S, Petraglia F, Carmona F, et al. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding [J]. *Fertil Steril*, 2024, 122(1): 20-30.
- [6] Li F, Wang J Q, Liu W Q. Search for key genes, key signaling pathways, and immune cell infiltration in uterine fibroids by bioinformatics analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(20): e33815.
- [7] Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, et al. The role of miRNA and related pathways in pathophysiology of uterine fibroids-from bench to bedside [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 3016.
- [8] Van Gelder R D, Gokhale N S, Genoyer E, et al. Interleukin-2-mediated NF-κB-dependent mRNA splicing modulates interferon gamma protein production [J]. *EMBO Rep*, 2025, 26(1): 16-35.
- [9] Yang F, Liu H, Yu Y H, et al. TRIM9 overexpression promotes uterine leiomyoma cell proliferation and inhibits cell apoptosis via NF-κB signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118101.
- [10] Lu K, Shan S J, Zeng Y L, et al. Neohesperidin mitigates high-fat-diet-induced colitis *in vivo* by modulating gut microbiota and enhancing SCFAs synthesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 534.
- [11] 黄超原, 冯赟, 雍秋红, 等. 新橙皮苷对LPS诱导巨噬细胞炎症模型TLR4/NLRP3信号通路的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(22): 3275-3279.
- [12] 谢卓庭, 王乃平, 程晓榆, 等. 基于UHPLC-QE-MS的橘荔散结丸诱导子宫肌瘤细胞凋亡的炎症机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(17): 2350-2356; 2364.
- [13] 王丽, 李苑瑛, 高萍, 等. 消瘤汤对子宫肌瘤患者血清肿瘤标志物、雌激素及血管内皮生长因子水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 160-162.
- [14] Olson S L, Akbar R J, Gorniak A, et al. Hypoxia in uterine fibroids: role in pathobiology and therapeutic opportunities [J]. *Oxygen (Basel)*, 2024, 4(2): 236-252.
- [15] Al-Hendy A, Laknaur A, Diamond M P, et al. Silencing Med12 gene reduces proliferation of human leiomyoma cells mediated via Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(3): 592-603.
- [16] Liu S M, Yin P, Dotts A J, et al. Activation of protein kinase B by WNT4 as a regulator of uterine leiomyoma stem cell function [J]. *Fertil Steril*, 2020, 114(6): 1339-1349.
- [17] Pan L L, Hu L Y, Zhang L H, et al. Deoxyelephantopin decreases the release of inflammatory cytokines in macrophage associated with attenuation of aerobic glycolysis via modulation of PKM2 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106048.
- [18] Pandey V, Tripathi A, Rani A, et al. Deoxyelephantopin, a novel naturally occurring phytochemical impairs growth, induces G2/M arrest, ROS-mediated apoptosis and modulates lncRNA expression against uterine leiomyoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110751.
- [19] 谭建福, 饶丽娟. 枸杞多糖调控Wnt信号通路对子宫肌瘤细胞

- 胞生物活性的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(19): 2346-2351.
- [20] 王琴, 陈林伟, 江勇, 等. 基于Med12/Wnt/β-Catenin信号通路的气血双补方治疗子宫肌瘤的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(13): 1442-1446.
- [21] Wiese W, Barczuk J, Racinska O, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in blood malignancies—new therapeutic possibilities[J]. *Cancers*, 2023, 15(21): 5297.
- [22] Su H, Peng C, Liu Y. Regulation of ferroptosis by PI3K/Akt signaling pathway: a promising therapeutic axis in cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1372330.
- [23] 王文慧, 邹俊凯, 冯凤芝. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白与子宫肌瘤的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(5): 601-603.
- [24] 谭冠文, 朱朱, 周文静. 苦参碱通过TLR3下调PI3K/Akt通路抑制子宫肌瘤细胞的增殖、侵袭和迁移[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(21): 2601-2605.
- [25] 甄英鹏, 刘淑玲, 孙茜. 槲皮素通过SIRT1/FoxO3信号通路对柯萨奇B3病毒诱导的病毒性心肌炎小鼠的治疗作用及机制研究[J]. 病毒学报, 2024, 40(6): 1307-1315.
- [26] 吴洪皓, 杨华, 吴鹏. 槲皮素对A549细胞PI3K/Akt信号通路及肿瘤恶性特征的调控机制[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3476-3479.
- [27] 龙立活, 陆永梅, 何佳, 等. 基于网络药理学探讨祛瘀散结胶囊治疗子宫肌瘤的作用机制[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3696-3702.
- [28] Shi S S, Luo L, Peng F, et al. Potential mechanism of Taohong Siwu Decoction in uterine fibroid treatment based on integrated strategy of network pharmacology and experimental verification[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 95.
- [29] 江成杰, 田乐乐, 骆金磊, 等. 基于EGF-EGFR信号通路探讨阳和汤阻抑M2型肿瘤相关巨噬细胞促进乳腺癌细胞迁移侵袭的机制[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(11): 2083-2092.
- [30] Sabbah D A, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 815-834.
- [31] 王佳, 梁葵香, 刘艳妮, 等. 茜草酸通过上调miR-133a影响子宫肌瘤细胞增殖凋亡及表皮生长因子的水平[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(9): 1069-1074.
- [32] 余亚楠, 滕红丽. 基于Wnt5b/β-catenin/EGFR信号通路探讨铁包金总黄酮对子宫肌瘤大鼠的影响[J]. 中药材, 2022, 45(7): 1726-1730.
- [33] 卢晓静, 谢珍英, 邓丹, 等. 祛瘀化痰消瘤汤联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤疗效及微血管密度、组织中表皮生长因子受体、雌孕激素受体表达[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(11): 2474-2479.
- [34] 刘洋靖, 马朝群, 朱太阳, 等. 桂枝茯苓丸“异病同治”甲状腺结节、乳腺结节及子宫肌瘤网络药理学机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 17-25.
- [35] Bao H Q, Sin T K, Zhang G H. Activin A induces tumorigenesis of leiomyoma via regulation of p38β MAPK-mediated signal cascade[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(2): 379-385.
- [36] Hepworth E M W, Hinton S D. Pseudophosphatases as regulators of MAPK signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12595.
- [37] 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.
- [38] 王芳芳, 燕飞虎, 李伟, 等. 紫草素通过调节ERK信号通路对子宫肌瘤大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 131-137.
- [39] Shamsnia H S, Roustaei M, Ahmadvand D, et al. Impact of curcumin on p38 MAPK: therapeutic implications[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(5): 2201-2212.
- [40] Yu Y H, Zhang H J, Yang F, et al. Curcumol, a major terpenoid from *Curcumae Rhizoma*, attenuates human uterine leiomyoma cell development via the p38MAPK/NF-κB pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 310: 116311.
- [41] 任玮玮, 杨瑾. 宫瘤消胶囊联合西药对子宫肌瘤的抑制效果及部分作用机制研究[J]. 中药材, 2020, 43(7): 1745-1748.
- [42] Mori T, Kumar R N N, Ferrara N. Elucidating VEGF biology: A journey of discovery and clinical translation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(12): 2361-2365.
- [43] Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11): 816-834.
- [44] Szucio W, Bernaczyk P, Ponikwicka-Tyszko D, et al. Progesterone signaling in uterine leiomyoma biology: Implications for potential targeted therapy[J]. *Adv Med Sci*, 2024, 69(1): 21-28.
- [45] 尹蕊, 杨兴, 董维茂, 等. 盐炙荔枝核化学成分及其抗氧化活性研究[J]. 中成药, 2025, 47(2): 480-486.
- [46] 何嘉伦, 吴晓贞, 张毅靖. 荔枝核水提液对胰岛素抵抗协同性激素诱导的子宫肌瘤大鼠模型的影响[J]. 现代医学, 2022, 50(2): 151-156.
- [47] 刘海桃, 王利霞. 人参皂苷Rh2治疗子宫肌瘤的临床效果及对血清血管内皮生长因子和白介素-6水平的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(12): 1444-1447.
- [48] 沈雪, 司红红, 王丽丽, 等. 益气消瘤方对子宫肌瘤大鼠子宫组织ER、PR、VEGF、VEGFR1、VEGFR2表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2618-2621.