

桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症研究进展

林锦璇， 吴金香， 邱月娜， 江小蓉， 罗湘闽*
(福建医科大学附属第二医院生殖医学科, 福建 泉州 362000)

摘要: 桂枝茯苓丸是来源于《金匮要略》的名方, 由桂枝、茯苓、牡丹皮、赤芍、桃仁组成, 具有活血化瘀、软坚散结的功效。临床上桂枝茯苓丸主要用于治疗子宫内膜异位症, 可以减轻疼痛、去除病灶、促进生育、预防异位症的复发。桂枝茯苓丸可通过多个信号通路防止子宫内膜异位病灶粘附侵袭、血管生成, 参与调节免疫起作用。虽然桂枝茯苓丸的研究面较广, 但其作用机制及分子基础还有待于进一步深入研究, 临床上大样本随机对照多中心试验也有待开展。本文对桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的临床疗效及作用机制研究进展进行综述, 以期为其临床应用提供参考。

关键词: 桂枝茯苓丸; 子宫内膜异位症; 临床疗效; 作用机制

中图分类号: R285. 5; R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2023)01-0166-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 01. 030

子宫内膜异位症是指具有生长功能的子宫内膜组织在子宫腔被覆黏膜以外的其他部位种植生长的一种疾病, 70%~80% 的患者存在不同程度及不同类型的疼痛, 且症状具有进展、加重的特点^[1]。患者不孕概率高达 50%, 且治疗后复发率高, 严重影响女性身心健康, 是目前妇科一直设法攻克的疑难病种之一^[2-3], 现在的治疗方法主要有口服避孕药、非甾体类抗炎药、孕激素、促性腺激素释放激素激动剂及曼月乐环、手术等, 激素类药物虽然可长期应用, 但目前在控制子宫内膜异位症进展中起到的疗效尚存在争议, 而手术治疗复发率高, 效果有限^[4]。

中医认为子宫内膜异位症的主要病机是“离经之血”, 其主要病理变化为周期性异位内膜出血。血瘀是内异症的病理基础^[5], 治疗常用活血化瘀、软坚散结的中药。现代药理研究表明, 活血化瘀中药能有效抑制内异细胞的黏附, 缩减异位病灶的体积, 改善甚至缓解痛症^[6]。桂枝茯苓丸始载于《金匮要略》, 由桂枝、茯苓、牡丹皮、赤芍、桃仁组成, 含有三萜类、单萜苷、苯基烯丙基等化合物^[7], 临床上常用于治疗子宫内膜异位症, 效果显著。本文对桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的临床疗效及作用机制进行综述, 以期为其临床应用提供参考。

1 临床疗效

1.1 减轻疼痛 盆腔疼痛和不孕不育是子宫内膜异位症的主要表现之一, 其中盆腔疼痛的患者占比为 70%~80%^[8]。目前疼痛相关机制有前列腺素、炎症因子、雌激素等学说, 治疗痛经的药物主要是非甾体类抗炎药、口服避孕药等, 且通常需要重复多个疗程或多次手术直至更年期^[9]。中药在临床上可单用或与西药互补, 增加相关疗效。姜珊珊^[10]

通过桂枝茯苓丸加减 [桂枝 10 g、茯苓 15 g、丹皮 (去心) 15 g、桃仁 (去皮尖) 15 g、白芍 25 g、五灵脂 15 g、生蒲黄 15 g、乌药 15 g] 治疗气滞血瘀型子宫内膜异位症痛经患者 36 例, 在月经前 3 d 开始服药, 连续 7 d, 不间断治疗 3 个月经周期, 治疗后疼痛症状得到改善, 痛经视觉模拟评分 (VAS) 评分、痛经症状总发作时间及严重程度、糖类抗原 125 (CA125) 水平降低 ($P<0.05$)。史凤磊等^[11]纳入 98 例子宫内膜异位症痛经患者, 对照组给予米非司酮, 治疗组在对照组基础上加用桂枝茯苓丸及美洛昔康, 治疗 3 个月后, 与对照组比较, 观察组血清 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺ 水平升高, 前列腺素 E2 (PGE2)、CA125、CD8⁺ 水平, VAS 评分降低, 提示中西药合用可以改善患者的免疫功能, 缓解疼痛, 减少不良反应。

1.2 去除病灶 病灶的大小能直接衡量子宫内膜异位症的临床疗效, 手术虽然可以直接去除病灶, 但由于子宫内膜异位细胞的迁移、侵袭粘附力强, 彻底清除难度大, 术后复发率高, 因此, 常用促性腺激素释放激素类似物 (GnRH-a) 治疗, 而桂枝茯苓丸是临床常用中成药。张燕等^[12]将 126 例子宫内膜异位症患者分为观察组与对照组, 2 组均皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂, 观察组在此基础上加用桂枝茯苓丸, 结果显示, 2 组患者盆腔异位病灶大小, 雌激素、CA125 水平均降低, 以观察组更明显 ($P<0.05$), 说明桂枝茯苓丸与 GnRH-a 联合使用可以通过抑制雌激素水平使异位病灶萎缩; 与对照组比较, 观察组 MAPK、p-ERK、VEGF 水平降低 ($P<0.05$), 说明桂枝茯苓丸与 GnRH-a 联合使用还可以通过阻断细胞间信号传导通路与细胞因子及表面受体的结合, 从而控制细胞分裂和

收稿日期: 2022-03-27
基金项目: 国家青年科学基金项目 (81901481)
作者简介: 林锦璇 (1985—), 女, 博士, 主治医师, 研究方向为中西医结合治疗不孕不育。E-mail: mmzmmk@163.com
* 通信作者: 罗湘闽 (1964—), 女, 主任医师, 研究方向为中西医结合治疗不孕不育。Tel: (0595) 26655030, E-mail: 15959965656@qq.com

异位子宫内膜异常增殖。

1.3 促进生育 子宫内膜异位症不孕不育的发病率较正常女性高 6~7 倍, 占 40%~50%^[13]。寒凝血瘀是主要证型之一^[14]。桂枝茯苓丸具有温经通脉、活血化瘀、散结消癥的功效,《金匱要略方义》中记载:“本方为化瘀消症之缓剂。方中以桃仁、丹皮活血化瘀;则等量之白芍,以养血和血,庶可去瘀养血,使瘀血去,新血生;加入桂枝,既可温通血脉以助桃仁之力,又可得白芍以调和气血;佐以茯苓……亦有下症而不伤胎之意,更示人对妊娠病证应持慎重之法。如此运用,使症消血止,胎元得安,故本方为妊娠宿症瘀血伤胎之良方益法”。赵淑英^[15]将 86 例子宫内膜异位症患者随机分为对照组与观察组,观察组在进行腹腔镜电凝术后给予桂枝茯苓丸连续治疗 3 个月经周期,对照组给予单纯腹腔镜电凝术治疗,服药期间妊娠即停药,结果表明,与对照组比较,观察组 VEGF 水平降低,且最终妊娠概率提高,生活质量得到改善。韩萌萌等^[16]对桂枝茯苓丸或胶囊治疗子宫内膜异位症进行 Meta 分析,试验组患者单用桂枝茯苓丸(胶囊)或者联合西药治疗,对照组患者用激素治疗,提示桂枝茯苓丸或胶囊能改善临床妊娠率,但临床证据等级不足,还需要更多的证据支持。

1.4 预防复发 子宫内膜异位症患者术后 2 年复发率为 21.5%, 术后 5 年的复发率为 40%~50%, 约有 33% 的患者复发后进行二次手术^[17-18]。崔明华等^[19]通过检测患者血清白介素(IL)、雌激素受体、VEGF 水平,研究桂枝茯苓丸联合达那唑治疗子宫内膜异位症的临床疗效,共纳入 316 例患者,与单用达那唑治疗比较,联合治疗组(加用桂枝茯苓丸)复发率降低。黎译励^[20]将 90 例进行腹腔镜术治疗后子宫内膜异位症患者分为 2 组,观察组给予桂枝茯苓丸、孕三烯酮、暖妇欣外贴治疗,对照组不使用药物,结果发现,与对照组比较,观察组并发症减少,复发率降低,且妊娠率及临床疗效提高。Meng 等^[21]采用 Meta 分析比较单用米非司酮和桂枝茯苓丸与米非司酮联合用药对子宫内膜异位症的影响,分析显示,米非司酮加用桂枝茯苓丸可以改善患者妊娠率,预防复发,降低雌二醇、孕酮水平,但由于纳入试验的方法学有限,有待更严谨的试验进行验证。刘春晖^[22]选取 60 例术后病理显示为子宫内膜异位症的患者随机分为 2 组,治疗组给予桂枝茯苓丸,西药组给予 GnRH-a 醋酸亮丙瑞林皮下注射,分别治疗 3 个月经周期,结果提示,2 组在痛经评分、CA125 水平以及临床疗效方面无明显差异,但优于未使用药物巩固治疗者,并且可以减少术后复发率,同时指出桂枝茯苓丸可以降低使用 GnRH-a 导致的类更年期症状。

2 作用机制

2.1 异位病灶的侵袭与转移 子宫内膜异位症具有类似于恶性肿瘤迁移、侵袭及血管形成的能力,细胞外蛋白水解作用会影响异位病灶的侵袭。张真真等^[23]采用自体移植法建立子宫内膜异位症大鼠模型,给予桂枝茯苓丸治疗后,大鼠异位内膜组织中侵袭和转移相关基因基质金属蛋白酶-

2 (MMP-9)、纤溶酶原激活剂的抑制剂 (PAI-1) 水平降低,金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1) 水平升高,腹腔液中肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、IL-1β 水平降低,抑制异位症的侵袭和转移,从而使桂枝茯苓组大鼠病灶体积缩小。陈丽琼^[24]观察子宫内膜异位症患者术前联合使用 GnRH-a 与桂枝茯苓丸治疗后进行腹腔镜手术对子宫内膜异位病灶内细胞增殖、侵袭与丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶 (MEK/ERK) 信号通路的影响。结果发现,与对照组比较,联合用药组子宫内膜异位病灶内 *Id-1*、*Sema3A*、*c-IAP1* mRNA 表达降低, *Bak*、*Smac* mRNA 表达升高,从而抑制子宫内膜异位细胞的增殖;促侵袭基因 *OPN*、*uPA* mRNA 表达降低,表明桂枝茯苓丸联合 GnRH-a 较单纯使用 GnRH-a 可以更加有效抑制异位病灶细胞的侵袭;另外, p-MEK、p-EKRI/2、MMP-2 蛋白表达降低, caspase-3 蛋白表达升高,表明桂枝茯苓丸联合 GnRH-a 能够有效抑制 MEK-ERK 信号通路的激活,促进异位内膜细胞的凋亡,从而导致异位病灶萎缩。

2.2 异位病灶血管生成 血管生成是子宫内膜异位症发生发展的主要机制之一,桂枝茯苓丸具有抗血管作用^[25]。研究表明,桂枝茯苓丸可以抑制大鼠子宫内膜异位症模型异位内膜中增殖细胞核抗原 (PCNA)、血小板-内皮细胞粘附分子 1 (CD31) 表达,降低腹腔液 VEGF 水平及异位病灶缺氧诱导因子 1α 多肽 (HIF-1α)、VEGF 表达^[26]。林立鹏等^[27]收集大鼠腹腔液检测 VEGF 水平, RT-qPCR 法检测 HIF-1α 表达,结果发现,桂枝茯苓丸高剂量组大鼠 VEGF 水平、HIF-1α 表达降低,孕三烯酮组大鼠 HIF-1α 表达无明显变化,提示桂枝茯苓丸与孕三烯酮对于子宫内膜异位症的作用机制不同,桂枝茯苓丸可使子宫内膜异位细胞缺氧,阻碍血管生长,从而抑制子宫内膜异位症的病情发展。

2.3 免疫相关研究 近年来,对于子宫内膜异位症的免疫相关机制研究越来越多。孙秀丽等^[28]将子宫内膜异位症腹腔镜术后患者分为 2 组,对照组给予孕三烯酮、达那唑口服,治疗组在对照组基础上加用桂枝茯苓丸,发现与对照组比较,治疗组外周血 T 细胞亚群 CD⁺3、CD⁺4、CD⁺4/CD⁺8 水平升高, CD⁺8 水平降低 (*P*<0.05),提示桂枝茯苓丸联合达那唑、孕三烯酮胶囊能够纠正患者免疫内环境紊乱,增强细胞免疫功能;治疗组血清 IL-6、IL-8、TNF-α、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 表达降低 (*P*<0.05),提示中西医结合用药可通过抑制炎症因子分泌,减轻异位子宫内膜细胞的黏附、增殖及纤维合成,进而延缓疾病进展;治疗组 VEGF、HIF-1α 水平降低 (*P*<0.05),说明桂枝茯苓丸能够降低子宫内膜组织 VEGF、HIF-1α 表达,使异位内膜失去血供支持,从而抑制异位子宫内膜的种植、浸润,同时促进异位病灶萎缩、消失。另一项研究通过给予子宫内膜异位症大鼠桂枝茯苓胶囊观察其疗效,结果显示,桂枝茯苓胶囊可以通过诱导线粒体凋亡通路凋亡促进因子 *Bax* mRNA 表达及抑制凋亡抑制因子 *Bcl-2* mRNA 表达,促进子宫内膜异位症细胞凋亡,从而抑制其增殖与转移^[29]。

江益平等^[30]发现,桂枝茯苓丸可以促进脾淋巴细胞体外增殖,桂枝茯苓丸所含有的 15 种活性成分对脾淋巴细胞共刺激分子 CD80、CD86 及 CD3⁺ 细胞中 CD69、CD25 有促进作用,提示其作用机制可能与活化淋巴细胞密切相关。另有研究采用桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症大鼠,结果发现,与生理盐水组比较,桂枝茯苓丸组大鼠血清免疫球蛋白 M (IgM)、IgA、IgG 表达,血浆血栓素 2 (TXB2) 水平降低,异位内膜 MMP-9、MMP-2 水平降低,β-内啡肽 (β-EP)、6-酮前列腺素 F1α 水平升高,提示桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症效果较好,其作用机制可能与大鼠免疫功能调节及异位内膜 MMP-9、MMP-2 水平降低有关^[31]。

2.4 信号通路研究 Wang 等^[32]通过网络药理学与分子对接预测桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的关键靶标及机制,结果表明,PPI 网络识别出 25 个重要的枢纽目标,分子对接模拟表明中心靶与大多数活性化合物 (69.71%) 具有良好的键合活性。此外,通过 GO 富集分析选择了分子生物功能 116 条,涉及炎症反应、RNA 聚合酶作用、DNA 转录、生长因子水平、类固醇结合等生物学行为。KEGG 富集分析结果涉及 AGE-RAGE 通路、HIF 通路、PI3K/Akt 通路,MAPK 通路、TP53 通路等,提示桂枝茯苓丸可以抑制细胞增殖,并能使 P53、Bax、caspase-3 蛋白表达升高,异位内膜细胞凋亡率升高。另有研究发现,在异位内膜组织中,神经生长因子 (NGF) 可以受雌激素的调节,在雌激素依赖的痛觉过敏微环境中发挥关键作用。细胞外调节蛋白激酶 (Erk) 信号通路参与神经元的可塑性及其调控,包括诱发痛觉过敏,是控制疼痛的重要靶点。陈皎等^[33]研究桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症大鼠疼痛的治疗机制,结果显示,桂枝茯苓丸可以提高子宫内膜异位症大鼠的热辐射痛和机械痛阈值 ($P<0.05$),改善各组大鼠背根神经节神经元损伤,降低异位内膜组织中神经纤维 NF200 密度,并能抑制 NGF 受体表达和 Erk 磷酸化水平。Toll-样受体 4/髓样分化因子 88/核转录因子 κB (TLR4/MyD88/NF-κB) 与子宫内膜异位症密切相关,其可以调控获得性免疫和天然免疫,影响子宫内膜异位症病灶的增殖、粘附、侵袭。李亚凤等^[34]研究表明,桂枝茯苓丸联合孕三烯酮胶囊及达那唑能够降低 TLR4、MyD88、NF-κB 表达,抑制 TLR4 信号通路的过度激活,从而抑制子宫内膜异位症异位病灶细胞的增殖与侵袭。

2.5 内分泌水平 子宫内膜异位症是激素依赖性疾病,通过抑制性激素水平特别是雌二醇的分泌,可以抑制子宫异位内膜的生长,促使异位病灶体积缩小甚至消失,从而缓解症状,一般在患者绝经后症状也自然能改善甚至消失。程艳芝^[35]将 86 例子宫内膜异位症患者分为 2 组,对照组服用米非司酮及孕三烯酮,观察组在此基础上加用桂枝茯苓丸及少腹逐瘀汤,治疗 3 个月经周期后,与对照组比较,观察组中医证候积分与疼痛评分降低,黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇、孕酮、CA125、CA199 水平降低,提示与单用西药相比,加用中药能够调节内分泌水

平,更能有效缓解痛经,减轻炎症氧化应激。范莉等^[36]将 198 例子宫内膜异位症患者分为 2 组,常规组给予孕三烯酮治疗,观察组给予孕三烯酮结合桂枝茯苓丸治疗,结果显示,观察组血清雌二醇、促黄体生成素、孕酮水平降低 ($P<0.05$)。

3 结语与展望

子宫内膜异位症病理机制学说较多,但尚未完全明确。子宫内膜异位症患者的手术后容易复发,痛经及盆腔疼痛会反复困扰着患者的工作与生活^[37-38]。中医药治疗子宫内膜异位症有它自身的优势,能够整体观念、辨证论治、调整阴阳^[39]。桂枝茯苓丸含有苦杏仁苷、肉桂酸、丹皮酚、肉桂醛、芍药苷等活性成分,可以活血化瘀、软坚散结,可以缓解子宫内膜异位症患者的痛经,减少术后复发,并促进排卵及胚胎着床,提高怀孕概率,临床上可以根据它的不同证型进行加减。从病理生物学角度,桂枝茯苓丸可针对人体多种症状,多种病理因素,通过调控多种信号通路,发挥止痛、抗炎和改善血流动力学等功效,实现多层次、多环节、多靶点治疗子宫内膜异位症的作用,适用于各类子宫内膜异位症病变^[40]。目前相关的基础及临床研究比较多,但其治疗子宫内膜异位症的生理病理及分子机制研究尚有争议,还需进一步深入探索,且临床研究质量不高,大样本随机对照双盲多中心的临床研究也有待开展。

参考文献:

[1] 范 俊, 栾少红, 李晓林, 等. 口服避孕药在子宫内膜异位症治疗中的作用[J]. 中国计划生育和妇产科, 2013, 5 (2): 73-75.

[2] 冯彦娜, 肖雁冰. 腹腔镜手术联合醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位合并不孕症的疗效观察[J]. 中国性科学, 2016, 25(9): 95-98.

[3] 陈晓洁, 李晓琼, 吴椒虹. 子宫内膜异位症盆腔疼痛对患者生活质量和心理健康的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(5): 816-819.

[4] 韩肖彤, 郭红燕. 口服避孕药预防子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(4): 341-344.

[5] Zhang J F, Dang F B, Ren J M, *et al.* Biochemical aspects of PD-L1 regulation in cancer immunotherapy[J]. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(12): 1014-1032.

[6] 周辛波. 抗肿瘤药物——PD-1 抑制剂[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(6): 92.

[7] Chen L, Wang D W, Wu J, *et al.* Identification of multiple constituents in the traditional Chinese medicine formula GuiZhiFuLing-Wan by HPLC-DAD-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(2): 267-275.

[8] 中华医学会妇产科学会分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (3): 161-169.

[9] Taylor H S, Giudice L C, Lessey B A, *et al.* Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 28-40.

[10] 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.

[11] 史凤磊, 周 震, 孙为鹏. 桂枝茯苓丸联合美洛昔康对子
宫内膜异位症痛经患者 T 淋巴细胞亚群及血清 PGE2、
CA125 水平变化的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20
(2): 256-258.

[12] 张 燕, 张玉梅, 王雯智. 桂枝茯苓丸对子宫内
膜异位症患者 MAPK、p-ERK 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国生化药
物杂志, 2016, 36(7): 135-137.

[13] 杜 娟, 林丽娜, 丛慧芳. 子宫内
膜异位症性不孕中医病
机治法探析[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(5):
960-963.

[14] 武 梅, 程 雯, 张丹英, 等. 子宫内
膜异位症中医证型
研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 253-255.

[15] 赵淑英. 桂枝茯苓丸联合腹腔镜电凝术对子宫内
膜异位症患者术后血清 GSH-Px、Leptin 水平及妊娠率的影响[J].
中国临床实用医学, 8(4): 40-42.

[16] 韩萌萌, 高 岑, 宋俊生. 桂枝茯苓丸(胶囊)与激素治
疗子宫内
膜异位症疗效对比的 Meta 分析[J]. 中国中医急
症, 2016, 25(6): 961-964.

[17] Koga K, Takamura M, Fujii T, *et al.* Prevention of the
recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for
endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(4): 793-801.

[18] Koga K, Osuga Y, Takemura Y, *et al.* Recurrence of
endometrioma after laparoscopic excision and its prevention by
medical management[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2013, 5:
676-683.

[19] 崔明华, 李龙珠, 张 梅, 等. 桂枝茯苓丸联合达那唑治
疗子宫内
膜异位症临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(2): 132-136.

[20] 黎译勋. 腹腔镜手术辅助药物治疗子宫内
膜异位症囊肿的
疗效分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(22): 586-587.

[21] Meng W B, Ta N, Wang F. Add-on effect of Guizhi Fuling
formula to mifepristone for endometriosis: a meta-analysis of
randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*,
2019, 98(33): e16878.

[22] 刘春晖. 桂枝茯苓丸治疗子宫内
膜异位症保守手术后的临
床研究[D]. 保定: 河北大学, 2017.

[23] 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.

[24] 陈丽琼. 桂枝茯苓丸联合 GnRH 类似物对子宫内
膜异位病
灶内细胞增殖、侵袭及 MEK/ERK 通路的影响[J]. 海南医
学院学报, 2017, 23(19): 2683-2685; 2689.

[25] Zheng W L, Cao L X, Xu Z, *et al.* Anti-angiogenic
alternative and complementary medicines for the treatment of
endometriosis: a review of potential molecular mechanisms[J].
Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 4128984.

[26] 万贵平, 张真真, 汤伟伟, 等. 桂枝茯苓丸抑制大鼠子宫
内
膜异位症血管生成的作用及机制[J]. 中国实验方剂学
杂志, 2014, 20(1): 161-165.

[27] 林立鹏, 刘泽滨, 吴晓宾. 桂枝茯苓丸对大鼠子宫内
膜异
位症血管生成的抑制作用及机制研究[J]. 现代医院,
2018, 18(5): 725-727.

[28] 孙秀丽, 李亚凤, 苏欠欠, 等. 桂枝茯苓丸联合达那唑、
孕三烯酮胶囊对子宫内
膜异位症患者免疫炎性反应和血管
生成的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(12): 1788-1792.

[29] Hu C, Wang Z, Pang Z, *et al.* Guizhi Fuling Capsule, an
ancient Chinese formula, attenuates endometriosis in rats *via*
induction of apoptosis [J]. *Climacteric*, 2014, 17 (4):
410-416.

[30] 江益平, 吴 秀, 李 娜, 等. 桂枝茯苓胶囊及其活性成
分组合物免疫调节活性及其机制研究[J]. 中国中药杂志,
2015, 40(15): 3068-3071.

[31] 陈光元, 黄 平, 廖小花, 等. 桂枝茯苓丸对子宫内
膜异
位症大鼠的治疗作用及机制[J]. 临床合理用药杂志,
2021, 14(5): 26-28.

[32] 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.

[33] 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.

[34] 李亚凤, 孙秀丽, 苏欠欠, 等. 桂枝茯苓丸联合达那唑、
孕三烯酮胶囊对 EMs 患者 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路
的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1450-1454.

[35] 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.

[36] 范 莉, 周琼林, 缪士霞, 等. 桂枝茯苓丸联合孕三烯酮
胶囊治疗子宫内
膜异位症患者疗效观察及对血清雌二醇、
孕酮及黄体生成素的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8
(22): 40-42.

[37] Márki G, Bokor A, Rigó J, *et al.* Physical pain and emotion
regulation as the main predictive factors of health-related quality
of life in women living with endometriosis[J]. *Hum Reprod*,
2017, 32(7): 1432-1438.

[38] Eisenberg V H, Decter D H, Chodick G, *et al.* Burden of
endometriosis: infertility, comorbidities, and healthcare
resource utilization[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4): 1133.

[39] Wu Y, Zhu Y H, Xie N N, *et al.* A network pharmacology
approach to explore active compounds and pharmacological
mechanisms of a patented Chinese herbal medicine in the
treatment of endometriosis [J]. *PLoS One*, 2022, 17
(2): e0263614.

[40] Wang X, Shi Y X, Xu L, *et al.* Traditional Chinese medicine
prescription Guizhi Fuling Pills in the treatment of endometriosis
[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(11): 2401-2408.