

# 中医药调控相关信号通路治疗子宫内膜异位症的研究进展

周欣<sup>1</sup>, 董萌<sup>1</sup>, 王晓汐<sup>1</sup>, 朱虹丽<sup>2\*</sup>

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712046)

**摘要:** 子宫内膜异位症是一种慢性、进行性、雌激素依赖性疾病, 可严重危害女性健康, 降低生活质量。子宫内膜细胞经过免疫逃逸、存活、粘附、侵袭、血管生成等一系列过程, 最终在异位位点发育和生长。NF- $\kappa$ B、MAPK、PI3K/Akt、Wnt/ $\beta$ -catenin、TGF- $\beta$ /Smad、JAK/STAT等相关信号通路通过细胞膜将分子信号传递到细胞中, 调控异位位点子宫内膜异位细胞的生长和发育, 从而达到相应的治疗作用, 因此, 靶向药物的应用显得尤为重要。近年来, 中医药在治疗子宫内膜异位症方面取得新的进展, 研究发现, 中医药可通过靶向信号分子发挥抗子宫内膜异位症活性。中医药调控相关信号通路治疗子宫内膜异位症已成为临床研究的热点。本文将中医药治疗子宫内膜异位症的作用机制及其相关信号通路的研究现状进行综述, 以期对中医药治疗子宫内膜异位症的进一步研究提供参考。

**关键词:** 中医药; 子宫内膜异位症; NF- $\kappa$ B 信号通路; MAPK 信号通路; PI3K/Akt 信号通路; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路; TGF- $\beta$ /Smad 信号通路; JAK/STAT 信号通路

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2023)05-1577-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.031

子宫内膜异位症是指有活性的子宫内膜样组织存在于子宫腔外导致的一种具有恶性生物学特征的良性病变, 可将其分为浅表子宫内膜异位症、卵巢子宫内膜异位症囊肿和深浸润性子宫内膜异位症3种亚型<sup>[1]</sup>。根据本病周期性盆腔疼痛(痛经)、慢性无周期性盆腔疼痛、排尿困难、不孕等临床表现, 中医学将子宫内膜异位症归属为“癥瘕”“不孕”“痛经”等范畴<sup>[2]</sup>。“经血逆行”为主要的发病机制理论, 除该理论外, 其他因素也与子宫内膜异位症的发展有关, 例如免疫功能障碍、遗传因素、环境因素、生活方式等<sup>[3]</sup>。子宫内膜异位症影响着全球超过1.7亿女性, 占育龄妇女的10%<sup>[4]</sup>。现代医学中, 用于治疗此病的药物通常伴有临床相关的副作用, 且手术治疗后又极易复发<sup>[5]</sup>, 因此如何有效减缓子宫内膜异位症的病程进展成为了当代医学研究亟需解决的难题之一。近年来, 中医药治疗子宫内膜异位症的优势日益凸显, 在缓解疼痛、缩小病灶体积、提高妊娠率方面发挥了积极作用<sup>[6-8]</sup>。随着研究的深入, 将相关信号通路作为子宫内膜异位症的干预靶位点或许可为临床治疗提供新的思路和参考<sup>[9-10]</sup>。本文从中医药调控相关信号通路的分子机制着手, 对中医药治疗子宫内膜异位症的研究现状进行综述, 以期为临床运用中医药靶向治疗子宫内膜异位症提供参考依据。

## 1 相关信号通路在子宫内膜异位症中的作用机制

### 1.1 NF- $\kappa$ B 信号通路

核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是一种重要的核转录因子, 参与炎症、免疫、细胞增殖、细胞凋亡等多个过程的基因调控。NF- $\kappa$ B 主要有

3种激活途径, ①典型途径是由促炎细胞因子和趋化因子诱导的, 激活 I $\kappa$ B 激酶 (I kappaB kinases, IKKs) 并导致 p50/p65 活化, 参与调节淋巴细胞的先天免疫反应、炎症反应、增殖和凋亡, 起效快且可逆; ②非经典途径是由激活的 IKK-a 触发并促使 p52/RelB 激活; ③非典型途径是由多种刺激诱导并激活具有不同功能和形式的 NF- $\kappa$ B 二聚体, 非经典途径与淋巴器官发生、B 细胞成熟和体液免疫有关, 反应慢但活性持久。大量研究表明, 阻断 NF- $\kappa$ B 的药物是子宫内膜异位症发展的有效抑制剂, 一些已知具有 NF- $\kappa$ B 抑制特性的药物已被认为是控制子宫内膜异位症的有效治疗策略<sup>[11-12]</sup>。调节 NF- $\kappa$ B 的上游和下游因子都是可行的方法, 尤其是靶向 I $\kappa$ B 的蛋白酶体降解。但在临床实践中, NF- $\kappa$ B 的缺失会导致严重的免疫缺陷, 通过天然化合物与其他靶标相结合, 使得在抑制免疫反应和诱导其凋亡活性之间的平衡关系得以实现, 从而起到改善作用<sup>[13-14]</sup>。

### 1.2 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 广泛存在于哺乳动物中, 参与基因表达, 有丝分裂, 代谢, 细胞运动、存活、凋亡等生理过程的下游信号反应<sup>[15]</sup>。MAPK 通路由4个主要的信号级联组成, 分别为经典通路的胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38MAPK 和 ERK5。ERK 控制细胞分裂, p38 信号通路在对炎症细胞因子的免疫反应中起核心作用, JNK 通路调节转录, ERK5 参与细胞

收稿日期: 2022-07-15

作者简介: 周欣 (1996—), 女, 硕士生, 从事妇科疾病的基础与研究。Tel: 15632391317, E-mail: Zhouxin19961996@163.com

\* 通信作者: 朱虹丽 (1971—), 女, 硕士, 主任医师, 从事妇科疾病的基础与研究。Tel: 18091063388, E-mail: 15909104459@163.com

生长、增殖,作用类似于 ERK。Santulli 等<sup>[16]</sup>观察到 PLX4032 (一种新型蛋白激酶抑制剂)可显著抑制异位子宫内膜基质细胞 (ectopic endometrial stromal cells, eESCs) 和上皮细胞中 ERK 的磷酸化,无论是体内或是体外,MAPK 均参与了子宫内膜异位病变的增殖和存活。这表明 MAPK 信号通路成员的抑制剂可以作为子宫内膜异位症的有效药物,然而,尽管上述治疗显示出显著疗效,但 MAPK 抑制剂治疗对子宫内膜异位症动物的生殖功能产生不良影响,包括排卵抑制、胚胎毒性、致畸性等<sup>[17]</sup>。目前的数据仍然有限,实验和临床证据较为缺乏,今后仍需要通过大量的临床试验,研发相对更安全、副作用少的新型药物。

**1.3 PI3K/Akt 信号通路** 磷脂肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 作为主要的细胞内信号转导通路之一,有助于维持正常的生理细胞功能,如生长、分化、代谢、凋亡。抑癌基因同源磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 拮抗 PI3K 活性并负调节其下游靶标 Akt,磷酸化的 Akt 可调节多种下游蛋白表达,通过抑制 PI3K/Akt 通路正向调节自噬诱导,导致哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的激活, mTOR 为自噬的负调节因子,直接调节细胞生长、增殖、迁移、凋亡<sup>[18]</sup>。PI3K/Akt 和 ERK 信号通路可借助提升 eESCs 在体外纤维化微环境中的增殖和存活能力,从而协同支持深层子宫内膜异位症病变的生长<sup>[19]</sup>。研究发现,PI3K/Akt 抑制剂在体内和体外对预防子宫内膜异位症均具有治疗效果<sup>[20]</sup>,对 mTOR 的抑制能够降低子宫内膜异位症的发展并缩小子宫内膜异位灶<sup>[21-22]</sup>。因此,对 PI3K/Akt 途径的抑制是一种潜在的疗法,在未来的研究中,应采用更大的样本量,分析参与 PTEN-PI3K/Akt 信号转导通路其他基因的作用,这是有助于发现适合子宫内膜异位症治疗的有效途径。

**1.4 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路** Wnt 信号通路研究较为广泛的是 Wnt 经典通路,其中心信号转导分子是  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin),作为细胞间粘附和转移抑制蛋白 E-钙粘蛋白的直接结合伴侣,发挥形态调节功能<sup>[23]</sup>。 $\beta$ -catenin 是 Wnt 信号传导中的关键信号传感器,由腺瘤样息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC)、酪蛋白激酶 1 (casein kinase 1, CK1)、糖原合酶激酶 3 $\alpha/\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\alpha/\beta$ , GSK3 $\alpha/\beta$ )、轴蛋白抑制剂 (axis inhibitors, Axin) 组成的  $\beta$ -catenin 复合物通过磷酸化介导的蛋白水解严格控制  $\beta$ -catenin<sup>[24]</sup>。Shu 等<sup>[25]</sup>通过水通道蛋白 1 (aquaporin 1, AQP1) 激活子宫内膜异位症小鼠的 Wnt 信号通路来缓解子宫内膜异位症。Shao 等<sup>[26]</sup>发现, Wnt 信号抑制剂转录因子叉头盒子 p1 (forkhead box p3, Foxp1) 可以降低 eESCs 中的纤维化标志物基因表达,遏止子宫内膜异位症期间的纤维化进展和逆转纤维化。研究发现, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的激活导致上皮-间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 的促进,参与了子宫内膜异

位症的进展<sup>[27]</sup>。综上所述,找寻 Wnt 信号通路的靶靶可能是对抗子宫内异位症的有效方法。

**1.5 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路** 转化生长因子- $\beta$ /Smad (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ /Smad) 信号通路可通过调节多种病理生理过程参与子宫内膜异位症的发展,其中 TGF- $\beta$  可影响各种细胞的增殖、纤维化、凋亡、粘附和迁移<sup>[28-29]</sup>,被认为是组织纤维化的关键介质。作为下游信号分子活性的反馈调节,Smad 蛋白 (Smad2/3/4) 几乎参与了 TGF- $\beta$  相关细胞反应的各个方面,而 TGF- $\beta$ 1/Smad 途径的负反馈调节因子 Smad7 的作用在于防止 TGF- $\beta$ 1 介导的纤维化<sup>[30]</sup>。研究表明,子宫内膜的病变激活 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路经历 EMT 和成纤维细胞到肌成纤维细胞转化 (fibroblast-to-myofibroblast transition, FMT),使细胞收缩力、胶原蛋白以及平滑肌肌球蛋白表达升高,导致纤维化的形成<sup>[31]</sup>。Shi 等<sup>[32]</sup>检测子宫内膜异位症的囊壁中 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的合成,并在体外测试 TGF- $\beta$ 1 的纤维化作用,证实 TGF- $\beta$ 1 mRNA 在子宫内膜异位症位点特异性合成,另外, TGF- $\beta$ 1/Smad 通路的分子在子宫内膜异位囊肿壁中 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$  受体 1、纤维化因子表达的位置有所表达。综上所述, TGF- $\beta$ /Smad 通路在子宫内膜异位症的纤维化形成中起着关键作用,靶向 TGF- $\beta$  表达或其下游信号目标基因以防治子宫内膜异位症周围纤维化的策略值得深入研究。

**1.6 JAK/STAT 信号通路** Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路由酪氨酸激酶相关受体、JAK、STAT 组成,也称白介素-6 (interleukins, IL-6) 信号通路,在细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节中起着重要作用<sup>[33]</sup>。多种细胞因子如 IL-6、IL-11、表皮生长因子等可以激活 STAT 家族,尤其是 STAT3。存在于细胞质中的 STAT3 作为信号转导和基因表达调节器,被 JAK 磷酸化后易位到细胞核形成同源或异源二聚体,从而介入相关基因的表达<sup>[34-35]</sup>。一项动物实验通过移植子宫内膜异位症同源子宫角来诱导小鼠病变的产生,证明了托伐菌素 (一种广泛采用的 JAK 抑制剂) 可以有效降低 STAT3 磷酸化,减少小鼠模型中的病变大小和粘附负担,表明抑制 JAK/STAT 信号传导可能是治疗子宫内膜异位症的可行方法<sup>[36]</sup>。JAK/STAT 途径在子宫内膜异位症中的激活显示出其抑制剂可作为一种治疗子宫内膜异位症的潜在方法,这不仅具有免疫调节和抗血管生成作用,而且对 eESCs 本身还具有一定的影响,在治疗中建立了新靶点的希望。

## 2 中医药调控相关信号通路治疗子宫内膜异位症的研究

### 2.1 单味中药

**2.1.1 人参** 人参是一种五加科传统草本植物,其药理活性可主要归功于人参皂苷,有效成分包括人参皂苷 Rf、Rm、Rg、Rh、Ro、Rb 等<sup>[37]</sup>,具有抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡的作用<sup>[38]</sup>。曹阳<sup>[39]</sup>研究发现,人参皂苷 Rg3 可降低大鼠异位内膜血管内皮生长因子 (vascular endothelial

growth factor, VEGF)、*Akt*、*mTOR* 基因表达, 从而控制异位内膜的生物学活性, 降低血清雌激素水平, 减少 *Akt*、*mTOR* 的磷酸化, 抑制 VEGF 受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 介导的 PI3K/*Akt*/*mTOR* 信号传递通路级联反应, 控制新生血管形成, 阻断异位病灶赖以生长和转移的营养来源和迁移通道, 降低生长和种植能力, 从而促进异位内膜细胞凋亡, 抑制异位内膜的生长。Huang 等<sup>[40]</sup> 依托从接受腹腔镜手术的子宫内膜异位症患者处获得的异位内膜组织标本研究后发现, 人参皂苷 Rg3 的介入治疗显著抑制了 NF- $\kappa$ B p65 亚单位和 VEGF 表达, 并通过升高 caspase-3 水平, 中和 TNF- $\alpha$  诱导作用参与调控细胞凋亡和血管生成, 从而靶向 NF- $\kappa$ B 信号通路调节细胞凋亡, 治疗子宫内膜异位症。

2.1.2 姜黄 姜黄取自姜科植物姜黄的根茎, 从中分离得到的姜黄素具有多酚植物化学特性。姜黄素抗炎、抗氧化、抗增殖、抗血管生成、促异位细胞凋亡的积极作用已在文献中得到广泛报道<sup>[41]</sup>。Chowdhury 等<sup>[42]</sup> 发现, 姜黄素能够降低 IKK $\alpha$ / $\beta$ 、NF- $\kappa$ B、STAT3、JNK 信号通路的磷酸化, 可消除趋化因子和细胞因子, 延缓与子宫内膜异位症相关的炎性改变, 具有遏制趋化因子和细胞因子异常激活的治疗潜力。胡淑寒等<sup>[43]</sup> 发现, 姜黄素可以降低基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) mRNA 表达, 从而抑制上游 NF- $\kappa$ B 活性, 降低基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 表达, 同时, eESCs 的侵袭能力随着姜黄素浓度的增加而呈下降趋势。另一项研究表明, 姜黄素主要通过细胞色素-c 介导的线粒体途径以及抑制 NF- $\kappa$ B 的易位和 MMP-3 表达来加速子宫内膜异位症细胞凋亡<sup>[44]</sup>。曹立花等<sup>[45]</sup> 在动物实验中发现, 模型组大鼠病灶中本处于激活状态的 PI3K/*Akt*/GSK3 $\beta$  在给予姜黄素干预后的蛋白表达呈剂量依赖性降低, 推测姜黄素可阻断 PI3K/*Akt* 途径来减轻炎症反应从而阻止异位病灶的增殖。另外, 新的证据显示姜黄素作为一种新的天然活性成分的膳食补充剂, 与常规标准疗法相结合可能会减轻子宫内膜异位症的症状<sup>[46]</sup>。

2.1.3 葛根 葛根常被用于子宫内膜异位症的治疗和预防。葛根素是从葛根中分离而成, 具有广泛的药理学特性。Cheng 等<sup>[47]</sup> 采用放射性竞争性结合试验进行检测, 肯定了葛根素在整个 ESCs 的雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 上具有与雌激素竞争的能力; 可降低 eESCs 中 ERK1/2 的磷酸化, 从而启动 MAPK 信号传导, 最终减少细胞增殖。另一项研究发现, 葛根素可通过 mER 途径抑制由 E2 激活的 ERK 信号通路, 调控细胞相关基因, 如细胞周期调节蛋白 D1 (cyclin D1)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 表达, 达到抑制异位病灶形成的目的<sup>[48]</sup>。Kim 等<sup>[49]</sup> 在体外研究中对子宫内膜异位症小鼠抗子宫内膜异位效应进行检测, 发现经过葛根花提取物处理后, eESCs 中 MMP-2、MMP-9 蛋白和 mRNA 表达降低, 子宫内膜异位病变明显受损。为了印证其在抑制异位细胞迁移中的重要参与, 进一

步采用特定 ERK1/2 抑制剂进行预处理, 蛋白质印迹分析显示葛根花提取物的加入降低了 eESCs 中 ERK1/2 表达, 且异位细胞的迁移逐步逆转。综上所述, 葛根应被视为人类子宫内异位症的潜在预防和治疗药物。

2.1.4 虎杖 虎杖化学成分主要包括蒽醌类 (包含大黄素等)、二苯乙烯类 (包含白藜芦醇、虎杖苷) 等。白藜芦醇对子宫内膜异位症在生理和治疗效果方面的显示出巨大潜质<sup>[50]</sup>。Wang 等<sup>[51]</sup> 发现, 白藜芦醇对子宫内膜异位症大鼠的影响表现为过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )、胰岛素抵抗、MAPK 和 PI3K/*Akt* 信号通路的改变。Koladrouz 等<sup>[52]</sup> 发现, 白藜芦醇促凋亡的机制可能是通过降低子宫内膜异位症患者 VEGF、IL-1 $\beta$  水平, 促进患者 eESCs 的凋亡和 B 淋巴细胞瘤-2 (B cell lymphoma 2 family protein, Bcl-2) 相关蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) 表达, 抑制 *Akt* 磷酸化、遏止 eESCs 增殖, 加速其凋亡。李蕾等<sup>[53]</sup> 将大黄素作用于异位内膜间质及上皮细胞后分别以不同的染色方法进行检测, 证实了大黄素抑制异位内膜上皮、间质细胞粘附、侵袭的能力, 由于子宫内膜异位症的发生类似于肿瘤细胞的生物学行为, 故推测大黄素通过升高 Bax/Bcl-2、caspase-3、caspase-9 表达, 活化 PI3K、*Akt*、JNK 等通路, 升高细胞内活性氧水平, 抑制 NF- $\kappa$ B 活化等途径诱导细胞凋亡。综上所述, 虎杖及其活性成分对子宫内膜异位症具有治疗作用, 预测大黄素有可能成为治疗子宫内膜异位症的新选择之一; 白藜芦醇有望作为一种天然治疗剂, 但需要进一步研究以确定给药的有效途径和剂量<sup>[54]</sup>。

2.1.5 丹参 丹参具有活血凉血、通经止痛等功效, 药理研究表明, 丹参及其活性成分具有清除自由基、抗血小板凝集、抗炎抗氧化、扩张血管等作用<sup>[55-56]</sup>。Zhang 等<sup>[57]</sup> 在雌性 Balb/c 小鼠中诱导出子宫内膜异位症后予丹参酮 II<sub>A</sub> 干预, 结果表明, 与对照组比较, 丹参酮 II<sub>A</sub> 组血小板聚集和活化率降低, E-钙粘蛋白 (E-cadherin) 染色增加, 提示这一治疗阻碍了 EMT 的进行。同时, 丹参酮 II<sub>A</sub> 降低了对 CD41、TGF- $\beta$ 1、p-Smad3、结缔组织生长因子、 $\alpha$  平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、胶原蛋白 I、赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 的免疫反应性, 减少纤维化; 结蛋白和平滑肌细胞肌球蛋白重链染色的减少表明丹参酮治疗显著延缓了平滑肌化生的进展, 同时, 通过 Masson 三色染色发现丹参酮在减弱子宫内膜异位病变的纤维化程度方面有明确的效果。马中玲等<sup>[58]</sup> 通过观察经丹参酮 II<sub>A</sub> 干预后的子宫内膜异位症大鼠病灶中 TGF- $\beta$ 1、p-Smad2、p-Smad3 蛋白表达发现, TGF- $\beta$  通路激活剂削弱了丹参酮 II<sub>A</sub> 对子宫内膜异位症的改善作用, 导致病灶体积增加, 上皮细胞增生明显, 腺体数量增加, 这也证实了丹参酮 II<sub>A</sub> 可阻止子宫内膜异位症大鼠 TGF- $\beta$ /SMADS 信号通路的活化最终对子宫内膜异位症起到治疗作用。

## 2.2 中药复方

2.2.1 桂枝茯苓丸 桂枝茯苓丸由桂枝、茯苓、芍药、桃

仁、牡丹皮组成,具有化瘀消癥的作用。张燕等<sup>[59]</sup>观察给予常规西药治疗的对照组和加以桂枝茯苓丸治疗的治疗组治疗前后的血清 MAPK、p-ERK、VEGF 表达和病灶直径,提出桂枝茯苓丸抑制异位细胞的生长与增殖的机制可能是通过降低 MAPK 和 p-ERK 蛋白表达,降低 VEGF 表达从而达到治疗效果。闫菲等<sup>[60]</sup>基于网络药理学发现,桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的潜在机制可能是通过调控 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路以实现血管生成、抑制炎症反应。

2.2.2 少腹逐瘀汤 少腹逐瘀汤作为王清任治疗血瘀证的代表方之一,具有温经通络、祛瘀止痛的功效。药理研究表明,少腹逐瘀汤具有抗炎、镇痛、抑制细胞增殖、凋亡等作用<sup>[61-62]</sup>。少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症的干预作用现已成为研究热点。崔宇红等<sup>[63]</sup>采用异位移植构建子宫内膜异位症大鼠模型,结果显示,与模型组比较,少腹逐瘀汤可有效抑制 G 蛋白偶联雌激素受体 (G protein-coupled estrogen receptor, GPER)、MAPK、STAT1 表达,降低子宫内膜异位症患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,缓解炎症性疼痛。曹军民<sup>[64]</sup>采用自体移植法建立子宫内膜异位症大鼠模型,检测大鼠 Wnt、GSK-3 $\beta$ 、细胞核内的细胞转录因子 4 (T-cell factor-4, TCF-4) 和异位内膜组织 Frizzled、P- $\beta$ -catenin、 $\beta$ -catenin 蛋白表达,推测少腹逐瘀汤通过对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路关键分子之间的级联激发效应,有效降低该信号通路关键分子基因蛋白及其磷酸化在宫腔中表达,从而使异位内膜种植、侵袭能力减弱,症状减轻。

2.2.3 蠲痛饮 蠲痛饮是国医大师班秀文教授据经方当归芍药散加减得出,方中以当归、川芎、芍药为君药,全方共 12 味药,具有活血祛瘀、理气行气、散结止痛的功效,主要用于治疗子宫内膜异位症。刘红丹等<sup>[65]</sup>基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路研究蠲痛饮治疗子宫内膜异位症大鼠的作用机制,与对照组比较,各剂量蠲痛饮处理后,异位病灶体积均有所减小;给予蠲痛饮灌胃造模后发现大鼠炎症因子 IL-6、VEGF 表达降低,而 VEGF 表达过多会激活 PI3K 通路,继而影响该通路的下游因子 Akt、mTOR 表达,诱发子宫内膜异位症。该研究表明,调控 PI3K/Akt/mTOR 通路的 VEGF 是蠲痛饮治疗子宫内膜异位症的作用机制之一。一项体外实验发现,通过抑制 Toll 受体 4 (toll like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B 信号通路的活化,蠲痛饮可有效降低 eESCs 中 TLR4、NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$  蛋白表达,这也为子宫内膜异位症的临床治疗提供了新思路<sup>[66]</sup>。

2.2.4 活血消异方 活血消异方是在丹赤饮基础上化裁而来,其中,莪术破血行气止痛,丹参调经化瘀通络,赤芍清热凉血散瘀,柴胡疏肝,茯苓、白术、薏苡仁、鸡内金可健脾利湿、益气消食、肝脾同治,共奏活血通络、祛瘀止痛、消癥散积之功。研究发现,活血消异方是治疗子宫内膜异位症的较佳选择<sup>[67-68]</sup>。李田田等<sup>[69]</sup>以子宫内膜异位症盆腔粘连大鼠为研究对象,观察活血消异方对 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路的主要纤溶调控成员的变化后,推测活血消异方可能是通过调控 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路,降低 TGF-

$\beta$ 1 表达,减少 Smad3 的磷酸化,间接使 Smad7 表达降低,延缓上皮间质化过程,阻碍其纤维化发展,保持腹膜表皮结构的完整,达到对抗子宫内膜异位症引起的盆腔粘连。但是活血消异方对 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路发挥的调控作用暂不明晰,仍需要进一步探索研究。

2.2.5 内异止痛方 内异止痛方为韩氏妇科经验方,由莪术、三棱、延胡索、香附、五灵脂、丹参、皂角刺、鳖甲、桃仁、当归、白芍、桂枝、连翘、甘草组成,具有理气消癥、散结通络、活血祛瘀的作用。张雪芝等<sup>[70-71]</sup>将子宫内膜异位症大鼠随机分为模型组,阳性药物组,中药高、低剂量组,分别采用生理盐水、达那唑、内异止痛方高、低剂量灌胃给药,研究发现,与模型组比较,其余各组大鼠内膜组织 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达以及 JAK2、STAT3 mRNA 表达降低;另外通过免疫组化对内膜组织 Bcl-2、Bax 蛋白表达进行检测后发现,中药和西药组大鼠 Bcl-2 蛋白表达降低,Bax 蛋白表达升高,表明内异止痛方能抑制 JAK2/STAT3 通路的过度活化,使下游的凋亡因子 Bcl-2/Bax 平衡表达,维持了细胞的正常凋亡。

### 3 结语与展望

综上所述,中药单体及复方通过干预多条相关通路,以改善异位细胞的粘附、侵袭与增殖,有效延缓子宫内膜异位症的发生与发展。目前,多数研究仅集中于信号通路上单一特异性蛋白上,关于中医药对其他活性蛋白及完整信号通路的作用机制的探索还有待深入。另外,各中药的成分和效能较复杂,故对子宫内膜异位症的调控机制暂未能有确切的剖析,评估其临床有效性的临床管理方法和中医实践的标准化法规尚为缺乏,未来应开展更细化的分类研究,对深层次的信号通路还需进一步的探索。同时,中医药多与临床辨证理念相分离,如何将辨证施治与调控相关靶点相契合是今后研究所需要思考的。中医药靶向信号通路是一个新兴的研究方向,这将为新一代子宫内膜异位症治疗开辟广阔的前景,在以后的研究中还需要重视大样本、多中心的随机对照,尽可能挖掘出中医药防治子宫内膜异位症的优势和潜力。

### 参考文献:

- [1] Artemova D, Vishnyakova P, Khashchenko E, et al. Endometriosis and cancer: exploring the role of macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5196.
- [2] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 137-138.
- [3] Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, et al. Dioxin and endometriosis: A new possible relation based on epigenetic theory[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(4): 279-284.
- [4] Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis[J]. *BMJ*, 2014, 348: g1752.
- [5] Guo Y, Liu F Y, Shen Y, et al. Complementary and alternative medicine for dysmenorrhea caused by endometriosis: a review of utilization and mechanism [J]. *Evid Based*

- Complement Alternat Med*, 2021, 2021; 6663602.
- [ 6 ] 曹 阳, 田露露, 翁 雷, 等. 清瘀温通法治疗子宫内  
异位症痛经的临床疗效观察[J]. 中华生殖与避孕杂志,  
2019, 39(2): 130-134.
- [ 7 ] 丁 婷. 大黄蛰虫胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内  
异位症的研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9):  
2339-2343.
- [ 8 ] Zhao R H. Strategies for activating blood circulation-regulating  
Gan (liver) -Tonifying Shen (kidney) sequential therapy of  
endometriosis-associated infertility [J]. *Chin J Integr Med*,  
2019, 25(4): 243-245.
- [ 9 ] Wang Y, Nicholes K, Shih I M. The origin and pathogenesis  
of endometriosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 71-95.
- [10] 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.
- [11] Nasiri N, Babaei S, Moini A, et al. Controlling semi-invasive  
activity of human endometrial stromal cells by inhibiting NF- $\kappa$ B  
signaling pathway using aloe-emodin and aspirin[J]. *J Reprod  
Infertil*, 2021, 22(4): 227-240.
- [12] Celik O, Ersahin A, Acet M, et al. Disulfiram, as a candidate  
NF- $\kappa$ B and proteasome inhibitor, prevents endometriotic implant  
growing in a rat model of endometriosis [J]. *Eur Rev Med  
Pharmacol Sci*, 2016, 20(20): 4380-4389.
- [13] Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, et al. The role of NF-  
kappaB in endometriosis[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2012,  
4(4): 1213-1234.
- [14] McKinnon B D, Kocbek V, Nirgianakis K, et al. Kinase  
signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-  
hormonal therapeutics [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22  
(3): 382-403.
- [15] Uimari O, Rahmioglu N, Nyholt D R, et al. Genome-wide  
genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase  
(MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis[J].  
*Hum Reprod*, 2017, 32(4): 780-793.
- [16] Santulli P, Marcellin L, Chouzenoux S, et al. Role of the  
protein kinase BRAF in the pathogenesis of endometriosis[J].  
*Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(8): 1017-1029.
- [17] Santulli P, Marcellin L, Tosti C, et al. MAP kinases and the  
inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of  
endometriosis? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19  
(11): 1465-1483.
- [18] Yang Y W, Ban D Y, Zhang C, et al. Downregulation of circ\_  
0000673 promotes cell proliferation and migration in  
endometriosis via the mir-616-3p/PTEEN axis[J]. *Int J Med  
Sci*, 2021, 18(15): 3506-3515.
- [19] Matsuzaki S, Darcha C. Co-operation between the AKT and  
ERK signaling pathways may support growth of deep  
endometriosis in a fibrotic microenvironment *in vitro*[J]. *Hum  
Reprod*, 2015, 30(7): 1606-1616.
- [20] Matsuzaki S, Pouly J L, Canis M. *In vitro* and *in vivo* effects  
of MK2206 and chloroquine combination therapy on  
endometriosis; autophagy may be required for regrowth of  
endometriosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(10):  
1637-1653.
- [21] Liu H, Zhang L Q, Zhang X Y, et al. PI3K/AKT/mTOR  
pathway promotes progesterin resistance in endometrial cancer  
cells by inhibition of autophagy[J]. *Onco Targets Ther*, 2017,  
10: 2865-2871.
- [22] Kacan T, Yildiz C, Baloglu K S, et al. Everolimus as an  
mTOR inhibitor suppresses endometriotic implants; an  
experimental rat study[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2017,  
77(1): 66-72.
- [23] Klemmt P, Starzinski-Powitz A. Molecular and cellular  
pathogenesis of endometriosis [J]. *Curr Womens Health Rev*,  
2018, 14(2): 106-116.
- [24] Jung Y S, Park J I. Wnt signaling in cancer; therapeutic  
targeting of Wnt signaling beyond  $\beta$ -catenin and the destruction  
complex[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(2): 183-191.
- [25] Shu C, Shu Y, Gao Y M, et al. Inhibitory effect of AQP1  
silencing on adhesion and angiogenesis in ectopic endometrial  
cells of mice with endometriosis through activating the Wnt  
signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(17):  
2026-2039.
- [26] Shao X, Wei X. FOXP1 enhances fibrosis via activating Wnt/  
 $\beta$ -catenin signaling pathway in endometriosis[J]. *Am J Transl  
Res*, 2018, 10(11): 3610-3618.
- [27] Zhang C L, Zhang Y, Pan H Y, et al. Combination of ferulic  
acid, ligustrazine and tetrahydropalmatine attenuates epithelial-  
mesenchymal transformation via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in  
endometriosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(10):  
2449-2460.
- [28] Eser P Ö, Jänne P A. TGF $\beta$  pathway inhibition in the  
treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Pharmacol Ther*,  
2018, 184: 112-130.
- [29] Nickel J, Ten Dijke P, Mueller T D. TGF- $\beta$  family co-  
receptor function and signaling[J]. *Acta Biochim Biophys Sin  
(Shanghai)*, 2018, 50(1): 12-36.
- [30] Hu H H, Chen D Q, Wang Y, et al. New insights into TGF-  
 $\beta$ /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*,  
2018, 292: 76-83.
- [31] Zhang Q, Duan J, Olson M, et al. Cellular changes  
consistent with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-  
to-myofibroblast transdifferentiation in the progression of  
experimental endometriosis in baboons[J]. *Reprod Sci*, 2016,  
23(10): 1409-1421.
- [32] Shi L B, Zhou F, Zhu H Y, et al. Transforming growth factor  
beta1 from endometriomas promotes fibrosis in surrounding  
ovarian tissues via Smad2/3 signaling[J]. *Biol Reprod*, 2017,  
97(6): 873-882.
- [33] Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT  
pathway in cervical cancer; its relationship with HPV E6/E7

- oncoproteins[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2297.
- [34] Yoo J Y, Jeong J W, Fazleabas A T, et al. Protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3) is down-regulated in eutopic endometrium of women with endometriosis[J]. *Biol Reprod*, 2016, 95(1): 11.
- [35] Xin P, Xu X Y, Deng C J, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [36] Kotlyar A M, Mamillapalli R, Flores V A, et al. Tofacitinib alters STAT3 signaling and leads to endometriosis lesion regression[J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(4): gaab016.
- [37] 吕重宁, 路金才. 人参皂苷在不同商品人参中的分布研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5329-5338.
- [38] El-Demerdash F M, El-Magd M A, El-Sayed R A. *Panax ginseng* modulates oxidative stress, DNA damage, apoptosis, and inflammations induced by silicon dioxide nanoparticles in rats[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(7): 1362-1374.
- [39] 曹 阳. 人参皂苷 Rg3 抗子宫内膜异位症血管生成机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [40] Huang R, Chen S H, Zhao M, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates endometriosis by inhibiting the viability of human ectopic endometrial stromal cells through the nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020, 49(1): 101642.
- [41] Jelodar G, Azimifar A. Evaluation of serum cancer antigen 125, resistin, leptin, homocysteine, and total antioxidant capacity in rat model of endometriosis treated with curcumin[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(4): e14016.
- [42] Chowdhury I, Banerjee S, Driss A, et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 6298-6312.
- [43] 胡淑寒, 曹保利, 刘 霞, 等. 姜黄素对人类子宫内膜异位症异位内膜组织中基质细胞衍生因子-1及间质细胞增殖和侵袭的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(11): 1152-1156.
- [44] Jana S, Paul S, Swarnakar S. Curcumin as anti-endometriotic agent: implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(6): 797-804.
- [45] 曹立花, 李丽娟, 胡晓丹, 等. 姜黄素对子宫内膜异位症大鼠 PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  通路及肥大细胞活化的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(4): 480-485.
- [46] Signorile P G, Viceconte R, Baldi A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5920-5925.
- [47] Cheng W, Chen L Z, Yang S S, et al. Puerarin suppresses proliferation of endometriotic stromal cells partly via the MAPK signaling pathway induced by 17 $\beta$ -estradiol-BSA[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45529.
- [48] 俞超芹. 葛根素治疗子宫内膜异位症的思路与探讨[C] // 2017年第五次世界中西医结合大会论文摘要集(上册). 广州: 中国中西医结合学会, 2017: 132.
- [49] Kim J H, Woo J H, Kim H M, et al. Anti-endometriotic effects of pueraria flower extract in human endometriotic cells and mice[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 212.
- [50] Kolahdouz-Mohammadi R, Shidfar F, Khodaverdi S, et al. Resveratrol treatment reduces expression of MCP-1, IL-6, IL-8 and RANTES in endometriotic stromal cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 1116-1127.
- [51] Wang C Y, Chen Z Y, Zhao X L, et al. Transcriptome-based analysis reveals therapeutic effects of resveratrol on endometriosis in a rat model[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4141-4155.
- [52] Kolahdouz M R, Arablou T. Resveratrol and endometriosis: *in vitro* and animal studies and underlying mechanisms (review)[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 220-228.
- [53] 李 蕾, 刘木彪, 朱峰城, 等. 大黄素对子宫内膜异位症异位内膜细胞的干预效果[J]. *广东医学*, 2014, 35(13): 2004-2007.
- [54] 韦 奕, 杨 丹, 周文芳, 等. 白藜芦醇改善女性生殖系统相关疾病作用机制的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(2): 309-312.
- [55] 原 景, 杜 韩, 万梅绪, 等. 丹参有效成分及丹参类制剂抗炎药理作用的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(11): 2322-2332.
- [56] 黄爱梅. 丹参酮II A的药理作用机制及不良反应研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(25): 179-181.
- [57] Zhang Q, Liu X S, Guo S W. Progressive development of endometriosis and its hindrance by anti-platelet treatment in mice with induced endometriosis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(2): 124-136.
- [58] 马中岭, 刘 鑫, 汪玉凤. 丹参酮II A对子宫内膜异位症大鼠的干预作用及对 TGF- $\beta$ /SMADS 信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(5): 21-26.
- [59] 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.
- [60] 闫 菲, 史 云, 赵 琦, 等. 基于网络药理学探讨桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的作用机制[J]. *世界中医药*, 2022, 17(1): 55-61.
- [61] Zhu G H, Jiang C H, Yan X, et al. Shaofu Zhuyu Decoction regresses endometriotic lesions in a rat model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3927096.
- [62] Cao Y, Jiang C H, Jia Y S, et al. Letrozole and the traditional Chinese medicine, Shaofu Zhuyu Decoction, reduce endometriotic disease progression in rats: a potential role for gut microbiota[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3687498.
- [63] 崔宇红, 吴 晶, 蔡 玮, 等. 基于 GPER2/MAPK/STAT1 轴研究少腹逐瘀汤治疗子宫内膜异位症痛经分子机制[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(16): 3362-3367.
- [64] 曹军民. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨少腹逐瘀汤对内异症痛经模型大鼠的干预研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.

- [65] 刘红丹, 金建祥, 姜迪, 等. 经方蠲痛饮对于子宫内膜异位症作用和机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 246-250.
- [66] 尹姝珂. 蠲痛饮对子宫内膜异位症在位内膜细胞TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路蛋白的影响[J]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [67] 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.
- [68] 郗雪莲, 王丽娟, 任丽坤, 等. 活血消异方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中医药导报, 2018, 24(22): 80-83.
- [69] 李田田, 孙伟伟, 赵瑞华, 等. 活血消异方对子宫内膜异位症盆腔粘连大鼠TGF- $\beta$ /Smads信号通路相关因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(6): 712-716.
- [70] 张雪芝, 王圣洁, 刘潺潺, 等. 内异止痛汤对子宫内膜异位症大鼠异位内膜细胞JAK2/STAT3通路的调控作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2157-2160.
- [71] 张雪芝. 内异止痛汤调控Bcl-2/Bax因子和JAK2/STAT3通路治疗EMs大鼠的机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.

## 乌梅化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测

杨亚滢<sup>1</sup>, 王瑞<sup>1</sup>, 钱程程<sup>1</sup>, 吴瑞<sup>1</sup>, 欧金梅<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 安徽中医药大学, 安徽合肥 230031; 2. 中药饮片制造新技术安徽省重点实验室, 安徽合肥 230012; 3. 安徽省中医药科学院中药资源保护与开发研究所, 安徽合肥 230012)

**摘要:** 乌梅是我国传统的药食同源中药, 其主要化学成分类型为有机酸类、黄酮类、萜类、多糖类等。现代药理研究表明, 乌梅具有治疗哮喘、治疗溃疡性结肠炎、调节免疫、抗氧化、抗肿瘤、抑菌等作用。乌梅具有多功效、多炮制品的特点, 而2020年版《中国药典》中指标成分仅为枸橼酸, 故本文对乌梅的化学成分、药理作用进行综述, 并根据质量标志物的概念, 从植物化学成分专属性、化学成分与有效成分、化学成分可测性等方面进行分析, 以期对乌梅的质量评价研究提供依据。

**关键词:** 乌梅; 化学成分; 药理作用; 质量标志物

**中图分类号:** R284.1

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2023)05-1583-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.032

乌梅, 俗称黄仔、酸梅、干枝梅等, 为蔷薇科梅 *Prunus mume* Sieb. et Zucc. 的近成熟果实, 主产于云南、福建、四川、安徽、贵州等地, 栽培资源丰富。乌梅始载于《神农本草经》, 用药历史悠久, 具有敛肺、涩肠、生津、安蛔等功效, 常用于治疗肺虚久咳、久泻久痢、虚热消渴、蛔厥呕吐腹痛等症<sup>[1]</sup>。含有乌梅的中成药有乌梅丸、人参乌梅汤、梅苏丸等, 在临床广泛应用。2020年版《中国药典》中将枸橼酸含量作为乌梅的质量控制标准<sup>[2]</sup>, 难以体现乌梅多功效、多炮制品的质量内涵, 故本文在对乌梅化学成分、药理作用研究进展分析概括的基础上, 结合中药质量标志物(Q-Marker)的研究思路, 从化学成分专属性、化学成分与有效性、化学成分可测性等方面对乌梅的Q-Marker进行分析与预测, 以期为其Q-Marker的选择及其质量标准的建立提供理论依据。

### 1 化学成分

1.1 有机酸类 有机酸类成分是乌梅的主要活性成分之一, 多以脂肪族和芳香族有机酸呈现。目前已从乌梅中分离出20种有机酸, 见表1、图1。

表1 乌梅中有机酸类成分

序号	名称	分子式	文献	序号	名称	分子式	文献
1	枸橼酸	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	[3]	11	草酸	H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	[7]
2	苹果酸	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	[3]	12	香草酸	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	[7]
3	酒石酸	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	[4]	13	龙胆酸	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	[7]
4	琥珀酸	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	[4]	14	阿魏酸	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	[7]
5	乙酸	CH <sub>3</sub> COOH	[4]	15	咖啡酸	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	[7]
6	新绿原酸	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	[5]	16	龙胆酸	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	[7]
7	奎尼酸	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	[5]	17	焦精谷氨酸	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>	[7]
8	丙酸	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	[6]	18	乙醇酸	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	[8]
9	绿原酸	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	[7]	19	熊果酸	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	[9]
10	富马酸	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	[7]	20	齐墩果酸	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	[9]

收稿日期: 2021-04-02

基金项目: 中央财政林业科技推广示范资金项目(Z175070050002); 安徽高校自然科学基金项目(KJ2019A0479); 安徽中医药大学2021年校级人才项目(2021rcyb011)

作者简介: 杨亚滢(2000—), 女, 硕士生, 从事中药药效物质基础研究。Tel: 15969689521, E-mail: 1943067977@qq.com

\*通信作者: 欧金梅(1980—), 女, 副教授, 从事中药质量评价研究。Tel: 13705512768, E-mail: toojm9319@163.com

网络出版日期: 2022-03-29

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220328.1319.002.html>