

基于网络药理学的桃红四物汤 治疗子宫内膜异位症作用机制研究

宗春晓 徐信 薛晓鸥 刘君 王谦 祝洁

(北京中医药大学第一临床医学院,北京 100010)

摘要: **目的** 基于网络药理学预测桃红四物汤治疗子宫内膜异位症(EMs)的主要活性成分、靶标及信号通路,探讨其潜在生物学机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)数据库检索桃红四物汤的中药化学成分,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 为阈值筛选潜在的活性化合物;通过TCMSP数据库查询活性化合物对应的靶标;运用GeneCards数据库对疾病靶点进行预测;利用韦恩图找到活性成分靶点和疾病靶点的交集靶点;使用Cytoscape 3.7.2软件构建药物有效成分-靶点蛋白相互作用网络;采用String在线数据库绘制交集靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络;最后利用Bioconductor生物信息软件包,借助R软件进行基因本体(GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 筛选得到桃红四物汤活性成分69个,对应靶点155个,EMs相关靶点1446个,交集靶点85个。GO功能富集分析结果显示桃红四物汤可影响1651个生物学过程,123个分子功能和43个细胞组成。KEGG通路富集分析得到140条通路,结果显示桃红四物汤治疗EMs主要与TNF信号通路、IL-17信号通路、AGE-RAGE信号通路等有关。**结论** 桃红四物汤治疗EMs具有多靶点、多途径、多通路的特点,其治疗EMs的主要生物学机制可能与TNF信号通路、IL-17信号通路、AGE-RAGE信号通路等有关。

关键词: 桃红四物汤; 子宫内膜异位症; 网络药理学; 信号通路

中图分类号: R271.911.71

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2021)06-0137-07

Mechanism of Taohong Siwu Decoction(桃红四物汤) in Treatment of Endometriosis Based on Network Pharmacology

ZONG Chunxiao ,XU Xin ,XUE Xiaou ,LIU Jun ,WANG Qian ZHU Jie

(Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine , Beijing 100010 ,China)

Abstract: **Objective** To predict the main active components ,targets and signaling pathways of Taohong Siwu Decoction(桃红四物汤) in the treatment of endometriosis(EMs) based on network pharmacology and explore its potential biological mechanism. **Methods** The Chinese herbal medicine chemical composition of Taohong Siwu Decoction was searched through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform ,and the potential active compounds were screened with the oral bioavailability(OB) $\geq 30\%$ and drug-likeness(DL) ≥ 0.18 as the threshold. The target of the active compound was queried through the TCMSP database and the disease target was predicted by using the GeneCards database. The intersection of the active ingredient target and the disease target were found by using the Wayne diagram and the interaction network of the target proteins of the active components was constructed by using the software of Cytoscape 3.7.2. The intersection target protein-protein interaction(PPI) network was constructed by using the String online database. Finally ,using the Bioconductor biological information software package and the R software ,the gene ontology(GO) function enrichment analysis and the pathway enrichment analysis of the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) were performed. **Results** We screened out 69 active ingredients of Taohong Siwu Decoction ,155 corresponding targets ,1446 EMs-related targets and 85 intersection targets. GO functional enrichment analysis showed that Taohong Siwu Decoction can affect 1651 biological processes ,123 molecular functions and 43 cell components. Through enrichment analysis of KEGG pathway ,140 pathways were obtained. The results showed that the treat-

基金项目: 国家自然科学基金(81603430)

作者简介: 宗春晓(1995-),女,山东青岛人,博士研究生,研究方向:中西医结合治疗子宫内膜异位症。

通讯作者: 薛晓鸥(1963-),女,辽宁锦州人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合治疗妇科肿瘤及内分泌疾病。E-mail: pro_xue@163.com。

ment of EMs by Taohong Siwu Decoction was mainly related to TNF signaling pathway , IL - 17 signaling pathway , AGE - RAGE signaling pathway and so on. **Conclusion** This study reflects that Taohong Siwu Decoction has the characteristics of multiple targets , multiple pathways and multiple channels in the treatment of EMs. The main biological mechanism of the treatment of EMs may be related to TNF signaling pathway , IL - 17 signaling pathway and AGE - RAGE signaling pathway.

Keywords: Taohong Siwu Decoction(桃红四物汤) ; endometriosis; network pharmacology; signaling pathways

子宫内膜异位症(endometriosis ,EMs) 简称内异症,是妇科最常见的疾病之一。临床症状以痛经、慢性盆腔痛、月经失调、不孕等为主。EMs 发病机制尚不明确,目前用于治疗 EM 的药物种类虽然很多,但存在长期服用副作用多、停药后易复发等弊端。近年来 EMs 发病率呈上升趋势,严重影响患者的健康及生活质量^[1-3]。中医学古文献中无确切 EMs 的病名记载,但根据其其主要临床症状与体征,可归属于“痛经”“月经不凋”“癥瘕积聚”“不孕”的范畴。现代医学表明,EMs 的异位内膜组织随雌孕激素的变化呈现周期性出血,中医将此类出血视为离经之血,离经之血即瘀血,故认为本病的基本病机为“瘀血阻滞胞宫、冲任”。血瘀是贯穿 EMs 发生发展过程中的中心环节,也是最基本的病理基础。因此活血化瘀之法成为中医治疗 EMs 的常法^[4-8]。

桃红四物汤出自《医宗金鉴》,由桃仁、红花、熟地黄、白芍、当归、川芎 6 味药物组成,具有活血化瘀之功效。临床研究表明,桃红四物汤治疗 EMs 可改善患者临床症状,且能减少 EMs 术后的复发率。现代药理研究结果表明,桃红四物汤具有抗炎、镇痛、改善血流动力学及提高免疫力等功效^[9-11]。考虑中药具有多成分、多靶点和系统调节的特点,动物实验、细胞实验等虽可对其某一作用机制进行研究,但难以展现中药复方的系统性^[12-13]。因此本研究拟采用网络药理学方法,通过筛选桃红四物汤的活性成分和作用靶点,从系统生物学的角度探索桃红四物汤治疗 EMs 的潜在生物学机制。

1 材料与方

1.1 桃红四物汤活性成分的挖掘与筛选 将桃红四物汤中的桃仁、红花、熟地黄、白芍、当归、川芎 6 味中药分别输入中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP(<http://tcmspw.com/tcm-sp.php>) 进行检索,通过设置口服生物利用度(Oral bioavailability ,OB) 值 $\geq 30\%$ 和药物相似性(Drug - likeness ,DL) 值 ≥ 0.18 两个筛选条件,得到其各自的活性成分。

1.2 桃红四物汤活性成分作用靶点的预测 通过 TCMSP 数据库获取桃红四物汤中筛选出的活性成分对应的潜在靶点信息,利用 UniProt(<http://www.uniprot.org>) 数据库中的 UniProt-KB 搜索功能对靶点进行检索,设置背景为 Homo sapiens,得到所有靶点的 official gene symbol,用于后续的网络药理学分析。

1.3 EMs 靶点的挖掘 GeneCard(<http://www.genecards.org>) 是一个能提供简明的基因组、蛋白质组、转录、传和功能上所有已知和预测的人类基因的综合数据库。利用 GeneCard 数据库获得 EMs 这一疾病的相关治疗靶点信息。

1.4 核心靶点筛选及活性成分 - 靶点网络的构建 利用 Venny 2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 在线工具绘制桃红四物汤有效活性成分靶点和 EMs 靶点的韦恩图,将这两部分的交集靶点定义为桃红四物汤治疗 EMs 的核心靶点。利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建桃红四物汤治疗

EMs 的活性成分 - 靶点网络图。

1.5 蛋白质相互作用网络构建和分析 将筛选得到的治疗 EMs 的交集靶点蛋白以 gene symbol 的形式上传到 String 数据库(<http://string-db.org>) ,限定研究物种为人类,进行蛋白与蛋白的相互作用分析,得到蛋白质相互作用网络图。

1.6 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析 利用 Bioconductor 生物信息软件包(<http://www.bioconductor.org>) ,借助 R 软件,首先将基因名字转化为基因 ID,然后设定 $P \leq 0.05$ 进行 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析,选取 P 值前 20 条制图。并利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建靶点 - 信号通路网络图,进一步说明靶点和信号通路在桃红四物汤治疗 EMs 中的作用。

2 结果

2.1 桃红四物汤的活性成分 通过 TCMSP 数据库,以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,共得到桃红四物汤的 69 个活性成分,其中桃仁 23 个,红花 22 个,熟地黄 2 个,白芍 13 个,当归 2 个,川芎 7 个。按照 DL 值大小排列,表 1 为排名前 15 的活性成分。

表 1 桃红四物汤 DL 排名前 15 活性成分

序号	名称	生物和间度/(%)	药物相似性
MOL001921	Lactiflorin	49.12	0.8
MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79
MOL001323	Sitosterol alpha1	43.28	0.78
MOL000211	Mairin	55.38	0.78
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
MOL000358	beta - sitosterol	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
MOL001930	benzoyl paeoniflorin	31.27	0.75
MOL000358	beta - sitosterol	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
MOL001771	poriferast - 5 - en - 3beta - ol	36.91	0.75
MOL002776	Baicalin	40.12	0.75

2.2 桃红四物汤活性成分靶点预测及 EMs 靶点挖掘 检索 TCMSP 数据库得到桃红四物汤活性成分的靶点共 155 个;通过关键词检索 GeneCard 数据库得到了 1446 个 EMs 相关靶点。将上述两个数据集交集得到 85 个交集靶点,用于后续的网络药理学分析。见表 2。

2.3 活性成分 - 靶点相互作用网络的构建 利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建活性成分 - 靶点相互作用网络,得到了一个包含 124 个点和 319 条边的网络。见插页 XIX 图 1。图中黄色代表桃仁的活性成分、粉色代表红花的活性成分、灰色代表白芍的活性成分、蓝色代表川芎的活性成分、红色代表多重成分、绿

色代表靶点。其中 Degree 值排名前 5 个靶点是前列腺素内过氧化物酶 2 (prostaglandin - endoperoxide synthase2 ,PTGS2)、核受体辅激活蛋白 2 (nuclear receptor coactivator 2 ,NCOA2)、孕酮受体(progesterone receptor ,PGR)、前列腺素内过氧化物酶 1(prostaglandin - endoperoxide synthase1 ,PTGS1)、半胱天冬蛋白酶 3(caspase - 3 ,CASP3),它们的 Degree 值分别是 35、28、22、21、9。

表 2 桃红四物汤治疗 EMs 相关靶点

序号	靶点	序号	靶点	序号	靶点	序号	靶点	序号	靶点
1	PGR	18	AR	35	CYP3A4	52	MMP9	69	MAPK1
2	PTGS2	19	PPARG	36	CYP1A2	53	TP63	70	RBI
3	PTGS1	20	KDR	37	CYP1A1	54	HIF1A	71	NFKBIA
4	NCOA2	21	ESR2	38	ICAM1	55	CCNB1	72	MDM2
5	SLC6A4	22	DPP4	39	SELE	56	MPO	73	PCNA
6	RXRA	23	MAPK14	40	VCAM1	57	IGF2	74	ERBB2
7	OPRM1	24	GSK3B	41	CYP1B1	58	CYCS	75	MCL1
8	BCL2	25	CCNA2	42	ALOX5	59	MMP2	76	BIRC5
9	BAX	26	NCOA1	43	GSTP1	60	ALB	77	IL2
10	CASP9	27	NR3C1	44	AHR	61	CTNNB1	78	IL4
11	JUN	28	IL6	45	SLC2A4	62	MYC	79	TOP2A
12	CASP3	29	RELA	46	GSTM1	63	F3	80	XIAP
13	CASP8	30	AKT1	47	AKR1C3	64	GJA1	81	CD40LG
14	PON1	31	MAPK8	48	SLPI	65	EGFR	82	PTGES
15	MAP2	32	MMP1	49	CAT	66	CCND1	83	MET
16	NOS2	33	CDK1	50	VEGFA	67	BCL2L1	84	AKR1B1
17	ESR1	34	HMOX1	51	FOS	68	CDKN1A	85	PLAU

2.4 蛋白质相互作用关系分析 将筛选得到的治疗 EMs 的 85 个交集靶点上传到 String 数据库进行蛋白与蛋白的相互作用分析,得到蛋白质相互作用网络图。见插页 XIX 图 2。结果显示,该网络含有 85 个节点,1426 条边,平均节点 degree 值为 33.55。图 3 为 Degree 值排名前 30 的靶点,可能是桃红四物汤治疗 EMs 的重要靶点。

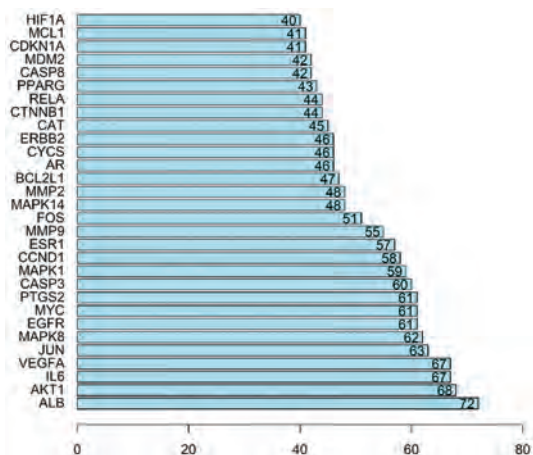


图 3 Degree 值排名前 30 的桃红四物汤治疗 EMs 靶点

2.5 GO 功能富集分析 利用 Bioconductor 生物信息软件包,借助 R 软件进行 GO 功能富集分析。GO 功能富集分析得出 1651 个生物学过程(biological process ,BP) 涉及对有毒物质的反应、对氧化应激的细胞应答、对氧化应激的反应、对类固醇激素的反应、对活性氧的反应、对金属离子的反应等; 123 个分子功能(molecular function ,MF) ,涉及血红素结合、四吡咯结合、

核受体活性、转录因子活性、染色质结合等; 43 个细胞组成(cellular component ,CC) 涉及膜筏、膜微区、膜区、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合体、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合体等。详见插页 XX 图 4 ~ 图 6。柱状图长度越长则富集基因数目越多,颜色越红则富集越显著。

2.6 KEGG 信号通路富集分析 利用 Bioconductor 生物信息软件包,借助 R 软件进行 KEGG 通路富集分析,利用 Cytoscape 软件构建桃红四物汤治疗 EMs 靶点 - 信号通路网络图。见插页 XXI 图 7。KEGG 通路富集分析得到 140 条通路,其共同靶点主要富集于卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、人巨细胞病毒感染、爱泼斯坦巴尔病毒感染、前列腺癌、内分泌抵抗、流体剪切力与动脉粥样硬化、铂耐药、大肠癌、小细胞肺癌等疾病及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor ,TNF) 信号通路、白介素 17(interleukin - 17 ,IL - 17) 信号通路、糖尿病并发症中晚期糖基化终产物(advancedendproducts ,AGE) - AGE 受体(the receptor of AGE ,RAGE) 信号通路等,详见插页 XXI 图 8。泡泡节点越大则富集基因数量越多,颜色越红则富集越显著。

3 讨论

桃红四物汤出自《医宗金鉴》,是活血化瘀的经典方剂,方中桃仁活血祛瘀,红花活血通经、祛瘀止痛,白芍养血敛阴、缓中止痛,当归和血补血、活血止痛,川芎活血行气、祛风止痛,熟地黄滋阴补血、益精填髓。诸药合用,共奏活血化瘀之功效。临床研究表明,桃红四物汤可改善 EMs 患者临床症状,且能减少 EMs 术后的复发率。现代药理研究表明,桃红四物汤具有抗炎、镇痛、改善血流动力学及提高免疫力等功效。网络药理学突破了单靶点研究模式的束缚,从多靶点出发,将中药多成分、多靶点和多途径的复杂作用关系通过网络学科语言呈现出来,有利于中药配伍规律及作用机制的探究。本研究利用网络药理学平台技术,对桃红四物汤治疗 EMs 的潜在生物学机制进行了预测。

本研究借助 TCMSp,以 OB ≥ 30%、DL ≥ 0.18 为筛选条件,共得到桃红四物汤的 69 个活性成分,其中桃仁的活性成分最多,其次为红花,再次为白芍、川芎、熟地黄、当归,说明了桃仁、红花在本方中的重要作用。通过 TCMSp 筛选得到 155 个桃红四物汤活性成分的靶点,检索 GeneCard 数据库得到了 1446 个 EMs 相关靶点,取交集后得到 85 个桃红四物汤治疗 EMs 的核心靶点。借助 Cytoscape 软件构建活性成分 - 靶点相互作用网络,显示桃红四物汤具有多成分、多靶点治疗 EMs 的作用特点,其中 Degree 值排名前 5 个靶点是 PTGS2、NCOA2、PGR、PTGS1、CASP3,提示本方的作用机制涉及炎症反应、激素调控、细胞凋亡等。通过 String 数据库得到蛋白质相互作用网络图,提示蛋白之间存在着复杂的联系,是一个复杂交互的网络而非单线作用,因此靶点之间的相互作用调节可能是桃红四物汤治疗 EMs 的潜在机制之一。

从 GO 功能富集分析可知,桃红四物汤可影响 1651 个生物学过程,123 个分子功能和 43 个细胞组成。主要涉及的生物学过程包括对有毒物质的反应、对氧化应激的细胞应答、对氧化应激的反应、对类固醇激素的反应、对活性氧的反应、对金属离子的反应等,多生物学过程与代谢通路为深入探讨桃红四物汤治疗 EMs 的作用机制提供了科学依据。

EMs 的确切发病机制至今尚未阐明,主要的发病学说有种植学说、体腔上皮化生学说、诱导学说等。目前以子宫内膜种植学说作为 EMs 病理机制的主导理论,根据此学说,EMs 患者在位内膜出现“黏附-侵袭-血管生成”是 EMs 形成的基本病理变化过程^[14]。从 KEGG 富集分析结果可知,在治疗过程中涉及的通路有 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、AGE-RAGE 信号通路等,通路上所含靶点越多则该通路发挥作用的可能性越大。

研究表明,EMs 病灶部位炎症细胞的募集和随之继发的免疫反应及盆腔微环境的改变,是病灶生存和发展的重要影响因素^[15]。TNF 信号通路、IL-17 信号通路及通路中的相关因子在炎症反应过程中发挥重要的调控作用。MAPK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可被多种生长因子和细胞因子以磷酸化方式激活,在 EMs 炎症过程中起重要作用。MAPK 包含 4 条通路,分别为细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2) 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路、P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 mitogen-activated protein kinase, P38) 通路和细胞外信号调节激酶 5 (extracellular-regulated kinase 5, ERK5) 通路。研究表明,IL-17 能激活 ERK、JNK 通路,从而促进 EMs 炎症反应和间质细胞的增殖^[16]。TNF- α 是一类主要由活化的单核、巨噬细胞产生的具有多种生物活性的细胞因子,能够激活核转录因子 (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路、MEK/ERK 信号通路、P38 信号通路和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 (PI3K/Akt) 信号通路等作用于子宫内膜异位上皮细胞,促进炎症因子、趋化因子等合成,促进炎症反应和异位内膜黏附、侵袭^[17-18]。

AGE-RAGE 信号通路能激活 NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路,增强组织因子 (tissue factor, TF)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、半胱天冬蛋白酶 3 (CASP3)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等的表达,从而促进炎症因子的表达和释放,诱导细胞凋亡、促进新生血管生成,从而促进异位内膜的生长。其中,基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 具有促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解的作用,ECM 降解和重塑与细胞侵袭活性密切相关,有助于异位内膜的侵袭,因而在 EMs 发生发展过程中起重要作用^[19]。AGE-RAGE 通路中的晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 是一种模式判别受体,可与多种配体结合发生相互作用。研究表明,EMs 患者异位内膜细胞中的 RAGE 及其配体高迁移率蛋白 B1 (HMGB1) 存在高表达,HMGB1 能够通过 RAGE 激活 MAPK 信号通路,并与多种 MAPK 转录激活子参与激活 NF- κ B 的转录过程,刺激细胞因子的生成,参与炎症反应,从而促进异位内膜细胞的黏附、侵袭和新血管形成。因此,AGE-RAGE 通路在 EMs 的发生发展中发挥重要作用^[20-21]。

综上所述,桃红四物汤治疗 EMs 具有多靶点、多途径、多通路的特点,其主要生物学机制可能与 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、AGE-RAGE 信号通路等有关。本研究基于网络药理学,初步阐述了桃红四物汤治疗 EMs 的潜在靶点和信号通路,为进一步深入研究桃红四物汤治疗 EMs 的潜在生物学机

制奠定了基础。但由于网络药理学本身所具有的限制性以及中药、疾病靶标众多等诸多因素,本研究获得的结果可能存在一定的偏差,仍有待实验研究进一步验证。

参考文献

- [1] 梅雪佳,刘华建.子宫内膜异位症的发病机制研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(18):37-38.
- [2] 童婧,汪希鹏.子宫内膜异位症引起慢性盆腔痛的机制及治疗新进展[J].现代妇产科进展,2011,20(2):139-143.
- [3] 陈正云,林俊.子宫内膜异位症与慢性盆腔痛[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(3):164-167.
- [4] 陈丹丹,邹素珍.子宫内膜异位症痛经的中医内、外治法进展[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(20):163-165.
- [5] 徐英,付金荣.活血化瘀法治疗子宫内膜异位症的研究进展[J].中医文献杂志,2019,37(4):71-73.
- [6] 赵阅,任青玲.任青玲论治子宫内膜异位症所致慢性盆腔疼痛经验[J].贵阳中医学院学报,2019,41(1):3-6.
- [7] 刘志霞,刘志宏.子宫内膜异位症盆腔疼痛病机探讨[J].中医学报,2018,33(10):1962-1965.
- [8] 王宇慧,魏绍斌.中成药治疗子宫内膜异位症和子宫腺肌病的辨证应用[J].中国计划生育和妇产科,2015,7(2):13-14.
- [9] 胡淑寒,曹保利,刘霞,等.中药治疗子宫内膜异位症的用药规律研究[J].西部中医药,2018,31(9):87-90.
- [10] 丁艳杰,张前德.桃红四物汤临床与实验研究进展[J].江苏中医药,2010,42(1):77-79.
- [11] 孟庆芳,曹保利.腹腔镜联合中药辅助治疗子宫内膜异位症合并不孕临床研究[J].新中医,2012,44(9):59-60.
- [12] 蒋文仪,包艺运,都广礼.网络中药药理学研究进展[J].中医药信息,2018,35(5):122-126.
- [13] 彭陈文,何沛聪,孙茗威,等.网络药理学在中药领域中的研究进展[J].广东化工,2019,46(23):53-75.
- [14] 张若楠,游存厚,姜雯.子宫内膜异位症病因学的研究进展[J].内蒙古医学杂志,2018,50(8):911-912.
- [15] LUIZA DA GAMA COELHO RICCIO, PIETRO SANTULLI, LOUIS MARCELLIN, et al. Immunology of endometriosis [J]. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2018.
- [16] 马耀梅,王英红.丝裂原活化蛋白激酶信号通路与子宫内膜异位症[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2010,29(2):112-115.
- [17] 李楠,陈璐,冯晓玲.核转录因子(NF- κ B)信号通路与子宫内膜异位症发病关系的研究及针对性治疗[J].中国免疫学杂志,2019,35(4):509-514.
- [18] 庄梦斐,杨英,曹阳,等.子宫内膜异位症病理机制相关信号通路的研究进展[J].生殖与避孕,2016,36(3):214-222,244.
- [19] CARDOSO JÉSSICA V, MACHADO DANIEL E, DA SILVA MAYARA C, et al. Matrix metalloproteinases 3 polymorphism increases the risk of developing advanced endometriosis and infertility: A case-control study [J]. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X, 2019, 3: 100041.
- [20] 赵龙军.子宫内膜异位症患者血清及组织中高迁移率蛋白 B1 的表达及其作用机制的研究[D].泰安:泰山医学院,2010.
- [21] 刘秀妮,程忠平.氧化/炎症压力诱导 HMGB1 的出胞及 HMGB1 与卵巢癌发病机制研究进展[J].医学综述,2017,23(10):1940-1944.

基于网络药理学的桃红四物汤治疗子宫内膜异位症作用机制研究

(正文见 137 - 140 页)

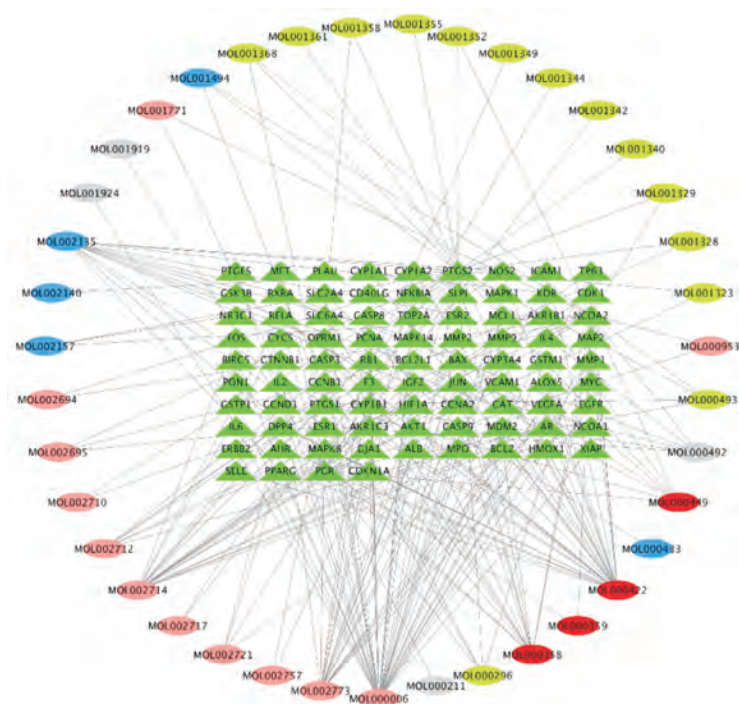


图1 桃红四物汤治疗 EMs 的活性成分 - 靶点相互作用网络



图2 桃红四物汤治疗 EMs 的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络

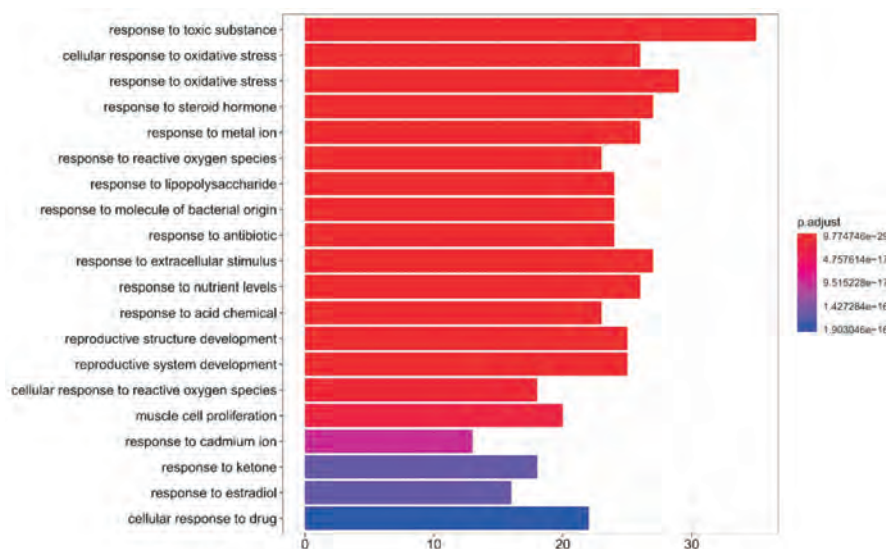


图4 桃红四物汤治疗 EMs 的 GO BP 富集分析

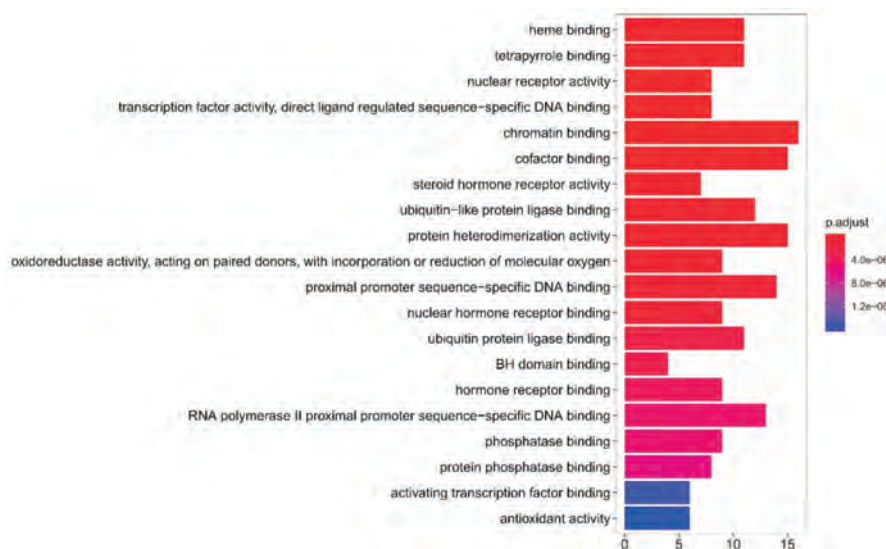


图5 桃红四物汤治疗 EMs 的 GO MF 富集分析

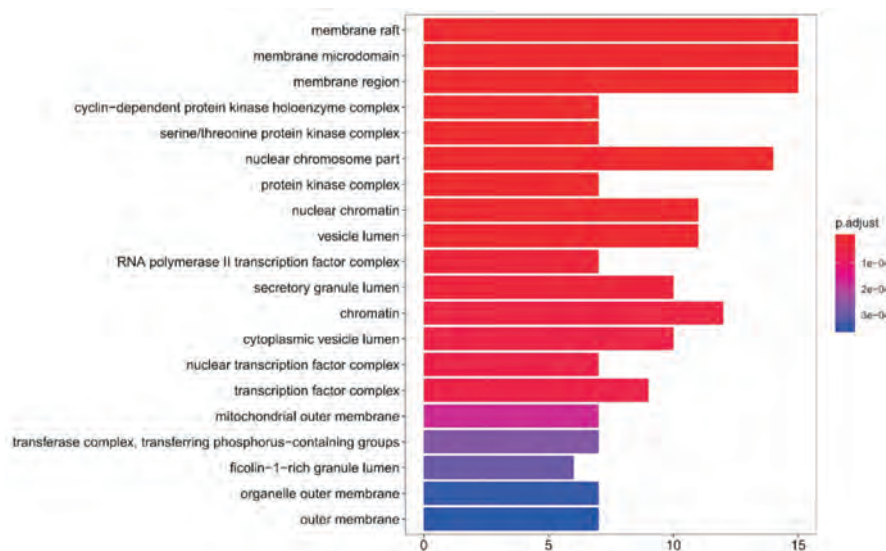


图6 桃红四物汤治疗 EMs 的 GO CC 富集分析

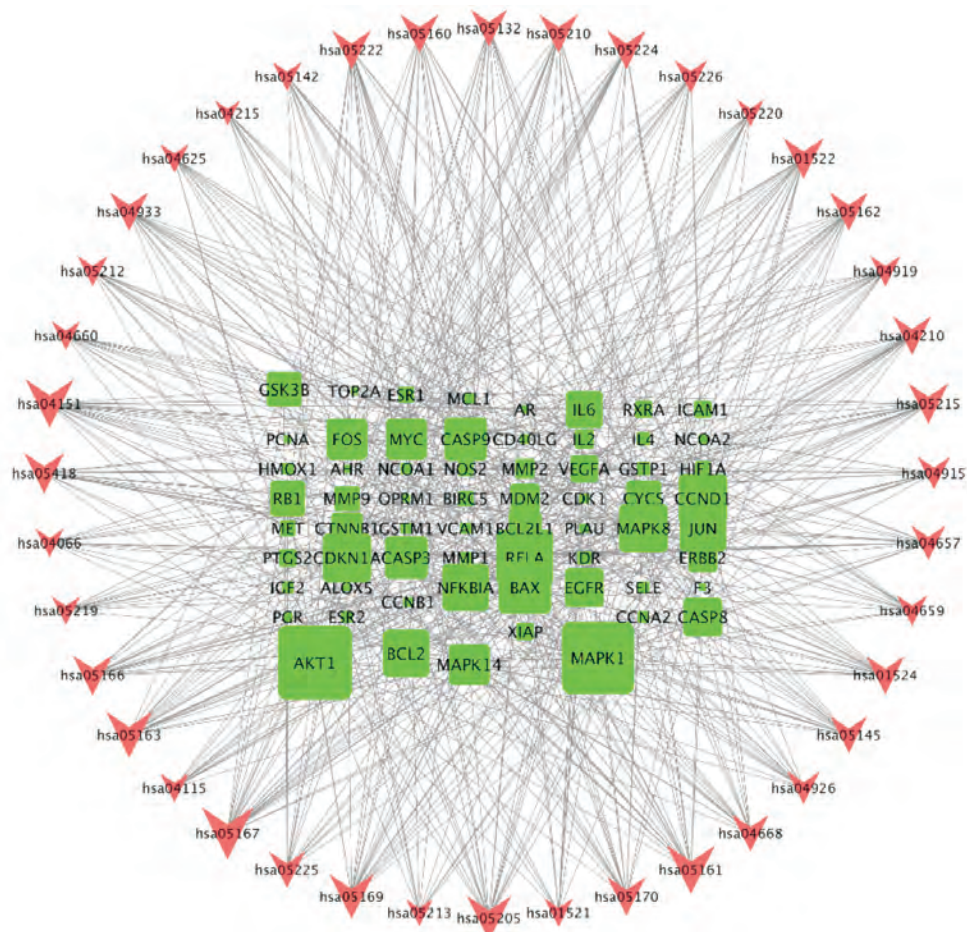


图7 桃红四物汤治疗 EMs 的靶点 - 信号通路网络

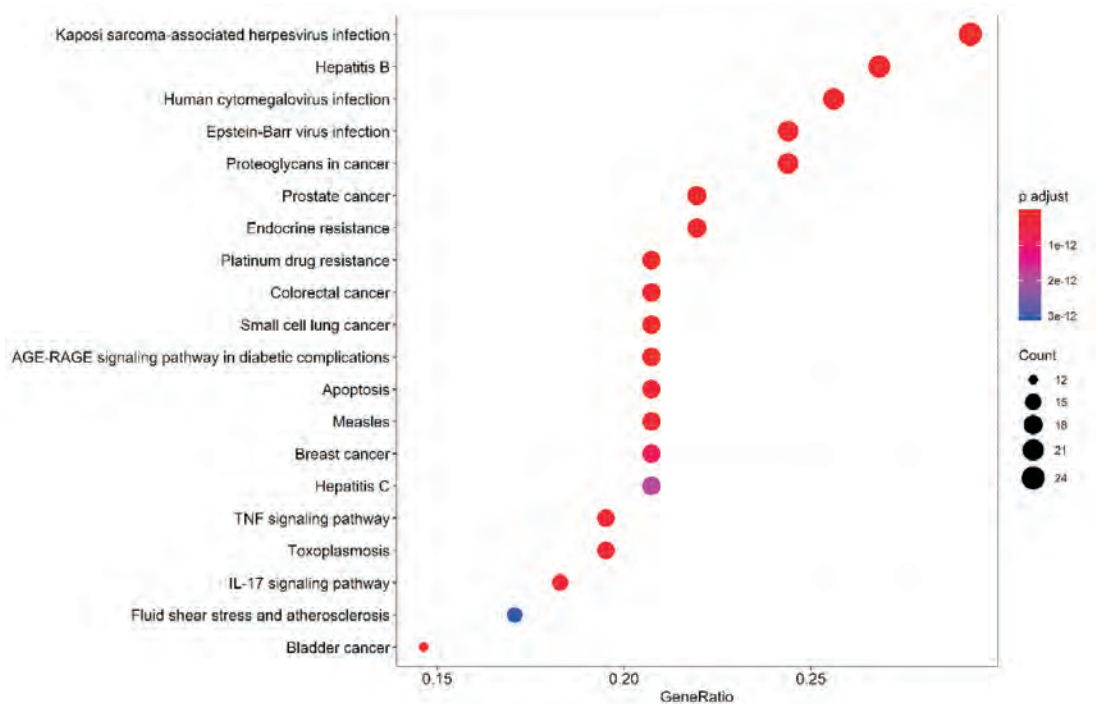


图8 桃红四物汤治疗 EMs 的 KEGG 富集分析