

子宫腺肌病——上皮 - 间质转化抑制药物的现状与展望

周丽娜, 蒲元芳*

重庆医科大学附属南川医院妇科, 重庆

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年2月28日

摘要

子宫腺肌病是女性常见的雌激素依赖性疾病, 临床具有高度异质性和多分型特点, 其患病率可达70%。其发病核心机制之一是发生2型上皮 - 间质转化, 这一过程是连接多种致病假说的共同效应枢纽, 并赋予子宫内膜细胞迁移与侵袭能力, 最终导致病灶纤维化结局的关键推动步骤。在临床逐步走向精准医疗的同时, 腺肌病的药物治疗逐渐转向非激素及靶点治疗, 而其中新型靶点药物和中医药在抑制上皮 - 间质转化中展现潜力。本文以聚焦抑制上皮 - 间质转化所涉及的Wnt/ β -catenin、TGF- β /Smad、JAK2/STAT3、PI3K/AKT等信号通路对阻止上皮 - 间质转化的药物临床前研究做一进展综述, 以期为临床干预本病提供更全面的联合靶点治疗方向。

关键词

子宫腺肌病, 上皮 - 间质转化, 信号通路, 靶点治疗, 药物, 研究进展

Adenomyosis: Current Status and Future Prospects of Drugs Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition

Lina Zhou, Yuanfang Pu*

Department of Gynecology, Nanchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: February 28, 2026

Abstract

Adenomyosis is a common estrogen-dependent disorder in women, characterized by high clinical heterogeneity and multiple subtypes, with a prevalence rate reaching up to 70%. A core mechanism

*通讯作者。

underlying its pathogenesis is Type 2 epithelial-mesenchymal transition (EMT). This process serves as a convergent hub connecting various pathogenic hypotheses, confers migratory and invasive capabilities to endometrial cells, and acts as a key driver leading to fibrotic outcomes in lesions. While clinical practice is progressively advancing toward precision medicine, the pharmacological management of adenomyosis is gradually shifting toward non-hormonal and targeted therapies. Within this trend, novel targeted agents and traditional Chinese medicine show potential in blocking EMT. This review focuses on drugs that inhibit EMT by targeting relevant signaling pathways, such as the Wnt/ β -catenin, TGF- β /Smad, JAK2/STAT3, and PI3K/AKT pathways, and summarizes recent progress in their preclinical research. The aim is to provide a more comprehensive Perspective on combined targeted therapeutic strategies for the clinical intervention of this disease.

Keywords

Adenomyosis, Epithelial-Mesenchymal Transition, Signaling Pathway, Targeted Therapy, Drugs, Research Progress

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫腺肌病(adenomyosis, AM)是一种育龄期多发的子宫雌激素依赖性疾疾病,临床常表现为月经不调、进行性加重的痛经[1]。现有病理资料中患病率可达70%,高患病率的同时导致女性不孕,因此对腺肌病的深层次探究符合我国优生优育的政策倡导[2]。AM药物治疗主要以减轻症状为主要目的,可分为非甾体类抗炎药、促性腺激素释放激素类似物、复方口服避孕药、孕激素类药物以及中医中药等[3]五大类别。由于子宫腺肌病是一种“慢病”,长期的药物治疗往往带给女性沉重的经济负担与副作用,如使用促性腺激素释放激素类似物长期使用所带来的骨量丢失,使得药物治疗往往处于“被动”。

上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)是一种人体的生理过程,可分为三种类型:胚胎发育期间发生的短期间质细胞表型的改变为“EMT 1型”;具有长期性且常导致病理后果的炎症和纤维化改变为“EMT 2型”;在肿瘤发生过程的侵袭性使得细胞具有更强的侵袭性和迁移能力者为“EMT 3型”[4]。AM所发生的“EMT 2型”最终使得子宫内膜发生表型转换,以上皮特征表达下降,间质表达上调为特征,最终获得间质细胞样迁移、侵袭和纤维化能力。伴随着从细胞到分子机制的研究,EMT在致病中的核心枢纽地位逐渐显露[5]。

而上皮-间质转化,依托于各种信号通路的激活。细胞的信号通路是指细胞接受特定的胞外或胞内化学或物理信号,通过一系列有序的分子事件级联反应,最终转化为细胞可调控的特异性表达的生物学路径。在AM经典的“内膜内陷”理论中,异常微环境(如高雌激素、炎症因子)持续的“错误信号”,最终启动EMT[6]。近几十年,不断阐述的信号通路的作用和路径为我们研究AM提供了更加深入的见解,但机制间交互的复杂关系尚未完全厘清[7]。本文EMT为核心切入点,将视角聚焦于症状治疗和生殖性腺轴外的EMT的核心信号通路,分析阻断和逆转的临床前研究与靶向创新药物的应用前景,并对临床转化和新的药物治疗策略进行展望。

2. 子宫腺肌病的 EMT 发展

在AM发生子宫内膜-肌层界面损伤时,局部的炎症级联反应、高雌激素及损伤缺氧环境将会产生诱导因子(如生长因子),最终促进病灶的异位定植和侵袭特性[8]。局部的异常信号通过各种通路诱导并

完成 EMT, 其转化过程包括上皮特性丧失: 下调上皮标记物, 如 E-钙粘蛋白(E-cadherin)、细胞角蛋白(Cytokeratin); 获得间质/侵袭表型: 上调间质标记物, 如 N-钙粘蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白[9]。而信号通路最终落脚点于基因表达的调控, 如调节因子的改变[10]——直接或间接上调蜗牛蛋白(Snail)、蛞蝓蛋白(Slug)和扭转蛋白(Twist)等上皮表型抑制的核心转录因子基因的表达[11]; 而最终这些因子将决定效应因子的转录——Snail 可直接结合 E-cadherin 基因启动子, 抑制其转录从而下调这一上皮表型的表达, 进而破坏细胞间的粘附连接, 促进 EMT。其中主要激活的各种信号通路及参与的“信使”介绍如下。

3. EMT 的信号通路

3.1. Wnt/ β -Catenin 通路

Wnt 是一种分泌型糖蛋白, β 连环蛋白(β -catenin)与 E-cadherin 共同参与细胞连接复合体的形成。当 Wnt 存在时, 胞膜脱离的 β -catenin 因无法降解而大量累积, 转入核内经过一系列反应上调表型抑制转录因子的同时直接抑制 E-cadherin 基因发挥作用[12]。雌激素通过激活环氧合酶-2 产生前列腺素 E2, 增强此通路[13]; 甲基转移酶样蛋白 3 依赖的 m6A 甲基化通过调控雌激素-孕激素受体的表达平衡, 可解除此通路的抑制[14]。

3.2. RhoA/ROCK 通路

Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family, member A, RhoA)是一种 Rho GTP 酶, Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK)是其下游的效应酶[15]。雌激素与雌激素受体 α 可上调 RhoA 活性及 ROCK1/2 的表达, 协同增强细胞外信号调节激酶的磷酸化而上调蛋白表达, 最终干扰 E-cadherin 表达[16]。

3.3. TGF- β /Smad 通路

转化生长因子- β (Transforming Growth Factor-beta, TGF- β)结合受体后, 在胞内形成 Smad3 复合物以调控核表达, 最终上调表皮抑制转录因子的同时抑制 E-cadherin 基因表达[1]; 血小板可上调 TGF- β 1/2 的含量, TGF- β 1 可通过 β -catenin 的激活, 参与下调 E-cadherin 蛋白表达[16]。1-磷酸鞘氨醇是一种鞘脂类信号分子, 可通过下游鞘氨醇激酶介导 TGF- β 和细胞外信号调节激酶信号的表达参与这一信号通路[17]。

3.4. JAK2/STAT3 通路

Janus 激酶 2 (Janus Kinase 2, JAK2)是一种非受体型酪氨酸激酶, 信号转导与转录激活因子 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3)是其下游效应分子。异常激活的 JAK2, 通过磷酸化 STAT3 入核上调表型抑制转录因子, 生长因子或白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)常常是这一通路的第一信使[18]。

3.5. PI3K/AKT/GSK-3 β 通路

生长因子等信号也可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K), 进而激活下游关键的 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶, 活化的 AKT 可直接磷酸化糖原合成酶激酶-3 β 使其失活, 最终使得上述转录因子无法失活而增强表达, 且此通路可协助 β -catenin 作用[19] [20]。

3.6. Notch 信号通路

Notch 是一种单次跨膜蛋白, 其亚型 Notch1 可接受相邻细胞配体的信号, 触发下游受体切割形成核

内复合物, 直接结合 Snail 和 Slug 的启动子区域以激活表达[21]; 同时研究表明此通路与免疫相关, 上调上述转录因子的同时 Cd19, Cd4, Cd8 等免疫标志物高水平表达[22]。

综上, EMT 的启动与调控并非依赖于单一孤立的信号途径, 而是通过一个高度互联、存在大量交叉对话的复杂信号网络来实现的, 如上游信号的协同输入、信号点的交叉调控和核心转录的共同终端。在上游, 如雌激素既能通过 Wnt/ β -catenin 通路(激活 COX-2/PGE2), 也能通过 RhoA/ROCK 通路上调其活性与表达; 炎症因子如 IL-6 等细胞因子, 既是 JAK2/STAT3 通路的经典激活剂, 也能通过其受体激活 PI3K/AKT 等通路。同时 TGF- β 本身是一个强有力的 EMT 诱导因子, 其信号既可经 Smad 传导, 也能激活非 Smad 途径(如 PI3K/AKT、ERK)。在信号交互点, 各种信号分子成为了通路沟通的桥梁, 如 PI3K/AKT 通路的活化可磷酸化并抑制 GSK-3 β 的活性。由于 GSK-3 β 是促进 β -catenin 降解的关键激酶, 其被抑制直接导致 β -catenin 的稳定与累积, 从而强烈激活 Wnt/ β -catenin 通路。同时, TGF- β 1 也被报道可通过激活 β -catenin 参与下调 E-cadherin; RhoA/ROCK 通路被雌激素激活后, 可协同增强细胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化。ERK 作为 MAPK 信号通路的核心, 本身可被多种生长因子激活, 并能进一步磷酸化调控 EMT 转录因子的活性或稳定性, 从而与 JAK2/STAT3、TGF- β 等通路(如其中提及的 1-磷酸鞘氨醇介导的信号)形成连接。最终, 都汇聚于对一组核心 EMT 转录因子(如 Snail、Slug、ZEB 等)的上调。

4. EMT 阻断靶点的策略与临床前研究

如前文所述, EMT 依赖于多种信号通路得以促使 AM 病灶浸润, 转化与侵袭。以现有的信号通路为基础, 阻断研究可从抑制促 EMT 信号、激活促间质-上皮逆转信号、重塑病灶微环境等多个方面切入。AM 病灶模型的突破性建立, 验证 Wnt/ β -catenin 通路的失衡的作用, 也提供了逆转 EMT [23]的可能性与体外验证的模型。同时中药在治疗腺肌病中的靶点通路尚在探究, EMT 逆转靶向治疗潜力尚未得到充分开发, 目前关于药效和安全性的数据有限, 现将现有的临床前药物研究总结如下。

4.1. Wnt/ β -Catenin 通路的研究

学者们利用一种小分子端锚聚合酶抑制剂——XAV-939, 又称 3,5,7,8-四氢-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4, H-硫代吡喃啉-4-1 或 5-[2-(2,3-二氢-1,4-苯二恶英-6-酰基)-2-氧乙基]甲基]-2-噻苯羧酸乙酯[24]对小鼠进行腹腔注射, 发现 TBX3 这一转录因子的过表达与 Wnt3a/ β -catenin 通路激活有关。XAV-939 通过抑制 TBX3, 间接抑制这一通路, 体现这一抑制剂的有效治疗前景。然而在此研究中由于并未排除影响此通路的其他因素, 需进一步针对 TBX3 的基因敲除和过表达实验进行验证[25]。MIR503HG 是一种长 786 碱基对的 lncRNA, 研究发现是 EMT 发生的抑制因素。学者们通过测定病灶中的 MIR503HG 和微小 RNA-191 的含量, 发现 MIR503HG 的过表达使微小 RNA-191 下调, 以抑制此通路; 解除抑制后, 微小 RNA-191 上调的同时, 下游 E-cadherin 低表达伴随 N-cadherin 和 β -catenin 的上调, 这提供了一种新的阻断 EMT 的靶点证据。然而此研究中, 未进行临床或外周血样本检测进一步阐明 MIR503HG 或 miR-191 对 AM 患者生存或预后的作用, 且无切实的试验数据证明 MIR503HG 与 EMT 的量效关系[26]。

4.2. TGF- β /Smad 通路的研究

此通路是 AM 的核心发病通路之一, 学者们在小鼠实验中应用抗 TGF- β 1 抗体处理病灶, 发现抗 TGF- β 1 可减少子宫肌层中间质细胞数量并破坏肌层连续性; 同时增加 E-cadherin 和波形蛋白的表达水平。这一研究在证实 TGF- β 1 在机制中起关键作用的同时, 也提供了该药物能有效抑制 EMT 进展的证据。虽然这一突破性的研究, 在临床应用转化还需进一步进行深入的研究[27]。在中药单药研究中, 通过对传统中草药——滇重楼的乙醇提取物(Paris polyphylla Ethanol Extract, PPE)和重楼皂苷 I (Polyphyllin I, PPI)的试

验研究发现 PPI 处理的病灶中富集了 E-钙粘蛋白、N-钙粘蛋白和 TGF β 1, 更进一步在小鼠试验中进行了具有剂量反应的体外验证得出: PPE (3 mg/kg 和 6 mg/kg) 和 PPI (3 mg/kg 和 6 mg/kg) 通过靶向 TGF β 1/Smad2/3 信号通路可以抑制 EMT。同时, 进行了毒性分析, 较低剂量的 PPE (3 mg/kg) 和 PPI (3 mg/kg) 对肝脏、肾脏和脾脏的影响极小。此研究提示我们中药在逆转 EMT 中的有效作用, 且进行的体外量效分析更有利于其临床转化, 然而这一药物对上皮细胞和基质细胞的抑制作用的异同, 未来还有待进一步探索[28]。

4.3. JAK2/STAT3 通路的研究

jiang 等通过测定 IL-6 和 JAK2/STAT3 信号通路的表达, 发现子宫内膜细胞产生的外泌体通过激活了此信号通路, 促进病灶发展; 而 IL-6 受体单克隆抗体——托珠单抗的应用可以逆转病灶发展, 同时伴随 IL-6 和 JAK2/STAT3 磷酸化水平显著降低, 此研究展现了 IL-6 靶向治疗的潜力。然而这一研究中女性标本年龄较大, 衰老伴随的炎症反应可能对此有混杂, 同时托珠单抗对其他免疫细胞的影响未被排除[18]。学者们也利用 JAK2 抑制剂——AG490 进行了小鼠试验, 结果发现实验组的 vimentin 和 Slug 表达水平降低, E-cadherin 表达水平升高, 这一研究在证明了 JAK2/STAT3 在 EMT 的作用同时, 也提供了阻断这一通路可以阻止 EMT 的证据[29]。

4.4. PI3K/AKT 通路的研究

传统中医药肉桂与重楼的联合药物通过网络药理学和小鼠试验研究, 其中活性成分主要包括: 蜕皮激素、海星甾酮、20-羟基蜕皮酮等, 学者们发现可以通过降低基质金属蛋白酶(MMP-2 和 MMP-9)水平来影响 EMT 和腺肌病的病程, 而其中 PIK3CA 是这一作用过程关键靶点, 而同时 PIK3CA 也是 PI3K/Akt 信号通路的核心蛋白, 也侧面印证了这一通路的作用。同时在小鼠中证实 C-P 干预后 PI3K 和 Akt 磷酸化被抑制[30], 且重楼这一单味药物, 前文所述也参与了 TGF- β /Smad 这一通路, 有多靶点作用的潜力。

4.5. RhoA/ROCK 通路的研究

大黄-桃仁是起源于汉代《金贵要略》传统中药组合, 临床往往用于治疗 AM 的痛经。学者们通过测量蛋白表达, 发现利用这一组合剂, 0.25 mg/mL 和 0.5 mg/mL 组中样本表达的 RhoA、Rock1、细胞分裂周期蛋白 42 和 Ras 相关的 C3 肉毒毒素底物 1 明显下调, 这表明大黄-桃仁可能通过影响 Rho GTP 酶的细胞骨架重塑作用来影响病灶的增殖和迁移过程, 展现了这两味药物在 EMT 的治疗潜力[31]。

5. 小结与展望

AM 是一种影响女性生育, 且大部分患者伴有严重进行性痛经的良性妇科肿瘤。近年来, 随着转录组学和免疫学的研究, 针对各类型病灶的起源机制解释不断阐释及突破, 也拥有了更完整的病理模型及关键信号通路的认识。AM 的治疗以药物(非甾体抗炎药和激素类药物等)、物理治疗(高强度聚焦超声)和手术(病灶切除术及全子宫切除)等[32]为主。目前我们仍然面临, 复杂的发病机制网络串联影响, 且临床分型主要依赖影像的困境。这一疾病的高度异质性, 推动我们不断探索细化分型。而深入探讨 EMT 这一共同病理过程所涉及的信号通路有助于推动临床分子分型的深化和靶点药物的探索, 如靶点通路抑制剂。同时, 结合上下游的信号分子, 串联各通路协同进行干预是未来的研究方向。现有的研究突破中, 泌乳素通过下游 JAK2/STAT 等通路影响细胞侵袭性, 对于此靶点的药物 HMI-115 已进入临床试验[33]。二甲双胍抑制雌激素诱导的 EMT, 并通过激活 MPK 等, 下调 β -catenin [34] [35], 展现了靶点药物从机制向临床转化的可能性。本文所述靶点体外试验都为 EMT 的新型药物治疗提供了理论依据; 未来, 靶点抑制

剂和传统药物的联合应用研究, 也将为这一高异质性的疾病提供更个体化的治疗方案。

致谢

感谢参与指导构思及修改的蒲元芳教授。

参考文献

- [1] Zhang, H., Li, C., Li, W., Xin, W. and Qin, T. (2024) Research Advances in Adenomyosis-Related Signaling Pathways and Promising Targets. *Biomolecules*, **14**, Article No. 1402. <https://doi.org/10.3390/biom14111402>
- [2] Khan, K.N., Fujishita, A. and Mori, T. (2022) Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 4057. <https://doi.org/10.3390/jcm11144057>
- [3] 彭超, 周应芳. 子宫腺肌病的药物治疗进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(7): 20-25.
- [4] Navas, T., Kinders, R.J., Lawrence, S.M., Ferry-Galow, K.V., Borgel, S., Hollingshead, M.G., et al. (2020) Clinical Evolution of Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Carcinomas. *Cancer Research*, **80**, 304-318. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-3539>
- [5] Pechenikova, V.A., Gaidarova, A.A., Churkin, K.S. and Pertovskaia, N.N. (2023) Epithelial-Mesenchymal Transition as a Pathogenetic Mechanism of Development and Progression of Adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, **71**, 29-38. <https://doi.org/10.17816/jowd108828>
- [6] Bilyk, O., Coatham, M., Jewer, M. and Postovit, L. (2017) Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Female Reproductive Tract: From Normal Functioning to Disease Pathology. *Frontiers in Oncology*, **7**, Article No. 145. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00145>
- [7] Zubrzycka, A., Migdalska-Sęk, M., Jędrzejczyk, S. and Brzezińska-Lasota, E. (2023) The Expression of TGF- β 1, SMAD3, ILK and miRNA-21 in the Ectopic and Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 2453. <https://doi.org/10.3390/ijms24032453>
- [8] Wang, X. and Yan, D. (2023) Systemic and Local Changes after Endometrial-Myometrial Interface Disruption (EMID) Procedure Leading to Adenomyosis in Mice. *Reproductive Sciences*, **30**, 119A-120A.
- [9] Jin, T., Li, M., Li, T., Yan, S., Ran, Q. and Chen, W. (2023) The Inactivation of Hippo Signaling Pathway Promotes the Development of Adenomyosis by Regulating EMT, Proliferation, and Apoptosis of Cells. *Reproductive Sciences*, **30**, 2715-2727. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01189-w>
- [10] Cho, E.S., Kang, H.E., Kim, N.H. and Yook, J.I. (2019) Therapeutic Implications of Cancer Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT). *Archives of Pharmacal Research*, **42**, 14-24. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-01108-7>
- [11] Song, Y., Wei, J., Li, R., Fu, R., Han, P., Wang, H., et al. (2023) Tyrosine Kinase Receptor B Attenuates Liver Fibrosis by Inhibiting TGF- β /SMAD Signaling. *Hepatology*, **78**, 1433-1447. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000319>
- [12] Yoo, J., Ku, B.J., Kim, T.H., Il Ahn, J., Ahn, J.Y., Yang, W.S., et al. (2020) β -Catenin Activates TGF- β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Adenomyosis. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 1754-1765. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00514-6>
- [13] Zhang, J., Shi, L., Duan, J., Li, M. and Li, C. (2024) Proteomic Detection of COX-2 Pathway-Related Factors in Patients with Adenomyosis. *PeerJ*, **12**, e16784. <https://doi.org/10.7717/peerj.16784>
- [14] Wan, S., Sun, Y., Zong, J., Meng, W., Yan, J., Chen, K., et al. (2023) METTL3-Dependent m6A Methylation Facilitates Uterine Receptivity and Female Fertility via Balancing Estrogen and Progesterone Signaling. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 349. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05866-1>
- [15] Huang, Z., Mao, X., Wu, R., Huang, S., Ding, X., Chen, Q., et al. (2020) RhoA/ROCK Pathway Mediates the Effect of Oestrogen on Regulating Epithelial-Mesenchymal Transition and Proliferation in Endometriosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 10693-10704. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15689>
- [16] 曾玉燕, 贾金金, 卢洁, 等. 子宫腺肌病组织中的雌激素、雌激素受体、miR-21: 致病作用和调控作用[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(4): 627-635.
- [17] Vannuzzi, V., Bernacchioni, C., Muccilli, A., Castiglione, F., Nozzoli, F., Vannuccini, S., et al. (2022) Sphingosine 1-Phosphate Pathway Is Dysregulated in Adenomyosis. *Reproductive BioMedicine Online*, **45**, 15-18. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.026>
- [18] Jiang, X. and Chen, X. (2023) Endometrial Cell-Derived Exosomes Facilitate the Development of Adenomyosis via the IL-6/JAK2/STAT3 Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **26**, Article No. 526. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12225>
- [19] Zheng, H., Yang, Z., Xin, Z., Yang, Y., Yu, Y., Cui, J., et al. (2020) Glycogen Synthase Kinase-3 β : A Promising

- Candidate in the Fight against Fibrosis. *Theranostics*, **10**, 11737-11753. <https://doi.org/10.7150/thno.47717>
- [20] Guan, X., Liu, D., Zhou, H., Dai, C., Wang, T., Fang, Y., *et al.* (2022) Melatonin Improves Pregnancy Outcomes in Adenomyosis Mice by Restoring Endometrial Receptivity via NF- κ B/Apoptosis Signaling. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 1317. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5493>
- [21] Parambath, S., Selvraj, N.R., Venugopal, P. and Aradhya, R. (2024) Notch Signaling: An Emerging Paradigm in the Pathogenesis of Reproductive Disorders and Diverse Pathological Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 5423. <https://doi.org/10.3390/ijms25105423>
- [22] Bourdon, M., Santulli, P., Doridot, L., Jeljeli, M., Chêne, C., Chouzenoux, S., *et al.* (2021) Immune Cells and Notch1 Signaling Appear to Drive the Epithelial to Mesenchymal Transition in the Development of Adenomyosis in Mice. *Molecular Human Reproduction*, **27**, gaab053. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaab053>
- [23] Xu, Y., Cheng, T., Wang, J., Qiu, Z., Guan, X., Yu, Y., *et al.* (2025) Decoding Adenomyosis Pathogenesis Using an Assembloid Model. *Science China Life Sciences*, **69**, 136-150. <https://doi.org/10.1007/s11427-025-2981-1>
- [24] Ng, W.M., Wu, S.N., Huang, B.M. and So, E.C. (2024) Investigating the Influence of XAV-939, a Tankyrase Inhibitor, on the Density and Gating of Erg-Mediated K⁺ Currents in Mouse MA-10 Leydig Tumor Cells. *European Journal of Pharmacology*, **971**, Article ID: 176518. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176518>
- [25] Li, M., Li, T., Jin, T., Chen, Y., Cheng, L., Liang, Q., *et al.* (2023) Abnormal Activation of the Wnt3a/ β -Catenin Signaling Pathway Promotes the Expression of T-Box Transcription Factor 3(TBX3) and the Epithelial-Mesenchymal Transition Pathway to Mediate the Occurrence of Adenomyosis. *Molecular Biology Reports*, **50**, 9935-9950. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08870-y>
- [26] Xu, X., Cai, B., Liu, Y., Liu, R. and Li, J. (2023) MIR503HG Silencing Promotes Endometrial Stromal Cell Progression and Metastasis and Suppresses Apoptosis in Adenomyosis by Activating the Wnt/ β -Catenin Pathway via Targeting miR-191. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **25**, Article No. 117. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11816>
- [27] Kay, N., Huang, C., Shiu, L., Yu, Y., Chang, Y., Suen, J., *et al.* (2020) The Effects of Anti-TGF- β 1 on Epithelial-Mesenchymal Transition in the Pathogenesis of Adenomyosis. *Reproductive Sciences*, **27**, 1698-1706. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00139-0>
- [28] Shi, Y., Xu, L., Wang, X., Zhang, K., Zhang, C., Liu, H., *et al.* (2024) Paris Polyphylla Ethanol Extract and Polyphyllin I Ameliorate Adenomyosis by Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition. *Phytomedicine*, **127**, Article ID: 155461. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155461>
- [29] 延思淼, 李梦琦, 陈颀, 等. 基于 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的子宫腺肌病发病机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(5): 972-983.
- [30] Zhang, K., Zhou, Z., Wang, C., Yu, M., Zhang, Y., Shi, Y., *et al.* (2022) Mechanism Study of *Cinnamomi ramulus* and *Paris polyphylla* Sm. Drug Pair in the Treatment of Adenomyosis by Network Pharmacology and Experimental Validation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 2624434. <https://doi.org/10.1155/2022/2624434>
- [31] Lei, Y., Fu, X., Chen, M., Yi, Y., Mao, P., Peng, L., *et al.* (2023) Dahuang-Taoren, a Botanical Drug Combination, Ameliorates Adenomyosis via Inhibiting Rho GTPases. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1089004. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1089004>
- [32] 王世宣, 崔鹏飞, 张金金. 子宫腺肌病三级管理专家共识[J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(2): 106-111.
- [33] Wang, R., Xu, S., Cui, Q., Chen, X., Wang, X., Liu, J., *et al.* (2025) Single-Cell RNA Sequencing Identifies the Prolactin Receptor as a Therapeutic Target in Adenomyosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02339-z>
- [34] Xie, Y., Kong, W., Zhao, X., Luo, D., Chen, S., Zhang, H., *et al.* (2023) Metformin Inhibits the Estrogen-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition of Ectopic Endometrial Stromal Cells in Endometriosis. *In Vivo*, **37**, 2490-2497. <https://doi.org/10.21873/invivo.13356>
- [35] Nie, P., Wang, M., Mo, Y., Zhou, H., Zha, Q., Lash, G.E., *et al.* (2025) Metformin in Gynecological Disorders: Pathogenic Insights and Therapeutic Implications. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1526709. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1526709>