

雌激素及雌激素受体在SPID-CPP炎症过程的研究进展

关金花^{1,2}, 张 慧¹, 张 锁^{1*}

¹内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特

²呼和浩特市中医蒙医医院风湿病科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月27日

摘 要

盆腔炎性疾病后遗症(sequelae of pelvic inflammatory disease, SPID)——慢性盆腔痛(chronic pelvic pain, CPP)是以各种器质性和(或)功能性原因引起的盆腔及其周围组织疼痛反复发作作为主要症状, 持续时间超过6个月的综合征。近年来研究显示SPID-CPP的炎症过程中雌激素水平表达异常。本文对近年来相关文献进行汇总, 探讨雌激素及其受体在参与SPID-CPP的炎症过程中的机制及途径。

关键词

盆腔炎性疾病后遗症, 慢性盆腔痛, 雌激素, 综述

Advances in the Study of Estrogen and Estrogen Receptors in the Inflammatory Process of SPID-CPP

Jinhua Guan^{1,2}, Hui Zhang¹, Suo Zhang^{1*}

¹College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Rheumatology, Hohhot Mongolian Traditional Chinese Medicine Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Sequelae of pelvic inflammatory disease (SPID)—Chronic pelvic pain (CPP) is a recurrent pelvic and

*通讯作者。

文章引用: 关金花, 张慧, 张锁. 雌激素及雌激素受体在 SPID-CPP 炎症过程的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 720-726. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41102

peripheral tissue pain of various organic and/or functional causes, lasting more than 6 months, as the main symptom. Syndrome. Recent studies have shown that SPID-CPP expresses abnormal estrogen levels during the inflammatory process. In this paper, we summarize the relevant literature in recent years to explore the mechanisms and pathways of estrogen and its receptors in participating in the inflammatory process of SPID-CPP.

Keywords

Sequelae of Pelvic Inflammatory Diseases, Chronic Pelvic Pain, Estrogen, Review

Copyright © 2025 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

盆腔炎性疾病后遗症(sequelae of pelvic inflammatory disease, SPID), 是由于盆腔炎性疾病(pelvic inflammatory disease, PID)治疗不彻底而引发的一种妇科常见慢性炎症性疾病[1]。SPID 可分为慢性盆腔痛(chronic pelvic pain, CPP)、不孕症、异位妊娠、盆腔炎反复发作 4 种, 其中 CPP 占到 18%。SPID 临床以下腹部疼痛、腰骶部酸痛、阴道分泌物异常、月经失调等为主要症状。现代医学认为该病发病原因可能与性行为活跃、生殖系统创伤性操作、免疫力低下等因素有关。SPID-CPP 是常见的女性临床疾病, 2020 年美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)将 CPP 定义为盆腔脏器组织疼痛症状, 持续时间一般超过 6 个月[2]。在妇科门诊的患者中占比约 40% [3]。目前认为 CPP 的主要病因与雌激素下降、PID 等相关[4]。西医对 CPP 的治疗主要以药物和手术治疗为主, 但对一系列的疼痛改善作用并不明显。中医学中没有明确的病名, 属于“热入血室”、“妇人腹痛”、“带下病”、“癥瘕”等病证范畴。妇人以血为本, 以气为用, “血瘀”、“湿”、“热”互结于下焦, 阻滞冲任、胞宫而发为“腹痛”、“癥瘕”, 是为本病的主要病因病机。

流行病学和免疫学证据表明, 雌激素在炎症中具有复杂的作用[5], 本课题组在前期研究中发现 SPID-CPP 的炎症过程中雌激素水平表达有差异, 又因雌激素是通过雌激素受体发挥生理作用[6], 提示雌激素及雌激素受体在 SPID-CPP 的炎症过程中可能有重要作用。本文对近年来相关文献进行汇总, 对雌激素及雌激素受体参与 SPID-CPP 的炎症过程的可能性及相关性进行综述。

2. 雌激素及雌激素受体的生物学概述

2.1. 雌激素概述

雌激素是人体中重要的类固醇, 主要包括雌酮(estrone, E1)、雌二醇(estradiol, E2)、雌三醇(estriol, E3)、雌四醇(estradiol, E4)等, 其中雌二醇(estradiol, E2)生物学活性最强大[7], 因此通常所说的雌激素特指雌二醇。E2 于半个多世纪前发现[8], 在育龄期女性中 E2 主要由卵巢中的卵泡、黄体 and 胎盘产生, 男性中是睾丸产生, 此外, 肝脏、肾上腺及乳房也可少量产生, 绝经后女性中的 E2 主要是由肾上腺分泌合成的雌酮中转化而来, 其生物合成的关键步骤已被阐述[9]。

2.2. 雌激素受体的概述

目前公认的雌激素的生物作用是通过不同机制定位于细胞核、细胞质和质膜的内质网介导[10], 并通

过雌激素受体(estrogen receptors, ERs)的基因组途径和非基因组途径发挥作用[11], ERs 可在多种生殖系统中表达,如乳腺、子宫内膜、卵巢、输卵管和睾丸,也在非生殖系统组织中表达,如心、肺、肝、肾以及内皮细胞。经典的雌激素核受体有 ER α 和 ER β 两种亚型[12],非核激素受体包括 G 蛋白偶联雌激素受体 1(G protein-coupled estrogen receptor1, GPER1)、ER-X 和 Gaq-ER 等, GPER 可启动非基因组信号传导途径[13]。

ER α 和 ER β 是核受体(NR)超家族的成员, NR 超家族成员的均为激素依赖性转录调控因子,通过激素反应元件(estrogen response elements, EREs)结合引起生物学效应来影响许多生理过程,并涉及多种疾病,包括如子宫内膜异位症、子宫肌瘤、多种癌症、骨质疏松、肥胖等。ER α 和 ER β 分别是由 ESR1 和 ESR2 基因编码,二者的氨基酸分别为 595 个和 530 个,且序列高度相同。GPER 是雌激素的膜受体,氨基酸为 375 个。

2.3. 雌激素及雌激素受体生物学

无论男女,雌激素都作用于全身于各个器官系统。E2 在体内的生理作用主要是调节生殖器官的发育、成熟的功能[14]。ER α 定位通常在卵巢的间质和卵泡细胞中, ER β 定位主要为卵泡的颗粒细胞,生理作用主以促进卵泡发生、增加促性腺受体表达、增加类固醇激素合成、抑制颗粒细胞凋亡。此外, E2 还有促进子宫内膜的再生、上皮细胞增殖、子宫充血、炎性细胞的募集等作用[15]。还有证据表明,雌激素在精子的形成过程起着重要作用。众所周知,在非生殖功能方面,如改善认知、维持骨量、脂质代谢、维持心血管健康等发挥重要的作用[16]-[18]。

3. 雌激素及雌激素受体的作用途径

3.1. 雌激素基因组型途径

ERs 是属于核激素受体家族的配体依赖性转录因子[19]。在无配体结合时, ERs 和热休克蛋白 HSP 稳定地结合在一起维持失活状态,与配体结合后, ERs 从 HSP 上解离下来,引起细胞核中这两种异构体的同源二聚化或异二聚化。二聚体受体可以通过富含亮氨酸的结构域(LXXLL)募集他们的同源共激活因子,其包括包含 p160/SRC 的复合物(steroid receptor coactivator)家族, P300/CBP (CREB 结合蛋白质)和组蛋白乙酰基转移酶。一旦结合到靶基因启动子上的 ERE 元件后,他们会作为有活性的前起始复合物,并和 RNA 聚合酶以及大多数转录因子形成基础转录机器相互作用来诱导基因表达,发挥启动转录和蛋白质合成过程。除此之外,雌激素受体 ER 还可以通过非 ERE 元件起始靶基因的转录调控。此过程涉及到相关转录因子(如 Jun, Fos, CBP/P300 等)结合到 DNA 序列上并招募 ER 形成转录复合体,这类基因有 c-myc, IGF-1 等。

3.2. 雌激素非基因组型途径

通过调控信号转导反应来完成的,通过细胞上的雌激素结合蛋白进行反应,可以使胞内钙和一氧化氮水平增加,以及包括如 MAPK, JNK 和 PI3K/AKT 等信号通路[20]。雌激素受体同样能激活受体酪氨酸激酶(如 EGFR 和胰岛素样生长因子受体 IGF-1R)和蛋白质/脂质激酶(如 Src 家族成员和 PKA/PKC)等。在生理条件下,雌激素也可以引发不经过 RNA 和蛋白合成的快速效应。经过细胞膜受体,通过信号级联反应放大,如:葡萄糖的摄取; MAP 激酶活动; NO 募集; cAMP 的生成等。

简而言之,即 ER α 和 ER β 作为配体激活的转录因子,通过与目标基因中特定的 DNA 序列结合(基因组信号转导),直接影响基因表达,或者通过与其他转录因子相互作用或激活细胞内信号级联,间接影响基因表达。GPER 通过激活信号转导机制,随后在信号级联中产生胞内第二信使、调节 cAMP 和激活蛋

白激酶,从而参与快速的非基因组雌激素反应,最终也可导致间接的基因表达调控[21]。

4. SPID-CPP 发病的炎性机制

炎症的实质是局部范围的组织的变性、渗出、增生等病理改变过程,作为机体的一种防御性反应,具有消除诱因、促进损伤修复等作用,同理,SPID-CPP 是炎症反应在盆腔的一类。SPID 的主要病理过程是以下过程:首先,因各种感染[22] (包括各种细菌、病毒、支原体等)导致细胞受损、炎症细胞聚集,或者月经周期导致的雌激素升高、孕酮下降时,微生物能够随意进入宫颈而引起炎症,出现急性盆腔炎;第二步,炎症细胞分泌更多炎症因子及趋化因子进一步加重子宫内膜的损伤[23],形成恶性循环;第三步,炎症因子抑制纤溶酶原激活物等合成,不能及时降解纤维蛋白及生成的胶原等,从而诱导瘢痕增生、输卵管阻塞及宫腔粘连等[24],长期后出现慢性盆腔炎性疾病后遗症。此外还有研究表明,在 SPID 中,氧自由基的产生和脂质过氧化物的增多被认为是细胞损伤和随后组织损伤的最主要因素[25]。CPP 是育龄期女常见的疾病,通常认为是痛觉过敏和感觉异常而出现的持续性疼痛[26],是 SPID 表现中的一种,SPID 所导致的 CPP 主要为 PID 未得到及时、正确治疗,炎症细胞浸润导致的输卵管增厚、积水和脓液、输卵管卵巢脓肿的形成,导致 CPP [27]。金哲教授[28] [29]认为 SPID-CPP 的病因为盆腔组织的“血瘀微环境”,并在临床治疗上使用活血化瘀药物可抑制炎症因子水平。

炎症是一个复杂的过程[30],但在部分疾病中有明显的性别差异,雌激素在炎症疾病中发挥重要作用,研究雌激素在炎症反应中的作用有助于探索绝经后妇女易患慢性炎症疾病的病因[31]。有研究表明,雌激素不仅具有抑制炎症而且具备促进炎症的作用[32],促炎作用与雌二醇呈正相关的有:血清淀粉样蛋白 P (serum amyloid P, SAP)、可溶性 IL-1 受体 2 (soluble IL-1 receptor 2, sIL-1RII)、抵抗素、趋化因子(C-C 基序)配体 21。目前尚未明确说明雌激素如何通过炎症因子影响 SPID-CPP,赵秀萍等[33]发现卵巢早衰及绝经综合征模型组较空白组(假手术)大鼠血清 FSH、LH 明显增高,而 E2 显著降低,药物干预后,坤泰胶囊组较模型组大鼠血清 FSH、LH 均有所降低,E2 水平升高。汪海林[34]等研究表明高剂量的 E2 可能通过调控核糖体及 mRNA 加工等过程影响蛋白质转录,进而诱导细胞发生死亡。

5. 雌激素及雌激素受体在炎症信号通路中的机制

5.1. 雌激素及雌激素受体在 MAPK 信号通路中的机制

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是真核细胞用来将胞外信号转导为胞内反应的四大信号系统之一,作为细胞生存、增殖、凋亡和分化等过程中的重要调节因子,MAPK 有三个主要亚家族:细胞外信号调节激酶(ERK 1/2); c-jun NH2 端激酶或应激蛋白激活激酶(JNKs/SAPKs)和 p38 MAPK [35]。ERK 与肿瘤相关,当 ER α 介导雌激素非核效应,能募集 MAPK 各信号分子,在乳腺癌、直肠癌、骨细胞中激活 ERK1/2,在血管平滑肌及肺成纤维细胞中抑制 ERK1/2 活化。JNK 和 p38 MAPK 主要由促炎刺激激活,研究表明,JNK、p38 MAPK 信号通路的异常均与盆腔炎性疾病的发生相关,相关炎症因子通过磷酸化 JNK/p38 通路蛋白扩大炎症反应,同时介导 TGF- β 1 致纤维化过程,破坏基质金属蛋白酶(MMPs)/组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)平衡,引起 ECM 过度沉积,加重组织纤维粘连,引起炎症损伤。在内皮细胞中,E2 通过迅速激活 p38 的抗凋亡的 β 异构体(p38 β),同时抑制凋亡前蛋白 p38 α ,而阻止细胞死亡,促进血管生成。这一过程可以增加 MAPK 活化的蛋白激酶 2 的表达和 hsp27 的磷酸化,以阻止张力纤维的形成和膜的解聚,防止低氧诱发的凋亡,引发内皮细胞迁移和新生毛细血管的形成[36]。研究表明,在乳腺癌细胞系中,E2 与 ER α 结合迅速诱导 Shc 磷酸化和 Shc-Grb2 (生长因子受体结合蛋白 2)-Sos 复合物的形成,引发下游的 Ras、Raf、和 MAPK 的活化[37]。在前列腺癌和乳腺癌细胞研究中,E2 的作用使得 ER α 的酪氨酸 537 位磷酸化位点与 Src 的同源结构域相作用,引起 Src-Ras-ERK 信号通路

的活化[38]。本课题组在前期研究亦发现：薏苡附子败酱散加味可能通过改善血液流变学指标，降低促炎症因子水平，提高抗炎因子水平，调控机体氧化-抗氧化系统平衡，以抑制介导炎症反应的 JNK/p38 信号通路表达而达到治疗 SPID 作用[39]。此外，刘鑫、唐挺等人[40]通过动物实验发现，抑制 JNK/p38 MAPK 通路的激活，组织中 IL-1 β 、TNF- α 、Caspase-3、Bax 表达水平明显降低(P < 0.05, P < 0.01)，能够减轻炎症反应。

5.2. 雌激素及雌激素受体在 NF- κ B 信号通路中的机制

核因子- κ B (NF- κ B)是协调炎症反应的一种转录因子，可以诱因多种炎性介质基因表达[41]，NF- κ B 信号通路是三大炎症反应通路之一，在免疫反应、细胞凋亡、炎症反应中均起到重要作用。NF- κ B 通路激活包括经典通路、非经典通路、DNA 损伤诱导三种。经典的 NF- κ B 信号通路：经典 NF- κ B 复合物是 p50 (NF- κ B1)与 p65 (RelA)的异二聚体。通常情况下，NF- κ B 蛋白通常作为与 NF- κ B 抑制(I κ B)家庭成员结合的失活的细胞质复合物的组成存在[42]。一些细胞外物质(如 LPS、病原体等)通过膜受体 TLR4 介导激活 I κ B 激酶(IKK)，IKK 通过磷酸化 I κ B α 蛋白并被降解，此时被激活的 NF- κ B 暴露出核定位序列(NLS)并通过核孔进入到细胞核，从而结合到 DNA 上被称为反应元件(RE)的特异性序列上。DNA/NF- κ B 复合体接下来会招募其它蛋白，这些蛋白将下游的 DNA 转录为 mRNA 并转而被翻译为蛋白质，这些蛋白最终导致细胞功能发生改变。在子宫内膜异位症的细胞中，通过上述步骤引发靶基因的级联上调，如 IL-6、IL-1 β 和巨噬细胞移动抑制因子(MIF) [43]。NF- κ B p65 和 I κ B- α 分别是子宫和输卵管中 NF- κ B 和 I κ B 家族的代表成员，通过抑制 NF- κ B 通路，可以显著减少包含调节炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)等重要转录因子的过量产生，他们与 PID 的炎症反应有关[44]。通过降低 p65 的磷酸化抑制 NF- κ B 的活化，可以降低促炎因子(IL-1 β 、IL-4)和 TNF- α 水平[45]。有多项研究表明，ER α 作为 IKKs/NF- κ B 活性的调节因子具有重要作用[46]。杜娟等发现雌激素能抑制 NF- κ B[47]；E2 还可以通过两种不同的机制抑制大鼠主动脉平滑肌细胞(RASMCs)中的炎症：促进 I κ B α 的新合成，从而加速 NF- κ B 信号传导中的负反馈回路，并直接抑制 NF- κ B 与炎症基因启动子的结合[48]。另有研究表明 17 β -E2 主要通过 ER β 抑制 NF- κ B p65 入核，从而发挥 LPS 诱导的 Raw264.7 细胞炎症反应的作用[49]。有论述指出 E2 水平的变化会不同程度影响固有免疫细胞的功能，从而调节免疫细胞在正常生理功能及各种疾病状态下起到不同作用[50]，影响炎症因子。

6. 结语

综上，SPID-CPP 的发生与炎症及 MAPK、NF- κ B 信号通路密切相关，而雌激素通过多种信号通路影响炎症因子，本课题在前期工作中发现：① 在 SPID-CPP 的炎症过程中雌激素水平表达有差异；② 中药对 SPID 有较好的治疗效果。在查阅文献时发现中医药在改善 SPID-CPP 症状过程中，因此，可能存在中药通过调节雌激素水平影响炎症因子，减轻炎症反应，达到治疗疾病的效果，但具体的作用机制尚未研究明确，有待进一步的研究。

考文献

- [1] Nilsson, S., Mäkelä, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., Andersson, G., *et al.* (2001) Mechanisms of Estrogen Action. *Physiological Reviews*, **81**, 1535-1565. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1535>
- [2] (2020) Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstetrics & Gynecology*, **135**, e98-e109.
- [3] Lamvu, G., Carrillo, J., Ouyang, C. and Rapkin, A. (2021) Chronic Pelvic Pain in Women. *JAMA*, **325**, 2381-2391. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2631>
- [4] 李育林, 文乃香, 蒙海月, 等. 慢性盆腔痛的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(1): 242-246.

- [5] Straub, R.H. (2007) The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Reviews*, **28**, 521-574. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>
- [6] Hamilton, K.J., Hewitt, S.C., Arao, Y. and Korach, K.S. (2017) Estrogen Hormone Biology. In: *Current Topics in Developmental Biology*, Elsevier, 109-146. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.005>
- [7] Fuentes, N. and Silveyra, P. (2019) Estrogen Receptor Signaling Mechanisms. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Elsevier, 135-170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
- [8] Simpson, E. and Santen, R.J. (2015) Celebrating 75 Years of Oestradiol. *Journal of Molecular Endocrinology*, **55**, T1-T20. <https://doi.org/10.1530/jme-15-0128>
- [9] Meyer, A. (1955) Conversion of 19-Hydroxy- δ^4 -Androstene-3,17-Dione to Estrone by Endocrine Tissue. *Biochimica et Biophysica Acta*, **17**, 441-442. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(55\)90395-4](https://doi.org/10.1016/0006-3002(55)90395-4)
- [10] Lee, M.M. and Donahoe, P.K. (1993) Mullerian Inhibiting Substance: A Gonadal Hormone with Multiple Functions. *Endocrine Reviews*, **14**, 152-164. <https://doi.org/10.1210/edrv-14-2-152>
- [11] Arao, Y. and Korach, K.S. (2021) The Physiological Role of Estrogen Receptor Functional Domains. *Essays in Biochemistry*, **65**, 867-875. <https://doi.org/10.1042/ebc20200167>
- [12] Eyster, K.M. (2016) The Estrogen Receptors: An Overview from Different Perspectives. In: Eyster, K.M., Ed., *Estrogen Receptors: Methods and Protocols*, Springer, 1-10. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3127-9_1
- [13] 黄盼. 姜黄素抑制 β -淀粉样蛋白生成作用的机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [14] Orisaka, M., Miyazaki, Y., Shirafuji, A., Tamamura, C., Tsuyoshi, H., Tsang, B.K., et al. (2021) The Role of Pituitary Gonadotropins and Intraovarian Regulators in Follicle Development: A Mini-Review. *Reproductive Medicine and Biology*, **20**, 169-175. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12371>
- [15] Dias Da Silva, I., Wuidar, V., Zielonka, M. and Pequeux, C. (2024) Unraveling the Dynamics of Estrogen and Progesterone Signaling in the Endometrium: An Overview. *Cells*, **13**, Article No. 1236. <https://doi.org/10.3390/cells13151236>
- [16] He, W., Zhang, S., Qi, Z. and Liu, W. (2024) Unveiling the Potential of Estrogen: Exploring Its Role in Neuropsychiatric Disorders and Exercise Intervention. *Pharmacological Research*, **204**, Article ID: 107201. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107201>
- [17] Khalid, A.B. and Krum, S.A. (2016) Estrogen Receptors Alpha and Beta in Bone. *Bone*, **87**, 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.03.016>
- [18] Xiang, D., Liu, Y., Zhou, S., Zhou, E. and Wang, Y. (2021) Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 5523516.
- [19] Pakdel, F. (2018) Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 2591. <https://doi.org/10.3390/ijms19092591>
- [20] Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., et al. (2007) Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets. *Physiological Reviews*, **87**, 905-931. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>
- [21] Figueira, M.I., Carvalho, T.M.A., Macário-Monteiro, J., Cardoso, H.J., Correia, S., Vaz, C.V., et al. (2024) The Pros and Cons of Estrogens in Prostate Cancer: An Update with a Focus on Phytoestrogens. *Biomedicines*, **12**, Article No. 1636. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081636>
- [22] Ravel, J., Moreno, I. and Simón, C. (2021) Bacterial Vaginosis and Its Association with Infertility, Endometritis, and Pelvic Inflammatory Disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **224**, 251-257. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>
- [23] 李智勇, 陈政刚, 彭俊. 雌激素受体 GPR30 通过 TXNIP/NLRP3 信号通路减弱氧糖剥夺/复氧诱导的 BV-2 细胞氧化应激损伤和炎症反应[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(6): 636-640.
- [24] 宋路瑶. 菝葜总黄酮对慢性盆腔炎大鼠的保护作用及其作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [25] 江利, 姜梦婕, 韩克. 桂枝茯苓丸对慢性盆腔炎大鼠血清炎症因子水平及子宫组织 caspase-3、caspase-8 表达的影响[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2846-2850.
- [26] 许文秋. 中药内外合治湿热瘀阻型盆腔炎性疾病后遗症(慢性盆腔痛)的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [27] 梁草, 王志萍, 黎芳, 等. 白金颗粒对盆腔炎性疾病后遗症模型大鼠的药效学[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1329-1335.
- [28] 梁照. 基于“IL-17A/IL-17F” MAPK/ERK 信号转导通路探讨化瘀通络法改善盆腔炎性疾病后遗症的作用机制[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

- [29] 许琳. 基于 JNK 信号传导通路探讨丹枝饮对 EMs 盆腔血瘀微环境的作用机制[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [30] Eldridge, R.C., Flanders, W.D., Bostick, R.M., Fedirko, V., Gross, M., Thyagarajan, B., *et al.* (2017) Using Multiple Biomarkers and Determinants to Obtain a Better Measurement of Oxidative Stress: A Latent Variable Structural Equation Model Approach. *Biomarkers*, **22**, 517-524. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2017.1306752>
- [31] Vaccarezza, M., Papa, V., Milani, D., Gonelli, A., Secchiero, P., Zauli, G., *et al.* (2020) Sex/Gender-Specific Imbalance in CVD: Could Physical Activity Help to Improve Clinical Outcome Targeting CVD Molecular Mechanisms in Women? *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1477. <https://doi.org/10.3390/ijms21041477>
- [32] Eldridge, R.C., Wentzensen, N., Pfeiffer, R.M., Brinton, L.A., Hartge, P., Guillemette, C., *et al.* (2020) Endogenous Estradiol and Inflammation Biomarkers: Potential Interacting Mechanisms of Obesity-Related Disease. *Cancer Causes & Control*, **31**, 309-320. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01280-6>
- [33] 赵秀萍, 马小娜, 郭亚楠. 基于网络药理学及实验研究探究坤泰胶囊异病同治卵巢早衰及绝经综合征作用机制[J]. 世界中医药, 2023, 18(14): 1945-1951.
- [34] 李亚楠, 刘晓艳, 王龙天, 等. 定量磷酸化蛋白质组解析 17 β -雌二醇致死效应的细胞调控过程[J]. 色谱, 2024, 42(4): 333-344.
- [35] Hepworth, E.M.W. and Hinton, S.D. (2021) Pseudophosphatases as Regulators of MAPK Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12595. <https://doi.org/10.3390/ijms22212595>
- [36] 梁铭霖. 子宫内膜癌细胞增殖中雌激素的非核效应及其机制[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [37] Song, R.X., McPherson, R.A., Adam, L., Bao, Y., Shupnik, M., Kumar, R., *et al.* (2002) Linkage of Rapid Estrogen Action to MAPK Activation by Era-Shc Association and Shc Pathway Activation. *Molecular Endocrinology*, **16**, 116-127. <https://doi.org/10.1210/mend.16.1.0748>
- [38] Migliaccio, A. (2000) Steroid-Induced Androgen Receptor-Oestradiol Receptor Beta-Src Complex Triggers Prostate Cancer Cell Proliferation. *The EMBO Journal*, **19**, 5406-5417. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.20.5406>
- [39] 张锁, 贾瑞林, 陈晶. 薏苡附子败酱散加味对盆腔炎性疾病后遗症模型大鼠 JNK/p38 信号通路表达影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3584-3589.
- [40] 陈功珍, 杨雨齐, 刘鑫, 等. 当归芍药散加味调控 JNK/p38 MAPK 通路改善痤疮炎症和凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 31-40.
- [41] Mitchell, S., Vargas, J. and Hoffmann, A. (2016) Signaling via the NF- κ B System. *WIREs Systems Biology and Medicine*, **8**, 227-241. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1331>
- [42] Sun, S. (2017) The Non-Canonical NF- κ B Pathway in Immunity and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 545-558. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.52>
- [43] 卢飞磊. 基于高通量测序和 NF- κ B 信号通路调控探讨阴道菌群对子宫内膜异位症发生发展及机制的影响研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [44] Zou, W., Xiao, Z., Wen, X., Luo, J., Chen, S., Cheng, Z., *et al.* (2016) The Anti-Inflammatory Effect of *Andrographis paniculata* (burm. f.) Nees on Pelvic Inflammatory Disease in Rats through Down-Regulation of the NF- κ B Pathway. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **16**, Article No. 483. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1466-5>
- [45] Fan, L., Liu, Z., Zhang, Z., Li, T., Zong, X. and Bai, H. (2022) Kangfuxiaoyanshuan Alleviates Uterine Inflammation and Adhesion via Inhibiting NF- κ B P65 and TGF- β /MMP-2 Signaling Pathway in Pelvic Inflammatory Disease Rats. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 894149. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.894149>
- [46] Martínez-Magaña, C.J. and Murbartán, J. (2024) Estrogen Receptor A Regulates the IKKS/NF- κ B Activity Involved in the Development of Mechanical Allodynia Induced by REM Sleep Deprivation in Rats. *Brain Research*, **1845**, Article ID: 149269. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149269>
- [47] 杜娟. 雌激素和氧化应激通过过氧化氢还原酶 1 型调控成骨细胞功能及相关通路的研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2018.
- [48] Xing, D., Oparil, S., Yu, H., Gong, K., Feng, W., Black, J., *et al.* (2012) Estrogen Modulates NF- κ B Signaling by Enhancing I κ B α Levels and Blocking P65 Binding at the Promoters of Inflammatory Genes via Estrogen Receptor- β . *PLOS ONE*, **7**, e36890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036890>
- [49] 余紫薇, 王晓杜, 罗通旺, 等. 17 β -雌二醇抑制 LPS 诱导 Raw264.7 细胞炎症反应及其作用机制[J]. 中国兽医学报, 2022, 42(4): 756-762+769.
- [50] 黎紫怡, 王玺, 梁璞. 雌激素调控固有免疫细胞功能的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(2): 351-357.