

中医药调控自噬治疗子宫内膜异位症的研究进展

史文辉^{1*}, 季晓黎^{2#}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院妇科, 四川 成都

收稿日期: 2024年7月2日; 录用日期: 2024年7月30日; 发布日期: 2024年8月6日

摘要

子宫内膜异位症(EMs)是一种持续性、炎症性和雌激素应答性妇科疾病, 虽呈良性病变, 却具备侵袭、转移及复发等恶性行为, 因其确切发病机制尚不明确, 是目前临床常见的难治性妇科疾病, 近些年来通过调控自噬水平来治疗EMs已经成为一个研究热点, 且越来越多的研究发现, 中医的中药单体、复方及针灸对于调控自噬水平具有显著疗效, 其机制主要是通过干预自噬相关蛋白以及信号通路, 降低炎症水平、调节激素受体从而调控子宫内膜异位细胞的自噬水平, 缓解EMs患者的临床症状。本文对中医药调控细胞自噬治疗EMs的研究进行归纳总结, 以期为EMs的治疗提供思路和方法。

关键词

中医药, 自噬, 子宫内膜异位症, 治疗

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Regulating Autophagy in the Treatment of Endometriosis

Wenhui Shi^{1*}, Xiaoli Ji^{2#}

¹Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Jul. 2nd, 2024; accepted: Jul. 30th, 2024; published: Aug. 6th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 史文辉, 季晓黎. 中医药调控自噬治疗子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(8): 1737-1743.
DOI: 10.12677/tcm.2024.138262

Abstract

Endometriosis (EMs) is a persistent, inflammatory and estrogen-responsive gynecologic disease. Although it presents benign lesions, it has malignant behaviors such as invasion, metastasis and recurrence. Due to its unclear pathogenesis, EMs is currently a common and refractory gynecologic disease in clinical practice. In addition, more and more studies have found that TCM monomer, compound and acupuncture have significant effects on the regulation of autophagy level. The mechanism is mainly to reduce inflammation level and regulate hormone receptors by interfering with autophagy related proteins and signaling pathways, thereby regulating autophagy level of endometriosis cells and alleviating clinical symptoms of EMs patients. In this paper, the research on the regulation of autophagy by Chinese medicine in the treatment of EMs was summarized in order to provide ideas and methods for the treatment of EMs.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Autophagy, Endometriosis, Treatment

Copyright © 2024 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

子宫内膜异位症(EMs)作为一种常见的妇科疾病,影响约 15%的育龄妇女和超过 20%的不育妇女[1],痛经、不孕症、性交困难、慢性盆腔疼痛是其主要临床表现[2]。EMs 的发病机制尚未明确,但月经逆着床理论被广泛接受[3]。中医理论认为 EMS 最根本的病理基础是“血瘀”[4],异位的内膜组织周期性出血,所谓离经之血为瘀,瘀血积于冲任、胞宫,日久则成瘀;瘀血不通则发疼痛;胞脉阻滞,两精不能相合,引起不孕不育[5]。针对 EMS “血瘀证”的病机,很多医家从不同的角度进行了探讨和研究,认为寒凝、气滞、湿热、气虚、肾虚、痰湿等都可以导致血瘀,在治疗上重视活血化瘀。

2. 自噬的机制及中医原理

自噬(autophagy)是一种程序性细胞死亡,是细胞内细胞器和蛋白质降解的主要途径。自噬分为三类:巨自噬、分子伴侣介导自噬和微自噬,通常是指巨自噬,即细胞内包裹过多或异常成分的双层膜结构形成自噬体,使其包裹的物质与溶酶体融合后降解的过程[6]。LC3、P62 和 Beclin-1 为自噬相关蛋白,LC3-II 和 Beclin-1 水平与自噬水平呈正相关,而 P62 水平与自噬水平呈负相关[7]。自噬的调控机制很复杂,上游信号通路主要涉及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)依赖性通路和 mTOR 独立性通路。mTOR 是自噬诱导过程中关键的负调控因子。AMPK 和 p53 信号通路对 mTOR 通路进行负向调节,促进自噬。PI3K-Akt-mTOR 途径是 mTOR 依赖性通路的经典途径,MAPK、PI3K、RasMAPK、p53、内质网应激等信号通路是 mTOR 独立性通路[8]。

有学者认为自噬与“癥瘕积聚”具有相关性,其维持细胞内环境稳态的功能在病理状态下与“阴阳自和”相似,在生理状态下与中医“阴平阳秘”相符。当机体受到内外环境因素如饥饿、缺氧、缺血再灌注等的刺激后,细胞通过溶酶体的作用,达到降解、再利用和自我更新的目的,从而保持细胞的稳态,这在一定程度上与维持阴阳动态平衡的中医阴阳对立制约相吻合[9]。在人体正气充足、气血充沛之时,

自噬通过诱导细胞凋亡、降解衰老的细胞器、受损蛋白和重吸收作用,为机体提供所需的能量和物质的,这与机体阴阳互用互化以维持阴阳的动态平衡的内涵是一致的。自噬和中医“气虚痰瘀”有联系,自噬是机体正气充足下通过“精化气”来维持脏腑正常功能保持内环境稳定手段,同时也是消除内生痰浊、瘀血等实邪的方式,癥瘕积聚的聚散消长与自噬水平高低密切相关。

3. 自噬与 EMs 密切相关

针对 EMs 患者内膜组织的自噬水平对比正常子宫内膜究竟是上升还是下降,目前大量研究进行了探索,大部分研究证明自噬水平是下调的,也有少量研究得出相反的结论[7]。自噬在 EMs 中的表达水平存在上调或下调 2 种状态,在 EMs 发展的不同阶段,由于激素波动、免疫系统失衡和微环境应激等因素,自噬水平产生动态改变,从而发挥抑制或促进疾病进展的双重作用[10]。

3.1. 自噬抑制 EMs

Lin 等人研究发现在 EMs 中,炎症和自噬可以相互负向调节,通过控制炎症可以促进 EMs 的自噬,加速其子宫内膜异位细胞凋亡[11],从而抑制 EMs 进展。Yang 等人发现雌激素介导的 EMs 自噬抑制会降低 NK 细胞的毒性,促进了异位子宫内膜的免疫逃避[12],提示自噬激活能够诱导 NK 细胞杀伤游离子宫内膜细胞,抑制异位内膜细胞的定植和病灶形成。lncRNA UCA1 (长链非编码尿路上皮癌相关 1)在 EMS 中的表达升高,可诱导自噬和凋亡,体外敲低 UCA1 可显著抑制子宫内膜基质细胞的增殖,提示自噬激活对细胞增殖能力起着抑制作用[13]。CCL20/CCR6 轴破坏了子宫内膜异位症基质细胞(ESCs)的溶酶体功能,进而阻断了自噬通量的自溶酶体降解过程,促进 ESC 的增殖和迁移[14]。以上研究均提示自噬激活能够抑制 EMs,上调自噬活性可能是 EMs 治疗的潜在靶点。

3.2. 自噬促进 EMs

Giulia 等人研究发现异位子宫内膜细胞逃避凋亡程序总体控制的能力发生了改变,细胞凋亡易感性降低,以及持续的氧化应激本身和/或其下游反应会刺激自噬,加重 EMs [15]。刘恒伟等人研究发现缺氧诱导自噬,而自噬可以触发 EMs 的上皮-间质转化(EMT),可以使子宫内膜上皮细胞表现出更强的迁移和侵袭能力,会促进缺氧条件下异位子宫内膜细胞存活和生长[16] [17]。Hong Yang 等人研究发现自噬异常激活能够促进异位子宫内膜细胞的侵袭转移并抑制凋亡,而 miR-143-3p (一种非编码短 rna,参与细胞增殖、凋亡、粘附、侵袭等细胞过程)可抑制自噬激活,抑制异位子宫内膜基质细胞的增殖和侵袭[18]。黄毓菲发现卵巢 EMs 患者腹腔巨噬细胞 MST1 (参与肿瘤的侵袭、增殖和凋亡的一种生长抑制因子)表达缺失,而 MST1-P38-MAPK 信号通路负反馈调节内膜细胞的自噬,自噬激活使得异位子宫内膜持续增殖,给小鼠补充 MST1 后发现其卵巢异位病灶被抑制,疾病进展延缓[19]。

4. 中医药调控自噬治疗 EMs

4.1. 中药单体

4.1.1. 人参皂苷

人参皂苷 PPD 是人参的有效成分之一,具有抗肿瘤等功效,能抑制癌细胞浸润转移,增强机体免疫力。Bing Zhang 等人研究发现 PPD 显著降低了异位子宫内膜基质细胞的活力,明显减轻小鼠异位病灶重量,其上调了 LC3-II、Beclin-1,下调了 p62,提示 PPD 可以增强异位子宫内膜的自噬,抑制 EMs 的进展[20]。

4.1.2. 槲皮素

槲皮素具有多种有益健康的特性,如抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗糖尿病、心脏、肝脏保护活性。Ramona

D'Amico 等人研究发现 Açaí Berries (一种浆果, 主要有效化学成分为槲皮素)可以抑制 PI3K、AKT 和 ERK1/2 磷酸化, 并通过灭活 mTOR 促进自噬。槲皮素增加了异位子宫内膜中 AMBRA1 和 Beclin-1 的表达, 促进了 LC3I 转化为膜结合形式 LC3-II 的自噬途径, 可以减少 EMs 的病变面积、体积和直径[21]。

4.1.3. sm-198 (益母草碱)

sm-198 是益母草中的植物酚类生物碱, 有研究发现[11]其具有抗雌激素的特性, 可以通过抑制 EMs 细胞的 Akt/ERK1/2/mTOR 信号通路诱导自噬并促进细胞凋亡, 可以减轻小鼠异位病变的重量和缩小异位病变的大小, 减少胶原积累, 增加 Bax/Bcl-2 比值。

4.1.4. 丹皮酚

丹皮酚是从中药中提取的一种活性化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等作用。Pang 等人研究发现丹皮酚可下调 EMs 大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF α 水平, 对 EMs 具有抗炎作用, 也可以下调 HIF-1 α 、LC3 和 Beclin-1, 上调 p62, 抑制缺氧引发的自噬来抑制 EMs 的迁移和侵袭。丹皮酚从抑制自噬和抗炎两个方面来改善 EMs 病变。

4.2. 中药复方

4.2.1. 补肾温阳化痰方

NF- κ B 广泛参与机体炎症、细胞自噬等生理病理过程, 活化的 NF- κ B 诱导炎症因子产生的同时也引起 LC3 的聚集和 Beclin-1 的泛素化, 进而激活细胞自噬, 加速疾病的发展进程。孟鑫等人研究发现, 补肾温阳化痰方(组成: 肉桂、制附子、吴茱萸、小茴香、狗脊、川牛膝、桑寄生、延胡索等)。可以明显降低在位内膜及异位灶的 FoxO1、Beclin-1、NF κ B、LC3-I 及 LC3-II 水平, 推测此方可能通过降低 FoxO1 的含量, 抑制 NF- κ B 的活化, 减轻局部炎症, 抑制自噬水平, 改善细胞内部微环境, 温阳益肾以扶正, 活血祛瘀以祛邪, 共奏平衡阴阳之效, 从而治疗 EMs [22]。Li Y 等人认为 NF- κ B 也与自噬呈正相关, TLR4/NF- κ B 信号通路可调控 EMs 自噬。补肾温阳化痰方可显著下调降低 EMs 异位病灶的 TLR4、NF- κ B 蛋白、Beclin-1 及 mRNA 表达水平、上调 P62 的表达水平, 说明该方可通过抑制炎症来抑制自噬水平, 从而有效减少异位细胞的能量供应、增加其凋亡, 抑制 EMs [23]。SIRT1 (肿瘤启动子和肿瘤抑制因子)在 EMs 的进展中很重要, Li Y 等人还发现 SIRT1 的水平在 EMs 患者子宫内膜中受到抑制, 补肾温阳化痰汤通过 SIRT1-FoxO-1 信号通路抑制自噬活性, 从而对 EMs 发挥治疗作用[24]。

4.2.2. 温经止痛方、当归四逆汤

温经止痛方由经典方当归四逆加吴茱萸生姜汤加减化裁而来, 由当归、白芍、桂枝、细辛、炙甘草、炮姜、吴茱萸、黄酒等组成, 黄艳辉等人研究发现温经止痛方可缩小 EMS 模型大鼠的内膜异位病灶, 提高其在位及异位内膜上 Beclin-1、LC3 mRNA 及蛋白表达量, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 上调自噬水平, 抑制异位内膜的黏附、侵袭、血管生成, 促进 EMS 的病灶萎缩[25]。黄艳辉等人研究发现同样由当归四逆汤加吴茱萸生姜汤加减而来的当归四逆汤可以抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 下调 VEGF、可溶性细胞黏附分子(SICAM-1)等水平, 从而抑制内膜的黏附、侵袭、血管生成等, 并可通过提高自噬基因 Beclin-1、LC3 活性, 促进 EMs 病灶萎缩, 达到治疗 EMS 目的[26]。

4.2.3. 蠲痛饮

蠲痛饮是在经方芍药甘草汤和当归芍药散的基础上化裁而来, 主要由鸡血藤、丹参、当归、川芎、泽兰、赤芍、龙血竭、田七等组成, 有活血祛瘀止痛、温肾健脾利湿的功效。张亚萍、刘红丹[27] [28] 等人通过实验发现蠲痛饮可降低 EMs 模型大鼠的 PI3K、Akt、mTOR 蛋白含量, 抑制 PI3K/AKT/mTOR

通路的激活, 增强细胞自噬, 抑制 EMs 的进展。Meng 等人研究发现该方上调了 Beclin-1 和 LC3BII/I 的蛋白表达, 下调了 NLRP3 和 IL-18 的表达, 增加了细胞自噬通量, 降低了异位子宫内膜细胞的迁移和侵袭能力, 自噬的上调可能是治疗 EMs 的重要机制[29]。

4.2.4. 琥珀散

琥珀散源于《医宗金鉴》, 三棱、姜黄、芍药是其主要组成药物。张悦健等人研究发现琥珀散可激活 LC3-II 和 Beclin1, 促进人经血源间充质干细胞的自噬, 从而抑制 EMs [30], 并从非编码 RNA 角度探讨其治疗 EMs 的作用机制, 认为琥珀散可能通过调控 LncRNA MALAT1/miR-142-3p/Beclin1 ceRNA 网络上调自噬水平, 从而达到治疗 EMs 效果[31]。

4.2.5. 乌丹丸

乌丹丸由国家名老中医王子瑜教授所创, 王老认为 EMs 责之寒、瘀, 当以活血化瘀、散寒消癥的乌丹丸治疗, 该方由赤芍、丹参、肉桂、元胡、水蛭、莪术、蜈蚣、制鳖甲、苏木等药组成。张家蔚等人研究发现乌丹丸可以抑制 PI3K/Akt/mTOR 的经典信号通路, 激活自噬相关蛋白 LC3、Beclin-1 表达, 促进自噬, 治疗 EMs [32]。

4.2.6. 桂枝茯苓丸

经典中药方剂—桂枝茯苓丸在治疗 EMs 时被广泛使用, Wang 等人通过分子对接研究发现三萜和黄酮类化合物与枢纽靶点 AKT1、MAPK1 和 MAPK8 结合紧密, 桂枝茯苓丸可能通过 MAPK 和 PI3K/Akt 通路影响 AGE/RAGE 和 HIF-1 α 来对抗 EMs [33], 其信号通路与自噬密切相关, 由此可推测, 桂枝茯苓丸通过调节自噬治疗 EMs。

4.3. 针刺

针刺作为中医外治法之一, 具有温经通络、活血化瘀、消癥散结等作用, 镇痛领域疗效显著。“秩边透水道针法”源起于前列腺疾病的治疗, 现广泛应用于泌尿及生殖系统疾患的医治。刘璇等人研究发现, 发现针刺治疗后的 EMs 大鼠异位灶明显缩小, 内膜组织中 Beclin-1、LC3 水平明显上调, 这说明“秩边透水道针法”可能是以 LC3、Beclin-1 等因子为治疗靶点, 上调自噬相关因子及蛋白, 提升自噬水平, 促进病灶萎缩, 治疗 EMs [34]。一项关于针灸治疗 EMs 的系统回顾研究发现, 在 EMs 大鼠模型中, 针刺可上调正位和异位子宫内膜组织中雌激素受体(ER) α 的表达, 下调子宫内膜组织中雌激素受体 β 的表达, 上调 Beclin-1 和 LC3 的表达, 提升大鼠子宫异位子宫内膜细胞的自噬水平, 减少异位病变, 从而达到治疗 EMs 的效果[35]。

4.4. 隔药饼灸

隔药饼灸作为一种中医特色治疗, 对于 EMs 的痛经症状具有良好的镇痛作用、抑制异位病灶的生成、抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路[36]。Miao 等人研究发现中药饼灸可以抑制血管内皮生长因子(VEGF)及其受体的激活, 调节 EMs 小鼠和大鼠的微 RNA 及相应靶基因, 调节磷酸肌苷 3-激酶 - 蛋白激酶 b-哺乳动物雷帕霉素信号通路靶点, 抑制 p38 丝裂原激活的蛋白激酶信号通路, 从而增强自噬, 抑制细胞粘附、侵袭、血管生成, 减少炎症反应, 具有显著的镇痛作用, 抑制异位内膜组织的生长[37], 达到治疗 EMs 的作用。

5. 小结与展望

综上所述, 中药单体、复方、针刺及艾灸等治疗手段可以有效调控自噬, 进而影响机体炎症反应、

激素受体的表达, 以及氧化应激状态, 从而控制炎症、抑制内膜的黏附、侵袭、血管生成, 减小异位病灶的体积与重量, 最终缓解 EMs 的临床症状。然而, 中医药通过调控自噬水平缓解 EMs 进程的机理仍属复杂, 目前的研究在内质网和线粒体方面的探讨仍显不足, 这限制了对其作用机制全面理解的深度。因此, 未来的研究应当在完善 EMs 自噬调控模型的同时深入探索中医药调控的相关信号通路和靶点, 以发挥中医药的特色治疗优势, 如此可为子宫内膜异位症的病理机制研究提供新的视角, 也可为药物研发和临床治疗提供新的策略和方法。

参考文献

- [1] Bulun, S.E., Yilmaz, B.D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., *et al.* (2019) Endometriosis. *Endocrine Reviews*, **40**, 1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
- [2] Huang, E., Wang, X. and Chen, L. (2024) Regulated Cell Death in Endometriosis. *Biomolecules*, **14**, Article 142. <https://doi.org/10.3390/biom14020142>
- [3] Vercellini, P., Salmeri, N., Somigliana, E., Piccini, M., Caprara, F., Viganò, P., *et al.* (2024) Müllerian Anomalies and Endometriosis as Potential Explanatory Models for the Retrograde Menstruation/Implantation and the Embryonic Remnants/Celomic Metaplasia Pathogenic Theories: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction*, **39**, 1460-1470. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae086>
- [4] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1169-1176.
- [5] 赵瑞华. 中医药治疗子宫内膜异位症的研究述评[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(9): 1185-1194.
- [6] Maiuri, M.C. and Kroemer, G. (2019) Therapeutic Modulation of Autophagy: Which Disease Comes First? *Cell Death & Differentiation*, **26**, 680-689. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0290-0>
- [7] 谈佳欢, 张宗峰. 自噬在子宫内膜异位症发病机制中的研究新进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(2): 156-160.
- [8] Al-Bari, M.A.A. and Xu, P. (2020) Molecular Regulation of Autophagy Machinery by mTOR-Dependent and Independent Pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1467**, 3-20. <https://doi.org/10.1111/nyas.14305>
- [9] 李建省, 王英明, 闫燕顺, 等. 自噬在肾间质纤维化中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 274-282.
- [10] 刘可伊, 刘恒炜. 自噬在子宫内膜异位症中的作用及机制[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(3): 241-245.
- [11] Lin, Y., Li, Y., Li, Y., Li, D., Wang, X., Wang, L., *et al.* (2023) OAT-2-SCM-198 Prevents Endometriosis by Reversing Low Autophagy of Endometrial Stromal Cell via Balancing ER α and PR Signals. *Journal of Reproductive Immunology*, **156**, Article ID: 103861. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103861>
- [12] Yang, S., Wang, H., Li, D. and Li, M. (2024) An Estrogen-Nk Cells Regulatory Axis in Endometriosis, Related Infertility, and Miscarriage. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 3362. <https://doi.org/10.3390/ijms25063362>
- [13] Jiang, L., Wan, Y., Feng, Z., Liu, D., Ouyang, L., Li, Y., *et al.* (2021) Long Noncoding RNA UCA1 Is Related to Autophagy and Apoptosis in Endometrial Stromal Cells. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 618472. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.618472>
- [14] Tan, J., Xu, T., Gou, Y., Wang, H., Liang, Z., Cao, Y., *et al.* (2022) CCL20/CCR6 Axis Mediates Macrophages to Promote Proliferation and Migration of ESCs by Blocking Autophagic Flux in Endometriosis. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 294. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02981-2>
- [15] Allavena, G., Carrarelli, P., Del Bello, B., Luisi, S., Petraglia, F. and Maellaro, E. (2015) Autophagy Is Upregulated in Ovarian Endometriosis: A Possible Interplay with P53 and Heme Oxygenase-1. *Fertility and Sterility*, **103**, 1244-1251.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.007>
- [16] Liu, H., Zhang, Z., Xiong, W., Zhang, L., Du, Y., Liu, Y., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA Malat1 Mediates Hypoxia-Induced Pro-Survival Autophagy of Endometrial Stromal Cells in Endometriosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 439-452. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13947>
- [17] Liu, H., Du, Y., Zhang, Z., Lv, L., Xiong, W., Zhang, L., *et al.* (2018) Autophagy Contributes to Hypoxia-Induced Epithelial to Mesenchymal Transition of Endometrial Epithelial Cells in Endometriosis. *Biology of Reproduction*, **99**, 968-981. <https://doi.org/10.1093/biolre/iory128>
- [18] Yang, H., Hu, T., Hu, P., Qi, C. and Qian, L. (2021) miR-143-3p Inhibits Endometriotic Stromal Cell Proliferation and Invasion by Inactivating Autophagy in Endometriosis. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 356.

- <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11995>
- [19] 黄毓菲. MST1 调控子宫内膜异位症相关腹腔巨噬细胞功能影响异位内膜细胞自噬的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2024.
 - [20] Zhang, B., Zhou, W., Gu, C., Wu, K., Yang, H., Mei, J., *et al.* (2018) The Ginsenoside PPD Exerts Anti-Endometriosis Effects by Suppressing Estrogen Receptor-Mediated Inhibition of Endometrial Stromal Cell Autophagy and NK Cell Cytotoxicity. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 574. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0581-2>
 - [21] D'Amico, R., Impellizzeri, D., Cordaro, M., Siracusa, R., Interdonato, L., Marino, Y., *et al.* (2022) Complex Interplay between Autophagy and Oxidative Stress in the Development of Endometriosis. *Antioxidants*, **11**, Article 2484. <https://doi.org/10.3390/antiox11122484>
 - [22] 孟鑫, 李颖, 张宇, 等. 补肾温阳化瘀方对肾虚血瘀型子宫内膜异位症 FoxO1 介导的细胞自噬水平的影响[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(4): 417-427.
 - [23] Li, Y., Meng, X., Fu, X., An, M., Liu, H., Ma, Y., *et al.* (2022) Bushen Wenyang Huayu Decoction Targets TLR4/NF- κ B Mediated Autophagy to Treat Endometriosis Effectively. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 4263417. <https://doi.org/10.1155/2022/4263417>
 - [24] Li, Y., An, M., Fu, X., Meng, X., Ma, Y., Liu, H., *et al.* (2023) Bushen Wenyang Huayu Decoction Inhibits Autophagy by Regulating the Sirt1-Foxo-1 Pathway in Endometriosis Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **308**, Article ID: 116277. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116277>
 - [25] 黄艳辉, 丑丹, 冯丹, 等. 温经止痛方对子宫内膜异位症模型大鼠自噬基因 Beclin-1、LC3 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(5): 848-854.
 - [26] 黄艳辉, 冯丹, 丑丹, 等. 当归四逆汤加减调节 Akt/mTOR 信号诱导自噬治疗子宫内膜异位症的研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 166-170, 290-298.
 - [27] 张亚萍. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨癥瘕饮对子宫内膜异位症模型大鼠影响及作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
 - [28] 刘红丹, 金建祥, 姜迪, 等. 经方癥瘕饮对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.
 - [29] Meng, F., Li, J., Dong, K., Bai, R., Liu, Q., Lu, S., *et al.* (2024) Juan-Tong-Yin Potentially Impacts Endometriosis Pathophysiology by Enhancing Autophagy of Endometrial Stromal Cells via Unfolded Protein Reaction-Triggered Endoplasmic Reticulum Stress. *Journal of Ethnopharmacology*, **325**, Article ID: 117859. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117859>
 - [30] Zhang, Y., Li, C., Sui, C., Zhang, X., Guo, Y., He, T., *et al.* (2023) Hupo Powder Promotes Autophagy of Menstrual Blood-Derived Stem Cells from Patients with Endometriosis. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, **10**, 179-185. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2023.02.002>
 - [31] 张悦健, 林陶秀, 何甜甜, 等. 琥珀散通过 LncRNA MALAT1/miR-142-3p 促进自噬缩小子宫内膜异位症裸鼠异位病灶的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4142-4147.
 - [32] 张家蔚, 薛晓鸥, 严培嘉, 等. 乌丹丸对寒凝血瘀型子宫内膜异位大鼠 PI3K/Akt/mTOR 自噬信号轴及相关分子表达的影响[J]. 环球中医药, 2023, 16(2): 183-190.
 - [33] Wang, H., Zhou, G., Zhuang, M., Wang, W. and Fu, X. (2021) Utilizing Network Pharmacology and Molecular Docking to Explore the Underlying Mechanism of Guizhi Fuling Wan in Treating Endometriosis. *PeerJ*, **9**, e11087. <https://doi.org/10.7717/peerj.11087>
 - [34] 刘璇. “秩边透水道”针法对 EMs 大鼠子宫内膜细胞自噬相关因子表达影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
 - [35] Wang, Y., Coyle, M.E., Hong, M., He, S., Zhang, A.L., Guo, X., *et al.* (2023) Acupuncture and Moxibustion for Endometriosis: A Systematic Review and Analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, **76**, Article ID: 102963. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2023.102963>
 - [36] 辛卉, 周平生, 徐鹏, 等. 隔药饼灸调控子宫内膜异位症小鼠磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路的研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(16): 2314-2318.
 - [37] Miao, F.R., Zhang, P. and Zhao, C.J. (2022) [Effect of Herbal-Cake-Separated Moxibustion on Macrophage Phagocytosis and Activation of VEGF/VEGFR Pathway in Endometriosis Rats]. *Acupuncture Research*, **47**, 115-120.