

治疗子宫内膜异位症的化癥散结灌肠液活性成分筛选及其靶基因生物学功能分析

徐信^{1,2}, 宗春晓¹, 邢玉³, 徐立¹, 祝洁¹, 薛晓鸥¹

1 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2 清华大学玉泉医院; 3 北京中医药大学东方医院

摘要: **目的** 筛选化癥散结灌肠液治疗子宫内膜异位症的活性成分、活性成分靶基因, 探讨靶基因的生物学功能及相关信号通路。 **方法** 依托 TC MSP 数据库及相关文献查询化癥散结灌肠液包含 15 味中药成分所对应的靶基因, 通过 ADME 参数 (Caco-2 \geq 0.4, DL $>$ 0.36, OB \geq 30%) 筛选化癥散结灌肠液可能的活性成分及其靶基因, 并通过 Uniport 数据库进行名称规范; 然后, 运用 Genecards 数据库获取子宫内膜异位症的发病相关靶点; 并利用 R 语言将化癥散结灌肠液成分靶基因与子宫内膜症发病相关特异性靶基因交集, 进而得到化癥散结灌肠液及子宫内膜异位症共有潜在靶基因; 并提交至 STRING 平台 (置信度 $>$ 0.9), 获得蛋白互作网络, 采用 Cytoscape 3.7.2 进行蛋白互作网络拓扑分析, 并筛选重要靶点 (Degree 排序前十); 最后, 通过 DAVID 数据库进行潜在共有靶基因生物学功能分析 (GO 注释和 KEGG 富集)。 **结果** 治疗子宫内膜异位症的化癥散结灌肠液中的 15 味中药涵盖了 58 个活性成分, 活性成分包括 β -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、菜油甾醇等, 活性成分靶基因主要有 PGR、NCOA2、PTCS2、SCN5A 等。其中重要靶基因有 STAT3、JUN、TP53 等基因, 生物功能主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、药物反应、凋亡过程的负调控等生物过程, 细胞核、细胞质等重要的细胞组分, 蛋白结合、酶结合、转录因子结合等分子功能; 其富集在癌症、TNF、自噬等多条信号通路上。 **结论** 化癥散结灌肠液治疗子宫内膜异位症的活性成分包括 β -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、菜油甾醇等, 活性成分靶基因主要有 PGR、NCOA2、PTCS2、SCN5A 等, 化癥散结灌肠液治疗子宫内膜异位症的重要靶点主要有 STAT3、JUN、TP53 等基因, 其参与 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、药物反应等生物学过程, 相关通路主要有癌症、TNF、自噬等信号通路。

关键词: 化癥散结灌肠液; 化癥散结灌肠液活性成分; 子宫内膜异位症; 网络药理学

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.15.003

中图分类号: R544.1 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2021)15-0010-05

Active ingredients selection and biological function analysis of target genes of Huayu Sanjie enema in treatment of endometriosis

XU Xin¹, ZONG Chunxia¹, XING Yu, XU Li, ZHU Jie, XUE Xiaou

1 Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To screen out the active ingredients and target genes of the Huayu Sanjie enema in treatment of endometriosis, and to explore the biological functions and related information pathways of the target genes. **Methods** The target genes of Huayu Sanjie enema containing 15 traditional Chinese medicine components were searched in the TC-MSP database and related literatures, and the possible active ingredients and target were screened out by ADME parameters (Caco-2 \geq 0.4, DL $>$ 0.36, OB \geq 30%); then, Genecards database was used to obtain the disease-related targets of endometriosis; we used the R language to intersect the target genes of the components of Huayu Sanjie enema with the specific target genes related to the pathogenesis of endometriosis, and then obtained the potential target genes shared by Huayu Sanjie enema and endometriosis to submitted them to the STRING platform (confidence level $>$ 0.9); the protein-protein interaction network was obtained. Cytoscape 3.7.2 was used to analyze the protein interaction network topology, and we screened out the important targets; finally, the potential target genes shared by Huayu Sanjie enema and endometriosis were analyzed by using the DAVID database for biological function analysis (GO annotation and KEGG enrichment). **Results** A total of 1 583 ingredients were collected from Huayusanjie enema with 15 traditional Chinese medicines, and 58

基金项目: G20 工程支撑保障项目 (Z151100003815014); 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81904241)。

第一作者简介: 徐信 (1988-), 女, 博士研究生, 主要研究方向为中西医结合治疗妇科内分泌疾病。E-mail: xuxinductor@163.com

通信作者简介: 薛晓鸥 (1963-), 女, 主任医师, 主要研究方向为中西医结合治疗妇科内分泌疾病及妇科肿瘤。E-mail: pro_xue@163.com

active ingredients and 110 target genes were screened out by ADME, including β -sitosterol, quercetin, stigmasterol, campesterol, etc. Totally 1 446 endometriosis-related target genes, and 55 the potential target genes shared by Huayu Sanjie enema and endometriosis were screened out. The biological functions of 55 potential target genes were mainly involved in negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter and positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter, and were enriched in cancer signaling pathway, TNF signaling pathway, autophagy signaling pathways, etc. **Conclusions** A total of 58 active ingredients and 110 target genes are collected from Huayu Sanjie enema with 15 herbs, and 55 the potential target genes shared by Huayu Sanjie enema and endometriosis are screened out. The 55 potential target genes are mainly in involved in the negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter and positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter, and other biological functions, and are enriched in multiple signaling pathways such as cancer signaling pathway, TNF signaling pathway, and autophagy signaling pathways, etc.

Key words: Huayu Sanjie enema; active ingredients of Huayu Sanjie enema; endometriosis; network pharmacology

子宫内膜异位症(EMs)是指具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)在宫腔被覆内膜以外存活并扩散的一种具有侵袭、种植等类似恶性肿瘤生长特性的良性疾病^[1-4]。据文献报道,育龄期女性中EMs发生率5%~10%^[5],合并不孕症的为20%~30%^[6],并发慢性盆腔痛(CPP)的患者高达50%左右^[7]。化癥散结灌肠液为《医宗金鉴》桃红四物汤基础之上化裁而成,具有活血化瘀、清热解毒、软坚散结之功^[8]。中药保留灌肠是一种传统、有效的给药途径,其可避免肝脏首过效应,减轻药物对胃肠道的刺激^[9],同时,药物能够直达病灶,易于吸收、达峰时间短、起效迅速^[10]。近年,临床实践验证其对EMs具有良好的治疗作用^[8],《2019年子宫内膜异位症中西医结合诊治指南》中也对化癥散结灌肠液进行强推荐,且专家共识度高达90.48%。然而,化癥散结灌肠液中药成分复杂多样,其作用机制尚未见报道。

网络药理学作为新兴药理学研究方法,它涵盖了系统生物学、计算生物学和网络分析等多学科技术^[11],具有整体性及系统性的特点,这也与中药组方配伍重视整体观的原则十分契合^[12],颠覆了既往单靶点机制通路难以诠释中药复方多成分、多靶点协同作用的状况^[13]。目前,越来越多关于网络药理学的研究成功应用于中药的机制探究,从宏观整体和微观机制阐释了中药多靶点、多环节、多效应的科学内涵^[11-15]。2020年1—9月,本研究借助网络药理学的分析方法,针对化癥散结灌肠液治疗EMs的靶基因和机制进行了探索。

1 材料与方法

1.1 数据库及软件 TCMSP(<https://tcmspw.com/tcmsp.php>); Uniprot 蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org/>); GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>); STRING 11.0 在线平台(<https://string-db.org>); 生物学信息注释数据库(DAVID, [\[www.ncbi.nlm.nih.gov/summary.jsp\]\(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/summary.jsp\), Version 6.8\); Cytoscape\(版本:3.7.2\)。](https://</p>
</div>
<div data-bbox=)

1.2 化癥散结灌肠液活性成分的筛选 化癥散结灌肠液包含当归、川芎、赤芍、熟地黄、桃仁、红花、川牛膝、三棱、莪术、丹参、鳖甲、龟板、木通、连翘、金银花15味中药。首先通过TCMSP数据库查找中药所包含的化学成分^[16],对于未收录的鳖甲、龟板则检索中国知网相关文献进行补充,构建化学成分数据库。但数据库冗余庞杂,故引入ADME^[17]进一步筛选其发挥药效的重要活性成分。

采用TCMSP数据库的ADME预测功能,对建立的化学成分库进行活性成分筛选,此次研究药品为灌肠液,因此筛选其肠上皮吸收好、与上市药品中药物接近程度高、生物利用度(OB)好的化学成分为活性成分^[18]。设定的复合模型参数:肠上皮通透性(Caco-2 permeability, Caco-2) ≥ 0.4 、类药性(drug-like, DL) > 0.36 、OB $\geq 30\%$ 。

1.3 化癥散结灌肠液活性成分靶基因预测 基于ADME获得的活性成分,进一步通过TCMSP平台预测其作用的靶标。得到的作用靶标统一在Uniprot蛋白质数据库进行名称规范。整理数据并删除重复值后,所得结果即为化癥散结灌肠液的活性成分靶基因。

1.4 治疗EMs的化癥散结灌肠液作用靶基因筛选 以美国国家生物技术信息中心数据库(National Center for Biotechnology Information Search database, NCBI)的Mesh主题词表查询EMs全面、规范的表达,得到“Endometriosis”、“Endometrioses”及“Endometrioma”作为EMs的关键词,进而检索GeneCards数据库,获取与EMs相关的靶基因。

利用R语言将二者(药物活性成分靶基因与疾病靶基因)取交集并绘制维恩图,从而确定化癥散结灌肠液治疗EMs的作用靶基因,并将交集靶点信息

提交至 STRING 11.0 在线平台,生物种类设置为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设定为“highest confidence”(置信度>0.9),其余为默认设置,构建蛋白质互作网络(PPI)网络模型^[19]。

PPI通过 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化呈现及分析,使用“CytoNCA”计算拓扑参数,并以连接度值(以 Degree 排序,其前十)作为节点重要性的量化参考,进而筛选药物治疗疾病的重要靶基因。

1.5 化癥散结灌肠液治疗 EMs 的重要靶基因生物学功能及信号通路分析 将预测的化癥散结灌肠液治疗 EMs 的交集靶基因,利用 DAVID^[20]进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析,寻找出化癥散结灌肠液中治疗 EMs 参与调控的信号通路及相关生物学过程,并以 R 语言绘制条形图及气泡图。其中 GO 富集分析涵盖分子功能(MF),细胞组分(CC)和生物过程(BP)三个部分^[21]。

2 结果

2.1 化癥散结灌肠液的活性成分及活性成分靶基因 TCMSP 数据库查找的化癥散结灌肠液所含中药的化学成分:桃仁 66 个,红花 189 个,当归 125 个,川芎 189 个,赤芍 119 个,熟地黄 76 个,川牛膝 41 个,三棱 30 个,莪术 81 个,丹参 202 个,木通 43 个,连翘 150 个,金银花 236 个。对于 TCMSP 数据库未收录的中药,以 CNKI 收录的相关文献进行补充,其中龟甲和鳖甲所含的化学成分分别为 20、16 个;基于 TCMSP 数据库的 Caco-2、DL、OB 参数共筛选出 82 个活性成分,删除重复项为 58 个活性成分,包括 β-谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、菜油甾醇等。得到的中药活性成分通过 TCMSP 数据库预测其潜在作用靶点,删除重复项后得到 110 个化癥散结灌肠液潜在作用靶基因,主要靶基因为 PGR、NCOA2、PTCS2、SCN5A 等。

2.2 治疗 EMs 的化癥散结灌肠液作用靶基因及重要靶基因 最终获得与 EMs 发病相关的靶基因 1 446 个。利用 R 语言相映射筛选出药物活性成分靶基因与 EMs 相关基因的交集靶基因(重要靶基因),从而确定治疗 EMs 的化癥散结灌肠液 55 个作用靶基因。

PPI 网络中共涉及 45 个节点,197 条边,进一步根据网络拓扑参数对节点重要度进行排序,其中排名靠前的依次为 STAT3、JUN、TP53、AKT1、TNF、VEGFA、MAPK14、FOS、ESR1、RELA 等,见图 1。

2.3 重要靶基因的生物学功能及信号通路 重要靶基因涵盖 BP 156 条,CC 19 条, MF 36 条。GO 生物学功能富集分析表明化癥散结灌肠液治疗 EMs 的药效机制主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的

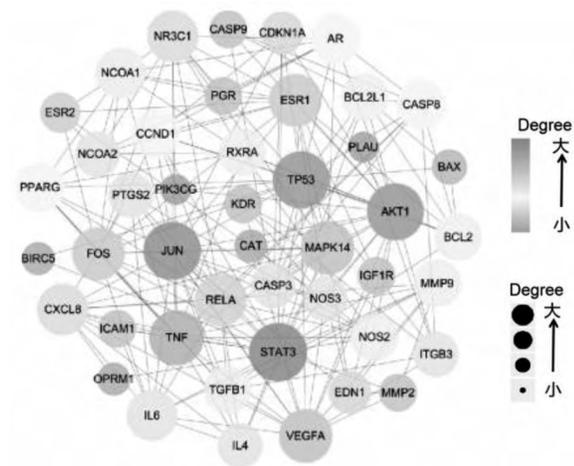


图 1 治疗 EMs 的化癥散结灌肠液作用靶基因 PPI 图 正调控、药物反应、凋亡过程的负调控、细胞增殖的正调控、转录的正调控、雌二醇应答、缺氧反应等生物过程;细胞核、细胞质等重要的细胞组分;蛋白结合、酶结合、转录因子结合等分子功能。

重要靶基因参与 65 条相关通路,包括癌症相关信号通路、TNF 信号通路、自噬、HIF-1 信号通路(HIF-1)及 PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt)等,其中癌症相关信号通路不仅涵盖交集靶标数量最多,且 P 值也最小,表明与交集靶点集合显著相关。

3 讨论

中医古籍中并无 EMs 病名的记载,根据其临床症状归属于“妇人腹痛、痛经、癥瘕”等疾病范畴。EMs 虽为妇科良性疾,却具有类似恶性肿瘤的生物学特点,且复发率高,临床治疗棘手,对女性的身心健康及生存质量造成严重影响,故研究此病的治疗具有重要的临床价值和广泛的社会学意义^[22]。目前临床上针对本病,尚缺乏理想的治疗方法,手术治疗复发率高,西药治疗不良作用多^[23]。中医药强调整体观念,治疗 EMs 具有一定优势,临床研究亦表明,化癥散结灌肠液能有效缓解疼痛、降低 CA125 水平、改善患者生活质量^[8],但尚鲜有相关机制的报道。本研究通过网络药理学,得出化癥散结灌肠液治疗 EMs 的靶点及机制。

化癥散结灌肠液中的 15 味中药涵盖了 58 个活性成分,通过作用于 55 个交集靶点发挥对 EMs 的治疗作用,其中 STAT3、JUN、TP53、AKT1、TNF、VEGFA 等蛋白,经拓扑参数分析,在 PPI 网络中发挥重要作用,说明化癥散结灌肠液可能主要通过这些蛋白发挥对 EMs 的潜在治疗作用。有研究表明,激活后的 STAT3 持续进细胞核内,导致下游靶基因 VEGFA 高表达,可能通过促进局部病灶血管异常增生,导致 EMs 的发生^[24]。TP53 又名 p53,是重要的抑癌

基因。有研究表明, p53 基因 rs1042522 位点多态性与 EMs 易感性相关^[25-26]。冯婉琴等^[27]发现, miR-34a-5p 与 AKT1 基因在子宫内膜组织中的表达呈负相关, 且 miR-34a-5p 可能通过靶向 AKT1 基因影响 EMs 的发病。JUN 即 AP-1 蛋白, 是一种细胞增殖相关的转录调节因子, 通常由 c-jun 和 c-fos 蛋白以异源二聚体形式结合于启动子区的 AP-1 位点上, 与细胞的增殖与分化密切相关^[27]。很多研究已证实 AP-1 参与肿瘤的形成、侵袭、转移等过程, EMs 具有类似的肿瘤的生物特点, 推测 AP-1 参与了 EMs 的发生、发展^[28]。TNF 是具有多种生物效应的一类细胞因子, 通过与细胞膜上的受体结合, 激活 TNF 信号通路, 从而调控细胞生长、分化、凋亡和诱发炎症等过程^[29], 研究表明, 异位内膜可能刺激机体产生免疫反应, 促使腹腔液中巨噬细胞增加, 诱发其产生大量的 TNF- α , 促使间质细胞黏附、增殖, 进而导致异位病灶^[30-31]。可见, 虽然目前 EMs 发生、发展、转归的机制仍未见定论, 但可以看出多数研究的重点均依据 EMs 具有侵袭、转移等类似恶性肿瘤的生物特点进行展开。

此外, GO 功能富集分析表明化瘀散结灌肠液治疗 EMs 药效机制, 主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、药物反应、凋亡过程的负调控等生物过程; 细胞核、细胞质等重要的细胞组分; 蛋白结合、酶结合、转录因子结合等分子功能。KEGG 通路富集分析主要通过癌症、TNF、自噬、HIF-1 及 PI3K-Akt 等信号通路发挥药效机制。其中癌症相关通路 (Pathways in cancer) 不仅涵盖交集靶标数量最多, 且 *P* 值也最小, 说明此通路与交集靶点集合显著相关, 进一步通过 KEGG Mapper 工具对通路图进行标记, 可见交集靶点广泛分布于整个通路的进程, 再次印证 EMs 所表现的恶性肿瘤的生物特性仍是研究的重点。

综上, 治疗 EMs 的化瘀散结灌肠液活性成分包括 β -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、菜油甾醇等, 活性成分靶基因主要有 PGR、NCOA2、PTCS2、SCN5A 等, 治疗 EMs 的化瘀散结灌肠液重要靶基因主要有 STAT3、JUN、TP53 等基因, 相关通路主要有癌症、TNF、自噬等信号通路。本研究运用现代信息技术, 将隐性的知识显性化, 系统挖掘化瘀散结灌肠液治疗 EMs 的作用靶点及潜在作用机制, 为深入阐释化瘀散结灌肠液治疗 EMs 的临床研究及进一步实验验证提供了思路。但基于网络药理学技术本身的局限性等多方面因素, 得出的结论有待后续临床及实验的进一步验证与完善。

参考文献:

- [1] PARVEEN P, PINAR O, KATHRYN L T. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management [J]. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 2017, 6(1): 34-41.
- [3] BULUN S E. Endometriosis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3): 268-279.
- [4] ZHOU W D, LIAN Y K, JIANG J N, et al. Differential expression of microRNA in exosomes derived from endometrial stromal cells of women with endometriosis-associated infertility [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(2): 170-181.
- [5] FALCONE T M, FLYCKT R. Clinical management of endometriosis [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(3): 557-571.
- [6] 范新雨, 卫爱武. 中西医结合治疗子宫内膜异位症进展 [J]. *中医学报*, 2020, 35(5): 989-993.
- [7] KOVAL HALYNA D, CHOPYAK VALENTYNA V, KAMYSHNYI OLEKSANDR M, et al. Transcription regulatory factor expression in T-helper cell differentiation pathway in eutopic endometrial tissue samples of women with endometriosis associated with infertility [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2018, 43(1): 90-96.
- [8] BRAUN J, MOROTTI M, ZONDERVAN K T, et al. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(5): 737-747.
- [9] 单婧, 俞超芹, 程雯, 等. 化瘀解毒方联合化瘀散结灌肠液治疗子宫内膜异位症 50 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(23): 2027-2030.
- [10] 孔珏莹, 曾薇薇, 高雅琦, 等. 化瘀散结灌肠液治疗热灼血瘀型子宫腺肌病的临床观察 [J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(6): 44-55.
- [11] 华克勤, 丰有吉. 实用妇产科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 628-629.
- [12] 杨良俊, 蔡甜甜, 李嘉丽, 等. 基于网络药理学的四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(9): 1803-1806.
- [13] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(6): 883-892.
- [14] 范荣荣, 唐丽娟, 罗子清, 等. 基于网络药理学的射干麻黄汤治疗支气管哮喘的作用机制分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(10): 2131-2238.
- [15] 杨文娜, 徐文华, 徐香梅, 等. 基于网络药理学的丹参-赤芍药对治疗急性心肌梗死的作用机制分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(1): 141-223.
- [16] 蔡萧君, 颀彦鹏, 王磊. 基于三妙丸抗类风湿性关节炎作用机制的网络药理学研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(5): 148-222.
- [17] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13.
- [18] 章亮, 陈泽慧, 陈韩英, 等. 基于网络药理学的白屈菜抗肿瘤分子机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(3): 646-657.
- [19] 马晓茹, 周维维, 张闪闪, 等. 基于系统药理学方法筛选抗急性髓系白血病的中药活性分子 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 196-202.
- [20] 陈晶, 王萌, 侯志涛. 基于网络药理学的延胡索干预心力衰竭

- 作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 71-77.
- [21] HUANG D W, SHERMAN BRAD T, LEMPICKI RICHARD A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44-57.
- [22] 马阳, 王文军, 黄少杰, 等. 基于网络药理学方法研究丹参-葛根配伍治疗冠心病的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(2): 209-223.
- [23] 曹作增, 王梅, 沈晓萍. 子宫内膜异位症患者血浆 miR-125a-3p, miR-140-5p 的水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1487-1490.
- [24] FRUHAUF F, FANTA M, BURGETOVA A, et al. Endometriosis in pregnancy-diagnostics and management [J]. Ceska Gynecol, 2019, 84(1): 61-67.
- [25] 陈建梅, 杨蕊蕊, 刘洪恩, 等. JAK2/STAT3 信号转导通路在子宫内膜异位症发病过程中的作用[J]. 天津医药, 2019, 47(2): 136-139.
- [26] 黄郁馨, 莫雯取, 宗利丽, 等. p53 基因 rs1042522 多态性与子宫内膜异位症发病风险相关性的 Meta 分析[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(8): 618-623.
- [27] 冯婉琴, 邓月秀, 马颖. miR-34a-5p 及 AKT1 基因在子宫内膜异位症子宫内膜组织中的表达及其对子宫内膜基质细胞迁移和侵袭的影响[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(5): 503-508.
- [28] Donnez J, Martinezmadrid B, Jadoul P, et al. Restoration of ovarian function after orthotopic (intraovarian and periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: case report [J]. Hum Reprod, 2006, 12(5): 519-535.
- [29] 杨春丽, 李洁, 申爱荣. TLR4 和 AP-1 在子宫内膜异位症患者在位内膜及异位内膜中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(33): 5892-5894.
- [30] 王纪元, 索青霞, 成丽, 等. 肿瘤坏死因子抑制剂治疗子宫内膜异位症的研究进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(21): 2335-2338.
- [31] 江昭颖, 蒋建发, 薛敏. 子宫内膜异位症患者血清及腹腔液中 IL-37 与 TNF- α 、IFN- γ 的关系[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(3): 304-307.

(收稿日期: 2020-09-21)