

基于信号通路的中医药治疗原发性痛经机制研究进展

梁雪莲¹, 罗志娟^{2*}, 吴媛媛², 李 玉¹, 张玉芳¹, 张佳宝¹

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院, 妇科, 广西 南宁

收稿日期: 2024年9月26日; 录用日期: 2024年11月5日; 发布日期: 2024年11月20日

摘 要

原发性痛经是妇科常见疾病, 其特点是周期性的下腹部疼痛, 或伴有腰骶酸痛、恶心呕吐等症状, 给患者身心健康及生活质量带来严重负面影响。药物治疗是应对原发性痛经的主要干预措施, 但非甾体抗炎药存在副作用大、停药易反复等缺点。原发性痛经属于中医“经行腹痛”范畴, 祖国医学在治疗原发性痛经方面积累了丰富的经验, 包括内服法和外治法, 疗效显著且毒副作用小。近年来, 大量动物或组织细胞模型实验研究发现, 中医药防治原发性痛经发生进展的作用机制与多信号通路密切相关, 包括 MAPK/ERK、PI3K/Akt/mTOR、TLR4/MyD88/NF- κ B、COX-2/PGF2a、EP2/NLRP3/caspase-1 等信号通路, 中医药的调控作用已成为大量研究的焦点, 本文综述近年来的研究成果, 以期为原发性痛经的临床治疗及中医药防治原发性痛经的作用机制提供思路和参考。

关键词

中医药, 原发性痛经, 信号通路, 作用机制

Research Progress on the Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Primary Dysmenorrhea Based on Signaling Pathways

Xuelian Liang¹, Zhijuan Luo^{2*}, Yuanyuan Wu², Yu Li¹, Yufang Zhang¹, Jiabao Zhang¹

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Department of Gynecology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

*通讯作者。

文章引用: 梁雪莲, 罗志娟, 吴媛媛, 李玉, 张玉芳, 张佳宝. 基于信号通路的中医药治疗原发性痛经机制研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(11): 3058-3067. DOI: 10.12677/tcm.2024.1311451

Abstract

Primary dysmenorrhea is a common gynecological disease, which is characterized by periodic lower abdominal pain, or accompanied by lumbosacral pain, nausea and vomiting and other symptoms, which has a serious negative impact on the physical and mental health and quality of life of patients. Drug therapy is the main intervention for primary dysmenorrhea, but NSAIDs have the disadvantages of large side effects and easy recurrence of drug withdrawal. Primary dysmenorrhea belongs to the category of “menstrual abdominal pain” in traditional Chinese medicine, and Chinese medicine has accumulated rich experience in the treatment of primary dysmenorrhea, including internal and external treatment, with significant efficacy and few toxic side effects. In recent years, a large number of experimental studies in animal or tissue cell models have found that the mechanism of action of TCM in the prevention and treatment of the progression of primary dysmenorrhea is closely related to multiple signaling pathways, including MAPK/ERK, PI3K/Akt/mTOR, TLR4/MyD88/NF- κ B, COX-2/PGF2a and other signaling pathways, the regulatory role of traditional Chinese medicine has become the focus of a large number of researches. This article reviews the research results in recent years, in order to provide ideas and references for the clinical treatment of primary dysmenorrhea and the mechanism of action of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of primary dysmenorrhea.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Primary Dysmenorrhea, Signaling Pathway, Mechanism

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

原发性痛经(Primary Dysmenorrhea, PD)是妇科常见疾病,尤其在青春女性中较为多发,指妇女在经期或行经前后,由于生殖器官的非器质性病变引起的周期性下腹疼痛,或伴有腰骶酸痛、疲乏无力、恶心、呕吐等不适,严重者可引起休克晕厥[1] [2]。调查显示,在世界范围内,PD的患病率很高,在育龄女性中达到45%~95%,其中有一半的女性将疼痛级别描述为中度至重度,严重影响其学习及生活质量[3]。临床上,治疗PD常用的方式主要有口服非甾体抗炎药、避孕药、维生素以及手术治疗。非甾体抗炎药如布洛芬等是目前治疗PD较为迅速且有效的药物,但长期使用会对人体肝、肾等器官产生药物不良反应,或多或少存在胃肠道毒性和肾毒性[4],且易反复。上述方法治疗PD的局限性及副作用较大,限制了其远期疗效和长期应用。原发性痛经属于中医“经行腹痛”范畴,祖国医学治疗PD经验丰富,包括内服法和外治法,疗效显著且毒副作用小,中医药治疗PD的优势日渐突出。

近些年,探索中医药在防治PD的作用机制方面研究进展迅速,探讨PD疾病进展的机制,对于揭示中医药在PD治疗中潜在的有效干预靶点具有重要意义。现代研究表明PD主要与子宫内膜前列腺素(PGF2 α)含量增高有关[5],其发病与中枢镇痛机制、内分泌、免疫、异常炎症反应等因素密切相关[6],多种因素失调刺激子宫平滑肌和血管平滑肌收缩而产生痛经。人类对PD发病机制的探讨从最初的神经、内分泌、子宫等因素到如今的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)、磷脂酰肌醇3-激

酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Toll 样受体蛋白 4 (TLR4)/髓样分化因子 88 (My D88)/核转录因子 κ B (NF- κ B)等信号通路,但其干预机制仍未明确。近年来,众多学者对 PD 信号通路的调控作用进行了广泛的研究,研究表明,中药、中药复方及针灸等治疗方式通过调控上述信号通路进而多维调控中枢镇痛、激素水平、炎症等各个环节,是治疗 PD 的潜在机制[7]。基于此,本文将对近年来中医药在 PD 信号通路研究方面的进展进行综述,以期探索中医药防治 PD 的作用机制及临床运用中医药治疗 PD 提供新的思路和借鉴。

2. MAPK/ERK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶家族(Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPKs)是一类具有高度保守性的丝氨酸蛋白激酶,它们在细胞信号转导过程中发挥着重要作用,涉及多种细胞因子的信号传导时,它们起到了重要的中介作用。MAPKs 受到受体、转录因子等因素的影响激活之后,将信号从细胞表面传导到核内部,调节着细胞的生长发育、分化、癌变、凋亡、炎症反应、对环境的应激反应等多种生命发展过程,它是调节炎症反应与免疫应答过程中的重要信号通路。MAPKs 家族涵盖了 p38MAPK,细胞外信号调节激酶(ERKs)以及 JNK1-3 等,在连接多种细胞表面蛋白及调控炎症基因表达方面,它起到了关键作用[8],当机体受到应激信号如细胞因子或病原体的刺激时,p38 MAPK、ERK1/2、JNK 通路被激活,引发一系列复杂的细胞反应,使下游的多种细胞因子参与到免疫应答的调控或炎症反应中[9],同时 MAPK/ERK 通路的激活会降低疼痛阈值,对疼痛的发生发展起着重要的作用[10] [11],PD 因免疫、异常炎性反应等多种因素失调引起平滑肌收缩而产生痛经,由此可以看出,MAPK/ERK 通路与 PD 发病之间的关联,显得尤为密切。翟凤婷等[11]研究表明中药的温经化瘀止痛法(香延止痛方)能够降低 PD 大鼠的扭体次数,下调 MAPK 通路中相关因子磷酸化水平、蛋白表达及 mRNA 转录水平,寒凝血瘀证 PD 大鼠症状及体征量化评分均得到改善,表明 MAPK 通路有可能介导了 PD 的发病,提示中药在干预 MAPK 信号通路方面展现出巨大的潜力,为防治 PD 提供了新的应用前景。司晴等[12]的研究显示,服用中药痛消饮 3 个月经周期后,结果显示,PD 患者外周血单个核细胞 mRNA、ERK1、ERK2、MEK1、MEK2 相对表达量下降,子宫动脉血流 PI、RI、S/D 较治疗前有所降低,子宫微循环状态得到改善,表明中药痛消饮通过抑制 MAPK/ERK 通路相关因子及疼痛介质的表达,可以明显减轻痛经症状。此外,现代药理研究证实,肉桂中提取出来的化合物肉桂醛能有效阻止成纤维细胞 MAPK 信号通路上的 ERK 被激活[13],当归[14]能够借助对 MAPK/ERK 信号通路的精细调控,进而改善机体的凝血状态,小茴香[15]展现出抑制 ERK 磷酸化的能力,芍药苷能降低 PD 大鼠 MAPK 通路级联反应中 ERK 的磷酸化过程[16],起到下调 ERK1/2 表达的作用,为深入探究中药治疗 PD 的作用机制提供依据。

3. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路

有研究[17] [18]表明,PD 患者常伴有炎性反应及免疫功能异常,其中辅助性 T 淋巴细胞(Th)的 Th1 和 Th2 及其细胞因子失衡导致机体免疫平衡,是诱导 PD 发生的重要原因之一。Toll 样受体(TLRs)在先天免疫系统中扮演着至关重要的角色,是一类关键的蛋白质,Toll 样受体蛋白 4 (TLR4)作为一种重要的炎性信号因子,能够识别受损细胞释放的内源性危险信号,进而引发一系列的炎性反应[19],参与许多疾病的发生、发展过程,在子宫颈组织、子宫内膜中均能检测到 TLR4 的表达[20] [21]。髓样分化因子 88 (Myeloid Differentiation Factor, My D88)是 TLR4 下游的一个关键信号配体,也是核转录因子 κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)信号通路的一个重要蛋白。NF- κ B 已被证实可高效诱导多种如 IL-1 β 、IL-18 等下游炎性因子的表达[22]。TLR4 通过 My D88 依赖性信号通路激活 NF- κ B,使 NF- κ B 活化,从而诱发细胞内的炎性信号级联反应。TLR4/My D88/NF- κ B 是炎性反应的经典信号通路,被激活后可调节大量炎性因子的分泌,诱导 T 淋巴细胞向 Th1 分化,导致 Th1/Th2 型细胞因子的平衡偏移,在炎性反应及免疫反应中发挥着重要的作用[23]。已

有既往研究表明,TLR4 信号通路参与 PD 的发生、发展[24]。薛晓等[25]通过检测 SD 大鼠行为学、形态学的改变,以探讨 TLR4/NF- κ B 信号通路在电针治疗 PD 炎性反应中的作用机制,结果显示,电针可通过下调 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子水平,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,从而改善 PD 大鼠子宫的炎性反应进而减轻疼痛。王琳等[26]通过检测大鼠 TLR4/My D88/NF- κ B p65 通路蛋白及 mRNA,以探究中医外治穴位贴敷石墨烯暖宫穴位贴对 PD 免疫功能的影响,研究结果提示,石墨烯暖宫贴可阻断 TLR4/My D88/NF- κ B p65 信号传导,调节 Th1/Th2 的免疫平衡,提高 PD 大鼠的免疫功能以达到治疗 PD 的目的。

4. BDNF/TrkB 信号通路

脑源性神经营养因子(BDNF)是一种能够促进和维持中枢神经系统正常生长发育的蛋白质,属于神经营养因子家族的一员。BDNF 在下丘脑中表达丰富,并在疼痛、抑郁症、肥胖症等疾病中起着重要作用[27],突触前神经元接收到电信号后诱导 BDNF 产生,同时激活其高亲和力受体酪氨酸激酶受体 B(TrkB),将电信号传递到突触后神经元,调控着 PD、子宫内膜异位症等疾病病灶周围的神经血管。长期传输的外周疼痛信号会促使中枢神经系统内部对疼痛的感知发生显著变化,其中脊髓背角在这一过程中扮演着至关重要的角色,当各类神经胶质细胞在该处兴奋性增强时,可能引起持续慢性疼痛以及痛觉过敏[28],有研究显示,痛经患者中约有一半人存在中枢敏化症状[29]。子宫平滑肌的阵发性收缩压迫了周围的血管,进而造成邻近组织细胞中出现缺血状况,在血液再灌注的过程中,某些致痛物质的形成和连续作用可能加剧痛经的程度,进而形成一个恶性循环。c-fos 是核内磷酸蛋白之一,它不仅是神经元激活的显著标志物,也是衡量疼痛感觉的关键指标[30]。当体内外的刺激将电信号传到神经元时,c-fos 的蛋白表达会迅速增加,刺激消失后又恢复至正常水平[31],王晓晨等[32]研究结果显示,受到外界疼痛刺激时,大鼠脊髓背角 c-fos 蛋白表达升高,当大鼠脊髓背角神经元活化受到抑制、c-fos 蛋白表达受限时,疼痛持续时间缩短。陈涛等[33]通过检测子宫内膜中 BDNF、TrkB、ANXA2 蛋白的表达情况,探讨其与痛经之间的相关性,结果提示,BDNF、TrkB、ANXA2 蛋白表达越高,患者痛经程度越重,其表达水平与痛经程度之间呈正相关性。孟祥云等[34]通过观察温和灸对 PD 大鼠的镇痛效果及对 BDNF/TrkB 信号通路蛋白表达的影响,探讨其治疗 PD 的作用机制,实验表明,温和灸在改善 PD 大鼠疼痛症状方面表现出显著效果,其机制可能与抑制 BDNF/TrkB 通路,下调 c-fos 表达,调节疼痛信号传递等多个生理过程密切相关,在外周疼痛刺激的作用下,BDNF mRNA 和蛋白在脊髓、背根神经节和脑干疼痛调节系统中表达升高,当 BDNF/TrkB 通路活化后,疼痛处于持续状态,可通过下调 BDNF 表达降低痛觉敏化。

5. COX-2/PGF2a 信号通路

目前,PD 的发病机制仍未完全明确,现代医学认为子宫内膜及月经血内合成与释放前列腺素(Prostaglandin, PG)的含量增加是 PD 发生的主要原因,其中被研究最多的是 PGF2a 和 PGE2。子宫平滑肌痉挛性收缩可由 PGF2a 的异常升高引起,进而导致子宫血流减少、局部缺血缺氧,进而诱发痛经[35],而 PGE2 起到抑制子宫平滑肌收缩的作用[36]。此前的研究已经证实,相较于正常女性,PD 患者月经期时月经血及子宫内膜中 PGF2a 浓度显著升高[37] [38]。子宫肌细胞作为 PGs 的靶细胞,能在某些特定作用下,通过 COX 通路产生 PGs,进而参与到子宫肌细胞的收缩与舒张等生理活动中。环氧化酶(COX)是参与 PGs 合成的重要限速酶,其有两种同工酶,其中 COX-1 为结构型,参与正常生理功能调节;COX-2 为诱导型,在其催化作用下,花生四烯酸能够转变为活性前列腺素,造成痉挛性的疼痛,为触发 PD 后续炎症反应的关键环节[39],当组织发生炎症损伤时,巨噬细胞、内皮细胞、单核细胞、成纤维细胞等中的 COX-2 可被诱导生成。有研究报道,桂枝茯苓丸治疗 PD 的机制与其抑制子宫组织过度收缩及抗炎等作用密切相关[40]。亦有研究表明,桂枝茯苓丸的干预能降低 COX-2 水平及 PD 大鼠子宫组织 PGF2a 的

含量,提示其机制可能与抑制 COX-2/PGF2a 通路有关[41]。有研究显示,MAPK/ERK 信号通路参与 COX-2 表达的调节,其通过抑制 MEK1/2 以及 ERK1/2 的磷酸化,降低 COX-2 的表达[42]。YQ Hua 等[43]研究证明当归芍药散对大鼠子宫内膜细胞 PGF2a 具有浓度依赖性抑制作用,提示当归芍药散可能通过 COX-2/PGF2a 轴,使炎性细胞因子的释放减少,对于 PD 的干预作用具有显著意义。李娟等人[44]通过观察电针对 PD 大鼠子宫 ERK/COX-2 通路相关蛋白及相关因子表达的影响,以探讨电针干预 PD 的潜在机制。试验结果显示,模型组大鼠子宫组织 COX-2 蛋白、p-ERK1/2 及 ERK1/2 表达显著升高,提示通过激活 MAPK 蛋白启动信号传导通路,激活 ERK1/2 磷酸化,上调 COX-2 蛋白表达,造成 PGs 释放含量增加,引发痛经,可能为 PD 的机制之一,也进一步说明 ERK/COX-2 信号通路参与 PD 的病理生理过程。经电针对大鼠“三阴交”、“关元”干预后,ERK/COX-2 信号通路相关蛋白表达下降,PD 大鼠疼痛症状得到明显改善,提示电针治疗 PD 的机制可能与抑制 ERK/COX-2 信号通路相关因子,减少 PGs 释放有关。

6. EP2/NLRP3/Caspase-1 信号通路

Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体是由 NLRP3、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶-1(Caspase-1)和含有半胱天冬酶募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(ASC)组成的复合体[45]。NLRP3 炎性小体的平衡失调被揭示为多种疾病发生的基础。有研究表明,NLRP3 炎性小体在多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症及妇科肿瘤等众多妇科疾病中中介导了炎症、组织损伤和细胞焦亡[46]。在 PD 的发病与进展中,炎症反应扮演着关键角色,而 NLRP3 炎性小体是炎症反应的核心组成部分,与 PD 的发生紧密相关,可能为治疗或缓解 PD 的新靶点。已有研究发现,PD 大鼠子宫中存在着 NLRP3 异常活化的现象[47],进一步说明 PD 中发生了 NLRP3 炎性小体的激活。有研究显示[48],前列腺素 E 受体 2(EP2)可引起下游的效应蛋白 Caspase-1 升高,激活 NLRP3,加重炎症反应,使用选择性 NLRP3 抑制剂可抑制炎症小体激活减轻炎症反应,改善大鼠的 PD。汪少华等[49]研究结果显示,通过 NLRP3 抑制剂 MCC950 可抑制 NLRP3 的活化,缓解 PD。胡静等[50]的研究结果显示,雀啄灸可以改善大鼠子宫炎症细胞浸润的情况,使子宫 EP2、NLRP3、caspase-1 蛋白表达降低,提示雀啄灸可调控 EP2/NLRP3/caspase-1 信号通路进而减轻 PD 大鼠的炎症反应,最终有效改善 PD。汪少华等[51]通过观察电针对 PD 大鼠子宫组织 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路的影响,以探讨电针治疗 PD 的机制,结果显示,电针组大鼠子宫组织中 GSDMD、GSDMD-N、子宫内膜细胞中白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)和 IL-18 蛋白表达均明显下降,认为电针可保护子宫形态结构,减少组织损伤,以此治疗 PD。其作用机制可能与电针抑制 NLRP3 炎性小体的活化和表达,使生成的 ASC 减少以及 caspase-1 的加工减少,从而减轻子宫炎症反应及损伤有关。姜美佳等[52]的研究显示,吴茱萸碱对于改善 PD 具有良好的功效,能使 PD 大鼠子宫组织中 EP2、NLRP3 及 caspase-1 蛋白表达显著降低,提示吴茱萸碱改善 PD 的机制可能与抑制 EP2/NLRP3/caspase-1 通路有关。

7. PI3K/Akt/mTOR 信号通路

月经是子宫内膜经历的一种“生理性炎症反应过程”,当此炎症反应失调时,有可能会引发子宫内膜疾病的发生,例如痛经[53]。月经来潮期间,细胞因子和趋化因子在子宫内部环境中扮演着重要的调节角色,在治疗 PD 的过程中,一个关键策略是抑制致炎细胞因子的产生和释放,以此来减轻炎症反应[54]。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)[55],能够在炎症因子的刺激下,通过一系列复杂的生化反应,介导并激活下游的多种靶分子,如蛋白激酶 B(Akt)。Akt 为 PI3K 通路下游的一种关键调节分子,被上游信号激活后,通过磷酸化多种下游分子,介导多种细胞功能的改变。活化后的 PI3K/Akt 通路可进一步激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),从而产生生物活性[56]。子宫内膜中 PI3K/Akt/mTOR 通路的异常激活可引起炎症因子的异常表达,有研究显示,通过传统中医针灸疗法配合低频脉冲电流可降低炎症因子的表达,改善 PD

大鼠子宫内膜的炎性反应[57]。亦有研究表明，当 PI3K/Akt/mTOR 这一信号通路的传导受到抑制时，子宫内膜异位症引起的疼痛及炎性反应得到改善[58]。潘思安等[59]通过用电针对大鼠的“关元”、“三阴交”等穴位进行干预，观察各组之间大鼠子宫细胞结构的改变以及 PI3K/Akt/mTOR 通路表达的变化，以探讨电针改善 PD 炎性反应的通路机制。研究结果显示，PD 大鼠子宫组织中 PI3K、Akt、mTOR 分子的磷酸化过程经过电针干预后被抑制，PI3K/Akt/mTOR 通路相关蛋白的表达也有所降低，提示电针发挥抗 PD 作用的机制可能在于此。

8. GSDMD 信号通路

细胞焦亡是一种能够引发炎症反应的细胞死亡方式，它介于细胞凋亡与细胞坏死之间，为机体天然免疫反应，与 PD 发病关系密切[60]。细胞焦亡发生的经典途径依赖于 Caspase-1 经典炎性通路的激活[61]。NLRP3 炎性小体为细胞焦亡过程中的关键蛋白，其组装是发生细胞焦亡的第一步，NLRP3 激活后，其寡聚化驱动依赖 caspase-1 的蛋白质切割进而介导 IL-18 和 IL-1 β 炎性因子的产生[62]，引起炎症级联反应，并进一步活化 Caspase-1 将细胞焦亡关键介质焦孔素 D (GSDMD)蛋白裂解为 GSDMD-N 末端 (GSDMD N-terminal, GSDMD-N)，GSDMD-N 端通过识别并结合细胞膜上的磷脂，形成亲水孔隙，进而导致细胞肿胀破裂，引发细胞焦亡并释放大量炎症因子，从而造成炎症级联反应被放大，促进 PD 的发展。汪少华等[51]研究了电针介导 GSDMD 通路缓解 PD 的机制，试验表明电针可下调 GSDMD-N 的蛋白表达，使 GSDMD 裂解为 GSDMD-N 的数量减少，抑制细胞焦亡及炎性物质的释放，以此治疗 PD。目前用中医药作用于 GSDMD 信号通路，针对 PD 的防治手段仍然较少，亟需进一步深入研究和探索。

9. 结语和展望

Table 1. Regulatory effect of traditional Chinese medicine on primary dysmenorrhea-related signaling pathways
表 1. 中医药对原发性痛经相关信号通路的调控作用

中药/中药有效成分/复方/外治法	药物组成/穴位	作用靶点	相关信号通路	受试对象	参考文献
香延止痛方	川芎、醋香附、白芍、当归、干姜、醋延胡索、肉桂、盐小茴香、肉豆蔻、蒲黄、赤芍、没药、陈皮、甘草	B-Raf↓、c-Jun↓、COX-2↓、MEK1↓、MEK2↓、ERK1↓、ERK2↓、mRNA↓	MAPK/ERK	SPF 级雌性 Wistar 大鼠	[11]
中药痛消饮	巴戟天、小茴香、蒲黄、乌药、干姜、土茯苓、当归、肉桂、丹参、黄柏、川楝子、五灵脂、白芍、苍术、元胡、炒薏米	β -EP ↑、PGE2 ↑、PGF2a↓、MEK1↓、MEK2↓、ERK1↓、ERK2↓、mRNA↓、子宫动脉 PI↓、RI↓、S/D↓	MAPK/ERK	寒凝血瘀证 PD 患者	[12]
电针	三阴交、关元	NF- κ B↓、p65↓、TLR4↓、PGE2 ↑、PGF2a↓、IL-1 β ↓、IL-18↓	TLR4/NF- κ B	雌性 SD 大鼠	[25]

续表

石墨烯 暖宫穴位贴	丁香、黄芥子、 干姜、肉桂、 肉苁蓉、小茴香、 吴茱萸、香附、 花椒、艾叶/子宫 、三阴交、关元	TLR4↓、MyD88↓、 NF-κB p65 mRNA↓	TLR4/MyD88/ NF-κB p65	雌性 SD 大鼠	[26]
温和灸	关元、神阙	c-fos↓、BDNF↓、TrkB↓	BDNF/TrkB	SPF 级 Wistar 雌性	[34]
桂枝茯苓丸	桂枝、茯苓、桃仁、 牡丹皮、赤芍	NF-κB↓、COX-2↓	NF-κB/ COX-2/PGF2α	SPF 级雌性 SD 大鼠	[41]
电针	关元、三阴交	PGE2 ↑、PGF2a↓、 ERK1/2、 p-ERK1/2↓、COX-2↓	ERK/COX-2	SPF 级雌性 SD 大鼠	[44]
雀啄灸	关元、三阴交	EP2↓、NLRP3↓、 caspase-1↓	EP2/NLRP3/ caspase-1	雌性 SD 大鼠	[50]
电针	关元、三阴交	p-PI3K/PI3K、 p-Akt/Akt、 p-mTOR/mTOR 比值 ↓、PGE2 ↑、PGF2a↓	PI3K/Akt/ mTOR	雌性 SD 大鼠	[59]
电针	关元、三阴交	PGF2a↓、PGE2 ↑、 PGF2a/PGE2 比值↓、 NLRP3↓、caspase-1↓、 ASC↓、GSDMD↓、 GSDMD-N↓、IL-1β↓、 IL-18↓	NLRP3/ caspase-1/ GSDMD	雌性 SD 大鼠	[51]

注：↑ 升高；↓ 降低。

综上所述，多条信号通路的异常激活与相互交织及其介导的炎症反应不断加剧，成为 PD 疾病进展的关键因素，通路的表达水平无论是过高还是过低，都可能导致疾病的进展，因此需要更为合理、精确地调控。可利用中医药对 PD 的 MAPK/ERK、EP2/NLRP3/caspase-1、TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路、PI3K/Akt/mTOR、GSDMD 等不同信号通路进行有效精准调控，该过程主要通过调控通路中相关因子的磷酸化过程及相关蛋白的表达来实现，进而发挥抗炎、降低痛觉敏化、提高免疫功能、改善子宫微循环、抑制子宫平滑肌收缩、减少子宫组织损伤等作用，以此达到治疗 PD 的目的。中医药对 PD 相关信号通路的调控作用总结，见表 1。

PD 的病因较为复杂，至今尚未完全明确，临床常用治疗手段局限性及副作用较大，限制了其远期疗效和长期应用。中医药治疗 PD 具有其独特的安全性和有效性，目前中医药在 PD 的治疗领域方面取得了一些进展，但本文发现有关中医药防治 PD 的研究仍存在诸多问题。首先，在防治 PD 过程中，许多信号通路均发挥着重要的作用，Rho/Rho 相关卷曲螺旋激酶(ROCK) [63]及 PGE2/cAMP [64]信号通路已被证明与 PD 有密切关联，但目前关于中医药对上述通路影响的研究尚显不足，这是未来亟需深入探索的重要方向之一；现下许多研究大多集中在 NLRP3 炎性小体、MAPK、NF-κB、TLR4 等与炎性反应相关的通路，仅有少数研究立足于痛觉、免疫功能、子宫平滑肌等相关的信号通路，鉴于中医药具有多环节、多靶点的特性，以及相关通路之间彼此交叉，并存在相互作用的关系，因此，未来对其他信号通路和 PD 之间的联系以及 PD 不同信号通路之间的关联也有待进一步研究。其次，当前对以上通路的研究主要集中于动物研究，缺少大样本的临床研究。且信号通路研究的重复现象较为明显，随着科学技术的不断进步，

药理学研究取得了许多新的突破与进展,带来更多新方法的普及,包括代谢组学、空间组学、基因组学、计算机网络药理等,未来在研究手段上,可结合以上技术从多途径、多维度、更深层次来进行研究,进一步深入理解与探索 PD 的作用机制。

基金项目

广西壮族自治区中医药民族医药事业传承与发展专项资金项目-罗志娟广西名中医传承工作室建设项目([2023]1); 广西壮族自治区中医药局 2020 年自筹经费科研课题(GZZC2020104)。

参考文献

- [1] 谈勇. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 99-105.
- [2] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第九版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [3] MacGregor, B., Allaire, C., Bedaiwy, M.A., Yong, P.J. and Bougie, O. (2023) Disease Burden of Dysmenorrhea: Impact on Life Course Potential. *International Journal of Women's Health*, **15**, 499-509. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s380006>
- [4] 施文, 王永铭. 回顾性流行病学调查在非甾体抗炎药不良反应危险因素研究中的应用[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(3): 233-234.
- [5] 孙敏, 刘峰林, 任远. 原发性痛经的现代医学认识及治疗研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(7): 29-30.
- [6] 王成浩, 米文丽, 王彦青, 等. 运动镇痛的作用及机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(10): 764-770.
- [7] 王瑞琼, 孙敏, 吴国泰, 等. 基于网络药理学-分子对接及实验研究探讨当归效应组分治疗原发性痛经的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 49-55.
- [8] de Launay, D., van de Sande, M.G., de Hair, M.J., Grabiec, A.M., van de Sande, G.P., Lehmann, K.A., et al. (2011) Selective Involvement of ERK and JNK Mitogen-Activated Protein Kinases in Early Rheumatoid Arthritis (1987 ACR Criteria Compared to 2010 ACR/EULAR Criteria): A Prospective Study Aimed at Identification of Diagnostic and Prognostic Biomarkers as Well as Therapeutic Targets. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **71**, 415-423. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.143529>
- [9] 巩婷婷, 司凯, 刘会平, 等. MAPK 级联调控细胞生长及其在免疫、炎症及癌症中作用的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(12): 1721-1728.
- [10] 卢国林, 林财珠. MAPK/ERK 信号转导通路疼痛敏化调控[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2007, 28(6): 561-564.
- [11] 翟凤婷, 王东梅, 王丹丹, 等. 基于 MAPK/ERK 信号通路探讨温经化瘀止痛法治疗寒凝血瘀证原发性痛经的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17): 66-74.
- [12] 司晴, 王桂华, 张铁铮, 等. 中药痛消饮治疗寒凝血瘀证原发性痛经效果及对 MAPK/ERK 信号通路的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2024, 64(1): 71-76.
- [13] 周凌, 晏洪波. 肉桂醛对 UVA 照射后体外成纤维细胞表达 MMP-1, MMP-3 和 MAPK 信号的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 29(2): 114-117.
- [14] Lee, S., Kim, J., Lim, C. and Cho, S. (2020) Neuroprotective Effect of *Angelica gigas* Root in a Mouse Model of Ischemic Brain Injury through MAPK Signaling Pathway Regulation. *Chinese Medicine*, **15**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00383-1>
- [15] Sun, Z., Park, S.Y., Hwang, E., Park, B., Seo, S.A., Cho, J., et al. (2016) Dietary Foeniculum Vulgare Mill Extract Attenuated UVB Irradiation-Induced Skin Photoaging by Activating of Nrf2 and Inhibiting MAPK Pathways. *Phytomedicine*, **23**, 1273-1284. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.06.008>
- [16] Huang, X., Su, S., Duan, J., Sha, X., Zhu, K.Y., Guo, J., et al. (2016) Effects and Mechanisms of Shaofu-Zhuyu Decoction and Its Major Bioactive Component for Cold—Stagnation and Blood—Stasis Primary Dysmenorrhea Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **186**, 234-243. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.067>
- [17] 包红霞, 李军. 中医药调控原发性痛经细胞因子研究进展[J]. 光明中医, 2023, 38(13): 2643-2645.
- [18] 刘雪芳, 高志成. 健脾和胃、调补任脉针法联合温和灸治疗寒凝血瘀型原发性痛经的临床研究[J]. 河北中医, 2023, 45(4): 621-625.
- [19] 王春梅, 康燕, 靳紫薇, 等. TLR4 抑制剂 Tak-242 对慢性盆腔炎大鼠炎症指标及病理形态学改变的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(5): 1053-1055.

- [20] 易丽贞, 刘欣, 吴雪芬, 等. 妇科千金片对盆腔炎大鼠 TLR4、PI3K、AKT 表达的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(1): 31-34.
- [21] 焦伟, 崔红梅, 霍叶琳, 等. 黄芩苷调控活化 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路对复发性流产小鼠的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(6): 846-849.
- [22] Khalfallah, M., Allaithy, A. and Maria, D.A. (2021) Incidence, Predictors and Outcomes of Contrast Induced Nephropathy in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Global Heart*, **16**, Article No. 57. <https://doi.org/10.5334/gh.1071>
- [23] Xue, B., Liu, X.L., Dong, W.W., et al. (2017) EGCG Maintains Th1/Th2 Balance and Mitigates Ulcerative Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium through TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway in Rats. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2017**, Article ID: 3057268. <https://doi.org/10.1155/2017/3057268>
- [24] Evans, S.F., Kwok, Y.H., Solterbeck, A., Liu, J., Hutchinson, M.R., Hull, M.L., et al. (2020) Toll-Like Receptor Responsiveness of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Young Women with Dysmenorrhea. *Journal of Pain Research*, **13**, 503-516. <https://doi.org/10.2147/jpr.s219684>
- [25] 薛晓, 刘余, 汪少华, 等. 电针对原发性痛经大鼠 Toll 样受体 4/核转录因子 κ B 信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(1): 63-70.
- [26] 王琳, 李铁, 曹文轩, 等. 穴位贴敷通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路调节原发性痛经大鼠的免疫功能[J]. 针刺研究, 2024, 49(1): 37-46.
- [27] Moskaliuk, V.S., Kozhemyakina, R.V., Khomenko, T.M., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Kulikov, A.V., et al. (2023) On Associations between Fear-Induced Aggression, *Bdnf* Transcripts, and Serotonin Receptors in the Brains of Norway Rats: An Influence of Antiaggressive Drug TC-2153. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 983. <https://doi.org/10.3390/ijms24020983>
- [28] 李杨乐, 杨锋, 樊静杰, 等. 电针对膝关节炎大鼠脊髓背角 CB2R、p-P38 和 p-ERK 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(7): 60-66.
- [29] de Arruda, G.T., Driusso, P., Rodrigues, J.C., de Godoy, A.G., Degani, A., Danna-dos-Santos, A., et al. (2022) Are Menstrual Symptoms Associated with Central Sensitization Inventory? A Cross-Sectional Study. *European Journal of Pain*, **26**, 1759-1767. <https://doi.org/10.1002/ejp.1999>
- [30] 霍泉, 孙东君, 李婷, 等. Mex3c 参与调控小鼠下丘脑 Arc、VMH 神经核团 C-FOS 表达的作用[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(6): 547-553.
- [31] 邱倩. 草鱼原癌基因 c-fos 的原核表达载体构建及蛋白表达纯化[J]. 陇东学院学报, 2022, 33(2): 105-109.
- [32] 王晓晨, 陈星宇, 胡海燕, 等. 异氟烷麻醉对脊柱骨折大鼠神经功能、镇痛及脊髓 c-FOS 蛋白的影响[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(8): 684-689.
- [33] 陈涛. BDNF、TrkB、ANXA2 在子宫腺肌病中的表达及与痛经关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 秦皇岛: 华北理工大学, 2023.
- [34] 孟祥云, 高飞, 王迪, 等. 温和灸对寒湿凝滞型原发性痛经大鼠下丘脑 BDNF/TrkB 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(3): 127-131.
- [35] 李凤金, 雷易朋, 李贵森, 等. 五加生化胶囊治疗原发性痛经的作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 109-115.
- [36] Xie, Y., Qian, J. and Wu, M.M. (2021) Protein Expression Profiling of Rat Uteruses with Primary Dysmenorrhea Syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **305**, 139-147. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06233-1>
- [37] 秦燕, 李昭凤, 高树中, 等. 针刺不同穴位对原发性痛经患者镇痛效应的比较研究[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(2): 113-115.
- [38] 邹秀静. 益气化瘀汤联合针刺治疗对原发性痛经血清 PGF₂ α , PGE₂ 以及组胺含量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(35): 3911-3912.
- [39] Medeiros, R., Figueiredo, C.P., Pandolfo, P., Duarte, F.S., Prediger, R.D.S., Passos, G.F., et al. (2010) The Role of TNF- α Signaling Pathway on COX-2 Upregulation and Cognitive Decline Induced by β -Amyloid Peptide. *Behavioural Brain Research*, **209**, 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.01.040>
- [40] 仲云熙, 孙建国, 王广基. 桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(17): 3115-3120.
- [41] 刘灿纹, 唐标. 桂枝茯苓丸对原发性痛经大鼠子宫组织 NF- κ B/COX-2/PGE₂(2 α)通路的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(6): 873-877.
- [42] 杨昌碧, 汪静, 郑丁. 祛痰活血方对非酒精性脂肪性肝病模型大鼠肝组织 miR-27a、p38MAPK、AQP9 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(7): 77-81.

- [43] Hua, Y.Q., Su, S.L., Duan, J.A., Wang, Q.J., Lu, Y. and Chen, L. (2008) Danggui-Shaoyao-San, a Traditional Chinese Prescription, Suppresses PGF α Production in Endometrial Epithelial Cells by Inhibiting COX-2 Expression and Activity. *Phytomedicine*, **15**, 1046-1052. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.06.010>
- [44] 李娟, 刘余, 薛晓, 等. 基于 ERK/COX-2 信号通路研究电针干预原发性痛经机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(6): 112-116.
- [45] Zamani, P., Oskuee, R.K., Atkin, S.L., Navashenaq, J.G. and Sahebkar, A. (2020) MicroRNAs as Important Regulators of the NLRP3 Inflammasome. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **150**, 50-61. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.004>
- [46] 林晓芳, 王冬梅. P 物质在病理性痛中的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2022, 38(3): 354-358.
- [47] Tang, B., Liu, D., Chen, L. and Liu, Y. (2020) NLRP3 Inflammasome Inhibitor MCC950 Attenuates Primary Dysmenorrhea in Mice via the NF- κ B/COX-2/PG Pathway. *Journal of Inflammation*, **17**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00251-7>
- [48] Wang, M., Wang, Y., Xie, T., Zhan, P., Zou, J., Nie, X., et al. (2018) Prostaglandin E2/EP2 Receptor Signalling Pathway Promotes Diabetic Retinopathy in a Rat Model of Diabetes. *Diabetologia*, **62**, 335-348. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4755-3>
- [49] 汪少华, 潘思安, 薛晓, 等. MCC950 通过抑制 NLRP3 炎症小体通路引发的焦亡缓解原发性痛经[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(9): 654-663.
- [50] 胡静, 卫弯, 高慧, 等. 基于 EP2/NLRP3 信号通路探讨雀啄灸对原发性痛经大鼠的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(22): 5-8+19.
- [51] 汪少华. 基于 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路研究电针治疗原发性痛经大鼠的机制[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [52] 姜美佳, 高希焕, 范楷, 等. 吴茱萸碱介导前列腺素 E 受体 2/Nod 样受体蛋白 3 通路对原发性痛经大鼠的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(5): 708-712.
- [53] Finn, C.A. (1986) Implantation, Menstruation and Inflammation. *Biological Reviews*, **61**, 313-328. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185x.1986.tb00657.x>
- [54] Maybin, J.A., Critchley, H.O.D. and Jabbour, H.N. (2011) Inflammatory Pathways in Endometrial Disorders. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **335**, 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.08.006>
- [55] 张欣. PI3K/AKT 信号传导通路对子宫内膜生理修复的作用及机制初步研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [56] Zhou, X., Tan, M., Stone Hawthorne, V., Klos, K.S., Lan, K., Yang, Y., et al. (2004) Activation of the AKT/Mammalian Target of Rapamycin/4E-BP1 Pathway by ErbB2 Overexpression Predicts Tumor Progression in Breast Cancers. *Clinical Cancer Research*, **10**, 6779-6788. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-0112>
- [57] Hua, H., Kong, Q., Zhang, H., Wang, J., Luo, T. and Jiang, Y. (2019) Targeting mTOR for Cancer Therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0754-1>
- [58] Liu, Y., Qin, X., Lu, X. and Jiang, J. (2019) Effects of Inhibiting the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway on the Pain of Sciatic Endometriosis in a Rat Model. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **97**, 963-970. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0156>
- [59] 潘思安, 刘余, 汪少华, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨电针治疗原发性痛经大鼠的机制[J]. 针刺研究, 2023, 48(12): 1258-1265.
- [60] 李艳娇, 李双阳, 王饶琼, 等. 基于网络药理学和实验验证研究通窍益智颗粒治疗血管性痴呆的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(12): 38-46.
- [61] 祁会丽, 姚丽芬. 细胞焦亡激活机制及相关疾病研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(5): 417-419.
- [62] Liu, D., Zeng, X., Li, X., Mehta, J.L. and Wang, X. (2017) Role of NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *Basic Research in Cardiology*, **113**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0663-9>
- [63] 丁楠, 师伟, 王雁飞, 等. 基于 Rho/Rock 通路的三七茜草有效组分宫腔给药对 IUD 模型大鼠子宫血管平滑肌细胞表型转化机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(2): 444-450.
- [64] 针刺对气滞血瘀型原发性痛经患者 COX-2/PGE2/cAMP 信号通路调控的机理探讨[Z]. 上海: 上海市浦东新区公利医院, 2019-12-18.