

菟丝子活性成分预防复发性流产作用机制研究进展

孟永丽¹ 李 晖²

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南郑州 450011; 2. 河南省中医院, 河南郑州 450002)

摘要 复发性流产(RSA)是临床常见疑难病,该病病因复杂,且发病机制尚不清楚。现代药理学研究表明,菟丝子活性成分能够以剂量依赖性调节RSA相关信号通路,干预早期滋养细胞、蜕膜基质细胞和人绒毛外滋养细胞的分化、增殖、浸润及迁移,进而影响胚胎着床、胎盘及其血管形成,促进子宫内膜容受性、母胎界面血流及母胎免疫耐受,以防止RSA。目前对于菟丝子活性成分预防RSA的研究大多集中于菟丝子黄酮类化合物相关经典通路,未来可针对其他成分和信号通路进行更深入的药物机制研究,以更好地指导临床运用。

关键词 菟丝子;复发性流产;母胎界面免疫;黄酮类化合物;综述

基金项目 河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY1055)

在《自然流产诊治中国专家共识(2020年版)》中建议将连续发生自然流产(spontaneous abortion, SA)2次及以上定义为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA),包括连续发生的生化妊娠^[1]。RSA发生率占妊娠总数的5%^[2],其病因复杂且致病机理不明,目前临床上尚缺少有效的、规范的、更有力的循证医学证据的诊疗方案,多采用抗凝、免疫、激素补充等疗法,有效性和安全性仍具争议^[1-3]。

RSA可归属于中医学“滑胎”范畴,治疗上尤为重视补肾。清代医家张锡纯在寿胎丸中以菟丝子为君药,重在补肾,取肾旺荫胎之理。菟丝子首见于《神农本草经》^[4]:“主续绝伤,补不足,益气力,肥健。……久服明目,轻身延年”,临证常用于治疗肾虚胎漏、胎动不安、滑胎、不孕症、月经后期及闭经、阳痿遗精、遗尿尿频及黄褐斑、白癜风等疾病^[5]。现代药理研究表明,菟丝子具有调节激素水平、平衡免疫、抗氧化应激、抗骨质疏松、增强内分泌系统功能等作用^[6],其主要化学成分为金丝桃苷、槲皮素、山柰酚、异鼠李素等黄酮类化合物和 β -谷甾醇类、多糖类及挥发性成分^[7]。既往研究表明,菟丝子活性成分通过调节母胎界面免疫-内分泌网络平衡以预防RSA^[8]。本文通过梳理菟丝子活性成分在RSA信号通路中的药物作用机制,以期临床运用菟丝子预防RSA及新药研发提供思路和方法。

1 参与胚胎着床

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族重要的一员,介导了细胞外信号调节蛋白激酶(the extracellular signal-related kinases 1/2, ERK1/2)、p38 MAPK激酶、Jun N端激酶/应激活化蛋白激酶(Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, JNK/SAPK)、ERK5信号转导通路等4种MAPK级联反应^[9]。ERK信号通路是参与调节细胞生长、发育和分裂的信号网络核心^[10],其中ERK1/2在胚胎发育早期阶段具有广泛表达,其通过干预孕早期滋养层细胞(CTB)和蜕膜基质细胞增殖、免疫调节等妊娠过程参与胚胎着床^[11]。当MAPK表达下降时,会减弱孕早期CTB侵袭力,导致子宫上皮和基质以及胎盘的巨细胞和海绵滋养细胞中肿瘤坏死因子(TNF)- α 过度表达,促使孕早期CTB的进一步凋亡,同时刺激前列腺素 E_2 (PGE₂)释放,兴奋子宫平滑肌,引发流产^[12]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)9可影响子宫内细胞外基质的降解与重塑能力,而PI3K/AKT信号通路参与妊娠前期3个月胎盘绒毛组织增殖、黏附及侵入子宫内膜的过程与MMP-9的表达趋势一致^[13],表明MMP-9在促进绒毛滋养层细胞的迁移和侵袭方面发挥了重要作用。当MMP-9分泌减少时,已着床的胚胎易发生蜕膜出血,造成流产^[13]。另有研究表明,滋养层中的Notch信号通路可阻止胎盘不受控制

地生长,其机制可能是通过抑制初级CTB向绒毛外滋养层(EVT)细胞的分化,从而确保EVT的形成和分化平衡,使EVT细胞正常分泌MMP-9,维持EVT细胞侵袭能力^[14]。

研究显示,菟丝子总黄酮(TFSC)以时间和剂量依赖性活化MAPK通路,促进早期CTB增殖,下调p-ERK和p-p38磷酸化,同时上调雌二醇(E₂)、孕酮(P)和催乳素激素受体水平,防止RSA^[15]。GAO F X等^[16]研究发现,5 μg/mL浓度的TFSC可上调Notch/AKT/MAPK信号通路介导的MMP-9表达,使得EVT细胞的迁移和侵袭最大化。ZHU G S等^[17]实验研究亦表明,10 μg/mL浓度的TFSC能有效促进EVT细胞活性。槲皮素作为黄酮类化合物,可通过抑制p38 MAPK和JNK磷酸化,提高谷胱甘肽(GSH)水平,减少氧化应激损伤,有助于孕早期CTB植入子宫内膜,促进胚胎着床^[18]。

2 促进血管生成

胎盘血管生成是妊娠早期新生血管形成的一种主要方式,在子宫内膜发育及子宫蜕膜化中具有关键作用,也是胚胎着床和维持正常妊娠的必要环节。有研究表明,重铸的母胎界面血管是维持妊娠的关键,其本质是血管新生^[19]。磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路属酪蛋白激酶受体型转导途径,PI3K/AKT信号通路可激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS)产生NO,刺激血管舒张、血管重塑和血管生成^[20]。同时,PI3K/AKT信号通路介导了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生,后者在血管生成中起核心作用,可促进生长因子依赖的绒毛滋养层生长与细胞侵袭,其机制可能是VEGF通过与其受体VEGFR-2结合,使AKT活化进而激活PI3K/AKT通路,上调环氧化酶(COX)-2、诱导型NOS(iNOS)的表达,从而引起持续性血管新生^[21]。KUTLUER G等^[22]证实,VEGF的降低与早孕流产相关。此外,MAPK信号通路为VEGF下游常见的信号通路之一^[23],Notch信号通路是胎儿CTB入侵并重塑母体血管过程的关键组成部分,其中Notch1主要表达于早孕期绒毛分化及胎盘形成,调控胎盘血管生成和胚胎发育^[24]。

研究发现,RSA患者母胎界面中存在过多的炎症反应,降低了绒毛滋养层细胞活性,是导致早期胚胎植入失败的一大原因^[25]。当炎症因子如白细胞介素(IL)-1β、干扰素(IFN)-γ、TNF-α等升高时,

会阻碍胎盘血管生成,同时产生大量氧自由基,引发氧化应激反应,进而导致流产^[26-27]。蔡美云等^[28]研究发现,TFSC中的山柰酚通过p38 MAPK信号通路下调6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞炎症相关蛋白COX-2、iNOS以及核因子-κB(NF-κB)的表达水平,从而发挥抗炎作用。异鼠李素具有血管内皮细胞保护作用,其机制与其抑制氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)所致氧化应激损伤有关^[29]。此外,PI3K/AKT和血红素加氧酶-1(HO-1)可能是抑制ox-LDL诱导的细胞凋亡的新靶点,研究表明,异鼠李素可显著增加HO-1表达,激活AKT磷酸化,并促进转录因子Nrf2易位,起到抗细胞凋亡的作用^[30]。

3 平衡母胎免疫

母胎免疫耐受机制在RSA中起着重要作用,其中辅助性T细胞(Th)1/Th2平衡在免疫微环境中的调控作用尤为关键^[31]。Th1细胞主要分泌TNF-α、IL-2、IFN-γ、IL-6、IL-12等细胞因子,有免疫杀伤作用^[32],TNF-α表达增强可杀死内皮细胞,促使孕早期CTB凋亡,造成血栓形成、缺血、出血、组织坏死、子宫平滑肌兴奋等,引发机体对胚胎的免疫排斥反应^[33]。Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-10等细胞因子,主要介导体液免疫,诱导免疫耐受,利于母胎免疫耐受的维持与建立,多项研究证实IL-10能有效抑制Th1细胞因子的表达^[34]。总之,Th2细胞免疫主导母体免疫系统时,可维持正常妊娠,而Th1细胞免疫占主导时则易引发流产。母胎界面的CD4⁺ T细胞在着床期及妊娠早期介导免疫耐受平衡,研究表明,不明原因RSA发生机制可能与Notch1信号通路和Foxp3特异性转录因子表达下调,阻碍CD4⁺ T细胞转化为CD4⁺ CD25⁺ T细胞,进而诱发免疫排斥有关^[35]。

菟丝子多糖(PAR)具有抗氧化应激、调节炎症细胞、抗衰老、增强免疫功能及抑制肿瘤细胞增殖等作用^[36]。黄长盛等^[37]研究发现,PAR以剂量依赖性增加妊娠期糖尿病大鼠CTB细胞增殖活性,通过提高血清E₂、P水平,降低血清TNF-α、IFN-γ浓度,诱导异常蜕膜细胞凋亡,并提高IL-10、IL-4水平,从而预防RSA。马红霞等^[38]研究发现,TFSC通过提高流产模型大鼠血清P水平,直接或间接下调蜕膜Th1细胞因子(IFN-γ、TNF-α)、上调Th2细胞因子(IL-4、IL-10)表达,使内分泌-母胎界面免疫达到平衡,从而预防流产,其作用与运用P相似。KIM S Y等^[39]研究发现,异鼠李素能显著抑制脂多糖(LPS)诱导的

BV₂小胶质细胞中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的分泌,包括NO和前列腺素E₂的生成,其抗炎机制与阻断NF- κ B信号通路有关。另有研究表明,槲皮素可改善流产模型小鼠的氧化应激状态,并调节外周血Th1、Th2细胞数量以减少血清IL-6、IL-8的分泌,并上调巨噬细胞数量和IL-10分泌,从而使母胎界面免疫平衡^[40]。

4 其他相关作用

Fas/Fas配体(FasL)与TNF- α 同属一族,由Fas/FasL介导的针对特异性T淋巴细胞的凋亡是保证胎儿不被母体免疫系统排斥的防御机制之一^[41]。肝素表皮生长因子(HB-EGF)是一种刺激细胞增殖的调节因子,可促进基质细胞增殖^[42]。此外,可通过抑制半胱氨酸蛋白水解酶-3(caspase-3)活性和促凋亡Bax表达,上调抗凋亡Bcl-2 mRNA水平以阻止基质细胞凋亡,从而保护子宫蜕膜^[42]。马红霞等^[43]研究发现,TFSC通过降低流产模型大鼠蜕膜、胎盘Fas/FasL的表达,促使血清P分泌、下调母胎界面TNF- α 表达,从而改善母胎免疫耐受,进而预防RSA;同时通过自分泌或旁分泌增加CTB中HB-EGF表达,增强CTB的增殖、侵入和缺氧耐受。 β -石竹烯属菟丝子挥发性成分,具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、抗菌等作用,有明显的药物剂量依赖性^[44]。刘京东等^[45]通过动物研究发现, β -石竹烯可以抑制脑缺血再灌注损伤大鼠海马中Notch1、NF- κ B、Hes1蛋白表达,降低TNF- α 及IL-1 β 等炎性因子水平,保护缺血损伤及降低炎症反应。此外, β -谷甾醇作为菟丝子主要活性成分之一,可通过抑制TNF- α 诱导的NF- κ B信号通路激活和促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌,发挥抗炎、抗氧化、免疫调节等作用^[46]。

5 结语

综上,菟丝子活性成分通过调控MAPK、PI3K/AKT、Notch等信号通路参与胚胎着床、胎盘及其血管形成,促进母胎界面血流及免疫平衡。现代药理学研究亦证实,含菟丝子的经典名方和中成药,如寿胎丸、滋肾育胎丸、补肾安胎冲剂、孕康口服液等以补肾为主的方剂可通过VEGF、MAPK、PI3K/AKT、TGF- β 等相关信号通路,调节相关蛋白及细胞因子表达,继而预防RSA。

本文在梳理菟丝子活性成分的药理作用研究相关文献时,亦发现以下几点不足:(1)菟丝子活性成分预防RSA的研究大多集中在菟丝子黄酮类化合物相关经典通路,缺少其他活性成分如甾醇类、

挥发性成分等重要信号通路在预防RSA方面的研究;(2)RSA相关信号通路的相互作用机制研究较少。后期我们将进行菟丝子多种活性成分与RSA靶点的细胞及动物实验,以剖析各信号通路间的相互联系及具体作用机制,为临床应用和药物研发提供科学依据。

参考文献

- [1] 自然流产诊治中国专家共识编写组.自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(11):1082.
- [2] 赵爱民,李聪聪.复发性流产的诊治现状与未来[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(11):1033.
- [3] 李喆,陈应超.复发性流产的中西医结合诊治思考[J].中国中西医结合杂志,2019,39(5):525.
- [4] 吴普,述.孙星衍,孙冯翼,撰.神农本草经[M].黄梓健,余知影,曹云,点校.南宁:广西科学技术出版社,2016:15.
- [5] 武晓冬.菟丝子性味功效及临床应用探析[J/OL].中国中医基础医学杂志:1(2022-07-01)[2022-09-28].https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=ZYJC20220629000&uniplatform=NZKPT&v=Pi7Ufy4t67ywnrTMNu4NgFFcMP9cjD36r7yfpC_172L8yeEyx-d-2Z__qpYcHNOR.
- [6] TAO Y, CHEN L, PAN M L, et al. Tracing anti-osteoporosis components from raw and salt-processed semen of *Cuscuta chinensis* by employing a biochemometrics strategy that integrates ultrasonic-assisted extraction, quantitation, efficacy assessment in zebrafish, and grey relationship analysis[J]. J Sep Sci, 2021, 44(17):3229.
- [7] 刘天琪,江汉美,田宇,等.菟丝子及其炮制品中挥发性成分比较及主成分分析[J].中国药房,2022,33(6):729.
- [8] 刘新玉,刘昱磊,罗颂平.菟丝子提取物含药血清对人早孕滋养层细胞增殖及凋亡的影响[J].中国生化药物杂志,2016,36(5):43.
- [9] CHANG L, KARIN M. Mammalian MAP kinase signalling cascades[J]. Nature, 2001, 410(6824):37.
- [10] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3):1997.
- [11] 马铭艳,杨美霞,韩晓敏,等. MAPK信号通路在自然流产中机制研究进展[J].中国计划生育学杂志,2020,28(9):1504.
- [12] GORIVODSKY M, ZEMLYAK I, ORENSTEIN H, et al. TNF-alpha messenger RNA and protein expression in the uteroplacental unit of mice with pregnancy loss[J]. J Immunol, 1998, 160(9):4280.
- [13] 刘丽媛,何俊琳,刘学庆,等. PI₃k/Akt信号通路及MMP-2、MMP-9在正常妊娠及自然流产绒毛组织中的表达[J].重庆医科大学学报,2014,39(11):1511.

- [14] HAIDER S, MEINHARDT G, VELICKY P, et al. Notch signaling plays a critical role in motility and differentiation of human first-trimester cytotrophoblasts[J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (1): 263.
- [15] WU H W, FENG Y H, WANG D Y, et al. Effect of total flavones from *Cuscuta chinensis* on anti-abortion via the MAPK signaling pathway[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2018: 6356190.
- [16] GAO F X, ZHOU C, QIU W Y, et al. Total flavonoids from *Semen Cuscutae* target MMP9 and promote invasion of EVT cells via Notch/AKT/MAPK signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 17342.
- [17] ZHU G S, TANG L Y, LV D L, et al. Total flavones of *Abelmoschus manihot* exhibits pro-angiogenic activity by activating the VEGF-A/VEGFR2-PI3K/Akt signaling axis[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46 (3): 567.
- [18] EBEGBONI V J, BALAHMAR R M, DICKENSON J M, et al. The effects of flavonoids on human first trimester trophoblast spheroidal stem cell self-renewal, invasion and JNK/p38 MAPK activation: understanding the cytoprotective effects of these phytonutrients against oxidative stress[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 289.
- [19] 储继军. 补肾安胎冲剂对RSA小鼠母胎界面血管重铸的干预机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [20] XIE Y B, SHI X F, SHENG K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19 (2): 783.
- [21] 郑义博, 杨欣欣, 包永睿, 等. 基于PI3K/PTEN/VEGF的菟丝子总黄酮抗肝癌作用机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38 (14): 1462.
- [22] KUTLUER G, CIÇEK N M, MORALOĞLU O, et al. Low VEGF expression in conceptus material and maternal serum AFP and β -hCG levels as indicators of defective angiogenesis in first-trimester miscarriages[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2012, 13 (2): 111.
- [23] 常韦, 李伟莉, 陆莎莎. 基于VEGFR2介导的Ras/MAPK信号通路探讨补肾安胎冲剂治疗复发性流产的作用机制[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27 (9): 672.
- [24] 王晨曦, 林其德, 戴良图, 等. Notch1 蛋白在正常妊娠早中晚期胎盘绒毛中的表达变化及其意义[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22 (3): 199.
- [25] GAO P, ZHA Y, GONG X, et al. The role of maternal-foetal interface inflammation mediated by NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of recurrent spontaneous abortion[J]. *Placenta*, 2020, 101: 221.
- [26] 徐又先, 陈广莉. 早期不明原因流产患者氧化应激指标与微炎症状态的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26 (21): 3277.
- [27] 乔宗惠, 申思楠, 邓敦, 等. 寿胎丸对脂多糖诱导的人绒毛外滋养细胞氧化应激及焦亡的调节作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28 (17): 17.
- [28] 蔡美云, 庄文欣, 吕娥, 等. 山柰酚通过抑制p38 MAPK通路减轻6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞炎症[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36 (7): 583.
- [29] BAO M H, LOU Y J. Isorhamnetin prevent endothelial cell injuries from oxidized LDL via activation of p38MAPK[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 547 (1/2/3): 22.
- [30] LUO Y, SUN G B, DONG X, et al. Isorhamnetin attenuates atherosclerosis by inhibiting macrophage apoptosis via PI3K/AKT activation and HO-1 induction[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0120259.
- [31] 何丹娟, 梁少荣, 陈碧娟. 固肾养阴汤对反复自然流产小鼠母胎界面Th1/Th2平衡的调节作用[J]. *中成药*, 2022, 44 (3): 923.
- [32] 常兴隆. 复发性流产患者Th1/Th2型细胞因子的表达分析[J]. *数理医药学杂志*, 2021, 34 (1): 45.
- [33] YU J, ZHOU Y, GUI J, et al. Assessment of the number and function of macrophages in the placenta of gestational diabetes mellitus patients[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2013, 33 (5): 725.
- [34] 彭莉, 李霞. T淋巴细胞亚群在妊娠与复发性自然流产中作用及治疗研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31 (11): 1561.
- [35] 赵明智, 牛甜甜, 李明清, 等. 调节性T细胞和Notch1信号通路在原因不明复发性自然流产中的作用[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37 (6): 469.
- [36] 叶春林, KHUDOYBERDIEV I, 陈颖, 等. 菟丝子多糖的抗氧化活性和抑制肿瘤细胞增殖的研究[J]. *河南工业大学学报(自然科学版)*, 2020, 41 (5): 73.
- [37] 黄长盛, 邢婷婷, 周汝云, 等. 菟丝子及菟丝子多糖对妊娠期糖尿病大鼠Th1/Th2炎症因子及妊娠结局的影响[J]. *江西中医药*, 2016, 47 (6): 37.
- [38] 马红霞, 尤昭玲, 王若光. 菟丝子总黄酮对大鼠流产模型血清P、PR、Th1/Th2细胞因子表达的影响[J]. *中药材*, 2008, 31 (8): 1201.
- [39] KIM S Y, JIN C Y, KIM C H, et al. Isorhamnetin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in BV₂ microglia by inactivating NF- κ B, blocking the TLR4 pathway and reducing ROS generation[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43 (2): 682.
- [40] TAO Z Y, DAN W X, YU S W, et al. Anti-abortive effect of quercetin and bornyl acetate on macrophages and IL-10 in uterus of mice[J]. *Afr J Biotechnol*, 2011, 10 (43): 8675.

针刺治疗肩周炎临床研究进展

陈 猛¹ 周鸿飞²

(1.辽宁中医药大学研究生院,辽宁沈阳110033;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁沈阳110033)

摘 要 肩周炎是临床常见疾病,以肩关节周围组织疼痛剧烈并且伴随肩关节活动障碍为主要特征。针刺治疗肩周炎,在缓解疼痛及改善关节活动度方面疗效显著。通过查阅文献,将针刺治疗肩周炎的研究归纳为针法的选择、针具的选用和针刺手法的运用三个方面。针法的选择包括以齐刺法、恢刺法、透刺法等为主的传统针刺方法和以平衡针法、运动针法、头针、眼针等为主的新兴针刺方法,针具的选用包括锋勾针、贾利针、内热针、揸针、火针等,而针刺手法的运用以飞经走气四法、烧山火等方法为主。目前治疗肩周炎的针刺手段虽多,但各种针法的特异性优势尚未完全体现出来,希望今后能够通过更多大样本的统计分析明确各种针法治疗肩周炎的特异性优势,指导临床更有针对性地选用最适当的针刺方法治疗肩周炎。

关键词 肩周炎;针刺方法;针刺手法;针具;疗效评价;综述

肩关节周围炎,简称“肩周炎”,系因肩关节周围肌腱、韧带、滑囊和关节囊等软组织慢性炎症粘连,限制肩关节活动,引起肩部疼痛、活动障碍的病症^[1]。目前尚缺乏大样本的普通人群肩周炎流行病学研究报告,但是通过查阅国内外文献资料显示,肩周炎发病率人群普遍有明显的年龄特点,单侧和双侧肩都可发病,多为慢性病程急性发病,初起仅有肩部不适,尚不会引起注意,但会逐渐加重,活动时疼痛明显^[2-3]。急性发病疼痛剧烈,关节制动,夜间疼痛加剧,严重时彻夜难眠,对身体和精神造成严重损害。西医学治疗肩周炎包括运动疗法、口服给药、注射疗法、神经阻滞、物理因子治

疗、手术治疗等^[4],但因其副作用较多、维持效果短暂、易于反复、手术风险高、费用昂贵等诸多缺点,临床应用受限。

肩周炎可归于中医学“肩痹”范畴,好发于50岁左右人群,又称“五十肩”。其病因病机多因体虚、劳损,风寒外袭肩部,经气不利,络阻不通,产生以肩部固定疼痛并伴有肩关节活动受限为主要表现的肢体痹病类疾病,称为肩痹^[2]。早在1979年和1996年,国际上已经将针灸治疗肩周炎作为国际认可的一种有效方式,国内也将肩周炎纳入中国现代针灸病谱当中^[5-6]。随着针灸技术的不断发展,针刺治疗肩周炎的方法层出不穷。故本文对近年来不同针刺方法

- [41] 朱劲松,高英敏,王海琳.复发性流产患者滋养细胞及蜕膜凋亡因子Fas、FasL表达的研究[J].中国妇产科临床杂志,2005,6(2):124.
- [42] YU H F, DUAN C C, YANG Z Q, et al. HB-EGF ameliorates oxidative stress-mediated uterine decidualization damage[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019: 6170936.
- [43] 马红霞,尤昭玲,王小云.菟丝子总黄酮对大鼠流产模型母-胎界面Fas/FasL、PCNA、HB-EGF表达的影响[J].中药材,2008,31(11):1706.
- [44] ZHANG Q, AN R D, TIAN X C, et al. β -caryophyllene pretreatment alleviates focal cerebral ischemia-reperfusion injury by activating PI3K/Akt signaling pathway[J]. Neurochem Res, 2017, 42(5):1459.
- [45] 刘京东,陈莎,王钰淳,等. β -石竹烯作用于Notch1/

NF- κ B信号轴对脑缺血再灌注损伤大鼠的改善作用[J].第三军医大学学报,2021,43(3):218.

- [46] SHI C, LUO X M, WANG J S, et al. Incorporation of β -sitosterol into the membrane prevents tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor- κ B activation and gonadotropin-releasing hormone decline[J]. Steroids, 2015, 96:1.

第一作者:孟永丽(1996—),女,硕士研究生在读,从事中医药防治不孕症研究。

通讯作者:李晖,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师。lihui3doctor@163.com

收稿日期:2022-09-03

编辑:傅如海 蔡 强