

针刺通过调控不同信号通路治疗子宫内膜异位症疼痛机制研究进展

冯卓¹ 甘柠森² 黄鼎坚¹ 农涓媛² 李季³

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023; 2. 广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530200;
3. 广西医科大学第二附属医院, 广西南宁 530007)

摘要 子宫内膜异位症(EMs)多发生于育龄期女性,以痛经、性交痛、慢性盆腔炎、不孕等为主要临床表现,其中70%~80%的患者均出现不同程度的疼痛。针刺对妇科疾病的防治有着重要意义,可有效改善EMs疼痛。通过查阅国内外相关文献数据库发现,针刺可通过调控NF- κ B、JAK2/STAT3、MAPK、VEGF/VEGFR、PGE₂等信号通路从而发挥治疗EMs疼痛的作用。未来可针对EMs疼痛机制以及从EMs过程出发对各信号通路进行深入研究,根据针刺调控相关信号通路在EMs疼痛中的治疗效果为针刺治疗EMs疼痛提供理论支持。

关键词 子宫内膜异位症;疼痛;针刺;信号通路;综述

基金项目 全国名中医黄鼎坚学术思想与临床诊疗传承发展推广中心建设项目(2023005-02);广西壮族自治区中医药管理局2021年自筹经费科研课题(20210310);广西中医药大学2021年校级博士研究生科研创新项目(YCBXJ2021002)

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)简称内异症,是指具有活性的内膜组织生长在子宫内以外的位置。EMs表现与月经周期密切相关,主要临床症状包括疼痛(如痛经、性交痛、慢性盆腔痛等)和不孕,且随着病情的进展而逐渐加重。科学研究证明,疼痛是由外周特异性受体接收的各种伤害性刺激引起的,这些受体通过传输系统将信息传递到大脑皮层,从而引起疼痛感^[1]。而EMs所致疼痛具有多样化,包括痛经、性交痛、慢性盆腔痛、肛门下垂痛以及肢体痛等。相关疼痛研究表明,EMs所致疼痛与异常免疫调节细胞、炎性介质及细胞因子等相关,其通过趋化作用、神经生成作用、神经炎性反应、改变细胞

膜电位差等功能引起疼痛^[2-3]。但目前EMs的发病机理仍处于探究阶段,其中被广泛接受的是子宫内膜种植学说。郎景和教授修正并补充了Sampson提出的“种植学说”,并提出“在位内膜决定论”,他认为在位内膜生物学特性是内膜碎片随血逆流进入盆腹腔后能否发生异位种植生长的决定因素^[4]。近年来,也有许多学者对EMs发病的病因病理、针灸临床和实验观察进行了分析,多项结果显示,针灸治疗EMs疗效显著且优于中、西药,其中包括了腹针、电针、穴位埋线等^[5-6],可确定针刺治疗EMs具有疗效快、复发率低、无不良反应等特点,且都能有效改善EMs疼痛,使得患者更倾向于使用针刺疗法。随着现代学者对

- [28] LI M, ZHANG F R, SU Y J, et al. Nanoparticles designed to regulate tumor microenvironment for cancer therapy[J]. Life Sci, 2018, 201 : 37.
- [29] 张敏, 赵亚玲, 孙芳云. 红景天提取物对Lewis肺癌小鼠移植瘤中CD4+CD25+Treg的抑制作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20 (4) : 444.
- [30] 张燕丽, 张雪伟, 岳秋娟, 等. 红景天乙醇提取物调节Lewis肺癌荷瘤小鼠肿瘤浸润T细胞数量并增强抗肿瘤免疫效应[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35 (2) : 103.
- [31] 李鹏飞, 林玮, 贺拥军, 等. 红景天苷对Lewis荷瘤小鼠调节性T细胞的抑制作用[J]. 现代免疫学, 2022, 42 (5) : 395.

- [32] 张雪伟, 张燕丽, 文泽馨, 等. 红景天苷通过TLR4调控DC提高T细胞对肺癌3LL细胞的杀伤力[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27 (1) : 37.

第一作者:王金川(1998—),女,硕士研究生在读,中西医结合临床专业(肿瘤方向)。

通讯作者:陈捷,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师。chenj0509@163.com

收稿日期: 2023-07-02

编辑:蔡强

EMs疼痛发生机制的研究不断深入,也从分子层面上发现了许多可以通过针刺调控EMs以抑制异位内膜细胞的侵袭、促进其凋亡和减轻炎症,从而减缓疼痛的相关信号通路。本文就目前针刺能够调控NF- κ B、JAK2/STAT3、MAPK、VEGF/VEGFR、PGE₂等信号通路来治疗EMs疼痛的进展进行综述,以期进一步实现针刺调控信号通路治疗EMs疼痛的目的。

1 NF- κ B信号通路

1.1 结构及与EMs疼痛的联系 NF- κ B是一种具有转录调控功能的核转录因子,广泛存在且具有多效性,对基因的转录有着积极或消极的影响。GONZÁLEZ-RAMOS R等^[7]研究也表明,NF- κ B通路在EMs的产生、进展过程中起着重要作用。体内与体外研究发现,在EMs的炎症反应中可见NF- κ B的激活,异位子宫内膜细胞能够高表达肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和神经生长因子(NGF),三者可以进一步活化NF- κ B进而产生更多的促炎因子,以此影响正反馈NF- κ B激活途径,促进其他炎性因子聚集,维持病灶中NF- κ B的活性和腹腔内的促炎症状态,从而使中枢和外周的神经敏化,影响外周环境,引起疼痛^[8]。此外,NF- κ B还可调节包括异位子宫内膜间质细胞等多种细胞的凋亡^[9],即通过抑制NF- κ B参与控制异位子宫内膜的凋亡。综上,NF- κ B正反馈激活途径活化了异位子宫内膜细胞,促进其不断聚集、增殖,影响外周神经与血管生成,从而导致疼痛;反之可促进异位子宫内膜细胞凋亡,减缓疼痛。

1.2 针刺调控NF- κ B信号通路治疗EMs疼痛 研究表明,经典的NF- κ B信号通路通过NF- κ B激活并诱导产生黏附分子,以及上调炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和环氧化酶-2(COX-2)等的转录水平,导致EMs疼痛反应加重^[10]。KARST M等^[11]研究发现,针刺双侧曲池穴可影响患者血浆内TNF- α 、IL-8水平,减轻炎症反应。另外,存在NF- κ B结合位点的COX-2作为NF- κ B通路的基因启动子,会被激活的NF- κ B启动相应基因的转录和翻译,从而刺激炎症反应,导致EMs疼痛。在EMs患者的在位内膜中,COX-2水平明显升高,处于NF- κ B激活状态。动物实验表明,电针可明显下调COX-2水平的异常升高,其中研究对比分析了模型组、假手术组、电针治疗组的结果,较为明显的是电针治疗组中各指标表达均较前两组明显降低,与在COX-2抑制剂等药物治疗下的效果相当,且使用疗程越长,治疗效果越显著^[12]。此结果提示,异位内膜细胞的生长、种植和增殖由异常表达的COX-2引起,而电针可通过降低

COX-2 mRNA表达水平影响COX-2蛋白的合成,削弱COX-2表达水平,阻断炎症因子间的分子信号传递,从而抑制NF- κ B通路活化,进一步预防大鼠EMs的发生与进展。综上,针刺可通过调节患者机体免疫功能及NF- κ B通路上下游因子水平抑制EMs发展和疼痛,提高自身抗病能力。

2 JAK2/STAT3信号通路

2.1 结构及与EMs疼痛的联系 JAK2/STAT3信号通路由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶JAK以及转录因子STAT组成,这三者分别发挥着接收信号、传递信号和产生效应的功能,在传导信号通路过程中缺一不可。目前,该信号通路在肿瘤疾病方面的研究较多,主要涉及异位内膜细胞的增殖、侵袭和新生血管生成等^[13],同时也涉及促炎症环境的形成、细胞介质的转化及降解等。此外,IL-6作为JAK2/STAT3信号通路上游因子,在促进细胞增殖、参与细胞黏附及趋化、抑制细胞凋亡的过程中发挥着重要作用。研究表明,EMs患者体内IL-6水平可升高214倍,意味着IL-6炎症因子的增多可使STAT3常处于过度激活状态,增加多种趋化因子释放,进一步促进炎症/免疫细胞的浸润,导致炎症加重,EMs疼痛不断加剧^[14]。此外,体内还存在着负反馈调节机制,可借此预防体内JAK2/STAT3信号通路的过度激活,该过程主要由细胞因子信号转导抑制蛋白SOCS参与调节^[15],其中SOCS3蛋白可以与IL-6的相关受体结合后直接抑制炎症反应,并在特定的细胞中增加,从而加强该信号通路的负反馈效应,以此抑制促炎作用,减少炎性因子、凋亡基因等的表达,抑制细胞增殖,减轻疼痛^[16]。

2.2 针刺调控JAK2/STAT3信号通路治疗EMs疼痛 通过相关针刺干预及分子机制研究发现,活化上游分子后可激活JAK2/STAT3信号通路,再对该通路作用于下游的炎症因子来减轻对组织的损伤,从而修复子宫内膜,缓解疼痛^[17]。在该信号通路中,IL-6、IL-10等是参与炎症反应的重要细胞因子,SOCS3蛋白也是其重要的抑制剂^[18]。IL-6激活细胞下游STAT3信号通路后引起细胞内STAT3蛋白磷酸化,促进炎症反应,但SOCS3蛋白可在特定的免疫细胞诱导下增强其抑制炎症的作用从而缓解疼痛症状,即加强了对JAK2/STAT3信号通路的负反馈效应^[19]。有研究表明,电针作为针刺方法的一种改进,能刺激穴位、加强针感,对EMs疼痛的疗效更显著。电针能负反馈调节JAK2/STAT3信号通路,以抑制胶质细胞活化使SOCS蛋白表达水平上升,从而发挥抗炎作用^[20]。此外,电针可发挥双向调节作用,使

得SOCS3蛋白的表达不足,以抑制磷酸化活化,同时调节IL-6、TNF- α 和IL-1 β 表达水平从而发挥抗炎作用^[21]。由此可知,针刺能够通过抑制JAK2/STAT3信号通路达到抗炎、促细胞凋亡、缩小病灶的作用,从而缓解炎性疼痛。

3 MAPK信号通路

3.1 结构及与EMs疼痛的联系 MAPK属于丝/苏氨酸蛋白激酶中的一种,其信号通路是将细胞外信号介导至胞质及胞核内反应的信号转导系统,也是一个级联磷酸化的过程,其核心成员主要包括P38 MAPK通路、ERK1/2 MAPK通路、JNK/SAPK MAPK等^[22]。以上通路通过各自磷酸化激活不同的转录因子,借此介导相应的生物学效应,导致通路间产生相互促进或抑制作用,发挥正或负反馈效应,从而参与炎症、细胞增殖、分化及血管生成等过程,贯穿EMs发生发展的始终,其中研究及表达最为广泛的是P38 MAPK信号通路。YOSHINO O等^[23]研究证实,P38 MAPK信号通路在炎症反应中起到枢纽性作用,两者的正反馈效应与EMs的发生发展有很强的相关性,可通过促进炎性介质的分泌,使子宫内膜异位间质细胞不断增殖。有研究表明,雌激素激活子宫内膜细胞P38 MAPK磷酸化后释放许多炎性介质,使EMs病灶中存在高表达的MAPK,易造成EMs病灶扩大、神经纤维分布及疼痛明显,但在给予鞘内注射抑制剂后这些症状可有所缓解,甚至消失^[24]。例如典型的P38 MAPK抑制剂能降低促炎细胞因子和趋化因子水平,抑制异位灶的生长,减轻局部疼痛,增强治疗效果^[25]。

3.2 针刺调控MAPK信号通路治疗EMs疼痛 多项研究证明,在多种因素如细胞因子、炎性因子、生长因子及渗透压改变等的影响下可激活这些MAPK信号通路^[26]。由于不同通路的MAPK途径参与调节的细胞反应不同,所以各通路在EMs发生发展中发挥的调控作用有所不同。其中,细胞凋亡、增殖和存活的信号可被P38 MAPK通路通过不同的组织和亚型所诱导^[27]。临床试验表明,针刺在改善子宫疾病方面有确切的临床疗效,尤其是电针在镇痛领域疗效显著,但其机制目前尚未完全阐明^[26]。动物实验证明,经多次电针后被观察者的痛觉减轻,镇痛效果较好,通过抑制P38 MAPK通路使其磷酸化水平降低,外周伤害感受器的表达减少^[28]。此外,三阴交作为妇科四大要穴之一,通过针刺双侧三阴交使MKP-1的mRNA及蛋白表达明显升高,表明针刺能抑制蛋白激酶磷酸化激活,起到运行气血、行气导滞的作用,可显著提高循经部位的耐痛阈而达到镇痛目的^[29]。

故而针刺对EMs疼痛具有良性调节作用,多集中在ENK、JNK、P38 MAPK这些主体成员及其上下游蛋白,尤以对P38 MAPK的调节作用为主。

4 VEGF/VEGFR信号通路

4.1 结构及与EMs疼痛的联系 血管内皮生长因子(VEGF)是一种像生长因子一样能刺激血管新生的具有特异性作用的糖蛋白二聚体,与VEGF进行特异性结合的高亲和力受体称为血管内皮生长因子受体(VEGFR)。当VEGF蛋白和受体结合时,其胞内信号转导区的酪氨酸随即发生磷酸化,从而发生胞内反应,引起内皮细胞的一系列变化,进而实现VEGF的生物学效应。许多学者研究认为,异位病灶的生成及异常增生的周围组织血管是导致EMs发生的主要机制,也间接说明子宫内异位存活的重要一环在于新生血管的生成,该过程受到多种信号通路共同参与和影响,其中最为重要的是VEGF/VEGFR信号通路^[30]。VEGF和VEGFR是一组目前为止发现的促血管生成能力最强的细胞因子,可以诱导血管内皮细胞的增殖和迁移,是生理及病理性血管生成过程中必不可少的生长因子^[31]。事实证明,VEGF和VEGFR的高表达直接影响EMs的发生发展,即通过异位内膜强大的血管增生能力,使不断生长、增殖的血管内皮细胞促进异位组织的生长和病灶范围、浸润深度的扩大,使其不断出血和水肿,瘀血在腹腔内不断积累,从而引起渐进性痛经、盆腔痛、腹痛、不孕及月经异常等症状^[32]。因此,抑制血管异常增生则成了缓解EMs疼痛的关键。

4.2 针刺调控VEGF/VEGFR信号通路治疗EMs疼痛 EMs是一种血管生成依赖性疾病,由上述内容可知,VEGF/VEGFR信号通路被激活后可引起病变并造成一系列疼痛症状。临床研究表明,针刺对改变EMs患者CA125、VEGF、VEGFR表达及改善临床痛经症状存在很大的相关性,治疗前EMs痛经患者体内CA125、VEGF和VEGFR的表达均明显高于健康人群,提示EMs痛经的发生可能与CA125、VEGF和VEGFR异常上调相关,对照组予安慰针结合中药治疗,实验组予电针结合中药治疗,治疗3个月后,结果实验组较对照组在改善上述指标效果更佳,表明电针能够阻抑VEGF/VEGFR信号通路激活,抑制促血管生成因子的表达,有效下调相关因子在患者机体内的表达水平,从而缓解疼痛,实现治疗EMs痛经的目的^[33]。由此可见,在治疗妇科疾病中,电针作为一种非特异性刺激疗法,能改善子宫血液流变、抑制异常内膜活性和异位内膜组织的异常出血和增生,使异位内膜结节消散,减缓异位病灶的扩大,从而达

到治疗目的。腹针则可促使经络流通、调补冲任、活血止痛,同时能降低异位内膜的活性,促进异位内膜萎缩,从而达到治疗EMs痛经的目的^[34]。

5 PGE₂信号通路

5.1 结构与与EMs疼痛的联系 最新研究表明,PGE₂在EMs发病机制中可能具有重要作用^[35]。实验结果也显示,EMs腹腔液和外周血中PGE₂水平升高,不仅提示PGE₂与EMs的疼痛症状密切相关,也影响着异位内膜的生长、增殖、分化、存活以及异位内膜局部各种生长因子分泌的诱导能力等^[36]。且多项研究表明,PGE₂信号通路在调节VEGF的表达上也起到了重要作用^[37]。如PGE₂可介导环磷酸腺苷(cAMP)呈剂量依赖性增强子宫内膜细胞中VEGF的表达,以此来参与EMs新生血管的形成,说明PGE₂信号通路在EMs血管生成病理过程中发挥关键作用,是引起EMs腹痛、盆腔疼痛、渐进性痛经等疼痛症状的相关信号通路。

5.2 针刺调控PGE₂信号通路治疗EMs疼痛 从PGE₂信号通路传导机制及多项研究分析,针刺在调控该信号通路以治疗EMs疼痛方面有较大临床意义,且副作用小,受众面广,接受程度高。在PGE₂信号通路研究中发现,当前列腺素(PGF) 1 α 、PGF2 α 增高,PGE₂降低,即PGF1 α 、PGF2 α 与PGE₂的比值增高,会加重子宫平滑肌收缩而引起疼痛^[38]。据此结论基础研究后提示,针刺可使EMs模型大鼠子宫内膜PGE₂含量增加,PGF1 α 、PGF2 α 含量减少,使PGF1 α 、PGF2 α 、PGE₂均趋于正常,PGF1 α 、PGF2 α 与PGE₂比值下降,从而缓解疼痛^[39-40]。综上,在一定疗程的针刺治疗下,EMs患者的生活质量有所改善,可有效缓解内分泌系统紊乱以及病变引起的一系列变化,达到缓解疼痛、治疗疾病的目的,充分体现了针刺治疗疾病的整体性和双向性,展现了针刺治疗EMs的优势。

6 结语

综上,EMs的形成与异位内膜组织的异常增殖、分化、侵袭、血管的异常增生及炎症反应等有关,症状多为不同程度的疼痛和不孕,而疼痛也是降低子宫内膜异位症患者生活质量的重要因素。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,并能改善子宫内膜的容受性和机体免疫力,促进肢体的血液循环,调节女性内分泌功能,可有效缓解EMs患者的疼痛症状,从而改善生活质量。本文通过针刺调控NF- κ B、JAK2/STAT3、MAPK、VEGF/VEGFR等信号通路机制治疗EMs疼痛,对改善患者生活质量具有指导意义,值得我们继续探索研

究。虽然针刺疗法在镇痛领域疗效显著,但其机制目前尚未完全阐明,且部分人群并不耐受,还未找到更为完善的解决方案,故还需开辟新思路,不断进行临床研究,总结经验。未来我们可针对EMs疼痛机制以及从EMs过程出发对各信号通路进行深入研究,进一步探索针刺治疗EMs疼痛的作用机制,并根据针刺调控相关信号通路在EMs疼痛中的治疗效果为针刺治疗EMs疼痛提供理论支持。

参考文献

- [1] 陈晓琦,洛若愚,皮洁,等.腹壁子宫内位症的研究进展[J].中国性科学,2016,25(10):49.
- [2] 陈思凯,郑萍,冷金花.子宫内膜异位症相关疼痛的免疫学研究进展[J].实用妇产科杂志,2019,35(11):828.
- [3] ELLIS A, BENNETT D L H. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain[J]. Br J Anaesth, 2013, 111(1):26.
- [4] 王姝,郎景和.内异症患者在于子宫内膜特性研究新进展[J].中华妇产科杂志,2012,47(11):868.
- [5] 杨东霞,王琳,孙晓兰,等.针灸治疗子宫内膜异位症盆腔疼痛的研究进展[J].针灸临床杂志,2017,33(6):71.
- [6] 商志浩,芮靖琳,苗芙蕊,等.针灸治疗子宫内膜异位症研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(8):198.
- [7] GONZÁLEZ-RAMOS R, DEFRÈRE S, DEVOTO L. Nuclear factor- κ B: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology[J]. Fertil Steril, 2012, 98(3):520.
- [8] MOROTTI M, VINCENT K, BRAUN J, et al. Peripheral changes in endometriosis-associated pain[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(5):717.
- [9] ALVARADO-DÍAZ C P, NÚÑEZ M T, DEVOTO L, et al. Iron overload-modulated nuclear factor κ -B activation in human endometrial stromal cells as a mechanism postulated in endometriosis pathogenesis[J]. Fertil Steril, 2015, 103(2):439.
- [10] 姜申易,鲁静.NF- κ B在类风湿关节炎中的研究进展[J].中国免疫学杂志,2016,32(1):119.
- [11] KARST M, SCHNEIDEWIND D, SCHEINICHEN D, et al. Acupuncture induces a pro-inflammatory immune response intensified by a conditioning-expectation effect[J]. Forsch Komplementmed, 2010, 17(1):21.
- [12] 孔伟光,张春雁,张树辉,等.电针对子宫内膜异位症大鼠环氧合酶-2的影响[J].上海针灸杂志,2012,31(11):847.
- [13] 朱小琳,韩亚光,韩延华,等.子宫内膜异位症相关信号通路研究进展[J].国际妇产科学杂志,2019,46(4):370.

- [14] SLATER M, COOPER M, MURPHY C R. Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma[J]. *Acta Histochem*, 2006, 108 (1): 13.
- [15] 蒋树龙, 花宝金. JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路 with 肿瘤转移[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21 (6): 698.
- [16] 黄良珠, 田英, 龙石银. JAK/STAT 信号通路及其负调控因子 SOCS 与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (8): 665.
- [17] 毛凯荣, 田岳凤, 支博远, 等. JAK2/STAT3 信号通路调节机体免疫功能及针灸干预效应分析[J]. *中医药学报*, 2022, 50 (3): 80.
- [18] REIMER M M, MCQUEEN J, SEARCY L, et al. Rapid disruption of axon-glia integrity in response to mild cerebral hypoperfusion[J]. *J Neurosci*, 2011, 31 (49): 18185.
- [19] WHITE C A, NICOLA N A. SOCS3: an essential physiological inhibitor of signaling by interleukin-6 and G-CSF family cytokines[J]. *JAK-STAT*, 2013, 2 (4): e25045. doi: 10.4161/jkst.25045.
- [20] 王志福, 俞向梅, 龚德贵, 等. 电针“阳陵泉”、“环跳”对神经病理性疼痛大鼠脊髓 SOCS3 的影响[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21 (5): 335.
- [21] 申屠嘉俊, 张园园, 徐赞赞, 等. SOCS3-JAK2/STAT3 与慢性脑缺血损伤及电针干预作用[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36 (9): 2207.
- [22] CHEN H M, ZHU G F, LI Y, et al. Extracellular signal-regulated kinase signaling pathway regulates breast cancer cell migration by maintaining slug expression[J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (24): 9228.
- [23] YOSHINO O, OSUGA Y, HIROTA Y, et al. Possible pathophysiological roles of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in endometriosis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2004, 52 (5): 306.
- [24] WU Z Y, YANG X M, CHENG M J, et al. Dysregulated cell mechanical properties of endometrial stromal cells from endometriosis patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (2): 648.
- [25] 周卫东, 陈琼华, 陈清西. p38 MAPK 及其抑制剂在子宫内膜异位症中的作用[J]. *药学学报*, 2010, 45 (5): 548.
- [26] 张小红, 王宇, 黄士其, 等. 针刺对 p38MAPK 调节作用研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13 (4): 41.
- [27] DAVIS R J. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases[J]. *Cell*, 2000, 103 (2): 239.
- [28] 蒋璘, 何可, 陈楚淘, 等. 电针干预自发性高血压大鼠主动脉丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 1 及磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 蛋白的表达[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14 (20): 3686.
- [29] 付明举, 黎莉, 吴华青, 等. 针刺镇痛对分娩效果影响的临床研究[J]. *中国中医药科技*, 2005, 12 (3): 137.
- [30] PRODROMIDOU A, PAVLAKIS K, PERGIALIOTIS V, et al. Healing after resection of colonic endometriosis and growth factor-enriched agents: an experimental rat model[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26 (3): 463.
- [31] LI Y Z, LI S L, LI X, et al. Expression of endogenous hypoxia markers in vulvar squamous cell carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (8): 3675.
- [32] LI Y Z, WANG L J, LI X, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms contribute to the risk of endometriosis: an updated systematic review and meta-analysis of 14 case-control studies[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12 (2): 1035.
- [33] 孙可丰, 何美蓉, 欧治菲, 等. 基于 VEGF/VEGFR 通路针灸治疗子宫内膜异位症痛经的临床研究[J]. *针灸临床杂志*, 2021, 37 (9): 11.
- [34] 孙可丰, 何美蓉, 梁慧, 等. 针灸治疗子宫内膜异位症盆腔疼痛研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22 (8): 54.
- [35] CHUANG P C, LIN Y J, WU M H, et al. Inhibition of CD36-dependent phagocytosis by prostaglandin E₂ contributes to the development of endometriosis[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176 (2): 850.
- [36] 李志刚, 郎景和, 冷金花, 等. 子宫内膜异位症患者腹腔液及血清中前列腺素 E₂ 与 bcl-2 蛋白的含量变化及意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40 (9): 598.
- [37] 辛志敏, 徐滨, 孙莹璞, 等. PGE₂ 促进培养的人子宫内膜细胞 VEGF 的表达[J]. *基础医学与临床*, 2005, 25 (10): 938.
- [38] 黄益于. 原发性痛经患者外周血细胞因子和 PGF2 α 的变化及临床意义[J]. *中国医学创新*, 2015, 12 (12): 11.
- [39] 白淑芳, 李淑萍, 李玲. 针刺对子宫内膜异位症模型鼠镇痛机制的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2003, 30 (1): 77.
- [40] 贾小红, 巩海亮, 宋兰英, 等. 针刺治疗对原发性痛经患者性激素及前列腺素分泌的调节作用[J]. *中国医药导报*, 2016, 13 (7): 76.

第一作者: 冯卓 (1978—), 女, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事针灸治疗脑血管疾病和妇科疾病的研究。

通讯作者: 李季, 医学硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师. 49728891@qq.com

收稿日期: 2023-06-11

编辑: 张硕秋