

中医药治疗盆腔炎性疾病相关信号通路的研究进展

沈凡琪¹, 韩延华², 刘丽^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

【摘要】 盆腔炎性疾病(PID)是当今困扰我国女性生育生活的一种疾病,以迁延难愈,反复发作为主要特点,其发病机制与细胞凋亡、免疫力低下、代谢及血流变异常、菌群失衡等因素相关。该病的病理表现常以组织粘连及纤维化的慢性炎症渗出为主,炎症反应贯穿于PID发生发展的始终,因此干预炎症反应是治疗该病的重要手段。西医治疗本病方法单一,常以抗生素经验性用药,而抗生素的使用带来的耐药问题却没有解决,患者症状不能得到明显改善,盆腔组织粘持续存在。传统中医在抗炎方面疗效显著,治疗常以体内体外相结合的方法,通过口服中药汤剂、外用中药灌肠、中药离子导入、针灸等方式联合治疗,通过调控体内相关信号通路的传导,影响炎症因子表达而起到相应的治疗作用。目前多数文章以中医药提高治疗PID效果为中心,缺乏中医药调控PID相关信号通路及发病机制的总结性记载。故该综述通过总结国内外相关文献,提出5条与该病发生相关的信号通路,即转化生长因子- β /Smads蛋白(TGF- β /Smads)信号通路、Janus酪氨酸激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路及Hippo信号通路,通过阐述PID的发病机制,为该病提供有效的治疗靶点及思路。

【关键词】 中医药; 盆腔炎性疾病; 信号通路; 发病机制; 研究进展

【中图分类号】 R22;R242;R2-031;R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2023)18-0251-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.202202225

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20220928.1849.001>

【网络出版日期】 2022-09-30 08:04:18

Signaling Pathways in Traditional Chinese Medicine Treatment of Pelvic Inflammatory Disease: A Review

SHEN Fanqi¹, HAN Yanhua², LIU Li^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

【Abstract】 Pelvic inflammatory disease (PID) is an infection of women's reproductive organs, which lasts a long time and features frequent recurrence. It is mainly caused by apoptosis, low immunity, abnormal metabolism and blood rheology indexes, and bacterial imbalance. The pathological manifestations are tissue adhesion, fibrosis, and chronic inflammation, and inflammatory response occurs in the whole process of this disease. Therefore, interfering with the inflammatory response tends to be a solution. A few therapies are available in western medicine and antibiotics are commonly used. However, antibiotic resistance is still a bottleneck in the treatment and thus the symptoms of patients fail to be obviously relieved, with pelvic tissue adhesions remained. In the treatment of inflammation, traditional Chinese medicine has remarkable effect and internal-use and external-use medicines are both used, such as oral Chinese medicinal decoction, Chinese

【收稿日期】 2022-06-04

【基金项目】 黑龙江省省属本科高校中央支持地方高校改革发展项目(2021ZYGLG001);黑龙江省自然科学基金面上基金项目(H2015026);国家中医药管理局第二批全国中医学流派传承工作室建设项目(国中医药人教函[2019]62号)

【第一作者】 沈凡琪,在读博士,从事中医药治疗盆腔炎性疾病等研究,E-mail:445813624@qq.com

【通信作者】 *刘丽,博士,主任医师、教授,从事中医药治疗输卵管炎性不孕及盆腔炎性疾病等研究,E-mail:liuliyouxian2008@163.com

medicine enema, Chinese medicine iontophoresis, and acupuncture. They exert therapeutic effect by regulating the conduction of related signaling pathways and influencing the expression of inflammatory cytokines. At the moment, most articles focus on the efficacy of traditional Chinese medicine in the treatment of PID, and there is a lack of summary on traditional Chinese medicine regulation of relevant signaling pathways and the pathogenesis of PID. Therefore, by summarizing relevant research, this review proposed five signaling pathways related to the occurrence of this disease, namely, transforming growth factor- β /Smads protein (TGF- β /Smads) signaling pathway, Janus kinase/signal transducer and transcription activator (JAK/STAT) signaling pathway, nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, and Hippo signaling pathway, and described the pathogenesis of this disease. Thereby, this study is expected to provide effective targets and ideas for the treatment of this disease.

[Keywords] traditional Chinese medicine; pelvic inflammatory disease; signaling pathway; pathogenesis; research progress

盆腔炎性疾病(PID)是危害女性生殖健康的感染性疾病,常以不孕症、慢性盆腔痛、盆腔淤血综合征等并发症困扰着广大妇女。本病因疾病性质、道德观念、性行为观念等的差异,在国内收集调查受限,故无明确报道相关发病率。研究表明在其他发展中国家,该病多发生于育龄期妇女,发病率达40%以上^[1]。据美国疾病预防控制中心估计,每年有100多万妇女受PID的影响^[2]。PID与炎症反应、免疫活性及纤维化相关,其主要发病机制是机体在病原菌的刺激下,激活自身免疫系统,通过一系列信号转导,释放大量细胞因子及趋化因子,从而杀伤病原菌。而细胞因子等过度分泌则会造成组织损伤,损伤的组织进一步促进炎性因子释放,形成恶性循环,致使炎症迁延难愈,长此以往盆腔血液黏滞不畅,最终造成慢性炎症并发症和后遗症发生,细胞的过度活化和相关信号通路的异常调节参与这个过程。因此抗炎、提高免疫力、抗纤维化、改善血流变可以作为治疗本病的切入点。目前西医对于本病的治疗多采用抗生素,而抗生素所产生的耐药性却无法解决PID后遗症的问题,并且在没有明确病原体的情况下,PID的治疗也受到限制^[3],而中药在改善人体免疫、调整抗病能力等方面都具有明显优势,与抗生素相比,既不会产生耐药的问题,也不会因用药单一而影响治疗效果,随着中医药的发展,针对PID的治疗也找到了越来越多的效应靶点,通过干扰相关的信号通路,达到调节细胞功能及改善组织纤维化的目的。本综述对PID发病相关的信号通路及中医治疗机制进行如下总结介绍。

1 转化生长因子- β /Smads蛋白(TGF- β /Smads)信号通路

TGF- β 在组织细胞中对细胞外基质代谢、组

织稳态调节等都有重要的作用^[4]。其中TGF- β_1 是哺乳动物中含量最多、活性最强的一个亚型,可调节多种细胞反应,包括增殖、分化、迁移和凋亡,在纤维化和器官功能障碍的发展中起着关键作用^[5]。

Smads蛋白家族可将不同的TGF- β 信号由胞外传递到胞核^[6]。Smad是细胞内参与信号转导的蛋白,其中Smad2是Smad家族中的活化因子,是TGF- β_1 受体在胞浆内第一作用的底物,在组织纤维化过程中,TGF- β_1 首先磷酸化Smad2和Smad3,磷酸化的Smad2变成复合物后转入细胞核,直接与相应的DNA元件结合或与转录因子协同作用于靶基因,诱导许多促纤维化蛋白基因的转录,包括I型胶原 $\alpha 1$ 链蛋白(COL1A1)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),随后,这些促纤维化分子诱导肌成纤维细胞活化和基质沉积,同时还参与对基质金属蛋白酶的抑制作用,促进组织纤维化的形成。先前的研究表明,用TGF- β_1 治疗子宫内膜上皮细胞和间质细胞会导致细胞分化的改变,最终导致纤维化。盆腔炎在发病过程中由于慢性炎症的刺激,激活TGF- β 加重炎症反应和细胞外基质的积累,导致纤维组织增生,周围组织粘连,从而产生一系列临床症状,ZHANG等^[7]在慢性PID大鼠中验证了TGF- β_1 与本病纤维化过程相关。其他相关研究报告了在宫腔粘连动物模型和人类子宫内膜组织中TGF- β_1 高表达水平;这些研究表明TGF- β_1 通过Smad2/3信号通路增强子宫内膜纤维化^[8]。因此,抑制TGF- β_1 /Smads通路过度活化能有效防治组织器官纤维化^[9]。

中医药在TGF- β /Smads信号通路介导的炎症、纤维化等方面均发挥作用,如ZHANG等^[7]用复方慢盆方干预慢性盆腔炎(CPID)大鼠模型,药物分

析显示慢盆方有效组分具有显著的抗炎镇痛活性,该方通过降低大鼠血清炎症因子白细胞介素(IL)-2、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、TGF- β_1 的表达,抑制炎症反应,苏木素-伊红(HE)染色见子宫及卵巢组织的黏膜上皮细胞排列整齐,内膜充血水肿明显减轻。此外,该方还有促进炎症细胞凋亡的作用,越来越多的证据表明细胞凋亡与慢性炎症相关,因此促进炎症细胞的凋亡可作为一个治疗方向。纤维化是组织对于炎症感染的一种修复反应,是细胞外基质异常增多和过度沉积的病理过程,其中TGF- β_1 为著名的促纤维化因子,成纤维细胞在受到TGF- β_1 刺激时合成大量细胞外基质(ECM),从而转化成肌成纤维细胞,分泌大量胶原蛋白^[10]。中医药在干预TGF- β_1 /Smad信号通路改善PID纤维化中有较多报道,如谷风等^[11]用蒿芩清胆汤治疗湿瘀型PID后遗症患者,空腹血清检测显示TGF- β_1 表达水平较治疗前升高,Smad3水平降低。其中TGF- β_1 /Smad信号通路是介导纤维化的重要信号转导通路,TGF- β_1 在与表面受体特异性结合后,将Smad3磷酸化形成聚合物,向细胞核内转移来调控靶基因的表达,当该通路被激活时,Smad3表达升高引起I型胶原蛋白增多,形成纤维瘢痕。而蒿芩清胆汤为治疗少阳湿热代表方,以清化痰湿、活血化瘀之效调节TGF- β_1 、Smad3的表达而减少组织粘连和纤维化从而达到治疗本病的目的。安泓润^[12]用中药盆炎灌肠方干预离体培养的人增生性瘢痕成纤维细胞,以加TGF- β_1 抗体组、TGF- β_1 抗体+盆炎灌肠方组、盆炎灌肠方组为实验组,加入细胞培养基为对照组,观察两组细胞中TGF- β_1 、Smad3、Smad7和I型胶原蛋白(COL-1)mRNA的表达水平,其中盆炎灌肠方组TGF- β_1 、Smad3表达降低,Smad7表达增加,得出盆炎灌肠方通过影响TGF- β /Smads通路中TGF- β_1 、Smad3、Smad7的表达,来减少目的基因COL-1 mRNA的表达从而减轻组织纤维化粘连程度达到治疗效果结论。于辉等^[13]以慢性盆腔炎大鼠为模型,用不同剂量的白芍总苷溶液灌胃治疗后,取大鼠子宫组织测得核因子- κ B(NF- κ B)、TGF- β_1 、Smad2、Smad3表达均下降,血清TNF- α 、IL-1 β 下降,IL-10表达升高,说明白芍总苷能够通过调控NF- κ B/TGF- β_1 /Smad而抑制纤维化达到治疗慢性盆腔炎的作用。据上可知,蒿芩清胆汤、盆炎灌肠方、白芍总苷均可影响TGF- β_1 /Smad通路表达,抑制纤维化缓解粘连从而治疗PID。

2 酪氨酸激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路

JAK/STAT信号通路是一条由细胞因子刺激的非受体酪氨酸激酶信号转导通路,在机体内参与细胞凋亡、增殖、代谢、免疫调节和炎症反应。JAK蛋白家族共包括4个成员:JAK1、JAK2、JAK3及酪氨酸激酶2(TYK2)^[14]。其中JAK1和JAK2参与炎症信号传导,并与生长激素和其他内分泌和旁分泌信号的作用有关^[15];STAT被称为“信号转导子和转录激活子”,其在信号转导和转录激活上发挥了关键性的作用。STAT蛋白家族成员包括了STAT1-STAT6^[16]。STAT3通过控制一系列细胞因子和介质,参与诱导和维持炎症微环境。绝大多数细胞因子通过JAK/STAT信号通路发出信号。不同JAK/STATs组合的结果取决于被激活的STAT转录因子。JAK2/STAT3信号通路在炎症和非炎症生物学反应中起着重要作用,是介导炎症的经典通路。STAT3磷酸化导致不同基因的表达,这些基因的产物在包括巨噬细胞在内的多种免疫细胞中阻断Toll样受体(TLR)介导的炎症反应。此外,STAT3还可通过转录抑制因子的上调来抑制促炎基因的表达。在细胞介导免疫的背景下,JAK2/STAT3激活导致功能性树突细胞(DC)成熟的抑制、T调节细胞群增加、自噬调节和经典活化(M1)至替代性活化(M2)巨噬细胞极化,从而参与盆腔炎的发病机制^[17]。相关研究结果显示,急性盆腔炎的发病过程受JAK/STATs信号通路影响^[18]。

中医药在JAK/STAT信号通路介导的炎症反应及免疫调节中发挥着作用,如杨伟娜等^[19]用桃核承气汤干预急性盆腔炎大鼠模型,在模型对照组大鼠中检测到子宫组织JAK2/STAT1信号通路磷酸化(p)-JAK2、p-STAT1、细胞因子信号转导抑制因子1(SOCS1)及激活STAT蛋白抑制因子3(PIAS3)蛋白的表达明显升高,且炎症因子TNF- α 、IL-17及C-反应蛋白(CRP)含量高于空白组,说明JAK2/STAT1通路蛋白参与了炎症反应,桃核承气汤低、中、高剂量组中JAK2/STAT1信号蛋白表达均明显降低,与模型组比较,大鼠卵巢、子宫组织病理评分均降低,血中TNF- α 、IL-17及CRP的表达水平也下降,其中桃核承气汤高剂量组变化最明显,说明高剂量的桃核承气汤可通过调节JAK2/STAT1信号通路,从而发挥对急性盆腔炎的治疗作用。随后杨伟娜等^[20]又用五味消毒饮干预急性盆腔炎大鼠模型,验证了JAK2/STAT3通路在PID中的发病机制,证实五味消

毒饮同样可以通过调节 JAK2/STAT3 通路蛋白表达,降低 TNF- α 、IL-8 的水平,起到抗炎作用。王艳^[21]用红金丹治疗盆腔炎大鼠,观察 IL-6 及 JAK2/STAT3 通路蛋白的变化,在盆腔炎大鼠模型中发现 IL-6、P-JAK2、P-STAT3 明显升高,其中 IL-6 作为盆腔炎发病的关键因子^[22],通过对 STAT3 的激活促进了更多的炎症因子的分泌,干扰了 T 细胞的调节功能,使各种炎症细胞失去控制,继而影响了疾病进展^[23]。经过红金丹治疗后 IL-6、p-JAK2、p-STAT3 表达均下降。说明了红金丹通过降低 IL-6 的水平,抑制了 JAK2、STAT3 通路蛋白 p-JAK2、p-STAT3 的表达从而阻断盆腔炎的发展,起到了治疗的作用。

3 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路

NF- κ B 是一种蛋白质复合物,广泛存在于真核细胞中,其作为细胞内重要的核转录因子,不仅参与免疫反应、细胞凋亡,而且在炎症反应中起重要的作用。NF- κ B 家族有 5 个成员,包括 p50(NF- κ B1)、p52(NF- κ B2)、p65(RelA)、p68(RelB)和 p75(5c-Rel)。其中 p65 的磷酸化在调节 NF- κ B 信号通路中起到重要作用,Ras 相关蛋白 1(Rap1)关键蛋白在炎症情况下通过影响 p65 磷酸化进而调节 NF- κ B 信号通路^[24]。在大多数静息细胞中,NF- κ B 家族成员与 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)家族成员共价结合,位于细胞质中,无活性。NF- κ B 通路主要有 3 种激活途径,包括经典通路、非经典通路和 DNA 损伤诱导途径^[25]。有证据表明,TLR 能与 NF- κ B 共同介导全身的炎症反应^[26]。当这些细胞表面的 TLR 识别病原体,导致 I κ B 成员的磷酸化和降解时,NF- κ B 成员将转移到细胞核并与基因的顺式作用 NF- κ B 增强子元件结合,促进炎症介质的表达,如 IL-1 β 、IL-6 等。这些产生的促炎细胞因子作为积极的自分泌反馈,从而进一步激活 NF- κ B,随后产生更多的促炎介质,其中已知的激活因子包括诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化物酶 2(COX2)、趋化因子等。NF- κ B p65 和 I κ B α 分别是子宫和输卵管中 NF- κ B 和 I κ B 家族的代表成员,NF- κ B 通路包含调节炎症细胞因子和趋化因子的重要转录因子,包括 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),他们与 PID 的炎症反应有关^[27]。NF- κ B 信号通路可以通过调控炎症细胞因子的转录过程,从而影响细胞增殖、分化等,产生相应的细胞免疫及炎症反应^[28]。

中医药在 NF- κ B 信号通路调控炎症及免疫反应中发挥着作用,在单味中药的研究中,ZOU 等^[27]发现 PID 模型大鼠在服用穿心莲后子宫及输卵管组

织中炎症细胞浸润减少,细胞因子及趋化因子 IL-1 β 、IL-6、趋化因子(CXC 基序)配体 1(CXCL-1)、MCP-1 的表达均降低,其机制可能与穿心莲抑制 NF- κ B 通路的上调有关。现代药理学研究表明,穿心莲的主要化学成分二萜内酯类和黄酮类具有明显的抗炎抑菌活性,是较常使用的清热解毒类中药^[29]。WANG 等^[30]得出黄芪甲苷通过抑制 TLR4 介导的 NF- κ B、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路达到保护子宫内壁的结论。在中药复方中,杨堃等^[31]用当归芍药散干预盆腔炎大鼠观察 NF- κ B 信号通路蛋白 p50、p52、p65、NF- κ B 及促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、抗炎因子 IL-4、IL-10、IL-13 的变化,发现当归芍药散能够降低 NF- κ B 信号通路蛋白及血清促炎因子的表达,增高抗炎因子水平而发挥对慢性盆腔炎的治疗作用。谷凤等^[32]以利湿化痰法治疗湿瘀型慢性盆腔炎,突出清热利湿、活血化瘀的作用,通过调节 NF- κ B p65、I κ B α 的表达,降低炎症反应达到治疗的目的。曹梅等^[33]以 NF- κ B p65 和 I κ B α 作为标记点,证实加味大黄牡丹皮汤通过影响这两个蛋白的表达而作用到子宫及输卵管,起到抗炎的作用。李颖等^[34]用化瘀宁坤汤干预盆腔炎大鼠 TLR4/NF- κ B/COX2 通路,与模型组大鼠相比血清免疫球蛋白(Ig)A、IgG 升高,炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 水平下降,子宫组织中炎症调控因子 TLR4、NF- κ B 及其下游炎症蛋白 COX2 的表达均下降,说明化瘀宁坤汤能够提高机体免疫功能,下调炎症因子的表达而发挥治疗作用。

4 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK 作为一种丝裂原活化蛋白激酶,存在于大多数细胞中,是真核细胞用来将细胞外信号转导为细胞内反应的四大信号系统之一。MAPK 通路有三级的信号传递过程,共同调节着细胞的生长、分化、应激、炎症反应等多种重要的生理病理效应^[35]。MAPK 通路有 4 种主要的分支路线:细胞外调节蛋白激酶(ERK)、JNK、p38 和 ERK5。其中,JNK 和 p38 功能相似,跟炎症、凋亡、生长都有关,是重要的炎症信号通路;ERK 主管细胞生长、分化,根据资料显示多与肿瘤的发生发展密切相关,在某些蛋白的过度激活下同样会引起炎症反应的发生。研究表明,JNK、P38 信号通路的异常均与 PID 的发生相关,相关炎症因子通过磷酸化 JNK/p38 通路蛋白扩大炎症反应,同时介导 TGF- β 致纤维化过程,破坏基质金属蛋白酶(MMPs)/组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)平衡,引起 ECM 过度沉积,加重组织

纤维粘连,引起炎症损伤^[36-37]。在一项氟化钠染毒大鼠所致子宫损伤的实验中,通过检测子宫组织炎症的相关因子和关键信号通路分子,发现 JNK 和 p38 信号通路可能参与了炎症表达^[38]。刘艺等^[39]观察发现,急性盆腔炎模型大鼠子宫、卵巢组织中 p38、JNK 磷酸化水平升高,提示 JNK/p38 信号通路的活化与子宫、卵巢组织炎症损伤有关。尤良震等^[40]发现小鼠组织中 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子与 p-JNK 蛋白表达水平上调一致,证明 JNK 信号通路的过度激活能够加重炎症反应。

中医药在 MAPK 信号通路介导的炎症、纤维化中发挥着作用,如杨宝芹等^[41]用加味当归芍药散治疗慢性盆腔炎患者 37 例,治疗后患者血清 MMP-2、细胞间黏附分子(ICAM)-1 水平显著降低,且全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数及纤维蛋白原均较前降低,抗炎因子与促炎因子的比值升高,提示加味当归芍药散能够调控 MMP-2、ICAM-1 因子,降低患者血浆黏度,促进血液循环,改善血流变学,从而抑制炎症反应,达到治疗目的。北京中医药大学金哲教授创立了“血瘀微环境”理论,认为该理论与炎症密不可分,并以“丹枝饮”为方行化瘀通络之法治疗 PID。据此理论梁照^[42]用鼠衣原体宫腔种植法建立 PID 后遗症小鼠模型,探究化瘀通络法在盆腔瘀血状态中的治疗作用,予丹枝饮灌胃,测得小鼠血清 IL-17A、IL-17F 表达水平均显著下降,MAPK 下游蛋白 MCP-1、巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)均下降,证明丹枝饮可以通过抑制 MAPK/ERK 信号转导通路,降低炎症因子的表达,从而降低盆腔炎症的损伤。李素敏等^[43]建立慢性盆腔炎大鼠模型,以少腹逐瘀汤直肠给药进行干预,治疗后取大鼠血清及子宫输卵管组织检测发现, TNF- α 、IL-1 β 、p38 MAPK 的表达水平均降低,说明少腹逐瘀汤灌肠可以通过抑制 p38 MAPK 通路的表达,减轻炎症反应,能够有效的改善 PID。刘艺等^[39]在用妇炎汤治疗急性盆腔炎大鼠模型实验中,测得大鼠子宫及输卵管组织中 p-JNK、p-p38、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 的表达均下降,推测妇炎汤通过抑制 JNK/p38 信号通路,降低相关炎症因子的表达而缓解 PID 导致的组织损伤。槲皮素可以作用于 MAPK 信号通路,调节 p38 MAPK、ERK1/2、JNK、MCP-1、及 TNF- α 等表达,并抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 的分泌,刺激抗炎因子 IL-10 的分泌。吴青青^[44]用槲皮素干预脂多糖诱导炎症细胞模型发现,槲皮素可以破坏巨噬细胞骨架抑制细胞迁移,并且可以通过调节 MAPK 通路,下

调 iNOS 蛋白表达,减少炎症介质一氧化氮(NO)的释放,从而发挥抗炎作用。杜万雪^[45]用鬼箭羽醇提取物灌胃盆腔炎症性疾病后遗症(SPID)大鼠,发现高剂量的鬼箭羽醇提取物可降低 ICAM-1、血管内皮生长因子(VEGF)及 p-p38 MAPK 蛋白表达,对 SPID 起到抗粘连抗炎的治疗效果。

5 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路先前已被证明通过多种机制参与各种器官的纤维化形成,并且该信号通路某些炎症信号通路(如 TGF- β 和 Wnt/ β -连环蛋白信号通路)存在交互作用而共同参与调控炎症反应的发生^[46]。最近的研究表明^[47],Hippo 途径及其转录效应子具有 PDZ 基序的辅转录激活子(TAZ)和 Yes 激酶相关蛋白(YAP)是组织纤维化和肌成纤维细胞激活所必需的^[48]。Hippo/TAZ 通路作为一种接触抑制信号通路,与细胞分化和器官大小控制有关,并且已被证明可调节上皮-间质转化(EMT)、 α -SMA 和结缔组织增生。TAZ 是 Hippo 通路中一个重要的转导子,在调节 EMT 和细胞增殖组织生长因子(CTGF)的表达及干细胞的生长和分化方面起着重要作用^[49]。激活的 TAZ 从细胞质转移到细胞核,并与各种转录因子结合,如转录增强因子合域(TEAD)和 Smads。Hippo 途径的激活导致 TAZ 磷酸化并限制细胞质滞留,而细胞质滞留反过来抑制 TAZ 诱导的细胞增殖和 EMT 过程^[50]。EMT 已被公认为是在组织修复过程中介导纤维化的关键机制,间质-上皮转化(MET)是 EMT 的相反过程,在对抗纤维化过程中起关键作用,因此器官纤维化的恢复取决于 EMT 和 MET 的平衡。先前的一项研究报道,EMT 和 MET 被证明参与盆腔子宫内膜异位症的纤维化^[51]。此外,有研究发现 Hippo 信号通路与 TLR 信号通路相关,因此 Hippo 信号通路未来可能成为盆腔炎症性疾病机制研究的新靶点。

目前尚未有明确的中医药通过干扰 Hippo 信号通路而治疗 PID 的案例,但在其他疾病的研究方面可以看出中药能够通过介导炎症反应而影响 Hippo 发挥治疗作用。如裴可^[52]研究了黄芪丹参及组分配伍可以降低 YAP/TAZ 和相关炎症标志物的表达,影响炎症反应,从而治疗动脉粥样硬化。杜彦仪^[53]研究中发现,益母草碱能够通过降低 TAZ 的表达间接调控 CD4⁺ T 细胞的表达,促进抗炎因子和抑制炎症因子的分泌,起到对类风湿性关节炎的治疗作用。因此推测中药单体或复方同样可以通过干扰 Hippo 治疗 PID。中医药治疗 PID 相关信号通路见

增强出版附加材料。

6 小结与展望

综上所述, PID的发生与TGF- β /Smads、JAK/STAT、NF- κ B、MAPK信号通路相关, Hippo信号通路可作为未来研究本病的新靶点, 主要涉及炎症反应、纤维化、免疫功能失调等。中医药在治疗本病时能够充分发挥优势, 从抗炎、抗纤维化、调节免疫、改善血流变等角度干扰多个信号传导, 最终影响蛋白表达, 抑制细胞增殖、促进炎症细胞凋亡从而遏制PID的反复发生。文中检索到的相关文献提示, 以“化瘀通络法”为主对经方加减应用, 如蒿芩清胆汤、五味消毒饮等, 中药单体如白芍总苷、黄芪甲苷等, 对于医师组方用药有辅助提示作用。除此之外, 中药以其较低的不良反应、整体调节人体免疫力的特点, 让更多的人使用中医治疗方法, 如口服中药汤剂结合灌肠、中药结合针灸、中药结合外敷等, 临床疗效均较显著。目前本病的治疗虽较为可观, 但仍存在一些需要解决的问题: ①常规抗生素治疗产生的细菌耐药性及不良反应较为常见; ②各类医家经验方颇多, 缺乏规范统一性, 没有形成完整的治疗体系; ③中药复方的作用机制尚未明确, 关于药物成分的分析及作用靶点的研究较少。因此在今后的研究中, 积极寻找相关信号通路作用的集合点, 不断开发探寻中药靶向治疗来替代抗生素便可以很好的解决耐药问题^[54], 另外对于中药复方的研究也应更加深入、细致, 以求科学用药, 为本病的治疗提供依据。

[参考文献]

- [1] KHAN Z E, RIZVI J H. Pelvic inflammatory disease and pelvic abscesses[J]. Rev Gynaecol Perinat Pract, 2006, 6(3/4): 185.
- [2] DULIN J D, AKERS M C. Pelvic inflammatory disease and sepsis[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2003, 15(1): 63-70.
- [3] 张展, 刘朝晖. 盆腔炎性疾病的诊治进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(4): 473-477.
- [4] 杨静. 甲连盆腔胶囊对盆腔炎性疾病后遗症模型大鼠 sICAM-1、FGF-2 及 TGF- β_1 /Smads 通路的影响[D]. 泸州: 西南医科大学, 2020.
- [5] LI J, DU S, SHENG X, et al. MicroRNA-29b inhibits endometrial fibrosis by regulating the Sp1-TGF- β_1 /Smad-CTGF axis in a rat model[J]. Reprod Sci, 2016, 23(3): 386-394.
- [6] CHEN J X, YI X J, GU P L, et al. The role of KDR in intrauterine adhesions may involve the TGF- β_1 /

Smads signaling pathway[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(10): e8324.

- [7] ZHANG L J, ZHU J Y, SUN M Y, et al. Anti-inflammatory effect of Man-Pen-Fang, a Chinese herbal compound, on chronic pelvic inflammation in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 208: 57-65.
- [8] WU J, JIN L, ZHANG Y, et al. LncRNA HOTAIR promotes endometrial fibrosis by activating TGF- β_1 /Smad pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52(12): 1337-1347.
- [9] NING J, ZHANG H, YANG H. MicroRNA-326 inhibits endometrial fibrosis by regulating TGF- β_1 /Smad3 pathway in intrauterine adhesions[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 2286-2292.
- [10] 孙晶, 陈莹. 妇炎宁汤对慢性盆腔炎模型大鼠体内炎症细胞因子及粘连相关指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(7): 1729-1732.
- [11] 谷风, 谷周蓉, 由春玲, 等. 蒿芩清胆汤对湿瘀型盆腔炎性疾病后遗症患者血清 TGF- β_1 及 Smad3 的影响[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(6): 846-849.
- [12] 安泓润. 基于 TGF- β /Smads 信号传导通路探讨盆腔灌肠方治疗盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔痛止痛机理[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [13] 于辉, 陈辉. 白芍总苷调控 NF- κ B/TGF- β_1 /Smad 信号通路对慢性盆腔炎大鼠子宫组织的影响[J]. 浙江医学, 2021, 43(23): 2527-2532.
- [14] WEN S H, LI Y, LI C, et al. Ischemic postconditioning during reperfusion attenuates intestinal injury and mucosal cell apoptosis by inhibiting JAK/STAT signaling activation[J]. Shock, 2012, 38(4): 411-419.
- [15] WU W, FU J, GU Y, et al. JAK2/STAT3 regulates estrogen-related senescence of bone marrow stem cells[J]. J Endocrinol, 2020, 245(1): 141-153.
- [16] SMITH C C, DIXON R A, WYNNE A M, et al. Leptin-induced cardioprotection involves JAK/STAT signaling that may be linked to the mitochondrial permeability transition pore[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(4): H1265-H1270.
- [17] KABIRI M, HEMMATPOUR A, ZARE F, et al. Paroxetine modulates immune responses by activating a JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(5): e22464.
- [18] QIN Z, WAN J J, SUN Y, et al. Nicotine protects against DSS colitis through regulating microRNA-124 and STAT3[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(2): 221-233.
- [19] 杨伟娜, 杨军娜, 姚伊. 桃核承气汤通过 JAK2/STAT1 信号通路干预急性盆腔炎模型大鼠的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(9): 1075-1078, 1082.

- [20] 杨伟娜,杨军娜,姚伊. 五味消毒饮对急性盆腔炎模型大鼠 JAK2/STAT3 信号通路及炎症因子的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(10): 2138-2143.
- [21] 王艳. 红金丹对盆腔炎大鼠 IL-2、IL-6 及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[D]. 恩施:湖北民族学院, 2016.
- [22] 叶秋香,王慧芳,刘佳,等. 温经化瘀汤对寒凝血瘀证慢性盆腔炎模型大鼠白细胞介素-2 及白细胞介素-6 的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2012, 29(3): 9-12.
- [23] 黄华明,陈爱军. 白细胞介素 6 的研究现状[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(14): 2658-2660.
- [24] CAI Y, KANDULA V, KOSURU R, et al. Decoding telomere protein Rap1: Its telomeric and nontelomeric functions and potential implications in diabetic cardiomyopathy[J]. Cell Cycle, 2017, 16(19): 1765-1773.
- [25] 聂晶. 妇科千金片对慢性盆腔炎大鼠卵巢、输卵管组织 Fas/Fas1 及 NF- κ B/I κ B 信号通路的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2014.
- [26] GENG H L, LU H Q, ZHANG L Z, et al. Increased expression of Toll like receptor 4 on peripheral-blood mononuclear cells in patients with coronary arteriosclerosis disease[J]. Clin Exp Immunol, 2006, 143(2): 269-273.
- [27] ZOU W, XIAO Z, WEN X, et al. The anti-inflammatory effect of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees on pelvic inflammatory disease in rats through down-regulation of the NF- κ B pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 483.
- [28] 翟中和,王喜忠. 细胞生物学[M]. 4版. 北京:高等教育出版社, 2011. 186-187
- [29] 张晓,唐力英,吴宏伟,等. 穿心莲现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 222-234.
- [30] WANG F, CHEN S, DENG L, et al. Protective effects of astragaloside IV against LPS-induced endometritis in mice through inhibiting activation of the NF- κ B, p38 and JNK signaling pathways[J]. Molecules, 2019, doi:10.3390/molecules24020373.
- [31] 杨堃,邓卉,王彩霞,等. 当归芍药散对慢性盆腔炎大鼠子宫组织 NF- κ B 信号通路蛋白的影响[J]. 中医药导报, 2020, 26(9): 7-11.
- [32] 谷风,沈祖泓,谷周蓉,等. 利湿化瘀法对湿瘀型慢性盆腔炎大鼠子宫组织 NF- κ B p65、I κ B α 蛋白表达影响的研究[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(4): 481-484.
- [33] 曹梅,胡珊,崔瑜,等. 加味大黄牡丹皮汤对急性盆腔炎模型大鼠子宫、卵巢的保护作用及 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(1): 90-94.
- [34] 李颖,张霄峰,赵敏,等. 化瘀宁坤汤对盆腔炎大鼠 TLR4/NF- κ B/COX2 信号通路及炎症反应的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(2): 165-170.
- [35] GAN L, CHEN Y, LIU H, et al. Long non-coding RNA ZEB1-Antisense 1 affects cell migration and invasion of cervical cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition via the p38 MAPK signaling pathway[J]. Gynecol Obstet Invest, 2019, 84(2): 136-144.
- [36] KIM J H, SHIM J W, EUM D Y, et al. Downregulation of UHRF1 increases tumor malignancy by activating the CXCR4/Akt-JNK/IL-6/Snail signaling axis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2798.
- [37] 许琳,庄雨龙,金哲. 丹枝饮对盆腔炎性疾病后遗症小鼠 JNK 信号传导通路及相关炎症因子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(10): 839-844
- [38] 廖星贵,李艳丽,邱义稳,等. 氟化钠诱导氧化应激促进大鼠子宫组织炎症反应及其作用机制[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(17): 1744-1749.
- [39] 刘艺,邓琳雯,谢萍. 妇炎汤对急性盆腔炎模型大鼠子宫、卵巢 JNK/p38 信号通路影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1547-1551.
- [40] 尤良震,申国明,姚永传,等. 益气活血通络方对 db/db 小鼠胰腺组织 JNK 信号通路及 IL-1 β 、TNF- α 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 166-171.
- [41] 杨宝芹,李鲜,李玲玲. 加味当归芍药散对慢性盆腔炎患者 MMP-2、ICAM-1、血液流变学及炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 72-77.
- [42] 梁照. 基于“IL-17A/IL-17F”MAPK/ERK 信号转导通路探讨化瘀通络法改善盆腔炎症性疾病后遗症的作用机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [43] 李素敏,陈捷,陈丽笙,等. 少腹逐瘀汤直肠给药治疗盆腔炎性疾病的效果及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(35): 6827-6830.
- [44] 吴青青. 槲皮素抑制脂多糖诱导的巨噬细胞迁移作用及机制研究[D]. 扬州:扬州大学, 2017.
- [45] 杜万雪. 鬼箭羽醇提物对盆腔炎症性疾病后遗症大鼠的影响及机制[D]. 恩施:湖北民族大学, 2019.
- [46] ZHU H Y, GE T X, PAN Y B, et al. Advanced role of Hippo signaling in endometrial fibrosis: Implications for intrauterine adhesion[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(22): 2732-2737.
- [47] SEO E, KIM W Y, HUR J, et al. The Hippo-Salvador signaling pathway regulates renal tubulointerstitial fibrosis[J]. Sci Rep, 2016, doi: 10.1038/srep31931.
- [48] JORGENSEN A J, CHOI K M, SICARD D, et al. TAZ activation drives fibroblast spheroid growth, expression of profibrotic paracrine signals, and

- context-dependent ECM gene expression [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2017, 312(3): C277-285.
- [49] WANG Q, XU Z, AN Q, et al. TAZ promotes epithelial to mesenchymal transition via the upregulation of connective tissue growth factor expression in neuroblastoma cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 982-988.
- [50] LEI Q Y, ZHANG H, ZHAO B, et al. TAZ promotes cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition and is inhibited by the hippo pathway [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(7): 2426-2436.
- [51] SHEN X, CHENG S, PENG Y, et al. Attenuation of early liver fibrosis by herbal compound "Diwu Yanggan" through modulating the balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, doi: 10.1186/1472-6882-14-418.
- [52] 裴可. 黄芪丹参及其组分配伍干预动脉粥样硬化的实验效应及其对周细胞炎症损伤的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [53] 杜彦仪. 益母草碱对由TAZ介导的Th17/Treg失衡及成纤维样滑膜细胞迁移、侵袭的调控[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [54] 马堃, 罗颂平, 李敏, 等. 中医药防治盆腔炎症性疾病优势与证据研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1449-1454.
- [责任编辑 张丰丰]

· 书讯 ·

远程言语康复对卒中后失语症患者疗效和生活质量的影响 ——评《脑卒中言语障碍中西医结合康复指导》

脑卒中是一种突然起病的脑血液循环障碍性疾病。由于脑的供血动脉突然堵塞或破裂导致脑部神经功能受损,其致残率和致死率较高。是我国成年人致死的第一位疾病因素,也是成年人残疾首位病因。患者常见的功能障碍通常有意识障碍、认知功能障碍、运动功能障碍及吞咽困难、言语障碍等,但由于脑部病损而使其缺乏或丧失理解及语言运用能力,是脑卒中患者的常见并发症,多为卒中后大脑语言中枢或与其联系的传导束受损,导致出现相应的语言功能障碍。早期规范康复治疗是降低卒中致残率的有效方法,对失语症患者进行有针对性的、个体化的综合训练,循序渐进,可显著改善失语症患者的预后。随着信息技术和智能设备的发展,远程康复具有智能化、个性化、大数据、共享化等特点,是患者居家康复的新选择。远程康复技术逐渐应用于脑卒中后失语症病人言语康复领域,相较于传统康复,有益于在空间和时间上受限患者的延续心脏康复,使康复效应最大化,成为提高患者依从性的有效工具。

《脑卒中言语障碍中西医结合康复指导》由张阳普,宋振华主编,湖北科学技术出版社2021年6月出版。本书详细介绍了脑卒中言语功能障碍的基础理论、康复治疗机制、言语障碍的评估,以及中西医治疗方法。书中将脑卒中言语功能障碍的中西医康复治疗技术融会贯通,除了常规的治疗方法外,还包括社区康复及居家康复、护理指导。随着人口老龄化加速,这种趋势将不断加深。针对脑卒中后不同的功能障碍,给予患者早期、规范及全程的康复干预,提高患者的日常生活能力和生存质量,还包括社区康复及居家康复、护理指导。丛书对脑卒中中西医结合康复治疗策略及全程康复管理进行了深入探讨,并详细阐述中西医结合康复指导的最新进展和未来发展方向,力求完美展示具有中国特色的脑卒中康复路径,并对脑卒中后不同功能障碍的康复进行规范和指导。内容深入浅出,既有理论深度,又有极强的可操作性。深入挖掘中医药典藏宝藏,将中医传统治疗与现代医学融合,有助于中西医结合康复技术在全国推广和应用。该书介绍了失语症是脑卒中后常见症状,脑卒中后失语症患者言语康复的远程康复指导和康复训练,通过数据分析能够对患者的康复进程进行观察和评价,通过各种语音交流工具,康复师可以与患者通过手机视频随时获得康复指导和帮助,进行行语言康复训练。远程康复能够跨越时间和空间上的限制,方便了更多的患者进行康复训练。尤其是对于分布在较远地区、没有接近性康复资源的患者,远程康复能够提供一种新的康复选择。通过视频康复平台可以实时监控患者的康复训练情况,实时与康复师进行交流,这有利于及时发现问题,及时调整康复方案。每位患者的病情及康复需求都是不同的,利用视频康复平台可以根据患者的情况进行个性化的康复方案设计,促进患者之间的交流,为脑卒中失语症患者组建线上交流服务群,为救治患者争取到了更多的时间优势。让患者之间形成良好的互动,共同进步,提高康复效果。远程康复可以看到患者及其家庭带来的获益。对于患者而言,远程康复时间灵活、自由,便于家属监督,还可实时反馈,更具趣味性。相较于自行康复,远程康复系统可确保预定训练动作精确地重复,不需要前往医院,缓解了康复资源短缺的状况,同时也让患者和家人更好地了解康复的情况和方法,提高康复的效果。

《脑卒中言语障碍中西医结合康复指导》给读者提供了中西医结合康复脑卒中后失语症的相关指导,理论有深度,实践有指导,对于康复医生、家庭成员和患者本人都有很大的参考价值。推荐这套丛书给康复医学科、神经内科、神经外科、针灸科、推拿科的医生、护士、治疗师和基层医务工作者学习、参考。

(作者朱碧华,徐丹妮,曹梦玲,浙江省嘉兴市第二医院康复中心 浙江 嘉兴 314000)