



# 基于 MAPK/ERK/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨中西医结合治疗原发性痛经的研究进展

王蓉,张怡,王丽丽,章宪慧,王新斌

(甘肃中医药大学中西医结合学院,甘肃兰州 730000)

**摘要:**痛经(Dysmenorrhea)是临床常见妇科疾病,中医亦称“经行腹痛”,是指女性在行经前后或月经期,下腹部出现痉挛性疼痛,亦可放射至腰骶部,伴或不伴有恶心呕吐、腹泻及头晕乏力等全身症状。痛经可分为原发性和继发性两类,其中原发性痛经指生殖器官无器质性病变者;继发性痛经则是由于盆腔器质性疾病,如子宫内膜异位症、子宫腺肌症、子宫肌瘤、盆腔炎或宫颈狭窄等引起者。目前西医治疗原发性痛经多以解痉止痛的药物治疗,疗效虽显著而快速,但是副作用较大,停药后易复发;而中医在临床上四诊合参,辨证论治,不仅可以标本同治,也有助于预防调摄。通过梳理归纳近 10 年国内外原发性痛经的文献资料,基于 MAPK/ERK/NF- $\kappa$ B 信号通路探析原发性痛经的中西医研究进展,以期为中医药防治原发性痛经提供理论依据。现将原发性痛经的研究现状综述如下。

**关键词:**原发性痛经;MAPK/ERK/NF- $\kappa$ B 信号通路;西医治疗;中医治疗

**中图分类号:**R271.113

**文献标志码:**A

**文章编号:**1671-7813(2024)05-0090-04

## Research Progress of Integrated Chinese and Western Medicine in Treating Primary Dysmenorrhea Based on MPAK/ERK/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway

WANG Rong,ZHANG Yi,WANG Lili,ZHANG Xianhui,WANG Xinbin

(College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,Gansu University of Chinese Medicine,Lanzhou 730000,Gansu,China)

**Abstract:** Dysmenorrhea is a common clinical gynecological disease,also known as "abdominal pain during menstruation" in Chinese medicine. It refers to spasmodic pain in the lower abdomen before and after menstruation or during menstruation,which can also radiate to the lumbosacrum,with or without nausea,vomiting,diarrhea,dizziness and weakness and other systemic symptoms. Dysmenorrhea can be divided into two categories: primary dysmenorrhea and secondary dysmenorrhea. Secondary dysmenorrhea is caused by organic diseases of the pelvis,such as endometriosis,adenomyosis,uterine fibroids,pelvic inflammatory disease or cervical stenosis. At present,western medicine treats primary dysmenorrhea mostly with drugs to relieve spasm and pain,although the curative effect is obvious and rapid,but the side effect is large,easy to relapse after stopping the drug;the Chinese medicine in the clinical four diagnosis of combination,syndrome differentiation of treatment,not only specimens can be treated together,but also help to prevent and regulate. Based on MAPK/ERK/NF- $\kappa$ B signaling pathway,this paper analyzed the research progress of traditional Chinese and western medicine on primary dysmenorrhea in recent 10 years,and provided theoretical basis for traditional Chinese medicine prevention and treatment of primary dysmenorrhea. The current research status of primary dysmenorrhea is summarized as follows.

**Keywords:** primary dysmenorrhea; MAPK/ERK/NF- $\kappa$ B signaling pathway; western medicine treatment; traditional Chinese medicine therapy

原发性痛经(primary dysmenorrhea,PD)是指伴随月经发生的周期性下腹疼痛而无生殖器官器质性病变的疾病,通常在月经开始前不久或开始时发生小腹胀挛性疼痛,并伴有头痛、嗜睡、乏力、乳房胀痛、小腹下坠、腰酸背痛等全身症状,以及食欲

不振、恶心、呕吐和腹胀、腹泻等胃肠道症状<sup>[1-4]</sup>,是最常见的妇科疼痛性疾病。PD好发于月经初潮后6~24个月,常见于青春期少女或尚未生育的年轻妇女<sup>[5]</sup>。痛经不仅是身体上的疼痛,还会对患者的日常工作、学习、社交、情绪及心理状态等造成很大的影响,降低患者生活质量。人类探讨PD的发病机制从最初的子宫因素、内分泌因素、神经与神经递质因素等<sup>[6]</sup>,发展到如今的NLRP3炎症小体通路、PI3K/Akt/mTOR信号通路、MAPK/ERK信号通路,然而其具体机制仍尚未完全明确<sup>[7-9]</sup>。

### 1 流行病学

在世界范围内,PD的发病率为45%~95%,其中2%~29%的患者经历严重疼痛<sup>[10]</sup>。这种比率差异可能是由于PD

**基金项目:**甘肃省教育厅高校教师创新基金项目(2023B-109);甘肃中医药科研项目(GZKP-2020-35);甘肃省高等学校创新基金项目(2121A-077)

**作者简介:**王蓉(1997-),女,甘肃民勤人,硕士在读,研究方向:中西医结合防治妇科疾病。

**通讯作者:**王新斌(1970-),男,甘肃民勤人,主任医师、副教授,博士,研究方向:中西医结合防治妇科疾病。E-mail:380692935@qq.com。



评估方法的差异、所选人群、年龄组、种族以及疼痛感知的差异所致。有研究<sup>[11]</sup>表明,PD被认为是学校或工作缺勤的主要原因之一,除了身体健康外,痛经还会对年轻女性的生活质量和生产力有所影响。

## 2 发病机制

### 2.1 血液流变学

寒凝血瘀证原发性痛经的病机关键是寒凝导致瘀血内停,而血液呈“凝”“黏”“聚”“浓”状态则是瘀血内停的血液流变学共同特征。通过临床研究发现,寒凝血瘀证PD患者存在不同程度的血液流变学异常,主要指血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、红细胞电泳指数、红细胞变形指数均呈显著上升趋势。

吴增光等<sup>[12]</sup>通过观察少腹逐瘀汤组方配伍对寒凝血瘀型原发性痛经大鼠的活血作用,发现与模型组比较,全方组、活血组、温经组大鼠子宫血流量显著降低,血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、红细胞电泳指数、红细胞变形指数均降低。龙金桃等<sup>[13]</sup>通过观察加味温脐化湿汤治疗寒湿凝滞型原发性痛经疗效及对血液流变学的影响,发现观察组与同期对照组经治疗后血液流变学指标均显著降低,且观察组明显低于对照组,可有效改善机体血液的“凝”“黏”“聚”“浓”状态,调节子宫血液循环,松弛子宫平滑肌,使经血能顺畅排出,从而缓解痛经。因此,在临床治疗中,可通过检测PD患者血液流变学指标对病情发生发展进行判断,及时调整治疗方案,使治疗方面更具有针对性。

### 2.2 细胞外信号调节激酶(ERK1/2)

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联系统是真核生物细胞中高度保守的信号系统之一,MAPKs信号通路涉及多个受体及核心单位,p38 MAPK,ERK1/2,JNK通路是不同的MAPKs通路亚型,其中MAPK/ERK通路是介导PD发生发展的重要调控因子和通路<sup>[14]</sup>。在不同的生长因子、细胞因子或病原体刺激下,p38 MAPK,ERK1/2,JNK通路被激活,MAPK级联逐步激活下游靶因子,并通过影响通路下游多种细胞因子来参与免疫应答的调控或炎症反应<sup>[15]</sup>。当疼痛作为刺激信号传递到细胞内,从而启动了MAPK的三级级联激活,ERK被上游激活酶MEK激活后,再通过磷酸化进入细胞核内,可启动一些转录因子的表达,如核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)。

### 2.3 NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B是一种真核生物转录因子,在炎症反应、免疫应答、应激反应调节中起主导作用,是炎症反应关键的调控因子<sup>[16]</sup>。周宇博等<sup>[17]</sup>通过观察壮医药线灸对寒湿凝滞型痛经大鼠NF- $\kappa$ B及相关因子的影响,发现与正常组比较,模型组NF- $\kappa$ B表达最强,NF- $\kappa$ B激活可能使血管内皮生长因子(VEGF)过度表达,与其受体结合后激活细胞内的信号级联通路,造成微循环内皮细胞损伤。由此可见NF- $\kappa$ B过度表达是痛经的病理基础。研究<sup>[18]</sup>表明,在PD中存在NF- $\kappa$ B的活化,并进一步促进COX-2的表达。

### 2.4 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6是一种高稳定性促炎细胞因子,是目前研究较为深入的炎症标志物,可参与炎症级联反应,促进PGE<sub>2</sub>、COX-2等疼痛介质分泌,因此体内IL-6持续增高会引起痛经<sup>[19]</sup>。此外,IL-6基因启动子上有NF- $\kappa$ B的结合位点,同时也是

NF- $\kappa$ B信号通路重要的下游因子,所以NF- $\kappa$ B活化进入核内,与多种细胞炎性因子启动子区域中 $\kappa$ B序列结合,促进白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、VEGF等表达<sup>[20]</sup>。

### 2.5 TNF- $\alpha$

痛经患者月经期子宫内膜TNF- $\alpha$ 分泌增多,并在来潮时达到最高值。研究<sup>[21]</sup>表明,TNF- $\alpha$ 作为血管活性因子,其过度表达会导致血管内皮细胞损伤以及子宫内膜增生从而引起严重的炎症反应,当治疗组TNF- $\alpha$ 水平降低时,对减少细胞炎性因子的释放,促进血管内皮修复以及减轻子宫内膜增生均具有一定作用,从而有效缓解痛经症状。

## 3 西医疗法

原发性痛经西医疗法分为药物治疗和非药物治疗。2017年原发性痛经指南已把非甾体类抗炎药列为一线治疗药物<sup>[22]</sup>。

### 3.1 药物治疗

3.1.1 非甾体抗炎药 常见药物有布洛芬、酮洛芬、双氯芬酸等,该类药主要通过减少前列腺素(PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 、PGE<sub>2</sub>)的合成,抑制子宫痉挛性收缩,从而缓解痛经。但是,该类药不良反应较多,临床应用不广泛。

3.1.2 抑制排卵药物 短效口服避孕药如妈富隆为常用抑制排卵药物,通过抑制排卵、子宫内膜增生有效缓解痛经,此类药物需服用较长时间,且会出现月经量减少甚至停经、肥胖等不良反应,因此大部分患者不会首选这类药物。

3.1.3 钙通道阻滞剂 硝苯地平为临床常见钙通道阻滞剂,该类药主要通过降低子宫肌细胞周围的Ca<sup>2+</sup>浓度,使子宫平滑肌松弛,减少子宫痉挛性收缩。研究<sup>[23]</sup>表明,用维生素K<sub>3</sub>联合硝苯地平治疗原发性痛经80例,有效率98.75%。

### 3.2 手术治疗

子宫神经切除术、骶前神经切除术是目前治疗原发性痛经的常规手术,两者均通过切除盆腔神经通路而达到止痛的目的。

### 3.3 经皮电刺激神经疗法

药物治疗无效者,可试用经皮电刺激神经疗法减少子宫缺血或子宫活动以及阻断中枢神经痛觉传导系统<sup>[24]</sup>。现代医学认为PD的发生机理为子宫平滑肌及子宫肌层小动脉的收缩加强,子宫因缺血、缺氧而产生疼痛;此外,炎性因子过度刺激也会加重或诱发痛经。目前对于PD的治疗大多采取解痉止痛等对症药物治疗,疗效虽显著而快速,但不良反应较大,易反复发作;从长远角度考虑,西医并不能从根本上治疗原发性痛经。

## 4 病因病机

痛经的发生,其病位在胞宫、冲任二脉,变化在气血。由于经期及经期前后,胞宫、冲任二脉气血生理变化急骤,此时邪气内伏或精血素亏,导致胞宫、冲任的气血运行不畅,为“不通则痛”;或胞宫、冲任失于濡养,则为“不荣则痛”。综合历代医著将痛经的病因病机大致概括为以下5种:寒凝血瘀、气滞血瘀、湿热瘀阻、气血虚弱、肝肾亏损。所以痛经的治疗,应分清标本缓急,主次有序,分阶段治疗,具体治法分为两期:经期重在调血理气止痛以治标,根据患者临床症状,明察病位,分清寒热、虚实,在气、在血,及时缓解、消除疼痛;非经期则辨证求因以治本,以调理胞宫、冲任二脉气血为主,或补气,或活血,或散寒,



或清热,或补虚,或泻实,整体调理,达到阴平阳秘的状态。临证则需结合月经期、量、色、质,伴随症状,舌、脉等综合分析。根据症状对疾病做出诊断,特别要注意不同证型的典型症状。

## 5 中医治疗

### 5.1 内治法

5.1.1 经方治疗 由于经方药物组成精简,配伍巧妙,且价格实惠,疗效显著,故在临床中运用经方治疗原发性痛经更为广泛。吴亚楠<sup>[25]</sup>通过临床观察,发现运用经方当归芍药散治疗原发性痛经共53例,总有效率为90.57%,疗效显著。

5.1.2 验方治疗 现代中医专家在临床上四诊合参,辨证论治,通过辨别疼痛发生的时间、部位、性质及疼痛程度来审证求因辨别痛经的病因病机,总结出疗效显著的经验方,为广大患者带来了福音。导师王新斌教授通过归纳总结临床诊疗案例,认为青少年痛经大多与熬夜、过食生冷、冒雨涉水等不良生活习惯有关,以寒凝血瘀型为主。祛瘀温经汤是导师在代表方剂少腹逐瘀汤基础上加减形成的经验方,用以治疗寒凝血瘀型痛经,临床上已取得显著疗效。

5.1.3 中成药治疗 中药汤剂煎煮程序复杂,耗时耗力,且不易保存和携带。随着现代医学不断发展,很多医药公司研制出便于携带与服用的中成药,该类药物剂型稳定,作用时间持久,深受广大患者喜爱。王明闯等<sup>[26]</sup>通过临床观察,发现运用中成药痛经灵胶囊治疗81例原发性痛经患者,其治愈率达86.4%。

### 5.2 外治法

5.2.1 针灸治疗 针灸作为中医学的一部分,治疗痛症有独特的中医疗效。杨露等<sup>[27]</sup>观察针刺治疗原发性痛经20例,有效率为95.0%。

5.2.2 穴位贴敷治疗 金红岩<sup>[28]</sup>将乌药、元胡、香附、肉桂等药物研磨后贴敷于神阙、气海、关元,观察中药穴位贴敷治疗原发性痛经50例,总有效率98%。

5.2.3 穴位埋线治疗 穴位埋线治疗是指通过埋入可吸收缝合线对选定穴位持续刺激,从而达到治疗疾病的目的。毕颖等<sup>[29]</sup>观察35例穴位埋线治疗的原发性痛经患者,总有效率为91.4%。

5.2.4 中医联合治疗 中医联合治疗是指将不同的中医治疗方法联合使用治疗原发性痛经,王桂芳等<sup>[30]</sup>运用电针联合隔姜灸治疗30例原发性痛经患者,针刺取穴三阴交,电针取穴次髎,隔姜灸取穴关元,3种不同中医治法联合使用,总有效率达96.67%。

随着医用材料、新技术的应用,古代传统外治法得到发展,出现穴位贴敷、穴位埋线、耳穴治疗、推拿等新治法,虽满足了患者多样化需求,但也要严加规范新治法的推广与应用。

## 6 小结

中医学对于原发性痛经的临床研究日益增多,包括临床疗效观察、经方灵活运用及各医家的临床经验总结。发现中医药治疗原发性痛经具有不良反应小、经济实惠、复发率低、方法多样、疗效显著的优势,既能单独运用,又可与西药联合使用,提高疗效。此外,原发性痛经的早发现、早重视、早治疗对于提高患者治愈率至关重要,应将“急则治标,缓则治本,标本同治”的思想告知患者,提高患者对本病的认识,在日常生活、特殊生理期多加调摄,更有利于本病的预防和治疗。因此,单用西医疗法并不完善,应该立足于“西医辨病,中医辨证”的中西医结合

合理论,运用病证结合的中西医诊疗模式,为诊治原发性痛经提供新方法,提高患者治愈率、降低复发率。

## 参考文献

- [1] FOX MC, KLIPPING C, NGUYEN AM, et al. A phase 2b multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of vaginal rings containing norelgestrol acetate or etonogestrel and 17 $\beta$ -estradiol in the treatment of women with primary dysmenorrhea [J]. Contraception, 2018, 99(2): 125-130.
- [2] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗痛经临床应用指南(2021年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1413-1425.
- [3] 刘斯祺, 王昕. 基于古书名方探讨原发性痛经中医治疗优势 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(4): 155-159.
- [4] DE SANCTIS V, SOLIMAN A, BERNASCONI S, et al. Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge [J]. Pediatric endocrinology reviews: PER, 2015, 13(2): 512-520.
- [5] ITANI RANIA, SOUBRA LAMA, KAROUT SAMAR, et al. Primary Dysmenorrhea: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Updates [J]. Korean journal of family medicine, 2022, 43(2): 101-108.
- [6] 辛思源, 张鹏, 林驰, 等. 中重度原发性痛经患者不同子宫位置与发病情况关系的调查 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(2): 194-197.
- [7] 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.
- [8] 翟凤婷, 王东梅, 王丹丹, 等. 基于 MAPK/ERK 信号通路探讨温经化痰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.
- [9] 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虑缓解原发性痛经 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(9): 654-663.
- [10] ELIZABETH FERRIES ROWE, ELIZABETH COREY, JOHANNA S ARCHER. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy [J]. Obstetrics and gynecology, 2020, 136(5): 1047-1058.
- [11] SHARGHI MAEDEH, MANSURKHANI SHABNAM MALEKPOUR, LARKY DAMOON ASHTARY, et al. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea [J]. JBRA assisted reproduction, 2019, 23(1): 51-57.
- [12] 吴增光, 胡鹏, 范柏爽, 等. 少腹逐瘀汤对寒凝血瘀型原发性痛经大鼠活血作用研究 [J]. 天津中医药, 2020, 37(8): 929-935.
- [13] 龙金桃, 郑文兰, 黄李梅. 加味温脐化湿汤治疗寒湿凝滞型原发性痛经疗效及对血液流变学的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(2): 198-202.
- [14] HUANG X, SU S, DUAN JA, et al. Effects and mechanisms of Shaofu-Zhuyu decoction and its major bioactive component for Cold-Stagnation and Blood-Stasis primary dysmenorrhea rats [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 186(3): 234-243.
- [15] 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.
- [16] 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  $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2023, 48(1): 63-70.
- [17] 周宇博, 吴细兰, 吴红斌. 壮医药线灸对寒湿凝滞型痛经大鼠 NF- $\kappa$ B 及相关因子的影响 [J]. 广西中医药, 2018, 41(5): 59-61.



# 基于网络药理学及分子对接探讨六味地黄汤 治疗原发性干燥综合征的作用机制

孙文婷<sup>1</sup>, 王琬茹<sup>2</sup>, 陈璐<sup>2</sup>, 孔维萍<sup>3</sup>, 阎小萍<sup>3</sup>

(1. 中国中医科学院, 北京 100091; 2. 航空总医院, 北京 100012;  
3. 中日友好医院, 北京 100029)

**摘要:**目的 探讨六味地黄汤治疗原发性干燥综合征(primary sjogren's syndrome, pSS)的作用机制。方法 使用公共数据库平台 TCMSP、GeneCards、DrugBank、PHARMGKB、OMIM 和 TTD 对六味地黄汤组成药物的活性成分、作用靶点及 PSS 的疾病靶标进行检索,将药物成分靶点与疾病靶标取交集得到六味地黄汤治疗 pSS 的潜在靶点;使用 STRING 11.5 数据库获得六味地黄汤治疗 PSS 的蛋白互作网络(PPI),并通过 Cytoscape 3.7.2 软件分析得到核心靶点;通过基因本体(GO)富集分析、基因组百科全书(KEGG)通路富集分析筛选差异生物过程及靶点通路;使用 Auto Dock 1.5.6 及 Pymol 2.2.0 软件进行分子对接,验证核心靶点与活性成分之间的亲和力。结果 筛选得到六味地黄汤的活性成分 74 个,作用靶点 184 个,PSS 疾病相关靶点 1161 个,药物-疾病交集靶点 69 个。数据分析显示,六味地黄汤的主要活性成分包括槲皮素、山柰酚、豆甾醇、海风藤酮和薯蓣皂苷元,六味地黄汤治疗 pSS 的 8 个核心靶点包括 AKT1、CASP3、JUN、MMP9、NFKBIA、TP53、VEGFA。GO 富集主要涉及脂多糖、氧化应激、活性氧代谢等生物过程。KEGG 富集主要涉及抗炎、氧化应激等相关通路。分子对接结果显示,8 个核心靶点与相应的活性成分的结合能均  $\leq -5$  kcal/mol,其中槲皮素与 8 个核心靶点均能较好地结合,可能是六味地黄汤干预 pSS 的主要有效成分。结论 六味地黄汤可能通过作用于 AKT1、CASP3、JUN、MMP9、NFKBIA、TP53、VEGFA、IL-1 $\beta$  等关键靶点,通过“IL-17 信号通路”“Th17 细胞分化”“HIF-1 信号通路”等发挥抗炎、免疫调节、抗氧化应激的作用,其中槲皮素可能是其发挥作用的主要有效成分。

**关键词:**原发性干燥综合征;六味地黄汤;网络药理学;分子对接

中图分类号:R289

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)05-0093-09

## Uncovering the Mechanism of Liuwei Dihuang Decoction(六味地黄汤) for Treating Primary Sjogren's Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Verification

SUN Wenting<sup>1</sup>, WANG Wanru<sup>2</sup>, CHEN Lu<sup>2</sup>, KONG Weiping<sup>3</sup>, YAN Xiaoping<sup>3</sup>

基金项目:北京中医药管理局“薪火传承 3+3 工程”项目(2015-SZ-C-57)

作者简介:孙文婷(1996-),女,山东济宁人,博士在读,研究方向:中医风湿病的临床与基础。

通讯作者:阎小萍(1945-),女,北京人,教授、主任医师,学士,研究方向:中医药防治风湿病。E-mail:yanxiaoping678@163.com。

- [18] ZHAO Z, LI F, NING J, et al. Novel compound FLZ alleviates rotenone-induced PD mouse model by suppressing TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway through microbiota-gut-brain axis[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(9): 2859-2879.
- [19] 张妮, 周娟, 赵凤容. 加味桂枝茯苓丸对子宫肌瘤气滞血瘀型患者 VEGF、IL-6、D-D 及性激素水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(2): 342-348.
- [20] 李楠, 陈璐, 冯晓玲. 核转录因子(NF- $\kappa$ B)信号通路与子宫内异位症发病关系的研究及针对性治疗[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 509-514.
- [21] 胡甜甜, 沈丽华, 朱红燕. 温经汤联合针灸治疗原发性痛经对患者中医证候及血清  $\beta$ -EP、OT、TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(6): 23-26.
- [22] BURNETT M, LEMYRE M. No. 345 - Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline [J]. Obstet Gynecol Can, 2017, 39(7): 585-595.
- [23] 李玉香, 康丽兰, 王满英. 维生素 K3 联合硝苯地平治疗原发性痛经的临床分析[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(15): 2086-2086.
- [24] 孔瑛, 张长杰. 干扰电疗法和经皮电刺激神经疗法对局部缺血性疼痛止痛效果的研究[J]. 国外医学(物理医学与康复学分册), 2005(3): 113-114, 131.
- [25] 吴亚楠. 加减当归芍药散治疗肝郁脾虚型痛经的临床研究[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2016, 3(19): 35-36.
- [26] 王明闯, 张菲菲, 王忠民. 痛经灵胶囊治疗青春期原发性痛经的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(3): 375-377.
- [27] 杨露, 张鹏, 尤璐, 等. 针刺组穴治疗原发性痛经临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(2): 294-296.
- [28] 金红岩. 中药穴位贴敷治疗原发性痛经临床分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(4): 182-183.
- [29] 毕颖, 邵晓梅, 宣丽华. 分期穴位埋线治疗原发性痛经: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2014, 34(2): 115-119.
- [30] 王桂芳, 元媛, 崔海. 电针结合隔姜灸治疗原发性痛经 30 例[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(1): 30-31.