

中药调控 NF- κ B 相关信号通路防治原发性痛经的研究进展

邸金鑫 朱艳华*

黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150000

【摘要】：原发性痛经（primary dysmenorrhea, PD）是青春期最常见的妇科病，也是女性盆腔疼痛最常见的原因之一，是临床上妇科医生面临的多发疾病，对女性的生活质量产生负面影响并干扰日常活动，且原发性痛经发病机制复杂。NF- κ B 作为炎症反应中重要的转录因子，被激活后可介导炎症因子的转录，能够诱发 PD 发病或是加重病情。现代科学研究亦证实，PD 的出现往往伴随着 NF- κ B 相关信号通路的特异激活。本文就中药调控 NF- κ B 信号通路及相关通路在 PD 进程中的作用作一综述，以期对相关研究提供参考。近年来研究表明中药单体（阿魏酸、芍药苷、橙皮苷等）及中药复方（血府逐瘀汤、少腹逐瘀汤、当归芍药散等）都可以通过影响肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、Toll 样受体 4（TLR4）、细胞外信号调节激酶（ERK）等信号通路调控核因子- κ B（NF- κ B）参与 PD 的发生发展进程，因此通过抑制 NF- κ B 信号通路可能是防治 PD 的新靶点。

【关键词】：NF- κ B 信号通路；原发性痛经；中药；综述

Research Progress on Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Primary Dysmenorrhea by Interfering with NF- κ B Related Signaling Pathways

Jinxin Di, Yanhua Zhu*

School of Pharmacy Heilongjiang University of Chinese Medicine Heilongjiang Harbin 150000

Abstract: Primary dysmenorrhea (PD) is the most common gynecological disease in adolescence and one of the most common causes of pelvic pain in women. active, and the pathogenesis of primary dysmenorrhea is complex. As an important transcription factor in the inflammatory response, NF- κ B can mediate the transcription of inflammatory factors after being activated, which can induce the onset of PD or aggravate the disease. Modern scientific research has also confirmed that the emergence of PD is often accompanied by the specific activation of NF- κ B-related signaling pathways. This article reviewed the role of traditional Chinese medicine in regulating NF- κ B signaling pathway and related pathways in the process of PD, in order to provide reference for related research. In recent years, studies have shown that traditional Chinese medicine monomers (ferulic acid, paeoniflorin, hesperidin, etc.) and traditional Chinese medicine compounds (Xuefu Zhuyu Decoction, Shaofu Zhuyu Decoction, Angelica Shaoyao Powder, etc.) TNF- α , Toll-like receptor 4 (TLR4), extracellular signal-regulated kinase (ERK) and other signaling pathways regulate nuclear factor- κ B (NF- κ B) to participate in the occurrence and development of PD, so by inhibiting the NF- κ B signaling pathway May be a new target for the prevention and treatment of PD.

Keywords: NF- κ B signaling pathway; Primary dysmenorrhea; Traditional Chinese medicine; Review

原发性痛经（primary dysmenorrhea, PD）是在女性无盆腔病理情况下出现的疼痛^[1]，具有周期性，同时对患者的工作生活造成困扰^[2]，发病机制非常复杂，具体机制尚不完全。尽管对 PD 的发病机制仍然知之甚少，但子宫组织中前列腺素（PG）的过度分泌已被提议作为 PD 的触发因素^[3]，有关学者研究认为炎症在 PD 的发生、发展过程中起了关键作用^[4, 5]，在炎症反应中核转录因子- κ B（NF- κ B）信号通路尤为突出，因此通过抑制 NF- κ B 信号通路可能是防治 PD 的新靶点。

现代大量研究表明^[6]，NF- κ B 是体内最受关注的炎症因子，在很多痛经患者检测中 NF- κ B 表达水平显著升高，并且其表达强度与痛经程度呈正相关，通过调控 NF- κ B 相关信号通路在体内的表达可以很大程度抑制炎症反应，使 PD 患者获得较好的疗效^[7]。但在以往的研究中，关注更多的是西药对 PD

患者的治疗，缺乏对中药单体及中药复方整个层面的宏观解释，相对西药而言，用中药在防治 PD 方面有着潜在的优势^[8-10]。本文将从 NF- κ B 与其有关联的信息通道与 PD 的关联出发，概括近年来在中医药通过调控 NF- κ B 相关信号通路防治 PD 的研究进展情况，以期为中医药预防 PD 及其靶向药物的研发提供更多科学依据。

1 NF- κ B 简述

NF- κ B 是一种真核生物转录因子，是炎症反应关键的调控因子。其包括 p50 和 p65 两个蛋白亚基，可以被上游的激活剂（例如 Toll 样受体、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等）激活，能形成多种二聚体蛋白，对机体的炎症反应、细胞凋亡和肿瘤生长等产生影响^[11]。当细胞受到刺激后，炎症因子如肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、白介素-1 β （IL-1 β ）或脂多糖（LPS）与其相应的受体结合后，激活 IkBa 激酶，使 IkBa 磷酸化，使得

NF-KB 从其复合物中释放出来, 通过翻译修饰后进一步激活 NF-KB 复合物并易位到细胞核启动相应的靶基因, 诱导相关基因的转录与表达^[12]。除此之外, NF-KB 还可以推动炎症相关基因的过表达, 进而导致炎症反应的发生。经 Paul Kelly 证实^[13], 局部趋化因子表达、炎症细胞浸润会影响 PD 患者的病情进展。因此, PD 的防治可以考虑通过抑制核因子信号通路 NF-KB 的活化。

2 中药调控 NF-KB 相关信号通路防治 PD 的研究

2.1 调控促炎细胞因子

PD 患者的生理病理过程中促炎细胞因子基因编码上调, 长期处于一种慢性微炎症状态^[14], 在 PD 的进展中各种促炎细胞因子发挥作用。白介素-10 (IL-10)、白介素-4 (IL-4)、白介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等炎症因子可以诱导 NF-KB 活化, 活化以后又可以促进 IL-10、IL-6、IL-4 等促炎细胞因子的表达, 同时对 NF-KB 信号通路产生了正反馈调节作用, NF-KB 提高的同时促进了 PD 病情的进展^[15]。经研究发现, 从茴香中提取的反式茴香脑可以显著降低 PD 小鼠 IL-16、TNF- α 活性的表达, 通过抑制 NF-KB 的磷酸化途径, 调节机体免疫功能^[16-17]; 从姜黄中提取的姜黄素可以调节 PD 患者体内的 IL-10、IL-4 等促炎细胞因子的水平^[18]; QiuC 等^[19]证实牡丹皮中提取的丹皮酚可通过抑制 TNF- α 、IL-1 β 的表达来调节 NF-KB 信号通路。此外, 中药复方少腹逐瘀汤、桃红四物汤主要通过对 NF-KB 信号通路的活性及促炎细胞因子产生的控制, 使得 PD 大鼠的生理特征得以改善, 进而起到治疗 PD 的作用^[20]。

2.2 调控 MAPK/Erk 信号通路

MAPK 是信号从表面到细胞核内的重要传递者, 由 3 类蛋白激酶 (MAP3K、MAP2K、MAPK) 组成, 其信号通路有不同的亚型, 主要包括 p38MAPK、Erk1/2、JNK 通路, MAPK 能调节细胞的生长, 参与炎症反应等多种细胞生理病理过程。研究表明, 在不同的生长因子或病原体刺激下, 不同的 3 种亚型通路被激活进而影响下游因子参与炎症反应, NF-KB 为下游因子, MAPK 信号通路的激活可诱导 NF-KB 的活化, 加快炎症反应的进程。当归中活性成分阿魏酸通过抑制 MAPK/NF-KB 降低 MAP 激酶 JNK 和 p38 及抑制 IKB 的降解和 NF-KBp65 的磷酸化, 干扰环氧合酶 (COX) 调节子宫肌细胞的收缩和舒张而发挥治疗原发性痛经的目的。中药复方香延止痛方通过抑制 MAPK/NF-KB 信号通路, 下调 MAPK/ERK 信号通路中相关因子蛋白表达、磷酸化水平及 mRNA 转录水平, 改善寒凝血瘀证大鼠症状和体征量化评分, 发挥治疗 PD 的作用。

2.3 调控 TLR4 通路

Toll 样受体 4 (Tolllike receptor4, TLR4) 是先天免疫的重要组成部分, 位于细胞的质膜和细胞内的内体中的跨膜非催化

性蛋白质, 是特异性免疫和非特异性免疫的桥梁, 亦可以检测来自细菌、病毒和真菌的一系列病原体相关分子模式, 进而激活下游炎症通路。在所有发现的跨膜蛋白中, TLR4 与 PD 的发病机制紧密相关, TLR4 与相应配体结合后会加快 NF-KB 向细胞核异位的进程, 同时能够激活下游炎症因子参与 PD 的各个阶段。愈来愈多的实验表明, PD 的发生发展过程与调控 TLR4/NF-KB 信号通路息息相关。中药复方当归芍药散通过抑制 TLR4/NF-KB 信号通路, 参与免疫调节, 同时通过 IL-17、Th17 细胞分化等信号通路参与抗炎机制, 发挥治疗 PD 的作用。

3 总结与展望

PD 属于中医药“经行腹痛”的范畴, 早在东汉时期的张仲景所著的《金匱要略》一书中曾对经行腹痛进行了描述: “带下, 经水不利, 少腹满痛”。《诸病源候论·妇人杂病诸候》《景岳全书》《周慎斋遗书·妇人杂症》等著作中对 PD 的病因、病机做了深入的论述: 女子以血为用, 血脉通畅则病无以生, 若因寒、热、湿等外邪侵袭, 七情内伤或饮食房事不节, 导致脏腑功能失调, 将使冲任、胞宫气血不畅, 经血不能排出则瘀血由生, 不通则痛, 故引发 PD。满运军等研究证实, PD 患者的子宫血流动力学功能表达水平明显降低。此外, 炎症反应状态也是导致痛经的原因之一, PD 患者体内的炎症因子水平较高, 有研究证实, 在 PD 患者血液中 IL-6、TNF- α 、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 等炎症因子表达水平明显高于其他正常女性。已有学者研究发现, PGF2 α 的过度释放可使子宫肌过度收缩, 从而加重 PD 患者的疼痛, PGF2 α 的合成和释放受到抑制时能减轻 PD 患者的疼痛感。PG 合成过程中关键的限速酶是 COX-2, 通常在月经期前 COX-2 的表达明显增加并同时催化花生四烯酸合成 PG, 继而产生痉挛性疼痛。NF-KB 是体内最受关注的炎症因子, 参与调控 COX-2 合成, 在 PD 发生发展过程中存在 NF-KB 的过度活化, 可以提高 COX-2 的表达水平。本文通过归纳总结发现, 中药调控 TNF- α 、TLR4、ERK 等信号通路影响 NF-KB 信号通路的抗炎、抗氧化等作用, 调控 PG 合成进而参与 PD 的进程, 但在未来仍需进行大量临床试验研究后, 此信号通路才会被考虑作为 PD 治疗的新靶点。

综上所述笔者认为, 中药对 PD 的预防与治疗有明显的效果, 然而 PD 的发病机制与 NF-KB 相关通路尚有很多问题待解决。中药复方在治疗 PD 方面优势尤为突出, 但是其含有多种化学成分、具有多靶点的优势尚未得到充分的验证, 且治疗 PD 方面中药单体仍然具有主导作用, 故将来研究中药复方治疗 PD 的作用机制仍然是重中之重, 在研究研发的同时应该合理的结合相关的中医药理论对其加以全面地解析。对于通过调控 NF-KB 信号通路治疗 PD, 或许是一个可行的新出发点。鉴于此, 加强调控 NF-KB 信号通路对 PD 治疗的研究可能有利于为临床治疗 PD 提供潜在药物, 最终造福于广大患者。

参考文献:

- [1] Bajalan Z, Moafi F, MoradiBaglooeei M, et al. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review[J]. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2019;40(3):185-194
- [2] Li R, Li B, Kreher DA, et al. Association between dysmenorrhea and chronic pain: a systematic review and meta-analysis of population-based studies[J]. Am J Obstet Gynecol. 2020 Sep;223(3):350-371.
- [3] Haidari F, Homayouni F, Helli B, et al. Effect of chlorella supplementation on systematic symptoms and serum levels of prostaglandins, inflammatory and oxidative markers in women with primary dysmenorrhea[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;229:185 – 189.
- [4] Tang B, Liu D, Chen L, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 attenuates primary dysmenorrhea in mice via the NF-KB/COX-2/PG pathway[J]. Journal of Inflammation (London, England). 2020 ;17:22.
- [5] 刘灿纹,唐标.桂枝茯苓丸对原发性痛经大鼠子宫组织 NF-KB/COX-2/PGF(2 α)通路的影响[J].湖南中医药大学学报,2022,42(06):873-877.
- [6] Zhou GQ, Chen G, Yang J, et al. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction attenuates monosodium urate crystal-induced inflammation through inactivation of NF-KB and NLRP3 inflammasome[J]. J Ethnopharmacol. 2022 Jan 30;283:114707.
- [7] 吕敬媛,赵东旭,卢北燕,等.NF-KB p65 在子宫腺肌病中的表达及与其痛经相关性的研究[J].黑龙江医药科学,2010,33(05):48-49.
- [8] Seo J, Lee D, Jo HG. Dangguijagyag-san for primary dysmenorrhea: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine. 2019 Dec;98(50):e18345.
- [9] Que DH, Chen WH, Jiang FP, et al. Mechanism of Danggui Sini Decoction in treatment of primary dysmenorrhea based on network pharmacology and molecular docking[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2021 Feb;46(4):855-864.
- [10] Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment[J]. Am J Obstet Gynecol. 2018 Apr;218(4):390-400. Sung C S , et al. Contributions of p38 and ERK to the antinociceptive effects of TGF- β 1 in chronic constriction injury-induced neuropathic rats[J]. Journal of Headache & Pain, 2016, 17(1):72.
- [11] Mitchell JP, Carmody RJ. NF-KB and the Transcriptional Control of Inflammation[J]. Int Rev Cell Mol Biol. 2018;335:41-84.
- [12] Du Y, Qian B, Gao L, et al. Aloin Preconditioning Attenuates Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury via Inhibiting TLR4/MyD88/NF-KB Signal Pathway In Vivo and In Vitro[J]. Oxid Med Cell Longev. 2019 Nov 20;2019:3765898.
- [13] Kelly P, Meade KG, O'Farrelly C. Non-canonical Inflammasome-Mediated IL-1 β Production by Primary Endometrial Epithelial and Stromal Fibroblast Cells Is NLRP3 and Caspase-4 Dependent[J]. Frontiers in Immunology. 2019 ;10:102.
- [14] Ma B , Yang S , Tan T , et al. An integrated study of metabolomics and transcriptomics to reveal the anti-primary dysmenorrhea mechanism of Akebiae Fructus[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 270(1726 – 9):113763.
- [15] Tang WJ, Wang YQ, Tang B. Effect of acupoint catgut embedding on levels of PG-related factors and NF-KB proteins in ute-rine tissues of rats with primary dysmenorrhea[J]. Zhen Ci Yan Jiu. 2020 Jul 25;45(7):548-51.
- [16] Kalleli F , Rebey I B , Wannes W A , et al. Chemical composition and antioxidant potential of essential oil and methanol extract from Tunisian and French fennel (Foeniculum vulgare Mill.) seeds[J]. Journal of Food Biochemistry.2019:e12935.
- [17] Zhang S , Chen X , Devshilt I , et al. Fennel main constituent, transanethole treatment against LPSinduced acute lung injury by regulation of Th17/Treg function[J]. Molecular Medicine Reports.2018, 18(2).
- [18] Tasneem S, Liu B, Li B, et al. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents[J]. Pharmacol Res. 2019 Jan;139:126-140.
- [19] Qiu C, Yang LD, Yu W, et al. Paeonol ameliorates CFA-induced inflammatory pain by inhibiting HMGB1/TLR4/NF-KB p65 pathway[J]. Metab Brain Dis. 2021 Feb;36(2):273-283.
- [20] Chen YH, Zhang ZL, Wu QS, et al. Mechanism of Shaofu Zhuyu Decoction in treatment of EMT induced dysmenorrhea based on network pharmacology and molecular docking[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2021 Dec;46(24):6484-6492.