

· 论 著 ·

丹荔疏通汤对慢性输卵管炎性阻塞模型大鼠 CTGF、Smad7 的影响*

乔江¹, 王叶², 吴肖男², 孙晓峰³, 刘祎², 陈智芬²

1. 湖南中医药大学第一附属医院妇产科, 湖南长沙 410007; 2. 湖南中医药大学第一中医临床学院, 湖南长沙 410208; 3. 湖南中医药大学组织胚胎学教研室, 湖南长沙 410208

摘要:目的 探讨丹荔疏通汤对慢性输卵管炎性阻塞的治疗与作用机制。方法 以 SD 大鼠为观察对象, 随机选取 11 只为空白组, 其余以苯酚明胶化学法制作慢性输卵管炎性阻塞模型, 造模成功后, 将造模后大鼠随机分为模型组、丹荔疏通汤高剂量灌胃+灌肠组、丹荔疏通汤中剂量灌胃+灌肠组、丹荔疏通汤低剂量灌胃+灌肠组、丹荔疏通汤中剂量灌胃组及阿奇霉素混悬液灌胃对照组, 每组 11 只。实验处理 30 d 后, 处死各组大鼠, 取输卵管组织, 经病理检测观察输卵管组织的组织形态变化, 以逆转录-实时定量聚合酶链反应、Western blot 检测输卵管组织 Smad7、结缔组织生长因子(CTGF)在大鼠输卵管组织的表达。结果 病理检测发现造模成功, 经药物治疗后, 输卵管局部组织形态趋于正常, 输卵管积水、积脓消失。丹荔疏通汤各剂量组均能明显降低模型组大鼠输卵管组织 CTGF 表达, 上调 Smad7 表达, 与模型组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且丹荔疏通汤高剂量灌胃+灌肠组、丹荔疏通汤中剂量灌胃+灌肠组对大鼠输卵管组织 Smad7、CTGF 的影响优于丹荔疏通汤低剂量灌胃+灌肠组。对于丹荔疏通汤中剂量的不同用药方式上: 与丹荔疏通汤中剂量灌胃组相比, 丹荔疏通汤中剂量灌胃+灌肠组大鼠输卵管组织 Smad7、CTGF 相对表达水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 丹荔疏通汤可能通过调节输卵管组织的 CTGF 及 Smad7 表达发挥治疗作用, 从而减轻局部组织炎性反应, 改善局部组织纤维化, 从而恢复输卵管正常组织形态与生理功能; 不同剂量丹荔疏通汤对模型大鼠输卵管组织 CTGF 及 Smad7 表达影响有差异。

关键词:慢性输卵管炎性阻塞; 丹荔疏通汤; 结缔组织生长因子; Smad7

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.019

中图法分类号: R285.5

文章编号: 1673-4130(2023)05-0611-06

文献标志码: A

Effect of Danli Shutong Decoction on CTGF and Smad7 in rats with chronic tubal inflammatory obstruction*

QIAO Jiang¹, WANG Ye², WU Xiaonan², SUN Xiaofeng³, LIU Yi², CHEN Zhifen²

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. First Clinical College of Chinese Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Teaching and Research Office of Histology and Embryology, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

Abstract: **Objective** To explore the treatment and mechanism of Danli Shutong Decoction on chronic tubal inflammatory obstruction. **Methods** Eleven SD rats were randomly selected as blank group, and the rest were made into chronic tubal inflammatory obstruction model by phenol gelatin chemical method. After successful modeling, the rats were randomly divided into model group, Danli Shutong Decoction high-dose gavage+enema group, Danli Shutong Decoction medium-dose gavage+enema group, Danli Shutong Decoction low-dose gavage+enema group, Danli Shutong Decoction medium-dose gavage group and azithromycin suspension gavage control group, 11 in each group. After 30 days of experimental treatment, the rats in each group were sacrificed, and fallopian tube tissue was taken. The morphological changes of tubal tissues were observed by pathological examination. The expressions of Smad7 and connective tissue growth factor (CTGF) in tubal tissues of rats were detected by reverse transcription-real-time quantitative polymerase chain reaction and Western blot. **Results** Pathological examination found that the model was successfully established. After drug treatment, the local tissue morphology of the fallopian tube became normal, and the hydrosalpinx and

* 基金项目: 湖南省教育厅重点项目(18A210); 湖南省自然科学基金(2021JJ70032)。

作者简介: 乔江, 女, 副主任医师, 主要从事中医妇科临床研究。

empyema disappeared. Danli Shutong Decoction could significantly reduce the expression of CTGF and up-regulate the expression of Smad7 in tubal tissue of rats in model group, and the difference was statistically significant compared with model group ($P<0.05$). Moreover, the effects of Danli Shutong Decoction high-dose gavage+enema group and Danli Shutong Decoction medium-dose gavage+enema group on Smad7 and CTGF in tubal tissue of rats were better than those of Danli Shutong Decoction low-dose gavage+enema group. In terms of different medication methods of Danli Shutong Decoction medium-dose, compared with Danli Shutong Decoction medium-dose gavage group, the relative expression levels of Smad7 and CTGF in tubal tissue of rats in Danli Shutong Decoction medium-dose gavage+enema group had statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** Danli Shutong Decoction may play a therapeutic effect by regulating the levels of CTGF and Smad7 in fallopian tube tissue, thereby reducing local tissue inflammation, improving local tissue fibrosis, and restoring the normal tissue morphology and physiological function of the fallopian tube; different doses of Danli Shutong Decoction has different effects on the levels of CTGF and Smad7 in fallopian tube tissues of model rats.

Key words: chronic tubal inflammatory obstruction; Danli Shutong Decoction; connective tissue growth factor; Smad7

近年来,我国女性不孕症发病率呈上升趋势,高达 11%,其中输卵管炎性不孕为女性输卵管因素不孕的最主要原因^[1-4]。西医治疗该病的主要方式有子宫输卵管造影、宫腹腔镜手术治疗、辅助生殖治疗等^[5-6],辅助生殖治疗的运用较大解决了输卵管性不孕的生育问题,但其治疗技术要求高,费用昂贵,且仍存在反复着床失败、卵巢过度刺激等方面的问题,许多妇女仍难以接受这项技术^[7]。丹荔输通汤为第四批全国名老中医药学术经验指导教师杨秉秀教授 60 余年治疗输卵管炎性不孕之经验方,临床疗效显著,前期研究中发现,丹荔输通汤能明显降低输卵管炎性阻塞患者血清细胞间黏附因子-1(ICAM-1)水平,升高血清血管内皮生长因子(VEGF)水平,但对输卵管局部炎性微环境及调控机制的影响尚不明确^[8]。本研究旨在探究丹荔输通汤治疗慢性输卵管炎性阻塞的作用机制,为提高丹荔输通汤的临床疗效及推广运用提供更可靠、更科学的实验依据,并实现对名老中医经验方的传承、优化与创新,为临床中药新药研发提供前期基础。

1 材料与方法

1.1 标本来源 SD 健康雌性大鼠 84 只,湖南中医药大学动物实验中心提供(SPF 级)。饲养温度为 18~24 ℃,湿度为 30%~70%,体重为 180~200 g。合格证号:No. 1107272011007368。

1.2 实验药物 中药:丹荔输通汤为第四批全国名老中医药学术经验指导教师杨秉秀教授经验方,组方由丹参 15 g、荔枝核 15 g、刘寄奴 15 g、王不留行 10 g、桃仁 10 g、赤芍 10 g、生黄芪 15 g、太子参 15 g 等组成,以上饮片由湖南中医药大学第一附属医院中药房鉴定并提供。阿奇霉素混悬液:阿奇霉素干混悬剂(0.1 g×6 包),购自湖南中医药大学第一附属医院西药房,批号为 200101,加蒸馏水 10 mL 制成阿奇霉素混悬液。造模药物:液化苯酚(500 g×1 瓶),购自湖

南麦克林试剂有限公司,批号为 P815401。羧甲基纤维素钠(500 g×1 瓶),购自湖南麦克林试剂有限公司,批号为 C804625。灌肠药物为丹荔输通汤灌胃制剂。

1.3 仪器与试剂 轮转石蜡切片机(徕卡 RM2235)、生物组织摊片机(金迪 YD-A)、电热恒温培养箱(上海一恒 DNP-9162)、数码医学图像分析系统(Motic 6.0)、实时荧光定量 PCR 仪(WaferGen Biosystems)、漩涡混匀仪(Kylin-Bell)、掌上离心机(Kylin-Bell)、热循环仪(Life)、电泳仪(上海天能科技有限公司),以及 R1600 型 DEPC 处理水(Solarbio)、10006818 型三氯甲烷(国药集团化学试剂有限公司)、#41003 型 Gel-Red 染料(Biotium)、9168 型 NA Loading Buffer (TaKaRa)、T9122 型 Tris-Borate-EDTA Buffer (TBE) 10× Powder, pH8.3 (TaKaRa)、DP419 型 RNAsimple Total RNA Kit(天根)、K1622 型 Rever-tAid First Strand cDNA Synthesis Kit(ThermoFisher)、TB Green® Premix Ex Taq™(Tli RNaseH Plus)(ThermoFisher)、兔抗鼠转化生长因子(TGF)-β1 和 Smad2 多克隆抗体(武汉 proteintech 公司)、Smad3 单克隆抗体(武汉 proteintech 公司)、山羊抗兔 IgG 二抗(武汉 proteintech 公司)。

1.4 方法

1.4.1 实验分组与造模 大鼠适应性饲养 7 d 后,按体重进行编号,用随机数字表法抽取 11 只大鼠作为空白组(A 组),其余 73 只大鼠全部苯酚明胶造模法制作慢性输卵管炎性阻塞模型^[9-10]。以 10% 水合氯醛 0.3 mL/100 g 腹腔注射麻醉,将 73 只造模大鼠仰卧固定,腹部剪毛备皮,碘酒、酒精消毒,铺巾,于耻骨联合向上约 0.5 cm 处作纵形切口,长 1.0~1.5 cm,打开腹腔,暴露 Y 形子宫,沿子宫找到双侧输卵管,于子宫靠近输卵管处向两侧输卵管分别注入 15% 苯酚糊剂 0.03 mL,然后缝合创口。术后消毒术区,铺无

菌垫料,正常饲养。造模第 25 天,A 组与 73 只造模大鼠中分别随机处死 3 只大鼠进行病理检测,术中及 HE 染色见 A 组 3 只大鼠输卵管管腔形态规则,管壁富有弹性,质地柔软,色泽鲜亮,未见充血、肿胀、扭曲等病变,与周围组织无粘连。3 只造模大鼠输卵管管腔扭曲、畸形,管壁结缔组织增生纤维化,质硬,管壁增粗、阻塞,充血、水肿较为明显,大量炎性细胞浸润,与周围组织广泛粘连。确定模型制备成功,在模型制备过程中,有 4 只大鼠死亡。经病理检测造模成功后,将 66 只造模大鼠随机分为 6 组,每组 11 只,分别为 B 组(模型组)、C 组(丹荔输通汤高剂量灌胃+灌肠组)、D 组(丹荔输通汤中剂量灌胃+灌肠组)、E 组(丹荔输通汤低剂量灌胃+灌肠组)、F 组(丹荔输通汤中剂量灌胃组)、G 组(阿奇霉素混悬液灌胃对照组)。

1.4.2 给药途径 自造模第 31 天开始予 B 组生理盐水灌胃 30 d,予 C 组[14.0 g/(kg·d)],D 组[7.0 g/(kg·d)],E 组[3.5 g/(kg·d)]丹荔输通汤灌胃、灌肠 30 d,予 F 组丹荔输通汤中剂量[7.0 g/(kg·d)]灌胃 30 d,予 G 组阿奇霉素混悬液[10.0 mg/(kg·d)]灌胃 7 d,每天 1 次,其余 23 d 灌胃等容积生理盐水,每天 1 次,灌胃容积均为 3 mL,灌肠容积为 2 mL。

1.4.3 标本检测 实验给药第 31 天,处死全部大鼠,选取输卵管组织,一部分行 HE 染色后行形态学检查,染色制成病理切片,电镜下观察输卵管组织病理变化,剩余部分行逆转录-实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR)、Western blot 检测,测定组织中的 CTGF、Smad7 相对表达水平。

1.4.4 RT-qPCR 检测输卵管组织中 CTGF、Smad7 转录表达 提取大鼠输卵管组织总 RNA,采用分光光度计测定 RNA 质量。参考 Thermo 公司反转录酶说明书进行反转录制备 cDNA,实时荧光定量 PCR mRNA 操作如下。根据实验标本数量选择对应规格并在冰上配制如下反应体系,引物设计与合成为

TGF-β1 上游引物: GACCGCAACAACGCAATC-TAT;下游引物: CGTGTGTGCTCCACAGTTGAC; smad2 上游引物: CGTCGGAAGAGGAAGGAA-CAA;下游引物: TGGTAAATCTACCCTGCACCC; smad3 上游引物: GGAGGAGAAGTGGTGCGA GAA;下游引物: GCCACAAGCGGCAGTAGAT。将配置好的 qPCR 的反应体系(20 μL)置于 PCR 仪中,65 ℃ 5 min,25 ℃ 5 min,42 ℃ 60 min,循环 40 次,70 ℃ 5 min。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算大鼠输卵管组织中 TGF-β1 和 Smad2、Smad3 相对表达水平。

1.4.5 Western blot 法检测输卵管组织标本中 CTGF、Smad7 转录表达 提取输卵管组织蛋白,BCA 法蛋白定量,电泳,湿转法转膜完成,丽春红染色试剂染色,观察转膜效果,泳道标记,浸没膜于 3% BSA-TBST 中室温轻摇 30 min 封闭,3% BSA-TBST 稀释一抗,室温孵育 10 min,放 4 ℃ 过夜,第 2 天在室温孵育 30 min。TBST 洗膜 5 次,每次 3 min,二抗孵育,5%脱脂奶粉-TBST 稀释二抗,辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔 IgG(H+L),稀释浓度 1:10 000,室温轻摇 40 min。洗膜:TBST 洗膜 6 次,每次 3 min,增强化学发光法显影,反应 3~5 min,胶片曝光定影后扫描,以 β-actin 为内参照,软件 Total Lab Quant V11.5 读取条带积分光密度值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,RT-qPCR 结果采用 MX-3000P 软件来分析各检测标本的 Ct 值,Western-blot 结果使用 NIH 的 image J 软件扫描分析,数据转换到 Excel 上,以目的蛋白条带的灰度值与内参照 β-actin 条带灰度值的比值来表示目的蛋白的相对表达水平。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肉眼观结果 经实验给药 30 d 后,处死全部大鼠,选取输卵管组织肉眼观察各组大鼠输卵管组织解剖形态变化,具体观察情况如下,见表 1。

表 1 实验处理 30 d 后肉眼观

组别	形态	色泽	质地	与周围组织粘连情况	积水或积脓
A 组	大小正常,管腔内壁光滑	红润有光泽	柔软,弹性好	无粘连	无
B 组	肿胀、扭曲	苍白、无光泽	质地脆、弹性差	可见明显粘连	有积水、部分积脓
C 组	稍有增厚,部分形态大小正常,管腔光滑	红润、光泽好	质地柔软、弹性好	无粘连	无
D 组	轻度增厚,管腔尚光滑	红润、有光泽	质地柔软,弹性可	无明显粘连	无
E 组	增粗增厚,管腔毛糙	色淡红,少光泽	质地中等,弹性较差	少许粘连	少许积水、无积脓
F 组	轻度增厚,管腔尚光滑	色淡红少光泽	质地中等弹性较差	少许粘连	偶见积水、无积脓
G 组	稍有增厚,管腔尚光滑	色淡红,少光泽	质地可,弹性中等	无明显粘连	少许积水、无积脓

2.2 实验处理 30 d 病理检测结果 经实验给药 30 d 后,处死全部大鼠,取各组大鼠输卵管组织,HE 染色后光镜下观察其病理学改变情况,具体观察情况为 A 组:输卵管绒毛完整,结构正常,无炎性细胞浸润,未见成纤维细胞;B 组:输卵管腔阻塞,绒毛不完整,破坏严重,腔内有炎性渗出,大量炎细胞浸润;C 组:输卵管形态正常,绒毛完整,结构正常,无炎性细胞浸润,可见少许成纤维细胞;D 组:输卵管无阻塞,管腔正常大小,结构完整,绒毛数量较多,部分有粘连,轻

微炎性细胞浸润,可见纤维结缔组织增生;E 组:输卵管轻微阻塞,管腔缩小,输卵管部分绒毛上皮脱落,可见粘连增粗,可见炎性细胞浸润及较多纤维组织增生;F 组:输卵管尚通畅,管腔稍有缩小,结构基本完整,绒毛数量减少,部分有粘连,轻微炎性细胞浸润,可见纤维结缔组织增生;G 组:输卵管尚通畅,管腔稍有缩小,结构基本完整,绒毛数量减少,部分有粘连,轻微炎性细胞浸润,可见纤维结缔组织增生。见图 1。

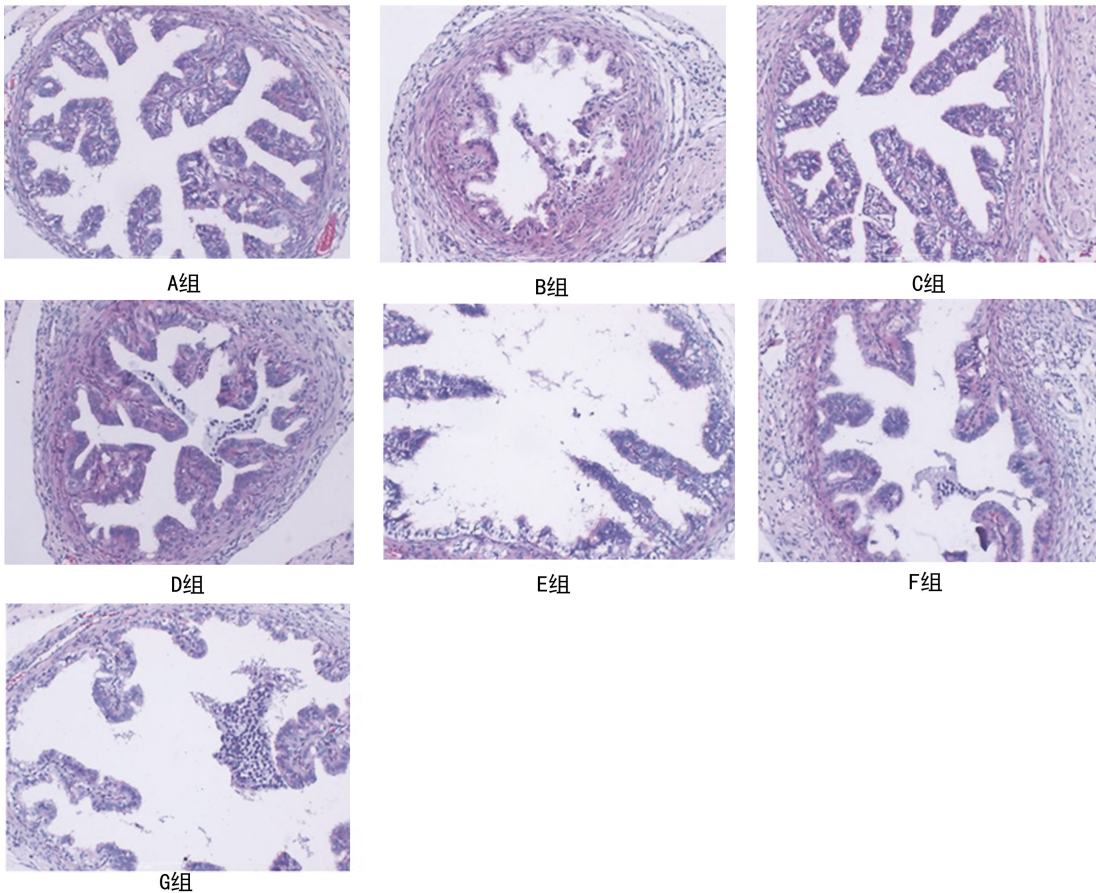


图 1 各组大鼠输卵管形态 HE 染色结果(×200)

2.3 丹荔输通汤对大鼠输卵管组织 CTGF 表达的影响 实验 30 d 后经检测,A 组大鼠输卵管组织 CTGF 相对表达水平较低,B 组大鼠输卵管组织 CTGF 相对表达水平高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。实验处理 30 d 后,与 B 组相比,C、D、E、F 及 G 组大鼠输卵管组织 CTGF 相对表达水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与 G 组相比,C 组、D 组 CTGF 相对表达水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。在丹荔输通汤不同用药剂量上:C、D 组大鼠输卵管组织 CTGF 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但与 E、F 组比较,C、D 组大鼠输卵管组织 CTGF 相对表达水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。对于丹荔输通汤中剂量的不同用药方式上:与 F 组相比,D 组大鼠输卵管组织 CTGF 相对表

达水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2、图 2。

表 2 丹荔输通汤对慢性输卵管炎性阻塞模型大鼠输卵管组织 CTGF 的影响

组别	剂量[g/(kg·d)]	CTGF($\bar{x}\pm s$)
A 组	10.00	1.19±0.59
B 组	10.00	5.69±0.45
C 组	14.00	2.89±0.46
D 组	7.00	3.16±0.37
E 组	3.50	4.48±0.06
F 组	7.00	4.42±0.49
G 组	0.01	4.14±0.34

2.4 丹荔输通汤对大鼠输卵管组织 Smad7 表达的影响 实验 30 d 后经检测,A 组与 B 组大鼠输卵管组织

Smad7 相对表达水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验处理 30 d 后, 与 B 组相比, C、D、E、F 及 G 组大鼠输卵管组织 Smad7 相对表达水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 G 组相比, C、D 组 Smad7 相对表达水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在丹荔输通汤不同用药剂量上: C、D 组 Smad7 相对表达水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 C、D 组 Smad7 相对表达水平高于 E、F 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对于丹荔输通汤中剂量的不同用药方式上: 与 F 组相比, D 组大鼠输卵管组织 Smad7 相对表达水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3、图 3。

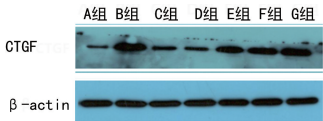


图 2 丹荔输通汤对慢性输卵管炎性阻塞模型大鼠输卵管组织 CTGF 表达

表 3 丹荔输通汤对大鼠输卵管组织 Smad7 表达的影响		
组别	剂量[g/(kg·d)]	Smad7($\bar{x} \pm s$)
A 组	10.00	1.06 ± 0.21
B 组	10.00	0.42 ± 0.07
C 组	14.00	3.39 ± 0.50
D 组	7.00	3.77 ± 0.38
E 组	3.50	2.24 ± 0.34
F 组	7.00	2.39 ± 0.24
G 组	0.01	2.70 ± 0.46

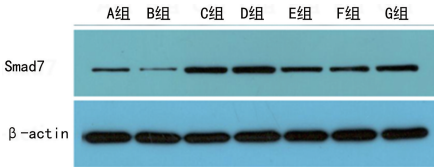


图 3 丹荔输通汤对慢性输卵管炎性阻塞模型大鼠输卵管组织 Smad7 表达

3 讨 论

CTGF 广泛存在于多种组织器官中, 主要发挥介导细胞黏附、促进血管生成、诱导细胞迁移等作用, 可促进机体、器官的生长和发育, 刺激胚胎发育等^[11-13]。在创伤愈合及心、肝、肾、肺等器官纤维化发生中 CTGF 明显过度表达, 并与 TGF 明显相关, 是 TGF-β1 关键的下游分子^[14-16], Smads 是 TGF-β 受体作用的直接底物, 不同的 Smad 介导不同的 TGF-β 家族成员的信号转导^[17-19]。Smad2 在 TGF-β 生物学功能效应发挥中起着关键作用, 可能是与组织纤维化最密切相关的蛋白质之一, Smad7 是一个抑制型蛋白, 可与 Smad2 竞争结合 TGF-β 受体, 能阻断 Smad2 磷酸化, 从而抑制 TGF-β/Smads 通路的转导, 抑制输卵管炎

性反应, 延缓输卵管的纤维化^[20-24]。目前研究已发现纤维化器官中 Smad7 的相对降低可能引起促纤维化的信号传递反应增强, 并通过有丝分裂原及 CTGF mRNA 表达水平增加, 导致细胞外基质 (ECM) 和 CTGF 的增多, CTGF 的过度表达, 可诱导纤维蛋白酶抑制剂的合成增加, 阻止 ECM 的降解, 使组织的 ECM 积聚, 进而发生器官和组织的纤维化, Smad7 的高表达可抑制 CTGF 的表达^[25-30]。丹荔输通汤为第四批全国名老中医药学术经验指导教师杨秀教授治疗输卵管炎性不孕的经验方, 该方由丹参、荔枝核、刘寄奴、王不留行、桃仁、赤芍、生黄芪、太子参等组成, 方中丹参为君药, 丹参功用凉血化瘀, 方中荔枝核、刘寄奴、王不留行、赤芍、桃仁为臣药行气通络、活血化瘀, 桃仁、赤芍均为妇科治疗血要药, 二者配伍, 破妇人血闭腹痛, 王不留行通经行血, 善治妇科月经不调、血症等, 刘寄奴功擅破血行经, 生黄芪、太子参为佐药, 益气扶正, 助气行血, 全方标本同治, 体现攻补兼施、消散结合、气血兼顾的治疗特点, 使得气血旺盛、瘀血荡涤、脉络通畅, 从而达到使输卵管的充血消退、水肿减轻、纤维化缓解的作用。前期临床研究表明, 该方能明显降低输卵管炎性阻塞患者血清 ICAM-1 水平, 升高血清 VEGF 水平, 改善患者炎症状态。本研究结果显示, 经丹荔输通汤治疗后的慢性输卵管炎性阻塞模型大鼠输卵管组织局部形态得到不同程度的恢复。通过 RT-qPCR、Western blot 检测各组输卵管组织 CTGF、Smad7 表达发现, 丹荔输通汤能够抑制大鼠输卵管组织 CTGF、上调 Smad7 表达, 从而抑制输卵管组织炎症反应与纤维化形成, 改善恢复输卵管生理功能。不同剂量丹荔输通汤对慢性输卵管炎性阻塞模型大鼠输卵管组织 CTGF 及 Smad7 表达影响有差异, C 组、D 组对大鼠输卵管组织 CTGF、Smad7 表达的影响优于 E 组、F 组及 G 组, D 组对大鼠输卵管组织 CTGF、Smad7 表达的影响优于 F 组, 为丹荔输通汤治疗慢性输卵管炎性阻塞的最佳治疗方案提供理论及实验依据。中医药在某些妇科疾病治疗上有着不可替代的优势, 如盆腔炎症性疾病后遗症、不孕症、子宫内膜异位症、异位妊娠等^[31-32]。虽然疗效确切, 但目前药物的作用机制不够明确, 因此, 不断发挥中医药优势, 学习新知识、掌握新的科研方法与技术, 也是中医药文化传承与发展的重要一步。

参考文献

[1] GRIGOVICH M, KACHARIA V S, BHARWANI N, et al. Evaluating fallopian tube patency: what the radiologist needs to know[J]. Radiographics, 2021, 41 (6): 1876-1896.

[2] LUNDY S R, ABNEY K, ELLERSON D, et al. MiR-378b modulates chlamydia-induced upper genital tract pathology[J]. Pathogens, 2021, 10(5): 566.

- [3] 雷蕾,徐哲昀,丁彩飞. 基于数据挖掘中医治疗输卵管性不孕用药规律研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(4):380-383.
- [4] 陈丹,林妙珊. 中西医结合治疗输卵管炎性不孕症的研究进展[J]. 光明中医, 2019, 34(19):3057-3059.
- [5] FARQUHAR C M, BHATTACHARYA S, REPPING S, et al. Female subfertility[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):7.
- [6] MARLOW J A, PICUS D, GOULD J, et al. Outcomes after successful fallopian tube recanalization: a single institution experience; observational retrospective study[J]. Clin Imaging, 2021, 76(1):70-73.
- [7] SHEN H, CAI M, CHEN T, et al. Factors affecting the success of fallopian tube recanalization in treatment of tubal obstructive infertility[J]. J Int Med Res, 2020, 48(12):300060520979218.
- [8] 乔江,胡雪晴,陈怀敏,等. 丹荔通汤治疗输卵管阻塞 29 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(12):6-9.
- [9] 李楠,刘丽. 气滞血瘀型输卵管炎性不孕大鼠病证结合模型的建立[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(1):63-66.
- [10] 刘丽,程英龙,刘进哲,等. 膈下逐瘀汤加减方对气滞血瘀型慢性输卵管炎大鼠中医证候、血液流变学及 TNF- α 、IFN- β 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(11):1141-1144.
- [11] 张宇,薛勤梅. TGF- β 1 和 CTGF 与输卵管炎性阻塞性不孕输卵管纤维化相关性的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(6):50-53.
- [12] WANG X, CUI H, WU S. CTGF: a potential therapeutic target for bronchopulmonary dysplasia[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 860(1):172588.
- [13] SONG Z M, LIU F, CHEN Y M, et al. CTGF-mediated ERK signaling pathway influences the inflammatory factors and intestinal flora in ulcerative colitis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111(1):1429-1437.
- [14] REBOLLEDO D L, GONZÁLEZ D, FAUNDEZ-CONTERRAS J, et al. Denervation-induced skeletal muscle fibrosis is mediated by CTGF/CCN2 independently of TGF- β [J]. Matrix Biol, 2019, 82(1):20-37.
- [15] 李毛加,简程芳,李阿溶,等. 波棱瓜子总木脂素对慢性酒精性肝损伤大鼠肝组织 TGF- β /CTGF 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4):55-59.
- [16] YIN Q, LIU H. Connective tissue growth factor and renal fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165(1):365-380.
- [17] SONG L, CHEN T Y, ZHAO X J, et al. Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF- β 1/Smads signalling[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(11):1619-1634.
- [18] GAO L, WANG L Y, LIU Z Q, et al. TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- β 1/Smads and activating P53 signaling pathways[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1):44.
- [19] GOUGH N R, XIANG X, MISHRA L. TGF- β Signaling in liver, pancreas, and gastrointestinal diseases and cancer[J]. Gastroenterology, 2021, 161(2):434-452.
- [20] YANG Y, SUN M, LI W, et al. Rebalancing TGF- β /Smad7 signaling via compound kushen injection in hepatic stellate cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(7):e410.
- [21] HU Y, HE J, HE L, et al. Expression and function of Smad7 in autoimmune and inflammatory diseases[J]. J Mol Med (Berl), 2021, 99(9):1209-1220.
- [22] STOLFI C, TRONCONE E, MARAFINI I, et al. Role of TGF-beta and Smad7 in gut inflammation, fibrosis and cancer[J]. Biomolecules, 2020, 11(1):17.
- [23] ZHAN J, LIU M, PAN L, et al. Oxidative stress and TGF- β 1/Smads signaling are involved in rosa roxburghii fruit extract alleviating renal fibrosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019(1):4946580.
- [24] LIU Z, CHEN T, BAI D, et al. Smad7 regulates dental epithelial proliferation during tooth development[J]. J Dent Res, 2019, 98(12):1376-1385.
- [25] PETROSINO J M, LEASK A, ACCORNERO F. Genetic manipulation of CCN2/CTGF unveils cell-specific ECM-remodeling effects in injured skeletal muscle[J]. FASEB J, 2019, 33(2):2047-2057.
- [26] GONZALEZ D, BRANDAN E. CTGF/CCN2 from skeletal muscle to nervous system: impact on neurodegenerative diseases[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(8):5911-5916.
- [27] CHE H, WANG Y, LI Y, et al. Inhibition of microRNA-150-5p alleviates cardiac inflammation and fibrosis via targeting Smad7 in high glucose-treated cardiac fibroblasts[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11):7769-7779.
- [28] YAO Y, YUAN Y, LU Z, et al. Effects of nervilia fordii extract on pulmonary fibrosis through TGF- β /Smad signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(1):659627.
- [29] CHE H, WANG Y, LI Y, et al. Inhibition of microRNA-150-5p alleviates cardiac inflammation and fibrosis via targeting Smad7 in high glucose-treated cardiac fibroblasts[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11):7769-7779.
- [30] ELRAZIK N, EL-MESERY M, EL-SHISHTAWY M M. Sesamol protects against liver fibrosis induced in rats by modulating lysophosphatidic acid receptor expression and TGF- β /Smad3 signaling pathway[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2022, 395(8):1003-1016.
- [31] 姚婷,林洁. 基于“异病同治”探讨林洁教授运用益气化痰法治疗妇科病经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(11):1346-1349.
- [32] 王景尚,刘晓巍,王昕,等. 中医药治疗产科领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20):206-218.