

中医药调控相关通路治疗肩周炎研究进展

官玉锁¹, 陈绪帆^{2*}, 李孟翰², 李培可²

¹甘肃省中医院, 兰州 730050; ²甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000

摘要:肩周炎是一种以肩关节疼痛及活动受限为主要特征的慢性进展性疾病,其病理过程经历炎症反应向纤维化的转化,最终导致关节囊增厚、挛缩及功能障碍。现代研究表明,核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/SMADS、WNT/ β -连环蛋白 (WNT/ β -catenin)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 及 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 等多条信号通路在肩周炎的发生发展中发挥关键作用。中医药以“补肝肾、祛风除湿、活血通络”为核心理论,通过多靶点、多环节调控上述通路,在抑制炎症反应、阻断成纤维细胞异常活化及逆转组织纤维化方面表现出显著优势。研究显示,桂枝-桑枝药对、续筋接骨液、活络效灵丹、补阳还五汤、独活寄生汤等中药方剂,以及针刺、火针、经穴疏导等中医特色疗法,均可通过调控 NF- κ B、TGF- β /SMADS 及 PI3K/AKT 等信号轴,改善局部微环境、缓解炎症反应并延缓纤维化进展。然而,目前研究仍以临床观察为主,缺乏系统的实验机制验证。未来应结合系统生物学、网络药理学、单细胞测序及空间转录组学等前沿技术,深入解析中医药干预肩周炎信号通路的动态网络及关键靶点,为肩周炎的精准防治与中药新药研发提供坚实的理论基础。

关键词:肩周炎;中医药;信号通路;炎症;纤维化

中图分类号:R274

文献标志码:A

文章编号:1001-6880(2026)9-2077-10

DOI:10.16333/j.1001-6880.2026.9.020

CSTR:32307.14.1001-6880.2026.9.020

Research progress on the regulation of signaling pathways by traditional Chinese medicine in the treatment of scapulothoracic periarthritis

GONG Yu-suo¹, CHEN Xu-fan^{2*}, LI Meng-han², LI Pei-ke²

¹Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

²School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Adhesive capsulitis is a chronic progressive disorder of the shoulder characterized by persistent pain and restricted joint mobility, which arises from a pathological progression from initial inflammatory responses to subsequent fibrotic changes. This process leads to thickening and contracture of the joint capsule, ultimately impairing shoulder function. Contemporary research has identified multiple signaling pathways, including nuclear factor kappa-B (NF- κ B), transforming growth factor- β (TGF- β)/SMADS, WNT/ β -catenin, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT), and Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), as critical regulators of inflammation, fibroblast activation, and extracellular matrix deposition and fibrosis in adhesive capsulitis. Traditional Chinese medicine (TCM), guided by the principles of tonifying the liver and kidney, dispelling wind and dampness, and promoting blood circulation to unblock the meridians, exerts therapeutic effects through multi-target and multi-pathway modulation. Experimental and clinical evidence suggests that TCM formulations such as the Cinnamomi Ramulus? Mori Ramulus, Xujin Jiegu Liquid, Huoluo Xiaoling Pill, Buyang Huanwu Decoction, and Duhuo Jisheng Decoction, alongside acupuncture, fire needle acupuncture, and meridian-unblocking techniques, can regulate NF- κ B, TGF- β /SMADS, and PI3K/AKT signaling pathways. These interventions help to improve the local microenvironment, alleviate inflammatory responses, and slow the progression of fibrosis. Despite promising clinical outcomes, mechanistic understanding remains limited, with few systematic experimental studies exploring how these therapies pre-

收稿日期:2025-10-27 接受日期:2026-03-13

基金项目:甘肃省自然科学基金(23JRRA1239, 23JRRA1237)

* 通信作者 Tel:86-015008678257; E-mail:ChXu12306@163.com

cisely modulate molecular pathways. Integrating advanced approaches such as systems biology, network pharmacology, single-cell sequencing, and spatial transcriptomics could provide a comprehensive view of the dynamic regulatory networks underlying TCM interventions in adhesive capsulitis. Such insights may guide the development of targeted prevention strategies, personalized treatment regimens, and novel therapeutic agents for this debilitating condition.

Key words: adhesive capsulitis; traditional Chinese medicine; signaling pathway; inflammation; fibrosis

肩周炎是一种以肩关节持续性疼痛及主动、被动活动受限为主要特征的慢性进行性疾病,其本质并非单一炎症性损伤,而是由早期无菌性炎症逐步演进至关节囊纤维化和结构性挛缩的连续谱病理过程^[1]。据报道,其患病率在普通人群中男性约为8.2%,女性约为10.1%。现有研究表明,疾病初期以滑膜炎反应和免疫细胞浸润为主,核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)及Janus激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)等通路介导促炎因子持续释放;随着病程迁延,成纤维细胞异常活化及细胞外基质过度沉积逐渐占据主导地位,转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/SMADS、WNT/ β -连环蛋白(β -catenin)及磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)等信号通路持续激活,驱动关节囊增厚、挛缩及功能障碍形成。上述炎症与纤维化相关信号通路并非相互独立,而是在肩周炎发生发展的不同阶段呈现出先后激活并相互作用的特征,共同参与炎症反应放大及关节囊纤维化形成过程。然而,现有研究多聚焦于单一信号通路或某一病理阶段,对肩周炎炎症向纤维化演进过程中多通路协同调控机制的整体认识仍相对不足。中医药在临床治疗肩周炎中已被多项研究证实具有一定疗效,其作用机制可能涉及多种炎症及纤维化相关信号通路的综合调节^[2-4]。然而,现有研究多侧重于临床疗效评价或单一信号通路的机制探索,对于中医药在肩周炎不同病程阶段中如何协同调控多条信号通路、进而影响炎症反应及关节囊纤维化进程的认识仍不充分。因此,有必要从疾病演进的整体视角出发,对中医药调控肩周炎相关信号通路的研究进展进行系统梳理,以期为其抗炎与抗纤维化作用机制提供更为全面的理论依据。

1 中医学关于肩周炎的认识

中医学中虽无“肩周炎”之名,但根据其“肩痛、活动受限”的主要症状,可归属于“痹证”范畴,历代文献中又称“冻结肩”“漏肩风”“肩凝症”“五十肩”

等^[5]。《黄帝内经·素问·痹论篇》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,揭示了外感风、寒、湿三邪合而致痹的病机基础。《灵枢·经脉》指出“手阳明之脉……上肩入缺盆”,提示肩臂疾患多与手三阳经脉运行密切相关^[6]。《诸病源候论》记载:“风寒搏于肩臂,令其疼痛,举动不遂,名曰肩痹”,首次明确提出“肩痹”概念并指出其与风寒湿邪密切相关。《医宗金鉴·外科心法要诀》云:“肩凝者,肩臂冷痛,渐至举动不便,久则肩臂不用”,其症状与现代医学中的肩周炎高度相似^[7]。此外,《临证指南医案》《针灸甲乙经》《医宗必读》《赤水玄珠》等典籍亦多有论述,指出外感风寒湿邪、外伤闪挫及气血瘀阻均可导致肩臂疼痛、活动不利等表现^[8]。

综合古籍记载与现代中医理论,肩周炎的病因病机可归纳为内外两端。外因多为风寒湿邪侵袭或外伤损筋,致经络闭阻、气血运行不畅而“不通则痛”;内因多为肝肾亏虚、气血不足,筋骨失养而“不荣则痛”。肝主筋、肾主骨,肝肾亏损则筋骨不荣、关节失养,活动受限。病性多呈“本虚标实”或“虚实夹杂”,病机核心为“经脉闭阻、不通则痛”与“气血亏虚、不荣则痛”。治疗上当“标本兼顾”,既应补气养血、补肝肾、强筋骨,以濡养筋脉;亦需祛风除湿、温经散寒、舒筋活络、活血化瘀,以达通利关节、止痛复动之效。

2 中医药调控肩周炎相关通路

中医药治疗肩周炎疗效显著,随着现代药理学、分子生物学及网络药理学的发展,中医药对肩周炎的分子作用机制研究逐渐深入。研究显示,肩周炎的发生与多条信号通路密切相关,包括NF- κ B、TGF- β /SMADS、WNT/ β -catenin、PI3K/AKT以及JAK/STAT等。本节将系统梳理中医药通过调控上述信号通路治疗肩周炎的研究进展,以探寻潜在的作用靶点及分子机制。中医药调控肩周炎机制如图1。

2.1 NF- κ B 信号通路

2.1.1 NF- κ B 信号通路与肩周炎

NF- κ B通路作为关键的促炎信号通路,在肩周炎的病理进程中发挥着核心作用,驱动慢性滑膜炎

症向关节囊纤维化的进展。该通路能显著上调多种炎症介质,包括关键酶类、细胞因子及黏附分子,特别是促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-6 等核心炎症因子的过度表达。这些因子不仅直接介导滑膜炎反应和疼痛,还可诱导关节囊内成纤维细胞的异常增殖及向肌成纤维细胞的转化^[9]。研究发现,冻结肩患者关节囊中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 表达水平与关节囊增厚及挛缩程度密切相关^[10]。此外,过度表达的 IL-1 β 与 TNF- α 还可刺激滑膜及巨噬细胞释放高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 等损伤相关分子模式,进一步激活 NF- κ B 通路,形成炎症-纤维化的恶性循环,促进胶原沉积与组织挛缩^[11]。

2.1.2 中医药调控 NF- κ B 信号通路治疗肩周炎

大量研究提示,中医药对于肩周炎的抗炎、镇痛及抗纤维化作用普遍与其对 NF- κ B 信号通路的调控密切相关,所涉及药对、方剂及综合疗法虽形式多样,但总体呈现出“多靶点抑炎—调控痛觉因子—改善组织重塑”的共同机制。首先,中药单体及药对通过直接作用于 NF- κ B 通路下游的关键酶与炎症基因,显示出较强的抗炎与镇痛优势。例如,桂枝-桑枝药对是治疗肩周炎的常用组合,具有温通经络、祛风除湿、活血止痛的功效。其主要活性成分山柰酚、桑黄素、 β -谷甾醇和氧苦参碱等作用于前列腺素 G/H 合酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、TNF 等 14 个核心靶点,通过调控 NF- κ B 信号通路,抑制炎症基因靶点的酶活性,调节炎症基因的介导,促进细胞修复和再生,发挥抗炎、镇痛和抗氧化等作用。从而改善肩关节活动功能,延缓肩周炎病情进展^[12]。

其次,在通路上游环节,多种复方也能够阻断 Toll 样受体 4/Toll 样受体 2-髓样分化初级反应蛋白 88 (Toll-like receptor 4/Toll-like receptor 2-myeloid differentiation primary response protein 88, TLR4/TLR2-MyD88) 介导的炎症刺激,减少 NF- κ B 的持续激活。例如,除湿蠲痛汤具有祛风除湿、蠲痹止痛之效。临床研究显示,肩周炎患者经口服 2 周后,能下调血清 TLR4、TLR2、MyD88、NF- κ B 水平,从而防止形成复合物并阻止激活 NF- κ B 抑制物激酶,抑制 NF- κ B 通路的激活,从而缓解疼痛并改善肩关节活动度^[13]。补阳还五汤具有补气活血、祛风除湿、强筋通络的功效,肩周炎患者经热熨治疗后,疼痛评分

下降,肩关节功能改善,且可以显著抑制血清 IL-6、TNF- α 导致的炎症反应,也可通过阻断 NF- κ B 信号通路,降低 TGF- β 1 等炎症指标水平,发挥抑制纤维化和保护关节软骨的作用^[14]。由此可见,补阳还五汤改善肩周炎的作用机制可能与抑制 NF- κ B 通路的活性有关。Wu 等^[15]使用加味桂枝加黄芪汤联合针灸治疗急性肩周炎,该方具有“祛风除湿、通痹止痛”的功效。临床研究表明,肩周炎患者经口服联合针灸 4 周后,显著降低了 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、前列腺素 E2 (prostaglandin E₂, PGE₂)、P 物质 (substance P, SP) 因子的表达,同时升高了 β -内啡肽 (β -endorphin, β -EP) 水平。血小板减少释放 5-HT 抑制炎症启动, PGE₂ 和 5-HT 减少可抑制疼痛激活、缓解疼痛并减少 SP 因子释放。 β -EP 升高可刺激身体代偿并激活人体的内源性镇痛系统。这些重要信号分子主要抑制 NF- κ B 的激活,延缓肩周炎进展。独活寄生汤具有祛风湿、补肝肾、益气血、通络止痛的功效,动物实验证实,家兔肩周炎模型中经灌胃治疗 4 周后,能显著降低 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、5-HT、PGE₂ 的表达,降低了 NF- κ B 的荧光强度和蛋白表达。抑制炎症小体激活、炎症因子释放和细胞焦亡,从而发挥抗炎、镇痛、治疗肩周炎的作用^[16]。筋骨通脉汤联合刺络放血以活血化瘀、通络止痛、调和气血为原则,治疗风寒湿邪侵袭、气血运行不畅、经络阻滞,临床观察发现,肩周炎患者经联合治疗 4 周后,可显著降低 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、IL-1 β 、PGE₂、5-HT、IL-10 的因子表达,抑制 NF- κ B 通路的激活^[17],延缓肩周炎进展。

再次,临床综合疗法如方药联合针刺、刺络放血或中药封包热熨同样以 NF- κ B 调控为核心途径。Sun 等^[18]报道,肩周炎患者经联合治疗 9 d 后,减压放血加电针治疗对比口服非甾体类抗炎药效果更佳,且 5-HT 和 PEG₂ 因子表达降低,体现可局部清除炎症因子,起到抑制通路激活的作用,延缓肩周炎进展。还有研究表明中药封包治疗可起到消炎止痛,减少炎症因子表达的作用^[19]。Zhao 等^[20]使用中药封包热熨,其药物具有祛风湿、温经散寒、活血通络、止痛的功效,在肩周炎患者中,经联合治疗 4 周后,显著降低粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、TNF- α 、IL-6、PGE₂、SP 的表达,提示中药封包热熨药物中有效成分能够抑制 NF- κ B 信号传

导,促进炎症因子凋亡,减轻机体炎症反应。

总体来看,从药对到复方,从口服到外治,从单一到联合,虽干预方式不同,但均以“抑制 NF- κ B 激活、减少炎症与痛觉因子、阻断纤维化进程”为共同靶向点。这表明中医药对 NF- κ B 通路具备系统性、多层次、多靶点的调控特征,是其改善肩周炎疼痛、炎症反应与关节挛缩的重要机制基础。

2.2 TGF- β /SMADS 信号通路

2.2.1 TGF- β /SMADS 信号通路与肩周炎

TGF- β 作为一种多功能多肽细胞因子,在组织修复与纤维化形成中具有重要作用,是目前公认的纤维化关键驱动因子之一^[21]。肩周炎作为一种病理改变为纤维化的疾病,与 TGF- β /SMADS 信号通路密切相关。该通路主要通过 SMAD 蛋白介导 TGF- β 1 的促纤维化效应^[22]。TGF- β 1 与细胞膜上受体结合后,可磷酸化并激活胞内 SMAD2 和 SMAD3,进而与 SMAD4 形成复合体转入细胞核,启动包括胶原合成在内的纤维化相关基因转录。研究表明,肩周炎患者关节组织中 TGF- β 及其受体的表达显著升高,持续激活可促进上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积,导致组织结构重塑与挛缩^[23-25]。实验研究发现,SMAD4 沉默可抑制 TGF- β /SMADS 通路活化,减轻滑膜慢性炎症与纤维化反应^[26]。因此,抑制 TGF- β /SMADS 信号通路被认为是防治肩周炎纤维化的重要策略之一。

2.2.2 中医药调控 TGF- β /SMADS 信号通路治疗肩周炎

现有研究显示,中医药对肩周炎纤维化进程的干预主要集中在对 TGF- β /SMADS 通路的多层级调控,表现为“抑制上游刺激、阻断关键信号传递、改善组织微环境”等综合效应。总体来看,从方剂到治疗手法均在不同环节实现对 TGF- β 1 及其下游 SMAD 的抑制,从而减轻 ECM 沉积、限制肌成纤维细胞活化,并抑制关节囊瘢痕化。加味活络效灵丹出自张锡纯《医学衷中参西录》,具有活血化瘀、通络止痛、疏肝理气、温经散寒的功效。该研究同时开展临床观察与大鼠肩周炎模型实验,临床方面,肩周炎患者经口服 4 周后,该方能降低视觉模拟评分和升高肩关节评分,实验研究方面,在大鼠肩周炎模型中,经灌胃 4 周后该方能显著降低 TGF- β 1、p-SMAD2、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、TNF- α 的表达,阻断 TGF- β

信号向下游传导,从而减轻关节囊纤维化与炎症反应^[27],延缓肩周炎纤维化进程。

在传统手法治疗方面,经穴疏导加痛点揉拨手法以传统经络学说为基础,结合了现代解剖学知识,具有疏通经络、行气活血、松解粘连、滑利关节的功效。临床研究表明,在肩周炎患者中,经手法治疗 2 周后,该手法可下调 TGF- β 、TNF- α 水平并升高 IL-10 表达,减弱 TGF- β /SMADS 通路活化,抑制成纤维细胞过度增殖^[28]。罗氏柔筋术结合中医经筋理论和峨眉伤科疗法,以“筋柔骨正”“筋骨平衡”为核心,注重“内外结合、十纲辨证”,可通过调节筋骨平衡改善肩部活动功能,该研究进行临床实验双研究模式,临床研究显示,肩周炎患者经手法治疗 3 周后,可缓解肩部疼痛并促进肩关节功能恢复,实验研究证实,在家兔肩周炎模型中,该手法可下调 TGF- β 1、SMAD3、结缔组织生长因子的表达,抑制 TGF- β /SMADS 通路,减少瘢痕形成^[29]。

此外,火刃针作为结合温针与刀针特点的外治技术,也展现出对 TGF- β /SMADS 通路的显著调控作用。火刃针疗法结合了火针的温通与刀针的松解,以温散寒湿、松解粘连、通行气血为原则。实验研究表明,在家兔肩周炎模型中,火刃针组治疗后滑膜组织、肌腱组织无明显炎性细胞浸润,肌肉组织总抗氧化能力含量升高、TGF- β 1 和 SMAD1 含量显著降低,研究证实,火刃针可显著降低 TGF- β 1 和 SMAD1 的表达,增强机体的抗氧化能力,从而减轻组织纤维化、减少胶原沉积与粘连、缓解炎症反应^[30]。

总体而言,无论是口服中药、传统手法还是针刺外治,中医药均通过抑制 TGF- β 1 及其下游 SMAD 介导的纤维化信号,干预肩周炎的结构重塑过程;其共同特点是兼具抗炎、抗纤维化与改善组织力学特性的综合优势,为延缓和逆转肩周炎的纤维化病程提供了多角度的治疗路径。

2.3 WNT/ β -catenin 信号通路

2.3.1 WNT/ β -catenin 信号通路与肩周炎

WNT/ β -catenin 信号通路是一条高度保守的信号转导途径,广泛参与细胞的增殖、分化及胚胎发育过程。在组织损伤修复中,该通路的短暂激活有助于组织再生,但其持续或过度激活可导致异常纤维化。研究表明,在肩周炎患者中,WNT/ β -catenin 通路的异常激活与关节囊的病理性纤维化密切相关,并与 TGF- β /SMADS 通路协同作用,共同驱动纤维

化进程。WNT 蛋白通过调控 β -catenin 稳定性,促进其在细胞质中的积累与核转位, β -catenin 进入细胞核后与 T 细胞因子(T cell factor, TCF)/淋巴样增强因子(lymphoid enhancer factor, LEF)家族转录因子结合,上调 *c-Myc*、*Cyclin D1* 等靶基因的表达,增强成纤维细胞的增殖与活化^[31]。同时,该通路可上调 I 型和 III 型胶原、纤维连接蛋白等 ECM 成分的合成,引起组织过度沉积与挛缩,最终导致关节囊增厚、弹性下降^[32,33]。因此,WNT/ β -catenin 信号通路在肩周炎中不仅促进炎症后组织修复,也参与纤维化的持续进展。

2.3.2 中医药调控 WNT/ β -catenin 信号通路治疗肩周炎

目前尽管尚缺乏直接以 WNT/ β -catenin 信号通路为靶点的中医药治疗肩周炎的研究,但已有证据显示,中医药在肩部疾病、软组织损伤及纤维化调控中均可影响该通路的活性,为推测其在肩周炎干预中的潜在价值提供了重要依据。整体来看,相关研究集中于两类干预:一是具有明确活性成分的中药单体通过调控 WNT 信号改善组织再生;二是中药外治制剂通过抑制 WNT 过度激活减少炎症因子与 ECM 异常表达。这些证据共同提示,中医药可能通过调节 WNT/ β -catenin 活性来影响肩周炎的纤维化过程。

目前已有实验发现,虫草素(cordycepin)作为冬虫夏草的重要活性成分,是目前在肩部病变相关研究中最具代表性的例证。其在动物实验中能够显著提升 WNT3a、WNT10b 及 β -catenin 的表达,抑制脂肪细胞分化并改善炎症所致的脂肪浸润,同时减轻局部炎症反应,表现出促进组织修复、调节细胞命运与抗炎的双重作用^[34-38]。这说明虫草素可在肩部组织损伤修复中正向调控 WNT/ β -catenin 通路,为探索中药在肩周炎纤维化调控中的应用提供了重要启示^[39]。另一方面,中药外治制剂在调控 WNT 过度激活方面显示出相反而互补的机制。化癥止痛贴膏具有活血化瘀、消肿止痛作用,其通过下调 TNF- α 、IL-1 β 、WNT16、 β -catenin、基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)、MMP-13 及骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)等 mRNA 和蛋白的表达,抑制 WNT/ β -catenin 通路活化,从而减轻炎症反应及组织损伤^[40],这一作用模式表明,当 WNT/ β -catenin 信号处于异常亢进状态时,中药亦具备负向调控能力,有助于减轻纤维化及

组织重塑异常。

综合现有证据,无论是活性成分还是外治制剂,中医药均可以在不同病理背景下通过调控 WNT/ β -catenin 通路影响炎症、脂肪浸润、成纤维细胞活化和 ECM 重塑。尽管目前尚缺乏针对此通路与肩周炎的直接研究,但相关肩部疾病模型的结果提示,中医药有可能通过平衡 WNT 信号的激活与抑制,在肩周炎纤维化及组织损伤修复中发挥重要的调节作用,为后续中药靶向抗纤维化策略提供重要理论基础。

2.4 PI3K/AKT 通路

2.4.1 PI3K/AKT 通路与肩周炎

PI3K/AKT 信号通路广泛参与细胞的增殖、迁移、凋亡及代谢调控,在肩周炎的发展过程中同样具有重要作用^[41]。TGF- β 、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等生长因子及 IL-1 β 、TNF- α 等炎症细胞因子可通过结合相应受体激活 PI3K,后者催化生成第二信使 PIP3,将 AKT 募集至细胞膜并磷酸化激活。活化的 AKT 进一步作用于下游靶蛋白,调控细胞存活与代谢平衡。研究表明,PI3K/AKT 通路的持续激活可促进滑膜成纤维细胞增殖及 I 型胶原过度合成,同时抑制细胞凋亡,增强 TGF- β 下游信号反应,从而加重肩周炎的慢性炎症与纤维化病变。由此,PI3K/AKT 信号通路被认为是肩周炎发病的重要分子环节之一。

2.4.2 中医药调控 PI3K/AKT 通路治疗肩周炎

现有证据表明,中医药通过多种干预手段对 PI3K/AKT 通路实现多层次调控,从而参与肩周炎的抗炎、抑增殖、促凋亡及组织修复过程。动物与临床研究总体呈现 3 类机制特点:一是通过机械或手法干预抑制致病性基质蛋白与通路激活,从而改善修复微环境;例如 Qiao 等^[42]对大鼠进行推拿实验研究,在大鼠肩周炎模型治疗 2 周后,可显著降低血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, THBS1)、玻连蛋白(vitronectin, VTN)、肌腱蛋白-W(tenascin-W)等蛋白表达水平,抑制 PI3K/AKT 通路活化,改善组织修复环境。二是针刺及其联合物理治疗既能调节局部炎症因子又能直接抑制信号通路活性,条口透承山针刺联合体外冲击波治疗法基于经络理论,通过通络止痛与气血调和作用机体,临床研究显示,肩周炎患者治疗 4 周后,可显著降低 TNF- α 、IL-6 水平并上调抗炎因子 IL-10 表达。进一步研究发现,针刺可通过下调脊髓环氧合酶 1(cyclooxygenase-1,

COX-1)及前列腺素 E2 受体 2 型的表达,并抑制 PI3K-AKT 及 NF- κ B 通路的活化,从而发挥镇痛与抗炎作用^[43],三是基于药物成分的干预可通过多靶点网络作用于 PI3K/AKT 轴以延缓炎症与纤维化进程,乳香-没药药对具有行气活血、消肿止痛及抗炎抗凝作用。网络药理学分析表明,其主要通过下调 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 及 TP53 等关键因子,作用于 PI3K/AKT 通路相关靶点,从而延缓炎症反应与纤维化进展^[44],总体来看,中医药对 PI3K/AKT 的调控既涉及直接抑制通路激活以抑制成纤维细胞增殖和胶原合成,也通过调节炎症因子、促进凋亡及改善 ECM 微环境间接影响通路功能;此外 PI3K/AKT 与 TGF- β /SMADS、NF- κ B 等通路存在交叉调控,提示中医药的多靶点、多模式干预能够通过协同作用更有效地抑制肩周炎的炎症-纤维化进展。

2.5 JAK/STAT 信号通路

2.5.1 JAK/STAT 信号通路与肩周炎

JAK/STAT 通路是细胞因子介导炎症反应的重要信号途径,由酪氨酸激酶相关受体、Janus 激酶及信号转导与转录激活因子组成。该通路在细胞凋亡、增殖、分化及免疫调控等多种生物学过程中具有重要作用^[45]。在肩周炎早期,IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 等促炎因子水平升高,可通过 IL-6/JAK/STAT3 通路激活滑膜成纤维细胞及免疫细胞,诱导 COX-2、MMP-9 等炎症介质表达,导致关节囊持续性炎症及活动受限^[46]。此外,STAT3 可促进 *TGFB1*、*ACTA2*、*COL1A1* 及 *COL3A1* 等纤维化相关基因上调,进一步引发关节囊增厚与粘连^[47],由此,JAK/STAT 信号通路在肩周炎的炎症放大与纤维化阶段均发挥重要作用,是潜在的干预靶点。

2.5.2 中医药调控 JAK/STAT 通路治疗肩周炎

目前针对中医药直接调控 JAK/STAT 通路治疗肩周炎的证据仍相对不足,但现有研究在相关疾病模型中已显示出该通路可能成为中医药干预炎症与纤维化的重要潜在节点。整体来看,虽然尚无研究直接在肩周炎模型中证实中药或针灸干预能够改变 JAK/STAT 激活水平,但其他关节炎和慢性炎症性疾病的研究为这一推测提供了支持。例如,在骨关节炎模型中,中药可通过抑制 JAK/STAT 通路减轻滑膜炎与软骨损伤^[48],说明在骨关节炎实验中已被证实能够抑制 JAK/STAT 通路激活,从而减轻滑膜炎、抑制 COX-2、MMP 等炎症介质表达并延缓软骨破坏,这说明中药能够通过阻断 IL-6/JAK/

STAT 轴来干预炎症反应的放大过程。在类风湿关节炎研究中,部分中药成分可抑制 JAK1/STAT3 磷酸化,从而减轻免疫反应与组织损害^[49]。鉴于肩周炎在病理过程中同样存在 IL-6 升高、STAT3 参与炎症放大与纤维化基因上调等机制特征,中医药在其他疾病中的研究结果提示,其可能在肩周炎中通过调控 JAK/STAT 部分环节发挥抗炎与抗纤维化效应。尽管目前证据仍需在肩周炎模型中进一步验证,但这些相关研究为未来探索中医药靶向该通路治疗肩周炎提供了理论基础与研究方向。

2.6 中医药调控肩周炎相关信号通路的整体特征与机制整合分析

综合现有研究可见,NF- κ B、JAK/STAT、TGF- β /SMADS、WNT/ β -catenin 及 PI3K/AKT 等信号通路虽在分子层级上各具调控特点,但其下游效应多集中于炎症反应持续激活、成纤维细胞异常活化及细胞外基质过度沉积等关键病理过程,提示肩周炎相关信号通路的异常激活并非随机出现,而是围绕有限的核心病理事件展开(见表 1)。在疾病早期阶段,炎症相关信号通路的持续激活在滑膜炎反应及疼痛形成中起主要作用;随着病程进展,炎症反应虽有所缓解,但其诱导的成纤维细胞活化及纤维化信号通路异常激活逐渐成为影响关节囊结构改变和功能受限的重要因素,显示炎症与纤维化过程之间可能存在一定的连续性和相互促进关系。从这一角度来看,单一信号通路或单一病理阶段的研究难以全面揭示肩周炎复杂的病理演变特征。现有研究提示,中医药干预可同时影响炎症及纤维化相关信号通路,其调控作用可能并非均匀分布于各通路,而是在疾病不同阶段对关键病理环节产生相对集中的调节效应,从而在一定程度上影响炎症向纤维化转化的进程。然而,目前相关研究多集中于单通路或局部病理阶段,对疾病分期背景下多通路协同调控特征的系统分析仍较为有限,这在一定程度上制约了对中医药整体作用机制的深入理解。

3 结语与展望

肩周炎的病理进展经历早期炎症向后期纤维化的转化,其核心特征为慢性炎症刺激下关节囊及周围软组织的异常修复过程。多条信号通路在这一过程中发挥关键作用(见图 1),其中 NF- κ B、JAK/STAT 信号通路主要介导早期炎症反应,通过诱导 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等促炎因子表达,激活滑膜成纤维细胞及免疫细胞,形成慢性炎症自我强化环路;

表 1 中医药调控肩周炎相关信号通路的实验与临床证据

Table 1 Experimental and clinical evidence of traditional Chinese medicine in regulating signaling pathways related to adhesive capsulitis

干预措施 Intervention measure	研究对象 Study subject	给药方式 Administration method	给药频次和疗程 Treatment frequency and duration	检测样本 Test sample	信号通路 Signaling pathway	靶点 Target	作用 Effect	文献 Ref.
除湿蠲痛汤 Chushi Juantong Decoction	临床	口服	1 次/d, 共 2 周	血清	NF- κ B $\downarrow$	TLR4 $\downarrow$ 、TLR2 $\downarrow$ 、MyD88 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$	抑制炎症级联反应, 降低促炎细胞因子	13
补阳还五汤 Buyang Huanwu Decoction	临床	热熨	2 次/d, 共 4 周	血清	NF- κ B $\downarrow$	IL-6 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、TGF- β 1 $\downarrow$	抑制炎症反应, 缓解纤维化进展	14
桂枝加黄芪汤联合针灸 Guizhi-Huangqi Decoction + acupuncture	临床	口服联合针灸	口服 1 次/d, 针灸 3 次/周, 共 4 周	血清	NF- κ B $\downarrow$	5-HT $\downarrow$ 、PGE2 $\downarrow$ 、SP $\downarrow$ 、 β -EP $\uparrow$	减少疼痛介质释放, 抑制炎症反应	15
独活寄生汤 Duhuo Jisheng Decoction	家兔	灌胃	1 次/d, 共 4 周	血清、关节囊	NF- κ B $\downarrow$	IL-1 β $\downarrow$ 、IL-18 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、5-HT $\downarrow$ 、PGE2 $\downarrow$	抑制炎症反应及疼痛介质释放	16
筋骨通脉汤联合刺络放血 Jinggu Tongmai Decoction + blood-letting	临床	口服联合刺络放血	口服 1 次/d, 刺络放血 1 次/3 d, 共 4 周	血清	NF- κ B $\downarrow$	CRP $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、PGE2 $\downarrow$ 、5-HT $\downarrow$ 、IL-10 $\uparrow$	抑制炎症反应, 促进抗炎因子表达, 缓解疼痛	17
减压放血针加电针 Decompression bloodletting + electroacupuncture	临床	放血联合电针	放血 1 次/3 d, 电针 1 次/d, 共 9 d	血清	NF- κ B $\downarrow$	5-HT $\downarrow$ 、PGE2 $\downarrow$	减少疼痛介质释放	18
大中药封包 Large Chinese medicine poultice	临床	热熨	1 次/d, 共 4 周	血清	NF- κ B $\downarrow$	IL-6 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	抑制炎症反应	19
舒筋通络法推拿 + 中药封包 Shujin Tongluo massage + poultice	临床	推拿联合热熨	推拿 5 次/周, 热熨 1 次/d, 共 4 周	血清	NF- κ B $\downarrow$	IL-6 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、GM-CSF $\downarrow$ 、PGE2 $\downarrow$ 、SP $\downarrow$	抑制炎症反应及疼痛介质释放	20
加味活络效灵丹 Modified Huoluo Xiaoling Pill	临床/大鼠	口服/灌胃	1 次/d, 共 4 周	血清/关节囊	TGF- β /SMADS $\downarrow$	TGF- β 1 $\downarrow$ 、p-SMAD2 $\downarrow$ 、VEGFA $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	抑制纤维化, 减少 ECM 沉积	27
经穴疏导加痛点揉拨手法 Acupoint dredging + tender point manipulation	临床	按摩	1 次/d, 共 2 周	血清	TGF- β /SMADS $\downarrow$	TGF- β $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、IL-10 $\uparrow$	抑制纤维化, 提升抗炎因子表达	28
罗氏柔筋术 Luo's tendon-relaxing manipulation	临床/家兔	按摩	1 次/d, 共 3 周	关节囊	TGF- β /SMADS $\downarrow$	TGF- β 1 $\downarrow$ 、SMAD3 $\downarrow$ 、CTGF $\downarrow$	抑制成纤维细胞活化, 减轻纤维化	29
火针针 Fire-needle therapy	家兔	针灸	3 次/周, 共 4 周	血清、关节囊、肌肉	TGF- β /SMADS $\downarrow$	TGF- β 1 $\downarrow$ 、SMAD1 $\downarrow$ 、SOD $\uparrow$ 、T-AOC $\uparrow$	抑制纤维化, 增强抗氧化能力	30
虫草素 Cordycepin	大鼠 (RCI 模型)	灌胃	1 次/d, 共 6 周	血清、关节囊	WNT/ β -catenin $\uparrow$	WNT3a $\uparrow$ 、WNT10b $\uparrow$ 、 β -catenin $\uparrow$ 、PPAR γ $\downarrow$ 、C/EBP α $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、WNT16 $\downarrow$ 、 β -catenin $\downarrow$ 、MMP-3 $\downarrow$ 、BMP-2 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$	调节 WNT 信号, 抑制脂肪生成及炎症	39
化痰止痛贴膏 Huayu Zhitong Plaster	大鼠 (AC-TI 模型)	外敷	1 次/d, 共 1 周	血清、关节囊	WNT/ β -catenin $\downarrow$	WNT16 $\downarrow$ 、 β -catenin $\downarrow$ 、MMP-3 $\downarrow$ 、BMP-2 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$	抑制 WNT 信号, 减轻炎症与纤维化	40
单纯推拿治疗 Tuina therapy	大鼠	推拿	1 次/d, 共 2 周	关节囊	PI3K/AKT $\downarrow$	THBS1 $\downarrow$ 、VTN $\downarrow$ 、Tenascin-W $\downarrow$	抑制 PI3K/AKT 通路活化, 改善组织修复	42
条口透承山针刺联合体外冲击波 Tiaokou-Chengshan acupuncture + shockwave	临床	针灸联合冲击波	1 次/d, 共 4 周	血清	PI3K/AKT $\downarrow$	TNF- α $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、IL-10 $\uparrow$	抑制炎症, 改善微环境	43
花边莲方提取液 Huabianlian-fang extract	大鼠 (CIA 模型)	灌胃	1 次/d, 共 3 周	血清、关节腔	JAK/STAT $\downarrow$	IL-1 β $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、p-JAK1 $\downarrow$ 、p-STAT3 $\downarrow$	抑制 JAK/STAT 通路活化, 减少炎症因子	49

注: 在“信号通路”栏中, “ $\uparrow$ ”表示通路被激活或促进, “ $\downarrow$ ”表示通路被抑制; 在“靶点”栏中, “ $\uparrow$ ”表示表达或水平升高, “ $\downarrow$ ”表示表达或水平降低。
Note: In the “signaling pathway” column, “ $\uparrow$ ” indicates pathway activation or promotion, “ $\downarrow$ ” indicates pathway inhibition; In the “target” column, “ $\uparrow$ ” indicates increased expression/level, “ $\downarrow$ ” indicates decreased expression/level.

TGF- β /SMADS、WNT/ β -catenin 及 PI3K/AKT 通路则在纤维化阶段持续激活,诱导成纤维细胞增殖、胶原及 ECM 过度沉积,同时抑制细胞凋亡,促进 EMT 转化,最终导致关节囊增厚、僵硬及功能障碍。不同通路间存在复杂的交互作用,例如 WNT/ β -catenin 与 TGF- β /SMADS 通路协同增强纤维化效应,而 JAK/STAT 信号可放大 NF- κ B 炎症信号,这些机制共同构建了肩周炎从炎症向纤维化演进的分子网络基础。

尽管近年来中医药在肩周炎治疗中取得一定研究进展,但仍存在明显问题。首先,现有研究多以临床观察为主,主要评估症状缓解和肩关节功能恢复,而对中医药调控信号通路的机制研究相对不足。其次,动物及细胞实验数量有限,缺乏对多通路协同作用及病程分阶段干预的系统验证。第三,中药复方成分复杂,有效物质基础及靶点尚不明确,缺乏药代动力学和成分间协同作用研究。最后,信号通路间存在复杂交互,当前对中医药调控肩周炎信号网络的整体认知仍不完善,这在一定程度上制约了科学化、精准化干预策略的制定。

针对上述问题,本文提出了聚焦肩周炎病程及信号网络特征的研究思路与干预策略。首先,可实施病程分阶段干预策略:在早期炎症阶段重点抑制 NF- κ B 与 JAK/STAT 信号,减轻炎症因子表达及滑膜细胞活化;在纤维化阶段重点抑制 TGF- β /SMADS、WNT/ β -catenin、PI3K/AKT 信号,阻断成纤维细胞异常增殖及 ECM 沉积,同时结合针灸、火针及经穴疏导手法改善局部血流与关节功能,实现炎症抑制、纤维化逆转及功能恢复的整体干预。其次,提出多通路协同验证策略,建议在肩周炎特异性动物及细胞模型中,结合病程阶段动态评估中医药干预对各通路的作用效果,明确方剂、针灸或手法的作用谱及干预时机。第三,提出关键靶点识别与机制解析策略,强调利用网络药理学、单细胞测序及空间转录组学技术解析复方有效成分作用谱,识别信号网络中的关键节点及交互环节,为精准干预提供理论依据。

综上所述,中医药在肩周炎治疗中不仅能同时调节炎症及纤维化信号通路,而且可结合病程阶段制定个性化干预策略。未来研究应进一步关注多通

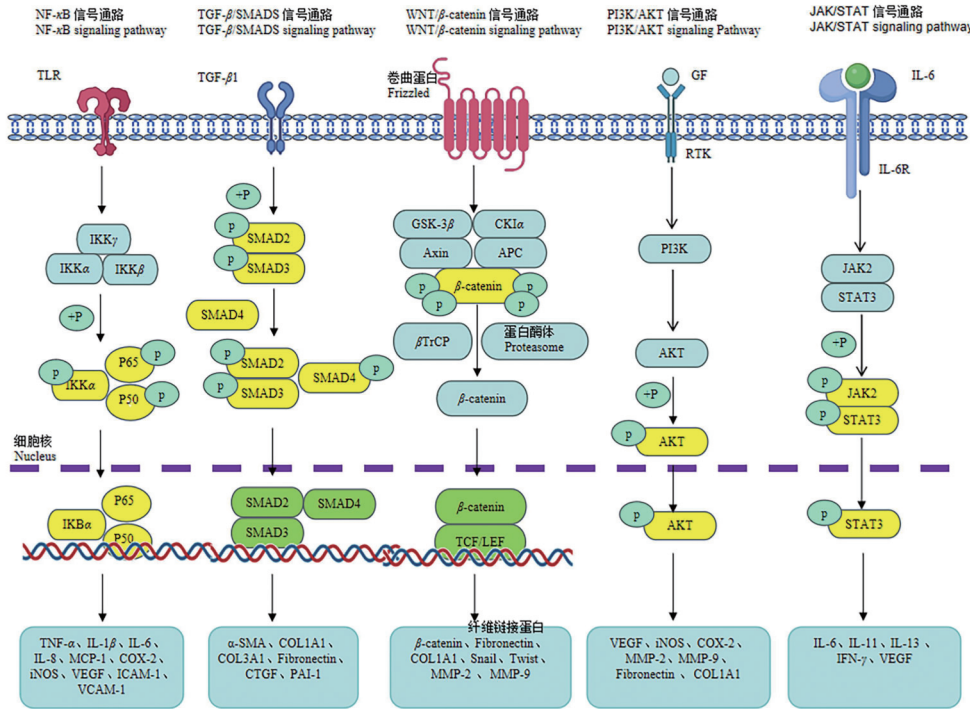


图1 中医药调控信号通路防治肩周炎的机制

Fig. 1 Mechanisms of traditional Chinese medicine in regulating signaling pathways for preventing and treating adhesive capsulitis

注:RTK:受体酪氨酸激酶;IKK α . I κ B 激酶 α ;MCP-1. 单核细胞趋化蛋白-1;iNOS. 诱导型一氧化氮合酶;GSK-3 β . 糖原合酶激酶-3 β ;VCAM. 血管细胞粘附分子;ICAM,细胞间粘附分子。Note:RTK. Receptor tyrosine kinase;IKK α . I κ B kinase α ;MCP-1. Monocyte chemoattractant protein-1;iNOS. Inducible nitric oxide synthase;GSK-3 β . Glycogen synthase kinase-3 β ;VCAM. Vascular cell adhesion molecule; ICAM. Intracellular adhesion molecule.

路网络的动态变化、复方关键靶点及通路交互机制,并结合系统生物学、网络药理学、单细胞测序和空间转录组学等技术,构建从分子机制到临床疗效的完整闭环,为肩周炎的精准防治及中药新药研发提供坚实的理论依据和实践指导。

参考文献

- 1 Tamai K, et al. Frozen shoulder: an overview of pathology and biology with hopes for novel drug therapies [J]. *Mod Rheumatol*, 2024, 34: 439-443.
- 2 Tang ZQ, et al. Clinical research progress on Duhuo Jisheng Decoction in the treatment of orthopedic diseases [J]. *Mod Med Health (现代医药卫生)*, 2023, 39: 3903-3906.
- 3 Luo MH, et al. Research progress on motion acupuncture in the treatment of periarthritis of shoulder [J]. *Tradit Chin Med Res (中医研究)*, 2023, 36: 92-96.
- 4 Tan YF, et al. Research progress on the pathogenesis of frozen shoulder [J]. *Chin J Gerontol (中国老年学杂志)*, 2020, 40: 5371-5375.
- 5 Chen CB, et al. Origin and development of Jianbi and review of relevant historical literatures [J]. *Rheumatol Arthritis (风湿病与关节炎)*, 2015, 4: 49-56.
- 6 Guo AC. Annotation of Huangdi Neijing Suwen (黄帝内经素问校注) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 1092.
- 7 Liu LG, et al. General Treatise on Ancient and Modern Acupuncture and Moxibustion Clinical Practice (针灸临证古今通论) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 702.
- 8 Zhang J, et al. Golden Mirror of Clinical Practice for TCM Bi Syndrome (中医痹证临证金鉴) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 747.
- 9 Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1: a001651.
- 10 Huang YY. Effectiveness and safety of different acupuncture methods for treating adhesive capsulitis of the shoulder: a network meta-analysis [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine (广西中医药大学), 2025.
- 11 Wijesinghe SN, et al. Oligonucleotide therapies in the treatment of arthritis: a narrative review [J]. *Biomedicines*, 2021, 9: 902.
- 12 Ji FT, et al. Exploring the mechanism of Guizhi-Sangzhi in the treatment of scapulohumeral periarthritis based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Chin J Tradit Chin Med Inf (中国中医药图书情报杂志)*, 2025, 49: 69-75.
- 13 Xu X, et al. Clinical observation of Chushi Juan Tong decoction with modifications in treating acute phase of adhesive capsulitis [J]. *Chin J Emerg Tradit Med (中国中医急诊)*, 2025, 34: 1220-1222.
- 14 Zhou HH, et al. Clinical study on Buyang Huanwu Decoction modified hot compress combined with extracorporeal shock wave therapy for scapulohumeral periarthritis of qi deficiency and blood stasis type [J]. *J New Chin Med (新中医)*, 2025, 57: 7-12.
- 15 Wu WW, et al. Clinical efficacy of modified Guizhi Jia Huangqi Decoction combined with acupuncture on patients with scapulohumeral periarthritis of wind-cold-dampness type [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中成药)*, 2020, 42: 816-818.
- 16 Wang YX, et al. Therapeutic effect and possible mechanism of Duhuo Jisheng Decoction on rabbit models of scapulohumeral periarthritis [J]. *Prog Anat Sci (解剖科学进展)*, 2023, 29: 67-70.
- 17 Shi HG, et al. Effect of Jinggutongmai decoction combined with pricking and bloodletting therapy on chronic inflammation and hemorheology in patients with neckshoulder pain [J]. *Hainan Med J (海南医学)*, 2017, 28: 16711674.
- 18 Sun HT, et al. Observation on clinical efficacy of decompression blood-letting acupuncture plus electroacupuncture for periarthritis of shoulder in acute stage [J]. *Chin Acupunct Moxibustion (中国针灸)*, 2016, 36: 933-937.
- 19 Wang JN. Clinical observation of large Chinese herbal medicine sachet for scapulohumeral periarthritis of cold-dampness stagnation type [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine (广州中医药大学), 2020.
- 20 Zhao M, et al. Clinical observation on Shujin Tongluo massage combined with traditional Chinese medicine sachet hot compress in the treatment of frozen stage of scapulohumeral periarthritis [J]. *J Pract Tradit Chin Med (实用中医药杂志)*, 2023, 39: 1227-1229.
- 21 Usher KM, et al. Pathological mechanisms and therapeutic outlooks for arthrofibrosis [J]. *Bone Res*, 2019, 7: 9.
- 22 Huang X, et al. Research progress on TGF- β /SMADS signaling pathway and its relationship with renal fibrosis [J]. *Shandong Med J (山东医药)*, 2019, 59: 103-107.
- 23 Liu S, et al. Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 8.
- 24 Su J, et al. Publisher correction: TGF-beta orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB1 [J]. *Nature*, 2020, 578: E11.
- 25 Chakravarthy A, et al. TGF-beta-associated extracellular matrix genes link cancer-associated fibroblasts to immune evasion and immunotherapy failure [J]. *Nat Commun*, 2018, 9:

- 4692.
- 26 Xue M, et al. Treatment of fibrosis of joint synovium and frozen shoulder by SMAD4 gene silencing in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0158093.
- 27 Zhu WJ. Clinical observation and related mechanism study of modified Huoluo Xieling pill in treating frozen shoulder [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine (南京中医药大学), 2022.
- 28 Zhao X, et al. Effects of meridian point conduction plus trigger point rubbing and plucking manipulation on shoulder joint range of motion and inflammatory factors in patients with frozen shoulder in acute stage [J]. *Acta Chin Med Pharmacol* (中医学报), 2024, 52: 89-92.
- 29 Lü XF. Clinical efficacy and experimental study of "Luoshi Roujinshu" in treating frozen-phase adhesive capsulitis [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (成都中医药大学), 2024.
- 30 Su T, et al. Effects of Huorén on local tissue morphology, antioxidant capacity and TGF β /SMADS in rabbit model of adhesive capsulitis [J]. *Chinese J Gerontol* (中国老年学杂志), 2024, 44: 1652-1657.
- 31 Wang J, et al. Cinobufacini inhibits colon cancer invasion and metastasis via suppressing WNT/ β -catenin signaling pathway and EMT [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48: 703-718.
- 32 Chen L, et al. TPA promotes the proliferation of lung fibroblasts and activates the WNT/ β -catenin signaling pathway in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18: 3137-3146.
- 33 Aspal M, et al. Mechanisms of ATH-to-ATI cell differentiation during lung regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3188.
- 34 Khan MA, et al. Cordycepin in anticancer research: molecular mechanism of therapeutic effects [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27: 983-996.
- 35 Panya A, et al. Cordycepin inhibits virus replication in dengue virus-infected Vero cells [J]. *Molecules*, 2021, 26: 3118.
- 36 Liu C, et al. Natural cordycepin induces apoptosis and suppresses metastasis in breast cancer cells by inhibiting the hedgehog pathway [J]. *Food Funct*, 2020, 11: 2107-2116.
- 37 Liu T, et al. Cordycepin inhibits cancer cell proliferation and angiogenesis through a DEK interaction via ERK signaling in cholangiocarcinoma [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 373: 279-289.
- 38 Wang X, et al. Cordycepin exhibits a suppressive effect on T cells through inhibiting TCR signaling cascade in CFA-induced inflammation mice model [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42: 119-127.
- 39 Xie QE, et al. Effect of cordycepin on fatty infiltration after rotator cuff tear injury by regulating WNT/ β -catenin signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2025, 31: 98-106.
- 40 Wang S, et al. Exploration of the improvement effect of Huayu Zhitong Plaster on acute soft tissue injury in rats based on WNT/ β -catenin signaling pathway [J]. *Hebei Med J* (河北医药), 2023, 45: 2741-2745.
- 41 Guo N, et al. PI3K/AKT signaling pathway: molecular mechanisms and therapeutic potential in depression [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107300.
- 42 Qiao Y, et al. Proteomics and phosphoproteomics study on Tuina reversing capsule fibrosis in frozen shoulder: a research report based on rats [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 661.
- 43 Song HD, et al. Effects of Tiaokou-through-Chengshan acupuncture combined with extracorporeal shock wave on pain degree and shoulder joint range of motion in patients with pre-adhesion stage of scapulohumeral periarthritis [J]. *J Jiangxi Univ Chin Med* (江西中医药大学学报), 2025, 37: 65-68.
- 44 He FP, et al. Literature study on medication rules of traditional Chinese medicine external therapy for acute soft tissue injury and network pharmacology mechanism analysis of core drugs frankincense myrrh [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2022, 39: 2965-2973.
- 45 Fragoulis GE, et al. JAK-inhibitors: new players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology*, 2019, 58: i43-i54.
- 46 Hamed-Hamed D, et al. Correction: influence of the metabolic and inflammatory profile in patients with frozen shoulder: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2025, 26: 664.
- 47 Navarro-Ledesma S. Frozen shoulder as a metabolic and immune disorder: potential roles of leptin resistance, JAK-STAT dysregulation, and fibrosis [J]. *J Clin Med*, 2025, 14: 1780.
- 48 Liu XT, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in treatment of osteoarthritis by regulating JAK/STAT signaling pathway [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2024, 40: 375-384.
- 49 Huang YP. Study on mechanism of Huabianlian Formula extract in treatment of rheumatoid arthritis based on synovial JAK/STAT signaling pathway [D]. Nanchang: Nanchang University (南昌大学), 2024.