

本文引文格式:林光耀,叶涛,张米佳,等.葆青颗粒治疗卵巢储备功能下降作用机制的网络药理学研究[J].右江民族医学院学报,2022,44(2):266-271.

【论著与临床报道】

葆青颗粒治疗卵巢储备功能下降作用机制的网络药理学研究

林光耀¹,叶涛¹,张米佳¹,冯勋²,甯海燕¹,王永周¹

(1. 西南医科大学附属中医医院妇科,四川 泸州 646000;

2. 四川省内江市中医医院心内科,四川 内江 641000)

摘要:目的 利用网络药理学方法探讨葆青颗粒治疗卵巢储备功能下降(DOR)的作用机制。方法 首先使用TCM-SP平台获得葆青颗粒所含活性成分,接着利用Genecard和OMIM数据库并结合本研究筛选条件得出DOR疾病靶点;R语言制作韦恩图得到药物与疾病的交集靶点,并导入Cytoscape得到化合物-靶点-疾病为核心的互作图,然后将交集靶点导入至STRING数据库获得PPI图。最后再运用R语言对其进行GO和KEGG通路分析。结果 葆青颗粒含有34种活性成分,231个靶点。葆青颗粒重要成分包括槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、亚油酸乙酯、异岩藻甾醇和谷甾醇等。其中共有靶点130个,主要包括蛋白激酶B(protein kinase B, AKT-1)、白介素6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等。GO和KEGG通路分析发现整联蛋白结合、生长因子受体结合、糖尿病并发症AGE-RAGE通路、流体剪切应力与老年性硬化、IL-17、HIF-1和TNF信号通路可能为葆青颗粒治疗DOR的作用机制。结论 葆青颗粒中槲皮素、 β -谷甾醇和豆甾醇等成分可能通过AKT-1、IL-6、TNF、VEGF和EGFR等靶点作用于AGE-RAGE、IL-17、HIF-1和TNF信号通路发挥治疗DOR的作用。故葆青颗粒治疗DOR的作用机制是多成分和多途径的复杂过程。

关键词:葆青颗粒;卵巢储备功能下降;网络药理学

中图分类号:R258.5

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2022)02-0266-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.02.025

Mechanism of Baoqing Granule in treating diminished ovarian reserve: a study of network pharmacology

Lin Guangyao¹, Ye Tao¹, Zhang Mijia¹, Feng Xun², Ning Haiyan¹, Wang Yongzhou¹

(1. Department of Gynecology, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, Neijiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Neijiang 641000, Sichuan, China)

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of Baoqing Granule in the treatment of diminished ovarian reserve (DOR) by means of network pharmacology. **Methods** The active ingredients contained in Baoqing Granule were obtained from the platform of TCMSP, and then the disease targets of DOR were screened out from the Genecard and OMIM databases according to the screening conditions of this study. Venn diagram was drawn by R language for obtaining the intersectional targets of drug and disease. The compound-target-disease interaction map was obtained by importing Cytoscape into the database. The intersectional target was then imported into the STRING database to obtain the PPI graph. R language was used to analyze the GO and KEGG pathways. **Results** Baoqing Granule contained 34 active ingredients and 231 disease targets. The key components of Baoqing Granule included quercetin, β -sitosterol, stigmasterol, ethyl linoleate, isofucosterol and sitos-

基金项目:四川省中医药管理局项目(2021MS105);西南医科大学-西南医科大学附属中医医院联合项目(2020XYLH-042)

第一作者简介:林光耀(1994-),男,在读硕士研究生,研究方向:妇科内分泌学,E-mail:lerel-st@hotmail.com

通讯作者简介:叶涛(1990-),女,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗妇科肿瘤,E-mail:349581341@qq.com

terol, etc. There were 130 targets, including protein kinase B (AKT-1), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR). Analysis of GO and KEGG pathways revealed that integrin binding, growth factor receptor binding, AGE-RAGE pathway of diabetes complications, fluid shear stress and age-hardening, IL-17, HIF-1 and TNF signaling pathways may be the mechanism of Baoqing Granule in treating DOR. **Conclusion** The components quercetin, β -sitosterol and stigmasterol in Baoqing Granule may act on AGE-rage, IL-17, HIF-1 and TNF signaling pathways by targeting AKT-1, IL-6, TNF, VEGF and EGFR in the treatment of DOR. Therefore, the pharmacological mechanism of Baoqing Granule in treating DOR is a complex process with multiple components and multiple pathways.

Key words: Baoqing Granule; diminished ovarian reserve; network pharmacology

卵巢储备功能下降(diminished ovarian reserve, DOR)是以月经紊乱、不孕以及复发性流产等为主要临床表现的妇科常见内分泌疾病,常伴随血清卵泡刺激素水平(follicle stimulating hormone, FSH)升高,抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)和雌激素(estrogen, E_2)水平下降^[1]。近年,DOR 的发生率从 19% 逐渐上升至 26%,在不孕人群中的发病率更是高达 64%^[2-3],若缺乏及早治疗,则会进展为不可逆的卵巢早衰状态^[4]。目前,尽管激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)作为治疗 DOR 的首选方式,在改善患者潮热、盗汗、月经失调等方面效果显著,但长期的 HRT 应用也会增加患深静脉血栓、卵巢癌和乳腺癌等风险^[5-6]。一项纳入 198 位绝经前女性和 172 位绝经后女性平均年龄(42.7 ± 13.8 岁)的研究显示,服用激素类药物会显著增加绝经前女性患静脉血栓($OR = 0.79, 95\% CI : 0.67 \sim 0.96$)、抑郁($OR = 0.80, 95\% CI : 0.69 \sim 0.92$)和宫颈癌($OR = 0.74, 95\% CI : 0.52 \sim 0.97$)的风险,而对于绝经后女性则表现为体重增加($OR = 1.24, 95\% CI : 1.07 \sim 1.42$)和较高患卵巢癌($OR = 1.44, 95\% CI : 1.19 \sim 1.75$)的风险^[7]。故对 DOR 的治疗成为困扰妇科同仁们的难题之一。因此,寻找疗效显著且更安全的治疗方法,一直是亟需解决的热点问题。

中医学根据 DOR 的典型临床表现,将此病纳于“血枯”“不孕症”和“闭经”等范畴,论其治法多以补肾填精为要^[8]。在《景岳全书》中作为益精填髓兼具补肾滋阴之效的代表方左归丸,在妇科诸疾中运用广泛且疗效肯定,为后世医家广为借鉴^[9]。葆青颗粒作为妇科应用于临床多年的院内制剂,此方以滋肾填精为立方依据,在左归丸的基础上进行精简化裁,最终以熟地、山药、山茱萸、菟丝子、枸杞子、五味子、肉苁蓉、龙骨八味中药组成。本课题组通过长期临床观察发现,葆青颗粒能明显调节女性性激素水平,在治疗由围绝经期激素变化引起潮热、失眠和眩晕等效果更是优于雌激素药物(尼尔雌醇),且无恶心、呕吐、头晕、乳房胀痛以及突破性出血等不良反应($P < 0.05$)^[10];对子宫

切除后的绝经前患者服用葆青颗粒治疗 3 个月,随访 1 年的结果发现,与接受克龄蒙治疗组相比,两组患者 Kupperman 评分和 FSH 水平均升高,并伴随孕激素水平下降($P < 0.05$),但组间治疗效果比较无差异($P > 0.05$),同时不良反应也显著低于克龄蒙治疗($P < 0.05$)^[11],提示葆青颗粒与激素类药物治疗效果类似,在由药物引起的不良反应方面更是低于激素类药物。DOR 与妇科术后患者出现肾虚精亏和一系列绝经前后诸证的临床表现极为相似,故结合中医“异病同治”理论,我们亦将葆青颗粒运用于临床治疗 DOR 患者,疗效斐然,但其具体作用机制仍待进一步阐述。故本文通过借助网络药理学方法,探究葆青颗粒治疗 DOR 的作用机制及起效靶点,以期葆青颗粒的临床运用提供理论依据,同时亦为我们课题组对葆青颗粒的后续深入研究奠定科学基础。

1 材料与方法

1.1 葆青颗粒活性成分及靶点收集 分别以葆青颗粒所含的 8 味中药(熟地、山药、山茱萸、菟丝子、枸杞子、五味子、肉苁蓉、龙骨)为关键词,通过 TCMSP 平台进行检索,得到葆青颗粒所含的活性成分及潜在靶点,其中根据药代动力学参数,分别设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 同时类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为本研究的筛选条件,最后借助 Uniprot 蛋白数据库标准化匹配葆青颗粒对应的靶点。本研究中的五味子限定为北五味子进行数据库的检索,由于龙骨在以上数据库中未检索出任何活性成分结果,故本研究着重以剩余 7 味中药为研究对象。

1.2 DOR 相关靶点收集 以 diminished ovarian reserve 为关键词,分别通过 Genecard 和 OMIM 数据库对 DOR 疾病所检索出的基因靶点进行收集汇总,合并重复的检索结果。

1.3 化合物-靶点-疾病网络构建及分析 利用 R 语言绘制韦恩图展示葆青颗粒的作用靶点与 DOR 疾病靶点的交集。通过 Cytoscape 软件对葆青颗粒所含化合物及潜在靶点的关系进行可视化研究,从而构建以“化合物-靶点-疾病”为核心的互作网络。网络中各节

点连接线路的数量用度值表示,度值的大小被用于评价葆青颗粒所含的主要化合物和靶点。最后将以上所提取出的交集靶点一次性导入至 STRING 数据库,同时设定限定物种类型为人,并将默认值 ≥ 0.4 作为蛋白间互作分值过滤条件,得到蛋白互作网络(PPI)图,并用柱状图对核心靶点进行汇总。

1.4 GO 生物功能与 KEGG 信号通路富集分析 利用 R 语言将葆青颗粒治疗 DOR 的交集靶点转换为 Gene ID,随后行 GO 和 KEGG 通路富集分析,同时以 $P < 0.05$ 纳入条件,最后使用 Perl 语言将富集结果按从高到低顺序整理,将排名为前 20 条的结果用气泡图展示。

2 结果

2.1 葆青颗粒化合物-DOR 靶点-疾病网络构建 首先通过 TCMSP 平台共计检索出葆青颗粒所含化合物成分有 795 种,其中熟地活性成分有 76 种。山药活性成分有 71 种;山茱萸活性成分有 226 种;菟丝子活性成分有 29 种;枸杞子活性成分有 188 种;五味子活性成分有 130 种;肉苁蓉活性成分有 75 种。然后结合 $OB \geq 30\%$ 同时 $DL \geq 0.18$ 作为本研究的筛选条件,初步获得熟地活性成分有 2 个、山药活性成分有 16 个、山茱萸包活性成分有 20 个、菟丝子活性成分有 11 个、枸杞子活性成分有 45 个、五味子活性成分有 8 个、肉苁蓉活性成分有 6 个;合并并删除无对应治疗 DOR 作用靶点的活性成分 60 个,最终获得葆青颗粒有效活

性成分 34 个,其中槲皮素(Quercetin)为枸杞子、肉苁蓉和菟丝子共有成分; β -谷甾醇(Beta-sitosterol)为枸杞子、肉苁蓉、山茱萸和菟丝子共有成分;豆甾醇(Stigmasterol)为枸杞子、山药、山茱萸和熟地黄共有成分;亚油酸乙酯(Mandenol)为枸杞子和山茱萸共有成分;异岩藻甾醇(Isofucosterol)为山药和菟丝子共有成分;谷甾醇(Sitosterol)为山茱萸和熟地黄共有成分。接着通过 TCMSP 查询得到 34 个活性成分对应 231 个靶点。最后基于 Genecard 和 OMIM 数据库,通过取交集共获得 DOR 疾病靶点 1 288 个,绘制韦恩图得到 130 个交集靶点,葆青颗粒(BQKL)和 DOR 分别用绿色和红色表示(见图 1)。取葆青颗粒与 DOR 疾病共有靶点 130 个绘制“药物-靶点-疾病”网络图(见图 2)。

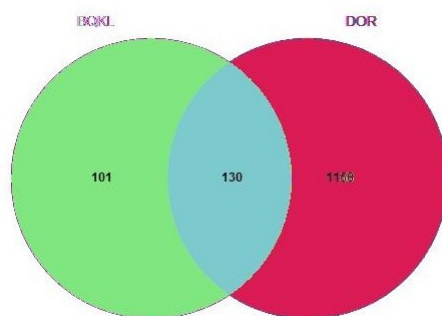
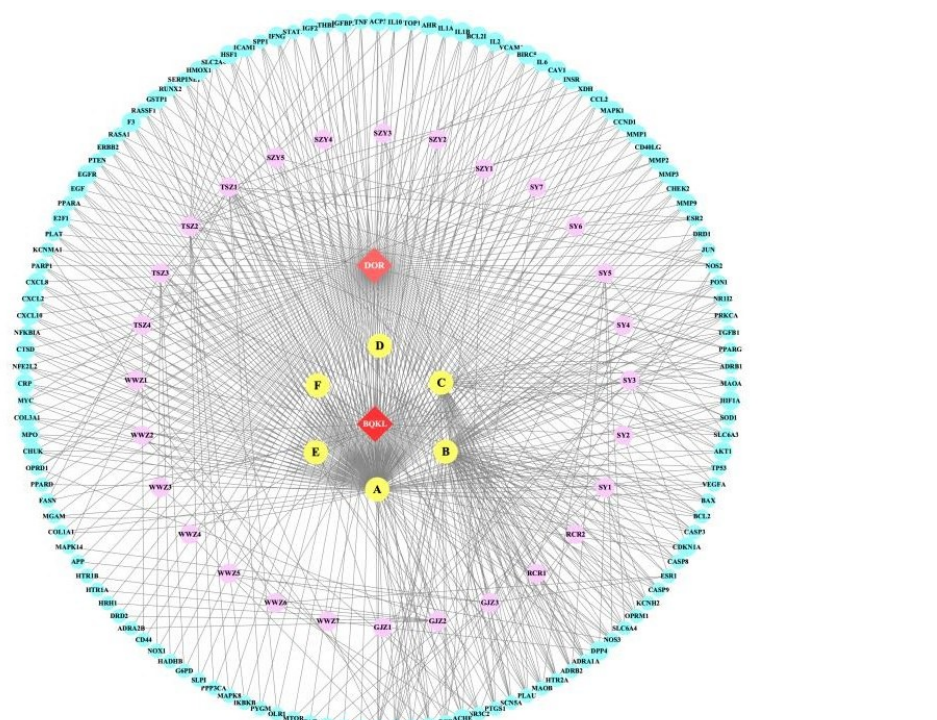


图 1 葆青颗粒与 DOR 靶点韦恩图



DOR: 卵巢储备功能下降;BQKL: 葆青颗粒;SY: 山药;SZY: 山茱萸;TSZ: 菟丝子;GQZ: 枸杞子;WWZ: 五味子;RCR: 肉苁蓉;A: 槲皮素;B: β -谷甾醇;C: 豆甾醇;D: 亚油酸乙酯;E: 异岩藻甾醇;F: 谷甾醇。

图 2 葆青颗粒治疗 DOR 构成的“药物-靶点-疾病”网络图

2.2 PPI 网络构建及共同靶点筛选 将 130 个交集靶点一次性导入至 STRING 数据库构建 PPI 网络,结果包含 130 个节点和 2 380 条互作关系连线, Degree 平均值为 36.6(见图 3)。取 PPI 网络图中连接度位于前 30 的靶点作为葆青颗粒核心靶点, 主要包括蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT-1)、白介素 6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等。提示以上靶点可能为治疗 DOR 的关键靶点(见图 4)。

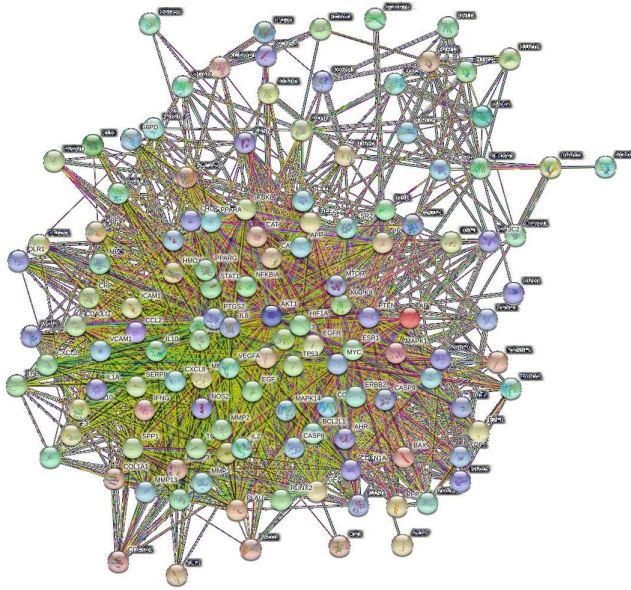


图 3 葆青颗粒治疗 DOR 构建的 PPI 网络

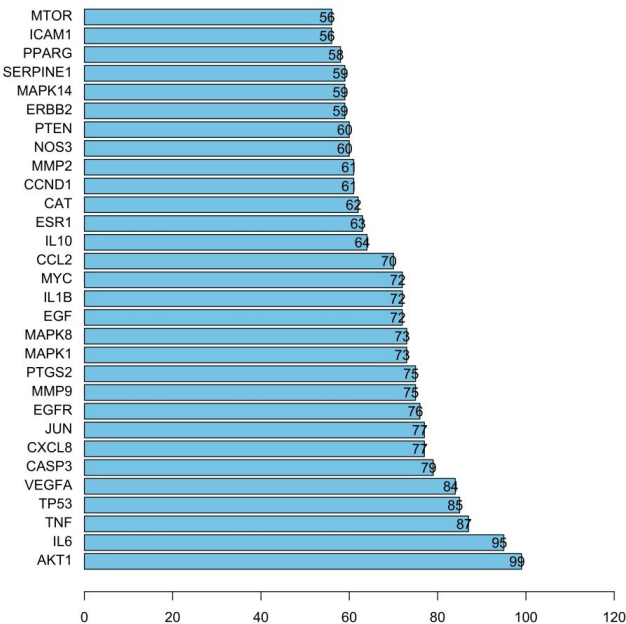


图 4 葆青颗粒治疗 DOR 的核心靶点

2.3 GO 生物功能与 KEGG 信号通路富集分析 将葆青颗粒与 DOR 疾病的共有靶点 130 个输入到 R 语言完成富集分析并通过气泡图对结果进行表达, 图中气泡节点越大表明获得相关结果数量越多, 气泡的颜色由 P 值大小决定。由图 5 可知, GO 生物功能富集所得排名前 20 的结果主要涉及有整联蛋白结合(integrin binding)和生长因子受体结合(growth factor receptor binding)等; 由图 6 可知, KEGG 通路富集所得排名前 20 的结果主要涉及有糖尿病并发症 AGE-RAGE 通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、流体剪切应力与老年性硬化(fluid shear stress and atherosclerosis)、IL-17 信号通路(interleukin-17 signaling pathway)、HIF-1 信号通路(hypoxia-inducible factor 1 signaling pathway)和 TNF 信号通路(TNF signaling pathway)等。

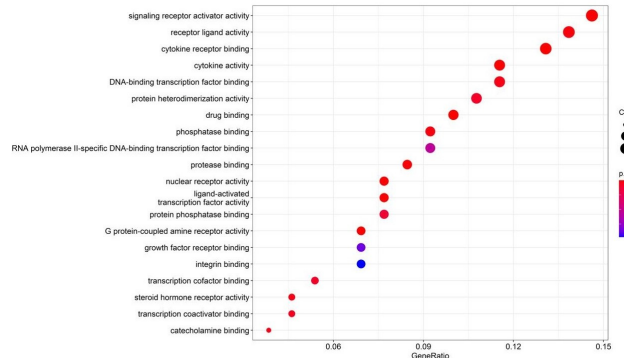


图 5 葆青颗粒治疗 DOR 靶点基因 GO 功能富集图

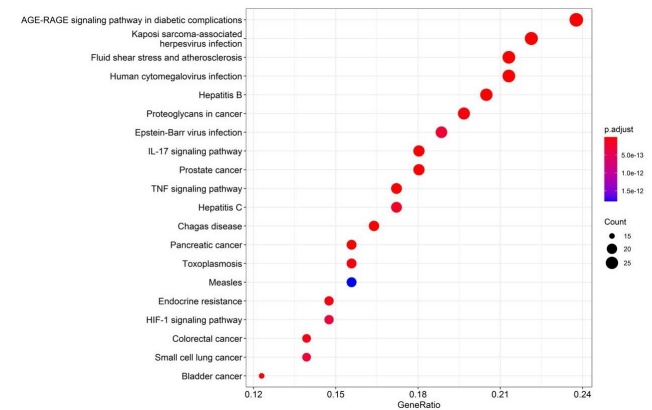


图 6 葆青颗粒治疗 DOR 靶点基因 KEGG 功能富集图

3 讨论

中医经典古籍对 DOR 疾病颇有丰富认识, 如傅山在《傅青主女科》所载:“经水早断, 似乎肾水衰涸”乃年未老经水断的病因之所在; 又如萧燯在《女科经纶》中认为痰湿滞于胞宫, 精血难聚, 加之血少难以摄精, 胞孕失养乃 DOR 所致不孕的重要病机; 此外陈自明在《妇人大全良方》中提出月经宣利的基础为妇人肾气充

盛,冲任通利,经血满盈的独到见解。故在治疗 DOR 时应尤为重视滋肾填精之法^[12]。葆青颗粒方中重用熟地黄为君药,意达补益肾精兼养血之妙;山药、山茱萸、菟丝子、枸杞子共为臣药,以助熟地黄滋补阴血,同时调肝益肾;五味子协龙骨固精宁心,心肾相交;最后少许肉苁蓉,以达“阳中求阴”之意。独具匠心的配伍以上诸药使葆青颗粒滋肾填精,养阴益血之力斐然。此方归纳有如下特点:①以滋肾填精为药物配伍特点,又兼养阴益血配以补肾宁心,针对 DOR 患者“肾水衰竭”表现恰好药证相符;②此方由经典的左归丸化裁而成,在滋阴补肾的同时兼填精益髓之效,体现了“阴得阳升而泉源不竭”思想。

通过筛选获得葆青颗粒中治疗 DOR 的主要化学成分有槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、亚油酸乙酯、异岩藻甾醇和谷甾醇等,提示以上成分可能在治疗 DOR 时发挥关键作用。其中槲皮素能显著改善卵巢储备功能,调节性激素分泌,同时还能提高卵泡的质量,抑制颗粒细胞凋亡等特点^[13]。黄长盛等^[14]通过对卵巢早衰大鼠连续灌胃槲皮素 30 d 后发现,同模型组比较,槲皮素干预组大鼠卵巢内各级卵泡和黄体数明显增多, E_2 和 AMH 水平增高,并伴随 LH 和 FSH 水平下降。 β -谷甾醇也可作用于卵巢颗粒细胞提升 E_2 水平,并且有助于改善因低雌激素水平而伴随的骨量丢失^[15-16]。另外,炎性因子如 IL-6、IL-17 和 TNF 可促进 DNA 裂解和卵泡闭锁,并影响原始卵泡发育,故通过降低血清炎性因子含量,抑制卵巢内炎症反应而改善卵巢功能及提高生育能力^[17-18]。正常的月经周期与卵泡和黄体功能的关系密不可分,而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可通过调控卵巢血管生成、提高血管通透性,进而影响优势卵泡数量,同时参与卵巢颗粒细胞凋亡和卵泡闭锁过程,另外亦对排卵后黄体的形成和维持其功能发挥着重要作用,诸多研究证实 HIP-1 信号通路正是调控卵巢中黄体 VEGF 表达的关键,与本研究结果一致^[19-20]。以上均表明,葆青颗粒治疗 DOR 的生物学机制可能涉及多成分和多途径的复杂过程。

本研究共检索出葆青颗粒治疗 DOR 的活性成分 51 个,作用于 DOR 的靶点共 130 个;通过“药物-靶点-疾病”图直观地体现出葆青颗粒治疗 DOR 拥有多成分与靶点的特点;同时利用 PPI 网络图筛选出上述靶点中的核心靶点;最后以 GO 与 KEGG 信号通路富集分析得出参与葆青颗粒治疗 DOR 的重要生物过程和一系列信号通路。由此可见,本研究结果具有较好的科学性、可靠性和精准性,提示葆青颗粒可能通过调节性激素水平、改善卵巢血液循环,并抑制炎性因子形成和颗粒细胞凋亡,从而起到治疗 DOR 的作用。虽然本研

究对葆青颗粒治疗 DOR 提供了理论依据,但其具体作用机制仍需我们课题组围绕本研究结果开展深入的基础实验进行验证^[21]。

参考文献:

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2020,114(6):1151-1157.
- [2] Hu SQ, Xu B, Jin L. Perinatal outcome in young patients with diminished ovarian reserve undergoing assisted reproductive technology[J]. Fertil Steril, 2020,114(1):118-124.
- [3] Devine K, Mumford SL, Wu M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System [J]. Fertil Steril, 2015,104(3):612-19, e3.
- [4] Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences[J]. Maturitas, 2010,65(2):161-166.
- [5] Cagnacci A, Venier M. The controversial history of hormone replacement therapy[J]. Medicina (Kaunas), 2019,55(9):602.
- [6] Yoo TK, Han KD, Kim DH, et al. Hormone replacement therapy, breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a nationwide population-based cohort[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020,29(7):1341-1347.
- [7] Grandi G, Del SMC, Boggio SV, et al. Attitudes of women towards products containing hormones (hormonal contraceptives or hormone therapy): what changes from pre to postmenopause? [J]. Ann Med, 2021,53(1):908-915.
- [8] 葛任洁,胡荣魁,陈昊,等. 卵巢储备功能下降的中医药诊治进展[J]. 中华中医药杂志, 2020,35(1):322-325.
- [9] Zhou J, Pan XY, Lin J, et al. Effects of Bushen Yiqi Huoxue Decoction in treatment of patients with diminished ovarian reserve: a randomized controlled trial[J]. Chin J Integr Med, 2022,28(3):195-201.
- [10] 王永周,王泽琛,刘娅. 葆青颗粒治疗绝经前后诸证的临床疗效观察[J]. 泸州医学院学报, 2013,36(5):482-484.
- [11] 李娟,王永周,沈宏萍,等. 葆青颗粒用于绝经前子宫切除后的疗效观察[J]. 西南国防医药, 2019,29(9):937-939.
- [12] 王月娇,徐莲薇,刘小菲,等. 卵巢储备功能下降的中医研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021,27(6):1047-1050.
- [13] Rashidi Z, Khosravizadeh Z, Talebi A, et al. Overview of

- biological effects of Quercetin on ovary[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 33-49.
- [14] 黄长盛, 贺守第, 管雁丞, 等. 菟丝子黄酮和槲皮素对雷公藤多苷致卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(6): 667-670.
- [15] 曾莉萍, 徐贤柱, 饶华, 等. 杜仲叶 β -谷甾醇对成骨细胞和卵巢颗粒细胞的影响[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(5): 1051-1053.
- [16] 李兰, 杨一秋, 解继胜. 去卵巢小鼠绝经后骨质疏松模型的建立和综合评定[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(1): 6-10.
- [17] Lliberos C, Liew SH, Mansell A, et al. The inflammatory contributes to depletion of the ovarian reserve during aging in mice[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 628473.
- [18] 邹丽君, 高艳芳, 贺印旋, 等. 低浓度苯和甲醛经呼吸道联合染毒对小鼠雌性生殖毒性的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(1): 11-16, 21.
- [19] Nishimura R, Hasegawa H, Yamashita M, et al. Hypoxia increases glucose transporter 1 expression in bovine corpus luteum at the early luteal stage[J]. *J Vet Med Sci*, 2017, 79(11): 1878-1883.
- [20] Wu L, Zhang ZH, Pan XY, et al. Expression and contribution of the HIF-1 α /VEGF signaling pathway to luteal development and function in pregnant rats[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7153-7159.
- [21] 林光耀, 张米佳, 叶涛, 等. 一次性腹腔注射环磷酰胺致卵巢储备功能下降模型大鼠意外死亡的病理分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(6): 730-735.
- 收稿日期: 2021-11-18; 修回日期: 2021-12-25
-
- (上接第 254 页)
- [8] Liaw LJ, Hsu MJ, Liao CF, et al. The relationships between inter-recti distance measured by ultrasound imaging and abdominal muscle function in postpartum women: a 6-month follow-up study[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2011, 41(6): 435-443.
- [9] Mota P, Pascoal AG, Sancho F, et al. Test-retest and intrarater reliability of 2-dimensional ultrasound measurements of distance between rectus abdominis in women[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2012, 42(11): 940-946.
- [10] Ahtiainen JP, Hoffren M, Hulmi JJ, et al. Panoramic ultrasonography is a valid method to measure changes in skeletal muscle cross-sectional area [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 108(2): 273-279.
- [11] Keshwani N, Mathur S, McLean L. Validity of inter-rectus distance measurement in postpartum women using extended field-of-view ultrasound imaging techniques [J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2015, 45(10): 808-813.
- [12] Noorkoiv M, Nosaka K, Blazevich AJ. Assessment of quadriceps muscle cross-sectional area by ultrasound extended-field-of-view imaging[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 109(4): 631-639.
- [13] Kwan L, Nishihara K, Cheung A, et al. Reliability and Feasibility of Extended Field of View Ultrasound Imaging Techniques for Measuring the Limb Muscle Cross-Sectional Area [J]. *Physiother Can*, 2021, 72(2): 149-157.
- [14] Luque JB, Luque BA, Valdivia J, et al. Totally endoscopic surgery on diastasis recti associated with midline hernias. The advantages of a minimally invasive approach. Prospective cohort study[J]. *Hernia*, 2015, 19(3): 493-501.
- [15] Coldron Y, Stokes MJ, Newham DJ, et al. Postpartum characteristics of rectus abdominis on ultrasound imaging[J]. *Man ther*, 2008, 13(2): 112-121.
- [16] Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, et al. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(5): 702-712.
- [17] Yang I, Hwang J, Jeh S, et al. Panoramic Ultrasound Imaging of the Breast: Advantages and Limitations[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(8): S102.
- [18] Dafkou K, Kellis E, Ellinoudis A, et al. Assessment of Rectus Abdominis muscle thickness during isometric trunk and leg lifting exercises using extended field of view (EFOV) ultrasound[J]. *Med Ultrason*, 2020, 22(4): 430-437.
- [19] Tanaka NI, Ogawa M, Yoshiko A, et al. Reliability of size and echo intensity of abdominal skeletal muscles using extended field-of-view ultrasound imaging[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2017, 117(11): 2263-2270.
- [20] Benjamin DR, Frawley HC, Shields N, et al. Relationship between diastasis of the rectus abdominis muscle (DRAM) and musculoskeletal dysfunctions, pain and quality of life: a systematic review[J]. *Physiotherapy*, 2019, 105(1): 24-34.
- 收稿日期: 2021-12-15; 修回日期: 2022-01-14