

中医药调控 PI3K/Akt 信号通路干预 子宫内膜异位症的研究现状

Research status of traditional Chinese medicine regulating PI3K/Akt signaling pathway to intervene in endometriosis

李雅茹¹, 屈红², 张娅楠¹,
许彩凤²

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院 妇产科, 甘肃 兰州 730050)

LI Ya - ru¹, QU Hong²,
ZHANG Ya - nan¹, XU Cai - feng²

(1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260949); 甘肃省中医药科研基金资助项目 (G2KD - 2022 - 22)

作者简介: 李雅茹 (1999 -), 女, 硕士研究生, 主要从事中医药调控女性神经内分泌的研究

通信作者: 许彩凤, 主任医师, 硕士生导师
MP: 15002591710
E - mail: 1550422011@ qq. com

摘要: 磷脂酰肌醇 - 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路通过参与血管生成、细胞侵袭等促进子宫内膜异位症 (EMs) 的发生与发展。近年来, 随着药理研究的深入, 中医药以其多靶点、多途径、少药物不良反应等优势被广泛认可, 中医药通过调控 PI3K/Akt 信号通路治疗 EMs 的研究也取得了一定的成果。基于此, 本文通过分析单味中药、中药复方及中医治疗方法在调节 PI3K/Akt 信号通路治疗 EMs 中的作用, 以为中医药治疗 EMs 提供理论依据。

关键词: 中医药; 子宫内膜异位症; 磷脂酰肌醇 - 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路; 研究进展

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 04. 028

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821 (2025) 04 - 0586 - 05

Abstract: The phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway promotes the occurrence and development of endometriosis (EMs) by participating in angiogenesis and cell invasion. In recent years, with the deepening of pharmacological research, traditional Chinese medicine (TCM) has been widely recognized for its advantages of multi - targets, multi - pathways, and fewer adverse drug reactions, and the research on the treatment of EMs by TCM through the modulation of the PI3K/Akt signaling pathway has also achieved certain results. Based on this, this paper analyzes the roles of single Chinese medicine, Chinese medicinal compound and TCM therapeutic methods in regulating the PI3K/Akt signaling pathway in the treatment of EMs, with the aim of providing a theoretical basis for the treatment of EMs by TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; endometriosis; phosphatidylinositol - 3 kinase/protein kinase B signaling pathway; research progress

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 是一种以子宫内膜腺体和基质存在于子宫腔外为特征的慢性炎性疾病, 是临床常见病之一, 全世界约有 10% 的育龄期妇女患病^[1]。EMs 引起的痛经及不孕严重影响着女性的身体健康及生活质量。研究认为 EMs 的发生与月经逆行、良性转移、免疫失调等多种因素相关^[2], 但其主要病理生理机制尚未完全阐释清楚。目前, 现代医学治疗 EMs 的一线推荐方法是非类固醇消炎药或口服避孕药^[3], 但存在服药后仍有盆腔疼痛、月经

异常、阴道出血、胃肠道反应及高复发率等问题。研究表明,多种中药成分、中药复方及中医治疗方法可有效抑制磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路的异常激活,从而起到延缓EMs发展、减轻患者症状的作用。本文通过对中医、中药调控PI3K/Akt信号通路干预子宫内膜异位症进行综述,为临床中医治疗EMs提供参考。

1 PI3K/Akt 信号通路概述

PI3K/Akt 信号通路由 PI3K 家族和 Akt 组成。PI3K 是一类重要的激酶,参与细胞内信号传导,并调节细胞增殖、凋亡及分化等过程。PI3K 可以通过 2 种方式激活该通路,一种是与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用,导致二聚体改变构象并被激活;另一种是通过直接结合小 GTP 酶蛋白超家族 Ras 和 p11^[4]。

Akt 作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是 PI3K 下游主要的效应物。PI3K 通过与其底物磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸[phosphatidylinositol (4,5) biphosphate, PIP2]磷酸化转变为磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸[phosphatidylinositol (3,4,5) - trisphosphate, PIP3], PIP3 与血小板-白细胞 C 激酶同源区结合,并通过磷酸化 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(3-phosphoinositide-dependent protein kinase, PDK)1,2 的第 308 位上的苏氨酸位点(Thr308)和第 473 位上的丝氨酸位点(Ser473)激活 Akt^[5],Akt 激活后会磷酸化多种酶、激酶和转录因子等下游因子,调控细胞的生长、存活、增殖、代谢等一系列生命活动^[6]。

研究表明,PI3K/Akt 信号通路的过度激活会引起一系列疾病的发生,包括炎症、癌症、神经病变、自身免疫性疾病和造血型疾病等^[7],因此深入认识 PI3K/Akt 通路及疾病发生之间的联系,以及开发靶向药物将有助于临床治疗。

2 EMs 相关因素与 PI3K/Akt

EMs 是由子宫内膜细胞增殖、粘连、迁移和侵袭增强导致的子宫内膜组织异位着床。PI3K/Akt 信号通路通过参与调节细胞迁移和侵袭,在 EMs 的发生发展中起着至关重要的作用。研究发现,在 EMs 大鼠模型中,PI3K/Akt 信号通路被激活使得血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达得以增强,从而促进异位内膜的浸润及种植,推进 EMs 的发生和发展^[8],提示 PI3K/Akt 信号通路过度激活参与了 EMs 的发病机制。研究表明,异位子宫内膜中 PI3K 及 Akt mRNA (1.68 ± 0.22 , 1.46 ± 0.16) 和蛋白

(58.57 ± 9.33 , 56.38 ± 6.76) 的表达较正常内膜 (1.44 ± 0.16 , 1.13 ± 0.12 和 36.04 ± 8.23 , 35.13 ± 6.29) 相比均升高,证实 PI3K/Akt 信号通路的激活与 EMs 的发病密切相关^[9]。AN 等^[10]研究证实 PI3K/Akt 信号通路的激活与 EMs 细胞焦亡和炎症因子存在相关性,EMs 患者在位及异位子宫内膜中 PI3K/Akt 及炎症因子的表达水平均显著高于正常对照组,且 PI3K 与 Akt 的表达呈正相关,相关系数(R)为 0.609 ($P < 0.01$),但与 EMs 患者正常子宫内膜相比,异位内膜中 PI3K/Akt 的升高均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。MADANES 等^[11]证实 EMs 患者在位及异位子宫内膜中 PI3K 的表达及 Akt 磷酸化水平显著增加;其中,EMs 患者的在位和异位子宫内膜中 PI3K 的表达分别较对照组增加 97% 和 85%,但尚未表明 PI3K 的表达在 EMs 不同阶段中的表达存在差异。

3 中医药对子宫内膜异位症 PI3K/Akt 信号通路的干预

中医药古籍并无对 EMs 病名的明确记载,根据其临床表现,归属于“癥瘕”“妇人腹痛”“不孕”等范畴,中医学认为脏腑功能失调、气血不和、冲任损伤是其基本病机,治疗多以活血化瘀、通络止痛为基本治则。现代研究揭示,多种中药成分、中药复方及中医治疗手段对 EMs 中 PI3K/Akt 信号通路有明显的干预作用,能有效延缓病情发展。

3.1 中药成分对 EMs 中 PI3K/Akt 信号通路的干预

丹参具有活血化瘀、通经止痛之功。现代药理研究显示,丹参具有软化血管、抗血栓凝集等作用^[12]。ZHANG 等^[13]研究表明,丹参中所含的丹参酮 II A 可阻断 PI3K/Akt 信号通路的激活,抑制 EMs 患者体内炎症因子的水平,阻碍异位子宫内膜上皮-间质转化过程,从而诱导细胞凋亡达到抗纤维化的目的来减轻 EMs 患者的炎症反应,延缓病情的发展。

人参中所含人参皂苷 Rg3 具有良好的抗血管生成、抗肿瘤等功效,可通过抑制血管生成控制卵巢子宫内膜异位症进展。研究发现,人参皂苷 Rg3 可剂量依赖性抑制卵巢子宫内膜异位症 PI3K/Akt 信号通路的激活,降低血管生成相关因子的表达,抑制血管生成,促进异位子宫内膜细胞凋亡^[14-15],起到对 EMs 的治疗作用。

姜黄素是传统药物姜黄中所含的一种多酚成分,药理研究证实姜黄素具有抗氧化、抗炎和抗癌活性等作用^[16]。曹立花等^[17]通过实验发现,给予姜黄素高剂量治疗后的 rats 体内 PI3K/Akt 蛋白(0.21 ± 0.02 和 0.13 ± 0.03) 表达与模型组 (1.26 ± 0.03 和

1.18 ± 0.02)相比显著降低,且姜黄素治疗组炎症因子及异位病灶面积、盆腔粘连程度较模型组改善,提示姜黄素可能通过抑制 PI3K/Akt 通路抑制异位病灶生长,实现对子宫内膜异位症的抑制。

大蒜素是由大蒜中提取的一种二烯丙基三硫化物,具有抗菌、消炎、提高免疫等多种药理学作用。董秀娟等^[18]研究证实,经大蒜素治疗后的 EMs 大鼠异位病灶体积 [(23.14 ± 3.62) mm³] 较模型组 [(38.03 ± 6.71) mm³] 缩小、盆腔粘连评分 (2.90 ± 0.50) 较模型组 (4.50 ± 0.70) 降低,提示大蒜素对大鼠 EMs 具有一定的治疗作用,其机制可能与激活 PI3K/Akt 信号通路,进而抑制炎症反应和氧化应激有关。

3.2 中药复方对 EMs 中 PI3K/Akt 信号通路的干预

乌丹丸由赤芍、丹参、肉桂、莪术、元胡、水蛭、蜈蚣、制鳖甲、苏木等组成,具有活血化瘀、散寒消癥之效。研究发现,与模型组 (0.73 ± 0.02, 0.70 ± 0.06) 相比,予以 2.4、1.2、0.6 g · kg⁻¹ 乌丹丸灌胃组大鼠异位内膜上 PI3K (0.58 ± 0.02, 0.63 ± 0.02, 0.71 ± 0.06)、Akt 蛋白 (0.44 ± 0.05, 0.49 ± 0.06, 0.65 ± 0.09) 表达降低,自噬相关蛋白被激活,血清炎症因子降低,异位病灶面积缩小^[19],亦有临床研究证实,经乌丹丸治疗后 (3.61 ± 1.73) 患者中医证候评分较治疗前 (9.78 ± 2.55) 明显下降,表明乌丹丸可缓解 EMs 所致疼痛,提高患者生活质量^[20]。

榆杞止血颗粒主要由地榆、墨旱莲、栀子、牡丹皮、槐花等中草药组成。杨春惠等^[21]以雌性大鼠为研究对象,建立 EMs 模型,与模型组大鼠异位病灶面积 (121.27 ± 29.03)、血小板-内皮细胞黏附分子 (CD31) 阳性细胞比例 (83.26 ± 21.05) 相比,榆杞止血颗粒高、中、低剂量治疗组大鼠异位病灶面积 [(87.01 ± 20.37)、(53.34 ± 10.02)、(15.07 ± 2.62) mm³] 缩小,榆杞止血颗粒中、高剂量组 CD31 阳性细胞比例 (45.13 ± 8.02、4.06 ± 0.78) 显著降低,表明榆杞止血颗粒可通过阻滞 PI3K/Akt 信号传导,抑制 EMs 模型大鼠内膜血管生成进而减小其异位内膜体积,对 EMs 具有良好的治疗作用。

定坤丹由红参、鹿茸、西红花、三七、白芍、熟地黄、当归、白术、枸杞子等组成,具有益气养血、疏肝调经之功效。王伟伟等^[22]研究发现,EMs 大鼠经过定坤丹低、中、高剂量干预后其异位子宫内膜上的 PI3K (1.24 ± 0.11、0.73 ± 0.09、0.20 ± 0.07)/Akt (1.32 ± 0.12、0.79 ± 0.14、0.23 ± 0.07) 蛋白表达较模型组 (1.73 ± 0.16/1.86 ± 0.17) 显著降低,证实定

坤丹可通过阻断 PI3K/Akt 信号途径传导,减弱炎症及血管新生,改善 EMs 患者临床症状,提高疗效。

琥珀散首见于《普济本事方》,具有行气活血、温经止痛之功效,原方由当归、熟地、赤芍、丹皮、肉桂、三棱、莪术等组成。孙新慧等^[23]研究发现,与模型组大鼠内膜 PI3K (0.03 ± 0.01)/Akt (0.08 ± 0.07) 相比,琥珀散组大鼠内膜 PI3K (0.03 ± 0.02)/Akt (0.03 ± 0.01) 的表达降低,证实琥珀散可抑制 PI3K/Akt 信号通路,从多靶点调控 EMs 进展。

补肾活血方由熟地黄、当归、制草乌、枫香脂、五灵脂、虻虫、乳香等组成,具有温通补肾、活血化瘀之功效。马中岭等^[24]研究发现,EMs 大鼠经 3.78、7.56、15.12 g · kg⁻¹ 补肾活血方干预后,其体内异位子宫内膜病灶体积、血清肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 及血小板-内皮细胞黏附分子 (CD31) 阳性细胞数量显著降低,同时,补肾活血方可剂量依赖性抑制 PI3K/Akt 信号通路活化,对 EMs 起到治疗作用。

经方蠲痛饮的主要成分有鸡血藤、丹参、当归、川芎、赤芍、补骨脂、白术、土茯苓、泽兰等^[25]。刘红丹等^[26]研究发现,较模型组 (79.79 ± 30.45) 相比,经方蠲痛饮可下调 EMs 大鼠体内细胞炎症因子的表达,缩小异位病灶面积 [高、中、低剂量组分别为 (79.79 ± 30.45)、(44.33 ± 31.73)、(52.91 ± 28.63) mm²], 亦可通过降低组织中 PI3K、Akt 的表达水平,抑制异位子宫内膜生成,改善 EMs 症状。

敦煌疗风虚瘦弱方出自敦煌医学卷子,其组成有当归、生姜、黄芪、白芍、川芎、桂枝等,具有益气养血、温阳散寒等功效。梁莉等^[27]研究证实,与 1 mL/100 g 蒸馏水灌胃组大鼠体内 PI3K/Akt 基因表达 (1.00 ± 0/1.00 ± 0) 及蛋白表达 (1.00 ± 0.08/1.04 ± 0.02) 相比,14.0、7.0、3.5 g · kg⁻¹ 疗风虚瘦弱方灌胃组大鼠体内 PI3K (0.57 ± 0.13、0.72 ± 0.19、0.85 ± 0.21)/Akt (0.64 ± 0.06、0.76 ± 0.11、0.96 ± 0.09) 基因表达及蛋白表达 (0.61 ± 0.04、0.73 ± 0.03、0.81 ± 0.04/0.86 ± 0.09、0.90 ± 0.10、0.98 ± 0.13) 均降低,且高剂量疗风虚瘦弱方治疗组 PI3K/Akt 下游效应因子环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) (88.05 ± 11.68)、VEGF (141.27 ± 22.41) 的含量较模型组 (128.42 ± 14.46、188.71 ± 14.53) 均显著降低,表明疗风虚瘦弱方可有效抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活,下调 COX-2、VEGF 的含量,抑制异

位病灶的血管增生及腺体生长,减轻 EMs 痛经症状。

当归四逆汤具有温阳散寒、化瘀消癥之功。研究证实,当归四逆汤 74 g、37 g、18.5 g/10 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹灌胃组大鼠在位内膜(10.78±6.63、10.93±6.79、13.32±8.75)及异位内膜(11.84±6.69、5.61±2.90、16.24±10.38)上 Akt mRNA 表达较孕三烯酮治疗组(19.98±9.20、20.01±10.14)及模型组(34.27±10.51、31.51±12.83)均降低^[28],证实当归四逆汤可抑制子宫内膜的黏附、侵袭以及血管生成,从而促进 EMs 病灶萎缩,达到治疗目的。

裘氏内异方由忍冬藤、红藤、白毛藤、延胡索、赤芍、山楂、大麦芽等组成,可益气扶正、清热化瘀。研究证实,裘氏内异方高、中、低剂量治疗组内膜组织中 PI3K(1.39±0.16、1.54±0.32、1.56±0.17)、Akt(1.72±0.33、2.20±0.16、2.64±0.12)蛋白表达水平较模型组(2.10±0.12、3.67±0.24)均降低,异位内膜体积(52.34±13.71、87.36±9.09、110.59±13.27)较模型组(136.03±11.07)均缩小,表明裘氏内异方通过抑制 PI3K/Akt 通路治疗 EMs,其疗效与剂量呈正相关^[29]。

3.3 中医外治对 EMs 中 PI3K/Akt 信号通路的干预

近年来,针灸以其简便易行、价廉实用、安全有效等优势被大众广泛认可。既往研究表明,针刺可抑制子宫内膜黏附、侵袭、血管生成^[30],减轻 EMs 患者疼痛症状,疗效良好。

张黎等^[31]研究证实,PI3K/Akt 信号通路参与了 EMs 相关血管生成的发病机制,针刺“秩边透水道”治疗组大鼠异位内膜组织中 PI3K(0.51±0.05)/Akt(0.28±0.07)蛋白表达均较模型组(0.98±0.12/0.56±0.11)降低,表明针刺“秩边透水道”可通过抑制 PI3K/Akt 信号转导,减少血管形成,防止异位灶生长,发挥治疗 EMs 的作用。

辛卉等^[32]研究发现,与模型组 EMs 大鼠异位内膜组织中的 PI3K(2.11±0.12)、Akt(3.29±0.22)表达相比,经隔药饼灸治疗后的 PI3K(1.38±0.03)、Akt(1.64±0.17)表达均明显下降、囊泡生长速度减缓、疼痛减轻,异位子宫组织体积明显缩小,证实隔药饼灸可通过抑制小鼠子宫异位内膜组织 PI3K/Akt 高表达起到镇痛及抑制囊泡生长的作用。

研究证实,针刺能缓解 EMs 疼痛、抑制异位组织血管生成和侵袭黏附、调节免疫功能及内分泌,改善相关症状。韩亚光等^[33]发现,与模型组大鼠异位内膜上的 PI3K(3.33±0.47)、Akt(0.45±0.06)的表达

相比,通过针刺关元、子宫、中极等穴的大鼠异位子宫内膜的 PI3K(1.46±0.36)、Akt(0.20±0.06)的表达明显降低,异位内膜增生和炎症介质浸润缓解,病灶细胞凋亡加快,EMs 疼痛症状改善,疗效可观。

4 讨论

子宫内膜异位症的病因尚未确切,其预防及治疗均存在一定难度,EMs 在世界范围内的确诊率仅 60%^[34],且存在不同程度的诊断延迟。EMs 虽为激素依赖性疾病,但单纯抑制雌激素的分泌对其治疗显效甚微^[35],手术作为 EMs 的主要治疗方法已被证明能有效缓解疼痛,但术后复发率高,反复手术导致盆腔粘连、器官损伤及卵巢功能早衰的风险显著升高^[36],亟需更安全有效的药物治疗。研究证实,PI3K/Akt 通路失调是 EMs 发病的重要分子通路之一,因此,抑制 PI3K/Akt 信号通路的过度激活是临床治疗 EMs 的方向。本文通过综述发现,多种中药成分、中药复方及中医治疗方法均可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路缓解 EMs 症状,减小异位内膜病灶面积,抑制子宫内膜黏附、侵袭。正确认识 PI3K/Akt 信号通路与 EMs 发病的关系及明确中医药调节 PI3K/Akt 信号通路治疗 EMs 的机制有望为临床新药的研究提供依据。

我国传统医学是一种着眼于整体的系统医学,临床时将辨病与辨证相结合,在理论基础、药物组成、治疗思路等方面能够全面兼顾病情,有效减少激素药物及手术的药物不良反应,改善治疗结局,是 EMs 综合治疗的可选之路。近年来,中药通过调控 PI3K/Akt 信号通路治疗 EMs 的作用及其机制研究已取得丰富成果,但研究大多集中于动物实验,临床研究甚少,尤其缺乏大样本、多样本研究,对单味中药及中药有效成分的研究仍欠缺,有待于开展更深入的探讨,以充分发挥中医药治疗 EMs 多途径、多靶点的优势。

参考文献:

- [1] KRÁLÍČKOVÁ M, LAGANÀ A S, GHEZZI F, et al. Endometriosis and risk of ovarian cancer: What do we know? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(1): 1—10.
- [2] LAMCEVA J, ULJANOVS R, STRUMFA I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 24(5): 4254.
- [3] ZHOU A, HONG Y, LV Y. Sulforaphane attenuates endometriosis in rat models through inhibiting PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Dose Response*, 2019, 17(2): 1559325819855538.
- [4] LIU J, XU P, LIU D, et al. TCM regulates PI3K/Akt signal pathway to intervene atherosclerotic cardiovascular disease [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 4854755. 2021-12-16 [2024-05-23]. <https://pubmed.ncbi>.

- nlm.nih.gov/34956379/.
- [5] ORTEGA M A, FRAILE - MARTÍNEZ O, ASÚNSOLO Á, *et al.* Signal transduction pathways in breast cancer: The important role of PI3K/Akt/mTOR [J/OL]. *J Oncol*, 2020, 2020: 9258396. 2020 - 03 - 09 [2024 - 05 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211045/>.
- [6] XU F, NA L, LI Y, *et al.* Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 54.
- [7] KAHARAMAN D C, KAHARAMAN T, CETIN - ATALAY R. Targeting PI3K/Akt/mTOR pathway identifies differential expression and functional role of IL8 in liver cancer stem cell enrichment [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(11): 2146—2157.
- [8] 李燕, 朱君, 黄彩彩. 检测子宫内位症中 PI3K/Akt 通路和 VEGF 的临床意义 [J]. 中国性科学, 2016, 25(2): 23—25.
- [9] 李燕, 朱君, 张煜. PI3K/AKT 信号转导通路和 VEGF 在子宫内位症中的表达 [J]. 中国性科学, 2017, 26(4): 45—47.
- [10] AN M, FU X, MENG X, *et al.* PI3K/AKT signaling pathway associates with pyroptosis and inflammation in patients with endometriosis [J/OL]. *J Reprod Immunol*, 2024, 162: 104213. 2024 - 02 - 09 [2024 - 05 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38364342/>.
- [11] MADANES D, BILOTAS M A, BASTÓN J I, *et al.* PI3K/AKT pathway is altered in the endometriosis patient's endometrium and presents differences according to severity stage [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(5): 436—440.
- [12] 屈媛, 王婷, 付慧婕, 等. 丹参有效成分及药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(9): 172—176.
- [13] ZHANG X, LI S, CHEN Z, *et al.* Tanshinone II A participates in the treatment of endometriosis by regulating adhesion, invasion, angiogenesis and inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(5): 221.
- [14] 李晨阳, 张学红. 人参皂苷 Rg₃ 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制大鼠卵巢型子宫内位症血管生成相关因子表达机制研究 [J]. 西部中医药, 2022, 35(11): 66—72.
- [15] CAO Y, YE Q, ZHUANG M, *et al.* Ginsenoside Rg₃ inhibits angiogenesis in a rat model of endometriosis through the VEGFR-2-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0186520. 2017 - 11 - 15 [2024 - 05 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140979/>.
- [16] PRIYADARSINI K I. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent [J]. *Molecules*, 2014, 19(12): 20091—20112.
- [17] 曹立花, 李丽娟, 胡晓丹, 等. 姜黄素对子宫内位症大鼠 PI3K/AKT/GSK-3 β 通路及肥大细胞活化的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 480—485.
- [18] 董秀娟, 曹若愚, 于洪基, 等. 大蒜素调控 PI3K/Akt/Nrf2 通路对大鼠子宫内位症的影响 [J]. 河北医学, 2022, 28(04): 572—577.
- [19] 张家蔚, 薛晓鸥, 严培嘉, 等. 乌丹丸对寒凝血瘀子宫内位症大鼠 PI3K/Akt/mTOR 自噬信号轴及相关分子表达的影响 [J]. 环球中医药, 2023, 16(2): 183—190.
- [20] 祝洁. 乌丹丸干预子宫内位症寒凝血瘀证的临床及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [21] 杨春惠, 侯顺玉, 邱伍英. 榆杞止血颗粒对子宫内位症大鼠 PI3K/Akt 信号通路及异位内膜体积的影响 [J]. 世界中医药, 2021, 16(3): 437—442.
- [22] 王伟伟, 席鑫. 定坤丹对子宫内位症大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 55—61.
- [23] 孙新慧, 郭亚楠, 霍超越, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨琥珀散对子宫内位症小鼠的影响及作用机制研究 [J]. 环球中医药, 2023, 16(10): 1967—1974.
- [24] 马中岭, 刘鑫, 汪玉凤. 基于 PI3K/Akt/NF- κ B 途径探究补肾活血方治疗子宫内位症的作用机制研究 [J]. 天津中医药, 2022, 39(6): 771—777.
- [25] 张亚萍, 李卫红, 李婧, 等. 蜀痛饮对子宫内位症大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 24—30.
- [26] 刘红丹, 金建祥, 姜迪, 等. 经方蜀痛饮对子宫内位症作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 246—250.
- [27] 梁莉, 武权生, 张小花, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨敦煌疗风虚瘦弱方对子宫内位症痛经大鼠异位内膜的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5495—5499.
- [28] 黄艳辉, 冯丹, 丑丹, 等. 当归四逆汤加减调节 Akt/mTOR 信号诱导自噬治疗子宫内位症的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 166—170, 290—298.
- [29] 李慧, 杨华娣, 毛佩瑜, 等. 基于网络药理学与实验探讨裘氏内异方治疗子宫内位症的作用机制 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(2): 118—128.
- [30] 席瑾, 曹星星, 高友玲, 等. 针灸治疗子宫内位症的机制研究进展 [J]. 针刺研究, 2019, 44(10): 772—776.
- [31] 张黎, 王海军, 刘璇, 等. “秩边透水道”针法对子宫内位症大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路及血清指标的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(11): 68—74.
- [32] 辛卉, 周平生, 徐鹏, 等. 隔药饼灸调控子宫内位症小鼠磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路的研究 [J]. 世界中医药, 2023, 18(16): 2314—2318.
- [33] 韩亚光, 宋思钰, 孙小惠, 等. 针刺疗法对子宫内位症大鼠细胞凋亡的影响 [J]. 世界中医, 2023, 18(16): 2298—2304, 2308.
- [34] WANG P H, YANG S T, CHANG W H, *et al.* Endometriosis: Part I. Basic concept [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(6): 927—934.
- [35] BARTIROMO L, SCHIMBERNI M, VILLANACCI R, *et al.* A systematic review of atypical endometriosis - associated biomarkers [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4425.
- [36] LUO M, CAI X, YAN D, *et al.* Sodium tanshinone II A sulfonate restrains fibrogenesis through induction of senescence in mice with induced deep endometriosis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(3): 373—384.

(收稿日期 2024-06-24)