基于 PI3K/AKT 信号通路防治 URSA 的中西医研究进展*

黄河[1,2]，张勤华[1]

1. 上海中医药大学附属曙光医院，上海 201203；2. 上海中医药大学，上海 201203

摘要：磷脂酰肌醇 3－激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3－kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路通过介导级联放大效应，调控下游靶蛋白及基因表达网络，深度参与母胎界面功能稳态的维持：包括促进血管生成、调节子宫内膜蜕膜化进程、平衡滋养层细胞增殖/凋亡动态、优化母胎界面免疫微环境以及稳定葡萄糖代谢等关键环节，其信号传导异常与不明原因复发性流产（unexplained recurrent spontaneous abortion，URSA）发生发展密切相关。中药可以单体、活性成分、组分配伍及复方体系等多模态形式靶向调控 PI3K/AKT 信号轴，通过模拟激素生理效应、清除氧化应激产物、重塑免疫耐受格局及改善蜕膜血管网络等整合作用机制，实现对 URSA 的多层次防治。

关键词：不明原因复发性流产；PI3K/AKT 信号通路；中医药；母胎界面；血管生成
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.04.112
中图分类号：R271.49　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)04－0695－07

Research Progress of Integrative Medicine in Prevention and Treatment of URSA Based on PI3K/AKT Signaling Pathway

HUANG He[1,2]，ZHANG Qinhua[1]

1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine，Shanghai China 201203；2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine，Shanghai China 201203

Abstract：The phosphatidylinositol 3－kinase/protein kinase B（PI3K/AKT）signaling pathway is deeply involved in the maintenance of functional homeostasis at the maternal－fetal interface by mediating cascade amplification effects and regulating downstream target proteins and gene expression networks，including promotion of angiogenesis，regulation of endometrial metaplasia，optimization of the immune microenvironment at the maternal－fetal interface，and stabilization of glucose metabolism. It is involved in the maintenance of functional homeostasis at the maternal－fetal interface，including the promotion of angiogenesis，regulation of endometrial metaplasia，balance of trophoblast proliferation/apoptosis，optimization of the immune microenvironment at the maternal－fetal interface，and stabilization of glucose metabolism，etc. Abnormalities in signaling are closely related to the occurrence and development of unexplained recurrent spontaneous abortion（URSA）. Traditional Chinese medicine（TCM）can target and regulate the PI3K/AKT signaling axis in the form of monomers，active ingredients，component combinations and compound systems，and achieve multi－level prevention and treatment of URSA by integrating the mechanisms of hormone mimicry，scavenging of oxidative stress products，remodeling of the immune tolerance pattern，and improvement of the ecdysteroidal vascular network.

Key words：unexplained recurrent miscarriage；PI3K/AKT signaling pathway；traditional Chinese medicine；maternal－fetal interface；angiogenesis

与同一配偶连续发生 2 次或 2 次以上在妊娠 28 周以前的自然流产定义为复发性流产（recurrent spontaneous abortion，RSA）。常见病因主要涉及遗传、解剖、免疫、血栓前状态、内分泌、男方问题、不良生活方式、心理原因、恶劣环境暴露等多种因素。然

* **基金项目**：上海市 2023 年度“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目（23S21900400）

而仍有近 50% 的 RSA 无法明确病因及发病机制，被定义为不明原因复发性流产（unexplained recurrent spontaneous abortion，URSA）[1]。在育龄期妇女中，RSA 的发生率为 1% ~5%，很大程度上伤害了女性身心健康，影响了家庭和谐[2]。

目前，RSA 常见的治疗方法有手术治疗、免疫调节治疗、辅助生殖治疗、内分泌替代疗法、抗凝治疗、心理疗法等[3]。近年来，本病发生率有逐步升高的趋势。西医治疗该病有一定局限性，如手术、辅助生殖技术因其治疗费用高、创伤较大，且对 URSA 治疗效果不佳、机制不明确。中医药因其临床疗效显著，逐渐成为治疗原因明确的 RSA 以及防治 URSA 的重要方法。

磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路参与细胞增殖、生长、存活、凋亡等环节，影响细胞内外生理病理过程[4]。该通路与 URSA 具有密切关系，是防治 URSA 的关键靶通路[4-5]。而且，中医药通过调控 PI3K/AKT 信号通路对 RSA 小鼠的治疗有确切疗效[5]，通过该通路防治 URSA 患者的临床研究也越来越多。这为研究中医药调控 PI3K/AKT 信号通路与 URSA 的关系及其相关机制提供了事实依据。

1　PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号传导途径由上游磷脂酰肌醇 3 - 激酶以及下游蛋白激酶 B 共同建立。PI3K 属于细胞内磷脂酰肌醇激酶家族，根据其底物及结构不同分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ等 3 种类型。Ⅰ型 PI3K 由催化亚基 p110 和调节亚基 p85 构成，研究最为广泛。其激活发生在多种受体下游，如受体酪氨酸激酶、细胞因子受体、G 蛋白偶联受体、生长因子受体等。p110 催化亚基又分为 p110α、p110β、p110δ、p110γ 等 4 种亚型。AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是Ⅰ型 PI3K 下游研究最多、普遍活化的分子。Ⅰ型 PI3K 催化细胞膜上 4，5 - 二磷酸磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol 4，5 - bisphosphate，PIP2）上的 3′羟基磷酸化，形成 3，4，5 - 二磷酸磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol - 3，4，5 - trisphosphate，PIP3）[6]。活化的 PIP3 同时招募并活化共同具有普列克底物蛋白同源（pleckstrin homology，PH）结构域的 3 - 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1（3 - phosphoinositide - dependent protein kinase - 1，PDK1）和 AKT 蛋白到质膜上，PDK1 磷酸化 AKT 的苏氨酸 308 位点，随后其丝氨酸 473 位点磷酸化致使 AKT 完整激活。被活化的 AKT 从细胞质移动到细胞膜，形成具有生物活性的磷酸化 AKT。通过磷酸酶张力蛋白同源物催化 PIP3 去磷酸化为 PIP2，或是由 PH 结构域富亮氨酸重复蛋白磷酸酶直接使 AKT 去磷酸化这两种机制终止 AKT/PI3K 信号通路。之后，AKT/PI3K 信号通路通过磷酸化下游效应分子，参与调节细胞发育诸过程[7-8]。

2　PI3K/AKT 信号通路对 URSA 的作用

2.1　影响母胎界面血管生成　有学者在小鼠的早期胚胎发育过程中发现，PI3K 的 p85、p110 亚基以及 AKT 在胚胎发育的单细胞期阶段即存在，抑制 PI3K/AKT 途径会导致小鼠胚泡孵化率降低，首次证明哺乳动物植入前胚胎中存在 PI3K/AKT 信号通路[9-10]。Jiang 等[11] 在鸡胚中发现过度活化的 PI3K、AKT，其诱导广泛新血管形成，并扩大原有血管，首次直接证实 PI3K/AKT 信号通路直接参与胚胎植入必需的血管生成过程。

妊娠期间，伴随着子宫螺旋动脉的重塑，子宫血流量逐渐增加，内皮细胞可以感知血流的变化，参与调节血管的张力，引起血流量增加，激发内皮细胞表达一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）[12]。PI3K/AKT 信号通路的激活可以磷酸化下游 eNOS 产生一氧化氮（nitric oxide，NO），NO 通过松弛血管壁的被膜介质引起血管舒张、增加血管通透性，促进母胎界面血管重塑和生成。在妊娠期间，抑制 NO 合成会导致胎盘和胎儿血流灌注减少，导致胎儿生长受限。Yang 等[10] 研究发现，AKT 缺失的小鼠 eNOS 磷酸化显著降低，胎盘表现出明显营养不良，蜕膜基底显著减少，滋养层中含糖原的细胞几乎完全丧失，血管化减少，导致胎盘功能不全、胎儿生长障碍和新生儿病死率增加，首次证明了 eNOS 具有调节胎盘发育的作用。

PI3K/AKT 信号通路在内皮细胞中能增强核糖核酸（ribonucleic acid，RNA）转录或增加其稳定性以介导血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达。VEGF 在胚胎植入前即可表达，促使蜕膜及胎盘绒毛滋养细胞侵入螺旋小动脉，促进母胎界面血管重塑，还可诱导血管内皮细胞的

增殖、分化、迁移，改善血管通透性，促进正常妊娠[13]。夏妍芬等[14]发现，PI3K/AKT 信号通路可上调人绒毛膜滋养细胞 VEGF 表达，增强滋养层细胞管腔形成能力。

此外，p110α 失活抑制母胎界面血管的生成，导致胎盘血管化的缺陷。PI3K 的一种基因型 pik3ca 突变会使内皮细胞过度增殖，导致血管重塑失败[15]。通过血管网络、母胎之间能进行有效的物质交换。胎盘血管形成障碍或异常、胎儿供血不足会导致流产[16]。

2.2　影响子宫内膜蜕膜化　适宜的子宫内膜对于胚胎着床过程非常关键。蜕膜化的特征在于短暂的局部水肿、巨噬细胞和专门的子宫自然杀伤细胞流入、血管生成以及常驻子宫内膜基质成纤维细胞异常转化为分泌性上皮样蜕膜细胞。这一过程对于胚胎植入和胎盘发育有重要作用[17]。蜕膜基质细胞（decidual stromal cells，DSCs）是妊娠早期母体蜕膜的主要组成部分，DSCs 过度增殖或凋亡引起胚胎发育异常，引起 RSA。通过 PI3K/AKT 信号通路，内皮素－1 以旁分泌模式调节子宫基质细胞增殖，催乳素和胰岛素样生长因子 1（insulin－like growth factor 1，IGF－1）调节 DSCs 存活。而转化生长因子－β1（transforming growth factor－β1，TGF－β1）通过抑制 AKT 磷酸化促进 DSCs 凋亡[18]。肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）受体以多聚化反应的方式激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶（cysteinyl aspartate specific proteinase，Caspase）级联反应，改变线粒体膜，促使 DSCs 凋亡；B 细胞淋巴瘤因子（B－cell lymphoma－extra large，BCL－xL）是 PI3K/AKT 信号通路下游的抗凋亡基因，在早期胚胎显微注入重组 Bcl－xL 蛋白，可以通过修复线粒体功能从而抑制细胞凋亡，改善胚胎质量。激活 PI3K/AKT 信号通路有利于下调 TNF 受体 1 基因表达，上调 *p110*、*Bcl－xL*、*BAD* 基因表达，改善 DSCs 凋亡状态，促进细胞存活，改善妊娠结局[19]。

2.3　影响滋养层细胞　胎盘由囊胚的滋养层发育而来，是维持妊娠的重要器官。建立功能性的胎盘和蜕膜网络是母胎之间交流的关键环节。滋养细胞是胎盘组织的主要细胞类型，最早分化于胚泡中。滋养细胞增殖、迁移、侵袭、分化对胎盘形成及胚胎发育有重要影响。10 号染色开放阅读框 24（stork-head box 1/chromosome 10 open reading frame 24，STOX1）下调抑制 PI3K/AKT 信号通路，抑制滋养层细胞的增殖、迁移并促进细胞凋亡，可能导致早期 URSA 的发生[20]。

趋化因子－C 受体 7（chemokine－C receptor 7，CCR7）通常在免疫细胞和内皮细胞的细胞膜上表达，是一种与细胞迁移和侵袭相关的受体，也是 PI3K/AKT 信号通路的正向上游因子。当 CCR7 与其配体结合时，增加基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）2 的表达，促进细胞外基质中基底膜降解，促进滋养细胞迁移、侵袭，导致 URSA[21]。

Kamei 等[22]研究发现，PI3K/AKT 信号通路在滋养层细胞的分化中起到调节作用。酪氨酸蛋白激酶 Lyn（tyrosine－protein kinase Lyn，Lyn）与滋养层细胞巨细胞分化相关。Lyn 与 PI3K 发生相互作用，PI3K/AKT 信号通路调节滋养层巨细胞表型，该通路抑制会干扰滋养层细胞巨细胞分化。

此外，p110α 在原代滋养层巨细胞中高度表达，诱导子宫蜕膜化，调节细胞分化和母胎血管生成，促进胎盘的成熟。小鼠 p110α 缺失导致小鼠胎盘质量减轻，其胎儿及胎盘中的血管生成和血管发育存在缺陷[15]。

2.4　影响母胎界面免疫　胚胎是母体免疫系统的同种半异体移植物，胚胎移植成功依赖于母体对胚胎持续稳定的免疫耐受。母胎界面的免疫平衡是正常妊娠的基础，免疫失调会导致妊娠失败。T 淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等在建立母胎界面免疫耐受和维持母胎界面免疫平衡过程中发挥着重要作用[23]。

$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞是两种重要的 T 淋巴细胞亚群。$CD4^+$ T 细胞受抗原刺激分化为辅助 T0 细胞（help T cell，Th），随后根据不同细胞因子的刺激，又可分化为 Th1、Th2、Th17 及调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）。Th1 细胞分泌白细胞介素－2（interleukin－2，IL－2）、TNF－α、干扰素－γ（interferon－γ，IFN－γ）、TNF－β 等促炎细胞因子，能抑制滋养层细胞侵袭并促进其凋亡，对正常妊娠产生不良反应；Th2 型细胞则分泌 IL－4、IL－5、IL－6、IL－10 及 TGF－β，抵抗感染，促进正常妊娠。正常妊娠母胎界面 Th1/Th2 平衡呈现 Th2 型偏移。Th17 细胞特异性表达 IL－17，介导炎症性疾病；Treg 细胞则分泌 IL－10 和 TGF－β 发挥免疫调节作用。正常妊娠早期，母胎界面 Th17/Treg 细胞

表现为 Treg 细胞占优势，以抑制 Th17 过度活化、减少 IL－17 分泌，维持母胎免疫平衡。细胞毒性 $CD8^+$ T 淋巴细胞可负调节妊娠过程。$CD4^+/CD8^+$ T 细胞、Th1/Th2、Th17/Treg 等比例异常会导致免疫耐受失衡，引发 URSA 的发生[24－26]。钱秋然等[27]发现，RSA 小鼠子宫组织 $CD4^+$ 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$、IL－4、IL－10、磷酸化 AKT 及 PI3K 蛋白水平显著降低，$CD8^+$ T 淋巴细胞、IFN－γ 及 TNF－α 水平显著升高；证明 PI3K/AKT 信号通路调节 T 细胞淋巴免疫平衡影响 URSA。此外，PI3K/AKT 信号通路通过调控 T 细胞受体刺激和 CD28 共刺激信号，影响 Treg 细胞转录程序的诱导，对 Treg 细胞的发育、功能和稳定性起重要作用[28]。巨噬细胞在胚胎植入部位募集，M2 巨噬细胞激活 PI3K/AKT 信号通路分泌粒细胞集落刺激因子促进滋养细胞生长、侵袭、分化，有利于正常妊娠[29]。

PI3K p110δ 在白细胞中高度表达，是自然杀伤细胞（natural killer，NK）成熟和发挥功能的关键介质，小鼠 p110δ 缺失引起细胞因子释放减少，阻碍正常蜕膜化和子宫动脉重塑。Kieckbusch 等[30]发现，p110δ 调节巨噬细胞动力学和 NK 细胞介导的动脉重塑。p110δ 失活的母鼠子宫中 IFN－γ 和主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅱ类巨噬细胞减少，但 IL－6 增加，加剧妊娠期间的局部炎症。其机制可能与两条途径相关：（1）由子宫 NK 细胞功能低下介导，导致动脉重塑减少和胎儿生长受限；（2）加剧子宫炎症环境，造成胎儿死亡率增加。

2.5　影响葡萄糖代谢　研究表明，滋养层 p110α 上调氨基酸转运以满足胚胎生长需求。p110α 缺失小鼠生长受限可能通过转录后机制改变胎盘向胎儿的葡萄糖和氨基酸转运[15]。p110β 在代谢调节和葡萄糖稳态中起重要作用，通过激酶非依赖性机制调控细胞增殖、迁移。敲除 *p110α* 或 *p110β* 基因的双杂合子小鼠对胰岛素敏感性降低，在胚胎发育早期死亡[31]。*AKT1* 基因敲除小鼠生长迟缓、凋亡水平增加；*AKT2* 基因敲除小鼠具有胰岛素抵抗作用。AKT1、AKT2 缺失会导致小鼠围产期死亡[11]。研究发现，抑制 PI3K/AKT 信号通路导致小鼠胚胎在体外发育至桑椹胚及囊胚阶段的数量减少，且细胞核碎片数量增加。这些变化与高血糖导致胚泡期葡萄糖转运减少，葡萄糖转运蛋白 1（glucose transporter type 1，GLUT1）表达降低，胚胎凋亡增加相关，表明 PI3K/AKT 通路调节质膜 GLUT1 的表达，从而调节囊胚的葡萄糖摄取及葡萄糖糖代谢的关键糖酵解酶己糖激酶的活性[9]。

此外，RSA 患者血清中 IGF－1 分泌不足，脐血中 IGF－1 过低致使胎儿宫内发育迟缓。在着床前期，IGF1 通过 PI3K/AKT 信号级联反应以旁分泌的方式促进滋养细胞的增殖和迁移，通过线粒体凋亡途径抑制细胞凋亡，并能促进胚泡滋养细胞分泌人绒毛膜促性腺激素、孕酮，维持胎儿及胎盘发育[32]。

以上表明，PI3K/AKT 通路在胚胎存活和发育过程中起着关键作用，尤其对于胚胎着床前早期发育阶段的葡萄糖代谢至关重要，通过维持葡萄糖的摄取和代谢促进胚胎存活和发育。

3　中医药基于 PI3K/AKT 信号通路防治 URSA

URSA 属中医“滑胎”“数堕胎”“屡孕屡堕”。《诸病源候论·妊娠数堕胎候》记载：“血气虚损者，子脏为风冷所居，则血气不足，故不能养胎，所以致胎数堕，候其妊娠，而恒腰痛者，喜堕胎[33]。”中医认为该病基本病机在于肾虚胎元不固，表现为反复发作、胚胎应期而堕。历代医家多认为本病与肾虚、血瘀、血热、脾虚、气血虚等有关，主要责之于肾。肾为先天之本，胞络系于肾，平素肾气不充，或因房劳产伤、大病久病、房事不节致伤及肾，冲任不固，致使胎元失养，胎失所系，故见妇人滑胎，甚至屡孕屡堕。《傅青主女科》云：“人所以坐胎者，受父母先天之真火也。先天之真火，因先天之真气以成之[34]。”

中药具有多靶点、不良反应少等优点，可通过调控 PI3K/AKT 信号通路治疗 URSA，其机制主要包括影响血管生成、调控滋养细胞、调节母胎免疫等。

3.1　中药单体及中药提取物　中药单体成分或提取物可通过发挥类激素样作用或影响免疫功能调节 PI3K/AKT 通路治疗 URSA。临床多选用菟丝子、续断、桑寄生、女贞子、墨旱莲等补益肝肾，白芍、当归等养血活血，黄芩清热安胎，共奏补肾固冲之功。

现代药理研究表明，菟丝子总黄酮通过改善胎盘绒毛发育不良、缺血等情况，使蜕膜病理结构发生逆转，发挥防止流产的作用[35]。桑寄生可通过减少血小板聚集、抗血栓等作用改善血液循环障碍[36]。续断抑制妊娠大鼠子宫平滑肌自主收缩，促进去卵

巢小鼠子宫生长发育产生安胎功效[37]。Avila - Carrasco 等[38]基于天然植物化合物的统计分析发现，小檗碱、南蛇藤提取物、姜黄素、金雀、异黄酮、印苦楝内酯、蛇床子素、龙葵素以及从铁皮石斛中提取的石斛酚、异佛来心苷等物质基于 PI3K/AKT 信号通路参与上皮间充质转化过程，从而影响组织修复和胚胎发育。黄芩有效成分黄芩苷可发挥抗氧化、抗炎、增加 T 细胞增殖等免疫调节作用。黄芩苷通过激活 PI3K/AKT 信号通路促进 T 淋巴细胞免疫平衡，调节 URSA 母胎界面免疫状态，降低流产率和胚胎丢失率，改善蜕膜组织细胞形态，稳固胚胎正常发育，防治 URSA[27]。

3.2　中药配伍　单味中药作用局限，通过多味单药辨证配伍，可以提高治疗效果。系统药理学分析显示，菟丝子 - 桑寄生药对中槲皮素、山柰酚、β - 谷甾醇、异鼠李素发挥关键作用，通过激活 PI3K/AKT 信号通路，影响性激素表达，从而影响滋养层细胞增殖、迁移，促进卵泡发育；还能促进 IL - 6 的表达，抑制 TNF - α 表达、增加 AKT1 表达，降低母体对胎儿免疫反应，维持正常妊娠[35,39]。女贞子、墨旱莲通过释放皮质激素、激活垂体肾上腺皮质系统，升高雌激素水平、增加卵泡数量，并能增加血管通透性改善血液循环和免疫调节[40]。丹参、当归、川芎多用于血瘀型 URSA，可以改善血液循环、预防血栓形成，并且调节机体免疫功能[41-42]。蒋婴等[43]基于生物信息学发现，当归 - 白芍药对激活 PI3K/AKT 信号通路有益于 URSA 小鼠母胎界面的血管生成过程，其机制可能与其有效成分芍药苷、当归挥发油、当归多糖调节血管形态、促血管生成作用有关。

3.3　中药复方　中药复方是根据中医药理论，针对具体病机辨证地将中药按照君臣佐使进行配伍，以发挥最佳疗效。基于临床研究发现，中药复方通过 PI3K/AKT 信号通路治疗 URSA 具有明显疗效。补肾助孕方可显著提高人脐静脉内皮细胞 AKT 蛋白表达，通过激活 PI3K/AKT 信号通路上调 VEGF 表达，刺激血管生成、改善血管重塑、促进内膜蜕膜化以治疗 URSA[44]。滋肾育胎丸减少 RSA 小鼠胚胎丢失，减轻 RSA 小鼠蜕膜组织血管病变程度，提高 VEGF、缺氧诱导因子 - 1α 的表达，提高小鼠胚胎微血管密度值，减少内皮抑素表达，基于 PI3K/AKT 信号促进母胎界面血管生成[45]。Yang 等[46]发现，补肾活血方激活 PI3K/AKT 信号通路抑制绒毛滋养层凋亡，增加合胞体滋养层细胞数量，增加母体孕酮、雌二醇表达，并且促进子宫组织血管生成，促进胚胎发育，尤其适用于肾虚血瘀型 URSA。陆莎莎[47]研究发现，补肾安胎冲剂可以激活 PI3K/AKT 信号通路，调节胎盘微血管内皮细胞增殖、迁移及管腔形成能力，促进胎盘血管网络形成，保证母胎间血运通畅，维持母胎界面营养供应、气体交换功能正常，促进正常妊娠过程。Feng 等[48]通过大鼠实验发现，补肾活血方可抑制 IL - 17A 的过度分泌和炎症反应，调节母胎界面免疫，激活 DSCs 中的 PI3K/AKT 通路，促进 DSCs 的增殖，最终防治流产。

中药复方可通过激活 PI3K/AKT 信号通路，促进母胎血管网形成，增加 DSCs 增殖以促进蜕膜化，抑制滋养细胞凋亡，减轻母胎界面炎症，调节免疫，防治 URSA。

4　结语

PI3K/AKT 信号通路能通过影响母胎界面血管生成、调节蜕膜化、调控滋养层细胞发育、平衡母胎界面免疫环境、稳定葡萄糖代谢等方面调控 URSA。中医药能够激活 PI3K/AKT 信号通路以防治 URSA，其机制主要集中在调控血管生成方面，临床多应用补肾活血中药，而对于其他作用机制的研究较少，加强此类研究将成为日后努力的方向。目前，基于该通路防治 URSA 的研究资料有限，且多来源于动物实验，仍需大量可靠的实验数据及切实可行的临床方法证明其作用及机制。此外，本文为研究靶向药物、中药类似物的潜在开发研究提供了新思路，未来还需更多高质量的研究进行验证，以推动临床更好地防治 URSA 及促进中医学的发展运用。

参考文献：

[1] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2020，36(11)：1082 - 1090.

[2] 乔杰. 复发性流产孕前管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2018，34(12)：1309 - 1314.

[3] 高扬. 复发性流产危险因素分析及预测模型构建[J]. 新乡医学院学报，2024，41(2)：128 - 131.

[4] ARTINI P G，TATONE C，SPERDUTI S，et al. Cumulus cells surrounding oocytes with high developmental competence exhibit down - regulation of phosphoinositol 1，3 kinase/protein kinase B(PI3K/AKT) signalling genes involved in pro-

liferation and survival[J]. Hum Reprod, 2017, 32(12): 2474 – 2484.

[5]陈波,施秋秋,梁凯伦,等. 孕康口服液调节复发性流产小鼠内分泌系统及 VEGF 信号通路降低流产率的作用和机制[J]. 中国中药杂志,2018,43(9):1894 – 1900.

[6]MOAFIAN Z, MAGHROUNI A, SOLTANI A, et al. Cross – talk between non – coding RNAs and PI3K/AKT/mTOR pathway in colorectal cancer[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(5):4797 – 4811.

[7]LONG H Z, CHENG Y, ZHOU Z W, et al. PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:648636.

[8]YU X, PENG Y, LIANG H, et al. TSLP/TSLPR promote angiogenesis following ischemic stroke via activation of the PI3K/AKT pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2):3411 – 3417.

[9]RILEY J K, MOLEY K H. Glucose utilization and the PI3 – K pathway: mechanisms for cell survival in preimplantation embryos[J]. Reproduction, 2006, 131(5):823 – 835.

[10]YANG Z Z, TSCHOPP O, HEMMINGS – MIESZCZAK M, et al. Protein kinase Bα/Akt1 regulates placental development and fetal growth[J]. J Biol Chem, 2003, 278(34): 32124 – 32131.

[11]JIANG B H, ZHENG J Z, AOKI M, et al. Phosphatidylinositol 3 – kinase signaling mediates angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor in endothelial cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(4):1749 – 1753.

[12]VAN DER HEIJDEN O W H, ESSERS Y P G, FAZZI G, et al. Uterine artery remodeling and reproductive performance are impaired in endothelial nitric oxide synthase – deficient mice[J]. Biol Reprod, 2005, 72(5):1161 – 1168.

[13]ZHOU G J, LI Z F, HU P, et al. MiR – 219a suppresses human trophoblast cell invasion and proliferation by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2)[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(2):461 – 470.

[14]夏妍芬,植枝福,梁爽,等. PI3K/AKT 通路在稽留流产发病中的作用研究[J]. 广西医科大学学报,2020,37(11):2003 – 2008.

[15]LOPEZ – TELLO J, PEREZ – GARCIA V, KHAIRA J, et al. Fetal and trophoblast PI3K p110α have distinct roles in regulating resource supply to the growing fetus in mice[J]. eLife, 2019, 8:e45282.

[16]曾珊珊,陈敦金,陈兢思,等. 妊娠期子宫螺旋动脉重塑异常与妊娠并发症的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2021,48(4):376 – 379.

[17]SALKER M, TEKLENBURG G, MOLOKHIA M, et al. Natural selection of human embryos: impaired decidualization of endometrium disables embryo – maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss[J]. PLoS One, 2010, 5(4):e10287.

[18]张杨. 基于 PI3K/AKT 通路的补肾活血方对 URSA 蜕膜基质细胞的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.

[19]张杨,王玲,李娜,等. 补肾活血方对不明原因复发性流产小鼠蜕膜细胞 TNFR1、PI3K/Bcl – xl 的影响[J]. 中华中医药杂志,2017,32(2):768 – 771.

[20]LI Z F, ZHOU G J, JIANG L F, et al. Effect of STOX1 on recurrent spontaneous abortion by regulating trophoblast cell proliferation and migration via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5):8291 – 8299.

[21]LUAN X R, LI S, ZHAO J, et al. Down – regulation of CCR7 via AKT pathway and GATA2 inactivation suppressed trophoblast migration and invasion in recurrent spontaneous abortion[J]. Biol Reprod, 2020, 102(2):424 – 433.

[22]KAMEI T, JONES S R, CHAPMAN B M, et al. The phosphatidylinositol 3 – kinase/Akt signaling pathway modulates the endocrine differentiation of trophoblast cells[J]. Mol Endocrinol, 2002, 16(7):1469 – 1481.

[23]FAAS M M, DE VOS P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy[J]. Placenta, 2017, 56:44 – 52.

[24]黄茜茜,刘璐,王莉,等. 母 – 胎界面 T 细胞功能研究进展[J]. 生理学报,2020,72(1):11 – 19.

[25]CHANG S, YIN T L, HE F, et al. CaMK4 promotes abortion – related Th17 cell imbalance by activating AKT/mTOR signaling pathway[J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 84(6): e13315.

[26]杜乐,潘丁晨,沈明洁,等. 寿胎丸治疗复发性自然流产作用机制研究进展[J]. 河北中医,2021,43(3):511 – 515.

[27]钱秋然,王杰平,张艳荣,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨黄芩苷调节复发性流产小鼠子宫母胎界面免疫状态的影响[J]. 中医药信息,2022,39(8):8 – 13.

[28]POMPURA S L, DOMINGUEZ – VILLAR M. The PI3K/AKT signaling pathway in regulatory T – cell development, stability, and function[J]. J Leukoc Biol, 2018.

[29]DING J L, YANG C G, ZHANG Y, et al. M2 macrophage – derived G – CSF promotes trophoblasts EMT, invasion and migration via activating PI3K/Akt/Erk1/2 pathway to mediate normal pregnancy[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(4): 2136 – 2147.

[30] KIECKBUSCH J, BALMAS E, HAWKES D A, et al. Disrupted PI3K p110δ signaling dysregulates maternal immune cells and increases fetal mortality in mice[J]. Cell Rep, 2015, 13(12): 2817 – 2828.

[31] JIA S D, LIU Z N, ZHANG S, et al. Essential roles of PI(3)K – p110β in cell growth, metabolism and tumorigenesis[J]. Nature, 2008, 454(7205): 776 – 779.

[32] 梁卫桃. PI3K/AKT 信号通路在 IGF – 1 调控滋养层细胞分泌 β – hCG 和孕酮中的作用研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.

[33] 巢元方. 诸病源候论[M]. 北京: 人民军医出版社, 2006.

[34] 傅山. 傅青主女科[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019.

[35] YANG M, LUO J H, LI Y, et al. Systems pharmacology – based research on the mechanism of Tusizi – Sangjisheng herb pair in the treatment of threatened abortion[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4748264.

[36] 李立章, 夏玉苹, 巫文鑫, 等. 中药桑寄生的应用特点与临床研究概况[J]. 广西医学, 2021, 43(22): 2733 – 2737.

[37] 何恩惠. 续断的药理分析与中药配伍[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(66): 251.

[38] AVILA – CARRASCO L, MAJANO P, SANCHEZ – TOMERO J A, et al. Natural plants compounds as modulators of epithelial – to – mesenchymal transition[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 715.

[39] 杨碧蓉, 周华. 寿胎丸加味联合黄体酮及低分子肝素治疗复发性流产的临床观察[J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1502 – 1506.

[40] 王浩, 庄威, 薛晓鸥. 中药复方二至丸考源、沿革及现代药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 93 – 97.

[41] SUN C J, SU S L, ZHU Y, et al. Salvia miltiorrhiza stem – leaf active components of salvianolic acids and flavonoids improved the hemorheological disorder and vascular endothelial function on microcirculation dysfunction rats[J]. Phytother Res, 2020, 34(7): 1704 – 1720.

[42] LI C Y, WANG P, LI M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: Bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113301.

[43] 蒋婴, 钱诚, 张蔚苓, 等. 基于生物信息学探究“养血活血安胎”法指导下当归 – 白芍调节 PI3K/AKT 改善复发性流产母胎界面血管生成的机制[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(12): 1093 – 1101.

[44] 侯梓桐, 苏晓慧, 隋娟, 等. 补肾助孕方治疗复发性流产的分子作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 60 – 69.

[45] 储继军, 王瑞雪, 余欣慧, 等. 滋肾育胎丸对 RSA 小鼠蜕膜组织 VEGF/PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 161 – 165.

[46] YANG X, SU S L, REN Q L, et al. BushenHuoxue recipe for the treatment of prethrombotic state of ACA – positive recurrent miscarriage via the regulation of the PI3K – AKT signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 2385534.

[47] 陆莎莎. 补肾安胎冲剂调控 PI3K/Akt 信号通路改善母胎界面血管重铸的机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.

[48] FENG X L, JIANG S, LEUNG W, et al. BuShen HuoXue decoction promotes decidual stromal cell proliferation via the PI3K/AKT pathway in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 6868470.

收稿日期: 2024 – 11 – 08

作者简介: 黄河(1997 –), 女, 安徽安庆人, 硕士研究生, 研究方向: 复发性流产、盆腔炎机制研究。

通信作者: 张勤华(1973 –), 女, 医学博士, 副教授, 博士研究生导师。E – mail: 13601983371@163.com

编辑: 秦小川