

基于“胞宫干血”理论探析 PI3K/Akt 信号通路 在宫腔粘连纤维化中的作用

洪丹丹^{1,2}, 左文婷¹, 王海丹¹, 赵玉芹¹, 商婷婷¹, 徐馨琪¹,
翟奕菲¹, 郭红玉^{1,2*}

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029;
2. 江苏省中医妇产生殖临床医学创新中心, 江苏南京 210029)

[摘要] 宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)是因创伤和(或)感染引起的子宫内膜基底层部分或完全损伤,最终导致子宫腔部分或全部闭塞的一种疾病。它是导致月经失调、不孕症及复发性流产的主要原因之一,严重威胁女性的生理及心理健康。目前 IUA 的病理机制尚不明确,但子宫内膜纤维化是当前公认的假说,PI3K/Akt 信号通路作为参与 IUA 的重要信号通路之一,可通过介导炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及自噬等参与纤维化进程。调控 PI3K/Akt 信号通路以减缓纤维化过程可能成为 IUA 的潜在治疗策略。中医认为虚、热、瘀是宫腔粘连的主要病理因素,宫腔粘连这一病理特点又与中医理论中干血的病机特点有异曲同工之处,故干血为宫腔粘连中医病机关键,因胞宫有其独特的生理病理特性,进一步提出“胞宫干血”的中医理论。而 PI3K/Akt 信号通路所介导的子宫内膜纤维化过程又与“胞宫干血”致宫腔粘连的病变过程具有一定的相似性。因此,该文首次从中医“胞宫干血”理论角度,探析 PI3K/Akt 信号通路与 IUA 纤维化发病机制的深层联系,为 IUA 的治疗和药物研究提供理论依据和研究方向。

[关键词] 宫腔粘连; 纤维化; “胞宫干血”; PI3K/Akt 信号通路

Analysis of role of PI3K/Akt signaling pathway in intrauterine adhesion fibrosis based on theory of "dry blood in uterus"

HONG Dan-dan^{1,2}, ZUO Wen-ting¹, WANG Hai-dan¹, ZHAO Yu-qin¹, SHANG Ting-ting¹, XU Xin-qi¹,
ZHAI Yi-fei¹, GUO Hong-yu^{1,2*}

(1. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China*; 2. *Traditional Chinese Medicine Obstetrics and Gynecology Reproductive Clinical Medicine Innovation Center, Nanjing 210029, China*)

[Abstract] Intrauterine adhesion (IUA) is a disease of partial or total occlusion of the uterine cavity due to trauma- and (or) infection-caused partial or complete damage to the basal layer of the endometrium. IUA ranks as one of the major causes of menstrual disorder, infertility, or recurrent miscarriage, gravely menacing women's physical and mental health. At present, the pathological mechanism of IUA remains unclear. However, endometrial fibrosis is an acknowledged hypothesis. The phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway, as one of the significant signaling pathways involved in the pathological process of IUA, can partake in the fibrosis process by mediating inflammatory responses, oxidative stress responses, apoptosis, and autophagy. Regulating the PI3K/Akt signaling pathway to decelerate the fibrosis process might potentially be a viable therapeutic strategy for IUA. Traditional Chinese medicine (TCM) holds that deficiency, heat, and blood stasis represent the main pathological factors of IUA. The

[收稿日期] 2025-03-19

[基金项目] 江苏省中医药管理局青年项目(QN202211);第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教函[2022]76号);国家中医临床研究基地开放课题(JD2023SZ07)

[通信作者] *郭红玉, 博士, 副主任中医师, 硕士生导师, 主要从事妇科疾病的中西医临床研究, E-mail:37530540@qq.com

[作者简介] 洪丹丹, 主治中医师, 主要从事宫颈病变及宫内疾病的基础与临床研究, E-mail:840866225@qq.com

pathological characteristic of IUA is consistent with the pathogenesis of dry blood in TCM theory. Thus, dry blood can be considered a key pathological mechanism for the onset and development of IUA. Considering the unique physiological and pathological traits of the uterus, this study further proposed the TCM theory of "dry blood in uterus". Moreover, the endometrial fibrosis process mediated by the PI3K/Akt signaling pathway bears certain resemblances to the pathological process of IUA triggered by "dry blood in uterus". In light of this, this paper, for the first time, thoroughly analyzed the deep-seated connection between the PI3K/Akt signaling pathway and the pathogenesis of IUA fibrosis from the perspective of the TCM theory of "dry blood in uterus". The aim is to offer a theoretical basis and research direction for the treatment of IUA and relevant drug research.

[Key words] intrauterine adhesion; fibrosis; "dry blood in uterus"; PI3K/Akt signaling pathway

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20250715.501

宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA), 又称 Asherman 综合征, 临床多表现为月经过少甚或闭经、反复流产、不孕症等^[1]。IUA 的病理机制有多种假说, 如子宫内膜纤维化、干细胞分化异常、炎症反应微环境等^[2]。虽然 IUA 的特异性分子机制尚不确定, 但子宫内膜纤维化是当前广泛接受的机制^[3]。目前, 手术治疗是 IUA 的主要治疗手段^[4], 然而, 高复发率成为 IUA 手术治疗最重要的限制^[5]。因此确定新的治疗靶点, 并开发新的药物疗法预防 IUA 的发生发展及复发至关重要。

目前, 纤维化的发生机制尚未完全阐明, 随着对纤维化分子机制研究的深入, 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt) 信号通路在纤维化相关疾病发生发展中的作用逐渐被揭示, PI3K/Akt 信号通路可通过介导炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及自噬等过程参与纤维化的进程^[6-7]。最新研究发现, PI3K/Akt 信号通路也是参与 IUA 的重要信号通路之一^[8], 可能与其促纤维化的机制密切相关。从中医而论, 宫腔粘连多继发于宫腔手术操作之后, 金刃伤及胞宫胞脉, 致离经之血滞留于胞宫形成瘀血, 血瘀日久, 耗伤阴液, 阴虚内热, 灼血成瘀, 加重血瘀, 瘀热互结, 最终形成虚重瘀重、正虚邪盛的难治局面, 由此可见“虚、热、瘀”乃宫腔粘连的主要病理因素, 宫腔粘连这一病理特点又与《金匱要略》中干血的病机特点相一致, 故干血为宫腔粘连的中医病机关键。又胞宫乃奇恒之府, 有其独特的生理及病理特点, 进一步将“干血”理论与胞宫的生理病理特点相结合, 提出了“胞宫干血”的中医理论。深入研究发现, PI3K/Akt 信号通路所介导的炎症反应、微循环障碍及细胞损伤等机制与“胞络干血”导致宫腔粘连的病机理论有诸多相似之处, 其病理亦密切相关。故本文拟以“胞络干血”理论为指导, 探讨 PI3K/Akt 信号通路与 IUA 子宫内膜纤维化的相关性, 为研究和干预 IUA 的纤维化提供中医理论基础, 为中医药调控 PI3K/Akt 信号通路, 治疗 IUA 提供新的理论视角。

1 “干血”理论的内涵发微

干血这一病名最早可追溯至《金匱要略》^[9], “五劳虚极羸瘦, 腹满不能饮食, ……内有干血, 肌肤甲错, 两目黯黑”。首次提出干血, 认为五劳过极至营卫失和, 干血内生致病, 这与干血的理念基本一致, 标志着“干血”理论的初步形成。

《金匱要略·妇人杂病脉证并治》^[9]亦云“妇人经水闭不利, ……中有干血, 下白物, 矾石丸主之”, 将“干血”理论用于月经失调的辨治。《医宗金鉴》^[10]又云“产妇腹痛, ……假令服后不愈, 此为热灼血干著于脐下而痛, ……主之下瘀血汤, 攻热下瘀血也”。提出干血之病机乃阴虚内热, 灼血成瘀, 瘀血干结坚硬、凝着难出, 久而虚损益重, 如此反复循环, 虚瘀热互结, 形成干血。进一步丰富了“干血”理论的内涵。

综上所述, 干血的具体含义有三。其一, 形成干血之瘀血源于虚劳, 故以虚为本, 无论是气血、阴阳、脏腑、经络之虚, 均可形成“因虚致瘀”“瘀阻生变”的病理机制, 正如《金匱要略广注》中言“盖血脉周流不息, 灌溉一身者也, 一有劳极诸伤, 则血虚而不实, 滞而不行, 此干血所由积也”^[11]。其二, 瘀血郁久化热, 与阴虚所不制亢火相合, 化生火热邪气, 煎灼津血加重血瘀, 滞留日久, 则可变为坚硬干涸物质, 即为干血, 正如《冯氏锦囊秘录》所云“瘀之日久, 则发而为热, 热涸其液, 则干枯于经络之间, 愈干愈热, 愈热愈干”^[12]。其三, 具有干结难破之特性, 干血并不等同于瘀血, 是瘀血受热后失去阴分的病理产物。干血病程迁延日久, 血脉凝积, 积重难返, 非一般草木之品可破, 恰如《金匱方歌括》所述“瘀积之血牢不可破, ……惟有日渐羸瘦而成内伤干血劳, 其有不死者几希矣”^[13]。

2 “胞宫干血”为 IUA 中医病机关键

2.1 络燥瘀阻是 IUA 发生的必要条件

胞络是胞宫的重要组成部分, 对维持胞宫的生理功能有重要作用。络脉外布肌腠、内达脏腑, 是经络的一部分, 具有渗灌气血、沟通表里的作用^[14]。女子胞宫乃奇恒之府, 具有藏精气而不泄的特性。《素问·奇病论篇》言“胞络者, 系于肾”^[15], 《素问·评热病论篇》记载“胞脉者, 属于心而络于胞中”^[15]。胞脉、胞络^[16]分别出自心、肾, 心、肾可通过胞脉、胞络在胞宫相交, 胞络具有散布精微的作用, 可将经络、脏腑、气血三者相互贯通, 由外向内、由浅入深地向胞宫渗灌输布气血、精液, 濡养胞宫^[17]。

金刃直损胞宫为 IUA 最重要的致病因素, 金刃所伤, 胞络离断、胞脉损伤, 心肾失交, 胞络散布精微之功受阻, 气血精津难以输布于胞脉、胞宫及胞膜, 胞膜失于濡养。《临证指南医案》云“经主气, 络主血, 久病血瘀”^[18]。络形态细小, 且

分布错杂曲屈,易受邪而生瘀滞;加之女性素多抑郁,肝郁气机不畅,易致瘀血阻滞络脉,气随血行,血瘀则气阻,故气血不能下达,络脉失于充养致络脉空虚,络虚运血无力致气竭而血着,再逢气停不得载运津液,瘀燥相和,最终导致干血内生。干血停积于胞络,因“既系干血,便与气化隔绝”,干血留滞体内,阻断气机,影响气血运行,故旧血不去,新血难生,则“不能内谷以通流营卫,则营卫凝注”,胞宫、胞脉不得充养,最终因虚而瘀,因瘀加重胞脉亏虚,如此恶性循环,加重干血^[19]。现代医学发现,IUA在三维超声和(或)宫腔镜下可见子宫内膜菲薄、中断甚至缺失,腺体缺失及形成粘连带、瘢痕等子宫内膜纤维化改变^[20],均符合干血干结坚硬的特点;亦可见子宫动脉血流阻力增大,甚至出现血栓前状态,即类似干血所致的气机断绝、新血难生的病变特点,故“胞宫干血”是IUA的重要病机。

2.2 海阴、海阳不足是干性血瘀的病理基础

海阴、海阳的概念在古籍中未见论述,是国医大师夏桂成教授根据女性的生殖特点及节律提出的新理论。海阳者即为血海之阳,经前期的血海之阳由阴转化而来,能温化充盈血海,保证重阳,维持重阳,不仅促进子宫内膜疏松、溶解,使得排经顺利,同时可以温煦子宫,促进受孕,保护胚胎发育,故而主要表现为功能状态^[21]。《素问·生气通天论篇》中云“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰”^[15]。女子以阴血为根本,赖阳气为用,海阳不仅可以促进经血顺利排出、女子受孕,还可溶解、分化、吸收经后期重阴所致的水液残浊等阴邪,因此若经前海阳不足则不能助冲任、温子宫、煦血海,子宫内膜的瘀浊不能排净,瘀血内生。

海阴即为血海之阴,实指子宫内膜^[22]。海阴依赖于先天之精濡养,后天之精充养,脏腑之精滋养,若先天禀赋不足、宫腔操作等金刃损伤、房劳多产、饮食不节、大病久病等导致患者肾脾之阴精亏虚,血液生化乏源,肝储藏脏腑所化之精血匮乏,则下注冲任之精血不足,海阴空虚,则胞宫失充、胞脉失养,因虚成瘀,血瘀日久化热伤阴,阴血亏虚,胞宫、胞脉失于滋养濡润。此外,阴虚所致内热可煎熬瘀血中的津液,最终导致干血形成。

3 PI3K/Akt 信号通路参与 IUA 纤维化过程

3.1 PI3K/Akt 信号通路概述

PI3K属于磷酸化磷脂酰肌醇的脂激酶家族^[23],主要可分为3类:PI3K I类、PI3K II类、PI3K III类,其中对PI3K I类的研究最为深入^[24]。PI3K I类以1个调节亚基和1个催化亚基组成的二聚体存在。根据其不同的分子结构,PI3K蛋白可分为A组和B组^[25]。IA类PI3K由P85调控亚基和P110催化亚基之间的异质二聚体组成^[26]。P85亚基的特定功能包括受体结合、酶激活和定位。P110亚基由PI3K编码的 α 、 β 和 δ 类型组成。其中P110 α 和P110 β 主要影响各种组织中的细胞增殖和胰岛素信号传导,而P110 δ 参与免疫功能和炎症反应^[27]。IB类PI3K由调节性P101亚基和催

化性P110 γ 亚基组成。P110 γ 主要在白细胞中表达。IA类PI3K的P85调控亚基由SH3结构域、Rho结合结构域/断点簇的同源性c端SH2结构域和连接区^[26]组成。PI3K II类不具有调节亚基,只包含1个催化亚基。而PI3K III类则可能是一种在信号转导中不起作用的管家激酶^[28]。

Akt是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,包括Akt1、Akt2、Akt3 3种亚型。其中Akt1在许多组织中广泛表达,Akt2主要在骨骼肌、脂肪组织和肝脏等胰岛素敏感组织中表达,而Akt3多在睾丸和大脑中表达^[29-30]。Akt分别由pH结构域、催化结构域和调控结构域构成;pH结构域可与蛋白激酶C、G蛋白Bv亚基、F-actin结合,参与蛋白相互作用,并参与Akt的亚细胞定位^[31];催化结构域对其生物活性有重要作用,其所包含的Thr308是Akt活化的关键“点火位点”,在PI3K/Akt信号通路中发挥核心调控作用;Ser473是Akt调控结构域的重要位点,富含脯氨酸和疏水区,Ser473的磷酸化可促进羧基区域末端结构域的调整,是Akt完全激活的“终末开关”,与Thr308共同构成Akt双重调控枢纽,从而完全激活Akt^[32]。Akt作为PI3K通路的中心中介,在许多细胞过程中发挥关键作用,当PI3K被激活后,PIP3作为主要的第二信使,可与Akt的区域蛋白结合,促进Akt获得活性,参与炎症反应、氧化应激、线粒体自噬、细胞凋亡、血管生成、自噬等多种生理和病理过程。

3.2 PI3K/Akt 信号通路参与 IUA 纤维化过程的机制

3.2.1 炎症反应 子宫腔中的一系列炎症反应是促进子宫内膜纤维化过程的一个重要因素,研究发现IUA患者的子宫内膜表现出一种持续的炎症激活状态^[33-34],且炎症反应与子宫内膜纤维化程度呈正相关,即炎症反应越严重,纤维化越严重^[35]。另有研究表明,生殖道微生物群的失衡与IUA^[36]有相关性,间接提示炎症负担可能增加纤维化风险。而转化生长因子- β 1(TGF- β 1)在炎症反应中又起重要作用。TGF- β 1主要以复合物的形式分泌并储存在细胞外基质(ECM)中,具有调节细胞分化、调控细胞增殖以及促进基质合成等多种生物学功能^[37-38]。TGF- β 1与炎症反应之间存在双向调节作用:一方面,炎症反应可促进成纤维细胞(Fb)增生和间质纤维蛋白附着、沉淀,炎症刺激也会使局部细胞分泌更多的TGF- β 1;另一方面,TGF- β 1介导的ECM代谢失衡会促进机体释放炎症因子,进一步加重炎症反应^[39]。既往研究发现,TGF- β 1通过其II型受体与细胞膜上的受体结合,激活PI3K/Akt信号通路,促进Akt磷酸化,增强成纤维细胞的活性,并促进基质蛋白的合成,使其向成纤维样表型转化,参与子宫内膜纤维化的过程^[40-42]。通过抑制Akt活化可抑制TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等相关炎症因子的表达,减轻炎症反应,进而发挥抗纤维化的作用^[43]。

3.2.2 氧化应激反应 氧化应激是纤维化的核心病机之一,氧化与抗氧化之间的平衡状态在维持组织和细胞活力中起至关重要的作用。正常生理条件下,体内的抗氧化系统通

过调节自由基的生成和清除来维持氧化还原平衡^[44];当氧化与抗氧化的平衡被打破,活性氧(ROS)水平异常升高时,氧化应激反应将会被激活^[45]。ROS的过量生成不仅会直接损伤细胞的脂质、蛋白质和DNA,还会通过诱导内质网应激加剧细胞损伤。内质网应激是细胞对环境压力作出的反应,其长期失衡会引起细胞功能紊乱,导致细胞损伤、坏死和凋亡^[46]。在氧化应激和内质网应激的双重作用下,成纤维细胞的增殖和迁移被促进,进而增强ECM成分的合成和沉积,尤其是胶原蛋白和其他基质蛋白的积累,直接推动了组织的纤维化进程^[47]。因此,失衡的氧化应激不仅损害细胞的生存环境,也在诱导组织纤维化的同时加剧了其病理变化。

PI3K/Akt信号通路作为调节细胞存活和抗氧化应激的核心通路,在这一过程中扮演着重要角色,ROS的过量生成可以通过激活PI3K/Akt信号通路^[48],增强细胞对氧化应激的应答,并促进成纤维细胞的增殖与胶原蛋白的合成,从而加重纤维化。既往研究已证实,子宫内膜在缺血缺氧条件下,能够诱导PI3K活化,促进Akt磷酸化,加速内皮细胞增殖并抑制其凋亡,导致子宫内膜纤维化^[49]。PI3K/Akt通路还可与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号相互作用,后者是缺氧反应中的关键因子。HIF-1 α 的上调不仅激活血管内皮生长因子(VEGF),增加血管通透性^[50],还能促进纤维细胞聚集,进一步促进ECM的沉积,加剧纤维化进程^[51-52]。因此,通过调控PI3K/Akt通路,减少ROS的积累及干预HIF-1 α 分泌水平,可改善氧化应激反应而抗纤维化^[53-54]。

3.2.3 自噬作用 自噬是真核生物降解蛋白质的主要途径之一,可在缺氧、营养缺乏等应激状态下被诱导,清除细胞的代谢废物和受损的细胞器,实现细胞本身代谢需要和细胞器更新,维持细胞稳态的分解代谢过程^[55]。研究证实自噬对纤维化疾病的进展至关重要,它可以通过多种途径影响纤维化过程,如巨噬细胞自噬可以抑制纤维化进展,而内质网应激(ERS)可通过影响自噬来促进纤维化进展^[56-58]。此外,自噬还可通过介导内皮间充质转化(EndMT),促使细胞产生分泌表型和调节炎症因子的分泌影响纤维化疾病的发展^[59]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是PI3K相关激酶家族的一员,分布于溶酶体膜及内质网,经典的自噬负调控因子可通过直接抑制自噬体起始复合物的组分来抑制自噬体的形成^[60]。过度活化的PI3K/Akt信号通路可激活下游的mTOR,而磷酸化的mTOR可以磷酸化下游效应分子,抑制自噬,进而导致增殖和抗凋亡成纤维细胞表型促进纤维化过程^[61]。

自噬是月经周期中子宫内膜动态更新过程中持续存在的一种现象^[62],对维持子宫内膜稳态有重要的作用^[63-64]。有研究表明,与健康对照组^[65]相比,IUA患者的子宫内膜上皮细胞和基质细胞的自噬活性降低。在IUA患者子宫内膜上皮细胞中,自噬活性不足导致子宫内膜细胞上皮间充质转化(EMT)的发生^[66]。在IUA样小鼠模型中,如果自噬被自

噬抑制剂抑制,子宫内膜纤维化就会变得更加严重^[67-68]。通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,从而诱导自噬,延缓子宫内膜纤维化过程^[69]。

3.2.4 细胞凋亡 细胞凋亡是一种细胞在受到外界刺激或内在信号的驱动下,主动且有序进行程序性死亡的过程。这种死亡方式是细胞自我调节的机制,能够在不引发炎症反应的情况下清除不再正常工作或受损细胞。细胞凋亡不仅在胚胎发育、免疫调节以及组织更新中起重要作用,还在组织损伤修复过程扮演重要角色,有助于清除多余的成纤维细胞,避免纤维化的过度发展,进而促进组织的正常修复和重建^[70-71]。然而,在长期的慢性损伤或病理状态下,异常细胞凋亡也可能促进成纤维细胞的增生和过度积累,进而加速纤维化的进程^[72-73]。

PI3K/Akt信号通路在细胞凋亡中发挥重要的作用^[74]。PI3K可通过激活下游靶蛋白Akt,诱导磷酸化反应,触发一系列的细胞生理变化。Akt的磷酸化不仅能够抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的活性,阻止GSK-3 β 诱导的细胞凋亡反应,还能进一步抑制多种促凋亡蛋白的表达和合成,降低细胞内的促凋亡信号,发挥抑制细胞凋亡的作用^[75]。YU J等^[76]发现,通过抑制PI3K/Akt/Cox2信号通路,可调控IUA患者的骨髓间充质细胞和内皮祖细胞的凋亡,延缓子宫内膜纤维化过程。GUO Z等^[42]研究证实,在IUA患者子宫内膜基质细胞中高表达的 β -Klotho蛋白,可通过PI3K/Akt途径促进基质细胞凋亡,异常的细胞凋亡可加速IUA的发展。

4 PI3K/Akt通路在IUA纤维化中的作用是“胞宫干血”的微观表现

络燥瘀阻是IUA发生的必要条件,由此可见络脉在IUA发病中起至关重要的作用。络脉不仅是沟通体表里、内外各部分的桥梁,在气血循环中起到承接和连接的作用,是气血运行的汇聚之处,保证了全身气血的相互联系和作用。病理情况下,络脉则成为外邪入侵的通路和传变途径。胞络作为络脉的一部分,同样具有络脉的生理及病理特性,根据络病的病机特点,病邪侵袭胞络,邪气容易进入却难以排出,且容易积聚并形成病变,导致络脉发生瘀滞,出现胞络气郁、胞脉瘀阻、络虚不荣等一系列病理变化^[77]。正如《叶氏医案存真》所云“久发频发之恙,必伤及络,络乃聚血之所,久病必瘀闭”^[78]。PI3K/Akt信号通路通过促进胶原蛋白等ECM的沉积,影响血管生成和微血管的重塑,加剧子宫内膜纤维化的进展。ECM的过度积聚不仅导致宫腔腔隙狭窄,还可能对局部血管造成压迫,进一步引起血液流动受阻,影响子宫内膜的血液供应,引起子宫内膜营养不良,细胞再生能力下降,导致子宫内膜的纤维化和粘连。这种血液供应不足与中医“干血”理论中津血不足、气滞血瘀的病理状态相吻合。

既往研究已证实,PI3K/Akt信号通路介导的炎症反应贯彻IUA子宫内膜纤维化病变的全过程。在疾病的早期阶段,

子宫内膜受到外界损伤时过度的炎症反应会导致细胞的损伤,激活凝血级联反应,引发促凝血活性异常,瘀血内生。瘀血停滞日久导致炎症因子大量聚集,炎症因子又可进入血管内皮形成出血,刺激内皮细胞分泌黏附分子、促凝血因子等,进一步加重炎症反应以及微循环障碍^[79],导致成纤维细胞活化以及间质纤维化。也就是说 PI3K/Akt 通路介导的炎症反应是瘀阻胞宫的内在因素,而瘀阻胞宫又为炎症因子的聚集、黏附提供了有利的条件,如此循环往复,加重胞宫之瘀血。此外,现代医家认为炎症反应多隶属于中医理论之“火热邪气”,《医理真传》云“按:阴虚症皆缘火旺,火即气。火盛则伤血”^[80],因此炎症反应也具有火、热之特性,可煎灼津血,淬炼瘀血。而《血证论》云“瘀血在经络脏腑之间,被气火煎熬则为干血”^[81]。故炎症反应可促进胞宫之瘀血进一步进展,最终发展为“胞宫干血”。

此外,PI3K/Akt 信号通路还可通过抑制细胞凋亡,促进其增殖和胶原蛋白的合成,加快纤维化的进程。这一病变过程与中医“干血”理论中所强调的“因虚致瘀”“瘀阻生变”的病理机制相一致,正如《血证论》所言“凡有所瘀,莫不壅塞气道,阻滞生机,久则变为骨蒸干血癆瘵”^[81]。“胞宫干血”的形成实际就是子宫内膜纤维化形成的过程,干血形成后痹阻脉络,瘀阻脉络,“旧血不去,则新血断然不生”,络脉不得充养而成败络,败络已成,胞宫失养,加之干血内阻,耗气伤阴,虚热内生,煎熬津血,干血积聚于体内,导致胞络失去滋养,胞脉萎缩变干,子宫内膜逐渐变薄、萎缩并纤维化,犹如草木之枯萎,这与西医 IUA 所表现的病理变化不谋而合。

5 基于“胞宫干血”理论调控 PI3K/Akt 通路在 IUA 纤维化中的临床应用

既往研究认为虚、瘀、热是干血的重要致病因素,亦是导致 IUA 发生及发展的主要病因,缓中补虚、滋阴清热、祛瘀生新是临床治疗 IUA 常用的治疗方法。临床实践表明,清热活血及滋阴补益类中药可通过调控 PI3K/Akt 信号通路,参与炎症反应、氧化应激反应、细胞自噬、凋亡等多种途径,抑制子宫内膜成纤维细胞的分化及 ECM 沉积,发挥抗子宫内膜纤维化的作用。黄紫纯等^[40]发现丹参酮 II_A 可通过降低 ECM 的合成,抑制 PI3K 的表达及 Akt 磷酸化,阻断 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路,延缓子宫内膜纤维化进程。SHI T 等^[82]基于网络药理学、分子对接发现,金刚藤治疗 IUA 的分子机制主要与 PI3K/Akt 信号通路有关,并通过实验验证金刚藤可通过激活 PI3K/Akt 信号通路及其下游基因的表达,改善小鼠的宫内粘连程度。WANG L 等^[83]整合网络药理学和体外实验验证补肾活血方可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,抑制 IUA 的发生与发展。徐佳等^[84]研究发现,防粘汤可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路中关键蛋白的表达,促进 IUA 大鼠子宫内膜组织修复,减少炎性浸润,延缓子宫内膜纤维化。谭雅莉等^[41]证实妇科千金胶囊可通过调节 TGF- β 1/PI3K/

Akt 信号通路,抑制子宫内膜纤维化过程,进而发挥治疗 IUA 大鼠的作用。

笔者认为“胞宫干血”为子宫内膜纤维化的主要病因,因胞宫乃奇恒之府,因其生理及病理的特殊性,故“胞宫干血”病变的治疗与其他脏腑又有所区别。《血证论》中言“干血癆,人皆知其极虚,……必去其干血,而后新血得生,乃望回春”^[81]。故去除干血仍需贯穿“胞络干血”治疗的始终。然《景岳全书》又云“血枯者不可通也。血既枯矣,而复通之,则枯者愈枯,其与榨干汁者何异?”^[85]。因干血积聚于体内,日久则成顽疾,硬如磐石,瘀血久滞耗伤正气,日久则气血阴阳俱衰而见,按照常规的化瘀之法必然劳而无功,故治疗时需强调扶正补虚为要。因海阴、海阳不足是胞络干血化生的重要致病条件,故此扶正当以滋养海阴,润而化之,温阳海阳,通而化之,使蓄积日久的干血顿成土崩瓦解之势,此乃祛除“胞宫干血”的关键所在。在此理论基础上,课题组研发了治疗 IUA 专方——水火种玉汤,处方:当归、炒白芍、茯苓、熟地黄、山萸肉、肉桂、紫石英、鹿茸片、甘草。方中当归补血调经,活血止痛;炒白芍与甘草合用缓急止痛;熟地黄、山萸肉养肝益肾,养阴生津;肉桂可温命门之火,祛下焦之寒,引火归元;紫石英宣通阳气,温经散寒;茯苓可健脾益气,宁心安神。叶天士有云“无血者走气,有血者走血”,干血隔绝气机,当以血肉有情之品,填补肾中精气,故方中加鹿茸片以壮肾阳、益精气、调冲任。诸药合用共奏水中补火、温通经脉之效,使胞络之干血可缓缓而除之,干血得尽,则新血化生,正气来复。

前期研究已证实,水火种玉汤可显著改善 IUA 患者的症状,具有较好的临床疗效。为进一步探讨水火种玉汤治疗 IUA 患者的潜在机制,课题组分别对宫腔粘连患者(10例)、子宫内膜正常者(10例)的子宫内膜进行了真核转录组分析,结果发现 IUA 上调的基因包括 CXCL14、IRX3、FOSB,下调的基因包括 GSDME、FHOD3、BEX2、HOXA6 等,多数与炎症密切相关。GO 功能分析(见中国知网本文增强出版附加材料)表明,IUA 涉及的细胞组分包括 ECM、内质网、膜内固有成分、质膜,影响的生物过程包括氨基酸转运、胶原代谢 L-谷氨酸转运,从而导致内切肽酶活性、糖胺聚糖结合脂蛋白颗粒受体活性、L-谷氨酸跨膜转运蛋白活性等分子功能发生改变。KEGG 富集分析(见中国知网本文增强出版附加材料)表明,IUA 富集的通路包括 PI3K/Akt 信号通路、ECM-受体相互作用、环状 3',5'-鸟苷酸(cGMP)/cGMP 依赖性蛋白激酶(PKG)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等^[86]。

基于上述研究发现,PI3K/Akt 信号通路参与 IUA 的进程,PI3K/Akt 信号通路可能为药物治疗 IUA 的重要分子靶点,由此推断水火种玉汤可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路及其上下游相关基因的表达抑制 IUA 的发生与发展,但后续仍有待进一步的体内及体外实验验证。

6 总结与展望

子宫内腺纤维化及其引发的 IUA 与 PI3K/Akt 信号通路介导的炎症反应、氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡等多种途径密切相关,而“胞宫干血”理论提供了一个新的视角理解这一现象。通过“胞宫干血”理论和 PI3K/Akt 信号通路调控机制的结合,可为子宫内腺纤维化的防治提供新的思路和方法。未来需进一步深入研究中医“胞宫干血”理论与 PI3K/Akt 信号通路之间的关联,以期为 IUA 的中医治疗提供更为精确的分子靶点,为治疗药物的研发提供理论基础,为临床实践提供更可靠的依据。

[参考文献]

- [1] LEE W L, LIU C H, CHENG M, et al. Focus on the primary prevention of intrauterine adhesions: current concept and vision [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5175.
- [2] HEALY M W, SCHEXNAYDER B, CONNELL M T, et al. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(3): 267.
- [3] SUN L, ZHANG S, CHANG Q, et al. Establishment and comparison of different intrauterine adhesion modelling procedures in rats[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019, 31(8): 1360.
- [4] EMINGER M, HALAJ M, MALČÁK M, et al. Prevention of intrauterine adhesions[J]. *Ceska Gynekol*, 2023, 88(3): 210.
- [5] MA J, ZHAN H, LI W, et al. Recent trends in therapeutic strategies for repairing endometrial tissue in intrauterine adhesion [J]. *Biomater Res*, 2021, 25(1): 40.
- [6] WANG J, HU K, CAI X, et al. Targeting PI3K/Akt signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 18.
- [7] QIN W, CAO L, MASSEY I Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11): 4045.
- [8] ZHANG S, ZHANG R, YIN X, et al. MenSCs transplantation improve the viability of injured endometrial cells through activating PI3K/Akt pathway[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(11): 3325.
- [9] 张仲景. 金匱要略[M]. 赵立凝整理. 广州: 广东科技出版社, 2022.
- [10] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 闫志安, 何源校注. 北京: 中国中医药出版社, 1994.
- [11] 李文. 金匱要略广注[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [12] 冯兆张. 冯氏锦囊秘录[M]. 王新华点校. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [13] 陈修园. 金匱方歌括[M]. 林明和校注. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [14] 孙越臣, 徐茹, 张宗礼, 等. 基于耳之“玄府-气液-络脉”视角辨治突发性耳聋[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(3): 387.
- [15] 黄帝内经·素问[M]. 何永, 马君, 何敬华校注. 北京: 中国中医药出版社, 2006.
- [16] 李嘉, 赵智强. “胞脉”刍议[J]. *上海针灸杂志*, 1999, 18(5): 32.
- [17] 唐诗, 尤昭玲, 邢艺璇, 等. 基于络病理论探讨子宫结合带异常与宫腔粘连的联系[J]. *中医药导报*, 2022, 28(9): 84.
- [18] 叶天士. 临证指南医案[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [19] 闫子铭, 赵云, 梁瑛楠, 等. 基于“肾络干血”理论辨治老年慢性肾脏病[J/OL]. *中医学报* [2025-03-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20241128.1015.020.html>.
- [20] 戴晨燕, 茹彤, 胡娅莉, 等. 三维超声宫腔成像在宫腔粘连患者宫腔形态评估中的作用[J]. *现代医学*, 2017, 45(12): 1734.
- [21] 赵玉芹, 陆启滨, 郭红玉. 探析国医大师夏桂成运用“扶阳消阴法”预防子宫内腺息肉复发的思路[J]. *世界中西医结合杂志*, 2025, 20(1): 198.
- [22] 夏桂成, 谈勇. 天葵新解[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(1): 1.
- [23] FRUMAN D A, MEYERS R E, CANTLEY L C. Phosphoinositide kinases [J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 481.
- [24] GUO H, GERMAN P, BAI S, et al. The PI3K/Akt pathway and renal cell carcinoma[J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(7): 343.
- [25] GRAUPERA M, POTENTE M. Regulation of angiogenesis by PI3K signaling networks [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(9): 1348.
- [26] JEAN S, KIGER A A. Classes of phosphoinositide 3-kinases at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 5): 923.
- [27] ENGELMAN J A, LUO J, CANTLEY L C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism[J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(8): 606.
- [28] BILANGES B, ALLIOUACHE S, PEARCE W, et al. Vps34 PI 3-kinase inactivation enhances insulin sensitivity through reprogramming of mitochondrial metabolism[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1804.
- [29] HUANG X, LIU G, GUO J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483.
- [30] WANG M, ZHANG J, GONG N. Role of the PI3K/akt signaling pathway in liver ischemia reperfusion injury: a narrative review [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(2): 806.
- [31] BAO F, HAO P, AN S, et al. Akt scaffold proteins: the key to controlling specificity of Akt signaling [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321(3): C429.
- [32] WEI Y, ZHOU J, YU H, et al. Akt phosphorylation sites of Ser473 and Thr308 regulate Akt degradation [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(3): 429.
- [33] XIN X, LIU H, ZHANG S, et al. S100A8/A9 promotes endometrial fibrosis via regulating RAGE/JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 116.
- [34] WANG Y, WANG Y, WU Y, et al. Dulaglutide ameliorates

- intrauterine adhesion by suppressing inflammation and epithelial-mesenchymal transition via inhibiting the TGF- β /Smad2 signaling pathway[J]. *Pharm (Basel Switz)*, 2023, 16(7): 964.
- [35] YAO S, ZHOU Z, WANG L, et al. Targeting endometrial inflammation in intrauterine adhesion ameliorates endometrial fibrosis by priming MSCs to secrete C1INH[J]. *iScience*, 2023, 26(7): 107201.
- [36] DANIYAL L. Intrauterine adhesions in response to pelvic inflammatory disease due to change in vaginal microecology [letter][J]. *Int J Womens Health*, 2023, 15: 1623.
- [37] ZHAO X, SUN D, ZHANG A, et al. Candida albicans-induced activation of the TGF- β /smad pathway and upregulation of IL-6 may contribute to intrauterine adhesion[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 579.
- [38] MASSAGUÉ J, SHEPPARD D. TGF- β signaling in health and disease[J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4007.
- [39] 张怡, 章宪慧, 王丽丽, 等. 中药及复方调控 TGF- β /Smads 信号通路治疗盆腔炎性疾病的研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2023, 35(10): 2052.
- [40] 黄紫纯, 雷磊, 匡继林. 丹参酮 II_A 通过 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路对子宫内质细胞纤维化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2): 903.
- [41] 谭雅莉, 徐佳, 蒋冬, 等. 从 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路研究妇科千金胶囊治疗宫腔粘连大鼠作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(19): 4705.
- [42] GUO Z, WANG Y, WEN X, et al. β -Klotho promotes the development of intrauterine adhesions via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11294.
- [43] 韩蕾, 林姗姗, 王帅, 等. 中药靶向干预 PI3K/Akt 通路治疗纤维化机制研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32(3): 180.
- [44] LIU J, HAN X, ZHANG T, et al. Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 116.
- [45] PIERA-VELAZQUEZ S, JIMENEZ S A. Oxidative stress induced by reactive oxygen species (ROS) and NADPH oxidase 4 (NOX4) in the pathogenesis of the fibrotic process in systemic sclerosis: a promising therapeutic target[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20): 4791.
- [46] LARABI A, BARNICH N, NGUYEN H T T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 38.
- [47] MARSHALL B P, ASHINSKY B G, FERRER X E, et al. The subacromial bursa modulates tendon healing after rotator cuff injury in rats[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(744): eadd8273.
- [48] HO F M, LIN W W, CHEN B C, et al. High glucose-induced apoptosis in human vascular endothelial cells is mediated through NF- κ B and c-Jun NH2-terminal kinase pathway and prevented by PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Cell Signal*, 2006, 18(3): 391.
- [49] 刘超萍, 李皎. 定坤丹对宫腔粘连大鼠血管生成及 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(18): 2569.
- [50] RIBATTI D, D'AMATI A. Bone angiocrine factors[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1244372.
- [51] 向会耀, 王海燕, 吴利涛, 等. 缺氧诱导因子 1 α 在肝纤维化发生发展中的研究进展[J]. *巴楚医学*, 2023, 6(3): 120.
- [52] DU R, XIA L, NING X, et al. Hypoxia-induced BMI1 promotes renal tubular epithelial cell-mesenchymal transition and renal fibrosis via PI3K/Akt signal[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(17): 2650.
- [53] 樊小宝, 吴雅岚, 王晶, 等. 金钗石斛多糖对多柔比星肾病大鼠肾纤维化及 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路的影响[J]. *中国药师*, 2019, 22(10): 1835.
- [54] VERMA A, AGGARWAL K, AGRAWAL R, et al. Molecular mechanisms regulating the pharmacological actions of icariin with special focus on PI3K-Akt and Nrf-2 signaling pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(9): 9023.
- [55] ANTAR S A, ASHOUR N A, MARAWAN M E, et al. Fibrosis: types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4004.
- [56] LIU Y, WU X, WANG Y, et al. Endoplasmic reticulum stress and autophagy are involved in adipocyte-induced fibrosis in hepatic stellate cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(6): 2527.
- [57] WEN J H, LI D Y, LIANG S, et al. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 946832.
- [58] ZHU Y, TAN J, WANG Y, et al. Atg5 deficiency in macrophages protects against kidney fibrosis via the CCR6-CCL20 axis[J]. *Cell Commun Signal: CCS*, 2024, 22(1): 223.
- [59] WANG Y, PING Z, GAO H, et al. LYC inhibits the Akt signaling pathway to activate autophagy and ameliorate TGF β -induced renal fibrosis[J]. *Autophagy*, 2024, 20(5): 1114.
- [60] BRUNTZ R C, LINDSLEY C W, BROWN H A. Phospholipase D signaling pathways and phosphatidic acid as therapeutic targets in cancer[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 1033.
- [61] LAWRENCE J, NHO R. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in pulmonary fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 778.
- [62] POPLI P, SUN A J, KOMMAGANI R. The multifaceted role of autophagy in endometrium homeostasis and disease[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(4): 1054.
- [63] DEVIS-JAUREGUI L, ERITJA N, DAVIS M L, et al. Autophagy in the physiological endometrium and cancer[J]. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1077.
- [64] POPLI P, TANG S, CHADCHAN S B, et al. Beclin-1-dependent autophagy, but not apoptosis, is critical for stem-cell-

- mediated endometrial programming and the establishment of pregnancy[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(10): 885.
- [65] LIU J, ZHU Q, PAN Y, et al. Electroacupuncture alleviates intrauterine adhesion through regulating autophagy in rats[J]. *Mol Hum Reprod*, 2023, 29(11): gaad037.
- [66] ZHOU Z, WANG H, ZHANG X, et al. Defective autophagy contributes to endometrial epithelial-mesenchymal transition in intrauterine adhesions[J]. *Autophagy*, 2022, 18(10): 2427.
- [67] WEI C, PAN Y, ZHANG Y, et al. Overactivated sonic hedgehog signaling aggravates intrauterine adhesion via inhibiting autophagy in endometrial stromal cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 755.
- [68] XU H L, XU J, ZHANG S S, et al. Temperature-sensitive heparin-modified poloxamer hydrogel with affinity to KGF facilitate the morphologic and functional recovery of the injured rat uterus[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 867.
- [69] ZHANG Z, HU J. DKK1 loss promotes endometrial fibrosis via autophagy and exosome-mediated macrophage-to-myofibroblast transition[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 617.
- [70] D'ALESSANDRO-GABAZZA C N, YASUMA T, KOBAYASHI T, et al. Inhibition of lung microbiota-derived proapoptotic peptides ameliorates acute exacerbation of pulmonary fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1558.
- [71] FRIDMAN D'ALESSANDRO V, D'ALESSANDRO-GABAZZA C N, YASUMA T, et al. Inhibition of a microbiota-derived peptide ameliorates established acute lung injury[J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(6): 740.
- [72] HINZ B, LAGARES D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(1): 11.
- [73] LEITE C B G, MERKELY G, CHARLES J F, et al. From inflammation to resolution: specialized pro-resolving mediators in posttraumatic osteoarthritis[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21(6): 758.
- [74] RODRIGUEZ R, ALBURQUERQUE R, SAUER T, et al. The safety and efficacy of two-site phacotrabeculectomy with mitomycin C under retrobulbar and topical anesthesia[J]. *J Curr Glaucoma Pract*, 2016, 10(1): 7.
- [75] WANG T, WANG J, ZHANG T, et al. The antagonistic effect of glutamine on zearalenone-induced apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway in IPEC-J2 cells[J]. *Toxins*, 2021, 13(12): 891.
- [76] YU J, JIANG L, GAO Y, et al. Interaction between BMSCs and EPCs promotes IUA angiogenesis via modulating PI3K/Akt/Cox2 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12): 4280.
- [77] 齐振强, 胡洪贞, 樊静娜. 基于干血劳理论探讨肾脏纤维化的诊治[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(8): 1236.
- [78] 叶天士. 叶天士医案存真[M]. 抱芳阁刻本, 1886.
- [79] 王越, 王旭, 马艳春, 等. 基于益气活血法的当归补血汤治疗糖尿病肾病的炎症机制研究进展[J]. *中医学报*, 2022, 50(9): 110.
- [80] 郑钦安. 医理真传[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2016.
- [81] 唐容川. 血证论[M]. 金香兰校注. 北京:中国中医药出版社, 1996.
- [82] SHI T, HOU C, DUAN Y, et al. Mechanism of *Smilax china* L. in the treatment of intrauterine adhesions based on network pharmacology, molecular docking and experimental validation[J]. *BMC Complementary Med Ther*, 2024, 24(1): 150.
- [83] WANG L, ZHUANG L, LU Y, et al. Integrating network pharmacology and *in vitro* experimental verification revealing bushenhuoxue recipe against intrauterine adhesions via PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Biochem Genet*, 2025, 63(1): 686.
- [84] 徐佳, 代函芮, 王淑婷, 等. 防粘汤对宫腔粘连模型大鼠的治疗作用研究[J]. *中医学报*, 2024, 52(3): 25.
- [85] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京:中国中医药出版社, 1994.
- [86] 左文婷, 郭红玉. 水火种玉汤治疗宫腔粘连肾虚血瘀证患者的临床疗效及转录组学研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(9): 970.

[责任编辑 张燕]