

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.13.008
文章编号: 1005-8982 (2025) 13-0047-07

临床研究·论著

基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨他克莫司联合多西环素对慢性子宫内膜炎的疗效及机制*

李颖珊, 王耀敏, 闫珊珊, 霍艳, 冯杰, 尚素霜

(邯郸市第一医院 妇科, 河北 邯郸 056002)

摘要: **目的** 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨他克莫司联合多西环素对慢性子宫内膜炎的疗效及其潜在机制。**方法** 选取2021年1月—2023年1月邯郸市第一医院妇科诊治的慢性子宫内膜炎患者94例,按照掷硬币法分为对照组和观察组,各47例。对照组采用多西环素治疗,观察组采用他克莫司联合多西环素治疗。比较两组的临床疗效,治疗前后PI3K、Akt、mTOR mRNA表达,血清PI3K/Akt/mTOR相关炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-10(IL-10)]水平,外周血T细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平,治疗后随访12个月的复发率及不良反应发生率。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后PI3K、Akt、mTOR mRNA相对表达量的差值均高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、IL-10水平的差值均高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者的IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 水平均显著下降,IL-10水平显著升高,且观察组的IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 水平低于对照组,IL-10水平高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后CD4⁺T的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗前后CD8⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺比值的差值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组CD38、CD138阳性率均低于对照组($P < 0.05$)。随访12个月,观察组有10例患者(21.28%)复发,对照组有15例患者(31.91%)复发,两组复发率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组不良反应总发生率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 他克莫司联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎的疗效显著,降低复发风险,其机制可能与调控PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制炎症反应及改善免疫功能有关。

关键词: 慢性子宫内膜炎; PI3K/Akt/mTOR信号通路; 他克莫司; 多西环素

中图分类号: R711.32

文献标识码: A

Investigation of the efficacy and mechanism of tacrolimus combined with Doxycycline in the treatment of chronic endometritis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway*

Li Ying-shan, Wang Yao-min, Yan Shan-shan, Huo Yan, Feng Jie, Shang Su-shuang

(Department of Gynecology, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of tacrolimus-doxycycline combination therapy for chronic endometritis (CE) and explore its mechanisms through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway modulation. **Methods** Ninety-four CE patients treated at our hospital (January 2021-January 2023) were randomly assigned to either doxycycline monotherapy (control group, $n = 47$) or tacrolimus-doxycycline combination therapy (observation group, $n = 47$). Outcomes included: clinical efficacy; PI3K/Akt/mTOR mRNA expression; serum inflammatory cytokines [IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-10]; T-cell subsets (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio); 12-month recurrence

收稿日期: 2024-12-12

* 基金项目: 河北省卫生健康委员会科研计划(No: 20240821); 邯郸市科学技术局科研项目(No: 23422083035ZC)

[通信作者] 尚素霜, E-mail: 18630085823@163.com; Tel: 18630085823

rate; and adverse events. **Results** The observation group demonstrated significantly higher overall efficacy ($P < 0.05$) and greater reductions in PI3K, Akt, and mTOR mRNA expression ($P < 0.05$). Combination therapy yielded significantly larger decreases in proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ) and greater IL-10 elevation vs. monotherapy ($P < 0.05$). Post-treatment, observation group showed: Significantly lower IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ concentrations ($P < 0.05$); Higher IL-10 levels ($P < 0.05$); Greater CD4⁺ T-cell increase ($P < 0.05$); and Reduced CD38⁺ and CD138⁺ plasma cell positivity ($P < 0.05$). No significant intergroup differences were observed in CD8⁺ T-cells, CD4⁺/CD8⁺ ratio, or 12-month recurrence rate (21.28% vs. 31.91%, $P > 0.05$). The adverse event incidence was significantly lower with combination therapy ($P < 0.05$). **Conclusion** Tacrolimus-doxycycline combination therapy significantly improves CE outcomes by modulating PI3K/Akt/mTOR signaling, attenuating inflammation, enhancing CD4⁺ T-cell response, and reducing plasma cell infiltration, with favorable safety profile.

Keywords: chronic endometritis; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; Tacrolimus; Doxycycline

慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)是一种与女性不孕、胚胎种植失败和反复流产密切相关的炎症性疾病,其主要特征是子宫内膜腺体和基质中的慢性炎症^[1]。抗生素治疗是常用治疗方式,但单一抗生素疗效有限,且疾病容易复发。近年来,PI3K/Akt/mTOR 信号通路在免疫调节和炎症反应中的作用受到广泛关注。抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路已被证实可减轻多种慢性炎症,提示该通路是一个潜在的治疗靶点^[2]。他克莫司是一种强效的免疫抑制剂,广泛应用于器官移植和免疫性疾病的治疗,通过抑制 T 细胞活化,减少促炎性细胞因子,调节免疫反应。研究表明,他克莫司能够通过下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,减少炎症反应,具有治疗慢性炎症性疾病的潜力^[2]。多西环素是广谱抗生素,能够有效针对病原菌引发的感染,尤其在联合使用大环内酯类抗生素时对慢性炎症性疾病表现出显著疗效^[3]。本研究基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨他克莫司联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎的临床疗效及机制,为临床治疗提供新理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月邯郸市第一医院妇科诊治的慢性子宫内膜炎患者 94 例,按照掷硬币法分为对照组和观察组,各 47 例。对照组采用多西环素治疗,观察组采用他克莫司联合多西环素治疗。其中,观察组年龄 26~45 岁,平均(34.15 \pm 5.28)岁;病程 1~4 年,平均(2.31 \pm 0.83)年;体质量指数(body mass index, BMI)20.7~28.9 kg/m²,平均(23.98 \pm 2.41) kg/m²;临床评分平均(3.89 \pm

0.54)分。对照组年龄 25~44 岁,平均(33.97 \pm 5.14)岁;病程 1~3.8 年,平均(2.27 \pm 0.79)年;BMI 为 20.5~29.1 kg/m²,平均(24.13 \pm 2.37) kg/m²;临床评分平均为(3.92 \pm 0.58)分。两组患者的年龄、BMI、病程、临床评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:①年龄 18~45 岁;②经组织病理学检查确诊为慢性子宫内膜炎,症状包括不孕、胚胎种植失败或反复流产;③无其他严重全身性疾病,且未接受近期抗生素或免疫抑制剂治疗。排除标准:①合并其他严重系统性疾病(如心脏病、肝病、肾病等)或恶性肿瘤;②妊娠期或有精神疾病无法配合治疗;③对所用药物(多西环素或他克莫司)过敏。本研究通过医院医学伦理委员会审批(No: HDYY-LW-25022),所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

对照组患者口服多西环素片 0.2 g/次,1 次/d(上海上药信谊药厂有限公司,规格:1 g/瓶),连续治疗 4 周。观察组患者在常规多西环素治疗基础上,口服他克莫司胶囊 0.1 mg/(kg \cdot d)(商品名:普乐可复,爱尔兰 Astellas Pharma 公司,规格:0.5 mg),1 次/d,连续治疗 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 根据治疗后患者症状的改善程度,分为显效、有效和无效,并采用子宫内膜炎症评分作为量化工具。显效:症状减轻 \geq 90%,患者的不孕、月经紊乱等主要症状显著缓解或消失;根据活检结果,炎症细胞减少 \geq 90%,病理学检查显示炎症显著减轻或完全消失;血清炎症因子下降 \geq 80%,提示炎症反应有效控制。有效:症状减轻 50%~<90%,患者的不孕、月经异常等症状有明显改善,但

未完全恢复;炎症细胞减少 50% ~ <90%,病理检查显示炎症减轻,但仍存在轻度炎症反应;血清炎症因子水平下降 30% ~ <80%,表明炎症部分得到控制。无效:症状减轻<50%,患者症状无明显改善或加重;炎症细胞减少<50%,病理检查显示炎症无显著变化或加重;血清炎症因子水平变化<30%,表明炎症反应未能得到有效控制。

1.3.2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关基因表达 采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测治疗前后外周血 PI3K、Akt、mTOR mRNA 的表达。在治疗前和治疗结束时(第 4 周),采集患者 5 mL 外周静脉血,使用 EDTA 抗凝管保存。采用 TRIzol 试剂(美国赛默飞世尔科技有限公司)提取外周血单核细胞的总 RNA,并通过分光光度计检测 RNA 质量,确保 OD₂₆₀/OD₂₈₀ 值为 1.8 ~ 2.0。采用 TaKaRa 逆转录试剂盒[PrimeScript™ One Step RT-PCR Kit Ver.2 酶试剂盒,宝日医生物技术(北京)有限公司]将 1 μg 总 RNA 逆转录为 cDNA。采用 SYBR® Green 定量 PCR 试剂盒(苏州瑞诺德生物科技有限公司)进行实时定量 PCR 扩增,使用特异性引物扩增 PI3K、Akt、mTOR 基因,以 GAPDH 作为内参基因。PCR 反应条件:95 °C 预变性 10 min,随后 95 °C 变性 15 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,40 个循环,最后 72 °C 延伸 10 min。PI3K 引物序列,正向:5'-CATCACTCC TCCTGCTCTAT-3',反向:5'-CAGTTGTTCCGAATCT TCTTC-3',长度均 377 bp;Akt 引物序列,正向:5'-GGGAATTCATGGGATGCGTGTAGC-3',反向:5'-GGGGATCCCTCAGGCCGTGCCGCTGGCCGAGTA-3',长度均 253 bp;mTOR 引物序列,正向:5'-GCTGAG TCCTCTTGCTGTGCTC-3',反向:5'-GTACCTGGAG GCTTGGCATGAC-3',长度均 158 bp;内参基因 GAPDH 引物序列,正向:5'-GCCTCGCTGCCACCT TCCA-3',反向:5'-CACCTTCACCGTTCCAGTTT-3',长度均 168 bp。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因 mRNA 相对表达量,评估治疗前后 mRNA 表达的变化。

1.3.3 炎症因子水平 采用酶联免疫吸附试验检测患者治疗前后血清白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)的水平。分别在治疗前和治

疗后第 4 周,抽取患者 2 mL 外周静脉血,静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清。根据试剂盒说明书(购自美国 R&D Systems 公司),将血清样本按比例稀释,加入 96 孔板中。采用双抗夹心法检测血清促炎性细胞因子 IL-1β、TNF-α、IL-6、IFN-γ 水平,抗炎性细胞因子 IL-10 水平,通过酶标仪读取 450 nm 波长处的光密度值,根据标准曲线计算炎症因子水平。

1.3.4 外周血 T 细胞亚群水平 采用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群(cluster of differentiation, CD)4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。治疗前和治疗后第 4 周,采集患者 2 mL 外周静脉血,置于含 EDTA 抗凝剂的管中保存。分别加入 CD4-FITC 和 CD8-PE 荧光标记抗体(美国 BD Biosciences 公司)至 100 μL 全血样本中,室温避光孵育 30 min;加入红细胞裂解液(美国 BD Biosciences 公司),孵育 10 min,离心去除红细胞。使用 BD FACSCanto II 流式细胞仪检测标记后的样本,记录 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞百分比。使用 FlowJo 软件分析 T 细胞亚群的数量,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.3.5 子宫内膜组织 取患者子宫内膜组织进行活检,常规甲醛固定、脱水、石蜡包埋、切片后进行苏木精-伊红染色和 SP 法免疫组织化学染色。苏木精-伊红染色诊断标准:慢性子宫内膜炎阳性——子宫内膜间质有典型浆细胞;可疑——子宫内膜间质中未见典型浆细胞,但有纤维化伴淋巴细胞浸润出现;阴性——无上述两种表现。免疫组织化学染色诊断标准:CD38 阳性——定位于浆细胞细胞膜上,呈棕黄色线状;CD138 阳性——定位于细胞膜和细胞质,呈浆细胞细胞膜强阳性染色,浆细胞细胞质弱阳性染色。

1.3.6 复发率 治疗后随访 12 个月,评估患者复发情况。复发定义为症状再次出现并确诊为慢性子宫内膜炎。

1.3.7 不良反应 记录患者在治疗中及随访期间的不良反应,包括高血压、高血糖、急性肾损伤等。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组治疗总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=8.941, P=0.003$);观察组治疗总有效率高于对照组。见表 1。

2.2 两组治疗前后 PI3K、Akt、mTOR mRNA 相对表达量比较

两组治疗前后 PI3K、Akt、mTOR mRNA 相对表

表 1 两组临床疗效比较 [n=47,例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	25(53.19)	18(38.30)	4(8.51)	43(91.49)
对照组	15(31.91)	16(34.04)	16(34.04)	31(65.96)

达量的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);观察组治疗前后 PI3K、Akt、mTOR mRNA 相对表达量的差值均高于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后 PI3K、Akt、mTOR mRNA 相对表达量比较 ($n=47, \bar{x} \pm s$)

组别	PI3K mRNA			Akt mRNA			mTOR mRNA		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	1.65 ± 0.32	0.85 ± 0.18	0.83 ± 0.23	1.82 ± 0.27	0.90 ± 0.20	0.91 ± 0.28	1.75 ± 0.29	0.80 ± 0.25	0.86 ± 0.25
对照组	1.60 ± 0.35	1.30 ± 0.22	0.35 ± 0.10	1.75 ± 0.30	1.25 ± 0.24	0.50 ± 0.15	1.72 ± 0.33	1.20 ± 0.27	0.52 ± 0.17
t 值	0.671	8.935	13.121	1.035	9.512	8.849	0.449	9.827	7.710
P 值	0.505	0.000	0.000	0.304	0.000	0.000	0.654	0.000	0.000

2.3 两组治疗前后相关血清炎症因子水平比较

两组治疗前后 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、IL-10 水平差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);观察组均高于对照组。治疗后,两组

患者的 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 水平均显著下降,IL-10 水平显著升高,且观察组的 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 水平比较 ($n=47, \text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β			TNF- α			IL-6		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	38.21 ± 7.23	13.37 ± 2.39	26.36 ± 3.82	39.27 ± 3.89	19.35 ± 3.23	20.03 ± 3.24	40.28 ± 4.29	16.18 ± 2.59	24.57 ± 3.36
对照组	38.11 ± 7.19	17.58 ± 2.46	21.03 ± 3.24	38.94 ± 3.81	26.39 ± 3.57	12.89 ± 2.69	40.21 ± 4.26	25.39 ± 2.96	16.96 ± 2.94
t 值	0.067	8.421	7.295	0.413	10.031	11.624	0.081	16.072	11.685
P 值	0.946	0.000	0.000	0.680	0.000	0.000	0.936	0.000	0.000

组别	IFN- γ			IL-10		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	59.28 ± 5.27	18.37 ± 3.18	38.93 ± 4.63	9.45 ± 1.37	27.16 ± 2.75	18.02 ± 2.47
对照组	59.13 ± 5.23	26.37 ± 3.26	32.14 ± 4.02	9.41 ± 1.32	17.33 ± 2.93	8.37 ± 1.68
t 值	0.141	12.051	7.592	0.112	8.752	22.147
P 值	0.888	0.000	0.000	0.911	0.000	0.000

2.4 两组治疗前后外周血 T 细胞亚群水平比较

两组治疗前后 CD4⁺T 的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P<0.05$);观察组治疗前后 CD4⁺T 的差值高于对照组。两组治疗前后 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比值的差值比较,经 t 检验,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

2.5 两组 CD38、CD138 表达情况比较

两组 CD38、CD138 阳性表达构成比比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);观察组 CD38、CD138 阳性表达构成比均低于对照组。见表 5。

2.6 两组复发率比较

治疗后 12 个月的随访,观察组共有 10 例患者

表 4 两组治疗前后 CD4⁺T、CD8⁺T、CD4⁺/CD8⁺ 差值比较 ($n=47, \bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ T/%			CD8 ⁺ T/%			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	42.51 ± 5.58	37.43 ± 4.52	5.34 ± 1.03	28.71 ± 3.94	26.12 ± 3.18	2.62 ± 0.46	1.48 ± 0.32	1.43 ± 0.21	0.12 ± 0.04
对照组	42.23 ± 5.81	40.47 ± 5.21	3.12 ± 0.75	28.53 ± 4.03	27.24 ± 3.51	2.50 ± 0.44	1.49 ± 0.34	1.48 ± 0.30	0.11 ± 0.03
t 值	0.238	3.021	11.945	0.219	1.621	1.292	0.147	0.936	1.371
P 值	0.812	0.004	0.000	0.827	0.109	0.199	0.883	0.352	0.174

表 5 两组 CD38、CD138 表达情况比较 [$n=47$, 例(%)]

组别	CD38 阳性	CD138 阳性
观察组	20(42.61)	22(46.83)
对照组	35(74.52)	37(78.71)
χ^2 值	10.211	12.340
P 值	0.000	0.000

(21.28%) 出现复发, 对照组有 15 例患者 (31.91%)

表 6 两组不良反应比较 [$n=47$, 例(%)]

组别	高血压	腹泻	头痛	高血糖	急性肾损伤	总计
观察组	3(6.38)	6(12.77)	4(8.51)	5(10.64)	2(4.26)	20(42.55)
对照组	5(10.64)	7(14.89)	9(19.15)	7(14.89)	6(12.77)	34(72.34)

3 讨论

近年来, 国内外对慢性子宫内膜炎的关注日益增加, 特别是其与女性不孕、反复流产及胚胎种植失败的密切关系。慢性子宫内膜炎具有慢性炎症和免疫失调特性, 单一抗生素虽然能消除病原菌, 但无法有效抑制免疫反应, 导致复发率较高^[4]。关于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的免疫调节功能已有深入研究, 该通路不仅调控细胞的生长、代谢和存活, 还在炎症反应中起着核心作用^[5]。抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可有效减少免疫介导的组织损伤, 因此该信号通路成为治疗多种慢性炎症性疾病的重要靶点。少数研究也开始关注该通路在慢性子宫内膜炎中的作用, 但相关临床试验仍较为有限, 特别是关于联合治疗的深入机制研究尚未成熟。本研究基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨他克莫司联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎的临床疗效和潜在机制, 不仅具有重要临床意义, 也为进一步探索 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在慢性子宫内膜炎的治疗作用提供理论支持。

本研究结果表明, 观察组治疗总有效率高于

出现复发, 两组复发率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.102, P=0.294$)。

2.7 两组不良反应比较

观察组不良反应总发生率为 42.55%, 对照组为 72.34%。两组不良反应总发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.530, P=0.003$); 观察组不良反应总发生率低于对照组。见表 6。

对照组, 表明他克莫司联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎的疗效显著优于单独使用多西环素。多西环素作为一种广谱抗生素能够有效清除致病菌, 但对免疫失调和炎症反应的作用有限^[6]。他克莫司通过抑制钙调神经磷酸酶, 阻断 T 细胞活化, 抑制 T 细胞介导的免疫反应, 降低炎症因子释放^[7]。这种双重机制能够协同作用, 有效控制炎症、降低免疫反应强度, 最终改善临床症状。本研究结果与他克莫司在类风湿性关节炎等免疫性疾病中应用结果一致^[8]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路在细胞增殖、代谢调节及炎症反应中扮演重要角色。本研究中, 观察组治疗后 PI3K、Akt、mTOR mRNA 相对表达量下降, 且治疗前后的差值大于对照组。这表明他克莫司可能通过抑制该信号通路活性, 减少促炎性细胞因子生成, 抑制慢性子宫内膜炎的病理过程^[9]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活化会导致促炎性细胞因子如 IL-1 β 和 TNF- α 等的持续释放, 促使慢性炎症的维持^[10-11]。因此, 观察组患者 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的下调解释了其炎症反应的减轻。这一机制在其他慢性炎症性疾病中

也得到验证,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等,提示 PI3K/Akt/mTOR 是免疫调节的重要靶点^[12-13]。观察组治疗前后 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 水平的差值均高于对照组,表明联合治疗对免疫调节的深刻影响。IL-1 β 和 TNF- α 参与慢性子宫内膜炎的持续性炎症过程^[14],在子宫内膜环境中过度表达可能导致不孕、流产等严重后果^[15]。本研究结果显示,他克莫司联合多西环素能够有效降低促炎性细胞因子水平,并提高抗炎性细胞因子 IL-10 水平,表明联合治疗方案能够恢复免疫平衡,减少炎症损伤。这种免疫平衡的恢复在其他慢性炎症性疾病的研究中也被证实,例如在溃疡性结肠炎中,IL-10 的升高与临床症状的显著改善密切相关^[16]。观察组治疗前后 CD4⁺T 的差值高于对照组,两组治疗前后 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比值的差值比较,差异均无统计学意义,这表明他克莫司主要通过抑制 CD4⁺T 细胞的活化调节免疫反应。CD4⁺T 细胞,尤其是其亚群 Th1 和 Th17,在慢性子宫内膜炎的病理过程中起着重要作用,过度激活 CD4⁺T 细胞会导致持续炎症反应^[17]。这一作用机制与他克莫司在移植排斥反应和其他免疫性疾病中的作用一致^[18-19]。本研究两组复发率比较差异无统计学意义,可能与患者个体差异、治疗依从性及子宫内膜修复能力等有关。进一步机制分析显示,长期免疫失调和子宫内膜微环境的变化可能对复发起关键作用^[20],提示未来需要更长时间的随访和可能结合内分泌调节治疗^[21]。观察组的不良反应总发生率低于对照组,不良反应主要表现为肾功能异常和高血糖等。这可能因为他克莫司在免疫调节方面疗效显著,但长期使用与多种不良反应密切相关,尤其是肾毒性,这是其主要副作用之一^[22]。因此,尽管他克莫司的临床疗效显著,其安全性仍须进一步关注和评估。未来的研究应着重于优化治疗剂量和疗程,以减少不良反应的发生,同时保持其疗效。为此,部分研究已提出通过个体化调节他克莫司的剂量,并结合定期监测血药浓度及药物代谢来合理调整剂量,从而有效降低不良反应的风险^[23-25]。

综上所述,他克莫司联合多西环素通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路显著提高慢性子宫内膜炎的疗效,抑制炎症反应,改善免疫功能,为慢性子

宫内膜炎的治疗新策略,但该治疗方案的不良反应须进一步关注。

参 考 文 献 :

- [1] 陈晓月,李东燕.慢性子宫内膜炎对输卵管积水治疗后妊娠率的影响研究[J].中国计划生育和妇产科,2024,16(5):35-38.
- [2] 王成彬,于丹,肇丽梅.他克莫司在系统性红斑狼疮患者中的治疗药物监测研究现状[J].中国临床药理学杂志,2023,39(1):140-144.
- [3] Vodstrcil LA, Plummer EL, Doyle M, et al. Combination Therapy for Mycoplasma genitalium, and New Insights Into the Utility of parC Mutant Detection to Improve Cure[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(5):813-823.
- [4] 陈瑾,张秀梅,邓颖辉,等.清热解毒加减方联合抗生素在慢性子宫内膜炎致不孕症患者中的应用效果[J].中国当代医药,2024,31(14):83-87.
- [5] 鲍丙溪,刘健,万磊,等.新风胶囊通过 miR-23a-3p/PTEN/PI3K/AKT/mTOR 抑制骨关节炎 CD4⁺T 与软骨细胞共培养的免疫炎症[J].南方医科大学学报,2021,41(4):483-494.
- [6] 陈绍椿,刘经纬,周可,等.头孢曲松耐药淋病奈瑟菌株 FC428 的流行、耐药机制及应对策略[J].中华皮肤科杂志,2022,55(12):1122-1126.
- [7] 田敏,熊炜,肖玉凤,等.他克莫司联合度普利尤单抗治疗中、重度特应性皮炎的临床研究[J].中国现代医学杂志,2024,34(4):72-77.
- [8] 何浩,邹荣,万彬彬.白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗系统性红斑狼疮的疗效分析及其作用机制研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(4):62-67.
- [9] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. Cell, 2017, 170(4):605-635.
- [10] POTTOO F H, SALAHUDDIN M, KHAN F A, et al. Therapeutic enhancing potential of piracetam with diethylstilbestrol in prevention of grand-mal seizures in rats: inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and IL-1 β , IL-6, TNF- α cytokines levels[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(10):4735-4751.
- [11] DRIVA T S, SCHATZ C, HAYBAECK J. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: how PI3K/AKT/mTOR pathway affects their pathogenesis[J]. Biomolecules, 2023, 13(8):1253.
- [12] CHEN X, ZHU L J, XU J Y, et al. Semaphorin 5a promotes Th17 differentiation via PI3K-Akt-mTOR in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2024, 26(1):204.
- [13] YANG J, LIU J, LI J, et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis by inducing autophagy via inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 112:109241.
- [14] LI Z, SHI L, LI Q, et al. The Expression and Bioinformatics Analysis of Circular RNAs in Endometritis Mouse Uterus Tissues[J]. Molecules, 2022, 27(12):3682.
- [15] MATSUZAKI S, GREMEAU A S, POULY J L. Impaired pathogen-induced autophagy and increased IL-1 β and TNF α

- release in response to pathogenic triggers in secretory phase endometrial stromal cells of endometriosis patients[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(5):767-781.
- [16] TAKAHASHI T, SHIGA H, TARASAWA K, et al. Comparative effectiveness of tacrolimus and infliximab in hospitalized patients with ulcerative colitis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2024, 15(1): e00642.
- [17] 肖晓霞, 陆黎娟, 时燕萍, 等. 内异停对子宫内膜异位症大鼠 PD-1/PD-L1 途径及 Th17/Treg 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5):2568-2571.
- [18] LAI C L, SANTNER-NANAN B, MALTESE P J, et al. Impaired calcium influx underlies skewed T helper cell differentiation in children with IgE-mediated food allergies[J]. *Allergy*, 2025, 80(2): 513-524.
- [19] 颜辉, 吴芙蓉, 季鹏, 等. 个体化给药辅助决策系统 JPKD 对肾移植受者他克莫司血药浓度预测能力评估[J]. *器官移植*, 2024, 15(4): 630-636.
- [20] 祁婉婉, 何奕婷, 张慧林. 子宫内膜癌免疫微环境的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2025, 34(1): 70-74.
- [21] HAN X, ZHENG J, ZHANG L, et al. Endometrial microbial dysbiosis and metabolic alteration promote the development of endometrial cancer[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 167(2): 810-822.
- [22] 胡帮环, 苏华. 他克莫司与肾小管毒性: 机制与防治[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2025, 54(1): 117-122.
- [23] DU Y, ZHANG Y D, YANG Z Y, et al. Artificial neural network analysis of determinants of tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant recipients[J]. *Ann Pharmacother*, 2024, 58(5): 469-479.
- [24] BURGHELEA D, MOISOIU T, IVAN C, et al. Identification of urinary metabolites correlated with tacrolimus levels through high-precision liquid chromatography-mass spectrometry and machine learning algorithms in kidney transplant patients[J]. *Med Pharm Rep*, 2025, 98(1): 125-134.
- [25] 郑媛媛, 苑钰洁, 傅姝萌, 等. 他克莫司在非移植患者中的群体药代动力学研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(22): 3358-3362.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 李颖姗, 王耀敏, 闫姗姗, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨他克莫司联合多西环素对慢性子宫内膜炎的疗效及机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(13): 47-53.

Cite this article as: LI Y S, WANG Y M, YAN S S, et al. Investigation of the efficacy and mechanism of tacrolimus combined with Doxycycline in the treatment of chronic endometritis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(13): 47-53.