

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250709004

糖酵解代谢重编程与子宫内膜异位症不孕的相关机制及中西医治疗进展

李侗晟¹, 许 华², 万怡婷¹, 徐紫薇¹, 劳健婷¹, 陈 柯¹, 张 馨¹, 陈 静¹

1. 上海中医药大学附属市中医医院妇科(上海 200071); 2. 上海市老年医学中心(复旦大学附属中山医院闵行院区)妇科(上海 201110)

【摘要】 归纳糖酵解促进子宫内膜异位症(EMs)发展及导致不孕的发病机制,并综述中西医在抗糖酵解治疗EMs方面的研究进展。研究证明,EMs中存在糖酵解代谢重编程现象,以葡萄糖摄取增加、糖酵解相关酶活性增强、乳酸产生增多等为主要特征,其可促进EMs病情进展并降低卵泡质量及卵巢储备功能、损害子宫内膜容受性、影响盆腔微环境等。西药主要通过抑制葡萄糖的摄取、调节糖酵解相关酶及重要调控因子的表达而抗糖酵解,中药单体及中药提取物可通过多途径、多靶点有效降低糖酵解通量而治疗EMs。

【关键词】 子宫内膜异位症;不孕;糖酵解代谢重编程;药物治疗;中药;作用机制;研究进展

Mechanism of glycolytic metabolic reprogramming and infertility caused by endometriosis and treatment progress of traditional Chinese and Western medicine

LI Yisheng¹, XU Hua², WAN Yiting¹, XU Ziwei¹, LAO Jianting¹, CHEN Ke¹, ZHANG Xin¹, CHEN Jing¹

1. Department of Gynecology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Department of Gynecology, Shanghai Geriatric Medical Center (Minhang Campus of Zhongshan Hospital, Fudan University), Shanghai 201110, China

Abstract: This paper summarizes the pathogenesis by which glycolysis promotes the development of endometriosis (EMs) and leads to infertility, and reviews the research progress in the anti-glycolysis treatment of EMs in both traditional Chinese medicine and Western medicine. Research has demonstrated that there is a phenomenon of glycolytic metabolic reprogramming in EMs. It is mainly characterized by increased glucose uptake, enhanced activities of glycolysis-related enzymes, and increased lactate production. This phenomenon promotes the progression of EMs, reduces the quality of follicles and ovarian reserve function, impairs endometrial receptivity, and affects the pelvic microenvironment. In Western medicine, anti-glycolysis is mainly achieved by inhibiting glucose uptake and regulating the expression of glycolysis-related enzymes and key regulatory factors. Monomers and extracts of traditional Chinese medicine can effectively reduce glycolytic flux and treat EMs through multiple pathways and multiple targets.

Keywords: endometriosis; infertility; glycolytic metabolism reprogramming; drug therapy; Chinese materia medica; mechanism of action; research progress

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82205156);上海市2020年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项(20Z21900400);上海市嘉定区卫健委中医药科研立项项目(面上)(2025-KY-ZYY-08);上海中医药大学附属医院“临床研究型骨干人才培养计划”项目(2023LCRC19);上海市中医医院出国访学培养计划项目(RCYS40042023041)

[作者简介] 李侗晟,女,硕士研究生,主要从事妇科生殖内分泌及妇科痛证的研究工作

[通信作者] 陈静,主任医师,硕士研究生导师;E-mail: cj1275@126.com

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指正常子宫内膜组织在子宫腔以外的部位异常种植、生长和浸润的病变,是育龄期妇女的常见病和多发病,以进行性加重的疼痛、不孕和月经异常为主要特征^[1]。EMs是导致不孕的重要原因之一,具体机制尚未明确,25%~50%的不孕患者合并有EMs,EMs患者约30%~50%存在生育问题^[2]。糖酵解是一种葡萄糖代谢重编程现象,是肿瘤细胞异常能量代谢

的核心特征,即“瓦博格(Warburg)效应”。该效应指在氧气充足的条件下,细胞仍优先通过糖酵解途径大量摄取葡萄糖生成腺苷三磷酸(ATP)并产生过量乳酸,而非主要通过线粒体有氧氧化来高效生成ATP,这区别于大多数正常分化组织的能量代谢模式,并与细胞的快速增殖、逃避凋亡和异常转移有紧密的联系^[3]。研究^[4]表明,EMs患者异位病灶中也存在类似的“Warburg效应”,过度的糖酵解能促进EMs的发展,导致细胞增殖、侵袭、远处转移和疾病复发,降低卵泡质量及卵巢储备功能、损害子宫内膜容受性、影响盆腔微环境,是造成EMs患者不孕的重要因素之一。本文旨在归纳糖酵解促进EMs进展及导致EMs不孕的发病机制,总结中西医抗糖酵解治疗EMs的研究进展,以期为深入剖析该疾病的发病机制、探索更为有效的中西医治疗策略,提供坚实的理论基础与科学依据。

1 细胞能量代谢与糖酵解

细胞内葡萄糖代谢的主要途径为有氧氧化,同时还包括糖酵解、磷酸戊糖途径等,其中有氧氧化和糖酵解途径负责能量供应,磷酸戊糖则提供生物合成原材料^[5]。有氧氧化和糖酵解代谢特点各有偏重,有氧氧化在相同单位葡萄糖能产生更多ATP,相较之下,糖酵解产生ATP较少,但代谢过程更为简单便捷,两种代谢方式均包含将葡萄糖转化为丙酮酸的阶段。在氧气充足的情况下,丙酮酸会进一步生成乙酰辅酶A,通过三羧酸循环及电子传递链最终完全氧化成二氧化碳、水和大量ATP,即有氧氧化方式;在无氧或氧气缺乏的情况下,则进入糖酵解下一阶段,即糖酵解途径,丙酮酸将会被还原为乳酸和少量ATP。但一些细胞在氧气充足的情况下,依然选择糖酵解途径,被称为有氧糖酵解,即“Warburg效应”。相较于正常子宫内膜细胞,异位子宫内膜细胞葡萄糖代谢方式有从有氧氧化向糖酵解转化的趋势^[6]。

2 EMs与糖酵解

2.1 EMs中的糖酵解过程 EMs糖酵解过程可分为葡萄糖转化为丙酮酸、丙酮酸转化为乳酸两阶段。摄取葡萄糖是糖酵解的第一步,EMs细胞摄取葡萄糖受葡萄糖转运体(GLUT)蛋白家族表达水平的影响^[7]。葡萄糖进入细胞后,经过第一个关键酶己糖激酶(HK)催化,转化为葡萄糖-6-磷酸^[8]。葡萄糖-6-磷酸被异构酶转变为果糖-6-磷酸,第二个关键

酶磷酸果糖激酶(PFK)将果糖-6-磷酸磷酸化,再经过裂解、异构、氧化还原、脱水等过程生成磷酸烯醇丙酮酸,同时,PFK活性受果糖-2,6-二磷酸酶(PFKFB)调控^[9]。此时,第三个糖酵解关键酶丙酮酸激酶(PK)负责将其转化为丙酮酸,并产生ATP及还原型辅酶,如还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)等,完成第一阶段转化^[8]。有氧氧化与糖酵解的关键区别在于丙酮酸的去路,糖酵解第二阶段丙酮酸会被乳酸脱氢酶A(LDHA)还原为乳酸,丙酮酸作为氢接受体,将NADH转变成氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺),从而使糖酵解能够继续进行^[10]。

2.2 EMs中糖酵解代谢特征 EMs中糖酵解第一阶段主要由GLUT蛋白家族、HK、PFKFB、PK调控,第二阶段则受LDHA影响。

EMs糖酵解过程相较有氧氧化需要消耗更多的葡萄糖^[11]。Mckinnon等^[12]发现EMs细胞摄取葡萄糖受GLUT蛋白家族的正向调控,其中,GLUT4是葡萄糖进入EMs上皮细胞的重要途径,EMs患者异位病灶中GLUT4表达显著上调。此外,在EMs患者配对的异位与在位子宫内膜样本间,GLUT1、GLUT3及GLUT5在异位部位的表达水平也更高。另有研究^[13]表明,Notch1信号通路可正向调控GLUT蛋白的表达。

EMs糖酵解第一阶段关键酶活性升高,促进糖酵解发生。第一个关键酶HK2在EMs患者的子宫内膜基质细胞(ESCs)中表达升高,使糖酵解代谢活跃,推动ESCs的侵袭、迁移和增殖^[14]。PFKFB是糖酵解的第二个关键酶,通过正向调控PFK活性促进糖酵解发生,实验^[15-16]证实在EMs患者异位子宫内膜组织中PFKFB3、PFKFB4高表达,通过促进果糖-2,6-二磷酸的生成,增强糖酵解通量。PFKFB3还通过增强 β -联蛋白(β -catenin)的蛋白质稳定性,促进EMs细胞的上皮-间充质转化,进而增强异位细胞的迁移和侵袭能力^[17]。PK是糖酵解第一阶段最后一个限速酶,并参与调节线粒体功能,目前暂无研究说明EMs患者体内PK含量的变化,但EMs细胞中的核因子 κ B(NF- κ B)、PIM2激酶(PIM2)、p21(RAC1)激活激酶5(PAK5)等通过上调丙酮酸激酶M2型(PKM2)的表达来增强糖酵解和纤维化,促进EMs的发展^[18-20]。

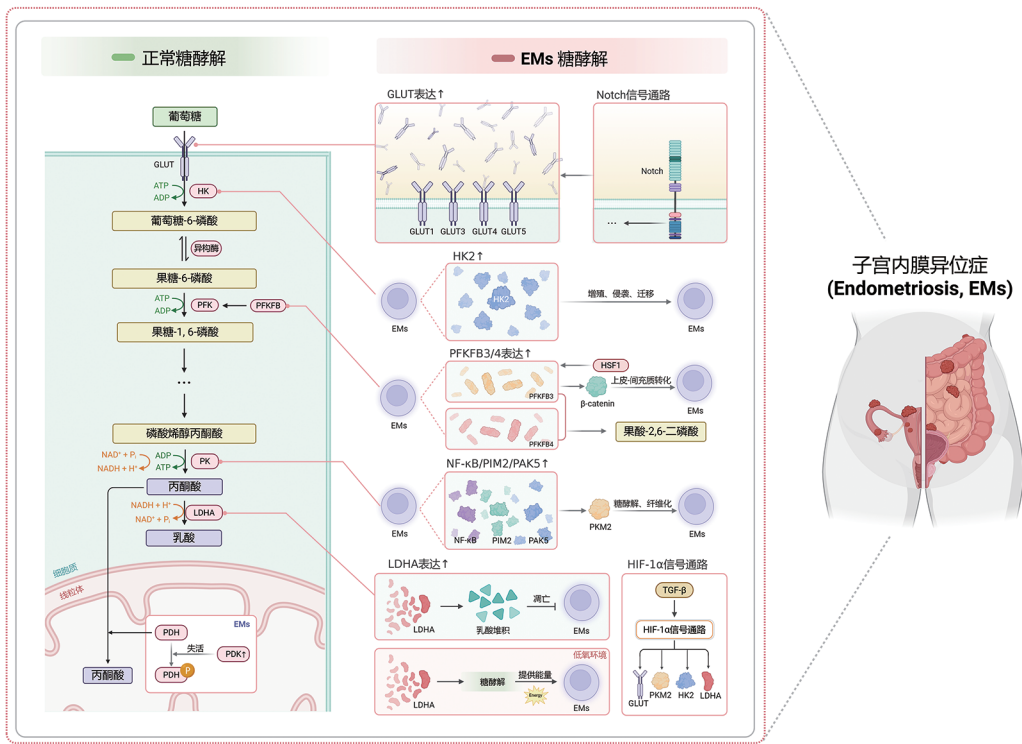
LDHA作为糖酵解第二阶段的关键酶,负责催化丙酮酸转化为乳酸。研究^[21]发现,EMs患者的异

位内膜组织及腹膜液中的乳酸浓度显著上升,此现象与异位内膜组织 LDHA 的过表达存在密切联系。这种代谢变化有助于异位内膜细胞在低氧微环境下维持生存,并通过促进乳酸堆积来抑制异位内膜细胞凋亡^[22]。此外,实验^[21]结果表明,抑制 LDHA 活性可显著削弱异位内膜细胞的迁移能力和糖酵解程度。

另外,丙酮酸脱氢酶(PDH)也是影响细胞糖酵解强度的关键靶点之一。PDH是有氧氧化的关键酶,虽不直接参与糖酵解,但在决定丙酮酸去路方面具有重要作用,PDH的活性越高,细胞内丙酮酸进入线粒体进行氧化磷酸化的效率就越高。丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)作为PDH的负向调节酶,通过磷酸化作用使PDH失活,调节细胞代谢途径,即糖酵解与有氧氧化之间的平衡^[23]。在EMs患者中,腹膜间皮细胞的PDK活性呈现上升趋势,使PDH磷酸化水平升高,活性下降^[24-25],这种代谢状态的改变促

使糖酵解途径的优势增强,积累的丙酮酸为后续生成过量乳酸提供了必要的前体物质。除了上述提及的关键酶和蛋白,糖酵解相关重要调控因子也参与调节EMs糖酵解调控过程。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是一种细胞内氧浓度高度敏感的转录因子,在细胞感知和适应低氧及缺氧环境中对糖代谢、血管生成、细胞增殖与存活等方面起着核心调控作用。HIF-1 α 通过增强GLUT、PKM2、HK、LDHA等关键蛋白和酶的活性介导糖酵解过程,促进EMs疾病进展^[26],其活性受转化生长因子- β (TGF- β)调控^[4]。热休克转录因子1(HSF1)是真核细胞中热休克反应的主要转录调控因子,在细胞应激时被激活,可上调EMs中PFKFB3的表达^[27]。

在糖酵解各个关键酶、蛋白及重要调控因子的影响下,EMs相关细胞糖酵解被增强,葡萄糖消耗和乳酸生成增加,促进了异位内膜细胞的存活、增殖、侵袭和远处转移。见图1。



注: GLUT为葡萄糖转运体蛋白,ATP为腺苷三磷酸,ADP为腺苷二磷酸,HK为己糖激酶,PFK为磷酸果糖激酶,PFKFB为果糖-2,6-二磷酸酶,NADH为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,NAD⁺为氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,PK为丙酮酸激酶,PKM2为丙酮酸激酶M2型,LDHA为乳酸脱氢酶A,PDH为丙酮酸脱氢酶,PDK为丙酮酸脱氢酶激酶,HSF1为热休克转录因子1, β -catenin为 β -联蛋白,NF- κ B为核因子 κ B,PIM2为PIM2激酶,PAK5为p21激活激酶5,TGF- β 为转化生长因子- β ,HIF-1 α 为缺氧诱导因子-1 α 。

图1 子宫内膜异位症糖酵解代谢通路及调控网络机制图

3 糖酵解与EMs不孕

3.1 糖酵解与卵泡质量 糖酵解过度激活导致卵

母细胞成熟障碍及颗粒细胞功能异常,影响卵泡质量。糖酵解增强的EMs患者卵泡液代谢组与对照组存在显著差异,表现为LDHA活性上升,葡萄糖含

量下降、丙酮酸和乳酸含量上升,卵母细胞的代谢过程受到干扰^[28]。另外,乳酸的堆积可进一步抑制线粒体功能,导致 ATP 生成减少,能量供应不足可影响卵母细胞的正常发育和成熟^[29]。颗粒细胞是卵泡的重要组成部分,负责为卵母细胞提供营养代谢支持及相关激素分泌。乳酸浓度升高可能与颗粒细胞的代谢紊乱有关,这种紊乱可导致激素合成酶的活性改变,从而影响雌激素、孕激素的分泌,导致卵泡闭锁加速^[30]。另一方面,实验^[31]证明在颗粒细胞中,糖酵解增强是一种代偿机制,可能是为了补偿线粒体功能受损导致的能量代谢缺陷,有助于维持细胞功能。

3.2 糖酵解与卵巢储备功能 糖酵解过度激活对降低卵巢储备功能有一定影响,糖酵解相关酶包括 HK2^[14]、PFKFB3^[17]、LDHA^[21]等,其活性上调有利于增强异位内膜组织细胞的迁移和侵袭能力,当异位组织侵袭卵巢皮质,可导致卵巢纤维化,减少卵巢皮质内的卵泡数量^[32]。另外,过度糖酵解堆积的乳酸会诱导卵泡过早发育及耗尽,降低抗米勒管激素 (AMH) 水平^[33]。目前尚缺乏糖酵解过度激活直接影响 EMs 患者卵巢储备功能减退的证据,具体机制有待进一步研究。

3.3 糖酵解与子宫内膜容受性 子宫内膜容受性指允许胚胎成功着床并维持妊娠的能力,与胚胎着床及发育直接相关,糖酵解过度激活对子宫内膜容受性有双面性。一方面,妊娠早期葡萄糖代谢以有氧糖酵解为主,为胚胎的快速增殖和分化提供必要的能量和代谢中间产物^[34]。早期糖酵解激活及乳酸堆积,可促进胚胎着床相关基因的表达,如白血病抑制因子 (LIF) 和同源框基因 A10 蛋白 (HOXA10) 等蛋白的表达,提高子宫内膜容受性,促进细胞生长及血供恢复,维持妊娠状态^[35]。另一方面,过度的糖酵解激活堆积乳酸,募集促炎性巨噬细胞^[36],加剧局部炎症反应,慢性炎症环境可破坏子宫内膜的免疫耐受,阻碍胚胎着床。另外,糖酵解过度激活会干扰正常蜕膜化进程,蜕膜化是指女性子宫内膜的基质细胞在孕激素等因子的作用下,发生一系列复杂的形态和功能上的转变,分化为蜕膜细胞,为接受和滋养胚胎做准备性改变,而糖酵解上调会伴随蜕膜化标志物的下调,使子宫内膜无法分泌必要的蛋白质来支持胚胎附着和发育,容受性功能受到破坏^[37]。

3.4 糖酵解与盆腔微环境 盆腔微环境为胚胎着

床和发育提供关键支持,其激素平衡、免疫调节、营养供应等均影响胚胎健康,是孕育成功的基础。在 EMs 中,PAK5 介导的 PKM2 磷酸化激活糖酵解,诱导上皮-间质转化,促进病变在盆腔中的扩散和粘连形成,导致输卵管粘连和蠕动功能减退^[20],影响正常受孕;糖酵解生成的过量乳酸激活 TGF- β 信号,可上调血管内皮生长因子 (VEGF) 表达,进而可促进盆腔异位病灶血管生成,导致正常子宫内膜血流灌注不足^[38]。

4 中西医抗糖酵解治疗 EMs 的研究进展

4.1 中药抗糖酵解治疗 多种中药单体及中药提取物可有效降低糖酵解通量,改变 EMs 细胞代谢微环境^[39]。肉桂酸 (CA) 是肉桂皮主要提取物, Yao 等^[18]发现 CA 可降低细胞外耗氧率,通过靶向 PKM2,抑制原代子宫内膜间质细胞活力、侵袭力和糖酵解过程。Cho 等^[40]证实了夏枯草 (PV) 水提取物能有效抑制 EMs 糖酵解,在动物实验中,研究者通过小鼠自体子宫组织移植诱导病变建立 EMs 模型, PV 治疗后异位子宫内膜病灶的数量和重量显著减少;在体外细胞实验中, PV 通过抑制 LDHA 活性和 PDK1、PDK3 表达,阻断糖酵解关键步骤,从而降低乳酸产量。Kim 等^[41]发现苏木 (CS) 水提取物在异位子宫内膜细胞中通过抑制 PDK1 表达来阻断 EMs 细胞糖酵解过程,诱导线粒体活性氧累积和细胞凋亡,选择性杀伤异位内膜细胞,为 EMs 提供非激素疗法新靶点。丹皮酚 (paeonol) 又名牡丹酚、芍药醇,是中药牡丹皮、徐长卿的主要有效成分。机制研究^[42]表明芍药酚可通过下调 EMs 大鼠 HIF-1 α 活性来抑制糖酵解发生,进而减少异位病灶腺体数量和腺壁增厚。另外,包利利等^[43]实验发现白芍的主要活性成分白芍总苷可下调 EMs 大鼠 HIF-1 α 表达; Ding 等^[44]证实姜黄、莪术的主要有效成分姜黄素 (curcumin) 也可通过抑制 HIF-1 α 活性降低子宫内膜细胞侵袭性。

中药复方多靶点干预 EMs 糖酵解过程。TGF- β 通过正向调控 HIF-1 α 活性影响 EMs 糖酵解过程,李冰冰^[45]研究发现温肾暖肝消癥方下调 EMs 小鼠异位病灶 TGF- β 1 表达;李田田等^[46]实验证实了活血消异方能抑制 EMs 大鼠 TGF- β 1 活性,进而抑制异位病灶纤维形成和进展。Zhou 等^[47]发现 EMs 模型大鼠使用桂枝茯苓胶囊后糖酵解信号通路被抑制, TGF- β 1 及 GLUT4 的表达下调,从而减少了葡萄糖的摄取,阻断糖酵解发生。HIF-1 α 信号通路是一个

涉及缺氧条件下细胞适应和存活的重要调控机制,影响多个糖酵解相关蛋白和关键酶活性。邢易等^[48]证实了良方温经汤通过下调含卷曲-卷曲-螺旋-卷曲-卷曲-螺旋结构域(CHCHD)4蛋白表达会影响HIF-1 α 稳定性;任艳青^[49]研究发现温经汤可通过下调CHCHD2蛋白表达抑制HIF-1 α 活性,从而抑制糖酵解,缩小异位病灶体积。同时,朱梦蝶^[50]研究发现益坤内异丸对EMs患者的治疗作用可能与降低HIF-1 α 的表达来抑制糖酵解基因的转录有关;张瑜娟等^[51-52]的研究也证实了扶正化瘀方通过抑制HIF-1 α 在EMs患者体内的高表达来减少糖酵解发生,从而抑制细胞的迁移与侵袭等。

4.2 西医抗糖酵解治疗 目前西医抗糖酵解治疗主要为非激素性药物治疗,其机制包括抑制葡萄糖的摄取、调节糖酵解相关酶及重要调控因子的表达。

抑制葡萄糖摄取主要通过调节GLUT家族蛋白活性实现。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物,研究^[53]发现白藜芦醇和阿托伐他汀(ATV)治疗可抑制异位子宫内膜组织GLUT1、GLUT3的表达,抑制糖酵解及血管生成,且联用效果更佳。

调节糖酵解相关酶活性可在不同位点影响EMs的糖酵解进程。3-溴丙酮酸(3-BP)是一种HK2抑制剂,通过共价修饰HK2的活性位点半胱氨酸残基,不可逆地抑制其酶活性,阻断糖酵解通路,抑制子宫内膜间质细胞增殖和迁移^[54]。2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG)是一种葡萄糖代谢抑制剂,通过作用于HK来抑制糖酵解,Wang等^[55]发现2-DG可显著缩小EMs小鼠病灶体积。Ling等^[17]体内外实验均证实了PFKFB3抑制剂PFK-015可减缓糖酵解,同时下调PFKFB3对 β -catenin泛素化降解的抑制作用,破坏 β -catenin蛋白稳定性,控制EMs细胞的上皮-间充质转化,抑制病灶生长。二氯乙酸盐(DCA)是PDH激动剂和PDK抑制剂,在EMs糖酵解治疗中有较好前景,DCA通过对PDH及PDK的双重作用,促进丙酮酸代谢方式向有氧化转变,抑制糖酵解进程。在EMs小鼠模型中,口服DCA可降低腹膜液乳酸浓度,缩小病灶体积;在人腹膜间皮细胞共培养模型中,DCA显著抑制基质细胞增殖。^[24]

调控糖酵解重要调控因子的活性可多靶点调节EMs的糖酵解过程。2-甲氧基雌二醇(2-ME₂)是一种具有口服活性的雌二醇的内源性代谢产物,是凋亡诱导剂和血管生成抑制剂,同时也是一种有效

的超氧化物歧化酶抑制剂和活性氧生成剂,具有抗肿瘤活性。Becker等^[56]的动物实验证明口服2-ME₂可显著抑制EMs小鼠病灶生长,其机制可能与2-ME₂通过下调HIF-1 α 表达抑制GLUT1蛋白转录有关。热休克因子抑制剂11(KRIBB11)作为HSF1抑制剂,可通过抑制HSF1活性来下调PFKFB3表达,从而抑制糖酵解。Wang等^[27]发现在体外实验中KRIBB11可下调PFKFB3表达,抑制子宫内膜异位细胞增殖、迁移、侵袭能力,在EMs模型小鼠体内,通过腹腔注射KRIBB11可显著减轻小鼠子宫内膜异位病变。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是一种广泛分布于哺乳动物体内的促炎蛋白,可上调EMs中HSF1的表达^[57]。CHIP是一种具有泛素化连接酶活性的协同分子,负向调节HMGB1^[58]。Sun等^[59]发现在EMs小鼠模型使用CHIP激动剂YL-109可加强CHIP与HMGB1的结合,通过K48连接的多聚泛素化标记HMGB1,促使HMGB1被蛋白酶体降解,进而下调了HSF1表达,抑制糖酵解。

目前大多数使用分子靶向抑制剂的动物实验及体外细胞实验尚不足以被视为精准的临床前研究,迄今为止,DCA是目前研究最深入的候选物,DCA曾被美国食品药品监督管理局批准用于乳酸酸中毒抑制剂的药物。Horne等^[24]2019年启动I期临床试验,评估DCA用于EMs患者的安全性和有效性,但最终结果尚未发表。2021年Leow等^[60]开展了一项临床、单中心、单组的II期前期临床研究,以确定DCA是治疗EMs相关疼痛的一种有效和可接受的治疗方法,但本试验主要观察指标为招募率、保留率、耐受性、依从性等可行性分析,未进行疼痛和生活质量等临床疗效评估。可见DCA及其他EMs糖酵解相关分子靶向抑制剂的临床研究较为空缺,应进一步推动未来该领域基于多样化分子靶点的药物临床试验与研发。

5 小结与展望

近年来,EMs呈现出年轻化、发病率高的特点,目前暂无该病的治愈方法,主要的药物治疗及手术治疗也因抑制排卵、副作用大等原因不利于育龄期患者使用,故从EMs病灶中与肿瘤相似的糖酵解代谢重编程特征出发,为EMs患者寻求一种基于糖酵解代谢调节的非激素疗法具有重要意义。但当前研究具有明显局限性,首先是靶点覆盖不足与机制单一性,现有研究集中于GLUT、HK、PFKFB等部分靶点,而糖酵解通路中如LDHA等关键节点尚未充

分探索。LDHA 作为乳酸生成限速酶,是决定能量代谢方式的关键酶之一,其抑制剂在肿瘤中已有研究,但在 EMs 中仍为空白。其次是临床转化证据链断裂,除 DCA 外,绝大多数分子靶向药仅停留在动物实验和细胞阶段,且已开展的 DCA 临床试验只是较为前期的安全性试验及可行性试验,存在样本量小、终点指标局限、缺乏长期安全性数据等问题。再者中医药疗法机制模糊,中药复方如温经汤、桂枝茯苓胶囊等虽显示具有多靶点潜力,但活性成分的药代动力学、体内代谢路径及靶标结合效率尚未明确。未来可着重靶点拓展方面,进一步筛查可用于治疗 EMs 糖酵解通路的所有潜在靶点,特别是 LDHA 这类调控能量代谢的关键分子,借鉴其他领域疾病已有的研究,推动 EMs 糖酵解治疗的靶点多元化。在机制研究上,可推进类器官与器官芯片的模型建立,构建 EMs 患者来源的异位内膜类器官,整合内皮细胞、免疫细胞共培养,弥补传统动物及细胞模型难以模拟的人类组织复杂的特异性代谢特征,并结合多组学整合进行分析。临床转化上,推动 DCA 的 II 期及后续临床试验,积极开发其他靶点药物的临床研究,重点监测盆腔疼痛评分、卵巢储备功能、子宫内膜容受性、胚胎着床率等临床指标。同时结合网络药理学,探索不同中药活性成分的药代动力学,代谢路径及与糖酵解靶点的相互作用,为指导中医药协同多靶点治疗 EMs 糖酵解过度激活提供理论依据。未来可进一步整合中西医多靶点研究、建立体内外创新模型及推动临床转化,实现 EMs 抗糖酵解治疗策略的精准化及实用化。

参考文献:

- [1] TAYLOR H, KOTLYAR A, FLORES V. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations[J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839-852.
- [2] LEE D, KIM S, LEE J, et al. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2020, 47(2): 153.
- [3] KOPPENOL W, BOUNDS P, DANG C, et al. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325-337.
- [4] YOUNG V, BROWN J, MAYBIN J, et al. Transforming growth factor- β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): 3450-3459.
- [5] LI Z, ZHANG H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(2): 377-392.
- [6] SARSENOVA M, LAWARDE A, PATHARE A, et al. Endometriotic lesions exhibit distinct metabolic signature compared to paired eutopic endometrium at the single-cell level [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1026.
- [7] 朱佩佩,李凯全,钟晨怡,等.长链非编码RNA-02075参与调节子宫内膜异位症内膜基质细胞糖酵解的实验研究[J].*国际生殖健康/计划生育杂志*,2023,42(4):265-271.
- [8] PAN B, HSU C, WU H, et al. Glucose metabolism and its direct action in cancer and immune regulation: opportunities and challenges for metabolic targeting [J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 71.
- [9] ZHANG H, LIU S, FU S, et al. Novel insight into the Warburg effect: Sweet temptation [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 214: 104844.
- [10] RABINOWITZ J, ENERBÄCK S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(7): 566-571.
- [11] LI M, THORNE R, SHI R, et al. DDIT3 directs a dual mechanism to balance glycolysis and oxidative phosphorylation during glutamine deprivation [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(11): e2003732.
- [12] MCKINNON B, BERTSCHI D, WOTZKOW C, et al. Glucose transporter expression in eutopic endometrial tissue and ectopic endometriotic lesions [J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(2): 169-179.
- [13] 温小慧,黄诗雅,刘学红,等. Notch1 信号通过调控细胞增殖、迁移、侵袭和糖酵解参与子宫腺肌病的发生及发展[J].*南方医科大学学报*,2024,44(8):1599-1604.
- [14] HOU S, LEI S, PENG H, et al. Downregulating HK2 inhibits proliferation of endometrial stromal cells through a noncanonical pathway involving phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 1 in endometriosis [J]. *Biol Reprod*, 2022, 107(2): 488-499.
- [15] KOBAYASHI H, IMANAKA S, YOSHIMOTO C, et al. Rethinking the pathogenesis of endometriosis: Complex interactions of genomic, epigenetic, and environmental factors [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2024, 50(10): 1771-1784.
- [16] LU C, QIAO P, FU R, et al. Phosphorylation of PFKFB4 by PIM2 promotes anaerobic glycolysis and cell proliferation in endometriosis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 469.
- [17] LING X, LIU L, JIANG A, et al. PFKFB3 promotes endometriosis cell proliferation via enhancing the protein stability of β -catenin [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2024, 579: 112083.
- [18] YAO Q, JING G, ZHANG X, et al. Cinnamic acid inhibits cell viability, invasion, and glycolysis in primary endometrial stromal cells by suppressing NF- κ B-induced transcription of PKM2 [J]. *BioSci Rep*, 2021, 41: BSR20211206
- [19] WANG M, FAN R, JIANG J, et al. PIM2 promotes the development of ovarian endometriosis by enhancing glycolysis and fibrosis [J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(9): 2692-2702.
- [20] LU J, WANG X, SHI X, et al. PAK5-mediated PKM2 phosphorylation is critical for anaerobic glycolysis in

- endometriosis[J]. *Front Med*, 2024, 18(6): 1054-1067.
- [21] ZHENG J, DAI Y, LIN X, et al. Hypoxia-induced lactate dehydrogenase A protects cells from apoptosis in endometriosis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 637.
- [22] HIRSCHHAEUSER F, SATTLER U, MUELLER-KLIESER W. Lactate: a metabolic key player in cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(22): 6921-6925.
- [23] WANG X, SHEN X, YAN Y, et al. Pyruvate dehydrogenase kinases (PDKs): an overview toward clinical applications [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(4): BSR20204402.
- [24] HORNE A, AHMAD S, CARTER R, et al. Repurposing dichloroacetate for the treatment of women with endometriosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(51): 25389-25391.
- [25] LEE H, LIN S, WU M, et al. Induction of pyruvate dehydrogenase kinase 1 by hypoxia alters cellular metabolism and inhibits apoptosis in endometriotic stromal cells[J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(6): 734-744.
- [26] ZHOU Y, JIN Y, WANG Y, et al. Hypoxia activates the unfolded protein response signaling network: An adaptive mechanism for endometriosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 945578.
- [27] WANG Y, XIU J, YANG T, et al. HSF1 promotes endometriosis development and glycolysis by up-regulating PFKFB3 expression [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 86.
- [28] POCATE-CHERIE T, SANTULLI P, KATEB F, et al. The follicular fluid metabolome differs according to the endometriosis phenotype[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(6): 1023-1037.
- [29] FISCUS J, FRAISON É, RENAULT L, et al. Metabolic signature of follicular fluid in infertility-related diseases: a narrative review [J]. *Reprod Biomed Online*, 2024, 48(6): 103762.
- [30] MARIANNA S, ALESSIA P, SUSAN C, et al. Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(6): 1213-1222.
- [31] MAO J, ZHANG J, CAI L, et al. Elevated prohibitin 1 expression mitigates glucose metabolism defects in granulosa cells of infertile patients with endometriosis[J]. *Mol Hum Reprod*, 2022, 28(6): gaac018.
- [32] 潘琦文, 李建湘. 子宫内膜异位症对卵巢功能影响的研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2022, 12(5): 68-71.
- [33] ZHANG Z, REN S, YANG W, et al. AARS2-catalyzed lactylation induces follicle development and premature ovarian insufficiency [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 209.
- [34] MA L, HUANG X, MUYAYALO K, et al. Lactic acid: A novel signaling molecule in early pregnancy? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 279.
- [35] 周玉玲, 张宇, 牛若冰, 等. 寿胎丸促进子宫内膜上皮细胞糖酵解改善复发性流产小鼠子宫内膜容受性的研究[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(7): 1563-1566.
- [36] KIM Y, LEE S, JIN J, et al. Cassiaside C inhibits M1 polarization of macrophages by downregulating glycolysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1696.
- [37] RYTKÖNEN K, HEINOSALO T, MAHMOUDIAN M, et al. Transcriptomic responses to hypoxia in endometrial and decidual stromal cells[J]. *Reproduction*, 2020, 160(1): 39-51.
- [38] KHASHCHENKO E, VYSOKIKH M, MAREY M, et al. Altered glycolysis, mitochondrial biogenesis, autophagy and apoptosis in peritoneal endometriosis in adolescents [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4238.
- [39] 梅娜, 吴建春, 骆莹滨, 等. 中药有效成分调控代谢重编程抗肿瘤研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(10): 95-100.
- [40] CHO M, JIN L, HAN J, et al. Water-extracted *prunella vulgaris* alleviates endometriosis by reducing aerobic glycolysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1112004.
- [41] KIM B, CHUNG T, CHOI H, et al. *Caesalpinia sappan* induces apoptotic cell death in ectopic endometrial 12Z cells through suppressing pyruvate dehydrogenase kinase 1 expression [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 357.
- [42] PANG C, WU Z, XU X, et al. *Paeonol* alleviates migration and invasion of endometrial stromal cells by reducing HIF-1 α -regulated autophagy in endometriosis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(9): 485-495.
- [43] 包利利, 赵达, 俞岩, 等. 白芍总苷对子宫内膜异位症大鼠异位组织 HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(4): 689-695.
- [44] DING J, MEI S, CHENG W, et al. Curcumin treats endometriosis in mice by the HIF signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(4): 2184-2198.
- [45] 李冰冰. 温肾暖肝消癥方治疗内异症临床疗效及其对纤维化影响机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [46] 李田田, 孙伟伟, 赵瑞华. 活血消异方对子宫内膜异位症大鼠盆腔粘连及转化生长因子- β 1 的影响 [J]. *实验动物科学*, 2018, 35(6): 15-21.
- [47] ZHOU J, DING Z, HARDIMAN P. Understanding the role of *Gui-Zhi-Fu-Ling*-capsules (Chinese Medicine) for treatment of endometriosis in the rat model: Using NMR based metabolomics [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 9864963.
- [48] 邢易, 果金玉, 刘鹏, 等. 良方温经汤调控 CHCHD4 表达干预寒凝血瘀型子宫内膜异位症乏氧的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(14): 3818-3827.
- [49] 任艳青. 基于 CHCHD2 调控线粒体功能及细胞凋亡探讨子宫内膜异位症发病机制及温经汤干预研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2021.
- [50] 朱梦蝶. 基于网络药理学探讨益坤内异丸治疗子宫内膜异位症痛经的分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [51] ZHAN L, WANG W, ZHANG Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α : A promising therapeutic target in endometriosis [J]. *Biochimie*, 2016, 123: 130-137.
- [52] 张瑜娟. 扶正化瘀方治疗子宫内膜异位症的临床观察及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2024.
- [53] BAHRAMI A, AYEN E, RAZI M, et al. Effects of atorvastatin

and resveratrol against the experimental endometriosis; evidence for glucose and monocarboxylate transporters, neoangiogenesis [J]. Life Sci, 2021, 272: 119230.

[54] ATKINS H, BHARADWAJ M, O'BRIEN C A, et al. Endometrium and endometriosis tissue mitochondrial energy metabolism in a nonhuman primate model [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2019, 17(1): 70.

[55] WANG H, LIANG Z, GOU Y, et al. FTO-dependent N(6)-Methyladenosine regulates the progression of endometriosis via the ATG5/PKM2 Axis [J]. Cell Signal, 2022, 98: 110406.

[56] BECKER C, ROHWER N, FUNAKOSHI T, et al. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1 {alpha} and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis [J]. Am J Pathol, 2008, 172(2): 534-544.

[57] CHEN J, QIN P, SUN Y, et al. Histone lactylation promotes cell

proliferation, migration and invasion through targeting HMGB1 in endometriosis [J]. J Biomed Res, 2023, 37(6): 470-478.

[58] YAO X, LI C. Lactate dehydrogenase A mediated histone lactylation induced the pyroptosis through targeting HMGB1 [J]. Metab Brain Dis, 2023, 38(5): 1543-1553.

[59] SUN Y, WANG Q, WANG M, et al. CHIP induces ubiquitination and degradation of HMGB1 to regulate glycolysis in ovarian endometriosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 80(1): 13.

[60] LEOW H, KOSCIELNIAK M, WILLIAMS L, et al. Dichloroacetate as a possible treatment for endometriosis-associated pain: a single-arm open-label exploratory clinical trial (EPiC) [J]. Pilot Feasibility Stud, 2021, 7(1): 67.

编辑:张立艳

收稿日期:2025-07-09

《上海中医药杂志》

专栏
征稿

人工智能与中医药前沿研究

目前在全球范围内,人工智能(AI)研究为各领域、各学科均十分关注的科学研究热点。AI与中医药现代化的相关研究方兴未艾,其在中医药科研、临床领域具有广阔的应用前景,体现出极大的价值与意义。当前AI与中医药领域的结合已经取得了一系列进展,但也面临一定的问题与挑战,值得业内及跨学科专家学者关注与讨论。

为助力中医药领域新质生产力的孕育,及时报道有关的最新动态和进展,《上海中医药杂志》已于2024年开设“人工智能与中医药前沿研究”专栏,集中刊载相关学术成果,并拟近期继续征稿“人工智能与中医药前沿研究”专题相关学术论文。具体如下:

1 选题范围(包括但不限于)

- ① 人工智能驱动的中医药领域临床研究或循证研究;
- ② 基于人工智能的中药药效评价和新药研发创新研究;
- ③ 中药智能制造关键技术与创新研究;
- ④ 中医四诊智能化、数字化相关创新研究;
- ⑤ 生成式人工智能(AIGC/GAI)在中医药科研中的创新应用;
- ⑥ 大语言模型在中医药领域的创新应用;
- ⑦ 基于人工智能的中医(针灸、推拿)临床操作及康复智能机器人系统研发;
- ⑧ 基于人工智能的中医经络穴位创新研究;
- ⑨ 智能时代背景下的智慧中医与大健康(康养、中医养老)研究与思考。

2 撰稿要求

来稿需按照我刊官网投稿须知的相关内容规范撰写。

- ① 需包含中、英文摘要与关键词,全文字数不低于6000字;
- ② 参考文献及图表规范:请至我刊官网主页相应页面下载并参考。

3 联系方式

本征稿函长期有效,欢迎相关领域专家踊跃投稿!

投稿前,请先联系我刊本专题联系人,以沟通相关事宜。

专题征稿稿件我刊将优先审稿,择优录用后优先刊发、广泛宣传。

专题联系人:黄博韬(E-mail: boltgolden@126.com)

官网投稿: shzyzz.shzyzz.com

