XXXX DOI:

HIF-1α在子宫内膜异位症中的机制研究及中医药干预效应的研究进展

陈元欢[1],武权生[1],毛海燕[2],岳 斌[1],褚翠君[1],张小花[1],康瀚卿[1],冯 鹏[3]
(1.甘肃中医药大学中医临床学院中医妇科教研室,兰州 730000;2.甘肃省人民医院中医二科,兰州 730030;
3.河西学院医学院针灸推拿教研室,张掖 734000)

【摘 要】子宫内膜异位症(endometriosis,EMs)是一类雌激素依赖的临床常见病,具有恶性肿瘤的病理特征,对女性的身心健康影响较大。近年来实验探索发现,异位灶在子宫腔外处于缺氧环境,而缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)作为细胞应对缺氧环境的核心调控因子,可通过诱导EMs异位灶血管生成、调控EMs激素水平、调节EMs炎症与免疫功能、介导上皮-间质转化促进异位内膜细胞侵袭、参与调控异位组织代谢重编程、影响EMs异位组织细胞程序性死亡等生物过程导致EMs的发生发展。中医药不仅在拮抗EMs疾病进程中发挥了重要作用,而且能够通过调控HIF-1α的表达改善盆腔缺氧微环境,抑制异位病灶的种植、侵袭能力。因此,本文对HIF-1α在EMs中的作用机制展开综述,并进一步总结中药活性成分及复方通过HIF-1α干预EMs疾病进展的实验研究进展,以期阐释中医药多通路、多靶点的作用特点,为其临床应用提供理论依据,并为深入探索相关机制奠定基础,后续研究可进一步从HIF-1α在EMs异位病灶发生发展中的具体机制入手,探讨EMs的发病机制及中医药的药理作用。

【关键词】子宫内膜异位症;缺氧微环境;缺氧诱导因子-1α;作用机制;中医药
【中图分类号】R711.71 【文献标志码】A

Research advances in the mechanism of hypoxia-inducible factor 1α in endometriosis and the intervention effect of Traditional Chinese Medicine

Chen Yuanhuan[1], Wu Quansheng[1], Mao Haiyan[2], Yue Bin[1], Chu Cuijun[1], Zhang Xiaohua[1], Kang Hanqin[1], Feng Peng[3]
(1.Department of Gynecology of Traditional Chinese Medicine, Clinical School of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine; 2.Second Department of Traditional Chinese Medicine, Gansu Provincial Hospital; 3.Department of Acupuncture and Massage, Medical College, Hexi University)

【Abstract】Endometriosis (EMs) is a common disease with estrogen dependence in clinical practice, which has the pathological features of malignant tumors and has a great impact on the physical and mental health of women. In recent years, experimental studies have shown that ectopic lesions are in a hypoxic environment outside the uterine cavity, and hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α), as a core regulatory factor for cells to cope with hypoxic environment, can lead to the development and progression of EMs by inducing angiogenesis in ectopic lesions, regulating the levels of hormones, modulating inflammation and immune function, mediating epithelial-mesenchymal transition to promote the invasion of ectopic endometrial cells, participating in the regulation of metabolic reprogramming in ectopic tissue, and affecting the biological processes such as programmed cell death. Traditional Chinese medicine (TCM) not only plays an important role in antagonizing the progression of EMs, but also improves the pelvic hypoxic microenvironment by regulating the expression of HIF-1α and inhibits the implantation and invasion of ectopic lesions. Therefore, this article reviews the mechanism of action of HIF-1α in EMs and summarizes the experimental research advances in TCM active ingredients and compound prescriptions for intervention against disease progression through HIF-1α, in order to explain the efficacy of TCM through multiple path-

作者介绍:陈元欢,Email:2334347343@qq.com,
研究方向:从事中药对妇科血瘀证的实验研究。
通信作者:武权生,Email:wqslanzhou@126.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82260949);甘肃省研究生"创新之星"资助项目(编号:2025CXZX-912);2025年甘肃省高校青年博士支持资助项目(编号:2025QB-070);"岐黄英才"导师专项基金资助项目(编号:ZYXKBD-202405);甘肃中医药大学科学研究与创新基金资助项目(编号:2023KCZD-10)。

ways and targets, provide a theoretical basis for its clinical application, and lay the foundation for further exploration of related mechanisms. Subsequent studies can further explore the specific mechanism of HIF-1α in the development and progression of ectopic lesions in EMs, as well as the pathogenesis of EMs and the pharmacological action of TCM.

【Key words】endometriosis; hypoxic microenvironment; hypoxia-inducible factor-1α; mechanism of action; traditional Chinese medicine

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一类常见的雌激素依赖炎症性疾病,简称内异症,以继发性痛经、囊肿、盆腔结节、不孕等为主要临床表现,育龄期发病女性中伴有不孕症状的妇女约有20%~50%[1-2],其病理变化具有周期性,对女性的生理、心理、生活质量及社会完整性均有较大影响[3-5]。由于本病的病因复杂、发病机制仍未阐明,导致其诊断滞后且现代临床治疗中尚无根治之法。因此,针对EMs病因病机的探讨仍是目前研究的重点和难点。

近年来研究发现,缺氧不仅是EMs疾病进展的结果,也是促进其发生的关键因素,可通过多种机制驱动异位内膜的存活、侵袭和炎症反应,从而参与内异症的初始发病过程[6-7]。缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)是细胞应对缺氧环境的核心调控因子,参与调控包括血管生成、细胞增殖、凋亡、能量代谢和炎症反应等在内的多种生物学过程。在EMs的发生过程中,异位内膜组织处于持续性缺氧微环境,导致HIF-1α呈现特异性高表达,其表达水平显著高于正常子宫内膜组织,这种异常高表达可进一步激活下游多条信号通路,如促进血管生成、增强局部侵袭能力及加剧炎症反应等,从而推动EMs的发生与发展,也为其作为潜在临床治疗靶点提供了理论依据。而中医药不仅在拮抗EMs疾病进程中发挥了重要作用,而且能够通过调控HIF-1α的表达改善盆腔缺氧微环境,抑制异位病灶的种植、侵袭能力。因此,本文旨在系统总结HIF-1α的分子特性及其在EMs中的表达特征,详细阐述HIF-1α调控的多条信号通路在EMs发病中的作用机制及中医药在其间的干预效应。旨在通过整合最新研究进展,为深入理解EMs的发病机制和开发新型治疗策略提供理论依据。

1 HIF-1α的结构与功能

HIF-1α是与氧含量密切相关的蛋白,可与缺氧诱导因子1β(hypoxia-inducible factor 1-beta, HIF-1β)形成异二聚体,参与下游基因的正常/异常表达,其结构上由含脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)结合域的N末端、含转录激活域的C末端以及螺旋-环-螺旋与PAS结构域(per-ARNT-Sim)组成。在氧含量充足的情况下,N端的脯氨酸残基发生羟基化,并在肿瘤抑制蛋白的参与下通过泛素化发生降解[8];此时,C端的天冬氨酸残基在HIF-1抑制因子的作用下亦发生羟基化,使HIF-1α失去转录活性[9]。反之,在氧含量异常的情况下,上述羟基化过程被抑制,HIF-1α逃脱降解并进入细胞核与HIF-1β形成异源二聚体,继而与p300/CBP等辅激活因子发生相互作用,最终在缺氧响应元件的参与下激活转录[10]。

2 HIF-1α在子宫内膜异位症中的表达特征

2.1 EMs病灶中的缺氧微环境特征

随着对EMs发生机制研究的深入,各学者认为,当经血逆流至子宫腔外时,其中具有侵袭、迁移能力的活性内膜组织,将即刻失去其增殖所需的营养供应来源而呈低氧状态。这种病理状态的形成涉及多重机制:首先,病灶的快速增殖导致代谢需求激增,而新生血管生成相对滞后且结构紊乱,造成局部灌注不足[11];其次,病灶内浸润的免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞)通过呼吸爆发作用大量耗氧,同时促炎因子诱导的微血管收缩进一步加剧缺氧[12];此外,进行性纤维化形成的致密结缔组织屏障显著阻碍了氧分子扩散[13-14]。皮下注射法构建EMs小鼠模型研究发现,模拟月经周期的子宫内膜缺氧区域与人类深部浸润型EMs病灶的缺氧模式高度相似,深部病灶的缺氧阳性率显著高于浅表病灶,证明缺氧程度与EMs的严重程度呈正相关[15]。这种持续性的缺氧微环境通过抑制脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)活性,使HIF-1α蛋白逃脱VHL蛋白(von Hippel-Lindau)介导的泛素化降解,进而与HIF-1β形成转录复合物,最终激活包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)等在内的下游靶基因,促进病灶的血管生成、糖酵解代谢重编程及侵袭性生长,形成“缺氧-HIF激活-疾病进展”的恶性循环。

2.2 HIF-1α在异位内膜组织中的表达水平

EMs患者盆腔中的缺氧微环境为异位内膜细胞的种植、侵袭以及进一步生长提供了关键的条件,而HIF-1α的异常升高则是对缺氧的积极响应。近年来,越来越多的学者研究发现HIF-1α在EMs患者的体内存在异常表达。薛源等[16]对EMs患者与子宫肌瘤患者的血清进行检测发现,EMs患者血清中HIF-1α的表达显著升高,且随着疾病的进展HIF-1α的升高趋势愈明显,同时,该课题组分离出EMs患者在位子宫内膜间质细胞,进一步观察其迁移、侵袭能力发现,HIF-1α表达降低后穿膜的细胞数量显著降低,证明高水平的

HIF-1α在EMs的疾病进展中具有促进作用，HIF-1α可能作为EMs疾病进展和预后的潜在生物标志物。此后，陆玉超等[17]通过免疫组化与定量聚合酶链式反应（quantitative polymerase chain reaction，qPCR）法观察EMs患者的异位内膜组织中HIF-1α与miR-210-3p表达情况发现，与同时期非EMs患者的正常内膜组织相比，异位灶中HIF-1α与miR-210-3p表达均显著升高，且二者表达存在一定的相关性，这一发现不仅从分子水平揭示了EMs的发病机制，也为深入探索EMs的基因调控网络提供了新的研究方向。

综上，现有证据表明HIF-1α通过介导缺氧应激反应参与EMs的发生发展过程，其异常表达与疾病的进展密切相关，这为EMs的临床诊断和治疗靶点的选择提供了重要的理论依据。

3 HIF-1α在子宫内膜异位症中作用机制的研究进展

3.1 HIF-1α诱导EMs异位灶血管生成

近年来研究发现，随着经血逆流至子宫腔外的活性内膜常伴随着缺氧的情况，此时HIF-1α降解过程发生异常出现高表达，并进一步导致VEGF的上调，继而通过诱导内皮细胞的过度分化促进异位内膜组织的血管生成，从而为异位组织的种植、侵袭提供必需的营养支持[18-19]。

Zhang F等[20]将根据修订版美国生育协会（分期系统）（Revised American Fertility Society，R-AFS）分期的EMs患者再次以痛经视觉模拟评分分为轻、中、重3组，通过观察其血清及子宫内膜组织中相关指标的表达情况发现，与正常女性相比，EMs痛经女性血清及在位内膜组织中HIF-1α与VEGF表达均显著升高，且与EMs的分期以及痛经严重程度呈正相关，证明HIF-1α与VEGF之间存在相互作用，共同促进EMs的疾病进展。Ma CQ等[21]研究发现，血浆中氧化的低密度脂蛋白可通过激活子宫内膜上皮细胞中蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）相关信号通路，进一步上调HIF-1α的水平，继而通过增加血管内皮生长因子-A（vascular endothelial growth factor-A，VEGF）的分泌和表达诱导血管生成，从而为内膜组织的侵袭、迁移提供条件。Zhang MY等[22]在实验研究中发现，核苷酸结合寡聚化结构域（nucleotide-binding oligomerization domain，NOD）样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）的激活通过促进Notch1受体胞内结合域（Notch1 intracellular domain，NICD1）入核并与HIF-1α形成转录复合物以上调HIF-1α活性，从而驱动病理性血管生成，反之，抑制NLRP3的表达能有效减轻内皮细胞的焦亡和炎症反应，同时，可通过下调Notch1信号通路关键效应分子NICD的表达和核转位，阻断Notch1与HIF-1α之间的相互作用。图1中HIF-1α的上调示意图进一步支持了其在血管生成路径中的核心地位。

3.2 HIF-1α参与调控EMs激素水平

EMs是一类雌激素依赖的疾病，有学者在异位组织中发现，芳香化酶以及类固醇相关酶等的异常升高，可以导致雌激素水平的高表达，并进一步诱导雌激素受体β的升高，继而与异位病灶持续高表达的炎症和疼痛因子形成正反馈机制[23-24]。Zhang L等[25]自EMs患者和不孕症患者提取出子宫内膜基质细胞分别培养，结果发现，EMs患者的子宫内膜间质细胞（endometrial stromal cells，ESCs）的G蛋白偶联雌激素受体（G protein-coupled estrogen receptor，GPER）和HIF-1α表达显著高于非EMs患者，证明GPER促进了HIF-1α介导ESCs的迁移和在ESCs培养基中培养的人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVEC）的血管形成。如图1所示，HIF-1α上调在激素调控路径中扮演关键角色。

3.3 HIF-1α调节EMs炎症与免疫功能

EMs被认为是一类炎症性疾病，此时盆腔的免疫功能被破坏，失去对异位组织的清除能力，促进了EMs的发生发展[26-28]。Hsiao KY等[29]通过体内外实验研究发现，在缺氧或双特异性磷酸酶2（dual specificity phosphatase 2，DUSP2）敲低的ESCs中，细胞外信号调节蛋白激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）依赖性通路激活，并通过转录因子CCAAT/增强子结合蛋白α直接调控白介素8（interleukin 8，IL-8）启动子活性，由此引发IL-8分泌增多，显著促进体外血管生成；反之，在EMs小鼠模型中，IL-8抑制剂则可显著减少病变血管生成和病灶大小，证实HIF-1α可通过调控DUSP2的表达参与炎性因子IL-8的水平及其依赖性的血管生成，最终加速EMs的病变进展。近年来研究发现，巨噬细胞极化异常参与了EMs异位灶的种植过程，杨如玉等[30]研究发现，在EMs的发生过程中，病灶存在显著缺氧微环境，此时HIF-1α降解失常，同时促进了巨噬细胞M1型标记物（TNF-α、CD86、IFN-γ）和M2型标记物（Arg-1、TGF-β、CD206、CD163）的表达，但仍以M2型巨噬细胞为主，结果证明在EMs患者的异位病灶中缺氧可通过HIF-1α参与巨噬细胞向抗炎型的极化。图1中HIF-1α的异常直接关联其在炎症与免疫调节路径中的作用。

3.4 HIF-1α通过上皮-间质转化促进异位内膜细胞侵袭

上皮-间质转化（epithelial to mesenchy-mal transition，EMT）是EMs患者的异位内膜组织发生黏附、侵袭的重要条件[31-32]。Cela V等[33]通过临床研究发现，在EMs的血清及卵泡液中，EMT关键标志物呈异常表达（E-cadherin显著降低，N-cadherin显著升高），并伴随促炎因子（IL-6、IL-8等）水平上升及抗炎因子（IL-10）水平下降，且血清HIF-1α与NF-κB等表达显著增强，表明HIF-1α参与EMs中系统性炎症反应与局部EMT过程，其机制与肿瘤中EMT促进疾病进展的模式相似。此后，Liu HW等[34]研究发现，在卵巢型EMs患者的缺氧微环境中，HIF-1α可通过上调子宫内膜细胞中lncRNA-UBOX5-AS1的表达水平驱动EMT进程，而敲低

UBOX5-AS1可显著逆转N-cadherin、Vimentin等因子的异常表达，并直接抑制缺氧触发的子宫内膜上皮细胞迁移与侵袭能力，揭示了UBOX5-AS1通过介导缺氧信号促进EMT。如图1所示，HIF-1α上调显著支持了上皮-间质转化路径的激活。

3.5 HIF-1α参与调控异位组织代谢重编程

糖酵解是细胞缺氧时的主要供能方式，月经期子宫内膜组织螺旋动脉收缩，其离开子宫腔内后出现缺氧状态，故此时常需要糖酵解为其提供能量[35-36]。HIF-1α是细胞缺氧时产生的主要调节因子，可激活糖代谢相关酶（GLUT、LDHA等）的表达，为细胞的生存和活动提供能量。有研究发现，EMs患者异位灶中乳酸脱氢酶A（Lactate dehydrogenase A，LDHA）的蛋白表达显著高于其在位内膜组织及非EMs患者的正常内膜组织，且对ESCs进行缺氧处理后，LDHA的表达亦呈上升趋势，证明HIF-1α可通过参与LDHA调控的糖酵解过程影响EMs的发生过程[37]。Li JJ等[38]研究发现，与正常子宫内膜间质细胞（normal endometrial stromal cells，NESCs）相比，丙酮酸激酶M2型（pyruvate kinase M2，PKM2）在ESCs中的表达显著升高，且可通过促进糖酵解和上调HIF-1α，驱动其增殖、迁移和侵袭能力；而使用转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）抑制剂之后，PKM2对细胞增殖和转移的促进能力及HIF-1α的激活效果则显著下降。图1中HIF-1α的上调示意图突出了其在代谢重编程路径中的重要性。

3.6 HIF-1α影响EMs异位组织细胞程序性死亡

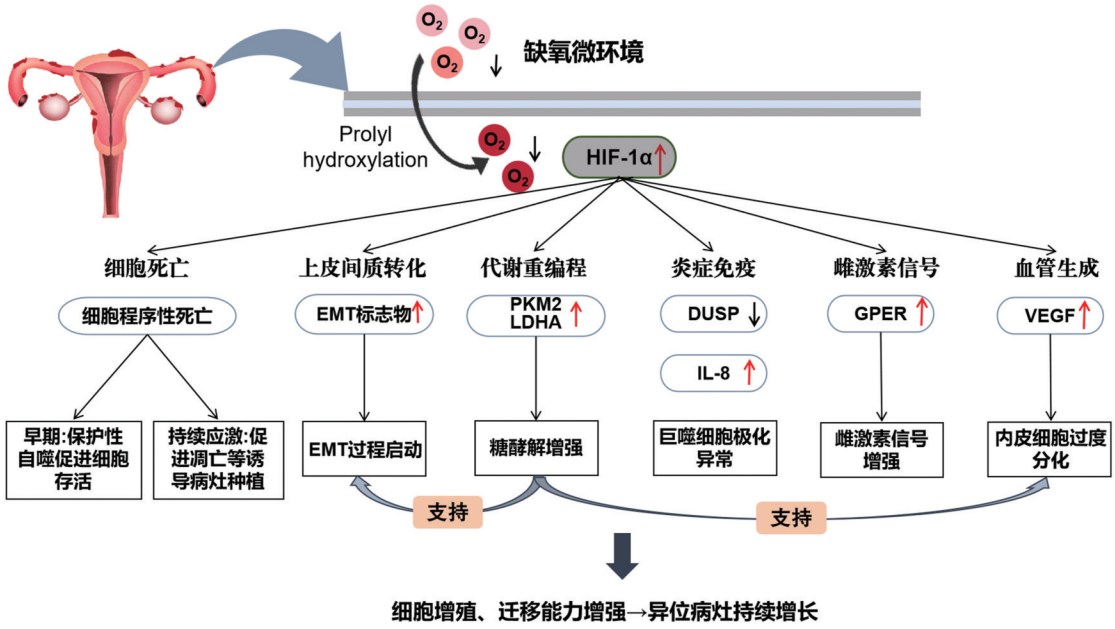
3.6.1 HIF-1α与自噬 近年来研究发现，缺氧、氧化应激、炎症等因素均可通过诱导机体自噬功能发生异常，促进逆流至子宫体外的异位内膜组织发生黏附、种植，并进一步引发异位病灶的发生发展。Liu HW等[39]研究发现，异位内膜中HIF-1α及自噬标志物自噬受体与微管相关蛋白轻链3（microtubule-associated protein light chain 3，LC3）的表达显著高于正常及在位子宫内膜，提示缺氧和自噬激活参与EMs发生，进一步通过体外实验发现，缺氧处理可上调HIF-1α、肌球蛋白样BCL2结合蛋白（coiled-coil，myosin-like BCL2-interacting protein，Beclin1）和LC3的蛋白表达，并诱导自噬液泡和自噬体积累，且通过Transwell实验表明，缺氧通过HIF-1α途径显著增强人子宫内膜间质细胞（human endometrial stromal cell，HESC）的迁移和侵袭能力，证明自噬是HIF-1α下游介导细胞迁移侵袭的关键机制；基于上述内容，该课题组进一步通过观察EMs患者与非EMs患者的异位、在位内膜发现，与在位内膜相比，异位内膜组织中的LC3呈高表达，且与EMT的过程呈正相关，而使用缺氧诱导则可显著增加细胞的自噬水平，证明HIF-1α可介导自噬水平参与调控EMs患者异位灶的上皮-间质转化[40]。环状RNA叉头框蛋白O3（Circular RNA forkhead box protein O3，circFOXO3）是维持细胞稳态和应对缺氧、氧化应激的重要分子靶点[41]，研究表明，在缺氧环境下，HIF-1α通过直接结合作用于RNA的腺苷酸脱氢酶1（adenosine deaminase acting on RNA enzyme 1，ADAR1）基因启动子并上调其表达，增加的ADAR1随后与circFOXO3前体mRNA结合，抑制其环化形成circFOXO3，此时p53的降解能力被抑制，继而诱导自噬的发生，最终促进HESC的迁移和侵袭[42]。图中HIF-1α的异常表达进一步证实了其在自噬调控路径中的核心作用。

3.6.2 HIF-1α与凋亡 细胞凋亡是机体的一种清除机制，亦参与了EMs的发生发展。有研究证实，腹腔的缺氧微环境会触发异位内膜细胞线粒体的适应性改变，一方面，线粒体功能异常亢进，为异位灶的成功种植提供充足的能量支持；另一方面，线粒体凋亡途径中促凋亡因子表达下降而抗凋亡因子表达升高，使得异位内膜细胞的正常凋亡机制被阻断，最终异位组织在子宫腔外得以存活并成功植入[43-44]。Hu Y等[45]研究发现，IL6受体可通过激活Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK2/STAT3）信号通路，抑制子宫内膜基质细胞的凋亡并驱动其在异位部位的增殖、存活及侵袭性生长。Wu YQ等[46]观察到卵巢型EMs患者的卵巢中出现了铁过载现象，进一步研究发现，铁过载不仅通过ROS-线粒体-凋亡途径直接损伤关键的颗粒细胞，破坏卵泡结构；还通过抑制HIF-1α/卵泡雌激素受体/芳香化酶通路减少必需的雌激素合成，间接损害卵母细胞质量。如图1所示，异常升高的HIF-1α支持了其在凋亡路径中的调节功能，尤其在抑制凋亡和促进细胞存活方面。

综上所述，HIF-1α在EMs中作为缺氧微环境的关键调控节点，通过整合血管生成、激素应答、炎症免疫、上皮-间质转化、代谢重编程及细胞死亡等多条通路（HIF-1α在子宫内膜异位症中作用机制见图1），构建了一个高度协同的病理网络。其核心调控机制体现在：HIF-1α不仅通过直接上调VEGF驱动血管生成，还通过激活PKM2/LDHA介导的糖酵解重编程，为EMT过程提供能量和生物合成前体；同时，其在炎症与细胞死亡之间发挥动态桥梁作用——在病变早期通过诱导保护性自噬促进细胞存活，而在持续应激下则可能转向促进凋亡等过程，这一类对细胞程序性死亡过程发挥双向调节的现象，通过时序性调控的机制促进了EMs异位病灶的成功种植和增殖；此外，HIF-1α还与雌激素信号通路形成正反馈环路，并与M2型巨噬细胞极化共同塑造免疫抑制微环境。这些机制相互影响，共同驱动EMs的发生发展。

4 中医药通过HIF-1α相关通路干预子宫内膜异位症的机制

子宫内膜异位症属中医“痛经”“癥瘕”范畴。《妇人大全良方》曰：“夫妇人腹中瘀血者……血得冷则成瘀血也……”，《证治准绳》亦有云：“为血瘕之聚……此病令人无子”。女子经期、产后摄生不慎，或郁怒伤肝致气机逆行，亦或者于经



注:↑为上调,↓为下调。

图1 HIF-1α在子宫内膜异位症中作用机制

行、产后,胞宫余血未净时不节房事或行宫腔操作,最终导致脏腑功能失调,气血失和,血不循经,“离经”之血瘀结胞宫之外而发病,《血证论》云:“离经之血……亦是瘀血”。故而一直以来,各医家对本病的发病虽持有不同的观点,但病机关键普遍认为是“瘀血阻滞”。近年来研究发现,中医药可有效缓解EMs相关临床症状,疗效确切,是目前EMs临床治疗探讨的主要方向,深入探讨其中的作用机制能为EMs的治疗提供研究思路以及为中医药的应用提供理论依据。

4.1 中药活性成分

4.1.1 白芍总苷 白芍总苷是白芍的主要提取物,白芍性微寒、归肝脾经,擅柔肝缓急止痛,由芍药苷、芍药内酯苷等组成,具有调节免疫、拮抗炎症反应的药理功效。包利利等[47]通过自体移植法构建EMs大鼠模型后展开实验研究发现,模型组大鼠异位灶中出现炎性损伤及炎症因子的高表达,而使用白芍总苷干预后,不仅异位灶的炎性水平显著降低,且EMs大鼠异位灶中间质细胞的数量亦显著减少,推测白芍总苷可通过抑制HIF-1α介导的雌激素水平升高和炎症反应,并阻断环氧化酶2(cyclooxygenase-2,COX-2)介导的HIF-1α/VEGF信号通路相关的血管生成,从而延缓EMs异位病灶的增长。

4.1.2 吴茱萸碱 吴茱萸碱是源自吴茱萸的吲哚类生物碱活性成分,吴茱萸性热、归肝经,可通过抑制肿瘤细胞的增殖发挥抗肿瘤的药理作用。王心茹[48]研究发现,吴茱萸碱在常氧和低氧条件下均能拮抗EMs的异位ESCs增殖,抑制HIF-1α在缺氧环境下的升高,同时,通过促进凋亡蛋白的释放诱导细胞凋亡,特别值得注意的是,在低氧环境下,异位ESCs对吴茱萸碱的敏感性显著增强,导致其细胞毒作用和对增殖的抑制更为强烈,此时对HIF-1α表达的抑制以及对促凋亡/抗凋亡蛋白比例(Bcl-2/Bax)的下调作用也更为显著;在构建EMs大鼠模型的体内实验中亦证实,吴茱萸碱可通过显著降低病灶中的HIF-1α表达,有效缩小大鼠异位组织的体积并诱导内膜组织退化,从而发挥其治疗作用。

4.1.3 姜黄素 姜黄素是提取自姜黄的二酮类化合物,姜黄性温、归肝脾经,具有抗炎、抗纤维化的药理作用,且可通过抑制肿瘤细胞的增殖迁移、诱导其发生凋亡以发挥抗癌的效果。Ding J等[49]通过网络药理学分析表明,姜黄素通过靶向HIF信号通路(关键靶点为IL-6、HIF-1α和VEGFA)治疗EMs;同时,该课题组进一步通过动物实验证实,与阳性对照组和模型组相比,姜黄素能显著降低EMs小鼠异位病灶的数量、体积和粘连程度,并显著降低腹膜液中的促炎因子和促血管生成因子的水平,此外,异位灶中HIF-1α和VEGFA的蛋白和mRNA表达亦呈下降趋势。证明姜黄素可通过调控HIF-1α信号通路改善EMs的炎性微环境、拮抗异位组织的血管生成,最终抑制EMs的发生发展。

4.1.4 丹皮酚 丹皮酚是一类主要源自牡丹皮的活性成分,牡丹皮性微寒、归心肝肾经,具有拮抗组织纤维化,抑制炎症、阻止血小板活化、改善氧化应激以及诱导恶性细胞凋亡的药理作用。研究表明,丹皮酚可能通过抑制HIF-1α的过表达,继而降低异位子宫内膜基质细胞的自噬水平(表现为下调自噬标志蛋白的表达,上调p62的表达),最终有效抑制异位子宫内膜基质细胞的增殖和转移,并促进其凋亡,且这些效应呈剂量依赖性;随之课题组进一步通过动物实验证实,丹皮酚可通过调控HIF-1α的水平影响EMs大鼠模型异位灶的自噬情况,从而有效减轻EMs大鼠模型的异位灶,以

达到治疗EMs的目的[50]。

4.1.5 大蒜素 大蒜素是一类具有挥发性的有机硫化物，主要存在于药食同源类中药独蒜中，大蒜性温、归脾胃肺经，具有抗炎、抗氧化应激以及调节机体免疫等药理作用。董秀娟等[51]研究发现，与假手术组相比，EMs模型组大鼠出现典型的异位病灶及炎性浸润的病理改变，同时腹腔促炎因子和异位灶中HIF-1α、VEGF表达显著升高，而给予大蒜素治疗后，异位病灶体积缩小、新生血管减少，线粒体超微结构损伤，同时腹腔液中炎症因子水平呈明显下降趋势，且异位灶中HIF-1α、VEGF蛋白表达被显著抑制，证明大蒜素可通过抑制HIF-1α信号通路，减少VEGF介导的血管生成，并诱导线粒体结构损伤，从而有效阻遏EMs大鼠异位病灶的生长发展。中药单体通过HIF-1α相关通路干预EMs的机制见表1。

综上所述，白芍总苷、吴茱萸碱、姜黄素、丹皮酚及大蒜素等中药活性成分，均能通过抑制HIF-1α信号通路及其下游的炎症反应和血管生成，显著拮抗EMs异位病灶的增长。中医认为EMs的病机以“血瘀”为本，“气滞、寒凝”为标，以“痛经、包块”为主要病理表现，而白芍能养血柔肝、化瘀止痛，吴茱萸可散寒温经、疏肝下气，姜黄长于破血行气、通经消癥，丹皮功擅清热凉血、活血散瘀，大蒜能解毒散结、化瘀通络。上述成分在微观角度可通过调节炎症反应、拮抗血管生成抑制EMs的疾病进展，宏观角度可通过疏肝行气化瘀、温经散寒活血等功效改善其中医证型及临床症状，凸显了其以“辨证论治”为核心、多靶点调节的特色优势。

4.2 中药复方

4.2.1 少腹逐瘀汤 少腹逐瘀汤是《医林改错》中治疗痛经的经典方，由失笑散和四物汤加减而来，具有活血祛瘀、温经止痛之效，近年来多用于治疗寒凝血瘀型EMs。曹颖等[52]通过自体移植法构建EMs大鼠模型，并予以少腹逐瘀汤干预后发现，该方可通过抑制HIF-1α的蛋白表达缩小EMs大鼠的异位灶。另有研究表明，少腹逐瘀汤可通过下调HIF-1α的表达显著降低增殖细胞核抗原（Proliferating cell nuclear antigen，PCNA）的水平，继而借助改善缺氧抑制异位组织细胞的增殖、促进其凋亡，同时，减少异位灶的血管生成，最终达到缩小异位灶体积的作用[53]。

4.2.2 罗氏内异方 罗氏内异方是罗元恺教授治疗EMs的经验方，全方由益母草、川芎、桃仁、丹参、山楂、延胡索、五灵脂、蒲黄、乌药、牡蛎、海藻、浙贝母、土鳖虫、乌梅等药物组成，具有软坚散结、破血消癥的功效。吴李征等[54]研究发现，与在位ESCs相比，异位ESCs中HIF-1α、过表达类固醇生成因子-1（steroidogenic factor-1，SF-1）的蛋白和mRNA水平均升高，而缺氧处理后，在位ESCs的增殖能力显著降低，敲低HIF-1α可显著减少SF-1和E_2表达；在体内实验中，经罗氏内异方治疗的EMs大鼠，其异位灶不仅病理损伤减轻，且HIF-1α、SF-1亦呈低表达。在此基础上，该课题组通过体内外实验进一步研究发现，EMs中的缺氧环境可通过激活HIF-1α抑制Zeste同源物增强子2（enhancer of Zeste homolog 2，EZH2）表达，继而解除其对SF-1基因的转录抑制，从而使得SF-1表达升高，最终促进EMs患者E_2生成和炎症进展；而体内实验验证结果表明，罗氏内异方可通过靶向调控HIF1A/EZH2/SF-1通路，进而减少E_2和PGE_2产生，同时阻断细胞增殖侵袭和病灶炎症粘附，以达到对EMs的治疗目的[55]。

4.2.3 《妇人大全良方》温经汤 良方温经汤由陈自明所创，全方由肉桂、当归、川芎、莪术、牡丹皮、白芍，人参、甘草、牛膝等药物组成，全方温清并用，适用于寒凝血瘀兼有郁热之证，可有效缓解EMs的临床症状。刑易等[56]研究发现，寒凝血瘀证EMs模型大鼠异位病灶中卷曲螺旋卷曲螺旋结构域蛋白4（coiled-coil helix coiled-coil helix domain containing 4，CHCHD4）、HIF-1α的蛋白和mRNA表达显著升高，而良方温经汤治疗后则被显著抑制；细胞实验进一步证实，过表达CHCHD4会激活HIF-1α、增强糖酵解并促进细胞增殖，而使用良方温经汤含药血清后，异位ESCs的缺氧信号明显缓解，证明该方可通过下调CHCHD4表达，阻断缺氧信号传导、抑制糖酵解代谢重编程和细胞异常增殖，最终改善EMs患者

表1 中药单体通过HIF-1α相关通路干预EMs的机制

名称	组成/来源	归经	研究对象	靶点	调控机制	参考文献
白芍总苷	白芍	归肝脾经	EMs大鼠模型（SD雌性大鼠）	Ang-2↓、MMP-9↓、NF-κB↓、p-NF-κB↓、TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓、PGE2↓、ERβ↓、COX-2↓、ASK1↓、HIF-1α↓、VEGF↓、CD34↓	抑制血管生成、调节炎症反应、调控激素水平	实验研究[46]
吴茱萸碱	吴茱萸	归肝经	原代异位内膜间质细胞/EMs大鼠模型（Wistar雌性大鼠）	Bcl-2/Bax↓、HIF-1α↓	促进细胞凋亡	实验研究[47]
姜黄素	姜黄	归肝脾经	EMs小鼠模型（BALB/c雌性小鼠）	IL-6↓、IL-1β↓、VEGFA↓	调节炎症反应	实验研究[48]
丹皮酚	牡丹皮	归心肝肾经	原代异位内膜间质细胞	LC3-II/LC3-I↓、Beclin-1↓、p62↑、HIF-1α↓	促进细胞凋亡	实验研究[49]
大蒜素	独蒜	归脾胃肺经	EMs大鼠模型（SD雌性大鼠）	TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓、TGF-β1↓、HIF-1α↓、VEGF↓	抑制血管生成	实验研究[50]

注：↑为上调，↓为下调

异位灶的缺氧病理状态。

4.2.4 《金匮要略》温经汤 《金匮要略》温经汤是张仲景治疗妇女瘀血内停痛经的第一方，由吴茱萸、桂枝、当归、赤芍、川芎、人参、牡丹皮、麦冬、生姜、甘草、半夏等药物组成，具有温宫祛瘀、养血调经之效，可显著缓解EMs的临床症状、缩小异位灶体积[57]。任艳青等[58]研究发现，EMs模型大鼠的炎症因子及HIF-1α表达显著升高，异位组织中线粒体功能完整；而予以温经汤治疗后，EMs模型大鼠的炎症因子和HIF-1α呈低表达，此时，线粒体结构破坏严重，证明温经汤对EMs的治疗作用是通过调节HIF-1α水平，继而借助改善病灶局部缺氧状态诱导线粒体损伤实现。另有研究表明，经温经汤血清处理后的异位ESCs线粒体结构被显著破坏，且细胞膜通透性显著增加，从而影响细胞活力使得凋亡率上升，此时HIF-1α的mRNA和蛋白表达显著下调，证明温经汤可能通过下调HIF-1α表达以改善细胞缺氧情况，继而破坏线粒体功能并最终诱导ESCs发生凋亡[59]。

4.2.5 桂枝茯苓丸 桂枝茯苓丸源自《金匮要略》，由桂枝、桃仁、牡丹皮、芍药和茯苓组成，是活血消癥的基础方，而EMs亦属于癥瘕范畴。唐俐等[60]通过网络药理学分析发现，桂枝茯苓丸治疗EMs主要涉及HIF信号通路，进一步通过体内实验验证表明，EMs模型大鼠经桂枝茯苓丸治疗后，异位组织中HIF-1α、血红素加氧酶1（heme oxygenase 1，HMOX1）的蛋白和mRNA表达被显著抑制，此时，异位灶中的Fe^{2+}呈低表达，且该方可有效抑制丙二醛（malondialdehyde，MDA）、前列腺素内过氧化物合酶2（prostaglandin-synthase 2，PTGS2）、IL-6及转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）的异常升高，并上调谷胱甘肽（glutathione，GSH）、谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）及亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶1（spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1，SAT1）的异常降低，表明桂枝茯苓丸可通过调控HIF-1α/HMOX1信号通路，改善铁过载导致的损伤，激活抗氧化防御系统并拮抗炎性反应，继而打破铁死亡与慢性炎症之间的交互作用，实现对EMs的治疗作用。中药复方通过HIF-1α相关通路干预EMs的机制见表2。

针对EMs核心病机“瘀血内阻”，少腹逐瘀汤与桂枝茯苓丸均以活血祛瘀为法，分别通过温经散寒与消癥散结破除瘀滞；针对“寒凝血瘀”之证，《金匮要略》温经汤与少腹逐瘀汤皆用温通之品，散寒以促血行；而针对“郁热互结”及“痰瘀交阻”，罗氏内异方与《妇人大全良方》温经汤则分别配伍软坚散结与清温并用之药，解郁热、化痰瘀。现代研究进一步验证了其科学内涵——这些方剂均能通过调控HIF-1α及其下游通路，改善病灶缺氧微环境，抑制细胞增殖、血管生成及炎症反应，从而发挥疗效。

5 总结与展望

HIF-1α是细胞缺氧时的关键调控因子。近年来研究表明，当活性异位内膜组织逆流至子宫腔外时，子宫腔不会对

表2 中医药通过HIF-1α相关通路干预子宫内膜异位症的机制

名称	证型	治法	组成/来源	研究对象	靶点	调控机制	参考文献
少腹逐瘀汤	寒凝血瘀	活血化瘀温经止痛	当归、生蒲黄、五灵脂、赤芍、小茴香、醋延胡索、没药、川芎、肉桂、炮姜	EMs大鼠模型（SD雌性大鼠）	HIF-1α↓	改善缺氧微环境	实验研究[52]
				EMs大鼠模型（SD雌性大鼠）	PCNA↓、CD34↓、HIF-1α↓	抑制血管生成、促进细胞凋亡	实验研究[53]
罗氏内异方	气滞血瘀	化瘀散结行气止痛	益母草、川芎、桃仁、丹参、山楂、延胡索、五灵脂、蒲黄、乌药、牡蛎、海藻、浙贝母、土鳖虫、乌梅	原代子宫内膜间质细胞/EMs大鼠模型（SD雌性大鼠）	E2↓、HIF-1α↓、SF-1↓	改善缺氧微环境	实验研究[54]
				原代异位子宫内膜基质细胞/EMs大鼠模型（SD雌性大鼠）	E_2↓、PGE2↓、HIF-1α↓、SF-1↓、StAR↓、P450↓、EZH2↑	调节炎症反应	实验研究[55]
《妇人大全良方》温经汤	寒凝血瘀	温经散寒活血化瘀	肉桂、当归、川芎、莪术、牡丹皮、白芍，人参、甘草、牛膝	EMs大鼠模型（Wistar雌性大鼠）/原代异位子宫内膜基质细胞	CHCHD4↓、HIF-1α↓、葡萄糖消耗量↓、乳酸水平↓	糖酵解	实验研究[56]
《金匮要略》温经汤	冲任虚寒、瘀血内停	温经化瘀调经止痛	吴茱萸、桂枝、当归、赤芍、川芎、人参、牡丹皮、麦冬、生姜、甘草、半夏	EMs大鼠模型（SD雌性大鼠）	TNF-α↓、IL-1β↓，TGF-β1↓HIF-1α↓	改善缺氧微环境	实验研究[58]
				原代异位子宫内膜基质细胞	HIF-1α↓、MMP↓、Cyt C↑、核内DNA凝集、cleaved Caspase-3↑、Bax/Bcl-2↑	细胞凋亡	实验研究[59]
桂枝茯苓丸	血瘀证	活血化瘀软坚散结	桂枝、桃仁、牡丹皮、芍药、茯苓	EMs大鼠模型（SD雌性大鼠）	HIF-1α↓、HO-1↓、Fe^{2+}↓、MDA↓、PTGS2↓、IL-6↓、TGF-β1↓、GSH↑、GPX4↑、SAT1↑	调节炎症反应、减少铁死亡	实验研究[60]

注：↑为上调，↓为下调

其提供增殖所需的营养物质，故异位组织常处于缺氧状态；此后，持续的缺氧刺激诱导HIF-1α过度异常表达，继而通过诱发血管生成、上皮-间质转化、糖酵解异常等病理机制适应缺氧环境并为异位组织提供存活的能量；同时，诱导细胞程序性死亡的相关机制功能下降，最终导致异位组织在宫腔外成功侵袭、种植。因此，在HIF-1α的多重作用下可促进异位内膜组织的存活，并进一步种植、侵袭，导致EMs的发生发展，是EMs病因病机研究的关键。

基于此，本文综述了HIF-1α在EMs中的研究进展，发现在EMs异位灶的种植过程中，HIF-1α被异常激活，并进一步诱导机体出现免疫紊乱、激素水平异常、上皮-间质转化、细胞死亡等生物学过程，继而促进异位灶在子宫腔外的种植、侵袭过程。但目前对于HIF-1α与EMs关系的研究仍存在以下问题：① 目前，关于HIF-1α在EMs中的研究仍处于初步阶段，尤其值得注意的是，各病理机制之间并非独立作用，而是存在复杂的串扰与合作关系，但其间的调控通路及关键作用靶点尚未明晰，未来针对这一问题，可构建EMs细胞共培养模型，并利用转录组学与蛋白质组学技术系统分析HIF-1α与其他信号节点（如VEGF等）的互作关系，结合基因编辑手段验证其在机制串扰中的枢纽功能，以深入探究HIF-1α在EMs中的作用机理。②异位内膜组织在子宫腔外种植的初期阶段处于缺氧状态，然当期完成种植侵袭的过程时，新生血管可为异位灶提供生存所需的营养物质，此时缺氧环境被改善，那么HIF-1α是如何表达以及应如何调控其表达水平才会拮抗EMs的发展过程，此时，可采用时空转录组分析技术，结合条件性基因敲除小鼠模型，系统监测HIF-1α在种植各阶段的表达动态，并探索其在血管成熟后是否仍具备靶向干预价值。③随着组学技术的快速发展，未来可应用组学技术通过系统性筛选差异基因、蛋白及修饰位点，揭示HIF-1α可能参与的缺氧应激、血管生成及免疫代谢等通路，为解析其多维度调控网络提供了数据基础，同时，在此基础上，结合高通量测序与多组学整合技术，对HIF-1α驱动EMs进展的核心靶标与跨机制串扰机制进行系统性解析。④中医药强调辨证施治，针对不同证型采用综合治疗方案，因此，不同证型是否影响HIF-1α出现表达差异，需要收集不同证型EMs患者的异位内膜样本，进行HIF-1α免疫组化与定量PCR分析，结合临床病理特征建立证型-分子表达关联模型，从而为“病证结合”提供分子依据。⑤现代临床试验发现，中医药可有效改善EMs的临床症状，降低相关炎性、疼痛因子的表达，但检索文献发现，当前对于中医药通过HIF-1α介导的相关信号通路治疗EMs的研究仍较少，后续应继续探索中医药是否可通过HIF-1α的多重调控机制及关键靶点于EMs的发病早期产生防治作用，以期为EMs的病因病机研究及防治策略提供新的思路和准确靶点。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈元欢：参加论文选题、设计，完成文献检索、筛选，起草论文，按照编辑部修改意见进行核修，对拟发表文稿做最后的审阅和定稿；武权生、毛海燕、张小花：指导论文选题、设计，对重要学术性内容做出关键性修订，并同意对研究工作各方面的诚信问题负责；褚翠君、岳斌：协助文章核修；康瀚卿、冯鹏：协助文章检索、筛选。

参 考 文 献

[1] Mamillapalli R, Dang T, Habata S, et al. Activation of hypocretin neurons in endometriosis[J]. Reprod Sci, 2022, 29(1): 243-249.

[2] Nothnick WB, Arachchige SP, Minchella P, et al. Targeting c-MYC: a potential non-hormonal therapeutic approach for endometriosis treatment[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1225055.

[3] Chen LH, Lo WC, Huang HY, et al. A lifelong impact on endometriosis: pathophysiology and pharmacological treatment[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 7503.

[4] 王国云，袁 明，姬苗苗. 子宫内膜异位症发病机制研究进展[J]. 山东大学学报(医学版)，2019，57(6)：33-39.
Wang GY, Yuan M, Ji MM. Research advances in the pathogenesis of endometriosis[J]. J Shandong Univ Health Sci, 2019, 57(6): 33-39.

[5] 赵瑞华，张永嘉. 子宫内膜异位症与抑郁、焦虑关系探讨[J]. 北京中医药大学学报，2021，44(3)：259-265.
Zhao RH, Zhang YJ. Discussion on the relationship between endometriosis and depression and anxiety[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2021, 44(3): 259-265.

[6] Wu MH, Hsiao KY, Tsai SJ. Hypoxia: the force of endometriosis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(3): 532-541.

[7] Qi QM, Guo SW, Liu XS. Activated platelets induce hypoxia-inducible factor-1α expression likely through transforming growth factor-β1 in human endometrial stromal cells[J]. Reprod Dev Med, 2019, 3(2): 69-76.

[8] Missiaen R, Lesner NP, Simon MC. HIF: a master regulator of nutrient availability and metabolic cross-talk in the tumor microenvironment[J]. EMBO J, 2023, 42(6): e112067.

[9] Liao Q, Deng HY, Wang ZX, et al. Deletion of prolyl hydroxylase domain-containing enzyme 3(phd3) in zebrafish facilitates hypoxia tolerance[J]. J Biol Chem, 2023, 299(12): 105420.

[10] Chen W, Wu PF, Yu F, et al. HIF-1α regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases[J]. Cells, 2022, 11(22): 3552.

[11] Sarsenova M, Boggavarapu NR, Kask K, et al. Hypoxic conditions affect transcriptome of endometrial stromal cells in endometriosis and promote TGFBI axis[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1465393.

[12] 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.

[13] Kusama K, Tamura K. Fibrosis signaling in endometrial cells and endometriosis development[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2024, 159(6): 381-384.

[14] Kellers F, Lützen U, Verburg F, et al. FAP+ activated fibroblasts

are detectable in the microenvironment of endometriosis and correlate with stroma composition and infiltrating $CD8^+$ and $CD68^+$ cells[J]. Hum Reprod Open, 2025, 2025(1): hoaf003.

[15] Chen XH, Wu B, Wang SF, et al. Hypoxia: involved but not essential for endometrial breakdown in mouse menstural-like model[J]. Reproduction, 2020, 159(2): 133-144.

[16] 薛 源,林雪艳,徐 歌,等. 低氧诱导因子-1α在子宫内膜异位症患者血清中的表达和对在位子宫内膜间质细胞上皮-间质转化的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(2): 41-47.

Xue Y, Lin XY, Xu G, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1α in the serum of patients with endometriosis and its effect on epithelial mesenchymal transition of eutopic endometrial stromal cells[J]. J Shandong Univ Health Sci, 2021, 59(2): 41-47.

[17] 陆玉超,孟桐羽,宋玉霞,等. HIF-1α与miR-210-3p在子宫内膜异位症组织中的表达及相关性[J]. 河北医药, 2024, 46(7): 1033-1036.

Lu YC, Meng TY, Song YX, et al. Expression levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha and microRNA-210-3p in endometriosis and their correlation[J]. Hebei Med J, 2024, 46(7): 1033-1036.

[18] Sabolová G, Špaková I, Artimovič P, et al. The pivotal role of the key angiogenic factors in the development of endometrioid pathologies of the uterus and ovary[J]. Cancers, 2024, 16(16): 2772.

[19] 贾云波,杜惠兰,姚颖玉,等. 子宫内膜异位症患者子宫内膜HIF-1α、CD34、CD54的表达及相互关系[J]. 河北中医, 2017, 39(7): 992-995, 1020.

Jia YB, Du HL, Yao YY, et al. The expression and correlation of HIF-1α, CD34 and CD54 in endometrium of patients with endometriosis[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2017, 39(7): 992-995, 1020.

[20] Zhang F, Liu XL, Wang W, et al. Expression of MMIF, HIF-1α and VEGF in serum and endometrial tissues of patients with endometriosis[J]. Curr Med Sci, 2018, 38(3): 499-504.

[21] Ma CQ, Huang W, Wang H, et al. Oxidized LDL promotes EMS-induced angiogenesis by increasing VEGF-A expression and secretion by endometrial cells[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 151.

[22] Zhang MY, Shi ZM, Peng XL, et al. NLRP3 inflammasome-mediated Pyroptosis induce Notch signal activation in endometriosis angiogenesis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2023, 574: 111952.

[23] Mori T, Ito F, Koshiba A, et al. Local estrogen formation and its regulation in endometriosis[J]. Reprod Med Biol, 2019, 18(4): 305-311.

[24] Bulun SE, Imir G, Utsunomiya H, et al. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 95(1/2/3/4/5): 57-62.

[25] Zhang L, Xiong WQ, Li N, et al. Estrogen stabilizes hypoxia-inducible factor 1α through G protein-coupled estrogen receptor 1 in eutopic endometrium of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2017, 107(2): 439-447.

[26] Vetvicka V, Laganà AS, Salmeri FM, et al. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(5): 897-904.

[27] 李万青,刘惠萍,朱琪兰. 活血滋肾方治疗肾虚血瘀型子宫内膜异位症的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(14): 88-91, 96.

Li WQ, Liu HP, Zhu QL. Clinical study of Huoxue Zishen Prescription in treating endometriosis of kidney deficiency and blood stasis syndrome [J]. J Clin Med Pract, 2022, 26(14): 88-91, 96.

[28] Dai YY, Ye Z, Lin X, et al. Immunopathological insights into endometriosis: from research advances to future treatments[J]. Semin Immunopathol, 2025, 47(1): 31.

[29] Hsiao KY, Chang N, Lin SC, et al. Inhibition of dual specificity phosphatase-2 by hypoxia promotes interleukin-8-mediated angiogenesis in endometriosis[J]. Hum Reprod, 2014, 29(12): 2747-2755.

[30] 杨如玉,梁炎春,韦雅婧,等. 缺氧诱导HIF-1α在子宫内膜异位症巨噬细胞极化异常的作用及机制研究[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(8): 964-969.

Yang RY, Liang YC, Wei YJ, et al. Hypoxia regulates the polarization of macrophages through HIF-1α in patients withendometriosis[J]. J Pract Med, 2022, 38(8): 964-969.

[31] Armstrong L, Willoughby CE, McKenna DJ. Targeting of AKT1 by miR-143-3p suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer[J]. Cells, 2023, 12(18): 2207.

[32] Wu RF, Huang ZX, Ran J, et al. Lipoxin A(4) suppresses estrogen-induced epithelial-mesenchymal transition *via* ALXR-dependent manner in endometriosis[J]. Reprod Sci, 2018, 25(4): 566-578.

[33] Cela V, Malacarne E, Obino MER, et al. Exploring Epithelial-Mesenchymal Transition Signals in Endometriosis Diagnosis and In Vitro Fertilization Outcomes[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1681.

[34] Liu HW, He HT, Zhang ZB, et al. Upregulation of the long noncoding RNA UBOX5 antisense RNA 1(UBOX5-AS1) under hypoxic conditions promotes epithelial-mesenchymal transition in endometriosis [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(9): 790.

[35] Young VJ, Brown JK, 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.

[36] Kim BS, Kim B, Yoon S, et al. Warburg-like metabolic reprogramming in endometriosis: from molecular mechanisms to therapeutic approaches[J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(6): 813.

[37] Zheng JY, Dai YD, Lin X, et al. Hypoxia-induced lactate dehydrogenase A protects cells from apoptosis in endometriosis[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(3). DOI:10.3892/mmr.2021.12276.

[38] Li JJ, Liu L, Fan RQ. The PKM2/HIF-1α axis is involved in the pathogenesis of endometriosis *via* TGF-β1 under endometrial polyps[J]. Front Biosci, 2024, 29(12): 417.

[39] Liu HW, Zhang ZB, Xiong WQ, et al. Hypoxia-inducible factor-1α promotes endometrial stromal cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis[J]. Reproduction, 2017, 153(6): 809-820.

[40] Liu HW, Du Y, Zhang ZB, et al. Autophagy contributes to hypoxia-induced epithelial to mesenchymal transition of endometrial

epithelial cells in endometriosis[J]. Biol Reprod,2018,99(5):968-981.

[41] Liu HW, Zhang ZB, Xiong WQ, et al. Long non-coding RNA MALAT1 mediates hypoxia-induced pro-survival autophagy of endometrial stromal cells in endometriosis[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 439-452.

[42] Zhang L, Liu HW, Xiong WQ, et al. CircFOXO3 mediates hypoxia-induced autophagy of endometrial stromal cells in endometriosis[J]. FASEB J,2024,38(5):e23515.

[43] Liao TL, Lee YC, Tzeng CR, et al. Mitochondrial translocation of estrogen receptor β affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis[J]. Free Radic Biol Med,2019,134:359-373.

[44] Hajazimian S, Maleki M, Mehrabad SD, et al. Human Wharton's jelly stem cells inhibit endometriosis through apoptosis induction[J]. Reproduction,2020,159(5):549-558.

[45] Hu Y, Chen HL, Jin LJ, et al. Hypomethylation of IL6ST promotes development of endometriosis by activating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. PLoS One,2025,20(1):e0317569.

[46] Wu YQ, Yang R, Lan J, et al. Iron overload modulates follicular microenvironment *via* ROS/HIF-1α/FSHR signaling[J]. Free Radic Biol Med,2023,196:37-52.

[47] 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-1α/VEGF信号通路的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2023,31(4):689-695.

Bao LL, Zhao D, Yu Y, et al. Effect of TGP on HIF-1α/VEGF signaling pathway in ectopic tissues of endometriosis rats[J]. Chin J Birth Health Hered,2023,31(4):689-695.

[48] 王心茹. 吴茱萸碱通过调节低氧微环境对子宫内膜异位症的治疗作用及机制初探[D]. 石家庄:河北中医药大学,2022.Wang XR. Evodiamine Ameliorates Endometriosis by Modulating the Hypoxic Microenvironment: Mechanisms and Therapeutic Potential. Shijiazhuang: Hebei University of Chinese Medicine,2022.

[49] Ding J, Mei SS, Cheng W, et al. Curcumin treats endometriosis in mice by the HIF signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(4): 2184-2198.

[50] Pang CH, Wu ZJ, Xu XY, et al. Paeonol alleviates migration and invasion of endometrial stromal cells by reducing HIF-1α-regulated autophagy in endometriosis[J]. Front Biosci,2021,26(9):485-495.

[51] 董秀娟,曹若愚,于洪基,等. 大蒜素对子宫内膜异位症大鼠异位病灶及缺氧诱导因子-1α表达的影响[J]. 陕西中医,2022,43(4):432-436.

Dong XJ, Cao RY, Yu HJ, et al. Effects of Allicin on the ectopic lesions and the expression of HIF-1α in rats with endometriosis[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med,2022,43(4):432-436.

[52] 曹 颖,白素芬,杜晨光,等. 少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症模型大鼠异位内膜HIF-1α表达的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(7):94-96.

Cao Y, Bai SF, Du CG, et al. Effect of Shaofu Zhuyu decoction on HIF-1α expression in ectopic endometrium of rat endometriosis model[J]. Chin Med Mod Distance Educ China,2018,16(7):94-96.

[53] Zhu GH, Jiang CH, Yan X, et al. Shaofu Zhuyu decoction regresses endometriotic lesions in a rat model[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2018,2018:3927096.

[54] 吴李征,陈晓鑫,孙博文,等. 罗氏内异方调控缺氧干预子宫内膜异位症SF-1的机制研究[J]. 中国中药杂志,2024,49(18):4967-4976.

Wu LZ, Chen XX, Sun BW, et al. Mechanism of Luoshi Neiyi Formula in treatment of SF-1 on endometriosis by improving hypoxia[J]. China J Chin Mater Med,2024,49(18):4967-4976.

[55] Wu LZ, Lan DT, Sun BW, et al. Luoshi Neiyi Prescription inhibits estradiol synthesis and inflammation in endometriosis through the HIF1A/EZH2/SF-1 pathway[J]. J Ethnopharmacol,2024,335:118659.

[56] 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.

Xing Y, Guo JY, Liu P, et al. Mechanism of Liangfang Wenjing Decoction in treatment of hypoxia on endometriosis with cold coagulation and blood stasis by regulating CHCHD4 expression[J]. China J Chin Mater Med,2024,49(14):3818-3827.

[57] 康 燕,黄明华,李海鹏,等. 温经汤改善子宫内膜异位症患者临床症状及免疫功能的作用分析[J]. 中药材,2020,43(2):482-485.

Kang Y, Huang MH, Li HP, et al. Analysis of the Effect of Wenjing Tang on Improving Clinical Symptoms and Immune Function in Patients with Endometriosis[J]. J Chin Med Mater,2020,43(2):482-485.

[58] 任艳青,成秀梅,方惠敏,等. 基于调控HIF-1α表达探讨温经汤改善大鼠子宫内膜异位症的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(23):63-70.

Ren YQ, Cheng XM, Fang HM, et al. Mechanism of wenjingtang on improving endometriosis in rats based on regulating HIF-1α expression[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2020,26(23):63-70.

[59] 王心茹,果金玉,高 乐,等. 温经汤对子宫内膜异位症患者异位内膜间质细胞HIF-1α表达及线粒体功能的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(6):17-25.

Wang XR, Guo JY, Gao L, et al. Regulation of wenjingtang on HIF-1α expression and mitochondrial function of ectopic endometrial stromal cells in patients with endometriosis[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022,28(6):17-25.

[60] 唐 俐,张 翼,吴璐璐,等. HIF-1α/HO-1信号通路介导的桂枝茯苓丸抑制子宫内膜异位症铁死亡的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(16):1-11.

Tang L, Zhang Y, Wu LL, et al. Molecular mechanism mediated by HIF-1α/HO-1 signaling pathway of Guizhi fulingwan in suppressing ferroptosis in endometriosis[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2025,31(16): 1-11.

(收稿:2025-09-17;修回:XXXX-XX-XX;录用:XXXX-XX-XX)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

陈元欢,武权生,毛海燕,等.HIF-1α在子宫内膜异位症中的机制研究及中医药干预效应的研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-10.