PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2025，52（11）：2717~2728
www.pibb.ac.cn

子宫内膜异位性疾病中的糖酵解亢进：从分子机制到精准干预*

杜 霖[1)**] 王美玲[1)**] 周双双[2)***] 付先芸[1)***] 石文洁[1)] 陶奕丹[1)] 周昊鑫[1)]
（[1)] 三峡大学健康医学院，三峡大学国家中医药管理局中药药理三级实验室，宜昌 443002；[2)] 湖北三峡职业技术学院，宜昌 443000）

摘要 子宫内膜异位症（EM）和子宫腺肌病（AM）是妇科常见的慢性炎症性疾病，以痛经、异常子宫出血及不孕为主要表现，具有难治愈、易复发的特点。研究发现，EM和AM病灶存在代谢重编程，表现为糖酵解亢进及线粒体功能障碍，且具有疾病异质性特征。糖酵解调控涉及多层次的分子机制：缺氧信号是核心驱动力，激酶磷酸化修饰发挥关键作用，而RNA甲基化、组蛋白乳酸化等表观遗传修饰重塑代谢相关基因表达。此外，EM/AM中代谢-免疫交互形成恶性循环——病灶分泌的乳酸促进M2型巨噬细胞极化，而免疫细胞（如巨噬细胞、T细胞）代谢缺陷削弱其清除能力，共同导致免疫逃逸。糖酵解亢进还可扰乱卵泡液微环境，损害子宫内膜容受性，影响生育功能。基于此，靶向糖酵解的干预策略具有治疗潜力：小分子抑制剂（如美克洛嗪）靶向己糖激酶2（HK2）、乳酸脱氢酶（LDHA）等关键酶；天然化合物（如肉桂酸）调节代谢-炎症网络；中药复方（如桂枝茯苓丸）通过多靶点作用改善微环境。未来需进一步探索不同亚型的代谢特征，优化代谢-免疫协同调控策略，并加强药物生殖安全性评估。

关键词 子宫内膜异位症，子宫腺肌症，糖酵解，代谢-免疫相互作用，不孕症
中图分类号 R711.6，R271.1 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0192 **CSTR**：32369.14.pibb.20250192

子宫内膜异位症（endometriosis，EM）与子宫腺肌病（adenomyosis，AM）是育龄女性常见的慢性妇科疾病，全球约10%的育龄期女性受累，临床以进行性加重的痛经、慢性盆腔疼痛、月经过多及不孕为主要表现，严重损害患者生殖健康与生活质量[1-3]。具有难治性及高复发率的特征[4]。近年研究逐渐揭示，糖代谢失衡在该类疾病进展中发挥关键作用[5]。

生理状态下，子宫内膜的周期性修复依赖于糖酵解与氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）的动态平衡，而EM与AM病灶呈现显著的“糖酵解亢进”特征：己糖激酶（hexokinase，HK）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）等关键酶表达上调，介导葡萄糖摄取增加及乳酸过度累积，支持异位细胞的异常增殖与存活，这一代谢表型与肿瘤中的“瓦尔堡效应”（Warburg effect）具有相似性[6-8]。但同时，EM与AM的糖酵解亢进具有各自特有的异质性，可能影响疾病亚型的临床表型与治疗反应[9]。

本文系统解析EM与AM中糖酵解亢进的特征性改变及其分子调控网络，重点探讨代谢异常驱动免疫微环境重塑及生殖功能障碍的机制，并评述靶向糖酵解关键节点的治疗策略，以期为突破现有临床困境提供研究方向。

1 子宫内膜异位性疾病的代谢特征图谱

子宫内膜异位性疾病（EM/AM）的核心代谢异常表现之一为糖酵解通路的过度激活，这一现象已成为当前研究的热点。值得注意的是，这种代谢重编程不仅反映了疾病的病理特征，更可能是驱动疾病进展的关键因素。

* 湖北省自然科学基金（2024AFB808）资助项目。
** 并列第一作者。
*** 通讯联系人。
付先芸 Tel：13972031404，E-mail：dinnar1@16.com
周双双 Tel：18827474730，E-mail：845960065@qq.com
收稿日期：2025-04-28，接受日期：2025-08-03

1.1 糖酵解水平亢进

与正常在位内膜相比，EM及AM病灶中糖酵解关键酶的表达水平显著升高。HK作为糖酵解起始酶催化葡萄糖磷酸化生成6-磷酸葡萄糖，而LDH则将丙酮酸还原为乳酸，这两个关键限速酶的异常激活构成了代谢异常的核心环节。研究者发现，己糖激酶2（hexokinase，*HK2*）在EM病灶中的mRNA表达量较对照组升高，LDHA蛋白水平增加[7]。这种代谢表型直接导致葡萄糖摄取速率提升及乳酸大量堆积[8，10]，进而通过促进纤维化及血管生成，为异位病灶的种植和生长创造了有利的微环境[8-9]。值得注意的是，6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶（6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase，PFKFB）3在AM中的特异性高表达[11]，通过调控6-磷酸果糖激酶1（6-phosphofructo kinase-1，PFK1）活性，促进果糖-6-磷酸向1,6-二磷酸果糖的转化，这一通路与子宫内膜基底层的修复缺陷相关，可能是导致月经量显著增加的潜在机制[12-13]（图1a）。然而，现有研究尚未阐明不同月经周期阶段这些代谢酶的表达动态变化，这可能是未来研究的重要方向。

1.2 线粒体功能障碍强化糖酵解亢进

线粒体OXPHOS的抑制是EM或AM代谢特征的另一重要组成部分。研究发现，EM病灶中视神经萎缩蛋白1（optic atrophy protein-1，OPA1）表达下调，而动力蛋白相关蛋白1（dynamin-related protein 1，DRP1）活性增强，这种失衡导致线粒体碎片化比例增加及膜电位下降[8，14]。这种结构异常不仅直接损伤OXPHOS功能，导致糖代谢通量向糖酵解分流，更重要的是，由此产生的活性氧类（reactive oxygen species，ROS）的生成增加可通过诱导低氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）形成正反馈循环，持续强化糖酵解活性[14]（图1b）。值得注意的是，这种代谢重编程可能具有双向调控特性：一方面作为对缺氧微环境的适应性反应，另一方面又通过糖代谢重塑改变细胞表型决定促进疾病进展。这种复杂的调控网络提示，单纯靶向糖酵解可能难以取得理想的治疗效果，需要综合考虑线粒体功能的恢复。

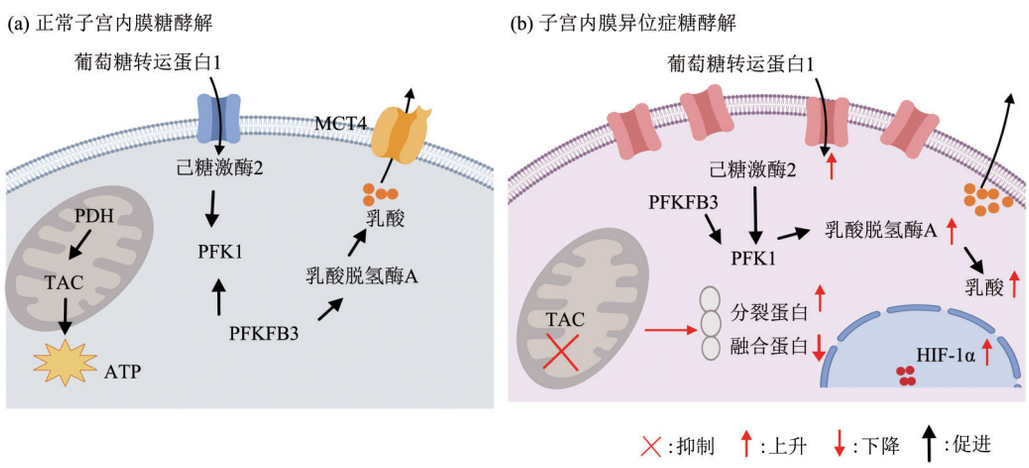


Fig. 1 Characterization of membrane glycolytic hyperactivity in endometriosis

图1 子宫内膜异位症中的膜糖酵解亢进特征

（a）正常子宫内膜糖酵解过程：葡萄糖经GLUT1进入细胞，经HK2、PFK1和LDHA催化反应生成乳酸后经MCT4到细胞外，同时PFKFB3调控PFK1的表达。同时线粒体进行三羧酸循环（TAC），线粒体状态良好。（b）子宫内膜异位症的糖酵解过程：病灶中糖酵解关键酶HK2、LDHA表达增高，导致乳酸堆积。OPA1表达下调而DRP1活性增强，导致线粒体碎片化比例增加及膜电位下降，TAC受到抑制。HIF-1α升高持续强化糖酵解活性。PFK1：6-磷酸果糖激酶1（6-phosphofructo kinase-1）；PFKFB3：6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3（6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3；MCT4：单羧酸转运蛋白4（monocarboxylate transporter 4）；PDH：丙酮酸脱氢酶复合物（pyruvate dehydrogenase complex）；TAC：三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle）；ATP：三磷酸腺苷（adenosine triphosphate）；DRP1：动力蛋白相关蛋白1（dynamin-related protein 1）；OPA1：视神经萎缩蛋白1（optic atrophy protein-1）；HIF-1α：低氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor-1α）。

1.3　糖酵解亢进的异质性

单细胞测序研究揭示了EM与AM的糖酵解亢进的异质性特征[9, 11]。在EM病灶中，约15%的细胞亚群表现出糖酵解标志物（HK2、LDHA）与OXPHOS相关基因（*COX4I1*、*NDUFA4*）的共表达模式，这种独特的代谢特征可能赋予细胞动态适应缺氧/复氧微环境的能力；相比之下，AM病灶中大多数细胞呈现更为单一的糖酵解表型，且特异性高表达HK2而非HK1，这种差异可能与子宫内膜基底层修复障碍的病理机制密切相关[11]。这种代谢异质性提示，EM与AM可能属于具有不同代谢特征的疾病亚型[9, 11]。此外，EM病灶的代谢紊乱还表现出显著的空间异质性。卵巢型EM主要表现为线粒体动力学失衡（OPA1/DRP1失调），而深部浸润型病灶更依赖PFKFB3介导的糖酵解亢进[15-16]。这种异质性为开发针对不同临床亚型的个体化治疗策略提供了重要的理论依据，但如何将这些基础研究发现转化为临床可操作的诊疗指标，仍是当前面临的重要挑战。

2　糖酵解亢进的分子调控网络：从机制解析到治疗启示

子宫内膜异位性疾病的糖酵解亢进现象并非单一因素所致，而是由多层级分子网络协同调控形成的复杂系统。深入理解这些调控网络的交互作用，不仅有助于阐明疾病发生发展的分子机制，更为开发靶向代谢的治疗策略提供了新思路。

2.1　缺氧信号：糖酵解启动的核心驱动力

缺氧微环境是子宫内膜异位病灶代谢重编程的重要特征，其通过多重机制促进糖酵解过程。其中HIF-1α是缺氧微环境驱动糖酵解通路的核心调控因子[17]。研究表明，HIF-1α不仅可直接结合糖酵解关键酶基因的启动子区，显著上调其表达[18]，还可与缺氧后ROS积累触发的核内高迁移率族蛋白B1（high-mobility group protein B1，HMGB1）/Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）/核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号轴形成正反馈环路[19]。这一调控网络可促进葡萄糖转运蛋白（glucose transporter，GLUT）的表达[18, 20-21]（图2a）。研究者证实，缺氧条件下GLUT1和GLUT3在EM病灶中的表达均显著升高，表明葡萄糖摄取的强化正是缺氧驱动糖酵解亢进导致疾病进展的重要环节[22]。值得注意的是，Hsc70相互作用蛋白（Hsc70-interacting protein，CHIP）通过降解HMGB1来阻断这一过程[23]，提示内源性调控机制的存在。然而，目前对于缺氧信号在病变组织中驱动糖酵解的调控网络机制仍缺乏系统研究。此外，如何实现HIF-1α的特异性抑制而不影响正常生理功能，也是未来研究需要解决的关键问题。

2.2　激酶级联网络：磷酸化修饰的代谢调控

近年来研究发现，激酶通过磷酸化修饰在子宫内膜异位症糖酵解代谢调控中发挥着关键作用。其中，小鼠淋巴瘤前病毒插入位点激酶2（proviral integration site for moloney murine leukemia virus 2，PIM2）的作用尤为突出，它通过多重磷酸化修饰协同调控糖酵解通路：一方面磷酸化丙酮酸激酶M2（pyruvate kinase M2，PKM2）的454位苏氨酸（Thr454）促进其核转位和乳酸生成[24-25]，另一方面又通过磷酸化HK2的473位苏氨酸（Thr473）增强其活性[26-27]，同时还激活PFKFB4的Thr140位点加速糖酵解通量[28]。这种多靶点调控模式提示，PIM2可能处于糖酵解调控网络的核心位置，动物实验也证实抑制PIM2可显著缩小异位病灶体积并降低乳酸浓度[29]。

值得注意的是，丙酮酸脱氢酶激酶（pyruvate dehydrogenase kinase，PDK）1/丙酮酸脱氢酶（pyruvate dehydrogenase，PDH）轴调控展现了糖酵解与三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TAC）之间的代谢分流机制。PDK1通过磷酸化PDH抑制其活性，阻断丙酮酸进入TAC[30]，而PDK抑制剂的干预效果则验证了这一调控通路在内膜异位性疾病代谢重编程中的重要性[30]（图2b）。

极光激酶A（aurora kinase A，AURKA）是另一种丝氨酸/苏氨酸激酶。在卵巢EM中，AURKA与雌激素β受体（estrogen receptor β，ER-β）结合，ER-β-AURKA复合物上调GLUT1和LDHA表达，促进糖酵解[31]。靶向抑制AURKA可降低ER-β的促代谢效应，使病灶侵袭能力下降[31]，揭示了激素信号与代谢调控之间的交叉对话，这种协同作用可能是子宫内膜异位症代谢特征形成的重要机制。

综上，激酶网络通过多层次的磷酸化修饰在EM代谢重编程中发挥着枢纽作用。针对这些关键激酶的靶向干预，特别是针对PIM2、PDK1等核心调控节点的治疗策略，可能为EM的治疗提供新的思路。

2.3 表观遗传的调控

近年研究发现，表观遗传修饰在EM糖酵解代谢调控中扮演着重要角色。脂肪量和肥胖相关蛋白（fat-mass and obesity-associated protein，FTO）作为m6A去甲基化酶，其表达下调通过降低自噬相关蛋白5（autophagy related gene5，*ATG5*）mRNA稳定性，在EM中间接促进了PKM2依赖性糖酵解[32]。这一调控机制不仅揭示了RNA甲基化修饰与代谢重编程的联系，更提示表观遗传调控可能通过影响自噬过程来调节能量代谢。

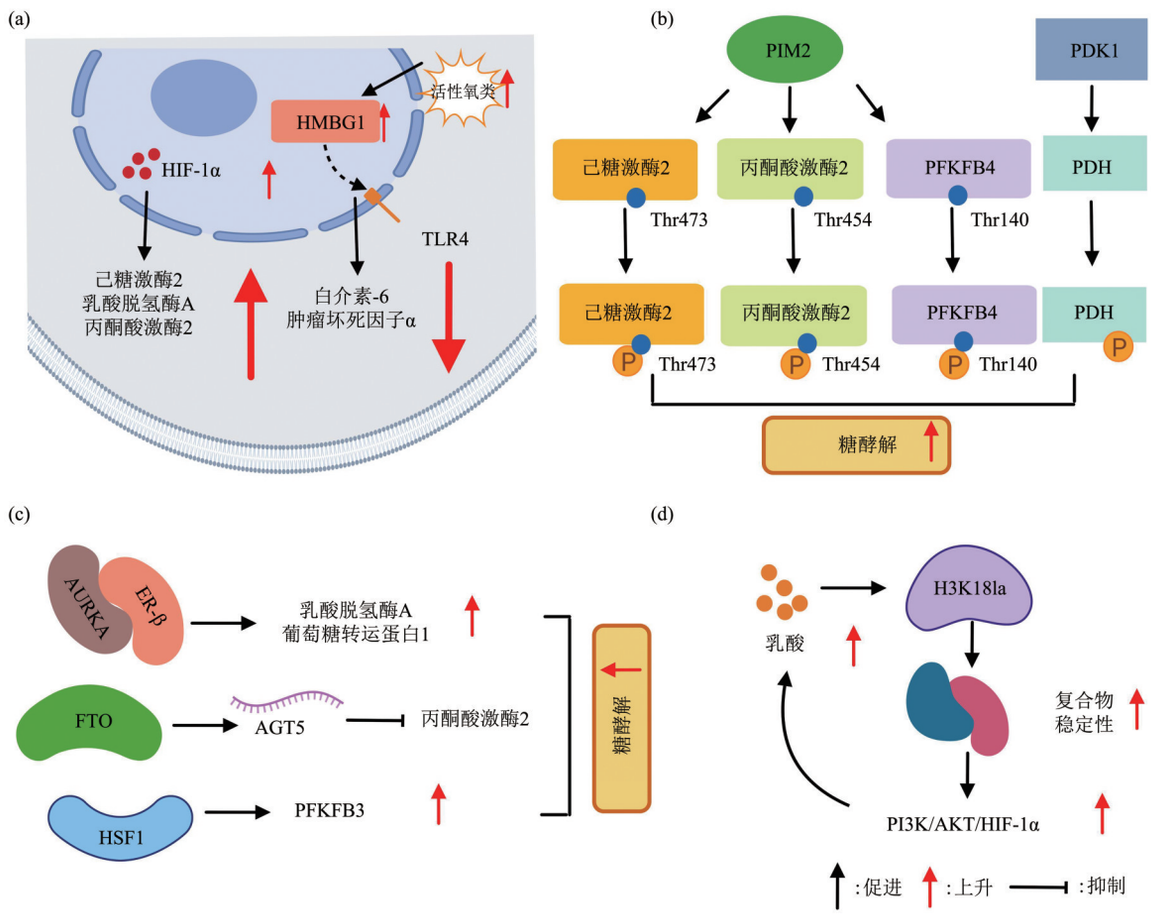


Fig. 2 Molecular regulatory networks of hyperglycolysis

图2 糖酵解亢进的分子调控网络

（a）HIF-1α可直接结合糖酵解关键酶基因的启动子区，显著上调其表达，从而调控糖酵解活性；ROS积累HMGB1触发通过TLR4诱导促炎因子分泌。（b）PIM2通过磷酸化PKM2的Thr454促进其核转位，增强乳酸生成，PIM2同时磷酸化HK2的Thr473，增强HK2活性，使葡萄糖消耗量增加。并激活PFKFB4 Thr140位点，加速糖酵解通量，另外丙酮酸脱氢酶激酶1可通过磷酸化丙酮酸脱氢酶PDH抑制其活性，阻断丙酮酸进入TAC，导致乳酸累积。（c）URKA与雌激素β受体结合，ER-β-AURKA复合物上调GLUT1和LDHA表达，促进糖酵解；FTO下调通过降低ATG5的m6A修饰从而抑制*ATG5* mRNA的稳定性，进而促进PKM2依赖性糖酵解；热休克因子1可通过上调PFKFB3增强糖酵解水平。（d）H3K18la通过稳定泛素特异性蛋白酶39与磷酸甘油酸激酶1的复合物，激活PI3K/AKT/HIF-1α通路。HMGB1：高迁移率族蛋白B1（high-mobility group protein B1）；TLR4：Toll样受体4（Toll-like receptor 4）；IL-6：白介素-6（interleukin-6）；PIM2：小鼠淋巴瘤前病毒插入位点激酶2（proviral integration site for moloney murine leukemia virus 2）；PFKFB4：6-磷酸果糖2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶4（6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 4）；PDK1：丙酮酸脱氢酶激酶1（pyruvate dehydrogenase kinase 1）；PDH：丙酮酸脱氢酶（pyruvate dehydrogenase）；AURKA：极光激酶A（aurora kinase A）；ER-β：雌激素β受体（estrogen receptor β）；FTO：脂肪量和肥胖相关蛋白（fat-mass and obesity-associated protein）；AGT5：自噬相关蛋白5（autophagy related gene 5）；HSF1：热休克因子1（heat shock factor 1）；H3K18IA：乳酸诱导的组蛋白H3第18位赖氨酸（histone H3 lactation of lysine at position 18）。

特别值得注意的是，乳酸诱导的组蛋白H3第18位赖氨酸（histone H3 lysine 18 lactylation，H3K18la）乳酸化修饰的发现为理解代谢产物与表观遗传的相互作用提供了新视角。这种独特的组蛋

白乳酸化修饰通过稳定泛素特异性蛋白酶39与磷酸甘油酸激酶1的复合物，激活PI3K/AKT/HIF-1α通路，形成了一个自我强化的代谢循环[33]。这一发现不仅解释了为何EM病灶中乳酸水平持续升高，也为理解代谢记忆的分子基础提供了线索。

此外，热休克因子1（heat shock factor 1，HSF1）在晚期EM患者中的高表达及其对PFKFB3的上调作用[34]，揭示了应激反应与糖酵解激活之间的密切联系。HSF1抑制剂KRIBB11（由韩国生物科学与生物技术研究院（Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology，KRIBB）开发）是一种针对HSF1的小分子抑制剂，该抑制剂的治疗效果，进一步证实了这一通路在疾病进展中的重要性，提示靶向应激反应可能成为新的治疗方向[35-37]（图2c，d）。

因此，表观遗传调控在EM代谢重编程中展现出多层次的作用：从RNA甲基化到组蛋白修饰，再到应激反应介导的转录调控，这些机制共同塑造了病灶独特的代谢特征。

3　代谢–免疫相互作用的恶性循环机制

3.1　宿主细胞糖酵解亢进导致免疫微环境失衡

肿瘤微环境中宿主细胞糖酵解相关基因（如*LDHA*、*HK2*、磷酸甘油酸激酶1（phosphoglycerate kinase1，*PGK1*）、*PKM2*）的过度表达导致乳酸大量积累，通过代谢产物直接调控免疫细胞功能，形成免疫抑制性微环境[34]。在EM中也表现出相似的调控模式。在EM中，子宫内膜异位间质细胞（endometriosis stromal cells，ESCs）通过糖酵解亢进产生的乳酸，不仅是糖酵解的终产物，更作为信号分子参与免疫调控，可激活Mettl3/Trib1/ERK/STAT3信号通路，诱导巨噬细胞向M2表型极化，构建有利于病灶存活的免疫耐受环境[38-39]。这一发现与肺纤维化疾病中观察到的IGF2BP1-TLR4介导的巨噬细胞极化机制相互印证[40]，提示不同疾病可能共享类似的代谢-免疫调控网络。

3.2　免疫细胞自身糖酵解失调加剧功能异常

免疫细胞自身代谢状态的异常同样参与疾病进展。研究发现，EM中的M2巨噬细胞表现出典型的糖酵解亢进特征，表现为LDHA、HK2高表达及线粒体OXPHOS水平降低[39-40]。这种代谢表型的转变不仅是M2极化的标志，更是维持其免疫抑制功能的基础。使用糖酵解抑制剂2-DG干预后，M2标志物分泌减少，免疫抑制表型被逆转[39]，直接证实了糖酵解在巨噬细胞功能调控中的核心地位。在病理条件下，过度糖酵解的M2巨噬细胞会释放大量促纤维化因子，并通过分泌IL-6、IL-8等细胞因子加重局部炎症反应[36, 40]，形成代谢-免疫的恶性循环。此外，T细胞的代谢异常也值得关注。EM病灶中CD8+ T细胞表现出糖酵解基因表达上调而氧化磷酸化受抑制的特征[41]，这种代谢失衡可能导致其效应功能受损，无法有效清除异位内膜细胞。

3.3　代谢–免疫相互作用的临床意义

现有研究揭示了EM中代谢-免疫相互作用的双重机制：宿主细胞通过糖酵解亢进代谢产物（如乳酸）干扰免疫细胞功能，而免疫细胞自身的代谢重编程缺陷则丧失对病灶的监控能力。这种相互促进的恶性循环可能是疾病持续进展的关键。针对这一特点，开发同时靶向代谢关键节点（如LDHA、HK2）和免疫检查点的联合治疗策略，理论上可以同时打破代谢重编程和免疫抑制两个环节，可能比单一疗法更具前景。未来研究应着重探索不同免疫细胞亚群的代谢特征及其在疾病中的动态变化，为精准免疫代谢治疗提供理论依据。

4　糖酵解亢进与子宫内膜异位性疾病的生殖功能障碍

4.1　生理性糖代谢对妊娠的调控作用

在正常妊娠过程中，糖代谢动态平衡对生殖成功至关重要。子宫内膜基质细胞通过生理性糖酵解活性上调产生乳酸等代谢产物，参与胚胎-母体对话这一精密调控过程。研究表明，着床窗口期囊胚分泌的乳酸可诱导子宫内膜组蛋白H3第18位赖氨酸乳酸化（H3K18 lactylation，H3K18la）组蛋白乳酸化修饰，并通过激活HIF1α-糖酵解反馈环路，增强氧化还原稳态及抗凋亡能力[41-42]。这种代谢调控机制为胚胎成功附着提供了关键支持。蜕膜化过程中，糖酵解活性的适度增强具有多重生理意义：一方面为间质重塑提供ATP能量支持，另一方面其产生的乳酸通过激活血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）促进血管生成[43-44]。值得注意的是，黄体酮作为关键妊娠激素，通过调控“乳酸-HIF-1α-糖酵解”正反馈环路，协同提升蜕膜区H4K12la水平，这一机制对维持子宫内膜容受性具有重要作用[41]。这些发现揭示了糖代谢在生殖过程中的精细调控网络。

4.2 糖酵解亢进对子宫内膜异位性妊娠的病理影响

子宫内膜异位性疾病中，异常的糖酵解亢进可对生殖功能产生多层次的负面影响。研究发现，异位病灶通过长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）H19异常激活糖酵解亢进，诱导组蛋白H3K18la修饰，这种改变不仅增强异位内膜细胞的侵袭能力，还通过破坏卵泡代谢微环境损害生殖功能[15]。临床证据显示，EM患者卵泡液中PDK3过表达和乙醇脱氢酶6（alcohol dehydrogenase 6，ADH6）下调导致乳酸异常堆积，这种代谢紊乱通过抑制线粒体氧化磷酸化使卵母细胞成熟率下降，并降低胚胎可移植率[45-46]。

子宫内膜容受性的形成作为胚胎成功着床的关键环节，高度依赖于糖酵解水平的精密调控。研究发现，在胚胎植入窗口期（D5），短暂激活的糖酵解通路（如5 mmol/L乳酸暴露7 h）可特异性上调血管内皮基因[15]，帮助内膜间质细胞适应月经周期及胚胎着床期可能出现的低氧应激[16]，同时通过酸化微环境增强细胞黏附分子表达，为胚胎着床创造有利条件[17，24，47-48]。糖酵解不足会导致妊娠损伤，例如，在复发性植入失败患者的子宫内膜中观察到HIF-1α表达降低、糖酵解活性下降的特征[49]。然而，过度且持续的糖酵解亢进同样导致子宫内膜容受性下降，其机制与干扰细胞外基质重塑节律、破坏血管内皮生长因子的脉冲式分泌有关[25，50]。更为复杂的是，糖酵解亢进可通过代谢-免疫相互作用在子宫内膜容受性异常中产生效应。在AM及EM中，异位病灶产生的过量乳酸可激活SPP1$^+$巨噬细胞（具有酪氨酸激酶TAM亚型表面受体的巨噬细胞，可作为抗肿瘤生长和转移的潜在靶标），形成“缺氧-糖酵解亢进-炎症”恶性循环[51]。这一过程导致蜕膜化标志物蜕膜化标志物——骨形态发生蛋白2（bone morphogenetic protein 2，BMP2）、同源盒A10基因（homeobox A10，HOXA10）表达下调，直接影响胚胎着床[52]。

4.3 临床启示与治疗展望

上述研究为理解子宫内膜异位性疾病相关不孕提供了新的代谢视角。针对糖酵解关键酶（如PDK3）的靶向干预，或通过调节乳酸水平改善卵泡微环境，可能成为改善生殖预后的潜在策略。同时，考虑到代谢-免疫网络的复杂性，开发联合调节代谢和免疫功能的综合治疗方案可能更具前景。未来研究应着重探索不同疾病阶段代谢特征的变化规律，为个体化治疗提供依据。

5 靶向糖酵解代谢重塑（GMR）的创新策略

5.1 干预糖酵解关键酶的化学类药物

基于靶向糖酵解代谢重塑（glycolytic metabolism remodeling，GMR）中糖酵解关键酶的靶向治疗展现出两种互补的治疗思路：a. 美克洛嗪（meclizine）通过上调HK2和PFKFB3增强子宫内膜修复能力（通过激活或增强关键糖酵解，来促进细胞修复和再生），其独特之处在于该作用独立于雌激素通路[12]，这为激素治疗不耐受患者提供了新选择。b. 相比之下，二氯乙酸（dichloroacetate，DCA）通过抑制PDK，恢复PDH活性，降低病灶细胞的糖酵解程度（通过抑制或纠正病理性增强的糖酵解，来抑制异常细胞存活和病变进展），从代谢终产物角度逆转EM间质细胞的糖酵解亢进[31]。值得注意的是，联合靶向lncRNA H19和组蛋白乳酸化的干预策略，以及吡格列酮与线粒体抗氧化剂的协同应用，体现了从单靶点向多靶点联合治疗的转变趋势[15，51，53]。此外，基于EM/AM代谢亚型的疾病及空间异质性的差异化靶向治疗已取得初步成果。动物实验表明，深部浸润亚型对PFKFB3抑制剂（PFK-015）敏感[13]，而EM和AM分别对HK2和LDHA抑制剂响应显著[11，54]，实现了“亚型-靶点-药物”的精准匹配。

5.2 调控糖酵解代谢的天然化合物

天然化合物因其多靶点特性和良好安全性成为研究热点。肉桂酸（cinnamic acid）通过NF-κB-PKM2轴抑制糖酵解[55]，而苏木（sappan wood）（*Caesalpinia sappan* L.）和夏枯草（*Prunella vulgaris*）则展现出对异位内膜细胞的选择性毒性[56-57]，这种细胞特异性可能源于病变与正常细胞间的代谢差异。特别值得注意的是，富含原小檗碱类（protoberberine-rich，BBR）化合物通过调节谷氨酰胺/葡萄糖比率实现能量稳态与炎症反应的双重调控[58]，揭示了代谢干预与免疫调节的协同效应。

5.3 中药复方对代谢网络的调节

中药复方在代谢网络调控中展现出独特优势。桂枝茯苓胶囊通过同时影响糖酵解终产物和转化生长因子β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）信号通路[59]，而妇人大全良方温经汤则通过HIF-1α调控改善缺氧微环境[60]，这些研究为理解

中药“多成分-多靶点-多通路”作用模式提供了代谢视角。值得注意的是，两种复方虽然作用靶点不同，但最终都实现了对血管生成的抑制，提示血管调控可能是代谢干预的重要终点。

5.4　两种糖酵解拮抗剂的协同治疗

阿托伐他汀（atorvastatin，ATV）与白藜芦醇（resveratrol，RESV）的联用策略体现了“双重阻断”的治疗思路：同时抑制葡萄糖转运体和单羧酸转运体，从底物摄取和产物外排两个环节协同干预[61]。这种策略可能比单一靶点干预更有效，但也提示需要关注由此可能带来的正常组织代谢干扰。未来研究应着重探索联合治疗的时序安排和剂量优化，以最大化治疗窗。

总之，这些创新策略共同构成了从分子靶点到代谢网络的干预体系，为子宫内膜异位性疾病的精准治疗提供了新思路。特别值得注意的是，不同策略间的潜在协同效应值得深入探索，例如化学类药物与天然化合物的联合，或靶向治疗与中药复方的配合，可能产生更好的治疗效果。同时，基于患者个体代谢特征的精准用药策略也将是未来重要研究方向（表1）。

Table 1　Drug development targeting glucose metabolism

表1　靶向葡萄糖代谢的药物开发

药物名称	类型	研究个体	疾病	疗效	对葡萄糖代谢的调节	药物治疗的作用机制	参考文献
美克洛嗪	西药	小鼠	子宫腺肌病	加速子宫内膜修复，减少月经出血，降低纤维化程度	增强糖酵解	己糖激酶2和6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3表达增加	[12]
二氯乙酸盐	西药	人腹膜间皮细胞	子宫腺肌病	子宫内膜异位症病变的大小减小	乳酸水平降低	丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂和丙酮酸脱氢酶激活剂	[31]
夏枯草	植物药的有效成分	12Z细胞	子宫腺肌病	诱导细胞凋亡	提高乳酸生成，同时抑制耗氧率	调节乳酸脱氢酶A、丙酮酸脱氢酶A和丙酮酸脱氢酶激酶1/3的活性和表达	[57]
肉桂酸	植物药的有效成分	原代子宫内膜基质细胞	子宫腺肌病	抑制细胞活力和侵袭	降低细胞外酸化速率和氧气消耗速率	抑制丙酮酸激酶M2	[55]
苏木	植物药的有效成分	12Z细胞	子宫腺肌病	诱导细胞凋亡	抑制乳酸生成	通过下调丙酮酸脱氢酶激酶1的表达来抑制丙酮酸脱氢酶A的磷酸化	[56]
富含原小檗碱的提取物	植物药的有效成分	大鼠	子宫腺肌病	子宫内膜异位部位消退	葡萄糖降低，乳酸增加	抑制谷氨酰胺	[58]
阿托代他汀+白藜芦醇	植物药与西药结合有效成分	大鼠	子宫腺肌病	异位组织体积减小，新生血管形成减少	乳酸水平降低	抑制葡萄糖转运蛋白1、葡萄糖转运蛋白3、单羧酸转运蛋白1和单羧酸转运蛋白41的mRNA水平	[61]
桂枝茯苓胶囊	草药组合	大鼠	子宫腺肌病	无观测值	糖酵解和糖异生减少	抑制转化生长因子β1、葡萄糖转运蛋白4和血管内皮生长因子的表达水平	[59]
温经汤（妇人大全良方）	草药组合	大鼠和原代子宫内膜基质细胞	子宫腺肌病	异位病变面积减少和细胞增殖活性	葡萄糖消耗、乳酸水平	抑制缺氧诱导因子1α蛋白的表达	[60]

6　展　　望

子宫内膜异位性疾病的代谢研究已进入关键发展阶段。基于本文揭示的糖酵解代谢特征及其调控网络，后续工作应着重于代谢异质性的系统解析。通过整合单细胞测序、空间转录组和代谢影像技术，绘制不同临床亚型的代谢特征图谱，特别关注糖酵解/OXPHOS双表型细胞的动态转化机制。这种深入解析将为临床转化应用建立多层次的个体化治疗体系奠定基础。例如，通过开发无创的代谢分型诊断方法，构建精准治疗决策系统，针对不同代谢特征的患者选择最优治疗方案，通过推进个体化

代谢治疗模式，以提高治疗效果并降低副作用。

在治疗策略开发方面，需要重点突破代谢-免疫网络的协同调控。针对已明确的“糖酵解亢进-乳酸堆积-免疫抑制”恶性循环，应设计双重靶向代谢和免疫的联合治疗方案。例如，将LDHA抑制剂与免疫检查点阻断剂联用，或开发能同时调节巨噬细胞代谢极化和T细胞功能的复合制剂。这类联合策略需要特别关注治疗时机和剂量的优化，以确保在抑制病灶生长的同时维持机体代谢稳态。同时，基于表观代谢调控机制的新发现，如H3K18la修饰和m6A甲基化调控，应加速开发相应的靶向干预手段。这包括组蛋白乳酸化抑制剂、FTO激动剂以及靶向lncRNA的核酸药物等。而中医药现代化研究为子宫内膜异位性疾病的治疗提供了独特视角。基于中药多靶点作用的特点，应采用系统生物学方法解析经典复方的协同调控网络。重点阐明关键活性成分的代谢靶点，建立中药调节能量代谢的量化评价体系，并开发基于代谢标志物的疗效预测模型。这些研究将促进中西医优势互补，为难治性患者提供更多治疗选择。

值得注意的是，当前针对糖酵解关键节点（如HIF-1α、LDHA、PDK1等）的干预策略仍主要基于细胞或动物实验，其临床安全性与有效性尚需系统验证。虽在动物模型中展现协同疗效，但可能因加剧代谢毒性或干扰生殖系统生理功能（如卵母细胞成熟）而导致临床风险，尤其对育龄女性的生殖健康构成潜在威胁。因此，未来研究可通过类器官模型、人源化小鼠实验及早期临床试验，评估代谢干预策略的临床可行性；结合药代动力学/药效学分析，确定最佳剂量范围以平衡疗效与毒性；注重生殖安全性评估，系统考察糖酵解抑制剂对卵巢功能、生育力及子代发育的长期影响；探索纳米载体或局部给药策略，开发精准递送技术以降低全身暴露带来的脱靶风险。

综上，子宫内膜异位性疾病代谢研究的未来发展需要基础与临床的深度融合。通过多学科协作，有望在疾病机制认识、诊断方法和治疗策略等方面取得突破性进展，最终实现从实验室发现到临床应用的转化，为患者带来更精准、更有效的治疗方案。

参 考 文 献

[1] Salmanov A G, Yuzko O M, Tofan B Y, *et al*. Epidemiology of endometriosis in Ukraine: results a multicenter study (2019-2021). Pol Merkur Lekarski, 2024, **52**(3): 277-285

[2] Donnez J, Donnez O, Dolmans M M. Introduction: uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time. Fertil Steril, 2018, **109**(3): 369-370

[3] Krentel H, De Wilde R L. Prevalence of adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding, pelvic pain or uterine prolapse - A retrospective cohort study. Ann Med Surg, 2022, **78**: 103809

[4] Thurnherr N, Burla L, Metzler J M, *et al*. Attitudes and perceptions of affected women towards endocrine endometriosis therapy: an international survey based on free-word association networks. Hum Reprod, 2024, **39**(1): 83-92

[5] Cuffaro F, Russo E, Amedei A. Endometriosis, pain, and related psychological disorders: unveiling the interplay among the microbiome, inflammation, and oxidative stress as a common thread. Int J Mol Sci, 2024, **25**(12): 6473

[6] 左茹娟, 杨增明. 瓦氏效应——哺乳动物生殖过程中的有氧糖酵解. 生物化学与生物物理进展, 2015, **42**(2): 132-139
Zuo R J, Yang Z M. Prog Biochem Biophys, 2015, **42**(2): 132-139

[7] Zhu J, Thompson C B. Metabolic regulation of cell growth and proliferation. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, **20**(7): 436-450

[8] An F, Chang W, Song J, *et al*. Reprogramming of glucose metabolism: metabolic alterations in the progression of osteosarcoma. J Bone Oncol, 2024, **44**: 100521

[9] Yoshida G J. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies. J Exp Clin Cancer Res, 2015, **34**: 111

[10] Khashchenko E P, Vysokikh M Y, Marey M V, *et al*. Altered glycolysis, mitochondrial biogenesis, autophagy and apoptosis in peritoneal endometriosis in adolescents. Int J Mol Sci, 2024, **25**(8): 4238

[11] 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. Biol Reprod, 2022, **107**(2): 488-499

[12] Mao C, Liu X, Guo S W. Meclizine improves endometrial repair and reduces simulated menstrual bleeding in mice with induced adenomyosis. Am J Obstet Gynecol, 2024, **231**(1): 113.e1-113113.e13

[13] Ling X, Liu L, Jiang A, *et al*. PFKFB3 promotes endometriosis cell proliferation *via* enhancing the protein stability of β-catenin. Mol Cell Endocrinol, 2024, **579**: 112083

[14] Huang S, Huang X, Wen X, *et al*. Enhanced glycolysis in the myometrium with ectopic endometrium of patients with adenomyosis: a preliminary study. Gynecol Endocrinol, 2024, **40**(1): 2332411

[15] Wen X, Zhang J, Xu Z, *et al*. Highly expressed lncRNA H19 in endometriosis promotes aerobic glycolysis and histone lactylation. Reproduction, 2024, **168**(2): e240018

[16] Mao J, Zhang J, Cai L, *et al*. Elevated prohibitin 1 expression mitigates glucose metabolism defects in granulosa cells of infertile

patients with endometriosis. Mol Hum Reprod, 2022, **28**(6): gaac018

[17] 施冬云, 刘珊林, 李浩然, 等. 缺氧应激对肝癌细胞代谢信号通路的调节作用. 生物化学与生物物理进展, 2006, **33**(9): 869-876
Shi D Y, Liu S L, Li H R, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2006, **33**(9): 869-876

[18] Liang L, Yang Y, Yang L, *et al*. HIF-1α is positively associated with endometrial receptivity by regulating PKM2. J Obstet Gynaecol Res, 2023, **49**(11): 2734-2745

[19] 王浩, 李涛, 肖归, 等. 热休克因子1通过上调蛋白质C减轻脓毒症凝血功能障碍保护小鼠急性肺损伤. 生物化学与生物物理进展, 2022, **49**(4): 788-797
Wang H, Li T, Xiao G, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2022, **49**(4): 788-797

[20] Huang J, Chen X, Lv Y. HMGB1 mediated inflammation and autophagy contribute to endometriosis. Front Endocrinol, 2021, **12**: 616696

[21] Yun B H, Kim S, Chon S J, *et al*. High mobility group box-1 promotes inflammation in endometriotic stromal cells through Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B. Am J Transl Res, 2021, **13**(3): 1400-1410

[22] Huang J, Chen X, Liu J. High mobility group box 1 promotes endometriosis under hypoxia by regulating inflammation and autophagy *in vitro* and *in vivo*. Int Immunopharmacol, 2024, **127**: 111397

[23] Sun Y, Wang Q, Wang M, *et al*. Correction: CHIP induces ubiquitination and degradation of HMGB1 to regulate glycolysis in ovarian endometriosis. Cell Mol Life Sci, 2023, **80**(4): 94

[24] Kido T, Murata H, Nishigaki A, *et al*. Glucose transporter 1 is important for the glycolytic metabolism of human endometrial stromal cells in hypoxic environment. Heliyon, 2020, **6**(6): e03985

[25] Yu Z, Huang L, Qiao P, *et al*. PKM2 Thr454 phosphorylation increases its nuclear translocation and promotes xenograft tumor growth in A549 human lung cancer cells. Biochem Biophys Res Commun, 2016, **473**(4): 953-958

[26] Yu Z, Zhao X, Huang L, *et al*. Proviral insertion in murine lymphomas 2 (PIM2) oncogene phosphorylates pyruvate kinase M2 (PKM2) and promotes glycolysis in cancer cells. J Biol Chem, 2013, **288**(49): 35406-35416

[27] Han X, Ren C, Lu C, *et al*. Phosphorylation of USP27X by PIM2 promotes glycolysis and breast cancer progression *via* deubiquitylation of MYC. Oncogene, 2024, **43**(33): 2493-2503

[28] Yang T, Ren C, Qiao P, *et al*. Correction: PIM2-mediated phosphorylation of hexokinase 2 is critical for tumor growth and paclitaxel resistance in breast cancer. Oncogene, 2020, **39**: 720-721

[29] Lu C, Qiao P, Fu R, *et al*. Correction: Phosphorylation of PFKFB4 by PIM2 promotes anaerobic glycolysis and cell proliferation in endometriosis. Cell Death Dis, 2024, **15**: 469

[30] Wang M, Fan R, Jiang J, *et al*. PIM2 promotes the development of ovarian endometriosis by enhancing glycolysis and fibrosis. Reprod Sci, 2023, **30**(9): 2692-2702

[31] Horne A W, Furquan Ahmad S, Carter R, *et al*. Repurposing dichloroacetate for the treatment of women with endometriosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, **116**(51): 25389-25391

[32] Sun Y, Zhang S, Zhang X, *et al*. AURKA enhances the glycolysis and development of ovarian endometriosis through ERβ. Endocrinology, 2024, **165**(4): bqae018

[33] Wang H, Liang Z, Gou Y, *et al*. FTO-dependent N(6) -methyladenosine regulates the progression of endometriosis *via* the ATG5/PKM2 axis. Cell Signal, 2022, **98**: 110406

[34] 孙林冲, 高平. 代谢重编程在调控肿瘤免疫微环境中的作用. 生物化学与生物物理进展, 2017, **44**(8): 688-696
Sun L C, Gao P. Prog Biochem Biophys, 2017, **44**(8): 688-696

[35] Wei S, Zhang J, Zhao R, *et al*. Histone lactylation promotes malignant progression by facilitating USP39 expression to target PI3K/AKT/HIF-1α signal pathway in endometrial carcinoma. Cell Death Discov, 2024, **10**(1): 121

[36] Wang Y, Xiu J, Yang T, *et al*. HSF1 promotes endometriosis development and glycolysis by up-regulating PFKFB3 expression. Reprod Biol Endocrinol, 2021, **19**(1): 86

[37] Pan H Y, Wan J. Serum HSF1 is upregulated in endometriosis patients and serves as a potential diagnostic biomarker. Kaohsiung J Med Sci, 2023, **39**(10): 1045-1051

[38] Stratopoulou C A, Cussac S, d'Argent M, *et al*. M2 macrophages enhance endometrial cell invasiveness by promoting collective cell migration in uterine adenomyosis. Reprod Biomed Online, 2023, **46**(4): 729-738

[39] Gou Y, Wang H, Wang T, *et al*. Ectopic endometriotic stromal cells-derived lactate induces M2 macrophage polarization *via* Mettl3/Trib1/ERK/STAT3 signalling pathway in endometriosis. Immunology, 2023, **168**(3): 389-402

[40] Hu Y, Yang L, Huang L, *et al*. m6A reader IGF_2BP_1 facilitates macrophage glycolytic metabolism and fibrotic phenotype by stabilizing THBS1 mRNA to promote pulmonary fibrosis. Cell Mol Life Sci, 2025, **82**(1): 157

[41] Huang Z X, Lin D C, Zhang H Y, *et al*. The dysfunction of $CD8^+$ T cells triggered by endometriotic stromal cells promotes the immune survival of endometriosis. Immunology, 2024, **172**(3): 469-485

[42] Zhao W, Wang Y, Liu J, *et al*. Progesterone activates the histone lactylation-Hif1α-glycolysis feedback loop to promote decidualization. Endocrinology, 2023, **165**(1): bqad169

[43] Gurner K H, Evans J, Hutchison J C, *et al*. A microenvironment of high lactate and low pH created by the blastocyst promotes endometrial receptivity and implantation. Reprod Biomed Online, 2022, **44**(1): 14-26

[44] Chen Z, Sandoval K, Dean M. Endometrial glycogen metabolism during early pregnancy in mice. Mol Reprod Dev, 2022, **89**(9): 431-440

[45] Afzal J, Du W, Novin A, *et al*. Paracrine HB-EGF signaling reduce enhanced contractile and energetic state of activated decidual fibroblasts by rebalancing SRF-MRTF-TCF transcriptional axis.

Front Cell Dev Biol, 2022, **10**: 927631

[46] Li Q, Shi J, Yi D, *et al*. The pathogenesis of endometriosis and adenomyosis: insights from single-cell RNA sequencing. Biol Reprod, 2024, **110**(5): 854-865

[47] Aikawa S, Hirota Y, Fukui Y, *et al*. A gene network of uterine luminal epithelium organizes mouse blastocyst implantation. Reprod Med Biol, 2022, **21**(1): e12435

[48] García-Bermúdez J, Sánchez-Aragó M, Soldevilla B, *et al*. PKA phosphorylates the ATPase inhibitory factor 1 and inactivates its capacity to bind and inhibit the mitochondrial H(+)-ATP synthase. Cell Rep, 2015, **12**(12): 2143-2155

[49] Guo S, Chen Q, Liang J, *et al*. Correlation of glycolysis-immune-related genes in the follicular microenvironment of endometriosis patients with ART outcomes. Reprod Sci, 2024, **31**(11): 3357-3367

[50] Zhang T, Shen H H, Qin X Y, *et al*. The metabolic characteristic of decidual immune cells and their unique properties in pregnancy loss. Immunol Rev, 2022, **308**(1): 168-186

[51] Yan S, Dong J, Qian C, *et al*. The mTORC1 signaling support cellular metabolism to dictate decidual NK cells function in early pregnancy. Front Immunol, 2022, **13**: 771732

[52] Zhang Y, Ma L, Hu X, *et al*. The role of the PD-1/PD-L1 axis in macrophage differentiation and function during pregnancy. Hum Reprod, 2019, **34**(1): 25-36

[53] Yang Q, Liu J, Wang Y, *et al*. A proteomic atlas of ligand-receptor interactions at the ovine maternal-fetal interface reveals the role of histone lactylation in uterine remodeling. J Biol Chem, 2022, **298**(1): 101456

[54] Li H, Chai X. PDPK1 governs macrophage M2 polarization *via* hypoxia-driven CD47/AKT-glycolytic axis in endometriosis. Cell Signal, 2025, **134**: 111922

[55] Yao Q, Jing G, Zhang X, *et al*. Cinnamic acid inhibits cell viability, invasion, and glycolysis in primary endometrial stromal cells by suppressing NF-κB-induced transcription of PKM2. Biosci Rep, 2021. DOI:10.1042/BSR20211828

[56] Kim B S, Chung T W, Choi H J, *et al*. *Caesalpinia sappan* induces apoptotic cell death in ectopic endometrial 12Z cells through suppressing pyruvate dehydrogenase kinase 1 expression. Exp Ther Med, 2021, **21**(4): 357

[57] Cho M K, Jin L, Han J H, *et al*. Corrigendum: water-extracted *Prunella vulgaris* alleviates endometriosis by reducing aerobic glycolysis. Front Pharmacol, 2022, **13**:1112004

[58] Warowicka A, Qasem B, Dera-Szymanowska A, *et al*. Effect of protoberberine-rich fraction of *Chelidonium majus* L. on endometriosis regression. Pharmaceutics, 2021, **13**(7): 931

[59] Zhou J, Ding Z M, Hardiman P J. Understanding the role of Gui-Zhi-fu-Ling-capsules (Chinese medicine) for treatment of endometriosis in the rat model: using NMR based metabolomics. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, **2018**: 9864963

[60] 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. 中国中药杂志, 2024, **49**(14): 3818-3827
Xing Y, Guo J Y, Liu P, *et al*. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, **49**(14): 3818-3827

[61] Bahrami A, Ayen E, Razi M, *et al*. Effects of atorvastatin and resveratrol against the experimental endometriosis; evidence for glucose and monocarboxylate transporters, neoangiogenesis. Life Sci, 2021, **272**: 119230

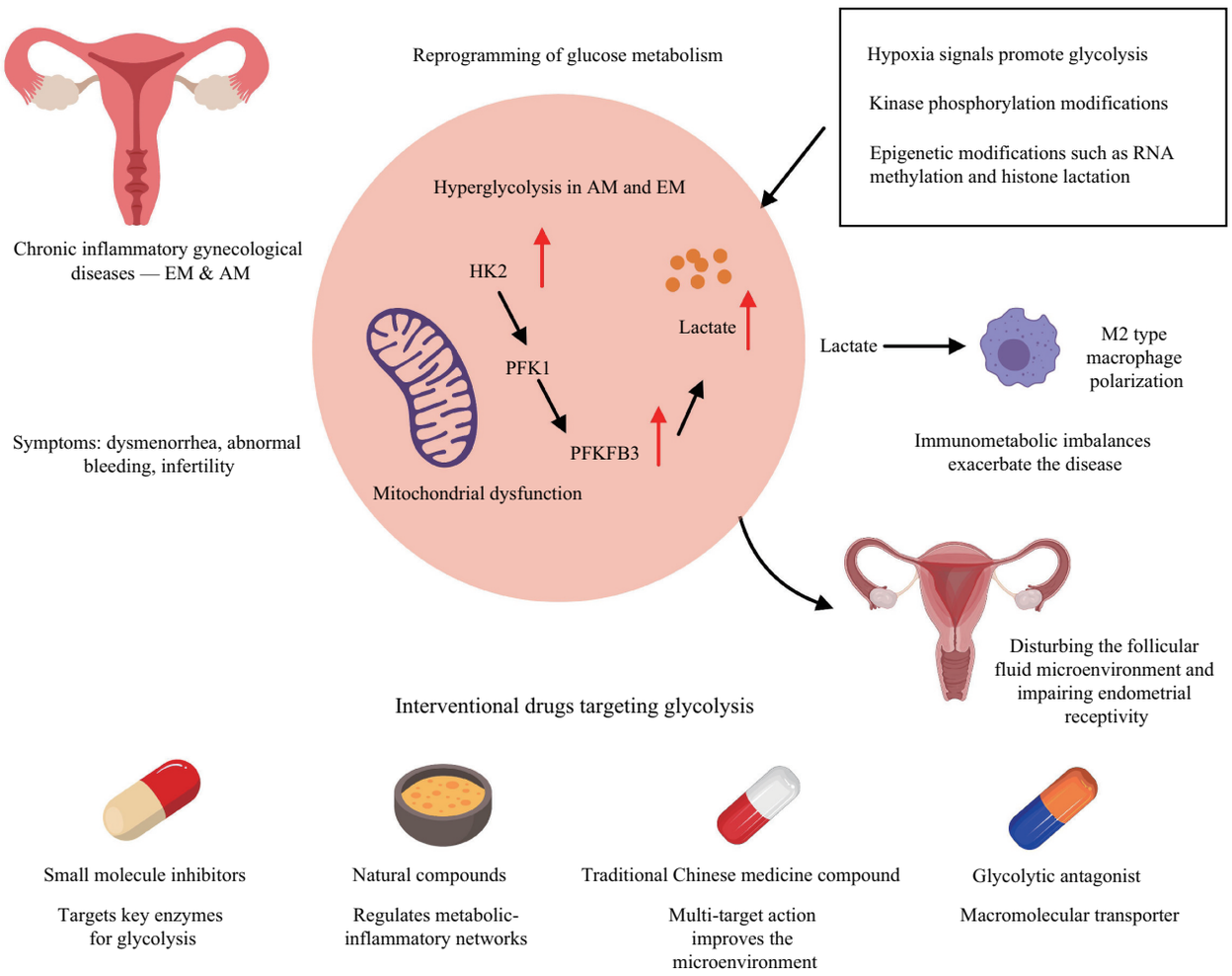
Glycolytic Hyperactivity in Endometriotic Diseases: From Molecular Mechanisms to Precise Interventions*

DU Lin[1)**], WANG Mei-Ling[1)**], ZHOU Shuang-Shuang[2)***], FU Xian-Yun[1)***], SHI Wen-Jie[1)], TAO Yi-Dan[1)], ZHOU Hao-Xin[1)]

([1)]*Third-Grade Pharmacological Laboratory on Chinese Medicine of National Administration of Traditional Chinese Medicine, College of Medicine and Health Sciences, China Three Gorges University, Yichang* 443002, China;

[2)]*Sanxia Vocational and Technical College of Hubei, Yichang* 443000, China)

Graphical abstract



* This work was supported by a grant from Natural Science Foundation of Hubei Province (2024AFB808).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

FU Xian-Yun. Tel：86-13972031404，E-mail：dinnar1@16.com

ZHOU Shuang-Shuang. Tel：86-18827474730，E-mail：845960065@qq.com

Received：April 28，2025 Accepted：August 3，2025

Abstract Endometriosis (EM) and adenomyosis (AM) are chronic, estrogen-dependent gynecological disorders that significantly impair the quality of life and reproductive health of millions of women worldwide. Clinically, both conditions are characterized by dysmenorrhea, abnormal uterine bleeding, infertility, and high recurrence rates. Despite decades of research, their pathogenesis remains incompletely understood, and current therapeutic options are limited in both efficacy and long-term safety. Emerging studies have identified glycolytic metabolic reprogramming (GMR)—a shift from mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) to aerobic glycolysis—as a unifying and critical feature in the development and progression of EM and AM. In ectopic lesions, enhanced glycolysis supports cellular proliferation, survival, and adaptation to hypoxic microenvironments. Key glycolytic enzymes, including hexokinase 2 (HK2), phosphofructokinase-1 (PFK1), pyruvate dehydrogenase kinase (PDK), and lactate dehydrogenase A (LDHA), are markedly upregulated, whereas oxidative metabolism is suppressed, reflecting a Warburg-like metabolic phenotype. Notably, single-cell and spatial transcriptomic analyses reveal significant heterogeneity between EM and AM lesions. EM lesions often contain cell clusters co-expressing glycolytic and OXPHOS-related genes, suggesting metabolic flexibility. In contrast, AM tissues exhibit a more uniform, glycolysis-dominant profile, with preferential HK2 expression over HK1—potentially linked to defective repair of the endometrial basal layer. Multiple regulatory layers contribute to this glycolytic shift. Hypoxia-inducible factors (HIFs) act as upstream transcriptional activators in response to oxygen deprivation. Kinase cascades, such as those involving PIM2 and AURKA, enhance glycolytic enzyme activity *via* phosphorylation. Epigenetic mechanisms—including N6-methyladenosine (m6A) RNA modification and histone H3K18 lactylation—further stabilize glycolytic gene expression and reinforce metabolic reprogramming. These alterations form an integrated regulatory network that sustains high glycolytic flux in ectopic cells. Importantly, GMR profoundly affects the immune microenvironment. Lactate produced by glycolytic stromal cells promotes M2 macrophage polarization and impairs the function of cytotoxic T cells and dendritic cells, leading to immune evasion and chronic inflammation. Meanwhile, immune cells themselves undergo metabolic reprogramming, exhibiting increased dependence on glycolysis and diminished oxidative capacity. This bidirectional metabolic-immune feedback loop facilitates lesion persistence and disease progression. GMR is also closely linked to infertility in EM and AM. In the ovarian microenvironment, glycolytic imbalance leads to lactate accumulation in follicular fluid, negatively affecting oocyte quality and embryo development. In the endometrium, excessive glycolysis disrupts decidualization, angiogenesis, and immune tolerance—processes essential for implantation and pregnancy. Targeting glycolysis offers promising therapeutic potential. Small-molecule inhibitors such as dichloroacetate and meclozine target PDK and HK2, respectively. Natural compounds like cinnamic acid and protoberberine derivatives exhibit both anti-glycolytic and anti-inflammatory effects. Traditional Chinese medicine formulations, including Guizhi Fuling Wan, have shown efficacy in modulating metabolism, vascular remodeling, and fibrosis. Combination therapies, such as atorvastatin with resveratrol, may provide synergistic benefits by inhibiting both glucose uptake and lactate export. In conclusion, glycolytic metabolic reprogramming is a central mechanism linking inflammation, immune dysfunction, lesion progression, and reproductive failure in endometriotic diseases. Future research should focus on identifying metabolic subtypes, developing combined metabolic-immune therapies, and evaluating the safety of these treatments in reproductive-age women. These insights may pave the way toward personalized, mechanism-driven interventions for EM and AM.

Key words endometriosis, adenomyosis, glycolysis, metabolism-immune interaction, infertility

DOI：10.3724/j.pibb.2025.0192 **CSTR**：32369.14.pibb.20250192