

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.21.009
文章编号: 1005-8982 (2021) 21-0053-06

综述

缺氧在子宫内膜异位症发病机制中的作用研究进展

李晶, 张宗峰

(哈尔滨医科大学附属第二医院 妇科一病区, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 子宫内膜异位症是育龄期女性常见的雌激素依赖性疾病, 病因虽尚不明确, 但多数学者认为种植学说是其发展的关键组成部分。子宫内膜组织从子宫脱落逆行至腹膜腔并种植卵巢或腹膜时将面临严重的缺氧应激, 而在缺氧应激条件下, 雌激素、上皮-间质转化、血管生成和代谢转换等因素可能是子宫内膜异位症发生、发展的关键步骤。该文就这些步骤涉及的许多关键酶、信号转导通路或相关因子进行阐述。另外, 越来越多的证据表明表观遗传学可能与子宫内膜异位症的发生有关, 缺氧驱动的复杂调控网络确保子宫内膜异位细胞可以在特殊的腹膜微环境下生存, 因此靶向介导缺氧驱动的调控网络可能是治疗子宫内膜异位症的新方法。

关键词: 子宫内膜异位症; 缺氧; 表观遗传; 发病机制

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

Hypoxia in the pathogenesis of endometriosis

Jing Li, Zong-feng Zhang

(Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Endometriosis is a common estrogen-dependent disease in women of childbearing age. Although the cause is not clear, most scholars believe that implantation theory is a key part of its development. When the endometrial tissue falls off the uterus retrograde to the peritoneal cavity and implants the ovaries or peritoneum, it will face severe hypoxic stress. Under hypoxic stress conditions, these factors such as estrogen, epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and metabolic conversion may be a key step in the development of endometriosis. This article describes many key enzymes, signal transduction pathways, or related factors involved in these steps. In addition, more and more evidences show that epigenetics may be related to the occurrence of endometriosis, the complex regulatory network driven by hypoxia ensures that endometriotic cells can survive in special peritoneal microenvironments, therefore, the target-mediated hypoxia-driven regulatory network may be a new method for the treatment of endometriosis.

Keywords: endometriosis; hypoxia; epigenomics; pathogenesis

子宫内膜异位症通常是指子宫腔以外出现子宫内膜组织, 对广大女性的健康及生活造成了很大影响^[1]。子宫内膜异位症的病因很大程度上仍然是未知的, 但多数学者认为逆行月经种植理论是子宫内膜异位症发展的关键组成部分^[2]。然而, 该

理论不足以解释为什么90%的育龄妇女存在月经逆行现象, 但其中仅有10%~15%的女性发生子宫内膜异位症。因此, 在子宫内膜异位症的发病机制中, 一定有一些关键因素起着重要的调节作用, 才能使逆行组织顺利存活并植入盆腔。

收稿日期: 2021-03-05

[通信作者] 张宗峰, E-mail: viaac1973@163.com

根据逆行月经理论,脱落的子宫内膜组织首先会失去血液供应并面临缺氧应激。在这种情况下,这些组织必须进行调节才能在缺氧的微环境中生存。缺氧是一种主要的调节因子,控制着许多生理病理过程,其中大多数是通过缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的转录调控来介导的。HIF-1由 α 和 β 两个亚基共同构成;无论氧条件如何,HIF-1 β 能够稳定存在;而HIF-1 α 则不同,其活性受氧浓度影响^[3]。HIF-1在内分泌和生殖器官中起着许多重要作用^[4]。与在位子宫内膜组织相比,子宫内膜异位症病变中HIF-1 α mRNA和蛋白水平显著升高^[5],这说明HIF-1 α 在子宫内膜异位症中起着不可磨灭的作用。该综述重点讨论子宫内膜异位症发展过程中5个关键步骤,即雌激素调节、上皮-间质转化、血管生成、Warburg效应和表观遗传调控,以说明缺氧在子宫内膜异位症中的调节作用。

1 缺氧对雌激素的调节

1.1 缺氧-雌激素生成轴

子宫内膜异位症的发生、发展高度依赖于雌激素。除卵巢合成雌激素外,异位内膜间质细胞还可以通过类固醇激素合成急性调节蛋白(StAR)^[6]和其他类固醇合成酶^[7]利用胆固醇从头合成雌二醇。StAR和其他类固醇合成酶的表达受前列腺素E₂(PGE₂)调节,而在子宫内膜异位间质细胞中异常表达的环氧合酶(COX-2)恰好是PGE₂的限速酶。缺氧是COX-2启动子敏感性增加的关键因素,通过抑制双重特异性磷酸酶2(DUSP2)来调控信号通路,最终导致COX-2表达增加^[8],从而促进雌激素合成。这些数据表明低氧促进子宫内膜异位间质细胞中雌二醇的从头合成。

1.2 缺氧-雌激素反应性

缺氧不仅调节雌激素的生物合成,还调节雌激素的反应性。雌激素受体 α (ER α)、雌激素受体 β (ER β)和雌激素受体G蛋白偶联受体(GPR30)均参与了子宫内膜异位症的发生、发展。在小鼠子宫内膜异位症模型中,敲除ER α 或ER β 抑制异位子宫内膜病变生长^[9],而用GPR30选择性配体处理可促进在位子宫内膜间质细胞的增殖^[10]。低氧被认为是调节ER α 、ER β 和GPR30表达的关键因素。缺

氧以HIF-1 α 依赖方式抑制ER α 的表达,诱导ER β 表达^[11],上调GPR30的表达,雌激素也能诱导细胞核中HIF-1 α 的积累^[1]。雌激素与缺氧之间的恶性循环可能有利于子宫内膜异位症的发生、发展。

2 缺氧与细胞转移:缺氧对上皮-间质转化的调节

缺氧条件下,HIF-1 α 稳定调控着细胞转移和侵袭的许多关键步骤,如上皮-间质转化^[12]。上皮-间质转化是形成子宫内膜异位症的先决条件,其最显著的特征是钙黏附蛋白E(E-cadherin)的低表达和神经型钙黏附蛋白(N-cadherin)的高表达^[2],主要受转化生长因子- β (TGF- β)和 β -catenin上下级相关通路之间的调节。

2.1 TGF- β 相关信号通路

TGF- β 可诱导细胞的上皮-间质转化,表现为诱导N-cadherin和波形蛋白表达,抑制E-cadherin表达。TGF- β_1 不仅受HIF-1 α 调节,而且在异位病灶及血液中表达升高,有利于异位内膜细胞的生长发育和侵袭转移^[13]。TGF- β 信号启动的八聚体结合蛋白4(OCT4)不仅可以刺激异位内膜细胞转移,还可以调节TGF- β_1 /TGF- β RI信号通路诱导子宫内膜异位症迁移。在子宫内膜间质细胞中,OCT4与N-cadherin的基因和蛋白表达与TGF- β_1 调节有关,然而沉默OCT4后发现TGF- β_1 的下游基因N-cadherin的表达受抑制^[14],这说明TGF- β_1 相关的上下级信号通路之间的相互作用可能介导上皮-间质转化促进子宫内膜异位症发病机制中细胞增殖和侵袭能力。

研究发现TGF- β_1 能诱导FOXM1在子宫内膜异位上皮细胞(EECs)中的表达,FOXM1与人类疾病EMT的进展有关^[15],其转录受HIF-1 α 上调^[16]。FOXM1不仅在月经周期中以动态方式表达于人的子宫内膜,且在异位病灶中表达显著;经TGF- β_1 处理后的EECs发生形态学的变化和侵袭能力增强;沉默FOXM1可逆转TGF- β_1 诱导EECs的上皮-间质转化进展^[15]。笔者推测FOXM1可能通过调节上皮-间质转化的进展而促进异位内膜转移和子宫内膜异位症的形成,这可能是子宫内膜异位症发病机制的潜在靶点。

2.2 β -catenin 信号通路

β -catenin 是细胞发生上皮-间质转化的调节因子,并参与子宫内膜异位症的发生、发展。通过对子宫内膜异位症患者的异位内膜组织进行免疫组织化学研究发现 HIF-1 α 稳定促进上皮-间质转化和 β -catenin 的表达,而 E-cadherin mRNA 的转录活性受到抑制;进一步抑制 HIF-1 α 发现上皮-间质转化标志物和 β -catenin 完全或部分恢复到缺氧前状态^[15]。这暗示了 HIF-1 α 可通过 β -catenin 途径诱导子宫内膜异位症的上皮-间质转化,进一步促进细胞转移及侵袭。

3 缺氧对血管生成的调节

3.1 血管生成因子(VEGF)

子宫内膜组织逆行的挑战是建立血管网络为内膜腺体和间质种植提供氧气及营养物质,该过程需要多种刺激因子调节,其中最关键的生长因子为 VEGF。子宫内膜异位症患者与健康女性相比,腹腔液中 VEGF 水平明显升高,并且腹腔液中 VEGF 表达与病变轻重程度有关^[17]。在缺氧条件下,HIF-1 α 与 VEGF 启动子的缺氧反应元件结合,从而增加 VEGF 的表达^[18]。抑制小鼠子宫内膜异位症模型中 HIF-1 α 的表达可以发现 VEGF-a 的表达也随之被抑制,血管生成过程被阻断,最终导致子宫内膜样病变减小^[19]。

3.2 瘦素

瘦素是一种有效的血管生成因子。通过使用瘦素拮抗剂或植入源自瘦素受体基因敲除的小鼠子宫内膜组织来阻断瘦素信号传导,可减少血管病变。由于瘦素以 HIF-1 α 依赖的方式在子宫内膜异位细胞中异常表达^[20],因此低氧对瘦素的调节可能影响异位病灶的血管生成,进而影响异位病灶的大小。

3.3 其他血管生成因子

HSIAO 等^[21]报道白细胞介素-8(IL-8)是强有力的血管生成因子。缺氧可诱导 IL-8 的表达,用 IL-8 受体拮抗剂处理后,不仅能抑制缺氧诱导的血管生成,而且还能阻断小鼠子宫内膜异位症模型的血管浸润,最终导致子宫内膜样病变缩小。文献^[22]报道了非传统血管生成因子血管生成素在子宫内膜异位症细胞中上调,并受到缺氧的调节,与 VEGF

相比具有独特的特征。由血管生成素缺失引起的血管生成缺乏不能通过 VEGF 来弥补^[23],这提示血管生成素在调节血管生成中发挥着独特的作用。

4 缺氧与有氧糖酵解(Warburg 效应)

子宫内膜异位症类似于肿瘤细胞,具有侵袭、复发特征。因肿瘤细胞具有特殊的能量代谢方式“Warburg 效应”,即正常氧条件下葡萄糖消耗增加和乳酸产量增多,子宫内膜异位症是否存在相同的代谢特点成为近几年的研究热点。有学者研究发现在子宫内膜异位症患者腹腔液中糖酵解的终产物乳酸浓度明显升高,验证了子宫内膜异位症可能存在“Warburg 效应”^[24]。糖酵解过程可能是由 HIF-1 α 驱动的,因为糖代谢途径中多种关键酶是由 HIF-1 α 诱导的。

葡萄糖转运蛋白(GLUT)是由 SLC2A 基因家族编码的,是介导葡萄糖进入细胞的载体,这是糖酵解的第一步^[25]。缺氧通过抑制氧化磷酸化和上调 HIF-1 α 而诱导 GLUT1 的高表达^[26]。对异位内膜组织行免疫组织化学发现 GLUT1 呈高表达,且在 III、IV 期的表达高于 I、II 期,因此子宫内膜异位症的严重程度可能随着 GLUT1 的表达高低而波动^[27]。HIF-1 α 是糖酵解的重要枢纽,诱导有氧糖酵解过程中关键基因的表达:乳酸脱氢酶 A(LDHA)、丙酮酸脱氢酶激酶 1(PDK1)和葡萄糖转运蛋白 1(SLC2A1)。子宫内膜异位症病变中代谢驱动因子 HIF-1 α 、PDK1 和 LDHA 升高,病变附近的腹膜中 HIF-1 α 和 SLC2A1 升高^[26],表明其代谢变化与“Warburg 效应”相似。有研究发现肿瘤相邻的细胞乳酸浓度越来越高,这可能是驱动肿瘤发展的原因,被称为“反向 Warburg 效应”^[28]。子宫内膜异位症中是否存在这种“反向 Warburg 效应”有待进一步研究。

5 低氧与表观遗传学

近年来研究表明,子宫内膜异位症是一种表观遗传疾病,可以在不改变基因组的情况下调节基因表达谱,从而调节细胞存活、侵袭转移和血管生成等功能。笔者将从以下 3 个方面进行子宫内膜异位症表观遗传的机制研究。

5.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是由 DNA 甲基转移酶(DNMT)催化,包括 DNMT1、DNMT3a、DNMT3b 和 DNMT3L;HSIAO^[29]等对子宫内膜异位症的 DNA 甲基化进行全面的研 究,发现 DNMT1 在子宫内膜异位症患者间质细胞中表达减少。缺氧应激是引起异位间质细胞 DNMT1 表达下调的主要因素。缺氧将 miR-148a 和富含 AU 的元件结合因子 1(AUF-1)招募到 DNMT1 转录本的 3'-非翻译区(UTR)以破坏其 mRNA 的稳定。结果,子宫内膜异位间质细胞中 DNMT1 蛋白水平降低,使异位间质细胞基因表达异常。这表明,低氧抑制子宫内膜异位间质细胞中 DNMT1 的被动去甲基化来调节某些基因的表达。缺氧介导的 DNA 低甲基化的基因表达和功能改变可能会为子宫内膜异位症的病因提供不同的见解。

5.2 组蛋白修饰

组蛋白是核小体的关键成分,进行修饰后染色质结构发生异常,进而改变基因表达状态。有研究论述组蛋白异常修饰对子宫内膜异位症的影响^[30]。AROSH 等^[31]报道用选择性前列腺素 E2(PGE2)受体拮抗剂处理可以改变子宫内膜异位症细胞组蛋白修饰酶的表达,提示 PGE2 可能影响组蛋白修饰从而调节基因表达。能催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸(H3K27)三甲基化的组蛋白修饰酶基因增强子同源物 2(EZH2)近年来已被广泛研究。缺氧以 HIF-1 α 依赖的方式抑制 EZH2 的表达,并减少导致异位内膜细胞异常表达的 H3K27 三甲基化^[32],这为研究子宫内膜异位症的病因学提供了新见解。

5.3 MicroRNA 介导的基因表达

MicroRNA 是一种非编码 RNA,与子宫内膜异位症细胞的增殖、凋亡、炎症和血管生成等功能息息相关^[33]。与在位子宫内膜组织比较,microRNA-20a 在异位病变中的表达比在位子宫内膜组织中的表达高^[34],且通过生物信息学和分子生物学分析发现 microRNA-20a 的启动子含有一种功能性缺氧反应元件^[32],这表明 microRNA-20a 的表达是由缺氧引起的。MicroRNA-20a 的下游靶点是 DUSP2,缺氧诱导 microRNA-20a 表达致 DUSP2 表达下调,导致下游调控基因 COX-2、血管生成因子和有丝分裂因子过度表达^[34]。MicroRNA-148a 在异位内膜间质细胞中

高表达,在缺氧条件下,microRNA-148a 被募集到 DNMT1 的 3'-UTR,与 AUF-1 配位,促进 DNMT1 mRNA 的降解,导致 DNMT1 蛋白水平降低,子宫内膜异位间质细胞整体低甲基化^[29]。还需更多的研究来揭示缺氧调节表观遗传在子宫内膜异位症发病机制中的作用。

6 靶向缺氧介导的基因网络作为潜在的治疗方法

子宫内膜异位症是一种复杂疾病,涉及基因-基因和基因-环境之间的相互作用,缺氧是重要的驱动因素。缺氧调节雌激素生物合成及反应性、上皮-间质转化过程中的 TGF- β 、 β -catenin 等信号通路,促进血管发育系统的经典生长因子 VEGF、瘦素和新血管生成因子 IL-8、血管生成素,缺氧也可影响微环境中能量代谢的变化,无论是葡萄糖经葡萄糖转运蛋白进入细胞内,还是有氧糖酵解过程中关键基因的表达,均受 HIF-1 α 调节。因此,可以认为靶向缺氧介导的基因调控网络可同时阻断多个过程,并在治疗子宫内膜异位症中发挥更好的效果。通过对大型数据库的分析发现 Yes 相关蛋白 1(YAP1)转录活性受缺氧调节,可能是一个潜在治疗靶点^[35]。研究^[36]发现,YAP1 蛋白在胞浆中以磷酸化形式大量存在,但这种磷酸化形式是失活的,在某些情况下磷酸化 YAP1 的激酶即大肿瘤抑制激酶 1(LAST1)被降解导致 YAP1 去磷酸化,然后未磷酸化的 YAP1 转运到细胞核并与 TEAD 结合,诱导靶基因表达,异位内膜细胞中 LAST1 水平下调,从而导致 YAP1 核转位增加。进一步研究^[37]发现 LAST1 受缺氧抑制,正常内膜间质细胞在缺氧条件下会导致 LAST 水平下调和 YAP1 核移位,应用 YAP1 抑制剂维替泊芬可以使原代子宫内膜间质细胞增殖减少,凋亡增强,并且使小鼠子宫内膜异位症模型中异位病灶减小。而且维替泊芬可以同时抑制子宫内膜异位症许多病理过程,包括细胞增殖、血管生成和雌激素生物合成等^[37]。由于激素治疗的副作用之一是生殖抑制,那么维替泊芬治疗是否会影响生殖功能呢?通过对雌性小鼠子宫内膜异位症模型研究^[35]发现维替泊芬不仅不会降低雌性的生殖功能,而且也不会影响后代的发育,该研究结果证明靶向 YAP1 可能具有

治疗潜力, 而且不会对生殖器官和生育能力产生明显不良影响。因此靶向介导缺氧驱动的调控基因网络可能是治疗子宫内膜异位症的新方法。

7 结语

现如今, 激素治疗和手术切除异位病灶是治疗子宫内膜异位症的主要选择。然而, 考虑到激素治疗的不良副作用和手术后的高复发率, 从其他角度寻找治疗子宫内膜异位症的方法迫在眉睫。上文提到靶向 YAP1 可能是一种新型的非激素治疗方式。这种不会抑制生殖功能的作用为设计子宫内膜异位症的替代治疗方案提供了新的方向。然而, 尚不清楚 YAP1 抑制剂对治疗子宫内膜异位症的给药途径是什么, 也不清楚这种靶向抑制剂应用于临床时治疗效果及预后如何, 但是这种新型靶向药物确实为治疗子宫内膜异位症带来希望, 未来的研究可以集中在寻找更多像这样治疗子宫内膜异位症的新药物靶点。

参 考 文 献 :

- [1] ZHANG L, XIONG W, LI N, et al. Estrogen stabilizes hypoxia-inducible factor 1 α through G protein-coupled estrogen receptor 1 in eutopic endometrium of endometriosis[J]. *Fertility & Sterility*, 2017, 107(2): 439-447.
- [2] YANG Y M, YANG W X. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41679-41689.
- [3] TIRPE A A, GULEI D, Ciortea S M, et al. Hypoxia: Overview on hypoxia-mediated mechanisms with a focus on the role of HIF genes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(24): 6140.
- [4] LEE H C, TSAI S J. Endocrine targets of hypoxia-inducible factors[J]. *The Journal of Endocrinology*, 2017, 234(1): R53-R65.
- [5] WU M H, CHEN K F, LIN S C, et al. Aberrant expression of leptin in human endometriotic stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1 α [J]. *The Journal of Medical Research*, 2007, 170(2): 590-598.
- [6] TSAI S J, WU M H, LIN S C, et al. Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86(12): 5765-5773.
- [7] ATTAR E, TOKUNAGA H, IMIR G, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 94(2): 623-631.
- [8] WU M H, LIN S C, HSIAO K Y, et al. Hypoxia-inhibited dual-specificity phosphatase-2 expression in endometriotic cells regulates cyclooxygenase-2 expression[J]. *Journal of Pathology*, 2011, 225(3): 390-400.
- [9] BURNS K A, RODRIGUEZ K F, HEWITT S C, et al. Role of estrogen receptor signaling required for endometriosis-like lesion establishment in a mouse model[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(8): 3960-3971.
- [10] LIN B C, SUZAWA M, BLIND R D, et al. Stimulating the GPR30 estrogen receptor with a novel tamoxifen analogue activates SF-1 and promotes endometrial cell proliferation[J]. *Cancer Research*, 2009, 69(13): 5415-5423.
- [11] WU M H, LU C W, CHANG F M, et al. Estrogen receptor expression affected by hypoxia inducible factor-1 α in stromal cells from patients with endometriosis[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 51(1): 50-54.
- [12] PROESTLING K, BIMER P, GAMPERL S, et al. Enhanced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and upregulated MYC in ectopic lesions contribute independently to endometriosis[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2015, 13(1): 1-11.
- [13] KUMAR S U, BASANNA C S, VIJAY K, et al. A high level of TGF- β_1 promotes endometriosis development via cell migration, adhesiveness, colonization, and invasiveness[J]. *Biology of Reproduction*, 2019, 100(4): 917-938.
- [14] AU H K, CHANG J H, WU Y C, et al. TGF- β_1 Regulates cell migration through pluripotent transcription factor OCT4 in endometriosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145256.
- [15] ZHANG J J, XU Z M, DAI H, et al. Silencing of forkhead box M1 reverses transforming growth factor- β_1 -induced invasion and epithelial-mesenchymal transition of endometriotic epithelial cells[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2019, 84(5): 485-494.
- [16] XIA L M, HUANG W J, WANG B, et al. Transcriptional up-regulation of FoxM1 in response to hypoxia is mediated by HIF-1[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2009, 106(2): 247-256.
- [17] LIU H L, SUN X L, ZHAO Y, et al. Anti-angiogenesis effect and mechanism study of Huangzhi Neiyi capsule in a rat endometriosis model[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(1): 300060519899767. DOI: 10.1177/0300060519899767.
- [18] LEE Y H, YANG J X, ALLEN J C, et al. Elevated peritoneal fluid ceramides in human endometriosis associated infertility and their effects on mouse oocyte maturation[J]. *Fertility and Sterility*, 2018, 110(4): 767-777.
- [19] BECKER C M, ROHWER N, FUNAKOSHI T, et al. 2-Methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1 α and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis[J]. *Pathol*, 2008, 172(2): 534-544.
- [20] WU M H, HUANG M F, CHANG F M, et al. Leptin on peritoneal macrophages of patients with endometriosis[J].

- American Journal of Reproductive Immunology, 2010, 63(3): 214-221.
- [21] HSIAO K Y, CHANG N, LIN S C, et al. Inhibition of dual specificity phosphatase-2 by hypoxia promotes interleukin-8-mediated angiogenesis in endometriosis[J]. Human Reproduction, 2014, 29(12): 2747-2755.
- [22] FU J L, HSIAO K Y, LEE H C, et al. Suppression of COUP-TFII upregulates angiogenin and promotes angiogenesis in endometriosis[J]. Hum Reprod, 2018, 33(8): 1517-1527.
- [23] KISHIMOTO K, LIU S, TSUJI T, et al. Endogenous angiogenin in endothelial cells is a general requirement for cell proliferation and angiogenesis[J]. Oncogene, 2005, 24(3): 445-456.
- [24] YOUNG V J, BROWN J K, JACQUELINE M, et al. Transforming growth factor- β induced warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014, 99(9): 3450-3459.
- [25] MCKINNON B, BERTSCHI D, WOTZKOW C, et al. Glucose transporter expression in eutopic endometrial tissue and ectopic endometriotic lesions[J]. Mol Endocrinol, 2014, 52(2): 169-179.
- [26] GIATROMANOLAKI A, LIOUSIA M, ARELAKI S, et al. Differential effect of hypoxia and acidity on lung cancer cell and fibroblast metabolism[J]. Biochemistry & Cell Biology, 2017, 95(3): 428-436.
- [27] 袁小琴, 边文会. 缺氧诱导因子-1 α 、葡萄糖转运蛋白-1 在子宫内膜异位症患者异位组织中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(20): 3748-3750.
- [28] PAVLIDES S, WHITAKER-MENEZES D, CASTELLO-CROS R, et al. The reverse warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma[J]. Cell Cycle, 2009, 8(23): 3984-4001.
- [29] HSIAO K Y, WU M H, CHANG N, et al. Coordination of AUF1 and miR-148a destabilizes DNA methyltransferase 1 mRNA under hypoxia in endometriosis[J]. Molecular Human Reproduction, 2015, 21(12): 894-904.
- [30] NASU K, KAWANO Y, KAI K, et al. Aberrant histone modification in endometriosis[J]. Frontiers in Bioscience, 2014, 19(8): 1202-1214.
- [31] AROSH J A, LEE J, STARZINSKI-POWITZ A, et al. Selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 modulates DNA methylation and histone modification machinery proteins in human endometriotic cells[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2015, 409: 51-58.
- [32] LIN S C, LEE H C, HSU C T, et al. Targeting anthrax toxin receptor 2 ameliorates endometriosis progression[J]. Theranostics, 2019, 9(3): 620-632.
- [33] TEAGUE E M, PRINT C G, HULL M L. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions[J]. Human Reproduction Update, 2010, 16(2): 142-165.
- [34] LIN S C, WANG C C, WU M H, et al. Hypoxia-induced microRNA-20a expression increases ERK phosphorylation and angiogenic gene expression in endometriotic stromal cells[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012, 97(8): E1515-E1523.
- [35] LIN S C, LEE H C, HOU P C, et al. Targeting hypoxia-mediated YAP1 nuclear translocation ameliorates pathogenesis of endometriosis without compromising maternal fertility[J]. The Journal of Pathology, 2017, 242(4): 476-487.
- [36] WANG B, SHAO W, SHI Y, et al. Verteporfin induced SUMOylation of YAP1 in endometrial cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(4): 1207-1217.
- [37] SONG Y, FU J, ZHOU M, et al. Activated hippo/yes-associated protein pathway promotes cell proliferation and anti-apoptosis in endometrial stromal cells of endometriosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(4): 1552-1561.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 李晶, 张宗峰. 缺氧在子宫内膜异位症发病机制中的作用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(21): 53-58.

Cite this article as: LI J, ZHANG Z F. Hypoxia in the pathogenesis of endometriosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(21): 53-58.