

彭佳华,梁瑞宁,宋鑫,等. 铁死亡在子宫内膜异位症中的研究现状 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(1): 139–146.
Peng JH, Liang RN, Song X, et al. Current research status of ferroptosis in endometriosis [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(1): 139–146.
doi: 10.3969/j.issn.1671–7856.2025.01.014

铁死亡在子宫内膜异位症中的研究现状

彭佳华, 梁瑞宁, 宋鑫, 孙宇, 简晖*, 罗小泉*

(江西中医药大学, 南昌 330004)

【摘要】 子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是全球女性健康面临的常见挑战。近年来,铁死亡作为一种新兴的细胞程序性死亡方式,在EMs研究中备受瞩目。在疾病机制方面,铁死亡通过铁过载诱导,推动卵巢EMs的纤维化,同时通过调控多条信号通路如p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)/信号转导子和转录激活子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6),促进血管生成、自噬等,加剧病情进展。在不孕问题上,铁死亡影响胚胎发育和卵巢功能,显著降低生育能力。诊断方面,铁死亡相关基因高表达为EMs的早期诊断提供了潜在的标志物,有效区分患者和健康个体,具有重要的临床应用价值。治疗策略上,Erastin等非天然化合物及白藜芦醇、熊果酸和汉黄芩素等天然化合物,展现出潜在的治疗效果,可缓解EMs的病理进程和相关症状。因此,本文通过综述铁死亡在EMs发病机制、不孕问题、诊断和治疗中的多重作用,全面阐述了铁死亡在子宫内膜异位症中的关键作用,探索其作为诊断标志物和治疗靶点的潜力,为EMs的管理提供新的理论支持和治疗策略。

【关键词】 铁死亡;子宫内膜异位症;发病机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671–7856 (2025) 01–0139–08

Current research status of ferroptosis in endometriosis

PENG Jiahua, LIANG Ruining, SONG Xin, SUN Yu, JIAN Hui*, LUO Xiaoquan*

(Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

【Abstract】 Endometriosis presents a common challenge in global women's health. Ferroptosis, as an emerging form of regulated cell death, has recently attracted attention in relation to endometriosis. In terms of disease mechanisms, ferroptosis drives ovarian endometrial fibrosis via the induction of iron overload, and promotes disease progression by regulating multiple signaling pathways, such as p38 mitogen-activated protein kinase/signal transducer and activator of transcription 6 (p38MAPK/STAT6), promote angiogenesis, autophagy, etc, fueling disease progression. In terms of infertility, ferroptosis affects embryo development and ovarian function, thereby reducing fertility. From a diagnostic perspective, high expression of ferroptosis-related genes provides potential biomarkers for

【基金项目】 江西省自然科学基金(20232BAB216115);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ2200915);江西省中医药管理局科技计划项目(2019A085);江西省研究生创新专项资金(YC2023-B220);中医女性生殖健康及相关疾病研究与转化江西省重点实验室(2024SSY06311);江西中医药大学校级科技创新团队发展计划(CXTD22013)。

【作者简介】 彭佳华(1992—),女,博士,讲师,研究方向:中医药防治妇科疾病。E-mail:397090311@qq.com

【通信作者】 简晖(1961—),男,博士,教授,研究方向:中医学。E-mail:jianhui126@126.com

罗小泉(1966—),男,博士,教授,研究方向:实验动物学。E-mail:lxqdl@126.com *共同通信作者

the early diagnosis of endometriosis, effectively distinguishing patients from healthy individuals, and showing important clinical value. In terms of treatment strategies, non-natural compounds such as Erastin, as well as natural compounds such as resveratrol, ursolic acid, and baicalein, have shown potential therapeutic effects in relieving the pathological process and related symptoms of endometriosis. This review comprehensively elucidates the key role of ferroptosis in endometriosis in terms of the disease mechanisms, infertility, diagnosis, and treatment, and explores its potential as a diagnostic biomarker and therapeutic target, thus providing new theoretical support and treatment strategies for the management of endometriosis.

【Keywords】 ferroptosis; endometriosis; pathogenesis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是慢性疾病,长期影响着育龄期女性的生殖系统健康,患病率约为 10%~15%^[1]。其特征是子宫内膜组织在子宫以外的区域生长,如盆腔、卵巢、膀胱和肠道等处。这些异位组织在月经周期中会经历与正常子宫内膜相似的变化,包括出血、脱落和引起炎症反应。然而,由于无法通过正常的生理途径排出体外,患者出现慢性盆腔疼痛、不孕、性交困难以及月经异常等一系列症状,严重影响患者的身心健康和生活质量^[2]。至今,EMs 的发病机制尚未完全阐明,主要涉及激素、经血逆流、免疫系统异常、遗传以及生活方式和环境等多个因素的综合影响^[3]。治疗方法包括药物治疗、手术干预和辅助生殖技术等多种手段。然而,当前尚未有一种能够完全治愈该疾病的方法,因此管理 EMs 是一项长期而复杂的任务^[4]。

铁死亡是一种特殊的细胞死亡方式,由于细胞内铁离子过度积聚而发生。相比于传统的凋亡、自噬和坏死,铁死亡是近期才被发现的一种细胞死亡类型,具有独特的特征和调控机制,主要特征包括脂质过氧化、胞内铁积聚、胞外泡囊生成和线粒体损伤^[5]。铁离子在细胞内的过度积聚导致氧化应激,尤其是引发脂质过氧化。调控铁死亡涉及多个分子机制,其中谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 和铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 是关键的调控蛋白,分别通过抑制脂质过氧化和调节氧化还原反应来防止铁死亡的发生^[6]。

周期性出血引起 EMs 可能导致机体内铁过载,而局部铁过载则可能通过氧化应激和对细胞死亡的调节影响异位子宫内膜组织的生理功

能^[7]。这些内在联系可能对 EMs 的病理生理过程产生影响。近年来,铁死亡在 EMs 发生和发展中的作用被广泛报道,相关研究在迅速发展。未来的工作将更深入地揭示其在 EMs 生理和病理过程中的作用,为新的治疗策略提供理论基础。本文将对铁死亡在 EMs 中的研究进行综述,以期 EMs 开辟新的认识途径,为开发更好的治疗方案提供潜在的突破口。

1 铁死亡在 EMs 发病机制中的作用

铁死亡在子宫内膜异位症发病机制中的作用正逐渐受到关注。EMs 是一种引发复杂免疫与炎症反应的女性生殖系统疾病,其核心病理过程包括异常免疫激活、炎症引发的组织增殖和迁移,以及异常神经-血管网络的形成。这一过程导致盆腔内异位组织的不断扩张,形成粘连和瘢痕,进而引发疼痛、月经不规律和生育问题^[8]。有学者在微阵列数据中筛选 EMs 相关差异表达基因时发现,其差异表达基因与铁死亡相关基因存在高度的相关性^[9]。这提示铁死亡在 EMs 的发病过程中扮演了重要角色^[10]。

研究发现卵巢 EMs 异位组织比在位组织中铁的含量显著增加,体内药物筛选发现柠檬酸铁铵可加重异位子宫内膜间质中肌成纤维细胞比例并降低间充质基质细胞比例。然而,通过螯合细胞内甲磺酸去铁胺或应用铁死亡抑制剂来破坏细胞内铁水平可以逆转这一过程^[11]。这些结果表明,因铁过载诱导的铁死亡,在卵巢 EMs 纤维化中起着至关重要的作用。另一方面,卵巢 EMs 囊肿壁基质细胞发生铁死亡后,可促进血管生成、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 和白细胞介素 8 (interleukin 8, IL8) 分泌。抑制 p38 丝裂原活化

蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)/信号转导子和转录激活子 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 信号通路可下调 VEGFA 和 IL8 表达^[12]。这提示卵巢 EMs 中的铁死亡可能通过 p38 MAPK/STAT6 信号轴调控细胞因子分泌促进血管生成,从而推动 EMs 的发展。此外,研究人员应用免疫组织化学染色和蛋白质印迹技术检测了 EMs 患者异位组织中蛋白质的表达情况,发现苣荬素 1 (BECN1) 重组蛋白 (recombinant beclin 1, Beclin1) 和微管相关蛋白 1A/1B - 轻链 3 (MAP1LC3, LC3) 高表达,动力蛋白激活蛋白 4 (dynactin 4, p62)、GPX4 和肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, p53) 低表达。在 EMs 大鼠模型和细胞培养实验中发现自噬诱导剂雷帕霉素可增加 EMs 细胞中的铁含量、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、脂质过氧化物和自噬蛋白表达,自噬抑制剂 SignalSilence (R) Atg5 siRNA (si-Atg5) 则表现出相反效果。使用铁死亡诱导剂 Erastin 能够逆转 si-Atg5 对 EMs 细胞的影响^[13]。这些结果表明自噬依赖性铁死亡在 EMs 的进展中发挥一定作用 (见图 1)。

以上研究显示铁死亡在 EMs 发生和发展中的重要推动作用,未来的研究应进一步探讨铁死亡与 EMs 病理过程之间的分子机制,特别是其在纤维化、血管生成和炎症中的具体作用机制;以及铁死亡如何与其他细胞死亡方式 (如凋亡、焦亡等) 相互作用,以及在不同类型的 EMs 中是否存在差异等。这些都是未来研究的重要方向,可为开发基于铁死亡的 EMs 治疗策略提供新的思路和理论基础。

2 铁死亡在 EMs 相关不孕中的作用

有研究指出,铁死亡可能通过铁依赖性脂质过氧化膜损伤,对卵巢颗粒细胞、卵母细胞等生殖系统细胞,以及胚胎产生有害影响,进而影响生育能力,可引发与 EMs 相关的不孕问题^[14]。LI 等^[15]在 EMs 小鼠模型中发现,腹膜液中的铁过载可破坏胚泡形成,降低 GPX4 表达并诱导脂质过氧化;而铁过载引发的细胞毒性可被铁死亡抑制剂 Ferrostatin1 (Fer-1) 减弱。单细胞转录组测序分析显示,血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1) 在胚胎铁死亡中上调,通过维持线粒体功能来抑制铁死亡。这项研究为 EMs 相关不孕

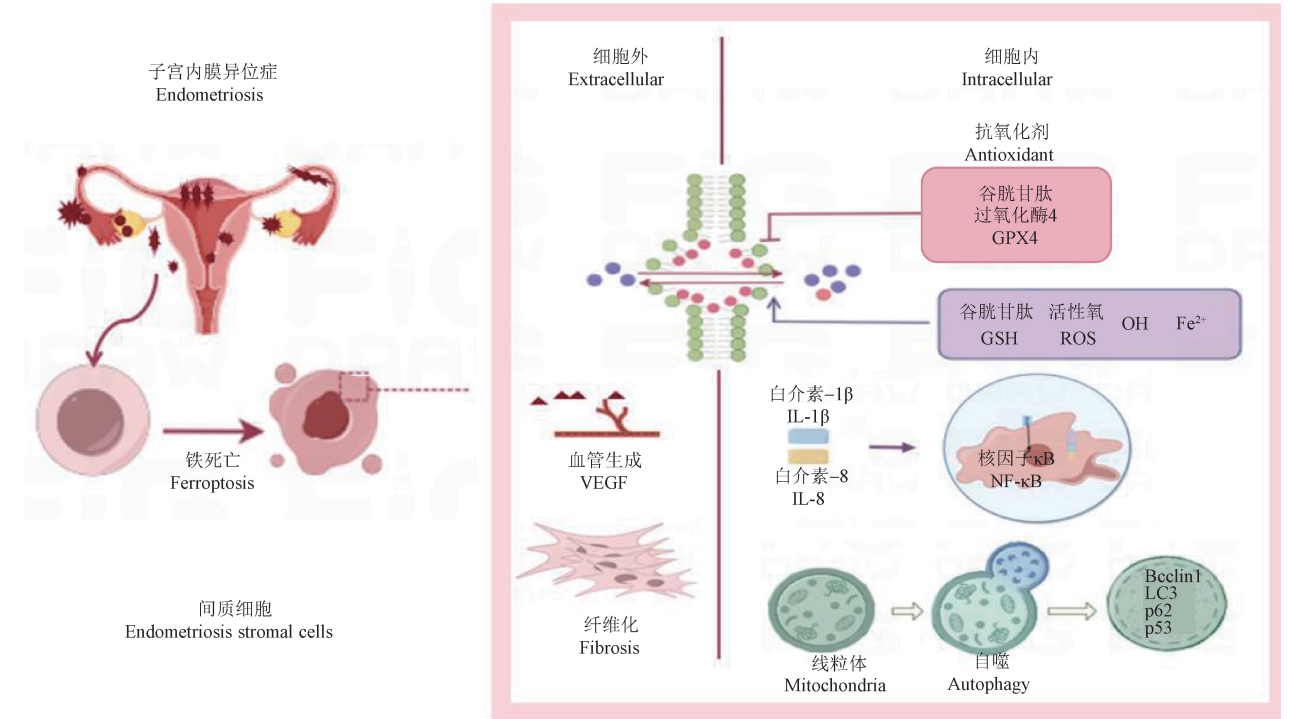


图 1 EMs 铁死亡发生的机制

Figure 1 Mechanisms underlying ferroptosis cell death in EMs

的机制提供了新的见解,并为未来治疗工作提供了潜在的靶点。CHEN 等^[16]观察到长期处于铁过载环境可显著阻碍小鼠胚泡的形成,铁螯合剂可够部分恢复胚泡的发育。进一步研究还发现,铁的暴露可损伤线粒体并增加胚泡期 ROS 的积累,同时在胚泡期表现出更高的凋亡率和铁死亡率。这些发现强调了铁过载可能通过破坏线粒体功能、引发细胞凋亡和铁死亡来损害胚胎发育,进而参与 EMs 相关的生殖障碍。值得一提的是,研究人员应用卵巢 EMs 患者的卵泡液处理小鼠颗粒细胞时能够使细胞发生铁死亡并减弱卵母细胞的生育能力。透射电子显微镜和纳米粒子追踪分析技术观察到颗粒细胞可释放外泌体抑制卵母细胞成熟。维生素 E 和铁螯合剂在 EMs 相关不孕模型中显示出有效的体内治疗效果^[17]。以上研究提示铁过载引发的铁死亡可能通过多种机制参与 EMs 相关的不孕问题。它不仅直接影响卵巢颗粒细胞和卵母细胞的健康,还通过影响胚泡形成和胚胎发育,进一步加剧不孕问题。这些发现为理解 EMs 相关不孕的病理机制提供了新的视角,同时也为未来的治疗策略开发提供了重要的靶点。

3 铁死亡在 EMs 诊断中的作用

为了探索铁死亡在 EMs 诊断中可能发挥的作用,研究人员通过分析 164 个 EMs 病例的基因表达数据集,发现在 EMs 患者中,铁死亡相关基因的表达呈逐渐增加的趋势,特别是在子宫内膜从在位发育到异位的过程中。进一步的回归选择分析确认了 9 个铁死亡相关基因在大多数情况下能够有效区分 EMs 患者和健康志愿者,这些基因成为了 EMs 独立诊断的重要因素。通过建立列线图模型,使用这些铁死亡相关基因作为分子标记,在受试者操作特性曲线下的面积达到 0.979,显示其在 EMs 诊断中具有极好的临床价值^[18]。此外,另一组学者利用生物信息学方法发现了 31 个与 EMs 铁死亡相关的差异基因,并进一步筛选出了 8 个与 EMs 铁死亡相关的诊断基因,包括双氧化酶 2 (recombinant dual oxidase 2, DUOX2)、溶质载体家族 38 成员 1 (solute carrier family 38 member 1, SLC38A1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase, MAPK1)、

泛连接蛋白 1 (recombinant pannexin 1, PANX1)、热休克蛋白 1 (heat shock protein beta-1, HSPB1)、AP-1 转录因子 (jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit, JUN)、脯氨酰基-4-羟化酶 β (prolyl 4-hydroxylase subunit beta, P4HB) 和丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4, PDK4)。这些基因不仅涉及自噬、免疫细胞、细胞因子的调节,还与多种激酶的活性相关,可能在 EMs 的发病机制中发挥重要作用。并通过 DGIdb 数据库检索到与这些基因相关的 245 种药物,且构建了它们之间的 ceRNA 网络。此外, ciphersort 免疫浸润分析表明, EMs 的免疫微环境的变化可能与 SLC38A1 和 P4HB 密切相关^[19]。这些研究结果为 EMs 的分子机制研究、临床诊断以及治疗策略提供了新的方向。特别是,铁死亡相关基因在 EMs 中的表达变化不仅揭示了该疾病的潜在发病机制,还为早期诊断和靶向治疗提供了重要的分子标记。然而,尽管这些基因显示出显著的诊断价值,但在实际临床应用中仍需通过更大规模的研究验证其可靠性和特异性。此外,还需进一步研究这些基因与 EMs 不同分期、病变类型以及患者预后的关联,从而全面了解其在 EMs 诊断和治疗中的应用潜力。未来的研究可以探索铁死亡与 EMs 相关的免疫微环境、细胞信号通路之间的相互作用,这可能为开发个性化治疗方案提供新的思路。

4 铁死亡在 EMs 治疗中的作用

4.1 非天然化合物

非天然化合物是指在自然界中并不存在,主要通过人工合成、化学修饰或其他人为手段而获得的化合物。研究人员应用非天然化合物对铁死亡在 EMs 中的治疗开展了诸多探索性研究。Erastin 是一种小分子化合物,最初在抗癌药物高通量筛选中被发现。它是一种通过促使细胞发生铁依赖性非典型的凋亡而引起细胞死亡的药物,即铁死亡诱导剂。异位子宫内膜基质细胞相较于正常子宫内膜基质细胞更容易受到 Erastin 影响。Erastin 处理的异位基质细胞显示出铁死亡的特征,包括 ROS 水平增加,细胞内铁积累以及线粒体形态的改变。此过程伴随膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 表达降低。进一步研究发现,

过表达 FPN 可抑制 Erastin 诱导异位基质细胞铁死亡,而 FPN 的敲除则可加速这一过程。体内实验显示在 C57BL/6 小鼠 EMs 模型中,给予 Erastin 后异位病变消退,暗示 Erastin 可能作为 EMs 的潜在治疗方法^[20]。另一方面,纤维蛋白-1 (fibulin-1, FBLN1) 是一个在子宫内膜蜕膜过程中受孕酮调控的靶点分子蛋白。研究发现抑制 FBLN1 可降低异位子宫内膜基质细胞活力和迁移并能促进细胞发生铁死亡^[21]。研究结果提示沉默 FBLN1 可能是治疗 EMs 的有效策略。

基因测序的数据分析显示,在 EMs 患者和 EMs 小鼠模型样本,异位内膜组织中长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) ADAMTS9-AS1 均较在位内膜组织表达水平显著升高。功能实验表明,敲低 ADAMTS9-AS1 后减弱异位子宫内膜基质细胞活力和迁移,而在正常基质细胞中 ADAMTS9-AS1 过表达能够增强这些过程。进一步研究发现 ADAMTS9-AS1 通过调节 miR-6516-5p/GPX4 依赖性铁死亡加速基质细胞的增殖和迁移,这一作用在铁死亡抑制剂 Fer-1 和诱导剂 Erastin 的回复实验中得到验证^[22]。该研究结果提示 ADAMTS9-AS1 可能是治疗 EMs 的潜在靶点,为深入理解 EMs 的发病机制提供了新的信息。与之类似地,LIANG 等^[23]发现应用 Erastin 诱导异位子宫内膜基质细胞发生铁死亡过程中 lncRNA MALAT1 表达降低。敲除 MALAT1 可显著增强 Erastin 对细胞活力的抑制,同时增加细胞内铁和脂质过氧化物水平。机制研究揭示了 MALAT1 通过调节小分子 RNA (microRNAs, miRNA) 如:miR-145-5p/肿瘤相关抗原黏蛋白-1 (cell surface associated mucin 1, MUC1) 信号通路来介导铁死亡的发生。这项研究表明,MALAT1 敲除和 Erastin 诱导在铁死亡中具有协同作用,可能为 EMs 的新治疗策略提供理论基础。最近,有学者观察到与巨噬细胞共培养或用白介素 33 (interleukin 33, IL-33)/生长刺激表达基因 2 蛋白 (growth stimulation expressed gene 2, ST2) 刺激异位子宫内膜基质细胞可增加细胞活力和迁移。IL-33/ST2 处理能够降低 Erastin 作用细胞后胞内铁离子和脂质过氧化物水平。进一步实验表明巨噬细胞衍生的 IL-33 可通过 p38/JNK/ATF3 途径上调异位基质细胞中的溶质载体家族 7 (solute

carrier family 7 member 11, SLC7A11), 最终发挥对细胞铁死亡的保护作用。有趣的是,IL-33 抗体和 Erastin 治疗的组合在 EMs 模型小鼠中减轻了疾病症状^[24]。这项研究为免疫疗法和铁死亡治疗结合提供了前景和新思路。在未来的研究中,通过整合铁死亡与免疫治疗、基因治疗等手段,可能会为 EMs 患者带来更加个性化和有效的治疗策略。同时,由于这些研究多集中于体外实验和动物模型,未来需要进一步临床研究验证其疗效与安全性。

4.2 天然化合物

天然化合物是指存在于自然界中并由生物合成的化合物。近年来研究人员应用天然化合物对铁死亡在 EMs 中的治疗作用进行了临床前期的基础研究。白藜芦醇是一种天然存在的多酚化合物,具有抗氧化、抗炎、抗癌等多种生物活性。在 EMs 小鼠模型中,白藜芦醇可降低 GPX4 的表达并减少 Fe^{3+} 沉积,具有防止 EMs 发展的作用^[25]。值得一提的是,DING 等^[26]通过子宫内膜碎片腹膜内注射和周期性腹膜内血液注射构建了铁过载的小鼠模型,成功模拟了 EMs 的真实病因和疾病状态。铁过载小鼠模型展示了显著增加的 EMs 病变数量、大小和黏附程度,同时腹腔液和卵巢中的铁离子浓度升高,丙二醛水平也升高,表明了铁死亡的发生。而中医化瘀解毒方对铁过载小鼠模型具有显著的治疗效果,可降低 EMs 病变体积和黏附程度,减少腹膜液和卵巢中的总铁离子浓度,并上调卵巢中 GPX4 的表达,降低丙二醛水平,促进卵泡发育。通过超高效液相色谱技术和网络药理学分析,揭示了 HYJDF 中的天然化合物成分,发现其主要通过 IL-6/铁调素途径对 EMs 铁死亡发挥调节作用。这些结果为 HYJDF 作为潜在治疗 EMs 的药物提供了实验基础。

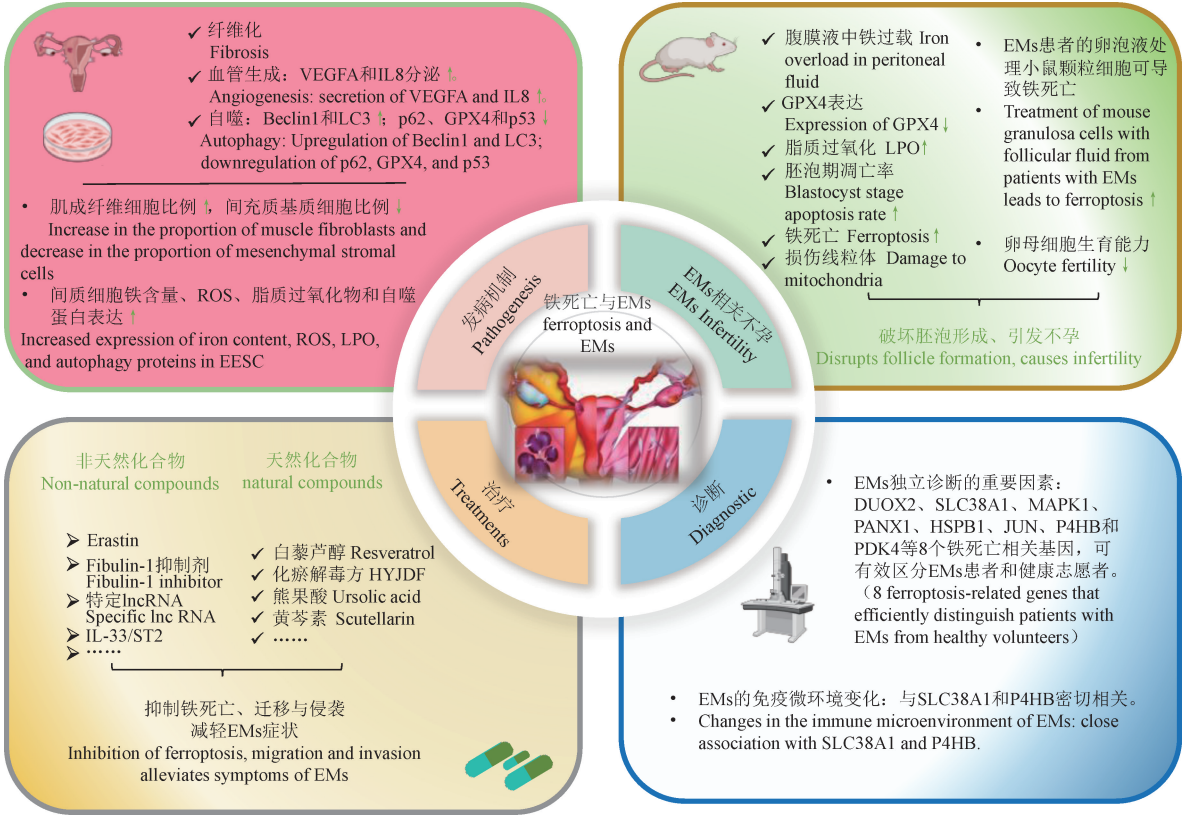
熊果酸 (ursolic acid, UA) 是一种天然的三萜类化合物。UA 可通过抑制增殖、血管生成和促进细胞凋亡来控制人子宫内膜异位基质细胞的存活^[27]。王聪等^[28]发现熊果酸可降低异位子宫内膜基质细胞内 Fe^{2+} 水平,增加 ROS 含量,同时降低超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量并最终诱导基质细胞发生铁死亡。进一步的实验显示, JAK2/STAT3 信号通路激活剂

DUSP19 可显著逆转熊果酸对基质细胞增殖的抑制作用。这些结果提示熊果酸通过调控 JAK2/STAT3 信号通路,抑制基质细胞的增殖和迁移,诱导铁死亡,可能对 EMs 有保护效果。另一方面,黄芩是一种中草药植物,主要活性成分包括黄酮类化合物,其中以黄芩素和汉黄芩素为代表。这些成分赋予黄芩抗氧化、抗炎、抗菌等多种药理活性。黄芩素是一种潜在的抗铁死亡化合物,能够增加 GPX4 的表达,显著抑制铁死亡作用。有研究显示由卵巢囊肿液中铁过载引发的铁死亡可通过损害巨噬细胞吞噬作用和增加血管生长因子表达,促进 EMs 的发展,而黄芩素则可在其中显示出治疗潜力^[29]。此外,在 EMs 大鼠模型中,汉黄芩素可显著减少异位病灶体积、改善组织病理损伤,并降低血清雌二醇和孕激素水平。进一步研究表明汉黄芩素可减少组织中炎性细胞浸润和铁离子沉积,同时抑制铁离子水平的升高,而沉寂信息调节因子(silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)抑制剂

能够逆转汉黄芩素的保护作用^[30]。这些结果提示汉黄芩素可能通过激活 SIRT1 信号通路来抑制 EMs 大鼠的铁死亡,为其治疗提供了潜在的机制。以上研究表明天然化合物在调控铁死亡的过程中,既可以通过抑制铁死亡来保护组织细胞,也可以通过诱导铁死亡来消除病变细胞。因此,在 EMs 的治疗中,合理掌握药物的作用时机和靶组织选择,将是未来发展的关键。进一步深入的临床研究有望将这些天然化合物转化为实际的治疗手段,为 EMs 患者提供新的治疗选择(图 2)。

5 挑战与展望

当前对于铁死亡在 EMs 中的确切作用机制了解尚不够深入,需要更为细致入微的分子水平研究,以揭示其中的复杂交互关系。研究中存在的异质性和样本有限的问题可能导致结果的不一致性,因此,未来的研究需要采用更大样本规模和全面的分析,以更准确地描述铁死亡在 EMs



注: ↑:促进; ↓:抑制。

图 2 铁死亡在 EMs 的作用

Note. ↑, Promote. ↓, Inhibition.

Figure 2 Role of ferroptosis in EMs

患者中的表现。同时,针对该领域的技术手段和实验方法也需要进一步优化,以提高研究的准确性和可重复性。

未来的研究可侧重于深入挖掘铁死亡途径的生物学特性,尤其是其与 EMs 相关的分子标志物和信号通路。通过结合多学科的研究方法,可以更全面地理解铁死亡在疾病发展中的关键作用^[31]。此外,为了更好地指导临床实践,还需将研究成果转化为切实可行的治疗策略,为患者提供更个性化和有效的医疗服务。总体而言,虽然面临挑战,但对铁死亡在 EMs 中的深入研究具有巨大潜力。克服这些挑战将为未来的医学研究提供新的方向,有望为治疗 EMs 的新策略提供重要的科学支持。

6 结语

铁死亡在 EMs 的发病机制、EMs 性不孕、诊断及治疗中扮演着重要而复杂的角色。而铁死亡现象从发现至今不过短短十年时间,尚有诸多未知的领域亟待探索和发掘。今后的研究可能需要打破技术和方法上的限制,提高实验结果的可重复性和准确性。开展大规模和全面的研究可为这一领域提供更为详实的数据支持,使我们能够更好地理解铁死亡在该疾病中的具体作用。在不远的将来,期待开展更多深层次的分子水平研究、更全面系统的实验设计以及更创新的技术手段,这不仅有助于解开铁死亡在 EMs 中的奥秘,还能为患者提供更个性化和有效的治疗方案奠定基础。通过多学科的协同合作,我们或将在未来迎来对于 EMs 更精准的认识,为 EMs 患者的健康带来福音。

参考文献:

[1] HORNE A W, MISSMER S A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis [J]. BMJ, 2022, 379: e070750.

[2] DELLA CORTE L, DI FILIPPO C, GABRIELLI O, et al. The burden of endometriosis on women ' s lifespan: a narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (13): 4683.

[3] 郎景和. 对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36 (3): 193 - 196.

LANG J H. Past history, current situation and progress in the knowledge of endometriosis [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2020, 36 (3): 193 - 196.

[4] 俞超芹. 子宫内膜异位症诊治困局与思考 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44 (1): 1 - 6.

YU C Q. Diagnosis and treatment of endometriosis: difficulties and thinking [J]. Acad J Nav Med Univ, 2023, 44 (1): 1 - 6.

[5] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149 (5): 1060 - 1072.

[6] LI W, LIANG L, LIU S, et al. FSP1: a key regulator of ferroptosis [J]. Trends Mol Med, 2023, 29 (9): 753 - 764.

[7] NG S W, NORWITZ S G, TAYLOR H S, et al. Endometriosis: the role of iron overload and ferroptosis [J]. Reprod Sci, 2020, 27 (7): 1383 - 1390.

[8] CLOWER L, FLESHMAN T, GELDENHUYS W J, et al. Targeting oxidative stress involved in endometriosis and its pain [J]. Biomolecules, 2022, 12 (8): 1055.

[9] LAN S, ZHANG Z, LI Q. FZD7: a potential biomarker for endometriosis [J]. Medicine, 2023, 102 (40): e35406.

[10] WYATT J, FERNANDO S M, POWELL S G, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review [J]. Hum Reprod Open, 2023, 2023 (3): hoad033.

[11] ZHANG Y, LIU X, DENG M, et al. Ferroptosis induced by iron overload promotes fibrosis in ovarian endometriosis and is related to subpopulations of endometrial stromal cells [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 930614.

[12] LI G, LIN Y, ZHANG Y, et al. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis [J]. Cell Death Discov, 2022, 8 (1): 29.

[13] LI H, YANG H, LU S, et al. Autophagy-dependent ferroptosis is involved in the development of endometriosis [J]. Gynecol Endocrinol, 2023, 39 (1): 2242962.

[14] LI Y, HE Y, CHENG W, et al. Double-edged roles of ferroptosis in endometriosis and endometriosis-related infertility [J]. Cell Death Discov, 2023, 9 (1): 306.

[15] LI S, ZHOU Y, HUANG Q, et al. Iron overload in endometriosis peritoneal fluid induces early embryo ferroptosis mediated by HMOX1 [J]. Cell Death Discov, 2021, 7 (1): 355.

[16] CHEN X, ZHOU Y, WU D, et al. Iron overload compromises preimplantation mouse embryo development [J]. Reprod Toxicol, 2021, 105: 156 - 165.

[17] NI Z, LI Y, SONG D, et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity [J]. Cell Death Dis, 2022, 13 (7): 579.

[18] LI B, DUAN H, WANG S, et al. Ferroptosis resistance mechanisms in endometriosis for diagnostic model

- establishment [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(1): 127-138.
- [19] 路畅, 谢成茂, 魏薇. 子宫内膜异位症铁死亡相关诊断基因及治疗靶点的遗传分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32(3): 188-195.
LU C, XIE C M, WEI W. Genetic analysis of potential biomarkers and therapeutic targets in ferroptosis from endometriosis [J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2023, 32(3): 188-195.
- [20] LI Y, ZENG X, LU D, et al. Erastin induces ferroptosis via ferroportin-mediated iron accumulation in endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(4): 951-964.
- [21] WAN Y, SONG Y, CHEN J, et al. Upregulated fibulin-1 increased endometrial stromal cell viability and migration by repressing EFEMP1-dependent ferroptosis in endometriosis [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 4809415.
- [22] WAN Y, GU C, KONG J, et al. Long noncoding RNA ADAMTS9-AS1 represses ferroptosis of endometrial stromal cells by regulating the miR-6516-5p/GPX4 axis in endometriosis [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2618.
- [23] LIANG Z, WU Q, WANG H, et al. Silencing of lncRNA MALAT1 facilitates erastin-induced ferroptosis in endometriosis through miR-145-5p/MUC1 signaling [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 190.
- [24] WU Q, LIANG Z, JIANG J, et al. Macrophages originated IL-33/ST2 inhibits ferroptosis in endometriosis via the ATF3/SLC7A11 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 668.
- [25] ZOU W, WANG X, XIA X, et al. Resveratrol protected against the development of endometriosis by promoting ferroptosis through miR-21-3p/p53/SLC7A11 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 692: 149338.
- [26] DING J, ZHAO Q, ZHOU Z, et al. Huayu Jiedu Fang protects ovarian function in mouse with endometriosis iron overload by inhibiting ferroptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1406820.
- [27] LI J, ZENG Z, CHANG Y, et al. Suppressive effects of ursolic acid on human endometriotic stromal cells survival [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2020, 85(1): 72-81.
- [28] 王聪, 门贵香, 邵帅, 等. 熊果酸通过 JAK2/STAT3 信号通路对子宫内膜基质细胞铁死亡的影响 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2023, 17(3): 317-322.
WANG C, MEN G X, SHAO S, et al. Effects of ursolic acid on iron death in endometrial stromal cells via JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Chin J Endocr Surg*, 2023, 17(3): 317-322.
- [29] YI Z H, LI S Q, KE J Y, et al. Baicalein relieves ferroptosis-mediated phagocytosis inhibition of macrophages in ovarian endometriosis [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(12): 6189-6204.
- [30] 胡晓英, 吴建发, 王鹰, 等. 汉黄芩素调节 SIRT1/Nrf2 信号通路对子宫内膜异位症大鼠铁死亡的影响 [J]. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(10): 943-949.
HU X Y, WU J F, WANG Y, et al. Impact of wogonin on ferroptosis in endometriosis rats by regulating SIRT1/Nrf2 signaling pathway [J]. *J Zunyi Med Univ*, 2023, 46(10): 943-949.
- [31] KOBAYASHI H, YOSHIMOTO C, MATSUBARA S, et al. Current understanding of and future directions for endometriosis-related infertility research with a focus on ferroptosis [J]. *Diagnostics*, 2023, 13(11): 1926.

[收稿日期]2024-07-02