

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.21.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240716.1257.002\(2024-07-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240716.1257.002(2024-07-17))

铁死亡在子宫内膜异位症中的研究进展*

李 卓^{1,2}, 周 华^{1△}, 曾薇薇¹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院妇科, 上海 210213; 2. 上海市浦东新区

高东社区卫生服务中心中医科, 上海 201208)

[摘要] 子宫内膜异位症(EMs)作为一种常见的慢性疾病影响近 10% 的育龄女性,可能造成不孕症等其他并发症,并且具有发展为恶性肿瘤的倾向。铁死亡是一种新发现的程序性细胞死亡,主要特征表现为细胞内游离二价铁过量介导芬顿反应,最终导致细胞膜脂质发生过氧化而引起细胞死亡。EMs 病灶整体表现为铁死亡抵抗,与其铁超载和氧化应激有关,细胞内铁浓度的异常变化可能会导致活性氧的集聚及氧化还原稳态失衡,从而诱导铁死亡的发生。目前铁死亡对 EMs 的发病机制及造成的影响尚未完全明确,研究其生理病理学机制对其诊断和治疗至关重要,该文以铁死亡为切入点,将其与 EMs 发生、发展的研究进展进行综述,以期对 EMs 的发病机制、诊断及治疗提供新思路。

[关键词] 铁死亡;子宫内膜异位症;铁离子代谢;不孕;综述

[中图分类号] R711.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)21-3318-05

Study progress on ferroptosis in endometriosis*

LI Zhuo^{1,2}, ZHOU Hua^{1△}, ZENG Weiwei¹

(1. Department of Gynecology, Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional

Chinese Medicine, Shanghai 210213, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine,

Gaodong Community Health Service Center of Pudong New District, Shanghai 201208, China)

[Abstract] Endometriosis (EMs) as a common chronic disease affects nearly 10% of childbearing age women, may cause other complications such as infertility, moreover has a tendency to develop malignant tumors. Ferroptosis is a newly discovered programmed cell death, its main characteristic is manifested by intracellular free ferrous excessively mediating Fenton reaction and eventually leads to lipid peroxidation in the cell membrane, thus causes the cell death. The overall manifestation of EMs lesions is iron death resistance, which is related with the iron overload and oxidative stress. The abnormal changes of intracellular iron concentration may lead to the accumulation of reactive oxygen and imbalance of redox homeostasis, thus leading to the occurrence of ferroptosis. At present, the pathogenesis and effect of ferroptosis on EMs are not completely clear, and the study on its physiological and pathological mechanism is very important for its diagnosis and treatment. This article reviews the research progress of the occurrence and development of EMs with ferroptosis as the starting point in order to provide the new ideas for the pathogenesis, diagnosis and treatment of EMs.

[Key words] ferroptosis; endometriosis; iron metabolism; infertility; review

子宫内膜异位症(EMs)的定义是指正常子宫内膜组织出现在宫腔以外的部位并进行浸润和异常繁殖,其发病率约为 10%^[1]。该病是一种雌激素依赖性的常见妇科疾病,临床症状包括盆腔痛、月经不调、不孕等,故极大影响了 EMs 患者的生活质量,其生育能力也受到损伤,严重者甚至可引发癌变。自“经血逆流”学说问世以来,部分研究者对 EMs 致病机制的研究已逐步深入,如炎症反应、免疫反应、细胞代谢等,但确切的发病机制及信号传导通路并不完全清楚^[2]。近年来,有研究表明铁死亡与 EMs 有着一定的关

联^[3]。为此,本文对以往的相关研究进行了回顾,希望能对后续的读者提供一些参考与启发。

1 铁死亡概况

铁是细胞内含量最多的金属离子,其不仅是重要的氧化还原反应底物,还是体内多种金属蛋白酶的辅助因子,在维持细胞内的氧化还原稳态、转录调控和信号转导等方面具有重要作用。机体内铁含量在很长一段时间内都保持着一种动态的平衡,这种稳态是通过铁代谢(包括吸收、储存和运输)来完成的,而铁代谢通路在维持机体内铁的动态平衡中起着举足轻

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81574012,82004398);上海市海派中医流派传承人才培养项目(LPRC2017032)。△ 通信作者, E-mail:2209174191@qq.com。

重的作用,其异常会导致细胞和脏器的功能受损,如铁缺乏会引起血红蛋白生成障碍^[2],从而导致红细胞数目减少,造成缺铁性贫血,最终导致机体各组织、细胞供养不足而功能异常;铁过载将引起大量游离铁离子随血液循环沉积在组织器官中,对相应组织造成严重病理损伤,可表现为肝硬化、心肌功能受损、肾小管损害、糖尿病、造血功能损害、关节炎、骨质疏松、肌肉萎缩和皮肤色素沉着等。“铁死亡”这一概念是由 DIXON 等^[3]在 2012 年首次提出的,这是一种具有高度铁依赖性的细胞程序性死亡。这一过程受铁代谢、脂类代谢及氧化还原水平等多种因素的调节。铁死亡的发生过程如下:(1)细胞内铁代谢失调,细胞内游离二价铁增多,与过氧化氢发生芬顿反应^[4];(2)氧合血红蛋白变为高铁血红蛋白,进而产生活性氧(ROS),间接促进一系列自由基组成的生成;(3)膜脂质的过氧化破坏膜的流动性和稳定性,使膜通透性增加,细胞容易裂解死亡。近年来,铁死亡作为一种新型细胞死亡方式,以其低毒性和高特异性成为研究热点。目前已知铁死亡参与了多种疾病的发生、发展,如铁死亡与炎症性疾病、自身免疫疾病、糖尿病和肿瘤等疾病的发生、发展密切相关^[4-6]。

2 铁死亡与 EMs

EMs 的发病机制有很多种,其中被广泛接受的经典假说是“经血逆流”,在 EMs 患者中,76%~90%存在着经血逆流现象^[5]。我国学者郎景和教授^[6]提出了“在位子宫内膜决定论”和“3A”理论,认为在位子宫内膜结构的根本性异常,决定了内膜是否能够在宫腔外黏附、浸润周边组织,并促使病变区域新生血管的形成,除此之外还有种植学说、诱导学说、体腔上皮化生学说等,但 EMs 的确切病机至今尚未完全明确。EMs 患者的子宫内膜在基因表达、代谢水平及不同信号传导通路的反应方面都有所差异。近年研究表明,铁代谢紊乱是 EMs 发病的重要标志,有学者发现,EMs 患者血清铁水平明显高于健康女性,并且其卵巢癌发病率高于健康人群^[7]。同时有研究显示,EMs 患者体内存在较高水平的铁蛋白,且血清铁蛋白水平与 EMs 症的严重程度呈正相关^[8]。LOUSSE 等^[9]根据美国生育学会(AFS)于 1985 年提出的《内异症分期标准》对 EMs 患者进行分类,经比较发现,与 I~II 期及对照组相比,III~IV 期 EMs 患者血浆及腹膜液中铁水平明显升高,并伴随着血清转铁蛋白水平升高,而铁水平与 EMs 病灶浸润程度和累及范围成正比。由此可见,铁过载和氧化应激微环境可以促进内膜细胞的大量繁殖、侵袭和黏附等特性,参与 EMs 的发生、发展。使用去铁胺降低铁离子水平,能有效地抑制铁死亡,减少异位病变,提示铁过载可能是 EMs 发生、发展的重要因素^[10]。由以上结果也可以发现,处于不同分期的 EMs 患者内膜细胞对铁水平的耐受性和产生铁死亡的水平不尽相同,且铁死亡的形成与

铁水平有很大关系。由此可见,铁死亡参与并影响了 EMs 的发生、发展。

2.1 磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)与铁死亡

GPX4 是以 GPX1~GPX8 为代表的多个 GPX 家族成员之一,哺乳动物的 GPX 中仅有 GPX4 表现出对于膜脂过氧化氢产物的清除能力,从而起到保护细胞膜抵抗过氧化物损伤的作用。铁死亡的主要表现有线粒体缩小、膜密度增加、外膜破裂,但细胞核形态不变。脂质过氧化是铁死亡的主要特征;铁、活性氧物种(ROS)是细胞发生铁死亡的关键点。2014 年靶向代谢组学研究发现,过表达或下调 GPX4 能够调节 12 种铁死亡诱导剂对于细胞的致死率。由此,GPX4 被证实为铁死亡关键的调控因子。另外,有报道称铁死亡诱导剂 Erastin 可通过抑制谷氨酸-半胱氨酸逆向转运体 System XC-,阻止谷胱甘肽(GSH)的生成,使过多的脂质过氧化物无法被还原,引起蛋白质和细胞膜的破坏,最终导致细胞的铁死亡^[11]。GSH 在 GPX4 还原 ROS 的过程中不可或缺,GSH 的缺失和 GPX4 的功能减弱在某种程度上会引起 EMs,此过程在铁死亡中至关重要^[12]。GSH 还可以影响受精卵的形成及胚胎生长发育,其生物学价值在生殖细胞中具有重要意义。总而言之,EMs 病因与氧化还原之间的平衡状态失衡有关。

2.2 血红素加氧酶-1(HO-1)与铁死亡

HO-1 作为一种重要的抗氧化酶,在多种组织中均有表达,它与蛋白酶水解物一起构成机体抵御氧化应激所必需的内源性防御体系。核因子-红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)是一种重要的抗氧化调控因子,可与下游抗氧化反应元件(ARE)基因结合,参与铁死亡的发生,ARE 位点在 HO-1 基因启动子区域最多,当 HO-1 的表达被抑制时,可促进铁死亡的发生^[13]。在 HO-1 还原过程中,血红素会被分解成胆绿素、铁和一氧化碳,二者不仅具有特殊的抗氧化能力,而且还可以发挥抗炎和抗细胞凋亡作用^[14]。研究发现,EMs 组较非 EMs 组血清胆红素、HO-1 水平及总抗氧化能力(TAC)明显升高,其中 HO-1 与铁水平成正相关,而在非 EMs 患者中没有找到与铁介导的氧化应激^[15-16],提示在 EMs 中 HO-1 发挥着重要的调节作用。血红素是另一个细胞内因,有研究者发现,EMs 细胞系的增殖在高血红素环境中受到抑制,在血红素处于低水平时受到促进,HO-1 通过分解内膜微环境中的血红素降低其水平来促进 EMs 的生长^[17]。此外,HO-1 还可促进血管生成,通过诱导促血管生成的血管内皮生长因子和基质细胞衍生因子-1 α 增加毛细血管的形成^[18]。异位病灶中总铁、血红素铁和游离铁水平,对 EMs 是否发生癌变起到预测参考的作用^[19]。由上述研究结果可知,HO-1 作为铁死亡的关键因素,在 EMs 的发展过程中不可或缺。

2.3 腹腔巨噬细胞与铁死亡

巨噬细胞是一种固有免疫系统,在人体内发挥着重要作用,是机体最重要的免疫屏障。腹腔液中约 85% 的白细胞是巨噬细胞^[20]。巨噬细胞除了能够吞噬并处理微生物或者内源性成分之外,还能够分泌出多种细胞因子及生长因子,此外,巨噬细胞在组织修复、血管生成等方面也有重要作用^[21]。EMs 的发生、发展与血管增生及修复密切相关,腹水中的巨噬细胞在此过程中发挥了重要作用。以其受体组成、分泌特征和对外部刺激的反应为依据,巨噬细胞又可以被划分为两种类型,一种是经典激活型巨噬细胞(M1 型),另一种是替代激活型巨噬细胞(M2 型)。由于经血逆向流入盆腔,EMs 患者的子宫内膜细胞和红细胞并被腹腔环境中的巨噬细胞所吞噬。M1 巨噬细胞可被 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和脂多糖(LPS)活化,并主要介导辅助 T(Th)细胞 1 型免疫反应;它可以发挥吞噬杀菌、免疫呈递、产生炎症因子等促炎作用,它分泌的炎症因子主要包括白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 及 TNF- α 。腹腔微环境中,M1 型巨噬细胞以效应器细胞的身份来杀死入侵病原体,并产生大量的细胞因子、活性氧簇、一氧化氮等物质,进一步影响腹腔微环境。M1 巨噬细胞能抑制异位内膜细胞增殖、黏附,并能防止血管内皮损伤,其转录活性受核因子- κ B(NF- κ B)通路的调控^[18-19]。IL-4、IL-410、IL-13、转化生长因子- β (TGF- β)等可活化 M2 型巨噬细胞,并主要参与 Th2 免疫反应^[22],从而达到抗炎、清除细胞和组织碎片、促进神经血管生成、组织重构等作用^[23-25]。M2 型在肿瘤组织中表现出较强的免疫抑制性,其在 EMs 患者的异位组织中有较强的增殖及浸润性,并可促进血管新生;M1 型与 M2 型分别对 EMs 起抑制与促进作用^[26]。因此,可以发现巨噬细胞不仅具有高度的可塑性,而且其激活特征在不同的免疫微环境中也有明显的差异,并在疾病启动的信号刺激下,诱导其向相应的表型转化。有研究表明,巨噬细胞在 EMs 患者腹腔微环境的影响下,可发生 M2 型极化和 M1 型促炎表型,而其表型异常的异常表达可影响异位内膜基因的正常表达,且一定程度上决定了 EMs 患者的病理生理过程和生殖结局^[27]。深入研究表明,巨噬细胞的极化具有可逆性,极化后的 M1 型细胞会使体内的 ROS 积累,引起炎症反应,且进一步促进巨噬细胞向 M1 型极化;而 M2 型则表现出较强的抑炎和低氧氧活性^[28]。异位环境中,NF- κ B 核转位的比例在巨噬细胞中显著增加,并可调控其表达,该信号通路促进 M2 型转化为 M1 型^[29]。因此,M2 向 M1 的表型转化过程可能介导了机体的免疫抑制作用,并可能成为疾病发生、发展的重要指标。EMs 内膜细胞的黏附性可启动炎症信号,募集了大量的巨噬细胞,构成了 EMs 病灶巨噬细胞群的主体,氧化应激反应因巨噬细胞的激活而活化,造成 ROS 堆积,后

者进一步促进巨噬细胞中 NF- κ B 信号通路的表达^[30]。在 EMs 中,NF- κ B 是多种炎症及病理反应的关键调控分子,可引起内膜细胞异常增殖,触发炎症反应,并干扰细胞凋亡,从而导致 EMs 患者体内促炎因子及血管新生介质增多^[31]。因此,推测在 EMs 炎症反应中,巨噬细胞和 NF- κ B 发挥了重要作用。

2.4 其他途径

p53 是一种重要的抑癌基因,它的突变或失活都会引起肿瘤和癌症的发生、发展。氧化应激环境下,p53 会抑制胱氨酸摄取的过程,增强了细胞对铁死亡的敏感性。胱氨酸是一种重要的抗氧化蛋白,谷胱甘肽合成的原料,其需通过胱氨酸运输蛋白 SystemXc-才能到达目标位点。实验证明,抑制 SystemXc-的表达则会增加细胞对铁死亡的敏感性^[32]。相关研究发现,EMs 患者的子宫内膜细胞与正常受试者比较,表现出的增殖方式与癌细胞中观察到特征相似:细胞生长失控、促血管生成因子增加及躲避凋亡的能力^[33]。另有研究发现,与正常子宫内膜标本相比,异位子宫内膜间质细胞中铁死亡的发生还促进了炎症反应,并伴随着血管内皮生长因子(VEGF)-A、IL-8 等血管生长因子的分泌,这两种血管生长因子在外周组织中呈高表达,为异位病灶提供充足的血供,故血管生长因子在异位病灶的形成中发挥了不可或缺的作用。据此推测,内膜间质细胞发生铁死亡的同时也触发细胞因子分泌,其旁分泌效应可能是导致病灶周围血管新生的重要因素,进一步促进 EMs 的发生、发展。

3 铁死亡与 EMs 相关性不孕

EMs 相关性不孕可能从以下几个方面得到解释:卵巢功能障碍导致的卵母细胞完整性破坏、卵巢储备减少;输卵管粘连引起的盆腔解剖结构改变;胚胎质量降低及子宫内膜容受性受损导致的着床率及妊娠率的降低,以上几方面已经得到了广泛的认可并有其对应的解释^[34]。其次,EMs 与不孕症存在交互作用,不孕既是 EMs 的并发症,也是其发生、发展的高危因素。

研究人员发现,在进行卵母细胞冷冻实验时,与那些进行选择生育力保存的年轻受试者相比,EMs 患者的卵母细胞的复活率、胚胎发育率及临床妊娠率都明显降低^[35];通过研究 EMs 小鼠模型发现:异位病灶的反复出血引起铁过载,引起氧化应激,促卵泡激素受体表达下降,卵泡发育受阻^[36];重度 EMs 的卵泡液铁过载和转铁蛋白缺乏也会引起卵细胞发育异常^[37]。将小鼠胚胎经过 EMs 患者腹腔液处理后,启动了其铁死亡机制伴随着促炎基因血红素加氧酶 1(HMOX1)过表达,进一步导致铁的募集引发铁死亡,从而影响了囊胚的发育^[38]。有研究显示,在 EMs 组中,腹腔液铁离子浓度明显高于正常组,经 EMs 患者腹腔液铁离子处理的精子顶体反应率下降,下降幅度与铁离子浓度呈正相关^[39];当铁离子浓度升高时,巨

噬细胞对精子的吞噬能力会增加,并且会杀死生殖细胞^[40],提示 EMs 患者腹水对精子的存活率及体外顶体反应的发生可能有决定性作用。线粒体损伤在 EMs 导致的不孕机制中也占有关键地位,一定程度上,线粒体功能及细胞内平衡氧化应激水平的酶活性决定了卵细胞的质量^[41],EMs 患者的成熟卵细胞中线粒体损伤及氧化应激增加,容易导致其发育中断或退化,也增加了受精过程中止的概率^[42],小鼠胚胎体外实验中死亡过程引发的线粒体损伤主要表现为腺苷三磷酸水平降低、ROS 升高及线粒体膜电位超极化,从而导致小鼠胚胎发育受到抑制^[43-44]。在 EMs 患者中,铁过载可引起线粒体功能障碍和细胞内能量储备减少,进而引起卵泡发育迟缓,这是导致 EMs 不孕的重要原因。

以上研究表明 EMs 相关不孕的发病机制可能与卵母细胞的质量下降、受精机会减少及胚胎着床受损有着一定的关联。腹腔液和卵泡液为配子发育、胚胎受精、着床这些生殖过程提供了重要微环境,在 EMs 患者中,它们会出现铁超载及 ROS 相关的代谢物增加等表现^[45],提高铁死亡发生的概率,进而对精子、卵细胞及早期胚胎造成损伤,从而降低受精及胚胎着床的成功率。可见,EMs 对卵巢储备功能及卵子质量有很大的影响,对盆底微环境造成了一定程度上的危害,使受精和着床的概率降低。同时,铁死亡抑制剂可通过下调细胞内铁离子浓度,减少氧化应激,防止线粒体受损所引起的能量紊乱,从而维持精子、卵细胞和胚胎的正常代谢,减少不孕发生。铁死亡信号通路有望成为将来治疗不孕的新靶点。

4 结 语

铁死亡在多种疾病(包括肿瘤、神经退行性疾病、心、肾、生殖等)中都起着重要的作用,对其机制进行深入的探讨,并对其进行有效的调节,是治疗这些疾病的重要方向。目前,关于铁死亡在 EMs 发生、发展中的作用机制研究较少,而其与 EMs 的相关性已得到广泛认同。铁死亡在 EMs 患者体内发生的可能机制是 EMs 患者免疫功能异常和高水平的 ROS,引起线粒体功能障碍、ROS 累积、脂质过氧化,最终导致细胞损伤。因此,铁死亡在 EMs 的发生、发展中具有重要作用,铁死亡可能作为诊断及治疗 EMs 的潜在靶点,为 EMs 的预防和治疗提供新思路,以期改善 EMs 患者的临床症状及提高其生活质量。

参考文献

[1] 郎景和,冷金花,周应芳,等. 子宫内膜异位症[J]. 现代妇产科进展,2006,15(3):161-172.
[2] 甘雨,木尼热·买买提尼牙孜,热西丹·阿布力海提,等. 铁调素的表达水平与学龄前儿童缺铁性贫血的相关性研究[J]. 临床血液学杂志,

2023,36(8):593-596.

- [3] DIXON J S, LEMBERG M K, LAMPRECHT R M, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
[4] LI S, HUANG Y. Ferroptosis: an iron-dependent cell death form linking metabolism, diseases, immune cell and targeted therapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(1):1-12.
[5] ZHOU Y, JIN Y, WANG Y, et al. Hypoxia activates the unfolded protein response signaling network: an adaptive mechanism for endometriosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:945578.
[6] 郎景和. 子宫内膜异位症的研究与设想[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8):478-480.
[7] 江妹, 岳文涛. 子宫内膜异位症相关生物标志物的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(1):5-9.
[8] WOO J H, CHOI Y S, CHOI J H. Iron-storage protein ferritin is upregulated in endometriosis and iron overload contributes to a migratory phenotype[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(11):454.
[9] LOUSSE J C, DEFRÈRE S, VAN LANGENDONCKT A, et al. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(5):1668-1675.
[10] QIU Y, CAO Y, CAO W, et al. The application of ferroptosis in diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159:104919.
[11] GUAN C, XU Y. POS-482 Scutellarin ameliorates renal injury via increasing CCN1 expression and suppressing NLRP3 inflammasome activation in hyperuricemic[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(Suppl. 4):208-209.
[12] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019, 19(18):e1800311.
[13] WANG X, CHEN J, TIE H, et al. Eriodictyol regulated ferroptosis, mitochondrial dysfunction, and cell viability via Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway in ovarian cancer cells[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(7):e23368.
[14] HASSAN E G, HUSSEIN A N, SHAMLOULA M M, et al. Incidence of endometriosis in symptomatic and asymptomatic cases of primary infertility in Tanta University Hospital[J]. *Br J*

- Med Med Res, 2022(8):54-61.
- [15] IMANAKA S, YAMADA Y, KAWA HARA N, et al. A delicate redox balance between iron and heme oxygenase-1 as an essential biological feature of endometriosis[J]. Arch Med Res, 2021, 52(6):641-647.
- [16] KAPOOR R, SIROHI V K, GUPTA K, et al. Naringenin ameliorates progression of endometriosis by modulating Nrf2/Keap1/HO1 axis and inducing apoptosis in rats[J]. J Nutr Biochem, 2019, 70:215-226.
- [17] 倪晓琦, 陈锡威, 金晓锋. E3 泛素连接酶接头蛋白 Keap1 的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(2):328-348.
- [18] HALIM N S S, CH'NG E S, KARDIA E, et al. Aerosolised mesenchymal stem cells expressing angiopoietin-1 enhances airway repair[J]. Stem Cell Rev Rep, 2019, 15(1):112-125.
- [19] HECHT J L, JANIKOVA M, CHOUDHURY R, et al. Labile heme and heme oxygenase-1 maintain tumor-permissive niche for endometriosis-associated ovarian cancer [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(9):2242.
- [20] 王杰, 尹雅琪, 程愈, 等. 人脐带间充质干细胞对 2 型糖尿病小鼠胰岛功能的影响及其对 NLRP3 炎性体的调节作用[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(9):1077-1084.
- [21] ARORA L, KALIA M, PAL D. Role of macrophages in cancer progression and targeted immunotherapies[J]. Adv Protein Chem Structl Biol, 2023, 135:281-311.
- [22] WANG L, WANG H. The putative role of ferroptosis in gastric cancer: a review [J]. Eur J Cancer Prev, 2023, 32(6):575-583.
- [23] VAN DER MEEREN L, EFIMOVA I, DEMUYNCK R, et al. Mechanobiology of ferroptotic cancer cells as a novel "eat-me" signal: regulating efferocytosis through layer-by-layer coating [J]. Adv Healthc Mater, 2023, 12(28):e2301025.
- [24] CUTOLO M, CAMPITIELLO R, GOTELLI E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis[J]. Front Immunol, 2022, 13:867260.
- [25] ABDOLLAHI E, JOHNSTON T P, GHANEI-FAR Z, et al. Immunomodulatory therapeutic effects of curcumin on M1/M2 macrophage polarization in inflammatory diseases [J]. Curr Mol Pharmacol, 2023, 16(1):2-14.
- [26] LIU J, WANG H, ZHANG L, et al. Periodontal ligament stem cells promote polarization of M2 macrophages[J]. J Leukoc Biol, 2022, 111(6):1185-1197.
- [27] YANG Y, WANG Y, GUO L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4):355.
- [28] LIU Y, WANG J, ZHANG X. An update on the multifaceted role of NF-kappaB in endometriosis[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(11):4400-4413.
- [29] ARTEMOVA D, VISHNYAKOVA P, KHASHCHENKO E, et al. Endometriosis and cancer: exploring the role of macrophages[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10):5196.
- [30] WOLFSBERGER J, SAKIL H A M, ZHOU L, et al. TAp73 represses NF-κB-mediated recruitment of tumor-associated macrophages in breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(10):e2017089118.
- [31] WANG L, LIU Y, DU T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc⁻ [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(2):662-675.
- [32] BILES T R, ANEM G, YOUSSEF N A. Should catatonia be conceptualized as a pathological response to trauma? [J]. J Nerv Ment Dis, 2021, 209(5):320-323.
- [33] ANUPA G, POORASAMY J, BHAT A M, et al. Endometrial stromal cell inflammatory phenotype during severe ovarian endometriosis as a cause of endometriosis-associated infertility [J]. Reprod Biomed Online, 2020, 41(4):623-639.
- [34] FILIP L, DUICĂ F, PRĂDATU A, et al. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(9):460.
- [35] HENDERSON J, ALDERDICE F, REDSHAW M. Factors associated with maternal postpartum fatigue: an observational study [J]. BMJ Open, 2019, 9(7):e025927.
- [36] OVCHINNIKOV D A, WITHEY S L, LEE-SON H C, et al. Correction of ATM mutations in iPS cells from two ataxia-telangiectasia patients restores DNA damage and oxidative stress responses[J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(6):990-1001.