综　述　DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003965

铁死亡在妇产科疾病中的作用及机制研究进展

赵倩倩[1]，李淑荣[1]，王丽娜[1]，潘博文[2]
（1.河南中医药大学第一附属医院妇产科，郑州　450000；2.商丘市立医院创伤显微手足外科，商丘　476000）

【摘　要】铁死亡是一种铁依赖型的新型非凋亡性细胞程序性死亡，其特征是铁代谢紊乱、氧化还原障碍及脂质过氧化（lipid peroxidation，LPO）等，受到多种基因的调控。近年来研究证实，铁死亡与多种器官损伤密切相关，在疾病的发展和治疗反应中起着至关重要的作用，但其在妇产科疾病中的影响尚不明确，相关研究还很有限。故本文就常见妇产科疾病中铁死亡的关键性证据、特异性通路及铁死亡在其中的相关作用机制进行综述，以期为妇产科疾病的防治提供新见解，从而寻找治疗的新靶点和新策略。

【关键词】铁死亡；氧化还原障碍；脂质过氧化
【中图分类号】R711　　【文献标志码】A

Research advances in the role and mechanism of cell ferroptosis in obstetrical and gynecological diseases

Zhao Qianqian[1]，*Li Shurong*[1]，*Wang Lina*[1]，*Pan Bowen*[2]
（*1.Department of Gynecology and Obstetrics，The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine；2.Department of Trauma，Microsurgery and Hand-Foot Surgery，Shangqiu Municipal Hospital*）

【**Abstract**】Ferroptosis is a novel form of iron-dependent non-apoptotic programmed cell death characterized by iron metabolic disorders，redox disorders，and lipid peroxidation，and it is regulated by a variety of genes. In recent years，studies have confirmed that ferroptosis is closely associated with the injury of multiple organs and plays a crucial role in disease progression and therapeutic response；however，its impact on obstetrical and gynecological diseases remains unclear，with a limited number of studies. Therefore，this article reviews the key evidence of ferroptosis in common obstetrical and gynecological diseases，specific signaling pathways involved，and the mechanism of ferroptosis in these diseases，in order to provide new insights into the prevention and treatment of obstetrical and gynecological diseases and identify new therapeutic targets and strategies.

【**Key words**】ferroptosis；redox disorders；lipid peroxidation

铁死亡是一种以铁依赖脂质过氧化（lipid peroxidation，LPO）为特征的新型程序性细胞死亡方式。与传统的凋亡、坏死和自噬不同，铁死亡的过程与活性氧（reactive oxygen species，ROS）、LPO 和铁的过度积累密切相关，受到多种基因的调控[1]。近年来，随着对铁死亡研究机制的深入，越来越多的证据表明，铁死亡与早发性卵巢功能不全（premature ovarian insufficiency，POI）、妇科肿瘤、子宫内膜异位症（endometriosis，EMT）、多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）等妇科疾病及子痫前期（preeclampsia，PE）、妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）、自发性早产（spontaneous preterm birth，SPTB）、自然流产（spontaneous abortion，SA）、胎儿生长受限（fetal growth restriction，FGR）等产科疾病有关。因此，本文拟总结铁死亡的分子机制及其在妇产科疾病中的致病证据，叙述铁死亡作为共同病理环节的跨疾病意义，为妇产科疾病治疗的发展提供理论依据。

作者介绍：赵倩倩，Email：2537084269@qq.com，研究方向：中医药治疗妇产科疾病。
通信作者：李淑荣，Email：zzhlsr2008@163.com。
基金项目：国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设资助项目（编号：CZ0250—05）；河南省高等学校重点科研资助项目（编号：23A360020）；河南省中医药科学研究专项课题资助项目（编号：2023ZY2031）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251020.1058.002（2025-10-21）

1　铁死亡的特点及发病机制

1.1　铁死亡的特点

铁死亡由 LPO 介导的膜损伤引起，是一种独特的铁依赖性的新型程序性细胞死亡形式。铁死亡与细胞凋亡不同，

不涉及细胞核碎裂和凋亡小体形成等典型的凋亡特征，主要表现为线粒体收缩、膜密度增加、线粒体嵴减少/消失，外膜破裂而细胞核保持完整[2]。因此，就算使用细胞凋亡、坏死或自噬抑制剂，也无法阻止铁死亡的发生[3]。这一过程有赖于细胞内铁过载，从而导致LPO，引起ROS累积[4]。

1.2 铁死亡的发病机制

当前铁死亡最主要的三大发病机制为LPO、氧化还原障碍及铁代谢异常。此外，最新研究表明，辅酶Q10（coenzyme Q10，CoQ10）、铁蛋白自噬及核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NRF2）等也可能诱导铁死亡的发生，具体见图1。

1.2.1 脂质过氧化 LPO是铁死亡过程中的核心调控因素之一，是一种由自由基介导的、发生在细胞膜和细胞器膜上的脂质过氧化物产生的过程[5]。在细胞氧代谢过程中，会产生一种叫ROS的物质，在该物质的作用下，铁代谢出现紊乱、脂质过氧化物累积，铁离子（Fe^{3+}）被还原成亚铁离子（Fe^{2+}），诱发芬顿反应，产生羟基自由基，从而导致LPO[6]。若脂质过氧化物不能被及时清除，就会攻击生物膜，使生物膜完整性遭到破坏，导致细胞发生铁死亡。

细胞中的脂质包括膜磷脂及游离脂质，其中，铁死亡发生过程中的关键是膜磷脂。细胞膜中含有铁死亡过程中最关键的底物，如多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid，PUFA）及其中的花生四烯酸（arachidonic acid，AA）、二十二碳四烯酸（adrenic acid，AdA）等，更易诱导脂质过氧化物积累，促进铁死亡的发生[7]。

1.2.2 氧化还原障碍 铁死亡由细胞内氧化还原障碍引起，与氧化还原酶的异常表达有关。其中，谷胱甘肽（glutathione，GSH）和谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）在铁死亡中起着关键作用。GSH是重要的抗氧化剂之一，能中和自由基，保护细胞免受氧化损伤，是一种由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸组成的三肽。GPX4是一种关键的抗氧化酶，在铁死亡过程中扮演重要角色，其活性依赖于GSH，可将脂质过氧化物还原为无害的醇类，抑制LPO，保护细胞膜免受氧化损伤[8]。当GSH合成减少，GPX4活性降低，无法还原脂质过氧化物时，Fe^{2+}大量存在，引起芬顿反应，导致细胞抗氧化能力下降、脂质ROS积累，促进铁死亡的发生[4]。

1.2.3 铁代谢异常 铁是生命必需的一种微量元素，是细胞正常生理功能所需的重要生物金属，存在于人体内血红蛋白、肌红蛋白和多种酶中，主要负责氧气运输和储存，当铁过载或铁缺乏都会产生相应的疾病。铁的吸收发生在十二指肠，在人体内以Fe^{2+}和Fe^{3+}2种形式存在，其中，Fe^{2+}是促进LPO的催化剂，亦是形成ROS的底物[9]，存在不稳定性和高反应活性。若铁摄入过多，代谢异常，利用障碍或氧化应激，导致细胞内Fe^{2+}积累，可通过芬顿反应，产生大量脂质过氧化物，从而诱发铁死亡，致多器官损伤[6]。

1.2.4 最新研究的与铁死亡有关的机制 铁死亡可以通过2种主要抗氧化系统的酶促反应来预防，其中涉及GPX4催化GSH依赖性反应中脂质过氧化物的还原，以及最近发现的铁死亡抑制蛋白1（ferroptosis suppressor protein 1，FSP1）催化泛醌（辅酶Q10）的再生[10]。辅酶Q10作为一种必需的内源性脂溶性抗氧化剂，其还原形态（还原型CoQ10）能被FSP1作为电子供体用于还原脂质自由基，从而减少脂质过氧化物的繁殖，并以GSH非依赖性模式来抑制铁死亡，已被确定为一种新的铁死亡抑制途径[10]。

铁蛋白自噬是一种选择性自噬过程[10]，其所致的铁超载是铁死亡的直接驱动因素。铁蛋白自噬能通过核受体辅激活蛋白4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）介导铁蛋白靶向溶酶体降解，释放游离Fe^{2+}。当Fe^{2+}过量时，会通过芬顿反应产生ROS，导致氧化应激甚至铁死亡，增加铁死亡的易感性，从而诱发多种疾病的发生、发展[11]。与此同时，研究表明，NCOA4能够通过下调溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）和GPX4的表达水平，抑制铁死亡的关键通路SLC7A11/GPX4[12]，这同样为未来基于NCOA4调控铁死亡的治疗策略提供了理论依据。此外，SLC7A11还有重链溶质载体家族3成员2（solute carrier family 3 member 2 gene，SLC3A2）共同参与了机体内最重要的抗氧化系统谷氨酸/胱氨酸逆向转运体（cystine/glutamate antiporter system Xc-，System Xc-）/GSH/GPX4轴[13]，以维持该轴的功能，从而抑制ROS介导的铁死亡。

NRF2是细胞抗氧化反应的关键调节因子，其靶基因能参与阻止脂质过氧化物的形成和铁死亡级联反应的进展[14]。抑制导致铁死亡的2个最关键的靶标GPX4和胱氨酸/谷氨酸转运蛋白系统已被公认受NRF2调节。因此，在LPO和铁死亡普遍存在的疾病中靶向NRF2仍然是一种非常可行的方法。

此外，随着对铁死亡的深入研究，其与同样涉及氧化还原失衡的二硫化的关系正被深入探讨，结合双硫死亡和铁死亡的基因来构建的风险模型和列线图已被证实具有良好的预测能力和治疗指导[15]，但与其相关的研究多集中于肿瘤方面，妇产科疾病的研究相对薄弱。空间转录组和单细胞测序等技术的快速发展，同样为研究铁死亡的分子机制、细胞异质性和组织微环境调控提供了强大工具，可识别组织中哪些细胞高表达铁死亡相关基因，揭示不同细胞类型对铁死亡的敏感性差异，并从单细胞数据中筛选铁死亡特异性标志基因，用于诊断或治疗靶点，为疾病的治疗带来了新见解。但未来的研究仍需确切铁死亡分子机制和特异性靶点，以及与其他信号通路的交互作用，以期为临床疾病的诊治提供新方向。

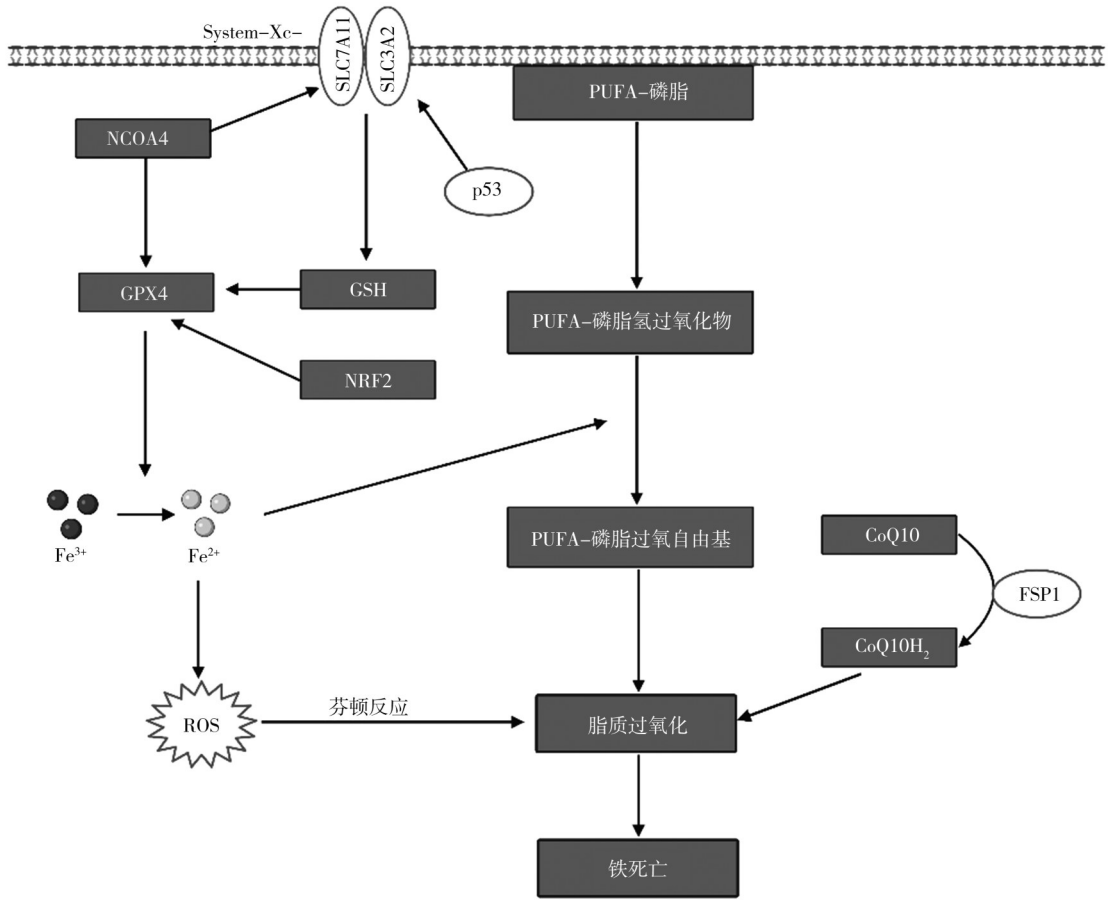


图1　铁死亡核心信号通路图

2　铁死亡与妇产科疾病

2.1　铁死亡与妇科疾病

2.1.1　铁死亡与POI　POI是指女性在40岁之前出现的卵巢功能减退，主要表现为月经稀发或频发、闭经、不孕以及围绝经期症状等。目前，与POI相关的发病机制较为复杂，至今尚不明确，但多数医者认为该病与遗传、代谢、免疫等密切相关[16]。

研究表明，铁死亡可能通过多种机制参与POI的发生。人体铁、脂质代谢紊乱及相关信号通路、分子途径均能引起铁过载，干扰卵泡发育、卵巢组织纤维化，导致POI的发生[17]。2022年，Wang FX等[18]发现碱性核蛋白1缺陷能通过神经纤维瘤蛋白2/Yes相关蛋白（neurofibromin 2-Yes-associated protein，NF2-YAP）通路触发卵母细胞铁死亡，从而损害卵巢颗粒细胞以及卵泡，引起卵巢纤维化，形成POI，这揭示了铁死亡在POI中的作用，并表明YAP和铁死亡抑制剂是POI的潜在治疗靶点。灵长类动物时空转录组图谱表示[19]，在衰老的卵巢中，负责产生ROS的基因的表达水平升高、LPO病变显著富集，与铁死亡有关的信号传导及通路都随着年龄的增长而被激活，同样也证明了POI的发生与铁死亡密切相关。研究表明，抑制卵丘细胞单层中染色体分离1样基因（chromosome segregation 1-like，CSE1L）可阻碍卵母细胞成熟，并通过核质运输诱导人颗粒细胞铁死亡[20]，这可能有助于揭示CSE1L在POI发展中的分子机制，并为铁死亡抑制剂在POI治疗中的应用提供新的见解。环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）是一种常用的化疗药物，可导致卵巢颗粒细胞过度自噬，促进铁死亡，常用于诱导POI动物模型[21]，而人脐带间充质干细胞可以升高CTX诱导的POI小鼠卵巢激素水平、促进小鼠初级卵泡发育，抑制ROS产生及铁沉积，使LPO水平降低，并通过Nrf2/GPX4信号通路抑制铁死亡[22]，这开辟了一条通过调节铁死亡来保护卵巢免受化疗诱导损伤的新途径。

2.1.2　铁死亡与妇科肿瘤　癌细胞需要高代谢率来维持其快速增殖，该过程伴随着ROS产生的增加。因此，高ROS水平是肿瘤的固有特征，癌细胞必须增强其抗氧化防御能力才能克服这种增强的氧化应激。也正是基于此，与正常细胞相比，癌细胞积累更高水平的铁[10]。随着铁死亡在癌症中的研究逐渐深入，靶向调节铁死亡将为妇科肿瘤诊治提供新的策略和思路，为阐明铁死亡的调控网络和开发新的抗癌策略提供了重要线索。

宫颈癌（cervical cancer，CC）是最常见的女性生殖系统

的恶性肿瘤，主要与高危型人乳头瘤病毒（high risk human papilloma viruses，HR-HPV）持续感染有关。早期症状可能不明显，但随着病情进展，可能出现接触性出血、阴道分泌物增多等症状。当前针对宫颈癌的治疗主要为根据其分期行手术、放疗、化疗及免疫治疗等，但传统的治疗方式对晚期、复发性宫颈癌治疗效果不显著[23]，还需进一步研究和探索。

Wang TM 等[24]研究了铁死亡在鳞状上皮内病变（squamous intraepithelial lesions，SIL）发展到宫颈鳞状细胞癌（cervical squamous cell carcinoma，CSCC）的整个过程中的作用，发现 SIL 组织中抗铁死亡基因减少，表明在 HR-HPV 感染的 SIL 中发生了铁死亡，且感染的宫颈组织在宫颈癌前病变阶段对铁死亡的敏感度显著增强，说明铁死亡可能在 SIL 到 CSCC 的转变过程中调节了肿瘤的发生。硒蛋白 K 是内质网蛋白之一，能够在调节内质网应激、钙通量和抗氧化防御中发挥作用。研究表明，硒蛋白 K 敲除可以通过调节铁死亡来缩小肿瘤大小，这可能为治疗宫颈癌提供理论依据[25]。异丙酚及化疗药物紫杉醇能诱导人宫颈癌细胞 C-33A 和 HeLa 线粒体产生铁死亡的相关形态变化[26]，影响细胞内 ROS 水平和 Fe^{2+} 浓度，并使铁死亡相关信号通路 SLC7A11/GPX4、泛醇/CoQ10/FSP1 和 YAP/长链酯酰辅酶 A 合成酶 4/转铁蛋白受体（Yes-associated protein/acyl-CoA synthetase long-chain family member 4/transferrin receptor，YAP/ACSL4/TFRC）等在药物治疗下发生改变，表明铁死亡与宫颈癌的发生呈相关性。此外，姚雪芹等[27]发现，低表达的黏结蛋白聚糖 2（syndecan-2，SDC2）可激活宫颈癌细胞中 SLC7A11/GPX4 通路介导的铁死亡，而铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 可逆转低表达 SDC2 对宫颈癌细胞中 GSH、ROS、Fe^{2+} 等铁死亡相关指标的影响，因此，运用铁死亡抑制剂有望成为治疗宫颈癌的新途径。

子宫内膜癌（endometrial carcinoma，EC）是妇科三大恶性肿瘤之一，是发生在子宫内膜上的一组上皮性恶性肿瘤。EC 在围绝经期及绝经后妇女中较为多见，其主要症状包括阴道异常出血、阴道异常排液、下腹部隐痛等。当前认为，子宫内膜癌的发生可能与长期雌激素刺激、肥胖等有关，发病率正逐年上升且呈年轻化趋势。除根据其分期进行对应治疗等，还需进行规律的锻炼、健康饮食及体质量管理等进行有效干预[28]。

研究表明，EC 中的一些活性致癌途径能增加细胞氧化应激，癌细胞中的过氧化物酶体活性能产生脂质中间体作为铁死亡的底物[29]。这表明铁死亡可能与 EC 的发展紧密相关。此外，Huang Y 等[30]基于二硫下垂/铁死亡相关基因建立了与 EC 有关的临床预后模型，发现铁死亡基因标志物在评估子宫内膜癌患者的预后和制定靶向治疗方面发挥着关键作用。SLC7A11 能通过维持细胞内 GSH 水平，为 GPX4 发挥抗氧化作用和抑制铁死亡提供反应底物。甲基转移酶家族成员 2（NOP2/Sun RNA methyltransferase 2，NSUN2）是一种在 RNA 修饰中发挥关键作用的甲基转移酶，其功能异常与多种生理过程紊乱及疾病发生密切相关。研究表明，靶向 NSUN2/SLC7A11 轴能通过增加体外和体内 EC 细胞的脂质过氧化和铁死亡来抑制肿瘤生长[31]，SLC7A11 下调和甲基化可以诱导癌细胞铁死亡[32]。因此，调节铁死亡相关通路及基因的表达可能是 EC 患者临床治疗的一个潜在目标，阐明铁死亡在 EC 中的确切机制可能为预防 EC 的发病或进展开辟新的途径。

虽然当前有关铁死亡在妇科肿瘤中参与的研究正呈星火燎原之势进行，但现有的研究仍处于实验阶段，尚不能实现临床转化，且目前尚缺乏预测铁死亡敏感性的生物标志物，铁死亡与现有放化疗及免疫治疗等常规抗癌治疗的协同拮抗作用仍需进一步探索。

2.1.3 铁死亡与 EMT EMT 是指具有活性的子宫内膜组织（包括腺体和间质等）在子宫腔外着床生长的一种炎症性疾病，主要表现为痛经、囊肿、包块、不孕等。其发病率呈逐年升高趋势，并逐渐年轻化。该病的发生主要与免疫功能、内分泌、新生血管的形成以及氧化应激密切相关，但其发病机制尚不十分明确[33]。探讨其相关机制并寻找合适的治疗策略是当前临床亟待解决的问题。

理论上，反复的局部出血和对逆行月经的异常腹膜反应会促使 EMT 中红细胞的累积沉积。而铁作为血红素和血红蛋白的关键成分，在随后的红细胞降解过程中被释放，会导致子宫内膜异位组织中铁过量[34]。研究表明，铁过载可能通过促进病灶的细胞增殖促进 EMT 的进一步生长[35]。因此，铁螯合剂治疗可能有益于 EMT，以防止盆腔铁超负荷并减少病变的细胞增殖。Wu Q 等[36]发现，源自巨噬细胞的白细胞介素 33/白细胞介素受体样 1（interleukin-33/suppression of tumorigenicity 2，IL-33/ST2）降低了暴露于铁死亡诱导剂 erastin 处理的子宫内膜基质细胞的细胞内铁水平和 LPO，上调了 SLC7A11 表达，从而抑制了 EMT 中的铁死亡，促进 EMT 的进展。这表明抗白细胞介素 33 抗体（anti-interleukin-33 antibody，IL-33-Ab）和 erastin 相结合可能对 EMT 的治疗有效，显示出了免疫疗法和铁死亡疗法相结合的前景，未来可在临床中加以试验。中药在 EMT 的治疗中，有着扶助正气、调节炎症免疫等作用，近期动物实验研究表明，源自姜黄的倍半萜提取物 β-榄香烯（β-elemene，β-ELE）能下调铁死亡中关键作用靶点 GPX4、铁蛋白重链 1 和铁蛋白轻链的表达水平，并抑制信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）和丝裂原活化蛋白激酶 14 的磷酸化，使铁、ROS 和 LPO 水平增加，诱导铁死亡，抑制子宫内膜异位细胞的增殖和迁移[37]，这可能阐明了 β-ELE 治疗 EMT 的潜在分子机制。

2.1.4 铁死亡与 PCOS PCOS 是一种育龄期女性较常见的妇科生殖内分泌疾病，主要表现为月经稀发或闭经、肥胖、痤疮、稀发排卵或无排卵以及卵巢多囊样改变等。其发病率在

育龄期妇女中约为5%~10%[38]，近年来这一数值还有上升趋势。PCOS不仅会引发妇女的生育问题，还会提高心脑血管疾病、代谢性疾病的发病概率。因此，如何防治PCOS成为妇科生殖与内分泌方面的重要问题。

氧化应激和慢性炎症水平升高是PCOS重要的病理生理环节。Hayat N等[39]发现，与正常人相比，患PCOS的女性血清过氧化物酶活性降低，GPX4下调，LPO水平升高，血清铁蛋白和总蛋白水平升高，最终触发铁死亡并诱导铁自噬。这表明PCOS与铁死亡关系密切。溶酶体包含多种水解酶，主要通过自噬促进细胞更新并减少氧化应激，1项研究分析了PCOS中溶酶体和铁死亡相关的差异基因，并进行了通路富集分析，发现肉瘤基因SRC是铁死亡相关差异表达基因（ferroptosis-related differentially expressed genes，FRDEGs）蛋白质-蛋白质相互作用网络中排名第一的基因，可能是PCOS患者发生铁死亡的必需蛋白，有望成为PCOS的潜在靶点[40]。番茄红素（lycopene，LYC）存在于茄科植物西红柿的成熟果实中，是一种强大的抗氧化剂，Wang KX等[41]通过构建PCOS大鼠模型，研究了LYC在PCOS卵巢组织中发挥的作用，发现LYC能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）/Nrf2通路减弱PCOS卵巢组织中的铁沉积，降低铁和ROS水平，并抑制铁死亡。Zhou Q等[42]使用脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEA）和高脂饮食诱导建立了多囊卵巢综合征小鼠模型探讨白术素（atractylodin，ATR）对其铁死亡和氧化应激标志物的影响，发现ATR能通过与丙酮酸脱氢酶激酶4（pyruvate dehydrogenase kinase 4，PDK4）介导的Janus激酶（Janus kinases，JAKs）-STAT3通路来抑制颗粒细胞铁死亡，从而缓解PCOS，这证明了ATR可能是管理PCOS的一种治疗选择，而PDK4则可能是PCOS新药开发的靶点。

2.2 铁死亡与产科疾病

2.2.1 铁死亡与PE PE是妊娠期的一种常见的、特有的多系统进展性疾病，通常发生在妊娠20周以后，主要表现为高血压伴或不伴有蛋白尿，同时出现全身多器官病变[43]，是孕产妇及围产儿死亡的主要原因之一。当前，我国PE发生率约为2.74%[43]，其病因尚未完全明确，现主要考虑与遗传免疫、代谢、胎盘因素及氧化应激与线粒体功能障碍等有关。

混合谱系白血病1（mixed lineage leukemia 1，MLL1）是一种组蛋白甲基转移酶，研究表明，MLL1能通过RNA结合基序蛋白15/三联基序蛋白72/金属蛋白酶9（RNA binding motif protein 15/tripartite motif containing protein 72/a disintegrin and metalloproteinase 9，RBM15/TRIM72/ADAM9）轴的表观遗传调控促进胎盘滋养层铁死亡并加重PE症状，这表明PE的发生与铁死亡密切相关[44]。槲皮素（quercetin，QCT）是一种被归类为黄烷醇的代表性化合物，Shi MT等[45]发现，低至中等浓度的QCT能通过与表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）结合，调节过量铁死亡诱导的PE细胞内皮ROS产生和内皮损伤，这为进一步开发QCT作为一种安全有效的PE预防分子提供了可能性。半胱天冬氨酸蛋白酶-6（caspase-6）是先天免疫、炎性小体激活和宿主防御的重要调节因子，Deng YL等[46]发现，敲低巨噬细胞（bone marrow-derived macrophages，BMDM）中的Caspase-6能通过高迁移率族蛋白B1（high mobility group box 1，HMGB1）信号调节BMDM与人绒毛膜滋养层细胞系HTR8/SVneo之间的串扰，抑制HTR8/SVneo细胞铁死亡，从而改善PE的不良妊娠结局。O连接N-乙酰葡糖胺修饰（O-linked N-acetylglucosamine modification，O-GlcNAc）修饰是常见的蛋白质翻译后修饰，先前有研究发现O-GlcNAc修饰与氧化应激密切相关。为检验O-GlcNAc修饰是否参与调控PE发生，张娟[47]通过从滋养层细胞铁过载与氧化应激损伤形成入手，发现PE胎盘组织和柠檬酸铁（Ⅲ）铵诱导的体外铁过载滋养层细胞模型中的O-GlcNAc修饰表达均有所降低，升高O-GlcNAc修饰能够减轻铁过载所诱导的滋养层细胞损伤，这为PE等妊娠并发症的治疗提供更多的理论依据。同时，张娟提出，虽当前为预防和纠正孕妇常见的缺铁性贫血建议常规口服铁剂，但妊娠期过度补铁可能会促进ROS的生成，产生氧化应激反应[48]，引起子痫前期、早产等妊娠并发症，因此还需进一步研究其相关机制。

2.2.2 铁死亡与GDM GDM是一种常见的妊娠期并发症，在妊娠期发作或首次发现的任何程度的糖耐量异常均可诊断为GDM。若GDM患者血糖不能得到有效的控制，可能会增加早产、PE、巨大儿、新生儿低血糖及高胆红素血症等风险[49]。当前认为，GDM主要与妊娠期慢性胰岛素抵抗状态导致胰岛β细胞功能受损有关，同时，脂肪因子、炎症状态及胎盘因素等也可进一步升高血糖，诱导GDM的发生[50]。

近来，越来越多的研究表明，GDM与铁死亡密切相关。Zheng YF等[51]探讨脂联素（adiponectin，ADPN）在GDM中的作用和机制发现，ADPN能通过恢复肉碱棕榈酰转移酶1（carnitine palmitoyltrans-ferase 1，CPT-1）活性纠正脂肪酸氧化/过氧化物失衡诱导的铁死亡，从而改善GDM中的胎盘损伤。乳铁蛋白是乳清蛋白的主要成分之一，能抗炎、抑菌、调节人体免疫力等。Mohandas S等[52]发现，GDM患者中的乳铁蛋白含量显著低于正常妊娠女性，表明其作为潜在生物标志物的作用。同时，随着中药提取物成为靶向铁死亡研究的新热点，其可能在促进细胞凋亡和铁死亡方面在妇产科相关疾病中发挥重要作用。枸杞多糖是枸杞子的主要活性成分，张翠翠等[53]通过制备GDM大鼠模型，研究枸杞多糖对各组大鼠血清及内膜组织中相关蛋白水平的影响，发现枸杞多糖可以通过上调Nrf2/血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）/GPX4通路蛋白表达减轻氧化应激，抑制铁死亡，从而减弱胰岛素抵抗，改善GDM，这为防治GDM提供了1个潜在作用靶点。芍药苷是芍药的主要生物活性成分，研究表明，GDM大鼠经芍药苷处理后，铁死亡现象改善，血糖、胰岛素

水平降低，与蛋白激酶 B（AK strain transforming，Akt）/Nrf2/GPX4 通路相关的蛋白 Nrf2、GPX4 等表达均有所升高[54]，为芍药苷成为通过 Akt/Nrf2/GPX4 通路抑制铁死亡治疗 GDM 的候选药物提供临床依据。

2.2.3 铁死亡与 SPTB 早产是指妊娠 37 周以内伴有宫颈变化的规律宫缩，可分为胎膜完整的自发性早产、未足月胎膜早破和医源性早产。其中，前两种统称为 SPTB，占早产病例的 65%~70%[55]。SPTB 被认为是由多种原因引起的综合征，主要包括感染或炎症、血管疾病和子宫过度膨胀等[56]，该病病因复杂，预测困难，给治疗带来了莫大的挑战。因此，临床上应权衡患者的情况，进而制定适宜的临床诊疗策略。

Wang BB 等[57]通过对从早产胎盘分离的绒毛细胞生长层使用单细胞 RNA 测序（sc-RNA-seq）分析，发现与足月或早产开始有关的铁死亡信号通路在这些滋养细胞干细胞的不同细胞簇中组成型激活，这表明自发性早产与铁死亡相关。脑室内出血（intraventricular hemorrhage，IVH）是早产儿发病和死亡的原因，研究确定了 IVH 早产儿中长链非编码 RNA（lncRNA）、miRNA 和 mRNA 的表达，功能分析显示，IVH 早产儿差异表达 RNAs 与铁死亡、血红素代谢和免疫反应（如淋巴细胞活化和干扰素反应）相关[58]。Chen CL 等[59]采用脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的早产小鼠模型检测铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 对早产的保护作用，发现 ferrostatin-1 能通过改善胎盘铁死亡和母体炎症来抑制早产，预防急性期胎儿脑损伤，这为早产提供了一种新的治疗策略。研究表明，过表达人蛋白酶体 α 亚基 3 型（proteasome subunit alpha type-3，PSMA-3）的反义 RNA1（PSMA-3 antisense RNA 1，PSMA3-AS1）能通过与人滋养层细胞中 miR-224-3p 相互作用下调 NRF2 来促进增殖并抑制人滋养层细胞的铁死亡，从而抑制自发性早产[60]。Beharier O 等[61]通过研究发现早产与铁死亡信号有关，且抑制 GPX4（将不稳定的脂质氢过氧化物转化为无毒的脂质醇）会导致原代人滋养细胞和小鼠妊娠的铁死亡损伤，而磷脂酶 PLA2G6（phospholipase a2 group vi，PLA2G6）能减轻体外 GPX4 抑制或体内缺氧/复氧损伤诱导的铁死亡，这为激发 PLA2G6 靶向治疗定义不明确的胎盘脂毒性提供了机制见解。

2.2.4 铁死亡与 SA 在我国，妊娠<28 周且胎儿体质量<1 000 g 而终止的妊娠被称为 SA，其中包括生化妊娠[62]。SA 是常见的妊娠并发症，严重影响产妇及家属的身心健康。目前研究表明，母体免疫、易栓症、女性生殖道解剖结构异常以及内分泌异常是导致 SA 的四大病因[62]。当前治疗主要根据其病因进行主动免疫、调节内分泌、进行手术治疗等。但当前关于 SA 发病机制的研究尚未获得较大进展，未来仍需进一步研究。

研究表明，LPS 能诱导滋养细胞铁死亡并增加 HMGB1 和 ACSL4 的表达，而抑制 ACSL4 表达能使 HMGB1/ACSL4 通路失活逆转 LPS 诱导的铁死亡[63]，因此，考虑 HMGB1/ACSL4 轴参与 LPS 诱导的滋养层细胞铁死亡可能为靶向设计预防 SA 的治疗方法。Bai RX 等[64]通过研究收集 SA 患者和因非医学原因终止妊娠的临床正常妊娠患者的胎盘绒毛组织发现，SA 组中长链非编码 RNAH19 在 mRNA 和蛋白水平上较正常组均有所降低，且 B 淋巴细胞瘤-2 基因（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）、GPX4 的表达与 H19 的表达呈正相关，因此认为沉默 H19 能下调滋养层细胞中 Bcl-2 和 GPX4 的表达，从而促进铁死亡，引起 SA，这为 SA 的发病机制和治疗提供新的见解。昼夜节律基因隐花色素 2（cryptochrome 2，CRY2）是指能够感受蓝光和近紫外光区域光的一种受体，在不明原因的复发性自然流产（unexplained recurrent spontaneous abortion，URSA）期间，滋养层细胞昼夜节律紊乱与上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）受损之间存在着密切关联，Li F 等[65]发现在 URSA 绒毛组织中 CRY2 的表达显著增加，而 ferrostatin-1 有效逆转了 CRY2 过表达引起的滋养细胞铁死亡和 EMT 抑制，表明 CRY2 在通过促进细胞铁死亡及 EMT 和迁移能力上在 SA 中发挥着重要作用。

2.2.5 铁死亡与 FGR FGR 是指估计胎儿体质量（estimated fetal weight，EFW）或腹围（abdominal circumference，AC）小于孕龄体质量第 10 百分位的胎儿[66]。由于当前较难判断胎儿在宫内是否具有发育潜力，因此不易区别 FGR 与全身发育较慢的胎儿，易错失对 FGR 干预的最佳时机，造成胎死宫内及新生儿并发症等严重不良结局。目前，FGR 的发病机制尚未十分明确，大多归结为母体、胎儿、胎盘及脐带三方面因素[67]。针对 FGR 的治疗也相对有限，主要为口服阿司匹林、应用糖皮质激素及硫酸镁、进行宫内提前干预等[66]。

Zhang Q 等[68]发现，GDM 患者的胎盘显示出葡萄糖转运蛋白 1（glucose transporter 1，GLUT1）表达升高和铁死亡迹象，且通过研究表明 GLUT1 能调节 AMPK/乙酰辅酶 A 羧化酶（acetyl-CoA carboxylase，ACC）介导的脂质代谢从而加剧滋养层铁死亡，并促进与 GDM 相关的 FGR，这为 FGR 的早期筛查和干预提供潜在靶点。内分泌干扰物双酚 A（bisphenol A，BPA）在工业上常被用来合成聚碳酸酯和环氧树脂等材料，新兴研究发现，妊娠期间暴露于 BPA 会导致 FGR。Sun YN 等[69]通过应用 BPA 诱导小鼠建立 FGR 模型，发现在 FGR 胎盘中出现了细胞内铁积累、抗氧化分子受损和脂质过氧化产物增加，发生了铁死亡，且证据表明，BPA 能通过降低滋养层中 YAP 的表达，从而增强其引起的铁死亡。硝基芘（1-nitropyrene，1-NP）是一种广泛存在的环境污染物，能导致胎盘损伤，引起 FGR。Yu SP 等[70]通过研究确定了铁死亡是 1-NP 诱导滋养细胞功能障碍导致 FGR 的重要因素，并阐明了 1-NP 通过上调细胞色素 P4501B1/细胞外信号调节激酶（cytochrome p450 family 1 subfamily b member 1/extracellular signal-regulated kinase，CYP1B1/ERK）信号通路诱导铁死亡引起 FGR 的具体机制。这都为 FGR 的病因提供了新的见解，并揭示了环境污染物引起生殖毒性的新机制。

具体铁死亡与妇产科疾病相关证据总结表见表 1。

表1 妇产科主要疾病中铁死亡的研究证据总结

疾病名称	关键研究发现	研究模型	潜在靶点/干预策略	参考文献
早发性卵巢功能不全	碱性核蛋白1缺陷能触发卵母细胞铁死亡，引起POI；CSE1L通过核质运输参与人卵巢颗粒细胞的铁死亡，是维持铁稳态的潜在候选基因；人脐带间充质干细胞能抑制铁死亡	动物、临床样本、细胞	YAP、铁死亡抑制剂及干细胞疗法	［18,20,22］
宫颈癌	硒蛋白K敲除可以通过调节铁死亡来缩小肿瘤大小；低表达的SDC2能激活铁死亡，引起CC的发生	细胞	硒蛋白K敲除、低表达的SDC2及铁死亡抑制剂	［25,27］
子宫内膜癌	铁死亡基因标志物在评估子宫内膜癌患者的预后和制定靶向治疗方面发挥着关键作用；NSUN2能通过下调SLC7A11和甲基化诱导癌细胞铁死亡，从而抑制肿瘤生长	临床样本、细胞	NSUN2	［31-32］
子宫内膜异位症	源自巨噬细胞的IL-33/ST2抑制了EMT中的铁死亡，促进子宫内膜异位症的进展；β-榄香烯能诱导铁死亡，抑制子宫内膜异位细胞的增殖和迁移	动物、细胞	IL-33-Ab、铁死亡诱导剂erastin及β-榄香烯	［36-37］
多囊卵巢综合征	发现肉瘤基因SRC可能是PCOS患者发生铁死亡的必需蛋白，有望成为PCOS的潜在靶点；LYC能抑制铁死亡，缓解PCOS；ATR能抑制颗粒细胞铁死亡，可能是管理PCOS的一种治疗选择	动物	肉瘤基因SRC、LYC及ATR	［40-42］
子痫前期	MLL1能促进胎盘滋养层铁死亡并加重PE症状；低至中等浓度的QCT能调节过量铁死亡诱导的PE细胞内皮ROS产生和内皮损伤；Caspase-6能抑制铁死亡，改善PE的不良妊娠结局；升高O-GlcNAc修饰能够减轻铁过载所诱导的滋养层细胞损伤，缓解PE	动物、临床样本、细胞	QCT、Caspase-6及O-GlcNAc	［44-47］
妊娠期糖尿病	ADPN能通过纠正铁死亡，改善GDM中的胎盘损伤；GDM患者中的乳铁蛋白有作为潜在生物标志物的作用；枸杞多糖可以减轻氧化应激，抑制铁死亡，改善GDM；芍药苷抑制铁死亡，有望成为铁死亡治疗GDM的候选药物	动物、临床样本	ADPN、枸杞多糖、芍药苷	［51-54］
自发性早产	PSMA3-AS1能通过下调NRF2抑制人滋养层细胞的铁死亡，从而抑制自发性早产；磷脂酶PLA2G6能减轻铁死亡，这为激发PLA2G6靶向治疗定义不明确的胎盘脂毒性提供了机制见解	动物、临床样本	铁死亡抑制剂、PSMA3-AS1及磷脂酶PLA2G6	［60-61］
自然流产	HMGB1/ACSL4轴参与LPS诱导的滋养层细胞铁死亡可能为靶向设计预防SA的治疗方法；沉默H19能下调滋养层细胞中Bcl-2和GPX4的表达，从而促进铁死亡，引起SA；铁死亡抑制剂有效逆转了CRY2过表达引起的滋养细胞铁死亡和EMT抑制	临床样本、细胞	铁死亡抑制剂	［63-65］
胎儿生长受限	GLUT1能加剧滋养层铁死亡，并促进与GDM相关的FGR；YAP/TAZ通路能通过自噬促进BPA诱导的铁死亡；阐明了1-NP通过上调P4501B1/CYP1B1/ERK信号通路诱导铁死亡引起FGR的具体机制	动物、细胞	铁死亡抑制剂	［68-70］

3 小结与展望

近年来，随着对铁死亡研究的不断深入，其在妇产科疾病中的作用及其机制也引起了越来越多的关注，本文就POI、EC、CC、PCOS、PE、SA等常见妇产科疾病中铁死亡的关键性证据、特异性通路及铁死亡在上述疾病中的相关作用机制进行了综述。

目前，与铁死亡相关的发病机制主要为LPO、氧化还原障碍及铁代谢异常等，但针对不同疾病，其核心作用机制不完全相同，由于不同疾病与铁死亡相关的内容较多，导致文中信息较为碎片化，在不同领域之间的逻辑性展示较少，且当前针对铁死亡抑制剂的临床试验较少，还需进一步加速推进后分析其临床适用性及有效性。本文基于当前与铁死亡相关的文献开展论述，发现其中与肿瘤方面相关的研究相较而言更为成熟，但现有证据多为基础研究，临床相关性研究较少，具有不可忽视的局限性，面临着证据向临床转化的鸿沟与挑战，未来仍需通过进一步寻找相关临床生物标志物、

开发特异性靶向药物，并探索干预策略的安全性及有效性。此外，由于妊娠期女性血清铁蛋白降低较为普遍，临床常规补铁是否会增加铁死亡相关的产科合并症的发生风险还有待探讨。因此，目前仍应加强铁死亡与妇产科疾病的试验研究，以期从细胞、动物、临床等多个方面验证和阐述铁死亡的机制及作用，使研究更具说服力，为铁死亡抑制剂的开发利用提供坚实的理论和实验基础，为妇产科疾病的防治提供更多新靶点和新策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 赵倩倩：研究选题与总体设计、文献检索与筛选、数据提取与分析、论文初稿撰写、表格与图示制作、论文修改；李淑荣：研究思路指导、论文核心内容撰写与修改；王丽娜：论文最终版本审定、对学术问题答疑与负责；潘博文：参与文献检索、辅助数据整理、协助格式调整与校对

参 考 文 献

[1] 韦明艳，李姗泽，韩 睿，等. 中医药调控铁死亡防治脑卒中的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(12)：313-321.

Wei MY，Li SZ，Han R，et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of stroke by regulating ferroptosis：a review[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae，2025，31(12)：313-321.

[2] 左荣台，赵金忠. 铁死亡与骨关节炎关系的研究进展[J]. 中国研究型医院，2025，12(1)：54-61.

Zuo RT，Zhao JZ. Progress in the study of the relationship between ferroptosis and osteoarthritis[J]. Chin Res Hosp，2025，12(1)：54-61.

[3] 谭睿敏，闫娅婷，葛 晨，等. 铁死亡机制及其在缺血/再灌注损伤中的研究进展[J]. 中国急救医学，2025，45(2)：163-170.

Tan RM，Yan YT，Ge C，et al. Mechanisms of ferroptosis and its application in ischemia/reperfusion injury[J]. Chin J Crit Care Med，2025，45(2)：163-170.

[4] 崔语桐，祝欣欣，张 琦，等. 铁死亡在心脏疾病中的作用及机制研究进展[J]. 生理学报，2025，77(1)：75-84.

Cui YT，Zhu XX，Zhang Q，et al. Research progress on the role and mechanism of ferroptosis in heart diseases[J]. Acta Physiol Sin，2025，77(1)：75-84.

[5] 李佳明，韩雅琪，吴 桐，等. 铁死亡脂质过氧化机制及其与阿尔茨海默病的联系[J]. 中国病理生理杂志，2022，38(6)：1142-1147.

Li JM，Han YQ，Wu T，et al. Lipid peroxidation in ferroptosis and its relationship with Alzheimer disease[J]. Chin J Pathophysiol，2022，38(6)：1142-1147.

[6] 董素淼，于 豆，魏会珍，等. 子痫前期铁死亡与脂质过氧化的机制[J]. 山东第一医科大学（山东省医学科学院）学报，2025，46(2)：123-128.

Dong SM，Yu D，Wei HZ，et al. Mechanistic study on the relationship between ferroptosis and lipid peroxidation in preeclampsia[J]. J ShanDong First Med Univ ShanDong Acad Med Sci，2025，46(2)：123-128.

[7] Sun YH，Xue ZX，Huang T，et al. Lipid metabolism in ferroptosis and ferroptosis-based cancer therapy[J]. Front Oncol，2022，12：941618.

[8] 陈世川，贾福运，徐 强. 中医药通过增加GPX4的表达抑制铁死亡防治慢性心力衰竭研究进展[J]. 天津中医药，2025，42(3)：397-403.

Chen SC，Jia FY，Xu Q. Research progress on preventing and treating chronic heart failure by increasing the expression of GPX4 and inhibiting ferroptosis by traditional Chinese medicine[J]. Tianjin J Tradit Chin Med，2025，42(3)：397-403.

[9] Zhang Y，Cong YQ，Du J，et al. Lif-deficiency promote systemic Iron metabolism disorders and increases the susceptibility of osteoblasts to ferroptosis[J]. Bone，2024，189：117266.

[10] Yan HF，Zou T，Tuo QZ，et al. Ferroptosis：mechanisms and links with diseases[J]. Signal Transduct Target Ther，2021，6(1)：49.

[11] 贾 晨，林闵基，崔 芳，等. NCOA4介导的铁自噬及其相关疾病的研究进展[J]. 生理学报，2025，77(1)：194-208.

Jia C，Lin HJ，Cui F，et al. Research progress on NCOA4-mediated ferritinophagy and related diseases[J]. Acta Physiol Sin，2025，77(1)：194-208.

[12] 李 义，杨彦君，殷天坪，等. NCOA4调控SLC7A11/GPX4通路对膝骨关节炎大鼠软骨细胞铁死亡的影响实验研究[J]. 陕西医学杂志，2025，54(6)：729-735.

Li Y，Yang YJ，Yin TP，et al. Effect of NCOA4 on ferroptosis of chondrocytes in rats with knee osteoarthritis by regulating SLC7A11/GPX4 pathway[J]. Shaanxi Med J，2025，54(6)：729-735.

[13] 张欣羽. 运动干预铁死亡进程改善非酒精性脂肪肝的机制研究[J]. 当代体育科技，2025，15(21)：5-8.

Zhang XY. Research on mechanism of exercise intervention in iron death process to improve non-alcoholic fatty liver disease[J]. Contemp Phys Technol，2025，15(21)：5-8.

[14] Franci L，Vallini G，Bertolino FM，et al. *MAPK15* controls cellular responses to oxidative stress by regulating *NRF2* activity and expression of its downstream target genes[J]. Redox Biol，2024，72：103131.

[15] Xiang Y，Zhou ZJ，Mu T，et al. Integrated machine learning identifies disulfidptosis-related and ferroptosis-related genes to evaluate survival prognosis and treatment efficacy in kidney renal clear cell carcinoma[J]. Biochem Biophys Rep，2025，43：102102.

[16] 阮祥燕. 医源性早发性卵巢功能不全临床治疗与管理指南（2025年版）[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2025，41(1)：76-87.

Ruan XY. Guidelines for clinical treatment and management of iatrogenic early-onset ovarian insufficiency (2025 edition)[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet，2025，41(1)：76-87.

[17] 高艺苇，罗 伟，吴 琼，等. 铁死亡与早发性卵巢功能不全的关系[J]. 国际妇产科学杂志，2024，51(5)：497-502.

Gao YW，Luo W，Wu Q，et al. The relationship between ferroptosis and premature ovarian insufficiency[J]. J Int Obstet Gynecol，2024，51(5)：497-502.

[18] Wang FX，Liu YF，Ni FD，et al. BNC1 deficiency-triggered ferroptosis through the NF2-YAP pathway induces primary ovarian insufficiency[J]. Nat Commun，2022，13(1)：5871.

[19] Lu HF，Jing Y，Zhang C，et al. Aging hallmarks of the primate ovary revealed by spatiotemporal transcriptomics[J]. Protein Cell，2024，

15(5):364-384.

[20] Hu LQ, Hong TT, He YH, et al. Chromosome segregation-1-like gene participates in ferroptosis in human ovarian granulosa cells *via* nucleocytoplasmic transport[J]. Antioxidants, 2024, 13(8):911.

[21] Thayyullathil F, Cheratta AR, Alakkal A, et al. Acid sphingomyelinase-dependent autophagic degradation of GPX4 is critical for the execution of ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1):26.

[22] Dai WJ, Xu B, Ding LY, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency mouse model by suppressing ferritinophagy-mediated ferroptosis in granulosa cells[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 220:1-14.

[23] 张卉迎，王云飞. 宫颈癌免疫治疗研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2024, 47(6):533-536.
Zhang HY, Wang YF. Research progress on cervical cancer immunotherapy[J]. J Jining Med Univ, 2024, 47(6):533-536.

[24] Wang TM, Gong M, Cao YT, et al. Persistent ferroptosis promotes cervical squamous intraepithelial lesion development and oncogenesis by regulating KRAS expression in patients with high risk-HPV infection [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1):201.

[25] Abdurahman A, Li Y, Jia SZ, et al. Knockdown of the SELENOK gene induces ferroptosis in cervical cancer cells[J]. Metallomics, 2023, 15(4):mfad019.

[26] Zhao MY, Liu P, Sun C, et al. Propofol augments paclitaxel-induced cervical cancer cell ferroptosis *in vitro*[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:816432.

[27] 姚雪芹，肖雪莲，罗其英，等. SDC2 表达调控铁死亡参与宫颈癌发生的作用及机制[J]. 安徽医科大学学报, 2025, 60(2):234-239.
Yao XQ, Xiao XL, Luo QY, et al. Study on the role and mechanism of SDC2 expression in regulating ferroptosis and cervical cancer[J]. Acta Univ Med Anhui, 2025, 60(2):234-239.

[28] 陈晓军. ESMO 子宫内膜癌诊断、治疗和随访临床指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(3):182-187.
Chen XJ. Interpretation of clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of ESMO endometrial cancer[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2023, 39(3):182-187.

[29] López-Janeiro Á, Ruz-Caracuel I, Ramón-Patino JL, et al. Proteomic analysis of low-grade, early-stage endometrial carcinoma reveals new dysregulated pathways associated with cell death and cell signaling[J]. Cancers, 2021, 13(4):794.

[30] Huang Y, Li HB, Wei ZF, et al. Establishment of a prognostic signature and immune infiltration characteristics for uterine corpus endometrial carcinoma based on a disulfidptosis/ferroptosis-associated signature[J]. Front Immunol, 2025, 16:1492541.

[31] Chen SJ, Zhang J, Zhou T, et al. Epigenetically upregulated NSUN2 confers ferroptosis resistance in endometrial cancer *via* m(5)C modification of SLC7A11 mRNA[J]. Redox Biol, 2024, 69:102975.

[32] Murakami H, Hayashi M, Terada S, et al. Medroxyprogesterone acetate-resistant endometrial cancer cells are susceptible to ferroptosis inducers[J]. Life Sci, 2023, 325:121753.

[33] 王晨蔓，张 荷，张治广，等. 子宫内膜异位症相关不孕症的发病机制及治疗进展[J]. 中日友好医院学报, 2025, 39(5):308-311.
Wang CM, Zhang H, Zhang ZG, et al. Pathogenesis and treatment progress of endometriosis-related infertility[J]. J China-Japan Friend Hosp, 2025, 39(5):308-311.

[34] Wyatt J, Fernando SM, Powell SG, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review[J]. Hum Reprod Open, 2023, 2023(3):hoad033.

[35] Defrère S, Van Langendonckt A, Vaesen S, et al. Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model[J]. Hum Reprod, 2006, 21(11):2810-2816.

[36] Wu Q, Liang ZW, Jiang J, et al. Correction: Macrophages originated IL-33/ST2 inhibits ferroptosis in endometriosis *via* the ATF3/SLC7A11 axis[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1):212.

[37] Fu ZY, Liu H, Kuang YQ, et al. β-elemene, a sesquiterpene constituent from *Curcuma phaeocaulis* inhibits the development of endometriosis by inducing ferroptosis *via* the MAPK and STAT3 signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 341:119344.

[38] Rao P, Bhide P. Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Ther Adv Reprod Health, 2020, 14:2633494120913032.

[39] Hayat N, Akram Z, Khalid N, et al. Link between iron-mediated lipid peroxidation and polycystic ovary syndrome (PCOS): exploring the genes underlying iron regulatory mechanism[J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1):48.

[40] Wang TM, Chen X, Li C. SRC involves in lysosomal function and regulates ferroptosis in polycystic ovary syndrome[J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1):42.

[41] Wang KX, Wang L, Wu CY, et al. Lycopene ameliorates polycystic ovary syndrome in rats by inhibiting ovarian ferroptosis through activation of the AMPK/Nrf2 pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2025, 39(2):e70158.

[42] Zhou Q, Ouyang XL, Tang H, et al. Atractylodin alleviates polycystic ovary syndrome by inhibiting granule cells ferroptosis through pyruvate dehydrogenase kinase 4-mediated JAK-STAT3 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 146:113817.

[43] 黄 洁，韩 健，郭建新，等. 子痫前期发病机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(3):351-357.
Huang J, Han J, Guo JX, et al. Research progress in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2025, 50(3):351-357.

[44] Li LL, He HN, Zheng ZR, et al. MLL1 promotes placental trophoblast ferroptosis and aggravates preeclampsia symptoms through epigenetic regulation of RBM15/TRIM72/ADAM9 axis[J]. Biol Direct, 2024, 19(1):133.

[45] Shi MT, Sun L, Wei JC, et al. Quercetin alleviates endothelial dysfunction in preeclampsia by inhibiting ferroptosis and inflammation through EGFR binding[J]. Commun Biol, 2025, 8(1):90.

[46] Deng YL, Yu L, Lai WS, et al. Knocking down macrophages Caspase-6 through HMGB1 coordinates macrophage trophoblast crosstalk to suppress ferroptosis and alleviate preeclampsia[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 140:112859.

[47] 张 娟. 子痫前期O-GlcNAc修饰在铁过载诱导的滋养层细胞功能异常、氧化应激损伤中的作用机制研究[D]. 大连：大连医科大学，2023.

Zhang J. The mechanism of preeclampsia O-GlcNAcylation in ironoverload induced abnormal function and oxidative stress injuryin trophoblast cells[D]. Dalian：Dalian Medical University，2023.

[48] Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology[J]. Front Immunol，2014，5：567.

[49] Ho M，Chul J. Gestational diabetes mellitus：diagnostic approaches and maternal-offspring complications[J]. Diabetes Metab J，2022，46(1)：3-14.

[50] 龚 浩，高白冰，侯佳妮，等. 妊娠期糖尿病发病机制的研究进展[J]. 黑龙江医学，2024，48(2)：255-257.

Gong H，Gao BB，Hou JN，et al. Progress of research on the pathogenesis of gestational diabetes mellitus[J]. Heilongjiang Med J，2024，48(2)：255-257.

[51] Zheng YF，Hu QS，Wu JL. Adiponectin ameliorates placental injury in gestational diabetes mice by correcting fatty acid oxidation/peroxide imbalance-induced ferroptosis *via* restoration of CPT-1 activity[J]. Endocrine，2022，75(3)：781-793.

[52] Mohandas S，Milan KL，Anuradha M，et al. Exploring Lactoferrin as a novel marker for disease pathology and ferroptosis regulation in gestational diabetes[J]. J Reprod Immunol，2024，161：104182.

[53] 张翠翠，谢 玲，孙文萍. 枸杞多糖调节Nrf2/HO-1/GPX4铁死亡途径对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中成药，2024，46(2)：626-630.

Zhang CC，Xie L，Sun WP.Improvement effect of Lycium barbarum polysaccharide on insulin resistance in rats with gestational diabetes mellitus by regulating Nrf2/HO-1/GPX4 ferroptosis pathway [J]. Chin Tradit Pat Med，2024，46(2)：626-630.

[54] 连李斌，陈 蓓，段 蓓. 芍药苷调节Akt/Nrf2/GPX4通路对妊娠糖尿病大鼠铁死亡的影响[J]. 中国优生与遗传杂志，2023，31(1)：22-26.

Lian LB，Chen B，Duan B. Influence of paeoniflorin on ferroptosis in rats with gestational diabetes mellitus by regulating Akt/Nrf2/GPX4 pathway[J]. Chin J Birth Health Hered，2023，31(1)：22-26.

[55] 杨雅琴，李佳慧，赵莉萍，等. 自发性早产预测的研究进展[J]. 中国生育健康杂志，2023，34(5)：492-497.

Yang YQ，Li JH，Zhao LP，et al. Research progress on the prediction of spontaneous preterm birth[J]. Chin J Reprod Health，2023，34(5)：492-497.

[56] Goldenberg RL，Culhane JF，Iams JD，et al. Epidemiology and causes of preterm birth[J]. Lancet，2008，371(9606)：75-84.

[57] Wang BB，Seif K，Lei J，et al. Novel placental biomarker shows predictive potential for spontaneous preterm labor[J]. Am J Perinatol，2025，42(10)：1333-1343.

[58] Lim J，Choi YH，Shim SY. Detection and analysis of plasma lncRNA，miRNA and mRNA profile in preterm birth with intraventricular hemorrhage[J]. Transl Clin Pharmacol，2024，32(1)：18-29.

[59] Chen CL，Zhu SY，Fu TT，et al. The protective effects of Ferrostatin-1 against inflammation-induced preterm birth and fetal brain injury[J]. J Reprod Immunol，2024，164：104260.

[60] Qiu LY，Lin XQ，Chen RY，et al. LncRNA PSMA3-AS1 promotes preterm delivery by inducing ferroptosis *via* miR-224-3p/Nrf2 axis[J]. Cell Mol Biol，2023，69(13)：270-278.

[61] Beharier O，Tyurin VA，Goff JP，et al. PLA2G6 guards placental trophoblasts against ferroptotic injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2020，117(44)：27319-27328.

[62] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2020，36(11)：1082-1090.

Chinese Expert Consensus Group on Natural Abortion. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of natural abortion(2020 edition)[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet，2020，36(11)：1082-1090.

[63] Dong YS，Li Y，Tang WJ，et al. Increased trophoblast cell ferroptosis *via* HMGB1/ACSL4 pathway is associated with spontaneous abortion[J]. Reprod Sci，2025，32(5)：1713-1722.

[64] Bai RX，Tang ZY. Long non-coding RNA H19 regulates Bcl-2，Ba_x and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase expression in spontaneous abortion[J]. Exp Ther Med，2021，21(1)：41.

[65] Li F，Guo LT，Zhou MQ，et al. Cryptochrome 2 suppresses epithelial-mesenchymal transition by promoting trophoblastic ferroptosis in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Am J Pathol，2024，194(7)：1197-1217.

[66] 陈瑞欣，漆洪波，刘兴会. 2021年美国妇产科医师协会胎儿生长受限指南解读[J]. 实用妇产科杂志，2021，37(12)：907-909.

Chen RX，Qi HB，Liu XH. Interpretation of the 2021 ACOG Guidelines for Fetal Growth Restriction[J]. J Pract Obstet Gynecol，2021，37(12)：907-909.

[67] 刘泽斯，卫 星，蔡璐瑶，等. 胎儿生长受限宫内干预新进展[J]. 实用妇产科杂志，2024，40(11)：873-876.

Liu ZS，Wei X，Cai LY，et al. New progress in intrauterine intervention for fetal growth restriction[J]. J Pract Obstet Gynecol，2024，40(11)：873-876.

[68] Zhang Q，Yuan X，Luan XJ，et al. GLUT1 exacerbates trophoblast ferroptosis by modulating AMPK/ACC mediated lipid metabolism and promotes gestational diabetes mellitus associated fetal growth restriction [J]. Mol Med，2024，30(1)：257.

[69] Sun YN，Sha MH，Qin Y，et al. Bisphenol A induces placental ferroptosis and fetal growth restriction *via* the YAP/TAZ-ferritinophagy axis[J]. Free Radic Biol Med，2024，213：524-540.

[70] Yu SP，Mu YM，Wang K，et al. Gestational exposure to 1-NP induces ferroptosis in placental trophoblasts *via* CYP1B1/ERK signaling pathway leading to fetal growth restriction[J]. Chem Biol Interact，2024，387：110812.

（收稿：2025-06-28；修回：2025-09-04；录用：2025-10-14）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

赵倩倩，李淑荣，王丽娜，等. 细胞铁死亡在妇产科疾病中的作用及机制研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2026，51(5)：741-750.