

综述

铁死亡在子痫前期中的作用机制及临床意义研究进展

刘乃玮¹ 李静² 杨琪¹ 何玥³ 崔红梅^{4*}¹甘肃中医药大学公共卫生学院, 兰州 730000; ²甘肃省妇幼保健院生殖医学中心二部, 兰州 730050;³文水县中医院康复科, 吕梁 032100; ⁴甘肃省妇幼保健院产一科, 兰州 730050)

摘要 子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期严重威胁母婴健康的疾病, 其发病机制复杂且未完全明确。近年来, 铁死亡作为一种新型程序性细胞死亡方式被发现与多种疾病相关, 包括PE。该文综述了铁死亡的机制, 包括铁的消化吸收及代谢过程、铁死亡的主要途径(铁代谢、脂质过氧化、GSH依赖性抗氧化途径)和新兴途径[线粒体ROS-氧化应激-自噬途径、FSP1-CoQ10-NAD(P)H通路等]。同时, 深入探讨了铁死亡在PE发生发展中的作用机制, 如胎盘中铁的转运异常、铁死亡相关血清学指标的变化以及氧化应激与铁死亡的关联等。此外, 还阐述了铁死亡在PE预测和治疗方面的潜在价值, 包括新的生物标志物的识别以及相关药物的作用机制和应用前景。尽管目前铁死亡与PE的研究尚处于初期阶段, 但明确铁死亡的机制对于深入理解PE的发病机理以及开发有效的诊断和治疗策略具有重要意义, 为未来的临床实践提供了新的方向和理论依据。

关键词 铁死亡; 子痫前期; 发病机制; 生物标志物; 治疗

Research Progress on the Mechanism and Clinical Significance of Ferroptosis in Preeclampsia

LIU Naiwei¹, LI Jing², YANG Qi¹, HE Yue³, CUI Hongmei^{4*}¹School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;²Department 2 of Reproductive Medicine Center, Gansu Provincial Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730050, China;³Rehabilitation Department, Wenshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lüliang 032100, China;⁴First Obstetrical Department, Gansu Provincial Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730050, China)

Abstract PE (preeclampsia) is a disease that seriously threatens the health of mothers and infants during pregnancy, and its pathogenesis is complex and not fully understood. In recent years, ferroptosis, as a new type of programmed cell death, has been found to be associated with various diseases, including PE. This article reviews the mechanism of ferroptosis, including the digestion, absorption and metabolic processes of iron, the main pathways of ferroptosis (iron metabolism, lipid peroxidation, GSH-dependent antioxidant pathway) and emerging pathways (mitochondrial ROS-oxidative stress-autophagy pathway, FSP1-CoQ10-NAD(P)H pathway,

收稿日期: 2024-10-09

接受日期: 2024-12-30

甘肃省自然科学基金(批准号: 22JR5RA725)和甘肃省妇幼保健院(甘肃省中心医院)科研基金(批准号: RCBS-2023-003)资助的课题

*通信作者。Tel: 13893668673, E-mail: 369678469@qq.com

Received: October 9, 2024

Accepted: December 30, 2024

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (Grant No.22JR5RA725) and the Research Fund of Gansu Maternal and Child Health Hospital (Gansu Provincial Central Hospital) (Grant No.RCBS-2023-003)

*Corresponding author. Tel:+86-13893668673, E-mail: 369678469@qq.com

etc.). At the same time, it deeply explores the role and mechanism of ferroptosis in the occurrence and development of PE, such as the abnormal iron transport in the placenta, the changes in ferroptosis-related serological indicators, and the association between oxidative stress and ferroptosis. In addition, the potential value of ferroptosis in the prediction and treatment of PE is also elaborated, including the identification of new biomarkers and the mechanism and application prospects of related drugs. Although the current research on ferroptosis and PE is still in the initial stage, clarifying mechanism of ferroptosis is of great significance for deeply understanding the pathogenesis of PE and developing effective diagnostic and treatment strategies, providing a new direction and theoretical basis for future clinical practice.

Keywords ferroptosis; preeclampsia; pathogenesis; biomarkers; treatment

2012年DIXON团队^[1]提出erastin(致癌基因*RAS*转录翻译的选择性致死小分子)会触发一种独特的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式,并将这种形式正式命名为铁死亡。铁死亡作为一种在进化上高度保守的生物学程序,已被证实在动植物中广泛存在,并在其生长发育进程及多种病理生理过程中发挥重要作用^[2]。铁死亡的发生主要源于氧化剂(自由基)与抗氧化剂之间的平衡状态被打破,在正常的生理代谢和发育阶段中二者相互协作以维持细胞正常活性,进而有效预防组织衰老,而在病理情况下,氧化应激增强,过氧化反应加剧,从而促使细胞加速老化与死亡。从机制层面来看,铁死亡过程可以通过外源性途径(涉及转运蛋白)和内源性途径(多种酶参与)实现。

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠20周后新发的高血压,其典型特征包括全身炎症反应、免疫失调、血管内皮功能障碍、全身血管收缩以及多器官灌注不足。患有PE的孕妇往往会面临胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)的问题,如果未能及时接受治疗或治疗措施不当,PE可能会进一步恶化为子痫从而引起一系列严重并发症,这将显著增加孕产妇和围产儿的发病率和死亡率^[3]。鉴于其在妊娠后期具有严重潜在危险性,目前临床上除了尽早分娩外尚无其余有效措施。患者的全身症状会在分娩后12周内逐渐缓解直至消失。尽管国际上关于PE的确切发病率尚未有精准数据统计,但近年其发病率呈现上升趋势,已成为严重危害母婴健康的重要因素之一。

分娩后症状的减轻乃至消失这一现象提示胎盘在PE的发病过程中扮演着不可或缺的角色,而胎盘作为母体与胎儿间营养物质交换的重要枢纽,其功能形态与PE的发生发展紧密相连。目前已有研究报道由于怀孕期间母体对铁的需求量急剧增加,

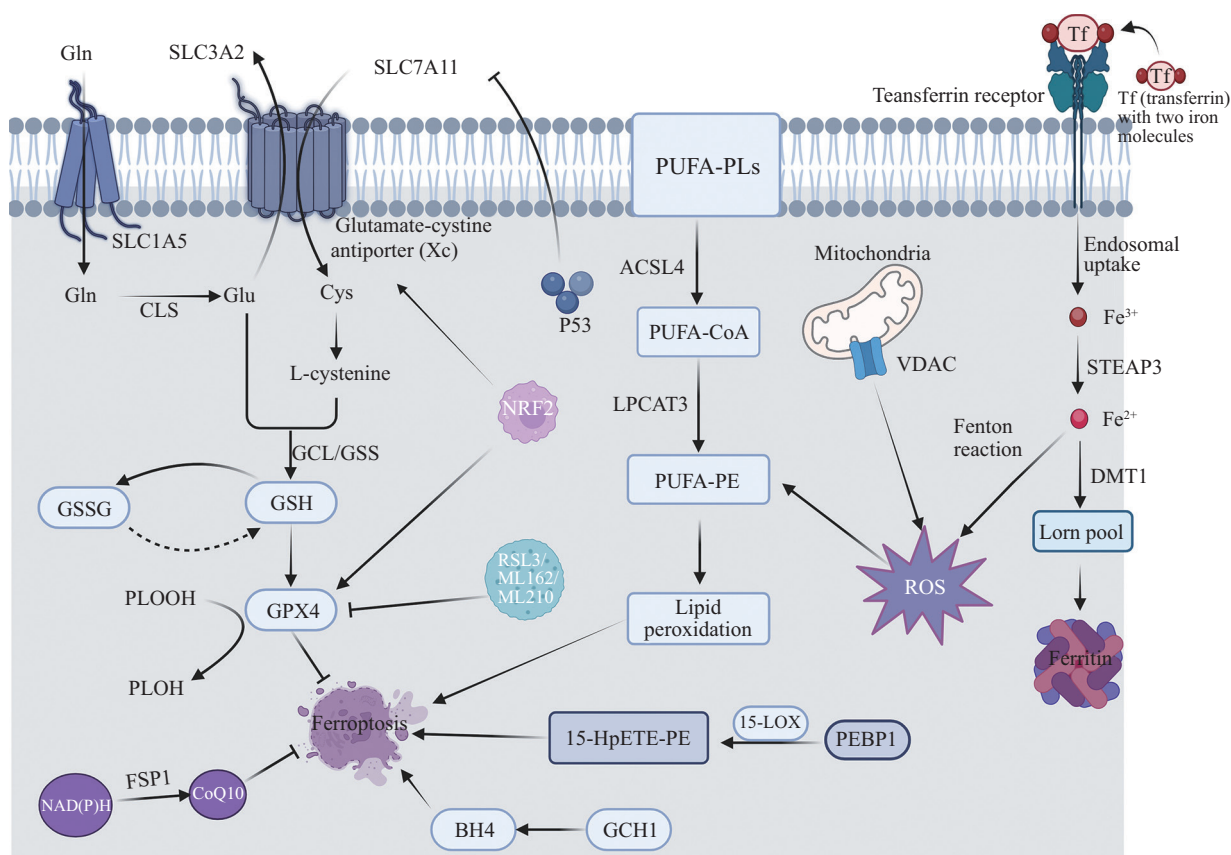
母体循环中的铁必须通过胎盘合体滋养层(placental syncytiotrophoblast layer, STB)传递给胎儿,一旦母胎之间的铁转移过程出现紊乱,便会引发铁代谢失调,进而引发PE^[4]。但是铁死亡参与并调节PE的机制尚没有明确定论,故本文从近年来的研究中深入探索铁死亡在PE中可能的潜在作用机制及其运行规律,以期揭示PE的发病机理提供新的理论依据和思路。

1 铁死亡机制研究进展

在生物体内铁元素以功能铁和储存铁形式广泛分布在各个组织器官内,作为众多蛋白质和酶的组成部分及辅因子,参与或调节细胞增殖、氧的转运、DNA合成、氧化还原反应等一系列重要生理过程,一旦铁代谢失衡,就会引发机体代谢的紊乱,进而对整体生理机能产生不良影响。铁死亡与体内铁过载状态密切相关,其特征为活性氧(reactive oxygen species, ROS)蓄积引发脂质过氧化反应,镜下表现为细胞肿胀、膜电位增高、线粒体缩小、线粒体嵴减少或消失等。尽管目前对于铁死亡的具体分子机制尚未完全明晰,但综合现有的研究成果推测,铁死亡机制可能涉及铁代谢网络调节异常、脂质过氧化级联反应的激活、炎症反应等多种潜在机制的协同作用(图1)。

1.1 铁元素的消化吸收及代谢平衡调控机制

生理情况下,机体通过调节铁元素的摄入、储存、输出间平衡维持体内铁稳态。人体通过肠道吸收食物中的 Fe^{3+} 并释放入血, Fe^{3+} 与转铁蛋白结合通过膜蛋白转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)进入细胞,在这里 Fe^{3+} 被前列腺铁还原酶六跨膜上皮抗原3(STEAP family member 3, STEAP3)转化为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 再由二价金属转运蛋白1(divalent



图中箭头表示反应进行方向, T形线表示抑制。

The arrow in the figure represents the direction of the reaction, and the T-shaped line represents inhibition.

图1 铁死亡机制图

Fig.1 Ferroptosis mechanism diagram

metal transport 1, DMT1)转运入细胞质不稳定铁池, 通过与铁蛋白结合来储存。膜蛋白铁转运蛋白(ferroportin, FPN)可转运小部分铁到细胞外以功能铁形式游离, 而铁调素与FPN结合阻碍了大部分铁再次进入循环, 并以储存铁形式储存, 自此完成一次完整的循环^[5]。储存铁不受近期铁摄入量或排出量的影响, 是评估铁状态最有效的指标。

1.2 铁死亡的分子途径

铁死亡的发生主要由三种关键途径(即铁代谢途径、脂质过氧化途径以及GSH依赖性抗氧化途径)介导, 此外, 还有一系列新兴调节途径逐渐被揭示。

1.2.1 主要途径 铁代谢途径。当细胞内游离铁水平升高时, 会显著增强铁依赖性酶的活性并促进其与细胞内过氧化氢发生芬顿反应, 从而产生大量ROS, ROS的蓄积会进一步推动脂质氧化的进程, 进而诱导铁死亡的发生^[6-7]。负责 Fe^{2+} 转运的溶质载体家族11成员2(solute carrier family 11 member 2, SLC11A2, 又称DMT1)表达水平的增加、负责 Fe^{2+}

外排的溶质载体家族40成员1(solute carrier family 40 member 1, SLC40A1, 又称铁转运蛋白-1)表达水平的降低、线粒体自噬过程的激活以及 Fe^{2+} 对脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)的激活, 催化脂质中多不饱和脂肪酸的过氧化, 促进铁死亡^[8-13]。转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFRC)的遗传抑制以及热休克蛋白家族B成员1(heat shock protein beta-1, HSPB1)的过表达则能够抑制铁死亡^[14-15], 这充分表明了高度复杂且精密调控的铁代谢网络在维持细胞内铁平衡以及调控芬顿反应强度和ROS水平方面发挥着至关重要的作用。

脂质过氧化途径。在特定磷脂上的多不饱和脂肪酸(poly unsaturated fatty acid, PUFA)中, 脂质在自由基或脂质过氧化酶的作用下失去氢原子, 导致脂质碳链的氧化、断裂及缩短, 脂质过氧化后产生脂质自由基、脂质氢过氧化物和活性醛等一系列具有细胞毒性的物质, 最终引发脂质氧化降解反应, 造成细胞损伤, 引起铁死亡^[13]。由于多不饱和

脂肪酸所含的双烯丙基氢原子很容易被去除,导致铁死亡所必需的PUFA容易发生脂质过氧化,因此PUFA通过影响细胞中的脂质过氧化水平进而对铁死亡的发生率产生显著影响^[16]。游离的PUFA先与特定膜磷脂如花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和肾上腺酸相结合为含多不饱和脂肪酸的磷脂(poly unsaturated fatty acid phospholipids, PUFA-PLs),然后这些磷脂作为脂质信号介质的合成前体,参与产生铁死亡信号^[17-18]。而在体内,可被氧化的主要磷脂氢过氧-花生四烯酸(C20:4)或肾上腺素(C22:4)-磷脂酰乙醇胺(Hp-PE)过度积累是铁死亡细胞的特征^[19],二者在脂酰辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)的协同作用下完成脂质过氧化底物与多不饱和脂肪酸磷脂(poly unsaturated fatty acid-phosphatidyl ethanolamine, PUFA-PE)的合成^[12],进而破坏细胞内DNA、蛋白质和脂质等大分子物质,最终导致铁死亡的发生。此外,脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)作为一类非血红素含铁蛋白,可促进铁相关脂质过氧化物的发生。游离PUFA是LOX的首选底物,有助于铁蛋白的沉积^[20]。鉴于LOX主要催化游离PUFA的氧化反应,目前普遍认为脂氧合酶15(15-lipoxygenase, 15-LOX)可能与磷脂酰乙醇胺结合蛋白1(phosphatidyl ethanolamine-binding protein 1, PEBP1)结合形成稳定复合物,进而作用于PE相关的PUFA,从而产生15-氢过氧二十碳四烯酸磷脂酰乙醇胺(15 hydrogen peroxide eicosatetraenoic acid phosphatidylethanolamine, 15-HpETE-PE),这一物质被认为是诱导铁死亡的关键信号分子^[21-22]。

GSH依赖性抗氧化途径。系统Xc⁻是分布在细胞膜上的异二聚体氨基酸转运蛋白,由溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)和溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3, member 2, SLC3A2)两个亚基组成,其核心功能亚单元xCT作为驱动程序,在介导细胞外胱氨酸转运进入细胞内的同时,按照等比例将谷氨酸转运至细胞外,并将胱氨酸还原为半胱氨酸,参与抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成^[7,23-24]。抑制系统Xc⁻可以抑制胱氨酸的吸收,进而影响GSH合成、降低GPX4(glutathione peroxidase 4)活性、削弱细胞抗氧化能力、诱导ROS大量堆积,最终导致铁死亡^[25]。

p53-xCT轴已被证实是诱导铁死亡的重要机制之一,p53突变可能作为铁死亡的诱导因素之一发挥作用,除此之外柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SAS)、erastin、索拉非尼等药物也通过抑制系统Xc⁻来诱导铁死亡的发生^[26]。铁死亡的核心调控因子GPX4是一种关键的细胞内抗氧化酶,将细胞膜中有毒的磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide, PLOOH)还原为无毒的磷脂醇(phospholipid alcohol, PLOH),同时将GSH氧化成谷胱甘肽二硫化物(glutathione disulfide, GSSG),从而有效预防铁和氧依赖的脂质过氧化物的发生^[27-29]。因此,利用GPX4抑制剂抑制GPX4的活性时,细胞内ROS的含量和脂质过氧化水平显著增加,从而诱导铁死亡的发生。

1.2.2 铁死亡相关新兴分子途径 线粒体ROS-氧化应激自噬途径。线粒体作为双膜结合的细胞器,在细胞死亡过程中发挥重要调节作用,电镜下铁死亡细胞中线粒体形态呈现显著变化,这为线粒体参与铁死亡过程提供了形态学证据^[30]。线粒体自噬、线粒体DNA应激以及线粒体脂肪酸合成均可能导致脂质过氧化反应,在DNA损伤后启动线粒体自噬是线粒体功能维持和DNA修复的重要细胞内反应机制^[31]。作为调节性细胞死亡(regulatory cell death, RCD)的关键执行细胞器之一,线粒体释放或募集特定的细胞死亡促进因子促进细胞死亡过程,而电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)的开放可诱导线粒体产生并蓄积大量ROS,这可能是线粒体参与铁死亡过程的方式之一^[32-33]。除了PINK1-PRKN通路外,线粒体还可以借助心磷脂和泛素的介导作用激活自噬系统^[34]。这进一步拓展了线粒体在铁死亡调控网络中作用机制的研究方向。

FSP1-CoQ10-NAD(P)H通路。作为辅酶Q-10(coenzyme Q10, CoQ10)的氧化还原酶和线粒体中的细胞凋亡诱导剂,FSP1可以催化还原型辅酶I(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)或还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)参与CoQ10的再生。这一过程通过激活进化保守的必需内吞体分选复合物-III(endosomal sorting complexes required for transport-III, ESCRT-III)机制依赖性膜修复途径抑制铁死亡^[35-36]。FSP1-CoQ10-NAD(P)H通路与GPX4和谷胱甘肽协同作用,共同参与细胞内铁死亡的调控过程。

p53、Nrf2通路。肿瘤抑制基因p53表达被

广泛认为可以通过反式抑制 Xc⁻系统编码基因 *SLC7A11* 的表达来促进铁死亡的发生^[37]。除直接促进 *SLC7A11* 表达外, 在索拉非尼作用于肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 耐药机制的研究中发现核因子 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 也可通过激活一组 ROS 解毒基因的表达来调节细胞对铁死亡的抗氧化反应, 从而发挥抑制铁死亡的作用。Nrf2 的活性可受 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1) 调节^[38-39]。

GTP 环化水解酶-1 (GTP cyclohydrolase I, GCH1)-四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 通路。BH4 是一种不稳定的氧化还原活性辅因子, 可以通过清除自由基发挥抗炎作用, 但在分子氧存在下也容易发生氧化反应, GCH1 则是 BH4 合成过程中的第一个限速酶, 对 BH4 的生成起着关键的调控作用^[40-41]。基于规律成簇间隔短回文重复序列/CRISPR 相关蛋白 9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats and CRISPR-related protein 9, CRISPR-Cas9) 基因筛选和基于失活 CRISPR 相关蛋白 9 (dead CRISPR-related protein 9, dCas9) 的全基因组激活筛选 (CRISPR activation, CRISPRa) 确定了 GCH1-BH4 通路作为区别于 GPX4 系统的内源性抗氧化通路^[42-44]。

NADP/NADPH 通路。NADPH 作为生物体中广泛存在的供电子体, 参与许多铁死亡调节剂电子转移过程。例如 NADPH 氧化酶 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 催化产生的 ROS 通过诱导脂质过氧化参与铁死亡起始过程, 这充分体现了 NADPH 系统在铁死亡调控中的重要性^[28]。近年来研究发现较高水平的 NADPH 或较低的 NADP/NADPH 比率均可抑制铁死亡, 为铁死亡的干预提供了新的潜在靶点和思路。

2 铁死亡与 PE

2.1 PE 机制

精准识别 PE 亚型对疾病的预测、预防、诊断、治疗、预后评估都至关重要。按照发病时期, PE 分为早发型 (early onset preeclampsia, EOPE, <34 周) 和晚发型 (late onset preeclampsia, LOPE, >34 周), EOPE 起源于胎盘, 正常妊娠时胎盘滋养细胞侵入子宫, 诱导子宫螺旋动脉重塑, 以提供充足血流灌注维持胎盘及胎儿正常生长发育, EOPE 患者细胞滋养层发育缺陷导致

绒毛生长受阻, 减少了子宫螺旋动脉的转化, 发育不完全的螺旋动脉引发低氧状态, 由于母体血液进入绒毛间隙的流速较高, 易造成血管内皮损伤, 最终导致氧化应激反应^[45]; LOPE 起源于母体, 是胎盘衰老和母体循环与胎儿代谢不匹配所致的, 这类 PE 对胎儿的影响远没有 EOPE 大, 更多的是强调母体内皮细胞的损伤, 对于 LOPE 的发病机制是否存在氧化应激还需进一步考证^[46]。LOPE 通常表现出正常或略有增加的子宫抵抗指数和较低的 FGR 发生率, 相比之下, EOPE 往往会导致更高的早产风险、妊娠后并发症风险及远期致病风险, 尽管 EOPE 的发病率相对较低, 但是其新生儿致死率和孕产妇致病率却很高^[47]。

目前对于 PE 的确切发病机制未完全明晰, 现有研究提出了诸多假设, 可能涉及母体滋养层免疫适应障碍、胎盘发育不良、可溶性血管内皮生长因子受体 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1) 诱导的近端血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO) 通路异常、一氧化氮 (nitric oxide, NO)/一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 系统失衡等方面, 最终通过动物模型 RUPP (chronic reduced uteroplacental perfusion pressure rat model) 与临床病历协同研究, 提出了被广泛认可的两阶段学说 (图 2)^[48]。第一阶段即临床前期, 由于受精卵异常着床和胎盘形成畸形, 滋养细胞出现着床较浅或是浸润不充分造成子宫螺旋动脉的重新灌注不足, 灌注减少导致胎盘发育不良, 进而引起胎盘功能障碍, 没有明显临床症状; 第二阶段即临床期, 是由于母体疾病导致的胎盘功能失调, 释放“毒素”因子如细胞因子 (包括促炎和抗炎因子)、可溶性 mfs 样酪氨酸激酶 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1)、合胞滋养层微粒 (syncytiotrophoblast microparticle, STBM) 等导致的临床综合征^[49-51], 胎盘缺血缺氧及氧化应激刺激毒素和胎盘碎片释放进入母体循环, 导致母体内皮细胞功能障碍、炎症反应, 引发多系统多器官病变, 导致母体出现高血压、蛋白尿、凝血功能障碍、肺水肿、肝肾及神经系统功能异常、心功能不全、胎儿生长受限、惊厥、HELLP 综合征 (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, HELLP) 等极易辨别的多样化临床表现, 甚至出现严重后遗症, 对母体及胎儿均产生远期影响^[51-52]。

2.2 铁死亡在 PE 发生发展中的作用机制

长期以来, 铁死亡的相关研究多聚焦于肿瘤领

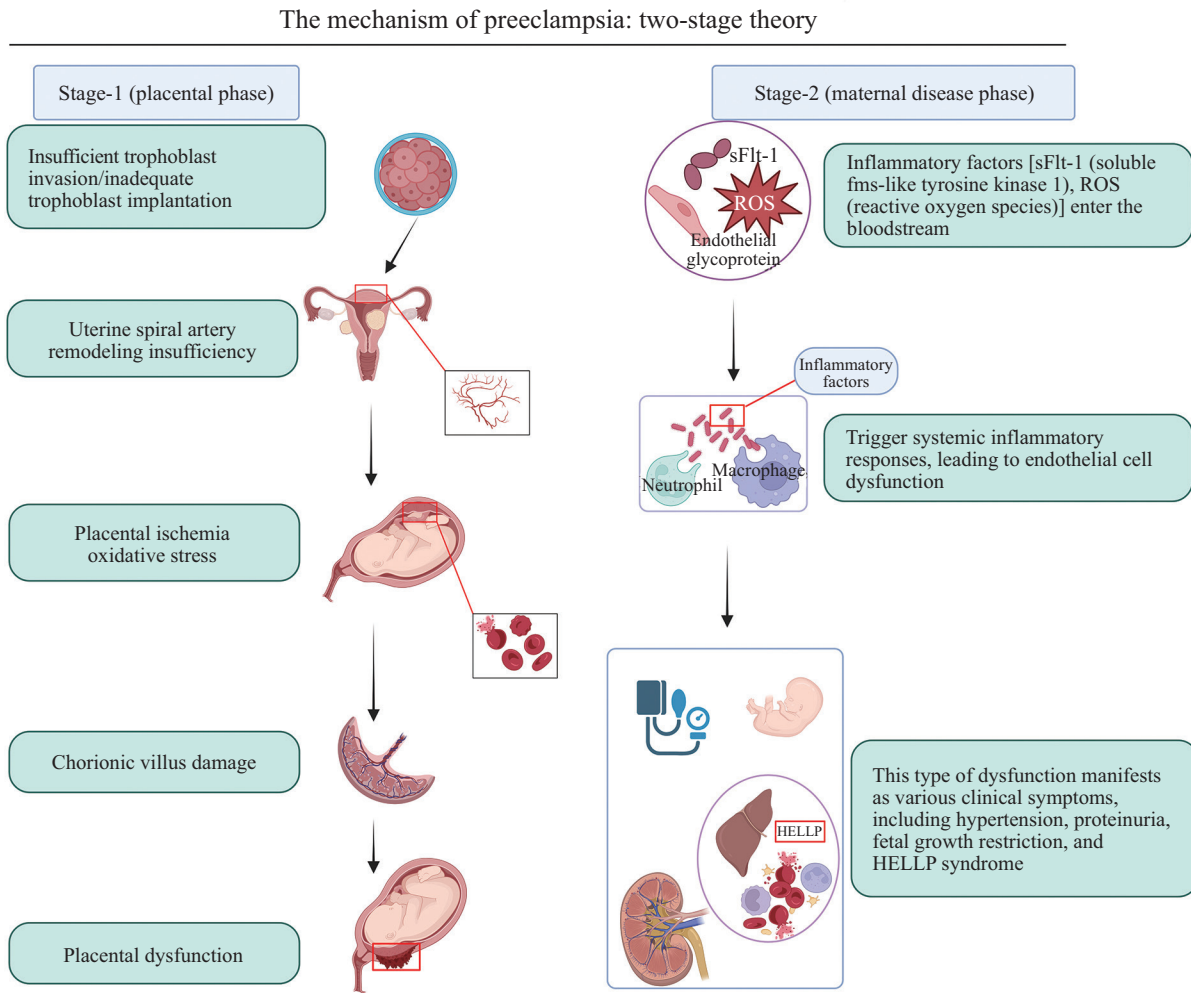


图2 子病前期发病“两阶段学说”机制图

Fig.2 The mechanism of preeclampsia “two-stage theory”

域,近年来其研究范畴逐渐拓展至肝、肾、心、神经以及胎盘等多种组织来源的疾病。鉴于PE对孕产妇和胎儿具有严重的近期及远期不良影响,深入明晰PE的发病发展机制对于制定有效的预防和治疗策略具有至关重要的意义,这将为改善母婴结局提供关键的理论依据和实践指导。

2.2.1 胎盘铁代谢机制及其与PE的关联 相较于肠道对铁的吸收机制,胎盘对铁的转运完全依赖转铁蛋白介导。首先, Fe^{3+} 与转铁蛋白及胎盘母面上的转铁蛋白受体结合,随后以内吞的方式进入网格蛋白包被的囊泡中,随着体内环境pH值降低, Fe^{3+} 从转铁蛋白 (transferrin, Tf) 中释放出来并在内体内还原为 Fe^{2+} , 然后通过二价铁转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT-1) 释放入滋养细胞,继而一部分通过铁蛋白储存,一部分掺入胎盘内的血红素和血红素衍生蛋白中,还有一部分通过FPN1 (ferroportin1) 释

放到胎儿系统中^[53-54]。研究明确证实,胎盘作为母胎之间的关键物质交换器官,其铁转移方向是单向的,即只能由母体转运至胎儿,而足月新生儿体内铁总储量相对稳定,故怀孕期间母体对铁元素的需求显著高于未妊娠成年女性,尤其是在妊娠晚期铁元素需求增加幅度可达30%,这也是孕期缺铁性贫血发生率大幅上升的重要原因之一^[26,54]。同时,妊娠期间月经停止导致母体的反馈系统对环境中铁暴露的敏感性降低也可能引起铁过载,而作为铁稳态关键调节机制,铁调素-铁转运蛋白随着妊娠的进展水平逐渐降低,这导致机体对铁的吸收和体内储存铁的释放增加,向胎儿的转移也相应增加以满足需要,同时游离铁、铁调素、铁蛋白和转铁蛋白饱和度降低,转铁蛋白受体水平升高^[55-56]。

2.2.2 PE中铁死亡相关血清学标志物的作用机制 在2018年的一项横断面研究中,研究人员对PE患者

和正常妊娠女性的母体铁调素在血清以及组织中的表达情况进行了对比分析^[57]。结果显示,相较于正常孕妇胎盘,PE患者游离铁、铁调素、铁蛋白和转铁蛋白饱和度显著升高,而转铁蛋白受体水平明显降低,这一发现提示铁及铁调素在PE的发病机制中可能具有潜在的关键作用。

作为铁死亡的标志之一,游离铁的可用性对细胞活性至关重要。铁螯合剂可以进入细胞并结合细胞内不稳定的铁离子,阻断磷脂的过氧化,TFR1的高表达则会导致细胞内铁储存量的减少而增加游离铁的可用性,两种结局均可通过芬顿反应参与铁死亡^[58]。此外,铁水平与疾病的严重程度之间存在着不容忽视的紧密相关性。由于长链酰基辅酶A合成酶4(long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)、溶血卵磷脂酰基转移酶3(recombinant lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)和亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶1(recombinant human spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1, SAT1)的高表达,相较于母胎界面其他细胞类型而言滋养层细胞更易发生铁死亡,从而导致质膜大水泡和小水泡的产生,进一步导致胎盘功能障碍和滋养层损伤^[59]。另外,不良分娩结局发生的可能性与妊娠期母体血红蛋白浓度或铁状态呈负相关,例如妊娠晚期平均血红蛋白浓度较高的女性患高血压的风险增加(2.7% vs 0.8%, $P < 0.05$)^[60]。综合这些证据可以合理推测铁死亡在PE的发病机制中可能扮演着协同促进的角色。

2.2.3 PE中铁死亡相关氧化应激机制及其致病作用 ROS是有氧代谢生成的自由基分子的统称,包括羟基自由基、烷氧基自由基和过氧化氢等多种类型。体内氧化还原平衡时氧化对机体健康没有影响,一旦ROS水平超出正常范围则会使细胞转向氧化状态并且通过正反馈机制刺激ROS持续释放,这一现象被称为ROS诱导的ROS释放(ROS induced ROS release, RIRR)^[61]。细胞处于氧化应激状态下会攻击DNA、脂质和蛋白质,诱导细胞器损伤,并引起一系列并发症,因此需氧生物的生存需要抗氧化防御系统的存在,以精准控制ROS水平进而保护细胞免受氧化损伤。有研究表明,铁死亡中的铁依赖性LOX相关脂质过氧化活性与PE的发生发展密切相关^[12]。

在妊娠10~12周时,血流灌注导致胎儿绒毛暴露于葡萄糖、氧气、血清铁等生长必需营养物质

中。然而,PE患者由于灌注速度过快导致母体螺旋动脉重塑异常和浅绒毛外滋养细胞(extravillous cytotrophoblast cell, EVCT)血管内浸润不充分,此时线粒体开始产生细胞电子传递链以适应低氧状态,而这一改变则会导致电子的受体氧分子供应不足,从而产生大量ROS和毒性脂质过氧化物,氧化应激加剧增加了滋养细胞铁死亡^[62-64]。滋养层细胞的分化受到铁死亡的抑制,出现氧化应激、组织损伤、胎盘灌注不足可能是重塑受损的重要原因,从而进一步引起胎盘功能障碍。近年来研究发现PE与*FTH1*、*FTL*、*HIF1A*和*MAPK8*等基因下调以及人脂滴包被蛋白2(perilipin 2, *PLIN2*)等基因上调有关。其中*FTH1*、*FTL*下调可阻断铁储存,增加游离铁从而触发铁死亡,*HIF1A*下调促进脂质过氧化,而双酚A(bisphenol A, BPA)则可通过Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)/TAZ(tafazzin)/铁吞噬轴通路降低胎盘滋养层中*FTH1*的蛋白水平诱导铁死亡过程的发生^[58],丝裂原激活蛋白激酶8(mitogen activated protein kinase 8, MAPK8)可调控从细胞存活到死亡的全过程,作为中性脂质,*PLIN2*则是在脂滴储存机制中发挥作用,进而诱导铁死亡的发生^[65-67]。晚期氧化蛋白产物作为氧化应激的新标志物,会对滋养细胞的结构及功能造成损伤,并在PE中发挥致病因子的作用^[26]。此外,PE患者胎盘组织SLC7A11和GPX4低水平导致脂质过氧化物清除发生障碍而蓄积,铁死亡标志物丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度增加导致BeWo细胞中的氧化应激传感器帕金森病蛋白7(Parkinson's disease-associated protein 7, PARK7, 又称DJ-1)表达水平增加,PARK7经Nrf2/GPX4通路抑制铁死亡^[68-69]。当出现氧化应激情况时Nrf2与细胞质中的肿瘤抑制因子Kcap1开始解离,促进GPX4的表达,从而对氧化应激产生抑制^[70]。“泡沫细胞”在PE患者螺旋动脉壁积聚,其中一个关键因素也可能是伴有脂质过氧化的铁死亡^[71]。ALAHARI等^[72]也提出PE患者母胎界面的慢性缺氧和铁稳态障碍可引起胎盘中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性显著降低,过氧化氢酶活性增加,脂质过氧化和血栓素(thromboxane, TX)分泌水平增加。同时,*GPX4*中rs713041的基因型和等位基因频率在PE患者和正常妊娠组之间存在显著的统计学差异,rs713041的C等位基因与PE的发病风险升高显著相

关, rs713042基因型也被发现与轻度、重度和早发性PE存在关联, 这表明*GPX4*中的rs713041可能在PE的发病机制中发挥重要作用^[73]。另外, 作为能量产生和ROS产生的必需因素, CoQ10水平在胎盘和脐带血中升高, 在PE女性中显著下调, 这也诱导了铁死亡的发生^[26,74-75]。综上所述, 铁死亡相关因子及机制在PE患者的胎盘组织中均得到了验证, 这表明PE患者中的确存在铁死亡, 并且两者呈正相关。

3 铁死亡与PE的预测及治疗策略探讨

3.1 PE预测方法优化

在当前的临床实践中, PE的诊断主要依据高血压和蛋白尿等指标, 但这种传统诊断方式存在明显的局限性, 即敏感性和特异性欠佳, 对于母体和胎儿的预后评估也不够精准, 难以有效指导临床决策^[76]。因此, 实现PE患者的早期识别、准确诊断和适当管理, 对于降低母体和胎儿不良结局的风险非常重要。可溶性fms样酪氨酸激酶1(soluble fms like tyrosine kinase 1, sFLT1)及其可溶性结合配偶体PLGF的检测已经成为PE诊断/预后的重要方法^[77]。从妊娠早期开始, sFLT1和PLGF浓度会随着胎龄增长和胎盘发育而同步上升。在已知胎龄的情况下可以通过单独评估sFLT1或PLGF的浓度是否在正常范围来进行PE的预测, 但这种单一指标的预测准确性相对有限, 实际上, 在正常妊娠过程中, sFLT1和PLGF浓度通常呈现一定的比例关系, 且其比率在足月(37周)之前相对恒定, sFLT1浓度在PE发展期间会不成比例地升高, 所以sFLT1/PLGF比率测试成为评估PE发展及其相关并发症的风险的高度敏感且具有预测价值的方法。该比率测试被美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲监管机构批准用于对早孕期间疑似PE的妇女进行风险分层。sFLT1/PLGF比率测试还可有效预测2周内与早产先兆子痫相关的母体和围产期不良事件^[78-79]。此外, 近年来的研究表明肠道微生物群衍生的代谢物氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)在PE孕妇血清中的水平高于健康孕妇, 这一发现为PE的诊断提供了潜在的新型生物标志物^[80]。

3.2 细胞层面的潜在生物标志物与治疗靶点探索

鉴于铁死亡最主要特征是氧化应激, PE的发生发展与氧化应激的联系密切, 因此在细胞层面识别与铁死亡相关的潜在生物标志物, 对于PE的筛查、

诊断和监测具有关键意义。SHI团队^[81]在2022年通过生信分析确定了两个关键基因*p53*和*c-Jun*可能是PE的潜在诊断生物标志物。*p53*的主要功能是介导细胞代谢, 其中也包括铁死亡代谢途径^[82]。研究表明, 除了下调SLC7A11并损害GSH生物合成外, *p53*还通过调节其他代谢途径促进铁死亡^[83]。*c-Jun*则可以通过下调*p53*抑制细胞凋亡或增加磷酸丝氨酸转移酶1(phosphoserine aminotransferase 1, PSAT1)和胱硫醚 β -合成酶(cystathionine beta synthase, CBS)转录来刺激GSH合成, 从而抑制铁死亡^[84]。同年DING等^[62]筛选出两个与PE的特征和诊断密切相关的基因*NQO1*和*SRXN1*, *NQO1*基因编码NAD(P)H脱氢酶, 主要负责保护细胞膜免受过氧化损伤, 实验证实PE患者胎盘中*NQO1*的表达水平显著降低。*SRXN1*基因编码的抗氧化剂是维持氧化稳态的一种抗氧化防御系统, PE患者胎盘组织中其表达水平显著升高, 这表明*SRXN1*和*NQO1*可能是PE发病机制中关键的铁死亡相关基因。WANG等^[85]筛选出*INHBA*、*OPRK1*和*TPBG*三个炎症反应相关PE诊断预测基因, 并建立预测模型在转录水平对PE发病机制进行探究, 发现相比于正常妊娠, PE患者胎盘组织中*INHBA*和*TPBG*的表达水平增高, *OPRK1*的表达水平降低, 这一发现也可能为PE的治疗提供新靶点。核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF κ B)是一种蛋白质复合物, 在正常妊娠早期其高活性促进着床过程, 后期活性降低以支持母体免疫抑制和维持妊娠, PE患者母体血液和胎盘细胞中的NF κ B不仅数量增多且活性显著增强。因此, 通过药物疗法下调NF κ B活性有望成为治疗PE的有效途径之一^[86]。CBP-4888具有胎盘特异性, 能够靶向结合两种sFLT1 mRNA亚型, 特异性敲低胎盘中的sFLT1表达, 在减少胎儿暴露的同时最大限度地提高治疗效率, 并于2023年7月被FDA批准进行I期临床试验^[87], 在PE的基因治疗探索中具有重要意义。

3.3 临床层面的治疗手段与新策略展望

在临床层面, 阿司匹林是预防PE最有效的药物, 低剂量阿司匹林在高危患者的PE二级预防中具有一定的疗效, 但其有效性与开始治疗的时间密切相关, 临床研究表明, 在妊娠第16周之前开始使用效果较好, 超过16周才开始用药则会增加不良结局的风险^[88-89]。有研究显示, 无论是轻度还是重度PE, 硫酸镁的使用均有助于降低胎盘早剥风险, 且在预防PE方面优于苯妥英或尼莫地平^[90]。槲皮素作为一种天

然抗氧化剂, 能够通过显著增加GSH水平, 有效促进妊娠早期滋养层的侵袭并对一氧化氮合酶抑制剂L-NAME(L-nitroargininemethylester)诱导的PE大鼠具有积极作用^[91]。铁螯合剂(如去铁胺和铁抑制素-1)可以降低PE大鼠模式中胎盘MDA的浓度, 从而阻断滋养层铁死亡进程^[73]。部分保健品也有一定抑制作用, 例如维生素E能够通过减轻胎盘中的脂质过氧化反应发挥预防铁死亡的作用; 维生素D则可通过激活Nrf2/HO-1途径提高GSH、GPX4水平, 降低MDA水平, 从而抑制铁死亡; 虾青素也可以显著降低PE大鼠和滋养层细胞系中MDA的含量^[92-94], 对PE具有一定的防治作用。在一线治疗药物方面, 胍屈嗪、拉贝洛尔、硝苯地平作为PE治疗的常用药物均可以通过降低ROS水平在PE的治疗中发挥较为明显的降压作用^[95]。他汀类药物则是通过激活HO-1/CO途径抑制sFlt-1的产生, 并兼具抗炎特性, 从而有效抑制PE的发生发展^[96]。此外, 许多抗炎药(如依库珠单抗、依那西普、柳氮磺胺吡啶和羟氯喹等)也可能具有一定的改善作用, 这些药物可通过改善sFLT1/PLGF比率抑制PE的病情进展。近年来, PE的治疗领域涌现出了许多创新性的思路和方法。例如, 给PE患者血液补充NO的前体, 可能会改善血压, 阻断部分临床症状; 质子泵抑制剂选择性地降低了sFlt1水平, 使胎盘中sFLT1/PLGF比率正常化; 二甲双胍具有抑制NF κ B活性的特性, 从而达到降低sFLT1/PLGF比率的作用; 胎盘来源的间充质细胞产生于母胎界面, 对T型淋巴细胞发挥免疫抑制作用及抗炎作用, 也可作为PE的潜在治疗途径进一步研究^[97]。

然而, 药物的有效性和安全性对孕妇和胎儿至关重要, 因此在将铁死亡相关药物广泛应用于临床之前, 必须进行充分的细胞实验和临床试验, 以全面评估其安全性和有效性, 确保在治疗疾病的同时最大程度地保障母婴的健康。

4 结论与展望

近年来关于铁死亡的研究呈现迅猛发展的态势, 而其与PE的发病机制之间的关联也已得到初步证实, 然而, 无论是铁死亡本身的精确分子机制, 还是PE的发病机理, 均尚未完全明确, 仍存在诸多未知因素亟待探索。铁死亡的研究大多基于肿瘤模型, 而胎盘作为母胎之间的特殊屏障, 具有独特的生理和病理特征。因此, 普通肿瘤与胎盘源性疾病在铁

死亡相关机制方面是否存在差异, 以及这些差异的具体表现形式和形成机制, 均是当前研究中的未解之谜, 迫切需要通过大量严谨的动物实验和临床研究进行深入探究。

与其他传统形式的细胞死亡不同, 铁死亡的特征是脂质过氧化积累和铁高度依赖。近期的研究为铁死亡的分子机制提供了新的见解, 但要达到对铁死亡相关致病因子、特异性标志物、基因表达调控网络以及发病机制全面清晰的阐释, 仍需进行进一步探究。这不仅对于揭示PE的发病机制和发展过程具有关键意义, 而且对于其他与铁死亡相关的病理情况的研究也具有重要的借鉴价值, 有望为整个疾病研究领域开辟新的研究方向和治疗途径。而目前关于铁死亡与PE机制的研究仍处于初期阶段, 还没有明确的铁死亡抑制剂可用于临床诊断和治疗。因此, 探究铁死亡在PE中的发生机制、调节网络以及寻找明确的生物标志物已成为当今PE相关研究的热点问题, 探寻有针对性的方法可能会有助于PE的早期检测、诊断、治疗以及预测疾病的严重程度, 为临床治疗提供理论依据和决策支持, 最终改善PE患者的母婴结局和生活质量。

参考文献 (References)

- [1] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of non-apoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-72.
- [2] DISTÉFANO A M, LÓPEZ G A, SETZES N, et al. Ferroptosis in plants: triggers, proposed mechanisms, and the role of iron in modulating cell death [J]. *J Exp Bot*, 2021, 72(6): 2125-35.
- [3] MELCHIORRE K, GIORGIONE V, THILAGANATHAN B. The placenta and preeclampsia: villain or victim [J]? *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2): S954-S62.
- [4] NG S W, NORWITZ S G, NORWITZ E R. The impact of iron overload and ferroptosis on reproductive disorders in humans: implications for preeclampsia [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3283.
- [5] KHAN A, SINGH P, SRIVASTAVA A. Iron: key player in cancer and cell cycle [J]? *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 62: 126582.
- [6] CHEN X, LI J, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-81.
- [7] LIU M, WU K, WU Y. The emerging role of ferroptosis in female reproductive disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115415.
- [8] MA S, HENSON E S, CHEN Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2307.
- [9] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-8.
- [10] LI L, HAO Y, ZHAO Y, et al. Ferroptosis is associated with oxy-

- gen-glucose deprivation/reoxygenation-induced Sertoli cell death [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 3051-62.
- [11] LI J, LIU J, XU Y, et al. Tumor heterogeneity in autophagy-dependent ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3361-74.
- [12] SHINTOKU R, TAKIGAWA Y, YAMADA K, et al. Lipoxigenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3 [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2187-94.
- [13] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966-E75.
- [14] SUN X, OU Z, XIE M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-25.
- [15] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [16] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [17] GASCHLER M M, STOCKWELL B R. Lipid peroxidation in cell death [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(3): 419-25.
- [18] WANG X, WEI Y, WEI F, et al. Regulatory mechanism and research progress of ferroptosis in obstetrical and gynecological diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1146971.
- [19] DIXON S J, WINTER G E, MUSAVI L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7): 1604-9.
- [20] KHANNA S, ROY S, RYU H, et al. Molecular basis of vitamin E action: tocotrienol modulates 12-lipoxygenase, a key mediator of glutamate-induced neurodegeneration [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(44): 43508-15.
- [21] URSINI F, MAIORINO M, GREGOLIN C. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1985, 839(1): 62-70.
- [22] WENZEL S E, TYURINA Y Y, ZHAO J, et al. PEBP1 wards ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals [J]. *Cell*, 2017, 171(3): 628-41.e26.
- [23] GREEN D R. The coming decade of cell death research: five riddles [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1094-107.
- [24] LIU D S, DUONG C P, HAUPT S, et al. Inhibiting the system x_c^- /glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14844.
- [25] LIU J, XIA X, HUANG P. xCT: a critical molecule that links cancer metabolism to redox signaling [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(11): 2358-66.
- [26] CHEN Z, GAN J, ZHANG M, et al. Ferroptosis and its emerging role in pre-eclampsia [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1282.
- [27] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1135-48.
- [28] COSTA I, BARBOSA D J, BENFEITO S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 244: 108373.
- [29] TANG D, KROEMER G. Ferroptosis [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(21): R1292-R7.
- [30] CHIPUK J E, MOHAMMED J N, GELLES J D, et al. Mechanistic connections between mitochondrial biology and regulated cell death [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(9): 1221-33.
- [31] DAN X, BABBAR M, MOORE A, et al. DNA damage invokes mitophagy through a pathway involving Spata18 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(12): 6611-23.
- [32] WANG H, LIU C, ZHAO Y, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis [J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(1): 151058.
- [33] LEMASTERS J J. Evolution of voltage-dependent anion channel function: from molecular sieve to governor to actuator of ferroptosis [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 303.
- [34] SU L, ZHANG J, GOMEZ H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 401.
- [35] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [36] ZHANG Y, XIN L, XIANG M, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112423.
- [37] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [38] SUN X, OU Z, CHEN R. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-84.
- [39] LIU J, KANG R, TANG D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-50.
- [40] WANG P, LU Y Q. Ferroptosis: a critical moderator in the life cycle of immune cells [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 877634.
- [41] WEI X, YI X, ZHU X H, et al. Posttranslational modifications in ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8832043.
- [42] KRAFT V A N, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53.
- [43] SOULA M, WEBER R A, ZILKA O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351-60.
- [44] VASQUEZ-VIVAR J, SHI Z, TAN S. Tetrahydrobiopterin in cell function and death mechanisms [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1/2/3): 171-83.
- [45] SHERIDAN M A, YANG Y, JAIN A, et al. Early onset pre-eclampsia in a model for human placental trophoblast [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(10): 4336-45.
- [46] MARÍN R, CHIARELLO D I, ABAD C, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165961.
- [47] CHEN H, ANEMAN I, NIKOLIC V, et al. Maternal plasma proteome profiling of biomarkers and pathogenic mechanisms of early-onset and late-onset preeclampsia [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 19099.
- [48] BAKRANIA B A, GEORGE E M, GRANGER J P. Animal models of preeclampsia: investigating pathophysiology and therapeutic targets [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2 Suppl): S973-S87.
- [49] AGGARWAL R, JAIN A K, MITTAL P, et al. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(4): e22834.
- [50] BAIG S, LIM J Y, FERNANDIS A Z, et al. Lipidomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in adverse

- pregnancy outcomes [J]. *Placenta*, 2013, 34(5): 436-42.
- [51] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1690-702.
- [52] GARDIKIOTI A, VENOU T M, GAVRIILAKI E, et al. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3851.
- [53] KOENIG M D, TUSSING-HUMPHREYS L, DAY J, et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy [J]. *Nutrients*, 2014, 6(8): 3062-83.
- [54] DUCK K A, CONNOR J R. Iron uptake and transport across physiological barriers [J]. *Biometals*, 2016, 29: 573-91.
- [55] NEMETH E, GANZ T. Hepcidin and iron in health and disease [J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 261-77.
- [56] CHEN D, CHU B, YANG X, et al. iPLA2 β -mediated lipid detoxification controls p53-driven ferroptosis independent of GPX4 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 3644.
- [57] CARDAROPOLI S, TODROS T, NUZZO A M, et al. Maternal serum levels and placental expression of hepcidin in preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 11: 47-53.
- [58] SUN Y, SHA M, 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, 211: 127-44.
- [59] SHAN Y, GUAN C, WANG J, et al. Impact of ferroptosis on preeclampsia: a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115466.
- [60] CAMASCHELLA C, NAI A, SILVESTRI L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era [J]. *Haematologica*, 2020, 105(2): 260-72.
- [61] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-50.
- [62] DING Y, YANG X, HAN X, et al. Ferroptosis-related gene expression in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 927869.
- [63] NEGRE-SALVAYRE A, SWIADER A, SALVAYRE R, et al. Oxidative stress, lipid peroxidation and premature placental senescence in preeclampsia [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 730: 109416.
- [64] PEOPLES J N, SARAF A, GHAZAL N, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(12): 1-13.
- [65] YANG X, DING Y, SUN L, et al. Ferritin light chain deficiency-induced ferroptosis is involved in preeclampsia pathophysiology by disturbing uterine spiral artery remodelling [J]. *Redox Biol*, 2022, 58: 102555.
- [66] XU W, RU P, GU Z, et al. Comprehensive analysis of differently expressed and methylated genes in preeclampsia [J]. *Comput Math Methods Med*, 2020, 2020: 2139270.
- [67] YANG N, WANG Q, DING B, et al. Expression profiles and functions of ferroptosis-related genes in the placental tissue samples of early- and late-onset preeclampsia patients [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 87.
- [68] PATIL S B, KODLIWADMATH M V, KODLIWADMATH M. Lipid peroxidation and antioxidant activity in complicated pregnancies [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2009, 36(2): 110-2.
- [69] LIAO T, XU X, YE X, et al. DJ-1 upregulates the Nrf2/GPX4 signal pathway to inhibit trophoblast ferroptosis in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 2934.
- [70] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-33.
- [71] ALAHARI S, POST M, ROLFO A, et al. Compromised JMJD6 histone demethylase activity affects VHL gene repression in preeclampsia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4): 1545-57.
- [72] VANDERLELIE J, VENARDOS K, CLIFTON V L, et al. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae [J]. *Placenta*, 2005, 26(1): 53-8.
- [73] BEHARIER O, TYURIN V A, GOFF J P, et al. PLA2G6 guards placental trophoblasts against ferroptotic injury [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(44): 27319-28.
- [74] TERAN E, VIVERO S, RACINES-ORBE M, et al. Coenzyme Q10 is increased in placenta and cord blood during preeclampsia [J]. *Biofactors*, 2005, 25(1/2/3/4): 153-8.
- [75] TERAN E, HERNÁNDEZ I, TANA L, et al. Mitochondria and coenzyme Q10 in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1561.
- [76] ZHANG J, KLEBANOFF M A, ROBERTS J M. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 97(2): 261-7.
- [77] KARUMANCHI S A. Two decades of advances in preeclampsia research: Molecular mechanisms and translational studies [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(15): e184052.
- [78] THADHANI R, LEMOINE E, RANA S, et al. Circulating angiogenic factor levels in hypertensive disorders of pregnancy [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(12): EVID0a2200161.
- [79] SCHLEMBACH D, HUND M, SCHROER A, et al. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany [J]. *BMC Health Serv Res*, 2018, 18: 603.
- [80] WANG J, GAO Y, REN S, et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide: a novel target for the treatment of preeclampsia [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2311888.
- [81] SHI M, YANG X, DING Y, et al. Ferroptosis-related proteins are potential diagnostic molecular markers for patients with preeclampsia [J]. *Biology*, 2022, 11(7): 950.
- [82] GNANAPRADEEPAN K, BASU S, BARNOUD T, et al. The p53 tumor suppressor in the control of metabolism and ferroptosis [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 124.
- [83] KANG R, KROEMER G, TANG D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 162-8.
- [84] CHEN Y, ZHU G, LIU Y, et al. O-GlcNAcylated c-jun antagonizes ferroptosis via inhibiting GSH synthesis in liver cancer [J]. *Cell Signal*, 2019, 63: 109384.
- [85] WANG Y, LI B, ZHAO Y. Inflammation in preeclampsia: genetic biomarkers, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 883404.
- [86] SAKOWICZ A. The targeting of nuclear factor kappa B by drugs adopted for the prevention and treatment of preeclampsia [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2881.
- [87] SUN F, PEERS DE NIEUWBURGH M, HUBINONT C, et al. Gene therapy in preeclampsia: the dawn of a new era [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2024, 43(1): 2358761.

- [88] ATALLAH A, LECARPENTIER E, GOFFINET F, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia [J]. *Drugs*, 2017, 77(17): 1819-31.
- [89] AHN T G, HWANG J Y. Preeclampsia and aspirin [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2023, 66(3): 120-32.
- [90] DULEY L, GÜLMEZOĞLU A M, HENDERSON-SMART D J, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 2010(11): CD000025.
- [91] YANG S, ZHANG J, CHEN D, et al. Quercetin supplement to aspirin attenuates lipopolysaccharide-induced pre-eclampsia-like impairments in rats through the NLRP3 inflammasome [J]. *Drugs R D*, 2022, 22(4): 271-9.
- [92] RAIJMAKERS M T, DECHEND R, POSTON L, et al. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials [J]. *Hypertension*, 2004, 44(4): 374-80.
- [93] BESPALOVA O, BAKLEICHEVA M, KOVALEVA I, et al. Expression of vitamin D and vitamin D receptor in chorionic villous in missed abortion [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(sup1): 49-55.
- [94] FU J Y, JING Y, XIAO Y P, et al. Astaxanthin inhibiting oxidative stress damage of placental trophoblast cells *in vitro* [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2021, 67(1): 79-88.
- [95] S D, NOVRI D A, HAMIDY Y, et al. Effectiveness of nifedipine, labetalol, and hydralazine as emergency antihypertension in severe preeclampsia: a randomized control trial [J]. *F1000Res*, 2023, 11: 1287.
- [96] SMITH D D, COSTANTINE M M. The role of statins in the prevention of preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2 Suppl): S1171-S81.
- [97] SAKOWICZ A, BRALEWSKA M, RYBAK-KRZYSZKOWSKA M, et al. New ideas for the prevention and treatment of preeclampsia and their molecular inspirations [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12100.