

铁调素在子痫前期中的研究进展

杨嘉妮¹ 杨琪¹ 罗晓琪¹ 许茸茸² 崔红梅^{2*}

(¹甘肃中医药大学公共卫生学院, 兰州 730000; ²甘肃省妇幼保健院产科, 兰州 730050)

摘要 子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期特有的多系统疾病, 严重威胁母婴健康。其发病机制复杂, 涉及胎盘功能异常、血管内皮损伤、炎症反应及氧化应激等多个环节。近年来, 越来越多的证据表明, 铁代谢紊乱, 特别是铁过载诱导的氧化应激, 可能在PE的病理生理过程中扮演了关键角色。铁调素(hepcidin)作为体内铁代谢的核心调节因子, 通过降解其关键靶点——膜铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1), 控制着肠道铁吸收和网状内皮系统铁释放。铁调素在PE患者中常呈高表达状态, 其可能通过干扰胎盘铁转运、加剧氧化应激、促进内皮细胞功能障碍等机制, 参与PE的发生发展, 但其表达变化尚存争议。该文旨在系统综述铁调素的调控机制、正常妊娠期铁代谢的适应性变化, 并重点探讨铁调素水平异常及其介导的铁代谢紊乱在子痫前期发病机制中的作用, 分析其作为潜在生物标志物和治疗靶点的可能性, 以期为PE的深入研究和临床防治提供新的思路。

关键词 铁调素; 子痫前期; 铁代谢; 氧化应激; 炎症反应; 生物标志物

Research Progress of Hepcidin in Preeclampsia

YANG Jiani¹, YANG Qi¹, LUO Xiaoqi¹, XU Rongrong², CUI Hongmei^{2*}

(¹School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²Obstetrical Department, Gansu Provincial Maternity and Childcare Hospital, Lanzhou 730050, China)

Abstract PE (preeclampsia) is a multi-system disease specific to pregnancy, which seriously threatens the health of both mother and fetus. Its pathogenesis is complex, involving multiple aspects such as abnormal placental function, vascular endothelial injury, inflammatory response, and oxidative stress. In recent years, more and more evidence has shown that iron metabolism disorders, especially iron overload-induced oxidative stress, may play a key role in the pathophysiological process of PE. Hepcidin, as the core regulator of iron metabolism in the body, controls intestinal iron absorption and the release of iron from the reticuloendothelial system by degrading its key target, FPN1 (ferroportin 1). Hepcidin is often highly expressed in PE patients and may be involved in the occurrence and development of PE through mechanisms such as interfering with placental iron transport, exacerbating oxidative stress, and promoting endothelial cell dysfunction, though its expression changes remain controversial. This article aims to systematically review the regulatory mechanism of hepcidin, and the adaptive changes of iron metabolism during normal pregnancy, to focus on discussing the role of abnormal hepcidin levels and hepcidin-mediated iron metabolism disorders in the pathogenesis of preeclampsia, and to analyze the possibility of hepcidin as a potential biomarker and therapeutic target, thereby providing new ideas

收稿日期: 2025-10-15 接受日期: 2025-12-01

甘肃省科技计划(批准号: 23JRRA1392)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 15, 2025

Accepted: December 1, 2025

This work was supported by the Science and Technology Plan Gansu Province (Grant No.23JRRA1392) and the Research Fund of Gansu Provincial Maternity and Childcare Hospital (Gansu Provincial Central Hospital) (Grant No.RCBS-2023-003)

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

for the in-depth research and clinical management of PE.

Keywords hepcidin; preeclampsia; iron metabolism; oxidative stress; inflammatory reaction; biomarker

子痫前期(preeclampsia, PE)是指妊娠20周后新发的高血压(收缩压 ≥ 140 mmHg或舒张压 ≥ 90 mmHg),并伴有蛋白尿(≥ 300 mg/24 h)或其他终末器官功能障碍表现,如肾脏、肝脏、血液系统或神经系统受累^[1]。PE严重威胁孕产妇健康,可导致胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)^[2]、早产和死胎等不良妊娠结局,全球发病率约2%~8%^[3]。在发展中国家发病率可达1.8%~16.7%^[4]。根据发病时间,PE可分为早发型(early onset preeclampsia, EOPE, <34周)和晚发型(late onset preeclampsia, LOPE, ≥ 34 周),二者在病因、病理生理及预后方面存在差异。

PE的发病机制尚未被完全阐明,目前认为与遗传、免疫、环境等多种因素相关,涉及免疫失衡、胎盘血管形成异常、炎症反应、氧化应激以及血管内皮细胞功能紊乱等^[5]。经典的“两阶段模型学说”显示:第一阶段(胎盘源性阶段)表现为胎盘形成异常和胎盘灌注不足,引发氧化应激和炎症因子释放^[6];第二阶段(母体系统反应阶段)表现为胎盘释放的抗血管生成因子和促炎因子导致母体内皮功能障碍,出现高血压、蛋白尿及多器官损伤^[7]。后续提出的“六阶段学说”进一步细化了从着床不良到母体系统反应的连续病理过程^[8]。

铁是人体必需的微量元素,在氧气运输、细胞呼吸和DNA合成中发挥关键作用。正常妊娠期间,母体血容量增加、胎儿生长发育及胎盘形成对铁的需求量显著上升,母体通过增加肠道铁吸收和动员储存铁来适应这一变化。当铁代谢失衡时,无论是铁缺乏还是铁过载,均会造成不良妊娠结局^[9-10]。在PE患者中,血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平常显著升高^[11]。关于循环血清铁(serum iron, SI)水平的变化,研究结论尚不一致。而这种SF水平升高的现象提示PE中可能存在铁利用障碍,为研究铁调素在PE中的作用提供了重要的临床线索。

铁调素是一种主要由肝脏合成和分泌的肽类激素,是机体铁稳态的主要调节因素。由于PE中存在全身性炎症状态和潜在的肝细胞应激,铁调素可能是连接胎盘病理、母体炎症反应和铁代谢紊乱的核心因子,因此本文旨在深入探讨铁调素在PE中的研究进展,系统阐述其在PE发病机制中的多重作用,

并展望其临床转化前景(图1)。

1 铁调素的生物学功能及其主要调控通路

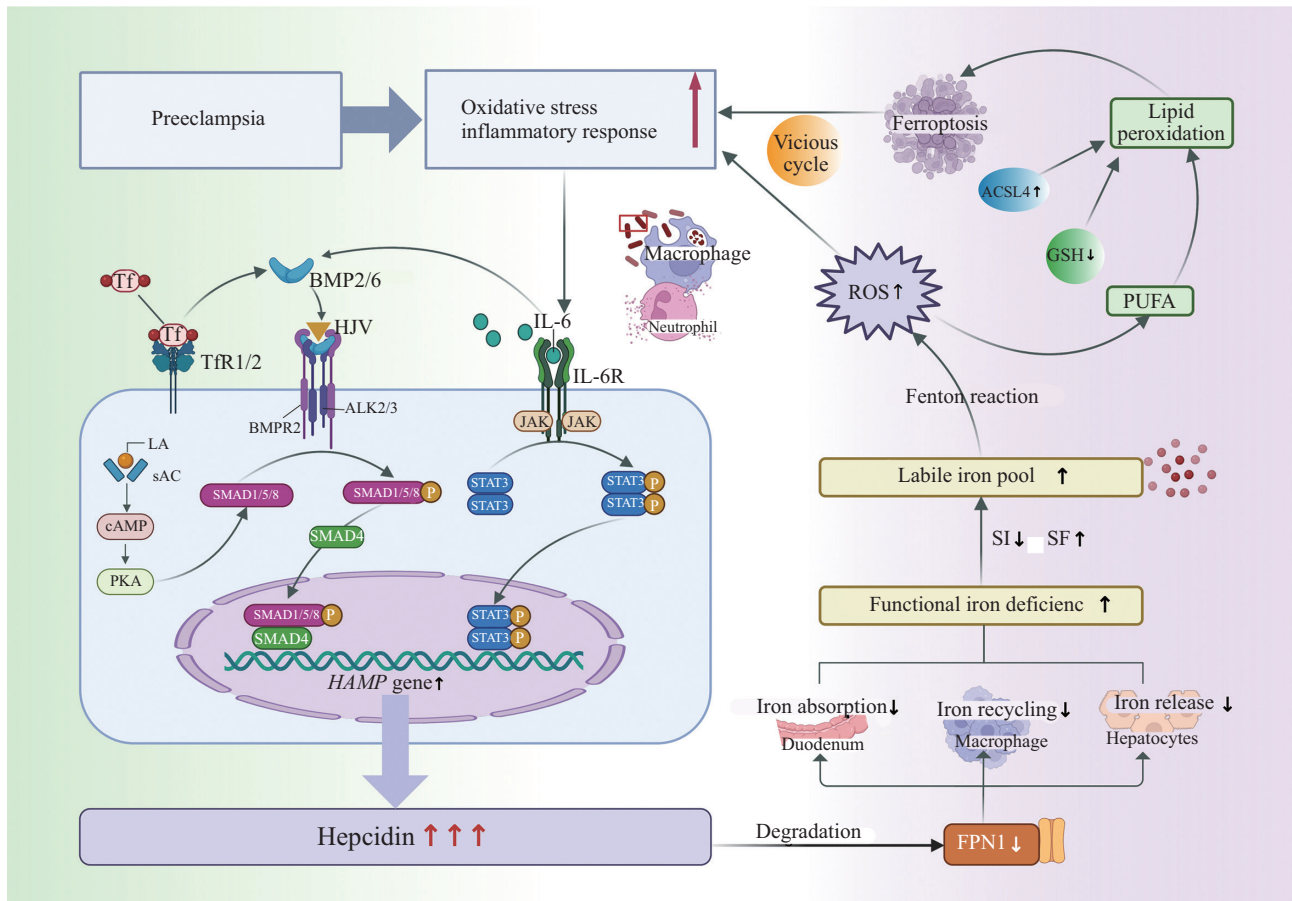
1.1 铁调素-FPN1轴

铁调素是2000年由KRAUSE等^[12]发现的、主要由肝脏合成和分泌的一种富含半胱氨酸的25氨基酸多肽,由HAMP基因(hepcidin antimicrobial peptide)编码,是体内铁代谢的负向调节激素。其作用的唯一靶点是铁输出蛋白膜铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)。当体内铁负荷增加或发生炎症时,肝细胞上调铁调素的表达并将其分泌入血,与表达于十二指肠肠上皮细胞、巨噬细胞和肝细胞表面的FPN1结合,诱导其内化并经溶酶体降解。BILLESBØLLE等^[13]利用冷冻电镜(cryo-EM)研究显示,铁调素通过其N-端螺旋与FPN结合,将其锁定在向内开放构象,进而抑制铁转运并引发FPN内吞降解。这一过程直接阻断了铁从肠道进入血液循环的吸收途径,同时抑制了巨噬细胞对衰老红细胞中铁的再循环释放以及肝细胞中铁库的动员,最终降低了SI水平。铁调素是全身铁稳态的关键调控因子,其表达受到多种信号通路的精密调控,包括BMP-SMAD信号通路、炎症因子(IL-6和JAK-STAT)通路、缺氧-HIF通路和cAMP-PKA信号通路。

1.2 铁调素表达的四大调控通路

铁调素的合成受到精密调控,主要由四条信号通路支配。

1.2.1 铁离子BMP-SMAD信号通路 铁离子BMP-SMAD信号通路是调节机体铁储备和循环铁水平的主要通路。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-SMAD信号通路是调节铁调素合成的核心通路。BMP家族成员(特别是BMP2和BMP6)是体内铁调素和铁稳态调节的主要配体。当循环中全转铁蛋白(holo-transferrin, Holo-Tf)水平升高时,Holo-Tf与转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TfR1)和TfR2形成复合物,这一信号被传递至肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, LSECs),LSECs感应到铁刺激后,促进BMP配体的表达与分泌。BMP配体与肝细胞膜上的BMP受体复合物[包括II型受体如骨形成蛋白受体II型(bone morphoge-



↑: 上调; ↓: 下调; ↑↑: 显著上调。

↑: upregulation; ↓: downregulation; ↑↑: significant upregulation.

图1 铁调素在子病前期中的作用摘要图

Fig.1 Schematic summary of the role of hepcidin in preeclampsia

netic protein receptor type II, BMPR2)以及I型受体如活化素受体样激酶2(activin receptor-like kinase 2, ALK2)和ALK3]结合。配体结合后, II型受体磷酸化并激活I型受体, 后者进而磷酸化下游的效应分子SMAD1、SMAD5和SMAD8。磷酸化的SMAD1/5/8与通用介导子SMAD4形成复合物, 该复合物易位至细胞核, 直接结合到HAMP启动子区域的BMP响应元件上, 驱动铁调素的转录^[14], 进而抑制肠道铁吸收和巨噬细胞铁释放, 导致SI水平下降。该通路受到多个关键分子的精细调控。在正向调节因子中, 血幼素(hemojuvelin, HJV)作为BMP信号的共受体, 能显著提高BMP配体与受体的结合效率及信号强度, 促进铁调素的表达^[15]。转录因子叉头框蛋白O1(forkhead box O1, Foxo1)也在BMP-SMAD通路中发挥重要作用。研究证实, Foxo1不仅在肝细胞中调控铁调素表达, 同时也在LSECs中感应到铁

刺激, 并促进BMP2/6的表达, 进而正向调控铁调素的合成^[16]。人血色素沉着病蛋白(human hemochromatosis protein, HFE)也被认为是BMP-SMAD通路的正向调节因子, 它们可能通过感知转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)来协同调节该通路的活性^[17]。负向调节因子确保通路不会被过度激活。跨膜丝氨酸蛋白酶6(transmembrane protease, serine 6, TMPRSS6)是其中最重要的负向调节因子, 它通过切割HJV并抑制BMP受体的活性下调SMAD信号, 下调铁调素的表达以促进铁吸收^[18]。另一个重要的负调节因子是免疫亲和素FK506结合蛋白12(FK506-binding protein 12, FKBP12), 通过结合ALK2受体并抑制其活性来阻断BMP信号转导抑制铁调素的产生^[19]。PE中氧化应激与内皮功能障碍通过损伤肝细胞与LSECs, 使其无法正常响应BMP信号导致BMP-SMAD通路功能障碍。由此引发的

铁代谢紊乱会引起肝铁过载, 通过芬顿反应(Fenton reaction)加剧肝脏氧化损伤。PE中常见的肝损伤如HELLP综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome)本身也可能加剧肝细胞的应激反应^[20]。

1.2.2 炎症因子IL-6和JAK-STAT通路 炎症是诱导铁调素表达的主导因素^[21]。在炎症状态下, 白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症细胞因子大量释放, 与细胞膜上的白介素-6受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)结合后, 形成的复合物可以激活细胞内的酪氨酸激酶(janus kinase, JAK), 进而磷酸化信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)。磷酸化的STAT3二聚化并转移到细胞核内, 结合铁调素启动子区域, 促进铁调素转录^[22]。这种机制通过诱导铁调素合成抑制铁的吸收和释放, 减少血液中的铁供应, 是宿主防御病原体铁利用的一种策略, 最终导致SI水平降低, 引起炎症性贫血^[23]。IL-6除了通过JAK-STAT通路直接刺激铁调素外, 还能通过调节BMP6、TMPRSS6、HJV和TfR2的表达, 间接影响BMP-SMAD通路的活性, 从而调控铁调素的表达^[24]。PE中氧化应激产生的可显著增强核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和NLRP3炎性小体(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome)的活性, 进而放大炎症信号促进铁调素的表达^[25]。

1.2.3 缺氧-HIF通路 低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是细胞对低氧环境的主要适应性反应中的关键转录因子。在氧气充足的情况下, HIF- α 亚基被脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)羟基化, 然后由VHL(von Hippel-Lindau)蛋白识别并泛素化, 导致蛋白酶体降解。而在缺氧条件下, PHD的活性降低导致HIF- α 亚基稳定并与HIF-1 β 形成异二聚体。该复合物转位到细胞核, 与靶基因启动子中的缺氧反应元件(hypoxia response element, HRE)结合, 调节基因表达^[22]。HIF对铁调素的调控较为复杂。有研究表明HIF可以直接与铁调素基因的启动子区域结合, 从而抑制其转录^[26]。缺氧也可通过诱导红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的表达来间接抑制铁调素^[27]。EPO刺激骨髓中的成红细胞分泌促红细胞生成素刺激因子(erythroferrone, ERFE), ERFE作为一种肝外激素, 可与BMP配体(如BMP6)结合, 阻止其与肝细胞表面的BMP受体复合物相互

作用, 阻断SMAD1/5/8的磷酸化和核转位, 最终导致HAMP基因转录下调进而抑制铁调素的表达, 进而动员更多的铁用于红细胞的合成^[28]。而SILVA等^[29]研究显示缺氧主要通过STAT3促进铁调素的表达, 不依赖于HIF-1 α 。该研究表明HIF-1 α 仅在缺氧初期短暂升高, 且铁调素的mRNA水平只与STAT3的水平相关, 而与HIF-1 α 无关。这提示在PE的病理环境下, 强大的炎症信号介导的JAK-STAT通路可能覆盖或逆转了缺氧介导的HIF和ERFE对铁调素的抑制作用, 最终导致了铁调素净表达量增加。

1.2.4 cAMP-PKA信号通路 乳酸(lactic acid, LA)作为一种关键的代谢中间产物, 近来被发现参与铁调素调控。LA通过结合并激活可溶性腺苷酸环化酶(soluble adenylyl cyclase, sAC), 增加细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平, 进而激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)-SMAD1/5/8信号通路以促进铁调素的表达^[30]。此外, 腺嘌呤(adenine)也被证实可通过PKA途径调控铁调素的表达。ZHANG等^[31]通过动物实验研究发现, 腺嘌呤可以通过cAMP-PKA通路介导肝脏铁调素的表达, 以减轻小鼠的铁过载。考虑到PE中可能存在的组织缺氧和代谢紊乱(如LA堆积), 这一通路可能在PE的病理生理中发挥作用。

2 铁调素在PE中的表达变化

2.1 正常妊娠铁调素的变化

正常妊娠为满足胎儿生长发育和母体血容量增加的需求, 对铁的需求显著增加, 母体铁代谢会发生适应性变化^[32]。故妊娠期间铁调素的水平通常会降低, 以促进更多的铁吸收和利用。铁调素水平在妊娠早期较低, 并随着妊娠进展进一步下降, 在妊娠中期和晚期达到最低^[33]。这种适应性下调导致了一系列铁代谢指标的变化: 肠道铁吸收增加。研究表明, 妊娠期间铁的吸收率可从非孕期的约10%增加到30%甚至更高^[34]。SI水平在妊娠中晚期可能维持稳定或轻度下降。随着铁储备的消耗, SF水平进行性下降, 而转铁蛋白(transferrin, Tf)则代偿性增加。血红蛋白(hemoglobin, Hb)是存在于红细胞内的含铁蛋白质, 临床上通常通过检测Hb水平来判断孕妇是否贫血。正常妊娠期间, Hb水平随孕周的增加而逐渐降低, 在妊娠28周时达到最低, 之后随着孕周的延长出现轻微升高^[35]。

2.2 PE中铁调素的变化

PE患者中铁调素水平的变化及其意义,目前的研究结论尚不完全一致。BANDYOPADHYAY等^[36]检索了数据库PubMed、Embase、Scopus、Cochrane以及截至2020年9月发表的文章的参考文献,使用随机效应模型比较铁调素的平均差异,汇总估计显示,与未发生PE的女性相比,发生PE的女性铁调素平均水平显著更高。谷孝月等^[37]研究表明,患有PE的孕妇血清铁调素水平高于健康孕妇,且ROC曲线提示血清铁调素具有一定的预测PE不良妊娠结局的效能。一项横断面研究表示,当孕周为34±4周且母体铁调素水平在截断值615 pg/mL以上时,这能够预测低出生体重、早产和入住新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)等不良胎儿结局^[38]。也有研究表明,PE患者与健康孕妇的血清铁调素差异无统计学意义。AHMED等^[39]通过对60例PE患者和60例健康孕妇进行病例对照研究发现,PE组与健康对照组的铁调素水平无明显差异。CARDAROPOLI等^[40]的研究也表明PE患者血清铁调素的表达水平与健康孕妇相比较并无差异,但妊娠20周前血清铁调素升高的孕妇在妊娠晚期更容易发展为PE,因此推测铁调素可能成为预测PE发生的一项指标,该研究还发现伴有FGR的EOPE患者胎盘中铁调素的表达水平要明显高于胎儿生长发育正常的PE患者。由此推测这些研究结果的异质性可能源于多种因素,包括研究人群的差异、PE亚型的不同、样本采集的孕周及检测铁调素的方法学差异等,未来研究需对这些混杂因素进行严格控制和分层分析。

2.3 PE中铁代谢相关指标的变化

关于血清铁(SI)水平与PE的关系现有研究结论并不一致。TOLDI等^[41]通过对30例24~40周的PE患者和37例28~39周的健康孕妇的外周血样本进行检测发现,与健康孕妇相比,PE患者的SI水平升高。一项病例对照研究显示平均孕周为31.5周的PE患者相比于同等孕周的健康孕妇的SI水平升高,且SI升高可能是由于铁调素产生减少所致的^[42]。也有研究发现在妊娠第10~14周时,PE患者SI水平已显著低于正常孕妇,并且SI水平≤801.20 μg/L的孕妇PE的发病风险是SI水平>1 211.75 μg/L孕妇的2.19倍^[43],波兰的一项队列研究通过对563名孕妇孕10~14周的血清微量元素进行检测分析,发现孕妇SI水平增加100 μg/L,PE风险降低27%^[44]。一项孟德尔随机化研究表明,SI

水平与PE风险之间并不存在明确的因果关联^[45]。综上所述,孕期不同阶段的SI水平对PE的影响不同,SI水平可能不是PE的直接致病因素,其在PE患者中无论是升高还是降低都可能受到PE病程中炎症、溶血或肝损伤等其他因素的干扰。

血清铁蛋白(SF)是反应机体铁储存情况最常用的指标。在正常妊娠中,SF水平随妊娠进展呈显著下降趋势,而PE患者的SF水平显著高于健康孕妇。一项病例对照研究显示孕周>32周的PE患者的SF浓度显著升高^[46]。FATIMA等^[47]纳入100例孕周26~40周的孕妇进行病例对照研究得出,PE组SF的水平也显著高于健康对照组。GHOSH等^[48]的研究也显示相比于正常孕妇PE组的SF水平更高,PE患者SF升高的风险估计比正常孕妇高4倍。该分析还显示,重度PE患者的平均SF水平高于轻度PE患者。SF还可能在炎症反应中起因果作用^[49],提示炎症可驱动SF表达,进而加剧铁稳态失衡。

为了更准确地评估铁状态,可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTfR)因其不受炎症影响而成为重要补充指标。sTfR水平反映组织对铁的需求,其升高提示功能性缺铁。SHCHERBAKOV等^[50]研究发现,PE患者的sTfR水平亦有所升高,表明尽管循环铁充足,但组织层面可能存在铁利用障碍。Tf是铁吸收的关键蛋白之一,研究发现与正常孕妇相比,轻度PE患者血清Tf水平无明显变化,而重度PE患者Tf水平显著降低^[51]。PE患者的Hb水平显著升高,且Hb诱导的氧化应激是PE致病因素^[52]。CORDINA等^[53]研究显示孕27~29周的PE患者Hb浓度与早产风险和FGR程度之间存在独立关联,进一步支持其作为预测因子的潜在价值。

3 铁调素在PE发病机制中的作用

3.1 炎症反应

PE被认为是一种母体全身性炎症状态,而炎症会导致体内的铁调素水平升高,两者具有共同的病理生理基础。在母体循环中,IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等促炎细胞因子水平显著升高,高浓度的IL-6持续激活肝细胞的JAK/STAT通路,成为推动铁调素过度合成的主要动力。一项病例对照研究发现PE患者的血清IL-6水平显著高于健康孕妇,且铁调素和IL-6之间存在显著正相关关系^[39]。也有研究发现伴FGR的EOPE患

者中铁调素表达量的增加趋势可能是由炎症刺激导致的^[40]。ZHONG等^[54]研究发现部分PE患者同时出现铁调素和SI水平的升高,这种情况可能是由溶血相关铁释放和炎症铁调素诱导同时引起的。除IL-6外,促炎细胞因子IL-1 β 可通过刺激转录因子CCAAT增强子结合蛋白 δ (CCAAT/enhancer-binding protein δ , C/EBP δ)的表达激活铁调素的转录^[55]。TNF- α 可通过上调IL-6的产生来诱导铁调素表达^[56]。KANAMORI等^[57]通过动物实验证实炎症反应诱导肝脏产生的激活素B(activin B)可以增强铁调素的表达。有研究显示脓毒血症患儿体内的铁调素水平较正常水平上升了4倍,在病情好转后铁调素水平降低,诊断的敏感性和特异性均较高,提示除了常规的炎症指标外,铁调素也可作为一种有效的辅助检查^[58]。这种由炎症驱动的铁调素过度表达,是连接炎症与铁代谢紊乱的关键。升高的铁调素通过降解细胞膜上的FPN1导致系统性的铁利用障碍,抑制肠道铁吸收和巨噬细胞铁释放,导致系统性功能性铁缺乏。

3.2 氧化应激与铁死亡

铁调素通过降解FPN1减少细胞外铁的释放,导致胎盘滋养层细胞和肝细胞的铁滞留,进而升高细胞内不稳定铁池(labile iron pool, LIP)的水平。铁作为氧化活性金属,在PE的胎盘缺氧和炎症背景下,过量的游离铁通过Fenton反应催化产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),引发氧化应激。过量的ROS直接损伤血管内皮细胞和胎盘滋养细胞,并抑制胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)等促血管生成因子的表达,阻碍胎盘血管重塑^[59],同时ROS还可通过NF- κ B促进IL-6及TNF- α 的转录,进一步放大炎症反应,与氧化应激形成恶性循环^[60]。SHAJI等^[61]横断面分析表示PE患者血清铁调素水平较正常妊娠升高43%,且与氧化应激标志物丙二醛(malondialdehyde, MDA)和血浆铁还原能力(ferric reducing antioxidant power, FRAP)呈显著正相关,为铁调素-铁过载-氧化应激轴的存在提供了直接证据。

由铁过载和氧化应激所诱导的铁死亡,是连接铁代谢紊乱与PE细胞损伤的另一关键机制。铁死亡是一种铁依赖性的、以脂质过氧化物累积为特征的调节性细胞死亡形式。在PE患者的胎盘中,Fenton反应产生的大量ROS直接作用于细胞膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),引发

脂质过氧化,长链脂肪酰基辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthase long chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)等脂质代谢关键酶的表达量异常增加,加剧脂质氧化损伤。同时PE患者胎盘中的谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性显著下降,减弱对脂质过氧化物的清除能力,使得脂质过氧化物累积,进而触发铁死亡^[62]。胎盘滋养细胞的铁死亡会直接破坏胎盘屏障功能和滋养细胞侵袭能力,这可能是PE胎盘源性阶段病理损伤的重要环节。内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激也被证实与铁调素和氧化应激之间存在关联。铁代谢产物可以影响内质网钙离子泵肌质/内质网钙ATP酶(sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, SERCA)的活性,引起内质网应激。内质网应激可以上调CHOP蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)表达,促进铁调素的表达,引发铁死亡^[63]。内质网应激可能是连接铁调素、铁代谢紊乱和氧化应激,影响PE免疫失衡的另一个重要分子机制。

3.3 胎盘缺氧

胎盘缺氧是PE的核心病理环节之一,由子宫胎盘循环障碍和螺旋动脉重铸不足所致。胎盘缺氧不仅会刺激可溶性Fms样酪氨酸激酶-1(soluble Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)等抗血管生成因子过度产生,导致母体内皮功能障碍^[64],还可直接引发氧化应激,共同加快PE病程。在生理状态下,缺氧通常通过激活HIF及其下游的EPO/ERFE轴,或通过血小板衍生的生长因子-BB(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB)等途径,负向调控铁调素,以促进铁动员满足红细胞生成需求^[65-66]。而在PE的病理环境中,强烈的全身性炎症反应导致IL-6等炎症因子释放,激活JAK-STAT通路并使其成为驱动铁调素表达的优势信号,从而逆转了缺氧对铁调素的抑制作用。GUGO等^[67]研究发现在合并缺氧的COVID-19患者中,铁调素与IL-6水平呈同步升高趋势,表明缺氧信号强度不足以克服炎症对铁调素表达的刺激作用。如前所述缺氧也可直接通过调控STAT3上调铁调素水平,且IL-6R、JAK及STAT3的沉默可减弱铁调素启动子对缺氧的反应性^[29]。尽管缺氧通常会下调铁调素以满足红细胞生成需求,但在PE的炎症环境中,这种抑制可能

被大幅抵消,导致铁调素水平升高。综上所述,PE中的胎盘缺氧并非独立发生,而是通过与炎症对铁调素表达的竞争性调控失衡,共同构成了PE中铁代谢紊乱、氧化应激加剧及内皮损伤的关键机制,为深入理解PE发病机理及探索干预新靶点提供了重要方向。

4 总结与展望

综上所述,铁调素在PE的发病中扮演了“因与果”的双重角色。它既是PE胎盘病理和全身性炎症的产物,又通过其核心机制(降解FPN1)扰乱铁稳态,导致高SF、低SI的功能性铁缺乏和胎盘局部铁积累,催化氧化应激和损害内皮功能,进而加快PE的病程。

当前研究仍存在局限性,包括以横断面研究为主、缺乏干预性研究证据,以及动物模型与人类疾病的差异等。未来研究应着重于开展大规模前瞻性队列研究,精准评估铁调素在PE预测中的价值。利用条件性基因敲除等先进技术,在动物模型中明确铁调素在母体、胎盘及胎儿中的特异性作用。加速靶向铁调素治疗策略的研发和转化,如铁调素的单克隆抗体^[68]、调控通路的小分子抑制剂IL-6R拮抗剂和STAT3抑制剂^[69]已在其他铁代谢紊乱或炎症性疾病的临床前研究中展现出潜力,其在PE预防和治疗中的可行性与有效性值得探索。明确铁死亡在胎盘滋养细胞和母体血管内皮细胞及肝细胞损伤中的具体作用、调控机制及其在PE不同阶段中的作用,探索靶向铁死亡通路的干预潜力。未来研究需深入解析这些相互作用的分子机制,克服现有研究的局限性,并通过整合多组学数据、构建多模态预测模型、开展大型多中心队列研究和探索靶向干预策略,实现PE的早期精准预测、分型诊断和个体化防治,最终改善母婴结局。

参考文献 (References)

- [1] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志(CHINESE MEDICAL ASSOCIATION OBSTETRICS AND GYNECOLOGY BRANCH HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY GROUP. Guidelines for diagnosis and treatment of hypertensive disorders in pregnancy (2020) [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2020, 55(4): 227-38.
- [2] SUN C, GROOM K M, OYSTON C, et al. The placenta in fetal growth restriction: what is going wrong [J]? Placenta, 2020, 96: 10-8.
- [3] STEEGERS E A P, VON DADELSZEN P, DUVEKOT J J, et al. Pre-eclampsia [J]. Lancet, 2010, 376(9741): 631-44.
- [4] OSUNGBADE K O, IGE O K. Public health perspectives of pre-eclampsia in developing countries: implication for health system strengthening [J]. J Pregnan, 2011, 2011: 1-6.
- [5] 杨孜, 李蓉, 石凌懿, 等. 早发型重度先兆子痫的临床界定及保守治疗探讨[J]. 中华妇产科杂志(YANG Z, LI R, SHI L Y, et al. Clinical definition and conservative treatment of early-onset severe preeclampsia [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology), 2005, 40(5): 302-5.
- [6] REDMAN C. The six stages of pre-eclampsia [J]. Pregnancy Hypertens, 2014, 4(3): 246.
- [7] STAFF A C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update [J]. J Reproduct Immunol, 2019, 134/135: 1-10.
- [8] OPICHKA M A, RAPPELT M W, GUTTERMAN D D, et al. Vascular dysfunction in preeclampsia [J]. Cells, 2021, 10(11): 3055.
- [9] MCARDLE H J, GAMBLING L, KENNEDY C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome [J]. Proc Nutrit Society, 2013, 73(1): 9-15.
- [10] 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.
- [11] GUTIERREZ-AGUIRRE C H, GARCÍA-LOZANO J A, TREVIÑO-MONTEMAYOR O R, et al. Comparative analysis of iron status and other hematological parameters in preeclampsia [J]. Hematology, 2016, 22(1): 36-40.
- [12] 常春康, 张曦, 肖超, 等. 铁调素的表达与调节机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志(CHANG C K, ZHANG X, XIAO C, et al. Research progress on expression and regulatory mechanism of hepcidin [J]. Journal of Experimental Hematology), 2012, 20(4): 1030-3.
- [13] BILLESBØLLE C B, AZUMAYA C M, KRETSCH R C, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms [J]. Nature, 2020, 586(7831): 807-11.
- [14] XIAO X, MOSCHETTA G A, CHOWDHURY S B, et al. Hemochromatosis proteins hemojuvelin and homeostatic iron regulator in bone morphogenetic protein-mediated hepcidin regulation and iron homeostasis [J]. Am J Hematol, 2025, 100(12): 2175-84.
- [15] XIAO X, ALFARO-MAGALLANES V M, BABITT J L. Bone morphogenic proteins in iron homeostasis [J]. Bone, 2020, 138: 115495.
- [16] ZHAO W, WANG P, LIU Z, et al. The endothelial mTORC2-Foxo1 axis serves as an iron-responsive sensor governing systemic iron homeostasis [J]. Blood, 2025, 146(14): 1722-36.
- [17] CORRADINI E, ROZIER M, MEYNARD D, et al. Iron regulation of hepcidin despite attenuated Smad1,5,8 signaling in mice without transferrin receptor 2 or Hfe [J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1907-14.
- [18] FINBERG K E, WHITTLESEY R L, FLEMING M D, et al. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis [J]. Blood, 2010, 115(18): 3817-26.
- [19] PAGANI A, PETTINATO M, DULJA A, et al. Dissecting the mechanisms of hepcidin and BMP-SMAD pathway regulation by

- FKBP12 [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 2008.
- [20] GANZ T. Systemic iron homeostasis [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(4): 1721-41.
- [21] SHARMA R, ZHAO W, ZAFAR Y, et al. Serum hepcidin levels in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 62(3): 373-84.
- [22] ZHENG Q, ZHANG P, YANG H, et al. Effects of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors versus erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism and inflammation in patients undergoing dialysis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e15310.
- [23] ROY C N, MAK H H, AKPAN I, et al. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation [J]. *Blood*, 2007, 109(9): 4038-44.
- [24] VARGA E, PAP R, JÁNOSA G, et al. IL-6 regulates hepcidin expression via the BMP/SMAD pathway by altering BMP6, TM-PRSS6 and Tfr2 expressions at normal and inflammatory conditions in BV2 microglia [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(5): 1224-38.
- [25] LATRICIA M. Oxidative stress as a central mediator of chronic inflammation: mechanistic insights and therapeutic targets [J]. *Newport Int J Public Health and Pharm*, 2025, 6(3): 93-8.
- [26] PEYSSONNAUX C, ZINKERNAGEL A S, SCHUEPBACH R A, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(7): 1926-32.
- [27] LIU Q, DAVIDOFF O, NISS K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4635-44.
- [28] WANG C Y, XU Y, TRAEGER L, et al. Erythroferrone lowers hepcidin by sequestering BMP2/6 heterodimer from binding to the BMP type I receptor ALK3 [J]. *Blood*, 2020, 135(6): 453-6.
- [29] SILVA I, RAUSCH V, PECCERELLA T, et al. Hypoxia enhances H2O2-mediated upregulation of hepcidin: evidence for NOX4-mediated iron regulation [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 1-10.
- [30] ANDERSON G J, FRAZER D M. Lactate as a regulator of iron homeostasis [J]. *Life Metab*, 2023, 2(5): load033.
- [31] ZHANG Y, WANG X, WU Q, et al. Adenine alleviates iron overload by cAMP/PKA mediated hepatic hepcidin in mice [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 7268-78.
- [32] MINTZ J, MIRZA J, YOUNG E, et al. Iron therapeutics in women's health: past, present, and future [J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(12): 449.
- [33] FISHER A L, NEMETH E. Iron homeostasis during pregnancy [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106: 1567S-74S.
- [34] MILMAN N. Iron and pregnancy: a delicate balance [J]. *Annals Hematol*, 2006, 85(9): 559-65.
- [35] SATO A, FUJIMORI E, SZARFARC S C. Hemoglobin curves during pregnancy before and after fortification of flours with iron [J]. *Rev Esc Enferm USP*, 2014, 48(3): 409-14.
- [36] BANDYOPADHYAY A, AHAMED F, PALEPU S, et al. Association of serum hepcidin with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e26699.
- [37] 谷孝月, 戚桂杰, 胡小娜, 等. 子痫前期患者血清铁调素水平变化与妊娠结局的关系分析[J]. *中国临床医生杂志*(GU X Y, QI G J, HU X N, et al. Analysis of the relationship between serum hepcidin level changes and pregnancy outcomes in patients with preeclampsia [J]. *Chinese Journal for Clinicians*), 2024, 52(7): 850-3.
- [38] NILA S G, BOBBY Z, DORAJARAN G, et al. Diagnostic ability of hepcidin in predicting fetal outcome in preeclampsia [J]. *J Mater Fetal Neonat Med*, 2019, 34(22): 3678-83.
- [39] AHMED Y I B, YAGOUB H S, HASSAN M A, et al. Maternal serum iron status, hepcidin and interleukin-6 levels in women with preeclampsia [J]. *Front Physiol*, 2023, 14:1049994.
- [40] 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.
- [41] TOLDI G, STENCZER B, MOLVAREC A, et al. Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(10): 1423-6.
- [42] BRUNACCI F, ROCHA V S, DE CARLI E, et al. Increased serum iron in preeclamptic women is likely due to low hepcidin levels [J]. *Nutrit Res*, 2018, 53: 32-9.
- [43] LEWANDOWSKA M, SAJDAK S, LUBIŃSKI J. Can serum iron concentrations in early healthy pregnancy be risk marker of pregnancy-induced hypertension [J]? *Nutrients*, 2019, 11(5): 1086.
- [44] LEWANDOWSKA M, WIĘCKOWSKA B, SAJDAK S, et al. First trimester microelements and their relationships with pregnancy outcomes and complications [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1108.
- [45] YANG X, WEI J, SUN L, et al. Causal relationship between iron status and preeclampsia-eclampsia: a Mendelian randomization analysis [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2024, 46(1): 2321148.
- [46] ISMAEL H A, ISSA A H, HAMEED B H. Serum ferritin and C-reactive protein levels as indicators of severity of preeclampsia [J]. *J Pakistan Med Associat*, 2024, 74[10(Supple-8)]: S274-S7.
- [47] FATIMA N, ISLAM F, NOOR L, et al. Serum ferritin in preeclampsia and eclampsia: a case control study [J]. *Faridpur Med Col J*, 2013, 8(1): 18-21.
- [48] GHOSH L, AFROOZ R, CHOWDHURY S B, et al. Association between serum ferritin and iron parameters with preeclampsia and its association with perinatal outcome [J]. *Ibrahim Cardiac Med J*, 2019, 7(1/2): 64-9.
- [49] KERNAN K F, CARCILLO J A. Hyperferritinemia and inflammation [J]. *Int Immunol*, 2017, 29(9): 401-9.
- [50] SHCHERBAKOV V I, POZDNYAKOV I M, BARNES D W, et al. Soluble transferrin receptor and other indicators of iron homeostasis in pre-eclampsia [J]. *Vopr Ginekolog Akush Perina*, 2024, 23(6): 11-5.
- [51] SERDAR Z, GUR E, DEVELIOĞLU O. Serum iron and copper status and oxidative stress in severe and mild preeclampsia [J]. *Cell Biochem Funct*, 2006, 24(3): 209-15.
- [52] OLSSON M G, CENTLOW M, RUTARDÓTTIR S, et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger α 1-microglobulin in preeclampsia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(2): 284-91.
- [53] CORDINA M, BHATTI S, FERNANDEZ M, et al. Maternal hemoglobin at 27-29 weeks' gestation and severity of pre-eclampsia [J]. *J Mat Fetal Neonat Med*, 2015, 28(13): 1575-80.
- [54] ZHONG J, JIANG R, LIU N, et al. Iron-immune crosstalk at the maternal-fetal interface: emerging mechanisms in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(7): 890.
- [55] KANAMORI Y, MURAKAMI M, SUGIYAMA M, et al. Hepci-

- din and IL-1 β [M]//Vitamins and Hormones. Amsterdam: Elsevier, 2019, 110: 143-56.
- [56] MU Q, CHEN L, GAO X, et al. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease [J]. Sci Bulletin, 2021, 66(17): 1806-16.
- [57] KANAMORI Y, SUGIYAMA M, HASHIMOTO O, et al. Regulation of hepcidin expression by inflammation-induced activin B [J]. Sci Rep, 2016, 6: 38702.
- [58] VAN ELJK L T, KROOT J J, TROMP M, et al. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study [J]. Critical Care, 2011, 15(1): R9.
- [59] DENG L, TIAN W, LUO L. Application of natural products in regulating ferroptosis in human diseases [J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155384.
- [60] TENÓRIO M B, FERREIRA R C, MOURA F A, et al. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 1-26.
- [61] GEETHA N S, BOBBY Z, DORAIRAJAN G, et al. Increased hepcidin levels in preeclampsia: a protective mechanism against iron overload mediated oxidative stress [J]? J Mat Fetal Neonat Med, 2020, 35(4): 636-41.
- [62] ORTEGA M A, GARCIA-PUENTE L M, FRAILE-MARTINEZ O, et al. Oxidative stress, lipid peroxidation and ferroptosis are major pathophysiological signatures in the placental tissue of women with late-onset preeclampsia [J]. Antioxidants, 2024, 13(5): 591.
- [63] VECCHI C, MONTOSI G, ZHANG K, et al. ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin [J]. Science, 2009, 325(5942): 877-80.
- [64] REDMAN C W G, SARGENT I L. Placental stress and preeclampsia: a revised view [J]. Placenta, 2009, 30: 38-42.
- [65] PIPERNO A, GALIMBERTI S, MARIANI R, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans *in vivo*: data from the HIGHCARE project [J]. Blood, 2011, 117(10): 2953-9.
- [66] RAVASI G, PELUCCHI S, BUOLI COMANI G, et al. Hepcidin regulation in a mouse model of acute hypoxia [J]. Eur J Haematol, 2018, 100(6): 636-43.
- [67] GUGO K, TANDARA L, JURICIC G, et al. Effects of hypoxia and inflammation on hepcidin concentration in non-anaemic COVID-19 patients [J]. J Clin Med, 2024, 13(11): 3201.
- [68] SAKAMOTO S, KIRINASHIZAWA M, MOHARA Y, et al. Generation and characterization of monoclonal antibodies against mature hepcidin and its application to neutralization and quantitative alteration assay [J]. Biosci, Biotechnol, Biochem, 2021, 85(2): 340-50.
- [69] AL-SANABRA O M, ABU-QATOUSEH L F, AHMAD M I A, et al. Diminishing hepcidin via reducing IL-6/STAT3 pathway by utilizing ferulic acid: an *in vitro* study [J]. Biomedicines, 2025, 13(4): 923.