

子宫内膜异位症与铁死亡的研究进展

覃宏桃 梁月秀^{通讯作者} 韦文婷 陈玉珍 窦 晟

右江民族医学院附属医院 广西百色 533000

【摘要】子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一种慢性炎症性妇科疾病,以子宫体外出现子宫内膜组织为特征,多数患者表现为痛经、慢性盆腔疼痛以及不孕等,严重影响女性的身体健康及生活质量。目前,子宫内膜异位症的病因及发病机制尚未明确,其诊断缺乏有效的非侵入性生物标志物,亟待研究者进一步探索。铁死亡(ferroptosis)是近十年来提出的一种铁依赖性的调节性细胞死亡形式。大量的研究结果表明,子宫内膜异位症的发生和发展都与铁死亡密切相关,但其具体作用机制尚待深入研究。

【关键词】子宫内膜异位症;铁死亡;生物标志物;综述

【中图分类号】R711.74

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753(2025)02-171-02

【基金项目】课题名称:右江民族医学院研究生创新计划项目(子宫内膜异位症中铁死亡相关诊断基因的鉴定及核心基因的功能研究),项目编号:YZCXJH2023009

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一种育龄期女性常见的慢性炎症性疾病,其特征是子宫内膜组织(间质和腺体)在子宫腔外生长,其主要临床症状有经期疼痛、慢性盆腔疼痛、性交不适及月经异常等^[1],全球约两亿妇女受此疾病困扰^[2]。该病的侵犯范围可以涉及全身任何部位,卵巢、宫骶韧带是异位种植最常见的部位,少数可异位到分娩后的会阴切口、剖宫产术后的腹部切口等。EMs的病因和发病机制至今尚未阐明,这也是临床上至今无法预防和根治EMs的主要原因。近年来,铁死亡被广泛应用于癌症治疗及多种退行性疾病如阿尔茨海默病等病理机制的探讨上,并逐渐成为重要的理论基础来解释多种疾病的病理生理过程^[3]。本文就EMs目前在临床上存在的突出问题及其与铁死亡的关系进行综述。

1 病因和发病机制

EMs的病因和发病机制至今尚未完全阐明,涉及多方面的因素,包括月经逆行、激素、免疫因素、干细胞、遗传/表观遗传、体腔化生、勒氏管残余以及淋巴和血管传播等。关于EMs病因的理论众多,其中Dxion^[4]提出的“经血逆流种植学说”被多数人认可。Sampson认为经期时从子宫内膜中脱落的组织和细胞沿着输卵管反向流动进入腹腔从而导致EMs的发生,然而这个理论似乎并非完全准确。因为超过90%的女性都经历过经血逆行,但并非所有女性都患有该疾病。脱落的月经组织含有高浓度的免疫细胞、促炎细胞因子和蛋白酶,这些都可能对腹膜微环境产生不可忽视的影响^[5]。持续的炎症反应可能会对EMs病变的形成和进展产生影响,这包括免疫和内分泌的互相作用以及免疫血管生成。有研究表明,在位子宫内膜炎症/免疫反应、血管生成和类固醇反应相关基因的表达发生了改变。

2 诊断延迟

EMs在形态学上呈良性表现,但其临床行为学与恶性肿瘤

有类似之处,例如植入、侵袭、复发和扩散倾向^[6]。尽管EMs患者普遍存在,但由于发病的确切时间不定,且患者出现明显症状后才就诊,加上其诊断的金标准是腹腔镜手术和术后病理检查,因此在出现症状直至确诊通常出现诊断延迟,甚至误诊。EMs诊断延迟的定义为从疼痛症状出现到手术确诊的时间间隔,这个时间跨度一般是4到10年^[7]。尽管超过50%被诊断为EMs的成年人报告在青春期开始出现严重的盆腔疼痛,但大多数患者没有得到及时治疗。一些非特异性症状(如痛经),通常使用激素类药物、非甾体类抗炎药(NSAID)治疗,而不考虑为EMs,这些都导致从症状发作到诊断平均延迟7年。由于诊断延迟和障碍,EMs的确切患病率尚不清楚,因此,根据人群和评估适应症的不同,其发病率可能会有很大差异。诊断延迟不仅会错过最佳的治疗时机,还在一定程度上导致疾病进展,对患者生活质量造成严重影响,增加不孕风险,并可能增加手术的难度和创伤^[8]。因此,及早识别诊断性生物标志物对EMs的诊断和治疗至关重要。

3 预防和治疗

目前尚无预防EMs的方法,提高认识,然后进行早期诊断和管理,可能会延缓或阻止疾病的自然发展,并减轻疼痛症状的长期负担,包括可能的中枢致敏风险,但目前尚无治愈方法。目前的治疗方法主要为药物治疗和手术治疗,辅以骨盆理疗、心理学治疗等。药物治疗可缓解大部分EMs患者的症状,治疗方案涵盖激素类药物,例如COC联合避孕药、孕酮、促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂、GnRH抑制剂以及芳香化酶抑制剂等。随机对照试验的新证据表明,GnRH抑制剂对治疗EMs相关疼痛有效。非激素类药物治疗的常用药物为NSAID,然而,直指该类药有效性的相关研究还较少,且其消化道副作用明显,长期使用可增加患消化系统溃疡的风险。手术治疗通常采取微创手术—腹腔镜探查术,其目的是切除病灶、恢复解剖,通常被认为是治疗卵巢型EMs的最佳方法。相关研究报道^[9],EMs引起的疼痛症状术后复发率很高,1年复发率估计为1.5%,5年复发率估计为40%-50%。

4 铁死亡

近十年来,铁死亡的研究受到国内外学者的广泛关注。铁死亡这一概念首次由Dxion等于2012年提出,是一种由脂

作者简介:覃宏桃(1997.07-),性别:女,民族:壮族,籍贯:广西南宁市马山县,学历:硕士(在读),职称:住培医师,科室:妇产科,研究方向:子宫内膜异位症与铁死亡的相关研究。

肪酸过氧化驱动、依赖于铁的调节性细胞死亡方式。铁死亡由多种作用机制调节,主要包括铁代谢、氨基酸代谢和脂质过氧化。铁死亡的触发主要有铁代谢失衡和氧化还原失衡两种形式。参与铁死亡的生物过程和分子包括葡萄糖、氨基酸、多不饱和脂肪酸、铁代谢,以及谷胱甘肽、磷脂、NADPH 和辅酶 Q10 的生物合成过程^[10]。

5 铁死亡与子宫内膜异位症

5.1 铁死亡与 EMs 炎症反应

研究指出,异位种植的子宫内膜随着卵巢激素水平的调控出现周期性出血,继之红细胞破裂、血红蛋白降解,释放出大量二价金属铁离子,参与病灶铁超载微环境的形成,引起氧化损伤和炎症反应^[11]。研究表明在 EMs 患者的腹膜液、血清及子宫内膜中存在多种炎性细胞因子表达增加的情况,铁过载可激活促炎信号,如活性氧(ROS)磷酸化核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和白细胞介素(IL)-1 β ,其中 NF- κ B 能触发编码促炎细胞因子、生长因子、血管生成因子及黏附分子等基因的表达,诱导子宫内膜碎片黏附、增殖和新生血管形成从而参与异位病灶的发展过程。铁过载增强了异位内膜对铁死亡的抵抗力,从而允许细胞通过月经逆行扩散、植入和形成异位子宫内膜病灶而存活,控制铁死亡的发生可能成为未来治疗或延缓 EMs 进展的新靶点^[12]。

5.2 铁死亡与 EMs 临床症状

在临床上,部分 EMs 患者存在严重的盆腔疼痛及不孕,目前相关研究表明铁死亡与 EMs 相关临床症状关系密切。研究结果显示,EMs 患者的盆腔高铁微环境可能直接触发氧化应激反应和 ROS 的生成,且其程度与 EMs 的严重性正相关^[13]。氧化应激及随之产生大量的自由基,会损害与人类生育能力相关的细胞和组织特性,是 EMs 引起不孕症的重要原因之一。因此探讨铁死亡在 EMs 相关性疼痛及不孕症中的作用机制尤为重要,以期通过调控相应靶点进行临床治疗。

5.3 铁死亡与 EMs 生物标志物

通过调节基因表达或者蛋白质活性的方式,EMs 中的铁过载和氧化应激微环境可以影响细胞功能,从而加速异位病灶的种植和疾病进展,这说明了铁死亡对 EMs 的产生和演变具有重要的关联性,铁稳态失调可能对 EMs 病变的后续病理生理至关重要^[14],但未见相关研究报道阐明其具体作用机制。部分研究者试图基于生物信息学技术,寻找 EMs 与铁死亡相关的诊断性生物标志物及其治疗靶点,并对这些基因的作用进行了初步探索,以期为 EMs 的临床诊断和治疗开辟新的路径。现已研发出针对氧化还原、铁代谢相关蛋白和信号传导等方面的铁死亡激活剂或抑制剂,如铁死亡激活剂 erastin 可通过诱导子宫内膜异位病灶铁死亡作为 EMs 的潜在治疗方法,但检测和监测铁死亡反应仍然面临挑战^[15]。

6 结语与展望

EMs 对女性的健康及生活质量造成广泛影响,且可能导致涉及多个系统的一系列症状。过去数十年间,关于 EMs 的研究层出不穷,有助于研究者更为全面地理解 EMs 的发生发展历程。总之,当务之急是回答关于 EMs 的原因和自然进展的基本问题,寻找有效靶点并探索有效的诊疗手段,并指出最有可能成功

恢复患者高质量生活的治疗方案。

参考文献:

- [1]ZONDERVAN K T, BECKER C M, MISSMER S A. Endometriosis [J]. The New England journal of medicine, 2020, 382(13): 1244-56.
- [2]AS-SANIE S, BLACK R, GIUDICE L C, et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis [J]. American journal of obstetrics and gynecology, 2019, 221(2): 86-94.
- [3]GIUDICE L C. Clinical practice. Endometriosis [J]. The New England journal of medicine, 2010, 362(25): 2389-98.
- [4]DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-72.
- [5]CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer [J]. Nature reviews Clinical oncology, 2021, 18(5): 280-96.
- [6]SHANG Y, LUO M, YAO F, et al. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells [J]. Cellular signalling, 2020, 72: 109633.
- [7]PEARCE C L, TEMPLEMAN C, ROSSING M A, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies [J]. The Lancet Oncology, 2012, 13(4): 385-94.
- [8]PEIRIS A N, CHALJUB E, MEDLOCK D. Endometriosis [J]. Jama, 2018, 320(24): 2608.
- [9]SAMPSON J A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation [J]. The American journal of pathology, 1927, 3(2): 93-110.43.
- [10]GREENE A D, LANG S A, KENDZIORSKI J A, et al. Endometriosis: where are we and where are we going? [J]. Reproduction (Cambridge, England), 2016, 152(3): R63-78.
- [11]COUSINS F L, O D F, GARGETT C E. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis [J]. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2018, 50: 27-38.
- [12]NISENBLAT V, BOSSUYT P M, SHAIKH R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2016, 2016(5): Cd012179.
- [13]AHN S H, SINGH V, TAYADE C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities [J]. Fertility and sterility, 2017, 107(3): 523-32.
- [14]ZONDERVAN K T, BECKER C M, KOGA K, et al. Endometriosis [J]. Nature reviews Disease primers, 2018, 4(1): 9.
- [15]SYMONS L K, MILLER J E, KAY V R, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis [J]. Trends in molecular medicine, 2018, 24(9): 748-62.