

铁死亡在妊娠相关疾病中的研究进展

谢红叶¹, 徐翰婷², 陈雪梅¹

¹重庆医科大学公共卫生学院卫生毒理教研室, 重庆

²重庆医科大学基础医学院组织胚胎学教研室, 重庆

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年3月3日; 发布日期: 2025年3月12日

摘要

铁死亡是一种新发现的程序性细胞死亡形式, 其特征是铁过载及脂质过氧化。越来越多的证据表明, 铁死亡与妊娠相关疾病的发生密切相关, 而抑制铁死亡对于妊娠相关疾病的治疗具有一定作用。本综述总结了铁死亡发生的分子机制及铁死亡在妊娠相关疾病中的最新研究进展, 期望对妊娠相关疾病的诊治带来新的思路。

关键词

铁死亡, 妊娠相关疾病, RSA, GDM, PE

Research Progress of Ferroptosis in Pregnancy-Related Diseases

Hongye Xie¹, Hanting Xu², Xuemei Chen¹

¹Department of Health Toxicology, College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Mar. 3rd, 2025; published: Mar. 12th, 2025

Abstract

Ferroptosis is a newly discovered form of programmed cell death characterized by iron overload and lipid peroxidation. Accumulating evidence suggests a significant association between ferroptosis and the pathogenesis of pregnancy-related disorders. Studies have shown that inhibiting ferroptosis may offer therapeutic benefits in managing these conditions. This review aims to elucidate molecular mechanisms underlying ferroptosis and to summarize recent advancements in understanding its role in pregnancy-related diseases, thereby providing novel insights for the diagnosis and treatment of such disorders.

文章引用: 谢红叶, 徐翰婷, 陈雪梅. 铁死亡在妊娠相关疾病中的研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(2): 296-303.
DOI: 10.12677/hjbm.2025.152035

Keywords

Ferroptosis, PRD, RSA, GDM, PE

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

铁死亡(Ferroptosis)是近年来新发现的一种细胞程序性死亡方式,其主要特征为细胞内铁过载,同时蓄积有大量的脂质过氧化物。妊娠相关疾病(pregnancy-related diseases, PRD)是一系列妊娠相关并发症的总称,包括复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)等所导致的早期妊娠丢失,以及妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、子痫前期(preeclampsia, PE)等疾病。在这些病理状态下,胎儿发育将受到阻碍,同时还会对母亲的健康造成威胁。目前,关于妊娠相关疾病发病机制和治疗手段的研究尚不完善,仍有待进一步的探索。近年来,越来越多的研究开始关注妊娠相关疾病与铁死亡发生之间的关系,因此本文对铁死亡发生的分子机制及其在妊娠相关疾病发生和发展中的作用进行了综述。

2. 铁死亡概述

早在一百年前,科学家就发现了死亡细胞,并认为机体自发性清除坏死或损伤细胞有利于生物进化,许多生理过程都需要细胞死亡的发生以适应周围环境的变化[1][2]。随着现代医学的发展,传统的细胞死亡方式已经无法解释新出现的细胞死亡形式。细胞死亡命名委员会在 2018 年根据死亡细胞的形态学、遗传学和生物化学特征将之命名为细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬、细胞焦亡和细胞铁死亡等[3]。铁死亡的提出有利于促进临床医学研究的发展,同时为临床疾病发病机制的研究提供了新方向。最初学者们发现使用 RAS 家族小 GTP 酶 Erastin 和 RSL3 作用于 RAS 突变癌细胞后发生了区别于细胞凋亡的细胞死亡,而使用铁螯合剂能够有效减少这种细胞死亡的发生。这种细胞死亡方式发生时并不会造成细胞膜、细胞核及染色体的异常变化,但会导致线粒体畸变—主要表现为细胞线粒体体积缩小、双层膜密度增加、线粒体嵴减少或消失[4][5]。同时这种细胞死亡方式的发生还会导致细胞内出现一系列生化反应的改变,将导致细胞内谷胱甘肽(GSH)的耗竭,降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)的活性,从而导致脂质过氧化物不能被 GPX4 催化的还原反应代谢,Fe²⁺以类 Fenton 方式氧化脂质,产生大量的 ROS,造成细胞死亡[5][6]。2012 年 Dixon 等[4]首次将这种细胞死亡方式命名为铁死亡。从遗传学角度来看,铁死亡是一个由多个基因调控的生物过程,主要涉及细胞内铁代谢、脂质过氧化代谢和抗氧化系统相关基因的改变[7]。

3. 铁死亡的发生机制

3.1. 铁过载

铁过载是脂质过氧化物积累和铁死亡发生所必需的。细胞内铁可通过 Fenton 反应,即 Fe²⁺催化过氧化氢(H₂O₂),产生有毒的羟基自由基(•OH),进而与细胞膜、质膜中的多不饱和脂肪酸反应以产生大量脂质 ROS,从而引发脂质过氧化,导致细胞发生铁死亡。此外,Fe²⁺还充当脂氧合酶或脯氨酸羟化酶(负责脂质过氧化和氧稳态)的辅助因子。因此,Fe²⁺可诱导脂质 ROS 的产生并间接促进铁死亡。铁代谢,包括铁的摄取、转运和储存等多环节。任意铁代谢环节受到影响都有可能改变细胞对铁死亡的敏感性,甚至直接引发铁死亡。最近的研究发现,转铁蛋白(transferrin, TF)及其细胞膜表面的转铁蛋白受体 1 (protein

transferrin receptor 1, TFR1)在细胞铁死亡中起着关键作用。正常生理过程中, Fe^{3+} 通过与 TF 结合在循环中进行运输。待 Fe^{3+} 被运输至相应的部位后, TFR1 可介导其向细胞核内体的转运,并在核内体中进一步被金属还原酶 STEAP3 还原成为 Fe^{2+} 。还原后的 Fe^{2+} 在二价金属离子转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1)的作用下释放到胞质内,形成不稳定铁池[8]。这些 Fe^{2+} 一部分储存在铁蛋白中,主要以铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)形式存在,另一部分则在胞质内被氧化成 Fe^{3+} ,后与膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)结合由胞浆转出胞外[9]。此外,核受体辅激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的自噬也是细胞内铁循环的重要方式[10]。当上述铁代谢相关蛋白的表达受到影响或功能失调时,细胞内铁离子浓度可因代谢失衡而升高,导致 Fe^{2+} 介导的毒性 ROS 物质产生增加,即可诱发铁死亡。

3.2. 脂质过氧化

哺乳动物的脂质双层由高达 62%的不饱和脂肪酸组成,其中 35%是多不饱和脂肪酸(PUFA) [11]。然而细胞膜中 PUFA 的存在是一把双刃剑。一方面,PUFA 是细胞膜维持其流动性所必需的[12],也是细胞能量来源不足时的重要能量来源[13]。另一方面,PUFA,尤其是花生四烯酸(AA)和肾上腺酸(AdA),在各种生理病理背景下皆可促进脂质过氧化物的发生[14]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) [15]和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3) [16]与 AA/AdA 的脂质过氧化反应密切相关。ACSL4 首先催化 CoA 与游离的 AA/AdA 结合形成 AA/AdA-CoA 衍生物[17]。然后,AA/AdA-CoA 在 LPCAT3 作用下酯化成磷脂酰乙醇胺(PE),形成花生四烯酸-磷脂酰乙醇胺(AA/AdA-PE) [16]。最后,这些 AA/AdA-PE 通过非酶促自氧化[4]或酶介导途径[18]发生过氧化转变为有毒的磷脂氢过氧化物(PE-AA/AdA-OOH)。

磷脂(phospholipid, PL)的非酶促自氧化是一种铁依赖的脂质过氧化过程,由 Fe^{2+} 和 H_2O_2 相互作用(芬顿反应)产生的羟基自由基从脂质中夺取氢原子形成脂质自由基($\text{L}\cdot$) [19]。之后,脂质自由基与 O_2 结合形成脂质过氧化物自由基($\text{LOO}\cdot$),该自由基随后与相邻的 PUFA 相互作用形成脂质氢过氧化物(LOOH)以及许多亲电物质,例如丙二醛(MDA)和 4-羟基壬烯醛(4-HNE) [20] [21]。

脂质过氧化还发生在酶介导的过程中。脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)是一种含有非血红素铁的双加氧酶,在人类中有六种亚型: 15-LOX-1、15-LOX-2、12-LOX-1、12-LOX-2、E3-LOX 和 5-LOX [22]。某些 LOXs 靶向 PUFAs 直接氧化生物膜上的 PUFAs 和含 PUFA 的脂质,提示 LOXs 也许能够诱导铁死亡。然而,一些研究也显示,LOX15 可与伴侣磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 (PEBP1)发生结合,从而抵御 erastin 或 RSL3 诱导的铁死亡[23]。一些 LOXs 抑制剂,如齐留通、MK886、PD146176、黄芩素等,通过激活 HEK293 细胞中 LOX 的表达可抑制铁死亡的发生[24] [25]。最新的研究表明,其他加氧酶,如 NADPH 氧化酶(NOXs)和细胞色素 P450 氧化还原酶(POR),也参与了铁死亡的调节[26]。使用 NOX 抑制剂阿扑西宁(Apocynin)和二苯碘铵(diphenyliodonium, DPI)处理人神经母细胞瘤细胞可抑制铁死亡的发生。通过对铁死亡敏感的透明细胞肾细胞癌细胞(ccRCC)和对铁死亡抵抗的黑色素瘤细胞系(UACC257)进行 CRISPR/Cas9 筛选,发现 POR 可在 Erastin 或 RSL3 诱导的铁死亡中发挥正向作用[27]。

3.3. 抗氧化系统失调

Xc^- 系统-GSH-GPX4 轴是经典的抗氧化通路,其异常也是铁死亡的重要诱因之一。GPX4 是一种谷胱甘肽(GSH)依赖性硒酶,可作为磷脂氢过氧化物酶将有毒的 PE-AA/AdA-OOH 还原为相应的无毒磷脂醇(PLOH),从而抑制铁死亡。GSH 作为还原剂,是 GPX4 脂质修复功能的底物,能降低铁死亡风险。GSH 的生物合成以谷氨酸、甘氨酸和半胱氨酸为基础,与其前体胱氨酸和 Xc^- 系统密切相关。 Xc^- 系统是细胞膜上的一个反向转运体,由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成,以 1:1 的比例存在协同向外运输谷氨酸,向内运

输胱氨酸。研究发现, Erastin 通过与 SLC7A11 结合降低其活性, 抑制胱氨酸的输入, 从而减少 GSH 的合成[28]。在 NCI-H1299 (人非小细胞肺癌细胞) 中, 核转录因子 2 (Nrf2) 可通过上调 SLC7A11 的表达抑制铁死亡[29]。高钙和高磷酸盐可下调 GPX4 的表达, 诱导铁死亡[30]。在 HT-1080 (人成纤维肉瘤细胞) 中, 铁死亡诱导剂 RSL3 可与 GPX4 共价结合, 导致脂质过氧化增加[28]。总之, Xc⁻ 系统-GSH-GPX4 轴对于铁死亡具有重要意义。

4. 铁死亡和妊娠相关疾病

4.1. 铁死亡与复发性自然流产

RSA 是指连续两次或两次以上非故意终止妊娠所导致的流产的发生。世界卫生组织估计, 1%~5% 的育龄期妇女患有 RSA [31]。在所有 RSA 病例中, 约有一半的 RSA 病因尚不清楚。因此, 了解 RSA 的分子机制对于新治疗靶点的开发至关重要。

CDGSH 铁硫结构域 2 (CISD2) 是一种具有 (2Fe-2S) 簇的铁硫蛋白, 在细胞增殖和铁稳态中起着关键作用。CISD2 缺乏会破坏细胞内钙平衡和细胞器通讯, 增加 ROS 的产生, 破坏细胞功能, 从而导致各种病理条件下的细胞死亡。据报道, CISD2 可通过减少脂质过氧化来减轻神经元铁死亡[32]。研究发现 CISD2 的表达在 RSA 样本中下调, 结合免疫学分析和双样本孟德尔随机化分析发现, CISD2 可通过作用于铁死亡成为 RSA 治疗的靶点之一。此外, 研究还发现 CISD2 敲低可显著降低人绒毛膜滋养层细胞 (HTR-8/SVneo) 和人原绒毛外滋养层 (EVT) 细胞的活力, 促进 ROS 的产生, 同时抑制两种细胞内铁死亡调节因子 GPX4 和 FTH1 的表达[33]。上述发现均表明, CISD2 可能是 RSA 发生和进展中的新型铁死亡抑制因子。

胰岛素样生长因子 mRNA 结合蛋白 3 (IGF2BP3) 属于 mRNA 结合蛋白家族, 可通过调节靶 mRNA 的表达水平参与蛋白质表达的调控。越来越多的研究指出 IGF2BP3 促进了各种疾病中的细胞迁移和侵袭, 例如膀胱癌、乳腺癌和肝细胞癌。考虑到滋养层细胞与肿瘤细胞具有相似的生物学行为, Dai 等[34] 的研究进一步评估了 IGF2BP3 对滋养层侵袭和迁移的影响。结果发现, IGF2BP3 在 RSA 患者的绒毛组织以及流产动物模型中均下调, 而敲除 IGF2BP3 可抑制滋养层细胞迁移、侵袭和增殖, 同时导致 GPX4 mRNA 的稳定性受损并促进铁死亡, 破坏滋养层细胞的正常功能。这些发现表明, IGF2BP3 有可能在未来成为 RSA 患者的治疗靶点之一。

Yes 相关蛋白 1 (YAP1) 对于器官发育具有重要意义, 已被发现可在胎盘中表达, 对胎盘发育和滋养层再生和分化至关重要。研究发现, 与健康对照组相比, RSA 患者绒毛组织中 YAP1 的表达显著降低。敲低 YAP1 将导致 ROS、MDA 和 Fe²⁺ 在滋养层细胞中积累, 引起 GSH 水平降低。同时研究也发现, 滋养细胞内 YAP1 的表达下调也会诱导铁死亡的发生, 从而影响滋养层细胞的侵袭过程, 这也提示 YAP1 可能也是 RSA 发病的潜在关键分子之一[35]。此外, 在雌性 CBA/J 小鼠与雄性 DBA/2 小鼠交配形成的 RSA 模型中, 发现其着床部位和胎盘组织均出现了细胞的铁死亡, 表现为 MDA 表达增加, GPX4、GSH 和 SLC7A11 表达降低, ACSL4 表达增加, 而铁死亡抑制剂 Fer-1 显著抑制 RSA 模型小鼠的流产率[36]。基于以上结果推测: 抑制铁死亡可能是治疗 RSA 和改善妊娠结局的重要方式之一。

4.2. 铁死亡与妊娠期糖尿病

GDM 表现为妇女在妊娠期间出现不同程度的葡萄糖不耐受, 是最常见的妊娠并发症之一, 发病率为 6.6%~45.3% [37]。GDM 与短期和长期并发症的发生有关, 例如巨大儿、难产、儿童肥胖症、母亲发展为 2 型糖尿病和心血管疾病等[38] [39]。胰岛素敏感性指对于胰岛素的抵抗程度, 是怀孕期间一项重要的衡量代谢功能的指标。GDM 中过度的胰岛素抵抗会促进内源性葡萄糖的产生和脂肪储存的分解, 从而增加

血糖和游离脂肪酸(FFA)的水平。一项研究表明,患有 GDM 的女性体内甘油三酯(TG)浓度明显更高。体外模型显示,高脂(HL)和高糖(HG)共同处理将显著提高滋养层细胞死亡率。此外,HL 和 HG 可在怀孕大鼠中诱导 GDM,导致大鼠胎盘受损,同时造成 ACSL4 在胎盘组织中高表达[40]。因此,GDM 所导致的过量 FFA 产生可能促进脂质过氧化水平,从而诱导铁死亡的发生。高血糖环境下培养的 BeWo 细胞 GSH 水平降低、铁转运受损和脂质过氧化增加提示铁死亡发生[38]。Han 等人最近的一项研究中,使用高浓度葡萄糖诱导滋养细胞,发现线粒体氧化应激的关键调节因子 Sirtuin 3 (SIRT3)上调,通过促进 AMPK-mTOR 通路和降低滋养细胞中的 GPX4 水平来激活自噬依赖性铁死亡[41]。此外,最近的研究表明,HG 培养的 HTR-8/SVneo 细胞中 CircHIPK3 可通过 miR-1278/DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)控制 GPX4 DNA 甲基化来促进铁死亡[42]。

4.3. 铁死亡与先兆子病

PE 是一种妊娠期特有的多器官、多系统综合征,其特征是妊娠 20 周后新发高血压(收缩压 > 140 mmHg 或舒张压 > 90 mmHg)和蛋白尿,可能合并其他母体器官发生功能障碍,包括肾脏或肝脏受累、神经系统或血液系统并发症或子宫胎盘功能障碍(如胎儿生长受限或死产) [43]。据报道,PE 的发病率为 3%~5% [44],是导致全球孕产妇致死的高发性疾病之一。PE 是多因素、多机制致病的疾病,其具体发病机制尚不十分明确,但目前普遍接受的发病机制主要包括:(i) 滋养细胞迁移和侵袭能力不足,导致子宫螺旋动脉重塑功能受损,引起子宫胎盘血管阻力增加,胎盘灌注不良;(ii) 血管生成和抗血管生成因子表达失衡,造成母体血管内皮细胞损伤、炎症反应激活,进一步发展为广泛的全身内皮功能障碍[44]。

越来越多的证据表明,脂质过氧化是 PE 损伤的主要因素。人胎盘的单细胞转录组学分析表明,与铁死亡相关的 LPCAT3 和亚精胺/精胺 N1-乙酰基转移酶 1(SAT1)在滋养层细胞中高度表达[45]。Irwinda R. 等人报道,PE 患者体内 PUFA 水平显著升高[46] [47]。在 PE 大鼠模型中,胎盘中脂质过氧化的最终产物 MDA 的浓度急剧增加[31]。同样,PE 患者血浆和胎盘中的 MDA 水平显著升高[48]。总而言之,这些研究表明,导致铁死亡的脂质过氧化可能是导致 PE 发生的重要原因之一。此外,与健康对照组相比,PE 患者的胎盘铁含量增加,TFR1 和 GSH 的水平、GPX4 活性和血清硒水平显著降低[49]。另一项研究也表明,PE 患者的胎盘绒毛组织中 FTL 的表达下调。在 FTL 敲低的妊娠大鼠模型中发现,PE 的特征性表型(如滋养细胞侵袭受损、迁移功能障碍和螺旋动脉重塑)伴随着铁死亡代谢的改变。此外,研究表明,PE 患者滋养细胞内 miR-30b-5p 的上调可导致 SLC7A11 和 FPN 表达下调,进一步导致 GSH 水平降低和细胞内游离铁增加[31]。而铁死亡抑制剂 Fer-1 可阻断这种表型并改善滋养细胞侵袭和迁移[50]。以上所有结果表明:铁死亡和 PE 之间存在很强的相关性,进一步研究二者之间的关系是必要的。

作为铁死亡的主要抑制因子,GPX4 对人类滋养层细胞的细胞活力和功能至关重要。GPX4 的突变或表达降低可导致人类胎盘功能障碍和 PE [51] [52],而敲除小鼠的 GPX4 甚至可直接导致胚胎死亡[53]。另一种新发现的铁死亡调节因子是 PLA2G6 [54],它属于磷脂酶 A2 家族,在人胎盘滋养层细胞中普遍表达。PLA2G6 可以水解与铁死亡有关的氢过氧化物磷脂酰乙醇胺(Hp-PE),从而防止细胞发生铁死亡[55]。在 WT 和敲除 PLA2G6 的 BeWo 细胞中抑制 GPX4 的表达,发现敲除 PLA2G6 逆转了 GPX4 表达抑制对铁死亡的影响。综上所述,铁死亡参与了 PE 的发生与发展,并提示了 PE 的潜在治疗靶点。

5. 总结

铁死亡是一种受多环节调节的细胞死亡形式,涉及铁代谢、脂质代谢和抗氧化系统,受多个基因和信号通路的调节。目前研究多基于小鼠模型,但人类妊娠的胎盘结构和代谢需求与小鼠存在显著差异,可结合单细胞测序、脂质组学和代谢组学技术,解析妊娠不同阶段及疾病模型中铁死亡的动态调控网络,

明确关键分子的功能特异性。近年来,越来越多的实验研究正在探索铁死亡在妊娠相关疾病中的作用,以期提供新的潜在治疗药物和治疗靶点。同时,确定铁死亡在妊娠相关疾病中的作用及机制也为进一步完善妊娠相关疾病的诊治提供了理论和实践依据,进而促进人类优生优育。

参考文献

- [1] Koren, E. and Fuchs, Y. (2021) Modes of Regulated Cell Death in Cancer. *Cancer Discovery*, **11**, 245-265. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-0789>
- [2] Bertheloot, D., Latz, E. and Franklin, B.S. (2021) Necroptosis, Pyroptosis and Apoptosis: An Intricate Game of Cell Death. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1106-1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
- [3] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., et al. (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [4] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., et al. (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [5] Yang, W.S. and Stockwell, B.R. (2008) Synthetic Lethal Screening Identifies Compounds Activating Iron-Dependent, Nonapoptotic Cell Death in Oncogenic-Ras-Harboring Cancer Cells. *Chemistry & Biology*, **15**, 234-245. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.02.010>
- [6] Friedmann Angeli, J.P., Schneider, M., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Hammond, V.J., et al. (2014) Inactivation of the Ferroptosis Regulator GPX4 Triggers Acute Renal Failure in Mice. *Nature Cell Biology*, **16**, 1180-1191. <https://doi.org/10.1038/ncb3064>
- [7] Tang, D., Chen, X., Kang, R. and Kroemer, G. (2020) Ferroptosis: Molecular Mechanisms and Health Implications. *Cell Research*, **31**, 107-125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>
- [8] El Hout, M., Dos Santos, L., Hamaï, A. and Mehrpour, M. (2018) A Promising New Approach to Cancer Therapy: Targeting Iron Metabolism in Cancer Stem Cells. *Seminars in Cancer Biology*, **53**, 125-138. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.07.009>
- [9] Ryu, M., Zhang, D., Protchenko, O., Shakoury-Elizeh, M. and Philpott, C.C. (2017) PCBP1 and NCOA4 Regulate Erythroid Iron Storage and Heme Biosynthesis. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 1786-1797. <https://doi.org/10.1172/jci90519>
- [10] Hou, W., Xie, Y., Song, X., Sun, X., Lotze, M.T., Zeh, H.J., et al. (2016) Autophagy Promotes Ferroptosis by Degradation of Ferritin. *Autophagy*, **12**, 1425-1428. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1187366>
- [11] Hulbert, A.J., Rana, T. and Couture, P. (2002) The Acyl Composition of Mammalian Phospholipids: An Allometric Analysis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, **132**, 515-527. [https://doi.org/10.1016/s1096-4959\(02\)00066-0](https://doi.org/10.1016/s1096-4959(02)00066-0)
- [12] Gill, I. and Valivety, R. (1997) Polyunsaturated Fatty Acids, Part 1: Occurrence, Biological Activities and Applications. *Trends in Biotechnology*, **15**, 401-409. [https://doi.org/10.1016/s0167-7799\(97\)01076-7](https://doi.org/10.1016/s0167-7799(97)01076-7)
- [13] Thiele, C. and Spandl, J. (2008) Cell Biology of Lipid Droplets. *Current Opinion in Cell Biology*, **20**, 378-385. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2008.05.009>
- [14] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., et al. (2016) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
- [15] Küch, E., Vellaramkalayil, R., Zhang, I., Lehnen, D., Brügger, B., Stremmel, W., et al. (2014) Differentially Localized Acyl-CoA Synthetase 4 Isoenzymes Mediate the Metabolic Channeling of Fatty Acids towards Phosphatidylinositol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1841**, 227-239. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.10.018>
- [16] Hishikawa, D., Shindou, H., Kobayashi, S., Nakanishi, H., Taguchi, R. and Shimizu, T. (2008) Discovery of a Lyso-phospholipid Acyltransferase Family Essential for Membrane Asymmetry and Diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 2830-2835. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712245105>
- [17] Kagan, V.E., Mao, G., Qu, F., Angeli, J.P.F., Doll, S., Croix, C.S., et al. (2016) Oxidized Arachidonic and Adrenic Pes Navigate Cells to Ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, **13**, 81-90. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2238>
- [18] Yang, W.S., Kim, K.J., Gaschler, M.M., Patel, M., Shchepinov, M.S. and Stockwell, B.R. (2016) Peroxidation of Polyunsaturated Fatty Acids by Lipoxygenases Drives Ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E4966-E4975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603244113>

- [19] Diggle, C.P. (2002) *In Vitro* Studies on the Relationship between Polyunsaturated Fatty Acids and Cancer: Tumour or Tissue Specific Effects? *Progress in Lipid Research*, **41**, 240-253. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(01\)00025-x](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(01)00025-x)
- [20] Rice-Evans, C. and Burdon, R. (1993) Free Radical-Lipid Interactions and Their Pathological Consequences. *Progress in Lipid Research*, **32**, 71-110. [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(93\)90006-i](https://doi.org/10.1016/0163-7827(93)90006-i)
- [21] Michalski, M., Calzada, C., Makino, A., Michaud, S. and Guichardant, M. (2008) Oxidation Products of Polyunsaturated Fatty Acids in Infant Formulas Compared to Human Milk—A Preliminary Study. *Molecular Nutrition & Food Research*, **52**, 1478-1485. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700451>
- [22] Funk, C.D., Chen, X., Johnson, E.N. and Zhao, L. (2002) Lipoxygenase Genes and Their Targeted Disruption. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **68**, 303-312. [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(02\)00036-9](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(02)00036-9)
- [23] Wenzel, S.E., Tyurina, Y.Y., Zhao, J., St. Croix, C.M., Dar, H.H., Mao, G., *et al.* (2017) PEBP1 Wardens Ferroptosis by Enabling Lipoxygenase Generation of Lipid Death Signals. *Cell*, **171**, 628-641.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.044>
- [24] Battista, N., Meloni, M.A., Bari, M., Mastrangelo, N., Galleri, G., Rapino, C., *et al.* (2012) 5-Lipoxygenase-Dependent Apoptosis of Human Lymphocytes in the International Space Station: Data from the ROALD Experiment. *The FASEB Journal*, **26**, 1791-1798. <https://doi.org/10.1096/fj.11-199406>
- [25] Shah, R., Shchepinov, M.S. and Pratt, D.A. (2018) Resolving the Role of Lipoxygenases in the Initiation and Execution of Ferroptosis. *ACS Central Science*, **4**, 387-396. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00589>
- [26] Hou, L., Huang, R., Sun, F., Zhang, L. and Wang, Q. (2019) NADPH Oxidase Regulates Paraquat and Maneb-Induced Dopaminergic Neurodegeneration through Ferroptosis. *Toxicology*, **417**, 64-73. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.02.011>
- [27] Zou, Y., Li, H., Graham, E.T., Deik, A.A., Eaton, J.K., Wang, W., *et al.* (2020) Cytochrome P450 Oxidoreductase Contributes to Phospholipid Peroxidation in Ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, **16**, 302-309. <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0472-6>
- [28] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V.S., *et al.* (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [29] Chen, D., Tavana, O., Chu, B., Erber, L., Chen, Y., Baer, R., *et al.* (2017) NRF2 Is a Major Target of ARF in P53-Independent Tumor Suppression. *Molecular Cell*, **68**, 224-232.e4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.09.009>
- [30] Ye, Y., Chen, A., Li, L., Liang, Q., Wang, S., Dong, Q., *et al.* (2022) Repression of the Antiporter SLC7A11/Glutathione/Glutathione Peroxidase 4 Axis Drives Ferroptosis of Vascular Smooth Muscle Cells to Facilitate Vascular Calcification. *Kidney International*, **102**, 1259-1275. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.034>
- [31] Zhang, H., He, Y., Wang, J., Chen, M., Xu, J., Jiang, M., *et al.* (2020) miR-30-5p-Mediated Ferroptosis of Trophoblasts Is Implicated in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Redox Biology*, **29**, Article ID: 101402. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101402>
- [32] Li, R., Zhang, X., Gu, L., Yuan, Y., Luo, X., Shen, W., *et al.* (2023) CDGSH Iron Sulfur Domain 2 Over-Expression Alleviates Neuronal Ferroptosis and Brain Injury by Inhibiting Lipid Peroxidation via Akt/mTOR Pathway Following Intracerebral Hemorrhage in Mice. *Journal of Neurochemistry*, **165**, 426-444. <https://doi.org/10.1111/jnc.15785>
- [33] Shangguan, M., Zheng, J., Liu, N., Zhao, J. and Wang, Q. (2024) A Preliminary Study Unveils C1SD2 as a Ferroptosis-Related Therapeutic Target for Recurrent Spontaneous Abortion through Immunological Analysis and Two-Sample Mendelian Randomization. *Journal of Reproductive Immunology*, **163**, Article ID: 104249. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104249>
- [34] Dai, F., Zhang, Y., Deng, Z., Zhang, J., Wang, R., Chen, J., *et al.* (2024) IGF2BP3 Participates in the Pathogenesis of Recurrent Spontaneous Abortion by Regulating Ferroptosis. *Journal of Reproductive Immunology*, **165**, Article ID: 104271. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104271>
- [35] Chen, L., Dai, F., Huang, Y., Chen, J., Li, Z., Liu, H., *et al.* (2024) Mechanisms of YAP1-Mediated Trophoblast Ferroptosis in Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **41**, 1669-1685. <https://doi.org/10.1007/s10815-024-03096-8>
- [36] Lai, Y., Zhang, Y., Zhang, H., Chen, Z., Zeng, L., Deng, G., *et al.* (2024) Modified Shoutai Pill Inhibited Ferroptosis to Alleviate Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of Ethnopharmacology*, **319**, Article ID: 117028. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117028>
- [37] Brown, F.M. and Wyckoff, J. (2017) Application of One-Step IADPSG versus Two-Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. *Current Diabetes Reports*, **17**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0922-z>
- [38] Zaugg, J., Melhem, H., Huang, X., Wegner, M., Baumann, M., Surbek, D., *et al.* (2020) Gestational Diabetes Mellitus Affects Placental Iron Homeostasis: Mechanism and Clinical Implications. *The FASEB Journal*, **34**, 7311-7329. <https://doi.org/10.1096/fj.201903054r>

- [39] Crowther, C.A., Samuel, D., Hughes, R., Tran, T., Brown, J. and Alsweiler, J.M. (2022) Tighter or Less Tight Glycaemic Targets for Women with Gestational Diabetes Mellitus for Reducing Maternal and Perinatal Morbidity: A Stepped-Wedge, Cluster-Randomised Trial. *PLOS Medicine*, **19**, e1004087. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004087>
- [40] Zheng, Y., Hu, Q. and Wu, J. (2021) Adiponectin Ameliorates Placental Injury in Gestational Diabetes Mice by Correcting Fatty Acid Oxidation/Peroxide Imbalance-Induced Ferroptosis via Restoration of CPT-1 Activity. *Endocrine*, **75**, 781-793. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02933-5>
- [41] Han, D., Jiang, L., Gu, X., Huang, S., Pang, J., Wu, Y., *et al.* (2020) SIRT3 Deficiency Is Resistant to Autophagy-dependent Ferroptosis by Inhibiting the AMPK/mTOR Pathway and Promoting GPX4 Levels. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 8839-8851. <https://doi.org/10.1002/jcp.29727>
- [42] Jiang, J., Gao, H., Zhou, W., Cai, H., Liao, L. and Wang, C. (2023) Circular RNA HIPK3 Facilitates Ferroptosis in Gestational Diabetes Mellitus by Regulating Glutathione Peroxidase 4 DNA Methylation. *The Journal of Gene Medicine*, **25**, e3526. <https://doi.org/10.1002/jgm.3526>
- [43] Webster, K., Fishburn, S., Maresh, M., Findlay, S.C. and Chappell, L.C. (2019) Diagnosis and Management of Hypertension in Pregnancy: Summary of Updated NICE Guidance. *BMJ*, **366**, L5119. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5119>
- [44] Tew, W.P. (1938) Pre-Eclampsia. *Canadian Medical Association Journal*, **38**, 20-24.
- [45] Ng, S., Norwitz, S.G. and Norwitz, E.R. (2019) The Impact of Iron Overload and Ferroptosis on Reproductive Disorders in Humans: Implications for Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3283. <https://doi.org/10.3390/ijms20133283>
- [46] Irwinda, R., Hiksas, R., Siregar, A.A., Saroyo, Y.B. and Wibowo, N. (2021) Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid (LC-PUFA) Status in Severe Preeclampsia and Preterm Birth: A Cross Sectional Study. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 14701. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93846-w>
- [47] Liao, T., Xu, X., Ye, X. and Yan, J. (2022) DJ-1 Upregulates the Nrf2/GPX4 Signal Pathway to Inhibit Trophoblast Ferroptosis in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 2934. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07065-y>
- [48] Aydın, S., Benian, A., Madazli, R., Uludağ, S., Uzun, H. and Kaya, S. (2004) Plasma Malondialdehyde, Superoxide Dismutase, Se-Selectin, Fibronectin, Endothelin-1 and Nitric Oxide Levels in Women with Preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **113**, 21-25. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(03\)00368-3](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(03)00368-3)
- [49] Roland-Zejly, L., Moisan, V., St-Pierre, I. and Bilodeau, J.-F. (2011) Altered Placental Glutathione Peroxidase mRNA Expression in Preeclampsia According to the Presence or Absence of Labor. *Placenta*, **32**, 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.11.005>
- [50] Yang, X., Ding, Y., Sun, L., Shi, M., Zhang, P., Huang, Z., *et al.* (2022) Ferritin Light Chain Deficiency-Induced Ferroptosis Is Involved in Preeclampsia Pathophysiology by Disturbing Uterine Spiral Artery Remodelling. *Redox Biology*, **58**, Article ID: 102555. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102555>
- [51] Peng, X., Lin, Y., Li, J., Liu, M., Wang, J., Li, X., *et al.* (2016) Evaluation of Glutathione Peroxidase 4 Role in Preeclampsia. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 33300. <https://doi.org/10.1038/srep33300>
- [52] Mistry, H.D., Kurlak, L.O., Williams, P.J., Ramsay, M.M., Symonds, M.E. and Broughton Pipkin, F. (2010) Differential Expression and Distribution of Placental Glutathione Peroxidases 1, 3 and 4 in Normal and Preeclamptic Pregnancy. *Placenta*, **31**, 401-408. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.02.011>
- [53] Imai, H., Hirao, F., Sakamoto, T., Sekine, K., Mizukura, Y., Saito, M., *et al.* (2003) Early Embryonic Lethality Caused by Targeted Disruption of the Mouse PHGPx Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **305**, 278-286. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)00734-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)00734-4)
- [54] Beharier, O., Tyurin, V.A., Goff, J.P., Guerrero-Santoro, J., Kajiwarra, K., Chu, T., *et al.* (2020) PLA2G6 Guards Placental Trophoblasts against Ferroptotic Injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 27319-27328. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009201117>
- [55] Ramanadham, S., Ali, T., Ashley, J.W., Bone, R.N., Hancock, W.D. and Lei, X. (2015) Calcium-Independent Phospholipases A2 and Their Roles in Biological Processes and Diseases. *Journal of Lipid Research*, **56**, 1643-1668. <https://doi.org/10.1194/jlr.r058701>