

铁死亡在早发性卵巢功能不全中的作用研究进展

于美琦^{1,2} 武菲^{1,2} 张驰^{1,2} 闫颖^{1,2}

1 天津中医药大学第一附属医院，天津市 300391； 2 中医国家临床医学研究中心

摘要 早发性卵巢功能不全（Premature Ovarian Insufficiency, POI）是指女性 40 岁前出现卵巢功能衰退的临床综合征，以月经紊乱、卵泡刺激素（FSH）水平升高为主要表现，其发病率呈逐年上升且年轻化趋势，严重影响女性生殖健康与生活质量。近年来，程序性细胞死亡在 POI 发病机制中的作用备受关注，其中铁死亡作为一种铁依赖性的新型程序性细胞死亡方式，其与 POI 的关联成为生殖医学领域的研究热点。本文系统综述铁死亡的生物学特征、调控机制，及其在 POI 发病过程中对卵母细胞成熟、颗粒细胞功能及卵巢微环境的影响，旨在阐明铁死亡在 POI 发生、发展过程中的作用机制，为研发 POI 治疗策略提供一定的理论依据。

基金项目 天津市教委科研项目（编号：2025KJ121），项目名称：基于 SIRT3 介导的 PDHE1 α 去乙酰化探讨益汤促进卵巢储备功能减退卵母细胞成熟的机制研究

关键词 铁死亡；早发性卵巢功能不全；卵母细胞；颗粒细胞

中图分类号 R711.75

早发性卵巢功能不全（Premature Ovarian Insufficiency, POI）是指女性 40 岁之前出现卵巢内卵泡数量减少、卵母细胞质量下降及卵巢微环境紊乱，是女性生殖系统常见的内分泌疾病。流行病学数据显示，中国女性 POI 患病率约为 2.6%，30 岁以下女性患病率达 1%，且近年来发病率持续上升。POI 不仅影响女性生育能力，还易引发骨质疏松、心血管疾病、心理障碍等并发症，严重影响患者生活质量。若无法及时干预，极易发展为卵巢早衰（Premature Ovarian Failure, POF）。因此，早发现、早诊断、早治疗对于 POI 至关重要，同时探索 POI 的发病机制及靶向干预策略尤为重要。

现有研究已明确证实，铁死亡在 POI 的发生发展过程中发挥重要作用。2012 年，Dixon 研究团队率先定义了铁死亡这一概念，作为一种与传统细胞死亡机制不同的新型程序性细胞死亡形式，其发生过程以铁离子的参与为必要条件，且以脂质过氧化产物的过度蓄积为典型特征。近年来研究发现，铁过载及铁死亡在 POI 动物模型和临床样本中均存在异常激活的情况，通过损伤卵母细胞、诱发颗粒细胞焦亡、导致卵巢炎症、引发卵巢微环境紊乱等途径推动疾病进展。而且，铁死亡相关调控因子的表达异常与 POI 密切相关，提示铁死亡可能是 POI 发病的关键调控机制之一。因此本文围绕铁死亡的生物学特征、调控机制及其在 POI 中的作用展开综述，为 POI 的基础研究与临床治疗提供一定参考。

1 铁死亡的定义与特征

作为一种区别于经典细胞死亡途径的新型受控性死亡方式，铁死亡的生化特征表现为对铁离子的绝对依赖以及由脂质过氧化反应主导的致死性损伤。在形态学层面，该过程不仅伴随着细胞膜结构完整性的破坏及染色质的中度凝集，其超微结构更呈现出特异性改变：线粒体体积缩小、电子密度异常增高、内膜嵴结构显著减少甚至完全消失，同时伴有线粒体外膜的破裂；生化特征主要体现为细胞内铁过载（Fe²⁺ 积累）、脂质过氧化物（lipid peroxides, LPO）大量生成、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）活性降低，且不依赖含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶（cysteinyI aspartate specific proteinase, CASPASE）家族激活。与凋亡的“沉默死亡”不同，铁死亡常伴随活性氧

作者简介：第一作者：于美琦（2000-），女，汉族，在读研究生，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，邮箱：1259173889@qq.com

通讯作者：闫颖（1973-），女，汉族，教授、主任医师，博士，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，电话：18622662859，邮箱：yanying799@163.com

(reactive oxygen species, ROS) 爆发及炎症因子释放, 与炎症反应存在密切交互, 这一特征使得铁死亡在 POI 的炎症微环境调控中具有特殊意义。

2 铁死亡的关键调控途径

铁死亡的发生取决于脂质过氧化物的产生与清除失衡, 其调控网络涉及铁代谢、脂质代谢、氧化还原调控及线粒体功能等多个层面。

2.1 铁代谢

健康状态下, 铁稳态通过严密调控的吸收与代谢过程维持: Fe^{3+} 与转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合, 并通过膜蛋白转铁蛋白受体 (transferrin receptor 1, TFR1) 进入细胞。该通路可保证铁向细胞内的可控转运, 使其参与关键生化过程。铁-转铁蛋白复合物内吞后进入内体, 在酸性环境中释放 Fe^{3+} ; 随后, 前列腺六段跨膜上皮抗原 3 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3) 作为金属还原酶, 将三价铁 (Fe^{3+}) 还原为二价铁 (Fe^{2+}), 再经二价金属离子转运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 转运至不稳定铁池。铁稳态失衡是铁死亡发生的前提。过量 Fe^{2+} 通过“芬顿反应”催化过氧化氢生成羟基自由基, 引发脂质过氧化, 启动铁死亡。铁蛋白 (ferritin light chain/ferritin heavy chain 1, FTL/FTH1) 作为主要的铁储存蛋白, 在核受体共激活剂 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导的铁自噬过程中降解, 释放游离铁加剧铁死亡; 而膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 作为唯一铁外排蛋白, 可将 Fe^{2+} 转运至细胞外, 维持铁稳态以抑制铁死亡。

2.2 脂质代谢

脂质过氧化实质上是多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 在自由基攻击下发生链式氧化降解反应并生成大量脂质氢过氧化物的过程。该过程是氧化应激的典型标志, 在多种生理与病理过程中发挥关键调控作用, 其中最具代表性的便是铁死亡过程其特征为铁依赖性的脂质过氧化级联反应。PUFAs 分子中含有多个不饱和双键, 这一结构使其极易发生氧化修饰, 成为过氧化反应的优先作用底物。已有研究证实, PUFAs 的蓄积是铁死亡发生的重要因素。这种选择性蓄积具有双重调控作用: 一方面为氧化反应提供了大量易被氧化的底物, 另一方面也改变细胞对氧化损伤的敏感性, 进而成为调控铁死亡信号通路的主要因素。

PUFAs 会经酰基辅酶 A 合成酶 4 (acyl-coa synthetase long-chain family member 4, ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 与脂氧合酶 (lipoxygenases, LOXs) 逐级催化, 完成活化、膜整合与氧化反应, 生成脂质过氧化物, 破坏细胞膜并激活细胞铁死亡通路。抑制这三类关键分子的表达或活性, 可阻断脂质过氧化进程, 有效抑制细胞铁死亡。

2.3 SystemXc⁻-GSH-GPX4 轴

该通路通过负向调控铁死亡进程, 被确认为细胞内源性防御体系中的重要组分, 对维持细胞稳态至关重要。胱氨酸-谷氨酸逆向转运体 (cystine/glutamate antiporter, SYSTEMXc⁻) 在正常生理条件下以 1:1 将胱氨酸转运至细胞内转化为半胱氨酸, 为谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 合成提供原料并将谷氨酸排出细胞。这一严格调控的转运机制维持着胱氨酸转运的精准平衡, 为细胞内半胱氨酸的生成提供稳定途径, 而半胱氨酸

作者简介: 第一作者: 于美琦 (2000-), 女, 汉族, 在读研究生, 研究方向: 中西医结合防治妇科内分泌疾病, 邮箱: 1259173889@qq.com

通讯作者: 闫颖 (1973-), 女, 汉族, 教授、主任医师, 博士, 研究方向: 中西医结合防治妇科内分泌疾病, 电话: 18622662859, 邮箱: yanying799@163.com

是维持生理和应激条件下 GSH 合成能力的关键前体。SystemXc⁻的组分溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family7member11, SLC7A11) 是一种跨膜蛋白，可调控谷胱甘肽合成，进而抑制铁死亡和氧化应激。GSH 的生物合成在酶的催化下进行，经过谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸多步反应。抑制 SystemXc⁻会减少半胱氨酸的合成，进而降低 GSH 水平，最终引发脂质过氧化。GPX4 是铁死亡的重要调控因子，可维持脂质氧化平衡，保护细胞免于发生氧化应激诱导的铁死亡。GSH 以 GPX4 为催化剂，减少脂质过氧化物的生成，减轻氧化应激造成的损伤；当 GPX4 失活时，会发生脂质过氧化并导致脂质过氧化物蓄积¹。因此，抑制 SystemXc⁻或降低 GPX4 活性均会进一步促进铁死亡的发生。

3 铁死亡与 POI 的关联

POI 的病理特征表现为卵泡闭锁加速、卵母细胞质量下降及卵巢微环境紊乱，结合前文铁死亡三大调控通路可知，卵巢细胞中铁代谢失衡、脂质过氧化底物过度蓄积、SystemXc⁻-GSH-GPX4 抗氧化轴失活任一环节紊乱，均可异常激活铁死亡，通过直接损伤生殖细胞、破坏卵泡结构、放大卵巢炎症反应多重途径推动 POI 发生发展。

3.1 铁代谢通路紊乱

TF/TFR1、STEAP3、DMT1 介导铁内流，NCOA4 介导铁自噬释放游离 Fe²⁺，FPN 负责铁外排，任意环节失衡均会造成细胞内 Fe²⁺过载，通过芬顿反应启动脂质过氧化，触发铁死亡。卵巢生殖细胞对游离铁高度敏感，铁代谢通路紊乱是卵母细胞铁死亡、卵泡提前闭锁的首要诱因。卵母细胞作为卵巢的主要生殖细胞，其成熟过程依赖线粒体提供能量及氧化还原稳态的维持。铁过载可诱发卵母细胞铁死亡，导致卵母细胞成熟率以及受精率及囊胚率显著降低。罗丹等的研究证实，通过柠檬酸铁铵 (ferric ammonium citrate, FAC) 构建卵母细胞铁过载模型，可观察到 Fe²⁺、LPO 及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平显著升高，GPX4 活性降低，线粒体膜电位及腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 水平下降，最终导致卵母细胞成熟阻滞；而铁抑制剂-1 (ferrostatin-1, FER-1) 可通过抑制脂质过氧化，部分缓解铁过载对卵母细胞成熟的抑制作用。

CDGSH 铁硫结构域 1 (cdgsh iron sulfur domain 1, Cisd1) 作为卵母细胞铁死亡的关键调控因子，其异常表达对卵母细胞功能的影响尤为显著。Cisd1 在小鼠卵母细胞成熟各阶段均有表达且与线粒体共定位，抑制 Cisd1 可导致卵母细胞线粒体 Fe²⁺过载、ROS 积累及脂质过氧化，诱发铁死亡。机制上，Cisd1 缺失可下调线粒体 Fsp1 的表达，影响线粒体融合相关蛋白的表达，导致线粒体功能紊乱和分布异常，最终通过驱动线粒体自噬和铁自噬加剧卵母细胞损伤。此外，锌指蛋白 (basonuclin 1, Bnc1) 缺失可通过 NF2-YAP 通路诱导卵母细胞铁死亡，导致卵泡过度闭锁，引发 POI 样表型，而铁死亡抑制剂可逆转该表型，进一步证实铁死亡在卵母细胞损伤中的关键作用。

3.2 脂质代谢通路异常

ACSL4、LPCAT3、LOXs 是 PUFAs 活化、膜整合、氧化生成脂质过氧化物的核心酶，三者过度激活会持续供给铁死亡反应底物，放大氧化损伤。卵巢细胞富含膜磷脂 PUFAs，脂质代谢通路紊乱可加速铁死亡进程，加重 POI 病变。生理状态下卵巢颗粒细胞、卵母细胞低表达 ACSL4、LOXs，维持基础水平脂质代谢；当机体存在氧化应激、化疗药物刺激

作者简介：第一作者：于美琦 (2000-)，女，汉族，在读研究生，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，邮箱：1259173889@qq.com

通讯作者：闫颖 (1973-)，女，汉族，教授、主任医师，博士，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，电话：18622662859，邮箱：yanying799@163.com

时，卵巢细胞 ACSL4、LPCAT3 表达显著上调，大量游离 PUFAs 被活化整合至细胞膜，经 LOXs 催化持续生成 LPO。铁过载可导致颗粒细胞铁死亡，通过分泌异常外泌体携带有害微小核糖核酸（microRNA, miRNA），进一步损害卵母细胞成熟。

在环磷酰胺（cyclophosphamide, CTX）诱导的 POI 小鼠模型中，颗粒细胞的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（nlr family pyrin domain containing 3, NLRP3）、CASPASE-1、消皮素 D（gasdermin d, GSDMD）以及 IL-1 β 的表达均显著上调，证实了 CTX 诱导的卵巢焦亡损伤，同时处理后的卵巢颗粒细胞也出现了 Fe²⁺ 过载、LPO 升高，GPX4 表达显著降低等铁死亡相关指标异常情况。α-酮戊二酸（alpha-ketoglutarate, AKG）可通过下调 NLRP3 的表达，抑制 NLRP3/CASPASE-1/GSDMD 通路，减轻卵巢内炎症水平和颗粒细胞焦亡，进而促进卵泡发育，减少卵泡闭锁。细胞实验进一步验证，AKG 可逆转脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）和尼日利亚菌素（nigericin, Nig）诱导的人卵巢颗粒细胞活力下降、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）释放增加及焦亡率升高，其效果与 NLRP3 特异性抑制剂 MCC950 相似，提示 NLRP3 介导的焦亡与铁死亡的交互是颗粒细胞损伤的重要机制。

3.3 SystemXc⁻-GSH-GPX4 抗氧化轴失活

SystemXc⁻-GSH-GPX4 轴是细胞清除脂质过氧化物、拮抗铁死亡的内源防御通路，该通路功能受损是卵巢细胞无法抵御铁、脂质氧化损伤的关键机制。SLC7A11 介导胱氨酸摄取是 GSH 合成的前提，GPX4 是分解 LPO 的核心酶，二者活性下降会直接解除对铁死亡的抑制作用。在 CTX 诱导 POI 模型、铁过载卵母细胞模型中均观察到一致通路变化：卵巢颗粒细胞与卵母细胞 SLC7A11 表达下调，胱氨酸摄取不足，胞内半胱氨酸匮乏，GSH 合成显著减少；下游 GPX4 蛋白表达与酶活性同步降低，细胞清除脂质过氧化物的能力丧失，LPO 持续蓄积，最终不可逆激活铁死亡^[29-35]。补充胱氨酸前体、上调 SLC7A11 恢复 GSH 合成，或外源补充 GPX4 活性激动剂，可重建卵巢细胞抗氧化防御，减轻铁死亡造成的卵泡损伤，验证了 SystemXc⁻-GSH-GPX4 轴在 POI 中的保护作用。

4 铁死亡调控机制在治疗早发性卵巢功能不全中的应用

近年研究表明，卵巢细胞铁死亡是 POI 发生发展的关键病理机制之一，化疗药物带来的急性损伤、自身铁代谢紊乱及氧化应激慢性异常，均可触发铁依赖性程序性细胞死亡，进而逐步导致卵泡耗竭，加速卵巢功能的衰退，推动 POI 的发生发展。

现有研究已证实，多种干预手段可通过调控铁死亡改善 POI，中药复方新加苁蓉菟丝子汤可通过调控 p53/Nrf2 信号通路，降低颗粒细胞内铁过载与脂质过氧化水平，直接抑制铁死亡的发生，可有效改善 POI 模型大鼠的卵巢组织形态与性激素分泌水平；研究显示，左归丸能够靶向调控 SLC7A11/GPX4 信号轴，通过抑制铁死亡，有效改善环磷酰胺所致的 POF 大鼠卵巢组织损伤；罗颂平教授自拟的补冲调经方可通过抑制 NLRP3 炎症小体，减轻卵巢铁死亡，改善 DOR 大鼠的卵巢储备功能。靶向卵巢的去铁胺纳米制剂可精准作用于颗粒细胞，纠正化疗诱导的铁过载与活性氧异常，在保护卵泡数量与质量的同时，可恢复模型小鼠的生育能力；间充质干细胞来源外泌体可通过激活 Nrf2/GPX4 通路抑制铁死亡，有

作者简介：第一作者：于美琦（2000-），女，汉族，在读研究生，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，邮箱：1259173889@qq.com

通讯作者：闫颖（1973-），女，汉族，教授、主任医师，博士，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，电话：18622662859，邮箱：yanying799@163.com

效减轻化疗导致的卵巢组织损伤。此外，一项随机对照实验中 POI 患者血清游离铁、脂质过氧化物显著升高，GPX4、丝氨酸水平显著降低；研究显示，POI 患者卵巢组织 TFRC、NCOA4、ACSL4 高表达，GPX4 显著下调。

综上，靶向调控铁死亡可从根源上保护卵巢细胞，为 POI 的临床治疗提供了全新的干预方向，有望突破传统治疗的局限，为育龄期 POI 患者带来更具针对性的治疗方案。

5 结论与展望

铁死亡作为一种新型程序性细胞死亡方式，其异常激活是 POI 发病的关键机制之一。铁代谢紊乱、脂质过氧化产物积累及线粒体功能障碍共同构成了铁死亡推动 POI 进展的主要手段，通过影响卵母细胞成熟、破坏颗粒细胞功能、使卵巢炎症微环境紊乱等途径，促进 POI 的发生、发展。铁死亡调控通路的靶向干预，如 AKG、铁螯合剂、NLRP3 抑制剂等，已在实验研究中证实具有对 POI 的保护作用，为临床转化提供了重要基础。然而，铁死亡与其他程序性细胞死亡在 POI 中的交互网络尚未完全阐明。未来研究需进一步明确铁死亡调控 POI 的分子网络，开发高特异性的铁死亡调节剂，开展多中心、大样本临床研究验证干预策略的疗效与安全性；同时可探索铁死亡相关生物标志物的临床应用价值，为 POI 的早期筛查、病因诊断及个体化治疗提供新手段，最终达到改善 POI 患者生殖健康与生活质量的目。

参考文献:

- [1]陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 577-581.
- [2]Zhang F, Feng Y, Wang J, et al. Single cell epigenomic and transcriptomic analysis uncovers potential transcription factors regulating mitotic/meiotic switch[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 134.
- [3]Huang Y, Hu C, Ye H, et al. Inflamm-aging: A new mechanism affecting premature ovarian insufficiency[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 8069898.
- [4]Webber L, Davies M, Anderson R, et al. Eshre Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency [J]. Hum Reprod, 2016, 31 (5): 926-937.
- [5]Mancias J D, Wang X, Gygi S P, et al. Ferritinophagy via NCOA4 is required for iron homeostasis during erythropoiesis and is regulated by iron[J]. Developmental cell, 2014, 30 (1): 110-122.
- [6]Yuan J, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. Nature chemical biology, 2014, 10 (12): 1066-1072.
- [7]Dixon S, Lemberg K, Lamprecht M, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [8]Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. Cell death and differentiation, 2018, 25 (3): 486-541.
- [9]Chen Y, Zhao Y, Miao C, et al. Quercetin alleviates cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency in mice by reducing mitochondrial oxidative stress and pyroptosis in granulosa cells [J]. Journal of ovarian research, 2022, 15 (1): 138.
- [10]Mishima Y, Okamoto K, Hamasaki M, et al. ESCRT-III mediates membrane repair during ferroptosis to suppress inflammation [J]. Nature, 2021, 592 (7853): 272-277.
- [11]Otašević V, Vucetić M, Grigorov I, et al. Ferroptosis in different pathological contexts seen through the eyes of mitochondria[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 5537330.
- [12]Hirata Y, Cai R, Volchuk A, et al. Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation

作者简介：第一作者：于美琦（2000-），女，汉族，在读研究生，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，邮箱：1259173889@qq.com

通讯作者：闫颖（1973-），女，汉族，教授、主任医师，博士，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，电话：18622662859，邮箱：yanying799@163.com

- permeability to execute ferroptosis[J]. *Curr Biol*, 2023, 33(7): 1282-1294.
- [13]Tao N, Li K, Liu J. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in pulmonary disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9547127.
- [14]He Yj, Liu Xy, Xing L, et al. Fenton reaction-independent ferroptosis therapy via glutathione and iron redox couple sequentially triggered lipid peroxide generator[J]. *Biomaterials*, 2020, 241: 119911.
- [15]Fuhrmann Dc, Mondorf A, Beifuß J, et al. Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101670.
- [16]Bao Wd, Pang P, Zhou Xt, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(5): 1548-1562.
- [17]Gan B. ACSL4, PUFA, and ferroptosis: new arsenal in anti-tumor immunity[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 128.
- [18]Mortensen Ms, Ruiz J, Watts JI. Polyunsaturated fatty acids drive lipid peroxidation during ferroptosis[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 804.
- [19]Do Q, Xu L. How do different lipid peroxidation mechanisms contribute to ferroptosis?[J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2023, 4(12): 101683.
- [20]Stockwell Br, Friedmann Angeli Jp, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [21]Maimon A, Puzzovio Pg, Vinik Y, et al. PNKP targeting engages the autophagic machinery through Sting and STAT3 to potentiate ferroptosis and chemotherapy in TNBC[J]. *Redox Biol*, 2025, 86: 103775.
- [22]Reed A, Ichu Ta, Milosevich N, et al. LPCAT3 inhibitors remodel the polyunsaturated phospholipid content of human cells and protect from ferroptosis[J]. *ACS Chem Biol*, 2022, 17(6): 1607-1618.
- [23]Quan Y, Liu H, Zhang M, et al. Ferroptosis and Alzheimer's disease: a new insight into neurodegeneration[J]. *Front Immunol*, 2026, 17: 1701767.
- [24]Xu T, Zhang X, Chen Q, et al. SLC7 transporters at the crossroads of amino acid metabolism and diabetes pathophysiology: insights and therapeutic perspectives[J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1467057.
- [25]Long Z, Luo Y, Yu M, et al. Targeting ferroptosis: a new therapeutic opportunity for kidney diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1435139.
- [26]Xu S, Wu B, Zhong B, et al. Naringenin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2) /System xc⁻/ glutathione peroxidase 4 (GPX4) axis to inhibit ferroptosis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10924-10934.
- [27]Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675.
- [28]Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:175-185.
- [29]罗丹. C1SD1 通过调控铁死亡影响小鼠卵母细胞成熟的机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [30]Yao Y, Wang B, Jiang Y, et al. The mechanisms crosstalk and therapeutic opportunities between ferroptosis and ovary diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1194089.
- [31]Li X, Wang Y, Wu Y, et al. Intratumor microbiome-derived butyrate enhances progesterone sensitivity by inducing ferroptosis in endometrial cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 219: 107902.
- [32]Ruan H, Xiang H, Liu Y, et al. FSP1 regulates ferroptosis and mitochondrial function during mouse oocyte maturation[J]. *Exp Cell Res*, 2025, 447(2): 114524.
- [33]Wang F, Liu Y, Ni F, et al. BNC1 deficiency-triggered ferroptosis through the NF2-YAP pathway induces primary ovarian insufficiency[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5871.

作者简介：第一作者：于美琦（2000-），女，汉族，在读研究生，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，邮箱：1259173889@qq.com

通讯作者：闫颖（1973-），女，汉族，教授、主任医师，博士，研究方向：中西医结合防治妇科内分泌疾病，电话：18622662859，邮箱：yanying799@163.com

- [34]Ni Z, Li Y, Song D, et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 579.
- [35]Chen Y, Zhao Y, Miao C, et al. Quercetin alleviates cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency in mice by reducing mitochondrial oxidative stress and pyroptosis in granulosa cells[J]. *Ovarian Res*, 2022, 15(1): 138.
- [36]Chen H, Nie P, Li J, et al. Cyclophosphamide induces ovarian granulosa cell ferroptosis via a mechanism associated with HO-1 and ROS-mediated mitochondrial dysfunction[J]. *Ovarian Res*, 2024, 17(1): 107.
- [37]Liu K, Wu Y, Yang W, et al. α -Ketoglutarate improves ovarian reserve function in primary ovarian insufficiency by inhibiting NLRP3-Mediated pyroptosis of granulosa Cells[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(5): e2300784.
- [38]刘敏,史薇,杨菁,等.基于 p53/Nrf2 信号通路探讨新加苻蓉菟丝子汤对早发性卵巢功能不全大鼠颗粒细胞铁死亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(07): 104-111.
- [39]赵敏,张金融,华江环,等.基于 SLC7A11/GPX4 通路调控铁死亡探讨左归丸对环磷酰胺所致卵巢早衰大鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 60-66.
- [40]王艺绚,李祖昂,郑允玲,等.基于 NLRP3 炎症小体探讨补冲调经方对卵巢储备功能减退模型大鼠卵巢组织铁死亡的作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(03): 40-48.
- [41]Zhang T, Sheng Z, Zhang J, et al. Targeting granulosa cells with engineered DFO nanoparticles for the treatment of chemotherapy-induced premature ovarian failure[J]. *Theranostics*, 2025, 15(15): 7820-7840.
- [42]Zhou Y, Huang J, Zeng L, et al. Human mesenchymal stem cells derived exosomes improve ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency mice by inhibiting ferroptosis through Nrf2/GPX4 pathway[J]. *Ovarian Res*, 2024, 17(1): 80.
- [43]Gu Hc, Zhuo Yq, Wang Lf, et al. Serine inhibits granulosa cell ferroptosis to maintain ovarian function[J]. *Nat Commun*, 2026, 17(1): 1738.
- [44]Lin Ph, Su Wp, Li Cj, et al. Investigating the role of ferroptosis-related genes in ovarian aging and the potential for nutritional intervention[J]. *Nutrients*, 2023, 15(11): 2461.

作者姓名: 于美琦

作者简介: 生于 2000 年, 女, 山东德州人, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合防治妇科内分泌疾病

通信地址: 天津市静海区天津中医药大学新校区

电话: 13181368170

电子邮箱地址: 1259173889@qq.com

10.12201/bmr.202607.00015V1

作者简介: 第一作者: 于美琦 (2000-), 女, 汉族, 在读研究生, 研究方向: 中西医结合防治妇科内分泌疾病, 邮箱: 1259173889@qq.com

通讯作者: 闫颖 (1973-), 女, 汉族, 教授、主任医师, 博士, 研究方向: 中西医结合防治妇科内分泌疾病, 电话: 18622662859, 邮箱: yanying799@163.com