

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于铁自噬信号探究番茄红素对子宫内膜
异位症大鼠炎症微环境影响的研究Research of the effect of lycopene on the inflammatory microenvironment of
endometriosis rats based on iron autophagy signal马 会, 孙丽佳, 马月华,
舒丽莎(河北北方学院 附属第一医院 妇产科, 河北 张
家口 075000)MA Hui, SUN Li - jia,
MA Yue - hua, SHU Li - sha(Department of Obstetrics and
Gynecology, the First Affiliated Hospital
of Hebei North University, Zhangjiakou
075000, Hebei Province, China)基金项目:2024 年政府资助临床医学优秀人才
培养基金资助项目(ZF2024232)作者简介:马会(1985 -),女,主治医师,主要
从事妇科恶性肿瘤的规范化诊疗方
面的工作和研究通信作者:舒丽莎,主任医师,硕士生导师
MP:15530330011
E - mail:zhewei@163.com

摘要:目的 探讨番茄红素介导铁自噬改善子宫内膜异位症(EMs)炎症反应的潜在作用机制。**方法** 将 50 只大鼠随机分为假手术组、模型组(构建 EMs 模型)、低剂量实验组(造模后给予 $10.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的番茄红素)、高剂量实验组(造模后给予 $20.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的番茄红素)、阳性对照组(造模后给予 $1.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的米非司酮),每组 10 只,给药结束后检测大鼠异位子宫内膜病灶体积,试剂盒检测组织游离铁,用免疫荧光、蛋白质印迹法检测血管内皮生长因子 A (VEGFA)、白细胞介素(IL) - 8、核受体共激活因子 4(NCOA4)、微管相关蛋白 1 轻链 3B(LC3B)的相对表达水平。**结果** 假手术组、模型组、低剂量实验组、高剂量实验组、阳性对照组大鼠异位子宫内膜病灶体积分别为 (0 ± 0) 、 (130.92 ± 12.45) 、 (97.55 ± 10.56) 、 (71.96 ± 6.46) 和 $(54.22 \pm 2.72) \text{ mm}^3$;游离铁水平含量分别为 (262.89 ± 23.51) 、 (636.97 ± 58.75) 、 (523.63 ± 46.13) 、 (383.30 ± 38.92) 和 $(603.15 \pm 69.98) \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$; VEGFA 免疫荧光强度分别为 (1034.45 ± 102.39) 、 (3628.16 ± 104.65) 、 (3100.73 ± 231.67) 、 (2193.07 ± 293.16) 和 $(3418.68 \pm 377.98) \text{ a.u.}$; IL - 8 蛋白相对表达水平分别为 0.22 ± 0.05 、 0.79 ± 0.10 、 0.62 ± 0.10 、 0.49 ± 0.06 和 0.71 ± 0.07 ; NCOA4 蛋白相对表达水平分别为 0.33 ± 0.04 、 1.12 ± 0.13 、 0.85 ± 0.10 、 0.61 ± 0.09 和 1.05 ± 0.08 ; LC3 II / I 蛋白相对表达水平分别为 0.36 ± 0.04 、 1.02 ± 0.12 、 0.78 ± 0.08 、 0.51 ± 0.05 和 0.94 ± 0.07 。模型组的上述指标分别与假手术组比较,低、高剂量实验组的上述指标分别与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 番茄红素显著抑制 EMs 大鼠炎症反应,并抑制血管生成进而缩小异位病灶体积,这可能与抑制铁自噬信号相关。

关键词:番茄红素;子宫内膜异位症;炎症反应;铁积累;自噬

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.017

中图分类号:R271.9 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)08-1157-07

Abstract: Objective To investigate the potential mechanism of lycopene mediating iron autophagy in improving the inflammatory response in endometriosis (EMs). **Methods** Fifty rats were randomly divided into sham group, model group (EMs model was constructed), experiment - L group ($10.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ lycopene after modeled), experiment - H group ($20.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ lycopene after modeled) and positive group ($1.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ mifepristone after modeled), with 10 rats in each group. At the end of drug treatment, the volume of ectopic endometrial tissue were detected, and detected free iron content with a corresponding detection kit. The expressions of vascular endothelial growth factor A (VEGFA), interleukin (IL) - 8, nuclear receptor

coactivator 4 (NCOA4) and microtubule - associated protein 1 light chain 3B (LC3B) were detected by immunofluorescence, or Western blot. **Results** The volumes of ectopic endometrial lesion tissues in the sham group, the model group, the experiment - L group, the experiment - H group and the positive group of rats were (0.00 ± 0.00) , (130.92 ± 12.45) , (97.55 ± 10.56) , (71.96 ± 6.46) , and (54.22 ± 2.72) mm³, respectively; the levels of free iron were (262.89 ± 23.51) , (636.97 ± 58.75) , (523.63 ± 46.13) , (383.30 ± 38.92) and (603.15 ± 69.98) $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively; the immunofluorescence intensities of VEGFA were $(1\ 034.45 \pm 102.39)$, $(3\ 628.16 \pm 104.65)$, $(3\ 100.73 \pm 231.67)$, $(2\ 193.07 \pm 293.16)$ and $(3\ 418.68 \pm 377.98)$ a. u., respectively; the relative expression levels of IL - 8 protein were 0.22 ± 0.05 , 0.79 ± 0.10 , 0.62 ± 0.10 , 0.49 ± 0.06 and 0.71 ± 0.07 , respectively; the relative expression levels of NCOA4 protein were 0.33 ± 0.04 , 1.12 ± 0.13 , 0.85 ± 0.10 , 0.61 ± 0.09 and 1.05 ± 0.08 , respectively; the relative expression levels of LC3 II / I protein were 0.36 ± 0.04 , 1.02 ± 0.12 , 0.78 ± 0.08 , 0.51 ± 0.05 and 0.94 ± 0.07 , respectively. Compared the sham operation group with the model group, compared experiment - L and experiment - H groups with the model group, the differences of above indicators were all statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** Lycopene significantly inhibits inflammation and angiogenesis in EMs rats, thereby reducing the volume of ectopic lesions, which may be related to the inhibition of iron autophagy signaling.

Key words: lycopene; endometriosis; inflammatory response; iron accumulation; autophagy

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一种慢性激素依赖性炎症性疾病,其特征是子宫腔外存在子宫内膜组织灶,主要见于盆腔,但也可见于卵巢、输卵管等,据统计,EMs影响全球5%~10%的育龄妇女^[1]。激素治疗和手术治疗是目前常见的EMs治疗方法,然而,激素化合物只能暂时抑制卵巢内源性激素的分泌,且长期使用激素可能导致卵巢储备功能受损,干扰排卵,子宫异常出血和不孕症等^[2];此外,一项为期5年的随访研究表明,在未经药物辅助治疗下,手术治疗的患者复发率高达40%~50%^[3]。因此,寻求疗效高、复发率低且副作用小的治疗药物尤为重要。研究表明中草药在单独使用或与传统疗法联合使用,似乎在缓解EMs疼痛及缩小病灶方面比传统疗法有更少的副作用^[4-5]。番茄红素是一种具有抗氧化和抗炎药理作用的天然类胡萝卜素,其毒性较低,多个研究已经表明番茄红素对女性生殖器官具有显著的保护作用^[6-7],如陈玉明等^[6]在研究中表明番茄红素可通过纠正生殖激素水平,改善卵巢结构;这些证据提示番茄红素在治疗EMs中具有较大潜力,然而目前关于该方面的研究报道仍十分缺乏,基于此,本研究旨在探究番茄红素改善EMs的潜在作用机制,以期为临床寻找治疗EMs新策略提供思路。

材料与方法

1 材料

动物 SPF级别雌性SD大鼠,7~8周龄,体质量为200~220 g,购自河北医科大学,动物生产许可证

号:SCXK(冀)2020-001,动物使用许可证号:SYXK(冀)2025~005。大鼠均饲养在动物房(湿度:55%~60%,温度:22~24℃)中,自由饮水、进食。本研究已获得河北北方学院实验动物福利伦理委员会的批准(伦理批号:HBNU20241112135)。

药品与试剂 番茄红素,规格:每瓶20 mg,批号:20241208,纯度:90%,上海源叶生物科技有限公司生产;米非司酮片,规格:每片10 mg,批号:240610,批准文号:国药准字H20010633,北京华润紫竹药业有限公司生产;注射用青霉素钠,规格:每支0.6 g(100万单位),批号:240811,批准文号:国药准字H42020870,湖北武汉久安药业有限公司生产;亚铁离子含量检测试剂盒,北京杰辉博高生物技术有限公司生产;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色液,上海科拉曼试剂有限公司生产;核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)、微管相关蛋白1轻链3B(microtubule associated protein 1 light chain 3B, LC3B)、苄氯素1(Benzyl chloride 1, Beclin-1)、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH1)及二抗,均由美国Abcam公司生产;白细胞介素(interleukin, IL)-8一抗,广东深圳豪地华拓生物科技有限公司生产;各引物序列,均由上海吉玛制药生物公司提供;逆转录试剂盒,北京雅安达生物技术有限公司生产;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,均由北京索莱宝

科技有限公司生产;IL-1 β 检测试剂盒,上海碧云天生物公司生产。

仪器 38450 Von Frey 电子测痛仪,美国 IITC 公司产品;BX51 型显微镜和 CX33 型荧光显微镜,均为日本 Olympus 公司产品;SpectraMax i3x 型酶标仪,奥地利 Molecular Devices 公司产品;StepOne TM 型实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)仪,美国应用生物系统公司产品。

2 实验方法

2.1 动物模型构建

大鼠适应性饲养一周后采用自体移植法^[8]构建模型:大鼠禁食 12 h 后进行麻醉并开腹,暴露左侧子宫,结扎量两端后切除中间部分约 2 cm 的子宫组织,随后将组织移植到右侧腹壁上(用吸收线缝合固定),然后逐层进行关腹,所有大鼠术后每天腹腔注射青霉素钠($8 \times 10^4 \text{ U} \cdot \text{d}^{-1}$),连续注射 3 d 预防感染;在造模后 1 周开腹探查,若出现移植物体积增大且有新生血管形成,移植体形成半透明或透明的囊肿,内见清亮液体,颜色为鲜红色或暗红色即为造模成功(验证后进行缝合)。

2.2 动物分组与处理

采用随机数字表法将大鼠随机分 5 组,包括为假手术组、模型组、低、高剂量实验组、阳性对照组,每组 10 只大鼠,造模阶段假手术组仅开腹-关腹操作,其余组按照 2.1 方法建模。造模完成后低、高剂量实验组分别给予 10.0 、 $20.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的番茄红素灌胃(剂量根据预实验设定),阳性对照组给予 $1.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的米非司酮^[9],假手术组大鼠灌胃等剂量的生理盐水,一天灌胃一次,连续灌胃 28 d。末次给药后检测各个大鼠疼痛阈值后收集全部异位子宫内膜病变组织备用(假手术组收集正常组织)。

2.3 痛阈检测^[9]

末次给药后,将大鼠放进测痛架上,待大鼠熟悉环境后用机械测痛仪垂直刺激大鼠后足底,并记录出现缩足反应的数值(g),每两次测量间隔 5 min,重复 3 次取平均值。

2.4 异位子宫内膜组织体积的检测^[10]

在测量完痛阈后,各组大鼠处理收集完整的异位内膜组织,用游标卡尺检测组织的长(d1)、宽(d2)、高(d3)(单位为 mm),然后计算其体积(mm^3) = $0.52 \times d1 \times d2 \times d3$ 。

2.5 HE 染色检测子宫内膜病变组织^[11]

取大鼠病变组织,多聚甲醛固定 24 h,依次完成

梯度乙醇脱水、二甲苯透明及石蜡包埋,制备石蜡切片;切片脱蜡至水后用苏木精染色切片 5 min,自来水冲洗后经分化(1% 盐酸乙醇)、返蓝后伊红染色 5 min,在经乙醇和二甲苯处理后封片,用显微镜观察。

2.6 试剂盒检测异位子宫内膜病变组织游离铁含量检测^[9]

取各组大鼠病变组织,对组织匀浆后离心收集上清液作为待测样本,然后根据试剂盒操作步骤制定标准曲线,并根据具体步骤对样本进行检测,然后根据样本吸光值在标准曲线上查找对应的亚铁离子浓度。

2.7 免疫荧光检测 VEGFA 表达^[12]

收集各组大鼠异位子宫内膜病变组织,制备石蜡切片,切片脱蜡至水后进行抗原修复,然后用 10% 的牛血清白蛋白封闭 1 h;去除封闭液后滴加 1:200 的 VEGFA-抗稀释液,过夜(4℃)后清洗切片并滴加同种属的二抗,在室温下孵育 1 h,经 4',6-二脒基-2-苯基吡啶复染、封片后,于荧光显微镜下观察并采集图像。

2.8 RT-qPCR 实验检测相关因子 mRNA 相对表达量^[13]

用 TRIzol 法提取病变组织总 RNA 并检测质量和浓度,逆转录试剂盒转录为 cDNA 进行扩增,并以 GAPDH 为内参检测,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 VEGFA、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、NCOA4、LC3B 和 FTH1 基因相对 mRNA 表达量,引物序列见表 1。

2.9 蛋白质印迹法检测子宫内膜组织相关蛋白表达^[8, 14]

取适量各组大鼠异位子宫内膜病变组织,提取上清液即总蛋白,蛋白浓度,取 20 μg 蛋白进行电泳分离蛋白,并转膜(室温下封闭 2 h);封闭后滴加 VEGFA (1:1 000)、IL-8 (1:500)、NCOA4 (1:1 000)、LC3B (1:1 000)、Beclin-1 (1:1 000)、FTH1 (1:1 000)、

表 1 各基因引物序列

Table 1 Primers sequence of each gene

Gene	Forward(5' - 3')	Reverse(5' - 3')
VEGFA	AGAAAGCCCATGAAGTGGTGA	CTTCATCATTCGAGCAGCCC
IL-6	AGAGACTTCCAGCCAGTTGC	TGCCATTCACAACTCTTTTC
IL-1 β	CAGCTTTTCGACAGTGAGGAGA	TTGTCGAGATGCTGCTGTGA
TNF- α	GATCGGTCCCAACAAGGAGG	CTTGCTGGTTTGTCTACGACG
NCOA4	GCACCACCCGGAACAGTG	AGGACTCCACCAATCGCAAG
LC3B	CGGGTTGAGGAGACACACAA	TCGCTCTATAATCACTGGGATCT
FTH1	ACGTCTATCTGTCCATGCTTGT	AAGATTCGTCCACCTCGCTG
GAPDH	GCGAGATCCCGCTAACATCA	ATTCGAGAGAAGGGAGGGCT

VEGFA: Vascular endothelial growth factor A; IL: Interleukin; TNF- α : Tumor necrosis factor - α ; NCOA4: Nuclear receptor coactivator 4; LC3B: microtubule-associated protein 1 light chain 3B; FTH1: Ferritin heavy chain 1; GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

GAPDH(1:2 000)一抗稀释液,4℃孵育过夜后清洗膜,滴加同种属二抗稀释液(1:5 000)在室温下孵育2 h,洗膜后滴加显色液并曝光,用Image J软件分析灰度值。

2.10 ELISA 实验检测子宫内膜组织炎症指标表达^[15-16]

取异位子宫内膜组织,匀浆后收集上清液,然后根据试剂盒操作步骤绘制标准曲线(计算回归方程),然后按照步骤检测待测样品吸光值,并根据方程计算出IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量。

3 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验。

结 果

1 番茄红素对模型大鼠异位病灶体积及痛阈的影响

与假手术组比较,模型组异位病灶体积显著升

高,痛阈水平降低(均 $P < 0.05$);低、高剂量实验组及阳性对照组的异位病灶体积较模型组均显著降低,痛阈水平均显著升高(均 $P < 0.05$),见表2。

2 番茄红素对模型大鼠异位病灶病理学改变的影响

组织学观察显示,假手术组大鼠子宫内膜无明显病理损伤;模型组大鼠异位子宫内膜组织胞质疏松,可见炎性细胞浸润;相比模型组,低、高剂量实验组及阳性对照组的病变程度较模型组均得到不同程度的缓解,见图1。

3 番茄红素对模型大鼠异位子宫内膜组织游离铁水平的影响

假手术组、模型组、低剂量实验组、高剂量实验组及阳性对照组大鼠异位子宫内膜组织游离铁水平含量分别为(262.89 $\pm$ 23.51)、(636.97 $\pm$ 58.75)、(523.63 $\pm$ 46.13)、(383.30 $\pm$ 38.92)和(603.15 $\pm$ 69.98) $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$,与假手术组比较,模型组铁含量显著升高($P < 0.05$),低、高剂量实验组铁含量较模型组均显著下降(均 $P < 0.05$)。

4 番茄红素对模型大鼠异位子宫内膜组织血管生成的影响

模型组VEGFA和IL-8表达水平较假手术组均显著升高(均 $P < 0.05$);低、高剂量实验组VEGFA和IL-8表达水平较模型组均显著降低(均 $P < 0.05$),见图2和表3。

表2 各组大鼠异位病灶体积及痛阈水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of ectopic lesion volume and pain threshold in rats of all groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	Ectopic lesion volume/ (mm ³)	Pain threshold/ (g)
Sham	10	0 $\pm$ 0	49.40 $\pm$ 3.87
Model	10	130.92 $\pm$ 12.45 *	38.09 $\pm$ 2.12 *
Experiment - L	10	97.55 $\pm$ 10.56 #	42.45 $\pm$ 4.76 #
Experiment - H	10	71.96 $\pm$ 6.46 # Δ	47.31 $\pm$ 4.35 # Δ
Positive	10	54.22 $\pm$ 2.72 #	48.90 $\pm$ 4.14 #

Sham group: Only laparotomy was performed; Model group: Endometriosis model was established; Experiment - L group: Intragastric administration of lycopene at 10.0 mg $\cdot$ kg⁻¹ after modeling; Experiment - H group: Intragastric administration of lycopene at 20.0 mg $\cdot$ kg⁻¹ after modeling; Positive group: Intragastric administration of mifepristone at 1.05 mg $\cdot$ kg⁻¹; Compared with sham group, * $P < 0.05$; Compared with model group, # $P < 0.05$; Compared with the experiment - L group, $\Delta P < 0.05$.

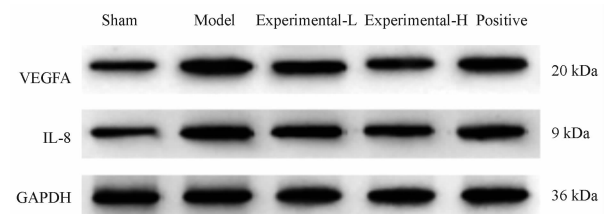


图2 蛋白质印迹实验检测 VEGFA、IL-8 表达

Figure 2 Western blot assay for VEGFA and IL-8 expression

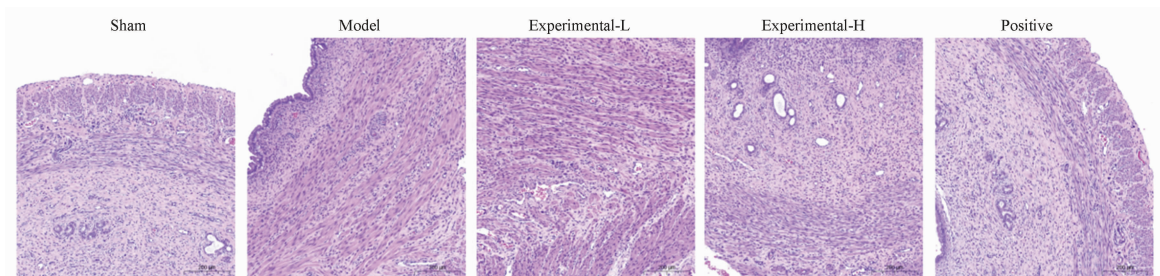


图1 苏木精伊红(HE)染色法检测病变组织病理学改变的影响($\times 200$)

Figure 1 Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to detect the pathological changes of lesion tissues

5 番茄红素对模型大鼠异位子宫内膜组织炎症反应的影响

模型组促炎炎症因子表达水平较假手术组均显著升高(均 $P<0.05$);低、高剂量实验组及阳性对照组炎症因子表达水平较模型组均显著降低(均 $P<0.05$),见表4。

6 番茄红素对模型大鼠异位子宫内膜组织铁自噬相关指标表达的影响

与假手术组比较,模型组大鼠异位病变组织 NCOA4、LC3B、LC3 II/I、Beclin-1 相对表达水平均显著升高(均 $P<0.05$),FTH1 相对表达水平显著降低($P<0.05$);与模型组比较,低、高剂量实验组大鼠 NCOA4、LC3B、LC3 II/I、Beclin-1 相对表达水平均显著降低(均 $P<0.05$),FTH1 相对表达水平显著升高($P<0.05$);高剂量实验组大鼠 NCOA4、LC3B、LC3 II/I、Beclin-1 相对表达水平较低剂量实验组

显著降低(均 $P<0.05$),FTH1 相对表达水平显著升高($P<0.05$),见图3和表5。

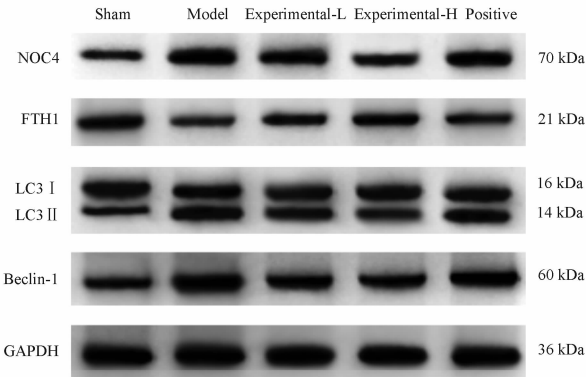


图3 蛋白质印迹实验检测相关蛋白表达
Figure 3 Western blot assay was used to detect the expression of related proteins

表3 各组大鼠异位子宫内膜病变组织血管内皮生长因子 A(VEGFA)和白细胞介素-8(IL-8)表达的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and Interleukin-8 (IL-8) expression in rats with ectopic endometrial lesions in each group ($\bar{x}\pm s$)

Group	VEGFA immunofluorescence intensity(a. u.)	VEGFA mRNA	VEGFA protein	IL-8 protein
Sham	1 034.45±102.39	1.00±0.12	0.35±0.05	0.22±0.05
Model	3 628.16±104.65*	6.84±0.60*	1.15±0.12*	0.79±0.10*
Experiment-L	3 100.73±231.67 [#]	5.07±0.50 [#]	0.87±0.06 [#]	0.62±0.10 [#]
Experiment-H	2 193.07±293.16 ^{#Δ}	2.73±0.21 ^{#Δ}	0.56±0.07 ^{#Δ}	0.49±0.06 ^{#Δ}
Positive	3 418.68±377.98	5.76±0.56 [#]	0.99±0.11 [#]	0.71±0.07

Dose and *n* refer to table 1. Compared with the sham group, * $P<0.05$; Compared with the model group, [#] $P<0.05$; Compared with the experiment-L group, ^Δ $P<0.05$

表4 各组大鼠异位子宫内膜组织炎症性指标的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Differences in inflammatory indices of ectopic endometrium among experimental groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	IL-6 (ng·L ⁻¹)	IL-1β (ng·L ⁻¹)	TNF-α (ng·L ⁻¹)	IL-6 mRNA	IL-1β mRNA	TNF-α mRNA
Sham	75.71±5.14	21.23±2.67	6.74±0.82	1.00±0.12	1.00±0.14	1.00±0.11
Model	164.29±13.54*	150.70±13.29*	21.24±2.00*	2.94±0.36*	2.61±0.28*	2.49±0.17*
Experiment-L	133.46±16.63 [#]	116.36±14.33 [#]	17.76±1.29 [#]	2.34±0.24 [#]	2.07±0.25 [#]	1.94±0.15 [#]
Experiment-H	117.03±10.41 ^{#Δ}	81.46±11.86 ^{#Δ}	11.31±1.25 ^{#Δ}	1.82±0.17 ^{#Δ}	1.77±0.15 ^{#Δ}	1.64±0.11 ^{#Δ}
Positive	92.65±5.82 [#]	66.72±5.92 [#]	10.73±0.90 [#]	1.65±0.14 [#]	1.65±0.11 [#]	1.53±0.13 [#]

Dose and *n* refer to table 1. Compared with the sham group, * $P<0.05$; Compared with the model group, [#] $P<0.05$; compared with the experiment-L group, ^Δ $P<0.05$.

表5 各组大鼠异位子宫内膜病变组织铁自噬相关指标的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of iron autophagy related indexes in ectopic endometrial lesions of rats in each group ($\bar{x}\pm s$)

Group	mRNA			protein			
	NCOA4	FTH1	LC3B	NCOA4	FTH1	LC3II/I	Beclin-1
Sham	1.00±0.10	1.00±0.12	1.00±0.16	0.33±0.04	0.78±0.09	0.36±0.04	0.33±0.05
Model	4.30±0.30*	0.41±0.04*	7.10±0.43*	1.12±0.13*	0.32±0.04*	1.02±0.12*	0.81±0.12*
Experiment-L	3.34±0.44 [#]	0.66±0.08 [#]	4.72±0.59 [#]	0.85±0.10 [#]	0.44±0.05 [#]	0.78±0.08 [#]	0.64±0.06 [#]
Experiment-H	1.71±0.11 ^{#Δ}	0.79±0.06 ^{#Δ}	3.33±0.45 ^{#Δ}	0.61±0.09 ^{#Δ}	0.57±0.06 ^{#Δ}	0.51±0.05 ^{#Δ}	0.49±0.05 ^{#Δ}
Positive	4.07±0.56	0.45±0.05	6.31±0.41 [#]	1.05±0.08	0.36±0.05	0.94±0.07	0.73±0.06

Dose and *n* refer to table 1. Compared with the sham group, * $P<0.05$; Compared with the model group, [#] $P<0.05$; Compared with the experiment-L group, ^Δ $P<0.05$.

讨 论

番茄红素是目前自然界中发现的抗氧化能力最强的一种类胡萝卜素,研究表明番茄红素是一种安全的类胡萝卜素物质,几乎不会产生任何导致疾病的活性物质^[7, 17],此外研究已证实番茄红素还具备抵抗慢性炎症性疾病的潜力^[18],同时番茄红素也被证实在生殖器官保护方面发挥积极作用^[6],EMs是一种常见的慢性炎症性妇科疾病^[19],抗炎止痛是治疗EMs的重要策略,因此番茄红素可能在抑制EMs炎症反应方面具有较大潜力,然而目前关于番茄红素治疗EMs方面的报道十分有限。本研究以EMs大鼠模型为对象,系统探讨番茄红素对异位病灶、铁代谢、炎症反应及血管生成的影响,为EMs的临床干预提供实验依据。

本研究结果显示,EMs模型大鼠异位病灶体积显著增大、痛阈明显降低,异位内膜组织出现胞质疏松、炎性细胞浸润等病理损伤,这与EMs的典型病理特征完全吻合。本研究同步评估了痛阈改善与病理损伤修复,更全面反映了番茄红素的治疗效应:番茄红素干预后,低、高剂量组大鼠异位病灶体积均显著缩小,痛阈明显升高,且高剂量组效果优于低剂量组,同时异位内膜炎性浸润、组织水肿等病理改变显著减轻,提示番茄红素可呈剂量依赖性地抑制EMs病灶生长、缓解疼痛症状。

铁积累是嗜铁细胞死亡的一个初始因素,然而,在子宫内膜异位症中,子宫内膜细胞没有被破坏,而是在含有高铁的异位病变中存活、植入和生长,这是由于反复出血和月经碎片和囊肿液中陈旧血液的逐渐积累所致,在囊肿内,游离铁、过氧化脂质浓度比外周血或其他类型良性囊肿的浓度高10至数百倍,为病变生长提供了铁超载和氧化微环境^[20]。基于此本研究检测了异位子宫内膜病变组织中游离铁含量,结果发现EMs大鼠病变组织中游离铁水平异常升高,这与刘一鸣等^[9]的研究结果相互印证,而番茄红素干预后,铁水平降低,提示番茄红素可能通过调控铁超载相关信号改善EMs相关症状。与既往研究多聚焦铁超载与炎症的关联^[21]不同,本研究进一步揭示了铁超载与血管生成的协同作用:EMs模型大鼠异位组织中血管生成相关因子VEGFA、IL-8表达水平显著升高,番茄红素干预后二者表达均呈剂量依赖性降低,

且高剂量组效果优于低剂量组。这一结果表明,番茄红素可能通过减少游离铁蓄积,抑制VEGFA、IL-8介导的血管生成,进而阻断异位病灶的血供支撑,最终缩小病灶体积,这一调控通路为EMs的治疗提供了新的靶点。

炎症反应是EMs微环境失衡的核心驱动因素,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的过度表达是异位病灶增殖、疼痛发生的重要基础。本研究中,模型组炎症因子表达水平均显著升高,番茄红素干预后三者表达均显著降低,且高剂量组效果优于低剂量组,同时阳性对照组也呈现相似的抗炎效应。与国内外多数研究仅证实番茄红素的抗炎作用^[22-23]不同,本研究进一步明确了其抗炎效应与铁过载改善的关联性:番茄红素通过降低游离铁水平,减少铁离子介导的氧化应激与炎症激活,进而抑制促炎因子释放,这一机制与传统抗炎药物(如米非司酮)直接拮抗孕激素的作用通路存在显著差异,为EMs的非激素治疗提供了新的思路。同时,本研究发现阳性对照组在铁自噬相关指标上未呈现显著调控效应,进一步印证了番茄红素在铁代谢调控方面的独特优势。

自噬可能在抑制和促进EMs的发展中发挥双重作用,研究表明,自噬可能通过多种内源性(如mTOR信号)和外源性(如缺氧和铁介导的氧化应激)途径的动态调节,参与EMs的发生和发展:mTOR表达上调通过抑制自噬途径抑制细胞凋亡,而缺氧或过量铁通常通过促进自噬途径抑制细胞凋亡^[24],因此抑制铁超载介导的自噬可能是治疗EMs的潜在作用机制。本研究聚焦铁自噬这一特异性通路,明确了NCOA4-FTH1轴在EMs铁超载中的核心作用:NCOA4作为铁自噬的关键介导因子,可介导铁蛋白降解并释放游离铁^[25],而番茄红素通过下调NCOA4表达、上调FTH1表达,抑制铁自噬过度激活,减少游离铁释放,进而改善铁超载状态。此外现有研究表明,铁自噬与炎症反应并非独立存在,而是通过“铁离子-氧化应激-炎症通路”轴形成紧密的调控网络^[26],因此尽管本研究证实了番茄红素可同时调控铁自噬与炎症因子表达,但二者之间的具体分子关联仍需进一步阐明。

本研究提示:番茄红素可能通过调控铁自噬途径抑制细胞因子的释放,阻止异位组织血管生成并改善EMs相关症状,然而铁自噬在EMs的发展中可能具有双重作用,因此后续仍需大量的实验进一步进行证实。

参考文献:

- [1] TAYLOR H S, KOTLYAR A M, FLORES V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839—852.
- [2] FRANCA P R C, LONTRA A C P, FERNANDES P D. Endometriosis: A disease with few direct treatment options [J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4034.
- [3] GUO S W. Recurrence of endometriosis and its control [J]. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(4): 441—461.
- [4] 李素艳, 蔡海瑜. 姜黄素对 EMs 大鼠子宫异位内膜体积的影响及作用机制 [J]. *西北药学杂志*, 2024, 39(2): 81—87.
- [5] 秦翠梅, 刘心怡, 丁晓兰, 等. 姜黄素对子宫内膜异位症模型大鼠的影响及机制 [J]. *中国药房*, 2024, 35(22): 2744—2749.
- [6] 陈玉明, 张晶晶, 赵媛慧, 等. 番茄红素缓解双酚 A 致小鼠生殖毒性的研究 [J]. *中国畜牧兽医*, 2024, 51(11): 5023—5032.
- [7] 姜来, 詹亚惠, 朱晓燕, 等. 番茄红素抗宫颈癌作用研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(20): 4133—4136.
- [8] 孟鑫, 付欣平, 安铭立, 等. 补肾温阳化癥方调节 SIRT1—FoxO1 介导的细胞自噬治疗子宫内膜异位症的机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(5): 2542—2548.
- [9] 刘一鸣, 刘志宏, 连方. 基于 NCOA4/NF- κ B 信号通路介导的铁自噬探讨祛瘀解毒方对子宫内膜异位症模型大鼠子宫异位组织的影响 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(06): 627—635.
- [10] 胡佳玮, 吴楚婷, 徐丹丹, 等. 针药并用对子宫内膜异位症疼痛大鼠 CLESA、NLRP3 和 IL-1 β 表达的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2025, 44(3): 355—365.
- [11] 江洪. 他莫昔芬减轻大鼠子宫内膜受损后纤维化的机制研究 [D]. 山东 济南: 山东大学, 2024.
- [12] 张靖, 李潇. 三七皂苷对流产大鼠子宫出血的影响及子宫内膜修复作用机制的研究 [J]. *天津医药*, 2022, 50(4): 375—380.
- [13] 汪沙, 郭正晨, 汤一群, 等. 人脐带间充质干细胞促进宫腔粘连大鼠子宫内膜增殖与分化 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(3): 309—313.
- [14] 冯林, 彭红艳, 魏晓星, 等. 白藜芦醇通过 miR-370-3p 调控 p38MAPK 通路治疗大鼠脓毒症相关性脑病的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 41(10): 1438—1443.
- [15] 蔡晓惠, 何燕兰, 叶壹婷. 桂枝茯苓丸加味含药血清对子宫腺肌病大鼠免疫因子及异位内膜 PTEN、TIMP-2 和 VEGF 蛋白表达影响 [J]. *新疆中医药*, 2024, 42(5): 82—85.
- [16] 吕金凤, 史艳霞, 林艳, 等. 辛伐他汀对帕金森病大鼠神经功能的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(4): 559—563.
- [17] 孙瑞, 尚坤, 武琪琪, 等. 番茄红素生物合成及抗氧化研究进展 [J]. *食品科技*, 2023, 48(6): 246—252, 260.
- [18] VAN STEENWIJK H P, BAST A, DE BOER A. The role of circulating lycopene in low-grade chronic inflammation: A systematic review of the literature [J]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4378.
- [19] DONNEZ J, CACCIOTTOLA L. endometriosis: An inflammatory disease that requires new therapeutic options [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1518.
- [20] YAMAGUCHI K, MANDAI M, TOYOKUNI S, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(1): 32—40.
- [21] 周建星, 白茹, 红霞, 等. 铁死亡与子宫内膜异位症发生发展研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(8): 1102—1105.
- [22] 朱晋德, 李豫, 商学军. 基于网络药理学和分子对接探讨番茄红素治疗慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的作用机制 [J]. *中华男科学杂志*, 2022, 28(9): 792—799.
- [23] KARAOY Z, CADIRCI E, DINCER B. A New Target in inflammatory diseases: lycopene [J]. *Eurasian J Med*, 2022, 54(Suppl1): 23—28.
- [24] KOBAYASHI H, IMANAKA S, YOSHIMOTO C, et al. Molecular mechanism of autophagy and apoptosis in endometriosis: Current understanding and future research directions [J]. *Reprod Med Biol*, 2024, 23(1): e12577.
- [25] FANG Y, CHEN X, TAN Q, et al. Inhibiting ferroptosis through disrupting the NCOA4—FTH1 interaction: A new mechanism of action [J]. *ACS Cent Sci*, 2021, 7(6): 980—989.
- [26] 王勉, 康印东, 李佛荣, 等. 铁自噬介导铁死亡在脓毒症中的研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2024, 44(4): 361—365.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-01-12)