· 妇幼保健 ·

炎症因子与早发性卵巢功能不全的双向孟德尔随机化研究

高增杰[1,2]，孔祥艳[2]，李来来[2]，柴艺汇[2]

1.北京积水潭医院贵州医院，贵州 贵阳 550014；2.贵州中医药大学，贵州 贵阳 550025

摘要：目的 采用双向孟德尔随机化（MR）方法分析炎症因子与早发性卵巢功能不全（POI）的因果关系，为POI防治提供依据。**方法** 91种炎症因子资料来源于IEU OpenGWAS数据库，包括14 824名研究对象；POI资料来源于FinnGen数据库，包括118 484名研究对象（其中254例POI患者）。采用逆方差加权法，以炎症因子为暴露，POI为结局进行正向MR分析；以POI为暴露，炎症因子为结局进行反向MR分析。采用Cochran *Q*检验、MR-Egger回归法和MR-PRESSO检验进行敏感性分析。**结果** 正向MR分析结果显示，白细胞介素-10（*OR*=0.410，95%*CI*：0.233～0.721）、白细胞介素-33（*OR*=2.826，95%*CI*：1.228～6.504）、C-C基序趋化因子配体19（*OR*=0.583，95%*CI*：0.364～0.932）、单核细胞趋化蛋白-3（*OR*=0.559，95%*CI*：0.335～0.936）、白细胞介素-18受体1（*OR*=1.370，95%*CI*：1.030～1.821）和白细胞介素-13（*OR*=1.990，95%*CI*：1.034～3.832）与POI存在统计学关联。反向MR分析结果显示，POI与C-C基序趋化因子配体23（*OR*=0.981，95%*CI*：0.968～0.994）、轴抑制蛋白1（*OR*=0.978，95%*CI*：0.963～0.994）等15种炎症因子存在统计学关联，且均为负相关。敏感性分析未发现异质性和水平多效性（均*P*>0.05）。**结论** 白细胞介素-33、白细胞介素-18受体1和白细胞介素-13水平与POI风险增加有关；POI可能与C-C趋化因子配体23、轴抑制蛋白1等15种炎症因子水平降低有关。

关键词：炎症因子；早发性卵巢功能不全；孟德尔随机化

中图分类号：R711 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-5087（2025）05-0512-05

Association between inflammatory cytokines and premature ovarian insufficiency: a bidirectional Mendelian randomization study

GAO Zengjie[1,2], KONG Xiangyan[2], LI Lailai[2], CHAI Yihui[2]

1.Guizhou Hospital of Beijing Jishuitan Hospital, Guiyang, Guizhou 550014, China;

2.Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China

Abstract: Objective To examine the causal relationship between inflammatory cytokines and premature ovarian insufficiency (POI) using bidirectional Mendelian randomization (MR) approach, so as to provide the basis for the prevention and treatment of POI. **Methods** The data for 91 inflammatory cytokines were sourced from the IEU OpenGWAS database, comprising 14 824 participants. GWAS data for POI were sourced from the FinnGen database, including 118 484 individuals (among which 254 were POI cases). MR analysis was performed using the inverse variance weighted (IVW) method with inflammatory cytokines as exposure and POI as the outcome for forward MR analysis and POI as the exposure and inflammatory cytokines as outcome for reverse MR analysis. Sensitivity analysis were conducted using Cochran's *Q* test, MR-Egger regression, and the MR-PRESSO test. **Results** Forward MR analysis demonstrated statistically significant associations between POI and interleukin-10 (*OR*=0.410, 95%*CI*: 0.233-0.721), interleukin-33 (*OR*=2.826, 95%*CI*: 1.228-6.504), C-C motif chemokine ligand 19 (*OR*=0.583, 95%*CI*: 0.364-0.932), monocyte chemoat-

DOI：10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.05.017

基金项目：国家自然科学基金项目（82260897）；贵州省苗医药全省重点实验室（黔科合平台［2025］018）

作者简介：高增杰，博士研究生在读，中医学专业

通信作者：孔祥艳，E-mail：314745595@qq.com

tractant protein-3 (*OR*=0.559, 95%*CI*: 0.335-0.936), interleukin-18 receptor 1 (*OR*=1.370, 95%*CI*: 1.030-1.821), and interleukin-13 (*OR*=1.990, 95%*CI*: 1.034-3.832). Reverse MR analysis revealed significant negative associations between POI and 15 inflammatory cytokines, including C-C motif chemokine ligand 23 (*OR*=0.981, 95%*CI*: 0.968-0.994) and axin-1 (*OR*=0.978, 95%*CI*: 0.963-0.994). Sensitivity analysis showed no evidence of heterogeneity or horizontal pleiotropy (all *P*>0.05). **Conclusion** Elevated levels of interleukin-33, interleukin-18 receptor 1 and interleukin-13 were associated with an increased risk of POI, while POI may be associated with decreased levels of 15 inflammatory cytokines including C-C motif chemokine ligand 23 and axin-1.

Keywords: inflammatory cytokine; premature ovarian insufficiency; Mendelian randomization

早发性卵巢功能不全（premature ovarian insufficiency，POI）是一种40岁前卵巢功能丧失、引发生育障碍和类似更年期症状的疾病，主要表现为潮热、睡眠障碍、性欲减弱、生殖器官萎缩和情绪波动等症状，后期可导致骨质疏松、2型糖尿病和认知衰退等[1]。与更年期相比，POI具有一定的可逆潜力，约5%～10%的患者治疗后成功受孕[2]，因此探索其发病机制并实施干预具有重要的临床意义。研究发现，自身免疫机制参与了POI发展，自身免疫相关因素占POI发病的4%～30%[3]。炎症因子在免疫系统中维持促炎与抗炎的平衡，与POI发病及转归密切相关。不同研究存在差异，高红娜等[4]发现POI患者血清和卵泡液中的白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等炎症因子水平显著升高；而HUANG等[5]发现POI患者Th1细胞优势可促进干扰素-γ分泌，抑制IL-2和TNF-α的产生。本研究采用双向孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）方法分析91种炎症因子与POI的因果关系，为POI防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

炎症因子相关基因单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）位点资料来源于布里斯托大学MRC综合流行病学部门（Integrative Epidemiology Unit，IEU）开发的全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）公开数据库IEU OpenGWAS（https://gwas.mrcieu.ac.uk），包括14 824名研究对象的91种炎症因子，并校正了年龄、性别和体质指数等混杂因素。POI资料来源于FinnGen数据库，包括118 484名研究对象（其中254例POI患者）[6]。FinnGen数据库和炎症因子GWAS之间重叠度较低，能有效减少样本重复引起的偏差，提高研究的准确性和可靠性[7]；炎症因子和POI的研究对象均为欧洲人群。

1.2 方法

1.2.1 工具变量筛选

MR研究基于3个关键假设：相关性、独立性和排他性。设置以下条件筛选工具变量[8]：仅纳入与炎症因子存在显著关联的SNP（$P\leqslant5\times10^{-6}$）；排除连锁不平衡的SNP（$r^2<0.001$，kb=10 000），减少连锁不平衡引起的等位基因非随机分布，确保工具变量的独立性；通过分析等位基因频率，识别并指定正向等位基因，删除回文SNP，确保遗传信息解读一致、准确；计算所有SNP的*F*统计量，剔除弱工具变量，确保工具变量与暴露因素强相关，*F*>10表示不存在弱工具变量偏倚。采用PhenoScanner工具比对并剔除与POI直接相关的SNP[9]。

1.2.2 MR分析

采用R 4.2.2软件的TwoSampleMR 0.5.6程序包和MR-PRESSO 1.0程序包统计分析。以逆方差加权法（inverse-variance weighted，IVW）作为主要分析方法，同时结合加权中位数法（weighted median estimator，WME）、MR-Egger回归法、简单模式和增强模式估计炎症因子与POI的双向因果关系。

1.2.3 敏感性分析

采用Cochran *Q*检验评估工具变量间的异质性，*P*>0.05表示不存在异质性[10]。采用MR-Egger回归法检验工具变量的水平多效性，*P*>0.05表示不存在水平多效性[11]。采用MR-PRESSO检验评估水平多效性，识别并排除异常SNP。

2 结 果

2.1 正向MR分析结果

以91种炎症因子为暴露，POI为结局进行正向MR分析，结果显示，IL-33、IL-18R1和IL-13水平升高与POI风险增加有关（均*P*<0.05）；IL-10、C-C基序趋化因子配体19（CCL19）和单核细胞趋化蛋白-3（MCP-3）水平升高与POI风险降低有关（均*P*<0.05）。Cochran *Q*检验结果提示无异质性，

MR-Egger 回归法、MR-PRESSO 检验结果提示无水平多效性（均 $P>0.05$）。见表 1。

2.2 反向 MR 分析结果

以 POI 为暴露，91 种炎症因子为结局进行反向 MR 分析，结果显示，POI 与 15 种炎症因子水平下降有关（均 $P<0.05$），包括 CCL23、轴抑制蛋白 1（AXIN1）、程序性死亡配体 1（PD-L1）、MCP-2、CCL4、C-X-C 趋化因子配体 6（CXCL6）、肿瘤坏死因子超家族成员 14（TNFSF14）、β-神经生长因子（β-NGF）、IL-33、CXCL1、NK 细胞受体 p11（NKp11）、抑瘤素 M（OSM）、IL-5、IL-15Rα 和 TNFSF12。Cochran Q 检验结果提示无异质性，MR-Egger 回归法、MR-PRESSO 检验结果提示无水平多效性（均 $P>0.05$）。见表 2。

表 1 炎症因子与 POI 的正向 MR 分析结果

Table 1 Results of forward MR analysis of association between inflammatory cytokines and POI

暴露	结局	SNP数量	IVW法		Cochran Q	MR-Egger回归	MR-PRESSO
			*OR*值（95%*CI*）	*P*值	检验*P*值	截距*P*值	检验*P*值
IL-10	POI	19	0.410（0.233～6.721）	0.002	0.224	0.315	0.150
IL-33	POI	11	2.826（1.228～6.504）	0.015	0.563	0.518	0.700
CCL19	POI	19	0.583（0.364～0.932）	0.024	0.485	0.938	0.510
MCP-3	POI	19	0.559（0.335～0.936）	0.027	0.977	0.982	0.930
IL-18R1	POI	23	1.370（1.030～1.821）	0.031	0.287	0.215	0.260
IL-13	POI	12	1.990（1.034～3.832）	0.040	0.444	0.389	0.560

表 2 炎症因子与 POI 的反向 MR 分析结果

Table 2 Results of reverse MR analysis of association between inflammatory cytokines and POI

暴露	结局	SNP数量	IVW法		Cochran Q	MR-Egger回归	MR-PRESSO
			*OR*值（95%*CI*）	*P*值	检验*P*值	截距*P*值	检验*P*值
POI	CCL23	13	0.981（0.968～0.994）	0.004	0.348	0.279	0.290
POI	AXIN1	13	0.978（0.963～0.994）	0.006	0.616	0.595	0.590
POI	PD-L1	13	0.982（0.970～0.995）	0.007	0.943	0.928	0.960
POI	MCP-2	13	0.981（0.966～0.996）	0.011	0.635	0.617	0.690
POI	CCL4	13	0.983（0.970～0.996）	0.012	0.601	0.517	0.680
POI	CXCL6	13	0.984（0.971～0.997）	0.014	0.583	0.497	0.650
POI	TNFSF14	13	0.983（0.968～0.997）	0.020	0.785	0.774	0.760
POI	β-NGF	13	0.985（0.973～0.998）	0.022	0.303	0.235	0.310
POI	IL-33	13	0.984（0.970～0.998）	0.030	0.860	0.808	0.910
POI	CXCL1	13	0.986（0.973～0.999）	0.032	0.495	0.412	0.560
POI	NKp11	13	0.986（0.974～0.999）	0.037	0.252	0.243	0.320
POI	OSM	13	0.984（0.968～0.999）	0.039	0.145	0.138	0.170
POI	IL-5	13	0.985（0.970～0.999）	0.042	0.958	0.956	0.960
POI	IL-15Rα	13	0.985（0.969～0.999）	0.048	0.809	0.827	0.890
POI	TNFSF12	13	0.985（0.970～0.999）	0.048	0.160	0.178	0.140

3 讨 论

本研究采用双向 MR 方法探讨炎症因子与 POI 的因果关系，正向 MR 分析结果显示，IL-10、CCL19 和 MCP-3 与 POI 风险降低有关，IL-33、IL-18R1 和 IL-13 与 POI 风险增加有关；反向 MR 分析结果显示，POI 与 CCL23、AXIN1 等 15 种炎症因子水平降低有关。虽然研究样本来源于欧洲人群 GWAS 数据，对其他地区的适用性存在差异，但鉴于人类遗传学的广泛共性，本研究结果为炎症因子与 POI 的因果关系和机制提供了证据和思路，为预防和治疗 POI 提供了参考。

炎症因子可能主要通过参与炎症反应及免疫调节参与 POI 的疾病调控及转归。IL-10 由巨噬细胞、Th1 细胞等免疫细胞分泌，通过 IL-10 受体发挥功能，其机制可能为通过抑制单核细胞、巨噬细胞向 T 细胞呈递抗原，降低 IL-1、IL-6 等炎症因子水平，抑制细胞凋亡参与机体免疫调节[12]。而免疫失调是

POI的重要病因，免疫细胞异常、炎症因子失衡等均与POI发生密切相关[13]。IL-18R1、IL-33炎症因子在免疫系统疾病中发挥重要作用，可通过调节免疫对POI疾病转归产生影响。IL-18R1是IL-18受体蛋白，两者相互作用调节免疫和炎症反应，结合后激活下游信号传导，影响细胞功能，是炎症及免疫性疾病治疗靶点[14]。当细胞坏死或组织受损时，IL-33被释放到细胞外，与免疫细胞表面的生长刺激表达基因2蛋白受体结合，促使辅助型T细胞2分化，引发炎症反应[15]。研究显示，IL-33调控的免疫细胞能通过分泌细胞因子、生长因子等可溶性介质，影响卵巢细胞增殖、分化，影响卵巢生理及病理功能[16]。IL-10、IL-18R1和IL-33均与炎症反应、免疫密切相关，提示炎症反应、免疫调节与POI风险有关，为研究早期防治POI提供了靶点。

反向MR分析结果揭示了IL-33与POI的动态病理关联，POI进展至晚期时，卵巢组织损伤导致IL-33分泌细胞（内皮细胞/成纤维细胞）减少，伴随Treg细胞介导的免疫抑制、铁死亡相关氧化应激和雌激素缺乏（通过下调ER信号及AXIN1依赖的Wnt通路）进一步抑制IL-33表达[17-18]。POI的慢性炎症通过NF-κB/AhR通路抑制CCL23转录，削弱其通过CC基序趋化因子受体1招募调节性T细胞及抑制促炎因子释放的能力，加剧炎症[19]。而雌激素下降通过调控AXIN1的转录/稳定性，导致Wnt信号失衡、铁代谢基因表达下调，加重铁死亡相关氧化应激，最终形成炎症-氧化应激-Wnt通路紊乱的恶性循环，驱动卵泡闭锁及卵巢储备功能下降[20]。以上机制表明IL-33在POI晚期因卵巢功能衰退导致分泌减少，与CCL23转录抑制及AXIN1-Wnt轴失调共同构成双向病理循环。

在转化方面，针对IL-18R1可通过设计拮抗剂以降低POI风险；或增强CCL19、IL-10以增强保护效应。此外，需分阶段干预，早期通过抗IL-33或CCL23补充剂抑制炎症，晚期则需联合IL-33补充、雌激素替代、铁死亡抑制剂及AXIN1-Wnt通路调控，以恢复卵泡微环境稳态及卵巢功能。可开发高灵敏度和特异度的诊断试剂盒，快速检测上述指标，针对拮抗剂、补充剂等开发需进行实验研究，但上述成果能否转化为POI的临床应用仍有待进一步深入研究。

参考文献

[1] CHON S J, UMAIR Z, YOON M S. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future [J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2021 [2025-03-12]. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672890.

[2] CHENG C H, CHEN L R, CHEN K H. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (3): 1376-1392.

[3] KIM H K, KIM T J. Current status and future prospects of stem cell therapy for infertile patients with premature ovarian insufficiency [J]. Biomolecules, 2024, 14 (2): 242-272.

[4] 高红娜，王文君. 慢性炎症与卵巢功能不全发病机制及其治疗的研究进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志，2023，43 (9)：964-967.
GAO H N, WANG W J. Research progress on the pathogenesis and treatment of chronic inflammation and ovarian insufficiency [J]. Chin J Reprod Contracep, 2023, 43 (9): 964-967. (in Chinese)

[5] HUANG Y Q, HU C, YE H F, et al. Inflamm-aging: a new mechanism affecting premature ovarian insufficiency [J/OL]. J Immunol Res, 2019 [2025-03-12]. https://doi.org/10.1155/2019/8069898.

[6] WANG J H, ZHAO X, LUO R, et al. The causal association between systemic inflammatory regulators and primary ovarian insufficiency: a bidirectional mendelian randomization study [J]. J Ovarian Res, 2023, 16 (1): 191-199.

[7] ZHANG Z Y, HAN S, SUN X W, et al. Causal relationships between 4 exposure factors and rotator cuff syndrome using mendelian randomization analysist [J/OL]. Orthop J Sports Med, 2025 [2025-03-12]. https://doi.org/10.1177/23259671241285860.

[8] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization [J]. JAMA, 2017, 318 (19): 1925-1926.

[9] FENG Z A, CHEN N, LI H, et al. Serum metabolites and risk of aortic dissection: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2025, 41 (2): 139-147.

[10] 陈海苗，马岩，刘明奇，等. 膳食成分与肠道微生物的孟德尔随机化研究 [J]. 预防医学，2025，37 (1)：73-76，81.
CHEN H M, MA Y, LIU M Q, et al. Mendelian randomization study on dietary components and gut microbiota [J]. China Prev Med J, 2025, 37 (1): 73-76, 81. (in Chinese)

[11] WU Z S, ZHAO Y, ZHANG B, et al. Causal association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and epilepsy: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study [J/OL]. Epilepsy Behav, 2025, 164 [2025-03-12]. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.110253

[12] ABUBAKAR M, RASOOL H F, JAVED I, et al. Comparative roles of IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, 1L-22, IL-33, and IL-37 in various cardiovascular diseases with potential insights for targeted immunotherapy [J/OL]. Cureus, 2023, 15 (7) [2025-03-12]. https://doi.org/10.7759/cureus.42494.

[13] 黄仟润，王风笛，陈月璐，等. 免疫因素与POI发病的相关研究进展 [J]. 重庆医科大学学报，2025，50 (1)：19-22.
HUANG Q R, WANG F D, CHEN Y L, et al. Research progress on the correlation between immune factors and the onset of premature ovarian insufficiency [J]. J Chongqing Med Univ, 2025, 50 (1): 19-22. (in Chinese)

（下转第520页）

ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al.Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J].Chin J Oncol, 2024, 46 (3): 221-231. (in Chinese)

[3] LOUIE K S, DE SANJOSE S, DIAZ M, et al.Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries [J].Br J Cancer, 2009, 100 (7): 1191-1197.

[4] XAVIER-JÚNIOR J C C, DUFLOTH R M, VALE D B, et al. Early age at first sexual intercourse is associated with higher prevalence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) [J].Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, 39 (2): 80-85.

[5] SANDERSON E, GLYMOUR M M, HOLMES M V, et al.Mendelian randomization [J].Nat Rev Methods Primers, 2022, 2 (1): 6-54.

[6] ELSWORTH B, LYON M, ALEXANDER T, et al.The MRC IEU OpenGWAS data infrastructure [J].BioRxiv, 2020, 8: 2448-2469.

[7] DAVIES N M, HOLMES M V, GEORGE D S.Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J].BMJ, 2018, 362: 601-611.

[8] BURGESS S, THOMPSON S G.Mendelian randomization: methods for causal inference using genetic variants [M].Florida: CRC Press LLC, 2021.

[9] 陶陶, 曾志, 张晓巍, 等.子宫颈免疫防御机能[J].中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40 (7): 703-708.
TAO T, ZENG Z, ZHANG X W, et al.The immune defense function of cervix [J].Chin J Pract Gynecol Obstet, 2024, 40 (7): 703-708. (in Chinese)

[10] SLOMOVITZ B, GOURLWY C, CAREY M S, et al.Low-grade serous ovarian cancer: state of the science [J].Gynecol Oncol, 2020, 156 (3): 715-725.

[11] MEKONNEN A G, MITTIKU Y M.Early-onset of sexual activity as a potential risk of cervical cancer in Africa: a review of literature [J].PLOS Glob Public Health, 2023, 3 (3): 1-13.

[12] AZMI N B, SHAHBAZI F.A meta-analysis of the association between adolescent pregnancy and the risk of gynecological cancers [J].Epidemiol Health, 2024, 46: 1-10.

[13] YAMAGUCHI M, SEKINE M, HANLEY S J B, et al.Risk factors for HPV infection and high-grade cervical disease in sexually active Japanese women [J].Sci Rep, 2021, 11 (1): 1-9.

[14] MAGNUSSON B M, MASHO S W, LAPANE K L.Early age at first intercourse and subsequent gaps in contraceptive use [J].J Womens Health (Larchmt), 2012, 21 (1): 73-79.

[15] 李璐媛, 宋艳.子宫内膜癌分子分型与相关免疫治疗的最新研究进展[J].中华医学杂志, 2022, 102 (42): 3409-3414.
LI L Y, SONG Y.Recent advances in molecular subtypes of endometrial cancer and related immunotherapy [J].Natl Med J China, 2022, 102 (42): 3409-3414. (in Chinese)

[16] LARA L A S, ABDO C H N.Age at time of initial sexual intercourse and health of adolescent girls [J].J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016, 29 (5): 417-423.

[17] KARNEZIS A N, CHO K R, GILKS C B, et al.The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies [J].Nat Rev Cancer, 2017, 17 (1): 65-74.

[18] WANG T J, TIAN L X, WEI B, et al.Effect of fibroblast heterogeneity on prognosis and drug resistance in high-grade serous ovarian cancer [J].Sci Rep, 2024, 14 (1): 1-19.

收稿日期：2024-11-28 **修回日期**：2025-04-03 **本文编辑**：徐亚慧

(上接第515页)

[14] SHAKERIAN L, KOLAHDOOZ H, GAROUSI M, et al. IL-33/ST2 axis in autoimmune disease [J/OL]. Cytokine, 2022, 158 [2025-03-12]. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156015.

[15] TANG M X, SUN X D, LI P, et al. IL-33 and soluble ST2 in follicular fluid are associated with premature ovarian insufficiency [J/OL]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15 [2025-03-12]. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1463371.

[16] TRIVEDI S, LABUZ D, DEERING-RICE C E, et.al.IL-33 induces NF-κB activation in ILC2 that can be suppressed by *in vivo* and *ex vivo* 17β-estradiol [J/OL].Frontiers in Allergy, 2022, 3 [2025-03-12]. https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1062412.

[17] MOK M Y, LUO C Y, HUANG F P, et al.IL-33 orchestrated the interaction and immunoregulatory functions of alternatively activated macrophages and regulatory T cells in vitro [J].J Immunol, 2023, 211 (7): 1134-1143.

[18] RUAN J Y, TIAN Q, LI S T, et al.The IL-33-ST2 axis plays a vital role in endometriosis via promoting epithelial: mesenchymal transition by phosphorylating β-catenin [J].Cell Commun Signal, 2024, 22 (1): 318-337.

[19] PAWLIK K, CIAPAŁA K, CIECHANOWSKA A, et al.Pharmacological evidence of the important roles of CCR1 and CCR3 and their endogenous ligands CCL2/7/8 in hypersensitivity based on a murine model of neuropathic pain [J].Cells, 2022, 12 (1): 98-125.

[20] CHEN B X, FAN P, SONG X, et al.The role and possible mechanism of the ferroptosis-related SLC7A11/GSH/GPX4 pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J].BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24 (1): 531-542.

收稿日期：2024-12-17 **修回日期**：2025-03-12 **本文编辑**：徐文璐