DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0181　　**文章编号** 1671-8852(2025)09-1124-06

雌激素下调低氧诱导因子-1α促进子宫内膜异位症侵袭和迁移的作用机制

盛　慧[1]　常亚男[1]　杨贵云[1]　卢俊玲[1]　曹伟丽[2]
[1]武汉市第四医院武胜路院区妇产科　湖北　武汉　430030；
[2]湖北省妇幼保健院　湖北　武汉　430070

摘要　**目的**：探讨雌激素和低氧诱导因子-1α(HIF-1α)在子宫内膜异位病灶侵袭和迁移的作用和调控机制。**方法**：将子宫内膜间质细胞(ESCs)分为3组，分别为oe-vector组(过表达vector质粒的ESCs)，oe-HIF-1α组(转染了过表达HIF-1α质粒的ESCs)，oe-HIF-1α+E_2组[成功转染oe-HIF-1α质粒的ESCs后再用10^{-8} mol·L^{-1} 17β-雌二醇(E_2)处理]，检测ESCs侵袭和迁移能力以及上皮细胞-间质转化(EMT)相关分子E-Cadherin和Vimentin的表达水平。**结果**：oe-HIF-1α+E_2组ESCs中HIF-1α表达水平均低于oe-HIF-1α组和oe-vector组，且oe-HIF-1α组HIF-1α表达高于oe-vector组(均$P<0.05$)；oe-HIF-1α+E_2组ESCs侵袭迁移能力均高于oe-HIF-1α和oe-vector组，且oe-HIF-1α组ESCs侵袭迁移能力在3组中最低(均$P<0.05$)；oe-HIF-1α+E_2组E-Cadherin蛋白和mRNA水平均高于oe-HIF-1α和oe-vector组，且oe-HIF-1α组E-Cadherin蛋白和mRNA水平的表达在3组中最低(均$P<0.05$)。oe-HIF-1α+E_2组Vimentin蛋白和mRNA水平均低于oe-HIF-1α和oe-vector组，且oe-HIF-1α组Vimentin蛋白和mRNA水平的表达在3组中最高(均$P<0.05$)。**结论**：E_2可能是通过抑制HIF-1α促进子宫内膜细胞EMT过程从而促进异位的子宫内膜发生侵袭和转移，HIF-1α有望成为子宫内膜异位症治疗的靶点之一。

关键词　子宫内膜异位症；雌激素；低氧诱导因子-1α；侵袭；迁移
中图分类号　R71
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Mechanism of estrogen downregulating hypoxia-inducible factor-1α to promote invasion and migration of endometriosis

SHENG Hui[1], CHANG Yanan[1], YANG Guiyun[1], LU Junling[1], CAO Weili[2]
[1]Dept. of Obstetrics and Gynecology, Wusheng Road Campus, Wuhan Fourth Hospital, Wuhan 430030, Hubei, China;
[2]Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the roles and regulatory mechanisms of estrogen and hypoxia-inducible factor-1α(HIF-1α) in the invasion and migration of endometriosis lesions. **Methods:** Endometrial stromal cells (ESCs) were divided into three groups: oe-vector group (overexpressing vector plasmid in ESCs), oe-HIF-1 group (overexpressing vector plasmid in ESCs), and oe-HIF-1α+E_2 group (overexpressing vector plasmid in ESCs and using 17β-Estradiol, E_2). The invasion and migration ability of ESCs were evaluated, as well as the expression levels of epithelial-mesenchymal transition (EMT)

课题来源：湖北省卫生健康委员会科研项目(编号：WJ2021F006)
作者简介：盛慧，女，1974—，医学硕士，副主任医师，主要从事妇科疾病的研究，E-mail: shenghuifuke@163.com

related molecules E-Cadherin and Vimentin were determined. **Results:** The expression of HIF-1α in the oe-HIF-1α+E_2 group was lower than that in oe-HIF-1 group and oe-vector group, and the expression of HIF-1α in oe-HIF-1 group was the highest (all $P<0.05$). The invasion and migration ability of oe-HIF-1α+E_2 group was higher than that of oe-HIF-1α and oe-vector group, but the ability of oe-HIF-1α group was the lowest ($P<0.05$). The protein and mRNA levels of E-Cadherin in oe-HIF-1α+E_2 group were higher than those in oe-HIF-1α and oe-vector group, but the levels in oe-HIF-1α group were lower than those in the oe-vector group ($P<0.05$). The protein and mRNA levels of Vimentin in oe-HIF-1α+E_2 group were lower than oe-HIF-1α and oe-vector group, but the levels inVimentin in oe-HIF-1α group were higher than in oe-vector group ($P<0.05$). **Conclusion:** E_2 may be inhibited by HIF-1α to promote the EMT process in ESCs, thereby promoting the invasion and metastasis of ectopic endometrium, HIF-1α is expected to become one of the targets for the treatment of endometriosis.

Key Words　Endometriosis; Estrogen; Hypoxia Inducible Factor-1α; Invasion; Migration

子宫内膜异位症是指子宫内膜组织(腺体和间质)在子宫内膜以外的位置生长浸润,可侵及全身各个器官,以卵巢、子宫直肠陷凹、宫骶韧带等部位最常见[1]。其主要病理变化为异位内膜发生周期性出血及其周围组织纤维化,形成异位结节,痛经、慢性盆腔痛、月经异常和不孕是其主要症状[2-3]。雌激素是导致子宫内膜生长的重要原因之一,研究[4-5]发现,子宫内膜异位症患者体内雌激素水平高于正常同龄女性,因此认为雌激素会促使子宫内膜细胞生长和增殖,且雌激素水平升高是子宫内膜异位症发病风险之一。低氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)信号级联反应会受到缺氧状态的影响,在生理性缺氧如干细胞微环境、胎盘发育、胚胎发育过程中组织细胞分化,以及多种病理情况如肿瘤的发展、转移中发挥着重要作用。但目前有关雌激素和HIF-1α在子宫内膜异位病灶进展中的机制尚不清楚,因此,本次研究将探讨雌激素在子宫内膜异位病灶形成的意义以及促进子宫内膜异位病灶生长和侵袭的作用机制。

1　材料与方法

1.1　细胞及主要试剂　子宫内膜间质细胞(endometrial stromal cells, ESCs)购自 Merck 公司(美国)。主要试剂包括:DMEM培养基(Hyclone公司,美国),胎牛血清(PAN,德国),青-链霉素混合液和胰蛋白酶消化液(北京索莱宝,中国),GAPDH、HIF-1α及上皮细胞-间质转化(EMT)相关蛋白E-Cadherin和Vimentin抗体(Abcam,英国),TRIzol(Invitrogen,美国),逆转录试剂盒、荧光定量PCR试剂盒(TaKaRa,日本),蛋白印迹膜再生液(Biolab,中国),ECL发光液(Pittsburgh,美国)。

1.2　实验方法

1.2.1　*细胞培养*　ESCs传代培养于含有青-链霉素以及10%FBS的培养基中,当细胞融合至90%时,弃去旧培养基,PBS洗涤细胞,弃去PBS后加入2 mL 0.25%胰蛋白酶-0.02%EDTA混合消化液,置显微镜下观察,当细胞变圆后迅速加入2 mL完全培养基终止消化,轻轻吹打,收集细胞。离心后弃去上清,用完全培养基重悬细胞,分瓶培养,隔天换液。

1.2.2　*过表达HIF-1α*　长效稳定过表达HIF-1α编码系列的pCMV-HIF-1α-ESCs真核表达载体已由本实验组其他人员成功构建。

1.2.3　*细胞分组*　将细胞分为3组:oe-vector组(即过表达vector质粒的ESCs),oe-HIF-1α组(即成功转染了过表达HIF-1α质粒的ESCs),oe-HIF-1α+E_2组[即成功转染了过表达HIF-1α质粒的ESCs后使用含10^{-8} mol•L^{-1} 17β-雌二醇(E_2)的培养基孵育24 h]。

1.2.4　*细胞划痕实验*　用记号笔在6孔板背后均匀横线。按照每孔5×10^5个细胞接种,使细胞铺满整孔;第2天用200 μL规格的枪头比着直尺,垂直于背后的横线划痕;用PBS洗涤细胞3次,去除划下的细胞,加入含2%胎牛血清的细胞培养基2 mL;放入37 ℃、5%CO_2培养箱进行培养。观察细胞侵袭情况,并拍照。

1.2.5　*细胞迁移实验*　于小室的上室中加入稀释好的Matrigel胶40 μL,37 ℃培养箱静置4 h,待

Matrigel胶凝固后,将上室内未凝固的液体吸出,加入70 μL培养基,将其置于37 ℃培养箱中孵育30 min。离心,无血清培养基重悬,计数,取出小室,吸净上室液体,取200 μL单个细胞悬液沿壁加入上室,每孔设置3个复孔,24孔板下室中加入600 μL含10%FBS的培养基,置于37 ℃培养箱中培养48 h后取出小室,PBS清洗上室3次,下室浸泡于PBS中,每次5 min。在新的24孔板下室中加入700 μL甲醇,置入小室固定30 min。弃去甲醇,下室中加入1%结晶紫700 μL,静置30 min,清水冲洗上室,晾干,显微镜下细胞计数。

1.2.6 Western Blot 将各组细胞悬液分别接种于6孔板中,每孔细胞数为5×10^5,待细胞融合至90%时,收集细胞,离心,弃上清,PBS洗涤,加入RIPA裂解,离心,吸取上清预冷。通过BCA法进行蛋白定量,凝胶电泳及转膜,显影,使用Image Pro Plus 6.0软件分析光密度值,蛋白相对表达量计算为目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值,实验重复3次。

1.2.7 qPCR 将各组细胞悬液用DEPC水10 μL溶解RNA,吹打混匀,得到总RNA溶液使用Nanodrop 2000测定mRNA浓度和纯度。在除酶的200 μL eppendorf管中分别加入RNA 2 μL、5×iScript reaction mix 4 μL、iScript reverse transcriptase 1 μL、Nuclease-free water 13 μL。25 ℃反应5 min,42 ℃反应30 min,85 ℃反应5 min,获得cDNA,−70 ℃保存。在除酶的200 μL eppendorf管中分别加入cDNA 1 μL、无核酸酶水7.4 μL、Sofast EvaGreen Supermix 10 μL、Forward primer 0.8 μL、Reverse primer 0.8 μL,将预混好的试剂加入8联管内,封好,放入仪器内,设置反应参数,进行扩增,结果采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$进行计算,所用引物见表1。

表1 引物序列

引物名		序列(5′—3′)
HIF-1α	Forward	5′-TTGATAAGGTCCTGGCAACT-3′
	Reverse	5′-TCTCTGTCTCTCTCAAGTCA-3′
E-Cadherin	Forward	5′-CCAAATCAACCATAGGTCCA-3′
	Reverse	5′-GCATTATTTCTATGACGCGG-3′
Vimentin	Forward	5′-ATTTCAACGCCTCCAAAAAG-3′
	Reverse	5′-CCAAAGATGAGGAGTATCCG-3′
β-catenin	Forward	5′-GGTCTCCTCTGACTTCAACA-3′
	Reverse	5′-GTGAGGGTCTCTCTCTTCCT-3′

1.3 数据分析 数据采用Graphpad Prism 5(Version 5.01)进行分析与作图,本次研究中的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间计量资料采用F检验,以$P<0.05$认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 E_2对ESCs中HIF-1α的影响 oe-HIF-1α+E_2组ESCs中HIF-1α蛋白和mRNA表达水平均低于oe-HIF-1α组和oe-vector组,oe-HIF-1α组HIF-1α蛋白和mRNA高于oe-vector组,差异具有统计学意义($P<0.05$),表明成功过表达ESCs中的HIF-1α,并且E_2能够抑制ESCs中HIF-1α表达水平。见图1。

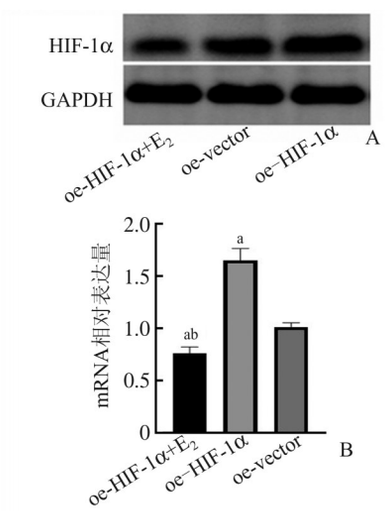


图1 各组ESCs中HIF-1α蛋白和mRNA相对表达水平比较

A. Western Blot照片;B. mRNA相对表达水平的比较(与oe-vector比较,$^aP<0.05$;与oe-HIF-1α组比较,$^bP<0.05$)

2.2 E_2和oe-HIF-1α对ESCs侵袭的影响 比较三组ESCs侵袭能力,oe-HIF-1α+E_2组ESCs侵袭能力均高于oe-HIF-1α和oe-vector组,但oe-HIF-1α组ESCs侵袭能力低于oe-vector组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),表明上调ESCs中HIF-1α表达后,ESCs侵袭能力减弱,而E_2会增强ESCs的侵袭能力。见图2。

2.3 E_2和oe-HIF-1α对ESCs迁移的影响 比较三组ESCs侵袭能力,oe-HIF-1α+E_2组ESCs迁移能力均高于oe-HIF-1α和oe-vector组,但oe-HIF-1α组ESCs迁移能力低于oe-vector组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),表明上调ESCs中HIF-1α表达后,ESCs迁移能力减弱,而E_2会增强ESCs的迁移能力。见图3。

2.4 E_2和HIF-1α对EMT相关蛋白表达的影响 比较三组ESCs EMT相关蛋白表达水平,oe-HIF-1α+E_2组E-Cadherin蛋白均高于oe-HIF-1α和oe-vector组,但oe-HIF-1α组E-Cadherin蛋白低于oe-

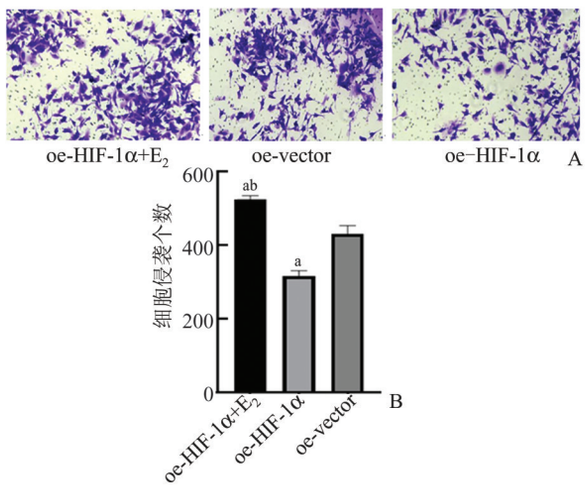


图 2　各组 ESCs 侵袭能力比较（结晶紫染色，×400）

A. 结晶紫染色照片；B. 侵袭能力的比较（与 oe-vector 比较，$^{a}P<0.05$；与 oe-HIF-1α 组比较，$^{b}P<0.05$）

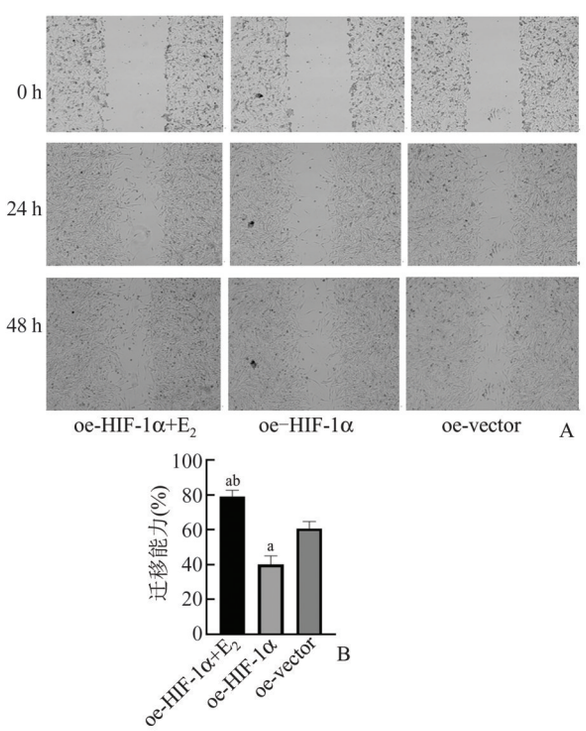


图 3　各组 ESCs 迁移能力比较

A. 光镜下照片；B. 迁移能力的比较（与 oe-vector 比较，$^{a}P<0.05$；与 oe-HIF-1α 组比较，$^{b}P<0.05$）

vector 组，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；而 oe-HIF-1α＋E_2 组 Vimentin 蛋白均低于 oe-HIF-1α 和 oe-vector 组，但 oe-HIF-1α 组 Vimentin 蛋白高于 oe-vector 组，差异均具有统计学意义（$P<0.05$），表明上调 ESCs 中 HIF-1α 表达后，会抑制 ESCs 发生 EMT，而 E_2 会促进 ESCs 发生 EMT。见图 4。

2.5　E_2 对 ESCs 中 EMT 相关基因表达的影响　比较三组 ESCs EMT 相关分子 mRNA 表达水平，oe-

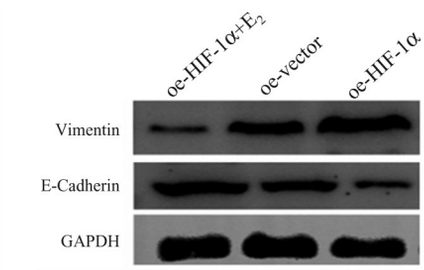


图 4　各组 ESCs 蛋白表达水平

HIF-1α＋E_2 组 E-Cadherin mRNA 均高于 oe-HIF-1α 和 oe-vector 组，但 oe-HIF-1α 组 E-Cadherin mRNA 低于 oe-vector 组，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；而 oe-HIF-1α＋E_2 组 Vimentin mRNA 均低于 oe-HIF-1α 和 oe-vector 组，但 oe-HIF-1α 组 Vimentin mRNA 高于 oe-vector 组，差异均具有统计学意义（$P<0.05$），表明上调 ESCs 中 HIF-1α 表达后，会抑制 ESCs 发生 EMT，而 E_2 会促进 ESCs 发生 EMT。见图 5A 和图 5B。

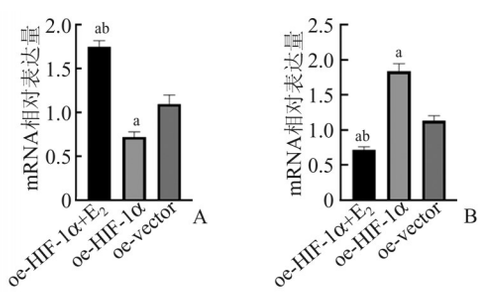


图 5　各组 ESCs EMT 相关分子 E-Cadherin 和 Vimentin mRNA 表达水平的比较

A. E-Cadherin mRNA 表达水平的比较；B. Vimentin mRNA 表达水平的比较（与 oe-vector 比较，$^{a}P<0.05$；与 oe-HIF-1α 组比较，$^{b}P<0.05$）

3　讨论

子宫内膜异位症是育龄期妇女较为常见的一种妇科相关疾病，临床上患者主要表现为继发性痛经，进行性加重，严重甚至导致不孕，影响广大妇女的身心健康[6-7]。目前有关其发病原因众说不一，但被广大学者所认可的原因之一是经血逆流导致子宫内膜种植在子宫以外的部位生长，并随着月经而发生变化，进而引起患者出现不适症状[8-9]。异位的子宫内膜在形态学上呈良性表现，但在临床行为学上具有类似恶性肿瘤的特点，如种植、侵袭及远处转移等[10]。但目前有关异位的子宫内膜发生侵袭和转移的具体机制尚不十分清楚，研究[11-12]发现，HIF-1α 是肿瘤细胞生长过程中重要的调控因子，其

过度表达对肿瘤细胞增殖起到抑制作用,HIF-1α可引起多种基因转录,使肿瘤细胞耐受低氧环境,进而使恶性肿瘤患者在治疗过程中产生耐受反应,降低治疗效果。本次研究结果显示,oe-HIF-1α组HIF-1α蛋白和mRNA高于oe-vector组($P<0.05$),oe-HIF-1α组ESCs侵袭迁移能力低于oe-vector组($P<0.05$),表明本次研究成功过表达ESCs中的HIF-1α表达水平,会降低ESCs的侵袭和迁移能力,HIF-1α可能成为治疗子宫内膜异位症的靶点之一。

研究[13]表明,子宫内膜内异症是激素依赖性疾病,雌激素是促进子宫内膜生长的重要激素之一,能够刺激子宫内膜生长,子宫内膜是雌激素重要的靶器官,对子宫内膜起调节作用,在绝经后,异位内膜病灶可逐渐萎缩吸收;妊娠或使用性激素抑制卵巢功能,可暂时阻止疾病发展。但若雌激素水平在体内过高,就会使子宫内膜过度增生,加重异位的子宫内膜生长[14-15]。尽管大量研究和临床实践已证明内异症是雌激素相关性疾病,但是有关雌激素是如何调节子宫内膜异位症生长和转移的机制尚不清楚[16]。本次研究结果显示,oe-HIF-1α+E_2组的ESCs中HIF-1α蛋白和mRNA表达水平均低于oe-HIF-1α组和oe-vector组($P<0.05$),表明E_2能够抑制ESCs中HIF-1α蛋白和mRNA表达水平,而oe-HIF-1α+E_2组ESCs侵袭迁移能力均高于oe-HIF-1α和oe-vector组,进一步说明E_2有可能是通过下调HIF-1α表达来促进子宫内膜异位症侵袭和迁移。

上皮细胞-间质转化(EMT)是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,在胚胎发育、慢性炎症、组织重建、癌症转移和多种纤维化疾病中发挥了重要作用,其主要的特征有细胞黏附分子(如E-Cadherin)表达的减少、细胞角蛋白细胞骨架转化为Vimentin为主的细胞骨架及形态上具有间充质细胞的特征等[17]。通过EMT,上皮细胞失去了细胞极性,失去与基底膜的连接等上皮表型,获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型,EMT是细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程之一[18]。近年来,有关EMT的讨论主要集中在肿瘤领域,它与肿瘤细胞的侵袭、迁移密切相关,其在子宫内膜异位症中的讨论相对较少,但有研究指出缺血、缺氧会导致正常内膜和异位内膜的子宫内膜细胞发生EMT,导致病灶的异位生长以及与周围组织的粘连,这是子宫内膜异位症发生侵袭和迁移的重要过程。本次研究结果显示,oe-HIF-1α组E-Cadherin mRNA低于oe-vector组($P<0.05$),而oe-HIF-1α组Vimentin mRNA高于oe-vector组($P<0.05$),表明过表达ESCs中的HIF-1α能够抑制子宫内膜细胞发生EMT转化,抑制子宫内膜细胞侵袭和迁移过程,HIF-1α能够通过抑制EMT过程而抑制子宫内膜异位病灶侵袭和迁移。同时,本次研究结果显示,oe-HIF-1α+E_2组E-Cadherin蛋白和mRNA均高于oe-HIF-1α和oe-vector组($P<0.05$),但oe-HIF-1α组E-Cadherin蛋白和mRNA低于oe-vector组($P<0.05$),而oe-HIF-1α+E_2组Vimentin蛋白和mRNA均低于oe-HIF-1α和oe-vector组($P<0.05$),但oe-HIF-1α组Vimentin蛋白和mRNA高于oe-vector组($P>0.05$),表明E_2可以抑制子宫内膜间质细胞中的HIF-1α表达,从而促进子宫内膜间质细胞发生EMT过程,促使异位的子宫内膜病灶侵袭和迁移。

综上所述,雌激素促进子宫内膜异位病灶的发生和进展,E_2可能是通过抑制HIF-1α促进子宫内膜细胞EMT过程从而促进异位的子宫内膜发生侵袭和转移,因此,HIF-1α有望成为子宫内膜异位症治疗的靶点之一,也为子宫内膜的治疗提供新的思路和理论依据。

参考文献

[1] SAUNDERS P T K, HORNE A W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects[J]. Cell, 2021, 184(11): 2807-2824.

[2] LIN X, DAI Y D, TONG X M, et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility[J]. Redox Biol, 2020, 30: 101431.

[3] NODLER J L, DIVASTA A D, VITONIS A F, et al. Supplementation with vitamin D or ω-3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2020, 112(1): 229-236.

[4] DONNEZ J, TAYLOR H S, TAYLOR R N, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: A randomized clinical trial[J]. Fertil Steril, 2020, 114(1): 44-55.

[5] MOSES A S, DEMESSIE A A, TARATULA O, et al. Nanomedicines for endometriosis: Lessons learned from cancer research[J]. Small, 2021, 17(7): e2004975.

[6] CONG S S, GUO Q Y, CHENG Y, et al. Identification and analyzation of differentially expressed transcription factors in endometriosis[J]. Front Mol Biosci, 2021, 7: 614427.
[7] TOCZEK J, JASTRZĘBSKA-STOJKO Ż, STOJKO R, et al. Endometriosis: New perspective for the diagnosis of certain cytokines in women and adolescent girls, as well as the progression of disease outgrowth: A systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(9): 4726.
[8] HEINEMANN K, IMTHURN B, MARIONS L, et al. Safety of dienogest and other hormonal treatments for endometriosis in real‐world clinical practice (VIPOS): A large noninterventional study[J]. Adv Ther, 2020, 37(5): 2528-2537.
[9] LIU Y J, GONG H, GOU J H, et al. Dienogest as a maintenance treatment for endometriosis following surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 652505.
[10] ESFANDYARI S, ELKAFAS H, CHUGH R M, et al. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2165.
[11] MERLOT B, DISPERSYN G, HUSSON Z, et al. Pain reduction with an immersive digital therapeutic tool in women living with endometriosis‐related pelvic pain: Randomized controlled trial[J]. J Med Internet Res, 2022, 24(9): e39531.
[12] AGOSTINIS C, BALDUIT A, MANGOGNA A, et al. Immunological basis of the endometriosis: The complement system as a potential therapeutic target[J]. Front Immunol, 2021, 11: 599117.
[13] OSUGA Y, SEKI Y, TANIMOTO M, et al. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: Phase 2 safety and efficacy 24‐week results [J]. BMC Womens Health, 2021, 21(1): 250.
[14] SIMOPOULOU M, RAPANI A, GRIGORIADIS S, et al. Getting to know endometriosis‐related infertility better: A review on how endometriosis affects oocyte quality and embryo development[J]. Biomedicines, 2021, 9(3): 273.
[15] KONINCKX P R, USSIA A, MARTIN D C. How organoids from endometrium and endometriosis could help to understand the pathogenesis of endometriosis [J]. Fertil Steril, 2021, 115(1): 78-79.
[16] GODWIN T D, THOMAS KELLY S, BREW T P, et al. E‐cadherin‐deficient cells have synthetic lethal vulnerabilities in plasma membrane organisation, dynamics and function[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(2): 273-286.
[17] LIU Y H, CHEN C C, HSUEH Y J, et al. Extraneous E-cadherin engages the deterministic process of somatic reprogramming through modulating STAT3 and Erk1/2 activity[J]. Cells, 2021, 10(2): 284.
[18] NAKAMURA Y, KITA S, TANAKA Y, et al. Adiponectin stimulates exosome release to enhance mesenchymal stem-cell-driven therapy of heart failure in mice [J]. Mol Ther, 2020, 28(10): 2203-2219.

（2024-03-16 收稿）
编辑　张　峻

（上接第 1117 页）

[11] CHEN W, ZHAO S, XING J, et al. BMAL1 inhibits renal fibrosis and renal interstitial inflammation by targeting the ERK1/2/ELK-1/Egr-1 axis[J]. Int Immunopharmacol, 2023 ,125(Pt B):111140.
[12] LIN Q, LI S, JIANG N, et al. Inhibiting NLRP3 inflammasome attenuates apoptosis in contrast-induced acute kidney injury through the upregulation of HIF1A and BNIP3-mediated mitophagy[J]. Autophagy, 2021, 17(10): 2975-2990.
[13] REN Q, GUO F, TAO S B, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis *via* inhibiting Src-mediated NF-κB p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109772.
[14] MAREMONTI F, MEYER C, LINKERMANN A. Mechanisms and models of kidney tubular necrosis and nephron loss[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(3): 472-486.
[15] LIN H, JI F, LIN K Q, et al. LPS-aggravated ferroptosis *via* disrupting circadian rhythm by Bmal1/AKT/p53 in sepsis-induced myocardial injury[J]. Inflammation, 2023, 46(4): 1133-1143.
[16] WANG Y T, XI W J, ZHANG X Y, et al. CTSB promotes sepsis-induced acute kidney injury through activating mitochondrial apoptosis pathway[J]. Front Immunol, 2023, 13:1053754.

（2024-07-09 收稿）
编辑　沈建国