

## НАРУШЕНИЕ В МЕТАБОЛИЗМА НА ЖЕЛЯЗОТО ПРИ HELICOBACTER PYLORI ХРОНИЧНИ ГАСТРИТИ

Марияна Йорданова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Медицински факултет, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“,  
бул. „Проф. Якимов“1, Бургас 8010, България

<sup>2</sup> Консултативен онкологичен център – Бургас e-mail:  
meryan.jordanova@gmail.com

**Резюме:** *Helicobacter pylori* (HP) е известен етиологичен причинител на хроничния гастрит (ХГ) и пептичната язва и съществува причинно-следствена връзка между инфекцията и желязодефицитната анемия.

**Цел:** Да се определи влиянието на HP инфекцията върху нивата на серумното желязо (Fe), както и взаимовръзката му с възпалителното генериране на реактивни кислородни видове (ROS) и ендоскопските промени в стомашната лигавица. В проучването са включени пациенти с обострен ХГ - лабораторно потвърдени HP позитивни (n=45), HP негативни (n=15) и 80 здрави доброволци. Определени са нивата на Fe, ТЖСК, CRP и показателите на генериране на ROS и антиоксидантния капацитет (АОС). Пациентите преминават ендоскопска оценка на активността на стомашното възпаление. Резултати: Установи се, че пациентите с HP(+) ХГ имат значимо по-ниски стойности на серумното Fe, повисоки нива на ROS и намален АОС в сравнение с HP(-) и контролната групи. Намерена бе статистически значима умерена корелационна зависимост между възпалителния маркер и генерирането на ROS. Доказаните повишени нива на ROS, CRP и снижение на желязото корелират в умерена степен и с ендоскопските промени в стомашната лигавица. Заключение: Оксидативният стрес като основен патофизиологичен механизъм при хроничното възпаление, причинено от HP, обуславя степента на ендоскопските промените в стомашно-дуоденалната мукоза и промените в жлезния метаболизъм. **Ключови думи:** Хроничен гастрит, HP, серумно желязо, ROS, АОС

## DISORDER IN IRON METABOLISM IN HELICOBACTER PYLORI CHRONIC

<sup>1</sup> Medical Faculty, Prof. Dr. Assen Zlatarov University,  
Prof. Yakimov Blvd., Burgas 8010, Bulgaria

<sup>2</sup> Consultative Oncology Center – Burgas

**Abstract:** *Helicobacter pylori* (HP) is a known etiological agent of chronic gastritis (CG) and peptic ulcer, and there is a causal relationship between the infection and iron deficiency anaemia. **Objective:** To determine the effect of *H. pylori* infection on serum iron levels, its relationship with inflammation, generation of reactive oxygen species in CG, and endoscopic changes in the gastric mucosa. The study included patients with activated CG - laboratory-confirmed HP positive (n=45), HP negative (n=15), and 80 healthy volunteers. The Fe, TIBC, CRP levels, ROS generation and antioxidant capacity (AOC) indicators were determined. Patients undergo endoscopic assessment of gastric inflammation activity. Results: Patients with HP(+) gastritis had significantly lower serum Fe values, higher ROS levels and reduced AOC compared to HP(-) and control groups. A statistically significant moderate correlation was found between the inflammatory marker and ROS generation. The demonstrated increased levels of ROS, CRP and

# GASTRITIS

Mariana Yordanova<sup>1,2</sup>

*decreased iron moderately correlated with endoscopic changes in the gastric mucosa. Conclusion: Oxidative stress, as the primary pathophysiological mechanism in chronic inflammation caused by HP, determines the degree of endoscopic changes in the gastroduodenal mucosa and changes in iron metabolism.*

**Keywords:** Chronic gastritis, HP, serum iron, ROS, AOC

## 1. Въведение

Хроничният гастрит (ХГ) е сериозен социален и медицински проблем за съвременния човек. Характеризира се като процес на хронично неспецифично възпаление на стомашната лигавица с дифузен или локален характер, който постепенно води до атрофия. В световен мащаб се наблюдава нарастваща заболяемост, поради нарушение на хранителните навици, стреса, употребата на множество медикаменти, тютюнопушенето и злоупотребата с алкохол при съвременния човек. В 80-85% етиологичният причинител е спираловидният и флагелиран грам-отрицателен бацил *Helicobacter pylori* (HP), който колонизира предимно некиселата секреторна стомашна лигавица (антрум и кардия). Ролята му на патоген е описана за първи път през 1984 г. от Уорън и Маршал, а десет години по-късно СЗО го категоризира като канцероген тип I (основната причина за хронични гастрити, пептични язви, стомашен MALT лимфом и рак на стомаха). Установена е причинно-следствена връзка между инфекцията с HP и желязодефицитната анемия (ЖДА), дефицит на Vit. B12, имунна тромбоцитопенична пурпура, като и данни за обвързаност с различни извънстомашни заболявания като коронарен синдром, чернодробни и невродегенеративни заболявания и дори развитието на захарен диабет тип 2 [1].

Проникването на *H. pylori* в стомашния епителен слузен слой индуцира възпаление, а активираните макрофаги произвеждат провъзпалителни цитокини IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-12 и тумор некротизиращ фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и генерират натрупване на ROS (супероксиден радикал O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, пероксид H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Последните от своя страна причиняват окислително увреждане и дегенеративни промени в стомашната лигавица и играят съществена роля в патогенезата на хроничното възпаление [2]. Въпреки индуцирания Th1 и хуморален имунен отговор, гостоприемникът не успява да изчисти инфекцията. Причината е, че в неблагоприятната кисела среда за развитие, микроорганизмът има свои стратегии за оцеляване и противодействие срещу фагоцитите на гостоприемника. HP отделя каталаза и супероксид дизмутаза, за да неутрализира токсичността на образуваните ROS от неутрофилите на гостоприемника, синтезира аргиназа, за да намали производството на NO от макрофагите, неутрофилите и епителните клетки, намалява реакцията на NADPH оксидазата на гостоприемника и предизвиква апоптоза на макрофагите [3].

В тази борба между гостоприемник и микроорганизъм възниква и конкуренция за желязо (Fe), защото то е жизненоважен микроелемент за осъществяване на виталните функции както за макроорганизма, така и за HP бактерии. Fe играе ролята на кофактор на няколко ензима в HP, важни за адаптирането му към киселата среда на стомаха и вероятно катализират образуването на токсични хидроксилни радикали.

В човешкия организъм основен регулатор на обмяната на желязото се явява хепсидинът, хормон синтезиран от хепатоцитите. Той е антимикробен и острофазов протеин, чийто синтез се увеличава при възпаление. Основната функция на хепсидина е да потиска износа на желязото от клетките депо (ентероцити и макрофаги) чрез свързване с трансмембранен протеин Ferroportin. Възпалителният отговор спрямо *H. pylori* като следствие води да

намалване абсорбцията на Fe , то се задържа в чревния епител, рециклираното желязо от остарелите еритроцити се натрупва в макрофагите, а това в циркулацията намалява – настъпва хипоферемия.

Въпреки натрупаните данни за причинно-следствена връзка между *H. pylori* инфекцията и ЖДА, все още не напълно са проучени взаимовръзките между нивата на желязо с генерираните ROS и възникващия оксидативен стрес, водещи до ендоскопски промени с хронично възпаление на стомашната лигавица.

**Цел:** Да се установи влиянието на инфекцията с *H. pylori* върху нивата на серумното желязо, взаимовръзката му с възпалението и генерирането на реактивни кислородни форми при ХГ, както и с ендоскопските промени в стомашната мукоза.

## 2. Материал и методи

В проучването са включени 60 пациента с доказан хроничен гастрит, постъпили с диспептични оплаквания в отделението по гастроентерология на ВМА-Варна в периода 2018-2019 на средна възраст  $55.86 \pm 10.8$  години (НР положителни са  $n=45$ , а НР отрицателни са  $n=15$ ). Изследвани са също 80 здрави доброволци на средна възраст съответна на тази на пациентската група ( $58.69 \pm 11.2$ ;  $p > 0.05$ ). Диагностицирането на пациентите с ХГ се основава на Консенсус за диагностика и лечение на инфекция с НР, базиран на хроничния ход на клиничните прояви, ендоскопската находка и неинвазивни изследвания, доказващи наличието на микроорганизма [4]. Класификацията се основава на морфологичен принцип и включва хистологични и ендоскопски критерии.

Определени са следните лабораторни показатели: серумно желязо, Тотален желязосвързващ капацитет (ТЖСК), С- реактивен протеин (CRP) (Beckman Coulter, Olympus AU640 – USA) и показатели на оксидативен стрес – генериране на реактивни кислородни форми (ROS) и антиоксидантен капацитет (АОС) измерени с комерсиални тестове dROMs и VAP (Diacron–Italy). *H. pylori* инфекцията е потвърдена посредством изследване на серумните нива на антителата срещу НР (LIAISON®Diasorin) и антигенното му присъствие във фекална маса с РОСТ тест Nadal®*H. pylori* Ag Test (nal von minden GmbH, Germany). Всички пациенти преминават ендоскопско изследване за оценка активността и разпространеността на възпалението.

Използвани статистически методи: Т-тест за сравнение на средни величини MannWhitney, дескриптивен анализ, корелационен анализ.

## 3. Резултати и обсъждане

Групата на пациентите е разделена на две подгрупи – първа подгрупа, включваща пациентите с хроничен гастрит и наличие на антитела и антигени, свързани с НР инфекция (НР(+) гастрити) и втора подгрупа, включваща пациентите с хроничен гастрит, несвързан с НР инфекция (НР(-) гастрити).

**Таблица 1.** Демографски характеристики на изследваните пациентите с ХГ

Изследвани лица	Мъже	Жени	Общо
НР(+) гастрити (n)	27	17	<b>44</b>
възраст (mean±SD)	55.2±11.9	58.0±12.8	56.6±12.1
НР(-) гастрити (n)	10	6	<b>16</b>
възраст (mean±SD)	63.6±10.9	58.0±12.2	60.8±10.1
Общо (n)	37	23	<b>60</b>
възраст (mean±SD)	59.4±12.1	58.0±12.3	58.7±12.1
Контролна група			<b>80</b> 56.94±8.7

Клинично пациентите са имали повтарящи се оплаквания като болка и тежест в епигастриума, възникващи след хранене, гадене, киселини в стомаха, намален апетит, лош

вкус и др. със средна продължителност около 2.9 години (времеви диапазон 1÷10 години). При почти половината от изследваните лица от пациентската група (n=28) обострянето на заболяването е провокирано от системна употреба на медикаменти във връзка с придружаващи заболявания.

Ендоскопските промени от фиброгастроскопското изследване са обобщени в таблица 2.

**Таблица 2.** Ендоскопска характеристика на възпалителните промени и разпространението им в стомашно-дуоденаната мукоза при пациентите с ХГ

Ендоскопска характеристика	Регионални промени (n)	Дифузни промени (n)	Общо(n)
Еритематозен гастрит	15	10	25
Ерозивен гастрит	13	18	31
Атрофичен гастрит	0	4	4
Общо	28	32	60

**Таблица 3.** Серумни нива на ROS, измерени чрез dROMs тест и AOC, измерен чрез ВАР тест в изследваните групи

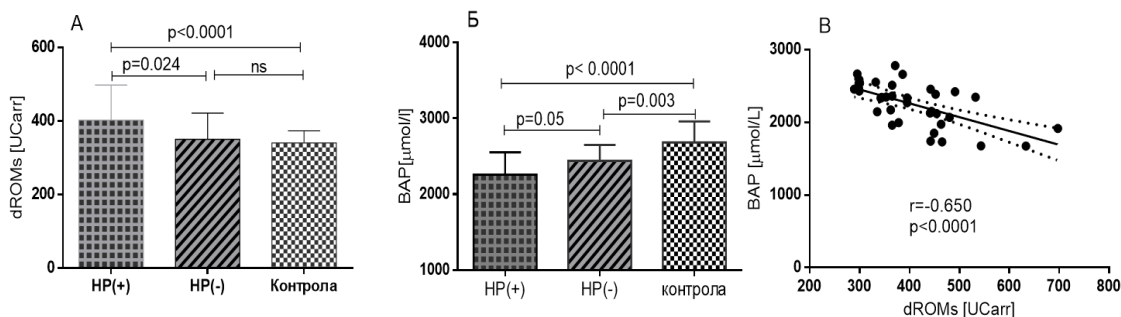
Параметри (мерна единица)	НР(+) пациенти (mean±SD)	НР(-) пациенти (mean±SD)	Контролна група (mean±SD)	p value
*dROMs [Ucarr]	402.5±95.4	350.3±71.2	337.7±35.24	<0.0001
**BAP [µmol/L]	2258±295.5	2440±212.2	2624±279.9	<0.0001

*Сравнителният анализ на различията между трите изследвани групи по отношение на генериране на ROS (dROMs тест) и AOC (BAP тест) е осъществен с One way ANOVA*

*\*Референтните граници за ROS (dROMS тест) са 250÷300 UCARR, а \*\*оптималните нива за AOC (BAP тест) са >2200 µmol/L, според производителя на теста.*

Установяват се по-високи нива на ROS при пациентите с НР(+) гастрит в сравнение с НР(-), както и спрямо контролните лица. При колонизацията на стомашната мукоза, НР бактерии предизвикват силна възпалителна реакция. Инфилтрирането на lamina propria и интраепителиалното пространство на лигавицата с полиморфонуклеарни клетки (PMN), макрофагите и лимфоцитите [5] предизвиква секреция на цитокини и други медиатори на възпалението. Като естествен имунен надзор неутрофилният „оксидативен взрив“ генерира и натрупва ROS, които предизвикват окислително увреждане на различни макромолекули от стомашната мукоза и хистологични промени.

Успоредно с повишението на ROS, намалява и антиоксидантният капацитет, измерен чрез ВАР теста. Това най-силно изразено е при НР(+) пациенти (фиг. 1Б). Установено е, че изчерпването на антиоксидантните засяга не само ендогенните, но и приетите с храната екзогенни антиоксиданти като витамини А, С, Е; флавоноиди; селен и др.[6,7]. В нашето проучване се установи висока и статистически значима отрицателна корелация между тестовете за генериране на ROS и AOC за групата пациенти с НР(+) гастрити, онагледена на фигура 1 В. Силата на тази взаимовръзка намалява и е статистически незначима за останалите две групи, което доказва ролята на генерирания от НР оксидативен стрес за дегенеративните промени в лигавицата.



**Фигура 1. А)** Сравнение на нивата на генерираните ROS, измерени чрез \*dROMs (А) и на АОС, измерени чрез \*\*ВАР тест (Б), в трите изследвани групи

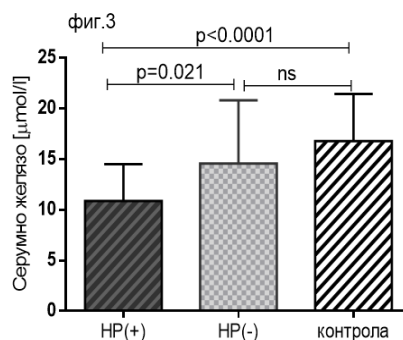
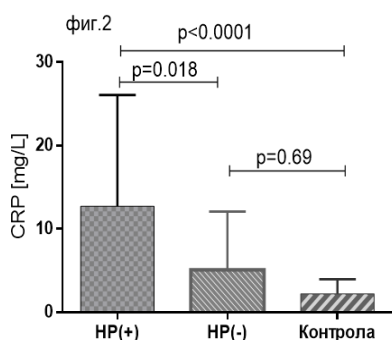
*Сравнителният анализ на различията между трите изследвани групи по отношение на генериране на ROS (dROMs тест) и АОС (ВАР тест) е осъществен с One way ANOVA с корекция на корекция на Bonferroni )*

**В)** Корелация между нивата на генерираните ROS и АОС, при HP(+) пациенти  
(Приложен е параметричен корелационен анализ и изчислен Pearson r коефициент)

\*dROMs – Реактивни кислородни метаболити

\*\*ВАР- Биологичен антиоксидантен потенциал

Основните протеинови токсини, секретирани от *H. Pylori* са цитотоксин-асоциирания ген А (CagA) и вакуолиращия цитотоксин А (VacA). Тези HP шамове показват по-голяма вирулентност, по-силно изразени възпалителни лигавични промени и тежест на заболяването [8], а CagA шамовете предизвикват засилен оксидативен взрив в PMN [9]. Установено е, че приблизително 50% от HP шамове произвеждат и двата цитотоксина [10,11].

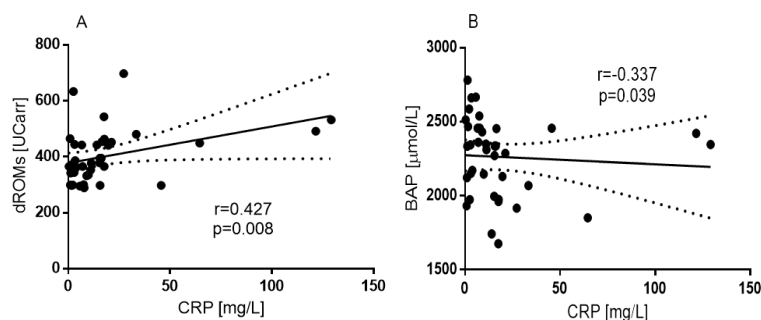


**Фигура 2.** Сравнение на серумните нива на CRP в трите изследвани групи

**Фигура 3.** Сравнение на нивата на серумното желязо в изследваните групи

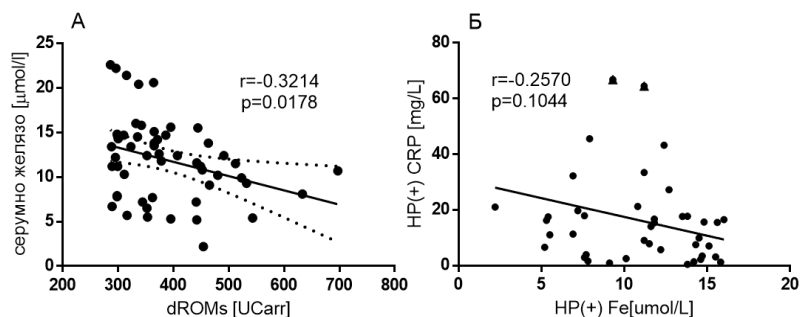
*Приложен с One way ANOVA с корекция на Bonferroni*

Съществува тясна връзка между възпалението, генерирането на реактивни кислородни форми и възникване на оксидативен стрес, доказано и в нашето проучване (фиг.4). Найчесто HP бактерии предизвикват хронична възпалителна реакция при почти всички заразени индивиди, но не винаги се развиват ясно изразени клинични признаци на инфекция [8]. Затова изследването на острофазовия белтък CRP може успешно да служи като маркер за оценка на хроничното тлеещото възпаление в стомашната мукоза (фиг.2). Освен това при по-тежките нарушения и възпаления на лигавицата (пептични язви и ерозивен пангастрит) се установяват значително по-високи нива на CRP [12].



**Фигура. 4** Корелация между серумните нива на CRP и ROS (A) и АОС (B) при НР(+) гастрити (Приложен е параметричен корелационен анализ и изчислен Pearson *r* коефициент)

CRP като основен възпалителен биомаркер корелира в умерена степен, съответно положително и отрицателно, с повишеното генериране на ROS, така и с намален АОС при НР(+) гастрити (фиг. 4 А,В).



**Фигура 5.** Корелационна зависимост между серумни нива на Fe и серумни нива на ROS (A) и серумни нива на CRP (Б) при пациенти с НР(+) гастрити  
*Приложен е параметричен анализ поради нормално разпределение на стойностите и изчислен Pearson *r* коефициент*

Общозвестно е, че възпалението с увеличение на нивата на хепсидина е един от факторите предизвикващ промяна в метаболизма на желязото. Установената корелационна зависимост между острофазовия протен CRP и нивата на серумното желязо е статистически незначима (фиг. 5Б), което показва, че вероятно съществуват и други механизми, водещи до хипоферемия. Желязото е основен жизненоважен микроелемент за почти всички организми, така че възниква конкуренция между микроорганизма и гостоприемника за желязните катиони. Нивата на серумното желязо в групата на пациентите с НР(+) гастрити са статистически значимо по-ниски в сравнение с тези както в групата на НР(-) пациенти, така и в контролната група (фиг 3). Твърде вероятна причина за наблюдаваните статистически значими различия между серумните нива на Fe в двете пациентски групи е етиологичният причинител на ХГ.

Според Dovhanj et al.(2009) микроелементът желязо има двойка роля – от една страна играе роля на кофактор за няколко ензима в НР бактерии, важни за адаптирането му към киселата среда в стомаха, а от друга страна катализира образуването на токсични хидроксилни ROS. Около 80% от внесеното с храната желязо е под нехемова форма и редуцирането на фери йоните ( $Fe^{3+}$ ) до феро йони ( $Fe^{2+}$ ) е от съществено значение за усвояването му в организма. Ниското рН и аскорбиновата киселина в стомашния лумен спомагат за този процес [13,14]. Проучванията показват, че НР инфекция води до повишени концентрации на IL-1 или TNF-alpha в стомашния сок, което предизвиква потискане секрецията на стомашна киселина, необходима за усвояването на желязото [15]. Макро- и микроорганизмът „състезавайки“ се за усвояването на желязото от стомашния лумен и при

наличието на регулатор, отговорен за поемането на желязо (ferric uptake regulator – FUR) в НР бактерии, микроорганизмът може да причини дефицит на желязо в гостоприемника. Този процес е по-силно изразен при наличие на прием на бедна на желязо храна или намалена стомашна киселинност [8]. Освен това FUR функционира като главен регулатор на генната експресия на множество белтъци и ензими, имащи отношение към метаболизма и енергетиката на НР бактерии, включително и на CagA. CagA, от своя страна, играе също важна роля за поддържане хомеостазата на желязото в НР бактерии, чрез промяна на железния метаболизъм в ендотелните гастрални клетки на гостоприемника [16]. Всеизвестен е фактът, че свободното желязо, несвързано с белтък, участва в реакцията на Fenton и стои в основата на запускане на процесите на генериране на ROS. Възможно е промяната в железния метаболизъм на гостоприемника, вследствие на НР инфекция, да довежда до повишени нива на свободното, несвързано с белтък желязо, въпреки намаляването на общата му серумна концентрация. В подкрепа на тази хипотеза е установената отрицателна и статистически значима, умерена по сила корелационна зависимост между серумни нива на желязо и генериране на ROS в групата с НР(+) гастрити, онагледена на фигура 5А. Промените в хомеостазата на желязото, причинени от НР инфекция, увеличават чувствителността на макроорганизма към окислително увреждане на стомашната лигавица [17].

Ендоскопското изследване е най-информативният и директен метод за поставяне на диагноза хроничния гастрит и се приема за златен стандарт, който дава визуална оценка на степента на лигавичните промени, както и тяхната локализация в гастро-дуоденума. Доказаните както повишено генериране на ROS, така и намален АОС при НР(+) гастрити корелират в умерена степен и статистически значимо, съответно положително и отрицателно, с ендоскопските промени в стомашната лигавица (таблица 4). Това е поредното доказателство за значението на оксидативния стрес като основен патофизиологичен механизъм при хроничното възпаление, обуславящ и степента на ендоскопските промените в стомашно-дуоденалната лигавица.

**Таблица 4.** Корелация между степента на ендоскопските възпалителни промени в стомашната мукоза и серумните параметри за генериране на ROS и АОС при пациенти с НР(+) инфекция

Параметър	Корелационен коефициент	*p value
dROMs	Pearson $r=0.458$	0.004
ВАР	Pearson $r=-0.498$	0.002

*\*Приложен е параметричен корелационен анализ и изчислен Pearson r коефициент*

#### 4. Изводи

Инфекцията с *H. pylori* нарушава хомеостазата на желязото посредством различни механизми и в условията на неговия недостиг се увеличава чувствителността на макроорганизма към окислително увреждане на стомашната лигавица. Доказва се значението на оксидативния стрес като основен патофизиологичен механизъм при хроничното възпаление, причинено от НР, което обуславя и степента на ендоскопските промените в стомашно-дуоденалната лигавица.

#### Библиография:

1. Tsay FW, Hsu PI. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. J Biomed Sci. 2018 Aug 29;25(1):65. doi: 10.1186/s12929-018-0469-6. PMID: 30157866; PMCID: PMC6114542.

2. Lu LJ, Hao NB, Liu JJ, Li X, Wang RL. Correlation between *Helicobacter pylori* Infection and Metabolic Abnormality in General Population: A Cross-Sectional Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018:7410801. doi:10.1155/2018/7410801
3. Eletto D, Mentucci F, Voli A, Petrella A, Porta A, Tosco A. *Helicobacter pylori* Pathogen-Associated Molecular Patterns: Friends or Foes? *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 24;23(7):3531. doi: 10.3390/ijms23073531. PMID: 35408892; PMCID: PMC8998707.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al., European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl2016-312288. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27707777.
5. Danese S, Cremonini F, Armuzzi A, Candelli M, Papa A, et al. (2001) 19. *Helicobacter pylori* CagA-positive strains affect oxygen free radicals generation by gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 36: 247-250
6. Dovhanj J, Kljaić K, Dodig-Curković K, Curković M, Volarević M, et al. 4. (2009) *Helicobacter pylori*, zinc and iron in oxidative stress-induced injury of gastric mucosa. *Mini Rev Med Chem* 9: 26-30
7. Mei H, Tu H. Vitamin C and *Helicobacter pylori* Infection: Current Knowledge and Future Prospects. *Front Physiol*. 2018;9:1103. Published 2018 Aug 14. doi:10.3389/fphys.2018.01103
8. Pich OQ, Merrell DS (2013) The ferric uptake regulator of *Helicobacter 18. pylori*: a critical player in the battle for iron and colonization of the stomach. *Future Microbiol* 8: 725-738.
9. Zhang QB, Nakashabendi IM, Mokhashi MS, et al. (1996) Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastritis. *Gut* 38: 841-845.
10. Cover TL (1996) The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 20: 241-246
11. Jones KR, Whitmire JM, Merrell DS. A Tale of Two Toxins: *Helicobacter Pylori* CagA and VacA Modulate Host Pathways that Impact Disease. *Front Microbiol*. 2010;1:115. Published 2010 Nov 23. doi:10.3389/fmicb.2010.00115
12. Altun E, Yildiz A, Cevik C, Turan G. The role of high sensitive C-reactive protein and histopathological evaluation in chronic gastritis patients with or without *Helicobacter pylori* infection. *Acta Cir Bras*. 2019 Mar 21;34(3):e201900310. doi: 10.1590/s0102865020190030000010
13. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol*. 2006;163(2):127–34.
14. Annibale B, Capurso G, Delle Fave G (2003) The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. *Dig Liver Dis* 35: 288-295.
15. Nikolaos Chaliasos., et al. A Study of Intrafamilial H. pylori Transmission in Epirus: A Region of North-Western Greece. *EC Gastroenterology and Digestive System* 1.2 (2016): 4350.
16. Flores SE, Aitchison A, Day AS, Keenan JI. *Helicobacter pylori* infection perturbs iron homeostasis in gastric epithelial cells. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184026. Published 2017 Sep 5. doi:10.1371/journal.pone.0184026
17. Huo, C.; Li, G.; Hu, Y.; Sun, H. The Impacts of Iron Overload and Ferroptosis on Intestinal Mucosal Homeostasis and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 14195. <https://doi.org/10.3390/ijms232214195>