

## 铁死亡及其抑制剂在中枢神经系统疾病中的研究进展

王雅诗, 华祚玉, 张立新

(中国医科大学附属盛京医院康复中心, 沈阳 110134)

**摘要** 中枢神经系统疾病病因复杂且大多不明, 患者多有后遗症且预后不良。近年来, 铁死亡已成为一种独特的氧化应激诱导的细胞死亡途径, 在多种中枢神经系统疾病中具有重要作用, 铁死亡是神经细胞死亡的重要方式之一。本文总结了铁死亡的分子机制、铁死亡在中枢神经系统疾病中的研究进展以及铁死亡抑制剂在中枢神经系统疾病中的应用, 为中枢神经系统疾病的治疗提供新的靶点和临床参考。

**关键词** 中枢神经系统疾病; 铁死亡; 铁; 脂质过氧化; 抑制剂

中图分类号 R74 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)03-0276-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240229.1655.022>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.03.016

### Progress in ferroptosis and its inhibitors in central nervous system diseases

WANG Yashi, HUA Zuoyu, ZHANG Lixin

(Department of Rehabilitation, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110134, China)

**Abstract** The etiology of central nervous system (CNS) diseases is complex and mostly unknown, and patients are often left with sequelae and poor prognosis. Recently, ferroptosis has emerged as a unique oxidative stress-induced cell death pathway and is important in various CNS diseases. It is an important mode of neuronal cell death. This article summarizes the molecular mechanism of ferroptosis, research progress of ferroptosis in CNS diseases, and application of ferroptosis inhibitors in CNS diseases to provide new targets and clinical references for CNS disease treatment.

**Keywords** central nervous system disease; ferroptosis; iron; lipid peroxidation; inhibitor

中枢神经系统由脑和脊髓组成, 是神经系统最主体的部分<sup>[1]</sup>。中枢神经系统疾病包括创伤、感染、脑卒中、遗传缺陷以及神经退行性疾病等, 具有多种致病原因, 且机制大多不明, 对患者的危害较大, 患者多预后不良。中枢神经系统损伤后自身修复能力相当有限, 目前尚无有效的治疗手段。

细胞死亡是一个正常的生理过程, 正常的细胞死亡有利于生物体的增殖、分化、代谢和发育, 而非正常的细胞死亡会诱发多种疾病的发生。因此, 细胞死亡的精准调控可能会对一些疾病的发生、发展具有关键性意义<sup>[2]</sup>。铁死亡是一种程序性细胞死亡形式, 但其在特征、形态、生物化学等方面不同于

坏死和凋亡。铁死亡以铁依赖性、活性氧和脂质过氧化物的积累为主要特征, 作为细胞死亡的方式之一, 越来越受关注。对铁死亡进行进一步研究, 可能为疾病提供更多新的治疗靶点。

### 1 铁死亡的分子机制

铁死亡是一种铁依赖的程序性死亡方式, 在2012年由DIXON等<sup>[3]</sup>首次提出, 用于表述由小分子erastin和RSL3诱导的细胞死亡形式, 主要特征为铁依赖的脂质过氧化物及脂质活性氧的积累<sup>[4-5]</sup>。铁死亡在特征、形态、生物化学和基因表达方面不同于坏死、凋亡和自噬等已知的细胞死亡形式<sup>[6]</sup>。铁死亡的标志性特征包括线粒体嵴减少或消失, 线粒体外膜破裂、皱缩, 铁依赖性细胞核无破裂, 细胞膜破裂, 活性氧、脂质过氧化物升高等<sup>[4-6]</sup>。铁死亡的研究集中在肿瘤<sup>[3]</sup>、肾损伤<sup>[7]</sup>和心脏缺血再灌注<sup>[8]</sup>等疾病。近年来, 铁死亡在神经退行性疾病<sup>[9-10]</sup>和急性中枢神经系统疾病如脑卒中<sup>[11]</sup>、外伤性脑损伤<sup>[12]</sup>和脊髓损

**基金项目:** 国家自然科学基金(81101462); 国家科技部重点研发计划(2020YFC2005703, 2020YFC2007604); 辽宁省自然科学基金(2019-KF-01-06)

**作者简介:** 王雅诗(1999-), 女, 博士研究生。

**通信作者:** 张立新, E-mail: zhanglx@sj-hospital.org

**收稿日期:** 2023-04-17

**网络出版时间:** 2024-03-04 20:00:25

伤<sup>[13]</sup>中的重要作用逐渐被发现,是神经细胞死亡的重要方式之一。

### 1.1 铁在铁死亡中的作用

铁是机体生命活动必须的微量元素,在氧气运输、血液合成以及免疫等方面具有重要作用<sup>[14]</sup>。在生物体内,转铁蛋白和转铁蛋白受体从细胞外环境中输入铁, $\text{Fe}^{3+}$ 在铁还原酶的作用下转化为 $\text{Fe}^{2+}$ , $\text{Fe}^{2+}$ 通过芬顿反应和哈伯-韦斯反应生成大量羟自由基<sup>[15]</sup>,催化活性氧的生成,进而导致脂质过氧化物的发生。另一方面,铁也是脂氧合酶催化亚基的重要组成部分。铁是脂质过氧化物积累和发生铁死亡的必要条件,因此,机体对铁死亡的敏感性会被铁的输出、输入、贮存和转化影响。在几乎所有神经系统疾病的神经病理学标本中都观察到铁的动态平衡,包括卒中、多发性硬化症、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、共济失调、癫痫和不宁腿综合征等<sup>[15]</sup>。

### 1.2 铁死亡的主要防御系统

1.2.1 胱氨酸/谷氨酸反向转运体:氨基酸代谢与铁死亡的调节密切相关。胱氨酸/谷氨酸反向转运体由一条轻链亚基溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和一条重链亚基溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)以二硫键的形式连接,以1 : 1的比例摄入胱氨酸、排出谷氨酸<sup>[16]</sup>。摄入的胱氨酸被转化为半胱氨酸后,参与谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成。GSH有还原型和氧化型2种形式,正常情况下,还原型GSH占绝大多数,可以与活性氧反应,起到抗氧化和保护作用,以抑制铁死亡的发生<sup>[17]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明,抑制SLC7A11表达可诱导铁死亡发生,将编码SLC7A11的质粒转染至HT-1080细胞后,细胞对erastin诱导铁死亡的耐受增强,而小干扰RNA诱导的SLC7A11蛋白表达下降则使HT-1080细胞对铁死亡更加敏感。*p53*是一种抑癌基因,研究<sup>[18]</sup>表明,*p53*可以通过下调SLC7A11的表达抑制细胞对胱氨酸的摄取,进而导致胱氨酸/谷氨酸反向转运体被抑制、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性降低、细胞抗氧化能力降低、细胞对铁死亡的敏感性增强。核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2)作为内源性抗氧化防御系统,在生理状态下控制机体活性物质的

水平。研究<sup>[19]</sup>表明,Nrf2促进SLC7A11的表达,增加细胞内半胱氨酸池,从而增加细胞内GSH水平,进而抑制铁死亡的发生。

1.2.2 谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4):GPX4也被称为磷脂过氧化氢GSH-Px,是含硒GSH-Px家族的第4位成员,分子量约为 $20 \times 10^3 \sim 21 \times 10^3$ ,约由197个氨基酸组成<sup>[20]</sup>。GPX4作为铁死亡核心调控因子,被认为是细胞铁死亡研究中的重要靶点<sup>[21]</sup>。GPX4的酶活性对细胞至关重要,可对多种脂质过氧化物进行解毒。RSL3是重要的铁死亡诱导剂,用荧光素标记的RSL3处理细胞后进行筛选,发现GPX4是RSL3的靶蛋白,RSL3通过抑制GPX4的活性,导致细胞抗氧化能力下降,脂质活性氧含量升高,最终引起铁死亡。研究<sup>[22]</sup>表明,使用小干扰RNA诱导的GPX4蛋白表达下降足以诱导铁死亡的发生,GPX4高表达的HT-1080细胞对铁死亡耐受,而GPX4低表达的细胞对铁死亡更加敏感。

## 2 铁死亡与中枢神经系统疾病

### 2.1 铁死亡与脑卒中

卒中定义为由血管引起的中枢神经系统急性局灶性损伤引起的神经功能缺损<sup>[23]</sup>。脑卒中分为缺血性卒中和出血性卒中,临床上表现为突发局灶性或弥散性神经功能缺失,是全球死亡和残疾的主要原因<sup>[24]</sup>。目前,尽管有手术和其他保守治疗方法,但一些卒中患者的预后仍然很差。因此,应从新的角度去研究脑卒中的发生、发展,提出临床治疗思路。铁死亡是最近发现的一种细胞死亡形式,可导致缺血性卒中后的神经元死亡。研究<sup>[25]</sup>表明,大脑中动脉闭塞后小鼠表现出脂质过氧化增加,GSH水平降低,而铁死亡抑制剂利普司他丁-1(liproxstatin-1, Lip-1)和铁抑素-1(ferrostatin-1, Fer-1)可预防小鼠发生缺血再灌注损伤。CUI等<sup>[11]</sup>揭示了决定铁死亡敏感性的多不饱和脂肪酸代谢的重要同工酶酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)在缺血性卒中的作用,缺血后早期ACSL4的表达被抑制,而低氧诱导因子-1 $\alpha$ 介导了这种抑制。注射ACSL4过表达和敲低病毒能够分别加重和减轻缺血性脑损伤。ACSL4通过增强脂质过氧化促进神经元死亡,进而通过促进铁死亡诱导的脑损伤和神经炎症来加剧缺血性

卒中。以上研究都表明了铁死亡在脑卒中中的关键作用,对铁死亡的干预可能为脑卒中提供潜在的治疗靶点。

## 2.2 铁死亡与脊髓损伤

脊髓损伤是脊柱损伤最严重的并发症,会导致感觉、运动和自主神经功能丧失<sup>[26]</sup>。脊髓损伤致残率非常高,给患者及其家庭和医疗系统带来巨大的经济负担。目前,脊髓损伤尚无有效的治疗和康复方法。因此,脊髓损伤后神经和功能的恢复一直是研究难题。

近年来,有研究<sup>[13]</sup>发现脊髓损伤大鼠的脊髓组织中铁死亡标志物发生明显变化,利用透射电镜观察到铁死亡线粒体特征性变化,从而证实了铁死亡在脊髓损伤中起重要作用。脊髓损伤后,一方面,红细胞的破坏释放大量游离铁,被神经元及其他非神经细胞摄取,局部铁超负荷;另一方面,应激和铁过载激活了大量的活性氧,增加了谷氨酸的兴奋性毒性,致使胱氨酸/谷氨酸反向转运体超负荷,谷氨酸入胞,GSH-GPX4抗氧化通路过载。铁死亡中的关键诱导因素铁过载和脂质过氧化已在脊髓损伤的病理机制研究中被广泛研究,GALLUZZI等<sup>[27]</sup>在脊神经细胞培养皿中加入亚铁离子,观察到脂质过氧化代谢产物的量与铁水平成正比,并与神经元失活呈正相关。采用免疫组织化学方法检测脊髓损伤后铁蛋白的含量,发现脊髓损伤组织中铁蛋白表达增加,并与脊髓损伤的程度呈正相关。YAO等<sup>[13]</sup>发现,铁死亡抑制剂去铁胺可以保护神经元,促进运动功能恢复。在脊髓损伤模型大鼠中,实验组大鼠腹腔注射去铁胺后运动功能恢复较好,铁浓度降低,GPX4、SLC7A11和GSH的表达明显较高。同时,去铁胺增加神经元存活率,并抑制神经胶质细胞增殖。铁死亡的另一重要诱导因素脂质过氧化在继发性脊髓损伤中也起重要作用,损伤的脊髓组织中多不饱和脂肪酸含量升高,脂质过氧化标志物丙二醛和4-羟基壬烯醛水平明显增高<sup>[28]</sup>。此外,有研究<sup>[29]</sup>深入探讨了脊髓损伤急性期和亚急性期不同时间点铁死亡基因的表达模式,并分析了铁死亡相关基因和信号通路。这些研究结果为脊髓损伤铁死亡的病理机制以及脊髓损伤诊断和治疗的潜在策略提供了思路。

## 2.3 铁死亡与PD

PD是最常见的神经系统疾病之一,影响大约0.1%~0.2%的普通人群和1%的60岁以上人群<sup>[30]</sup>。PD是一种缓慢进展的神经退行性疾病,具有运动和非运动的表现,主要为运动迟缓、静止性震颤和肌强直<sup>[31]</sup>。与PD相关的非运动症状受到了更多关注。PD的非运动症状包括嗅觉障碍、便秘、疼痛、焦虑、抑郁和可发展为痴呆的认知障碍等<sup>[30]</sup>。PD的病理生理特征包括中脑黑质多巴胺能神经元缓慢、进行性退化,与铁的进行性积累有关,导致纹状体多巴胺耗竭、神经黑色素消失和出现以聚集的 $\alpha$ -突触核蛋白为主要成分的细胞内路易体<sup>[32]</sup>。在PD进展期间,与GSH系统中抗氧化酶消耗相关的氧化应激、脂质过氧化和线粒体功能障碍增加。所有这些相关因素都会导致神经元死亡和机体功能障碍。

铁死亡对PD的发病有重要影响<sup>[33]</sup>。自2000年以来,研究者在PD患者的大脑中发现铁水平升高,但当时尚未提出铁依赖性细胞死亡机制。一些关于PD的研究描述了脂质过氧化的存在、GPX4活性的降低和GSH系统的衰竭,这与氧化应激增加有关。此外,在小鼠模型中观察到铁死亡参与多巴胺能细胞死亡,其中特定的铁死亡抑制剂Fer-1抑制了毒性。最后,通过器官切片培养物也证实了铁死亡调节多巴胺能细胞死亡。以上研究表明,铁死亡的调节可以作为PD的治疗靶点<sup>[34]</sup>。

## 2.4 铁死亡与AD

AD是最普遍的与年龄相关的神经退行性疾病,在全球影响超过4 400万人<sup>[35]</sup>。在AD中, $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ , A $\beta$ )斑块和神经原纤维缠结的形成与进行性皮质和海马神经元功能障碍以及死亡有关<sup>[36]</sup>。过去的AD病理学研究探讨了许多细胞死亡机制,A $\beta$ 的聚集与神经元中含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3依赖性细胞凋亡、自噬缺陷、坏死和炎症小体通路的小胶质细胞依赖性激活有关<sup>[37]</sup>。除了细胞凋亡和坏死外,铁死亡是一种铁依赖性和脂质过氧化驱动力的细胞死亡,似乎与AD相关<sup>[10]</sup>。铁死亡的标志如铁水平升高和氧化应激,在AD患者大脑中早已被观察到<sup>[38]</sup>。此外,铁水平与AD患者的认知能力下降呈正相关,而GPX4在AD小鼠模型中具有保护作用<sup>[39]</sup>。GPX4缺陷的转基因小鼠中,GPX4减少75%~85%会导致海马神经元丢失、脂质过氧化、神经炎症和空间学习缺陷<sup>[10]</sup>。AZHAAR等<sup>[40]</sup>的研

研究表明,AD患者发生了铁稳态异常、SLC7A11上调、GSH代谢受损和脂质过氧化。这也提示了在AD的治疗中,抑制铁死亡可能有益。

更好地理解AD中铁死亡的潜在机制可能会促进抗铁死亡策略的开发和应用,以减缓或预防AD的进展。虽然已知AD患者大脑表现出铁死亡特征,但尚不清楚AD与铁死亡间的因果关系,还需进行进一步的研究。

### 3 铁死亡抑制剂在中枢神经系统疾病中的应用

越来越多的研究表明,抑制铁死亡可能对中枢神经系统疾病有效。研究铁死亡抑制剂可能会对疾病的治疗提供新的思路,目前已知的铁死亡抑制剂主要通过减少游离铁、清除活性氧、抑制脂质过氧化等途径发挥作用<sup>[41]</sup>。

#### 3.1 去铁胺

去铁胺是一种铁螯合剂,已被美国食品药品监督管理局认证并广泛用于治疗铁过载疾病,在多种体外、体内模型中被验证可抑制铁死亡。VOGELAAR等<sup>[42]</sup>发现,去铁胺能够在体外抑制转化生长因子- $\beta$ 诱导的瘢痕形成,而在脊髓损伤大鼠体内,去铁胺也能抑制脊髓损伤后瘢痕的形成,增加损伤中心皮质脊髓束的再连接,从而促进脊髓损伤大鼠运动功能的恢复。另有研究<sup>[43]</sup>表明,去铁胺治疗后脊髓损伤大鼠运动功能明显改善,保留神经组织增加,电生理传导改善,进一步表明去铁胺在脊髓损伤中的主要药理作用是促进新生血管形成。去铁胺在PD治疗中也有一定的意义,ZENG等<sup>[44]</sup>的研究表明,去铁胺降低了PD体外模型中活性氧的释放水平,并通过抑制铁死亡途径保护细胞免受损伤。

#### 3.2 Fer-1

Fer-1是一种特异性铁死亡抑制剂,能够防止erastin或RSL3诱导的脂质活性氧的积累,抑制HT-1080细胞铁死亡<sup>[3]</sup>。Fer-1比酚类抗氧化剂更有效地抑制铁死亡,在还原铁存在的情况下,Fer-1可消除脂质过氧化物,产生与GPX4相同的抗铁死亡作用<sup>[45]</sup>。此外,研究<sup>[3]</sup>表明,Fer-1在各种细胞疾病模型中抑制细胞死亡,如亨廷顿病、急性脑损伤和脑室周围白质软化等。XIE等<sup>[12]</sup>研究了Fer-1对小鼠创伤性脑损伤后铁死亡和组织损伤的影响,结果表明,通过脑室注射给予Fer-1可显著减少铁沉积和神

经元变性,同时减轻脑组织损伤,并改善长期运动和认知功能。

#### 3.3 Lip-1

Lip-1是通过高通量文库筛选出的可以抑制铁死亡的螺喹啉类化合物,它可以抑制脂质活性氧的积累,并在体外抑制erastin或RSL3诱导的铁死亡。CAO等<sup>[46]</sup>研究了选择性铁死亡抑制剂Lip-1对蛛网膜下腔出血的影响,结果发现,Lip-1通过保护线粒体功能和改善脂质过氧化来保护小鼠海马神经元HT-22细胞免受血红素诱导的损伤,Lip-1可减轻神经功能缺损和脑水肿,减少神经元细胞死亡,并恢复蛛网膜下腔出血后的氧化还原平衡。

#### 3.4 多酚类天然化合物

近年来,多酚类天然化合物被发现具有抑制铁死亡的作用,这类化合物可以通过多种途径发挥抗铁死亡作用。天麻素是天麻的一种成分,在神经退行性疾病中具有很强的抗氧化活性。JIANG等<sup>[47]</sup>研究了天麻素对谷氨酸诱导HT-22细胞铁死亡的神经保护作用,天麻素预处理使HT-22细胞中的铁离子浓度正常化,并发现天麻素增加了Nrf2的核转位,在用谷氨酸处理后,上调了HT-22细胞中下游血红素加氧酶1(heme oxygenase 1,HO-1)蛋白的表达。天麻素通过调节Nrf2/HO-1信号通路,保护HT-22细胞免受谷氨酸诱导的铁死亡。

黄芩素是黄芩中含量最高的黄酮类化合物之一。研究<sup>[48]</sup>表明,黄芩素具有一系列关键药理特性,如减少氧化应激,抗炎特性,抑制疾病特异性淀粉样蛋白的聚集,抑制兴奋性毒性,刺激神经发生和分化作用,以及抗细胞凋亡作用。黄芩素可以通过抑制GSH、GPX4降解以及脂质过氧化而抑制erastin诱导的细胞铁死亡,还能激活Nrf2通路,抑制氧化损伤。黄芩素在治疗AD和PD上显示出巨大的潜力<sup>[49]</sup>。此外,研究<sup>[50]</sup>发现,黄芩素可以显著抑制氯化铁诱导的小鼠创伤后癫痫。黄芩素的神经保护作用也在柠檬酸铁铵诱导的神经元损伤模型中得到验证。

#### 3.5 其他

氮氧化物可以阻断芬顿反应,抑制羟基自由基的产生,减少铁死亡的发生;曲格列酮通过抑制ACSL4减少脂质过氧化的发生,也有抑制铁死亡的作用。目前,很多体外实验发现铁死亡抑制剂具有神经保护作用,其修复损伤的机制可能是通过抑制

铁死亡通路实现的。然而,研究尚在起步阶段,以上抑制剂体内抑制铁死亡通路的作用机制有待进一步验证。

#### 4 结论与展望

铁死亡这种独特的细胞死亡途径,将阐明氧化应激在神经系统疾病中的作用。铁死亡已成为一种独特的、氧化应激诱导的细胞死亡途径,对创伤性脑损伤、出血性卒中、AD、癌症、肾缺血和植物热应激等多种疾病都有影响。本文总结了铁死亡在中枢神经系统疾病中的潜在作用机制及铁死亡抑制剂在中枢神经系统疾病中的应用,铁死亡在中枢神经系统疾病中的作用机制以及铁死亡抑制剂展现出的显著神经保护作用可能会为中枢神经系统疾病的治疗提供新的靶点和机遇。

#### 参考文献:

- [1] BUENO D. Cerebrospinal fluid and central nervous system development [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 102: 1-2. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.12.014.
- [2] TANG DL, KANG R, VANDEN BERGHE T, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. *Cell Res*, 2019, 29 (5): 347-364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.
- [3] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [4] LIANG DG, MINIKES AM, JIANG XJ. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling [J]. *Mol Cell*, 2022, 82 (12): 2215-2227. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.022.
- [5] TANG DL, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31 (2): 107-125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [6] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26 (1): 14-24. DOI: 10.1038/s41418-018-0173-9.
- [7] WANG Y, ZHANG MH, BI R, et al. ACSL4 deficiency confers protection against ferroptosis-mediated acute kidney injury [J]. *Redox Biol*, 2022, 51: 102262. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102262.
- [8] YAMADA N, KARASAWA T, WAKIYA T, et al. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: potential role of ferroptosis [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20 (6): 1606-1618. DOI: 10.1111/ajt.15773.
- [9] LANE DJR, AYTON S, BUSH AI. Iron and Alzheimer's disease: an update on emerging mechanisms [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64 (s1): S379-S395. DOI: 10.3233/JAD-179944.
- [10] HAMBRIGHT WS, FONSECA RS, CHEN LJ, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8-17. DOI: 10.1016/j.redox.2017.01.021.
- [11] CUI Y, ZHANG Y, ZHAO XL, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 93: 312-321. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.01.003.
- [12] XIE BS, WANG YQ, LIN Y, et al. Inhibition of ferroptosis attenuates tissue damage and improves long-term outcomes after traumatic brain injury in mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25 (4): 465-475. DOI: 10.1111/ens.13069.
- [13] YAO X, ZHANG Y, HAO J, et al. Deferoxamine promotes recovery of traumatic spinal cord injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14 (3): 532-541. DOI: 10.4103/1673-5374.245480.
- [14] YAN N, ZHANG JJ. Iron metabolism, ferroptosis, and the links with Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2020, 13: 1443. DOI: 10.3389/fnins.2019.01443.
- [15] WARD RJ, ZUCCA FA, DUYN JH, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13 (10): 1045-1060. DOI: 10.1016/S1474-4422 (14) 70117-6.
- [16] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN BY. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12 (8): 599-620. DOI: 10.1007/s13238-020-00789-5.
- [17] ROCHETTE L, DOGON G, RIGAL E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24 (1): 449. DOI: 10.3390/ijms24010449.
- [18] LIU YQ, GU W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29 (5): 895-910. DOI: 10.1038/s41418-022-00943-y.
- [19] WANG YL, YAN S, LIU XM, et al. PRMT4 promotes ferroptosis to aggravate doxorubicin-induced cardiomyopathy via inhibition of the Nrf2/GPX4 pathway [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29 (10): 1982-1995. DOI: 10.1038/s41418-022-00990-5.
- [20] PEI J, PAN XY, WEI GH, et al. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redox regulation [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1147414. DOI: 10.3389/fphar.2023.1147414.
- [21] SEIBT TM, PRONETH B, CONRAD M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 144-152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.014.
- [22] YANG WS, SRIRAMARATNAM R, WELSCH ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156 (1/2): 317-331. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [23] WESTENDORP WF, DAMES C, NEDERKOORN PJ, et al. Immuno-depression, infections, and functional outcome in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2022, 53 (5): 1438-1448. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.038867.
- [24] CAMPBELL BCV, KHATRI P. Stroke [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10244): 129-142. DOI: 10.1016/s0140-6736 (20) 31179-x.
- [25] TUO QZ, LEI P, JACKMAN KA, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22 (11): 1520-1530. DOI: 10.1038/mp.2017.171.
- [26] SOFRONIEW MV. Dissecting spinal cord regeneration [J]. *Nature*, 2018, 557 (7705): 343-350. DOI: 10.1038/s41586-018-0068-4.
- [27] GALLUZZI L, VITALE I, ABRAMS JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19 (1): 107-120. DOI: 10.1038/cdd.2011.96.
- [28] SPRINGER JE, AZBILL RD, MARK RJ, et al. 4-hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, rapidly accumulates following traumatic spinal cord injury and inhibits glutamate uptake [J]. *J Neurochem*, 1997, 68 (6): 2469-2476. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1997.68062469.x.

- [29] LI JZ, FAN BY, SUN T, et al. Bioinformatics analysis of ferroptosis in spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (3) : 626-633. DOI: 10.4103/1673-5374.350209.
- [30] THE LANCET NEUROLOGY. Parkinson's disease needs an urgent public health response [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21 (9) : 759. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00312-X.
- [31] COSTA HN, ESTEVES AR, EMPADINHAS N, et al. Parkinson's disease: a multisystem disorder [J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39 (1) : 113-124. DOI: 10.1007/s12264-022-00934-6.
- [32] YE H, ROBAK LA, YU MG, et al. Genetics and pathogenesis of Parkinson's syndrome [J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 95-121. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145.
- [33] 赵喆, 鲍秀琦, 张丹. 铁死亡调控机制及其在帕金森病中的研究进展 [J]. *药学报*, 2019, 54 (3) : 399-406. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0966.
- [34] GUINEY SJ, ADLARD PA, BUSH AI, et al. Ferroptosis and cell death mechanisms in Parkinson's disease [J]. *Neurochem Int*, 2017, 104: 34-48. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.004.
- [35] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284) : 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [36] KHAN S, BARVE KH, KUMAR MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18 (11) : 1106-1125. DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429.
- [37] TANAKA H, HOMMA H, FUJITA K, et al. YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1) : 507. DOI: 10.1038/s41467-020-14353-6.
- [38] DERRY PJ, HEGDE ML, JACKSON GR, et al. Revisiting the intersection of amyloid, pathologically modified tau and iron in Alzheimer's disease from a ferroptosis perspective [J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 184: 101716. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.101716.
- [39] WANG FX, WANG JD, SHEN Y, et al. Iron dyshomeostasis and ferroptosis: a new Alzheimer's disease hypothesis? [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 830569. DOI: 10.3389/fnagi.2022.830569.
- [40] ASHRAF A, JEANDRIENS J, PARKES HG, et al. Iron dyshomeostasis, lipid peroxidation and perturbed expression of cystine/glutamate antiporter in Alzheimer's disease: evidence of ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101494. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101494.
- [41] 孙晟杰, 涂画, 唐励静, 等. 铁死亡诱导剂和抑制剂的研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34 (8) : 623-633. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2020.08.010.
- [42] VOGELAAR CF, KÖNIG B, KRAFFT S, et al. Pharmacological suppression of CNS scarring by deferoxamine reduces lesion volume and increases regeneration in an in vitro model for astroglial-fibrotic scarring and in rat spinal cord injury in vivo [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (7) : e0134371. DOI: 10.1371/journal.pone.0134371.
- [43] TANG GQ, CHEN Y, CHEN J, et al. Deferoxamine ameliorates compressed spinal cord injury by promoting neovascularization in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70 (9) : 1437-1444. DOI: 10.1007/s12031-020-01564-1.
- [44] ZENG XY, AN HD, YU F, et al. Benefits of iron chelators in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46 (5) : 1239-1251. DOI: 10.1007/s11064-021-03262-9.
- [45] MIOTTO G, ROSSETTO M, DI PAOLO ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1 [J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101328. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101328.
- [46] CAO Y, LI Y, HE C, et al. Selective ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 attenuates neurological deficits and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37 (4) : 535-549. DOI: 10.1007/s12264-020-00620-5.
- [47] JIANG T, CHENG H, SU JJ, et al. Gastrodin protects against glutamate-induced ferroptosis in HT-22 cells through Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 62: 104715. DOI: 10.1016/j.tiv.2019.104715.
- [48] LI M, MENG ZL, YU SC, et al. Baicalein ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via regulating GPX4/ACSL4/ACSL3 axis [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 366: 110137. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110137.
- [49] LI YW, ZHAO JY, HÖLSCHER C. Therapeutic potential of baicalein in Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31 (8) : 639-652. DOI: 10.1007/s40263-017-0451-y.
- [50] LI Q, LI QQ, JIA JN, et al. Baicalein exerts neuroprotective effects in FeCl<sub>3</sub>-induced posttraumatic epileptic seizures via suppressing ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 638. DOI: 10.3389/fphar.2019.00638.

(编辑 陈 姜)