

神经系统疾病表观遗传和翻译后修饰调控铁死亡的研究进展

霍志会¹(综述), 李强^{2*}(审校)

(1.赤峰学院附属医院神经外科, 内蒙古 赤峰 024005; 2.赤峰学院附属医院神经内科, 内蒙古 赤峰 024005)

[摘要] 铁死亡是一种独特的细胞死亡方式, 在机制和形态学上与其他形式的细胞死亡不同, 在神经系统疾病的发生中发挥着关键作用, 并为治疗提供了新的机会。表观遗传修饰和蛋白翻译后修饰失调导致铁死亡进而促进神经系统疾病的发生。研究表明, 表观遗传学修饰和翻译后修饰可以调节神经系统疾病中铁死亡。本文首先简要总结了铁死亡的核心分子机制, 然后简要讨论了表观遗传学修饰和翻译后修饰的作用, 最后详细描述了这些修饰在神经系统疾病铁死亡中的作用。

[关键词] 脑疾病; 铁死亡; 蛋白质加工, 转译后

[中图分类号] R742

[文献标志码] A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.11.020

[文章编号] 1007-3205(2024)11-1359-06

铁死亡是一种 2012 年发现的依赖于铁和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的调节性细胞死亡^[1-2]。人们越来越认识到, 包括肿瘤在内的铁死亡失调是导致疾病发病的重要因素^[3]。越来越多的研究表明, 铁死亡在多个水平上受到精确调控, 包括表观遗传学修饰^[4]和蛋白翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)。铁死亡在神经系统疾病的发生中发挥着关键作用, 并为治疗提供了新的机会。新的研究表明, 表观遗传修饰和蛋白翻译后修饰失调导致铁死亡进而促进神经系统疾病的发生。本文首先简要总结了铁死亡的核心分子机制, 然后简要讨论了表观遗传学修饰和翻译后修饰的作用, 最后详细描述了这些修饰在急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)、自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)、创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)、脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)铁死亡中的作用。本文为认识表观修饰和

PTMs 调控铁死亡在神经系统疾病中的作用提供了解, 为靶向表观修饰和 PTMs 的治疗奠定基础。

1 铁死亡的分子机制

铁死亡的诱导需要两个关键信号, 即游离铁的积累和防御系统的抑制, 防御系统主要由溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) - 谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)系统组成^[5]。铁的积累和脂质过氧化驱动铁死亡, 导致质膜破裂^[6]。铁死亡反映了铁死亡促进因素和防御系统之间的微妙失衡。当前者显著超过后者的抗氧化防御系统时, 脂质过氧化物在细胞膜上的致命积累导致膜破裂, 促进铁死亡发生^[2,7]。目前铁死亡主要的防御系统由 SLC7A11-GPX4 系统、GTP 环水解酶 1-四氢生物蝶呤(GTP cyclohydrolase 1-tetrahydrobiopterin, GCH1-BH4)系统、铁死亡抑制蛋白 1-泛醌(ferroptosis suppressor protein 1-ubiquinone, FSP1-CoQH2)系统和二氢乳清酸脱氢酶-二氢泛醌(dihydroorotate dehydrogenase-dihydroubiquinone, DHODH-CoQH2^[7])系统组成。最近, 铁死亡被认为在阻止肿瘤生长方面发挥着重要作用^[8]。在过去的十年里, 越来越多的证据揭示了铁死亡在肿瘤生长抑制和诱导铁死亡中的作用, 部分介导了化疗的肿瘤抑制作用^[2,9]。铁死亡表明化疗、免疫疗法和放疗的疗效, 因此与铁死亡诱导剂联合使用可以提高这些疗法的效率^[10-11]。

[收稿日期] 2023-12-05

[基金项目] 内蒙古自治区高校科研项目(NJZY23028); 内蒙古自然科学基金(2022MS08046); 赤峰市自然科学基金项目(SZR2023053); 内蒙古人类遗传病研究自治区高等学校重点实验室开放课题(YC202305, YC202304)

[作者简介] 霍志会(1987-), 男, 内蒙古赤峰人, 赤峰学院附属医院副主任医师, 医学硕士, 从事神经变性病发病机制临床与基础研究。

* 通信作者。E-mail: liqiang1980_1981@126.com

2 表观遗传学和翻译后修饰

表观遗传学是一个动态和可逆的过程,在不改变 DNA 序列的情况下调节基因表达。表观遗传学调控有四种主要机制,包括 DNA 甲基化、染色质结构调控、组蛋白 PTMs 和非编码 RNA 调控^[12]。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控是常见的表观遗传学调控机制,已得到充分研究^[13]。核小体中的组蛋白亚基具有一个特征性的尾部,包含共价 PTMs 的特定氨基酸,如泛素化、磷酸化、甲基化、乙酰化、糖基化、羟基化、酰化和 ADP 核糖基化等^[14-15]。蛋白质 PTMs 是蛋白质生物合成后对蛋白质的共价或酶促修饰,通过修饰或引入磷酸、甲基、乙酰基和糖基等官能团来动态调节蛋白质活性、位置和分子相互作用^[16-17]。蛋白质 PTMs 包括磷酸化、泛素化、SUMO 化、乙酰化、甲基化、ADP-核糖基化、棕榈酰化、糖基化和多种新型 PTMs^[17]。PTMs 通常是可逆的,表观遗传学修饰和 PTMs 与

许多疾病的发生和起源密切相关。表观遗传学修饰和蛋白质 PTMs 分别在转录和转录后调节基因表达,并在转录后调节蛋白质活性、功能和降解^[18-20]。这些修饰是正常细胞发育和维持基因和蛋白质的组织特异性表达所必需的。表观遗传学修饰和蛋白质 PTMs 的失调导致异常基因和蛋白质表达特征以及恶性表型转化,从而诱导疾病的发生和进展^[18-20]。越来越多的证据表明,表观遗传学和蛋白质 PTMs 失调导致包括神经系统疾病在内的多种疾病。

3 中枢神经系统疾病表观修饰和翻译后修饰调控铁死亡

越来越多的证据支持神经元铁死亡是 AIS、ICH、TBI、SCI、MS 和 PD 的关键因素,以及作为这些疾病的治疗靶点的铁死亡的药理学抑制^[21]。新出现的证据揭示了表观遗传学在中枢神经系统疾病中铁死亡的调节中的作用。在这里,总结中枢神经系统疾病中铁死亡的表观遗传学调控,见表 1。

表 1 神经系统疾病中铁死亡的表现遗传修饰

疾病	修饰	靶标	生物学效应	Ref
急性脑卒中	非编码 RNA	ACSL4	在 OGD/R 处理的 HT22 细胞中,增加的环状 RNA Carm1 通过结合 microRNA-3098-3p 下调 ACSL4 抑制铁死亡	[22]
急性脑卒中	非编码 RNA	TFR1	长链非编码 RNA PVT1 增加通过下调 miR-214 介导的 p53 和 TFR1 促进铁死亡	[23]
急性脑卒中	非编码 RNA	Nrf2	miR-27a 通过抑制 Nrf2 促进铁死亡	[24]
急性脑卒中	非编码 RNA	ATG7	GATA6 通过 miR-193b/ATG7 轴依赖机制抑制神经元自噬和铁死亡	[25]
急性脑卒中	非编码 RNA	GPX4	LNCRNA-Meg3 通过上调 p53,抑制 GPX4 促进 OGD 高血糖再灌注诱导 RBMVEC 中的铁死亡	[26]
急性脑卒中	非编码 RNA	SLC7A11	miR-27a 通过抑制 SLC7A11 加重脑缺血再灌注损伤促进铁死亡	[27]
急性脑卒中	非编码 RNA	GPX4	ADSC-Exo 中的 miR-760-3p 通过靶向神经元中的 CHAC1 来抑制铁死亡	[28]
急性脑卒中	甲基化	PINK1	ELAVL1 通过稳定 DNMT3B mRNA 抑制 PINK1 表达,抑制铁死亡诱导的脑 I/R 和随后的脑损伤	[29]
急性脑卒中	泛素化	NCOA4	USP14 稳定 NCOA4 以促进缺血性卒中中铁蛋白吞噬介导的铁死亡	[30]
急性脑卒中	乙酰化	TfR1/GPX4	HDAC9 通过去乙酰基化和去泛素化增加 HIF-1,从而促进 TfR1 的转录,并通过去乙酰化和泛素化降低 SP1 蛋白水平,从而在体外和体内中风模型中下调 GPX4,从而促进神经元铁死亡	[31]
脑出血	非编码 RNA	ACSL4	LncRNA H19 通过调节 microRNA-106b-5p/ACSL4 抑制脑出血损伤	[32]
脑出血	非编码 RNA	FPN	miR-124 的下调增强 FPN 的表达并减弱铁的积累	[33]
脑出血	非编码 RNA	Nrf2/GPX4	针刺通过下调 miR-23a-3p 减轻脑出血后神经元细胞死亡、炎症和铁死亡	[34]
脑出血	非编码 RNA	COX2/PGE2	miR-137 通过 COX2/PGE2 途径减轻 oxyHb 处理的 SH-SY5Y 细胞的铁死亡	[35]
创伤性脑损伤	非编码 RNA	5-LOX	增加 circPtpn14 吸收 miR-351-5p,从而上调 5-LOX 的表达	[36]
创伤性脑损伤	非编码 RNA	Ptgs2	miR-212-5p 的过表达通过抑制前列腺素内过氧化物合成酶-2 抑制铁死亡	[37]
脊髓损伤	非编码 RNA	FSP1	miR-672-3p 通过上调 FSP1 抑制铁死亡脊髓损伤促进功能恢复	[38]
脊髓损伤	非编码 RNA	FSP1	MSCs 外泌体 lncGm36569 通过吸收 miR-5627-5p 上调诱导的 FSP1 来抑制铁死亡,从而减轻神经元功能障碍	[39]
脊髓损伤	非编码 RNA	GPX4	沉默 miR-6315 通过上调 GPX4 抑制铁死亡减轻神经元功能障碍	[40]

表 1 (续)

脊髓损伤	泛素化	HMOX-1	在 SCI 大鼠模型中发现下调的 USP7 和上调的 HMOX-1。USP7 过表达通过去泛素化促进 HMOX-1 的表达从而减轻 SCI, 从而减少铁死亡	[41]
多发性硬化	甲基化	GPX4	组蛋白甲基转移酶 G9a 通过催化抑制 GCLC、CBS 和 GPX4 表达的抑制性标记 H3K9me2 诱导铁死亡, 从而促进神经退行性变	[42]
多发性硬化	非编码 RNA	EZH2/ SLC7A11	含有 miR-367-3p 的 BMSC 外显子通过抑制 EZH2 表达从而导致 SLC7A11 的过表达来抑制铁死亡, 从而减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎的严重程度	[43]
帕金森病	非编码 RNA	SLC7A11	上调的 LncNEAT1 通过调节 SK-N-SH 细胞中 LncNEAT1/miR-150-5p/BAP1/SLC7A11 途径促进 MPP+ 诱导的铁死亡	[44]
帕金森病	非编码 RNA	FTH1	miR-335 通过体内和体外 6 OHDA 刺激的 PD 模型中 FTH1 的降解促进铁死亡	[45]
帕金森病	非编码 RNA	GPX4	中脑多巴胺氧化通过促进 NEDD4 介导的 GPX4 的泛素化促进多巴胺能神经元的铁死亡	[46]

3.1 急性缺血性脑卒中 铁死亡在缺血性脑卒中后神经元损伤的发生中发挥了作用。最近,越来越多的证据表明,ncRNA、甲基化、泛素化和乙酰化对铁死亡的表现遗传学修饰在 AIS 中的作用^[22-31]。上调的环状 RNA Carm1 通过结合微小 RNA-3098-3p 下调氧糖剥夺/再灌注 (oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 处理的 HT22 细胞中的酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-coenzyme A synthetase long chain family member 4, ACSL4) 抑制铁死亡^[22]。上调的 LncRNA PVT1 通过 miR-214 介导的膜铁转运蛋白 1 (transferrin Receptor 1, TfR1) 和 p53 促进铁死亡^[23]。miR-27a 在缺血性中风期间通过抑制 Nrf2 促进铁死亡^[24]。miR-27a 通过抑制 SLC7A11 来促进铁死亡, 从而加重脑缺血再灌注损伤^[27]。ADSC-Exo 中的 miR-760-3p 通过靶向神经元中的谷胱甘肽特异性 γ -谷氨酰基环转移酶 1 (glutathione specific γ -glutamylcyclotransferase 1, CHAC1), 有助于其抑制铁死亡的功能^[28]。GATA 结合蛋白 6 (GATA binding protein 6, GATA6) 通过 miR-193b/自噬相关蛋白 7 (autophagy-related 7, ATG7) 轴依赖性机制抑制神经元自噬和铁死亡^[25]。LncRNA-Meg3 通过上调 p53, 从而抑制 RBMVCs 中的 GPX4, 从而促进 OGD 高血糖再灌注诱导的铁死亡^[26]。ELAVL1 通过稳定 DNMT3B mRNA 抑制同源性磷酸酶-张力蛋白诱导的激酶 1 (phosphatase and tensin homologue-induced putative kinase 1, PINK1) 表达, 从而抑制铁死亡诱导的脑 I/R 和随后的脑损伤^[29]。USP14 稳定核受体辅激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4), 以促进缺血性中风中铁蛋白吞噬介导的铁死亡^[30]。组蛋白脱乙酰基酶 9 (histone deacetylase 9, HDAC9) 通过去乙酰基化和去泛素化增加低氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1), 从而促进

TfR1 的转录, 并通过脱乙酰化和泛素化降低转录因子特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 蛋白水平, 从而在体外和体内中风模型中导致 GPX4 的下调^[31]。

3.2 脑出血 ICHs 是指由破裂的脑血管急性血液外渗到脑实质引起的脑损伤^[47]。自发性 ICHs 是急性脑卒中的一种急性亚型, 占出血性脑卒中的 80% 和所有类型脑卒中的 10%~15%^[47]。新出现的证据表明, 铁死亡在脑出血后继发性脑损伤的发生中发挥了作用。只有有限的证据来揭示 ncRNA 对 ICH 中铁死亡的表现遗传学修饰的作用。LncRNA H19 通过调节微小 RNA-106b-5p/ACSL4 来保护脑出血损伤^[32]。miR-137 通过环氧合酶 2/前列腺素 E2 (cyclooxygenase 2/prostaglandin E2, COX2/PGE2) 途径抑制 oxyHb 处理的 SH-SY5Y 细胞中的铁死亡作用^[35]。miR-124 的下调诱导膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 的表达并减弱铁的积累^[33]。针灸可以通过下调 miR-23a-3p 缓解脑出血后的神经元细胞死亡、炎症和铁死亡^[34]。

3.3 创伤性脑损伤 TBI 是由外力引起的大脑功能的结构和生理破坏, 是世界各地患者死亡和致残的主要原因, 其中关键的损伤机制涉及神经细胞的死亡。新出现的证据表明, 铁死亡在 TBI 后继发性脑损伤中发挥作用, 并使 TBI 后的长期结果恶化。有新的研究揭示了 ncRNA 对铁死亡的表现遗传学修饰在 TBI 中的作用^[37]。circPtpn14 (mmu_circ_0000130) 的增加通过海绵效应靶向 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX) 的 miR-351-5p 进行 mRNA 降解来促进铁死亡, 从而在 TBI 后上调 5-LOX 表达。总之, circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX 信号传导可能是调节铁死亡的分子机制之一。在 TBI 中发现 miR-212-5p 降低, miR-212-5p 的过表达通过

抑制 TBI 后的 COX2 抑制铁死亡,从而减轻细胞死亡^[37]。

3.4 脊髓损伤 SCI 是一种严重致残的神经系统疾病,通过压迫和撕裂导致原发性脊髓损伤,然后是由炎症和缺血组成的继发性损伤,最终导致大量组织损失。铁死亡在继发性脊髓损伤中起着关键作用,与炎症、免疫和慢性损伤密切相关^[48]。有新的研究揭示了 ncRNA 和泛素化对铁死亡的表观遗传学修饰在 SCI 中的作用^[37]。miR-672-3p 通过上调 FSP1 来抑制铁死亡,促进脊髓损伤的功能恢复^[38]。MSCs 外泌体 lncGm36569 通过吸收 miR-5627-5p 来诱导 FSP1 上调来抑制铁死亡介导的脊髓损伤,从而减轻神经元功能障碍^[39]。沉默 miR-6315 通过上调 GPX4 来抑制铁死亡诱导的脊髓损伤来减轻神经元功能障碍^[40]。下调的 USP7 和上调的血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HMOX-1) 在 SCI 大鼠模型中发现,而 USP7 过表达通过去泛素化 HMOX-1 并促进其表达减轻 SCI,从而减少铁死亡发生^[41]。

3.5 多发性硬化 MS 是一种以炎症、脱髓鞘、胶质增生和神经轴突变性为特征的中枢神经系统疾病,影响着全球 280 多万人,并被广泛认为是高度异质性的。最近,铁死亡在多发性硬化症的发生中起着关键作用,在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠模型中,对铁死亡的抑制减弱了疾病的进展^[43]。也有新的研究揭示了 ncRNA 和甲基化在 MS 中对铁死亡的表观遗传学修饰的作用。组蛋白甲基转移酶 G9a 通过催化抑制谷氨酸一半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)、胱硫醚-β-合成酶(cystathionine beta-synthase, CBS)和 GPX4^[42]。含有 miR-367-3p 的骨髓间充质干细胞衍生的外泌体(BMSC-Exos)通过抑制 Zeste 同源物 2 增强子(enhancer of zester homolog 2, EZH2)表达抑制铁死亡减轻 EAE 的严重程度,从而导致 SLC7A11 的过表达^[43]。

3.6 帕金森病 铁死亡在 PD 的发生中起着一定的作用。ncRNA 对铁死亡的表观遗传学修饰在 PD 中的作用的数据有限。在 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenyl pyridinium, MPP+)修饰的 SK-N-SH 细胞中观察到上调的 lncRNA NEAT1。沉默 lncRNA NEAT1 通过吸收和抑制 miR-150-5p 来抑制铁死亡,从而提高生存能力^[44]。miR-150-5p 的过表达通过直接结合 BRCA-1 相关蛋白 1

(BRCA1-associated protein 1, BAP1) 调节 SLC7A11 的表达抑制铁死亡。miR-150-5p 抑制或 BAP1 过表达减轻了 sh NEAT1 介导的抗铁死亡作用^[44]。上调的 NEAT1 通过调节 SK-N-SH 细胞中的 mi-5p/BAP1/SLC7A11 途径,共同促进 MPP+诱导的铁死亡^[44]。miR-335 通过体内和体外 6-羟基多巴(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)刺激的 PD 模型降解铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)促进铁死亡^[45]。中脑多巴胺氧化通过促进 NEDD4 介导的 GPX4 的泛素化促进多巴胺能神经元的铁死亡^[49]。

4 结 语

本综述强调了铁死亡的表观遗传学修饰和蛋白质 PTMs 在神经系统疾病发生中的关键作用,并阐明了铁死亡的表观遗传修饰和蛋白质 PTMs 之间在神经系统疾病发生中存在的调节相互作用。然而,神经系统疾病中铁死亡的表观遗传学修饰是一个新兴领域,仍处于起步阶段。仍有许多问题值得未来进一步探索。首先,目前神经系统疾病中研究最多的表观遗传学修饰和蛋白质 PTM 包括 ncRNA、泛素化等,而对于其他修饰如磷酸化、SUMO 化、乙酰化、O-GlcNAcylation 等,在神经系统疾病中的作用仍值得深入探索。第二,在特定的神经系统疾病中,铁死亡中存在特定的表观遗传学修饰和蛋白质 PTMs 修饰方式,但目前其它神经系统疾病是否存在这些修饰目前尚不得知,亦是未来重要研究方向。第三,靶向表观遗传修饰和蛋白质 PTMs 诱导或抑制铁死亡已经被鉴定,并且失调的表观遗传学修饰和蛋白质 PTMs 可以被小分子化合物靶向,探索神经系统疾病发生中靶向铁死亡的表观遗传修饰和蛋白质 PTMs 药物是重要探索方向,值得探索。总之,神经系统疾病中铁死亡的表观遗传学修饰和蛋白质 PTMs 是一个方兴未艾的探索领域,值得进一步深入研究,为神经系统疾病表观修饰药物奠定科学基础。

[参考文献]

- [1] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. Cell, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [2] Wang Y, Wu X, Ren Z, et al. Overcoming cancer chemotherapy resistance by the induction of ferroptosis[J]. Drug Resist Updat, 2023, 66: 100916.
- [3] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Organelle-specific regulation of ferroptosis[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(10):

- 2843-2856.
- [4] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [5] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518.
- [6] Tang D, Kroemer G. Ferroptosis[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(21):R1292-R1297.
- [7] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7):381-396.
- [8] Lei G, Mao C, Yan Y, et al. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(11):836-857.
- [9] Guo J, Xu B, Han Q, et al. Ferroptosis: A novel anti-tumor action for cisplatin[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2):445-460.
- [10] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5):280-296.
- [11] Zhang C, Liu X, Jin S, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):47.
- [12] Hogg SJ, Beavis PA, Dawson MA, et al. Targeting the epigenetic regulation of antitumor immunity[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(11):776-800.
- [13] Wang N, Ma T, Yu B. Targeting epigenetic regulators to overcome drug resistance in cancers[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):69.
- [14] Dai Z, Ramesh V, Locasale JW. The evolving metabolic landscape of chromatin biology and epigenetics[J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(12):737-753.
- [15] Chan JC, Maze I. Nothing is yet set in (Hi)stone: Novel post-translational modifications regulating chromatin function[J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(10):829-844.
- [16] Wu X, Xu M, Geng M, et al. Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):220.
- [17] Zhong Q, Xiao X, Qiu Y, et al. Protein posttranslational modifications in health and diseases: Functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications[J]. *Med Comm* (2020), 2023, 4(3):e261.
- [18] Shu F, Xiao H, Li QN, et al. Epigenetic and post-translational modifications in autophagy: biological functions and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):32.
- [19] Garcia-Martinez L, Zhang Y, Nakata Y, et al. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1786.
- [20] Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(5):1028-1044.
- [21] Wang Y, Wu S, Li Q, et al. Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases and strokes[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(24): e2300325.
- [22] Mao R, Liu H. Depletion of mmu_circ_0001751 (circular RNA Carm1) protects against acute cerebral infarction injuries by binding with microRNA-3098-3p to regulate acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):4063-4075.
- [23] Lu J, Xu F, Lu H. LncRNA PVT1 regulates ferroptosis through miR-214-mediated TFR1 and p53[J]. *Life Sci*, 2020, 260:118305.
- [24] Zhang J, Sun H, Zhu L, et al. Micro ribonucleic acid 27a aggravates ferroptosis during early ischemic stroke of rats through nuclear factor erythroid-2-related factor 2 [J]. *Neuroscience*, 2022, 504:10-20.
- [25] Fan W, Rong J, Shi W, et al. GATA6 inhibits neuronal autophagy and ferroptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury through a miR-193b/ATG7 axis-dependent Mechanism [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(8):2552-2567.
- [26] Chen C, Huang Y, Xia P, et al. Long noncoding RNA Meg3 mediates ferroptosis induced by oxygen and glucose deprivation combined with hyperglycemia in rat brain microvascular endothelial cells, through modulating the p53/GPX4 axis[J]. *Eur J Histochem*, 2021, 65(3):3224.
- [27] Zhu L, Feng Z, Zhang J, et al. MicroRNA-27a regulates ferroptosis through SLC7A11 to aggravate cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5):1370-1381.
- [28] Wang Y, Niu H, Li L, et al. Anti-CHAC1 exosomes for nose-to-brain delivery of miR-760-3p in cerebral ischemia/reperfusion injury mice inhibiting neuron ferroptosis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):109.
- [29] Du Y, Zhang R, Zhang G, et al. Downregulation of ELAVL1 attenuates ferroptosis-induced neuronal impairment in rats with cerebral ischemia /reperfusion via reducing DNMT3B-dependent PINK1 methylation[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(8):2763-2775.
- [30] Li C, Sun G, Chen B, et al. Nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy contributes to cerebral ischemia-induced ferroptosis in ischemic stroke[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174:105933.
- [31] Sanguigno L, Guida N, Anzilotti S, et al. Stroke by inducing HDAC9-dependent deacetylation of HIF-1 and Sp1, promotes TFR1 transcription and GPX4 reduction, thus determining ferroptotic neuronal death[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9):2695-2710.
- [32] Chen B, Wang H, Lv C, et al. Long non-coding RNA H19 protects against intracerebral hemorrhage injuries via regulating microRNA-106b-5p/acyl-CoA synthetase long chain family member 4 axis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):4004-4015.
- [33] Bao WD, Zhou XT, Zhou LT, et al. Targeting miR-124/Ferroportin signaling ameliorated neuronal cell death through

- inhibiting apoptosis and ferroptosis in aged intracerebral hemorrhage murine model[J]. *Aging Cell*, 2020, 19 (11): e13235.
- [34] Kong Y, Li S, Zhang M, et al. Acupuncture ameliorates neuronal cell death, inflammation, and ferroptosis and downregulated miR-23a-3p after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9):1863-1875.
- [35] Li Y, Wang J, Chen S, et al. miR-137 boosts the neuroprotective effect of endothelial progenitor cell-derived exosomes in oxyhemoglobin-treated SH-SY5Y cells partially via COX2/PGE2 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1):330.
- [36] Wu C, Du M, Yu R, et al. A novel mechanism linking ferroptosis and endoplasmic reticulum stress via the circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX signaling in melatonin-mediated treatment of traumatic brain injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 178:271-294.
- [37] Xiao X, Jiang Y, Liang W, et al. miR-212-5p attenuates ferroptotic neuronal death after traumatic brain injury by targeting Ptg2[J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1):78.
- [38] Wang F, Li J, Zhao Y, et al. miR-672-3p promotes functional recovery in rats with contusive spinal cord injury by inhibiting ferroptosis suppressor protein 1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:6041612.
- [39] Shao C, Chen Y, Yang T, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes suppress neuronal cell ferroptosis via lncGm36569/miR-5627-5p/FSP1 axis in acute spinal cord injury[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(3):1127-1142.
- [40] Ma Z, Fan Y, Peng Y, et al. miR-6315 silencing protects against spinal cord injury through the Smo and anti-ferroptosis pathway [J]. *Biosci Rep*, 2023, 43 (4): BSR20230030.
- [41] Wang C, Zhu Y, Zhu X, et al. USP7 regulates HMOX-1 via deubiquitination to suppress ferroptosis and ameliorate spinal cord injury in rats[J]. *Neurochem Int*, 2023, 168:105554.
- [42] Rothhammer N, Woo MS, Bauer S, et al. G9a dictates neuronal vulnerability to inflammatory stress via transcriptional control of ferroptosis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(31): eabm5500.
- [43] Fan J, Han Y, Sun H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-367-3p alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis via inhibition of microglial ferroptosis by targeting EZH2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162:114593.
- [44] Zhao J, Wan XN, Zhu JP, et al. LncRNA NEAT1 promoted MPP+ induced ferroptosis via regulating miR-150-5p/BAP1 pathway in SK-N-SH cells [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2022, 82(2):226-236.
- [45] Li X, Si W, Li Z, et al. miR-335 promotes ferroptosis by targeting ferritin heavy chain 1 in in vivo and in vitro models of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4):61.
- [46] Sun J, Lin XM, Lu DH, et al. Midbrain dopamine oxidation links ubiquitination of glutathione peroxidase 4 to ferroptosis of dopaminergic neurons[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133 (13): e173110.
- [47] Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2022, 53(7):e282-e361.
- [48] Bai XY, Liu XL, Deng ZZ, et al. Ferroptosis is a new therapeutic target for spinal cord injury[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1136143.
- [49] Li K, Wang M, Huang ZH, et al. ALOX5 inhibition protects against dopaminergic neurons undergoing ferroptosis [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 193:106779.

(本文编辑:刘斯静)