

靶向脂质过氧化通路抑制铁死亡与阿尔茨海默病治疗进展

岑 岚(综述),赵伟丽*(审核)

(赤峰学院附属医院神经内科,内蒙古 赤峰 024005)

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种最常见的神经退行性疾病。大脑区域性铁负荷增加和体内铁平衡失调与氧化应激、蛋白质和脂质氧化以及细胞死亡有关,导致更快认知能力下降,参与AD发病机制。新证据表明铁依赖性脂质过氧化驱动的铁死亡,即铁死亡参与了AD的病理过程,一些针对铁死亡的新化合物可以通过抑制脂质过氧化通路缓解AD。现系统总结了脂质过氧化通路依赖的铁死亡在AD发病过程中的作用机制进展,重点介绍了以药物靶向抑制脂质过氧化通路治疗AD的最新进展。

[关键词] 阿尔茨海默病;铁死亡;神经保护 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.06.008

[中图分类号] R745.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)06-0667-05

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经性病,表现为记忆、认知、语言和行为障碍以及人格改变等。AD目前尚缺乏缓解疾病进展的有效治疗方法,给社会和家庭带来了沉重负担。研究^[1]表明,铁稳态失调与AD发病机制相关,大脑区域性铁负荷增加和体内铁平衡失调与氧化应激、蛋白质和脂质过氧化以及细胞死亡有关,导致更快认知能力下降,参与AD发病机制。铁死亡是一种新发现的铁依赖性、脂质过氧化驱动的调节性细胞死亡,近几年研究^[2-3]显示铁死亡可能参与AD的发病。脂质过氧化途径依赖的铁死亡参与AD发生、发展过程,引起学者的日益热切的关注,同时靶向抑制脂质过氧化途径可以缓解AD。本文总结脂质过氧化途径依赖的铁死亡在AD发病过程中的作用机制进展,重点介绍了以药物靶向抑制脂质过氧化途径治疗AD的最新进展。

1 铁死亡

铁死亡(ferroptosis)是2012年提出的一种铁依赖性细胞死亡,不同于凋亡、坏死、自噬和其他形式的细胞死亡^[4-5]。在发生铁死亡的细胞中,观察

到完整的细胞膜、细胞肿胀、线粒体嵴减少/消失以及核浓缩或染色质边缘缺失。生物化学上,细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的耗尽和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的失活致细胞铁死亡,这是由于GPX4催化的还原反应不能消除过量产生的脂质过氧化物。脂质过氧化物清除功能障碍、氧化还原活性铁的存在以及含有多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)磷脂的氧化是铁死亡的3个基本特征。铁代谢和脂质过氧化信号越来越被认为是铁死亡的核心调控因素。铁死亡可由多种化合物和药物诱导,并受多种蛋白质和基因调节。铁死亡过程还涉及多种代谢途径,包括铁代谢、氨基酸和脂质代谢。

2 脂质过氧化途径增强与AD

铁死亡可能参与AD发病机制。AD脑内铁升高和脂质过氧化产物的证据暗示了铁死亡在AD发病机制中的作用。研究^[6]显示,诱导铁死亡的多种细胞途径在AD中均存在异常,AD患者脑内存在铁代谢稳态失衡、氧化还原稳态失衡(redox dyshomeostasis)、脂质过氧化途径参与AD发病机制。

AD患者的大脑中显示存在铁稳态失调、脂质过氧化和谷胱甘肽代谢紊乱,为AD中的铁死亡相关过程提供了强有力的证据^[7]。研究^[8]表明,AD发病和进展期间,脑内GSH水平降低,表明GSH内稳态的破坏与AD病理相关。除了GSH水平的改变,GSH相关的抗氧化酶谷胱甘肽S-转移酶

[收稿日期]2023-02-01

[基金项目]内蒙古自治区高校科研项目(NJZY234);国家自然科学基金项(2015BS0812)

[作者简介]岑岚(1984-),女,内蒙古呼和浩特人,赤峰学院附属医院副主任医师,医学学士,从事神经疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:wzhaol1968@163.com

(glutathione S-transferases, GST)在 AD 病理学中也发生了改变。因此,恢复 GSH 水平将是减缓 AD 进展的有效方法。在 AD 的动物模型和尸检标本中均观察到 GSH 水平降低,与正常小鼠相比,AD 小鼠脑内的 GPX4 水平降低^[9]。GPX4 过度表达能够抑制脂质过氧化,保护皮层神经元免受 A β 诱导的细胞毒性^[10]。GPX4 基因敲除导致海马区的神经元丢失,并伴有星形胶质细胞活化的升高,表明 GPX4 在神经退行性疾病中起着重要作用。最近,有报道^[11]称,条件性神经元特异性 GPX4 基因敲除小鼠表现出认知障碍,组织学上伴有海马神经元变性,表现出铁死亡的特征,包括脂质过氧化增加、ERK 激活和明显的神经炎症,更重要的是,铁死亡抑制剂 Liproxstatin-1(Lip-1)可以改善这些病理改变。在 5xFAD 转基因小鼠中 GPX4 过表达后可能改善学习和记忆功能,降低神经变性,脂质过氧化水平降低和 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein)产生减少^[12]。铁死亡是一种脂质过氧化导致的细胞死亡形式,决定脂质过氧化程度的 PUFA 的丰度和定位对 AD 患者铁死亡的发生也至关重要。作为磷脂的主要成分,PUFA,尤其是那些含有戊二烯部分的 PUFA 最容易受到脂质氧化的影响。由于脑内存在大量 PUFA,神经元可能更容易受到 ROS 攻击,导致脂质过氧化级联,反过来可能产生更多 ROS,形成恶性循环。在 AD 患者的某些特定脑区,含有丰老年斑和神经原纤维缠结的膜磷脂和脂肪酸显著减少,这种膜磷脂的损失可能是通过增加脂质过氧化而发生的。脂质过氧化产物和 A β 斑块在 AD 患者大脑中存在共定位^[13]。A β 导致脂质过氧化,反过来脂质过氧化产物诱导淀粉样前体蛋白剪切^[14]。值得注意的是,催化 PUFA 脱氧的脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)、环氧化酶(cyclooxygenases, COX)和细胞色素 p450(cytochrome p450, CYPs)这三类脂质氧化酶,在 AD 病理学上发生了改变^[14]。AD 患者大脑中 12/15-LOX 的酶活性显著增加,其蛋白质水平影响小鼠模型的记忆和学习能力,而 12/15-LOX 的药理学抑制可以逆转这种 AD 样表型^[15],包括丙二醛(malondialdehyde, MDA)、羟基壬醛(hydroxynonenal, HNE)和丙烯醛(acrolein)在内的脂质过氧化产物在 AD 大脑中水平明显升高^[16]。由于双烯丙基质子的存在,天然 PUFA(H-PUFA)极易发生过氧化。氘化 PUFA(D-PUFA)用氘取代

双烯丙基氢,与 H-PUFA 相比,氘化 PUFA(D-PUFA)能延缓脂质过氧化的自由基链式反应。D-PUFA 饮食可防止脂质过氧化产物的形成,并降低 APP/PS1 转基因小鼠中有毒 A β 的浓度^[17]。因此,脂质过氧化在 AD 的病理状态中起着关键作用,脂质过氧化也是铁死亡途径中的主要调节剂,因此针对 AD 脂质氧化的抗铁死亡治疗可能取得的成功。

3 靶向脂质过氧化通路抑制铁死亡与阿尔茨海默病治疗

在 AD 中同时存在脂质过氧化损伤,而铁死亡的特点是脂质过氧化依赖的细胞死亡,对于在 AD 中针对抑制脂质过氧化进而抑制 AD 发生的化合物,按照铁死亡的概念可将其归类于通过抑制铁死亡在 AD 中发挥治疗作用。在 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠中,二苯乙烯苷(tetrahydroxy stilbene glycoside, TSG)可通过抑制氧化应激和脂质过氧化途径改善 AD 症状,TSG 同时上调 GPX4 和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),下调二价金属离子转运体、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)和核受体激活剂 4(nuclear receptor activator 4, NCOA4),上调铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)、CD98 和溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11),表明 TSG 可以通过 SLC7A11/GPX4 通路、ACSL4 通路和铁代谢通路发挥抗脂质过氧化和铁死亡的作用^[18]。在 AD 的 SAMP8 小鼠快速老化小鼠中,银杏内酯(Ginkgolide B)通过上调 GPX4、SOD 和 GSH、激活 Nrf2、上调 FTH1、下调转铁蛋白受体 1(transferrin receptor gene 1, TfR1)和 NCOA4,降低 MDA 和 ROS 产生,进而改善小鼠认知功能障碍^[19]。 γ -GC、新型硫辛酸烟酸二聚体 N2L、北美圣草素(Eriodictyol)和补充硒(Selenium)均能通过脂质过氧化和调控 GPX4 通路在 AD 中具有保护作用(表 1)。目前这一类化合物发挥抗铁死亡的机制尚不明确,现有研究仅限于对脂质过氧化产物减少方面体现对铁死亡的抑制作用,其是否调控铁代谢通路、GPX4 通路、ACSL4 通路等目前均不明确,值得学者深入探索,以期阐明各个化合物是否通过多通路发挥抑制铁死亡的作用机制。

表1 靶向抑制铁死亡抑制 AD 的化合物作用机制总结

化合物	模型	靶标	药理作用	参考文献
二乙酰基大花旋覆花内酯	5×FAD 小鼠	↓ 脂质过氧化	↓ 认知功能受损; ↓ AD 小鼠脑中 A β 斑块、A β 表达、Tau 蛋白磷酸化和 BACE1 的表达; ↓ 丙二醛; ↑ 谷胱甘肽	[20]
脂肪酸合成酶抑制剂 CMS121	APP ^{swe} /PS1 Δ E9-转基因小鼠	↓ 脂质过氧化	↓ 认知功能障碍; ↓ 4-羟基壬烯醛; ↓ 花生四烯酸 15 脂氧合酶 2	[21]
铁抑素 1	A β /原代神经元	↓ 脂质过氧化	有效改善 A β 诱导的神经元死亡和记忆丧失	[22]
利普司他丁 1	小鼠	↓ 脂质过氧化	有效改善 A β 诱导的神经元死亡和记忆丧失	[22]
辅酶 Q10	APP/PS1 小鼠	↓ 脂质过氧化	改善 APP/PS1 小鼠的 AD 型行为和病理症状; ↓ 循环淀粉样 β (A β) 肽; ↓ A β 斑块形成	[23]
7,8-二羟基黄酮	大鼠/STZ	↓ 脂质过氧化	↑ 谷胱甘肽、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化酶 4; ↓ 脂质过氧化	[24]
2',6'-二羟基-4,4'-二甲氧基二氢查耳酮	小鼠/STZ	↓ 脂质过氧化	↑ 谷胱甘肽活性; ↓ 脂质过氧化; ↓ 氧化应激	[25]
曲酸	A β 1-42/小鼠	↓ 脂质过氧化	↓ A β 和 BACE-1; ↑ Nrf2 和血红素加氧酶 1; ↓ 脂质过氧化; ↓ 活性氧	[26]
藏花素	A β 1-42/大鼠	↓ 脂质过氧化	↓ 脂质过氧化; ↓ 活性氧	[27]
塞来昔布	A β /SH-SY5Y	↓ 脂质过氧化	↓ 脂质过氧化; ↓ 活性氧; ↑ 血红素加氧酶 1	[28]
蒜素	ALCl ₃ /大鼠	↓ 脂质过氧化	↓ 脂质过氧化; ↓ 活性氧; ↓ 脂质过氧化; ↓ 活性氧; ↑ 谷胱甘肽	[29]
藏花素	A β 1-42/大鼠	↓ 脂质过氧化	↓ 脂质过氧化; ↓ 活性氧	[27]
积雪草	ALCl ₃ /大鼠	↓ 脂质过氧化	↓ 脂质过氧化; ↓ 活性氧; ↑ 超氧化物歧化酶	[30]
逆没食子酸	ALCl ₃ /大鼠	↓ 脂质过氧化	↓ 脂质过氧化; ↑ 过氧化氢酶, ↑ 谷胱甘肽	[31]
硒	大鼠/STZ	↓ 脂质过氧化	↓ 脂质过氧化; ↑ 过氧化氢酶; ↑ 谷胱甘肽; ↑ 超氧化物歧化酶	[32]
二苯乙烯苷	APP/PS1 小鼠	↓ 脂质过氧化; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↑ Nrf2	↓ 氧化应激; ↓ 脂质过氧化; ↓ 二价金属转运蛋白 1、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 和核受体共激活因子 4; ↑ 超氧化物歧化酶、铁蛋白重链 1 和溶质载体家族 7 成员 11	[18]
银杏内酯	SAMP8 小鼠	↓ 脂质过氧化; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↑ Nrf2	↓ 认知功能障碍; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↑ 铁蛋白重链 1; ↑ Nrf2 ↓ 转铁蛋白受体 1; ↓ 核受体共激活因子 4; ↑ 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽; ↓ 丙二醛; ↓ 活性氧	[19]
γ -谷氨酰半胱氨酸	APP/PS1 小鼠	↓ 脂质过氧化; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4	↑ 空间记忆; ↓ 脂质过氧化、蛋白质羰基; ↑ 谷胱甘肽和谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽比值; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↑ 超氧化物歧化酶	[33]
新型硫辛酸烟酸二聚体 N2L	RSL3/HT22 细胞	↓ 脂质过氧化; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↑ Nrf2	↓ 脂质过氧化; ↓ 活性氧; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↓ 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4; ↑ 铁蛋白重链 1	[34]
北美圣草素	APP/PS1 小鼠	↓ 脂质过氧化; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4	↓ 认知缺陷; ↓ β 聚集和脑内磷酸化水平 Tau; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↑ 铁转运蛋白 1; ↓ 铁蛋白重链 1; ↓ 转铁蛋白受体 1	[35]
硒	3×Tg-AD 小鼠	↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4	改善小鼠认知障碍和 AD 相关病理症状	[36]
北美圣草素	A β 1-42 寡聚体/HT-22 细胞	↓ 脂质过氧化; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↓ 铁	↓ Fe ²⁺ 含量; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↑ 铁转运蛋白 1; ↓ 铁蛋白重链 1; ↓ 转铁蛋白受体 1; ↓ 活性氧; ↓ 丙二醛	[35]
PPAR α 激动剂 GW7647	APP/PS1 小鼠	↓ 脂质过氧化; ↓ 铁	↓ A β 负荷; ↓ 认知缺陷; ↓ 脂质过氧化; ↓ Fe ²⁺	[37]
α -硫辛酸	P301S Tau 转基因小鼠	↓ 脂质过氧化; ↓ 铁; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4	↓ 铁过载, 脂质过氧化, 炎症; ↑ 铁转运蛋白 1; ↓ 转铁蛋白受体 1; ↑ 谷胱甘肽过氧化酶 4; ↑ 超氧化物歧化酶 1; ↑ 溶质载体家族 7 成员 11	[38]

4 结 语

AD 是多因素共同作用的神经退行性疾病, 多种不同的分子机制和途径已被证明与 AD 的发病机制有关, 包括铁稳态失调、脂质过氧化或谷胱甘肽代谢紊乱, 自 2012 年提出铁依赖性脂质过氧化驱动的细胞死亡即铁死亡概念之后, 使得学者们重新审视铁稳态失调、脂质过氧化或谷胱甘肽代谢紊乱在 AD 中的作用, 从而提出了铁死亡参与 AD 发病机制。学者对铁死亡在 AD 中的作用进行了初步探

索, 目前研究表明, 铁死亡参与 AD 的部分发病机制。但是目前关于铁死亡在 AD 中的致病作用研究还处于探索阶段, AD 相关致病蛋白对铁死亡的调控作用目前尚不清楚, 对铁死亡的各个通路在 AD 中的病理机制目前尚不透彻, 这是未来的研究方向。另外, 在针对抑制铁死亡对 AD 治疗作用方面目前处于起步阶段, 而且大对数研究只是通过细胞模型或动物模型简单探讨抑制铁死亡的效应观察, 缺乏足够深度的机制探讨, 同时缺乏临床试验验证。综上所述, 铁死亡参与 AD 发病机制, 通过药物靶向抑

制铁死亡在 AD 中具有神经保护和治疗作用。未来继续深入研究铁死亡在 AD 中的作用机制和针对抗铁死亡治疗 AD 的药物值得深入探索。

[参考文献]

- [1] Wang J, Fu J, Zhao Y, et al. Iron and targeted iron therapy in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22):16353.
- [2] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6):424–442.
- [3] Jacquemyn J, Ralhan, I, Ioannou, MS. Driving factors of neuronal ferroptosis[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, S0962–8924(24):22–29.
- [4] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060–1072.
- [5] Wang Y, Hu J, Wu S, et al. Targeting epigenetic and posttranslational modifications regulating ferroptosis for the treatment of diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):449.
- [6] Mohan S, Alhazmi HA, Hassani R, et al. Role of ferroptosis pathways in neuroinflammation and neurological disorders: From pathogenesis to treatment [J]. *Heliyon*, 2024, 10(3):e24786.
- [7] 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.
- [8] Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:196.
- [9] Yoo MH, Gu X, Xu XM, et al. Delineating the role of glutathione peroxidase 4 in protecting cells against lipid hydroperoxide damage and in Alzheimer's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(7):819–827.
- [10] Ran Q, Gu M, Van Remmen H, et al. Glutathione peroxidase 4 protects cortical neurons from oxidative injury and amyloid toxicity[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(1):202–208.
- [11] Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 2017, 12:8–17.
- [12] Chen L, Dar NJ, Na R, et al. Enhanced defense against ferroptosis ameliorates cognitive impairment and reduces neurodegeneration in 5xFAD mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180:1–12.
- [13] Butterfield DA, Boyd-Kimball D. Oxidative stress, amyloid- β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3):1345–1367.
- [14] Wu JR, Tuo QZ, Lei P. Ferroptosis, a recent defined form of critical cell death in neurological disorders [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(2):197–206.
- [15] Di Meco A, Li JG, Blass BE, et al. 12/15-Lipoxygenase inhibition reverses cognitive impairment, brain amyloidosis, and tau pathology by stimulating autophagy in aged triple transgenic mice[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(2):92–100.
- [16] Zhang G, Zhang Y, Shen Y, et al. The potential role of ferroptosis in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(3):907–925.
- [17] Raefsky SM, Furman R, Milne G, et al. Deuterated polyunsaturated fatty acids reduce brain lipid peroxidation and hippocampal amyloid β -peptide levels, without discernable behavioral effects in an APP/PS1 mutant transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 66:165–176.
- [18] Gao Y, Li J, Wu Q, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates Alzheimer's disease in APP/PS1 mice via glutathione peroxidase related ferroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99:108002.
- [19] Shao L, Dong C, Geng D, et al. Ginkgolide B protects against cognitive impairment in senescence-accelerated P8 mice by mitigating oxidative stress, inflammation and ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 572:7–14.
- [20] Tang JJ, Huang LF, Deng JL, et al. Cognitive enhancement and neuroprotective effects of OABL, a sesquiterpene lactone in 5xFAD Alzheimer's disease mice model [J]. *Redox Biol*, 2022, 50:102229.
- [21] Ates G, Goldberg J, Currais A, et al. CMS121, a fatty acid synthase inhibitor, protects against excess lipid peroxidation and inflammation and alleviates cognitive loss in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101648.
- [22] Bao WD, Pang P, Zhou XT, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(5):1548–1562.
- [23] Muthukumaran K, Kanwar A, Vegh C, et al. Ubisol-Q10 (a Nanomicellar Water-Soluble Formulation of CoQ10) treatment inhibits alzheimer-type behavioral and pathological symptoms in a double transgenic mouse (TgAPEswe, PSEN1dE9) model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(1):221–236.
- [24] Akhtar A, Dhaliwal J, Sah SP. 7, 8-Dihydroxyflavone improves cognitive functions in ICV-STZ rat model of sporadic Alzheimer's disease by reversing oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(7):1991–2009.
- [25] Gonçalves AE, Malheiros Â, Casarin CA, et al. 2', 6'-dihydroxy-4'-methoxy dihydrochalcone improves the cognitive impairment of Alzheimer's disease: a structure-activity relationship study [J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(13):1167–1185.
- [26] Khan A, Park TJ, Ikram M, et al. Antioxidative and anti-inflammatory effects of kojic acid in A β -induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(10):5127–5140.

- [27] Yousefsani BS, Mehri S, Pourahmad J, et al. Protective effect of crocin against mitochondrial damage and memory deficit induced by beta-amyloid in the hippocampus of rats[J]. Iran J Pharm Res, 2021, 20(2): 79–94.
- [28] Mhillaj E, Papi M, Paciello F, et al. Celecoxib exerts neuroprotective effects in β -Amyloid-treated SH-SY5Y cells through the regulation of heme oxygenase-1: novel insights for an old drug[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 561179.
- [29] Kaur S, Raj K, Gupta YK, et al. Allicin ameliorates aluminium- and copper-induced cognitive dysfunction in Wistar rats: relevance to neuro-inflammation, neurotransmitters and A β (1-42) analysis[J]. J Biol Inorg Chem, 2021, 26(4): 495–510.
- [30] Firdaus Z, Kumar D, Singh SK, et al. Centella asiatica alleviates AlCl₃-induced cognitive impairment, oxidative stress, and neurodegeneration by modulating cholinergic activity and oxidative burden in rat brain[J]. Biol Trace Elem Res, 2022, 200(12): 5115–5126.
- [31] Harakeh S, Qari MH, Ramadan WS, et al. A novel nanoformulation of ellagic acid is promising in restoring oxidative homeostasis in rat brains with Alzheimer's disease[J]. Curr Drug Metab, 2021, 22(4): 299–307.
- [32] Farbood Y, Sarkaki A, Mahdavinia M, et al. Protective effects of co-administration of zinc and selenium against streptozotocin-Induced Alzheimer's disease: behavioral, mitochondrial oxidative stress, and gpr39 expression alterations in rats[J]. Neurotox Res, 2020, 38(2): 398–407.
- [33] Liu Y, Chen Z, Li B, et al. Supplementation with γ -glutamylcysteine (γ -GC) lessens oxidative stress, brain inflammation and amyloid pathology and improves spatial memory in a murine model of AD[J]. Neurochem Int, 2021, 144: 104931.
- [34] Peng W, Zhu Z, Yang Y, et al. N2L, a novel lipoic acid-niacin dimer, attenuates ferroptosis and decreases lipid peroxidation in HT22 cells[J]. Brain Res Bull, 2021, 174: 250–259.
- [35] Li L, Li WJ, Zheng XR, et al. Eriodictyol ameliorates cognitive dysfunction in APP/PS1 mice by inhibiting ferroptosis via vitamin D receptor-mediated Nrf2 activation[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 11.
- [36] Zhang ZH, Wu QY, Chen C, et al. Comparison of the effects of selenomethionine and selenium-enriched yeast in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Food Funct, 2018, 9(7): 3965–3973.
- [37] Qu XX, He JH, Cui ZQ, et al. PPAR- α agonist GW7647 protects against oxidative stress and iron deposit via GPx4 in a transgenic mouse model of Alzheimer's diseases[J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(2): 207–216.
- [38] Zhang YH, Wang DW, Xu SF, et al. α -Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice[J]. Redox Biol, 2018, 14: 535–548.

(本文编辑:何祯)