

基于 FSP1-CoQ10-NADPH 轴调控的铁死亡 在偏头痛中的初步探究

张景皓¹, 姜睿喆²(综述), 邸伟³, 姜超^{4*}(审校)

(1.陕西中医药大学第二临床学院,陕西 咸阳 712046;2.陕西中医药大学临床医学院,陕西 咸阳 712046;
3.陕西省人民医院神经内科,陕西 西安 710068;4.西安医学院第二附属医院神经内三科,陕西 西安 710038)

[摘要] 偏头痛是临床上常见的神经系统疾病,越来越多证据表明与氧化应激、脂质过氧化、神经炎症等诸多因素密切相关,上述因素往往相互作用,加速偏头痛发生发展。近年来随着铁死亡机制的出现,发现其参与多种神经系统性疾病并起到了关键作用。铁死亡是一种以铁依赖和脂质过氧化的细胞死亡方式。偏头痛作为人类神经系统疾病中导致失能的第二大疾病,探究偏头痛和铁死亡的作用机制,有助于提供改善偏头痛症状的新思路。其中铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)-辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)轴是铁死亡的关键信号轴之一。本文主要基于FSP1-CoQ10-NADPH轴在偏头痛的作用机制进行初步探究并进行综述,为后续研究铁死亡在偏头痛中作用机制和潜在靶点提供新的方向。

[关键词] 偏头痛;铁死亡;FSP1-CoQ10-NADPH 通路 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.016

[中图分类号] R747.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0847-06

偏头痛是一种慢性、复杂且易复发的神经血管性疾病,临床表现为头部4~72 h的单侧或者双侧搏动性疼痛,常伴有恶心、呕吐及畏光怕声等症状,会损害患者自主神经功能,极大的降低了生活质量^[1]。其病理生理机制复杂且尚不明确,三叉神经血管系统学说(trigeminal neurovascular system theory, TGVS)和皮层扩布抑制学说(cortical spreading inhibition theory, CSD)是偏头痛发病机制目前存在的两个主流假说。TGVS指出有害刺激激活伤害感受器,从而释放血管活性肽,如P物质、神经激肽A和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP),促使硬脑膜及三叉神经区域血管扩张、肥大细胞活化、血浆蛋白外渗、炎症介质释放,最终导致神经源性炎症^[2]。CSD学说认为

伴随三叉神经的激活,疼痛信号传递至脑干和皮质疼痛区。随着对偏头痛的深入研究,神经炎症和氧化应激(oxidative stress, OS)被认为是偏头痛发作的关键因素。CSD学说被认为是偏头痛先兆发生的神经电活动基础,它会触发神经元的过度兴奋,进一步导致线粒体呼吸链的功能异常,从而促使大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,ROS进而会破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的完整性,还会激活三叉神经血管系统,引发炎症反应。CSD可能与线粒体功能障碍有关,线粒体损伤会减少大脑能量的生成,偏头痛可能是大脑OS和能量供应不足的一种反应^[3]。铁死亡是胞内Fe²⁺异常聚集引发芬顿反应,导致氧化还原失衡、ROS和脂质过氧化物堆积,最终导致细胞死亡的过程^[4]。OS既是铁死亡的重要过程,也可能参与了偏头痛的发病。铁死亡受多种途径调节,铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)-辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)信号轴是除了经典的谷胱甘肽(glutathione, GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)轴外另一种依赖FSP1的拮抗铁死亡的重要通路。该通路中FSP1和CoQ10对细胞氧化应激调节至关重要。有研究表明,CoQ10作为一种抗氧化剂可通过调节炎症和

[收稿日期]2024-12-19

[基金项目]陕西省脑疾病防治重点实验室开放基金项目(20NBZD02);陕西省大学生创新创业训练计划项目(S202410716106);吴阶平医学基金会科研专项资助基金(320.6750.2024-01-14);“步长杯”脑心同治科研基金重大科研项目(NXTZ20221101);西安市科技支撑项目(22YXYJ0096);西安医学院第二附属医院国科金面上培育项目(23KY0101);陕西省自然科学基金面上项目(2022JM-533)

[作者简介]张景皓(1997-),男,陕西渭南人,陕西中医药大学医学硕士研究生,从事神经病学疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:280165056@qq.com

OS发挥神经保护作用^[5]。因此,推测该信号轴可能与偏头痛发病机制存在一定关联,本文通过OS角度研究FSP1-CoQ10-NADPH轴与偏头痛的关系并展开综述,可为偏头痛患者提供新的治疗思路。

1 铁死亡

铁死亡是近年来发现的一种非细胞坏死、非细胞凋亡、非自噬的铁调控的程序性细胞死亡方式,并且存在铁沉积和脂质过氧化积累。这种细胞死亡方式与凋亡、自噬和坏死在生化特征和形态学上有所不同,包括线粒体萎缩、胞密度增加和线粒体嵴数量减少等,线粒体的形态变化是铁死亡的重要依据。其主要的特征有脂质过氧化物积累、活性铁的存在和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA)的磷脂发生氧化。在铁作为催化剂时,大量脂质过氧化氢打破了细胞氧化还原平衡,损害了生物大分子,最终导致细胞死亡^[6]。细胞死亡在疾病的发生发展、稳态及发病机制中起着关键作用,常常伴随炎症失衡、细胞功能障碍和细胞损伤。近年来发现,铁死亡作为一种程序性细胞死亡方式,参与了神经退行性病变、缺血性脑卒中和其他神经系统疾病,其在炎症和代谢的作用说明可能是偏头痛潜在的发病机制之一^[7-9]。

2 铁死亡参与偏头痛的作用机制

2.1 铁代谢紊乱 铁是中枢神经系统中重要的微量元素,铁代谢是铁死亡中的一个重要机制,体内铁的异常分布会影响正常生理过程^[10]。Fe³⁺通过与细胞膜上的血清铁蛋白(ferritin,FT)结合,借助转铁蛋白受体进入细胞后,在氧化还原酶作用下被还原为Fe²⁺,再由二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1,DMT1)转运并储存到不稳定的铁池中,维持铁离子的平衡^[11]。FT是一种中空球形蛋白壳的储铁蛋白,由铁蛋白重链和铁蛋白轻链组成,可以调节铁的含量。当铁的含量增多时,FT合成增加时,将Fe²⁺氧化为Fe³⁺储存细胞核里防止受到铁过载的伤害;相反,当铁含量减少时,核受体共激活因子4(nuclear receptor co activator 4,NCOA4)会触发FT的自噬过程,以维持铁的正常水平^[12]。Long等^[8]研究发现,许多神经系统疾病都存在铁代谢异常分布,尤其是中风和神经退行性病变。一项关于缺铁性贫血与慢性偏头痛的病例对照研究证明,头痛与铁代谢紊乱有关^[13]。有证据证明头痛患者存在铁沉积,大脑中某些特定区域(尤其是基底神经节和苍白球)FT水平的波动与偏头痛有关,大脑

过量的铁离子通过芬顿反应和哈勃-韦斯反应来加剧OS,产生ROS和活性氮物质(reactive nitrogen species,RNS),从而对脑细胞产生损害^[14]。Welch等^[15]在2001年通过磁共振成像发现大脑中导水管周围灰质(periaqueductal gray,PAG)存在铁沉积,与偏头痛的发作频率和时间长短有关。PAG是大脑中负责疼痛和调节的关键区域,其与偏头痛的发作和慢性化过程密切相关,能够促进中枢致敏和痛觉敏化,反复发作偏头痛和PAG的激活可能会增加OS和脂质过氧化,导致充血状态下自由基增多和细胞损伤,PAG功能障碍已被证明为慢性偏头痛的潜在机制之一^[16-17]。这些研究都证明了偏头痛中确实与铁死亡相关的铁沉积和铁代谢密切相关,因此,从铁死亡角度研究偏头痛,为未来防治偏头痛提供了新的治疗靶点。见图1。

2.2 氧化应激 OS是指ROS和活性氮物质(reactive nitrogen species,RNS)过度积累,导致神经细胞遭受氧化损伤,致使发生脂质过氧化和蛋白质变性的过程。由于大脑的需氧量高、能量需求大,但其抗氧化能力差,所以更易受到OS影响,OS已经成为偏头痛发生发展过程中的备受关注的话题。多种神经系统疾病均被证实与ROS产生相关,例如阿尔兹海默症、帕金森病、痴呆症、脑缺血及中风。ROS作为氧化应激过程中的关键因素,已证实为疼痛相关疾病的重要信号分子。ROS会损伤脑内生物大分子,参与偏头痛的发生过程,且与疾病的持续时间和氧化损伤程度呈正相关^[18]。偏头痛的发病可能与蛋白激酶、神经源性炎症、瞬时受体电位通道V1的激活等多种OS途径有关。当ROS从神经元释放后,被TRPA1捕获并转化为神经信号传导进行传导,TRPA1是一种OS敏感的离子通道,激活后导致疼痛和神经炎症等偏头痛类似症状^[19];多项研究显示,OS在周围及中枢敏化的形成中具有重要作用,而周围及中枢敏化不仅是目前公认的偏头痛发病机制之一,还可能是偏头痛趋于慢性化的重要核心因素。ROS、RNS可能通过调节蛋白激酶活性、介导神经炎症、调节TRPV1通道等方式,来参与周围及中枢敏化形成^[20]。此外,胞内Ca²⁺浓度变化会激活神经元泛蛋白1通道和胱抑素酶1,释放高迁移率族box-1蛋白(high mobility group box-1 protein,HMGB1)和促炎细胞因子并活化小胶质细胞和星形胶质细胞核因子κB通路,分泌白细胞介素(interleukin,IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等多种炎症因子发生炎症反应,使三叉神经受到持续刺激,进而导致

硬脑膜敏感并引发偏头痛^[21]。

在硝酸甘油诱导慢性偏头痛相关疼痛动物模型研究中证实,疼痛与 ROS 的产生过量有关,且诱导三叉神经节、三叉尾核等中氧化标志物和 CGRP 增加^[22-23]。Tuncel 等^[24]研究发现,偏头痛患者(特别是先兆型)体内丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平显著升高,表明脂质过氧化和 OS 状态加剧。Bernecker 等^[25]研究发现,偏头痛患者(尤其是女性)体内的人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(human neutrophil elastase, HNE)水平相较于对照组显著升高,进一步证实了 OS 的存在。此外, Aytac 等^[26]研究发现,偏头痛患者的抗氧化酶水平相较于对照组明显降低,表现为偏头痛组的过氧化氢酶和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量显著低于正常水平。表明 OS 可触发神经炎症等多种途径在偏头痛中发挥重要作用。ROS 的积累会导致 OS 诱导的脂质过氧化,脂质过氧化可能会进一步产生 ROS,或降解成能与 DNA 和蛋白质发生交联的反应性化合物^[27]。

2.3 抗氧化系统 铁死亡与氨基酸代谢密切相关,其中氨基酸抗氧化系统调控铁死亡的途径有系统 Xc-GSH-GPX4 途径、FSP1-CoQ10-NADPH 轴、线粒体抗氧化防御等。系统 Xc-GSH-GPX4 途径作为铁死亡氨基酸代谢中的经典信号通路,抗氧化系统-SystemXc-由 SLC7A11 和 SLC3A2 两个蛋白亚基构成七跨膜氨基酸转运复合体。GPX4 作为一种氧化还原酶,可将醛(PUFAs-OOH)转化为醇形式

(PUFAs-OH),能够有效降低 ROS 和脂质过氧化物的含量,进而抑制铁死亡。长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)是铁死亡过程中另一个重要的调控因子,促进膜磷脂合成及多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,引起铁死亡发生。研究表明,铁死亡诱导剂如谷氨酸、erastin 等通过抑制 SLC7A11 活性,进而干扰逆向转运蛋白对胱氨酸的摄取,这一过程最终导致 GPX4 失活^[28]。GSH 作为一种重要的铁死亡抑制因子和非酶抗氧化剂,为细胞提供保护避免受到 OS 的影响。当 GSH 含量减少时,GPX4 的活性降低,RSL3 可通过靶向抑制 GPX4 活性,加速细胞内脂质过氧化,进而发生铁死亡^[29]。在 GPX4 表达下调或铁过载等条件诱导铁死亡的过程中,会伴随着大量 ROS 分子的积累。见图 1。

线粒体通过三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)和电子传递链成为细胞所需能量来源,其功能异常与偏头痛发作密切相关,在 TCA 过程中也会产生 ROS,会促进铁死亡中的脂质过氧化^[30]。据此推测,偏头痛所引发的 ROS 水平上升,可能成为触发铁死亡的一个至关重要的靶点。此外,FSP1 与 CoQ10 和 NADPH 共同组成了一条非经典通路 FSP1-CoQ10-NADPH 轴,其中 FSP1 在 NADPH 作用下将氧化型 CoQ10 还原为抗氧化形式,可直接清除脂质自由基^[31]。上述的抗氧化系统中多条通路可抑制脂质过氧化和铁死亡,在偏头痛的神经保护中发挥着关键作用。见图 1。

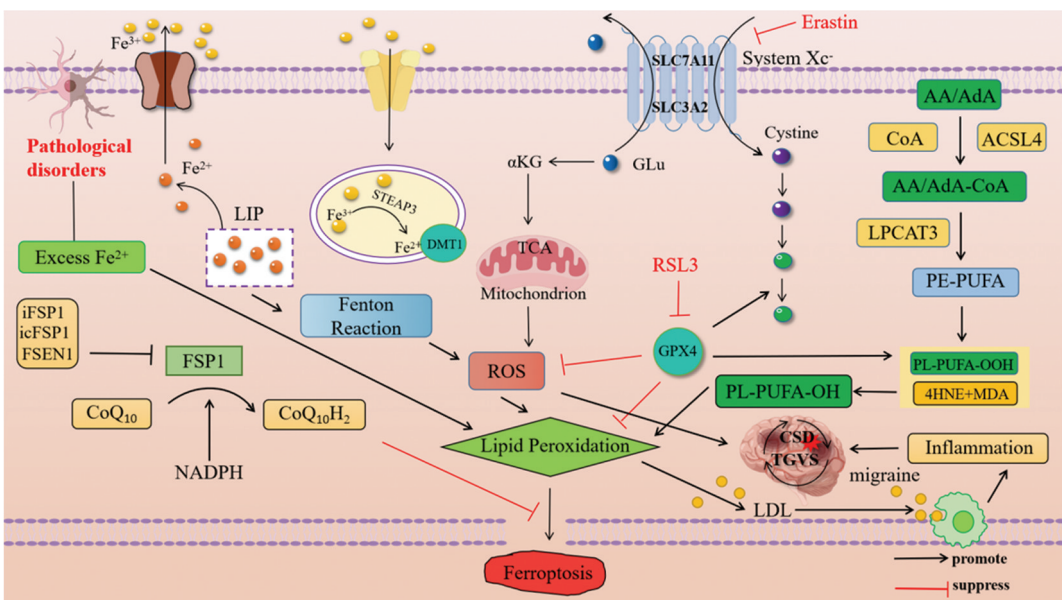


图 1 铁死亡作用机制

3 FSP1-CoQ10-NADPH 轴调节铁死亡的作用

3.1 FSP1-CoQ10-NADPH 轴的概述 Doll 等^[31]研究发现,FSP1 可将细胞中的泛醌转化为泛醇,泛醇是一种亲脂性自由基捕获抗氧化剂,以防止细胞免受 GPX4 缺失引起的铁死亡。FSP1 含有一个关键的 N-肉豆蔻酰化信号以及一个黄素蛋白氧化还原酶结构域,这两者对于其抑制铁死亡发生至关重要。经过 N-肉豆蔻酰化将 FSP1 募集到线粒体膜、高尔基体膜等多种细胞器膜上,被募集后,会行使 NADH 依赖性的 CoQ10 氧化还原酶的功能^[32-33]。CoQ10 既是一种可移动的亲脂性电子载体,也是在质膜上的一种亲脂性自由基清除抗氧化剂,在 NADPH 辅助催化下,FSP1 将 CoQ10 转化为二氢泛醌,能大幅度降低细胞内 ROS 和脂质自由基,从而有效拮抗铁死亡^[34]。在细胞中,CoQ10 通过氧化还原循环(从泛醌到泛醇)在线粒体电子传递链中发挥关键作用,其也可通过间接再生抗氧化剂 α -生育酚捕获自由基进而抑制铁死亡发生^[35]。Bersuker 等^[34]发现抑制辅酶 Q2(coenzyme Q2,CoQ2)可去除细胞中的 CoQ10,进而提升 RAS 选择性致死小分子 3(RAS-selective lethal small molecule 3,RLS3)介导的脂质氧化水平。CoQ2 损失导致 CoQ10 缺乏,减少三磷酸腺苷生成,增加线粒体 ROS 及细胞死亡风险。醌氧化还原酶 1 是一种 NADPH 依赖性醌氧化还原酶,可能通过与 FSP1 的协同作用,调节泛醌向泛醇的还原反应,从而对铁死亡具有保护作用^[36]。

研究发现,FSP1 能够在不依靠 GPX4 酶的情况下,是通过在 GPX4 抑制剂 RSL3 处理骨肉瘤细胞和癌症相关基因的单向导 RNA 亚库进行合成致死性 CRISPR/Cas9 筛选,来抑制铁死亡发生^[34]。FSP1 的对抗铁死亡的另一种机制可能不涉及泛醇的产生,而是通过 ESCRT-III 复合体依赖性的膜修复机制来调节脂质过氧化,这是一种膜蛋白复合物,通过膜出芽和分裂调节修复,其对修复铁死亡、坏死性凋亡等多种类型调控的细胞死亡导致的质膜损伤具有重要作用^[37-38]。FSP1 还可通过非依赖 FSP1-CoQ10-NADPH 途径的维生素 K 的氧化还原循环来拮抗铁死亡。FSP1 可具备维生素 K 还原酶的功能,在 NADPH 的辅助作用下将维生素 K 还原为维生素 K 对苯二酚,VKH2 是一种高效的抗氧化剂,能够捕获自由基并可抑制脂质过氧化^[39]。

3.2 FSP1-CoQ10-NADPH 轴的调控机制 FSP1-CoQ10-NADPH 途径的调控机制较为复杂,因其涉

及了 FSP1 对 CoQ10 的还原作用、FSP1 的调控机制、CoQ10 的合成与转运以及信号轴的相互作用与调控等多个方面。在一项细胞实验中发现,FSP1 过表达抑制脂多糖诱导的肾小管上皮细胞(human kidney-2, HK-2)细胞铁死亡,CoQ10 和 CoQH2 含量水平下降,NAD/NADH 比和 4-NHE 含量水平增加^[40];FSP1 在缺血性再灌注可作为拮抗铁死亡的重要蛋白,当细胞过表达 FSP1 时,可改善 PC12 细胞的氧-葡萄糖剥夺/再氧化损伤,ROS 和 MDA 水平下调并伴有 CoQ10/NAD 和脂质过氧化的显著下降^[41]。CoQ10 既可通过 FSP1 参与调节铁死亡,也可通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路 PI3K/AKT 通路减少 ROS 的产生,AKT 磷酸化增加促进糖原合成酶激酶 3 β 磷酸化,进而发挥神经保护作用^[42]。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2,NRF2)是调节机体氧化还原反应平衡中一种重要的转录因子^[43]。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(kelch like ECH associated protein 1,KEAP1)作为 KEAP1-Cul3 泛素连接酶的底物接头,对调控 NRF2 活性至关重要^[44]。有研究表明,KEAP1-NRF2 通路是 FSP1/CoQ10 信号轴的上游效应因子。在 KEAP1 缺失的肺癌细胞中,NRF2 表达上调激活 FSP1-CoQ10-NADPH 通路,进而抑制铁死亡,并导致细胞对辐射产生抗性^[45]。此外,P53 是 FSP1 的转录因子,其通过与启动子结合来调节 FSP1 的表达水平。目前 p53 是否调控 FSP1 表达影响铁死亡的研究很少,还需进一步探究。

3.3 FSP1-CoQ10-NADPH 轴在偏头痛中潜在机制 OS 已成为铁死亡和许多神经系统疾病之间的关键联系。依据偏头痛的发病机制,大多数导致偏头痛的因素都能在体内造成 OS,OS 反过来促进偏头痛的发生发展,形成恶性循环。OS 可触发细胞发生凋亡、焦亡和铁死亡等多种死亡形式。大脑中铁沉积可能会通过 OS 诱导脂质过氧化,从而引发铁死亡现象。铁沉积在铁死亡过程中至关重要,由于铁可以催化 ROS 产生,故可加剧细胞发生 OS。有研究表明,CoQ10 可与维生素 E 协同合作增强机体抗氧化能力,提高免疫能力,改善脑部氧化状态,清除自由基,减少能量代谢紊乱,从而预防和减轻偏头痛^[46-47]。国外一项 Meta 分析研究了 371 例偏头痛患者,CoQ10 可能有助于缩短偏头痛发作的持续时间并降低其发作频率^[48]。补充一定剂量 CoQ10 可降低血清 CGRP 和 TNF- α 水平,但是 IL-6 和 IL-10 的血清水平不受影响。外源性补充 CoQ10 对

预防偏头痛发作有积极作用,能有效减轻头痛的严重程度,缩短头痛持续时间,减少头痛发作频率^[49]。炎症因子是偏头痛发病机制中一个重要因素,因此,抗炎成为减轻偏头痛症状的有效方法之一。此外,FSP1-CoQ10-NADPH 通路中 CoQ10 能通过清除自由基、抑制核转录因子而发挥抗炎作用,CoQ10 在众多神经系统疾病中已被证实与炎症因子有关,其可降低 IL-6 和 TNF- α 的水平。总之,CoQ10 在预防偏头痛发作中可通过多方面进行干预,并在保持机体氧化状态和减轻病情严重程度有一定作用。

4 小结与展望

偏头痛作为神经系统中难治愈且高致残性的疾病,其发病机制复杂,传统疗法仅能缓解病情尚不能根治,大大降低了患者的生活质量。偏头痛常见的诱发因素通常与 OS、神经炎症加剧和血管功能障碍等有关。铁死亡的出现参与了众多疾病的病理生理过程,特别是在神经系统疾病和心血管疾病中扮演重要角色。铁死亡中 OS 是偏头痛目前公认的发病机制之一,笔者猜测 FSP1-CoQ10-NADPH 轴中 FSP1 可通过调控下游抗氧化分子 CoQ10,有效遏制了铁死亡介导的脂质过氧化,可进而减轻偏头痛的发作,临床上也被证实 CoQ10 同样具有拮抗氧化还原反应能力。因此,尽管 FSP1 在偏头痛中具体作用靶点尚未明确,但其研究在神经退行性病变、脑卒中及肿瘤疾病已经较为广泛,故基于此信号通路探究铁死亡在偏头痛中的作用机制值得更深一步去探讨,有望为偏头痛的临床预防与药物治疗开辟新的视角与途径。

[参考文献]

- [1] Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(2): 109-117.
- [2] Shibata Y. Migraine pathophysiology revisited: Proposal of a new molecular theory of migraine pathophysiology and headache diagnostic criteria[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13002.
- [3] Fila M, Pawłowska E, Blasiak J. Mitochondria in migraine pathophysiology—does epigenetics play a role? [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(4): 944-956.
- [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] Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, et al. The synergistic effects of nano-curcumin and coenzyme Q10 supplementation in migraine prophylaxis: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(4): 317-326.
- [6] Vitalakumar D, Sharma A, Flora SJ. Ferroptosis: A potential therapeutic target for neurodegenerative diseases [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(8): e22830.
- [7] Li S, Huang Y. Ferroptosis: An iron-dependent cell death form linking metabolism, diseases, immune cell and targeted therapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(1): 1-12.
- [8] Long H, Zhu W, Wei L, et al. Iron homeostasis imbalance and ferroptosis in brain diseases [J]. *Med Comm*, 2023, 4(4): e298.
- [9] Jin X, Tang J, Qiu X, et al. Ferroptosis: Emerging mechanisms, biological function, and therapeutic potential in cancer and inflammation [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 45.
- [10] Ni S, Yuan Y, Kuang Y, et al. Iron metabolism and immune regulation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 816282.
- [11] Xu L, Liu Y E, Chen X, et al. Ferroptosis in life: To be or not to be [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114241.
- [12] Wu L, Xian X, Tan Z, et al. The role of iron metabolism, lipid metabolism, and redox homeostasis in Alzheimer's disease: From the perspective of ferroptosis [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5): 2832-2850.
- [13] Singh RK, Kaushik RM, Goel D, et al. Association between iron deficiency anemia and chronic daily headache: A case-control study [J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(2): 2089778700.
- [14] Dominguez C, Lopez A, Ramos-Cabrer P, et al. Iron deposition in periaqueductal gray matter as a potential biomarker for chronic migraine [J]. *Neurology*, 2019, 92(10): e1076-e1085.
- [15] Welch K, Nagesh V, Aurora SK, et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness? [J]. *Headache*, 2001, 41(7): 629-637.
- [16] Vilas D, Rubio S, Gea M, et al. Periaqueductal gray matter echogenicity as a marker of migraine chronification: A case control study [J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1): 41.
- [17] Huang P, Wu M, Liu M, et al. Hypoperfusion of periaqueductal gray as an imaging biomarker in chronic migraine beyond diagnosis: A 3D pseudocontinuous arterial spin labeling MR imaging [J]. *Brain Behav*, 2024, 14(9): e70008.
- [18] Hansen JM, Lucas SM, Ramos CD, et al. Valproic acid promotes SOD2 acetylation: A potential mechanism of valproic acid-induced oxidative stress in developing systems [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(11/12): 1130-1144.
- [19] Iannone LF, Nassini R, Patacchini R, et al. Neuronal and non-neuronal TRPA1 as therapeutic targets for pain and headache relief [J]. *Temperature (Austin)*, 2023, 10(1): 50-66.
- [20] Meents JE, Neeb L, Reuter U. TRPV1 in migraine pathophysiology [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(4): 153-159.
- [21] Chen Q, Meng R, Ko C. Modulating oxidative stress and neurogenic inflammation: The role of topiramate in migraine treatment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1455858.
- [22] Won L, Kraig RP. Insulin-like growth factor-1 inhibits

- nitroglycerin-induced trigeminal activation of oxidative stress, calcitonin gene-related peptide and c-Fos expression [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 751:135809.
- [23] Latif K, Khan A, Izhar Ul Haque M, et al. Bergapten attenuates nitroglycerin-induced migraine headaches through inhibition of oxidative stress and inflammatory mediators[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(18):3303-3313.
- [24] Tuncel D, Tolun FI, Gokce M, et al. Oxidative stress in migraine with and without aura [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2008, 126:92-97.
- [25] Bernecker C, Ragginer C, Fauler G, et al. Oxidative stress is associated with migraine and migraine-Related metabolic risk in females[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(10):1233-1239.
- [26] Aytac B, Coşkun Ö, Alioğlu B, et al. Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35:1925-1929.
- [27] Tripathi R, Gupta R, Sahu M, et al. Free radical biology in neurological manifestations: Mechanisms to therapeutics interventions[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(41):62160-62207.
- [28] Qiu Y, Cao Y, Cao W, et al. The application of ferroptosis in diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159:104919.
- [29] Xu C, Sun S, Johnson T, et al. The glutathione peroxidase Gpx4 prevents lipid peroxidation and ferroptosis to sustain Treg cell activation and suppression of antitumor immunity [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11):109235.
- [30] Wang H, Liu C, Zhao Y, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis[J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(1):151058.
- [31] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784):693-698.
- [32] Kraft VA, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling[J]. *ACS Cent Sci*, 2019, 6(1):41-53.
- [33] Santoro MM. The antioxidant role of non-mitochondrial CoQ10: Mystery solved! [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1):13-15.
- [34] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):688-692.
- [35] Li W, Liang L, Liu S, et al. FSP1: A key regulator of ferroptosis[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(9):753-764.
- [36] Ross D, Siegel D. Functions of NQO1 in cellular protection and CoQ10 metabolism and its potential role as a redox sensitive molecular switch[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:595.
- [37] Dai E, Zhang W, Cong D, et al. AIFM2 blocks ferroptosis independent of ubiquinol metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(4):966-971.
- [38] Liu J, Kang R, Tang D. ESCRT-III-mediated membrane repair in cell death and tumor resistance [J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1):1-4.
- [39] Mishima E, Ito J, Wu Z, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2022, 608(7924):778-783.
- [40] Guo J, Chen L, Ma M. Ginsenoside Rg1 suppresses ferroptosis of renal tubular epithelial cells in sepsis-induced acute kidney injury via the FSP1-CoQ10-NAD(P)H pathway [J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(15):2119-2132.
- [41] Wu Y, Shi H, Zheng J, et al. Overexpression of FSP1 ameliorates ferroptosis via PI3K/AKT/GSK3 β pathway in PC12 cells with oxygen-glucose deprivation/reoxygenation [J]. *Heliyon*, 2023, 9(8):e18449.
- [42] Xue R, Wang J, Yang L, et al. Coenzyme Q10 ameliorates pancreatic fibrosis via the ROS-Triggered mTOR signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019(1):8039694.
- [43] Uruno A, Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 system and neurodegenerative diseases [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(13/15):974-988.
- [44] Zhu H, Dai Z, Liu X, et al. Serine/threonine kinase 3 promotes oxidative stress and mitochondrial damage in septic cardiomyopathy through inducing Kelch-like ECH-associated protein 1 phosphorylation and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 degradation [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(5):1369.
- [45] Koppula P, Lei G, Zhang Y, et al. A targetable CoQ-FSP1 axis drives ferroptosis and radiation-resistance in KEAP1 inactive lung cancers [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):2206.
- [46] Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on clinical features of migraine: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(11):868-875.
- [47] Mantle D, Heaton RA, Hargreaves IP. Coenzyme Q10, ageing and the nervous system: An overview [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 11(1):2.
- [48] Sazali S, Badrin S, Norhayati MN, et al. Coenzyme Q10 supplementation for prophylaxis in adult patients with migraine-a meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(1):e39358.
- [49] Dahri M, Tarighat-Esfanani A, Asghari-Jafarabadi M, et al. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with migraine: Effects on clinical features and inflammatory markers [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(9):607-615.

(本文编辑:赵丽洁)