

蒋欢,白文娅,邵建林. 铁死亡在脑缺血再灌注损伤机制中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(7): 101-109.
Jiang H, Bai WY, Shao JL. Research progress of ferroptosis in the mechanism of cerebral ischemia reperfusion injury [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 101-109.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.012

铁死亡在脑缺血再灌注损伤机制中的研究进展

蒋欢,白文娅,邵建林*

(昆明医科大学第一附属医院麻醉科,昆明 650000)

【摘要】 铁死亡是近年来新发现的一种细胞死亡方式,参与了多种病理生理过程,如缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤、神经退行性疾病、肿瘤等。缺血性脑卒中(ischemia stroke, IS)目前在世界范围内缺乏有效防治手段,而铁死亡参与脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)过程,为治疗IS提供了希望。文章通过检索PubMed、万方、维普及CNKI等数据库近年来发表的相关文献后纳入50篇文章,从铁代谢、铁死亡的概念、机制和调控、铁死亡在CIRI机制中的作用以及抑制铁死亡的方法等方面入手,为探讨通过抑制铁死亡寻找潜在治疗IS的新策略的可能性提供参考。

【关键词】 铁死亡;铁代谢;缺血性脑卒中;再灌注损伤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2024)07-0101-09

Research progress of ferroptosis in the mechanism of cerebral ischemia reperfusion injury

JIANG Huan, BAI Wenya, SHAO Jianlin*

(Anesthesia Department, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China)

【Abstract】 Ferroptosis is a newly cell death mode discovered in recent years, involving in a variety of pathophysiological processes, such as ischemia reperfusion injury, neurodegenerative diseases and tumors, etc. At present, there is a lack of effective method to prevent and treat ischemic stroke worldwide, and ferroptosis which is involved in cerebral ischemia reperfusion injury. 50 articles were included in this paper after searching the related literature, which published in databases such as PubMed, Wanfang, VIP and CNKI in recent years. Discussing the iron metabolism and the concept, mechanism and regulation of ferroptosis, the role of ferroptosis in the mechanism of cerebral ischemia reperfusion injury, and the method of inhibiting ferroptosis, this paper attempts to provide reference for finding a new potential treatment for ischemic stroke from the direction of inhibiting ferroptosis.

【Keywords】 ferroptosis; iron metabolism; ischemia stroke; reperfusion injury

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

卒中在世界范围内发病率、死亡率、致残率高。2019年世界卫生组织统计数据表明,卒中是仅次于缺血性心脏病的第二大死因,占总死亡人数的

11%^[1]。全球疾病负担研究数据显示:卒中以IS为主,大约占2/3;自1990~2019年,我国IS发病率、患病率、死亡率均有上升趋势,且在2005年以后这

【基金项目】 国家自然科学基金(81960250);云南省科技计划昆医联合专项重点项目(202201AY070001-037)。

【作者简介】 蒋欢(1994—),女,硕士研究生,研究方向:脑缺血再灌注损伤。E-mail:1251815317@qq.com

【通信作者】 邵建林(1972—),男,教授,博士,教授,研究方向:脑缺血再灌注损伤。E-mail:cmushaojl@aliyun.com

种趋势更为明显;而出血性脑卒中患病率及发病率趋于平稳,死亡率有所下降^[2]。2019 年我国 IS 发病人数约为 287 万、患病人数达 2418 万、死亡人数更是高达 103 万^[2],由此可见 IS 给我国的经济和医疗带来严重负担。但截止目前为止临床上大多数 IS 患者仅接受支持性护理治疗,造成这一现象的主要原因是我们目前对 IS 的有效治疗措施极其有限:一是通过组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator-tPA)溶栓,由于该方法存在治疗时间及安全性问题限制,临床上大约只有 5%~10% 的患者接受该治疗,且接受该方案治疗的患者中只有不到一半的患者有临床症状改善^[3-4];二是通过外科手术进行血栓切除使血管再通,但是这种方法也有治疗时间^[5],加上受医疗机构设备技术条件等的限制导致能接受该方法治疗的患者更少。大多数 IS 患者残留不同程度的功能障碍,即使及时接受了血管再通治疗,随着血管的再通、脑组织灌注恢复,CIRI 也随之而来,这种打击对患者而言很可能是致命的,所以亟需探索一种新的治疗手段来改善这一现状。大量研究已经证实铁死亡参与了 CIRI 过程,因此通过对铁死亡机制以及铁死亡参与 CIRI 机制的研究从而探索新的治疗 IS 的手段是非常有必要的。

1 铁死亡

1.1 铁死亡概念

2003 年 Dolma 等^[6]发现 erastin 可导致 Ras 突变细胞死亡,在此基础上 Dixon 等^[7]于 2012 年首次提出了铁死亡的概念。铁死亡是一种高度铁依赖的细胞程序性死亡方式,并且可以通过铁螯合剂或抑制细胞铁摄取来预防。铁死亡在形态学、生物化学、遗传学、免疫学上不同于其他任何我们已知的细胞死亡方式,形态学特征表现为线粒体变小,膜密度增加,嵴减少或消失,甚至外膜破裂,细胞核大小正常但染色质发生浓缩;生物化学特点表现为细胞内铁离子过度沉积、膜脂质过氧化水平升高^[7-9]。总之铁死亡是一种不同于坏死、凋亡、焦亡、自噬的程序性细胞死亡方式。

1.2 铁死亡相关机制及其调控

铁死亡机制极其复杂,但至少目前大家公认脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)是铁死亡最重要的参与者,其次便是脂质氢过氧化物(lipid hydroperoxide, L-OOH)的作用,而这两者的生成与

细胞内铁、氨基酸代谢、脂肪酸代谢有着密切的关系。

1.2.1 铁代谢

人体内总铁含量约为 3~5 g,循环铁的含量非常少约 2~4 mg,人体大约每天需要获取 1~2 mg 铁^[8,10-11]。食物中的无机铁 Fe^{3+} 首先需要还原为 Fe^{2+} 才能被十二指肠吸收, Fe^{2+} 通过二价金属转运蛋白 1(divalent metal transporter 1, DMT1) 吸收后与铁蛋白结合储存在肠细胞中或通过铁转运蛋白(ferroportin1, FPN1) 从肠细胞输出进入血液,再通过转铁蛋白(transferrin, TF) 运送至全身,但 TF 只能结合 Fe^{3+} ,所以需要具有铁氧化酶活性的物质将 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+} ,最后转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TFR1) 以内吞作用将 Fe^{3+} 运送进入细胞内,在内涵体的酸性环境中 Fe^{3+} 释放并被铁还原酶还原为 Fe^{2+} ,在经过 DMT1 跨膜转运至细胞质,这就是我们所说的可整合或不稳定铁池^[10-11],也是细胞铁死亡损伤主要的铁来源。 Fe^{2+} 可以与氧发生反应并产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),如羟基自由基($\cdot OH$)和过氧化氢(H_2O_2),首先部分氧在水分子介导下形成超氧自由基($\cdot O_2^-$),随后超氧歧化酶将其转化为 H_2O_2 ;然后 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ($Fe^{3+} + \cdot O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$);其次便是通常所说的芬顿反应 $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + (OH)^- + (\cdot OH)$;最后 $\cdot O_2^- + H_2O_2 \rightarrow (\cdot OH) + (OH)^- + O_2$ 。这些 ROS 是脂质过氧化的罪魁祸首,最终产生 LPO 导致铁死亡^[12]。细胞质中的不稳定铁去向有 3 种:(1) 通过与分子伴侣结合转运至特定的靶蛋白;(2) 被线粒体铁转运蛋白 1(mitochondria ferritin 1, FtMt1) 或 FtMt2 转运至线粒体;(3) 以铁蛋白的形式储存起来^[11]。就细胞水平而言,FPN1 是我们迄今为止知道的细胞内铁唯一输出途径,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 是一种转录因子,可增加 FPN1 表达,减轻细胞内铁超载^[13],铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)、膜铁转运辅助蛋白(hephaestin, HP) 也能直接促进 FPN1 排出细胞内铁,而淀粉样蛋白前体(amyloid protein precursor, APP) 是通过 Tau 蛋白协助将其运输至细胞膜来稳定 FPN1。此外,APP 翻译反过来也受细胞质游离铁水平的影响,APP 可以调控铁调节蛋白与铁蛋白和 TFR mRNA 的结合,当细胞内游离铁水平高时,APP 和铁蛋白的翻译增加,促进铁储存和排出,而调节铁输入的 TFR1 的 RNA 被降解,铁输入减少,

最终使细胞内游离铁水平减少。铁蛋白重链 (ferritin heavy 1, FTH1)、FtMt、CP、HP、APP 均具有铁氧化酶活性,可以减少细胞内不稳定铁蓄积^[3,11,14],铁螯合剂(去铁胺和去铁酮)可以螯合不稳定铁。细胞及机体的各种铁代谢调节因素相互作用,共同维持铁稳态,一旦这种平衡被打破,细胞就有可能发生铁死亡(图 1)。

1.2.2 氨基酸代谢

SystemX_c⁻-GSH-GPX4 轴: 胱氨酸/谷氨酸反向转运体 SystemX_c⁻ 由轻链 SLC7A11 和重链 SLC3A2 组成,它能将胞外胱氨酸与胞内谷氨酸进行 1:1 交换,进入胞内的胱氨酸用于谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成^[8,15-16]。GSH 是体内非重要的抗氧化剂,在谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 辅助下氧化为氧化型谷胱甘肽 (glutathiol, GSSG),同时将 L-OOH 还原为脂质醇 (L-OH) 以达到解毒作用,被氧化的 GSSG 随后又通过依赖还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 的 GSH 还原酶还原为 GSH 参与下一轮的反应^[17]。胞外高浓度的谷氨酸会使 SystemX_c⁻ 系统发生转运障碍, GSH 生成受限制,导致铁死亡发生^[7]。肿瘤抑制因子 P53 在 IS 后表达水平迅速上调,可以抑制 SLC7A11 的表达促进铁死亡^[18-19]。柳氮磺胺吡啶和 erastin 可以抑制 SLC7A11 的胱氨酸转运, RSL3 和 ML162 可以抑制

GPX4, FIN56 则是耗竭 GPX4 和辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 诱导铁死亡^[20]。Nrf2 可以调节数百个基因,包括铁死亡及线粒体功能等,增强 Nrf2 表达具有强大的神经保护作用,能够增加 SLC7A11、GPX4 表达从而抑制铁死亡(图 2)^[21]。

1.2.3 脂肪酸代谢

ACSL4-LPCAT3-ALOX 轴: LPO 的形成主要由含多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 的磷脂过氧化引起,最典型的便是花生四烯酸 (arachidonic acid, AA),此外肾上腺酸 (adrenic acid, AdA) 也是铁死亡中脂质过氧化的主要底物,脂酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 是一种长链脂酰辅酶 A 连接酶,它可以增加磷脂中 PUFAs 的含量,也是 PUFA-PL 生物合成所必需的^[8,20]。哺乳动物脂氧合酶家族由 6 种亚型组成,其中 ALOX12 参与 P53 介导的铁死亡,特异性 ALOX12 抑制剂 ML-355 可以抑制 P53 介导的铁死亡^[19]。

ROS-PUFA · -L-OOH 轴: L-OOH 形成是由于 ROS 可以去除 PUFAs 中的电子形成脂酰自由基 (PUFA ·), PUFA · 随后与氧分子迅速反应生成脂质过氧自由基 (PUFA-OO ·),其可以从芬顿反应产物中获取 H ·,最终形成 L-OOH^[20]。电离辐射能上调 ACSL4 促进铁死亡^[20]; SSAT1 直接调节 ALOX15

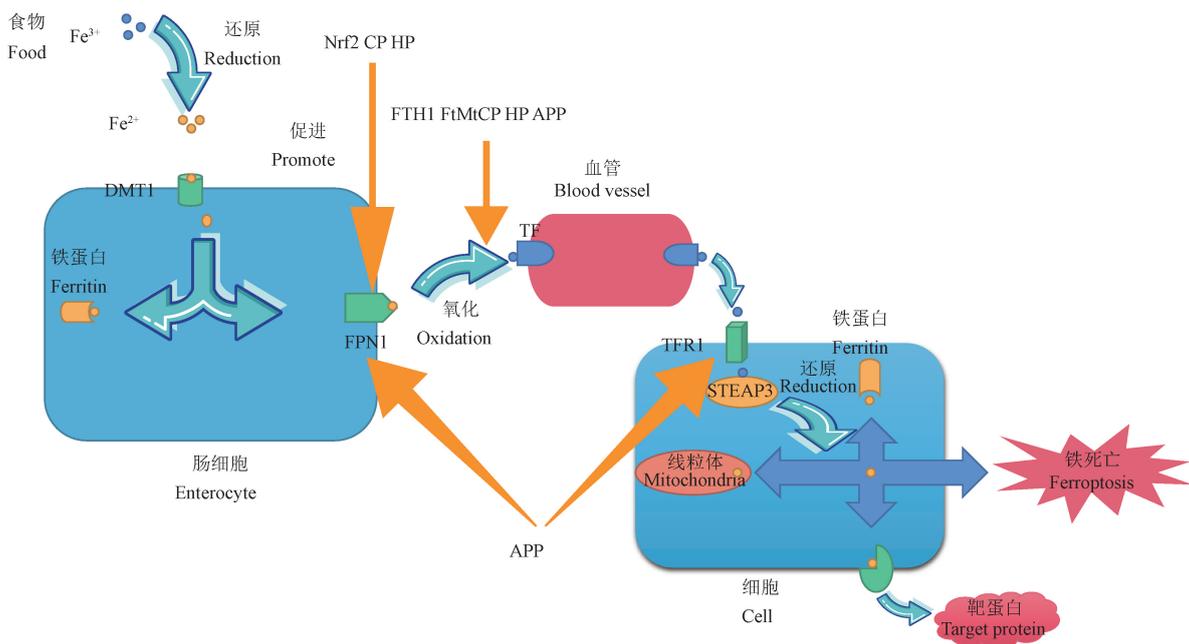


图 1 铁代谢与铁死亡及其调控

Figure 1 Iron metabolism and ferroptosis and their regulation

催化 LPO 形成诱导铁死亡(图 3)^[22]。

1.2.4 其它途径与铁死亡

除上述途径外,细胞色素 P450 氧化还原酶可以与两种辅因子黄素单核苷酸和黄素腺嘌呤二核苷酸结合,直接从 NADPH 获取电子提供给 P450 酶,以不依赖 ALOX 方式促进癌细胞中的 PUFAs 发生过氧化促进铁死亡^[20]。

2 铁死亡与脑缺血再灌注损伤

IS 的发病机制十分复杂,目前尚未完全了解清楚,I/R 损伤和缺血后血流中断导致缺氧缺血以及随之而来能量代谢障碍、氧化应激、炎症反应、谷氨酸兴奋性毒性等都有关系,凋亡、自噬、坏死、焦亡等均可导致神经元的死亡。铁死亡作为近年来新

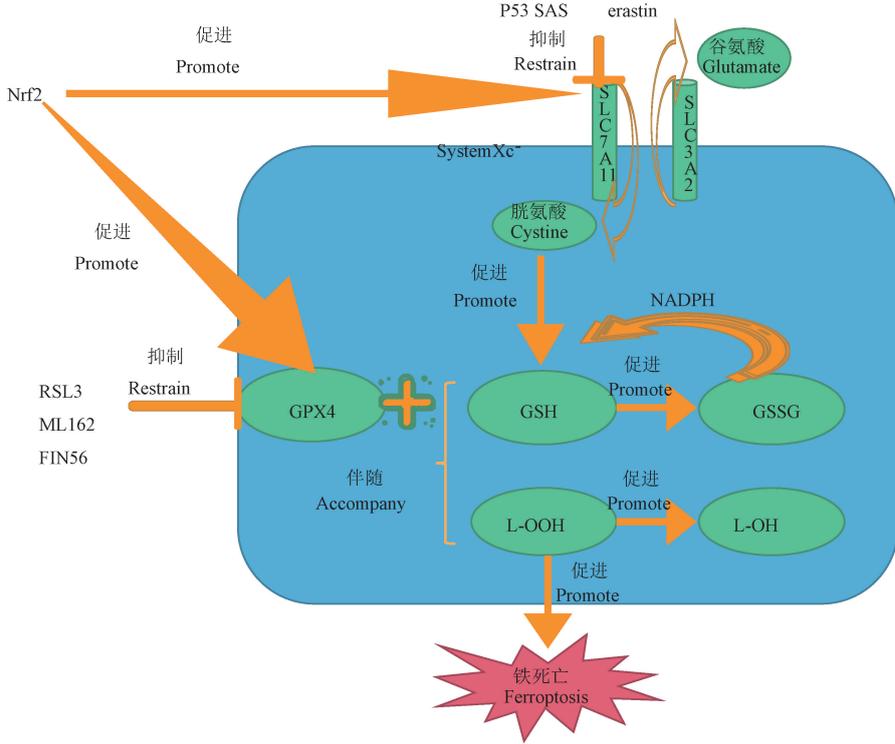


图 2 氨基酸代谢与铁死亡及其调控

Figure 2 Amino acid metabolism and ferroptosis and its regulation

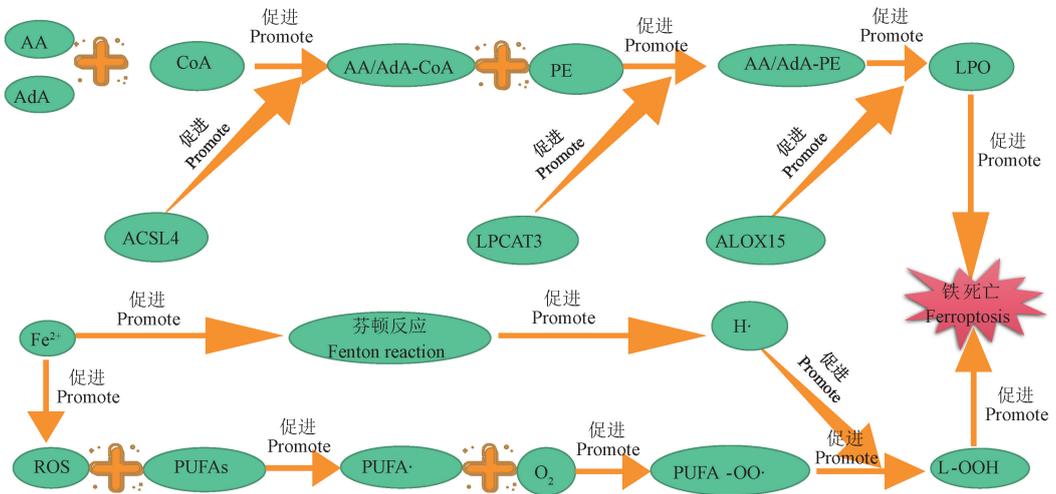


图 3 脂肪酸代谢与铁死亡及其调控

Figure 3 Fatty acid metabolism and ferroptosis and their regulation

发现的一种细胞死亡方式可能是 CIRI 的重要参与者: I/R 导致突触前谷氨酸释放增加, 再摄取减少, 自由基产生增加, 促进铁死亡; LPO 代谢产物丙二醛增加细胞膜通透性, 钠、钙超载, 加重细胞损伤; 在大脑中动脉闭塞/再灌注 (middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R) 动物模型的脑组织和细胞缺氧缺糖复氧 (oxygen glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 模型中均可观察到具有铁死亡特征的细胞^[23-24]; 缺氧可以降低细胞内铁, 增加铁蛋白和 FtMt 表达, 增加铁存储抑制铁死亡发生^[25]; 且更进一步实验提示铁死亡可能发生在再灌注阶段, 这可能与铁死亡依赖氧气有关, 在小鼠 MCAO/R 模型再灌注后立即给与亚毒性剂量 RSL3 和 erastin, 明显加重了小鼠的 CIRI, 而脂质自由基捕获剂 CoQ10、经典铁死亡抑制剂 liproxstatin-1 和铁抑素-1 (Fer-1) 不能挽救由永久性大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 引起的神经元损伤^[24]; 研究表明大脑不仅富含铁也富含不饱和脂肪酸, MCAO/R 模型脑内铁含量增加, 且使用铁螯合剂、Fer-1 可以改善 CIRI^[3,26]。急性 IS 后细胞外谷氨酸浓度显著上升, 这使得 SystemX_c 摄取脱氨酸发生障碍, 诱导铁死亡^[7]; 接受了 t-PA 治疗的 IS 患者, 体内铁储备增加与不良结局和严重水肿相关^[27]。这些证据都表明铁死亡参与了 CIRI, 并且极大可能在再灌注阶段发挥作用。

3 潜在治疗手段

IS 的患者根据血液供应可以将缺血脑组织分为缺血核心区 and 缺血半暗带区, 缺血核心区域的脑组织细胞几乎是无法避免地走向死亡, 而缺血半暗带区域的脑组织细胞如果治疗及时是可以挽救的, 因此挽救这部分脑组织是临床上治疗 IS 患者的重中之重。总结分析我们纳入的研究, 通过抑制铁死亡减轻 CIRI 治疗 IS 的潜在方法大致可以分为以下几个方向。

3.1 基因调控

许多基因直接或间接调控 Nrf2 和 P53 进而参与铁死亡。Nrf2 增加 FPN1 表达, 提高 SLC7A11 和 GPX4 的表达抑制铁死亡; 而 P53 减少 SLC7A11 表达, 导致 GSH 合成障碍诱导铁死亡。核糖核酸结合蛋白 (RBP) 调节转录后 mRNA 稳定性和翻译以控制蛋白质表达水平, PUM2 是 RBP 的一种, 可以降低长寿因子 1 (Sirt1) 稳定性, 而 Sirt1 增加音猬因子

(shh) 表达, 抑制 PUM2 和过表达 Sirt1 或 shh, 显著增高 Nrf2 和血红素加氧酶 1 (HO-1) 表达, 降低 ACSL4 表达抑制铁死亡改善 CIRI; 能增高 Nrf2 和 HO-1 表达的还有过表达 Cisd2 和抑制 CBX7, 它们也能降低 TFR1 表达, 此外抑制 CBX7 还能够降低 ACSL4, 增加 NADPH 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 抑制氧化应激来对抗铁死亡^[23,28-30]。微小 RNA (miRNA) 介导转录后水平的基因表达, miR-27a 能降低 Nrf2 表达, 还直接与 SLC7A11 结合降低其 mRNA 表达, 因此抑制 miR-27a 能够抑制铁死亡改善 CIRI^[31]; 抑制 PVT1、Meg3 或 miR-214 和过表达铁蛋白都能抑制 P53 表达减轻铁死亡^[32-34], 过表达铁蛋白还减少 Tau 过度磷酸化和将 Fe²⁺ 氧化, 而铁蛋白吞噬诱导铁死亡。体内体外实验表明, NCOA4 缺失显著消除了 I/R 引起的铁蛋白吞噬, 抑制 USP14 有效降低 NCOA4 水平抑制铁死亡^[34-35]。ELAVL1 能抑制 PINK1 表达, 而 PINK1 可以增加 SLC7A11 和 GPX4 表达, 所以过表达 PINK1 或者沉默 ELAVL1 可以减轻铁死亡, 抑制 SSAT1 也可以增加 GPX4 和 SLC7A11, 还减少 ALOX15 改善 CIRI^[36-37]。过表达 FtMt 不仅可以抑制缺血后脑组织铁死亡从而改善 CIRI, 还抑制缺血后脑微血管内皮细胞铁死亡从而保护血脑屏障^[38]。FtMt 可以将 Fe²⁺ 氧化并储存, 抑制 STAT3 磷酸化来降低铁调素, 从而增加 FPN1 的表达和铁输出活性; 也抑制 ACSL4 和 12/15-LOX 活性减少脂质过氧化物的产生; 还通过增加 GPX4、GSH 水平来提高抗氧化能力^[3]。抑制 Steap4 降低 DMT1 表达, 增加 GPX4、SLC7A11、FPN1 表达减轻 CIRI 造成的神经元铁死亡^[39]。另外, 下调 POU2F2 可能通过降低 Sesn2 表达加速氧化应激和铁死亡加剧 CIRI, 因此过表达 POU2F2 或者 Sesn2 可能可以改善 CIRI^[40]。

3.2 药物制剂

铁螯合剂去铁胺螯合铁离子, 减少铁蓄积, 特异性铁死亡抑制剂 Fer-1 可以预防谷氨酸诱导的神经毒性, 激活 AKT/GSK3 β 通路增加 GPX4、SLC7A11 表达, 具有保护 CIRI 的作用^[7,41]。铁死亡抑制蛋白 1, 介导还原形式 CoQ10 捕获使脂质过氧化的脂质过氧化氢自由基防止 GPX4 缺失引起的铁死亡, 还利用 NADPH 催化 CoQ10 的再生^[42]。硒可以掺入 GPX4 的催化位点, 增加其表达及活性, 硒化合物对 erastin 和 RSL3 诱导的体外铁死亡有效, 甲基硒代半胱氨酸或硒代胱胺进行预处理可防止体

内 CIRI 神经元损伤^[43-44]。右美托咪定、激活素 A、 γ -GC 通过上调 Nrf2 减轻 CIRI, 激活素 A 还可以降低 ACSL4, γ -GC 也作为原料参与 GSH 合成^[16, 45-46]。腺苷酸活化蛋白激酶 AMPK 激动剂可以增加 SLC7A11 和 GPX4 表达^[47]。普拉洛芬抑制环氧合酶导致 PGE2 合成减少, 加重 CIRI, 侧脑室注射 PGE2 则可以缓解 CIRI^[22]。急性脑 I/R 后脑内凝血酶上调, 凝血酶诱导脑内 ACSL4 依赖的铁死亡, 研究发现达比加群作为凝血酶抑制剂可以改善脑缺血预后, 且这是我们目前了解到的唯一一个通过抑制铁死亡改善 IS 预后的已经进入三期临床试验的药物^[24]。许多传统中药也表现出抑制铁死亡改善 CIRI 的作用: β -石竹烯、牡荆素、黄芪根茎、大株红景天注射液激活 Nrf2/HO-1 通路, 白藜芦醇和依达拉奉也通过促进 Sirt1 表达激活 Nrf2, 此外, 大株红景天注射液还有下调 TF、COX2 的能力^[13, 23, 26, 48-50]; 三七总皂苷制剂如血栓通和血塞通广泛用于心脑血管疾病预防与治疗, 不仅具有抗炎作用, 也增加 I/R 后 GSH、GPX4 的表达水平^[51]; 辛乃静注射液临床上用于治疗中风, 能上调 GPX4、FPN、HO-1 表达、下调 COX-2、TFR 和 DMT1 表达^[52]; 脑泰方对急性 IS 患者的神经系统改善有益, 动物实验表明脑泰方处理的 MCAO 大鼠降低了 TFR1 和 DMT1 的表达水平, 增加了 SLC7A11 和 GPX4 表达水平^[53]; 黄芩素是一种从传统中药黄芩的根中分离出的生物活性成分, 上调 PINK1、FTH1、FtMt 和 ACSL3, 降低 ACSL4, 还能使 NADPH/NADP⁺ 比值和总 GSH 水平显著升高^[54]; 红花黄据报道可以减轻心脏缺血和再灌注损伤, 提前两周胃内给予红花黄治疗后行 MCAO/R 手术, 皮层中 ACSL4 和 TFR1 的蛋白表达水平显著降低, 且增加了 FTH1 和 GPX4 表达水平^[55]; 角鲨烯可以下调 TFR1、ACSL4, 上调 FPN1、SLC7A11 和 GPX4 表达^[56]; 二氢杨梅素则是增加 GPX4 含量, 降低 ACSL4 表达^[57]; 高良姜增强 SLC7A11 和 GPX4 表达^[58]; 丹参酮 II A 通过调节铁稳态对 CIRI 模型中的铁死亡具有抑制作用^[59]; 香芹酚也因能增加 GPX4 表达抑制铁死亡在 CIRI 中具有显著的保护作用^[60]。

3.3 物理方法

针灸在我国有着悠久历史, 已有临床数据证实针刺可以激活脑内相关区域、调节相关分子机制和增加脑内血流量从而改善 IS 患者的康复^[61], 实验

室研究也提示无论是缺血前还是缺血后电针处理可以减少 IS 后梗死体积以及改善神经功能评分, 这可能与增加 GPX4、GSH、FPN1 有关^[62-63]。还有研究发现缺血后进行跑步机训练能上调 Nrf2 表达, 改善 MCAO 动物模型的预后^[64]。

4 讨论

研究发现许多基因、细胞因子、酶等都参与了铁死亡的调控, 也有很多药物甚至是跑步训练都表现出抑制铁死亡改善 CIRI 的作用, 包括减少脑梗死体积、线粒体损伤、减轻脑水肿程度、改善运动能力、提高学习认知记忆等大脑高级功能。尽管大量研究证实了抑制铁死亡对 CIRI 的动物和 OGD/R 的细胞有益, 但这些研究除了达比加群都仅限于动物或细胞水平; 再者, 就目前而言无论是从技术还是伦理层面来讲基因调控应用于人体是不太现实的, 但我们也能从中获得许多启发, 比如依达拉奉、脑泰方、红景天注射液等中成药用于治疗心脑血管疾病由来已久, 可以改善心脑血管意外患者预后, 上述相关文献表明这些中成药在动物和细胞水平抑制铁死亡改善 CIRI, 那么进一步探索这些药物中对铁死亡有作用的有效成分以便更加科学地应用这些药物有望为治疗 CIRI 患者带来福音。此外, 基因调控虽然不能在人体应用, 但是我们可以干预其调控的靶目标或者利用药物达到相同的效果, 比如过表达 Cisd2 和抑制 CBX7 可以提高 Nrf2 表达进而提高 SLC7A11 和 GPX4 表达抑制铁死亡改善 CIRI, 给予白藜芦醇和依达拉奉治疗以及跑步机训练同样可以达到提高 Nrf2 表达的效果, 改善 MCAO/R 动物模型的预后, 而这些措施是可以在临床实现的。虽然铁死亡和 CIRI 机制极其复杂, 但这也给我提供了更多的干预靶点, 有望为治疗 IS 带来新的希望, 正所谓道阻且长, 行则将至。

参考文献:

- [1] WHO. The top 10 cause of death [EB/OL]. [2023-04-10] <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [2] Global Burden of Disease. Network explore results from the 2019 Global Burden of Disease (GBD) study [EB/OL]. [2023-04-10] <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- [3] WANG P, CUI Y, REN Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 447.
- [4] IADECOLA C, ANRATHER J. Stroke research at a crossroad;

- asking the brain for directions [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(11): 1363–1368.
- [5] BU Z Q, YU H Y, WANG J, et al. Emerging role of ferroptosis in the pathogenesis of ischemic stroke: a new therapeutic target? [J]. *ASN Neuro*, 2021, 13: 17590914211037505.
- [6] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285–296.
- [7] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [8] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107–125.
- [9] 孙可心, 肖雨倩, 万俊, 等. 程序性细胞死亡在脑卒中后认知障碍中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(3): 161–171.
- SUN K X, XIAO Y Q, WAN J, et al. Advances in programmed cell death in post-stroke cognitive impairment [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(3): 161–171.
- [10] SOM D, BABITT JODIE L. Overview of iron metabolism in health and disease [J]. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*, 2017, 21 Suppl 1: S6–S20.
- [11] TUO Q Z, LEI P, JACKMAN K A, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11): 1520–1530.
- [12] SCINDIA PHD Y, LEEDS MD J, SWAMINATHAN MD S. Iron homeostasis in healthy kidney and its role in acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(1): 76–84.
- [13] LIU W, WANG L, LIU C, et al. Edaravone ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by downregulating ferroptosis via the Nrf2/FPN pathway in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(9): 1269–1275.
- [14] DUCE J A, TSATSANIS A, CATER M A, et al. Iron-export ferroxidase activity of β -amyloid precursor protein is inhibited by zinc in Alzheimer's disease [J]. *Cell*, 2010, 142(6): 857–867.
- [15] BRIDGES R J, NATALE N R, PATEL S A. System x_c^- cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 20–34.
- [16] ZHANG R, LEI J, CHEN L, et al. γ -glutamylcysteine exerts neuroprotection effects against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1653.
- [17] CONRAD M, SATO H. The oxidative stress-inducible cystine/glutamate antiporter, system x_c^- : cystine supplier and beyond [J]. *Amino Acids*, 2012, 42(1): 231–246.
- [18] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57–62.
- [19] CHU B, KON N, CHEN D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579–591.
- [20] LEI G, ZHANG Y, KOPPULA P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression [J]. *Cell Res*, 2020, 30(2): 146–162.
- [21] ABDALKADER M, LAMPINEN R, KANNINEN K M, et al. Targeting Nrf2 to suppress ferroptosis and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 466.
- [22] XU Y, LIU Y, LI K, et al. COX-2/PGE2 pathway inhibits the ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1619–1631.
- [23] ZHU H, HUANG J, CHEN Y, et al. Resveratrol pretreatment protects neurons from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation and ischemic injury through inhibiting ferroptosis [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2022, 86(6): 704–716.
- [24] TUO Q Z, LIU Y, XIANG Z, et al. Thrombin induces ACSL4-dependent ferroptosis during cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 59.
- [25] FUHRMANN D C, MONDORF A, BEIFUß J, et al. Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101670.
- [26] HU Q, ZUO T, DENG L, et al. β -Caryophyllene suppresses ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion via activation of the NRF2/HO-1 signaling pathway in MCAO/R rats [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154112.
- [27] MILLAN M, SOBRINO T, CASTELLANOS M, et al. Increased body iron stores are associated with poor outcome after thrombolytic treatment in acute stroke [J]. *Stroke*, 2007, 38(1): 90–95.
- [28] 胡森. 基于 Nrf2/HO-1 介导的铁死亡探讨上调 C1SD2 抗小鼠脑缺血再灌注损伤的作用及机制 [D]. 安徽: 蚌埠医学院, 2022.
- HU M. Exploring the role and mechanism of up-regulation of C1SD2 against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice based on Nrf2/HO-1-mediated iron death [D]. Anhui: Bengbu Medical University, 2022.
- [29] ZHANG F, LEI F, XIAO X. Knockdown of CBX7 inhibits ferroptosis in rats with cerebral ischemia and improves cognitive dysfunction by activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *J Biosci*, 2022, 47: 40.
- [30] LIU Q, LIU Y, LI Y, et al. PUM2 aggravates the neuroinflammation and brain damage induced by ischemia-reperfusion through the SLC7A11-dependent inhibition of ferroptosis via suppressing the SIRT1 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(3): 609–620.
- [31] 冯子人, 孙辉, 张婧, 等. miR-27a 通过抑制溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11) 诱导铁死亡引起大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38(7): 617–624.
- FENG Z, SUN H, ZHANG J, et al. MiR-27a induces ferroptosis by inhibiting solute carrier family 7 member-11 (SLC7A11) and

- causes cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2022, 38(7): 617-624.
- [32] 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.
- [33] LU J, XU F, LU H. LncRNA PVT1 regulates ferroptosis through miR-214-mediated TFR1 and p53 [J]. Life Sci, 2020, 260: 118305.
- [34] CHEN W, JIANG L, HU Y, et al. Ferritin reduction is essential for cerebral ischemia-induced hippocampal neuronal death through p53/SLC7A11-mediated ferroptosis [J]. Brain Res, 2021, 1752: 147216.
- [35] 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.
- [36] ZHAO J, WU Y, LIANG S, et al. Activation of SSAT1/ALOX15 axis aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury via triggering neuronal ferroptosis [J]. Neuroscience, 2022, 485: 78-90.
- [37] 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.
- [38] WANG P, REN Q, SHI M, et al. Overexpression of mitochondrial ferritin enhances blood-brain barrier integrity following ischemic stroke in mice by maintaining iron homeostasis in endothelial cells [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(7): 1257.
- [39] 卜忠奇. Steap4 促进脑缺血再灌注损伤中神经元铁死亡的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- BU Z Q. Steap4 promotes neuronal ferroptosis in cerebral ischemiareperfusion injury via activating p38/JNK signaling pathway [D]. Shenyang: China Medical University, 2021.
- [40] YANG J, GUO Q, WANG L, et al. POU domain class 2 transcription factor 2 inhibits ferroptosis in cerebral ischemia reperfusion injury by activating Sestrin2 [J]. Neurochem Res, 2023, 48(2): 658-670.
- [41] LIU X, DU Y, LIU J, et al. Ferrostatin-1 alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury through activation of the AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. Brain Res Bull, 2023, 193: 146-157.
- [42] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. Nature, 2019, 575(7784): 693-698.
- [43] TUO Q Z, MASALDAN S, SOUTHON A, et al. Characterization of selenium compounds for anti-ferroptotic activity in neuronal cells and after cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Neurotherapeutics, 2021, 18(4): 2682-2691.
- [44] SHI Y, HAN L, ZHANG X, et al. Selenium alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating oxidative stress, mitochondrial fusion and ferroptosis [J]. Neurochem Res, 2022, 47(10): 2992-3002.
- [45] 王凤志. Activin A 抑制铁死亡对脑缺血/再灌注损伤的神经保护作用及机制研究 [D]. 吉林: 吉林大学, 2022.
- WANG F Z. Neuroprotective effect of Activin A on cerebral ischemia/reperfusion injury and its mechanism [D]. Jilin: Jilin University, 2022.
- [46] 胡森, 门运政, 陈蕾, 等. 右美托咪定通过抑制铁死亡发挥对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(5): 600-609.
- HU M, MEN Y Z, CHEN L, et al. Dexmedetomidine exerts its protective effect on cerebral ischemia reperfusion injury in mice by inhibiting ferroptosis [J]. J Cent South Univ Med Sci, 2022, 47(5): 600-609.
- [47] 胡森, 童旭辉, 黄杰, 等. 基于铁死亡探讨 AMPK 抗小鼠脑缺血/再灌注损伤的作用及机制 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(4): 418-423.
- HU M, TONG X H, HUANG J, et al. Protective effects and mechanisms of AMPK activation against CerebralIschemia/reperfusion injury in mice based on ferroptosis [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2021, 50(4): 418-423.
- [48] GUO L, SHI L. Vitexin improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating oxidative injury and ferroptosis via Keap1/Nrf2/HO-1 signaling [J]. Neurochem Res, 2023, 48(3): 980-995.
- [49] CHEN J, MA D, BAO J, et al. Roots of *Astragalus propinquus* schischkin regulate transmembrane iron transport and ferroptosis to improve cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7410865.
- [50] 黄肖玲. 基于 Nrf2/HO-1 通路探讨大株红景天注射液抑制铁死亡改善小鼠 HT22 海马神经元缺氧复氧损伤 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- HUANG X L. Sofren injection protects against ferroptosis in HT22 cells after oxygen-glucose deprivation/reoxygenation based on Nrf2/HO-1 signaling pathway [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [51] KANG Z, XIAO Q, WANG L, et al. The combination of astragaloside IV and *Panax notoginseng* saponins attenuates cerebral ischaemia-reperfusion injury in rats through ferroptosis and inflammation inhibition via activating Nrf2 [J]. J Pharm Pharmacol, 2023, 75(5): 666-676.
- [52] LIU H, AN N, WANG L, et al. Protective effect of Xingnaojing injection on ferroptosis after cerebral ischemia injury in MCAO rats and SH-SY5Y cells [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301: 115836.
- [53] LAN B, GE J W, CHENG S W, et al. Extract of Naotaifang, a compound Chinese herbal medicine, protects neuron ferroptosis induced by acute cerebral ischemia in rats [J]. J Integr Med, 2020, 18(4): 344-350.
- [54] LI M, MENG Z, YU S, et al. Baicalein ameliorates cerebral

- ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via regulating GPX4/ACSL4/ACSL3 axis [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 366: 110137.
- [55] GUO H, ZHU L, TANG P, et al. Carthamin yellow improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4): 52.
- [56] 蒋霞, 袁钰萍, 陈舒怀, 等. 角鲨烯通过调节细胞铁死亡减轻脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(10): 1784-1793.
- JIANG X, YUAN Y P, CHEN S H, et al. Squalene attenuates cerebral ischemia-reperfusion induced brain tissue injury by regulating ferroptosis [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2021, 37(10): 1784-1793.
- [57] XIE J, ZHANG T, LI P, et al. Dihydromyricetin attenuates cerebral ischemia reperfusion injury by inhibiting SPHK1/mTOR signaling and targeting ferroptosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3071-3085.
- [58] GUAN X, LI Z, ZHU S, et al. Galangin attenuated cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibition of ferroptosis through activating the SLC7A11/GPX4 axis in gerbils [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118660.
- [59] 许璐. 丹参酮 II A 通过调节铁稳态抑制脑缺血模型中铁死亡的机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- XU L. Research on the mechanism of tanshinone II A inhibiting ferroptosis by regulating iron homeostasis in the model of cerebral ischemia [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2019.
- [60] GUAN X, LI X, YANG X, et al. The neuroprotective effects of carvacrol on ischemia/reperfusion-induced hippocampal neuronal impairment by ferroptosis mitigation [J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116795.
- [61] ZHU W, YE Y, LIU Y, et al. Mechanisms of acupuncture therapy for cerebral ischemia: an evidence-based review of clinical and animal studies on cerebral ischemia [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12(4): 575-592.
- [62] LIANG R, TANG Q, SONG W, et al. Electroacupuncture preconditioning reduces oxidative stress in the acute phase of cerebral ischemia-reperfusion in rats by regulating iron metabolism pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3056963.
- [63] 汪红娟, 唐红, 江姗姗, 等. 针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织铁死亡的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(10): 1683-1687.
- WANG H J, TANG H, JIANG S S, et al. Effects of acupuncture on ferroptosis of hippocampal tissues in rats with cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2022, 42(10): 1683-1687.
- [64] LIU T, CUI Y, DONG S, et al. Treadmill training reduces cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis through activation of SLC7A11/GPX4 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8693664.

〔收稿日期〕2023-05-11