

铁死亡与中枢神经系统疾病的关联概述及中医药干预进展

刘浩¹, 徐寒莹¹, 石众², 姚璠², 田梓岳¹, 兰天野², 赵为民^{2*}

(1. 长春中医药大学, 长春 130117;

2. 长春中医药大学附属医院, 长春 130021)

[摘要] 中枢神经系统(CNS)是一个受复杂调控的精密系统,主导人体高级神经活动。CNS结构的复杂性,调控机制的精密性,涵盖病种的多样性导致其成为诸多慢性病、疑难病、罕见病产生的高地。神经细胞是构成CNS的基本单位,其功能障碍与死亡是造成CNS疾病的根本原因。铁死亡是近年来提出的新型程序性细胞死亡形式,已被证实与多种CNS疾病的产生与进展密切相关。中医药形式多样,包含中药、针灸、推拿等多个组成部分,长久以来在CNS疾病治疗中显示出独特优势。已有大量研究论证中医药通过铁死亡途径参与CNS疾病的调节,显示出良好的研究前景。该文概述铁死亡的机制与调解途径,探讨铁死亡与CNS疾病的病理机制关联,总结中医干预方式通过铁死亡途径对多种CNS疾病的调控的现状与进展,为日后中医药更好的参与CNS疾病治疗提供参考。

[关键词] 铁死亡; 中医药; 中枢神经系统; 针灸

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)05-0246-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221904

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221019.1045.001.html>

[网络出版日期] 2022-10-19 11:54:57

Association Between Ferroptosis and Central Nervous System Diseases and A Review of Traditional Chinese Medicine Intervention

LIU Hao¹, XU Hanying¹, SHI Zhong², YAO Fan², TIAN Ziyue¹, LAN Tianye², ZHAO Weimin^{2*}

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

[Abstract] Central nervous system (CNS) is a sophisticated system subject to complex regulation, which dominates the high-level neural activities of the human body. Due to its complex physiological structure and refined regulatory mechanism covering a variety of diseases, CNS is the place where many chronic, refractory and rare diseases occur. Nerve cell is the basic unit of CNS, and its dysfunction and death is the root cause of CNS diseases. Ferroptosis is a new form of programmed cell death proposed in recent years, and has been proved to be closely related to the production and development of multiple CNS diseases. Traditional Chinese medicine (TCM), including Chinese herbs, acupuncture and moxibustion, and massage, has shown unique advantages in the treatment of CNS diseases for a long time. A large number of studies have demonstrated that TCM participates in the regulation of CNS diseases via regulating ferroptosis and shows a good research prospect. This paper summarized the characteristics of ferroptosis and discussed the association between ferroptosis and CNS diseases in pathological mechanism. We also reviewed the regulation of various CNS diseases by different TCM interventions through ferroptosis, providing references for TCM to participate in the

[收稿日期] 2022-07-12

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1704700,2018YFC1704106);吉林省自然科学基金项目(20200201542JC);吉林省教育厅“十三五”科学技术研究项目(JJKH20181256KJ);吉林省中医(朝医)标准化项目(zybz-2021-014)

[第一作者] 刘浩,在读硕士,从事中医药防治脑病的研究,E-mail:lhgz19920415@163.com

[通信作者] *赵为民,主任医师,博士生导师,从事中医治未病方向的研究,E-mail:zwm630123@126.com

treatment of CNS diseases properly in the future.

[Keywords] ferroptosis; traditional Chinese medicine; central nervous system; acupuncture and moxibustion

铁死亡是一种以铁沉积与脂质过氧化物生成作为典型特征的细胞死亡形式,在2012年被正式提出^[1]。已有研究证实,铁死亡与多个器官的缺血性、纤维化损伤的病理机制相关,其中也包括中枢神经系统(CNS)疾病^[2-3]。CNS是人体神经系统的主体组成部分,由分布在不同部位且具有不同功能的神经中枢共同组成,而神经中枢由大量的神经细胞汇集形成,因此神经细胞是维持CNS信息传递与功能发挥的关键。细胞死亡是细胞代谢的终极结局,基于铁死亡的可调节性,研究者们试图通过干预铁死亡效应分子及相关信号级联反应对其进行调解,达到减轻细胞损伤,延缓或逆转细胞死亡的目标。神经细胞的损伤与死亡是造成CNS疾病的关键原因,各种原因导致的脑铁水平升高与脂质过氧化激活为神经细胞铁死亡发生创造了病理条件,因此,阻断神经细胞的铁死亡进程已成为治疗CNS疾病的有效途径。

中医药具有多途径、多靶点的优势,大量研究从分子机制角度论证中药活性成分、复方、针刺等中医治疗手段通过调节铁死亡而发挥神经保护作用,这为中医药干预CNS疾病奠定坚实基础^[4-6]。目前,有大量国内外文献针对从致病机制、靶向调控等角度探讨铁死亡调控对CNS疾病的影响,另有部分研究以中药/复方中的活性成分作为切入点验证其对铁死亡的调节作用,或是对单一中药成分的铁死亡调节作用展开综述,但归纳不同中医治法调节铁死亡的文献综述并不多见。本文即简述铁死亡机制,探讨其与CNS疾病的病理关联,总结各类中医治法调节CNS疾病的研究现状,为提升中医药在脑卒中、帕金森病(PD)等慢性、重大CNS疾病中的参与度奠定基础。

1 铁死亡概述

铁死亡具有独特的细胞形态学、生化和遗传特征,与细胞凋亡、细胞焦亡等其他程序性细胞死亡形式相比,铁死亡的形态学改变以线粒体结构改变为主,具体表现为体积缩小、结构完整性丧失、膜密度增加,未见有质膜的胀大、破裂,细胞核体积正常,核内染色质未见浓缩^[1]。在2003年,Stockwell团队发现Erastin可以诱导肿瘤细胞死亡^[7],且该过程并未受凋亡、坏死和自噬性细胞死亡抑制剂的影

响,呈现出明显的铁依赖性与氧化依赖性^[1]。在Erastin处理后的肿瘤细胞溶质中可检出脂质活性氧(ROS)水平呈时间依赖性增加^[1],直至细胞死亡,而该情况可被铁螯合剂与亲脂性抗氧化剂有效阻断^[1,8]。由此可知,铁依赖性脂质过氧化物的过度积累成为了诱导铁死亡的元凶。

1.1 铁沉积与脂质过氧化 铁是细胞代谢过程中必不可少的元素,执行DNA合成与修复、线粒体电子转移、能量代谢、酶催化等多种生化功能。另一方面,铁是一种促氧化剂,能够通过参与芬顿反应及催化铁依赖性氧化酶的方式生成ROS^[9]。CNS对血液供应需求较高,血液中的红细胞、血红蛋白等血液成分终会降解为铁,因此细胞铁代谢异常引发的胞内铁含量升高,为细胞死亡提供高浓度铁环境。细胞铁摄取、储存与输出的关系失衡是引发胞内铁沉积的根本原因。细胞外的三价铁通过转铁蛋白(Tf)与转铁蛋白受体1(TfR1)组成的结合体进入细胞内体^[10],被金属还原酶3还原为后经二价金属离子转运体1(DMT1)输送进入细胞质^[11]。胞内铁可被储存在铁蛋白中,起到封存保护作用,防止游离铁参与ROS生成。核受体共激活因子4^[12]与泛素-蛋白酶体系统激活^[13]是调节铁蛋白中铁释放的关键因素,其中前者主要调控铁蛋白自噬,而后者主要调控非自噬条件下的铁蛋白降解。铁也可流入不稳定铁池,进而被转移至其他细胞器。多余的铁还可通过铁转运蛋白1(FPN1)被输送至细胞外,该蛋白也是目前唯一被正式的可以主动转运铁外流的蛋白。虽然铁在铁死亡中的具体机制仍待探明,但作为ROS生成的决定性催化因子,其对铁死亡的介导作用不容置疑。

铁死亡是铁介导的氧化性损伤。细胞的氧化防御系统崩溃可表现为ROS的生成与清除失衡,导致过量ROS堆积,最终引发细胞与组织损伤。羟基自由基是众多ROS中最具攻击性的分子之一,可优先对蛋白质和脂质进行氧化修饰。二价铁与过氧化氢(H₂O₂)发生的芬顿反应是人体内羟基自由基最丰富的来源^[14]。细胞膜磷脂中的多不饱和脂肪酸(PUFAs)对氧化修饰高度敏感。PUFAs在被酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)^[15]与溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)^[16]进行重塑修饰

后转化为磷脂后,通过非酶促与酶促反应2种形式生成脂质过氧化物。脂质自氧化是羟基自由基通过剥夺不饱和脂肪酸长链双键间的氢原子而启动的,羟基自由基获取氢原子后形成脂质自由基,再与氧分子生成脂质过氧化自由基。脂质双分子层内2条脂肪酸链位置相近,这为脂质过氧化自由基再次夺氢提供了便捷条件,进而形成脂质氢过氧化物(LOOH)和1个新的脂质自由基,实现了链式传播。此外,铁也可以作为金属过渡离子与LOOH直接产生新的脂质自由基^[17]。在酶促反应中,血红素或Fe-S簇等含铁蛋白可通过与促ROS生成的特定酶(如脂氧合酶、细胞色素P450、环氧合酶)结合的方式参与脂质过氧化。其中最具代表性的催化酶系为脂氧合酶(LOXs)。LOXs包括诸多亚型,其活性受铁的调节^[18],其中15-LOX可以催化氧与脂质直接生成LOOH。在脂质过氧化过程中生成的初级产物(氢过氧化物)与终产物(丙二醛等脂质过氧化物的代谢产物)具有高反应性,成为执行细胞损伤的毒性分子。CNS是体内脂质含量最高的器官之一,因此脂质代谢异常与细胞氧化防御体系的崩溃可通过加速脂质ROS生成进而损伤CNS。

1.2 铁死亡调控的主要路径 铁死亡存在复杂的调节机制,目前较为明确的铁死亡调解途径分别为胱氨酸-谷氨酸反向转运系统(System xc-)/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4),铁死亡抑制蛋白1(FSP1)/辅酶Q10(CoQ10)/还原型辅酶Ⅱ[NAD(P)H],GTP

环化水解酶1(GCH1)/四氢生物蝶呤(BH4)。
①System xc-/GPX4是最经典的铁死亡调节通路, System xc-负责细胞内谷氨酸与细胞外胱氨酸的转运,进入细胞内的胱氨酸被还原成半胱氨酸,后者在半胱氨酸合酶与谷胱甘肽合酶的作用下合成具有抗氧化性的谷胱甘肽(GSH)。GPX4能将脂质过氧化物还原为水或相应的醇,而其活性发挥依赖于GSH^[19]。抑制System xc-可导致GSH浓度降低,终致GPX4活性下降,细胞抗氧化能力减弱。
②FSP1/CoQ10/NAD(P)H是独立于GPX4系统的调节通路,FSP1上包含的N末端肉豆蔻酰化序列可以协助其向脂质双分子聚集并进行脂肪酸修饰。FSP1具有NADH氧化还原酶的功能,可将氧化型辅酶CoQ10转变为还原型CoQ10,而后者为一种亲脂性抗氧化剂可以阻断脂质过氧化传播^[20]。
③GCH1对铁死亡的抑制作用已被证实,GCH1可选择性地保护一部分磷脂免受氧化降解。BH4是GCH1的下游产物,也是后者发挥抗铁死亡作用的关键^[21]。具有抗氧化性质的BH4可以加速4-OH-苯甲酸盐(CoQ10的前体)的生成进而上调CoQ10水平,发挥抗氧化作用。

铁死亡的调节机制显然不局限于以上3条通路,诸如肿瘤抑制因子p53、电压依赖性阴离子通道、核因子E₂相关因子2(Nrf2)、硫氧蛋白还原酶系统等重要途径的分子机制也逐渐被阐明,都成为挽救铁死亡的关键靶点^[22]。见图1。

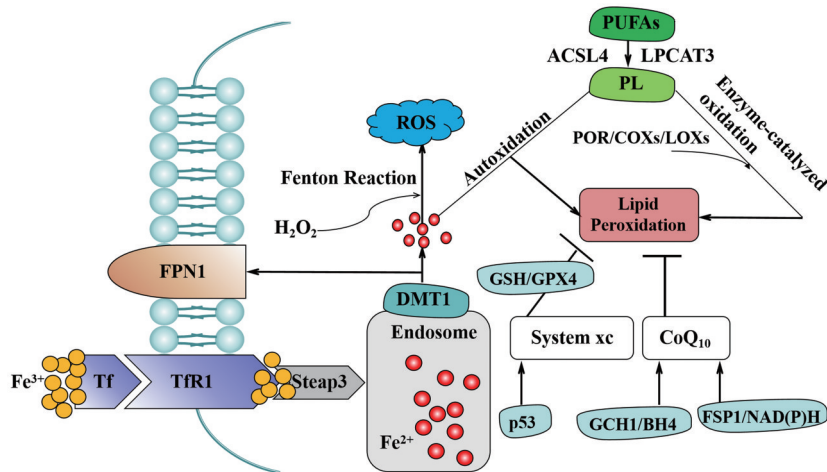


图1 铁死亡机制与解救途径

Fig. 1 Mechanism and rescue way of ferroptosis

2 铁死亡与CNS疾病的关联

已有研究证实铁死亡与脑血管疾病、神经退行性疾病等多种类型的CNS疾病的发病相关^[3-6]。近年来,越来越多研究团队专注于研究铁死亡机制在

神经系统疾病领域的应用,现将其中的代表性疾病分别进行阐述。

2.1 脑卒中 脑卒中包括脑出血(ICH)与缺血性脑卒中(IS),铁死亡已被证实参与了此2类卒中的

脑损伤的病理过程。

2.1.1 IS IS由脑血管闭塞或狭窄引发,在缺血核心区及周围半暗带的神经细胞可因营养供应不足、代谢紊乱等病理因素而出现损伤与坏死。根据时间可将IS划分为急性缺血事件与再灌注损伤(RI)2个阶段。若将急性缺血事件视为大脑的第一次损伤,随后的RI则是更为严重的二次打击。脑缺血后的神经元损伤与死亡机制是复杂的,而铁死亡是其中的重要环节。氧化性损伤是缺血性事件介导细胞铁死亡的核心分子机制^[23],其中经典的氧化应激途径包括Nrf2、激活转录因子4(ATF4)等相关通路的激活^[24]。线粒体功能障碍、内质网应激、钙离子稳态失调、内源性的促氧化酶系激活等因素都是介导氧化应激的因素。此外,缺血会导致血管内皮细胞损伤,血脑屏障破坏而使铁大量释放进入脑实质,引发局部脑组织铁代谢障碍,RI损伤也可通过加速铁蛋白自噬,增加神经元中的游离铁含量^[25],为脂质ROS生成提供催化条件。由谷氨酸诱导神经兴奋性毒性是公认的参与IS脑损伤的机制。System xc-负责实现将谷氨酸(细胞内)与胱氨酸(细胞外)的交换,但脑缺血环境下较高的谷氨酸水平会抑制System xc-摄取胱氨酸,进而导致细胞内GSH合成减少^[26],并且对细胞外的胱氨酸/半胱氨酸氧化还原循环造成不利影响^[27]。同时,谷氨酸与NMDA受体的结合也会增加细胞对铁的摄取,影响神经元铁稳态,进一步加速铁死亡^[28]。已有证据表明抑制脑缺血后的铁死亡具有神经保护作用。对实验动物进行ACSL4敲除可提高糖氧剥夺后神经元的存活率,减少梗死面积,并抑制小胶质细胞介导的神经炎症^[29]。铁螯合剂的应用也可降低梗死区域的脑铁水平,有效改善缺血与RI损伤引发的神经功能缺损^[30]。

2.1.2 ICH ICH造成的脑损伤可被大致划分成两个阶段。首先是因脑实质内血液的快速积聚和占位效应造成的原发性损伤,通常在数小时内出现,当出血稳定后便进入继发性脑损伤阶段。ICH引发的神经细胞损伤与死亡是脑损伤的根本原因,其受炎症、氧化应激、细胞毒性、代谢异常等多种平行的病理途径影响,存在复杂的串扰机制^[31]。血肿中收缩的血凝块如同吸水的海绵,可引发血肿周围水肿,加速神经功能恶化。血肿内红细胞的溶解可持续数月,红细胞溶解释放出的铁,成为脑铁过载的主要贡献者。据报道,ICH大鼠的脑铁水平可升至原有的3倍水平,这无疑为神经细胞发生铁死亡营

造了天然的铁过载环境^[32]。铁介导的芬顿反应为ICH后铁死亡提供了ROS来源。ICH会触发大脑的内源性抗氧化酶系统受损,在血肿周围脑组织的神经元内可检出GPX4表达降低,环氧合酶表达上调、线粒体萎缩^[33-34]。此外,过量ROS会破坏脂质、蛋白质和DNA,并且参与介导核转录因子- κ B(NF- κ B)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等细胞死亡相关的信号通路^[35]。值得注意的是,不仅是在血肿周围,即便是远离血肿脑区的神经元也会出现铁死亡。综上所述,早期进行铁死亡抑制不仅能够挽救短期内邻近脑区的受损神经元,对于脑损伤的长期修复同样具有深远意义。

2.2 神经退行性疾病 神经退行性疾病的起因是进行性的神经元丢失与功能障碍。铁死亡已被证实参与到多种神经进行性疾病的产生与进展,其中的代表性疾病包括阿尔茨海默病(AD)、PD。在此针对AD与PD过程中的铁死亡发生机制进行简要阐述。

2.2.1 AD 铁死亡是AD神经变性的关键机制,相关上游事件包括铁外排减少导致的胞内铁储留,小胶质细胞活化、GSH代谢紊乱、氧化应激等^[36-37]。众所周知,大脑中的铁水平会因衰老而增加^[38]。随着检测技术水平不断升级,研究人员已证实铁在AD患者大脑皮质部分区域的高度富集^[39-40],而铁沉积的原因考虑与AD患者的较差基础血管条件、年龄因素、神经炎症等因素相关^[40]。脑铁代谢紊乱是AD重要的促成机制,高铁水平可加速 β 淀粉样蛋白(A β)生成,促进Tau蛋白聚集并诱导其过度磷酸化,加速神经元缠结。铁对铁死亡的贡献不仅在于其自身毒性,更突出的是其可介导毒性脂质过氧化物生成,持续的高铁状态会增加神经元对铁死亡的敏感性。此外,发生在AD患者脑组织中的脂质过氧化已被证实,在AD患者的部分脑区可检出5-LOX、12/15-LOX、ACSL4等促脂质ROS生成酶活性上调^[41],以及丙二醛(MDA)、4-羟基壬烯酸(4-HNE)水平升高^[42]。脂质过氧化可参与A β 蛋白的错误折叠的过程,通过抑制12/15-LOX,改善AD大鼠脑组织的磷脂代谢,可减少A β /Tau蛋白水平^[43-44]。也有报道称抑制5-LOX可能会刺激蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/ATF4通路导致A β 的降解,进一步延缓或逆转AD进展^[45]。目前许多在临床上应用的铁死亡抑制剂,去铁胺, Ferrostatin-1已在AD动物模型中显示出较好的治疗效果,可以通过降低脑铁水平,清除脂质ROS的方式,减轻淀粉

样斑块与神经元缠结相关的病理学改变。

2.2.2 PD PD以黑质致密部多巴胺能神经元丢失及 α -突触核蛋白(α -syn)沉积作为主要病理特征。本病确切的发病机制尚不清楚,氧化应激、脂质代谢紊乱、金属离子代谢紊乱、线粒体功能障碍、胶质细胞活化等被证实参与PD进展^[46],如何能够拯救多巴胺能神经元损伤或死亡是长久以来攻克本病的主导研究方向。自铁死亡概念提出以来,其与PD之间的关联便广受关注。铁与脂质代谢会影响 α -syn功能,铁代谢失衡是PD铁死亡过程中的前导性事件,低浓度铁剂即可引发多巴胺能神经元铁死亡,通过对PD血液微阵列进行转录分析发现SLC11A2、铁螯合酶等铁代谢有关蛋白显著下调^[47-49]。此外,不仅脑铁水平会影响PD严重程度,铁沉积的区域选择性与PD的功能障碍表现也密切相关^[50]。氧化应激是PD公认的致病机制之一,研究显示不同类型的ROS也许可作为区分PD疾病阶段的标志物,其中MDA是单一最佳标志物,而LOOH活性则与PD晚期特征显著相关^[51],由此可见脂质过氧化在PD介导神经损伤中的作用。在未来,不同类型的脂质过氧化物也许是判定PD进展的生物学预测指标。综上所述,铁死亡是治疗PD的重要靶标,研究者应重点关注特异性脑区的脑铁水平,如海马、基底神经节等,这可能会成为预防和改善PD症状的有效路径。

2.3 创伤性脑损伤(TBI) TBI多由外伤引发,其脑损伤的阶段划分与脑卒中相似,包括原发性机械损伤与继发的慢性脑损伤。创伤过后的大量出血或微出血可导致病灶周围脑实质铁沉积。研究显示TBI后3 d左右脑铁含量明显增加,随时间推移而递增^[52]。TBI的慢性脑损伤也主要发生在创伤后铁沉积的区域。在TBI发生数月之后,创伤病灶会因铁沉积而逐渐扩张,铁沉积与病灶重叠程度越高,含铁组织中的组织损失/细胞死亡率越高^[53]。TBI后的神经元死亡涉及坏死、坏死性凋亡等多种类型,它们在TBI脑损伤中相互串扰,但铁死亡无疑是其中最直接发生的细胞死亡形式。在TBI小鼠血清中可检出Tf、FPN等铁调控蛋白的变化,以及NOX-2、ACSL4等促铁死亡蛋白在脑皮质中的高表达^[52,54]。TBI脑损伤融合了急性脑血管疾病与慢性神经退行性疾病的致病机制,是亟待解决的重大临床问题,因此铁死亡调节也将成为减轻TBI脑损伤的重要路径。

3 中医药从铁死亡途径调节CNS疾病

CNS相关疾病中医属“脑系疾病”范畴。已有研究证实中医药对铁死亡的调节作用。中医更倾向于将铁死亡过程产生的铁沉积与脂质过氧化物视作瘀、痰、毒等损害人体的浊毒实邪。CNS疾病过程中出现的炎症反应、氧化应激、脂代谢异常、铁代谢紊乱既是浊毒产生的原因,也是其毒性的具象表现。中医包含中药、针刺、推拿、传统功法等多个组成部分,在脑系疾病治疗上有丰富经验与悠久历史。随着现代分子生物学的兴起,挖掘中医治疗手段对CNS疾病在分子水平层面上的调控成为当前的研究热点。现根据中医干预类别进行划分,简述不同于干预手段从铁死亡途径调控CNS疾病的进展。

3.1 基于铁死亡的中医学内涵探讨中药/复方在CNS疾病中的应用 目前,大部分研究团队致力于挖掘草药与复方中具有铁死亡调节作用的药理成分,其中以围绕单味药活性成分的实验研究居多^[55],尚缺乏临床研究证据支持。通过表1可知,在众多参与铁死亡调节的活性成分中,以清热类药物来源的成分居多,同时涵盖补益、活血、行气类药物,这与中医对于铁死亡核心特征的理解相关。在卒中与TBI的急性期,除昏、瘫、喎、謇、麻等症状,还常伴有发热、大便不通、烦躁甚则壮热、呕血、抽搐等热盛之象。此为突发急病,血气并走于上,加之阴不制阳,风阳内动,挟痰裹瘀,阻滞气血,阳热郁闭而不得宣通所致。故遵循“急则治其标”的原则,先以通腑、解毒、化痰、豁痰之法解其邪实热盛,待病情渐稳后治以补虚调和。PD与AD均为退行性疾病,中医认为此类疾病以虚为本,以肾虚髓亏,气血不足尤为突出。故应以补虚为主,并应用行气、清热、活血药物调节继发的“因虚致实”状态。

通过既往文献报道可知,从铁死亡途径干预CNS疾病的中药复方/中成药/针剂的数量较少^[55],且多集中于卒中领域(见表2),具有代表性的包括醒脑静注射液、大株红景天注射液、脑泰方^[56-58]等。多数与卒中相关的复方多具有活血、化痰、清热、解毒之效,这与卒中后的炎症反应、脑代谢异常、血液循环障碍等现象相呼应^[58-59]。故以“瘀”“热”“毒”作为调节目标的中药复方在未来可成为中医调节卒中后铁死亡的关键突破口。目前,有关中医药从铁死亡途径治疗AD的研究较少,但有少量关于血管性痴呆相关的报道^[60]。AD与血管性痴呆的现代医学机制存在差异,但二者均属中医“痴呆”范畴,皆以气血亏虚为本,在治疗上以补益为主,血管性痴

表1 中草药的活性成分通过铁死亡调节干预CNS疾病^[55]

Table 1 Active ingredients of Chinese herbs intervene in CNS diseases through regulation of ferroptosis

类别	来源中药功效	代表药物	活性成分	药理类别	文献报道作用靶点	
卒中, TBI	清热	燥湿解毒	黄芩	黄芩苷 ^[66]	黄酮类	SLC7A11/GPX4 ↑, DMT1 ↓
			山豆根	山豆根碱 ^[67]	异喹啉生物碱类	GPX4 ↑, 胞内 Fe ²⁺ ↓
			虎杖	白藜芦醇 ^[68]	多酚类	System xc-/GPX4 ↑
	平肝	滋阴	钩藤	异钩藤碱 ^[69]	生物碱类	P53 ↓, SLC7A11 ↑, 脂质 ROS ↓
			地黄	地黄苷 A ^[70]	环烯醚萜苷类	PI3K/Akt/Nrf2 ↑, SLC7A11/GPX4 ↑
			丹参	丹参酮 II _A ^[71]	醌类	PI3K/Akt/Nrf2 ↑, SLC7A11/GPX4 ↑
	活血		三七	三七总皂苷 ^[72]	三萜类皂苷	GSH/GPX4 ↑
			红花	红花黄色素 ^[73]	查耳酮类	GSH/GPX4 ↑
			牡丹皮	丹皮酚 ^[74]	酚类	ACSL4 ↓
			姜黄、郁金	姜黄素 ^[75]	二酮类	Nrf2/血红素氧合酶(HO-1)/GPX4 ↑
	行气	止痛	高良姜	高良姜素 ^[76]	黄酮类	SLC7A11/GPX4 ↑
			山柰	山柰酚 ^[77]	黄酮类	Nrf2/SLC7A11/GPX4 ↑
			百里香	香芹酚 ^[78]	单萜酚类	GPX4 ↑
	补益		远志	远志皂苷元 ^[79]	五环三萜型皂苷类	SLC7A11/GPX4 ↑, ACSL4 ↓, 胞内 Fe ²⁺ ↓
PD	补益		人参	人参皂甙 Rg ₁ ^[80]	四环三萜型皂苷类	调节铁蛋白(重链 ↑, 轻链 ↓)
			清热	燥湿解毒	黄芩	黄芩素 ^[81]
	利湿	赶黄草	赶黄草苷 A ^[82]		多酚类	Keap1 ↓, Nrf2/HO-1 ↑
	平肝息风		天麻	天麻素 ^[83]	糖苷	Nrf2/HO-1/GPX4 ↑
AD	补益	肝肾	何首乌	四羟基芪糖苷 ^[84]	糖苷	Keap1/Nrf2/ARE ↑, System xc-/GPX4 ↑
			气血	红景天	红景天苷 ^[85]	糖苷
	清热		连翘	连翘酯苷 A ^[86]	苯乙醇苷	Nrf2/GPX4 ↑
	行气		薄荷、枳实	圣草酚 ^[87]	黄酮类	Nrf2/HO-1 ↑

注: ↑. 上调; ↓. 下调

呆继发于卒中等脑血管疾病,故治疗偏重于活血化痰,而AD的治疗则偏重于补肾填精。PD属中医“震颤”范畴,其本在于五脏亏虚,加之浊邪损及脉络而致发病。因此目前治疗PD的复方多以补虚(尤以补益肝肾居多)、养血活血,其中以从肾虚血瘀角度论治的补肾活血颗粒^[61]为代表。以上通过铁死亡途径干预CNS的复方/中成药/针剂的共同点在于对瘀、痰、毒等浊邪的祛除,然而针对不同CNS疾病存在病因差异,在祛邪的基础上又兼以补虚、滋阴、清热之法。除外CNS疾病,以益气、温阳、活血、解毒作为组方原则的复方对于铁死亡介导的其他器官损伤也表现较好的干预效果^[62-63],以其他疾病的相似研究作为参考范式,对中医药参与CNS疾病的诊治同样具有借鉴意义。

综上所述,基于中医角度分析铁死亡过程中的铁与脂质ROS沉积,一方面为热毒所致,即因阳热偏盛而致灼津成实凝滞,热毒瘀浊胶结,另一方面为本虚所致,即因五脏亏虚而致推陈化浊无力,浊

毒沉积不化。铁为红细胞的降解产物,是构成血液成分的微小单元,中医“瘀血”理论与现代医学中的铁代谢异常存在病因上的同源性,瘀可生热,亦可化水,易与痰浊凝结成毒,而痰、热、水湿等浊邪产物对人体的损伤与脂质ROS攻击细胞膜的行为相似。许多中药/复方具有良好的抗氧化、抗炎、抗凝作用^[59-60],这也是其能够从铁死亡途径调节CNS疾病的重要前提。

3.2 非药物疗法的应用现状 目前,大部分CNS疾病以药物作为常规治疗,但其治疗局限性不容忽视。例如,脑梗死患者静脉溶栓后的出血风险,ICH血肿清除术后较严重的创伤性,PD患者长期应用左旋多巴后多巴胺受体敏感性逐渐降低等。许多AD、PD治疗药物局限于症状管理,对长期病情改善效果不显著。以上原因使得治疗者积极寻找有效的补充替代手段以弥补常规治疗中的不足。

相较于常规治疗,联合针刺、艾灸、推拿等非药物疗法在提升CNS疾病总有效率、神经功能评分、

表2 中成药/复方通过铁死亡调节干预CNS疾病

Table 2 Chinese patent medicine/compound intervention in CNS diseases through ferroptosis regulation

类别	复方/中成药名称	功用	药物组成	文献报道改善指标
ICH	醒脑静注射液 ^[58]	清热解毒,凉血 活血,开窍醒脑	麝香、郁金、冰片、栀子等	改变 TfR、铁调节蛋白(IRP2)、FPN1 蛋白表达调节脑 Fe ²⁺ 代谢紊乱; System xc-/GPX4 ↑, Nrf2/HO-1 ↑
	脑泰方 ^[88]	益气活血	黄芪、川芎、僵蚕、地龙	TfR ↓, FPN1 ↓, IRP2 ↑ 改善脑 Fe ²⁺ 代谢紊乱; GSH/GPX4 ↑, COX-2 ↓, 减轻脂质 ROS 水平
	安脑平冲方 ^[59,89]	平冲降逆、疏肝 理气、宁血安脑	生龙骨、生牡蛎、川牛膝、白蒺藜、钩藤、泽泻、牡丹皮、栀子、黄芩、白芍、生大黄、甘草	System xc-/GPX4 ↑, Tf ↓, TfR ↓, MDA ↓
IS	脑泰方 ^[57]	益气活血	黄芪、川芎、僵蚕、地龙	HSF1/HSPB1 ↑, TFR1 ↓, FTH1 ↑
RI	大株红景天注射液 ^[56]	益气温阳、扶正 固脱	红景天	Nrf2/HO-1/GPX4 ↑
PD	补肾活血颗粒 ^[90]	补肾活血	山茱萸、肉苁蓉、何首乌、川芎、丹参、蜈蚣、当归	脑黑质 TH 阳性表达, SLC7A11/GSH/GPX4 ↑, Fe ²⁺ ↓, 4-HNE ↓, ACSL4 ↓

生活质量等方面更具优势^[91]。随着国内外对于中医非药物治疗疗效认可度的不断提升,一些研究团队对其起效机制展开验证。针灸是建立在经络腧穴理论基础上的物理疗法,包括针刺与艾灸。研究证实,针刺可通过抗氧化、抗细胞凋亡、抗铁死亡等途径发挥抗PD作用,有效改善PD相关的疲劳、步态障碍、吞咽困难等症状,并在一定程度上减少患者左旋多巴的应用剂量^[92-93]。在PD早期阶段针刺甚至可代替药物治疗,尽最大程度推迟患者应用药物治疗的时间,减少并发症。此外,艾灸也可通过抑制铁死亡进而保护多巴胺能神经元^[94]。在单纯针刺基础上衍生出的电针、头针是现代技术与传统疗法结合的典型范式,已被应用于CNS疾病的康复与治疗中。电针可以减轻脑梗死/RI后的脑铁负荷,减少铁介导的氧化应激,同时促进线粒体修复,进而发挥抗铁死亡作用^[95-96]。针灸、推拿、传统功法等治疗类型能够调动人体阳气,促进气血运行,且具有操作简便、副作用少、普及度高等优势。受损细胞的修复、神经递质传导的调节、内源性抗氧化酶活性与神经免疫调节等角度均可作为验证其起效机制的切入点。

目前,非药物治疗通过铁死亡途径干预CNS的研究数量较少,仅有围绕针刺(包括电针、头针等)与艾灸方面的研究。推拿作为一种传统的自然疗法,在卒中、PD的康复治疗中已被广泛应用,诸如太极拳、八段锦等传统功法对于认知障碍、PD运动症状的改善作用也已被报道^[97-98]。这也提示研究者应着手开展非药物治疗对铁代谢、脂质过氧化等方面的机制调节,为非药物治疗调节铁死亡提供证据。

4 小结

铁死亡是CNS疾病中的导致神经细胞死亡的关键类型,也是日后攻克CNS慢性病、疑难病的有效途径。长久以来,中医药在脑系疾病的治疗上积累了丰富的经验,故也被视为是CNS疾病治疗中极具潜力的选择。目前中医药对于铁死亡调节的探索仍处于起步阶段,但通过文献梳理可知,无论从气血关系调节的宏观角度,或从分子机制调控的微观角度,其对于CNS疾病后神经细胞铁死亡的干预仍存在广阔的挖掘空间。中医药包括多个组成部分,但当前有关于中医药调节铁死亡的途径主要以中药单体/复方中的活性成分与针刺为主,干预途径相对单一且对作用机制的阐释尚未深入。日后,研究者可对已有中成药或中医典籍中的经方古法进行数据挖掘,进而筛选出具有“化痰”“降浊”“清热”等功效的单味药与复方,为机制探索提供方向;明确方药中通过调节铁死亡治疗CNS疾病的药效物质并从动物实验及人血标本角度阐释中药单体/复方中的作用靶点与详细机制。对于非药物治疗,一方面可将传统针刺与现代技术结合,开展治法上的衍生创新,另一方面也应重视对灸法、推拿、耳针等中医适宜技术的挖掘,为中医药调节铁死亡治疗CNS疾病提供新的研究路径。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] ZHANG B, CHEN X, RU F, et al. Liproxstatin-1

- attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis by inhibiting renal tubular epithelial cells ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9):843.
- [3] LV Z, WANG F, ZHANG X, et al. Etomidate attenuates the ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion rat model via Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Shock*, 2021, 56(3):440-449.
- [4] DUAN L, ZHANG Y, YANG Y, et al. Baicalin inhibits ferroptosis in intracerebral hemorrhage [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:629379.
- [5] LAN B, GE J W, CHENG S W, et al. Extract of Naotaiyang, a compound Chinese herbal medicine, protects neuron ferroptosis induced by acute cerebral ischemia in rats [J]. *J Integr Med*, 2020, 18 (4) : 344-350.
- [6] LI M Y, DAI X H, YU X P, et al. Scalp acupuncture protects against neuronal ferroptosis by activating The p62-Keap1-Nrf2 pathway in rat models of intracranial haemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(1):82-96.
- [7] 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.
- [8] YAGODA N, VON RECHENBERG M, ZAGANJOR E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels[J]. *Nature*, 2007, 447(7146):864-868.
- [9] CLEMENTE L P, RABENAU M, TANG S, et al. Dynasore blocks ferroptosis through combined modulation of iron uptake and inhibition of mitochondrial respiration [J]. *Cells*, 2020, 9 (10) : 2259.
- [10] CHENG Y, ZAK O, AISEN P, et al. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex [J]. *Cell*, 2004, 116(4):565-576.
- [11] GUNSHIN H, MACKENZIE B, BERGER U V, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter [J]. *Nature*, 1997, 388 (6641):482-488.
- [12] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8):1425-1428.
- [13] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28 (4):1135-1148.
- [14] FRENETTE M, SCAIANO J C. Evidence for hydroxyl radical generation during lipid (linoleate) peroxidation [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(30):9634-9635.
- [15] AGMON E, SOLON J, BASSEREAU P, et al. Modeling the effects of lipid peroxidation during ferroptosis on membrane properties[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5155.
- [16] ZHANG Q, YAO D, RAO B, et al. The structural basis for the phospholipid remodeling by lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6869.
- [17] SHAH R, SHCHEPINOV M S, PRATT D A. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis[J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4 (3):387-396.
- [18] GASCHLER M M, STOCKWELL B R. Lipid peroxidation in cell death [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(3):419-425.
- [19] INGOLD I, BERNDT C, SCHMITT S, et al. Selenium utilization by GPX4 Is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172 (3):409-422.
- [20] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784) : 688-692.
- [21] KRAFT V, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1):41-53.
- [22] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.
- [23] REN J X, LI C, YAN X L, et al. Crosstalk between oxidative stress and ferroptosis/oxytosis in ischemic stroke: Possible targets and molecular mechanisms[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6643382.
- [24] LANGE P S, CHAVEZ J C, PINTO J T, et al. ATF4 is an oxidative stress-inducible, prodeath transcription factor in neurons *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(5):1227-1242.
- [25] VALDÉS HERNÁNDEZ M, CASE T, CHAPPELL F M, et al. Association between striatal brain iron deposition, microbleeds and cognition 1 year after a minor ischaemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6) : 1293.
- [26] 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.
- [27] BANJAC A, PERISIC T, SATO H, et al. The cystine/

- cysteine cycle: A redox cycle regulating susceptibility versus resistance to cell death[J]. *Oncogene*, 2008, 27(11):1618-1628.
- [28] CHEAH J H, KIM S F, HESTER L D, et al. NMDA receptor-nitric oxide transmission mediates neuronal iron homeostasis via the GTPase Dexas1[J]. *Neuron*, 2006, 51(4):431-440.
- [29] CUI Y, ZHANG Y, ZHAO X, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 93:312-321.
- [30] PARK U J, LEE Y A, WON S M, et al. Blood-derived iron mediates free radical production and neuronal death in the hippocampal CA1 area following transient forebrain ischemia in rat[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(4):459-473.
- [31] ARONOWSKI J, ZHAO X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury[J]. *Stroke*, 2011, 42(6):1781-1786.
- [32] HUA Y, KEEP R F, HOFF J T, et al. Brain injury after intracerebral hemorrhage: The role of thrombin and iron[J]. *Stroke*, 2007, 38(2 Suppl):759-762.
- [33] ZHANG H, WEN M, CHEN J, et al. Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone improves neurological recovery by attenuating ferroptosis and inflammation in cerebral hemorrhagic mice [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:9916328.
- [34] CHEN B, CHEN Z, LIU M, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis in the acute phase of intracerebral hemorrhage shows long-term cerebroprotective effects [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 153:122-132.
- [35] HU X, TAO C, GAN Q, et al. Oxidative stress in intracerebral hemorrhage: Sources, mechanisms, and therapeutic targets[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:3215391.
- [36] ASHRAF A, JEANDRIENS J, PARKES H G, 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.
- [37] JAKARIA M, BELAIDI A A, BUSH A I, et al. Ferroptosis as a mechanism of neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2021, 159(5):804-825.
- [38] SALVADOR G A. Iron in neuronal function and dysfunction[J]. *Biofactors*, 2010, 36(2):103-110.
- [39] TAO Y, WANG Y, ROGERS J T, et al. Perturbed iron distribution in Alzheimer's disease serum, cerebrospinal fluid, and selected brain regions: A systematic review and Meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(2):679-690.
- [40] NIKSERESHT S, BUSH A I, AYTON S. Treating Alzheimer's disease by targeting iron [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(18):3622-3635.
- [41] IKONOMOVIC M D, ABRAHAMSON E E, UZ T, et al. Increased 5-lipoxygenase immunoreactivity in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease[J]. *J Histochem Cytochem*, 2008, 56(12):1065-1073.
- [42] DARE L R, GARCIA A, SOARES C B, et al. The reversal of memory deficits in an Alzheimer's disease model using physical and cognitive exercise[J]. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14:152.
- [43] GU X H, XU L J, LIU Z Q, et al. The flavonoid baicalein rescues synaptic plasticity and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 311:309-321.
- [44] WEI D, TANG J, BAI W, et al. Ameliorative effects of baicalein on an amyloid- β induced Alzheimer's disease rat model: A proteomics study [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(9):869-881.
- [45] CZAPSKI G A, CZUBOWICZ K, STROSZNAJDER J B, et al. The lipoxygenases: Their regulation and implication in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(1-2):243-257.
- [46] WANG Z L, YUAN L, LI W, et al. Ferroptosis in Parkinson's disease: Glia-neuron crosstalk [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(4):258-269.
- [47] MAHONEY-SÁNCHEZ L, BOUCHAOUI H, AYTON S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196:101890.
- [48] ZHANG P, CHEN L, ZHAO Q, et al. Ferroptosis was more initial in cell death caused by iron overload and its underlying mechanism in Parkinson's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:227-234.
- [49] SANTIAGO J A, POTASHKIN J A. Blood transcriptomic meta-analysis identifies dysregulation of hemoglobin and iron metabolism in Parkinson' disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:73.
- [50] THOMAS G, ZARKALI A, RYTEN M, et al. Regional brain iron and gene expression provide insights into neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2021, 144(6):1787-1798.
- [51] DE FARIAS C C, MAES M, BONIFÁCIO K L, et al. Highly specific changes in antioxidant levels and lipid peroxidation in Parkinson's disease and its progression: Disease and staging biomarkers and new drug targets[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 617:66-71.

- [52] XIE B S, WANG Y Q, 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.
- [53] WEHN A C, KHALIN I, DUERING M, et al. RIPK1 or RIPK3 deletion prevents progressive neuronal cell death and improves memory function after traumatic brain injury[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1):138.
- [54] XIAO X, JIANG Y, LIANG W, et al. miR-212-5p attenuates ferroptotic neuronal death after traumatic brain injury by targeting Ptgs2[J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1):78.
- [55] 徐寒莹, 张艺缤, 张冬梅, 等. 铁死亡机制与中医药干预脑卒中后神经细胞铁死亡的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(20):232-240.
- [56] 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.
- [57] 饶政清, 梅志刚, 葛金文, 等. 脑泰方调控细胞铁转运抑制铁死亡保护脑卒中缺血损伤的机制研究[J]. *中草药*, 2021, 52(21):6552-6560.
- [58] 周玉嘉. 基于GPX4通路调控铁死亡探讨活血解毒法治疗脑出血火毒证机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [59] 蔡昱哲. 探讨安脑平冲方对大鼠脑出血后SXC^{-/-}/GPX4通路的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2021.
- [60] 何飘. 基于Nrf2/GPX4探讨益肾健脑方对血管性痴呆大鼠氧化应激的作用机制[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2020.
- [61] 李晨, 王鹏, 王亮, 等. 补肾活血颗粒对亚急性帕金森病模型小鼠脑黑质多巴胺神经元铁死亡的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(15):1463-1469.
- [62] 叶苗青, 薛敬东, 李粉萍, 等. 化脂复肝颗粒对非酒精性脂肪肝TLR4/NF- κ B通路及脂肪铁死亡的调控及机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(30):3307-3312.
- [63] 王俊岩. 益气温阳活血利水法调控miR-351/MLK3通路防治CHF心室重塑的作用及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2021.
- [64] LIANG W, WANG S, YAO L, et al. Quality evaluation of *Panax ginseng* adventitious roots based on ginsenoside constituents, functional genes, and ferric-reducing antioxidant power[J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(8):e12901.
- [65] LI X, LOU Y, SHANG J J, et al. Traditional Chinese medicine injections with activating blood circulation, equivalent effect of anticoagulation or antiplatelet, for acute myocardial infarction: A protocol for the systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(24):e29089.
- [66] ZHENG B, ZHOU X, PANG L, et al. Baicalin suppresses autophagy-dependent ferroptosis in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):7794-7804.
- [67] PENG C, FU X, WANG K, et al. Dauricine alleviated secondary brain injury after intracerebral hemorrhage by upregulating GPX4 expression and inhibiting ferroptosis of nerve cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 914:174461.
- [68] 余仁夏, 张潘, 何晓英. 白藜芦醇对脑出血大鼠铁死亡的影响[J]. *四川医学*, 2021, 42(3):254-259.
- [69] ZHAO H, LI X, YANG L, et al. Isorhynchophylline relieves ferroptosis-induced nerve damage after intracerebral hemorrhage via miR-122-5p/TP53/SLC7A11 pathway[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(8):1981-1994.
- [70] FU C, WU Y, LIU S, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/Akt/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289:115021.
- [71] ZHOU Z Y, ZHAO W R, XIAO Y, et al. Mechanism study of the protective effects of sodium tanshinone II_A sulfonate against atorvastatin-induced cerebral hemorrhage in zebrafish: Transcriptome analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:551745.
- [72] 王林琳, 康智能, 刘文鹏, 等. 三七总皂苷抑制铁死亡和炎症反应减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(3):296-300.
- [73] 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):1435.
- [74] JIN Z L, GAO W Y, LIAO S J, et al. Paeonol inhibits the progression of intracerebral haemorrhage by mediating the HOTAIR/UPF1/ACSL4 axis[J]. *ASN Neuro*, 2021, doi:10.1177/17590914211010647.
- [75] YANG C, HAN M, LI R, et al. Curcumin nanoparticles inhibiting ferroptosis for the enhanced treatment of intracerebral hemorrhage[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16:8049-8065.
- [76] 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.

- [77] YUAN Y, ZHAI Y, CHEN J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7):923.
- [78] 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.
- [79] 邱招辉. 远志皂苷元对缺氧/复氧诱导PC12细胞铁死亡的影响及机制研究[D]. 广州:暨南大学, 2021.
- [80] CHEN Y, LI Y Y, WANG S, et al. Ginsenoside Rg₁ plays a neuroprotective role in regulating the iron-regulated proteins and against lipid peroxidation in oligodendrocytes [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(6):1721-1735.
- [81] 赵品, 蒯建科, 杨倩, 等. 黄芩素在七氟醚诱导的多巴胺神经元损伤中的作用及机制[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(14):5-9.
- [82] SUN Y, HE L, WANG W, et al. Activation of Atg7-dependent autophagy by a novel inhibitor of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction from *Penthorum chinense* Pursh. attenuates 6-hydroxydopamine-induced ferroptosis in zebrafish and dopaminergic neurons[J]. *Food Funct*, 2022, 13(14):7885-7900.
- [83] JIANG T, CHU J, CHEN H, et al. Gastrodin inhibits H₂O₂-induced ferroptosis through its antioxidative effect in rat glioma cell line C6[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3):480-487.
- [84] 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.
- [85] YANG S, XIE Z, PEI T, et al. Salidroside attenuates neuronal ferroptosis by activating the Nrf2/HO1 signaling pathway in A β ₁₋₄₂-induced Alzheimer's disease mice and glutamate-injured HT22 cells [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1):82.
- [86] WANG C, CHEN S, GUO H, et al. Forsythoside A mitigates Alzheimer's-like pathology by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via Nrf2/GPX4 axis activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5):2075-2090.
- [87] LI L, LI W J, ZHENG X R, 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.
- [88] 曾劲松. 基于铁死亡研究脑出血后继发性脑损伤病理机制及脑泰方的干预作用[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2020.
- [89] 郭纯, 雷伊琳, 左玲敏, 等. 安脑平冲方对脑出血大鼠脑血肿周围组织Tf及TfR的影响[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(1):9-13.
- [90] 李晨, 王鹏, 王亮, 等. 补肾活血颗粒对亚急性帕金森病模型小鼠脑黑质多巴胺神经元铁死亡的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(15):1463-1469.
- [91] CHEN F P, CHANG C M, SHIU J H, et al. A clinical study of integrating acupuncture and Western medicine in treating patients with Parkinson's disease [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(3):407-423.
- [92] ZHI Y, GAO C. Acupuncture in the treatment of fatigue in Parkinson's disease: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(48):e23389.
- [93] WU M X, WANG L G, LI H P, et al. Acupuncture adjuvant treatment for dysphagia in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2021, 41(5):485-488.
- [94] HUANG Z, SI W, LI X, et al. Moxibustion protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease through anti-ferroptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6668249.
- [95] 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.
- [96] LI G, LI X, DONG J, et al. Electroacupuncture ameliorates cerebral ischemic injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:619043.
- [97] ZHONG X, YAN X, LIANG H, et al. Evaluation of eight-style Tai chi on cognitive function in patients with cognitive impairment of cerebral small vessel disease: Study protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(2):e042177.
- [98] LI G, HUANG P, CUI S S, et al. Mechanisms of motor symptom improvement by long-term Tai Chi training in Parkinson's disease patients [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1):6.

[责任编辑 周冰冰]