

网络出版时间: 2023-09-19 15:50:47 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230918.1415.034>

铁死亡及其在神经退行性疾病中的研究进展

王灿雨, 刘晓龙, 孙玉, 李鹏, 尹雅玲, 薛金涛 综述 杨鹏飞 审校

摘要 铁死亡是由多不饱和脂肪酸发生过氧化驱动且具有铁依赖性的一种细胞死亡方式。神经退行性疾病是严重危害人类健康的一类疾病, 发病机制复杂且不可逆, 主要包括阿尔兹海默症、帕金森症、亨廷顿舞蹈症等。神经退行性疾病患者脑内铁水平升高, 谷胱甘肽水平降低, 脂质过氧化水平升高, 提示神经退行性疾病发病机制与铁死亡之间有着紧密的联系。靶向铁死亡能够改善神经退行性疾病的某些特征。该文就目前关于铁死亡的主要调控机制以及铁死亡在神经退行性疾病中的研究进展进行综述, 为治疗神经退行性疾病提供新的思路。

关键词 铁死亡; 神经退行性疾病; 阿尔兹海默症; 帕金森症
中图分类号 R 964

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)10-1801-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.10.034

铁死亡是一种铁依赖性的, 区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型的细胞程序性死亡方式, 由 Dixon et al^[1] 首次发现, 并受到氨基酸代谢、铁代谢、脂质代谢、自噬和线粒体活性等途径的调控。神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, ND)是大脑和脊髓细胞的神经元逐渐退化所导致的疾病。目前, 对 ND 的治疗不能缓解病程, 也不能彻底缓解其症状, 因此, 寻找新的途径和药物治疗 ND 迫在眉睫。铁死亡是 ND 中神经元死亡的主要驱动因素之一, 铁和脂质活性氧累积导致神经元和神经胶质细胞功能障碍甚至死亡。神经炎症使星形胶质细胞、小胶质细胞中的二价金属转运体 1(divalent metal transporter 1, DMT1)上调, 使细胞对铁超载高度敏感, 加速神经退行性变^[2-3]。研究^[4-5]表明, 使用铁

整合剂和抗氧化剂能够抑制铁死亡, 起到缓解 ND 症状的作用。该文就铁死亡的发生机制以及铁死亡涉及 ND 的特征进行综述。

1 铁死亡的发生机制

1.1 氨基酸代谢与铁死亡 谷胱甘肽(glutathione, GSH)是氨基酸代谢异常发生铁死亡的核心。胱氨酸(cystine, Cys)/谷氨酸(glutamate, Glu)反向转运体(system xc-)负责摄取胞外的 Cys, 运出 Glu, 且 Cys 与 Glu 以 1:1 的方式进出细胞, 维持细胞内外稳定的物质交换^[6]。Cys 是合成 GSH 的原料, 与 Glu 相互拮抗。Glu 过度释放能够抑制 system xc-对 Cys 的摄取, 从而抑制 GSH 的合成, 导致下游产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)不能被消耗, 进而使 ROS 累积, 而 ROS 可以直接作为脂质过氧化的引发剂使脂质过氧化物累积导致铁死亡^[7]。谷胱甘肽过氧化酶 4(glutathione-dependent antioxidant enzyme glutathione peroxidase 4, GPX4)以 GSH 为辅助因子, 能够催化有毒的脂质氢过氧化物(L-OOH)还原为无毒的脂质醇(L-OH)排出体外, 否则 L-OOH 会降解为丙二醛和 4-羟基壬烯醛等有害物质损伤细胞。此外, GPX4 也是一种含硒酶, 因此能够通过补充硒有效抑制因 GPX4 失活而介导的铁死亡^[8]。GSH 减少使 GPX4 活性降低, 导致脂质过氧化物累积诱导铁死亡, 这提示 system xc-和 GPX4 是调节铁死亡氨基酸代谢的关键靶点。

1.2 铁与铁死亡 铁是生命活动所必需的元素, 铁参与神经递质的合成和代谢以及神经元发育等^[9], 因此铁的摄取、运输、存储以及铁代谢平衡对维持大脑正常发育和功能至关重要。随着年龄的增长, 脑内铁离子累积, 亚铁离子参与芬顿(Fenton)反应产生的羟基自由基($\cdot\text{OH}$)和氢氧根(OH^-), 能够使含有多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的膜磷脂过氧化^[10], 并且使 DNA 和蛋白质发生氧化损伤, 导致脂质过氧化物累积从而诱导铁死亡。转铁蛋白能够结合铁离子, 被转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TfR1)识别后转入细胞变成

2023-04-23 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81874312、U1804197); 河南省自然科学基金(编号: 202300410308、18HASTIT047); 河南省自然科学基金面上项目(编号: 212300410383)

作者单位: 新乡医学院药学院, 河南省心血管重构干预与分子靶向治疗重点实验室, 新乡 453004

作者简介: 王灿雨, 女, 硕士研究生;

杨鹏飞, 男, 博士, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: 171048@xxmu.edu.cn

亚铁离子,亚铁离子经 DMT1 介导释放到胞质不稳定铁池中,使胞质中的亚铁离子过载造成铁沉积^[11]。膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)是目前唯一已知能够将体内多余的铁排出体外的蛋白^[12]。铁蛋白(ferritin)能够通过储存铁来控制铁稳态^[13],大多数铁存于 ferritin 或者血红素中,血红素与血红素加氧酶 1 反应释放铁,而大多细胞没有有效的铁输出机制导致铁离子的蓄积。因此, TfR1、FPN、Ferritin 这些与铁代谢相关的蛋白异常与铁死亡密切相关。

1.3 脂质代谢与铁死亡 脂质是大脑的重要组成部分,占据脑组织干重的 40% ~ 75%,维持大脑的发育。脂质容易发生过氧化使碳链氧化、断裂及缩短,破坏细胞膜流动性、通透性,导致细胞发生损伤。PUFAs 作为神经元膜磷脂的重要组成部分,参与信号转导、离子通道调节和膜结合蛋白活性的调节^[14]。PUFAs 富含多个不饱和双键容易被氧化,成为脂质过氧化反应的主要靶点之一,参与铁死亡^[15-16]。有研究报道,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 催化游离的 PUFA 生成 PUFA-CoA,经溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophospholipid acyltransferase 3, LPCAT3) 酯化并与磷脂(phospholipid, PL) 反应生成 PUFA-PLs, PUFA-PLs 通过脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs) 或者自身氧化反应被氧化成脂质过氧化物导致铁死亡^[17], ACSL4 将花生四烯酸和肾上腺酸分别合成为花生四烯酰辅酶 A 和肾上腺酰辅酶 A,两者通过 LPCAT3 与磷脂酰乙醇胺酯化生成酯类后与 LOXs 反应生成脂质过氧化物诱导铁死亡^[18]。敲除 ACSL4 和 LPCAT3 能够降低 PUFA-PLs 的合成,抑制铁死亡。有研究报道,长链 PUFA 作为神经元膜结构的重要组成部分,在胎儿发育过程中缺乏会影响神经发育,给与 ND 老年患者补充长链 PUFA 能够逆转神经的退化^[19],这提示无论在生理条件下还是病理条件下,铁死亡的发生与 PUFA 密切相关。氨基酸代谢、铁代谢和脂质代谢三者与铁死亡联系较为复杂且紧密(图 1)。

1.4 自噬与铁死亡 自噬是在相关基因的调控下依赖溶酶体参与去除衰老的蛋白质、受损的细胞器以及入侵的病原体的一种方式。自噬包括铁蛋白自噬、脂噬和生物钟自噬,在驱动细胞走向铁死亡的过程中扮演重要角色(图 2)。铁蛋白自噬由核受体共

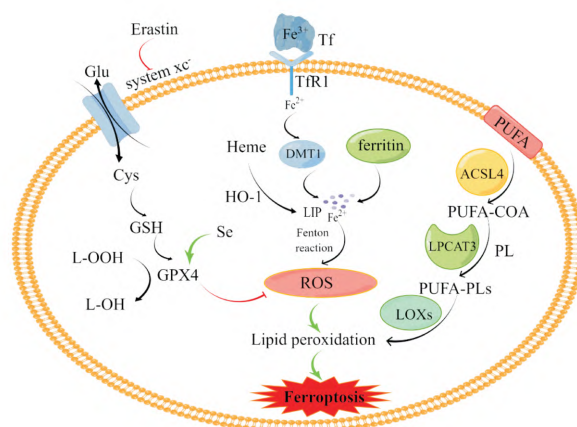


图 1 氨基酸代谢、铁代谢、脂质代谢与铁死亡的关系
Tf: 转铁蛋白; Heme: 血红素; HO-1: 血红素加氧酶 1

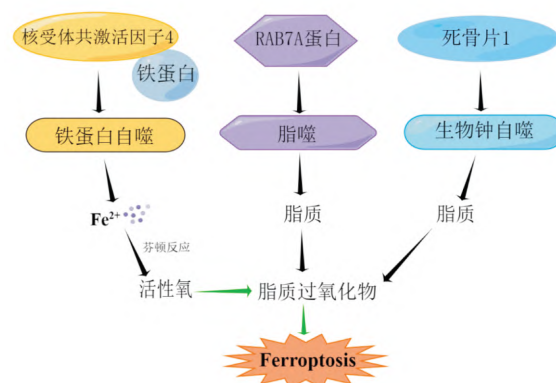


图 2 自噬与铁死亡之间的关系

激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导, NCOA4 是一种选择性的运载受体,可用于 ferritin 的选择性自噬。NCOA4 与重组人铁蛋白重链结合使 ferritin 通过自噬转移到溶酶体被降解^[20],自噬溶酶体内 ferritin 的降解导致铁的释放,这些铁随后被运输回细胞质中诱导氧化应激,抑制 NCOA4 能够抑制 ferritin 降解而抑制铁死亡,相反, NCOA4 的过度表达可促进铁死亡^[21]。脂噬即脂滴的自噬,脂滴能够储存三酰甘油和胆固醇酯,脂滴水平升高能够使脂质水平降低,抑制脂质过氧化进而抑制铁死亡,脂滴水平降低则反之。RAB7A 重组蛋白能够介导脂质吞噬过程中溶酶体对脂滴的招募, RAB7A 依赖的噬脂作用的增加促进了脂滴的降解,增加脂质水平,从而增加了脂质过氧化介导的铁死亡^[22]。生物钟自噬是最近发现的一种选择性自噬类型,依赖于 SQSTM1 选择性降解芳香烃受体核转位因子样蛋白。芳香烃受体核转位因子样蛋白和时钟昼夜节

律调节器是核因子,与启动子中的 E-box 基序结合驱动生物钟的表达^[23]。低氧诱导因子 1 α 是低氧诱导因子 1 的亚基,能够上调脂肪酸结合蛋白 3 和脂肪酸结合蛋白 7 进行脂质存储。有研究表明,生物钟自噬介导芳香烃受体核转位因子样蛋白降解能够促进入脯氨酰羟化酶 2 基因转录,进而抑制低氧诱导因子 1 α 的稳定性,阻断了脂肪酸摄取和脂质存储,使脂质水平增加,促进脂质过氧化,最终诱导肿瘤细胞铁死亡^[24]。

1.5 线粒体与铁死亡 线粒体是一种双层膜结构的细胞器,不仅是三羧酸循环的场所^[25],也是糖、脂质、氨基酸代谢的交叉点。线粒体对于铁死亡有促进和抑制作用(图 3)。线粒体促进铁死亡主要与电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion selective channel,VDAC)、心磷脂(cardiolipin,CL)有关。VDAC 是转运离子和代谢产物的跨膜通道,主要位于线粒体外膜,在生物体内参与线粒体内外物质和能量的交换。有研究发现,由 RAS-RAF-MEK 途径激活的细胞与 VDAC 的一些配体结合,增加 VDAC 对铁死亡诱导剂 erastin 的敏感性,使 VDAC 开放,引起细胞线粒体功能障碍,发生铁死亡^[26]。CL 主要存在于线粒体内膜并与细胞色素 C 紧密结合,CL 易发生过氧化释放细胞色素 C,破坏呼吸链,此外 CL 过氧化可以被磷脂酶 A2 水解成 LOXs、细胞色素 P450 等酶参与氧化反应,并产生氧化反应的相关蛋白,当细胞内游离铁大量累积时,诱导细胞发生铁死亡^[27]。线粒体抑制铁死亡与 CDGSH 铁硫域蛋白 1(CDGSH iron-sulfur domain 1,CISD1)、线粒体铁蛋白(mitochondrial ferritin,FtMt)水平有关。CISD1 是位于线粒体外膜的一种低分子量蛋白,能够调节线粒体呼吸以及铁的摄取。当 CISD1 受抑制时,CISD1 中的 Fe-S 团簇会发生氧化还原反应,促进线粒体内亚铁离子积累诱发 Fenton 反应,造成线粒体内的脂质过氧化,使用铁死亡抑制剂 Fer-1 和 Lip-1 后能够抑制因 CISD1 缺乏而诱导的铁死亡。FtMt 是一种位于线粒体内的储铁蛋白,有研究表明,FtMt 可以抑制 erastin 诱导的线粒体膜上的 VDAC 开放,从而抑制细胞铁死亡的发生^[28]。此外,有报道称,线粒体靶向抗氧化剂 Mito-TEMPO 能够阻断阿霉素诱导的小鼠心脏铁死亡,这为线粒体与铁死亡之间的联系提供了有力的体内证据^[29]。

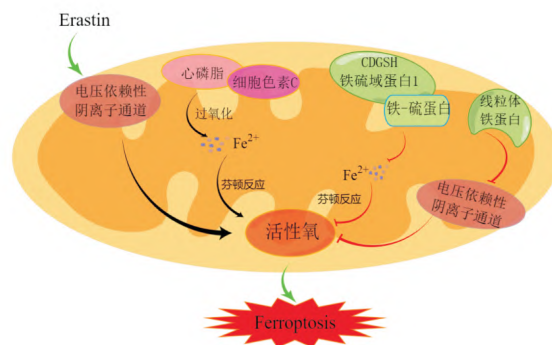


图 3 线粒体对铁死亡的促进和抑制作用

2 铁死亡与 ND

ND 是由大脑和脊髓的神经元结构和功能进行性丧失或神经元死亡引起的一类疾病,主要包括阿尔兹海默症(Alzheimer's disease,AD)、帕金森症(Parkinson's disease,PD)、亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease,HD)、肌肉萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)和多发性硬化症(multiple sclerosis,MS)等。随着年龄增长,铁更易于在大脑的特定区域内沉积,诱导细胞发生氧化应激,从而导致 ND 的发生发展。流行病学研究表明,在 AD、PD 的细胞和动物模型中检测到铁死亡标志物如 GSH 水平下降、铁沉积和 GPX4 下调等^[30],抑制铁死亡可能是治疗 ND 的潜在策略。

2.1 AD AD 是一种以进行性记忆力障碍和行为损伤为主的神经系统疾病,其病理特征是 β -淀粉样蛋白(β -amyloid β -protein, β A)和 Tau 蛋白的累积。研究^[31]发现,在 AD 患者海马、皮层等脑区部位检测到铁的过度累积和 ferritin 的水平降低,AD 患者脑中的铁含量过高,并且铁含量与 AD 病程进展和认知功能下降呈正相关。另有研究^[32]发现,在 APP/PS1 小鼠大脑和 AD 患者脑中检测到 FPN 表达下调,而 FPN 下调导致 AD 样海马体萎缩和记忆障碍,因此 AD 的发生与铁死亡联系密切,使用特定的铁死亡抑制剂可有效缓解 β A 聚集引起的神经元死亡和记忆受损。给予 AD 患者肌肉注射去铁胺对 AD 患者有益,且鼻腔给予去铁胺能够逆转 AD 鼠的记忆缺陷^[33]。给予 AD 模型小鼠四羟基二苯乙烯苷后,发现 GPX4 和 Nrf2 被激活,同时观察到超氧化物歧化酶表达上调,最终缓解了 AD 小鼠的症状^[34]。Cong et al^[35]设计并合成了一系列羟基化的查尔酮

类化合物,能够抑制 $A\beta$ 的聚集,抑制神经元铁死亡,从而使 AD 患者行为得到改善。这提示靶向铁死亡对治疗 AD 有一定的借鉴意义。

2.2 PD PD 的病理特征是中脑黑质致密部多巴胺神经元的丢失以及黑质神经元胞质内路易小体的出现^[36]。近期研究^[37-38]表明,在 PD 动物模型和 PD 患者的中脑黑质致密部检测到脂质过氧化物累积和线粒体功能障碍。研究^[39]显示,PD 患者黑质区的 GSH 水平降低,GSH 水平降低能够诱导铁死亡。神经影像学 and 尸检检查报道^[40],黑质部位有铁的聚集,且剩余多巴胺能神经元中铁含量增加,表明铁在 PD 多巴胺能神经元退行性变中起重要作用。此外,在 PD 患者体内检测到了高表达的转铁蛋白受体 2,转铁蛋白受体 2 上调能够促进胞内铁离子的聚集,而抑制转铁蛋白受体 2 的表达能降低铁离子摄取,从而起到防止 PD 发生的作用^[41]。给予 PD 患者铁离子螯合剂 deferiprone 治疗后,能够明显延缓患者的运动障碍,提高患者脑脊液谷胱甘肽过氧化物酶的活性,铁螯合剂已被证明可以显著改善 II 期临床试验患者和动物模型的运动症状^[42]。此外,一种新的羟基吡啶化合物 GIF-0726-r,能够抑制小鼠 HT22 细胞铁死亡,具有保护 PD 患者神经系统的潜力^[43]。

2.3 HD HD 的特点是纹状体、皮质和大脑皮层的神经变性。临床表现为肌张力障碍、身体不协调、认知能力下降等。研究^[44]显示,HD 患者具有较高水平的血浆脂质过氧化和低水平的 GSH,这些指标也存在 HD 动物的大脑中,并且氧化应激发生在 HD 症状出现之前,这进一步说明氧化应激使脂质过氧化物累积和 GSH 水平降低,导致 HD 的发生,而高水平脂质过氧化和低水平 GSH 又是铁死亡发生的前提。研究^[45]表明,经过 3-硝基丙酸诱导的 HD 小鼠,其皮质、纹状体和海马中 GSH 水平降低,补充 GSH 和 Cys 可以逆转 3-硝基丙酸诱导的小鼠神经元死亡和 GSH 的降低^[46]。研究^[47]表明,使用铁死亡抑制剂可显著改善由 3-硝基丙酸诱导的 STHdh 纹状体细胞死亡。铁的含量过高是铁死亡发生的关键因素,在新生 HD 小鼠中补充铁能够提高氧化应激水平,加速 R6/2 HD 小鼠的病程^[48]。因此,了解铁死亡在 HD 发生中的作用有利于为治疗 HD 提供新的途径。

2.4 ALS ALS 是退化的上运动神经元(大脑、脑干、脊髓)和低运动神经元(从脑干或脊髓投射到到

肌肉)出现变性^[49]。研究^[50]表明,高于 50% 的患者出现认知和/或行为障碍,13% 的患者同时出现行为异常性额颞叶痴呆等。GPX4 在 ALS 患者死后的脊髓中出现缺失,GPX4 缺失也是转基因突变 SOD1G93A、TDP-43 和 C9orf72 ALS 小鼠模型早期的普遍特征^[51],在 SOD1G93A 小鼠中过表达 GPX4,显著延缓了 ALS 的发生。依达拉奉能够在细胞内发挥抗氧化和稳定脂质的作用,抑制铁死亡进而缓解 ALS^[52]。亚铁离子参与 Fenton 反应产生的 $\cdot OH$ 是 ALS 神经元损伤的主要原因^[53]。最近,通过定量易感图谱分析,发现 ALS 患者的黑质、苍白球、红核和壳核等多个脑区出现铁的积累^[54],并且在 ALS 小鼠模型中使用铁螯合剂能够发挥部分保护作用^[55]。因此,靶向和激活蛋白 GPX4 以及调节铁含量是治疗 ALS 的潜在途径。

2.5 MS MS 的病理特征是中枢神经系统斑块的形成、神经元髓鞘的破坏和星形胶质细胞增生^[56]。铁主要储存在正常大脑的少突胶质细胞中并参与形成髓磷脂,因此释放铁可能会促进脱髓鞘病变。MS 的早期阶段通常归因于炎症,慢性炎症导致铁的积累,诱导脂质过氧化物累积诱发铁死亡^[57]。此外,MS 中神经元密度降低、轴突和少突胶质细胞中铁和氧化磷脂的积累,支持了铁死亡与 MS 发病机制的假说。研究^[58]显示,在 MS 患者的大脑中,特别是在灰质和 MS 病变附近显示出铁浓度升高,这可能是 MS 中髓鞘丢失原因之一。雪旺氏细胞是一种周围神经的胶质细胞,能够参与髓鞘的形成,敲除小鼠雪旺氏细胞中的 DMT1 和 FTH,观察到轴突增殖、成熟和髓鞘化降低^[59],这提示铁代谢异常诱发的铁死亡与 MS 密切相关。

综上所述,氨基酸代谢、铁代谢、脂质代谢、自噬以及线粒体的活性都与铁死亡的发生密切相关,且可能作为 ND 潜在的治疗靶点之一得到了广泛的关注。system xc-在维持细胞稳定和调控氧化应激方面发挥着重要的作用;铁代谢失衡能够使过氧化物累积诱导铁死亡;自噬也参与了铁死亡的发生;此外,线粒体可以通过促进和抑制作用进而调节铁死亡,这些都提示铁死亡不仅仅是一种单纯的细胞死亡方式,而是与上述过程复杂相关且彼此相互促进的综合过程。此外,根据铁死亡的调控机制和主要作用靶点,依照药物构效关系对已有潜在疗效的相关化合物进行结构改造,提高生物利用度,减少毒副

作用,增加其药理作用的特异性可能对 ND 的治疗具有重要意义。

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): 1060–72.
- [2] Morris G, Berk M, Carvalho A F, et al. Why should neuroscientists worry about iron? The emerging role of ferroptosis in the pathophysiology of neuroprogressive diseases[J]. *Behav Brain Res* 2018, 341: 154–75.
- [3] Mirmiran A, Schmitt C, Lefebvre T, et al. Erythroid-progenitor-targeted gene therapy using functional TFR1 ligand-peptides in human erythropoietic protoporphyria[J]. *Am J Hum Genet* 2019, 104(2): 341–7.
- [4] Angeli J P F, Shah R, Pratt D A, et al. Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities[J]. *Trends Pharmacol Sci* 2017, 38(5): 489–98.
- [5] Wu J R, Tuo Q Z, Lei P. Ferroptosis: a recent defined form of critical cell death in neurological disorders[J]. *J Mol Neurosci* 2018, 66(2): 197–206.
- [6] Allen A E, Sun Y, Wei F, et al. Nucleotide metabolism is linked to cysteine availability[J]. *J Biol Chem* 2023, 299(4): 103039.
- [7] Huang L, Bian M, Lu S, et al. Engeletin alleviates erastin-induced oxidative stress and protects against ferroptosis via Nrf2/Keap1 pathway in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Tissue Cell* 2023, 82: 102040.
- [8] Alim I, Caulfield J T, Chen Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke[J]. *Cell* 2019, 177(5): 1262–79.
- [9] 符敬坦, 郭 闯. 脑内铁积聚与神经退行性疾病[J]. *解剖科学进展* 2013, 19(6): 565–7.
- [10] Yan B, Ai Y, Sun Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1[J]. *Mol Cell* 2021, 81(2): 355–69.
- [11] Wang D, Liang W, Huo D, et al. SPY1 inhibits neuronal ferroptosis in amyotrophic lateral sclerosis by reducing lipid peroxidation through regulation of GCH1 and TFR1[J]. *Cell Death Differ* 2023, 30(2): 369–82.
- [12] Zhang D L, Ghosh M C, Ollivierre H, et al. Ferroportin deficiency in erythroid cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress[J]. *Blood* 2018, 132(19): 2078–87.
- [13] Bradley J M, Le Brun N E, Moore G R. Ferritins: furnishing proteins with iron[J]. *J Biol Inorg Chem* 2016, 21(1): 13–28.
- [14] Dyall S C, Balas L, Bazan N G, et al. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions[J]. *Prog Lipid Res* 2022, 86: 101165.
- [15] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy* 2021, 17(9): 2054–81.
- [16] Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol* 2017, 13(1): 81–90.
- [17] Qiu Y, Cao Y, Cao W, et al. The application of ferroptosis in diseases[J]. *Pharmacol Res* 2020, 159: 104919.
- [18] Lee J Y, Nam M, Son H Y, et al. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in gastric cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020, 117(51): 32433–42.
- [19] Janssen C I, Kiliaan A J. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration[J]. *Prog Lipid Res* 2014, 53: 1–17.
- [20] Du Y, Bao J, Zhang M J, et al. Targeting ferroptosis contributes to ATPR-induced AML differentiation via ROS-autophagy-lysosomal pathway[J]. *Gene* 2020, 755: 144889.
- [21] Wu H, Liu Q, Shan X, et al. ATM orchestrates ferritinophagy and ferroptosis by phosphorylating NCOA4[J]. *Autophagy* 2023, 19(7): 2062–77.
- [22] Bai Y, Meng L, Han L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2019, 508(4): 997–1003.
- [23] Liu J, Kuang F, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Cell Chem Biol* 2020, 27(4): 420–35.
- [24] Yang M, Chen P, Liu J, et al. Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis[J]. *Sci Adv* 2019, 5(7): eaaw2238.
- [25] Stacopole P W, McCall C E. The pyruvate dehydrogenase complex: Life's essential, vulnerable and druggable energy homeostat[J]. *Mitochondrion* 2023, 70: 59–102.
- [26] Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy[J]. *Cells* 2020, 9(1): 198.
- [27] 杨陶然, 王儒蓉. 线粒体在细胞铁死亡中的作用[J]. *生理科学进展* 2022, 53(3): 224–8.
- [28] Wang Y Q, Chang S Y, Wu Q, et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis[J]. *Front Aging Neurosci* 2016, 8: 308.
- [29] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019, 116(7): 2672–80.
- [30] Cozzi A, Orellana D I, Santambrogio P, et al. Stem cell modeling of neuroferritinopathy reveals iron as a determinant of senescence and ferroptosis during neuronal aging[J]. *Stem Cell Reports* 2019, 13(5): 832–46.
- [31] Ayton S, Fazlollahi A, Bourgeat P, et al. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline[J]. *Brain* 2017, 140(8): 2112–9.
- [32] Bao W D, Pang P, Zhou X T, et al. Loss of ferroportin induces

- memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Differ* 2021 28(5): 1548–62.
- [33] 伍磊, 黄红林. 铁死亡与阿尔茨海默病及治疗策略 [J]. *蛇志* 2019 31(1): 150–2.
- [34] Gao D, Chen C, Huang R, et al. Tetrahydroxy stilbene glucoside ameliorates cognitive impairments and pathology in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Curr Med Sci* 2021 41(2): 279–86.
- [35] Cong L, Dong X, Wang Y, et al. On the role of synthesized hydroxylated chalcones as dual functional amyloid- β aggregation and ferroptosis inhibitors for potential treatment of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem* 2019 166: 11–21.
- [36] Tolosa E, Garrido A, Scholz S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol* 2021 20(5): 385–97.
- [37] Liu Z, Shen H C, Lian T H, et al. Iron deposition in substantia nigra: abnormal iron metabolism, neuroinflammatory mechanism and clinical relevance [J]. *Sci Rep* 2017 7(1): 14973.
- [38] Compagnoni G M, Kleiner G, Samarani M, et al. Mitochondrial dysregulation and impaired autophagy in ipsc-derived dopaminergic neurons of multiple system atrophy [J]. *Stem Cell Reports* 2018, 11(5): 1185–98.
- [39] 张晋毓, 田首元, 郭志佳, 等. 铁死亡在神经系统疾病中作用的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(23): 4293–7.
- [40] Reimao S, Ferreira S, Nunes R G, et al. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol* 2016 23(2): 368–74.
- [41] Milanese C, Gabriels S, Barnhoorn S, et al. Gender biased neuroprotective effect of transferrin receptor 2 deletion in multiple models of Parkinson's disease [J]. *Cell Death Differ* 2021 28(5): 1720–32.
- [42] Guiney S J, Adlard P A, Bush A I, et al. Ferroptosis and cell death mechanisms in Parkinson's disease [J]. *Neurochem Int* 2017, 104: 34–48.
- [43] 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: 227–34.
- [44] Reichert C O, De Freitas F A, Sampaio-Silva J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci* 2020 21(22): 8765.
- [45] Danduga R C S R, Dondapati S R, Kola P K, et al. Neuroprotective activity of tetramethylpyrazine against 3-nitropropionic acid induced Huntington's disease-like symptoms in rats [J]. *Biomed Pharmacother* 2018 105: 1254–68.
- [46] Moghaddam M H, Bayat A H, Eskandari N, et al. Elderberry diet ameliorates motor function and prevents oxidative stress-induced cell death in rat models of Huntington disease [J]. *Brain Res* 2021, 1762: 147444.
- [47] Okada N, Nakamura S, Shimazawa M. 3-Nitropropionic acid enhances ferroptotic cell death *via* NOX2-mediated ROS generation in STHdhQ111 cells carrying mutant Huntingtin [J]. *Biol Pharm Bull* 2023 46(2): 177–86.
- [48] Berggren K L, Chen J, Fox J, et al. Neonatal iron supplementation potentiates oxidative stress, energetic dysfunction and neurodegeneration in the R6/2 mouse model of Huntington's disease [J]. *Redox Biol* 2015 4: 363–74.
- [49] Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nat Rev Dis Primers* 2017 3: 17071.
- [50] Wang T, Tomas D, Perera N D, et al. Ferroptosis mediates selective motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cell Death Differ* 2022 29(6): 1187–98.
- [51] Zhu Q, Jiang J, Gendron T F, et al. Reduced C9ORF72 function exacerbates gain of toxicity from ALS/FTD-causing repeat expansion in C9orf72 [J]. *Nat Neurosci* 2020 23(5): 615–24.
- [52] Neupane P, Thada P K, Singh P, et al. Investigating edaravone use for management of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A narrative review [J]. *Cureus* 2023 15(1): e33746.
- [53] Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *J Clin Biochem Nutr* 2018 62(1): 20–38.
- [54] Acosta-Cabronero J, Machts J, Schreiber S, et al. Quantitative susceptibility MRI to detect brain iron in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Radiology* 2018 289(1): 195–203.
- [55] Devos D, Cabantchik Z I, Moreau C, et al. Conservative iron chelation for neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020 127(2): 189–203.
- [56] Gu S C, Yuan C X, Gu C. Identification of ferroptosis-related gene signatures associated with multiple sclerosis using weighted gene co-expression network analysis [J]. *Medicine (Baltimore)* 2022, 101(51): e31802.
- [57] Thomsen M S, Andersen M V, Christoffersen P R, et al. Neurodegeneration with inflammation is accompanied by accumulation of iron and ferritin in microglia and neurons [J]. *Neurobiol Dis* 2015, 81: 108–18.
- [58] Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Iron mapping in multiple sclerosis [J]. *Neuroimaging Clin N Am* 2017 27(2): 335–42.
- [59] Santiago González D A, Cheli V T, Wan R, et al. Iron metabolism in the peripheral nervous system: The role of DMT1, Ferritin, and Transferrin receptor in schwann cell maturation and myelination [J]. *J Neurosci* 2019 39(50): 9940–53.