

铁死亡与血管性认知功能障碍的研究进展

魏阳阳 王钦鹏 蔡珂 李婷婷 梁成

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)03-0321-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.03.020

血管性认知障碍(Vascular cognitive impairment, VCI)是指由各种脑血管病及其相关危险因素(高血压病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症和糖尿病等)引起的一组广泛的认知功能障碍综合征,轻者表现为注意力、信息处理和执行能力下降等轻度认知功能障碍,重者表现为痴呆^[1]。随着人口老龄化的加剧,VCI的发病率呈指数增长,血管性痴呆(Vascular dementia, VaD)或 VCI 已成为除阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)以外的第二大认知功能障碍性疾病^[2-3]。此类患者的生活自理能力和生活质量显著降低且病情不可逆转,其临床预后和转归也成为临床治疗的关注点,目前 VCI 尚未发现有效的治疗方法来延缓疾病的进展,与 AD 或混合性痴呆患者比较,VCI 患者残疾和死亡的风险更高,这可能与整体或局部血管危险因素诊断不佳和管理不足有关^[4]。铁死亡(Ferroptosis)是一种新提出的细胞死亡类型,在形态学、生化学及基因学上有别于传统的细胞死亡途径(如凋亡、坏死和自噬等),主要特征为细胞内铁依赖性脂质过氧化物的积累,发生机制涉及铁、脂质、氨基酸代谢等多种代谢途径,与缺血性脑卒中、脑出血、帕金森病等多种神经系统疾病的发生发展相关^[5-6]。相关研究表明,慢性脑低灌注所导致的脑血流量失调是 VCI 发病的重要机制,铁死亡与 VCI 病理过程也存在密切联系。因此,本研究回顾了相关研究,对铁死亡的发生机制、慢性脑低灌注介导 VCI 的发生机制及两者之间的联系作一阐述,为 VCI 提出潜在治疗方向和靶点。

1 铁死亡机制

铁死亡的主要机制是各种原因引起细胞内铁离子过载,在脂氧合酶的作用下催化细胞膜上高表达的多不饱和脂肪酸发生过氧化,破坏细胞内氧化还原平衡,诱导细胞大分子氧化应激和细胞代谢紊乱,引发调节性细胞死亡^[5]。

1.1 铁代谢紊乱诱导脂质过氧化

铁参与体内多种重要的生理生化过程包括氧气运输、细胞呼吸、DNA 合成和细胞分裂、细胞代谢和神经信号传递等,对维持机体正常代谢至关重要^[7]。体内铁稳态是 1 个涉及一系列分子的复杂程序,与铁离子转运相关的蛋白在机体调控铁摄取、储存、出口和利用的过程中发挥关键作用^[8]。组织细胞主要通过转铁蛋白(Transferrin, Tf)-转铁蛋白受体(Transferrin receptor, TfR)途径吞噬摄取铁,循环中的 Fe^{3+} 与 Tf 紧密结合来抑制自身的氧化还原活性而在血液

运输,到达组织后与组织细胞表面的 TfR1 结合而被组织细胞吞噬摄取^[9]。进入组织细胞的 Fe^{3+} 与 Tf 解离而释放出来被还原为 Fe^{2+} ,再通过二价金属转运蛋白 1(Divalent metal transporter 1, DMT1)转运到细胞质中以满足代谢需要,多余的铁则以 Fe^{3+} 形式储存于铁蛋白中或由铁转运蛋白 1(Ferroportin 1, FPN1)介导出细胞^[10]。细胞缺铁时铁蛋白可以被溶酶体降解,释放储存的铁来满足神经元的正常生理需求^[11]。当机体对铁的摄取、储存、出口和利用出现障碍时过量铁离子在细胞内积累,启动铁死亡^[12]。

脂质过氧化物的积累是执行铁死亡的关键过程,这是 1 个涉及大量脂质过氧化物代谢产生的复杂过程^[5]。生物膜上富含磷脂多聚不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acids, PUFAs),尤其是花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)和肾上腺素酸(Adrenocorticotrophic acid, AdA)是发生脂质过氧化的主要底物^[13]。游离的花生四烯酸(AA)和肾上腺素酸(AdA)在酰基辅酶 a 合成酶长链家族成员 4(Acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)的催化下经过两步酯化与膜磷脂形成磷脂酰乙醇胺复合物,再由脂氧合酶(Lipoxygenases, LOXs)将磷脂酰乙醇胺复合物氧化为有毒的脂质氢过氧化物,脂质氢过氧化物作为铁死亡的最后执行者,对细胞造成氧化损伤^[14]。

1.2 氧化还原系统失衡

谷胱甘肽(Glutathione, GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)抗氧化系统是目前研究最为广泛的抗氧化通路。GPX4 作为一种抗氧化防御酶,被认为是抑制铁死亡的关键调节因子,可清除过量的毒性脂质氢过氧化物,从而改善细胞氧化应激损伤,但这一过程必须有谷胱甘肽作为辅助因子参与^[15]。此外,GSH 也是神经元不稳定铁池(Labile iron pool, LIP)中 Fe^{2+} 的天然配体,GSH 与 LIP 中的 Fe^{2+} 结合以防止铁氧化,这不仅保持了 Fe^{2+} 的溶解性,还防止 Fe^{2+} 作为催化剂产生羟基自由基,GSH 合成的抑制会直接或间接降低细胞抗氧化性^[16]。胱氨酸/谷氨酸反转运系统(Cystine/glutamate antiporter, systemXc-)可介导胱氨酸与谷氨酸的反转运,为 GSH 的合成提供重要原料半胱氨酸^[17]。因此,细胞内 GPX4 的活性、GSH 水平、systemXc-均与铁死亡发生密切相关,直接或间接抑制谷胱甘肽的生物合成可使 GPX4 活性下降而促进铁死亡的发生^[18]。

2 血管性认知功能障碍的发生机制

大脑属于高能量消耗器官,并且缺少相应的能量储备,通过脑血流量(Cerebral blood flow, CBF)自我调节功能来保

证持续且良好的血液供应,维持大脑的正常灌注以满足其代谢需求。目前认为各种脑小血管病引起的 CBF 失调和慢性脑血流灌注不足(Chronic cerebral hypoperfusion, CCH)可能是导致 VCI 的主要原因^[19]。然而,CCH 如何导致神经元损伤、丢失、神经变性尚未完全阐明。动脉粥样硬化、高血压病、心脏病、高同型半胱氨酸血症、糖尿病等危险因素可引起代谢异常,还能改变血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMCs)和周细胞的收缩特性,导致 CBF 失调,内皮功能障碍,血管张力增加、血管重塑和肥大,脑血流持续减少,导致慢性脑灌注不足^[20]。CCH 可导致脑组织长期缺血缺氧,可激活兴奋性毒性、氧化应激、神经炎症等病理过程,损害神经血管耦合,引起血管的血流动力学改变及血脑屏障受损,减少氧气和营养物质的供应;同时代谢物及有害分子在脑组织积累,进一步引起下游脑白质改变,导致永久性脑损伤,最终表现为认知功能缺陷^[21]。

2.1 CCH 后脑早期病理改变

血脑屏障是分隔循环血液和脑实质的屏障结构,具有半渗透性,通过严格调控血液和脑组织之间物质的运动来维持脑实质内微环境的稳定^[22]。与外周内皮细胞比较,中枢神经系统内皮细胞缺乏开窗、表达更低水平的白细胞粘附分子、具有更小的胞吞活性,细胞旁运输也受到内皮细胞顶端紧密连接(Tight junctions, TJs)的限制,这些特点不仅限制了囊泡介导的物质跨细胞运动,也限制了脑实质中免疫细胞的粘附和渗透^[23]。CCH 可诱导中枢神经系统早期兴奋性毒性、氧化应激及神经炎症,导致血脑屏障破坏^[24]。

CCH 状态下细胞缺氧而三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)代谢利用协同下调,脑微血管内皮中活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮(Reactive nitrogen species, RNS)的产生增加,细胞外谷氨酸水平升高,内皮细胞、胶质细胞表面谷氨酸受体持续激活,促进 Ca^{2+} 进入内皮胞质溶胶的增加,进一步诱导线粒体功能障碍、细胞能量代谢紊乱、蛋白酶和磷脂酶的激活及自由基的产生,导致生物大分子氧化应激损伤^[23]。随着 CBF 的减少,缺血性级联反应开始,激活促分裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、核转录因子- κB (Nuclear transcription factor- κB , NF- κB)和髓细胞上表达的触发受体-2(Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM-2)等炎症通路,小胶质细胞被激活并表达多种促炎细胞因子如白介素- 1β (Interleukin- 1β , IL- 1β)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α),引发神经炎症^[21]。炎症不仅直接导致内皮细胞膜上开窗增多,还可通过削弱 TJ 蛋白的组装和表达水平、增加 TJ 蛋白的内化和降解弱化内皮细胞间紧密连接(TJs)^[23]。此外,活化的小胶质细胞产生基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMP)2 和 MMP9 增加,降解血脑屏障基底膜和 TJ 蛋白,从多种途径使血脑屏障结构永久性破坏,通透性增加,物质在血液循环和脑组织之间的跨细胞运输增多^[23]。

2.2 CCH 早期病理改变后的脑继发性病理改变

血脑屏障损伤会减少脑组织的血液供应,加剧大脑缺氧,还能促进血浆蛋白的外渗,从而进一步加剧额外的炎症

反应和氧化应激。此外,血脑屏障损伤后继发下游血管周围间隙增大、白细胞浸润、神经血管单元(Neurovascular unit, NVU)的营养解偶联和弥漫性脑白质病变(White matter lesions, WMLs),导致 VCI 发生^[23]。

血管周围间隙是大脑中复杂液体清除系统的一部分,血脑屏障损伤后周细胞损伤,血管周围间隙增大,导致有害废物在大脑中积聚,这是血管性痴呆的常见观察结果^[25]。健康脑组织中白细胞的相对缺乏是由于血脑屏障的限制^[26]。CCH 期间缺氧介导的炎症反应被激活,可触发白细胞浸润;CCH 也可以直接加速内皮细胞的激活并改变其表型,使其对促炎细胞更具渗透性^[27]。活化的内皮释放细胞间粘附分子-1(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞粘附分子-1(Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),与白细胞上相应的配体相互作用,加速白细胞粘附和渗透到脑实质中,这些炎症细胞募集到微血管中进一步损害了内皮细胞和血脑屏障,形成内皮激活的正反馈回路,使血脑屏障损伤永久化,从而导致 CCH 中神经炎症的持续状态^[23]。

神经血管单元(Neurovascular unit, NVU)中的各种细胞都处于密切、相互营养和代谢依赖的状态,这确保了大脑正常的生理过程,对 NVU 中任何类型的细胞的损伤都会破坏营养偶联,并对其他细胞类型产生有害影响^[28]。NVU 中内皮细胞产生的丰富的脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可以与少突胶质细胞前体细胞(Oligodendrocyte precursor cells, OPCs)和神经元上的受体结合,促进其增殖、迁移和存活,而 CCH 可以破坏这些受体,损害了内皮对神经元的营养支持^[29]。此外,CCH 条件下海马和脑白质内的胶质纤维酸性蛋白阳性星形胶质细胞显著增加,这表明显著的反应性星形胶质细胞病可能破坏星形胶质细胞和血管之间的连接^[30]。水通道蛋白 4(Aquaporin 4, AQP4)是一种水通道,在介导神经血管耦合中发挥着关键作用,CCH 可导致 AQP4 定位错误,然后诱导广泛的营养解偶联和渗透失衡,最终破坏 CBF 调节并减弱对大脑的灌注^[21]。

有研究表明,VCI 患者的认知功能障碍也与脑白质病变(WMLs)密切相关^[23]。脑白质主要由轴突纤维、少突胶质细胞和其他神经胶质细胞组成,这些细胞极易受到缺血性损伤,内皮细胞还可与少突胶质细胞相互作用,促进髓鞘修复和维持白质稳态^[31]。在低灌注和炎症状态下一方面,多种机制导致血脑屏障通透性升高,内环境稳定被破坏,脑细胞代谢障碍,代谢废物在脑组织积累,使脑白质受损;另一方面,CCH 可以驱动星形细胞表面 AQP4 再分配而介导水进入脑实质,导致白质水肿,形成 WMLs^[32]。此外,脑白质损伤后 OPCs 增殖并分化为成熟细胞,试图恢复受损的白质,但由于 CCH 诱导的促炎细胞因子破坏了血管内皮细胞支持少突胶质细胞前体细胞的能力,其增殖能力受到限制,脑白质的损伤修复受抑制^[31]。综上所述,CCH 可诱导血脑屏障破坏,继发少突胶质细胞前体细胞的异常分化、髓鞘的破坏和轴突损伤,引起脑白质损伤,逐渐发展为认知功能障碍^[23]。

3 铁死亡与血管性认知功能障碍

3.1 CCH 导致脑组织异常铁沉积

异常的脑铁离子沉积与认知功能障碍密切相关^[33]。有研究发现,CCH诱导的VCI大鼠脑中有过量铁沉积,其中CA1区的铁沉积和神经元死亡最多,铁离子沉积已在AD、帕金森病(Parkinson's disease,PD)、亨廷顿病(Huntington's disease,HD)等神经退行性疾病中得到证实^[33]。此外,皮质下缺血性VD患者皮质中的广泛异常铁沉积,特别是基底节和额叶皮质中的异常铁沉积与认知功能障碍的严重程度密切相关^[34]。

CCH可通过神经炎症过程中产生的炎症因子影响铁代谢相关反应元件的表达,使脑组织大量铁沉积而诱导氧化应激引起神经元铁死亡^[35]。DMT1是主要的铁吸收转运蛋白,FPN1是唯一已知的铁输出蛋白,DMT1和FPN1的表达受炎症和衰老的影响。CCH时由于小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,促炎细胞因子增加,在炎症因子(IL-6和TNF- α 等)的刺激下铁相关蛋白表达水平异常,DMT1表达水平升高,FPN1表达水平降低,使神经细胞铁摄取增加而排泄减少,导致铁在细胞内沉积,引发神经元铁死亡,导致认知功能障碍^[36]。在动物模型中铁螯合剂减轻缺血再灌注损伤,表明铁诱导的铁死亡可能是VCI神经元损失的潜在机制^[13,37]。

3.2 CCH导致氨基酸代谢紊乱

CCH导致的氨基酸代谢异常与神经细胞铁死亡密切相关,GSH代谢网络是连接铁死亡和VCI的重要桥梁。CCH可导致神经元去极化,释放过量谷氨酸,产生兴奋性毒性,高水平的谷氨酸可抑制xc-系统的功能^[38]。谷氨酸兴奋性毒性也是铁毒性的病理机制,铁螯合可防止兴奋性毒性细胞死亡^[39]。

核因子- κ B系2相关因子2(Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)作为机体抗氧化系统的重要调节因子,不仅可以促进GSH的表达,增强GPX4的活性,增强细胞抗氧化能力,还可以促进铁蛋白和FPN1的表达,储存和输出细胞内多余的铁离子,减少细胞内铁的积累,从而预防铁中毒^[39-40]。由此可见,Nrf2表达增加抑制铁死亡,表达减少促进铁死亡发生,其表达水平与铁死亡易感性直接相关^[41]。有研究表明,Nrf2过表达可改善CCH导致的VCI,机制可能与抑制神经元铁死亡有关。天麻素(Gastrodin,GAS)通过调节Nrf2/GPX4信号通路来抑制铁死亡,从而改善血管性痴呆大鼠的认知功能障碍^[42]。此外,富马酸二甲酯(Dimethyl fumarate,DMF)治疗可以部分逆转CCH引起的海马神经元损伤和丢失,改善认知功能;通过减轻神经炎症、氧化应激损伤和抑制海马神经元的铁死亡来改善CCH大鼠的认知功能障碍^[43]。

3.3 CCH导致脂质过氧化

脂质过氧化和ROS积累是诱导铁死亡的关键过程。有研究证实,VD患者的血脂水平显著高于AD患者,表明存在脂质过氧化,CCH引起的氧化应激是导致VCI的机制之一^[4,44]。LOXs、ACSL4是膜磷脂脂质过氧化的重要酶类,ACSL4在脑组织中广泛表达,尤其是在海马CA1区^[45-46]。CCH期间脑组织中LOX、ACSL4表达大量增加,促进脂质过氧化和氧化应激,是海马神经元变性和认知功能障碍的重要原因,抑制LOX、ACSL4表达可以减少神经元死亡和脑水

肿,并改善神经功能转归^[45,47]。这些研究结果表明,铁死亡可能是CCH中神经元丢失的一种机制,从而导致VCI。

4 总结与展望

铁死亡作为一种新发现的调节性细胞死亡(Regulated cell death,RCD)形式,与VCI发生发展密切相关,为发现潜在的VCI治疗药物和治疗靶点提供了更多的可能性。但在VCI的主要病理机制CCH过程中对铁死亡的研究仍处于初步阶段,有待进一步研究其潜在的分子调控机制,这将为VCI的诊断和治疗创造新的思路。

参 考 文 献

- [1] Badji A, Youwakim J, Cooper A, et al. Vascular cognitive impairment-past, present, and future challenges[J]. Ageing Res Rev, 2023, 90: 102042.
- [2] Yang T, Sun Y, Lu ZY, et al. The impact of cerebrovascular ageing on vascular cognitive impairment and dementia[J]. Ageing Res Rev, 2017, 34: 15-29.
- [3] Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update[J]. Front Aging Neurosci, 2013, 5: 17.
- [4] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for health-care professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2011, 42(9): 2672-2713.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [6] Zhou YY, Lin W, Rao T, et al. Ferroptosis and its potential role in the nervous system diseases[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 1555-1574.
- [7] Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics[J]. J Neurochem, 2016, 139 Suppl 1: 179-197.
- [8] Eid R, Arab NTT, Greenwood MT. Iron mediated toxicity and programmed cell death: a review and a re-examination of existing paradigms[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864(2): 399-430.
- [9] Burdo JR, Menzies SL, Simpson IA, et al. Distribution of divalent metal transporter 1 and metal transport protein 1 in the normal and Belgrade rat[J]. J Neurosci Res, 2001, 66(6): 1198-1207.
- [10] Fang XX, Cai ZX, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis[J]. Circ Res, 2020, 127(4): 486-501.
- [11] Raha AA, Biswas A, Henderson J, et al. Interplay of ferritin accumulation and ferroportin loss in ageing brain: implication for protein aggregation in down syndrome dementia, alzheimer's, and Parkinson's diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1060.
- [12] Bai YS, Meng LJ, Han L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(4): 997-1003.
- [13] Ji YY, Zheng K, Li SM, et al. Insight into the potential role of ferroptosis in neurodegenerative diseases[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 1005182.

- [14] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [15] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11/12): 2195-2209.
- [16] Hider RC, Kong XL. Glutathione: a key component of the cytoplasmic labile iron pool [J]. *Biometals*, 2011, 24(6): 1179-1187.
- [17] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191.
- [18] Sun Y, Zheng YF, Wang CX, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 753.
- [19] Calabrese V, Giordano J, Signorile A, et al. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection [J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(12): 1588-1603.
- [20] De Silva TM, Faraci FM. Microvascular dysfunction and cognitive impairment [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(2): 241-258.
- [21] Yu WW, Li Y, Hu J, et al. A study on the pathogenesis of vascular cognitive impairment and dementia: the chronic cerebral hypoperfusion hypothesis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(16): 4742.
- [22] Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(1): 41-53.
- [23] Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1639-1658.
- [24] Kara B, Gordon MN, Gifani M, et al. Vascular and nonvascular mechanisms of cognitive impairment and dementia [J]. *Clin Geriatr Med*, 2023, 39(1): 109-122.
- [25] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1462-1473.
- [26] Carson MJ, Dose JM, Melchior B, et al. CNS immune privilege: hiding in plain sight [J]. *Immunol Rev*, 2006, 213(1): 48-65.
- [27] Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury [J]. *Neuromolecular Med*, 2010, 12(2): 193-204.
- [28] Guo SZ, Kim WJ, Lok J, et al. Neuroprotection via matrix-trophic coupling between cerebral endothelial cells and neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(21): 7582-7587.
- [29] SHI X, OHTA Y, SHANG J, et al. Neuroprotective effects of SMTP-44D in mice stroke model in relation to neurovascular unit and trophic coupling [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2019: 39.
- [30] Saggiu R, Schumacher T, Gerich F, et al. Astroglial NF- κ B contributes to white matter damage and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 76.
- [31] Arai K, Lo EH. An oligovascular niche: cerebral endothelial cells promote the survival and proliferation of oligodendrocyte precursor cells [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(14): 4351-4355.
- [32] Wolburg H, Noell S, Fallier-Becker P, et al. The disturbed blood-brain barrier in human glioblastoma [J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(5/6): 579-589.
- [33] Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, et al. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(4): 418-425.
- [34] Sun CY, Wu Y, Ling C, et al. Deep gray matter iron deposition and its relationship to clinical features in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients: a 7.0-T magnetic resonance imaging study [J]. *Stroke*, 2020, 51(6): 1750-1757.
- [35] Yan N, Zhang JJ. The emerging roles of ferroptosis in vascular cognitive impairment [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 811.
- [36] Urrutia P, Aguirre P, Esparza A, et al. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes Iron accumulation in central nervous system cells [J]. *J Neurochem*, 2013, 126(4): 541-549.
- [37] Tuo QZ, Lei P, Jackman KA, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11): 1520-1530.
- [38] Krzyżanowska W, Pomierny B, Filip M, et al. Glutamate transporters in brain ischemia: to modulate or not? [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(4): 444-462.
- [39] Frank C, Hoffmann T, Zelder O, et al. Enhanced glutamate synthesis and export by the thermotolerant emerging industrial workhorse bacillus methanolicus in response to high osmolarity [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 640980.
- [40] Sarutipaiboon I, Settasatian N, Komanasin N, et al. Association of genetic variations in NRF2, NQO1, HMOX1, and MT with severity of coronary artery disease and related risk factors [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(2): 176-189.
- [41] Nishizawa H, Yamanaka M, Igarashi K. Ferroptosis: regulation by competition between NRF2 and BACH1 and propagation of the death signal [J]. *FEBS J*, 2023, 290(7): 1688-1704.
- [42] Li Y, Zhang ED, Yang H, et al. Gastrodin ameliorates cognitive dysfunction in vascular dementia rats by suppressing ferroptosis via the regulation of the Nrf2/Keap1-GPx4 signaling pathway [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6311.
- [43] Yan N, Xu ZP, Qu CH, et al. Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via NRF2/ARE/NF- κ B signal pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107844.
- [44] Lee JM, Lee JH, Song MK, et al. NXP031 improves cognitive impairment in a chronic cerebral hypoperfusion-induced vascular dementia rat model through Nrf2 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6285.
- [45] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [46] Peng CL, Jiang N, Zhao JF, et al. Metformin relieves H/R-induced cardiomyocyte injury through miR-19a/ACSL axis - possible therapeutic target for myocardial I/R injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 414: 115408.
- [47] Yigitkanli K, Zheng Y, Pekcec A, et al. Increased 12/15-lipoxygenase leads to widespread brain injury following global cerebral ischemia [J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(2): 194-202.