

# 阿尔茨海默病中的铁死亡及主要信号通路

宋雨影 卡力比努尔·赛买提 哈斯也提·依不来音

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)06-0605-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.020

阿尔茨海默病是发生在老年及老年前期的一种中枢神经系统退行性疾病,也是老年期最常见的慢性疾病之一。铁死亡是一种铁依赖的有别于细胞凋亡、坏死及自噬的新型细胞程序性死亡方式。近年来一些研究发现铁死亡在阿尔茨海默病的病理过程中扮演着重要角色,铁死亡导致老年斑堆积和神经纤维缠结的形成,脑中铁代谢失衡和内源性抗氧化系统功能障碍包括胱氨酸/谷氨酸反向转运体系统(System Xc-, Xc-系统)和谷胱甘肽过氧化物酶与阿尔茨海默病的发病机制密切相关,核因子红细胞系 2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)则通过调控与铁死亡相关基因的表达在阿尔茨海默病的发展中起着重要作用。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型,也是最常见的与年龄相关的神经系统退行性疾病,全球约有超过 4400 万人罹患阿尔茨海默病<sup>[1]</sup>。目前多数人认为 AD 的病理学标志主要是细胞外  $\beta$  淀粉样蛋白(Amyloid beta, A $\beta$ )聚集形成的老年斑块(Senile plaque, SP)和细胞内过度磷酸化的 Tau 蛋白聚集形成的神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangle, NFTs),因此长期以来关于 AD 的研究和临床试验主要集中在 A $\beta$  病理学上。但近年来针对其研究的靶向药物效果都不尽人意,寻找新的机制和靶点成为了目前研究人员的主要方向。铁作为人体不可或缺的微量元素,对大脑的生长发育有着重要作用。在人体内铁是氧化磷酸化和 DNA 合成等多种代谢途径的关键元素,负责血液中的氧气运输。在中枢神经系统(Central nervous system, CNS)中除一般代谢作用外,铁在髓磷脂合成和神经递质的产生中也起着关键作用,但人体内铁含量并不是越多越好,铁的过度沉积和铁的代谢异常会导致以铁失调、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)积累及脂质过氧化为特征的铁死亡,进而对人体造成伤害。近年来越来越多的证据表明铁死亡在 AD 的病理学中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>,关于 AD 的有关组织化学和组织病理学研究显示 AD 患者脑组织中铁代谢和积累发生改变<sup>[3]</sup>,铁死亡可能协同 A $\beta$  和 Tau 蛋白的一些关键病理过程共同导致 AD。因此,本研究将详细讲述铁死亡与 AD 的关系及其主要通路,可能为研究 AD 的发病机制及治疗提供新方向。

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2023D01C118)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第二附属医院神经内科[宋雨影 卡力比努尔·赛买提 哈斯也提·依不来音(通信作者)]

## 1 铁死亡

### 1.1 铁稳态

铁代谢的平衡由多种铁代谢相关蛋白协同维持,铁稳态失调在铁死亡中发挥关键作用<sup>[4]</sup>。细胞对铁的吸收主要通过转铁蛋白(Transferrin, Tf)/转铁蛋白受体(Transferrin receptor, TfR)途径,血液中的铁离子可以通过转铁蛋白 1 受体(Transferrin receptor 1, TfR1)进入细胞并通过内吞体中的金属还原酶 STEAP3 将三价铁( $\text{Fe}^{3+}$ )还原为二价铁( $\text{Fe}^{2+}$ )<sup>[5]</sup>。因此, Tf 和 TfR1 表达异常或 Tf/TfR 通路中的铁转运蛋白功能异常都会造成铁稳态失衡和铁死亡,最终发生神经系统退行性疾病<sup>[6]</sup>。有研究表明,作为铁吸收蛋白中的一种,二价金属离子转运体 1(Divalent metal ion transporter 1, DMT1)的过度表达可导致黑质中的铁沉积和多巴胺能神经元死亡<sup>[7]</sup>。铁蛋白在细胞内以氧化还原非活性的形式储存铁,是细胞内的主要铁储存蛋白,其包括轻链蛋白和重链蛋白,有保护细胞和组织免受氧化损伤的作用。因此,铁蛋白异常引起的铁稳态失调会诱导铁死亡<sup>[8]</sup>,进而诱导细胞质中的铁蛋白在溶酶体中发生由核受体共激活因子 4(Nuclear receptor coactivator 4, NCOA4, 一种选择性自噬受体)介导的铁自噬,降解铁蛋白并释放游离铁,不稳定铁池(Labile iron pool, LIP)得到进一步扩大,铁自噬又增强了半胱氨酸缺乏诱导的铁死亡,所以尽管细胞内总铁含量可能没有变化,但 LIP 的扩增可以使细胞更容易发生铁死亡<sup>[9]</sup>。铁代谢失衡导致铁超载,通过芬顿反应细胞内过多的铁积累导致活性氧的产生和氧化应激<sup>[10]</sup>。铁蓄积诱导的 ROS 如超氧阴离子( $\text{O}_2^{\cdot-}$ )和羟基自由基( $\cdot\text{OH}$ ),其外层轨道上有 1 个未配对的电子,这使得它们可以与所有细胞成分(包括蛋白质、脂质和核酸等)发生反应。这导致脂质过氧化、膜和其他含脂类分子物质的氧化损伤,最终导致细胞损伤和铁死亡<sup>[11]</sup>。因此,铁稳态在正常人体发挥着重要作用,其失衡导致铁蓄积,最终导致细胞损伤和铁死亡。

### 1.2 氧化应激和脂质过氧化

自由基的生成和抗氧化剂中和消除自由基在正常人体内维持着动态平衡,一旦这两者失去平衡则会导致氧化应激<sup>[12]</sup>。ROS 介导的脂质过氧化可导致氧化应激,是铁死亡的主要驱动因素之一。脂肪氧化酶(Lipoxygenase, LOX)是一种含非血红素铁的蛋白质,可以催化多元不饱和脂肪酸加氧反应,与脂质的过氧化有关。谷胱甘肽(Glutathione, GSH)在保护细胞免受氧化损伤方面起着关键作用, GSH 依赖性谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase, GPX4)活性对调节神经元

铁死亡很重要。GPX4活性的抑制和 GSH 水平的降低导致 LOX 激活,细胞中的脂质过氧化增加,进而诱导铁死亡<sup>[13]</sup>。

除铁蓄积可以诱导 ROS 的产生外,线粒体对 ROS 的产生也发挥作用。复合物 I 和 III 位于线粒体内膜的电子传递链(Electron transport chain,ETC)上,其脱落的电子造成线粒体膜电位的丧失及 ROS 如  $O_2\cdot$  和过氧化氢( $H_2O_2$ ) 的形成,减少的膜电位通过与细胞凋亡不同的调节机制影响铁死亡<sup>[14]</sup>。GSH 耗竭诱导 LOX 的激活,其可以通过细胞外钙离子( $Ca^{2+}$ ) 的流入和线粒体、内质网释放钙离子两种途径增加细胞内  $Ca^{2+}$  <sup>[15]</sup>。GSH 的减少还可以通过电压依赖性阴离子通道(Voltage-dependent anion channel,VDAC)和线粒体  $Ca^{2+}$  单向转运体造成线粒体内外  $Ca^{2+}$  转运的失调。以上两种途径最终都导致线粒体细胞内  $Ca^{2+}$  的超载和线粒体功能的崩溃,从而激活  $Ca^{2+}$  依赖性蛋白酶<sup>[16-17]</sup>。因此,ROS 诱导的对线粒体具有反式激活作用的 B 细胞淋巴瘤基因 2 同源区 3(B-cell lymphoma-2 homologous region 3,BH3) 相互作用域死亡激动剂(BH3 interaction domain death agonist, BID)和  $Ca^{2+}$  超载诱导的凋亡诱导因子(Apoptosis inducing factor,AIF)从线粒体转运到细胞核导致细胞死亡<sup>[18]</sup>,其过程伴随线粒体的碎片化和线粒体嵴的扩大。因此,脂质过氧化物的过量积累是铁死亡的必要信号,LOX 被认为是细胞铁死亡的关键调节因子之一,线粒体功能的完整有助于保护细胞免受铁死亡<sup>[19]</sup>。

## 2 铁死亡与 AD

### 2.1 铁死亡与 SP 沉积和 NFTs 的关系

有研究表明,铁代谢异常与 AD 的发病有关,AD 患者大脑的海马和基底节的铁水平比正常同年龄段老年人升高。Rogers 等人发现与接受安慰剂的 AD 患者相比,接受肌肉注射铁螯合剂去铁胺(Desferrioxamine,DFO)的 AD 患者日常生活活动能力的下降程度较轻<sup>[20]</sup>。淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein,APP)与铁蛋白的水平都在翻译水平上受到铁水平的调节,所以脑组织中铁水平影响铁蛋白表达和淀粉样蛋白沉积程度。越来越多的证据表明,铁稳态失调促进 SP 沉积和脑内 NFTs 的形成,脑内铁水平的增高及铁代谢异常可能通过诱导 SP 大量沉积及 NFTs 的形成来影响 AD 的进展。

### 2.2 铁死亡导致 $A\beta$ 水平升高

APP 是产生  $A\beta$  的关键前体,是一种 1 型跨膜糖蛋白。APP 有两种加工途径: $\alpha$  和  $\gamma$  分泌酶介导的非淀粉样蛋白生成途径和  $\beta$  和  $\gamma$  分泌酶介导的淀粉样蛋白生成途径。APP 在正常生理情况下先被  $\alpha$ -分泌酶切割释放出可溶性的  $APP\alpha$  后再被  $\gamma$ -分泌酶复合体切割,此种途径不会产生  $A\beta$ 。然而,APP 在病理情况下则先被  $\beta$ -分泌酶切割,然后被  $\gamma$ -分泌酶复合物切割,最终产生 40~42 个氨基酸的神经毒性淀粉样蛋白。APP 信使核糖核酸(Messenger ribonucleic acid,mRNA)的 5'非翻译区(5' Untranslated region,5' UTR)有受细胞内铁水平调控的铁效应元件(iron response element,IRE),APP 可受转录后的铁反应元件结合蛋白(iron reactive element binding protein,IREB)调控。IREB 与 APP mRNA 的 5'-UTR 位点的

IREs 在铁缺乏时紧密结合抑制 APP 的翻译。在细胞内铁超载时铁可以结合 IREB 促进 IREB 与 IRE 的解离,从而增加 APP 的翻译,导致 APP 蛋白水平升高,最终可能产生过量的  $A\beta$ <sup>[21]</sup>。铁还可通过影响  $\alpha$ -分泌酶活性诱导  $A\beta$  生成。Furin 蛋白酶是一种可将多种前蛋白转化为成熟蛋白的前蛋白转化酶,因其可以影响  $\alpha$ -分泌酶的激活,故在 APP 加工中发挥着重要作用;Wichaiyo 等人证明 Furin mRNA 表达水平在铁过载时表现出明显的降低。Wang 等人研究表明,AD 患者和 Tg2576 小鼠的脑内 Furin 蛋白酶水平显著降低,而向 Tg2576 小鼠注射 Furin 腺病毒,小鼠脑内的  $\alpha$ -分泌酶活性显著增加且感染脑区  $A\beta$  的产生明显减少<sup>[22]</sup>。因此,过量的铁通过影响铁效应元件、 $\alpha$ -分泌酶及  $\beta$ -分泌酶活性来调控 APP 的加工,进而诱导大量  $A\beta$  生成。

### 2.3 铁死亡诱导 Tau 蛋白过度磷酸化和 NFTs 形成

NFTs 是 AD 病理学标志之一,Tau 蛋白过度磷酸化则是 NFTs 形成的关键步骤。越来越多的研究表明,铁稳态的失衡和异常的 Tau 病理—Tau 蛋白过度磷酸化和 NFTs 形成存在密切联系。有研究表明,NFTs 随着 AD 患者大脑皮层和海马中铁水平的增高而增加<sup>[23]</sup>。Tau 激酶包括糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (Glycogen synthetase kinase,GSK3 $\beta$ )、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶-5(Cyclin dependent protein kinase,CDK5)和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase,MAPK)等,其异常激活可调节 Tau 蛋白的过度磷酸化。细胞铁水平升高促进多种激酶如 GSK3 $\beta$ 、CDK5、MAPK 的活性,进而导致 Tau 蛋白过度磷酸化。在 APP/早老蛋白-1(Presenilin-1,PS1)双转基因小鼠中 DFO 通过抑制 CDK5 和 GSK-3 $\beta$  的活性来抑制铁诱导的 Tau 蛋白磷酸化<sup>[24]</sup>。

铁的氧化状态也与 Tau 蛋白过度磷酸化的聚集状态密切相关。 $Fe^{3+}$  可与 Tau 蛋白的组氨酸残基结合促进磷酸化的 Tau 蛋白聚集,而  $Fe^{2+}$  可能通过与 Tau 蛋白的苏氨酸残基结合介导聚集的可逆构象变化<sup>[25]</sup>。有研究显示敲除了 Tau 蛋白导致 Tau-基因敲除(Knockout,KO)小鼠大脑皮层、海马和黑质中铁的沉积,造成年龄依赖性的神经系统退行性变。出现以上结果可能是因为铁的运输在神经元中主要是通过膜铁转运蛋白(Ferroportin,Fpn)和 APP 的共同作用,Tau 蛋白的功能异常造成 APP 向膜转运受损,影响 APP 与 Fpn 的相互作用,进而抑制铁从细胞内转运到细胞外,导致铁积累。因此,过量的铁通过激活 Tau 激酶来导致 Tau 蛋白过度磷酸化,进而导致 AD 患者脑内神经纤维结形成,同时 Tau 蛋白失调也可影响 APP 与 Fpn,反过来导致铁积累。

## 3 AD 中调节铁死亡的主要信号通路

### 3.1 GSH/GPX4 通路

胱氨酸/谷氨酸反向转运体系统(System Xc-)是一种用于细胞摄取胱氨酸的谷氨酸转运体,其包括轻链溶质载体(Solute carrier,SLC)7A11 和重链 SLC3A2。Xc-系统向细胞内转入胱氨酸并同时谷氨酸转运出细胞外,胱氨酸进入细胞后在 GSH 或硫氧还蛋白还原酶 1(Thioredoxin reductase, TXNRD1)依赖的胱氨酸还原途径中被还原为半胱氨酸,半胱氨酸是合成 GSH 的重要原料,GSH 在保护细胞免受氧化

损伤中发挥关键作用。GPX4 是一种磷脂过氧化物酶,能将还原型的 GSH 转化为氧化型的 GSH,并将细胞内的过氧化脂质还原为无害的脂质羟基,维持膜脂质双分子层稳态。GPX4 通过利用 GSH 的巯基作为电子供体,影响神经元的抗氧化反应,所以 GPX4 活性对调节神经元铁死亡具有重要意义。铁死亡诱导剂如爱拉斯汀(Erastin)能抑制 Xc-系统,从而影响调节胞内谷氨酸与胞外胱氨酸的等量交换,使 GSH 无法合成,进而导致 GPX4 失活,最终导致脂质过氧化物和 ROS 的堆积,引发蛋白和膜损伤和细胞铁死亡<sup>[26]</sup>。Hambright 等人的研究发现,敲除小鼠大脑中的 GPX4 会导致一系列与 AD 病理学相关的特征如认知功能障碍和海马退行性变,用铁死亡抑制剂治疗后则这些小鼠的认知功能障碍和神经系统退行性变得到了改善<sup>[27]</sup>。Chen 等人发现,GPX4<sup>+/-</sup>小鼠的  $\beta$  淀粉样前体蛋白裂解酶 1(Recombinant beta-site APP cleaving enzyme 1, BACE1)表达增加, $\beta$  分泌酶活性水平升高且淀粉样斑块负荷增加<sup>[28]</sup>。综上所述,以上证据都提示 Xc-系统和 GPX4 是清除正常人体内过度脂质过氧化物的因子,任何导致其两者异常的化合物或药物都可导致细胞铁死亡及淀粉样斑块聚集。

### 3.2 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子红细胞系 2 相关因子 2/抗氧化反应元件通路

核因子红细胞系 2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种主转录因子,可以改善体内氧化应激状态,维持细胞氧化还原稳态。Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)及下游的抗氧化反应元件(Anti-oxidative response element, ARE)结合,构成 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路,其为神经元氧化应激铁死亡的保护性通路。Keap1 是 Nrf2 的主要细胞内调节因子,是枯灵素家族成员 3(Cullin 3, Cul3)依赖性泛素连接酶(Ubiquitin ligase, E3)复合物[Cul3/Rbx1(Ring box protein-1) E3 泛素]的底物,可促进 Nrf2 的泛素化及其被蛋白酶体快速降解。正常生理情况下 Nrf2 与 Keap1 相互作用并锚定在细胞质中;在氧化应激条件下 Nrf2 与 Keap1 断开连接迁移到细胞核并在那里与 ARE 结合,诱导许多重要的内源性抗氧化剂如超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)和 II 期解毒酶如还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸[Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NAD(P)H]醌氧化还原酶 1[NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO1]、血红素加氧酶-1(Heme oxygenase-1, HO-1)的转录激活,去除 ROS 等有害分子,保护细胞免受氧化应激。Zhang 等人研究发现 AD 患者大脑中淀粉样蛋白  $\beta$  负荷的增加伴随着细胞核中 Nrf2 的减少及表达水平降低和受 Nrf2 调控的抗氧化酶如 HO-1 等的水平下降<sup>[28]</sup>。Ramsey 等人 AD 患者和动物模型中发现 Nrf2 的 mRNA 水平显著降低, Nrf2 的缺失加速了 BACE1 的表达和 A $\beta$  的产生<sup>[29]</sup>。Bahn 等人发现 Nrf2 可以改善 AD 小鼠的认知功能缺陷并抑制 BACE1 的表达,从而进一步抑制 A $\beta$  的产生。斯皮诺素(Spinosin)可以通过促进 Nrf2 的表达和 Nrf2/HO1 通路的激活来抑制 BACE1 的表达,从而抑制 A $\beta$  产生<sup>[30]</sup>。以上均说明 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路在抗神经元

氧化应激中起着重要作用。

### 3.3 SIRT1/Nrf2 通路

沉默信息调节因子 1(Silent information regulator 1, SIRT1)是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)、主要定位于细胞核中的 III 类脱乙酰酶。SIRT1 可以通过将组蛋白中的赖氨酸残基去乙酰化来实现表观遗传调控。最近的研究表明, SIRT1/Nrf2 通路参与神经保护作用。SIRT1 诱导的脱乙酰化促进 Nrf2 的转录活性,从而增加抗氧化能力。Zhu 等人的研究表明,低水平的 A $\beta_{25-35}$  可以增加小鼠神经元和皮层中 SOD 的活性以及 SIRT1 和 Nrf2 的表达,表明低水平的 A $\beta_{25-35}$  可以通过激活 SIRT1/Nrf2 通路来启动细胞抗氧化能力<sup>[31]</sup>。所以,增加 SIRT1 的表达可以通过其去乙酰化作用来激活 Nrf2 通路,并触发一系列下游抗氧化酶的转录激活以抵抗神经元氧化应激。

### 3.4 抑癌基因 p53(Tumour protein 53, p53)/SLC7A11 通路

SLC7A11 是 Xc-系统的功能性轻链亚基,与重链亚基 SLC3A2 一起构成 Xc-系统,其在胱氨酸摄取中起着至关重要的作用。P53 是一种肿瘤抑制因子,但最近的研究证明其还调节许多其他细胞过程如抗氧化防御和代谢。Wang 等人发现 p53 通过转录下调 SLC7A11 的表达并诱导铁依赖性细胞死亡过程, p53 在人类中的赖氨酸 K101 位点或小鼠中的 K98 被乙酰化激活,从而促进铁死亡<sup>[32]</sup>。Chen 等人的研究证实尽管 p53 的去乙酰化不会显著影响 p53 的表达,但它显著影响了 p53 介导的靶标转录调控如 SLC7A11<sup>[33]</sup>。此外, p53 可被 SIRT1 去乙酰化,消除其抑制 SLC7A11 转录激活的功能,增加 SLC7A11 的表达,进而抑制铁死亡。

### 3.5 腺苷一磷酸(Adenosine monophosphate, AMP)活化蛋白激酶 AMPK/哺乳动物雷帕霉素蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)通路

AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,可以调节 mTOR 信号通路介导的自噬,调控细胞对氧化应激的防御。mTOR 是雷帕霉素的哺乳动物靶点,雷帕霉素是磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphoinositide 3-kinase, PI3K)相关激酶(PI3K-related kinase, PIKK)家族的成员,具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性。Song 等人发现磷酸化 AMPK 可以使 mTOR 失活,导致自噬微管相关蛋白轻链 3 抗体(Microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta, LC3B)-II 积累和 Beclin1 蛋白表达显著增加,从而启动并促进细胞自噬,诱导铁死亡<sup>[34]</sup>。此外, Han 等人研究证明 SIRT3 通过激活 AMPK-mTOR 通路来促进自噬依赖性铁死亡,敲除 SIRT3 可减少 AMPK 磷酸化并增加 mTOR 活化, LC3B-II 积累和 Beclin1 蛋白表达水平明显下降,细胞自噬依赖性铁死亡受到抑制<sup>[35]</sup>。所以, SIRT3 的耗竭降低了 AMPK 的磷酸化水平,增加了 mTOR 的活性,降低了 LC3B-II 和 Beclin1 的表达水平,最终抑制细胞自噬激活并阻断了铁死亡的诱导。

## 4 结束语

寻找 AD 新的治疗靶点和开发新兴药物预防 AD 发生

及延缓其进展是必要的,而了解 AD 复杂的病理生理机制则是前两者的基石。已有大量研究表明铁死亡的机制包括铁稳态失衡、谷胱氨酸代谢紊乱、氧化应激和脂质过氧化与 AD 的发病机制密切相关,铁稳态失调有助于 SP 沉积和 NFTs。大脑中铁代谢失衡和内源性抗氧化系统如 Xc<sup>-</sup>系统的功能障碍与 AD 的病因、发病机制密切相关,同时 Nrf2 通过调控大量铁死亡相关基因的表达包括铁和 GSH 代谢相关基因的表达在 AD 的发生中发挥重要作用。未来的研究应深入探讨铁死亡的机制以及 Nrf2 调控与铁死亡相关的信号通路在 AD 中的作用机制。所以,铁稳态失调和铁死亡以及调节信号通路的发现不仅为 AD 的神经元死亡提供了新的见解,也为 AD 的靶向治疗提供了新方向。

### 参 考 文 献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [2] Masaldan S, Bush AI, Devos D, et al. Striking while the iron is hot: iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 221-233.
- [3] Tao YL, Wang Y, Rogers JT, 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.
- [4] 刘珊, 贺小平, 林一臻, 等. 铁代谢和铁死亡及其对阿尔茨海默病影响的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(7): 777-779.
- [5] Zhang F, Tao YL, Zhang ZZ, et al. Metalloreductase steap3 coordinates the regulation of iron homeostasis and inflammatory responses[J]. *Haematologica*, 2012, 97(12): 1826-1835.
- [6] Senyilmaz D, Virtue S, Xu XJ, et al. Regulation of mitochondrial morphology and function by stearylolation of TFR1[J]. *Nature*, 2015, 525(7567): 124-128.
- [7] Zhang CW, Tai YK, Chai BH, et al. Transgenic mice overexpressing the divalent metal transporter 1 exhibit Iron accumulation and enhanced parkin expression in the brain[J]. *Neuro-molecular Med*, 2017, 19(2/3): 375-386.
- [8] Park E, Chung SW. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 822.
- [9] Kajarabille N, Latunde-Dada GO. Programmed cell-death by ferroptosis: antioxidants as mitigators[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4968.
- [10] Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, et al. The role of Iron in brain ageing and neurodegenerative disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(10): 1045-1060.
- [11] Aprioku JS. Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen species on the testis[J]. *J Reprod Infertil*, 2013, 14(4): 158-172.
- [12] Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2012, 5(1): 9-19.
- [13] Kagan VE, Mao GW, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [14] Gao MH, Yi JM, Zhu JJ, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363. e3.
- [15] Maher P, van Leyen K, Dey PN, et al. The role of Ca<sup>2+</sup> in cell death caused by oxidative glutamate toxicity and ferroptosis [J]. *Cell Calcium*, 2018, 70: 47-55.
- [16] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-950.
- [17] DeHart DN, Fang DN, Heslop K, et al. Opening of voltage dependent anion channels promotes reactive oxygen species generation, mitochondrial dysfunction and cell death in cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 148: 155-162.
- [18] Neiteimeir S, Jelinek A, Laino V, et al. BID links ferroptosis to mitochondrial cell death pathways[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 558-570.
- [19] Krabbendam IE, Honrath B, Dilberger B, et al. SK channel-mediated metabolic escape to glycolysis inhibits ferroptosis and supports stress resistance in *C. elegans* [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 263.
- [20] Wang F, Wang J, Shen Y, et al. Iron dyshomeostasis and ferroptosis: a new Alzheimer's disease hypothesis? [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 830569.
- [21] Belaidi AA, Gunn AP, Wong BX, et al. Marked age-related changes in brain iron homeostasis in amyloid protein precursor knockout mice[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 1055-1062.
- [22] Wichaiyo S, Yatmark P, Morales Vargas RE, et al. Effect of iron overload on furin expression in wild-type and  $\beta$ -thalassemic mice[J]. *Toxicol Rep*, 2015, 2: 415-422.
- [23] Spotorno N, Acosta-Cabronero J, Stomrud E, et al. Relationship between cortical iron and tau aggregation in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1341-1349.
- [24] Guo C, Wang P, Zhong ML, et al. Deferoxamine inhibits iron induced hippocampal tau phosphorylation in the Alzheimer transgenic mouse brain[J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(2): 165-172.
- [25] Rao SS, Adlard PA. Untangling Tau and iron: exploring the interaction between iron and Tau in neurodegeneration[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 276.
- [26] 程峰, 张庸, 王祥, 等. 谷胱甘肽过氧化物酶 GPX4 在铁死亡中的作用与机制研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(7): 1254-1258.
- [27] Hambright WS, Fonseca RS, Chen LJ, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8-17.
- [28] Zhang AA, Liang S, Gao XH, et al. Protective effect of chitosan oligosaccharide against hydrogen peroxide-mediated oxidative damage and cell apoptosis via activating Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(6): 1708-1720.
- [29] Ramsey CP, Glass CA, Montgomery MB, et al. Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66(1): 75-85.
- [30] Bahn G, Park JS, Yun UJ, et al. NRF2/ARE pathway negatively regulates BACE1 expression and ameliorates cognitive deficits in mouse Alzheimer's models[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(25): 12516-12523.
- [31] Zhu L, Lu FJ, Jia XY, et al. Amyloid- $\beta$  (25-35) regulates neuronal damage and memory loss via SIRT1/Nrf2 in the cortex of mice[J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 114: 101945.
- [32] Wang TP, Li AA, Sun SL. EX527, a Sirt-1 inhibitor, induces apoptosis in glioma via activating the p53 signaling pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(1): 19-26.
- [33] Chen W, Jiang LF, Hu YQ, et al. Ferritin reduction is essential for cerebral ischemia-induced hippocampal neuronal death through p53/SLC7A11-mediated ferroptosis [J]. *Brain Res*, 2021, 1752: 147216.
- [34] Song XX, Zhu S, Chen P, et al. AMPK-Mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc<sup>-</sup> activity[J]. *Curr Biol*, 2018, 28(15): 2388-2399. e5.
- [35] Han DD, Jiang LL, Gu XL, et al. SIRT3 deficiency is resistant to autophagy-dependent ferroptosis by inhibiting the AMPK/mTOR pathway and promoting GPX4 levels[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8839-8851.