

铁死亡在脓毒症相关脑病中的研究进展

吴晓颖¹ 李岩^{1Δ}

[摘要] 综述脓毒症相关脑病(sepsis-associated encephalopathy,SAE)中铁死亡的发生机制及总结现有铁死亡相关药物的应用,并对靶向铁死亡的临床转化应用前景进行展望,为 SAE 的预防和治疗提供新的理论依据及策略。SAE 是一种全身感染引起的认知障碍和急性中枢神经系统功能障碍,是脓毒症的一种严重且常见的并发症,它由缺氧、血脑屏障破坏、神经递质失衡、胶质细胞激活、轴突和神经元缺失引起的炎症。铁死亡发生是因为细胞内铁过载,使铁依赖的脂质代谢异常,氧化还原平衡被破坏,过氧化物蓄积而最终诱发细胞死亡。研究 SAE 发病机制中的铁死亡,论述抑制铁死亡可通过减少血脑屏障破坏和神经异常、认知障碍来预防 SAE。

[关键词] 铁死亡;脓毒症相关脑病;血脑屏障;脑功能障碍;星形胶质细胞

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.08.009

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Progress in ferroptosis in sepsis-associated encephalopathy

WU Xiaoying LI Yan

(Department of Emergency, Affiliated Shanghai Municipal Fourth People's Hospital, Tongji University, Shanghai, 200434, China)

Corresponding author: LI Yan, E-mail: 181599041@qq.com

Abstract To review the mechanism of ferroptosis in sepsis-related encephalopathy(SAE), and summarize the application of existing ferroptosis related drugs, and to prospect the clinical translational application of targeted ferroptosis, in order to provide a new theoretical basis and strategy for the prevention and treatment of SAE. SAE, a cognitive impairment and acute CNS dysfunction due to systemic infection, is a serious and common complication of sepsis, with inflammation caused by hypoxia, blood-brain barrier disruption, neurotransmitter imbalance, glial cell activation, and axonal and neuronal loss. Ferroptosis occurs as a result of intracellular iron overload, which leads to abnormalities in iron-dependent lipid metabolism, disruption of redox homeostasis, and accumulation of peroxides, ultimately inducing cell death. To study ferroptosis in the pathogenesis of SAE and conclude that inhibiting ferroptosis can prevent SAE by reducing blood-brain barrier disruption, neurological abnormalities and cognitive impairment.

Key words ferroptosis; sepsis-related encephalopathy; blood-brain barrier; brain dysfunction; astrocytes

脓毒症相关脑病(sepsis-related encephalopathy,SAE)是严重脓毒症的常见并发症,表现为明显的脑功能障碍,以意识水平障碍为主,不伴有明确的中枢神经系统(central nervous system,CNS)感染,涉及血脑屏障(blood-brain barrier,BBB)通透性改变、神经炎症、氧化应激^[1-2]等病理过程。一般来说,这些机制都会影响到正常的循环、神经元递质传递以及大脑正常信号通路的传导。关于 SAE 的发病机制和相关治疗已经进行了多维度研究,但它仍是一个值得临床研究的问题。铁死亡(ferroptosis)发生是因为细胞内铁蓄积、氧化应激、脂质过

氧化反应,引起铁依赖性的线粒体损伤以及产生过多的脂质氧化物造成铁死亡抑制剂耗尽,最终导致细胞死亡^[3]。铁死亡的氧化应激过程复杂,受多种调控因子调控。有研究表明,铁死亡在 SAE 的进展中起着至关重要的作用,通过调节铁死亡可以干预动物模型中的 SAE 过程并改善 CNS 损伤不良结局^[4]。这表明铁死亡可能是治疗及改善 SAE 预后的新的潜在靶点。因此,系统阐明 SAE 铁死亡的发生机制,寻找铁死亡的关键信号通路,对 SAE 的临床治疗具有重要意义。

1 铁死亡与 SAE 疾病进展

1.1 与脑缺血再灌注损伤及代谢障碍的相关性

脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemic-reperfusion injury,CIRI)是指在缺血脑组织供血恢复后发

¹ 同济大学附属上海市第四人民医院急诊科(上海,200434)

^Δ 审校者

通信作者:李岩,E-mail:181599041@qq.com

生的继发性脑损伤。生理状态下,正常的脑灌注通过脑血管的自主调节功能维持。多项临床研究发 现脓毒症和脓毒症休克期间,血管内皮细胞功能损伤、失调导致脑血流障碍伴自动调节异常,脑灌 注明显降低,导致缺血再灌注损伤事件^[5-6]发生,从而 出现 SAE。同时,有基础研究发现铁死亡和脓毒 症之间存在相关性^[7-9]。铁死亡发生以铁依赖性的 脂质活性氧(lipid reactive oxygen species, L-ROS) 的形成,以及谷胱甘肽(glutathione, GSH)的消耗 或脂质修复酶 GSH 过氧化物酶 4(GPX4)的失活 为主,作为一种铁依赖性的,非凋亡的调节性细胞 死亡形式,在肿瘤、退行性病变、CIRI^[10]等发生发 展过程中起着至关重要的作用。越来越多的证据 表明,在 CIRI 中铁的过量可导致 CNS 损伤如 SAE 发生。而 CNS 损伤后的 I/R 损伤是由于神经元丢 失和组织损伤而导致死亡和致残的主要原因^[11]。 通过 SAE 大鼠海马神经细胞模型研究发现,损伤 后的神经细胞氧化应激水平及脂质过氧化物含量 升高,发生铁死亡,导致认知功能受损^[12-13]。此外 通过脓毒症患者生物学指标研究发现,其血清铁含 量降低、感染指标及脂质过氧化物含量升高与远期 病死率和认知功能障碍发生率升高显著相关^[14]。

线粒体作为供能与代谢的主要场所,与炎症和 氧化应激以及细胞死亡发生相关^[15]。线粒体 DNA(mtDNA)损伤会导致线粒体功能障碍,产生 过量的 ROS 以及 ATP 生成抑制而引发炎症级联 反应并加重 I/R 损伤^[15]。基础研究发现硒上调 Mfn1 的表达,促进体内外线粒体融合来降低氧化 应激,抑制铁积累,从而减少小鼠 CIRI,提高小鼠 存活率^[16]。另有研究发现线粒体铁存储蛋白(FtMt)含量降低容易发生氧化应激从而导致脂质过 氧化水平增加以及 GSH 水平紊乱,表现为明显的 脑损伤与神经功能障碍。相反,FtMt 过表达逆转 了这些变化^[17-19]。由此证明线粒体来源的 ROS 及 由此导致的凋亡级联反应是 I/R 后神经元死亡 的主要机制^[11,20]。因此线粒体功能障碍在 SAE 等 I/R 后遗症中起重要作用,作为治疗靶标,为临床 研究提供有益的方向。

另外,神经保护剂 UBIAD1 通过修复受损脑 组织和神经元线粒体和高尔基体功能障碍,调节 I/R 介导的铁死亡,从而提高抗氧化能力,挽救受损 的线粒体和高尔基体作为调节铁依赖性神经元死 亡的一种可能机制,是 SAE 的一种潜在的治疗 策略^[21]。

1.2 与血脑屏障损害和神经炎症的相关性

血脑屏障(BBB)由内皮细胞,星形细胞末端, 周细胞和基底膜组成,它们共同调节血液循环中的 物质或细胞进入大脑,调节并维持正常大脑功能的 运行及稳定环境^[22-23]。BBB 结构和功能失调是

SAE 发生的重要原因,导致患者预后不佳。炎症 是介导 BBB 损伤的重要病理因素,而 BBB 损伤又 加重神经细胞死亡。因此,降低血管张力改善低灌 注,抑制炎症反应、保护 BBB、减轻神经元与铁死亡 之间的级联损伤反应将可能改善 SAE 后的神经功 能恢复,成为治疗 SAE 发生 CIRI 的一个重要的途 径。基础研究发现血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB)是 BBB 内皮功能障碍的治疗靶点之 一,可与 PDGF β 受体(PDGF β)结合并激活磷脂 酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/ Akt),参与 CIRI 的神经保护作用,是 SAE 脑损伤 后 BBB 的重要保护途径^[24]。在 SAE 大鼠模型中, PDGF 通过激活 PI3K/Akt 信号通路与 PDGF β 结合,可增强细胞增殖和迁移,促进 CIRI 后的早期 血管修复和血管生成。CIRI 后细胞内抗氧化 SLC7A11/GSH/GPX4 信号通路出现障碍,发生一 系列氧化应激,会降低细胞抗氧化剂 GSH 水平并 导致 ROS 和 MDA 的积累,其中 MDA 是脂质过氧 化的醛类副产物,可以帮助测量脂质过氧化程度, 是铁死亡的标志物之一^[4,25]。以及神经元膜中游 离铁离子增加和丰富的多不饱和脂肪酸(PUFA) 均为脑组织铁死亡的发生提供了条件^[26-27]。

另有研究发现脑微血管内皮细胞(BMVEC)是 BBB 的关键组成部分,CIRI 后这些 BMVEC 出现 功能障碍或死亡导致 BBB 损伤,与炎症有关的神经 毒性物质会释放到外周血循环,从而介导外周免 疫细胞及促炎细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、 白细胞介素-1 β (IL-1 β)等过度表达^[4,28]加重脑水肿 以及 CNS 疾病如 SAE 的发生。研究发现铁死亡 也参与 CIRI 诱导的神经细胞死亡并诱导白三烯、 前列腺素等促炎介质的产生,加重 CIRI 后炎症级 联反应^[29-30]。同时也有研究表明,通过抑制铁死亡 能显著降低炎症因子 TNF- α 表达^[31]。与这些研 究类似,发生 SAE 后 ROS、MDA、ACSL4、 ALOX12 和 Fe²⁺ 的水平明显升高,同时 GPX4、 ALC7A11 和 GSH 的水平明显降低。同时可见 SAE 的线粒体收缩更明显,膜密度降低,外膜破 裂,嵴减少^[4]。已有基础研究证明 FtMt 可以通过 抑制炎症因子产生,调控铁沉积来缓解 I/R 诱导 的神经元铁死亡。然而,FtMt 是否参与脑 I/R 期间 的 BBB 破坏仍然未知。在本研究中,我们发现 BMVECs 中的 FtMt 表达在 I/R 后上调,并且 FtMt 的过表达减弱了 I/R 诱导的 BBB 破坏中断。 从机制上讲,我们发现 FtMt 通过抑制 I/R 处理的 BMVEC 中的铁失调和 ROS 积累来防止紧密连接 破坏和细胞凋亡。用去铁胺螯合过量铁可减轻氧 葡萄糖剥夺和复氧(OGD/R)损伤下脑内皮细胞系 bEnd.3 的细胞凋亡。总之,细胞死亡是 CIRI 的最 严重病理过程,再灌注初期脑血流延迟性低灌注和

BBB结构和功能损伤是神经元死亡重要因素,炎症是缺血再灌注后低灌注及BBB结构和功能失衡的重要诱导因素。同时,铁死亡又可加重炎症反应的级联效应。研究发现可能通过抑制炎症反应,改善脑血流、减轻BBB的损伤程度,进而抑制铁死亡,减轻CIRI,改善CIRI后的神经功能恢复,为SAE临床治疗提供重要决策,但其机制需要进一步阐明。

2 铁死亡与SAE疾病预后

2.1 与神经退行性变与神经功能恢复的相关性

脑铁是最丰富的过渡金属,随着年龄的增长,存在于不同的脑组织中,其中胶质细胞是主要的铁稳态细胞,此后保持相对的稳定,对于正常的神经元功能和活动调节至关重要^[32]。研究发现神经递质的合成是铁依赖性的,并且能调节细胞能量的酶系统的正常运行^[33]。研究发现脑铁调节的失衡似乎在SAE及各种神经退行性疾病的发病机制中起作用,铁沉积可能导致与脑萎缩和认知能力下降相关的氧化应激发生即发生铁死亡的关键事件。可能影响包括神经元和神经胶质细胞的退化以及免疫反应启动,炎症因子浸润到病变部位引起神经炎症^[34-35]。人类神经病理学研究与使用细胞和动物铁蛋白轻链基因(FTL)模型的研究一致发现异常铁蛋白的大量蓄积是神经功能障碍发生发展的一个重要因素^[36]。

细胞中的铁重新分布可能导致铁催化的芬顿反应,这与积累发生率的增加有关。许多神经系统疾病如SAE的发生、发展与脂质过氧化、铁沉积以及GPX4和GSH水平的降低有关^[4]。铁死亡期间通常不会发生铁升高,然而铁含量较高的细胞/组织对铁死亡的灵敏度增加^[37]。几项临床前和临床研究证明,铁稳态失调可能导致与AD、SAE等神经退行性疾病发病机制相关的铁死亡应激。一些与神经退行性疾病相关的蛋白质,包括APP、tau和apoE,已被证明可调节脑铁稳态,这些蛋白质的疾病相关变化可能会影响铁的生物化学并与铁死亡相关^[38]。铁过载还会损害小胶质细胞的运动性并促进衰老和促炎表型^[39]。脓毒症及SAE期间全身产生的促炎细胞因子通过多种机制进入CNS,激活小胶质细胞。因此,炎症信号级联反应会上调几种炎症介质的转录,例如TNF- α 、IL-1 β ,单核细胞趋化蛋白1MCP1被启动^[40]。虽然旨在作为针对脓毒症的防御反应,但小胶质细胞激活会产生细胞毒性环境,进一步诱导反应性释放ROS、一氧化氮(NO)和谷氨酸,持续的小胶质细胞激活和炎症介质和自由基的过度释放形成了一个恶性循环,导致异常的神经元功能和细胞死亡,从而导致SAE的进展。研究通过盲肠结扎穿刺术(CLP)模型大鼠发现,在体内血脑屏障通透性受损,ROS、

铁离子、MDA水平升高,GSH、GPX4水平降低,提示脓毒症引起铁死亡。

脓毒症诱导了浆性外泌体源性NEAT1的高表达,并可能通过调节miR-9-5p/TFRC和GOT1轴促进铁死亡而加重SAE^[41]。另有通过CLP小鼠及体外细胞模型发现,铁死亡抑制剂ferrostatin-1(Fer-1)通过抑制铁死亡有效提高了SAE小鼠的存活率,Fer-1可通过激活Nrf2/OH-1轴保护神经元免受铁死亡,减轻了神经元损伤并恢复了认知功能^[42]。此外,通过CLP建立小鼠SAE模型发现,铁死亡在SAE发病机制中的作用,通过激活Nrf2/GPX4信号轴来抑制铁蛋白作用,能抑制铁死亡诱导的小胶质细胞的聚集和趋化,改善炎症微环境,减轻认知功能障碍、神经功能障碍、血脑屏障破坏从而预防SAE^[4,43]。

2.2 药物转运相关性——铁死亡相关调节因子与SAE

脓毒症是ICU中常见的一种严重威胁生命的疾病,是由机体对炎症反应失调引起的,其具体发病机制仍在探索中。SAE是脓毒症的一种严重且常见的并发症。铁是一种至关重要的微量元素,构成了生物体的基础。在脓毒症期间,铁代谢发生改变,铁蓄积已被证明具有保护作用,但随着病情的进展,活性铁的增加可能导致氧化损伤和细胞死亡。此外,铁代谢紊乱与脓毒症的严重程度相关,这也表明铁可能是一种有用的诊断标记,以评估疾病的严重程度和预测疾病的结局。通过对疾病的发病机制的研究帮助评估如何以铁稳态为靶点,选择最优方案最大化的应用于脓毒症及SAE的治疗。

根据一些研究表明CNS和/或周围NS特定区域的局部铁沉积是许多神经退行性疾病的特征^[44-45]。许多CNS疾病的发展与脂质过氧化,铁沉积以及GPX4和GSH水平的降低有关。有基础研究结果表明,对乙酰氨基酚通过减少由GPX4信号通路介导的铁死亡来减少败血症引起的认知障碍即减轻SAE的发生^[46]。铁离子螯合剂去铁铵DFO是一种铁死亡抑制剂,可以减少氧化应激损伤并增加多巴胺活性,改善运动神经症并减缓SAE等疾病进展^[47,13]。铁死亡抑制剂Fer-1可以显著减少铁沉积,在CLP脓毒症小鼠模型中,铁死亡的抑制减弱了谷氨酸兴奋性毒性和核自噬并减轻SAE后的神经功能缺损和神经炎症,为铁死亡靶向治疗SAE提供了实验基础^[48]。

辅酶Q10(CoQ10)是一种内源性抗氧化剂,研究发现CoQ10对脓毒症的脏器保护作用可能是通过CoQ10的抗氧化、抗凋亡和抗炎介导的,可以防止脂质过氧化和铁死亡。CoQ10保护作用的分子机制可能与多种必需基因(如caspase-3、p53、

PON1)的调控和信号级联(如 Nrf2/HO-1 通路)有关^[49-50]。已经表明,氢气通过 Nrf2 通路抑制铁死亡,减轻神经元损伤和神经炎症^[51-52],改善脓毒症的脏器损伤如 SAE。Yao 等发现海马神经细胞铁死亡通过 Nrf 2/GPX4 信号通路导致脓毒症相关性脑病大鼠认知功能障碍,而褪黑素治疗可通过调节 Nrf2/GPX4 轴促进缺氧缺血性脑损伤中海马神经元的存活^[13,53]。

这些发现表明 Nrf2 在调节铁死亡中起着关键作用。我们的研究表明,Nrf2 和 HO-1 的表达在 Fer-1 组中升高,表明 Nrf2/HO-1 轴与 SAE 铁死亡的调节有关,并为治疗 SAE 的新策略打开了大门,靶向 Nrf2 以减轻铁死亡,但其机制需要进一步阐明。

此外,还有一些中药可能在 I/R 损伤的治疗中发挥作用,越来越多的证据表明,铁中毒在 CIRI 中起着至关重要的作用,通过从植物黄连的根茎中提取出的生物碱-小檗碱(BBR)对于 Erastin 诱导小鼠海马神经元 HT22 细胞铁死亡的模型中发现,BBR 通过激活了 Nrf2-HO-1/GPX4 通路,抑制 Erastin 诱导 HT22 细胞发生铁死亡,具有抗氧化应激,改善 SAE 引起的 CIRI^[54]。另外,从黄芩根中提取的一种中药成分-黄芩素,通过调控细胞中 GPX4、ACSL4 和 ACSL3 的表达水平,防止脂质过氧化发挥神经保护作用,从而在一定程度上抑制铁死亡,研究提示黄芩素作为一种具有治疗 NS 疾病如 SAE 等引起的 CIRI 潜力的药物^[55-56]。

3 铁死亡在 SAE 中的临床转化应用

目前,铁死亡研究已成为生命科学及医学等领域的全球热点,为脏器损伤和衰老领域的研究提供了新视角。尽管铁死亡的具体机制尚未完全明确,但随着研究的深入,人们发现铁死亡与多种疾病如心血管、肝肾、肿瘤、AD、SAE 等发生的病理生理过程密切相关。基础研究通过药理学或者遗传学研究发现靶向干预铁死亡,能有效地阻断这些疾病的进展或改善疾病的病理状况,为防治 AD、SAE 等临床重大疾病提供理论基础。

在铁死亡相关通路的基因敲除的动物模型或者模拟疾病的相关动物模型中通过铁死亡抑制剂的治疗对比研究发现铁死亡主要通过以下 3 个途径被抑制:螯合铁离子阻断芬顿反应、阻止脂质过氧化过程和清除脂质过氧化物,因此探索脓毒症及 SAE 和铁死亡之间的关系可能会产生新的脓毒症及 SAE 治疗靶点^[57]。

近年来的研究表明,铁死亡与脓毒症引起的多器官损伤有关,而其中 CNS 受害最严重。许多 CNS 疾病的发展如 SAE 与脂质过氧化、铁沉积以及 GPX4 和 GSH 水平的降低有关^[3]。铁螯合剂及铁死亡抑制剂可以抵抗脓毒症引起的多器官功能

障碍和炎症,保护 SAE^[4,58]。

SAE 是 ICU 最常见的脑病形式,它发生的病理生理学机制仍在探索中。其中海马体是与记忆学习密切相关的关键区域,特别容易受到缺氧和炎症等损伤。Fer-1 通过抑制铁死亡有效提高了 SAE 小鼠的存活率,减轻了神经元损伤并恢复了认知功能^[4]。

另外通过细胞发生铁死亡能释放影响免疫调节等相关损伤分子以及铁死亡靶点 GPX4 在免疫细胞增殖和免疫反应中的作用研究发现,这些分子通路的产生与改变能影响免疫细胞的分化与功能,进而影响疾病的发生和进展。同时,免疫细胞分泌免疫因子或其代谢物也能影响细胞铁死亡的发生。这为通过干预免疫细胞的铁死亡进而调控机体免疫能力、增强免疫疗法的疗效提供了思路^[59]。

随着铁死亡分子机制的不断深入,及新的靶向铁死亡的抑制剂、激活剂和探针被发现,越来越多的研究证明铁死亡与各种退行性疾病和脏器损伤相关,许多铁死亡抑制剂先后被证实在不同的疾病条件下能延缓 SAE 等疾病的发展,靶向铁死亡的治疗方式将逐渐从实验室走向临床。

4 结语与展望

综上所述,随着多组学、单细胞、结构生物学、人工智能等各种新技术研究的兴起,从多维度更准确地研究和阐明铁死亡在 SAE 等疾病发生、发展中发挥的不同作用以及发现不同的调控通路和相关靶点,期望进一步改善铁死亡相关化合物在人体内的代谢动力学特征,能够在临床前及临床研究中有着良好安全性和有效性,最终转化到临床使用,为 SAE 等疾病临床用药提供筛选依据,指导临床干预和治疗,靶向铁死亡的研究成果将为人类健康事业带来福音。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gu M, Mei XL, Zhao YN. Sepsis and Cerebral Dysfunction: BBB Damage, Neuroinflammation, Oxidative Stress, Apoptosis and Autophagy as Key Mediators and the Potential Therapeutic Approaches[J]. Neurotox Res, 2021, 39(2): 489-503.
- [2] 杨静, 司君利. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(10): 828-832.
- [3] Sedlackova L, Korolchuk VI. Mitochondrial quality control as a key determinant of cell survival[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019, 1866(4): 575-587.
- [4] Wang J, Yang S, Jing G, et al. Inhibition of ferroptosis protects sepsis-associated encephalopathy[J]. Cytokine, 2023, 161: 156078.
- [5] Crippa IA, Subirá C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis[J]. Crit Care, 2018, 22

- (1):327.
- [6] 吴晓颖,李卓民,李静青,等.类淋巴系统与脓毒症相关脑病的相关性研究[J].临床急诊杂志,2022,23(11):794-799.
- [7] Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160:303-318.
- [8] Wei S, Bi J, Yang L, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5):e173.
- [9] Li J, Li M, Li L, et al. Hydrogen sulfide attenuates ferroptosis and stimulates autophagy by blocking mTOR signaling in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Mol Immunol*, 2022, 141:318-327.
- [10] Li X, Ma N, Xu J, et al. Targeting Ferroptosis: Pathological Mechanism and Treatment of Ischemia-Reperfusion Injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1587922.
- [11] Saralkar P, Arsiwala T, Geldenhuys WJ. Nanoparticle formulation and in vitro efficacy testing of the mitoNEET ligand NL-1 for drug delivery in a brain endothelial model of ischemic reperfusion-injury[J]. *Int J Pharm*, 2020, 578:119090.
- [12] Xu XE, Liu L, Wang YC, et al. Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80:859-870.
- [13] 姚鹏,陈勇,李依玲,等.海马神经细胞铁死亡通过 Nrf2/GPX4 信号通路导致脓毒症相关性脑病大鼠认知功能障碍[J].中华危重病急救医学,2019,31(11):1389-1394.
- [14] Wu L, Ai ML, Feng Q, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 for diagnosis of sepsis-associated encephalopathy and outcome prognostication[J]. *J Crit Care*, 2019, 52:172-179.
- [15] Hu Q, Zhou Q, Wu J, et al. The Role of Mitochondrial DNA in the Development of Ischemia Reperfusion Injury[J]. *Shock*, 2019, 51(1):52-59.
- [16] 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.
- [17] Hu Y, Bi Y, Yao D, et al. Omi/HtrA2 Protease Associated Cell Apoptosis Participates in Blood-Brain Barrier Dysfunction[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12:48.
- [18] 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.
- [19] Gopaju R, Panangipalli S, Kotamraju S. Metformin treatment prevents SREBP2-mediated cholesterol uptake and improves lipid homeostasis during oxidative stress-induced atherosclerosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 118:85-97.
- [20] 白丽花,陈阳,黄思佳,等.活性氧在敌草快中毒中的作用机制研究进展[J].临床急诊杂志,2022,23(8):603-608.
- [21] Huang Y, Liu J, He J, et al. UBIAD1 alleviates ferroptotic neuronal death by enhancing antioxidative capacity by cooperatively restoring impaired mitochondria and Golgi apparatus upon cerebral ischemic/reperfusion insult[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):42.
- [22] Dietrich C, Hofmann TG. Ferroptosis Meets Cell-Cell Contacts[J]. *Cells*, 2021, 10(9):2462.
- [23] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.
- [24] Shen J, Xu G, Zhu R, et al. PDGFR- β restores blood-brain barrier functions in a mouse model of focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(8):1501-1515.
- [25] Wang Y, Quan F, Cao Q, et al. Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis[J]. *J Adv Res*, 2021, 28:231-243.
- [26] Yan HF, Tuo QZ, Yin QZ, et al. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury[J]. *Zool Res*, 2020, 41(3):220-230.
- [27] She X, Lan B, Tian H, et al. Cross Talk Between Ferroptosis and Cerebral Ischemia[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:776.
- [28] Sanmarco LM, Polonio CM, Wheeler MA, et al. Functional immune cell-astrocyte interactions[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9):e20202715-23.
- [29] Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, et al. Neuronal Cell Death[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2):813-880.
- [30] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [31] 黄毓慧,张共鹏,梁欢,等.抑制铁死亡可减轻脓毒症小鼠的心肌损伤:脂钙蛋白-2的作用[J].南方医科大学学报,2022,42(2):256-262.
- [32] Burgetova R, Dusek P, Burgetova A, et al. Age-related magnetic susceptibility changes in deep grey matter and cerebral cortex of normal young and middle-aged adults depicted by whole brain analysis[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(9):3906-3919.
- [33] Dusek P, Hofer T, Alexander J, et al. Cerebral Iron Deposition in Neurodegeneration[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5):714.
- [34] Urrutia PJ, Borquez DA, Nunez MT. Inflaming the Brain with Iron[J]. *Antioxidants*, 2021, 10:61.
- [35] Hinarejos I, Machuca-Arellano C, Sancho P, et al. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuroinflammation in Neurodegeneration with Brain Iron

- Accumulation(Nbia)[J]. *Antioxidants*,2020,9:1020.
- [36] Muhoberac BB, Vidal R. Iron, Ferritin, Hereditary Ferritinopathy, and Neurodegeneration [J]. *Front Neurosci*,2019,13:1195.
- [37] Wu Q, Wei C, Guo S, et al. Acute iron overload aggravates blood-brain barrier disruption and hemorrhagic transformation after transient focal ischemia in rats with hyperglycemia[J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2022, 13:87-95.
- [38] Jakaria M, Belaidi AA, Bush AI, et al. Ferroptosis as a mechanism of neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*,2021,159(5):804-825.
- [39] Angelova DM, Brown DR. Microglia and the Aging Brain: Are Senescent Microglia the Key to Neurodegeneration? [J]. *J Neurochem*, 2019, 157 (4): 676-688.
- [40] Yambire KF, Rostosky C, Watanabe T, et al. Impaired Lysosomal Acidification Triggers Iron Deficiency and Inflammation in Vivo[J]. *Life*,2019,8:e51031.
- [41] Wei XB, Jiang WQ, Zeng JH, et al. Exosome-Derived lncRNA NEAT1 Exacerbates Sepsis-Associated Encephalopathy by Promoting Ferroptosis Through Regulating miR-9-5p/TFRC and GOT1 Axis [J]. *Mol Neurobiol*,2022,59(3):1954-1969.
- [42] Wang J, Zhu Q, Wang Y, et al. Irisin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 signal axis [J]. *Free Radic Biol Med*,2022,187:171-184.
- [43] Chu J, Jiang Y, Zhou W, et al. Acetaminophen alleviates ferroptosis in mice with sepsis-associated encephalopathy via the GPX4 pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*,2022,41:9603271221133547.
- [44] Li YC, Liu Y, Wu P, et al. Inhibition of Ferroptosis Alleviates Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage In Vitro and In Vivo via Reduction of Lipid Peroxidation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41 (2):263-278.
- [45] Kenny E, Fidan E, Yang Q, et al. Ferroptosis contributes to neuronal death and functional outcome after traumatic brain injury[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (3):410-418.
- [46] Chu J, Jiang Y, Zhou W, et al. Acetaminophen alleviates ferroptosis in mice with sepsis-associated encephalopathy via the GPX4 pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022,41:960327122113357.
- [47] Jiang T, Cheng H, Su J, et al. Gastrodin protects against glutamate-induced ferroptosis in HT-22 cells through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Toxicol In Vitro*,2020,62:104715.
- [48] Xie Z, Xu M, Xie J, et al. Inhibition of Ferroptosis Attenuates Glutamate Excitotoxicity and Nuclear Autophagy in a CLP Septic Mouse Model[J]. *Shock*,2022, 57(5):694-702.
- [49] Zhao S, Wu W, Liao J, et al. Molecular mechanisms underlying the renal protective effects of coenzyme Q10 in acute kidney injury[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022,27(1):57.
- [50] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*,2019,23:101107.
- [51] Xie K, Zhang Y, Wang Y, et al. Hydrogen attenuates sepsis-associated encephalopathy by NRF2 mediated NLRP3 pathway inactivation[J]. *Inflamm Res*,2020, 69(7):697-710.
- [52] Yu Y, Feng J, Lian N, et al. Hydrogen gas alleviates blood-brain barrier impairment and cognitive dysfunction of septic mice in an Nrf2-dependent pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2020,85:106585.
- [53] Gou Z, Su X, Hu X, et al. Melatonin improves hypoxic-ischemic brain damage through the Akt/Nrf2/Gpx4 signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 163:40-48.
- [54] 黄庆洋, 纪东东, 田绣云, 等. 小檗碱通过激活 Nrf2-HO-1/GPX4 通路抑制小鼠海马神经元 HT22 细胞的铁死亡[J]. *南方医科大学学报*,2022,42(6):937-943.
- [55] 包钟元, 季晶. 铁死亡在颅脑外伤中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2022,42(2):270-278.
- [56] Ye Z, Zhang F, Wang P, et al. Baicalein Relieves Brain Injury via Inhibiting Ferroptosis and Endoplasmic Reticulum Stress in a Rat Model of Cardiac Arrest[J]. *Shock*,2023,59(3):434-441.
- [57] 沈馨, 余盈盈, 陈峻逸, 等. 靶向铁死亡防治重大疾病的转化医学研究[J]. *中国科学:生命科学*,2022,52(12):1815-1826.
- [58] Liu Y, Tan S, Wu Y, et al. The Emerging Role of Ferroptosis in Sepsis[J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41 (4): 368-380.
- [59] 张桂洪, 唐旭东. 铁死亡与免疫细胞关系的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*,2023,33(3):90-97.

(收稿日期:2023-04-24)