

文章编号:1003-2754(2024)04-0372-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2024.0073



# 铁死亡的发生机制及其在脑出血中的作用 与相关药物治疗研究进展

魏阳阳<sup>1,2</sup>, 王钦鹏<sup>1,2</sup>, 蔡珂<sup>1,2</sup>, 李婷婷<sup>1,2</sup>综述, 梁成<sup>1,2</sup>审校

**摘要:** 铁死亡是一种新发现的、铁依赖性的非凋亡性细胞死亡方式,参与多种疾病的病理过程。脑出血是一种高发病率、高死亡率、高致残率的疾病,是神经科常见的急危重症,预后不良,极大地威胁人类的健康。脑出血引起的脑组织原发性损伤与细胞毒性、神经炎症、氧化应激等相关的继发性损伤是导致其预后不良的主要原因,其中,脑出血后继发性脑损伤是目前临床治疗的难点。研究表明,铁死亡与脑出血后继发性脑损伤的过程密切相关。深入研究脑出血后铁死亡的发生机制及其药物治疗的前景,将为脑出血后继发性脑损伤的诊治提供新思路和新靶点。

**关键词:** 铁死亡; 脑出血; 继发性脑损伤

**中图分类号:** R741; R743.34

**文献标识码:** A

**Research advances in the mechanism of ferroptosis, its role in intracerebral hemorrhage, and related drug therapies** WEI Yangyang, WANG Qinpeng, CAI Ke, et al. (The Second Clinical Medical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** Ferroptosis is a newly discovered iron-dependent form of non-apoptotic cell death and is involved in the pathological process of many diseases. Intracerebral hemorrhage is a disease with high morbidity, mortality, and disability rates and is a common acute and critical illness in the department of neurology, and it often has a poor prognosis and greatly threatens human health. Primary brain tissue injury caused by intracerebral hemorrhage and secondary injury associated with cytotoxicity, neuroinflammation, and oxidative stress are the main reasons leading to poor prognosis, among which secondary brain injury after intracerebral hemorrhage is a difficulty in clinical treatment at present. Studies have shown that ferroptosis is closely associated with the course of secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. In-depth research on the mechanism of ferroptosis after intracerebral hemorrhage and the prospect of drug therapies will provide new ideas and new targets for the diagnosis and treatment of secondary brain injury after intracerebral hemorrhage.

**Key words:** Ferroptosis; Intracerebral hemorrhage; Secondary brain injury

铁死亡(ferroptosis)是一种与铁代谢密切相关的程序性非凋亡性细胞死亡,是由铁离子过量积累诱导质膜脂质发生过氧化,导致机体大分子物质被氧化破坏引起的细胞死亡<sup>[1]</sup>。越来越多的研究表明,铁死亡与脑出血后继发性损伤的病理过程密切相关。脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是常见的脑卒中亚型,约占全球卒中死亡率近50%,占急性脑血管病的15%左右<sup>[2]</sup>。ICH发病率高、预后差,约40%的患者在确诊后1年内死亡,大部分幸存者也遗留有严重的神经缺陷及认知功能障碍,严重影响患者生存质量<sup>[3]</sup>。ICH的不良预后不仅归因于血肿机械压迫与高颅压损伤,还包括以细胞毒性、血脑屏障破坏和细胞内代谢紊乱为特征的继发性损伤(secondary brain injury, SBI)<sup>[4]</sup>。早期有创手术清除血肿同时予以对症支持治疗,可缓解血肿压迫引起的原发性脑损伤,是目前缓解ICH后原发性脑损伤的主要治疗方法,但对于SBI仍缺乏更精确有效的治疗方法<sup>[5]</sup>。因此,针对ICH继发性损伤的特异性治疗是很有必要的,深入研究脑出血后铁死亡的发生机

制及其药物治疗的前景,将为脑出血后继发性脑损伤的诊治提供新思路和新靶点。

## 1 铁死亡的特征及机制

铁死亡是2012年由Dixon团队研究肿瘤治疗时发现的、以铁代谢紊乱为特征、受还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)轴调控的一种调节性细胞死亡<sup>[1]</sup>。形态学主要表现为线粒体体积萎缩、线粒体嵴减少、细胞核相对完整、不发生染色质凝聚、细胞膜密度增加等<sup>[6]</sup>;生化特点主要表现为胞内Fe<sup>2+</sup>、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、脂质过氧化物的积累、胱氨酸摄取减少、谷胱甘肽合成量下降而消耗增加、GPX4活性下降等<sup>[1]</sup>。在基因水平上,受铁代谢调控通路、脂质过氧化通路及氧化还原相关胱氨

收稿日期:2023-09-20;修订日期:2023-12-15

作者单位:(1. 兰州大学第二临床医学院,甘肃 兰州 730000;2. 兰州大学第二医院,甘肃 兰州 730030)

通信作者:梁成, E-mail: hongyan200107@126.com

酸转运通路的调节<sup>[6]</sup>。相关研究表明,铁死亡病理过程主要与机体铁代谢紊乱诱导脂质过氧化、GSH-GPX4依赖性抗氧化防御系统的失活有关,是介导铁死亡的重要环节,也是调控铁死亡的潜在靶点<sup>[7]</sup>。越来越多的研究表明,铁死亡与脑出血后继发性损伤的病理过程密切相关<sup>[8,9]</sup>。

**1.1 铁代谢紊乱启动脂质过氧化** 铁是机体维持正常生理过程的重要微量元素之一,参与体内多种代谢途径。生理状态下,机体摄取铁主要是通过食物及衰老红细胞回收利用铁,从食物中摄取的大部分是三价铁( $\text{Fe}^{3+}$ ),不易被肠上皮吸收<sup>[10]</sup>。 $\text{Fe}^{3+}$ 可被铁还原酶还原为二价铁( $\text{Fe}^{2+}$ ),通过小肠黏膜上皮细胞顶端膜中的二价金属转运蛋白1转运到细胞中,也可通过血红素载体蛋白以血红素形式吸收进入细胞,转移到细胞中的血红素在血红素加氧酶1或2(HO-1/HO-2)的作用下释放 $\text{Fe}^{2+}$ <sup>[11]</sup>。吸收入血的 $\text{Fe}^{2+}$ 被铜蓝蛋白氧化为 $\text{Fe}^{3+}$ ,与转铁蛋白结合形成复合物随血液循环运输到各个组织,通过组织细胞膜上转铁蛋白受体的介导进入组织细胞发挥作用,过多的铁则储存于铁蛋白,还有小部分游离 $\text{Fe}^{2+}$ 通过基底膜一侧的铁转运蛋白(ferroportin, FPN)从细胞中排泄出来,运输到循环系统,防止过量游离铁离子对细胞的毒性作用<sup>[12]</sup>。当机体铁摄入不足时, $\text{Fe}^{2+}$ 从复合物中缓慢释放,并通过铁蛋白输送到循环系统,保持细胞内铁稳态<sup>[13,14]</sup>。细胞内铁的摄取、运输、储存和利用障碍将导致细胞内 $\text{Fe}^{2+}$ 沉积,通过芬顿反应生成大量ROS,从而启动脂质过氧化反应<sup>[15]</sup>。生物膜磷脂中含有丰富的多不饱和脂肪酸,芬顿反应生成的ROS、自由基等能通过酶或非酶途径攻击含有碳碳双键的脂质,诱导脂质发生过氧化而产生各种毒性产物,当铁引起的脂质氧化反应超过细胞的抗氧化能力水平时,含有丰富多不饱和脂肪酸的生物膜会不断被破坏,降低膜的稳定性和流动性,改变膜相关蛋白的生物活性,并诱导许多影响细胞活性和存活物质渗透,诱导细胞死亡<sup>[16]</sup>。ROS还可以攻击DNA和蛋白质,氧化碱基,破坏单链,并抑制关键的DNA修复途径<sup>[17]</sup>。

**1.2 GSH-GPX4依赖性抗氧化防御系统的失活** GSH-GPX4抗氧化系统相关的氨基酸代谢也与铁死亡的发生密切相关。GPX4作为一种抗氧化酶,目前被认为是铁死亡的中心抑制因子,其活性依赖于GSH的辅助,而GSH作为体内重要的还原剂,同样能在GPX4的催化下将脂质过氧化物转化为无毒物质而平衡机体的氧化还原<sup>[18]</sup>。GSH由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸合成,由于半胱氨酸在细胞中的浓度有限,半胱氨酸被认为是谷胱甘肽合成的限速前体<sup>[18]</sup>。细胞膜上广泛存在的SystemXc-反转运蛋白

负责为合成GSH提供原料,将细胞外的胱氨酸转运到细胞内,进一步还原为半胱氨酸而参与GSH的合成,同时将胞内谷氨酸转运出去<sup>[19]</sup>。氨基酸反转运蛋白、GSH、GPX4都是生物抗氧化系统的重要成分,每一种缺陷都可能促进细胞发生铁死亡<sup>[20]</sup>。当胞内GSH含量减低或GPX4活性下降时,细胞抗氧化能力降低,氧化还原失衡,对ROS和脂质过氧化物清除不足,诱发铁死亡;氨基酸反转运蛋白系统对胱氨酸、谷氨酸的反向转运可以直接影响细胞内胱氨酸的含量进而影响GSH的生成,影响GPX4的活性,也发挥重要的作用<sup>[20]</sup>。当SystemXc-的功能被阻断时,胱氨酸摄取减少而半胱氨酸含量不足,细胞内谷氨酸堆积、GSH合成减少、GPX4缺少GSH的辅助而活性降低,细胞氧化应激受损加剧,促进细胞发生铁死亡<sup>[21,22]</sup>。

## 2 脑出血后脑损伤的机制

ICH导致神经细胞损伤的机制在超急性期(3 h内)、急性期(24 h内)和晚期(3 d后)可能不同,主要包括原发性损伤和继发性损伤<sup>[4]</sup>。原发性脑损伤发生在ICH后数小时内,脑血管破裂后局部形成血肿,可导致脑组织直接破坏,使神经元和神经纤维的联系中断,导致神经功能缺损;血肿的占位效应能明显增高颅内压,压迫血肿周围脑组织和神经传导束,甚至导致脑疝形成,这是ICH造成的原发性脑损伤<sup>[23]</sup>。继发性损伤也在ICH的最初几个小时内发生,并在3 d后达到高峰,主要涉及血脑屏障破坏、脑水肿、炎症、氧化应激等过程<sup>[24]</sup>。这些继发性损伤过程与其预后不良密切相关,在ICH晚期对上述病理机制进行干预将大大有利于脑出血患者的预后,被认为是脑出血治疗的潜在靶点。

## 3 铁死亡与脑出血

相关研究证明,在胶原酶诱导的小鼠ICH模型中,可以观察到铁死亡的特征性形态学改变及分子学特征,并证实使用铁抑素-1(Ferrostatin-1)可以减轻神经元铁死亡,改善ICH后脑损伤,为脑出血后神经元铁死亡的发生提供了充分的证据<sup>[25]</sup>。

**3.1 脑出血后神经元铁死亡的过程** 由于血脑屏障的存在,铁进入大脑受到严格控制,铁离子进入神经细胞的主要途径是胞吞作用:血液中的 $\text{Fe}^{3+}$ -转铁蛋白复合物在血液中运输,到达脑组织后,转铁蛋白-铁复合物与血脑屏障内皮上的转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)结合,触发内吞作用进入脑细胞,脑出血后脑细胞代谢发生障碍,血液中pH降低,诱导 $\text{Fe}^{3+}$ 从复合物中解离,解离后的 $\text{Fe}^{3+}$ 通过铁还原酶还原为 $\text{Fe}^{2+}$ ,部分被细胞消耗利用,部分储存于铁池,过多的 $\text{Fe}^{2+}$ 则通过膜铁转运蛋白1(ferroportin1, Fpn1)转运出细胞,由此维持细胞内外铁



离子的稳定<sup>[13]</sup>。脑脊液中的转铁蛋白饱和度远高于血浆,当铁过载时,这种差异可能会削弱大脑对铁的调节,并使脑细胞容易发生病理生理事件,如铁死亡<sup>[26]</sup>。而大脑的内源性抗氧化防御能力较差,这使其更容易受到氧化损伤<sup>[27]</sup>。此外,脑出血发生后,血红蛋白从降解的红细胞中释放出来形成血肿,激活小胶质细胞,活化的小胶质细胞释放趋化因子,将血液来源的巨噬细胞募集到出血区,吞噬沉积的血红蛋白、受损和死亡的组织,代谢成铁离子,随后过量的 $\text{Fe}^{2+}$ 从小胶质细胞中转运出去,通过转铁蛋白受体被转运到神经元中,通过芬顿反应或哈勃-韦斯反应促进水和ROS生成,并启动脂质过氧化反应生成大量致命的脂质过氧化物,ROS和脂质过氧化物随后修饰和干扰蛋白质、脂质以及DNA这些生物大分子,引起神经毒性和神经元死亡<sup>[28]</sup>。同时,机体会启动抗氧化系统以清除过量的脂质过氧化物从而保护机体大分子物质免受损伤,消耗大量GPX4;另一方面,脑出血后神经细胞外谷氨酸高表达,SystemXc-受抑制,GSH合成下降,GPX4-GSH抗氧化防御系统进一步受抑制,细胞抗氧化能力下降而不足以抑制脂质过氧化,胞内氧化还原平衡被破坏,机体内脂质过氧化物不断积累,引发脂质破坏的级联反应,促进神经细胞发生铁死亡<sup>[18,29]</sup>。

**3.2 铁死亡加重脑出血后脑损伤** 脑出血后继发性脑损伤的发生机制包括脑水肿、神经炎症反应、氧化应激、细胞自噬跟凋亡等方面,神经细胞发生铁死亡可以通过加重上述过程诱导加重脑损伤。脑出血后产生的血红蛋白、铁等物质可激活小胶质细胞,使炎症因子、炎症介质表达增加,诱导神经炎症<sup>[30]</sup>;过量的 $\text{Fe}^{2+}$ 通过芬顿反应促进水和ROS生成,并启动脂质过氧化反应,使细胞内羟基自由基、脂质过氧化物等大量堆积,打破细胞原有氧化还原平衡,加速蛋白质、脂质以及DNA这些生物大分子氧化破坏,加重氧化应激的过程<sup>[30]</sup>;芬顿反应生成的水可直接加重出血部位脑细胞水肿,而产生的活性氧会抑制细胞膜上 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 泵、 $\text{Ca}^{2+}$ 泵的活性,影响离子的转运,使胞内离子代谢紊乱、酸中毒,导致细胞毒性脑水肿<sup>[31]</sup>;此外,铁过载在引发铁依赖性脂质过氧化过程的同时,脂质过氧化产物还可以诱导细胞的凋亡和自噬<sup>[32]</sup>,加重脑损伤。

#### 4 铁死亡抑制剂对脑出血的治疗作用

脑出血后铁死亡与铁代谢、谷胱甘肽依赖性抗氧化防御和脂质过氧化密切相关,这些病理事件可以激活炎症反应并引起神经元损伤。因此,针对这些代谢通路分子的药物治疗为抑制铁死亡、减轻脑损伤提供了新的靶点。

##### 4.1 铁离子积累抑制剂 Ferrostatin-1 是一种

铁死亡的特异性抑制剂,研究表明,在体内和体外给与Ferrostatin-1后,可使活性氧、脂质过氧化物的产生减少,抑制神经元死亡,改善神经功能<sup>[25]</sup>。铁离子螯合剂能与游离铁离子结合,形成稳定络合物而降低铁离子的毒性。去铁胺、去铁酮(deferarox, DFR)、VK28、氯碘羟喹都是常见的铁离子螯合剂,可减少铁离子沉积,抑制小胶质细胞活化,减轻红细胞溶血带来的铁过载和氧化应激,抑制神经元铁死亡<sup>[33-35]</sup>。氯碘羟喹还可通过上调Fpn1的表达水平,将铁离子转出细胞,从另一途径抑制铁死亡<sup>[36]</sup>。米诺环素也被证实可以作为铁螯合剂缓解脑出血诱导的老年雌性大鼠的脑损伤,但其机制尚不清楚<sup>[37]</sup>。这些药物对脑出血更确切的治疗效果仍需进一步临床研究证实。吡哆醛异烟酰肼(pyridoxal isonicotinoyl hydrazone, PIH)是一种亲脂性铁络合剂,能有效降低血肿周围组织总铁、ROS和脂质过氧化物含量,使GPX4表达增加,有效促进小胶质细胞由M1向M2表型转化,降低炎症因子的表达而抑制炎症反应,发挥脑保护作用,从多个靶点抑制脑出血后神经元铁死亡<sup>[38]</sup>。

**4.2 脂质过氧化抑制剂** 研究发现,长链非编码RNA H19(lncRNA H19)可以通过调节miR-106b-5p/ACSL4轴来促进脑微血管内皮细胞铁死亡,lncRNA H19的敲除可以增加SLC7A11和GPX4的mRNA表达,并下调转铁蛋白受体的水平,抑制铁死亡<sup>[39]</sup>。丹皮酚是从芍药属中分离得到的天然产物,可以介导HOTAIR/UPF1/ACSL4轴,能在体内外脑出血模型中抑制神经细胞发生铁死亡,改善神经功能,抑制铁死亡的进展<sup>[40]</sup>。抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-cysteine, NAC)可以中和由花生四烯酸盐依赖的脂氧合酶活性产生的有毒脂质,抑制ALOX5的毒性花生四烯酸产生来抑制铁死亡,保护神经元,最终改善小鼠脑出血的预后<sup>[41]</sup>。N-羟基-N'-(4-N-丁基-2-甲基苯基)-二甲基苯胺(HET0016)也被发现可抑制花生四烯酸代谢产物20-羟基四烯酸的合成,证明其在脑出血后具有保护作用<sup>[42]</sup>。liproxstatin-1是一种螺环唑啉胺衍生物,已被证明能通过抑制ROS水平和激活Nrf2/HO-1信号通路来抑制铁死亡,通过恢复记忆功能、调节脑萎缩、改善神经缺损症状来发挥长期的神经保护作用<sup>[43]</sup>。

**4.3 增强细胞抗氧化相关药物** GPX4-GSH轴是铁死亡相关机制中研究最多的抗氧化途径之一,在脑出血急性期,GSH治疗可增强细胞抗氧化能力,减少脑出血模型小鼠脑损伤的体积、减轻神经功能缺损症状、降低死亡率,表现出强烈的神经保护作用<sup>[44]</sup>;作为一种抗氧化剂,N-乙酰半胱氨酸在脑出血后的神经保护作用部分是由于GSH水平的增加,从而中和由花生四烯酸盐依赖的ALOX5活性产生的

有毒脂质,减轻细胞损伤<sup>[41]</sup>;硒作为GPX4所必需的微量元素之一,会驱动抗氧化酶GPX4表达上调,可以阻断铁死亡,改善脑功能并治疗脑出血<sup>[45]</sup>。黄芩苷、姜黄素、表儿茶素、异尖叶钩藤碱是天然植物的提取成分,既往研究表明,黄芩苷、姜黄素、表儿茶素、异尖叶钩藤碱均能通过提高细胞内GPX4或SLC7A11的表达水平,增强细胞的抗氧化能力,改善脑出血后铁死亡,但这些中药成分的作用通路不同<sup>[43-46]</sup>。姜黄素纳米颗粒的抗铁死亡作用主要通过调节NRF2/HO-1通路产生<sup>[46]</sup>;表儿茶素EC主要对小鼠早期出血性脑损伤有保护作用,其保护作用主要是通过Nrf2依赖性途径增强细胞抗氧化以及通过nrf2非依赖性途径降低血红素加氧酶-1的诱导和脑细胞铁沉积<sup>[47]</sup>;异尖叶钩藤碱主要通过作用于miR-122-5p/TP53/SLC7A11通路,上调miR-122-5p和SLC7A11 mRNA的表达,抑制TP53,从而抑制铁死亡<sup>[48]</sup>;此外,黄芩苷还可抑制铁转运蛋白SLC11A2的表达,通过调节铁的转运减轻铁沉积,抑制铁死亡,可在体内、外对脑出血后脑损伤发挥强烈的保护作用<sup>[49]</sup>。

## 5 问题与展望

铁死亡最初是在研究肿瘤治疗时发现的,作为一种独特的细胞死亡方式,近年来,铁死亡参与各个脏器病理过程的机制逐渐被阐述,对于铁死亡在临床疾病中的研究也越来越多。由于参与铁死亡的信号传导通路很多,其发生过程也在多个层面受到严格调控,靶向相关通路信号分子的药物将为疾病的临床治疗和干预提供新的思路。

铁死亡在脑出血后的脑保护和改善神经功能方面具有很大的探索价值,许多研究证实,通过抑制脑出血后铁死亡,患者将获得显著的益处,并解决脑出血后高死亡率的问题。铁离子螯合剂、脂质过氧化相关酶抑制剂以及一些能增强细胞抗氧化能力的天然药物有望为脑出血后继发性脑损伤的治疗提供新的方向。

目前,对铁死亡发生机制的研究已成为热点,涉及多种通路及分子,尽管对铁死亡发生机制的研究已经很丰富,但仍有许多机制和调节因子有待发现;许多研究成果证实了铁死亡与脑出血具有密切的关系,但是铁死亡促进脑出血发展的具体通路和调节机制如何、是否与其他细胞死亡方式存在相互作用等这些问题尚未得到解答,仍有待进一步探索;寻找拮抗铁死亡过程的药物将为脑出血的治疗提供新的思路,如何将这些基础研究成果转化为临床应用并减少相关的不良反应,还需要更深入的研究。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**魏阳阳负责论文设计、拟定写作思路、撰写论文;蔡珂、李婷婷负责文献收集;王钦鹏负责论文修改;梁成负责指导撰写论文并最后定稿。

## [参考文献]

- [1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [2] Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, et al. Global stroke statistics [J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(1): 13-32.
- [3] Weimar C, Kleine-Borgmann J. Epidemiology, prognosis and prevention of non-traumatic intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(15): 2193-2196.
- [4] Welling LC, Rabelo NN, de Sena Barbosa MG, et al. Intracerebral hemorrhage and ferroptosis: something else that STICH should know? [J]. *World Neurosurg*, 2021, 150: 211-212.
- [5] Toyoda K, Koga M, Yamamoto H, et al. Clinical outcomes depending on acute blood pressure after cerebral hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(1): 105-113.
- [6] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [7] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [8] Wu Y, Sun Y, Wang X, et al. The regulated cell death and potential interventions in preterm infants after intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(7): 1488-1503.
- [9] Cao Y, Xiao W, Liu S, et al. Ferroptosis: Underlying mechanism and the crosstalk with other modes of neuronal death after intracerebral hemorrhage [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17(2): 1080344.
- [10] Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(12): 118535.
- [11] Lu C, Tan C, Ouyang H, et al. Ferroptosis in intracerebral hemorrhage: a panoramic perspective of the metabolism, mechanism and theranostics [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(5): 1348-1364.
- [12] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 486-501.
- [13] Yanatori I, Kishi F. DMT1 and iron transport [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 55-63.
- [14] Gong Y, Deng J, Wu Y, et al. Role of mass effect on neuronal iron deposition after intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Neurol*. 2023, 368(10): 114475.
- [15] Bai Y, Meng L, Han L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 997-1003.
- [16] Wong-ekkabut J, Xu Z, Triampo W, et al. Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: a molecular dynamics study [J]. *Biophys J*, 2007, 93(12): 4225-4236.
- [17] Magtanong L, Ko PJ, Dixon SJ. Emerging roles for lipids in non-apoptotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(7): 1099-1109.

- [18] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11-12): 2195-2209.
- [19] Cao Y, Xiao W, Liu S, et al. Ferroptosis: underlying mechanism and the crosstalk with other modes of neuronal death after intracerebral hemorrhage [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1080344.
- [20] Sun Y, Zheng Y, Wang C, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 753.
- [21] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system xc- and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 968.
- [22] Kobayashi S, Hamashima S, Homma T, et al. Cystine/glutamate transporter, system xc-, is involved in nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages [J]. *Nitric Oxide*, 2018, 78: 32-40.
- [23] Wilkinson DA, Keep RF, Hua Y, et al. Hematoma clearance as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage: from macro to micro [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(4): 741-745.
- [24] Wei Y, Song X, Gao Y, et al. Iron toxicity in intracerebral hemorrhage: Physiopathological and therapeutic implications [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 178: 144-154.
- [25] Li Q, Han X, Lan X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e90777.
- [26] Pagani A, Vieillevoys M, Nai A, et al. Regulation of cell surface transferrin receptor-2 by iron-dependent cleavage and release of a soluble form [J]. *Haematologica*, 2015, 100(4): 458-465.
- [27] Torres-Cuevas I, Corral-Debrinski M, Gressens P. Brain oxidative damage in murine models of neonatal hypoxia/ischemia and reoxygenation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 142: 3-15.
- [28] Sun Y, Li Q, Guo H, et al. Ferroptosis and iron metabolism after intracerebral hemorrhage [J]. *Cells*, 2022, 12(1): 90.
- [29] Bi J, Yang S, Li L, et al. Metadherin enhances vulnerability of cancer cells to ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 682.
- [30] 彭驰伟, 陈薇, 陈玲, 等. 铁死亡与脑出血后脑损伤 [J]. *内科*, 2021, 16(2): 212-215, 251.
- [31] 丁永宏, 梁成, 张建, 等. 血清铁蛋白与高血压脑出血后血肿周围水肿的相关性研究 [J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(8): 1217-1219.
- [32] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5080843.
- [33] Imai T, Tsuji S, Matsubara H, et al. Deferasirox, a trivalent iron chelator, ameliorates neuronal damage in hemorrhagic stroke models [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394(1): 73-84.
- [34] Veltkamp R, Purucker J. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(10): 80.
- [35] Li Q, Wan J, Lan X, et al. Neuroprotection of brain-permeable iron chelator VK-28 against intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(9): 3110-3123.
- [36] Lv X, Zhang W, Xia S, et al. Clioquinol inhibits cell growth in a SERCA2-dependent manner [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(5): e22727.
- [37] Dai S, Hua Y, Keep RF, et al. Minocycline attenuates brain injury and iron overload after intracerebral hemorrhage in aged female rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 126: 76-84.
- [38] 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.
- [39] Mao S, Huang H, Chen X. lncRNA H19 aggravates brain injury in rats following experimental intracerebral hemorrhage via NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Comput Math Meth Med*, 2022, 2022: 1-7.
- [40] Jin ZL, Gao WY, Liao SJ, et al. Paeonol inhibits the progression of intracerebral haemorrhage by mediating the HOTAIR/UPF1/ACSL4 axis [J]. *ASN Neuro*, 2021, 13: 17590914211010647.
- [41] Karuppagounder SS, Alin L, Chen Y, et al. N-acetylcysteine targets 5 lipoxygenase-derived, toxic lipids and can synergize with prostaglandin E<sub>2</sub> to inhibit ferroptosis and improve outcomes following hemorrhagic stroke in mice [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(6): 854-872.
- [42] Han R, Wan J, Han X, et al. 20-HETE participates in intracerebral hemorrhage-induced acute injury by promoting cell ferroptosis [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 763419.
- [43] Fan BY, Pang YL, Li WX, et al. Liprostatin-1 is an effective inhibitor of oligodendrocyte ferroptosis induced by inhibition of glutathione peroxidase 4 [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(3): 561-566.
- [44] Diao X, Zhou Z, Xiang W, et al. Glutathione alleviates acute intracerebral hemorrhage injury via reversing mitochondrial dysfunction [J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146514.
- [45] Alim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1262-1279.
- [46] 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.
- [47] Chang CF, Cho S, Wang J. (-)-Epicatechin protects hemorrhagic brain via synergistic Nrf2 pathways [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(4): 258-271.
- [48] 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.
- [49] Duan L, Zhang Y, Yang Y, et al. Baicalin inhibits ferroptosis in intracerebral hemorrhage [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 629379.

---

引证本文:魏阳阳,王钦鹏,蔡珂,等.铁死亡的发生机制及其在脑出血中的作用与相关药物治疗研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(4):372-376.