

· 综述 ·

铁死亡在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展

冯雨欣¹, 王贺冉², 贾建军^{2*}

(¹ 解放军医学院, 北京 100853; ² 中国人民解放军总医院第二医学中心老年医学研究所, 北京 100853)

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病,具有病因复杂、患病率高以及病程冗长等特点,给患者家庭乃至整个社会带来了沉重的负担,然而 AD 的发病机制仍存在较大争议且尚无明确定论。铁死亡作为一种新型的细胞死亡形式,其主要机制是细胞内 Fe^{2+} 浓度升高,破坏了氧化与抗氧化系统的平衡,从而引发活性氧和有毒脂质过氧化物的积累,导致细胞死亡。有研究发现,一些抑制大脑内铁沉积的药物在治疗 AD 方面展现出了显著的效果,铁死亡可能是导致 AD 发病的重要原因之一。本文就铁死亡在 AD 中的发生机制,铁死亡与 AD 病理的相互作用以及 AD 中铁死亡的药物治疗 3 个方面进行综述,旨在为 AD 的治疗提供新的思考方向。

【关键词】 阿尔茨海默病; 铁代谢紊乱; 铁死亡

【中图分类号】 R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.01.013

Research progress of ferroptosis in pathogenesis of Alzheimer's disease

Feng Yuxin¹, Wang Heran², Jia Jianjun^{2*}

(¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Institute of Geriatrics, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD), as a neurodegenerative disorder associated with age, presents a complex onset, high prevalence, and a protracted course, and brings a considerable burden and stress to the family and entire society. However, the pathogenesis of AD remains controversial, and there are no definitive conclusions yet. Ferroptosis, a novel form of cell death, is characterized by an increase in intracellular Fe^{2+} concentration, leading to disruption of the balance between oxidative and antioxidative systems, and then resulting in accumulation of reactive oxygen species and toxic lipid peroxidation, and ultimately culminating in cell death. Evidence shows that some drugs that can inhibit brain iron deposition exhibit significant therapeutic effects in treating AD, so ferroptosis is potentially a significant contributor to the onset of AD. In this review, we focus on three themes: the pathogenesis of ferroptosis in AD, the interaction between ferroptosis and AD pathology, and the ferroptosis drug treatment for AD, aiming to provide new thinking orientation for AD treatment strategies.

【Key words】 Alzheimer's disease; iron metabolism disorder; ferroptosis

This work was supported by the Open Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (NCRCG-PLAGH-2022002), the Key Research and Development Program of Ministry of Science and Technology of China (2018YFC1312301), the Special Project of Military Logistics Healthcare (21BJZ20) and the Support Project for New Technology and Business of Chinese PLA General Hospital (XYZ-202108).

Corresponding author: Jia Jianjun, E-mail: jiajianjun301@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性进行性中枢神经系统变性疾病,主要病理特征为 β 样淀粉样蛋白(β -amyloid protein, $\text{A}\beta$)过度沉积形成的淀粉样斑块和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结,伴有突触损伤和神经元丢失^[1]。目前,基于 $\text{A}\beta$ 级联假说研发的抗 $\text{A}\beta$ 单克隆抗体并不能有效阻止 AD 的病理进程,因此进一步了解 AD 诱发的病理因素至关重要。

铁死亡是指在铁离子的催化作用下,细胞内过氧化与抗氧化机能失衡,导致脂质过氧化物在细胞

收稿日期: 2024-03-14; 接受日期: 2024-06-19

基金项目: 国家老年疾病临床研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2022002); 科技部重点研发计划(2018YFC1312301); 军队后勤保健课题(21BJZ20); 解放军总医院新技术新业务扶持项目(XYZ-202108)

通信作者: 贾建军, E-mail: jiajianjun301@126.com

内积聚,进而引发细胞死亡的过程。铁死亡细胞具有独特的形态学特征,表现为细胞膜破裂并出现出泡现象,细胞质内线粒体体积收缩变小,膜密度增加,嵴断裂或缺失^[2]。大量研究表明,脑内铁代谢紊乱以及铁死亡可能在 AD 发病过程中发挥重要作用^[3]。在 AD 患者的影像学检查中,可发现患者脑内出现铁的沉积,定量磁敏感图证明铁沉积与 Aβ 斑块共定位^[4]。此外,有研究在 AD 患者的血液和脑脊液中也检测到谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 水平下调、脂质过氧化水平过度积累等诸多可促进铁死亡发生的病理特征^[5]。因此,铁死亡可能是 AD 发病的潜在机制之一,降低脑内铁含量,抑制铁死亡有望成为治疗 AD 的新靶点。本文就 AD 脑中铁死亡的机制、铁死亡与 AD 病理特征之间的相互影响以及铁死亡的治疗策略进行综述。

1 AD 脑中铁死亡的机制

1.1 AD 中的铁稳态失衡

作为生物体中重要的大分子物质,铁的吸收、储存以及外流状况受到铁代谢相关蛋白的严密调控。铁代谢由一系列蛋白,如转铁蛋白 (transferrin, TF)、转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1)、铁蛋白 (ferritin, FER)、线粒体铁蛋白 (ferritin mitochondrial, FTMT)、铁转运蛋白 1 (ferroportin1, FPN1)、Hepcidin 以及铁调节蛋白 (iron-regulatory proteins, IRPs) 等,通过吸收、利用、回收以及储存等复杂过程实现平衡。

1.1.1 TFR1 和 TF 在机体环境中,铁主要以 Fe²⁺ 和 Fe³⁺ 的形式存在。在生理条件下,Fe³⁺ 通过 TFR1 和 TF 介导的内吞作用将细胞外的铁转移到细胞内,进入细胞内的 Fe³⁺ 被前列腺六次跨膜蛋白 3 还原为 Fe²⁺,在二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 调控下,一部分 Fe²⁺ 以游离状态储存在不稳定的铁池 (labile iron pool, LIP) 中,执行正常的生理功能^[6]。在铁死亡过程中,TFR1 和 TF 的表达通常会上调,从而导致细胞对外界 Fe²⁺ 的摄取能力增强。动物实验显示 TF 和 TFR1 在 3 月龄淀粉样前体蛋白/早老素 1 (amyloid precursor protein/presenilin 1, APP/PS1) 转基因小鼠脑皮层和海马区域的表达出现显著性升高^[7],提示 TF 和 TFR1 水平在 AD 病变的早期就有所增加。

1.1.2 FER 和 FTMT FER 是一种铁储存蛋白,分为铁蛋白重链 (ferritin heavy chain, FTH) 和铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 亚型,其核心作用是

将游离铁转换为 Fe³⁺ 储存。FER 能通过自噬结合细胞内多余 Fe²⁺,保护细胞免受氧化损伤,避免铁死亡。研究证明 AD 患者的海马区及皮层中 FTH 和 FTL 的表达水平较健康老年人显著增高^[8]。FTH 和 FTL 的表达升高可能是细胞对 Fe²⁺ 积累的一种保护反应,试图通过增加铁蛋白的合成来减少自由 Fe²⁺ 的水平,从而减轻氧化应激的损伤。然而,这种保护机制在 AD 患者中可能不足以完全阻止疾病的进展。FTMT 是一种位于线粒体中的专门负责储存铁的蛋白质,在细胞铁代谢调节中扮演着至关重要的角色。研究发现神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 中过度表达的 FTMT 通过调控 LIP 和胞浆活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的水平,显著抑制 erastin 诱导的铁死亡^[9]。因此,FTMT 对抵御神经细胞的铁死亡过程具有重要作用。

1.1.3 FPN1 FPN1 作为一种细胞铁输出蛋白,负责将铁离子从细胞内转运到血液,从而维持全身的铁稳态。在中枢神经系统中,FPN1 分布于神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞以及脑微血管内皮细胞^[10]。AD 患者和 AD 转基因小鼠的海马神经元中 FPN1 量呈现下降趋势,而铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 可以上调 FPN1 的表达,从而改善小鼠的记忆障碍。这一结果表明,FPN1 的异常表达可能是诱发 AD 的因素,同时也揭示出铁死亡在 AD 发病机制中的重要作用。

1.1.4 Hepcidin Hepcidin 是一种在调节外周铁稳态中起主要作用的多肽,主要在皮层神经元、脑微血管内皮细胞和神经胶质细胞中表达^[11],在调节大脑铁稳态中发挥重要作用。在脑微血管内皮细胞膜上,Hepcidin 通过与 FPN1 发生结合,抑制铁离子的释放,有效阻断铁离子通过血脑屏障。此外,Hepcidin 还可通过下调脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞和神经元中的 TFR1 和 DMT1 降低铁的摄取,进一步调控大脑铁稳态。有研究发现,Hepcidin 的表达不足可能导致海马区神经发育受损。在动物模型研究中,已经观察到 AD 小鼠脑内 Hepcidin 水平降低会导致脑铁的输出减少,引起铁沉积^[12]。通过在小鼠体内过度表达 Hepcidin 或者摄入外源性 Hepcidin 补充剂可使 TFR1、DMT1 及 FPN1 的水平正常化^[13],降低小鼠脑皮质和海马神经元铁含量,同时减缓 Aβ 斑块的形成^[14]。此外,在星形胶质细胞中过表达 Hepcidin 也能够减低 APP/PS1 小鼠皮层及海马区的铁含量,降低铁积累诱发的氧化应激和神经炎症反应,从而减少神经元细胞死亡,缓解 AD 症状并延缓疾病的病理进程^[14]。这些研究均印证了

Hepcidin 在 AD 治疗中所蕴含的巨大潜能,然而,如何有效地将 hepcidin 输送到大脑,以及其可能产生的副作用,仍需进一步的探讨和研究。

1.1.5 IRPs IRPs 是细胞质中敏感的铁传感器,可与铁反应原件(iron regulatory element, IRE)相互作用并在转录后调节铁稳态,当神经元内铁超载时,IRP-IRE 相互作用会促进细胞内 Fe^{2+} 的外流,以保持细胞内 Fe^{2+} 的平衡状态。IRPs 有 IRP1 及 IRP2 两种形式,有研究发现 IRP2 在 AD 患者脑内明显减少,且主要集中在 $\text{A}\beta$ 斑块和神经纤维缠结周围^[15],会导致 AD 中的铁稳态受损。同时,IRP-IRE 也参与调节 APP 的加工。当细胞内 Fe^{2+} 增高时,IRE 与 IRP 特异性结合,促进 APP mRNA 翻译,在 β -分泌酶和 γ -分泌酶剪切作用下,APP 水解形成的 $\text{A}\beta$ 在大脑内聚集,从而加重 $\text{A}\beta$ 沉积和 AD 神经元丢失^[16]。

1.2 AD 中的过氧化与抗氧化系统的失衡

1.2.1 AD 中的脂质过氧化 脂质过氧化是指多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)受到自由基攻击,发生一系列氧化反应,产生各种过氧化产物的过程^[17]。脑组织中的 PUFA 占总脂肪酸含量的 30%~35%^[18],因此中枢神经系统非常容易受到脂质过氧化的影响。在 AD 患者的脑部,过量的铁离子会催化芬顿反应,产生大量的 ROS,触发脂质过氧化反应,导致 PUFA 转化为丙二醛和 4-羟基-2-反式壬醛等脂质过氧化代谢物^[19]。在 AD 患者大脑内多个区域可检测到高浓度的脂质过氧化代谢产物^[20],不仅会导致细胞衰老、凋亡和坏死^[21],还会通过抑制 γ 分泌酶活性和引起 PS1 的构象变化来促进 $\text{A}\beta$ 沉积和原纤维形成^[22]。提示脂质过氧化的代谢产物参与了 $\text{A}\beta$ 介导的神经毒性。

1.2.2 AD 中的抗氧化系统失衡 正常情况下,细胞具有抗氧化内源性机制,可以自行清除有害的脂质过氧化物。胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(cystine/glutamate antiporter, XC^-)系统和 GPX4 系统是人体中的两个重要铁死亡防御系统。

XC^- 系统的主要功能是介导细胞摄取胱氨酸以合成 GSH,这对于保护细胞免受氧化应激至关重要。 XC^- 系统的抗氧化主要是通过增加 GSH 的合成来实现的。有研究发现,相较于健康对照组,AD 和轻度认知障碍患者 GSH 水平和 GSH 与氧化型谷胱甘肽比值明显降低^[23]。此外,另有研究发现,AD 和轻度认知障碍患者海马和额叶皮质脑区内磁共振波谱显示 $\text{A}\beta$ 含量高的区域 GSH 水平降低,且 GSH 水平与认知功能的下降成反比^[24]。说明 GSH

的耗竭在 AD 早期发病中有重要影响。

GPX4 作为铁死亡的关键上游调控因子,可利用 GSH 将过氧化物还原为相应的醇^[25]。GPX4 可通过抑制脂质过氧化物的过度积累来缓解铁死亡。动物模型中发现敲除成年小鼠 GPX4 基因会导致线粒体损伤、海马神经变性和星形胶质细胞增生,出现空间学习和记忆缺陷,同时出现脂质过氧化增加等铁死亡的特征^[26]。在 AD 模型中还发现,家族性 AD 的遗传因素 PS1 和 PS2 能抑制 GPX4 表达,继而加剧 $\text{A}\beta$ 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化,造成海马神经元的丢失及海马退行性病变^[27],提示 PS 的突变可通过诱导铁死亡进而加速神经退行性疾病的发展。将 $\text{A}\beta$ 注射到小鼠大脑中,发现海马体中铁和铁蛋白的表达水平升高,而 GPX4 的表达水平则呈下降趋势。因此,GPX4 在 AD 中具有抑制铁死亡及神经退行性变的作用。

综上,脂质广泛过氧化以及过氧化物清除的严重失衡,可能是 AD 中发生铁死亡的重要原因。

2 铁死亡与 AD 病理的相互作用

2.1 $\text{A}\beta$ 与铁死亡的相互作用

在 AD 脑中,铁稳态的失衡构成了 $\text{A}\beta$ 沉积的关键诱因之一。APP 的裂解过程由 α -分泌酶与 β -分泌酶参与,其活性受到费林蛋白酶 furin 的严格调控。而铁死亡会导致 furin 转录翻译减少, α -分泌酶活性抑制, β -分泌酶活性增强^[28]。上调的 APP 经 β -分泌酶的裂解产生大量 $\text{A}\beta_{40/42}$ 。有研究发现, $\text{A}\beta$ 的聚集需要金属的参与, Fe^{2+} 与 $\text{A}\beta$ 的结合亲和力是其与铁蛋白结合亲和力的 8 倍,从而加剧了 $\text{A}\beta$ 的聚集^[29]。

2.2 tau 与铁死亡的相互作用

在正常的生理学条件下,可溶性 tau 蛋白通过调节 FPN1 的活性,调控细胞内铁离子的外流^[30]。而 AD 患者中,由于 tau 蛋白发生过度磷酸化并聚集,导致脑内可溶性 tau 蛋白的含量降低,从而抑制 FPN1 的活性,增加脑铁的沉积。研究发现,高铁饮食会导致小鼠的认知能力降低,神经元内 tau 蛋白的异常磷酸化水平增加,而补充胰岛素能够减少铁诱导的 tau 蛋白磷酸化^[31],这表明铁沉积可能通过干扰胰岛素信号传导导致 tau 蛋白过度磷酸化。

2.3 神经炎症与铁死亡的相互作用

胶质细胞激活造成的神经炎症是 AD 病理学的一个突出特征。铁死亡过程中产生的 ROS 能够激活胶质细胞转变为促炎的 M1 表型,进而促进神

经炎症因子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素 1β 的释放^[32],引发神经元损伤。此外,这些释放的炎症因子还会增加TFR1和DMT1的表达,降低FPN1的表达^[33],导致胶质细胞内 Fe^{2+} 的流入增加、流出减少,进一步导致细胞内铁的积累。

3 AD中铁死亡的药物治疗

3.1 铁螯合剂

铁螯合剂与铁离子具有强烈的结合性,可促进体内 Fe^{2+} 的排出。去铁胺(desferrioxamine, DFO)是一种临床上常用的铁螯合剂。Crapper等^[34]对48例AD患者进行DFO肌肉注射单盲试验,经过24个月的药物治疗观察后发现,与对照组相比,DFO能有效地减缓AD患者的认知功能衰退速度。然而,肌肉注射的方式无法有效穿透血脑屏障,也可能导致缺铁性贫血。鼻腔给药途径可能是一种更为安全的选择,可有效避免DFO对周围正常组织中铁含量的不良影响。已有研究验证,通过鼻腔途径给予DFO可通过抑制铁的氧化还原循环^[35],阻止氧化应激的产生,逆转由高铁饮食引发的AD模型小鼠的tau蛋白磷酸化水平上升,降低APP蛋白的表达并抑制 $A\beta$ 的聚集,从而改善小鼠的认知功能。

3.2 氯碘羟喹及其衍生物

氯碘羟喹曾是20世纪70年代前广泛应用于治疗疟疾及阿米巴原虫感染的抗生素。近年来研究发现氯碘羟喹对于 Cu^{2+} 及 Fe^{2+} 等金属离子具有显著的螯合作用,开始被作为抗AD药物开发。在对32例AD患者进行的Ⅱ期临床试验中^[36],经过36周的口服氯碘羟喹治疗,患者的认知功能衰退速度得到明显减缓,同时脑脊液中 $A\beta_{42}$ 水平显著降低。5,7-二氯-2-[(二甲氨基)甲基]-8-羟基喹啉(5,7-dichloro-2-[(dimethylamino)methyl]-8-hydroxyquinoline, PBT2)作为氯碘羟喹衍生物,近年来得到广泛的研究关注。在PBT2的Ⅱa期临床试验中对78例AD患者进行了为期12周的PBT2治疗观察,发现PBT2在氯碘羟喹的治疗过程中展现出了显著的安全性和耐受性,可有效降低患者脑脊液中的 $A\beta_{42}$ 浓度,并进一步改善认知障碍^[36]。

4 总结与展望

AD作为一种起病隐匿且症状呈进行性加重的神经退行性病变,其发病机制至今没有明确定论。多项研究结果已经表明,铁死亡和铁死亡介导的异常细胞信号传导途径参与了AD发病的病理生理过

程。AD中铁死亡的研究仍处于起步阶段,未来需继续深入研究铁死亡在AD中的作用机制、筛选针对铁死亡治疗AD的药物,为AD患者提供治疗的新靶点。

【参考文献】

- [1] Self WK, Holtzman DM. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease[J]. Nat Med, 2023, 29(9): 2187–2199. DOI: 10.1038/s41591-023-02505-2.
- [2] Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, et al. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(3): 274–286. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.11.012.
- [3] Ashraf A, Jeandriens J, Parkes HG, et al. Iron dyshomeostasis, lipid peroxidation and perturbed expression of cystine/glutamate antiporter in Alzheimer's disease: evidence of ferroptosis[J]. Redox Biol, 2020, 32: 101494. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101494.
- [4] van Bergen JM, Li X, Hua J, et al. Colocalization of cerebral iron with amyloid beta in mild cognitive impairment[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35514. DOI: 10.1038/srep35514.
- [5] Bao WD, Pang P, Zhou XT, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(5): 1548–1562. DOI: 10.1038/s41418-020-00685-9.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.033.
- [7] Lu CD, Ma JK, Luo ZY, et al. Transferrin is responsible for mediating the effects of iron ions on the regulation of anterior pharynx-defective-1 α/β and Presenilin 1 expression via PGE(2) and PGD(2) at the early stage of Alzheimer's disease[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(11): 3117–3135. DOI: 10.18632/aging.101615.
- [8] Zhang N, Yu X, Xie J, et al. New insights into the role of ferritin in iron homeostasis and neurodegenerative diseases[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2812–2823. DOI: 10.1007/s12035-020-02277-7.
- [9] Wang YQ, Chang SY, Wu Q, et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 308. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00308.
- [10] Thirupathi A, Chang YZ. Brain iron metabolism and CNS diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1173: 1–19. DOI: 10.1007/978-981-13-9589-5_1.
- [11] Raha-Chowdhury R, Raha AA, Forostyak S, et al. Expression and cellular localization of hepcidin mRNA and protein in normal rat brain[J]. BMC Neurosci, 2015, 16: 24. DOI: 10.1186/s12868-015-0161-7.
- [12] Raha AA, Vaishnav RA, Friedland RP, et al. The systemic iron-regulatory proteins hepcidin and ferroportin are reduced in the

- brain in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1; 55. DOI: 10.1186/2051-5960-1-55.
- [13] Du F, Qian ZM, Luo Q, *et al.* Hepcidin suppresses brain iron accumulation by downregulating iron transport proteins in iron-overloaded rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52 (1): 101–114. DOI: 10.1007/s12035-014-8847-x.
- [14] Xu Y, Zhang Y, Zhang JH, *et al.* Astrocyte hepcidin ameliorates neuronal loss through attenuating brain iron deposition and oxidative stress in APP/PS1 mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 158: 84–95. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.012.
- [15] Gong L, Sun J, Cong S. Levels of iron and iron-related proteins in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2023, 80: 127304. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127304.
- [16] Meyron-Holtz EG, Ghosh MC, Iwai K, *et al.* Genetic ablations of iron regulatory proteins 1 and 2 reveal why iron regulatory protein 2 dominates iron homeostasis [J]. *Embo j*, 2004, 23 (2): 386–395. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600041.
- [17] Chen X, Li X, Xu X, *et al.* Ferroptosis and cardiovascular disease: role of free radical-induced lipid peroxidation [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(4): 405–415. DOI: 10.1080/10715762.2021.1876856.
- [18] Peng W, Zhu Z, Yang Y, *et al.* N2L, a novel lipoic acid-niacin dimer, attenuates ferroptosis and decreases lipid peroxidation in HT22 cells [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 250–259. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.06.014.
- [19] 李佳明, 韩雅琪, 吴桐, 等. 铁死亡脂质过氧化机制及其与阿尔茨海默病的联系 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38 (6): 1142–1147. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.06.023.
- [20] Ferré-González L, Peña-Bautista C, Baquero M, *et al.* Assessment of lipid peroxidation in Alzheimer's disease differential diagnosis and prognosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11 (3): 551. DOI: 10.3390/antiox11030551.
- [21] Zhong H, Yin H. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: focusing on mitochondria [J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 193–199. DOI: 10.1016/j.redox.2014.12.011.
- [22] Arimon M, Takeda S, Post KL, *et al.* Oxidative stress and lipid peroxidation are upstream of amyloid pathology [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 84: 109–119. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.06.013.
- [23] Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedí J, *et al.* Peripheral levels of glutathione and protein oxidation as markers in the development of Alzheimer's disease from Mild cognitive impairment [J]. *Free Radic Res*, 2008, 42 (2): 162–170. DOI: 10.1080/10715760701861373.
- [24] Mandal PK, Saharan S, Tripathi M, *et al.* Brain glutathione levels — a novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78 (10): 702–710. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.04.005.
- [25] Tarangelo A, Magtanong L, Biegging-Rolett KT, *et al.* p53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3): 569–575. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.077.
- [26] Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, *et al.* Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8–17. DOI: 10.1016/j.redox.2017.01.021.
- [27] Greenough MA, Lane DJR, Balez R, *et al.* Selective ferroptosis vulnerability due to familial Alzheimer's disease presenilin mutations [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29 (11): 2123–2136. DOI: 10.1038/s41418-022-01003-1.
- [28] Guillemot J, Canuel M, Essalmani R, *et al.* Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin [J]. *Hepatology*, 2013, 57(6): 2514–2524. DOI: 10.1002/hep.26297.
- [29] Jiang D, Li X, Williams R, *et al.* Ternary complexes of iron, amyloid- β , and nitrilotriacetic acid: binding affinities, redox properties, and relevance to iron-induced oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Biochemistry*, 2009, 48(33): 7939–7947. DOI: 10.1021/bi900907a.
- [30] Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, *et al.* Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export [J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 291–295. DOI: 10.1038/nm.2613.
- [31] Wan W, Cao L, Kalionis B, *et al.* Iron deposition leads to hyperphosphorylation of tau and disruption of Insulin signaling [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 607. DOI: 10.3389/fneur.2019.00607.
- [32] Urrutia PJ, Bórquez DA, Núñez MT. Inflaming the brain with iron [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (1): 61. DOI: 10.3390/antiox10010061.
- [33] Wang J, Song N, Jiang H, *et al.* Pro-inflammatory cytokines modulate iron regulatory protein 1 expression and iron transportation through reactive oxygen/nitrogen species production in ventral mesencephalic neurons [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832 (5): 618–625. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.01.021.
- [34] Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, *et al.* Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 1991, 337(8753): 1304–1308. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92978-b.
- [35] Fine JM, Baillargeon AM, Renner DB, *et al.* Intranasal deferoxamine improves performance in radial arm water maze, stabilizes HIF-1 α , and phosphorylates GSK3 β in P301L tau transgenic mice [J]. *Exp Brain Res*, 2012, 219(3): 381–390. DOI: 10.1007/s00221-012-3101-0.
- [36] Chen H, Xu J, Xu H, *et al.* New insights into Alzheimer's disease: novel pathogenesis, drug target and delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15 (4): 1133. DOI: 10.3390/pharmaceutics15041133.