

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.027

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231213.1643.011\(2023-12-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231213.1643.011(2023-12-14))

铁死亡在帕金森病中的研究进展*

宋庆鑫^{1,2}, 李登辉^{2△}

(1. 临沂市人民医院神经外科, 山东临沂 276003; 2. 四川大学华西医院神经外科, 成都 610041)

[摘要] 铁死亡是一种新发现的程序性细胞死亡方式, 主要以细胞内铁依赖的脂质过氧化累积为主要特征。研究发现, 铁死亡可能在帕金森病的发生和发展过程中起着关键作用。该文对铁死亡的分子调控机制及其在帕金森病中的研究进展进行综述, 以期为靶向铁死亡治疗帕金森病提供理论依据及新的思路。

[关键词] 铁死亡; 脂质过氧化; 帕金森病; 铁代谢; 综述

[中图分类号] R742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)08-1266-04

Research progress of ferroptosis in Parkinson's disease*

SONG Qingxin^{1,2}, LI Denghui^{2△}

(1. Department of Neurosurgery, Linyi Municipal People's Hospital, Linyi, Shandong 276003, China;

2. Department of Neurosurgery, West China Hospital of Sichuan

University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] Ferroptosis is a newly discovered form of programmed cell death, which is mainly characterized by the accumulation of iron-dependent lipid peroxidation in cells. Studies have found that ferroptosis may play a key role in the occurrence and development of Parkinson's disease. This article reviews the molecular regulation mechanism of ferroptosis and its research progress in Parkinson's disease, in order to provide the theoretical basis and new ideas for targeted ferroptosis in the treatment of Parkinson's disease.

[Key words] ferroptosis; lipid peroxidation; parkinson's disease; iron metabolism; review

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是全球第二常见的神经退行性疾病, 目前其治疗仍面临着巨大的挑战。帕金森病的发病机制可能与环境和遗传因素有关, 毒素暴露和基因突变可能是脑损伤的开始^[1]。帕金森病的病理生理学机制纷繁复杂, 至今尚未完全阐明, 主要包括 α -突触核蛋白聚集、线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症及肠道微生态失调等^[2]。铁死亡是一种新发现的细胞程序性死亡模式, 已有研究表明其与神经系统疾病、心血管疾病、缺血再灌注损伤、癌症等多种疾病的病理生理过程密切相关, 使其成为疾病预防与治疗的研究热点^[3]。近年来研究发现铁死亡可能在帕金森病的发生发展中发挥重要的作用^[4]。因此本文围绕铁死亡与帕金森病之间的关系做一综述, 以期为帕金森病的防治提供参考和依据。

1 铁死亡概述

铁死亡是一种铁依赖的细胞死亡方式。由于细胞内铁离子过多, 导致细胞内脂质过氧化物酶系统(LOX)失调, 引起脂质过氧化反应, 最终导致细胞死亡^[5-6]。与凋亡不同, 铁死亡是一种非规律性的、无序

的细胞死亡方式, 通常是由于外部因素如氧化应激、药物作用等导致。铁死亡的调控机制主要涉及脂质过氧化和铁代谢两方面。

1.1 脂质过氧化

脂肪酸是膜结构的必需成分, 含有两个以上双键的长链脂肪酸被称为多不饱和脂肪酸(PUFAs), 主要来源于饮食摄入。PUFAs是生物膜磷脂双层的重要组成部分, 影响脂质、蛋白质-脂质相互作用的动力学及膜转运特性^[7]。近年来, 大量研究表明 PUFAs 是许多信号脂质的前体, 可参与各种生理功能, 包括炎症、突触可塑性和与年龄相关的神经退行性过程^[8]。脂质过氧化是脂质分子中的双键被氧化成为过氧化物, 从而导致脂质分子的结构和功能发生改变的一种化学反应^[9]。由于其结构中的双键数量较多, PUFAs 特别容易受到活性氧(ROS)的攻击, 并且容易发生链氧化^[9]。在内部或环境氧化应激下, 铁依赖的芬顿反应引起氧化 PUFAs 积累, 可进一步诱导铁死亡^[10]。

脂质过氧化可以通过酶途径和非酶途径两种方式进行。非酶途径包括 3 个步骤: 起始、增殖和终止。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82003435); 山东省自然科学基金项目(ZR2020QH332)。△ 通信作者, E-mail: lidenghui2018@163.com。

在起始步骤中,膜磷脂被来自芬顿反应的羟基自由基等自由基靶向,形成脂质自由基。在增殖步骤中,在脂质自由基上加入氧气形成脂质过氧自由基,加入磷脂生成脂质过氧化氢。这样就形成了一个可以产生新的脂质过氧化自由基的循环,并最终导致铁死亡^[10]。在终止步骤中,system xc⁻/GSH/GPX4 轴和 CoQ10/FSP1 途径发挥抗氧化作用。GPX4 能直接将脂质过氧化氢转化为脂质醇^[9]。在酶促途径中,PUFA 在 ACSL4 作用下连接到 CoA。LPCAT3 催化 PUFA-CoA 酯化成 PE-PUFA,而 PUFA 形成磷脂侧链^[11]。此外,在 LOX 和 Fe²⁺ 存在时,PE-PUFA 形成有毒的 PE-PUFA-OOH,进而导致铁死亡^[12]。

1.2 铁代谢

铁是人体必需的微量元素之一,它参与人体内多种生物过程,如血红蛋白的合成、氧气的运输、细胞呼吸等。铁代谢是指人体内铁的吸收、转运、储存和利用等过程。铁代谢异常与铁死亡密切相关,往往会导致中枢神经系统的病理改变^[13]。铁通过芬顿反应产生大量的 ROS,加重氧化损伤^[5],并提供羟基自由基攻击含脂质的 PUFAs,最终导致脂质过氧化^[14]。理论上,任何能够通过增加铁吸收、减少铁储存和限制铁回流来升高细胞内游离铁浓度的过程都可以诱导铁死亡^[15]。细胞(特别是神经元)具有高度可控的系统来调节中枢神经系统细胞中的铁含量,包括铁储存蛋白铁蛋白、铁输入转铁蛋白受体 1 (TfR1)和铁输出铁转运蛋白(Fpn)^[16]。铁蛋白的主要功能是储存和释放铁离子。当体内需要铁离子时,铁蛋白会释放储存的铁离子,供给体内各种生物过程所需。而当体内铁离子过多时,铁蛋白会将多余的铁离子储存起来,以防止铁离子对细胞和组织造成损伤^[17]。TfR1 的主要功能是与铁转运蛋白结合,将铁离子转运到细胞内。当载铁蛋白与 TfR1 结合后,复合物进入细胞内部,铁离子被释放出来,这是铁死亡所必需的^[18]。Fpn 可以将细胞内的铁离子转运到体液中,以维持体内铁的平衡,其在铁累积和铁死亡中也起着关键作用^[19]。

1.3 其他途径

参与铁死亡调节还存在其他途径^[20]。抗氧化系统是维持细胞内氧化还原平衡的重要机制。在铁死亡过程中,抗氧化系统的功能受到抑制,导致 ROS 的积累和脂质过氧化发生。谷胱甘肽是一种重要的抗氧化分子,可以清除 ROS 和脂质过氧化物。在铁死亡过程中,谷胱甘肽代谢受到抑制,会导致谷胱甘肽水平下降,从而加剧 ROS 和脂质过氧化的积累。线粒体是细胞内的能量中心,也是 ROS 的主要产生源。在铁死亡过程中,线粒体功能受到抑制,会导致 ROS 产生和脂质过氧化发生。

2 铁死亡与帕金森病

帕金森病的主要病理机制是 α -突触蛋白(α -Syn)

的异常积累和多巴胺能神经元数量的减少导致黑质-纹状体通路多巴胺缺乏^[21]。目前的研究表明,细胞凋亡、坏死和自噬等都参与了多巴胺能神经元的退行性丧失^[22-23]。然而,这些机制还无法完全阐明帕金森病的病理过程和机制。作为驱动因素的铁负荷增加及作为细胞致命因素的脂质过氧化增加是铁死亡的主要特征,这与帕金森病患者大脑变化的分子生物学特性高度一致^[24]。铁的积累是铁死亡的一个重要特征。有报道显示,帕金森病患者大脑颞叶皮层中铁含量减少,而黑质中铁含量升高^[25]。帕金森病患者黑质中的铁含量与疾病严重程度密切相关^[26]。此外,积累的铁可以诱导 α -突触核蛋白从 α -螺旋转化为 β -片,这是帕金森病患者黑质中路易体的构象特征,可能促进了帕金森病的发生^[27-28]。同时,帕金森病患者中也存在谷胱甘肽水平降低^[29-31],谷胱甘肽耗竭是帕金森病的重要原因之一^[32]。谷胱甘肽耗竭被认为是多巴胺神经元功能障碍的重要原因,使其更容易受到氧化损伤^[33]。因此,补充谷胱甘肽可以提高抗氧化性能和抗凋亡能力^[34]。以上研究提示铁死亡与帕金森病之间存在着一定联系,并且它们可以相互影响。

3 治疗帕金森病的铁死亡相关天然产物

天然来源的活性成分和提取物具有多靶点、多途径及高效低毒等特点,在帕金森病防治方面表现出巨大的潜力。研究表明一些天然产物可以通过调控铁死亡防治帕金森病。例如,生物碱类、皂苷类和萜类化合物可以诱导 ROS 生成和铁死亡,而黄酮类、多酚类和苯丙素类化合物可以通过调节铁代谢或抑制氧化应激来抑制铁死亡^[35-37]。研究发现黄芩苷作为一种铁死亡抑制剂,可以抑制 Fe²⁺ 的生成和谷胱甘肽的消耗,并抑制 GPX4 的降解和脂质过氧化^[38]。在小胶质细胞中,白藜芦醇能够通过抑制 Keap1,上调 NFR2、SLC7A11 并抑制 ROS 和炎症因子的产生来抑制鱼藤酮诱导的炎症反应和氧化应激^[39]。大花旋覆花素和栀子苷也被证实可以通过上调 GPX4 的表达来减轻铁死亡介导的心肌损伤^[40-41]。

4 小结与展望

铁死亡的发展过程和参与帕金森病神经病理发展的标志性过程非常相似,都涉及铁沉积、脂质过氧化、谷胱甘肽耗竭、 α 突触蛋白聚集、线粒体功能障碍、氧化应激和炎症。因此,帕金森病与铁死亡之间存在密切的关系,这为开发帕金森病治疗药物提供了新的靶点。本文在介绍铁死亡发生机制的基础上,阐述了铁死亡与帕金森病之间的密切关系。然而目前的研究大多集中在基础实验,缺乏临床研究,其具体作用机制尚未完全阐明。因此继续研究铁死亡的病理生理作用,以及深入探索铁死亡在帕金森病中的作用机制,将有助于发现帕金森病新的治疗靶点和治疗策略。

参考文献

- [1] REICH S G, SAVITT J M. Parkinson's disease [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 337-350.
- [2] CHENG T, XIAOYANG L, JIAJUN C. Microarray analysis of the molecular mechanism involved in Parkinson's disease [J]. *Parkinson Dis*, 2018, 2018: 1-12.
- [3] XIA J, SI H, YAO W, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its clinical application [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(2): 112932.
- [4] DONGCHEN X, YONG C, YANG X, et al. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 73.
- [5] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149: 1060-1072.
- [6] NIKSERESHT S, BUSH A I, AYTUN S. Treating Alzheimer's disease by targeting iron [J]. *Brit J Pharmacol*, 2019, 176: 3622-3635.
- [7] STUPIN M, KIBEL A, STUPIN A, et al. The physiological effect of n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) intake and exercise on hemorheology, microvascular function, and physical performance in health and cardiovascular diseases; is there an interaction of exercise and dietary n-3 PUFA intake? [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1129.
- [8] MOLLICA M P, TRINCHESE G, CIMMINO F, et al. Milk fatty acid profiles in different animal species: focus on the potential effect of selected PUFAs on metabolism and brain functions [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1111.
- [9] STOCKWELL B R, FRIEDMANN A J, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [10] ZHANG S, XIN W, ANDERSON G J, et al. Double-edged sword roles of iron in driving energy production versus instigating ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 40.
- [11] JAVADOV S. Mitochondria and ferroptosis [J]. *Curr Opin Physiol*, 2022, 25: 100483.
- [12] LIU J, KANG R, TANG D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. *FEBS J*, 2021, 289: 7038-7050.
- [13] DAVID S, JHELUM P, RYAN F, et al. Dysregulation of iron homeostasis in the central nervous system and the role of ferroptosis in neurodegenerative disorders [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1/3): 150-170.
- [14] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN B T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35: 830-849.
- [15] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Iron metabolism in ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226.
- [16] BOGDAN A R, MIYAZAWA M, HASHIMOTO K, et al. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 274-286.
- [17] RUI T, WANG H, LI Q, et al. Deletion of ferritin H in neurons counteracts the protective effect of melatonin against traumatic brain injury-induced ferroptosis [J]. *J Pineal Res*, 2021, 70(2): e12704.
- [18] FENG H, SCHORPP K, JIN J, et al. Transferrin receptor is a specific ferroptosis marker [J]. *Cell Rep*, 2020, 30: 3411-3423.
- [19] BAO W D, PANG P, ZHOU X T, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1548-1562.
- [20] 梅胜兰, 夏中元, 孟庆涛, 等. 细胞铁死亡发生机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26(21): 4207-4211.
- [21] PARK H, KAM T I, PENG H, et al. PAAN/MIF nuclease inhibition prevents neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Cell*, 2022, 185: 1943-1959.
- [22] DIONÍSIO P A, AMARAL J D, RODRIGUES C M P. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 67: 101263.
- [23] CHENG J, LIAO Y, DONG Y, et al. Microglial autophagy defect causes Parkinson disease-like symptoms by accelerating inflammasome activation in mice [J]. *Autophagy*, 2020, 16: 2193-2205.

- [24] DE FARIAS C C, MAES M, BONIFÁCIO K L, et al. Highly specific changes in antioxidant levels and lipid peroxidation in Parkinson's disease and its progression: disease and staging biomarkers and new drug targets[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 617: 66-71.
- [25] MOCHIZUKI H, CHOONG C J, BABA K. Parkinson's disease and iron[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(2): 181-187.
- [26] HE N, LANGLEY J, HUDDLESTON D E, et al. Increased iron-deposition in lateral-ventral substantia nigra pars compacta: a promising neuroimaging marker for Parkinson's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102391.
- [27] HALLACLI E, KAYATEKIN C, NAZEEN S, et al. The Parkinson's disease protein alpha-synuclein is a modulator of processing bodies and mRNA stability[J]. *Cell*, 2022, 185(12): 2035-2056. e33.
- [28] EL-AGNAF O M, IRVINE G B. Aggregation and neurotoxicity of alpha-synuclein and related peptides[J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, 30(4): 559-565.
- [29] MANDAL P K, DWIVEDI D, JOON S, et al. Quantitation of brain and blood glutathione and iron in healthy age groups using biophysical and in vivo MR spectroscopy: potential clinical application[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(12): 2375-2384.
- [30] ZHOU Q, CHEN B, XU Y, et al. Geniposide protects against neurotoxicity in mouse models of rotenone-induced Parkinson's disease involving the mTOR and Nrf2 pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116914.
- [31] LI M, ZHANG J, JIANG L, et al. Neuroprotective effects of morroniside from *Cornus officinalis* sieb. Et zucc against Parkinson's disease via inhibiting oxidative stress and ferroptosis[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 218.
- [32] BJØRKLUND G, PEANA M, MAES M, et al. The glutathione system in Parkinson's disease and its progression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 470-478.
- [33] SMEYNE M, SMEYNE R J. Glutathione metabolism and Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 13-25.
- [34] SUN H J, WANG Y, HAO T, et al. Efficient GSH delivery using PAMAM-GSH into MPP-induced PC12 cellular model for Parkinson's disease[J]. *Regen Biomater*, 2016, 3(5): 299-307.
- [35] ZHENG K, DONG Y, YANG R, et al. Regulation of ferroptosis by bioactive phytochemicals: implications for medical nutritional therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 168: 105580.
- [36] LOU J S, ZHAO L P, HUANG Z H, et al. Ginkgetin derived from Ginkgo biloba leaves enhances the therapeutic effect of cisplatin via ferroptosis-mediated disruption of the Nrf2/HO-1 axis in EGFR wild-type non-small-cell lung cancer[J]. *Phyto-medicine*, 2021, 80: 153370.
- [37] KONG N, CHEN X, FENG J, et al. Baicalin induces ferroptosis in bladder cancer cells by downregulating FTH1[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 4045-4054.
- [38] LI M, MENG Z, YU S, et al. Baicalein ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via regulating GPX4/ACSL4/ACSL3 axis[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 366: 110137.
- [39] SUN W, LI H, SHEN Y, et al. Resveratrol attenuates rotenone-induced inflammation and oxidative stress via STAT1 and Nrf2/Keap1/SLC7A11 pathway in a microglia cell line[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 225: 153576.
- [40] LU H, XIAO H, DAI M, et al. Britanin relieves ferroptosis-mediated myocardial ischaemia/reperfusion damage by upregulating GPX4 through activation of AMPK/GSK3 β /Nrf2 signaling[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 38-45.
- [41] SHEN Y, WANG X, SHEN X, et al. Geniposide possesses the protective effect on myocardial injury by inhibiting oxidative stress and ferroptosis via activation of the Grsf1/GPX4 axis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 879870.

(收稿日期: 2023-08-22 修回日期: 2023-12-25)

(编辑: 石芸)