

脑卒中铁死亡发生机制及针刺干预研究进展*

陈瑞雪,易丽贞,黄麟荇,黄慧源,绽晟,岳增辉

湖南中医药大学 湖南 长沙 410208

摘要:脑卒中发病过程中铁死亡的发生机制主要与铁超载、脂质过氧化、兴奋性毒性、抗氧化酶失活及系统受损等有关。缺血性脑卒中和出血性脑卒中发病过程中铁死亡的发生机制还存在某些差异,例如脂氧合酶类表达的亚型不同:缺血性脑卒中 12/15-LOX 高表达,而出血性脑卒中 ALOX5 的表达明显增高。且铁过载产生的机制亦有区别。因此在不同情况下,针刺治疗方案的选择需有所不同,常见的针刺治疗方式主要有电针、头皮针、针刺及针药结合等。目前针刺直接调控脑卒中相关铁死亡机制的研究较少,针刺调控脑内铁代谢、抗氧化相关指标的研究较为常见。脑内的铁代谢异常、过氧化都与铁死亡发生息息相关,因此针刺对铁代谢、过氧化的调控机制,对针刺调控铁死亡的机制研究有重要意义。

关键词:脑卒中;铁死亡;针刺;铁超载;脂质过氧化

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2023.12.410

中图分类号:R255.2**文献标志码:**A**文章编号:**1674-8999(2023)12-2560-07

Research Progress on Ferroptosis Mechanism in Cerebral Stroke and Acupuncture Intervention

CHEN Ruixue, YI Lizhen, HUANG Linxing, HUANG Huiyuan, ZHAN Sheng, YUE Zenghui

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan China 410208

Abstract:The mechanism of ferroptosis during the onset of stroke is mainly related to iron overload, lipid peroxidation, excitatory toxicity, inactivation of antioxidant enzymes, and system damage. There are still some differences in the mechanism of ferroptosis during the onset of ischemic stroke and hemorrhagic stroke, such as different sub-types of lipoxygenase expression: ischemic stroke has high expression of 12/15-LOX, while hemorrhagic stroke has significantly increased expression of ALOX5. The mechanism of iron overload is also different. Therefore, in different situations, the selection of acupuncture treatment plans needs to be different, and common related acupuncture treatment methods mainly include electro-acupuncture, scalp acupuncture, acupuncture, and a combination of acupuncture and medicine. At present, there is relatively little research on the mechanism of acupuncture directly regulating stroke related iron death, and research on acupuncture regulating brain iron metabolism and antioxidant related indicators is relatively common. Abnormal iron metabolism and peroxidation in the brain are closely related to the occurrence of iron death. Therefore, the regulatory mechanism of acupuncture on iron metabolism and peroxidation is of great significance for the study of the mechanism of acupuncture regulating ferroptosis.

Key words:stroke; ferroptosis; acupuncture; iron overload; lipid peroxidation

在医疗水平日益发展的今天,脑卒中仍然是全球致死率较高的疾病之一,严重危害人类的健康。

据现有资料显示,2019 年,脑卒中共造成 655 万人死亡,且当年全球约有 1.01 亿人发生脑卒中^[1]。脑卒中所带来的后遗症包括失语、偏瘫、吞咽困难、肢体痉挛及功能障碍等^[2],也是当今医学界的一大难题,治疗所需要的费用是脑卒中患者家庭沉重的负担。2012 年,Dixon 等^[3]首次提出了铁死亡的概念,

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81673886);2022 湖南省研究生创新课题项目(CX20220797);2022 湖南中医药大学研究生创新课题项目(2022CX19)

直至今日,铁死亡成为医学众多领域中疾病治疗的新靶标^[4]。在中枢神经系统疾病的相关研究中,铁死亡已经被证明具有重大意义^[5]。

针刺治疗是一种非常具有代表性的中医治疗方式。近年来,针刺治疗在脑卒中相关疾病中的疗效日益凸显,被广泛认为是促进脑卒中康复的潜在有效治疗方式^[6]。为更加系统地了解针刺是如何在脑卒中相关铁死亡中发挥干预作用,找到治疗脑卒中的新思路,笔者将近 10 年相关的文献进行了整理,希望可以为针刺治疗脑卒中提供更多依据。

1 铁死亡的概念及主要特征

铁死亡是一种铁依赖性的细胞程序性死亡方式,不同于以往的细胞凋亡、焦亡、坏死及自噬。从生物化学方面而言,铁死亡的生物能特征主要是铁的积累和脂质过氧化^[7],具体表现为过量的游离 Fe^{2+} 与线粒体氧化呼吸产物过氧化氢发生 Fenton 反应致使活性氧(reactive oxygen species,ROS)大量增多,抑制了谷胱甘肽(glutathione,GSH)合成及谷胱甘肽过氧化物酶 4(recombinant glutathione peroxidase 4,GPX4)活性,导致抗氧化系统受损,氧化还原失衡,毒性脂质过氧化物大量沉积,进而促使细胞发生铁死亡。从形态学方面来说,铁死亡与其他细胞死亡方式的不同主要表现在细胞中的线粒体萎缩,细胞核却依然保持完整^[8]。具体表现为细胞膜破裂,线粒体内形成气泡随后萎缩,线粒体嵴收缩或消失,膜密度增加,此外,虽然细胞核形状正常,但缺少浓缩染色质^[9-10]。从遗传基因方面看,铁死亡受到多种遗传因子调控,主要集中在脂质过氧化和铁稳态两方面。最新研究表明,表观遗传现象已被证实可调节包括铁调素在内的关键蛋白质铁代谢,表观遗传调控因子如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和 miRNA,积极地调节细胞铁稳态^[11]。

2 脑卒中发病过程中铁死亡的发生机制

2.1 缺血性脑卒中发病过程中铁死亡的发生机制

缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)是脑卒中最常见的类型,约占所有脑卒中的 4/5^[12]。由于缺血损伤,正常的大脑血供被破坏,产生了一系列生理、病理反应,包括线粒体死亡、坏死、炎症、自由基释放和神经元过度兴奋等,进而导致神经元死亡^[13]。越来越多的研究表明,铁死亡是缺血性脑卒中病理性细胞死亡的重要机制。

2.1.1 铁超载 在大脑缺血的条件下,脑中所需的

氧气水平不断增加,在氧的运输过程中,铁起着关键作用^[14]。大脑中铁的输入、储存和输出受到严格的调控,其中任何步骤的改变都有可能使大脑中的铁稳态被扰乱,从而引发铁的神经过毒性^[15]。缺血性脑卒中触发铁超载的途径是大脑外源性的^[16],无外乎两种情况:其一,铁输入过多。转铁蛋白(transferrin,TRF)是负责铁转运的主要蛋白质。有研究表明,转铁蛋白在低 pH 水平时对铁的结合亲和力会降低,导致铁从转铁蛋白中解离,解离后未结合的铁将从细胞外空间被运输到神经元中,从而导致神经元细胞内铁水平增加,进而造成神经元铁死亡^[17]。其二,铁输出减少。膜铁转运蛋白 1(ferroportin 1,FPN1)是一种跨膜蛋白,是唯一能够从细胞中输出铁的蛋白质^[18]。FPN1 在脑中主要在大脑皮层,海马和小脑的神经元中表达^[19]。脑细胞内的铁流出是由 FPN1 所介导。Li 等^[20]研究发现脑缺血后大脑皮层和海马中 FPN1 表达下调,由此可见缺血性脑卒中发生后,FPN1 表达的减少可能导致神经元中铁的积累,并进一步导致神经元死亡。

2.1.2 脂质过氧化和脂质代谢 铁对于神经系统中髓鞘化和神经递质生物合成至关重要,其常常以 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的形式存在^[21]。氧化损伤和抗氧化防御之间的失衡是铁死亡的核心环节,而 ROS 引起脂质过氧化物的积累和氧化还原失衡是铁死亡发生和调控的关键^[22]。从生理上讲,由于血脑屏障(blood-brain barrier,BBB)提供的保护,大脑可以免受全身铁波动的影响。然而,在急性缺血条件下,血脑屏障被破坏,这允许游离铁和铁蛋白进入脑实质,通过 Fenton 反应将过氧化氢转化为羟基自由基^[23]。该过程显著增加 ROS 的产生,其促进核酸、蛋白质组和膜损伤,并最终介导铁性细胞死亡^[24]。具体来说,当铁超载致使抗氧化系统不堪重负时,过量的自由基靶向促进敏感脂肪酸过氧化,损害了脂质膜的完整性并诱导自杀信号级联^[25]。此外,还引起溶酶体膜透化和氧化还原活性铁释放到细胞质中,这反过来又促进 Fenton 自由基的产生、细胞膜变性和 GSH 耗竭^[26]。

脑细胞中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA)主要存在于细胞膜上,对氧化非常敏感,可导致脂质过氧化氢(lipid hydrogen peroxide,LOOH)和 ROS 的积累^[27]。脂氧合酶(lipoxygenase,LOX)是一类以多不饱和脂肪酸为底物的含铁酶类,催化磷脂膜中多不饱和脂肪酸,最终形成磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide,PLOOH),从而

引起脂质过氧化,诱发铁死亡^[28]。缺血性脑卒中发生后,脂氧合酶高度表达,其中以脂氧合酶亚型 12/15-LOX 与神经元铁死亡关系最为密切,抑制 12/15-LOX 可抑制铁死亡发生^[29]。另有研究表明长链酯酰辅酶 A 合成酶 4(long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)与溶血卵磷脂酯基转移酶 3(recombinant lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)参与磷脂酰乙醇胺的合成与重塑,故而影响脂质过氧化物的合成,抑制其表达从而抑制铁死亡发生^[30]。ACSL4 于脑组织中广泛表达,脑缺血期间 ACSL4 的表达明显增加^[31]。

2.1.3 抗氧化剂耗竭、失活 神经元膜富含多不饱和脂肪酸,很容易被氧化,因此大脑中抗氧化剂的平衡十分重要^[32]。GSH 和 GPX4 是抗氧化体系中具有代表性的标志物。GSH 是细胞内唯一的 Fe²⁺ 配体,能阻断 Fe²⁺ 生成高毒性的羟基自由基从而抑制铁死亡^[33]。GPX4 是一种独特的抗氧化防御酶,通过减少膜磷脂氢过氧化物抑制脂质过氧化^[11]。GSH 是 GPX4 活性的必需物。有研究认为,铁死亡本质是 GSH 的耗竭导致 GPX4 活性下降,脂质过氧化物不能通过 GPX4 催化的谷胱甘肽还原酶反应代谢,随后 Fe²⁺ 氧化脂质产生活性氧,从而促使铁死亡的发生^[34-35]。缺血性脑卒中发生时常伴随氧化应激,当机体出现氧化应激反应时,机体会产生 GPX4 等物质启动抗氧化防御机制防止这种损害^[36],从而减轻细胞的脂质过氧化。同样,抗氧化酶的缺乏反过来会导致铁的积累。在缺血性中风的小鼠模型中,已经鉴定出神经元中降低的 GSH 和 GPX4 活性,伴随着增强的脂质过氧化^[37]。

2.1.4 system Xc⁻ 抑制 半胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(cystine/glutamate antiporter, system Xc⁻)是一种氨基酸抗转运蛋白,由两个核心成分组成:溶质载体家族 7 成员 11(recombinant solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)和溶质载体家族 3 成员 2(solute carrier family 3 member A2, SLC3A2)。system Xc⁻ 存在于细胞膜,其主要功能是将细胞外的胱氨酸(cystine, Cys)转移至细胞内,并将细胞内的谷氨酸(glutamic acid, Glu)转至细胞外,通常按 1:1 的比例转运^[3],这种转运是由细胞内高浓度的谷氨酸所驱动的。膜转运蛋白 SLC7A11 将细胞外的胱氨酸转运入细胞内,胱氨酸被进一步转化为半胱氨酸,参与 GSH 的生成。在 GSH 存在的条件下,GPX4 催化 GSH 和脂质过氧化物反应高效地清除细胞内蓄积的脂质过氧化物,避免细胞发生铁死亡,维持细胞

的正常生理功能^[38]。缺血性脑卒中后,细胞对谷氨酸的摄取量降低,细胞外囊泡和非囊泡谷氨酸的释放量增加,造成细胞外谷氨酸水平不断升高^[39],高浓度的谷氨酸会产生兴奋性毒性从而导致 system Xc⁻ 被抑制,进而引发神经细胞铁死亡^[27]。

2.2 出血性脑卒中发病过程中铁死亡的发生机制

出血性脑卒中又名脑出血(intracerebralhemorrhage, ICH),虽然其仅占脑卒中的 10%~30%,但其病死率和致残率高于缺血性脑卒中^[12]。出血性脑卒中的脑损伤可大致分为两个阶段:原发性损伤和继发性损伤。其中原发性损伤主要是由血肿压迫和颅内压升高所造成的,当出血情况稳定后,便出现继发性损伤如炎症、水肿、血红蛋白降解和细胞死亡代谢物的毒性、血脑屏障的破坏等^[16]。近年来许多研究证实出血性脑卒中与铁死亡相关。

2.2.1 铁超载 出血性脑卒中的铁超载主要发生在脑内,属于内源性^[16]。出血性脑卒中时,脑血管破裂形成血肿,随后压迫周围血管发生继发性破裂,从而引起占位效应性血肿范围扩大^[40]。血肿中积聚了大量的红细胞,然后这些红细胞发生溶解,释放血红蛋白,这样的过程通常会持续数月^[41]。血红蛋白进一步分解后形成血红素,血红素通过受体进入细胞内。在血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)的作用下,血红素降解为一氧化碳、胆红素和 Fe²⁺,导致细胞内铁超载,从而发生铁死亡,成为继发性脑损伤和神经元死亡的主要原因^[42]。

有学者研究发现,出血性脑卒中发病过程中的铁超载还有其他原因:脑出血后出现炎症,激活了 TLR4/MyD88 信号通路,从而促进白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达;同时通过 JAK/STAT3 途径使铁调素表达上调,进而阻止了脑组织铁流出,导致铁超载^[43]。

2.2.2 抗氧化系统受损 出血性脑卒中发生时,脑铁水平、ROS 水平会在短时间内迅速上升^[44],铁超载大量消耗 GSH,致使抗氧化系统不堪重负,从而导致 GPX4 活性降低。Zhang 等^[41]研究发现在出血性脑卒中后的 24 h,大鼠脑内的 GPX4 达到最低水平,并且检测表明主要在神经细胞中 GPX4 表达下调,说明此时神经细胞的抗氧化能力明显降低。

2.2.3 花生四烯酸 5 脂加氧酶(arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5) 活性增高 ALOX5 是 LOX 亚型之一,在出血性脑卒中时,ALOX5 的表达明显增高,其与多不饱和脂肪酸反应,生成过氧化脂质,从而引发神经元细胞铁死亡^[45]。

3 针刺干预脑卒中相关铁死亡研究进展

在目前的研究中,针刺直接调控脑卒中相关铁死亡机制的研究还较少,针刺调控脑内铁代谢、抗氧化相关指标的研究较为常见。脑内的铁代谢异常、过氧化都与铁死亡发生息息相关,因此针刺对铁代谢、过氧化的调控机制都对针刺调控铁死亡的机制研究有重要意义。目前常见的相关针刺治疗方式主要有电针、头皮针、针刺及针药结合等。

3.1 电针 电针是传统针灸和现代电刺激相结合的产物,目前已在临床上广泛应用。电针可改善患者的神经功能,提高患者的生活质量^[46]。电针对人体的刺激较强,而且较为稳定,可以同时应用于多个目标。最近研究表明,电针可以抗凋亡、抗炎、抑制自噬、降低抗氧化应激、促进神经干细胞的增殖和分化以及神经血管单元重塑^[47]。目前在对脑卒中治疗的研究中,电针对脑卒中铁死亡调控的作用机制相对明确。Liang等^[48]对脑缺血再灌注(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)急性期大鼠进行电针预处理,检测铁代谢和氧化应激相关蛋白,结果表明电针预处理可恢复脑缺血再灌注后大脑中 FPN-1 的表达水平,提高 GSH 和 GPX4 表达,降低 ROS 表达,从而得出结论:电针可以通过调节铁代谢降低脑缺血再灌注氧化应激发挥神经保护作用。Li等^[47]研究电针对大鼠中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠铁死亡的抑制作用,研究结果表明电针可以显著提高 GPX4 和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性以及 GSH 的水平,并减少丙二醛(malondialdehyde, MDA)和铁的积累。其中 SOD 是抗氧化系统的重要酶类之一,MDA 是多不饱和脂肪酸过氧化物的降解产物,其含量反映氧化应激水平,并在一定程度上介导铁死亡^[49]。梁润昱^[50]研究显示电针及电针预处理能够调控脑缺血再灌注后铁代谢,减少铁超载从而减轻氧化应激损伤,发挥神经保护作用。李笑笑等^[51]研究发现电针可减轻糖氧剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation and reperfusion, OGD/R)诱导的海马神经元损伤,抑制神经元铁死亡。

3.2 头皮针 头皮针在促进急性出血性脑卒中后临床神经功能缺损和肢体瘫痪的恢复方面有效且安全^[52]。有 Meta 分析研究显示,头皮针透刺百会是急性出血性脑卒中的潜在有效治疗选择^[53]。目前头皮针对脑卒中铁死亡的研究主要集中在出血性脑卒中后的治疗方面。Li等^[54]对自体血液注射诱导

的出血性脑卒中鼠模型进行了头皮针疗法的预防作用研究,结果显示头皮针治疗可增加神经细胞线粒体外膜直径,降低细胞内 MDA 和 Fe²⁺ 的含量,抑制神经元铁死亡,其机制可能是通过促进 p62/Keap1/Nrf2 抗氧化信号通路引起 GPX4 和铁蛋白重链多肽 1(ferritin heavy polypeptide 1, FTH1)上调,从而增强出血性脑卒中后的恢复。Kong等^[55]研究表明透刺百会、曲鬓穴可使 GPX4 和 HO-1 表达增加,ROS 累积减少,从而减轻脑出血后神经元细胞铁死亡,其机制可能是通过下调 miR-23a-3p 实现。李明月等^[56]同样选择百会透曲鬓的针刺疗法对脑出血大鼠进行治疗,认为针刺可能通过抑制脑出血大鼠神经细胞铁死亡促进出血大鼠神经功能修复。

3.3 针刺及针药结合 大量研究已经证实,在脑卒中相关的神经功能障碍疾病中,针刺治疗有效且安全^[57]。目前针刺直接调控脑卒中铁死亡机制的相关研究较少,汪红娟等^[58]用线栓法制备 65 只大鼠 MCAO 模型,2 h 后拔出线栓从而建立脑缺血再灌注模型,选取人中、大椎、百会穴进行捆绑针刺,留针 30 min,12 h 1 次,共治疗 7 次,实验后得出结论:针刺可以调节神经细胞 Fe²⁺ 代谢,减轻海马组织 Fe²⁺ 集聚,减少脂质过氧化,从而抑制 CIRI 后大鼠神经细胞铁死亡,发挥脑保护作用。张琦等^[59]研究发现醒脑开窍针刺法联合阿替普酶可减轻急性脑梗死患者大脑中脂质过氧化的表达。

研究显示,在病理状态下,针刺能够增强脑组织的抗氧化能力,通过促进脑组织中过氧化氢酶(catalase, CAT)、SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化酶释放来改善自由基代谢,进而减轻氧化应激^[60-61]。孙培养等^[62]研究表明通督调神针刺可提高脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)大鼠海马 CA1 区 SOD、CAT 活性,降低 MDA 含量,抑制海马神经组织氧化应激。舒兆瑞^[63]研究显示针刺配合常规治疗可改善急性缺血性脑卒中患者神经功能修复,改善血浆自由基水平,这可能与 SOD 活性升高有关。张天仁^[64]研究发现针刺联合人参提高了 GSH、GSH-Px、SOD 活性,加强了抗氧化能力,缓解了大鼠慢性疲劳。脂质过氧化是铁死亡的特征之一,其中 SOD、MDA、GSH-Px 与脂质过氧化联系紧密,GSH 更是铁死亡代表标志物之一,这对针刺治疗脑卒中铁死亡机制有很大的借鉴意义。

4 结语

综上所述,脑卒中发病过程中铁死亡的发生机

制主要与铁超载、脂质过氧化、兴奋性毒性、抗氧化酶失活及系统受损等有关。缺血性脑卒中和出血性脑卒中发病过程中铁死亡的发生机制还存在某些差异,例如脂氧合酶类表达的亚型不同:缺血性脑卒中12/15-LOX高表达,而出血性脑卒中 ALOX5 的表达明显增高。且铁过载产生的机制亦有区别。因此在不同情况下,针刺治疗方案的选择需有所不同。目前针刺调控脑卒中相关铁死亡的研究尚处在前期阶段,其具体机制尚未明确,需要进一步的研究探索,且当下研究多以动物实验为主,缺乏临床实践验证,这是未来针刺研究的一大挑战。这些问题若能得到解决,则有望为脑卒中的治疗提供重要的思路及新的靶点。

参考文献:

[1] GBD STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795–820.

[2] WANG H Z, GAO G, YANG Q Q, et al. Study on therapeutic mechanism of *Rehmanniae Radix Praeparata* – *Corni Fructus* in sequelae of ischemic stroke based on network pharmacology technology[J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(24): 6020–6027.

[3] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron – dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.

[4] TANG D L, KROEMER G. Ferroptosis[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(21): R1292–R1297.

[5] WEILAND A, WANG Y M, WU W H, et al. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7): 4880–4893.

[6] ZHANG J H, LU C J, WU X X, et al. Neuroplasticity of acupuncture for stroke: an evidence – based review of MRI [J]. *Neural Plast*, 2021: 2662585.

[7] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.

[8] FANG X L, DING S Y, DU X Z, et al. Ferroptosis – a novel mechanism with multifaceted actions on stroke[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 881809.

[9] XIA J R, SI H F, YAO W, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its clinical application[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(2): 112932.

[10] OU M M, JIANG Y, JI Y Y, et al. Role and mechanism of ferroptosis in neurological diseases[J]. *Mol Metab*, 2022, 61: 101502.

[11] SHI H L, ALMUTAIRI M, MOSKOVITZ J, et al. Recent

advances in iron homeostasis and regulation – a focus on epigenetic regulation and stroke [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(4): 375–383.

[12] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146–e603.

[13] SEKERDAG E, SOLAROGLU I, GURSOY – OZDEMIR Y. Cell death mechanisms in stroke and novel molecular and cellular treatment options[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(9): 1396–1415.

[14] WARD R J, ZUCCA F A, DUYN J H, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(10): 1045–1060.

[15] AGUIRRE P, MENA N, TAPIA V, et al. Iron homeostasis in neuronal cells: a role for IREG1 [J]. *BMC Neurosci*, 2005, 6: 3.

[16] XU Y F, LI K X, ZHAO Y, et al. Role of ferroptosis in stroke[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(1): 205–222.

[17] LIPSCOMB D C, GORMAN L G, TRAYSTMAN R J, et al. Low molecular weight iron in cerebral ischemic acidosis in vivo[J]. *Stroke*, 1998, 29(2): 487–492.

[18] GANZ T. Cellular iron: ferroportin is the only way out[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(3): 155–157.

[19] BOSERUP M W, LICHOTA J, HAILE D, et al. Heterogeneous distribution of ferroportin – containing neurons in mouse brain[J]. *Biomaterials*, 2011, 24(2): 357–375.

[20] LI L, LI Y W, ZHAO J Y, et al. Quantitative analysis of iron concentration and expression of ferroportin 1 in the cortex and hippocampus of rats induced by cerebral ischemia [J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(11): 1466–1472.

[21] LIU J, GUO Z N, YAN X L, et al. Crosstalk between autophagy and ferroptosis and its putative role in ischemic stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 577403.

[22] 王欢. 基于 TLR4 – ACE2 轴研究铁死亡在幽门螺杆菌感染致病中的作用及机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.

WANG H. The role and mechanism of ferroptosis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection based on the TLR4 – ACE2 axis [D]. Nanchang: Nanchang University, 2022.

[23] CHEN H, YOSHIOKA H, KIM G S, et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(8): 1505–1517.

[24] DEGREGORIO – ROCASOLANO N, MARTI – SISTAC O, GASULL T. Deciphering the iron side of stroke: neurodegeneration at the crossroads between iron dyshomeostasis, excitotoxicity, and ferroptosis [J]. *Front Neurosci*, 2019,

- 13:85.
- [25] REED T T. Lipid peroxidation and neurodegenerative disease[J]. *Free Radic Biol Med*,2011,51(7):1302–1319.
- [26] GALLUZZI L, BRAVO – SAN PEDRO J M, KROEMER G. Organelle – specific initiation of cell death[J]. *Nat Cell Biol*,2014,16(8):728–736.
- [27] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*,2014,16(12):1180–1191.
- [28] LEI P X, BAI T, SUN Y L. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review [J]. *Front Physiol*,2019,10:139.
- [29] LI Q Q, LI Q, JIA J N, et al. 12/15 lipoxygenase: a crucial enzyme in diverse types of cell death[J]. *Neurochem Int*,2018,118:34–41.
- [30] KARATAS H, EUN JUNG J, LO E H, et al. Inhibiting 12/15 – lipoxygenase to treat acute stroke in permanent and tPA induced thrombolysis models [J]. *Brain Res*,2018,1678:123–128.
- [31] GUBERN C, CAMOS S, BALLESTEROS I, et al. miRNA expression is modulated over time after focal ischaemia; up – regulation of miR – 347 promotes neuronal apoptosis [J]. *FEBS J*,2013,280(23):6233–6246.
- [32] CONRAD M, PRATT D A. The chemical basis of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*,2019,15(12):1137–1147.
- [33] LIANG C, ZHANG X L, YANG M S, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy [J]. *Adv Mater*,2019,31(51):e1904197.
- [34] MCGETTRICK A F, O’NEILL L A J. The role of HIF in immunity and inflammation[J]. *Cell Metab*,2020,32(4):524–536.
- [35] ZHENG J S, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis[J]. *Cell Metab*,2020,32(6):920–937.
- [36] 曲晓霞. PPAR α 激动剂通过 GPX4 激活 Nrf2/HO – 1 信号通路改善 APP/PS1 小鼠铁死亡[D]. 沈阳:中国医科大学,2021.
- QU X X. PPAR α agonist improves ferroptosis and regulates iron uptake by activating Nrf2/HO – 1 signaling pathway through GPX4 in APP/PS1 mice [D]. Shenyang: China Medical University,2021.
- [37] AHMAD S, ELSHERBINY N M, HAQUE R, et al. Sesamin attenuates neurotoxicity in mouse model of ischemic brain stroke[J]. *Neurotoxicology*,2014,45:100–110.
- [38] GREEN D R. The coming decade of cell death research: five riddles[J]. *Cell*,2019,177(5):1094–1107.
- [39] HOMMA T, KOBAYASHI S, SATO H, et al. Edaravone, a free radical scavenger, protects against ferroptotic cell death in vitro[J]. *Exp Cell Res*,2019,384(1):111592.
- [40] SCHLUNK F, GREENBERG S M. The pathophysiology of intracerebral hemorrhage formation and expansion [J]. *Transl Stroke Res*,2015,6(4):257–263.
- [41] ZHANG Z W, WU Y, YUAN S, et al. Glutathione peroxidase 4 participates in secondary brain injury through mediating ferroptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Brain Res*,2018,1701:112–125.
- [42] WU Y N, SONG J, WANG Y F, et al. The potential role of ferroptosis in neonatal brain injury [J]. *Front Neurosci*,2019,13:115.
- [43] XIONG X Y, LIU L, WANG F X, et al. Toll – like receptor 4/MyD88 – mediated signaling of hepcidin expression causing brain iron accumulation, oxidative injury, and cognitive impairment after intracerebral hemorrhage[J]. *Circulation*,2016,134(14):1025–1038.
- [44] AURIAT A M, SILASI G, WEI Z P, et al. Ferric iron chelation lowers brain iron levels after intracerebral hemorrhage in rats but does not improve outcome [J]. *Exp Neurol*,2012,234(1):136–143.
- [45] KARUPPAGOUNDER S S, ALIN L, CHEN Y X, et al. N – acetylcysteine targets 5 lipoxygenase – derived, toxic lipids and can synergize with prostaglandin E2 to inhibit ferroptosis and improve outcomes following hemorrhagic stroke in mice[J]. *Ann Neurol*,2018,84(6):854–872.
- [46] YU B H, XING Y, ZHANG F. The therapeutic effect of electroacupuncture therapy for ischemic stroke [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2020:6415083.
- [47] LI G D, LI X X, DONG J J, et al. Electroacupuncture ameliorates cerebral ischemic injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Front Neurol*,2021,12:619043.
- [48] LIANG R Y, TANG Q, SONG W J, et al. Electroacupuncture preconditioning reduces oxidative stress in the acute phase of cerebral ischemia – reperfusion in rats by regulating iron metabolism pathways[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2021:3056963.
- [49] 何昌昊. 氯化钴诱导大鼠脑星形胶质细胞凋亡和铁死亡及其机制研究[D]. 长春:吉林大学,2022.
- HE C H. Apoptosis and ferroptosis induced by cobalt chloride in rat brain astrocytes and relevant mechanisms [D]. Changchun: Jilin University,2022.
- [50] 梁润昱. 电针调节脑铁代谢减少脑缺血再灌注后氧化损伤的机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2022.
- LIANG R Y. Mechanism of electroacupuncture regulating cerebral iron metabolism and reducing oxidative damage after cerebral ischemia – reperfusion [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine,2022.

[51]李笑笑,李姝洁,董健健,等.电针大鼠血清对氧糖剥夺诱导的海马神经元铁死亡的影响[J].中国中医药信息杂志,2023,30(4):77-81.
LI X X, LI S J, DONG J J, et al. Effects of electroacupuncture serum of rats on oxygen - glucose deprivation - induced hippocampal neuronal ferroptosis[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(4): 77 - 81.

[52]SONG G F, WU C J, DONG S X, et al. Rehabilitation training combined acupuncture for limb hemiplegia caused by cerebral hemorrhage: a protocol for a systematic review of randomized controlled trial[J]. Medicine, 2019, 98(9): e14726.

[53]LI H Q, LI J H, LIU A J, et al. GV20 - based acupuncture for animal models of acute intracerebral haemorrhage: a preclinical systematic review and meta - analysis[J]. Acupunct Med, 2014, 32(6): 495 - 502.

[54]LI M Y, DAI X H, YU X P, et al. Scalp acupuncture protects against neuronal ferroptosis by activating the p62 - Keap1 - Nrf2 pathway in rat models of intracranial haemorrhage[J]. J Mol Neurosci, 2022, 72(1): 82 - 96.

[55]KONG Y, LI S L, ZHANG M, et al. Acupuncture ameliorates neuronal cell death, inflammation, and ferroptosis and downregulated miR - 23a - 3p after intracerebral hemorrhage in rats[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(9): 1863 - 1875.

[56]李明月,戴晓红,匡炳霖,等.针刺对脑出血大鼠脑组织神经细胞铁死亡的影响[J].中医药学报,2021,49(11):61-67.
LI M Y, DAI X H, KUANG B L, et al. Effect of acupuncture on ferroptosis of nerve cells in rats with ICH[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(11): 61 - 67.

[57]WANG M, JIA M, ZHANG X Y, et al. Systematic review and Meta - analysis of efficacy and safety of acupuncture therapy on hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(18): 4644 - 4653.

[58]汪红娟,唐红,江姗姗,等.针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织铁死亡的影响[J].湖南中医药大学学报,2022,42(10):1683-1687.
WANG H J, TANG H, JIANG S S, et al. Effects of acupuncture on ferroptosis of hippocampal tissues in rats with cerebral ischemia reperfusion injury[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2022, 42(10): 1683 - 1687.

[59]张琦,田朝霞.醒脑开窍针刺法联合阿替普酶对急性脑梗死患者神经功能缺损、脂质过氧化及脑血管储备功能的影响[J].上海针灸杂志,2020,39(1):25-30.
ZHANG Q, TIAN Z X. Effects of Xing Nao Kai Qiao needling plus alteplase on neurological deficit, lipid peroxidation and cerebrovascular reserve function in patients with acute cerebral infarction[J]. Shanghai J Acupunct Moxibustion, 2020, 39(1): 25 - 30.

[60]孙嫫,郑婕,徐建超,等.针刺人迎穴对自发性高血压大鼠血压及延髓抗氧化酶的影响[J].西部中医药,2020,33(2):50-53.
SUN L, ZHENG J, XU J C, et al. Effects of acupuncture at Renying points (ST9) on blood pressure and antioxidant enzymes of medulla oblongata in spontaneously hypertensive rats[J]. West J Tradit Chin Med, 2020, 33(2): 50 - 53.

[61]赵秋阳,马贤德.针刺百会、四神聪对CI/RI模型大鼠抗氧化作用的实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(8):1-4.
ZHAO Q Y, MA X D. Experimental study on antioxidant effect of acupuncture Baihui and Sishencong on CI/RI model rats[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2018, 20(8): 1 - 4.

[62]孙培养,储浩然,李难,等.“通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马 CREB/BDNF/TrkB 信号通路的影响[J].中国针灸,2022,42(8):907-913.
SUN P Y, CHU H R, LI N, et al. Effect of "Tongdu Tiaoshen" acupuncture on CREB/BDNF/TrkB signaling pathway of hippocampus in rats with post - stroke depression[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2022, 42(8): 907 - 913.

[63]舒兆瑞.针刺对急性缺血性脑卒中患者血浆自由基水平的影响[D].南京:南京中医药大学,2014.
SHU Z R. Clininal study of acupuncture effect on acute ischemic stroke patients' free radical[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2014.

[64]张天仁.针刺结合人参煎剂对慢性疲劳模型大鼠抗氧化的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2015.
ZHANG T R. Experimental study on antioxidation of acupuncture combined with ginseng decoction in chronic fatigue model rats[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015.

收稿日期:2023-06-24

作者简介:陈瑞雪(1994-),女,湖南邵东人,硕士研究生,研究方向:针灸经络及针刺治病机制的研究。

通信作者:岳增辉,男,教授,博士研究生导师,研究方向:针灸经络及针刺治病机制的研究。E-mail:624755064@qq.com

编辑:纪彬