



电子、语音版

· 综述 ·

## 靶向铁死亡药物治疗创伤性颅脑损伤的研究进展

岳海云<sup>1</sup>, 徐广振<sup>2</sup>

1. 解放军联勤保障部队第九六〇医院基础医学实验室, 山东 济南 250031
2. 解放军联勤保障部队第九六〇医院神经外科, 山东 济南 250031

**摘要:** 创伤性脑损伤(TBI)是由外力撞击引起的一种机械损伤性疾病,包括原发性损伤和继发性损伤。抑制继发性损伤的细胞死亡药物疗法对改善TBI患者的预后和生活质量具有重要意义。铁死亡是一种铁依赖的脂质过氧化诱发的细胞程序性死亡,参与多种急性和慢性神经系统疾病的生理病理调控。研究发现,铁死亡参与了TBI继发性损伤的神经元死亡机制,并与TBI后的长期预后相关。该文总结了靶向铁死亡治疗TBI患者的潜在药物,通过对TBI采取针对性和精准化策略干预,最终防止TBI继发性损伤后的神经细胞铁死亡,达到保护神经组织,减轻患者伤残率和病死率的目的。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 74–78]

**关键词:** 创伤性脑损伤; 铁死亡; 药物治疗; 神经元

中图分类号: R651.15

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.013

## Research advances in pharmacotherapy targeting ferroptosis in treatment of traumatic brain injury

YUE Haiyun<sup>1</sup>, XU Guangzhen<sup>2</sup>

1. Department of Basic Medical Sciences, 960th Hospital of PLA, Jinan, Shandong 250031, China

2. Department of Neurosurgery, 960th Hospital of PLA, Jinan, Shandong 250031, China

Corresponding author: XU Guangzhen, Email: tmmuxgz@126.com

**Abstract:** Traumatic brain injury (TBI) is a type of mechanical injury caused by the impact of external force, including primary and secondary injuries. Pharmacotherapy that inhibits cell death due to secondary injury is of great significance for improving the prognosis and quality of life of TBI patients. Ferroptosis is the process of programmed cell death induced by iron-dependent lipid peroxidation and is involved in the physiological and pathological regulation of a variety of acute and chronic nervous system diseases. Studies have shown that ferroptosis is involved in the mechanism of neuronal death due to TBI secondary injury and is associated with long-term prognosis after TBI. This article summarizes the potential drugs targeting ferroptosis for the treatment of TBI patients, and targeted and precise intervention strategies are adopted for TBI to prevent the ferroptosis of nerve cells after secondary TBI injury, protect nervous tissue, and reduce the disability and mortality rates of patients.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(1): 74–78]

**Keywords:** traumatic brain injury; ferroptosis; pharmacotherapy; neuron

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是由碰撞、跌倒等原因,导致颅脑损伤,造成患者死亡和残疾的重要原因<sup>[1]</sup>。虽然近年来在动物模型研究中得到了很多

改善TBI预后的治疗方法和药物,但由于TBI发病机制复杂,目前还没有进行临床验证<sup>[2]</sup>。因此,确定有效的TBI治疗靶点和药物是神经科学研究的重点。TBI后造成神经

基金项目: 山东省医药卫生科技项目(202304041700);解放军第九六〇医院青年基金面上项目(2023MS04)。

收稿日期: 2023-03-29;修回日期: 2024-01-05

作者简介: 岳海云(1986—),女,技师,硕士,研究方向为颅脑损伤的分子机制研究,Email: haiyun1314@126.com。

通信作者: 徐广振(1987—),男,副主任医师,博士,研究方向为颅脑损伤、脑肿瘤等,Email: tmmuxgz@126.com。

元损伤和细胞死亡,研究发现,脑外伤后可能通过凋亡、坏死、自噬、焦亡等方式导致神经元死亡<sup>[3]</sup>,近期有研究报道,铁死亡参与了TBI后继发性神经元死亡和神经功能障碍<sup>[4]</sup>。

## 1 铁死亡定义及机制

铁死亡是细胞内铁介导的脂质过氧化诱发的细胞程序性死亡,其特征是细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度积累,导致线粒体结构损伤,而凋亡、焦亡、坏死或自噬的抑制剂无法抑制这种活性氧,只能通过抗氧化剂和铁螯合剂来抑制<sup>[5]</sup>。铁代谢障碍、脂质过氧化和谷胱甘肽(Glutathione, GSH)耗损被认为是铁死亡调控的三大重要途径,调控机制见图1。

### 1.1 铁代谢途径

生理条件下,细胞外 $\text{Fe}^{3+}$ 与转铁蛋白(Transferrin, Tf)形成复合物,结合到细胞膜上的转铁蛋白受体TfR,形成 $\text{Fe}^{3+}$ -Tf-TfR复合物<sup>[6]</sup>。在内吞作用下转运进细胞内,在低pH环境下, $\text{Fe}^{3+}$ -Tf-TfR复合物解离成 $\text{Fe}^{3+}$ 、Tf和TfR, $\text{Fe}^{3+}$ 在铁还原酶前列腺六次跨膜蛋白3(six transmembrane epithelial antigen prostate 3, STEAP3)的作用下被还原为 $\text{Fe}^{2+}$ 。或者,细胞外的 $\text{Fe}^{2+}$ 通过溶质载体家族39成员14(solute carrier family 39 member 14, SLC39A14)直接运输到细胞质中。当铁池中 $\text{Fe}^{2+}$ 超载时,铁代谢平衡被打破,过量的 $\text{Fe}^{2+}$ 通过芬顿(Fenton)反应产生大量ROS<sup>[7-8]</sup>,造成铁死亡。

### 1.2 脂质过氧化途径

脂质过氧化在铁死亡的过程中起着重要的作用。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是细胞膜磷脂的重要组成部分,尤其是含有花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和肾上腺酸(adrenic acid, AdA)-磷脂酰乙醇胺(Phosphatidylethanolamine, PE)物质的膜极易过氧化,导致脂质双分子层结构破坏,影响膜功能。游离PUFAs被酯化成膜磷脂,与CoA结合,在酰基-CoA合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)的作用下转化为AA/AdA-CoA,在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)<sup>[9]</sup>的催化下形成AA/AdA-磷脂酰乙醇胺(AA/AdA-PE)。AA/AdA-PE可以通过含脂氧合酶(Lipoxygenase, LOX)的酶途径和芬顿反应的非酶途径合成脂质过氧化物,最终促进了铁死亡。

### 1.3 System Xc-/GSH/谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)途径

System Xc-是由SLC7A11(轻链)和SLC3A2(重链)2个亚基组成,SLC7A11将胱氨酸运输到细胞中,将谷氨酸运送出细胞。胱氨酸被还原为半胱氨酸,然后转化为GSH。GSH是GPX4活性和逆转脂质过氧化所必需的。GPX4催化GSH与脂质-过氧化氢的反应,以防止ROS的产生,支持细胞对抗氧化应激,抑制铁死亡<sup>[10]</sup>。

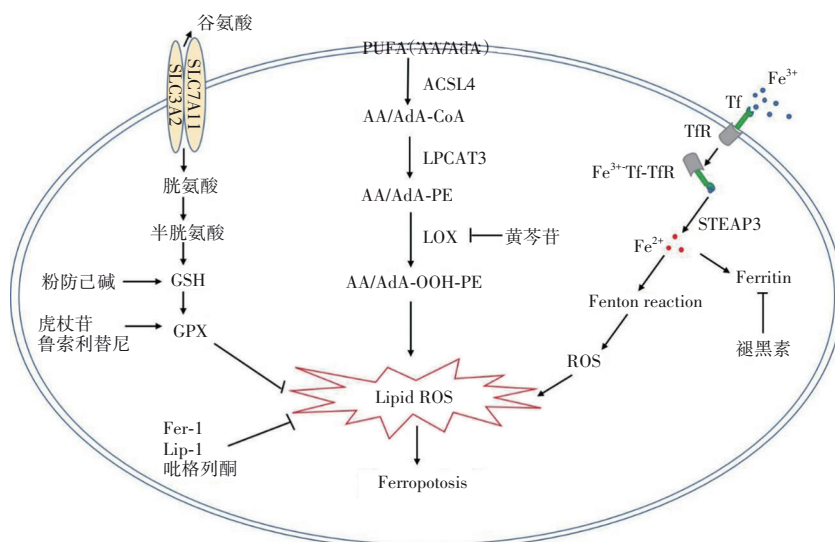


图1 铁死亡作用机制

铁死亡参与多种急性和慢性神经系统疾病的生理病理调控<sup>[4,11]</sup>。在TBI的病理生理过程中,血肿中的血红蛋白/血红素释放铁离子,通过芬顿反应触发ROS生成,攻击线粒体内膜,导致线粒体能量缺乏和细胞功能障碍<sup>[12]</sup>。Xie等<sup>[13]</sup>在构建TBI动物模型后3d,通过扫描电镜观察到损伤组织皮层细胞线粒体固缩、体积缩小等铁死亡的典

型特征。近几十年来,在脑外伤实验研究中发现了铁沉积的证据<sup>[13]</sup>。近期的动物实验也表明,抑制铁死亡可有效预防TBI后的神经退行性变和神经功能缺损,进一步提示铁死亡参与了TBI的病理生理过程<sup>[14]</sup>。鉴于这些发现,越来越多的研究致力于针对铁死亡,以确定TBI的有效药物和治疗靶点。表1总结了迄今为止针对铁死亡治

疗TBI的研究。

## 2 铁死亡抑制剂对TBI的神经保护作用

利普司他汀-1(Liproxstatin-1, Lip-1)作为一种含有酰胺和磺胺亚基的铁死亡抑制剂,通过清除ROS抑制脂质过氧化,从而抑制胱氨酸转运蛋白系统Xc和GPX4失活引起的铁死亡<sup>[15]</sup>。在蛛网膜下腔出血的动物模型<sup>[12]</sup>中,Lip-1通过促进GPX4的表达抑制铁死亡,减少出血后血红素诱导的神经元损伤、脑水肿、小胶质细胞激活和神经炎,并保护血脑屏障的完整性,从而减少神经退行性变和神经功能缺损。在小鼠TBI模型中,Lip-1过表达减少了脑损伤体积和神经退行性病变,并改善了认知功能障碍<sup>[14]</sup>。此外,研究还发现,Lip-1对TBI的神经保护作用与脑损伤组织铁含量和脂质过氧化物的降低以及GSH的恢复有关。Lip-1还可调节TBI后的铁相关蛋白和基因的表达水平。上述结果提示,Lip-1可能通过抑制铁死亡通路发挥神经保护作用,改善TBI的预后,为TBI的治疗提供了新的方向。

铁抑素-1(Ferrostatin-1, Fer-1)是一种人工合成的抗氧化剂,通过还原机制来防止膜脂的损伤,从而抑制细胞死亡,是一种有效的、选择性的铁死亡抑制剂。为了测试Fer-1对TBI后铁死亡的影响,研究人员将Fer-1注入侧脑室,发现Fer-1减少了损伤组织的铁沉积、神经退行性病变和损伤体积,并改善了TBI后运动和认知障碍的长期预后<sup>[13]</sup>。然而,由于侧脑室注射在临床上不可行,未来的研究可以进行腹腔内和尾静脉注射Fer-1,并观察其治疗时间窗。

## 3 中药提取物对TBI的保护作用

虎杖甙是从何首乌根茎中提取的一种单晶化合物,已被证明具有潜在的神经保护作用<sup>[16]</sup>。Huang等<sup>[17]</sup>观察了虎杖甙对Neuro-2A细胞和TBI小鼠体内铁死亡的抑制作用,结果发现虎杖甙逆转了游离铁离子/ $\text{Fe}^{2+}$ 沉积,增加了丙二醛(Malondialdehyde, MDA)的含量,降低了损伤组织区GPX4活性,保护TBI模型中的神经元,改善运动缺陷。虎杖甙抑制了TBI后铁死亡信号分子GPX4、SLC7A11、前列腺素内过氧化物合成酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)和ATP合酶F0复合亚单位C3(ATP synthase F0 complex subunit C3, ATP5G3)的mRNA水平,但对其蛋白表达没有显著影响。并且虎杖甙能完全逆转TBI后GPX4活性的下降,其作用强于经典的Fer-1。总之,虎杖甙在TBI中通过抑制GPX4活性降低TBI小鼠急性神经功能损害的严重程度并显著改善亚急性运动功能障碍。这些研究表明,虎杖甙是一种潜在的靶向铁死亡治疗TBI的药物。

黄芩苷是黄芩中的一种多酚类抗氧化剂,具有抗炎和抗氧化作用,广泛应用于临床<sup>[18]</sup>。体外研究表明,Fer-1、ACSL4抑制剂和黄芩素可抑制铁死亡诱导剂RSL3(GPX4

特异性抑制剂)和机械拉伸诱导的HT22细胞死亡<sup>[17]</sup>。通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)检测发现,脑外伤小鼠脑组织中LOX、ACSL4表达升高,GSH含量减少。然而,注射黄芩苷后,上述的铁死亡生物标志物逆转,海马中TUNEL阳性细胞减少,TBI后记忆功能障碍改善,提示黄芩苷的神经保护作用可能也与抑制12/15-LOX有关<sup>[19]</sup>。以上结果揭示黄芩苷对TBI后抑制神经元铁死亡的保护机制,为其在TBI中的临床应用提供了理论依据。

## 4 其他药物对TBI神经保护的作用

鲁索利替尼是一种JAK1/2抑制剂,用于骨髓纤维瘤的治疗。研究表明,在动物TBI模型中,鲁索利替尼通过抑制JAK-STAT通路发挥神经保护作用<sup>[20]</sup>。鲁索利替尼通过抑制小鼠TBI模型中的铁沉积、神经退行性变、脑水肿和脑损伤体积发挥保护作用,其表现为改善运动缺陷、记忆功能障碍和焦虑样行为<sup>[21]</sup>。进一步的研究发现,鲁索替尼可以逆转TBI后急性期GPX4的下降和TfR1、环氧化酶-2(Cyclooxygenase 2, COX2)和4-羟基壬烯醛(4-Hydroxynonenal, 4-HNE)的增加。因此,鲁索替尼可通过调控TBI后的铁死亡发挥神经保护作用。

吡格列酮是一种特殊的过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )激动剂。PPAR $\gamma$ 是一种核转录因子,在脂肪组织和免疫系统中表达最强<sup>[22]</sup>。PPAR $\gamma$ 与类视黄酮X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体,随后与DNA结合,调节脂质代谢并抑制神经元炎症<sup>[22-23]</sup>。既往研究表明PPAR $\gamma$ 主要分布在神经元核内,在体内TBI模型和体外铁死亡神经元模型中均减少。PPAR $\gamma$ 激活对中枢神经系统损伤具有保护作用<sup>[24]</sup>。Liang等<sup>[24]</sup>发现TBI后铁死亡的神经元PPAR $\gamma$ 下降,但吡格列酮可逆转这一过程。进一步的研究发现PPAR $\gamma$ 阻断了神经元铁死亡。有趣的是,吡格列酮通过激活PPAR3下调COX2蛋白在体内和体外的表达水平和MDA水平而减弱神经元的铁死亡,并可减轻TBI小鼠的神经严重程度评分(neurological severity score, NSS)、损伤面积和神经元损失。上述结果表明,吡格列酮在治疗TBI中具有潜在的抑制神经元铁死亡作用。另外,PPAR $\gamma$ 激动剂罗格列酮(Rosiglitazone, RSG)也有与吡格列酮类似的作用。RSG通过减轻大鼠TBI后的炎症、神经元损伤以及抑制皮层神经元自噬和凋亡发挥神经保护作用,也可用于改善TBI的临床治疗效果<sup>[25-26]</sup>。

粉防己碱(Tetrandrine, Tet)是一种天然的双苄基异喹啉生物碱,具有良好的抗癌、抗炎和镇痛活性<sup>[27-28]</sup>。以往研究认为Tet可通过抑制小胶质细胞炎症激活来改善认知功能障碍减轻缺血/再灌注在亚急性期通过减少氧化应激、凋亡和自噬诱导的神经元损伤<sup>[29-30]</sup>。一项研究<sup>[27]</sup>发现Tet治疗可改善TBI后修饰的NSS,减轻TBI小鼠脑挫伤损伤和脑水肿,提高GPX4、GSH、SLC7A11和铁



蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)的表达,降低MDA水平。进一步的研究发现,Tet增强了自噬相关蛋白,增加BCL2相互作用蛋白(BCL2-interacting protein, BECN1)和微管相关蛋白1轻链3 II与I比值(ratio of microtubule-associated protein 1 light chain 3 II/light chain 3 I, LC3II/I)的表达,而降低了p62的表达,这表明Tet可以通过激活自噬减少铁死亡来改善TBI。这些结果提示Tet是一种潜在治疗TBI的药物。

褪黑素是一种由松果体产生的与睡眠和觉醒相关的神经激素,具有多种生理功能包括抗炎、抑制肿瘤生长、抗氧化活性等<sup>[31]</sup>。先前研究发现褪黑素可通过抗凋亡、

抗氧化和抗炎机制对TBI发挥神经保护作用<sup>[31]</sup>。Rui等<sup>[32]</sup>研究发现褪黑素减少TBI后的铁沉积和神经退行性变从而改善TBI后的神经功能障碍。进一步的研究发现褪黑素通过抑制铁死亡发挥神经保护作用,而铁死亡主要依赖于褪黑素受体1B(melatonin receptors 1B, MT2)。然而,在敲除神经元FTH的小鼠TBI模型中,褪黑素并没有发挥神经保护作用。Wu等<sup>[33]</sup>通过体内和体外实验证实褪黑素可通过circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX信号减轻脂质过氧化,从而改善TBI后小鼠的脑功能。综上所述,这些发现表明褪黑素是一种有效的铁死亡抑制剂。因此,褪黑素的抗铁死亡机制可用于TBI的治疗。

表1 铁死亡相关药物对创伤性颅脑损伤的影响及其可能机制

药物	给药剂量	靶标	神经保护作用	潜在机制	参考文献
利普司他汀-1	10 mg/kg	激活System Xc / GSH/GPX4通路	脑损伤体积减小,神经退行性变减少,改善认知功能障碍。	铁沉积减少,MDA ↓, GSH ↑, xCT ↓, COX2 ↓, TIR1 ↓, Fpn ↓, FTH ↓, FTL ↓, NOX2 ↓	Rui, et al, 2021 <sup>[32]</sup>
铁抑制剂-1	3 μmol/L	抑制脂质过氧化	脑损伤体积减小,神经退行性变减少,改善认知功能障碍。	铁沉积减少	Xie, et al, 2019 <sup>[13]</sup>
虎杖甙	50 mg/kg	激活GPX4通路	急性神经元损伤减少,改善运动缺陷和记忆功能障碍。	铁沉积减少,MDA ↓, GPX4 activity ↑, GPX4 ↓, SLC7A11 ↓	Huang, et al, 2021 <sup>[17]</sup>
黄芩苷	50 mg/kg	抑制脂质过氧化	提高空间记忆获取能力。	海马神经元凋亡减少,AA/AdA-PE ↓, 15-LOX ↓, ACSL4 ↓, GSH ↑	Kenny, et al, 2019 <sup>[19]</sup>
鲁索利替尼	0.44 mg/kg	激活GPX4通路,抑制TIR	神经退行性变减少,脑水肿减少,脑损伤体积减小,改善运动缺陷和记忆功能障碍。	铁沉积减少,GPX4 ↑, TIR1 ↓, COX2 ↓, 4-HNE ↓	Chen, et al, 2021 <sup>[21]</sup>
吡格列酮	5 mg/kg	激活PPARγ	脑损伤面积减少,神经元缺失减少。	PPARγ ↑, COX2 ↓, MDA ↓	Liang, et al, 2022 <sup>[24]</sup>
粉防己碱	30,45 或 60 mg/kg	调节自噬	改善神经功能,减轻脑水肿,脑损伤。	GSH ↑, MDA ↓, GPX4 ↑, BECN1 ↑, LC3II/I ↑, p62 ↓, SCL7A11 ↑, FTH ↑	Liu, et al, 2022 <sup>[27]</sup>
褪黑素	10 mg/kg	激活MT2,抑制FTH	脑损伤体积减小,神经退行性变减少,改善认知功能障碍,缓解焦虑行为。	铁沉积减少,xCT ↓, COX2 ↓, TIR1 ↓, Fpn ↓, NOX2 ↓, FTH ↓, FTL ↓, 4-HNE ↓, GSH ↑, MDA ↓, MT2 ↑, FTH ↓	Wu, et al, 2022 <sup>[33]</sup>

注:xCT即溶质载体家族7成员11(SLC7A11),Fpn即铁转运蛋白(Ferroportin),FTL即铁蛋白轻链(ferritin light chain),NOX2即烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶复合物2(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex 2),15-LOX即15-脂氧酶(15-lipoxygenase)。

5 结论与展望

TBI引起一系列继发性脑损伤包括离子通道中断、兴奋性神经递质和铁释放、氧化应激、脂质过氧化、ROS积累以及与铁死亡密切相关的线粒体功能障碍等。动物实验研究发现铁死亡抑制剂和抗氧化剂,可以逆转铁沉积和铁死亡通路中相关分子的表达,对TBI有积极的治疗作用。然而,由于对铁死亡和TBI的研究历史都很短,目前对TBI后铁死亡的研究非常有限,特别是涉及人类患者、啮齿动物或大型动物模型。同时,TBI后铁死亡的分子机制尚未完全阐明,使用铁死亡抑制剂治疗TBI的临床试验尚未取得令人满意的结果。此外,现有的研究主要关注药物的积极作用,而没有关注药物的潜在副作用。因此,TBI人体标本可用于验证铁死亡的病理生理机制和临床意义,生物信息学分析可用于预测铁死亡在TBI中的作用和价值,揭示铁死亡和TBI的分子机制,为TBI的治疗提

供新的靶点。综上所述,抑制铁死亡是对TBI发挥神经保护作用的一种可行的治疗策略,进一步了解靶向铁死亡药物作用机制将为TBI患者的治疗提供新的理论依据。

参 考 文 献

[1] AHMED S, VENIGALLA H, MEKALA HM, et al. Traumatic brain injury and neuropsychiatric complications[J]. Indian J Psychol Med, 2017, 39(2): 114-121.

[2] NG SY, LEE AYW. Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 528.

[3] HU XL, XU Y, XU H, et al. Progress in understanding ferroptosis and its targeting for therapeutic benefits in traumatic brain and spinal cord injuries[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 705786.

[4] BAO ZY, LIU YL, CHEN BL, et al. Prokineticin-2 prevents neuronal cell deaths in a model of traumatic brain injury[J]. Nat

- Commun, 2021, 12(1): 4220.
- [5] LI J, CAO F, YIN HL, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 88.
  - [6] GAMMELLA E, BURATTI P, CAIRO G, et al. The transferrin receptor: the cellular iron gate[J]. Metallomics, 2017, 9(10): 1367-1375.
  - [7] YANG WS, STOCKWELL BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. Chem Biol, 2008, 15(3): 234-245.
  - [8] FRIEDMANN ANGELI JP, 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.
  - [9] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(5): 280-296.
  - [10] SHEN LS, LIN DF, LI XY, et al. Ferroptosis in acute central nervous system injuries: the future direction[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 594.
  - [11] 刘春波, 孙猛, 路洪珍, 等. 铁死亡在脑胶质瘤中作用机制的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(4): 85-90.
  - [12] CAO Y, LI Y, HE C, et al. Selective ferroptosis inhibitor Liproxstatin-1 attenuates neurological deficits and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosci Bull, 2021, 37(4): 535-549.
  - [13] XIE BS, WANG YQ, LIN Y, et al. Inhibition of ferroptosis attenuates tissue damage and improves long-term outcomes after traumatic brain injury in mice[J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(4): 465-475.
  - [14] GUINEY SJ, ADLARD PA, BUSH AI, et al. Ferroptosis and cell death mechanisms in Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2017, 104: 34-48.
  - [15] CAO JY, DIXON SJ. Mechanisms of ferroptosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(11-12): 2195-2209.
  - [16] GONG WY, LI J, CHEN ZQ, et al. Polydatin promotes Nrf2-ARE anti-oxidative pathway through activating CKIP-1 to resist HG-induced up-regulation of FN and ICAM-1 in GMCs and diabetic mice kidneys[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 106: 393-405.
  - [17] HUANG L, HE SL, CAI Q, et al. Polydatin alleviates traumatic brain injury: role of inhibiting ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 556: 149-155.
  - [18] LIANG W, HUANG XB, CHEN WQ. The effects of baicalin and baicalein on cerebral ischemia: a review[J]. Aging Dis, 2017, 8(6): 850-867.
  - [19] KENNY EM, 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.
  - [20] GAO C, YAN YN, CHEN G, et al. Autophagy activation represses pyroptosis through the IL-13 and JAK1/STAT1 pathways in a mouse model of moderate traumatic brain injury [J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11(24): 4231-4239.
  - [21] CHEN XS, GAO C, YAN YN, et al. Ruxolitinib exerts neuroprotection via repressing ferroptosis in a mouse model of traumatic brain injury[J]. Exp Neurol, 2021, 342: 113762.
  - [22] KROKER AJ, BRUNING JB. Review of the structural and dynamic mechanisms of PPAR $\gamma$  partial agonism[J]. PPAR Res, 2015, 2015: 816856.
  - [23] MAL S, DWIVEDI AR, KUMAR V, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) in different disease states: recent updates[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(16): 3193-3215.
  - [24] LIANG H, TANG T, HUANG HY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ameliorates neuronal ferroptosis after traumatic brain injury in mice by inhibiting cyclooxygenase-2[J]. Exp Neurol, 2022, 354: 114100.
  - [25] LIU H, ROSE ME, CULVER S, et al. Rosiglitazone attenuates inflammation and CA3 neuronal loss following traumatic brain injury in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 472(4): 648-655.
  - [26] YAO JC, ZHENG KB, ZHANG X. Rosiglitazone exerts neuroprotective effects via the suppression of neuronal autophagy and apoptosis in the cortex following traumatic brain injury[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5): 6591-6597.
  - [27] LIU H, HE SQ, WANG JP, et al. Tetrandrine ameliorates traumatic brain injury by regulating autophagy to reduce ferroptosis[J]. Neurochem Res, 2022, 47(6): 1574-1587.
  - [28] WANG J, GUO M, MA RJ, et al. Tetrandrine alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation via Sirt-1[J]. PeerJ, 2020, 8: e9042.
  - [29] REN DF, FU Y, WANG L, et al. Tetrandrine ameliorated Alzheimer's disease through suppressing microglial inflammatory activation and neurotoxicity in the 5XFAD mouse [J]. Phytomedicine, 2021, 90: 153627.
  - [30] WANG Y, CAI XJ, WU ZH, et al. Tetrandrine attenuates ischemia/reperfusion-induced neuronal damage in the subacute phase[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4): 297.
  - [31] LUO CL, YANG Q, LIU YC, et al. The multiple protective roles and molecular mechanisms of melatonin and its precursor N-acetylserotonin in targeting brain injury and liver damage and in maintaining bone health[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 130: 215-233.
  - [32] RUI TY, WANG HC, LI QQ, 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.
  - [33] WU CR, DU MR, YU RQ, et al. A novel mechanism linking ferroptosis and endoplasmic reticulum stress via the circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX signaling in melatonin-mediated treatment of traumatic brain injury[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 178: 271-294.

责任编辑:王荣兵