

铁死亡在新生儿缺氧缺血性脑损伤中的作用机制研究进展

张天阳¹, 徐文秀¹, 秦昕宇², 邢雪雪^{3*}, 毕玫荣^{3*}

1.261000 山东省潍坊市, 山东第二医科大学临床医学院

2.250014 山东省济南市, 山东第一医科大学研究生部

3.250014 山东省济南市中心医院儿科

* 通信作者: 邢雪雪, 主治医师; E-mail: 15165166891@163.com

毕玫荣, 主任医师; E-mail: bhxjn@126.com



扫描二维码
查看原文

【摘要】 新生儿缺氧缺血性脑损伤 (HIBD) 是新生儿期神经系统损伤的常见原因之一, 易导致新生儿高致残率、高死亡率, 其发病机制复杂且在临床上无特异性治疗方法。铁死亡作为近年新发现的一种非凋亡性细胞死亡类型, 受到广泛关注并逐渐成为研究热点。关于铁死亡与新生儿 HIBD 的研究逐年增多, 大量研究表明铁死亡与新生儿 HIBD 的发生、发展密切相关。并且, 有研究指出维生素 K₂, 特别是甲萘醌-4 (MK-4) 可以通过抑制铁死亡发挥其神经保护作用。本文简要综述铁死亡在新生儿 HIBD 及小胶质细胞中的作用机制, 并展望维生素 K₂, 特别是 MK-4 通过抑制铁死亡改善新生儿 HIBD 预后的可能, 以期提供一种更加经济、安全且更具针对性的治疗方式。

【关键词】 脑损伤; 铁死亡; 新生儿缺氧缺血性脑损伤; 脂质过氧化作用; 甲萘醌-4; 小胶质细胞; 综述

【中图分类号】 R 722.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0254

Research Progress on the Mechanism of Ferroptosis in Neonatal Hypoxic-ischemic Brain Damage

ZHANG Tianyang¹, XU Wenxiu¹, QIN Xinyu², XING Xuexue^{3*}, BI Meirong^{3*}

1.School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, China

2.Graduate School, Shandong First Medical University, Jinan 250014, China

3.Department of Pediatrics, Jinan Central Hospital, Jinan 250014, China

*Corresponding authors: XING Xuexue, Attending physician; E-mail: 15165166891@163.com

BI Meirong, Chief physician; E-mail: bhxjn@126.com

【Abstract】 Neonatal hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) is one of the common causes of neurological injuries in the neonatal period, which is prone to lead to high disability and mortality in newborns, and its pathogenesis is complex and there is no specific treatment in the clinic. Ferroptosis, as a newly discovered type of non-apoptotic cell death in recent years, has received widespread attention and has gradually become a research hotspot. Research on ferroptosis and neonatal HIBD has been increasing year by year, and a large number of studies have shown that ferroptosis is closely related to the occurrence and development of neonatal HIBD. Moreover, it has been pointed out that vitamin K₂, especially MK-4, can exert its neuroprotective effect by inhibiting ferroptosis. In this paper, we briefly review the mechanism of ferroptosis in neonatal HIBD and microglia, and look forward to the possibility that vitamin K₂, especially MK-4, can improve the prognosis of neonatal HIBD by inhibiting ferroptosis, with the aim of providing a more economical, safer, and more targeted treatment.

【Key words】 Brain injuries; Ferroptosis; Neonatal hypoxic-ischemic brain damage; Lipid peroxidation; MK-4; Microglia; Review

基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展课题 (WA2020HK61); 山东省妇幼保健协会 2021 年度科技创新项目

引用本文: 张天阳, 徐文秀, 秦昕宇, 等. 铁死亡在新生儿缺氧缺血性脑损伤中的作用机制研究进展 [J]. 中国全科医学, 2025, 28 (6): 666-672. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0254. [www.chinagp.net]

ZHANG T Y, XU W X, QIN X Y, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis in neonatal hypoxic-ischemic brain damage [J]. Chinese General Practice, 2025, 28 (6): 666-672.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

新生儿缺氧缺血性脑损伤 (hypoxic-ischemic brain damage, HIBD) 指因围生期窒息引起的全身性低氧血症和/或脑血流减少, 进而导致胎儿或新生儿脑损伤, 其常带来不可逆的中枢神经系统损伤、脑白质损伤, 严重危害新生儿健康^[1]。新生儿 HIBD 的发病机制复杂, 尚无特异性的治疗方法, 因此对于新生儿 HIBD 的发病机制深入探索具有重要意义。

铁死亡作为一种全新的细胞死亡机制, 指不受限制的脂质过氧化和随后的质膜破裂引起的铁依赖性细胞程序性死亡方式, 其发生机制与谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 代谢、脂质过氧化物异常积累和铁代谢紊乱密切相关^[2]。铁死亡参与脑缺血再灌注损伤、老年痴呆症、急性肺损伤等多种疾病的发生、发展。研究发现, 铁死亡在新生儿 HIBD 中发挥重要作用, 并且神经炎症和小胶质细胞铁积累能够相互作用, 共同促进神经炎症的进展。

本文围绕铁死亡的发生机制, 铁死亡在新生儿 HIBD 及小胶质细胞中的作用机制展开综述, 并提出甲基萘醌类, 又称维生素 K₂, 特别是甲萘醌-4 (menaquinone 4, MK-4) 通过抑制铁死亡改善新生儿 HIBD 的可能, 以期为新生儿 HIBD 的预防提供新思路, 为今后开展相关研究提供可行依据。

本文文献检索策略: 计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台、PubMed、Web of Science 等数据库, 中文检索词包括: 铁死亡、新生儿缺氧缺血性脑损伤、甲萘醌-4、脂质过氧化、铁超载、小胶质细胞、治疗等检索词及其相互组合, 英文检索词包括: ferroptosis、neonatal hypoxic-ischemic brain damage、MK-4、lipid peroxidation、iron overload、microglia、treat 等检索词及其相互组合。检索时间为建库至 2024 年 2 月。文献纳入标准: (1) 研究内容为铁死亡, 研究对象为 HIBD 模型; (2) 与本研究主题相关的随机对照试验、动物实验研究、临床研究。排除标准: 信息数据少、重复发表、质量差的文献。

1 铁死亡概述及其发生机制

1.1 铁死亡概述

2012 年, DIXON 等^[2]首次用“ferroptosis”描述一种以依赖铁的脂质过氧化物积累为标志的全新的程序性细胞死亡方式, 并将其命名为“铁死亡”。在细胞成分上, 铁死亡不同于凋亡、自噬、细胞焦亡等其他细胞死亡方式, 其主要表现为细胞内铁离子过度沉积和膜脂质过氧化物水平升高^[2]。在电镜下, 铁死亡典型形态特征为细胞线粒体超微结构的改变, 即线粒体体积减小, 双层膜密度增加以及线粒体嵴减少或消失, 细胞膜断裂和出泡, 但细胞核大小正常^[3-4]。

铁死亡的标志是铁超载和脂质过氧化物生成, 其调节常涉及细胞内铁超载、关键脂质过氧化物的过度积累以及包括 GSH、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 等在内的消除这些脂质过氧化物的抗氧化体系的严密调控。其中, 细胞中的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 在亚铁离子 (Fe^{2+}) 存在下, 氧化脂膜上特定的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 产生脂质过氧化物, 引起膜损伤, 导致细胞死亡。因此, ROS 是铁死亡的“肇事者”, 而构成细胞膜的特定磷脂的过氧化是铁死亡的关键驱动因素^[5]。一旦抗氧化系统发生故障、铁超载时, 不能及时清除过度产生的脂质过氧化物, 就会引起细胞死亡。

1.2 铁死亡发生机制

1.2.1 铁相关代谢: 铁是人体必需的微量元素, 对生物生存至关重要。在生理状态下, 血浆中的 Fe^{3+} 与载体蛋白转铁蛋白 (transferrin, TF) 紧密结合, 然后作用于细胞表面广泛表达的转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1)。在细胞表面组装完成后, $\text{TF-Fe}^{3+}\text{-TFR1}$ 复合物通过网格蛋白介导的内吞作用内化形成内吞小体。进入胞质后, 内吞小体内的低 pH 值促使 Fe^{3+} 从内吞小体中的 TFR1 中释放出来, 经金属还原酶前列腺跨膜上皮抗原 3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3) 转化为 Fe^{2+} , 并经二价金属转运体 1 (bivalent metal transporter 1, DMT1) 转移到胞质中^[6-7]。其中, 大部分 Fe^{2+} 通过细胞膜上的铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 输出到循环系统。而不稳定且不参与生物过程的铁可以储存于铁蛋白 [由铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)、铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 编码], 其余部分参与相关细胞生物代谢过程^[8]。

然而, 不适当的低或高浓度的铁有时可能会导致疾病发生。当铁在某些区室 (例如溶酶体) 中的不当积累或发生铁蛋白自噬均会增加所谓的不稳定铁池中的氧化还原活性铁, 从而驱动铁死亡的过氧化反应^[9]。严重缺乏 TF 会导致组织铁超载。同时, 一旦血浆中铁水平超过 TF 的铁缓冲能力, 造成松散结合的且有毒形式的非转铁蛋白结合铁 (non-transferrin-bound iron, NTBI) 积累, 就有可能发生铁毒性^[10]。

1.2.2 脂质过氧化物的生成: 脂质过氧化物的异常积累是铁死亡最主要的诱发因素。细胞内脂质过氧化物的生成调控复杂且精密。在细胞内, 主要有两种产生脂质氧化的反应: 其一是脂肪酸酶催化的脂质过氧化反应; 其二指游离 Fe^{2+} 诱导的芬顿反应参与的脂质过氧化。

(1) 脂肪酸酶催化的脂质过氧化反应具体是指 PUFA 会在一系列酶的催化下被转化为高活性的脂

质过氧化物 (phospholipid hydroperoxide, PL-PUFA-OOH)。研究表明, PUFA 主要的来源除了环境和饮食, 还包含细胞内广泛存在的花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 和亚油酸。PUFA 首先在酰基辅酶 A 合成酶长链家族蛋白 4 (Acyl-CoA synthetase long chain family protein 4, ACSL4) 作用下被乙酰化为脂酰辅酶 A 酯 (PUFA-CoA), 活化后的脂质分子在溶血卵磷脂酰基转移酶 3 (lysophosphatidyltransferase 3, LPCAT3) 的催化下与磷脂酰胆碱发生酯化反应生成具有多不饱和脂肪酸的磷脂 (polyunsaturated fatty acid-containing phospholipid, PUFA-PL), 之后在脂氧合酶蛋白家族 (lipoxygenases, LOXs) 催化下发生脂质过氧化^[11-12]。参与反应的相关酶均在铁死亡过程中发挥重要的作用, 其中 ACSL4 是铁死亡中重要的指示蛋白, 而含铁 LOXs 尤其是其中的 LOX-15 和 LOX-12 是引发脂质过氧化的关键酶, 也是很多铁死亡诱导剂的靶标^[13]。而细胞内脂氧合酶催化反应温和, 代谢自身脂质新陈代谢, 但是在一些病理情况下, 会与芬顿反应联合引起铁死亡。

(2) 另外一种发生脂质过氧化的过程指游离 Fe^{2+} 诱导的芬顿反应。细胞内的铁主要以含有 Fe^{3+} 的转运蛋白进行物质交换, 通过细胞膜上的 TFR 运送进入细胞^[14]。内吞小体的酸性环境致 Fe^{3+} 游离出来并由铁还原酶 (如 STEAP3) 还原为 Fe^{2+} ^[6-7]。细胞中的 Fe^{2+} 与过氧化物混合时, 会具有极其强烈的氧化性, 两者反应后生成 Fe^{3+} 和过氧自由基。一旦上述合成的 PUFA-PL 融入膜环境, 生成的过氧自由基就会进攻脂质分子, 将其氧化为 PL-PUFA-OOH^[15]。在正常细胞内, 由于铁离子的浓度保持一定的水平, 脂质过氧化物处于稳态中。而当细胞内的铁离子突然激增, 芬顿反应会大大加剧, 引起脂质过氧化物过度积累, 最终导致细胞发生铁死亡。

1.2.3 脂质过氧化物的清除: 体内过氧化 PUFA-PL 的清除有 4 种途径: GPX4/GSH 轴、FSP1/辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 轴 (FSP1/CoQ10 轴)、GTP 环水解酶 1 (GTP cyclohydrolase 1, GCH1) / 四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 轴 (GCH1/BH4 轴)、二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) / CoQ10 轴 (DHODH/CoQ10 轴)^[5, 16-18]。

细胞清除脂质过氧化物主要依靠 GPX4 的作用, 其以 GSH 为底物将脂质过氧化物还原成正常的磷脂分子。此外, 细胞通过胱氨酸-谷氨酸反向转运体 (system Xc-) 从细胞外摄取胱氨酸, 以此产生细胞内半胱氨酸, 而半胱氨酸又是细胞内生物合成还原性物质 GSH 的重要原料。故 system Xc- 是铁死亡调节的中枢^[5]。研究提示, 通过调节 system Xc- 可调控细胞铁死亡进程。CD₈⁺ T 细胞衍生的干扰素 g (interferon-g, IFN-g) 在

免疫治疗后通过下调溶质载体家族 7A 成员 11 (solute carrier family 7a member 11, SLC7A11)、溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) (编码 system Xc- 的两个基因) 的表达可触发癌细胞铁死亡^[19]。p53 肿瘤抑制因子通过抑制 SLC7A11 基因的转录使细胞对铁死亡敏感^[20]。相反, 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, NRF2) 上调 SLC7A11 可以防止细胞铁死亡^[21]。由于 system Xc-/GSH/GPX4 轴是铁死亡的经典途径, 且 GPX4 是此途径中唯一能将脂质过氧化物还原成脂质的酶, 因此 GPX4 在铁死亡中具有重要的地位。

随着研究的进展, 除了最经典的抗氧化系统 GPX4/GSH 轴, 研究者们还发现细胞内存在以 CoQ10 为底物的还原途径, 反应过程中的 FSP1 将 CoQ10 (又称泛醌) 再生为还原 CoQ10——泛醇 (ubiquinol, CoQH2), 后者抑制 PL-PUFA-OOH 的生成。并且 FSP1/CoQ10 轴独立于 GPX4/GSH 轴^[18, 22]。类似于 FSP1/CoQ10 轴, 研究表明 BH4 通过两种途径抑制 PL-PUFA-OOH 的生成, 一是生成 CoQH2, 二是重塑脂质^[17]。其中 GCH1 作为 BH4 生物合成的限速酶, 可参与调控铁死亡进程。目前又有新的研究提示, DHODH/CoQ10 轴与线粒体 GPX4 并行运作, 但独立于胞质 GPX4 或 FSP1^[23]。其中, DHODH 是一种类似于 FSP1 的 CoQ10 还原黄素蛋白, 通过将 CoQ10 还原为 CoQH2 和减少维生素 K 来抑制线粒体内膜的铁死亡。并且 DHODH 可调控细胞对 GPX4 抑制剂——RSL3 的敏感性。

2 铁死亡与新生儿 HIBD

新生儿 HIBD 是指产前、产时和 / 或新生儿窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停而导致胎儿或新生儿脑损伤^[1]。其中, 各种原因引起的脑组织缺氧缺血强烈激活大脑中的免疫细胞, 主要引起小胶质细胞活化, 从而启动炎症级联反应^[24]。当受到缺氧缺血刺激后, 活化的小胶质细胞释放过量的促炎因子, 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6^[25]。持续的慢性炎症激活会加速甚至导致神经变性^[26]。

2.1 新生儿 HIBD 发生铁死亡的相关机制

新生儿 HIBD 后, 脑组织存在铁过量沉积现象。30 年前, DIETRICH 等^[27]通过完善 HIBD 患儿颅脑磁共振发现严重缺氧缺血性损伤后, 脑室周围白质存在明显的出血点, 基底神经节出现铁沉积。之后, HU 等^[28]在 3 日龄新生大鼠 HIBD 动物模型中发现, 大脑中铁沉积的程度随时间发生变化, 并在缺氧缺血后 3 d 铁染色最显著。缺氧缺血活化缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF), 其可在上调相关铁调节基因的同时导致

细胞处于铁死亡易感状态^[29],故缺氧缺血细胞铁浓度的关键调节因子是HIF。同时,缺氧缺血、不成熟的抗氧化系统导致新生儿积累过多的有毒形式的NTBI^[30-31],并且,ROS水平的升高将铁从铁蛋白和红细胞中释放出来,增加血液中游离铁浓度^[32]。此外,缺氧上调血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)表达量,引起血红素降解并产生 Fe^{2+} ,进一步促使铁异常增多^[33]。除了自身破坏导致铁浓度升高,缺氧诱导TFR表达上调,引起铁摄取增加^[34]。随着铁浓度升高,细胞发生剧烈的芬顿反应,以非转铁蛋白结合铁及游离 Fe^{2+} 为底物产生自由基,导致脂质过氧化引发铁死亡。

缺氧缺血导致大脑产生过量的ROS,导致氧化应激。病理情况下,由于抗氧化系统发生障碍,不能及时清除ROS,导致脂质过氧化。目前普遍认为,氧化应激与新生儿脑损伤密切相关。在一项研究中,通过使用一种名为依达拉酮的自由基清除剂,发现其可通过抑制氧化应激进而抑制HIBD新生大鼠的脂质过氧化^[35]。可以认为,脂质过氧化由ROS介导,是氧化应激的主要成因^[36]。研究发现,不论在HIBD新生大鼠模型的脑组织中还是在窒息新生儿的脐带血中,随着脑损伤时间的延长,脂质过氧化物的最终产物丙二醛含量逐渐升高,且其表达量与HIBD损伤程度密切相关^[37-38]。

有临床研究发现,HIBD后的患儿脑代谢物中谷氨酸浓度升高^[39]。其中,谷氨酸是一种兴奋性神经递质,在缺氧细胞除极化时从突触前囊泡释放出来^[40]。在大脑内,大部分谷氨酸转运蛋白1(glutamate transporter-1, GLT1)主要在成熟星形胶质细胞中表达。当缺氧缺血时,会激活一系列生化事件如释放谷氨酸,而部分未被成熟星形胶质细胞重新摄取的谷氨酸滞留在细胞外,导致细胞外谷氨酸的异常积累。过多的谷氨酸会损害未成熟的少突胶质细胞和神经元,引起基底神经节、脑室周围白质损伤^[41]。除此之外,SLC7A11介导细胞外胱氨酸和细胞内谷氨酸的交换,并支持GSH生物合成。由于异常滞留在细胞外的谷氨酸不能及时进入细胞内,导致细胞不能摄取足够的胱氨酸,还原型GSH的合成减少使得抗氧化系统不完善。因此,YANG等^[42]的研究中发现,缺氧能够激活HIF-1 α ,HIF-1 α 可以增强膜谷氨酸转运蛋白基因溶质载体家族1成员1(solute carrier family 1 member 1, SLC1A1,一种 Na^+ 依赖性谷氨酸转运蛋白基因)的转录,后者通过将细胞外谷氨酸循环到细胞中,促进SLC7A11介导的胱氨酸摄取,进而提高细胞铁死亡抗性。并且在HIBD大鼠脑组织中,研究发现胶质细胞增多、ROS类水平升高以及SLC7A11、GSH和GPX4表达下降,最终导致细胞抗氧化能力下降,引起大脑皮质脂质过氧化^[43]。ZHU等^[44]研究发现缺氧缺血显著上调Toll样受体4(TLR4,广泛

分布于神经细胞,触发炎症通路的激活)。使用TLR4抑制剂可上调海马组织中的SLC7A11和GPX4的表达,早期抑制TLR4信号传导可能通过减少神经元丢失、减少神经胶质细胞活化、改善突触可塑性来改善新生儿HIBD的长期预后^[44-45]。

2.2 铁死亡与小胶质细胞

小胶质细胞是大脑的主要免疫细胞,负责大脑的先天性免疫,在维持中枢神经系统平衡方面发挥重要作用。缺氧缺血诱发大脑炎症反应,同时,兴奋性毒性损伤的神经元可以引起小胶质细胞活化,小胶质细胞被激活后产生过多的细胞因子,最终导致神经元死亡。在大脑发育和病理过程中广泛存在神经元死亡,并且伴随着几种新的细胞死亡形式的出现,铁死亡与小胶质细胞之间的相关研究逐年增多^[46-47]。研究表明,神经炎症和小胶质细胞的铁积累相互促进,抑制小胶质细胞的铁积累可以防止神经炎症。并且缺氧后,小胶质细胞发生铁积累,会进一步导致少突胶质细胞死亡和轴突肿胀,加速神经元死亡^[48]。FERNÁNDEZ-MENDÍVIL等^[49]研究发现,给予炎症刺激后,小胶质细胞中过度表达的HO-1会导致铁相关代谢蛋白改变,促进铁积累,诱导铁死亡。CUI等^[50]研究发现,在脑组织缺血后早期阶段,由HIF-1 α 介导的ACSL4的下降,不仅减轻脂质过氧化,还抑制小胶质细胞中促炎细胞因子的产生。其中,HIF-1 α 负向调节ACSL4表达的机制是与其启动子结合^[51]。RYAN等^[52]研究发现,相比较神经元和星形胶质细胞,小胶质细胞对铁死亡可能更易感。作者还发现在铁死亡刺激后,只有小胶质细胞的FTH1表达上调,其他神经细胞的FTH1表达没有显著差异。并且在不同刺激因素下,小胶质细胞可被激活成促炎性M1表型或抗炎性M2表型^[53-54]。其中M2型小胶质细胞对RSL3诱导的铁死亡比M1型更敏感^[55]。因此,小胶质细胞的铁积累与神经炎症关系密切,提示今后可以尝试从抑制小胶质细胞铁死亡角度来探讨减轻神经炎症的新靶点。

3 铁死亡与新生儿HIBD的相关治疗

在脑缺血再灌注损伤、脑室周围白质软化症、帕金森病、创伤性脑损伤等多种神经系统疾病中均发现铁死亡的存在^[56-58]。越来越多的研究表明铁死亡的相关机制,如脂质过氧化、线粒体功能障碍等与新生儿HIBD关系密切,通过抑制铁死亡有望改善脑损伤严重程度^[58]。研究发现,小胶质细胞具有较高的铁储存能力,可在疾病中累积铁,并且能够提高细胞对铁死亡的敏感性。使用抗氧化性的铁死亡抑制剂(ferroptosis inhibitors-1, FER-1)或铁螯合剂如去铁胺(deferoxamine, DFO)均可部分逆转小胶质细胞带来的额外神经毒性^[52]。GOU等^[59]通过给新生大鼠HIBD模型外源性注射褪黑

素,可有效抑制神经元铁死亡,促进海马神经元的存活,进而改善 HIBD 大鼠的长期学习和记忆能力;而使用 GPX4 抑制剂 RSL3 处理可消除褪黑素的保护作用。此外,研究表明甘草酸通过高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) /GPX4 途径抑制新生大鼠神经元铁死亡和氧化应激,减少线粒体损伤,改善 HIBD 中的神经炎症,减轻 HIBD^[60]。LI 等^[61]研究发现,在 7 日龄 HIBD 大鼠模型中,铁死亡由沉默信息调节因子 sirtuin 1 (silent information regulator sirtuin 1, SIRT1) /NRF2/GPX4 信号通路介导发生,给予 FER-1 有效减轻因缺氧缺血所致脑萎缩。YANG 等^[62]对谷氨酸损伤后的 HT22 小鼠海马神经元细胞研究发现,红景天苷上调 GPX4 和 SLC7A11 蛋白表达,通过激活 NRF2/HO-1 信号通路来减轻神经元铁死亡。

早有报道称维生素 K 具有抗氧化作用。由于维生素 K 与 CoQ 结构的相似性,最新的研究表明 FSP1 能够将维生素 K 还原为维生素 K 对苯二酚 (vitamin K hydroquinone, VKH2),通过捕获氧自由基来抗氧化、抑制磷脂过氧化物生成^[63]。研究中,使用的维生素 K₂ 形式主要是 MK-4,提示 MK-4 与铁死亡密切相关。

4 小结与展望

目前,新生儿 HIBD 仍是导致新生儿死亡的主要原因之一。由于发病机制不明和暂无特效治疗方法,HIBD 遗留的神经系统后遗症严重损害患儿的生活质量,且给家庭及社会增加不可预计的负担。本文简要介绍铁死亡的发生机制,铁死亡在新生儿 HIBD 及小胶质细胞中的作用机制,并提出 MK-4 通过抑制铁死亡改善新生儿 HIBD 的可能,以期对新生儿 HIBD 的预防提供新思路,为今后开展相关研究提供可行依据。临床中 HIBD 患儿病情多较为复杂,且临床试验充满不确定性,因此积极开展科学严谨的动物实验进一步推动临床应用不可或缺。虽然现有部分动物实验表明 MK-4 是一种有效的铁死亡抑制剂,但在未来实验研究和临床应用中仍存在许多问题需要解决,如对于缺氧状态下的小胶质细胞来说,MK-4 是否可以通过激活 NRF2/HIF-1 α 促进铁蛋白形成特别是 FTH1,通过调控不稳定铁池进而减轻铁超载,减轻铁死亡损伤呢?这些问题都值得进一步思考并探索,以期提供充足的实验数据指出抑制铁死亡可以改善新生儿 HIBD 预后,使通过使用针对性药物抑制铁死亡改善新生儿 HIBD 这一假设成为可能,那么这将会令新生儿 HIBD 治疗更加安全有效、经济。

作者贡献:张天阳提出研究选题方向、构思设计并撰写论文;徐文秀、秦昕宇负责制订检索策略、收集与整理文献;邢雪雪、毕玫荣负责论文的修订、质量控制及审校,并对文章整体负责;所有作者确认了论文的最

终稿。

本文无利益冲突。

张天阳  <https://orcid.org/0009-0003-2153-014X>

邢雪雪  <https://orcid.org/0009-0003-3668-343X>

毕玫荣  <https://orcid.org/0000-0002-2711-3465>

参考文献

- [1] 陈小娜,姜毅.2018 昆士兰临床指南:缺氧缺血性脑病介绍[J].中华新生儿科杂志(中英文),2019,34(1):77-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.01.019.
- [2] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [3] MOU Y H, WANG J, WU J C, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 34. DOI: 10.1186/s13045-019-0720-y.
- [4] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 49. DOI: 10.1038/s41392-020-00428-9.
- [5] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [6] WANG Z H, GUO R, TRUDEAU S J, et al. CYB561A3 is the key lysosomal iron reductase required for Burkitt B-cell growth and survival [J]. Blood, 2021, 138(22): 2216-2230. DOI: 10.1182/blood.2021011079.
- [7] MENG F J, FLEMING B A, JIA X, et al. Lysosomal iron recycling in mouse macrophages is dependent upon both LcytB and Steap3 reductases [J]. Blood Adv, 2022, 6(6): 1692-1707. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005609.
- [8] MUCKENTHALER M U, RIVELLA S, HENTZE M W, et al. A red carpet for iron metabolism [J]. Cell, 2017, 168(3): 344-361. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
- [9] BROWN C W, AMANTE J J, CHHOY P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export [J]. Dev Cell, 2019, 51(5): 575-586.e4. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.10.007.
- [10] VALI S W, LINDAHL P A. Might nontransferrin-bound iron in blood plasma and sera be a nonproteinaceous high-molecular-mass Fe^{III} aggregate? [J]. J Biol Chem, 2022, 298(12): 102667. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102667.
- [11] KAGAN V E, MAO G W, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 81-90. DOI: 10.1038/nchembio.2238.
- [12] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91-98. DOI: 10.1038/nchembio.2239.

- [13] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113 (34) : E4966–4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- [14] CHENG Y F, ZAK O, AISEN P, et al. Structure of the human transferrin receptor–transferrin complex [J] . Cell, 2004, 116 (4) : 565–576. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00130-8.
- [15] 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. DOI: 10.3389/fphys.2019.00139.
- [16] MAO C, LIU X G, ZHANG Y L, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J] . Nature, 2021, 593 (7860) : 586–590. DOI: 10.1038/s41586-021-03539-7.
- [17] KRAFT V A N, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J] . ACS Cent Sci, 2020, 6 (1) : 41–53. DOI: 10.1021/acscentsci.9b01063.
- [18] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z P, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J] . Nature, 2019, 575 (7784) : 688–692. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2.
- [19] WANG W M, GREEN M, CHOI J E, et al. CD₈⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J] . Nature, 2019, 569 (7755) : 270–274. DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y.
- [20] JIANG L, KON N, LI T Y, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J] . Nature, 2015, 520 (7545) : 57–62. DOI: 10.1038/nature14344.
- [21] CHEN D L, TAVANA O, CHU B, et al. NRF2 is a major target of ARF in p53-independent tumor suppression [J] . Mol Cell, 2017, 68 (1) : 224–232.e4. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.09.009.
- [22] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J] . Nature, 2019, 575 (7784) : 693–698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
- [23] MISHIMA E, NAKAMURA T, ZHENG J S, et al. DHODH inhibitors sensitize to ferroptosis by FSP1 inhibition [J] . Nature, 2023, 619 (7968) : E9–18. DOI: 10.1038/s41586-023-06269-0.
- [24] WU X, WAN T, GAO X Y, et al. Microglia pyroptosis: a candidate target for neurological diseases treatment [J] . Front Neurosci, 2022, 16: 922331. DOI: 10.3389/fnins.2022.922331.
- [25] SÁNCHEZ-SARASÚA S, FERNÁNDEZ-PÉREZ I, ESPINOSA-FERNÁNDEZ V, et al. Can we treat neuroinflammation in Alzheimer's disease? [J] . Int J Mol Sci, 2020, 21 (22) : 8751. DOI: 10.3390/ijms21228751.
- [26] HANSLIK K L, ULLAND T K. The role of microglia and the Nlrp3 inflammasome in Alzheimer's disease [J] . Front Neurol, 2020, 11: 570711. DOI: 10.3389/fneur.2020.570711.
- [27] DIETRICH R B, JR BRADLEY W G. Iron accumulation in the basal Ganglia following severe ischemic-anoxic insults in children [J] . Radiology, 1988, 168 (1) : 203–206. DOI: 10.1148/radiology.168.1.3380958.
- [28] HU D W, ZHANG G, LIN L, et al. Dynamic changes in brain iron metabolism in neonatal rats after hypoxia-ischemia [J] . J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31 (4) : 106352. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106352.
- [29] SINGHAL R, MITTA S R, DAS N K, et al. HIF-2 α activation potentiates oxidative cell death in colorectal cancers by increasing cellular iron [J] . J Clin Invest, 2021, 131 (12) : e143691. DOI: 10.1172/JCI143691.
- [30] ZHANG H, HE Y, WANG J X, et al. MiR-30-5p-mediated ferroptosis of trophoblasts is implicated in the pathogenesis of preeclampsia [J] . Redox Biol, 2020, 29: 101402. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101402.
- [31] SILVA A M N, RANGEL M. The (bio) chemistry of non-transferrin-bound iron [J] . Molecules, 2022, 27 (6) : 1784. DOI: 10.3390/molecules27061784.
- [32] WANG Y F, WU Y N, LI T, et al. Iron metabolism and brain development in premature infants [J] . Front Physiol, 2019, 10: 463. DOI: 10.3389/fphys.2019.00463.
- [33] MIYAMOTO H D, IKEDA M, IDE T, et al. Iron overload via heme degradation in the endoplasmic reticulum triggers ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury [J] . JACC Basic Transl Sci, 2022, 7 (8) : 800–819. DOI: 10.1016/j.jacbs.2022.03.012.
- [34] TANG L J, ZHOU Y J, XIONG X M, et al. Ubiquitin-specific protease 7 promotes ferroptosis via activation of the p53/TfR1 pathway in the rat hearts after ischemia/reperfusion [J] . Free Radic Biol Med, 2021, 162: 339–352. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.307.
- [35] NOOR J I, IKEDA T, UEDA Y, et al. A free radical scavenger, edaravone, inhibits lipid peroxidation and the production of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain damage of neonatal rats [J] . Am J Obstet Gynecol, 2005, 193 (5) : 1703–1708. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.03.069.
- [36] CHEN S J, ZHANG J, ZHOU T, et al. Epigenetically upregulated NSUN2 confers ferroptosis resistance in endometrial cancer via m⁵C modification of SLC7A11 mRNA [J] . Redox Biol, 2024, 69: 102975. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102975.
- [37] ZHU H, HAN X, JI D F, et al. Estrogen inhibits lipid peroxidation after hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J] . Neural Regen Res, 2012, 7 (31) : 2424–2431. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.31.003.
- [38] EL BANA S M, MAHER S E, GABER A F, et al. Serum and urinary malondialdehyde (MDA), uric acid, and protein as markers of perinatal asphyxia [J] . Electron Physician, 2016, 8 (7) : 2614–2619. DOI: 10.19082/2614.
- [39] SHIBASAKI J, AIDA N, MORISAKI N, et al. Changes in brain metabolite concentrations after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J] . Radiology, 2018, 288 (3) : 840–848. DOI: 10.1148/radiol.2018172083.

- [40] BERGER R, GARNIER Y. Perinatal brain injury [J]. J Perinat Med, 2000, 28 (4): 261–285. DOI: 10.1515/jpm.2000.034.
- [41] LAI P C, HUANG Y T, WU C C, et al. Ceftriaxone attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [J]. J Biomed Sci, 2011, 18 (1): 69. DOI: 10.1186/1423-0127-18-69.
- [42] YANG Z, SU W, WEI X Y, et al. HIF-1 α drives resistance to ferroptosis in solid tumors by promoting lactate production and activating SLC1A1 [J]. Cell Rep, 2023, 42 (8): 112945. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112945.
- [43] LIN W, ZHANG T L, ZHENG J Y, et al. Ferroptosis is involved in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. Neuroscience, 2022, 487: 131–142. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.02.013.
- [44] ZHU K Y, ZHU X, SUN S H, et al. Inhibition of TLR4 prevents hippocampal hypoxic-ischemic injury by regulating ferroptosis in neonatal rats [J]. Exp Neurol, 2021, 345: 113828. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113828.
- [45] TANG Z, CHENG S W, SUN Y Y, et al. Early TLR4 inhibition reduces hippocampal injury at puberty in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain damage via regulation of neuroimmunity and synaptic plasticity [J]. Exp Neurol, 2019, 321: 113039. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113039.
- [46] FRICKER M, TOLKOVSKY A M, BORUTAITE V, et al. Neuronal cell death [J]. Physiol Rev, 2018, 98 (2): 813–880. DOI: 10.1152/physrev.00011.2017.
- [47] MANGALMURTI A, LUKENS J R. How neurons die in Alzheimer's disease: implications for neuroinflammation [J]. Curr Opin Neurobiol, 2022, 75: 102575. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102575.
- [48] RATHNASAMY G, LING E G, KAUR C. Iron and iron regulatory proteins in amoeboid microglial cells are linked to oligodendrocyte death in hypoxic neonatal rat periventricular white matter through production of proinflammatory cytokines and reactive oxygen/nitrogen species [J]. J Neurosci, 2011, 31 (49): 17982–17995. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2250-11.2011.
- [49] FERNÁNDEZ-MENDÍVIL C, LUENGO E, TRIGO-ALONSO P, et al. Protective role of microglial HO-1 blockade in aging: implication of iron metabolism [J]. Redox Biol, 2021, 38: 101789. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101789.
- [50] CUI Y, ZHANG Y, ZHAO X L, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation [J]. Brain Behav Immun, 2021, 93: 312–321. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.01.003.
- [51] WANG Y, ZHANG M H, BI R, et al. ACSL4 deficiency confers protection against ferroptosis-mediated acute kidney injury [J]. Redox Biol, 2022, 51: 102262. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102262.
- [52] RYAN S K, ZELIC M, HAN Y N, et al. Microglia ferroptosis is regulated by SEC24B and contributes to neurodegeneration [J]. Nat Neurosci, 2023, 26 (1): 12–26. DOI: 10.1038/s41593-022-01221-3.
- [53] YU H Y, CHANG Q, SUN T, et al. Metabolic reprogramming and polarization of microglia in Parkinson's disease: role of inflammasome and iron [J]. Ageing Res Rev, 2023, 90: 102032. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102032.
- [54] KAPRALOV A A, YANG Q, DAR H H, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death [J]. Nat Chem Biol, 2020, 16 (3): 278–290. DOI: 10.1038/s41589-019-0462-8.
- [55] GAO S Q, ZHOU L Z, LU J N, et al. Cepharranthine attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice via inhibiting 15-lipoxygenase-1-mediated microglia and endothelial cell ferroptosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4295208. DOI: 10.1155/2022/4295208.
- [56] KENNY E M, 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. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003555.
- [57] AGUIRRE C A, CONCETTA MORALE M, PENG Q, et al. Two single nucleotide polymorphisms in IL13 and IL13RA1 from individuals with idiopathic Parkinson's disease increase cellular susceptibility to oxidative stress [J]. Brain Behav Immun, 2020, 88: 920–924. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.007.
- [58] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22 (4): 266–282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [59] GOU Z X, SU X J, HU X, et al. Melatonin improves hypoxic-ischemic brain damage through the Akt/Nrf2/Gpx4 signaling pathway [J]. Brain Res Bull, 2020, 163: 40–48. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.07.011.
- [60] ZHU K Y, ZHU X, LIU S Q, et al. Glycyrrhizin attenuates hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting ferroptosis and neuroinflammation in neonatal rats via the HMGB1/GPX4 pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8438528. DOI: 10.1155/2022/8438528.
- [61] LI C, WU Z Y, XUE H, et al. Ferroptosis contributes to hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: role of the SIRT1/Nrf2/GPx4 signaling pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28 (12): 2268–2280. DOI: 10.1111/cns.13973.
- [62] YANG S X, XIE Z P, PEI T T, et al. Salidroside attenuates neuronal ferroptosis by activating the Nrf2/HO1 signaling pathway in A β 1–42-induced Alzheimer's disease mice and glutamate-injured HT22 cells [J]. Chin Med, 2022, 17 (1): 82. DOI: 10.1186/s13020-022-00634-3.
- [63] MISHIMA E, ITO J, WU Z J, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor [J]. Nature, 2022, 608 (7924): 778–783. DOI: 10.1038/s41586-022-05022-3.

(收稿日期: 2024-07-10; 修回日期: 2024-08-28)

(本文编辑: 康艳辉)