PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2026，53（1）：30~47
www.pibb.ac.cn

铁死亡在阿尔茨海默病中的作用：潜在机制和干预治疗*

雷　斌[1)]　应佳芹[1)]　陈是熵[1)]　林志成[1)]　李婉怡[2)]　刘志涛[2)]　黄渝涵[1)]　叶志涛[1)]
陈露艺[1)]　周晨萱[1)]　蒋　一[1)]　陈　慧[1)]　杨梓钰[1)]　李丽萍[1)**]

（[1)] 宁波大学医学部生理与病理生理学科，宁波 315211；[2)] 福建师范大学体育科学学院体育教育训练学科，福州 350117）

摘要　阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种常见的中枢神经系统慢性退行性疾病，具有复杂的病理生理学特征，临床表现为记忆、思维和行为能力障碍。铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化物积累引发的新型非凋亡性程序性细胞死亡。铁代谢紊乱可抑制胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白（System Xc^-）和谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）活性，导致细胞内抗氧化能力降低和脂质过氧化物异常积累，触发细胞铁死亡。铁紊乱引起的细胞死亡与其他类型的细胞死亡在形态学和生物化学特征上存在显著差异。铁死亡通过多种机制参与AD的病理机制，与AD的发生发展密切相关。铁过载影响早期淀粉样前体蛋白加工，加速β淀粉样蛋白的产生及斑块沉积，也可降低Tau蛋白溶解度，诱导Tau异常磷酸化并聚集成神经原纤维缠结。基于干预铁死亡的治疗策略，如给予去铁胺等铁螯合剂治疗，可降低游离铁水平，抑制芬顿反应驱动的氧化损伤；补充α生育酚等抗氧化剂，可中和活性氧类并清除脂质自由基，减缓氧化应激反应；补充硒制剂或Nrf2-SLC7A11-GPX4通路和SIRT1/Nrf2信号通路激活剂，恢复谷胱甘肽-GPX4轴功能，可阻断脂质过氧化进程。这些策略通过靶向调节铁代谢、增强抗氧化防御能力及抑制脂质过氧化过程，从而有效阻断铁依赖性的细胞死亡途径。近年来，铁死亡在AD发病机制中的作用已成为研究热点。本文旨在系统梳理铁死亡的分子机制及其在AD中的病理作用，并总结当前针对铁死亡的潜在干预策略，以期为探索基于调控铁死亡的AD治疗方法提供新的思路和理论支持。

关键词　阿尔茨海默病，铁稳态，铁死亡，细胞死亡，脂质过氧化，胱氨酸/谷氨酸转运蛋白，谷胱甘肽过氧化物酶4
中图分类号　R3-47　　**DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0375　　**CSTR**：32369.14.pibb.20250375

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种慢性神经退行性疾病，主要影响大脑中与记忆、思维和行为能力相关的区域，导致认知功能进行性衰退。AD具有复杂的病理生理学特征，主要有β淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）沉积形成老年斑（senile plaques）和过度磷酸化的Tau蛋白异常沉积形成神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFTs）。此外，还出现血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）破坏、神经元退化、突触功能紊乱以及神经炎症等病理特点[1-2]。AD是最常见的痴呆类型，已成为全球65岁以上老年人群致残和致死的主要病因。数据显示，全球AD患者人数已达5 700万例。随着人口老龄化进程加速，该疾病的患病率呈现显著上升趋势。据估计，至2050年全球AD患者数量或将突破1.15亿，中国65岁以上人群的AD患病率为6.6%，且每5年翻一番，80岁以上人群患病率超22%。预计中国在2050年老年人口达4亿，可能面临2 000万AD病例的严峻挑战[3-4]。

铁死亡（ferroptosis）是由铁依赖性脂质过氧

* 浙江省自然科学基金（LY23H090004），浙江省省属高校基本科研业务费专项资金（SJLY2023008），宁波市自然科学基金（2023J068，2022J035），宁波市教育科学规划课题重点项目（2025YZD004），宁波大学教研项目（JYXM2025027），浙江省大学生科技创新活动计划（新苗人才计划）项目（2024R405A069，2025R405A076），浙江省级大学生创新创业训练计划项目（S202511646004）和宁波大学大学生科技创新计划（SRIP）项目（2025SRIP1931，2025SRIP1909）资助。

** 通讯联系人。
Tel：0574-87609594，E-mail：liliping@nbu.edu.cn

收稿日期：2025-08-11，接受日期：2025-10-16

化物（lipid peroxides，LPO）、活性氧类（reactive oxygen species，ROS）异常积累、谷胱甘肽（glutathione，GSH）抗氧化系统衰竭，以及谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）功能丧失引起[5-6]。铁死亡过程可由外源和内源途径诱导。外源途径包括抑制细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸转运体System Xc^-、激活转铁蛋白（transferrin，TF）和转铁蛋白受体1（transferrin receptor 1，TfR1）；内源途径涉及阻断细胞内抗氧化酶GPX4的激活[7]。由于铁离子参与大脑中氧分子运输、线粒体能量代谢、遗传物质合成、神经递质的合成与代谢平衡以及神经髓鞘形成等重要的生物过程，因此大脑中铁代谢失衡可引发氧化应激、炎症反应及铁死亡，从而导致神经元膜结构、线粒体及DNA受损，破坏突触可塑性与神经递质平衡，最终表现为突触功能障碍，从而诱发神经系统疾病的发生[8-9]。

在衰老的大脑中，铁死亡广泛存在于大脑皮层、海马体、纹状体和脊髓等中枢神经系统的各个区域。长期以来，在中枢神经系统（central nervous system，CNS）中，铁代谢紊乱因在氧化应激、病理性沉积和炎症反应中的毒性作用导致细胞损伤与死亡而备受关注。铁死亡已被证实与AD、帕金森病（Parkinson's disease，PD）等中枢神经退行性疾病和出血性脑卒中（hemorrhagic stroke）、缺血性脑卒中（ischemic stroke）等急性脑损伤疾病发生有关[10-11]。大量研究表明，海马体中异常的铁蓄积与AD有关，铁含量升高是AD病理中最早被发现的生物化学改变之一[12-13]。研究发现，铁离子可能与沉积的Aβ和Tau蛋白结合并导致其聚集，在AD患者及AD模型小鼠的脑组织中均呈现铁代谢紊乱、脂质过氧化物积累等典型的铁死亡特征，提示铁死亡可能显著参与AD的发病机制与疾病进展过程[14]。

随着铁死亡这一新型细胞死亡机制的发现，为AD发病机制中铁代谢等关键作用提供了全新视角。近年来有关铁死亡在AD发病机制中的作用已成为研究热点。本文旨在综述铁死亡在铁代谢紊乱和脂质过氧化物的积累作用中的最新进展，特别关注铁死亡在AD发生发展中的影响，以及当前在动物实验和临床试验中针对铁死亡干预治疗AD的最新研究，以加深对铁死亡介导的脂质代谢、氧化应激反应与AD发病机制之间关系的认识。

1 铁死亡

细胞死亡是一种不可逆的重要生物学过程，对于维持机体的正常发育和稳态发挥重要作用。细胞死亡方式有调节性细胞死亡（regulated cell death，RCD）和意外性细胞死亡（accidental cell death，ACD）[15]。调节性细胞死亡是受基因调控的程序性死亡过程，具有明确的信号通路和分子机制。常见的调节性细胞死亡类型包括：细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬、铁死亡、焦亡[16-17]。铁死亡由Dixon等[18]于2012年研究爱拉斯汀（Erastin）诱导具有大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（rat sarcoma viral oncogene homolog，RAS）突变的癌细胞死亡机制时，发现细胞独特死亡方式而首次提出。铁死亡是一种铁依赖的程序性细胞死亡方式，主要发生在大脑中，是细胞对氧化应激的重要反应。在Fe^{2+}或脂氧合酶（lipoxygenases，LOX）存在下，细胞膜的多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）的磷脂（phospholipid，PL）过氧化以及ROS的积累，导致氧化还原稳态、线粒体活性、氨基酸代谢过程以及脂质和糖类的代谢活动紊乱，造成细胞死亡[19-21]。控制铁死亡的核心取决于半胱氨酸可用性、GSH生物合成和GPX4的正常功能。GPX4作为调控铁死亡的重要靶点，是抗氧化系统中GSH依赖途径的关键酶，在防止脂质过氧化物积累中发挥核心作用。任何抑制GPX4功能或破坏其结构稳定性的因素，均可诱发铁死亡或启动铁死亡程序[22]。

铁死亡在形态特征、生物化学机制以及遗传调控网络等多个层面与凋亡、坏死、自噬及焦亡存在显著差异[23]。铁死亡是一种铁离子依赖的新型细胞程序性死亡，在形态学上呈现独特的病理特征，既不具备典型坏死的细胞质肿胀、细胞器膨胀及质膜破裂等病理改变，也区别于凋亡特征性的细胞皱缩和核固缩现象，同时与自噬形成经典的封闭双层膜结构显著不同[24-25]。在形态学上，铁死亡细胞中的线粒体呈现特征性改变，如体积明显缩小、膜结构致密化，伴随线粒体嵴减少或消失，同时细胞整体出现收缩样改变并伴有膜完整性破坏[26-27]（图1）。本文比较细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬、铁死亡、焦亡的主要特征（表1）。

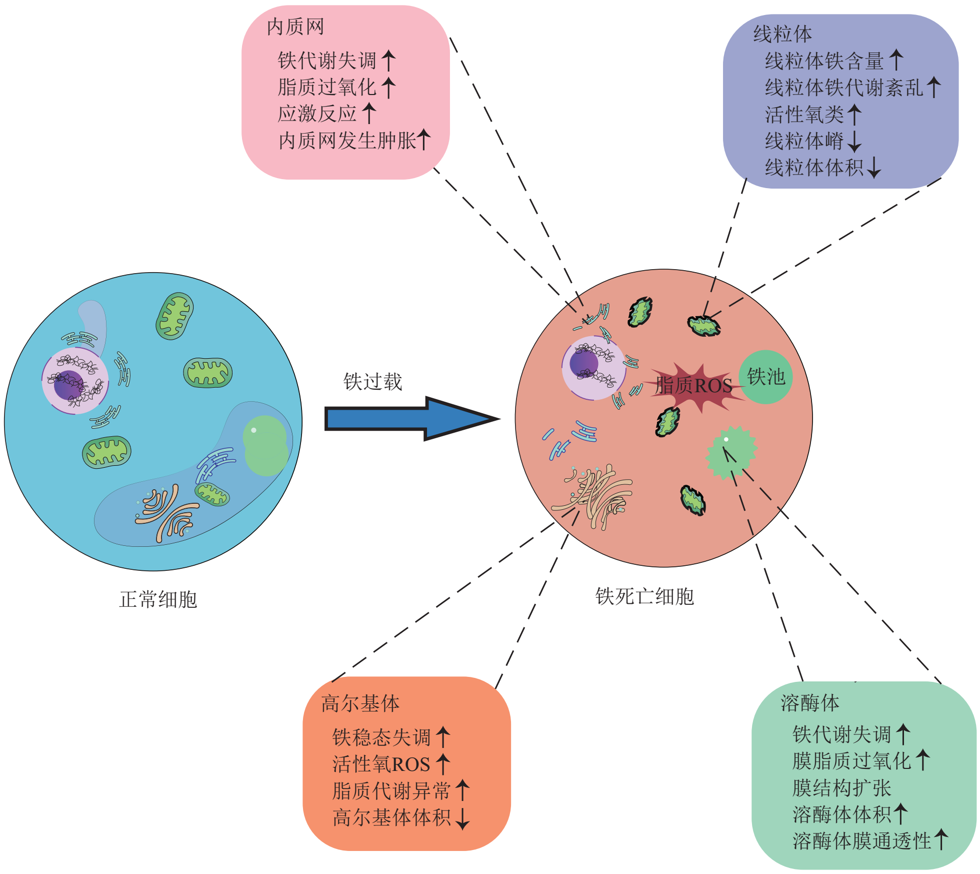


Fig. 1　Cellular alterations during ferroptosis

图1　铁死亡过程中的细胞结构与功能变化

Table 1　Characteristics of apoptosis, necroptosis, autophagy, ferroptosis, and pyroptosis

表1　细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬、铁死亡、焦亡的特征

细胞死亡类型	细胞形态特征	生化特征	介质	参考文献
细胞凋亡	细胞和核体积缩小，细胞膜起泡，染色质凝缩核碎裂，可见凋亡小体	Bcl-2家族蛋白被激活，介导线粒体通透性改变，激活Caspase家族导致DNA片段化和蛋白质降解	Bax、Bak、Bcl-2、AIF、Caspase-3/6/8/9、TP53	[28-29]
坏死性凋亡	细胞膜完整性丧失，引发胞内成分及促炎因子泄漏，细胞核内染色质异常凝聚，细胞质水肿和细胞器肿胀	ATP水平下降，RIP1、RIP3、MLKL激活	RIPK1/3、MLKL、死亡受体	[30-32]
自噬	自噬体与溶酶体融合后形成自噬溶酶体	自噬溶酶体形成后，胞质内受损细胞器和蛋白降解，细胞核和细胞膜没有变化	ATG1、ATG7、ATG12、ATG13、LC3、BECLIN1	[33-35]
铁死亡	细胞膜：完整，未见破裂或泡状突起；细胞质：线粒体缩小，膜密度浓缩，嵴减少或消失，外膜破裂；细胞核：大小正常，染色质无浓缩	Fe^{2+}蓄积和ROS爆发，通过激活MAPK信号通路并抑制System Xc^-导致胱氨酸摄取受阻，导致GSH耗竭和NADPH过度消耗，促使花生四烯酸等多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应	GPX4、SLC7A11、NCOA4、ACSL4、ALOXl2、FPN1、TfR1、System XC^-、LPCAT3	[36-38]

续表1

细胞死亡类型	细胞形态特征	生化特征	介质	参考文献
焦亡	细胞肿胀，细胞膜上出现多个孔隙，胞质和细胞器肿胀，质膜破裂和炎症介质释放	炎症小体激活，Caspase家族激活，Gasdermin蛋白裂解，促炎细胞因子释放	NLRP3、GSDMD、GSDME、IL-1β、IL-18、Caspase-1/4/5/11	［39-40］

ACSL4：酰基辅酶A合成酶长链家族成员4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4）；Caspase-3/6/8/9：半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶3/6/8/9；AIF：凋亡诱导因子（apoptosis-inducing factor）；ATG-1/7/12/13：自噬相关基因1/7/12/13（autophagy-related protein -1/7/12/13）；NCOA4：核受体共激活因子4（nuclear receptor coactivator 4）；RIPK1/3：受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1/3（receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1/3）；TP53：肿瘤蛋白p53（tumor protein p53）；MLKL：混合谱系激酶结构域样蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein）；LC3：微管相关蛋白1A/1B轻链3（microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3）；SLC7A11：溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11）；System XC^-：胱氨酸/谷氨酸转运受体（cystine/glutamate antiporter）；LPCAT3：溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3（lysophosphatidylcholine acyltransferase 3）；TfR1：铁蛋白受体1（transferrin Receptor 1）；FSP1：铁死亡抑制蛋白1（ferroptosis suppressor protein 1）；GPX4：谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4）；ALOX12：花生四烯酸12-脂氧合酶（arachidonate 12-lipoxygenase）；NLRP3：NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-，LRR- and pyrin domain-containing protein 3）；GSDMD：Gasdermin D蛋白（gasdermin D）；IL-1β：白介素-1β（interleukin-1β）；IL-18：白介素-18（interleukin-18）；Caspase-1/4/5/11：半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶1/4/5/11。

2 铁死亡机制

铁死亡主要通过3种基本机制的汇聚而发生：抗氧化系统紊乱、铁代谢失调和脂质过氧化加速，通常由于铁过量诱发氧化应激损伤，超出了细胞的抗氧化能力，造成脂质ROS积累，从而导致细胞死亡[41-42]。铁死亡的发生主要受到铁稳态、脂质代谢途径和氧化还原系统稳态等关键生物学过程的调控[43]。铁死亡的诱导过程可通过抑制细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸转运蛋白（System Xc^-）或者激活TF及TfR1以及阻断细胞内抗氧化酶GPX4的激活等实现[44]。

2.1 铁代谢的失衡

铁代谢过程主要包括铁的摄取、利用、储存与排泄等环节。铁是细胞和有机体代谢过程中不可或缺的微量营养素，铁的吸收、储存和利用过程在调控铁死亡中扮演着不可或缺的角色，细胞通过调节这些过程来维持全身性的铁稳态[45]。铁元素以多种氧化态存在，其中Fe^{3+}和Fe^{2+}具有显著不同的化学性质[46]。Fe^{3+}在生理条件下相对稳定，但其水溶性较差，Fe^{3+}通过与转铁蛋白等特定蛋白质结合，以氧化还原失活状态进行转运。相反，Fe^{2+}具有较好的水溶性，但这种特性也可能对生物体产生危害。当Fe^{2+}过量时，通过芬顿（Fenton）反应产生ROS，这些ROS可引发细胞损伤甚至死亡[47]。铁代谢的平衡还取决于各种铁代谢相关蛋白质的协同作用，一般认为铁代谢过程受TF、二价金属转运蛋白1（divalent metal transporter 1，DMT1）、TfR1和铁转运蛋白1（ferroportin 1，FPN1）等多种铁转运蛋白调节。铁蛋白是一种关键的细胞内铁储存蛋白，由轻链蛋白和重链蛋白共同组成，在铁储存和抗氧化方面以及维持细胞内铁稳态中发挥重要作用，保护细胞和组织免受氧化损伤，其异常引起的铁稳态失调会诱发铁死亡[48]。细胞摄取铁主要有4种途径，其中最关键的是TF与TfR1介导途径。TF可结合2个Fe^{3+}离子并与TfR1结合，形成的复合物通过内吞作用进入细胞后释放Fe^{3+}，其后被还原为Fe^{2+}，并经DMT1转运至细胞质内的游离铁库（labile iron pool，LIP）[49-50]。过表达DMT1会导致铁沉积在黑质中，从而诱导多巴胺能神经元死亡[51]。当与铁代谢相关的遗传基因发生突变或蛋白质功能出现异常时，铁蛋白功能受损，引起细胞内铁储存和释放紊乱[52-53]。此外，血清中的多种铁还原酶，如前列腺六跨膜上皮抗原（six-transmembrane epithelial antigen of the prostate，STEAP）、铁螯合还原酶1（iron chelate reductase 1）、细胞色素b还原酶1（cytochrome b reductase 1）等，可将Fe^{3+}转化为Fe^{2+}，随后通过ZIP8、ZIP14及DMT1等膜转运蛋白进入细胞。有证据表明，单核细胞和巨噬细胞能够从血红蛋白中的卟啉环中获取Fe^{2+}。在胚胎和肾脏组织中，铁蛋白也可通过清道夫受体A类成员5（scavenger receptor class A member 5，SCARA5）介导的途径进入细胞[54]。核受体共激活因子4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）是一种特异性转运蛋白，作为关键衔接蛋白负责铁的释放和回收，在维持细胞内游离铁平衡中发挥核心作用，能够识别并结合铁蛋白复合物，介导铁蛋白转运至溶酶体，通过自噬体-溶酶体途径完成铁蛋白的降解，实现储存Fe^{2+}的释放，该过程被称为“铁自噬”[55-57]。过量铁通过多聚胞

嘧啶结合蛋白1（poly（rC）-binding protein 1，PCBP1）等将Fe^{2+}储存于铁蛋白中，以维持细胞内铁稳态，并防止铁过载引发的毒性反应[58]（图2a）。在AD患者脑中，发现铁摄取通路蛋白Tf/TfR1上调和FPN1下调，从而导致铁代谢紊乱，使神经元内铁离子积聚，引发氧化应激和铁死亡[45]。

铁死亡的发生和发展受到多层次信号通路的精细调控。铁代谢紊乱作为核心驱动因素，在铁死亡的启动和执行中发挥着不可替代的作用[59]。脂氧合酶（lipoxygenase，LOX），特别是15-LOX，已被证实在LPO和铁死亡过程中扮演关键角色，LOX通过将分子氧引入花生四烯酸（arachidonic acid，AA）、亚油酸（linoleic acid）和亚麻酸（linolenic acid），催化其氧化反应，生成花生四烯酸过氧化物（arachidonic acid-OOH）、亚油酸过氧化物（linoleic acid-OOH）和亚麻酸过氧化物（linolenic acid-OOH），在不饱和脂肪酸的代谢过程中发挥关键作用，多不饱和脂肪酸-磷脂酰乙醇胺（polyunsaturated fatty acid-phosphatidylethanolamine，PUFA-PE）在LOX的催化下进一步发生氧化反应，最终推动细胞进入铁死亡程序[60]。研究发现，含有AA及其衍生物肾上腺素的PE是触发细胞铁死亡的关键脂质底物。其中，酰基辅酶A合成酶长链家族4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3（lysophosphatidylcholine acyltransferase 3，LPCAT3）在PE的合成与重塑过程中发挥核心作用，它们能够活化PUFA，并调节其跨膜分布特性，从而影响铁死亡的发生[61]。因此，下调ACSL4和LPCAT3的表达可减少脂质过氧化底物在细胞内的积累，从而抑制铁死亡的发生。Fe^{2+}在LIP中，具有高度反应性与H_2O_2相互作用，并通过Fenton反应产生羟基自由基（hydroxyl radical，·OH）、氢过氧自由基（hydroperoxyl radical，HO_2·）、超氧阴离子自由基（superoxide radical，O_2·⁻）等有害自由基，这些自由基能够激活花生四烯酸脂氧合酶（arachidonic acid lipoxygenase，AA-LOX），并与细胞膜和质膜中的PUFA发生反应，促使大量脂质类ROS生成，引发一系列氧化应激反应，最终导致细胞铁死亡的发生[62]。因此，铁代谢过程在维持细胞铁稳态中发挥着核心调控作用，其紊乱可直接导致脂质过氧化物的异常积累，进而触发铁死亡途径。

2.2 抑制GPX4

抑制GPX4通路是驱动铁死亡的关键枢纽。铁死亡的一个显著特征是铁依赖性LPO的积累，LPO的产生与清除之间的动态平衡是调控铁死亡的关键决定因素[63]。在生物体内，抗氧化系统通过防御和修复氧化损伤，发挥至关重要的保护作用。在GPX家族中，GPX4是唯一能够直接修复脂质过氧化的抗氧化酶，是铁死亡的关键“刹车”分子。GPX4是GPX家族第四个成员，位于人类基因组19号染色体上，具体位置为19p13.3，其基因由7个外显子编码，蛋白质由170个氨基酸残基组成[64-65]。GPX4活性丧失会导致脂质过氧化物的积累，引发铁死亡[66]。GPX4表达上调可增强细胞对铁死亡的抵抗能力，而下调GPX4表达则增加细胞的铁死亡敏感性[67]。GPX4的酶活性需要GSH提供还原力（反应式：GPX4+GSH→氧化型GSSG+还原的脂质），GPX4将GSH转化为氧化谷胱甘肽（oxidized glutathione，GSSG），并将细胞毒性磷脂过氧化物（PLOOH）如花生四烯酸磷脂酰乙醇胺过氧化物（phosphatidylethanolamine-arachidonic acid hydroperoxide，PE-AA-OOH）、磷脂酰乙醇胺结合肾上腺酸过氧化物（adrenic acid-containing phosphatidylethanolamine hydroperoxide，PE-AdA-OOH）等还原为相应的醇类（PL-OH）如花生四烯酸磷脂酰乙醇胺醇（phosphatidylethanolamine-arachidonic acid hydroxide，PE-AA-OH）、肾上腺酸磷脂酰乙醇胺醇（phosphatidylethanolamine-adrenic acid hydroxide，PE-AdA-OH）等[68-69]。GSH作为GPX4的底物，维持其酶活性，若GSH水平下降也会引发一系列连锁反应。GSH的减少一方面会促进Fe^{2+}生成具有高度细胞毒性的羟基自由基（·OH），另一方面GSH的耗竭会削弱GPX4对有害脂质过氧化物的清除能力，导致细胞内脂质过氧化物大量积累，这一系列病理生理变化最终激活细胞内的铁死亡[70]（图2b）。此外，铁死亡诱导剂RAS选择性致死化合物3（RAS-selective lethal 3，RSL3）是一种抑制GPX4的小分子化合物，应用RSL3直接靶向抑制GPX4活性，可削弱细胞的抗氧化防御能力，导致ROS积累，最终引发铁死亡[69]。进一步研究发现，RSL3诱导铁死亡的机制与GPX4基因失活诱导铁死亡途径高度一致，证实了RSL3是通过靶向抑制GPX4活性引发铁死亡[71]。

2.3 抑制System Xc⁻

抑制System Xc⁻通路会阻断半胱氨酸摄取，降低GSH合成，削弱GPX4抗氧化功能，导致脂质过氧化物积累，从而显著促进铁死亡。System Xc⁻是一种广泛分布于磷脂双分子层的胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白，是细胞内重要的抗氧化防御体系[72]。该系统由轻链溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11或xCT）和重链SLC3A2组成，两个亚基通过二硫键共价连接形成异二聚体复合物。研究显示，SLC7A11基因作为Xc⁻系统的主要功能亚基，位于人染色体4q28~4qq32，具有14个外显子[73]。SLC7A11作为铁死亡调控网络中的最关键上游因子，主要参与氨基酸在质膜上的转运，在铁死亡中发挥不可或缺的作用[74]。SLC7A11是介导氨基酸跨质膜运输的蛋白质，以1∶1的比例介导胱氨酸的摄入和谷氨酸的外排，对于维持细胞氧化还原平衡和抵抗铁依赖性细胞死亡具有重要意义[75-76]。在细胞内转运后，半胱氨酸被还原为L(+)-半胱氨酸，L(+)-半胱氨酸参与GSH的合成，是合成GSH的关键限速底物[77]。GSH在GPX的催化作用下，有效清除ROS，从而维持细胞的氧化还原稳态[78]。抑制Xc⁻系统活性，会减少半胱氨酸摄取，从而削弱GSH合成，导致GPX活性下降、细胞抗氧化能力降低、脂质过氧化产物和ROS积累，最终触发氧化损伤并导致铁死亡（图2c）。

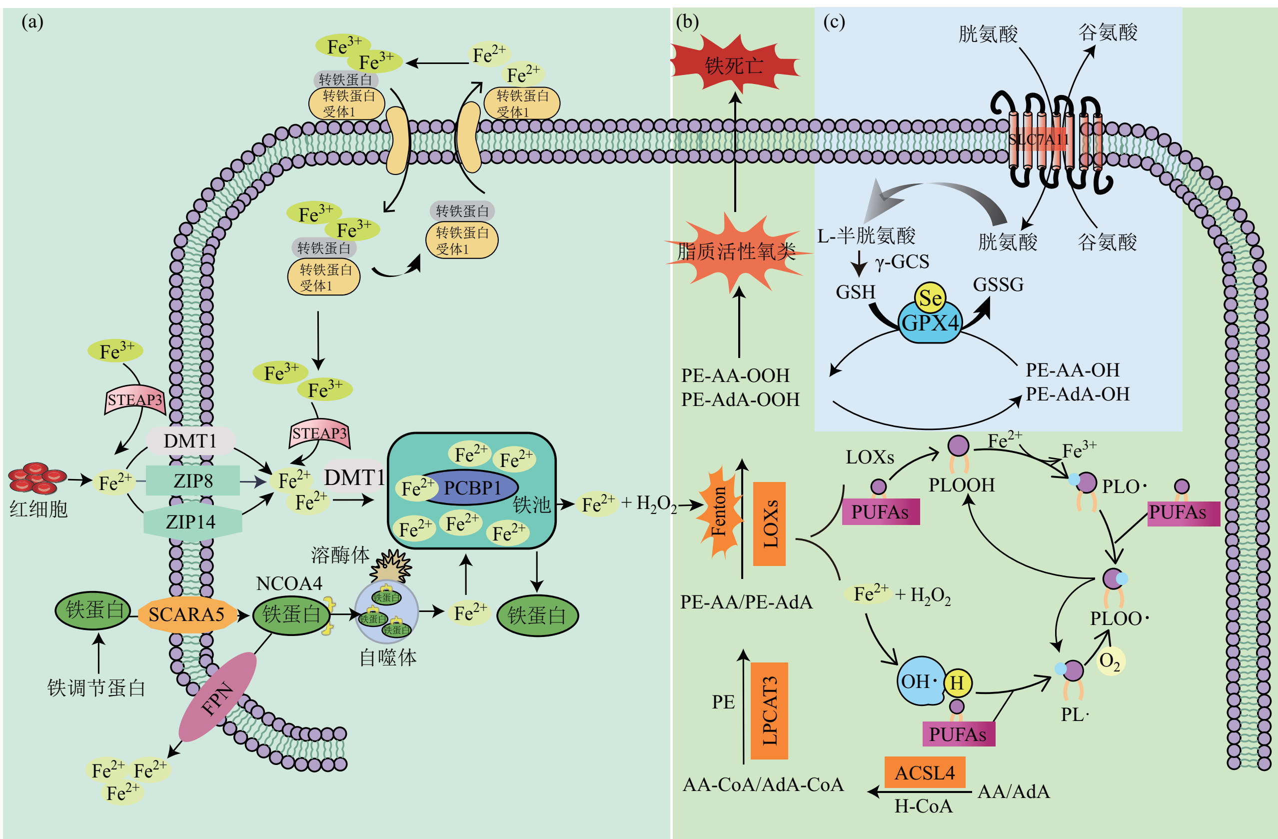


Fig. 2 Molecular mechanism of ferroptosis

图2 铁死亡的分子机制

STEAP3：六跨膜上皮抗原样蛋白3（six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3）；DMT1：二价金属转运蛋白1（divalent metal transporter 1）；ZIP：锌/镍/锰转运蛋白（Zrt- and irt-like protein）；SCARA5：清道夫受体A5（scavenger receptor class a member 5）；NCOA4：核受体辅激活因子4（nuclear receptor coactivator 4）；FPN：铁转运蛋白（ferroportin）；PCBP1：多聚（rC）结合蛋白1（poly(rC)-binding protein 1）；SLC7A11：半胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白亚基xCT（solute carrier family 7 member 11）；GSH：还原型谷胱甘肽（glutathione）；GSSG：氧化型谷胱甘肽（glutathione disulfide）；PUFAs：多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids）；PLOOH：磷脂过氧化物（phospholipid hydroperoxide）；PLO·：磷脂烷氧自由基（phospholipid alkoxyl radical）；PLOO·：磷脂过氧自由基（phospholipid peroxyl radical）；PL·：磷脂自由基（phospholipid radical）；AA：花生四烯酸（arachidonic acid）；AdA：肾上腺酸（adrenic acid）；H-CoA：脂酰辅酶A（acyl-coA）；ACSL4：长链脂酰辅酶A合成酶4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4）；AA-CoA：花生四烯酰辅酶A（arachidonoyl-CoA）；AdA-CoA：肾上腺酰辅酶A（adrenoyl-CoA）；LPCAT3：溶血磷脂酰乙醇胺酰基转移酶3（lysophosphatidylcholine acyltransferase 3）；PE：磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine）；PE-AA：花生四烯酸磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine-arachidonic acid）；PE-AdA：肾上腺酸磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine-adrenic acid）；LOXs：脂氧合酶（lipoxygenases）；Fenton：芬顿反应（Fenton reaction）；PE-AA-OOH：花生四烯酸磷脂酰乙醇胺过氧化物（phosphatidylethanolamine-arachidonic acid hydroperoxide）；PE-AdA-OOH：肾上腺酸磷脂酰乙醇胺过氧化物（phosphatidylethanolamine-adrenic acid hydroperoxide）。

3 铁死亡在AD病理中的作用

AD大脑中普遍存在铁稳态失调、脂质过氧化和谷氨酸兴奋性毒性等铁死亡特征，提示铁代谢异常在AD病理进展中发挥重要作用。AD病理相关蛋白APP和Aβ参与细胞铁输出的调控。APP能在细胞膜表面与FPN结合，并帮助稳定FPN，防止其被内化降解，使FPN有效将细胞内铁离子转运出去。Aβ的形成则会干扰APP对FPN的稳定作用，增加FPN内化降解，从而削弱FPN介导铁外排能力，造成细胞内铁滞留。同时，Aβ能与铁结合并催化ROS生成，攻击多不饱和脂肪酸磷脂，引发脂质过氧化，触发铁死亡[79-80]。研究表明，APP、Tau、ApoE通过调控铁代谢、脂质代谢及抗氧化防御途径，促进铁过载与GPX4功能下降，从而增强神经元对铁死亡的易感性。

3.1 铁死亡和ApoE

载脂蛋白E（apolipoprotein E，ApoE）是一种分子质量为34 ku的糖蛋白，是大脑中脂质和胆固醇的主要转运蛋白，在脂蛋白代谢和胆固醇的再分布中起着关键作用[81]。*ApoE*基因主要有3种亚型：*ApoE2*、*ApoE3*和*ApoE4*，其基因多态性与AD的发病风险显著相关，其中*ApoE4*等位基因携带者患AD风险最高，*ApoE2*等位基因则表现出相对保护作用，风险等级呈现*ApoE2*<*ApoE3*<*ApoE4*递进关系[82]。*ApoE*等位基因变异与AD风险关联的具体分子机制尚未完全阐明，目前存在多种假说。研究表明，ApoE蛋白在神经系统中具有多种生物学功能，包括脂质运输、神经炎症调控、神经元修复、蛋白质稳态维持以及突触可塑性调控等。这些功能与细胞铁代谢、氧化应激及脂质过氧化过程密切相关，因此可能通过调节铁死亡途径参与AD的病理进程[83]。

通过对1 600例人类个体尸检结果分析，*ApoE4*等位基因不仅显著加重AD患者的认知损害程度，而且在非AD人群中也表现出明显的认知功能负面影响，且在AD患者中尤为突出[84]。研究发现，脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）中ApoE4水平与脑内铁蛋白水平存在显著相关性，且*ApoE4*等位基因携带者的CSF铁蛋白浓度较非携带者平均升高22%，提示脑内铁代谢异常可能是ApoE4遗传风险因素的作用机制之一[85]。

铁蛋白自噬（ferritinophagy）作为一种选择性自噬过程，通过NCOA4介导的铁蛋白靶向降解途径精确调控细胞内铁稳态[86]。研究表明，ApoE通过抑制NCOA4介导的铁蛋白自噬，减少铁蛋白降解，降低细胞内游离铁水平，从而抑制铁死亡的发生[87]。PI3K/AKT/mTOR信号通路是自噬的主要调节途径，可被ApoE激活，通过磷酸化激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，从而调控自噬的起始、延伸及溶酶体融合等过程，提示ApoE可能通过调控自噬-铁代谢-铁死亡网络在AD发病机制中发挥重要作用[87-88]（图3）。研究表明，通过给予抑制剂，PP2（Dab1抑制剂）、LY294002（PI3K抑制剂）或三环三胺（AKT抑制剂），可特异性阻断PI3K/AKT/mTOR信号通路。其中抑制剂LY294002通过消除ApoE挽救Erastin诱导的铁死亡，表明ApoE的抗铁死亡机制是通过激活PI3K/AKT/mTOR通路，抑制铁蛋白自噬，并在铁死亡过程中阻止铁蛋白释放铁[89]。

3.2 铁死亡和Aβ

AD患者脑部存在大量Aβ沉积物，Aβ异常沉积形成的老年斑是AD最具特征性的神经病理学标志之一[90]。Aβ在健康大脑中以可溶形式存在，但在AD患者大脑中常以聚集形式存在。Aβ具有较高的金属结合能力，能够特异地结合铁、锌和铜等金属离子。Aβ与具有氧化还原活性的金属离子结合后，可快速启动AD相关病理蛋白质的聚集和毒性低聚物的形成，并伴随过量ROS的生成[91]。Aβ在大脑中以3种形态存在：单体、寡聚体和纤维，其中Aβ寡聚体对AD的病理进程有显著影响[92]。$A\beta_{40}$和$A\beta_{42}$是脑内主要的Aβ亚型，$A\beta_{40}$溶解度较高且含量更丰富，但$A\beta_{42}$因疏水性较强，更易聚集形成淀粉样斑块，并表现出更强的神经毒性。Aβ通过逐步聚集成可溶性寡聚体、不溶性纤维及斑块，诱发神经损伤，从而促进AD的发生[93]。淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）属于1型跨膜糖蛋白家族，是生成Aβ的重要前体，在神经元或大脑外周器官的细胞膜上被α分泌酶或β分泌酶（BACE1）进行初始切割，随后再由γ分泌酶进行进一步剪切，在翻译过程中中断或减少受铁调节蛋白（iron regulatory protein，IRP）或铁反应元件（iron-responsive element，IRE）铁依赖性信号转导控制，KPI-APP是APP的一种亚型，相较于其他APP亚型，KPI-APP更容易被β分泌酶剪切。在原代培养的皮层神经元中，经过铁离子溶剂处理24 h后，显著上调*KPI-APP* mRNA和蛋白质表达，同时增加了培养基中$A\beta_{x\text{-}42}$分泌水平且可被

N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor，NMDAR）受体阻断剂和铁螯合剂抑制，提示铁通过依赖NMDA受体机制，选择性诱导神经元中KPI-APP表达及Aβ生成（图3）。为验证铁过载对体内外模型中一致性影响，在APP/PS1小鼠腹腔注射铁离子溶剂，结果显示，给予铁溶剂的APP/PS1小鼠，皮层中铁蛋白mRNA和*KPI-APP* mRNA水平显著升高，提示铁过载可显著增加小鼠脑内铁蛋白、KPI-APP和Aβ表达，降低PSD-95水平，从而对脑内APP加工和突触损伤产生促进作用[94-95]。研究表明，过量的铁沉积和Aβ积累存在相互促进关系。铁过度摄取会促使小鼠大脑中Aβ和过度磷酸化Tau蛋白的异常沉积。另一研究表明，在大鼠脑内同时注射铁和Aβ与单独注射Aβ相比，注射铁和Aβ组显著增加了神经元丢失，表明铁介导了与淀粉样斑块相关的神经毒性[96]。此外Aβ与铁死亡相关脂质过氧化存在潜在关联，Aβ寡聚体富集的大脑区域中脂质过氧化物水平显著升高，提示Aβ可能参与脂质过氧化过程[97]。除了受铁代谢调控的影响外，Aβ沉积的形成还参与大脑中铁稳态的调节。Aβ沉积可显著抑制实验大鼠海马区的长时程增强效应，并激活小胶质细胞向促炎表型转化，在促炎环境下，细胞内ROS水平升高并伴随铁代谢紊乱，补体系统的过度激活进一步加剧氧化应激和膜损伤，从而促进铁依赖性的脂质过氧化并触发铁死亡[98-99]。同时，细胞内Aβ参与铁

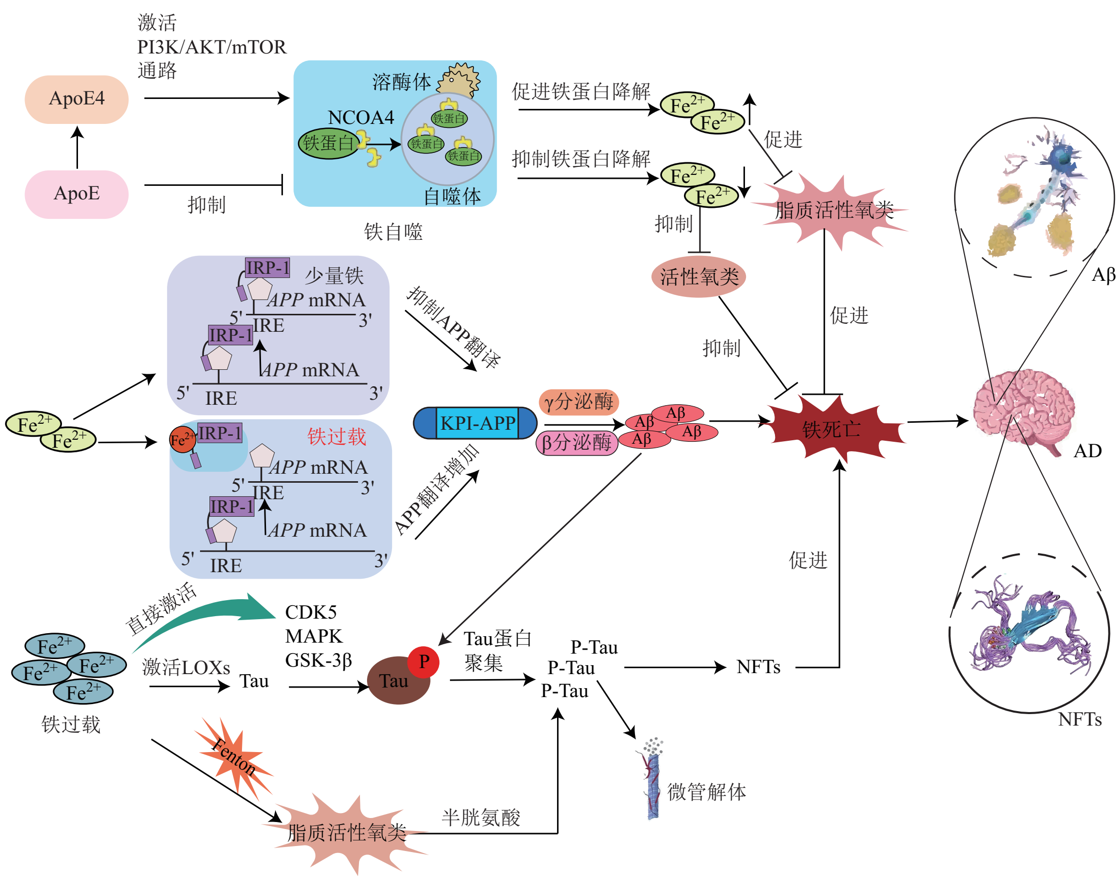


Fig. 3　Pathological mechanism of ferroptosis in AD

图3　AD中铁死亡病理机制

ApoE4：载脂蛋白E4（apolipoprotein E4）；PI3K/AKT/mTOR 通路：磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路；NCOA4：核受体共激活因子4（nuclear receptor coactivator 4）；NCOA4；APP mRNA：淀粉样前体蛋白信使RNA（amyloid precursor protein messenger RNA）；KPI-APP：库因茨蛋白酶抑制结构域的淀粉样前体蛋白（Kunitz protease inhibitor domain-containing amyloid precursor protein）；IRE：铁反应元件（iron-responsive element）；IRP-1：铁调节蛋白（iron regulatory protein 1）；LOXs：脂氧合酶（lipoxygenases）；Fenton：芬顿反应（Fenton reaction）；CDK5：细胞周期蛋白依赖性激酶5（cyclin-dependent kinase 5）；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）；GSK-3β：糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β）；P-Tau：磷酸化 Tau 蛋白（phosphorylated Tau）；NFTs：神经纤维缠结（neurofibrillary tangles）。

死亡介导的细胞死亡，AD的关键病理产物Aβ与铁死亡相关的脂质过氧化过程可能存在双向调控关系，但需要更多实验证据解释铁死亡导致Aβ沉积的机制以及Aβ如何影响大脑中铁代谢的平衡[100]。

3.3　铁死亡和Tau

Tau蛋白是一种在中枢神经系统中广泛表达的微管相关蛋白，主要由微管相关蛋白Tau（microtubule associated protein Tau，MAPT）基因编码[101]。Tau主要通过结合微管来维持微管的稳定性和神经元轴突的运输。Tau的异常过度磷酸化及其导致的NFTs形成是AD的核心神经病理特征[102]。Tau分子中富含可磷酸化的丝氨酸（Ser）、苏氨酸（Thr）和酪氨酸（Tyr）残基。当Tau磷酸化调控系统的动态平衡失调时，Aβ沉积物和细胞周期蛋白依赖性激酶5（cyclin-dependent kinase 5，CDK5）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）等激酶的异常激活促进Tau蛋白异常过度磷酸化，这种病理改变导致其内部微管结合域暴露，显著增强了Tau的自我聚集倾向，最终诱导NFTs的形成[103-104]。在生理状态下，Tau蛋白通过调控APP的细胞膜转运，维持FPN1的稳定性并促进铁离子外排[103]（图3）。此外，氧化应激和Tau蛋白之间也存在密切关系，氧化还原活性金属Fe^{2+}通过Fenton催化反应，促进ROS产生，其中O_2^-和H_2O_2被转化为HO^-，参与脂质物质的过氧化，增加了氧化自由基和氧化应激的水平，刺激Tau蛋白过度磷酸化，因而NFTs的形成与铁的氧化还原状态密切相关[105]。Fe^{3+}还原为Fe^{2+}可能通过形成 铁-Tau磷酸化位点配位复合物，进而调控Tau蛋白聚集状态，这种特异性相互作用既能促进Tau寡聚体形成，又可能在一定条件下发挥神经保护作用[106]。由此可以得出，细胞内铁离子异常积累、脂质过氧化反应和Tau蛋白病理性聚集三者之间存在显著的相互作用关系。脂质过氧化在铁过载与Tau蛋白聚集之间形成正反馈调节环路，铁死亡与Tau蛋白聚集之间的潜在关联也为理解神经退行性疾病的发病机制提供了新的视角。

4　干预铁蓄积或铁死亡在AD治疗中的潜在作用

4.1　铁螯合剂

4.1.1　去铁胺

铁螯合剂是一种对铁离子具有极高亲和力的化学药物，通过其环状螯合物结合并隔离铁离子，从而可用于治疗铁过载导致的疾病。铁螯合剂通过与自由铁结合，降低脑细胞内可反应的铁水平，从而减少ROS生成和氧化应激。同时，它们可间接抑制铁摄取蛋白（TfR1、DMT1）的过度表达，增强铁蛋白的稳态和铁输出蛋白功能，促进铁排出。通过降低铁依赖性脂质过氧化，铁螯合剂有效阻断铁死亡，保护神经元功能并减缓AD相关神经损伤[107]。去铁胺（deferoxamine，DFO）是一种经美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准具有临床安全性的用于治疗铁过载的铁螯合剂。DFO通过特异性结合铁离子，抑制铁死亡进程，在AD治疗中展现出可改善认知功能下降的临床应用价值[108]。由于DFO难以有效穿透BBB，其临床应用受到限制。利用鼻腔给药途径，药物可经三叉神经和嗅神经跨越BBB，直接靶向大脑进行局部无创递送，从而规避了传统口服或静脉给药引发的全身性暴露和潜在外周不良反应[109]。研究发现，高铁饮食诱导APP/PS1小鼠鼻内给药DFO后，可有效改善脑内铁离子介导的Tau蛋白过度磷酸化、APP异常加工以及Aβ沉积等病理，并提高APP/PS1小鼠的认知功能。此外，鼻内给予DFO能够显著降低AD模型中的神经元丢失率，抑制异常的APP切割、Aβ聚集、Tau蛋白磷酸化和神经元铁死亡[110]。尽管DFO在大脑中的作用机制尚未完全阐明，但DFO对AD模型中的炎症反应和氧化应激均有改善作用。除DFO外，其他铁螯合剂如去铁酮（deferiprone，DFP）、地拉罗司（deferasirox，DFX）以及氯喹醇（clioquinol，CLQ）及其衍生物也表现出治疗AD的潜力，其作用机制可能涉及通过减少Tau蛋白和Aβ沉积，并改善记忆和认知功能来发挥治疗作用[111]。

4.1.2　α硫辛酸

α硫辛酸（α-lipoic acid，α-LA）是一种天然存在于食物中的具有抗氧化、抗凋亡、金属螯合、神经胶质保护、羰基清除、抗炎和铁螯合特性的物质，被称为“万能抗氧化剂”，其作为神经保护剂用于治疗神经退行性疾病[112]。α-LA的生物活性主要源于其独特的硫辛酸/二氢硫辛酸氧化还原体系，不仅具有强大的抗氧化能力，还能高效清除ROS自由基，显著增强组织内其他抗氧化物质（如GSH）的再生能力，从而维持细胞氧化还原平衡[113]。α-LA对AD具有保护作用，它可穿透

BBB，既降低单核细胞的迁移活性，又增强血脑屏障抵抗氧化应激的稳定性，通过双重作用机制有效抑制单核细胞向CNS的病理浸润[114]。由于铁累积和Aβ沉积存在共定位，且铁参与Tau异常磷酸化聚集和NFTs产生，长期补充α-LA能显著抑制Tau蛋白的异常磷酸化，并有效缓解AD模型中由氧化应激、神经炎症和铁死亡共同介导的神经元损伤[115]。体外研究表明，α-LA可与Fe^{3+}、Cu^{2+}、Zn^{2+}以及二氢硫辛酸（DHLA）形成络合物，发挥螯合作用；在晶状体上皮细胞中，α-LA处理可显著降低细胞铁摄取和动态铁库，提示其既能抑制铁进入细胞，又能促进铁储存，从而减少活性铁含量[116-117]。体内研究显示，α-LA在老年大鼠中可减少皮质铁积累，在APP转基因小鼠中则增强额叶皮层Aβ溶解性，提示其与其他金属螯合剂类似，能降低AD脑内Aβ沉积[118]。用α-LA处理神经元细胞后，神经元中铁吸收和活性铁储备显著下调，表明α-LA降低了神经元的铁浓度[119]。此外，α-LA可修复BBB，抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的异常活化，并恢复谷胱甘肽的抗氧化功能[120]。临床研究发现α-LA治疗可显著降低老年受试者脑内铁浓度，使其恢复至接近年轻群体的水平，α-LA可能通过调节大脑皮质中与年龄相关的铁沉积，进而减轻衰老过程中氧化应激的累积[121]。上述研究结果表明，α-LA展现出多靶点神经保护特性，使其成为AD预防和治疗的潜在候选药剂。

4.2 抗氧化防御

4.2.1 α生育酚

抗氧化剂已被广泛应用于AD的治疗，其中多种抗氧化剂能够有效抑制脂质过氧化，进而阻断铁死亡的发生。由于铁死亡的触发依赖于铁离子和ROS，当GSH依赖的脂质过氧化物修复系统功能障碍时，细胞因无法清除脂质源性ROS而导致其积累；同时，细胞抗氧化防御机制受损会进一步加剧这一过程，最终诱发脂质ROS的大量积累，进而对细胞膜结构造成毒性破坏[80]。维生素E（vitamin E）是一种强效抗氧化剂，具有多种生物活性，在保护细胞免受自由基损伤方面具有重要作用。维生素E主要存在于植物中脂溶性化合物中，可分为生育酚（饱和侧链）和生育三烯酚（含3个双键的不饱和侧链）两大类。根据甲基的数量和位置，生育酚可细分为4种同系物：α、β、γ和δ生育酚[122-123]。α生育酚是一种强效的过氧自由基清除剂，它具有亲脂性，过氧自由基会优先与α生育酚发生反应，所以能够保护细胞膜和血浆脂蛋白免受自由基的损害。α生育酚被认为能够抑制脂质过氧化进程，参与中和脂质自由基、调控铁代谢、保护细胞膜完整性、间接支持GPX4功能等，从而抑制铁死亡[124]。α生育酚能有效提高老年动物的认知能力，并预防AD动物模型中的氧化损伤，作为神经保护剂和抗氧化剂能够有效改善认知功能，其作用机制包括缓解铁死亡、抑制氧化应激和Aβ沉积、并减轻学习和记忆障碍[125]。α生育酚对抑制Tau蛋白过度磷酸化也产生积极的作用，过表达人Tau蛋白的转基因小鼠中枢神经系统出现丝状Tau聚集体，经过补充α生育酚可延缓Tau病理的发展，降低了氧化应激，并改善了小鼠运动障碍[126]。有研究指出，α生育酚在抑制铁死亡方面作用有限，甚至可能对AD患者的认知功能产生负面影响。尤其是在超高剂量条件下，α生育酚可能表现出促氧化效应。尽管存在这些争议，关于其在AD治疗中的潜在应用仍在探索之中，其临床价值尚需更多严格的临床试验加以验证[127]。

4.2.2 硒

硒（Se）是体内多种蛋白质（如GPX4）的重要组成部分，具有抗氧化活性[128]。尽管铁通过促进Fenton反应以及诱导不受控制的脂质自发氧化，推动铁死亡发生。GPX4活性作用是抗铁死亡的重要标志，GPX4是人类25种同源硒蛋白之一，GPX4依赖Se来抑制磷脂过氧化，凭借其强大的抑制作用，参与调控铁死亡过程。Se在大脑功能中发挥着至关重要的作用，AD患者大脑中Se水平的降低可能与疾病的进展相关。作为一种重要的抗氧化剂，Se被整合到脑组织谷胱甘肽过氧化物酶（GPX）、硒蛋白P（selP）、硫氧还蛋白还原酶（trxR）等多种硒蛋白中，以及参与抗氧化防御的硒蛋白氧化还原酶中，这些硒蛋白在维持大脑氧化还原平衡和抗氧化防御中具有关键作用[129-130]。研究表明，含Se化合物可能通过上调GPX4的表达来抑制铁死亡。与健康个体相比，AD患者脑内Se水平显著降低，这一现象可能源于氧化应激增强、硒蛋白合成受限、BBB功能障碍、炎症反应加剧以及机体整体Se供应不足等多重因素的共同作用[131-132]。同时，颞叶和海马体在AD记忆通路中起关键作用，对颞叶和海马区大脑Se水平的研究进行分析，AD组的Se水平低于非AD对照组，表明Se水平的下降可能与AD存在关联[133-134]。此外，

研究结果表明，Se补充剂未能显著降低无症状老年男性的痴呆发病率，虽然其未被证实可通过抑制与铁死亡相关的脂质过氧化发挥作用，但该发现为后续研究提供了重要参考，并提示有必要进一步优化研究设计和诊断手段[135-136]。值得注意的是，Se作为硒代半胱氨酸（Sec）的必需组分，不仅构成GPX4活性中心，还能通过其他含Se蛋白协同增强细胞在铁死亡应激下的抗氧化防御能力。此外，亲脂性抗氧化剂辅酶Q（CoQ）可通过被还原为氢化辅酶Q10（CoQH2），形成独立于GSH系统的第二道抗铁死亡防御屏障。

α生育酚和Se均通过抗氧化与抑制铁死亡作用在AD中展现潜在的神经保护作用，但两者的临床证据存在争议。α生育酚可作为辅助治疗，但疗效与安全性问题尚未解决；Se的作用机制研究和动物实验结果较为吻合，但其临床有效性尚缺乏充分数据支持。未来需要更多大规模、长期随访的随机对照试验验证α生育酚和Se在AD治疗中的价值。

4.3　Nrf2-SLC7A11-GPX4通路激活剂

Nrf2-SLC7A11-GPX4信号通路在抑制细胞铁死亡过程中发挥关键作用。Nrf2是抗氧化防御系统中的转录因子，通过调控多种与铁死亡相关的蛋白质来发挥作用，这些蛋白质涉及GSH的合成、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）的再生以及铁代谢过程（如铁的储存与输出、血红素的合成与降解）[137-138]。靶向激活核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）通路是防治AD的新策略[139]。研究表明，AD患者额叶皮层及AD模型小鼠中Nrf2表达显著降低，而NOX4表达异常升高[140]。在星形胶质细胞中，Nrf2功能缺陷会导致抗氧化蛋白血红素加氧酶1（heme oxygenase-1，HO-1）和GPX4的表达下调，进而引发线粒体碎片化、DNA氧化损伤及脂质过氧化加剧[141-142]。这些结果提示，Nrf2信号通路抑制可能通过促进星形胶质细胞的铁死亡从而参与AD的病理进程。在正常情况下，Nrf2与Kelch样ECH关联蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）结合并被泛素化降解。当细胞受到氧化应激时，Nrf2与Keap1解离并转移到细胞核中，启动下游抗氧化基因的转录，Nrf2通过上调SLC7A11和增加GSH的合成，增强GPX4活性，抑制脂质过氧化，减少铁积累和ROS生成，并抑制铁死亡的发生，从而保护细胞免受损伤[143]。药物阿魏酸（ferulic acid，FA）可通过激活SIRT1/Nrf2信号通路，上调SLC7A11和GPX4的表达，减少铁积累和脂质过氧化，抑制Fenton反应和ROS的产生，维持线粒体功能并改善其结构，同时抑制氧化应激，提高GSH和SOD水平，从而有效抑制铁死亡[144]。此外，沙利度胺（thalidomide）可通过激活Nrf2/GPX4信号轴，显著上调SAMP8小鼠脑内SLC7A11和GPX4的表达水平，同时降低铁沉积和ACSL4蛋白表达，从而有效抑制了神经元铁死亡进程，减少Aβ病理沉积，改善小鼠的认知功能障碍[145]。因此，通过靶向Nrf2-SLC7A11-GPX4通路激活剂，如阿魏酸、沙利度胺等，可抑制细胞铁死亡过程。

5　总结与展望

铁作为生物体必需的微量元素，在细胞代谢过程中发挥着不可替代的作用。细胞通过精细调控铁的吸收、储存与释放来维持铁稳态，其中由重链和轻链组成的铁蛋白是细胞内主要的铁储存复合体。铁代谢失衡导致铁池中铁离子异常积累，促使铁离子通过Fenton反应生成羟基自由基，引发脂质过氧化和氧化损伤，最终导致铁死亡。与凋亡或坏死性凋亡不同，铁死亡是一种由铁依赖并由脂质过氧化驱动的特殊细胞死亡方式，其发生受到抗氧化防御系统的精密调控，尤其是System Xc^--GSH-GPX4轴。GSH对GPX4的活性至关重要，而Se作为GPX4中硒代半胱氨酸残基的组成部分，可进一步增强细胞的抗氧化防御能力。此外，亲脂性抗氧化剂辅酶Q10（CoQ10）在还原为泛醇后，可形成一条独立于GSH系统的抗铁死亡防御途径。

越来越多的证据表明，铁死亡在AD早期即被激活，甚至早于Aβ沉积，而铁稳态失衡是AD病理的重要特征。细胞内过量的铁会通过Fenton反应加剧ROS的生成，攻击神经元细胞膜上的PUFAs，驱动氧化应激级联反应，导致脂质过氧化、细胞膜完整性破坏、蛋白质功能异常和DNA损伤等。这些发现提示，铁死亡可能是AD中神经元丢失的重要途径之一。目前铁死亡在AD研究中有微胶质铁应激通过炎症和氧化应激引发非细胞自主性神经元损伤、Aβ与Tau聚集阻断铁外流并形成铁积累-脂质过氧化的正反馈环路、突触膜脂质脆弱性、炎症耗竭抗氧化防御、BBB破坏及外周铁信号失衡加剧脑内铁沉积等多种假设，但具体机制大多数尚未阐明，仍需进行更多实验证据。

基于干预铁死亡治疗AD的策略展现出较大前景。铁螯合剂（如去铁胺、去铁酮）可降低脑内铁负荷，减少Fenton反应，在AD动物模型中显示出改善认知的作用，但存在BBB穿透性差；抗氧化剂（如α生育酚、α硫辛酸、GPX4激活剂、CoQ10衍生物）可直接清除或抑制脂质过氧化物，保护神经元功能；靶向Nrf2-SLC7A11-GPX4通路的激活剂（如FA、沙利度胺）由于其高特异性和直接作用，能够延缓或阻止铁依赖性神经元损伤，是干预铁死亡的潜在候选药物。目前，针对铁死亡的干预研究在AD动物模型中显示出显著疗效，但大多数研究仍停留在临床前阶段，临床转化研究仍面临诸多挑战。例如：多数铁螯合剂和抗氧化剂难以有效入脑，需依赖递送系统，纳米载体和脑靶向性给药系统的最新进展有望突破BBB，提高药物的疗效和特异性；AD患者铁代谢紊乱程度不同，全身性铁剥夺可能导致贫血、疲劳等不良反应，也可能干扰Zn^{2+}、Cu^{2+}等必需金属离子的稳态，影响正常生理功能，需要个性化治疗；某些铁螯合剂（如DFO）存在肝毒性，需评估药物长期使用的安全性；动物模型与人类病理的差异性，需建立更贴近AD患者病理特征的AD模型以提高临床转化率；确定铁死亡在AD中作用窗口，需监测铁死亡在AD病程发展不同阶段的动态变化，确定最佳干预时机。此外，铁死亡与Aβ及Tau蛋白病理之间的相互作用，提示多靶点联合治疗（抑制铁死亡+抗Aβ组合策略）可能优于单一的干预铁死亡、抗Aβ或抗Tau疗法。尽管铁死亡是AD的潜在治疗靶点，但目前仍面临多重挑战：一方面，AD脑内铁稳态及铁死亡信号网络复杂且存在个体差异，机制尚不完全清楚；另一方面，铁螯合剂和铁死亡抑制剂存在BBB穿透性差、长期使用安全性和剂量优化问题；此外，缺乏可靠的生物标志物和大规模临床验证，单靶点干预效果有限。因此，实现铁死亡靶向治疗的临床转化仍需在机制解析、药物开发和临床研究上取得突破。

未来的研究应聚焦于阐明铁死亡的分子调控网络，并明确关键干预时机。这不仅有助于加深对铁死亡机制的理解，还将加速精细且高效的铁死亡靶向治疗策略的开发，为AD及其他神经退行性疾病的预防和治疗带来新的希望。随着铁死亡途径精准调控、药物递送和多靶点联合策略优化，干预铁死亡或将成为AD防治的新突破口。

参　考　文　献

[1] Xu L, Liu R, Qin Y, *et al*. Brain metabolism in Alzheimer's disease: biological mechanisms of exercise. Transl Neurodegener, 2023, **12**(1): 33

[2] Wei Z, Yu H, Zhao H, *et al*. Broadening horizons: ferroptosis as a new target for traumatic brain injury. Burns Trauma, 2024, **12**: tkad051

[3] 徐勇, 王军, 王虹峥, 等. 2023中国阿尔茨海默病数据与防控策略. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2023, **6**(3): 175-192, 173
Xu Y, Wang J, Wang H Z, *et al*. Chin J Alzheimers Dis Relat Disord, 2023, **6**(3): 175-192, 173

[4] Ji Q, Chen J, Li Y, *et al*. Incidence and prevalence of Alzheimer's disease in China: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol, 2024, **39**(7): 701-714

[5] Jin X, Tang J, Qiu X, *et al*. Ferroptosis: emerging mechanisms, biological function, and therapeutic potential in cancer and inflammation. Cell Death Discov, 2024, **10**(1): 45

[6] Dixon S J, Olzmann J A. The cell biology of ferroptosis. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, **25**(6): 424-442

[7] Tang D, Chen X, Kang R, *et al*. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. Cell Res, 2021, **31**(2): 107-125

[8] Allara E, Bell S, Smith R, *et al*. Novel loci and biomedical consequences of iron homoeostasis variation. Commun Biol, 2024, **7**(1): 1631

[9] Gao G, You L, Zhang J, *et al*. Brain iron metabolism, redox balance and neurological diseases. Antioxidants (Basel), 2023, **12**(6): 1289

[10] Ding X S, Gao L, Han Z, *et al*. Ferroptosis in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic potential. Ageing Res Rev, 2023, **91**: 102077

[11] Long H, Zhu W, Wei L, *et al*. Iron homeostasis imbalance and ferroptosis in brain diseases. MedComm, 2023, **4**(4): e298

[12] Spotorno N, Acosta-Cabronero J, Stomrud E, *et al*. Relationship between cortical iron and tau aggregation in Alzheimer's disease. Brain, 2020, **143**(5): 1341-1349

[13] Mezzanotte M, Stanga S. Brain iron dyshomeostasis and ferroptosis in Alzheimer's disease pathophysiology: two faces of the same coin. Aging Dis, 2024, **16**(5): 2615-2640

[14] Villalón-García I, Povea-Cabello S, Álvarez-Córdoba M, *et al*. Vicious cycle of lipid peroxidation and iron accumulation in neurodegeneration. Neural Regen Res, 2023, **18**(6): 1196-1202

[15] Guo D, Liu Z, Zhou J, *et al*. Significance of programmed cell death pathways in neurodegenerative diseases. Int J Mol Sci, 2024, **25**(18): 9947

[16] Qiu Z, Zhang H, Xia M, *et al*. Programmed death of microglia in Alzheimer's disease: autophagy, ferroptosis, and pyroptosis. J Prev Alzheimers Dis, 2023, **10**(1): 95-103

[17] Chavoshinezhad S, Beirami E, Izadpanah E, *et al*. Molecular mechanism and potential therapeutic targets of necroptosis and ferroptosis in Alzheimer's disease. Biomed Pharmacother, 2023, **168**: 115656

[18] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al*. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell, 2012, **149**(5): 1060-1072

[19] Ru Q, Li Y, Chen L, *et al*. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects. Signal Transduct Target Ther, 2024, **9**(1): 271

[20] Xiang Y, Song X, Long D. Ferroptosis regulation through Nrf2 and implications for neurodegenerative diseases. Arch Toxicol, 2024, **98**(3): 579-615

[21] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, **22**(4): 266-282

[22] Dar N J, John U, Bano N, *et al*. Oxytosis/ferroptosis in neurodegeneration: the underlying role of master regulator glutathione peroxidase 4 (GPX4). Mol Neurobiol, 2024, **61**(3): 1507-1526

[23] Fujii J, Imai H. Oxidative metabolism as a cause of lipid peroxidation in the execution of ferroptosis. Int J Mol Sci, 2024, **25**(14): 7544

[24] Chen C, Liu J, Lin X, *et al*. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and regulated cell death in tumors: insights into apoptosis, autophagy, ferroptosis, and pyroptosis. Cell Death Discov, 2024, **10**(1): 189

[25] Li J, Jia Y C, Ding Y X, *et al*. The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks. Int J Biol Sci, 2023, **19**(9): 2756-2771

[26] Wendlocha D, Kubina R, Krzykawski K, *et al*. Selected flavonols targeting cell death pathways in cancer therapy: the latest achievements in research on apoptosis, autophagy, necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis. Nutrients, 2024, **16**(8): 1201

[27] Deng L, He S, Guo N, *et al*. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to inflammation. Inflamm Res, 2023, **72**(2): 281-299

[28] Park W, Wei S, Kim B S, *et al*. Diversity and complexity of cell death: a historical review. Exp Mol Med, 2023, **55**(8): 1573-1594

[29] Chen Q, Kang J, Fu C. The independence of and associations among apoptosis, autophagy, and necrosis. Signal Transduct Target Ther, 2018, **3**: 18

[30] Samson A L, Zhang Y, Geoghegan N D, *et al*. MLKL trafficking and accumulation at the plasma membrane control the kinetics and threshold for necroptosis. Nat Commun, 2020, **11**(1): 3151

[31] Meng Y, Sandow J J, Czabotar P E, *et al*. The regulation of necroptosis by post-translational modifications. Cell Death Differ, 2021, **28**(3): 861-883

[32] Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko D V. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. Immunity, 2013, **38**(2): 209-223

[33] Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, *et al*. Autophagy in healthy aging and disease. Nat Aging, 2021, **1**(8): 634-650

[34] Liu S, Yao S, Yang H, *et al*. Autophagy: regulator of cell death. Cell Death Dis, 2023, **14**(10): 648

[35] Jung S, Jeong H, Yu S W. Autophagy as a decisive process for cell death. Exp Mol Med, 2020, **52**(6): 921-930

[36] Hirschhorn T, Stockwell B R. The development of the concept of ferroptosis. Free Radic Biol Med, 2019, **133**: 130-143

[37] Bell H N, Stockwell B R, Zou W. Ironing out the role of ferroptosis in immunity. Immunity, 2024, **57**(5): 941-956

[38] Yao M Y, Liu T, Zhang L, *et al*. Role of ferroptosis in neurological diseases. Neurosci Lett, 2021, **747**: 135614

[39] Li Y, Yang C, Liu X, *et al*. Potential therapeutic targets for Alzheimer's disease: fibroblast growth factors and their regulation of ferroptosis, pyroptosis and autophagy. Neuroscience, 2025, **573**: 42-51

[40] Wang Q, Sun J, Chen T, *et al*. Ferroptosis, pyroptosis, and cuproptosis in Alzheimer's disease. ACS Chem Neurosci, 2023, **14**(19): 3564-3587

[41] Zhu Y, Fujimaki M, Rubinsztein D C. Autophagy-dependent versus autophagy-independent ferroptosis. Trends Cell Biol, 2025, **35**(9): 745-760

[42] Chen Y, Fang Z M, Yi X, *et al*. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways. Cell Death Dis, 2023, **14**(3): 205

[43] Stockwell B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. Cell, 2022, **185**(14): 2401-2421

[44] Wang Y, Lv M N, Zhao W J. Research on ferroptosis as a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. Ageing Res Rev, 2023, **91**: 102035

[45] Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, **25**(2): 133-155

[46] Lei P, Bai T, Sun Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review. Front Physiol, 2019, **10**: 139

[47] Lee J, Hyun D H. The interplay between intracellular iron homeostasis and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. Antioxidants (Basel), 2023, **12**(4): 918

[48] Xu X, Tian K, Lou X, *et al*. Potential of ferritin-based platforms for tumor immunotherapy. Molecules, 2022, **27**(9): 2716

[49] Dev S, Babitt J L. Overview of iron metabolism in health and disease. Hemodial Int, 2017, **21**(Suppl 1): S6-S20

[50] Wang Y Q, Chang S Y, Wu Q, *et al*. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis. Front Aging Neurosci, 2016, **8**: 308

[51] Zhang Y, Wang M, Chang W. Iron dyshomeostasis and ferroptosis in Alzheimer's disease: molecular mechanisms of cell death and novel therapeutic drugs and targets for AD. Front Pharmacol, 2022, **13**: 983623

[52] Baldi A, Lombardi D, Russo P, *et al*. Ferritin contributes to melanoma progression by modulating cell growth and sensitivity to oxidative stress. Clin Cancer Res, 2005, **11**(9): 3175-3183

[53] Wang P, Cui Y, Ren Q, *et al*. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis. Cell Death Dis, 2021, **12**(5): 447

[54] Tu S, Zou Y, Yang M, *et al*. Ferroptosis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and therapeutic implications. Biomed Pharmacother, 2025, **182**: 117769

[55] Kuno S, Fujita H, Tanaka Y K, *et al*. Iron-induced NCOA4 condensation regulates ferritin fate and iron homeostasis. EMBO Rep, 2022, **23**(5): e54278

[56] Kremer D M, Nelson B S, Lin L, *et al*. GOT1 inhibition promotes pancreatic cancer cell death by ferroptosis. Nat Commun, 2021, **12**(1): 4860

[57] Liu M Z, Kong N, Zhang G Y, *et al*. The critical role of ferritinophagy in human disease. Front Pharmacol, 2022, **13**: 933732

[58] Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. IUBMB Life, 2017, **69**(6): 414-422

[59] Huang R, Wu J, Ma Y, *et al*. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in viral pathogenesis. Viruses, 2023, **15**(12): 2373

[60] Noguchi N, Saito Y, Niki E. Lipid peroxidation, ferroptosis, and antioxidants. Free Radic Biol Med, 2025, **237**: 228-238

[61] Kagan V E, Mao G, Qu F, *et al*. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. Nat Chem Biol, 2017, **13**(1): 81-90

[62] Chen J, Wang Y, Wu J, *et al*. The potential value of targeting ferroptosis in early brain injury after acute CNS disease. Front Mol Neurosci, 2020, **13**: 110

[63] Chen L, Hambright W S, Na R, *et al*. Ablation of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase 4 in neurons results in rapid motor neuron degeneration and paralysis. J Biol Chem, 2015, **290**(47): 28097-28106

[64] Kelner M J, Montoya M A. Structural organization of the human selenium-dependent phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase gene (*GPX4*): chromosomal localization to 19p13.3. Biochem Biophys Res Commun, 1998, **249**(1): 53-55

[65] Sunde R A, Hadley K B. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (Gpx4) is highly regulated in male Turkey poults and can be used to determine dietary selenium requirements. Exp Biol Med (Maywood), 2010, **235**(1): 23-31

[66] Chan K Y, Yu Y, Kong Y, *et al*. GPX4-dependent ferroptosis sensitivity is a fitness trade-off for cell enlargement. iScience, 2025, **28**(5): 112363

[67] Bersuker K, Hendricks J M, Li Z, *et al*. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. Nature, 2019, **575**(7784): 688-692

[68] Huang B, Wang H, Liu S, *et al*. Palmitoylation-dependent regulation of GPX4 suppresses ferroptosis. Nat Commun, 2025, **16**(1): 867

[69] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, *et al*. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. Cell, 2014, **156**(1/2): 317-331

[70] Seibt T M, Proneth B, Conrad M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication. Free Radic Biol Med, 2019, **133**: 144-152

[71] Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj, 2013, **1830**(5): 3289-3303

[72] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, *et al*. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, **113**(34): E4966-E4975

[73] Liu X Y, Wei D G, Li R S. Capsaicin induces ferroptosis of NSCLC by regulating SLC7A11/GPX4 signaling *in vitro*. Sci Rep, 2022, **12**(1): 11996

[74] Xu J, He X, Li L, *et al*. Voluntary exercise alleviates neural functional deficits in Parkinson's disease mice by inhibiting microglial ferroptosis *via* SLC7A11/ALOX12 axis. NPJ Parkinsons Dis, 2025, **11**(1): 55

[75] Zheng S, Guan X Y. Ferroptosis: promising approach for cancer and cancer immunotherapy. Cancer Lett, 2023, **561**: 216152

[76] He Q, Yang J, Pan Z, *et al*. Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis *via* regulating iron levels and NRF2/System xc-/GPX4 axis. Biomed Pharmacother, 2023, **157**: 113915

[77] Zeng F, Nijiati S, Tang L, *et al*. Ferroptosis detection: from approaches to applications. Angew Chem Int Ed, 2023, **62**(35): e202300379

[78] Ursini F, Maiorino M, Valente M, *et al*. Purification from pig liver of a protein which protects liposomes and biomembranes from peroxidative degradation and exhibits glutathione peroxidase activity on phosphatidylcholine hydroperoxides. Biochim Biophys Acta, 1982, **710**(2): 197-211

[79] Wu L, Xian X, Tan Z, *et al*. The role of iron metabolism, lipid metabolism, and redox homeostasis in Alzheimer's disease: from the perspective of ferroptosis. Mol Neurobiol, 2023, **60**(5): 2832-2850

[80] Alrouji M, Anwar S, Venkatesan K, *et al*. Iron homeostasis and neurodegeneration in the ageing brain: insight into ferroptosis pathways. Ageing Res Rev, 2024, **102**: 102575

[81] Mahley R W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science, 1988, **240**(4852): 622-630

[82] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield T R, *et al*. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. Nat Rev Neurol, 2019, **15**(9): 501-518

[83] Yang D, Wang X, Zhang L, *et al*. Lipid metabolism and storage in neuroglia: role in brain development and neurodegenerative diseases. Cell Biosci, 2022, **12**(1): 106

[84] Nichols E, Brickman A M, Casaletto K B, *et al*. AD and non-AD mediators of the pathway between the APOE genotype and cognition. Alzheimers Dement, 2023, **19**(6): 2508-2519

[85] Ayton S, Faux N G, Bush A I. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE. Nat Commun, 2015, **6**: 6760

[86] Mancias J D, Wang X, Gygi S P, *et al*. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. Nature, 2014, **509**(7498): 105-109

[87] Shen L, Wang D Q, Tso P, *et al*. Apolipoprotein E reduces food intake *via* PI3K/Akt signaling pathway in the hypothalamus. Physiol Behav, 2011, **105**(1): 124-128

[88] Hoxhaj G, Manning B D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. Nat Rev Cancer, 2020, **20**(2): 74-88

[89] Ali Belaidi A, Masaldan S, Southon A, *et al*. Apolipoprotein E potently inhibits ferroptosis by blocking ferritinophagy. Mol Psychiatry, 2024, **29**(2): 211-220

[90] Huang L, McClatchy D B, Maher P, *et al*. Intracellular amyloid toxicity induces oxytosis/ferroptosis regulated cell death. Cell Death Dis, 2020, **11**(10): 828

[91] Falangola M F, Lee S P, Nixon R A, *et al*. Histological co-localization of iron in Abeta plaques of PS/APP transgenic mice. Neurochem Res, 2005, **30**(2): 201-205

[92] Bourgeois A, Lauritzen I, Lorivel T, *et al*. Intraneuronal accumulation of C99 contributes to synaptic alterations, apathy-like behavior, and spatial learning deficits in 3×TgAD and 2×TgAD mice. Neurobiol Aging, 2018, **71**: 21-31

[93] Polanco J C, Li C, Bodea L G, *et al*. Amyloid-β and tau complexity—towards improved biomarkers and targeted therapies. Nat Rev Neurol, 2018, **14**(1): 22-39

[94] Menéndez-González M, Pérez-Pinera P, Martínez-Rivera M, *et al*. APP processing and the APP-KPI domain involvement in the amyloid cascade. Neurodegener Dis, 2005, **2**(6): 277-283

[95] Liu J L, Fan Y G, Yang Z S, *et al*. Iron and Alzheimer's disease: from pathogenesis to therapeutic implications. Front Neurosci, 2018, **12**: 632

[96] Tsering W, Prokop S. Neuritic plaques - gateways to understanding Alzheimer's disease. Mol Neurobiol, 2024, **61**(5): 2808-2821

[97] Bao W D, Pang P, Zhou X T, *et al*. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease. Cell Death Differ, 2021, **28**(5): 1548-1562

[98] Streit W J, Rotter J, Winter K, *et al*. Droplet degeneration of hippocampal and cortical neurons signifies the beginning of neuritic plaque formation. J Alzheimers Dis, 2022, **85**(4): 1701-1720

[99] Zhu L, Zhou T, Wu L, *et al*. Microglial exosome TREM2 ameliorates ferroptosis and neuroinflammation in Alzheimer's disease by activating the Wnt/β-catenin signaling. Sci Rep, 2025, **15**(1): 24968

[100] Telling N D, Everett J, Collingwood J F, *et al*. Iron biochemistry is correlated with amyloid plaque morphology in an established mouse model of Alzheimer's disease. Cell Chem Biol, 2017, **24**(10): 1205-1215.e3

[101] Frost B, Rowe J B, Akinyemi R O, *et al*. Insights into pathophysiology, biomarkers, and therapeutics in tauopathies: proceedings of the Tau2024 Global Conference. Alzheimers Dement, 2025, **21**(5): e70078

[102] Venkatramani A, Panda D. Regulation of neuronal microtubule dynamics by tau: implications for tauopathies. Int J Biol Macromol, 2019, **133**: 473-483

[103] Choi H, Kim H J, Yang J, *et al*. Acetylation changes tau interactome to degrade tau in Alzheimer's disease animal and organoid models. Aging Cell, 2020, **19**(1): e13081

[104] Turkistani A, Al-Kuraishy H M, Al-Gareeb A I, *et al*. Therapeutic potential effect of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3β) inhibitors in parkinson disease: exploring an overlooked avenue. Mol Neurobiol, 2024, **61**(9): 7092-7108

[105] Sultan A, Nesslany F, Violet M, *et al*. Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. J Biol Chem, 2011, **286**(6): 4566-4575

[106] Wan W, Cao L, Kalionis B, *et al*. Iron deposition leads to hyperphosphorylation of tau and disruption of insulin signaling. Front Neurol, 2019, **10**: 607

[107] Chen X, Yu C, Kang R, *et al*. Iron metabolism in ferroptosis. Front Cell Dev Biol, 2020, **8**: 590226

[108] Bruzzese A, Martino E A, Mendicino F, *et al*. Iron chelation therapy. Eur J Haematol, 2023, **110**(5): 490-497

[109] Fine J M, Renner D B, Forsberg A C, *et al*. Intranasal deferoxamine engages multiple pathways to decrease memory loss in the APP/PS1 model of amyloid accumulation. Neurosci Lett, 2015, **584**: 362-367

[110] Guo C, Wang T, Zheng W, *et al*. Intranasal deferoxamine reverses iron-induced memory deficits and inhibits amyloidogenic APP processing in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 2013, **34**(2): 562-575

[111] Hider R C, Hoffbrand A V. The role of deferiprone in iron chelation. N Engl J Med, 2018, **379**(22): 2140-2150

[112] Wang Y, Jiang S, He Y, *et al*. Advances in α-lipoic acid for disease prevention: mechanisms and therapeutic insights. Molecules, 2025, **30**(9): 1972

[113] Tripathi A K, Ray A K, Mishra S K, *et al*. Molecular and therapeutic insights of alpha-lipoic acid as a potential molecule for disease prevention. Rev Bras Farmacogn, 2023, **33**(2): 272-287

[114] Kirss S, Reinapu A, Kabin E, *et al*. α-Lipoic acid: a potential regulator of copper metabolism in Alzheimer's disease. Front Mol Biosci, 2024, **11**: 1451536

[115] Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, *et al*. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. Pharmacol Ther, 2007, **113**(1): 154-164

[116] Ou P, Tritschler H J, Wolff S P. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant?. Biochem Pharmacol, 1995, **50**(1): 123-126

[117] Goralska M, Dackor R, Holley B, *et al*. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. Exp Eye Res, 2003, **76**(2): 241-248

[118] Suh J H, Moreau R, Heath S D, *et al*. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. Redox Rep, 2005, **10**(1): 52-60

[119] Zhang Y H, Wang D W, Xu S F, *et al*. α-Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice. Redox Biol, 2018, **14**: 535-548

[120] Qi B, Zheng Y, Gao W, *et al*. Alpha-lipoic acid impedes myocardial

ischemia-reperfusion injury, myocardial apoptosis, and oxidative stress by regulating HMGB1 expression. Eur J Pharmacol, 2022, **933**: 175295

[121] Shanaida M, Lysiuk R, Mykhailenko O, *et al*. Alpha-lipoic acid: an antioxidant with anti-aging properties for disease therapy. Curr Med Chem, 2025, **32**(1): 23-54

[122] Jiang Q. Metabolism of natural forms of vitamin E and biological actions of vitamin E metabolites. Free Radic Biol Med, 2022, **179**: 375-387

[123] Mese-Tayfur S, Demirel-Yalcıner T, Migni A, *et al*. Modulation of inflammatory signaling by vitamin E metabolites and its therapeutic implications. Free Radic Res, 2025, **59**(1): 86-101

[124] Galli F, Azzi A, Birringer M, *et al*. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. Free Radic Biol Med, 2017, **102**: 16-36

[125] Pahrudin Arrozi A, Shukri S N S, Wan Ngah W Z, *et al*. Comparative effects of alpha- and gamma-tocopherol on mitochondrial functions in Alzheimer's disease *in vitro* model. Sci Rep, 2020, **10**(1): 8962

[126] Lloret A, Esteve D, Monllor P, *et al*. The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease. Int J Mol Sci, 2019, **20**(4): 879

[127] Farina N, Llewellyn D, El Kareem Nasr Isaac M G, *et al*. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev, 2017, **4**(4): CD002854

[128] Alehagen U, Aaseth J, Schomburg L, *et al*. Selenoprotein P increases upon selenium and coenzyme Q(10) supplementation and is associated with telomere length, quality of life and reduced inflammation and mortality. Free Radic Biol Med, 2024, **222**: 403-413

[129] Conrad M, Proneth B. Selenium: tracing another essential element of ferroptotic cell death. Cell Chem Biol, 2020, **27**(4): 409-419

[130] Qiang R R, Xiang Y, Zhang L, *et al*. Ferroptosis: a new strategy for targeting Alzheimer's disease. Neurochem Int, 2024, **178**: 105773

[131] Gu J, Gu J, Yu L. Selenium and Alzheimer's disease. Chin Chem Lett, 2025, **36**(8): 110727

[132] Zhou J, Zhang W, Cao Z, *et al*. Association of selenium levels with neurodegenerative disease: a systemic review and meta-analysis. Nutrients, 2023, **15**(17): 3706

[133] Ceballos-Picot I, Merad-Boudia M, Nicole A, *et al*. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type—place of the extracellular glutathione peroxidase. Free Radic Biol Med, 1996, **20**(4): 579-587

[134] Pereira M E, de Souza J V, Gomar G G, *et al*. Glutathione peroxidase activity in Alzheimer's disease patients: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis, 2025, **106**(3): 842-857

[135] Kryscio R J, Abner E L, Caban-Holt A, *et al*. Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADViSE). JAMA Neurol, 2017, **74**(5): 567-573

[136] Cardoso B R, Roberts B R, Malpas C B, *et al*. Supranutritional sodium selenate supplementation delivers selenium to the central nervous system: results from a randomized controlled pilot trial in Alzheimer's disease. Neurotherapeutics, 2019, **16**(1): 192-202

[137] Jiang Y Q, Yang X Y, Duan D Q, *et al*. Inhibition of MALT1 reduces ferroptosis in rat hearts following ischemia/reperfusion *via* enhancing the Nrf2/SLC7A11 pathway. Eur J Pharmacol, 2023, **950**: 175774

[138] Wang C, Liu H, Xu S, *et al*. Ferroptosis and neurodegenerative diseases: insights into the regulatory roles of SLC7A11. Cell Mol Neurobiol, 2023, **43**(6): 2627-2642

[139] Qu Z, Sun J, Zhang W, *et al*. Transcription factor NRF2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease. Free Radic Biol Med, 2020, **159**: 87-102

[140] Tang Z, Chen Z, Guo M, *et al*. NRF2 deficiency promotes ferroptosis of astrocytes mediated by oxidative stress in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol, 2024, **61**(10): 7517-7533

[141] Park M W, Cha H W, Kim J, *et al*. NOX4 promotes ferroptosis of astrocytes by oxidative stress-induced lipid peroxidation *via* the impairment of mitochondrial metabolism in Alzheimer's diseases. Redox Biol, 2021, **41**: 101947

[142] Cazalla E, Cuadrado A, García-Yagüe Á J. Role of the transcription factor NRF2 in maintaining the integrity of the Blood-Brain Barrier. Fluids Barriers CNS, 2024, **21**(1): 93

[143] Zhong G, Chen J, Li Y, *et al*. Ginsenoside Rg3 attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis *via* the keap1/Nrf2/GPX4 signaling pathway. BMC Complement Med Ther, 2024, **24**(1): 247

[144] 刘梦鸽, 陈斯亮, 冯玮琪, 等. 阿魏酸对阿尔茨海默病的神经保护作用. 生命的化学, 2025, **45**(1): 55-64
Liu M G, Chen S L, Feng W Q, *et al*. Chem Life, 2025, **45**(1): 55-64

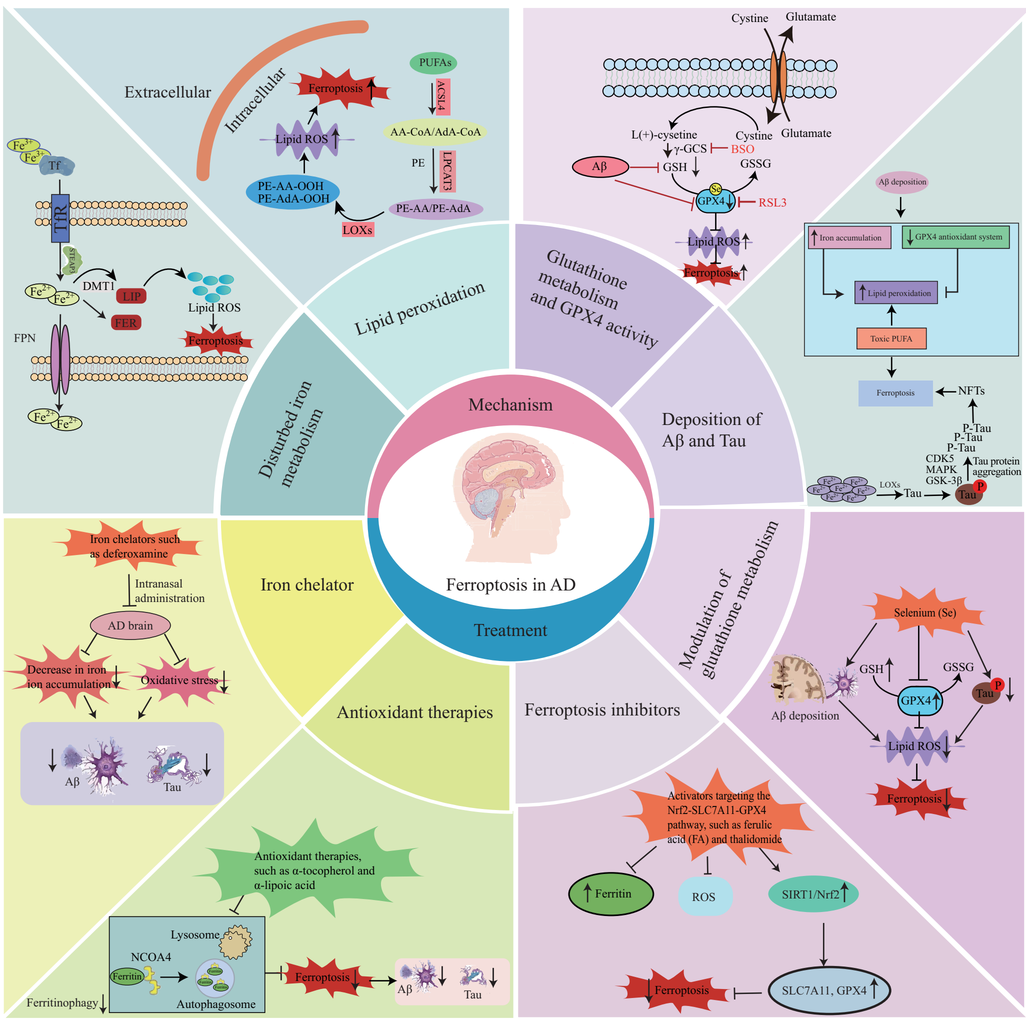
[145] Yang S, Wang L, Zeng Y, *et al*. Salidroside alleviates cognitive impairment by inhibiting ferroptosis *via* activation of the Nrf2/GPX4 axis in SAMP8 mice. Phytomedicine, 2023, **114**: 154762

Ferroptosis in Alzheimer's Disease: Potential Mechanisms and Intervention Strategies*

LEI Bin[1)], YING Jia-Qin[1)], CHEN Shi-Yu[1)], LIN Zhi-Cheng[1)], LI Wan-Yi[2)], LIU Zhi-Tao[2)], HUANG Yu-Han[1)], YE Zhi-Tao[1)], CHEN Lu-Yi[1)], ZHOU Chen-Xuan[1)], JIANG Yi[1)], CHEN Hui[1)], YANG ZI-YU[1)], LI Li-Ping[1)]**

([1)]*Department of Physiology and Pathophysiology, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo* 315211, China;
[2)]*Discipline of Physical Education and Training, College of Sports Science, Fujian Normal University, Fuzhou* 350117, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY23H090004), the Fundamental Research Funds for the Provincial Universities of Zhejiang (SJLY2023008), the Natural Science Foundation of Ningbo (2023J068, 2022J035), Ningbo Education Science Planning Project (2025YZD004), Ningbo University Teaching and Research Project (JYXM2025027), College Students' Scientific and Technological Innovation Project (Xin Miao Talent Plan) of Zhejiang Province (2024R405A069, 2025R405A076), Zhejiang Provincial College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program Project (S202511646004), and the Student Research, Innovation Program (SRIP) of Ningbo University (2025SRIP1931, 2025SRIP1909).

** Corresponding author.
Tel：86-574-87609594，E-mail：liliping@nbu.edu.cn

Received：August 11，2025　Accepted：October 16，2025

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a common chronic neurodegenerative disorder of the central nervous system characterized by progressive impairments in memory, cognition, and behavior, eventually leading to severe dementia and loss of self-care ability. Despite decades of investigation, the precise molecular mechanisms underlying AD remain incompletely understood, and effective disease-modifying treatments are still lacking. The traditional pathological hallmarks of AD including amyloid β-protein (Aβ) plaques and neurofibrillary tangles (NFTs) composed of hyperphosphorylated Tau fail to account for the complex biochemical and cellular alterations observed in AD brains. Ferroptosis, a distinct iron-dependent form of non-apoptotic programmed cell death, is increasingly recognized as a contributor to AD pathogenesis. Ferroptosis is driven by excessive accumulation of lipid peroxides and reactive oxygen species (ROS), leading to oxidative destruction of cellular membranes. Unlike apoptosis or necrosis, ferroptosis is morphologically characterized by shrunken mitochondria with condensed membrane densities and biochemically defined by the loss of glutathione peroxidase 4 (GPX4) activity. Disruption of iron homeostasis, a central hallmark of ferroptosis, triggers a cascade that inhibits the cystine/glutamate antiporter (System Xc^-), suppresses glutathione (GSH) synthesis, and impairs GPX4-mediated detoxification of lipid peroxides, leading to uncontrolled lipid peroxidation and oxidative stress that ultimately trigger ferroptotic cell death. This iron-driven cell death exhibits distinct morphological and biochemical characteristics compared with other forms of cell death. Ferroptosis contributes to AD pathogenesis through multiple mechanisms and is closely associated with disease onset and progression. Iron overload can affect early amyloid precursor protein processing, accelerate Aβ production and plaque deposition, reduce Tau protein solubility, and promote Tau hyperphosphorylation and aggregation into NFTs. Therapeutic strategies targeting ferroptosis—such as iron chelation with deferoxamine to reduce labile iron levels and inhibit Fenton reaction-driven oxidative damage, supplementation with antioxidants such as α-tocopherol or α-lipoic acid to neutralize ROS and scavenge lipid radicals, and administration of selenium or activators of the Nrf2-SLC7A11-GPX4 axis and the SIRT1/Nrf2 signaling pathway to restore glutathione-GPX4 function—can effectively block lipid peroxidation and suppress iron-dependent cell death. By modulating iron metabolism, enhancing antioxidant defenses, and inhibiting lipid peroxidation, these approaches hold promise for mitigating ferroptosis-related neuronal injury. These interventions collectively aim to modulate iron metabolism, strengthen antioxidant defenses, and suppress lipid peroxidation, thereby mitigating neuronal injury and delaying cognitive deterioration. Ferroptosis represents a pivotal intersection of iron metabolism, oxidative stress, and neurodegeneration in AD. Exploring ferroptotic mechanisms not only deepens our understanding of AD pathophysiology but also opens new avenues for therapeutic intervention. This review aims to comprehensively summarize the molecular basis of ferroptosis, elucidate its pathological roles in AD, and propose ferroptosis-centered therapeutic strategies, thereby providing a theoretical framework for future research and drug development in AD.

Key words Alzheimer's disease, iron homeostasis, ferroptosis, cell death, lipid peroxidation, system Xc^-, GPX4
DOI：10.3724/j.pibb.2025.0375 **CSTR**：32369.14.pibb.20250375