

铁死亡和缺血性脑卒中的干预研究进展

杨丹丹

西安医学院附属陕西省人民医院神经内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月22日

摘要

缺血性脑卒中是指由于脑血流循环障碍引起脑组织局限性和全面性的缺血, 导致神经组织坏死而出现相应的临床症状; 铁死亡作为重要参与者, 对缺血性脑卒中的治疗提供了新思路。本文概述了铁死亡和缺血性脑卒中的特点, 分析了铁死亡对缺血性脑卒中的作用及其二者的关系, 总结了铁死亡诱导剂和抑制剂对缺血性卒中的干预效果, 为缺血性脑卒中的干预提供可行性借鉴。

关键词

铁死亡, 缺血性脑卒中, 干预

Progress in Intervention of Iron Death and Ischemic Stroke

Dandan Yang

Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital Affiliated to Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 22nd, 2023

Abstract

Ischemic stroke refers to the limitation and comprehensive ischemia of brain tissue caused by cerebral blood circulation disorder, resulting in nerve tissue necrosis and corresponding clinical symptoms; Iron death, as an important participant, provides new ideas for the treatment of ischemic stroke. This paper summarized the characteristics of iron death and ischemic stroke, analyzed the effect of iron death on ischemic stroke and the relationship between the two, summarized the effect of iron death inducer and inhibitor on the intervention of ischemic stroke, and provided a feasible reference for the intervention of ischemic stroke.

Keywords

Iron Death, Ischemic Stroke, Intervention

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

铁死亡(Ferroptosis)是一种铁依赖性的和过度积累的脂质过氧化物,区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型的细胞程序性死亡方式[1]。铁代谢异常与多种生理和病理生理过程有关,最新发现其与缺血性脑卒中密切相关;因而缺血性脑卒中的分子生物学细胞研究中,将其与铁死亡协同起来。脑缺血后铁代谢失衡可参与多种病理生理过程,进一步加重脑缺血后继发性脑损伤;以铁代谢为靶点治疗缺血性脑卒中可有效减轻脑缺血后继发性脑损伤,促进神经功能恢复[2];深入铁代谢在缺血性脑卒中后的作用机制,可为缺血性脑卒中后继发性脑损伤的治疗提供新的干预靶点[3];基于铁死亡的铁死亡诱导剂和抑制剂,在缺血性脑卒中患者的干预中,获得了突破性的进展。下文就铁死亡和缺血性脑卒中的干预研究进展综述如下。

2. 铁死亡和缺血性脑卒中概述

缺血性脑卒中的发病中,脑缺血再灌注损伤主要参与其关键病理过程,而其神经元死亡模式多与坏死、自噬、凋亡、焦亡和铁死亡等相关。因而深入研究缺血性卒中临床防治的干预靶点,对脑缺血再灌注损伤过程中细胞不同形式死亡模式的发生及其相互作用机制至关重要[4]。

铁死亡是铁依赖的脂质过氧化诱导的细胞死亡。铁、脂质和氨基酸代谢是调控铁死亡的主要途径;拮抗谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)和铁死亡抑制蛋白1(FSP1);干预铁死亡以改善脑卒中损伤程度,增加细胞内 Fe^{2+} 与脂质过氧化物的含量诱导铁死亡的发生,但因 Fe^{2+} 与脂质过氧化物含量增多的机制不同,故对疾病治疗具有重要的现实意义[5]。

3. 铁死亡对缺血性脑卒中的作用及其二者的关系

3.1. 脑卒中缺血损伤保护作用

铁死亡抑制剂通过调控热休克转录因子1(heat shock factor 1, HSF1)/热休克蛋白B1(heat shock proteins B1, HSPB1)通路降低脑铁沉积、抑制活性氧沉积及脂质过氧化产物产生、减轻神经元铁死亡,从而发挥脑卒中缺血损伤保护作用;中药脑泰方服用后,可上调HSF1/HSPB1通路,抑制TFR1的表达以减少神经元铁的吸收,上调FTH1的表达以增加铁蛋白的铁存储,以此调控铁代谢稳态平衡,进而抑制因过量的铁通过芬顿反应产生的活性氧及随后脂质过氧化产物引起的缺血性脑卒中神经元铁死亡[6]。

3.2. 潜在的临床转化

对神经元细胞和神经胶质细胞氧化应激损伤发挥神经保护性作用最为显著的是N端缺失型转铁蛋白Tf_R,且得出TF的这种神经保护性作用会因其铁释放能力的减弱而增强,并可能与其C端受体依赖的功能相关,但与Erastin诱导的铁死亡并无直接关系的结论。这些信息将为转铁蛋白在缺血性脑卒中神经保护性机制研究和潜在的临床转化提供有价值的新方向。以Erastin诱导的铁死亡模型为例,用Erastin体外

诱导 N2a 细胞和 A172 细胞发生铁死亡, 观察转铁蛋白是否对 Erastin 诱导的铁死亡也具有保护作用。在 N2a 细胞中, Tfcm (D634A) 和 TfC 及其铁负载蛋白可以加剧 Erastin 引起的细胞损伤; 在 A172 细胞中, Tfnmt (K296A)、Tfn 和 TfC 及其铁负载蛋白可以加剧 Erastin 引起的细胞损伤, 这说明突变型转铁蛋白抗氧化应激的神经保护性功能[7]。

3.3. 脑 I/R 损伤抑制作用

动物实验的研究表明, 小鼠脑组织中 Nrf2、TFR1、SLC7A11、GPX4 蛋白表达的检测结果显示, 发生脑 I/R 损伤后, 组织中 Nrf2、GPX4、SLC7A11 蛋白表达明显降低, TFR1 蛋白表达则显著升高; 右美托咪定治疗后, 组织中 Nrf2、GPX4、SLC7A11 蛋白表达显著升高, TFR1 蛋白表达则显著降低; 在使用右美托咪定的基础上使用 Nrf2 抑制剂 ML385 后发现, ML385 可以抑制 Nrf2、GPX4、SLC7A11 蛋白的表达, 增强 TFR1 蛋白的表达。细胞中 Nrf2、TFR1、SLC7A11、GPX4 蛋白表达的检测结果显示, 相较于 control 组, H/R 组 Nrf2、GPX4、SLC7A11 蛋白表达明显降低, TFR1 蛋白表达则显著升高; 右美托咪定治疗后, 与 H/R 组相比, Nrf2、GPX4、SLC7A11 蛋白表达显著升高, TFR1 蛋白表达则显著降低; 在使用右美托咪定的基础上使用 Nrf2 抑制剂 ML385 后, 细胞中 Nrf2、GPX4、SLC7A11 蛋白表达明显降低, TFR1 蛋白表达则显著升高[8]。

3.4. 抑制羟基自由基降低脑萎缩

铁离子作为血红蛋白的主要降解产物之一, 通过一系列氧自由基的激活和炎症反应造成脑出血后的脑水肿和细胞死亡, 引起继发性脑损伤。铁超载可以通过多种途径导致脑损伤, 如脂质过氧化作用和自由基的形成。去铁胺对 Fe^{3+} 亲和力强, 全身给药后能迅速穿透血脑屏障, 快速有效的与铁离子结合, 形成稳定无毒的水溶性复合物排出, 降低血肿部位铁离子含量, 进而改善脑出血引起的继发性神经损伤。米诺环素凭借其高亲脂和高组织穿透的特性, 可以很容易地穿透脑血管屏障, 从而起到神经细胞保护剂的作用[9]。米诺环素不仅可以抑制小胶质细胞和基质金属蛋白酶的活化和增殖, 还可以通过螯合铁离子来发挥神经保护的作用; 联合应用均可减少脑出血后脑损伤面积, 改善神经功能缺损, 抑制小胶质细胞的激活, 减少神经元的变性死亡及脑细胞的死亡数量, 下调相关凋亡蛋白的表达, 从而改善脑出血后的神经功能损伤[10]。

3.5. 调节微管相关蛋白 tau

干预环节, 中度铁离子螯合剂 CQ 预处理显著减小缺血侧大脑半球缺损面积, 同时提高缺血侧海马组织 CA1 区神经元存活率, 减轻缺血再灌注损伤, 抑制缺血侧大脑半球铁离子水平的升高; 特异性铁离子螯合剂 SIH 能够有效阻止小鼠大脑局灶性缺血再灌注损伤; 协助铁离子转运的活性蛋白 Cp 和 APpcc 对缺血再灌注脑组织有保护作用, 能够阻止缺血侧大脑半球铁离子的聚集, 而不影响非缺血侧铁离子水平。Tau 介导的铁转运功能异常导致缺血再灌注期间铁超载在缺血性脑损伤中发挥重要作用, 对 tau 蛋白的干预有望成为治疗脑卒中的新靶点[11]。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是细胞抗氧化反应的主调节因子。Nrf2 不仅通过缓解氧化应激反应来减轻缺血性卒中造成的神经损伤, 还是铁死亡相关基因的重要调节器, 提示 Nrf2 可能抑制缺血性脑卒中后铁死亡[12]。

4. 铁死亡诱导剂和抑制剂对缺血性卒中的干预

4.1. 造血因子联合铁死亡抑制剂

造血细胞在体外扩增的过程中会出现细胞铁死亡, 通过铁死亡抑制剂 Fer-1 结合造血因子可促进细胞

的增殖。在本病的治疗中,造血因子联合铁死亡抑制剂对提高造血干、祖细胞扩增效率效果土锤;尤其凸显在 TF-1 细胞在 Erastin 诱导及缺乏粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的诱导下,可引发 Fer-1 出现逆转性死亡;Fer-1 可逆转人脐带血 CD34⁺细胞在低剂量造血因子作用下诱导的细胞铁死亡,同时促进细胞的增殖[13]。

4.2. 新型铁死亡抑制剂

通过不同的作用靶点和机制诱导或抑制铁死亡的发生,以 Ferrostatin-1, Liproxstatin-1 为代表的自由基清除剂,以及铁螯合剂和脂氧合酶 ALOXs 抑制剂等;SQ101 引起的细胞死亡能被铁螯合剂 DFP 抑制,同时经 SQ101 处理后,细胞中脂质过氧化水平上升,ptgs2 基因表达上调,细胞内游离铁的水平增加,提示 SQ101 可能诱导 HUVEC 细胞发生铁死亡[14][15]。

4.3. 皮肤细胞铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1

铁死亡抑制剂 Fer-1 在细胞水平上能够通过抑制电离辐射后铁死亡的发生而保护皮肤细胞;病毒克隆存活能力明显减弱,而 Fer-1 能够降低 X 射线照射引起的脂质过氧化水平的升高($t = 6.48, 17.04, P < 0.05$),增加受照射皮肤细胞的克隆存活能力。在放疗剂量为 10 Gy 时,导致 ACSL4 表达水平的升高和 GPX4 的表达水平的降低[16]。

4.4. 骨化三醇

通过激活衰老小鼠和衰老细胞中的 VDR-Nrf2-GPX4 通路,特别是激活 GPX4,使 GPX4 的表达水平上调、使 GSH/GSSG 比率上调,达到降低细胞铁死亡的目的,可作为铁死亡抑制剂使用,为健康细胞的铁死亡提供了新的治疗手段[17]。

5. 结束语

铁死亡为缺血性脑卒中的常见诱因之一,在疾病治疗实践中,从铁死亡抑制剂的损伤保护作用、潜在的临床转化、脑 I/R 损伤抑制作用、抑制羟基自由基降低脑萎缩、调节微管相关蛋白 tau 等特征,来探究铁死亡诱导剂和抑制剂对缺血性卒中的干预在疾病治疗和预测中的效果。提出了以造血因子联合铁死亡抑制剂、新型铁死亡抑制剂、皮肤细胞铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1、骨化三醇为代表的干预药物,可作为重要干预措施加以推广。

参考文献

- [1] 刘长兴,郭心怡,张雷雷,等.铁死亡与缺血性脑卒中及其中医药干预研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(7):135-140.
- [2] 刘康.NOX2 调控的 ComplexinII 在缺血性中风后谷氨酸兴奋性神经毒性中的作用及机制[D]:[硕士学位论文].济南:山东大学,2015.
- [3] 凡勇福,苏凯奇,袁洁,等.铁代谢与缺血性脑卒中[J].中国组织工程研究,2022,26(32):5223-5228.
- [4] 石晓花,莽靖,徐忠信.脑缺血再灌注损伤细胞死亡模式的研究进展[J].吉林大学学报(医学版),2022,48(6):1635-1643.
- [5] 余旭,唐文静,唐标.铁死亡与脑卒中的神经损伤[J].中国生物化学与分子生物学报,2020,36(7):756-765.
- [6] 饶政清,梅志刚,葛金文,等.脑泰方调控细胞铁转运抑制铁死亡保护脑卒中缺血损伤的机制研究[J].中草药,2021,52(21):6552-6560.
- [7] 王芝荣.优化和筛选对缺血性脑卒中具有神经保护作用的突变型转铁蛋白[D]:[硕士学位论文].南京:东南大学,2019.
- [8] 门运政.基于铁死亡探讨右美托咪定抗小鼠脑缺血/再灌注损伤的作用及机制[D]:[硕士学位论文].蚌埠:蚌埠

- 医学院, 2021.
- [9] 张邓新, 朱海萌, 梁俊杰, 等. 米诺环素对七氟烷麻醉致老龄小鼠认知障碍的改善作用及其机制[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2021, 30(8): 673-678.
- [10] 李喆. 去铁胺联合米诺环素对大鼠脑出血后急性期的神经保护作用[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [11] 虞清章. Tau 介导的铁转运在局灶性脑缺血再灌注损伤中的作用[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [12] 冯一璇, 苏凯奇, 丁志敏. Nrf2 抑制缺血性脑卒中后铁死亡的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(7): 757-762.
- [13] 张丹, 王祎铭, 张林, 等. 造血因子联合铁死亡抑制剂对造血干祖细胞体外增殖的影响[J]. 军事医学, 2020, 44(9): 691-695.
- [14] 孙甜田. 新型铁死亡抑制剂的筛选及机制的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国科学院大学, 2020.
- [15] 孙晟杰, 涂画, 唐励静, 等. 铁死亡诱导剂和抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(8): 623-633.
- [16] 冯亚辉, 蒋胜, 涂文玲, 等. 电离辐射对皮肤细胞铁死亡的影响及其抑制剂 Ferrostatin-1 的防护作用研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(8): 602-608.
- [17] 浙江省中医药研究院. 骨化三醇在作为铁死亡抑制剂中的应用[P]. 中国, CN202210969716.7. 2022-11-11.