

一种针刺干预中枢神经系统疾病的重要机制： 铁死亡调控

冯婉贞¹, 马巧琳^{1,2}, 胡 斌^{1,2}, 王荣荣¹

(¹河南中医药大学针灸推拿学院, 郑州 450046; ²河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450008)

【摘要】 中枢神经系统(CNS)疾病致病因素复杂,其机制尚不明确,预后不良且死亡率高。铁死亡是以铁介导的脂质过氧化为特征的一种新型程序性细胞死亡形式。近年来研究显示多种CNS疾病发生发展的病理机制与神经元发生铁死亡密切相关,针刺可以通过调节神经元铁死亡干预CNS疾病。本文从铁死亡角度探讨其与CNS疾病发生发展的关联及针刺干预机制,指出铁死亡调控是一种针刺干预CNS疾病的重要机制,其层次富有多多样性,主要与降低脑铁负荷、减轻氧化应激、促进线粒体功能修复及保护神经元相关。

【关键词】 中枢神经系统疾病;针刺;电针;铁死亡;机制

An important mechanism for acupuncture intervention in central nervous system diseases: ferroptosis regulation

FENG Wan-zhen¹, MA Qiao-lin^{1,2}, HU Bin^{1,2}, WANG Rong-rong¹ (¹College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; ²The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008)

【ABSTRACT】 Central nervous system (CNS) diseases are complicated in the pathogenesis, unclear in mechanism, poor in prognosis and high in mortality. Ferroptosis is a new type of programmed cell death characterized by iron mediated lipid peroxidation. The studies in recent years have found that the pathological mechanism of the occurrence and development of various CNS diseases is closely related to ferroptosis of nerve cells. Acupuncture can intervene in CNS diseases by regulating ferroptosis of nerve cells. This paper introduces the exploration on the coordination of ferroptosis with the occurrence and development of CNS diseases and the effect mechanism of acupuncture. It is pointed out that the regulation of ferroptosis is an important mechanism of acupuncture on CNS diseases in view of multidimensional aspects, which is specially related to reducing brain iron load, alleviating oxidative stress, promoting the repair of mitochondrial function, and protecting neurons.

【KEYWORDS】 Central nervous system disease; Acupuncture; Electroacupuncture; Ferroptosis; Mechanism

中枢神经系统(CNS)疾病致病因素复杂且发病机制尚不明确,对患者的日常生活质量和身心健康造成严重影响。CNS结构精密而复杂,由大量神经元汇聚构成,主导人体神经系统的高级活动^[1]。神经元的功能障碍及死亡是CNS疾病发生发展的核心。研究表明,铁死亡与CNS疾病的病理机制相关^[2]。铁死亡是由铁介导的脂质过氧化引起组织损伤和细胞死亡的一种程序性细胞死亡形式,其主要机制与细胞膜上的多不饱和脂肪酸(PUFAs)在二

价铁离子(Fe^{2+})催化下发生脂质过氧化有关,各种原因导致的神经系统铁稳态失调是神经元发生铁死亡的关键^[3]。近年来,关于铁死亡在脑血管疾病、神经退行性疾病等CNS疾病中的作用机制研究逐渐展开。CNS疾病与中医“脑病”的概念有所关联,相关研究证实中医药在调节铁死亡方面发挥独特作用^[4-5],中医学常采用针刺治疗CNS疾病,随着对铁死亡机制研究的逐渐深入,研究者们发现针刺治疗CNS疾病的相关机制与铁死亡之间存在着紧密的联系。

【DOI】 10.13702/j.1000-0607.20250018

引用格式:冯婉贞,马巧琳,胡斌,等.一种针刺干预中枢神经系统疾病的重要机制:铁死亡调控[J].针刺研究,2025,50(7):844-850.

项目来源:河南省中医药拔尖人才培养项目专项课题(No.2022ZYBJ17);2024年度河南省中医药科学研究专项重点课题(No.2024ZY1017);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药拔尖人才项目(No.豫卫中医函[2021]15号)

通信作者:胡斌,E-mail: hnzyhb@163.com

1 铁死亡及其与 CNS 疾病的关系

铁是维持细胞生命活动必需的元素,在细胞能量代谢、酶催化等多种功能中发挥重要作用,铁流入、铁储存与铁流出机制之间的协调相互作用共同维持细胞内的铁稳态^[6]。铁在细胞外以三价铁离子(Fe^{3+})形式与转铁蛋白(Tf)结合或以非转铁蛋白结合的形式存在,通过 Tf 与 CNS 细胞表面的转铁蛋白受体(TfR)1 结合, Fe^{3+} 被铁还原酶还原为亚铁离子(Fe^{2+}),后通过主要的二价金属离子转运蛋白 1(DMT1)输送到细胞内^[7],供线粒体利用或储存在铁蛋白中。细胞内多余的 Fe^{2+} 可通过铁泵蛋白(FPN)转化为 Fe^{3+} 流出细胞外^[8]。当细胞铁摄取、储存及流出等功能紊乱就会导致铁死亡的发生,其过程主要与铁稳态、谷胱甘肽(GSH)依赖途径和辅酶 Q10 依赖途径有关^[9]。铁死亡在 2012 年被首次提出,Dixon 团队发现 Erastin 通过诱导脂质活性氧(ROS)产生脂质过氧化引起细胞死亡,其特征为依赖于铁的脂质过氧化物积累^[3]。铁死亡是一种与坏死、凋亡等在细胞形态、生化特征方面有所不同的细胞程序性死亡的形式^[10]。其细胞形态学表现包括线粒体缩小、嵴减少、膜密度升高及外膜断裂,但不具备传统细胞凋亡的特征,如质膜胀大破裂、染色质萎缩、凋亡小体形成等^[11]。其主要生化特征是细胞内 GSH 不足,谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)活性下降,细胞膜上铁依赖性磷脂的磷脂氢过氧化过量积累。

过量的 Fe^{2+} 在细胞质中发生芬顿反应与哈伯韦斯反应会产生有害的羟基自由基,催化细胞内 ROS 积累,发生脂质过氧化,引起细胞铁死亡^[12]。发生氧化并促进铁死亡的关键磷脂是 PUFAs,在芬顿反应介导下或非血红素含铁脂氧合酶(LOXs)催化下产生高细胞毒性的脂质氢过氧化物^[13],引起组织损伤。在 CNS 损伤和出血部位,红细胞被吞噬可导致胞内铁摄取过多导致铁积累,是细胞发生铁死亡的必要条件^[14]。CNS 富含脂质,为神经元发生铁死亡创造了条件,在许多神经系统疾病中都能观察到铁稳态失衡^[15]。中枢神经元铁死亡的发生与铁稳态失衡、脂质代谢紊乱及抗氧化系统失调密切相关^[16],受铁代谢途径、脂质代谢途径、胱氨酸/谷氨酸逆向转运体[System Xc(-)]/GPX4 通路等的调节。

2 针刺干预 CNS 疾病的多重铁死亡途径

2.1 针刺通过降低脑铁负荷调节铁死亡治疗 CNS 疾病

在很多 CNS 疾病中都能观察脑铁负荷的增加,

这是由于神经元铁摄取、储存及流出等代谢障碍,也是神经元损伤和死亡的重要诱因。研究显示,脑出血(ICH)后 3~30 d,血肿周围铁水平升高^[17]。在脑出血部位,红细胞吞噬及铁从红细胞中释放会导致脑铁负荷增加,继而引起氧化应激和组织损伤。而缺血性脑卒中(IS)脑铁负荷也会增加^[18],这可能是由于被吞噬的细胞中蛋白质含有的血红素与铁硫蛋白簇,以及细胞中参与调节铁稳态的分子失调^[19]引起的,IS 后 FPN 的表达显著降低,铁调素的表达升高^[20],表明铁流出受到抑制。研究^[21]表明,阿尔茨海默病(AD)患者早期斑块形成和认知障碍加重与脑铁负荷的增加有关。AD 患者脑铁负荷增加^[22],能够促进 β 淀粉样蛋白($\text{A}\beta$)沉积。 $\text{A}\beta$ 沉积是 AD 发病的关键,因此脑铁负荷升高不断加重 AD 病情的发展^[23]。同样,在帕金森病(PD)患者中能够观察到黑质(SN)致密部铁含量增加,多巴胺能神经元和小胶质细胞中的 DMT1 表达增加,PD 动物模型 SN 中 FPN 的表达降低^[24],表明细胞铁流入和流出机制失衡,脑铁负荷升高,引起神经元细胞发生铁死亡。

研究^[25]显示,音乐电针可降低 ICH 大鼠梗死灶周围 Fe^{2+} 含量,减轻组织水肿,并增加神经元的存活率。脑缺血再灌注损伤(CIRI)模型大鼠脑组织中内铁负荷增加,产生过量 ROS,引发铁死亡,针刺干预后,海马组织 Fe^{2+} 、ROS、丙二醛(MDA)含量明显下降,神经功能缺损评分升高,脑梗死面积缩小^[26]。电针还可以减少小鼠海马内 $\text{A}\beta$ 水平,提高小鼠的空间学习记忆能力,其机制可能与针刺能够降低脑铁负荷有关^[27-28]。于永鹏等^[29]研究显示,PD 患者 SN 中铁含量显著增高,通过电针能够降低 PD 模型大鼠 SN 中铁的含量,提示针刺对黑质铁水平的调节可能起到神经保护作用。针刺还能够通过降低神经元中铁稳态调节分子 Tf 与 TfR1 的表达,减少细胞 Fe^{2+} 流入^[30]。Chen 等^[31]研究显示,电针 ICH 大鼠后脑组织铁调素(Hepc)、铁蛋白(Ft)、Tf 和 TfR 蛋白表达降低,大脑铁代谢水平升高,神经系统严重程度评分降低。针刺可以减少脑组织 Tf、TfR、TfR1、Ft 及 Hepc 表达,降低脑铁负荷调节铁死亡干预 AD、ICH、CIRI 等 CNS 疾病,在改善 AD 小鼠认知功能、减轻 ICH 大鼠及 CIRI 大鼠脑水肿、改善 PD 患者神经功能方面作用突出。

2.2 针刺通过减轻铁介导的氧化应激调节铁死亡治疗 CNS 疾病

氧化应激是引起神经元损伤发生铁死亡的重

要原因。细胞内铁负荷超载,诱导细胞内氧化还原系统失衡,积累大量的ROS,而GSH介导的抗氧化防御(xCT-GPX4-GSH)途径不足以清除过量自由基^[3],这种铁介导的自由基引起脂质过氧化,造成机体氧化应激,就会引发铁死亡。研究证明,小鼠短暂ICH后24 h检测到GPX4蛋白活性下降^[32],而ICH模型大鼠GPX4的过表达能够减少其ROS生成、血脑屏障损伤、脑水肿和炎性反应,并对神经元起到保护作用^[33]。氧化应激是AD的早期表现之一,AD患者和轻度认知障碍患者额叶皮层和海马的GSH水平减少^[34]。此外,其认知能力的下降还与血清中氧化磷脂增加有关^[35]。氧化应激也是PD的一个特征,血浆中GSH减少是PD的早期指标之一^[36],PD的6-羟基多巴胺细胞系模型在体内和体外均表现出铁水平升高、GSH消耗及脂质过氧化^[37]。

研究^[30]表明,电针能够增加脑缺血大鼠GSH、GPX4的表达,降低氧化应激水平,同时能够降低Tf与TfR1的表达,抑制铁死亡。李笑笑等^[38]构建海马神经元体外缺血损伤模型,电针血清干预后,细胞GPX4蛋白表达升高,长链脂酰辅酶A合成酶4(ACSL4)、Tf蛋白表达降低,ROS含量减少且存活率升高,表明电针血清能够减轻脂质过氧化,抑制神经元铁死亡。电针能提高PD大鼠GSH的含量及超氧化物歧化酶(SOD)、GSH-Px活性,这两种酶在GSH对过氧化氢的还原反应中起到重要的催化作用,可以减少MDA生成^[39]。李奕彤等^[40]研究显示针刺能够增加AD模型小鼠的GPX4 mRNA的表达,同时降低前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2) mRNA的表达,减轻氧化应激,还能增强大脑的学习与记忆功能,改善认知障碍。Li等^[5]研究结果显示头针能够激活ICH大鼠模型出血周围脑组织p62蛋白-ke1ch样ECH关联蛋白1-核因子E2相关因子2(p62-Keap1-Nrf2)通路,增加p62、Nrf2、GPX4表达,使Keap1表达降低,预防神经元铁死亡。以上研究说明针刺可提高神经元GSH含量及GPX4蛋白表达,减少ACSL4蛋白及PTGS2 mRNA的表达,使SOD、GSH活性增强,针刺还能激活p62-Keap1-Nrf2通路,从而减轻CNS疾病模型动物的氧化应激,抑制铁死亡的发生发展。

2.3 针刺通过促进线粒体功能修复调节铁死亡治疗CNS疾病

线粒体是真核生物细胞进行有氧呼吸和氧化代谢的重要场所,不仅参与信息传递、细胞凋亡等关键过程,还具有调控ROS的产生、调节细胞渗透

压等功能^[41]。ROS分解线粒体膜上的酶并破坏线粒体膜,过量自由基导致氧化应激反应增强,进一步破坏线粒体膜及线粒体膜上酶的结构与功能^[42-43],是引发细胞铁死亡的重要原因。铁稳态失衡还会对细胞内钙离子浓度产生影响,导致线粒体级联反应的发生^[44],从而加重线粒体功能障碍,引发CNS疾病。线粒体体积减小、嵴结构减少、膜密度增高及外膜破裂是铁死亡细胞形态学的特征表现^[5],其受损严重程度受到铁死亡密切影响。NEET蛋白是线粒体铁代谢过程中重要的蛋白质之一,调节铁和ROS稳态及氧化还原过程^[45],敲除细胞线粒体铁硫蛋白NEET基因后,会引发线粒体自噬和细胞铁死亡,铁螯合剂能通过影响细胞内铁离子浓度,诱导PINK1/Parkin依赖和非依赖通路线粒体自噬,有效抑制铁死亡^[46]。而铁离子浓度升高还可促进 β -地中海贫血小鼠的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂1- α (PGC-1 α)表达,增加小鼠C2C12细胞线粒体生物合成,引发铁死亡^[47]。在一些CNS疾病中,如IS后,机体需要更多ATP以维持大脑代谢活性和稳态,容易引起线粒体能量代谢障碍^[48]。线粒体铁蛋白(FtMt)能够调节铁死亡,改善CIRI^[49]。转录激活剂能够促进神经元细胞线粒体生物合成,减轻线粒体功能损伤^[50],Nrf2能够调节IS后的神经元铁死亡,是治疗IS可能的潜在作用机制^[51]。神经元内GSH降低加重线粒体氧化损伤,也会导致AD的发生^[52]。AD患者大脑神经元细胞功能异常,与其线粒体结构明显改变、通透性增高,线粒体膜电位降低、神经元能量供应不足^[53]有关。通过调节线粒体膜电位变化,可以抑制神经元发生铁死亡^[54]。

研究^[55]表明,针刺能够保护AD小鼠海马神经元线粒体结构,减少线粒体分裂蛋白1(Fis1)表达,增加线粒体融合蛋白1(OPA1)表达,改善线粒体动力学异常,促进海马神经元线粒体功能修复,发挥改善学习记忆能力的作用。CIRI发生时大鼠缺血区脑组织神经元线粒体中抗氧化酶失活,加重线粒体氧化损伤和功能障碍,线粒体形态结构的改变,与细胞铁死亡过程密切相关,电针干预后,神经元细胞结构清晰,线粒体肿胀减轻,内膜与嵴损伤程度减轻,还能调控System Xc(-)-GSH-GPX4抗氧化功能轴修复脂质过氧化损伤,明显减轻神经元细胞铁死亡^[56]。在电镜下观察AD模型小鼠海马区细胞出现线粒体固缩、膜与嵴的结构不完整,而针刺干预后,小鼠海马细胞线粒体膜及嵴结构较前完整,

表明针刺能够保护神经元线粒体结构完整性,促进线粒体功能修复,有效减轻铁死亡^[40]。针刺能够保护神经元细胞线粒体超微结构,调节 Fis1、OPA1 蛋白表达,促进线粒体功能修复,调节铁死亡,干预 AD、CIRI、PD,未来可进一步明确信号通路细节,观察其对线粒体功能和疾病进程的影响,研究针刺干预的最佳时机和长期效果。

3 针刺通过抑制铁死亡保护神经元治疗 CNS 疾病

铁死亡是 CNS 疾病发生后神经元损伤的重要原因,神经元铁死亡的发生与铁稳态失衡及氧化应激密切相关。研究证明,铁死亡参与 IS 中神经元的损伤,这与 IS 患者神经元细胞 Tf、TfR 表达升高及 FPN 表达下降引起胞内铁负荷增加有关^[57]。ICH 发生时血肿周围铁负荷升高,会引起神经毒性并加速神经损伤,使脑损伤加剧。铁死亡也是导致多巴胺能神经元死亡的重要途径。研究显示,PD 模型的多巴胺能神经元中能观察到细胞铁死亡^[58],其神经元 DMT1 表达增加、FPN 表达减少,细胞铁摄取增加而铁流出受限,引起多巴胺神经元铁死亡,加重 PD 病情发展。CIRI 模型大鼠神经元数目减少、排序杂乱、周围存在大量空泡,神经功能缺损评分显著升高,且脑组织 Fe^{2+} 升高、GSH 下降,给予中药复方及铁死亡抑制剂干预后,大鼠神经元病理性损伤得到明显改善,神经功能评分明显下降,说明抑制铁死亡能够发挥神经保护的作用^[59]。

戴晓红等^[60]研究显示针刺可促进 ICH 模型大鼠神经元细胞功能的修复,抑制神经元铁死亡。马雪等^[61]研究提示,PD 模型小鼠黑质内神经元固缩、胞核萎缩且模糊,细胞排列无序,有梭状改变,电针干预 2 周后神经元细胞形态有所恢复,且细胞内 GPX4 表达增加,提示电针可能通过减轻铁死亡诱导的损伤,保护 PD 模型小鼠多巴胺神经元。以上研究说明针刺能够发挥神经保护和促进神经元修复功能,改善铁死亡引起的神经元形态损伤,从而对 PD、ICH 起到干预作用,还能抑制神经元凋亡、改善肢体运动功能。深入研究针刺抑制不同类型神经细胞,如神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞等铁死亡的特定机制,或许能够更有效地干预 CNS 疾病。

4 小结

铁死亡是细胞死亡的一种形式,其特征是由铁介导的脂质过氧化引起组织损伤和细胞死亡,是导

致 CNS 疾病中神经元死亡的关键。CNS 富含脂质,容易发生铁死亡。在许多神经系统疾病中可以发现脑铁负荷增加、抗氧化防御机制失调、线粒体结构功能受损及神经元损伤。针刺能够从这些层面调节铁死亡从而干预 CNS 疾病。此外,针刺抑制铁死亡发挥的神经保护作用在改善认知功能与肢体运动功能方面表现突出。

目前针刺通过铁死亡途径干预 CNS 的相关研究多为细胞实验与动物实验,机制探索聚焦针刺调节铁死亡关键信号通路,在 AD、CIRI、ICH、PD 中的研究较为集中,但该研究领域还比较狭窄,对于潜在的铁死亡调节及神经影响作用有待进一步挖掘,例如亨廷顿舞蹈病、肌萎缩侧索硬化症等其他神经退行性疾病,以及自闭症谱系障碍、智力发育迟缓等神经发育性疾病尚未得到充分研究。

因此,未来研究可进一步明确针刺调节铁死亡相关信号通路中关键分子的上下游调控关系,以及不同信号通路之间的交互作用;继续探索基于铁死亡途径,针刺干预其他神经系统疾病的研究,探索潜在治疗作用和机制,为拓宽治疗范围提供依据;将基础研究中关于针刺抑制铁死亡和神经保护的机制成果转化为临床可应用的治疗策略和技术,指导临床治疗方案的调整;加强中医学与西医学、生物学、物理学等多学科的交叉融合,结合神经解剖学、神经影像学和功能连接组学等技术,从多个维度揭示针刺调节铁死亡干预 CNS 疾病的作用机制。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BUENO D. Cerebrospinal fluid and central nervous system development[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 102: 1-2.
- [2] DERRY P J, HEGDE M L, JACKSON G R, et al. Revisiting the intersection of amyloid, pathologically modified tau and iron in Alzheimer's disease from a ferroptosis perspective[J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 184: 101716.
- [3] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [4] LAN B, GE J W, CHENG S W, et al. Extract of Naotaifang, a compound Chinese herbal medicine, protects neuron ferroptosis induced by acute cerebral ischemia in rats[J]. *J Integr Med*, 2020, 18(4): 344-350.
- [5] LI M Y, DAI X H, YU X P, et al. Scalp acupuncture protects against neuronal ferroptosis by activating the p62-Keap1-Nrf2 pathway in rat models of intracranial haemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(1): 82-96.
- [6] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J].

- Cancer Cell, 2019, 35(6): 830-849.
- [7] CHENG Y F, ZAK O, AISEN P, et al. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex [J]. Cell, 2004, 116(4): 565-576.
- [8] LI Q, HAN X N, LAN X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain[J]. JCI Insight, 2017, 2(7): e90777.
- [9] ANGELI J P F, SHAH R, PRATT D A, et al. Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities [J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(5): 489-498.
- [10] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 14-24.
- [11] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(3): 369-379.
- [12] SCHULZ K, VULPE C D, HARRIS L Z, et al. Iron efflux from oligodendrocytes is differentially regulated in gray and white matter[J]. J Neurosci, 2011, 31(37): 13301-13311.
- [13] CLEMENTE L P, RABENAU M, TANG S, et al. Dynasore blocks ferroptosis through combined modulation of iron uptake and inhibition of mitochondrial respiration [J]. Cells, 2020, 9(10): 2259.
- [14] FRENETTE M, SCAIANO J C. Evidence for hydroxyl radical generation during lipid (linoleate) peroxidation[J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(30): 9634-9635.
- [15] SALVADOR G A. Iron in neuronal function and dysfunction [J]. Biofactors, 2010, 36(2): 103-110.
- [16] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 85-100.
- [17] WEI J L, NOVAKOVIC N, CHENEVERT T L, et al. Perihematomal brain tissue iron concentration measurement by MRI in patients with intracerebral hemorrhage [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(9): 896-901.
- [18] LIU R, ZHANG H R, CHENG S J, et al. Association of brain iron overload with brain edema and brain atrophy after intracerebral hemorrhage [J]. Front Neurol, 2020, 11: 602413.
- [19] RYAN F, ZARRUK J G, LÖBLEIN L, et al. Ceruloplasmin plays a neuroprotective role in cerebral ischemia [J]. Front Neurosci, 2019, 12: 988.
- [20] DING H, YAN C Z, SHI H L, et al. Hpcidin is involved in iron regulation in the ischemic brain[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25324.
- [21] LESKOVJAN A C, KRETLOW A, LANZIROTTI A, et al. Increased brain iron coincides with early plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neuroimage, 2011, 55(1): 32-38.
- [22] FICIARÀ E, MUNIR Z, BOSCHI S, et al. Alteration of iron concentration in Alzheimer's disease as a possible diagnostic biomarker unveiling ferroptosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4479.
- [23] AYTON S, PORTBURY S, KALINOWSKI P, et al. Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: a large cohort study and theoretical significance [J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(7): 1244-1256.
- [24] SONG N, WANG J, JIANG H, et al. Astroglial and microglial contributions to iron metabolism disturbance in Parkinson's disease [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(3): 967-973.
- [25] 徐春兰, 王凡, 东红升. 音乐电针对急性脑出血大鼠灶周铁离子、神经元细胞凋亡百分率和脑组织含水量的影响[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(7): 840-845.
- XU C L, WANG F, DONG H S. Effect of music electroacupuncture on perifocal ferric ions and neuronal apoptosis percentage and the brain water content in rats with acute cerebral hemorrhage (in Chinese) [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2017, 36(7): 840-845.
- [26] 汪红娟, 唐红, 江姗姗, 等. 针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织铁死亡的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(10): 1683-1687.
- WANG H J, TANG H, JIANG S S, et al. Effects of acupuncture on ferroptosis of hippocampal tissues in rats with cerebral ischemia reperfusion injury (in Chinese) [J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2022, 42(10): 1683-1687.
- [27] YU C C, WANG Y, SHEN F, et al. High-frequency (50 Hz) electroacupuncture ameliorates cognitive impairment in rats with amyloid beta 1-42-induced Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(10): 1833-1841.
- [28] 裴亚妮, 杨光, 张磊, 等. 电针“百会”“涌泉”对4月龄APP/PS1双转基因小鼠海马LC3和A β 影响的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(2): 307-312.
- PEI Y N, YANG G, ZHANG L, et al. Effects of electroacupuncture at Baihui(DU 20) and Yongquan(KI 1) on LC3 in brains in four-month-old APP/PS1 transgenic mice (in Chinese) [J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2019, 21(2): 307-312.
- [29] 于永鹏, 丛海铭, 丛艳彬, 等. 电针对6-羟多巴胺毁损大鼠黑质铁含量变化的影响[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(8): 2309-2312.
- YU Y P, CONG H M, CONG Y B, et al. Effect of electroacupuncture on the iron levels in the substantia nigra of 6-OHDA lesioned rat (in Chinese) [J/OL]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2011, 5(8): 2309-2312.
- [30] LI G D, LI X X, DONG J J, et al. Electroacupuncture ameliorates cerebral ischemic injury by inhibiting ferroptosis [J]. Front Neurol, 2021, 12: 619043.
- [31] CHEN Q X, SONG W J, TANG Y H, et al. Electroacupuncture reduces cerebral hemorrhage injury in rats by improving cerebral iron metabolism [J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 6943438.
- [32] CHEN J M, YANG L, GENG L X, et al. Inhibition of acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 facilitates neurological recovery after stroke by regulation ferroptosis [J].

- Front Cell Neurosci, 2021, 15: 632354.
- [33] ZHANG Z W, WU Y, YUAN S, et al. Glutathione peroxidase 4 participates in secondary brain injury through mediating ferroptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. Brain Res, 2018, 1701: 112-125.
- [34] MANDAL P K, SAHARAN S, TRIPATHI M, et al. Brain glutathione levels: a novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Biol Psychiatry, 2015, 78(10): 702-710.
- [35] ADEMOWO O S, DIAS H I, MILIC I, et al. Phospholipid oxidation and carotenoid supplementation in Alzheimer's disease patients [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 108: 77-85.
- [36] CHARISIS S, NTANASI E, STAMELOU M, et al. Plasma glutathione and prodromal Parkinson's disease probability [J]. Mov Disord, 2022, 37(1): 200-205.
- [37] SUN Y R, HE L B, WANG T Y, et al. Activation of p62-Keap1-Nrf2 pathway protects 6-hydroxydopamine-induced ferroptosis in dopaminergic cells [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(11): 4628-4641.
- [38] 李笑笑, 李姝洁, 董健健, 等. 电针大鼠血清对氧糖剥夺诱导的海马神经元铁死亡的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(4): 77-81.
- LI X X, LI S J, DONG J J, et al. Effects of electroacupuncture serum of rats on oxygen-glucose deprivation-induced hippocampal neuronal ferroptosis (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2023, 30(4): 77-81.
- [39] 李静, 王丽娜, 肖红玲, 等. 电针对帕金森病大鼠中脑黑质多巴胺能神经元氧化应激损伤的影响 [J]. 针刺研究, 2014, 39(3): 185-191.
- LI J, WANG L N, XIAO H L, et al. Effect of electroacupuncture intervention on levels of SOD, GSH, GSH-px, MDA, and apoptosis of dopaminergic neurons in substantia nigra in rats with Parkinson's disease (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2014, 39(3): 185-191.
- [40] 李奕彤, 陈瑜, 高效铭, 等. “通督启神”针法对 APPswe/PS1dE9 小鼠海马铁死亡相关因子表达的影响 [J]. 针刺研究, 2023, 48(12): 1236-1241, 1257.
- LI Y T, CHEN Y, GAO X M, et al. Effect of “Tongdu Qishen” acupuncture on expressions of ferroptosis-related factors in the hippocampus of APPswe/PS1dE9 Mice (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2023, 48(12): 1236-1241, 1257.
- [41] WANG H, LIU C, ZHAO Y X, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis [J]. Eur J Cell Biol, 2020, 99(1): 151058.
- [42] LI M D, FU L, LV B B, et al. Arsenic induces ferroptosis and acute lung injury through mtROS-mediated mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane dysfunction [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 238: 113595.
- [43] LILL R, FREIBERT S A. Mechanisms of mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis [J]. Annu Rev Biochem, 2020, 89: 471-499.
- [44] LIM D, SEMYANOV A, GENAZZANI A, et al. Calcium signaling in neuroglia [M]//MARCHI S, GALLUZZI L. Inter-Organellar Ca²⁺ Signaling in Health and Disease - Pt A. 2021: 1-53.
- [45] MITTLER R, DARASH-YAHANA M, SOHN Y S, et al. NEET proteins: a new link between iron metabolism, reactive oxygen species, and cancer [J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(8): 1083-1095.
- [46] WILKINSON K A, GUO C. Iron chelation promotes mitophagy through SENP3-mediated deSUMOylation of FIS1 [J]. Autophagy, 2022, 18(7): 1743-1745.
- [47] RENSVOOLD J W, ONG S E, JEEVANANTHAN A, et al. Complementary RNA and protein profiling identifies iron as a key regulator of mitochondrial biogenesis [J]. Cell Rep, 2013, 3(1): 237-245.
- [48] CARDOSO B R, HARE D J, BUSH A I, et al. Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration? [J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(3): 328-335.
- [49] WANG P N, CUI Y M, REN Q Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 447.
- [50] RATAN R R. The chemical biology of ferroptosis in the central nervous system [J]. Cell Chem Biol, 2020, 27(5): 479-498.
- [51] HUANG Y, LIU J Y, HE J L, et al. UBIAD1 alleviates ferroptotic neuronal death by enhancing antioxidative capacity by cooperatively restoring impaired mitochondria and Golgi apparatus upon cerebral ischemic/reperfusion insult [J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 42.
- [52] MA H Y, DONG Y, CHU Y H, et al. The mechanisms of ferroptosis and its role in Alzheimer's disease [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 965064.
- [53] KLOSINSKI L P, YAO J, YIN F, et al. White matter lipids as a ketogenic fuel supply in aging female brain: implications for Alzheimer's disease [J]. EBioMedicine, 2015, 2(12): 1888-1904.
- [54] GAO M H, YI J M, ZHU J J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis [J]. Mol Cell, 2019, 73(2): 354-363.e3.
- [55] 李雅悦, 李广诚, 朱宏, 等. 针刺对阿尔茨海默病模型小鼠行为学及线粒体分裂蛋白1、融合蛋白1表达和超微结构的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(2): 59-64.
- LI Y Y, LI G C, ZHU H, et al. Effects of acupuncture on behaviors, expressions of Fis1 and OPA1, and mitochondrial ultrastructure of mice model of Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2018, 25(2): 59-64.
- [56] 曹亚荣, 马贤德, 樊程程, 等. 基于 System xc(-)-GSH-GPX4 抗氧化功能轴探讨眼针改善脑缺血再灌注损伤大鼠神经元铁死亡的作用机制 [J]. 针刺研究, 2024, 49(12): 1239-1247.
- CAO Y R, MA X D, FAN C C, et al. Eye-acupuncture ameliorates ferroptosis of cerebral neuronal cells in CIRI rats by up-regulating System xc(-)-GSH-GPX4 antioxidant

- functional axis activities (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(12): 1239-1247.
- [57] ZHANG Y F, LU X Y, TAI B, et al. Ferroptosis and its multifaceted roles in cerebral stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 615372.
- [58] VAN B D, GOUEL F, JONNEAUX A, et al. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 94: 169-178.
- [59] 向军军, 李丽琴, 李建铮, 等. 基于铁死亡探讨温阳复元方对脑缺血再灌注损伤大鼠神经损伤的保护机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(12): 1649-1657.
- XIANG J J, LI L Q, LI J Z, et al. Protective mechanism of Wenyang Fuyuan prescription on nerve injury in rats with cerebral IschemiaReperfusion injury based on ferroptosis (in Chinese)[J]. *Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology*, 2023, 34(12): 1649-1657.
- [60] 戴晓红, 张宏伟, 于薇薇, 等. 基于p62/Keap1/NRF2信号通路探讨针刺对脑出血后脑组织铁死亡调控作用[J]. *中医药信息*, 2024, 41(2): 44-50.
- DAI X H, ZHANG H W, YU W W, et al. Exploration on the regulatory effect of acupuncture on ferroptosis in brain tissue after cerebral hemorrhage based on p62/Keap1/NRF2 signaling pathway (in Chinese)[J]. *Information on Traditional Chinese Medicine*, 2024, 41(2): 44-50.
- [61] 马雪, 刘凡, 王强, 等. 电针对帕金森病小鼠铁死亡诱导的氧化应激及细胞凋亡的影响[J]. *针刺研究*, 2023, 48(12): 1242-1248.
- MA X, LIU F, WANG Q, et al. Effect of electroacupuncture on oxidative stress and cell apoptosis induced by ferroptosis in mice with Parkinson's disease (in Chinese)[J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(12): 1242-1248.
- 收稿日期:2025-01-06 修回日期:2025-03-05
网络首发:2025-04-21 编辑:刘婉宁

(上接第833页)

- [26] STERN C, LIZARONDO L, CARRIER J, et al. Methodological guidance for the conduct of mixed methods systematic reviews[J]. *JBIM Evid Implement*, 2021, 19(2): 120-129.
- [27] MAKARY M M, LEE J, LEE E, et al. Phantom acupuncture induces placebo credibility and vicarious sensations: a parallel fMRI study of low back pain patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 930.
- [28] PATERSON C, DIEPPE P. Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture [J]. *BMJ*, 2005, 330(7501): 1202-1205.
- [29] KONG J, JORGENSEN K. Complexity and challenges of acupuncture research [J]. *Acupuncture Research*, 2016, 41(5): 389-395.
- [30] 杨蕊, 张艺萱, 张春畅, 等. 针灸治疗乳腺癌淋巴水肿的系统评价和Meta分析[J]. *针刺研究*, 2024, 49(7): 715-725.
- YANG R, ZHANG Y X, ZHANG C C, et al. Acupuncture and moxibustion treatment for breast cancer-related lymphoedema: a systematic review and meta-analysis (in Chinese)[J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(7): 715-725.
- [31] HO R S, WONG C H, WU J C, et al. Non-specific effects of acupuncture and sham acupuncture in clinical trials from the patient's perspective: a systematic review of qualitative evidence[J]. *Acupunct Med*, 2021, 39(1): 3-19.
- [32] 贺旭妍, 徐榕璟, 贾守梅. 混合方法系统评价的资料整合方法简介[J]. *护士进修杂志*, 2024, 39(11): 1121-1126.
- HE X Y, XU R J, JIA S M. Brief introduction of data integration methods for mixed methods systematic reviews (in Chinese) [J]. *Journal of Nurses Training*, 2024, 39(11): 1121-1126.
- [33] 胡雁, 荆凤. 护理领域混合方法研究的设计要点及典型问题分析[J]. *中华护理杂志*, 2024, 59(3): 261-266.
- HU Y, JING F. Analysis of design type, data integration and common problems of mixed method research in nursing studies (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Nursing*, 2024, 59(3): 261-266.
- 收稿日期:2024-05-25 修回日期:2024-08-22
网络首发:2024-10-21 编辑:刘婉宁