

• 综 述 •

铁死亡参与帕金森病形成的研究进展*

黄心雨¹综述,孟德涛^{2△}审校(1. 首都医科大学附属北京康复医院, 北京 100144; 2. 首都医科大学
附属北京康复医院帕金森医学中心, 北京 100144)

[摘 要] 帕金森病是常见的神经退行性疾病之一, 主要病理过程为黑质致密部多巴胺能神经元变性缺失及路易小体的形成。铁死亡是最近发现的一种细胞死亡方式, 以铁依赖性脂质过氧化为主要特征。目前研究认为铁死亡过程中会出现铁超载、脂质过氧化物水平升高、谷胱甘肽水平降低等现象, 揭示铁死亡可能参与帕金森病形成的病理生理过程。

[关键词] 帕金森病; 铁死亡; 氧化应激; 脂质过氧化; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.17.022

中图分类号: R742.5

文章编号: 1009-5519(2023)17-2986-05

文献标识码: A

Research progress of ferroptosis in the formation of Parkinson's disease*

HUANG Xinyu¹, MENG Detao^{2△}(1. Beijing Rehabilitation Hospital of, Capital Medical University, Beijing 100144, China; 2. Parkinson
Medical Center, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases, which is characterized by dopaminergic (DA) neuron loss in the substantia nigra pars compacta (SNpc) and the formation of Lewy bodies and Lewy neurites. Ferroptosis is a particular form of cell death which is induced by lipid hydroperoxides derived from the oxidation of reactive species generated by free iron. At present, it is considered that iron overload, increased lipid peroxide level and decreased glutathione level will occur during ferroptosis, which reveals that ferroptosis may participate in the pathophysiological process of PD formation.

[Key words] Parkinson's disease; Ferroptosis; Oxidative stress; Lipid peroxidation; Review

帕金森病(PD)是以运动迟缓、肌强直、静止性震颤等运动症状和焦虑、抑郁等非运动症状为主要表现的神经退行性疾病, 以黑质致密部多巴胺能神经元变性缺失及路易小体的形成为主要病理特征^[1]。目前, 缺乏有效的疾病修饰治疗方法, 寻求具有疾病修饰作用的治疗方法是当前 PD 治疗中亟须解决的问题之一。理解黑质多巴胺能神经元退行性病变及路易小体形成的机制是开发具有疾病修饰治疗方法的前提条件。铁死亡是最近提出的一种受调控的细胞死亡方式, 以铁依赖的脂质过氧化为主要特征^[2]。PD 中的铁超载、脂质过氧化物水平升高、谷胱甘肽(GSH)水平降低等, 揭示铁死亡可能参与 PD 形成的过程^[3]。因此, 阐明铁死亡在 PD 发病中的作用对于开发相关靶点的药物至关重要。因此, 本文简要回顾了当前对铁死亡的认识, 并对其在 PD 发病中的作用进行了归纳总结。

1 铁死亡-铁依赖的调节性细胞死亡

铁死亡是以铁依赖性脂质过氧化为主要特征的

细胞死亡方式^[4]。在生理条件下, GSH 过氧化物酶 4 (GPX4) 可将 LOOH 转换为脂质醇 (LOH)^[5]。GPX4 是其核心调控因子, 可以被抑制剂 RSL3 所抑制^[5]。敲除 GPX4 的小鼠会出现神经退行性病变及过早死亡, 过表达 GPX4 可以阻止由 RSL3 诱导的细胞死亡。为了将 LOOH 还原为 LOH, GPX4 需要还原型 GSH 作为电子供体。GSH 在细胞中由谷氨酸和半胱氨酸(Cys)合成。Cys 通过转硫化途径由甲硫氨酸合成, 也可以通过 XcT 反向转运体以氧化的胱氨酸二聚体的形式被吸收, 然后被还原成胱氨酸。形成 Xc-系统 XcT 单元(由 SLC7A11 编码)的异源二聚体和将 Xc-系统定位于质膜的 4F2 单元(由 SLC3A2 编码)是细胞内胱氨酸运输所必需的^[6]。通过 Erastin 抑制 XcT 反向转运体, 使细胞内 Cys 的含量降低, GSH 的合成受损可以导致细胞铁死亡^[4]。利用 Cys 前体提高细胞内 GSH 水平, 可以预防铁死亡。此外, 研究发现辅酶 Q10(CoQ10)氧化还原酶, 即铁死亡抑

* 基金项目: 首都医科大学附属北京康复医院科技发展专项项目(2021-005)。

△ 通信作者, E-mail: mengdt@mail.ccmu.edu.cn。

制蛋白 1(FSP1),可以催化 CoQ10 重新生成其还原形式 CoQ10-H₂ 或泛素醇来抑制铁死亡^[7]。

铁在铁死亡过程中发挥重要作用,主要以与转铁蛋白(Tf)结合的方式进行运输。铜蓝蛋白(CP)通过氧化二价铁离子(Fe²⁺)产生三价铁离子(Fe³⁺),并通过转铁蛋白受体 1(TfR1)以 Tf-Fe³⁺ 复合物的形式被细胞内吞^[8]。铁进入核内体后,由于其酸性环境,铁从 Tf 中释放出来,金属还原酶 STEAP3 将不溶性 Fe³⁺ 还原为可溶的 Fe²⁺。通过二价金属转运体 1(DMT1)进入细胞质中,Tf 和 TfR1 被回收到膜中以供使用。神经元对铁的摄取也可以通过质膜上的 DMT1 通道直接发生^[8]。构成不稳定铁池(LIP)的胞质游离 Fe²⁺ 参与芬顿反应,与过氧化氢(H₂O₂)产生反应生成具有高度活性的羟基自由基(·OH)。铁蛋白的部分功能是储存细胞质中多余的铁,神经黑色素是位于多巴胺能神经元中的一种关键的铁储存蛋白。铁唯一已知的出胞途径是通过膜铁转运蛋白(FPN),被铁氧化酶(如 CP)氧化成 Fe³⁺ 后离开细胞。除芬顿反应外,铁还可以作为脂氧合酶(LOX)家族的辅助因子介导脂质过氧化物的生成。15-LOX 可在长链多不饱和脂肪酸(PUFA)上酶促生成额外的 LOOH,主要是位于质膜上含有花生四烯酸(AA)或肾上腺酸(AdA)的磷脂酰乙醇胺(PE)^[9-10]。质膜的脂质组成可以决定细胞对铁死亡的易感性,含有 AA 的长链 PUFAs 可以增加脂质过氧化的风险^[11]。PUFAs 要融入质膜的磷脂(PL)中,首先需要通过酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)与辅酶 A(CoA)结合。PUFA-CoAs 可以通过溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(LPCAT3)整合到质膜中,其中 15-LOX 专门氧化 PLs,使质膜更具渗透性和脆性。ACSL4 是铁死亡凋亡途径中的关键角色,抑制或通过遗传方式耗尽 ACSL4 可阻止铁依赖的脂质过氧化及铁死亡^[12]。

2 PD 中的铁死亡

2.1 铁在 PD 形成中的作用 铁在代谢过程中发挥辅助因子的作用,对大脑健康尤其重要,参与神经递质合成、线粒体呼吸、髓鞘合成和硫簇蛋白合成等过程^[13]。由于大脑的高代谢活性和对铁的依赖,随着年龄的增长,铁在大脑中沉积增加,此种沉积较多发生在与神经退行性疾病相关的区域^[8]。PD 患者黑质致密部胶质细胞和多巴胺能神经元中铁的升高尤为明显,并且铁的水平与疾病的严重程度相关。铁的异常沉积最可能是由于铁调控蛋白改变引起的铁稳态失衡引起的^[14]。携带导致铁相关蛋白功能失调(如 Tf)突变的患者患 PD 的风险增加^[15]。

2.2 氧化应激在 PD 形成中的作用 氧化应激是导致 PD 形成的主要因素之一^[16]。通过诱导氧化应激反应可以形成 PD 模型。氧化应激由氧化还原状态的

失衡引起,包括活性氧(ROS)的过度产生和抗氧化系统反应不足以抵抗 ROS 引起的危害。ROS 是由氧衍生而来的高度活性分子,包括超氧化物(O²⁻)和·OH 等自由基及 H₂O₂ 等非自由基分子。·OH 是最具挥发性的 ROS 之一,具有氧化应激下的细胞毒性效应,由 H₂O₂ 和 Fe²⁺ 通过芬顿反应产生。线粒体是 H₂O₂ 和 ROS(尤其是 O²⁻)产生的主要场所之一^[17]。大脑中大部分的 O²⁻ 由复合体 I 产生的,在 PD 患者的黑质和额叶皮层及成纤维细胞和血小板中存在功能失调的复合体 I,导致超氧化物生成增加^[17]。复合物 I 的缺陷与 CoQ10 缺失相关,促进线粒体 ROS 的产生和膜脂过氧化。

细胞中存在抗氧化系统来维持氧化还原状态的平衡,如其受损,会导致氧化应激反应过度和细胞死亡。GSH 是大脑大量使用的一种抗氧化剂,通过直接作用清除具有高度活性的 O²⁻ 和·OH 自由基来清除 ROS。氧化应激在 PD 中的发生部分原因是 GSH 水平的降低,在黑质中尤为明显。VALLERGA 等^[18]研究发现,细胞内 GSH 水平下降可以增加对铁死亡的敏感性。GSH 水平降低可以促进 LOOH 的积累。此外,由于 GSH 是 Fe²⁺ 的天然配体,其在黑质水平的降低还可以减弱多巴胺能神经元的抗氧化能力,促进·OH 和 ROS 的产生。DJ-1 是另一种细胞抗氧化酶,在调节氧化应激、ROS 形成和线粒体功能中发挥关键作用。DJ-1 基因(PARK7)功能突变与常染色体隐性早发性 PD 相关,伴有线粒体氧化应激增加、基础细胞呼吸下降和氧化多巴胺的积累^[19]。DJ-1 可以通过保存硫化转硫途径,促进 Cys 和 GSH 的生物合成,起到铁死亡抑制剂的作用。DJ-1 降低导致脂质 ROS 积累,可以提高细胞对铁死亡的敏感性^[20]。此外,GSH 水平的变化和 LOOH 的增加会影响关键抗氧化酶(如 GPX4)的表达。

2.3 脂质过氧化在 PD 形成中的作用 脂质代谢和细胞脂质组成决定细胞对铁死亡的敏感性。含有磷脂的 PUFA,特别是质膜中含有 AA 或 AdA 的 PE 是最容易发生铁死亡的脂质^[21]。细胞发生铁死亡的能力取决于 PUFA 的数量和细胞定位,富含 AA 的细胞对铁死亡敏感^[21]。游离 PUFAs 经 ACSL4 酯化后,通过 LPCAT3 结合到膜磷脂^[22]。双烯丙基碳是脂质驱动铁死亡的关键,可以增加活性 ROS、LOX 和周围脂质过氧化物攻击的易感性^[21]。脂质过氧化过程包括起始、增殖和终止 3 个步骤。活性 ROS 首先从双烯丙基碳中抽象出一个氢原子,形成碳中心脂质自由基(PL·)。该自由基迅速与氧反应,形成脂质过氧自由基(PLOO·),随后从邻近的脂质中进一步提取氢,繁殖出新的 PLOO· 和脂质过氧自由基(PLOOH)。脂质过氧化反应可以被 FSP1-CoQ10H₂ 系统所抑制,

也可以由抗氧化酶(如 GPX4)将 PLOOH 转化为 PLOH 所抑制。大脑中脂质浓度仅次于脂肪组织,其高耗氧状态使其对脂质过氧化特别敏感,脂质过氧化是 PD 患者黑质细胞死亡的原因之一。尸检分析显示,PD 患者黑质中脂质过氧化的毒性副产物丙二醛(MDA)水平升高,血浆中 LOOH 水平也升高。此外,另一种脂质过氧化代谢物 4-羟基-2-壬烯醛(HNE)及壬烯醛蛋白加合物也出现相应增加,PD 患者的脑脊液中 HNE 升高与黑质中铁沉积相关^[23]。SHCHEPINOV 等^[24]研究发现,MPTP 处理的小鼠在补充 D-PUFAs 后,黑质纹状体的损伤会得到保护,D-PUFAs 可以减缓自由基的生成。YANG 等^[25]研究证实用 D-PUFA 预处理细胞可以防止 PUFA 氧化和铁死亡。铁的升高与多巴胺能神经元内高水平的 PUFAs 结合,创造了一个对脂质过氧化特别敏感的环境,这意味着铁、多巴胺或脂质稳态的轻微失衡,多巴胺能神经元便会出现铁死亡。

钙非依赖磷脂酶 A2 β (PLA2G6)是另一个铁死亡相关的关键酶,这种酶水解甘油磷脂的 sn-2 酰基链,释放出游离脂肪酸和溶血磷脂^[26]。PLA2G6 纯合突变患者表现出的神经变性,与 PD 的神经病理学相似。KINGHORN 等敲除果蝇 PLA2G6 基因的同源物 iPLA2VIA 发现果蝇出现存活率降低、运动障碍及机体对氧化应激(尤其是线粒体)的超敏反应,并与脂质过氧化水平的增加有很强的关联性。

2.4 其他调节因子在 PD 形成中的作用 核转录因子(Nrf2)是抗氧化反应的主要调节因子,可以预防细胞发生铁死亡^[27]。在氧化应激条件下,Nrf2 易位到细胞核,诱导内源性抗氧化蛋白的表达,防止脂质过氧化。Nrf2 活动下降导致 GSH 水平降低。Nrf2 在对抗内在的氧化应激中发挥作用。Nrf2 定位于 PD 患者黑质中的细胞核,而其他神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)定位于受影响脑区的细胞质。PD 中的这种核易位表明,氧化应激下多巴胺能神经元的内在脆弱性导致了 Nrf2 的细胞和(或)疾病依赖性招募。在果蝇 PD 模型中,Nrf2 的激活和核易位对 MPP+ 损伤具有保护作用,可以阻止果蝇运动障碍和神经元丢失的发生。NADPH 是一种参与 LOOH 消除的细胞内还原剂。细胞内 NADPH 水平被认为是铁死亡敏感性的生物标志物。研究表明,PD 患者体液中氧化 NADPH 生成氧气的一种酶复合体 NADPH 氧化酶水平发生了改变,其亚单位 NADPH 氧化酶 1 和 4 在黑质中均有所增加^[28]。CoQ10 及其还原形式 CoQ10-H₂ 是有效的线粒体和脂质 ROS 抗氧化剂,也被认为是内源性的铁死亡抑制剂^[2]。最近研究证实,CoQ10 能够在不依赖 GPX4 的情况下抑制磷脂过氧化和铁死亡^[7]。CoQ10 水平降低会导致 ROS 生成增

加,从而促进铁死亡。补充 CoQ10 可以降低 PD 小鼠模型血浆、肝脏和大脑中的脂质过氧化标志物,并保护 MPTP 诱导的多巴胺能神经退行性变和 α -syn 聚集。硒是细胞抗氧化系统的关键元素,对硒半胱氨酸的形成和硒蛋白(如 GPX4)的合成至关重要^[29]。硒可以影响铁死亡的敏感性,补充硒可以增加对铁死亡抵抗能力,缺硒导致敏感性增加,主要通过调节 GPX4 的水平和活性来实现^[30]。大脑中硒的水平在黑质和尾状核中最高。硒对 PD 具有保护作用,即补充硒可减少百草枯诱发 PD 大鼠模型的运动障碍和 DNA 损伤,足以逆转纹状体多巴胺及其代谢物的消耗。

2.5 α -syn 在铁死亡中的作用 聚集的 α -syn 是路易小体的主要成分之一,被认为是 PD 关键的病理标志。了解 α -syn 与铁死亡的关系,对理解铁死亡在 PD 形成中的作用非常重要。 α -syn 对调节与铁死亡途径相关的铁和脂质代谢方面发挥作用。铁螯合剂、D-PUFAs 和铁抑制剂 ferrostatin 都能抑制毒性 α -syn 寡聚物诱导的细胞死亡^[2,21]。

α -syn 可以与 Fe²⁺ 和 Fe³⁺ 很强的结合,通过将无序的蛋白质转化为 β -片层结构促进其寡聚。铁暴露于过表达 α -syn 的神经元培养物中,会增加聚集体形成及其对铁死亡的敏感性。此外, α -syn 寡聚物与神经元中铁的相互作用可诱导 ROS 和脂质过氧化产生,降低 GSH 水平,通过铁依赖的脂质过氧化诱导铁死亡^[31]。因为 PD 患者多巴胺能神经元铁含量高,并且由于多巴胺代谢具有内在的高氧化环境。铁螯合剂不仅对 PD 相关的神经毒素损伤具有神经保护作用,而且可以减少体外 α -syn 聚集,拯救 α -syn 聚集小鼠模型中由铁暴露引起的行为缺陷^[30,32]。铁可以调节 α -syn 的生物物理特性,在神经元铁稳态中发挥作用。 α -syn 在其 5'UTR mRNA 区域包含一个铁反应元件(IRE),在铁超载时调节神经元参与调节蛋白质翻译的结合位点。作为一种铁调节蛋白,铁消耗导致 α -syn 的翻译减少,而神经元中 α -syn 过表达导致 Fe²⁺ 水平升高。 α -syn 作为一种铁还原酶,将 Fe³⁺ 还原为 Fe²⁺,并增加了铁依赖 ROS 和 LOOH 产生的敏感性。BAKSI 等^[33]提出, α -syn 通过促进铁蛋白结合铁的摄取直接介导铁代谢,并与 TfR1 在质膜中共定位。 α -syn 的消耗会导致 TfR 在核内体中滞留,并消耗细胞铁储备,而 α -syn 的增加会通过干扰溶酶体水解酶的运输和破坏铁自噬来影响溶酶体的活性。 α -syn 调控细胞铁输入的另一种机制是通过上调铁转运蛋白 DMT1 的能力。BI 等^[34]的研究表明, α -syn 诱导的 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化 parkin 使其 E3 泛素连接酶活性失活,通过泛素化减少 DMT1 的降解。

α -syn 除了与 PD 中的铁代谢相关之外,也与铁死

亡的脂质代谢相关。 α -syn 与载脂蛋白具有高度的序列同源性。当暴露于游离或与磷脂结合的 PUFAs 时, α -syn 会经历结构变化。PUFA 的脂质过氧化产物可诱导 α -syn 的修饰,促进细胞中毒性寡聚物的形成^[35]。其次, α -syn 可以调节某些膜 PUFAs 的代谢。当 α -syn 在神经元或脑组织中过表达时,PUFAs 在质膜中的脂质比和膜流动性都增加。而 α -syn KO 小鼠的脑内细胞质脂肪酸组成发生改变,膜流动性降低。 α -syn 还可以通过感知脂质堆积缺陷和诱导脂质横向扩张,有助于膜重构。上述研究表明, α -syn 在膜脂肪酸组成中发挥作用,可以调节膜流动性、囊泡组装和突触传递。综上所述, α -syn 在多巴胺能神经元中会产生促进铁死亡的环境。

3 小结与展望

通过对铁死亡认识的不断深入使人们对 PD 的形成过程有了进一步的理解。PD 形成过程中的脂质过氧化升高,GSH 水平降低,DJ-1 和 CoQ10 缺乏,GPX4 减少,铁沉积和 α -syn 聚集均考虑与铁死亡过程相关。PD 患者黑质细胞铁死亡是 PD 形成的关键。揭示铁死亡过程参与 PD 形成的病理生理过程是当前研究的热点之一。开发抵抗铁死亡的策略可能是对 PD 患者进行疾病修饰治疗的关键之一。

参考文献

- [1] SHAHMORADIAN S H, LEWIS A J, GENOUD C, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(7): 1099-1109.
- [2] 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.
- [3] MAHONEY-SÁNCHEZ L, BOUCHAOUI H, AYTUN S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196: 101890.
- [4] 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.
- [5] YUAN H, PRATTE J, GIARDINA C. Ferroptosis and its potential as a therapeutic target [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114486.
- [6] OESTREICHER J, MORGAN B. Glutathione: Subcellular distribution and membrane transport[J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(3): 270-289.
- [7] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [8] BELAIDI A A, BUSH A I. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Targets for therapeutics [J]. *J Neurochem*, 2016, 139 Suppl 1: S179-197.
- [9] SHAH R, SHCHEPINOV M S, PRATT D A. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis[J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4(3): 387-396.
- [10] SHINTOKU R, TAKIGAWA Y, YAMADA K, et al. Lipoxygenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3 [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2187-2194.
- [11] MAGTANONG L, KO P J, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420-432. e9.
- [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.
- [13] FERREIRA A, NEVES P, GOZZELINO R. Multilevel impacts of iron in the brain: The cross talk between neurophysiological mechanisms, cognition, and social behavior[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(3): 126.
- [14] MASALDAN S, BUSH A I, DEVOS D, et al. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 221-233.
- [15] RHODES S L, BUCHANAN D D, AHMED I, et al. Pooled analysis of iron-related genes in Parkinson's disease: Association with transferrin[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62: 172-178.
- [16] BLES A J, TRIGO-DAMAS I, QUIROGA-VARELA A, et al. Oxidative stress and Parkinson's disease[J]. *Front Neuroanat*, 2015, 9: 91.
- [17] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-950.
- [18] VALLERGA C L, ZHANG F, FOWDAR J, et

- al. Analysis of DNA methylation associates the cystine-glutamate antiporter SLC7A11 with risk of Parkinson's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1238.
- [19] BURBULLA L F, SONG P, MAZZULLI J R, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Science*, 2017, 357 (6357): 1255-1261.
- [20] CAO J, CHEN X, JIANG L, et al. DJ-1 suppresses ferroptosis through preserving the activity of S-adenosyl homocysteine hydrolase [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1251.
- [21] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3):165-176.
- [22] DIXON S J, WINTER G E, MUSAVI L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death[J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7): 1604-1609.
- [23] DI DOMENICO F, TRAMUTOLA A, BUTTERFIELD D A. Role of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in the pathogenesis of alzheimer disease and other selected age-related neurodegenerative disorders[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111:253-261.
- [24] SHCHEPINOV M S, CHOU V P, POLLOCK E, et al. Isotopic reinforcement of essential polyunsaturated fatty acids diminishes nigrostriatal degeneration in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Toxicol Lett*, 2011, 207(2): 97-103.
- [25] 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 U S A*, 2016, 113(34): E4966-4975.
- [26] SUN W Y, TYURIN V A, MIKULSKA-RUMINSKA K, et al. Phospholipase iPLA2 β averts ferroptosis by eliminating a redox lipid death signal[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(4): 465-476.
- [27] ONO K, NISHIMOTO J, IMURA T, et al. The effects of walking training with poles on walking ability: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J/OL]. *PM R*, 2022-08-09 [2022-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35943832/>.
- [28] ZAWADA W M, MRAK R E, BIEDERMANN J, et al. Loss of angiotensin II receptor expression in dopamine neurons in Parkinson's disease correlates with pathological progression and is accompanied by increases in Nox4- and 8-OH guanosine-related nucleic acid oxidation and caspase-3 activation[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3:9.
- [29] FRIEDMANN ANGELI J P, CONRAD M. Selenium and GPX4, a vital symbiosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127:153-159.
- [30] 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.
- [31] ANGELOVA P R, CHOI M L, BEREZHNOV A V, et al. Alpha synuclein aggregation drives ferroptosis: an interplay of iron, calcium and lipid peroxidation[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(10):2781-2796.
- [32] ZENG X, AN H, YU F, et al. Benefits of iron chelators in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(5): 1239-1251.
- [33] BAKSI S, TRIPATHI A K, SINGH N. Alpha-synuclein modulates retinal iron homeostasis by facilitating the uptake of transferrin-bound iron: Implications for visual manifestations of Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 97:292-306.
- [34] BI M, DU X, JIAO Q, et al. α -synuclein regulates iron homeostasis via preventing parkin-mediated DMT1 ubiquitylation in Parkinson's disease models[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(11):1682-1691.
- [35] SHAMOTO-NAGAI M, HISAKA S, NAOI M, et al. Modification of α -synuclein by lipid peroxidation products derived from polyunsaturated fatty acids promotes toxic oligomerization: Its relevance to Parkinson disease[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 62(3):207-212.

(收稿日期:2022-12-02 修回日期:2023-05-25)