

肠道菌群与缺血性脑卒中后铁死亡 相关研究进展



裴欣宇¹, 吴民民¹, 朱路文²

1. 黑龙江中医药大学第二临床医学院 (哈尔滨 150040)
2. 黑龙江中医药大学附属第二医院康复中心 (哈尔滨 150001)

【摘要】缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是由脑血管病变引起的局限性或全脑功能障碍, 并且持续时间超过 24 h 或引起死亡的临床综合征。铁死亡作为一种以铁蓄积和脂质过氧化为主的调节性细胞死亡形式, 被认为参与 IS 的发病机制。而 IS 发生后会引起脏器功能障碍, 其中对胃肠道系统的影响主要在于肠道和大脑之间的双向沟通, 涉及大脑、肠道微生物区系和肠道组织等方面, 已被认为是中风预后的关键组成部分。本文通过探讨肠道菌群对 IS 后铁死亡的影响, 为从肠道菌群和铁死亡机制层面治疗和预防 IS 提供参考。

【关键词】缺血性脑卒中; 肠道菌群; 铁死亡; 中风

【中图分类号】 R 743.3 **【文献标识码】** A

Research progress on the relationship between gut microbiota and ferroptosis after ischemic stroke

PEI Xinyu¹, WU Minmin¹, ZHU Luwen²

1. The Second Clinical School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China
 2. Rehabilitation Center, Heilongjiang Zhongyiyadaxue Fushu Dier Yiyuan, Harbin 150001, China
- Corresponding author: ZHU Luwen, Email: zhuluwen1983@126.com

【Abstract】 Ischemic stroke (IS) is a clinical syndrome in which limited or total brain dysfunction is caused by cerebrovascular lesions and lasts more than 24 hours or causes death. Ferroptosis, a regulatory form of cell death dominated by iron accumulation and lipid peroxidation, is thought to be involved in the pathogenesis of IS. The occurrence of IS causes organ dysfunction. The effects on the gastrointestinal system lie mainly in the two-way communication between the intestine and the brain, involving the brain, gut microbiota and intestinal tissue, and it has been considered to be a key component of IS prognosis. This article takes ferroptosis as the main idea to discuss the research progress of the effect of gut microbiota on ferroptosis after IS, which provides a theoretical basis for the treatment and prevention of IS from the aspects of intestinal microbiota and ferroptosis mechanism.

【Keywords】 Ischemic stroke; Gut microbiota; Ferroptosis; Apoplexy

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202410026

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174477)

通信作者: 朱路文, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zhuluwen1983@126.com

脑卒中是由大脑内血管破裂或大脑动脉堵塞引起的一种脑血管疾病，主要包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中（ischemic stroke, IS）两种。IS 发病率占脑卒中发病率的 69.6%~81.9%，其中超 70% 的 IS 由脑动脉狭窄甚至闭塞引起^[1]，其主要风险因素包括高血压、糖尿病、吸烟和高脂血症，以及不良饮食习惯和缺乏运动等^[2]。IS 发病机制复杂，其中，Fe²⁺ 的过度积累和脂质过氧化引起的铁死亡是其发生发展的重要机制之一^[3]。肠道菌群（gut microbiota, GM）在神经系统疾病中的作用日益受到关注。研究表明，GM 的失调通过肠道微生物代谢产物、免疫炎症反应等途径影响大脑功能，与 IS 的病程及预后密切相关^[4]。有研究发现，GM 恢复到接近正常的水平可以抑制铁死亡从而改善阿霉素引起的毒性，这为 IS 后的神经保护和功能恢复提供了新的视角^[5]。但 GM 如何通过代谢产物、免疫调节等途径影响铁死亡的进程以及 GM 与 IS 后铁死亡之间的关联及其相互作用机制尚不明确。因此，本文通过探讨 GM 对 IS 后铁死亡的影响，为从 GM 和铁死亡机制层面治疗和预防 IS 提供参考。

1 IS与铁死亡

近年来，铁已成为再灌注后损伤的关键因素，参与细胞过氧化、兴奋性毒性和铁死亡。铁死亡是一种铁依赖性、非典型的程序性细胞死亡形式，其特征是脂质活性氧（reactive oxygen species, ROS）的积累^[6]。铁在大脑中受到严格调节并且对氧气运输、髓鞘生成以及神经递质的合成和代谢起关键作用。因此，其新陈代谢的不平衡会影响 IS 的结局^[7]。当 IS 发生后，血脑屏障（blood brain barrier, BBB）被破坏，导致铁稳态失衡。脑外游离铁离子和铁蛋白（ferritin, Fn）进入脑实质，使脑内铁负荷过重引发铁死亡，加剧神经元细胞损伤^[8]。IS 发生后两个典型铁死亡特征包括脂质过氧化和铁沉积，并伴有谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）表达的减少、丙二醛（malondialdehyde, MDA）和 ROS 水平的升高，表明铁死亡参与 IS 后神经元损伤^[9]。GPX4 是一种依赖于硒的酶，具有抗脂质过氧化作用，是铁死亡的保护因子^[10]。因此上调 GPX4 可能是治疗 IS 后铁死亡的有效策略。长链酰基辅酶 A 合酶 4（long-chain acyl-CoA synthetase 4,

ACSL4）作为铁死亡的生物标志物，在 IS 发生后可以催化长链多不饱和脂肪酸的乙酰化，产生脂质过氧化物^[11]，这些脂质过氧化物通过与膜磷脂相互作用发生酯化^[12]，从而促进铁死亡，导致脑损伤和神经炎症加重，而抑制 ACSL4 则会促进 IS 后神经功能的恢复^[13]。神经元经缺血再灌注的实验发现 GPX4 的表达显著下调，说明铁死亡参与脑缺血再灌注损伤的发生发展^[14]。小鼠脑缺血再灌注模型中，线粒体铁蛋白（mitochondrial ferritin, FtMt）缺失可增强铁调素对细胞膜上的铁转运蛋白 1（ferroportin, FPN1）的降解作用，使铁外排减少，进一步加剧细胞内铁过载，从而引发更为严重的铁过载和脑损伤^[15]。总之，铁死亡作为影响神经损伤和神经功能障碍的病理机制，有望成为治疗 IS 潜在的靶点。

2 GM与IS

在人体内，胃肠道中的微生物数量和种类最多。而几乎所有微生物的复制和生长都需要铁，GM 利用铁作为蛋白质中的辅助因子，这些蛋白质参与了对其生存至关重要的代谢途径，如短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）的产生、DNA 合成、氧化还原反应和电子传递链等^[16]。GM 及其周围的肠道环境统称为肠道微生态系统，其功能是维持人类和动物正常条件下内部环境的稳态。而被称为人类“第二大脑”的肠道神经系统可以与中枢神经系统、自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴等结构相互作用，形成肠-脑轴，直接或间接连接肠道和大脑，实现肠道和大脑之间的双向通信^[17]。因此，一旦肠道微生态环境失去稳态，就会发生各种疾病，可能累及中枢神经系统。而 IS 发生后大脑产生的细胞因子和趋化因子被释放到体循环中，使外周免疫失去稳态，导致 GM 的失调，细菌多样性的减少，细菌计数以及代谢产物的显著变化^[18]。IS 导致的 GM 失调加剧了分泌白细胞介素-17（interleukin 17, IL-17）的 $\gamma\delta$ T 细胞从肠道进入中枢神经系统，引起炎症反应^[19]。此外，IS 后肠黏膜屏障损伤使来自革兰氏阴性菌外膜的脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）释放到循环中激活小胶质细胞^[20]，产生神经炎症反应并破坏 BBB，进一步加剧脑损伤^[21]。研究表明，使用多粘菌素 B 可调节 GM，降低肠道内肠杆菌科含量、减少循环中的 LPS 水平，从

而减小梗死面积并改善 IS 结局^[22]。同时 Ke 等^[23]研究揭示了 IS 大鼠运动功能的改善与 SCFAs (包括丁酸、乙酸及丙酸) 之间存在很强的相关性, 而针刺曲池、足三里可以使 IS 大鼠 SCFA 水平显著升高, 从而改善 IS 后运动功能障碍。因此, GM 的变化会改变肠道防御功能和肠道通透性, 从而通过不同途径增加 IS 的风险, 因此, 维持 GM 的稳态可能对降低 IS 风险具有一定价值。

3 GM与IS后铁死亡

IS 诱导的 BBB 损伤使游离铁离子进入细胞内, 导致铁负荷过重引发铁死亡。而谷胱甘肽 (glutathione, GSH) /GPX4 抗氧化系统在保护细胞免受铁死亡方面起着至关重要的作用。此外, IS 发生后通过微生物群-肠-脑轴 (microbiota-gut-brain axis, MGBA) 使 GM 紊乱、肠道屏障受损, 肠道免疫系统失调。GM 及其代谢物 (SCFAs、胆汁酸、神经递质等) 会影响铁调素的水平, 而铁调素是维持铁稳态的主要调节蛋白之一^[24]。有研究表明, 肠道微生物群紊乱会导致胃肠道内的铁死亡, 而补充益生菌主要通过防止铁过载和脂质过氧化来抑制铁死亡^[25]。GM 失调与铁死亡过程息息相关, 铁死亡的发生发展又在 IS 等疾病中发挥着重要作用。因此, 从 GM 入手, 通过抑制铁死亡的发生过程, 可能对脑部退

行性或慢性炎症性疾病防治有一定价值 (图 1)。

3.1 GM紊乱与IS后铁死亡

GM 失调之后的稳态重建是治疗多种疾病的重要途径, 而铁离子在维持身体内部平衡方面起着重要作用。有研究表明, 铁离子参与调控肠道微生物群的稳态, 二者的关系密切^[26]。Tompkins 等^[27]研究显示, 缺铁小鼠和铁超载小鼠结肠内的厌氧菌总数相对较低, 表明缺铁和补充三价铁都能抑制肠道内细菌微生物的生长。另有研究显示, 补充铁可增加肠杆菌科的丰度并减少乳杆菌, 认为肠杆菌科丰度的增加可能是由于共生和非致病性大肠杆菌的增加所致^[28]。总之, 铁含量不足会减少共生有益细菌 (如乳酸菌) 的丰度, 而铁过量会增加有害细菌 (如拟杆菌和大肠杆菌) 的丰度。因此, 维持铁含量的平衡对于保护肠道和整体健康至关重要。

MGBA 是 GM 与机体、胃肠道和脑之间的一种复杂的双向联系的网络, 具有调节宿主的免疫、代谢和神经系统的发育等功能^[29]。IS 的发生导致 GM 多样性减少, 研究表明 IS 后大鼠厚壁菌门的丰度降低, 而变形菌门和拟杆菌门的丰度增加^[30]。在健康的人体中, 铁的动态平衡主要是通过通过对铁的吸收来调节的, 这一过程受到生理铁需求、膳食铁摄入量、铁的生物利用度等的影响^[31]。IS 引起的铁蓄积会改变粪便微生物群的组成^[32]。

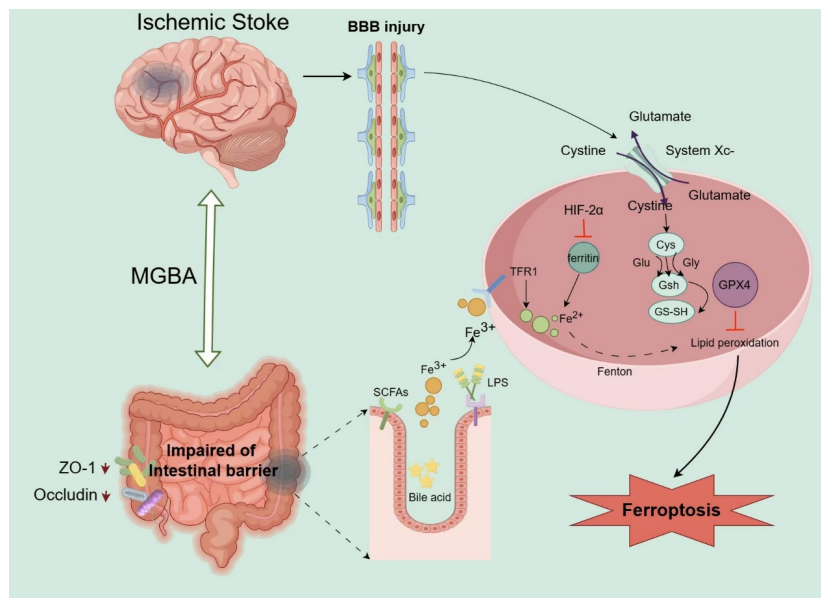


图1 肠道菌群与缺血性脑卒中后铁死亡相关机制图

Figure 1. Diagram of the relationship between intestinal flora and ferroptosis after IS

注: 图片通过Figdraw绘制。

同样, GM 的变化也可能影响体内的铁水平。GM 代谢产物 Glycochenodeoxycholate 可以显著增加铁含量,上调转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TfR1) 和 ACSL4 表达水平,诱导铁死亡^[33]。嗜水气单胞菌可增加脑组织中 MDA 及 Fe²⁺ 的水平,降低 GSH 水平以促进铁死亡的发生^[34]。而 GM 代谢物 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和 3-羟基邻氨基苯甲酸 (3-hydroxyanthranilic acid, 3-HA) 可以消除自由基以减轻脂质过氧化,抑制铁死亡^[35]。因此, GM 与铁之间的双向相互作用在 IS 等脑部疾病中也发挥着关键作用,其作用机制有待进一步探索。

GSH 是生物体中含量最丰富的抗氧化剂。GPX4 是一种依赖于硒的酶,在维持脂质氧化还原动态平衡中有着重要作用,它可以通过 GSH 催化特定的脂质过氧化氢转化为脂醇^[36]。GPX4/GSH 这一抗氧化应激信号通路的功能障碍被认为是铁死亡的关键,参与神经系统疾病的进展。在一项粪便微生物群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 实验中,采用小鼠大脑中动脉闭塞法制备 IS 模型并收集粪便样本进行测序,结果表明 FMT 可逆转 IS 后 GM 失调,显著降低 MDA 和铁水平、显著升高 GSH 以及 GPX4 的含量,缩小 IS 后脑梗塞体积,改善铁死亡现象^[30]。另外,循环三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 是 GM 衍生代谢物,其含量变化与 IS 的发病机制有关。而短期内给予较高剂量的硒可以逆转 IS 引起的 GM 失调,长期补充硒可激活固有的神经保护机制,防止继发性神经变性,减轻全身炎症,并减少肠道微生物衍生的循环中的 TMAO 含量^[37]。研究发现乳酸杆菌直接或间接通过 TMAO、SCFAs 等代谢产物参与铁死亡^[38]。SCFAs 代谢物之一的丁酸盐可能通过调节线粒体 Ca²⁺ 的含量和 GPX4 的表达影响铁死亡^[39]。Wei 等^[40] 研究发现首荟通便胶囊可调节埃希氏菌和乳酸杆菌的丰度,增加乙酸、丙酸和丁酸含量,诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的表达,从而调节脂肪酸的代谢和降解,改善脂质代谢紊乱,下调脂质氧化应激,抑制铁死亡,减轻 IS 后脑损伤。大多数益生菌如乳酸杆菌、双歧杆菌可减轻铁死亡,其作用机制可能是通过螯合金属离子、抑制 ROS 产生或加速其清除来抑制铁

死亡^[41]。这些研究结果表明,未来有望通过改善 GM 减轻铁死亡治疗 IS。

3.2 肠道屏障损伤与 IS 后铁死亡

肠上皮屏障主要是由调节屏障的肠上皮细胞、闭锁小带蛋白 1 (zonula occludens 1, ZO-1) 和细胞间紧密连接蛋白 (Occludin) 组成。当肠细胞从肠腔吸收铁时,主要通过肠上皮进行^[42]。铁被肠上皮细胞吸收后,会与特定的转运蛋白结合在内部进行运输。当细胞中铁水平较高时,部分 Fe²⁺ 将会与细胞中的 Fn 结合,最终以氧化铁的形式贮存。部分通过膜转铁蛋白 (ferroportin, FPN) 排出细胞外。而当细胞内铁含量较低时,与 Fn 结合的 Fe²⁺ 被释放^[43]。吸收时,铁会通过外基底膜转运到血液循环中与转铁蛋白 (transferrin, Tf) 结合。Tf 调节肠道铁稳态,而 TfR1 在肠上皮的外基底膜上表达,与肠道屏障息息相关^[44]。

MGBA 在 IS 疾病进展和恢复过程中发挥重要作用。IS 引起的氧化应激导致的铁死亡会导致肠道黏膜屏障功能障碍和 GM 失衡,且 GM 对肠道屏障功能的维护至关重要,其失调引起的肠道屏障损伤使有害的肠道细菌和毒素通过受损的肠道屏障进入循环,进一步加剧炎症反应。因此,抑制铁死亡有利于保护肠道屏障功能^[45]。铁死亡通过脂质过氧化介导的肠上皮细胞死亡导致肠道屏障损伤。而 GPX4 表达的降低可导致氧化磷脂的积累和脂质过氧化,从而促进铁死亡的发生^[46]。通过增加 GPX4 转录来缓解结肠炎,能够进一步抑制肠上皮细胞的铁死亡,加强肠道屏障的完整性^[47]。

SCFAs 等 GM 的代谢产物,参与破坏肠屏障、加重 IS 损伤以及复发风险。脑心通胶囊能够增加闭合蛋白 -1 (Claudin-1) 和 Occludin 蛋白表达水平,改善脑及肠道屏障损伤,并能调控 SCFAs 的含量从而发挥脑缺血再灌注的保护作用^[48]。丁酸盐是粪便杆菌和环状螺旋菌代谢物之一,在维持肠道屏障完整性方面发挥关键作用,并被认为脑部疾病的治疗靶点^[49]。IS 模型大鼠粪便中丁酸盐含量下降,而外源性给予丁酸盐治疗可抑制铁死亡,减少炎症反应并改善肠道屏障完整性,作用机制可能与核因子 E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) /GPX4 信号通路的激活有关^[50]。此外,在猴子局灶性脑缺血模

型中,发病后 6~12 个月内,猴子的血浆丁酸浓度仍低于正常水平,这可能与屏障恢复不完全有关,同时还观察到链球菌、乳杆菌和振荡杆菌的相对水平降低^[20]。研究表明,神经退行性疾病可以使肠道组织铁死亡水平升高、ZO-1 和 Occludin 表达减少,然而通过调控 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelchlike ECH-associated protein-1, Keap1)、Nrf2 等主要抗氧化反应因子,可以保护细胞免受铁死亡引起的损伤^[51]。此外,Nrf2 与 Keap1 解离后可以增加谷氨酸分泌以合成 GSH 减轻铁死亡^[52],恢复肠道屏障完整性。此外,首荟通便胶囊上调 ZO-1 和 Occludin 的蛋白表达水平来改善肠道屏障损伤,维持 BBB 的完整性,抑制脂质氧化应激引起的铁死亡,改善 IS 损伤^[40]。

脑卒中后肠道屏障功能被破坏,将促使肠道内机会致病菌向其它器官广泛定植,并诱发全身炎症反应。因此维持肠黏膜屏障完整性是防治神经系统疾病的关键,保持屏障的完整性对于预防和治疗 IS 至关重要。而铁死亡参与肠黏膜屏障损伤的病理过程。但目前关于 IS 的相关研究较少,通过靶向抑制铁死亡改善肠道屏障完整性治疗 IS 有望成为未来的研究方向。

3.3 肠道免疫系统与 IS 后铁死亡

人类肠道的区域免疫特征由成熟的肠黏膜免疫系统维持,该系统独立存在于特定肠道区域。与中枢和外周免疫器官不同,肠道特殊的结构、功能和微环境可以诱导先天性和适应性免疫反应,形成肠道的局部免疫^[53]。GM 在肠道免疫系统中发挥着至关重要的作用,它们的组成与肠道稳态有关,GM 的失调可诱导系统性炎症的发生。鼠李糖乳杆菌与增加海马区的神经发生有关,通过抑制小胶质细胞释放的促炎因子,减少海马区小胶质细胞的炎症反应^[54]。Zhang 等^[55]的研究表明,幽门螺杆菌的肠道定殖可以通过调节 Th17/Treg 平衡并将巨噬细胞转化为抗炎 M2 表型来预防炎症性疾病。

T 淋巴细胞在 GM 影响 IS 后的梗塞范围和神经功能方面发挥着关键作用,其中调节性 T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞作用尤为显著^[56]。研究表明,IS 发生后的 GM 失调会通过改变树突状细胞的活性,打破小肠的免疫平衡,导致调节性 T 细胞增加和 IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞减少^[57]。而炎症反应又可加剧铁死亡的发生发展。IL-6 是 M1 巨噬细胞的标志

物,通过控制铁调素的转录来影响细胞中的铁水平,促进脂质过氧化并破坏铁稳态,导致铁死亡。TNF- α 是 M1 巨噬细胞释放的另一种炎症因子,能够上调 ACSL3 的表达,促进细胞中的脂质积累,为炎症反应和铁死亡的发生创造条件^[58]。另外,有研究发现 GM 产生的代谢产物抑制了肠道铁吸收的主要转录因子缺氧诱导因子 2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α) 的表达,增加了铁蛋白含量,使机体对肠道铁的吸收减少^[59]。研究发现,姜黄素是一种具有较强抗氧化特性的化合物,可增加过氧化氢酶、血红素加氧酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶抗氧化酶的活性,提高 GSH 水平,降低 ASCL4 表达及 MDA 含量,并且还可以降低促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达,增加抗炎因子 IL-10 的表达,从而减轻炎症反应、防止脂质过氧化、抑制铁死亡,有利于 IS 的恢复^[60]。GM 与肠道免疫系统联系紧密,GM 的失调会导致免疫系统失衡,这与 IS 等神经系统疾病的发生密切相关,而机体 Fn 水平的变化又会影响到 GM 对于铁离子的吸收,加重炎症反应的同时,导致肠道黏膜的继发性损伤,从而形成恶性循环。因此,调控 GM 平衡,对于防治 IS 等神经系统疾病具有重要意义。而深入研究铁死亡在免疫调节中的作用,有望为开发新型抗炎药物提供思路。

4 结语

尽管临床在针对 IS 治疗方面取得了进展,但因高血压、糖尿病、高脂血症以及缺乏运动等不良生活方式,IS 发病率和死亡率呈现逐年递增的趋势,对家庭及社会造成极大的医疗和经济压力。因此开发新的防治策略已是当务之急。GM 与铁死亡作为近些年的研究热点,参与 IS 的发生发展,且二者之间可能存在一定联系。而纠正 GM 的紊乱,修复肠道屏障的损伤,调节肠道免疫系统对铁死亡相关因子的影响可能成为治疗 IS 并减轻其相关并发症的潜在治疗策略。目前研究多为 GM 与 IS 相关机制研究或铁死亡与 IS 相关机制研究,鲜有研究聚焦于 GM 与 IS 后铁死亡的相关机制,因此研究三者之间的复杂关系和作用机制对于深入理解 IS 的发病机制、改善预后和开发新疗法具有重要意义,有望为 IS 的临床治疗提供新的理论基础和潜在的治疗途径。然

而目前对于“健康、正常”的菌群尚无明确定义，通常是基于对照组来界定 GM 的紊乱，但个体的差异可能会使研究结果出现偏倚。因此，未来应当规范动物的种属和来源，以排除无关因素对研究的干扰。益生菌及粪菌移植改善 GM 紊乱作为 IS 的治疗靶点已成为研究热点，但目前大多数仍为动物实验，缺少临床随机对照试验加以证实。此外未来还可结合代谢组学、蛋白组学、基因组学等技术，开发针对铁死亡的关键靶点药物（如特定代谢酶的抑制剂或激活剂）进一步探讨铁死亡治疗 IS 的潜在机制，为临床中 IS 的治疗理论提供依据。最后，根据患者不同中风阶段和 GM 的个体差异以及铁死亡程度，制定个性化的治疗方案，对提高治疗的针对性和效果具有重要意义。

参考文献

- 1 Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics: an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 415–450. DOI: [10.1136/svn-2021-001374](https://doi.org/10.1136/svn-2021-001374).
- 2 Walter K. What is acute ischemic stroke?[J]. *JAMA*, 2022, 327(9): 885. DOI: [10.1001/jama.2022.1420](https://doi.org/10.1001/jama.2022.1420).
- 3 Xu Y, Liu Y, Li K, et al. COX-2/PGE2 pathway inhibits the ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1619–1631. DOI: [10.1007/s12035-021-02706-1](https://doi.org/10.1007/s12035-021-02706-1).
- 4 Wang J, Zhang H, He J, et al. The role of the gut microbiota in the development of ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 845243. DOI: [10.3389/fimmu.2022.845243](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.845243).
- 5 Hu S, Zhou J, Hao J, et al. Emodin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis through the remodeling of gut microbiota composition[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326(1): C161–C176. DOI: [10.1152/ajpcell.00477.2023](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00477.2023).
- 6 Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107–125. DOI: [10.1038/s41422-020-00441-1](https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1).
- 7 Guo J, Tuo QZ, Lei P. Iron, ferroptosis, and ischemic stroke[J]. *J Neurochem*, 2023, 165(4): 487–520. DOI: [10.1111/jnc.15807](https://doi.org/10.1111/jnc.15807).
- 8 Xu Y, Li K, Zhao Y, et al. Role of ferroptosis in stroke[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(1): 205–222. DOI: [10.1007/s10571-022-01196-6](https://doi.org/10.1007/s10571-022-01196-6).
- 9 Hu X, Bao Y, Li M, et al. The role of ferroptosis and its mechanism in ischemic stroke[J]. *Exp Neurol*, 2024, 372: 114630. DOI: [10.1016/j.expneurol.2023.114630](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114630).
- 10 Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409–422. e21. DOI: [10.1016/j.cell.2017.11.048](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.048).
- 11 Kenny EM, Fidan E, Yang Q, et al. Ferroptosis contributes to neuronal death and functional outcome after traumatic brain injury[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(3): 410–418. DOI: [10.1097/CCM.0000000000003555](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003555).
- 12 Liu H, Zhao Z, Yan M, et al. Calycosin decreases cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing ACSL4-dependent ferroptosis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 734: 109488. DOI: [10.1016/j.abb.2022.109488](https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109488).
- 13 Chen J, Yang L, Geng L, 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. DOI: [10.3389/fncel.2021.632354](https://doi.org/10.3389/fncel.2021.632354).
- 14 Guan X, Li Z, Zhu S, et al. Galangin attenuated cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibition of ferroptosis through activating the SLC7A11/GPX4 axis in gerbils[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118660. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.118660](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118660).
- 15 Wang P, Cui Y, Ren Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 447. DOI: [10.1038/s41419-021-03725-5](https://doi.org/10.1038/s41419-021-03725-5).
- 16 Yilmaz B, Li H. Gut microbiota and iron: the crucial actors in health and disease[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 98. DOI: [10.3390/ph11040098](https://doi.org/10.3390/ph11040098).
- 17 Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(4): 241–255. DOI: [10.1038/s41579-020-00460-0](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0).
- 18 Long J, Wang J, Li Y, et al. Gut microbiota in ischemic

- stroke: where we stand and challenges ahead[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1008514. DOI: [10.3389/fnut.2022.1008514](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1008514).
- 19 Chidambaram SB, Rathipriya AG, Mahalakshmi AM, et al. The influence of gut dysbiosis in the pathogenesis and management of ischemic stroke[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1239. DOI: [10.3390/cells11071239](https://doi.org/10.3390/cells11071239).
- 20 Chen Y, Liang J, Ouyang F, et al. Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 661. DOI: [10.3389/fneur.2019.00661](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00661).
- 21 Xue H, Chen X, Yu C, et al. Gut microbially produced indole-3-propionic acid inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and its deficiency is causally related to atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2022, 131(5): 404–420. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.122.321253](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321253).
- 22 Kurita N, Yamashiro K, Kuroki T, et al. Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(12): 2505–2520. DOI: [10.1177/0271678X19899577](https://doi.org/10.1177/0271678X19899577).
- 23 Ke X, Xiang Q, Jiang P, et al. Effect of electroacupuncture on short-chain fatty acids in peripheral blood after middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats based on gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 3997947. DOI: [10.1155/2022/3997947](https://doi.org/10.1155/2022/3997947).
- 24 Aksoyalp ZŞ, Temel A, Erdogan BR. Iron in infectious diseases friend or foe?: The role of gut microbiota[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2023, 75: 127093. DOI: [10.1016/j.jtemb.2022.127093](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127093).
- 25 叶玮, 史辉燕, 徐蕴馨, 等. 益生菌抑制铁死亡减轻大鼠体外循环后肝损伤的功能及机制研究 [J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2023, 44(3): 313–319. [Ye W, Shi HY, Xu YX, et al. Probiotics attenuates cardiopulmonary bypass induced liver injury through inhibiting ferroptosis in rats[J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2023, 44(3): 313–319.] DOI: [10.12289/j.issn.1008-0392.23057](https://doi.org/10.12289/j.issn.1008-0392.23057).
- 26 Gao W, Zhang T, Wu H. Emerging pathological engagement of ferroptosis in gut diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4246255. DOI: [10.1155/2021/4246255](https://doi.org/10.1155/2021/4246255).
- 27 Tompkins GR, O'Dell NL, Bryson IT, et al. The effects of dietary ferric iron and iron deprivation on the bacterial composition of the mouse intestine[J]. *Curr Microbiol*, 2001, 43(1): 38–42. DOI: [10.1007/s002840010257](https://doi.org/10.1007/s002840010257).
- 28 Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(6): 1406–1415. DOI: [10.3945/ajcn.110.004564](https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004564).
- 29 Checa-Ros A, Jeréz-Calero A, Molina-Carballo A, et al. Current evidence on the role of the gut microbiome in ADHD pathophysiology and therapeutic implications[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 249. DOI: [10.3390/nu13010249](https://doi.org/10.3390/nu13010249).
- 30 Wei J, Wang G, Lai M, et al. Faecal microbiota transplantation alleviates ferroptosis after ischaemic stroke[J]. *Neuroscience*, 2024, 541: 91–100. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2024.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.01.021).
- 31 Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, et al. Iron absorption: factors, limitations, and improvement methods[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(24): 20441–20456. DOI: [10.1021/acsomega.2c01833](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833).
- 32 Battaglini D, Pimentel-Coelho PM, Robba C, et al. Gut microbiota in acute ischemic stroke: from pathophysiology to therapeutic implications[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 598. DOI: [10.3389/fneur.2020.00598](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00598).
- 33 Liu S, Gao Z, He W, et al. The gut microbiota metabolite glycochenodeoxycholate activates TFR-ACSL4-mediated ferroptosis to promote the development of environmental toxin-linked MAFLD[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(Pt 1): 213–226. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2022.10.270](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.10.270).
- 34 Yao T, Li L. The influence of microbiota on ferroptosis in intestinal diseases[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2263210. DOI: [10.1080/19490976.2023.2263210](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2263210).
- 35 Liu D, Liang CH, Huang B, et al. Tryptophan metabolism acts as a new anti-ferroptotic pathway to mediate tumor growth[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(6): e2204006. DOI: [10.1002/advs.202204006](https://doi.org/10.1002/advs.202204006).
- 36 Zhang XD, Liu ZY, Wang MS, et al. Mechanisms and regulations of ferroptosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1269451. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1269451](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1269451).
- 37 Zhuo Z, Wang H, Zhang S, et al. Selenium supplementation provides potent neuroprotection following cerebral ischemia in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(7): 1060–1076. DOI: [10.1177/0271678X231156981](https://doi.org/10.1177/0271678X231156981).
- 38 周芙琼, 左可可, 顾宁. 基于 "心与小肠相表里" 探讨心肌缺血再灌注损伤的防治策略 [J]. *中西医结合*

- 心脑血管病杂志, 2023, 21(3): 555–558. [Zhou FQ, Zuo KK, Gu N. Based on the principle that "heart and spleen are related" explores strategies for preventing and treating myocardial ischemia–reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2023, 21(3): 555–558.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2023.03.036](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2023.03.036).
- 39 Chapkin RS, Navarro SL, Hullar MAJ, et al. Diet and gut microbes act coordinately to enhance programmed cell death and reduce colorectal cancer risk[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(3): 840–851. DOI: [10.1007/s10620-020-06106-8](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06106-8).
- 40 Wei F, Zhou J, Pan L, et al. Integrative microbiomics, proteomics and lipidomics studies unraveled the preventive mechanism of Shouhui Tongbian Capsules on cerebral ischemic stroke injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118874. DOI: [10.1016/j.jep.2024.118874](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118874).
- 41 Bu G, Chen G, Li J, et al. Bifidobacterium bifidum BGN4 fractions ameliorate palmitic acid–induced hepatocyte ferroptosis by inhibiting SREBP1–CYP2E1 pathway[J]. *J Investig Med*, 2024, 72(1): 67–79. DOI: [10.1177/10815589231204058](https://doi.org/10.1177/10815589231204058).
- 42 Allaire JM, Crowley SM, Law HT, et al. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(9): 677–696. DOI: [10.1016/j.it.2018.04.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.002).
- 43 肖轩. 铁稳态及黄酮类化合物对其调控的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(8): 1053–1057. [Xiao X. The research progress of iron homeostasis and flavonoids in its regulation[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2018, 34(8): 1053–1057.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1978.2018.08.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2018.08.005).
- 44 Bao H, Wang Y, Xiong H, et al. Mechanism of iron ion homeostasis in intestinal immunity and gut microbiota remodeling[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 727. DOI: [10.3390/ijms25020727](https://doi.org/10.3390/ijms25020727).
- 45 Liu W, Xu C, Zou Z, et al. Sestrin2 suppresses ferroptosis to alleviate septic intestinal inflammation and barrier dysfunction[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(2): 123–132. DOI: [10.1080/08923973.2022.2121927](https://doi.org/10.1080/08923973.2022.2121927).
- 46 Sha R, Xu Y, Yuan C, et al. Predictive and prognostic impact of ferroptosis–related genes ACSL4 and GPX4 on breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *EBioMedicine*, 2021, 71: 103560. DOI: [10.1016/j.ebiom.2021.103560](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103560).
- 47 Li J, Tian X, Liu J, et al. Therapeutic material basis and underlying mechanisms of Shaoyao decoction–exerted alleviation effects of colitis based on GPX4–regulated ferroptosis in epithelial cells[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 96. DOI: [10.1186/s13020-022-00652-1](https://doi.org/10.1186/s13020-022-00652-1).
- 48 张京, 李煜, 雷雨心, 等. 基于 LC–MS/MS 探讨脑心通胶囊对脑缺血再灌注损伤小鼠短链脂肪酸的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23): 141–148. [Zhang J, Li Y, Lei YX, et al. Regulatory effect of Naointong Capsules on short–chain fatty acids in mice with cerebral ischemia–reperfusion injury based on LC–MS/MS[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024, 30(23): 141–148.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20241507](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20241507).
- 49 Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health?[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 625: 56–63. DOI: [10.1016/j.neulet.2016.02.009](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009).
- 50 冯家文, 李积良. 从线粒体功能障碍–肠上皮细胞铁死亡探讨溃疡性结肠炎“脾弱肠虚”的生物学内涵[J]. 中医临床研究, 2024, 16(22): 54–59. [Feng JW, Li JL. Discussion on the biological connotation of "spleen weakness and intestine deficiency" in UC from mitochondrial dysfunction and ferroptosis of intestinal epithelial cells[J]. *Clinical Journal of Chinese Medicine*, 2024, 16(22): 54–59.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7860.2024.22.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7860.2024.22.010).
- 51 李玟然, 王斐然, 陈迪, 等. 铁死亡在帕金森病小鼠肠道屏障损伤中的作用[J]. 职业与健康, 2022, 38(19): 2609–2612, 2616. [Li WR, Wang FR, Chen D, et al. Effect of ferroptosis on intestinal barrier injury in mice with Parkinson's disease[J]. *Occupation and Health*, 2022, 38(19): 2609–2612, 2616.] DOI: [10.13329/j.cnki.zyyjk.2022.0532](https://doi.org/10.13329/j.cnki.zyyjk.2022.0532).
- 52 Wang Y, Tang M. PM2.5 induces ferroptosis in human endothelial cells through iron overload and redox imbalance[J]. *Environ Pollut*, 2019, 254(Pt A): 112937. DOI: [10.1016/j.envpol.2019.07.105](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.07.105).
- 53 Shi N, Li N, Duan X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J]. *Mil Med Res*, 2017, 4: 14. DOI: [10.1186/s40779-017-0122-9](https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9).

- 54 Gu X, Bi N, Wang T, et al. Probiotic lactobacillus rhamnosus GR-1 supplementation attenuates Pb-induced learning and memory deficits by reshaping the gut microbiota[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 934118. DOI: [10.3389/fnut.2022.934118](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.934118).
- 55 Zhang H, Dai Y, Liu Y, et al. Helicobacter pylori colonization protects against chronic experimental colitis by regulating Th17/Treg balance[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(7): 1481–1492. DOI: [10.1093/ibd/izy107](https://doi.org/10.1093/ibd/izy107).
- 56 Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, et al. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2022, 35(1): e0033820. DOI: [10.1128/CMR.00338-20](https://doi.org/10.1128/CMR.00338-20).
- 57 Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516–523. DOI: [10.1038/nm.4068](https://doi.org/10.1038/nm.4068).
- 58 Yang Y, Wang Y, Guo L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 355. DOI: [10.1038/s41419-022-04775-z](https://doi.org/10.1038/s41419-022-04775-z).
- 59 Das NK, Schwartz AJ, Barthel G, et al. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 115–130. e6. DOI: [10.1016/j.cmet.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.10.005).
- 60 Boshagh K, Khorvash F, Sahebkar A, et al. The effects of curcumin-piperine supplementation on inflammatory, oxidative stress and metabolic indices in patients with ischemic stroke in the rehabilitation phase: a randomized controlled trial[J]. *Nutr J*, 2023, 22(1): 69. DOI: [10.1186/s12937-023-00905-1](https://doi.org/10.1186/s12937-023-00905-1).

收稿日期: 2024 年 10 月 10 日 修回日期: 2024 年 11 月 02 日

本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 裴欣宇, 吴民民, 朱路文. 肠道菌群与缺血性脑卒中后铁死亡相关研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(12): 1408–1416. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410026](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202410026).

Pei XY, Wu MM, Zhu LW. Research progress on the relationship between gut microbiota and ferroptosis after ischemic stroke[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(12): 1408–1416. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410026](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202410026).