

· 综述 ·

铁死亡在阿尔茨海默病中的分子机制及靶向治疗突破：从基础到临床转化

王友年^{1, 2}, 刘强胜², 孟 坤³, 周兰庭⁴, 王 璐⁴, 叶 繁^{1, 2, 5}

1. 湖北文理学院医学部 (湖北襄阳 441053)
2. 湖北文理学院附属襄阳市中心医院麻醉科 (湖北襄阳 441021)
3. 湖北文理学院附属襄阳市中心医院中心实验室 (湖北襄阳 441021)
4. 湖北文理学院基础医学院 (湖北襄阳 441053)
5. 湖北文理学院附属襄阳市中心医院神经科学与脑科学研究所 (湖北襄阳 441021)

【摘要】阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一类严重危害人类健康的神经退行性疾病, 目前对 AD 的病因和进展已有多种假说, 但具体的作用机制尚未明确。近年来, 铁死亡以其铁依赖性的脂质过氧化特征而受到关注, 并且越来越多的证据表明铁死亡与 AD 的发生、发展和预后密切相关。本文综述了铁死亡介导 AD 发生的主要机制及在 AD 治疗中的研究进展, 旨在为 AD 的临床研究提供理论基础及靶向治疗新策略。

【关键词】阿尔茨海默病; 铁死亡; 铁稳态失衡; 脂质过氧化; 胱氨酸 / 谷氨酸逆向转运系统

【中图分类号】 R 749.1; R 363 **【文献标识码】** A

Molecular mechanisms of ferroptosis in Alzheimer's disease and breakthroughs in targeted therapeutics: translational advances from bench to bedside

WANG Younian^{1,2}, LIU Qiangsheng², MENG Kun³, ZHOU Lanting⁴, WANG Lu⁴, YE Fan^{1,2,5}

1. Health Science Center, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441053, Hubei Province, China

2. Department of Anesthesiology, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, Hubei Province, China

3. Central Laboratory, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, Hubei Province, China

4. School of Basic Medicine, Hubei University of Arts and Sciences, Xiang yang 441053, Hubei Province, China

5. Institute of Neuroscience and Brain Science, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, Hubei Province, China

Corresponding author: YE Fan, Email: fanye@hbuas.edu.cn

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) is a kind of neurodegenerative disease that seriously endangers human health. Although there are many hypotheses about the cause and progression of AD, the mechanism of action is still poorly understood. In recent years, ferroptosis, as a unique

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501002

基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目 (2022CFB570); 湖北省卫生健康委科研计划面上项目 (WJ2023M158); 湖北省教育厅科学研究计划项目 (B2022171)

通信作者: 叶繁, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: fanye@hbuas.edu.cn

mode of cell death, has attracted attention due to its iron-dependent lipid peroxidation characteristics, and is widely present in the brain tissue of AD. More and more evidence show that ferroptosis is closely related to the occurrence, development and prognosis of AD. This article reviewed the main mechanism of ferroptosis mediating the occurrence of AD and the research progress in the treatment of AD, aiming to provide a solid theoretical basis for the clinical research of AD and a new strategy of targeted therapy.

【Keywords】 Alzheimer's disease; Ferroptosis; Iron dyshomeostasis; Lipid peroxidation; Cystine/glutamate antiporter system

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种慢性进行性的神经退行性疾病, 其特征是逐渐加重的学习记忆能力衰退和认知功能障碍^[1]。作为全球痴呆症的主要病因, 预计到 2050 年, 全球 AD 患者数量将达到 1 亿例^[2-3]。AD 根据发病年龄被分类为早发型和晚发型, 其中早发型 AD 通常在 65 岁之前发病, 与早老素或淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的遗传突变密切相关。相比之下, 晚发型 AD 主要影响 65 岁及以上的老年人群, 占有 AD 病例的大约 95%^[4]。AD 的两个主要病理特征是不溶性 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块的沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[5]。尽管对 AD 的发病机制进行了广泛的研究, 但目前对其确切的分子机制仍不完全清楚。铁死亡是一种铁依赖性的非典型程序性细胞死亡方式, 其在形态学、生化特性和遗传调控方面与细胞凋亡、坏死和自噬等其他细胞死亡方式存在显著差异。2012 年, Stockwell 等^[6]首次提出了铁死亡的概念, 并将其命名为“Ferroptosis”。铁稳态失衡和脂质过氧化是铁死亡的两个主要特征^[7]。近年来, 铁死亡在神经系统疾病的发病机制中受到广泛关注, 尤其是在 AD 中, 铁死亡可能通过多种机制参与疾病的发生和发展。因此, 深入探讨铁死亡的病理调节机制, 可能为 AD 的病因学研究和临床治疗提供新的思路 and 潜在的治疗靶点。

1 铁死亡的主要代谢机制

铁死亡是一种铁依赖性细胞程序性死亡形式, 其核心特征表现为铁稳态失衡、多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 过氧化产物蓄积、胱氨酸/谷氨酸逆向转运系统 (cystine/glutamate antiporter system, System Xc-)

功能抑制以及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性降低等多通路协同作用。

1.1 铁稳态失衡与铁死亡

铁稳态失衡是触发铁死亡的核心病理环节^[8]。铁死亡机制示意图见图 1。在生理条件下, 铁离子以铁离子 (Fe^{3+}) 和亚铁离子 (Fe^{2+}) 两种氧化态存在, 并通过精密调控维持动态平衡。哺乳动物细胞通过转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1) 介导的内吞作用摄取转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合的三价铁 (Fe^{3+} -TF 复合物), 随后在溶酶体酸性环境中被前列腺六跨膜上皮抗原 3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3) 还原为 Fe^{2+} ^[9]。游离的 Fe^{2+} 通过二价金属离子转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 转运至胞质不稳定铁池 (labile iron pool, LIP), 部分经铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1) 外排以维持铁稳态^[10-11]。此外, 二价金属离子转运蛋白 ZIP8 (SLC39A8) 和 ZIP14 (SLC39A14) 也参与细胞质 Fe^{2+} 的摄取, 而铁蛋白重链 (ferritin heavy chain, FTH) 和轻链 (ferritin light chain, FTL) 通过形成铁蛋白复合物调控细胞内铁存储, 防止游离铁过量引发的毒性^[12]。然而, 当铁超载发生时, 过量 Fe^{2+} 通过芬顿反应 ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$) 产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 同时耗竭谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 并抑制 GPX4 活性, 导致脂质过氧化物清除障碍和膜结构崩解, 最终触发铁死亡^[13]。因此, 铁稳态在铁死亡的发生和发展过程中起着至关重要的作用。

1.2 脂质过氧化与铁死亡

脂质过氧化是铁死亡的标志性分子事件。研究表明, 脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 家族成员通过磷酸化酶激酶 G2 依赖性途径特异性催化 PUFA 的过氧化, 该过程是铁死亡发生的必要条件^[14]。其中含双烯丙基结构的花生四烯酸

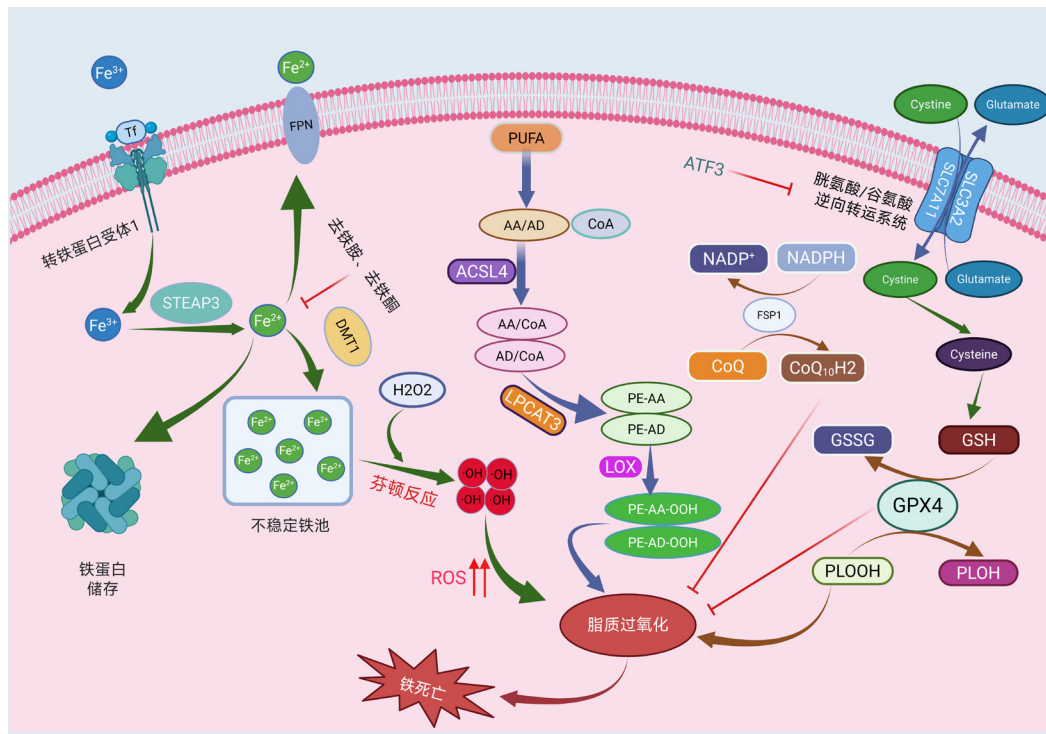


图1 铁死亡机制示意图

Figure 1. Schematic diagram of ferroptosis mechanism

注：图片由Biorender绘制；Tf.转铁蛋白；STEAP3.前列腺六跨膜上皮抗原3；FPN.铁转运蛋白；DMT1.二价金属离子转运蛋白1；·OH.羟基自由基；ROS.活性氧；PUFA.多不饱和脂肪酸；AA/AD.花生四烯酸/肾上腺素；CoA.辅酶A；ACSL4.酰基辅酶A合成酶长链家族成员4；LPCAT3.溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3；PE-AA/AD.花生四烯酸/肾上腺素-磷脂酰乙醇胺；LOX.脂氧合酶；PE-AA/AD-OOH.脂肪酸脂质过氧化物；ATF3.激活转录因子3；CoQ10.辅酶Q10；Cysteine.半胱氨酸；Glutamate.谷氨酸；GSH.谷胱甘肽；GSSG.氧化型谷胱甘肽；GPX4.谷胱甘肽过氧化物酶4；PLOOH.磷脂氢过氧化物；PLOH.磷脂醇；FSP1.铁死亡抑制蛋白1；CoQ10H2.泛醇；NADPH.还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。

(arachidonic acid, AA) 和肾上腺素 (adrenaline, AD) 因具有高氧化敏感性，成为铁死亡的关键脂质底物^[15]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 通过 ATP 依赖的酰化反应催化辅酶 A (coenzyme A, CoA) 与 AA/AD 结合生成 AA/AD-CoA 中间体，随后在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3) 介导下整合至磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 的 sn-2 位形成 PE-AA/AD 复合物。该复合物通过两种机制发生氧化修饰：① LOX 介导的立体选择性过氧化；② 铁催化的自由基链式反应，最终生成具有细胞毒性的 PE-AA/AD-OOH，导致膜通透性改变并触发铁死亡^[14, 16]。维生素 E 家族（如生育酚、生育三烯酚）通过淬灭脂质自由基和抑制 LOX 活性发挥保护作用^[15]。而载脂蛋白 E 则通过抑制铁蛋白自噬和激活 Nrf2/ARE 抗氧化通路双重机制拮抗铁死亡^[17]。

1.3 Xc-系统抑制与铁死亡

Xc- 系统是由重链亚基 SLC3A2 (CD98hc) 和轻链亚基 SLC7A11 (xCT) 组成的异二聚体跨

膜转运蛋白，以 1 : 1 化学计量比逆向转运胞外胱氨酸与胞内谷氨酸。摄入的胱氨酸在 GSH 合成限速步骤中被还原为半胱氨酸，作为 GSH 合成的关键前体物质^[18-19]。GPX4 利用 GSH 将磷脂氢过氧化物 (PLOOHs) 还原为无毒性的磷脂醇 (PLOHs)，同时生成氧化型谷胱甘肽 (GSSG)，后者经谷胱甘肽还原酶再生为 GSH 以维持抗氧化能力^[20]。研究表明，Xc- 系统和 GPX4 的活性与铁死亡的发生密切相关。Li 等^[21]研究发现，Xc- 系统的抑制会干扰 GSH 的合成，并降低 GPX4 的活性，导致脂质过氧化物的积聚，最终触发由氧化损伤介导的铁死亡。激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 等应激感应分子可通过抑制 Xc- 系统耗尽细胞内的 GSH，加速铁死亡诱导剂 Erastin 引发的铁死亡过程^[22]。相反，维持细胞内 GSH 和 GPX4 的正常功能可以防止铁死亡的发生^[23]。作为 NADH 依赖性的辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 氧化还原酶，铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 能够抑制 GPX4 非依赖性铁死亡^[24]。此外，

FSP1 在细胞膜上将 CoQ 还原为泛醇 (CoQ10H₂)，有效地抑制脂质过氧化和铁死亡的发生^[25]。因此，Xc⁻ 系统在铁死亡过程中起到了关键的调控作用，GSH 的缺乏和 GPX4 活性降低是导致细胞内铁死亡的重要原因。

2 铁死亡与AD

研究表明，铁死亡在 AD 的病理进程中具有关键调控作用。临床病理学证据显示，AD 患者及动物模型脑组织呈现显著的铁死亡特征性改变，包括铁稳态失衡、谷氨酸兴奋性毒性增强以及 ROS 介导的脂质过氧化累积，这些病理改变共同加剧神经元退行性病变^[26-27]。Huang 等^[28] 通过整合转录组学、蛋白质组学和代谢组学分析，首次阐明 A β 通过促进神经元铁死亡途径介导其神经毒性。值得注意的是，铁死亡不仅直接导致神经元结构与功能损伤，还可通过激活神经胶质细胞炎症级联反应，形成 A β 毒性增强的正反馈环路。近期研究表明，靶向敲低核苷转运蛋白 1 的水平可通过抑制小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体活化，显著降低促炎因子 (如 IL-1 β 、TNF- α) 的释放，从而减轻 AD 模型动物的 A β 沉积和 Tau 过度磷酸化^[29]。分子机制研究表明，铁死亡可通过糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 异常激活与蛋白酶体功能抑制双重途径，驱动 Tau 蛋白病理性聚集^[30]。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 作为铁死亡的关键调控节点，其激活可通过抑制 GSK-3 β 信号通路、降低 Tau 蛋白过度磷酸化水平，显著改善 AD 模型动物的认知功能障碍^[31]。特别需要指出的是，Xc⁻ 系统功能障碍可导致细胞外谷氨酸蓄积与 GSH 合成受阻，通过谷氨酸-NMDA 受体轴诱发神经元铁死亡，这一机制在 AD 早期发病过程中可能具有启动作用^[32]。在氧化应激调控层面，虽然目前关于脂质过氧化介导的神经元凋亡与突触可塑性损伤的研究尚不充分，但已有证据表明该过程通过促进 Tau 蛋白异常磷酸化参与 AD 病理进程^[33]。Park 等^[34] 发现 AD 患者星形胶质细胞中 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 表达上调，通过诱导线粒体代谢障碍与脂质过氧化反应，显著增强铁死亡易感性。干预研究显示， α -硫辛酸长期干预可有效抑制 P301S Tau 转基因小鼠模型的 Tau 病理进展，其机制涉

及 ROS 生成减少与 GPX4 表达上调^[35]。此外，精胺与环丙沙星也通过调控 GPX4 表达抑制脂质过氧化反应，在 AD 模型中展现出显著的神经保护效应^[36]。上述研究系统揭示了铁死亡在 AD 病理网络中的枢纽地位，为开发靶向铁死亡通路的神经保护策略提供了重要理论依据。

3 铁死亡在AD中的作用机制

铁作为人体必需微量元素，在中枢神经系统发育及功能维持中发挥关键作用，包括氧转运、线粒体氧化磷酸化、髓鞘形成及神经递质生物合成等代谢过程^[37]。铁稳态失衡可通过干扰上述生理功能诱发神经元功能障碍，并成为神经退行性病变的重要诱因。近年研究证实，铁死亡在 AD 病理进程中具有重要调控作用 (图 2)。具体而言，铁超载通过诱导脂质过氧化反应破坏细胞膜及亚细胞器完整性，同时加速 A β 沉积及神经炎症斑块形成，形成 AD 病理级联放大的恶性循环^[38-39]。

3.1 铁稳态失衡导致AD发病机制

研究者利用 DNA 酶荧光传感器对 5xFAD 转基因小鼠脑组织分析发现，海马、顶叶皮质及运动皮质等 AD 关键受累脑区中，Fe²⁺ 与 Fe³⁺ 含量及其比值 (Fe³⁺/Fe²⁺) 均显著升高^[40-41]。铁离子失衡通过促进 Tau 蛋白过度磷酸化，直接驱动 A β 沉积及 NFTs 形成最终导致学习记忆功能进行性损伤^[42-43]。上述证据表明，铁稳态失衡与铁死亡在 AD 中形成双向互作的致病网络。AD 患者颞下皮质等脑区的铁代谢紊乱与认知功能损害密切相关，这一过程涉及多种铁转运蛋白的异常表达。在 AD 患者脑组织中，TFR1 表达显著增加，而 FPN1 表达则明显减少，导致神经元内铁稳态失衡和铁超载^[44]。与此同时，AD 患者海马区和大脑皮层中 FTH 和 FTL 的表达水平也显著高于健康老年人^[45]。这些铁代谢失衡会进一步激活芬顿反应，导致 ROS 的产生，从而促进 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化，加剧 AD 的病理进程^[43]。值得注意的是，Peng 等^[46] 通过动物实验证实，通过敲除 *DMT1* 基因来减少神经元铁摄取，可以有效减轻 A β 相关病理改变并延缓 AD 进展。由此可见铁转运蛋白与 AD 之间存在密切联系。Smith 等^[47] 进一步通过组织成像技术揭示，AD 患者海马、运动皮层及中顶叶皮层中铁沉积与 A β 斑块及 NFTs 存在空间共定位，且铁负荷与神经退行程度呈正相关。深入机制研究表明，铁过

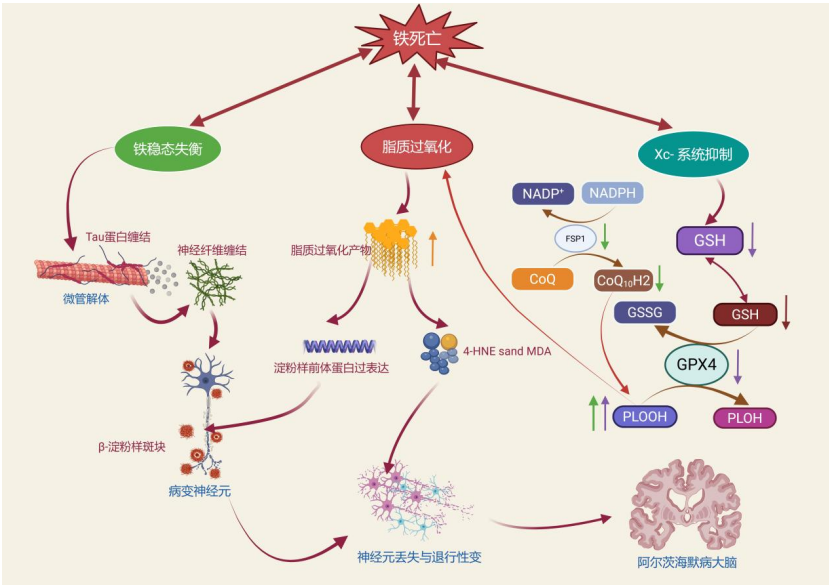


图2 铁死亡在AD中的作用机制示意图

Figure 2. Schematic diagram of the mechanism of ferroptosis in AD

注：图片由Biorender绘制；4-HNE,4-羟基壬烯醛；MDA,丙二醛；NADP+,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸；NADPH,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸；GSH,谷胱甘肽；GSSG,氧化型谷胱甘肽；GPX4,谷胱甘肽过氧化物酶4；PLOOH,磷脂氢过氧化物；PLOH,磷脂醇；FSP1,铁死亡抑制蛋白1；CoQ10,辅酶Q10；CoQ10H2,泛醇。

可通过以下途径加剧 AD 病理进程：①直接作用于 APP 代谢通路，促进 A β 异常剪切与沉积；②通过金属毒性效应诱导 Tau 蛋白过度磷酸化；③激活氧化应激反应，形成铁离子依赖性自由基损伤^[48-49]。在此基础上，Gong 等^[50]的磁共振成像（MRI）研究进一步证实，AD 患者脑内铁的异常聚集与 A β 病理负荷以及 NFTs 的密度之间存在显著的正相关关系。这一发现提示，铁代谢紊乱或许可以作为 AD 病理进展的一个潜在生物标志物。而其他的临床 MRI 研究也进一步揭示，AD 患者的海马体中不仅存在铁含量的异常升高，还伴随着组织结构的损伤，这为铁死亡的病理机制提供了直接的人体证据^[51]。值得注意的是，铁蛋白自噬障碍及 FPN 表达下调可导致细胞内游离铁蓄积，通过铁死亡途径诱发神经元损伤及突触可塑性丧失^[42, 52]。铁稳态失衡不仅加剧蛋白质错误折叠与聚集，还可通过脂质过氧化反应放大细胞毒性效应，最终导致神经元进行性丢失与功能衰退。上述研究为靶向铁代谢-铁死亡轴干预 AD 提供了理论依据。

3.2 脂质过氧化参与AD发病机制

脂质过氧化作为铁死亡的核心分子事件，在 AD 病理进程中发挥关键作用。铁死亡过程中过量产生的 ROS 通过激活 NOX4 形成自我放大

的氧化应激循环。研究证实，AD 模型星形胶质细胞中 NOX4 表达显著上调，通过促进铁死亡加重神经元损伤^[53]。Li 等^[54]采用双模型验证策略（SCOP 模型与 APP/PS1 转基因小鼠），发现天然黄酮类化合物 Avicularin 可通过调控 NOX4/Nrf2 信号轴，有效抑制氧化应激与铁死亡，改善认知功能。大脑作为高脂质含量器官（PUFA 占比 30%~35%），其独特的脂质组成使其对脂质过氧化损伤高度敏感^[55]。AD 患者脑组织检测显示，脂质过氧化标志物水平显著升高，其机制可能涉及：①通过上调 APP 表达促进 A β 异常生成^[56]；②产生 4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal, 4-HNE）和丙二醛（malondialdehyde, MDA）等毒性终产物，导致蛋白质交联与 DNA 损伤^[51, 57]。这些发现表明，与铁死亡相关的脂质过氧化在 AD 大脑中发挥了重要作用。干预研究为脂质过氧化的病理作用提供反向证据：脂肪酸合酶抑制剂通过减少 4-HNE 生成，显著延缓 AD 转基因小鼠认知衰退^[58]。生长激素释放肽通过抑制铁死亡-脂质过氧化发挥治疗作用，减轻 AD 小鼠的认知障碍^[59]。此外，小分子化合物（甜菜碱、硼酸）作为预保护剂，也可通过调节抗氧化系统和铁代谢，显著减轻 A β （1-42）诱导的氧化应激和铁死亡，从而保护大鼠突触体的完整性和功

能^[60]。这些发现提示,脂质过氧化标志物可能成为 AD 早期诊断的生物标志物,其调控通路为疾病治疗提供新靶点。

3.3 GSH/GPX4参与AD发病机制

GSH 作为核心抗氧化分子,其代谢紊乱与 AD 病理进展密切相关。临床研究发现,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)及 AD 患者海马与皮质区 GSH 水平显著降低^[61]。机制研究表明,细胞外谷氨酸浓度异常升高可通过抑制 Xc⁻ 系统,导致 GSH 合成受阻并引发双重效应:① GPX4 活性抑制,脂质过氧化清除能力下降;② LOX 通路异常激活,共同驱动铁死亡发生^[28]。值得注意的是,单细胞转录组分析揭示了 AD 中不同神经胶质细胞铁死亡调控的异质性,scRNA-seq 数据显示 AD 患者的少突胶质细胞、星形胶质细胞及其前体细胞均出现显著转录组重编程,其中星形胶质细胞表现出最明显的铁死亡相关基因表达改变,并鉴定出两个关键调控因子:①通过维持铁稳态发挥保护作用的铁储存蛋白 FTH1;②通过增强 ROS 应激下脂质过氧化反应加速铁死亡的促氧化因子 SAT1^[62]。分子病理学证据表明,AD 患者脑组织存在铁死亡相关基因表达谱改变,其中 *GPX4* 表达下调与疾病严重程度呈显著负相关^[63]。其调控机制涉及:① A β 沉积直接消耗 GSH 储备,导致 GPX4 功能失活;② GPX4 活性降低引发脂质过氧化物累积,形成 ROS-铁死亡正反馈环路^[64]。干预实验证实,补充 GSH 前体 γ -谷氨酰半胱氨酸乙酯可有效拮抗 A β 神经毒性,而纳米载体介导的 GSH 靶向递送系统为突破血脑屏障限制提供新策略^[65-66]。基因编辑与药理学研究进一步验证该通路的重要性:条件性敲除 *GPX4* 小鼠表现出海马依赖性记忆损伤及典型铁死亡标志物升高^[67]。这些发现确立了 GSH/GPX4 轴作为 AD 治疗的关键靶标,靶向该通路的药物研发已成为领域热点。

4 基于铁死亡治疗AD的相关研究进展

铁稳态失衡、脂质过氧化、Xc⁻ 系统抑制及 GPX4 活性降低共同构成 AD 中铁死亡的核心调控网络。该过程通过诱导氧化应激与线粒体功能障碍加速 AD 病理进程,使得靶向铁死亡通路成为极具潜力的治疗方向。目前干预策略主要涵盖

铁代谢调控、抗氧化防御激活及多靶点协同干预三个层面。

在铁代谢调控方面,铁螯合剂展现出双重特性:经典药物去铁胺虽能通过调节铁代谢有效抑制神经元铁死亡,但其长期应用的慢性毒性限制了临床转化^[68]。而新型铁螯合剂去铁酮凭借优异血脑屏障穿透性及低系统毒性,成为更安全的铁稳态调节候选药物^[69]。抗氧化剂通过多途径发挥作用:芳香胺抗氧化剂铁抑素-1 和利普司他丁 1 作为自由基清除剂可阻断 ROS 生成,显著改善 A β 诱导的 AD 小鼠的记忆下降^[42]。雾化吸入 GSH 通过上调抗氧化基因表达协同抑制铁死亡,减轻神经元损伤^[70]。维生素 E 则通过降低脂质过氧化水平减轻 A β 病理并改善认知功能^[57, 71]。其他抗氧化剂如 LA、硒等通过抑制脂质过氧化,也被广泛应用于 AD 的治疗^[72]。值得注意的是,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)作为抗氧化防御主调控因子,其激活可显著抑制铁死亡进程,减轻 AD^[73]。天然化合物如小檗碱和银杏内酯 B 通过增强 Nrf2/GPX4 轴保护神经元^[74-75],青蒿素类及黄酮类化合物(斯特鲁宾、非瑟酮)均可通过激活 Nrf2 信号通路发挥神经保护作用,减轻氧化应激和铁死亡对神经细胞的损伤^[76-77]。然而,星形胶质细胞源性乳铁蛋白则通过降低胞内铁水平并上调 GPX4 表达抑制铁死亡^[78]。值得注意的是,有研究证实铁死亡抑制剂在 AD 治疗中具有多重保护效应:在环境压力模型中,其可通过降低慢性噪声暴露大鼠海马区铁含量抑制铁死亡,从而缓解神经元损伤与认知障碍^[79]。进一步研究表明,天然来源的铁死亡抑制剂展现独特机制优势—赶黄草苷 A 通过激活 AMPK/Nrf2/GPX4 信号轴,双重抑制 A β 生成与 Tau 蛋白病理性聚集,显著降低其神经毒性^[80]。而天然多酚单宁酸则通过提高 GPX4 活性及表达水平,有效拮抗铁依赖性 A β 42 聚集,进而抑制氧化应激驱动的 AD 病理进程^[81]。新型纳米药物的开发为突破传统治疗瓶颈提供可能:三苯基膦修饰槲皮素纳米药物(TQCN)通过抑制线粒体氧化损伤及激活 Nrf2 通路改善 AD 病理^[82]。多功能双硒纳米球则通过抑制 A β 聚集与 Tau 磷酸化发挥双重保护效应^[83]。此外,肠道菌群代谢产物溶血磷脂酰胆碱通过 GPR119 受体降低铁死亡相关蛋白 ACSL4 的表达水平,减少了

Aβ 沉积并缓解了 AD^[84]，而四面体框架核酸通过 Aβ 依赖途径调控铁死亡基因表达^[85]，揭示了微生物-脑轴与生物材料干预的新方向。非药物干预策略同样值得关注：有氧运动通过调节铁代谢与抗氧化系统抑制铁死亡^[86]，多儿茶酚通过调控 Tau 蛋白液-液相分离拮抗铁死亡^[87]。

综上所述，铁死亡调控网络作为 AD 治疗的新兴靶点，通过铁稳态重塑、氧化应激抑制及多通路协同干预展现出显著的神经保护效应(表 1)。传统药物优化与纳米技术、天然产物及非药物策略的创新融合，为突破 AD 治疗瓶颈提供了多维解决方案。

表1 靶向铁死亡的AD治疗策略及机制
Table 1. Therapeutic strategies targeting ferroptosis in AD and their mechanisms

类型	代表药物	研究模型	作用机制	效应	参考文献
铁螯合剂	去铁胺	AD患者与动物模型	螯合铁离子，促进铁排泄	抑制铁死亡，提高认知功能	[68]
	去铁酮	AD动物模型	清除自由基，减少ROS生成，抑制脂质过氧化过程	显著改善Aβ诱导的AD小鼠的记忆下降	[69]
抗氧化剂	铁抑素-1	AD动物模型	清除自由基，减少ROS生成，抑制脂质过氧化过程	显著改善Aβ诱导的AD小鼠的记忆下降	[42]
	利普司他丁1	AD患者	减轻氧化应激，降低Aβ积累，抑制脂质过氧化	减轻学习和记忆缺陷，改善认知功能	[57, 71]
	维生素E				
	雾化谷胱甘肽	氧化应激细胞模型	上调SLC7A11表达，增强胱氨酸摄取促进GSH合成	抑制神经元铁死亡，恢复氧化还原平衡	[70]
	硒	3Tg-AD小鼠	上调GPX4活性	减少Aβ沉积，提高小鼠认知能力	[88]
Nrf2/GPX4激活剂	银杏内酯B	SAMP8衰老小鼠	激活Nrf2/ARE通路，增强GPX4和GCLM表达	抑制海马铁沉积，改善学习记忆能力	[74]
	小檗碱	3Tg-AD小鼠	促进Nrf2核转位，抑制Keap1依赖性降解	减少Aβ和p-Tau水平，缓解神经炎症	[75]
	青蒿素类、斯特鲁宾、非瑟酮	APP/PS1小鼠、Aβ42注射模型	激活Nrf2/HO-1通路或调控PI3K/Akt/Nrf2轴，抑制NOX4介导的氧化应激	恢复突触可塑性，减轻神经炎症反应	[76-77]
	乳铁蛋白	APP/PS1小鼠	降低胞内铁水平并上调GPX4表达	抑制铁死亡，减少神经元凋亡	[78]
蛋白酶体抑制剂	硼替佐米	hAPP 小鼠模型	抑制蛋白酶体活性，减少炎症因子的释放，抑制铁死亡	减少hAPP小鼠的P-gp降解，降低脑内Aβ水平	[89]
铁死亡抑制剂	赶黄草苷A	细胞/AD小鼠	激活AMPK/Nrf2/GPX4轴，双重抑制Aβ生成与Tau聚集	降低Aβ和p-Tau神经毒性，改善病理表型	[80]
	单宁酸	神经元细胞	提高GPX4的活性和细胞水平，降低氧化应激	调节高毒性Fe引起的Aβ42与Tau聚集	[81]
智能纳米药物	TQCN纳米颗粒	AD模型小鼠	抑制铁过载、重建Nrf2信号通路，缓解氧化应激和线粒体功能障碍	改善AD模型小鼠神经认知障碍	[82]
	CLNDSe双硒纳米球	APP/PS1小鼠	靶向血脑屏障受体，抑制Aβ聚集与Tau磷酸化	双重阻断Aβ/Tau病理，减轻神经元损伤	[83]
	四面体框架核酸	APP/PS1小鼠	表观调控ACSL4、TFRI基因表达	改善Y迷宫测试表现，抑制铁死亡	[85]
肠道菌群	溶血磷脂酰胆碱	5xFAD小鼠	肠道菌群触发LPC-GPR119-铁死亡轴	抑制铁死亡改善AD症状	[84]
物理干预	有氧运动	AD转基因小鼠模型	上调Nrf2，降低铁含量及脂质过氧化水平	改善水迷宫实验成绩，抑制海马铁死亡	[86]
	多儿茶酚	Tau转基因模型	调控Tau蛋白液-液相分离，抑制病理性聚集体形成	减少NFTs沉积，保护神经元功能	[87]

5 总结与展望

铁死亡作为 AD 病理网络的核心调控节点，其分子机制研究已取得显著进展：铁稳态失衡通过芬顿反应驱动脂质过氧化，Xc-/GPX4 轴功能障碍加剧氧化损伤，而 A β 与 Tau 病理通过激活 NOX4/GSK-3 β 等通路与铁死亡形成恶性循环。尽管靶向铁死亡的治疗策略在临床前模型中展现出神经保护潜力，但现有研究仍存在以下关键瓶颈：①主流 AD 转基因动物模型（如 5xFAD、APP/PS1 小鼠）过度简化 AD 病理，未能还原散发性 AD 中年龄相关性铁积累与 A β 沉积及 Tau 磷酸化的异质性；②铁死亡调控网络与神经炎症、线粒体功能障碍等 AD 相关病理过程的交互机制尚未阐明，尤其是胶质细胞-神经元交互在铁死亡级联反应中的作用仍需深入探索；③尽管靶向铁死亡通路的药物研发已成为 AD 治疗的重点方向，但多数候选药物（如铁螯合剂、GPX4 激活剂、铁死亡抑制剂）仅在动物模型中验证有效性，尚未进入临床试验阶段，缺乏大规模人群队列研究。此外，A β 单克隆抗体虽通过激活小胶质细胞清除 A β 展现潜力，但其高昂成本与血脑屏障穿透效率的局限性凸显了小分子铁死亡抑制剂的开发价值。

针对以上的研究瓶颈，未来可能需聚焦以下方向：①进行模型革新：目前已有研究表明斑马鱼与人类基因组高度同源且在神经系统发育相关通路中表现出高度保守性，因此，未来可将斑马鱼脑类器官与人源 iPSC 来源的神经元共培养，突破单一病理模型局限，模拟铁死亡驱动神经退行进程；②探索更精准治疗策略：设计抗体-药物偶联物递送系统，靶向神经元表面高表达的 TFR1，实现铁死亡抑制剂的精准递送，其次，联合调控铁代谢-自噬-死亡轴开发多靶点协同治疗方案；③推动技术创新：开发基于磁性纳米粒子的 MRI 探针或近红外荧光探针，实时追踪脑内脂质过氧化产物（如 4-HNE）的动态变化；建立 AD 患者脑脊液多组学数据库，联合检测 GPX4 活性、铁蛋白水平及氧化应激标志物，构建早期诊断模型并加速临床转化。唯有通过跨学科交叉整合（计算机生物学、纳米医学、临床影像学），方能实现铁死亡靶向治疗从基础研究向临床转化的实质性突破。

伦理声明：不适用

作者贡献：文献查阅与整理：王友年、刘强胜；论文撰写：王友年；文章修改：孟坤、周兰庭、王璐；文章审阅与经费支持：叶繁

数据获取：不适用

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Cummings J, Lee G, Nahed P, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022[J]. *Alzheimers Dement* (N Y), 2022, 8(1): e12295. DOI: [10.1002/trc2.12295](https://doi.org/10.1002/trc2.12295).
- 2 Tatulian SA. Challenges and hopes for Alzheimer's disease[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(4): 1027-1043. DOI: [10.1016/j.drudis.2022.01.016](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.01.016).
- 3 Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).
- 4 Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, et al. Alzheimer's disease: an updated overview of its genetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3754. DOI: [10.3390/ijms24043754](https://doi.org/10.3390/ijms24043754).
- 5 Fontana IC, Zimmer AR, Rocha AS, et al. Amyloid-beta oligomers in cellular models of Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2020, 155(4): 348-369. DOI: [10.1111/jnc.15030](https://doi.org/10.1111/jnc.15030).
- 6 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI: [10.1016/j.cell.2012.03.042](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042).
- 7 Weiland A, Wang Y, Wu W, et al. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7): 4880-4893. DOI: [10.1007/s12035-018-1403-3](https://doi.org/10.1007/s12035-018-1403-3).
- 8 Zille M, Karuppagounder SS, Chen Y, et al. Neuronal death after hemorrhagic stroke in vitro and in vivo shares features of ferroptosis and necroptosis[J]. *Stroke*, 2017, 48(4): 1033-1043. DOI: [10.1161/STROKEAHA.116.015609](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015609).
- 9 Gammella E, Buratti P, Cairo G, et al. The transferrin receptor: the cellular iron gate[J]. *Metallomics*, 2017, 9(10): 1367-1375. DOI: [10.1039/c7mt00143f](https://doi.org/10.1039/c7mt00143f).
- 10 Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6493. DOI: [10.3390/ijms22126493](https://doi.org/10.3390/ijms22126493).
- 11 Kuhn LC. Iron regulatory proteins and their role in controlling iron metabolism[J]. *Metallomics*, 2015, 7(2): 232-243. DOI: [10.1039/c4mt00164h](https://doi.org/10.1039/c4mt00164h).
- 12 Wang CY, Jenkitkasemwong S, Duarte S, et al. ZIP8 is an iron and zinc transporter whose cell-surface expression is up-regulated by cellular iron loading[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(41): 34032-34043. DOI: [10.1074/jbc.M112.367284](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.367284).
- 13 Jakaria M, Belaidi AA, Bush AI, et al. Ferroptosis as a mechanism of neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2021, 159(5): 804-825. DOI: [10.1111/jnc.15519](https://doi.org/10.1111/jnc.15519).

- 14 Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34): E4966–E4975. DOI: [10.1073/pnas.1603244113](https://doi.org/10.1073/pnas.1603244113).
- 15 Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81–90. DOI: [10.1038/nchembio.2238](https://doi.org/10.1038/nchembio.2238).
- 16 Riegman M, Sagie L, Galed C, et al. Ferroptosis occurs through an osmotic mechanism and propagates independently of cell rupture[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(9): 1042–1048. DOI: [10.1038/s41556-020-0565-1](https://doi.org/10.1038/s41556-020-0565-1).
- 17 Belaidi AA, Masaldan S, Southon A, et al. Apolipoprotein E potently inhibits ferroptosis by blocking ferritinophagy[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(2): 211–220. DOI: [10.1038/s41380-022-01568-w](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01568-w).
- 18 Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 449. DOI: [10.3390/ijms24010449](https://doi.org/10.3390/ijms24010449).
- 19 Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038–7050. DOI: [10.1111/febs.16059](https://doi.org/10.1111/febs.16059).
- 20 Feng L, Sun J, Xia L, et al. Ferroptosis mechanism and Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(8): 1741–1750. DOI: [10.4103/1673-5374.389362](https://doi.org/10.4103/1673-5374.389362).
- 21 Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88. DOI: [10.1038/s41419-020-2298-2](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2).
- 22 Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662–675. DOI: [10.1038/s41418-019-0380-z](https://doi.org/10.1038/s41418-019-0380-z).
- 23 Hayano M, Yang WS, Corn CK, et al. Loss of cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) induces the transsulfuration pathway and inhibits ferroptosis induced by cystine deprivation[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(2): 270–278. DOI: [10.1038/cdd.2015.93](https://doi.org/10.1038/cdd.2015.93).
- 24 Jin DY, Chen X, Liu Y, et al. A genome-wide CRISPR-Cas9 knockout screen identifies FSP1 as the warfarin-resistant vitamin K reductase[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 828. DOI: [10.1038/s41467-023-36446-8](https://doi.org/10.1038/s41467-023-36446-8).
- 25 Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688–692. DOI: [10.1038/s41586-019-1705-2](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2).
- 26 Lei J, Chen Z, Song S, et al. Insight into the role of ferroptosis in non-neoplastic neurological diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 231. DOI: [10.3389/fncel.2020.00231](https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00231).
- 27 Ma J, Liu J, Chen S, et al. Understanding the mechanism of ferroptosis in neurodegenerative diseases[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(8): 291. DOI: [10.31083/j.fbl2908291](https://doi.org/10.31083/j.fbl2908291).
- 28 Huang L, McClatchy DB, Maher P, et al. Intracellular amyloid toxicity induces oxytosis/ferroptosis regulated cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 828. DOI: [10.1038/s41419-020-03020-9](https://doi.org/10.1038/s41419-020-03020-9).
- 29 张效源, 马子腾, 贾云芳, 等. 靶向敲低腺苷转运体 1 通过降低炎症反应对阿尔茨海默病的保护作用研究[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(23): 2588–2598. [Zhang XY, Ma ZT, Jia YF, et al. Knockdown of equilibrative nucleotide transporter 1 protects against Alzheimer's disease by reducing inflammatory response[J]. *Journal of Army Medical University*, 2024, 46(23): 2588–2598.] DOI: [10.16016/j.2097-0927.202403052](https://doi.org/10.16016/j.2097-0927.202403052).
- 30 Wang S, Jiang Y, Liu Y, et al. Ferroptosis promotes microtubule-associated protein tau aggregation via GSK-3 β activation and proteasome inhibition[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1486–1501. DOI: [10.1007/s12035-022-02731-8](https://doi.org/10.1007/s12035-022-02731-8).
- 31 Wang L, Li N, Shi FX, et al. Upregulation of AMPK ameliorates Alzheimer's disease-like tau pathology and memory impairment[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(8): 3349–3361. DOI: [10.1007/s12035-020-01955-w](https://doi.org/10.1007/s12035-020-01955-w).
- 32 Zhang L, Liu W, Liu F, et al. IMCA induces ferroptosis mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR pathway in colorectal cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1675613. DOI: [10.1155/2020/1675613](https://doi.org/10.1155/2020/1675613).
- 33 Luengo E, Buendia I, Fernandez-Mendivil C, et al. Pharmacological doses of melatonin impede cognitive decline in tau-related Alzheimer models, once tauopathy is initiated, by restoring the autophagic flux[J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(1): e12578. DOI: [10.1111/jpi.12578](https://doi.org/10.1111/jpi.12578).
- 34 Park MW, Cha HW, 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[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101947. DOI: [10.1016/j.redox.2021.101947](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101947).
- 35 Zhang YH, Wang DW, Xu SF, et al. α -Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 535–548. DOI: [10.1016/j.redox.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.11.001).
- 36 Youssef M, Mohamed TM, Bakry AA, et al. Synergistic effect of spermidine and ciprofloxacin against Alzheimer's disease in male rat via ferroptosis modulation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 263(Pt 2): 130387. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2024.130387](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130387).
- 37 Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(10): 1045–1060. DOI: [10.1016/S1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70117-6).
- 38 Mezzanotte M, Stanga S. Brain iron dyshomeostasis and ferroptosis in Alzheimer's disease pathophysiology: two faces of the same coin[J]. *Aging Dis*, 2024. DOI: [10.14336/AD.2024.0094](https://doi.org/10.14336/AD.2024.0094).
- 39 Streit WJ, Phan L, Bechmann I. Ferroptosis and pathogenesis of neuritic plaques in Alzheimer disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77(1): 100005. DOI: [10.1124/pharmrev.123.000823](https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.000823).
- 40 Wu Y, Torabi SF, Lake RJ, et al. Simultaneous Fe(2+)/Fe(3+) imaging shows Fe(3+) over Fe(2+) enrichment in Alzheimer's disease mouse brain[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(16): e7622. DOI: [10.1126/sciadv.ade7622](https://doi.org/10.1126/sciadv.ade7622).
- 41 Prasanna G, Jing P. Self-assembly of N-terminal Alzheimer's beta-amyloid and its inhibition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 950–956. DOI: [10.1016/j.bbrc.2020.10.065](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.065).

- 42 Bao WD, Pang P, Zhou XT, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(5): 1548–1562. DOI: [10.1038/s41418-020-00685-9](https://doi.org/10.1038/s41418-020-00685-9).
- 43 Wang XL, Zhai RQ, Li ZM, et al. Constructing a prognostic risk model for Alzheimer's disease based on ferroptosis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1168840. DOI: [10.3389/fnagi.2023.1168840](https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1168840).
- 44 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. DOI: [10.1002/alz.12282](https://doi.org/10.1002/alz.12282).
- 45 Zhang N, Yu X, Xie J, et al. New insights into the role of ferritin in iron homeostasis and neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2812–2823. DOI: [10.1007/s12035-020-02277-7](https://doi.org/10.1007/s12035-020-02277-7).
- 46 Peng W, Chung KB, Lawrence BP, et al. DMT1 knockout abolishes ferroptosis induced mitochondrial dysfunction in *C. elegans* amyloid beta proteotoxicity[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224: 785–796. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.034](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.034).
- 47 Smith MA, Zhu X, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(1): 363–372. DOI: [10.3233/JAD-2010-1239](https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1239).
- 48 Spotorno N, Acosta-Cabronero J, Stomrud E, et al. Relationship between cortical iron and tau aggregation in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1341–1349. DOI: [10.1093/brain/awaa089](https://doi.org/10.1093/brain/awaa089).
- 49 Peng Y, Chang X, Lang M. Iron homeostasis disorder and Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12442. DOI: [10.3390/ijms222212442](https://doi.org/10.3390/ijms222212442).
- 50 Gong NJ, Dibb R, Bulk M, et al. Imaging beta amyloid aggregation and iron accumulation in Alzheimer's Disease using quantitative susceptibility mapping MRI[J]. *Neuroimage*, 2019, 191: 176–185. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2019.02.019](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.019).
- 51 Raven EP, Lu PH, Tishler TA, et al. Increased iron levels and decreased tissue integrity in hippocampus of Alzheimer's disease detected in vivo with magnetic resonance imaging[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(1): 127–136. DOI: [10.3233/JAD-130209](https://doi.org/10.3233/JAD-130209).
- 52 Chen Z, Zheng N, Wang F, et al. The role of ferritinophagy and ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 2025, 1850: 149340. DOI: [10.1016/j.brainres.2024.149340](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149340).
- 53 Maimaiti Y, Su T, Zhang Z, et al. NOX4-mediated astrocyte ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 88. DOI: [10.1186/s13578-024-01266-w](https://doi.org/10.1186/s13578-024-01266-w).
- 54 Li Z, Lu Y, Zhen Y, et al. Avicularin inhibits ferroptosis and improves cognitive impairments in Alzheimer's disease by modulating the NOX4/Nrf2 axis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156209. DOI: [10.1016/j.phymed.2024.156209](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156209).
- 55 Peng W, Zhu Z, Yang Y, et al. N2L, a novel lipoic acid–niacin dimer, attenuates ferroptosis and decreases lipid peroxidation in HT22 cells[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 250–259. DOI: [10.1016/j.brainresbull.2021.06.014](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.06.014).
- 56 Ferre-Gonzalez L, Pena-Bautista C, Baquero M, et al. Assessment of lipid peroxidation in Alzheimer's disease differential diagnosis and prognosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 551. DOI: [10.3390/antiox11030551](https://doi.org/10.3390/antiox11030551).
- 57 Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49. DOI: [10.1038/s41392-020-00428-9](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00428-9).
- 58 Ates G, Goldberg J, Currais A, et al. CMS121, a fatty acid synthase inhibitor, protects against excess lipid peroxidation and inflammation and alleviates cognitive loss in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101648. DOI: [10.1016/j.redox.2020.101648](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101648).
- 59 Guo Y, Zhao J, Liu X, et al. Ghrelin induces ferroptosis resistance and M2 polarization of microglia to alleviate neuroinflammation and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2025, 20(1): 6. DOI: [10.1007/s11481-024-10165-3](https://doi.org/10.1007/s11481-024-10165-3).
- 60 Hacıoglu C, Kar F, Ozbayer C, et al. Ex vivo investigation of betaine and boric acid function as preprotective agents on rat synaptosomes to be treated with A β (1–42)[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(4): 2138–2149. DOI: [10.1002/tox.24098](https://doi.org/10.1002/tox.24098).
- 61 Plascencia-Villa G, Perry G. Preventive and therapeutic strategies in Alzheimer's disease: focus on oxidative stress, redox metals, and ferroptosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(8): 591–610. DOI: [10.1089/ars.2020.8134](https://doi.org/10.1089/ars.2020.8134).
- 62 Dang Y, He Q, Yang S, et al. FTH1- and SAT1-induced astrocytic ferroptosis is involved in Alzheimer's disease: evidence from single-cell transcriptomic analysis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1177. DOI: [10.3390/ph15101177](https://doi.org/10.3390/ph15101177).
- 63 Dar NJ, John U, Bano N, et al. Oxytosis/Ferroptosis in neurodegeneration: the underlying role of master regulator glutathione peroxidase 4 (GPX4)[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(3): 1507–1526. DOI: [10.1007/s12035-023-03646-8](https://doi.org/10.1007/s12035-023-03646-8).
- 64 Zhang Y, Swanda RV, Nie L, et al. mTORC1 couples cyst(e)ine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1589. DOI: [10.1038/s41467-021-21841-w](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21841-w).
- 65 Charisis S, Ntanasi E, Yannakoulia M, et al. Plasma GSH levels and Alzheimer's disease. A prospective approach.: Results from the HELIAD study[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 274–282. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.027](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.027).
- 66 Haddad M, Hervé V, Ben KM, et al. Glutathione: an old and small molecule with great functions and new applications in the brain and in Alzheimer's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(4): 270–292. DOI: [10.1089/ars.2020.8129](https://doi.org/10.1089/ars.2020.8129).
- 67 Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8–17. DOI: [10.1016/j.redox.2017.01.021](https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.021).
- 68 Farr AC, Xiong MP. Challenges and opportunities of deferoxamine delivery for treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and intracerebral hemorrhage[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(2): 593–

609. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.0c00474](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00474).
- 69 Zhang Y, Guo T, Ding Y, et al. Taurine and deferiprone against Al-linked apoptosis in rat hippocampus[J]. J Trace Elem Med Biol, 2023, 76: 127113. DOI: [10.1016/j.jtemb.2022.127113](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127113).
- 70 Lana JV, Rios A, Takeyama R, et al. Nebulized glutathione as a key antioxidant for the treatment of oxidative stress in neurodegenerative conditions[J]. Nutrients, 2024, 16(15): 2476. DOI: [10.3390/nu16152476](https://doi.org/10.3390/nu16152476).
- 71 Liu XX, Wu PF, Liu YZ, et al. Association between serum vitamins and the risk of Alzheimer's disease in Chinese population[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 85(2): 829–836. DOI: [10.3233/JAD-215104](https://doi.org/10.3233/JAD-215104).
- 72 Zhao D, Yang K, Guo H, et al. Mechanisms of ferroptosis in Alzheimer's disease and therapeutic effects of natural plant products: a review[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164: 114312. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.114312](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114312).
- 73 Tang Z, Chen Z, Guo M, et al. NRF2 deficiency promotes ferroptosis of astrocytes mediated by oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(10): 7517–7533. DOI: [10.1007/s12035-024-04023-9](https://doi.org/10.1007/s12035-024-04023-9).
- 74 Shao L, Dong C, Geng D, et al. Ginkgolide B protects against cognitive impairment in senescence-accelerated P8 mice by mitigating oxidative stress, inflammation and ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 572: 7–14. DOI: [10.1016/j.bbrc.2021.07.081](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.07.081).
- 75 Li X, Chen J, Feng W, et al. Berberine ameliorates iron levels and ferroptosis in the brain of 3 x Tg-AD mice[J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154962. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.154962](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154962).
- 76 Deng PX, Silva M, Yang N, et al. Artemisinin inhibits neuronal ferroptosis in Alzheimer's disease models by targeting KEAP1[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(2): 326–337. DOI: [10.1038/s41401-024-01378-6](https://doi.org/10.1038/s41401-024-01378-6).
- 77 Goujon M, Liang Z, Soriano-Castell D, et al. The neuroprotective flavonoids sterubin and fisetin maintain mitochondrial health under Oxytotic/ferroptotic stress and improve bioenergetic efficiency in HT22 neuronal cells[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(4): 460. DOI: [10.3390/antiox13040460](https://doi.org/10.3390/antiox13040460).
- 78 Fan YG, Ge RL, Ren H, et al. Astrocyte-derived lactoferrin inhibits neuronal ferroptosis by reducing iron content and GPX4 degradation in APP/PS1 transgenic mice[J]. Pharmacol Res, 2024, 209: 107404. DOI: [10.1016/j.phrs.2024.107404](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107404).
- 79 Ma J, Zhang J, Ou Z, et al. Chronic noise exposure induces Alzheimer's disease-like neuropathology and cognitive impairment via ferroptosis in rat hippocampus[J]. Environ Health Prev Med, 2024, 29: 50. DOI: [10.1265/ehpm.24-00126](https://doi.org/10.1265/ehpm.24-00126).
- 80 Yong Y, Yan L, Wei J, et al. A novel ferroptosis inhibitor, Thonningianin A, improves Alzheimer's disease by activating GPX4[J]. Theranostics, 2024, 14(16): 6161–6184. DOI: [10.7150/thno.98172](https://doi.org/10.7150/thno.98172).
- 81 Baruah P, Moorthy H, Ramesh M, et al. A natural polyphenol activates and enhances GPX4 to mitigate amyloid-beta induced ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. Chem Sci, 2023, 14(35): 9427–9438. DOI: [10.1039/d3sc02350h](https://doi.org/10.1039/d3sc02350h).
- 82 Liu Y, Zhao D, Yang F, et al. *In situ* self-assembled phytopolyphenol-coordinated intelligent nanotherapeutics for multipronged management of ferroptosis-driven Alzheimer's disease[J]. ACS Nano, 2024, 18(11): 7890–7906. DOI: [10.1021/acsnano.3c09286](https://doi.org/10.1021/acsnano.3c09286).
- 83 Wang J, Wang Z, Li Y, et al. Blood brain barrier-targeted delivery of double selenium nanospheres ameliorates neural ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. Biomaterials, 2023, 302: 122359. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2023.122359](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122359).
- 84 Zha X, Liu X, Wei M, et al. Microbiota-derived lysophosphatidylcholine alleviates Alzheimer's disease pathology via suppressing ferroptosis[J]. Cell Metab, 2025, 37(1): 169–186. DOI: [10.1016/j.cmet.2024.10.006](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.10.006).
- 85 Tan L, Xie J, Liao C, et al. Tetrahedral framework nucleic acids inhibit A β -mediated ferroptosis and ameliorate cognitive and synaptic impairments in Alzheimer's disease[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 682. DOI: [10.1186/s12951-024-02963-x](https://doi.org/10.1186/s12951-024-02963-x).
- 86 Hao Z, Guo X, Wu J, et al. Revisiting the benefits of exercise for Alzheimer's disease through the lens of ferroptosis: a new perspective[J]. Aging Dis, 2024. DOI: [10.14336/AD.2024.1560](https://doi.org/10.14336/AD.2024.1560).
- 87 Moorthy H, Ramesh M, Padhi D, et al. Polycatechols inhibit ferroptosis and modulate tau liquid-liquid phase separation to mitigate Alzheimer's disease[J]. Mater Horiz, 2024, 11(13): 3082–3089. DOI: [10.1039/d4mh00023d](https://doi.org/10.1039/d4mh00023d).
- 88 Zhang ZH, Wu QY, Chen C, et al. Comparison of the effects of selenomethionine and selenium-enriched yeast in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Food Funct, 2018, 9(7): 3965–3973. DOI: [10.1039/c7fo02063e](https://doi.org/10.1039/c7fo02063e).
- 89 Vulin M, Zhong Y, Maloney BJ, et al. Proteasome inhibition protects blood-brain barrier P-glycoprotein and lowers A β brain levels in an Alzheimer's disease model[J]. Fluids Barriers CNS, 2023, 20(1): 70. DOI: [10.1186/s12987-023-00470-z](https://doi.org/10.1186/s12987-023-00470-z).

收稿日期: 2025 年 01 月 01 日 修回日期: 2025 年 04 月 21 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 王友年, 刘强胜, 孟坤. 铁死亡在阿尔茨海默病中的分子机制及靶向治疗突破: 从基础到临床转化[J]. 医学新知, 2025, 35(6): 697–707. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501002](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501002).
Wang YN, Liu QS, Meng K. Molecular mechanisms of ferroptosis in Alzheimer's disease and breakthroughs in targeted therapeutics: translational advances from bench to bedside[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(6): 697–707. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501002](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501002).