

补肾填髓方通过SLC7A11/GSH/GPX4信号通路改善APP/PS1小鼠铁死亡及认知的机制研究

周梦玲¹, 王燕丽¹, 赵佳峪¹, 赖思佳¹, 于博睿^{2,3*}

(1.首都医科大学附属北京中医医院老年病科, 北京 100010; 2.天津中医药大学第一附属医院肾病科, 天津 300381;
3.国家中医临床医学研究中心, 天津 300381)

摘要: **目的** 探究补肾填髓方是否可通过调节溶质载体家族7成员11 (SLC7A11) /谷胱甘肽 (GSH) /谷胱甘肽过氧化物酶4 (GPX4) 通路, 改善阿尔茨海默病 (AD) 小鼠认知功能并抑制神经元铁死亡。**方法** 以6月龄APP/PS1小鼠为研究对象, 随机分为模型组、阳性药组及中药组, 另取同月龄C57BL/6J小鼠为正常组, 每组8只, 分别给予盐酸多奈哌齐、补肾填髓方与蒸馏水, 连续灌胃12周。采用Morris水迷宫评估小鼠行为学、HE染色观察海马组织病理变化、透射电镜观察小鼠海马区神经元线粒体超微结构、Western blot法检测SLC7A11、GPX4蛋白表达水平、比色法测定GSH、丙二醛以及二价铁离子 (Fe^{2+}) 的含量。**结果** 与模型组相比, 中药组可缩短AD小鼠逃避潜伏期、增加目标象限穿越次数, 减轻海马神经元损伤、改善线粒体损伤; 同时上调SLC7A11和GPX4等铁死亡关键蛋白的表达, 提升GSH含量, 减少MDA及 Fe^{2+} 含量。**结论** 补肾填髓方可能通过调控SLC7A11/GSH/GPX4信号通路, 抑制神经元铁死亡、改善AD小鼠认知功能。

关键词: 阿尔茨海默病; 补肾填髓方; 铁死亡; SLC7A11/GSH/GPX4信号通路; APP/PS1小鼠

中图分类号: R289

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2026)09-1088-06

Study on improvement of ferroptosis and cognition in APP/PS1 mice via the SLC7A11/GSH/GPX4 signaling pathway with Bushen Tiansui Formula

ZHOU Mengling¹, WANG Yanli¹, ZHOU Jiayu¹, LAI Sijia¹, YU Borui^{2,3*}

(1. Department of Geriatrics, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China;
2. Department of Nephrology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; 3. National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin 300381, China)

Abstract: Objective To investigate whether Bushen Tiansui Formula can improve cognitive function and inhibit neuronal ferroptosis in Alzheimer's disease (AD) mice by regulating the solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11)/glutathione (GSH)/glutathione peroxidase 4 (GPX4) pathway. **Methods** Six-month-old APP/PS1 mice were used as the research subjects and randomly divided into the model group, the positive drug group and the traditional Chinese medicine (TCM) group, and age-matched C57BL/6J mice were selected as the normal control group, with 8 mice in each group. The mice were respectively administered donepezil hydrochloride, Bushen Tiansui Formula and distilled water by gavage continuously for 12 weeks; Subsequently, Morris water maze was used to evaluate behavioral performance; The pathological changes in hippocampal tissue

基金项目: 北京中医医院院级课题暨两院合作课题 (LYYB202219); 中华中医药学会 (2024-2026年度) 青年人才托举工程项目 (CACM-2024-QNRC2-B03)

作者简介: 周梦玲 (1992—), 女, 博士, 主要从事神经变性病的中医药防治研究

***通信作者:** 于博睿, 女, 主治医师, 电子信箱-yu_borui@163.com

were observed by HE staining; The mitochondrial ultrastructure in hippocampal neurons of mice was observed by transmission electron microscopy; Western blot was used to detect the levels of SLC7A11 and GPX4; Colorimetric assay was used to detect the contents of glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and ferrous ion (Fe^{2+}). **Results** Compared with the model group, the TCM group could shorten the escape latency, increase the number of platform crossings in the target quadrant, reduce hippocampal neuronal damage, improve mitochondrial impairment, upregulate the expression of ferroptosis-related proteins such as SLC7A11 and GPX4, increase GSH contents, and decrease MDA and Fe^{2+} levels. **Conclusion** Bushen Tiansui Formula may inhibit neuronal ferroptosis and improve cognitive function in AD mice by regulating the SLC7A11/GSH/GPX4 pathway.

Keywords: Alzheimer's disease; Bushen Tiansui Formula; ferroptosis; solute carrier family 7 member 11 / glutathione / glutathione peroxidase 4 pathway; APP/PS1 mice

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人痴呆最常见的类型, 同时也是导致其失能的主要疾病之一, 临床以多认知域功能的进行性下降、伴发多种精神行为症状, 最终出现日常生活能力下降为主要表现^[1]。伴随目前社会老龄化程度逐渐加剧, AD发病率逐年攀升, 给家庭与社会带来了沉重的照料负担与经济压力^[2]。铁死亡是一种由铁离子异常沉积与脂质过氧化物积累共同介导的细胞程序性死亡方式^[3]。现有研究^[4]证实, 铁死亡在AD的发生与进展过程中发挥重要作用。溶质载体家族7成员11 (solute carrier family 7member 11, SLC7A11) /谷胱甘肽 (glutathione, GSH) /谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 通路作为调控铁死亡的关键路径, 可通过调控脂质过氧化反应, 促进神经元铁死亡, 进而推动AD的进展。因此, 靶向调控SLC7A11/GSH/GPX4通路、抑制铁死亡成为AD治疗领域极具潜力的研究方向。

目前临床中, AD的治疗仍以胆碱酯酶抑制剂、兴奋性谷氨酸受体拮抗剂等对症药物为主。然而, 这些药物仅能暂时缓解临床症状, 无法改变疾病病程, 且伴随诸多不良反应^[5-6]。近年来, 虽然有部分针对AD病理机制的新药上市, 例如靶向 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的Lecanemab和Donanemab, 和以肠道菌群为干预靶点的甘露寡糖二酸等^[7-8], 但由于缺乏充分的临床数据支持, 其疗效及安全性仍存在一定争议。中药凭借副作用小的特点, 在AD治疗中展现出独特潜力。药物实验发现多种中药单体及复方制剂能够通过调节铁代谢紊乱、抑制脂质过氧化等多种途径, 有效延缓AD的疾病进展^[9-10]。

肾虚髓减证不仅是老年人的基本证候, 还是AD的核心病机^[11-12]。本研究中的补肾填髓方, 是以《景岳全书》记载的“左归丸”为基础化裁而成, 具

有补肾填髓的功效。既往研究^[13-14]提示左归丸对于老年人认知功能具有明确的改善效果。基于此, 本研究以APP/PS1双转基因小鼠为研究对象, 通过动物实验探讨补肾填髓方是否能够通过调控SLC7A11/GSH/GPX4通路, 抑制铁死亡, 从而发挥延缓AD疾病进展的作用。

1 材料

1.1 实验动物

选取6月龄APP/PS1转基因雄鼠以及同月龄C57BL/6J雄鼠为研究对象, 均购自北京唯尚立德生物科技有限公司, 许可证编号: SCXK (京) 2021-0010。所有小鼠于北京中医药研究所动物房适应性饲养1周后开展正式实验。饲养温度20~26℃, 相对湿度30%~70%, 昼夜明暗交替时间12 h/12 h, 小鼠自由采食灭菌饲料、饮用灭菌水。本研究经首都医科大学实验动物伦理专业委员会审核批准 (审批号: BJTCM-M-2024-05-01)。

1.2 药物与试剂

补肾填髓方组方: 熟地黄30 g, 山茱萸10 g, 枸杞子12 g, 菟丝子12 g, 肉苁蓉15 g, 山药12 g, 龟板15 g, 石菖蒲15 g。中药饮片购于首都医科大学附属北京中医医院, 经专业药师鉴定, 均符合《中国药典》标准。盐酸多奈哌齐片: 卫材 (中国) 药业有限公司生产, 国药准字H20050978, 规格: 5 mg/片。重组Anti-Glutathione Peroxidase 4抗体 (英国Abcam公司, ab125066); SLC7A11抗体 (英国Abcam公司, ab307601); GAPDH (美国Med Chem Express公司, YA418); 山羊抗兔抗体 (英国Abcam公司, ab6721); 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 测试盒 (北京百奥创新科技有限公司, E-BC-K025-M); 还原型GSH测试盒 (北京百奥创新科技有限公司, E-BC-K030-M); 亚铁离子 (Fe^{2+}) 比色法测试盒 (北

京百奥创新科技有限公司, E-BC-K773-M)。

1.3 实验仪器

Morris水迷宫系统(MT-200型, 北京众实迪科技发展有限公司)、电泳槽(VE-180, Tanon)、电泳仪(EPS300, Tanon)、透射电子显微镜(JEM1400, 日本电子)、多功能酶标仪(Epoch, BioTek)、光学显微镜(CX41, OLYMPUS)、涡旋仪(D1008E, SCILOGEX)、数显恒温水浴锅(Hrr6, 上海力辰邦西)、电热恒温培养箱(ICV-450, 日本ASONE)、台式微量高速离心机(H1650-W, 湖南湘仪)。

2 方法

2.1 药品制备

煎煮时先将所有药材置于煎药袋, 水中浸泡1 h后, 武火煮沸再转文火继续煎煮20 min。完成后, 将药液过滤保存, 反复煎煮3次, 合并浓缩滤液至含生药 $1.8\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用, 保质期3 d。

2.2 分组及给药

将24只6月龄APP/PS1雄性小鼠适应性喂养1周后, 随机分为模型组、阳性药组及中药组, 每组8只; 另选取8只6月龄C57BL/6J雄性小鼠作为正常组。参照成人与小鼠等效剂量换算公式计算各组小鼠所需药物剂量^[15]。所有小鼠适应性饲养1周后, 每日上午灌胃1次, 连续灌胃3个月后取材, 灌胃具体方法如下:

正常组: C57 BL/6J小鼠+蒸馏水。模型组: APP/PS1小鼠+蒸馏水。阳性药组: APP/PS1小鼠+盐酸多奈哌齐($0.92\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。中药组: APP/PS1小鼠+补肾填髓方($7.46\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。

2.3 行为学检测

实验在一直径120 cm, 高40 cm的圆形水池中进行, 内置直径10 cm的隐藏平台, 水温维持在 $(22\pm 1)\text{ }^{\circ}\text{C}$, 添加适量脱脂奶粉使池水不透明。每只小鼠接受定位航行实验5 d, 平台固定于水池某一象限, 记录60 s内小鼠从不同起始点到达平台的逃避潜伏期。第6天移除平台后进行空间探索实验, 记录小鼠在目标象限停留时间以及穿越原平台所在区域的次数。

2.4 苏木精-伊红染色观察海马病理形态

脑组织经4%多聚甲醛固定, 脱水、包埋、切片、脱蜡水化, 经苏木精-伊红染色(Hematoxylin and Eosin Staining, HE)后, 光镜下观察小鼠海马

CA1区神经元形态。

2.5 透射电镜观察海马超微结构

将小鼠海马组织置于电镜固定液中, 切割为若干 1 mm^3 组织块, 随即置于2.5%戊二醛固定24 h, PBS缓冲液漂洗6 h, 后置于1%锇酸中固定2 h; 经脱水、浸透、包埋、切片、染色后, 用透射电镜(transmission electron microscopy, TEM)观察神经细胞内超微结构变化并采集图像。

2.6 Western blot检测SLC7A11、GPX4蛋白表达量

提取海马组织样本总蛋白, 取等量蛋白($20\sim 30\text{ }\mu\text{g}$)经SDS-PAGE凝胶电泳分离, 转膜至PVDF膜, 封闭液封闭后加入一抗, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜; TBST洗涤3次后加入二抗孵育1 h; 最后通过化学发光法对目标蛋白条带进行检测。以GAPDH灰度值作为内参, 采用Image J进行图像灰度值分析。

2.7 比色法检测GSH、MDA、 Fe^{2+} 含量

取小鼠海马组织匀浆、离心并取上清液, 严格按照GSH、MDA、 Fe^{2+} 检测试剂盒说明书将样品和试剂配制混合液, 水浴、离心后取上清液, 吸取 $200\text{ }\mu\text{L}$ 加入至96孔板中, 测定各孔吸光度并计算GSH、MDA、 Fe^{2+} 浓度。

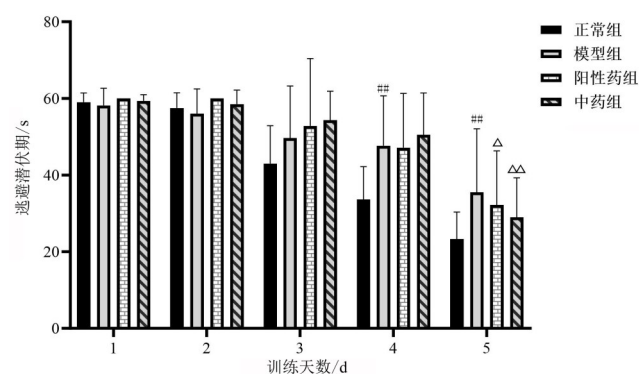
2.8 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计处理, 结果用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用LSD法。非正态分布或方差不齐时采用秩和检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

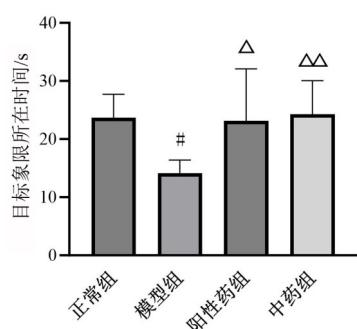
3.1 各组空间学习记忆能力结果

见图1、图2。



注: 与正常组比较, ## $P<0.01$; 与模型组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

图1 各组逃避潜伏期结果



注:与正常组比较, $\# P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

图2 各组空间探索实验结果

3.2 各组海马CA1区病理变化

HE染色结果显示,正常组、阳性药组和中药组小鼠海马CA1区神经元细胞结构完好,排列相对整齐,结构较清晰,细胞质颜色均匀;模型组

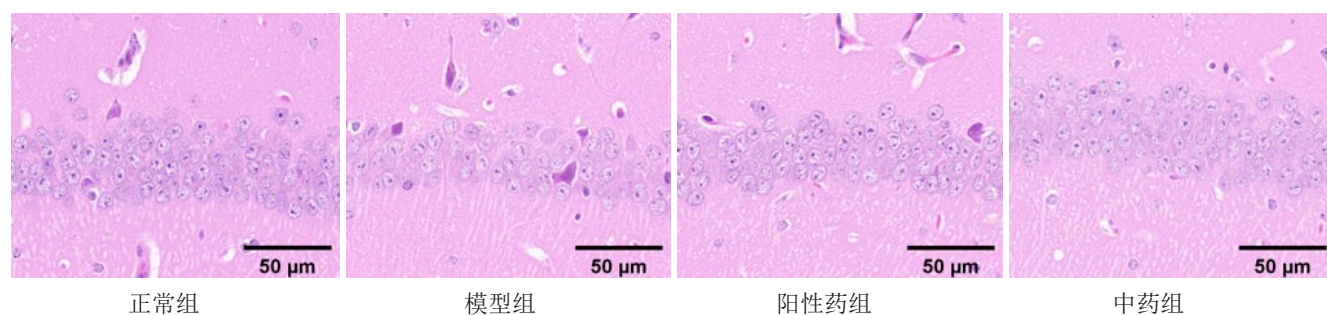


图3 各组海马CA1区HE染色结果(×400)

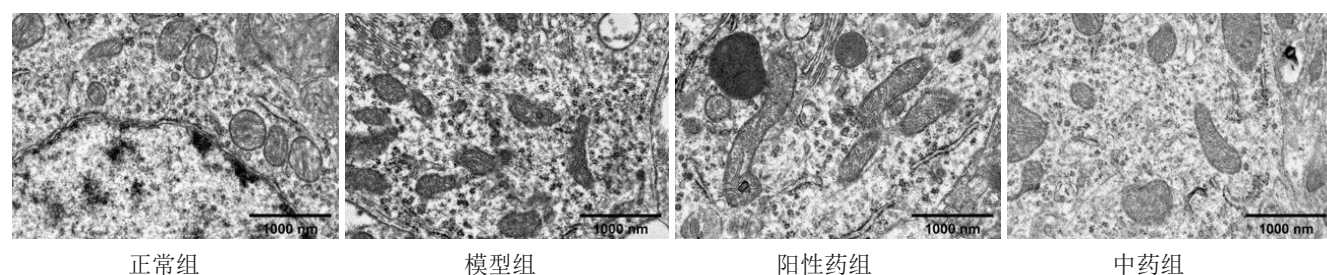
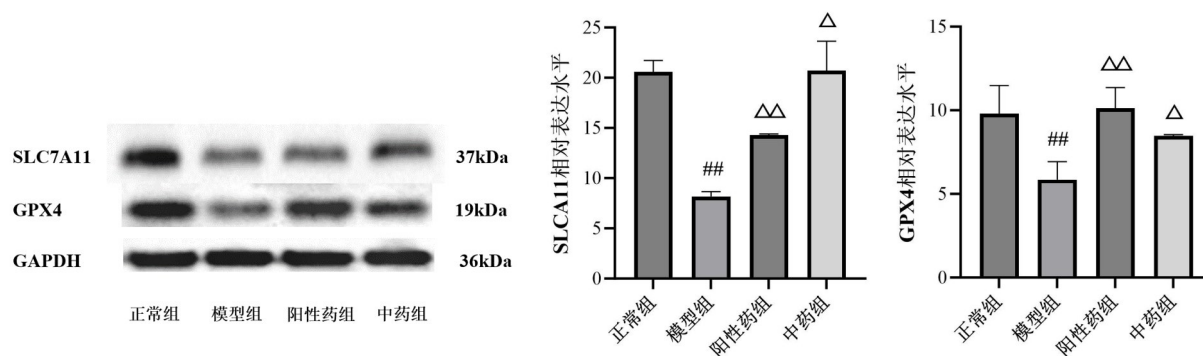


图4 各组海马超微结构(×5 000)



注:与正常组比较, $\#\# P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

图5 各组海马组织中GPX4、SLC7A11的蛋白表达水平

小鼠海马CA1区神经元形态异常,其数目相对减少,排列稀疏,可见神经元变性、坏死、细胞间隙扩大、细胞核固缩、空泡样改变,见图3。

3.3 透射电镜观测各组海马超微结构

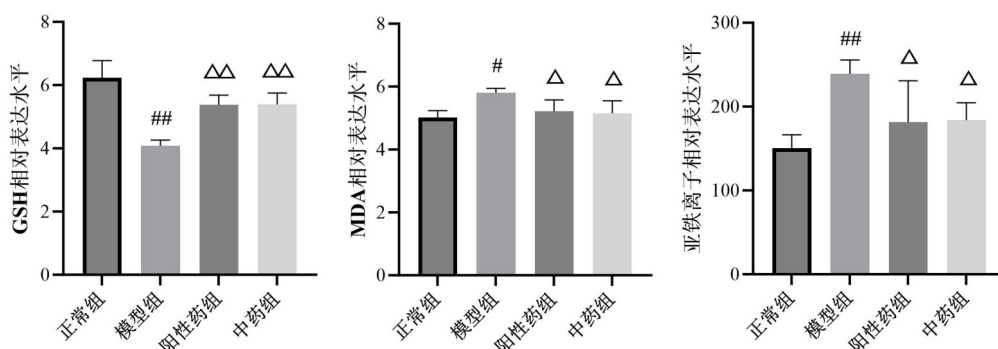
透射电镜结果显示,正常组神经元线粒体结构清晰、线粒体嵴完整、线粒体膜结构正常。模型组海马区神经元可见线粒体膜密度增高、线粒体皱缩、线粒体嵴断裂缺失。与模型组比较,各用药组海马神经元线粒体结构相对清晰完整,见图4。

3.4 各组海马组织中GPX4、SLC7A11的蛋白表达水平

见图5。

3.5 各组海马组织GSH、MDA及Fe²⁺含量变化

见图6。



注：与正常组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ；与模型组比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$

图6 各组海马组织中GSH、MDA以及Fe²⁺的含量

4 讨论

中医将AD归属于“呆病”范畴，认为“肾藏精，生髓，脑为髓海”，肾精不足会导致髓失养，进而出现记忆力下降、时空定向障碍、计算能力减退、日常生活能力下降等一系列症状。对AD患者予以补肾填髓类中药干预，可有效延缓病情进展^[16]。本研究中的补肾填髓方由经典补肾方剂左归丸化裁而来，方中重用熟地黄滋肾益精、填补真阴；山茱萸滋肾养肝，枸杞子、菟丝子、肉苁蓉三药合用共奏补肾益精之效，龟甲强精益髓，山药平补脾肾，佐以石菖蒲豁痰开窍、醒神益智，全方共奏补肾填髓益智之效。Morris水迷宫结果表明，补肾填髓方可显著缩短APP/PS1小鼠的逃避潜伏期，同时增加小鼠目标象限停留时间，提示补肾填髓方可改善APP/PS1小鼠学习记忆能力，该结果与既往研究结论一致^[17-18]，验证了补肾填髓法在AD治疗中的可行性与有效性。

近年研究^[19]提示，铁死亡作为影响AD疾病进展中重要的一环，其核心特征是铁异常沉积以及脂质过氧化产物代谢障碍^[20]，以上改变均已在AD早期病理出现。目前研究提示，铁依赖性的脂质过氧化是引发细胞发生铁死亡的关键步骤^[21]，可被SLC7A11/GSH/GPX4通路内源性抑制^[22]。SLC7A11通过介导胱氨酸转运至细胞内^[23]，从而促进GSH合成，提升GPX的活性^[24]。GPX4作为唯一可以还原磷脂氢过氧化物的酶^[25]，在限制脂质过氧化方面具有核心作用，是铁死亡过程中公认的关键上游调节因子^[26-27]。当SLC7A11表达减少时，GPX4活性降低，从而导致脂质过氧化氢积累，最终引发铁死亡。现已有临床研究证实，AD患者脑内存在SLC7A11、GPX4、GSH含量减少，脂质过氧化物蓄积，同时线

粒体呈现铁死亡特征性形态改变^[28-30]。病理观察显示，细胞发生铁死亡时，线粒体呈现膜密度增高、体积皱缩及嵴结构破坏等典型形态学改变；本实验中模型组小鼠线粒体损伤特征与上述铁死亡表现高度一致，而经补肾填髓方干预后，上述线粒体损伤可得到显著改善。此外，本实验通过对铁死亡关键蛋白表达水平的检测发现：补肾填髓方可显著上调小鼠海马组织中SLC7A11、GPX4及GSH的蛋白表达，同时降低MDA含量与Fe²⁺水平。据此推测，补肾填髓方可能通过调控SLC7A11/GSH/GPX4通路，进一步抑制铁死亡进程，从而延缓AD进展。

本研究初步揭示了补肾填髓方通过调控SLC7A11/GSH/GPX4通路抑制铁死亡、改善AD模型小鼠认知功能的潜在机制，但仍存在一定局限性。中药复方成分复杂，具体起效成分与作用靶点尚未明确，且本研究仅在动物模型上进行了验证，后续仍需开展多中心、大样本的临床试验，从而明确其临床疗效与安全性，为AD的中医药治疗提供更充分的科学依据。

参考文献：

- [1] 首都医科大学宣武医院国家神经疾病医学中心, 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 国家卫生健康委能力建设继续教育中心, 等. 中国阿尔茨海默病蓝皮书(精简版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(29): 2701-2727.
- [2] WANG S, JIANG Y, YANG A, et al. The expanding burden of neurodegenerative diseases: an unmet medical and social need[J]. Aging and Disease, 2024, 16(5): 2937.
- [3] JAKARIA M, BELAIDI A A, BUSH A I, et al. Ferroptosis as a mechanism of neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. Journal of Neurochemistry, 2021, 159(5): 804-825.
- [4] ASHRAF A, JEANDRIENS J, PARKES H G, et al. Iron

- dyshomeostasis, lipid peroxidation and perturbed expression of cystine/glutamate antiporter in Alzheimer's disease: Evidence of ferroptosis[J]. *Redox Biology*, 2020, 32: 101494.
- [5] ČOLOVIĆ M B, KRSTIĆ D Z, LAZAREVIĆ-PAŠTI T D, et al. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology[J]. *Current Neuropharmacology*, 2013, 11(3): 315.
- [6] LIVINGSTON G, HUNTLEY J, LIU K Y, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission [J]. *The Lancet*, 2024, 404 (10452): 572-628.
- [7] ZAFAR I, KHAN M S, JAMAL A, et al. Precision therapeutic strategies for Alzheimer's disease: Amyloid β -targeted foundations and multimodal next-generation approaches[J]. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2025: 104070.
- [8] 吕心可, 李季. 甘露特钠胶囊在轻、中度阿尔茨海默病患者中的应用效果[J]. *吉林医学*, 2025, 46(5): 1158-1161.
- [9] LI X, WANG X, HUANG B, et al. Sennoside A restrains TRAF6 level to modulate ferroptosis, inflammation and cognitive impairment in aging mice with Alzheimer's Disease [J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 120: 110290.
- [10] YANG Y, FU Y, QIN Z, et al. Icaritin improves cognitive impairment by inhibiting ferroptosis of nerve cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(20): 11546.
- [11] 邱幸凡, 袁德培, 王平, 等. 肾虚髓衰、脑络痹阻是老年性痴呆的基本病机[J]. *河南中医学院学报*, 2006, 21(2): 11-13.
- [12] 孙国珩, 顾耘, 黄凯, 等. 阿尔茨海默病中医证候研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(7): 1566-1568.
- [13] 康雪笛, 陆韵薇, 万海萍, 等. 左归丸加减改善认知功能 Meta 分析 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2026, 28(1): 134-140.
- [14] 王博, 谢萍, 吕虹丽, 等. 左归丸治疗中枢神经系统疾病的临床应用及作用机制研究进展 [J]. *中医药信息*, 2025, 42(8): 70-77.
- [15] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004(9): 1069-1072.
- [16] 赵迪. 补肾益髓法治疗神经变性病的系统评价、数据挖掘和网络药理学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [17] 肖萌, 张晓莲, 刘伟, 等. 补肾方剂治疗阿尔兹海默病的临床及药理机制研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(10): 1628-1636.
- [18] 潘亚平, 沈校康, 魏红辉, 等. 补肾生髓益智汤联合甘露特钠胶囊治疗老年髓海不足型阿尔茨海默病痴呆临床研究 [J]. *新中医*, 2024, 56(10): 73-76.
- [19] AYTON S, FAZLOLLAHI A, BOURGEAT P, et al. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline [J]. *Brain*, 2017, 140(8): 2112-2119.
- [20] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Research*, 2021, 31(2): 107-125.
- [21] YAN H, ZOU T, TUO Q, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 49.
- [22] ZHANG M, ZHENG H, ZHU X, et al. Synchronously evoking disulfidptosis and ferroptosis via systematical glucose deprivation targeting SLC7A11/GSH/GPX4 antioxidant axis [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(14): 14233-14248.
- [23] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849.
- [24] 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.
- [25] ANGELI J P F, CONRAD M. Selenium and GPX4, a vital symbiosis [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018, 127: 153-159.
- [26] 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.
- [27] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1): 317-331.
- [28] THIRUPATHI A, CHANG Y Z. Brain iron metabolism and CNS diseases [J]. *Brain Iron Metabolism and CNS Diseases*, 2019: 1-19.
- [29] WANG T, XU S F, FAN Y G, et al. Iron pathophysiology in Alzheimer's diseases [J]. *Brain Iron Metabolism and CNS Diseases*, 2019: 67-104.
- [30] MASALDAN S, BELAIDI A A, AYTON S, et al. Cellular senescence and iron dyshomeostasis in Alzheimer's disease [J]. *Pharmaceuticals*, 2019, 12(2): 93.