

补气活血类中药单体调控铁死亡治疗中枢神经系统疾病的研究进展

刘轩玮,王 杰,刘星雨,赵童宇,李舒弘,孟鼎伦,卢 琪,靳雅惠*

(延安大学延安医学院,陕西 延安 716000)

摘 要:铁死亡是一种以铁代谢异常,脂质过氧化物蓄积和谷胱甘肽代谢障碍为特征的程序性细胞死亡方式,已被证实在阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫等中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病中发挥关键作用。中医认为 CNS 疾病以气虚为本、血瘀为标,故补气活血类中药单体常用于 CNS 疾病的治疗,这些中药单体在靶向调控铁死亡方面也展现出了良好的应用潜力。基于此,本文以铁死亡为切入点,系统阐述铁死亡在 CNS 疾病中的病理作用,在此基础上,总结补气活血类中药单体靶向铁死亡干预不同 CNS 疾病的研究进展,以期后续中药单体相关机制研究及新药研发提供理论参考。

关键词:中药单体;铁死亡;中枢神经系统疾病;作用机制;信号通路

中图分类号:R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-2639(2026)03-0107-07

中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病包括神经退行性疾病、脑血管疾病、癫痫及脊髓损伤等类别,具有发病率逐年攀升、致残致死率高的临床特征,已成为全球公共卫生领域亟待突破的健康难题^[1]。铁死亡是一种以铁稳态失衡、脂质过氧化物蓄积以及谷胱甘肽代谢异常为特征的程序性细胞死亡方式^[2]。由于脑组织富含铁,且 CNS 神经元对铁稳态高度敏感,在病理条件下易发生胞内铁过载,因此,铁死亡在 CNS 疾病的发生、发展中占据重要地位^[3]。

从中医角度看, CNS 疾病多属本虚标实,以气虚为本、血瘀为标。气虚则血行迟缓,日久成瘀,瘀血痹阻脑络,遂见健忘、痴呆、震颤、痫病诸症^[4]。故气虚血瘀乃 CNS 疾病发生发展的核心病机。从铁死亡角度看,气虚与抗氧化防御系统衰退、血瘀与铁过载及脂质过氧化蓄积之间存在内在关联^[5]。因此,补气活血类中药单体在 CNS 疾病防治中展现出了良好的应用潜力,且具有靶向干预铁死亡的优势^[6]。基于此,本文对铁死亡的关键分子机制进行梳理,

解析铁死亡在 CNS 疾病发生、发展中的病理学作用,阐述补气活血类中药单体靶向铁死亡防治 CNS 疾病的作用机制,以期后续中药单体靶向铁死亡的神经保护机制研究及新药研发提供理论参考。

1 铁死亡在 CNS 疾病中的作用机制

正常情况下,细胞外部分 Fe^{3+} 被还原为 Fe^{2+} 并储存在不稳定铁池中^[7]。当胞内铁过载时,过量 Fe^{2+} 通过 Fenton 反应产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),引发氧化应激反应^[8]。ROS 可进一步攻击神经细胞膜中富含的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),启动脂质过氧化。当磷脂氢过氧化物(PL-OOH)等的生成速率超过 GPX4 等抗氧化系统的清除能力时,膜结构的完整性和功能受损,最终推动铁死亡发生^[9]。值得注意的是,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是维持细胞抗氧化防御和铁稳态的核心转录因子,其激活可增强铁储存与外排、GSH 合成,并诱导血红素加氧酶(heme oxygen-

基金项目:国家自然科学基金(82460765);陕西省教育厅一般项目(24JK0730);延安大学博士科研启动项目(YDBK2023-75);陕西省大学生创新创业训练项目(S202510719091)

作者简介:刘轩玮(1998—),男,陕西西安人,在读硕士研究生。研究方向:人体解剖与组织胚胎学。

* **通信作者:**靳雅惠(1992—),女,陕西延安人,博士,硕士研究生导师。研究方向:中药靶向活性成分筛选与评价。

E-mail:sxyajyh@126.com

ase-1, HO-1)等抗氧化基因表达,从而抑制铁死亡^[10-11]。综上,铁死亡是由铁稳态失衡、脂质过氧化积累及抗氧化防御失衡的动态病理学过程。

1.1 铁死亡参与AD的病理机制

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病理进程与脑内铁稳态失衡及氧化应激密切相关^[12]。AD微环境中, A β 沉积可引发线粒体异常并产生大量ROS,当ROS遭遇游离Fe²⁺时,通过芬顿反应生成羟自由基,触发细胞膜发生脂质过氧化,导致神经元铁死亡^[13]。为对抗该损伤,细胞会代偿性激活Nrf2信号通路,一方面促进FTH1的合成进而恢复铁稳态^[14]、上调HO-1减轻神经炎症,另一方面依赖GPX4还原脂质过氧化物,阻断脂质过氧化反应^[15]。然而,AD患者脑内普遍存在GSH耗竭,不仅直接降低了GPX4活性,还进一步削弱了FSP1通路的防御功能,从而导致神经元铁死亡^[16]。

1.2 铁死亡参与PD的病理机制

在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中,铁死亡的异常激活参与了多巴胺(dopamine, DA)能神经元的退行性变。铁调节蛋白2(iron regulatory protein-2, IRP2)的活性异常升高,可与铁蛋白mRNA上的铁反应元件结合并抑制其翻译,导致细胞内游离铁过载。而靶向抑制IRP2可恢复铁蛋白表达,保护DA免受铁死亡损伤,进而改善PD相关的运动功能障碍^[17]。此外,PD中异常激活的LRRK2可结合并抑制SystemXc⁻,导致GSH合成受阻及GPX4活性下降,从而触发脂质过氧化及铁死亡^[18]。反之,激活Nrf2信号通路或增强谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase, GSS)可促进GSH的合成、加速ROS的清除,重建氧化还原稳态,发挥DA保护效应^[19]。

1.3 铁死亡参与癫痫的病理机制

癫痫发作可诱发兴奋性毒性、氧化应激及神经炎症,进而导致不可逆性脑损伤^[20]。Keap1/Nrf2/HO-1通路作为维持氧化还原稳态的关键机制,在减轻癫痫所致的神经损伤中发挥重要作用。生理状态下,Nrf2的转录活性受kelch样ECH相关蛋白1负调控;癫痫发作时,细胞内大量ROS促使Keap1-Nrf2复合物解离,Nrf2进入细胞核与ARE结合,启动下游HO-1等基因转录,同时上调GSH表达,增强细胞抗脂质过氧化能力^[13, 21]。研究^[14]显示,CoQ10可通过下调海马区铁蛋白、上调GPX4表达及恢复GSH水平,抑制癫痫模型中的铁蓄积与脂质过氧化,从而缓解癫痫发作及神经损伤。

1.4 铁死亡参与精神分裂症的病理机制

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)患者脑内铁死亡调控显著失衡,主要表现为GPX4及SLC3A2表达显著下调。这一改变与内源性逆转录病毒组W成员1(endogenous retrovirus group W member 1 envelope, ERVW-1)的异常激活密切相关。ERVW-1通过抑制GPX4/SLC3A2启动子活性,导致MDA升高及GSH耗竭,加剧抗氧化系统崩溃^[22-23]。此外,SLC3A2的下调不仅损害SystemXc⁻摄取Cys的能力,还抑制AKT/Nrf2/GPX4信号通路的激活,从而诱发铁死亡^[24]。值得注意的是,即使SCZ患者脑组织中存在由Keap1下调引发的Nrf2代偿性核转位及HMOX1表达上调,但这种内源性保护仍不足以逆转由GPX4下调与ERVW-1介导的铁死亡级联损伤^[25]。

1.5 铁死亡参与抑郁症的病理机制

抑郁症(major depressive disorder, MDD)中,慢性轻度应激(Chronic Ultra Mild Stress, CUMS)可诱发海马组织及前额叶皮层等脑区发生铁死亡。CUMS会下调GPX4和SLC7A11导致GSH耗竭,同时上调ACSL4和TFR1的表达,促进脂质富集和铁离子摄取,从而诱发脂质过氧化。这些脂质过氧化物又会激活TLR4/NF- κ B通路,促使小胶质细胞过度活化并上调铁调素的表达,加剧局部铁代谢紊乱,进而导致神经元损伤和抑郁样行为^[26-27]。

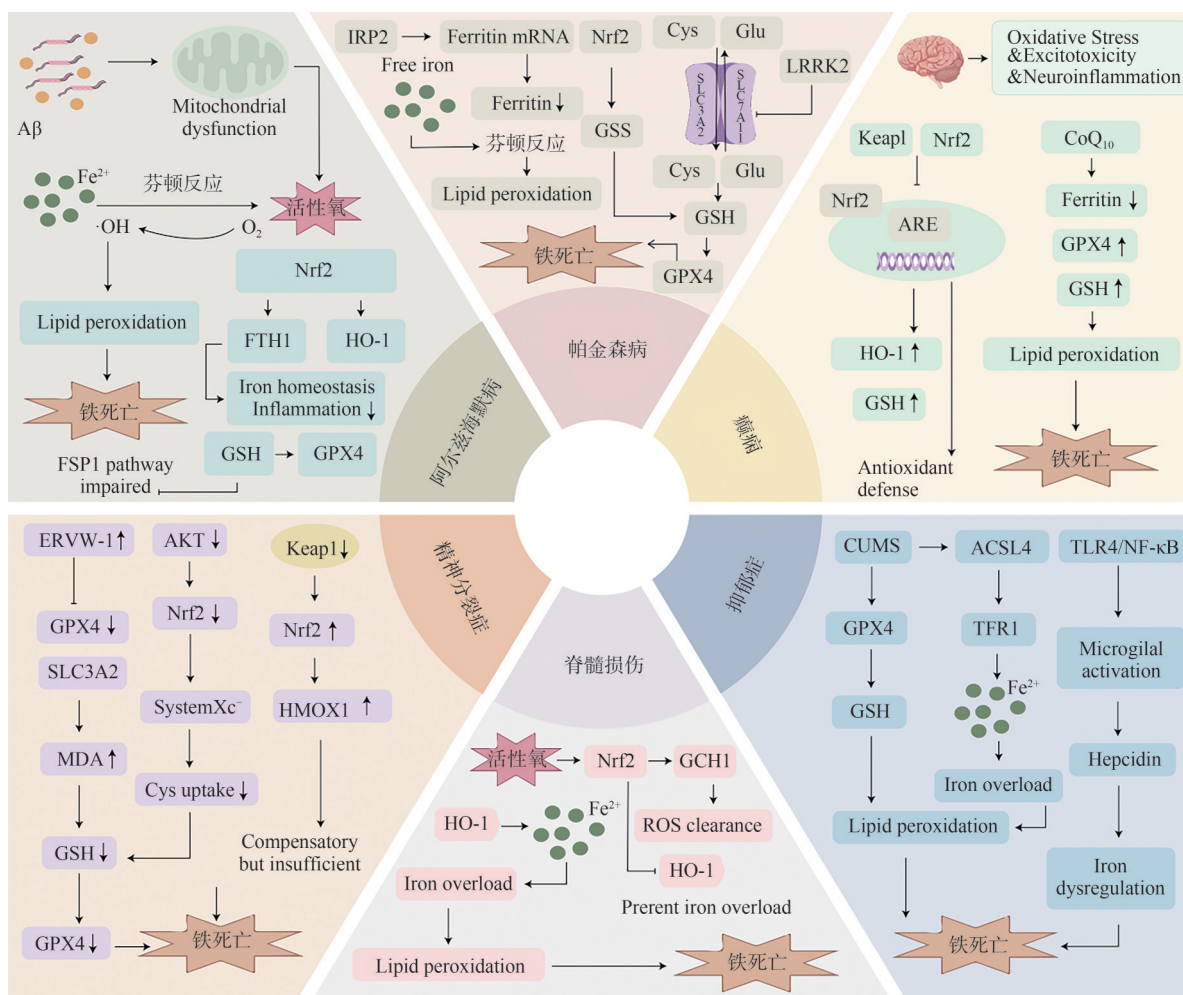
1.6 铁死亡参与脊髓损伤的病理学机制

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的创伤性疾病,可导致长期的神经功能障碍。近年来,铁死亡在SCI病理进程中的作用日益受到关注^[28]。研究发现,SCI造成的ROS积累可激活Nrf2,进而激活GCH1/BH4通路,促进细胞内BH4水平恢复,从而有效清除ROS并缓解氧化应激状态^[29]。此外,细胞内HO-1过表达可释放大量游离铁诱发铁死亡,而Nrf2可通过下调HO-1表达,防止细胞内铁过载,进一步减轻SCI中的铁死亡^[30]。

尽管AD、PD、癫痫、SCZ、MDD及SCI的病因和病理各不相同,但现有研究^[31]均提示铁死亡参与其神经损伤过程。就共性机制来看,上述疾病普遍存在Fe²⁺过度蓄积所引发的铁代谢紊乱,同步伴随GSH耗竭、GPX4活性下降以及SystemXc⁻功能受损,最终导致毒性脂质过氧化物大量积聚,诱导线粒体皱缩、膜密度升高等特征性超微结构损伤。其中,Nrf2/SLC7A11/GPX4抗氧化轴是该过程的核心调控中枢之一。因此,靶向激活Nrf2-GPX4轴,有

望实现CNS疾病的广谱神经保护。而不同CNS疾病中铁死亡的主导调控环节并不完全相同,PD、SCI以铁稳态紊乱为主^[32],MDD、AD脂质过氧化较为显著^[33, 34],而SCZ、PD和MDD则更多表现为System Xc⁻/

GSH/GPX4防御受损^[22]。因此,针对降低铁负荷、限制脂质过氧化、恢复抗铁死亡防御等关键环节,可能为不同CNS疾病的铁死亡相关损伤提供更具针对性的治疗思路。



Cys:半胱氨酸;LRRK2:富亮氨酸重复激酶2;ARE:抗氧化反应元件;CoQ₁₀:辅酶Q₁₀;ERVW-1:内源性逆转录病毒组W成员1;HMOX1:血红素氧合酶1;GCH1:鸟苷三磷酸环化水解酶1;CUMS:慢性不可预知温和应激;Hepcidin:铁调素。

图1 中枢神经系统疾病的铁死亡机制

2 补气活血类中药单体调控铁死亡治疗CNS疾病的机制

补气活血类中药单体在CNS疾病的防治中具有良好的应用前景,且其作用机制与铁死亡密切相关。为此,本文按中药功效特点,将其分为补气、活血及益气活血类中药单体,分别阐述其调控铁死亡治疗CNS的具体机制,从而为靶向CNS新药研发提供理论依据。

2.1 黄芪主要活性成分黄芪甲苷对CNS疾病的治疗作用

黄芪为补气固表之要药,黄芪甲苷(astragalo-

side IV, AS-IV)是其主要皂苷类活性成分^[35]。近年来,AS-IV因调控铁死亡改善SCI、PD等多种CNS疾病而备受关注。在SCI方面,AS-IV通过上调转录因子EB(transcription factor EB,TFEB)的表达,降低Fe²⁺、ROS和MDA水平,同时维持GPX4和GSH表达,从而抑制铁死亡,减轻H₂O₂诱导的PC12细胞损伤^[36]。此外,AS-IV联合骨髓间充质干细胞外泌体还可通过调节SIRT1信号通路,进一步增强对铁死亡的抑制作用,改善线粒体形态和氧化应激损伤^[37]。在PD中,AS-IV通过激活Nrf2/HO-1通路,促进GSH、GPX4及SLC7A11的表达,降低细胞内铁离子和脂质过氧化物含量,减轻脑水肿和神经元凋

亡,改善PD大鼠的神经功能^[38]。同时,AS-IV通过抑制TLR4/NF- κ B通路,调节小胶质细胞极化,减轻神经炎症,进而改善PD小鼠的运动功能障碍^[39]。

2.2 人参主要活性成分人参皂苷Rb1对CNS疾病的治疗作用

人参始载于《神农本草经》,具有大补元气、复脉固脱之功效^[40],人参皂苷Rb1(ginsenoside Rb1, GRb1)是其主要活性成分^[41]。Meng等^[42]研究发现,GRb1通过上调海马脂肪质量和肥胖相关蛋白的表达,降低Beclin1(BECN1)mRNA的N6-甲基腺苷甲基化水平,进而增强BECN1蛋白的表达,激活SystemXc-GSH-GPX4抗氧化轴,有效地抑制铁死亡并改善小鼠抑郁样行为。在AD大鼠中,GRb1通过激活Nrf2信号通路,显著上调HO-1、GSH、SOD的表达,增强机体清除ROS的能力,发挥神经保护作用^[43]。此外,GRb1还可通过上调miR-130b-5p,靶向抑制TLR4及NF- κ B信号通路,从而减少小胶质细胞活化,减轻神经炎症与神经元损伤,改善SCI运动功能^[44]。

2.3 赤芍主要活性成分芍药苷抑制铁死亡对CNS疾病的治疗作用

赤芍是清热凉血、活血化瘀的经典中药,芍药苷(paeoniflorin)是其主要单萜苷类活性成分^[45]。Zhai等^[46]研究发现,芍药苷可通过调控p53/SLC7A11/GPX4通路,抑制铁死亡,改善AD小鼠神经损伤和认知行为。另外,网络药理学研究进一步揭示芍药苷抗AD的机制可能与多靶点调控有关,涉及铁死亡、氧化应激、神经炎症等多条通路^[47]。在PD中,芍药苷通过激活腺苷A1受体,抑制 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)表达,减轻PD小鼠神经炎症和多巴胺能神经变性^[48-49]。在SCI方面,芍药苷通过激活SIRT3通路,降低H₂O₂损伤的PC12细胞内Fe²⁺、ROS和MDA水平,同时恢复GSH和GPX4表达,抑制铁死亡与细胞凋亡,从而发挥神经保护作用^[50]。

2.4 丹参主要活性成分丹参酮IIA对CNS疾病的治疗作用

丹参为活血化瘀之常用要药,丹参酮IIA(tanshinone IIA, Tan IIA)是其主要脂溶性二萜醌类活性成分^[51-52]。研究^[53]发现,Tan IIA一方面通过抑制NF- κ B通路的过度活化,降低PD大鼠脑组织中TNF- α 、IL-1 β 和INF- γ 的表达水平;另一方面通过激活Nrf2/HO-1通路,降低黑质脑组织中ROS和MDA

水平,恢复GSH水平及HO-1表达,从而抑制氧化应激与神经元凋亡,减少DA能神经元丢失,改善PD症状^[54]。在AD中,Tan IIA通过上调HO-1、降低ROS,抑制海马神经元的铁死亡,改善AD小鼠的认知功能^[55]。在SCI中,Tan IIA可显著降低损伤区铁离子蓄积与MDA水平,通过GPX4/ACSL4轴抑制神经元与少突胶质细胞铁死亡,促进运动功能恢复^[56]。

2.5 红景天主要活性成分红景天苷对CNS疾病的治疗作用

红景天苷(Salidroside, SAL)是经典益气活血类中药红景天的主要苯乙醇苷类成分,具有广泛的神经保护作用。在PD中,SAL通过调控Nrf2/GPX4通路,降低MDA、铁及 α -syn的水平,提高TH、GPX4和Nrf2的表达,恢复线粒体膜电位,减轻铁死亡,改善PD小鼠运动功能^[57]。在AD中,SAL可降低ROS、COX-2、Fe²⁺和脂质过氧化物的水平,增加SOD和GSH含量,上调GPX4、SLC7A11、HO-1的表达,从而恢复线粒体膜电位,改善AD小鼠认知功能^[58]。此外,SAL通过减少CD8⁺T细胞浸润,降低MDA的水平,提高GPX4与SLC7A11等蛋白的表达水平,减轻铁死亡,从而改善快速老化AD小鼠的认知功能和神经元损伤^[59]。

除此之外,多种补气活血类中药同样含有丰富的皂苷类、黄酮类、生物碱类和酚酸类活性成分。其中,以积雪草苷^[60]为代表的皂苷类化合物、以葛根素^[61]为代表的黄酮类化合物、以小檗碱^[62]为代表的生物碱类化合物及以阿魏酸^[63]为代表的酚酸类化合物,均能通过激活Nrf2、调控PI3K/Akt以及抑制NF- κ B炎症信号通路等,干预铁死亡,从而改善CNS疾病。总之,补气活血类中药单体并非局限于单一靶点,而是通过多靶点、多通路干预CNS铁死亡,降低铁负荷、减轻氧化应激并抑制脂质过氧化,发挥神经保护作用。

3 总结与展望

铁死亡作为驱动CNS疾病进程的关键机制,参与了铁代谢失衡、脂质过氧化及氨基酸代谢紊乱等核心病理学环节。本文系统阐述了其关键机制及其在CNS疾病中的具体表现。此外,系统总结了补气活血类等中药单体通过干预铁死亡进程发挥神经保护作用的研究进展。

尽管这些单体已展现出广阔前景,但其临床应用仍面临多重瓶颈。首先,中药单体发挥神经保护

作用的靶标尚未完全阐明,后期可结合亲和色谱等技术进行靶向辨识,厘清关键药效物质。其次,天然中药单体普遍存在体内生物利用度偏低、血脑屏障穿透性不足的短板,后续研究需借助药物化学结构修饰、脑靶向纳米载体递送等技术手段,针对性解决上述成药性痛点,提升药物在中枢病灶区域的富集效率。

总之,未来应充分借助新兴技术,加速中药单体从基础实验向临床转化的进程,为以铁死亡为靶点的CNS疾病防治提供安全、高效的中西医结合干预策略。

参考文献:

- [1] Zheng L, Wang X Y, Li P, et al. White matter injury in central nervous system disorders[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2025, 21: 107–114.
- [2] 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.
- [3] Renner N, Schöb F, Pape R, et al. Modeling ferroptosis in human dopaminergic neurons: Pitfalls and opportunities for neurodegeneration research[J]. *Redox Biology*, 2024, 73: 103165.
- [4] 穆晨晨, 赵见文, 田军彪. “气虚-血瘀-浊毒”在缺血性脑卒中后轻度认知障碍发病中作用的研究进展[J]. *医学综述*, 2024, 30(9): 1127–1131+1137.
- [5] 王朔, 孙星怡, 董雨蓉, 等. 从“气血理论”探讨铁代谢紊乱与心肌缺血再灌注损伤的关系[J]. *天津中医药*, 2023, 40(2): 265–272.
- [6] Gong Y H, Wang Y N, Li Y F, et al. Curculigoside, a traditional Chinese medicine monomer, ameliorates oxidative stress in Alzheimer's disease mouse model *via* suppressing ferroptosis[J]. *Phytotherapy Research*, 2024, 38(5): 2462–2481.
- [7] Tai Y K, Chew K C M, Tan B W Q, et al. Iron mitigates DMT1-mediated manganese cytotoxicity *via* the ASK1–JNK signaling axis: Implications of iron supplementation for manganese toxicity[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21113.
- [8] Wang H, Zhou T, Li W J, et al. Homocytosine-templated gold nanoclusters as a label-free fluorescent probe: Ferrous ions and glucose detection based on Fenton and enzyme–Fenton reaction[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2021, 628: 127229.
- [9] Lamade A M, Wu L M, Dar H H, et al. Inactivation of RIP3 kinase sensitizes to 15LOX/PEBP1-mediated ferroptotic death[J]. *Redox Biology*, 2022, 50: 102232.
- [10] Luo T W, Song S Z, Wang S J, et al. Mechanistic insights into cadmium-induced nephrotoxicity: NRF2–Driven HO–1 activation promotes ferroptosis *via* iron overload and oxidative stress *in vitro*[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2025, 235: 162–175.
- [11] Zhou H, Zhou Y L, Mao J A, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy is involved in ionizing radiation-induced ferroptosis of intestinal epithelial cells[J]. *Redox Biology*, 2022, 55: 102413.
- [12] 梁韡斌, 张高炼, 郭建辉, 等. Keap1/Nrf2/HO–1/GPX4信号通路阻断癫痫大鼠海马神经元铁死亡机制及草果知母汤的干预效应[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(18): 3323–3329.
- [13] Manavi M A, Mohammad Jafari R, Shafaroodi H, et al. The Keap1/Nrf2/ARE/HO–1 axis in epilepsy: Crosstalk between oxidative stress and neuroinflammation[J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 153: 114304.
- [14] Fikry H, Saleh L A, Mahmoud F A, et al. CoQ10 targeted hippocampal ferroptosis in a status epilepticus rat model[J]. *Cell and Tissue Research*, 2024, 396(3): 371–397.
- [15] Geng Y J, Zhang H C, Zhang G Y, et al. Near-infrared fluorescent probe for the *in situ* visualization of oxidative stress in the brains of neuroinflammatory and schizophrenic mice[J]. *Analytical Chemistry*, 2023, 95(32): 11943–11952.
- [16] Lv S, Luo C X. Ferroptosis in schizophrenia: Mechanisms and therapeutic potentials (Review)[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2025, 31(2): 37.
- [17] Li Q M, Xu T, Zha X Q, et al. Buddlejaponin IVb ameliorates ferroptosis of dopaminergic neuron by suppressing IRP2-mediated iron overload in Parkinson's disease[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 319: 117196.
- [18] Zheng Z J, Zhang S S, Liu X J, et al. LRRK2 regulates ferroptosis through the system Xc–GSH–GPX4 pathway in the neuroinflammatory mechanism of Parkinson's disease[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2024, 239(5): e31250.
- [19] Han Z, Wang B, Wen Y Q, et al. Acteoside alleviates lipid peroxidation by enhancing Nrf2-mediated mitophagy to inhibit ferroptosis for neuroprotection in Parkinson's disease[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2024, 223: 493–505.
- [20] Ambrogini P, Torquato P, Bartolini D, et al. Excitotoxicity, neuroinflammation and oxidant stress as molecular bases of epileptogenesis and epilepsy-derived neurodegeneration: The role of vitamin E[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2019, 1865(6): 1098–1112.
- [21] Chen S H, Zhao L Q, Jin X, et al. Astaxanthin inhibits fer-

- roptosis of hippocampal neurons in kainic acid-induced epileptic mice by activating the Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2025, 31(2):e70238.
- [22] Zhang D Y, Wu X L, Xue X, et al. Ancient dormant virus remnant ERVW-1 drives ferroptosis *via* degradation of GPX4 and SLC3A2 in schizophrenia[J]. *Virologica Sinica*, 2024, 39(1):31-43.
- [23] Zheng Y Q, Zhou S L, Tao Y R, et al. Elevated SLC3A2 expression promotes the progression of gliomas and enhances ferroptosis resistance through the AKT/NRF2/GPX4 axis[J]. *Cancer Research and Treatment*, 2026, 58(1):71-94.
- [24] Gao N N, Huang Z Y, Xie J J, et al. Cryptotanshinone alleviates cerebral ischemia reperfusion injury by regulating ferroptosis through the PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 348:119800.
- [25] Li X Z, Chen T, Fu Y Y, et al. Mechanism and functional verification of genes by virulence factors of *P. gingivalis* in ferroptosis[J]. *Archives of Oral Biology*, 2024, 163:105965.
- [26] Zhang N, Zhang S S, Liu X T, et al. Oligodendrocyte-specific knockout of FPN1 affects CNS myelination defects and depression-like behavior in mice[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2025, 238:370-386.
- [27] Wang X M, Li S S, Yu J Y, et al. Saikosaponin B2 ameliorates depression-induced microglia activation by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation and ER stress[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 316:116729.
- [28] Bai X Y, Liu X L, Deng Z Z, et al. Ferroptosis is a new therapeutic target for spinal cord injury[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17:1136143.
- [29] Xue J, Yu C X, Sheng W J, et al. The Nrf2/GCH1/BH4 axis ameliorates radiation-induced skin injury by modulating the ROS cascade[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(10):2059-2068.
- [30] Ge M H, Tian H, Mao L, et al. Zinc attenuates ferroptosis and promotes functional recovery in contusion spinal cord injury by activating Nrf2/GPX4 defense pathway[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2021, 27(9):1023-1040.
- [31] Zhu F, Dan T Q, Hua S G. KEAP1-NRF2/HO-1 pathway promotes ferroptosis and neuronal injury in schizophrenia[J]. *Brain and Behavior*, 2025, 15(3):e70311.
- [32] Wang Z L, Yuan L, Li W, et al. Ferroptosis in Parkinson's disease: *Glia*-neuron crosstalk[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2022, 28(4):258-269.
- [33] Li E Z, Yin H L, Su M L, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice *via* tsRNA-3029b[J]. *Brain Research Bulletin*, 2023, 204:110773.
- [34] Thorwald M A, Godoy-Lugo J A, Garcia G, et al. Iron-associated lipid peroxidation in Alzheimer's disease is increased in lipid rafts with decreased ferroptosis suppressors, tested by chelation in mice[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2025, 21(1):e14541.
- [35] 蒋惠, 王长虹. 黄芪皂苷类成分的生物合成、体内外转化、药理作用及质量控制研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(10):80-93.
- [36] Zhou Y F, Li L, Mao C H, et al. Astragaloside IV ameliorates spinal cord injury through controlling ferroptosis in H₂O₂-damaged PC12 cells *in vitro*[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(21):1176.
- [37] 刘恩旭, 聂颖, 段嘉豪, 等. 黄芪甲苷联合 BMSCs-Exos 对 PC12 细胞铁死亡的影响[J]. *中草药*, 2024, 55(23):8056-8066.
- [38] Liu Z H, Zhou Z P, Ai P, et al. Astragaloside IV attenuates ferroptosis after subarachnoid hemorrhage *via* Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13:924826.
- [39] Yang L X, Huang H H, Fan Y, et al. Astragaloside IV ameliorates Parkinson's disease by inhibiting TLR4/NF- κ B-dependent neuroinflammation[J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 160:114972.
- [40] 张冰玉, 张天阳, 王玉凤, 等. 国医大师张志远运用附子治疗疑难杂症验案[J]. *山东中医杂志*, 2021, 40(2):203-206.
- [41] Ling G X, Zhang M, Chen C Z, et al. Progress of ginsenoside Rb1 in neurological disorders[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15:1280792.
- [42] Meng K X, Liu Z J, Yu Y S, et al. The RNA demethyltransferase FTO regulates ferroptosis in major depressive disorder[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(3):1075.
- [43] Feng H, Xue M, Deng H, et al. Ginsenoside and its therapeutic potential for cognitive impairment[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9):1310.
- [44] Wang D, Zhao S X, Pan J W, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates microglia activation to improve spinal cord injury *via* microRNA-130b-5p/TLR4/NF- κ B axis[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2021, 236(3):2144-2155.
- [45] 赵雪莹, 何世宇. 赤芍总苷药理作用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(7):4-9.
- [46] Zhai L P, Pei H Y, Shen H P, et al. Paeoniflorin suppresses neuronal ferroptosis to improve the cognitive behaviors in Alzheimer's disease mice[J]. *Phytotherapy Research*, 2023, 37(10):4791-4800.
- [47] 李昭萱, 王锦雯, 朱秋雨, 等. 网络药理学和分子动力学

- 方法揭示芍药苷的关键成分及抗阿尔茨海默病机制[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2025, 46(13): 1201-1215.
- [48]曹碧茵, 孔岩, 徐侣, 等. 芍药苷对MPP⁺所致大鼠黑质脑片多巴胺能神经元损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(2): 204-208.
- [49]Huang H, Liu S J, Wu J, et al. Buyang Huanwu decoction alleviates ischemic stroke injury by inhibiting ferroptosis *via* the Nrf2/GPX4 pathway[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2025, 19: 2285-2305.
- [50]Zhang Z Y, Zhou Z J, Zhang P, et al. Paeoniflorin ameliorates spinal cord injury by controlling apoptosis and ferroptosis in H₂O₂-damaged PC12 cells[J]. Immunity, Inflammation and Disease, 2026, 14(1): e70324.
- [51]王雅莉, 胡光, 张倩, 等. 活血化瘀中药丹参药对的研究进展[J]. 重庆理工大学学报(自然科学), 2020, 34(3): 197-204.
- [52]李兴军, 王江, 柳红. 丹参脂溶性成分结构优化研究进展[J]. 有机化学, 2023, 43(2): 471-490.
- [53]Zhang L, Li Q Z. Neuroprotective effects of tanshinone IIA in experimental model of Parkinson disease in rats [J]. Arabian Journal of Chemistry, 2022, 15(11): 104269.
- [54]Zhang J Z, Wang Y H, Ji X W, et al. Tanshinone IIA protects against dopaminergic neuron degeneration *via* regulation of DJ-1 and Nrf2/HO-1 pathways in a rodent model of Parkinson's disease[J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2021, 18(5): 1017-1025.
- [55]许璐, 汤其强. 丹参酮IIA抑制HT22海马神经元发生铁死亡的机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(6): 833-839.
- [56]Xu L C, Jiang G Z, Tan S Y, et al. Tanshinone IIA promotes functional recovery after spinal cord injury by inhibiting neuron and oligodendrocyte ferroptosis through the GPX4/ACSL4 axis [J]. Neurochemical Research, 2025, 50(3): 167.
- [57]Shen J, Chen S S, Li X, et al. Salidroside mediated the Nrf2/GPX4 pathway to attenuates ferroptosis in Parkinson's disease[J]. Neurochemical Research, 2024, 49(5): 1291-1305.
- [58]Yang S X, xie Z P, Pei T T, et al. Salidroside attenuates neuronal ferroptosis by activating the Nrf2/HO1 signaling pathway in A β 1-42-induced Alzheimer's disease mice and glutamate-injured HT22 cells[J]. Chinese Medicine, 2022, 17(1): 82.
- [59]杨思霞. 红景天苷调控CD8⁺ T细胞脑浸润激活Nrf2/HO1通路抑制AD小鼠神经元铁死亡的作用机制研究[D]. 广东: 南方医科大学, 2022.
- [60]Teerapattarakarn N, Kamsrijai U, Janyou A, et al. Preclinical neuropharmacological effects of *Centella asiatica*-derived asiaticoside and madecassoside in Alzheimer's disease [J]. South African Journal of Botany, 2025, 180: 171-184.
- [61]Wang Q, Shen Z N, Zhang S J, et al. Protective effects and mechanism of puerarin targeting PI3K/Akt signal pathway on neurological diseases [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 1022053.
- [62]Ma H P, Xing C, Wei H T, et al. Berberine attenuates neuronal ferroptosis *via* the AMPK-NRF2-HO-1-signaling pathway in spinal cord-injured rats [J]. International Immunopharmacology, 2024, 142: 113227.
- [63]Jiang X, Yu X F, Chen J, et al. Ferulic acid improves motor function induced by spinal cord injury in rats *via* inhibiting neuroinflammation and apoptosis[J]. Acta Cirurgica Brasileira, 2021, 36(7): e360705.

[收稿日期 2026-07-10; 责任编辑 梁毅]