

铁死亡相关通路与癫痫致病机制的研究进展

陈玉婷¹, 胡泳梅², 刘小毓², 黄 华^{2*}

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²达州市中心医院神经内科, 四川 达州

收稿日期: 2025年10月11日; 录用日期: 2025年11月4日; 发布日期: 2025年11月14日

摘 要

癫痫作为一种常见的神经系统疾病, 尽管过去几十年在临床诊断及治疗方面取得了显著进展, 但其潜在发病机制仍未完全阐明, 特别是导致持续性神经元损伤和癫痫复发的分子机制。近年来, 铁死亡这一新型程序性细胞死亡方式在癫痫的发生发展中逐渐受到关注。研究表明, 铁死亡通路的异常激活在癫痫及癫痫所致的神经元损伤中扮演关键角色, 而靶向铁死亡相关分子的干预策略已在动物模型中展现出显著疗效。深入理解铁死亡与癫痫的交互作用, 有望为癫痫的预防和治疗提供新的理论依据与药物研发靶点。本文系统梳理了铁死亡通路的分子机制及其与癫痫致病过程的关联, 分析不同药物及天然化合物在调控铁死亡通路改善癫痫症状中的最重要作用。

关键词

铁死亡, 癫痫, 氧化应激, 抗癫痫药物

Research Progress on Ferroptosis-Related Pathways and the Pathogenic Mechanisms of Epilepsy

Yuting Chen¹, Yongmei Hu², Xiaoyu Liu², Hua Huang^{2*}

¹College of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Neurology, Dazhou Central Hospital, Dazhou Sichuan

Received: October 11, 2025; accepted: November 4, 2025; published: November 14, 2025

Abstract

Epilepsy, a common neurological disorder, has witnessed significant advancements in clinical

*通讯作者。

文章引用: 陈玉婷, 胡泳梅, 刘小毓, 黄华. 铁死亡相关通路与癫痫致病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 1291-1298. DOI: 10.12677/acm.2025.15113222

diagnosis and treatment over the past few decades. However, its underlying pathogenic mechanisms, particularly the molecular mechanisms leading to persistent neuronal damage and epileptic recurrence, remain not fully elucidated. In recent years, ferroptosis, a novel form of programmed cell death, has attracted increasing attention in the occurrence and development of epilepsy. Studies have demonstrated that the abnormal activation of the ferroptosis pathway plays a crucial role in epilepsy and epilepsy-induced neuronal damage, while intervention strategies targeting ferroptosis-related molecules have shown remarkable efficacy in animal models. An in-depth understanding of the interaction between ferroptosis and epilepsy is expected to provide new theoretical bases and drug development targets for the prevention and treatment of epilepsy. This article systematically reviews the molecular mechanisms of the ferroptosis pathway and its association with the pathogenic process of epilepsy, and analyzes the most important roles of different drugs and natural compounds in regulating the ferroptosis pathway to improve epileptic symptoms.

Keywords

Ferroptosis, Epilepsy, Oxidative Stress, Antiepileptic Drugs (AEDs)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫(Epilepsy)是最常见的慢性神经系统疾病之一,其特征是发作性、反复性、短暂性、刻板性的痫样发作,全球约有 5000 万人受此影响。其病理基础为大脑神经元异常放电导致的反复发作性抽搐、意识障碍等。近年来新型抗癫痫药物(ASMs)的研发取得了显著进展,但仍有 30%的患者面临药物难治性癫痫的困扰,且现有药物常伴随认知障碍、肝损伤等不良反应[1]。所以,现需深入探索癫痫的病理机制并开发新的治疗策略,为癫痫的诊断、治疗提供新的方向。

铁死亡(Ferroptosis)是 2012 年由 Stockwell 团队首次定义的一种铁依赖的脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式,其分子机制与传统的凋亡、坏死显著不同[2]。研究表明,铁死亡在多种神经退行性疾病中扮演关键角色,包括帕金森病、阿尔茨海默病及缺血性脑卒中等[3]。在癫痫领域,越来越多的证据显示铁死亡通路的异常激活与癫痫所致的神经元损伤及认知功能障碍密切相关[4]。本文将从铁死亡的分子机制出发,阐述其在癫痫发生发展中的作用,并总结靶向铁死亡通路的干预策略在癫痫治疗中的研究进展。

2. 铁死亡的分子机制与调控网络

2.1. 铁死亡的核心调控通路

铁死亡的发生依赖于铁离子介导的脂质过氧化反应,其分子机制涉及多个关键信号通路的交互调控。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)通路是铁死亡调控的核心环节。正常生理状态下,Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)结合并处于泛素化降解状态;当细胞内部发生氧化应激时,Nrf2 与 Keap1 解离并转位至细胞核,启动抗氧化基因的转录,其中 GPX4 作为关键效应分子,可催化谷胱甘肽(GSH)还原脂质过氧化物,从而抑制铁死亡[5]。研究表明,GPX4 的缺失可显著降低细胞对铁死亡的抵抗能力,而 Nrf2 的激活则通过上调 GPX4 表达发挥保护作用[6]。

另一条重要通路是高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)/晚期糖基化终末产物受体(RAGE)/Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子 κ B (NF κ B)信号轴。HMGB1 作为一种损伤相关分子模式(DAMP),在细胞损伤时释放并

RAGE 和 TLR4 结合, 激活 NF κ B 通路, 促进炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的表达, 进而加剧脂质过氧化和铁死亡[7][8]。在神经系统中, 该通路的异常激活与神经炎症和神经元死亡密切相关[9]。

2.2. 铁代谢与脂质过氧化的调控

铁离子的异常蓄积是引发细胞铁死亡的关键因素。细胞内铁稳态受转铁蛋白受体(TfR1)、铁蛋白(Ferritin)及铁调素(Hepcidin)等分子的精密调控。在癫痫模型中, 血脑屏障破坏导致外周铁离子内流增加, 同时神经元内铁蛋白降解增强, 共同导致游离铁离子的蓄积[10]。游离铁通过芬顿(Fenton)反应催化活性氧(ROS)生成, 诱导多不饱和脂肪酸(PUFAs)的过氧化反应, 最终导致细胞膜结构破坏和细胞死亡, 即铁死亡[11][12]。

脂质过氧化的调控涉及多种酶类, 包括酰基辅酶 A 合成酶家族成员 4 (ACSL4)、脂氧合酶(LOX)及环氧化酶(COX)等。ACSL4 可催化花生四烯酸使 PUFAs 与辅酶 A 结合, 为脂质过氧化提供关键底物, 而 LOX 则进一步促进脂质过氧化物的生成[13]。在脑损伤模型中, ACSL4 和 LOX 的表达显著上调, 与神经元铁死亡程度呈正相关[14]。

3. 铁死亡通路 with 癫痫的病理关联

3.1. 癫痫模型中的铁死亡证据

在戊四氮(PTZ)诱导的癫痫模型中, 研究发现小鼠海马区存在脂质过氧化产物 MDA 升高、抗氧化物质 GSH 含量降低的氧化应激相关变化, 提示脂质过氧化损伤的发生[15]。同时, 小鼠全脑内脂质过氧化产物 MDA 水平显著升高, 内源性抗氧化酶 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)活性显著降低, 这些变化均符合铁死亡的病理特征[16]。类似的结果在海人酸(KA)诱导的颞叶癫痫模型中也得到证实: KA 注射后小鼠海马区 GPX4 表达下调, Nrf2 核转位减少, 同时观察到细胞内 MDA 水平升高及线粒体形态异常, 表明 KA 通过抑制 Nrf2/GPX4 通路促进铁死亡[17]。

在 KA 诱导的癫痫小鼠模型中, 发现基因位点 microRNA-211-5p 和嘌呤能受体 P2X 7 (P2RX7), 降低癫痫小鼠海马内 P2RX7 可能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路调控 GPX4/血红素加氧酶-1 (HO-1)轴, 从而改变癫痫小鼠癫痫发作的严重程度及铁死亡[18]。该结果提示了在癫痫模型中存在与铁死亡相关的分子调控机制。此外另一项研究发现, 赖氨酰氧化酶(LysOX)通过激活 ERK 依赖的花生四烯酸 5-脂氧合酶(Alox5)磷酸化介导神经元铁死亡从而加重癫痫脑损伤[19]。这些研究进一步说明铁死亡在癫痫进程中发挥作用。

3.2. 铁死亡介导的神经环路损伤与功能障碍

癫痫患者在长期的病程中, 常常伴随着慢性的神经环路损伤, 并表现出不同程度的功能障碍, 如认知功能减退、记忆力和学习能力下降等。铁死亡通过调控铁代谢失衡、脂质过氧化及抗氧化通路功能, 显著影响海马、皮层等关键脑区的结构完整性与生理功能, 并与癫痫引发的认知、情感障碍密切相关。根据相关研究, 东莨菪碱(Scopolamine)诱导的小鼠记忆障碍模型中, 毛茛糖苷上调小鼠脑内 Nrf2 的表达, 进而促进其下游靶蛋白 HO-1 的表达增加。Nrf2 表达升高可增强细胞对氧化应激的防御能力, HO-1 表达升高则能直接提升 ROS 清除效率, 减少氧化损伤产物堆积; 同时, 毛茛糖苷还通过抑制核因子 κ B (NF- κ B)及其下游炎症标志物(环氧化酶-2, COX-2; 肿瘤坏死因子- α , TNF- α)的表达, 减轻神经炎症对氧化应激的叠加效应, 进一步降低大脑氧化应激水平, 最终改善记忆功能[20]。另外, 给予 Nrf2 激动剂萝卜硫素可显著改善小鼠认知功能[21], 其机制可能与上调 GPX4 表达、降低 MDA 水平相关。在脓毒症相关性

脑病大鼠模型中, 海马区铁沉积增加引发神经元铁死亡, 导致神经细胞损伤、突触结构破坏, 进而诱发认知功能障碍, 而铁离子螯合剂可通过激活 Nrf2/GPX4 通路减少铁死亡, 改善认知缺陷[22]。前额叶皮层作为认知调控核心脑区, 其铁超载引发的铁死亡会破坏 Xc⁻/GPx4 抗氧化通路, 导致神经元丢失及神经环路异常, 加剧学习记忆能力下降[23]。癫痫发作时, 脑内氧化应激增强可诱发关键脑区铁死亡, 海马神经元损伤进一步加重癫痫相关认知障碍, 皮层铁死亡介导的神经炎症则可能参与癫痫合并情感异常的病理过程, 形成“铁死亡-脑区损伤-癫痫相关障碍”的恶性循环。

4. 靶向铁死亡通路的抗癫痫相关药物

4.1. 天然化合物的神经保护作用

合欢花(*Albizia adianthifolia*)是一种用于治疗癫痫和记忆障碍的传统中药草, 该植物的提取物在 PTZ 诱导的癫痫模型中表现出显著的抗惊厥作用, 其机制与调节氧化应激和铁死亡通路相关[24]。研究显示, 提取物可上调 Nrf2/GPX4 通路活性, 增加 GSH 含量并降低 MDA 水平[25]。在行为学测试中, 提取物处理组小鼠的自发交替行为和新物体识别指数显著改善, 提示其对癫痫相关认知障碍的保护作用[24]。香草醛(Vanillin)作为天然酚类化合物, 在 PTZ 诱导的癫痫模型中通过激活 Nrf2/GPX4 通路发挥神经保护作用。实验显示, 经香草醛预处理可延长癫痫发作潜伏期, 降低 MDA 水平并增加 GSH 含量[15]。分子机制研究表明, 香草醛能激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 减轻顺铂诱导的肾损伤, 表现出抑制氧化应激、炎症和细胞凋亡的作用[26]。虾青素(Astaxanthin)作为一种强效抗氧化剂, 在 KA 诱导的癫痫模型中表现出明显的抗铁死亡作用。研究发现, 虾青素可通过激活 Nrf2/GPX4 通路, 减少海马区铁离子蓄积和脂质过氧化, 同时抑制小胶质细胞活化和促炎因子释放[17]。另一项研究表明虾青素在戊四氮诱导的癫痫模型大鼠中表现出抗癫痫和抗炎作用, 能够增强丙戊酸的抗癫痫效果, 减轻氧化应激和炎症反应[27]。

4.2. 合成药物的铁死亡调控作用

布立西坦(Brivaracetam)与卢非酰胺(Rufinamide)这两种抗癫痫药物的联合应用在角膜点燃模型中表现出协同抗惊厥作用[28]。据相关报道, 布立西坦通过结合突触囊泡蛋白 2A (SV2A)调节神经递质释放[29]。值得关注的是, 使用铁超载诱导剂处理小鼠海马神经元细胞(HT22), 发现右美托咪定预处理可显著降低铁死亡标志物前列腺素内过氧化物合成酶 2 (PTGS2)和脂酰辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4)的蛋白及基因表达水平, 同时减少细胞内脂质氧化水平[30]。芬布芬(Fenoprofen)作为非甾体抗炎药, 芬布芬在 PTZ 诱导的癫痫模型中通过调节氧化应激发挥作用。芬布芬预处理可降低小鼠血清中一氧化氮(NO)水平, 增加 GSH 和 CAT 活性, 同时下调海马区 TNF- α 和 NF κ B 的表达[31]。组织学观察中还发现, 芬布芬可减轻 PTZ 诱导的海马神经元皱缩和嗜酸性变, 其机制与抑制铁死亡相关的线粒体损伤密切相关[31]。这些发现也许能为与抑制铁死亡相关的联合用药提供思考。

4.3. 铁死亡抑制剂的治疗潜力

铁抑素-1 (Fer-1)作为经典铁死亡抑制剂, Fer-1 在多种癫痫模型中展现出显著的神经保护作用。在 PTZ 点燃和匹鲁卡品诱导的癫痫小鼠模型中, Fer-1 可有效减轻癫痫发作, 其机制是通过提高 GPX4 和 GSH 水平, 抑制脂质降解产物(如 4-羟基壬烯醛、丙二醛), 减少铁积累和下调前列腺素内过氧化物合成酶 2 mRNA (PTGS2 mRNA)的表达[32], 证明了 Fer-1 在不同癫痫模型中的神经保护作用。机制研究中, Fer-1 通过抑制脂氧合酶活性, 阻断 PUFAs 的过氧化反应, 证实其可保护神经元免受铁死亡损伤[33]。黄芩素(Baicalein)是中药黄芩中提取的一种有机化合物, 近年来被作为铁死亡抑制剂, 在创伤后癫痫发作模型中发挥神经保护作用。在动物实验中, 黄芩素对 PTZ 诱导的急性癫痫小鼠模型表现出显著干预效果, 能延长癫痫全

面强直 - 阵挛发作潜伏期, 降低发作率与死亡率; 同时通过 HE 染色和尼氏染色证实, 其可减少前额叶皮层及海马体 CA1 区炎性细胞浸润, 保护神经元形态完整, 改善癫痫相关脑区的病理损伤[34]。这些效应与抑制铁死亡后减轻神经元氧化损伤的结果一致。

5. 当前挑战

5.1. 基础研究中的关键问题

尽管铁死亡在癫痫中的作用已得到广泛证实, 仍有若干关键科学问题等待解决。其一, 铁死亡在癫痫病理进程中的因果关系, 现有证据多支持其作为下游效应参与神经元损伤, 但铁死亡异常激活是否为癫痫发作的始动因素尚未明确, 需进一步理清其与神经元异常放电的时序关联。铁死亡在癫痫不同阶段(如急性期、慢性期)的时空分布规律尚不明确, 缺乏动态监测手段[35]。其二, 铁死亡与其他细胞死亡方式(如凋亡、焦亡)的串扰在癫痫中的病理意义尚未阐明, 这可能影响靶向治疗的特异性。目前常用的 PTZ 与 KA 模型可有效模拟癫痫发作及铁死亡相关病理变化, 如 PTZ 模型中出现脂质过氧化产物升高、抗氧化酶活性下降, KA 模型中存在 GPX4 下调、Nrf2 核转位减少等铁死亡特征, 可用于验证铁死亡通路在癫痫中的作用及干预药物效果; 匹鲁卡品模型在 Fer-1 的神经保护研究中展现价值, 能支撑铁死亡抑制剂的抗癫痫潜力评估。然而动物模型的局限性也是制约研究进展的重要因素。PTZ 和 KA 模型主要模拟全面性强直 - 阵挛发作, 而对于临床常见的颞叶癫痫模型(如匹罗卡品模型)中铁死亡的研究仍较为有限[17]。现有研究中针对慢性癫痫病程的模型应用较少, 难以完全反映癫痫慢性进展中的铁死亡动态变化。此外, 啮齿类动物与人类在铁代谢和血脑屏障结构上的差异, 可能导致动物实验结果向临床转化的偏差[28]。

5.2. 临床转化面临的挑战

靶向铁死亡的抗癫痫药物研发面临多重挑战。铁死亡抑制剂的药代动力学特性待优化, 如 Fer-1 的口服生物利用度低, 需通过静脉给药, 限制了其长期应用。其次, 铁死亡在中枢神经系统的时空特异性调控难度较大, 全身给药可能引发外周组织的不良反应, 如肝脏铁过载等[36]。生物标志物的缺乏是另一大瓶颈。目前临床常用的癫痫生物标志物, 如神经元特异性烯醇化酶(NSE)缺乏对铁死亡通路的特异性反映, 而新型标志物(如血清 4-HNE、铁调素)的临床验证仍需大规模队列研究[37]。开发无创性监测铁死亡的影像学技术(如 PET 探针)将有助于癫痫的早期诊断和疗效评估[10]。

6. 小结与展望

Nrf2/GPX4 通路作为铁死亡调控核心, 正常状态下 Nrf2 与 Keap1 结合降解, 氧化应激时核转位激活 GPX4 转录, 通过催化 GSH 还原脂质过氧化物抑制铁死亡; 而癫痫模型中, 铁超载经 Fenton 反应促 ROS 生成, 激活 ACSL4、LOX 介导脂质过氧化, 同时抑制 Nrf2 核转位与 GPX4 表达, 形成“铁代谢失衡 - 脂质过氧化增强 - Nrf2/GPX4 通路抑制”的负向循环加剧铁死亡。细胞损伤释放的 HMGB1 结合 RAGE、TLR4 激活 NF κ B 通路, 促进 TNF- α 、IL-1 β 释放增强脂质过氧化并抑制 Nrf2/GPX4 通路, 而 Nrf2 激活可通过上调抗氧化基因拮抗 NF κ B 介导的炎症与铁死亡, 二者相互调控。MAPK/ERK 通路则双向调控铁死亡, 癫痫模型中 P2RX7 表达降低可抑制该通路, 通过调控 GPX4/HO-1 轴抑制铁死亡, 而 LysOX 可激活 ERK 依赖的 Alox5 磷酸化, 促进脂质过氧化与神经元铁死亡; 这些铁死亡通路的异常激活在癫痫的发生发展中扮演关键角色, 其通过调控氧化应激、神经炎症和血脑屏障功能参与癫痫发作和认知损伤的病理过程, 而靶向铁死亡相关分子(如 Nrf2/GPX4、HMGB1/RAGE/TLR4/NF κ B)的干预策略已在多种动物模型中展现出显著的抗癫痫和神经保护作用, 为癫痫的治疗提供了新的理论依据和药物研发靶点。但基础研究中的机制复杂性和临床转化面临的挑战仍需深入探索, 未来研究应聚焦于铁死亡的时空调控、细胞特

异性机制及新型靶向药物开发,包括开发脑靶向铁死亡调节剂(如借助血脑屏障载体系统提升药物脑内浓度)、探索铁死亡与神经炎症及突触重塑的交互作用以挖掘多靶点联合治疗策略、利用单细胞测序技术解析不同细胞类型在铁死亡中的特异性反应以支撑细胞选择性治疗、开展铁死亡标志物与癫痫预后的相关性研究以建立基于分子特征的个体化治疗方案,以期为癫痫的精准治疗开辟新途径。

致 谢

本文章的完成离不开多方支持与帮助。首先,衷心感谢达州市中医药管理局的资助,为神经机制探索等实验提供关键经费保障;同时感谢所有资助者与支持者的信任,感谢导师在神经病理机制解析、文章结构、语言表达上的指导,也感谢《Neurobiology of Disease》《Journal of Neuroimmunology》等期刊文献所有者,承蒙许可转载引用,为本研究奠定重要理论依据。谨向所有给予支持的个人与机构致以诚挚谢意。

基金项目

2025 年达州市中医药管理局科研项目(编号: 2025LHZRPY01)。

参考文献

- [1] Kwan, P. and Brodie, M.J. (2000) Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, **342**, 314-319. <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503>
- [2] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [3] Wang, Y., Wu, S., Li, Q., Sun, H. and Wang, H. (2023) Pharmacological Inhibition of Ferroptosis as a Therapeutic Target for Neurodegenerative Diseases and Strokes. *Advanced Science*, **10**, e2300325. <https://doi.org/10.1002/adv.202300325>
- [4] Song, Y., Gao, M., Wei, B., Huang, X., Yang, Z., Zou, J., *et al.* (2024) Mitochondrial Ferritin Alleviates Ferroptosis in a Kainic Acid-Induced Mouse Epilepsy Model by Regulating Iron Homeostasis: Involvement of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14663. <https://doi.org/10.1111/cns.14663>
- [5] Ngo, H.H., Yu, B., Lee, J., Kim, H. and Keum, Y. (2025) NRF2 Activation in Cancer and Overview of NRF2 Small Molecule Inhibitors. *Archives of Pharmacol Research*, **48**, 676-705. <https://doi.org/10.1007/s12272-025-01557-x>
- [6] Lee, J. and Roh, J. (2023) Targeting Nrf2 for Ferroptosis-Based Therapy: Implications for Overcoming Ferroptosis Evasion and Therapy Resistance in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1869**, Article ID: 166788. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166788>
- [7] Singh, H. and Agrawal, D.K. (2022) Therapeutic Potential of Targeting the HMGB1/RAGE Axis in Inflammatory Diseases. *Molecules*, **27**, Article No. 7311. <https://doi.org/10.3390/molecules27217311>
- [8] Fakhfour, G., Mousavizadeh, K., Mehr, S.E., Dehpour, A.R., Zirak, M.R., Ghia, J., *et al.* (2014) From Chemotherapy-Induced Emesis to Neuroprotection: Therapeutic Opportunities for 5-HT₃ Receptor Antagonists. *Molecular Neurobiology*, **52**, 1670-1679. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8957-5>
- [9] Chu, Y., Jing, Y., Zhao, X., Wang, M., Zhang, M., Ma, R., *et al.* (2021) Modulation of the HMGB1/TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in the CNS by Matrine in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, **352**, Article ID: 577480. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577480>
- [10] Li, X., Tao, A., Wu, N., Zhang, X., Xiao, F., Wang, J., *et al.* (2025) Calcium-Iron Crosstalk in Epileptogenesis: Unraveling Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neurobiology of Disease*, **212**, Article ID: 106989. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.106989>
- [11] Mancias, J.D., Wang, X., Gygi, S.P., Harper, J.W. and Kimmelman, A.C. (2014) Quantitative Proteomics Identifies NCOA4 as the Cargo Receptor Mediating Ferritinophagy. *Nature*, **509**, 105-109. <https://doi.org/10.1038/nature13148>
- [12] Gao, M., Monian, P., Pan, Q., Zhang, W., Xiang, J. and Jiang, X. (2016) Ferroptosis Is an Autophagic Cell Death Process. *Cell Research*, **26**, 1021-1032. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.95>
- [13] Sha, W., Hu, F., Xi, Y., Chu, Y. and Bu, S. (2021) Mechanism of Ferroptosis and Its Role in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, **2021**, Article ID: 9999612. <https://doi.org/10.1155/2021/9999612>
- [14] Jia, B., Li, J., Song, Y. and Luo, C. (2023) ACSL4-Mediated Ferroptosis and Its Potential Role in Central Nervous

- System Diseases and Injuries. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 10021. <https://doi.org/10.3390/ijms241210021>
- [15] Mao, X., Zhou, H. and Jin, W. (2019) Ferroptosis Induction in Pentylene-tetrazole Kindling and Pilocarpine-Induced Epileptic Seizures in Mice. *Frontiers in Neuroscience*, **13**. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00721>
 - [16] Javaid, S., Alqahtani, F., Ashraf, W., Anjum, S.M.M., Rasool, M.F., Ahmad, T., *et al.* (2023) Tiagabine Suppresses Pentylene-tetrazole-Induced Seizures in Mice and Improves Behavioral and Cognitive Parameters by Modulating BDNF/TrkB Expression and Neuroinflammatory Markers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **160**, Article ID: 114406. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114406>
 - [17] Chen, S., Zhao, L., Jin, X., Liu, Q., Xiao, Y. and Xu, H. (2025) Astaxanthin Inhibits Ferroptosis of Hippocampal Neurons in Kainic Acid-Induced Epileptic Mice by Activating the Nrf2/GPX4 Signaling Pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **31**, e70238. <https://doi.org/10.1111/cns.70238>
 - [18] Li, X., Quan, P., Si, Y., Liu, F., Fan, Y., Ding, F., *et al.* (2024) The MicroRNA-211-5p/P2RX7/ERK/GPX4 Axis Regulates Epilepsy-Associated Neuronal Ferroptosis and Oxidative Stress. *Journal of Neuroinflammation*, **21**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-03009-z>
 - [19] Mao, X., Wang, X., Jin, M., Li, Q., Jia, J., Li, M., *et al.* (2022) Critical Involvement of Lysyl Oxidase in Seizure-Induced Neuronal Damage through ERK-Alox5-Dependent Ferroptosis and Its Therapeutic Implications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 3513-3528. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.04.017>
 - [20] Sara Salahuddin, H., Attaullah, S., Ali Shah, S., Khan, S., Zahid, M., Ullah, M., *et al.* (2023) Ranuncoside's Attenuation of Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice via Nrf2 and Nf-kb Signaling. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **31**. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101702>
 - [21] Otoo, R.A. and Allen, A.R. (2023) Sulforaphane's Multifaceted Potential: From Neuroprotection to Anticancer Action. *Molecules*, **28**, Article No. 6902. <https://doi.org/10.3390/molecules28196902>
 - [22] Yao, P., Chen, Y., Li, Y., Zhang, Y., Qi, H. and Xu, W. (2019) Hippocampal Neuronal Ferroptosis Involved in Cognitive Dysfunction in Rats with Sepsis-Related Encephalopathy through the Nrf2/GPX4 Signaling Pathway. *Chinese Critical Care Medicine*, **31**, 1389-1394.
 - [23] Li, C., Cui, K., Zhu, X., Wang, S., Yang, Q. and Fang, G. (2024) 8-Weeks Aerobic Exercise Ameliorates Cognitive Deficit and Mitigates Ferroptosis Triggered by Iron Overload in the Prefrontal Cortex of APPSwe/PSEN1dE9 Mice through Xc-/GPx4 Pathway. *Frontiers in Neuroscience*, **18**, Article ID: 1453582. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1453582>
 - [24] Nkwingwa, B.K., Wado, E.K., Foyet, H.S., Bouvourne, P., Jugha, V.T., Mambou, A.H.M.Y., *et al.* (2023) Ameliorative Effects of Albizia Adianthifolia Aqueous Extract against Pentylene-tetrazole-Induced Epilepsy and Associated Memory Loss in Mice: Role of GABAergic, Antioxidant Defense and Anti-Inflammatory Systems. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article ID: 115093. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115093>
 - [25] Li, H., Zhang, H., Wang, T., Zhang, L., Wang, H., Lu, H., *et al.* (2024) Grape Seed Proanthocyanidins Protect Pancreatic β Cells against Ferroptosis via the Nrf2 Pathway in Type 2 Diabetes. *Biological Trace Element Research*, **202**, 5531-5544. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04093-9>
 - [26] Anonymous (2025) Correction to: Modulation of NADPH Oxidase and Nrf2/HO-1 Pathway by Vanillin in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **77**, Article No. 1459.
 - [27] Ata Yaseen Abdulqader, Y., Abdel Kawy, H.S., Mohammed Alkreathy, H. and Abdullah Rajeh, N. (2021) The Potential Antiepileptic Activity of Astaxanthin in Epileptic Rats Treated with Valproic Acid. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **29**, 418-426. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.04.002>
 - [28] Sattar, A., Rehman, Z., Murtaza, H., Ashraf, W., Ahmad, T., Alqahtani, F., *et al.* (2024) Brivaracetam and Rufinamide Combination Increased Seizure Threshold and Improved Neurobehavioral Deficits in Corneal Kindling Model of Epilepsy. *Animal Models and Experimental Medicine*, **8**, 209-221. <https://doi.org/10.1002/ame2.12478>
 - [29] Russo, E., Mumoli, L., Palleria, C., Gasparini, S., Citraro, R., Labate, A., *et al.* (2015) Brivaracetam: Review of Its Pharmacology and Potential Use as Adjunctive Therapy in Patients with Partial Onset Seizures. *Drug Design, Development and Therapy*, **9**, 5719-5725. <https://doi.org/10.2147/dddt.s81474>
 - [30] 丁慧, 王京燕, 黄艳, 等. 右美托咪定对铁超载诱导的小鼠海马神经元损伤的保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(10): 1633-1639.
 - [31] Rahimi-Tesiye, M., Rajabi-Maham, H., Hosseini, A. and Azizi, V. (2025) Beneficial Effects of Fenoprofen on Cognitive Impairment Induced by the Kindling Model of Epilepsy: Interaction of Oxidative Stress and Inflammation. *Brain Research Bulletin*, **220**, Article ID: 111151. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.111151>
 - [32] Mao, X.Y., Zhou, H.H. and Jin, W.L. (2019) Ferroptosis Induction in Pentylene-tetrazole Kindling and Pilocarpine-Induced Epileptic Seizures in Mice. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article No. 721. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00721>

-
- [33] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [34] 李晨阳. 基于生信分析和实验验证探讨黄芩治疗癫痫的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.
- [35] Liu, X. and Chen, J. (2022) Research Progress on Ferroptosis and Its Role in Epilepsy. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **73**, 699-706.
- [36] Reichert, C.O., de Freitas, F.A., Sampaio-Silva, J., Rokita-Rosa, L., Barros, P.d.L., Levy, D., *et al.* (2020) Ferroptosis Mechanisms Involved in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8765.
<https://doi.org/10.3390/ijms21228765>
- [37] Romá-Mateo, C., Lorente-Pozo, S., Márquez-Thibaut, L., Moreno-Estellés, M., Garcés, C., González, D., *et al.* (2023) Age-Related microRNA Overexpression in Lafora Disease Male Mice Provides Links between Neuroinflammation and Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 1089.
<https://doi.org/10.3390/ijms24021089>