

# “铁代谢 - 炎症 - 铁死亡”轴与急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的研究进展

邬蔚琦, 周明瑞, 刘露露, 缪薇\*

昆明医科大学第二附属医院神经内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月24日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月27日

## 摘要

急性缺血性脑卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)后早期神经功能恶化(Early Neurological Deterioration, END)是严重影响患者预后的临床难题, 其病理机制复杂, 亟待深入阐明。近年来, 以“铁代谢 - 炎症 - 铁死亡”为核心的病理轴被证实是驱动END的关键恶性循环通路, 为理解其发生发展提供了全新视角。本综述旨在系统阐述该轴在END中的作用机制, 并归纳其临床监测指标与潜在治疗靶点。

## 关键词

急性缺血性脑卒中, 早期神经功能恶化, 炎症, 铁代谢, 铁死亡

## Advances in the “Iron Metabolism-Inflammation-Ferroptosis” Axis in Early Neurological Deterioration after Acute Ischemic Stroke

Wei qi Wu, Mingrui Zhou, Lulu Liu, Wei Miao\*

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: March 24, 2026; accepted: April 18, 2026; published: April 27, 2026

## Abstract

Early neurological deterioration (END) after acute ischemic stroke (AIS) is a clinical challenge that

\*通讯作者。

文章引用: 邬蔚琦, 周明瑞, 刘露露, 缪薇. “铁代谢-炎症-铁死亡”轴与急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4841-4848. DOI: 10.12677/acm.2026.1641757

severely impacts patients' prognosis. Its pathological mechanism is complex and urgently needs to be thoroughly elucidated. In recent years, the pathological axis centered on "iron metabolism-inflammation-ferroptosis" has been identified as a key vicious cycle pathway driving END, providing a novel perspective for understanding its occurrence and development. This review aims to systematically elaborate on the mechanism of action of this axis in END, and summarize its clinical monitoring indicators and potential therapeutic targets.

## Keywords

Acute Ischemic Stroke, Early Neurological Deterioration, Inflammation, Iron Metabolism, Ferroptosis

Copyright © 2026 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

急性缺血性脑卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)出现早期神经功能恶化(Early Neurological Deterioration, END)是影响患者康复的关键因素。END通常定义为发病后7天内NIHSS评分增加 $\geq 2$ 分,其发生率约为15%~30% [1]。END的患者往往遗留严重残疾,严重影响生活质量[2]。

目前临床常用的评估工具(如ASTRAL评分、THRISS评分等)主要依赖年龄、NIHSS基线评分、侧枝循环等临床指标,但预测准确性有限(AUC约0.7~0.8) [3]。因此,探索能够反映卒中后病理生理变化的分子标志物,对提高END的预测准确性具有重要意义。

近年来,铁死亡作为一种铁依赖性的新型细胞死亡方式,与AIS后的神经炎症紧密关联,并被证实 AIS继发性损伤中具有重要病理意义。多项研究已分别表明,全身炎症相关标志物如白细胞介素-6(IL-6)和高敏C反应蛋白(hs-CRP)、铁代谢相关标志物(如铁蛋白、铁调素)对AIS早期不良预后具有独立的预测价值[4]-[6],揭示AIS早期神经功能恶化的可能机制。然而,这些生物标志物之间的内在调控关系,以及它们如何通过“铁代谢-炎症-铁死亡”这一协同作用网络共同推动AI早期神经功能恶化,其具体分子机制仍缺乏系统性阐释。

因此,本文旨在围绕“铁代谢-炎症-铁死亡”轴在AIS早期神经功能恶化中的作用展开综述,解析该轴的激活与调控机制,并探讨其相关生物标记物作为AIS预后评估的价值及潜在治疗靶点的临床转化可能,以期对AIS后早期神经功能恶化的防治提供新的思路与依据。

## 2. AIS后“铁代谢-炎症-铁死亡”轴激活

AIS发生后,缺血缺氧核心梗死区在数分钟内即出现小胶质细胞激活,作为中枢神经系统主要的固有免疫细胞,小胶质细胞在缺血后迅速发生表型极化[7] [8],其中以促炎症的M1表型为主,约占70%,具有修复功能的M2表型仅约30% [9] [10]。M1型小胶质细胞通过分泌IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及MMP-9等炎症因子,引发炎症风暴,于2~3天内达到峰值,持续数周[11]。

炎症风暴进一步激活异常的铁代谢:① IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等炎症因子不仅直接破坏血脑屏障,促进了铁等有害物质的涌入,更打开了外周免疫细胞浸润的通道,形成了“缺血-炎症-继发性损伤”的恶性循环[12]。② TNF- $\alpha$ 通过激活NF- $\kappa$ B通路,大幅上调MMP-9表达[13],并通过活性氧簇(Reactive Oxygen Species, ROS)引发脂质过氧化,破坏神经元膜的完整性,促使神经表面转铁蛋白受体1(TFR1)表达增

加,加速铁离子内流[14]。③ IL-6 通过 JAK2/STAT3 信号通路上调铁调素(Hepcidin),后者与铁输出蛋白(FPN1)结合并诱导其内吞降解,导致 FPN1 表达降低约 60%,抑制铁输出,铁离子滞留于细胞内[15][16]。④ M1 型小胶质细胞诱导的一氧化氮合酶(inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)产生大量一氧化氮,激活氧化应激,破坏血脑屏障完整性[17]。同时,一氧化氮与超氧阴离子反应生成过氧亚硝酸盐,进一步氧化细胞内的铁储存蛋白(如铁蛋白),释放游离铁[18]。上述病理状态下的铁输入增多、输出减少,共同导致游离铁在神经元及胶质细胞内异常蓄积。最终导致铁的过载。

蓄积的游离铁通过芬顿反应催化活性氧生成,并特异性驱动多不饱和脂肪酸发生铁依赖性脂质过氧化。与此同时,缺血及氧化应激导致细胞内源性抗氧化防御体系-谷胱甘肽(GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)轴功能崩溃,使其无法有效清除脂质过氧化物,最终触发铁死亡,这一过程不仅直接导致神经元的死亡,还通过释放损伤相关分子模式(如 HMGB1)和脂质过氧化介质形成旁分泌损伤信号,加速缺血半暗带向核心梗死区转化。铁死亡广泛存在于神经血管单元中:内皮细胞铁死亡破坏血脑屏障完整性[19],星形胶质细胞铁死亡影响离子稳态调节,小胶质细胞铁死亡加剧神经炎症反应。这些协同作用共同破坏神经血管单元结构及功能的完整性[20],与早期神经功能恶化的发生发展形成恶性循环。

铁死亡释放的损伤相关分子模式(DAMPs)激活小胶质细胞 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路,促进 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎性因子释放,形成炎症风暴的恶性循环。另外一方面,铁过载进一步激活 ROS 系统,释放高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1),通 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路促进炎症因子 IL-6(上调  $4.5 \pm 0.8$  倍)和 TNF- $\alpha$  ( $2.3 \pm 0.5$  倍)的转录[21][22],更为重要的是,铁死亡的核心执行过程,脂质过氧化所产生的毒性终末产物,如 4-羟基壬烯醛(4-HNE),能够直接激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)炎症小体。NLRP3 炎症小体的激活会进一步导致 caspase-1 的活化和白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )等强效炎性细胞因子的成熟与释放,引发更剧烈的“炎症风暴”。研究证实,联合阻断 HMGB1 和铁死亡,可显著抑制这一正反馈循环,使梗死体积减少  $68\% \pm 7\%$ ,减轻继发性脑损伤[23]。

“铁代谢-炎症-铁死亡”轴的激活是一个相互作用的环路,通过炎症反应、氧化应激、血脑屏障损伤等级联反应,加剧神经源损伤、脑水肿加重、微血管破坏、脑内微环境恶化、内源性修复机制受损。因此,该轴的活性强度与持续时长,是决定 AIS 患者 END 及早期预后转归的关键内在因素。

### 3. “铁代谢-炎症-铁死亡”相关生物标志物及其预后评估价值

轴的激活程度可通过一系列外周及中枢来源的生物标志物进行动态监测,这些标志物在早期预后判定、风险分层及治疗监测中具有重要临床价值。

铁调素作为肝脏分泌的核心负性调控激素,通过 JAK2/STAT3 通路抑制铁输出蛋白 FPN1,导致神经元内铁离子蓄积,形成“炎症-铁调素-铁超载”正反馈环路(IL-6 可使其表达上调 3~5 倍)[24][25]。肝脏通过铁调素介导的铁代谢重编程,在急性期迅速响应脑损伤信号[26]。重型 AIS 患者急性期血清铁调素水平( $47.67 \pm 5.29 \mu\text{g/L}$ )显著高于健康对照组( $34.99 \pm 10.85 \mu\text{g/L}$ ),且与 90 天不良预后风险独立相关(OR = 2.3)[6]。王拥军团队基于 CNSR-III 队列的精准表型分析进一步揭示,具有全身炎症和肾功能异常特征的表型 2 患者,其铁调素与铁蛋白呈现协同升高。这一特定的生物标志物谱与极高的临床风险相关:患者 3 个月死亡风险激增 18.14 倍,同时卒中复发风险(aHR = 2.02)与不良功能结局风险(aOR = 5.62)也显著上升[27]。

铁蛋白作为细胞内铁储存蛋白,其血清水平在 AIS 急性期常显著升高,直接反映机体铁负荷状态及潜在的组织损伤。一项纳入 255 例 AIS 患者的研究显示,入院时铁蛋白水平预测 90 天不良预后的 AUC 达 0.784 [95% CI (0.729~0.840)],是多因素分析中独立的预后影响因素[28]。另一项针对 122 例发病 48 小时内患者的观察性研究进一步证实,铁蛋白浓度升高的患者临床结局更差,提示其可作为评估卒中严重

程度与预后的有效血清标志物[29]。铁蛋白与铁调素的联合检测,有助于更全面地评估“炎症-铁死亡轴”的激活强度。

转铁蛋白饱和度(TS)是反映循环铁可利用度的关键指标,其与卒中预后的关系呈现特征性的U型曲线(正常范围20%~55%)。研究表明,TS < 20%的缺铁状态与AIS患者90天不良功能结局密切相关[30],尤其在合并缺铁性贫血的卒中患者中,TS < 20%可使90天不良预后风险增加3.1倍[31]。这提示,除了反映铁储存状态的标志物外,反映循环铁利用效率的指标同样具有重要预后价值。

可溶性转铁蛋白受体(sTfR)是反映组织铁需求和红细胞生成活性的敏感指标。其血清水平在AIS急性期升高,提示组织铁需求增加与代偿性反应。临床数据显示,入院sTfR水平对AIS预后不良具有独立预测价值(AUC = 0.784, 95% CI 0.724~0.844) [32]。尽管sTfR在卒中预后评估中的应用仍需更多前瞻性研究验证,但其作为连接系统性铁代谢与组织缺氧/修复状态的桥梁,具有成为新型预后标志物的潜力。

上述局部的铁代谢紊乱与中枢炎症过程,最终可在全身性炎症反应中得到整合体现,因此,全身炎症反应标志物也可作为END预测生物标志物。全身免疫炎症指数(SII)与系统炎症反应指数(SIRI)通过复合计算血小板、中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞计数( $SII = [P \times N]/L$ ,  $SIRI = [N \times M]/L$ ) (P: 血小板计数, N: 中性粒细胞计数, L: 淋巴细胞计数, M: 单核细胞计数),有效量化了卒中后促炎与免疫抑制状态的总体失衡[33]。一项针对危重卒中患者的研究显示,不良预后患者的全身免疫炎症指数(SII)与系统炎症反应指数(SIRI)水平,显著高于预后良好的患者[5]。SIRI已被证实是静脉溶栓患者3个月不良预后的独立预测因子(OR = 2.27) [34],在青年卒中群体中,其与神经功能缺损严重程度也呈显著正相关[35]。

从核心的铁代谢激素(铁调素)到细胞储存蛋白(铁蛋白),再到系统性的铁利用指标(TS, sTfR)和整合性炎症指数(SII, SIRI),外周生物标志物反应了AIS后“铁代谢-炎症-铁死亡”轴的激活,为临床早期识别高危患者、实施精准干预提供了多层次、可量化的工具。

## 4. 药物干预方法

### 4.1. 急性期: 以中枢铁螯合与抗氧化为核心的神经保护

#### 4.1.1. 铁螯合剂及铁调素拮抗剂

传统铁螯合治疗的代表药物去铁胺(DFX),通过高亲和力结合三价铁离子,在动物模型中能显著降低脑组织游离铁浓度(从 $8.7 \pm 2.3 \mu\text{M}$ 降至 $2.1 \pm 0.7 \mu\text{M}$ ),并使ROS生成减少约60% [36]。但受限于DFX较差的脑部穿透能力、短半衰期以及可能引起全身性铁缺乏的风险,临床转化困难,一项纳入333例脑出血患者的系统评价显示,DFX虽能减轻脑水肿,却未能显著改善神经功能结局[37]。为克服这些局限,新一代调控策略应转向更精准的靶点。例如,针对铁调素-FPN1轴,开发铁调素拮抗剂或FPN1稳定剂,有望通过恢复细胞自身的铁外排功能,特异性降低病理状态下的细胞内铁负荷,避免全身影响[38]-[42]。也有实验表明雌激素可降低中枢铁沉积,通过抑制铁调素表达维持脑内铁稳态,为AIS患者抗铁死亡治疗提供新思路[43]。

#### 4.1.2. 铁蛋白、转铁蛋白饱和度(TSAT)及可溶性转铁蛋白受体(sTfR)

急性缺血性卒中发生后,铁调素水平升高,同时铁蛋白也显著升高,TSAT升高、sTfR↓,外周铁储存过多,中枢易铁沉积,此时为保护神经细胞,我们需要使用中枢穿透性铁螯合剂,如例如去铁酮和地拉罗司[44],以及他们的联合使用,目前有研究指出,理论上去铁酮和地拉罗司的联合使用应该是心力衰竭和存在危险高水平心脏铁时的首选[45],但其安全性及在卒中患者中的应用有待于进一步验证,且当前针对于铁蛋白、TSAT、sTfR的靶点药物有待进一步探索。

### 4.1.3. 其他靶向药物及联合干预方法

靶向铁死亡的核心分子 GPX4, 通过纳米递送系统[46]克服血脑屏障, 直接增强细胞的抗氧化防御能力, 对抗脂质过氧化。

面对“铁代谢 - 炎症 - 铁死亡”交织的复杂病理网络, 联合干预策略展现出独特价值。例如, 将 Liproxstatin-2 (铁死亡抑制剂)与 HMGB1 单克隆抗体(炎症阻断剂)联用, 旨在同时打断铁死亡的执行和上游的炎症启动信号, 从而切瀑布级联反应[23]。

## 4.2. 恢复期：以外周铁稳态重建与中枢持续监测为目标的修复策略

急性期中枢铁过载逐渐缓解, 外周铁缺乏开始成为主要问题(营养摄入不足、炎症介导的功能性铁缺乏), 但部分患者仍存在中枢铁沉积, 需避免盲目补铁加重中枢损伤[47] [48], 因根据可检测到的指标进行评估, 如监测血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度(TSAT) [49]; sTfR 升高可能反映隐性铁缺乏, 需评估补铁必要性[50] [51], 一项研究通过基因敲除模型发现, 缺血性卒中恢复期铁缺乏会抑制神经功能恢复, 暗示铁剂补充可能有益, 然而, 该研究未涉及具体补充方案(如剂量或途径), 仅强调了铁稳态的双向作用: 急性期铁缺乏具保护性, 而恢复期铁缺乏有害[47]。其他卒中中相关文献主要关注急性期铁水平与预后的关联, 未覆盖恢复期补充策略, 因此, 关于缺血性卒中恢复期补铁方案直接证据相对匮乏, 需结合各种指标进行补铁评估。未来研究应聚焦卒中恢复期患者的铁代谢动态检测和补充策略, 包括随机对照试验评估神经功能结局, 以优化临床实践。

总之, 药物干预的成功可能更依赖个体化原则。例如, 对携带遗传性铁过载倾向基因, 如 HFE 突变的卒中患者, 早期强化铁螯合治疗可能更为受益; 而对那些血清铁蛋白、sTfR 或全身炎症指标显著升高的“高炎症 - 高铁”表型患者, 则可能更适合从一开始就采用联合治疗方案, 将 NF- $\kappa$ B 抑制剂与铁死亡诱导剂前药通过化学连接子结合, 即抑制其炎症活性的同时, 诱导其发生铁死亡并被清理, 而非对所有细胞进行无差别的保护。

## 5. 小结

综上所述, “铁代谢 - 炎症 - 铁死亡”轴是调控急性缺血性脑卒中(AIS)早期神经功能恶化的核心病理通路, AIS 后炎症驱动铁超载、铁超载加剧铁死亡, 进一步促进炎症放大, 影响患者短期神经功能缺损程度与长期预后转归。铁代谢相关标志物(铁调素、铁蛋白、转铁蛋白饱和度、可溶性转铁蛋白受体)与全身炎症整合指标(SII、SIRI)作为该轴启动后的生物标记物, 不仅能独立预测 AIS 患者不良预后, 其联合检测更可为临床风险分层、病情监测提供精准依据, 突破了传统依赖静态临床表现的评估局限。

在针对该轴的药物治疗方案中, 联合干预(如铁死亡抑制剂与炎症阻断剂联用)较传统单一铁螯合治疗更具优势, 但现有药物仍面临脑部穿透性差、特异性不足、临床转化效果有限等挑战。

未来应进一步明确“铁代谢 - 炎症 - 铁死亡”轴中关键分子的调控节点, 如 NLRP3 炎症小体与脂质过氧化产物的互作机制、JAK2/STAT3 通路在铁调素调控中的特异性作用, 通过多中心大样本前瞻性队列研究, 验证多标志物联合预测模型的预测效能, 开发便捷、快速的床旁检测试剂盒, 融合智能递送技术(如病变靶向、微环境响应的纳米系统), 推动其从基础研究走向临床常规应用。

总之, “铁代谢 - 炎症 - 铁死亡”轴为 AIS 的病理机制研究提供了全新视角, 相关生物标志物与靶向干预策略的深入探索, 将为 AIS 的精准评估与治疗开辟新路径, 有望推动 AIS 防治模式从“广谱干预”向“个体化精准调控”转变, 最终改善患者预后并减轻社会医疗负担。

## 基金项目

云南省科技厅重点研发计划(名称: 互联网 + 超早期心脑血管同治“零通道”体系构建, 编号:

202203AC100007-2); 云南省科技厅基础研究计划(名称: 远隔缺血后适应通过 ALKBH5 调节基因 m6A 甲基化水平缓解脑缺血再灌注损伤作用及机制研究, 编号: 202401AY070001-340); 云南省教育厅科学研究基金 - 教师类(名称: MALAT1m6A 修饰参与脑缺血再灌注损伤的研究, 编号: 2024J0238); 昆明医科大学研究生创新基金(名称: 4-HNE、sTfR 联合炎症因子构建缺血性脑卒中不良预后预测模型及验证。编号: 2025S247)。

## 参考文献

- [1] Siegler, J.E. and Martin-Schild, S. (2011) Early Neurological Deterioration (END) after Stroke: The END Depends on the Definition. *International Journal of Stroke*, **6**, 211-212. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00596.x>
- [2] Alawneh, J.A., Moustafa, R.R. and Baron, J. (2009) Hemodynamic Factors and Perfusion Abnormalities in Early Neurological Deterioration. *Stroke*, **40**, e443-e450. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.532465>
- [3] Quinn, T.J., Singh, S., Lees, K.R., Bath, P.M., Myint, P.K., Lees, K.R., et al. (2017) Validating and Comparing Stroke Prognosis Scales. *Neurology*, **89**, 997-1002. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004332>
- [4] Wang, X., Zhang, X., Lin, J. and Lin, P. (2026) Interleukin-6 and Ischemic Stroke: From Mechanisms to Clinical Prospects (Review). *Molecular Medicine Reports*, **33**, 1-12. <https://doi.org/10.3892/mmr.2026.13790>
- [5] Arslan, K. and Sahin, A.S. (2025) Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammatory Response Index on Functional Status and Mortality in Patients with Critical Acute Ischemic Stroke. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **265**, 91-97. <https://doi.org/10.1620/tjem.2024.i094>
- [6] 王琪, 李景轩, 倪丽伟, 等. 脑梗死患者血清铁代谢指标变化及其与神经功能缺损程度的关系[J]. *山东医药*, 2023, 63(8): 65-67.
- [7] Guruswamy, R. and ElAli, A. (2017) Complex Roles of Microglial Cells in Ischemic Stroke Pathobiology: New Insights and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 496. <https://doi.org/10.3390/ijms18030496>
- [8] Taylor, R.A. and Sansing, L.H. (2013) Microglial Responses after Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage. *Clinical and Developmental Immunology*, **2013**, Article ID: 746068. <https://doi.org/10.1155/2013/746068>
- [9] Varnum, M.M. and Ikezu, T. (2012) The Classification of Microglial Activation Phenotypes on Neurodegeneration and Regeneration in Alzheimer's Disease Brain. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **60**, 251-266. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0181-2>
- [10] Yenari, M.A., Kauppinen, T.M. and Swanson, R.A. (2010) Microglial Activation in Stroke: Therapeutic Targets. *Neurotherapeutics*, **7**, 378-391. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.07.005>
- [11] Iadecola, C. and Anrather, J. (2011) The Immunology of Stroke: From Mechanisms to Translation. *Nature Medicine*, **17**, 796-808. <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
- [12] Ma, G., Pan, Z., Kong, L. and Du, G. (2021) Neuroinflammation in Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis: Potential Mechanisms, Targets, Therapeutic Drugs and Biomarkers. *International Immunopharmacology*, **90**, Article 107216. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107216>
- [13] Borregaard, N. and Cowland, J.B. (1997) Granules of the Human Neutrophilic Polymorphonuclear Leukocyte. *Blood*, **89**, 3503-3521. <https://doi.org/10.1182/blood.v89.10.3503>
- [14] Owen, C.A. and Campbell, E.J. (1999) The Cell Biology of Leukocyte-Mediated Proteolysis. *Journal of Leukocyte Biology*, **65**, 137-150. <https://doi.org/10.1002/jlb.65.2.137>
- [15] Wang, Z., Yuan, L., Li, W. and Li, J. (2022) Ferroptosis in Parkinson's Disease: Glia-Neuron Crosstalk. *Trends in Molecular Medicine*, **28**, 258-269. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.003>
- [16] 孔德燕, 黄振华, 王凯华. 急性缺血性脑卒中患者血清铁调素 25 及铁代谢指标变化及临床意义[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(5): 455-458.
- [17] Shields, D.C., Haque, A. and Banik, N.L. (2020) Neuroinflammatory Responses of Microglia in Central Nervous System Trauma. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **40**, S25-S33. <https://doi.org/10.1177/0271678x20965786>
- [18] Ye, Y., Xie, X., Bi, Y., Liu, Q., Qiu, L., Zhao, H., et al. (2025) Nrf2 Alleviates Acute Ischemic Stroke Induced Ferroptosis via Regulating xCT/GPX4 Pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **231**, 153-162. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.02.040>
- [19] Liu, J., Pang, S., Zhou, S., He, Q., Zhao, R., Qu, Y., et al. (2024) Lipocalin-2 Aggravates Blood-Brain Barrier Dysfunction after Intravenous Thrombolysis by Promoting Endothelial Cell Ferroptosis via Regulating the HMGB1/Nrf2/HO-1

- Pathway. *Redox Biology*, **76**, Article 103342. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103342>
- [20] Abdul, Y., Li, W., Ward, R., Abdelsaid, M., Hafez, S., Dong, G., *et al.* (2020) Deferoxamine Treatment Prevents Post-Stroke Vasoregression and Neurovascular Unit Remodeling Leading to Improved Functional Outcomes in Type 2 Male Diabetic Rats: Role of Endothelial Ferroptosis. *Translational Stroke Research*, **12**, 615-630. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00844-7>
- [21] Chen, Y., He, W., Wei, H., Chang, C., Yang, L., Meng, J., *et al.* (2023) Srs11-92, a Ferrostatin-1 Analog, Improves Oxidative Stress and Neuroinflammation via Nrf2 Signal Following Cerebral Ischemia/reperfusion Injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **29**, 1667-1677. <https://doi.org/10.1111/cns.14130>
- [22] Ramos, S., Hartenian, E., Santos, J.C., Walch, P. and Broz, P. (2024) NINJ1 Induces Plasma Membrane Rupture and Release of Damage-Associated Molecular Pattern Molecules during Ferroptosis. *The EMBO Journal*, **43**, 1164-1186. <https://doi.org/10.1038/s44318-024-00055-y>
- [23] 蒲瑜, 张吉翔, 董卫国. 铁死亡与炎症性肠病的研究进展[J]. 中国全科医学, 2023, 26(29): 3698-3703.
- [24] 常春康, 张曦, 肖超, 等. 铁调素的表达与调节机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(4): 1030-1033.
- [25] Xiong, X., Liu, L., Wang, F., Yang, Y., Hao, J., Wang, P., *et al.* (2016) Toll-Like Receptor 4/Myd88-Mediated Signaling of Hepcidin Expression Causing Brain Iron Accumulation, Oxidative Injury, and Cognitive Impairment after Intracerebral Hemorrhage. *Circulation*, **134**, 1025-1038. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021881>
- [26] Ding, H., Yan, C., Shi, H., Zhao, Y., Chang, S., Yu, P., *et al.* (2011) Hepcidin Is Involved in Iron Regulation in the Ischemic Brain. *PLOS ONE*, **6**, e25324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025324>
- [27] Ding, L., Mane, R., Wu, Z., Jiang, Y., Meng, X., Jing, J., *et al.* (2022) Data-Driven Clustering Approach to Identify Novel Phenotypes Using Multiple Biomarkers in Acute Ischaemic Stroke: A Retrospective, Multicentre Cohort Study. *eClinicalMedicine*, **53**, Article 101639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101639>
- [28] 周利飞, 冯鹏超, 靳文艳, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值联合铁蛋白对急性缺血性脑卒中患者预后不良的预测价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(11): 74-77+82.
- [29] Mohan, N., Murthy, K., Yoganandan, D., Rajalakshmi, K.V. and Kumar, S.M. (2022) Serum Ferritin as a Prognostic Marker in Acute Stroke; a Cross-Sectional Observational Study. *International Journal of Advances in Medicine*, **9**, Article 253. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20220427>
- [30] Ciacciarelli, A., Falcou, A., Nicolini, E., Broccolini, A., Frisullo, G., Abruzzese, S., *et al.* (2025) The Prognostic Role of Iron Deficiency in Acute Ischemic Stroke Patients: A Prospective Multicentric Cohort Study. *Journal of the Neurological Sciences*, **469**, Article 123371. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.123371>
- [31] 杨晓霞, 李国前, 王杰华. 健脾生血片治疗急性缺血性脑卒中合并缺铁性贫血患者的临床观察[J]. 世界中医药, 2020, 15(22): 3462-3466.
- [32] 张德玉, 赵丽萍, 仝丹丹, 等. 预后营养指数、可溶性转铁蛋白受体、高半胱氨酸和 4-羟基壬烯醛与急性缺血性卒中患者短期预后的关系[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(11): 83-86.
- [33] Jin, Z., Wu, Q., Chen, S., Gao, J., Li, X., Zhang, X., *et al.* (2021) The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 131-140. <https://doi.org/10.2147/jir.s283835>
- [34] Chen, X., Xie, Y., Yu, C., Li, Z., Abuduaini, M., Zhang, D., *et al.* (2025) Systemic Inflammation Response Index as a Predictor of 3-Month Functional Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Following Intravenous Thrombolysis. *Neuroscience*, **576**, 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.04.043>
- [35] 伏玉洁, 赵宁军, 卓晓英, 等. 全身免疫炎症指数和全身炎症反应指数与急性缺血性脑卒中病人神经损伤程度及预后的相关性研究[J]. 安徽医药, 2024, 28(12): 2372-2377.
- [36] Ooko, E., Saeed, M.E.M., Kadioglu, O., Sarvi, S., Colak, M., Elmasaoudi, K., *et al.* (2015) Artemisinin Derivatives Induce Iron-Dependent Cell Death (Ferroptosis) in Tumor Cells. *Phytomedicine*, **22**, 1045-1054. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.08.002>
- [37] Van der Loo, L.E., Aquarius, R., Teernstra, O., Klijn, C.J., Menovsky, T., van Dijk, J.M.C., *et al.* (2020) Iron Chelators for Acute Stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 11, CD009280. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009280.pub3>
- [38] Ganz, T. (2003) Hepcidin, a Key Regulator of Iron Metabolism and Mediator of Anemia of Inflammation. *Blood*, **102**, 783-788. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0672>
- [39] He, J., Du, C., Li, C., Li, W., Qiu, J., Ma, M., *et al.* (2025) Ferroptosis in Acute Liver Failure: Unraveling the Hepcidin-Ferroportin Axis and Therapeutic Interventions. *Redox Biology*, **84**, Article 103657. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103657>
- [40] Xu, Z., Liu, Y., Chen, J., Wen, B. and Xu, Y. (2026) A Synthetic 6-O-Sulfated Glycopolymers Induces Tissue Iron

- Accumulation via Competitively Inhibiting the Heparin/fpn1 Axis. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, **13**, Article 101073. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2025.101073>
- [41] Sandnes, M. and Reikvam, H. (2024) Heparin as a Therapeutic Target in Iron Overload. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **28**, 1039-1046. <https://doi.org/10.1080/14728222.2024.2443081>
- [42] Camaschella, C., Nai, A. and Silvestri, L. (2020) Iron Metabolism and Iron Disorders Revisited in the Heparin Era. *Haematologica*, **105**, 260-272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
- [43] 方世才, 苏广俊, 黄志华, 李良东. 雌激素和铁调素在缺血性脑卒中后调控铁死亡的作用[J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(1): 34-39.
- [44] Srinivasamurthy, S.K., Mittal, P., Goyal, A., Ballal, S., Maharana, L., Goyal, K., *et al.* (2025) Ferroptosis and Iron Homeostasis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Therapeutic Opportunities of Iron Chelators. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **92**, Article 127766. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127766>
- [45] Aydinok, Y. (2023) Combination Chelation Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1529**, 33-41. <https://doi.org/10.1111/nyas.15052>
- [46] Luo, Q., Yang, J., Yang, M., Wang, Y., Liu, Y., Liu, J., *et al.* (2025) Utilization of Nanotechnology to Surmount the Blood-Brain Barrier in Disorders of the Central Nervous System. *Materials Today Bio*, **31**, Article 101457. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101457>
- [47] Zheng, H., Guo, X., Kang, S., Li, Z., Tian, T., Li, J., *et al.* (2023) Cdh5-Mediated Fpn1 Deletion Exerts Neuroprotective Effects during the Acute Phase and Inhibitory Effects during the Recovery Phase of Ischemic Stroke. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05688-1>
- [48] 薛静, 高莹, 王舒. 铁死亡在脑卒中中作用的研究进展[J]. 河北医学, 2023, 29(3): 525-528.
- [49] Bakirova, A., Parcernyak, A., Ratnikova, A. and Kudlay, D. (2025) Laboratory Markers in Assessing the Effectiveness of Therapy for Iron Deficiency Anemia. *Cytokines and Inflammation*, **22**, 37-45.
- [50] Gattermann, N., Muckenthaler, M.U., Kulozik, A.E., Metzgeroth, G. and Hastka, J. (2021) The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Deutsches Ärzteblatt International*, **118**, 847-856. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0290>
- [51] Boinska, J., Słomka, A., Sury, M., Wiszniewska, M., Pisarek, E. and Żekanowska, E. (2024) Insights into Iron Metabolism Parameters in Ischemic Stroke: A Single-Center Prospective Cohort Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 9352. <https://doi.org/10.3390/ijms25179352>