

铁死亡在帕金森病发病机制中的作用研究进展

折洁^{1*}, 华晓彤¹, 王佳璇¹, 徐瑞芬^{2#}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院麻醉科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月11日

摘要

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是全球第二大中枢神经系统退行性疾病, 核心病理为中脑黑质多巴胺能神经元进行性丢失和 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -SYN)异常聚集。铁死亡作为铁依赖性非凋亡性程序性细胞死亡, 是PD神经元退变的关键机制。本文阐述铁死亡的核心调控通路, 以及其与PD的交互作用, 总结靶向铁死亡的干预策略及研究进展, 指出当前研究不足, 为PD疾病疗法的研发提供新靶点与理论依据。

关键词

帕金森病, 铁死亡, 发病机制, 治疗

Research Progress on the Role of Ferroptosis in the Pathogenesis of Parkinson's Disease

Jie She^{1*}, Xiaotong Hua¹, Jiaxuan Wang¹, Ruifen Xu^{2#}

¹The Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 11, 2026

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second-most prevalent neurodegenerative disorder of the central

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 折洁, 华晓彤, 王佳璇, 徐瑞芬. 铁死亡在帕金森病发病机制中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1286-1296. DOI: 10.12677/acm.2026.1693164

nervous system worldwide. Its core pathological hallmarks include progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of the midbrain and aberrant aggregation of α -synuclein (α -SYN). Ferroptosis, an iron-dependent non-apoptotic form of programmed cell death, constitutes a pivotal mechanism underlying neuronal degeneration in PD. This review elaborates on the core regulatory pathways of ferroptosis and its crosstalk with PD, summarizes intervention strategies targeting ferroptosis together with relevant research advances, and highlights existing limitations in current studies, so as to provide novel targets and theoretical evidence for the development of therapeutic approaches against PD.

Keywords

Parkinson's Disease, Ferroptosis, Pathogenesis, Therapy

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

PD 作为一种进展性神经退行性疾病。以运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势平衡障碍等运动症状为特征,伴多种非运动症状,如嗅觉减退、快速眼动期睡眠行为障碍、便秘、抑郁及认知功能下降等[1]。其发病率在神经退行性疾病中位列第二,流行病学显示,全球 PD 患者人数已逾千万,中国现存 PD 患者超过 500 万,约占全球总患病人数的 43% [2]。PD 主要病理标志是中脑黑质多巴胺能神经元的渐进性丢失以及胞内 α -SYN 的错误折叠与聚集导致特征性的路易小体(Lewy Bodies, LBs)的形成[3]。PD 的诊断主要依据患者临床表现及体格检查,包括符合核心运动症状、支持标准及绝对排除标准,其确切的病理改变仍需通过尸检证实[4][5]。其治疗方式以对症治疗为主。左旋多巴替代疗法是改善运动症状的基石,但长期应用左旋多巴常伴随疗效波动和异动症等并发症。此外深部脑刺激等外科疗法以及干细胞移植、基因治疗等新兴策略虽然为部分患者提供了新的选择,但仍未能阻断或有效延缓神经退行性病变的进程。因此,开发能够干预疾病核心病理环节的疗法是当前研究的迫切方向。

铁死亡是一种被明确定义的、铁依赖性的调节性细胞死亡方式,其核心特征是细胞内铁离子蓄积、脂质过氧化物(Lipid Hydroperoxide, LOOH)大量累积以及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione Peroxidase 4, GPX4)活性丧失[6][7]。铁死亡的发现源于对化合物 erastin 的研究,该化合物通过抑制细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(cystine/glutamate antiporter, System Xc⁻),耗竭细胞内谷胱甘肽(Glutathione, GSH),进而导致依赖 GSH 的 GPX4 失活,最终引发不可控的脂质过氧化和细胞死亡[6][8]。从分子机制上看,铁死亡的发生涉及多条通路。首先, System Xc⁻功能被抑制会减少胱氨酸摄取,从而影响 GSH 的合成,削弱细胞的抗氧化能力[6][8]。GPX4 作为关键的磷脂氢过氧化物修复酶,其失活直接导致 LOOH 无法被还原为无毒的脂醇,从而在膜结构中积累[7][9][10]。其次,细胞内不稳定铁池中的 Fe²⁺通过芬顿(Fenton reaction, Fenton)反应产生大量活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS),直接催化膜磷脂中的多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated Fatty Acid(s), PUFA)发生过氧化,破坏膜完整性[11]-[13]。此外,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的供应、线粒体电子传递链功能以及 p53、核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) [12]等转录因子的调控,也参与了对铁死亡的调节。与经典细胞死亡类型相比,细胞铁死亡形态学上以线粒体皱缩、膜密度升高为特征,而细胞核形态无明显异常。既不同于半胱天冬酶依赖、以细胞皱缩和核碎裂为特征的凋亡,也与细胞肿胀、细胞膜破裂的被动性坏死存在显著区别[14]-[16]。

由于铁死亡独特的铁依赖和脂质过氧化驱动机制, 且与 PD 的黑质多巴胺能神经元丢失和铁代谢紊乱特征性病理改变存在交集, 目前已成为 PD 发病机制研究与治疗干预的潜在新靶点[16]-[18]。本文系统阐述铁死亡在 PD 发病中的关键作用, 总结针对该通路的神经保护策略的最新研究进展, 并展望其作为疾病修饰疗法的潜在转化前景, 为 PD 的新治疗策略开发提供理论依据。

2. PD 中的铁死亡

2.1. 细胞模型中的证据

在 PD 的细胞模型中, 铁死亡通路的激活获得了具体而连贯的证据支持。研究证实, 暴露于多巴胺能神经毒素 1-甲基-4-苯基吡啶(1-Methyl-4-Phenylpyridinium, MPP⁺)和 6-羟基多巴胺(6-Hydroxydopamine, 6-OHDA)的人神经母细胞瘤(Human Neuroblastoma SH-SY5Y cells, SH-SY5Y)细胞中, 呈现明确的铁死亡特征[19] [20]。在 MPP⁺诱导的模型中, 这种特征表现为系统的铁代谢紊乱: 铁摄取蛋白二价金属转运蛋白 1 (Divalent Metal Transporter 1, DMT1)和转铁蛋白受体 1 表达上调, 而铁储存蛋白铁蛋白重链 1 (Ferritin Heavy Chain 1, FTH1)与 GPX4 表达下调[21]。与此同时, 促铁死亡的脂质代谢酶长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (Acyl-CoA Synthetase Long-chain family member 4, ACSL4)表达上调, 共同导致细胞内 ROS 显著升高、线粒体出现特征性形态改变及功能受损, 最终引发细胞活力下降[22]。并且基因敲低或药物抑制 ACSL4, 能够阻止脂质 ROS 的异常累积并缓解细胞损伤[22]。而针对铁死亡通路的药理学干预进一步证实了其治疗潜力。特异性铁死亡抑制剂, 如 Ferrostatin-1 (Fer-1), 在 MPP⁺等毒素诱导的 PD 细胞模型中展现出明确的神经保护作用。研究证实, 在 MPP⁺处理的 SH-SY5Y 细胞中, Fer-1 能够强烈抑制细胞死亡。这些抑制剂能够抑制脂质过氧化的链式反应, 部分逆转 GPX4 活性的下降和 GSH 的耗竭, 恢复细胞活力[23]。上述证据明确指出, 铁死亡是 PD 细胞模型中一条被激活的关键死亡通路, 靶向该通路展现出明确的神经保护潜力。

2.2. 动物模型中的证据

在 PD 的动物模型中, 铁死亡通路被激活的证据已得到系统验证。在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的小鼠模型中, 中脑黑质多巴胺能神经元呈现出典型的铁死亡相关改变, 包括铁异常积累、ACSL4 水平特异性升高, 以及铁与病理蛋白 α -SYN 的共定位[24] [25]。这种铁沉积与 α -SYN 病理的相互作用在腺相关病毒介导的 α -SYN 过表达大鼠模型中得到进一步印证: 给予铁螯合剂去铁胺(Deferoxamine, DFO)可降低大鼠脑内铁水平, 同时缓解运动缺陷和 α -SYN 病理[26]。此外, 针对铁死亡关键节点的药理学干预在动物模型中展现出明确的神经保护作用。Fer-1 能够减轻 MPTP 诱导的 PD 小鼠的运动行为缺陷, 并挽救酪氨酸羟化酶(Tyrosine Hydroxylase, TH)阳性神经元的丢失[27]。在 PD 大鼠模型中, 铁死亡抑制剂也被证实可挽救多巴胺能神经元的死亡[18]。这可能由于铁死亡抑制剂可通过抑制脂质过氧化链式反应, 阻止 α -SYN 聚集体与细胞膜之间的相互作用, 并减少铁依赖性自由基的积累, 从而防止神经元死亡。这些证据表明, 在 PD 动物模型中, 中脑多巴胺能神经元存在铁死亡特征性改变, 而基因或药理学手段抑制铁死亡关键蛋白能够有效改善神经行为学表型并保护神经元。

2.3. 患者样本中的证据

PD 患者中支持铁死亡存在的证据, 完整地串联了静态的病理发现与动态的临床进程。来自死后脑组织的直接病理分析揭示了铁死亡的核心特征: 患者黑质区存在明确的铁代谢紊乱(总铁含量升高) [28] [29]、显著的脂质过氧化损伤(如丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、4-羟基壬烯醛(4-Hydroxynonenal, 4-HNE))等产

物蓄积以及关键的抗氧化防御缺陷(GPX4 活性降低) [30]。来自活体的无创检测与生物标志物研究则进一步将上述病理机制与疾病活动相关联：定量磁共振成像证实了患者黑质等脑区的铁沉积增加，且其程度与病情相关[31]，有研究使用 1.5-T 全身磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)系统，在体内测量了 30 名 PD 患者和 33 名健康志愿者 T2 松弛时间，结果支持 PD 患者黑质铁沉积增加的观点[32]；同时，脑脊液或血液中脂质过氧化产物水平升高，以及外周血细胞 GPX4 活性的降低，提示了铁死亡通路的激活。这些证据均支持铁死亡是驱动 PD 神经元变性的关键机制。

2.4. 研究局限性

现有细胞、动物及人组织样本为铁死亡参与 PD 病理提供证据，但各研究体系存在局限、部分结果矛盾，证据链尚不完整：SH-SY5Y 肿瘤细胞与体内多巴胺能神经元存在生物学差异，体外短时间高剂量毒素造模易放大铁死亡效应[20]；MPTP、6-OHDA 急性毒素模型难以复刻人类 PD 年龄驱动、慢性进展与 α -SYN 播散特征， α -SYN 过表达模型存在外源蛋白过载干扰，动物实验保护效应多来自急性损伤干预，缺乏慢性给药数据，难以直接向临床转化[18]；晚期尸检样本无法区分铁死亡是始动损伤还是继发改变，脑脊液、外周血检测队列间结果不一致，指标易受混杂因素干扰，MRI 仅反映总铁而不等同于毒性游离铁，尚无经大样本验证的铁死亡特异性体液标志物，也缺少人脑神经元铁死亡原位证据，后续需依托人源神经元、类器官及慢性动物模型，联合原位示踪与扩大临床队列开展进一步验证。

3. 胶质细胞介导多巴胺能神经元铁死亡

3.1. 小胶质细胞的促铁死亡作用

黑质区小胶质细胞丰度较高，生理状态下可吞噬清除 α -SYN 寡聚体，参与脑内铁再循环。PD 病理条件下， α -SYN 聚集、铁过载促使小胶质细胞向促炎表型极化；小胶质细胞本身对铁死亡敏感性高于神经元。活化小胶质细胞上调 DMT1、下调膜铁转运蛋白，胞内铁蓄积并触发自身铁死亡，释放游离 Fe^{2+} 、脂质过氧化物及 TNF- α 、IL-1 β 等促炎介质，升高神经元不稳定铁池，加剧膜磷脂过氧化；同时小胶质细胞吞噬功能受损，无法清除病理性 α -SYN，形成恶性循环： α -SYN 聚集 - 小胶质细胞铁死亡 - 铁与炎症介质释放 - 神经元铁死亡 - 更多 α -SYN 释放。LRRK2 G2019S 突变可进一步抑制小胶质细胞 System Xc⁻，降低 GSH 合成，放大上述病理损伤[29]。

3.2. 星形胶质细胞的铁死亡调控效应

星形胶质细胞承担脑内铁转运与 GSH 合成，为神经元提供抗氧化保护。PD 中星形胶质细胞活化为 A1 毒性表型，GSH 合成下降，分泌 LCN2 等毒性介质；铁外排功能紊乱造成铁向神经元旁分泌转运，释放炎症因子抑制神经元 System Xc⁻-GSH-GPX4 通路，提升神经元铁死亡易感性；A2 保护性表型星形胶质细胞分泌 GSH 可发挥保护效应[33]。综上，铁死亡并非单纯神经元自主性死亡，而是存在胶质 - 神经元交互放大病理损伤。

4. 遗传背景调控铁死亡敏感性

4.1. SNCA (A53T、A30P 突变或基因扩增)突变

使 α -SYN 易于寡聚化，寡聚体抑制 System Xc⁻，耗竭 GSH、下调 GPX4；脂质过氧化产物 4-HNE 共价修饰突变 α -SYN，形成损伤正反馈。SNCA A53T 神经元对铁过载、PUFA 过氧化高度敏感；动物模型中铁死亡抑制剂干预获益更显著，提示该突变携带者更适合开展抗铁死亡干预[34]。

4.2. LRRK2 G2019S 突变

激酶过度激活,在神经元内抑制 p62-Keap1-Nrf2 通路,下调 SLC7A11,削弱抗氧化防御;铁又进一步促进 LRRK2 磷酸化激活,形成正反馈;同时突变损伤小胶质细胞溶酶体铁转运,诱发小胶质细胞铁死亡、释放促炎因子间接损伤神经元[29]。针对该类患者,LRRK2 抑制剂联合铁死亡抑制的联合方案优于单药治疗。

4.3. GBA 突变

编码溶酶体 β -葡萄糖脑苷脂酶功能缺陷,造成 PUFA 蓄积、ACSL4 上调,同时溶酶体释放大量游离铁,从脂质、铁双重层面提升铁死亡敏感性。GBA 突变 PD 患者脑内脂质过氧化水平更高,可优先考虑脂质过氧化抑制策略,但溶酶体缺陷会干扰药物胞内处置,需要关注用药安全性[35]。综上,不同突变介导铁死亡的机制各有特点,为遗传分层的个性化治疗提供理论基础。

5. 连接 PD 与铁死亡

5.1. 铁代谢紊乱

铁参与中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)的能量代谢、神经递质合成等多种生理过程,维持铁平衡对正常脑功能至关重要:缺铁抑制细胞增殖分化,铁过载则通过自由基引发 DNA 损伤,其稳态失衡可通过诱导氧化应激、铁死亡及病理蛋白聚集驱动神经退行性疾病进展。自 1924 年在 PD 患者脑内发现铁沉积以来,大量研究证实大脑特殊区域的异常铁蓄积与 PD 进展呈正相关[36];2000 年进一步检测到铁聚集于 PD 患者新皮质的 LBs 中[36]。一项结合 MRI 成像与基因图谱的研究发现,PD 患者皮质区域存在显著的铁沉积,且星形胶质细胞和谷氨酸能神经元与重金属解毒及突触功能相关的基因表达发生改变,提示铁代谢紊乱在 PD 中具有区域选择性[37]。在 PD 黑质中,铁转运蛋白(如 DMT1)表达上调,而膜铁转运蛋白表达下调,导致神经元内铁摄取增加、外排减少;铁储存蛋白——FTH1 和铁蛋白轻链的代偿性升高不足以阻止游离铁过载[38]。

5.2. 脂质代谢与过氧化

大脑脂质浓度在人体各器官中位居第二,加之其高耗氧率,使 CNS 对脂质过氧化易感。PD 患者黑质区存在 PUFA 水平降低、MDA 升高的区域特异性改变,提示该脑区存在持续增强的脂质过氧化。而 α -SYN 过表达可增强细胞对脂质过氧化和铁死亡的敏感性,提示 α -SYN 与脂质过氧化存在双向协同[34];PUFA 过氧化产物 4-HNE 可共价修饰 α -SYN,促使其寡聚化和病理性堆积,并诱导毒性 α -SYN 经细胞外囊泡传播[39]。脂质过氧化产生的 ROS 还可损害蛋白酶体功能,加剧 α -SYN 聚集[40]。此外, α -SYN 过表达抑制线粒体电子传递链功能,PUFA 衍生的脂质自由基修饰的异常 α -SYN 蓄积可能通过损害线粒体功能驱动 PD 进展[41]。综上,脂质代谢紊乱与过氧化构成了 PD 铁死亡执行环节的核心机制,其中 PUFA 代谢异常与 α -SYN 病理的正反馈环路是重要驱动力。

5.3. 抗氧化防御系统崩溃

针对铁死亡的防御主要涉及三条通路:系统 System Xc^- -GSH-GPX4 轴(核心)、FSP1-CoQ10 轴和 GCH1-BH4 轴(补偿通路)。PD 患者黑质中 GSH 水平显著降低,加剧氧化损伤与铁死亡[39]。SLC7A11 基因高甲基化可下调系统 System Xc^- 表达,影响 GSH 合成。在补偿通路中,PD 患者脑皮质 CoQ10 浓度降低,血小板 CoQ10 氧化还原比率下降[42],而 MPTP 动物模型证实补充 CoQ10 可保护多巴胺能神经元[43]。另一条补偿通路 GCH1-BH4 轴中,PD 患者黑质 GCH1、BH4 及 TH 水平均显著降低[44];遗传学

研究显示 GCH1 基因多态性与 PD 易感性相关, 且 PD 风险变异与 GCH1 无活性短剪接异构体增加有关[45]。综上, PD 中核心与补偿性抗氧化防御系统的共同崩溃, 促进铁死亡并驱动疾病进展。

6. 靶向铁死亡的 PD 治疗策略与展望

6.1. 铁螯合剂

铁螯合剂可通过多齿配位键特异性螯合游离铁离子, 阻断铁依赖的脂质过氧化与氧化应激级联反应, 抑制 α -SYN 异常聚集, 成为 PD 疾病修饰治疗的重要研究方向。经典高亲和力铁螯合剂 DFO 多项临床前研究证实其在 MPTP、6-OHDA、鱼藤酮等多种 PD 动物模型中具有显著神经保护作用, 可改善运动功能缺陷、提升多巴胺能神经元存活率, 还可上调 GPX4 与铁蛋白重链表达, 降低黑质铁含量与氧化应激水平, 但其血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)穿透能力差限制了临床应用, 脑靶向纳米制剂为其转化提供了新策略; 口服铁螯合剂去铁酮(Deferiprone, DFP)可有效穿透 BBB [46], 临床前与临床试验均证实其神经保护效应, II 期临床试验 NCT00943748、NCT01539837 结果显示, DFP 可降低 PD 患者黑质铁含量、延缓运动障碍进展, 双盲安慰剂对照试验进一步验证了其疗效[47]; 为规避传统强铁螯合剂的全身副作用, 新型唑啉烷酮类化合物 PBT434 被研发, 其具备温和的铁螯合能力, 可在不扰乱生理铁稳态的前提下抑制铁介导的氧化还原活性与 α -SYN 聚集, 在多种 PD 模型中可阻止黑质神经元丢失、减少病理蛋白积聚, 相较 DFP 具有更优的体内吸收、安全性与临床转化前景[48]; 此外, 兼具铁螯合、抗炎、抗氧化等多重活性的多功能铁螯合剂成为该领域研发新方向, M30、VAR10303、姜黄素等化合物均在 PD 模型中展现出良好的神经保护效应, 为多靶点抗 PD 药物研发提供了新思路[49] [50]。

6.2. 抗氧化剂与铁死亡抑制剂

铁死亡抑制剂及抗氧化剂通过阻断脂质过氧化、调控氧化应激及神经炎症, 在 PD 中展现出治疗潜力。类黄酮作为天然多酚化合物, 可通过激活 Nrf2 通路、减轻氧化应激、调控神经炎症及抑制 α -SYN 聚集, 发挥多靶点神经保护作用[51]。双(4-甲基-3-缩氨基硫脲)合铜(II)是一种缺氧成像剂, 在四种 PD 动物模型中可促进多巴胺代谢并改善认知与运动功能, 体外研究显示其抑制过氧亚硝酸盐介导的 α -SYN 形成, I 期临床试验表明其可抑制 Fe^{2+} 诱导的脂质过氧化, 提示具有抗铁死亡潜力[52]。特异性铁死亡抑制剂 Fer-1 及其衍生物 Liproxstatin-1 以及维生素 E 则通过清除脂质过氧自由基或阻断脂质过氧化链式反应, 在 PD 模型中有效减轻多巴胺能神经元损伤[53] [54]。此外, 研究发现生长分化因子 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF15)通过抑制 cGAS-STING 通路激活减缓 PD 进展, 敲低 GDF15 会加重多巴胺能神经元损伤及铁死亡, 为 PD 治疗提供了潜在新靶点[55]。

6.3. 调控关键通路节点

GPX4 作为大脑中关键的抗氧化酶, 是抗铁死亡的核心靶点。Nrf2 通过调控铁代谢蛋白及系统 System Xc⁻-GPX4/GSH 通路相关基因表达, 成为 PD 抗铁死亡治疗的重要靶点。多种策略激活通路发挥神经保护作用: 褪黑素受体 1 激活 Sirt1/Nrf2/HO-1/GPX4 通路并上调 FTH1 表达, 抑制 α -SYN 聚集与铁死亡[54]; 硫氧还蛋白-1 可逆转 GPX4 下调, 拮抗神经元铁死亡; α -硫辛酸激活 PI3K/Akt/Nrf2 通路, 降低氧化应激与铁过载[56]; Fer-1 可促进 Nrf2/GPX4 通路增强抗铁死亡作用。CoQ10 在 II 期临床试验中可改善 PD 症状, 但 III 期试验未显示明确疗效[57]; 其类似物艾地苯醌通过增加 GPX4 表达并促进线粒体自噬改善 PD 症状[58]。此外, 表达胰高血糖素样肽-1 的乳酸乳球菌通过调控 Keap1/Nrf2/GPX4 通路及 FSP1 发挥抗铁死亡作用[59]。

6.4. 天然产物

多种天然化合物通过调节铁死亡在 PD 模型中展现出神经保护潜力。DL-3-正丁基苯酚可减轻鱼藤酮诱导的运动障碍及多巴胺能神经元丢失,改善黑质铁沉积[60];赤芍提取物及栲素分别通过激活 Akt/Nrf2/GPX4 通路及经典抗铁死亡机制发挥保护作用[61]。N-乙酰半胱氨酸在临床试验中可提高脑内 GSH 水平并改善 PD 症状[33] [35]。(-)-黄皮酰胺通过抑制花生四烯酸 5-脂氧合酶减少脂质过氧化[62];白藜芦醇激活 SIRT1/NRF2 通路,上调 GPX4 及 FTH1 表达抑制铁死亡[63];大黄素上调泛醇-细胞色素 c 还原酶核心蛋白 1 减轻神经元损伤[64];黄芩素可螯合游离铁、降低氧化应激,并与 α -SYN 共价结合减少毒性蛋白传播[65]。

6.5. 临床试验的经验教训

尽管大量临床前研究证实靶向铁死亡具有神经保护潜力,但 FAIRPARK-II 去铁酮II期、CoQ10III期两项代表性临床试验均未获得理想结果:FAIRPARK-II 显示,去铁酮虽降低 PD 患者黑质 MRI 铁负荷,却无法延缓病程,甚至加剧运动功能恶化,并引发粒细胞减少等骨髓毒性,提示 MRI 总铁不能等同于氧化活性游离铁,螯合剂可非特异性消耗机体必需铁;该试验缺乏遗传分层,入组为已出现运动症状的患者,神经元损伤不可逆,干预窗口过窄,且去铁酮治疗窗有限[66]。CoQ10III期阴性结果表明口服给药脑内生物利用度不足,仅激活单一补偿通路难以修复 System Xc⁻-GSH-GPX4 核心轴损伤[57]。总体而言,靶向铁死亡转化仍存在诸多瓶颈:缺乏用于入组筛选及药效评价的铁死亡特异性生物标志物,部分候选药物血脑屏障穿透能力差,动物急性毒素模型与人类慢性 PD 病理存在差异;药物同时作用于神经元与胶质细胞,易干扰胶质细胞生理功能产生脱靶效应。后续临床试验需开发铁死亡相关生物标志物,通过遗传分型筛选高易感亚组,优先纳入前驱或极早期 PD 受试者,严格评估药物脑暴露,并兼顾胶质-神经元交互病理环路。

6.6. 挑战与未来方向

转化挑战主要包括三方面。其一,BBB 穿透性不足。仿生纳米递送系统如中性粒细胞膜仿生纳米酶,通过炎症趋向性和表面修饰策略可实现高效 BBB 穿越[60]。其二,细胞特异性靶向难度高。热休克蛋白 70 家族成员 4 (Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 4, HSPA4)在多巴胺神经元中通过与转铁蛋白相互作用减少铁内流,是潜在的精准干预靶点[61]。其三,长期安全性有待验证。多通路协同干预(如同时清除 ROS、螯合铁离子、促进线粒体自噬)有望降低脱靶风险[60]。未来展望聚焦三方向。生物标志物开发方面,单细胞转录组学研究已鉴定出 NEAT1、HSPB1 等具有 PD 诊断潜力的铁死亡相关基因[33]。联合治疗策略方面, α -SYN 与铁死亡存在协同致死效应,SNCA A53T 突变可增加细胞对铁死亡的易感,提示双重靶向策略更具优势。个性化医疗方面,基于遗传背景(如 SNCA A53T、PLA2G6 突变)进行分子分型,有望筛选最可能从铁死亡靶向治疗中获益的患者亚群[35]。

7. 总结与展望

基于上述讨论,本文提出“多重打击-铁死亡引爆点”假说:遗传易感性(如 LRRK2、GBA、PLA2G6 等突变)、环境毒素暴露(MPTP、鱼藤酮等)与增龄性抗氧化储备衰退等多重上游打击在体内长期累积后,于中脑黑质多巴胺能神经元处共同触发终极“引爆点”;这些打击最终汇聚于 System Xc⁻-GSH-GPX4 防御轴的削弱、多不饱和脂肪酸膜磷脂重塑(ACSL4 $\uparrow$)以及线粒体复合体I功能下降,共同塑造了黑质神经元高度易感的铁死亡微环境,并最终使铁死亡成为神经元死亡的统一执行终端。仿生纳米递送系统突破了 BBB 瓶颈[60],细胞特异性靶点 HSPA4 的发现为精准干预奠定基础[61],推动该策略从概念验证向转

化应用迈进。当前研究仍存不足,未来需聚焦以下关键问题:能否建立可动态监测的“铁死亡活性”外周生物标志物体系(如外周血/脑脊液中 GPX4 活性、ACSL4 表达、PUFA 过氧化产物及 NEAT1、HSPB1 等转录组标志物联合评估),以实现 PD 高危人群的精准分型与干预时机判断,从而将治疗窗口前移至铁死亡被完全“引爆”之前;细胞异质性与靶向精准性待解决;长期安全性数据缺失;联合治疗及基于遗传背景的个性化医疗方案有待开发。该假说为理解 PD 的临床异质性提供了统一框架,提示疾病修饰治疗的干预窗口可能需前移至运动症状出现之前,而遗传分型指导下的组合策略有望成为未来探索的重要方向,但仍需进一步研究验证。

参考文献

- [1] Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., *et al.* (2015) MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **30**, 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- [2] 王刚, 徐刚, 谢心怡, 等. 中国帕金森病报告 2025 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2025, 21(2): 63-98.
- [3] Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Jakes, R. and Goedert, M. (1997) α -Synuclein in Lewy Bodies. *Nature*, **388**, 839-840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版) [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-271.
- [5] Espay, A.J., Vizcarra, J.A., Marsili, L., Lang, A.E., Simon, D.K., Merola, A., *et al.* (2019) Revisiting Protein Aggregation as Pathogenic in Sporadic Parkinson and Alzheimer Diseases. *Neurology*, **92**, 329-337. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006926>
- [6] 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>
- [7] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V.S., *et al.* (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [8] Koppula, P., Zhuang, L. and Gan, B. (2020) Cystine Transporter SLC7A11/xCT in Cancer: Ferroptosis, Nutrient Dependency, and Cancer Therapy. *Protein & Cell*, **12**, 599-620. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5>
- [9] Chen, X., Li, J., Kang, R., Klionsky, D.J. and Tang, D. (2021) Ferroptosis: Machinery and Regulation. *Autophagy*, **17**, 2054-2081. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1810918>
- [10] Ursini, F., Maiorino, M., Valente, M., Ferri, L. and Gregolin, C. (1982) Purification from Pig Liver of a Protein Which Protects Liposomes and Biomembranes from Peroxidative Degradation and Exhibits Glutathione Peroxidase Activity on Phosphatidylcholine Hydroperoxides. *Biochimica et Biophysica Acta—Lipids and Lipid Metabolism*, **710**, 197-211. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(82\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0005-2760(82)90150-3)
- [11] Jiang, L., Kon, N., Li, T., Wang, S., Su, T., Hibshoosh, H., *et al.* (2015) Ferroptosis as a P53-Mediated Activity during Tumour Suppression. *Nature*, **520**, 57-62. <https://doi.org/10.1038/nature14344>
- [12] Dodson, M., Castro-Portuguez, R. and Zhang, D.D. (2019) NRF2 Plays a Critical Role in Mitigating Lipid Peroxidation and Ferroptosis. *Redox Biology*, **23**, Article 101107. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101107>
- [13] Hassannia, B., Vandenabeele, P. and Vanden Berghe, T. (2019) Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell*, **35**, 830-849. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.04.002>
- [14] Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., *et al.* (2016) Ferroptosis: Process and Function. *Cell Death & Differentiation*, **23**, 369-379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
- [15] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [16] Mou, Y., Wang, J., Wu, J., He, D., Zhang, C., Duan, C., *et al.* (2019) Ferroptosis, a New Form of Cell Death: Opportunities and Challenges in Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0720-y>
- [17] Tian, Y., Lu, J., Hao, X., Li, H., Zhang, G., Liu, X., *et al.* (2020) FTH1 Inhibits Ferroptosis through Ferritinophagy in the 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, **17**, 1796-1812. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00929-z>
- [18] Do Van, B., Gouel, F., Jonneaux, A., Timmerman, K., Gelé, P., Pétrault, M., *et al.* (2016) Ferroptosis, a Newly Characterized Form of Cell Death in Parkinson's Disease That Is Regulated by PKC. *Neurobiology of Disease*, **94**, 169-178.

- <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.011>
- [19] Sun, Y., He, L., Wang, T., Hua, W., Qin, H., Wang, J., *et al.* (2020) Activation of p62-Keap1-Nrf2 Pathway Protects 6-Hydroxydopamine-Induced Ferroptosis in Dopaminergic Cells. *Molecular Neurobiology*, **57**, 4628-4641. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02049-3>
- [20] Ito, K., Eguchi, Y., Imagawa, Y., Akai, S., Mochizuki, H. and Tsujimoto, Y. (2017) MPP⁺ Induces Necrostatin-1- and Ferrostatin-1-Sensitive Necrotic Death of Neuronal SH-SY5Y Cells. *Cell Death Discovery*, **3**, Article No. 17013. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.13>
- [21] Zeng, X., An, H., Yu, F., Wang, K., Zheng, L., Zhou, W., *et al.* (2021) Benefits of Iron Chelators in the Treatment of Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, **46**, 1239-1251. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03262-9>
- [22] Tang, F., Zhou, L., Li, P., Jiao, L., Chen, K., Guo, Y., *et al.* (2023) Inhibition of ACSL4 Alleviates Parkinsonism Phenotypes by Reduction of Lipid Reactive Oxygen Species. *Neurotherapeutics*, **20**, 1154-1166. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01382-4>
- [23] Zilka, O., Shah, R., Li, B., Friedmann Angeli, J.P., Griesser, M., Conrad, M., *et al.* (2017) On the Mechanism of Cytoprotection by Ferrostatin-1 and Liprostatin-1 and the Role of Lipid Peroxidation in Ferroptotic Cell Death. *ACS Central Science*, **3**, 232-243. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00028>
- [24] Ayton, S. and Lei, P. (2014) Nigral Iron Elevation Is an Invariable Feature of Parkinson's Disease and Is a Sufficient Cause of Neurodegeneration. *BioMed Research International*, **2014**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/581256>
- [25] Guo, J.J., Yue, F., Song, D.Y., *et al.* (2021) Intranasal Administration of A-Synuclein Preformed Fibrils Triggers Microglial Iron Deposition in the Substantia Nigra of Macaca Fascicularis. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03369-x>
- [26] Li, Y., Yang, C., Wang, S., Yang, D., Zhang, Y., Xu, L., *et al.* (2020) Copper and Iron Ions Accelerate the Prion-Like Propagation of α -Synuclein: A Vicious Cycle in Parkinson's Disease. *International Journal of Biological Macromolecules*, **163**, 562-573. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.274>
- [27] Bai, L., Yan, F., Deng, R., Gu, R., Zhang, X. and Bai, J. (2021) Thioredoxin-1 Rescues MPP⁺/MPTP-Induced Ferroptosis by Increasing Glutathione Peroxidase 4. *Molecular Neurobiology*, **58**, 3187-3197. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02320-1>
- [28] Mochizuki, H., Choong, C. and Baba, K. (2020) Parkinson's Disease and Iron. *Journal of Neural Transmission*, **127**, 181-187. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02149-3>
- [29] Zheng, Z., Zhang, S., Liu, X., Wang, X., Xue, C., Wu, X., *et al.* (2024) LRRK2 Regulates Ferroptosis through the System Xc-GSH-GPX4 Pathway in the Neuroinflammatory Mechanism of Parkinson's Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **239**, e31250. <https://doi.org/10.1002/jcp.31250>
- [30] Bellinger, F.P., Bellinger, M.T., Seale, L.A., Takemoto, A.S., Raman, A.V., Miki, T., *et al.* (2011) Glutathione Peroxidase 4 Is Associated with Neuromelanin in Substantia Nigra and Dystrophic Axons in Putamen of Parkinson's Brain. *Molecular Neurodegeneration*, **6**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-8>
- [31] Liu, Z., Wang, R., Shen, M., Lan, X., Yan, W., Wang, S., *et al.* (2026) A LNK-CBL-HNRPA2B1-GPX4 Signaling Axis Mediates Dopaminergic Neuron Vulnerability to Ferroptosis in Parkinson's Disease. *Redox Biology*, **90**, Article 104039. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2026.104039>
- [32] Antonini, A., Leenders, K.L., Meier, D., Oertel, W.H., Boesiger, P. and Anliker, M. (1993) T2 Relaxation Time in Patients with Parkinson's Disease. *Neurology*, **43**, 697-697. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.697>
- [33] Gong, Z., Guo, D., Lin, Y., Liu, Z., Lv, M., Liu, X., *et al.* (2025) Deciphering Ferroptosis-Related Astrocyte Subpopulations and Diagnostic Biomarkers in Parkinson's Disease through RNA Transcriptomics. *Molecular Neurobiology*, **63**, Article No. 221. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05542-9>
- [34] Mahoney-Sanchez, L., Bouchaoui, H., Boussaad, I., Jonneaux, A., Timmerman, K., Berdeaux, O., *et al.* (2022) Alpha Synuclein Determines Ferroptosis Sensitivity in Dopaminergic Neurons via Modulation of Ether-Phospholipid Membrane Composition. *Cell Reports*, **40**, Article 111231. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111231>
- [35] Wang, L., Zhang, Y. and Guo, L. (2026) Ferroptosis in Parkinson's Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Frontiers in Neuroscience*, **20**, Article 1780573. <https://doi.org/10.3389/fnins.2026.1780573>
- [36] Chen, L., Shen, Q., Liu, Y., Zhang, Y., Sun, L., Ma, X., *et al.* (2025) Homeostasis and Metabolism of Iron and Other Metal Ions in Neurodegenerative Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02071-0>
- [37] Thomas, G.E.C., Zarkali, A., Ryten, M., Shmueli, K., Gil-Martinez, A.L., Leyland, L., *et al.* (2021) Regional Brain Iron and Gene Expression Provide Insights into Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Brain*, **144**, 1787-1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awab084>
- [38] Hare, D.J. and Double, K.L. (2016) Iron and Dopamine: A Toxic Couple. *Brain*, **139**, 1026-1035.

- <https://doi.org/10.1093/brain/aww022>
- [39] Wu, L., Liu, M., Liang, J., Li, N., Yang, D., Cai, J., *et al.* (2021) Ferroptosis as a New Mechanism in Parkinson's Disease Therapy Using Traditional Chinese Medicine. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 659584. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.659584>
 - [40] Ganguly, U., Singh, S., Bir, A., Ghosh, A., Chakrabarti, S.S., Saini, R.V., *et al.* (2024) Alpha-Synuclein Interaction with Mitochondria Is the Final Mechanism of Ferroptotic Death Induced by Erastin in SH-SY5Y Cells. *Free Radical Research*, **58**, 217-228. <https://doi.org/10.1080/10715762.2024.2336563>
 - [41] Shamoto-Nagai, M., Hisaka, S., Naoi, M. and Maruyama, W. (2018) Modification of α -Synuclein by Lipid Peroxidation Products Derived from Polyunsaturated Fatty Acids Promotes Toxic Oligomerization: Its Relevance to Parkinson Disease. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **62**, 207-212. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.18-25>
 - [42] Götz, M.E., Gerstner, A., Harth, R., Dirr, A., Janetzky, B., Kuhn, W., *et al.* (2000) Altered Redox State of Platelet Coenzyme Q10 in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **107**, 41-48. <https://doi.org/10.1007/s007020050003>
 - [43] Cleren, C., Yang, L., Lorenzo, B., Calingasan, N.Y., Schomer, A., Sireci, A., *et al.* (2008) Therapeutic Effects of Coenzyme Q10 (CoQ 10) and Reduced Coq 10 in the MPTP Model of Parkinsonism. *Journal of Neurochemistry*, **104**, 1613-1621. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05097.x>
 - [44] Nagatsu, T. (2024) Catecholamines and Parkinson's Disease: Tyrosine Hydroxylase (TH) over Tetrahydrobiopterin (BH4) and GTP Cyclohydrolase I (GCH1) to Cytokines, Neuromelanin, and Gene Therapy: A Historical Overview. *Journal of Neural Transmission*, **131**, 617-630. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02673-y>
 - [45] Orrù, V., Marongiu, M., Steri, M., Marongiu, M., Sidore, C., Serra, V., *et al.* (2026) Genetic Co-Regulation of Neopterin and Parkinson's Disease. *npj Parkinson's Disease*, **12**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41531-026-01279-x>
 - [46] You, L., Wang, J., Liu, T., Zhang, Y., Han, X., Wang, T., *et al.* (2018) Targeted Brain Delivery of Rabies Virus Glycoprotein 29-Modified Deferoxamine-Loaded Nanoparticles Reverses Functional Deficits in Parkinsonian Mice. *ACS Nano*, **12**, 4123-4139. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b08172>
 - [47] Devos, D., Moreau, C., Devedjian, J.C., Kluza, J., Petrault, M., Laloux, C., *et al.* (2014) Targeting Chelatable Iron as a Therapeutic Modality in Parkinson's Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, **21**, 195-210. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5593>
 - [48] Finkelstein, D.I., Billings, J.L., Adlard, P.A., Ayton, S., Sedjahtera, A., Masters, C.L., *et al.* (2017) The Novel Compound PBT434 Prevents Iron Mediated Neurodegeneration and Alpha-Synuclein Toxicity in Multiple Models of Parkinson's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*, **5**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0456-2>
 - [49] Chen, L., Xue, L., Zheng, J., Tian, X., Zhang, Y. and Tong, Q. (2019) PPAR δ / δ Agonist Alleviates NLRP3 Inflammation-Mediated Neuroinflammation in the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Behavioural Brain Research*, **356**, 483-489. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.06.005>
 - [50] Kupersmidt, L., Weinreb, O., Amit, T., Mandel, S., Bar-Am, O. and Youdim, M.B.H. (2011) Novel Molecular Targets of the Neuroprotective/Neurorescue Multimodal Iron Chelating Drug M30 in the Mouse Brain. *Neuroscience*, **189**, 345-358. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.040>
 - [51] Pechlivani, L., Giannakis, A., Sioka, C., Alexiou, G.A., Konitsiotis, S. and Kyritsis, A.P. (2025) Therapeutic Potential of Flavonoids in Parkinson's Disease. *The Journal of Nutrition*, **155**, 3618-3641. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2025.09.022>
 - [52] Hung, L.W., Villemagne, V.L., Cheng, L., Sherratt, N.A., Ayton, S., White, A.R., *et al.* (2012) The Hypoxia Imaging Agent CuII(atm) Is Neuroprotective and Improves Motor and Cognitive Functions in Multiple Animal Models of Parkinson's Disease. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 837-854. <https://doi.org/10.1084/jem.20112285>
 - [53] Cramer, S.L., Saha, A., Liu, J., Tadi, S., Tiziani, S., Yan, W., *et al.* (2017) Systemic Depletion of L-Cyst(e)ine with Cyst(e)inase Increases Reactive Oxygen Species and Suppresses Tumor Growth. *Nature Medicine*, **23**, 120-127. <https://doi.org/10.1038/nm.4232>
 - [54] Lv, Q.K., Tao, K.X., Yao, X.Y., *et al.* (2024) Melatonin MT1 Receptors Regulate the Sirt1/Nrf2/Ho-1/GPX4 Pathway to Prevent α -Synuclein-Induced Ferroptosis in Parkinson's Disease. *Journal of Pineal Research*, **76**, e12948. <https://doi.org/10.1111/jpi.12948>
 - [55] Wang, J., Geng, T., Yao, X. and Liu, Y. (2025) GDF15 Attenuates Parkinson's Disease Progression via Suppressing the Activation of cGAS-STING Pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **480**, 4449-4466. <https://doi.org/10.1007/s11010-025-05265-4>
 - [56] Liu, H., Zhang, T.A., Zhang, W.Y., *et al.* (2023) Rhein Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Inhibition of Ferroptosis through NRF2/SLC7A11/GPX4 Pathway. *Experimental Neurology*, **369**, Article 114541. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114541>
 - [57] Beal, M.F., Oakes, D., Shoulson, I., Henchcliffe, C., Galpern, W.R., Haas, R., *et al.* (2014) A Randomized Clinical Trial

- of High-Dosage Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease: No Evidence of Benefit. *JAMA Neurology*, **71**, 543-552. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.131>
- [58] Yan, J., Sun, W., Shen, M., Zhang, Y., Jiang, M., Liu, A., *et al.* (2022) Idebenone Improves Motor Dysfunction, Learning and Memory by Regulating Mitophagy in MPTP-Treated Mice. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00826-8>
- [59] Yue, M., Wei, J., Chen, W., Hong, D., Chen, T. and Fang, X. (2022) Neurotrophic Role of the Next-Generation Probiotic Strain L. Lactis MG1363-pMG36e-GLP-1 on Parkinson's Disease via Inhibiting Ferroptosis. *Nutrients*, **14**, Article 4886. <https://doi.org/10.3390/nu14224886>
- [60] Tian, Y., Wang, F., Ma, J., Huang, W., Zhang, X., Du, C., *et al.* (2025) Targeting Ferroptosis and Mitophagy with Neutrophil-Inspired Nanozyme for Parkinson's Disease Therapy. *Journal of Controlled Release*, **384**, Article 113950. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113950>
- [61] Gao, T., Wei, H., Ju, Q., Lin, Y., Yin, X., Liu, X., *et al.* (2025) HSPA4 Restrains Transferrin in Dopaminergic Neurons to Attenuate Ferroptosis in a Parkinson's Disease Model. *Communications Biology*, **8**, Article No. 1453. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08854-7>
- [62] Ercin, N., Besli, N., Beker, M. and Celik, U. (2026) Non-Canonical Cell Death in Neurodegeneration: Emerging Mechanisms and Therapeutic Frontiers. *Apoptosis*, **31**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1007/s10495-026-02260-y>
- [63] Majerníková, N., Caiado, M.J., Seinstra, R.I., Couzijn, S., Goya, M.E., Salinas, C.S., *et al.* (2025) Ferroptosis Inhibition Protects against α -Synuclein-Related Neuronal Cell Death. *Cell Death & Disease*, **17**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08319-z>
- [64] Wang, W., Thomas, E.R., Xiao, R., Chen, T., Guo, Q., Liu, K., *et al.* (2025) Targeting Mitochondria-Regulated Ferroptosis: A New Frontier in Parkinson's Disease Therapy. *Neuropharmacology*, **274**, Article 110439. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110439>
- [65] Singh, S.K., Dutta, A. and Modi, G. (2017) α -Synuclein Aggregation Modulation: An Emerging Approach for the Treatment of Parkinson's Disease. *Future Medicinal Chemistry*, **9**, 1039-1053. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0016>
- [66] Devos, D., Labreuche, J., Rascol, O., Corvol, J., Duhamel, A., Guyon Delannoy, P., *et al.* (2022) Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, **387**, 2045-2055. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2209254>