

中医药基于铁死亡相关的信号通路治疗帕金森病研究进展

杨叶¹, 刘美君², 张井莹¹, 左凤萍¹, 朱思佳¹, 邓鑫敏¹, 梁静涛^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2025年3月13日; 录用日期: 2025年4月17日; 发布日期: 2025年4月29日

摘要

PD是一种神经退行性病变疾病, 发病率随年龄增长而上升, 全球人口老龄化加剧, 帕金森病患者数量也在增加。PD主要的病理变化是多巴胺能神经元的损伤和路易体的堆积, 近年来, 铁死亡作为非凋亡性细胞死亡方式, 被发现与PD病理发展密切相关。PD是中医中的颤证, 其基本病机为肝风内动, 筋脉失养, 中医药也越来越多应用于PD的治疗, 研究发现中药通过调控铁死亡通路治疗PD具有可观的效果, 这可能与抗氧化应激、保护神经元免受损伤有关。中医药可能通过调节Nrf2因子相关通路、p53/SLC7A11通路、ACLS4/GPX4通路和调节NCOA4介导的铁自噬来抑制铁死亡治疗PD。

关键词

帕金森, 铁死亡, 通路, 综述

Research Progress in the Treatment of Parkinson's Disease Based on Ferroptosis-Related Signaling Pathways in Traditional Chinese Medicine

Ye Yang¹, Meijun Liu², Jingying Zhang¹, Fengping Zuo¹, Sijia Zhu¹, Xinmin Deng¹, Jingtao Liang^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 杨叶, 刘美君, 张井莹, 左凤萍, 朱思佳, 邓鑫敏, 梁静涛. 中医药基于铁死亡相关的信号通路治疗帕金森病研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(4): 1787-1793. DOI: 10.12677/tcm.2025.144265

Abstract

PD is a neurodegenerative disease with an increasing incidence of disease, and the number of patients with Parkinson's disease is increasing as the global population ages. The main pathological changes of PD are the damage of dopaminergic neurons and the accumulation of Lewy bodies, and in recent years, ferroptosis, as a non-apoptotic cell death mode, has been found to be closely related to the pathological development of PD. PD is a fibrillation syndrome in traditional Chinese medicine, and its basic pathogenesis is liver wind internal movement, tendon and vein dystrophy, and traditional Chinese medicine is also increasingly used in the treatment of PD, and studies have found that traditional Chinese medicine has considerable effects in the treatment of PD by regulating the ferroptosis pathway, which may be related to antioxidative stress and protection of neurons from damage. TCM may inhibit ferroptosis in the treatment of PD by modulating the Nrf2 factor-related pathway, p53/SLC7A11 pathway, ACLS4/GPX4 pathway, and regulating NCOA4-mediated iron autophagy.

Keywords

Parkinson, Ferroptosis, Access, Review

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

帕金森病(PD)作为一种常见于中老年群体的神经系统退行性病症,其临床表现主要涵盖两方面。运动障碍方面,以静止性震颤、动作迟缓、肌肉强直以及姿势平衡失调等为典型特征;非运动障碍方面,则包含嗅觉功能减退、睡眠紊乱、自主神经功能异常,还有抑郁、痴呆等情况[1]。当前,PD尚无有效的根治方法,这给患者本人、家庭乃至整个社会都造成了沉重负担。依据流行病学调查结果,我国65岁以上人群中,帕金森病的患病率达1.7%。随着人口老龄化进程的加快,预计到2030年,我国帕金森病患者数量将占据全球PD患者总数的一半[2][3]。药物治疗依旧是帕金森病治疗的关键手段。在疾病早期,主要使用的药物有六大类,分别是左旋多巴或复方左旋多巴、单胺氧化酶-B型抑制药(MAO-BI)、多巴胺受体激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂(catechol O-methyltransferase inhibitor, COMTI)、金刚烷胺以及抗胆碱能药物6大类[4]。PD的病程较长,随着疾病的不断进展,长期服用药物也会带来不良影响。中药治疗的逐渐介入,凭借其治疗效果可观、价格低廉且易于推广的优势,既能减轻口服西药带来的不良影响,又能增强整体疗效,因此,中药越来越成为一种值得深入考虑的治疗方式。本文就中药基于铁死亡相关信号通路在治疗帕金森病方面的研究进展进行综合阐述。

2. 帕金森病的中医病因病机

PD为中医中的“颤证”。颤证的最早认识见于《素问·至真要大论》中“诸风掉眩,皆属于肝”,中医认为,颤证的基本病机为肝风内动,筋脉失养。我国古代医家大多认为颤证病位在于筋脉,与肝脾肾关系紧密。颤证病因主要可归纳为年老体虚、情志过极、饮食不节、劳逸失当。病理因素主要包括风、

火、痰、瘀四个方面。由于年老体虚、久病体弱等因素导致气血阴阳不足,无法滋养筋脉,使其失去正常的生理功能,情志失调、饮食不节导致肝气郁结或肝阳暴张,进而化风生火,扰动筋脉,最后形成并引发颤证。病理因素中风性善动,易使筋脉肌肉变动不拘,火热耗灼阴津,扰动筋脉不宁。痰邪常与肝风或热邪相互交织,致使气机闭阻,进而使肌肉筋脉无法得到充足滋养,或者因化热生风而引发震颤症状。另外,久病易致血瘀,瘀血常常与痰浊共同致病,阻碍经脉中气血的正常运行,使得筋脉肌肉失养,最终引发震颤病症。我国当代著名的医学专家在深入研究古人对颤证的理解基础上,结合自身丰富的临床经验,对颤证的病因与发病机制有了较为深刻的认识。黄世敬教授依据王永炎院士提出的“虚气留滞”理论,并结合自身临床经验,认为PD的病机在于“虚气留滞”,即元气不足导致气血运行失调,瘀血阻滞经络,长期积累可引发火动风症状。为应对这一病机,黄世敬教授提出了“培元通滞”的治疗策略[5]。张永超同样结合“虚气留滞”理论,对PD的病因病机展开剖析,针对“虚气”与“留滞”的相互作用下,认为“补虚通滞”是防治帕金森病的关键法则[6]。国医大师任继学教授从伏邪理论论治PD,他将伏邪分为“感伏邪”和“杂病伏邪”,而PD伏邪除这两方面外,还有在此基础上秉承父母的先天伏邪。任继学教授认为,PD虽然与脑相关,但根本在于肾,根源在于脾,表象在于肝。依据伏邪理论,治疗应以扶正祛邪为根本大法,遵循以补肾为主、健脾为法、调肝为方的治疗原则[7]。邱朝阳等人则从“毒损脑络”的角度论治PD,他们认为脏腑亏虚、毒损脉络是PD病机的关键所在,以扶正补虚,通络解毒为基本治则,提出“通补”为PD的治疗之法[8]。

3. 帕金森病的西医病理机制

相较于中医理论,现代医学对PD的病理机制也有深入研究。PD的主要病理特征为中脑中的黑质多巴胺能神经元的损伤及路易体的堆积,目前普遍认为 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的异常聚集促进了黑质多巴胺能神经元的损害[9]。有研究表明, α -syn参与大脑的脂质代谢,而脂质代谢异常引起的脂质种类改变可能促进PD的病理发展过程[10]。此外,氧化应激(OS)也是导致帕金森病发生的一个重要因素,活性氧(ROS)的堆积破坏细胞的抗氧化活性导致OS的发生,OS是中枢神经系统衰老损伤的重要过程之一[1]。线粒体功能障碍也被认为是引起PD发病的因素之一,线粒是维持细胞稳态的重要细胞器,线粒体功能障碍会促进 α -syn的蛋白质的堆积,且线粒体ROS过多产生会引起多巴胺能神经元损伤,进而引发PD[11][12]。

4. 铁死亡概述及与帕金森病关联

在了解了PD的中医和西医病理机制后,我们聚焦铁死亡这一近年来备受关注的领域。铁死亡是一种具有铁离子依赖性且由脂质过氧化所驱动的特殊细胞程序性死亡形式,铁积累通过不同途径通路影响谷胱甘肽过氧化物酶(GPX),使得细胞原本的抗氧化能力降低,同时促使ROS大量堆积,最终致使细胞发生氧化死亡[13][14]。与自噬、凋亡等死亡方式不同,铁死亡细胞形态表现为线粒体缩小、膜密度增高和嵴减少及外膜出现裂痕等[15]。铁死亡的发生机理主要和细胞内铁代谢系统的紊乱、脂质过氧化过程以及谷胱甘肽(GSH)含量的降低相关。其显著特点表现为:铁元素与ROS在细胞内大量积聚,脂质过氧化水平升高,进而激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)系统。与此同时,胱氨酸的摄取量减少,使得细胞内的GSH被过度消耗而枯竭,并且抑制了胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc-)的正常功能。铁死亡诱发的主要原因是脂质过氧化物的过度积累及清除障碍,一是铁过度积累引起细胞内铁离子增加,与ROS诱发芬顿反应,生成的过氧自由基将脂质分子氧化为脂质过氧化物,造成脂质过氧化物过度堆积[16];二是抗氧化系统功能受到抑制时,不能及时清除ROS及脂质过氧化物[17],其中抗氧化因子GSH能防止铁与多不饱和脂肪酸生成脂质过氧化物的谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)起到了重要作用。

PD 的病理过程中存在铁过载、脂质过氧化物积累、GSH 消耗、System Xc⁻下调等改变,而以上病理特点同时也是铁死亡的主要特征或触发因素,提示铁死亡在 PD 的发生和发展过程中起到关键作用,PD 患者的脑组织中存在铁代谢紊乱的现象,如大脑皮层中铁蛋白含量减少,而黑质中铁离子浓度升高,特别是黑质致密部(SNpc),存在显著的铁沉积,影响多巴胺能神经元的功能[18],PD 患者脑中的 α -syn 与铁离子结合时会改变构象,致使该蛋白质的聚集[16],D 等的研究表明,PD 患者存在显著的 GSH 消耗,PD 患者中可观察 System Xc⁻下调,阻碍了胱氨酸的进入,胱氨酸水平下降将导致半胱氨酸水平下降,阻碍 GSH 的生物合成,GSH 的耗竭易造成 PD 患者脑区的铁积累,铁代谢状态异常可能导致多巴胺能神经元对氧化应激的敏感性增加,使其也更容易受到氧化损伤[19][20]。此外,铁死亡还可能通过影响线粒体功能、促进炎症反应等方式加速 PD 的进程[16]。

5. 中医药调控铁死亡相关通路对帕金森病的治疗

鉴于铁死亡在 PD 发病机制中的重要作用,中医药在调控铁死亡相关通路治疗 PD 方面的研究取得了不少成果。转录因子核因子红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)在细胞抗氧化进程里发挥关键调节作用,作为铁死亡诸多抗氧化因子的上游调节者,参与维护细胞氧化还原平衡[21][22]。从芍药中提取的芍药苷,是一种水溶性单萜苷,具备抗炎、镇痛、免疫调节和抗氧化等功效。实验证实,其对 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺)及 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 模型展现出神经保护效果[23]。进一步探究发现,芍药苷于体外通过激活 Akt/Nrf2/Gpx4 通路来阻止铁死亡,以此保护 MPP⁺诱导产生的神经毒性[24]。天然黄酮类化合物槲皮素(Quercetin),生物活性多样,拥有抗炎抗氧化的神经保护特性。研究表明,槲皮素能够激活 Nrf2,对下游铁死亡相关蛋白 GPX4 和溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)的表达进行转录调节,进而保护小鼠和细胞模型中的多巴胺能神经元,使其免受 MPP⁺/MPTP 的毒性伤害[25][26]。桑寄生提取物桑黄酚 A(Hispolon)属于多酚类化合物,经研究表明,它能够促进 Nrf2 的表达,使铁死亡调节蛋白 GPX4 和 SLC7A11 的表达量上升,以此抑制神经元铁死亡的发生[27]。肉苁蓉提取物毛蕊花糖苷(Acteoside, ACT)是天然多糖类化合物,具有改善认知、抗疲劳与镇静作用。相关研究显示,ACT 可促使神经元内质网应激反应发生,进一步激活 Nrf2-线粒体自噬信号通路,实现线粒体的自噬清除,降低氧化应激,减少 PD 模型中的铁死亡现象,减轻 PD 动物模型的运动和认知功能损伤[28]。另外,研究还发现,ACT 通过激活 Nrf2,能够上调 SLC7A11/GPX4,抑制铁凋亡,从而减弱猪毛菜醇(Salsolinol)诱导的 PD 症状[29]。黄芩提取物黄芩苷能够抑制黑质区的铁沉积,对多巴胺能神经元起到保护作用[30]。研究揭示,其还通过激活 Nrf2-Notch1 信号轴,改善 PD 大鼠脑黑质多巴胺能神经元的氧化应激损伤[31]。

在正常的生理状态下,Nrf2 会与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)相互结合,从而使得 Nrf2 处于失活的状态。而当机体遭遇的氧化应激程度有所增强时,会促使 Nrf2 从 Keap1 解离,并推动 Nrf2 的核转位[22]。研究显示,芒果苷能够降低 Keap1 的表达水平,将被 Keap1 抑制的 Nrf2 释放并激活,提升细胞的抗氧化能力。HO-1 作为 Nrf2 下游的重要抗氧化酶,芒果苷还能使其表达上调,催化产物发挥抗氧化应激作用。在过氧化氢(H₂O₂)诱导的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)PD 细胞模型中,芒果苷凭借上述机制显著提升细胞存活率,降低乳酸脱氢酶(LDH)和丙二醛(MDA)的水平,同时增强超氧化物歧化酶(SOD)的活性。这些变化表明,芒果苷能够减轻 H₂O₂ 对 SH-SY5Y 细胞的氧化损伤,使细胞免受氧化应激的侵害,为芒果苷在 PD 等氧化应激相关疾病的治疗和预防方面开拓了新思路[32]。苦参提取物氧化苦参碱同样可通过下调 Keap1,激活并促进 Nrf2 的核转位,与靶基因启动子区中的抗氧化反应元件(ARE)相互作用,借助调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路活性,抑制 PD 小鼠中枢神经系统氧化应激反应[33]。山茱萸提取物莫诺苷具有神经保护作用,研究发现它可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,增强抗氧化能力,进而抑制脂质代谢异常,保护 PD 多巴胺能神经元免遭铁死亡的影响[34]。中药复方五子衍宗丸由枸杞子、菟丝子、

覆盆子、五味子以及车前子配伍而成。相关研究显示,该复方可能通过对 Keap-1/Nrf/HO-1 通路的调节作用,进而抑制氧化应激反应的发生,对多巴胺能神经元起到保护功效,并且能够有效缓解帕金森病(PD)小鼠所表现出的运动功能障碍症状[35]。

除了 Nrf2 相关通路,其他通路在中医药治疗 PD 中也发挥着重要作用。核受体辅激活因子 4(NCOA4)作为一种存在于细胞溶质中的自噬受体,相关研究表明,其能够通过铁蛋白的自噬降解过程进行介导,进而实现对细胞内铁元素水平的调节[36]。补肾活血颗粒作为一种中药复方,主要成分包含熟地黄、枸杞子、菟丝子、巴戟天等。研究表明,补肾活血颗粒能够改善氧化应激,抑制亚急性 PD 小鼠多巴胺神经元的铁死亡[37]。此外,该复方还能通过调节 NCOA4 介导的铁自噬,抑制脑黑质神经元细胞铁死亡,减轻 MPTP 诱导的多巴胺能神经元毒性[38]。

长链酰基辅酶 A 合成酶家族成员 4 (ACLS4)是一种与铁死亡密切相关的脂质代谢酶,能促进形成含有多不饱和脂肪酸的磷脂,为脂质过氧化提供了丰富的底物,最终导致铁死亡的发生[39]。天麻钩藤饮由天麻、钩藤、石决明、栀子、黄芩、杜仲、桑寄生、牛膝、夜交藤组成,研究表明,天麻钩藤饮可通过影响 ACLS4/GPX4 通路抗脂质过氧化来抑制铁死亡,发挥对 PD 模型的神经保护作用[40]。

p53 是铁死亡中的重要蛋白,它可作用于 SLC7A11 蛋白,抑制其转录,使细胞摄取胱氨酸减少,导致 GSH 合成不足,进而引发铁死亡[41]。谌盈帆等的研究发现由肉苁蓉、山萸肉、丹参、赤芍、石菖蒲等组成的补肾活血颗粒高剂量组可模型下调 p53 蛋白表达,上调 SLC7A11 蛋白的表达,减轻线粒体损伤,通过影响 p53/SLC7A11 通路来抑制铁死亡,减轻多巴胺能神经元的损伤[42]。

6. 总结

近年来,随着铁死亡这一概念逐渐兴起,并且相关研究不断走向深入,其与 PD 多巴胺能神经元死亡的紧密关联逐渐明晰。PD 患者大脑内铁离子代谢异常,为 PD 生理病理机制的探究提供了新方向。从中医药领域来看,基于对铁死亡调控相关通路的作用来治疗 PD 取得了较为可观的疗效。临床研究以及针对 PD 模型的研究所得出的证据均显示,中医药在治疗 PD 方面效果良好,这或许与中医药对铁死亡通路所起到的调节作用存在一定的关联,大部分通过调节 Nrf2 因子相关通路,如 Akt/Nrf2/Gpx4 通路、Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路、Keap-1/Nrf2/HO-1 通路及 Keap1/Nrf2/ARE 通路等,也可通过调节 p53/SLC7A11 通路、ACLS4/GPX4 通路及 NCOA4 介导的铁自噬等来抑制铁死亡治疗 PD。未来需要进一步深入研究中医药的作用机制和临床应用价值,为 PD 的治疗提供更加有效的手段和方法。

参考文献

- [1] Xu, D.-C., Chen, Y., Xu, Y., Shen Tu, C.-Y. and Peng, L.-H. (2023) Signaling Pathways in Parkinson's Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01353-3>
- [2] Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K., *et al.* (2007) Projected Number of People with Parkinson Disease in the Most Populous Nations, 2005 through 2030. *Neurology*, **68**, 384-386. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- [3] Li, G., Ma, J., Cui, S., He, Y., Xiao, Q., Liu, J., *et al.* (2019) Parkinson's Disease in China: A Forty-Year Growing Track of Bedside Work. *Translational Neurodegeneration*, **8**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0162-z>
- [4] 庞文渊, 翟利杰, 刘依琳, 等. 全球帕金森病综合治疗指南的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(21): 2638-2643.
- [5] 徐栋, 袁永娥, 黄世敬. 培元通滞法治疗帕金森病临床经验[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(5): 100-103.
- [6] 张永超, 黄世敬, 王永炎. “虚气留滞”与帕金森病病机探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(12): 805-807, 820.
- [7] 吴大龙, 赵婧彤, 罗丹, 等. 国医大师任继学从伏邪理论论治帕金森病[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3526-3528.

- [8] 邱朝阳, 霍青. 从毒损络论治帕金森病[J]. 四川中医, 2019, 37(10): 18-21.
- [9] Simon, D.K., Tanner, C.M. and Brundin, P. (2020) Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, **36**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- [10] Galper, J., Dean, N.J., Pickford, R., Lewis, S.J.G., Halliday, G.M., Kim, W.S., *et al.* (2022) Lipid Pathway Dysfunction Is Prevalent in Patients with Parkinson's Disease. *Brain*, **145**, 3472-3487. <https://doi.org/10.1093/brain/awac176>
- [11] Kovac, S., Angelova, P.R., Holmström, K.M., Zhang, Y., Dinkova-Kostova, A.T. and Abramov, A.Y. (2015) Nrf2 Regulates ROS Production by Mitochondria and NADPH Oxidase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **1850**, 794-801. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.11.021>
- [12] Bioss, A., Arduini, I., Soriano, M.E., Giorgio, V., Bernardi, P., Bisaglia, M., *et al.* (2018) Dopamine Oxidation Products as Mitochondrial Endotoxins, a Potential Molecular Mechanism for Preferential Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, **9**, 2849-2858. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00276>
- [13] 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>
- [14] Li, J., Cao, F., Yin, H., Huang, Z., Lin, Z., Mao, N., *et al.* (2020) Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
- [15] Chen, X., Li, J., Kang, R., Klionsky, D.J. and Tang, D. (2020) Ferroptosis: Machinery and Regulation. *Autophagy*, **17**, 2054-2081. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1810918>
- [16] Borsche, M., Pereira, S.L., Klein, C. and Grünwald, A. (2021) Mitochondria and Parkinson's Disease: Clinical, Molecular, and Translational Aspects. *Journal of Parkinson's Disease*, **11**, 45-60. <https://doi.org/10.3233/jpd-201981>
- [17] 梅胜兰, 夏中元, 孟庆涛, 等. 细胞铁死亡发生机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(21): 4207-4211, 4218.
- [18] Pichler, I., Del Greco M., F., Gögele, M., Lill, C.M., Bertram, L., Do, C.B., *et al.* (2013) Serum Iron Levels and the Risk of Parkinson Disease: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Medicine*, **10**, e1001462. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001462>
- [19] Shukla, D., Goel, A., Mandal, P.K., Joon, S., Punjabi, K., Arora, Y., *et al.* (2023) Glutathione Depletion and Concomitant Elevation of Susceptibility in Patients with Parkinson's Disease: State-of-the-Art MR Spectroscopy and Neuropsychological Study. *ACS Chemical Neuroscience*, **14**, 4383-4394. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.3c00717>
- [20] Costa, I., Barbosa, D.J., Benfeito, S., Silva, V., Chavarria, D., Borges, F., *et al.* (2023) Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Their Involvement in Brain Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **244**, Article 108373. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108373>
- [21] Dodson, M., de la Vega, M.R., Cholanians, A.B., Schmidlin, C.J., Chapman, E. and Zhang, D.D. (2019) Modulating NRF2 in Disease: Timing Is Everything. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **59**, 555-575. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021856>
- [22] Abdalkader, M., Lampinen, R., Kanninen, K.M., Malm, T.M. and Liddell, J.R. (2018) Targeting Nrf2 to Suppress Ferroptosis and Mitochondrial Dysfunction in Neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article 466. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00466>
- [23] 陆瑶, 鲁婷婷, 郑克迪, 等. 芍药苷对 MPP+/MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠的保护作用[J]. 中国兽医学报, 2024, 44(1): 121-127.
- [24] Wang, L., An, H., Yu, F., Yang, J., Ding, H., Bao, Y., *et al.* (2022) The Neuroprotective Effects of Paeoniflorin against MPP⁺-Induced Damage to Dopaminergic Neurons via the Akt/Nrf2/GPX4 Pathway. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **122**, Article 102103. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2022.102103>
- [25] Lin, Z., Liu, Y., Xue, N., Zheng, R., Yan, Y., Wang, Z., *et al.* (2022) Quercetin Protects against MPP⁺/MPTP-Induced Dopaminergic Neuron Death in Parkinson's Disease by Inhibiting Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 7769355. <https://doi.org/10.1155/2022/7769355>
- [26] Jiang, Y., Xie, G., Alimujiang, A., Xie, H., Yang, W., Yin, F., *et al.* (2023) Protective Effects of Quercetin against MPP⁺-Induced Dopaminergic Neurons Injury via the Nrf2 Signaling Pathway. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **28**, Article 42. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2803042>
- [27] Hong, X., Deng, Q., Zhao, C., Zhang, Y. and Wu, G. (2024) Hispolon Inhibits Neuronal Ferroptosis by Promoting the Expression of Nrf-2. *NeuroReport*, **35**, 242-249. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000001996>
- [28] Han, Z., Wang, B., Wen, Y., Li, Y., Feng, C., Ding, X., *et al.* (2024) Acteoside Alleviates Lipid Peroxidation by Enhancing Nrf2-Mediated Mitophagy to Inhibit Ferroptosis for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **223**, 493-505. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.018>
- [29] Wang, H., Wu, S., Jiang, X., Li, W., Li, Q., Sun, H., *et al.* (2025) Acteoside Alleviates Salsolinol-Induced Parkinson's

- Disease by Inhibiting Ferroptosis via Activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 Pathway. *Experimental Neurology*, **385**, Article 115084. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.115084>
- [30] Xiong, P., Chen, X., Guo, C., *et al.* (2012) Baicalin and Deferoxamine Alleviate Iron Accumulation in Different Brain Regions of Parkinson's Disease Rats. *Neural Regeneration Research*, **7**, 2092-2098.
- [31] 孙平鸽, 李坤彬, 李娜, 等. 基于 Nrf2-Notch1 信号轴探讨黄芩苷对帕金森病大鼠黑质多巴胺能神经元氧化应激的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(8): 876-882.
- [32] 王晓娜, 许丽娜. 芒果苷改善过氧化氢诱导帕金森细胞模型的氧化应激损伤[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(8): 439-442, 482.
- [33] 孙冰, 徐玉英. 氧化苦参碱对帕金森小鼠中枢神经系统氧化应激的影响[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(6): 509-516.
- [34] Li, M., Zhang, J., Jiang, L., Wang, W., Feng, X., Liu, M., *et al.* (2023) Neuroprotective Effects of Morroniside from *Cornus officinalis* Sieb. *Et zucc* against Parkinson's Disease via Inhibiting Oxidative Stress and Ferroptosis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **23**, Article No. 218. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03967-0>
- [35] 潘涛, 肖琪, 樊慧杰, 等. 五子衍宗丸对帕金森病小鼠神经元运动功能的作用及其可能的机制[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(5): 550-556.
- [36] Rochette, L., Dogon, G., Rigal, E., Zeller, M., Cottin, Y. and Vergely, C. (2022) Lipid Peroxidation and Iron Metabolism: Two Corner Stones in the Homeostasis Control of Ferroptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 449. <https://doi.org/10.3390/ijms24010449>
- [37] 李晨, 王鹏, 王亮, 等. 补肾活血颗粒对亚急性帕金森病模型小鼠脑黑质多巴胺神经元铁死亡的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(15): 1463-1469.
- [38] 湛盈帆, 郝斐然, 汤响林, 等. 基于核受体辅激活因子4介导的铁自噬探讨补肾活血颗粒对帕金森病模型小鼠脑黑质神经元铁死亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 926-931.
- [39] Lee, J., Kim, W.K., Bae, K., Lee, S.C. and Lee, E. (2021) Lipid Metabolism and Ferroptosis. *Biology*, **10**, Article 184. <https://doi.org/10.3390/biology10030184>
- [40] 郭宇婷. 天麻钩藤饮调控 ACSL4 介导的脂质过氧化抑制细胞铁死亡延缓 PD 进程的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [41] Xu, R., Wang, W. and Zhang, W. (2023) Ferroptosis and the Bidirectional Regulatory Factor p53. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01517-8>
- [42] 湛盈帆, 栾振先, 齐小荣, 等. 基于 p53/SLC7A11 轴探讨补肾活血颗粒含药血清对 MPP⁺诱导的 PC12 细胞铁死亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(4): 1735-1741.