

## 藁本内酯抑制铁死亡减轻脑微血管内皮细胞缺糖缺氧/复氧损伤

李 静<sup>1</sup>, 高晓明<sup>2</sup>, 汪 宁<sup>3,4\*</sup>, 程耀堂<sup>1</sup>, 韩光磊<sup>1</sup>, 许高文<sup>1</sup>

1. 上海中医药大学附属曙光医院安徽医院 药学部, 安徽 合肥 230031
2. 安徽中医药大学第二附属医院 药学部, 安徽 合肥 230001
3. 安徽中医药大学 中药研究与开发安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
4. 安徽省中医药科学院 中药药效与安全性评价研究所, 安徽 合肥 230012

**摘要:**目的 从铁死亡角度探讨藁本内酯减轻脑微血管内皮细胞 (BMECs) 缺糖缺氧/复氧 (OGD/R) 损伤。方法 体外构建 OGD/R 模型, 酶联免疫吸附 (ELISA) 试剂盒检测还原型谷胱甘肽 (GSH)、铁死亡相关蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX-4)、4-羟壬二酸酯 (4-HNE) 和细胞内铁含量变化。采用流式细胞术检测细胞内脂质活性氧 (ROS) 水平变化; Western blotting 法检测 GPX-4、溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 的蛋白表达水平变化。**结果** 与模型组相比, 藁本内酯各浓度组和铁抑素-1 (Fer-1) 组可显著升高 GPX-4、GSH 含量及 SLC7A11、GPX-4 蛋白表达水平; 4-HNE、ROS、铁含量显著降低 ( $P < 0.05, 0.01$ )。**结论** 藁本内酯可通过抑制脑微血管内皮细胞铁死亡改善缺糖缺氧/复氧导致的细胞损伤。

**关键词:** 藁本内酯; 缺糖缺氧/复氧; 脑微血管内皮细胞; 铁死亡; 还原型谷胱甘肽; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 4-羟壬二酸酯; 溶质载体家族 7 成员 11

中图分类号: R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)03-0565-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.002

## Ligustilide inhibits ferroptosis and alleviates hypoglycemia-hypoxia/reoxygenation injury in brain microvascular endothelial cells

LI Jing<sup>1</sup>, GAO Xiaoming<sup>2</sup>, WANG Ning<sup>3,4</sup>, CHENG Yaotang<sup>1</sup>, HAN Guanglei<sup>1</sup>, XU Gaowen<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Shuguang Hospital Anhui Branch Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China
2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230001, China
3. Anhui Province Key Laboratory of Research & Development of Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
4. Institute for Pharmacodynamics and Safety Evaluation of Chinese Medicine, Anhui Academy of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China

**Abstract: Objective** To explore ligustilide in alleviating OGD/R injury in BMECs from the perspective of ferroptosis. **Methods** OGD/R model was constructed *in vitro*, the contents of reduced GSH, GPX-4, 4-HNE, and iron were detected by ELISA. The changes of lipid ROS level was detected by flow cytometry. The protein expression levels of GPX-4 and SLC7A11 were detected by Western blotting. **Results** Compared with model group, ligustilide groups and the Fer-1 group could significantly increase the contents of GPX-4 and GSH, and protein expression levels of SLC7A11 and GPX-4, the contents of 4-HNE, ROS and iron were significantly reduced ( $P < 0.05, 0.01$ ). **Conclusion** Ligustilide can improve the damage of cerebral microvascular endothelial cells caused by hypoxia/reoxygenation by inhibiting ferroptosis.

**Key words:** ligustilide; OGD/R; BMECs; ferroptosis; GSH; GPX-4; 4-HNE; SLC7A11

收稿日期: 2026-01-08

基金项目: 安徽省第十三批 115 产业创新团队“针药结合防治脑病产业创新团队”项目 (皖人才办[2020]4 号); 安徽省高等学校科学研究项目 (2024AH051015); 安徽省高校优秀科研创新团队计划 (2022AH010034); 安徽中医药大学校级科学研究项目 (2020sfyzc02)

作者简介: 李 静, 女, 硕士, 主管中药师, 研究方向为脑缺血中药机制研究。E-mail: 729350153@qq.com

\*通信作者: 汪 宁, 男, 博士, 研究方向为中药心脑血管药理学及中药复方药效物质基础与作用机制研究。E-mail: wnhefei@163.com

脑卒中涵盖急性发作且病情快速进展的缺血性与出血性两种类型，而脑梗死的发病率和患病率占脑卒中的 69.6%、77.8%<sup>[1]</sup>。血脑屏障是维持脑组织内环境稳态的屏障，其功能障碍是脑梗死的重要标志之一，而构成血脑屏障核心部分就是脑微血管内皮细胞，其紧密连接保护中枢神经系统免受血液中潜在有害物质的侵袭，若结构破坏可引起血脑屏障通透性增加<sup>[2]</sup>。针对脑梗死后血脑屏障特别是脑微血管内皮细胞 (BMECs) 的损伤机制研究有望为治疗干预这一疾病提供可能的思路。

铁死亡是一种依赖于铁的新型程序性细胞死亡方式，主要从铁稳态调节和氧化应激等方面展开研究，主要表现包括线粒体结构改变、抗氧化活性物质减少以及铁蓄积等。目前研究发现，缺糖缺氧脑损伤后脑微血管内皮细胞内出现铁蓄积，谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX-4)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 下调和环氧合酶-2 (COX-2)、4-羟壬二酸酯 (4-HNE) 水平升高情况，使用铁死亡抑制剂 (Fer-1) 可缓解缺糖缺氧状态下 BMECs 死亡和血脑屏障的破坏<sup>[3-4]</sup>。

藁本内酯是川芎、当归中活性成分，在心脑血管类疾病治疗中具有较强药理活性<sup>[5]</sup>。研究表明，藁本内酯缩小大脑中动脉闭塞模型大鼠的脑梗死范围，缓解其神经功能损伤<sup>[6]</sup>。课题组前期实验结果表明，藁本内酯能改善体内外氧糖剥夺再灌注模型中血脑屏障的通透性，以此实现神经保护效应<sup>[7]</sup>。本研究通过体外构建 BMECs 的缺糖缺氧/复氧 (OGD/R) 模型，从铁死亡相关指标变化，进一步验证藁本内酯是否是通过抑制脑微血管内皮细胞的铁死亡来改变血脑屏障的通透性，因此本实验旨在研究藁本内酯是否通过减轻 OGD/R 致 BMECs 铁死亡损伤发生作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞

人 BMECs 细胞购自武汉大学中国典型培养物保藏中心。

### 1.2 主要试剂

藁本内酯 (上海源叶生物科技有限公司, 批号 B20492, 质量分数  $\geq 98\%$ )、GSH 检测试剂盒 (上海江莱生物科技有限公司, 货号 JL21036)、铁抑制剂-1 (Fer-1, 美国 Sigma 公司)、活性氧 (ROS) 检测试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 批号 011520200504)、GPX-4 测定试剂盒 (上海江莱生物

科技有限公司, 货号 JL48671)、细胞铁试剂盒 (上海贝博生物科技有限公司, 货号 BB-47511)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 抗体 (上海碧云天生物技术有限公司, 批号 AF7020)、SLC7A11 (上海碧云天生物技术有限公司, 批号 AF7992)、4-HNE (上海江莱生物科技有限公司, 货号 JL20738)

### 1.3 主要仪器

CO<sub>2</sub> 培养箱 (日本 Sanyo 公司)、1500 型全波长酶标仪 (美国 Thermo Scientific 公司)、全能型成像分析系统 (美国 General Electric 公司)、DMI4000B 型荧光显微镜 (德国 Leica 公司)、Cytomics FC500 型流式细胞仪 (美国 Beckman 公司)、Mini PROTEAN 电泳系统、转膜系统 (Bio-Rad 公司)。

### 1.4 OGD/R 损伤模型

在 5% CO<sub>2</sub>、37 °C 恒温恒湿细胞培养箱中培养 BMECs, 取对数生长期细胞进行实验。基于课题组前期研究, 建立脑微血管内细胞的 OGD/R 损伤模型<sup>[8]</sup>。取对数生长期脑微血管内皮细胞, PBS 漂洗 2~3 次后, 加入无糖的 DMEM 培养基培养, 置于三气培养箱 (37 °C、5% CO<sub>2</sub>、94% N<sub>2</sub>、1% O<sub>2</sub>) 2 h。将无糖 DMEM 培养基换成正常培养基, 于恒温培养箱 (37 °C、5% CO<sub>2</sub>) 中继续培养 24 h。

### 1.5 细胞分组和处理

将 BMECs 分为对照组、模型组、藁本内酯 (5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ ) 组、Fer-1 (2  $\mu\text{mol/L}$ ) 组。根据课题组前期藁本内酯对 OGD/R 损伤 BMECs 浓度筛选实验方法, 最终选择为 5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  藁本内酯作为实验浓度<sup>[9]</sup>。将藁本内酯 (5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ ) 组和 Fer-1 组在氧糖剥夺后, 复糖复氧时加入相应浓度试剂作用 24 h, 对照组不进行氧糖剥夺和药物处理, 模型对照组进行仅进行氧糖剥夺。

### 1.6 ELISA 法检测 BMECs 内 GSH、GPX-4、4-HNE 含量变化

将对数生长期 BMECs 以  $1 \times 10^6$  个/mL 密度接种在 6 孔板中, 每孔加样 2 mL。经 1.5 项下方法处理后, 消化收集细胞, 于 1 000 r/min 条件下离心 5 min, 弃去上清液; 用 PBS 重悬细胞后再次离心弃上清, 随即加入 PBS 缓冲液, 通过超声破碎细胞并收集上清液, 最后严格按照试剂盒说明书操作, 测定 GPX-4、GSH、4-HNE 含量。

### 1.7 细胞内 ROS 含量检测

1.7.1 流式细胞术检测细胞内脂质 ROS 含量 将

对数生长期 BMECs 以  $1 \times 10^6$  个/mL 密度接种在 6 孔板中, 2 mL/孔。按 1.5 项下处理, 收集各组细胞, 预冷 PBS 漂洗 3 次, C11-BODIPY 581/591 荧光探针进行染色, 流式细胞仪检测各组脂质 ROS 含量。

**1.7.2 DCFH-DA 荧光探针法检测 ROS 含量** 将对数生长期 BMECs 以  $1 \times 10^6$  个/mL 密度接种在 6 孔板中, 每孔加样 2 mL。经 1.5 项下方法处理后, 用 PBS 缓冲液洗涤细胞 3 次; 加入浓度为  $10 \mu\text{mol/L}$  的荧光探针, 在常规培养箱中避光 20 min, 于倒置荧光显微镜下随机选取 3 个视野, 完成细胞观察与图像采集。

### 1.8 ELISA 试剂盒方法监测细胞内铁含量

取对数生长期 BMECs 以  $1 \times 10^6$  个/mL 密度接种于 6 孔板中, 2 mL/孔。按照 1.5 项下处理, 按试剂盒使用步骤加入各组样本, 混匀, 室温下静置 15 min, 并在酶标仪 562 nm 处检测吸光度 ( $A$ ) 值。

### 1.9 Western blotting 法检测细胞 GPX-4、SLC7A11 蛋白表达情况

按实验分组完成细胞干预处理后, 收集各组细

胞样本, 提取细胞总蛋白, 借助 BCA 蛋白定量试剂盒调整蛋白浓度。SDS-PAGE 电泳法分离出各实验组细胞中蛋白, 并转移至 PVDF 膜。使 PVDF 膜置于脱脂奶粉 (5%) 中封闭, 2 h 后, 用 GPX-4 (1:1 000)、SLC7A11 (1:1 000) 一抗  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育过夜。次日加入二抗山羊抗兔或抗小鼠荧光二抗 (1:20 000) 孵育, 凝胶成像系统中成像, 并通过 AlphaVIEW SA 软件分析蛋白质条带。

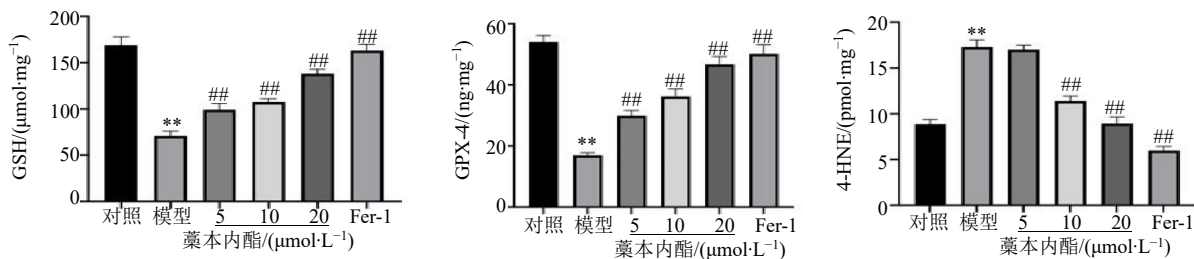
### 1.10 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件分析, 结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 多组间比较用单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 藜本内酯对 BMECs 中 GSH、GPX-4、4-HNE 含量变化的影响

与模型组相比, 藜本内酯 5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  组和 Fer-1 组可显著升高 GPX-4、GSH 含量; 藜本内酯 10、20  $\mu\text{mol/L}$  组和 Fer-1 组 4-HNE 含量显著降低 ( $P < 0.01$ ), 见图 1。



与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。

\*\* $P < 0.01$  vs control group; ## $P < 0.01$  vs model group.

图 1 藜本内酯对 OGD/R 损伤的 BMECs 中 GPX-4、GSH、4-HNE 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 1 Effect of ligustilide on the content of GPX-4, GSH and 4-HNE in OGD/R-injured BMECs ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

### 2.2 藜本内酯对 OGD/R 损伤 BMECs 的 ROS 水平的影响

通过荧光显微镜观察 BMECs 的 ROS 荧光强度, 与对照组相比, 模型组 BMECs 中 ROS 荧光强度显著增强; 与模型组比较, 藜本内酯 5、10、20

$\mu\text{mol/L}$  组和 Fer-1 组荧光强度显著降低, 见图 2。流式细胞术检测各组 BMECs 中脂质 ROS 含量, 与模型组对比, 藜本内酯 5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  组和 Fer-1 组模型组细胞中脂质 ROS 含量显著降低 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 见图 3。

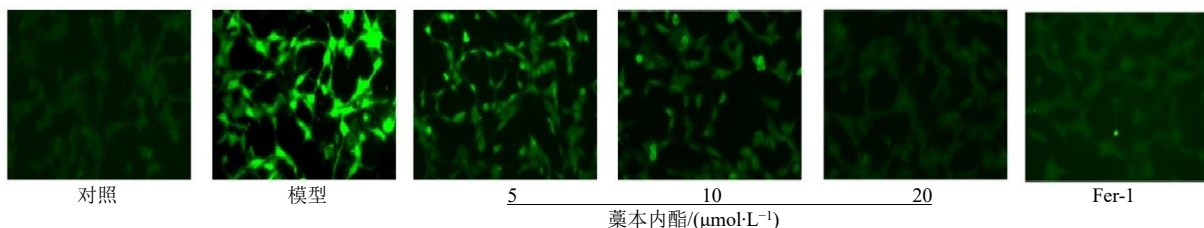
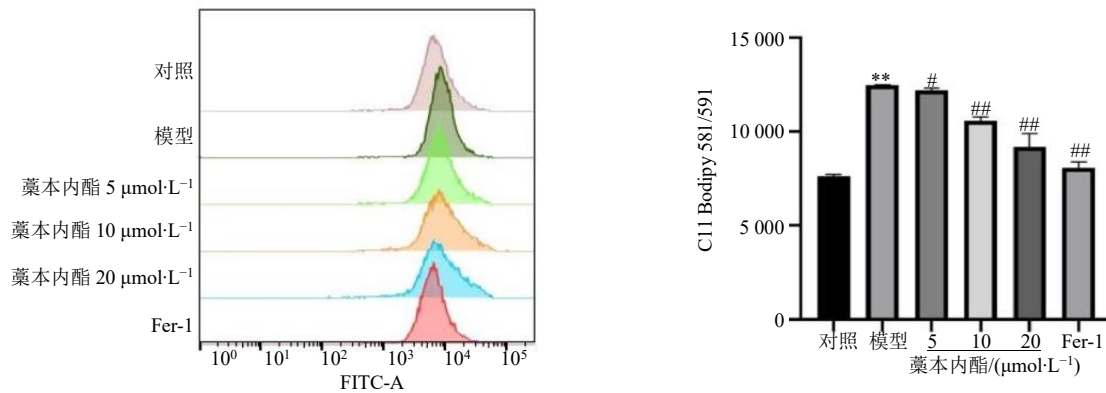


图 2 荧光显微镜检测藜本内酯对 OGD/R 损伤 BMECs 中 ROS 的影响 ( $\times 200$ )

Fig. 2 Effect of ligustilide on the ROS level in OGD/R-injured BMECs ( $\times 200$ )



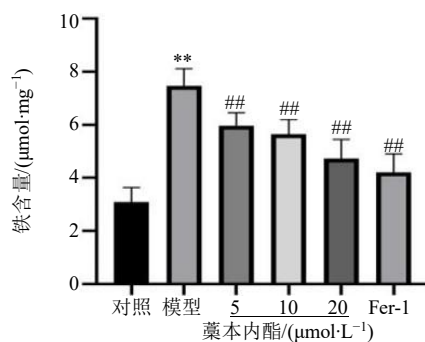
与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$ 。  
 \*\* $P < 0.01$  vs control group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  vs model group.

图 3 流式细胞术检测藜本内酯对 OGD/R 损伤 BMECs 中脂质 ROS 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 3 Effect of ligustilide on lipid ROS content in BMECs exposed to OGD/R detected by flow cytometry ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

### 2.3 细胞内铁含量检测

如图 4 所示, 与模型组相比, 藜本内酯 5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  组和 Fer-1 组能够显著降低细胞内铁含量 ( $P < 0.01$ )。



与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。  
 \*\* $P < 0.01$  vs control group; ## $P < 0.01$  vs model group.

图 4 细胞内铁含量检测 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

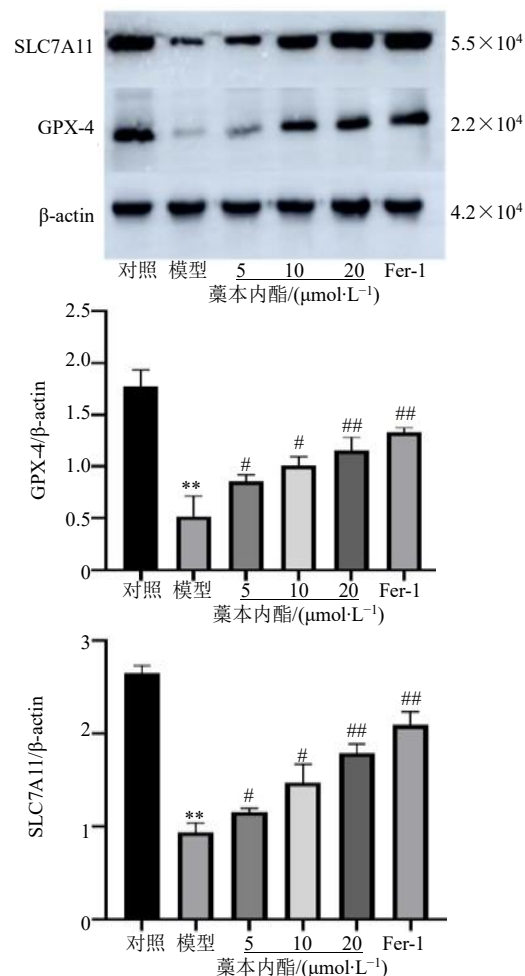
Fig. 4 Determination of iron content in OGD/R-injured BMECs ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

### 2.4 Western blotting 法检测藜本内酯对 OGD/R 损伤 BMECs 铁死亡相关蛋白表达的影响

与模型组相比, 藜本内酯 5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  组和 Fer-1 组均可显著增加 SLC7A11、GPX-4 蛋白表达水平 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 见图 5。

### 3 讨论

脑卒中是一种急性脑血管疾病, 由于其高致残率和致死率, 成为人类健康的重大威胁之一<sup>[10-11]</sup>。藜本内酯具有抗炎、抗氧化等神经保护作用<sup>[12]</sup>, 如脑缺血后 AIM2/Caspase-1 炎症小体的激活会加剧髓鞘脱失, 而这一过程与 BMECs 的损伤及血脑屏



与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$ 。  
 \*\* $P < 0.01$  vs control group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  vs model group.

图 5 藜本内酯对 BMECs 内 SLC7A11 和 GPX-4 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 5 Effect of ligustilide on the expression of proteins SLC7A11 and GPX-4 in BMECs ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

障通透性增加密切相关,提示藁本内酯可能通过抑制炎症反应间接调控 BMECs 的功能影响血脑屏障的完整性<sup>[13]</sup>。藁本内酯可以改善体外缺糖缺氧损伤血脑屏障的通透性,可以显著提高 OGD/R 损伤血脑屏障中重要组成部分 BMECs 的活力,并增加其紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin-5 等的表达,进而强化血脑屏障结构完整性<sup>[9]</sup>。

脑梗死发生时,脑组织缺血缺氧,毒性代谢产物累积,导致一系列的氧化应激、线粒体损伤等反应。研究证实缺血再灌注损伤后, BMECs 中的线粒体铁蛋白表达水平会显著上调,且过表达线粒体铁蛋白可缓解缺血再灌注诱导的血脑屏障破坏<sup>[14]</sup>。铁死亡的核心机制是在二价铁或酯氧合酶的催化下,细胞膜上高浓度的不饱和脂肪酸被氧化,同时细胞内的铁过量,最终引发 ROS 的生成,造成 ROS 累积,诱导细胞死亡<sup>[15]</sup>。System Xc<sup>-</sup>/GSH/GPX-4 所在的通路途径是铁死亡脂质过氧化级联反应中的上游事件,也是铁死亡主要代谢途径之一<sup>[16]</sup>, GSH 是作为具有清除氧自由基作用的抗氧化剂,是发挥 GPX-4 作用的必需因子, GPX-4 的活性与 GSH 合成直接相关, GPX-4 可选择性催化脂质过氧化物, GPX-4 缺失会直接导致脂质过氧化物积累而使细胞发生铁死亡<sup>[17]</sup>。铁死亡在神经系统疾病中的研究,多集中在神经元细胞<sup>[18-20]</sup>,血脑屏障作为脑卒中发生时神经元损伤前的外层防御屏障,越来越多研究重视铁死亡与血脑屏障通透性改变的密切关系<sup>[21-24]</sup>。

Fer-1 的抗铁死亡活性实际上源于其对烷氧自由基的清除作用。Fer-1 在抑制铁依赖性脂质过氧化的过程中并不会被消耗,而是亚铁离子本身完成了对 Fer-1 自由基的还原,其可与铁形成复合物。研究发现, Fer-1 可减少黄芩苷诱导肝癌细胞 ROS 累积<sup>[25]</sup>。Fer-1 存在时细胞内的不稳定铁含量会下降,使细胞内 4-HNE 增加, GSH 合成减少, GPX-4 活性降低<sup>[26-27]</sup>。

近年来,随着藁本内酯在脑缺血治疗中的研究逐渐深入,发现藁本内酯可增加 BMECs 数量,促进脑血管新生,减轻缺血诱导的脑损伤,进而改善脑梗死对神经的损伤<sup>[28]</sup>;其上调神经细胞内 *SLC7A11*、*GPX-4* 基因表达,降低细胞中的脂质过氧化水平,从而抑制神经细胞铁死亡<sup>[29]</sup>。本研究通过设置藁本内酯 5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  组和铁死亡抑制剂 Fer-1 组为参照,从铁死亡相关指标、ROS 水平、

关键蛋白表达等方面量化验证了藁本内酯对 OGD/R 损伤 BMECs 的保护作用。藁本内酯可通过减少细胞内铁离子蓄积,降低脂质过氧化产物生成,同时恢复抗氧化系统功能,直接阻断铁死亡的核心病理过程,从而保护 BMECs 的 OGD/R 损伤。

综上所述,藁本内酯可能通过减轻 OGD/R 损伤 BMECs 的铁死亡来改善血脑屏障通透性。藁本内酯降低 BMECs 内脂质过氧化水平抑制细胞铁死亡,可能与调节细胞内 *SLC7A11* 和 *GPX-4* 的抗氧化作用有关,为进一步揭示藁本内酯的神经保护作用机制提供实验依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wang W Z, Jiang B, Sun H X, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] Lochhead J J, Yang J Z, Ronaldson P T, *et al.* Structure, function, and regulation of the blood-brain barrier tight junction in central nervous system disorders [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 914.
- [3] Fang J, Yuan Q, Du Z Y, *et al.* Ferroptosis in brain microvascular endothelial cells mediates blood-brain barrier disruption after traumatic brain injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 619: 34-41.
- [4] Liu Q L, Song T J, Chen B, *et al.* Ferroptosis of brain microvascular endothelial cells contributes to hypoxia-induced blood-brain barrier injury [J]. *FASEB J*, 2023, 37(5): e22874.
- [5] Xie Q X, Zhang L L, Xie L, *et al.* Z-ligustilide: A review of its pharmacokinetics and pharmacology [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1966.
- [6] Mao Z G, Tian L Y, Liu J, *et al.* Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154111.
- [7] Wu Q, Liu J, Mao Z G, *et al.* Ligustilide attenuates ischemic stroke injury by promoting Drp1-mediated mitochondrial fission via activation of AMPK [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153884.
- [8] Yang G, Wang N, Seto S W, *et al.* Hydroxysafflor yellow a protects brain microvascular endothelial cells against oxygen glucose deprivation/reoxygenation injury: Involvement of inhibiting autophagy via class I PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140: 243-257.
- [9] Wu S P, Wang N, Li J, *et al.* Ligustilide ameliorates the

- permeability of the blood-brain barrier model *in vitro* during oxygen-glucose deprivation injury through HIF/VEGF pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(5): 316-325.
- [10] Wang Y J, Li Z X, Gu H Q, *et al.* China stroke statistics: An update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in neurological diseases, China National Clinical Research Center for neurological diseases, the Chinese Stroke Association National Center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese Center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 415-450.
- [11] 蔡湘玉, 梁晓晖, 龚怡婷, 等. 中药活性成分防治缺血性脑卒中机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(7): 2593-2603.
- [12] 李喜香, 杨萍, 张亚会, 等. 藜本内酯治疗神经系统疾病作用机制的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(9): 2290-2298.
- [13] 梁亚杰, 刘健, 陈莹, 等. 藜本内酯通过 AIM2/caspase-1 信号通路抑制炎症反应改善远端大脑中动脉闭塞小鼠髓鞘脱失 [J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(5): 851-860.
- [14] Wang P N, Ren Q Q, Shi M T, *et al.* Overexpression of mitochondrial ferritin enhances blood-brain barrier integrity following ischemic stroke in mice by maintaining iron homeostasis in endothelial cells [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1257.
- [15] Dixon S J, Olzmann J A. The cell biology of ferroptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424-442.
- [16] Stockwell B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [17] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: Ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.
- [18] Ge H F, Xue X S, Xian J S, *et al.* Ferrostatin-1 alleviates white matter injury via decreasing ferroptosis following spinal cord injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 161-176.
- [19] Alim I, Caulfield J T, Chen Y X, *et al.* Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1262-1279.
- [20] Geng Z W, Guo Z L, Guo R B, *et al.* Ferroptosis and traumatic brain injury [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 172: 212-219.
- [21] Wang P N, Ren Q Q, Shi M T, *et al.* Overexpression of mitochondrial ferritin enhances blood-brain barrier integrity following ischemic stroke in mice by maintaining iron homeostasis in endothelial cells [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1257.
- [22] Yu S, Zeng Y J, Ruan C B, *et al.* Protective effects of brain and muscle ARNT-like gene 1 on oxidized low-density lipoprotein-induced human brain microvascular endothelial cell injury by alleviating ferroptosis [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 9603271231184630.
- [23] Chen C, Huang Y, Xia P P, *et al.* Long noncoding RNA Meg3 mediates ferroptosis induced by oxygen and glucose deprivation combined with hyperglycemia in rat brain microvascular endothelial cells, through modulating the p53/GPX-4 axis [J]. *Eur J Histochem*, 2021, 65(3): 3224.
- [24] Zhao Y, Liu Y, Xu Y F, *et al.* The role of ferroptosis in blood-brain barrier injury [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(1): 223-236.
- [25] 周季青, 黎华建, 曾煜豪, 等. 黄芩苷通过抑制 ROS 介导的 PI3K/Akt/FoxO3a 信号通路诱导 HepG2 细胞铁死亡 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(5): 1327-1334.
- [26] Liu P F, Feng Y T, Li H W, *et al.* Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 10.
- [27] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo M L, *et al.* Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1 [J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101328.
- [28] Ren C H, Li N, Gao C, *et al.* Ligustilide provides neuroprotection by promoting angiogenesis after cerebral ischemia [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(8): 683-692.
- [29] 施磊, 姜晨晨, 陆嘉珺, 等. 藜本内酯通过抑制铁死亡减轻 PC12 细胞 OGD/R 损伤的分子机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(11): 3046-3054.

[责任编辑 高源]