【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 022

综　述

核因子 E2 相关因子 2 介导铁死亡在新生儿缺氧缺血性脑病中的研究进展

唐佳欣, 方成志综述　张丙宏审校

基金项目: 湖北省自然科学基金(WJ2019M184)
作者单位: 430060　武汉大学人民医院新生儿科
通信作者: 张丙宏, E-mail: zbhong6288@ whu. edu. cn

【摘　要】 新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是一种新生儿常见疾病, 其致残率和致死率极高, 且缺乏特异的治疗方法。HIE 的重要机制是活性氧(ROS)大量生成与抗氧化能力缺失所致的氧化应激。铁死亡作为一种由铁依赖性脂质过氧化和 ROS 积累引起的程序性细胞死亡, 在 HIE 的发生发展中发挥重要作用。核因子 E2 相关因子 2(NRF2)是人体氧化应激反应的主要调控因子, 大量研究表明 NRF2 调控多种与脑铁代谢和铁死亡相关的基因, 提示 NRF2 可能抑制 HIE 中铁死亡。因此, 文章通过铁死亡、HIE 和 NRF2 三者之间的联系就 NRF2 在 HIE 中的保护作用进行综述。

【关键词】 新生儿缺氧缺血性脑病; 铁死亡; 核因子 E2 相关因子 2; 脂质过氧化物
【中图分类号】 R722. 1　　【文献标识码】 A

Research progress on NRF2-mediated ferroptosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Tang Jiaxin, *Fang Chengzhi*, *Zhang Binghong*. *Departments of Neonatology*, *Renmin Hospital of Wuhan University*, *Hubei Province*, *Wuhan* 430060, *China*

Funding program: *Hubei Provincial Natural Science Foundation* (*WJ*2019*M*184)

Corresponding author: *Zhang Binghong*, *E-mail*: *zbhong*6288@ *whu. edu. cn*.

【**Abstract**】 Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a common neonatal disease with high rates of disability and mortality, lacking specific therapeutic approaches. The critical mechanism of HIE involves oxidative stress induced by the excessive generation of reactive oxygen species (ROS) and diminished antioxidant capacity. Ferroptosis, a form of programmed cell death triggered by iron-dependent lipid peroxidation and ROS accumulation, plays a significant role in the development of HIE. Nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) is the main regulator of oxidative stress response in humans, and extensive studies have shown that NRF2 regulates a variety of genes related to brain iron metabolism and ferroptosis, suggesting its potential to inhibit iron-induced cell death in HIE. Therefore, this review focuses on the protective role of NRF2 in HIE by elucidating the interplay among ferroptosis, HIE, and NRF2.

【**Key words**】 Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; Ferroptosis; Nuclear factor E2-related factor 2; Lipid peroxide

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是因围产期血氧供应不足导致的新生儿缺氧缺血性脑损伤, 是造成新生儿致残、致死的主要原因之一[1]。发达国家 HIE 的发病率为 1‰ ~ 8‰, 而在发展中国家可高达 26‰[2]。约 25% 的 HIE 患儿会遗留长期神经发育后遗症, 如智力低下、癫痫、脑瘫和学习障碍等, 给家庭带来了巨大的经济和心理负担[1]。研究表明, 缺氧导致的氧化应激在 HIE 发生发展中起重要作用[3]。氧化应激引发的脂质过氧化、线粒体功能障碍、神经炎性反应和细胞死亡是导致脑损伤的重要因素。因此, 减轻氧化应激引起的神经损伤对防治 HIE 具有重要意义。

铁死亡是一种程序性细胞死亡, 其特征是铁依赖性脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)过量积累[4]。铁死亡作为一种独特的细胞死亡途径, 与氧化应激有共同的分子机制[5]。但铁死亡中的氧化应激过程很复杂, 受多种因素的调节[6]。其中核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)是参与调节人体抗氧化应激防御系统的主要转录因子, 并且通过调控多种与铁代谢和铁死亡相关的基因抑制铁死亡[7]。因此, NRF2 可能通过调控铁死亡发挥抗氧化作用来减轻 HIE 的神经损伤。文章就铁死亡与 HIE 之间关系、铁死亡在 HIE 中的作用机制进行综述, 并深入探讨 NRF2 在 HIE 发生发展中的分子机制及其靶向治疗效果, 为 HIE 的防治提供新的思路。

中国知网　https://www.cnki.net

1　铁死亡与 HIE

铁死亡由 Dixon 等[8]于 2012 年提出，是一种由脂质过氧化驱动的铁依赖性细胞死亡，其在形态、生化和基因等方面与凋亡、坏死、自噬和焦亡等细胞死亡方式均有所不同。在形态学上，线粒体体积明显变小，双层膜密度增加，内膜形成的嵴减少或消失，以及线粒体外膜破裂[5, 9]；在生化水平上，细胞内铁积累，谷胱甘肽（glutathione，GSH）被耗尽和谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）活性下降或失活[10]；从基因层面来看，铁死亡受到多种基因调控，包括铁代谢紊乱、氧化应激、脂质代谢等，这些都会导致 LPO 堆积，扰乱机体的氧化还原平衡，引发铁死亡[7]。

铁在神经系统的发育中至关重要，但过量的铁会导致细胞发生损伤[11]。非转铁蛋白结合铁（non-transferrin bound iron，NTBI）作为以非转铁蛋白形式存在的游离铁，可通过芬顿（Fenton）反应产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），在细胞内引起氧化损伤，诱导铁死亡[4]。在非铁超载条件下，健康个体的血液很少发现 NTBI[12]。一项临床研究发现，HIE 患儿脑脊液及血液中存在大量 NTBI[13]。同时，在 HIE 动物模型中观察到与铁死亡相一致的形态学证据，即线粒体萎缩和膜密度增加，而给予铁死亡抑制剂褪黑素后可以减少细胞死亡[14]。研究发现缺氧缺血（hypoxia ischemic，HI）可显著上调高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1 protein，HMGB1），诱导线粒体损伤和神经炎性反应，进而导致神经元死亡，抑制 HMGB1 能够通过减轻氧化应激和线粒体损伤，减少 HI 大鼠神经元铁死亡和皮质神经元损伤[15]。此外，脂质运载蛋白 2（LCN2）被鉴定为与 HIE 相关的关键基因，并通过激活 NF-κB/STAT3 通路促进 HI 后新生大鼠铁死亡[16]。以上证据提示在 HIE 脑损伤过程中存在铁死亡的发生。

2　HIE 中铁死亡的发生机制

HIE 引起铁死亡的发生机制主要涉及以下几个方面：铁代谢紊乱、脂质代谢异常以及 GSH 耗竭和 GPX4 失活，见图 1。

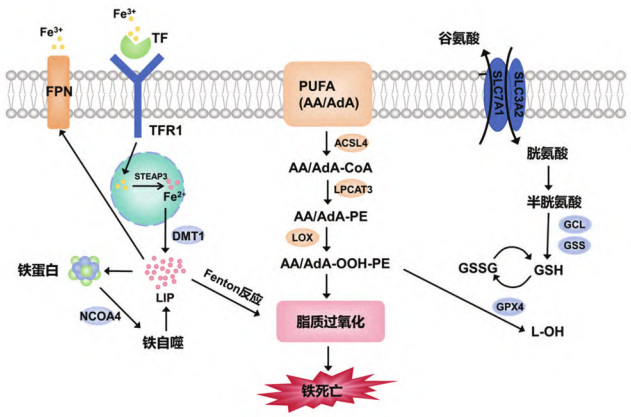

图 1　铁死亡的主要机制示意图

2.1　铁代谢紊乱

铁是体内重要的微量元素。食物中的铁以 Fe^{3+} 形式为主，但人体只能吸收利用 Fe^{2+}[10]。转铁蛋白（transferrin，TF）作为胞外游离铁的搬运者，捕获胞外游离的 Fe^{3+} 后，与细胞膜上的转铁蛋白受体（transferrin receptor，TFR）结合进入细胞，在细胞内前列腺六跨膜上皮抗原 3（six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3，STEAP3）的作用下被还原为 Fe^{2+}。部分 Fe^{2+} 被二价金属转运蛋白 1（divalent metal transporter 1，DMT1）转移至细胞质中的不稳定铁池（labile iron pool，LIP）内储存，余下的 Fe^{2+} 被膜铁转运蛋白（ferroportin，FPN）氧化成 Fe^{3+} 转出细胞，继续参与体内铁的再循环[6]。在生理状态下，LIP 可以保持动态平衡。

核受体共激活因子 4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）可特异性结合铁蛋白重链 1（ferritin heavy chain 1，FTH1），将铁结合的铁蛋白传递给自噬体中进行降解并释放游离铁[17]。脑出血后，通过上调 NCOA4 来促进铁蛋白自噬，过度的自噬会增加溶酶体中 FTH1 的破坏，在 Fenton 反应过程中释放 Fe^{2+}，最终导致铁死亡[18]。最新研究发现，在缺氧联合异丙酚诱导的生后第 7 天大鼠中，观测到 NCOA4 表达增加[19]。HI 后，脑组织中的酸性环境可以抑制铁与转铁蛋白的结合，导致铁从结合蛋白中释放出来，造成铁超载引发铁死亡[20]。研究表明，HI 后新生大鼠的血清、大脑皮质和海马中均可观察到铁的快速积累[11, 21]。此外，在 HIE 动物模型中，TFR 等铁代谢相关蛋白的表达显著增强[11, 22-23]，导致脑细胞对铁的输入和储存障碍，进而导致脑组织游离 Fe^{2+} 的增加和铁超载。

2.2　脂质代谢异常

LPO 堆积被认为是铁死亡的标志性事件之一[24]。大脑中富含多不饱和脂肪酸（poly-unsaturated fatty acid，PUFA），而与饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸相比，PUFA 更易被过氧化形成 LPO。PUFA 主要是花生四烯酸（arachidonic acid，AA）和肾上腺酸（adrenoic acid，AdA），可在长链脂酰辅酶 A 合成酶 4（acyl-CoA synthetase long chain family member 4，ACSL4）的作用下催化乙酰辅酶 A 形成 AA/AdA-CoA 衍生物，再经过溶血卵磷脂酰基转移酶 3（lysophosp-hatidylcholine acyltransferase 3，LPCAT3）的催化与磷脂酰乙醇胺反应，生成产物 AA/AdA-PE[20]。该反应产物通过脂氧合酶（lipoxygenase，LOX）作用方式形成过氧化物 AA/AdA-OOH-PE 等。AA/AdA-OOH-PE 是诱导铁死亡的关键磷脂，当其水平超过还原系统的极限时，会诱导铁死亡[5]。

与成年人大脑相比，新生儿大脑具有高耗氧率、高浓度的 PUFA和低浓度的抗氧化剂，使其对氧化损伤特别敏感[25]。事实上，HI 后大脑中产生大量的 ROS 攻击 PUFA 并导致 LPO 堆积。与存活婴儿比较，死亡的窒息婴儿中 LPO 浓度更高，且 LPO 升高诊断 HIE 的敏感度为 89%，特异度为 96%[26]。研究发现，出生后第 7 天大鼠在 HI 后 72 h 的 ROS 表达显著增加，而连续腹腔注射铁死亡抑制剂 3 d 后，ROS 表达显著降低[23]。MDA 作为脂质过氧化的最终产物能反映组织过氧化程度。围产期窒息婴儿的脐带血和出生后 48 h 血液中 MDA 水平显著升高，且 MDA 浓度与脑损伤程度呈正相关[27]，提示新生儿 HIE 与脂质过氧化有关。此外，研究表明 ACSL4 作为启动和执行铁

中国知网　https://www.cnki.net

死亡的重要组成部分,其敲低可发挥抗铁死亡的保护作用[28]。研究发现,在 HIE 动物模型中,MDA 和 ACSL4 表达明显升高[29]。

2.3　System Xc-GSH-GPX4 氧化还原失衡　胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc)是细胞内重要的抗氧化体系,是溶质载体家族 3 成员 2(solute carrier family 3 member 2,SLC3A2)和溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)二聚体组成的跨膜氨基酸转运体,以 1∶1 的比例将细胞外胱氨酸和细胞内谷氨酸互换[20]。胱氨酸被摄取后经胱氨酸还原酶还原为半胱氨酸,在谷氨酸—半胱氨酸连接酶(gluta-mate-cysteine ligase,GCL)的催化作用下生成 γ-谷氨酰半胱氨酸,再在谷胱甘肽合成酶(glutathione synthase,GSS)的催化作用下与甘氨酸结合生成 GSH[24]。GPX4 以 GSH 为辅助因子,能够催化有毒的脂质氢过氧化物(L-OOH)还原为无毒的脂质醇(L-OH)排出体外,保护细胞免受氧化应激的伤害,进而阻止脂质过氧化的连锁反应[5]。

细胞外谷氨酸水平异常增加和抑制 SLC7A11 表达水平均可导致 System Xc 功能无法正常发挥,抑制胱氨酸的摄取,降低细胞内 GSH 水平和 GPX4 活性,进一步导致 LPO 过量蓄积,促发铁死亡[20]。谷氨酸毒性在 HIE 的神经细胞死亡中起着重要作用[30]。在脑 I/R 模型中,脑损伤后大鼠脑细胞外谷氨酸浓度显著升高。同时,在中重度 HIE 新生儿脑脊液、基底节和丘脑等部位中检测到高水平的谷氨酸[31]。此外,大量研究证明,在体内和体外 HIE 模型中,GSH、SLC7A11 和 GPX4 的水平显著降低[22-23]。而使用铁抑制剂 Liproxstatin-1 可以有效提高 HIE 模型大鼠脑组织中 System Xc 的活性[23, 32],抑制脂质过氧化水平和铁死亡,改善缺氧缺血性脑损伤。

3　靶向 NRF2 治疗 HIE

3.1　NRF2 对抗 HIE 神经损伤的分子机制　NRF2 是体内抗氧化反应的主要转录因子,属于碱性亮氨酸拉链家族[7]。正常生理条件下,NRF2 与胞质 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(kelch-1ike ECH-associated protein 1,Keap1)结合,通过泛素—蛋白酶体途径被降解。当细胞受到氧化应激刺激时,NRF2 与 Keap1 解离并转移到细胞核中,与小肌腱膜纤维肉瘤蛋白形成异源二聚体,并识别结合抗氧化反应元件,激活醌氧化还原酶 1(quinone oxidoreductase 1,NQO1)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)等的转录,以维持机体氧化还原平衡[10]。体内和体外研究表明,在 HI 诱导损伤的急性期,NRF2 的核转位被促进,NRF2、HO-1 和 NQO1 的蛋白表达上调[33]。

研究发现,NRF2 敲除加剧了新生小鼠 HI 损伤诱导的脑梗死、脑细胞凋亡、大脑炎性反应和脑氧化应激[34]。在 HIE 动物模型中,发现脑组织中 NRF2、抗凋亡因子 BCL-2 表达水平降低,促凋亡因子 Caspase-3 和 BAX 表达升高,给予 NRF2 抑制剂 ML385 后,上述结果逆转,提示激活 NRF2 信号通路可缓解细胞凋亡,在 HI 后新生大鼠脑组织中发挥神经保护作用[35]。NF-κB是细胞中重要的核转录因子,NF-κB 激活导致更多炎性因子的释放,包括 IL-6、IL-1β、TNF-α[36]。研究发现,HIE 新生儿出生后 24 h 内血浆中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平升高与 MR 显示的脑损伤恶化有关[37]。染料木黄酮可通过激活 NRF2 抑制 NF-κB 的核转位,使 NF-κB 水平下降,IL-6、IL-1β、TNF-α 的表达下调,减弱氧化应激和神经炎性反应,在 HIE 中发挥神经保护作用[38]。绿原酸作为一种酚类抗氧剂,通过激活 Sirt1 调节 NRF2,降低核内 NF-κB 水平,减少炎性反应和氧化应激,改善 HI 后新生大鼠的长期学习和认知功能[36]。此外,NRF2 的表达水平与铁死亡的敏感性直接相关,上调 NRF2 能够抑制铁死亡[10]。在铁死亡途径中级联或相互作用的大多数酶和蛋白质,如铁代谢相关蛋白 TFR1、FPN、FTH1 和氨基酸代谢相关蛋白 SLC7A11、GCL、GSS、GPX4、GSH-Px 等都是由 NRF2 的抗氧化反应元件调节[7]。研究发现,HI 后新生大鼠 NRF2 表达在使用铁死亡抑制剂后显著增加,提示 NRF2 可能在 HI 后新生大鼠的铁死亡过程中发挥重要调节作用[23]。

3.2　激活 NRF2 抑制铁死亡治疗 HIE　靶向 NRF2 代表了减轻铁死亡敏感性的可行策略。维生素 D 能有效改善 HI 后的脑损伤和线粒体损伤,增加 NRF2 和 HO-1 表达,导致 GPX4、SOD、GSH 水平升高,MDA 和 ROS 含量降低,表明维生素 D 可能通过激活 NRF2/HO-1 信号通路抑制铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[39]。白藜芦醇是一种非类黄酮多酚化合物,能减轻 HI 后的脑萎缩、记忆损伤和认知障碍,上调 NRF2 和 GPX4 的表达,并降低铁含量和 MDA 浓度,通过 SIRT1/NRF2/GPX4 信号通路抑制 ROS 诱导的铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[40]。杜鹃素(Farrerol,FA)是杜鹃花的一种有效活性成分,具有广泛的药理作用,FA 能够改善 HI 后脑功能缺损,降低脑水肿和梗死体积,减少 Fe^{2+}、MDA 和 ROS 含量,同时增加 GSH-Px、SOD 含量以及 NRF2、HO-1、SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达,而 NRF2 抑制剂 ML385 可逆转以上结果并逆转 FA 的神经保护作用,表明 FA 通过激活 NRF2/HO-1 信号通路来抑制氧化应激和铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[41]。梓醇(Catalpol)是地黄的主要活性成分之一,具有抗氧化和神经保护作用,Catalpol 能减轻 HI 后的脑损伤,激活 NRF2 并抑制铁死亡相关蛋白 TFRC 和 GLS2,抑制 GSH 稳态相关的 GPX4、SLC7A11、SLC3A2、GCL 和 GSS 蛋白水平,并下调 MDA 水平,上调 GSH、SOD 水平,而铁死亡激活剂 Erastin 能逆转以上结果,表明 Catalpol 可能通过激活 NRF2 信号通路来减轻氧化应激和铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[42]。红花黄色素(Carthamin yellow)是从红花中提取的化合物,具有抗氧化和抗炎作用,可减少 Fe^{2+} 和 MDA 水平以及 PTGS2 和 ACSL4 表达,增加 SOD 和 GSH 水平以及 GPX4 和 FTH1 表达,通过抑制 NRF2/Keap-1 信号通路来减弱海马神经元铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[29]。同时,铁死亡抑制剂褪黑素能改善 HI 后的记忆和长期学习能力,增加 GSH 表达水平,通过 AKT/NRF2/GPX4 信号通路改善 HI 后新生大鼠的神经元铁死亡[14]。

综上所述,在 HIE 体内外模型中,通过激活 NRF2 信号通路来减轻神经元损伤和铁死亡,可达到治疗 HIE 脑损伤的作用。

中国知网　https://www.cnki.net

4　小结与展望

NRF2 介导的铁死亡在 HIE 中扮演着重要角色。经上述诸多研究发现，激活 NRF2 可以控制铁代谢、调节脂质过氧化并直接调控抗氧化酶 GPX4，有效抑制铁死亡，减轻 HIE 脑损伤，为 HIE 的治疗提供了新的策略。然而，目前关于 NRF2 作用于 HIE 的具体靶点大多局限于动物实验及细胞层面，未来需要开展更多关于 HIE 患者的多中心、前瞻性的临床研究，积极探索 NRF2 是否可以成为抑制 HIE 中铁死亡的突破点，为后期研发抗 HIE 的新药提供新的线索。

参考文献

[1] AfifiI J, Shivanand S, Wintermark P, et al. Quality improvement and outcomes for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: obstetrics and neonatal perspectives [J]. Semin Perinatol, 2024, 48(3): 151904. DOI:10.1053/j.semperi.2024.151904.

[2] You Q, Lan XB, Liu N, et al. Neuroprotective strategies for neonatal hypoxic-ischemic brain damage: Current status and challenges [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 957: 176003. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176003.

[3] Baldari B, De Simone S, Cipolloni L, et al. Oxidative stress markers in human brain and placenta may reveal the timing of hypoxic-ischemic injury: Evidence from an immunohistochemical study [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12221. DOI:10.3390/ijms241512221.

[4] Imoto S, Sawamura T, Shibuya Y, et al. Labile iron, ROS, and cell death are prominently induced by haemin, but not by non-transferrin-bound iron [J]. Transfus Apher Sci, 2022, 61(2): 103319. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103319.

[5] Sun Y, Xia X, Basnet D, et al. Mechanisms of ferroptosis and emerging links to the pathology of neurodegenerative diseases [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 904152. DOI:10.3389/fnagi.2022.904152.

[6] Li J, Jia BW, Cheng Y, et al. Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3999083. DOI:10.1155/2022/3999083.

[7] Yan R, Lin B, Jin W, et al. NRF2, a superstar of ferroptosis [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(9): 1739. DOI: 10.3390/antiox12091739.

[8] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI:10.1016/j.cell.2012.03.042.

[9] Ren S, Chen Y, Wang L, et al. Neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhage [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 966478. DOI: 10.3389/fmolb.2022.966478.

[10] Gao X, Hu W, Qian D, et al. The mechanisms of ferroptosis under hypoxia [J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(7): 3329-3341. DOI: 10.1007/s10571-023-01388-8.

[11] Tan XY, Zhang T, Ding XJ, et al. Iron overload facilitates neonatal hypoxic-ischemic brain damage via SLC7A11-mediated ferroptosis [J]. J Neurosci Res, 2023, 101(7): 1107-1124. DOI:10.1002/jnr.25184.

[12] Grange C, Lux F, Brichart T, et al. Iron as an emerging therapeutic target in critically ill patients [J]. Crit Care, 2023, 27(1): 475. DOI:10.1186/s13054-023-04759-1.

[13] Shouman BO, Mesbah A, Aly H. Iron metabolism and lipid peroxidation products in infants with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. J Perinatol, 2008, 28(7): 487-491. DOI:10.1038/jp.2008.22.

[14] Gou ZX, Su XJ, Hu X, et al. Melatonin improves hypoxic-ischemic brain damage through the Akt/Nrf2/Gpx4 signaling pathway [J]. Brain Res Bull, 2020, 163: 40-48. DOI:10.1016/j.brainresbull.2020.07.011.

[15] Zhu KY, Zhu X, Liu SQ, et al. Glycyrrhizin attenuates hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting ferroptosis and neuroinflammation in neonatal rats via the HMGB1/GPX4 Pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8438528. DOI:10.1155/2022/8438528.

[16] Luo LX, Deng LY, Chen YT, et al. Identification of lipocalin 2 as a ferroptosis-related key gene associated with hypoxic-ischemic brain damage via STAT3/NF-κB signaling pathway [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(1): 186. DOI:10.3390/antiox12010186.

[17] Wu H, Liu Q, Shan X, et al. ATM orchestrates ferritinophagy and ferroptosis by phosphorylating NCOA4 [J]. Autophagy, 2023, 19(7): 2062-2077. DOI:10.1080/15548627.2023.2170960.

[18] Li F, Wang F, Wang L, et al. M6A reader YTHDC2 mediates NCOA4 mRNA stability affecting ferritinophagy to alleviate secondary injury after intracerebral haemorrhage [J]. Epigenetics, 2024, 19(1): 2326868. DOI:10.1080/15592294.2024.2326868.

[19] Liu L, Gao W, Yang S, et al. Ferritinophagy-mediated hippocampus ferroptosis is involved in cognitive impairment in immature rats induced by hypoxia combined with propofol [J]. Neurochem Res, 2024, 49(7): 1703-1719. DOI:10.1007/s11064-024-04128-6.

[20] Wu Y, Song J, Wang Y, et al. The potential role of ferroptosis in neonatal brain injury [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 115. DOI: 10.3389/fnins.2019.00115.

[21] 张新月, 刘晨萌, 马瑜徽, 等. TXNIP/Trx-1/GPX4 通路促进新生大鼠缺氧缺血后海马神经元铁死亡的作用机制 [J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(9): 1053-1060. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2205149.

[22] Lin W, Zhang TL, Zheng JY, et al. Ferroptosis is involved in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. Neuroscience, 2022, 487(4): 131-142. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.02.013.

[23] Zheng JY, Fang Y, Zhang M, et al. Mechanisms of ferroptosis in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. Exp Neurol, 2024, 372: 114641. DOI:10.1016/j.expneurol.2023.114641.

[24] Zhang L, Luo YL, Xiang Y, et al. Ferroptosis inhibitors: Past, present and future [J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15: 1407335. DOI:10.3389/fphar.2024.1407335.

[25] Wu LZ, Chang EQ, Zhao HL, et al. Regulated cell death in hypoxic-ischaemic encephalopathy: Recent development and mechanistic overview [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 277. DOI:10.1038/s41420-024-02014-2.

[26] Huo L, Fu J, Wang S, et al. Emerging ferroptosis inhibitors as a novel therapeutic strategy for the treatment of neonatal hypoxic-ischemic

中国知网　https://www.cnki.net

encephalopathy [J]. Eur J Med Chem, 2024, 271: 116453. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116453.

[27] El Bana SM, Maher SE, Gaber AF, et al. Serum and urinary malondialdehyde (MDA), uric acid, and protein as markers of perinatal asphyxia [J]. Electronic Physician, 2016, 8(7): 2614-2619. DOI:10.19082/2614.

[28] Kannan M, Sil S, Oladapo A, et al. HIV-1 tat-mediated microglial ferroptosis involves the miR-204-ACSL4 signaling axis[J]. Redox Biology, 2023, 62: 102689. DOI:10.1016/j.redox.2023.102689.

[29] Zhou YY, Wang YB, Wu XQ, et al. Carthamin yellow attenuates brain injury in a neonatal rat model of ischemic-hypoxic encephalopathy by inhibiting neuronal ferroptosis in the hippocampus[J]. Transl Neurosci, 2023, 14(1): 20220331. DOI:10.1515/tnsci-2022-0331.

[30] Chen Y, Li X, Xiong Q, et al. Inhibiting NLRP3 inflammasome signaling pathway promotes neurological recovery following hypoxic-ischemic brain damage by increasing p97-mediated surface GluA1-containing AMPA receptors [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 567. DOI:10.1186/s12967-023-04452-5.

[31] Pu Y, Garg A, Corby R, et al. A positive correlation between alpha-glutamate and glutamine on brain 1H-MR spectroscopy and neonatal seizures in moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(2): 216. DOI:10.3174/ajnr.A0798.

[32] Zhang M, Lin W, Tao XY, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits ferroptosis to ameliorate hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110503. DOI:10.1016/j.intimp.2023.110503.

[33] Li Y, Chen L, Zheng D, et al. Echinocystic acid alleviated hypoxic-ischemic brain damage in neonatal mice by activating the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1103265. DOI:10.3389/fphar.2023.1103265.

[34] Zhang W, Dong XJ, Dou SM, et al. Neuroprotective role of Nrf2 on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice [J]. Synapse, 2020, 74(11): e22174. DOI:10.1002/syn.22174.

[35] Chen T, Hu Y, Lu L, et al. Myricetin attenuates hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats via NRF2 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1134464. DOI:10.3389/fphar.2023.1134464.

[36] Zheng Y, Li L, Chen B, et al. Chlorogenic acid exerts neuroprotective effect against hypoxia-ischemia brain injury in neonatal rats by activating Sirt1 to regulate the Nrf2-NF-κB signaling pathway [J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 84. DOI: 10.1186/s12964-022-00860-0.

[37] Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. J Pediatr, 2018, 194: 67-75. e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.10.060.

[38] Li Y, Zhang JJ, Chen RJ, et al. Genistein mitigates oxidative stress and inflammation by regulating Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling pathways in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal mice [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(2): 32. DOI:10.21037/atm-21-4958.

[39] Cai YJ, Wang P, Zhao XP, et al. Vitamin D suppresses ferroptosis and protects against neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy by activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. Transl Pediatr, 2022, 11(10): 1633-1644. DOI:10.21037/tp-22-397.

[40] Li C, Wu Z, Xue H, et al. Ferroptosis contributes to hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: Role of the SIRT1/Nrf2/GPx4 signaling pathway[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(12): 2268-2280. DOI: 10.1111/cns.13973.

[41] Li YF, Wang T, Sun P, et al. Farrerol alleviates hypoxic-ischemic encephalopathy by inhibiting ferroptosis in neonatal rats via the Nrf2 Pathway[J]. Physiol Res, 2023, 72(4): 511-520. DOI:10.33549/physiolres.935040.

[42] Lin J, Deng L, Qi A, et al. Catalpol alleviates hypoxia ischemia-induced brain damage by inhibiting ferroptosis through the PI3K/NRF2/system Xc-/GPX4 axis in neonatal rats[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 968: 176406. DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176406.

(收稿日期:2024-06-20)

(上接 111 页)

[44] Miyamoto H, Ikeda T, Akagi M. Conservative treatment for dropped head syndrome[J]. Eur Spine J, 2023, 32(10): 3505-3510. DOI: 10.1007/s00586-023-07890-3.

[45] Cavagnaro MJ, Orenday JM, Hussein A, et al. Surgical management of dropped head syndrome: A systematic review[J]. Surg Neurol Int, 2022, 13: 255. DOI:10.25259/SNI_456_2022.

[46] Miyamoto H, Ikeda T, Aoyama S, et al. Dropped head syndrome: A treatment strategy and surgical intervention[J]. Eur Spine J, 2023, 32(4): 1275-1281. DOI:10.1007/s00586-023-07563-1.

[47] Verla T, Vedantam A, North RY, et al. Surgical management of postradiation, dropped head spinal deformity in patients with head and neck cancer[J]. World Neurosurg, 2021, 156: e1-e8. DOI:10.1016/j.wneu.2021.07.001.

[48] Tkakyama M, Maki Y. Management of two patients with dropped head syndrome utilizing anterior-posterior cervical surgery[J]. Surg Neurol Int, 2022, 13: 56. DOI:10.25259/SNI_1228_2021.

[49] Li Y, Basil G, Vanni S. Dropped head syndrome in a patient with Parkinson's disease and inflammatory myopathy, treated with sternocleidomastoid release and circumferential cervical fusion [J]. Br J Neurosurg, 2022. DOI:10.1080/02688697.2022.2123892.

[50] Farshad M, Burkhard MD, Spirig JM. Occipitopexy as a fusionless solution for dropped head syndrome: A case report[J]. JBJS Case Connect, 2021, 11(3): e21.00049. DOI: 10.2106/JBJS.CC.21.00049.

[51] Miyamoto H. Occurrence of dysphagia after correction surgery in the cervical spine for dropped head syndrome[J]. Cureus, 2024, 16(2): e55067. DOI:10.7759/cureus.55067.

[52] Thormdosson HS, Ntouniadakis E, Holy M, et al. Acute postoperative bilateral vocal fold paralysis after posterior spinal correction for dropped head syndrome[J]. World Neurosurg, 2020, 143: 360-364. DOI:10.1016/j.wneu.2020.08.026.

(收稿日期:2024-07-15)

中国知网　https://www.cnki.net