

199-201.

[16] 戴 玮, 罗建平. 霍山石斛多糖的半仿生提取工艺优化与抗炎活性评价[J]. 安徽农业科学, 2018, 46(23): 151-154; 183.

[17] 黄 森, 查学强, 罗建平, 等. Box-Behnken 法优化提取霍山石斛活性多糖的研究[J]. 中药材, 2007, 30(5): 591-594.

[18] 张炜玲, 王新生, 戴亚峰, 等. 响应面法优化霍山石斛多糖提取工艺[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(12): 7061-7064.

[19] 殷洪梅, 尚 强, 萧 伟. 金银花多糖脱蛋白方法的研究[J]. 中草药, 2010, 41(4): 584-586.

[20] 张雪娇, 田 欢, 刘春叶, 等. 可见分光光度法测定 α -淀粉酶活性[J]. 化学与生物工程, 2020, 37(3): 65-68.

[21] 王琳炜, 欧阳 臻, 张碧娟, 等. 霍山铁皮石斛多糖的脱蛋白工艺及结构分析[J]. 食品科学, 2017, 38(12): 164-170.

[22] 何佳丽, 张金秋, 王思懿, 等. 胰蛋白酶体外筛选天然化合物抗肿瘤活性[J]. 生理学报, 2022, 74(6): 1014-1022.

[23] 黄 科, 林启焰, 杨 迎, 等. 霍山石斛茶饮的制备工艺优化及其免疫调节作用[J]. 食品工业科技, 2023, 44(20): 213-220.

[24] 和梦瑶, 董泽宇, 张兰兰, 等. 不同部位鱼腥草多糖的结构表征与生物活性[J]. 中国食品学报, 2024, 24(3): 276-286.

[25] 胡 木, 欧兰梅, 肖益东. 山药多糖的提取、纯化及结构分析[J]. 食品工业, 2025, 46(8): 48-52.

基于 Nrf2/GPX4 信号通路探讨玉竹多糖对 SAMP8 小鼠脑内铁死亡的影响

刘镇奎¹, 欧阳 银², 陈博威³, 易 健³, 彭 莎², 张文芳³, 肖 岚^{3*}
(1. 香港浸会大学, 香港 999077; 2. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410000; 3. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410000)

摘要: **目的** 探讨玉竹多糖对快速衰老小鼠 (SAMP8) 脑内铁死亡及认知功能的影响。**方法** 将 40 只小鼠随机分为对照组 (SAMR1)、模型组 (SAMP8)、玉竹多糖组、玉竹+抑制剂 (ML385) 组, 连续给药 60 d。Morris 水迷宫实验检测各组小鼠认知功能; HE 染色观察小鼠脑组织病理学情况; 透射电镜观察小鼠海马神经元细胞线粒体形态; 免疫组化法检测小鼠海马 ACSL4、Slc7a11 水平; ELISA 法检测小鼠海马铁死亡相关调控因子 Fe^{2+} 、MDA、GSH 水平和 SOD 活性; Western blot 法检测小鼠海马 Nrf2/GPX4 通路蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠逃逸潜伏期时间延长 ($P<0.01$), 目标象限停留时间缩短 ($P<0.01$), 平台穿越次数减少 ($P<0.01$); 病理损伤及神经元线粒体损伤明显, Fe^{2+} 、MDA 水平和 ACSL4 蛋白表达升高 ($P<0.01$), GSH 水平、SOD 活性、Slc7a11、Nrf2、GPX4 蛋白表达降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 玉竹多糖组逃逸潜伏期时间缩短 ($P<0.05$), 目标象限停留时间延长 ($P<0.01$), 平台穿越次数增多 ($P<0.05$); 病理损伤及神经元线粒体损伤减少, Fe^{2+} 、MDA 水平和 ACSL4 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), GSH 水平、SOD 活性、Slc7a11、Nrf2、GPX4 蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与玉竹多糖组比较, 玉竹+抑制剂组小鼠目标象限停留时间缩短 ($P<0.01$), 病理损伤及神经元线粒体损伤明显, Fe^{2+} 、MDA 水平和 ACSL4 蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), GSH 水平和 Slc7a11 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 玉竹多糖能够改善 SAMP8 小鼠认知功能损伤, 其作用机制可能与其调控 Nrf2/GPX4 信号通路, 抑制脑内铁死亡水平有关。**关键词:** 玉竹多糖; 快速衰老小鼠 (SAMP8); 铁死亡; Nrf2/GPX4 信号通路; 认知功能
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2363-06
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.032

收稿日期: 2026-03-26
基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (82204924); 湖南省自然科学基金 (2024JJ8172, 2025JJ80185); 湖南省中医药管理局重点项目 (A2023006)
作者简介: 刘镇奎 (2002—), 男, 硕士在读, 研究方向为中医药防治内科疾病。E-mail: 653533153@qq.com
*** 通信作者:** 肖 岚 (1983—), 女, 博士, 副教授, 从事中药资源与质量标准化研究。E-mail: 23938867@qq.com

随着全球人口老龄化加剧，老年性认知功能障碍已成为严重威胁人类健康与生活质量的重要公共卫生问题。衰老不仅是阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）等神经退行性疾病的重要危险因素，也是学习与记忆能力下降的关键生理基础^[1-2]。因此，寻找积极有效的治疗方式延缓认知功能下降显得尤为关键。

过度的铁积累及脂质氧化产物可导致神经元膜结构破坏、突触功能障碍，从而加重认知功能的衰退^[3-4]，因此，抑制脑内铁死亡水平被认为是延缓衰老所致认知功能下降的潜在方法。在多种调控铁死亡的信号网络中，核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）/谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）通路被认为是维持细胞氧化还原稳态与抑制铁死亡的核心环节^[5]。《本草纲目》记载玉竹有抗衰老的作用，课题组前期研究表明，玉竹多糖能改善衰老所致认知功能减退。然而尚未见玉竹多糖调控 Nrf2/GPX4 通路对抑制铁死亡以及对 SAMP8 小鼠认知功能影响的相关报道。本研究拟探讨玉竹多糖调控 Nrf2/GPX4 通路对 SAMP8 小鼠脑内铁死亡及认知功能的影响，以期在分子水平上阐明玉竹多糖对衰老致认知功能减退的作用机制。

1 材料

1.1 动物 40 只 SPF 级 SAMR1 及 SAMP8 小鼠，6 月龄，体质量 30~40 g，购自北京大学医学部实验动物科学部 [实验动物生产许可证号 SCXK（京）2022-0009]，饲养于湖南中医药大学第一附属医院 SPF 级动物房 [实验动物使用许可证号 SYXK（湘）2025-0013]，温度 20~25 ℃，相对湿度 50%~60%，12 h/12 h 明暗交替，自由进食饮水。本实验经湖南中医药大学第一附属医院实验动物伦理委员会批准（伦理号 ZYFY20231110-164）。

1.2 药物 玉竹（批号 CK23119345）饮片购于湖南中医药大学第一附属医院，经湖南中医药大学第一附属医院龙红萍研究员鉴定为正品。采用水提醇沉法提取玉竹多糖。将玉竹：纯水（1：8）在热回流提取双效浓缩装置中处理，连续 2 批冷凝法提取 7 h 并浓缩 11 h，2 批浓缩液合并，再浓缩 12 h，按 1：5 的比例与无水乙醇混合进行醇沉 15~24 h，加入三氯甲烷：正丁烷（5：1）的溶剂混合物，将所得混合物超声处理 30 min，取上清液，将最终提取物置于 70 ℃ 的烘箱中，取出干燥的玉竹多糖并粉碎，玉竹多糖得率为 5%。

ML385 是特异的 Nrf2 抑制剂，以 50% PEG300 加入 50% 生理盐水为溶剂，将其配制成 10 mg/mL 的母液，-20 ℃ 储存备用。

1.3 试剂与仪器 兔抗 ACSL4（货号 F1153）购自上海赛徠克生物科技有限公司；兔抗 SLC7a11（货号 A13685）、兔抗 Nrf2（货号 A21176）购自武汉爱博泰克生物科技有限公司；鼠抗 GPX4（货号 67763-1-Ig）、兔抗 GAPDH（货号 10494-1-AP）购自武汉三鹰生物科技有限公司；二抗 HRP-羊抗兔（货号 E-AB-1003）、二抗 HRP-羊抗小鼠（货号 E-AB-1024）、MDA（货号 E-BC-K025-M）、GSH（货号 E-BC-K030-M）、SOD（货号 E-BC-K020-M）、Fe²⁺（货号 E-BC-K773-M）ELISA 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司；ML385（货号 HY-100523）购自美国 MedChemexpress 生物科技公司。Vectra3 多光谱智能组织切片成像系统（美国 Perkin Elmer 公司）。

2 方法

2.1 分组及给药 将 40 只小鼠随机分为对照组（SAMR1 小鼠）、模型组（SAMP8 小鼠）、玉竹多糖组（SAMP8 小鼠+玉竹多糖）、玉竹+抑制剂组（玉竹多糖+ML385）。根据课题组前期实验^[6]，按照每天成人（70 kg）服用 15 g 玉竹多糖，小鼠等效剂量为成人 9.1 倍计算，玉竹多糖组给予 2 g/（kg·d）玉竹多糖，给药体积 10 mL/kg，每天 1 次，连续给药 60 d；玉竹+抑制剂组在给予玉竹多糖组的基础上，给予 30 mg/kg ML385 腹腔注射，每周 2 次，连续给药 60 d；其余 2 组均给予等体积蒸馏水。

2.2 行为学检测 采用 Morris 水迷宫试验（morris water maze test, MWM）检测小鼠学习记忆能力和认知功能，实验在安静环境下进行，参照文献^[7]，1 个黑色的圆形水池（深 60 cm，直径 120 cm），在第一象限固定平台，向水池中注入不透明水，水位高出平台 1 cm，水温控制在 22~24 ℃。第 1 天对小鼠进行适应性训练，第 2 天起开始正式实验。记录小鼠找到水下平台的时间，如果在 60 s 内找到平台，则让小鼠在平台上停留 5 s；如果没有找到平台，则将小鼠引导到平台上停留 5 s。每只小鼠每天训练 4 次，每次间隔 15~20 min，共训练 5 d。视频跟踪系统记录小鼠的位置、游泳距离、轨迹和潜伏期。第 6 天拆除平台，将小鼠从原平台象限对侧开始放入水中，记录 60 s 内小鼠穿越原平台次数以及在该象限停留时间。

2.3 HE 染色观察小鼠脑组织病理学变化 将小鼠全脑置于 4% 多聚甲醛中固定 24 h 后, 进行常规脱水、透明、包埋及行冠状位切片, 切片厚度为 5 μm , 进行 HE 染色, 封片后使用智能组织切片成像系统进行全片扫描。

2.4 透射电镜观察小鼠海马神经元细胞线粒体形态 于冰上分离小鼠脑内海马体, 戊二醛 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。使用梯度乙醇脱水, 环氧树脂 60 $^{\circ}\text{C}$ 下聚合包埋, 经超薄切片机切片, 切片厚度为 50 μm , 使用醋酸双氧铀和柠檬酸铅双重染色, 待干燥后于透射电子显微镜下观察, 采集图像分析。

2.5 ELISA 法检测小鼠海马铁死亡相关调控因子 GSH、MDA、 Fe^{2+} 水平和 SOD 活性 取小鼠脑内海马 20 mg, 按照 1 : 9 的比例加入预冷的 PBS, 经匀浆后 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清备用。按照相应 ELISA 试剂盒说明书检测海马 GSH、MDA、 Fe^{2+} 水平和 SOD 活性。

2.6 免疫组织法检测小鼠海马 ACSL4、SLC7a11 表达 取全脑石蜡切片, 依次脱蜡、抗原修复及封闭, 加入 ACSL4 (1 : 200)、SLC7a11 (1 : 200) 一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 滴加二抗后 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h, PBS 冲洗后用 DAB 染色, 随后用苏木精复染 3~5 min, 脱水, 用中性树胶封片, 使用智能组织切片成像系统进行全片扫描, 通过 Image J 软件进行蛋白表达量的分析^[8]。

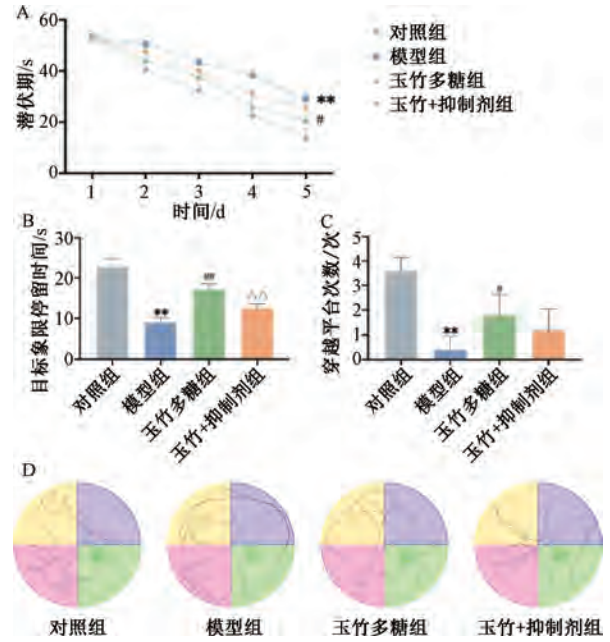
2.7 Western blot 法检测海马 Nrf2、GPX4 蛋白表达 取 20 mg 海马, 经裂解、离心后提取总蛋白, 进行上样、SDS-PAGE 凝胶电泳、转膜、封闭后, 加入一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 次日加入二抗室温孵育 1 h, 化学发光法显影, 通过 Image J 软件计算蛋白相对表达。

2.8 统计学分析 通过 GraphPad Prism 8.0.1 软件进行分析, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 多组间两两比较采用重复测量的方差分析或单因素方差分析, 符合正态性的情况下, 若方差齐则进行 Tukey 法多重比较, 若方差不齐则采用 Welch 或 Brown-Forsythe 检验, 事后检验采用 Tamhane's T2 法。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠认知功能的影响 与对照组小鼠比较, 模型组小鼠逃逸潜伏期时间延长 ($P<0.01$), 目标象限停留时间缩短 ($P<0.01$), 平台穿越次数减少 ($P<0.01$); 与模型组比较, 玉竹多糖组小鼠逃逸潜伏期时间缩短 ($P<0.05$), 目

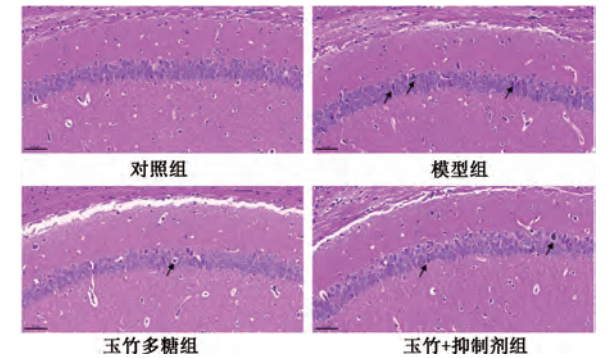
标象限停留时间延长 ($P<0.01$), 平台穿越次数增多 ($P<0.05$); 与玉竹多糖组比较, 玉竹+抑制剂组小鼠目标象限停留时间延长 ($P<0.01$), 逃逸潜伏期时间缩短、平台穿越次数增多, 但差异无明显统计学意义 ($P>0.05$), 见图 1。



注: A 为各组小鼠逃逸潜伏期时间变化, B 为各组小鼠目标象限停留时间, C 为各组小鼠穿越平台次数, D 为各组小鼠水迷宫实验轨迹图。与对照组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; 与玉竹多糖组比较, $\Delta\Delta$ $P<0.01$ 。

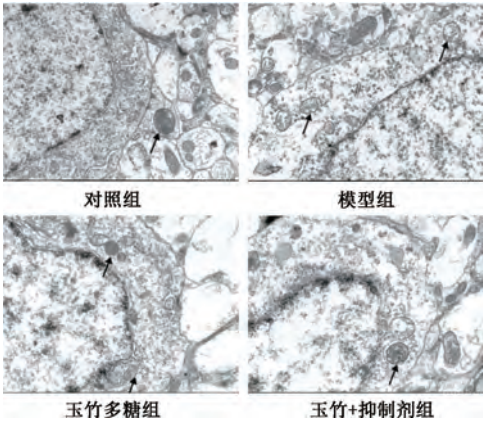
图 1 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠认知功能的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

3.2 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠海马 CA1 病理形态的影响 对照组小鼠海马细胞结构完整, 细胞排列整齐, 胞浆丰富, 胞核清晰; 模型组小鼠海马可见少量细胞间隙增宽, 细胞水肿, 偶见细胞核皱缩等情况; 各药物组小鼠海马细胞结构相对完整, 排列相对整齐, 胞浆较丰富, 无明显细胞水肿情况, 见图 2。



注: 箭头所示为异常神经元。
图 2 各组小鼠海马 CA1 区 HE 染色 ($\times 200$)

3.3 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠海马神经元线粒体超微结构的影响 模型组小鼠神经元细胞线粒体外膜破裂, 嵴明显减少且部分消失, 玉竹多糖组线粒体明显增多, 形态较规整, 外膜完整, 嵴增多; 玉竹+抑制剂组小鼠神经元细胞线粒体外膜破裂, 嵴明显减少且部分消失, 见图 3。

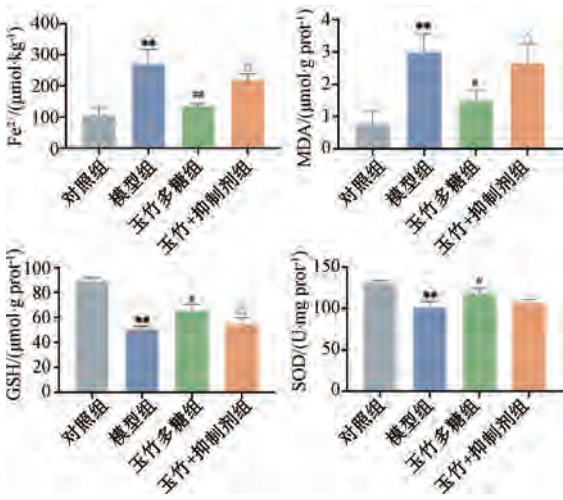


注: 箭头所示为线粒体。

图 3 各组小鼠海马神经元线粒体超微结构

3.4 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠海马铁死亡相关调控因子的影响 与对照组比较, 模型组 Fe^{2+} 、MDA 水平升高 ($P<0.01$), GSH 水平和 SOD 活性降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 玉竹多糖组 Fe^{2+} 、MDA 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), GSH 水平和 SOD 活性升高 ($P<0.05$); 与玉竹多糖组比较, 玉竹+抑制剂组 Fe^{2+} 、MDA 水平升高 ($P<0.05$),

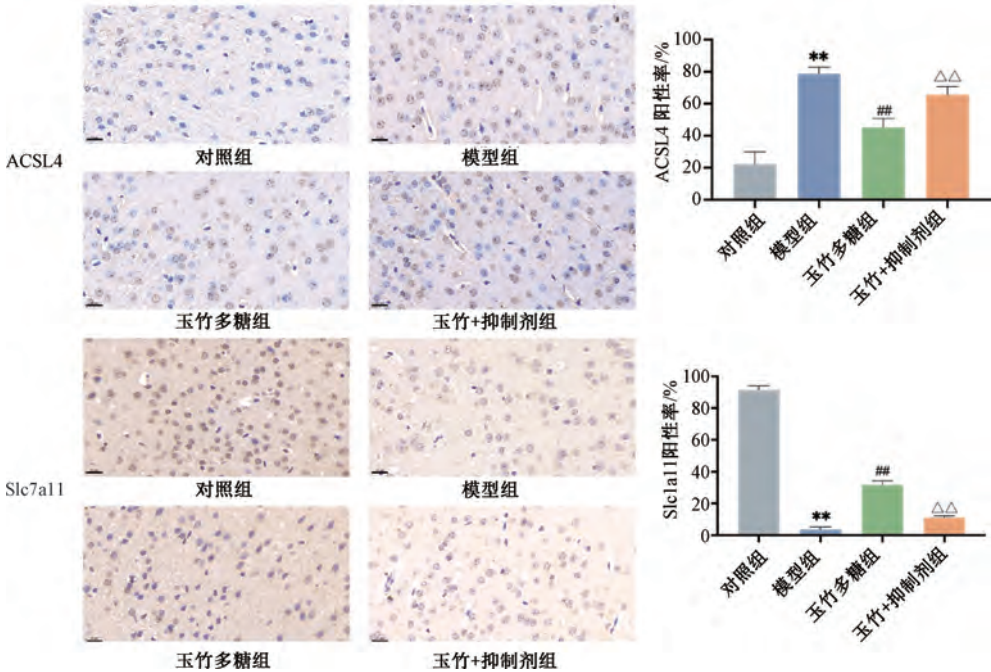
GSH 活性降低 ($P<0.05$); SOD 活性降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 4。



注: 与对照组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, * $P<0.05$, # $P<0.01$; 与玉竹多糖组比较, Δ $P<0.05$ 。

图 4 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠海马铁死亡相关调控因子的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

3.5 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠海马 ACSL4、Slc7a11 表达的影响 与对照组比较, 模型组 ACSL4 表达升高 ($P<0.01$), Slc7a11 表达降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 玉竹多糖组 ACSL4 表达降低 ($P<0.01$), Slc7a11 表达升高 ($P<0.01$); 与玉竹多糖组比较, 玉竹+抑制剂组 ACSL4 表达升高 ($P<0.01$), Slc7a11 表达降低 ($P<0.01$), 见图 5。

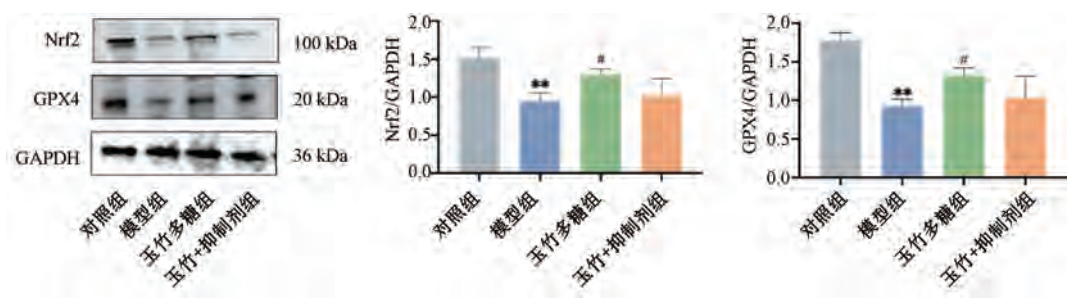


注: 与对照组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, # $P<0.01$; 与玉竹多糖组比较, Δ $P<0.01$ 。

图 5 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠海马 ACSL4、Slc7a11 表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

3.6 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠海马 Nrf2、GPX4 蛋白表达的影响 与对照组比较,模型组 Nrf2、GPX4 蛋白表达降低 ($P<0.01$);与模型组比较,玉竹多糖组 Nrf2、GPX4 蛋白表达升高 ($P<$

0.05);与玉竹多糖组比较,玉竹+抑制剂组 Nrf2、GPX4 蛋白表达降低,但差异无统计学意义 ($P>0.05$),见图 6。



注:与对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$ 。
图 6 玉竹多糖对 SAMP8 小鼠海马 Nrf2、GPX4 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

4 讨论

本研究首先探讨了玉竹多糖对于 SAMP8 小鼠认知功能的影响,发现玉竹多糖能够有效改善 SAMP8 小鼠认知功能损伤,并能减少海马 CA1 区病理损伤。进一步的机制研究揭示了玉竹多糖改善认知功能障碍的潜在机制,可能与其激活 Nrf2/GPX4 信号通路并抑制铁死亡水平有关。玉竹多糖可能是一种具有应用前景的天然活性物质,而 Nrf2/GPX4 通路或是其改善衰老相关认知功能减退的关键作用靶点。

铁死亡是一种新型的、与铁依赖性脂质过氧化相关的程序性细胞死亡形式,其特征为细胞内铁负荷升高、脂质过氧化加剧、谷胱甘肽过度消耗与 GPX4 活性下降^[9-10],铁死亡水平亦与认知功能损伤密切相关。已有研究表明,在前脑或海马中选择性敲除关键抗铁死亡酶 GPX4,会导致的空间学习与记忆缺陷,并伴随海马神经元退变^[11],同时抑制铁死亡能在创伤性脑损伤等模型中减轻脂质过氧化并改善认知功能^[12-13]。本研究体内实验中同样观察到 SAMP8 小鼠脑组织中铁死亡水平升高,表现为线粒体嵴断裂、外膜破裂及 GPX4 下调,铁离子的蓄积;而玉竹多糖干预后,这些病理变化明显改善,铁死亡水平明显降低,提示玉竹多糖通过抑制铁死亡可有效保护神经元结构与功能,从而缓解衰老相关认知障碍。

在铁死亡的调控网络中,Nrf2 通路扮演着关键的防御角色^[14]。Nrf2 是可诱导多种抗氧化及铁稳态相关基因表达的转录因子,包括 GPX4。Nrf2 的激活不仅能增强细胞清除活性氧的能力,减少脂质过氧化的累积,还能通过维持铁蛋白表达与铁输

出平衡,防止游离 Fe²⁺过度积聚,从多个层面抑制铁死亡过程^[15-16]。研究显示,随着年龄增长,Nrf2 信号通路的活性逐渐衰减,这使机体抗氧化防御体系削弱,进一步促进铁死亡的发生与认知功能的下降^[17-18];上调 Nrf2/GPX4 通路可有效抑制铁死亡水平^[19-20]。本研究证实上调 Nrf2/GPX4 通路,可使 SAMP8 小鼠铁死亡水平下降,故上调 Nrf2/GPX4 通路是降低铁死亡损伤的关键策略。此外,本研究证实玉竹多糖在 SAMP8 模型中可激活 Nrf2/GPX4 通路并下调铁死亡水平,提示两者在改善认知中的协同作用,这一机制关联在现有研究中属首次系统报道。

综上所述,本研究表明玉竹多糖通过激活 Nrf2/GPX4 通路,抑制铁死亡水平并改善衰老相关认知功能障碍,玉竹多糖可能成为治疗衰老相关认知功能障碍的一个有前景的药物。

参考文献:

[1] Green G S, Fujita M, Yang H S, *et al.* Cellular communities reveal trajectories of brain ageing and Alzheimer’s disease[J]. *Nature*, 2024, 633(8030): 634-645.

[2] Gonzales M M, Garbarino V R, Pollet E, *et al.* Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e158453.

[3] Song Q F, Sun S, Song Y X, *et al.* Ferroptosis and aging: inducing and catalyzing neurodegenerative diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 21(8): 3462-3478.

[4] Xiong R, Liu H X, Zhang S P, *et al.* *Acorus tatarinowii* Schott attenuates Alzheimer’s disease via neuronal ferroptosis inhibition: A synergistic network pharmacology and multi-omics profiling study[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 356: 120829.

[5]

Wang K, Wang R J, Cai J R, *et al.* Self-stiffening polysaccharide hydrogel targeting ferroptosis reverses intervertebral disc degeneration *via* iron ions chelation and Nrf2/GPX4 pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2026, 335(Pt 1): 149138.

[6]

Lan X, Yin O Y, Yan F, *et al.* Polygonatum polysaccharide improves cognitive function in senescence-accelerated mice by regulating ferroptosis through the cAMP/PKA/CREB pathway: transcriptomics-based and *in vivo* experimental validation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 360: 121164.

[7]

Hui S, Yang Y, Peng W J, *et al.* Protective effects of Bushen Tiansui Decoction on hippocampal synapses in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(10): 1680-1686.

[8]

Xu Y Q, Chen B W, Yi J, *et al.* Buyang Huanwu Decoction alleviates cerebral ischemic injury through modulating caveolin-1-mediated mitochondrial quality control[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1137609.

[9]

Ru Q, Li Y S, Chen L, *et al.* Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 271.

[10]

López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.

[11]

Liang D, Feng Y, Zandkarimi F, *et al.* Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones[J]. *Cell*, 2023, 186(13): 2748-2764.

[12]

Streit W J, Phan L, Bechmann I. Ferroptosis and pathogenesis of neuritic plaques in Alzheimer disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77(1): 100005.

[13]

Ayton S, Wang Y, Diouf I, *et al.* Brain iron is associated with accelerated cognitive decline in people with Alzheimer pathology[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(11): 2932-2941.

[14]

Silva-Gomes S, Santos A G, Caldas C, *et al.* Transcription factor NRF2 protects mice against dietary iron-induced liver injury by preventing hepatocytic cell death[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(2): 354-361.

[15]

Dong Y M, Kang H L, Peng R P, *et al.* A clinical-stage Nrf2 activator suppresses osteoclast differentiation *via* the iron-ornithine axis[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(8): 1679-1695.

[16]

Zhang X, Wang Z, He Y L, *et al.* ARID1A loss enhances sensitivity to c-MET inhibition by dual targeting of GPX4 and iron homeostasis, inducing ferroptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(11): 2009-2021.

[17]

Xiong W, Liu Y, Zhou H, *et al.* Human dental pulp stem cells mitigate the neuropathology and cognitive decline *via* AKT-GSK3β-Nrf2 pathways in Alzheimer's disease[J]. *Int J Oral Sci*, 2024, 16(1): 40.

[18]

李 琳, 张 枫, 芦相玉, 等. 丁香酚调控 TXNIP/TRX-1/GPX4 通路介导的铁死亡对血管性痴呆大鼠术后认知功能障碍的影响[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2026, 44(1): 61-69.

[19]

Lv Q K, Tao K X, Yao X Y, *et al.* Melatonin MT1 receptors regulate the Sirt1/Nrf2/Ho-1/Gpx4 pathway to prevent α-synuclein-induced ferroptosis in Parkinson's disease[J]. *J Pineal Res*, 2024, 76(2): e12948.

[20]

席回林, 吴佳俊, 田春平, 等. 乙酰左旋肉碱通过激活 Nrf2/GPX4 通路抑制神经元铁死亡并促进脊髓损伤修复[J]. *中国细胞生物学学报*, 2026, 48(3): 630-641.