

- [21] Ren XB, Zhang MZ, Chen LX, et al. The anti-inflammatory effects of Yunnan Baiyao are involved in regulation of the phospholipase A2/arachidonic acid metabolites pathways in acute inflammation rat model[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 4045-4053. DOI: 10.3892/mmr.2017.7104.
- [22] Wang SL, Jiao J, Dong X, et al. Effect of total knee replacement combined with Yunnan Baiyao on the expression of serum IL-6, TNF- α , VCAM-1 and MMP-9 in patients with knee osteoarthritis[J]. Panminerva Med, 2020. DOI: 10.23736/s0031-0808.20.04016-1.
- [23] Ren XB, Zhang MZ, Zhang WL, et al. Yunnan Baiyao ameliorates rheumatoid arthritis in rats by shifting the Th17/treg cell balance and preventing osteoclast differentiation[J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2022, 2022: 3764444. DOI: 10.1155/2022/3764444.
- [24] Giustozzi M, Ehrlinder H, Bongiovanni D, et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment[J]. Blood Rev, 2021, 50: 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864.
- [25] Walborn A, Rondina M, Mosier M, et al. Endothelial dysfunction is associated with mortality and severity of coagulopathy in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25: 107602961985216. DOI: 10.1177/1076029619852163.
- [26] Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(5): L355-L363. DOI: 10.1152/ajplung.00069.2012.

(本文编辑: 何小军)

(收稿日期: 2024-03-03)

铁死亡和铁代谢紊乱在心脏骤停后脑损伤机制中的研究进展

田甜² 龚平¹

¹ 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院、南方科技大学第一附属医院)急诊科, 深圳 518020; ² 成都市第三人民医院重症医学科, 成都 610031

通信作者: 龚平, Email: gongp828@sina.cn

基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20230807112007014), 深圳市医学重点学科建设基金(SZ XK046)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.08.027

心脏骤停后脑损伤(post-cardiac arrest brain injury, PCABI)仍是心脏骤停(cardiac arrest, CA)患者死亡和存活患者长期残疾的主要原因^[1]。铁死亡(ferroptosis)是一种新发现的由铁依赖性脂质过氧化作用驱动了的细胞死亡形式,涉及各种代谢过程,包括铁、脂质和谷胱甘肽的代谢^[2]。近些年,铁代谢紊乱诱发铁死亡的研究与日俱增,被证明与缺血缺氧性损伤密切相关^[2-6]。本文结合近年铁代谢紊乱和铁死亡领域的研究进展,对铁代谢紊乱和铁死亡与PCABI的关系,以及相关的病理机制和治疗靶点作一综述。

1 PCABI的现状

在美国,院外心脏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)的发病率约18.4万/年,出院生存率约10.8%~11.4%,院内心脏骤停(in-hospital cardiac arrest, IHCA)发病率约20.9万/年,出院存活率为25.8%,其中18%的OHCA幸存者和40%的IHCA成年幸存者在出院时存在中度至重度脑功能障碍^[7]。2023年我国BASIC调查发现OHCA的发病率约105万/年,初始自主循环恢复率5.98%,

总体出院存活率为1.15%,神经预后良好的出院存活率才0.83%^[8]。OHCA复苏后入住重症监护室的患者中,超过80%因PCABI而昏迷^[7]。英国一项对入住重症监护室的CA患者结局的研究显示OHCA死亡的患者中有三分之二死于PCABI, IHCA死亡的患者中约有四分之一死于PCABI^[9]。

CA导致全身脏器的氧气及血流输送停止,心肺复苏时只恢复部分再灌注,比如脑血流量只恢复至正常的约12~25%,远低于维持细胞完整性和功能的脑血流需要量,再灌注损伤还会导致继发性脑损伤^[1,10]。由于缺乏固有的能量储存,神经元在脑血流中断后即开始受损。在脑血流中断的4~10s内,意识会丧失,而脑电图在心搏停止10~30s后变为脑电波消失^[1]。此外,CA后脑组织的缺血缺氧性损伤还是不均匀的,PCABI常发生的解剖位置(皮质、纹状体、海马体、杏仁体和丘脑)与脑血流分配和易损神经元亚群分布有关^[1,11]。PCABI的发病机制很复杂,主要涉及缺血-再灌注相关的线粒体功能障碍、氧化应激、炎症反应、各种形式的细胞死亡(如细胞凋亡、自噬、细胞坏死、细胞焦亡和铁死亡)等^[1]。

2 铁死亡

2012 年 Dixon 首次提出 erastin 会引发一种独特的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式,称之为铁死亡(ferroptosis)^[12]。铁死亡在形态上、生化和遗传学上与细胞凋亡、坏死和自噬均不同,是一种新的调节性细胞死亡。铁死亡的核心是铁依赖的脂质过氧化物累积,发生铁死亡的细胞在电镜下可观察到线粒体异常,包括线粒体肿胀、线粒体嵴消失和外膜破裂^[13]。铁死亡的发生和进展,受还原型谷胱甘肽(reduced glutathione,GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、硒及辅酶 Q10 等抗氧化系统失活及铁蓄积、脂质过氧化、氨基酸代谢紊乱等影响^[6]。

GSH 是体内重要的抗氧化剂,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成。半胱氨酸通过胱氨酸-谷氨酸反向转运体(system Xc-)以胱氨酸形式从细胞外摄入。细胞膜上的胱氨酸-谷氨酸反向转运体是异二聚体蛋白复合物,由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成。在铁过载的情况下,SLC7A11 的缺失会促进与铁死亡相关的肝损伤^[13]。GSH 作为 GPX4 的辅助因子,可将磷脂氢过氧化物还原为无毒的磷脂醇。GPX4 蛋白具有清除脂质过氧化物的功能,是铁死亡的关键的调控因子和判断铁死亡的指标,抑制 GPX4 可引起氧化还原失去平衡,诱发铁死亡^[14]。研究发现,敲低 GPX4 可诱导小鼠肾小管上皮细胞的铁死亡而造成肾衰竭^[15];心肌梗死期间,下调 GPX4 会导致心肌细胞在代谢应激(例如半胱氨酸剥夺)下发生铁死亡^[16];基因测序检测到系统性红斑狼疮患者中性粒细胞中 GPX4 表达降低,而 SLC7A11 无显著变化,提示中性粒细胞 GPX4 表达降低和由此引起的铁死亡在系统性红斑狼疮中性粒细胞减少中起重要的驱动作用^[17];姜黄素还能通过抑制 GPX4 介导的铁死亡而减轻大鼠脑缺血-再灌注损伤^[18]。因而,通过抑制或过表达 GPX4 来诱导或抑制细胞铁死亡有可能成为将来靶向治疗铁死亡相关疾病的策略之一。

谷氨酸和谷氨酰胺也是铁死亡的重要调节因子^[19]。细胞外高浓度的谷氨酸可抑制胱氨酸-谷氨酸反向转运体而触发铁死亡,这可能是由于谷氨酸代谢中的 α -酮戊二酸是铁死亡的必要物质^[19]。在谷氨酰胺缺乏或代谢受抑的情况下,胱氨酸饥饿或者抑制胱氨酸进入胞质则不会引起活性氧积累、脂质过氧化和铁死亡^[19],这是因为谷氨酰胺是促进线粒体三羧酸循环的关键补充代谢产物,可增加线粒体的呼吸,促进活性氧或活性氮的产生,而活性氧或活性氮的过量产生除了改变铁稳态外,也可通过催化细胞膜中磷脂的氧化直接诱导细胞的铁死亡的发生^[19]。

脂质也参与细胞铁死亡,细胞中过量的铁可通过细胞膜不饱和脂肪酸磷脂氢过氧化物的积累直接诱导铁死亡^[20]。不饱和脂肪酸最主要的来源除了细胞膜系统外,还包含细胞内

广泛存在的花生四烯酸和亚油酸^[21]。花生四烯酸会在酰基 CoA 合成酶长链家族蛋白 4 (ACSL4) 的作用下被活化为花生四烯酸-CoA,活化后的脂质分子在 LPCAT3 的催化下与磷脂酰胆碱发生酯化反应生成花生四烯酸-PE,之后在脂氧合酶蛋白家族的催化下发生脂质过氧化,促进铁死亡^[29-31],其中游离多不饱和脂肪酸是脂氧合酶蛋白家族的首选底物^[20-22]。

3 铁代谢和铁死亡的关系

铁是人体必需的微量元素,是各种酶的重要组成部分,参与 DNA 生物合成、氧气运输和细胞能量产生等。食物中的 Fe^{3+} (非血红素铁)在十二指肠和空肠上段被肠上皮细胞吸收,与转铁蛋白结合,进入血液循环参与红细胞及其他含铁物质的生成^[3,23]。 Fe^{3+} 通过转铁蛋白受体进入细胞,在内吞体中被还原为 Fe^{2+} ,随后被释放到细胞质的不稳定铁池中^[3]。蓄积的细胞内铁(尤其是不稳定铁池中的 Fe^{2+})可直接与细胞氧化剂反应,通过芬顿(Fenton)反应产生细胞毒性羟基自由基,进而促进铁死亡,而且铁还作为脂质过氧化酶的重要辅助因子参与脂质过氧化^[16,24]。因而,细胞内铁蓄积和脂质过氧化被认为是铁死亡的重要特征^[20,24]。

细胞质不稳定铁池中的小部分 Fe^{2+} 被转移到铁蛋白储存起来。铁蛋白中储存的铁可通过 NCOA4 介导的铁蛋白自噬而释放,也可通过泛素蛋白酶体系统的激活而被降解释放^[25]。此外,多聚结合蛋白 1 是 RNA 结合蛋白家族的成员之一,可与铁蛋白结合并将 Fe^{2+} 传递给铁蛋白,有抑制铁死亡的作用^[26]。而大部分 Fe^{2+} 被转移至线粒体,用于合成血红素、铁硫簇等,过量的铁主要是以线粒体铁蛋白形式储存的。线粒体内血红素和铁硫簇中的 Fe^{2+} 也可分别通过线粒体受体血红素转运蛋白 1 (FLVCR1) 和 ATP 结合盒亚家族 B 成员 7 (ABCB7) 从线粒体被输出到细胞质,参与过氧化酶及抗氧化酶的合成,促进铁死亡^[4,27-28]。铁调素是一种调节外周铁稳态的多肽,在肝脏合成并分泌,在皮层神经元、内皮细胞和神经胶质细胞中均表达,它可通过影响细胞内铁向外输出的膜转铁蛋白来实现对铁摄取和铁释放的调控,也可通过增加膜转铁蛋白表达和细胞内铁蓄积来促进铁死亡^[29-30]。

4 铁代谢紊乱及铁死亡在 PCABI 中的作用

早在 1985 年,就有研究发现在 CA 和心肺复苏后的缺血期间铁离子从细胞内铁池中释放出来,催化自由基介导的脂质过氧化反应,最终引起细胞死亡,但当时并不知道这是铁死亡^[31]。最近发现在鼠缺血-再灌注后脑组织中存在细胞内铁蓄积和神经元铁死亡^[4-5]。心肺复苏后的猪皮层及海马也均检测到细胞内铁蓄积和神经元铁死亡显著增加^[32]。心肺复苏后细胞内铁蓄积的机制可能是缺血-再灌注引起机体类脓毒症样炎症反应,增加的 IL-6 和 HMGB1 可诱导铁调素表达增加,由铁调素介导细胞内铁蓄积^[29-30]。

近年来,越来越多的研究提示靶向调控铁代谢紊乱和铁死亡对缺血-再灌注性损伤和 PCABI 可能具有治疗效应。游离的 Fe^{2+} 与转铁蛋白、铁蛋白和线粒体铁蛋白等蛋白质结合后均可减少 Fe^{2+} 发生芬顿反应,因而线粒体铁蛋白的缺失会增加脑缺血-再灌注引起的铁死亡和加重脑损伤^[3];在缺血-再灌注损伤的小鼠脑组织中线粒体铁蛋白的 mRNA 及蛋白表达被发现显著增加,且过表达线粒体铁蛋白可进一步抑制细胞内铁蓄积诱导的铁死亡,减轻脑缺血-再灌注性损伤^[4]。小鼠的皮层神经元经氧糖剥夺后死亡的重要原因可能是细胞内 Fe^{2+} 增加及由此引起铁死亡增加,而山奈酚可部分通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路降低神经元内 Fe^{2+} 蓄积并抑制氧糖剥夺诱导的神经元铁死亡,从而发挥神经保护作用^[33]。两个 CA 猪模型的研究中均发现给予间充质干细胞治疗的心肺复苏后存活猪重要脏器(脑、肾脏和肠道)细胞内铁蓄积和铁死亡均显著减少,提示心肺复苏后这些重要器官损伤与铁死亡密切相关,且间充质干细胞可能通过减轻铁死亡而改善心肺复苏后重要脏器损伤^[32,34]。黄芩素是一种潜在的可缓解 CA 自主循环恢复后脑损伤的药物,其机制可能是通过抑制内质网应激减少活性氧的产生,进而减少活性氧诱发的铁死亡,从而减轻脑损伤^[35]。缺氧可诱导促红细胞生成素表达增加,且促红细胞生成素是 $\text{HO}\cdot$ 的有效清除剂,研究证实促红细胞生成素对心肺复苏后神经功能具有保护作用,其中一个很重要机制可能就是通过促红细胞生成素抗氧化应激,从而抑制细胞内脂质过氧化和细胞内铁蓄积引起的铁死亡^[36-38]。线粒体乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 作为一种氧化还原酶,是已发现的乙醛脱氢酶家族 19 个成员中能最有效地代谢醛类物质的最强同工酶,它也可抑制缺血诱导的氧化应激;研究发现 Alda-1 作为乙醛脱氢酶 2 特异性激活剂可显著减轻猪心肺复苏后脑、肾脏和肠道损伤,其机制是通过调控 ACSL4/GPX4 通路来抑制这些重要器官的细胞铁死亡。一个最新的研究发现,铁死亡抑制剂 (UAMC-3203 和 / 去铁胺) 可通过抑制铁死亡而改善复苏后心肌功能障碍^[39];使用铁螯合剂也可上调 SLC7A11 表达并减轻大脑皮层组织中的神经元铁死亡^[5]。这些研究均表明减少细胞内铁蓄积和抑制铁死亡可能是减轻心肺复苏后重要器官损伤的一种新的治疗方法。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 田甜: 论文撰写; 龚平: 论文修改

参 考 文 献

- [1] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(12): 1393-1414. DOI: 10.1007/s00134-021-06548-2.
- [2] 龚欢欢, 莫晓叶, 谭宇君, 等. 铁死亡在脑缺血-再灌注损伤病理生理机制中的作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(7): 1004-1008. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.07.030.
- [3] Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, et al. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(8): 640-656. DOI: 10.1016/j.tips.2021.05.001.
- [4] Wang PN, Cui YM, Ren QQ, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 447. DOI: 10.1038/s41419-021-03725-5.
- [5] 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.
- [6] Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [7] Sandroni C, D' Arrigo S, Cacciola S, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(10): 1803-1851. DOI: 10.1007/s00134-020-06198-w.
- [8] Zheng JQ, Lv CZ, Zheng W, et al. Incidence, process of care, and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in China: a prospective study of the BASIC-OHCA registry[J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12): e923-e932. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00173-1.
- [9] Laver S, Farrow C, Turner D, et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(11): 2126-2128. DOI: 10.1007/s00134-004-2425-z.
- [10] Duggal C, Weil MH, Gazmuri RJ, et al. Regional blood flow during closed-chest cardiac resuscitation in rats[J]. *J Appl Physiol*, 1993, 74(1): 147-152. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.1.147.
- [11] Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, et al. Standards for studies of neurological prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2019, 140(9): e517-e542. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000702.
- [12] 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.
- [13] Liu J, Kuang FM, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.02.005.
- [14] Forcina GC, Dixon SJ. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019, 19(18): e1800311. DOI: 10.1002/pmic.201800311.
- [15] Angeli JPF, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat*

- Cell Biol, 2014, 16(12): 1180-1191. DOI: 10.1038/ncb3064.
- [16] Park TJ, Park JH, Lee GS, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11): 835. DOI: 10.1038/s41419-019-2061-8.
- [17] Li PC, Jiang MD, Li KT, et al. Glutathione peroxidase 4-regulated neutrophil ferroptosis induces systemic autoimmunity[J]. Nat Immunol, 2021, 22(9): 1107-1117. DOI: 10.1038/s41590-021-00993-3.
- [18] 蒯鑫, 王立峰, 李永宁, 等. 姜黄素通过抑制炎症反应和 GPX4 介导的铁死亡减轻大鼠脑缺血 - 再灌注损伤 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(9): 1200-1205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.09.010.
- [19] Gao MH, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. Mol Cell, 2015, 59(2): 298-308. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011.
- [20] Pope LE, Dixon SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(12): 1077-1087. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.05.003.
- [21] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(34): E4966-E4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- [22] Yuan H, Li XM, Zhang XY, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(3): 1338-1343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124.
- [23] 姜毅, 龚平. 铁代谢紊乱与脓毒症 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(2): 229-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.02.027.
- [24] Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(12): 1137-1147. DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1.
- [25] Mancias JD, Wang XX, Gygi SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy[J]. Nature, 2014, 509(7498): 105-109. DOI: 10.1038/nature13148.
- [26] Protchenko O, Baratz E, Jadhav S, et al. Iron chaperone protein 1 protects mouse liver from lipid peroxidation and steatosis[J]. Hepatology, 2021, 73(3): 1176-1193. DOI: 10.1002/hep.31328.
- [27] Chiabrando D, Marro S, Mercurio S, et al. The mitochondrial heme exporter FLVCR1b mediates erythroid differentiation[J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4569-4579. DOI: 10.1172/JCI62422.
- [28] Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism[J]. Cell, 2017, 168(3): 344-361. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
- [29] Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(2): 133-155. DOI: 10.1038/s41580-023-00648-1.
- [30] Davaanyam D, Lee H, Seol SI, et al. HMGB1 induces hepcidin upregulation in astrocytes and causes an acute iron surge and subsequent ferroptosis in the postischemic brain[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(11): 2402-2416. DOI: 10.1038/s12276-023-01111-z.
- [31] Babbs CF. Role of iron ions in the genesis of reperfusion injury following successful cardiopulmonary resuscitation: preliminary data and a biochemical hypothesis[J]. Ann Emerg Med, 1985, 14(8): 777-783. DOI: 10.1016/s0196-0644(85)80056-1.
- [32] Xu JF, Zhang MH, Liu F, et al. Mesenchymal stem cells alleviate post-resuscitation cardiac and cerebral injuries by inhibiting cell pyroptosis and ferroptosis in a swine model of cardiac arrest[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 793829. DOI: 10.3389/fphar.2021.793829.
- [33] Yuan Y, Zhai YY, Chen JJ, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis[J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 923. DOI: 10.3390/biom11070923.
- [34] Chen C, Ma SS, Liao LZ, et al. Effects of mesenchymal stem cells on postresuscitation renal and intestinal injuries in a porcine cardiac arrest model[J]. Shock, 2023, 59(5): 803-809. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002107.
- [35] Ye Z, Zhang F, Wang P, et al. Baicalein relieves brain injury via inhibiting ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in a rat model of cardiac arrest[J]. Shock, 2023, 59(3): 434-441. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002058.
- [36] Bailey DM, Lundby C, Berg RMG, et al. On the antioxidant properties of erythropoietin and its association with the oxidative-nitrosative stress response to hypoxia in humans[J]. Acta Physiol, 2014, 212(2): 175-187. DOI: 10.1111/apha.12313.
- [37] Guo TL, Yu Y, Yan WH, et al. Erythropoietin ameliorates cognitive dysfunction in mice with type 2 diabetes mellitus via inhibiting iron overload and ferroptosis[J]. Exp Neurol, 2023, 365: 114414. DOI: 10.1016/j.expneurol.2023.114414.
- [38] Nguyen AQ, Cherry BH, Scott GF, et al. Erythropoietin: powerful protection of ischemic and post-ischemic brain[J]. Exp Biol Med, 2014, 239(11): 1461-1475. DOI: 10.1177/1535370214523703.
- [39] Jin T, He Q, Cheng C, et al. UAMC-3203 or/and deferoxamine improve post-resuscitation myocardial dysfunction through suppressing ferroptosis in a rat model of cardiac arrest[J]. Shock, 2022, 57(3): 344-350. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001869.

(本文编辑: 何小军)

(收稿日期: 2024-01-03)