铁死亡在癫痫中的研究进展 *

郭晶晶 杨振林 张 旭 李今子△

（延边大学附属医院儿科 吉林 延吉 133000）

摘要：癫痫作为神经系统第二大常见病，具有发病原因的多样性，病情的复杂性、难治性和致残性的特点，对患者的家庭和社会生活带来沉重负担，而长期反复的癫痫发作及控制不佳，导致神经元的失活和患者认知障碍的产生，找寻新的靶向治疗方式和探寻癫痫对神经元损伤的分子调控机制变得越来越重要。铁死亡是一种由亚铁离子介导可调节的新型细胞程序性死亡方式，其特点是亚铁离子的储积、有害脂质过氧化物及致命活性氧的积累，并导致线粒体功能和结构受损。随着近来对铁死亡的深入研究，发现抑制铁死亡相关靶点及途径可以减轻癫痫的发作及进展和保护神经元的作用。本文就铁死亡的分子机制、相关调控，在癫痫中的作用和近年来相关治疗进展行简要概述。

关键词：癫痫；铁死亡；调控机制；研究进展；治疗

中图分类号：R322.81；R329.2；R742.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2025)18-3032-09

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.18.021

Research Progress on Ferroptosis in Epilepsy*

GUO Jing-jing, YANG Zhen-lin, ZHANG Xu, LI Jin-zi△

(Department of Pediatrics, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin, 133000, China)

ABSTRACT: Epilepsy, as the second most common neurological disease, has diverse causes, complex, difficult to treat, and disabling characteristics, which impose a heavy burden on patients' families and social life. Long term recurrent epileptic seizures and poor control lead to neuronal inactivation and cognitive impairment in patients. Therefore, it is becoming increasingly important to find new targeted treatment methods and explore the molecular regulatory mechanisms of epilepsy on neuronal damage. Iron induced cell death is a novel programmed cell death mediated by ferrous ions, characterized by the accumulation of ferrous ions, harmful lipid peroxides, and lethal reactive oxygen species, leading to damage to mitochondrial function and structure. With recent in-depth research on ferroptosis, it has been found that inhibiting ferroptosis related targets and pathways can alleviate seizures and progression of epilepsy and protect neurons. This article provides a brief overview of the molecular mechanisms and

* 基金项目：吉林省卫生健康科技能力提升项目（2023JC022）；吉林省教育厅科技项目 - 教育厅重点科技项目（JJKH20240639KJ）

作者简介：郭晶晶(2000-)，女，硕士研究生，主要研究方向：发作性疾病，E-mail: 1702979870@qq.com

△ 通讯作者：李今子，女，博士，讲师，博士生导师，主要研究方向：发作性疾病，E-mail: yjzli@ybu.edu.cn

作者贡献：郭晶晶负责收集文献和撰写论文；杨振林、张旭负责修改文稿和写作指导；李今子负责审阅修订和学术指导。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突 伦理审查：不需要 知情同意：不需要

引用本文：郭晶晶, 杨振林, 张旭, 等. 铁死亡在癫痫中的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2025, 25(18): 3032-3040.

（收稿日期：2025-06-04）

related regulation of ferroptosis, its role in epilepsy, and recent advances in related treatments.

Key words: Epilepsy; Ferroptosis; Regulatory Mechanisms; Research Progress; Treatment

前言

癫痫是大脑神经元异常同步化放电为特征的慢性神经系统疾病，其发作具有突发性[1]、短暂性、重复性和刻板性等特点。作为全球性健康问题，癫痫影响约 10%的人口，流行病学数据显示其发病率为每年 50.4-81.7 例 /10 万人 [2]。目前临床以抗癫痫药物（Antiepileptic Drugs, AEDs）作为一线治疗方案，联合生酮饮食或外科手术干预可使多数患者发作得到控制，但约 30%患者会进展为难治性癫痫，表现为耐药性发作、癫痫持续状态及认知功能损害[3]。这类患者常伴随药物不良反应和多系统并发症，不仅显著降低生活质量，还导致精神心理障碍和死亡率上升[4]。由于癫痫的神经元异常放电机制及继发性神经元死亡通路尚未完全阐明，开发新型治疗靶点和干预策略成为当前研究的重点方向。

铁死亡（Ferroptosis）是近年来发现的一种新型程序性细胞死亡方式，其在基因调控、形态学特征和生化机制上均显著区别于凋亡、坏死、焦亡及自噬等传统细胞死亡途径[5]。现有研究表明，铁死亡在神经系统疾病（如癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病、创伤性脑损伤、缺血性脑卒中等）、心血管疾病、内分泌代谢紊乱以及肿瘤和炎症反应中均发挥关键调控作用[6]。本文综述了铁死亡的常见分子机制，并探讨概述铁死亡的调控机制及其在癫痫发生发展中的作用，同时基于近年研究发展简要概括靶向铁死亡抗癫痫药物研究新进展。以期众研究者在癫痫研究治疗领域找寻并发现减轻癫痫发作和神经损伤新途径，并将针对铁死亡的治疗手段及靶向药物能有效的实现从机制实验研究到临床应用中去。

1 铁死亡

1.1 铁死亡的分子调控机制

铁死亡是由致癌 RAS 选择性致死小分子 erastin 激活的不同于传统细胞死亡的一种有害脂质活性氧（reactive oxygen species, ROS）的储积、亚铁离子依赖性的新形式，由 Dixon 等人在 2012 年首次提出[7]，特征是谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）活性丧失，随后积累未知性质的脂质过氧化物，这是破坏细胞所必要的条件。铁是人类生长发育必要的和含量最多的微量金属元素，还参与机体内部的 DNA 及神经递质的合成、氧气的运输、三羧酸循环和细胞氧化呼吸链等多种氧化还原反应 [8,9]。双分子 Fe^{3+} 通过转铁蛋白（transferrin, TF）在机体内转运，并与神经细胞表面膜蛋白转铁蛋白受体 1（transferrin receptor 1, TFR1）结合，形成 Tf-Fe^{3+}-TFR1 复合物，将 Fe^{3+} 转运到细胞内。于细胞质中 Fe^{3+} 被前列腺六次跨膜上皮抗原 3（Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3, STEAP3）还原为 Fe^{2+}，在溶质载体家族 11 成员 2（Solute Carrier Family 11 Member 2, SLC11A2）的帮助下以不稳定铁池（Labile iron pool, LIP）形式存在 [10]。LIP 中的 Fe^{2+} 不仅参与脂氧合酶（lipoxygenase, LOX）的合成、也可与 H_2O_2 发生 Fenton 反应，产生羟基自由基（·OH），攻击细胞成分引发铁死亡，还通过铁催化酶产生 ROS，诱导脂质过氧化，从而促进铁死亡 [11]，其中长链酰基辅酶 A 合成酶 4（long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4）和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3（lysophosphatidylcholine acyltransferase3, LPCAT3）可协同催化，将花生四烯酸（Arachidonic Acid, AA）转化为 AA-PE，经 LOX 氧化为 AA-OOH-PE，触发不可逆的细胞膜损伤[12]（图 1）。

1.2 铁死亡的调控通路

铁死亡通路调控机制可概括为：1.外源性或转运蛋白依赖性途径（如：半胱氨酸或谷氨酰胺摄取减少和铁离子摄取增加）；2.内源性或酶调节途径（如：抑制 GPX4）。现如今以 XC--GSH-GPX4 轴、Nrf2-GPX4 途径和 FSP1-CoQ10-NADPH 调控途径等为主要研究[1]。通过激活或抑制这些途径，细胞可以更好地维持内稳态，确保神经元的正常功能，为预防和治疗癫痫提供新的思路和途径。

1.2.1 XC--GSH-GPX4 **调控途径** 谷胱甘肽（glutathione, GSH）主要由 XC- 系统介导，XC- 系统是一种氨基酸逆向转运蛋白由轻链溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11, SLC7A11）及重链 SLC3A2 两个亚基构成，介导半胱氨酸 / 谷氨酸逆向跨膜转运。其中 SLC7A11 可增强对胱氨酸的摄取来促进谷胱甘肽的合成，进而抑制氧化应激和铁死

亡[13]。GPX4 属于蛋白质超家族，是关键的抗氧化酶之一，在铁死亡的调节中起着重要作用[14]，GPX4 可以使用三肽 GSH 作为辅助因子来降解氧化应激过程中形成的脂质氢过氧化物，从而抑制铁死亡。

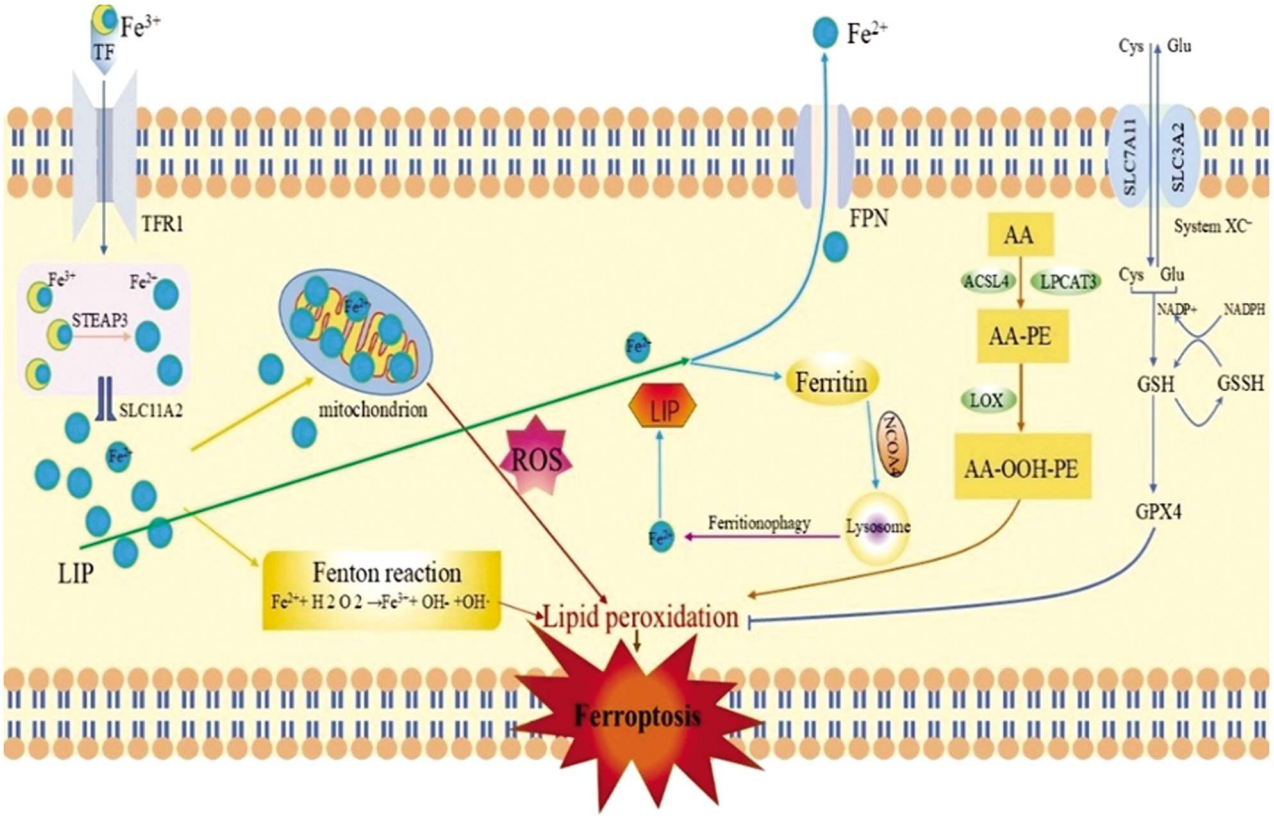

图 1 铁死亡机制示意图

Fig.1 Schematic Diagram of The Ferroptosis Mechanism

注：System Xc-：XC- 系统；Cys：胱氨酸；Glu：谷氨酸；SLC7A11：溶质载体家族 7 成员 11；SLC11A2：溶质载体家族 11 成员 2；GSH：谷胱甘肽；GSSH：氧化型谷胱甘肽；GPX4：谷胱甘肽过氧化物酶 4；Ferritin：铁蛋白；Ferritinophagy：铁自噬；Lysosome：溶酶体；NCOA4：核受体共激活因 4；Mitochondrion：线粒体

1.2.2 Nrf2-GPX4 **调控途径** 核因子红细胞 2 相关因子 2（Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）是一种介导细胞氧化还原平衡的转录因子，在氧化应激下从细胞质转移到细胞核，导致血红素加氧酶 -1（Heme Oxygenase 1, HO-1）的激活[15]，GPX4 和 SLC7A11 的表达也因 Nrf2 而转录增加，Nrf2 信号的激活可以保护细胞免受各种慢性疾病中的铁死亡[16]。Nrf2 信号激活可能是把双刃剑，上游 Nrf2 信号过度激活促使下游 HO-1 表达显著上调，HO-1 已被证明与铁死亡密切相关，HO-1 表达的上调促进转铁蛋白、转铁蛋白受体和铁蛋白重链的过表达，同时降低细胞排铁的能力，导致细胞内铁沉积和脂质过氧化的积累，最终导致铁死亡[17]。

1.2.3 FSP1-CoQ10-NADPH **调控途径** 铁死亡抑制蛋白 1（ferroptosis suppressor protein 1, FSP1）作为辅酶 Q（CoQ）的还原酶发挥作用，从而清除来自过氧化脂质的活性氧并保护细胞免受铁死亡应激[18]，FSP1 在质膜上把还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH）作为辅助因子，将 CoQ10 还原为二氢泛醌（CoQ10H2），CoQ10H2 是一种亲脂性自由基捕获抗氧化剂，具有很强的抗氧化作用，可以减少细胞内 ROS 和脂质自由基，从而对抗铁死亡[19]。FSP1 还可利用 NAD（P）H 催化 VK 还原为维生素 K 氢醌（VKH2），有效隔离自由基并阻止脂质过氧化[20]。

1.3 自噬与铁死亡

线粒体自噬是选择性的细胞内保护机制，自噬泡特异性识别细胞内损伤老化及功能异常的线粒体将其降解，以维持细胞内稳态和功能[21]。线粒体自噬主要有两种调节途径：1. 泛素依赖型线粒体自噬

(PINK1-Parkin 介导通路)：在线粒体应激条件下,磷酸化丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)激活 E3 泛素连接酶(Parkin)从自我抑制型休眠酶转化为活性 Parkin,促使 P62 选择性自噬受体募集，令自噬体形成聚集态,P62 还可与自噬标志物蛋白 LC3 结合,将物质运至溶酶体,推动泛素化;2. 非泛素依赖型线粒体自噬（BNIP3、NIX 和 FUNDC1 等介导途径):BCL2 相互作用蛋白 3（BCL2 interacting protein 3, BNIP3）和 NIP3 样蛋白 X（NIP3-like protein X, NIX)同源,均属于 BH3 的 Bcl-2 蛋白家族,位于线粒体外膜,触发线粒体去极化,有改善 Parkin 介导的线粒体自噬及补偿功能性 Parkin 缺失的作用。X 三体综合征相关蛋白(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1）是一种线粒体外膜蛋白,在缺氧或线粒体质子载体解偶联剂 FCCP 的诱导应激下可直接与 LC3 作用调节线粒体自噬[22,23]。铁死亡中线粒体形态学变化包括:体积缩小、膜密度增高、嵴减少或消失、外膜断裂,可推测线粒体自噬异常也可能影响铁代谢及脂质过氧化从而促成铁死亡。铁自噬作为铁死亡的正向调节因子,是一种胱氨酸剥夺后，由核受体共激活因子 4（Nuclear Receptor Coactivator 4, NCOA4)转运受体选择性结合铁蛋白重链 1(FTH1),介导铁蛋白运至溶酶体降解,促进 LIP,游离铁离子增加,NCOA4 在铁死亡中还可被 erastin 诱导升高,促进细胞中脂质 ROS 的积累,介导细胞自噬及铁死亡[24,25]。铜依赖性自噬是细胞内铜稳态失衡通过诱导 ROS 或抑制蛋白酶功能触发细胞凋亡,形成一种称为“铜死亡”的特定细胞死亡方式[26]。铜可直接与 GPX4 蛋白表面暴露的特异性半胱氨酸残基结合,诱导 GPX4 聚集体的形成;并结合 GPX4 降解的自噬受体蛋白 TAX1BP1 来放大铁死亡,体现了铜介导的对铁死亡的致敏作用[27]。铜死亡在癌症或肿瘤相关领域有被证实影响铁死亡的可能，但在神经系统疾病(如癫痫)中仍为空白,这种潜在机制有待被研究考证及探索。脂肪自噬是细胞内脂滴(Lipid droplets, LDs)的自噬降解 [28]，可被靶向 GPX4 的铁死亡诱导剂 RSL3 调节，并发现中性脂质在细胞中积累和储存的必要基因 TPD52，正向介导脂质储存抑制铁死亡,而脂肪自噬必要基因 ATG5 和 RAB7A 介导 LD 降解促进铁死亡的发生[29]。以上体现了自噬与铁死亡存在着联系，但各个自噬之间的联系尚缺乏详尽的理论依据，及现如今国内尚缺乏自噬在癫痫中的探索和研究,可成为未来研究的潜在方向。

1.4 神经炎症、细胞焦亡、细胞凋亡、坏死性凋亡与铁死亡的联系

神经炎症是中枢神经系统受到刺激及损伤的情况下,激活星形胶质细胞和小胶质细胞,释放各种细胞趋化因子与效应蛋白[30],破坏神经元,加剧神经功能损害[31]。释放的常见趋化因子:Nrf2、细胞衰老相关蛋白 1（Sirtuin 1, SIRT1)、前列腺素环氧化酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)/ 环氧合酶 2 蛋白(cyclooxygenase 2, COX-2)等共享铁死亡调控途径,与免疫细胞及其他结构途径共同影响脑部内环境代偿,造成机体认知障碍[32]。神经炎症及铁死亡还参与破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),影响各类细胞内部环境，使其内部亚铁离子及 ROS 水平升高[33],加剧了脑损伤。细胞焦亡经典途径是由半胱天冬酶 1（cysteinyl aspartate specific proteinase-1, caspase-1)介导的程序性细胞死亡模式,其质膜快速破裂,释放细胞内容物及促炎物质(如 IL-1β),从而触发炎症瀑布反应,导致细胞损伤[34],非经典途径主要由 LPS 激活 caspase-4、caspase-5 和 caspase-11 介导[35]。因焦亡具有独特的促炎特性,而氧化应激和神经炎症都是导致癫痫发病机制的重要因素,因此越来越多的证据表明,铁死亡和细胞焦亡与癫痫密切相关[36]。细胞凋亡是线粒体释放 Cyt c 募集 caspase 激活级联反应,受 BCL-2 家族的促凋亡蛋白及抗凋亡蛋白、起始半胱天冬酶（caspase-8、9、10）和效应半胱天冬酶(caspase-3、6、7)之间的平衡调节[37]。坏死性凋亡则是依赖于 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路通过线粒体不稳定诱导细胞死亡，不依赖 caspase 调节，是在缺乏 caspase-8 活性或 Fas 相关蛋白的情况下,由肿瘤坏死因子 α(TNF-α)诱导的细胞仍然死亡[38-40]。近来有研究表明 caspase-8 是细胞凋亡、坏死性凋亡和焦亡的分子开关,有防止胚胎发育和成年期的组织损伤的作用,强调了细胞凋亡、坏死性凋亡及细胞焦亡间存在紧密交叉调控[41]。铁死亡有免疫原性,细胞被刺激会释放损伤相关分子模式（danger-associated molecular patterns, DAMPs)和警报蛋白,从而放大细胞死亡并促进一系列与炎症相关的反应[42]。结合上文,现下癫痫发生急性期与慢性期的细胞死亡动态变化仍存在疑问,缺乏时序性相关详细机制的研究,并且联合多

种程序性细胞死亡通路靶向药是否有提升疗效的作用，和铁死亡是否存在着明确的交叉节点，尚未明确阐明，需要更多相关研究予以证明。

2 铁死亡在癫痫中的影响

2.1 神经胶质细胞通过铁死亡对癫痫的影响

众多研究表明，癫痫与神经胶质细胞（包括星形胶质细胞）有关，星形胶质细胞（AS）是中枢神经系统中最多的神经胶质细胞，不仅为神经元提供结构和代谢支持，还通过多种方式参与神经信号的传递和调控[43]。最新研究发现，在癫痫发生时，A1 星形胶质细胞活化分泌 CXCL10 与神经元上的 CXCR3 结合，促进神经元中的 STAT3 磷酸化并抑制 SLC7A11，导致铁死亡相关脂质过氧化，呈 GPX4-GSH 依赖性铁死亡，并增强了癫痫发作的易感性[44,45]。withaferin A（WFA）是一种生物活性类固醇内酯，具有保护神经的作用，最新研究发现 WFA 可通过 PI3K/AKT 信号通路促进星形胶质细胞极化，并抑制星形胶质细胞的 LCN2 水平，从而阻止神经元铁死亡来预防癫痫[46]。小胶质细胞是中枢神经系统中的固有免疫细胞，可抵御外源性和内源性损伤，被认为是大脑的“守门人”，具有维持神经系统功能稳定的作用，且脑细胞中以小胶质细胞铁储存能力较强，并随着疾病的进程积累铁，铁沉积导致小胶质细胞发生铁死亡，研究发现其小胶质细胞通过膜铁转运蛋白 1（Ferroportin 1, FPN1）/xCT/GPX4/ACSL4 信号通路影响铁死亡[47]。

2.2 金属镉与非金属硒元素通过铁死亡对癫痫的影响

镉作为工业有毒重金属，可产生神经毒性风险。长期镉暴露会破坏谷胱甘肽（Glutathione, GSH）氧化还原平衡及铁代谢，从而破坏肝功能为启示[48]，在癫痫小鼠模型研究中镉通过影响铁代谢、脂质代谢和 Nrf2 依赖性铁死亡途径产生毒性作用，并诱导铁死亡加剧小鼠的癫痫发作症状及增加焦虑样行为，有趣的是褪黑激素可激活 Nrf2 依赖性铁死亡途径减轻癫痫小鼠镉暴露的毒性作用及暴露风险[49]，可作为镉暴露治疗干预措施。硒在脑中多体现为硒蛋白，Se 以非生理性亚硒酸盐的形式进入大脑合成多种必要硒蛋白，硒蛋白对大脑发育及功能至关重要，在条件性敲除特异性破坏硒蛋白 T 基因的小鼠中发现[50]，成年后小鼠表现出多动行为，尽管有明显的形态代偿，但硒蛋白 T 缺陷仍会导致成年后脑功能障碍，表明其发挥了神经保护作用，是在大脑发育过程中必不可少的，它的缺失会损害小鼠的行为。其中 GPX4 是几种神经元中的必需硒蛋白作为机体发育及疾病中铁死亡的主要调节因子而备受关注，目前尚无癫痫脑组织活检和特异性 GPX4 敲除动物模型试验明确证实相关性，但是否可推测 GPX4 和其他必需硒蛋白的功能障碍及合成途径的突变能影响神经退行性疾病和癫痫等神经系统疾病[51]，能否成为驱动癫痫中铁死亡的关键因素有待进一步研究及探讨。

2.3 铁死亡与癫痫相关的 mRNA 调控

microRNA 作为小的非编码 RNA，参与调节各种生物合成：神经元发育、线粒体功能调节、内质网应激（Endoplasmic Reticulum stress, ER）应激[52]，近来 microRNA-211-5P 被发现在癫痫患者中表达降低，同时发现在癫痫模型中神经元兴奋时非选择性配体门控同源三聚体阳离子通道 P2RX7 表达上调，存在明显靶向关系。激活 mir-211-5P 及敲低 P2RX7 改善了癫痫模型中海马神经元的铁死亡及氧化应激，在透射电子显微镜下观察到大多数线粒体的正常形态[53]。此外，P2RX7 可通过 MAPK-ERK 通路来调控 GPX4/HO-1 轴参与铁死亡[45]。在靶向治疗肺癌的研究中证实 mir-34a-5P 有介导 GCH1 调控铁死亡的作用[54]，在癫痫大鼠模型和海马神经元培养实验中发现，mir-34a-5P 可直接靶向 SIRT1 调控 Wnt/β-catenin 信号通路影响铁死亡[55]。以及研究发现，lncRNA 5 引物对 Xist（FTX）过表达靶向下调 miR-142-5p 调控 GABPB1 的表达减轻无镁诱导的海马神经元铁死亡[56]、LIN28 可抑制 miR-142-5p 的表达及增加 GPX4 表达来抑制铁死亡而发挥神经元保护作用[57]，皆可证实 miR-142-5p 对铁死亡有调控作用。miR-194-5p 的下调可部分消除甘草酸（Glycyrrhizinic Acid, GA）对癫痫年轻大鼠神经元损伤的抑制，靶向 PTGS2 抑制铁死亡，减轻神经元损伤[58]。

3 靶向铁死亡在癫痫中的治疗药物

简要概括近年通过靶向抑制铁死亡治疗癫痫的药物如下表：

目前癫痫治疗仍以传统抗癫痫药物（AEDs）为主，这类药物只是缓解癫痫发作症状，并不能改善癫痫疾病进展及伴发的脑功能障碍的结局，而现有的具有神经元保护潜力的药物在分子机制、干预时间点和最佳应用剂量仍缺乏系统研究。铁死亡作为新的治疗靶点，相应治疗药物大多数仍处于临床前研究阶段，

有神经保护作用、克服耐药潜力等优势，尽管前景可观，但临床转化上其血脑屏障穿透性欠佳、药物毒副作用、靶向特异性仍面临着挑战，需要更进一步的探索研究。

表 1 靶向抑制铁死亡治疗癫痫的药物

Table 1 Drugs Targeting The Inhibition of Ferroptosis for The Treatment of Fpilepsy

药物	药物类型	癫痫类型	作用方式	疗效	引用文献
甘草酸	中药提取物	颞叶癫痫	激活 Sirt3 减轻癫痫损伤；可调节 miR-194-5p/PTGS2 轴	促进癫痫大鼠的线粒体自噬并减少氧化应激、改善癫痫大鼠的海马损伤、减轻神经元损伤的作用、减少癫痫发作频率、改善认知的作用	[58,59]
槲皮素	天然生物类黄酮	颞叶癫痫	SIRT1/Nrf2/SLC7A11/GPX4 途径改善铁死亡	保护血脑屏障功能、减轻认知障碍、保护神经元损伤的作用	[60]
虾青素	类胡萝卜素	颞叶癫痫	介导 Nrf2/GPX4 通路抑制铁死亡	保护细胞免受自由基损伤，减缓细胞衰老、减轻行为和认知障碍	[61]
丙戊酸钠	广谱抗癫痫药	颞叶癫痫	抑制 LOX 介导的铁死亡	缓解癫痫发作、减轻神经元损伤	[62]
D- 青霉胺	处方药 铜螯合剂	颞叶癫痫	增加 Aqp11 的表达及分布抑制铁死亡	抑制氧化应激、缓解癫痫发作及保护神经元的作用	[63]
ferrostatin-1	选择性铁死亡抑制剂	创伤后 / 复发性癫痫	抑制与脂质过氧化物相关的指标：4-HNE 表达和 GPX 活性，抑制铁死亡；	对急性癫痫发作和记忆力下降有显著的保护作用，但对癫痫进展没有明显影响、有良好的耐受性和安全	[64]
维生素 E	脂溶性抗氧化剂	颞叶癫痫	抑制 15-LOX 表达抑制铁死亡	可降低癫痫分级及癫痫发作次数	[65]
Seratrodast	血栓素 A2 受体拮抗剂	颞叶癫痫	调控 xc-/GSH/GPX4 轴	有改善癫痫发作和保护神经元的作用	[66]
拉帕替尼	酪氨酸激酶抑制剂	颞叶癫痫	维持 GPX4 抑制神经元铁死亡	减轻海马损伤及保护神经元的作用	[67]
马缨丹的乙醇和水提取物	马缨丹的新鲜叶子提取物	复发性癫痫发作	调控铁死亡相关指标：GABA、GSH 及 TRF↑，MDA、Fe^{2+} 和 Ferritin↓，抑制铁死亡	抗癫痫及抗焦虑作用、抑制铁死亡，保护神经元、癫痫发作的数量和持续时间减少、保留了海马体、纹状体和杏仁核的微结构	[68]

注：Sirtuin3（Sirt3）：位于线粒体中的 Sirtuins 家族，通过介导抗氧化防御和能量代谢参与维持细胞稳态；Aqp11 ：一种编码先前报道的负责运输水和小溶质的通道蛋白的基因，被确定为 DPA 在神经元中发挥抗铁死亡电位的分子靶标；DPA：D- 青霉胺；ferrostatin-1（Fer-1）：铁抑制素 -1，选择性铁死亡抑制剂；4-HNE：4- 羟基壬烯醛；GABA：4- 氨基丁酸。

Note: Sirtuin3 (Sirt3): a member of the mitochondrial sirtuins family, participates in maintaining cellular homeostasis by mediating antioxidant defense and energy metabolism; Aqp11: a gene encoding a previously reported channel protein responsible for transporting water and small solutes, was identified as the molecular target through which DPA exerts its anti-ferroptotic effects in neurons; DPA: D-penicillamine; ferrostatin-1 (Fer-1): Ferroptosis Inhibitor-1, a selective inhibitor of ferroptosis; 4-HNE: 4-Hydroxynonenal; GABA; 4-Aminobutyric acid.

4 总结及展望

铁死亡是由多种调节机制共同作用的结果，抑制铁死亡可改善癫痫发作及保护神经元作用，但目前铁死亡在癫痫中的作用仍有待解决的问题：1. 神经元与胶质细胞对铁死亡可能呈现不同的敏感性，需开发细胞类型特异性工具予以验证[45]；2.上游触发信号神经炎症因子与线粒体功能障碍如何协同启动铁死亡程序；3.各种细胞死亡方式如何动态交互维持平衡；4.除药物开发，未来能否对铁死亡相关生物标志物在癫痫诊断、分型或预后评估中的应用做进一步探索；5.未来能否建立更接近于临床情景的癫痫动物模型，在慢性或耐药性癫痫中评估对铁死亡干预方案的长效性和安全性，仍待深入思考与研究。总之铁死亡为癫痫的治疗及预防提供了新的思路和参考依据，具有广泛的研究价值及意义。

参 考 文 献（References）

[1] 甘靖, 罗欢, 陈俊. 铁死亡在癫痫发病机制中的研究进展[J]. 重庆医学, 2023, 52(18): 2850-2853.

[2] Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology[J]. Semin Neurol, 2020, 40(6): 617-623.

[3] Jehi L. Advances in Therapy for Refractory Epilepsy[J]. Annu Rev Med, 2025, 76(1): 389-402.

[4] 吕振, 黄华. 癫痫持续状态相关并发症的研究进展[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2024, 33(6): 368-371.

[5] Cai Y, Yang Z. Ferroptosis and Its Role in Epilepsy [J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2021, 15: 696889.

[6] Li J, Cao F, Yin H, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(2): 88.

[7] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[8] Chen S, Chen Y, Zhang Y, et al. Iron Metabolism and Ferroptosis in Epilepsy[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 601193.

[9] 李昊, 张莹, 刘媛媛. 金属离子在难治性癫痫发病机制中的研究进展[J]. 解剖学报, 2024, 55(5): 641-646.

[10] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molec ular mechanisms and health implications [J]. Cell Res, 2021, 31 (2): 107-125.

[11] Yao M, Liu T, Zhang L, et al. Role of ferroptosis in neurological diseases[J]. Neurosci Lett, 2021, 747: 135614.

[12] Mayr L, Grabherr F, Schwarzler J, et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1775.

[13] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. FEBS J, 2022, 289 (22): 7038-7050.

[14] Zhang W, Liu Y, Liao Y, et al. GPX4, ferroptosis, and diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116512.

[15] Abu-Elfotuh K, Mahran Y, Bayoumie El Gazzar W, et al. Targeting Ferroptosis/Nrf2 Pathway Ameliorates AlCl (3) -Induced Alzheimer's Disease in Rats: Neuroprotective Effect of Morin Hydrate, Zeolite Clinoptilolite, and Physical Plus Mental Activities[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(3): 1260.

[16] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. Redox Biol, 2019, 23: 101107.

[17] 袁成, 刘瑞文, 徐新明, 等. 姜黄素通过 Nrf2/HO-1 信号通路诱导肝癌细胞铁死亡[J]. 山西医科大学学报, 2025, (05): 469-475.

[18] Lin X, Zhang Q, Li Q, et al. Upregulation of CoQ shifts ferroptosis dependence from GPX4 to FSP1 in acquired radioresistance[J]. Drug Resist Updat, 2024, 73: 101032.

[19] 赵炎, 贺小平, 张烨华, 等. 铁死亡 FSP1/CoQ10 信号轴在阿尔茨海默病中作用机制的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(09): 1758-1763.

[20] 刘建. 基于 FSP1-CoQ10-NADH 途径探讨人参皂苷 Rg3 对激素诱导 MC3T3-E1 铁死亡的研究[D]. 辽宁: 锦州医科大学, 2024.

[21] Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. Theranostics, 2023, 13(2): 736-766.

[22] 高源, 陈阳美. 线粒体自噬在癫痫中的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2024, 10(04): 320-327.

[23] Wang S, Long H, Hou L, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 304.

[24] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. Cell Res, 2016, 26(9): 1021-1032.

[25] 贾晨, 林闵基, 崔芳, 等. NCOA4 介导的铁自噬及其相关疾病的研究进展[J]. 生理学报, 2025, 77(01): 194-208.

[26] Jiang Y, Huo Z, Qi X, et al. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor theragnostic applications of copper complexes [J]. Nanomedicine (Lond), 2022, 17(5): 303-324.

[27] Xue Q, Yan D, Chen X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis[J]. Autophagy, 2023,

19(7): 1982-1996.

[28] Liu K, Czaja M J. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy [J]. Cell Death & Differentiation, 2013, 20(1): 3-11.

[29] Bai Y, Meng L, Han L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(4): 997-1003.

[30] Adrian M, Weber M, Tsai M, et al. Polarized microtubule remodeling transforms the morphology of reactive microglia and drives cytokine release [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6322.

[31] Fang D, Guo S, Wei B, et al. Nrf-2 modulates excitability of hippocampal neurons by regulating ferroptosis and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Brain Res Bull, 2024, 207: 110877.

[32] Xu Y, Jia B, Li J, et al. The Interplay between Ferroptosis and Neuroinflammation in Central Neurological Disorders[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(4): 395.

[33] Zhao Y, Liu Y, Xu Y, et al. The Role of Ferroptosis in Blood-Brain Barrier Injury [J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(1): 223-236.

[34] Hou J, Hsu J, Hung M. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in inflammation and antitumor immunity [J]. Mol Cell, 2021, 81(22): 4579-4590.

[35] Yang Z, Shi J, Chen L, et al. Role of Pyroptosis and Ferroptosis in the Progression of Atherosclerotic Plaques [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 811196.

[36] Feng F, Luo R, Mu D, et al. Ferroptosis and Pyroptosis in Epilepsy[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(10): 7354-7368.

[37] Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1106-1121.

[38] Li X, Li F, Zhang X, et al. Caspase-8 auto-cleavage regulates programmed cell death and collaborates with RIPK3/MLKL to prevent lymphopenia [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(8): 1500-1512.

[39] Zhang C, Liu N. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in the occurrence and development of ovarian cancer [J]. Front Immunol, 2022, 13: 920059.

[40] Yin H, Guo X, Chen Y, et al. TAB2 deficiency induces dilated cardiomyopathy by promoting RIPK1-dependent apoptosis and necroptosis[J]. J Clin Invest, 2022, 132(4).

[41] Fritsch M, Gunther S D, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784): 683-687.

[42] Sun Y, Chen P, Zhai B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110108.

[43] 兰佳宁, 王荣, 成昕鸿. 星形胶质细胞调控局灶性癫痫发作动力学与控制[J]. 动力学与控制学报, 2025, 23: 59-68.

[44] Liang P, Zhang X, Zhang Y, et al. Neurotoxic A1 astrocytes promote neuronal ferroptosis via CXCL10/CXCR3 axis in epilepsy[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 195: 329-342.

[45] 赵亚红, 李强. 靶向铁死亡与癫痫治疗研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(6): 828-834.

[46] Zhou Z, Zhang P, Ya D, et al. Withaferin A protects against epilepsy by promoting LCN2-mediated astrocyte polarization to stopping neuronal ferroptosis [J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155892.

[47] 王籍贤, 齐越, 黄培池, 等. 基于 FPN1/xCT/GPX4/ACSL4 信号通路癫痫清含药血清对小胶质细胞铁死亡的影响[J/OL]. 辽宁中医药大学学报. https://link.cnki.net/urlid/21.1543.R.20250317.1521.014.

[48] He Z, Shen P, Feng L, et al. Cadmium induces liver dysfunction and ferroptosis through the endoplasmic stress-ferritinophagy axis [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 245: 114123.

[49] Chang Y, Jiang X, Dou J, et al. Investigating the potential risk of cadmium exposure on seizure severity and anxiety-like behaviors through the ferroptosis pathway in epileptic mice: An integrated multi-omics approach [J]. J Hazard Mater, 2024, 480: 135814.

[50] Castex M T, Arabo A, Benard M, et al. Selenoprotein T Deficiency Leads to Neurodevelopmental Abnormalities and Hyperactive Behavior in Mice [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(9): 5818-5832.

[51] Schweizer U, Bohleber S, Zhao W, et al. The Neurobiology of Selenium: Looking Back and to the Future [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 652099.

[52] Peng Q, Tong P, Gu L, et al. Astragalus polysaccharide attenuates metabolic memory-triggered ER stress and apoptosis via regulation of miR-204/SIRT1 axis in retinal pigment epithelial cells[J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20192121.

[53] Li X, Quan P, Si Y, et al. The microRNA-211-5p/P2RX7/ERK/GPX4 axis regulates epilepsy-associated neuronal ferroptosis and oxidative stress [J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 13.

[54] Tai F, Zhai R, Ding K, et al. Long non-coding RNA lung cancer-associated transcript 1 regulates ferroptosis via microRNA-34a-5p mediated GTP cyclohydrolase 1

downregulation in lung cancer cells [J]. Int J Oncol, 2024, 64 (6): 64.

[55] Gao F, Yang Z, Li J. The miR-34a-5p Promotes Hippocampal Neuronal Ferroptosis in Epilepsy by Regulating SIRT1[J]. Neurochem Res, 2025, 50(2): 124.

[56] Zhang G, Gao Y, Jiang L, et al. LncRNA FTX Inhibits Ferroptosis of Hippocampal Neurons Displaying Epileptiform Discharges In vitro Through the miR-142-5p/GABPB1 Axis [J]. Neuroscience, 2023, 526: 48-60.

[57] Wu X, Shi M, Chen Y, et al. Effect and Mechanism of LIN28 on Ferroptosis in Mg (2+)-free Rat Hippocampal Neuron Model of Epilepsy [J]. Neurochem Res, 2024, 49 (7): 1655-1664.

[58] Yi T, Zhang L, Huang X. Glycyrrhizic acid protects against temporal lobe epilepsy in young rats by regulating neuronal ferroptosis through the miR-194-5p/PTGS2 axis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(2): 154-165.

[59] Wu G, Liu J, Li S, et al. Glycyrrhizic acid protects juvenile epileptic rats against hippocampal damage through activation of Sirtuin3[J]. Brain Res Bull, 2020, 164: 98-106.

[60] Xie R, Zhao W, Lowe S, et al. Quercetin alleviates kainic acid-induced seizure by inhibiting the Nrf2-mediated ferroptosis pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 191: 212-226.

[61] Chen S, Zhao L, Jin X, et al. Astaxanthin Inhibits Ferroptosis of Hippocampal Neurons in Kainic Acid-Induced Epileptic Mice by Activating the Nrf2/GPX4 Signaling Pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(2): e70238.

[62] Li Q, Huang Y, Li Q, et al. Sodium valproate ablates ferroptosis in kainic acid-induced epileptic seizure via suppressing lysyl oxidase [J]. Neuroreport, 2024, 35 (17): 1090-1097.

[63] Yang N, Zhang K, Guan Q, et al. D-Penicillamine Reveals the Amelioration of Seizure-Induced Neuronal Injury via Inhibiting Aqp11-Dependent Ferroptosis [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(8): 1602.

[64] Chen K, Guan Q, Yin X, et al. Ferrostatin-1 obviates seizures and associated cognitive deficits in ferric chloride-induced posttraumatic epilepsy via suppressing ferroptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 179: 109-118.

[65] Zhang X, Wu S, Guo C, et al. Vitamin E Exerts Neuroprotective Effects in Pentylenetetrazole Kindling Epilepsy via Suppression of Ferroptosis [J]. Neurochem Res, 2022, 47(3): 739-747.

[66] Hao Y, Ou Y, Zhang C, et al. Seratrodast, a thromboxane A2 receptor antagonist, inhibits neuronal ferroptosis by promoting GPX4 expression and suppressing JNK phosphorylation[J]. Brain Res, 2022, 1795: 148073.

[67] Jia J, Yin X, Li Q, et al. Neuroprotective Effects of the Anti-cancer Drug Lapatinib Against Epileptic Seizures via Suppressing Glutathione Peroxidase 4-Dependent Ferroptosis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 601572.

[68] Talom M S, Kavaye K A, Claude B D, et al. Ethanolic and aqueous extracts of Lantana camara show antiepileptic and anxiolytic effects by inhibiting the ferroptosis pathway in kainate-treated mice [J]. IBRO Neurosci Rep, 2024, 17: 347-363.