

铁死亡在周围神经损伤中的研究进展



宋先敏, 郑宏良*

中国人民解放军海军军医大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200433

摘要: 周围神经损伤是常见的临床疾病, 可能导致不同程度的感觉和运动功能障碍。其中, 外伤性 PNI 较为常见, 其病因包括穿透伤、挤压、拉伸、缺血、热、电休克、辐射和振动等。尽管显微外科技术发展飞速, 周围神经损伤后的修复再生及功能恢复仍不满意, 给患者带来沉重的身心负担。铁死亡是一种铁依赖性的细胞死亡形式, 以细胞内脂质过氧化物堆积为特征, 在形态、生物化学和基因水平上, 均不同于目前已知的细胞凋亡、自噬、坏死、焦亡和其他形式的细胞死亡。这一过程受到多种细胞代谢途径的调节, 包括铁过载、脂质过氧化和谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 等途径。研究发现, 铁死亡在神经系统疾病中参与疾病的发生发展, 并起到重要作用。周围神经损伤急性损伤期, 透射电镜观察到线粒体收缩、外膜破裂和嵴消失等铁死亡的形态学特征。抑制铁死亡可以抑制周围神经损伤修复, 减少线粒体损伤, 促进神经功能的恢复。本文阐述了铁离子及铁死亡在周围神经损伤过程中的作用及机制, 为靶向铁死亡治疗周围神经损伤提供新的理论依据。

关键词: 铁死亡; 周围神经损伤; 活性氧

DOI: [10.57237/j.mrf.2023.04.005](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2023.04.005)

Role of Ferroptosis in Peripheral Nerve Injury

Xianmin Song, Hongliang Zheng*

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Changhai Hospital, Naval Military Medical University (The Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

Abstract: Peripheral nerve injury (PNI) is a common clinical disease, which leads to long-term impairment of motor and sensory functions and even life-long disability. Ferroptosis is a novel form of cell death, which is an iron-dependent, non-apoptotic form of regulated cell death caused by lipid peroxidation. These processes are regulated by multiple cellular metabolic pathways, including iron overloading, lipid peroxidation, and the glutathione/glutathione peroxidase 4 pathway. Recent studies have shown that ferroptosis is closely related to the pathophysiological processes of many diseases, such as nervous system diseases, ischemia-reperfusion injury and Peripheral nerve injury. How to intervene in the occurrence and development of related diseases by regulating cell ferroptosis has become a hotspot and focus of etiological research and treatment, but the functional changes and specific molecular mechanisms of ferroptosis still need to be further explored. In this review, we intend to discuss the detailed mechanisms of ferroptosis in Peripheral nerve injury and to provide new insights on targeting ferroptosis for PNI treatment.

Keywords: Ferroptosis; Peripheral Nerve Injury; ROS

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (Nos. 81970868, 81400474).

*通信作者: 郑宏良, zhenghongliang1018@163.com

收稿日期: 2023-08-31; 接受日期: 2023-10-24; 在线出版日期: 2023-10-28

<http://www.medresfront.com>

1 引言

周围神经损伤 (Peripheral Nerve injury, PNI) 是常见的临床疾病, 也是医学界关注和研究的热点和难点之一[1]。通常 PNI 会导致节段性运动、感觉和自主神经功能障碍或造成永久性残疾, 将严重影响患者的生活质量, 同时造成巨大的社会和经济负担[2]。尽管显微外科技术发展飞速, 周围神经损伤后的修复再生及功能恢复仍不满意。神经再生过程已被广泛研究, 然而, PNI 的主要途径及其分子调控尚不明确。

在神经系统中, 铁参与了许多重要的过程, 如氧转运、氧化磷酸化、髓鞘化、神经递质的合成和代谢[3]。铁代谢异常与神经系统损伤密切相关, 有研究报道周围神经损伤后远端铁的含量和铁吸收增加[4]。铁死亡是在 2012 年由 Dixon 等提出的, 是一种铁依赖的、以细胞内脂质过氧化堆积为特征的细胞死亡[5]。可以通过阻断脂质过氧化途径或铁螯合剂来抑制铁死亡。铁死亡的生物学特征包括 ROS 累积, 铁过载, 线粒体膜破裂。近年来铁死亡已被广泛地研究, 但关于铁死亡在周围神经损伤后的机制尚不明确, 本文综述了目前已知的铁死亡在周围神经再生过程中的研究进展。

2 周围神经损伤和再生

周围神经损伤是常见的临床问题, 往往会导致感觉和运动功能的丧失, 给患者和社会带来了沉重的医疗和经济负担[6-8]。周围神经损伤通常由创伤引起, 包括穿透性损伤、挤压、牵引、局部缺血, 以及热、电击、辐射、撞击和振动[6]。周围神经的功能依赖于神经结构的完整性。周围神经损伤常用的分类有 Seddon 分类[9]和 Sunderland 分类[10]。Seddon 分类包括神经失用、轴突断裂、神经断裂, Sunderland 分类是在 Seddon 分类的基础上, 将神经断裂进一步分为神经纤维断裂、神经束断裂、神经干断裂。神经失用是由于神经干受到轻度压迫导致的暂时性传导阻滞[11], 轴突断裂是一种更严重的疾病, 是由于内外刺激导致传入纤维变性而引起的[12], 神经断裂是最严重的疾病, 是神经完全切断, 可通过显微外科手术的干预改变预后情况[13]。

轴突断裂和神经断裂后, 损伤处及远端轴突发生瓦勒变性, 轴突崩解和髓鞘断裂, 主要表现为神经元增大、细胞核移位、尼氏体溶解或消失。受损的神经

元以及远端的各种细胞参与了周围神经的再生[14]。在周围神经系统中, 所有轴突均有雪旺氏细胞 (SC) 包裹[15], 周围神经损伤后雪旺氏细胞开始分裂、增殖, 并迁移进入到神经束中残留的基膜管, 形成 Bungner 带, 受损神经两端不断向受损处迁移, 沿着再生的神经网络, 接触神经, 并包裹神经, 诱导轴突生长。在神经再生过程中, SC 可通过分泌多种活性物质, 在周围神经细胞的生长、发育、再生与髓鞘的形成及正常状态下维持神经细胞存活中起着重要作用[16]。迁移的雪旺氏细胞是神经再生轴突生长的重要引导信号来源。因为外周神经断裂伤导致基膜连续性中断, 去分化的雪旺氏细胞开始增殖迁移并重塑髓鞘以连接神经缺损, 引导再生轴突重新支配靶器官[17]。

3 铁死亡

铁死亡是细胞内铁过载触发脂质过氧化所引起的一种细胞程序性死亡, 与细胞凋亡、坏死、自噬、焦亡不同 (表 1), 其主要特征是脂质活性氧增多, 及细胞内亚铁离子累积[18, 19]。铁死亡涉及复杂多样的生化过程, 包括铁代谢, 氨基酸代谢, 多不饱和脂肪酸 (PUFA) 的代谢, 以及谷胱甘肽、磷脂、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 和辅酶 Q10 (CoQ10) 的生物合成[20-22]。

铁死亡的主要机制是, 铁沉积导致 ROS 和氧化应激导致脂质过氧化, 诱导铁死亡[23]。铁螯合剂能抑制细胞的铁死亡。除了增加过氧化水平外, 还表现为抗氧化体系 (谷胱甘肽 GSH 和谷胱甘肽过氧化物酶 4-GPX4) 的表达量的降低[5]。铁死亡通过以下机制由多种信号通路调控:

3.1 X_c 系统-GSH-GPX4 通路

X_c 系统是不依赖钠离子的胱氨酸和谷氨酸反向转运蛋白, 由 LC7A11 和 SLC3A2 亚基组成[24]。胱氨酸进入细胞后被氧化为半胱氨酸, 用于 GSH 合成[25]。谷胱甘肽还能在谷胱甘肽过氧化物酶 (gpx) 的作用下降低 ROS。在 GPX 家族中, GPX4 是限制脂质过氧化物积累的关键酶, 催化脂质氢过氧化物 (L-OOH) 与还原型谷胱甘肽的巯基结合, 将有害物质转化为无毒的脂质醇 (L-OH), 从而阻断 ROS 链式反应, 避免铁死亡的发生[26-28]。研究发现, 干扰素 γ (IFN γ) 可以

下调 SLC7A11 和 SLC3A2, 降低 Xc⁻系统活性, 增加肝细胞癌中 ROS 水平, 降低线粒体膜电位[29]。P53 通过下调 SLC7A11 的表达来抑制 Xc⁻系统对胱氨酸的摄取, 从而影响 GPX4 的活性, 导致细胞抗氧化能力降低, 脂质 ROS 积累, 最终导致铁死亡[30]。GSH 可以作为游离铁的结合配体, 从而阻止其与 H₂O₂ 反应产生高细胞毒性的羟基自由基[20]。铁死亡抑制剂 erastin 抑制 Xc⁻系统导致 GSH 水平降低和 GPX4 活性降低, 导致脂质 ROS 积累和铁死亡[31]。铁死亡诱导剂 RSL3,

直接作用于 GPX4 并抑制其活性, 从而降低细胞的抗氧化能力并积累 ROS, 导致铁死亡[32]。研究发现铁死亡抑制剂 SRS16-86 可降低铁死亡相关代谢物 4-羟基壬烯醛 (4HNE) 和上调 GPX4 和 GSH, 减少脊髓损伤大鼠的氧化还原损伤[33]。铁死亡抑制剂 SRS16-86 和 SRS11-92 可以增强 GPX4 活性, 减少神经元铁死亡[3, 34]。Xc⁻系统-GSH-GPX4 通路是铁死亡的主要, 周围神经损伤后通过调节 Xc⁻系统-GSH-GPX4 轴可以减轻 PNI 的病理进展, 促进神经细胞再生和功能恢复。

表 1 常见的细胞死亡类型比较

细胞死亡	铁死亡	自噬	凋亡	坏死	焦亡
形态学特征	线粒体变小、线粒体嵴减少、线粒体膜密度增加、线粒体膜破裂, 细胞核正常	自噬体形成染色质凝聚	核破裂, 凋亡小体形成, 线粒体结构正常	LEF1, RIP1, RIP3	细胞质膜破坏, 焦状体形成, 炎症小体形成
检测指标	GPX4, ACSL4, FSP1, SLC7A11, NCOA4, Nrf2, LSH, TFR1, xCT	P62, LC3, Beclin-1, ATG5, ATG7, DRAM3, TFEB	caspase, p53, MMP-2, Fas, Bcl-2, Bax	LEF1, RIP1, RIP3	Caspase-1, Caspase4/5/11, GSDMD, IL-1 β , IL18, NLRP3

3.2 FSP1-CoQ10-NAD(P)H 通路

铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1), 以前也称为凋亡诱导因子线粒体相关 (AIFM2), 由于最近发现其在抑制铁死亡中的作用, 因此更名为 FSP1 [35]。FSP1-CoQ10-NAD(P)H 通路独立于 System-Xc⁻-GSH-GPX4 通路, 与它协同抑制铁死亡。GPX4 缺失的情况下, FSP1 也能够清除脂质过氧化物, 研究发现 FSP1 可以保护细胞免受 GPX4 缺失引起的铁死[36], 在多种肿瘤细胞中与铁死亡抵抗呈正相关[37]。FSP1 可以通过 NAD(P)H 还原 CoQ10, 还原脂质 ROS, 抑制铁死亡[36]。研究报道辅酶 Q10 还可以通过内吞体分选转运复合体 (ESCRT)-III 膜修复来抑制铁死亡[38]。以上研究表明 FSP1 可以独立于 GPX4 捕获脂质 ROS, 并抑制脂质过氧化和铁死亡。

3.3 铁代谢和脂质过氧化

铁对许多生理功能至关重要, 是关键酶的重要催化剂, 包括 DNA 复制中的核糖核苷酸还原酶和 DNA 解旋酶、第二信使转导的一氧化氮合酶以及线粒体电子运输中 ATP 产生的细胞色素氧化酶[39, 40]。血浆中的细胞外铁几乎完全以 Fe³⁺形式与转铁蛋白结合[41]。哺乳动物细胞的细胞内铁储存在两个主要的铁储存池中, 细胞质和线粒体。转铁蛋白 (TF) 将游离铁 (包括亚铁 (Fe²⁺) 和三价铁 (Fe³⁺) 形式) 输送到各种组

织和细胞, TF-Fe³⁺复合物通过与膜蛋白转铁蛋白受体 1 (TFR1) 结合而进入细胞。随后, 金属还原酶 (STEAP3) 的作用下, Fe³⁺从 TF 中释放并还原为 Fe²⁺ [42]。Fe²⁺通过亚铁跨膜转运蛋白释放到细胞质, 以避免细胞毒性[43]。当 Fe²⁺水平持续增加时, 就会触发 Fenton 反应, 其中过量 Fe²⁺与 H₂O₂ 反应生成大量的羟基自由基; 这些反过来又会进一步加剧脂质过氧化的程度。

脂肪酸是膜结构的基本成分, 含有两个以上双键的长链脂肪酸被称为[44]。脂质过氧化是一种氧化剂, 如自由基, 从不饱和脂质中的碳-碳双键“窃取”电子, 并主要形成脂质过氧基和氢过氧化物的过程[45]。PUFA 由于其结构中的双键数量较高, ROS 攻击的目标, 并且容易发生链氧化[46]。在内部或环境氧化应激下, 铁依赖性 Fenton 反应引起的氧化 PUFA 的积累可进一步诱导铁死亡[39]。

当大量 Fe²⁺在细胞质中积累时, 脂质过氧化氢可形成有毒的脂质 ROS, 导致细胞损伤。这样的脂质自由基会捕获 PUFA 附近的电子并引发新一轮脂质氧化, 导致更严重的氧化损伤[47]。在 Fe²⁺存在下, 细胞内过氧化氢 (H₂O₂) 通过的 Fenton 反应转化为羟基自由基 (HO·) 膜上的 PUFA 被分解, 从而引发铁死亡[48]。

铁死亡重要分子标记赖氨酰磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3) 和酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 参与激活 PUFA、PE 的生物合成, 并影响 PUFA 的跨膜性质[32]; 下调 ACSL4 和 LPCAT3 的表达可以减少脂质过氧化物底物的积累并抑制铁死亡[49]。

4 铁死亡与周围神经损伤

越来越多的研究报道神经损伤后发生铁死亡。周围神经损伤急性损伤期,透射电镜观察到线粒体收缩、外膜破裂和嵴消失等铁死亡的形态学特征[50]。神经损伤后出血导致局部微环境铁过载,增加了增加 Fenton 反应的 ROS 水平,并参与铁死亡[51]。胱氨酸在细胞外基质中表达的增强也可能参与 GPX4 的调节和脂质过氧化[52]。此外,炎症微环境释放促炎因子,导致炎症级联反应,从而降低 GPX4 的表达,并通过 Xc⁻系统-GSH-GPX4 轴增加脂质过氧化,进一步导致铁死亡[53]。铁死亡导致雪旺氏细胞和轴突的进一步损伤,这加剧了神经损伤进展并导致继发神经损伤。铁离子还可以通过产生 ROS 而导致 SC 受损,氧化应激增强了细胞内 ROS 水平,随后导致 DNA 损伤,从而导致进一步的神经损伤。高在 CCI 诱导的神经痛大鼠模型中,GPX4 表达下调,ACSL4 表达增强,说明 CCI 诱导了铁死亡[54],腹腔注射铁死亡抑制剂(例如,ferrostatin-1 和 liproxstatin-1)可以抑制铁死亡并减轻疼痛样行为[55, 56]。

周围神经系统中雪旺氏细胞是轴突的铁来源。雪旺氏将铁输送到轴突线粒体,这是神经修复所必需的,研究表明,缺乏雪旺氏细胞的铁输出,导致轴突的线粒体铁减少,表现为线粒体铁蛋白减少,影响轴突线粒体在朗飞氏结和施密特-兰特曼切口的定位,并损害坐骨神经损伤后的轴突再生[57]。神经系统对能量的需求很高,而线粒体是产生能量的中心细胞器因此,一旦线粒体受损,就会诱导神经元损伤,导致神经痛[54]。高等人研究发现面神经损伤后发生铁死亡,Erastin 处理雪旺氏细胞降低 GPX4、c-Jun 蛋白和 GSH 含量,MDA、Fe²⁺和 ROS 含量增加[58]。ROS 具有很强的氧化能力,尤其是对脂质和 DNA,并且经常导致脂质过氧化,其聚集导致高度的神经元或 SCs 变性。在 Wallerian 变性过程中,SC 失去了髓鞘形成轴突的特征,并转变为发育性早髓鞘细胞的状态。同时,华勒变性过程中 SCs 的动力学与氧化应激有关。血红素加氧酶(HOs)参与血红素氧化降解为亚铁、一氧化碳或胆绿素/胆红素。HOs 过量生产亚铁会增加 ROS,对活细胞有害影响[59]。研究发现 P53 通过增强精胺 N1-乙酰转移酶 1 (SAT1) 的表达来诱导铁死亡的发生,SAT1 是多胺分解代谢中的重要限速酶,其表达与多种疾病密切相关[60]。氧化应激和炎症刺激可增加 SAT1 活性和 SAT1 活化,从而促进 ROS 诱导的脂质过氧化,进一步导致铁死亡并诱导神经系统的炎症损伤[60, 61]。

危险信号促炎损伤相关分子模式(DAMPs)是由宿主内源性基因直接编码的内源性分子,可以在组织损伤时释放。铁死亡通常释放大量 DAMPs 和其他炎性因子,进而激活炎性细胞并形成炎症级联反应,促进一系列炎性因子,导致外周神经损伤和神经系统疾病,铁死亡抑制剂还可以降低促炎因子的浓度,促进组织修复,从而减少外周神经损伤和神经系统疾病的发生[53]。

5 结论

在这篇综述中,我们阐明了铁死亡作用机制及其对 PNI 的影响。越来越多的证据表明,表明神经损伤与可引起铁死亡,抑制铁死亡可以减轻神经损伤,促进 PNI 后的功能恢复。总之,铁死亡在 PNI 中起着至关重要的作用,但其在周围神经损伤中的作用机制尚未揭示清楚,亟待深入研究。需要进行广泛的研究来完善理论知识基础,并为 PNI 开发有前景的治疗策略。

参考文献

- [1] B, G. S. A., et al., Endocytosis-associated patterns in nerve regeneration after peripheral nerve injury - ScienceDirect. 2021.
- [2] Govindappa, P. K., et al., An effective erythropoietin dose regimen protects against severe nerve injury-induced pathophysiological changes with improved neural gene expression and enhances functional recovery - ScienceDirect. 82.
- [3] Zhao, Q., et al., Ferroptosis: A Novel Therapeutic Direction of Spinal Cord Injury. 2022. 2022: p. 7906218.
- [4] Han, L., et al., Enhanced sciatic nerve regeneration by relieving iron-overloading and organelle stress with the nanofibrous P(MMD-co-LA)/DFO conduits. 2022. 16: p. 100387.
- [5] Dixon, S., et al., Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. 2012. 149(5): p. 1060-72.
- [6] Robinson, L. J. M. and nerve, Traumatic injury to peripheral nerves. 2000. 23(6): p. 863-73.
- [7] Griffin, J., et al., Peripheral nerve repair and reconstruction. 2013. 95(23): p. 2144-51.
- [8] Taylor, C., et al., The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. 2008. 87(5): p. 381-5.
- [9] Seddon, H. J. B. m. j., A Classification of Nerve Injuries. 1942. 2(4260): p. 237-9.

- [10] SUNDERLAND, S. J. B. a. j. o. n., A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. 1951. 74(4): p. 491-516.
- [11] Andrabi, S., et al., Mental nerve paresthesia secondary to initiation of endodontic therapy: a case report. 2014. 39(3): p. 215-9.
- [12] Bolcato, M., et al., Use of Electrodiagnostics in the Diagnosis and Follow-Up of Brachial Plexus Syndrome in a Calf. 2022. 9(3).
- [13] Kaplan, B. and S. J. I. j. o. m. s. Levenberg, The Role of Biomaterials in Peripheral Nerve and Spinal Cord Injury: A Review. 2022. 23(3).
- [14] Matsuoka, H., et al., Administration of Oxygen Ultra-Fine Bubbles Improves Nerve Dysfunction in a Rat Sciatic Nerve Crush Injury Model. 2018. 19(5).
- [15] Sullivan, R., et al., Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. 2016. 17(12).
- [16] Avari, P., et al., The spatiotemporal localization of JAM-C following sciatic nerve crush in adult rats. 2012. 2(4): p. 402-14.
- [17] Parrinello, S., et al., EphB signaling directs peripheral nerve regeneration through Sox2-dependent Schwann cell sorting. 2010. 143(1): p. 145-55.
- [18] Stockwell, B., et al., Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. 2017. 171(2): p. 273-285.
- [19] Mou, Y., et al., Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. 2019. 12(1): p. 34.
- [20] She, X., et al., Cross Talk Between Ferroptosis and Cerebral Ischemia. 2020. 14: p. 776.
- [21] Thayyullathil, F., et al., Acid sphingomyelinase-dependent autophagic degradation of GPX4 is critical for the execution of ferroptosis. 2021. 12(1): p. 26.
- [22] Zeng, Q., et al., Targeting regulated cell death in tumor nanomedicines. 2022. 12(2): p. 817-841.
- [23] Li, Y., et al., The Ferroptosis Inhibitor Liproxstatin-1 Ameliorates LPS-Induced Cognitive Impairment in Mice. 2022. 14(21).
- [24] Xue, Y., et al., Effect of regulatory cell death on the occurrence and development of head and neck squamous cell carcinoma. 2023. 11(1): p. 2.
- [25] Ursini, F., M. J. F. r. b. Maiorino, and medicine, Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. 2020. 152: p. 175-185.
- [26] Seibt, T., et al., Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication. 2019. 133: p. 144-152.
- [27] Ingold, I., et al., Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis. 2018. 172(3): p. 409-422.e21.
- [28] Yang, W., et al., Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. 2014. 156: p. 317-331.
- [29] Kong, R., et al., IFN γ -mediated repression of system xc drives vulnerability to induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. 2021. 110(2): p. 301-314.
- [30] Turchi, R., et al., An Overview of the Ferroptosis Hallmarks in Friedreich's Ataxia. 2020. 10(11).
- [31] Poschel, D., et al., IRF8 Regulates Intrinsic Ferroptosis through Repressing p53 Expression to Maintain Tumor Cell Sensitivity to Cytotoxic T Lymphocytes. 2023. 12(2).
- [32] Li, J., et al., Ferroptosis: past, present and future. 2020. 11(2): p. 88.
- [33] Zhang, Y., et al., Ferroptosis inhibitor SRS 16-86 attenuates ferroptosis and promotes functional recovery in contusion spinal cord injury. 2019. 1706: p. 48-57.
- [34] Tang, D., et al., Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. 2021. 31(2): p. 107-125.
- [35] Tonnus, W., et al., The role of regulated necrosis in endocrine diseases. 2021. 17(8): p. 497-510.
- [36] Doll, S., et al., FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. 2019. 575(7784): p. 693-698.
- [37] Bersuker, K., et al., The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. 2019. 575(7784): p. 688-692.
- [38] Dai, E., et al., AIFM2 blocks ferroptosis independent of ubiquinol metabolism. 2020. 523(4): p. 966-971.
- [39] Zhang, S., et al., Double-edge sword roles of iron in driving energy production versus instigating ferroptosis. 2022. 13(1): p. 40.
- [40] Stoyanovsky, D., et al., Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: Regulated enzymatic or random free radical reaction? 2019. 133: p. 153-161.
- [41] Moos, T., et al., Iron trafficking inside the brain. 2007. 103(5): p. 1730-40.
- [42] DeGregorio-Rocasolano, N., et al., Iron-loaded transferrin (Tf) is detrimental whereas iron-free Tf confers protection against brain ischemia by modifying blood Tf saturation and subsequent neuronal damage. 2018. 15: p. 143-158.

- [43] Wang, C., et al., ZIP8 is an iron and zinc transporter whose cell-surface expression is up-regulated by cellular iron loading. 2012. 287(41): p. 34032-43.
- [44] Delpech, J., et al., Dietary n-3 PUFAs Deficiency Increases Vulnerability to Inflammation-Induced Spatial Memory Impairment. 2015. 40(12): p. 2774-87.
- [45] Ayala, A., et al., Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. 2014. 2014: p. 360438.
- [46] Prasad, A., et al., In Vivo Reactive Oxygen Species as a Response to Wounding: Imaging in. 2019. 10: p. 1660.
- [47] Kagan, V., et al., Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. 2017. 13(1): p. 81-90.
- [48] Chen, J., et al., Inhibition of Fatty Acid β -Oxidation by Fatty Acid Binding Protein 4 Induces Ferroptosis in HK2 Cells Under High Glucose Conditions. 2023. 38(2): p. 226-244.
- [49] Zhao, Y., Z. Huang, and H. J. F. i. o. Peng, Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Its Roles in Hematologic Malignancies. 2021. 11: p. 743006.
- [50] Gan, B. J. T. J. o. c. b., Mitochondrial regulation of ferroptosis. 2021. 220(9).
- [51] Chen, Y., et al., The Latest View on the Mechanism of Ferroptosis and Its Research Progress in Spinal Cord Injury. 2020. 2020: p. 6375938.
- [52] Vivinetto, A., et al., Myelin-associated glycoprotein activation triggers glutamate uptake by oligodendrocytes in vitro and contributes to ameliorate glutamate-mediated toxicity in vivo. 2022. 1868(4): p. 166324.
- [53] Proneth, B., M. J. C. d. Conrad, and differentiation, Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link. 2019. 26(1): p. 14-24.
- [54] Xu, W., W. Liu, and W. J. N. I. Yu, The involvement of iron responsive element (-) divalent metal transporter 1-mediated the spinal iron overload via CXCL10/CXCR3 pathway in neuropathic pain in rats. 2019. 694: p. 154-160.
- [55] Guo, Y., et al., Inhibition of ferroptosis-like cell death attenuates neuropathic pain reactions induced by peripheral nerve injury in rats. 2021. 25(6): p. 1227-1240.
- [56] Wang, H., et al., Ferroptosis is involved in the development of neuropathic pain and allodynia. 2021. 476(8): p. 3149-3161.
- [57] Mietto, B., et al., Schwann Cells Provide Iron to Axonal Mitochondria and Its Role in Nerve Regeneration. 2021. 41(34): p. 7300-7313.
- [58] Gao, D., et al., Overexpression of c-Jun inhibits erastin-induced ferroptosis in Schwann cells and promotes repair of facial nerve function. 2022. 26(8): p. 2191-2204.
- [59] Kim, M., et al., Heme Oxygenase 1 in Schwann Cells Regulates Peripheral Nerve Degeneration Against Oxidative Stress. 2019. 11: p. 1759091419838949.
- [60] Cheng, Y., et al., Ferroptosis Mediated by Lipid Reactive Oxygen Species: A Possible Causal Link of Neuroinflammation to Neurological Disorders. 2021. 2021: p. 5005136.
- [61] Mac ás-Rodr uez, R., et al., Reclassifying Hepatic Cell Death during Liver Damage: Ferroptosis-A Novel Form of Non-Apoptotic Cell Death? 2020. 21(5).