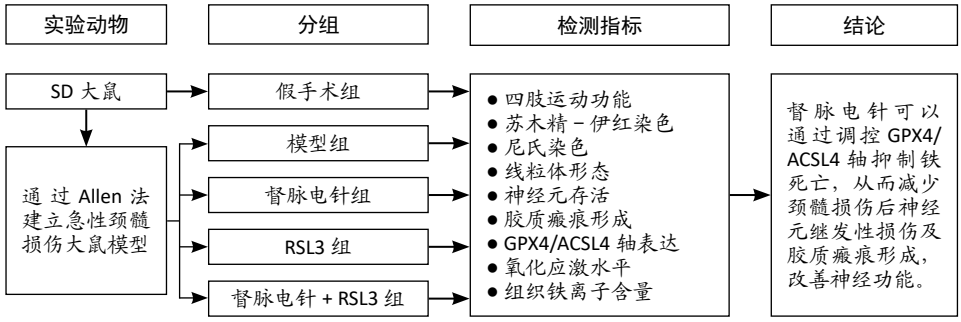
督脉电针抑制铁死亡促进急性颈髓损伤模型大鼠的神经修复

孙荣妍[1]，许卢春[2]，姜国正[2]，宋佳伟[2]，马昱堃[2]，范娇娇[2]，王冠龙[2]，杨永栋[2]，俞 兴[2]

https://doi.org/10.12307/2025.767
投稿日期：2024-09-18
采用日期：2024-11-09
修回日期：2024-12-09
在线日期：2024-12-26
中图分类号：
R496；R-332；R245
文章编号：
2095-4344(2025)29-06228-09
文献标识码：B

文章快速阅读： 督脉电针对大鼠颈髓损伤后铁死亡的调节作用



文题释义：

督脉电针： 是在督脉上的特定穴位进行针刺，并在针刺的基础上施加低频电流刺激这些穴位，以促进气血运行，调节中枢神经系统的功能。该方法常用于治疗脊柱相关疾病、神经系统功能障碍及疼痛管理，在临床实践中被广泛应用，具有良好的疗效。

铁死亡： 是一种依赖铁的非凋亡性细胞死亡形式，由细胞内铁离子过度积累引发的脂质过氧化反应所导致，这种细胞死亡机制在神经系统疾病、癌症、缺血再灌注损伤等多种病理状态中发挥重要作用，通过调控铁死亡相关的代谢途径，可以为这些疾病的治疗提供新的思路。

摘要

背景： 近年来，多项研究证实督脉电针在减轻脊髓损伤方面有独特的效果，需进一步明确相关机制。

目的： 探讨督脉电针对大鼠颈髓损伤后铁死亡的调节作用及作用机制。

方法： 将100只SD大鼠随机分为假手术组、模型组、督脉电针组、RSL3组和督脉电针+RSL3组。假手术组仅切除椎板，其他4组通过Allen法构建急性颈髓损伤模型，督脉电针组在颈髓损伤后给予电针治疗，RSL3组在颈髓损伤后接受谷胱甘肽过氧化物酶4抑制剂RSL3腹腔注射，督脉电针+RSL3组在颈髓损伤后予以督脉电针以及RSL3腹腔注射。术后7，28 d取材，观察大鼠运动功能、组织学形态、神经元存活、胶质瘢痕形成、氧化应激水平、Fe^{2+}含量以及谷胱甘肽过氧化物酶4和长链酰基辅酶A合成酶4表达。

结果与结论： ①最终90只大鼠完成后续实验，每组18只；②督脉电针组大鼠的FLS评分和BBB评分显著高于模型组和督脉电针+RSL3组($P < 0.05$)；③与模型组相比，督脉电针组可以改善颈髓组织学形态和线粒体微观形态，而RSL3逆转了督脉电针对线粒体的保护作用；④与模型组相比，督脉电针组微管相关蛋白2、谷胱甘肽过氧化物酶4、谷胱甘肽和超氧化物歧化酶表达显著增加($P < 0.05$)，胶质纤维酸性蛋白、长链酰基辅酶A合成酶4、活性氧、丙二醛和Fe^{2+}含量显著减少($P < 0.05$)，而RSL3逆转了督脉电针对铁死亡、脂质过氧化和氧化应激的抑制作用；⑤结果表明，督脉电针可以通过调控谷胱甘肽过氧化物酶4/长链酰基辅酶A合成酶4轴抑制铁死亡，从而减少颈髓损伤后神经元继发性损伤及胶质瘢痕形成，改善神经功能。

关键词： 颈髓损伤；督脉电针；铁死亡；谷胱甘肽过氧化物酶4；长链酰基辅酶A合成酶4；氧化应激；神经修复；工程化组织构建

Du Meridian electroacupuncture inhibits ferroptosis and promotes neurorepair in rats with acute cervical spinal cord injury

Sun Rongyan[1], Xu Luchun[2], Jiang Guozheng[2], Song Jiawei[2], Ma Yukun[2], Fan Jiaojiao[2], Wang Guanlong[2], Yang Yongdong[2], Yu Xing[2]

[1]Haidian Hospital of Beijing, Beijing 100080, China; [2]Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Sun Rongyan, Attending physician, Haidian Hospital of Beijing, Beijing 100080, China

Xu Luchun, Doctoral candidate, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Sun Rongyan and Xu Luchun contributed equally to this article.

Corresponding author: Yu Xing, MD, Professor, Chief physician, Doctoral supervisor, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

[1] 北京市海淀医院，北京市 100080；[2] 北京中医药大学东直门医院，北京市 100700

第一作者： 孙荣妍，1986 年生，北京市人，汉族，北京市海淀医院中医科主治医师，主要从事中西医结合促进神经系统损伤修复再生方面的基础和临床研究。

共同第一作者： 许卢春，1995 年生，江西省南昌市人，汉族，北京中医药大学东直门医院在读博士，主要从事脊柱外科、脊髓损伤方面的研究。

通讯作者： 俞兴，博士，教授，主任医师，博士生导师，北京中医药大学东直门医院，北京市 100700

共同通讯作者： 杨永栋，博士，副研究员，副主任医师，硕士生导师，北京中医药大学东直门医院，北京市 100700

https://orcid.org/0009-0003-8303-896X(孙荣妍)

基金资助： 中央高校基本科研业务费 (2024-JYB-JBZD-065)，项目负责人：杨永栋；国家自然科学基金面上项目 (81973882)，项目负责人：俞兴；国家自然科学基金青年项目 (81804119)，项目负责人：杨永栋；北京中医药大学东直门医院人才培养计划 (DZMG-QNGG0010)，项目负责人：杨永栋

引用本文： 孙荣妍，许卢春，姜国正，宋佳伟，马昱堃，范娇娇，王冠龙，杨永栋，俞兴 . 督脉电针抑制铁死亡促进急性颈髓损伤模型大鼠的神经修复 [J]. 中国组织工程研究，2025，29(29):6228-6236.

Co-corresponding author: Yang Yongdong, MD, Associate researcher, Associate chief physician, Master's supervisor, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract

BACKGROUND: Recent studies have shown that *Du* Meridian electroacupuncture has a unique effect on alleviating spinal cord injury, but the underlying mechanisms require further clarification.

OBJECTIVE: To investigate the regulatory effects and the associated action mechanisms of *Du* Meridian electroacupuncture on ferroptosis after cervical spinal cord injury in rats.

METHODS: One hundred SD rats were randomly divided into sham, model, *Du* Meridian electroacupuncture, RSL3, and *Du* Meridian electroacupuncture + RSL3 groups. The sham group underwent only laminectomy. The other four groups were subjected to cervical spinal cord injury by the Allen method. The *Du* Meridian electroacupuncture group received electroacupuncture after cervical spinal cord injury. The RSL3 group received intraperitoneal injections of glutathione peroxidase 4 inhibitor RSL3 after cervical spinal cord injury. The *Du* Meridian electroacupuncture + RSL3 group received both electroacupuncture and RSL3 intervention after cervical spinal cord injury. Samples were collected on postoperative days 7 and 28 to assess motor function, histological morphology, neuronal survival, glial scar formation, oxidative stress levels, Fe^{2+} content, glutathione peroxidase 4, and long-chain acyl-CoA synthetase 4 expression.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Finally, 90 rats completed the follow-up experiment, with 18 rats in each group. (2) FLS and BBB scores were significantly higher in the *Du* Meridian electroacupuncture group compared with the model and *Du* Meridian electroacupuncture + RSL3 groups ($P < 0.05$). (3) Compared with the model group, *Du* Meridian electroacupuncture improved cervical spinal cord tissue morphology and mitochondrial ultrastructure, while these effects were inhibited by RSL3. (4) *Du* Meridian electroacupuncture increased the expression of microtubule-associated protein 2, glutathione peroxidase 4, glutathione, and superoxide dismutase ($P < 0.05$) and reduced the expression of glial fibrillary acidic protein, long-chain acyl-CoA synthetase 4, reactive oxygen species, malondialdehyde, and Fe^{2+} compared with the model group ($P < 0.05$). However, RSL3 reversed the inhibitory effects of *Du* Meridian electroacupuncture on ferroptosis, lipid peroxidation and oxidative stress. (5) The results suggest that *Du* Meridian electroacupuncture inhibits ferroptosis by regulating the glutathione peroxidase 4/long-chain acyl-CoA synthetase 4 axis, thereby reducing secondary neuronal damage and glial scar formation after cervical spinal cord injury and improving neurological function.

Key words: cervical spinal cord injury; *Du* Meridian electroacupuncture; ferroptosis; glutathione peroxidase 4; long-chain acyl-CoA synthetase 4; oxidative stress; neurorepair; engineered tissue construction

Funding: *Fundamental Research Funds for the Central Universities, No. 2024-JYB-JBZD-065 (to YYD); National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81973882 (to YX); National Natural Science Foundation of China (Youth Program), No. 81804119 (to YYD); Talent Training Program of Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, No. DZMG-QNGG0010 (to YYD)*

How to cite this article: *SUN RY, XU LC, JIANG GZ, SONG JW, MA YK, FAN JJ, WANG GL, YANG YD, YU X. Du Meridian electroacupuncture inhibits ferroptosis and promotes neurorepair in rats with acute cervical spinal cord injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(29):6228-6236.*

0 引言 Introduction

脊髓损伤是一种严重且复杂的中枢神经系统疾病，导致患者运动、感觉和自主神经功能的不可逆损害，并因高致残性和高发病率给患者、家庭及社会带来巨大的经济和社会负担[1-3]。脊髓损伤的病理机制包括原发性损伤和继发性损伤[4-5]。原发性损伤通常由外力直接作用于脊髓引起，因其解剖结构的不可逆性，治疗难度较大。继发性损伤则涉及炎症、氧化应激等一系列级联反应，进一步加剧了神经和血管的损害[6]。由于继发性损伤的病理过程可能持续数年，且存在可供干预的时间窗，因此，减轻继发性脊髓损伤是临床治疗的优先事项，这对患者的恢复具有显著影响[7-8]。

铁死亡作为一种新鉴定的铁依赖性细胞死亡形式，在脊髓继发性损伤的病理过程中起关键作用[9-10]。脊髓损伤通常引发局部溶血，导致红细胞和血红蛋白的大量分解，从而显著增加受伤区域的铁水平[11-12]。同时，脊髓损伤导致的脂质过氧化和活性氧积累进一步诱导铁死亡的发生[13]。另外，脊髓组织中富含多不饱和脂肪酸，其易氧化的特性加剧了脂质过氧化，增加了铁离子和脂质活性氧的生成，从而加速了铁死亡[14]。这种非凋亡性细胞死亡形式通过破坏细胞内的氧化还原平衡，导致脊髓内神经元和其他细胞的持续损伤[15]。近年来，抑制铁死亡已成为减轻继发性脊髓损伤的一个重要治疗策略。谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4，GPX4) 和长链酰基辅酶 A 合成酶 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4) 是铁死亡过程中关键的调节因子[16]。GPX4 是一种重要的抗氧化酶，通过还原磷脂过氧化物来防止脂质活性氧的积累，从而抑制铁死亡的发生[17-18]。与之相反，ACSL4 在铁死亡中起着促进作用，它催化多不饱和脂肪酸与辅酶 A 结合，并整合到磷脂中，这些磷脂是脂质过氧化的主要靶点[19-20]。脊髓损伤后，GPX4 功能下降和 ACSL4 活性增加会导致脂质过氧化的失衡，从而加剧铁死亡过程[21]。因此，调控 GPX4/ACSL4 轴的平衡是抑制铁死亡、保护脊髓细胞、促进脊髓损伤后恢复的重要研究方向。

与传统的胸髓损伤模型相比，颈髓损伤动物模型的死亡率更高，护理难度更大，因此颈髓损伤的基础研究相对较少[22]。然而，由于颈髓和胸髓在生理结构、损伤后的病理变化以及修复再生等方面存在一定差异，因此有必要加大对颈髓损伤的研究力度[23]。中医学认为，脊髓损伤多与督脉受损有关，督脉在解剖位置、生理功能以及病理改变上都与脊髓有着密切的联系[24]。督脉电针可疏通督脉，使督脉上下条达[25]。近些年来，多个研究证实督脉电针在减轻脊髓损伤和神经再生修复等方面有独特的效果，但督脉电针对脊髓损伤后铁死亡的作用尚无文献报道[26-27]。基于此，该研究通过 Allen 法构建急性颈髓损伤模型，探讨督脉电针对颈髓损伤大鼠铁死亡的影响及作用机制。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。对于符合正态分布的数据，使用单因素方差分析进行比较；方差齐性满足时，采用LSD进行事后检验；若数据不符合正态分布或方差齐性不满足，则使用非参数秩和检验。

1.2 时间及地点 实验于2024年4−8月在北京中医药大学逸夫科研楼完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物及分组 选用SPF级成年雌性SD大鼠100只，8周龄，体质量200−240 g，购自北京维通利华实验动物有限公司，许可证号为SCXK(京)2021-0006。大鼠饲养在北京中医药大学实验动物中心，环境条件：温度21−25 ℃，湿度40%−60%，光照周期为12 h明暗交替。通过随机数字表法将大鼠分为假手术组、模型组、督脉电针组、RSL3组以及督脉电针+RSL3组，每组20只，适应性喂养1周后开始实验。

实验获得北京中医药大学动物实验伦理委员会批准，批件号：BUCM-2024040805-2021。实验过程遵循了国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》和本地及国家法规。实验动物在麻醉下进行所有的手术，并最大限度地减少其疼痛、痛苦和死亡。

1.3.2 主要试剂及仪器 苏木精−伊红染色液(索莱宝生物技术有限公司，北京，G1120)；尼氏染色液(索莱宝生物技术有限公司，北京，G1436)；兔源抗微管相关蛋白2多克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司，武汉，17490-1-AP)；胶质纤维酸性蛋白多克隆抗体(华安生物技术有限公司，杭州，ET1601-23)；GPX4多克隆抗体(MCE，美国，HY-P80450)；ACSL4多克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司，武汉，22401-1-AP)；谷胱甘肽过氧化物酶4抑制剂RSL3(MCE，美国，HY-100218A)；组织铁含量测定试剂盒(江苏艾迪生生物科技有限公司，盐城，ADS-W-D007)；活性氧、谷胱甘肽、丙二醛、超氧化物歧化酶ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司，上海，ml926281，ml531010，ml077384，ml059018)。一次性使用无菌针灸针(苏州医疗用品有限公司)；韩氏穴位神经刺激仪(南京济生医疗科技有限公司，南京，HANS-200A)；NYU脊髓打击器(WM.Keck神经科学协作中心，美国，model-II manual)；病理切片机(徕卡，德国，RM2245)；倒置荧光显微镜(奥林巴斯，日本，IX51)；透射电子显微镜(日本电子，日本，JEM-1400)。

1.4 实验方法

1.4.1 颈髓损伤模型的建立 使用NYU脊髓打击器通过Allen法建立颈髓损伤模型[28]。大鼠通过1%戊巴比妥钠麻醉后，俯卧位固定，以C_5为中心纵向切开约3 cm，咬除椎板后暴露C_5段脊髓，并通过NYU打击器构建不完全性颈髓损伤模型(高度12.5 mm，质量10 g)，随后逐层缝合皮肤。

1.4.2 各组干预方法 ①假手术组仅行C_5椎板切除，不对脊髓进行损伤，无其他干预；②模型组行颈髓损伤模型构建，无其他干预；③督脉电针组于损伤4 h内通过电针干预，选取“百会”“大椎”穴位进行针刺，大鼠“百会”穴位于顶骨正中位置，大鼠“大椎”穴位于第7颈椎与第1胸椎之间，向前斜刺大鼠百会穴(深度2 mm)，向下直刺大鼠大椎穴(深度5 mm)，针刺完毕后将电针仪连接至针灸针的针柄上，使用电针仪输出连续波，波频2 Hz，每日干预时间为15 min，连续7 d；④RSL3组在颈髓损伤后接受5 mg/kg RSL3腹腔注射，每天1次，连续7 d[29]，RSL3通过抑制GPX4活性，导致脂质过氧化物积累，从而诱导铁死亡；⑤督脉电针+RSL3组在颈髓损伤后予以督脉电针以及RSL3干预。

1.4.3 行为学评价 在颈髓损伤前及损伤后第1，3，7，14，21，28天分别进行前肢运动量表(forelimb locomotor scale，FLS)评分和巴索−比蒂−布雷斯纳汉(Basso-Beattie-Bresnahan，BBB)评分评价大鼠的前肢和后肢运动功能。双盲双人独立观察，取平均值作为最终评分。FLS量表共17分，其观察侧重于肩、肘、腕等大鼠主要关节的协调，以及足爪和爪的屈伸等功能，评分越高则说明前肢运动功能越好[30]。BBB量表共21分，该量表评估了大鼠的跨步能力、双侧关节活动度、躯干稳定性和协调性，评分越高表示大鼠后肢的运动功能越好[31]。

1.4.4 组织学染色 术后第28天，每组取3只大鼠，使用1%戊巴比妥钠进行麻醉后，通过40 g/L多聚甲醛对心脏进行灌注。取损伤区域为中心，长度为1.0 cm的颈髓组织样本，在40 g/L多聚甲醛中浸泡过夜，随后进行组织修块、脱水处理，并使用石蜡进行包埋，制备厚度为5 μm的石蜡切片。苏木精−伊红染色用于观察颈髓组织的整体结构，尼氏染色用于观察神经元的形态变化。

1.4.5 透射电镜观察 术后第7天，每组取3只大鼠，麻醉后取损伤部位的颈髓组织，截取大小约为1 mm^3的样本，放置在4 ℃的电镜固定液中固定2−4 h，使用PBS漂洗3次，每次15 min；在室温下将样本放置于1%锇酸中固定2 h，再次使用PBS漂洗3次；样本依次经过乙醇梯度脱水处理，将样本放入丙酮与812包埋剂按1∶1比例混合的溶液中渗透过夜，随后使用812包埋剂继续渗透；样本在60 ℃下聚合48 h，制备厚度为60−80 nm的超薄切片，切片经过铀和铅双重染色各15 min，室温下自然干燥过夜，最终通过透射电子显微镜进行观察。

1.4.6 免疫荧光染色 术后第7，28天，各时间点每组取3只大鼠，采用心脏灌注法取材，制备脊髓石蜡切片。在切片上依次进行脱蜡处理，乙醇梯度脱水后，使用抗原

修复液进行抗原修复，切片用双氧水阻断内源性过氧化物酶活性，室温孵育 30 min，随后使用体积分数 10% 山羊血清封闭切片 30 min，去除封闭液后，滴加兔源抗大鼠一抗微管相关蛋白 2 (1 ： 500)、胶质纤维酸性蛋白 (1 ： 1 000)、GPX4(1 ： 100) 和 ACSL4(1 ： 200)，4 ℃孵育过夜，PBS 漂洗 3 次后，滴加相应的山羊抗兔源二抗，湿盒内孵育 1 h，PBS 洗涤，滴加含有 DAPI 的封片剂，使用倒置荧光显微镜观察，图像通过 Image J 软件进行半定量分析。

1.4.7 脊髓组织 Fe^{2+} 含量检测 术后第 7 天，每组取 6 只大鼠，麻醉后取损伤部位的颈髓组织约 0.1 g，加入 1 mL 提取液，在冰浴条件下进行匀浆处理，4 ℃、12 000 r/min 离心 5 min，取上清液。按照试剂盒说明书的步骤，依次加入相关试剂，随后在 562 nm 波长下使用酶标仪测定吸光度值，计算颈髓组织中的 Fe^{2+} 含量。

1.4.8 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 术后第 7 天，所用大鼠和取材方法同 1.4.7，按照 ELISA 试剂盒的操作步骤，检测损伤颈髓中的活性氧、谷胱甘肽、丙二醛、超氧化物歧化酶水平，将离心收集的上清液与相应的工作液共同反应 30 min，最后在 450 nm 波长下通过酶标仪测定吸光度值。

1.4.9 反转录－聚合酶链式反应 (RT-PCR) 术后第 7 天，从 1.4.7 大鼠中随机取 3 只进行 RT-PCR 检测，使用 TRIzol 试剂提取损伤区域颈髓组织总 RNA，将提取的 1 μg RNA 通过 M-MLV RT 试剂盒反转录为 cDNA， RT-PCR 反应体系包括 2 μL cDNA、10 μL SYBR 混合液以及每种引物 0.5 μL。PCR 反应条件为：94 ℃预变性 2 min，随后进行 40 个循环，每个循环包括 94 ℃变性 5 s、60 ℃退火及延伸 30 s，使用 Exicycler™ 96 系统进行定量分析。相关引物信息见**表 1**。

表 1 | 引物序列
Table 1 | **Primer sequences**

基因名称	上游引物 (5'-3')	下游引物 (5'-3')
GPX4	AAT TCG CAG CCA AGG ACA TC	AGG CCA GGA TTC GTA AAC CA
ACSL4	AGA CAA ACC CGG AAG TCC AT	AGG CTG TCC TTC TTC CCA AA
GAPDH	CAA CTC CCT CAA GAT TGT CAG CAA	GGC ATG GAC TGT GGT CAT GA

表注：GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4，ACSL4 为长链酰基辅酶 A 合成酶 4。

1.5 主要观察指标 ①各组大鼠运动功能评分；②各组大鼠颈髓组织形态；③各组大鼠颈髓神经元数量和胶质瘢痕含量；④各组大鼠颈髓损伤后线粒体微观形态；⑤各组大鼠铁死亡相关的关键调控分子 GPX4 和 ACSL4 的表达；⑥各组大鼠颈髓组织铁离子含量和脂质过氧化物的表达。

1.6 统计学分析 使用 SPSS 26.0 软件进行分析，数据可视化使用 GraphPad Prism 8.0 软件。连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示。对数据进行正态性和方差齐性检验，以确保数据符合正态分布并具有方差齐性。采用单因素方差分析对多组数据进行比较。对于符合正态分布和方差齐性的数据，进行 LSD 法事后分析。若数据不符合正态分布假设，则采用非参数检验方法。统计显著性水平设为 $P < 0.05$。文章统计学方法已经通过北京中医药大学生物统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 100 只雌性 SD 大鼠随机分为 5 组，在颈髓损伤模型构建过程中死亡 3 只，最后每组随机选取 18 只，共计 90 只大鼠完成后续实验。

2.2 各组大鼠颈髓损伤后四肢运动功能 采用 FLS 评分和 BBB 评分评估四肢运动功能。除假手术组外，其余各组在术后第 1 天均表现出严重的运动功能缺陷。从术后 3 d 开始，督脉电针组的 FLS 评分和 BBB 评分开始逐渐恢复，与模型组和督脉电针 +RSL3 组比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$)，见**图 1**。结果表明督脉电针促进颈髓损伤后四肢功能恢复，其促进作用可被铁死亡诱导剂 RSL3 阻断。

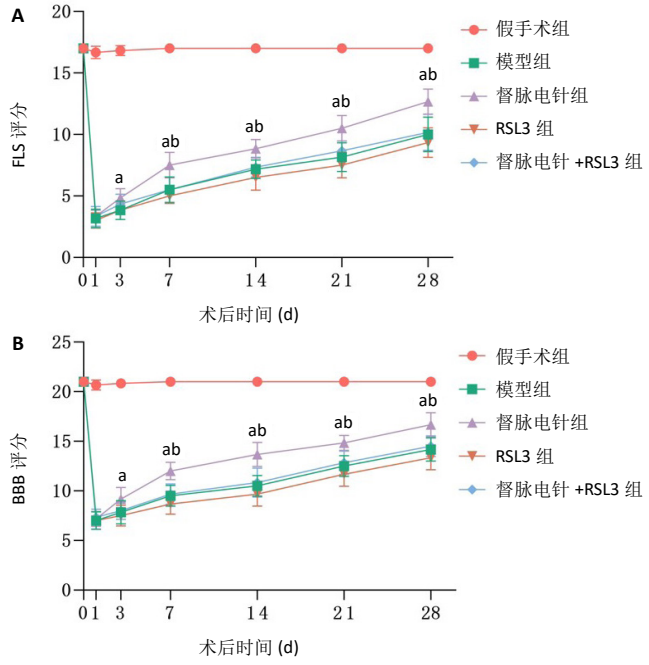
2.3 各组大鼠颈髓损伤后组织病理学及线粒体微观形态 苏木精－伊红染色显示，在术后 28 d，假手术组大鼠脊髓组织结构正常完整，无水肿；模型组大鼠脊髓组织结构重度异常，水肿严重，大面积组织糜烂，组织间隙增大明显，免疫 / 炎性细胞广泛浸润；督脉电针组较模型组颈髓结构更为致密，水肿减轻，组织间隙较模型组缩小，免疫 / 炎性细胞浸润程度降低；督脉电针 +RSL3 组颈髓结构类似于模型组，存在较大面积组织糜烂与广泛免疫 / 炎性细胞浸润，见**图 2A**。

尼氏染色显示，在术后 28 d，假手术组灰质内存在大量神经元，尼氏体形态规则且呈虎斑状；模型组脊髓周围组织大量溶解，广泛神经元死亡，未见存活神经元，可见散在的细胞碎片和空洞；督脉电针组可见部分存活神经元，溶解性空腔较模型组小；督脉电针 +RSL3 组颈髓结构类似于模型组，可见大量神经元死亡、细胞碎片和空洞，见**图 2B**。

线粒体形态学的改变是铁死亡的重要标志，因此采用透射电镜观察线粒体的微观形态。模型组线粒体体积变小，基质电子密度升高；督脉电针组线粒体形态明显改善，线粒体体积减少情况较模型组改善，基质电子密度降低，内膜结构趋于完整，嵴清晰可见，显示出一定的保护作用；督脉电针 +RSL3 组线粒体基质电子密度较督脉电针组升高，嵴结构部分更加模糊，表明 RSL3 逆转了督脉电针对线粒体的保护性，进一步支持 GPX4 在铁死亡中的关键作用，见**图 2C**。

组织学和线粒体的微观形态表明，督脉电针可有效减轻颈髓损伤后铁死亡。

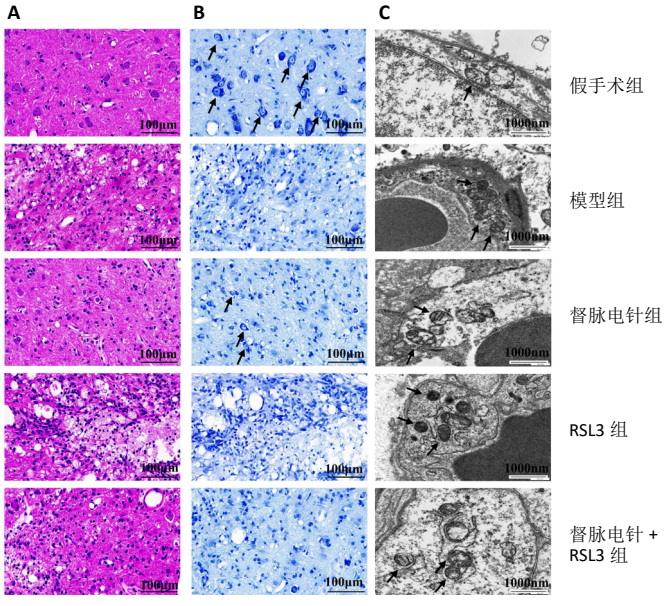
2.4 各组大鼠颈髓损伤后神经元继发性损伤及胶质瘢痕形成情况 采用微管相关蛋白 2 和胶质纤维酸性蛋白免疫荧



图注：图 A 为大鼠 FLS 评分；B 为大鼠 BBB 评分。与模型组相比，[a]$P < 0.05$，与督脉电针 +RSL3 组相比，[b]$P < 0.05$。

图 1 | 各组大鼠颈髓损伤后的运动功能评分

Figure 1 | Motor function scores of rats in each group after cervical spinal cord injury

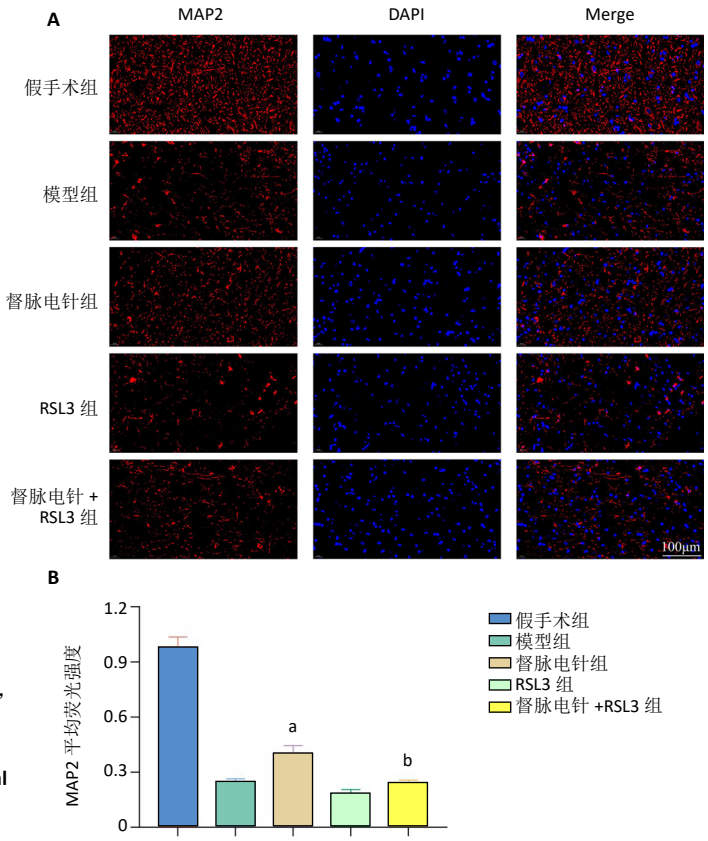


图注：图 A 为苏木精－伊红染色，比例尺为 100 μm；B 为尼氏染色，比例尺为 100 μm，黑色箭头表示存活的神经元；C 为线粒体微观形态，比例尺为 1 000 nm，黑色箭头表示线粒体。

图 2 | 各组大鼠颈髓损伤后颈髓组织学和线粒体微观形态

Figure 2 | Histological and mitochondrial ultrastructure of cervical spinal cord after cervical spinal cord injury in rats of each group

光染色观察督脉电针对损伤周围神经元的保护作用和对胶质瘢痕形成的抑制作用。结果显示，督脉电针治疗能够显著增加颈髓损伤后微管相关蛋白 2 的表达 ($P < 0.05$)，同时减少胶质纤维酸性蛋白的表达 ($P < 0.05$)，而 RSL3 减弱了督脉电针的作用，见**图 3** 和**图 4**。这表明督脉电针可



图注：图 A 为 MAP2 免疫荧光染色图像，比例尺为 100 μm；B 为 MAP2 免疫荧光染色定量分析。与模型组相比，[a]$P < 0.05$，与督脉电针组相比，[b]$P < 0.05$。MAP2：微管相关蛋白 2。

图 3 | 各组大鼠颈髓损伤后 28 d 的神经元损伤情况

Figure 3 | Neuronal damage in each group of rats 28 days after cervical spinal cord injury

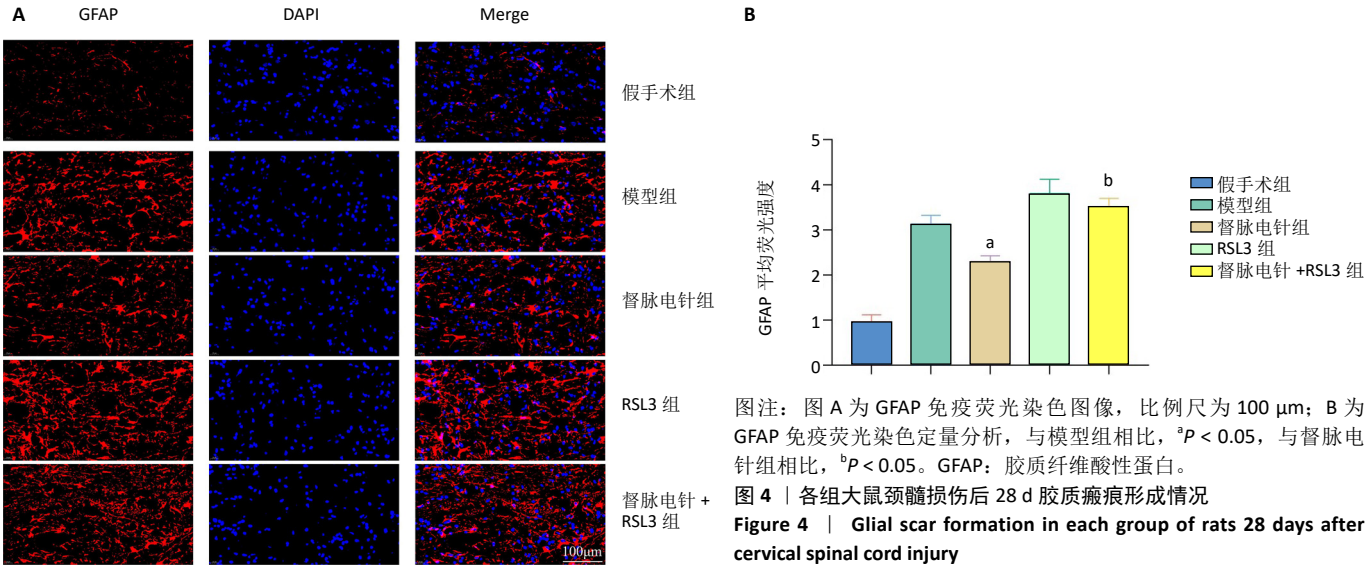
以通过抑制铁死亡减少颈髓损伤后神经元继发性损伤及胶质瘢痕形成。

2.5 各组大鼠颈髓损伤后 GPX4 和 ACSL4 的表达 采用免疫荧光染色和 RT-PCR 检测 GPX4 和 ACSL4 水平。结果显示，督脉电针能提高颈髓损伤后 GPX4 的表达 ($P < 0.05$)，降低 ACSL4 的表达 ($P < 0.05$)。此外，GPX4 抑制剂 RSL3 减弱了督脉电针对 GPX4 和 ACSL4 的作用，见**图 5** 和**图 6**。这表明 GPX4 可能是督脉电针抑制颈髓损伤后铁死亡的重要靶点。

2.6 各组大鼠颈髓损伤后氧化还原指标和 Fe^{2+} 含量 督脉电针组活性氧、丙二醛和 Fe^{2+} 含量较模型组和督脉电针 + RSL3 组显著减少 ($P < 0.05$)，而谷胱甘肽和超氧化物歧化酶水平较模型组和督脉电针 +RSL3 组显著增加 ($P < 0.05$)，见**图 7**。这提示督脉电针可以通过 GPX4/ACSL4 轴维持颈髓损伤后氧化还原平衡，抑制铁死亡。

3 讨论 Discussion

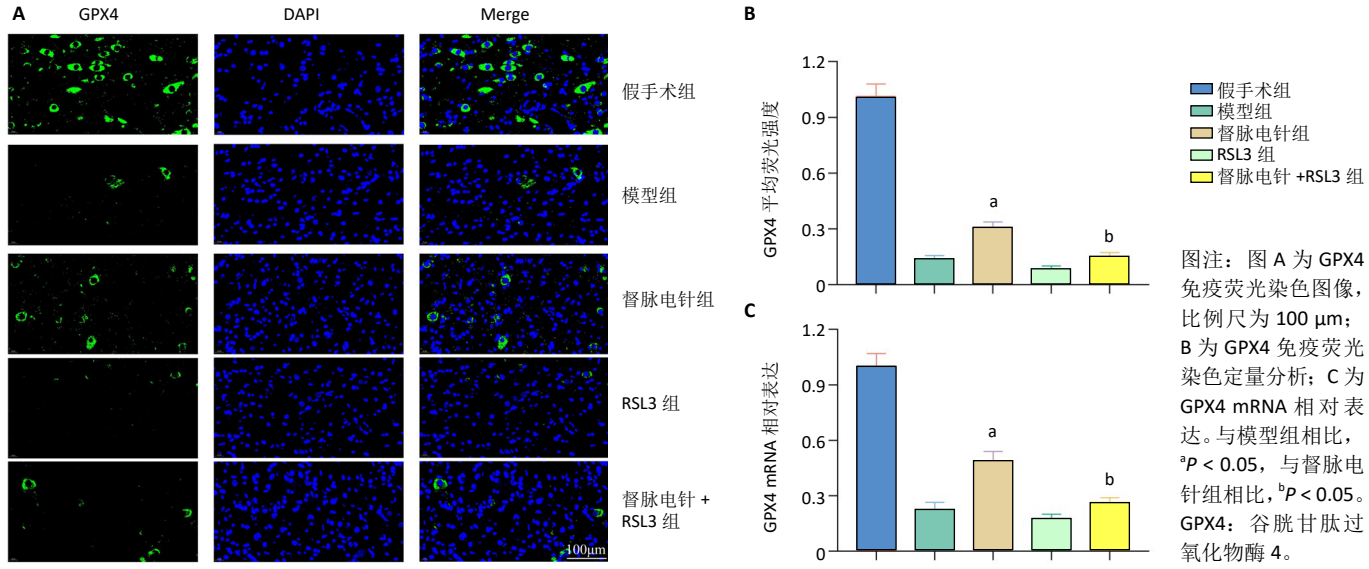
脊髓损伤是一个临床上极具挑战性的问题，至今仍缺乏有效且可行的治疗方案来彻底解决这一难题[32-33]。由于原发性损伤导致脊髓结构不可逆的损坏，难以进行针对性治疗；脊髓继发性损伤则会导致原发病灶向周围的白



图注：图 A 为 GFAP 免疫荧光染色图像，比例尺为 100 μm；B 为 GFAP 免疫荧光染色定量分析，与模型组相比，$^aP < 0.05$，与督脉电针组相比，$^bP < 0.05$。GFAP：胶质纤维酸性蛋白。

图 4 ｜各组大鼠颈髓损伤后 28 d 胶质瘢痕形成情况

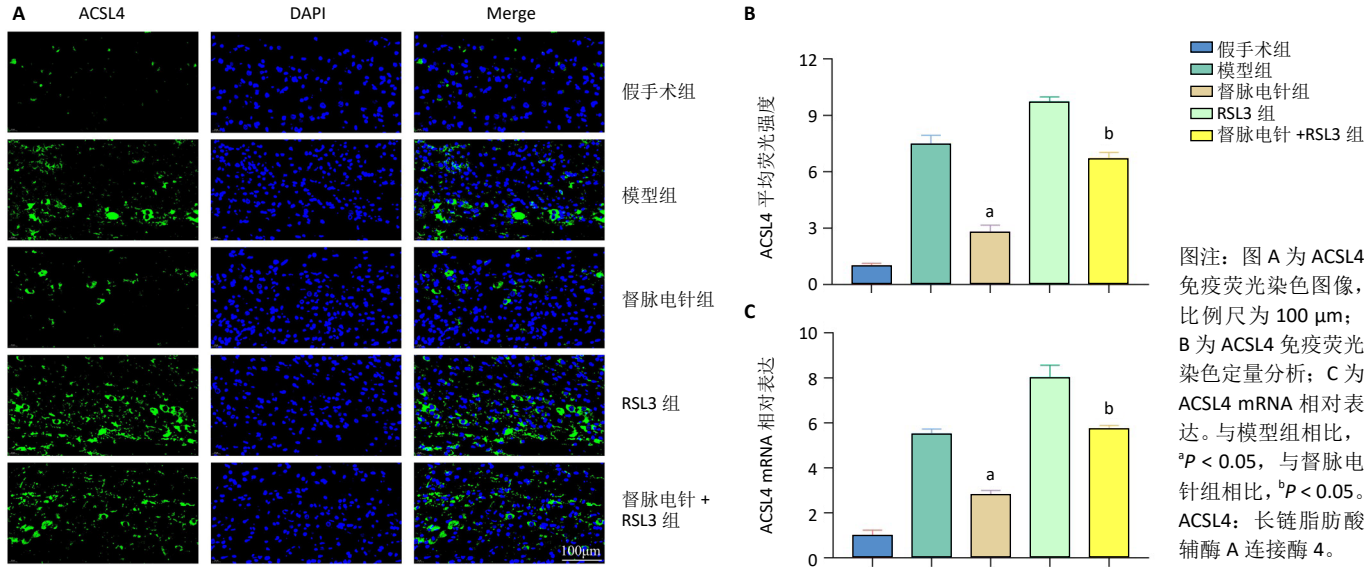
Figure 4 ｜ **Glial scar formation in each group of rats 28 days after cervical spinal cord injury**



图注：图 A 为 GPX4 免疫荧光染色图像，比例尺为 100 μm；B 为 GPX4 免疫荧光染色定量分析；C 为 GPX4 mRNA 相对表达。与模型组相比，$^aP < 0.05$，与督脉电针组相比，$^bP < 0.05$。GPX4：谷胱甘肽过氧化物酶 4。

图 5 ｜各组大鼠颈髓损伤后 7 d 颈髓组织 GPX4 的表达

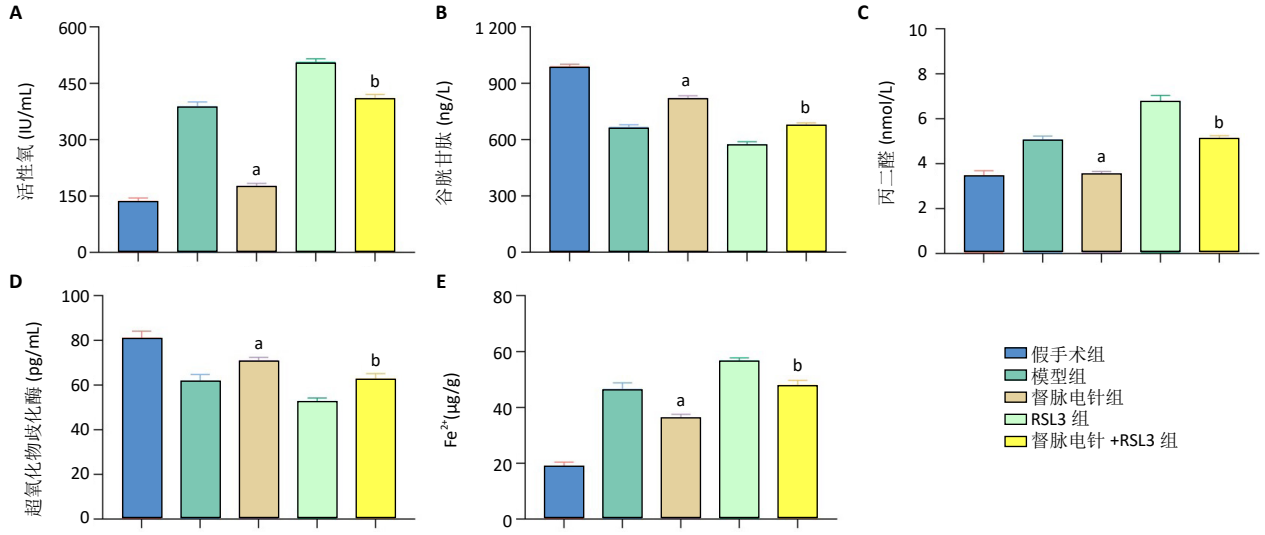
Figure 5 ｜ **Glutathione peroxidase 4 (GPX4) expression in each group of rats 7 days after cervical spinal cord injury**



图注：图 A 为 ACSL4 免疫荧光染色图像，比例尺为 100 μm；B 为 ACSL4 免疫荧光染色定量分析；C 为 ACSL4 mRNA 相对表达。与模型组相比，$^aP < 0.05$，与督脉电针组相比，$^bP < 0.05$。ACSL4：长链脂肪酸辅酶 A 连接酶 4。

图 6 ｜各组大鼠颈髓损伤后 7 d 颈髓组织 ACSL4 的表达

Figure 6 ｜ **Long-chain acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4) expression in each group of rats 7 days after cervical spinal cord injury**



图注：图 A–D 为氧化应激指标活性氧、谷胱甘肽、丙二醛和超氧化物歧化酶水平；E 为 Fe^{2+} 含量。与模型组相比，$^{a}P < 0.05$，与督脉电针组相比，$^{b}P < 0.05$。

图 7 | 各组大鼠颈髓损伤后 7 d 氧化应激指标和组织铁含量

Figure 7 | Oxidative stress markers and tissue iron content in each group of rats 7 days after cervical spinal cord injury

质和灰质逐渐扩展，从而使脊髓损伤后的神经功能障碍不断加重[34-35]。因此，预防和控制脊髓继发性损伤，能够有效遏制脊髓损伤的进一步恶化，为神经修复创造条件，成为近年来脊髓损伤防治研究的重点。

脊髓损伤已有大量的基础动物实验，目前研究多集中于胸髓节段[36-37]。尽管颈髓损伤在临床上发生频率较高且后果更为严重，但由于模型动物死亡率高、护理难度大等原因，针对颈髓的研究相对较少[38-39]。需要注意的是，颈髓和胸髓在生理结构、损伤后的病理变化及其恢复与再生潜力上存在显著差异[23]。因此，胸髓的研究无法完全替代颈髓，针对颈髓损伤后神经修复的相关研究也需大量开展。

该研究首次探讨了督脉电针对急性颈髓损伤大鼠铁死亡的作用。结果显示，督脉电针通过调节 GPX4/ACSL4 轴维持氧化还原平衡，抑制了铁死亡的发生，从而减少颈髓损伤后神经元继发性损伤及胶质瘢痕形成，改善组织病理学结构及线粒体形态，最终促进四肢运动功能的恢复。与模型组相比，督脉电针组在多个方面均显示出显著的神经保护作用，而这些作用在使用铁死亡诱导剂 RSL3 后明显减弱，进一步支持了铁死亡在督脉电针治疗中的关键作用。

铁死亡作为一种新型的细胞死亡形式[40-41]，其独特之处在于它是一种铁依赖性的细胞死亡机制，主要由铁催化的脂质过氧化驱动[42]。脊髓损伤后，由于大量红细胞破裂和血红蛋白分解，局部组织中的游离铁水平显著增加[43]，过量的铁通过芬顿反应生成高度反应性的羟自由基，进一步引发脂质过氧化链式反应，这种脂质过氧化不仅破坏了细胞膜的完整性，还引发了更广泛的氧化应激反应，最终导致细胞的铁死亡[44-46]。在铁死亡的调控中，GPX4 是关键的抑制因子之一[47]。GPX4 通过还原磷脂过氧化物为相应的醇，从而阻止了脂质过氧化的积累，保护细胞免受过度氧化应激的损伤，抑制铁死亡的发生[48-49]。另一方面，ACSL4 被认为是铁死亡的促进因子，它通过催化多不饱和脂肪酸与辅酶 A 的结合，增加了脂质过氧化的靶点，使细胞更加易感于铁死亡[50-51]。GPX4 和 ACSL4 的平衡对于维持细胞内氧化还原稳态是重要的，增强机体内抗氧化能力以及抑制脂质过氧化物的积累是抑制铁死亡的重要环节。

该研究发现督脉电针通过显著提高 GPX4 的表达，减少了颈髓损伤后脂质过氧化物的生成，从而有效抑制了铁死亡的发生，这种抑制作用不仅体现在分子水平上，还反映在细胞功能的保护上。具体而言，GPX4 上调减少了脂质过氧化反应的发生，维持了细胞膜的稳定性，防止了进一步的细胞损伤。同时，督脉电针能够显著抑制铁死亡促进因子 ACSL4 的表达。这种双向调节作用表明，督脉电针可能通过协调 GPX4/ACSL4 轴的平衡，发挥对颈髓损伤后神经细胞的保护作用。

除 GPX4 和 ACSL4 外，其他信号通路和分子在铁死亡调节中也起着重要作用。例如，铁调素作为体内铁代谢的关键调控因子，可通过调节细胞内铁水平的积累间接影响铁死亡的发生[52-53]。此外，核因子 E2 相关因子 2 是一种调节细胞氧化应激的转录因子，通过激活抗氧化基因 (如血红素氧合酶 1) 来减少脂质过氧化和铁死亡[54-55]。值得注意的是，P53 蛋白在铁死亡中具有双重作用，既可以促进铁死亡，也可以通过调控如 SLC7A11 等基因来发挥抑制作用[56-57]。未来的研究可以进一步探讨督脉电针是否通过这些分子途径发挥铁死亡调节作用，从而为颈髓损伤的治疗提供更加全面的分子机制视角。

此外，线粒体是细胞代谢和能量生成的核心器官，其形态和功能的改变是铁死亡的重要标志[58-60]。透射电镜观察结果显示，督脉电针显著改善了损伤后线粒体的微观结构，这进一步证实了督脉电针对铁死亡的抑制作用。值得注意的是，在使用铁死亡诱导剂 RSL3 后，线粒体形态恶化，提示铁死亡的激活在颈髓损伤后线粒体损伤中的关键作用。该研究还通过检测氧化还原平衡相关标志物进一步验证了督脉电针的抗铁死亡作用，结果显示督脉电针显著降低了颈髓组织中的活性氧和丙二醛水平，同时提高了谷胱甘肽和超氧化物歧化酶水平，这些发现表明督脉电针能够有效维持损伤后的氧化还原平衡，抑制脂质过氧化和铁死亡的发生。结合免疫荧光染色和 RT-PCR 结果，督脉电针上调 GPX4 和下调 ACSL4 的表达进一步支持了其在调节铁死亡中的作用。

虽然该研究首次报道了督脉电针在抑制颈髓损伤后铁死亡中的潜在作用，但仍存在一些局限性。首先，该研究仅在大鼠模型中进行了验证，大鼠急性颈髓损伤模型虽然能模拟脊髓损伤后的病理生理变化，但与人类脊髓结构及恢复过程存在差异，可能导致实验结果在临床转化中产生偏差，因此还需在其他动物模型或临床试验中进一步验证；其次，铁死亡作为一种复杂的细胞死亡形式，其调控机制可能涉及多个信号通路，督脉电针是否通过其他途径抑制铁死亡仍需进一步研究；此外，尽管该研究证实了 GPX4/ACSL4 轴在督脉电针作用中的关键性，但其是否是唯一参与铁死亡调控的分子机制仍有待进一步探讨。

综上所述，该研究揭示了督脉电针在急性颈髓损伤模型大鼠中显著抑制铁死亡的效果。通过提高抗氧化酶 GPX4 的表达和抑制铁死亡促进因子 ACSL4 的表达，督脉电针有效地减少了脂质过氧化和细胞氧化应激，从而保护颈髓组织，改善神经功能和组织结构。这些结果表明，督脉电针在调节铁死亡和维持氧化还原平衡方面具有潜在的治疗价值。未来的研究应进一步探讨督脉电针在其他脊髓损伤模型中的应用，并通过更为深入的机制研究揭示其作用的分子基础，从而为颈髓损伤的治疗提供新的策略。

作者贡献：第一作者和共同第一作者负责实验的实施及论文撰写工作，通讯作者和共同通讯作者负责对实验设计、实验方案的评估与指导，其余作者参与了实验操作、文章校对等工作。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] SKINNIDER MA, GAUTIER M, TEO AYY, et al. Single-cell and spatial atlases of spinal cord injury in the Tabulae Paralytica. Nature. 2024; 631(8019):150-163.
[2] LORACH H, GALVEZ A, SPAGNOLO V, et al. Walking naturally after spinal cord injury using a brain-spine interface. Nature. 2023;618(7963):126-133.
[3] XU L, ZHAO H, YANG Y, et al. The application of stem cell sheets for neuronal regeneration after spinal cord injury: a systematic review of pre-clinical studies. Syst Rev. 2023;12(1):225.
[4] QIU W, ZHOU B, LUO Y, et al. An Optimized Decellularized Extracellular Matrix from Dental Pulp Stem Cell Sheets Promotes Axonal Regeneration by Multiple Modes in Spinal Cord Injury Rats. Adv Healthc Mater. 2024:e2402312.
[5] XU L, YANG Y, ZHONG W, et al. Comparative efficacy of five most common traditional Chinese medicine monomers for promoting recovery of motor function in rats with blunt spinal cord injury: a network meta-analysis. Front Neurol. 2023;14:1165076.
[6] 许卢春 , 杨永栋 , 赵赫 , 等 . 非编码 RNA 调控脊髓损伤后神经元细胞凋亡的作用和机制 [J]. 中国组织工程研究 ,2023,27(33):5404-5412.
[7] JAFFER H, ANDRABI SS, PETRO M, et al. Catalytic antioxidant nanoparticles mitigate secondary injury progression and promote functional recovery in spinal cord injury model. J Control Release. 2023;364:109-123.
[8] ORTEGA MA, FRAILE-MARTINEZ O, GARCÍA-MONTERO C, et al. A comprehensive look at the psychoneuroimmunoendocrinology of spinal cord injury and its progression: mechanisms and clinical opportunities. Mil Med Res. 2023;10(1):26.
[9] RYAN F, BLEX C, NGO TD, et al. Ferroptosis inhibitor improves outcome after early and delayed treatment in mild spinal cord injury. Acta Neuropathol. 2024;147(1):106.
[10] SHI T, CHEN Y, ZHOU L, et al. Carboxymethyl cellulose/quaternized chitosan hydrogel loaded with polydopamine nanoparticles promotes spinal cord injury recovery by anti-ferroptosis and M1/M2 polarization modulation. Int J Biol Macromol. 2024;275(1):133484.
[11] ZHENG Q, WANG D, LIN R, et al. Pyroptosis, ferroptosis, and autophagy in spinal cord injury: regulatory mechanisms and therapeutic targets. Neural Regen Res. 2025;20(10):2787-2806.
[12] HU X, ZHANG H, ZHANG Q, et al. Emerging role of STING signalling in CNS injury: inflammation, autophagy, necroptosis, ferroptosis and pyroptosis. J Neuroinflammation. 2022;19(1):242.
[13] LI QS, JIA YJ. Ferroptosis: a critical player and potential therapeutic target in traumatic brain injury and spinal cord injury. Neural Regen Res. 2023;18(3):506-512.
[14] LAN T, SUN TT, WEI C, et al. Epigenetic Regulation of Ferroptosis in Central Nervous System Diseases. Mol Neurobiol. 2023;60(7):3584-3599.
[15] BAI XY, LIU XL, DENG ZZ, et al. Ferroptosis is a new therapeutic target for spinal cord injury. Front Neurosci. 2023;17:1136143.
[16] LIU Y, WAN Y, JIANG Y, et al. GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2023;1878(3):188890.
[17] ZHANG W, LIU Y, LIAO Y, et al. GPX4, ferroptosis, and diseases. Biomed Pharmacother. 2024;174:116512.
[18] MA T, DU J, ZHANG Y, et al. GPX4-independent ferroptosis-a new strategy in disease's therapy. Cell Death Discov. 2022;8(1):434.
[19] DING K, LIU C, LI L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism. Chin Med J (Engl). 2023; 136(21):2521-2537.

[20] JIA B, LI J, SONG Y, et al. ACSL4-Mediated Ferroptosis and Its Potential Role in Central Nervous System Diseases and Injuries. Int J Mol Sci. 2023;24(12):10021.
[21] LIU G, DENG B, HUO L, et al. Tetramethylpyrazine alleviates ferroptosis and promotes functional recovery in spinal cord injury by regulating GPX4/ACSL4. Eur J Pharmacol. 2024;977:176710.
[22] 许卢春 , 杨永栋 , 赵赫 , 等 . 颈髓损伤动物模型的研究进展 [J]. 中国脊柱脊髓杂志 ,2023,33(9):836-842.
[23] WEBB AA, MUIR GD. Sensorimotor behaviour following incomplete cervical spinal cord injury in the rat. Behav Brain Res. 2005;165(2):147-159.
[24] 罗联忠 , 周逸敏 , 张俐 . 基于督脉枢机不利探讨脊髓损伤与血脊髓屏障 [J]. 中华中医药杂志 ,2021,36(8):4515-4518.
[25] 吴明莉 , 冯晓东 . 基于督脉理论探讨“通督益髓”针法治疗脊髓损伤的研究进展 [J]. 中国民族民间医药 ,2024,33(14):72-75.
[26] 赵亚莉 , 姚海江 , 李志刚 , 等 . 督脉电针对脊髓损伤大鼠脊髓神经连接蛋白 1 和神经丝蛋白 200 的影响 [J]. 针刺研究 ,2023,48(9):906-913.
[27] 叶青 , 李志刚 , 时素华 , 等 . 督脉电针联合重复经颅磁刺激对脊髓损伤后大鼠脊髓 BDNF 及其受体 TrkB 和 p75NTR 表达的影响 [J]. 针灸临床杂志 ,2022,38(8):57-65.
[28] XU L, YANG Y, JIANG G, et al. Buyang Huanwu decoction promotes angiogenesis and improves hemorheological parameters after cervical spinal cord injury. J Tradit Chin Med Sci. 2024;11(4):456-465.
[29] KANG Y, ZHU R, LI S, et al. Erythropoietin inhibits ferroptosis and ameliorates neurological function after spinal cord injury. Neural Regen Res. 2023;18(4):881-888.
[30] SINGH A, KRISA L, FREDERICK KL, et al. Forelimb locomotor rating scale for behavioral assessment of recovery after unilateral cervical spinal cord injury in rats. J Neurosci Methods. 2014;226:124-131.
[31] BASSO DM, BEATTIE MS, BRESNAHAN JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. J Neurotrauma. 1995;12(1):1-21.
[32] ZIPSER CM, CRAGG JJ, GUEST JD, et al. Cell-based and stem-cell-based treatments for spinal cord injury: evidence from clinical trials. Lancet Neurol. 2022;21(7):659-670.
[33] MORITZ C, FIELD-FOTE EC, TEFERTILLER C, et al. Non-invasive spinal cord electrical stimulation for arm and hand function in chronic tetraplegia: a safety and efficacy trial. Nat Med. 2024;30(5):1276-1283.
[34] PENG H, LIU Y, XIAO F, et al. Research progress of hydrogels as delivery systems and scaffolds in the treatment of secondary spinal cord injury. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1111882.
[35] ZHU J, LIU Z, LIU Q, et al. Enhanced neural recovery and reduction of secondary damage in spinal cord injury through modulation of oxidative stress and neural response. Sci Rep. 2024;14(1):19042.
[36] VERSTAPPEN K, AQUARIUS R, KLYMOV A, et al. Systematic Evaluation of Spinal Cord Injury Animal Models in the Field of Biomaterials. Tissue Eng Part B Rev. 2022;28(6):1169-1179.
[37] HU M, CAO Z, JIANG D. The Effect of miRNA-Modified Exosomes in Animal Models of Spinal Cord Injury: A meta-Analysis. Front Bioeng Biotechnol. 2022;9:819651.
[38] KO CC, LEE PH, LEE JS, et al. Spinal decompression surgery may alleviate vasopressor-induced spinal hemorrhage and extravasation during acute cervical spinal cord injury in rats. Spine J. 2024;24(3):519-533.
[39] PIECZONKA K, NAKASHIMA H, NAGOSHI N, et al. Human Spinal Oligodendrogenic Neural Progenitor Cells Enhance Pathophysiological Outcomes and Functional Recovery in a Clinically Relevant Cervical Spinal Cord Injury Rat Model. Stem Cells Transl Med. 2023;12(9):603-616.
[40] YAO S, PANG M, WANG Y, et al. Mesenchymal stem cell attenuates spinal cord injury by inhibiting mitochondrial quality control-associated neuronal ferroptosis. Redox Biol. 2023;67:102871.
[41] XUAN Y, PENG K, ZHU R, et al. Hmox1 is Identified as a Ferroptosis Hub Gene and Associated with the M1 Type Microglia/Macrophage Polarization in Spinal Cord Injury: Bioinformatics and Experimental Validation. Mol Neurobiol. 2023;60(12):7151-7165.
[42] BAO J, YANG S. ScRNA analysis and ferroptosis-related ceRNA regulatory network investigation in microglia cells at different time points after spinal cord injury. J Orthop Surg Res. 2023;18(1):701.
[43] SONG QF, CUI Q, WANG YS, et al. Mesenchymal stem cells, extracellular vesicles, and transcranial magnetic stimulation for ferroptosis after spinal cord injury. Neural Regen Res. 2023;18(9):1861-1868.
[44] DIXON SJ, OLZMANN JA. The cell biology of ferroptosis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(6):424-442.
[45] JIANG X, STOCKWELL BR, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(4):266-282.
[46] KIM JW, LEE JY, OH M, et al. An integrated view of lipid metabolism in ferroptosis revisited via lipidomic analysis. Exp Mol Med. 2023;55(8):1620-1631.
[47] CUI C, YANG F, LI Q. Post-Translational Modification of GPX4 is a Promising Target for Treating Ferroptosis-Related Diseases. Front Mol Biosci. 2022;9:901565.
[48] DAR NJ, JOHN U, BANO N, et al. Oxytosis/Ferroptosis in Neurodegeneration: the Underlying Role of Master Regulator Glutathione Peroxidase 4 (GPX4). Mol Neurobiol. 2024;61(3):1507-1526.
[49] HUSSAIN S, GUPTA G, SHAHWAN M, et al. Non-coding RNA: A key regulator in the Glutathione-GPX4 pathway of ferroptosis. Noncoding RNA Res. 2024;9(4):1222-1234.
[50] BOUCHAOUI H, MAHONEY-SANCHEZ L, GARÇON G, et al. ACSL4 and the lipoxygenases 15/15B are pivotal for ferroptosis induced by iron and PUFA dyshomeostasis in dopaminergic neurons. Free Radic Biol Med. 2023;195:145-157.
[51] LI R, YAN X, XIAO C, et al. FTO deficiency in older livers exacerbates ferroptosis during ischaemia/reperfusion injury by upregulating ACSL4 and TFRC. Nat Commun. 2024;15(1):4760.
[52] SHI J, XUE X, YUAN L, et al. Amelioration of White Matter Injury Through Mitigating Ferroptosis Following Hepcidin Treatment After Spinal Cord Injury. Mol Neurobiol. 2023;60(6):3365-3378.
[53] 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. Exp Mol Med. 2023;55(11):2402-2416.
[54] LI S, MA S, WANG L, et al. ATF3 as a response factor to regulate Cd-induced reproductive damage by activating the NRF2/HO-1 ferroptosis pathway. Ecotoxicol Environ Saf. 2024;285:117114.
[55] MA H, XING C, WEI H, et al. Berberine attenuates neuronal ferroptosis via the AMPK-NRF2-HO-1-signaling pathway in spinal cord-injured rats. Int Immunopharmacol. 2024;142(Pt B):113227.
[56] RODENCAL J, KIM N, HE A, et al. Sensitization of cancer cells to ferroptosis coincident with cell cycle arrest. Cell Chem Biol. 2024;31(2):234-248.e13.
[57] JIANG W, YU L, MU N, et al. MG53 inhibits ferroptosis by targeting the p53/SLC7A11/GPX4 pathway to alleviate doxorubicin-induced cardiotoxicity. Free Radic Biol Med. 2024;223:224-236.
[58] LIU N, LIN Q, HUANG Z, et al. Mitochondria-Targeted Prodrug Nanoassemblies for Efficient Ferroptosis-Based Therapy via Devastating Ferroptosis Defense Systems. ACS Nano. 2024;18(11):7945-7958.
[59] WANG LL, MAI YZ, ZHENG MH, et al. A single fluorescent probe to examine the dynamics of mitochondria-lysosome interplay and extracellular vesicle role in ferroptosis. Dev Cell. 2024;59(4):517-528.e3.
[60] ZHONG S, CHEN W, WANG B, et al. Energy stress modulation of AMPK/FoxO3 signaling inhibits mitochondria-associated ferroptosis. Redox Biol. 2023;63:102760.

(责任编辑：MZH，ZN，QY，YJ)