DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.08.029

基于血浊理论探讨铁死亡与帕金森病的关系

刘绮瑛[1],赵艳赛[1],裘涛[2]
(1.浙江中医药大学,浙江 杭州 310000;2.浙江省中医院,浙江 杭州 310000)

摘要:血浊是指血液循行失常,失去其清纯状态的一种病理现象或其产生的病理产物。帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种慢性进行性神经退行性疾病,随着人口老龄化的加重,其患病率正逐年上升。多位医家认为PD患者多为本虚标实之证,以肝肾亏虚为病之本,以风、痰、火、瘀、毒为病之标。随着PD的进展,清浊升降失常,血浊内生,蓄积于内,阻滞经络,脏腑功能失调,最终导致PD临床症状的出现或加重。故认为血浊留滞为PD的基本病机变化。多项研究发现铁死亡作为一种铁依赖性的以脂质过氧化为特点的细胞死亡形式,与PD的发生发展密切相关。铁、脂的异常积累是铁死亡的病理特征,也是血浊的微观体现之一,随着铁、脂的持续积累,多巴胺能神经元逐渐受损死亡,促使PD的进展。血浊理论的提出为解释PD的机制以及指导PD的临床防治提供了新思路。在血浊理论指导下,提出活血化瘀、解毒化浊、和脉复清的治法,同时结合临床研究,以铁死亡为切入点,配合西药使用实现对PD的协同干预,减少西药的使用剂量或不良反应,提高治疗的有效率。

关键词:帕金森病;铁死亡;血浊理论;铁沉积;脂质过氧化
中图分类号:R277.742.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)08-0145-04

Exploring Relationship between Ferroptosis and Parkinson's Disease Based on Blood Turbidity Theory

LIU Qiying[1],ZHAO Yansai[1],QIU Tao[2]
(1. Zhejiang Chinese Medical University,Hangzhou 310000,Zhejiang,China;
2. Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine,Hangzhou 310000,Zhejiang,China)

Abstract:Blood turbidity refers to a pathological phenomenon where blood either loses its purity or its circulation due to various internal and external factors,or it can refer to a pathological product resulting from a disease. Parkinson's disease(PD) is a chronic,progressive neurodegenerative disease,and its prevalence is increasing annually alongside the aging of the population. Many medical practitioners consider that patients with PD are primarily characterized by deficiency of liver and kidney syndrome as the root cause,along with symptoms such as wind,phlegm,fire,stasis and toxicity. As PD progresses,there is a disruption in the balance between the turbid and the clear elements;blood turbidity is generated and accumulates,obstructing the meridians and collaterals,and causing internal organ dysfunction,which ultimately leads to the emergence or exacerbation of PD symptoms. Therefore,the article posits that blood turbidity stagnation is a fundamental pathogenic change in PD. Numerous studies have established that ferroptosis,an iron-dependent form of regulated cell death characterized by lipid peroxidation,is closely associated with the development of PD. The abnormal accumulation of iron and lipids is a pathological hallmark of ferroptosis and represents one of the microscopic manifestations of blood turbidity. The continuous accumulation of iron and lipids leads to the gradual damage and demise of dopaminergic neurons,thereby contributing to the progression of PD. The blood turbidity theory offers a novel perspective for elucidating the mechanisms of PD and guiding its clinical prevention and treatment. Guided by the theory of blood turbidity,this paper proposes a treatment approach that involves activating blood circulation and resolving blood stasis,detoxifying and resolving the turbidity,as well as harmonizing meridians to restore the clear. It also integrates the clinical research to achieve a synergistic intervention in PD,targeting ferroptosis as an entry point,and employing Western pharmaceuticals to reduce side effects or dosages,thereby increasing the treatment effectiveness.

Keywords:Parkinson's disease;ferroptosis;blood turbidity theory;iron deposition;lipid peroxidation

帕金森病(parkinson's disease,PD)是以黑质致密部多巴胺能神经元丢失为特征的进行性神经退行性疾病,其临床表现涵盖广泛的运动功能障碍,具体包括肌张力异常增高、运动速度减慢、静止性震颤以及姿势与平衡失调等,同时还伴随着多种非运动性症状的出现,诸如睡眠障碍、情绪焦虑与抑郁、认知功能减退以及自主神经调节功能受损等[1]。鉴于人口老龄化趋势的加剧,预计未来我国PD患者的数量将持续攀升。随着PD病程的不断进展,患者的日常自理能力将逐渐遭受更为严重的损害,从而对社会的医疗保障体系构成沉重的压力[2]。

基金项目:国家自然科学基金项目面上项目(81774230);国家中医药管理局裘昌林全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2012〕149);浙江省中医药科技计划基金项目(2024ZL050)
作者简介:刘绮瑛(1999-),女,浙江杭州人,硕士在读,研究方向:中西医结合神经内科。
通讯作者:裘涛(1976-),女,浙江杭州人,教授、主任中医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合神经内科。E-mail:qiutao2002002@163.com。

PD的病因和发病机制复杂,目前仍未完全明确。目前研究显示,铁死亡与PD密切相关。铁死亡是一种新型可调控细胞死亡类型[3]。铁离子选择性地在大脑黑质部积累,进而引发细胞内脂质过氧化损伤,这一过程最终会诱导多巴胺能神经元的死亡[4],促使PD发病或病程进展。此外,α-突触核蛋白(alpha-synuclein,α-syn)的异常积累在PD发病中越来越受到重视,研究显示其构成了PD病情发展的关键节点之一[5],且黑质中的铁沉积与α-syn共定位[6]。

在中医中,PD属于"颤病""拘病"或"颤拘病"范畴,"颤病"以静止性震颤为主,"拘病"以肌肉紧张拘痉、运动迟缓为主,二者皆明显者可拟诊为"颤拘病"[7]。目前研究证实中医在中西医联合治疗PD中展现出"强化西药疗效与减轻毒性"的效能,这一作用机制不仅增强了治疗效果,还减少了西药使用剂量。因此,中西医结合疗法凭借"全面辨识与并重防治"的策略,实现了对PD症状的协同控制,此举有助于疾病缓解或好转,大幅提高患者的生活质量。

血浊是指在各种内外因的影响下,血液失去其清纯状态或丧失循行规律的一种病理现象或其产生的病理产物[8]。中医血浊理论散见于前人的很多理论探讨及经验记载之中。基于当前社会致病因素和疾病谱系分布的情况,国医大师王新陆教授在21世纪初期提出了全新的"血浊"的病理学概念。在此理论中,血浊不仅被视为一种病理产物,同时也扮演着继发性致病因素的角色,能够损害脏腑的正常功能,进而诱导多种疾病的发生与发展[9]。多数医家认为肝肾亏虚是PD发病之本,风、痰、火、瘀、毒为PD致病之标。PD的病理产物痰火瘀毒皆可属于血浊之类。铁死亡中的铁沉积、脂质过氧化氢(lipid hydroperoxides,LOOH)的积累亦与血浊理论相契合。中医治疗讲究未病先防、既病防变,未防痰火瘀毒促进PD疾病的传变,当在培补正气的同时,辨证地辅以活血化瘀,清热化痰,标本同治,抑制病情的进展。

经过各代医家的总结,血浊理论在临床应用中有一定优势。本文从铁死亡角度探讨血浊理论在帕金森病中的发病机制及治疗的指导意义。

1 血浊理论的病机内涵

浊为阴邪,病位在血。根据古代文献描述,浊与清相对,有秽浊、污浊之意。"血""浊"二字并用首见于《黄帝内经》。《灵枢·逆顺肥瘦》中的"此人重则气涩血浊"首次从生理层面指出气有涩滞,血有浓浊[10]。《中医基础理论》阐释了"气能载血,气能行血"的理论,周学海在《读医随笔》中进一步指出"气虚不足以推血,则血必有瘀",揭示了气的运行状况与血的质地之间相互影响的关系,即血质稠厚浑浊会导致气的运行受阻,气虚亦会造成血液运行不畅而瘀滞。《伤寒杂病论》中的"胃中苦浊",《证治准绳·女科》中的"清则运为精华,浊则凝为痰饮"以及《证治准绳》中的"浊病在精道"就是以"浊"来指代机体代谢产物中的病理产物部分。

王新陆教授根据临床经验总结了血浊致病导致的临床征象,其中包括分泌物或排泄物秽浊不清以及相应化验指标异常等。血浊随血液遍循全身,最初阶段可能尚无明显症状或外在体征,因此血液中化验指标的异常变化成为反映血浊存在的重要迹象之一[9]。正如《临证指南医案》中提到的"经年累月,外邪留着,气血皆伤,其化为败瘀凝瘀,混处经络",当血浊程度加深,阻滞经络,脏腑、经络、官窍的功能失调,相应的症状或体征则随之出现。《灵枢·口问》所言"邪之所在,皆为不足",痰瘀火日久不去,损耗正气,扰乱脏腑气机,清浊升降失常,反促使血浊内生。继而血浊阻滞,形成本虚标实之象。脏腑功能的紊乱与神经元微环境的变异,与清浊升降功能失常、浊邪潜藏滞留之间存在显著的关联性[11]。因此,本文考虑血浊内生为PD的病理基础之一。

2 基于血浊理论论述PD病机

早在秦汉时期,就有关于"震颤"类疾病的记载。《素问·五常政大论篇》描述了其临床表现,如"其病动摇""掉振鼓栗",《黄帝内经》云:"诸风掉眩,皆属于肝"。《医宗金鉴》中提到:"筋不用则弛,血不养则痹,风为动邪,故曰震颤也。"这些话不仅解释了帕金森病的主要症状和病因,还指出了肝肾亏损、阴血不足导致筋脉失养的病因,肝风内动扰动肢体筋脉,故出现震颤现象,此为血浊之"风"。

肾为先天之本,脾为后天之本。脾处中焦,运化水谷精微以滋养五脏,若脾虚则五脏皆失滋养而虚衰。若脾虚失其健运之能,水液代谢失衡,水湿停蓄体内,津液不得正常转化,则易化生血浊之邪,如血瘀、痰浊、浊毒之类。乙癸同源,肾精之充盈,仰赖水谷精微的持续滋养,故而脾虚可致肾虚精亏之状。《素问》云:"五八,肾气衰"。"五八"之后,脏腑之气化机能渐趋衰弱,肾精后继乏源,肾精与肝血之间难以相互滋养充盛,肾气、精、血渐衰,遂气血运行不畅而致瘀。《证治汇补》中提到:"面色如土,四肢痿痹,屈伸不利者,风湿挟痰也。"梅膺祚认为液所以养筋,血涩不行,则痰聚于膈上而手足弱。肝主筋,主疏泄,血浊内生致肝气疏泄不畅,肝失条达,影响形体的活动。《灵枢·邪客》指出:"邪气恶血,不得留住,留则伤筋络骨关节,不得屈伸,故拘挛也。"邪毒与气血互结为瘀,痰瘀凝滞于筋骨脉络,筋脉失于濡养,进而引发肢体拘挛、震颤等症状。而痰瘀毒之类留滞日久生火热,或气血虚所生的虚火,皆可归为血浊之"火"。

王永炎院士认为PD病机属本虚标实,并将PD分为气血两虚证、血瘀风动证、肝肾不足证、血瘀风动证、痰热动风证等5个证型[12]。PD涉及病机错杂,证候繁多,因此某一证型难以涵盖与解释患者当前所有的症状,经辨证为肝肾不足的患者,也可能伴随有血瘀、痰热等血浊留滞的证候。

3 铁死亡在PD发病中的作用机制

PD的主要病理学标志为路易小体,其核心组成部分多巴胺能神经元数量的减少和α-syn的异常积累是PD的病理特征[13]。铁死亡是一种由脂质过氧化驱动的铁依赖性和受调节的细胞死亡形式[14],其受到脑铁的积累,氧化应激以及脂质过氧化等途径的调节[15]。PD病理中存在铁死亡相关证据。

3.1 脂质过氧化 正常生理情况下,机体内的对抗自由基的物质和自由基相互制约,使得氧化系统与抗氧化系统维持着动态平衡。在某些病理条件下,这个动态平衡被打破,机体抗氧化能力下降,体内累积过多的自由基会诱发氧化应激损伤,导致神经元脂质过氧化,改变细胞膜及胞内的蛋白质结构[16]。LOOH维持在正常浓度范围内,对于抑制铁死亡过程至关重要。在谷胱甘肽过氧化物酶家族中,谷胱甘肽过氧化物酶4(Glutathione-peroxidase 4,GPX4)因其是唯一具备还原LOOH能力的成员[17],在调控铁死亡途径中发挥着核心作用。因此,GPX4的减少会引起LOOH的过度累积,导致LOOH的过度累积并破坏细胞膜,最终促使细胞发生铁死亡[18]。

3.2 脑铁沉积 基于铁死亡的发生与发展机理,铁过载所诱导的黑质区域铁离子积聚构成了多巴胺能神经元退行性病变的一个重要病理环节,同时也是PD中铁死亡现象的一个标志性特征[19]。目前脑成像和病理学研究表明,PD患者多巴胺能

神经元丢失的程度随着黑质致密部中铁的积蓄增多而进展[20]。

细胞内的铁循环能够调节铁的生理水平[21]。该过程在氧运输、DNA 合成中起着至关重要的作用,并在三羧酸(tricarboxylic acid,TCA)循环和电子传递链中充当辅酶,最终影响 ATP 的产生。研究表明,Fe^{3+} 通过转铁蛋白受体 1(transferrin receptor protein 1,TFR1)的介导穿过细胞膜,定位于核内体。Fe^{3+} 在这一位置经历还原过程转变为 Fe^{2+},随后借助二价金属转运蛋白 1 释放到细胞质的不稳定的铁池中。细胞利用铁蛋白轻链和铁蛋白重链 1 以无毒、矿化的形式对异常增多、不稳定的铁进行储存,从而保护细胞免受铁毒性。在细胞内铁离子过量的情况下,活性氧(reactive oxygen species,ROS)通过芬顿反应累积,加速了铁死亡过程的发生。

既往研究发现,PD 患者的脑内微观结构发生改变,并且伴随着铁沉积量的异常增高[22],这种变化在基底节核团区域尤为显著[23],且与 PD 的临床发展进程展现出正相关关系[24]。病理性的铁沉积会诱发 α-syn 聚积、过表达、异常折叠等,从而导致路易小体的产生,诱导 PD 的发病。

4 基于血浊理论探讨铁死亡与帕金森病的关系

PD 患者的脑铁异常蓄积以黑质区最为显著[25]。中脑黑质区域是多巴胺能神经元存在的主要部位,由于铁直接参与了多巴胺的合成以及与多巴胺代谢相关的其他酶促和非酶促反应,此区域的铁离子含量尤其丰富。故在人体的生理条件下,铁与脂作为不可或缺的营养物质,可归属于水谷精微之中,为生命活动提供能量[26]。然而,一旦它们的转运过程受阻,超出了机体的正常调节范畴,进入异常蓄积的状态,即被归入血浊的范畴。

随着铁离子与脂质过氧化物异常积聚程度的不断加深,多巴胺能神经元的数量呈现逐渐下降的趋势,进而波及神经系统、内脏器官以及肢体肌肉的正常功能。PD 患者会逐渐出现运动功能减退的症状,包括运动迟缓、静止性震颤、肌肉强直以及姿势与步态的异常;同时,还可能伴随一系列非运动症状,如抑郁情绪、焦虑状态、唾液分泌过多以及嗅觉功能的减退等。

由此看来,铁死亡在 PD 中的致病机理与血浊理论高度相似。且血浊致病具有蕴积不化、焦灼难散的特点,又与 PD 病程日久、缠绵难愈的特点十分契合[11]。

此外有研究表明,铁螯合剂的应用可阻碍铁死亡激活剂诱导的铁死亡,而引入外部铁补充剂诱导细胞内铁过剩可增强脂质过氧化,放大铁死亡激活剂诱导的铁死亡[27]。这与血浊既可内生,又可外感的性质特点相对应[9]。

5 基于血浊理论与铁死亡探索帕金森病的治疗

《赤水玄珠·颤振》认为颤震的病因病机是“木火上盛,肾阴不充,下虚上实,实为痰火,虚则肾亏”,PD 属本虚标实,虚实夹杂之病,依据血浊理论,治法通过“化痰逐瘀”“解毒化浊”“和脉复清”等,利用扶正祛邪、标本兼顾的治疗原则,来达到提高 PD 疗效的目的[28]。

目前开展的研究中何建成[29]及蔡淦[30]教授认为早期 PD 患者临床症状较轻,以非运动症状为主,多以虚、瘀为见,治疗首当补虚养阴、活血化瘀,药选党参、黄芪、山药、熟地等补虚养阴,同时辅以当归、丹参、赤芍等活血化瘀。PD 中期患者临床各种症状逐渐加重,多虚实夹杂,虚为气阴两虚,实为血瘀痰热,需要中西医结合治疗,使用左旋多巴控制运动症状的同时配以相应的中药来减少使用量、延长药效,主以党参、黄芪、西洋参、阿胶等补气养阴,辅以全蝎、鳖甲、水蛭等解毒散结、活血通瘀。晚期患者大多已气血阴阳俱虚,左旋多巴类制剂的不良反应使得病情进一步加重,应当使用养阴复脉、减毒祛瘀之法。何教授认为可选党参、黄芪、西洋参、熟地等补益“虚损”,可用水蛭、穿山甲、川芎等化解“瘀毒”。在治疗过程中,应当注重疏肝和健脾并重,综合考虑患者的心理障碍进行多途径联合治疗。

马云枝教授主张在治疗 PD 的不同时期,强调需详察证候,追溯病因,细致辨析病情的治疗主次。譬如,中期患者常见唇甲舌质紫黯、肌肤甲错,脉沉细涩,此乃瘀血阻滞经络之征象,治疗时应活血化瘀、通络行滞,以血府逐瘀汤为底方,随症加减,同时佐以西药普拉克索、金刚烷胺、多巴丝肼片等西药协同治疗,临床收效显著[31]。

《证治汇补》云:“人之气道,贵乎调顺,则津液流通,何痰之有?”裴媛教授认为不良的生活方式和习惯易损耗气血,进而引发帕金森病[32]。在当代社会,生活步伐日益加速,竞争态势愈发激烈,人们常处于精神紧绷的状态,情志失和,进而引发肝气郁结,血行不畅而致瘀[33];过度思虑,或饮食习惯不良,偏好肥腻甘甜之物,又或是过度劳累、安逸失衡均会损耗脾气。脾胃功能衰弱,气血生化乏源,终致气血不足,同时易滋生血浊之邪,从而加速 PD 的发生与发展。目前已有多项研究发现,过量的铁累积、铁缺乏会促使抑郁焦虑样行为的发生,但如何准确平衡体内铁含量来抗焦虑抑郁还需进一步研究[34]。因此 PD 患者日常生活中宜保持良好规律的生活习惯和饮食习惯,愉快的心情,气机调畅,气血生化充足,五脏六腑皆有所养,有助于抑制铁死亡以及 PD 进展。此外,中医传统运动如八段锦、五禽戏及太极拳,已被证实能够改善患者的运动功能[35]和平衡能力,同时对非运动症状如抑郁、睡眠障碍等也具有积极影响[36]。

罗甲第等[37]通过数据挖掘发现,在中医药治疗帕金森病的用药规律中药物功效以补虚药为主,兼以熄风止痉、活血化瘀。而 PD 晚期病人多肝肾亏虚,风、火、痰、瘀、毒交织,阻滞经脉及脑络。通过 Meta 分析,张艺等[38]发现天麻钩藤饮联合西药治疗 PD 可以提高治疗的有效率。天麻钩藤饮之配伍,集平肝潜阳、熄风止痉之药与清热凉血、安神定志之品于一体。其中,天麻与钩藤作为方剂之君药,引领全方功效。已有研究证实天麻对 PD 小鼠的神经元有保护作用,且可能与其抗凋亡机制相关[39]。天麻中的天麻素对氧化应激和神经元细胞凋亡、α-syn 的积累有抑制作用[40]。同样,钩藤的有效组分亦展现出神经保护效能。郭宇婷[41]的研究揭示,天麻钩藤饮不仅具备抗氧化应激的作用,还能显著减少 PD 模型小鼠中脑黑质区的脑铁沉积,并缓解神经元线粒体的损害。其中机制涉及 GPX4 和 FTH 表达的上调,以及环氧化酶-2 及长链酰基辅酶 A 合成酶 4 表达的下调。通过这些途径调节脂质代谢,对神经细胞的铁死亡过程有一定抑制作用。

此外,艾灸作为中医特色治疗之一,有着行气活血化瘀等多重作用,高达等[42]研究发现艾灸可能通过降低 SNX5 基因的表达抑制 PD 模型小鼠神经元铁死亡的发生。

6 小结

血浊理论为未病先防、既病防变之重要理论依据,在预见现代无显著症状疾患方面具有其独到之处。PD 症状多样化,个体差异性明显,甚至早期症状特异性不强或有隐匿性。随着临床辅助检查技术的发展,我们能够更早地关注到 PD 患者的血液化验或特异性检查的异常,同时运用中医四诊手段对病情综合评估,早发现、早诊断、早治疗对于 PD 的治疗和预后都具

有重大意义。本文立足于血浊理论,对铁死亡和帕金森病的关系进行探究。铁死亡在 PD 的发病机理中扮演重要角色,且与 PD 的疾病进展呈正相关关系。针对血浊这一治疗靶点,采取解毒化浊、和脉复清的治法,为减轻铁死亡的发生以及中医药防治 PD 提供新视角和思路。

参考文献

[1] 陈秋霞,李蒙燕,王婷. 帕金森病治疗现状及新进展[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2024,33(9):807 - 812.
[2] 胡王娟,唐荣珠,龚思媛,等.《帕金森病的多学科康复护理:国际共识声明》解读[J]. 重庆医学,2024,53(23):3521 - 3526,3534.
[3] COSTA I, BARBOSA D J, BENFEITO S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases[J]. Pharmacol Ther, 2023, 244: 108373.
[4] DIXON S J, PRATT D A. Ferroptosis: a flexible constellation of related biochemical mechanisms[J]. Mol Cell, 2023, 83(7): 1030 - 1042.
[5] 王鹏, 李敏, 王亮, 等. 帕金森病肾虚血瘀证的生物学基础探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(4): 559 - 561.
[6] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 49.
[7] 雒晓东, 李哲, 朱美玲, 等. 帕金森病(颤拘病)中医临床诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2021, 62(23): 2109 - 2116.
[8] 王新陆. 论脑血辨证[J]. 山东中医杂志, 2002, 21(5): 259 - 263.
[9] 王新陆,王栋先. 血浊的性质特点和辨证论治[J]. 天津中医药, 2020, 37(2): 148 - 152.
[10] 王新陆. “浊”与“血浊”[J]. 天津中医药, 2019, 36(9): 833 - 838.
[11] 王凯悦, 孙田烨, 王越, 等. 从“清浊相干”理论与铁死亡的相关性探讨癫痫病机[J]. 中医学报, 2024, 39(6): 1177 - 1181.
[12] 王永炎, 蒋达树, 侯力娜, 等. 中医药治疗震颤麻痹综合征 35 例疗效观察[J]. 中医杂志, 1986, 27(8): 22 - 24.
[13] REICHERT C O, DE FREITAS F A, SAMPAIO - SILVA J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8765.
[14] 王灿雨, 刘晓龙, 孙玉, 等. 铁死亡及其在神经退行性疾病中的研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(10): 1801 - 1806.
[15] DING X S, GAO L, HAN Z, et al. Ferroptosis in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. Ageing Res Rev, 2023, 91: 102077.
[16] ZHOU C, HUANG Y, PRZEDBORSKI S. Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1147: 93 - 104.
[17] COZZA G, ROSSETTO M, BOSELLO - TRAVAIN V, et al. Glutathione peroxidase 4 - catalyzed reduction of lipid hydroperoxides in membranes: The polar head of membrane phospholipids binds the enzyme and addresses the fatty acid hydroperoxide group toward the redox center[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 112: 1 - 11.
[18] BAI L P, YAN F, DENG R H, et al. Thioredoxin - 1 rescues MPP^+/MPTP - induced ferroptosis by increasing glutathione peroxidase 4[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(7): 3187 - 3197.
[19] 张亮, 廖勇群, 夏秦川, 等. 铁死亡调控信号通路以及在相关疾病中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(2): 227 - 234.
[20] DEPIERREUX F, PARMENTIER E, MACKELS L, et al. Parkinson's disease multimodal imaging: F - DOPA PET, neuromelanin - sensitive and quantitative iron - sensitive MRI[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2021, 7(1): 57.
[21] WANG S M, GUO Q Y, ZHOU L L, et al. Ferroptosis: a double - edged sword[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 265.
[22] TAN S, HARTONO S, WELTON T, et al. Utility of quantitative susceptibility mapping and diffusion kurtosis imaging in the diagnosis of early Parkinson's disease[J]. NeuroImage Clin, 2021, 32: 102831.
[23] JIANG H, SONG N, JIAO Q, et al. Iron pathophysiology in parkinson diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1173: 45 - 66.
[24] 张利杰, 吴硕, 郝梦蝶, 等. 铁沉积在帕金森病铁死亡中研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(10): 1069 - 1072.
[25] 蒋爽, 阿卜杜热合曼·阿卜力米提, 邵华, 等. 早、中晚期帕金森病患者脑铁沉积与微观结构变化特点及相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2024, 43(6): 912 - 916.
[26] 黄玉迎, 杨培伟, 王晓杰, 等. 基于土壅木郁理论探讨铁死亡与代谢相关脂肪性肝病的关系[J]. 陕西中医, 2024, 45(10): 1395 - 1398.
[27] WINN N C, VOLK K M, HASTY A H. Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage “ferrostat”[J]. JCI Insight, 2020, 5(2): e132964.
[28] 贾思涵, 连妍洁, 尚菊菊, 等. 基于血浊理论探讨氧化应激与心肌纤维化的关系及中医辨治[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(6): 741 - 746.
[29] 徐鹏恒, 夏菁, 王利. 何建成分阶段治疗帕金森病的思路与方法[J]. 中医文献杂志, 2018, 36(5): 39 - 42.
[30] 潘卫东, 朱旭莹, 蔡淦. 从脾分期辨证论治帕金森病: 丁氏内科程门雪流派学术思想的应用[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2021, 17(1): 1 - 5.
[31] 娄爱琴, 沈晓明, 马云枝. 马云枝分期治疗帕金森病经验[J]. 中医杂志, 2018, 59(7): 558 - 560.
[32] 王以超. 裴媛教授以益气养血法论治帕金森病经验总结[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
[33] 李花. 中医“肝脾相关”的理论和应用研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.
[34] 杜书琴, 钱立锋, 熊烈, 等. 铁死亡: 抑郁症治疗的新靶点[J]. 中国全科医学, 2024, 27(12): 1417 - 1423.
[35] 蒋琦锐, 侯炎冰, 商慧芳. 帕金森病冻结步态康复治疗的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2023, 33(4): 297 - 302.
[36] 李翠景, 常红, 魏娜, 等. 八段锦运动疗法对帕金森病合并轻中度抑郁患者生活质量及抑郁症状的干预效果观察[J]. 北京中医药, 2019, 38(11): 1129 - 1131.
[37] 罗甲第, 袁昌杰, 谭碧海. 基于数据挖掘探讨中医药治疗帕金森病的用药规律[J]. 医学信息, 2024, 37(20): 11 - 19.
[38] 张艺, 韦珊瑶, 蓝施乐, 等. 天麻钩藤饮治疗帕金森病 Meta 分析[J]. 河南中医, 2020, 40(12): 1868 - 1874.
[39] 张大燕, 文欢, 王伟, 等. 天麻对帕金森小鼠神经元保护作用机制的转录组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 73 - 81.
[40] YAN J Y, YANG Z S, ZHAO N H, et al. Gastrodin protects dopaminergic neurons *via* insulin - like pathway in a Parkinson's disease model[J]. BMC Neurosci, 2019, 20(1): 31.
[41] 郭宇婷. 天麻钩藤饮调控 ACSL4 介导的脂质过氧化抑制细胞铁死亡延缓 PD 进程的初步研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
[42] 高达, 黎庆连, 王启章, 等. 艾灸调控 SNX5 对帕金森病模型小鼠神经元铁死亡的影响[J]. 针刺研究, 2024, 49(7): 736 - 742.