

基于“形气神”理论探析缺血性脑卒中的神经元铁死亡机制的临床内涵

吴盼盼, 郭涛*

南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210000

DOI:10.61369/MRP.2025060024

摘要：缺血性脑卒中（IS）因其高致残率、复发率及致死率，临床治疗亟需突破再灌注后神经损伤的干预瓶颈。铁死亡作为由脂质过氧化与活性氧异常蓄积驱动的新型细胞死亡方式，已被证实参与脑缺血再灌注损伤的病理进程。中医学认为，IS属“中风”范畴，病机关键为风火痰瘀阻脑络，导致形、气、神三者失和，进而引发肢体功能障碍与神经损伤。本文基于中医“形气神一体”理论，探讨IS病程中形气神受损与神经元铁死亡的内在关联，揭示中医药通过调和形、气、神以调控铁死亡通路的潜在靶点。

关键词：缺血性脑卒中；铁死亡；形气神一体；脂质过氧化

Clinical Connotation of Neuronal Iron Death Mechanism in Ischemic Stroke Based on the Theory of “Form, Qi and Spirit”

Wu Panpan, Guo Tao*

Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000

Abstract： Ischemic stroke (IS), due to its high disability, recurrence, and mortality rates, urgently requires breakthroughs in clinical interventions to overcome the bottleneck of neuroprotection following reperfusion. Ferroptosis, a novel form of cell death driven by lipid peroxidation and abnormal accumulation of reactive oxygen species (ROS), has been confirmed to participate in the pathological process of cerebral ischemia-reperfusion injury. In Traditional Chinese Medicine (TCM), IS belongs to the category of "wind stroke". Its core pathogenesis involves wind, fire, phlegm, and stasis obstructing brain collaterals, leading to the disharmony of body, qi, and spirit. This disharmony subsequently triggers limb dysfunction and neural damage. Based on the TCM theory of "body-qi-spirit integration", this paper explores the intrinsic relationship between the impairment of body, qi, and spirit during IS progression and neuronal ferroptosis. It further reveals potential therapeutic targets through which TCM may regulate ferroptosis pathways by harmonizing body, qi, and spirit.

Keywords： ischemic stroke; iron death; form, qi and spirit; lipid peroxidation

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是因各种原因导致其脑组织局部供血区域发生急性缺血、缺氧，局灶性神经功能缺损甚至坏死的一类脑血管疾病^[1]。目前，治疗的关键以尽早、尽快地恢复缺血半暗带区及濒死脑组织的血液供给^[2]。因此，探索有效降低脑缺血再灌注损伤的疗法尤为重要。铁死亡是一种新发现的由细胞内活性氧（ROS）聚集、脂质过氧化引发的细胞死亡类型，近年发现铁死亡在脑缺血再灌注的发展过程中发挥了重要作用^[3]。

中医学认为脑卒中属“中风”范畴，在中风早期，风、火、痰、瘀等邪气上扰脑窍，致使血脉凝结，脑窍受阻，气血不得上输，故髓海失充，神失所养。本文就IS发病过程中形气神受损与“铁死亡”的相关性展开研究。

作者简介：吴盼盼（2000.04-），女，汉族，陕西榆林人，硕士研究生在读，南京中医药大学附属医院，研究方向：急诊医学的中西医临床研究。

通讯作者：郭涛（1977.10-），男，汉族，江苏南京人，主任医师，教授，博士研究生导师，学士学位，南京中医药大学附属医院，研究方向：急诊医学。

一、形气神一体理论与缺血性脑卒中的病理关系

（一）脑之形损

脑为髓海，髓是脑功能的物质基础。《灵枢·海论》云：“髓不足，则脑转耳鸣，胫酸眩冒，目无所见，懈怠安卧”，提示脑髓亏虚是缺血性卒中的形质损伤核心。

（二）脑之气虚

气为血之帅，脑气的正常循行是维持脑神功能的关键。一是脾胃虚弱或年老气衰，气化无力推动血行，血滞为瘀，形成“气虚血瘀”之证。二是肝肾阴虚导致肝阳化风，气血逆乱上冲于脑，形成“风火相煽”的急性期标实证。三是痰瘀互结阻碍气机升降，清阳不升则脑窍蒙蔽，引起意识障碍，浊阴不降则腑气不通，形成“闭证”或“腑实证”。

（三）脑之神衰

脑为“元神之府”，缺血性卒中后，脑髓受损则“神机失用”，表现为：急性期风火痰瘀上扰清窍，可见神识昏蒙或烦躁不安；恢复期髓海空虚，出现记忆减退、反应迟钝。

二、缺血性脑卒中与神经元铁死亡机制

铁死亡与铁代谢紊乱、氧化应激和脂质过氧化等密切相关，在缺血再灌注损伤、血脑屏障破坏及神经元凋亡等缺血性脑卒中关键病理环节中扮演着重要角色^[4]。

（一）细胞内铁超载是脑缺血后触发铁死亡的关键起点

神经细胞铁稳态依赖细胞内外铁的摄与排的动态平衡。缺血性脑卒中发生后，缺血缺氧的打击下，神经元和少突胶质细胞对Fe⁺的摄取增加，血脑屏障的完整性被破坏，导致血浆中的转铁蛋白-铁复合物通过转铁蛋白受体内吞进入神经元。同时，神经元内储存铁的铁蛋白在缺氧或活性氧（ROS）刺激下发生自噬降解，进一步释放游离铁，使细胞对铁死亡敏感。铁代谢的动态平衡被打破：一方面，二价金属离子转运蛋白和TfR1表达上调加速铁摄入；另一方面，铁输出蛋白FPN1被铁调素结合降解，导致细胞内铁滞留。这种“只进不出”的铁代谢失衡使得Fe²⁺在神经元内异常蓄积，通过芬顿反应产生活性极强的羟基自由基，为后续脂质过氧化埋下伏笔^[5]。

（二）脂质过氧化是铁死亡的标志性事件

氧与脂质结合后形成过氧自由基而产生脂质过氧化物的过程即脂质过氧化。缺血性脑卒中发生后，过量铁通过芬顿反应产生大量ROS，而细胞内ROS主要由超氧阴离子、过氧化氢（H₂O₂）和羟基自由基（OH）组成。铁离子（Fe²⁺）在芬顿反应中作为催化剂参与产生OH和脂质过氧化过程，促进脂质过氧化物积累，最终导致铁死亡^[6]。

（三）谷氨酰胺代谢的受阻导致神经元的抗氧化防御系统全面崩溃

GPX4是一种谷胱甘肽（GSH）依赖性酶，具有抑制脂质氢过氧化物（ROOH）积累的能力^[7]。脑卒中时System Xc⁻功能被抑制，GSH合成减少，GPX4表达降低，脂质过氧化物积累和ROS募集，从而引发铁死亡的发生^[8]。

三、形气神一体理论与神经元铁死亡机制的关系

脑梗死发生的核心病理机制为卒中后级联损伤破坏血脑屏障，进而炎症因子和自由基等毒性代谢产物过度蓄积。中医病机认为风火痰瘀损伤玄府，导致开阖过度，进而气血津液外渗，稽留不化，阻滞脑络，从而变生诸症。中西医对脑梗死的核心病机认识高度契合，即为“浊毒浸淫玄府，血瘀损伤脑络”。

（一）脑之形损与缺血性脑卒中神经元铁死亡的结构性关联

缺血缺氧触发铁代谢紊乱，Fenton反应催化脂质过氧化，攻击富含多不饱和脂肪酸的神经元膜系统，引发线粒体嵴消失、溶酶体膜通透性改变等超微结构损伤，形成脑组织坏死核心区的“空洞化”病理特征，与中医“髓海空虚”的形质病变相呼应。铁超载通过Fenton反应催化羟基自由基生成，在基底节等铁富集脑区形成病理性铁沉积灶，与中医“瘀阻脑络”所致的形质改变相呼应。从中西医结合视角，脑之形损既是铁死亡代谢危机的终末表现，也是“精气耗散，髓海失养”的物质基础，中医治疗需注重填髓以充形。

（二）脑之气虚与线粒体能量代谢失衡

线粒体在缺血性脑卒中后的神经元铁死亡的过程中发挥了“双重作用”：既是ROS的主要来源，也是铁死亡的执行者。现代研究提示，中医的“气”与线粒体能量代谢存在潜在关联^[9]。缺血性脑卒中时氧自由基产生是典型的线粒体功能障碍的表现形式，气虚是脑卒中初期的病机所在。氧自由基是在缺血缺氧的气虚的状态下产生的“邪”，气虚则邪气内生，氧自由基生成。反之，氧自由基大量生成又助长邪气，使气虚更甚，这与缺血再灌注引起的“气虚血瘀”的病机类似^[10]，Fe²⁺持续催化脂质过氧化，GPX4失活致线粒体膜结构崩解，而ATP耗竭削弱细胞修复能力，形成能量代谢崩溃与氧化损伤相互放大的病理，同时符合中医“气不摄精则精微失守”的病机，治疗上需大补元气以固形质。

（三）脑之神衰与铁死亡诱发的神经元功能失用

在缺血性脑卒中中，中医“气-血-精”失衡对应线粒体氧化磷酸化障碍、ATP耗竭及Drp1介导的线粒体过度分裂，导致神经元丢失和突触可塑性下降，表现为认知功能减退和运动障碍等“神机失用”特征。而神经炎症放大神机失用，铁死亡释放HMGB1等危险信号，激活小胶质细胞M1极化，释放IL-1β和TNF-α，形成促炎微环境^[11]，加剧神经元突触可塑性损伤。治

疗上，应在醒神调机的同时祛邪。

四、小结

形气神一体理论为神经元铁死亡提供了“结构－能量－功

能”的治疗框架，中医方面则需“固形填髓、益气通络、醒神调机”等治则同时发挥作用，通过调控铁代谢、线粒体动力学及神经炎症，实现脑损伤的多靶点干预。

参考文献

[1]Bulli I, Dettori I, Coppi E, Cherchi F, Venturini M, Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Nocentini A, Supuran CT, Pugliese AM, Pedata F. Role of Carbonic Anhydrase in Cerebral Ischemia and Carbonic Anhydrase Inhibitors as Putative Protective Agents. *Int J Mol Sci.* 2021 May 10;22(9):5029.

[2]Lan B, Ge JW, Cheng SW, Zheng XL, Liao J, He C, Rao ZQ, Wang GZ. Extract of Naotaifang, a compound Chinese herbal medicine, protects neuron ferroptosis induced by acute cerebral ischemia in rats. *J Integr Med.* 2020 Jul;18(4):344–350.

[3]Hu X, Bao Y, Li M, Zhang W, Chen C. The role of ferroptosis and its mechanism in ischemic stroke. *Exp Neurol.* 2024 Feb;372:114630.

[4]Ren JX, Sun X, Yan XL, Guo ZN, Yang Y. Ferroptosis in Neurological Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2020 Jul 13;14:218.

[5]Chen Y, Fan H, Wang S, Tang G, Zhai C, Shen L. Ferroptosis: A Novel Therapeutic Target for Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Aug 10;9:688605.

[6]Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthonymuthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayır H. Oxidized arachidonic and adrenergic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2017 Jan;13(1):81–90.

[7]Cheng Y, Song Y, Chen H, Li Q, Gao Y, Lu G, Luo C. Ferroptosis Mediated by Lipid Reactive Oxygen Species: A Possible Causal Link of Neuroinflammation to Neurological Disorders. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Oct 23;2021:5005136.

[8]Liu CP, Zheng S, Zhang P, Chen GH, Zhang YY, Sun HL, Peng L. Decreased serum SLC7A11 and GPX4 levels may reflect disease severity of acute ischaemic stroke. *Ann Clin Biochem.* 2024 Dec 4;45632241305927.

[9]曾媛媛, 朱其凤, 张永全. 缺血性脑卒中与相关信号通路的关系及中医药调控的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(20): 252–263.

[10]徐清玲, 张楷利. 益气化痰汤辅助缺血性脑卒中气虚血瘀证疗效观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2024, 40(4): 715–717.

[11]Deng Z, He M, Hu H, Zhang W, Zhang Y, Ge Y, Ma T, Wu J, Li L, Sun M, An S, Li J, Huang Q, Gong S, Zhang J, Chen Z, Zeng Z. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation. *Autophagy.* 2024 Jan;20(1):151–165.