

• 新进展 •

脂氧合酶在铁死亡驱动阿尔茨海默病中作用的研究进展



扫描二维码
查看原文

于放¹, 马晶莹¹, 马旺然¹, 常翔²

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知功能下降为主要特点的神经退行性疾病。铁死亡是一种与神经退行性疾病相关的新型细胞调控性死亡方式,其中包括AD。铁死亡的核心过程是脂质过氧化引起细胞死亡,而脂氧合酶(LOX)在介导脂质过氧化方面发挥了重要作用。此外,脂质机制/途径的失调与许多神经退行性疾病有关,AD就是其中之一。越来越多的研究表明,LOX与AD的关系密切,LOX表达水平在AD患者大脑中升高,对 β -淀粉样蛋白(A β)及Tau蛋白代谢、突触完整性及认知功能有一定影响。本文旨在分析LOX在铁死亡驱动AD中的关键作用,重点包括LOX的代谢过程、LOX与AD的关系、LOX抑制剂对AD的作用。

【关键词】 阿尔茨海默病; 脂氧合酶; 铁死亡; β -淀粉样蛋白; Tau蛋白; 认知功能; 综述

【中图分类号】 R 745.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.282

于放, 马晶莹, 马旺然, 等. 脂氧合酶在铁死亡驱动阿尔茨海默病中作用的研究进展 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30 (12): 128-132, 136. [www.sxnf.net]

YU F, MA J Y, MA W R, et al. Research progress of the role of lipoxygenase in ferroptosis driving Alzheimer's disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (12): 128-132, 136.

Research Progress of the Role of Lipoxygenase in Ferroptosis Driving Alzheimer's Disease YU Fang¹, MA Jingying¹, MA Wangran¹, CHANG Xiang²

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Encephalopathy Department, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China

Corresponding author: CHANG Xiang, E-mail: 155276065@qq.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive decline. Ferroptosis is a novel cell-regulated mode of death associated with a variety of neurodegenerative diseases, including AD. Lipoxygenase (LOX) plays an important role in mediating lipid peroxidation, which is the core process of ferroptosis. In addition, impairment of lipid mechanisms/pathways is associated with many neurodegenerative diseases, of which AD is one. More and more studies have shown that LOX is closely related to AD, and the level of LOX increases in the brain of AD patients, which has a certain influence on the metabolism of amyloid beta (A β) and Tau proteins, synaptic integrity and cognitive function. This article aims to analyze the key role of LOX in AD driven by ferroptosis, focusing on the metabolic process of LOX, the relationship between LOX and AD, and the effect of LOX inhibitors on AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; Lipoxygenase; Ferroptosis; β -amyloid protein; Tau protein; Cognitive function; Review

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病,是老年人群认知功能减退的主要原因^[1]。全球有3 000多万AD患者,其财政负担高达5万亿美元^[2]。预计到2050年,将有1.52亿AD患者^[3],AD已成为影响人民健康和生活质量的重要问题。AD的主要病理学特点是大量的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)在细胞外

沉积形成老年斑以及细胞内高度磷酸化的Tau蛋白形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)^[4]。铁死亡是近年来发现的一种新型细胞调控性死亡方式,与AD的发生和发展紧密相关。其中,铁死亡可与A β 和Tau蛋白相互作用^[5],进一步加重AD的病情^[4, 6]。近年来,随着对AD发病机制的不断研究,发现脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)的活化与AD发病密切相关,并影响着A β 和Tau蛋白的代谢、突触完整性和认知功能^[7]。脂质过氧化是铁死亡的关键环节^[8],脂质代谢紊乱参与了AD疾病的进展^[9]。本文旨在分析LOX在铁死亡驱动AD中的关键作用,重点包括LOX的代谢过程、LOX与AD的关系、LOX抑制剂对AD的作用。

基金项目: 西安市科技局项目 [20YXYJ0012 (7)]

1.712046陕西省咸阳市, 陕西中医药大学

2.710021陕西省西安市中医院脑病科

通信作者: 常翔, E-mail: 155276065@qq.com

1 铁死亡与AD

1.1 铁死亡与A β 相互作用 大脑皮质及海马区的A β 在细胞外沉积形成老年斑是AD的病理特征之一^[4]。A β 是由 β 分泌酶和 γ 分泌酶切割淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 后的产物, 其升高是神经元损伤和死亡的主要原因。作为铁依赖的机制, 铁在铁死亡中发挥着重要作用^[10]。一方面, 脑铁异常增高可能在AD发病过程中起重要作用, 其可加剧A β 的生成和积累^[4, 11]; 另一方面, 脑组织中的铁主要来源于脑微血管中运输的血清铁^[12]。血浆中的Fe²⁺和Fe³⁺可与APP和A β 相互作用, 从而加剧淀粉样体的积聚^[13]。不仅如此, A β 将Fe³⁺还原为Fe²⁺时可产生过量自由基并诱导神经元损伤^[5]。临床研究也证实了这一情况, 有研究者在AD患者大脑皮质、皮质下和白质区域观察到铁含量升高, 并推测大脑中铁含量升高在AD病理发展中发挥着重要作用^[4]。此外, A β 还会损伤线粒体功能, 将Fe³⁺转化为Fe²⁺, 同时诱导氧化应激, 从而加重铁超载, 进一步加重铁死亡^[4]。

1.2 铁死亡与Tau蛋白相互作用 神经元内Tau蛋白过度磷酸化形成NFT也是AD的病理特点之一^[4]。Tau蛋白与微管的稳定性有关, 当其磷酸化程度较高时开始聚合成成对的螺旋丝, 然后聚集并沉淀形成NFT, 进一步使微管分解, 进而导致神经元死亡^[14]。Tau蛋白可通过细胞膜的转运来调控细胞内铁外流, 促进铁的输出, 而Tau蛋白的高度磷酸化和聚集可能影响铁外流, 从而使神经元铁沉积, 进一步促进NFT的生成, 形成恶性循环^[6]。脑铁稳态失调与Tau蛋白和NFT息息相关, 铁可调控Tau蛋白的磷酸化程度并诱导异常磷酸化Tau蛋白的积聚^[5]。过量的铁还可以促进Tau蛋白的磷酸化, 从而促进NFT的生成, 最终导致神经元和突触的功能受损。LEI等^[15]研究发现, 敲除Tau基因后大鼠会产生年龄依赖性的铁积累和脑萎缩。此外, 有研究者在神经元NFT中也发现了铁离子的异常沉积, 这可能与AD发病过程中Tau蛋白间接参与神经元铁离子的传递有关^[16]。

2 LOX与铁死亡

LOX是一种含铁的双加氧酶, 该家族成员在生物体内催化含有顺, 顺-1, 4-戊二烯结构的多元不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA), 从而生成相应脂质, 可加速氧与花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)、二十二碳六烯酸和其他PUFA化合物的立体选择性结合^[17], 在炎症发生中起重要作用^[18]。研究指出, LOX (特别是15-LOX1) 是铁死亡的关键调控因子^[19-20]。LOX可促进PUFA氧化成其氢过氧化物的中间体, 如氢过氧化二十碳四烯酸 (hydroperoxyeicosatetraenoic acid, HPETE) 氧化形式AA^[21]。现有研究证实, LOX催化PUFA的氧化 (主要是AA) 可引导细胞走向铁死亡^[19, 22]。因此, LOX可以作为调节铁死亡的一个重要靶点, 因为PUFA的过氧化作用可以加速铁死亡的发生, 而LOX可使PUFA过氧化。SHAH等^[23]通过转染使人类胚胎肾细胞过度表达疾病相关的LOX亚型, 结果显示, 过度表达LOX亚型的人类胚胎肾细胞对铁死亡高度敏感, 提示LOX过表达会增加细胞对铁死亡的敏感性。LOX通过促进

铁介导的单电子将预先形成的磷脂氢过氧化物还原为过氧自由基^[24], 过氧自由基又可促使PUFA扩增, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可与PUFA进一步反应从而诱导脂质过氧化^[10], 最终使细胞对铁死亡敏感^[24]。另外, LOX抑制剂可抑制体内氧化剂的产生^[23]。

但也有研究推断LOX在铁死亡过程中并不起关键性作用, 即触发铁死亡时, 急性抑制LOX催化也不会阻止细胞死亡^[7]。已知细胞脂质氢过氧化物 (lipid hydroperoxide, LOOH) 的生成主要通过两种机制: 一种是自氧化, 即铁催化的自发生过氧自由基介导的链式反应^[25], 另外一种是铁依赖性LOX催化的酶介导过程^[26]。SHAH等^[23]支持磷脂自氧化是铁死亡发生的基本条件, 即自氧化在铁死亡的发生中起核心作用, 而通过LOX进行酶驱动的磷脂氧化可能只会降低铁死亡触发的阈值。虽然LOX在铁死亡过程中不起关键性作用, 但其仍是铁死亡过程中不可或缺的角色。脂质过氧化与铁死亡有着直接的联系, PUFA是构成细胞膜脂质双分子层的重要组成部分^[20], 是诱发铁死亡的基础^[21], 在铁死亡过程中起关键性的作用。LOX通过氧化PUFA而使细胞损伤, 进一步诱导脂质过氧化, 最终导致铁死亡的发生。

3 LOX的代谢过程

LOX参与了炎症的发生和发展过程, 而炎症则与脑卒中、心血管疾病、神经退行性疾病密切相关^[27]。因此, LOX与疾病的发展密切相关, 而抑制其作用在疾病预防中至关重要^[28]。目前, 人类LOX家族有六种亚型 (5-LOX、12-LOX、12B-LOX、15-LOX、15B-LOX和E3-LOX), 而小鼠有七种亚型 (5-LOX、15-LOX、15b-LOX、12-LOX、12b-LOX、e3-LOX和12e-LOX)^[29]。在LOX家族中, 5-LOX至关重要, 5-LOX在心血管系统和中枢神经系统中广泛表达, 其水平随着机体衰老而上升, 其升高是神经退行性疾病的常见危险因素^[30]。抑制5-LOX的激活, 可以减缓与年龄相关的脑部疾病的进展^[31]。5-LOX可通过氧化游离或酯化脂肪酸的5位碳原子而产生促炎递质^[32]。5-LOX的直接产物包括5-氢过氧二十碳四烯酸 (5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid, 5-HPETE), 其被还原为5-羟基二十碳四烯酸 (5-hydroxyeicosatetraenoic acid, 5-HETE) 或白三烯 (leukotriene, LT) A4^[1]。根据细胞内环境, LTA4可以代谢为LTB4或LTC4, LTC4可进一步代谢为LTD4和LTE4^[33]。这些5-LOX最终产物通过激活G蛋白偶联受体和半胱氨酸白三烯受体来调节趋化因子的产生、免疫细胞活化和炎症^[34]。5-LOX的活性依赖于5-LOX活化蛋白 (five lipoxygenase activating protein, FLAP) 并受其调节, 这是5-LOX活化的必要条件^[35]。此外, 5-LOX也是一种通过产生脂质过氧化物介导脂质过氧化的关键酶^[36]。质膜的主要成分是磷脂, 易发生脂质过氧化, 进一步使细胞膜破裂并诱发铁死亡^[36]。

此外, 12/15-LOX可将游离和酯化脂肪酸氧化成磷脂, 进一步生成脂质递质, 如12-羟基二十碳四烯酸 (12-hydroxyeicosatetraenoic acid, 12-HETE) 和15-羟基二十碳四烯酸 (15-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-HETE),

在人体组织中具有广泛的功能^[37]。12-HETE是一种促炎分子,可引起血管舒张、中性粒细胞趋化和细胞增殖^[38-39]。15-HETE可与LTB4受体2、过氧化物酶体增殖物激活受体结合并活化,其高水平状态下可引起细胞产生毒性ROS^[40]。

4 LOX与AD的关系

4.1 LOX与A β A β 生成过多或清除不及时均可导致可溶性A β 寡聚体和不可溶性淀粉样蛋白沉积在大脑中,形成淀粉样蛋白斑块,其与小胶质细胞、星形胶质细胞相互作用,可导致神经元功能异常和死亡^[41]。越来越多的证据表明,5-LOX参与了A β 的形成和沉积。如CHU等^[1]用Tg2576(一种AD转基因大鼠模型)与5-LOX基因缺陷的大鼠(即5-LOX的纯合敲除)杂交,并将其与常规Tg2576大鼠进行比较,发现缺乏5-LOX的Tg2576大鼠的大脑中 β -淀粉样蛋白肽明显减少,并且随着大鼠年龄增长, β -淀粉样蛋白肽减少更明显;在Tg2576大鼠的海马和皮质检测到5-LOX mRNA表达升高,而敲除5-LOX则可以明显减少A β 沉积^[42-43]。此外,有研究发现,5-LOX可通过激活cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding, CREB)而调节A β 的生成,并在Tg2576、3xTg(一种AD转基因大鼠模型)中促进 γ 分泌酶复合物的表达^[44-46]。研究表明,5-LOX基因敲除或选择性抑制5-LOX能使CREB和 γ 分泌酶复合物的表达水平下降,使A β 的产生明显减少^[44]。A β 还可以通过12/15-LOX来调节 β 分泌酶1(beta-site APP-cleaving enzyme 1, BACE1)^[47]。当12/15-LOX基因缺陷时,A β 生成减少,而12/15-LOX表达增强时大脑中A β 的水平则升高^[17]。12/15-LOX在A β 形成中的作用与BACE1蛋白水平直接相关,并且12/15-LOX的重要性已在体内试验得到证实^[47]。

4.2 LOX与Tau蛋白 Tau蛋白是一种微管相关蛋白,其可使微管保持稳定。当Tau蛋白高度磷酸化时,其对微管的亲和力降低,Tau聚合形成对的螺旋丝,进一步聚集并沉淀形成NFT,导致神经元突触传导障碍,加剧神经退行性病变^[14]。越来越多的磷酸化Tau蛋白在脑部积累是AD和Tau蛋白相关性疾病的主要标志性病变之一,神经炎症是这些疾病的特征^[48]。5-LOX是一种酶蛋白,其代谢产物是具有强效致炎作用的脂质^[48]。VAGNOZZI等^[49]通过比较5-LOX基因缺陷的P301S(Tau蛋白病转基因大鼠模型)大鼠与常规Tau蛋白病大鼠发现,5-LOX的遗传缺失减轻了P301S大鼠的Tau蛋白磷酸化和神经炎症;该研究还显示,5-LOX的表达和活性在P301S大鼠的大脑中以年龄和区域依赖性模式上调。研究表明,5-LOX过表达可导致细胞周期蛋白依赖性激酶5(cyclin dependent kinase-5, CDK5)激活,随后在特定表位发现Tau蛋白磷酸化升高^[31]。研究发现,与P301S大鼠相比,过表达5-LOX的Tau蛋白病大鼠的大脑中CDK5激酶通路被激活^[50]。当抑制或敲除5-LOX时可降低CDK5共激活因子p35和p25的表达水平^[30]。在体外实验中,5-LOX催化AA产生的代谢产物5-HPTE与N2A-APPswe神经元共培养,可激活CDK5,进而增强Tau蛋白磷酸化水平,而通过与CDK5抑制剂共培养则可明显降低Tau蛋白磷酸化水平^[51-52]。上述研究表明,5-LOX通过CDK5发挥作用,从而诱导Tau蛋白发生病理变化。

4.3 LOX与神经突触 AD是一种神经退行性疾病,会导致记忆丧失和认知功能障碍恶化^[53]。一个健康的神经系统具有突触可塑性以及其他神经可塑性,允许对环境的变化进行结构和生理适应^[54]。这种可塑性的改变维持着学习、记忆的变化,当受到病理和衰老的严重影响时,认知功能会发生退化^[54]。突触连接的强度和效率受到环境或个人体验的影响,这种特性称为突触可塑性,其与记忆和学习过程直接相关,这些类型的细胞记忆和学习模型具有特定的刺激方式,其通过激动突触前后神经元而引起突触传递增强,称为长期增强(long-term potentiation, LTP)^[53],在学习和记忆的形成中扮演着重要角色^[7]。大脑突触可塑性异常被认为是导致AD患者认知功能下降的重要原因。学习和记忆取决于突触的完整性和功能,当5-LOX过度激活时可导致突触障碍,其特征是突触生物标志物(如突触素、突触后密度蛋白95和树突蛋白微管相关蛋白2)表达降低,进一步使LTP受损,最终导致AD模型大鼠的记忆缺陷^[46, 50, 55]。当抑制或敲除5-LOX时以上改变则被反转^[7]。电生理实验表明,3xTg大鼠LTP的损伤程度明显减轻,而抑制或敲除5-LOX基因后LTP的功能得到了改善^[17, 45, 47]。

5 LOX抑制剂对AD的作用

目前,AD治疗的选择范围很窄,并且缺乏足够的治疗药物。中枢神经系统中最丰富的LOX异构体是12/15-LOX^[17]。JOSHI等^[2]认为,12/15-LOX可通过促进A β 的积累形成老年斑和Tau蛋白的磷酸化来加重AD的神经变性。12/15-LOX能提高转录因子Sp1的转录活性,并诱导 β 分泌酶的表达,增加A β 的合成,加速老年斑的形成^[2]。而12/15-LOX对Tau蛋白磷酸化有一定的促进作用,可导致NFT的形成。此外,ODDO等^[56]研究发现,12/15-LOX还可以直接调节突触功能。JOSHI等^[2]认为,12/15-LOX抑制剂PD14676可作为AD治疗的潜在靶点,既可以抑制A β 通路,又可以干预Tau蛋白磷酸化通路,还可减轻相关的突触病理和行为损伤。此外,研究发现,PD14676可逆转AD大鼠模型的认知功能和神经病理学表现^[57]。所以,抑制12/15-LOX可能是AD的一个新的治疗靶点。

氧化应激在AD的发病机制中发挥着重要作用。PRATICÓ等^[58]认为,12/15-LOX的增加可能与脑氧化应激有关。12/15-LOX是氧化应激的主要来源,细胞因子、A β 等刺激12/15-LOX,进而产生羟基二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acids, HETEs),进而加强炎症和氧化应激。研究表明,与对照衰老大脑相比,AD患者大脑12/15-LOX代谢途径增加,且这种增加与中枢神经系统氧化失衡直接相关^[58]。因此,特异性降低或阻断12/15-LOX代谢途径激活的药物可考虑作为AD的潜在治疗措施。

6 小结与展望

目前,铁死亡可能通过促进脂质过氧化和铁失调来驱动AD。一方面,铁在铁死亡中起关键作用,当脑铁异常增高时过量的铁与A β 和Tau蛋白相互作用,促进两者在脑部的生成和积累,引起恶性循环,进一步加重AD。另一方面,脂质过氧化与铁死亡的发生有着直接的关系,而LOX在介导脂质过

氧化方面具有重要作用,含有PUFA成分的磷脂易受到LOX介导的自由基影响而发挥氧化作用,进一步导致脂质双层的破坏,从而促进铁死亡。研究发现,AD患者和动物模型大脑皮质和海马区域LOX表达水平上调,且LOX通过激活CREB或调节BACE1蛋白来促进A β 的生成,通过激活CDK5来诱导Tau蛋白高度磷酸化^[41-42],且能损伤LTP,进一步加重突触功能障碍,导致认知功能下降,从而促进AD的进展^[7]。LOX抑制剂在AD中的作用得到越来越多的研究证实,LOX的靶向干预可能是治疗AD的有前景的策略。然而LOX的亚型较多,且大部分LOX抑制剂不具有选择性,治疗效果可能会受此影响,此外,也应考虑LOX抑制剂带来的不良反应。虽然LOX抑制剂作为抗AD药物的研发仍有待进一步研究,但抑制LOX的特异性药理学可能是延缓AD发展的重要方法。AD的病理机制较为复杂,铁死亡可能为了解AD的病理机制提供新的方向,所以今后可以进一步验证铁死亡在AD中的作用及研发具有多效性作用的LOX抑制剂。

作者贡献:于放进行文章的构思与设计,撰写及修订论文;常翔进行研究的实施与可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;于放、马晶莹、马旺然进行文献收集、整理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CHU J, PRATICÒ D. The 5-lipoxygenase as modulator of Alzheimer's γ -secretase and therapeutic target [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 126 (Pt 2) : 207-212. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.010.
- [2] JOSHI Y B, GIANNOPoulos P F, PRATICÒ D. The 12/15-lipoxygenase as an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36 (3) : 181-186. DOI: 10.1016/j.tips.2015.01.005.
- [3] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2019: attitudes to dementia [EB/OL]. (2019-09-01) [2022-06-15]. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>.
- [4] 郭爽, 陈凤燕, 尹香, 等. 铁离子失衡在阿尔茨海默病发病机制中的作用研究进展 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (3) : 373-379. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.031.
- [5] 黄健, 安红伟, 曹诗杰. 铁死亡与阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37 (11) : 2088-2093. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.11.024.
- [6] WANG Y P, MANDELKOW E. Tau in physiology and pathology [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17 (1) : 5-21. DOI: 10.1038/nrn.2015.1.
- [7] 杜贵涛, 张春腾, 洪浩. 5-脂氧合酶与阿尔茨海默病 [J]. 神经药理学报, 2016, 6 (5) : 39-44. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1396.2016.05.006.
- [8] 李佳明, 韩雅琪, 吴桐, 等. 铁死亡脂质过氧化机制及其与阿尔茨海默病的联系 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38 (6) : 1142-1147. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.06.023.
- [9] 王鑫. 脂质代谢与阿尔茨海默病 [J]. 济宁医学院学报, 2022, 45 (2) : 135-139. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2022.02.015.
- [10] 姜懿纳, 阳松威, 张欣, 等. 铁死亡的机制及其在神经疾病中的作用 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34 (2) : 166-170. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.02.005.
- [11] LANE D J R, AYTON S, BUSH A I. Iron and Alzheimer's disease: an update on emerging mechanisms [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64 (S1) : S379-395. DOI: 10.3233/JAD-179944.
- [12] 徐永, 张雅婷, 李洁, 等. 脑铁代谢紊乱为阿尔茨海默病的治疗提供新靶点 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46 (9) : 858-868. DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0057.
- [13] LIU Y, NGUYEN M, ROBERT A, et al. Metal ions in Alzheimer's disease: a key role or not? [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52 (7) : 2026-2035. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00248.
- [14] ARENDT T, STIELER J T, HOLZER M. Tau and tauopathies [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 126 (Pt 3) : 238-292. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.08.018.
- [15] LEI P, AYTON S, FINKELSTEIN D I, et al. Tau deficiency induces Parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (2) : 291-295. DOI: 10.1038/nm.2613.
- [16] SHEFTEL A D, MASON A B, PONKA P. The long history of iron in the universe and in health and disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820 (3) : 161-187. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.08.002.
- [17] CZAPSKI G A, CZUBOWICZ K, STROSZNAJDER J B, et al. The lipoxygenases: their regulation and implication in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41 (1/2) : 243-257. DOI: 10.1007/s11064-015-1776-x.
- [18] ACKERMANN J A, HOFHEINZ K, ZAISS M M, et al. The double-edged role of 12/15-lipoxygenase during inflammation and immunity [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862 (4) : 371-381. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.07.014.
- [19] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (34) : E4966-4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- [20] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22 (4) : 266-282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [21] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26 (3) : 165-176. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.10.014.
- [22] KAGAN V E, MAO G W, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13 (1) : 81-90. DOI: 10.1038/nchembio.2238.
- [23] SHAH R, SHCHEPINOV M S, PRATT D A. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis [J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4 (3) : 387-396. DOI: 10.1021/

- acscentsci.7b00589.
- [24] FRIEDMANN ANGELI J P, CONRAD M. Lipoxygenases—killers against their will? [J]. ACS Cent Sci, 2018, 4 (3) : 312–314. DOI: 10.1021/acscentsci.8b00077.
- [25] YIN H Y, XU L B, PORTER N A. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis [J]. Chem Rev, 2011, 111 (10) : 5944–5972. DOI: 10.1021/cr200084z.
- [26] HAEKGSTRÖM J Z, FUNK C D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease [J]. Chem Rev, 2011, 111 (10) : 5866–5898. DOI: 10.1021/cr200246d.
- [27] LONČARIĆ M, STRELEC I, MOSLAVAC T, et al. Lipoxygenase inhibition by plant extracts [J]. Biomolecules, 2021, 11 (2) : 152. DOI: 10.3390/biom11020152.
- [28] SRIVASTAVA P, VYAS V K, VARIYA B, et al. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibition activities, and molecular docking study of 7-substituted coumarin derivatives [J]. Bioorg Chem, 2016, 67: 130–138. DOI: 10.1016/j.bioorg.2016.06.004.
- [29] SINGH N K, RAO G N. Emerging role of 12/15-lipoxygenase (ALOX15) in human pathologies [J]. Prog Lipid Res, 2019, 73: 28–45. DOI: 10.1016/j.plipres.2018.11.001.
- [30] LAURETTI E, PRATICÒ D. Novel key players in the development of tau neuropathology: focus on the 5-lipoxygenase [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 64 (S1) : S481–489. DOI: 10.3233/JAD-179931.
- [31] YAN M D, ZHANG S R, LI C T, et al. 5-lipoxygenase as an emerging target against age-related brain disorders [J]. Ageing Res Rev, 2021, 69: 101359. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101359.
- [32] JOSHI Y B, PRATICÒ D. The 5-lipoxygenase pathway: oxidative and inflammatory contributions to the Alzheimer's disease phenotype [J]. Front Cell Neurosci, 2015, 8: 436. DOI: 10.3389/fncel.2014.00436.
- [33] BISHAYEE K, KHUDA-BUKHSH A. 5-lipoxygenase antagonist therapy: a new approach towards targeted cancer chemotherapy [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45 (9) : 709–719. DOI: 10.1093/abbs/gmt064.
- [34] VALERA E, DARGUSCH R, MAHER P A, et al. Modulation of 5-lipoxygenase in proteotoxicity and Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2013, 33 (25) : 10512–10525. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5183–12.2013.
- [35] RÅDMARK O, SAMUELSSON B. Regulation of the activity of 5-lipoxygenase, a key enzyme in leukotriene biosynthesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396 (1) : 105–110. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.173.
- [36] GASCHLER M M, STOCKWELL B R. Lipid peroxidation in cell death [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482 (3) : 419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
- [37] UDERHARDT S, KRÖNKE G. 12/15-lipoxygenase during the regulation of inflammation, immunity, and self-tolerance [J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90 (11) : 1247–1256. DOI: 10.1007/s00109-012-0954-4.
- [38] Writing Group Members, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 133 (4) : e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- [39] SULTANA C, SHEN Y, RATTAN V, et al. Lipoxygenase metabolites induced expression of adhesion molecules and transendothelial migration of monocyte-like HL-60 cells is linked to protein kinase C activation [J]. J Cell Physiol, 1996, 167 (3) : 477–487. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199606)167:3<477::AID-JCP12>3.0.CO;2-1.
- [40] SUN L, XU Y W, HAN J, et al. 12/15-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid activate PPAR γ : a possible neuroprotective effect in ischemic brain [J]. J Lipid Res, 2015, 56 (3) : 502–514. DOI: 10.1194/jlr.M053058.
- [41] KARRAN E, DE STROOPER B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21 (4) : 306–318. DOI: 10.1038/s41573-022-00391-w.
- [42] CHINNICI C M, YAO Y M, PRATICÒ D. The 5-lipoxygenase enzymatic pathway in the mouse brain: young versus old [J]. Neurobiol Aging, 2007, 28 (9) : 1457–1462. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.007.
- [43] FIRUZI O, ZHUO J M, CHINNICI C M, et al. 5-lipoxygenase gene disruption reduces amyloid- β pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. FASEB J, 2008, 22 (4) : 1169–1178. DOI: 10.1096/fj.07-9131.com.
- [44] CHU J, PRATICÒ D. 5-lipoxygenase as an endogenous modulator of amyloid β formation in vivo [J]. Ann Neurol, 2011, 69 (1) : 34–46. DOI: 10.1002/ana.22234.
- [45] CHU J, PRATICÒ D. Pharmacologic blockade of 5-lipoxygenase improves the amyloidotic phenotype of an Alzheimer's disease transgenic mouse model involvement of γ -secretase [J]. Am J Pathol, 2011, 178 (4) : 1762–1769. DOI: 10.1016/j.japath.2010.12.032.
- [46] CHU J, PRATICÒ D. Involvement of 5-lipoxygenase activating protein in the amyloidotic phenotype of an Alzheimer's disease mouse model [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 127. DOI: 10.1186/1742-2094-9-127.
- [47] KUMAR A, BEHL T, JAMWAL S, et al. Exploring the molecular approach of COX and LOX in Alzheimer's and Parkinson's disorder [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47 (12) : 9895–9912. DOI: 10.1007/s11033-020-06033-x.
- [48] GIANNOPoulos P F, PRATICÒ D. Overexpression of 5-lipoxygenase worsens the phenotype of a mouse model of tauopathy [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55 (7) : 5926–5936. DOI: 10.1007/s12035-017-0817-7.