

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0193

文章编号 1671-8852(2026)03-0315-06

早期跑步运动通过调节 ATF4/HSPA5 通路抑制大鼠脑缺血损伤中铁死亡

彭志锋¹ 王佃卿² 张乃保³

¹山西大同大学医学院生理学教研室 山西 大同 037009;

²山西医科大学第一医院康复医学科 山西 太原 030001;

³吕梁市第一人民医院神经内科 山西 吕梁 033099

摘要 目的:评估早期跑步运动是否通过调节转录因子-4(ATF4)/热休克蛋白 A5(HSPA5)ATF4/HSPA5 通路抑制大鼠脑缺血/再灌注(I/R)损伤中的铁死亡。方法:采用随机表法将 SD 大鼠随机分为 7 组:Sham 组、跑步组、I/R 组、跑步+I/R 组、跑步+I/R+Erastin(铁死亡激动剂)组、跑步+I/R+激活转录因子 4(ATF4) siRNA 组和跑步+I/R+scrambled siRNA 组,每组 7 只大鼠。I/R 后 7 d,采用改进神经功能严重程度评分(mNSS)评估各组大鼠神经功能;采用挂线试验评估各组大鼠抓握力;采用检测试剂盒评估各组大鼠缺血半影区谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)活性,以及铁离子含量;采用免疫印迹方法检测各组大鼠缺血半影区谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)、ATF4 和 HSPA5 蛋白表达。结果:与 Sham 组相比,I/R 组大鼠 mNSS 评分增加,抓握力降低;I/R 组大鼠 GSH-Px 和 GSH 活性降低,MDA 活性升高,铁含量增加;I/R 组大鼠 ACSL4 蛋白水平增加,GPX4 蛋白水平降低(均为 $P<0.05$)。与 I/R 组相比,跑步+I/R 组大鼠 mNSS 评分降低,抓握力增加;跑步+I/R 组大鼠 GSH-Px 和 GSH 活性增高,MDA 活性降低,铁含量降低;跑步+I/R 组大鼠 ACSL4 蛋白水平降低,GPX4 蛋白水平增高(均为 $P<0.05$)。与跑步+I/R 组相比,跑步+I/R+Erastin 组大鼠 mNSS 评分升高,抓握力降低;跑步+I/R+Erastin 组大鼠 GSH-Px 和 GSH 活性降低,MDA 活性和铁含量增加(所有 $P<0.05$)。与 Sham 组相比,I/R 组大鼠 ATF4 和 HSPA5 蛋白表达增加;与 I/R 组相比,跑步+I/R 组大鼠 ATF4 和 HSPA5 蛋白表达进一步增加;与跑步+I/R 组相比,跑步+I/R+ATF siRNA 组大鼠 ATF4 和 HSPA5 蛋白表达降低(所有 $P<0.05$)。结论:早期跑步运动可能通过激活 ATF4/HSPA5 通路来抑制铁死亡,从而改善大鼠脑 I/R 损伤。

关键词 运动;缺血/再灌注;铁死亡;ATF4/HSPA5 通路;大鼠

中图分类号 R743.3

文献标志码 A

Early running inhibits ferroptosis in rat brain ischemic injury by regulating the ATF4/HSPA5 pathway

PENG Zhifeng¹, WANG Dianqing², ZHANG Naibao³

¹Department of Physiology, Medical College of Shanxi Datong University, Datong 037009, Shanxi, China;

²Department of Rehabilitation Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University,
Taiyuan 030001, Shanxi, China;

³Department of Neurology, The First People's Hospital of Lüliang City, Lüliang 033099, Shanxi, China

Abstract

Objective: To assess whether early running inhibits ferroptosis in rat cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury by regulating the activating transcription factor 4 (ATF4)/heat shock protein

课题来源:山西省基础 Research 计划(编号:202303021211326)。

作者简介:彭志锋,男,1979—,医学博士,副教授,主要从事缺血性脑损伤的神经保护研究,E-mail:pzf181@126.com。

A5 (HSPA5) pathway. **Methods:** SD rats were randomly divided into 7 groups using a random table method: Sham group, running group, I/R group, running+I/R group, running+I/R+Erastin (iron death agonist) group, running+I/R+activated transcription factor 4 (ATF4) siRNA group, and running+I/R+ scrambled siRNA group, with 7 rats in each group. After 7 days of I/R, the neurological function of each group of rats was evaluated using the modified Neurological Severity Scale (mNSS); the grip strength of each group of rats was evaluated using a hanging line test; the activities of glutathione peroxidase (GSH-Px), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), and iron ion content in the ischemic penumbra of rats in each group were evaluated using detection kits; the Western blotting method was used to detect the protein expression of GPX4, acyl CoA synthase long-chain family member 4 (ACSL4), ATF4, and HSPA5 in the ischemic penumbra of rats in each group. **Results:** Compared with the Sham group, the I/R group showed an increase in mNSS scores and a decrease in grip strength in rats; The activity of GSH-Px and GSH decreased, MDA activity increased, and iron content increased in the I/R group; The ACSL4 protein level increased and the GPX4 protein level decreased in the I/R group (all $P < 0.05$). Compared with the I/R group, the running+I/R group showed a decrease in mNSS scores and an increase in grip strength in rats; The running+I/R group of rats showed an increase in GSH-Px and GSH activity, a decrease in MDA activity, and a decrease in iron content; The ACSL4 protein level decreased and the GPX4 protein level increased in the running+I/R group (all $P < 0.05$). Compared with the Sham group, the expression of ATF4 and HSPA5 proteins increased in the I/R group rats; Compared with the I/R group, the expression of ATF4 and HSPA5 proteins in the running+I/R group rats further increased; Compared with the running+I/R group, the running+I/R+ATF siRNA group showed a decrease in ATF4 and HSPA5 protein expression (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Early running may inhibit ferroptosis by activating the ATF4/HSPA5 pathway, thereby improving brain I/R injury in rats.

Key Words Exercise; Ischemia/Reperfusion; Ferroptosis; ATF4/HSPA5 Pathway; Rats

缺血性脑卒中是一种大脑血液供应中断疾病,局部组织缺血性坏死,导致神经功能受损^[1]。越来越多证据表明,缺血性脑卒中患者脑组织中铁离子代谢紊乱。铁离子水平与铁死亡密切相关^[2]。铁死亡是一种新程序细胞死亡途径。铁死亡中存在铁离子积累、脂质过氧化物积累、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活和谷胱甘肽(glutathione, GSH)降低,从而导致大量代谢产物和自由基的积累^[3]。GPX4是一种可以利用GSH作为辅助因子清除脂质过氧化物和保护膜流动性的过氧化物酶,是铁死亡的重要调节因子^[4]。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)是脂肪代谢的重要介质,也是调节铁死亡关键因子^[5]。尽管铁死亡过程很复杂,但激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)/热休克蛋白A5(heat shock protein A5, HSPA5)途径可能在调节铁死亡中发挥关键作用。ATF4已被证实可调节细胞中

GSH合成所需的膜转运蛋白和酶的转录;此外,PERK介导的ATF4激活对胰腺癌细胞中铁死亡具有抑制作用^[6]。HSPA5是一种位于内质网的分子伴侣,可以促进胰腺导管腺癌细胞对铁死亡的抵抗^[7]。ATF4可在双氢青蒿素诱导的内质网应激下促进HSPA5表达^[8]。

本课题组已证实,脑缺血后早期跑步运动可通过上调缺血半影区HSPA5表达,促进脑缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)大鼠运动功能恢复^[9]。然而,对有氧运动的许多神经保护机制仍知之甚少。因而,本研究旨在评估早期跑步运动是否可以通过抑制铁死亡来改善大鼠脑I/R损伤后的神经功能恢复;以及早期跑步运动能否通过调节ATF4/HSPA5途径影响铁死亡。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 成年雄性SD大鼠(180~200 g)购于北京维通利华实验动物技术有限

公司[动物许可证号:SCXK(京)2019-0011],并在适当温度下在同一菌落室中饲养,12 h光/暗循环。采用随机表法将SD大鼠随机分为7组:Sham组、跑步组、I/R组、跑步+I/R组、跑步+I/R+Erastin(铁死亡激动剂)组、跑步+I/R+ATF4 siRNA组和跑步+I/R+scrambled siRNA组,每组7只大鼠。

1.2 实验器械及试剂 电动跑步机(ZH-PT型;安徽正华生物设备有限公司);Erastin、ATF4 siRNA和scrambled siRNA(广州锐博生物科技有限公司);谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、GSH、丙二醛(Malondialdehyde,MDA)和铁含量检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);GPX4、ACSL4、ATF4和HSPA5抗体(美国Santa Cruz公司)。

1.3 I/R模型制备 腹腔注射1%戊巴比妥钠($30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)麻醉大鼠。在颈部区域进行中线切口,解剖右侧颈外动脉。然后将一根来自右侧颈外动脉的3.0单丝尼龙丝插入右侧颈内动脉,以阻断右侧大脑中动脉起点。动脉闭塞1 h后,拔出单丝尼龙缝线以恢复血流,然后缝合伤口。除了插入和取出尼龙丝外,Sham组大鼠也接受了同样的手术。

1.4 跑步机训练 在术前3 d,大鼠适应跑步机训练环境,并以 $1\sim 2\text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度持续20 min。I/R后2 d,跑步组、跑步+I/R+Erastin组、跑步+I/R+ATF4 siRNA组和跑步+I/R+scrambled siRNA组大鼠在跑步机上训练5 d($15\text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $30\text{ min}\cdot\text{d}^{-1}$)。I/R组和Sham组不接受任何训练。

1.5 侧脑室注射 麻醉大鼠置于立体定向头枕中,俯卧。头皮中线切开,然后在颅骨右侧钻孔(脑桥后0.5 mm,脑桥外侧1.0 mm)。根据厂家说明书,Erastin、ATF4 siRNA和scrambled siRNA($2\text{ }\mu\text{g}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)在I/R后2 d给予大鼠。用微量注射器将Erastin、ATF4 siRNA和scrambled siRNA以 $0.2\text{ }\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 速度注入右侧脑室,然后在5 min内慢慢取出针头。取下针后用骨蜡封住针刺孔。

1.6 行为学检测 所有大鼠在I/R后7 d进行行为学测试。改良神经功能严重程度评分(modified Neurologic Severity Score, mNSS)是对运动、感觉、平衡、反射和异常运动的综合测试^[10]。mNSS评分范围在0至14之间(正常评分为0;最大损伤评分为14分),分数越高表示神经损坏越严重。挂线试验主要评估大鼠的抓握力^[11]。将实验大鼠置于笼盖上;当它们紧紧抓住笼盖时,迅速将笼翻过来,记录下后肢松开笼盖的时间。

1.7 氧化应激检测 I/R后7 d,使用不同的检测试剂盒评估GSH-Px、GSH和MDA活性。为了进行生化分析,对右侧(同侧)缺血半影区对应区域进行解剖。在大约“2点钟”和“5点钟”的位置,通过横向对角线切割将半影(邻近皮层)与核心分离。在称量部分半影区域以制备组织匀浆(10%)后,将半影区脑组织在冷生理盐水中稀释。在405 nm处读取GSH吸光度值,GSH含量以 $\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}$ 蛋白表示。为了评估半影区MDA水平,在532 nm处测量吸光度值,并将MDA浓度表示为 $\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}$ 蛋白。通过将还原型GSH定量氧化为氧化型GSH来检测GSH-Px活性。GSH-Px活性通过使用微孔板读取器测量412 nm处吸光度值来计算。

1.8 铁离子检测 将半影区脑组织在冷盐水中稀释,制备成10%的组织匀浆。离心后收集上清液,按说明书操作,在沸水浴中加热混合液体5 min,然后用自来水冷却。离心后取上清液并使用相应试剂盒测量铁含量。

1.9 免疫印迹分析 I/R后7 d,从大脑中取出半影区脑组织,并在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下储存,直至蛋白质印迹。如前所述进行蛋白质印迹分析。在室温下,用Tris缓冲盐水中的5%牛奶将PVDF膜封闭60 min。将膜分别与第一和第二抗体孵育。通过蛋白质印迹分析和化学发光检测系统观察PVDF膜。Image软件用于定量蛋白质印迹数据。第一抗体包括GPX4(1:1 000)、ACSL4(1:1 000)、ATF4(1:1 000)、HSPA5(1:1 000)和 β -actin(1:5 000)。第二抗体,包括山羊抗兔IgG辣根过氧化物酶和山羊抗小鼠IgG辣根过氧化物酶。

1.10 统计学分析 使用SPSS 21.0软件进行数据分析,结果以均数±标准差的形式呈现。采用单因素方差分析来比较不同组之间的差异,随后进行Tukey's检验。当 $P<0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 跑步运动改善大鼠脑I/R后的神经功能 采用mNSS评分评估I/R后大鼠的运动功能、平衡和反射功能;吊线试验用于评估大鼠的抓握力。与Sham组相比,I/R组大鼠mNSS评分增加,抓握力降低(均 $P<0.05$);与I/R组相比,跑步+I/R组大鼠mNSS评分降低,抓握力增加(均 $P<0.05$)(表1)。这些结果表明,跑步训练可以改善I/R诱导的大鼠脑损伤。

表 1 各组大鼠 mNSS 评分和抓握力比较

组别	mNSS 评分/分	保持时间/s
Sham 组	0±0	21.3±2.9
跑步组	0±0	21.0±2.7
I/R 组	8.1±0.9*	5.4±0.7*
跑步+I/R 组	6.4±0.8 [#]	7.9±0.8 [#]

注:与 Sham 组比较,* $P<0.05$;与 I/R 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 跑步运动对大鼠脑 I/R 后氧化应激和铁离子影响 为了检验跑步运动是否通过抗氧化机制对神经损伤发挥保护作用,我们评估了氧化损伤的生物标志物。结果表明,与 Sham 组相比,I/R 大鼠 GSH-Px 和 GSH 活性降低,MDA 活性升高(均 $P<0.05$);与 I/R 组相比,跑步+I/R 组大鼠 GSH-Px 和 GSH 活性升高,MDA 活性降低(均 $P<0.05$)。与上述结果类似,与 Sham 组相比,I/R 大鼠半影区铁含量增加($P<0.05$);与 I/R 组相比,跑步+I/R 组大鼠铁含量降低($P<0.05$)(表 2)。上述结果表明,I/R 损伤可能会引起铁死亡,而早期跑步运动的保护作用可能与抑制铁死亡有关。

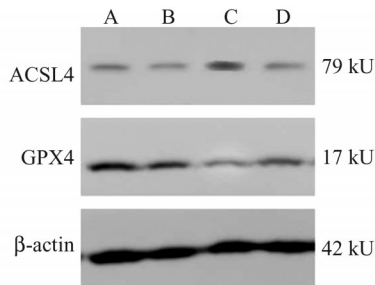
表 2 各组大鼠半影区脂质过氧化生物标志物比较

组别	GSH-Px/ U·mg ⁻¹	GSH/ nmol·mg ⁻¹	MDA/ nmol·mg ⁻¹	铁离子/ μg·mg ⁻¹
Sham 组	44.6±5.1	77.8±8.2	6.0±0.7	5.1±0.6
跑步组	45.1±5.2	77.3±8.1	6.2±0.7	5.3±0.7
I/R 组	30.4±3.6*	59.2±6.3*	9.8±1.1*	7.9±0.8*
跑步+I/R 组	38.3±4.0 [#]	70.4±7.5 [#]	7.4±0.8 [#]	6.2±0.7 [#]

注:与 Sham 组比较,* $P<0.05$;与 I/R 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 跑步运动对大鼠脑 I/R 损伤后铁死亡相关指标影响 免疫印迹结果显示,与 Sham 组比较,I/R 组大鼠 ACSL4 蛋白表达增加,GPX4 蛋白表达降低(均 $P<0.05$);与 I/R 组比较,运动+I/R 组大鼠 ACSL4 蛋白表达降低,GPX4 蛋白表达增高(均 $P<0.05$)(图 1 和表 3)。上述结果表明,跑步运动可以抑制 I/R 大鼠半影区的铁死亡。

2.4 Erastin 促进大鼠脑 I/R 后神经损伤 Erastin 激活脂质过氧化,诱导铁死亡。本研究结果表明,与跑步+I/R 组相比,跑步+I/R+Erastin 组大鼠 mNSS 评分升高,抓握力降低(均 $P<0.05$)。与跑



A. Sham 组;B. 跑步组;C. I/R 组;D. 跑步+I/R 组。

图 1 免疫印迹检测各组大鼠半影区 ACSL4 和 GPX4 蛋白表达

表 3 各组大鼠半影区 ACSL4 和 GPX4 蛋白水平比较

组别	ACSL4	GPX4
Sham 组	1.0±0.1	1.0±0.1
跑步组	1.1±0.2	1.0±0.2
I/R 组	2.1±0.3*	0.4±0.1*
跑步+I/R 组	1.3±0.2 [#]	0.8±0.2 [#]

注:与 Sham 组比较,* $P<0.05$;与 I/R 组比较,[#] $P<0.05$ 。

步+I/R 组相比,跑步+I/R+Erastin 组大鼠 GSH-Px 和 GSH 活性降低,MDA 活性和铁含量增加(均 $P<0.05$)(表 4 和表 5)。这些结果表明,Erastin 可逆转大鼠 I/R 损伤后跑步运动的神经保护作用。此外,本研究结果表明,跑步+Erastin+I/R 组和跑步+I/R+ATF siRNA 组的作用效果一致,提示 ATF 可能参与跑步运动调节的铁死亡。

表 4 各组大鼠 mNSS 评分和抓握力比较

组别	mNSS 评分/分	保持时间/s
跑步+I/R 组	6.4±0.8	7.9±0.8
跑步+I/R+Erastin 组	7.8±0.9*	5.6±0.6*
跑步+I/R+ATF siRNA 组	8.0±0.9*	5.5±0.7*
跑步+I/R+scrambled siRNA 组	6.3±0.9	7.7±0.8

注:与跑步+I/R 组比较,* $P<0.05$ 。

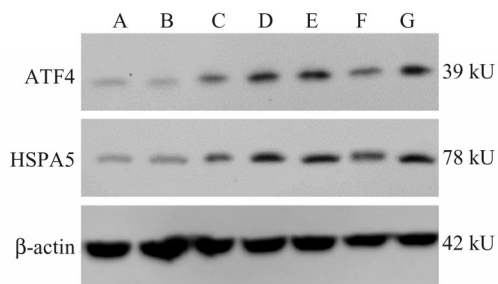
2.5 跑步运动通过激活 ATF4/HSPA5 通路抑制铁死亡 为了研究 ATF4/HSPA5 通路激活在跑步运动对脑 I/R 损伤中的作用,我们通过免疫印迹检测了 ATF4 和 HSPA5 蛋白表达。与 Sham 组比较,I/R 组大鼠 ATF4 和 HSPA5 蛋白水平增加(均 $P<0.05$);与 I/R 组比较,跑步+I/R 组大鼠 ATF4

表 5 各组大鼠脂质过氧化生物标志物比较

组别	GSH-Px/U·mg ⁻¹	GSH/nmol·mg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹	铁离子/μg·mg ⁻¹
跑步+I/R 组	44.6±5.1	77.8±8.2	6.0±0.7	5.1±0.6
跑步+I/R+Erastin 组	35.3±4.0*	64.5±7.4*	9.1±1.1*	7.5±0.8*
跑步+I/R+ATF siRNA 组	34.4±3.9*	65.2±7.3*	8.8±1.0*	7.6±0.8*
跑步+I/R+scrambled siRNA 组	44.9±4.6	76.8±7.9	6.2±0.8	5.2±0.6

注:与跑步+I/R 组比较,* $P<0.05$ 。

和HSPA5蛋白水平进一步增加(均 $P<0.05$);与跑步+I/R组比较,跑步+I/R+ATF siRNA组大鼠ATF4和HSPA5蛋白水平降低(均 $P<0.05$)(图2和表6)。上述结果表明,跑步运动可能通过激活ATF/HSPA5通路抑制铁死亡。



A. Sham组;B. 跑步组;C. I/R组;D. 跑步+I/R组;E. 跑步+I/R+Erastin组;F. 跑步+I/R+ATF siRNA组;G. 跑步+I/R+scrambled siRNA组。

图2 免疫印迹检测各组大鼠半影区ATF4和HSPA5蛋白

表6 各组大鼠ATF4和HSPA5蛋白水平比较

组别	ATF4	HSPA5
Sham组	1.0±0.1	1.0±0.1
跑步组	1.1±0.2	1.0±0.2
I/R组	1.7±0.3*	1.8±0.3*
跑步+I/R组	2.4±0.4*#	2.6±0.4*#
跑步+I/R+Erastin组	2.2±0.3*#	2.5±0.4*#
跑步+I/R+ATF siRNA组	1.6±0.3*	1.7±0.3*
跑步+I/R+scrambled siRNA组	2.3±0.3*#	2.5±0.3*#

注:与跑步+I/R组比较,* $P<0.05$;与I/R组比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

越来越多的证据^[12]表明,早期运动对于脑卒中治疗具有积极作用。此外,据报道^[13],跑步运动能够通过调节脑水肿、细胞凋亡、氧化损伤和干细胞等机制,在大脑损伤中发挥神经保护作用。然而,目前尚不清楚早期跑步运动是否对脑缺血中铁死亡产生影响。大鼠脑I/R损伤可导致运动功能、平衡和反射能力受到损伤,最终引发神经功能障碍。在本研究中,通过mNSS评分和挂线试验,我们观察到早期跑步运动部分改善了I/R大鼠的运动能力、平衡能力和反射功能,并缓解神经功能障碍。以往研究^[14]已表明跑步运动可以降低mNSS评分并增强抓握能力,同时改善脑卒中后的运动功能并促进神经恢复。这与本研究结果一致。

缺血性脑卒中引起的铁离子异常积累可能导致细胞铁死亡^[15]。目前尚不完全清楚铁死亡的机制,但已知其与铁离子异常沉积、脂质过氧化和脂

肪酸积累相关^[16-17]。铁死亡机制与缺血性脑卒中发病机理密切相关^[18]。据报道^[19],抑制细胞内铁离子异常沉积可在神经退行性疾病中发挥神经保护作用。研究^[20]也发现,运动训练能够调节脑出血大鼠铁死亡基因表达水平。因此,运动训练可能作为一种非药物治疗方法用于脑缺血。本研究结果显示,大鼠I/R损伤后脂质过氧化物(GSH-Px、GSH、MDA和铁离子)水平增加。然而,经过跑步运动后,脂质过氧化物水平和铁离子含量减少。这表明跑步运动具有抑制大鼠I/R后铁死亡的潜力。此外,跑步运动后大鼠脑组织中细胞内抗氧化酶GPX4表达水平显著增加。GPX4能够还原细胞毒性脂质过氧化物为相应的醇;因此,抑制GPX4表达可能导致细胞内脂质过氧化物积累^[21]。作为铁死亡关键蛋白,其表达不足被认为是铁死亡的生物标志物^[22]。本研究还发现,跑步运动后大鼠脑组织中ACSL4表达水平下降。ACSL4通过催化多不饱和脂肪酸代谢和调节细胞脂质组成参与铁死亡调控。据报道^[23],激活ACSL4促进了铁死亡介导的脑I/R组织损伤。因此,跑步运动后,GPX4表达水平增加而ACSL4表达水平降低,可能提高了大脑皮层细胞抗氧化能力,并减少了大鼠脑I/R后引起的铁死亡。

铁死亡是一种与细胞凋亡不同的细胞死亡形式^[24]。其特征是由铁依赖性活性氧引起的脂质过氧化增加。在外观、生物化学和遗传学方面,细胞凋亡和自噬与铁死亡存在差异。HSPA5的转录可以通过其ATF/CRE序列与ATF4结合来激活。由ATF4诱导的HSPA5上调可能是细胞在铁死亡引起的内质网应激中的关键分子。HSPA5作为一种蛋白质分子伴侣,可以与GPX4形成复合物,抑制GPX4降解。在神经胶质瘤中,DHA诱导的内质网应激反过来通过PERK/ATF4/HSPA5通路激活细胞对铁死亡的保护,从而通过GPX4表达以解毒过氧化膜脂^[8]。本研究评估I/R诱导的神经元损伤后跑步运动对神经保护作用时,发现ATF4/HSPA5通路在铁死亡抑制机制中起到重要作用。此外,研究还发现添加铁死亡激动剂可增加脂质过氧化水平、增强铁死亡相关蛋白表达,并阻碍跑步运动对大鼠I/R损伤的保护作用。

当然,本研究存在一定的局限性。首先,该研究仅限于ATF4/HSPA5通路对铁死亡的影响进行数据分析,未探究其他机制。其次,未检测其他铁死亡标志物,如环氧合酶2(prostaglandin-

endoperoxide synthase 2, PTGS2)及转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TfR1),未探讨 ATF4 上游调控机制(如 PERK-eIF2 α 通路)。因此,需要进一步研究铁死亡的发病机制以深入了解其与相关疾病治疗之间的关系。

综上所述,本研究结果表明,早期跑步运动可通过调节 ATF4/HSPA5 通路来抑制大鼠 I/R 损伤后的铁死亡。这一发现进一步验证了早期跑步运动在神经保护方面的作用,并为临床卒中治疗提供了新的潜在靶点。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] 董梦琦,曹翔,徐运.铁死亡在缺血性脑损伤中的作用和机制[J].国际脑血管病杂志,2023,31(9):711-716.
DONG M Q, CAO X, XUN Y. Role and mechanism of ferroptosis in ischemic brain injury[J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2023, 31(9):711-716.
- [2] 陈越,伍国锋,任思颖.脑出血后神经细胞铁死亡的研究进展[J].中华神经医学杂志,2022,21(1):87-91.
CHEN Y, WU G F, REN S Y. Recent advance in neuron ferroptosis after intracerebral hemorrhage[J]. Chin J Neuromed, 2022, 21(1):87-91.
- [3] DIXON S J, PRATT D A. Ferroptosis: A flexible constellation of related biochemical mechanisms[J]. Mol Cell, 2023, 83(7):1030-1042.
- [4] 段昭远,吴明莉,罗萌,等.脊髓损伤后神经元铁死亡:谷胱甘肽过氧化物酶4的调控[J].中国组织工程研究,2022,26(12):1956-1962.
DUAN Z Y, WU M L, LUO M, et al. Glutathione peroxidase 4 regulates neuronal ferroptosis after spinal cord injury[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(12):1956-1962.
- [5] MARTEAU R, RAVEZ S, MAZHARI DOROOEE D, et al. Repositioning of FDA-Approved antifungal agents to interrogate Acyl-CoA synthetase long chain family member 4 (ACSL4) in ferroptosis[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 204:115239.
- [6] CUI J W, ZHOU Q, YU M J, et al. 4-tert-butylphenol triggers common carp hepatocytes ferroptosis via oxidative stress, iron overload, SLC7A11/GSH/GPX4 axis, and ATF4/HSPA5/GPX4 axis[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 242:113944.
- [7] ZHU S, ZHANG Q H, SUN X F, et al. HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(8):2064-2077.
- [8] CHEN Y B, MI Y J, ZHANG X F, et al. Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):402.
- [9] PENG Z F, ZHANG N B, MENG J, et al. Early aerobic exercise promotes neurological function recovery of rats after cerebral ischemia/reperfusion by upregulating the expression of heat shock protein A5[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(2):267-273.
- [10] 刘嘉,张攀登,刘畅,等.脑神经血管功能体系及其评估方法的展望[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(1):24-30.
LIU J, ZHANG P D, LIU C, et al. The prospects for brain neurovascular system and assessment methods[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2024, 41(1):24-30.
- [11] OLOPADE F E, FEMI - AKINLOSOTU O, ADEKANMBI A J, et al. Neurobehavioural changes and morphological study of cerebellar Purkinje cells in Kaolin induced Hydrocephalus[J]. Anat Sci Int, 2021, 96(1):87-96.
- [12] 李玉微.早期康复运动训练对脑梗死患者的临床意义分析[J].中国现代药物应用,2023,17(10):149-151.
LI Y W. Analysis of the clinical significance of early rehabilitation exercise training for patients with cerebral infarction[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2023, 17(10):149-151.
- [13] XING Y, YANG S D, DONG F, et al. The beneficial role of early exercise training following stroke and possible mechanisms[J]. Life Sci, 2018, 198:32-37.
- [14] LU J J, WANG J, YU L, et al. Treadmill exercise attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by promoting activation of M2 microglia via upregulation of interleukin-4[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:735485.
- [15] 谢吐秀,吕菁君,张新奇,等.铁死亡在脑缺血-再灌注损伤过程中的研究进展[J].中国急救医学,2022,42(4):358-363.
XIE T X, LÜ J J, ZHANG X Q, et al. Research progress of ferroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Chin J Crit Care Med, 2022, 42(4):358-363.
- [16] 刘皎茹,杨惠,王海燕,等.铁死亡的机制及其在神经退行性疾病中的研究进展[J].中国医药导报,2023,20(22):38-42.
LIU J R, YANG H, WANG H Y, et al. Mechanism of iron accumulation and its research progress in neurodegenerative diseases[J]. China Med Her, 2023, 20(22):38-42.

(下转第 334 页)