DOI:10.13880/j.cnki.65-1174/n.2026.22.020 文章编号:1007-7383(2026)05-0604-08

运动调控 FMRP-TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路改善 PTSD 模型小鼠行为障碍的机制研究

李区珑[1],屈媛媛[1],陆家瑛[1],姚永坤[1],邢文龙[1],张桂青[1,2,3*]
(1 石河子大学第一附属医院,新疆 石河子 832000;2 新疆生产建设兵团精神心理疾病临床医学研究中心,新疆 石河子 832000;3 国家精神心理疾病临床医学研究中心兵团分中心,新疆 石河子 832000)

摘要:目的 探讨运动干预对创伤后应激障碍(PTSD)模型小鼠的改善作用,并分析其对 FMRP 及 TXNIP/NLRP3/GSDMD 炎症信号通路的调控作用。**方法** 将 42 只 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为对照组和 PTSD 组,随后将 2 组进一步细分:对照组、运动组、PTSD 组和 PTSD+运动组。使用 SPS&S 法构建小鼠 PTSD 模型;利用高架十字迷宫实验评估小鼠的焦虑样行为,利用 Y 迷宫实验评估小鼠的学习记忆能力,利用强迫游泳实验评估小鼠的绝望样行为;运用 Western blot 实验和免疫荧光检测小鼠脑组织中 FMRP、TXNIP、NLRP3 及 GSDMD 的表达变化。采用两因素析因设计方差分析评估 PTSD 造模与运动干预的主效应及交互作用。**结果** 与对照组相比,PTSD 组小鼠表现出焦虑、抑郁样行为及学习记忆障碍($P<0.05$)。海马组织内 GSDMD、TXNIP 及 NLRP3 蛋白表达量升高($P<0.05$),而 FMRP 表达水平下调($P<0.05$)。经 4 周小鼠专用跑步机运动干预后,PTSD 样小鼠行为学症状得到改善,GSDMD、TXNIP 及 NLRP3 蛋白表达水平下降,FMRP 表达水平升高。两因素析因分析显示,运动干预对行为学指标 OE%及蛋白表达具有主效应($P<0.05$),且主要在分子层面发现与 PTSD 造模存在交互作用($P<0.05$)。**结论** 运动可改善 SPS&S 诱导的 PTSD 样行为,其作用可能通过上调 FMRP 表达并抑制 TXNIP/NLRP3/GSDMD 相关炎症信号通路有关。

关键词:创伤后应激障碍;SPS&S 模型;运动干预;神经炎症
中图分类号:R332;R749.5 **文献标志码:**A

Mechanistic study on exercise ameliorating behavioral impairments in PTSD model mice via regulation of the FMRP-TXNIP/NLRP3/GSDMD pathway

LI Oulong[1], QU Yuanyuan[1], LU Jiaying[1], YAO Yongkun[1], XING Wenlong[1], ZHANG Guiqing[1,2,3*]
(1 The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2 The Clinical Medical Research Center for Mental and Psychological Disorders of the Xinjiang Production and Construction Corps, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 3 The Sub-Center of the National Clinical Medical Research Center for Mental and Psychological Disorders, Xinjiang Production and Construction Corps, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

Abstract: Objective To investigate whether exercise ameliorates behavioral deficits in a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD) and to examine its regulatory effects on the FMRP-associated TXNIP/NLRP3/GSDMD inflammatory signaling pathway. **Methods** 42 male C57BL/6J mice were randomly divided into a control group (Ctrl) and a PTSD group. Each group was further subdivided into a non-exercise group (Ctrl, PTSD) and an exercise group (Ctrl+Exercise, PTSD+Exercise). A PTSD mouse model was established using the SPS&S method. Anxiety-like behaviors were assessed using the elevated plus maze test, learning and memory ability were assessed using the Y-maze test, and depression-like behaviors were evaluated using the forced swimming test. Expression levels of FMRP, TXNIP, NLRP3 and GSDMD in brain tissue were examined by Western blot and immunofluorescence. A-two-way factorial design analysis of variance was used to evaluate the main effects and inderaction effects of PTSD modeling and exercise intervention. **Results** Compared with the Ctrl group, PTSD mice displayed pronounced anxiety- and depression-like behaviors together with impaired learning and memory ($P<0.05$). In the hippocampus, the protein expression levels of GSDMD, TXNIP and NLRP3 were significantly increased ($P<0.05$), whereas FMRP expression level was reduced ($P<0.05$). Four weeks of treadmill exercise markedly

收稿日期:2026-03-19
基金项目:国家自然科学基金项目(32260208)
作者简介:李区珑(2000—),女,硕士研究生,专业方向为创伤后应激障碍的基础研究。
*通信作者:张桂青(1965—),女,教授,博士生导师,从事创伤后应激障碍基础及临床研究,e-mail:firstli@126.com。

alleviated behavioral abnormalities in PTSD mice, accompanied by decreased expression levels of GSDMD, TXNIP and NLRP3 and increased FMRP expression level. Two-way factorial ANOVA revealed a significant main effect of exercise intervention on both the behavioural measure (percentage of open-arm entries) and protein expression levels ($P<0.05$), with interaction effects between exercise intervention and PTSD modelling being predominantly observed at the molecular level ($P<0.05$). **Conclusion** Exercise ameliorates SPS&S-induced PTSD-like behaviors in mice and this protective effect may involve upregulation of FMRP and suppression of the TXNIP/NLRP3/GSDMD-associated inflammatory signaling pathway.

Key words: post-traumatic stress disorder; SPS&S model; exercise intervention; neuroinflammation

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是由重大创伤事件引发的一种精神心理疾病,以闯入性再体验、回避、警觉性增高、认知或心境方面的负性改变为核心改变[1],常伴随认知功能受损和情绪障碍,严重影响患者的社会功能与生活质量[2]。目前,PTSD 的治疗主要依赖药物和心理干预,但疗效存在个体差异,部分患者反应有限[3],因此探索安全有效的辅助干预手段及其作用机制具有重要意义。

近年来研究表明,神经炎症在 PTSD 的发生和发展过程中发挥重要作用[4]。海马作为情绪及学习记忆的关键脑区,其结构功能异常被认为是 PTSD 的重要神经生物学基础[5]。长期应激可诱导海马神经元损伤并激活中枢免疫反应,导致神经炎症水平升高[6]。其中,NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体为重要的炎症调控平台,其异常激活可导致炎症因子释放和细胞损伤[7]。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)是连接氧化应激与 NLRP3 炎症小体激活的重要分子[8],gasdermin D 蛋白(GSDMD)介导的细胞焦亡(pyroptosis)被认为是炎症反应的重要终末执行机制[9]。目前已有研究提示,抑制 TXNIP/NLRP3 信号通路可在一定程度上缓解应激相关的神经功能损伤[10]。脆性 X 智力低下蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP)是一种重要的 RNA 结合蛋白,参与突触可塑性、学习记忆及情绪的调控[11]。FMRP 不仅参与神经元功能维持,还可能与应激反应及炎症调控相关。在 PTSD 大鼠模型中,海马区 FMRP 表达水平显著降低,同时伴随促炎因子水平升高及神经元凋亡的增加。后续实验表明,miR-142 作为 FMRP 的上游调控因子,该模型大鼠海马中呈现高表达;通过干预沉默 miR-142 可恢复 FMRP 表达,进而减轻 PTSD 样行为表现,并降低促炎细胞因子水平[12]。而 FMRP 在 PTSD 发生发展中的作用及其是否参与炎症相关通路调控,目前仍缺乏系统研究。

运动训练作为一种安全、经济的非药物干预方式,已被发现可以降低慢性炎症水平并抑制炎症因子表达[13]。研究报道运动干预能够有效缓解 PTSD 患者的核心症状及伴随的焦虑、抑郁情绪,并改善睡眠质量[14]。动物实验发现,规律运动可有效改善 PTSD 相关的恐惧记忆、焦虑和抑郁样行为,其机制涉及促进海马神经再生、抑制神经炎症等层面[15]。然而,运动是否通过调控 FMRP-TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路改善 PTSD 样行为仍有待进一步阐明。

因此,本研究采用单次延长应激联合足底电击(single prolonged stress-shock, SPS&S)方法建立 PTSD 样小鼠模型,通过小鼠专用跑步机运动干预,系统评估其对 PTSD 样行为的改善作用,从而进一步探讨 FMRP 及 TXNIP/NLRP3/GSDMD 相关炎症通路在其中的可能机制,为 PTSD 的非药物干预提供新的实验依据和理论支持。

1　材料与方法

1.1　实验动物与分组

选取 4~6 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠 42 只,体重约(18±2)g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司。动物生产许可证号:SCXK(京)2024-0001,该研究经石河子大学第一附属医院伦理委员会批准,批准编号:A2023-294-01,小鼠安置于石河子大学实验动物中心清洁级实验室,饲养温度 21 ℃~25 ℃,相对湿度为 50%~60%,明暗交替 12 h/12 h,自由饮水与摄食。所有动物实验方案均遵守国家《实验动物管理条例》执行。小鼠适应性喂养 1 周后按照体重进行排序。实验总体流程为:适应性喂养 7 d 后,采用随机数字表法随机分为对照组(Ctrl)和 PTSD 组,PTSD 组接受 SPS&S 造模;造模后静息 7 d 后依次进行高架十字迷宫、Y 迷宫和强迫游泳行为学实验验证造模是否成功。随后将 2 组进一步细分:对照组、运动组、PTSD 组和 PTSD+运动组,运动组和 PTSD+运动组进行 4 周跑台运动干预;运动结束后再次进行行为学实验,完成后取海马组织,分别进行 Western blot 和免疫荧光染色检测相关蛋白

表达。

1.2 主要试剂与仪器

FMRP抗体(货号:13755-1-AP)、GSDMD抗体(货号:20770-1-AP)、TXNIP(货号:18243-1-AP)均购自武汉三鹰公司,NLRP3抗体(货号:GB114320-100)、Cy3标记驴抗兔IgG(货号:GB21403)购自武汉塞维尔生物科技公司,小鼠Anti-β actin mAb抗体(货号:A-09)、辣根酶标记山羊抗兔IgG(货号:ZB-2301)购自北京中杉金桥生物科技公司,甘氨酸(货号:1275GR500,500 g)购自美国BIO FROXX公司,牛血清白蛋白(Bovine serum albumin,BSA)(货号:36101ES60)购自上海翌圣生物公司,抗荧光衰减封片剂(货号:S2100)、DAPI(货号:C0065)购自北京索莱宝公司。抗体稀释液(货号:WB100D)购自苏州新赛美公司,TRItonX-100(货号:GC204003)、EDTA抗原修复液(货号:G1203)均购自武汉赛维尔公司,动物行为轨迹记录系统(Tracking master V 4.0)购自北京众实迪创科技有限公司,荧光显微镜购自日本Nikon公司(型号:Eclipse E200)。小鼠运动跑步机购自江苏赛昂斯生物科技有限公司。

1.3 PTSD模型构建

采用SPS&S方法建立PTSD样小鼠模型。先将小鼠放置于束缚器中连续束缚2 h,束缚结束后将小鼠置入专用水箱中,在水温在23 ℃~25 ℃的水中强迫游泳20 min,游泳结束后即取出小鼠并用吸水纸吸干体表水分,放置于提前准备好的铺有温暖毛毯的大笼中;将小鼠置入含有七氟烷的密封塑料箱内进行1次短暂麻醉。当小鼠意识丧失时,立即将其取出,待30 min恢复期结束后将小鼠放置于电击箱中经历2次不可避免的足部电击,每次强度为0.8 mA,间隔10 s,每次持续10 s,结束电击后将小鼠放置于电击室停留30 s,放于干净的笼子中,保持通风良好,使其安静休息7 d。

1.4 运动干预方案

运动组小鼠使用动物跑步机进行运动干预,干预周期4周(28 d)。训练参数设置为:每天30 min,速度10 $m\cdot min^{-1}$,坡度0°,运动训练在固定时间段进行,运动强度的设定参考相关研究[16]。

1.5 行为学实验

1.5.1 高架十字迷宫

高架十字迷宫(elevated plus maze,EPM)实验由两条开放臂(open arms,OA)和两条闭合臂(close arms,CA)组成。开放臂长30 cm、宽5 cm,周围无遮挡板;闭合臂长30 cm、宽5 cm,周围有高25 cm的挡板,整个迷宫距地面高度80 cm。实验开始时将小鼠放置于迷宫中央区域,记录小鼠5 min内开放臂与闭合臂的进入次数,计算开放臂进入次数占进入两臂总次数百分比以评估小鼠的焦虑样行为。

1.5.2 Y迷宫

Y迷宫(Y maze)实验由3个不透明的塑料臂组成,每个支臂长30 cm、宽5 cm,周围均有高25 cm的挡板,两臂之间的角度为120°,实验开始将小鼠放到迷宫中央,容许其自由进出3个臂,记录8 min小鼠的交替百分比以检测小鼠的学习与记忆变化。

1.5.3 强迫游泳

强迫游泳(forced swimming test,FST)实验将小鼠置于一个透明圆柱桶(直径12 cm,高20 cm)中,水深约10 cm,确保小鼠后肢无法触及桶底,实验总时长6 min,记录小鼠后4 min的不动时间,以检测小鼠的绝望样行为。

所有行为学实验注意均在安静、光线适宜的环境下进行,以减少声音和强光对小鼠行为的干扰,在每次测试后均需75%的乙醇溶液擦拭干净小鼠粪便及尿液,以消除气味干扰。

1.6 蛋白质印迹实验

蛋白质印迹实验(Western blot)是在小鼠行为学结束后,用戊巴比妥钠(50 $mg\cdot kg^{-1}$)腹腔注射麻醉小鼠,当夹趾反射消失后迅速取脑并分离海马组织,立即将组织放入液氮速冻,后转移至-80 ℃冰箱保存。取出海马组织按照海马体:RIPA:PMSF(10:100:1)比例加入对应量的RIPA和PMSF进行研磨,然后放于预冷的4 ℃高速离心机中,12 000 $r\cdot min^{-1}$离心15 min,吸取上清液。采用BCA法测定蛋白浓度后进行配平。蛋白样品经SDS-PAGE电泳、转膜、封闭于5%的脱脂牛奶(TBST配)室温下摇床2 h。封闭结束后分别加入用TBS稀释的一抗兔抗:FMRP、TXNIP、NLRP3抗体(稀释比例1:800),GSDMD抗体(稀释比例1:2 000)4 ℃孵育过夜,次日用TBST洗涤3次,每次10 min,然后加入TBS稀释的辣根酶标记山羊抗兔二抗(1:20 000)孵育2 h。用TBST洗涤3次,每次10 min,然后加入ECL溶液,进行显影。以β-actin作为内参,用ImageJ计算各蛋白(FMRP、GSDMD、NLRP3、TXNIP)的相对表达量。

1.7 免疫荧光染色实验

行为学实验结束后麻醉小鼠,完整地剥离小鼠

整脑组织,放入 4% 多聚甲醛中固定,石蜡包埋,切片常温保存。小鼠海马组织切片脱蜡后,用 EDTA(pH=9.0)进行抗原修复,用 3%的过氧化氢室温封闭 10 min,然后室温下用 0.1% TRItonX-100、10% BSA 和 22.5 mg·mL^{-1}甘氨酸渗透及封闭 70 min。弃去封闭液后,分别加入用 PBS 稀释的一抗兔抗:FMRP、GSDMD、NLRP3 抗体(1∶200),TXNIP 抗体(1∶100)在 4 ℃孵育过夜。次日复温 30 min 后加入 PBS 稀释的 Cy3 标记的驴抗兔二抗(1∶200)于 37 ℃孵育 2 h,随后使用 DAPI 染色 5 min,滴加抗荧光淬灭剂,指甲油封片。置于荧光显微镜下采集图片。

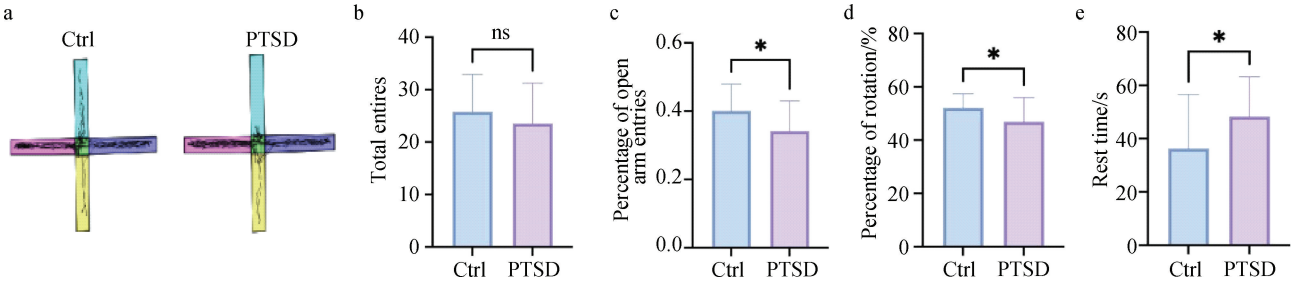
1.8　统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.0 软件和采用 SPSS 29.0 统计学软件进行数据分析并作图。实验结果数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较前各组数据先进行正态性与方差齐性检验,两组间比较采用 t 检验。针对 PTSD 造模与运动干预的交互作用,行为学及蛋白表达数据采用两因素析因设计方差分析,分析主效应及交互效应。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结果与分析

2.1　PTSD 模型小鼠出现焦虑、抑郁样行为以及学习、认知记忆功能障碍

在 EPM 实验中,两组小鼠的总臂进入次数差异无统计学意义($t=0.969$,$P=0.338$,图 1a、1b),PTSD 组小鼠的进入开臂的次数百分比相较于对照组有所减少($t=2.293$,$P<0.05$,图 1c)。在 Y maze 实验中,PTSD 组小鼠自发交替百分比低于对照组($t=2.242$,$P<0.05$,图 1d)。在 FST 实验中,与对照组相比,PTSD 小鼠的不动时间延长($t=2.159$,$P<0.05$,图 1e)。上述行为学指标显示,PTSD 组与对照组小鼠在焦虑、抑郁样行为及学习、记忆方面存在差异。



a:小鼠在高架迷宫中的活动轨迹;b:EPM 实验中总臂进入次数;c:EPM 实验中进入开臂的次数百分比;d:Y maze 实验中各组小鼠自发交替百分比;e:FST 中不动时间。Ctrl:对照组($n=22$);PTSD:PTSD 造模组($n=20$)。数据以$\bar{x}\pm s$ 表示。* 表示 $P<0.05$,** 表示 $P<0.01$,*** 表示 $P<0.001$;ns 表示差异无统计学意义。

图 1　对照组与 PTSD 组小鼠的行为学表现

Figure 1　Behavioral performance in the control group and PTSD group

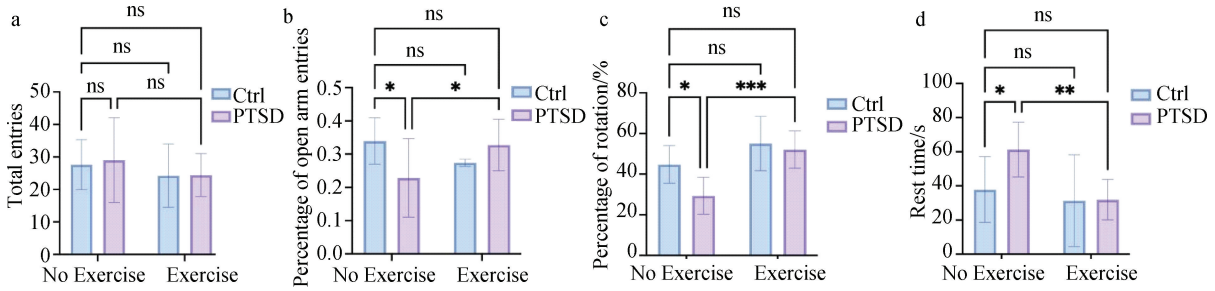
2.2　运动干预改善 PTSD 小鼠行为学异常

在 EPM 实验中(图 2a、2b),PTSD 小鼠的开放臂进入次数百分比相较于对照组有所下降,与 PTSD 组相比,PTSD+运动组该指标升高($P<0.05$),两因素析因设计方差分析(表 1)显示,PTSD 造模与运动干预各自的主效应则未见明确影响($P>0.05$),二者间存在交互作用($P<0.01$)。在 Y maze 实验中(图 2c),PTSD 组小鼠自发交替百分比低于对照组($P<0.05$),相较于 PTSD 组,PTSD+运动组的该指标升高($P<0.001$),对照组与运动组之间差异无统计学意义($P>0.05$),采用两因素析因设计方差分析结果显示 PTSD 造模($P<0.05$)及运动干预($P<0.001$)对自发交替百分比有影响,但二者之间未观察到交互作用($P>0.05$)。在 FST 实验中(图 2d),与对照组相比,PTSD 组小鼠不动时间延长($P<0.05$),运动干预后 PTSD+运动组不动时间低于 PTSD 组($P<0.01$),对照组与运动组之间差异无统计学意义($P>0.05$),采用两因素析因设计方差分析结果显示 PTSD 造模主效应未达到差异水平($P>0.05$),运动干预对不动时间有影响($P<0.05$),且二者之间未发现交互作用($P>0.05$)。

表 1　主效应及交互效应分析

Table 1　Analysis of main effects and interaction effects

因素	P 值		
	进入开臂的次数百分比/%	交替百分比/%	不动时间/s
PTSD 造模	0.488	0.008	0.053
运动干预	0.246	<0.000 1	0.005
PTSD 造模×运动干预	0.002	0.068	0.066



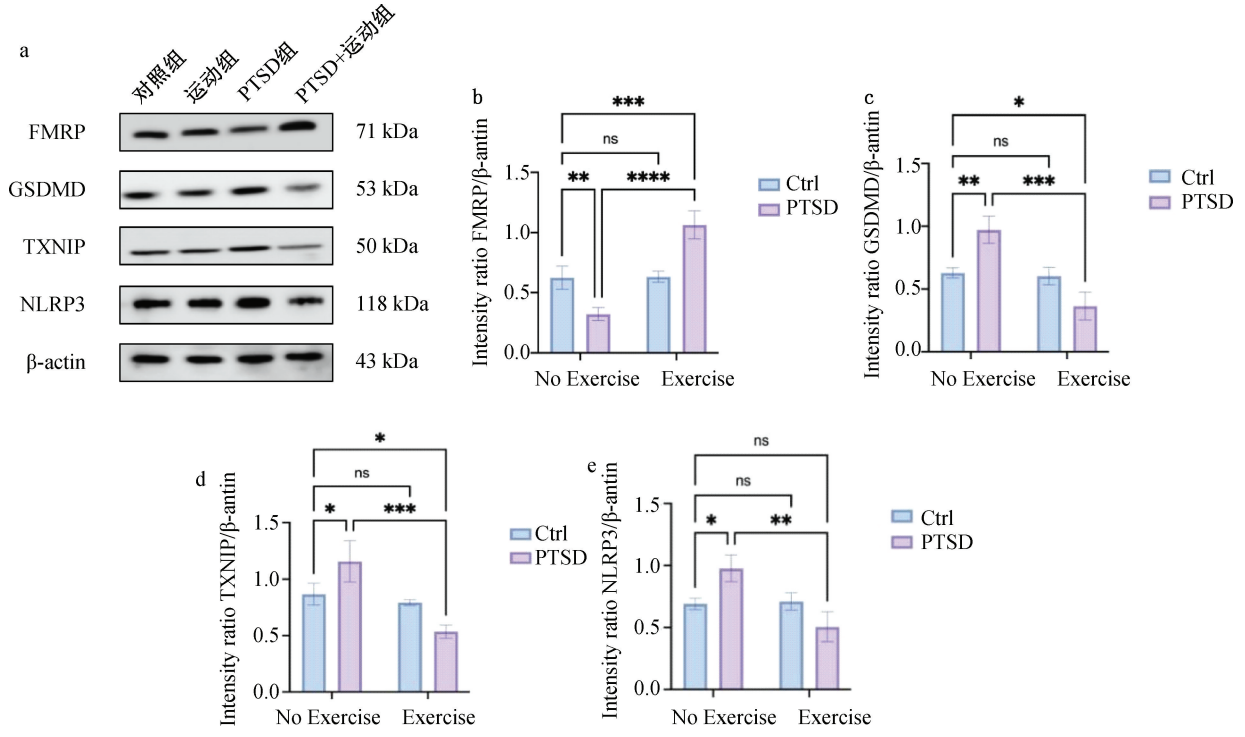
a: EPM 实验中总臂进入次数;b: EPM 实验中进入开臂的次数百分比;c:Y maze 实验中自发交替百分比;d:FST 实验中不动时间。数据以$\bar{x}\pm s$ 表示($n=10$)。Ctrl+No Exercise:对照组,Ctrl+Exercise:运动组,PTSD+No Exercise:PTSD 组,PTSD+Exercise:PTSD+运动组。* 表示 $P<0.05$, ** 表示 $P<0.01$, *** 表示 $P<0.001$;ns 表示差异无统计学意义。

图 2 运动干预后各组小鼠的行为学表现

Figure 2 Behavioral performance of mice in each group after exercise intervention

2.3 运动干预调节 PTSD 小鼠海马 FMRP、GSDMD、TXNIP、NLRP3 蛋白表达

Western blot 结果显示(图 3a),PTSD 组小鼠海马组织中 FMRP 蛋白表达水平低于对照组($P<0.01$,图 3b),而 GSDMD($P<0.05$,图 3c)、TXNIP($P<0.01$,图 3d)及 NLRP3($P<0.01$,图 3e)蛋白表达水平高于对照组。为观察运动干预对上述蛋白表达的影响,进一步检测了干预后各蛋白的表达水平。



a: Western blot 检测各组中 FMRP、GSDMD、TXNIP、NLRP3 表达情况;b: FMRP 的统计学分析结果;c: GSDMD 的统计学分析结果;d: TXNIP 的统计学分析结果;e: NLRP3 的统计学分析结果。数据以$\bar{x}\pm s$ 表示($n=3$)。Ctrl+No Exercise:对照组,Ctrl+Exercise:运动组,PTSD+No Exercise:PTSD 组,PTSD+Exercise:PTSD+运动组。* 表示 $P<0.05$, ** 表示 $P<0.01$, *** 表示 $P<0.001$, **** 表示 $P<0.000\ 1$;ns 表示差异无统计学意义。

图 3 Western blot 检测小鼠海马组织中 FMRP、GSDMD、TXNIP、NLRP3 表达情况

Figure 3 Expression of FMRP, GSDMD, TXNIP, and NLRP3 in mouse hippocampus detected by Western blot

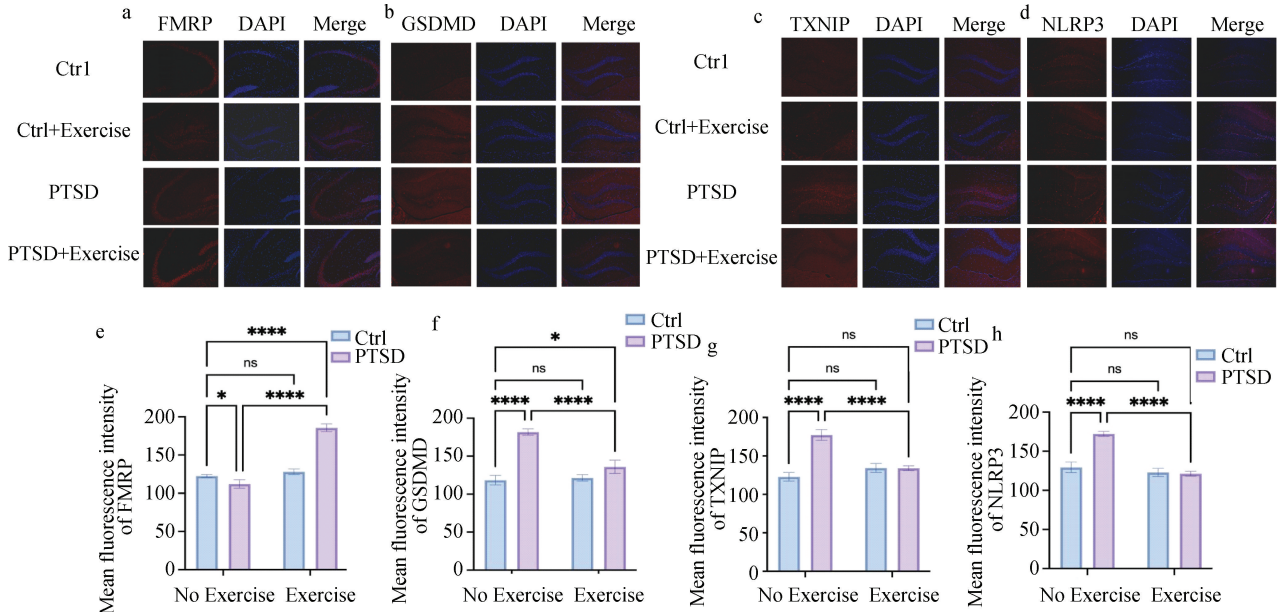
经 4 周运动干预后,与 PTSD 组相比,PTSD+运动组小鼠海马中 FMRP 蛋白表达水平升高($P<0.001$),GSDMD($P<0.01$)、NLRP3($P<0.001$)及 TXNIP($P<0.001$)蛋白表达水平均降低。对照组与运动组之间各蛋白表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。两因素析因设计方差分析结果(表 2)显示 FMRP 蛋白运动干预主效应显著($P<0.001$),PTSD 造模与运动干预交互作用显著($P<0.001$);GSDMD、TXNIP、NLRP3 蛋白变化的趋势一致,运动干预主效应均显著($P<0.001$,$P<0.001$,$P<0.01$),PTSD 造模与运动干预存在显著交互作用($P<0.001$,$P<0.01$,$P<0.01$)。以上结果表明,PTSD 可导致海马中 FMRP 下调,GSDMD、TXNIP、NLRP3 蛋白表达升高,而运动干预能够影响上述蛋白表达变化。

表 2　主效应及交互效应分析

Table 2　Analysis of main effects and interaction effects

因素	*P* 值			
	FMRP/β-actin	GSDMD/β-actin	TXNIP/β-actin	NLRP3/β-actin
PTSD 造模	0.222	0.327	0.795	0.461
运动干预	<0.001	0.000 2	0.000 5	0.003
PTSD 造模×运动干预	<0.001	0.000 4	0.002	0.002

免疫荧光染色结果显示（图 4a、4d），FMRP、GSDMD、TXNIP 及 NLRP3 在小鼠海马组织中均有不同程度的表达。与对照组相比，PTSD 组小鼠海马区域 FMRP 荧光信号减弱，而 GSDMD、TXNIP 及 NLRP3 的荧光信号增强。经 4 周跑步机运动干预后，与 PTSD 组相比，PTSD+运动组小鼠海马区域 FMRP 荧光信号增强，而 GSDMD、TXNIP 及 NLRP3 荧光信号减弱。进一步对免疫荧光强度进行定量分析（图 4e—4h）显示，与对照组相比，PTSD 组小鼠海马中 FMRP 表达降低（$P<0.05$），而 GSDMD（$P<0.000\ 1$）、NLRP3（$P<0.000\ 1$）及 TXNIP（$P<0.000\ 1$）表达升高；与 PTSD 组相比，PTSD+运动组小鼠 FMRP 表达升高（$P<0.000\ 1$），而 GSDMD（$P<0.000\ 1$）、NLRP3（$P<0.000\ 1$）及 TXNIP（$P<0.000\ 1$）表达均降低，对照组与运动组之间各蛋白荧光信号差异无统计学意义。采用两因素析因设计方差分析结果（表 3）显示 FMRP、GSDMD、TXNIP 及 NLRP3 蛋白表达中，PTSD 造模与运动干预两因素间均存在显著交互作用（$P<0.000\ 1$）。



a～d：免疫荧光染色各组中 FMRP、GSDMD、TXNIP、NLRP3 表达及分布情况；e～h：FMRP、GSDMD、TXNIP、NLRP3 的统计学分析结果。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示（$n=3$）。Ctrl+No Exercise：对照组，Ctrl+Exercise：运动组，PTSD+No Exercise：PTSD 组，PTSD+Exercise：PTSD+运动组。* 表示 $P<0.05$，**** 表示 $P<0.000\ 1$；ns 表示差异无统计学意义。

图 4　免疫荧光染色检测小鼠海马组织中 FMRP、GSDMD、TXNIP、NLRP3 表达情况

Figure 4　Expression of FMRP, GSDMD, TXNIP, and NLRP3 in mouse hippocampus detected by immunofluorescence

表 3　主效应及交互效应分析

Table 3　Analysis of main effects and interaction effects

因素	*P* 值			
	FMRP	GSDMD	TXNIP	NLRP3
PTSD 造模	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1
运动干预	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1
PTSD 造模×运动干预	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

3　讨论

PTSD 是由严重创伤性事件引发的一类精神障碍，其核心临床表现包括持续的恐惧记忆、情绪障碍以及认知功能损害。已有研究表明，神经炎症被认为是 PTSD 发生发展过程中发挥重要作用[17]。严重或持续应激可激活中枢神经系统内小胶质细胞和星形胶质细胞，诱导多种炎症因子释放，破坏突触稳态并导致神经功能障碍，最终表现为认知和情绪异常[18]。然而，针对神经炎症的干预策略及其分子机制仍有待阐明。本研究采用 SPS&S 诱导的 PTSD 样小鼠模型。与对照组相比，PTSD 组小鼠表现出明显焦虑样、抑郁样行为及学习记忆功能下降，同时海

马组织中 TXNIP、NLRP3 及 GSDMD 蛋白表达升高，FMRP 表达下降。经 4 周小鼠专用跑步机运动干预后，上述行为学异常有所改善，且 FMRP 表达上调，TXNIP、NLRP3、GSDMD 表达下调。结果提示，运动干预可能通过上调 FMRP 表达并抑制 TXNIP/NLRP3/GSDMD 炎症通路的激活，从而改善 PTSD 样行为。值得注意的是，该效应主要出现在 PTSD 样小鼠模型中，在正常对照小鼠中未见明显变化，提示运动在病理状态下可能具有特异性的神经保护作用。

NLRP3 炎性小体是介导神经炎症反应的重要分子复合体，其激活后可促进 Caspase-1 的活化并诱导 GSDMD 裂解，从而触发细胞焦亡，进一步放大炎症反应并破坏神经元稳态[19]。本研究 Western blot 结果显示，PTSD 小鼠海马中 NLRP3 与 GSDMD 表达升高，提示炎性小体相关信号通路在 PTSD 相关的神经炎症及神经损伤过程中可能发挥重要作用。TXNIP 通常被认为是连接氧化应激与 NLRP3 炎症小体激活的重要分子枢纽。在氧化应激状态下，TXNIP 可从硫氧还蛋白(thioredoxin，TRX)复合物中解离，并直接与 NLRP3 结合，从而启动炎症小体组装并促进 IL-1β 和 IL-18 的成熟释放[20]。在阿尔茨海默病及抑郁症等神经精神系统疾病中，TXNIP/NLRP3 通路的异常激活与神经元损伤和行为异常密切相关[21-22]。本研究发现 PTSD 小鼠海马中 TXNIP 表达升高，且其变化趋势与 NLRP3 及 GSDMD 基本一致，这一现象提示 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路可能参与 PTSD 相关神经炎症及细胞损伤过程。经运动干预后，上述炎症相关蛋白表达有所下降，提示运动可能通过抑制该通路进而与减轻神经炎症反应相关联。

FMRP 作为重要的 RNA 结合蛋白，以往研究主要集中于 FMRP 在脆性 X 综合征和认知障碍的作用，近年来逐渐发现其与应激反应及炎症调控之间存在关联[23]。Nie 等[12]在 PTSD 大鼠模型中发现，FMRP 表达下调伴随炎症因子水平升高和神经元凋亡增加，而通过上调 FMRP 可改善 PTSD 样行为并减轻炎症反应。PTSD 重要神经生物学特征之一为突触可塑性的变化和恐惧记忆调控异常，本研究发现 PTSD 小鼠海马中 FMRP 表达下降，运动干预可上调 FMRP 表达水平，该变化趋势与 TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路的抑制表现出良好的一致性。FMRP 可能参与运动介导的抗炎和神经保护过程。Deng 等[24]的研究发现在多发性硬化(Multiple sclerosis，MS)模型中 FMRP 表达增高可抑制小胶质细胞 NLRP3 炎症小体激活，从而影响炎症因子释放。此外，在缺氧-复氧诱导肾小管上皮细胞损伤模型中，靶向抑制 FMR1 表达促进 NLRP3 炎症小体激活，从而增强细胞焦亡过程，而恢复 FMR1 表达则能够抑制 NLRP3 炎症小体的激活并减轻细胞损伤。结合上述文献与本研究的观察结果，提示 FMRP 可能是连接应激信号与中枢神经炎症重要分子之一。

既往研究表明，规律运动可通过降低氧化应激水平、抑制炎症因子释放、改善线粒体功能及调节免疫反应，从而对中枢神经系统产生保护效应[25-26]。Fang 等[27]的系统综述表明，体育活动与创伤后个体心理健康改善显著相关，可有效降低 PTSD 症状严重程度。本研究观察到 4 周跑台运动可改善 PTSD 样小鼠的焦虑样、抑郁样行为及学习记忆功能，同时伴随海马 FMRP 表达上调和 TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路蛋白表达下调。上述发现提示运动可能运动干预可能在病理状态下通过影响 FMRP 及相关炎症通路发挥特异性神经保护作用，但其间的分子关联仍需进一步验证。然而本研究为观察性发现，FMRP 与 TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路之间的因果关系仍有待基因干预或药理学阻断等手段进一步验证。因此，运动是否直接通过上调 FMRP 进而抑制该通路改善 PTSD 样行为，仍需进一步实验证实。

综上所述，运动干预后 PTSD 样小鼠行为学异常改善，海马 FMRP 表达上调，TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路蛋白呈现下调趋势。结果提示该通路可能是运动改善 PTSD 样行为的潜在分子靶点，为 PTSD 的非药物干预提供了初步实验线索和理论支持。

参考文献(References)

[1] Merians A N, Spiller T, Harpaz-Rotem I, et al. Posttraumatic stress disorder[J]. Medical Clinics of North America, 2023,107(1):85-99.

[2] Kachadourian L K, Harpaz-Rotem I, Tsai J, et al. Posttraumatic stress disorder symptoms, functioning, and suicidal ideation in US military veterans: A symptomics approach[J]. Primary Care Companion for CNS Disorders, 2019,21(2):1802402.

[3] Alorfi N M. Pharmacological management of post-traumatic stress disorder: A qualitative analysis of clinicaltrials. gov[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2025(19):9697-9708.

[4] Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder[J]. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2019,73(4):143-153.

[5] 王昊若，葛茜，吕海侠. 创伤后应激障碍的记忆损害相关结构研究进展[J]. 国际精神病学杂志，2020，

47(1):18-20.
Wang Haoruo, Ge Qian, Lyu Haixia. Research progress on memory impairment-related structures in post-traumatic stress disorder[J]. Journal of International Psychiatry, 2020,47(1):18-20.

[6] Michopoulos V, Powers A, Gillespie C F, et al. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond[J]. Neuropsychopharmacology, 2017,42(1):254-270.

[7] Yang L D, Xing W L, Shi Y, et al. Stress-induced NLRP3 inflammasome activation and myelin alterations in the hippocampus of PTSD rats[J]. Neuroscience, 2024,555:156-166.

[8] Wen Y, Liu Y R, Tang T T, et al. mROS-TXNIP axis activates NLRP3 inflammasome to mediate renal injury during ischemic AKI[J]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2018(98):43-53.

[9] Vasudevan S O, Behl B, Rathinam V A. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. Seminars in Immunology, 2023,69:101781.

[10] Yu Y, Wu D M, Li J, et al. Bixin attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activity and activating NRF2 signaling[J]. Frontiers in Immunology, 2020,(11):593368.

[11] Monday H R, Kharod S C, Yoon Y J, et al. Presynaptic FMRP and local protein synthesis support structural and functional plasticity of glutamatergic axon terminals[J]. Neuron, 2022,110(16):2588-2606.

[12] Nie P Y, Tong L, Li M D, et al. miR-142 downregulation alleviates rat PTSD-like behaviors, reduces the level of inflammatory cytokine expression and apoptosis in hippocampus, and upregulates the expression of fragile X mental retardation protein[J]. Journal of Neuroinflammation, 2021,18(1):17.

[13] Radder D L M, Ligia S D L A, Domingos J, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: A meta-analysis of present treatment modalities[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2020,34(10):871-880.

[14] Yuan Z C, Peng C G, Yang L L, et al. Effects of physical activity on patients with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2025, 104(3): e41139.

[15] 苏畅,许子萱,金硕,等.运动促进海马神经再生与树突发育缓解创伤后应激障碍小鼠的恐惧与焦虑[J].解剖学报,2025,56(4):389-397.
Su Chang, Xu Zixuan, Jin Shuo, et al. Exercise alleviating fear and anxiety in mice with post-traumatic stress disorder by promoting hippocampal neuroregeneration and dendritic development[J]. Acta Anatomica Sinica, 2025,56(4):389-397.

[16] Wang Z F, Jiang B, Wang X T, et al. Relationship between physical activity and individual mental health after traumatic events: A systematic review[J]. European Journal of Psychotraumatology, 2023,14(2):2205667.

[17] Li J M, Tong L, Schock B C, et al. Post-traumatic stress disorder: focus on neuroinflammation[J]. Molecular Neurobiology, 2023,60(7):3963-3978.

[18] Wang M L, Pan W, Xu Y, et al. Microglia-mediated neuroinflammation: A potential target for the treatment of cardiovascular diseases[J]. Journal of Inflammation Research, 2022(15):3083-3094.

[19] Han X J, Xu T S, Fang Q J, et al. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy[J]. Redox Biology, 2021(44):102010.

[20] Choi J W, Jo S W, Kim D E, et al. Aerobic exercise attenuates LPS-induced cognitive dysfunction by reducing oxidative stress, glial activation, and neuroinflammation[J]. Redox Biology, 2024,71:103101.

[21] Yang C W, He Y X, Ren S, et al. Hydrogen attenuates cognitive impairment in rat models of vascular dementia by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation[J]. Advanced Healthcare Materials, 2024, 13(20):2400400.

[22] Wang Y, Yuan H L, Shen D, et al. Artemisinin attenuated ischemic stroke induced pyroptosis by inhibiting ROS/TXNIP/NLRP3/caspase-1 signaling pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024(177):116894.

[23] Parrott J M, Oster T, Lee H Y. Altered inflammatory response in FMRP-deficient microglia[J]. Science, 2021,24(11):103293.

[24] Deng Q, Bai Q Q, Yang Y, et al. A new mechanism regulating microglial NLRP3 inflammasome: FMR1 mediates NLRP3 mRNA stability[J]. PLoS One, 2026, 21(2):e0341867.

[25] Choi E H, Park S J. TXNIP: A key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target[J]. Experimental & Molecular Medicine, 2023, 55(7):1348-1356.

[26] Liu L, Tang J, Liang X, et al. Running exercise alleviates hippocampal neuroinflammation and shifts the balance of microglial M1/M2 polarization through adiponectin/AdipoR1 pathway activation in mice exposed to chronic unpredictable stress[J]. Molecular Psychiatry, 2024,29(7):2031-2042.

[27] Fang Y F, Zhang Q L, Lin Z Y. Assessment of the effectiveness of exercise interventions in the treatment of PTSD: Based on a systematic evaluation and meta-analysis[J]. Frontiers in Psychology, 2026(16):1702199.

(责任编辑:唐慧)