

- [9] Park J, Singh B, Maj M C, et al. Phosphorylated derivatives that activate or inhibit mammalian adenosine kinase provide insights into the role of pentavalent ions in AK catalysis [J]. Protein J, 2004, 23 (2): 167-177.
- [10] Zhao C, Chen J, Zhong R, et al. Oxidative-species-selective materials for diagnostic and therapeutic applications [J]. Angew Chem Int Ed, 2021, 60 (18): 9804-9827.
- [11] Guo Z, Zhang H, Lu S, et al. From black phosphorus to phosphorene: Basic solvent exfoliation, evolution of raman scattering, and applications to ultrafast photonics [J]. Adv Funct Mater, 2015, 25 (45): 6996-7002.
- [12] Beavis P A, Divisekera U, Paget C, et al. Blockade of A2A receptors potently suppresses the metastasis of CD73+ tumors [J]. Proc Natl Acad Sci, 2013, 110 (36): 14711.
- [13] Stagg J, Divisekera U, McLaughlin N, et al. Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis [J]. Proc Natl Acad Sci, 2010, 107 (4): 1547.
- [14] Zhao W, Xue Z, Wang J, et al. Large-scale, highly efficient, and green liquid-exfoliation of black phosphorus in ionic liquids [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7 (50): 27608-27612.
- [15] Zhang S, Zhang X, Lei L, et al. pH-dependent degradation of layered black phosphorus: Essential role of hydroxide ions [J]. Angew Chem Int Ed, 2019, 58 (2): 467-471.
- [16] Zhou W, Pan T, Cui H, et al. Black phosphorus: bioactive nanomaterials with inherent and selective chemotherapeutic effects [J]. Angew Chem Int Ed, 2019, 58 (3): 769-774.
- [17] Spychala J. Tumor-promoting functions of adenosine [J]. Pharmacol Ther, 2000, 87 (2-3): 161-173.
- [18] He Z, Chen W, Hu K, et al. Resolvin D1 delivery to lesional macrophages using antioxidative blackphosphorus nanosheets for atherosclerosis treatment [J]. Nat Nanotechnol, 2024, 19 (9): 1386-1398.

• 基础研究 •

铁调素缓解间歇性低氧诱导的心肌细胞铁沉积

郭碧云^{1,2} 林 昊² 陈 琴^{3,4,5}

【摘要】 目的 本研究旨在探讨铁调素 (Hepcidin) 是否可以通过调节铁代谢, 减轻对间歇性低氧 (intermittent hypoxia, IH) 诱导的小鼠心肌细胞的损伤。**方法** 间歇性低氧培养 HL-1 心肌细胞并转染 *Hamp* 过表达质粒, 检测细胞内 *Hamp* mRNA、Hepcidin 蛋白水平; 观察细胞生存情况; 观察细胞内活性铁及总活性氧 (ROS) 水平; 检测细胞内缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 及调节铁代谢关键蛋白 (FPN1、FBXL5 和 IRPs) 的表达水平。**结果** 铁调素通过下调铁转运蛋白 1 (FPN1) 的表达 ($P<0.01$), 显示出降低暴露于间歇性低氧的 HL-1 细胞中 Fe²⁺ 和 ROS 水平的能力 ($P<0.05$); 此外, 铁调素介导 HIF-1 α 和 IRPs 的表达 ($P<0.05$), 这些蛋白可能参与铁相关转运蛋白的调节。**结论** 铁调素可以在一定程度上减轻低氧刺激诱导的心肌铁沉积和 ROS 损伤。

【关键词】 *Hamp* mRNA; 铁调素; 间歇性低氧; 铁转运蛋白 1

【中图分类号】 R445 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2025)02-0055-06

Hepcidin alleviates intermittent hypoxia-induced iron deposition in cardiomyocytes

GUO Biyun^{1,2}, LIN Hao², CHEN Qin^{3,4,5}

¹ Department of Integrated Intensive Care Medicine, Fuzhou First General Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350004, China; ² Department of Emergency, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China; ³ Department of Cardiology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China; ⁴ Fujian Heart Medical Center, Fuzhou, Fujian 350001, China; ⁵ Fujian Institute of Coronary Heart

基金项目: 福建省自然科学基金 (2021J01752)

作者单位: 1 福建医科大学附属福州市第一总医院综合重症医学科, 福州 350004; 2 福建医科大学附属协和医院急诊科, 福州 350001; 3 福建医科大学附属协和医院心内科, 福州 350001; 4 福建省心血管病医学中心, 福州 350001; 5 福建省冠心病研究所, 福州 350001

通信作者: 陈 琴, Email: ndcq@163.com

DOI: 10.20148/j.fmj.2025.02.015

Disease, Fuzhou, Fujian 350001, China

Corresponding author: CHEN Qin, Email: ndcq@163.com

【Abstract】 Objective The aim of this study was to investigate whether Hepcidin can reduce the injury of mouse cardiomyocytes induced by intermittent hypoxia by regulating iron metabolism. **Methods** HL-1 cardiomyocytes were cultured with intermittent hypoxia and transfected with *Hamp* overexpression plasmid. *Hamp* mRNA and Hepcidin protein levels were detected. The survival of cells was observed. The levels of labile iron and total ROS that induced iron death were observed. The expression levels of HIF-1 α and key proteins regulating iron metabolism (FPN1, FBXL5 and IRPs) were detected. **Results** Hepcidin down-regulates the expression of ferritransporter 1 (FPN1) protein ($P < 0.01$), and shows the ability to reduce Fe²⁺ and ROS levels in HL-1 cells exposed to intermittent hypoxia ($P < 0.05$). In addition, Hepcidin mediates HIF-1 α and IRPs ($P < 0.01$). These proteins may be involved in the regulation of iron-related transporters. **Conclusion** Hepcidin can alleviate myocardial iron deposition and ROS injury induced by hypoxia stimulation to a certain extent.

【Key words】 *Hamp* mRNA; Hepcidin; intermittent hypoxia; FPN1

铁是人体必需的微量营养元素,参与重要的生理过程,如电子传递、细胞呼吸和 DNA 合成^[1]。铁过量积累会加速活性氧(ROS)的生成,导致氧化损伤或细胞凋亡^[2]。铁调素(Hepcidin)由 *Hamp* 基因编码,细胞内合成前体蛋白后,以 25 个氨基酸的活性形式释放。心脏是全身 *Hamp* mRNA 表达量第二大的器官,*Hamp* mRNA 主要在心肌细胞中表达^[3]。心肌细胞缺氧时,心肌细胞内 Hepcidin 迅速增加^[4-5],但目前尚不明确升高的 Hepcidin 是否对细胞内铁代谢产生影响。铁进入细胞的途径有多个,而 Fe²⁺ 从心肌细胞内排出的通道仅有膜铁转运蛋白 1 (Fpn1)^[6]。心肌细胞 Hepcidin 以自分泌的方式与 Fpn1 结合,调整心肌组织局部微环境中的铁稳态^[7]。在体外灌流心脏 I/R 模型中观察到,Hepridin 预处理可减少心肌细胞凋亡、降低心脏组织中丙二醛和氮氧化物水平^[8]。虽然从机制上推测,缺氧后 Hepcidin 升高与 Fpn1 结合抑制细胞内铁外排,可能增加细胞内活性铁,但目前尚无确切的研究数据证实。目前尚不明确心肌细胞内持续高表达的 *Hamp* mRNA 是否可以引起心肌细胞内铁沉积。本研究拟利用体外心肌细胞间歇性低氧模型,将过表达 *Hamp* 的质粒转染心肌细胞来探讨 Hepcidin 对体外培养心肌细胞间歇性低氧损伤的影响,观察细胞内 Hepcidin 增加是否可以缓解间歇性低氧诱导的心肌细胞铁沉积和 ROS 损伤。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和细胞系

Hamp 过表达质粒(货号:VB231211-1619tac,广州云舟生物科技股份有限公司),HL-1 细胞购自于中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, RNA 提取试剂盒(货号:DP419,天根生物

技术公司);SYBR Green 试剂盒(货号:LM-0051,上海联迈生物工程有限公司);FPN1 抗体(货号:26601-1-AP,武汉三鹰生物技术有限公司)和 GAPDH(货号:60004-1-Ig,武汉三鹰生物技术有限公司);铁探针(货号:MX4580,中国上海茂康生物);组织活性氧(ROS)检测试剂盒(货号:HR8820,北京百奥莱博科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

将 HL-1 细胞在添加了 10% 胎牛血清、青霉素和链霉素的 DMEM 培养基中培养,培养温度为 37℃,CO₂ 浓度为 5%。HL-1 细胞间歇性低氧模型建立方法为:每个循环包括 3 min 的 0.1% O₂,然后是 7 min 的 21% O₂,持续 24 h。

1.2.2 细胞质粒转染过表达 *Hamp*

HL-1 细胞密度为 80% (24 孔板、6 孔板)时转染 *Hamp* 过表达质粒 pRP [Exp] -EGFP/Puro-EF1A>mHamp [ORF032898] (简称为: mHamp)。

1.2.3 RT-PCR

根据提供的说明,从心肌细胞中提取总 RNA。使用 SYBR-Green PCR Master Mix 试剂盒进行 PCR 扩增的定量来测定 Hepcidin mRNA 的表达水平。通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 公式计算相对基因表达。Hepcidin 上游引物 (F): 5'-AGACATTGCGATACC-A-3';下游引物 (R): 5'-GCAACAGATACCACACT-3'。

1.2.4 蛋白质印迹

放射免疫沉淀分析 (RIPA) 缓冲液裂解心肌细胞,使用双缩脲试剂 (BCA) 方法评估蛋白质浓度。随后通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离全部蛋白质,然后转移到聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜上。用 5% 脱脂奶粉封闭后,将印迹与铁转运蛋白 1 (FPN1)、F-盒和亮氨

酸重复蛋白 5 (FBXL5)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、铁调节蛋白-1 (IRP-1) 和铁调节蛋白-2 (IRP-2) 等抗体置于 4 °C 过夜, 通过增强学发光 (ECL) 方法成像。Image J 软件 6.1 用于分析目标条带的平均灰度值, SPSS 22.0 软件用于统计分析。

1.2.5 铁染色

铁探针用于检测 HL-1 细胞中 Fe^{2+} 的存在。将细胞以 2×10^5 的密度接种到 6 cm 细胞培养皿上。在染色之前, 通过去除上清液并用 PBS 洗涤细胞 3 次来制备细胞。随后, 向细胞中加入含有 $1 \mu\text{m}$ 铁橙的染色溶液, 然后在 37 °C 和 5% CO_2 的培养箱中培养 30 min。随后, 使用荧光显微镜对细胞进行观察和记录, 其特征在于 532 nm 的发射波长。

1.2.6 活性氧水平

在处理前 1 天, 将 HL-1 细胞以 1×10^4 细胞/孔的密度接种在 96 孔培养板中, 然后用或不用缺氧处理 24 h, 接着用 mHamp 处理 48 h。每孔加入 10 μL 的探针, 用移液器充分混匀。然后将细胞在 37 °C 和 5% CO_2 培养箱中孵育 30 min。用多功能酶标仪 (激发波长/发射波长 = 488 nm/530 nm) 检测荧光强度, 以荧光强度/毫克蛋白表示活性氧强度。

1.2.7 免疫荧光双重染色

待处理的细胞在盖玻片上达到 95% 融合密度时收获, 随后用 PBS 冲洗 3 次。随后, 用多聚甲醛固定细胞, 并用 Triton X-100 透化。随后, 将细胞在

室温下孵育, 暴露于一抗 (FPN1 和 Hecpudin) 和二抗, 并用含有 DAPI 的抗荧光淬灭封闭剂封闭。最后, 使用荧光显微镜检查并捕获细胞。

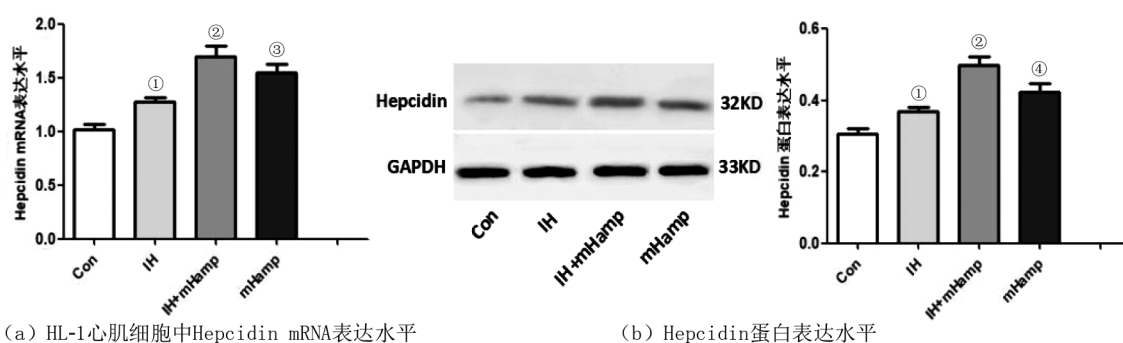
1.2.8 统计学分析

所有实验数据用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。实验数据用均数标准误表示, 用单因素方差分析和 LSD 事后检验进行统计分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 GraphPad Prism 8.0 软件绘制统计图。

2 结果

2.1 间歇性低氧 (IH) 刺激和过表达 *Hamp* (mHamp) 时 HL-1 心肌细胞中 Hecpudin mRNA 和蛋白水平变化情况

与对照组相比, RT-PCR 分析显示 IH 刺激 HL-1 心肌细胞中 Hecpudin mRNA 水平增加 ($P < 0.01$), 过表达 *Hamp* (mHamp) 后 Hecpudin mRNA 水平增加 ($P < 0.001$); 与 IH 组相比, IH 联合 mHamp 时 Hecpudin mRNA 水平明显增加 ($P < 0.01$) (图 1a)。同时, 与对照组相比, IH 组 ($P < 0.01$) 和 mHamp 组 ($P < 0.001$) 的 Hecpudin 蛋白水平增加; 与 IH 组相比, IH 联合 mHamp 时 Hecpudin 蛋白水平明显增加 ($P < 0.001$) (图 1b)。因此, 过表达 *Hamp* 有效提升了 HL-1 心肌细胞中 Hecpudin mRNA 和蛋白表达水平, 同时也证实了缺氧时心肌细胞内 Hecpudin mRNA 和蛋白表达水平会在一定程度上增加。



(a) HL-1心肌细胞中Hecpudin mRNA表达水平

(b) Hecpudin蛋白表达水平

注: 与 Con 对照组比较, ① $P < 0.01$, ② $P < 0.001$; 与 IH 组比较, ③ $P < 0.01$, ④ $P < 0.001$ 。

图 1 IH 刺激和 mHamp 对 HL-1 心肌细胞中 Hecpudin mRNA 和蛋白水平的影响

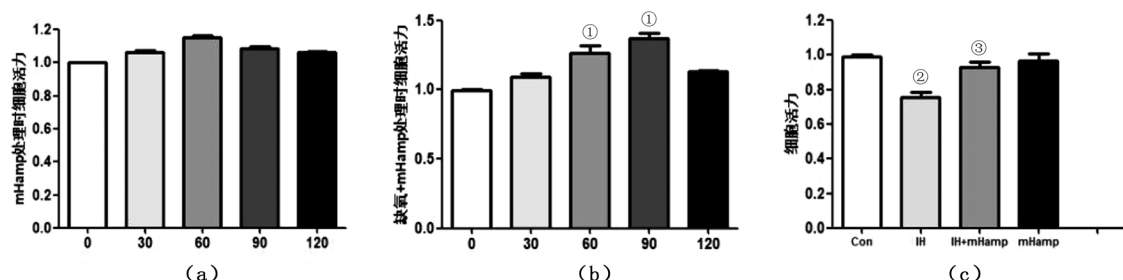
2.2 过表达 *Hamp* (mHamp) 对 HL-1 心肌细胞活力的影响

HL-1 心肌细胞过表达 *Hamp* (mHamp) 24 h 后, 利用 CCK8 实验从 0 h 开始计时分析细胞活力, 发现 mHamp 单独处理不影响细胞活力 (图

2a); 当给予 IH 联合 mHamp 处理 60~90 min 时, 细胞活力增加 ($P < 0.001$) (图 2b); 随后用 IH 和/或 mHamp 处理 60 min 时, 观察 HL-1 细胞的细胞活力, 相比于单独 IH 组, IH+mHamp 组细胞活力升高 ($P < 0.05$) (图 2c)。因此, 也说明了过表

达 *Hamp* 后升高的 *Hepcidin* (见“2.1”)可以在间歇性低氧时对心肌细胞有一定程度的保护作用,

接下来就 *Hepcidin* 发挥其保护作用的具体机制进行研究。



注: (a) 用 mHamp 处理 0、30、60、90 和 120 min 时 HL-1 细胞的细胞活力; (b) 用 IH+mHamp 处理 0、30、60、90 和 120 min 时 HL-1 细胞的细胞活力; (c) 用 IH 和/或 mHamp 处理 60 min 时 HL-1 细胞的细胞活力 ($n=6$)。与 Con 对照组比较, ① $P<0.001$; ② $P<0.01$; 与 IH 组比较, ③ $P<0.05$ 。

图 2 mHamp 对 HL-1 心肌细胞活力的影响

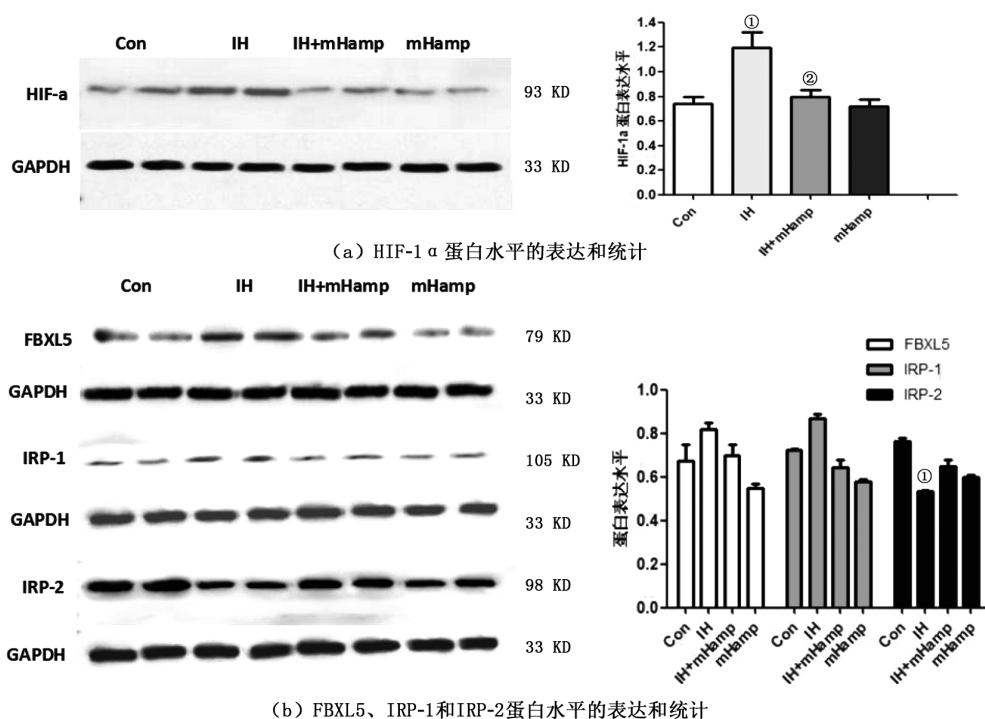
2.3 IH 时 *Hepcidin* 诱导的心肌 ROS 损伤和铁沉积

DCFH-DA 探针 (ROS) 的结果显示, 当用 mHamp 治疗时, 由 IH 诱导的 ROS 水平的增加下降 (图 3a, 见封三)。在 IH 模型中, mHamp 处理 60 min 后, 铁离子探针显示不稳定铁池明显减少 (图 3b, 见封三)。最后, 免疫荧光双标记染色显示, 暴露于 IH 后, HL-1 细胞中 *Hepcidin* 蛋白表达明显增加, *FPN1* 蛋白表达减少, 而在 mHamp 处理组显示出相反的结果 (图 3c, 见封三)。这表明 mHamp 治疗可以有效调节 *Hepcidin*-*FPN1* 并减

轻铁沉积。

2.4 IH 刺激时心肌细胞中 *HIF-1 α* 及其相关蛋白的表达

缺氧分析表明, 低氧刺激小鼠心脏组织中 *HIF-1 α* 蛋白水平增加, 随后在 mHamp 治疗后下降 (图 4a)。在低氧刺激组中, *FBXL5* 和 *IRP-1* 蛋白水平增加, *IRP-2* 蛋白水平下降 (图 4b)。其中, 最明显的变化发生在 *IRP-2* 中。然而, 这些蛋白的表达模式可以被 mHamp 稍微逆转。这些发现表明 *HIF-1 α* 和相关基因可能参与 *FPN1* 的调节。



注: 与 Con 组比较, ① $P<0.05$; 与 IH 组比较, ② $P<0.05$ 。

图 4 低氧刺激时心脏组织中的 *HIF-1 α* 及其相关蛋白

3 讨论

在这项研究中,当 HL-1 细胞处在间歇性低氧培养环境,同时再用 *Hamp* 过表达来升高 Heparidin 的表达水平,发现 Fe^{2+} 和 ROS 水平显著降低,升高的 Heparidin 可以调低 FPN1 蛋白的表达来防止铁沉积;同时 FBXL5 和 IRP-1 蛋白表达下降,IRP-2 蛋白增加,也说明 Heparidin 和 IRPs 可能都参与了 FPN1 的调节。从上述实验结果中,我们初步研究发现 Heparidin 可以在一定程度上减轻低氧刺激诱导的心肌铁沉积和 ROS 损伤。

先前的研究表明,慢性心力衰竭患者的血清 Heparidin 水平异常升高,这种变化可能导致贫血,从而导致心功能减退和不良预后^[9]。铁调素作为一种重要的调节激素,调节身体的铁状态。高水平的 Heparidin 可阻碍 FPN1 蛋白的表达,导致铁释放减少^[10]。阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 患者间歇性低氧暴露后, Heparidin 水平升高,高表达的 Heparidin 可能会促进 FPN1 的降解,导致间歇性低氧时神经元铁沉积和氧化应激损伤^[11]。在这项研究中, mHamp 治疗后,我们观察到 Heparidin 水平升高, FPN1 蛋白被下调,不稳定铁池显著减少,这有效地控制了铁沉积。

正常的心脏功能需要氧化磷酸化和氧化还原信号的铁供应耦合,并严格控制细胞内铁低于过量 ROS 产生的水平^[12],同时,铁供应到心脏是依赖于全身铁的可用性,这由全身 Heparidin/铁转运蛋白轴控制,心肌细胞内的铁部分由铁调节蛋白 IRP1/2 控制。然而,超过铁储存能力的过量铁积累会导致游离 Fe^{2+} 的产生,这加剧了 ROS 的产生和氧化损伤^[13]。铁释放是心肌细胞铁代谢的必要组成部分^[14],之前的研究已经发现铁摄入、储存和排出之间的平衡一旦被打乱,就可能导致细胞对铁死亡的敏感性增加^[15-17]。缺氧时心肌细胞内 Fe^{2+} 迅速增加,主要原因有:(1) 缺氧引起的细胞内酸性环境使大量 Fe^{2+} 从铁蛋白 (FT) 中解离;(2) 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 结合铁调节蛋白 (IRPs),上调转铁蛋白受体 1 (TfR1) 和二价金属转运蛋白 1 (DMT1),增加细胞内铁输入;IRPs 下调 FT 和 Fpn1,影响 Fe^{2+} 结合 FT,减少 Fpn1 排出 Fe^{2+} ;(3) 核因子促红细胞生成素-2 相关因子 2 (Nrf-2) 促使心肌细胞大量表达诱导型血红素加氧酶 (HO-1),降解血红素生成 Fe^{2+} 。我们研究发现间歇性低氧时,心肌细胞 Heparidin 水平增加,升高的 Heparidin 可以造成细胞内活性铁水平

下降。

FPN1 的调节也受转录水平的影响。FPN1 mRNA 的 5'-非翻译区 (UTR) 包含一个铁反应元件 (IRE),该元件通过 IRPs 和 IRE 系统之间的相互作用在转录后水平上调 FPN1 的表达。细胞铁含量的增加可以诱发 IRP-2 的减少和 FPN1 表达的上调,同时细胞铁吸收减少,而铁沉积得到减轻^[18]。IRP-2 对铁状态敏感,主导了铁代谢的转录后调控,可以通过增加其结合活性来弥补 IRP-1 的损失^[19]。FBXL5 是参与泛素化调节和 IRP-2 降解的重要酶^[20]。随着氧化应激水平的升高,FBXL5 的上调可以诱导泛素化和 IRP-2 蛋白表达的降解,从而增强细胞储存铁的能力。我们的研究表明,激活的 FBXL5 和降解的 IRP-2 蛋白水平增加了暴露于间歇性低氧的心肌细胞中的 HIF-1 蛋白,进一步导致铁沉积;然而,这一切都被 mHamp 疗法逆转了。

虽然本研究仍然有一定的局限性,如细胞内源性的 mHamp 释放需要注意,但是我们的实验表明,暴露于间歇性低氧后,心肌细胞内铁水平升高与 Heparidin 之间存在潜在的相关性。从心肌细胞 Heparidin 调节局部组织铁稳态的新视角,以减轻心肌细胞内活性铁增加、减少心肌细胞铁死亡、缓解缺氧损伤后修复过程中心肌细胞铁代谢紊乱和慢性铁沉积为目标,可为防治缺氧后心肌细胞的恢复提供新思路。

参考文献

- [1] Pedroletti L, Moseler A, Meyer A J. Assembly, transfer, and fate of mitochondrial iron-sulfur clusters [J]. J Exp Bot, 2023, 74: 3328-3344.
- [2] Koppenol W H, Hider R H. Iron and redox cycling. Do's and don'ts [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 3-10.
- [3] Lakhal-Littleton S. Cardiomyocyte hepcidin: From intracellular iron homeostasis to physiological function [J]. Vitam Horm, 2019, 110: 189-200.
- [4] Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25 (8): 671.
- [5] Sasai M, Iso Y, Mizukami T, et al. Potential contribution of the hepcidin-macrophage axis to plaque vulnerability in acute myocardial infarction in human [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 114-121.
- [6] Ravingerová T, Kindernay L, Barteková M, et al. The molecular mechanisms of iron metabolism and its role in cardiac dysfunction and cardioprotection [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (21): 7889.
- [7] Lakhal-Littleton S, Wolna M, Chung Y J, et al. An essential cell-autonomous role for hepcidin in cardiac iron homeostasis

- [J]. Elife, 2016, 5: e19804.
- [8] Bayraktar A, Erba D, Akarca Dizakar S, et al. The effect of hepcidin on cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. Invest Surg, 2020, 33 (9): 813-821.
- [9] Okonko D O, Mandal A K, Missouris C G, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58: 1241-1251.
- [10] Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (12): 6493.
- [11] Zhao Y S, Tan M, Song J X, et al. Involvement of hepcidin in cognitive damage induced by chronic intermittent hypoxia in mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8520967.
- [12] Lakhal-Littleton S. Mechanisms of cardiac iron homeostasis and their importance to heart function [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 234-237.
- [13] Yuan R, Li Y, Han S, et al. Fe-curcumin nanozyme-mediated reactive oxygen species scavenging and anti-inflammation for acute lung injury [J]. ACS Cent Sci, 2022, 8 (1): 10-21.
- [14] Lakhal-Littleton S, Wolna M, Carr C A, et al. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112 (10): 3164-3169.
- [15] Wang Z, Ding Y, Wang X, et al. Pseudolaric acid B triggers ferroptosis in glioma cells via activation of Nox4 and inhibition of xCT [J]. Cancer Lett, 2018, 428: 21-33.
- [16] Mancias J D, Wang X, Gygi S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy [J]. Nature, 2014, 509 (7498): 105-109.
- [17] Latunde-Dada G O. Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2017, 1861 (8): 1893-1900.
- [18] Charlebois E, Fillebeen C, Katsarou A, et al. A crosstalk between hepcidin and IRE/IRP pathways controls ferroportin expression and determines serum iron levels in mice [J]. Elife, 2022, 11: e81332.
- [19] Terzi E M, Sviderskiy V O, Alvarez S W, et al. Iron-sulfur cluster deficiency can be sensed by IRP2 and regulates iron homeostasis and sensitivity to ferroptosis independent of IRP1 and FBXL5 [J]. Sci Adv, 2021, 7 (22): eabg4302.
- [20] Liu Q, Wang F, Chen Y, et al. A regulatory module comprising G3BP1-FBXL5-IRP2 axis determines sodium arsenite-induced ferroptosis [J]. J Hazard Mater, 2024, 465: 133038.

• 基础研究 •

基于 MAPK 信号通路探讨渐进性抗阻训练对慢性肌肉损伤大鼠修复的效果及机制

黄倩如

【摘要】 目的 基于丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路探讨渐进性抗阻训练对慢性肌肉损伤大鼠的修复效果及内在机制。**方法** 将 50 只 SD 大鼠分为对照组 (n=10) 和损伤组 (n=40), 损伤组用改良离心运动诱导慢性肌肉损伤后再分 4 组: 模型组和低、中、高强度抗阻训练组 (每组 n=10)。对照组和模型组正常饲养, 训练组按不同强度渐进性抗阻训练 8 周。检测训练前后肌肉力量、耐力, 8 周后进行组织病理学检查, 并采用 Western blot 检测 MAPK 信号通路相关蛋白表达。**结果** 在肌肉力量方面, 训练 4 周后低、中、高强度抗阻训练组较模型组提高 ($P<0.05$), 8 周后各训练组与模型组差异有统计学意义 ($P<0.01$), 且高强度组>中强度组>低强度组 ($P<0.05$); 肌肉耐力上, 4 周后低、中、高强度抗阻训练组较模型组延长 ($P<0.05$), 8 周后各训练组与模型组差异有统计学意义 ($P<0.01$), 且高强度组>中强度组>低强度组 ($P<0.05$)。组织病理学方面, 对照组大鼠股四头肌肌纤维排列整齐、紧密、大小均匀且无炎症细胞浸润, 模型组肌纤维萎缩、变性、排列紊乱且炎症细胞浸润多; 低、中、高强度抗阻训练组损伤减轻, 肌纤维排列较整齐、炎症细胞浸润减少, 高强度组改善效果最佳。与对照组相比, 模型组大鼠肌肉组织中 (p-ERK1/2) / (ERK1/2)、p-JNK/JNK、p-p38/p38 的比值均升高 ($P<0.05$); 与模型组相比, 低强度、中强度和高强度抗阻训练组大鼠肌肉组织中这些蛋白的磷酸化水平进一步升高 ($P<0.05$), 且高强度抗阻训练组升高幅度最大 ($P<0.01$)。**结论** 渐进性抗阻训练可促进慢性肌肉损伤大鼠修

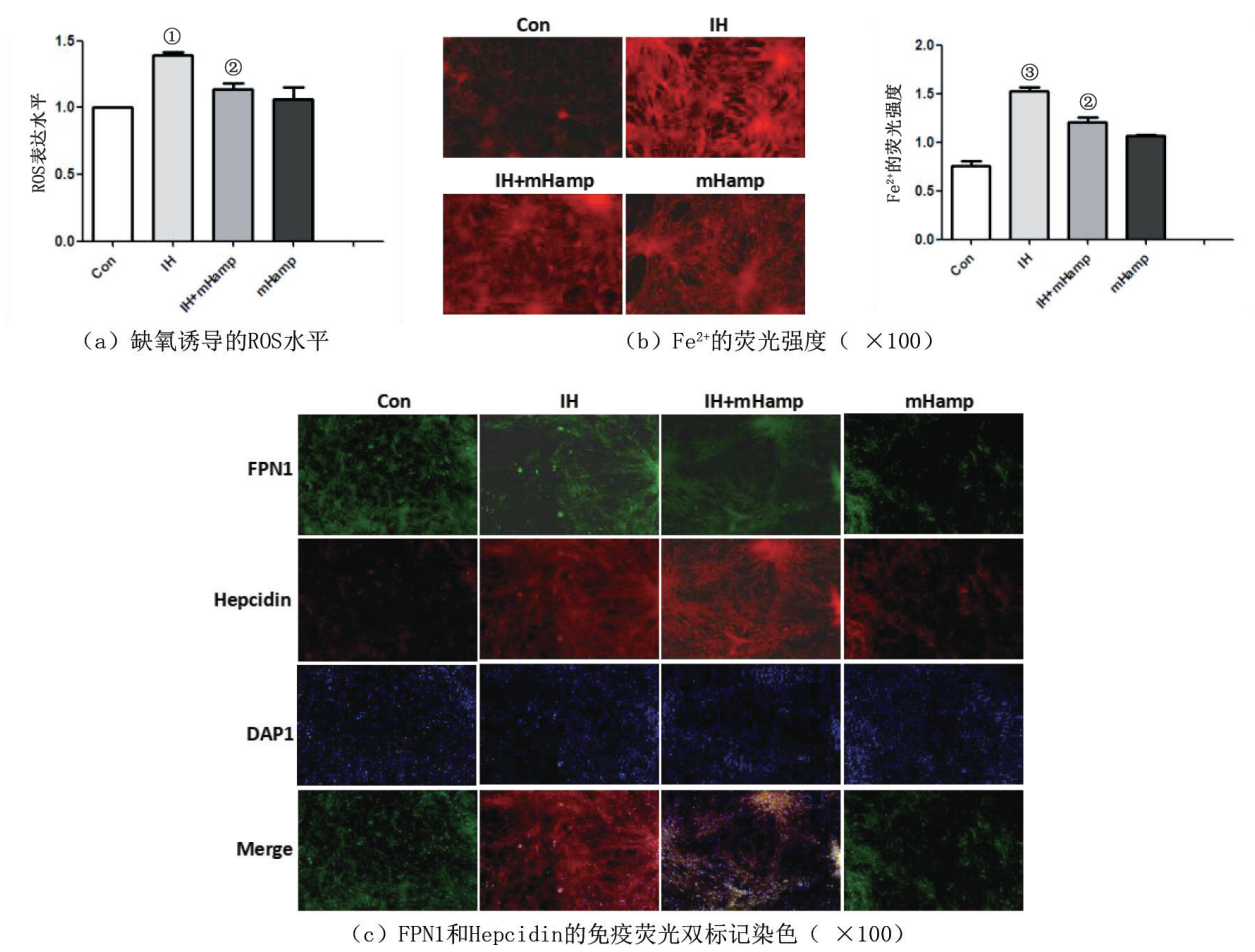
基金项目: 2020 年福建省科技创新平台项目 (福建省创伤骨科急救与康复临床医学研究中心) (2020Y2014)

作者单位: 福建省福州市第二总医院康复医学科, 福州 350007

DOI: 10.20148/j.fmj.2025.02.016

铁调素缓解间歇性低氧诱导的心肌细胞铁沉积

(详见正文第 55 页)



注：与 Con 组比较，① $P<0.01$ ，③ $P<0.001$ ；与 IH 组比较，② $P<0.05$ 。

图 3 低氧刺激期间心脏组织中的 hepcidin 水平以及缺氧暴露后对 HL-1 细胞的影响

• 读者 • 作者 • 编者 •

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中，凡涉及实验动物者，在描述中应符合以下要求：(1) 品种、品系描述清楚；(2) 强调来源；(3) 遗传背景；(4) 微生物学质量；(5) 明确体质量；(6) 明确等级；(7) 明确饲养环境和实验环境；(8) 明确性别；(9) 有无质量合格证；(10) 有对饲养的描述（如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求）；(11) 所有动物数量准确；(12) 详细描述动物的健康状况；(13) 对动物实验的处理方式有单独清楚的交代。

《福建医药杂志》编辑部