

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.022

# 基于铁死亡通路探讨谷胱甘肽对七氟醚暴露新生小鼠脑损伤相关指标的影响\*

刘红霞, 苗振华<sup>△</sup>, 牛会杨, 石海涛

河北省邢台市中心医院手麻科, 河北邢台 054000

**摘要:**目的 基于铁死亡通路探讨谷胱甘肽(GSH)对七氟醚暴露新生小鼠脑损伤相关指标的影响。方法 将 80 只出生 6 d 的 SPF 级健康雌性小鼠分为对照组、单纯七氟醚组、GSH 干预组和丁硫氨酸亚砷胺(BSO)干预组, 每组 20 只; 单纯七氟醚组、GSH 干预组和 BSO 干预组采用七氟醚干预, 对照组不采用七氟醚干预, 在采用七氟醚干预前 GSH 干预组注射 GSH 400 mg/kg, BSO 干预组注射 BSO 600 mg/kg; 观察各组小鼠行为学及神经功能缺损情况, 检测海马组织中 Tau 蛋白 5(Tau5)、载脂蛋白 E(ApoE)、PHF1、AT8 蛋白表达水平及脑组织中谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(xCT)及核因子-红系 2 相关因子 2(Nrf2)蛋白水平, 采用比色法检测小鼠脑组织匀浆上清液中铁离子、MDA 及 GSH 水平, 利用 Perls 染色法检测小鼠脑组织中铁沉积情况, 并进行 HE 染色分析小鼠脑病理学改变情况。结果 GSH 干预组小鼠逃避潜伏期、神经功能缺损评分明显低于单纯七氟醚组, 穿越平台次数明显高于单纯七氟醚组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。GSH 干预组小鼠海马组织 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平及脑组织铁离子、MDA 水平均明显低于单纯七氟醚组( $P < 0.05$ ); GSH 干预组脑组织 GSH 水平及 GPX4、xCT 及 Nrf2 蛋白水平均明显高于单纯七氟醚组( $P < 0.05$ )。光学显微镜下显示, GSH 干预组小鼠脑组织中铁沉积明显少于单纯七氟醚组。HE 染色显示, 与单纯七氟醚组和 BSO 干预组相比, GSH 组脑组织炎症浸润、细胞坏死、细胞水肿等现象显著减弱, 且细胞排列间隙出现明显改善。结论 利用 GSH 干预可有效通过铁死亡通路促进七氟醚暴露新生小鼠脑损伤的修复, 并改善铁代谢相关指标。

**关键词:**铁死亡通路; 谷胱甘肽; 七氟醚; 新生小鼠; 脑损伤

中图法分类号: R363.1+3; R446.8

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)19-2892-06

## Effect of glutathione on brain injury related indexes of newborn mice exposed to sevoflurane based on iron death pathway\*

LIU Hongxia, MIAO Zhenhua<sup>△</sup>, NIU Huiyang, SHI Haitao

Department of Hand Anesthesia, Xingtai Municipal Central Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of glutathione(GSH) on brain injury related indexes of newborn mice exposed to sevoflurane based on iron death pathway. **Methods** Eighty healthy female mice with SPF grade on 6 d of birth were selected and divided into the control group, simple sevoflurane group, GSH intervention group and sulfonamide sulfonamide (BSO) intervention group, 20 mice in each group. The simple sevoflurane group, GSH intervention group and BSO intervention group adopted the sevoflurane intervention, the control group did not adopt the sevoflurane intervention. Before adopting sevoflurane intervention, the GSH group was injected by 400 mg/kg GSH and the BSO intervention group was injected by 600 mg/kg BSO. The behavioral and neurological deficits of mice in each group were observed. The expression levels of Tau protein 5 (Tau5), apolipoprotein E (ApoE), PHF1, AT8 in hippocampal tissues, and glutathione peroxidase 4 (GPX4), cystine/glutamate antiporter (xCT), and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) proteins levels in brain tissue were detected. The iron ion, MDA and GSH levels in brain tissue homogenate supernatant were detected by colorimetric method, and the Perls staining was used to detect the iron deposition in mouse brain tissues. The HE staining was performed to analyze the brain pathological changes in mice. **Results** The evasion latency and neurological deficit scores in the GSH intervention group were significantly lower than those in the simple sevoflurane group, and the number of platform crossings was significantly high-

\* 基金项目: 河北省邢台市重点研发计划自筹项目(2022ZC193)。

作者简介: 刘红霞, 女, 副主任医师, 主要从事麻醉方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 779208292@qq.com。

er than that in the simple sevoflurane group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The protein levels of Tau5, ApoE, PHF1 and AT8 in the hippocampus of mice in the GSH intervention group, as well as the levels of iron ions and MDA in the brain tissue, were significantly lower than those in the simple sevoflurane group ( $P < 0.05$ ). The GSH level and GPX4, xCT, Nrf2 protein levels in the brain tissue of mice in the GSH intervention group were significantly higher than those in the simple sevoflurane group ( $P < 0.05$ ). Under an optical microscope, the iron deposition in mice brain tissues in the GSH intervention group was significantly lower than that in the simple sevoflurane group. The HE staining showed that compared with the simple sevoflurane group and BSO intervention group, the brain tissue inflammation infiltration, cell necrosis and cell edema in the GSH intervention group were significantly weakened, moreover the cell arrangement gaps appeared significant improvement. **Conclusion** Using the GSH intervention could effectively promote the repair of brain injury in newborn mice exposed to sevoflurane through iron death pathway, and improve the iron metabolism related indexes.

**Key words:** iron death pathway; glutathione; sevoflurane; newborn mice; brain injury

近年来随着临床中全身麻醉方案的不断普及和应用,临床中越来越多的儿童手术方案均在无痛安全麻醉条件下进行<sup>[1]</sup>。但有研究指出,婴幼儿、新生儿在采用全身麻醉方案干预过程中,麻醉药物的使用可能导致记忆能力、学习能力受到不同程度的影响,这也日益成为麻醉科医师关注的重点问题之一<sup>[2]</sup>。目前我国每年约 150 万新生儿接受不同的手术方案治疗,其中多数患儿在全身麻醉方案下接受手术。有研究指出,新生儿处于神经系统发育的高峰期和敏感期,若接受药物方案治疗则可能对新生儿的脑发育造成不良影响<sup>[3]</sup>。七氟醚是目前临床中广泛应用的新型吸入式麻醉药物,具有刺激性小、诱导速度快、血流动力学稳定等多种优点,因此临床中多用于新生儿、婴幼儿临床手术过程中的全身麻醉诱导和维持。有研究结果表明,采用七氟醚对大脑未成熟的大鼠干预后可能导致其神经胶质细胞和海马区神经元出现异常凋亡<sup>[4]</sup>。亦有研究结果显示,在脑部发育过程中铁起到十分重要的调节作用,可有效调控脑部神经细胞的蛋白质、DNA 和细胞膜的形成,积极调控氧化应激反应,并在神经细胞中扮演十分重要的调控作用<sup>[5]</sup>。因此,本研究拟通过构建小鼠模型,基于铁死亡通路探讨谷胱甘肽(GSH)对七氟醚暴露新生小鼠脑损伤相关指标的影响,为临床中七氟醚的应用提供数据和理论支持。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 从南京青龙山实验动物繁育场购买 80 只出生 6 d 的 SPF 级健康雌性小鼠,小鼠体质量 3~5 g。本研究经本院伦理委员会审议并批准(2022-KY-36)。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物分组及构建** 所有小鼠均在无菌条件下饲养,环境湿度 40%~50%,温度 22~24 °C,自由采食、饮水,适应性饲养 1 周。利用随机数字表法

将所有小鼠随机分为 4 组,分别为对照组、单纯七氟醚组、GSH 干预组和丁硫氨酸亚砷胺(BSO)干预组,每组 20 只。将单纯七氟醚组、GSH 干预组和 BSO 干预组小鼠置于密闭树脂盒中,采用含 3%七氟醚的空气加湿后经入气口输入,持续干预 3 d,并利用麻醉气体检测仪对七氟醚浓度进行检测,对照组置于相同环境中但不采用七氟醚干预。在采用七氟醚干预前 GSH 干预组腹腔注射 GSH 400 mg/kg,BSO 干预组腹腔注射 BSO 600 mg/kg。

**1.2.2 行为学及神经功能缺损观察** 在完成最后一次干预(22 d)时,每组随机选 5 只小鼠进行 Morris 水迷宫实验检测各组小鼠的认知功能,水迷宫水温 25 °C,对小鼠进行定位航行实验和空间探索实验,记录小鼠逃避潜伏期及穿越原平台位置的次数。在造模和干预结束后采用 Zea Longa 评分法对各组小鼠的神经功能进行分析和评估,分数越高表示神经功能缺损越严重。

**1.2.3 海马组织蛋白水平检测** 每组在完成造模和处理后随机取 5 只小鼠的海马组织,进行组织匀浆后以  $\beta$ -actin 蛋白作为内参,采用 Western blot 法检测海马组织中 Tau 蛋白 5(Tau5)、载脂蛋白 E(ApoE)、PHF1、AT8 蛋白水平,所用抗体均购自南京福麦斯生物科技有限公司,采用 Bio-Rad 图像分析系统对 Western blot 检测结果进行分析。

**1.2.4 铁离子、丙二醛(MDA)及 GSH 水平检测** 每组随机取 5 只处死小鼠的脑组织,做组织匀浆离心处理,然后采用比色法检测小鼠脑组织匀浆上清液中的铁离子、MDA 及 GSH 水平,所有操作均严格遵照试剂盒说明书执行。

**1.2.5 脑组织中谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(xCT)及核因子- $\kappa$ B 相关因子 2(Nrf2)蛋白水平检测** 取 1.2.4 中制作的部分组织匀浆,以  $\beta$ -actin 蛋白作为内参,采用 Western

blot 法检测脑组织中 GPX4、xCT、Nrf2 蛋白水平,所用抗体均购自南京福麦斯生物科技有限公司,采用 Bio-Rad 图像分析系统对 Western blot 结果进行分析和检测。

**1.2.6 脑组织中铁沉积情况检查** 每组随机取 5 只小鼠部分脑组织进行常规切片,然后采用蒸馏水冲洗 1 min,利用 Perls 染色 40 min 后使用蒸馏水冲洗,采用红色核固试剂染色 10 min 后进行脱水、透明、封片、风干,在光学显微镜下观察铁沉积的蓝色标记。

**1.2.7 脑组织苏木精-伊红(HE)染色病理学检查** 取 1.2.6 中收集的部分脑组织,利用多聚甲醛固定,然后脱水且使用石蜡包埋,做 4 μm 的切片,进行干燥、脱蜡、HE 染色、脱水、封片,完全晾干后利用光学显微镜观察脑组织病理学改变。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 进行统计学处理。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组小鼠行为学及神经功能缺损情况** BSO 干预组逃避潜伏期和神经功能缺损评分明显高于单纯七氟醚组、GSH 干预组( $P < 0.05$ );BSO 干预组穿越平台次数明显低于单纯七氟醚组、GSH 干预组和对照组( $P < 0.05$ );单纯七氟醚组逃避潜伏期和神经功

能缺损评分明显高于 GSH 干预组( $P < 0.05$ );单纯七氟醚组穿越平台次数明显低于 GSH 干预组和对照组( $P < 0.05$ );GSH 干预组穿越平台次数低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组小鼠行为学及神经功能缺损调查结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	逃避潜伏期 (s)	穿越平台次数 (次)	神经功能缺损评分(分)
对照组	5	30.12±2.34	6.32±0.83	NA
单纯七氟醚组	5	35.57±1.99 <sup>#</sup>	3.84±0.49 <sup>#</sup>	1.31±0.24
GSH 干预组	5	32.12±2.38 <sup>#*</sup>	5.12±0.54 <sup>#*</sup>	0.64±0.12 <sup>*</sup>
BSO 干预组	5	38.95±2.37 <sup>#*△</sup>	2.16±0.38 <sup>#*△</sup>	2.02±0.35 <sup>*△</sup>
<i>F</i>		9.843	10.212	8.594
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与单纯七氟醚组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;NA 表示正常;与 GSH 干预组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 各组小鼠海马组织 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平比较** BSO 干预组小鼠海马组织 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平均明显高于单纯七氟醚组、GSH 干预组和对照组( $P < 0.05$ );单纯七氟醚组小鼠海马组织 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平均明显高于 GSH 干预组和对照组( $P < 0.05$ );GSH 干预组小鼠海马组织 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2、图 1。

表 2 各组小鼠海马组织中 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Tau5/β-actin	ApoE/β-actin	PHF1/β-actin	AT8/β-actin
对照组	5	3.12±0.34	0.21±0.05	1.12±0.12	0.83±0.10
单纯七氟醚组	5	5.32±0.29 <sup>#</sup>	0.38±0.10 <sup>#</sup>	1.78±0.21 <sup>#</sup>	0.97±0.08 <sup>#</sup>
GSH 干预组	5	4.24±0.27 <sup>#*</sup>	0.26±0.08 <sup>#*</sup>	1.32±0.18 <sup>#*</sup>	0.90±0.12 <sup>#*</sup>
BSO 干预组	5	6.02±0.31 <sup>#*△</sup>	0.45±0.09 <sup>#*△</sup>	1.95±0.15 <sup>#*△</sup>	1.12±0.22 <sup>#*△</sup>
<i>F</i>		8.945	9.128	9.647	8.374
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与单纯七氟醚组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与 GSH 干预组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

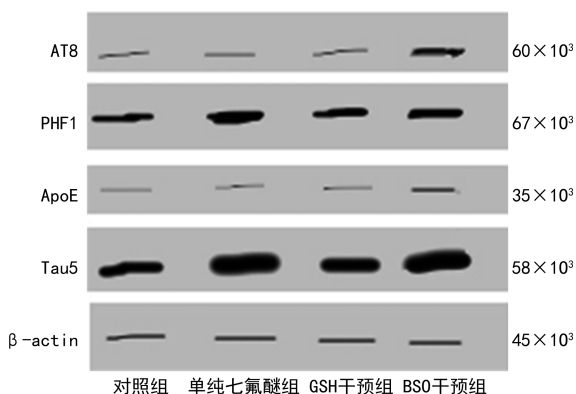


图 1 各组小鼠海马组织 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平检测

**2.3 小鼠脑组织中铁离子、MDA 及 GSH 水平比较**

BSO 干预组小鼠脑组织铁离子和 MDA 水平均明显高于单纯七氟醚组、GSH 干预组和对照组( $P < 0.05$ );单纯七氟醚组小鼠脑组织铁离子和 MDA 水平均明显高于 GSH 干预组和对照组( $P < 0.05$ );GSH 干预组小鼠脑组织铁离子和 MDA 水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。BSO 干预组小鼠脑组织中 GSH 水平均明显低于单纯七氟醚组、GSH 干预组和对照组( $P < 0.05$ );单纯七氟醚组小鼠脑组织 GSH 水平均明显低于 GSH 干预组和对照组( $P < 0.05$ );GSH 干预组小鼠脑组织 GSH 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 各组小鼠脑组织中 GPX4、xCT 及 Nrf2 蛋白水平比较** BSO 干预组小鼠脑组织 GPX4、xCT、Nrf2 蛋白水平均明显低于单纯七氟醚组、GSH 干预组和对照组 ( $P < 0.05$ ); 单纯七氟醚组小鼠脑组织 GPX4、xCT、Nrf2 蛋白水平均明显低于 GSH 干预组和对照组 ( $P < 0.05$ ); GSH 干预组小鼠脑组织 GPX4、xCT、Nrf2 蛋白水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 2。

**表 3 各组小鼠脑组织中铁离子、MDA 及 GSH 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	铁离子( $\mu\text{g/g}$ )	MDA( $\mu\text{mol/L}$ )	GSH(mg/g)
对照组	5	40.95±4.52	5.03±0.89	3.94±0.29
单纯七氟醚组	5	64.48±6.02 <sup>#</sup>	7.54±0.93 <sup>#</sup>	1.38±0.32 <sup>#</sup>
GSH 干预组	5	48.72±4.39 <sup>#*</sup>	5.96±0.85 <sup>#*</sup>	3.56±0.43 <sup>#*</sup>
BSO 干预组	5	68.83±5.13 <sup>#*△</sup>	8.12±1.02 <sup>#*△</sup>	0.93±0.15 <sup>#*△</sup>
F		8.984	9.102	9.231
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与单纯七氟醚组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与 GSH 干预组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

**2.5 各组脑组织中铁沉积情况** 光学显微镜下显示,对照组、单纯七氟醚组、GSH 干预组及 BSO 干预组小鼠脑组织中铁沉积情况存在明显差异,其中 GSH 干预组小鼠脑组织中铁沉积少于单纯七氟醚组,BAO 干预组小鼠脑组织中铁沉积多于单纯七氟醚组。见图 3。

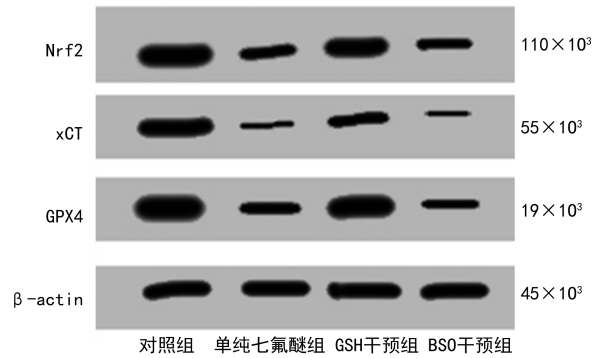
**2.6 脑组织 HE 染色病理学检查结果** HE 染色显示:对照组小鼠脑组织未见明显异常;单纯七氟醚组

和 BSO 干预组脑组织出现明显的坏死、水肿、炎症浸润等情况,神经细胞出现不规则排列且细胞排列疏松;GSH 组脑组织炎症浸润、细胞坏死、细胞水肿等现象显著减弱,且细胞排列间隙出现明显改善。见图 4。

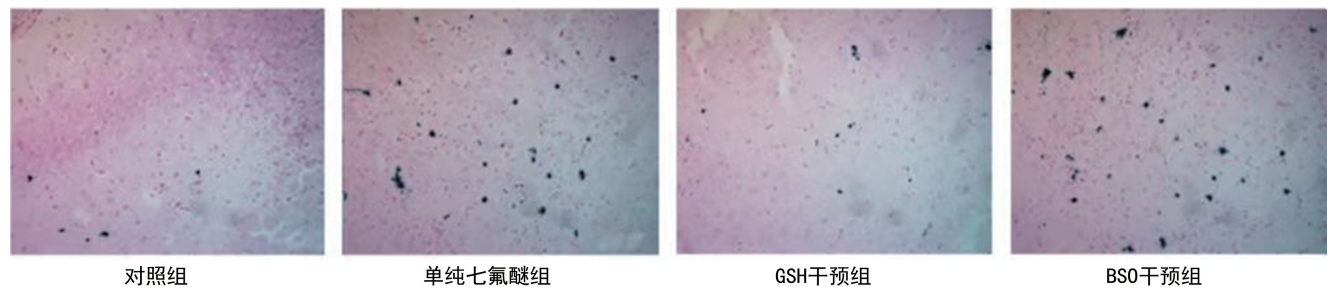
**表 4 各组小鼠脑组织中 GPX4、xCT 及 Nrf2 蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	GPX4/ $\beta$ -actin	xCT/ $\beta$ -actin	Nrf2/ $\beta$ -actin
对照组	5	1.63±0.21	1.09±0.13	1.41±0.25
单纯七氟醚组	5	0.76±0.19 <sup>#</sup>	0.54±0.08 <sup>#</sup>	0.85±0.12 <sup>#</sup>
GSH 干预组	5	1.41±0.24 <sup>#*</sup>	0.85±0.12 <sup>#*</sup>	1.23±0.21 <sup>#*</sup>
BSO 干预组	5	0.58±0.16 <sup>#*△</sup>	0.45±0.09 <sup>#*△</sup>	0.70±0.16 <sup>#*△</sup>
F		8.495	9.212	9.743
P		<0.001	<0.001	<0.001

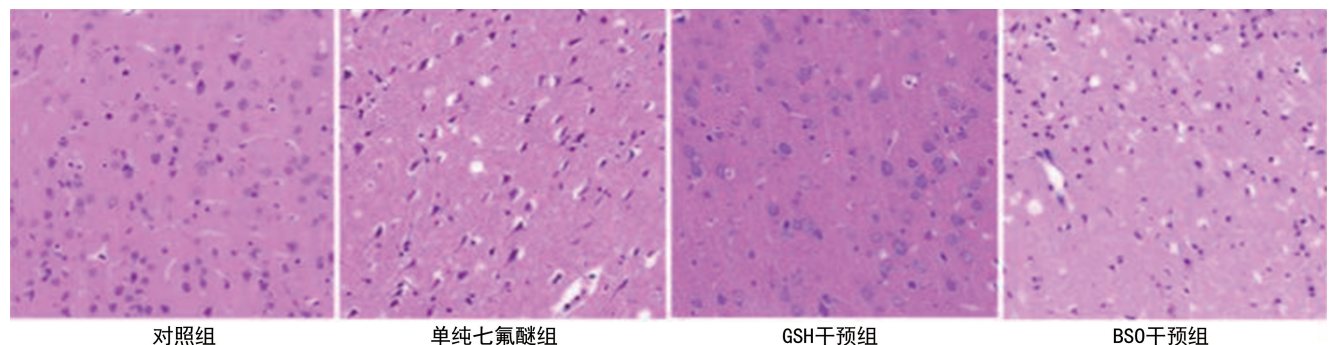
注:与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与单纯七氟醚组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与 GSH 干预组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。



**图 2 各组小鼠脑组织中 GPX4、xCT 及 Nrf2 蛋白水平比较**



**图 3 各组小鼠脑组织中铁沉积情况检查结果 (Perls 染色, 400 $\times$ )**



**图 4 各组小鼠脑组织病理学检查结果 (HE 染色, 40 $\times$ )**

### 3 讨 论

近年来,随着临床中全身麻醉性药物的广泛应用,其可能对患者造成的中枢神经系统损害也逐渐受到人们的重视<sup>[6]</sup>。七氟醚是目前在临床中广泛应用的吸入性麻醉药物之一,具有麻醉效能高、理化性质稳定、低毒性、可控性强、血气分配系数低、理化性质稳定等多种优点,此外,其还具有诱导患者快速苏醒的特点,也逐渐成为临床中对婴幼儿进行全身麻醉干预的首选药物<sup>[7]</sup>。关于七氟醚是否会对婴幼儿的记忆、学习能力造成不良影响,已成为目前医学界关注的焦点之一<sup>[8]</sup>。有学者认为,七氟醚可能对新生儿的神经系统发育造成不良影响的机制包括:(1)七氟醚可能抑制大鼠发育早期的长时程增强,进而可能影响其正常的学习和记忆功能;(2)七氟醚在体内可能抑制机体 N-甲基-D-天冬氨酸受体的同时还会有效增强并刺激外源性酪氨酸受体,进而影响和阻碍神经系统发育<sup>[9]</sup>。有研究认为,在妊娠 6 个月至出生后 2 年内是包括神经胶质细胞和神经元细胞在内的多种人类脑神经细胞突触生长以及增殖分化的关键时期,在此时间点内若出现异常刺激则会导致机体出现多种不良反应和后遗症<sup>[10]</sup>。

铁代谢途径是近年来学术界的研究重点和热点。有研究指出,神经细胞损伤可能受到神经细胞凋亡、炎症、氧化、兴奋性毒性等多种途径的影响和调控,铁代谢途径在其中扮演关键的调控作用<sup>[11]</sup>。在铁代谢途径的整个调控过程中胱氨酸、GSH、GPX4 等均在其中起重要作用,铁代谢异常途径通过有效抑制胱氨酸向胞内转运而加速消耗 GSH,并进一步加速和促进 GPX4 失活。有学者指出,与传统的细胞自噬、凋亡和坏死不同,铁代谢途径主要为由铁离子介导和参与调控的重要生物活性过程,其主要病理表现为铁离子在细胞内异常增加,进而导致出现脂质过氧化物在细胞内过度积累<sup>[12]</sup>。水迷宫实验是广泛应用的经典实验方法,目前主要用于对动物的方向感觉、空间定位、空间位置感觉等多种记忆和学习能力的测试<sup>[13]</sup>。目前广泛应用的经典水迷宫实验,其实验内容主要包括空间探索实验以及定位航行实验两类<sup>[14]</sup>。有研究结果显示,利用七氟醚对大鼠进行干预后,大鼠出现明显的远期空间学习和记忆能力障碍,且大鼠在水迷宫中的游行距离和定位航行逃避时间均随着七氟醚浓度的增加而延长<sup>[15]</sup>,大鼠穿越平台次数以及探索实验、空间目标象限停留实验也随着出现明显的递减趋势。本研究结果显示,GSH 干预组小鼠逃避潜伏期、神经功能缺损评分均明显低于单纯七氟醚组,穿越平台次数明显高于单纯七氟醚组;BSO 干预组小鼠逃避潜伏期、神经功能缺损评分

明显高于单纯七氟醚组,穿越平台次数明显低于单纯七氟醚组。

ApoE 在海马和脑皮层神经元均有转录,并在多种神经元细胞系中均有表达。有学者指出,ApoE 在体内可起到重要的脂蛋白代谢调控和转化,并可在机体内起到重要的多种生物功能调控作用<sup>[16]</sup>。在大脑出现氧化应激或功能受损等因素刺激下,会进一步加速胞体及神经元突触 ApoE 表达上调。Tau 蛋白是公认的在轴突中广泛存在的生物活性蛋白之一,但 Tau 蛋白磷酸化异常会导致细胞内神经纤维出现纠缠结,进而可能导致机体记忆、学习能力损害<sup>[17]</sup>。PHF1 和 AT8 是体内 Tau 不同位点磷酸化修饰的蛋白,脑损伤后机体的认知功能降低与 PHF1 和 AT8 表达水平异常升高高度相关。GPX4 在体内可起到显著的抵抗脂质过氧化作用,其可通过脂质过氧化物转化为无毒脂质,并可有效调控铁代谢过程。在合成 GPX4 的过程中 GSH 属于不可或缺的底物,在体内 GSH 可辅助 GPX4 发挥其生物学功能而起到抗氧化的作用<sup>[17]</sup>。有研究结果显示,Nrf2 在体内可通过有效促进 GSH、xCT、GPX4 表达情况抵抗铁代谢异常诱发的细胞死亡及凋亡<sup>[18]</sup>。有学者指出,生理状态下,Nrf2 可与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 结合而处于失活状态,当发生氧化应激时被激活,加速 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 与 Nrf2 分子的分离,且分离后的 Nrf2 会进一步刺激并启动抗氧化基因转录<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,GSH 干预组小鼠海马组织 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平及脑组织铁离子、MDA、铁沉积水平均明显低于单纯七氟醚组,脑组织 GSH 水平及 GPX4、xCT、Nrf2 蛋白水平明显高于单纯七氟醚组。脑组织 HE 染色病理学检查结果显示,单纯七氟醚组和 BSO 干预组脑组织出现明显的坏死、水肿、炎症浸润等情况,神经细胞出现不规则排列且细胞排列疏松;与单纯七氟醚组和 BSO 干预组相比,GSH 组脑组织炎症浸润、细胞坏死、细胞水肿等现象显著减弱,且细胞排列间隙出现明显改善。本研究结果表明,利用 GSH 干预后可有效改善小鼠神经功能,调节脑部铁离子、MDA、GSH 水平及 Tau5、ApoE、PHF1、AT8、GPX4、xCT、Nrf2 蛋白水平,有助于促进七氟醚暴露新生小鼠脑损伤的修复,显著改善小鼠的神经功能。

综上所述,利用 GSH 干预可有效通过铁死亡通路促进七氟醚暴露新生小鼠脑损伤修复,并改善铁代谢相关指标。但本研究并未对小鼠基因转录水平的差异进行分析,还有待后续做进一步研究。

### 参考文献

[1] SONG Y H, WU Z Y, XUE H, et al. Ferroptosis is in-

- involved in regulating perioperative neurocognitive disorders: emerging perspectives [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 219.
- [2] 崔允巍,董杰,刘敏,等.右美托咪定对丙泊酚麻醉新生大鼠远期空间学习记忆能力的影响[J].*中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(9): 1578-1583.
- [3] 夏慕超,梁超,缪长虹.丙泊酚对发育大脑毒性作用机制的研究进展[J].*上海医学*, 2023, 46(5): 324-328.
- [4] 汪静,李文谦,曾庆繁.不同浓度七氟醚预处理对 tGCI 大鼠模型海马组织神经细胞的影响[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(11): 921-927.
- [5] XIA M S, LIANG S S, LI S, et al. Iatrogenic iron promotes neurodegeneration and activates self-protection of neural cells against exogenous iron attacks [J]. *Function (Oxf)*, 2021, 2(2): zqab003.
- [6] HU Y C, WANG B W, LI S, et al. Pyroptosis, and its Role in central nervous system disease [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167379.
- [7] 赵晖,郎志斌,张岩伟,等.七氟醚预处理在婴幼儿体外循环心肌再灌注损伤中的应用研究[J].*儿科药学杂志*, 2019, 25(5): 5-7.
- [8] GASCOIGNE D A, MINHAIJ M M, AKSENOV D P. Neonatal anesthesia and oxidative stress [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 787.
- [9] ZHANG P, CHEN Y R, ZHANG S X, et al. Mitochondria-related ferroptosis drives cognitive deficits in neonatal mice following sevoflurane administration [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 887062.
- [10] MA X L, SHI Y. Whether erythropoietin can be a neuroprotective agent against premature brain injury: cellular mechanisms and clinical efficacy [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(3): 611-629.
- [11] JURCAU A, ARDELEAN A I. Oxidative stress in ischemia/reperfusion injuries following acute ischemic stroke [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 574.
- [12] 李权,权美玉,张金三. Parkin 调控凋亡、坏死性凋亡和焦亡的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(12): 2433-2440.
- [13] XU Z L, YOU Y Q, TANG Q Q, et al. Echinatin mitigates sevoflurane-induced hippocampal neurotoxicity and cognitive deficits through mitigation of Iron overload and oxidative stress [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1915-1924.
- [14] 张莹林,郭依清,张童,等. Morris 水迷宫逃避潜伏期阈值设定对检测结果的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(8): 1431-1435.
- [15] ZHAO L L, GONG H X, HUANG H J, et al. Participation of mind bomb-2 in sevoflurane anesthesia induces cognitive impairment in aged mice via modulating ferroptosis [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(13): 2399-2408.
- [16] 熊印祥,宦丽君,刘巧.代谢相关脂肪性肝病患者 SLCO1B1 和 APOE 基因多态性与脂代谢紊乱关系研究 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(2): 206-209.
- [17] 杨乾舸,周雨桦,龙飞宇. 荜苳草苷调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对小鼠七氟烷麻醉手术后认知功能及大脑  $\beta$  淀粉样蛋白、Tau 蛋白水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(8): 1987-1990.
- [18] XU Y, ZHANG N, CHEN C, et al. Sevoflurane induces ferroptosis of glioma cells through activating the ATF4-CHAC1 pathway [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 859621.
- [19] LIDDLE L J, KALISVAART A C J, ABRAHART A H, et al. Targeting focal ischemic and hemorrhagic stroke neuroprotection: current prospects for local hypothermia [J]. *J Neurochem*, 2022, 160(1): 128-144.
- [20] TANG X L, WANG Z W, HU S S, et al. Assessing drug-induced mitochondrial toxicity in cardiomyocytes: implications for preclinical cardiac safety evaluation [J]. *Pharmacometrics*, 2022, 14(7): 1313.

(收稿日期:2024-01-19 修回日期:2024-08-14)

(上接第 2891 页)

- [17] CHAUDHARY H, NAMEIRAKPAM J, KUMRAH R, et al. Biomarkers for Kawasaki disease: clinical utility and the challenges ahead [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 242.
- [18] 魏娜,柴娜娜,杨羚.典型川崎病与非典型川崎病的临床表现及相关性分析 [J]. *山西中医学院学报*, 2019, 20(5): 360-361.
- [19] RODRIGUEZ-GONZALEZ M, PEREZ-REVIRIEGO A A, CASTELLANO-MARTINEZ A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as biomarker for diagnosis of Kawasaki disease [J]. *Biomark Med*, 2019, 13(4): 307-323.
- [20] 焦富勇,穆志龙,杜忠东,等.儿童不完全性川崎病的诊治 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(3): 238-243.
- [21] LI X M, LIU C, MAO Z, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 647.
- [22] 金益羽,封其华,柴建农.对不完全性川崎病与典型川崎病临床特征的分析 [J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(2): 12-15.
- [23] 王巧红.不完全川崎病的临床特征分析 [J]. *中国当代医药*, 2023, 30(6): 88-91.

(收稿日期:2023-12-11 修回日期:2024-08-16)