

溴氰菊酯暴露致小鼠海马神经元细胞 HT22 铁死亡的机制研究

吴敏嘉^{1,2,3}, 马佩璇^{1,2,3}, 陈阳^{1,2,3}, 潘雯^{1,2,3}, 邓雅琴^{1,2,3}, 陈维奇^{1,2,3},
韦乐幸⁴, 周静⁵, 卢国栋⁶, 姜岳明^{1,2,3}, 黄晓薇^{1,2,3}

1. 广西医科大学公共卫生学院毒理学系, 广西 南宁 530021; 2. 广西环境与健康研究重点实验室;
3. 广西高校高发疾病预防与控制研究重点实验室; 4. 柳州市疾病预防控制中心;
5. 广西医科大学基础医学院生理学教研室; 6. 复旦大学公共卫生学院职业卫生与毒理学教研室

摘要:目的 探讨铁死亡在溴氰菊酯(Deltamethrin, DM)暴露致神经毒性的潜在作用。方法 不同剂量(1、2、5、10、20、50、100、200 和 400 $\mu\text{mol/L}$)的 DM 处理小鼠海马神经元细胞 HT22 细胞 24 h, 采用 MTT 法检测细胞存活率, 确定最佳染毒剂量(2、10、50 $\mu\text{mol/L}$)。显微镜观察细胞形态; 流式细胞术检测细胞脂质过氧化水平; 试剂盒检测细胞内谷胱甘肽(GSH)水平和亚铁离子(Fe^{2+})含量; Western Blotting 检测铁蛋白重链(FTH)、轻链(FTL)蛋白及谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的水平。结果 随 DM 染毒剂量的增加, HT22 细胞数量逐渐减少, 形态改变而触角断裂。与对照组相比, DM 染毒组细胞存活率显著降低($F = 349.8, P < 0.01$), 细胞内脂质过氧化水平显著增加($F = 14.86, P < 0.01$)。随染毒剂量的升高, 2、10、50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组 HT22 细胞内 GSH 水平明显低于对照组($F = 11.56, P < 0.05$); 10、50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组 HT22 细胞内 Fe^{2+} 水平显著高于对照组($F = 17.67, P < 0.01$)。与对照组相比, 50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组 GPX4 和 FTL 蛋白表达随染毒剂量的增加明显降低($F_{\text{GPX4}} = 3.313, P < 0.05$; $F_{\text{FTL}} = 2.003, P < 0.05$); 2、10、50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组 FTH 蛋白表达随染毒剂量的增加显著升高($F = 16.95, P < 0.01$)。铁死亡抑制剂 Fer-1 预处理 2 h 后可明显逆转 50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组细胞的 GSH 水平、脂质过氧化水平和 Fe^{2+} 水平($F_{\text{GSH}} = 215.5, P < 0.01$; $F_{\text{lipid peroxide}} = 17.97, P < 0.01$; $F_{\text{Fe}^{2+}} = 23.26, P < 0.01$)。结论 DM 暴露诱发小鼠海马神经元 HT22 细胞铁死亡导致神经毒性, 其机制可能与细胞内脂质过氧化及铁离子代谢紊乱有关。

关键词: 溴氰菊酯; 神经毒性; 铁死亡; 氧化应激; 铁转运

中图分类号: R-33 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)10-1886-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202408380

Mechanisms of ferroptosis in HT22 cells after deltamethrin exposure

WU Min-jia*, MA Pei-xuan, CHEN Yang, PAN Wen, DENG Ya-qin, CHEN Wei-qi,
WEI Le-xing, ZHOU Jing, LU Guo-dong, JIANG Yue-ming, HUANG Xiao-wei

* Department of Toxicology, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China

Abstract: Objective To investigate the potential role of ferroptosis in the neurotoxicity induced by deltamethrin (DM) exposure. **Methods** Mice hippocampal neuronal cells HT22 cells were treated with DM at different doses (1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, and 400 $\mu\text{mol/L}$) for 24 h, cell survival rate was detected by MTT method to determine the optimal dose (2, 10, and 50 $\mu\text{mol/L}$). The cell morphology was observed by microscope. The level of lipid peroxidation was detected by flow cytometry. The level of glutathione (GSH) and the content of ferrous ion (Fe^{2+}) were detected by the kit. The levels of ferritin heavy chain (FTH), light chain (FTL) protein and glutathione peroxidase 4 (GPX4) were detected by Western Blotting. **Results** With the increase of DM dose, the number of HT22 cells gradually decreased, the morphology changed and the tentacles antennae broke. Compared with the control group, the survival rate of DM infected groups were significantly decreased ($F = 349.8, P < 0.01$), and the level of intracellular lipid peroxidation was significantly increased ($F = 14.86, P < 0.01$). With the increase of dose, GSH level in HT22 cells in 2, 10 and 50 $\mu\text{mol/L}$ DM groups was significantly lower than that in control group ($F = 11.56, P < 0.01$), and Fe^{2+} level in 10 and 50 $\mu\text{mol/L}$ DM groups was significantly higher than that in control group ($F = 17.67, P < 0.01$). Compared with the control group, GPX4 and FTL protein expressions in the 50

基金项目: 国家自然科学基金项目(21966010); 广西医科大学高水平创新团队及杏湖学者计划

作者简介: 吴敏嘉(1999—), 女, 硕士在读, 研究方向: 卫生毒理学

通信作者: 黄晓薇, E-mail: huangxiaowei@sr.gxmu.edu.cn

$\mu\text{mol/L}$ DM group were significantly decreased with the increase of dose ($F_{\text{GPX4}} = 3.313, P < 0.05$; $F_{\text{FTL}} = 2.003, P < 0.05$), and FTH protein expressions in the 2, 10, 50 $\mu\text{mol/L}$ DM groups were significantly increased with the increase of dose ($F = 16.95, P < 0.01$). Pretreatment with Fer-1, an ferroptosis inhibitor, for 2 h significantly reversed GSH, lipid peroxidation and Fe^{2+} levels in 50 $\mu\text{mol/L}$ DM group ($F_{\text{GSH}} = 215.5, P < 0.01$; $F_{\text{lipid peroxide}} = 17.97, P < 0.01$; $F_{\text{Fe}^{2+}} = 23.26, P < 0.01$). **Conclusion** DM exposure induces ferroptosis in HT22 cells of mice hippocampal neurons leading to neurotoxicity, the mechanism of which may be related to intracellular lipid peroxidation and iron metabolism disorder.

Keywords: Deltamethrin; Neurotoxic; Ferroptosis; Oxidative stress; Iron transport

溴氰菊酯(Deltamethrin, DM)是一种 II 型拟除虫菊酯类农药,由于其高杀虫效力、光稳定性和对鸟类和哺乳动物的低毒性而成为主要活性杀虫剂。DM 广泛存在于周围环境中,2021 年检测江苏、浙江及上海沿岸表层水中 13 种拟除虫菊酯类农药的含量,仅有 DM 检出率为 100%,其检测范围为 0.04 ~ 7.05 ng/L ^[1]。DM 具有神经毒性,一项基于生理学的药代动力学模型评估预测法国 18 ~ 79 岁人群的运动功能障碍与 DM 暴露有关^[2]。此外在儿童和成人的常规检测中检测到拟除虫菊酯类杀虫剂的尿液代谢物 3-苯氧基苯甲酸(3-PBA),浓度范围为 0.02 ~ 11.6 $\mu\text{g/L}$ ^[3],其神经毒性机制有待进一步研究。

研究显示,DM 暴露可能通过影响内质网应激、线粒体凋亡、自噬等参与神经退行性疾病的发生发展^[4-5]。本课题组前期研究发现,一次给予雄性大鼠 12.5 mg/kg DM 可引起海马神经元凋亡增加及 DNA 损伤^[6]。氧化应激可能是溴氰菊酯的神经毒性机制之一^[7]。我们前期采用经口给予小鼠 4.5 mg/kg DM 连续 30 d 和 90 d,发现 DM 可诱导小鼠皮层神经元变性及氧化损伤,引发神经行为功能异常^[8]。铁死亡(Ferroptosis)是一种由铁催化的脂质过氧化引起的细胞死亡方式,近年来被认为与多种神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病)的发生和发展密切相关^[9]。DM 是否诱导铁代谢紊乱导致神经元铁死亡进而引发神经退行性变尚未清楚。

本研究应用 DM 染毒神经元 HT22 细胞建立细胞模型,旨在探讨 DM 暴露后 HT22 细胞的铁死亡状况及其作用机制,为 DM 神经毒性的研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验试剂 小鼠海马神经元细胞(HT22)细胞株(上海誉弛生物科技有限公司),神经元细胞培养基(DMEM 培养基, Gibco),胎牛血清(Gibco),胰蛋白酶、青链霉素混合液(双抗)(北京索莱宝科技有限公司),二甲基亚砜 DMSO(细胞培养级,北京索莱宝科技有限公司),DM(纯度 $\geq 99.89\%$, 美国 MedChemExpress 生物科技有限公司),MTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒(北京索莱宝科技有限公司),

Ferrostation-1(美国 MedChemExpress 生物科技有限公司),还原型谷胱甘肽测定试剂盒(Glutathione, GSH),细胞亚铁比色法测试盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司),C11 Bodipy 581/591 脂质过氧化荧光探针(美国 Thermo Fisher 公司),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术研究),鼠抗 GPX4、鼠抗 FTL、鼠抗 GAPDH(武汉三鹰生物技术有限公司),兔抗 FTH(美国 MedChemExpress 生物科技有限公司),兔抗 IgG 二抗、鼠抗 IgG 二抗(美国 Cell Signaling Technology 公司),特超敏 ECL 化学发光底物(安徽 Biosharp 生物科技有限公司)。

1.2 实验仪器 CKK41 倒置显微镜(日本 Olympus 公司),全波长酶标读数仪(美国 Thermo Fisher 公司),Cyto FLEX 型流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司),电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),超声波细胞破碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司),iBright FL1000 型智能凝胶成像系统(美国 Thermo Fisher 公司)。

1.3 HT22 细胞培养 HT22 细胞,购于上海誉弛生物科技股份有限公司。使用含 10% FBS 的 DMEM 培养基至 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养,当细胞密度达 80% ~ 90% 时传代。

1.4 MTT 法检测细胞存活率 取对数生长期的 HT22 细胞按每孔 5 000 个细胞接种于 96 孔板中,细胞分细胞对照组(空白培养基)和 1、2、5、10、20、50、100、200 和 400 $\mu\text{mol/L}$ DM 组,每组 5 个复孔,按分组给予 DM 处理染毒 24 h 后,弃去上清,将 MTT 试剂和培养基按 1:10 比例混合后加入到 96 孔板中,培养箱避光孵育 2 h 后弃去培养液,加入 150 μl DMSO 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 10 min,振荡后于 490 nm 处测定各孔吸光度值。

1.5 试剂盒检测细胞中 GSH 含量 取对数生长期的 HT22 细胞按每孔 2.0×10^5 个细胞接种于六孔板中,每孔加 2 ml 培养基进行培养,细胞状态良好后按分组:(1)DM 染毒组(0、2、10、50 $\mu\text{mol/L}$);(2)铁死亡抑制剂组(0、50 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ DM + 2 $\mu\text{mol/L}$ Fer-1、2 $\mu\text{mol/L}$ Fer-1)处理染毒 24 h 后提取蛋白,每组加 1 ml PBS 重悬后进行超声破碎。按照 GSH 试剂盒说明书进行操作,使用酶标仪检测各组吸光度

值。

1.6 流式细胞仪检测细胞脂质过氧化水平 取对数生长期的 HT22 细胞按每孔 1.8×10^5 个细胞接种于六孔板中,每孔加 2 ml 培养基进行培养,细胞状态良好后按分组(同 1.5)处理染毒 24 h。将 Bodipy 试剂和 PBS 按 1:500 比例配制探针,每孔加入 2 ml 探针于 37℃ 避光孵育 30 min,使用 PBS 清洗细胞后收集于离心管内,1 500 r/min 离心 5 min,弃上清,加入无血清 DMEM 重悬细胞。使用流式细胞仪检测各组样本内脂质过氧化的程度。用 PBS 稀释 Bodipy,每孔加入 2 ml Bodipy 于 37℃ 避光孵育 30 min 后收集细胞。使用流式细胞仪检测各组样本内脂质过氧化的程度。

1.7 试剂盒检测细胞中 Fe^{2+} 水平 取对数生长期的 HT22 细胞按每孔 2.0×10^5 个细胞接种于六孔板中,每孔加 2 ml 培养基进行培养,细胞状态良好后按分组(同 1.5)处理染毒 24 h 后提取蛋白。按照细胞亚铁比色法测试盒说明书进行操作,使用酶标仪检测各组吸光度值。

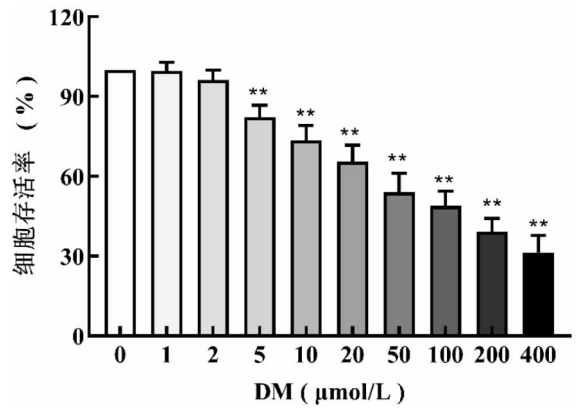
1.8 Western 印迹法检测细胞蛋白表达水平 取对数生长期的 HT22 细胞按每瓶 6.0×10^5 个细胞接种于 T25 中,每瓶加 3 ml 培养基进行培养,细胞状态良好后按分组(0、2、10、50 $\mu\text{mol/L}$)处理染毒 24 h 后收集细胞。加入裂解液裂解提取蛋白,离心后提取上清,用 BCA 测定试剂盒检测蛋白浓度。蛋白经电泳分离后,进行转膜、封闭,再加入 GPX4、FTH、FTL、GAPDH 一抗于 4℃ 摇床孵育过夜。1 × TBST 洗膜 10 min 重复 3 次后加入相应二抗于室温孵育 2 h,1 × TBST 洗膜 10 min 重复 3 次后,加入 ECL 显影液,进行成像,Image J 软件分析各组蛋白条带灰度值。

1.9 统计学分析 实验结果数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 GraphPad Prism 9.5 和 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,两两比较根据方差齐性,应用 LSD - *t* 检验或 Dunnett 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 DM 对 HT22 细胞活力的影响 MTT 法检测结果显示,与细胞对照组相比,处理 24 h 后,DM 组 HT22 细胞存活率随剂量的增加而降低 ($F = 349.8, P < 0.01$) (见图 1),表明 DM 诱导 HT22 细胞损伤,并确定后续染毒剂量为 0、2、10、50 $\mu\text{mol/L}$ 。

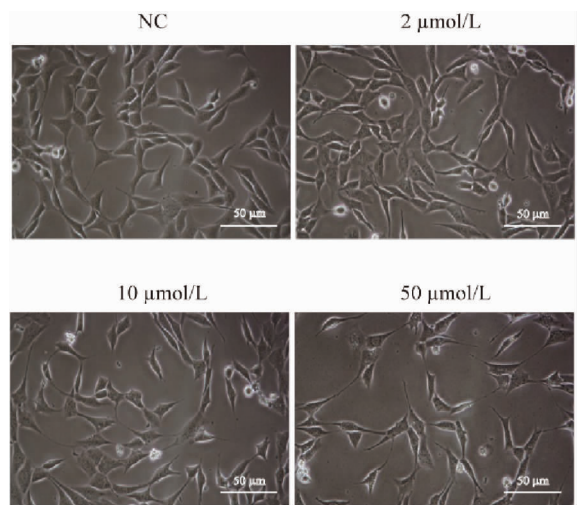
2.2 DM 对 HT22 细胞形态的影响 DM 染毒后,HT22 细胞形态发生了明显变化,随着 DM 剂量的增加,10 $\mu\text{mol/L}$ DM 组细胞数量减少;50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组出现细胞大量死亡,大面积脱落,触角伸长甚至断裂,且细胞与细胞间的间隙变大、分布较为稀疏,碎片增多(见图 2)。



注: MTT 法检测 HT22 细胞存活率。与对照组相比, * * : $P < 0.01, n = 3$ 。

图 1 DM 对 HT22 细胞活力的影响

Fig. 1 Effect of DM on the viability of HT22 cells



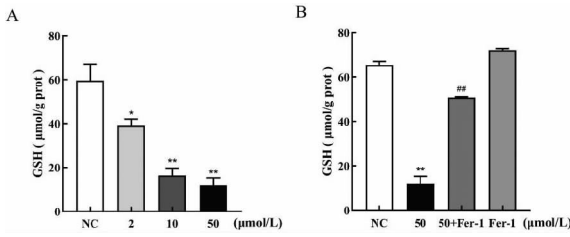
注: 显微镜观察 0、2、10、50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组 HT22 细胞形态, 比例尺: 50 μm 。

图 2 DM 处理 HT22 细胞 24 h 后的形态学变化 ($\times 40$)

Fig. 2 Morphological changes of HT22 cells after DM treatment for 24 h ($\times 40$)

2.3 DM 对 HT22 细胞 GSH 水平的影响 在 DM 染毒处理后, 2、10、50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组 HT22 细胞内 GSH 水平分别为 39.26 ± 2.82 、 16.4 ± 3.35 、 12.0 ± 3.22 $\mu\text{mol/gprot}$, 明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($F = 11.56, P < 0.05$) (见图 3A), 提示随着 DM 染毒浓度升高, HT22 细胞发生氧化应激。50 $\mu\text{mol/L}$ + Fer - 1 组 GSH 水平为 50.77 ± 0.32 $\mu\text{mol/gprot}$, 与 50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组水平相比显著增加 ($F = 215.5, P < 0.01$) (见图 3B)。

2.4 DM 对 HT22 细胞内脂质过氧化水平的影响 HT22 细胞在 DM 暴露后, 10、50 $\mu\text{mol/L}$ DM 组脂质过氧化水平分别为 $34.47 \pm 4.89\%$ 、 $36.08 \pm 1.55\%$,



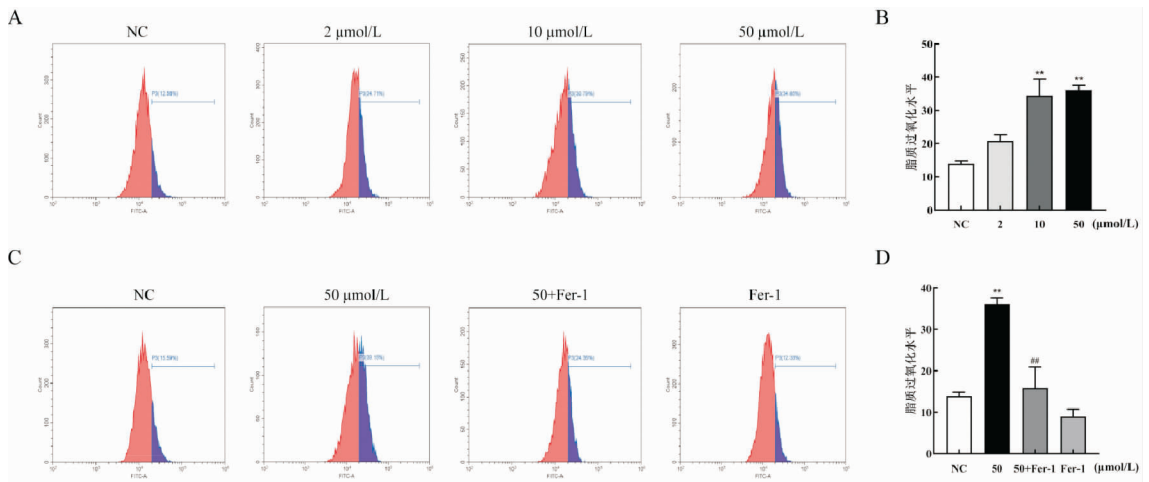
注:比色法检测各组 GSH 含量。与 NC 组相比, *: $P < 0.05$, * *: $P < 0.01$; 与 50 μmol/L DM 组相比, ##: $P < 0.01$, $n = 3$ 。

图 3 DM 染毒及铁死亡抑制剂处理后 HT22 细胞内 GSH 水平变化

Fig. 3 Changes of GSH levels in HT22 cells after DM exposure and ferroptosis inhibitor treatment

明显高于对照组 ($F = 14.86, P < 0.01$) (见图 4A、B)。50 μmol/L + Fer-1 组脂质过氧化水平为 $15.88 \pm 5.04\%$, 与 50 μmol/L DM 组相比显著降低 ($F = 17.97, P < 0.01$) (见图 4C、D)。

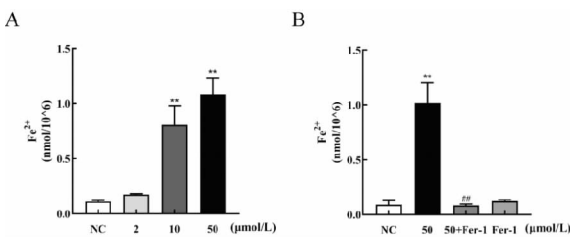
2.5 DM 对 HT22 细胞内 Fe^{2+} 含量的影响 10、50 μmol/L DM 组中细胞内 Fe^{2+} 含量分别为 0.81 ± 0.17 、 1.08 ± 0.15 nmol/ 10^6 , 与对照组相比 Fe^{2+} 含量明显增加, 差异具有统计学意义 ($F = 17.67, P < 0.01$) (见图 5A)。50 μmol/L + Fer-1 组 Fe^{2+} 含量为 0.08 ± 0.01 nmol/ 10^6 , 与 50 μmol/L DM 组相比含量明显减少 ($F = 23.26, P < 0.01$) (见图 5B)。



注:流式细胞术检测各组脂质过氧化荧光强度(蓝色荧光)。与 NC 组相比, * *: $P < 0.01$; 与 50 μmol/L DM 组相比, ##: $P < 0.01$, $n = 3$ 。

图 4 DM 染毒及铁死亡抑制剂处理后 HT22 细胞内脂质过氧化水平变化

Fig. 4 Changes of lipid peroxide contents in HT22 cells after DM exposure and ferroptosis inhibitor treatment



注:比色法检测各组 Fe^{2+} 含量。与 NC 组相比, * *: $P < 0.01$; 与 50 μmol/L DM 组相比, ##: $P < 0.01$, $n = 3$ 。

图 5 DM 染毒及铁死亡抑制剂处理后 HT22 细胞内 Fe^{2+} 含量变化

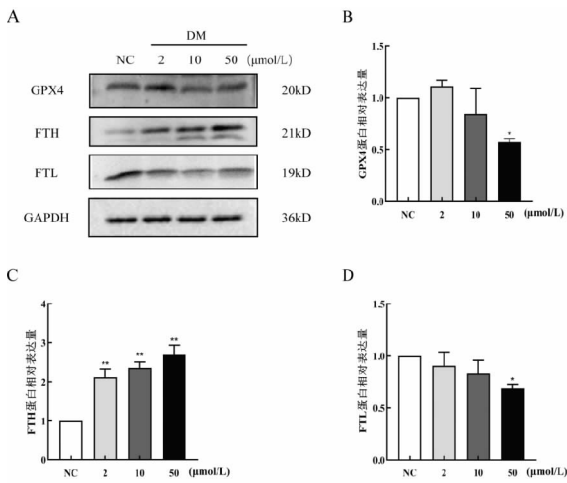
Fig. 5 Changes of Fe^{2+} contents in HT22 cells after DM exposure and ferroptosis inhibitor treatment

2.6 Western blot 检测 DM 暴露后 HT22 细胞铁死亡相关蛋白表达 DM 暴露后发生铁死亡 经 DM 染毒后, 50 μmol/L DM 组 HT22 细胞 GPX4 蛋白相对表达

量为 0.57 ± 0.03 , 与对照组相比表达量明显下降 ($F = 3.313, P < 0.05$) (见图 6A、B); 2、10、50 μmol/L DM 组 HT22 细胞 FTH 蛋白相对表达量为 2.12 ± 0.22 、 2.36 ± 0.15 、 2.69 ± 0.24 , 与对照组相比表达量显著升高 ($F = 16.95, P < 0.01$) (见图 6A、C); 50 μmol/L DM 组 HT22 细胞 FTL 蛋白相对表达量为 0.69 ± 0.04 , 与对照组相比表达量明显下降 ($F = 2.003, P < 0.05$) (见图 6A、D)。

3 讨论

DM 是已知最有效的杀虫剂之一, 广泛用于农作物和养殖类等, 在生产、生活环境中均可检出^[10]。DM 暴露可造成神经系统损伤, 与阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等神经退行性疾病的进程相关。本研究发现 DM 暴露可诱导 HT22 细胞铁死亡, 包括 GSH 水平降低、脂质过氧化水平积累、GPX4 表达下降和细



注:图 A 为 GPX4、FTH、FTL 和 GAPDH 的蛋白条带图;图 B 为 GPX4 的蛋白统计图;图 C 为 FTH 的蛋白统计图;图 D 为 FTL 的蛋白统计图。与 NC 组相比, * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, $n = 3$ 。

图 6 DM 染毒后 HT22 细胞内铁死亡标志蛋白表达水平的变化

Fig. 6 Changes of ferroptosis marker protein expression in HT22 cells after DM exposure

胞内 Fe^{2+} 水平增加,上述现象均可被铁死亡抑制剂 Fer-1 挽救,提示 DM 可能影响脂质调节和铁稳态诱发铁死亡。

在前期研究中,我们采用不同时间点的染毒处理(24 h 和 48 h)评估 DM 对 HT22 细胞的毒性效应,均呈现细胞活力时间依赖性下降,并确定 2、10 和 50 $\mu\text{mol/L}$ 为染毒剂量。然而在后续检测脂质过氧化情况时发现,DM 染毒 48 h 后出现大量细胞碎片,提示较长时间染毒可能导致严重细胞膜破裂出现坏死而非铁死亡。因此,我们选择 24 h 作为染毒最佳时间点。

铁死亡是一种铁依赖性的新型细胞程序性死亡方式,在二价铁或酯氧合酶的作用下,催化细胞膜上高表达的不饱和脂肪酸,发生脂质过氧化,从而诱导细胞死亡^[11]。近期研究发现,200 $\mu\text{mol/L}$ DM 染毒 HT22 细胞 24 h 后发现细胞内 GSH 含量明显下调,与 Fer-1 共培养可抑制 GSH 含量减少^[12]。Tian 等发现农药鱼藤酮染毒小鼠 21 天后其海马和皮层的 GSH 显著下降,给予铁死亡抑制剂去铁胺(Deferoxamine)后 GSH 水平显著回升^[13]。我们的研究采用远低于 200 $\mu\text{mol/L}$ 的 DM 染毒剂量(10, 50 $\mu\text{mol/L}$),结果发现 HT22 细胞内 GSH 水平下降,脂质过氧化水平显著升高。Fer-1 预处理后,可见细胞内 GSH 含量比单独 DM 组明显升高,积累的脂质过氧化明显改善,说明即使低剂量 DM 暴露亦可诱导神经元脂质过氧化和铁死亡。

铁死亡的特征之一为抗氧化体系的调控核心酶

谷胱甘肽过氧化物 4 (GPX4) 的降低。GPX4 是铁死亡途径的关键负调节因子,主要将脂质氢过氧化物转化为脂质醇,防止活性氧(ROS)形成,抑制 GPX4 功能可导致脂质 ROS 增加,并诱导发生铁死亡^[11]。Zhu 等研究发现除草剂阿特拉津灌胃小鼠 21 天后,其海马组织 GPX4 的表达显著下降^[14],这与本研究结果一致,说明农药暴露可影响谷胱甘肽缺乏进而导致 GPX4 失活,引发铁死亡。此外,在本研究中,我们使用最高剂量为 50 $\mu\text{mol/L}$ 的 DM 处理 HT22 细胞,这一剂量显著低于他人研究所用 200 $\mu\text{mol/L}$ ^[12],表明更低剂量 DM 暴露可诱导神经元发生铁死亡,提示铁死亡可能是低剂量 DM 暴露的神经毒作用机制之一。

铁死亡的另一特征是细胞内铁离子代谢紊乱。铁在脂质过氧化中起催化剂的作用,细胞铁水平的变化会影响细胞对铁死亡的敏感性^[15]。在应激条件下, Fe^{3+} 在细胞内还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 在细胞内的过量蓄积,通过芬顿反应促进氧自由基和脂质过氧化产物的产生,破坏蛋白质、核酸等大分子,诱发神经元铁死亡,引起认知能力下降^[16]。已有研究显示,环境污染物 PM2.5 暴露诱导小鼠发生铁死亡, Fe^{2+} 水平升高^[17];本研究结果显示,DM 暴露可导致细胞内 Fe^{2+} 水平明显升高, Fer-1 预处理后细胞内 Fe^{2+} 水平明显回落,说明 DM 暴露引起铁死亡与亚铁增加显著相关。

此外,本研究还探讨了 DM 暴露后 HT22 细胞中相关铁蛋白的变化。在真核细胞内,铁蛋白通常是由 24 个独立亚基组成,其中包括铁蛋白重链(FTH)和铁蛋白轻链(FTL),负责铁的储存和代谢^[18]。因此,铁蛋白亚基组成的异常变化可能会影响铁吸收和铁储存。FTH 具有铁氧化酶活性,可以催化 Fe^{2+} 转化为 Fe^{3+} ,并减弱铁介导的 ROS 的生成;FTL 表达减少可破坏铁稳态,阻止细胞内铁的正常转运,发生铁死亡。PM2.5 暴露可诱导小鼠精母细胞发生铁死亡, FTH 蛋白表达增加^[19]。在小鼠创伤性脑损伤模型中发现皮层神经元发生铁死亡及 FTL 蛋白表达降低^[20]。新型神经污染物锑(Sb)可导致神经元损伤诱导铁死亡, Sb 处理后降低脑内神经元 FTL 的表达^[21]。在本研究中,DM 暴露诱导 FTH 及 FTL 的异常表达,提示 DM 导致铁储存功能障碍,并通过破坏细胞抗氧化防御而最终导致细胞铁死亡。

综上,DM 可显著诱导 HT22 细胞发生铁死亡,这可能与 DM 暴露后神经元脂质过氧化水平升高、抗氧化谷胱甘肽 GSH 水平下降、铁代谢紊乱以及 GPX4 下降有关。具体动物实验的相关机制有待进一步研究。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Wang R, Wang F, Lu YT, et al. Spatial distribution and risk assessment of pyrethroid insecticides in surface waters of East China Sea estuaries[J]. *Environmental Pollution*, 2024, 344: 123302.
- [2] Vanacker M, Quindroit P, Angeli K, et al. Aggregate and cumulative chronic risk assessment for pyrethroids in the French adult population[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 143: 111519.
- [3] Trunnelle KJ, Bennett DH, Ahn KC, et al. Concentrations of the urinary pyrethroid metabolite 3 - phenoxybenzoic acid in farm worker families in the MICASA study [J]. *Environmental Research*, 2014, 131: 153 - 159.
- [4] Hossain MM, Belkadi A, Zhou XF, et al. Exposure to deltamethrin at the NOAEL causes ER stress and disruption of hippocampal neurogenesis in adult mice [J]. *NeuroToxicology*, 2022, 93: 233 - 243.
- [5] 吴敏嘉,陈阳,马佩璇,等. 溴氰菊酯诱导海马神经元 MEK/ERK 信号通路和细胞凋亡致小鼠神经行为障碍[J]. *广西医科大学学报*, 2025, 42(1): 39 - 46.
- Wu MJ, Chen Y, Ma PX, et al. Deltamethrin induces hippocampal neuronal MEK/ERK signaling pathway and apoptosis leading to neurobehavioral disorders in mice[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2025, 42(1): 39 - 46. (In Chinese)
- [6] Huang XW, Liang YF, Qing Y, et al. Proteasome inhibition by MG - 132 protects against deltamethrin - induced apoptosis in rat hippocampus[J]. *Life Sciences*, 2019, 220: 76 - 83.
- [7] Hossain MM, Toltin AC, Gamba LM, et al. Deltamethrin - Evoked ER stress promotes neuroinflammation in the adult mouse hippocampus[J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1961.
- [8] 马佩璇,吴敏嘉,陈阳,等. 溴氰菊酯不同暴露时间对小鼠神经行为的毒性作用研究[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(7): 982 - 988.
- Ma PX, Wu MJ, Chen Y, et al. Study on the neurotoxic effects of different exposure durations of deltamethrin on mice' s neurobehavioral performance [J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2024, 41(7): 982 - 988. (In Chinese)
- [9] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and Iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 24(1): 449.
- [10] 王莹,石中亮. 拟除虫菊酯类杀虫剂的研究与开发进展[J]. *化学试剂*, 2024, 46(8): 50 - 58.
- Wang Y, Shi ZL. Research and development progress of pyrethroid insecticides[J]. *Chemical Reagents*, 2024, 46(8): 50 - 58. (In Chinese)
- [11] Naowarajna N, Wu TW, Pan ZJ, et al. Dynamic regulation of ferroptosis by lipid metabolism [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2023, 39(1/3): 59 - 78.
- [12] Huang SS, Li WQ, Wang DK, et al. Maternal exposure to deltamethrin during pregnancy and lactation impairs hippocampal learning and memory function of male offspring by ferroptosis[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2025, 290: 117729.
- [13] Tian L, Tang PY, Liu JN, et al. Microglial gp91phox - mediated neuroinflammation and ferroptosis contributes to learning and memory deficits in rotenone - treated mice [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2024, 220: 56 - 66.
- [14] Zhu SY, Jiang JZ, Lin J, et al. Lycopene ameliorates atrazine - induced spatial learning and memory impairments by inhibiting ferroptosis in the hippocampus of mice [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2023, 174: 113655.
- [15] Zheng J, Conrad M. Ferroptosis: when metabolism meets cell death [J]. *Physiological Reviews*, 2025, 105(2): 651 - 706.
- [16] Peng WJ, Ouyang Y, Wang SY, et al. L - F001, a multifunctional Fasudil - Lipoic acid dimer prevents RSL3 - Induced ferroptosis via maintaining Iron homeostasis and inhibiting JNK in HT22 cells[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022, 16: 774297.
- [17] 张妍,牛泽宇,王彩红,等. 铁死亡在交通相关 PM2.5 加重哮喘小鼠气道炎症中的作用[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(6): 998 - 1004.
- Zhang Y, Niu ZY, Wang CH, et al. Effects of ferroptosis induced by traffic - related PM2.5 in exacerbating airway inflammation in asthmatic mice[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(6): 998 - 1004. (In Chinese)
- [18] Zhang N, Yu XQ, Xie JX, et al. New insights into the role of ferritin in Iron homeostasis and neurodegenerative diseases [J]. *Molecular Neurobiology*, 2021, 58(6): 2812 - 2823.
- [19] Wang JK, Zhang ZH, Shi FQ, et al. PM2.5 caused ferroptosis in spermatocyte via overloading Iron and disrupting redox homeostasis [J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 872: 162089.
- [20] Cheng H, Wang P, Wang N, et al. Neuroprotection of NRF2 against ferroptosis after traumatic brain injury in mice [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 731.
- [21] Yu SL, Qin ZY, Chen YQ, et al. Antimony - induced hippocampal neuronal impairment through ferroptosis activation from NCOA4 - mediated ferritinophagy [J]. *Chemico - Biological Interactions*, 2025, 409: 111415.

收稿日期:2024-08-26

(上接第 1848 页)

- [21] 周亚霖,张艺馨,田新宇,等. 基于德尔菲法中国县(区)突发公共卫生事件应急能力评估指标体系构建[J]. *中国公共卫生*, 2023, 39(9): 1180 - 1184.
- Zhou YL, Zhang YX, Tian XY, et al. Establishment of an indicator system for assessing public health emergency response capacity at county/district level: a Delphi study [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2023, 39(9): 1180 - 1184. (In Chinese)
- [22] 邹绪森,李贺楼,李慧龙,等. 嵌入性视角下医学专家参与突发公共卫生事件治理的竞技行为研究[J]. *科技管理研究*, 2024, 44(8): 146 - 154.
- Zou XS, Li HL, LiHL, et al. Research on the competitive behavior of medical experts participating in the management of public health emergencies from the perspective of embeddedness [J]. *Science and Technology Management Research*, 2024, 44(8): 146 - 154. (In Chinese)
- [23] 陈蓉,何永超,张放,等. 疾病预防控制机构卫生应急能力评估指标体系构建[J]. *浙江大学学报:医学版*, 2018, 47(2): 137 - 142.
- Chen R, He YC, Zhang F, et al. Establishing assessment indexes for emergency response capability of disease control and prevention institutions[J]. *Journal of Zhejiang University. Medical Sciences*, 2018, 47(2): 137 - 142. (In Chinese)
- [24] 汪丹丹,祝雪花,林音. 突发公共卫生事件专业人员应急救援能力评价指标体系的构建[J]. *中医药管理杂志*, 2021, 29(20): 1 - 6.
- Wang DD, Zhu XH, Lin Y. Construction of evaluation index system for emergency rescue ability of professionals in public health emergencies [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine Management*, 2021, 29(20): 1 - 6. (In Chinese)

收稿日期:2024-12-18