



运动调控铁死亡改善帕金森病的潜在机制*

卢冬磊¹⁾ 张文玉²⁾ 谭思洁¹⁾ 杨风英^{3)**}⁽¹⁾ 天津体育学院, 天津市体卫融合与健康促进重点实验室, 天津 301617;⁽²⁾ 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300380; ⁽³⁾ 山东体育学院运动与健康学院, 济南 250102)

摘要 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种以肌强直、静止性震颤及姿势障碍为主要症状的神经退行性疾病。研究表明, 铁负荷增加、氧化应激和脂质过氧化在PD的发病机制中起关键作用, 而铁死亡作为一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的细胞死亡模式, 可能是治疗PD的重要突破口。运动作为一种非药物干预手段, 能够通过调控铁代谢相关蛋白 (如铁调素、铁蛋白、铁转运蛋白)、增强抗氧化防御系统 (如谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶4、超氧化物歧化酶)、减少 α -突触核蛋白 (α -synuclein) 聚集及调节谷氨酸水平, 从而抑制铁死亡的发生, 保护神经元, 预防和延缓PD的进展。具体而言, 运动干预可通过下调二价金属离子转运体1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 和上调膜铁转运蛋白1 (ferroportin 1, FPN1) 表达, 减少细胞内铁积聚, 通过增强抗氧化酶活性, 降低脂质过氧化水平, 通过减少 α -synuclein的异常聚集, 减轻其引发的氧化应激损伤, 通过调节谷氨酸代谢, 减轻兴奋性毒性。本文综述了铁死亡在PD中的作用机制及其与运动干预的关系, 旨在为PD的预防和治疗提供新的思路 and 策略。

关键词 运动, 铁死亡, 帕金森病**中图分类号** R338, R784**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0126

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种以肌强直、静止性震颤及姿势障碍为主要症状的神经退行性疾病, 其患病会增加中老年人发生动作迟缓、肌肉僵硬、肌张力增高、嗅觉减退、睡眠障碍、自主神经功能紊乱等不良事件的风险, 严重降低中老年患者的生活质量^[1]。PD的发生发展与氧化应激^[2]、免疫炎症^[3]、遗传因素^[4]等密切相关。迄今为止, 临床上尚无一种精准靶向PD表型的治疗方案, 这也促进了对PD发病机制的更深入研究。证据提示, 大脑的区域性铁负荷增加、氧化应激、脂质氧化参与PD的发病机制^[5]。而铁死亡可能是克服PD等神经系统疾病的重要突破口。铁死亡是一种新兴的铁依赖性、脂质过氧化驱动的调节性细胞死亡^[6], 近年多项研究表明, 铁死亡参与PD的病理过程和发病机制, 引起学者的日益热切关注^[7-8]。鉴于多项研究证实了铁死亡与PD的相关性, 寻找相关的PD治疗策略至关重要。与此同时, 近期流行病学及临床研究揭示, 定期的体力活动或运动具有减少PD发病率及减轻其行为功能

障碍的潜力, 运动介入能有效改善PD患者的运动功能, 其作用机制可能为通过调控铁稳态^[9]、抗氧化能力^[10]、氨基酸代谢^[11]等介导PD相关运动功能障碍的改善。本文就铁死亡和PD之间的关系及其介导的PD运动防治研究进行综述, 旨在为PD防治手段的研究、病理生理机制的进一步探讨、非侵入性的物理性疗法的改进和推广提供参考。

1 铁死亡概述及其发生机制

2003年, Dolma等^[12]发现了一种新化合物“Erastin”, 它仅诱导表达小T抗原 (small T antigen, ST) 和RASV12 (RAS基因第12位氨基酸发生缬氨酸突变的变异体) 的基因突变肿瘤细胞死亡。这种细胞死亡模式同坏死、自噬、焦亡和凋亡不同 (表1), 它并不涉及核形态改变、DNA片

* 山东省自然科学基金 (ZR2022MH163) 和科技部国家重点研发计划 (2020YFC2006704) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13920960993, E-mail: 13920960993@163.com

收稿日期: 2024-03-30, 接受日期: 2024-06-05

Table 1 Characteristics of ferroptosis, apoptosis, autophagy, necrosis, and pyroptosis [5]
表1 铁死亡、凋亡、自噬、坏死、焦亡的特征 [5]

	铁死亡	凋亡	自噬	坏死	焦亡
形态学特征	线粒体变小, 嵴减少, 膜塌陷破裂	球状细胞膜出泡, 细胞收缩, 胞质突起消失, 核变小, 明显的核DNA碎裂和染色质凝集	溶酶体呈双层膜空泡	质膜破裂、细胞质和细胞器肿胀、生物膜完整性丧失、细胞内容物溢出和离子梯度的消散	焦亡小体的形成、细胞肿胀膨大、质膜破裂、内容物流出
生化特征	System Xc-受到抑制, GSH和GPx4降低; 铁、ROS和脂质过氧化增加, 线粒体膜电势耗散	核小体间出现DNA片段, Caspase激活, 线粒体膜电势耗散	微管相关蛋白轻链3-I转化为轻链3-II, 底物的分解代谢	与受体相互作用的蛋白激酶1被RIPK3招募。激酶细胞毒性增加, ATP水平降低, 出现混合谱系激酶结构域样蛋白MLKL	炎症小体的形成, Caspase和Gasdermin D (GSDMD) 的激活以及大量促炎症因子的释放
基因遗传特征	上调: PTGS2、ACSL4、TfR1、NCOA4; 下调: GPX4、SLC7A11、NRF2、FSP1、FTH1	上调: Bax、Bak、Bad、Bim、Bid; 下调: Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1	上调: ATG5、ATG7、LC3、Beclin-1	上调: RIP1、RIP3、MLKL	上调: Caspase-1、IL-1β、IL-18

PTGS2: 前列腺素内过氧化物合成酶2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2); ACSL4: 长链脂肪酸辅酶A连接酶4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4); TfR1: 转铁蛋白受体1 (transferrin receptor 1); NCOA4: 核受体共激活因子4 (nuclear receptor coactivator 4); GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4); Nrf2: 核因子红系2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); FSP1: 铁死亡抑制蛋白1 (ferroptosis suppressor protein 1); FTH1: 铁蛋白H链1 (ferritin heavy chain 1); Bax: Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein); Bak: Bcl-2拮抗剂/杀手 (Bcl-2 antagonist/killer); Bad: Bcl-2关联死亡启动子 (Bcl-2-associated death promoter); Bim: Bcl-2相互作用调节因子 (Bcl-2-interacting mediator of cell death); Bid: BH3相互作用死亡域凋亡蛋白 (BH3 interacting domain death agonist); Caspase: 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (cysteine-aspartic proteases); ATG5: 自噬相关基因5 (autophagy related 5); ATG7: 自噬相关基因7 (autophagy related 7); LC3: 微管相关蛋白1A/1B-轻链3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3); Beclin-1: 自噬相关基因Beclin-1 (autophagy related gene Beclin-1); RIP1: 受体相互作用蛋白激酶1 (receptor-interacting protein kinase 1); RIP3: 受体相互作用蛋白激酶3 (receptor-interacting protein kinase 3); MLKL: 混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein); Caspase-1: 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶1 (cysteine-aspartic protease 1); IL-1β: 白介素-1β (interleukin-1β); IL-18: 白介素-18 (interleukin-18); Gasdermin D: 消皮素D。

段化和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-asparate protease, Caspase) 活化, 且 Caspase 抑制剂并不能逆转这一过程, 是一种新型的细胞死亡模式。在此之后, 研究发现 [13-14], Ras 选择性致死化合物 3 (Ras-selective lethal 3, RSL3) 与 Erastin 相似, 也能特异性地引起 RAS 突变细胞的死亡, 并观察到活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 和铁含量升高都与 Ras 信号传递过程密切相关。2012 年, Dixon 等 [6] 在针对 RAS 突变基因的药物筛选中找到了 Erastin 和 RSL3 这两个药物, 在携带 RAS 突变基因的 HT-1080 纤维肉瘤细胞模型中发现, Erastin 不仅能通过调节线粒体电压依赖性阴离子通道发挥抗肿瘤作用, 同时抑制 Na⁺非依赖性胱氨酸/谷氨酸逆向转运体 (System Xc-) 重要组成亚单元轻链溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 功能, 阻断胱氨酸进入细胞, 减少胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 合成的基本原材料, 由此导致胞内铁离子浓度升高, 加

剧铁依赖性脂质过氧化反应, 致使铁依赖性脂质活性氧的累积增加, 诱导细胞死亡, 而这种由选择性致死小分子物质 Erastin 触发的新型调节性细胞死亡则是先前被忽视的类型, 即“铁死亡” [6]。2018 年, 细胞死亡命名委员会将铁死亡正式定义为“由细胞内环境氧化扰动而引发的一种受调控细胞死亡形式, 其过程受谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的组成性控制, 可被铁螯合剂和亲脂抗氧化剂抑制” [15]。铁死亡机制主要由胞内 Fe²⁺积聚引发, 影响多种途径包括 GPX4 功能, 降低细胞抗氧化能力, 导致细胞膜不饱和脂肪酸脂质过氧化增强, ROS 水平升高, 促进细胞氧化性死亡。同时, 胞内游离铁与过氧化氢反应触发芬顿反应, 进一步累积 ROS, 加剧铁死亡 [16]。该死亡机制涉及脂质代谢、氨基酸代谢及铁代谢等多个复杂病理过程 (图 1)。因此, 调控铁代谢和脂质过氧化的分子及信号成为理解铁死亡机制及其潜在抑制策略的关键。

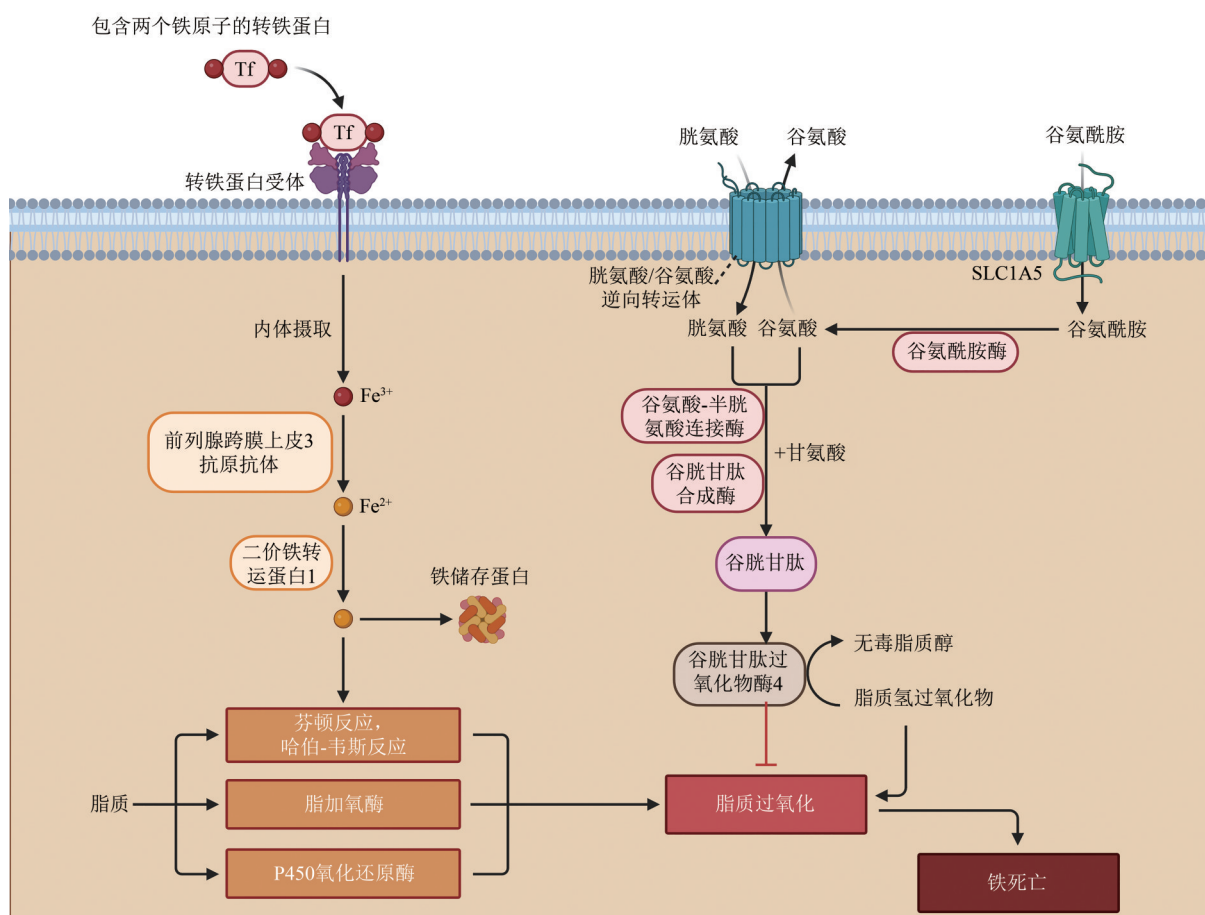


Fig. 1 Schematic diagram of the mechanism of ferroptosis

图1 铁死亡发生机制示意图

2 铁死亡与PD

2.1 PD概述

PD是一种常见的中枢神经系统退行性疾病，其主要病理表现为中脑黑质区域多巴胺(dopamine, DA)能神经元退行性死亡伴纹状体区域DA含量的显著下降^[1]。目前中国PD的患病率呈逐年增加趋势^[17]，PD的病因及发病机制较为复杂，尽管目前研究尚未阐明，但普遍认为遗传因素、氧化应激及免疫炎症等因素均可能涉及PD过程中DA能神经元的变性死亡过程。在遗传层面，已识别 α 突触核蛋白(α -synuclein)、帕金森蛋白(Parkin)、泛素羧基端水解酶L1、DJ-1(*PARK7*基因编码的蛋白质)和富亮氨酸重复激酶2等蛋白质的基因突变与家族遗传性PD发病相关^[18-19]。氧化应激方面，DA的氧化和线粒体呼吸链的功能障碍

均被认为是PD发生的重要机制^[2]。其过程可能导致细胞内氧化还原平衡的破坏，引发神经元的损伤和死亡，从而增加PD的患病风险。 α 突触核蛋白的过量累积虽然是PD中是一个独立的病理过程，但它通过影响线粒体电子传递链和抗氧化酶系统功能，间接增加氧化应激^[20]。 α 突触核蛋白聚集形成的路易体干扰细胞内的氧化还原平衡，导致细胞应对氧化损伤的能力下降^[21]。免疫炎症方面，黑质区可检测到炎症激活且脂多糖等炎症因子可应用于构建PD动物模型^[3, 22]。此外，环境因素^[23]、年龄老化^[2]等因素也在PD发病中占有重要地位。随着对PD发病机制研究的不断深入，越来越多证据表明，PD患者脑中存在铁含量过高、还原型谷胱甘肽降低及过氧化脂质升高等特点，提示PD与铁死亡机制之间存在密切联系^[7-8](图2)。

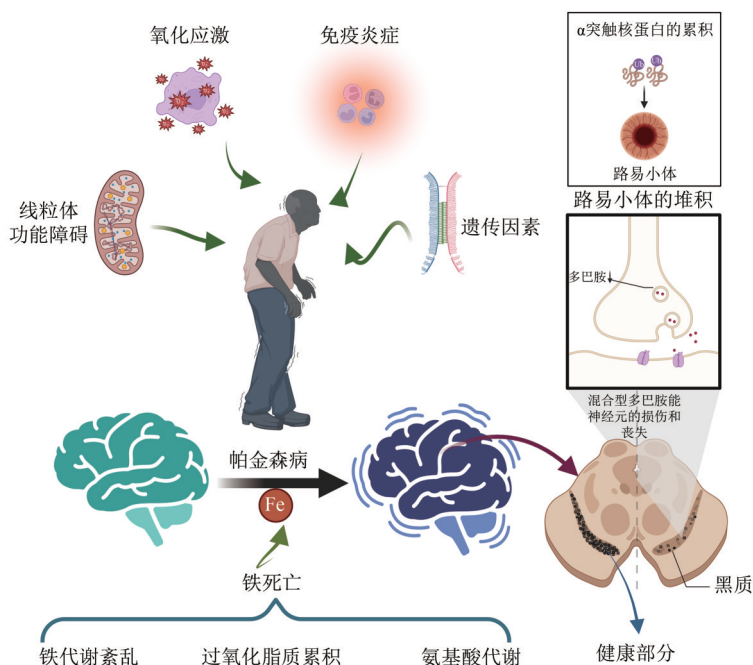


Fig. 2 Ferroptosis and PD
图2 铁死亡与PD

2.2 铁死亡对PD的作用

2.2.1 铁代谢紊乱

铁是人体不可或缺的微量元素，在诸多生理代谢过程中起着关键作用，包括神经递质合成、线粒体呼吸、髓磷脂合成及硫簇蛋白的合成等^[24]。这些代谢过程均高度依赖铁元素，并展现出较高的新陈代谢活性。在正常生理状态下，铁元素会随年龄增长而在大脑中逐渐累积，以满足神经元正常运作所需的铁依赖性代谢活动。然而，最新的流行病学证据表明，环境中铁含量和铁摄入可能是PD发病的关键风险因素^[23]。研究表明，PD患者脑内神经胶质和多巴胺能神经元中铁含量异常升高，且与病情严重程度密切相关，铁含量越丰富，PD的患病风险越高^[25-26]。Jiang等^[27]利用波长色散电子探针X射线显微分析和阴极发光光谱技术，直接测量了PD患者黑质区域的铁含量，结果显示，黑质铁含量显著增加。黑质是多巴胺能神经元集中的区域，铁的积累可能导致这些神经元的退变，从而加重PD病情。此外，虽然多数脑组织部分的铁含量未见明显异常，但该文献也指出某些PD患者其他脑区中铁含量亦有变化。这一系列发现为铁在PD发病机制中的特异性及广泛作用提供了有力证据。Devos等^[28]对早期PD患者使用铁离子螯合剂去铁

酮（deferiprone, DFP）进行治疗，发现其可以通过降低患者体内的铁含量来缓解早期PD患者的运动症状。此外，在PD动物模型中，VK-28等多种能够透过血脑屏障的铁螯合剂也表现出对动物模型神经元的显著保护作用，进一步证明了PD患病与铁含量之间的关联^[29]。铁代谢途径的异常变化可能是PD患者脑内较高含量铁离子的主要原因。同时，相关研究揭示，PD患者体内涉及铁代谢的关键蛋白质也表现出功能异常现象。例如，转铁蛋白（transferrin, TF）、转铁蛋白受体2（transferrin receptor 2, TfR2）^[30]、血浆铜蓝蛋白^[31]、淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）^[32]、膜铁转运蛋白（ferroportin, FPN）^[33]等与铁离子转运、存储、摄取相关的蛋白质，其基因突变与PD的发病密切相关。其中TfR2的特定突变似乎对PD有保护作用^[34]。另外，APP在膜上可以稳定铁离子转运蛋白，而APP表达减少或敲除会导致其功能丧失，从而导致铁离子的累积^[35]。Song等^[36]检测PD患者死后大脑及几种PD小鼠模型发现，FPN水平也有所下降，这表明参与维持铁离子稳态的相关基因异常可导致患者体内铁含量异常而诱发铁死亡的发生，最终导致中枢神经系统发生退行性改变。此外，PD病理特征之一为黑质神经元胞质

内形成路易小体,其主要成分为 α 突触核蛋白^[37]。近年来, α 突触核蛋白与铁代谢之间的相互作用得到了广泛的研究。首先, α 突触核蛋白与 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 均表现出较强的亲和力,且胞内铁离子含量的增加可以促进 α 突触核蛋白聚合^[38]。另外, α 突触核蛋白还可能作为一种铁还原酶,使 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,从而增加对铁依赖脂质ROS产生的易感性,进而加剧细胞的氧化应激^[39]。另一方面,Friedrich等^[40]通过计算机模拟折叠分析观察到 α 突触核蛋白 mRNA 的 5' 非翻译区(untranslated region, UTR)存在铁反应元件(iron response element, IRE),此区域的46核苷酸被预测形成一个单一的RNA茎环结构,其自由能达到-53 kcal/mol,显示出与已知铁响应元件,如H-铁蛋白的IRE高度同源性。这一发现揭示了PD患者脑组织中铁离子浓度的增加可能通过结合IRE进而提高 α 突触核蛋白的翻译效率,为进一步理解铁离子如何通过调控 α 突触核蛋白的表达来参与PD的发病过程提供了新的视角。为验证上述假设,Febbraro等^[41]通过使用铁离子螯合剂去铁胺对人类胚胎肾细胞HEK293进行处理,证实了铁离子缺乏能够显著降低与多核糖体相关的内源性人 α 突触核蛋白mRNA的数量,进而阻遏细胞发生PD样改变,其实验结果为铁代谢异常在PD发病中的重要作用提供了间接的证据支持。综上,铁代谢紊乱可能是PD的主要致病因素之一。PD患者大脑黑质区高铁离子水平可能通过诱导该区域神经元发生铁死亡,从而引发疾病。当细胞发生铁死亡时,胞内富集的铁离子会随着细胞裂解而释放到细胞间隙中,形成高铁微环境。游离铁则沿着细胞膜浓度梯度差从较高浓度的胞外进入较低浓度的胞内,从而导致邻近神经元内铁离子累积和铁代谢紊乱,这种连锁反应则会进一步引起更多的神经元细胞发生铁死亡,使得疾病在患者体内持续进展。使用铁螯合剂能够特异性地结合游离铁离子并促进其排出,从而抑制铁死亡发生,为逆转细胞发生铁死亡及调控机体铁代谢成为可能。因此,针对铁代谢途径而降低体内铁含量的相关药物及非药物干预措施有望成为治疗PD的新型疗法。

2.2.2 脂质过氧化累积

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是构成细胞器膜磷脂的主要成分,也是合成磷脂双分子层内层主要成分磷脂酰乙醇胺的重要底物。磷脂双分子层作为维持细胞膜流动性的结构

基础,对维持细胞的正常生长、增殖、分化、衰老、死亡、免疫等具有重要功能^[42]。脂质过氧化反应会改变PUFAs的分子构型,破坏细胞膜结构的流动性和稳定性,细胞膜通透性增加,细胞容易破裂死亡。PUFAs与自由基亲和力高,其双键之间的氢原子极易被自由基氧化从而发生脂质过氧化,而这正是铁死亡发生的核心关键^[43]。花生四烯酸或其延长产物肾上腺酸的磷脂酰乙醇胺是引发脂质氧化及驱使细胞朝向铁死亡发生的关键磷脂。因此,当通过补充花生四烯酸使其足够丰富或其他PUFAs存在时,铁死亡诱导剂将会催化生成更多的过氧化脂质,使细胞发生更剧烈的铁死亡反应^[44]。以上研究都证明了PUFAs是铁死亡中质膜过氧化的重要靶点。脂氧合酶和细胞色素P450氧化还原酶也能促进PUFAs的过氧化过程。减少脂氧合酶和细胞色素P450氧化还原酶的表达可以有效地缓解由特定诱导剂(如Erastin)引发的铁死亡^[45]。这是因为游离PUFAs是发生脂质过氧化反应的底物,因此PUFAs的含量和定位将影响细胞内发生脂质过氧化的程度,从而决定了铁死亡的剧烈程度。此外,最新研究发现了铁死亡抑制蛋白1和二氢乳清酸脱氢酶在细胞膜和线粒体内膜上的作用,通过还原泛醌为二氢泛醌,可以作为自由基捕获型抗氧化剂,阻止脂质过氧化,进一步抑制铁死亡的发生^[46]。同时,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是另一种促进铁死亡的酶家族,通过催化氧分子还原成超氧化物或过氧化物,诱导脂质过氧化,促进铁死亡^[47]。长链脂酰辅酶A合成酶4(long chain acyl CoA synthetases, ACSL4)以及与脂质重塑相关的溶血卵磷脂酰基转移酶3(recombinant lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)是对铁死亡通路中激活PUFAs起至关重要作用的两种酶。游离PUFAs经ACSL4酯化后,通过LPCAT3结合到质膜磷脂。当这两种基因被敲除时,PUFAs的合成减少,从而抑制铁死亡的发生。Brauer等^[48]基于英国临床实践研究数据库,探讨了糖尿病患者服用ACSL4格列酮类药物与PD发病率之间的关联,研究发现,与服用其他药物的患者相比,服用ACSL4格列酮类药物的糖尿病患者的PD发病率显著较低,即该药物抑制PUFAs结合到质膜磷脂,从而降低DA能神经元对铁死亡的敏感性,证实了PUFAs在PD发病机制中的关键作用。Dexter等^[49]早期通过尸检研究发现,与正常对照组相比,PD患者黑质中的PUFAs水平显著降低,

而丙二醛的基础水平则明显升高。丙二醛是脂质过氧化过程中的一种关键中间产物, 其增加反映了脂质过氧化反应的加剧。这种加剧的脂质过氧化反应可能是由于黑质区内持续的氧化应激, 这种应激可能源于持续的自由基产生, 这些自由基来自内源性或外源性的神经毒性物质。此外, 该研究还指出, PD患者黑质区中的抗氧化酶(如过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶)活性有所降低, 这进一步降低了细胞对氧化应激的防御能力, 从而增加了脂质氧化和细胞损伤的风险。值得注意的是, PD患者黑质中铁的积聚可能进一步催化脂质过氧化。由于铁能促进强氧化性自由基的生成, 如羟基自由基, 这些自由基可启动连锁反应, 攻击并破坏细胞膜的多不饱和脂肪酸, 导致细胞结构和功能的损伤, 从而加剧PD的神经退行性病变。更早的研究^[50]证明了PD中黑质区的神经退行性改变可能与脂质过氧化有直接关联。研究发现, PD患者黑质区的丙二醛含量显著升高, 表明脂质过氧化活性增强。同时, 黑质区铁含量的增加可能进一步促进了有毒氧自由基的产生, 加速了神经元的退行性改变^[50]。同时, Shchepinov等^[51]的研究进一步扩展了脂质过氧化参与PD的病理机制, 他们通过补充氘代PUFAs (D-PUFA) 保护了MPTP (1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶) 处理的小鼠免受黑质纹状体损伤, 其机制是D-PUFAs能够减慢自由基的产生。此外, 卢单华^[52]对 α 突触核蛋白突变型A53T过表达的转基因小鼠模型进行实验, 探讨了其在PD中引发铁死亡和脂质过氧化的作用, 结果表明, 在模型小鼠中, α 突触核蛋白A53T的过表达导致脑组织中脂质过氧化产物4-羟基-2-壬烯醛和丙二醛的含量显著增加, 并伴随有TfR1的上调, 同时观察到GPX4和钙非依赖性磷脂酶A2 β 的表达下降。此外, 包括磷脂乙醇胺、磷脂胆碱、磷脂酰肌醇、心磷脂、磷脂丝氨酸、磷脂甘油在内的6种主要磷脂均显示出不同程度的氧化状态。这些变化表明在 α 突触核蛋白A53T过度表达的小鼠模型中铁代谢失调和脂质过氧化增加, 符合铁死亡的特征, 暗示铁死亡过程可能参与PD的发病机制。铁死亡诱导剂和 α 突触核蛋白之间存在协同作用, 能够加剧这些分子水平的改变, 强化了 α 突触核蛋白过表达神经元对铁死亡的敏感性, 提示过氧化磷脂可能加强了这种敏感性。综上, 铁死亡与PD发病的连接点在于脑部脂质代谢的紊乱及过氧化脂质的积累, 故作用于脂质代谢通路和减少过氧化脂质积累的靶点有

望成为治疗PD的新靶点。

2.2.3 氨基酸代谢

GSH的合成及还原作用是氨基酸代谢途径调控铁死亡的核心机制, 涉及到氨基酸代谢途径^[53]。System Xc-的主要功能是从细胞外摄入胱氨酸并将谷氨酸运出。在此过程中, 胱氨酸和谷氨酸以1:1的比例进行交换, 确保细胞内外物质的入出平衡。胱氨酸作为GSH的合成原料, 与谷氨酸相互作用。当谷氨酸的释放过量时, 会抑制System Xc-对胱氨酸的摄取, 进而阻碍GSH的合成。这导致无法有效消耗产生的ROS, 造成ROS积累。ROS的积累进一步触发脂质过氧化, 最终导致铁死亡的发生^[54]。正常情况下, GSH在GPx4的催化作用下可将具有潜在毒性的过氧化脂类还原成无毒的脂醇防止其降解为丙二醛和4-羟基壬烯醛等有害物质损伤细胞^[44]。当GSH含量减少时, 细胞将无法代谢由氧化应激而产生的过氧化脂类, 故GSH是避免细胞发生铁死亡的重要保护性代谢物^[44]。Do Van等^[55]发现, 人源多巴胺能神经元细胞系LUHMES细胞对铁死亡诱导剂Erastin极为敏感。在Erastin作用下, 细胞出现GSH降低等特异性铁死亡特征, 其敏感性致使DA能神经元在GSH合成受限时更易受损。Jenner等^[56]研究发现, 与正常脑组织相比, PD患者黑质区的GSH水平降低, 而其他部位正常这一现象进一步验证了上述观点。该研究还发现, 已知胞外的谷氨酸对DA能神经元具有兴奋性毒性作用。当前研究发现, 细胞内、外的谷氨酸浓度梯度差会影响System Xc-转运体的活性。细胞外的谷氨酸浓度过高会降低细胞内、外的谷氨酸浓度差, 从而抑制System Xc-转运体的转运作用, 使得胞内半胱氨酸的供应减少, 从而限制GSH的合成^[44]。Savaskan等^[57]发现, 通过RNA干扰技术降低移植至小鼠脑部脑胶质瘤中SLC7A11的表达可减少谷氨酸的分泌, 从而延缓小鼠周围正常脑组织的神经退化。这一发现为神经系统内高浓度谷氨酸对细胞产生的毒性作用提供了部分解释, 并提示胞外高浓度谷氨酸可能通过铁死亡途径诱导细胞损伤。以上这些证据均证明铁死亡途径中GSH与PD发病的关联, 提示GSH缺乏可能通过诱导铁死亡的激活而使神经元出现退行性改变。故作用于GSH代谢通路而改变GSH含量的方法可能成为治疗PD的新策略。铁死亡可部分解释PD患者黑质区出现多巴胺能神经元退行性改变的机制。铁死亡在PD中的潜在作用机制见图3。

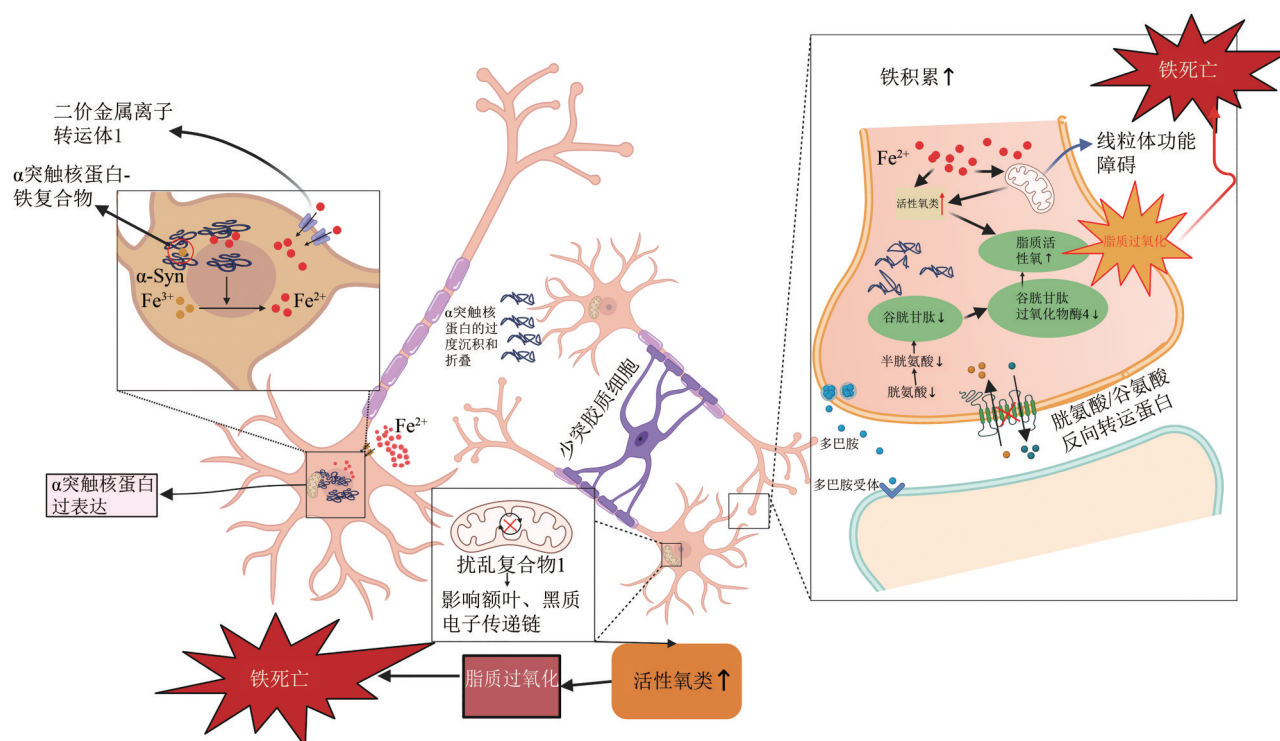


Fig. 3 Potential role of ferroptosis in PD pathology

图3 铁死亡在PD病理学中的潜在作用

3 运动与PD

3.1 运动对PD患者的影响

自1992年起, Sasco等^[58]便对PD发病率与体力活动之间的潜在关联进行了长期纵向的流行病学研究, 研究表明, 经常参与系统体育锻炼的大学生与PD发病率呈负相关, 这一发现初步证实了体育锻炼在预防PD方面的潜在效益。此后的众多大样本流行病学调查研究亦支持上述观点^[59-61], 即维持长期、系统体力活动可降低健康人群罹患PD的风险^[62]。运动/体力活动作为PD早期症状及临床的非药物干预, 具有非侵入性且干预后不良事件发生率较低的特点。目前针对PD防治的运动介入方式主要涉及有氧运动、身心运动、抗阻运动。其中不同类型的有氧运动在改善PD患者运动功能障碍方面均表现出积极效果。Segura等^[63]研究表明, 为期3~10周、训练5次/周、单次干预30~60 min的中等强度自行车训练可显著提高住院PD患者的步态、起立-行走计时等的步行参数。Baizabal-Carvallo等^[64]采用为期4~10周、训练2~5次/周、

单次干预30~60 min的中等强度跑台运动可显著改善轻、中、重度PD患者的平衡能力、步态相关运动功能障碍。此外, 诸如拳击^[65]、尊巴舞^[66]等操课类有氧运动也被认为是预防和治疗PD运动功能障碍的一种有前景的疗法。而身心运动如中国传统身心锻炼方法太极拳、八段锦、五禽戏等在改善PD患者运动功能障碍方面同样展现出积极效果。此外, 长期、1~3次/周、单次45~60 min的瑜伽练习可使轻、中度PD患者统一PD评分量表运动维度得分显著提高^[67]。此外, 抗阻运动是公认的提高骨骼肌质量、力量最有效的运动干预手段。Barbalho等^[68]采用中长期、干预2次/周的渐进式抗阻训练可使早中期PD患者的肌肉力量、平衡能力、快速步行速度等显著提高, 统一PD评分量表得分降低, 步态冻结程度得到显著改善, 对延缓PD病情进展和提升患者生活质量具有积极影响, 可作为PD患者运动症状改善的辅助治疗手段。不同运动形式对PD患者的作用效果见表2。

综上, 规律、系统的体力活动对改善PD运动功能障碍及患者生活质量具有显著效果。针对不同病程的PD患者, 最佳运动干预强度尚待确定。建

Table 2 The effects of different forms of exercise on PD patients

表2 不同运动形式对PD患者的作用效果

研究对象	运动形式	时间	强度	主要结果	参考文献
住院PD患者	功率自行车	30~60 min/次, 5次/周, 持续3~10周	中等强度	步态、步行距离、平衡、起立-行走计时等步行参数和临床症状显著改善	[63]
轻、中、重度PD患者	跑台运动	30~60 min/次, 2~5次/周, 持续4~10周	中等强度	运动能力、平衡能力和步态冻结相关运动功能障碍显著改善、生活质量得到提高	[64]
轻、中度PD患者	太极拳运动	30~60 min/次, 5次/周, 持续8~10周	较低强度	平衡能力、功能活动能力和运动能力显著改善	[69]
早、中期PD患者	太极拳运动	30~60 min/次, 3~5次/周, 持续6~12个月	较低强度	睡眠质量及认知得到显著改善	[70]
轻、中度PD患者	八段锦	45 min/次, 4~5次/周, 持续24周	较低强度	步态表现、功能活动和睡眠质量显著改善, 力量显著提高, 跌倒次数显著降低	[71]
轻、中度PD患者	瑜伽	45~60 min/次, 1~3次/周, 持续12~24周	较低强度	平衡能力、跌倒自我效能水平和统一PD评分量表运动维度得分显著提高	[67]
早、中期PD患者	抗阻运动	60~90 min/次, 2~3次/周, 持续12周~24个月	中等强度	肌肉力量、平衡能力、快速步行速度等显著提高, 统一PD评分量表得分降低, 冻结步态严重程度显著改善	[68]
早、中期PD患者	抗阻训练	45~60 min/次, 3次/周, 持续12周	中等强度	运动能力、平衡能力、肌肉力量得到提高	[72]

议至少进行 30 min/d、2~3 次/周、持续 4 周以上的运动或组合运动, 以获得最佳疗效。

3.2 铁死亡介导的PD运动防治的潜在机制

3.2.1 运动调节铁代谢相关蛋白缓解脑铁死亡, 预防和延缓PD

铁代谢在人体生命活动中扮演着至关重要的角色, 铁代谢紊乱会使过量的铁在人体组织细胞中过度累积, 发生铁死亡现象, 进而导致PD等多种神经退行性疾病的发生。而铁代谢相关蛋白质如铁调素 (hepcidin, Hpc)、铁储存蛋白 (如铁蛋白)、铁转运蛋白 (如 FPN-1、DMT-1、Tf、TfR) 等的表达失调, 会直接导致神经元内铁代谢紊乱, 引发铁死亡, 加剧病情。多项研究表明, 运动作为一种非药物治疗手段, 可以调节铁代谢相关蛋白质的表达水平, 缓解脑铁超载, 从而预防和延缓PD的发展^[73-74]。具体而言, 运动干预通过降低二价金属离子转运体 1 (divalent metal transporte 1, DMT1) 的表达和升高 FPN1 的表达来调节铁代谢。DMT1 主要负责将二价铁离子转运入细胞内, 而 FPN1 则负责将细胞内的铁离子转运出细胞。运动通过调节这两种蛋白质的表达, 可以减少铁离子进入细胞, 同时增加铁离子从细胞内的排出, 从而纠正铁代谢紊乱^[11]。此外, 运动还可以调节其他铁代谢相关蛋白质, 如 Hpc、铁蛋白、Tf、TfR 等, 共同维持铁稳态。例如, 运动可以降低 Hpc 的表达, Hpc 是

一种调节铁代谢的激素, 其表达量的降低可以增加铁离子的释放和利用。同时, 运动还可以提高蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP) 的表达, PTP 是一种 JAK/STAT3 通路的特异性抑制剂, 可以抑制该通路的过度激活, 从而减少铁代谢紊乱引起的炎症反应^[11]。多项实验研究支持了运动对铁代谢的调节作用。Belaya 等^[75] 使用 5×FAD 小鼠进行的自主转轮运动实验发现, 运动能够降低大脑皮质中铁代谢相关蛋白质的 mRNA 水平和表达量, 同时上调 JAK/STAT3 特异性抑制剂蛋白酪氨酸磷酸酶的 mRNA 表达。Choi 等^[76] 对 APP-C105 小鼠进行的跑台运动干预也发现, 运动能够降低大脑皮质运动区中铁代谢相关蛋白质 (TfR1、Tf、DMT-1、L-Ft、H-Ft、MtFt、β 分泌酶) 及 APP 的表达量, 并提高包括 FPN-1 在内的某些铁代谢相关蛋白质的表达量, 减少细胞内铁的积累, 从而改善铁代谢。同时, 铁调控蛋白 (iron regulatory protein, IRP) 也是调控机体代谢的重要环节之一。运动对 IRP 的调控可能通过增加一氧化氮含量增强 IRP 活性, 促进 IRP 与相关蛋白质 mRNA 上 IRE 序列结合, 从而调控铁代谢^[77]。云少君等^[78] 对 3 月龄 ICR (Institute of Cancer Research 大鼠品系) 大鼠进行为期 10 周的跑台运动干预, 并通过 D-半乳糖建立脑老化小鼠模型, 试验结果显示, 运动能够上调 ICR 大鼠脑部 IPR-2 的

基因表达。综上,运动干预可能通过调节铁代谢相关蛋白质的表达和纠正铁代谢紊乱,有效抑制过量铁在大脑神经元中的积聚,从而起到调控铁稳态、抑制铁死亡的作用,这为PD的防治提供了新的思路和方法。尽管如此,直接证据支持运动可显著改善PD黑质部位DA能神经元的铁死亡仍然有限,未来可以进一步研究运动对铁代谢的调节作用及其机制,为PD的治疗提供更多的理论依据和实践指导。

3.2.2 运动调节氧化应激缓解脑铁死亡,预防和延缓PD

氧化应激是指机体遭受内外源应激时,体内ROS等高活性分子过度生成聚集,致使内源抗氧化系统(过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶等)与氧化系统(丙二醛、过氧化氢、一氧化氮等)动态平衡机制失衡,进而促发一系列生理或病理变化^[79]。这种氧化应激状态贯穿于铁死亡的整个病理过程。氧化应激假说推测细胞ROS的产生和抗氧化系统失衡进而导致PD的发生。研究证实,PD的发生与中脑黑质DA能神经元处于高氧化应激状态紧密相关,而抗氧化系统表现为代偿性增加^[56]。与正常人相比,PD患者中脑黑质部的脂质氧化、DNA和RNA氧化氧化标记物水平均显著升高,具体表现为PD患者中脑黑质部脂质氧化的标记物丙二醛和脂质过氧化的水平要高10倍之多^[49],提示PD患者存在较高的脑细胞损伤和死亡风险。而抗氧化系统的代偿性增加远不足以对抗高水平的氧化应激,从而使得病情加剧。细胞分子层面,PD患者黑质中残存的DA能神经元内脂质过氧化的主要产物4-羟基脱氧尿苷含量也显著高于正常人^[80]。同时,这些神经元DNA和RNA氧化的标记物8-羟基脱氧鸟苷水平亦显著升高^[81]。此外,PD患者黑质蛋白质氧化的标记物蛋白质羧基化合物的含量是其他脑区的2倍。而黑质中用来清除ROS的抗氧化物质如GSH、超氧化物歧化酶、GPx和过氧化氢酶等则显著降低,Fe²⁺浓度显著增高^[82]。因此,针对引发铁死亡的重要机制氧化应激的抗氧化运动干预方案可能是目前治疗PD的重要手段之一。Aguiar等^[83]对经6-羟多巴胺诱导的PD小鼠模型进行持续6周的中等强度跑台训练,结果显示,运动干预能够减轻PD小鼠模型黑质-纹状体DA能神经元的丢失,提高了其运动功能,具体表现为黑质酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase,

TH)免疫阳性细胞数量和纹状体TH免疫阳性纤维终末含量显著升高,阿扑吗啡诱导的旋转次数和前肢不对称性测验得分显著降低。此外,运动干预还显著提高了线粒体生物发生和抗氧化防御酶基因表达水平,包括线粒体复合物I、线粒体转录因子、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶Q1 α 子复合体亚基6、核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和血红素氧合酶1 mRNA表达水平,以及线粒体复合物1的活性及与柠檬酸合酶的比率,促进了黑质中累积铁离子的代谢与清除,增强了机体抗氧化防御系统的功能和自由基清除能力,从而在PD中发挥神经保护作用。从运动强度方面来看,适当强度的有氧运动可以改善氧化应激水平,发挥保护作用,而短时间的高强度运动或长时间的耐力运动会致使血液和骨骼肌中的氧化应激标志物(如MDA、NO、硫醇、二硫化物)增加,其机制主要为:a.抑制Keap1/Nrf2/HO-1抗氧化防御通路,引发氧化还原失衡和应激损伤;b.激活ROS/p38MAPK信号通路介导的凋亡,导致细胞结构功能损伤;c.诱导核DNA氧化损伤及片段化,造成血浆循环游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)浓度升高^[80],并在体力活动水平与氧化应激方面表现呈现出倒U型^[84](图4)。Kayacan等^[85]对动物进行不同强度运动训练后发现,与对照组相比,中等强度干预组二硫化物水平显著降低,而高强度的水平没有发生显著性改变,因此中等强度的运动在减少氧化应激方面更为有效。综上,运动干预不仅可以提升PD模型动物的运动功能,还可能在分子层面上减轻氧化应激和促进线粒体健康,从而抑制脑细胞铁死亡的发生,为开发针对PD的非药物治疗策略提供了重要依据。

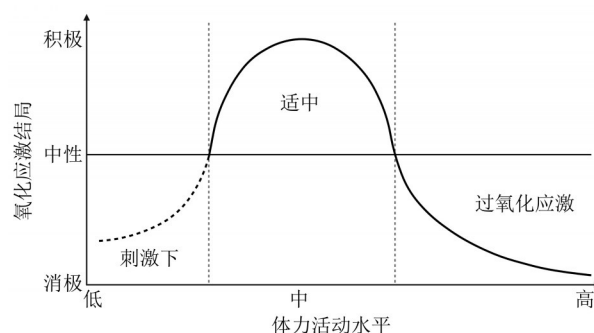


Fig. 4 The dose-response relationship between physical activity levels and oxidative stress

图4 体力活动水平与氧化应激之间的剂量反应关系

3.2.3 运动调节 α 突触核蛋白水平抑制铁死亡, 预防和延缓PD

α 突触核蛋白的异常折叠和聚集是PD发病机制的核心环节之一。 α 突触核蛋白不仅参与神经递质的释放, 还与PD的特征性病理改变即路易小体的形成密切相关。研究表明, α 突触核蛋白具有与铁离子结合的位点, 当神经元暴露于高铁环境时, α 突触核蛋白会在胞内过度表达, 并与铁含量增加相关联, 过度聚积的 α 突触核蛋白可以破坏细胞结构, 影响钙稳态, 从而导致铁死亡^[21]。健康人和PD患者血液中均可检测到单体和寡聚体形式的 α 突触核蛋白, 而PD患者血液中 α 突触核蛋白寡聚体形式显著增多, 这表明它可能与PD的进程有关。 α 突触核蛋白的过度表达对TH的活性有抑制作用, 通过减少TH的去磷酸化来降低其活性, 进而减少多巴胺的含量。此外, α 突触核蛋白的错误折叠能够与细胞膜脂质结合, 推动铁死亡进程的激活, 这被认为是加速PD发展的重要原因。研究表明, 运动能够通过多种机制对抗 α 突触核蛋白的异常折叠和聚集, 从而发挥对PD的保护作用。Dutta等^[86]研究表明, 一定时间的跑台运动可以减少A53T小鼠大脑中 α 突触核蛋白的积聚, 并抑制 α 突触核蛋白在丝氨酸129位点的病理性磷酸化(即磷酸化129 α -Syn)在多个大脑区域的扩散。这种病理性磷酸化是指, 在神经退行性疾病中蛋白质发生异常磷酸化, 影响其正常功能。在PD患者的大脑中也观察到了类似的现象, 表明运动对PD的改善可能与这一机制有重要联系。此外, 运动通过激活体内的抗氧化应激途径, 增强细胞对氧化应激的抵抗力, 从而抑制铁死亡的发生。研究表明, 规律的跑台运动能够增加小鼠肌肉和血浆中DJ-1蛋白的浓度, 从而抑制脑中 α 突触核蛋白的错误聚集^[87]。DJ-1蛋白, 作为一种与PD密切相关的遗传标志物, 展现出在调控细胞内环境稳态、特别是在抗氧化防御机制中的重要作用, 从而降低PD的风险。具体来说, DJ-1通过上调热休克蛋白70(Hsp70)和稳定Nrf2, 进一步激活GPX4等抗氧化应答元件基因家族^[88], 有效缓解 α 突触核蛋白的错误聚集及铁离子诱导的氧化应激, 防止铁死亡。此外, 鸢尾素作为一种运动诱导类激素, 由于其多效性作用, 具有治疗PD等神经退行性疾病的潜力。在PD模型的研究中, Kam等^[89]利用 α 突触核蛋白预制原纤维(α -synuclein preformed fibrils, α -synuclein PFF)播种模型, 探讨鸢尾素的神经保护作用。通过在PD

模型中注射鸢尾素, 研究显示鸢尾素能有效减轻由 α -synuclein PFF引起的典型PD病理特征和改善与疾病相关的运动障碍。实验中, 鸢尾素在引入 α -synuclein PFF前1 h至给药期间持续使用, 表现出显著的浓度依赖性神经保护效果, 能有效减少 α 突触核蛋白的病理积累, 并防止神经元死亡。此外, 研究还通过体内实验进一步证实, 鸢尾素在小鼠纹状体内注射 α -synuclein PFF后, 能显著减少DA能神经元的损失, 并通过TH水平的提高和尼氏染色神经元的体视学计数来表现其效果。这项研究还探讨了鸢尾素对 α 突触核蛋白病理的分子机制, 发现鸢尾素可通过调节ApoE表达、抑制 α 突触核蛋白内化和促进其在溶酶体的降解, 从而减轻 α 突触核蛋白的病理状况。运动作为一种非药物干预, 能够通过增加DJ-1蛋白表达、提高鸢尾素水平、调节 α 突触核蛋白代谢和强化细胞的抗氧化通路, 减少神经细胞 α 突触核蛋白的积聚和错误折叠, 提示在多方面可能抑制铁死亡的发生, 为PD提供神经保护效果。

3.2.4 运动调节谷氨酸抑制铁死亡, 预防和延缓PD

谷氨酸是哺乳动物大脑中枢神经系统中极为重要的兴奋性神经递质, 参与调控多种生理功能和代谢过程。DA作为一种抑制性神经递质, 对于维持丘脑底核的基础兴奋状态至关重要。在PD的病理机制中, DA能神经元的变性使皮质-纹状体谷氨酸通路过度激活, 导致突触前谷氨酸的过度合成或释放以及谷氨酸再摄取的减少。上述变化导致突触间隙中谷氨酸浓度异常升高, 不仅通过受体介导的途径引发兴奋性毒性, 还抑制胱氨酸的摄取, 进而导致GSH缺乏, 引发非受体介导的氧化谷氨酸毒性。过量的谷氨酸作用于System Xc-, 抑制胱氨酸转运到细胞内, 一方面降低了GSH的合成, 从而损害了大脑清除过氧化物的能力^[90], 另一方面, 这也导致System Xc-释放的谷氨酸减少, 对代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)2/3的激活减弱, 进而增加突触前谷氨酸的释放, 对神经元细胞产生氧化损伤^[91], 促进铁死亡的发生。运动干预能够有效调节谷氨酸的水平和受体表达, 在PD的治疗中发挥积极作用。Shi等^[92]研究表明, 4周跑台运动干预能使6-羟多巴胺诱导的偏侧损毁PD模型大鼠纹状体细胞外谷氨酸水平显著降低, 纹状体mGluR2/3蛋白表达水平显著升高, mGluR1/5蛋白表达水平显著下降, 自主错步行为

测试结果较PD组有显著性改善。Chen等^[93]研究发现,跑台运动干预可使6-羟多巴胺偏侧损毁PD模型大鼠纹状体胞外谷氨酸浓度显著降低,mGluR3 mRNA和mGluR2/3蛋白的表达水平显著升高,大鼠的自主活动和运动协调能力显著改善。此外,运动还能够改变谷氨酸受体亚单位的表达,特别是那些定位在间接含有DA-D2R的多棘神经元树突棘以及AMPA受体亚单位GluA2上的表达^[94]。高强度跑台运动可使MTPT诱导的PD模型小鼠背侧纹状体GluR2 mRNA表达水平及其丝氨酸880位点磷酸化程度显著增高,包含GluR2亚基的AMPA

受体蛋白表达水平也显著上升^[95]。结合谷氨酸发挥生物学效应的分子机制,运动干预对上述受体和亚基表达水平的改变阻止神经元细胞内Ca²⁺的大量内流,从而防止异常高水平胞内Ca²⁺激活催化酶、自由基的产生、环磷酸腺苷反应元件信号的降低以及线粒体氧化损伤等不利后果。通过调节谷氨酸水平和受体表达,运动干预可能改善谷氨酸的异常增多,抑制铁死亡进程。这有助于防止神经元的进一步减少,从而达到改善PD的效果。铁死亡介导的PD运动防治的潜在机制见图5。

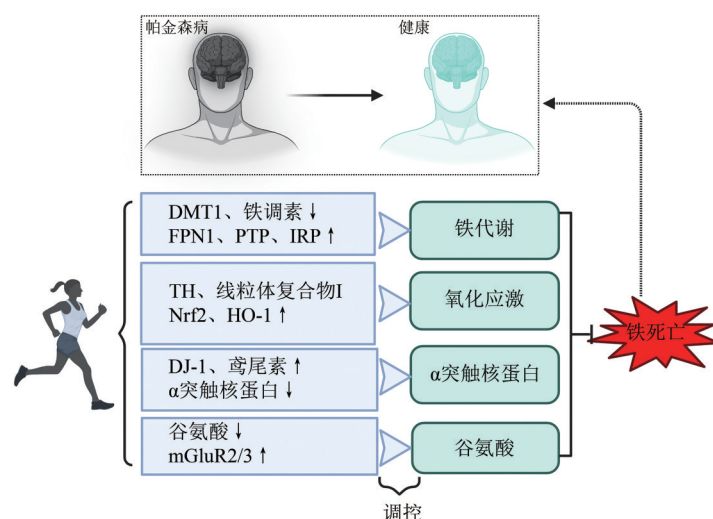


Fig. 5 Potential mechanism of exercise prevention and treatment of PD mediated by ferroptosis

图5 铁死亡介导的PD运动防治的潜在机制

DMT1: 二价金属离子转运蛋白1; FPN1: 铁调素1; PTP: 蛋白酪氨酸磷酸酶; IRP: 铁调控蛋白; Nrf2: 核因子红细胞2相关因子2; HO-1: 血红素加氧酶1; DJ-1: 蛋白去糖化酶DJ-1; mGluR2/3: 代谢型谷氨酸受体2和3。

4 总 结

综上所述,现有研究初步提示运动可能通过以下四种机制抑制铁死亡,并在PD的预防和治疗中发挥潜在作用。首先,运动能够调节铁代谢相关蛋白质,纠正铁代谢紊乱,有效抑制脑内铁超载现象,从而维护神经元的健康状态。其次,运动可以调节氧化应激反应,增强机体的抗氧化能力,清除有害的自由基,减轻氧化损伤对脑细胞的破坏。再次,运动能够降低α突触核蛋白的积聚和错误折叠,减少其对神经细胞的毒性作用,同时增加保护性蛋白DJ-1的浓度,为神经细胞提供更强的保护屏障。最后,运动还可以调节谷氨酸的水平及其受体表达,改善谷氨酸代谢异常引发的神经毒性作

用,有望抑制铁死亡的发生。然而,运动对铁死亡的抑制作用相关研究屈指可数,且对于运动抑制铁死亡的具体机制以及遗传因素是否起作用等问题的了解还相对不足,仍需更多人体及临床研究来验证运动对PD患者的益处,并深入研究其具体机制。鉴于运动在改善铁代谢方面的潜力,今后的研究可以进一步探索如何优化运动模式、强度和持续时间,以获得最佳的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Bloem B R, Okun M S, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*, 2021, **397**(10291): 2284-2303
- [2] Jomova K, Raptova R, Alomar S Y, *et al*. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and

- aging. Arch Toxicol, 2023, **97**(10): 2499-2574
- [3] Zhang W, Xiao D, Mao Q, *et al.* Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. Signal Transduct Target Ther, 2023, **8**(1): 267
- [4] Uruno A, Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 system and neurodegenerative diseases. Antioxid Redox Signal, 2023, **38**(13/14/15): 974-988
- [5] Costa I, Barbosa D J, Benfeito S, *et al.* Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases. Pharmacol Ther, 2023, **244**: 108373
- [6] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell, 2012, **149**(5): 1060-1072
- [7] Maniscalchi A, Benzi Juncos O N, Conde M A, *et al.* New insights on neurodegeneration triggered by iron accumulation: intersections with neutral lipid metabolism, ferroptosis, and motor impairment. Redox Biol, 2024, **71**: 103074
- [8] Xiao Z, Wang X, Pan X, *et al.* Mitochondrial iron dyshomeostasis and its potential as a therapeutic target for Parkinson's disease. Exp Neurol, 2024, **372**: 114614
- [9] 黎超洋, 崔凯茵, 房国梁. 铁代谢在运动改善阿尔茨海默病中的作用与机制研究进展. 中国体育科技, 2023, **59**(6): 46-55
Li C Y, Cui K Y, Fang G L. China Sport Sci Technol, 2023, **59**(6): 46-55
- [10] 孔健达, 解瑛傲, 马雯, 等. 帕金森病相关线粒体功能障碍及运动对其潜在的改善作用. 中国组织工程研究, 2024, **28**(27): 4413-4420
Kong J D, Xie Y A, Ma W, *et al.* Chin J Tissue Eng Res, 2024, **28**(27): 4413-4420
- [11] Kordi N, Saydi A, Karami S, *et al.* Ferroptosis and aerobic training in ageing: a review. Clin Hemorheol Microcirc, 2024, **87**(3): 347-366
- [12] Dolma S, Lessnick S L, Hahn W C, *et al.* Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. Cancer Cell, 2003, **3**(3): 285-296
- [13] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, *et al.* RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. Nature, 2007, **447**: 865-869
- [14] Yang W S, Stockwell B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. Chem Biol, 2008, **15**(3): 234-245
- [15] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ, 2018, **25**: 486-541
- [16] 黄欣, 徐闪闪, 韩姗姗, 等. 中药调控铁死亡干预急性肾损伤作用机制研究进展. 中国中西医结合杂志, 2024. DOI: 10.7661/j.cjim.20231103.159
Huang X, Xu S S, Han S S, *et al.* Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2024. DOI: 10.7661/j.cjim.20231103.159
- [17] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol, 2019, **18**(5): 459-480
- [18] Kumari S, Taliyan R, Dubey S K. Comprehensive review on potential signaling pathways involving the transfer of α -synuclein from the gut to the brain that leads to Parkinson's disease. ACS Chem Neurosci, 2023, **14**(4): 590-602
- [19] Ye H, Robak L A, Yu M, *et al.* Genetics and pathogenesis of Parkinson's syndrome. Annu Rev Pathol, 2023, **18**: 95-121
- [20] 齐雪, 李家慧, 朱远峰, 等. α -突触核蛋白的异常修饰及在帕金森病中的作用机制. 中国组织工程研究, 2024, **28**(8): 1301-1306
Qi X, Li J H, Zhu Y F, *et al.* Chin J Tissue Eng Res, 2024, **28**(8): 1301-1306
- [21] 张利杰, 逯冉冉, 郝梦蝶, 等. α -突触核蛋白在帕金森病铁死亡中作用的研究进展. 中国老年学杂志, 2023, **43**(16): 4084-4087
Zhang L J, Lu R R, Hao M D, *et al.* Chin J Gerontol, 2023, **43**(16): 4084-4087
- [22] Tansey M G, Wallings R L, Houser M C, *et al.* Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. Nat Rev Immunol, 2022, **22**: 657-673
- [23] Ball N, Teo W P, Chandra S, *et al.* Parkinson's disease and the environment. Front Neurol, 2019, **10**: 218
- [24] Ferreira A, Neves P, Gozzelino R. Multilevel impacts of iron in the brain: the cross talk between neurophysiological mechanisms, cognition, and social behavior. Pharmaceuticals: Basel, 2019, **12**(3): E126
- [25] Pyatigorskaya N, Sharman M, Corvol J C, *et al.* High nigral iron deposition in LRRK2 and Parkin mutation carriers using R2* relaxometry. Mov Disord, 2015, **30**(8): 1077-1084
- [26] Fan W, Zhou J. Icariside II suppresses ferroptosis to protect against MPP⁺-induced Parkinson's disease through Keap1/Nrf2/GPX4 signaling. Chin J Physiol, 2023, **66**(6): 437-445
- [27] Jiang H, Wang J, Rogers J, *et al.* Brain iron metabolism dysfunction in Parkinson's disease. Mol Neurobiol, 2017, **54**(4): 3078-3101
- [28] Devos D, Moreau C, Devedjian J C, *et al.* Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. Antioxid Redox Signal, 2014, **21**(2): 195-210
- [29] Bar-Am O, Amit T, Kupersmidt L, *et al.* Neuroprotective and neurorestorative activities of a novel iron chelator-brain selective monoamine oxidase-A/monoamine oxidase-B inhibitor in animal models of Parkinson's disease and aging. Neurobiol Aging, 2015, **36**(3): 1529-1542
- [30] Wang Y, Wang Y, Zhou M, *et al.* Association of transferrin G258A and transferrin receptor A82G polymorphisms with the risk of Parkinson disease in certain area. Medicine (Baltimore), 2020, **99**(48): e23432
- [31] Wang B, Wang X P. Does ceruloplasmin defend against neurodegenerative diseases?. Curr Neuropharmacol, 2019, **17**(6): 539-549
- [32] Ghosh P, Narang K, Iyer P K. Role of amyloid beta in

- neurodegeneration and therapeutic strategies for neuroprotection. *Methods Mol Biol*, 2024, **2761**: 337-354
- [33] Xu Y, Huang X, Geng X, *et al.* Meta-analysis of iron metabolism markers levels of Parkinson's disease patients determined by fluid and MRI measurements. *J Trace Elem Med Biol*, 2023, **78**: 127190
- [34] Rhodes S L, Buchanan D D, Ahmed I, *et al.* Pooled analysis of iron-related genes in Parkinson's disease: association with transferrin. *Neurobiol Dis*, 2014, **62**: 172-178
- [35] Belaidi A A, Gunn A P, Wong B X, *et al.* Marked age-related changes in brain iron homeostasis in amyloid protein precursor knockout mice. *Neurotherapeutics*, 2018, **15**(4): 1055-1062
- [36] Song N, Wang J, Jiang H, *et al.* Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, 2010, **48**(2): 332-341
- [37] Balestrino R, Schapira A H V. Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 2020, **27**(1): 27-42
- [38] Xiao Y, Chen X, Huang S, *et al.* Iron promotes α -synuclein aggregation and transmission by inhibiting TFEB-mediated autophagosome-lysosome fusion. *J Neurochem*, 2018, **145**(1): 34-50
- [39] Wang R, Wang Y, Qu L, *et al.* Iron-induced oxidative stress contributes to α -synuclein phosphorylation and up-regulation via polo-like kinase 2 and casein kinase 2. *Neurochem Int*, 2019, **125**: 127-135
- [40] Friedlich A L, Tanzi R E, Rogers J T. The 5'-untranslated region of Parkinson's disease alpha-synuclein messengerRNA contains a predicted iron responsive element. *Mol Psychiatry*, 2007, **12**(3): 222-223
- [41] Febbraro F, Giorgi M, Caldarola S, *et al.* α -Synuclein expression is modulated at the translational level by iron. *Neuroreport*, 2012, **23**(9): 576-580
- [42] 孙雨蕉, 常超, 吴振华, 等. 多不饱和脂肪酸对钾通道的调控作用及机理. *生物化学与生物物理进展*, 2024, **51**(1): 5-19
- Sun Y J, Chang C, Wu Z H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2024, **51**(1): 5-19
- [43] 马臣杰, 张雯, 曾瑾, 等. 铁死亡调控机制的研究进展. *生物学杂志*, 2021, **38**(4): 109-113
- Ma C J, Zhang W, Zeng J, *et al.* *J Biol*, 2021, **38**(4): 109-113
- [44] 赵喆, 鲍秀琦, 张丹. 铁死亡调控机制及其在帕金森病中的研究进展. *药学学报*, 2019, **54**(3): 399-406
- Zhao Z, Bao X Q, Zhang D. *Acta Pharm Sin*, 2019, **54**(3): 399-406
- [45] 文皓楠, 王凯, 海云翔, 等. 铁死亡在骨代谢中的调控机制. *中国药理学通报*, 2024, **40**(4): 625-629
- Wen H N, Wang K, Hai Y X, *et al.* *Chin Pharmacol Bull*, 2024, **40**(4): 625-629
- [46] 张钰淦, 杨丽娜. 铁死亡与继发性肾脏疾病研究进展. *中南大学学报(医学版)*, 2024. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1427.R.20240328.2246.002.html>
- Zhang Y X, Yang L N. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2024. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1427.R.20240328.2246.002.html>
- [47] Lin L, Li X, Zhu S, *et al.* Ferroptosis-related NFE2L2 and NOX4 genes are potential risk prognostic biomarkers and correlated with immunogenic features in glioma. *Cell Biochem Biophys*, 2023, **81**(1): 7-17
- [48] Brauer R, Bhaskaran K, Chaturvedi N, *et al.* Glitazone treatment and incidence of Parkinson's disease among people with diabetes: a retrospective cohort study. *PLoS Med*, 2015, **12**(7): e1001854
- [49] Dexter D T, Carter C J, Wells F R, *et al.* Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 1989, **52**(2): 381-389
- [50] Dexter D T, Wells F R, Lees A J, *et al.* Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 1989, **52**(6): 1830-1836
- [51] Shchepinov M S, Chou V P, Pollock E, *et al.* Isotopic reinforcement of essential polyunsaturated fatty acids diminishes nigrostriatal degeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Toxicol Lett*, 2011, **207**(2): 97-103
- [52] 卢单华. 多巴胺能神经元的铁死亡机制: α -突触核蛋白诱导的磷脂过氧化[D]. 广州:暨南大学, 2021
- Lu D H. Mechanism of Ferroptosis in Dopaminergic Neurons: α -Synuclein-induced Phospholipid Peroxidation[D]. Guangzhou: Jinan University, 2021
- [53] 王灿雨, 刘晓龙, 孙玉, 等. 铁死亡及其在神经退行性疾病中的研究进展. *安徽医科大学学报*, 2023, **58**(10): 1801-1806
- Wang C Y, Liu X L, Sun Y, *et al.* *Acta Univ Med Anhui*, 2023, **58**(10): 1801-1806
- [54] 康传杰, 张相彤, 马威. 细胞铁死亡发生与调控机制的研究进展. *中国病理生理杂志*, 2017, **33**(3): 567-571
- Kang C J, Zhang X T, Ma W. *Chin J Pathophysiol*, 2017, **33**(3): 567-571
- [55] Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, *et al.* Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiol Dis*, 2016, **94**: 169-178
- [56] Jenner P, Dexter D T, Sian J, *et al.* Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental lewy body disease. *Ann Neurol*, 1992, **32**(S1): S82-S87
- [57] Savaskan N E, Heckel A, Hahnen E, *et al.* Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema. *Nat Med*, 2008, **14**(6): 629-632
- [58] Sasco A J, Paffenbarger R S, Gendre I, *et al.* The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1992, **49**(4): 360-365
- [59] 吴佳玉, 孟德涛, 梁潇潇. 体力活动水平对帕金森病发病风险的影响:基于CHARLS数据的横断面分析. *中国康复理论与实践*, 2023, **29**(10): 1135-1139
- Wu J Y, Meng D T, Liang X X. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2023, **29**(10): 1135-1139
- [60] Swank C, Shearin S, Cleveland S, *et al.* Auditing the physical activity and parkinson disease literature using the behavioral epidemiologic framework. *PMR*, 2017, **9**(6): 612-621
- [61] Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Takahashi R. Long-term effect of regular physical activity and exercise habits in patients with early parkinson disease. *Neurology*, 2022, **98**(8): e859-e871

- [62] Crotty G F, Schwarzschild M A. Chasing protection in Parkinson's disease: does exercise reduce risk and progression?. *Front Aging Neurosci*, 2020, **12**: 186
- [63] Segura C, Eraso M, Bonilla J, *et al*. Effect of a high-intensity tandem bicycle exercise program on clinical severity, functional magnetic resonance imaging, and plasma biomarkers in Parkinson's disease. *Front Neurol*, 2020, **11**: 656
- [64] Baizabal-Carvallo J F, Alonso-Juarez M, Fekete R. Anti-gravity treadmill training for freezing of gait in Parkinson's disease. *Brain Sci*, 2020, **10**(10): E739
- [65] Lin J, Agaceta N, St Croix M, *et al*. Punching Parkinson's: the experience of No-contact Boxing among older adults living with Parkinson's disease. *Phys Occup Ther Geriatr*, 2024, **42**(2): 123-140
- [66] Delestrat A, Bateman J, Esser P, *et al*. The potential benefits of Zumba Gold® in people with mild-to-moderate Parkinson's: feasibility and effects of dance styles and number of sessions. *Complement Ther Med*, 2016, **27**: 68-73
- [67] 管细红, 朱晓钢, 刘建民, 等. 瑜伽运动对早期帕金森病人平衡能力及害怕跌倒的影响. *护理研究*, 2017, **31**(10): 1274-1276
Guan X H, Zhu X G, Liu J M, *et al*. *Nurs Res China*, 2017, **31**(10): 1274-1276
- [68] Barbalho M, Monteiro E P, Costa R R, *et al*. Effects of low-volume resistance training on muscle strength and functionality of people with Parkinson's disease. *Int J Exerc Sci*, 2019, **12**(3): 567-580
- [69] Zhu M, Zhang Y, Pan J, *et al*. Effect of simplified Tai Chi exercise on relieving symptoms of patients with mild to moderate Parkinson's disease. *J Sports Med Phys Fitness*, 2020, **60**(2): 282-288
- [70] Li G, Huang P, Cui S, *et al*. Tai Chi improves non-motor symptoms of Parkinson's disease: one-year randomized controlled study with the investigation of mechanisms. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, **120**: 105978
- [71] Xiao C, Zhuang Y, Kang Y. Effect of health Qigong Baduanjin on fall prevention in individuals with Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*, 2016, **64**(11): e227-e228
- [72] Strand K L, Cherup N P, Totillo M C, *et al*. Periodized resistance training with and without functional training improves functional capacity, balance, and strength in Parkinson's disease. *J Strength Cond Res*, 2021, **35**(6): 1611-1619
- [73] Ang E T, Tai Y K, Lo S Q, *et al*. Neurodegenerative diseases: exercising toward neurogenesis and neuroregeneration. *Front Aging Neurosci*, 2010, **2**: 25
- [74] Nay K, Smiles W J, Kaiser J, *et al*. Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on brain function and neurological disorders. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(8): 4052
- [75] Belaya I, Kucháriková N, Górová V, *et al*. Regular physical exercise modulates iron homeostasis in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(16): 8715
- [76] Choi D H, Kwon K C, Hwang D J, *et al*. Treadmill exercise alleviates brain iron dyshomeostasis accelerating neuronal amyloid- β production, neuronal cell death, and cognitive impairment in transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2021, **58**(7): 3208-3223
- [77] 王海涛, 刘玉倩, 赵斌, 等. 不同负荷耐力训练中NO对大鼠腓肠肌铁代谢的影响. *体育科学*, 2009, **29**(10): 32-36
Wang H T, Liu Y Q, Zhao B, *et al*. *China Sport Sci*, 2009, **29**(10): 32-36
- [78] 云少君, 贺晓娟, 张淑华, 等. 运动对脑老化小鼠铁调节蛋白-2基因表达影响. *中国公共卫生*, 2009, **25**(4): 511-512
Yun S J, He X J, Zhang S H, *et al*. *Chin J Public Health*, 2009, **25**(4): 511-512
- [79] 钱帅伟, 寇现娟, 李春艳. 过度训练导致机体健康损害的关键内在机制探讨. *生物化学与生物物理进展*, 2024. DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0395
Qian S W, Kou X J, Li C Y. *Prog Biochem Biophys*, 2024. DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0395
- [80] Valko M, Jomova K, Rhodes C J, *et al*. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol*, 2016, **90**(1): 1-37
- [81] Yoo M S, Chun H S, Son J J, *et al*. Oxidative stress regulated genes in nigral dopaminergic neuronal cells: correlation with the known pathology in Parkinson's disease. *Mol Brain Res*, 2003, **110**(1): 76-84
- [82] Zucca F A, Segura-Aguilar J, Ferrari E, *et al*. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 2017, **155**: 96-119
- [83] Aguiar A S, Duzzioni M, Remor A P, *et al*. Moderate-intensity physical exercise protects against experimental 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism through Nrf2-antioxidant response element pathway. *Neurochem Res*, 2016, **41**(1): 64-72
- [84] Pingitore A, Lima G P, Mastorci F, *et al*. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*, 2015, **31**(7/8): 916-922
- [85] Kayacan Y, Çetinkaya A, Yazar H, *et al*. Oxidative stress response to different exercise intensity with an automated assay: thiol/disulphide homeostasis. *Arch Physiol Biochem*, 2021, **127**(6): 504-508
- [86] Dutta D, Paidi R K, Raha S, *et al*. Treadmill exercise reduces α -synuclein spreading via PPAR α . *Cell Rep*, 2022, **40**(2): 111058
- [87] Curtis W M, Seeds W A, Mattson M P, *et al*. NADPH and mitochondrial quality control as targets for a circadian-based fasting and exercise therapy for the treatment of Parkinson's disease. *Cells*, 2022, **11**(15): 2416
- [88] 王华林, 刘冉, 纪文亮, 等. DJ-1在运动改善PD行为功能障碍中的作用研究进展. *生命科学*, 2022, **34**(2): 197-202
Wang H L, Liu R, Ji W L, *et al*. *Chin Bull Life Sci*, 2022, **34**(2): 197-202
- [89] Kam T I, Park H, Chou S C, *et al*. Amelioration of pathologic α -synuclein-induced Parkinson's disease by irislin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(36): e2204835119
- [90] Takeuchi H, Jin S, Wang J, *et al*. Tumor necrosis factor- α induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of

- activated microglia in an autocrine manner. *J Biol Chem*, 2006, **281**(30): 21362-21368
- [91] 毛庆祥, 杨天德. 胱氨酸/谷氨酸反向转运体的研究进展. *生理科学进展*, 2014, **45**(6): 434-438
Mao Q X, Yang T D. *Prog Physiol Sci*, 2014, **45**(6): 434-438
- [92] Shi K, Liu X, Hou L, *et al*. Effects of exercise on mGluR-mediated glutamatergic transmission in the striatum of hemiparkinsonian rats. *Neurosci Lett*, 2019, **705**: 143-150
- [93] Chen P, Li X. Study on effect of striatal mGluR2/3 in alleviating motor dysfunction in rat PD model treated by exercise therapy. *Front Aging Neurosci*, 2019, **11**: 255
- [94] 陈平, 刘晓莉, 马婧, 等. PD模型大鼠纹状体中等多棘神经元树突棘运动依赖可塑性研究. *体育科学*, 2020, **40**(12): 54-62
Chen P, Liu X L, Ma J, *et al*. *China Sport Sci*, 2020, **40**(12): 54-62
- [95] VanLeeuwen J E, Petzinger G M, Walsh J P, *et al*. Altered AMPA receptor expression with treadmill exercise in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal Ganglia injury. *J Neurosci Res*, 2010, **88**(3): 650-668

Exercise-induced Modulation of Ferroptosis: Potential Mechanisms for Improvement in Parkinson's Disease*

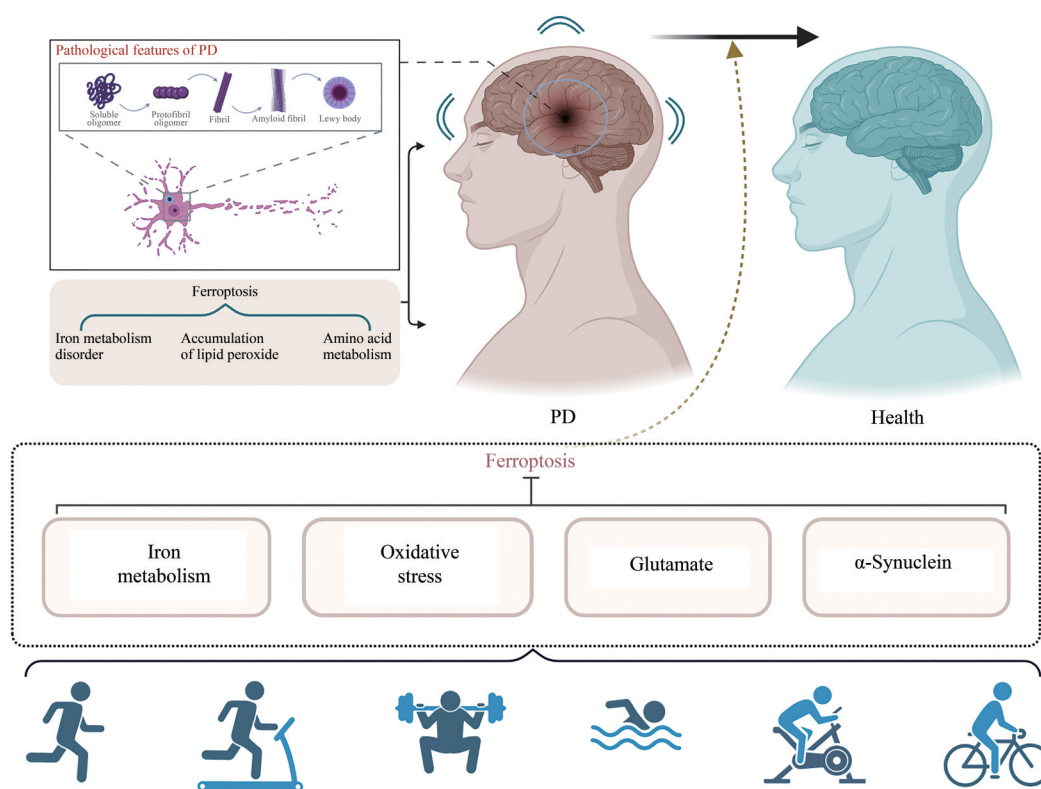
LU Dong-Lei¹⁾, ZHANG Wen-Yu²⁾, TAN Si-Jie¹⁾, YANG Feng-Ying^{3)**}

¹⁾Key Laboratory of Health Integration and Health Promotion, Tianjin University of Sports, Tianjin 301617, China;

²⁾National Clinical Research Center for Acupuncture and Moxibustion and Moxibustion of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China;

³⁾School of Sports and Health, Shandong University of Physical Education, Jinan 250102, China)

Graphical abstract



Abstract Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by muscle rigidity, resting tremor, and postural instability, which severely impair the quality of life in middle-aged and elderly individuals. PD's pathogenesis is complex, involving oxidative stress, immune inflammation, and genetic factors. Despite extensive research, precise therapeutic targets for PD remain elusive, necessitating further investigation into its underlying mechanisms. Recent studies highlight the pivotal role of regional brain

* This work was supported by grants from Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2022MH163) and National Key R&D Program of the Ministry of Science and Technology (2020YFC2006704).

** Corresponding author.

Tel: 86-13920960993, E-mail: 13920960993@163.com

Received: March 30, 2024 Accepted: June 5, 2024

iron overload, oxidative stress, and lipid peroxidation in PD's pathogenesis. Ferroptosis, a form of regulated cell death driven by iron dependency and lipid peroxidation, has emerged as a critical factor in PD pathology. This review examines the relationship between ferroptosis and PD and explores the potential of exercise as a therapeutic intervention to modulate ferroptosis and alleviate PD symptoms. Ferroptosis, distinct from other forms of cell death such as necrosis, autophagy, pyroptosis, and apoptosis, is characterized by mitochondrial shrinkage, reduced cristae, and membrane collapse, without nuclear fragmentation, DNA cleavage, or caspase activation. It is induced by the accumulation of intracellular Fe^{2+} , which enhances lipid peroxidation and reactive oxygen species (ROS) generation, ultimately leading to cell death. Studies show disrupted iron metabolism in PD patients, with elevated iron levels in dopaminergic neurons of the substantia nigra correlating with disease severity. Iron chelation therapy has shown promise in alleviating PD symptoms by reducing brain iron levels, highlighting the significance of iron metabolism in PD pathogenesis. Lipid peroxidation, a hallmark of ferroptosis, involves the oxidation of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in cell membranes, compromising membrane integrity and increasing permeability. Elevated lipid peroxidation in the substantia nigra contributes to neuronal damage in PD. Enzymes such as ACSL4 and LPCAT3, crucial in PUFA metabolism, play significant roles in ferroptosis. Exercise has been shown to modulate these enzymes, potentially reducing lipid peroxidation and preventing ferroptosis in PD. Glutathione (GSH) metabolism is another crucial factor in ferroptosis regulation. GSH depletion impairs ROS detoxification, exacerbating oxidative stress and lipid peroxidation. PD patients exhibit reduced GSH levels in the substantia nigra, making dopaminergic neurons more vulnerable to oxidative damage. Exercise enhances GSH synthesis and activity, mitigating oxidative stress and ferroptosis in PD. α -Synuclein aggregation, a hallmark of PD, is closely linked to iron metabolism and oxidative stress. Excessive α -synuclein binds to iron, promoting its aggregation and inducing ferroptosis. Exercise has been found to reduce α -synuclein accumulation and its pathological phosphorylation, potentially through the upregulation of neuroprotective proteins like DJ-1 and Irisin. These proteins enhance antioxidant defenses and facilitate α -synuclein degradation, providing a protective effect against PD progression. Additionally, glutamate excitotoxicity, driven by dysregulated glutamate metabolism and receptor activity, contributes to ferroptosis in PD. Exercise modulates glutamate levels and receptor expression, reducing excitotoxicity and iron-induced neuronal damage. In conclusion, emerging research suggests that exercise may inhibit ferroptosis through multiple mechanisms, including regulation of iron metabolism, enhancement of antioxidant defenses, reduction of α -synuclein aggregation, and modulation of glutamate metabolism. These findings highlight the potential of exercise as a non-pharmacological intervention in the prevention and treatment of PD. Further research is needed to elucidate precise mechanisms and optimize exercise protocols for maximum therapeutic benefit.

Key words exercise, ferroptosis, Parkinson's disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0126