

. 综 述 .

细胞死亡在颅脑损伤后认知功能障碍中作用机制的研究进展

陈振寰 李梦珠 潘起航 陈卓颖 田亚辉 夏 宇 李 俊

【摘要】颅脑损伤(TBI)是指外力作用于头部而引起脑组织产生的功能性或病理性改变。TBI后认知功能障碍(TBI-CI)是脑外伤后遗症的特征性表现之一。程序性细胞死亡(PCD)如凋亡、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡及铜死亡等参与TBI-CI的病理过程。本文就PCD在TBI-CI中作用机制的研究进展进行综述,为临床TBI-CI的预防及治疗提供参考。

【关键词】颅脑损伤;认知功能障碍;程序性细胞死亡

【文章编号】1009-153X(2024)02-0111-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1*5

Research progress on the mechanism of cell death in cognitive impairment after traumatic brain injury

CHEN Zhen-huan, LI Meng-zhu, PAN Qi-hang, CHEN Zhuo-ying, TIAN Ya-hui, XIA Yu, LI Jun. Department of Neurosurgery, Wuhan Central Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China

【Abstract】Traumatic brain injury (TBI) refers to functional or pathological changes in brain tissues caused by external forces on the head. Traumatic brain injury-related cognitive impairment (TBI-CI) is a characteristic manifestation of post-traumatic brain injury sequelae, and programmed cell death (PCD) processes such as apoptosis, necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis play a role in the pathological processes of TBI-CI. This review provides an overview of the research progress on the mechanisms of PCD in TBI-CI, aiming to offer insights for the prevention and treatment of clinical TBI-CI.

【Key words】Traumatic brain injury; Cognitive impairment; Programmed cell death

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是指外力(直接接触和惯性损伤)作用于头部,超出人体自身的保护限度,引起脑组织产生的功能性或病理性改变^[1];分为原发性和继发性损伤,前者由机械损伤引起,通过接触力、惯性力直接作用于神经组织;而后者是原发性损伤触发的继发性损害,包括炎症、兴奋性毒性、氧化应激、线粒体功能障碍等,导致进行性神经变性和延迟性细胞死亡,加剧原发性损伤^[2]。TBI后常见的继发性损伤有脑水肿、颅内血肿、脑缺血、颅内压增高、脑疝形成和脑外伤后遗症等,其中TBI后认知功能障碍(TBI-related cognitive impairment, TBI-CI)是脑外伤后遗症的主要特征性表现之一^[3]。TBI后神经元及胶质细胞会发生程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD),加剧炎症反应和氧化应激等,最终导致认知功能障碍^[4]。PCD包括凋亡和一些新细胞死亡方式,如坏死性凋亡、焦亡、铁死亡及铜死亡等。靶向PCD关键信号通路的

药物可能是减少TBI-CI的有效治疗策略^[5]。本文就PCD在TBI-CI中作用机制的研究进展进行综述,为临床TBI-CI的预防及治疗提供参考。

1 TBI后认知功能障碍概述

TBI后遗留的一些神经、精神方面的症状,统称为脑外伤后遗症,常见的临床表现有TBI-CI、抑郁、焦虑、创伤后应激障碍和性格改变等,其中TBI-CI最常见,发生率在30%~50%^[6],其程度与TBI严重程度密切相关^[3]。TBI-CI常表现为一个或多个认知域的受损,最常见的是注意力缺陷、记忆力障碍和执行功能障碍^[7]。TBI-CI涉及多种机制的共同作用,主要有直接细胞死亡、氧化应激和炎症反应、兴奋性氨基酸释放和神经元兴奋性异常、神经递质失衡和神经元网络重塑等^[8]。

2 细胞死亡与TBI-CI

根据形态、生化和功能的不同,细胞死亡分为偶发性细胞死亡和PCD^[9]。在PCD的各种亚型中,凋亡、坏死性凋亡、焦亡在人体中的研究最为广泛。铁死亡和铜死亡则通常发生在特定的细胞毒性状态下,通常由药物治疗(如抗癌药物)引起^[5]。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.02.010

作者单位:430014 武汉,华中科技大学附属武汉中心医院神经外科
(陈振寰、李梦珠、潘起航、陈卓颖、田亚辉、夏宇、李俊)

通信作者:李俊, Email:lj690222@sina.com

2.1 凋亡 最早是在 1972 年由 Kerr 等^[10]用于描述一种形态上不同于坏死的细胞死亡类型,特点是整个过程都会保持细胞膜的完整性,保证了胞内容物不会泄漏到周围环境中,最终导致巨噬细胞“沉默性”清除细胞,而不会引起炎症反应。BCL-2 家族蛋白 Bak 和 Bax 的寡聚激活凋亡的内源性通路;外源性通路则由膜受体激活,如肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)、死亡受体或 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR)^[11]。两条途径最终都通过触发半胱氨酸天冬氨酸氨基转移酶 (cysteine aspartate aminotransferase, caspase) 级联反应,激活效应 caspase (如 caspase-3), 导致细胞发生一系列反应,最终诱导巨噬细胞进行吞噬^[12]。

TBI 原发性损伤会导致大量神经元凋亡,损伤大脑局部结构和功能,这可能直接影响到与认知相关的脑区,如海马体和前额叶皮质,从而导致认知功能障碍^[13]。有研究表明,特异性凋亡抑制剂 Z-VAD-FMK 可以逆转 TBI-CI 模型小鼠海马区域 Tau 蛋白过度磷酸化,并明显改善小鼠认知功能^[14]。同时, TBI 小鼠海马组织 caspase-3 呈高表达,同时伴随神经突触素-1、突触结合蛋白和突触后密度蛋白 95 等突触相关蛋白表达水平显著降低,同时出现学习、记忆功能的下降,而凋亡抑制剂山茱萸环烯醚萜苷可明显改善小鼠认知功能^[15]。这些研究结果表明细胞凋亡介导 TBI-CI 的发生。

2.2 坏死性凋亡 Degterev 等^[16]2005 年发现一种新的细胞死亡形式,表现出与坏死极其相似的特征,但受到机体严格的调控,因此被称为坏死性凋亡。坏死性凋亡由 TNFR1、FasR、TLR-3、TLR-4 介导,当 TNFR1 与配体结合时,会招募泛素化受体相互作用激酶 1 (receptor interacting serine/threonine kinase 1, RIPK1) 组成的复合体 I,并由此进一步形成的复合体 II b,启动坏死性凋亡。一旦坏死性凋亡启动, RIPK1 会招募并磷酸化 RIPK3。RIPK1/RIPK3 复合体进一步招募并磷酸化混合谱系激酶 (mixed lineage kinase domain-like, MLKL), 导致 MLKL 寡聚与质膜结合并形成孔隙,进而导致细胞死亡^[12]。

TBI 会引发炎症反应,引起星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,进一步释放促炎因子和炎症介质,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 等,进一步加重炎症反应。TNF- α 除了通过细胞凋亡途径外,还可通过坏死性凋亡途径引发细胞死亡。事实上,细胞凋亡主要在 TBI 早期发挥作用,而坏死性凋亡主要在 TBI 晚期发挥作用^[17]。坏死性凋亡会导致细胞崩解,胞内

成分释放,加剧炎症反应,进而对周围组织和神经网络功能产生负面影响,最终导致认知障碍^[18]。研究发现,利用特异性坏死性凋亡抑制剂 Necrostatin-1 处理 TBI-CI 模型小鼠,显著减少脑组织损伤体积、改善小鼠的运动和认知功能障碍,但并未减少齿状回和皮质 caspase-3 阳性细胞数目,表明靶向治疗坏死性凋亡可显著改善 TBI-CI^[19]。有研究发现通过敲低 RIPK1 或 RIPK3 基因表达,可显著改善 TBI-CI 小鼠脑内进行性神经元死亡,同时抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的活化,改善 TBI 小鼠认知功能障碍^[20]。这表明坏死性凋亡参与、介导了 TBI-CI 的发生。

2.3 焦亡 是另一种形式的细胞凋亡,尽管也依赖 caspase 且消耗 ATP,但可以诱发炎症反应,且核的完整性保持不变^[11]。焦亡可由细胞内传感器,如 NOD 样受体家族 pyrin 结构域包含蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3) 触发,当检测到细胞内炎症反应时, NLRP3 会招募凋亡相关斑点样蛋白并结合形成激活 caspase-1 的复合物。一方面,激活的 caspase-1 可将 IL-1 β 和 IL-18 的前体处理为活性形式;另一方面, caspase-1 还剪切加工 Gasdermin D,使其能够寡聚化并结合在细胞膜上形成小孔,进而成熟的 IL-1 β 和 IL-18 被释放入周围环境中,最终导致细胞死亡^[12]。

TBI 急性期,大量炎症因子 (如 IL-1 β 、IL-18) 的释放,一方面激活免疫细胞、促进炎症反应,另一方面又激活了神经细胞的焦亡途径^[21]。焦亡过程形成的细胞膜孔洞会导致细胞因子的释放,进一步加重炎症反应,从而对神经元和其他神经细胞产生毒性^[22]。有研究发现,使用焦亡特异性抑制剂 JC124 处理 TBI 大鼠,可显著减少神经元变性的数量和损伤面积,并改善 TBI 大鼠的学习记忆功能^[23]。另有研究发现, TBI 大鼠造模前 30 min 脑室内注射 NLRP3 抑制剂 MCC95 或 caspase-1 抑制剂 VX765,明显减轻神经元缺失和神经胶质细胞的炎症激活,改善 TBI 大鼠的认知功能障碍^[24]。

2.4 铁死亡 是一种独特的铁依赖细胞死亡形式,最早由 Dixon 等^[25]于 2012 年提出。铁死亡通常伴随着大量铁、过氧化脂质和活性氧簇的积累。在形态上,主要特征是细胞膜完整,核形态正常,线粒体萎缩,线粒体外膜断裂,线粒体嵴减少或缺失。目前,铁死亡通路比较有代表性的有: Fe(II) 的毒性作用、抑制胱氨酸-谷氨酸反向转运蛋白系统、抑制 NAD(P)H-铁死亡抑制蛋白 1-辅酶 Q10 通路和抑制 P62-Keap1-NRF2 通路^[26]。

TBI-CI 小鼠脑内也有铁死亡的发生^[27]。一方面,TBI 后血脑屏障的破坏会干扰细胞内的铁离子平衡,导致铁离子在神经细胞内的堆积^[28],促进 Fenton 反应,进而产生大量的活性氧自由基,造成细胞膜的破坏和细胞器功能障碍。另一方面,TBI 后脑水肿、脑缺血等会导致氧化应激,加剧 Fenton 反应和抗氧化系统的耗竭,从而与铁死亡的脂质过氧化产生协同效应^[27],使神经细胞发生铁死亡。TBI-CI 小鼠脑中可观察到转铁蛋白表达显著增加、脂质过氧化及活性氧积累,同时利用 Ferrostatin I (Fer-1, 一种特异性铁死亡抑制剂)干预后可以减少 TBI-CI 小鼠脑内神经元死亡数目并改善长期认知和运动功能障碍^[27]。另有研究报道,FerristatinII (Fer-2, 另一种特异性铁死亡抑制剂)可以通过减少 Fe(III)和转铁蛋白来抑制铁蛋白的形成,从而减轻 TBI-CI 小鼠的神经元损伤,并改善其记忆功能^[29]。

2.5 铜死亡 是 Tsvetkov 等^[30]于 2022 年提出的一种依赖铜的细胞死亡方式。当体液中的铜以 Cu(II)形式被铜离子载体转运至胞内后,铁氧还蛋白 1 (Ferrodoxin 1, FDX1)可将其还原为 Cu(I)。增加的 Cu(I)可直接结合主要存在于三羧酸循环的脂酰化蛋白,导致其寡聚,并使 Fe-S 簇蛋白的降解和热休克蛋白 70 的急剧增加,最终通过蛋白毒性应激导致细胞死亡^[30]。

尽管目前尚无明确的研究指出铜死亡在 TBI-CI 中是否发挥作用,但作为人类必需微量元素之一,铜在体内发挥着极其重要的生理作用。铜是机体内多种重要功能性酶的辅因子,如细胞色素 c 氧化酶、超氧化物歧化酶 1、超氧化物歧化酶 3 等,参与调控细胞呼吸及氧化还原等重要生理过程^[30]。在 TBI 的动物模型中,伤后 28 d 就在邻近撞击区的同侧大脑皮质中检测到铜浓度增加^[31]。也有报道利用 PET/CT 评估 TBI 病人受损皮质的铜离子摄取,结果显示 TBI 损伤组皮质铜含量显著高于未损伤组^[32]。同时,在过量摄入铜后,小鼠也表现出明显的认知障碍,海马出现明显的铜死亡以及突触可塑性受损^[33]。有研究表明,阿尔茨海默症小鼠模型脑内也存在铜离子的动态平衡失调,过高的铜离子通过诱导细胞因子、趋化因子和氧自由基的产生,触发炎症反应,导致 A β 的积累和神经退行性变^[33]。这提示铜离子过度累积参与 TBI 过程及认知障碍的发生。虽然 TBI 后可出现铜离子累积,而铜离子过度累积又可导致铜死亡及认知功能障碍的发生,但是否在 TBI-CI 中发挥作用目前尚不完全明确,有待进一步探究。

总之,人体细胞生成与死亡的动态平衡以维持细胞的健康状态。在 TBI-CI 复杂的病理生理机制下,各种类型的 PCD 并非单独发挥作用,可能是同时存在,并相互关联、协同作用,共同影响着 TBI-CI 的结局。TBI 继发性损伤是影响预后的关键因素,而细胞死亡是继发性损伤的重要环节。目前研究表明 Z-VAD-FMK、VX765、Fer-1 等几种 PCD 的抑制剂在 TBI-CI 动物模型上已经取得成功,但尚没有应用在人体上的报道。它们在 TBI-CI 中发挥作用的效果仍不清楚,它们之间的协同及拮抗作用也尚不明确,因此,我们需要进一步探究各种程序性细胞死亡在 TBI-CI 中具体的信号通路及相互作用,以便为疾病的治疗提供新的途径。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:陈振寰负责查阅文献、撰写并修改文章;李梦珠参与修改文章;潘起航、陈卓颖、田亚辉、夏宇查阅文献;李俊负责指导文章撰写。

【参考文献】

[1] MCGINN MJ, POVLISHOCK JT. Pathophysiology of traumatic brain injury [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2016, 27(4): 397-407.

[2] PAVLOVIC D, PEKIC S, STOJANOVIC M, *et al.* Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae [J]. *Pituitary*, 2019, 22(3): 270-282.

[3] LU Y, JARRAHI A, MOORE N, *et al.* Inflammaging, cellular senescence, and cognitive aging after traumatic brain injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 180: 106090.

[4] TANG L, LIU S, LI S, *et al.* Induction mechanism of ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis: a novel therapeutic target in nervous system diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10127.

[5] CAPIZZI A, WOO J, VERDUZCO- GUTIERREZ M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 213-238.

[6] FLEMINGER S, OLIVER DL, LOVESTONE S, *et al.* Head injury as a risk factor for Alzheimer’s disease: the evidence 10 years on; a partial replication [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(7): 857-862.

[7] JIANG JY, GAO GY, FENG JF, *et al.* Traumatic brain injury in China [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3): 286-295.

[8] LAI JQ, SHI YC, LIN S, *et al.* Metabolic disorders on cognitive dysfunction after traumatic brain injury [J]. *Trends Endocrinol*

- Metab, 2022, 33(7): 451–462.
- [9] TONG X, TANG R, XIAO M, *et al.* Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 174..
 - [10] KERR JF, WYLLIE AH, CURRIE AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239–257.
 - [11] D'ARCY MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6): 582–592.
 - [12] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1106–1121.
 - [13] HUANG L, OBENAU A. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury [J]. Med Gas Res, 2011, 1(1): 21.
 - [14] ZHAO L, ZHANG L, ZHU W, *et al.* Inhibition of microRNA-203 protects against traumatic brain injury induced neural damages via suppressing neuronal apoptosis and dementia-related molecules [J]. Physiol Behav, 2021, 228: 113190.
 - [15] MA D, WANG N, FAN X, *et al.* Protective effects of cornel iridoid glycoside in rats after traumatic brain injury [J]. Neurochem Res, 2018, 43(4): 959–971.
 - [16] DEGRETEREV A, HUANG Z, BOYCE M, *et al.* Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury [J]. Nat Chem Biol, 2005, 1(2): 112–119.
 - [17] WANG CF, ZHAO CC, WENG WJ, *et al.* Alteration in long non-coding rna expression after traumatic brain injury in rats [J]. J Neurotrauma, 2017, 34(13): 2100–2108.
 - [18] KAYAGAKI N, WEBSTER JD, NEWTON K. Control of cell death in health and disease [J]. Annu Rev Pathol, 2024, 19: 157–180.
 - [19] YOU Z, SAVITZ SI, YANG J, *et al.* Necrostatin-1 reduces histopathology and improves functional outcome after controlled cortical impact in mice [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(9): 1564–1573.
 - [20] WEHN AC, KHALIN I, DUERING M, *et al.* RIPK1 or RIPK3 deletion prevents progressive neuronal cell death and improves memory function after traumatic brain injury [J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 138.
 - [21] ADAMCZAK SE, DE RIVERO VACCARI JP, DALE G, *et al.* Pyroptotic neuronal cell death mediated by the AIM2 inflammasome [J]. Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(4): 621–629.
 - [22] GE X, LI W, HUANG S, *et al.* The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury [J]. Brain Res, 2018, 1697: 10–20.
 - [23] KUWAR R, ROLFE A, DI L, *et al.* A novel small molecular NLRP3 inflammasome inhibitor alleviates neuroinflammatory response following traumatic brain injury [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 81.
 - [24] ZHANG LM, XIN Y, WU ZY, *et al.* STING mediates neuroinflammatory response by activating NLRP3-related pyroptosis in severe traumatic brain injury [J]. J Neurochem, 2022, 162(5): 444–462.
 - [25] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060–1072.
 - [26] TANG L, LIU S, LI S, *et al.* Induction mechanism of ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis: a novel therapeutic target in nervous system diseases [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10127.
 - [27] XIE BS, WANG YQ, LIN Y, *et al.* Inhibition of ferroptosis attenuates tissue damage and improves long-term outcomes after traumatic brain injury in mice [J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(4): 465–475.
 - [28] RUI T, WANG H, LI Q, *et al.* Deletion of ferritin H in neurons counteracts the protective effect of melatonin against traumatic brain injury-induced ferroptosis [J]. J Pineal Res, 2021, 70(2): e12704.
 - [29] CHENG Y, QU W, LI J, *et al.* Ferristatin II, an iron uptake inhibitor, exerts neuroprotection against traumatic brain injury via suppressing ferroptosis [J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(5): 664–675.
 - [30] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, *et al.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. Science, 2022, 375(6586): 1254–1261.
 - [31] PORTBURY SD, HARE DJ, SGAMBELLONI C, *et al.* A time-course analysis of changes in cerebral metal levels following a controlled cortical impact [J]. Metallomics, 2016, 8(2): 193–200.
 - [32] PENG F, MUZIK O, GATSON J, *et al.* Assessment of traumatic brain injury by increased ⁶⁴Cu uptake on ⁶⁴CuCl₂ PET/CT [J]. J Nucl Med, 2015, 56(8): 1252–1257.
 - [33] ZHANG Y, ZHOU Q, LU L, *et al.* Copper Induces cognitive impairment in mice via modulation of cuproptosis and CREB signaling [J]. Nutrients, 2023, 15(4): 972.
 - [34] WANG Z, ZHANG YH, ZHANG W, *et al.* Copper chelators promote nonamyloidogenic processing of AβPP via MT1/2/CREB-dependent signaling pathways in AβPP/PS1 transgenic mice [J]. J Pineal Res, 2018, 65(3): e12502.

(2023-10-25 收稿, 2024-01-24 修回)