

潘蕊,张铭,郑欣玥,等. Wnt/ β -catenin 信号通路在缺血性脑卒中后程序性细胞死亡中作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(10): 138-145.

Pan R, Zhang M, Zheng XY, et al. Research progress on Wnt/ β -catenin signaling pathway in programmed cell death after ischemic stroke [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(10): 138-145.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.10.017

Wnt/ β -catenin 信号通路在缺血性脑卒中后程序性细胞死亡中作用的研究进展

潘蕊¹, 张铭^{2*}, 郑欣玥¹, 王春晓¹, 任琼迪¹

(1.河南中医药大学康复医学院,郑州 450046;2.河南中医药大学第一附属医院康复科,郑州 450000)

【摘要】 缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是一种由于脑血管阻塞或狭窄导致脑部供血不足,而引起脑组织受损的神经系统疾病。近年来,越来越多的证据表明,Wnt/ β -catenin 信号通路在 IS 发生和发展的病理生理反应中发挥了重要作用。程序性细胞死亡包括细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、细胞自噬、泛凋亡和铁死亡等多种形式。在本综述中,我们将阐明这些不同细胞死亡方式的特征及其相互之间的串扰关系,并系统性地概述 Wnt/ β -catenin 信号通路干预不同细胞死亡方式在 IS 中的作用,旨在为今后的临床和基础研究提供参考。

【关键词】 缺血性脑卒中;Wnt/ β -catenin 信号通路;细胞凋亡;细胞焦亡;综述

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 10-0138-08

Research progress on Wnt/ β -catenin signaling pathway in programmed cell death after ischemic stroke

PAN Rui¹, ZHANG Ming^{2*}, ZHENG Xinyue¹, WANG Chunxiao¹, REN Qiongdil¹

(1. Rehabilitation Medicine College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Ischemic stroke is a neurological disease that damages brain tissue as a result of an insufficient blood supply to the brain, due to blockage or stenosis of the brain vessels. Increasing evidence has indicated that the Wnt/ β -catenin signaling pathway plays an important role in the pathophysiological response to the occurrence and development of ischemic stroke. Programmed cell death includes many forms, such as apoptosis, necrotic apoptosis, pyroptosis, autophagy, PANoptosis, and ferroptosis. In this review, we elucidate the characteristics of these different modes of cell death and their cross-talk relationships with each other, and systematically outline the role of Wnt/ β -catenin signaling pathways in the intervention of different cell death modes in ischemic stroke, with the aim of providing references for future clinical and basic research studies.

【Keywords】 ischemic stroke; Wnt/ β -catenin signaling pathway; cell apoptosis; pyroptosis; review

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 河南省中医药科学研究专项(20-21ZY1017);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)-拔尖人才(CZ0325-14);河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-3-11)。

【作者简介】 潘蕊(2001—),女,硕士研究生,研究方向:脑卒中常见功能障碍的中西医结合研究。E-mail:1551132664@qq.com

【通信作者】 张铭(1979—),男,博士,副主任医师,研究方向:脑卒中常见功能障碍的中西医结合研究。E-mail:zhm7919@sina.com

脑卒中是人类疾病中致死、致残的首要病因,随着人口老龄化加剧和城市化进程的不断推进,我国脑卒中疾病的发生率呈爆发式增长的趋势。据统计,缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)患者约占全部脑卒中患者的 70%^[1]。疾病发生后,脑损伤会引起神经元死亡、炎症反应、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)损伤、线粒体功能障碍及兴奋性毒性等一系列病理生理反应。由于脑卒中的治疗时间窗口较窄,许多患者无法在最佳时间内获得有效治疗,因此,亟需寻找安全、有效的治疗新策略。

细胞死亡根据是否具有可调控性常分为程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)及非 PCD。其中,PCD 主要包括细胞凋亡、自噬、坏死性凋亡、细胞焦亡、铁死亡和泛凋亡等,非 PCD 即为细胞坏死,是由于细胞受到化学或物理刺激而引起的细胞被动死亡。近年研究发现,PCD 通过介导神经元再生、减轻炎症和氧化应激反应等机制,在 IS 的发生发展中发挥着重要作用。Wnt/ β -catenin 信号通路是一条复杂的信号级联通路,在中枢神经系统相关疾病受损后的神经发育、突触发生、神经元生长、分化和存活中起着重要作用^[2]。据报道,Wnt/ β -catenin 信号通路可以调节 IS 引起的脑内许多变化,包括神经干细胞的增值和分化、脑梗死面积、受损组织的血脑屏障以及神经再生等^[3-4]。为此,本文就不同死亡方式的发生机制和串扰关系进行简要概述,并综述了 Wnt/ β -catenin 信号通路在 IS 后不同细胞死亡中的作用,旨在为治疗 IS 提供新的靶点和依据。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

1.1 通路组成

Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 信号通路中的经典通路,该通路主要组成包括分泌蛋白 Wnt 家族、Frizzled 受体家族、酪蛋白激酶 1(casein kinase 1, CK1)、LRP5/6 共受体、人散乱蛋白 1(dishevelled 1, Dvl)、丝氨酸/苏氨酸激酶(GSK-3 β)、轴蛋白(axis inhibition protein, Axin)、APC 蛋白、 β -catenin 以及 TCF/LEF 转录因子^[5]。Wnt 蛋白(如 Wnt1、Wnt3a、Wnt5a 等)是一类分泌性糖蛋白,通过结合细胞表面的受体启动信号通路。Frizzled 受体属于 G 蛋白偶联受体,与 Wnt 蛋白结合后能够启动信号传导。LRP5/6 共受体可与 Frizzled 受体共同组成复合物,增强 Wnt 信号。Dvl 蛋白是 Wnt 信号传递的枢纽,

负责将信号从受体传递到胞内。GSK-3 β 、CK1、Axin 和 APC 等蛋白质组成降解复合物,能够磷酸化 β -catenin,进而调控细胞内信号通路的活性和响应^[6]。 β -catenin 是一种结构复杂且重要的细胞结合蛋白,是 Wnt/ β -catenin 信号通路中的关键效应分子。

1.2 通路激活

Wnt/ β -catenin 信号通路被激活的标志是细胞核内 β -catenin 的水平升高。Wnt 蛋白与靶细胞表面的 Frizzled 受体以及 LRP5/6 共受体结合,形成受体复合物。受体复合物形成后会导致受体的聚集和构象变化,这种变化促使细胞内的 Dvl 蛋白被招募到受体复合物,导致 Dvl 蛋白进一步被磷酸化并激活。GSK-3 β 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的关键激酶,Dvl 蛋白能够抑制 GSK-3 β 对 β -catenin 的磷酸化,因此, β -catenin 不再被降解并稳定在细胞质中,最终转移到细胞核内并在核内积累。在细胞核中, β -catenin 与 TCF/LEF 转录因子结合,并激活 Wnt 相关的目的基因的表达。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路在 IS 后程序性细胞死亡中的作用

2.1 细胞凋亡

细胞凋亡是受基因控制、细胞进行自主的有序性的死亡过程,发挥着清除机体内受损细胞的作用,对生命体的正常发育和维持至关重要。

2.1.1 细胞凋亡的机制

细胞凋亡通常是由内源性线粒体途径和外源性死亡受体途径所触发,两者最终均激活一系列效应蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinases, caspases),导致细胞的系统性破坏和死亡。DNA 损伤、氧化应激、缺氧等病理生理反应均会引起凋亡信号的启动,线粒体外膜通透性增加是内源性凋亡途径的关键步骤,这一过程由 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族蛋白调节^[7]。当促凋亡蛋白 Bcl-2 在细胞应激下被激活时,导致细胞色素 c(cytochrome c, Cyt c)从线粒体间质释放到细胞质中并与凋亡酶激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)和脱氧腺苷三磷酸(deoxyadenosine triphosphate, dATP)结合,形成凋亡小体。凋亡小体会募集并活化半胱天冬酶 9(caspase-9),进一步激活下游效应酶半胱天冬酶 3(caspase-3)、半胱天冬酶 7(caspase-7),这些效应酶负责执行细胞凋亡,通过切割细胞内关键结构和裂

解功能蛋白,最终导致细胞凋亡。

外源性死亡受体途径通常是由死亡配体介导的,这些配体包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、Fas 配体、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(transitioning to responsible adult independent living, TRAIL)等^[8],以上配体可与相应的死亡受体结合形成复合物,这一复合物称为死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC)。DISC 的形成后,导致半胱天冬酶 8(caspase-8)和下游 caspase-3、caspase-7 的激活,进而促使细胞凋亡。

2.1.2 Wnt/ β -catenin 信号通路与细胞凋亡

脑组织缺血后,会引起脑内 ATP 和能量供应的急剧下降,这会导致细胞内发生多种功能障碍,包括细胞膜的离子泵活性降低、胞浆内 Ca^{2+} 水平增加、线粒体功能受损等,最终导致细胞凋亡的发生。近年来,越来越多研究表明,通过下调 GSK-3 β 的表达,抑制 β -catenin 的磷酸化,能够激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而减少 Bcl-2 的表达以发挥抗凋亡作用。Zhang 等^[9]建立大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)小鼠模型发现,通过增强 β -catenin 的表达以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,能够促进神经干细胞的活力和迁移,抑制细胞凋亡。一项体外研究发现,通过抑制氧和葡萄糖剥夺/复氧复糖(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)模型中 GSK-3 β 的活化,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,不仅能够上调 Bcl-2 的表达,同时减少 caspase-3 蛋白的水平,从而发挥抑制细胞凋亡,减轻缺血后细胞损伤的作用^[10]。由此可见,通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路调控细胞凋亡中相关因子表达,可有效改善 IS 发生后梗死面积,并减轻脑损伤。

2.2 细胞焦亡

细胞焦亡过程是一个促炎过程,该过程是由 NLRP3 炎症小体与 caspase-1 信号传导所介导的。在这一过程中,细胞膜破裂并伴有胞内物质的外流,同时释放大量促炎生物物质,最终加重脑组织的损伤。

2.2.1 细胞焦亡的机制

细胞焦亡分子机制的关键环节为 Caspase 家族对 Gasdermin 家族蛋白的选择性切割,可分为半胱天冬酶 1(caspase-1)介导的经典焦亡途径和由半胱天冬酶 4/5/11(caspase-4/5/11)介导的非经典焦亡途径。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-

like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体激活后,促使 caspase-1 前体转变为活化形式的 caspase-1,活化的 caspase-1 切割 GSDMD 的 N 端,释放出 N 端片段最后形成 N-GSDMD^[11]。N-GSDMD 片段插入细胞膜,形成孔洞,导致细胞膜通透性增加,最后释放细胞内容物从而导致细胞焦亡和炎症反应^[12]。非经典途径则是活化的 caspase-4/5/11 裂解 GSDMD 形成 N-GSDMD,最终导致细胞膜通透性增加,引起白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-18(IL-18)的释放触发炎症反应。

2.2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路与细胞焦亡

IS 发生时,脑组织内缺血缺氧的环境可以激活 NLRP3 炎症小体, caspase-1 进一步被活化,并经过一系列过程导致细胞焦亡的发生。据报道,敲除 GSDMD 可有效阻断成熟 IL-1 β 和 IL-18 的释放,减少脑梗死面积,从而改善 IS 的发生发展及预后^[13]。Luo 等^[14]在 MCAO/R 模型小鼠中发现,抑制 caspase-1、GSDMD 等蛋白的表达,能够减轻缺血区域的神经元焦亡。小胶质细胞是中枢神经系统中常驻的免疫细胞,可分为促炎 M1 型和抗炎 M2 型。研究发现, Wnt/ β -catenin 通路的激活剂能够调节 IS 后小胶质细胞由促炎到抗炎的极化,这种转换可以减少炎症因子的释放,进而有助于减轻细胞焦亡^[15]。据报道,下调 β -catenin 的过表达能够抑制 OGD/R 诱导的 NLRP3 炎症小体介导的焦亡,减少 caspase-1、IL-1 β 、IL-18 的表达,进而减轻缺血后神经炎症反应和梗死面积^[16]。

2.3 坏死性凋亡

坏死性凋亡是通过死亡受体与配体结合或外来微生物核酸被激活的细胞自我破坏的过程。其形态特征为细胞体积增加、细胞塌陷、细胞器肿胀、质膜通透化和细胞内容物释放。

2.3.1 坏死性凋亡的机制

坏死性凋亡的执行依赖于几种关键分子,主要包括受体相互作用蛋白-1/3(receptor-interacting protein kinase 1/3, RIPK1/3)、底物混合谱系激酶样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)等^[17]。RIPK1 在坏死性凋亡中起着调控作用,当其被死亡受体激活后,活化的 RIPK1 在包含死亡结构域蛋白(Fas-associating protein with a novel death domain, FADD)、caspase-8 和半胱天冬酶 10(caspase-10)的寡聚复合物中被招募。在缺乏 caspase-8 的情况下, RIPK1 进一步招募并磷酸化

RIPK3,活化后的 RIPK3 可以介导 MLKL 的活化^[18]。MLKL 作为执行分子导致胞膜裂解,是坏死性凋亡的终末执行者,激活的 MLKL 会在细胞膜上形成孔洞,导致细胞内容物泄漏,引发细胞坏死^[19]。

2.3.2 Wnt/ β -catenin 信号通路与坏死性凋亡

研究表明,坏死性凋亡与 IS 的发生发展密切相关,RIPK1 抑制剂 NEC-1 能够减少 MCAO 小鼠的脑梗死体积,从而减轻缺血缺氧后的脑损伤^[20]。另一项研究发现,RIPK1 抑制剂可降低坏死性凋亡相关蛋白的表达和 Wnt/ β -catenin 信号通路中 β -catenin 的磷酸化,最终减轻脑损伤并改善神经功能缺损^[21]。Xuan 等^[22]进一步发现,RIPK 抑制剂不仅能够减少 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 蛋白的表达,还可抑制 Wnt/ β -catenin/GSK-3 β 信号通路的传导,从而减少细胞坏死性凋亡及活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生。目前 IS 与坏死性凋亡相关的研究较少,深入研究坏死性凋亡的机制,可能为治疗 IS 提供更多的治疗靶点。

2.4 自噬

自噬是细胞在应对缺血、缺氧及氧化应激等不利环境时,通过降解自身损伤或不需要的细胞器和蛋白质来维持细胞稳态和生存的一种重要机制。

2.4.1 自噬的机制

细胞自噬过程主要受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)、自噬相关蛋白 14(polyclonal antibody,ATG14)、LC3 共轭系统、蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA)、AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C1(mechanistic target of rapamycin complex 1,mTORC1)激酶等调控,自噬途径可以被 AMPK 信号激活^[23],但通常被 mTOR 途径抑制^[24]。自噬是从由内质网、高尔基体或其他膜系统形成的隔离膜开始,隔离膜逐渐扩展并包裹细胞内的部分细胞器或大分子,最终形成自噬小体。在此过程中,关键的自噬相关蛋白(如 LC3-II)参与了隔离膜的延伸和闭合。随后,自噬小体与溶酶体融合,形成自噬溶酶体,它将自噬小体内的内容物降解为小分子。降解产物主要包括氨基酸、脂质等,可以被细胞再利用,用于合成新的蛋白质和其他细胞组分,从而支持细胞的生长和存活^[25]。

2.4.2 自噬的作用

自噬作为细胞重要机制,不仅与个体成长、发育、分化、衰老密切相关,还参与肿瘤、神经系统疾

病及心脑血管病等多种疾病的发生和发展。研究发现,通过基因鼠杂交方法能够阻断 mTORC1 相关蛋白,小鼠脑内 M1 型小胶质细胞的基因表达下降,M2 型 mRNA 的表达显著增加^[26]。由此可见,通过下调自噬相关蛋白表达可以促进抗炎因子的释放,有可能减轻 IS 的炎症反应及脑损伤程度。

2.4.3 Wnt/ β -catenin 信号通路与自噬

在 IS 发生时,由于血液供应中断,脑细胞无法获取足够的能量和营养物质。因此,细胞会启动自噬机制,通过分解细胞内的蛋白质和细胞器来获取能量,以应对短期的能量和营养缺乏。然而,如果缺血状态持续存在,细胞自噬可能会过度激活,导致细胞损伤加剧甚至死亡。一项体外研究发现,抑制 β -catenin 的表达后,LC3-II 的水平升高,这说明 β -catenin 能够负向调节自噬小体的形成^[27]。活化 C 激酶 1 受体(receptor for activated C kinase 1,RACK1)作为 WD 重复序列家族成员,能够促进 Wnt/ β -catenin 信号通路的转导。研究发现,RACK1 还与 LC3 相互作用并增强 LC3 与 Dvl2 的结合,从而通过自噬导致 Dvl 蛋白降解^[28]。

2.5 铁死亡

铁死亡是以铁超载、谷胱甘肽(glutathione,GSH)耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)失活、ROS 募集及线粒体结构改变为特征的细胞死亡形式。

2.5.1 铁死亡的机制

铁死亡主要由细胞内铁离子的积累和脂质过氧化引发。游离铁具有亚铁(Fe^{2+})和铁(Fe^{3+})两种形态,过量的 Fe^{2+} 会通过 Fenton 反应产生自由基,引发脂质过氧化和铁死亡。铁蛋白重链具有铁氧化酶活性,可以转换 Fe^{2+} 至 Fe^{3+} ,以稳定形式储存,从而防止 ROS 的形成。GPX4 通过还原脂质过氧化物防止铁死亡,其功能依赖于 GSH。胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc⁻)通过转运半胱氨酸维持 GSH 水平,抑制该系统会导致铁死亡。

2.5.2 Wnt/ β -catenin 信号通路与铁死亡

越来越多研究表明,通过磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB,也称 Akt)等信号通路能够介导铁死亡,进而改善 MCAO 大鼠模型的神经炎症、氧化应激及脑梗死面积等^[29-30]。同样,铁死亡与 Wnt/ β -catenin 信号通路存在着密切的联系。最新研究发现^[31-32],抑制 GSK-3 β 的表达会导致 β -

catenin 的核易位和积累,这将介导 GPX4 和紧密连接蛋白(ZO-1 和 Claudin-5)的表达,进而逆转缺血诱导的铁死亡和血脑屏障功能的破坏。当前情况来看,IS 的发生伴有铁离子的异常,但目前对于铁死亡与 Wnt/ β -catenin 的串扰在 IS 中的研究较少,其具体作用及作用机制仍尚未明确。

2.6 泛凋亡

泛凋亡(PANoptosis)是炎症细胞死亡的一种形式,具有细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡显著特征的新型死亡方式。PANoptosis 通常由传 ZZ-DNA 结合蛋白 1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)、NLRP3、ASC、FADD 和 RIPK1、RIPK3、caspase-1、caspase-8 等组成^[33]。研究发现,降低 MACO 海马中 caspase-1、caspase-3、caspase-8 等泛凋亡相关蛋白的表达,促进小胶质细胞向 M2 表型的转换,可以有效地缓解由脑 I/R 导致的神经元死亡^[34]。但泛凋亡在 IS 方面的研究较少,今后的研究可以进一步探讨这一新兴机制与 Wnt/ β -catenin 信号通路在 IS 的关系。

3 不同类型程序性死亡之间的串扰关系

3.1 凋亡与坏死性凋亡

凋亡和坏死性凋亡是细胞死亡的两种形式,它们在生物体中发挥不同的功能,但也有一定的联系。Caspase 家族活性是否被抑制以及 RIPK1 和 RIPK3 之间的相互作用是最终激活凋亡还是坏死性凋亡的重要原因^[35]。Naito 等^[36]在 MCAO 模型中发现,在短暂性脑缺血性损伤后,内皮细胞中的坏死性凋亡迅速激活以介导血管损伤,而神经元则表现出坏死性凋亡的早期激活,随后 TAK1 水平逐渐降低,引起细胞凋亡。最新研究发现,RIPK 作为坏死性凋亡的关键蛋白,其构向变化能够使 RIPK3 招募 RIPK1、FADD 和 caspase-8 激活复合物,从而促进细胞凋亡^[37]。

3.2 坏死性凋亡与焦亡

据了解,caspase-8 是外部细胞坏死性凋亡的起始半胱天冬酶,并抑制由 RIPK1 和 MLKL 介导的细胞焦亡。FADD 通过抑制 MLKL 诱导的坏死性凋亡和 caspase-8-GSDMD 依赖性上皮细胞焦亡来预防 ZBP1 和 TNFR1 下游的炎症反应^[38]。另一项研究发现,RIPK1 通过抑制由 ZBP1 介导的坏死性凋亡,进而减少小鼠的炎症反应^[39]。

3.3 焦亡与自噬

自噬通过降解炎症小体 NLRP3 或抑制其激活,

从而减少炎症反应和焦亡发生。一些信号分子和调控蛋白在自噬和焦亡中具有双重角色。例如,AMPK 可以通过调节 mTOR 信号通路影响自噬,同时也参与炎症反应的调控。研究发现,自噬抑制剂能够降低自噬蛋白水平并增加焦亡相关蛋白 NLRP3、GSDM-N 和裂解的 caspase-1 的表达,从而加重了脑 I/R 损伤^[40]。

3.4 自噬与凋亡

Xing 等^[41]采用电针治疗 MCAO 大鼠发现,海马中的 LC3-II 表达水平增高,从而激活自噬逆转了电针的抗凋亡作用。另一项研究发现,脑损伤后海马神经元中 LC3 和 Beclin1 的水平降低,而这一结果会促进凋亡信号 caspase-3 的激活,导致神经细胞凋亡^[42]。

3.5 铁死亡与其他程序性死亡

铁死亡与其他死亡方式也存在一定联系,①与凋亡:erastin 作为一种铁死亡激活剂,同样能够诱导细胞凋亡^[43]。②与自噬:最近的研究表明,自噬和铁死亡之间的相互作用,这一过程可能是由 ROS 的积累驱动的^[44]。③与细胞焦亡:铁死亡诱导剂或过量铜处理后,GPX4 通过与不同的自噬受体相互作用而降解,从而触发铁死亡^[45]。

4 总结与展望

目前,如何减轻 IS 发病率及改善 IS 导致的功能障碍是全球关注并亟需解决的重难点问题。越来越多研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路可诱导神经损伤后的轴突再生,改善缺血后脑损伤,起到神经保护作用,不同的细胞死亡方式在 IS 中扮演着不同的角色,并发挥着重要的作用(表 1),但三者之间的串扰关系尚不明确,仍存在一定的局限性:①各类死亡方式在研究深度较不平衡,其中铁死亡和泛凋亡在 IS 的研究较为少,铜死亡和双硫死亡等新型细胞死亡也逐渐成为研究热点,未来仍须深入研究不同的细胞死亡方式,有助于发现治疗 IS 的新靶点。②目前,Wnt/ β -catenin 信号通路在 IS 的研究相对丰富,但探讨其在细胞程序性死亡的具体机制研究较少。③细胞研究多以基础实验为主,如何应用到临床是今后研究的重点与难点,此外,在基础实验中仍需深入探讨细胞死亡方式与其他信号通路的关系,挖掘更多治疗 IS 的潜力。

表 1 PCD 干预治疗 IS 的相关作用机制
Table 1 Mechanism of PCD intervention in the treatment of IS

细胞死亡方式 Cell death mode	干预 Intervention	结果 Outcome
细胞凋亡 Apoptosis	药物抑制剂 TWS119 ^[46] Drug inhibitor TWS119	缓解氧化应激、增加脑缺血大鼠的脑微血管密度、保护血脑屏障免受缺血/缺氧诱导的损伤。 Alleviates oxidative stress, increases cerebral microvascular density, and protects the blood-brain barrier from ischemia/hypoxia induced damage in cerebral ischemia rats.
	锂 ^[47] Li	增加了 BBB 的完整性、减少脑梗死面积以及减轻脑损伤。 Increased BBB integrity, reduced infarct size and reduced brain injury.
	miR-641 ^[48]	细胞凋亡和炎症增加,同时加剧了 OGD/R 触发的 SH-SY5Y 细胞损伤。 Apoptosis and inflammation were increased, while OGD/R-triggered SH-SY5Y cell damage was exacerbated.
细胞焦亡 Pyroptosis	光生物调节 ^[49] PBM	抑制细胞焦亡和小胶质细胞极化,减少脑梗死面积,提高空间学习和记忆能力。 Inhibit pyrodeath and microglia polarization, reduce infarct size, improve spatial learning and memory ability.
坏死性凋亡 Necroptosis	巨噬细胞迁移抑制因子 ^[21] MIF	加剧了 BBB 破坏,MIF 抑制剂可以通过 RIPK1 激酶依赖性途径,减少脑损伤后的内皮细胞死亡和神经功能缺损。 By exacerbating BBB destruction, MIF inhibitors can reduce endothelial cell death and neural dysfunction after brain injury through RIPK1 kinase-dependent pathways.
	Hsp70 相互作用蛋白 ^[50] CHIP	CHIP 过表达可降低 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 的表达,减轻 MCAO 小鼠诱导的坏死性凋亡。 CHIP overexpression can reduce the expression of RIPK1, RIPK3 and MLKL, and alleviate the necrotic apoptosis induced by MCAO mice.
细胞自噬 Autophagy	Bcl-2 关联永生基因 3 ^[51] BAG3	BAG3 过表达通过激活自噬,显著改善了 MCAO 小鼠的神经功能,减少了体内梗死体积,并提高了细胞存活率。 Overexpression of BAG3 significantly improved neural function, reduced infarct volume and increased cell survival in MCAO mice by activating autophagy.
铁死亡 Ferroptosis	β-石竹烯 ^[52] BCP	BCP 减少了 OGD/R 诱导的 ROS 生成和铁积累。 BCP reduces OGD/R-induced ROS production and iron accumulation.

参考文献:

[1] 周书娅, 杨翌. 脑卒中患者早期康复活动的研究进展 [J]. 预防医学, 2024, 36(2): 127–130.
ZHOU S Y, YANG Z. Research progress on early rehabilitation activities of stroke patients [J]. Prev Med, 2024, 36(2): 127–130.

[2] CHENG P, LIAO H Y, ZHANG H H. The role of Wnt/mTOR signaling in spinal cord injury [J]. J Clin Orthop Trauma, 2022, 25: 101760.

[3] ZHANG H, DU D, GAO X, et al. PFT-α protects the blood-brain barrier through the Wnt/β-catenin pathway after acute ischemic stroke [J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23 (4): 314.

[4] ZHOU F, WANG Z, XIONG K, et al. Olfactory three needle regulates the proliferation of olfactory bulb neural stem cells and ameliorates brain injury after subarachnoid hemorrhage by regulating Wnt/β-catenin signaling [J]. Heliyon, 2024, 10 (7): e28551.

[5] JI Y B, WANG T X, GAO Q, et al. Normalization of non-canonical Wnt signalings does not compromise blood-brain barrier protection conferred by upregulating endothelial Wnt/β-catenin signaling following ischemic stroke [J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(9): 1085–1096.

[6] YANG M H, BASAPPA B, DEVESHEGOWDA S N, et al. A novel drug prejudice scaffold-imidazopyridine-conjugate can promote cell death in a colorectal cancer model by binding to β-catenin and suppressing the Wnt signaling pathway [EB/OL]. [2024 - 07 - 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39067696/>.

[7] BAI Y, YANG L, ZHANG C, et al. Studies on the mechanism of alloimperatorin on the proliferation and apoptosis of HeLa cells [J]. J Oncol, 2021, 2021: 6617312.

[8] HU H, TIAN M, DING C, et al. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection [J]. Front Immunol, 2018, 9: 3083.

[9] ZHANG S, JIAO H. Kaempferol regulates apoptosis and

- migration of neural stem cells to attenuate cerebral infarction by O-GlcNAcylation of β -catenin [J]. *Open Life Sci*, 2024, 19 (1): 20220829.
- [10] FEI Y X, ZHU J P, ZHAO B, et al. XQ-1H regulates Wnt/GSK3 β / β -catenin pathway and ameliorates the integrity of blood brain barrier in mice with acute ischemic stroke [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 269–288.
- [11] LI S, SUN Y, SONG M, et al. NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (23): e146852.
- [12] GU L, SUN M, LI R, et al. Activation of RKIP binding ASC attenuates neuronal pyroptosis and brain injury *via* caspase-1/GSDMD signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(6): 1037–1054.
- [13] WANG K, SUN Z, RU J, et al. Ablation of GSDMD improves outcome of ischemic stroke through blocking canonical and non-canonical inflammasomes dependent pyroptosis in microglia [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 577927.
- [14] LUO L, LIU M, FAN Y, et al. Intermittent *Theta*-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization *via* TLR4/NF κ B/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 141.
- [15] SONG D, ZHANG X, CHEN J, et al. Wnt canonical pathway activator TWS119 drives microglial anti-inflammatory activation and facilitates neurological recovery following experimental stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 256.
- [16] SUN F, AN C, LIU C, et al. FTO represses NLRP3-mediated pyroptosis and alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury *via* inhibiting CBL-mediated ubiquitination and degradation of β -catenin [J]. *FASEB J*, 2023, 37(6): e22964.
- [17] SUN J Y, ZHAO J, QIU Y, et al. Different concentrations of betaxolol switch cell fate between necroptosis, apoptosis, and senescence in human corneal stromal cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 391: 110898.
- [18] ZAAFAN M A, ABDELHAMID A M. The cardioprotective effect of microRNA-103 inhibitor against isoprenaline-induced myocardial infarction in mice through targeting FADD/RIPK pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(2): 837–844.
- [19] JIANG G J, LI B B, FAN T J. Timolol induces necroptosis, apoptosis and senescence concentration-dependently in rabbit Limbal stem cells *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119453.
- [20] ZHOU X Y, LIN B, CHEN W, et al. The brain protection of MLKL inhibitor necrosulfonamide against focal ischemia/reperfusion injury associating with blocking the nucleus and nuclear envelope translocation of MLKL and RIP3K [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1157054.
- [21] LI Y, ZOU C, CHEN C, et al. Myeloid-derived MIF drives RIPK1-mediated cerebromicrovascular endothelial cell death to exacerbate ischemic brain injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(5): e2219091120.
- [22] XUAN M Y, PIAO S G, DING J, et al. Dapagliflozin alleviates renal fibrosis by inhibiting RIP1-RIP3-MLKL-mediated necroinflammation in unilateral ureteral obstruction [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 798381.
- [23] YANG S, LI F, LU S, et al. Ginseng root extract attenuates inflammation by inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathway and activating autophagy and p62-Nrf2-Keap1 signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114739.
- [24] TU H Y, YUAN B S, HOU X O, et al. α -synuclein suppresses microglial autophagy and promotes neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(12): e13522.
- [25] HU J, LIU J, CHEN S, et al. Thioredoxin-1 regulates the autophagy induced by oxidative stress through LC3-II in human lens epithelial cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, 50 (6): 476–485.
- [26] VILLA-GONZÁLEZ M, RUBIO M, MARTÍN-LÓPEZ G, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 reduces neural death and damage volume after MCAO by modulating microglial reactivity [J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 26.
- [27] PETHERICK K J, WILLIAMS A C, LANE J D, et al. Autolysosomal β -catenin degradation regulates Wnt-autophagy-p62 crosstalk [J]. *EMBO J*, 2013, 32(13): 1903–1916.
- [28] CHENG M, XUE H, CAO W, et al. Receptor for activated C kinase 1 (RACK1) promotes dishevelled protein degradation *via* autophagy and antagonizes Wnt signaling [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(24): 12871–12879.
- [29] FU C, WU Y, LIU S, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis *via* activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115021.
- [30] XIE J, ZHANG T, LI P, et al. Dihydromyricetin attenuates cerebral ischemia reperfusion injury by inhibiting SPHK1/mTOR signaling and targeting ferroptosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3071–3085.
- [31] XU F, ZHANG J, JI L, et al. Inhibition of non-small cell lung cancer by ferroptosis and apoptosis induction through P53 and GSK-3 β /Nrf2 signal pathways using qingrehuoxue formula [J]. *J Cancer*, 2023, 14(3): 336–349.
- [32] FEI Y, LI T, WU R, et al. Se-(Methyl)-selenocysteine ameliorates blood-brain barrier disruption of focal cerebral ischemia mice *via* ferroptosis inhibition and tight junction upregulation in an Akt/GSK3 β -dependent manner [J]. *Psychopharmacology*, 2024, 241(2): 379–399.
- [33] PANDIAN N, KANNEGANTI T D. PANoptosis: a unique innate immune inflammatory cell death modality [J]. *J Immunol*, 2022, 209(9): 1625–1633.
- [34] CUI Y, HU Z, WANG L, et al. DL-3-n-butylphthalide ameliorates post-stroke emotional disorders by suppressing neuroinflammation and PANoptosis [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(8): 2215–2227.

[35] 陈俞乐. 坏死性凋亡调节机制及其分子靶向药物相关研究进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(5): 453-455.
CHEN Y L. Research progress on the regulatory mechanism of necrotizing apoptosis and its molecular targeted drugs [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 27(5): 453-455.

[36] NAITO M G, XU D, AMIN P, et al. Sequential activation of necroptosis and apoptosis cooperates to mediate vascular and neural pathology in stroke [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(9): 4959-4970.

[37] RUHL D, DU T T, WAGNER E L, et al. Necroptosis and apoptosis contribute to cisplatin and aminoglycoside ototoxicity [J]. J Neurosci, 2019, 39(15): 2951-2964.

[38] SCHWARZER R, JIAO H, WACHSMUTH L, et al. FADD and caspase-8 regulate gut homeostasis and inflammation by controlling MLKL- and GSDMD-mediated death of intestinal epithelial cells [J]. Immunity, 2020, 52(6): 978-993.

[39] LIN J, KUMARI S, KIM C, et al. RIPK1 counteracts ZBP1-mediated necroptosis to inhibit inflammation [J]. Nature, 2016, 540(7631): 124-128.

[40] TU Y, GUO C, SONG F, et al. Mild hypothermia alleviates diabetes aggravated cerebral ischemic injury *via* activating autophagy and inhibiting pyroptosis [J]. Brain Res Bull, 2019, 150: 1-12.

[41] XING Y, ZHANG M, WANG M M, et al. The anti-apoptosis effect of single electroacupuncture treatment *via* suppressing neuronal autophagy in the acute stage of ischemic stroke without infarct alleviation [J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 633280.

[42] YU X, LUO Y, YANG L, et al. Plasma metabonomic study on the effect of *Para*-hydroxybenzaldehyde intervention in a rat model of transient focal cerebral ischemia [J]. Mol Med Rep, 2023, 28(5): 224.

[43] HUANG C, YANG M, DENG J, et al. Upregulation and activation of p53 by erastin-induced reactive oxygen species contribute to cytotoxic and cytostatic effects in A549 lung cancer cells [J]. Oncol Rep, 2018, 40(4): 2363-2370.

[44] ZHANG X Y, HAN P P, ZHAO Y N, et al. Crosstalk between autophagy and ferroptosis mediate injury in ischemic stroke by generating reactive oxygen species [J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28959.

[45] XUE Q, YAN D, CHEN X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis [J]. Autophagy, 2023, 19(7): 1982-1996.

[46] CHEN X, YAO N, MAO Y, et al. Activation of the Wnt/ β -catenin/CYP1B1 pathway alleviates oxidative stress and protects the blood-brain barrier under cerebral ischemia/reperfusion conditions [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(7): 1541-1547.

[47] JI Y B, GAO Q, TAN X X, et al. Lithium alleviates blood-brain barrier breakdown after cerebral ischemia and reperfusion by upregulating endothelial Wnt/ β -catenin signaling in mice [J]. Neuropharmacology, 2021, 186: 108474.

[48] CHEN W, ZHANG Y, YIN M, et al. Circular RNA circPRDX3 mediates neuronal survival apoptosis in ischemic stroke by targeting miR-641 and NPR3 [J]. Brain Res, 2022, 1797: 148114.

[49] KIM H, KIM M J, KWON Y W, et al. Benefits of a skull-interfaced flexible and implantable multilight emitting diode array for photobiomodulation in ischemic stroke [J]. Adv Sci, 2022, 9(11): e2104629.

[50] YAO D, ZHANG S, HU Z, et al. CHIP ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating necroptosis and inflammation [J]. Aging, 2021, 13(23): 25564-25577.

[51] LIU X, YE Q, HUANG Z, et al. BAG3 overexpression attenuates ischemic stroke injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis [J]. Stroke, 2023, 54(8): 2114-2125.

[52] HU Q, ZUO T, DENG L, et al. β -Caryophyllene suppresses ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion *via* activation of the NRF2/HO-1 signaling pathway in MCAO/R rats [J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154112.

[收稿日期] 2024-06-20