

孙可心,肖雨倩,万俊,等. 程序性细胞死亡在脑卒中后认知障碍中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 161-171.

Sun KX, Xiao YQ, Wan J, et al. Advances in programmed cell death in post-stroke cognitive impairment [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 161-171.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.020

程序性细胞死亡在脑卒中后认知障碍中的研究进展

孙可心¹,肖雨倩¹,万俊¹,陈淑颖¹,陈丽敏¹,王岩²,白艳杰^{2*}

(1.河南中医药大学,郑州 450000;2.河南中医药大学第一附属医院,郑州 450000)

【摘要】 脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment,PSCI)是脑卒中后常见并发症之一,对卒中患者的生活质量影响较大,但发病机制尚未能完全解释清楚。越来越多的证据表明,程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD)机制与PSCI有关,包括细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、泛凋亡、PARP-1 依赖性细胞死亡和铁死亡等。因此,清楚了解各种PCD机制及其与PSCI的关系,阐明PCD在疾病发病机制中的作用至关重要。文章综述了与PSCI相关的6种PCD途径,总结其在PSCI中的作用机制,并阐述了不同途径之间可能存在的串扰,以期为临床靶向PCD途径的调节因子来治疗PSCI提供资料依据。

【关键词】 脑卒中后认知障碍;程序性细胞死亡;caspase-8;串扰

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0161-11

Advances in programmed cell death in post-stroke cognitive impairment

SUN Kexin¹, XIAO Yuqian¹, WAN Jun¹, CHEN Shuying¹, CHEN Limin¹, WANG Yan², BAI Yanjie^{2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.

2. the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is a common complication after stroke, which significantly affects quality of life. However, the pathogenesis has not been fully explained. Increasing evidence has shown that the mechanism of programmed cell death (PCD) is related to PSCI, including apoptosis, necroptosis, pyroptosis, PANoptosis, parthanatos, and ferroptosis. Therefore, it is crucial to clearly understand the various mechanisms of PCD and their relationship with PSCI, and to elucidate the role of PCD in PSCI pathogenesis. The article reviews six PCD pathways related to PSCI, summarizes their mechanisms of action in PSCI, and elucidates the possible crosstalk among pathways to provide a basis for clinical targeting of regulatory factors in the PCD pathway for PSCI treatment.

【Keywords】 post-stroke cognitive impairment; programmed cell death; caspase-8; crosstalk

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

脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment,PSCI)是指在卒中事件后出现并持续到6个月时仍存在的以认知损害为特征的临床综合

征,研究发现,超过1/3的脑卒中患者可能出现认知障碍,会严重影响卒中患者的康复进程和生活质量^[1]。脑卒中通过缺血缺氧引起海马组织结构损

【基金项目】 河南省中医药科学研究专项重点课题(20-21ZY1009);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科拔尖人才(CZ0237-08);河南省科技攻关计划(222102310529);河南省卫健委国家中医临床研究基地科研专项(2022JDZX005);河南省中医药拔尖人才培养项目专项课题(2022ZYBJ07)。

【作者简介】 孙可心(2000—),女,硕士研究生,研究方向:脑卒中后认知障碍。E-mail:565049543@qq.com

【通信作者】 白艳杰(1977—),女,副主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:脑卒中后认知障碍。E-mail:baiyj66@126.com

伤、神经元细胞死亡以及脑功能异常,最终导致不同程度的认知障碍^[2]。由于目前脑卒中的治疗时间窗口窄,无法及时有效地预防严重后遗症,因此,亟需一种治疗策略在脑卒中早期预防并改善患者认知功能。

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)是一种由各种基因调节的细胞主动死亡模式,在生物体的发育中起着重要作用,不受控制的 PCD 可导致神经系统疾病,如帕金森、阿尔兹海默和脑卒中等^[3]。近几年研究发现,异常进展的程序性细胞死亡是诱发 PSCI 的危险因素之一,包括细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、泛凋亡、PARP-1 依赖性细胞死亡和铁死亡等,并且研究证明抑制细胞异常死亡可以通过减少炎症反应、氧化应激等病理反应,改善大脑海马及突触等组织结构及功能,来恢复部分认知功能^[4-5]。因此,文章就 PCD 的发生机制及其在 PSCI 中的作用展开综述,并发现各种 PCD 之间的串扰联系,以进一步挖掘治疗 PSCI 的潜在靶点。

1 PSCI 中的不同细胞死亡模式

1.1 细胞凋亡

细胞凋亡是多细胞生物中最常见的细胞死亡形式,是一种依赖半胱天冬酶切割和激活的程序性细胞死亡,凋亡细胞的形态特征主要表现为细胞皱缩、细胞质浓缩、核碎裂、DNA 片段化以及凋亡小体形成。这些变化不会引起炎症反应,甚至可能由炎症引发^[6]。目前,引起细胞凋亡的信号转导途径主要有内源性途径和外源性途径。

内源性途径,又称线粒体途径,可由多种内在刺激触发,当氧化应激、DNA 损伤、钙超载和内质网应激等细胞内事件打破 B 细胞淋巴瘤-2(B cell-lymphoma, Bcl-2)蛋白家族中抗凋亡蛋白与促凋亡蛋白间的平衡^[7],将引起促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和 Bcl-2 拮抗剂/杀手(Bcl-2 antagonist/killer, Bak)同源寡聚化并插入线粒体外膜,导致线粒体外膜通透化(mitochondrial outer membrane permeabilisation, MOMP),将线粒体成分释放到细胞质中^[8]。其中释放的促凋亡因子细胞色素 C(cytochrome C, Cyt C)与凋亡蛋白酶激活因子-1(recombinant apoptotic peptidase activating factor 1, APAF-1)相互作用,招募并激活半胱天冬酶 9(caspase-9)形成凋亡小体,随后激活下游效应物半胱天冬酶 3/7(caspase-3/7)以

介导内源性细胞凋亡途径^[9]。外源性途径,又称死亡受体途径,由细胞外微环境异常变化而触发。死亡受体在特异性识别他们各自的配体后,招募接头蛋白 Fas 相关死亡域蛋白(Fas-associated death domain, FADD)以及凋亡引发剂半胱天冬酶 8/10 的前体(pro-caspase-8/10)形成死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex, DISC),随后活化的 caspase-8/10 一方面直接裂解激活 caspase-3/7,从而启动外源性细胞凋亡途径,另一方面则可以在 N 末端切割促凋亡蛋白 BID 形成截短形式的 BID(tBID),然后 tBID 移位至线粒体外膜形成 MOMP,进一步促进线粒体途径的细胞凋亡^[10-11]。

此外,越来越多的证据表明,内质网应激也是诱导细胞凋亡的重要途径。缺氧、氧化应激和钙超载等条件会诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),导致内质网中未折叠蛋白和错误折叠蛋白积累,从而激活未折叠蛋白反应以抵抗不利环境^[12]。若 ERS 持续存在,则通过肌醇依赖性激酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(pancreatic endoplasmic reticulum kinase, PERK)、激活转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)3 条途径激活下游信号转导进而诱导细胞凋亡^[12]。

研究表明,在缺血后卒中神经元中可以观察到细胞凋亡的一系列形态学特征,并且在 PSCI 小鼠的海马 CA1 区域能够观察到明显的神经元凋亡^[13]。在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)小鼠模型中发现,大脑缺血半影区海马组织中 Bcl-2 蛋白表达水平降低, Bax 蛋白以及凋亡执行蛋白 caspase-3 表达水平升高,与体外实验结果一致^[14-15]。并且在海马体中检测到 Fas、FADD 和裂解的 caspase-8 表达上调,而抑制这种上调后能够减少线粒体介导的细胞凋亡,有效改善模型小鼠学习记忆能力并减少梗死面积^[15]。这些研究证明细胞凋亡的内源性和外源性两条途径均参与 PSCI 的发生发展。

急性脑缺血期间,大脑缺血核心造成不可逆的损伤和细胞死亡,而缺血半影区神经元的凋亡似乎是可恢复的^[16]。一项网络药理学研究证明,银杏叶提取物舒血宁注射液(ShuXueNing injection, SXNI)可以通过多个靶点和途径治疗脑卒中, SXNI 在脑卒中急性期主要通过抑制炎症和调节氧化应激水平来减少大脑海马神经元的凋亡从而改善脑缺血再

灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, CI/R), 在亚急性期可通过调节神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 介导的 BDNF/酪氨酸激酶受体 (tyrosine kinase receptor, Trk) 信号通路减少卒中后海马 CA3 区域的细胞凋亡, 进一步恢复脑卒中后的认知和运动功能障碍^[17-18]。激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路也能够减少神经元的凋亡, 增加海马神经元的树突棘, 从而提高 MCAO 小鼠的学习记忆能力^[19]。据报道, miRNA 在 CI/R 的发展中起着重要作用。miR-203a-3p 和 miR-153-3p 可以通过抑制体内和体外非受体酪氨酸激酶 (SRC) 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 缓解细胞凋亡, 改善 MCAO 大鼠认知缺陷^[20]。此外, 抑制 ERS 可以减少 MCAO 大鼠海马神经元的凋亡以减轻 CI/R 引起的认知和神经行为障碍^[21]。以上研究表明, 细胞凋亡与 PSCI 的发生发展关系密切, 抑制细胞凋亡能有效改善 PSCI, 通过对脑卒中后细胞凋亡机制的研究, 为靶向细胞凋亡治疗 PSCI 提供新思路。

1.2 坏死性凋亡

坏死性凋亡, 也称程序性坏死, 是一种半胱天冬酶非依赖性细胞死亡模式, 其形态学特征包括细胞器肿胀和细胞膜破裂, 后者依赖于坏死小体的形成, 由受体相互作用蛋白激酶-1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、受体相互作用蛋白激酶-3 (receptor interacting protein kinase 3, RIPK3) 和混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 构成^[22-23]。

坏死性凋亡信号传导由死亡受体触发, 例如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体 1 (TNF-receptor, TNFR1)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor, TRAILR)、Fas、干扰素受体 (interferon receptor, IFNR) 和 Toll 样受体 3/4 (Toll-like receptors 3/4, TLR3/4)^[24]。以研究最为广泛的 TNFR1 为例, 细胞在受到坏死信号刺激后, TNF 与其受体 TNFR1 结合并与 RIPK1 等蛋白一起组成膜复合体 I (complex I)。死亡受体的激活导致肿瘤抑制因子头帕肿瘤综合征蛋白对 RIPK1 进行去泛素化, 活化的 RIPK1 与 FADD、caspase-8 和肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白 (TNF receptor-associated death

domain, TRADD) 组成膜复合体 II a (complex II a)^[25]。研究证明, 微生物或药理学试剂对 caspase-8 的抑制能够触发坏死性凋亡。在 caspase-8 没有活性的情况下, RIPK1 募集并引起 RIPK3 的寡聚化和磷酸化, 形成一种磷酸化的 RIPK3 招募并磷酸化 MLKL, 从而形成 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号传导复合物, 即膜复合体 II b (complex II b), 又称坏死小体, 随后易位至细胞质膜, 破坏膜完整性以致细胞膜破碎, 释放细胞内容物引起炎症反应^[26]。

坏死性凋亡已被公认为脑缺血和 CI/R 损伤后各种形式的细胞死亡之一, 在永久性 MCAO 模型以及体外糖氧剥夺 (oxygen and glucose deprivation, OGD) 条件中均发现 RIPK1 和 RIPK3 的增加以及 RIPK1/RIPK3 复合物的形成^[27]; 先前对实验性脑出血的研究认为 RIPK1 与神经元死亡和认知结果有关, 但坏死性凋亡的潜在作用仍未得到探索, 最近的研究表明, 在脑出血小鼠模型中检测到了 RIPK1 以及 MLKL 的活化, 并伴有脑水肿和血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 通透性增加, 这些结果的发生可能与神经元中 MLKL 依赖性坏死性凋亡的激活有关^[28]。

坏死抑素-1 (Nec-1) 是 RIPK1 的小分子抑制剂, Nec-1 能够逆转上述坏死性凋亡相关蛋白表达增加和核易位, 从而缓解脑水肿、改善海马突触结构^[29]。在此基础上, Nec-1 预处理可以通过抑制坏死性凋亡改善 MCAO 小鼠的学习记忆障碍、认知障碍和焦虑样行为, 并减轻海马 CA1 区神经元和白质损伤^[30]。另外, 有报道表明, 坏死性凋亡基因的基因修饰, 例如 siRNA RIPK3 和 MLKL 转染、shRNA RIPK1 转染, 可以减少 CI/R 后的脑梗死体积和神经功能缺损, 并且减轻由坏死性凋亡引起的炎症反应^[31-32]。由此可见, 坏死性凋亡的发生是引起 PSCI 的原因之一, 抑制坏死性凋亡可以有效预防/改善缺血性脑损伤动物模型的认知障碍并减少炎症反应, 为缺血性卒中的认知康复提供了潜在的治疗选择。

1.3 细胞焦亡

细胞焦亡是一种由消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 介导的促炎性 PCD 形式, 在焦亡过程中, 细胞发生肿胀、染色质浓缩、核固缩、DNA 损伤并伴有跨膜孔洞形成, 细胞内容物从跨膜孔洞释放到细胞外引起炎症反应^[33]。焦亡主要由两种途径引起, 有半胱天冬酶 1 (caspase-1) 参与的经典炎症小体途

径以及有人半胱天冬酶 4/5 (caspase-4/5) 和鼠半胱天冬酶 11 (caspase-11) 参与的非经典炎症小体途径^[34]。

经典焦亡途径以炎症小体的组装激活为起始事件,当模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 感受到细胞内外刺激后,PRRs 通过同型相互作用募集含有半胱天冬酶活化和募集结构域 (caspase recruitment domain, CARD) 的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC),组成一种多蛋白复合物,即炎症小体,随后作为平台将 caspase-1 寡聚化以诱导其激活^[35]。活化的 caspase-1 介导焦亡执行蛋白 GSDMD 的裂解和促炎细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18 (IL-18) 的成熟。截短的 GSDMD N-末端片段 (N-GSDMD) 质膜中成孔并释放细胞内容物从而导致细胞焦亡和炎症反应^[36]。与经典焦亡途径不同,非经典焦亡途径不需要炎症小体的激活,而是由来源于革兰氏阴性菌的细胞质脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 直接激活 caspase-4/5/11,活化的 caspase-4/5/11 切割 GSDMD 产生 N-GSDMD 以诱导细胞焦亡的发生^[37]。

除了 GSDMD, Gasdermins 家族其他成员也被报道了在细胞焦亡中的作用。研究发现, casapse-3 能切割 gasdermin E (GSDME), 从而在表达 GSDME 的细胞中将非炎性的细胞凋亡转化为焦亡; 同样的, 颗粒酶 B (granzyme B, Gzm B) 也可以通过与

caspase-3 相同的作用位点直接切割 GSDME 来激活靶细胞中 caspase 非依赖性焦亡^[38]。另外, 有研究证明, 颗粒酶 A (granzyme A, Gzm A) 可以切割 gasdermin B (GSDMB), 活化的 caspase-8 能够切割 GSDMD, 而后两者形成的 N 端结构域均能易位至细胞膜成孔, 进一步诱发焦亡发生^[39-40]。目前被证明的细胞焦亡途径如表 1 所示。

当缺血性脑卒中发生时, 缺血核心区的坏死细胞分泌损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 可以被 PRRs 识别从而诱导大脑神经元细胞焦亡, 引起炎症级联反应, 加重缺血性损伤和脑卒中后继发性病变^[41]。在 CI/R 诱导的 PSCI 小鼠模型中发现, 黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2) 基因敲除能够抑制细胞焦亡以及炎症反应的发生, 减少海马神经元丢失, 显著改善了小鼠的认知功能^[42]。因此证明, AIM2 炎症小体介导细胞焦亡参与 PSCI 的发生。同时, PSCI 也与核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (NLRP3) 炎症小体介导的焦亡有关, 研究证明, CI/R 损伤后小鼠脑组织中 NLRP3、ASC、裂解的 caspase-3 以及炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的蛋白表达增强, 使用 NLRP3 的药理学抑制剂 CY-09 抑制其激活可以下调焦亡相关蛋白的表达, 减少梗死面积, 缓解脑卒中后小鼠神经元焦亡并部分恢复小鼠的学习记忆能力^[43]。最近的研究关注了光生物调制 (PBM) 在改善脑卒中组织功能和促进再生方面的潜力, PBM 可以通过减弱

表 1 细胞焦亡途径
Table 1 Pathway of pyroptosis

途径 Pathway	诱发因素 Inducing factors	调控因子 Regulation factor	炎症小体 Inflammasomes
经典焦亡途径 ^[36] Canonical inflammasome pathway	病原相关分子模式, 损失相关分子模式, DNA, RNA, 毒素等 PAMPs, DAMPs, DNA, RNA, toxins, etc.	半胱天冬酶 1, 消皮素 D Caspase-1, GSDMD	NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 1, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、黑色素瘤缺乏因子 2 等 NLRP1, NLRP3, AIM2, etc.
非经典焦亡途径 ^[37] Non-canonical inflammasome pathway	脂多糖 Lipopolysaccharide	半胱天冬酶 4/5/11, 消皮素 D Caspase-4/5/11, GSDMD	/
凋亡相关半胱天冬酶途径 ^[38] Apoptosis-associated aspase pathway	化疗药物, 肿瘤坏死因子 Chemotherapy drugs, TNF	半胱天冬酶 3, 消皮素 E Caspase-3, GSDME	/
凋亡相关半胱天冬酶途径 ^[39-40] Apoptosis-associated caspase pathway	转化生长因子激酶 1, 受体相互作用蛋白激酶 1 TAK1, RIPK1	半胱天冬酶 8, 消皮素 D Caspase-8, GSDMD	/
颗粒酶 A 途径 ^[39-40] Grazyme A pathway	干扰素- γ $\uparrow$ IFN- γ $\uparrow$	颗粒酶 A, 消皮素 B Gzm A, GSDMB	/
颗粒酶 B 途径 ^[38] Grazyme B pathway	杀伤性淋巴细胞 Killer lymphocytes	颗粒酶 B, 半胱天冬酶 3, 消皮素 E Gzm B, caspase-3, GSDME	/

AIM2 炎症小体介导的焦亡,抑制海马体和皮层小胶质细胞极化来提高缺血性脑卒中后的空间学习和记忆能力^[44]。以上证据表明,细胞焦亡加重卒中后的脑损伤并参与 PSCI 病理生理过程,抑制细胞焦亡途径中关键蛋白分子的表达可以减轻炎症反应改善 PSCI,可能成为未来预防 PSCI 以及脑卒中后神经元焦亡的潜在靶标。

1.4 泛凋亡

在所有提出的 PCD 形式中,细胞凋亡、坏死性凋亡和细胞焦亡的分子机制更加明确,研究发现,这些死亡程序之间存在复杂的分子网络,越来越多的证据表明这 3 种途径之间存在着显著的串扰,例如抑制 caspase-8 能够将外源性细胞凋亡转变为坏死性凋亡,激活 caspase-8 能切割 GSDMD 诱发细胞焦亡^[45]。基于这些发现建立了“泛凋亡(PANoptosis)”的概念。PANoptosis 是一种形式独特的先天免疫炎性 PCD 途径,由 PANoptosome 复合物调节,具有焦亡、细胞凋亡和/或坏死性凋亡的关键特征,但这些特征不能单独由这 3 种 PCD 途径中的任何一种途径解释^[46]。PANoptosome 是一种多蛋白复合物,可作为来自焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡的关键分子参与的平台,其组装需要特定的触发因素来启动 PANoptosome 的形成,触发器激活特定传感器启动 PANoptosome 的组装,进一步调节焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡的下游蛋白 GSDM、caspase-3/7 以及 MLKL 来执行 PANoptosis,导致裂解性细胞死亡^[46]。PANoptosome 通常由传感器(如细胞质传感器 Z-DNA 结合蛋白(ZBP1)、NLRP3、AIM2 等)、适配器(如 ASC、FADD 等)和效应物(如 RIPK1、RIPK3、caspase-8、caspase-1 等)组成。此外,值得注意的是,不同的感染或刺激可能会形成不同成分的 PANoptosome^[47]。研究证明,ZBP1 的激活可以诱导 ZBP1-PANoptosome 的形成,从而启动 PANoptosis,而 ZBP1 的缺失可以完全抑制甲型流感病毒(IVA)感染诱导的 PANoptosis^[48]。最近的研究还表明,耶尔森菌感染期间会刺激形成以 RIPK1 为中心的 PANoptosome,新型镰刀菌和 HSVI 感染将引起 AIM2-PANoptosome 的形成^[49-50]。

最近,Yan 等^[51]通过从文献中挖掘的数据证明,在 CI/R 研究中,相同的模型条件下上述 3 种细胞死亡形式可以同时发生,MCAO 诱导的大鼠或小鼠 CI/R 损伤以及 OGD 诱导的神经细胞缺血缺氧损伤后,焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡并存,这符合

PANoptosis 定义中的关键特点。这表明在神经系统疾病中存在 PANoptosis 的可能性很大。然而,目前的研究主要集中在传染病上,尚未有相关研究报道 PSCI 体内或体外模型中的 PANoptosis,但在 PSCI 的病理生理机制中,炎症反应和免疫反应起到的重要作用与其在传染病中的作用类似,对于 PANoptosis 和 PANoptosome 的持续研究将为发现 PSCI 治疗靶点提供新的机会。

1.5 PARP-1 依赖性细胞死亡(Parthanatos)

多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP-1) 依赖性细胞死亡(Parthanatos)是一种新的 PCD 模式,可被氧化应激、缺血缺氧和炎症等诱导的 DNA 损伤激活。发生 Parthanatos 的细胞通常表现出坏死和凋亡样的形态改变,包括细胞膜完整性丧失、染色质浓缩和 DNA 片段化,但不同的是,Parthanatos 不会引起细胞和细胞器肿胀^[52]。

PARP-1 作为 DNA 损伤传感器,能够响应 DNA 损伤或氧化应激,起到 DNA 损伤修复的作用,然而,DNA 损伤严重时将引起 PARP-1 过度激活从而导致 Parthanatos。PARP-1 异常活化可以将神经元烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)作为底物合成大量多聚二磷酸腺苷核糖(poly adenosine-diphosphate-ribose, PAR),PAR 聚集引起线粒体通透性增加,导致凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)从线粒体释放,AIF 在细胞质中招募巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)并易位至细胞核中,进一步发生染色质浓缩并产生大量 15~50 kb 的 DNA 片段^[53]。同时,大量消耗 NAD 抑制线粒体 ATP 的合成,导致线粒体功能障碍并加重细胞损伤^[54]。此外,虽然 caspase 在 Parthanatos 晚期被激活,caspase 抑制剂不能抑制 Parthanatos 的发生,但 PARP-1 抑制剂或 PARP-1 基因敲除可以完全阻断 Parthanatos 发生^[55]。由此说明,Parthanatos 的发生依赖于 PARP-1 的激活,而不依赖于 caspase。

研究证明,Parthanatos 可以介导 CI/R 损伤中的细胞死亡。缺血性脑卒中发生后,释放大量兴奋性神经递质,谷氨酸过量释放激活 N 甲基-D 天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR),导致 Ca^{2+} 、一氧化碳(NO)和活性氧(ROS)产生,NO 与过氧化物迅速反应生成的过氧亚硝酸盐诱导染色体 DNA 损伤以触发 PARP-1 激活,进而启动

Parthanatos^[56]。先前的研究证明,PARP-1 的过度活化可能会改变谷氨酸受体-离子通道的通透性,从而导致海马 CA1 区神经元死亡^[57]。后进一步研究发现,CI/R 损伤导致模型大鼠大脑缺血皮质中 PARP-1 以及细胞核中 AIF 和 MIF 的蛋白表达水平升高,而黄芩素通过抑制 PARP-1/AIF 途径来抑制 PARP-1 的激活、AIF 和 MIF 的核易位,减少 Parthanatos 从而降低脑梗死体积,改善 MCAO 大鼠神经功能^[58]。据报道,PARP-1 抑制剂有效降低了 CI/R 诱导的损伤组织中促炎细胞因子水平,抑制 PARP-1 活性有利于通过靶向炎症反应来减少 CI/R 诱导的脑损伤,并改善 CI/R 损伤引起的认知障碍^[59]。Wan 等^[60]通过原核注射培养神经肽过表达的转基因小鼠,在 CI/R 损伤的转基因小鼠海马体中可发现,PARP-1 的激活减少,轴突和突触再生相关蛋白表达增加,海马细胞 Parthanatos 发生率降低,这表明抑制 Parthanatos 能够通过促神经组织再生,减轻空间学习和记忆缺陷。这些发现完善了 PSCI 的发生发展机制,可能为开发治疗 PSCI 的药物提供新的研究思路。

1.6 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡,以脂质过氧化为主要特征,当细胞内氧化与抗氧化调节系统失衡,脂质过氧化物大量积累,导致铁死亡发生,其形态特征表现为线粒体体积缩小、双层膜密度增加、线粒体嵴减少或消失、外膜破裂、细胞核大小正常和染色质不凝集^[61]。

铁死亡的发生机制涉及多种分子及代谢途径。血浆中 Fe^{3+} 与转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合,通过转铁蛋白受体 1 转运到细胞中并被金属还原酶 STEAP3 还原为 Fe^{2+} ,之后在二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 的作用下,将 Fe^{2+} 储存在细胞内不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 中。 Fe^{2+} 通过发生芬顿反应产生具有氧化能力的自由基,当细胞内铁过量时,大量自由基在酯氧合酶和 Fe^{2+} 的催化下与细胞磷脂的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 反应,产生大量的脂质过氧化物,进而导致细胞死亡^[62]。此外,嵌于细胞膜表面的 System Xc-是由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成的二聚体,负责将细胞内的谷氨酸 (glutamate) 运输至细胞外,并将等量的胱氨酸 (cystine) 输送到细胞内,胱氨酸进入细胞内被氧化成半胱氨酸 (cysteine),随后经谷氨酸-半胱氨酸连接酶

(glutamate-cysteine ligase, GCL) 和谷胱甘肽合成酶 (glutathione synthetase, GSS) 的催化合成抗氧化剂谷胱甘肽 (glutathione, GSH)^[53,62]。谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 在去除细胞内多余的脂质过氧化物过程中发挥重要作用,GPX4 能够将脂质过氧化物还原为相应的脂醇,使其失去过氧化物活性,起到防御细胞铁死亡的作用^[63]。

此外,最近研究发现,存在其他独立于 GPX4 的铁死亡防御系统。铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 利用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 将氧化型辅酶 Q10 (泛醌) 还原为具有抗氧化能力的活跃型辅酶 Q10 (泛醇),起到抑制脂质过氧化的作用;GTP 环化水解酶 1 (GTP cyclic hydrolase 1, GCH1) 产生亲脂性抗氧化剂四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4),其功能与泛醇类似,防止脂质过氧化^[64]。

近年来,一系列研究证实了铁死亡与 PSCI 有关。脑缺血后,一方面过度沉积的铁通过功能受损的 BBB 进入脑实质,通过芬顿反应促进 ROS 产生;另一方面 System Xc-受抑制导致细胞内半胱氨酸产生减少,从而导致 GSH 耗竭和 GPX4 活性降低,引起脂质过氧化,最终引发铁相关的细胞死亡,铁死亡的发生加重了脑组织损伤进而影响认知功能^[65]。研究证明,铁死亡抑制剂铁抑素 1 (Fer-1) 的治疗可减少炎症因子的释放,减轻 MCAO 引起的神经功能缺损^[66]。System Xc-中,SLC7A11 是抑制铁死亡的重要靶标,上调 SLC4A11 可以上调 GPX4 的表达,降低 CI/R 沙鼠大脑中的脂质过氧化水平,从而抑制海马神经元的铁死亡改善学习记忆能力^[67]。最新的研究发现,脂肪来源间充质干细胞 (ADSC-Exo) 中含有丰富的 miR-760-3p,可以调节铁死亡相关基因谷胱甘肽特异性 γ -谷氨酰环转移酶 1 (glutathione-specific γ -glutamylcyclotransferase 1, CHAC1) 的表达。经鼻给予 ADSC-Exo 治疗可以使 miR-760-3p 靶向神经元中的 CHAC1,通过下调其表达来抑制神经元的铁死亡,进而改善小鼠缺血性脑卒中后神经行为缺陷^[68]。综上,抑制脑卒中后的铁死亡可以有效改善认知功能,证明铁死亡可以作为 PSCI 的治疗靶点,目前研究主要通过抑制铁死亡氨基酸代谢途径来改善神经功能,未来可进一步着眼于其他铁死亡途径,为 PSCI 的治疗开辟新前景。

2 PCD 之间的串扰

以上 PCD 途径在多个水平上相互连接,级联共存,它们之间的串扰是不可避免且必要的,虽然每个 PCD 途径已经被阐明具有独特的分子特征,但不同形式的 PCD 确实存在共同的途径和分子特征,并且在细胞内复杂串扰网络中广泛地相互作用,一种途径可以补偿另一种途径,或多种途径在同一细胞中起作用。例如,铁死亡标志性事件铁超载可以导致线粒体通透性过渡孔打开,从而加剧 RIPK1 磷酸化并导致坏死性凋亡^[69]。热休克蛋白 90 (small heat shock protein 90, HSP90) 含有 6 个半胱氨酸,在 OGD 损伤期间表达增加,研究证明, HSP90 通过促进 RIPK1 磷酸化和抑制 GPX4 活化来诱导坏死性凋亡和铁死亡^[69]。HSP90 作为坏死性凋亡和铁死亡之间的共同调节节点,是潜在的治疗靶点。此外, caspase-8 既是外源性凋亡信号平台 DISC 的组成部分,又是胞质 TNF 诱导的膜复合体 II a 的一部分,说明其在细胞死亡途径的调节中具有复杂的作用。若 caspase-8 被激活,它通过切割 RIPK1 负调控坏死性凋亡,激活下游 caspase-3/7 并促进 tBID 形成,进入细胞凋亡模式;若 caspase-8 被抑制,将形成坏死小体,最终导致坏死性凋亡。除此之外,活化的 caspase-8 也可以切割 GSDMD 引起细胞焦亡^[45,70]。因此, caspase-8 的激活是细胞死亡途径中

的一个关键事件。细胞焦亡与坏死性凋亡之间的联系还体现在炎症小体的激活上, Frank 等^[24] 的研究数据证实了 caspase-1/4/5/11 诱导的 GSDMD 跨膜孔洞或 MLKL 诱导的膜损伤都会导致 K⁺ 外排从而激活 NLRP3 炎症小体以驱动炎症反应。

由此可知,相关研究已经证明了 PCD 在脑稳态中的作用以及它们之间存在串扰,但串扰在 PSCI 中的机制尚不清楚,阐明这种串扰背后的分子机制不仅有助于全面了解细胞死亡机制,而且还有助于发现治疗 PSCI 新药物的治疗靶点。以 caspase-8 为中心的 PCD 串联机制如图 1 所示。

3 小结和展望

PCD 在 PSCI 的作用机制一直是该领域的研究热点,脑卒中后发生 PCD 不仅会破坏大脑正常组织结构及功能,也可能引起炎症反应等病理过程,从而加重卒中后组织损伤进而引起认知功能障碍。既往实验室研究发现,使用中药、西药、靶向抑制剂以及组织工程等技术抑制细胞死亡,可以通过抑制炎症反应、降低氧化应激水平、增加海马树突棘、减轻白质损伤等途径有效改善认知障碍,为 PCD 参与 PSCI 的发生发展提供了临床前研究证据(表 2)。综上可知,PCD 是脑卒中发生后引起的重要病理机制之一,及时调控 PCD 的发生对于 PSCI 的预防和治疗有着重要意义。文章基于细胞凋亡、坏死性凋

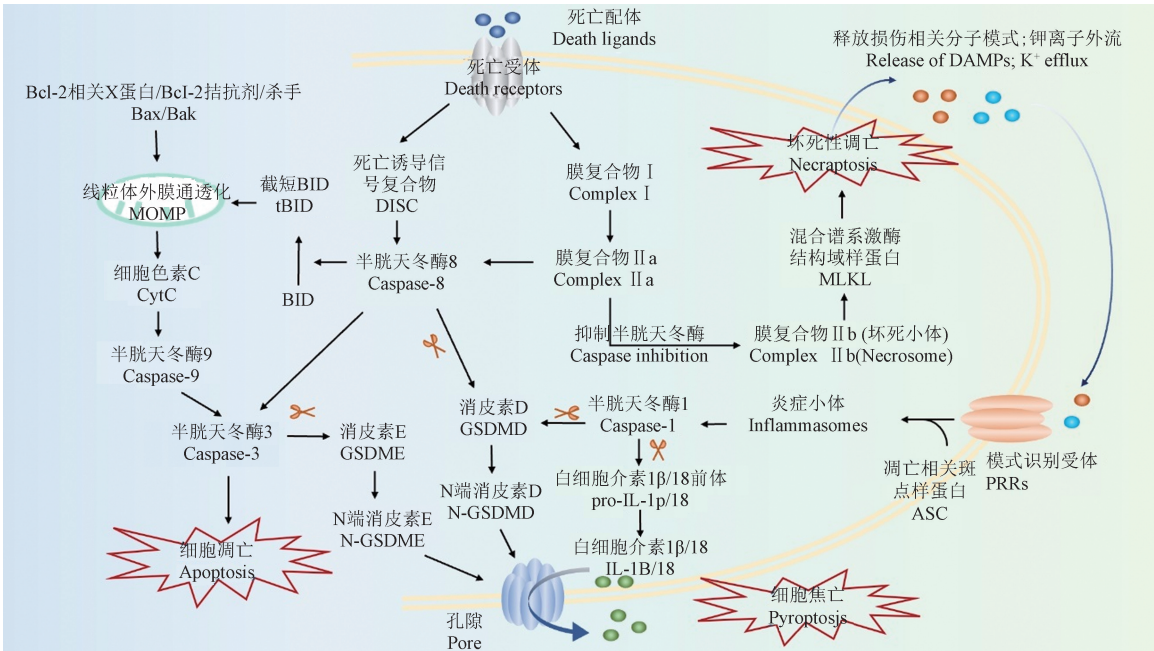


图 1 以 caspase-8 为中心的 PCD 串扰机制

Figure 1 PCD crosstalk mechanism centered on caspase-8

表 2 抑制 PCD 改善 PSCI 的作用机制
Table 2 Mechanism of regulating PCD to improve PSCI

抑制细胞死亡 Inhibits cell death	干预 Intervention	影响 Impact	结局 Outcome
	舒宁注射液 ^[17-18] SXNI	抑制炎症反应,降低氧化应激水平,减少大脑海马神经元凋亡 Inhibit the inflammatory reaction, reduce oxidative stress levels, reduce apoptosis of hippocampal neurons in the brain	改善缺血再灌注损伤 Improve ischemia-reperfusion injury
	Alisol A 24-乙酸酯 ^[19] Alisol A 24-acetate	激活 PI3K/AKT 信号通路,增加海马神经元树突棘,减少神经元凋亡 Activate the PI3K/AKT signaling pathway, increased dendritic spines of hippocampal neurons, reduces neuronal apoptosis	提高学习记忆能力 Improve learning and memory ability
细胞凋亡 Apoptosis	miR-203a-3p, miR-153-3p ^[20]	抑制 SRC/MAPK 信号通路,缓解细胞凋亡 Inhibit the SRC/MAPK signaling pathway, relieve apoptosis	改善认知缺陷 Improve cognitive deficits
	氟西汀 ^[21] Fluoxetine	GRP-78、caspase-12、CHOP 及 caspase-3 表达下调,抑制内质网应激,减少海马神经元凋亡 Expressions of GRP-78, caspase-12, CHOP and caspase-3 was down-regulated, inhibit endoplasmic reticulum stress, reduce hippocampal neuronal apoptosis	减轻认知和神经行为障碍 Relieve cognitive and neurobehavioral disorders
坏死性凋亡 Necroptosis	坏死抑素-1 ^[29-30] Nec-1	RIPK1、RIPK3 及 MLKL 表达上调,抑制核易位,缓解脑水肿改善海马突触结构,减轻海马 CA1 区神经元和白质损伤 Upregulation of RIPK1, RIPK3 and MLKL expressions, inhibition of nuclear translocation, relieve cerebral edema and improve hippocampal synaptic structure, reduce neuronal and white matter damage in the CA1 region of the hippocampus	改善认知功能和焦虑样行为 Improve cognitive function and anxiety-like behavior
	siRNA RIPK3 和 MLKL 转染, shRNA RIPK1 转染 ^[31-32] siRNA RIPK3 and MLKL transfection, shRNA RIPK1 transfection	减少脑梗死体积,减轻炎症反应 Reduce the volume of cerebral infarction, reduce inflammation	改善认知缺陷 Improve cognitive deficits
	AIM2 基因敲除 ^[42] AIM2 gene knockout	抑制细胞焦亡和炎症反应,减少海马神经元丢失 Inhibit pyroptosis and inflammatory responses, reduce hippocampal neuronal loss	改善认知功能 Improve cognitive function
细胞焦亡 Pyroptosis	CY-09 ^[43]	抑制 NLRP3 激活,ASC 及 caspase-3 表达下调;炎症因子 IL-1 β 、IL-18 表达下调,减少梗死体积,缓解神经元焦亡 Inhibit NLRP3 activation, downregulation of ASC and caspase-3 expression; Expressions of inflammatory factors IL-1 β and IL-18 is down-regulated, reduce infarct volume, relieve neuronal pyroptosis	恢复部分记忆能力 Restore partial memory ability
	光生物调制 ^[44] PBM	抑制 AIM2 介导的细胞焦亡,抑制小胶质细胞极化 Inhibit AIM2-mediated cell pyroptosis, inhibit microglial polarization	提高空间学习和记忆能力 Improve spatial learning and memory
	黄芩 ^[58] Baicalein	抑制 PARP-1 的激活,减少核易位,减少脑梗死体积 Inhibit the activation of PARP-1, reduce nuclear translocation, reduce cerebral infarction volume	改善神经功能 Improve neurological function
PARP-1 依赖性细胞死亡 Parthanatos	PJ34 ^[59]	降低促炎因子水平,缓解炎症反应 Reduce the level of pro-inflammatory factors, relieve inflammatory response	改善认知障碍 Improve cognitive impairment
	原核注射神经肽 ^[60] Prokaryotic injection of neuropeptides	PARP-1 激活减少,轴突和突触再生;海马细胞死亡发生率降低 Decrease PARP-1 activation, axon and synaptic regeneration; Incidence of hippocampal cell death was reduced	减轻空间学习和记忆缺陷 Alleviate spatial learning and memory deficits
	铁抑素-1 ^[66] Ferrostatin-1	减少炎症因子释放 Reduce the release of inflammatory factors	减轻神经功能缺损 Relieve neurological deficits
铁死亡 Ferroptosis	高良姜 ^[67] Galangin	SLC4A11 及 GPX4 表达上调,降低脂质过氧化水平,抑制海马神经元铁死亡 SLC4A11 and GPX4 expressions were up-regulated, reduce lipid peroxidation levels, inhibit hippocampal neuronal ferroptosis	改善学习记忆障能力 Improve learning and memory impairment
	miR-760-3p ^[68]	CHAC1 表达下调,抑制神经元铁死亡 CHAC1 expression was down-regulated, inhibit neuronal ferroptosis	改善神经行为缺陷 Improve neurobehavioral deficits

亡、细胞焦亡、泛凋亡、PARP-1 依赖性细胞死亡和铁死亡的发生机制,探讨并总结了抑制 PCD 改善 PSCI 的作用机制,另外,PCD 间存在的串扰联系为未来研究提供了新的思路,PCD 的精确调控可能未来在治疗 PSCI 中具有无限潜力。

但目前仍有需要继续研究并解决的部分:(1)随着对细胞死亡模式的不断探索,新的细胞死亡途径仍不断被发现,铜死亡、失巢凋亡、双硫死亡等新型细胞死亡形式在 PSCI 中的作用尚未见报道,亟需进一步研究。(2)值得注意的是,在一定条件下,多种类型的 PCD 途径可以同时发生,其之间的串扰需要进一步研究。目前许多实验室研究或干预措施仅针对单独的信号级联,忽略了不同细胞死亡途径之间的串扰,因此在治疗 PSCI 时同时靶向多个 PCD 途径可能是一种新策略。(3)有关调节细胞死亡改善 PSCI 的研究还停留在临床前阶段,尚未能很好地转化为临床,仍需要全面研究 PCD 途径的确切机制,不断揭示 PCD 在 PSCI 中发挥的具体作用以及它们之间的串扰。

参考文献:

- [1] O'SULLIVAN M J, LI X, GALLIGAN D, et al. Cognitive recovery after stroke: memory [J]. Stroke, 2023, 54(1): 44-54.
- [2] MORENO M, MINJAREZ C, VIGIL J, et al. Differences in hippocampal plasticity and memory outcomes in anterior versus posterior cerebellar stroke [J]. Neurobiol Dis, 2022, 168: 105701.
- [3] MOUJALLED D, STRASSER A, LIDDELL J R. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases [J]. Cell Death Differ, 2021, 28(7): 2029-2044.
- [4] ZHANG Q, JIA M, WANG Y, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Neurochem Res, 2022, 47(12): 3525-3542.
- [5] 邓寒冰,李春琴,张黎,等.基于 NLRP3/caspase-1 研究电针刺激对脑卒中大鼠小胶质细胞形态转换及神经元凋亡的影响[J].中国比较医学杂志,2021,31(2):51-57.
DENG H B, LI C Q, ZHANG C, et al. Electroacupuncture stimulation regulates the morphological transformation and neuronal apoptosis of microglia in rats following stroke via NLRP3/caspase-1 signaling [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 51-57.
- [6] JAIN M V, PACZULLA A M, KLONISCH T, et al. Interconnections between apoptotic, autophagic and necrotic pathways; implications for cancer therapy development [J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(1): 12-29.
- [7] NÖSSING C, RYAN K M. 50 years on and still very much alive: 'Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging

- implications in tissue kinetics' [J]. Br J Cancer, 2023, 128(3): 426-431.
- [8] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 85-100.
- [9] LI K, VAN DELFT M F, DEWSON G. Too much death can kill you: inhibiting intrinsic apoptosis to treat disease [J]. EMBO J, 2021, 40(14): e107341.
- [10] MAHDIZADEH S J, THOMAS M, ERIKSSON L A. Reconstruction of the fas-based death-inducing signaling complex (DISC) using a protein-protein docking meta-approach [J]. J Chem Inf Model, 2021, 61(7): 3543-3558.
- [11] KETELUT-CARNEIRO N, FITZGERALD K A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis-oh my! the many ways a cell can die [J]. J Mol Biol, 2022, 434(4): 167378.
- [12] ZHANG J, GUO J, YANG N, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(12): 1051.
- [13] WANG H, ZHANG M, LI J, et al. Gut microbiota is causally associated with poststroke cognitive impairment through lipopolysaccharide and butyrate [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 76.
- [14] LI Z, XIAO G, WANG H, et al. A preparation of *Ginkgo biloba* L. leaves extract inhibits the apoptosis of hippocampal neurons in post-stroke mice via regulating the expression of Bax/Bcl-2 and Caspase-3 [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 280: 114481.
- [15] LEE H Y, SONG S Y, HWANG J, et al. Very early environmental enrichment protects against apoptosis and improves functional recovery from hypoxic-ischemic brain injury [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1019173.
- [16] RADAK D, KATSIKI N, RESANOVIC I, et al. Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(2): 115-122.
- [17] CUI Q, ZHANG Y L, MA Y H, et al. A network pharmacology approach to investigate the mechanism of Shuxuening injection in the treatment of ischemic stroke [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 257: 112891.
- [18] LI Z, WANG H, XIAO G, et al. Recovery of post-stroke cognitive and motor deficiencies by Shuxuening injection via regulating hippocampal BDNF-mediated Neurotrophin/Trk Signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111828.
- [19] LU T, LI H, ZHOU Y, et al. Neuroprotective effects of alisol A 24-acetate on cerebral ischaemia-reperfusion injury are mediated by regulating the PI3K/AKT pathway [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 37.
- [20] LI Y, PENG B, LI Y, et al. MiR-203a-3p/153-3p improves cognitive impairments induced by ischemia/reperfusion via blockade of SRC-mediated MAPK signaling pathway in ischemic stroke [J]. Chem Biol Interact, 2022, 358: 109900.
- [21] XU F, ZHANG G, YIN J, et al. Fluoxetine mitigating late-stage cognition and neurobehavior impairment induced by cerebral ischemia reperfusion injury through inhibiting ERS-mediated

- neurons apoptosis in the hippocampus [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 370: 111952.
- [22] DE ALMAGRO MC, VUCIC D. Necroptosis: pathway diversity and characteristics [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 39: 56–62.
- [23] LIAO S, APAIJAI N, CHATTIPAKORN N, et al. The possible roles of necroptosis during cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injury [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 695: 108629.
- [24] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 99–114.
- [25] NI H M, CHAO X, KASEFF J, et al. Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3 (RIPK3)-mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL)-mediated necroptosis contributes to ischemia-reperfusion injury of steatotic livers [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(7): 1363–1374.
- [26] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106–1121.
- [27] NI Y, GU W W, LIU Z H, et al. RIP1K contributes to neuronal and astrocytic cell death in ischemic stroke via activating autophagic-lysosomal pathway [J]. *Neuroscience*, 2018, 371: 60–74.
- [28] LULE S, WU L, SARRO-SCHWARTZ A, et al. Cell-specific activation of RIPK1 and MLKL after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(7): 1623–1633.
- [29] LI Y, ZOU C, CHEN C, et al. Myeloid-derived MIF drives RIPK1-mediated cerebrovascular endothelial cell death to exacerbate ischemic brain injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(5): e2219091120.
- [30] CHEN Y, ZHANG L, YU H, et al. Necrostatin-1 improves long-term functional recovery through protecting oligodendrocyte precursor cells after transient focal cerebral ischemia in mice [J]. *Neuroscience*, 2018, 371: 229–241.
- [31] NAITO MG, 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.
- [32] ZHANG Y, LI M, LI X, et al. Catalytically inactive RIP1 and RIP3 deficiency protect against acute ischemic stroke by inhibiting necroptosis and neuroinflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 565.
- [33] YANG K, BAO T, ZENG J, et al. Research progress on pyroptosis-mediated immune-inflammatory response in ischemic stroke and the role of natural plant components as regulator of pyroptosis: a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 113999.
- [34] KIST M, VUCIC D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications [J]. *EMBO J*, 2021, 40(5): e106700.
- [35] ZHENG Y, XU X, CHI F, et al. Pyroptosis: a newly discovered therapeutic target for ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1625.
- [36] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [37] WRIGHT S S, VASUDEVAN S O, RATHINAM V A. Mechanisms and consequences of noncanonical inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167245.
- [38] ZHANG Z, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415–420.
- [39] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548.
- [40] ZHENG Z, DENG W, BAI Y, et al. The lysosomal rag-regulator complex licenses RIPK1 and caspase-8-mediated pyroptosis by *Yersinia* [J]. *Science*, 2021, 372(6549): eabg0269.
- [41] Dong Z, Pan K, Pan J, et al. The possibility and molecular mechanisms of cell pyroptosis after cerebral ischemia [J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(6): 1131–1136.
- [42] KIM H, SEO J S, LEE S Y, et al. AIM2 inflammasome contributes to brain injury and chronic post-stroke cognitive impairment in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 765–776.
- [43] SUN R, PENG M, XU P, et al. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) regulates NLRP3-mediated neuronal pyroptosis following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 330.
- [44] 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.
- [45] KESAVARDHANA S, SUBBARAO MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567–595.
- [46] WANG Y, KANNEGANTI T D. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: a mechanistic compendium of programmed cell death pathways [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 4641–4657.
- [47] PANDIAN N, KANNEGANTI T D. PANoptosis: a unique innate immune inflammatory cell death modality [J]. *J Immunol*, 2022, 209(9): 1625–1633.
- [48] KARKI R, SUNDARAM B, SHARMA B R, et al. ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(3): 109858.
- [49] SUBBARAO MALIREDDI R K S, KESAVARDHANA S, KARKI R, et al. RIPK1 distinctly regulates *Yersinia*-induced inflammatory cell death, PANoptosis [J]. *Immunohorizons*, 2020, 4(12): 789–796.
- [50] LEE S, KARKI R, WANG Y, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence [J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 415–419.

- [51] YAN W T, YANG Y D, HU X M, et al. Do pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) exist in cerebral ischemia? Evidence from cell and rodent studies [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8): 1761–1768.
- [52] HUANG P, CHEN G, JIN W, et al. Molecular mechanisms of parthanatos and its role in diverse diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7292.
- [53] PENG F, LIAO M, QIN R, et al. Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 286.
- [54] ANDRABI S A, UMANAH G K, CHANG C, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-dependent energy depletion occurs through inhibition of glycolysis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(28): 10209–10214.
- [55] WANG Y, LUO W, WANG Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response [J]. *DNA Repair*, 2019, 81: 102651.
- [56] LIU S, LUO W, WANG Y. Emerging role of PARP-1 and PARthanatos in ischemic stroke [J]. *J Neurochem*, 2022, 160(1): 74–87.
- [57] GERACE E, MASI A, RESTA F, et al. PARP-1 activation causes neuronal death in the hippocampal CA1 region by increasing the expression of Ca(2+)-permeable AMPA receptors [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 70: 43–52.
- [58] LI W H, YANG Y L, CHENG X, et al. Baicalein attenuates caspase-independent cells death via inhibiting PARP-1 activation and AIF nuclear translocation in cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. *Apoptosis*, 2020, 25(5/6): 354–369.
- [59] JIAO Y, LI G. PARP inhibitor PJ34 ameliorates cognitive impairments induced by transient cerebral ischemia/reperfusion through its anti-inflammatory effects in a rat model [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 764: 136202.
- [60] WAN K, MAO F, LI Q, et al. Neuritin-overexpressing transgenic mice demonstrate enhanced neuroregeneration capacity and improved spatial learning and memory recovery after ischemia-reperfusion injury [J]. *Aging*, 2020, 13(2): 2681–2699.
- [61] TONG L, YU H, HUANG X, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches [J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 60.
- [62] XU T, DING W, JI X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4900–4912.
- [63] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401–2421.
- [64] STOCKWELL B R, JIANG X, GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 478–490.
- [65] DATTA A, SARMAH D, MOUNICA L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(6): 1185–1202.
- [66] XU Y, LIU Y, LI K, et al. COX-2/PGE2 pathway inhibits the ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1619–1631.
- [67] GUAN X, LI Z, ZHU S, et al. Galangin attenuated cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibition of ferroptosis through activating the SLC7A11/GPX4 axis in gerbils [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118660.
- [68] WANG Y, NIU H, LI L, et al. Anti-CHAC1 exosomes for nose-to-brain delivery of miR-760-3p in cerebral ischemia/reperfusion injury mice inhibiting neuron ferroptosis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 109.
- [69] ZHOU Y, LIAO J, MEI Z, et al. Insight into crosstalk between ferroptosis and necroptosis: novel therapeutics in ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9991001.
- [70] BEDOUI S, HEROLD M J, STRASSER A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11): 678–695.

[收稿日期] 2023-07-11