

•综述•

细胞衰老在脊髓损伤中的作用及其调控机制

陈智恒 钱宇轩 连小峰

摘要 脊髓损伤作为严重的致残性中枢神经系统损伤性疾病,在给患者带来灾难性影响的同时,也会给社会带来沉重的医疗负担。尽管有关脊髓损伤治疗的基础研究已经取得显著进展,但多数疗法尚未能从实验室研究转化到临床应用。近期研究表明,细胞衰老在脊髓损伤的病理生理学进程中扮演着重要的角色。该文拟对脊髓损伤中细胞衰老调控机制的研究进展进行综述,为探究通过减轻细胞衰老来促进脊髓损伤修复的新方法提供理论依据。

关键词 脊髓损伤;细胞衰老;神经系统疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2024.04.012

创伤性脊髓损伤是一种严重的神经系统损伤性疾病,往往会破坏神经传导纤维的上下通路,从而对感觉、运动及自主神经功能造成不可逆的损害,给患者的生活及工作带来毁灭性的影响^[1-2]。迄今为止,脊髓损伤后的神经修复仍是世界性难题。尽管已有诸多相关研究对脊髓损伤的病理生理进程以及后续的修复治疗有了较为深入的了解,然而遗憾的是,目前大部分研究仍停留于基础研究阶段,临床研究进展仍微乎其微^[3]。随着医学技术的不断发展和社会的不断进步,脊髓损伤患者整体寿命有所延长,导致脊髓损伤后的相关治疗与护理费用随之增加。由此可见,脊髓损伤在给患者及其家庭带来严重的身心损害同时,也给全社会医疗保障体系带来了巨大的负担^[4]。在脊髓损伤的修复研究中取得进一步突破,是患者、家庭乃至全社会的迫切需要。

根据病理过程不同,脊髓损伤可分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤包括交通事故、跌倒、高空坠落及运动相关的损伤等,在最初的创伤事件发生后,致伤因素会即刻导致脊髓损伤局部的神经轴突、神经元和胶质细胞发生不可避免的机械性损伤;继发性损伤则是在原发性损伤后数小时至数天,包括神经元在内的中枢神经系统会在损伤区域发生局灶性损害和血脊髓屏障破坏,从而导致炎症细胞、细胞因子和血管活性肽进入受损区域,并引发更为复杂的炎症级联反应,进

一步导致大量的神经元凋亡以及残存的神经纤维脱髓鞘。因此,如何最大程度减轻继发性损伤是治疗脊髓损伤的关键。研究发现,细胞衰老与继发性脊髓损伤密切相关。因此,本文拟对脊髓损伤中细胞衰老调控机制的研究进展进行综述。

1 细胞衰老定义及表现

细胞衰老最早于1961年由Hayflick和Moorhead提出。他们在体外实验中发现,在进入被称为复制衰老的不可逆生长停滞阶段之前,正常培养的人类成纤维细胞分裂能力会受到限制^[5]。因此,他们提出了一种假设,即组织老化是由细胞逐渐失去增殖能力引起的,而这对于及时替换随时间自然积累的受损细胞至关重要。然而,直到近几十年,细胞衰老的相关研究才取得实质性进展。

近年来越来越多的研究表明,细胞衰老是一种由端粒功能障碍、癌基因激活和持续的DNA损伤等应激损伤或某些生理过程发生改变引发的细胞状态,表现为细胞衰老相关分泌表型(SASP)和大分子的损伤以及代谢相关途径的改变,最终导致不可逆的细胞周期停滞或延长^[6]。尤其是衰老细胞分泌的SASP会作用于周围细胞,进一步重塑微环境,从而加重组织损伤^[7]。研究证实,细胞衰老不仅与退行性疾病有关,而且在延缓伤口愈合、削弱组织可塑性和抑制组织再生中均扮演着重要角色^[8-9]。有研究显示,尽管SASP在适宜时间内存在有利于组织发育和修复及免疫细胞募集,但持续存在可能会引发慢性炎症,且SASP可能与多个衰老器官的功能障碍密切相关,即通过限制干细胞和祖细胞的增殖潜力来影响组织再生^[10]。

作者单位:200233, 上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科

通信作者:连小峰 E-mail: lianxiaofeng@shsmu.edu.cn

*陈智恒、钱宇轩均为本文的第一作者

2 细胞衰老在神经系统疾病中的作用

多种神经疾病模型研究证实,神经细胞会发生细胞衰老现象,逆转神经细胞的衰老表型改变可以有效促进神经系统疾病的修复。

近年来有大量研究表明,细胞衰老会广泛参与到多种神经系统退行性疾病中。慢性炎症与氧化应激往往是多发性硬化症的重要致病因素,而细胞衰老是慢性炎症的重要来源之一,衰老细胞会分泌各种促炎因子、趋化因子和活性氧,从而促进慢性炎症环境的形成。Nicaise 等^[11]对多发性硬化症患者脑组织尸检样本进行免疫染色,发现神经祖细胞会在脱髓鞘病变区域特异性表达细胞衰老标志物 p16Ink4a,而少突胶质细胞祖细胞的再生能力降低可能与神经祖细胞发生衰老相关,抑制神经祖细胞发生衰老则可有效促进少突胶质细胞的成熟。此外,细胞衰老可能与阿尔兹海默症的发展密切相关。Hussong 等^[12]的研究表明,可溶的致病性 tau 蛋白积聚会被脑血管内皮细胞吞噬内化,可能诱发微管蛋白系统的不稳定,并阻断内皮细胞中一氧化氮合酶的激活,从而引起内皮细胞发生细胞衰老,增强周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A (CDKN1A) 与 SASP 相关表型的表达,并最终介导脑微血管功能障碍。

细胞衰老也会在神经系统的损伤性疾病中发挥重要作用。Borgonetti 等^[13]对选择性神经损伤 (SNI) 模型进行研究,发现与未损伤侧相比,损伤侧的脊髓背角中细胞衰老的主要标志物 β -半乳糖苷酶 (β -gal) 水平显著升高,而在使用药物抑制细胞衰老后,该侧脊髓背角中 β -gal 水平显著下降,同时疼痛和焦虑等 SNI 相关症状也明显缓解,从而证实细胞衰老在 SNI 中发挥重要作用。也有研究发现,视神经损伤模型的视网膜神经节细胞 β -gal 阳性率以及 P21 和 P53 等细胞衰老编码基因的表达水平均会显著上升,而采用褪黑素进行治疗则可显著减弱细胞衰老相关的表型改变,并减少视网膜神经节细胞的凋亡数量^[14]。Shen 等^[15]的研究进一步证实了细胞衰老与神经损伤的相关性,他们对从美国国家生物技术信息中心获得的大鼠坐骨神经残端 (SRP113121) 的损伤后基因表达模式进行分析,发现在神经损伤发生后 P16 和 P21 等衰老相关基因表达均显著上调。此外,他们还构建了坐骨神经损伤模型,发现损伤后衰老相关基因 CDKN1A、CDKN2A、共济失调毛细血管扩张突变

基因 (ATM) 和周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK1) 的 mRNA 表达水平均有升高,同时损伤后坐骨神经残端中许旺细胞的细胞衰老标志物 p16 阳性率也显著上升。然而,细胞衰老如何影响神经系统相关疾病,以及在不同疾病的不同阶段中各种类型细胞的细胞衰老是否相互影响,均有待进一步深入研究。

3 细胞衰老在脊髓损伤中的作用

近年来,脊髓损伤的相关研究均可证实细胞衰老现象的存在。在脊髓损伤发生后的早期,病变周围灰质中的神经元即广泛显现衰老的特征,即衰老细胞的清除效率低下,会导致慢性炎症状态下旁分泌衰老的持续加重,从而引发炎症的级联反应,并最终导致脊髓神经再生失败与瘢痕形成。在脊髓损伤发生后,在小胶质细胞与星形胶质细胞之间也会出现细胞衰老表型,这些细胞持续分泌的促炎因子可以共同塑造损伤后的炎症反应微环境,并会对脊髓损伤后的氧化应激与神经元凋亡产生重要影响。内皮细胞可以影响神经血管单元的组成以及中枢神经系统的维护,它们会与周细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元等相互联系,并在维持神经系统稳态和促进神经功能修复方面发挥关键作用。脊髓损伤发生后,衰老内皮细胞之间的紧密连接会被破坏,可导致血管通透性增加和正常血管功能受损,从而进一步影响脊髓损伤后的功能恢复。事实上,细胞的持续衰老是器官修复过程的重要决定因素,脊髓损伤中衰老细胞的持续积累会对神经再生与损伤后功能恢复造成巨大影响,因此对细胞衰老进行靶向治疗可有效改善脊髓损伤的自然进程,为临床上治疗脊髓损伤提供全新的视角。

4 细胞衰老对脊髓损伤的调控机制

细胞衰老对脊髓损伤的具体调控机制较为复杂,DNA 损伤、线粒体功能障碍和氧化应激等多种因素均可诱发细胞衰老。然而,脊髓损伤如何诱导细胞衰老的具体机制仍不甚清楚。Zou 等^[16]的研究表明,在脊髓损伤发生后,核苷酸切除修复交叉互补基因 6 (ERCC6) 会在小胶质细胞中呈特异性高表达,而敲低 ERCC6 则可以有效抑制小胶质细胞发生细胞衰老,并下调 P21 和 P27 的表达,从而有效减弱小胶质细胞发生氧化应激与凋亡,缓解神经炎症,最终对神经元损伤起到修复作用。Paramos-de-Carvalho 等^[17]的研究显示,在脊

髓损伤发生后的斑马鱼脊髓病变周围区域内 β -gal 阳性细胞显著增加,并在损伤后 15 d 达到高峰,而在损伤后 60 d 恢复至基础水平;而在脊髓损伤发生后的鼠脑病变周围区域内 β -gal 阳性细胞也会出现,并且也会在 15 d 达到峰值,但到 60 d 时仍会进一步积累,可达假手术组的 4 倍。这一差别可能与不同模型动物的早期衰老细胞清除效率差异有关。更重要的是,他们在各个时间点对不同年龄的动物模型进行比较,发现未损伤脊髓处的 β -gal 阳性细胞数量保持不变,从而证实细胞衰老是由损伤而非年龄驱动的。此外,他们还观察到小鼠模型和斑马鱼模型的 CDKN1A 和 P53 表达量均有显著上升,从而证实衰老表型的存在。而他们对 β -gal 与神经元核心抗原 (NeuN) 的共定位显示,衰老细胞大部分为神经元细胞,使用 ABT-263 抑制细胞衰老则可以显著改善小鼠脊髓损伤后的运动、感觉和膀胱功能障碍,并减轻炎症反应与瘢痕形成,起到神经修复的作用。Lin 等^[18]的研究同样发现,脊髓损伤后小鼠的脊髓前角灰质中有大量 β -gal 阳性细胞随着时间推移而呈现累积趋势,并且星形胶质细胞的衰老与 Yes 相关蛋白 (YAP) 的下调和失活密切相关,而 P75 的缺失可有效抑制星形胶质细胞的过早衰老。Li 等^[19]的研究则发现,作为神经血管单元的重要组成部分,脊髓损伤后的脊髓微血管内皮细胞的衰老表型改变可能与 KDM6A 上调密切相关,特异性敲除小鼠内皮细胞的 KDM6A 则可以使内皮细胞衰老表型显著减少,轴突再生显著增强且功能明显改善, KDM6A 可能通过直接靶向钙调钙素 1 (CNN1) 调节内皮细胞衰老,并改善内皮细胞的活性。此外,他们还发现水凝胶联合抗衰老药物达沙替尼和槲皮素可以显著抑制内皮细胞发生细胞衰老,有效改善局部炎症微环境,从而促进脊髓损伤后的轴突再生和神经功能恢复。

5 结语

衰老细胞的持续累积或与早期清除效率低下导致的旁分泌衰老及炎症环境相关。然而,不同的脊髓损伤模型研究显示细胞衰老的自然进程不尽相同,因此脊髓损伤后不同种类细胞衰老的时间谱系仍有待进一步研究。但是毫无疑问,细胞衰老在脊髓损伤的发展过程中占据极其重要的地位,而基于减轻细胞衰老的脊髓损伤治疗方法无疑代表了有较大潜力的方向,值得不断探索。

参考文献

- [1] Badhiwala JH, Wilson JR, Fehlings MG. Global burden of traumatic brain and spinal cord injury[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(1): 24-25.
- [2] Hutson TH, Di Giovanni S. The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(12): 732-745.
- [3] Silvestro S, Bramanti P, Trubiani O, et al. Stem cells therapy for spinal cord injury: an overview of clinical trials[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 659.
- [4] Reinhardt JD, Zheng Y, Xu G, et al. People with spinal cord injury in China[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2017, 96(2 Suppl 1): S61-S65.
- [5] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res, 1961, 25: 585-621.
- [6] Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular senescence: defining a path forward[J]. Cell, 2019, 179(4): 813-827.
- [7] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via the activation of CD38⁺ macrophages[J]. Nat Metab, 2020, 2(11): 1265-1283.
- [8] Duan JL, Ruan B, Song P, et al. Shear stress-induced cellular senescence blunts liver regeneration through Notch-sirtuin 1-P21/P16 axis[J]. Hepatology, 2022, 75(3): 584-599.
- [9] Moiseeva V, Cisneros A, Sica V, et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration[J]. Nature, 2023, 613(7942): 169-178.
- [10] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 75-95.
- [11] Nicaise AM, Wagstaff LJ, Willis CM, et al. Cellular senescence in progenitor cells contributes to diminished remyelination potential in progressive multiple sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(18): 9030-9039.
- [12] Hussong SA, Banh AQ, Van Skike CE, et al. Soluble pathogenic tau enters brain vascular endothelial cells and drives cellular senescence and brain microvascular dysfunction in a mouse model of tauopathy[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2367.
- [13] Borgonetti V, Galeotti N. Microglia senescence is related to neuropathic pain-associated comorbidities in the spared nerve injury model[J]. Pain, 2023, 164(5): 1106-1117.
- [14] Shi Y, Ye D, Cui K, et al. Melatonin ameliorates retinal ganglion cell senescence and apoptosis in a SIRT1-dependent manner in an optic nerve injury model[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(4): 167053.
- [15] Shen YY, Zhang RR, Liu QY, et al. Robust temporal changes of cellular senescence and proliferation after sciatic nerve injury[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(7): 1588-1595.
- [16] Zou P, Zhang X, Zhang R, et al. Blockage of ERCC6 alleviates spinal cord injury through weakening apoptosis, inflammation, senescence, and oxidative stress[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 853654.
- [17] Paramos-de-Carvalho D, Martins I, Cristóvão AM, et al. Targeting senescent cells improves functional recovery after spinal cord injury[J]. Cell Rep, 2021, 36(1): 109334.

(下转第 281 页)

- [8] 张航, 丛锐, 赵睿, 等. 探讨肌电图联合高频超声检查在外伤性桡神经损伤程度和部位诊断中的应用 [J]. 实用手外科杂志, 2018, 32(2): 163-165.
- [9] 周义军, 杨戈, 柏晓安, 等. 桡骨远端端板中点连线 and 传统桡骨肱骨小头线诊断儿童孟氏骨折的对比研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(8): 773-777.
- [10] 雍明, 楼跃, 唐凯, 等. 儿童陈旧性孟氏骨折尺骨截骨内固定与非内固定比较 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(20): 1842-1847.
- [11] 刘源辉, 叶林强, 黄冬梅. 闭合复位结合弹性钉内固定术对儿童孟氏骨折的疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(19): 3338-3340.
- [12] 姚灿, 杨光永, 娄菊红, 等. 双钢板与单钢板内固定治疗肱骨近端骨折的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(6): 24-28.
- [13] 武振方, 王远荣, 遆云帆, 等. 自体髂骨混合 rhBMP-2 植骨联合内侧支撑钢板与空心钉内固定治疗中青年陈旧性股骨颈骨折 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2023, 38(10): 1014-1018.
- [14] 黄黎, 陈翔, 林伟, 等. 阔筋膜重建环状韧带结合内固定治疗孟氏骨折 [J]. 中国骨伤, 2018, 31(5): 477-479.
- [15] 韩俊柱, 朱勋兵, 王旭东, 等. 前侧入路切开复位 Y 形支撑钢板内固定治疗 O'Driscoll II 型尺骨冠状突骨折 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021(11): 1219-1221.
- (收稿日期: 2024-02-18)
(本文编辑: 卢千语)

(上接第 272 页)

- [18] Lin S, Xu C, Yin X, et al. Aging and TNF induce premature senescence of astrocytes after spinal cord injury via regulating YAP expression[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110276.
- [19] Li C, Qin T, Zhao J, et al. Kdm6a-CNN1 axis orchestrates epigenetic control of trauma-induced spinal cord microvascular endothelial cell senescence to balance neuroinflammation for improved neurological repair[J]. Bone Res, 2024, 12(1): 19.
- (收稿日期: 2024-04-17)
(本文编辑: 富饶)