

线粒体自噬在老年术后认知功能障碍 中的机制研究进展

高宁 王喜军* 黄刚 赵思琪

(广西中医药大学附属国际壮医医院, 麻醉科, 南宁 530201)

摘要 线粒体自噬是一种选择性自噬形式, 通过消除受损或功能异常的线粒体, 维持细胞稳态。术后认知功能障碍是老年患者接受麻醉手术后的一种常见神经系统并发症。由于我国人口老龄化加剧, 术后认知功能障碍在老年患者中的发病率越来越高, 探讨其发病机制并制定有效的治疗方案显得尤为重要。目前研究表明, 线粒体自噬相关信号通路的失调在术后认知功能障碍的发生发展中有重要作用。因此, 该文描述了线粒体自噬的生理过程及功能, 总结了PINK1/Parkin、mtDNA/cGAS/STING、PKR/STAT3信号通路通过影响线粒体自噬功能参与术后认知功能障碍的发生过程, 为从线粒体自噬角度对术后认知功能障碍进行防治提供了理论依据。

关键词 线粒体自噬; 术后认知功能障碍; PTEN诱导激酶1/帕金森病蛋白信号通路; 干扰素刺激基因; 转录激活因子3

Advances in Research on the Mechanism of Mitophagy in Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly

GAO Ning, WANG Xijun*, HUANG Gang, ZHAO Siqi

(the Anesthesiology Department, Affiliated International Zhuang

Medical Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530201, China)

Abstract Mitophagy is a selective form of autophagy that plays a crucial role in maintaining cellular homeostasis by eliminating damaged or dysfunctional mitochondria. POCD (postoperative cognitive dysfunction) is a prevalent neurological complication observed in elderly patients undergoing anesthesia and surgical procedures. Given the rising prevalence of POCD in the elderly population, it is imperative to investigate its underlying pathophysiology and develop efficacious therapeutic strategies. Current studies suggest that dysregulation of mitophagy-related signaling pathways significantly contributes to the development and occurrence of postoperative cognitive dysfunction. Accordingly, this manuscript delineates the physiological mechanisms and roles of mitochondrial autophagy, collating the influences of the PINK1/Parkin, mtDNA/cGAS/STING, and PKR/STAT3 signaling pathways on the modulation of mitochondrial autophagy function and their involvement in the emergence of postoperative cognitive impairment. This provides a theoretical framework for the prophylaxis and therapeutic strategies targeting postoperative cognitive dysfunction through the perspective of mitochondrial autophagy.

收稿日期: 2024-07-08

接受日期: 2024-08-09

广西国际壮医医院自然科学基金(批准号: GZ2021011、GZ2021054)和广西国际壮医医院特色学科项目(批准号: GZ2023103)资助的课题

*通信作者。Tel: 15578179019, E-mail: gzmzk01@163.com

Received: July 8, 2024

Accepted: August 9, 2024

This work was supported by the Guangxi International Zhuang Medical Hospital's Natural Science Foundation (Grant No.GZ2021011, GZ2021054), and the Guangxi International Zhuang Medical Hospital's Characteristic Discipline Foundation (Grant No.GZ2023103)

*Corresponding author. Tel: +86-15578179019, E-mail: gzmzk01@163.com

Keywords mitophagy; postoperative cognitive dysfunction; PINK1/parkin signaling pathway; stimulator of interferon genes; activator of transcription 3

线粒体是具有双层质膜结构的细胞器,在调控细胞代谢、增殖和死亡等诸多方面发挥重要作用,其完整性受到包括氧化应激、疾病甚至衰老等各种内部和外部因素的影响^[1]。线粒体自噬是维持线粒体稳态的重要机制之一。近年来研究表明,选择性自噬特别是线粒体自噬与神经系统疾病密切相关^[2]。当线粒体自噬出现异常则可引起许多神经退行性疾病,如帕金森病、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、脑缺血再灌注损伤等的发生。术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是一种常见的手术、麻醉后神经系统相关并发症,与诸多神经退行性疾病有相似的病理机制。随着医疗水平的不断提高和对精准医学需求的增长,学者们更加关注发病机制中的关键因素,线粒体自噬亦成为POCD的研究热点之一。本文就目前国内外学者对线粒体自噬障碍在POCD中的研究进展进行梳理,以期阐明POCD的发病机制,为POCD的预防以及治疗提供参考。

1 线粒体自噬概述

在机体内,自噬是一种自我降解机制,将不需要或受损的细胞内容物传递到溶酶体中进行降解,对于维持细胞的稳态非常关键^[3]。线粒体是许多细胞活动,如ATP合成、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和细胞凋亡等的场所。线粒体自噬是一种典型的选择性自噬途径,是在ROS、创伤,甚至细胞衰老等应激作用下,细胞内的线粒体出现去极化损伤,受损的线粒体被特异性包裹进入自噬体,并完成降解,从而维持细胞内环境稳定^[4]。线粒体自噬是一种典型的细胞选择性自噬,通过多种途径以特定的方式被严格调控和激活,进而调控线粒体质量。在哺乳动物体中线粒体自噬主要通过两种方式进行,一种是张力蛋白同源基因诱导激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)/帕金森病蛋白(Parkin)依赖或非依赖的线粒体自噬;另一种是相关受体介导的线粒体自噬^[5]。此外,微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)是线粒体自噬的重要参与蛋白。LC3蛋白可分为LC3-I型和LC3-II型,正常情况下,主要以LC3-I型表达,当自

噬发生时,LC3-I型可经泛素化形成LC3-II型,因此LC3-II/LC3-I是自噬的特异性诊断指标^[6]。介导泛素化线粒体和LC3之间互作的接头蛋白如p62/sequestosome-1、OPTN、NDP52等也在线粒体自噬中发挥关键作用^[7]。自噬对于神经系统的发育和维持至关重要,然而,当外部刺激增强,自噬不足以去除受损的线粒体时,神经细胞将发生凋亡^[8]。线粒体自噬障碍会导致线粒体稳态受损,对有丝分裂后的神经元有损害作用。

2 线粒体自噬与POCD

神经元胞质中的线粒体是神经元的氧化供能中心,为细胞活动提供所需能量,线粒体自噬对于清除聚集的蛋白和受损细胞器具有重要作用,线粒体质量的异常对衰老和神经退行性疾病将产生不利影响^[9],同时线粒体自噬相关通路的失调对老年认知相关疾病如POCD的发生发展也起重要作用^[10]。证据表明,线粒体自噬障碍会破坏线粒体和细胞功能的正常运行,进而导致POCD^[11]。

2.1 PINK1/Parkin信号通路的抑制与POCD的发生有关

PINK1/Parkin信号通路是最明确的线粒体自噬途径,其与POCD的发生发展密切相关^[12]。PINK1蛋白是胞质内合成的蛋白,在正常线粒体中含量较低。Parkin广泛表达于各组织和器官,尤以脑、心肌和骨骼肌等高耗能器官中含量丰富,PINK1是Parkin的上游蛋白,二者在线粒体自噬降解过程中发挥关键作用^[13]。当线粒体去极化或损伤时,胞质内的PINK1大量累积至线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM),通过其C-端的激酶区使自身活化并磷酸化修饰Parkin和泛素(ubiquitin, Ub),然后将Parkin募集至OMM。随后,在E1泛素激活酶和E2泛素结合酶协助下,磷酸化的Parkin通过其自身的E3连接酶活化Ub和底物蛋白(如VDAC1,一种线粒体外膜的电压依赖性阴离子通道)形成底物多聚泛素化蛋白。此时,泛素接头蛋白p62/sequestosome-1通过其C-端的泛素结合域募集到线粒体上,并与泛素化蛋白结合,再通过其N末端与LC3蛋白相互作用,p62分解并将线粒体传递给自噬体,然后吞噬和消除受损线粒体^[14]。

因此, p62蛋白在线粒体自噬过程中发挥着标记作用, 其主要介导底物泛素化、调节蛋白降解和信号转导等, 是泛素化蛋白与自噬体之间的适配器, p62蛋白可作为线粒体受损时的第一道防线^[15]。在海马线粒体内p62蛋白的表达水平与自噬活性成反比^[16-17]。有研究证实, 麻醉药七氟醚可通过抑制Parkin蛋白的表达使线粒体自噬功能发生障碍, 导致POCD的发生^[18]。WANG等^[10]的研究表明, 在异氟烷麻醉下, 采用腹腔探查术构建的POCD模型中, 突触体相关蛋白25(synaptosomal-associated protein 25, SNAP25)通过上调PINK1、LC3、p62的表达恢复线粒体自噬功能, 进而改善POCD。SNAP25是一种突触前蛋白, 介导突触囊泡和质膜之间的融合, 在细胞外蛋白向线粒体的运输中至关重要。SNAP25的缺失会阻断Parkin向线粒体的易位, 同时破坏PINK1在线粒体外膜上的稳定性^[19], 因此防止SNAP25的降解可能是改善POCD的一种潜在治疗方法。

此外, 目前有研究发现tau蛋白与线粒体自噬关系密切。作为微管相关蛋白, tau蛋白通过磷酸化实现多种生物学功能。研究表明, tau蛋白的异常磷酸化(如过磷酸化、错定位)在POCD的发病机制中起着至关重要的作用^[20]。线粒体自噬功能受损与海马体中tau蛋白异常有关^[21], 其具体机制可能是异常tau蛋白在细胞内聚集后, 直接插入线粒体膜, 阻碍线粒体中的PINK1/Parkin通路^[22]。因此, 靶向调节PINK1/Parkin介导的线粒体自噬通路可能成为防治POCD的潜在方法。

2.2 mtDNA/cGAS/STING信号通路诱导神经炎症参与POCD的发生

环化鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是近年来新发现的胞质DNA识别受体, cGAS在哺乳动物的多种细胞中都有表达, 可激活干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, STING)依赖的信号通路来介导神经认知相关疾病的发生发展^[23]。当手术和麻醉引发机体应激反应时, 将产生过量ROS, 并通过损伤相关分子模式诱导线粒体膜电位去极化、膜通透性改变^[20], 导致线粒体自噬能力减弱, 受损的线粒体无法被清除, 损伤的线粒体自身DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)通过线粒体外膜透化作用或线粒体膜通透性转换孔释放到胞质中。胞质mtDNA与DNA识别受体cGAS结合, 激活下游的STING信号通路并诱导相关炎症

基因的过度表达^[24]。在七氟烷诱导的小鼠POCD模型中, 小胶质细胞内的cGAS-STING通路被广泛激活, 从而导致下游NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体过表达, 而采用cGAS抑制剂RU.521阻断cGAS-STING通路后, 小鼠海马区的神经炎症明显减轻。同时在BV2细胞模型实验中证实通过抑制mtDNA向胞质的释放, 能够抑制cGAS-STING通路的激活从而抑制NLRP3炎症小体的表达^[25]。

在胫骨骨折内固定术建立的POCD模型中, 线粒体靶向抗氧化剂SS-31能够作用于抗增殖蛋白2(一种线粒体内膜蛋白), 通过减少mtDNA向胞质的释放, 抑制cGAS-STING通路和小胶质细胞向M1型(促炎型)极化, 从而发挥神经保护作用^[26]。

此外, JIANG等^[27]的研究发现, 髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)在小胶质细胞上高度表达, 过表达的TREM2能改善线粒体自噬功能, 从而抑制NLRP3炎症小体的激活和下游炎症因子IL-1 β 的产生, 改善麻醉和手术引起的老年C57/BL6小鼠的空间学习记忆障碍。沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)被证明可以通过乙酰化促进线粒体自噬, 并负向调控NLRP3炎症小体, 抑制炎症反应, 改善认知障碍^[6]。因此, 通过抑制mtDNA-cGAS-STING信号通路抑制NLRP3炎症小体的激活, 进而恢复线粒体自噬功能可能成为POCD预防以及治疗的潜在方向。

2.3 PKR/STAT3通路调控线粒体自噬参与POCD的发生

转录激活因子3(activator of transcription 3, STAT3)在调节记忆和促进认知灵活性方面具有重要意义。双链RNA依赖的蛋白激酶(double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)是一种机体中普遍存在的促凋亡丝氨酸/苏氨酸激酶, 由于PKR能参与并增强机体炎症反应, 故又称前炎症细胞因子^[28]。在POCD中, 胞质STAT3通过其SH2结构域与PKR结合形成复合物, 然后通过与其他自噬相关信号分子(如叉头框蛋白O3a)相互作用来抑制线粒体自噬的正常功能^[29]。在剖腹探查术建立的POCD模型中, 小鼠海马区p-STAT3(STAT3的活化形式)表达量减少、p-PKR(PKR的活化形式)表达量增加, 同时伴随

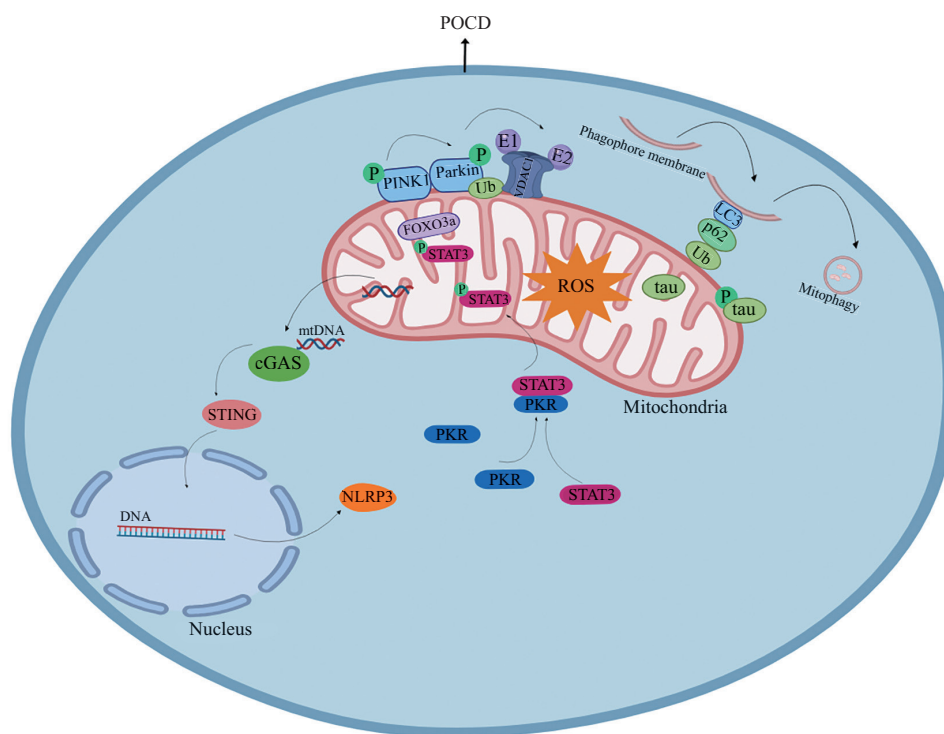


图1 线粒体自噬相关信号通路调控术后认知功能障碍的作用机制

Fig.1 The mechanism of mitophagy-related signaling pathways regulating postoperative cognitive dysfunction

着线粒体自噬相关蛋白如p62、LC3-II/LC3-I的表达量减少、线粒体膜电位降低,线粒体自噬功能出现障碍,而伐尼克兰(一种乙酰胆碱受体激动剂)可以减少PKR和STAT3的结合,降低其复合物对线粒体自噬的抑制作用,改善POCD中的自噬功能^[30]。因此PKR/STAT3通路可能成为研究POCD相关治疗药物的作用靶点。目前已有研究证实,PKR在AD小鼠的大脑和脑脊液中高表达,可作为AD和遗忘性认知障碍诊断的重要标志物^[29-30],而PKR是否能够成为POCD的诊断标志物,还需要更进一步的研究。

3 总结与展望

综上所述,在POCD的发生发展过程中,线粒体自噬功能障碍是关键的发生机制。机体通过多种相关信号通路共同诱导线粒体自噬障碍,从而加剧ROS、异常tau蛋白的积累、中枢神经炎症反应等病理过程,最终导致POCD的发生(图1)。

尽管POCD具有自限性,但其症状可持续数周或数月,甚至有可能转变为永久性认知功能障碍。然而,目前POCD的发病机制尚未被完全阐明,预防和治疗POCD的方法也很有限。因此,迫切需要寻找相关生物标志物用于POCD的早期诊断和预后评估,

而线粒体自噬功能障碍与POCD的发生密切相关,引起线粒体自噬障碍的相关信号通路有望成为防治POCD的潜在靶点,但是需要进一步深入研究线粒体自噬与POCD的关系以及靶向线粒体自噬的调控机制,才能为POCD风险分层和制定预防性干预措施提供有力的帮助。

参考文献 (References)

- [1] 陈露露, 罗萌, 苏凯奇, 等. 内质网-线粒体互作在卒中后认知障碍中的研究进展[J]. 实用医学杂志(CHEN L L, LUO M, SU K Q, et al. Research progress of the endoplasmic reticulum-mitochondrial interactions in post-stroke cognitive impairment [J]. The Journal of Practical Medicine), 2024, 40(7): 1023-8.
- [2] 刘慧, 张自弘, 鲍秀琦, 等. 线粒体动力学和线粒体自噬的分子机制及其在神经退行性疾病中的作用[J]. 中国药理学杂志(LIU H, ZHANG Z H, BAO X Q, et al. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics and mitophagy and their roles in neurodegenerative diseases [J]. Chinese Pharmaceutical Journal), 2020, 55(5): 337-41.
- [3] 刘峰兆, 赵丽娟, 李纪新, 等. 中药调控自噬干预糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中国中药杂志(LIU F Z, ZHAO L J, LI J X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in regulating autophagy for intervening in diabetic cardiomyopathy [J]. China Journal of Chinese Materia Medica), 2024, 49(14): 3714-24.
- [4] 马粮桂, 夏志, 尚画雨. 线粒体自噬相关受体蛋白研究进展[J]. 生理学报(MA R G, XIA Z, SHANG H Y. Advances in the study of mitophagy-related receptor proteins [J]. Acta Physiol Sin),

- 2021, 73(6): 1025-34.
- [5] LI W, HE P C, HUANG Y G, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances [J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 222-56.
 - [6] YAN W J, WANG D B, REN D Q, et al. AMPK α 1 overexpression improves postoperative cognitive dysfunction in aged rats through AMPK-Sirt1 and autophagy signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(7): 11633-41.
 - [7] 程婧, 魏林, 李苗. 线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展[J]. *生理学报*(CHENG J, WEI L, LI M. Progress in regulation of mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy [J]. *Acta Physiol Sin*), 2020, 72(4): 475-87.
 - [8] LAN N N, LIU Y X, JUAN Z D, et al. The TSPO-specific ligand PK11195 protects against lps-induced cognitive dysfunction by inhibiting cellular autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 615543.
 - [9] 张利, 袁懿芸, 吴长乐, 等. 线粒体自噬与神经退行性疾病的关系及针灸调控机制探讨[J]. *世界科学技术-中医药现代化*(ZHANG L, YUAN Y H, WU C L, et al. The relationship between mitochondrial autophagy and neurodegenerative diseases and the discussion on the regulatory mechanism of acupuncture [J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*), 2022, 24(8): 3242-8.
 - [10] WANG W, GAO W W, ZHANG L, et al. SNAP25 ameliorates postoperative cognitive dysfunction by facilitating PINK1-dependent mitophagy and impeding Caspase-3/GSDME-dependent pyroptosis [J]. *Exp Neurol*, 2023, 367: 114463.
 - [11] ZHENG D, WANG H, ZHOU Y, et al. Ac-YVAD-cmk ameliorated sevoflurane-induced cognitive dysfunction and revised mitophagy impairment [J]. *PLoS One*, 2023, 18(1): e0280914.
 - [12] 姜美玲, 伦明辉, 黄泽清. 右美托咪啶通过PINK1/Parkin信号通路调控线粒体自噬改善老年大鼠术后认知功能障碍[J]. *解剖科学进展*(JIANG M L, LUN M H, HUANG Z Q. Dexmedetomidine regulates mitochondrial autophagy through PINK1/Parkin signaling pathway to improve postoperative cognitive dysfunction in aged rats [J]. *Progress of Anatomical Sciences*), 2024, 30(2): 179-82.
 - [13] 张明军, 罗俊一, 杨毅宁. PINK1、Parkin与泛素协同调控线粒体自噬的研究进展[J]. *医学综述*(ZHANG M J, LUO J Y, YANG Y N. Research progress in PINK1, Parkin and ubiquitin concerted regulation of mitophagy [J]. *Medical Recapitulate*), 2020, 26(10): 1887-92.
 - [14] MISHRA E, THAKUR M. Mitophagy: a promising therapeutic target for neuroprotection during ageing and age-related diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(12): 1542-61.
 - [15] 李瑞萌, 赵进, 刘岩. PINK1/Parkin介导的线粒体自噬[J]. *中国生物化学与分子生物学报*(LI R M, ZHAO J, LIU Y. PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*), 2019, 35(10): 1072-9.
 - [16] 陈勇, 姚鹏, 詹芬芳, 等. 线粒体自噬对术前睡眠剥夺老龄大鼠术后认知功能的影响[J]. *中国老年学杂志*(CHEN Y, YAO P, ZHAN F F, et al. Effect of mitochondrial autophagy on postoperative cognitive function in elderly rats with preoperative sleep deprivation [J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2023, 43(2): 392-5.
 - [17] LOAN V, AMAUD M, RAPHAELLE P, et al. Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mitochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 141(1): 1-27.
 - [18] CHEN Y R, ZHANG P, LIN X Y, et al. Mitophagy impairment is involved in sevoflurane-induced cognitive dysfunction in aged rats [J]. *Aging*, 2020, 12(17): 17235-56.
 - [19] WANG W, GAO W W, GONG P, et al. Neuronal-specific TNFAIP1 ablation attenuates postoperative cognitive dysfunction via targeting SNAP25 for K48-linked ubiquitination [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 356.
 - [20] YE J S, CHEN L, LU Y Y, et al. Honokiol-mediated mitophagy ameliorates postoperative cognitive impairment induced by surgery/sevoflurane via inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome in the hippocampus [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 8639618.
 - [21] LEONORA S, ANNE E, AMANDINE G, et al. Insights into disease-associated tau impact on mitochondria [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6344.
 - [22] FANG E F, HOU Y J, PALIKARAS K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401-12.
 - [23] 李永兴, 崔淑方, 孟卫, 等. 线粒体DNA与cGAS-STING固有免疫信号通路的研究前沿[J]. *四川大学学报*(LI Y X, CUI S F, MENG W, et al. Mitochondrial DNA and cGAS-STING innate immune signaling pathway: latest research progress [J]. *Journal of Sichuan University*), 2021, 52(3): 387-95.
 - [24] MA Y, LIU Z P, DENG L L, et al. FGF21 attenuates neuroinflammation following subarachnoid hemorrhage through promoting mitophagy and inhibiting the cGAS-STING pathway [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 436.
 - [25] NAN S Y Y, WEN J Z, HAN X S, et al. mtDNA-cGAS-STING axis-dependent NLRP3 inflammasome activation contributes to postoperative cognitive dysfunction induced by sevoflurane in mice [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(5): 1927-46.
 - [26] JI Y L, MA Y Y, MA Y M, et al. SS-31 inhibits mtDNA-cGAS-STING signaling to improve POCD by activating mitophagy in aged mice [J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(4): 641-54.
 - [27] JIANG W W, LIU F, HONG Q, et al. TREM2 ameliorates anesthesia and surgery-induced cognitive impairment by regulating mitophagy and NLRP3 inflammasome in aged C57/BL6 mice [J]. *Neurotoxicology*, 2022, 90: 216-27.
 - [28] 龚奕, 肖星洋, 胡有生, 等. 双链RNA依赖的蛋白激酶与阿尔茨海默病相关性研究进展[J]. *中国医学科学院学报*(GONG Y, XIAO X Y, HU Y S, et al. Research advances in the association between alzheimer's disease and double-stranded RNA-dependent protein kinase [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*), 2024, 46(3): 425-34.
 - [29] WANG J N, ZHU S F, WEN P, et al. Varenicline improved laparotomy-induced cognitive impairment by restoring mitophagy in aged mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 916: 174524.
 - [30] 朱守峰, 黄春霞, 胡宪文. 伐尼克兰通过PKR/STAT3通路调节自噬功能改善术后认知功能障碍[J]. *中国药理学通报*(ZHU S F, HUANG C X, HU X W. Varenicline modulates autophagy through PKR/STAT3 pathway to improve postoperative cognitive dysfunction [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*), 2019, 35(12): 1753-8.