

# 调节性细胞死亡在铝神经毒性中的机制研究进展

唐玉航<sup>a</sup>, 韦俊宏<sup>a</sup>, 肖荣清<sup>b</sup>, 岑育芳<sup>a</sup>, 王一涵<sup>a</sup>, 漆光紫<sup>b</sup>, 庞雅琴<sup>c,d</sup>

右江民族医学院 a. 基础医学院 b. 公共卫生与管理学院 c. 医学检验学院 d. 生物医药与大健康现代产业学院, 广西百色 533000

## 摘要:

铝是一种在地壳中含量丰富且应用广泛的轻金属。近年来,环境和职业铝暴露对人体的不良健康影响引起越来越多学者的关注。铝暴露对中枢神经系统产生毒性作用,并被认为是与阿尔兹海默病的发生发展密切相关。铝的神经毒性机制十分复杂,调节性细胞死亡(RCD)在铝诱导神经细胞死亡过程中的作用有待深入研究。RCD是指在生理和病理条件下由多种细胞内信号转导途径调节的所有细胞死亡方式,包括细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞自噬、细胞焦亡和铁死亡等。本文概述了每种RCD方式在铝诱导神经细胞死亡过程中的形态学特征和机制研究进展,并讨论了不同RCD方式之间的联系与转化,为今后铝暴露致神经毒性的治疗和干预提供新的科学依据。

**关键词:** 调节性细胞死亡; 铝; 神经毒性; 细胞凋亡; 坏死性凋亡

**Advances on mechanisms of regulated cell death in neurotoxicity of aluminum** TANG Yuhang<sup>a</sup>, WEI Junhong<sup>a</sup>, XIAO Rongqing<sup>b</sup>, CEN Yufang<sup>a</sup>, WANG Yihan<sup>a</sup>, QI Guangzi<sup>b</sup>, PANG Yaqin<sup>c,d</sup> (a. School of Basic Medicine b. School of Public Health and Management c. School of Medical Laboratory Medicine d. School of Biomedicine and Modern Industry of Great Health, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

## Abstract:

Aluminum is a light metal which is rich in the earth's crust and widely used. Recently, the adverse health effects of environmental and occupational aluminum exposure on human have attracted more and more attention. Aluminum exposure has toxic effects on the central nervous system and is believed to be closely related to the development and progression of Alzheimer's disease. The neurotoxic mechanism of aluminum is complex, especially the role of regulated cell death (RCD) in aluminum-induced neuronal death remains to be further studied. RCD refers to all modes of cell death regulated by multiple intracellular signal transduction pathways under physiological and pathological conditions, including apoptosis, necroptosis, autophagy, pyroptosis, and ferroptosis. This review summarized the morphological characteristics and mechanisms of each RCD mode in the process of aluminum-induced neuronal death, and discussed the relationship and transformation between different RCD modes, providing a new scientific basis for future studies on the treatment and intervention of neurotoxicity induced by aluminum exposure.

**Keywords:** regulated cell death; aluminum; neurotoxicity; apoptosis; necroptosis

自十九世纪末电解铝的工业方法逐渐成熟以来,铝被广泛应用于建筑、汽车、家用电器、食品加工、电线电缆、航空及国防等多个领域。随着铝工业的不断发展,职业铝暴露及其对神经系统的危害已成为严重的职业健康问题。流行病学调查显示,职业铝暴露的工人发生轻度认知功能障碍的风险增加,具体表现为信息处理速度下降,记忆功能障碍和空间位置识别缺陷<sup>[1-2]</sup>。另外,环境铝污染对人体的影响不容忽视。在日常生活中铝随食物、水、婴幼儿配方奶粉、净水剂、抗酸剂、食品接触材料、粉尘、透析液、全胃肠外营养液、疫苗佐剂、止汗剂和化妆品等进入人体<sup>[3]</sup>。对以环境污染闻名的西班牙穆尔西亚地区妇女母乳中的金属污染水平进行评估发现,在工业区或矿场居住五年以上的妇女母乳中铝的平均浓度超过



DOI 10.11836/JEOM22493

## 基金项目

国家自然科学基金项目(81960595); 广西自然科学基金项目(2019JJD140011); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2022453); 右江民族医学院研究生创新计划项目(YXCXJH2022012, YXCXJH2023017); 右江民族医学院公共卫生与管理学院2022年度院级科研项目(7, 13)

## 作者简介

唐玉航(1997-),女,硕士生;  
E-mail: 331467209@qq.com

## 通信作者

庞雅琴, E-mail: 1585410713@qq.com

## 作者中包含编委会成员

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-12-04

录用日期 2023-04-26

文章编号 2095-9982(2023)07-0854-07

中图分类号 R11

文献标志码 A

## 引用

唐玉航, 韦俊宏, 肖荣清, 等. 调节性细胞死亡在铝神经毒性中的机制研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2023, 40(7): 854-860.

## 本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22493](http://www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22493)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

PANG Yaqin, E-mail: 1585410713@qq.com

## Editorial Board Members' authorship

No Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2022-12-04

Accepted 2023-04-26

## To cite

TANG Yuhang, WEI Junhong, XIAO Rongqing, et al. Advances on mechanisms of regulated cell death in neurotoxicity of aluminum[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2023, 40(7): 854-860.

## Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22493](http://www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22493)

了世界卫生组织的最高推荐浓度<sup>[4]</sup>,这可能对妇女及其子女健康构成威胁。一项系统评估妊娠期和儿童期多种金属暴露对2~3岁儿童神经认知功能影响的前瞻性队列研究发现,妊娠期铝暴露会导致儿童精细运动发育系数、适应性发育系数、语言发育系数和社交发育系数降低<sup>[5]</sup>,这意味着妊娠期铝暴露可能引起儿童神经发育受损。这些研究仍存在一定的局限性,如无法排除生物学和生活方式的影响(年龄、饮食、肌肉、体育活动等),以及混杂因素(教育、遗传因素等)的影响。

许多体内外实验表明铝诱导神经细胞死亡是其发挥神经毒性作用的重要途径。深入了解铝诱导神经细胞死亡的关键信号机制可为减少环境和职业铝暴露对健康的不利影响提供理论基础。目前认为铝诱导的神经细胞死亡属于主动的调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)。RCD是程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)的更新术语<sup>[6]</sup>,在维持细胞内环境稳态和多细胞生物生存方面发挥重要作用。细胞凋亡是最重要的RCD方式,此外还包括坏死性凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等。本文综述了RCD在铝诱导神

经细胞死亡中的形态学特征和机制研究进展,以期为铝污染的防治探索提供新的思路。

## 1 RCD在铝诱导神经细胞死亡中的形态学变化

大鼠铝暴露后,大脑皮层神经元核膜模糊、胞浆皱缩,海马CA1、CA3和DG区神经元胞核伸长,核型不规则,可见空泡状细胞质。同时,脑内神经递质失衡,如乙酰胆碱水平降低、乙酰胆碱酯酶活性升高、5-羟色胺和多巴胺水平降低等,严重影响大鼠学习记忆能力<sup>[7]</sup>。另外,铝暴露使大鼠颗粒细胞层和锥体细胞层细胞数量减少、分布稀疏,这可能与铝诱导的氧化应激有关<sup>[8]</sup>。此外,透射电镜下可见铝处理后的大鼠原代皮层神经元细胞核染色质高度浓缩,胞内线粒体和内质网肿胀。在凋亡细胞的胞质中可见核碎片和破裂细胞器的混合物,另有许多分离的核碎片被完整的膜包围,形成凋亡小体<sup>[9]</sup>。PC12细胞染铝后,细胞胞体变圆、核固缩、突触萎缩、细胞间突触连接减少,导致细胞活力降低、凋亡率升高等<sup>[10]</sup>。RCD在铝诱导神经细胞死亡中的形态学变化主要有以下几种,见表1。

表1 RCD在铝诱导神经细胞死亡中的形态学变化

Table 1 Morphological changes of RCD in aluminum-induced neuronal death

类型	形态学特征 <sup>[11]</sup>	铝暴露导致的形态学变化	参考文献
细胞凋亡	细胞皱缩,核破裂,以及凋亡小体的形成	大鼠皮质原代神经细胞核呈圆形或椭圆形、碎片化,核碎片被凋亡小体包围;小鼠皮质和海马神经细胞萎缩、死亡、核固缩	[9, 12]
坏死性凋亡	膜完整性丧失,细胞质内容物释放,细胞器肿胀	大鼠皮质原代神经细胞膜完整性丧失、胞内线粒体和内质网肿胀、染色质凝聚	[9]
自噬	自噬液泡积累,细胞质的液泡化,无染色质凝集	大鼠海马神经细胞中可见空泡状细胞质;SH-SY5Y细胞和斑马鱼端脑可见大量的自噬小体和自噬溶酶体;大鼠原代神经元中可见典型的自噬小体	[7, 13-15]
焦亡	质膜上形成孔,细胞膨胀、破裂,释放细胞内容物和促炎细胞因子,细胞无肿胀	小鼠皮层神经元膜的连续性中断,出现胞吐现象	[16]
铁死亡	线粒体收缩、嵴消失,线粒体膜密度增加、外膜破裂	大鼠海马神经细胞线粒体膜密度增加、膜破裂和嵴消失;PC12细胞线粒体缩小,线粒体膜密度集中,线粒体嵴减少或消失,线粒体外膜破裂	[17-19]

## 2 RCD在铝诱导神经细胞死亡中的机制研究进展

### 2.1 细胞凋亡

**2.1.1 细胞凋亡的机制** 细胞内半胱氨酸蛋白酶家族(cysteine aspartate protease, caspase)的激活在细胞凋亡的信号传导过程中发挥核心作用。目前,在详细阐明的两条激活途径中,铝主要通过内源性线粒体途径诱导神经细胞凋亡。铝暴露使抗凋亡蛋白Bcl-2水平降低、促凋亡蛋白Bax水平升高、Bcl-2/Bax降低<sup>[20-22]</sup>,参与形成凋亡小体的细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)释放增加,以及与上游凋亡信号紧密耦合的启动因子caspase-9<sup>[23]</sup>和执行因子caspase-3<sup>[24]</sup>表达升高,从而触发神经细胞凋亡。另外,铝可能导致Fas配体(Fas lig-

and, FasL)<sup>[25-26]</sup>和caspase-8<sup>[27]</sup>的表达异常,以及长期高浓度铝暴露可通过内源性和外源性两条途径引起海马神经元凋亡<sup>[28]</sup>。

**2.1.2 细胞凋亡的调控** (1)MAPK信号通路。丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通过将细胞外信号转导至细胞内来调控多种生理过程。典型的MAPK包括细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)、c-jun氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase, p38MAPK)等<sup>[29]</sup>。研究发现,纳米氧化铝可能通过增加ERK和p38MAPK磷酸化来促进小鼠海马caspase-3激活,从而诱导神经细胞凋亡,但此过程中JNK表达不受铝的

影响<sup>[30]</sup>。铝暴露后 JNK 的表达水平变化有不同的研究结果出现,这可能与铝化合物种类、染毒剂量和持续时间的不同有关。如氯化铝通过促进白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )与其特异性受体结合激活 JNK,活化的 JNK 调控 Bcl-2 家族蛋白的表达水平,进而启动 caspase 级联反应,诱导大鼠海马神经细胞凋亡<sup>[31]</sup>。

(2) PI3K/Akt 信号通路。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)及其下游分子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB, 也称 Akt)是介导多种细胞功能的重要信号通路,包括调节细胞生存、分化、增殖、凋亡和代谢等<sup>[32]</sup>。铝通过 PI3K/Akt 信号通路调控多种信号因子的表达水平来诱导神经细胞凋亡。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它由两个分子配合物组成:mTORC1 和 mTORC2。其中,mTORC1 主要调控细胞死亡过程,如凋亡、坏死和自噬等<sup>[33]</sup>。研究表明,铝通过下调 PI3K、Akt 和 mTORC1 的表达水平促进神经细胞凋亡,从而导致斑马鱼学习和记忆功能障碍<sup>[34]</sup>。糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 $\beta$ )在细胞凋亡中起重要作用。铝暴露后 Akt 活性下降,Akt 对 GSK-3 $\beta$  的抑制作用减弱,GSK-3 $\beta$  活性升高,进而使促凋亡标志物(Bad、Bax、caspase-3 和 caspase-9)水平升高、抗凋亡标志物(Bcl-2 和 Bcl-xL)水平降低,诱导大鼠海马和皮质神经细胞凋亡<sup>[35]</sup>。

## 2.2 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种受基因调控的细胞死亡方式,可导致神经细胞死亡,并在多种神经退行性疾病的发病机制中发挥关键作用<sup>[36]</sup>。在被病原体或化学物质感染后,细胞释放出损伤相关分子模式(damage-related molecular patterns, DAMPs)和病原体相关分子模式(pathogen-related molecular patterns, PAMPs)。周围的吞噬细胞识别 DAMPs 和 PAMPs 并产生肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)或 toll 样受体(toll-like receptors, TLR)等,引起受体相互作用蛋白(receptor interacting protein, RIP)1、RIP3 的激活,随后混合系激酶区域样蛋白(mixed lineage kinase domain like protein, MLKL)被激活并转移至细胞膜诱导膜破裂<sup>[37]</sup>。研究发现,铝暴露诱导大鼠海马 TNFR1、RIP3、MLKL 蛋白水平升高,表明坏死性凋亡参与了铝诱导的神经细胞死亡过程,这可能与 IL-1 $\beta$ /JNK 信号通路有关<sup>[31]</sup>。另外,坏死性凋亡抑制剂 Necrostatin-1(Nec-1)可通过 mTOR 信号通路下调 RIP1 和 RIP3 活

性,抑制铝诱导的神经细胞坏死性凋亡,从而改善铝暴露后斑马鱼的学习和记忆缺陷<sup>[38]</sup>。

## 2.3 自噬

自噬是指细胞通过溶酶体降解自身成分的生理过程。在此过程中,受损的细胞器或错误折叠的蛋白质被包裹于自噬小体中,并被运送至溶酶体进行降解,以维持细胞内稳态<sup>[39]</sup>。但在细胞营养缺乏如氨基酸饥饿、胰岛素降低、ATP 水平下降等异常情况下,mTORC1 激酶复合体失活,过度诱导细胞自噬,从而危害机体健康。mTORC1 激酶复合体失活后,其磷酸化 unc-51 样自噬激活激酶 1(unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1)和自噬相关基因(autophagy-related gene, Atg)13 的作用减弱,使由家族相互作用蛋白 200(family interacting protein, FIP200)、ULK1、Atg13 和 Atg101 等自噬相关因子组成的 ULK1 复合体活性增强,诱导下游由空泡分选蛋白(vacuolar protein sorting, VPS)34、VPS15、Beclin-1 和 Atg14 组成的 PI3K 复合体形成吞噬泡。吞噬泡成熟后形成一个被称为自噬小体的球形脂质双分子层囊泡,随后自噬小体与溶酶体结合形成自噬溶酶体,对细胞成分进行降解。自噬小体的形成涉及两种泛素样结合反应系统,即微管相关蛋白轻链 3(the microtubule-associated protein light chain 3, LC3)结合反应系统和 Atg12-Atg5 结合反应系统,二者共同参与自噬小体膜的延伸和闭合<sup>[40]</sup>。LC3-I 是由 Atg4 蛋白酶裂解 LC3 蛋白的 C 端产生的,其与磷脂酰乙醇胺(PE)结合后生成 LC3-II。LC3-II 暴露在成熟自噬小体的外侧,可作为自噬特异性指标<sup>[41]</sup>。纳米氧化铝暴露使斑马鱼幼鱼发育畸形、行为异常,这可能与自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 表达升高有关<sup>[42]</sup>。此外,在小鼠中,通过颈动脉暴露纳米氧化铝颗粒可导致颗粒在大脑内皮细胞中沉积、大脑中自噬相关基因的表达和自噬活性增加、紧密连接蛋白的表达减少,以及血脑屏障的通透性增加,进而诱导中枢神经系统神经管毒性作用<sup>[43]</sup>。

在选择性自噬受体及其与上游 Atg 蛋白的相互作用下,自噬小体选择性地识别、隔离和降解特定的靶标,如线粒体、内质网、脂滴和细胞病原体等,这一过程被称为选择性自噬<sup>[44]</sup>。线粒体自噬是一种高度进化保守的过程,受损的线粒体被选择性降解,从而维持细胞代谢平衡和能量供应<sup>[45]</sup>。最近有研究表明,麦芽酚铝破坏了 PC12 细胞线粒体融合与裂变之间的平衡,显著影响线粒体动力学<sup>[10]</sup>。另外,纳米氧化铝染毒后,线粒体直径明显增加、平均数量减少,进而使线粒体

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATP 酶、Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup> ATP 酶活性降低,以及呼吸链复合体 IV 含量下降,导致线粒体功能障碍。受损的线粒体被自噬小体包裹,并表现出被自噬溶酶体降解的趋势,这一过程可能与铝诱导的选择性自噬受体 p62 表达异常有关<sup>[15,46]</sup>。

#### 2.4 焦亡

焦亡是一种由炎症小体依赖或不依赖的方式激活,再由跨膜成孔蛋白(gasdermins)执行的炎性形式的细胞死亡途径。在 PAMPs 或 DAMPs 的刺激下,先天免疫系统启动炎症小体的组装和激活。炎症小体是由 NOD 样受体(nucleotide binding oligomerization domain like receptor, NLR)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和 caspases 组成的细胞质多蛋白复合物<sup>[47]</sup>。经典的炎症小体依赖性细胞焦亡是指 caspase-1 被招募到炎症小体胞质支架后变得活跃<sup>[48]</sup>,活化的 caspase-1 裂解 gasdermin D(GSDMD),诱导膜孔形成,并导致炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放。不依赖炎症小体的焦亡途径是: caspase-4/5/11 被脂多糖激活,直接裂解 GSDMD,进而诱导焦亡<sup>[49]</sup>。随着对炎症小体和 gasdermins 蛋白的深入了解,越来越多的研究发现焦亡及其相关蛋白在各种神经疾病发展中起着关键作用。小鼠染铝后,大脑皮层 Nod 样受体家族蛋白 3(nod-like receptor family protein 3, NLRP3)、ASC 和 GSDMD 的 mRNA 和蛋白水平显著升高,cleaved caspase-1 和 IL-1 $\beta$  的蛋白水平升高。另外,BV2 小胶质细胞染铝后,NLRP3、ASC、cleaved caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的蛋白水平显著升高。这表明焦亡可能是铝诱导神经细胞死亡的机制之一,并且焦亡很可能是源自小胶质细胞<sup>[16]</sup>。在另一项研究中,慢性应激和纳米氧化铝共同暴露可通过激活组织蛋白酶 B(cathepsin B)/NLRP3 信号通路介导大鼠海马小胶质细胞焦亡,相比之下,单独使用纳米氧化铝不能诱导海马小胶质细胞焦亡。这一结果可能是由于该研究中纳米氧化铝的剂量较低或暴露时间较短,未能引起明显的铝积累和铝神经毒性<sup>[50]</sup>。此外,多项研究发现铝暴露导致大鼠抑郁<sup>[7,51]</sup>,这可能与铝诱导的神经细胞焦亡有关。因为在应激条件下,神经元突触末梢会产生过多的谷氨酸,促使星形胶质细胞释放 ATP,进一步激活小胶质细胞上的 P2X7 受体,导致 NLRP3 过度激活,分泌 IL-1 $\beta$  诱导神经炎症,加重抑郁<sup>[52]</sup>。

#### 2.5 铁死亡

铁死亡是一种不同于凋亡的细胞死亡过程,其标志是铁依赖的脂质过氧化物的积累<sup>[53]</sup>。游离铁可与活

性氧(reactive oxygen species, ROS)相互作用,从多不饱和脂肪酸中提取氢原子,形成脂质自由基,后者与氧快速反应后生成脂质过氧化物。通常,脂质过氧化物及其降解产物受到谷胱甘肽(glutathione, GSH)的还原反应的抑制。GSH 的合成和还原反应分别由胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白系统(由亚基 SLC7A11/xCT 和 SLC3A2 组成,简称为 System Xc<sup>-</sup>)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)介导<sup>[54]</sup>。若 System Xc<sup>-</sup>或 GPX4 被破坏或抑制,就会引起脂质过氧化物及其降解产物积累,导致膜不稳定性、细胞骨架改变和形态改变,进而启动铁死亡<sup>[55]</sup>。当前研究表明,铝通过诱导铁稳态失衡和氧化应激来促进神经细胞铁死亡<sup>[56]</sup>。大鼠铝暴露后,海马二价金属离子转运体 1(divalent metal transporter 1, DMT1)表达升高,膜铁转运蛋白 1(ferroportin 1, Fpn1)、铁蛋白重链(ferritin heavy chains, Fth)和转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)表达降低,导致海马铁的输出和储存之间的平衡被破坏,海马铁含量升高<sup>[57]</sup>。另外,PC12 细胞染铝后 xCT、GPX4 蛋白表达水平降低,同时氧化还原失衡,表现为 GSH、GSH-PX 水平降低,ROS 水平升高<sup>[19]</sup>。此外,作为细胞周期和细胞死亡的关键调节因子,p53 通过抑制 System Xc<sup>-</sup>亚基 SLC7A11 的表达直接参与铝诱导的神经细胞铁死亡过程<sup>[18]</sup>。

### 3 不同 RCD 方式在铝诱导神经细胞死亡中的联系与转化

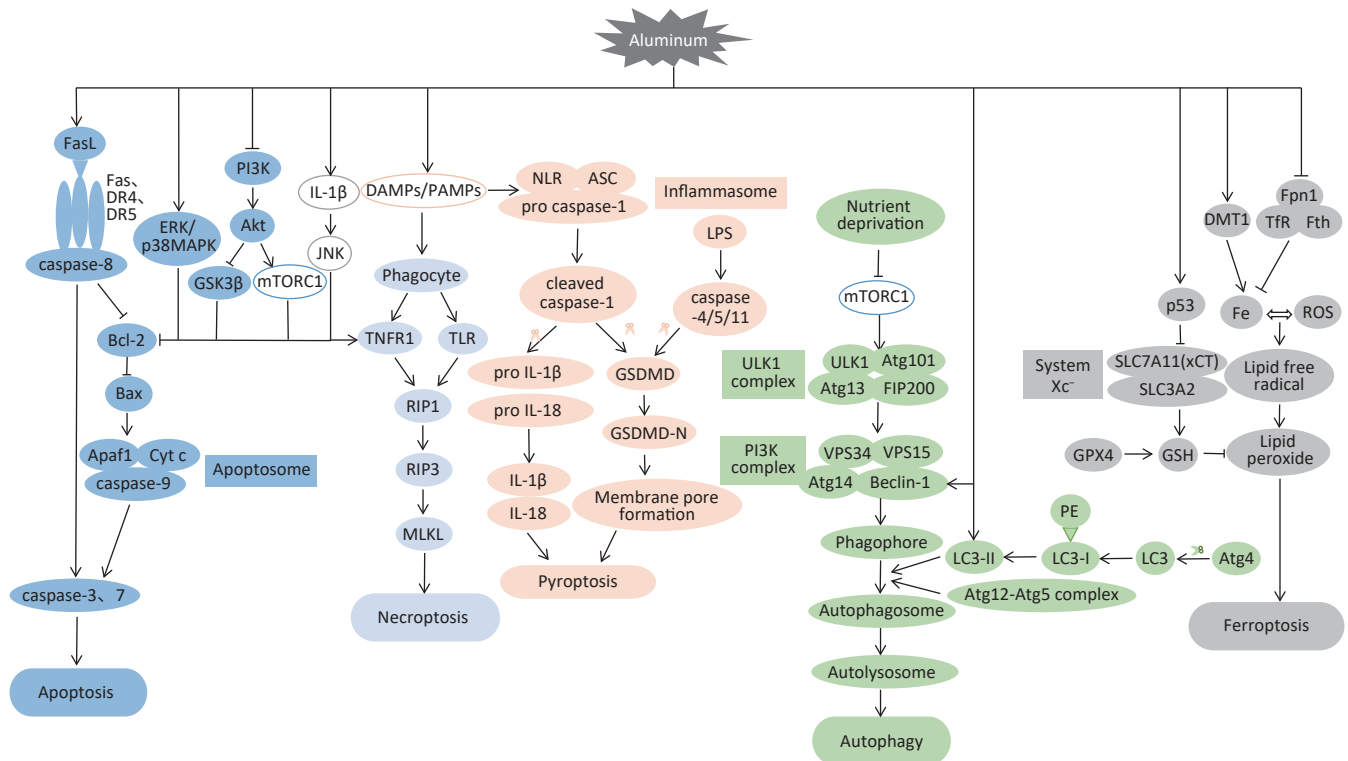
上述内容强调了每种 RCD 方式在铝诱导神经毒性中的独特作用。然而,神经细胞的死亡过程非常复杂,不同类型的 RCD 方式可被视为一个协调的细胞死亡系统,其中各个信号通路之间高度关联又相互补偿<sup>[37]</sup>。凋亡是 RCD 的首选机制,而坏死性凋亡和自噬则是清除无法发生凋亡的应激细胞和感染细胞的备选方案。研究发现,当 caspase-8 被抑制、耗尽或激活不足时,细胞发生坏死性凋亡<sup>[58]</sup>。例如,150 mg·kg<sup>-1</sup> 的氯化铝引起大鼠海马神经细胞凋亡,而 450 mg·kg<sup>-1</sup> 的氯化铝更易引起坏死性凋亡。这可能是因为高剂量的氯化铝抑制 caspase-8 活性,导致神经细胞由凋亡转为坏死性凋亡<sup>[31]</sup>。此外,体外转染 caspase-3 siRNA 后,氯化铝诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡被抑制、LC3-II 表达升高,表明当凋亡受到阻碍时,铝可能诱导神经细胞自噬<sup>[13]</sup>。另外,在使用坏死性凋亡抑制剂 Nec-1 和自噬抑制剂 3-MA 后,铝诱导的 cleaved caspase-3 高表达被抑制<sup>[59-60]</sup>。这说明坏死性凋亡和自噬信号通路可

能参与了铝诱导的神经细胞凋亡。目前关于铝诱导神经毒性过程中不同 RCD 方式相互沟通转化的研究较少,但在其他疾病中针对不同 RCD 方式相互作用的因素及机制研究已较为深入,这可能是铝神经毒性机制的一个潜在研究方向。另外,铝诱导的神经细胞死亡方式可能随铝化合物的种类改变而有所不同。目前认为,氯化铝主要诱导神经细胞凋亡和坏死性凋亡,而纳米氧化铝主要诱导神经细胞自噬,这可能与纳米氧化铝的粒径更小,更易在细胞积聚,从而导致强大的细胞毒性有关<sup>[15]</sup>。

值得注意的是,铝引起的其他病理生理变化,如线粒体功能障碍、氧化应激和炎症反应等,与其诱导的几种 RCD 方式密切相关。其中,线粒体功能障碍可被视为铝诱导神经细胞死亡的中心事件。首先,在凋

亡过程中, Bax/Bak 二聚体进一步形成高阶多聚体,在线粒体外膜产生脂质孔,导致线粒体外膜渗透(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), Cyt c 释放和随后的 caspases 激活。其次,作为 ROS 的主要来源之一,线粒体可能通过调节 ROS 促进 RIP1 磷酸化,进而诱导坏死性凋亡的发生<sup>[61]</sup>。同时,ROS 引起的脂质过氧化促进了神经细胞铁死亡<sup>[62]</sup>。最后, MOMP 还参与激活 NLRP3 炎症小体,导致细胞焦亡,并释放炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18<sup>[63]</sup>。另外,焦亡过程中的 GSDMD 氨基末端裂解片段可诱导 MOMP, 激活 caspase-3, 从而促进细胞凋亡<sup>[64]</sup>。总而言之,不同 RCD 方式在分子水平上相互连接,共同诱导细胞死亡,但铝在其中的具体作用和机制仍有待发现和补充。

RCD 在铝诱导神经细胞死亡中的分子机制见图 1。



[注] Aluminum: 铝; FasL: Fas 配体; Fas: 细胞表面死亡受体; DR4、5: 死亡受体 4、5; Caspase-3、4、5、7、8、9、11: 半胱氨酸蛋白酶-3、4、5、7、8、9、11; Cyt c: 细胞色素 c; Apaf1: 凋亡蛋白酶激活因子 1; Apoptosome: 凋亡小体; Apoptosis: 细胞凋亡; ERK: 细胞外信号调节激酶; p38MAPK: p38 丝裂原活化蛋白激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B; GSK3 $\beta$ : 糖原合成酶激酶-3 $\beta$ ; mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素复合物靶点 1; IL-1 $\beta$ 、IL-18: 白介素-1 $\beta$ 、白介素-18; JNK: c-jun 氨基末端转移酶; DAMPs: 损伤相关分子模式; PAMPs: 病原体相关分子模式; Phagocyte: 吞噬细胞; TNFR1: 肿瘤坏死因子受体 1; TLR: toll 样受体; RIP1、RIP3: 受体相互作用蛋白 1、受体相互作用蛋白 3; MLKL: 混合系激酶区域样蛋白; Necroptosis: 坏死性凋亡; Nutrient deprivation: 营养缺乏; ULK1: unc-51 样自噬激活激酶 1; Atg4、Atg5、Atg12、Atg13、Atg14、Atg101: 自噬相关基因 4、5、12、13、14、101; FIP200: 家族相互作用蛋白 200; ULK1 complex: ULK1 复合体; VPS15、VPS34: 液泡蛋白分选 15、34; PI3K complex: PI3K 复合体; Phagophore: 吞噬泡; Autophagosome: 自噬小体; Autolysosome: 自噬溶酶体; Autophagy: 自噬; Atg12-Atg5 complex: Atg12-Atg5 复合体; LC3: 微管相关蛋白轻链 3; PE: 磷脂酰乙醇胺; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; pro caspase-1: caspase-1 前体; Inflammasome: 炎症小体; cleaved caspase-1: 活化的 caspase-1; GSDMD: 跨膜成孔蛋白 D; GSDMD-N: 跨膜成孔蛋白 D-N 端; pro IL-1 $\beta$ 、pro IL-18: IL-1 $\beta$ 、IL-18 前体; LPS: 脂多糖; K<sup>+</sup> efflux: K<sup>+</sup>外流; Pyroptosis: 焦亡; Fe: 铁; ROS: 活性氧; Lipid free radical: 脂质自由基; DMT1: 二价金属离子转运体 1; Fpn1: 膜铁转运蛋白 1; TfR: 转铁蛋白受体; Fth: 铁蛋白重链; Lipid peroxide: 脂质过氧化物; GSH: 谷胱甘肽; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶 4; System Xc: 胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白系统; SLC7A11(xCT)、SLC3A2: System Xc 亚基; Ferroptosis: 铁死亡。

图 1 RCD 在铝诱导神经细胞死亡中的分子机制

Figure 1 Molecular mechanisms of RCD in aluminum-induced neuronal death

## 4 结论与展望

近年来,环境和职业铝暴露诱导的神经毒性作用备受国内外学者关注。RCD 是铝诱导神经毒性的关键机制之一。本综述详细阐述了多种 RCD 方式,如细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬、焦亡和铁死亡在铝诱导神经毒性中的形态学变化和信号机制,并讨论了不同 RCD 方式之间的相互联系与转化,希望可以为研究铝诱导神经毒性的分子机制提供一定的见解,为铝污染防治提供科学依据。然而,尽管上述研究在阐明 RCD 在铝诱导神经毒性的分子机制方面已经取得了重要进展,但仍有许多问题尚未解决。一方面,铝暴露后可能出现多种 DAMPs 和 PAMPs 信号,哪种刺激因素在驱动神经细胞坏死性凋亡或焦亡中占主导地位尚不清楚。另一方面,铝暴露后不同的神经细胞类型介导的 RCD 方式可能不同,它们又是如何协调作用最终导致神经毒性还有待进一步的研究。

### 参考文献

- [1] BAST-PETTERSEN R. Neuropsychological function among workers exposed to aluminum - a mini-review [J]. *Ind Health*, 2022, 60(2): 97-105.
- [2] WANG S, MENG H, SHANG N, et al. The relationship between plasma Al levels and multi-domain cognitive performance among in-service aluminum-exposed workers at the SH aluminum factory in China: a cross-sectional study [J]. *NeuroToxicology*, 2020, 76: 144-152.
- [3] NIU Q. Overview of the Relationship Between Aluminum Exposure and Health of Human Being [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1091: 1-31.
- [4] MOTAS M, JIMÉNEZ S, OLIVA J, et al. Heavy metals and trace elements in human breast milk from industrial/mining and agricultural zones of south-eastern Spain [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(17): 9289.
- [5] LIU C, HUANG L, HUANG S, et al. Association of both prenatal and early childhood multiple metals exposure with neurodevelopment in infant: A prospective cohort study [J]. *Environ Res*, 2022, 205: 112450.
- [6] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- [7] LIAQUAT L, SADIR S, BATOOL Z, et al. Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 202-211.
- [8] OBAFEMI TO, OWOLABI OV, OMIYALE BO, et al. Combination of donepezil and gallic acid improves antioxidant status and cholinesterases activity in aluminum chloride-induced neurotoxicity in Wistar rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(8): 2511-2519.
- [9] ZHANG Q. Aluminum-induced neural cell death [M]//NIU Q. *Neurotoxicity of Aluminum*. Singapore: Springer, 2018: 129-160.
- [10] YU Q, ZHU K, DING Y, et al. Comparative study of aluminum (Al) speciation on apoptosis-promoting process in PC12 cells: Correlations between morphological characteristics and mitochondrial kinetic disorder [J]. *J Inorg Biochem*, 2022, 232: 111835.
- [11] MOUJALLED D, STRASSER A, LIDDELL JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2029-2044.
- [12] FENG L, WANG X, PENG F, et al. Walnut protein hydrolysates play a protective role on neurotoxicity induced by d-galactose and aluminum chloride in mice [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2308.
- [13] ZHANG QL, NIU Q, NIU PY, et al. Novel interventions targeting on apoptosis and necrosis induced by aluminum chloride in neuroblastoma cells [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2010, 24(2): 137-148.
- [14] CHEN J, FAN R, WANG Y, et al. Progressive impairment of learning and memory in adult zebrafish treated by Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles when in embryos [J]. *Chemosphere*, 2020, 254: 126608.
- [15] ZHANG L, ZHAO J, GUO X, et al. Involvement of mitophagy in primary cultured rat neurons treated with Nanoalumina [J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(5): 1191-1207.
- [16] HAO W, HAO C, WU C, et al. Aluminum impairs cognitive function by activating DDX3X-NLRP3-mediated pyroptosis signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 157: 112591.
- [17] ZHU D, LIANG R, LIU Y, et al. Deferoxamine ameliorated Al(mal)<sub>3</sub>-induced neuronal ferroptosis in adult rats by chelating brain iron to attenuate oxidative damage [J]. *Toxicol Mech Method*, 2022, 32(7): 530-541.
- [18] ZHANG H, JIAO W, CUI H, et al. Combined exposure of alumina nanoparticles and chronic stress exacerbates hippocampal neuronal ferroptosis via activating IFN- $\gamma$ /ASK1/JNK signaling pathway in rats [J]. *J Hazard Mater*, 2021, 411: 125179.
- [19] CHENG L, LIANG R, LI Z, et al. Aluminum maltolate triggers ferroptosis in neurons: mechanism of action [J]. *Toxicol Mech Method*, 2021, 31(1): 33-42.
- [20] LIU H, ZHANG W, FANG Y, et al. Neurotoxicity of aluminum oxide nanoparticles and their mechanistic role in dopaminergic neuron injury involving p53-related pathways [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 392: 122312.
- [21] LU J, HUANG Q, ZHANG D, et al. The protective effect of DiDang tang against AlCl<sub>3</sub>-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells through the activation of SIRT1-Mediated Akt/Nrf2/HO-1 Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 466.
- [22] LI S, ZHANG Q, DING Y, et al. Flavonoids ameliorate aluminum chloride-induced learning and memory impairments via suppression of apoptosis and oxidative stress in rats [J]. *J Inorg Biochem*, 2020, 212: 111252.
- [23] JUSTIN-THENMOZHI A, BHARATHI MD, KIRUTHIKA R, et al. Attenuation of aluminum chloride-induced neuroinflammation and caspase activation through the AKT/GSK-3 $\beta$  pathway by hesperidin in Wistar rats [J]. *Neurotox Res*, 2018, 34(3): 463-476.
- [24] ABOU-ZEID SM, ELKHADRAWAY BA, ANIS A, et al. Neuroprotective effect of sesamol against aluminum nanoparticle-induced toxicity in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2021, 28(38): 53767-53780.
- [25] KHALIFA M, SAFAR MM, ABDELSALAM RM, et al. Telmisartan protects against aluminum-induced Alzheimer-like pathological changes in rats [J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(2): 275-285.
- [26] KHALIFA M, ABDELSALAM RM, SAFAR MM, et al. Phosphodiesterase (PDE) III inhibitor, Cilostazol, improved memory impairment in aluminum chloride-treated rats: modulation of cAMP/CREB pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(6): 2477-2488.
- [27] ZHANG Y, WANG J, WANG C, et al. Pharmacological basis for the use of evodiamine in Alzheimer's disease: Antioxidation and Antiapoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1527.
- [28] QIN X, LI L, NIE X, et al. Effects of chronic aluminum lactate exposure on neuronal apoptosis and hippocampal synaptic plasticity in rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 197(2): 571-579.
- [29] CARGNELLO M, ROUX PP. Activation and function of the MAPKs and their

- substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [30] MEHRBEHESHTI N, ESMALI Z, AHMADI M, et al. A dose response effect of oral aluminum nanoparticle on novel object recognition memory, hippocampal caspase-3 and MAPKs signaling in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 417: 113615.
- [31] ZHANG H, WEI M, LU X, et al. Aluminum trichloride caused hippocampal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1 $\beta$ /JNK signaling pathway [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 715: 136942.
- [32] MARTINI M, DE SANTIS MC, BRACCINI L, et al. PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review [J]. *Ann Med*, 2014, 46(6): 372-383.
- [33] LIU C, ZHANG R, YANG L, et al. Neuroprotection of resveratrol against cadmium-poisoning acts through dual inhibition of mTORC1/2 signaling [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 219: 109236.
- [34] SHANG N, ZHANG P, WANG S, et al. Aluminum-induced cognitive impairment and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway involvement in occupational aluminum workers [J]. *Neurotox Res*, 2020, 38(2): 344-358.
- [35] YANG X, DU W, ZHANG Y, et al. Neuroprotective effects of higenamine against the Alzheimer's disease via amelioration of cognitive impairment, a $\beta$  burden, apoptosis and regulation of Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway [J]. *Dose Response*, 2020, 18(4): 1559325820972205.
- [36] DIONÍSIO P A, AMARAL J D, RODRIGUES CM P. Molecular mechanisms of Necroptosis and relevance for neurodegenerative diseases [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, 353: 31-82.
- [37] 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.
- [38] GAO X, ZHANG P, CHEN J, et al. Necrostatin-1 relieves learning and memory deficits in a Zebrafish model of Alzheimer's disease induced by aluminum [J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(1): 198-214.
- [39] CHUN Y, KIM J. Autophagy: an essential degradation program for cellular homeostasis and life [J]. *Cells*, 2018, 7(12): 278.
- [40] ICHIMIYA T, YAMAKAWA T, HIRANO T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8974.
- [41] MAKHDOOMI S, ARIAFAR S, MIRZAEI F, et al. Aluminum neurotoxicity and autophagy: a mechanistic view [J]. *Neurol Res*, 2023, 45(3): 216-225.
- [42] FAN R, CHEN J, GAO X, et al. Neurodevelopmental toxicity of alumina nanoparticles to zebrafish larvae: Toxic effects of particle sizes and ions [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 157: 112587.
- [43] CHEN L, ZHANG B, TOBOREK M. Autophagy is involved in Nanoalumina-induced cerebrovascular toxicity [J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2013, 9(2): 212-221.
- [44] FARUK MO, ICHIMURA Y, KOMATSU M. Selective autophagy [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(10): 3972-3978.
- [45] MISHRA E, THAKUR M K. Mitophagy: A promising therapeutic target for neuroprotection during ageing and age-related diseases [J]. *Brit J Pharmacol*, 2023, doi: 10.1111/BPH.16062.
- [46] HUANG T, GUO W, WANG Y, et al. Involvement of mitophagy in aluminum oxide nanoparticle-induced impairment of learning and memory in mice [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(2): 378-391.
- [47] HU Y, WANG B, LI S, et al. Pyroptosis, and its role in central nervous system disease [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167379.
- [48] XUE W, CUI D, QIU Y. Research progress of pyroptosis in Alzheimer's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 872471.
- [49] HUANG Y, LI X, LUO G, et al. Pyroptosis as a candidate therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 996646.
- [50] ZHANG H, WANG J, RUAN C, et al. Co-exposure of chronic stress and alumina nanoparticles aggravates hippocampal microglia pyroptosis by activating cathepsin B/NLRP3 signaling pathway [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 436: 129093.
- [51] ABBAS F, ELADL MA, EL-SHERBINY M, et al. Celastrol and thymoquinone alleviate aluminum chloride-induced neurotoxicity: Behavioral psychomotor performance, neurotransmitter level, oxidative-inflammatory markers, and BDNF expression in rat brain [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113072.
- [52] WANG D, WANG H, GAO H, et al. P2X7 receptor mediates NLRP3 inflammasome activation in depression and diabetes [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 28.
- [53] CHEN K, JIANG X, WU M, et al. Ferroptosis, a potential therapeutic target in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 704298.
- [54] SAHOO K, SHARMA A. Understanding the mechanistic roles of environmental heavy metal stressors in regulating ferroptosis: adding new paradigms to the links with diseases [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3/4): 277-292.
- [55] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [56] ASCHNER M, SKALNY AV, MARTINS AC, et al. Ferroptosis as a mechanism of non-ferrous metal toxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2022, 96(9): 2391-2417.
- [57] ZHANG J, HUANG W, XU F, et al. Iron dyshomeostasis participated in rat hippocampus toxicity caused by aluminum chloride [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 197(2): 580-590.
- [58] KIST M, VUCIC D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications [J]. *EMBO J*, 2021, 40(5): e106700.
- [59] ZENG KW, FU H, LIU GX, et al. Aluminum maltolate induces primary rat astrocyte apoptosis via overactivation of the class III PI3K/Beclin 1-dependent autophagy signal [J]. *Toxicol Vitro*, 2012, 26(2): 215-220.
- [60] HAO YX, LI MQ, ZHANG JS, et al. Aluminum-induced "mixed" cell death in mice cerebral tissue and potential intervention [J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(4): 835-846.
- [61] BOCK FJ, TAIT SW G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2020, 21(2): 85-100.
- [62] AUTI ST, KULKARNI YA. Neuroprotective effect of cardamom oil against aluminum induced neurotoxicity in rats [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 399.
- [63] VINCE JE, DE NARDO D, GAO W, et al. The mitochondrial apoptotic effectors BAX/BAK activate caspase-3 and -7 to trigger NLRP3 inflammasome and caspase-8 driven IL-1 $\beta$  activation [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(9): 2339-2353.e4.
- [64] ROGERS C, ERKES DA, NARDONE A, et al. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1689.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣)