

细胞衰老在血脑屏障的研究进展

刘倩男 程思宇 蒋心亮 王奕 谢合代·艾西热甫 来孜娜·衣马木艾山

新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: 血脑屏障是调节大脑和血液之间沟通的重要界面, 是维护大脑微环境稳态的重要结构, 其主要功能是阻止有害物质进入脑组织, 同时维持脑组织内环境的相对稳定, 对维持中枢神经系统正常生理状态具有重要意义。细胞衰老是细胞处于一种永久性增殖停滞状态。当血脑屏障发生细胞衰老时, 血脑屏障的结构和功能则会被破坏而导致血脑屏障渗透率增高, 最终会引起神经系统退行性疾病的发生。此文将围绕血脑屏障与细胞衰老的关系进行综述, 旨在更好理解细胞衰老过程中血脑屏障的变化, 为后续预防和治疗相关疾病提供新的思路和方法。

关键词: 细胞衰老; 血脑屏障; 神经退行性疾病

血脑屏障是保护中枢系统的重要脑界面^[1], 其高度选择性限制血细胞和血浆成分进入脑实质, 促进必需营养物质的流入, 同时还介导神经毒性物质的外排, 维持神经元生存和功能的最佳环境。血脑屏障的损伤可继发炎症和免疫反应, 启动多种神经退行性变导致神经退行性疾病的发生^[2]。研究表明^[3], 细胞衰老与血脑屏障损伤的发生密切相关。因此, 本篇综述就细胞衰老标志, 血脑屏障概念, 血脑屏障发生细胞衰老的机制和血脑屏障衰老与神经退行性疾病的关系进行综述。

1 细胞衰老的标志

细胞衰老是高血糖、复制代数增加、DNA 损伤、原癌基因诱导、氧化应激和线粒体功能障碍等多种因素诱导下, 发生了细胞周期不可逆转的现象^[4]。人们发现当细胞衰老时, 细胞中与衰老相关的酶活性较高, 例如 β -半乳糖苷酶, 该酶可随着细胞衰老的程度而累积^[5]; 同时, 细胞周期依赖性蛋白激酶抑制剂表达量在细胞衰老的过程中明显增加, 因此, 通过检测表达量可有效反映细胞衰老^[6]; 最后, 衰老相关分泌表型 (SASP) 的分泌增加^[7], 衰老细胞可分泌炎症细胞因子、趋化因子、生长因子, 因此通过衰老细胞分泌的 SASP 可为细胞衰老提供一定证据^[8]。

2 血脑屏障的定义

血脑屏障主要由脑血管内皮、周细胞和星形胶质细胞构成^[9]。脑血管内皮细胞之间的紧密连接和黏附连接可封闭内皮细胞间隙和形成不同的管腔和腔室膜区室, 极大限制细胞旁通透性和整体膜蛋白和脂质的横向扩散, 以及限制脑组织和血液之间分子的自由扩散和快速交换^[10]。血脑屏障还可以通过调节特定的离子通道和转运体来维持大脑的稳态^[11,12,13]。

3 血脑屏障细胞发生衰老的机制研究

3.1 衰老相关分泌表型和炎症反应的激活

SASP 是由促炎细胞因子、趋化因子、蛋白酶、生物活性脂质、抑制分子等因子组成^[14,15]。SASP 可抑制细胞增殖, 抵抗衰老细胞自身凋亡, 是衰老细胞有害作用的主要介质^[16]。一研究团队发现, 老年周细胞中 SASP 因子 (如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1) 的 mRNA 表达及分泌显著高于年轻组^[17]。IL-6 调控血脑屏障紧密连接 (TJs) 表达^[18], TNF- α 则破坏 TJs 组装^[19], 提示衰老周细胞通过 SASP 分泌损害血脑屏障功能。

3.2 氧化应激

导致细胞衰老的一个因素是氧化应激, 过氧化氢已成为常用的诱导细胞衰老的诱导剂^[20]。有研究团队发现氧化应激可诱导血脑屏障内皮细胞衰老, 表现为 β -半乳糖苷酶、p16、p21 表达升高, 而紧密连接蛋白 claudin-5 下降, 导致屏障通透性增加和完整性受损^[3,21]。类似地, 衰老血脑屏障模型中 NADPH 氧化酶活性和 ROS 水平升高, 进一步证实氧化应激是血脑屏障衰老的关键因素^[22]。

3.3 DNA 损伤

端粒缩短是血脑屏障内皮细胞衰老的关键机制。研究发现老年小鼠脑血管内皮细胞的 γ -H2AX (DNA 损伤标志物) 水平显著高于年轻小鼠^[23]。体外实验也显示, 高代次培养的血脑屏障细胞端粒明显缩短, γ -H2AX 表达增加, 表明复制性衰老通过端粒损耗和持续 DNA 损伤反应促进血脑屏障功能障碍^[22]。

3.4 线粒体功能障碍

星形胶质细胞衰老通过线粒体功能障碍影响血脑屏障。研究发现衰老星形胶质细胞出现线粒体结构异常、

ATP 减少及 mtDNA 渗漏, 激活 cGAS 炎症通路并增加促炎因子分泌^[24]。由于星形胶质细胞能分泌血管生成素-1 等增强血脑屏障紧密性的因子^[25], 其衰老将显著损害屏障功能。

4 血脑屏障衰老与神经性退行性疾病

血脑屏障细胞系加速衰老可能是神经退行性疾病中血脑屏障功能障碍的驱动因素, 或者神经退行性疾病可以随着衰老血脑屏障细胞系的积累加速血脑屏障的衰老。因此, 此文将探讨血脑屏障功能障碍和衰老与两种主要的神经退行性疾病之间的联系。

4.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (AD) 中, 血脑屏障衰老和渗漏是早期病理事件。研究发现 AD 小鼠在淀粉样斑块形成前就出现血脑屏障渗漏 (白蛋白增加) 和内皮细胞衰老 (β -半乳糖苷酶增加), 且细胞黏附通路受损^[26]。这表明血脑屏障功能障碍可能早于 AD 典型病理改变^[27-29]。

4.2 帕金森病

帕金森病 (PD) 的特征是多巴胺能神经元丧失和路易小体沉积。血脑屏障衰老通过两种机制影响 PD: 一是血脑屏障破坏增加外源毒素和炎症介质入脑^[30]; 二是星形胶质细胞衰老促进 PD 进展^[31]。研究表明, PD 模型中衰老星形胶质细胞增多伴随神经元损伤, 黄芩甲苷通过减少线粒体 ROS 抑制其衰老, 缓解 PD 病理^[32]。另一研究证实, 老年 PD 小鼠中 cGAS-STING 通路激活促进星形胶质细胞衰老, 加剧神经元丢失和运动障碍, 直接证实血脑屏障中星形胶质细胞衰老与 PD 的关联^[33]。

5 总结与展望

随着人口老龄化加重, 衰老已成为现代生命科学研究最热的三大领域之一。临床前研究表明, 抗衰老药物对大脑有疗效, 但具体细胞靶点尚不清楚^[34, 35]。

此文首先分析在病理状态下, 血脑屏障发生细胞衰老引起损伤, 通透性增加, 结构功能发生异常, 大量炎症细胞因子等促进一系列连锁反应, 增加血脑屏障通透性诱导疾病的恶化。此文还分析神经退行性疾病与血脑屏障功能障碍和衰老有关血脑屏障功能障碍、细胞衰老和神经退行性疾病在其病理中都有共同的因素, 包括氧化应激、线粒体功能障碍和炎症机制^[36, 37]。因此, 人们可以预测许多神经退行性疾病或与年龄相关的疾病与中枢神经系统功能改变都与血脑屏障功能障碍和细胞衰老有关。然而迄今为止, 关于细胞衰老如何导致血脑屏障损伤进而引起神经退行性疾病的发生或加重的研究较少, 因果关系不够充分,

以及关于细胞衰老与神经系统疾病的关系研究也相对较少, 因此, 迫切需要更多研究来了解血脑屏障细胞衰老的重要性 and 作用。希望在未来研究中, 血脑屏障和细胞衰老可以被视为一个重要的治疗机会, 与其他方法相结合, 预防、阻止并最终逆转神经退行性过程和临床缺陷。

参考文献:

- [1]KNOPP R C, ERICKSON M A, RHEA E M, et al. Cellular senescence and the blood-brain barrier: Implications for aging and age-related diseases [J].Exp Biol Med (Maywood),2023,248(5):399-411.
- [2]KURZ C, WALKER L, RAUCHMANN B S, et al. Dysfunction of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease: Evidence from human studies [J].Neuropathol Appl Neurobiol,2022,48(3):e12782.
- [3]SALVADOR E, BUREK M, LÖHR M, et al. Senescence and associated blood-brain barrier alterations in vitro [J].Histochem Cell Biol,2021,156(3):283-92.
- [4]MCHUGH D, GIL J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues [J].J Cell Biol,2018,217(1):65-77.
- [5]付新亚,马进进,李梅梅,etal.建立体外 H₂O₂ 诱导神经元衰老的模型[J].中国组织工程研究,2023,27(11):1733-8.
- [6]WU Q, ZHANG K J, JIANG S M, et al. p53: A Key Protein That Regulates Pulmonary Fibrosis [J].Oxid Med Cell Longev,2020,2020:6635794.
- [7]黄玲,孙洁,刘宝华.细胞衰老过程中的细胞通讯[J].生命的化学,2023,43(07):1169-78.
- [8]VON KOBBE C. Targeting senescent cells: approaches, opportunities, challenges [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(24): 12844-61.
- [9]LIEBNER S, DIJKHUIZEN R M, REISS Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease [J]. Acta Neuropathol, 2018, 135(3): 311-36.
- [10]TSUKITA S, FURUSE M, ITOH M. Multifunctional strands in tight junctions [J].Nat Rev Mol Cell Biol, 2001,2(4):285-93.
- [11]SEGARRA M, ABURTO M R, ACKER-PALMER A. Blood-Brain Barrier Dynamics to Maintain Brain Homeostasis [J]. Trends Neurosci,2021,44(5):393-405.
- [12]HARILAL S, JOSE J, PARAMBI D G T, et al. Revisiting the blood-brain barrier: A hard nut to crack in the

- transportation of drug molecules [J]. *Brain Res Bull*,2020,160:121–40.
- [13]LÖSCHER W, KAILA K. CNS pharmacology of NKCC1 inhibitors [J]. *Neuropharmacology*,2022,205:108910.
- [14]ZHANG L, PITCHER L E, PRAHALAD V, et al. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics [J]. *Febs j*,2023,290(5):1362–83.
- [15]WILEY C D, CAMPISI J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention [J]. *Nat Metab*,2021,3(10):1290–301.
- [16]王红霞,宋利格.抗细胞衰老疗法在防治骨质疏松症中的研究进展[J].*同济大学学报(医学版)*,2024,45(1):121–9.
- [17]IWAO T, TAKATA F, MATSUMOTO J, et al. Senescence in brain pericytes attenuates blood–brain barrier function invitro: A comparison of serially passaged and isolated pericytes from aged rat brains [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2023,645:154–63.
- [18]COHEN S S, MIN M, CUMMINGS E E, et al. Effects of interleukin–6 on the expression of tight junction proteins in isolated cerebral microvessels from yearling and adult sheep [J]. *Neuroimmunomodulation*,2013,20(5):264–73.
- [19]ELAHY M, JACKAMAN C, MAMO J C, et al. Blood–brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment [J]. *Immun Ageing*,2015,12:2.
- [20]李红艳,毛安琼,刘婷,etal.过氧化氢诱导慢性氧化应激参与小胶质细胞衰老的作用及机制[J].*华西医学*,2023,38(08):1188–94.
- [21]KIM H, NOH M, ZHANG H, et al. Long–term administration of CU06–1004 ameliorates cerebrovascular aging and BBB injury in aging mouse model [J]. *Fluids Barriers CNS*,2023,20(1):9.
- [22]YA J, KADIR R R A, BAYRAKTUTAN U. Delay of endothelial cell senescence protects cerebral barrier against age–related dysfunction: role of senolytics and senomorphics [J]. *Tissue Barriers*,2023,11(3):2103353.
- [23]NOH B, BLASCO–CONESA M P, LAI Y J, et al. G–quadruplexes Stabilization Upregulates CCN1 and Accelerates Aging in Cultured Cerebral Endothelial Cells [J]. *Front Aging*,2021,2:797562.
- [24]张文友.星形胶质细胞衰老释放 mtDNA 靶向小胶质细胞和神经元促认知功能障碍的机制研究[D].长春:吉林大学,2023.
- [25]ALVAREZ J I, DODELET–DEVILLERS A, KEBIR H, et al. The Hedgehog pathway promotes blood–brain barrier integrity and CNS immune quiescence [J].*Science*,2011,334(6063):1727–31.
- [26]TING K K, COLEMAN P, KIM H J, et al. Vascular senescence and leak are features of the early breakdown of the blood–brain barrier in Alzheimer's disease models [J]. *Geroscience*,2023,45(6):3307–31.
- [27]ZHOU X, SHI Q, ZHANG X, et al. ApoE4–mediated blood–brain barrier damage in Alzheimer's disease: Progress and prospects [J].*Brain Res Bull*,2023,199:110670.
- [28]MONTAGNE A, BARNES S R, NATION D A, et al. Imaging subtle leaks in the blood–brain barrier in the aging human brain: potential pitfalls, challenges, and possible solutions [J]. *Geroscience*,2022,44(3):1339–51.
- [29]ZHANG P, KISHIMOTO Y, GRAMMATIKAKIS I, et al. Senolytic therapy alleviates A β –associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model [J].*Nat Neurosci*,2019,22(5):719–28.
- [30]LAN G, WANG P, CHAN R B, et al. Astrocytic VEGFA: An essential mediator in blood–brain–barrier disruption in Parkinson's disease [J]. *Glia*,2022,70(2):337–53.
- [31]WANG M, TIAN T, ZHOU H, et al. Metformin normalizes mitochondrial function to delay astrocyte senescence in a mouse model of Parkinson's disease through Mfn2–cGAS signaling [J]. *J Neuroinflammation*,2024,21(1):81.
- [32]XIA M L, XIE X H, DING J H, et al. Astragaloside IV inhibits astrocyte senescence: implication in Parkinson's disease [J]. *J Neuroinflammation*,2020,17(1):105.
- [33]JIANG S Y, TIAN T, YAO H, et al. The cGAS–STING–YY1 axis accelerates progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease via LCN2–dependent astrocyte senescence [J]. *Cell Death Differ*, 2023,30(10): 2280–92.
- [34]KIM J, CHUANG H C, WOLF N K, et al.

Tumor-induced disruption of the blood-brain barrier promotes host death [J]. *Dev Cell*,2021,56(19):2712-21.e4.

[35]OGRODNIK M, EVANS S A, FIELDER E, et al. Whole-body senescent cell clearance alleviates age-related brain inflammation and cognitive impairment in mice [J]. *Aging Cell*,2021,20(2): e13296.

[36]SWEENEY M D, SAGARE A P, ZLOKOVIC B V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and

other neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*,2018,14(3): 133-50.

[37]HOU Y, DAN X, BABBAR M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019,15(10):565-81.

作者简介: 刘倩男 (2002—), 女, 汉族, 本科, 研究方向: 神经方向。