

## 坏死性凋亡及其在阿尔茨海默病病理进展中的作用

陈莞娇,周付涛

(赣南医科大学基础医学院,江西 赣州 341000)

**摘要:**阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,主要病理特征包括 $\beta$ 淀粉样蛋白(Amyloid beta, A $\beta$ )沉积形成的老年斑、过度磷酸化微管相关蛋白(Microtubule-associated protein tau, Tau)介导的神经原纤维缠结以及进行性认知功能障碍。研究发现,除凋亡、焦亡和铁死亡等已知细胞死亡方式外,坏死性凋亡作为一种受精密调控的程序性坏死形式,在AD神经元丢失过程中发挥重要作用。坏死性凋亡经RIPK1-RIPK3-MLKL信号转导通路介导,包括经典和非经典途径,不仅直接引起神经元死亡,还通过释放损伤相关分子模式(Damage-associated molecular patterns, DAMPs)激活神经炎症反应,从而形成恶性循环推动AD进展。本文综述坏死性凋亡的特征、信号通路、分子机制及其在AD中的作用,重点探讨其与Tau蛋白过度磷酸化、A $\beta$ 沉积以及神经元死亡的相互作用,并结合临床与动物模型研究,为深入理解AD发病机制提供新视角,并揭示坏死性凋亡作为AD潜在治疗靶点的可能性。

**关键词:**坏死性凋亡;阿尔茨海默病;坏死小体

**中图分类号:**R749.1 **文献标志码:**A **文章编号:**2097-7174(2026)04-0298-08

**DOI:**10.3969/j.issn.2097-7174.2026.04.002

## Necroptosis and its role in the pathological progression of Alzheimer's disease

CHEN Wanjiao, ZHOU Futao

(School of Basic Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a common degenerative disease of the central nervous system, characterized by major pathological features including senile plaques formed by amyloid beta (A $\beta$ ) deposition, neurofibrillary tangles mediated by hyperphosphorylated Tau protein, and progressive cognitive dysfunction. Research has found that, in addition to known cell death modalities such as apoptosis, pyroptosis, and ferroptosis, necroptosis, as a precisely regulated form of programmed necrosis, plays a significant role in the process of neuronal loss in AD. Necroptosis is mediated through the RIPK1-RIPK3-MLKL signaling pathway, involving both classical and non-classical routes. It not only directly causes neuronal death but also activates neuroinflammatory responses by releasing damage-associated molecular patterns (DAMPs), thereby forming a vicious cycle that drives the progression of AD. This article systematically reviews the characteristics, signaling pathways, and molecular mechanisms of necroptosis and its role in AD, focusing on its interactions with Tau protein hyperphosphorylation, A $\beta$  deposition, and neuronal death. Integrating clinical and animal model studies, it provides a new perspective for understanding the pathogenesis of AD and reveals the potential of targeting necroptosis as a therapeutic strategy for AD.

**Key words:** Necroptosis; Alzheimer's disease; Necrosome

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为一种常见的神经退行性疾病,其临床表现为进行性记忆丧失和认知障碍,最终出现行为、言语、视觉空间定向功能障碍<sup>[1]</sup>。仅在美国,目前就有约580万人罹患AD

及其他痴呆疾病,预计到2050年将增至1380万<sup>[2]</sup>。中国现有痴呆患者1600多万,其中63%~70%是AD患者<sup>[1]</sup>。迄今为止,尚无治愈或减缓疾病进展的有效治疗方法,是全球公共卫生领域的重大挑战。

**基金项目:**国家自然科学基金项目(32160212)

**通信作者:**周付涛,男,博士,副教授,研究方向:神经退行性疾病。E-mail:zhft522@163.com

AD的神经病理学很复杂,以细胞外 $\beta$ 淀粉样蛋白(Amyloid-beta, A $\beta$ )沉积、细胞内高度磷酸化微管相关蛋白(Microtubule-associated protein tau, Tau)形成神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)、显著的神经元丢失和严重的神经炎症为特征。然而,这些病理过程的潜在机制尚未阐明,这些病理过程与坏死性凋亡之间的关系受到越来越多的关注。

坏死性凋亡,又称程序性坏死,依赖于受体相互作用激酶1(Receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)和受体相互作用激酶3(Receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)对混合谱系激酶结构域样蛋白(Mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)的磷酸化。坏死性凋亡过程是由细胞表面死亡受体(Death receptor, DR)以及RNA和DNA感应分子激活启动的。死亡受体在胱天蛋白酶(Caspases)抑制条件下激活RIPK1激酶活性,RIPK1与RIPK3异二聚化,形成淀粉样蛋白结构的坏死小体,进而通过磷酸化激活RIPK3。激活的RIPK3可磷酸化MLKL,后者寡聚形成活化的坏死小体复合物,并易位至细胞质膜,破坏膜的完整性。这个过程最终导致细胞死亡,其特征是细胞质膜透化、细胞肿胀以及细胞和细胞器完整性丧失<sup>[3-5]</sup>。细胞质膜破裂导致细胞因子、趋化因子释放和钾离子外流,从而引起炎症和免疫反应。近年来研究表明,坏死性凋亡在AD的病理机制中发挥重要作用<sup>[6]</sup>,涉及A $\beta$ 聚集<sup>[7-8]</sup>、Tau异常磷酸化和NFTs<sup>[9]</sup>、神经元死亡<sup>[5]</sup>、神经炎症<sup>[10]</sup>、血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)损伤、粒状空泡变性(Granulovacuolar degeneration, GVD)<sup>[11]</sup>、突触丢失和线粒体损伤导致的认知障碍<sup>[5]</sup>。值得注意的是,GVD作为AD中典型的神经元病理改变,表现为胞质内出现膜包被液泡,其超微结构与自噬体相似,提示其可能与自噬过程异常有关。GVD可能通过捕获p-Tau和A $\beta$ 参与AD的疾病进展。本文主要综述坏死性凋亡的分子特征、信号通路及其在AD发病机制中的多重作用,以期深入理解坏死性凋亡在神经退行过程中的功能,并为相关治疗策略的开发提供理论依据。

## 1 坏死性凋亡

**1.1 坏死性凋亡的发现史** 坏死性凋亡是一种程序性坏死,最初被认为是细胞在凋亡途径被抑制时发生的一种“补偿性”死亡方式,它是由死亡受体激活引发的、不依赖Caspases、可被调控的细胞坏死

过程<sup>[12]</sup>。第一个坏死性凋亡关键成员RIPK1于1995年被发现<sup>[13]</sup>,并于2005年由Degterev A等<sup>[14]</sup>首次定义,该研究使用TNF- $\alpha$ 联合凋亡抑制剂ZVAD阻断Caspase-8处理细胞,在凋亡被阻断的情况下诱导坏死样死亡。这种死亡是程序性的,依赖于RIPK1,而非Caspases。坏死性凋亡是一种不同于凋亡、可被调控的细胞死亡形式,小分子化合物Necrostatin-1(Nec-1)可特异性阻断这种死亡形式,将其与凋亡和经典的坏死区分开来<sup>[15]</sup>。研究发现RIPK3是RIPK1的下游激酶,两者通过RIP同型相互作用基序(RIP homotypic interaction motif, RHIM)结构域形成坏死小体<sup>[16]</sup>。2012年,有研究<sup>[17]</sup>揭示MLKL是RIPK3的直接底物,是坏死性凋亡的第三个关键因子。RIPK3可磷酸化MLKL,激活后的MLKL发生寡聚化并转位至细胞膜,导致细胞膜穿孔、内容物释放,最终引起细胞坏死<sup>[18]</sup>。此后,又陆续发现多个参与坏死性凋亡调控的因子和机制,包括TNF- $\alpha$ /TNFR1信号通路<sup>[19]</sup>、p53等细胞内信号通路和分子,他们可通过调节RIPK1、RIPK3或MLKL表达或活性来影响坏死性凋亡发生。同时,坏死性凋亡在炎症、神经退行性疾病、缺血再灌注损伤、急性肾损伤和癌症等多种疾病中都具有重要功能。

**1.2 坏死性凋亡的特征** 坏死性凋亡、细胞凋亡、自噬、细胞焦亡与铁死亡均是较常见的程序性细胞死亡方式。其中,坏死性凋亡兼具坏死和凋亡的部分形态学特征,虽在某些方面与两者相似,但在调控机制上区别于经典的凋亡和坏死,是一种独特的细胞死亡形式。

坏死性凋亡是一种独特的程序性细胞死亡形式,其核心特征包括:(1)依赖RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路激活,形成MLKL介导的膜离子通道,引发细胞渗透压失衡、肿胀破裂;(2)细胞膜完整性破坏,损伤相关模式分子(Damage-associated molecular patterns, DAMPs)、高迁移率族蛋白B1(High mobility group box-1 protein, HMGB1)、线粒体DNA等因子释放,不同于Caspase依赖性凋亡的特征(膜完整性保留、凋亡小体形成和无炎症特性);(3)虽与坏死同样呈现膜崩解和内容物泄漏,但属于主动调控的“可控性坏死”,而坏死为被动不可逆损伤;(4)不同于焦亡通过Gasdermin蛋白形成非选择性孔道介导的IL-1 $\beta$ /IL-18释放及Caspase-1炎症小体激活,坏死性凋亡的成孔机制具有一定离子选择性和不依赖于Caspase;(5)与自噬的细胞保护性降解机制相反,

表现为主动死亡程序,不涉及双膜自噬体形成;(6)虽同属程序性死亡,但铁死亡的核心是依赖铁离子蓄积与脂质过氧化的代谢性损伤。与之不同的是,坏死性凋亡通过激酶级联反应直接调控细胞质膜通透性。该死亡方式在免疫调节和病理过程中具有特殊的生物学意义。

1.3 坏死性凋亡的信号分子机制 如图1所示,依

据触发信号和核心分子互作模式,坏死性凋亡的分子调控机制可分为经典与非经典途径。经典途径主要由死亡受体触发,而非经典途径则由模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRR)或细胞应激信号激活,两者最终均通过RIPK/MLKL信号轴,实现细胞膜完整性破坏及程序性坏死执行。

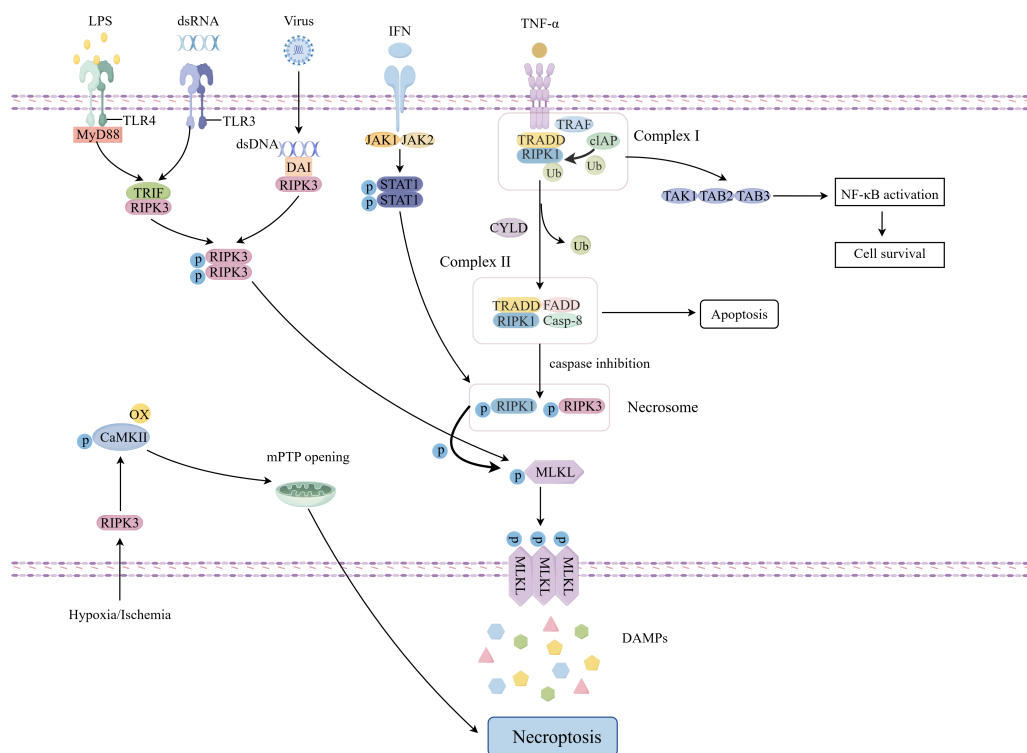


图1 坏死性凋亡信号分子机制

1.3.1 坏死性凋亡经典途径 与细胞凋亡类似,坏死性凋亡的启动通常由细胞外的死亡信号触发,如TNF-α、Fas配体(Fas ligand, FasL)和TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)及其相应受体(TNFR1、TNFR2、Fas等),这些信号可激活下游信号通路。其中,TNF-α诱导的信号通路是主要的信号通路<sup>[20]</sup>。TNF-α与细胞质膜的TNFR1结合,募集一系列蛋白质,包括TNF受体相关因子2和5(TNF-receptor-associated factor 2/5, TRAF2/5)、RIPK1、细胞凋亡抑制蛋白1和2(Cellular inhibitor of apoptosis protein-1/2, cIAP1/2)、TRADD和线性泛素化复合物,以促进TNFR复合物的形成。

这种膜结合的多聚体蛋白复合物被命名为复合物I<sup>[20]</sup>。复合物I可介导细胞存活、细胞凋亡或坏死性凋亡<sup>[20-22]</sup>。复合物I的主要下游途径是

核因子κB(Nuclear factor kappa B, NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK),可促进细胞存活。在该复合物中,RIPK1是关键调节因子。在复合物I中,分子cIAP1/2可对RIPK1进行泛素化(Ubiquitination, Ub)修饰<sup>[20]</sup>。泛素化的RIPK1可募集转化生长因子-β活化激酶1(Transforming growth factor-β-activated kinase 1, TAK1)和TAK1结合蛋白2/3[TGF-beta activated kinase 1 (MAP3K7) binding protein 2/3, TAB2/TAB3],生成TAK1-TAB2-TAB3复合物。该复合物激活NF-κB信号通路并进一步激活MAPK从而维持细胞存活<sup>[23]</sup>。相反,当cIAP1/2被小分子、第二线粒体来源的半胱天冬酶激活因子(Second mitochondria-derived activator of caspase, SMAC)模拟物降解时,RIPK1将被圆柱状瘤蛋白(Conserved cylindromatosis, CYLD)和A20去泛素化<sup>[24]</sup>。RIPK1

的去泛素化触发 RIPK1 与复合物 I 的解离,进而诱导由具激酶活性的 RIPK1、Caspase-8 和 Fas 相关死亡结构域 (Fas-associated death domain protein, FADD) 等组成的复合物 II 的产生,从而激活细胞凋亡或坏死性凋亡途径<sup>[20,25]</sup>。复合物 II a 包含 pro-Caspase-8、RIPK1 和 FADD。复合物 II a 在促进 Caspase-8 的激活中起着关键作用。反过来,激活的 Caspase-8 通过激活 Caspase-3 触发细胞凋亡<sup>[26]</sup>。复合物 II b 的组装包括 FADD、RIPK1 和 pro-Caspase-8,独立于 TRADD 发生,可诱导 Caspase-8 依赖性细胞凋亡<sup>[20,27]</sup>。RIPK1 包含一个 N 端激酶结构域、一个 C 端死亡结构域和一个 RHIM。在 Caspase-8 被抑制 (如使用 ZVAD 抑制剂或基因缺失) 的条件下,复合物 II b 中激活的 RIPK1 通过其 RHIM 结构域与 RIPK3 结合,形成具有淀粉样蛋白结构的坏死小体 (即复合物 II c)。该复合物作为信号转导枢纽<sup>[28]</sup>,以 RIPK1 激酶依赖性方式启动坏死性凋亡。

在 RIPK 被激活后,会进一步介导下游底物 MLKL 的磷酸化和激活。在人体中,MLKL 的 Thr357 和 Ser35 位点 (小鼠中对应 Ser345 位点) 是其被 RIPK3 磷酸化的关键位点<sup>[29]</sup>。MLKL 是介导坏死性凋亡的另一个关键成分,是坏死性凋亡的参与者,其结构包括 N 端四螺旋束结构域、C 端假激酶结构域和中间连接区<sup>[30]</sup>。RIPK3 寡聚体将 MLKL 募集到坏死小体,随后导致 MLKL 在位于假激酶结构域 16 的 Thr357 和 Ser358 位点磷酸化。进而诱导 MLKL 构象变化,暴露 4HB 结构域,从而促进 MLKL 寡聚化。寡聚化后,MLKL 聚集成大的细胞质簇,与高尔基体衍生的 MLKL 囊泡融合,然后与肌动蛋白和微管丝一起运输到细胞质膜,并在新生热点处与紧密连接蛋白一起累积,直到超过膜溶解阈值,最终触发膜破坏和坏死性凋亡<sup>[31]</sup>。MLKL 也可以作为支架蛋白激活 Na<sup>+</sup> 或 Ca<sup>2+</sup> 通道<sup>[32-33]</sup> 或通过与磷脂酰肌醇磷酸酯的氨基末端相互作用促进细胞质膜的孔形成。

**1.3.2 坏死性凋亡非经典途径** 除了死亡受体外,多个质膜结合受体和细胞内传感器可以启动信号级联反应。例如,Toll 样受体 TLR3 和 TLR4 可分别被双链 RNA 和脂多糖 (Lipopolysaccharides, LPS) 激活,并通过 TRIF 与 RIPK3 的 RHIM 结构域的依赖性相互作用直接触发坏死性凋亡<sup>[3]</sup>。TLR4 也可依靠 MyD88 进行信号转导<sup>[34]</sup>。此外,DAI/ZBP1 是另一种与 RIPK3 相互作用的含 RHIM 结构域蛋白,可被

巨细胞病毒核酸激活,并独立于 RIPK1 介导 RIPK3 和 MLKL 依赖性坏死性凋亡<sup>[35]</sup>。同样,干扰素 (Interferon, IFN) 驱动的坏死性凋亡也不需要 RIPK1 激酶活性;相反,它是通过 JAK1/STAT1 依赖性转录形成 RIPK1-RIPK3 复合物来介导。另外,IFN 可以转录上调 PKR,PKR 与 RIPK1 结合,从而诱导坏死小体形成并触发坏死性凋亡<sup>[36]</sup>。因此,多种刺激通过激活死亡受体、TLR 和 IFN 受体等诱导坏死性凋亡,这些受体经由不同 RHIM 结构域蛋白相互作用的不同途径,包括 RIPK1、RIPK3、TRIF 和 ZBP1,最终激活坏死性凋亡。此外,RIPK3 也可以通过激活 CaMK II 促进线粒体通透性转换孔的开放,最终导致细胞溶解和坏死性凋亡<sup>[37]</sup>。

## 2 坏死性凋亡与阿尔茨海默病 (AD)

### 2.1 阿尔茨海默病 (AD) 脑中坏死性凋亡的证据

如前所述,神经元死亡和丢失是 AD 患者脑组织重要病理特征之一。对 AD 相关的神经元死亡,早期研究发现,神经元暴露于 A $\beta$  时,原代皮质神经元发生坏死而非凋亡<sup>[38]</sup>。然而,受限于当时的研究手段,早期研究难以精确区分死亡的具体形式。

细胞实验结果显示,RIPK1 抑制剂 Nec-1 能减少 A $\beta$  寡聚体引起的小鼠海马 HT22 细胞死亡。静脉注射 Nec-1 后,淀粉样前体蛋白 ( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)/早老素 1 (Presenilin-1, PS1) AD 模型小鼠皮质 A $\beta$  斑块数量减少<sup>[39]</sup>。另外,与野生型同窝鼠相比,携带 5 个家族性基因突变的阿尔茨海默病 (Five familial Alzheimer's disease, 5xFAD) 的 APP/PS1 转基因小鼠以及敲入突变体 APP 大鼠的大脑中,坏死性凋亡相关蛋白 RIPK1、MLKL 和磷酸化 MLKL (pMLKL) 的表达明显增加<sup>[6,19,40]</sup>。进一步,在 AD 患者脑组织中也发现坏死性凋亡的证据。例如,Caccamo A 等<sup>[41]</sup>发现,在 AD 大脑的神经元和小胶质细胞 RIPK1、MLKL 和 pMLKL 表达显著增加,且与 Braak 病理分期呈正相关,与认知评分和大脑重量呈负相关。在 AD 患者尸检脑组织中 MLKL、RIPK3 和 RIPK1 的共定位水平更高。另外,与健康人群相比,AD 患者的海马组织中 RIPK3 和 MLKL 的磷酸化形式表达增加,且 pRIPK3 和 pMLKL 阳性神经元与海马中总神经元的密度呈负相关<sup>[5,7,19]</sup>。这种变化与 AD 大脑中的 Tau 病理学和神经元丢失有关。OXYS 大鼠是一种独特的散发性 AD 模型大鼠,Telegina D V 等<sup>[42]</sup>发现,在 18 月龄时 OXYS 大鼠

皮质中的RIPK1和RIPK3水平显著升高。这些研究表明,坏死性凋亡也是AD患者脑组织内一种重要的神经元死亡形式,在AD患者及AD模型动物脑组织中存在充足的坏死性证据。

## 2.2 微管相关蛋白(Tau)、 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )与坏死性凋亡的关系

### 2.2.1 微管相关蛋白(Tau)与坏死性凋亡

Tau蛋白是哺乳动物神经系统中的主要微管相关蛋白。在AD脑组织中,异常的翻译后修饰已被证明会导致Tau的过度磷酸化。在AD和AD临床前期患者大脑中观察到携带GVD的神经元中存在pMLKL和p-Tau的共表达<sup>[11]</sup>。此外,AD患者大脑中坏死小体阳性GVD与异常Tau蛋白聚集体之间存在空间关联,且这种关联可能由Tau直接诱导<sup>[43]</sup>。上述发现揭示Tau病理可能是坏死性凋亡激活的关键触发因素。研究发现,p-Tau通过激活RIPK1/RIPK3/MLKL和NF- $\kappa$ B通路介导坏死性凋亡和炎症,从而促进细胞死亡<sup>[9]</sup>。同样,在APP/PS1小鼠中,Nec-1可以抑制Tau磷酸化和聚集<sup>[8-9]</sup>。在AlCl<sub>3</sub>诱导的AD大鼠模型中,使用MLKL抑制剂坏死磺酰胺治疗可降低p-Tau水平,并改善AlCl<sub>3</sub>诱导的空间学习和记忆缺陷<sup>[44]</sup>。这些结果表明,Tau病理可能直接诱导神经元发生或坏死性凋亡。

### 2.2.2 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )与坏死性凋亡

A $\beta$ 由APP经 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶切割产生。APP另一途径被 $\alpha$ -分泌酶水解,而经BACE1切割后生成的C99片段再由 $\gamma$ -分泌酶水解产生A $\beta$ 。A $\beta$ 以单体、寡聚体(A $\beta$  oligomer, A $\beta$ O)和纤维形式存在,单体可自发聚集为可溶性A $\beta$ O,进而形成不溶性纤维并沉积为斑块。其中A $\beta$ O毒性最强,可导致神经元死亡及炎症反应。

坏死性凋亡的RIPK1/RIPK3复合物可形成具有淀粉样纤维结构坏死小体,使细胞表面全长APP和sAPP $\beta$ 水平升高,RIPK1可通过激活NF- $\kappa$ B或JNK通路,上调BACE1表达,促进APP向A $\beta$ 切割<sup>[45]</sup>。坏死性凋亡通过形成具有淀粉样蛋白结构的坏死小体促进A $\beta$ 聚集,且相关炎症因子可能增强 $\gamma$ -分泌酶活性,从而进一步增加A $\beta$ 生成。研究表明,通过药理学和遗传学技术抑制RIPK1激酶活性,可减少APP/PS1小鼠中的这种现象<sup>[8,10]</sup>。坏死性凋亡释放的DAMPs(如HMGB1)激活小胶质细胞,但其持续激活可能导致吞噬功能失调,反而减少A $\beta$ 清除<sup>[46]</sup>。坏死性凋亡促进A $\beta$ 产生和聚集,而

A $\beta$ 单体和A $\beta$ O反过来促进神经元坏死性凋亡。A $\beta$ 斑块是有毒寡聚体的储存库,斑块饱和后,A $\beta$ O会扩散,对周围神经元产生毒性<sup>[47]</sup>。磷酸化MLKL存在于AD患者脑组织海马CA1区锥体神经元周围A $\beta$ 斑块中,提示A $\beta$ 与坏死性凋亡可能存在相互作用<sup>[5]</sup>。Salvadores N等<sup>[7]</sup>发现pMLKL与AD患者海马中的A $\beta$ 沉积物共定位;AD患者的A $\beta$ O丰度与RIPK1和pMLKL表达之间存在显著相关性。此外,向野生型小鼠脑室内输注A $\beta$ O可显著增强海马pMLKL表达,导致AD小鼠的神经退化性变和记忆丧失。在体外培养的SH-SY5Y细胞中,A $\beta$ 毒性引起的细胞死亡既非自噬性,也与Caspase激活无关,而是通过RIPK1-MLKL轴诱导坏死性凋亡<sup>[48]</sup>。值得注意的是,A $\beta$ O引起的坏死性凋亡并非仅通过其对神经元的直接毒性实现,还可能由小胶质细胞介导<sup>[7]</sup>。A $\beta$ 与许多表面受体结合,从而激活小胶质细胞,释放促炎因子,如TNF- $\alpha$ 和IL-6。小胶质细胞释放TNF- $\alpha$ 引发AD脑神经细胞坏死性凋亡<sup>[5,7,19]</sup>。在AD患者海马的pRIPK3或pMLKL阳性神经元中,已检测到TNF- $\alpha$ 和TNFR1的表达升高<sup>[5]</sup>。此外,敲除MLKL或抑制RIPK3可逆转此现象并改善A $\beta$ O诱导小鼠的认知障碍<sup>[7]</sup>。因此,坏死性凋亡与A $\beta$ 产生和毒性存在相互促进与影响,这一过程涉及神经元和胶质细胞,最终加剧神经毒性和疾病严重程度。

### 2.3 坏死性凋亡是神经元死亡的重要形式

在AD患者的大脑中,存在大量神经元的死亡和丢失。传统观点认为AD患者神经元死亡主要包括Caspase介导的细胞凋亡<sup>[49]</sup>,但现有研究显示,AD患者大脑中的神经元死亡多表现为细胞肿胀、膜破裂及DAMPs释放等坏死性凋亡特征<sup>[5]</sup>。凋亡是急性的,细胞在凋亡后数小时或数天内丢失,而AD病理是一个持续十几年的进行性过程。细胞凋亡的激活不会引起炎症反应,坏死性凋亡会导致质膜破裂、细胞内容物释放,引发炎症反应。鉴于此,凋亡可能不是AD神经元唯一的死亡形式。Jayaraman A等<sup>[5]</sup>在AD患者脑部及人源神经元模型研究中证实,TNF通过激活RIPK1/RIPK3/MLKL通路引发神经退化,且该过程与ESCRT-III复合物调控相关。A $\beta$ 蛋白聚积可以激活RIPK1和RIPK3,诱导神经元发生坏死性凋亡,导致神经细胞功能丧失和死亡<sup>[8,48]</sup>。Tau蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结后,也能通过激活RIPK1和RIPK3,促使MLKL磷酸化,引发

坏死性凋亡,进一步加重神经细胞的损伤和死亡<sup>[9]</sup>。

**2.4 坏死性凋亡与神经炎症相互作用** 中枢神经系统的慢性炎症是AD的一个标志,在AD的神经病理学变化的进展中起着核心作用。小胶质细胞在AD中可释放炎症因子(IL-1、IFN、TNF- $\alpha$ 等),导致周围神经元死亡<sup>[50]</sup>。这些炎症因子可以激活坏死性凋亡信号通路,诱导神经细胞发生坏死性凋亡。坏死性凋亡激活可诱导小胶质细胞向M1表型极化,M1型小胶质细胞通常表现出促炎表型,而M2型小胶质细胞具有抗炎表型。M1型小胶质细胞释放TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子,引起神经元坏死性凋亡<sup>[51]</sup>。同时,M1型小胶质细胞的溶酶体功能受损(如CST7基因介导的胱抑素F上调),导致A $\beta$ 清除障碍和炎症持续<sup>[10]</sup>。而坏死神经元释放的DAMPs(HMGB1等),可激活TLR4/NF- $\kappa$ B和NLRP3炎症小体,促进IL-1 $\beta$ 、IL-18等释放<sup>[52]</sup>,进一步加重炎症反应,形成炎症与坏死性凋亡的恶性循环,促进AD的发展。在动物模型中,抑制RIPK1可显著降低炎症因子水平并恢复小胶质细胞吞噬功能<sup>[10]</sup>。

值得注意的是,虽然AD的病理过程中也观察到焦亡、铁死亡、凋亡等其他程序性细胞死亡方式,但坏死性凋亡因其与炎症微环境的双向反馈特性,被认为是驱动慢性神经炎症和放大神经元损伤的核心枢纽<sup>[53]</sup>。坏死性凋亡不仅直接导致神经元丢失,其释放的DAMPs更是为其他死亡方式的启动提供了炎症土壤。这种以坏死性凋亡为中心的互作网络,最终共同加剧了神经毒性,推动AD的病程进展。

### 3 靶向坏死性凋亡的AD治疗

坏死性凋亡在AD发病机制中的作用逐渐受到关注。研究发现,通过抑制关键分子(如RIPK1抑制剂Nec-1、RIPK3敲除或MLKL阻断剂)可有效减少神经细胞死亡,降低A $\beta$ 水平,减轻Tau病理并抑制神经炎症反应<sup>[44]</sup>。这表明,坏死性凋亡通路不仅是AD中介导神经元丢失的关键下游机制,还可能通过与A $\beta$ /Tau病理的交互作用,参与疾病的早期进程。临床前研究显示,靶向干预该通路不仅能保护神经元存活,还可缓解模型动物的认知功能障碍<sup>[7-8,10,39]</sup>。这些结果进一步证实,阻断坏死性凋亡所实现的神经保护,足以转化为行为学层面的改善,确立了该通路作为治疗靶点的有效性。靶向坏死性凋亡途径,有望阻断神经元的病理性死亡,

减轻神经炎症反应,从而改善认知能力,延缓AD进展。目前,多项研究正在筛选靶向RIPK1的化合物<sup>[54]</sup>,其中部分处于临床前阶段,部分进入临床试验阶段,但目前尚缺乏专门靶向RIPK3的候选药物进入临床开发阶段,这为未来的干预策略提供了新的研究方向。

### 4 总结与展望

坏死性凋亡是由RIPK1/RIPK3/MLKL轴介导的程序性细胞死亡方式,其激活既可由TNF- $\alpha$ 等死亡受体配体触发,也可由TLR、IFN受体或胞内核酸传感器启动。该过程最终通过MLKL的寡聚化与膜转位破坏质膜完整性,并伴随DAMPs的释放,兼具细胞死亡与促炎双重效应。在AD病理中,坏死性凋亡与A $\beta$ 沉积、Tau病理及神经炎症形成复杂的交叉网络。A $\beta$ 寡聚体及过度磷酸化Tau蛋白可直接或间接诱导神经元发生坏死性凋亡;反之,坏死性凋亡激活后释放的DAMPs可加剧A $\beta$ 沉积、Tau病理及神经炎症,形成恶性循环。

随着人口老龄化加剧,对AD新型修饰治疗的需求愈发迫切。AD脑的RIPK1/RIPK3/MLKL信号轴持续激活,通过形成“死亡-炎症”正反馈环路,为AD治疗提供了新的突破口。第一代坏死性凋亡抑制剂(RIPK1抑制剂如Nec-1、MLKL抑制剂GW806742X)有望突破传统A $\beta$ /Tau单靶点瓶颈,但该领域仍有一些关键问题需要阐释,如坏死性凋亡与A $\beta$ 斑块沉积和Tau蛋白过度磷酸化之间的相互调控作用尚未明晰,坏死性凋亡与自噬、铁死亡等其他细胞死亡方式之间的交互作用有待进一步揭示,以及临床转化层面上小分子抑制剂的长期疗效和安全性仍需通过大规模临床试验验证。值得关注的是,坏死性凋亡作为AD多重病理环节的交汇点,针对该通路的干预有望实现对神经元死亡、神经炎症等多个病理维度的协同调控。随着机制研究的不断深化和临床转化技术的突破,靶向坏死性凋亡的治疗策略将为AD治疗开辟全新路径。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

### 参考文献:

- [1] 王刚,齐金蕾,刘馨雅,等. 中国阿尔茨海默病报告2024[J]. 诊断学理论与实践,2024,23(3):219-256.
- [2] 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement,2020,16:391-460.

- [3] Kaiser W J, Sridharan H, Huang C, et al. Toll-like receptor 3-mediated necrosis *via* TRIF, RIP3, and MLKL [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(43):31268–31279.
- [4] Negroni A, Colantoni E, Cucchiara S, et al. Necroptosis in intestinal inflammation and cancer: new concepts and therapeutic perspectives [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10):1431.
- [5] Jayaraman A, Htike T T, James R, et al. TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1):159.
- [6] Zhang R, Song Y, Su X. Necroptosis and Alzheimer's disease: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(s1):S367–S386.
- [7] Salvadores N, Moreno-Gonzalez I, Gamez N, et al. A $\beta$  oligomers trigger necroptosis-mediated neurodegeneration *via* microglia activation in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1):31.
- [8] Yang S H, Lee D K, Shin J, et al. Nec-1 alleviates cognitive impairment with reduction of A $\beta$  and tau abnormalities in APP/PS1 mice [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(1):61–77.
- [9] Dong Y, Yu H, Li X, et al. Hyperphosphorylated tau mediates neuronal death by inducing necroptosis and inflammation in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):205.
- [10] Wu Q, Zou C. Microglial dysfunction in neurodegenerative diseases *via* RIPK1 and ROS [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11):2201.
- [11] Koper M J, van Schoor E, Ospitalieri S, et al. Necrosome complex detected in granulovacuolar degeneration is associated with neuronal loss in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(3):463–484.
- [12] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, 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.
- [13] Stanger B Z, Leder P, Lee T H, et al. RIP: a novel protein containing a death domain that interacts with Fas/APO-1 (CD95) in yeast and causes cell death [J]. *Cell*, 1995, 81(4):513–523.
- [14] Degtarev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury [J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2):112–119.
- [15] Glover H L, Schreiner A, Dewson G, et al. Mitochondria and cell death [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9):1434–1446.
- [16] Zhang D W, Shao J, Lin J, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis [J]. *Science*, 2009, 325(5938):332–336.
- [17] Sun L, Wang H, Wang Z, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase [J]. *Cell*, 2012, 148(1/2):213–227.
- [18] Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(5):379–395.
- [19] Xu C, Wu J, Wu Y, et al. TNF- $\alpha$ -dependent neuronal necroptosis regulated in Alzheimer's disease by coordination of RIPK1-p62 complex with autophagic UVRAG [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19):9452–9469.
- [20] Samson A L, Garnish S E, Hildebrand J M, et al. Location, location, location: a compartmentalized view of TNF-induced necroptotic signaling [J]. *Sci Signal*, 2021, 14(668):eabc6178.
- [21] Grootjans S, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: an overview [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7):1184–1195.
- [22] Dhuriya Y K, Sharma D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):199.
- [23] Witt A, Vucic D. Diverse ubiquitin linkages regulate RIP kinases-mediated inflammatory and cell death signaling [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7):1160–1171.
- [24] Ildelfonso G V, Oliver Metzger M, Hoffmann A, et al. A biochemical necroptosis model explains cell-type-specific responses to cell death cues [J]. *Biophys J*, 2023, 122(5):817–834.
- [25] Schwabe R F, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(12):738–752.
- [26] He S, Huang S, Shen Z. Biomarkers for the detection of necroptosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11/12):2177–2181.
- [27] Dondelinger Y, Jouan-Lanhouet S, Divert T, et al. NF- $\kappa$ B-independent role of IKK $\alpha$ /IKK $\beta$  in preventing RIPK1 kinase-dependent apoptotic and necroptotic cell death during TNF signaling [J]. *Mol Cell*, 2015, 60(1):63–76.
- [28] Mompeán M, Li W, Li J, et al. The structure of the necrosome RIPK1-RIPK3 core, a human hetero-amyloid signaling complex [J]. *Cell*, 2018, 173(5):1244–1253.
- [29] Martens S, Bridelance J, Roelandt R, et al. MLKL in cancer: more than a necroptosis regulator [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(6):1757–1772.
- [30] Zhan C, Huang M, Yang X, et al. MLKL: functions

- beyond serving as the executioner of necroptosis [J]. *Theranostics*, 2021, 11(10):4759–4769.
- [31] Samson A L, Zhang Y, Geoghegan N D, et al. MLKL trafficking and accumulation at the plasma membrane control the kinetics and threshold for necroptosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3151.
- [32] Xia B, Fang S, Chen X, et al. MLKL forms cation channels [J]. *Cell Res*, 2016, 26(5):517–528.
- [33] Chen X, Li W, Ren J, et al. Translocation of mixed lineage kinase domain-like protein to plasma membrane leads to necrotic cell death [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1):105–121.
- [34] Harberts E, Fischelevich R, Liu J, et al. MyD88 mediates the decision to die by apoptosis or necroptosis after UV irradiation [J]. *Innate Immun*, 2014, 20(5):529–539.
- [35] Maelfait J, Liverpool L, Bridgeman A, et al. Sensing of viral and endogenous RNA by ZBP1/DAI induces necroptosis [J]. *EMBO J*, 2017, 36(17):2529–2543.
- [36] Thapa R J, Nogusa S, Chen P, et al. Interferon-induced RIP1/RIP3-mediated necrosis requires PKR and is licensed by FADD and caspases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(33):E3109–E3118.
- [37] Zhang T, Zhang Y, Cui M, et al. CaMK II is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2):175–182.
- [38] Behl C, Davis J B, Klier F G, et al. Amyloid  $\beta$  peptide induces necrosis rather than apoptosis [J]. *Brain Res*, 1994, 645(1/2):253–264.
- [39] Yang S H, Shin J, Shin N N, et al. A small molecule Nec-1 directly induces amyloid clearance in the brains of aged APP/PS1 mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4183.
- [40] Pang K, Jiang R, Zhang W, et al. An App knock-in rat model for Alzheimer's disease exhibiting A $\beta$  and tau pathologies, neuronal death and cognitive impairments [J]. *Cell Res*, 2022, 32(2):157–175.
- [41] Caccamo A, Branca C, Piras I S, et al. Necroptosis activation in Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(9):1236–1246.
- [42] Telegina D V, Suvorov G K, Kozhevnikova O S, et al. Mechanisms of neuronal death in the cerebral cortex during aging and development of Alzheimer's disease-like pathology in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5632.
- [43] Jorge-Oliva M, Smits J F M, Wiersma V I, et al. Granulovacuolar degeneration bodies are independently induced by tau and  $\alpha$ -synuclein pathology [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1):187.
- [44] Motawi T M K, Abdel-Nasser Z M, Shahin N N. Ameliorative effect of necrosulfonamide in a rat model of Alzheimer's disease: targeting mixed lineage kinase domain-like protein-mediated necroptosis [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(20):3386–3397.
- [45] Li J, McQuade T, Siemer A B, et al. The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis [J]. *Cell*, 2012, 150(2):339–350.
- [46] Datta S, Rahman M A, Koka S, et al. High mobility group box 1 (HMGB1): molecular signaling and potential therapeutic strategies [J]. *Cells*, 2024, 13(23):1946.
- [47] Kuznetsov A V. A criterion characterizing accumulated neurotoxicity of A $\beta$  oligomers in Alzheimer's disease [J]. *Proc R Soc A*, 2025, 481(2309):20240652.
- [48] Chan H H, Leong C O, Lim C L, et al. Roles of receptor-interacting protein kinase 1 in SH-SY5Y cells with beta amyloid-induced neurotoxicity [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(5):1434–1444.
- [49] Theofilas P, Ehrenberg A J, Nguy A, et al. Probing the correlation of neuronal loss, neurofibrillary tangles, and cell death markers across the Alzheimer's disease Braak stages: a quantitative study in humans [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 61:1–12.
- [50] Neniskyte U, Fricker M, Brown G C. Amyloid  $\beta$  induces microglia to phagocytose neurons *via* activation of protein kinase Cs and NADPH oxidase [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81(Pt B):346–355.
- [51] Huang Z, Zhou T, Sun X, et al. Necroptosis in microglia contributes to neuroinflammation and retinal degeneration through TLR4 activation [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1):180–189.
- [52] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9):2114–2127.
- [53] Moujalled D, Strasser A, Liddell J R. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7):2029–2044.
- [54] Chen L, Zhang X, Ou Y, et al. Advances in RIPK1 kinase inhibitors [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:976435.

(收稿:2025-05-08)(修回:2025-11-27)

(责任编辑:何明)