

Progress in the role of ferroptosis and oxidative stress in cognitive dysfunction after hepatic ischemia-reperfusion

Haijie Liu Jianling Li*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

During liver resection or transplantation, temporary occlusion of hepatic blood flow is frequently observed. Hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) is a prevalent postoperative complication that not only results in compromised liver function but also induces damage to distant organs, including the central nervous system, such as the brain. With ongoing advancements in medical technology and an increasingly aging population, postoperative cognitive dysfunction (POCD) has emerged as a pressing concern that requires immediate attention. Ferroptosis, a newly characterized form of regulated cell death, is instrumental in the pathogenesis of various neoplastic diseases and organ injury conditions through its mechanism of iron-dependent lipid peroxidation. Perioperative inflammatory responses, oxidative stress, and metabolic abnormalities are known contributors to neuronal ferroptosis. Nonetheless, the modulation of ferroptosis by additional perioperative factors and the precise underlying mechanisms remain inadequately understood. This article presents a thorough review of current research and proposes insights and recommendations for future investigations.

Keywords

Hepatic ischemia-reperfusion injury; Postoperative cognitive dysfunction; Oxidative stress; Ferroptosis

铁死亡和氧化应激在肝脏缺血再灌注后认知功能障碍中的作用研究进展

刘海杰 李建玲*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

短暂阻断肝脏血流常发生于肝脏切除术或肝移植的患者中, 肝脏缺血再灌注损伤是术后常见并发症之一, 不仅导致肝脏功能受损, 还会介导远隔器官甚至大脑等中枢神经系统的损伤。随着医学技术的不断进步和人口老龄化, 术后认知功能障碍成为一个亟待解决的问题。铁死亡作为一种近年被确认的新型调节性细胞死亡形式, 其通过铁依赖的脂质过氧化机制, 在多种肿瘤性疾病及器官损伤病理过程中均发挥重要作用。围术期的炎症反应、氧化应激及代谢异常都能导致神经细胞铁死亡。围手术期其它因素对铁死亡的调节, 以及铁死亡作用机制尚不清楚。本文对现有研究综合评述, 并为后续研究提供一些思路和建议。

关键词

肝脏缺血再灌注损伤; 术后认知功能障碍; 氧化应激; 铁死亡

1 引言

肝脏缺血再灌注损伤 (hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI) 是指肝脏血流不足或中断一段时间后, 当血流恢复供应后, 使肝脏损伤加重、功能障碍、结构破坏加剧的多因素参与并共同作用的复杂病理生理过程 [1][2]。这一过

程不仅直接损害肝实质细胞, 除全身性脏器损伤外, 肝脏缺血再灌注损伤还可能损害患者认知功能 [3][4]。术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是指术后数天至数周发生的长期认知功能障碍。POCD 是最常观察到的并发症, 发生率为 30-79% [5], 表现为记忆力下降、注意力不集中和执行功能障碍等症状, 严重影响患者的康复质量和生活质量。由于与衰老相关的生理、药代动力学和药效学变化, 老年人发生 POCD 的风险增加 [6]。术后认知功能障碍不仅可能延长患者住院周期、加重家庭与社会经济负担, 甚至与围术期死亡率上升相关, 因此阐明其发病机制具有重要的临床意义。

随着全球人口老龄化趋势的加剧和外科手术技术的不断

【作者简介】刘海杰 (1998—) 女, 满族, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事围术期器官保护研究。

【通讯作者】李建玲 (1977—) 女, 蒙古族, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事围术期器官保护研究。

断发展, POCD 已成为围术期管理中的重要挑战。尽管已有研究表明炎症反应、氧化应激和代谢紊乱参与 POCD 的发生发展, 但其确切分子机制尚未完全阐明。铁超载能引起一种新的细胞死亡方式—“铁死亡 (ferroptosis)”, 其在形态学、生物化学和遗传学上不同于坏死、凋亡、自噬和焦亡 [7][8]。有研究证明, 铁死亡与认知功能障碍的发生有关, 尤其在神经退行性疾病以及术后认知功能障碍中, 但具体机制不详 [9]。然而, 铁死亡是否参与肝脏缺血再灌注后认知功能障碍的病理过程, 以及其与氧化应激之间的相互作用关系, 目前仍不明确。

2 肝脏缺血再灌注损伤与认知功能障碍的联系

肝脏作为人体最大的代谢器官, 其缺血再灌注过程可引发复杂的全身性病理反应。当肝脏血流暂时中断后, 再灌注恢复时会产生大量活性氧, 激活炎症反应通路, 导致肝细胞损伤。这一过程不仅局限于肝脏局部, 还会影响全身器官包括大脑。研究表明, 肝缺血再灌注损伤与细胞因子诱导的急性炎症反应有关, 这些细胞因子包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 (IL-1) 和 IL-6, 它们受核因子- κ B (NF- κ B) 的调控 [13]。海马区作为边缘系统的重要组成部分, 在学习和记忆等高级认知功能中发挥关键作用。海马作为大脑中负责学习和记忆的关键区域, 对炎症反应尤为敏感。神经炎症可导致海马神经元突触可塑性降低、神经递质释放异常, 最终影响认知功能。动物实验证实小鼠肝脏缺血再灌注损伤可导致短期认知功能障碍 [14]。提示肝脏缺血再灌注可间接影响大脑功能。这些发现提示海马结构功能的完整性对维持正常认知能力至关重要。

目前认为认知功能障碍的发生受多重因素影响, 其中年龄、手术应激、麻醉方式、基础疾病及血栓形成等是常见的风险因素。手术操作引发的急性应激反应, 尤其是器官缺血再灌注损伤所诱导的全身性炎症反应, 是促进认知功能障碍发生与发展的重要机制 [10][11]。POCD 最常见于大型手术后, 例如心胸外科手术, 但流行病学证据表明, 该病在其他各种外科手术后也很普遍, 包括腹部手术 [12]。由于其复杂的发病机制及其对术后恢复的影响, POCD 最近已成为临床研究的热点领域。肝脏作为人体重要的代谢器官, 其缺血再灌注损伤不仅造成局部肝组织损伤, 还可能通过“肝-脑轴”影响中枢神经系统功能。

3 铁死亡、氧化应激与术后认知功能障碍

铁死亡是近年来新发现的一种调节性细胞死亡形式, 不同于凋亡、坏死、自噬等其他细胞死亡方式。铁死亡在神经系统疾病中的作用逐渐成为研究热点。现有证据表明, 铁死亡与认知功能损害之间存在密切联系, 特别是在神经退行性疾病及术后认知功能障碍的发生发展中, 但其确切作用机制仍有待进一步阐明 [15]。从分子机制来看, 铁死亡主要表现为铁超载及脂质过氧化加剧等。其中, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 作为铁死亡的核心调控因子, 通过清除细胞

膜脂质过氧化物来维持细胞氧化还原平衡 [16]。在术后认知功能障碍的研究中, 越来越多的证据支持铁死亡的参与。研究表明通过激活 Nrf2/Keap1-GPx4 信号通路来减少铁沉积、增强抗氧化能力, 可显著抑制海马神经元铁死亡, 改善血管性痴呆大鼠的学习记忆功能 [17]。这些发现为铁死亡参与 POCD 的发病机制提供了重要线索。

氧化应激是指体内活性氧产生与清除失衡, 导致氧化损伤的过程。在肝脏缺血再灌注后, 氧化应激与铁死亡之间形成复杂的相互作用网络, 共同推动认知功能障碍的发展。氧化应激为铁死亡提供必要的反应底物和催化环境。围绕脂质过氧化物 (lipidperoxides, LPO) 的生成, 铁死亡的调控通路主要包括铁稳态、脂质过氧化和抗氧化系统 [18]。铁是产生 LPO 的关键, 一方面, 其与细胞内过氧化氢发生芬顿反应产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 尤其是羟自由基, 直接氧化脂质产生 LPO [19]; 另一方面, 在铁死亡过程中, 铁离子扮演着关键角色。铁依赖的脂氧合酶 (lipoxygenases, LOXs) 和细胞色素 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR) 是重要的脂氧化酶, 能经酶促途径催化脂质氧化产生 LPO [20]。因此, 铁代谢相关受体或蛋白的功能失调可导致细胞内铁超载, 进而触发铁死亡。脂质过氧化在这一过程中起着关键的驱动作用。主要作用于膜磷脂并引发其过氧化损伤。值得注意的是, 铁稳态失衡与脂质过氧化等病理状态同时也是 POCD 发生的常见风险因素, 这提示铁死亡可能在其中扮演关键角色。综上, 铁死亡不仅参与 POCD 的发病机制, 还有望成为防治 POCD 的潜在干预靶点。值得注意的是, 铁死亡与其他形式的细胞死亡可能存在交叉对话, 共同参与认知功能障碍的发生发展。

这些因素之间并非简单叠加, 而是形成复杂的调控网络。在肝脏缺血再灌注后认知功能障碍的背景下, 氧化应激与铁死亡可能形成正反馈环路。肝脏缺血再灌注引发全身性氧化应激, 促进脑内铁死亡; 铁死亡又进一步加剧氧化应激, 扩大神经损伤范围。这种恶性循环可能是认知功能障碍持续发展的重要机制。

4 结语

肝缺血再灌注是肝外科手术中常见的病理生理过程, 其不仅可造成肝损害, 还可导致脑损伤和术后认知功能障碍。随着医疗技术的创新及人口老龄化的加剧, 有效防治 POCD 已成为当前临床实践中亟待突破的重要课题。从预防角度看, 识别高危患者是关键。老年、术前已存在轻度认知障碍、铁代谢异常的患者可能更容易在肝脏手术后发生认知功能障碍。因此, 术前评估这些风险因素, 有助于制定个体化的围术期管理方案, 从而降低认知功能障碍的发生风险。

肝脏缺血再灌注后认知功能障碍是多种因素共同作用的复杂病理过程, 其中铁死亡和氧化应激在其中发挥重要作用。肝脏缺血再灌注通过引发全身性炎症反应和氧化应激, 干扰机体铁代谢稳态, 进而促进神经细胞铁死亡, 损害认知

功能。这一过程涉及多个分子通路和细胞类型的相互作用，形成复杂的调控网络。

尽管铁死亡和氧化应激在肝脏缺血再灌注后认知功能障碍中的作用已引起广泛关注，但目前研究仍存在一些局限性，多数研究停留在现象观察和相关性分析层面，缺乏因果关系的直接证据。尽管动物实验表明抑制铁死亡可改善认知功能，但这并不能完全证明铁死亡是认知功能障碍的必要条件。需要设计更精细的实验，如在特定细胞类型或特定时间点干预铁死亡关键分子，观察对认知功能的影响，才能确立其因果关系。此外，现有研究多关注急性期变化，对长期认知功能的影响了解不足。需要开展长期随访研究，观察肝脏缺血再灌注后认知功能随时间的变化规律。未来需要建立老龄动物模型，更真实地模拟临床情况。毋庸置疑的是铁死亡和氧化应激在肝脏缺血再灌注后认知功能障碍中的作用研究具有重要的临床意义，为预防和治疗这一并发症提供了新的思路和靶点。

铁死亡作为一种新近被揭示的调节性细胞死亡方式，在多种器官损伤过程中均扮演关键角色，提示其可作为疾病干预的潜在靶点。尽管铁死亡在神经退行性认知障碍中的作用已得到较多证实，但针对 POCD 情境的研究仍显不足。目前，围术期复杂因素如何调控铁死亡过程，以及铁死亡介导认知功能损害的具体下游信号通路，尚有待进一步阐明。厘清这些问题，不仅有助于完善 POCD 的发病理论体系，也可能为临床防治提供新的干预策略。未来研究应着重关注以下几个方面：肝脏缺血再灌注损伤后系统性氧化应激、炎症反应与中枢铁死亡的关联机制；针对铁死亡防治 POCD 的潜在治疗策略。

这些研究将为老年手术患者围术期脑保护提供重要的理论依据和实践指导。从更广阔的视角看，肝脏缺血再灌注后认知功能障碍的研究不仅有助于改善患者预后，也为理解其他器官损伤导致的脑功能障碍提供了范例。心、肺、肾等重要器官的缺血再灌注或功能障碍也可能通过类似机制影响大脑，形成“器官-脑轴”病理联系。相关领域的交叉研究，将进一步深化我们对全身性疾病与脑健康之间复杂关系的认识。

参考文献

- [1] Klune JR, Tsung A. Molecular biology of liver ischemia/reperfusion injury: established mechanisms and recent advancements. *Surg Clin North Am*. 2010 Aug;90(4):665-77.
- [2] Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Jan;284(1):G15-26.
- [3] Li Y, Yang Y, Feng Y, Yan J, Fan C, Jiang S, Qu Y. A review of melatonin in hepatic ischemia/reperfusion injury and clinical liver disease. *Ann Med*. 2014 Nov;46(7):503-11.
- [4] Saidi RF, Kenari SK. Liver ischemia/reperfusion injury: an overview. *J Invest Surg*. 2014 Dec;27(6):366-79.
- [5] Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2000 Mar;84(3):378-93.
- [6] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009 Mar;110(3):548-55.
- [7] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2021,22(4):266-282.
- [8] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2021,18(5):280-296.
- [9] Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*,2022,82(12):2215-2227.
- [10] Borchers F, Spiess CD, Feinkohl I, et al. Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review[J]. *Br J Anaesth*,2021,126(6):1119-1127.
- [11] Yuan SM, Lin H. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*,2019,34(1):76-84.
- [12] Benson RA, Ozdemir BA, Matthews D, Loftus IM. A systematic review of postoperative cognitive decline following open and endovascular aortic aneurysm surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2017 Feb;99(2):97-100.
- [13] Gendy AM, Abdallah DM, El-Abhar HS: The potential curative effect of rebamipide in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2017; 390(7): 691-700
- [14] Wu W, Wu Y, Cheng G, Zhang C, Wang H, Li Y. A Mouse Model of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury Demonstrates Potentially Reversible Effects on Hippocampal Neurons and Postoperative Cognitive Function. *Med Sci Monit*. 2019 Feb 27;25:1526-1536
- [15] β -Caryophyllene suppresses ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion via activation of the NRF2/HO-1 signaling pathway in MCAO/R rats.
- [16] B.R. Stockwell, Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J], *Cell* 185 (14) (2022) 2401–2421.
- [17] Li Y, Zhang E, Yang H, et al. Gastrodin ameliorates cognitive dysfunction in vascular dementia rats by suppressing ferroptosis via the regulation of the Nrf2/Keap1-GPx4 signaling pathway[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6311.
- [18] Yang F, Xiao Y, Ding JH, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy[J]. *Cell Metab*,2023,35(1):84-100.e8.
- [19] Xu H, Ye D, Ren M, et al. Ferroptosis in the tumor microenvironment: perspectives for immunotherapy[J]. *Trends Mol Med*,2021,27(9):856-867.
- [20] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*,2022,289(22):7038-7050.