

# Klotho 介导缺血性脑卒中后神经元坏死性凋亡的研究进展

毕芳芳 李杰 白宏 程薇薇 张露 高鸽 苏明权

西安培华学院 西安 陕西 710125

**摘要:** 缺血性脑卒中后神经元坏死性凋亡是导致神经功能缺损的核心病理机制之一。近年研究表明, 抗衰老蛋白 Klotho 在脑缺血后表达下调, 而其过表达可显著抑制神经元坏死性凋亡, 减轻脑损伤。本综述将从 Klotho 蛋白的结构与功能, 缺血性脑卒中后神经元坏死性凋亡的分子机制, Klotho 调控神经元坏死性凋亡的机制, Klotho 的多效性保护作用及 Klotho 作为生物标志物与治疗靶点的临床转化等多个方面展开综述, 提示其作为治疗靶点与预后标志物的双重价值。未来研究需进一步明确 Klotho 介导的时空特异性调控网络, 为靶向坏死性凋亡的精准干预提供新策略。

**关键词:** Klotho; 缺血性脑卒中; 坏死性凋亡

## 引言:

缺血性脑卒中占有所有脑卒中类型的 80% 以上, 其核心病理改变是脑血流中断导致的神经元死亡。除经典凋亡外, 坏死性凋亡作为程序性坏死的重要形式, 由 RIP1/RIP3/MLKL 信号轴介导, 在缺血后神经元损伤中发挥关键作用<sup>[1-2]</sup>。Klotho 是一种最初发现与衰老相关的跨膜蛋白, 其可溶性形式 (sKlotho) 在脑脊液和血液中广泛存在<sup>[3]</sup>。研究表明, Klotho 不仅是衰老的生物标志物, 更是神经保护的关键调节因子<sup>[4]</sup>。在缺血性脑卒中模型中, Klotho 基因缺失加速神经元死亡, 而过表达则显著改善神经功能<sup>[5]</sup>。本文聚焦 Klotho 调控神经元坏死性凋亡的最新进展, 探讨其作为治疗靶点的转化潜力。

## 1 Klotho 蛋白的结构与功能

Klotho 基因编码的蛋白存在三种功能形式, 分别是跨膜型 (130 kDa) 主要表达于肾脏远曲小管和脑脉络丛, 作为 FGF23 的共受体共调节磷酸盐代谢。分泌型 (65-70 kDa) 由跨膜型经酶切后释放入血, 具有内分泌激素样功能。可溶性通过选择性剪接产生, 含 KL1 或 KL2 结构域, 发挥抗氧化、抗炎及抗凋亡作用<sup>[3]</sup>。Klotho 通过血脑屏障自由出入, 于海马、皮质等区域高表达。脑缺血后, Klotho 表达迅速下调, 其降低程度与梗死体积正相关, 提示其在维持神经元稳态中的必要性<sup>[6]</sup>。

## 2 缺血性脑卒中后神经元坏死性凋亡的分子机制

坏死性凋亡是区别于凋亡和坏死的程序性细胞死亡形式, 其核心特征包括缺血后 TNF- $\alpha$  等死亡受体配体结合 TNFR1, 触发 RIP1/RIP3 磷酸化, 形成坏死小体, 进而磷酸化 MLKL, 导致质膜穿孔及细胞内容物外泄<sup>[7]</sup>。RIP3 激活 PGAM5, 诱导线粒体分裂及 ROS 大量产生, 放大细胞死亡信号<sup>[8]</sup>; 细胞破裂释放损伤相关分子模式, 激活小胶质细胞, 加重继发性损伤<sup>[9]</sup>。研究表明,

MCAO 模型小鼠脑组织中, RIP1 与 MLKL 表达显著上调, 且与神经元死亡区域共定位, 特异性抑制剂 Nec-1 阻断 RIP1 后, 梗死体积缩小 40% 以上<sup>[10]</sup>。

## 3 Klotho 调控神经元坏死性凋亡的机制

### 3.1 直接靶向 RIP1 泛素化降解

研究表明 Klotho 促进 E3 泛素连接酶与 RIP1 结合, 通过 K48 泛素化修饰靶向 RIP1 至蛋白酶体降解途径; 在 MCAO 小鼠中, 过表达 Klotho 使 RIP1 蛋白水平下降 50%, 同时 MLKL 磷酸化被抑制, 神经元坏死性凋亡显著减少; 免疫共沉淀实验证实, Klotho 与 RIP1 存在直接相互作用, 阻断其与 RIP3 的结合<sup>[11]</sup>。

### 3.2 抑制神经炎症与氧化应激

Klotho 通过多重通路间接抑制坏死性凋亡的诱因。研究发现, 针刺联合康复训练可上调脑缺血大鼠 Klotho 表达, 抑制 NF- $\kappa$ B 核转位, 降低 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平, 减轻小胶质细胞活化<sup>[12]</sup>。Klotho 通过抑制 P38-MAPK 磷酸化, 下调 AQP4, 减轻脑水肿<sup>[13]</sup>。Klotho 联合 P38 抑制剂 SB203580 可使梗死体积进一步缩小 30%<sup>[14]</sup>。Klotho 激活 Nrf2 通路, 增强 SOD 活性, 减少

MDA 及 8-OHdG 等氧化损伤标志物<sup>[15]</sup>。

### 3.3 协同调节凋亡相关通路

Klotho 通过调控凋亡 / 抗凋亡平衡影响神经元存活。研究表明, 肉豆蔻提取物可上调 Klotho 表达, 抑制 PI3K/AKT/FoxO3a 磷酸化, 减少海马 CA1 区神经元凋亡, 改善空间记忆功能<sup>[16]</sup>。急性脑梗死患者血清 Klotho 水平与 Bcl-2 呈正相关, 与 Caspase-3 呈负相关, Klotho 通过上调 Bcl-2 抑制线粒体凋亡途径, 降低 Caspase-3 活性<sup>[17]</sup>。

## 4 Klotho 的多效性保护作用

### 4.1 维持血管稳态

Klotho 通过内皮保护延缓动脉粥样硬化。研究证实, Klotho 增强内皮型一氧化氮合酶活性, 促进 NO 释放, 改善血管舒张功能<sup>[18]</sup>。作为 FGF23 共受体, Klotho 降低血清磷酸盐水平, 阻断血管平滑肌细胞成骨分化, 抑制血管钙化<sup>[19]</sup>。Klotho 下调 ox-LDL 摄取, 抑制泡沫细胞形成, 减少脂质沉积, 抑制颈动脉粥样硬化<sup>[20]</sup>。

### 4.2 延缓神经元衰老

Klotho 的抗衰老机制涉及多条信号通路。研究发现降低衰老相关代谢应激的胰岛素 / IGF-1 通路<sup>[21]</sup>, 以及通过 SIRT1 依赖途径维持端粒长度, 延缓细胞衰老<sup>[22]</sup>。

## 5 Klotho 作为生物标志物与治疗靶点的临床转化

### 5.1 预后评估价值

研究发现急性脑梗死发病 24 小时内血清 Klotho 水平较健康对照显著降低, 且与大梗死体积 (>4 cm<sup>3</sup>) 及 NIHSS 评分 >15 分独立相关 (r=-0.72)<sup>[23]</sup>。重型颅脑损伤后第 3 天血清 Klotho 达峰值, 生存组第 7 天水平高于死亡组, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.710, 提示预后预测价值<sup>[24]</sup>。

### 5.2 治疗策略开发

研究发现携带 Klotho cDNA 的慢病毒注射于大鼠脑室, 显著改善神经功能缺损<sup>[25]</sup>。肉豆蔻提取物 (10mg/kg) 干预 40 天, 上调海马 Klotho 表达, 改善慢性脑低灌注大鼠学习记忆能力<sup>[16]</sup>。针刺联合康复训练通过 Klotho/NF- $\kappa$ B 轴抑制炎症, 神经功能评分提升 30%<sup>[12]</sup>。

## 总结与展望 :

Klotho 调节神经炎症微环境, 成为阻断缺血后神经元坏死性凋亡的关键分子。其多效性保护作用涵盖血管稳态维持、氧化应激抑制及抗衰老等多重机制, 为脑卒中治疗提供了新视角。未来研究需明确不同脑区及细胞类型中 Klotho 作用的差异, 研究血清 / 脑脊液 Klotho 动态变化与长期预后的关系, 探索 Klotho 激活剂与坏死性凋亡抑制剂的协同效应。综上, Klotho 介导的神经保护网络是卒中治疗研究的突破点, 其转化应用有望改善患者神经功能预后。

## 参考文献 :

- [1] 张鹏, 林桂雄, 卓裕丰, 等. 川陈皮素调节 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路对慢性心力衰竭大鼠心肌坏死性凋亡的影响 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23(5):605-612.
- [2] 高烜鹏, 周志强, 张利东, 等. 神经炎症介导海马  $\gamma$  振荡异常在术后认知功能障碍中的作用 [J]. 医学研究生学报, 2020, (10).
- [3] 尚羽, 刘久玲, 叶民. Klotho 基因及蛋白与血管

性认知功能障碍相关性的研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2025, 38(3):217-221.

[4] 赵东波, 王亮, 黄樱, 等. 自噬相关基因在原发性老年性骨质疏松症骨髓间充质干细胞的表达及调控作用网络研究 [J]. 海军医学杂志, 2024, 45(09):929-935.

[5] 许超, 董武松, 刘锋. 血清 Klotho 蛋白水平与缺血性脑卒中致血管性痴呆的相关性分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(9):913-916.

[6] 朱志华, 洪诸权. 老年脑梗死后认知功能障碍患者血清 OC、ACA、Klotho 蛋白变化及预后相关性 [J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(19):87-90.

[7] 张旋. 坏死性凋亡在蛛网膜下腔出血后的损伤作用及其机制研究 [D]. 中国人民解放军陆军军医大学, 2017.

[8] 耿雪. FcRn 对 BCG 诱导细胞坏死的调控机制研究 [D]. 宁夏: 宁夏大学, 2023.

[9] 刘媛媛. 前颗粒蛋白在脑出血中的神经保护作用 [D]. 河南: 郑州大学, 2024.

- [10] 史可心, 宋征宇, 刘传芬, 等. 松萝酸调节 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路对脑梗死大鼠神经元坏死性凋亡的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(12): 1678-1684.
- [11] 陈小妍, 贺昊, 李哲争, 等. Klotho 通过调节 UCP2 表达抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的牙周膜干细胞氧化应激和细胞凋亡的作用机制研究 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2024, 29(11): 637-646.
- [12] 全宏娟, 何旭丽, 夏明万, 等. 针刺结合康复训练促进脑缺血大鼠 Klotho 表达抑制神经炎症的作用及机制 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(28): 73-77.
- [13] Klotho Protects Dopaminergic Neuron Oxidant-Induced Degeneration by Modulating ASK1 and p38 MAPK Signaling Pathways. [J]. PLoS ONE, 2017.
- [14] 宋双双. Klotho 蛋白改善应激诱导的心肌损伤的机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [15] 高敏. p75<sup>NTR</sup> 胞外段对睡眠剥夺所致认知受损的改善作用及机制研究 [D]. 中国人民解放军陆军军医大学, 2023.
- [16] 邱新茹, 宗堪堪, 孙周, 等. 肉豆蔻提取物改善缺血缺氧大鼠脑损伤的作用机制 [J]. 医学研究生学报, 2022, 35(2): 125-130.
- [17] 徐文武, 汪昆. Klotho、Caspase-3、Bcl-2 表达水平评估急性脑梗死疾病发展程度的诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(16): 2030-2032, 2048.
- [18] HAN SEUNG T, KIM JAE S, LEE JUN Y, et al. The mechanism of attenuation of epithelial - mesenchymal transition by a phosphodiesterase 5 inhibitor via renal klotho expression [J]. Clinical and experimental pharmacology & physiology, 2018, 45(3): 269-277.
- [19] 郝丽霞, 顾晓霞, 陈文君, 等. 血清 FGF23 和 klotho 水平与血液透析患者血管钙化的关系 [J]. 徐州医科大学学报, 2017, 37(12): 836-838.
- [20] 刘玮, 李琳, 刘佳妮, 等. 可溶性 Klotho 蛋白抑制 THP-1 源性泡沫细胞形成 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(5): 816-821.
- [21] 周香香. Klotho 调控 IGF-1R 信号通路在非霍奇金淋巴瘤中的作用及机制研究 [D]. 山东: 山东大学, 2017.
- [22] 张伟光. 沈阳地区健康人群四个衰老相关基因的遗传学研究 [D]. 辽宁: 中国医科大学, 2010.
- [23] 陈友红, 赵琳琳, 陈肇臻. 急性脑梗死患者血清 Klotho 水平变化及其与卒中后认知障碍的关系 [J]. 山东医药, 2022, 62(35): 52-55.
- [24] 任斌, 杨雷方, 丁新民, 等. 重型颅脑损伤患者血清可溶性  $\alpha$ -Klotho 蛋白水平动态变化及临床意义研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(20): 2493-2497.
- [25] 田一虹. 远志皂苷元减轻 A $\beta$  1-42 致神经元损伤的机制: 线粒体自噬途径研究 [D]. 甘肃: 兰州大学, 2022.

---

基金项目: 西安培华学院校级科研机构与创新团队专项项目资助: “Klotho 调控 RIP1 介导缺血性脑卒中后神经元坏死性凋亡的机理研究”; 编号: PHJT2403。