

创伤性脑损伤中调节性细胞死亡的研究进展

沈嵩民¹, 孔繁栋¹, 崔昌萌^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年11月29日; 录用日期: 2025年12月22日; 发布日期: 2025年12月31日

摘要

创伤性脑损伤(TBI)是全球范围内导致死亡与致残的主要原因之一,其发病机制复杂,涉及神经细胞死亡、炎症反应、氧化应激及线粒体功能障碍等多种病理过程。近年来,随着细胞死亡研究的深入,人们逐渐认识到调节性细胞死亡(RCD)在TBI中的关键作用。RCD是一类由特定信号通路和基因调控的主动细胞死亡方式,包括凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡和铜死亡等。这些过程既参与神经元损伤后的细胞清除,在过度激活时同时也加剧了组织炎症和神经功能障碍。本文综述了不同类型RCD在TBI发生与发展的分子机制、相互作用及其潜在治疗策略的最新研究进展,为TBI的干预和神经保护提供新的理论依据。

关键词

创伤性脑损伤, 调节性细胞死亡, 凋亡, 自噬, 焦亡

Research Progress on Regulated Cell Death in Traumatic Brain Injury

Songmin Shen¹, Fandong Kong¹, Changmeng Cui^{2*}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: November 29, 2025; accepted: December 22, 2025; published: December 31, 2025

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of death and disability worldwide. Its pathogenesis is highly complex, involving multiple pathological processes such as neuronal cell

*通讯作者。

文章引用: 沈嵩民, 孔繁栋, 崔昌萌. 创伤性脑损伤中调节性细胞死亡的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 258-265. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51038

death, inflammatory responses, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. In recent years, with advances in the study of cell death, increasing attention has been given to the critical role of regulated cell death (RCD) in TBI. RCD refers to a group of programmed cell death modalities controlled by specific signaling pathways and genetic regulation, including apoptosis, autophagy, pyroptosis, necroptosis, ferroptosis, and cuproptosis. These processes contribute to the clearance of damaged neural cells but, when excessively activated, can also exacerbate tissue inflammation and neurological dysfunction. This review summarizes the latest research progress on the molecular mechanisms, interactions, and potential therapeutic strategies of various RCD types in the occurrence and development of TBI, providing new theoretical insights for intervention and neuroprotection in TBI.

Keywords

Traumatic Brain Injury, Regulated Cell Death, Apoptosis, Autophagy, Pyroptosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是神经系统中最常见的疾病之一, 全球每年有 5000 万人以上受其影响, 是目前造成中青年人群中死亡与残疾的主要原因[1] [2]。据统计, 美国每年由 TBI 造成的死亡人数占有死亡人数的 2.2%以上, 多达 57%的中度至重度 TBI 幸存者 5 年后仍然保持中重度或重度残疾状态, 生活质量受到严重损害[3]。TBI 的病理过程包括初级机械损伤和继发性生物反应: 初次机械损伤主要表现为颅内血肿、脑挫伤及弥漫性轴索损伤, 继发性损伤涉及氧化应激、炎症反应、钙离子通道紊乱和多种形式的细胞死亡等, 导致了神经元数量的持续丧失和功能的恶化[4]。

在早期的研究中, TBI 后神经细胞的死亡被简单地划分为凋亡与坏死。近年来细胞死亡命名委员会(Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD)提出, 细胞死亡可分为意外性细胞死亡(Accidental Cell Death, ACD)与调节性细胞死亡(Regulated Cell Death, RCD)两大类[5]。ACD 即细胞在遭受物理、化学性或机械性等严重损伤时发生的即时性死亡。与 ACD 不同, RCD 依赖于特定的分子机制, 是一种由信号网络和基因程序控制的主动细胞死亡形式, 可被药物或基因干预所调控[5] [6]。在 TBI 中, RCD 存在多种形式, 并在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞等不同细胞类型中发挥差异化的作用。深入研究 RCD 在 TBI 中的分子机制, 有助于揭示 TBI 后神经功能损伤的决定性因素, 为 TBI 后的靶向神经保护提供新的思路。

2. RCD 的概念与分类

RCD 是指由基因决定的通过特定信号通路调控的主动细胞死亡过程, 又称程序性细胞死亡[7]。RCD 通过细胞内信号转导途径激活细胞死亡程序, 以清除受损或异常的细胞, 从而维持组织稳态[8]。目前已发现多种 RCD 形式, 包括凋亡(apoptosis)、自噬(autophagy)、焦亡(pyroptosis)、坏死性凋亡(necroptosis)、铁死亡(ferroptosis)和铜死亡(cuproptosis)等[9] [10]。大量证据表明, 多种受信号通路调控的细胞死亡方式在 TBI 发生后被激活。这些途径之间既相互独立, 又可进行交叉调控。不同 RCD 形式在时间和空间上动态交替, 共同决定着脑组织损伤与修复的平衡。

3. 不同 RCD 在 TBI 中的作用

3.1. 凋亡与 TBI

凋亡是最早被发现并被广泛研究的 RCD 形式,特征为细胞皱缩、核固缩、DNA 断裂及凋亡小体的形成。根据信号来源的不同,凋亡可分为内源性(线粒体)途径和外源性(死亡受体)途径[11]。在 TBI 后,线粒体膜电位下降、细胞色素 C (Cyt C)释放,促凋亡因子 Bax 上调,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 下调,激活半胱天冬酶-9 (Caspase-9)和半胱天冬酶-3 (Caspase-3),从而引发神经元凋亡[12]。不少大鼠 TBI 模型的研究表明,应用半胱天冬酶(Caspase)抑制剂可显著减轻 TBI 后的凋亡效应,减少神经细胞的凋亡数量并改善神经功能[13]。另外,非 caspase 依赖的细胞凋亡会导致线粒体蛋白,包括凋亡诱导因子(AIF)、线粒体来源的第二半胱天冬酶激活因子/直接抑制 IAP 蛋白结合蛋白(Smac/DIABLO)、核酸内切酶 G (EndoG)和多聚酶-1 (PARP-1)等释放到细胞核内,进而激活上游信号分子,引发对神经元和胶质细胞的损伤[12]。适度的凋亡有助于清除严重受损细胞,但过度凋亡会导致神经元丢失、突触连接破坏及认知障碍。因此,调控凋亡信号的平衡是 TBI 治疗的重要方向。

3.2. 自噬与 TBI

自噬是细胞通过溶酶体降解受损细胞器与蛋白质的保护性机制,其关键分子包括自噬相关蛋白 Beclin-1 (Beclin-1)、微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和 Unc-51 样自噬激酶 1 (ULK1) [14]。在 TBI 后,神经元中的自噬相关蛋白如微管相关蛋白 1 轻链 3-II 型(LC3-II)、Beclin-1 迅速升高,提示自噬激活[15]。Pei 等[16]的一项动物实验表明,神经元特异性敲除:自噬相关基因 5 (Atg5)基因的小鼠会显著加重 TBI 后的神经功能缺陷与细胞丢失,这提示适度自噬对神经功能具有保护作用。然而,自噬流(autophagic flux)常因溶酶体功能受损而受阻,导致 p62/SQSTM1 与自噬体积累,从而加剧神经元损伤[17]。此外,线粒体自噬(mitophagy)在清除受损线粒体、维持细胞能量稳态方面发挥重要作用。Bcl-2/腺病毒 E1B 19 kDa 结合蛋白 3 (BNIP3)、BNIP3 样蛋白(BNIP3L)等受体介导的线粒体自噬在 TBI 早期被激活,可减轻氧化应激与线粒体功能障碍。但过度激活的线粒体自噬可能导致能量耗竭,呈现“双刃剑效应” [18]。自噬还与神经炎症密切相关,抑制受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (RIPK1)可增强 Atg5 与 LC3-II 表达,促进自噬并抑制核因子 κ B (NF- κ B)介导的炎症,从而改善组织损伤[19]。因此,自噬在 TBI 中兼具保护与损伤作用,其结果取决于自噬流是否顺畅及其激活程度。调控自噬与线粒体自噬的精准策略,可能成为 TBI 治疗的重要方向。

3.3. 焦亡与 TBI

焦亡是一种依赖炎性 Caspase (Caspase-1/4/5/11)激活的促炎性细胞死亡形式,其特征为细胞膜孔洞形成、细胞肿胀及白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18 (IL-18)等炎症因子释放[20]。大量研究显示,过度 and 持续的焦亡会放大局部炎症反应,促进血脑屏障破坏和神经组织损伤,是 TBI 继发性损伤的重要驱动因素。在 TBI 中,NLR 家族 pyrin 结构域含蛋白 3 (NLRP3)炎性小体活化是焦亡的关键事件。机械损伤或活性氧(ROS)累积可激活 NLRP3 复合物,促使 Caspase-1 裂解焦亡素 D (GSDMD),形成膜孔并释放炎症介质[21]。在大鼠 TBI 模型中,NLRP3、GSDMD 及 Caspase-1 在 TBI 后表达显著上调,并与神经功能损害程度相关[22]。通过抑制 NLRP3 或下调促炎转录因子如 CCAAT/增强子结合蛋白 δ (CEBPD)可减弱 GSDMD 裂解与炎症因子释放,改善组织病理与功能结局[23]。焦亡在 TBI 中的作用具有双面性:适度、受控的焦亡有助于快速清除受损细胞和碎片、重塑损伤微环境,从而利于修复;但当焦亡过度或持续激活则可由保护性转为破坏性,恶化预后。因此,焦亡信号的适度抑制可能成为抗炎与神经保护的新靶点。

3.4. 坏死性凋亡与 TBI

坏死性凋亡是一种依赖 RIPK1、受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 (RIPK3)及混合谱系激酶样结构域蛋白(MLKL)信号通路的程序性坏死形式。当 Caspase-8 被抑制时, RIPK1 与 RIPK3 形成复合体(necrosome)激活 MLKL, 这些 MLKL 寡聚体迁移至富含磷脂酰肌醇磷酸(PIP)的质膜区域, 形成大型孔道, 导致细胞肿胀及膜裂解, 引发坏死性凋亡[24]。此外, RIPK1 还与炎症信号通路相互作用, 促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与白细胞介素-6 (IL-6)释放, 从而扩大损伤范围[25]。在小鼠 TBI 模型中, RIPK3 和 RIPK1 蛋白及其底物 MLKL 的表达水平显著上调, 导致神经细胞死亡, 使用坏死性凋亡抑制剂-1 (Nec-1)可显著改善小鼠脑水肿、减少细胞死亡并改善运动功能[26]。Liu 等[27]的一项动物实验发现, 相对于一般的 TBI 小鼠, RIPK3 基因敲除的小鼠表现出神经元丢失减少以及神经行为功能的改善。因此, 坏死性凋亡被认为是介于炎症与细胞坏死之间的桥梁, 其精确调控有望抑制 TBI 后过度的细胞溶解与炎症反应。

3.5. 铁死亡与 TBI

铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化物过量累积所驱动的新型调节性细胞死亡方式, 主要特征为线粒体缩小、膜密度增加及嵴减少, 其核心分子机制包括谷胱甘肽(GSH)耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)活性下降、系统半胱氨酸/谷氨酸反向转运系统(System Xc⁻)功能受损以及细胞膜多不饱和脂肪酸的过氧化, 导致脂质过氧化物累积和膜损伤[28]。在 TBI 发生后, 机械性损伤及血-脑屏障破坏导致铁外泄和铁稳态失衡, 大量游离铁在脑组织内积聚, 加重 Fenton 反应和氧化应激; 同时炎症反应、线粒体损伤与能量代谢障碍进一步促进脂质过氧化物的生成, 使神经元更易进入铁死亡通路[29]。动物研究显示, TBI 后铁沉积、ROS 水平及脂质过氧化指标均显著升高, 而 GPX4 与铁蛋白表达下降, 给予铁死亡抑制剂-1 (Ferrostatin-1)或采用铁螯合、激活 Nrf2-血红素氧合酶 1/谷胱甘肽过氧化物酶 4 信号通路(Nrf2-HO-1/GPX4)等方式均可减轻神经元变性、抑制炎症并改善行为学功能[29]。因此, 铁死亡被认为是 TBI 继发性损伤的核心机制之一, 靶向铁死亡为防止 TBI 继发性损伤提供新思路。

3.6. 铜死亡与 TBI

铜死亡是近年来发现的一种新型调节性细胞死亡方式, 其机制核心是铜离子与线粒体三羧酸循环(TCA)中脂酰化蛋白质结合, 诱导蛋白聚集及铁硫簇蛋白丢失, 最终导致蛋白毒性应激和细胞死亡, 其关键调控因子包括铁氧还蛋白 1 (FDX1)、脂酰合成酶(LIAS)及二氢硫辛酸转乙酰基酶(DLAT) [10]。有证据显示, TBI 后脑组织中铜离子水平升高, 铜稳态失衡会在 TBI 后持续较长时间[30]。此外, 铜离子可通过调控线粒体代谢和氧化还原稳态, 影响神经元能量代谢与细胞生存[31]。TBI 中铜死亡的研究尚处于起步阶段, 进一步探索铜稳态紊乱是否是 TBI 继发性损伤的触发因素, 验证 FDX1 及 DLAT 在 TBI 脑组织中的表达变化, 评估铜螯合剂或调铜药物在动物模型中的神经保护作用, 将为 TBI 的靶向治疗提供更多依据。

4. RCD 在 TBI 中的交叉调控

TBI 后涉及的多种 RCD 方式并非孤立发生, 而是通过共享信号通路、代谢改变和细胞器损伤等形成紧密的交叉调控网络。例如, 死亡受体及炎症信号可同时激活凋亡、坏死性凋亡与焦亡三条路径, 其分流常由 caspase-8 活性与 RIPK1/RIPK3-MLKL 及炎症 caspase 之间的竞争决定[32]。通过自噬通路一方面能够降解 NLRP3 等炎性蛋白, 减弱炎性半胱天冬酶的活化, 起到抑制焦亡的作用; 另一方面, 若自噬过度或出现铁蛋白自噬增强, 则会释放更多的游离铁, 使细胞更易进入铁死亡通路。此外, TBI 后的线粒体损伤和脂质过氧化会进一步促进铁死亡, 同时又可推动凋亡和坏死性凋亡的发生, 形成相互放大的正反

馈以致继发性损伤不断加重[33]。

不同细胞类型对上述交叉调控网络的响应存在差异。神经元因代谢负荷高、线粒体脆弱，易发生线粒体途径凋亡与铁死亡[34]。小胶质细胞作为中枢免疫效应细胞，TBI 后其内 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 轴激活，启动焦亡程序释放大量炎性因子，促进周围细胞的 RCD 并扩散损伤[35]。星形胶质细胞同样可以通过激活 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 轴启动细胞焦亡[36]。另外，星形胶质细胞在 TBI 后可出现铁代谢异常、谷胱甘肽耗竭与脂质氧化的特征，从而进入铁死亡路径[34]。因此，针对 TBI 的神经保护策略应考虑 RCD 时空与细胞类型的特异性，采用多靶点联合干预的策略以更有效地抑制继发性脑损伤。

5. TBI 后靶向 RCD 的治疗

TBI 后多种 RCD 方式共同参与继发性脑损害，针对不同 RCD 通路的干预策略逐渐成为 TBI 治疗研究的重点，靶向调控 RCD 的药物研究在 TBI 治疗中不断进行。在凋亡方面，目前主要通过抑制半胱天冬酶级联反应及稳定线粒体功能来减少神经元丧失，代表措施包括使用广谱或选择性 caspase 抑制剂(如 z-VAD-fmk、Q-VD-OPh)、上调 Bcl-2 或抑制 p53 通路等，动物研究均显示可改善组织学与行为学结局[37]。自噬调控强调“时窗依赖”，早期通过 mTOR 抑制剂诱导适度自噬有助于清除受损细胞器，而在自噬过度或持续激活时则需应用氯喹类抑制剂以防止自噬相关细胞死亡[38]。针对焦亡，NLRP3 抑制剂 MCC950 和 Caspase-1 抑制剂 VX-765 已在动物模型中验证其抗炎效果[39]。坏死性凋亡治疗聚焦 RIPK1/RIPK3/MLKL 轴，其中 RIPK1 抑制剂 Necrostatin-1 在 TBI 模型中可显著减少继发性坏死和炎症反应[40]。针对铁死亡的干预目前较为成熟，包括铁螯合剂、脂质过氧化抑制剂(ferrostatin-1、liproxstatin-1)以及增强 GPX4 或系统 Xc⁻功能等策略，这些措施均能有效抑制脂质过氧化并保护神经元[41]。相比之下，铜死亡作为新近提出的细胞死亡方式，其在 TBI 中的针对性治疗证据仍显不足，目前仅有基于铜稳态调控(如四硫钼酸盐、青霉胺类)或线粒体蛋白稳态保护的初步探索[42]。总体来看，靶向 RCD 的治疗呈现出多通路、精准调控与联合干预的趋势，其未来的发展关键在于明确最佳干预时窗、提升脑靶向递送效率，并进一步阐明不同 RCD 间的交叉调控机制，以促进从动物研究向临床转化的可行性。

6. 结论与展望

TBI 后的神经细胞死亡是继发性脑损伤的核心病理环节。RCD 作为一类可控的细胞死亡模式，揭示了脑损伤发生与修复的新机制。多种死亡方式(凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡与铜死亡等)既相互独立，又通过复杂信号网络交叉调控，共同决定神经元和胶质细胞的命运。近年来，越来越多的研究集中于这些通路的时空特异性调节，这些研究不仅深化了我们对不同 RCD 方式在 TBI 中作用的认识，也为多通路、精准调控的神经保护策略提供了理论基础。然而目前有关 RCD 在 TBI 患者中的临床证据仍十分有限，相关研究多集中于动物模型或体外实验，对急性期或慢性期患者脑组织、脑脊液或血液中 RCD 特征的直接验证相对缺乏。现阶段 RCD 在临床阶段的作用证据更多停留在潜在机制层面，其真实的动态激活时窗及在不同病程中的贡献仍需进一步阐明。

未来 TBI 研究应重点聚焦以下方向：首先，明确不同 RCD 类型在 TBI 不同阶段(急性、亚急性、慢性)的激活时窗，以便精准干预。其次，加强对 RCD 之间相互作用及调控网络如竞争性内源性 RNA (ceRNA) 网络、转录因子调控等的研究。再次，优化靶向 RCD 通路的递药系统，提高药物对脑组织的靶向性、开发能够穿越血脑屏障的小分子或纳米载体，通过天然化合物、多靶点分子或联合干预策略，实现对多种 RCD 的综合调控。最后，加快基础研究 with 临床转化的结合，设计更多临床试验验证调控 RCD 的安全性和疗效。总之，深入解析 RCD 在 TBI 中的分子机制并制定针对性的干预策略，有望为神经保护和功能恢复提供创新治疗思路。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明

沈嵩民：文献检索、筛选、分析与文章撰写；孔繁栋：文章分析及文本校对；崔昌萌：文章选题、论文指导、文稿审阅及修改。

致 谢

感谢本次科研及论文协作过程中导师与同门的指导和大力支持。

参考文献

- [1] Ye, Z., Li, Z., Zhong, S., Xing, Q., Li, K., Sheng, W., *et al.* (2024) The Recent Two Decades of Traumatic Brain Injury: A Bibliometric Analysis and Systematic Review. *International Journal of Surgery*, **110**, 3745-3759. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001367>
- [2] Maas, A.I.R., Menon, D.K., Manley, G.T., Abrams, M., Åkerlund, C., Andelic, N., *et al.* (2022) Traumatic Brain Injury: Progress and Challenges in Prevention, Clinical Care, and Research. *The Lancet Neurology*, **21**, 1004-1060. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00309-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00309-x)
- [3] Maldonado, J., Huang, J.H., Childs, E.W. and Tharakan, B. (2023) Racial/Ethnic Differences in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology, Outcomes, and Future Directions. *Journal of Neurotrauma*, **40**, 502-513. <https://doi.org/10.1089/neu.2021.0455>
- [4] Hajivalili, M., Nikkhoo, N., Salahi, S. and Hosseini, M. (2025) Traumatic Brain Injury: Comprehensive Overview from Pathophysiology to Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies. *International Immunopharmacology*, **146**, Article ID: 113816. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113816>
- [5] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [6] Tang, D., Kang, R., Berghe, T.V., Vandenabeele, P. and Kroemer, G. (2019) The Molecular Machinery of Regulated Cell Death. *Cell Research*, **29**, 347-364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
- [7] Guo, Z., Liu, Y., Chen, D., Sun, Y., Li, D., Meng, Y., *et al.* (2025) Targeting Regulated Cell Death: Apoptosis, Necroptosis, Pyroptosis, Ferroptosis, and Cuproptosis in Anticancer Immunity. *Journal of Translational Internal Medicine*, **13**, 10-32. <https://doi.org/10.1515/jtim-2025-0004>
- [8] Hadian, K. and Stockwell, B.R. (2023) The Therapeutic Potential of Targeting Regulated Non-Apoptotic Cell Death. *Nature Reviews Drug Discovery*, **22**, 723-742. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00749-8>
- [9] Newton, K., Strasser, A., Kayagaki, N. and Dixit, V.M. (2024) Cell Death. *Cell*, **187**, 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.044>
- [10] Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., Dreishpoon, M., Verma, A., Abdusamad, M., *et al.* (2022) Copper Induces Cell Death by Targeting Lipoylated TCA Cycle Proteins. *Science*, **375**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
- [11] Moyer, A., Tanaka, K. and Cheng, E.H. (2025) Apoptosis in Cancer Biology and Therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **20**, 303-328. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051222-115023>
- [12] Thapa, K., Khan, H., Singh, T.G. and Kaur, A. (2021) Traumatic Brain Injury: Mechanistic Insight on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Journal of Molecular Neuroscience*, **71**, 1725-1742. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01841-7>
- [13] Unnisa, A., Greig, N.H. and Kamal, M.A. (2023) Inhibition of Caspase 3 and Caspase 9 Mediated Apoptosis: A Multimodal Therapeutic Target in Traumatic Brain Injury. *Current Neuropharmacology*, **21**, 1001-1012. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220327222921>
- [14] Li, X., He, S. and Ma, B. (2020) Autophagy and Autophagy-Related Proteins in Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-1138-4>
- [15] Luo, C.L., Li, B.X., Li, Q.Q., Chen, X., Sun, Y., Bao, H., *et al.* (2011) Autophagy Is Involved in Traumatic Brain Injury-Induced Cell Death and Contributes to Functional Outcome Deficits in Mice. *Neuroscience*, **184**, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.021>

- [16] Pei, C., Li, B., Wen, S., Zhao, K., Yu, S., Li, T., *et al.* (2024) Neuron-Specific Deficiency of Autophagy Increases Neuronal Loss in Traumatic Brain Injury. *PNAS Nexus*, **3**, pgae457. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae457>
- [17] Sarkar, C., Zhao, Z., Aungst, S., Sabirzhanov, B., Faden, A.I. and Lipinski, M.M. (2014) Impaired Autophagy Flux Is Associated with Neuronal Cell Death after Traumatic Brain Injury. *Autophagy*, **10**, 2208-2222. <https://doi.org/10.4161/15548627.2014.981787>
- [18] Tian, J., Mao, Y., Liu, D., Li, T., Wang, Y. and Zhu, C. (2025) Mitophagy in Brain Injuries: Mechanisms, Roles, and Therapeutic Potential. *Molecular Neurobiology*, **62**, 10856-10868. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-04936-z>
- [19] Liu, J., Zhu, Z., Wang, L., Du, J., Zhang, B., Feng, X., *et al.* (2020) Functional Suppression of Ripk1 Blocks the NF- κ B Signaling Pathway and Induces Neuron Autophagy after Traumatic Brain Injury. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **472**, 105-114. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03789-5>
- [20] Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., *et al.* (2015) Cleavage of GSDMD by Inflammatory Caspases Determines Pyroptotic Cell Death. *Nature*, **526**, 660-665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>
- [21] Huang, Y., Xu, W. and Zhou, R. (2021) NLRP3 Inflammasome Activation and Cell Death. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 2114-2127. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00740-6>
- [22] Liu, H., Li, W., Chen, Z., Hu, Y., Zhang, D., Shen, W., *et al.* (2013) Expression of the NLRP3 Inflammasome in Cerebral Cortex after Traumatic Brain Injury in a Rat Model. *Neurochemical Research*, **38**, 2072-2083. <https://doi.org/10.1007/s11064-013-1115-z>
- [23] Kuwar, R., Rolfe, A., Di, L., Xu, H., He, L., Jiang, Y., *et al.* (2019) A Novel Small Molecular NLRP3 Inflammasome Inhibitor Alleviates Neuroinflammatory Response Following Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1471-y>
- [24] Yan, J., Wan, P., Choksi, S. and Liu, Z. (2022) Necroptosis and Tumor Progression. *Trends in Cancer*, **8**, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.09.003>
- [25] Wu, Y., Xu, Y., Sun, J., Dai, K., Wang, Z. and Zhang, J. (2024) Inhibiting RIPK1-Driven Neuroinflammation and Neuronal Apoptosis Mitigates Brain Injury Following Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Experimental Neurology*, **374**, Article ID: 114705. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114705>
- [26] Hu, X., Xu, Y., Zhang, H., Li, Y., Wang, X., Xu, C., *et al.* (2022) Role of Necroptosis in Traumatic Brain and Spinal Cord Injuries. *Journal of Advanced Research*, **40**, 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.12.002>
- [27] Liu, Z., Chen, Q., Chen, Z., Tian, D., Li, M., Wang, J., *et al.* (2018) RIP3 Deficiency Protects against Traumatic Brain Injury (TBI) through Suppressing Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis: Dependent on AMPK Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **499**, 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.150>
- [28] Dixon, S.J. and Olzmann, J.A. (2024) The Cell Biology of Ferroptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**, 424-442. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00703-5>
- [29] Geng, Z., Guo, Z., Guo, R., Ye, R., Zhu, W. and Yan, B. (2021) Ferroptosis and Traumatic Brain Injury. *Brain Research Bulletin*, **172**, 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.04.023>
- [30] Isaev, N.K., Stelmashook, E.V. and Genrikhs, E.E. (2019) Role of Zinc and Copper Ions in the Pathogenetic Mechanisms of Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease. *Reviews in the Neurosciences*, **31**, 233-243. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0052>
- [31] Scheiber, I.F., Mercer, J.F.B. and Dringen, R. (2014) Metabolism and Functions of Copper in Brain. *Progress in Neurobiology*, **116**, 33-57. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.01.002>
- [32] Li, P., Gao, Y., Tao, Z., Mu, Z., Du, S. and Zhao, X. (2025) PANoptosis: Cross-Talk among Apoptosis, Necroptosis, and Pyroptosis in Neurological Disorders. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 8131-8140. <https://doi.org/10.2147/jir.s526158>
- [33] Zhang, L., Hu, Z., Li, Z. and Lin, Y. (2023) Crosstalk among Mitophagy, Pyroptosis, Ferroptosis, and Necroptosis in Central Nervous System Injuries. *Neural Regeneration Research*, **19**, 1660-1670. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.389361>
- [34] Wei, Z., Yu, H., Zhao, H., Wei, M., Xing, H., Pei, J., *et al.* (2024) Broadening Horizons: Ferroptosis as a New Target for Traumatic Brain Injury. *Burns & Trauma*, **12**, tkad051. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkad051>
- [35] Hu, X., Chen, H., Xu, H., Wu, Y., Wu, C., Jia, C., *et al.* (2020) Role of Pyroptosis in Traumatic Brain and Spinal Cord Injuries. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 2042-2050. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45467>
- [36] Li, S., Sun, Y., Song, M., Song, Y., Fang, Y., Zhang, Q., *et al.* (2021) NLRP3/Caspase-1/GSDMD-Mediated Pyroptosis Exerts a Crucial Role in Astrocyte Pathological Injury in Mouse Model of Depression. *JCI Insight*, **6**, e146852. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.146852>
- [37] Zhang, A., Zhang, Z., Liu, Y., Lenahan, C., Xu, H., Jiang, J., *et al.* (2022) The Role of Caspase Family in Acute Brain Injury: The Potential Therapeutic Targets in the Future. *Current Neuropharmacology*, **20**, 1194-1211.

-
- <https://doi.org/10.2174/1570159x1966621111121146>
- [38] Zhang, L. and Wang, H. (2018) Autophagy in Traumatic Brain Injury: A New Target for Therapeutic Intervention. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article 190. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00190>
- [39] Coll, R.C., Schroder, K. and Pelegrín, P. (2022) NLRP3 and Pyroptosis Blockers for Treating Inflammatory Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, **43**, 653-668. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.04.003>
- [40] Jantas, D. and Lasoń, W. (2021) Preclinical Evidence for the Interplay between Oxidative Stress and RIP1-Dependent Cell Death in Neurodegeneration: State of the Art and Possible Therapeutic Implications. *Antioxidants*, **10**, Article 1518. <https://doi.org/10.3390/antiox10101518>
- [41] Shen, L., Lin, D., Li, X., Wu, H., Lenahan, C., Pan, Y., *et al.* (2020) Ferroptosis in Acute Central Nervous System Injuries: The Future Direction? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 594. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00594>
- [42] Li, L., Lv, L., Wang, Z., Liu, X., Wang, Q., Zhu, H., *et al.* (2025) From Copper Homeostasis to Cuproptosis: A New Perspective on CNS Immune Regulation and Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article 1581045. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1581045>