

AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡在脑缺血再灌注损伤中的作用研究进展

侯万梅 韩江全

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)03-0351-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.03.021

脑缺血/再灌注损伤(Cerebral ischemia/reperfusion injury, CI/RI) 是急性缺血性脑卒中后神经功能缺损的主要原因。黑色素瘤缺乏因子 2(Absent in melanoma 2, AIM2)炎性小体是一种多蛋白寡聚复合物,其组装和活化后会促使半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1(Cysteiny aspartate specific proteinase-1, caspase-1)的激活,并诱导细胞焦亡(Pyroptosis)的发生。近年来越来越多研究表明 AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡与脑缺血/再灌注损伤的发生发展密切相关。本研究就 AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡在脑缺血再灌注损伤中的作用及相关研究进展作一综述,旨在为缺血性脑损伤的临床研究和治疗策略提供相关线索。

缺血性脑卒中是严重威胁我国人类健康的常见疾病。在临床上急性缺血性脑卒中常伴随着脑血流恢复而引起的再灌注损伤,即脑缺血/再灌注损伤(Cerebral ischemia/reperfusion injury, CI/RI),会进一步加重脑机能损伤。脑缺血再灌注损伤会使脑组织细胞产生一系列损伤级联反应,包括线粒体能量代谢障碍、兴奋性氨基酸毒性、离子平衡失调、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、血脑屏障破坏等,这些级联反应导致的脑部损伤相互影响,各种病理因素的蓄积最终造成脑部组织的永久性损伤^[1-2]。因此,脑缺血再灌注损伤是缺血性脑卒中病理生理的关键损伤环节。近年来研究发现,黑色素瘤缺乏因子 2(Absent in melanoma 2, AIM2)炎性小体介导的细胞焦亡在脑缺血再灌注损伤中起着重要的作用^[3]。

1 AIM2 炎性小体概述

1.1 AIM2 的结构

AIM2 是近年来新发现的一种模式识别受体,属于与免疫反应相关的 HIN-200(Hematopoietic IFN-inducible nuclear protein containing a 200-aminoacidrepeat)蛋白家族的一员,因其最先是在黑色素瘤细胞株中发现并分离出来,且由于其在黑色素瘤细胞中的表达缺失造成了细胞增殖,因此将其命名为黑色素瘤缺乏因子 2(Absent in melanoma 2, AIM2)^[4]。在结构上 AIM2 包含了 HIN-200 蛋白家族的 2

个典型结构域,1 个是 N 末端的热蛋白结构域(Pyrin domain, PYD),另 1 个是 C 末端的 HIN 结构域^[5]。其中 PYD 结构域是由 6 个 α 螺旋带连接而成,在进化上高度保守,其在募集凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)的过程中起到关键性作用,是向下游传递信号的元件。AIM2 的 HIN 结构域则是由一对串联的低聚糖/寡核苷酸折叠区(Oligonucleotide/oligosaccharide-binding fold, OB)组成,其可识别双链 DNA(dsDNA)^[6],与胞质中的 dsDNA 结合,从而启动 AIM2 炎性小体的组装和活化。

1.2 AIM2 炎性小体的组装和活化

AIM2 作为胞质 dsDNA 传感器,其 C 末端的 HIN 结构域可识别胞质 dsDNA,包括细菌、病毒、脊椎动物自身异常的以及人工合成的胞质 dsDNA^[5,7]。当 AIM2 识别到 dsDNA 时就会激发一系列反应,进而促使 AIM2 炎性小体的组装和活化。然而,关于 AIM2 炎性小体激活的起始步骤的机制目前尚存在争议。有研究发现,在没有 dsDNA 刺激的情况下 AIM2 的 PYD 和 HIN 结构域之间会形成一种分子内复合物,从而使得 AIM2 蛋白在动态平衡期间能够保持自我抑制状态^[8];当胞质中出现异常 dsDNA 时 AIM2 的 HIN 结构域就会以独立于序列的方式与胞质 dsDNA 结合,研究证实它们之间的结合是由带正电荷的 HIN 结构域残基与 dsDNA 糖磷酸骨架之间的静电相互作用介导的^[8-9]。然而,还有研究发现 AIM2 的 PYD 与 HIN 结构域之间的相互作用不会产生自我抑制作用,即便是在没有 dsDNA 的情况下当胞质内 AIM2 的水平较高时,AIM2 自我组装也是可能的,即也可驱动最初的 AIM2 炎症小体形成^[10]。如果有胞质 dsDNA 的存在则会大大降低 AIM2 激活的阈值。有相关研究发现,在没有胞质 dsDNA 的时候 AIM2 的自我组装所需要的 AIM2 的水平是在有胞质 dsDNA 存在时 AIM2 所需浓度的 1000 倍左右^[10]。当 AIM2 的 HIN 结构域与 dsDNA 结合时会将 PYD 结构域从 HIN 结构域中释放出来,进而允许 PYD 结构域与下游适配器交互,释放出的 PYD 则通过同型 PYD-PYD 结构域之间的相互作用,募集凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain, ASC)^[7,11],多个 ASC 分子的招募导致不可逆的大 ASC 斑点的形成,这涉及到 PYD 结构域寡聚为细丝,并通过其自身的 Caspase 募集结构域(Caspase recruitment domain, CARD)使这些细丝相互交联^[12]。这些斑点是炎性小体的信号放大机制,也是其

基金项目:遵义市科技计划资助项目[编号为遵市科合社字(2018)20 号]

作者单位:519100 广东省珠海市遵义医科大学第五附属(珠海)医院神经内科[侯万梅 韩江全(通信作者)]

活化的标志^[12]。紧接着 ASC 则通过 CARD-CARD 结构域之间的相互作用募集含有 1 个 CARD 结构域的半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1 (Caspase-1) 前体 (Pro-caspase-1), 最终形成 AIM2 炎性小体。AIM2 炎性小体组装和活化后会促使无活性 Pro-caspase-1 裂解为有活性的 Caspase-1。激活的 Caspase-1 一方面能将强有力的促炎细胞因子如白细胞介素-1 β 前体 (Pro-Interleukin-1 β , Pro-IL-1 β) 和白细胞介素-18 前体 (Pro-Interleukin-18, Pro-IL-18) 裂解为白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 的成熟形式, 并诱导它们的释放^[13], 进而招募其他炎性细胞, 放大炎症反应^[14]; 另一方面 Caspase-1 还可剪切炎性 Caspases 的共有底物 Gasdermin D (GSDMD), 使之释放出活性 N 端 (GSDMD-N), 继而诱导细胞焦亡 (Pyroptosis) 的发生^[14]。

1.3 AIM2 炎性小体的调控

AIM2 炎性小体的组装和活化可释放大量的促炎细胞因子并诱导细胞焦亡的发生, 甚至使感染或损伤的细胞不可逆转地死亡。这两种结果都有效地抑制了病原体的增殖和传播, 但同时也可能会对正常的宿主细胞造成损害。因此, 调节 AIM2 炎性小体的激活是控制炎症反应和细胞焦亡的关键, 使其对机体的伤害减少。

1.3.1 通过 DNA 可用性进行调节

AIM2 炎性小体组装和活化的起始步骤是从识别胞质 dsDNA 开始的, 即 AIM2 炎性小体是由胞质 dsDNA 激活的。在正常情况下 dsDNA 通常存在于细胞核或线粒体中, 因此很大程度上不能与胞质 AIM2 蛋白结合。然而, 有研究表明 AIM2 在特定情况下还可定位于细胞核内^[15]。像脱氧核糖核酸酶 III (Deoxyribonuclease III, DNase III) 和三原初修复外切核酸酶 1 (Three prime repair exonuclease 1, TREX1) 这样的核酸内切酶可通过水解 DNA 以确保自身 DNA 不会积累超过 AIM2 炎性小体激活的阈值, 进而调节 AIM2 炎性小体的激活。还有研究发现端粒 DNA 序列如 TTAGGG 重复序列可能通过与 dsDNA 竞争结合 AIM2, 从而抑制 AIM2 炎性小体的激活^[16]。

1.3.2 诱饵蛋白的调控

AIM2 炎性小体是一种大型多蛋白寡聚复合物, 其各组分蛋白之间是通过 PYD-PYD 和 (或) CARD-CARD 结构域之间的同型相互作用而组装形成的。因此, 可利用 PYD 与 PYD 结构域或 CARD 与 CARD 结构域之间的同型相互作用干扰 AIM2 炎性小体的组装和活化。已经发现 PYD-Only Proteins (POPs) 和 CARD-Only Proteins (COPs) 可以抑制炎性小体的组装和信号传递, 这可能是通过竞争可用的结合位点来实现的^[17]。由于大多数 POPs 和 COPs 都会与 ASC 或 Caspase-1 相互作用, 从而对广泛炎性小体活化发挥抑制性作用。相反, ALR (AIM2-like receptors) 家族的调节因子则专门针对 AIM2 炎性小体进行调节。例如小鼠的 AIM2 样蛋白 p202 是一种具有 2 个 HIN 结构域但没有 PYD 结构域的蛋白, 其可抑制 AIM2 炎性小体的激活^[18]。这种抑制作用部分是通过 p202 的第 1 个 HIN 结构域与 dsDNA 的竞争性结合而实现的, 但更具体地说是通过其另 1 个 HIN 结构

域与 AIM2 的 HIN 结构域直接相互作用来实现的^[19]。由于人类基因组不编码 p202 同源基因, 最初认为这种机制是小鼠所特有的。然而, 最近的一项研究在人类中发现了一种仅有 HIN 结构域的 γ 干扰素诱导蛋白 16 (Interferon-gamma induced protein 16, IFI16) 异构体, 即 γ 干扰素诱导蛋白 16- β (Interferon-gamma induced protein 16- β , IFI16- β), 它通过与 AIM2 竞争结合 dsDNA, 从而抑制 AIM2 炎性小体的组装和活化^[20], 这种抑制机制可能更为普遍。

1.3.3 AIM2 稳定性的调节

AIM2 炎性小体可能在蛋白水平上受到直接调控。有研究报道三结构域蛋白 11 (Tripartite motif containing 11, TRIM11) 可作为 AIM2 炎症小体的关键负调控因子, 其在激活后可与 AIM2 炎性小体相互作用, 并招募自噬货物受体 p62, 后者运送 AIM2 炎性小体通过选择性自噬进行降解^[21]。

2 细胞焦亡的概述

细胞焦亡 (Pyroptosis) 是新近发现的一种介于细胞坏死和细胞凋亡之间的, 由炎性小体介导的程序性炎性细胞死亡, 其与细胞凋亡最大的不同之处在于细胞焦亡过程存在细胞膜完整性的破坏、胞内容物的流出, 且同时还介导了炎症反应的发生^[22]。当有细菌和病毒等内源性或外源性危险信号刺激机体时细胞内的模式识别受体就会通过识别病原相关分子模式或损伤相关分子模式 (如脑缺血再灌注损伤), 进而启动一系列的信号级联反应, 活化 Pro-caspase-1 使其成为有活性的 Caspase-1, 从而诱导细胞焦亡的发生; 细胞焦亡过程中会释放大量的诸如白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 等促炎性细胞因子。在细胞焦亡过程中胞质模式识别受体、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和 Pro-caspase-1 共同形成激活的炎性小体, 其中炎症性 Caspase (包括 Caspase-1 或 Caspase-4/5/11) 的激活是细胞焦亡发生的主要原因。有研究发现, Caspase-1 基因敲除的小鼠不会发生细胞焦亡^[23-24], 因此 2012 年细胞死亡命名委员会建议将细胞焦亡定义为 Caspase-1 依赖的一种细胞死亡形式^[24]。近年来研究表明, 细胞焦亡不仅仅发生在感染性疾病期间, 其也存在于无菌性炎症包括骨性关节炎^[25]、糖尿病肾病^[26]、糖尿病加重脑缺血损伤^[27]、肾缺血再灌注损伤^[28]等疾病中。最近有研究发现, 细胞焦亡还参与了脑缺血再灌注损伤过程, 且在脑缺血再灌注损伤的发生发展中起着至关重要的作用^[29]。

3 AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡在脑缺血再灌注损伤中的作用

3.1 细胞焦亡对脑缺血再灌注损伤的直接作用

近年来研究发现, AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡在脑缺血再灌注损伤的发生发展中起着重要的作用^[30]。AIM2 炎性小体可以在脑缺血组织的神经元、小胶质细胞及血管内皮细胞中检测到^[3-31]。在脑缺血期间损伤或死亡的细胞在几分钟到几小时内释放多种危险信号如嘌呤、热休克蛋白和

过氧化物氧还蛋白家族蛋白等^[32],这些危险信号被称为损伤相关分子模式(Damage-associated molecular pattern, DAMP)。作为胞质固有免疫模式识别受体之一的 AIM2 蛋白感知到这些损伤相关分子模式后就会启动一系列的信号级联反应,进而启动 AIM2 炎性小体的组装和活化,使无活性的 Pro-caspase-1 裂解为有活性的 Caspase-1。Caspase-1 可剪切炎性 Caspases 的共有底物 Gasdermin D(GSDMD),使之释放出活性 N 端(GSDMD-N),继而诱导细胞焦亡(Pyroptosis)的发生^[14]。有研究发现,与野生型小鼠比较,AIM2 基因敲除小鼠脑缺血再灌注后脑内 AIM2,IL-1 β 的水平显著下降,梗死体积明显减小,神经功能评分也得到显著改善;且通过抑制 AIM2 炎性小体活化可在一定程度上抑制细胞焦亡的发生,从而减轻缺血性脑损伤^[31]。此外,最近还有一些研究进一步强调了 AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡在脑缺血后病理生理中的作用。例如在脑缺血再灌注损伤模型中用组氨酸^[29]或丙戊酸(Valproic acid, VPA)^[33]治疗均可明显改善大鼠脑缺血后的神经症状,并能缩小脑梗死体积和脑水肿,其机制均可能与抑制细胞焦亡的发生有关。上述研究均表明,AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡与脑缺血以及脑缺血再灌注损伤的发生和发展密切相关。

3.2 细胞焦亡介导的炎症反应对脑缺血再灌注损伤的作用

AIM2 炎性小体激活的主要特征之一是诱导一种称为细胞焦亡的促炎性程序性细胞死亡。细胞焦亡的特征是 Caspase-1 依赖的质膜孔隙的形成,导致促炎细胞因子的释放和细胞溶解。细胞焦亡通过释放促炎细胞内容物如 IL-1 β 和 IL-18,进而介导炎症反应的发生。过度的炎症反应是缺血性脑损伤的重要病理生理机制。脑缺血后的神经炎症反应影响脑缺血及缺血再灌注损伤的发生发展,被认为是与病变进展相关的关键因素^[2,34]。有相关体内研究发现,对于脑缺血再灌注损伤,若采用组蛋白去乙酰化酶 3(Histone deacetylase 3, HDAC3)抑制剂^[31]、环磷酸鸟苷-腺苷合成酶(Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)拮抗剂^[35]或雌二醇和孕激素^[36]等处理,均可使脑缺血后的脑梗死体积减小,神经功能评分改善,这很可能是通过下调急性脑缺血后 AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡发生时所释放的促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的表达,从而减轻脑缺血后的神经炎症反应而实现的。还有研究人员发现,用激活蛋白-1(Activated protein-1, AP-1)转录因子 JUND 处理脑缺血再灌注损伤,则可通过抑制 IL-1 β 的表达,从而减轻脑缺血再灌注损伤^[37]。此外,有研究表明用抗白细胞介素-1 β 的抗体处理脑缺血再灌注损伤的绵羊胎儿,可减少与缺血相关的白细胞介素-1 β 的表达,并可使绵羊胎儿从中获益^[38]。以上研究均表明,AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡发生时所释放的促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 引起的炎症反应在脑缺血再灌注损伤的发生发展中起着重要的作用。

4 小结与展望

脑缺血再灌注损伤是急性缺血性脑卒中病理生理的关键损伤环节,过度的细胞焦亡和炎症反应可加重脑缺血再灌注损伤,而 AIM2 炎性小体在细胞焦亡的发生发展中起着关

键性的作用,而且细胞焦亡发生的同时还会介导炎症反应的发生。目前越来越多的研究关注于 AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡在缺血性脑损伤中的作用,并已表明其在脑缺血再灌注损伤发生发展中扮演着重要的角色。抑制 AIM2 炎性小体的活化及减少细胞焦亡的发生就会使脑缺血再灌注后的脑梗死体积减小,神经功能评分显著改善。但是对于 AIM2 炎性小体在脑缺血再灌注损伤过程中介导细胞焦亡的潜在作用机制及调控机制仍需要进一步研究。相信随着研究的不断深入,将为缺血性脑损伤的防治提供新的治疗策略和理论依据。

参 考 文 献

- [1] Manning NW, Campbell BC, Oxley TJ, et al. Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion[J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 640-644.
- [2] Gao Y, Wen LL, Yang X, et al. Pathological mechanism of focal cerebral ischemia and reperfusion injuries in mice[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(5): 1507-1513.
- [3] Li XQ, Yu Q, Fang B, et al. Knockdown of the AIM2 molecule attenuates ischemia-reperfusion-induced spinal neuronal pyroptosis by inhibiting AIM2 inflammasome activation and subsequent release of cleaved Caspase-1 and IL-1 β [Z], 2019: 107661.
- [4] Pan J, Han L, Guo J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE-/- mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 487-494.
- [5] Buerckstuehmer T, Baumann C, Bluemel SA, et al. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(3): 266-272.
- [6] Albrecht M, Choubey D, Lengauer T. The HIN domain of IFI-200 proteins consists of two OB folds[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327(3): 679-687.
- [7] Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC[J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 514-518.
- [8] Jin TC, Perry A, Jiang JS, et al. Structures of the HIN domain: DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor[J]. *Immunity*, 2012, 36(4): 561-571.
- [9] Wang B, Yin Q. AIM2 inflammasome activation and regulation: A structural perspective[J]. *J Struct Biol*, 2017, 200(3): 279-282.
- [10] Morrone SR, Matyszewski M, Yu X, et al. Assembly-driven activation of the AIM2 foreign-dsDNA sensor provides a polymerization template for downstream ASC[Z], 2015: 7827.
- [11] Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, et al. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA[J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 509-513.
- [12] Dick MS, Sborgi L, Rühl S, et al. ASC filament formation serves as a signal amplification mechanism for inflammasomes[Z], 2016: 11929.
- [13] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7):

407-420.

- [14] Nina VO, Mohamed L. Caspases in cell death, inflammation, and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.
- [15] Hu B, Jin C, Li HB, et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury[J]. *Science*, 2016, 354(6313): 765-768.
- [16] Kaminski JJ, Schattgen SA, Tzeng TC, et al. Synthetic oligodeoxynucleotides containing suppressive TTAGGG motifs inhibit AIM2 inflammasome activation[J]. *J Immunol*, 2013, 191(7): 3876-3883.
- [17] Devi S, Stehlik C, Dorfleutner A. An update on CARD only proteins (COPs) and PYD only proteins (POPs) as inflammasome regulators[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6901.
- [18] Roberts TL, Idris A, Dunn JA, et al. HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA[J]. *Science*, 2009, 323(5917): 1057-1060.
- [19] Yin Q, Sester DP, Tian Y, et al. Molecular mechanism for p202-mediated specific inhibition of AIM2 inflammasome activation[J]. *Cell Rep*, 2013, 4(2): 327-339.
- [20] Wang PH, Ye ZW, Deng JJ, et al. Inhibition of AIM2 inflammasome activation by a novel transcript isoform of IFI16[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(10): e45737.
- [21] Liu T, Tang Q, Liu K, et al. TRIM11 suppresses AIM2 inflammasome by degrading AIM2 via p62-Dependent selective autophagy[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 1988-2002.
- [22] Sekerdag E, Solaroglu I, Gursay-Ozdemir Y. Cell death mechanisms in stroke and novel molecular and cellular treatment options[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(9): 1396-1415.
- [23] Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death[J]. *Immunol Rev*, 2011, 243(1): 206-214.
- [24] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 107-120.
- [25] An S, Hu H, Li Y, et al. Pyroptosis plays a role in osteoarthritis[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(5): 1146-1157.
- [26] Cheng Q, Pan J, Zhou ZL, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy[Z], 2020.
- [27] Tu Y, Guo C, Song F, et al. Mild hypothermia alleviates diabetes aggravated cerebral ischemic injury via activating autophagy and inhibiting pyroptosis[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 150: 1-12.
- [28] Pang Y, Zhang PC, Lu RR, et al. Andrade-Oliveira salvianolic acid B modulates caspase-1-Mediated pyroptosis in renal Ischemia-Reperfusion injury via Nrf2 pathway[Z], 2020:541426.
- [29] An P, Xie J, Qiu S, et al. Hispidulin exhibits neuroprotective activities against cerebral ischemia reperfusion injury through suppressing NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116599.
- [30] Liang J, Wang Q, Li JQ, et al. Long non-coding RNA MEG3 promotes cerebral ischemia-reperfusion injury through increasing pyroptosis by targeting miR-485/AIM2 axis[Z], 2020: 113139.
- [31] Zhang MJ, Zhao QC, Xia MX, et al. The HDAC3 inhibitor RGFP966 ameliorated ischemic brain damage by downregulating the AIM2 inflammasome[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 648-662.
- [32] Gelderblom M, Sobey CG, Kleinschnitz C, et al. Danger signals in stroke[J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24(Pt A): 77-82.
- [33] Zhu S, Zhang Z, Jia LQ, et al. Valproic acid attenuates global cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils via anti-pyroptosis pathways[J]. *Neurochem Int*, 2019, 124: 141-151.
- [34] Dong Z, Pan K, Pan J, et al. The possibility and molecular mechanisms of cell pyroptosis after cerebral ischemia[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(6): 1131-1136.
- [35] Li Q, Cao Y, Dang C, et al. Inhibition of double-strand DNA-sensing cGAS ameliorates brain injury after ischemic stroke[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(4): e11002.
- [36] Habib P, Harms J, Zendedel A, et al. Gonadal hormones E2 and P mitigate cerebral Ischemia-Induced upregulation of the AIM2 and NLRC4 inflammasomes in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4795.
- [37] Diaz-Cañestro C, Reiner MF, Bonetti NR, et al. AP-1 (activated protein-1) transcription factor JunD regulates ischemia/reperfusion brain damage via IL-1 β (interleukin-1 β) [J]. *Stroke*, 2019, 50(2): 469-477.
- [38] Chen X, Hovanesian V, Naqvi S, et al. Systemic infusions of anti-interleukin-1 β neutralizing antibodies reduce short-term brain injury after cerebral ischemia in the ovine fetus[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67: 24-35.

(2010-10-15 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。

本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”及“中国知网”等。作者如不同意将文章入编投稿时敬请说明。