

# 焦亡相关因子在缺血性脑血管病中的研究进展

杜录 吕英雷 高星 窦志杰

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2021)04-0451-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.016

缺血性脑血管病已经变成人类健康的最大威胁之一。脑血管系统的固有免疫应答能被各种内外源性损伤因子刺激,发生大量免疫炎症反应,造成脑血管系统的组织损伤,引起脑血管疾病的发生,加速病情的进展。调节性细胞死亡(Regulatory cell death)是大脑发育、维持体内稳态以及清除感染或转化细胞的重要形式。其包括多种细胞死亡形式如细胞凋亡是由微环境的扰动引起的,并由执行者半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(主要是半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3)促成<sup>[1]</sup>,已经在脑血管疾病中进行了深入研究。近年来,另一种细胞死亡形式,称为细胞焦亡的促炎性和裂解性细胞死亡程序已成为脑血管疾病发生发展的关键因素,特征是依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(Cysteine containing aspartate-specific proteases-1, Caspase-1)、由焦孔素家族蛋白 D-N(Gasdermin D-N, GSDMD-N)介导细胞膜形成孔隙、DNA 断裂和促炎细胞因子的产生<sup>[2-3]</sup>。其与坏死在本质上具有不同点,后者是瞬时的、灾难性的,无法通过药理或基因干预加以预防<sup>[1]</sup>,而焦亡则被认为是抵抗细胞内病原体及危险损伤信号的一种重要的先天免疫效应机制,且可以通过相关药理进行干预。因此,针对细胞焦亡通路及激活因素的研究为脑血管疾病的治疗提供了新思路。

## 1 细胞焦亡概述

### 1.1 经典途径细胞焦亡

经典途径细胞焦亡是指由经典的炎症小体受到病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMP)或损伤相关分子模式(Damage-related molecular patterns, DAMPs)刺激,进而激活 Caspase-1 的细胞质平台<sup>[2]</sup>。经典炎症小体通常隶属于核苷酸结合寡聚化结构域样受体(Nucleotides bind to oligomeric domain-like receptors, NLR)家族。截止到现在,已经发现了 4 种经典炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1(Nod-like Receptor Protein 1, NLRP1)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)、NLRC4 和 AIM2。4 种炎症小体分别参与不同的病理生理过程, NLRC4 炎症小体对细胞溶质细菌鞭毛蛋白和 3 型分泌系统成分起反应<sup>[5]</sup>; NLRP1 炎症小体主要识别胞壁酰二肽以及炭疽致死毒素; AIM2 识别细胞溶质双链 DNA<sup>[6]</sup>。其中 NLRP3 是研究最多的炎症小体,可由一系列激动剂激活包括 ATP、成孔毒素、结晶化合物、核酸、透明质酸以及真

菌、细菌和病毒等病原体<sup>[4]</sup>,其参与的疾病反应也多种多样包括脓毒症、感染性肝炎、2 型糖尿病以及动脉粥样硬化等。所有 NLR 蛋白含有 3 个共同结构域:中心核苷酸结合寡聚化(NOD)/NACHT 结构域、富含亮氨酸的重复序列(LRR)和 N 末端半胱氨酸天冬氨酸募集(CARD)或 pyrin PYD 结构域<sup>[2]</sup>。3 个结构域分别扮演不同角色,其中 LRR 负责配体识别和自身抑制, NACHT 结构域使用 ATP 激活信号复合物, CARD/PYD 结构域介导同型蛋白质-蛋白质相互作用<sup>[3]</sup>。在细胞焦亡的过程中 NLR 信号结构域(PYD 或 CARD)与含有凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein, ASC)结合触发相应的蛋白水解加工,最终会激活 Caspase-1,活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1 导致细胞快速形成直径为 1.1~2.4 nm 的质膜孔,这些膜孔消散细胞的离子梯度,增加渗透压,并导致渗透水流入,细胞肿胀,质膜溶解<sup>[7]</sup>。在此过程中由于 Caspase-1 是白介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )转换酶,所以炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 在焦亡期间依赖半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1 激活而分泌。此外, Caspase-1 还将胃泌素 D 切割成 2 个片段。N 端片段在细胞膜上形成 10~15 nm 的孔,最终导致炎症因子的释放,细胞肿胀,膜破裂。此为经典途径焦亡的完整过程。

### 1.2 非经典途径细胞焦亡

非经典途径细胞焦亡是由非经典炎症小体,涉及人的 Caspase-4/5 和小鼠的 Caspase-11 介导引发的细胞焦亡方式。此反应通常在小鼠体内发生,是由感染细胞细胞质中的细菌脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)分子和细胞内细菌活化 Caspase-11,从而引发焦亡<sup>[9]</sup>。有研究报道,半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 4/5 和 11 执行与半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1 相似的功能。在脂多糖(LPS)诱导的非典型细胞焦亡途径中 Toll 样受体 4(Toll-like receptor4, TLR4)识别细胞外 LPS,而半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶则识别胞质 LPS。半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-11/-4/-5 可以直接由 LPS 通过与他们的 CARD 结构域的结合活化<sup>[8]</sup>。虽然目前还不清楚 LPS 是如何被半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-11 的 CARD 结构域感测到的,但可以确定的是半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶被激活后将直接裂解胃泌素 D 而引起焦亡。

## 2 细胞焦亡与缺血性脑血管疾病

### 2.1 细胞焦亡与脑动脉粥样硬化

动脉粥样硬化引起的脑血管狭窄对脑组织的血流供应和功能可产生明显影响,动脉粥样硬化不稳定斑块脱落引起

局部脑组织血流中断更是缺血性脑血管病致死、致残的主要原因。促动脉粥样硬化的因素多种多样如氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)和胆固醇晶体等。这些因子可激活 NLRP3 炎症小体,导致细胞焦亡。有研究表明,包括 NLRP3, ASC 或 IL-1 $\beta$  在内的 NLRP3 炎症小体复合物的删除或抑制可改善脂质代谢,并减少炎症、焦亡和更多免疫细胞浸入斑块,从而改善炎症反应和延缓动脉粥样硬化的进展<sup>[9]</sup>。一项临床试验以人抗 IL-1 $\beta$  抗体靶向抑制 IL-1 $\beta$  途径,结果表明每 3 个月 150 mg 的剂量导致复发性心血管事件的发生率显著低于安慰剂,且独立于血脂水平降低,进一步证实针对心血管结局靶向抑制炎症小体具有有益作用<sup>[10]</sup>。越来越多的证据表明各种焦亡可固有地诱导炎症,在调节动脉粥样硬化中起着不可或缺的作用。在这里本研究重点探讨细胞焦亡在参与动脉粥样硬化的不同细胞中所起到的不同作用。

细胞焦亡在内皮细胞损伤和单核细胞募集到暴露于高脂血症的动脉内膜过程中起关键作用。内皮细胞的损伤是动脉粥样硬化斑块形成的必不可少的步骤。大量文献报道了氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)与动脉粥样硬化的进展以及诱导内皮细胞死亡密切相关,这使得 ox-LDL 被认为是引起内皮损伤的中间调节因子<sup>[11]</sup>。最近有研究从冠状动脉旁路移植术患者的动脉组织中分离内皮细胞,将其置于不同水平的 ox-LDL 环境中建立内皮细胞损伤的细胞模型,该模型能较好地模拟体外内皮损伤,正如预期的那样,ox-LDL 以剂量和时间依赖的方式抑制细胞增殖和活力,并促进细胞死亡,并且实验结果表明氧化低密度脂蛋白以浓度依赖的方式显著增加内皮细胞 NLRP3, ASC, Caspase-1, IL-1 $\beta$  和 IL-18 等焦亡相关因子的表达水平,这提示氧化低密度脂蛋白在内皮细胞中引发细胞焦亡<sup>[12]</sup>。与此同时,在动脉粥样硬化的初期吸引单核细胞和其他炎症细胞进行经内皮细胞募集也至关重要,这个过程需要一些细胞内因子的参与如 P-选择素、细胞间粘附分子-1(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞粘附分子-1(Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),这些因子在焦亡的内皮细胞中均可表达。因此,在内皮细胞(endothelial cells, ECs)中细胞焦亡通路受到抑制的情况下 ECs 中 Caspase-1 依赖性焦亡将减弱,并且外周血单核细胞不会被募集到内膜中,这表明 Caspase-1 可使内皮细胞活化受损,且单核细胞募集到内膜中,可能是通过细胞焦亡释放损伤因子来促进内皮损伤<sup>[13]</sup>。同时,其他促动脉粥样硬化刺激因素如循环胆固醇或氧化脂质同样也会使内皮细胞中 Caspase-1 活化,导致内皮细胞焦亡。

细胞焦亡会导致巨噬细胞转化为泡沫细胞,并在动脉粥样硬化晚期导致斑块不稳定。内皮细胞通过焦亡的方式裂解死亡后会释放各种细胞因子,这些因子不仅促使单核细胞穿过内皮间隙被募集到内膜中,而且刺激单核细胞在内膜下分化为巨噬细胞。首先,在这些因子的刺激下人类巨噬细胞吞噬胆固醇晶体,使晶体内化,积聚细胞胆固醇酯,并使之容易受到脂质负载,从而形成泡沫细胞,这是动脉脂肪条纹的标志;同时刺激因子使 ox-LDL 通过清道夫受体和 ox-LDL 受体被巨噬细胞摄取,而不是被低密度脂蛋白(Low density

lipoprotein, LDL)受体摄取,也导致了脂质的沉积和巨噬细胞泡沫细胞的形成<sup>[14]</sup>;另一方面,在晚期的动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞所占的死亡细胞比例超过 50%,因此巨噬细胞死亡是坏死核心扩张和斑块不稳定的主要原因。2018 年科学家进行的临床研究发现,在 ox-LDL 和胆固醇晶体参与处理的巨噬细胞病变中细胞焦亡是细胞死亡的主要形式<sup>[15]</sup>。因为在焦亡期间激活 Caspase-1 需要 NLRP3 炎症小体, NLRP3 炎症小体作为人巨噬细胞中的炎症小体,具有组装胆固醇晶体反应介质的作用,可以被 ox-LDL 和胆固醇晶体激活,这两种晶体在动脉粥样硬化病变中最丰富。最近有研究观察到 Caspase-1-inflammatory maome 通路中的关键因子 NLRP3, ASC, Caspase-1, IL-1 $\beta$ , IL-18 等在颈动脉内膜切除术的患者的颈动脉粥样硬化斑块中的表达水平明显上调,并且这些因子在不稳定斑块中的表达水平明显高于在稳定斑块中<sup>[16]</sup>。这更加支持细胞焦亡可能参与晚期动脉粥样硬化病变中巨噬细胞死亡的可能性。

平滑肌细胞(Smooth muscle cell, SMC)中的细胞焦亡可以使纤维帽变薄并促进动脉粥样硬化中的病变不稳定性。一些研究小组假设细胞凋亡是动脉粥样硬化形成 SMC 死亡的主要原因,靶向缺失 Caspase-3(凋亡的执行人 Caspase)或平滑肌细胞后继续观察动脉粥样斑块,理论上应该减少动脉粥样硬化,然而这些分子的靶向缺失并未改善动脉粥样硬化病变<sup>[17]</sup>。因此,本研究推测另一种形式的细胞死亡(细胞焦亡)可能与病变平滑肌细胞的死亡有关。也就是它会导致细胞裂解和胞质内容物和促炎细胞因子释放到细胞外,其本质是炎症。本研究推测 ox-LDL 可激活 SMC 中的 Caspase-1 焦亡途径,导致 SMC 发生焦亡,并且焦亡的 SMC 可释放促炎细胞因子,这可能导致持续的炎症,加重动脉粥样硬化,并促进斑块不稳定或侵蚀。近来 Akishima 等科学家在小鼠的动脉粥样硬化斑块中观察到内膜中 ox-LDL 阳性细胞的数量与 SMC 死亡的易感性显著相关<sup>[15]</sup>,死亡的 SMC 会使胶原和基质丢失,进而导致纤维帽明显变薄,同时会发生严重的持续性的血管炎症,导致斑块不稳定,这也充分证明了以上观点。

## 2.2 细胞焦亡与脑卒中

炎症过程是贯穿脑卒中的固有过程,从内皮细胞活化开始到脑卒中发作后不久直至损伤后几天到几个月的恢复期<sup>[18]</sup>炎症起着关键作用。脑卒中后的几分钟至几小时细胞死亡通过释放损伤相关分子模式的危险信号而导致炎症反应。DAMPs 通过激活存在于天然免疫细胞上的模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRRs)来触发炎症反应<sup>[19]</sup>。一些胞浆的活化 PRR 导致形成大的多蛋白复合物即炎症小体,炎症小体进而引发焦亡反应,其过程的发生不仅包含在缺血脑组织坏死的中心,而且出现在梗死周围区域。这个“炎症半影”的大小与大脑损伤的范围呈正相关<sup>[20]</sup>。科学家应用选择性细胞焦亡抑制剂后对神经功能缺损、脑组织含水量、创伤部位、神经炎症、血脑屏障完整性和细胞死亡进行分析发现,焦亡抑制剂可减轻脑水肿,减少病变体积并改善长期运动和认知功能,从而在脑卒中后导致更好的神经系统功能预后<sup>[30]</sup>。尽管并非所有中枢神经系统细

胞类型都能合成 Caspase-1, IL-1 $\beta$  和 IL-18 等与焦亡相关的因子,但细胞焦亡参与缺血性脑血管病神经细胞死亡毋庸置疑。

脑巨噬细胞(包括常驻小胶质细胞、血管周围细胞、脉络丛和脑膜巨噬细胞)在人体稳态条件下持续表达炎症小体成分,这些成分在神经炎症过程中被高度诱导。其中, NLRP1, AIM2, Caspase-1 和 ASC 的转录本在人小胶质细胞中常规表达,而 NLRP3 转录本则在暴露于启动刺激下可被诱导表达<sup>[21]</sup>。NLRP3 炎症小体被激活刺激物如 ATP、活性氧等激活后在人胎儿小胶质细胞中可诱导 Caspase-1 裂解和 IL-1 $\beta$  成熟<sup>[22]</sup>。同样,在炎症小体激活的背景下也已对离体神经组织研究了神经疾病相关刺激能否发生焦亡如帕金森氏综合征和阿尔兹海默病等。已有研究显示 MPTP 以活性氧(Reactive oxide species, ROS)依赖性方式与鼠小胶质细胞中的 ATP 一起驱动 NLRP3 炎症小体活化<sup>[23]</sup>,而外源性原纤维抗体可通过原代小鼠小胶质细胞中的 NLRP3 炎症小体驱动 Caspase-1 激活和 IL-1 $\beta$  成熟<sup>[24]</sup>。目前已经在脑巨噬细胞中对 NLRP1, NLRP3 和 NLRC4 炎症小体进行了充分研究,并且在暴露于 NLRP3 炎症小体激活刺激后的人类小胶质细胞中,在炎症小体激活的下游观察到胃泌素 D 依赖性焦亡。有研究表明,脑缺血时浸润的脑巨噬细胞如人类小胶质细胞在整个细胞质中表达中等水平 GSDMD<sup>[25-26]</sup>。由此本研究推测,当脑卒中时细胞焦亡不同程度参与脑巨噬细胞的死亡。

早期研究表明,在人胎儿神经元细胞核中可检测到细胞焦亡相关因子如 NLRP1, ASC, AIM2, NLRC4 和 Caspase-1<sup>[27]</sup>。有证据表明高水平的 IL-1 $\beta$  具有神经毒性作用<sup>[28-29]</sup>,用 NLRP1, AIM2 或 NLRC4 炎症小体激活刺激物刺激后人类胎儿神经元可以表达蛋白水解活性 Caspase-1,并分泌 IL-1 $\beta$ <sup>[30]</sup>。尽管神经元中也可检测到 NLRC4,但在小鼠、大鼠和人类神经元中研究得最好的炎症小体是 NLRP1, NLRP3 和 AIM2 炎症小体<sup>[31-32]</sup>,神经元可以响应于诸如脑缺血、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)之类的刺激而发生磷酸化,这被证明是 NLRP1 依赖性的细胞焦亡发生。合成双链 DNA 试剂激活神经元 AIM2 炎症小体也足以在大鼠皮质神经元中引起 Caspase-1 依赖性神经元焦亡。近来有研究表明, Caspase-1 抑制剂降低 Caspase-1, IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平,并且减少体外模型中神经元损伤以及缺血再灌注脑组织梗死面积和神经功能损伤<sup>[33]</sup>。为脑卒中后焦亡参与神经元的死亡进一步提供了依据。

在星形胶质细胞中也已鉴定出多种炎症小体如 NLRP2 炎症小体在成年人类星形胶质细胞中以 pannexin1 依赖性方式被 ATP 激活。在基线时在人胎儿星形胶质细胞中检测到 NLRP1, AIM2, NLRC4, Caspase-1 和 ASC,而在小鼠星形胶质细胞中 NLRP1, AIM2 和 Caspase-1 在细胞核中极丰富地表达<sup>[34]</sup>。一些研究表明,虽然 NLRP3 在基础状态细胞中并未高度表达,但可以在暴露于 NLRP3 激活刺激的鼠星形胶质细胞中(如重组抗体<sup>[35]</sup>)被检测到。大鼠星形胶质细胞在体外经历 Caspase-1 依赖性焦磷酸化细胞焦亡,可被选择性 Caspase-1 抑制剂(如 VX-765)抑制。此外,小鼠星形胶质

细胞可以在体外对 ATP, LPS 或乙醇的暴露进行焦亡<sup>[36]</sup>,且在人类星形胶质细胞中观察到一致性。由此推测,在脑缺血后星形胶质细胞的死亡形式有焦亡的参与。

### 3 结束语

以上证据表明细胞焦亡一方面与脑缺血的主要病因为动脉粥样硬化密切相关;另一方面在脑卒中后细胞焦亡也参与各种中枢神经细胞死亡,未来的研究需要回答许多悬而未决的问题如是否可以靶向开发抑制胃泌素 D 的药物、或单用 NLRP3 炎症小体抑制剂治疗脑血管疾病,进一步的研究探索细胞焦亡信号通路将成为新的研究热点,并开发出新的治疗缺血性脑血管病的药物。

### 参 考 文 献

- [1] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, 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.
- [2] Aachoui Y, Sagulenko V, Miao AE, et al. Inflammasome-mediated pyroptotic and apoptotic cell death, and defense against infection[J]. Curr Opin Microbiol, 2013, 16(3): 319-326.
- [3] Mangan M, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[published correction appears in Nat Rev Drug Discov. 2018 Sep; 17(9):688]. Nat Rev Drug Discov[J]. 588 - 606. doi:10.1038/nrd, 2018, 17(8): 97.
- [4] Feng SY, Fox D, Man SM. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death[J]. J Mol Biol, 2018, 430(18): 3068-3080.
- [5] Zhao Y, Shao F. The NAIP-NLRC4 inflammasome in innate immune detection of bacterial flagellin and type III secretion apparatus[J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 85-102.
- [6] Mitchell PS, Sandstrom A, Vance RE. The NLRP1 inflammasome; new mechanistic insights and unresolved mysteries[Z], 2019;015.
- [7] Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis [J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9): 673-684.
- [8] Zhaolin Z, Guohua L, Shiyuan W, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. Cell Prolif, 2019, 52(2): e12563.
- [9] Vande Walle L, Pyroptosis LM. Curr Biol[J]. R568-R572. doi:10.1016/j.cub, 2016, 26(13): 019.
- [10] Akosile WV, Ptsd I. NLRP3 is associated with coronary artery disease in Vietnam veterans[Z], 2019;31639433.
- [11] Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, et al. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(6): H1553-H1568.
- [12] Hang L, Peng Y, Xiang R, et al. Ox-LDL causes endothelial cell injury through ASK1/NLRP3-Mediated inflammasome activation via endoplasmic reticulum stress[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14(14): 731-744.
- [13] Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflam-

- mation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11765.
- [14] De Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 146-161.
  - [15] Sarkar S, Rokad D, Malovic E, et al. Manganese activates NLRP3 inflammasome signaling and propagates exosomal release of ASC in microglial cells[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(563): eaat9900.
  - [16] Yajima N, Takahashi M, Morimoto H, et al. Critical role of bone marrow apoptosis-associated speck-like protein, an inflammasome adaptor molecule, in neointimal formation after vascular injury in mice[J]. *Circulation*, 2008, 117(24): 3079-3087.
  - [17] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
  - [18] Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, et al. Immune responses in stroke; how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? [J]. *Immunology*, 2018, 154(3): 363-376.
  - [19] Crilly S, Njegie A, Parry-Jones AR, et al. Using zebrafish larvae to study the pathological Consequences of hemorrhagic stroke[J]. *J Vis Exp*, 2019 (148): 10.
  - [20] Fann DY, Santro T, Manzanero S, et al. Intermittent fasting attenuates inflammasome activity in ischemic stroke[Z], 2014: 017.
  - [21] Boucher D, Monteleone M, Coll RC, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(3): 827-840.
  - [22] Taabazuing CY, Okondo MC, Bachovchin DA. Pyroptosis and apoptosis pathways engage in bidirectional crosstalk in monocytes and macrophages[J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(4): 507-514, e4.
  - [23] Lee E, Hwang I, Park S, et al. MPTP-driven NLRP3 inflammasome activation in microglia plays a central role in dopaminergic neurodegeneration[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(2): 213-228.
  - [24] Li J, Hao JH, Yao D, et al. Caspase-1 inhibition prevents neuronal death by targeting the canonical inflammasome pathway of pyroptosis in a murine model of cerebral ischemia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(9): 925-939.
  - [25] Li S, Wu Y, Yang D, et al. Gasdermin D in peripheral myeloid cells drives neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(11): 2562-2581.
  - [26] Xu P, Zhang X, Liu Q, et al. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 555.
  - [27] Cristina de Brito Toscano E, Leandro Marciano Vieira É, Boni Rocha Dias B, et al. NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are up-regulated in patients with mesial temporal lobe epilepsy and may contribute to overexpression of caspase-1 and IL- $\beta$  in sclerotic hippocampi[J]. *Brain Res*, 2020, 29: 147230.
  - [28] Gonçalves AV, Margolis SR, Quirino G, et al. Gasdermin-D and caspase-7 are the key caspase-1/8 substrates downstream of the NAIP5/NLRC4 inflammasome required for restriction of legionella pneumophila [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(6): e1007886.
  - [29] Bassil F, Fernagut PO, Bezard E, et al. Reducing C-terminal truncation mitigates synucleinopathy and neurodegeneration in a transgenic model of multiple system atrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): 9593-9598.
  - [30] Chivero. Thangaraj a, tripathi a, periyasamy P, Guo ML, Buch S[Z], 2021.
  - [31] Heneka MT, Mcmanus RM, Latz E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(10): 610-621.
  - [32] Mamik MK, Power C. Inflammasomes in neurological diseases: emerging pathogenic and therapeutic concepts[J]. *Brain*, 2017, 140(9): 2273-2285.
  - [33] Adamczak SE. de rivero vaccari JP, dale G, brand FJ 3rd, nonner D, bullock Mr, dahl GP, dietrich WD, keane RW[J]. Pyroptotic neuronal cell death mediated by the AIM2 inflammasome, *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(4): 621-629.
  - [34] Gustin A, Kirchmeyer M, Koncina E, et al. NLRP3 inflammasome is expressed and functional in mouse brain microglia but not in astrocytes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130624.
  - [35] Ebrahimi T, Rust M, Kaiser SN, et al.  $\alpha$ 1-antitrypsin mitigates NLRP3-inflammasome activation in amyloid  $\beta$  (1-42)-stimulated murine astrocytes[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 282.
  - [36] Feng J, Li M, Wei Q, et al. Unconjugated bilirubin induces pyroptosis in cultured rat cortical astrocytes[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 23.

(2020-11-18 收稿)

欢迎投稿      欢迎征订      欢迎垂询广告业务