Stroke and Nervous Diseases, Feb 2022, Vol. 29, No. 1

· 综　述 ·

NLRP3 炎症小体在缺血性脑卒中中的作用

王卓　张静　王慧娟　詹丽英

【中图分类号】 R743.3　【文献标识码】 A　【文章编号】 1007-0478(2022)01-0082-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.018

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3[Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3]炎症小体是复合炎症小体，与免疫及炎症反应密切相关，广泛参与中枢神经系统疾病。缺血性脑卒中发病急、致残致死率高，治疗手段有限，NLRP3 炎症小体或是开发治疗缺血性脑卒中后脑损伤的潜在靶点。

脑卒中(Stroke)是一种全球范围内的医学急症，病死率、致残率高。脑卒中分为缺血性(Ischemic stroke)和出血性(Hemorrhagic stroke)两种类型，其中缺血性脑卒中约占病例总数的 87%[1]。缺血性脑卒中通常会导致不可逆的脑梗死，脑损伤程度取决于脑血流量减少的位置、严重程度和持续时间，严重者可导致运动及认知功能障碍。目前，临床上治疗缺血性脑卒中主要措施是溶栓或介入取栓手术，但均因治疗时间窗窄且出血风险高而应用受限[2]。脑卒中后的病理生理过程复杂而广泛，大量研究表明炎症反应在缺血性脑卒中后的病理生理进程中起关键作用，NLRP3 炎症小体可能是介导脑卒中后细胞损伤和炎症反应的关键介质，抑制 NLRP3 炎症小体可以在体内外缺血条件下明显减轻神经功能缺损程度，缓解脑缺血再灌注损伤[3-5]。本研究就 NLRP3 炎症小体的结构、分布、激活及相关调控进行综述，并推测 NLRP3 炎症小体可能是缺血性脑卒中治疗的新靶点。

1　NLRP3 炎症小体

1.1　NLRP3 炎症小体的结构、分布和活化

NLRP3(Nucleotide-binding oligomerization domain-like pyrin domain containing protein 3)炎症小体是核苷酸结合寡聚化结构域样受体(Nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor, NLR)蛋白家族中 NLRP(NOD-like receptor protein)亚家族成员之一，由三种胞浆成分组成：传感器(NLRP3)、适配器(Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)和效应器(Pro-cysteinyl aspartate specific proteinase-1, Pro-caspase-1)。NLRP3 是一种三聚体蛋白，包括 1 个氨基末端吡啉(N-terminal pyrin domain, PYD)结构域、1 个中心核苷酸结合和寡聚化(Nucleotide-binding and oligomerization, NACHT)结构域和 1 个羧基末端富含亮氨酸的重复(Leucin-rich repeat, LRR)，ASC 由 PYD 和半胱天冬酶募集结构域(Caspase recruitment domain, CARD)组成，通过 CARD-CARD 相互作用与 Pro-caspase-1 结合，PYD 结构域促进 NLRP3 和 ASC 之间的同型相互作用，NACHT 结构域自我寡聚，在组装过程中形成 NLRP3 炎症小体的核心[6]。

NLRP3 在细胞中表达具有特异型，主要存在于免疫器官。此外，在大脑和脊髓中也有表达。在脑内 NLRP3 炎性小体主要分布于小胶质细胞和星形胶质细胞内。此外，在神经元中也可检测到。静息状态下细胞中 NLRP3 蛋白的基础表达水平低，不足以激活 NLRP3，但在外源性或内源性刺激下 NLRP3 炎性小体可通过经典、非经典途径、替代途径来实现活化。

NLRP3 炎症小体的经典活化途径涉及 2 个阶段，第 1 个阶段是启动阶段，NLRP3 通过识别病原体相关的分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和/或损伤相关的分子模式(Danger-associated molecular patterns, DAMPs)促进下游核因子-κB(Nuclear factor-κB, NF-κB)转录，增加前体蛋白的表达，即产生大量的 NLRP3、白介素 1β 前体(Pro- interleukin-1β, Pro-IL-1β)和白介素 18 前体(Pro-interleukin-18, Pro-IL-18)；第 2 阶段是激活阶段，激活剂通过促进 NLRP3, ASC 和前体半胱天冬酶 1(Pro-cysteinyl aspartate specific proteinase-1, Pro-caspase-1)的寡聚。炎症小体的组装触发休眠的 Pro-caspase-1 蛋白水解为有活性的半胱天冬酶 1(Cysteinyl aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)，后者将 Pro-IL-1β 和 Pro-IL-18 分别加工为成熟且有活性的白细胞介素 1β(Interleukin-1β, IL-1β)和白介素 18(Interleukin-18, IL-18)后释放，进而放大炎性反应[7]。由于 NLRP3 炎症小体的活化可以释放大量的 IL-1β 和 IL-18，从而激活程序性炎症坏死，这一过程称为细胞焦亡。目前普遍接受的 NLRP3 激活刺激包括 K^+ 外流、Na^+ 内流、Cl^- 降低、细胞内钙超载、溶酶体损伤、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)大量释放、线粒体 DNA 损伤、细胞毒性肿胀、酸中毒和蛋白激酶 R(Protein kinase R, PKR)激活[6-8]。

NLRP3 炎症小体的非经典活化途径是由小鼠 Caspase-11 或人类 Caspase-4 和 Caspase-5 介导的，与典型的 NLRP3 炎症小体激活不同，Caspase4/5/11 不会切割白介素，而只会导致焦亡[9]。最近研究证实，消化道皮肤素 D(Gasdermin D, GSDMD)是细胞焦亡中的重要介质，GSDMD 有 1 个氨基末端细胞死亡结构域($GSDMDN^{Term}$)、1 个中心短连接区和 1 个羧基末端自抑制结构域，Caspase-1 裂解 GSDMD，去除

作者单位：430060　武汉大学人民医院麻醉科/重症医学科[王卓　张静　王慧娟　詹丽英(通信作者)]

其羧基末端，使其从分子内抑制中释放出来，GSDMDN^{Term}与细胞膜内的磷脂酰肌醇磷酸酯和磷脂酰丝氨酸结合，形成 1 个 10～14 nm 的孔，从而从内部杀死细胞，依赖 GSDMD 的焦亡的另 1 个特征是它通过非经典 NLRP3 炎症小体活化来促进 IL-1β 和 IL-18 的释放[10]。Gaidt 等发现，脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）可在人单核细胞中单独诱导 Caspase-1 活化和 IL-1β 成熟和产生，并将这种新的炎性小体激活类型命名为炎性小体替代激活[11]。炎性小体的替代激活和经典激活之间的主要区别包括不依赖 K^+ 外流且无焦亡产生。由于物种特异性，目前炎性小体替代的激活仅限于人和猪的单核细胞，而在小鼠细胞中尚未发现[12]。

1.2 调控 NLRP3 炎症小体的相关信号通路

1.2.1 自噬对 NLRP3 炎症小体的双重调控

自噬是维持细胞正常代谢功能和存活的生理过程，也是真核细胞对外界刺激的一种反应，与先天免疫系统和获得性免疫系统有关。许多研究表明，自噬可负向调节 NLRP3 炎症小体的激活，抑制机体的炎症反应，其机制可能与降低 ASC、磷酸化 NLRP3 和清除线粒体活性氧有关[13]。但在某些情况下自噬可能对 NLRP3 炎症小体的活化也有正向调节作用，这说明自噬对 NLRP3 炎症小体的调控表现为双重作用。Dupont 等[14]人发现当细胞处于饥饿状态时自噬可以通过一种依赖自噬相关基因 5（Autophagy-related gene 5，ATG5）的非经典途径来增强 Caspase-1 的活性，促进 NLRP3 炎症小体的激活，增加 IL-1β 和 IL-18 的合成和释放，加剧组织的炎症损伤。然而，这一研究在酵母中发现，至于自噬在哺乳动物细胞中是否存在激活 NLRP3 炎症小体，还需要进一步的探索。

1.2.2 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated proteins kinase，MAPK）途径调控 NLRP3 炎症小体

在局灶性缺血性脑卒中（Transient middle cerebral artery occlusion，tMcAO）小鼠模型中间歇性禁食（Intermittent fasting，IF）可通过抑制 NF-κB 和 MAPK 通路的激活，降低 NLRP1 和 NLRP3 炎性小体以及 IL-1β 和 IL-18 前体的表达[15]；人类脐带血单核细胞移植能够通过抑制 NF-κB，NLRP3 炎症小体活化，减少 Caspase-1 和成熟 IL-1β 的表达，改善缺血性脑卒中大鼠神经功能缺损[16]；还有研究发现 BAY-11-7082（NF-κB 抑制剂）、SB 203580（P38-MAPK 抑制剂）可通过抑制 NF-κB 和 MAPK 途径来降低 NLRP3 炎性小体的表达水平，对缺血性脑卒中后脑组织损伤起到保护作用[17]。

1.2.3 AMPK 途径调节的 NLRP3 炎症小体

AMP 激活的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，在调节免疫细胞代谢和功能方面具有更广泛的功能。有研究发现青藤碱可通过抑制 AMPK 抑制 NLRP3 炎性小体的激活来减轻脑缺血再灌注损伤[18]；在针对 AMPK 的调节对代谢及炎症的影响研究中发现抑制 AMPK 可能通过阻断自噬、增加线粒体 ROS 的产生来抑制 NLRP3 炎性小体的激活[19]；另有研究发现组氨酸通过 AMPK/糖原合成酶激酶 3β（Glycogen synthase kinase 3β，GSK3β）信号通路来抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡，也对脑缺血再灌注损伤起到保护作用[20]。

1.2.4 其他途径调控 NLRP3 炎症小体

生酮饮食可能通过抑制动力相关蛋白 1（Dynamin-related protein 1，Drp1）线粒体转位来抑制内质网应激，保护线粒体完整性，从而抑制 NLRP3 炎症小体的激活，并在缺血性脑卒中中发挥神经保护作用[21]。另外，有研究发现牛蒡甙元通过激活沉默信息调节蛋白 l（Silent information regulator protein 1，SIRT1）信号来抑制 NLRP3 炎症小体激活，从而减轻神经炎症，对缺血性脑卒中起到保护作用[22]。在细胞实验中 Kv1.3 通道阻断可通过重塑 M1 向 M2 的小胶质细胞表型反应，抑制小胶质细胞内 NLRP3 炎性小体的激活[23]；嘌呤能离子通道型受体 7（Purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor，P2X7R）的基因沉默可抑制 NLRP3 炎症小体的激活和白细胞介素的释放，从而减轻了脑水肿和神经功能缺损[24]。此外，有研究发现还原型辅酶Ⅱ氧化酶催化亚基（NADPH oxidase 2，NOX2）缺乏可通过抑制 NLRP3 炎症小体表达来改善缺血性脑卒中后的预后，提示 NLRP3 炎症小体可能是连接 NOX2 介导的氧化应激与缺血性脑卒中神经血管损伤中间介质[25]。Li 等[26]通过结扎双侧颈总动脉建立小鼠全脑缺血再灌注模型，发现邻苯二甲酸酯衍生物 CD21 能显著抑制高迁移率族蛋白 B1（High-mobility group box 1，HMGB1）介导的 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）/NF-κB 信号通路和组织蛋白酶 B 介导的 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路的激活。另外，Li 等[27]通过小鼠脊髓损伤模型分析了脊髓损伤后神经元焦亡和凋亡的特征，发现 Hv1 缺乏能够抑制脊髓损伤后小胶质细胞 ROS 的生成；通过细胞实验进一步验证 HV1 缺乏可抑制神经元焦亡及 NLRP3 炎症小体的激活。Laura 等[28]在前人对活化蛋白 C（Activated protein C，APC）介导 NLRP3 在小鼠中发挥抗炎作用[29]的研究基础上发现 APC 在人单核细胞中也能抑制 NLRP3 炎症小体的激活作用，减轻 Caspase-1 活性及减少 IL-1β 释放。

2 NLRP3 炎症小体与缺血性脑卒中

NLRP3 炎症小体可启动一系列炎症瀑布反应，诱导神经细胞损伤和炎症反应，参与缺血性脑卒中的发病过程，其信号途径可能是缺血后炎症和免疫反应的主要介导者之一，但 NLRP3 炎症小体在缺血性脑卒中中具体的调控通路尚未阐明。目前可能的方向有以下几个方面：

2.1 NLRP3 炎症小体与自噬

在缺血性脑卒中的细胞模型中神经细胞中的缺氧-葡萄糖剥夺（Oxygen and glucose deprivation，OGD）可以触发 NLRP3 炎症小体信号，产生炎性细胞因子，加剧缺血性脑损伤，而通过激活自噬和促进抗炎，抑制小胶质细胞 NLRP3 炎性小体活化可改善缺血性脑损伤[4]。在大鼠中自噬还可以通过减少 NLRP3 炎症小体产生的 GSK-3β 来减轻脑缺血再灌注损伤[30]。另有研究表明，3-甲基腺嘌呤（3-methyladenine，3-MA）可以阻断白藜芦醇对 NLRP3 炎症小体的抑制作用，大鼠大脑中动脉闭塞（Middle cerebral artery occlusion，MCAO）后 24 h 自噬水平升高，3-MA 增加了 NLRP3 炎症小体及其下游标志物在脑缺血再灌注损伤中的水

平[31]。以上研究表明，抑制自噬来减少 NLRP3 的产生或可对缺血性脑卒中起到保护作用。

2.2 NLRP3 炎症小体与焦亡

NLRP3 炎症小体调节 Caspase-1 的激活和炎性细胞因子的释放，随后引发细胞焦亡。布鲁顿氏酪氨酸蛋白激酶(Bruton's tyrosine kinase，BTK)抑制剂伊布鲁替尼可通过影响 BTK 对 NLRP3 和 ASC 的调节作用，抑制 NLRP3 炎性小体的激活，抑制 Caspase-1 激活和 IL-1β 分泌来减少缺血性脑卒中小鼠的梗死面积和神经损伤。组氨酸通过 AMPK/GSK3β 信号通路来抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡，从而改善脑缺血再灌注大鼠的神经损伤，减轻脑水肿[20]。还有研究发现抗癫痫药物丙戊酸还能够通过抑制含有 Caspase 富集功能域的凋亡抑制因子(Apoptosis repressor with caspase recruitment domain，ARC)/NLRP3/Caspase-1/IL-1β/IL-18 途径介导的焦亡，改善脑缺血再灌注所致的神经元功能障碍[32]。以上研究提示抑制焦亡的药物应用或为临床治疗缺血性脑卒中的新方向。

2.3 NLRP3 炎症小体影响细胞极化

有研究发现，在小鼠大脑中动脉闭塞(Middle cerebral artery occlusion，MCAO)模型和 HT-22、BV2 细胞体外 OGD 模型中甲异靛蓝通过阻断 NLRP3 炎症小体的激活和通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路来调节胶质细胞/巨噬细胞的极化，使小胶质细胞/巨噬细胞的表型由 M1 表型转变为 M2 型，可明显减轻缺血性脑卒中所致的脑损伤[33]，而后另有研究结果表明 Kv1.3 通道阻断可通过重塑 M1 向 M2 的小胶质细胞表型反应，抑制小胶质细胞内 NLRP3 炎性小体的激活，通过降低 Caspase-1 和抑制 IL-1β 的释放来有效地减轻缺血性脑损伤[23]。最近 Du 等[34]发现集落刺激因子 1 受体(Colony-stimulating factor 1 receptor，CSF1R)抑制剂 Ki20227 对缺血性脑卒中小鼠具有神经保护作用，其机制可能是通过抑制小胶质细胞 M1 极化和 NLRP3 炎症小体通路激活来实现的。

2.4 独立于 NLRP3 的 NLRP3 炎症小体对缺血性脑卒中的影响

Denes 等人探讨了 NLRP3 和 ASC 在小鼠 MCAO 所致缺血性脑损伤中的作用，发现野生型(Wild type，WT)小鼠和 NLRP3 敲除小鼠的缺血性脑损伤相似，但在 ASC、黑素瘤缺乏因子 2[Cytosolic protein absent in melanoma 2 (AIM2)]和 NOD 样核效应蛋白[NOD—like receptor containing a caspase activating and recruitment domain(CARD)4，NLRC4]敲除小鼠中缺血性脑损伤有所减轻。这提示脑缺血后的炎症受 ASC，AIM2 和 NLRC4 炎性小体的调节，但 NLRP3 并未参与，是独立于 NLRP3 蛋白的 NLRP3 炎症小体对缺血性脑卒中发挥调节作用[35]。

2.5 药物靶向抑制 NLRP3 炎症小体治疗缺血性脑卒中

大量研究发现，多种药物可以作用于 NLRP3 炎性小体的各个阶段来改善缺血性脑卒中。溴结构域结合蛋白 4 (Bromodomain－containing protein 4，BRD4)选择性抑制剂 JQ1 通过抑制 NLRP3，ASC，Caspase-1 表达，明显减轻 MCAO 小鼠的炎症小体激活和细胞焦亡[36]；Deroide 等[37]人发现，乳脂肪球表皮生长因子 8 蛋白(Milk fat globule EGF factor 8，MFGE8)通过抑制 NLRP3 炎症小体诱导的 IL-1β 的产生来调节先天免疫，从而减小脑梗死体积。还有研究发现高渗盐水对脑水肿的保护作用与下调星形胶质细胞源性血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor，VEGF)而减轻脑缺血时血脑屏障通透性有关，高渗盐水通过抑制小胶质细胞中 NLRP3 炎性小体的活化，进而通过抑制 IL-1β 介导的星形胶质细胞 NF-κB p65 的磷酸化而下调 VEGF 的表达[38]。总的来说，针对 NLRP3 介导的炎症反应在多个水平进行药物靶向治疗，可能为挽救半暗带组织和防止脑缺血后的神经功能恶化提供帮助。

3 结束语

近年来对 NLRP3 炎症小体的认识有了很大的飞跃。大量研究表明，NLRP3 炎性小体在缺血性脑卒中的发生发展中起着重要作用。细胞模型和动物模型都证实抑制 NLRP3 可以在很大程度上改善神经功能和缩小脑梗死体积。然而，NLRP3 炎症小体通路是如何被激活和调控的，NLRP3 炎症小体是如何参与缺血性脑卒中时的神经血管损伤的，仍未有定论。因此，针对 NLRP3 炎性小体信号的上游或下游，特别是其表达、活性、组装和产物，可能为开发治疗脑缺血再灌注损伤的新药物提供很大的希望。由于缺血性脑卒中发病率连年增长并且发病机制极具复杂性，确定 NLRP3 炎性小体靶向治疗的可行性和实用性在临床上意义非凡。

参 考 文 献

[1] Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets[J]. Protoplasma, 2020, 257(2): 335-343.

[2] Schellinger PD, Köhrmann M. 4.5-hour time window for intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator is established firmly[J]. Stroke, 2014, 45(3): 912-913.

[3] Gao L, Dong Q, Song Z, et al. NLRP3 inflammasome: a promising target in ischemic stroke[J]. Inflamm Res, 2017, 66(1): 17-24.

[4] Fu C, Zhang X, Lu Y, Wang F, Xu Z, Liu S, Zheng H, Liu X. Geniposide inhibits NLRP3 inflammasome activation via autophagy in BV-2 microglial cells exposed to oxygen-glucose deprivation/reoxygenation[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84:106547.

[5] Fann DY, Lee SY, Manzanero S, et al. Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(9): e790.

[6] Swanson KV. DengM, ting JP. the NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.

[7] Kelley N, Jeltema D, Duan YH, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3328.

[8] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(12): 1012-1021.

[9] Baker PJ, Boucher D, Bierschenk D, et al. NLRP3 inflammasome activation downstream of cytoplasmic LPS recognition by both caspase-4 and caspase-5[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(10): 2918-2926.

[10] Evavold CL, Ruan JB, Tan YH, et al. The Pore-Forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living macrophages[J]. Immunity, 2018, 48(1): 35.

[11] Gaidt M, Ebert T, Chauhan D, et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway[J]. Immunity, 2016, 44(4): 833-846.

[12] Awad F, Assrawi E, Louvrier C, Jumeau C, Georgin-Lavialle S, Grateau G, Amselem S, Giurgea I, Karabina SA. Inflammasome biology, molecular pathology and therapeutic implications[J]. Pharmacol Ther, 2018, 187:133-149.

[13] Cao Z, Wang Y, Long Z, et al. Interaction between autophagy and the NLRP3 inflammasome[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2019, 51(11): 1087-1095.

[14] Dupont N, Jiang S, Pilli M, et al. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1β[J]. EMBO J, 2011, 30(23): 4701-4711.

[15] Fann DY, Santro T, Manzanero SA, et al. Intermittent fasting attenuates inflammasome activity in ischemic stroke[J]. Exp Neurol, 2014, 257:114-119.

[16] Liu L, Cen J, Man Y, et al. Transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells attenuated ischemic injury in MCAO rats via inhibition of NF-κB and NLRP3 inflammasome[J]. Neuroscience, 2018, 369: 314-324.

[17] Fann DY, Lim YA, Cheng YL, et al. Evidence that NF-κB and MAPK Signaling Promotes NLRP Inflammasome Activation in Neurons Following Ischemic Stroke[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(2): 1082-1096.

[18] Qiu J, Wang M, Zhang J, et al. The neuroprotection of Sinomenine against ischemic stroke in mice by suppressing NLRP3 inflammasome via AMPK signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40: 492-500.

[19] Lyons CL, Roche HM. Nutritional modulation of AMPK-Impact upon Metabolic-Inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3092.

[20] 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.

[21] Guo M, Wang X, Zhao Y, et al. Ketogenic Diet improves brain ischemic tolerance and inhibits NLRP3 inflammasome activation by preventing Drp1-Mediated mitochondrial fission and endoplasmic reticulum stress[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 86.

[22] Zhang S, Jiang L, Che F, et al. Arctigenin attenuates ischemic stroke via SIRT1-dependent inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 821-826.

[23] Ma DC, Zhang NN, Zhang YN, et al. Kv1.3 Channel blockade alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by reshaping M1/M2 phenotypes and compromising the activation of NLRP3 inflammasome in microglia[J]. Exp Neurol, 2020, 332: 113399.

[24] Feng L, Chen Y, Ding R, et al. P2X7R blockade prevents NLRP3 inflammasome activation and brain injury in a rat model of intracerebral hemorrhage: involvement of peroxynitrite[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 190.

[25] Yang F, Wang Z, Wei X, et al. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(4): 660-667.

[26] Li X, Shi M, Chen C, et al. Phthalide derivative CD21 ameliorates ischemic brain injury in a mouse model of global cerebral ischemia: involvement of inhibition of NLRP3[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106714.

[27] Li X, Yu Z, Zong W, et al. Deficiency of the microglial Hv1 proton Channel attenuates neuronal pyroptosis and inhibits inflammatory reaction after spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 263.

[28] Healy LD, Fernández JA, Mosnier LO, et al. Activated protein C and PAR1-derived and PAR3-derived peptides are anti-inflammatory by suppressing macrophage NLRP3 inflammasomes[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(1): 269-280.

[29] Nazir S, Gadi I, Al-Dabet MM, et al. Cytoprotective activated protein C averts Nlrp3 inflammasome-induced ischemia-reperfusion injury via mTORC1 inhibition[J]. Blood, 2017, 130(24): 2664-2677.

[30] Wang Y, Meng C, Zhang J, et al. Inhibition of GSK-3β alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by suppressing NLRP3 inflammasome activation through autophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 68: 234-241.

[31] He Q, Li ZY, Wang YE, et al. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 50: 208-215.

[32] 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.

[33] Ye Y, Jin T, Zhang X, et al. Meisoindigo protects against focal cerebral Ischemia-Reperfusion injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and regulating microglia/macrophage polarization via TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13:553.

[34] Du X, Xu Y, Chen S, et al. Inhibited CSF1R alleviates ischemia injury via inhibition of microglia M1 polarization and NLRP3 pathway[J]. Neural Plast, 2020, 2020:8825954.

[35] Denes A, Coutts G, Lénárt N, et al. AIM2 and NLRC4 inflammasomes contribute with ASC to acute brain injury independently of NLRP3[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(13): 4050-4055.

[36] Zhou Y, Gu Y, Liu J. BRD4 suppression alleviates cerebral ischemia-induced brain injury by blocking glial activation via the inhibition of inflammatory response and pyroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 519(3): 481-488.

[37] Deroide N, Li X, Lerouet D, et al. MFGE8 inhibits inflammasome-induced IL-1β production and limits postischemic cerebral injury[J]. J Clin Invest, 2013, 123(3): 1176-1181.

[38] Wang QS, Ding HG, Chen SL, et al. Hypertonic saline mediates the NLRP3/IL-1β signaling axis in microglia to alleviate ischemic blood-brain barrier permeability by downregulating astrocyte-derived VEGF in rats[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(10): 1045-1057.

(2021-06-06 收稿)