

本文引用:王 强,王 玥.电针内关、百会通过 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路干预局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的作用研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(8):1335-1340.

# 电针内关、百会通过 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路干预局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的作用研究

王 强<sup>1</sup>,王 玥<sup>2\*</sup>

(1.湖南省脑科医院,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学附属第一医院,湖南 长沙 410007)

**[摘要]** **目的** 通过 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)/凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)/半胱天冬酶-1(Caspase-1)通路探讨电针内关、百会对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的干预作用及机制。**方法** Sprague-Dawley 大鼠 30 只,随机分为对照组、假手术组、模型组、尼莫地平组、电针组,每组 6 只。模型组、尼莫地平组、电针组予以大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)造模,成功后尼莫地平组予 10.8 mg/kg 尼莫地平片灌胃,电针组予以针刺内关、百会,对照组、假手术组均给予 0.9%生理盐水灌胃,干预 14 d。采用 Longa 评分进行神经功能评定,采用 ELISA 法检测血清白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ )含量,免疫荧光测定 NLRP3、ASC、Caspase-1 阳性表达。**结果** 造模后,模型组、尼莫地平组、电针组 Longa 评分明显升高,与对照组、假手术组相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ );干预后,尼莫地平组、电针组 Longa 评分低于模型组( $P<0.05$ ),而尼莫地平组、电针组之间的 Longa 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预后,模型组大鼠 IL-1 $\beta$  含量高于对照组、假手术组( $P<0.01$ );尼莫地平组、电针组大鼠 IL-1 $\beta$  含量低于模型组( $P<0.05$ )。干预后,模型组 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 的表达明显高于对照组、假手术组( $P<0.01$ );与模型组比较,尼莫地平组、电针组 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 的表达明显降低( $P<0.01$ )。**结论** 电针内关、百会可改善局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠运动功能,可能与调控 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路、降低 IL-1 $\beta$  表达有关。

**[关键词]** 脑缺血;局灶性;电针;内关;百会;NLRP3;ASC;Caspase-1

**[中图分类号]**R245

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.08.016

## Effect of electroacupuncture at Neiguang ("PC6") and Baihui ("DU20") on focal cerebral ischemia-reperfusion injury through NLRP3/ASC/Caspase-1 pathway in rats

WANG Qiang<sup>1</sup>, WANG Yue<sup>2\*</sup>

(1. Hunan Brain Hospital, Changsha, Hunan 410007, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect and mechanism of electroacupuncture at Neiguang ("PC6") and Baihui ("DU20") on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, (NLRP3)/apoptosis-associated speck-like protein containing CARD (ASC)/Caspase-1 pathway. **Methods** Thirty Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group, sham operation group, model group, nimodipine group and electroacupuncture group, with 6 rats in each group. Middle cerebral artery occlusion(MCAO) was performed in the model group, nimodipine group, and electroacupuncture

**[收稿日期]**2022-02-08

**[基金项目]**湖南省自然科学基金项目(2020JJ8066);湖南省重点研发项目(2020SK2123)。

**[第一作者]**王 强,男,主治医师,硕士研究生,研究方向:中医神经康复研究。

**[通信作者]\***王 玥,女,主治医师,硕士,E-mail:1120349571@qq.com。

group. After success, the nimodipine group was given nimodipine 10.8 mg/kg intragastric administration, while electroacupuncture group was given Neiguan ("PC6") and Baihui ("DU20") acupuncture, the control group and the sham operation group were given 0.9% normal saline by gavage for 14 d. Longa score was used to evaluate neurological function. The level of interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) in serum was measured by ELISA and the expression of NLRP3, ASC, Caspase-1 was detected by immunofluorescence. **Results** After modeling, Longa scores of model group, nimodipine group and electroacupuncture group were significantly higher than those of control group and sham operation group ( $P<0.05$ ), after intervention, Longa score in nimodipine group and electroacupuncture group was lower than that in model group ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in Longa score between nimodipine group and electroacupuncture group. After intervention, the content of IL-1  $\beta$  in model group was higher than that in control group and sham operation group ( $P<0.01$ ), and the content of IL-1  $\beta$  in nimodipine group and electroacupuncture group was lower than that in model group ( $P<0.05$ ). After intervention, the expression of ASC, Caspase-1 and NLRP3 in model group was significantly higher than that in control group and sham operation group ( $P<0.01$ ). Compared with model group, the expression of ASC, Caspase-1 and NLRP3 in nimodipine group, electroacupuncture group was significantly lower ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Electroacupuncture at Neiguan ("PC6") and Baihui ("DU20") can improve the motor function of rats with focal cerebral ischemia-reperfusion injury, which may be related to regulating the NLRP3/ASC/Caspase-1 signaling pathway and decreasing the expression of IL-1 $\beta$ .

[**Keywords**] cerebral ischemia; focal; electroacupuncture; Neiguan ("PC6"); Baihui ("DU20"); NLRP3; ASC; Caspase-1

脑血管疾病(cerebrovascular disease, CVD)是当今严重危害人类健康的三大疾病之一,具有发病率高、病死率高、致残率高等特点<sup>[1]</sup>。其中,急性缺血性脑血管疾病占脑血管疾病的43%~65%,病死率为15%~25%,约3/4有不同程度地丧失劳动力,重度致残者占40%以上<sup>[2]</sup>。随着社会老龄化进程的加快,脑梗死的发病率和病死率将会进一步升高,因此,研究如何防治脑梗死具有重要的临床意义。

脑梗死属中医“中风”范畴<sup>[3]</sup>,现代医学发现针刺可以有效改善脑梗死临床症状<sup>[4]</sup>。有学者发现,电针内关、百会能有效改善局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的神经损伤程度<sup>[5]</sup>。有文献指出,脑梗死后神经功能缺损也与炎症等诸多因素有关<sup>[6]</sup>。近期研究发现,炎症与细胞焦亡关系密切,且在脑梗死发病中起着重要作用<sup>[7]</sup>。既往多针对电针内关、百会对脑缺血再灌注的疗效、神经凋亡及氧化应激进行研究<sup>[5,8]</sup>,而对脑缺血再灌注损伤炎症与焦亡的关系及作用少有研究。因此,本研究采用大脑中动脉栓塞制备局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠模型,采用ELISA检测白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ )蛋白含量,采用免疫荧光检测海马齿状回的NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)、半胱天冬酶-1(Caspase-1)表达,阐明海马区NLRP3/ASC/Caspase-1的表达对

局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

30只雄性Sprague-Dawley大鼠(体质量220~250g,年龄10~12周),由湖南中医药大学实验动物中心供应[许可证编号:SYXK(湘)2019-0005]。饲养温度为22℃,湿度为60%,自由饮食饮水。本研究经湖南省伦理委员会脑科医院批准(批准号:Z2015003)。

### 1.2 材料及仪器

尼龙丝(北京圣比奥生物技术有限公司,批号:20180103);华佗牌电针仪(苏州医疗用品有限公司,型号:SDZ-V);激光共聚焦显微镜(卡尔蔡司光学有限公司,型号:lsm 880)。IL-1 $\beta$ 试剂盒(武汉Elabscience公司,批号:E-EL-R0012c);ASC(美国Santa公司,批号:sc-365611);Caspase-1(英国Abcam公司,批号:ab1872);NLRP3(英国Abcam公司,批号:ab4207);FITC(美国Jackson公司,批号:711-545-152)。

### 1.3 局灶性脑缺血再灌注损伤模型的建立

按随机数字表法将大鼠分为对照组、假手术组、模型组、尼莫地平组、电针组,每组6只。模型组、尼莫地平组、电针组进行2%戊巴比妥(30mg/kg,腹腔注射)麻醉,大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)方法造模<sup>[9]</sup>。暴露和隔离右总颈动脉、外颈动脉和内颈动脉动脉,颈动脉和颈内动脉被动脉夹夹住,结扎颈总动脉分叉,切取5mm左

右。将0.26 mm直径的尼龙丝穿入大脑中动脉,推进10 mm,堵塞大脑中动脉起点。再灌注1.5 h后切除细丝,恢复血流。采用Longa等<sup>[10]</sup>进行神经功能评分,1~3分者视为造模成功。假手术组大鼠行同样的手术操作,但细丝未插入至颈总动脉分叉处。

#### 1.4 干预方法

对照组、假手术组均给予生理盐水灌胃。尼莫地平组和电针组在MCAO建立后14 d进行相应处理:尼莫地平组予以10.8 mg/kg尼莫地平片灌胃;电针组针刺内关(直刺3~5 mm,前肢内侧,离腕关节约3 mm的尺桡骨缝间)、百会(斜刺2 mm,头顶正中线与两耳尖连线的交叉处),接电针仪,以1/20 Hz、2 mA、2MS强度持续30 min,每天1次。

#### 1.5 行为学测定

采用Longa评分<sup>[10]</sup>在建模成功及治疗14 d后进行行为学测定,评分标准:0分为无神经损伤,1分为左前肢伸展障碍,2分为向左打圈,3分为行走时向左侧倾倒,4分为意识昏迷,5分为死亡。

#### 1.6 样本采集

行为学测定后立即用戊巴比妥麻醉大鼠,左心室抽取动脉血5 mL,3000 r/min、半径15 cm离心10 min,取上清液行ELISA检测。取血后大鼠心脏灌注固定,取脑,截取海马部分,放入多聚甲醛溶液中固定脱水后包埋,制成切片进行免疫荧光检测。

#### 1.7 ELISA检测

超声匀浆后3000 r/min、半径15 cm离心10 min,取上清液,调整各管蛋白质水平至400 μg/mL,测试OD值后通过标准品提供的回归方程,转化成各管IL-1β的相对含量,测定IL-1β含量。

#### 1.8 免疫荧光检测

将固定后的大脑冷冻切成厚均5 mm的切片,然后贴在经明胶处理的玻片上。PBS洗涤2次,80%甲醇(含0.03%过氧化氢)溶液处理30 min,用0.25% Triton-100和5% BSA渗透膜密封2 h,再用PBS洗涤两次,然后与ASC、Caspase-1及NLRP3在4℃通宵培养。将兔抗鼠IgG(1:200)在37℃处孵育1 h,然后在Avidin-FITC(1:200)中孵育6 h。为了保证特异性,进行对照实验,没有观察到信号。激光共聚焦显微镜下,观察海马齿状回绿色标记ASC、Caspase-1及NLRP3的表达。随机抽取每个海马组织单标记阳

性的4张切片,200倍视野下用激光共聚焦显微镜目镜,测微尺计数海马齿状回单位面积内ASC、Caspase-1及NLRP3阳性表达的光密度值。

#### 1.9 统计学分析

采用SPSS 24.0软件进行统计分析。实验数据用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,所有数据进行正态性检验,满足正态性检验者采用方差分析,不满足正态性检验者采用秩和检验。方差齐性检验后方差齐者采用LSD-t检验,方差不齐者采用Dunnett's T3方法。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠造模后情况及治疗前后神经行为评分比较

对照组、假手术组未观察到对侧肢体的神经行为异常。MACO造模后大鼠中出现对侧肢体瘫痪、转向或旋转到对侧、跛行、昏睡和不活跃。当大鼠的尾巴被握住或不能独立移动对侧肢体时,它们未能展开对侧前肢,并向对侧自发旋转,则造模成功。治疗前,模型组、尼莫地平、电针组Longa评分明显高于假手术组、对照组( $P < 0.05$ )。与治疗前相比,治疗后模型组Longa评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而尼莫地平组、电针组Longa评分降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。治疗后,与假手术组、对照组相比,模型组Longa评分明显升高( $P < 0.01$ );与模型组相比,尼莫地平组、电针组Longa评分降低( $P < 0.05$ );而尼莫地平组、电针组之间Longa评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表1。

表1 各组大鼠治疗前后Longa评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	6	0	0
假手术组	6	0	0
模型组	6	2.17±0.98 <sup>*△</sup>	2.50±0.55 <sup>**△△</sup>
尼莫地平组	6	2.00±0.89 <sup>*△</sup>	0.67±0.82 <sup>##</sup>
电针组	6	2.33±0.82 <sup>*△</sup>	0.83±0.75 <sup>##</sup>

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与假手术组相比,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ;与模型组相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前相比,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ 。

### 2.2 各组大鼠IL-1β结果比较

与对照组、假手术组比较,模型组大鼠IL-1β含量显著增加( $P < 0.01$ );与模型组比较,尼莫地平组、电针组大鼠IL-1β含量降低( $P < 0.05$ );尼莫地平

组、电针组之间相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 2。

表 2 各组大鼠 IL-1 $\beta$  结果比较( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

组别	n	IL-1 $\beta$
对照组	6	48.83 $\pm$ 6.87
假手术组	6	49.33 $\pm$ 9.29
模型组	6	73.33 $\pm$ 7.61** $\Delta\Delta$
尼莫地平组	6	63.83 $\pm$ 7.08 <sup>#</sup>
电针组	6	64.33 $\pm$ 4.41 <sup>#</sup>

注:与对照组相比,\*\* $P<0.01$ ;与假手术组相比, $\Delta\Delta P<0.01$ ;与模型组相比,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 各组大鼠海马组织 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 表达比较及免疫荧光结果

与对照组、假手术组相比,模型组 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 表达均明显升高( $P<0.01$ );与模型组比较,尼莫地平组、电针组的 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 表达均明显降低( $P<0.01$ );尼莫地平组、电针组之间上述指标相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 3、图 1-3。

表 3 各组大鼠海马组织 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 表达比较( $\bar{x}\pm s$ , %)

组别	n	ASC	Caspase-1	NLRP3
对照组	6	4.33 $\pm$ 1.63	7.37 $\pm$ 1.51	7.47 $\pm$ 1.43
假手术组	6	4.67 $\pm$ 1.86	6.78 $\pm$ 1.96	6.96 $\pm$ 1.88
模型组	6	17.50 $\pm$ 1.87** $\Delta\Delta$	46.32 $\pm$ 5.36** $\Delta\Delta$	24.25 $\pm$ 3.30** $\Delta\Delta$
尼莫地平组	6	11.98 $\pm$ 1.28 <sup>##</sup>	13.15 $\pm$ 2.51 <sup>##</sup>	15.90 $\pm$ 1.03 <sup>##</sup>
电针组	6	13.57 $\pm$ 1.60 <sup>##</sup>	14.88 $\pm$ 3.44 <sup>##</sup>	14.47 $\pm$ 2.07 <sup>##</sup>

注:与对照组相比,\*\* $P<0.01$ ;与假手术组相比, $\Delta\Delta P<0.01$ ;与模型组相比,<sup>##</sup> $P<0.01$ 。

## 3 讨论

诸多医家认为,脑中血海失养,脑之脉络瘀塞,损伤脑之神机,神机失治而成缺血性中风。通过实践探索出治疗中风具有较好临床疗效的针刺方法,如“醒脑开窍针刺法”等<sup>[1]</sup>。百会穴具有疏散风邪、升阳固脱、镇惊息风、安神健脑、醒脑开窍等作用,为治风要穴。内关穴是心包经的络穴,又为八脉交会穴之一。现代医学研究表明,针刺百会穴可以改善血液供应,调整缺血组织的生化指标,致使血管扩张、血小板聚集降低、脑供血增加,改善局部微循环,调节对血液系统生化指标,改善细胞结聚和血液黏度的作用<sup>[2]</sup>;且可以增加双侧颈动脉结扎模型大鼠海马区突触蛋白 PSD95、GluA1 和 GluN2B 的蛋白表达

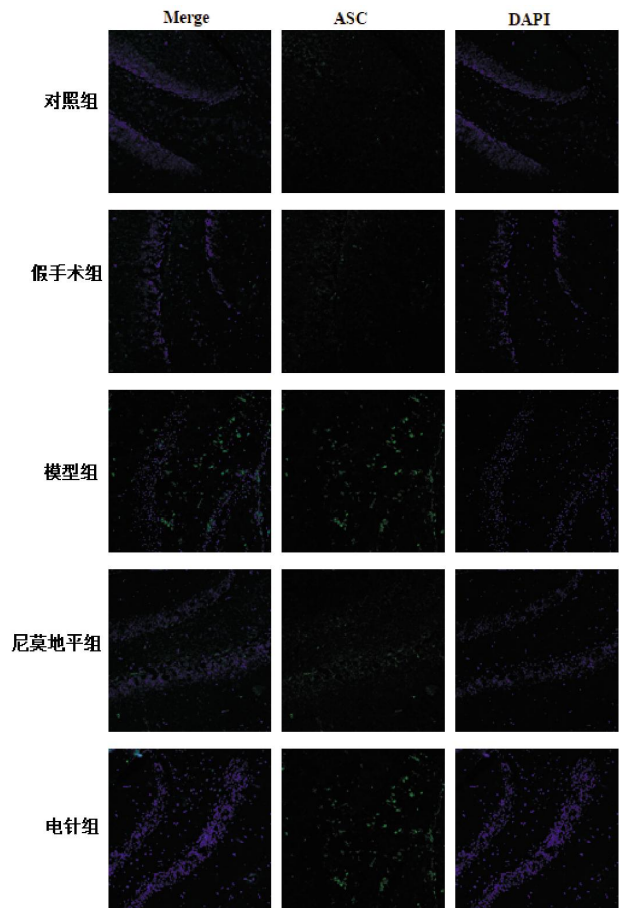


图 1 各组大鼠海马齿状回 ASC 免疫荧光( $\times 200$ )

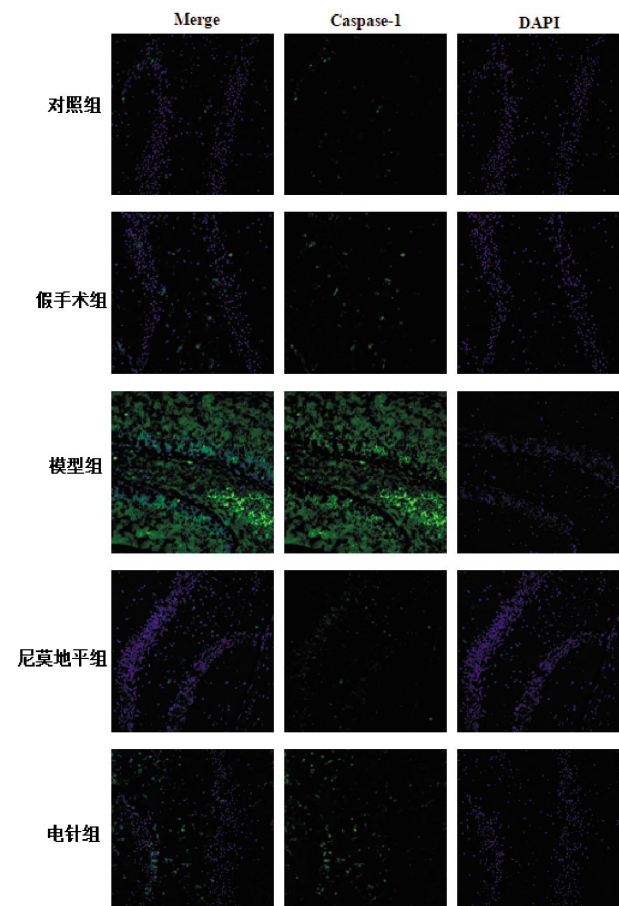


图 2 各组大鼠海马齿状回 Caspase-1 免疫荧光( $\times 200$ )

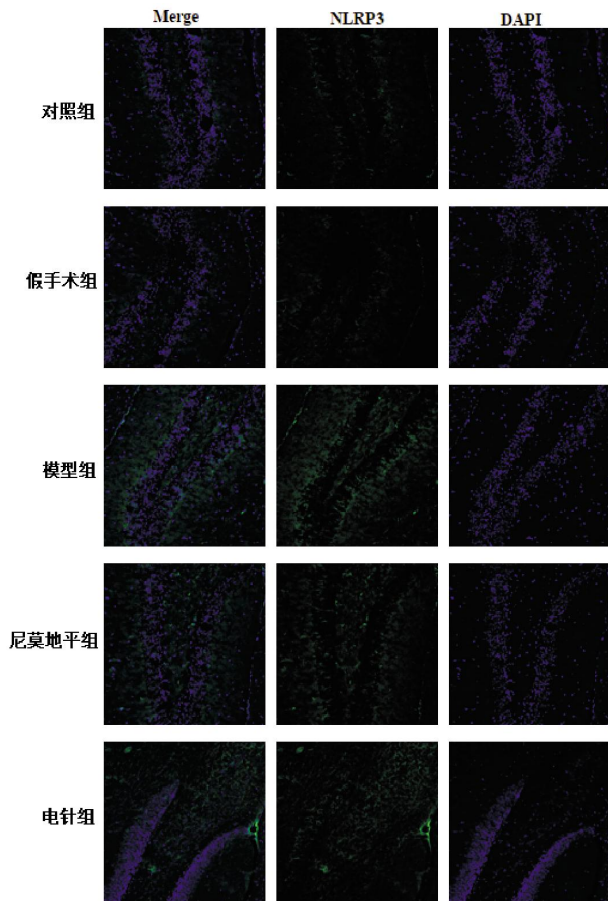


图3 各组大鼠海马齿状回 NLRP3 免疫荧光( $\times 200$ )

水平,改变海马突触结构,从而改善学习记忆功能<sup>[13]</sup>。针刺内关穴可以增加脑血氧供应,对神经细胞起到保护作用;百会、内关两穴配合共同,可以促进局灶性脑缺血大鼠神经细胞代谢和功能恢复,进一步改善脑血管舒缩功能,起到“醒脑开窍”的效果<sup>[5]</sup>。本研究选用尼莫地平作为阳性对照药,能舒张脑血管,对脑缺血后再灌注损伤大鼠有神经保护作用<sup>[14]</sup>。本研究发现,造模后模型组、尼莫地平组、电针组 Longa 评分明显高于假手术组、对照组,通过干预后尼莫地平组、电针组 Longa 评分低于模型组,由此说明,电针组能改善局灶性脑缺血再灌注损伤的神经功能。进一步比较发现,尼莫地平组、电针组两组间的 Longa 评分差异无统计学意义,说明针刺内关、百会与西药尼莫地平改善神经功能的作用程度一致。

研究表明,脑梗死的发生是多种危险因素及其各个环节间交互作用发生的复杂性慢性炎症过程<sup>[15]</sup>。其中,炎症小体作为炎症反应的核心部分,近年来越来越受关注。研究发现,炎症小体介导了缺血性损伤并且通过加重炎症反应加重脑损伤,其中NLRP3 炎

症小体是在脑缺血研究最多的炎症小体<sup>[16]</sup>。动物实验及体外实验结果显示,脑缺血再灌注损伤模型中神经元及脑组织中 NLRP3 炎症小体相关的蛋白及产物 NLRP3、ASC、IL-1 $\beta$  及 IL-18 水平升高<sup>[17]</sup>。另有研究报道,NLRP3 炎症小体与脑缺血中的血脑屏障损伤相关,抑制 NLRP3 炎症小体活化,能减轻脑缺血后血脑屏障的损伤<sup>[18]</sup>。更有大量研究发现,抑制 NLRP3 炎症小体的活化能减轻缺血性脑损伤,NLRP3 成为脑缺血干预的重要靶点<sup>[19]</sup>。本研究发现,电针内关、百会可改善局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的神经功能。那么是否与改善炎症小体相关呢?ELISA 结果显示,电针组大鼠 IL-1 $\beta$  含量较模型组降低,与尼莫地平组相比差异无统计学意义;免疫荧光结果显示,电针组 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 的表达明显低于模型组,且与尼莫地平组相比差异无统计学意义。这说明电针内关、百会可能通过调控 NLRP3 相关通路因子表达,抑制 IL-1 $\beta$  表达。

综上所述,局灶性脑缺血再灌注损伤过程中存在着 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路相关因子表达增加,从而 IL-1 $\beta$  活化,加重脑损伤。电针内关、百会则可抑制上述相关因子表达,改善神经功能缺损的程度。但本实验在免疫荧光测定中,未针对 NLRP3/ASC/Caspase-1 相关因子在神经元相关细胞上表达进行区分,有待于进一步研究。

## 参考文献

- [1] ZHU B H, PAN Y S, JING J, et al. Neutrophil counts, neutrophil ratio, and new stroke in minor ischemic stroke or TIA[J]. *Neurology*, 2018, 90(21): e1870-e1878.
- [2] LINS F, CHENC N, HUH H, et al. Predicting functional outcomes of posterior circulation acute ischemic stroke in first 36 h of stroke onset[J]. *Journal of Neurology*, 2018, 265(4): 926-932.
- [3] 胡梦玲,任小巧,范佳佳,等.基于中风病不同阶段热毒与炎症反应相关性探讨中医药防治中风思路[J].*环球中医药*,2021,14(10): 1846-1849.
- [4] WANGH L, LIUF L, LIR Q, et al. Electroacupuncture improves learning and memory functions in a rat cerebral ischemia/reperfusion injury model through PI3K/Akt signaling pathway activation[J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(6): 1011-1016.
- [5] 李文慧,郁洁,林亚平,等.电针内关、百会对缺血再灌注损伤大

- 鼠 CHOP 和 caspase-12 基因表达的影响[J]. 针灸推拿医学(英文版), 2017, 15(1): 8-13.
- [6] YE Z N, HU J C, XU H, et al. Serum exosomal microRNA-27-3p aggravates cerebral injury and inflammation in patients with acute cerebral infarction by targeting PPAR $\gamma$ [J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 1035-1048.
- [7] LIU H, ZHAO Z B, WU T, et al. Inhibition of autophagy-dependent pyroptosis attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(11): 5060-5069.
- [8] 叶伟, 何金川, 谢文霞, 等. 电针对脑缺血再灌注损伤小鼠 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(5): 379-380.
- [9] 赵欣, 姬孟艳, 董强. 厚朴酚对脑卒中后抑郁小鼠神经炎症及 HPA 轴的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(11): 645-647.
- [10] BU X Y, XIA W Q, WANG X N, et al. Butylphthalide inhibits nerve cell apoptosis in cerebral infarction rats via the JNK/p38 MAPK signaling pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(6): 565.
- [11] 龚君君. 中药结合“醒脑开窍”针法治疗中风后痉挛性瘫痪[J]. 吉林中医药, 2019, 39(3): 397-400.
- [12] 李炯镇, 田明秀, 金美岗. 浅谈针刺疗法对神经系统的作用[J]. 天津中医药, 2019, 36(1): 93-95.
- [13] 王婧吉, 瞿艳, 王娟, 等. 电针“百会”“神庭”对血管性痴呆大鼠学习记忆能力和海马突触结构与相关蛋白表达水平的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(3): 51-56.
- [14] YANG P, TIAN Y M, DENG W X, et al. Sijunzi Decoction may decrease apoptosis via stabilization of the extracellular matrix following cerebral ischaemia-reperfusion in rats[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18(4): 2805-2812.
- [15] RITZEL M, AL MAMUN A, CRAPSER J, et al. CD200-CD200R1 inhibitory signaling prevents spontaneous bacterial infection and promotes resolution of neuroinflammation and recovery after stroke[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 40.
- [16] FRANKE M, BIEBER M, KRAFT P, et al. The NLRP3 inflammasome drives inflammation in ischemia/reperfusion injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2021, 92: 221-231.
- [17] LIANG Y B, SONG P P, CHEN W, et al. Inhibition of caspase-1 ameliorates ischemia-associated blood-brain barrier dysfunction and integrity by suppressing pyroptosis activation[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2021, 14: 540669.
- [18] QUXY, ZHANG Y M, TAO L N, et al. XingNaoJing injections protect against cerebral ischemia/reperfusion injury and alleviate blood-brain barrier disruption in rats, through an underlying mechanism of NLRP3 inflammasomes suppression[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2019, 17(7): 498-505.
- [19] SHEN S C, HE F, CHENG C, et al. Uric acid aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury via ROS/NLRP3 pyroptosis pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 133: 110990.

(本文编辑 匡静之)