

本文引用: 赵承启, 邹伟. 中医药调控细胞焦亡干预缺血性脑卒中的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(9): 1742-1748.

## 中医药调控细胞焦亡干预缺血性脑卒中的研究进展

赵承启<sup>1</sup>, 邹伟<sup>2\*</sup>

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

**〔摘要〕** 细胞焦亡是一种促炎性程序性细胞死亡, 通常经病原体感染后触发, 是固有免疫的重要组成部分。细胞焦亡在缺血性脑卒中的发生发展中发挥着重要的作用。从细胞焦亡的作用机制、细胞焦亡与缺血性脑卒中的作用关系、中医药调控细胞焦亡干预缺血性脑卒中的研究进展等方面进行梳理与总结, 发现细胞焦亡的关键介导因子是防治缺血性脑卒中的重要作用靶点。中药提取物、中药复方、针刺、电针疗法均能够通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3、胱天蛋白酶-1、焦孔素-D或凋亡相关微粒蛋白等蛋白的表达, 调控细胞焦亡而发挥治疗作用, 为中医药防治缺血性脑卒中提供了新的思路 and 方向。

**〔关键词〕** 缺血性脑卒中; 细胞焦亡; 针刺; 免疫; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; 胱天蛋白酶-1; 焦孔素-D; 凋亡相关微粒蛋白

〔中图分类号〕R242

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.09.030

## Research progress on Chinese medicine in regulating pyroptosis for ischemic stroke

ZHAO Chengqi<sup>1</sup>, ZOU Wei<sup>2\*</sup>

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The First Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

**〔Abstract〕** As a pro-inflammatory programmed cell death, pyroptosis is usually triggered by pathogen infection. It is not only an important component of innate immunity, but also plays an important role in the occurrence and development of ischemic stroke. This paper has sorted out and summarized the mechanism of action of pyroptosis, the relationship between pyroptosis and ischemic stroke, and the research progress of Chinese medicine in regulating pyroptosis to intervene ischemic stroke. It has been found that the key mediators of pyroptosis are important action targets for the prevention and treatment of ischemic stroke. In addition, several treatment methods of Chinese medicine, such as Chinese medicine extracts, Chinese herbal compound, acupuncture, and electro-acupuncture, have therapeutic effects on regulating pyroptosis by inhibiting protein expressions of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), caspase-1, gasdermin D, or apoptosis-associated speck-like protein, which provides a new idea and direction for the prevention and treatment of ischemic stroke by Chinese medicine.

**〔Keywords〕** ischemic stroke; pyroptosis; acupuncture; immunity; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; caspase-1; gasdermin D; apoptosis-associated speck-like protein

脑卒中又称“中风”, 是一种急性脑血管疾病, 具有发病率高、死亡率高和致残率高的特点, 现已成为全球第二大致死疾病和第三大致残疾病<sup>〔1〕</sup>。缺血性

脑卒中(ischemic stroke, IS)是脑卒中中最常见的类型, 又称脑梗死, 是一类因各种脑血管病变导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死而迅速引发相应神经功能

〔收稿日期〕2023-03-25

〔基金项目〕黑龙江省中医药管理局省级名中医专家传承工作室(20190529)。

〔第一作者〕赵承启, 男, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗脑病及其机制研究。

〔通信作者〕\* 邹伟, 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: kuangzou1965@163.com。

缺损的临床综合征,所占脑卒中比例约80%<sup>[2]</sup>。随着我国人口老龄化程度日益加深,IS发病率呈现逐步上升的趋势,积极控制IS的相关危险因素及发生发展进程是当前IS防治研究的重要方向。IS发病时,神经细胞大量死亡是其致死、致残的主要原因,因此调控IS后神经细胞死亡,对于减轻患者脑损伤、神经功能缺损和改善预后具有重要意义。细胞焦亡是一种促炎性的程序性细胞死亡方式,在IS发生发展中发挥了重要作用<sup>[3]</sup>。因此,深入了解细胞焦亡与IS的作用关系,有助于IS的临床诊疗及预后。现就细胞焦亡的作用机制、细胞焦亡与IS的关系、中医药调控细胞焦亡干预IS的研究进行综述,以期为中医药对IS未来的治疗及深入研究提供理论依据和思路。

## 1 细胞焦亡概述

细胞焦亡是一种程序性、炎症性细胞死亡方式,由炎症小体、胱天蛋白酶(Caspase)及焦孔素蛋白家族介导引发,其通过细胞膜形成孔隙并释放炎症介质的方式诱发炎症反应,最终导致细胞焦亡<sup>[4]</sup>。尽管细胞焦亡这一命名最早在2001年发表的一篇微生物医学评论中被首次提出<sup>[5]</sup>,但关于细胞焦亡的研究最早可追溯至1986年<sup>[6]</sup>。细胞焦亡具有Caspases依赖性、细胞核浓缩及DNA损伤等与凋亡相似的特征<sup>[7]</sup>。但细胞焦亡与凋亡又有显著的不同,包括:(1)细胞焦亡过程中细胞核始终完整,细胞膜会随着通透性的增加而破裂,而凋亡与之相反<sup>[8]</sup>;(2)细胞凋亡是抗炎的,而细胞焦亡则是促炎的<sup>[9]</sup>;(3)虽然细胞焦亡和细胞凋亡均有Caspases依赖性,但细胞凋亡主要由Caspase-3/6/7/8介导,而细胞焦亡主要由Caspase-1/4/5/11介导,后来也有研究表明,Caspase-3/8也能参与细胞焦亡的其他途径中<sup>[10]</sup>。2015年,SHI等研究发现,焦孔素-D(gasdermin D, GSDMD)是Caspases激活细胞焦亡的炎性通用底物,并进一步明确Caspase-1和Caspase-4/5/11特异性地切割GSDMD氨基末端GSDMD-N和羧基末端GSDMD-C结构域之间的连接,最终导致由GSDMD-N结构域触发的细胞焦亡<sup>[11]</sup>。除了Caspases和GSDMD,炎症小体也是介导细胞焦亡的重要环节,其组装始于细胞质内模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别

入侵病原体相关的分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)或细胞衍生损伤的相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)。激活后的PRR与前胱天蛋白酶-1(Pro-Caspase-1)以及凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)在细菌和病毒等信号分子的刺激下组装形成炎症小体<sup>[12]</sup>。目前,已知能组装经典炎症小体的PRR主要有NLRP1、NLRP3、NLRC4、黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)和pyrin<sup>[13]</sup>。由NLRP3、ASC及Pro-Caspase-1组成的NLRP3炎症小体是目前研究最多的,其介导Caspase-1活化和促炎细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )/白细胞介素-18(IL-18)分泌,进而触发细胞焦亡<sup>[14]</sup>。现已被证明参与激活NLRP3炎症小体的方式包括自噬、内质网应激、离子通量(K<sup>+</sup>外排, Ca<sup>2+</sup>动员和Na<sup>+</sup>流入等)、线粒体功能障碍、活性氧的产生以及溶酶体损伤等<sup>[15-18]</sup>。

## 2 细胞焦亡与IS的关系

神经炎症反应与IS的发生发展密切相关,是该病重要的病理生理机制。神经炎症反应始于IS发病数分钟内,大量的神经元细胞因炎症死亡,而炎症反应释放的炎性因子又会促进胶质细胞激活、趋化因子释放以及外周免疫细胞募集,引起正反馈式的炎症级联反应,加重神经元损伤<sup>[19-20]</sup>。研究发现,炎症细胞活化并非出现在缺血性脑组织的坏死核心区域内,而是在梗死周围区域(缺血半暗带)内,且该区域的大小与脑损伤的程度呈正相关,因此,抢救缺血半暗带是临床治疗IS的关键<sup>[21]</sup>。

细胞焦亡参与IS发作后的神经炎症反应,主要见于缺血半暗带<sup>[22]</sup>。IS发作后,损伤或坏死的细胞会释放一种内源性危险信号,即损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)<sup>[23]</sup>。DAMP在启动固有免疫中发挥着至关重要的作用,固有免疫细胞表面或内部的PRR被DAMP激活后,促使炎症小体在细胞质内形成,并诱导Caspases激活。活化后的Caspases分别作用于IL-1 $\beta$ 、IL-18的前体以及GSDMD蛋白,促使成熟的炎症因子IL-1 $\beta$ 和IL-18经细胞膜孔释放,导致细胞焦亡的发生<sup>[20]</sup>。细胞焦亡参与IS发作后的神经炎症反应机制详见图1。

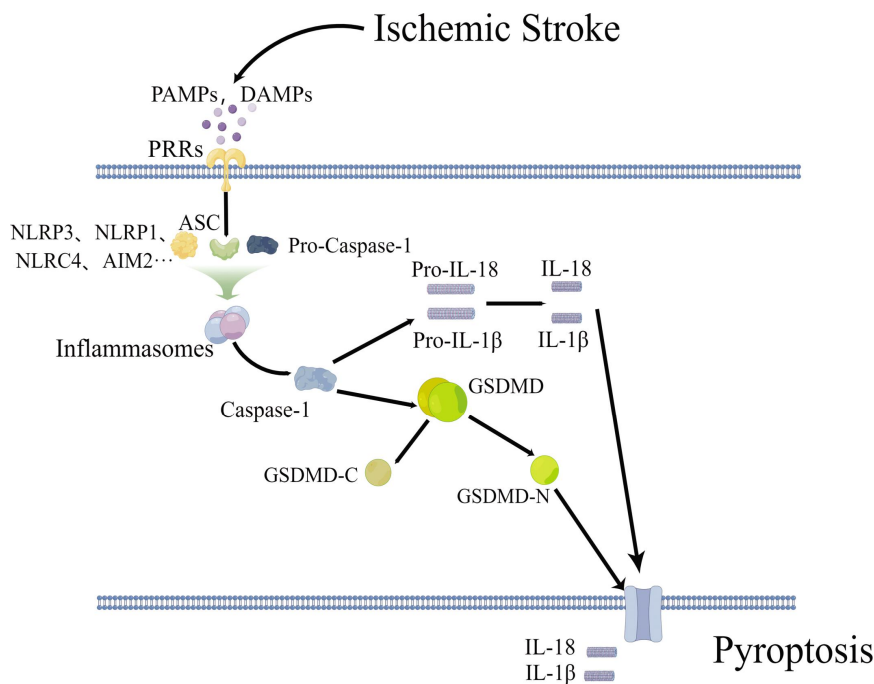


图 1 细胞焦亡参与 IS 发作后的神经炎症反应机制图

研究发现,小鼠局灶性脑缺血后小胶质细胞中的炎症小体被激活,其激活依赖的 Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平均明显提高,提示小鼠 IS 后发生了细胞焦亡。而经过 NLRC4 基因敲除或药物抑制 Caspase-1 处理后,炎症小体的激活均显著减少,小胶质细胞焦亡被明显抑制,减轻了缺血后脑损伤<sup>[24]</sup>。

脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)是急性脑梗死恢复脑供血后可能发生的最主要的并发症,会进一步加重脑组织损伤和功能障碍<sup>[25]</sup>。现有研究表明,CIRI 后脑组织 Pro-Caspase-1 蛋白、IL-1 $\beta$  蛋白表达显著增加,而 Caspase-1 抑制剂可抑制神经元死亡,减轻缺血再灌注损伤,提示细胞焦亡参与了 CIRI 后神经细胞损伤<sup>[26]</sup>。

上述研究均证实细胞焦亡参与了 IS 的发生发展过程,而靶向调控细胞焦亡的关键介导因子可能是干预 IS 的重要途径。

### 3 基于细胞焦亡干预 IS 的中医药研究

中医药治疗 IS 历史悠久,且具有丰富的临床经验和独特优势。现代医学也表明,中医药防治 IS 具有多组分、多途径、多层次、多靶点的特点,可起到抗炎、修复血脑屏障、促进神经再生和血管新生、改善脑循环和神经功能等作用<sup>[27]</sup>。近年来,中医药调控细胞焦亡干预 IS 的研究越来越多,研究热点多聚焦在

靶向调控细胞焦亡的介导因子或作用通路抑制神经细胞焦亡,进而减少 IS 后脑组织损伤。

#### 3.1 中药提取物

曾冠文<sup>[28]</sup>研究表明,大鼠急性 IS 后细胞焦亡的经典途径被激活,丹酚酸 A 能抑制细胞焦亡相关因子 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达,并通过减少神经细胞焦亡和抑制胶质细胞激活,发挥神经保护作用。ZHU 等<sup>[29]</sup>发现,莲子心主要成分甲基莲心碱能显著抑制缺血缺氧模型大鼠脑组织中细胞焦亡相关蛋白 Caspase-1、ASC、GSDMD、IL-18 和 IL-1 $\beta$  的表达,从而减轻神经炎症和氧化应激损伤。TANG 等<sup>[30]</sup>研究表明,黄芪甲苷和三七总皂苷单独或联合应用均能显著降低 CIRI 大鼠大脑皮质神经功能缺损评分和脑梗死体积,并下调与细胞焦亡相关的 NLRP3 炎性蛋白表达水平,对 CIRI 具有保护作用。另有同类研究表明,黄芪甲苷是通过激活 Nrf2 抑制了 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路介导的细胞焦亡激活,从而减轻 CIRI<sup>[31]</sup>。ZHENG 等<sup>[32]</sup>发现,黄芩苷可以逆转脑缺血大鼠脑组织中细胞焦亡相关蛋白的高表达,通过 AMPK 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡,从而减轻 CIRI 所致的神经功能损害。

ZHANG 等<sup>[33]</sup>研究表明,天麻素能明显减轻 CIRI 模型大鼠脑组织损伤,其作用机制与调节 lncRNA

NEAT1/miR-22-3p轴,下调细胞焦亡相关蛋白NLRP3、Caspase-1和炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-18的表达有关。RAN等<sup>[34]</sup>研究发现,姜黄素可以改善大鼠中动脉闭塞再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R)模型小鼠脑白质损伤并促进感觉运动功能恢复,这一神经保护作用通过其抑制NF- $\kappa$ B信号传导和NLRP3炎症小体激活,从而减轻小胶质细胞焦亡来实现。与姜黄素类似,黄连素通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路和细胞焦亡相关因子IL-1 $\beta$ 、IL-18的表达减轻神经细胞焦亡,进而发挥CIRI保护作用<sup>[35]</sup>。李洁等<sup>[36]</sup>研究表明,川芎嗪能够显著改善CIRI大鼠神经功能缺损症状,并防止脑梗死体积继续扩大,减少促炎因子NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、ASC、GSDMD的表达,对缺血半暗带脑组织具有明确的保护作用,而这些干预作用可能与川芎嗪抑制小胶质细胞内细胞焦亡的发生有关。中药提取物干预细胞焦亡的介导因子详见表1。

表1 中药提取物干预细胞焦亡的介导因子

中药提取物	作用介导因子	文献来源
丹参酚酸A	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18	[28]
甲基莲心碱	Caspase-1、ASC、GSDMD、IL-18、IL-1 $\beta$	[29]
黄芪甲苷	NLRP3炎症蛋白、Caspase-1、GSDMD	[30,31]
三七总皂苷	NLRP3炎症蛋白	[30]
黄芩苷	NLRP3炎症蛋白	[32]
天麻素	NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18	[33]
姜黄素	NLRP3炎症蛋白	[34]
黄连素	IL-1 $\beta$ 、IL-18	[35]
川芎嗪	NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、ASC、GSDMD	[36]

### 3.2 中药复方

WANG等<sup>[37]</sup>研究显示,桃红四物汤可以显著降低MCAO/R大鼠细胞焦亡相关蛋白NLRP3、Caspase-1、ASC以及GSDMD的表达水平,并通过减少NLRP3炎症小体的活化,抑制细胞焦亡及神经炎症反应来发挥脑保护作用。益气活血方是当代医家治疗IS的自拟方,其组方思想源于补阳还五汤,临床疗效确切<sup>[38]</sup>。江利敏等<sup>[39]</sup>研究发现,与模型组相比,低、高剂量益气活血方均可降低IS大鼠缺血半暗带中细胞焦亡相关蛋白Caspase-1、Caspase-11、GSDMD、IL-1 $\beta$ 及IL-18的相对表达量,大鼠脑组织炎症渗出、水肿程度明显减轻,细胞形态、神经元空泡变性也得到改善。ZHANG等<sup>[40]</sup>研究发现,瓜蒌

桂枝颗粒能抑制脑缺血后氧糖剥夺和再灌注(oxygen glucose deprivation and reperfusion, OGD/R)诱导的细胞焦亡,提高神经细胞存活率,减少炎症因子IL-18和IL-1 $\beta$ 的产生,并下调细胞焦亡标志物NLRP3、ASC和Caspase-1的表达水平,从而减轻OGD/R导致的脑损伤。

WANG等<sup>[41]</sup>研究发现,通心络抑制了由Caspase-11/GSDMD途径激活介导的星形胶质细胞焦亡,不仅下调了NLRP3、IL-1 $\beta$ 的表达水平,还明显减轻了相关的神经炎症反应,对缺血性脑组织有明确的保护作用。人参-当归是治疗气虚血瘀型中风常用的经典药对,临床疗效显著。HU等<sup>[42]</sup>研究发现,人参-当归可显著抑制大鼠中动脉闭塞大鼠NLRP3炎症小体激活和小胶质细胞焦亡,缓解脑缺血损伤,其抑制作用与经典的NLRP3炎症小体抑制剂MCC950相当。此外,在体外实验中,人参-当归的主要活性成分可通过抑制DRP1介导的线粒体分裂抑制OGD/R诱导的NLRP3炎症小体激活和细胞焦亡。王栋等<sup>[43]</sup>采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导小胶质细胞BV2细胞焦亡后,BV2细胞活性明显降低,IL-1 $\beta$ 、Caspase-1、TNF- $\alpha$ 及NLRP3表达水平显著升高,而脑心通醇提取物干预后,上述蛋白表达水平均显著降低,表明脑心通能明显抑制LPS诱导的小胶质细胞焦亡,其作用机制与NLRP3/Caspase-1通路密切相关。范俊逸等<sup>[44]</sup>通过使用龙蛭汤对MCAO模型大鼠进行干预后发现,龙蛭汤可以显著降低CIRI大鼠神经功能缺损评分、脑梗死体积百分比以及脑组织结构损伤程度,其可能的作用机制与龙蛭汤下调细胞焦亡相关蛋白Caspase-1和IL-18的表达有关。中药复方干预细胞焦亡的介导因子详见表2。

表2 中药复方干预细胞焦亡的介导因子

中药复方	作用介导因子	文献来源
桃红四物汤	NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD	[37]
益气活血方	Caspase-1、Caspase-11、GSDMD、IL-1 $\beta$ 、IL-18	[39]
瓜蒌桂枝颗粒	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-18、IL-1 $\beta$	[40]
通心络	Caspase-11、GSDMD、NLRP3、IL-1 $\beta$	[41]
人参-当归	NLRP3炎症蛋白	[42]
脑心通	NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$	[43]
龙蛭汤	Caspase-1、IL-18	[44]

### 3.3 针灸

针灸治疗 IS 及其后遗症疗效显著已成业内共识,大量研究显示针刺干预 IS 的作用机制与抑制脑组织中炎性蛋白表达量进而减轻炎症反应有关。其中,不乏针刺通过调控细胞焦亡相关炎性因子干预 IS 的研究。

刘孜琦等<sup>[45]</sup>通过电针“百会”“内关”干预 CIRI 模型大鼠后发现,与模型组相比,电针组可显著降低大鼠神经功能缺损评分,降低脑组织中细胞焦亡相关因子 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  的表达水平。罗敷等<sup>[46]</sup>选取“百会”“人中”穴,采用 15 Hz/1 mA 的连续波电针干预 CIRI 模型大鼠 5 d 后,大鼠神经功能得到显著改善,脑梗死体积也相应减小,其发挥的神经保护作用可能是通过下调脑脊液炎症因子 IL-6、IL-18 以及缺血脑组织细胞焦亡底物蛋白 GSDMD 的表达来实现。董苗苗等<sup>[47]</sup>选取 CIRI 模型大鼠“合谷”“尺泽”“三阴交”“足三里”穴位进行电针干预,相较模型组,电针组 CIRI 模型大鼠脑梗死体积显著减少,神经缺损症状也相应减轻。根据该实验结果分析,电针干预 CIRI 模型大鼠所起到的脑保护作用可能与减少小胶质细胞激活、下调 NLRP3/Caspase-1 表达以及抑制 CIRI 后的神经元细胞焦亡有关。刘昱麟等<sup>[48]</sup>发现,眼针疗法能够抑制 CIRI 模型大鼠缺血半暗带炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 及细胞焦亡相关蛋白 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达水平,减少细胞焦亡的发生并发挥抗炎作用。CAI 等<sup>[49]</sup>研究发现,电针“尺泽”“合谷”“三阴交”“足三里”能降低 CIRI 模型大鼠神经功能缺损评分,缩小脑梗死体积,改善神经细胞损伤程度,并能抑制 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 GSDMD 蛋白表达。以上结果提示,电针可能是通过减少 CIRI 后 Caspase-1 介导的神经元细胞焦亡和炎症反应而发挥神经保护作用。严年文等<sup>[50]</sup>研究发现,电针“百会”“神庭”可减轻 MCAO/R 模型大鼠神经功能损伤,调低细胞焦亡相关因子 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  的表达,而使用褪黑素抑制剂 Luzindole 后,上述结果发生逆转。该研究提示,电针“百会”“神庭”发挥的脑保护作用机制可能和调控内源性褪黑素分泌,抑制 NLRP3/Caspase-1 介导的细胞焦亡有关。针灸干预细胞焦亡的介导因子详见表 3。

表 3 针灸干预细胞焦亡的介导因子

针灸	作用介导因子	文献来源
电针百会、内关	NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$	[45]
电针百会、人中	GSDMD、IL-18	[46]
电针合谷、尺泽、三阴交、足三里	NLRP3、Caspase-1	[47]
眼针疗法	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-18、IL-1 $\beta$	[48]
电针合谷、尺泽、三阴交、足三里	NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、GSDMD	[49]
电针百会、神庭	NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$	[50]

## 4 总结与展望

细胞焦亡为阐明 IS 的发生发展机制提供了新的科学依据。本文经过对现有文献梳理,发现大量证据表明细胞焦亡的关键介导因子是中医药防治 IS 的潜在重要靶点。无论是中药提取物/中药复方,还是针刺/电针疗法,均能够通过抑制 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 或 ASC 等蛋白的表达,调控细胞焦亡而发挥治疗作用,这为中医药防治 IS 提供了新的理论依据。但目前中医药调控细胞焦亡通路治疗 IS 的研究仍存在以下问题:(1)中药复方成分复杂,针刺作用路径广泛,是抑制单一靶点/通路,还是抑制多靶点/通路来调控细胞焦亡相关蛋白进而发挥治疗作用,目前仍缺乏精准的科学依据。(2)当前关于中医药调控细胞焦亡治疗 IS 的分子机制研究中,焦点多集中在 NLRP3 炎症小体和 Caspases 家族上,对其他关键分子机制的研究较少,有待后期进一步深入研究。总之,中医药防治 IS 具有十分重要的作用,相信未来在新技术与多学科的交叉融合下,中医药调控细胞焦亡防治 IS 的作用机制将会得到进一步阐明,防治 IS 的中医药新药及新技术的研发也将获得更多新突破。

## 参考文献

- [1] FEIGIN V L, BRAININ M, NORRVING B, et al. World stroke organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022[J]. International Journal of Stroke, 2022, 17(1): 18-29.
- [2] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 194-195.
- [3] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis[J]. Annual Review of Immunology, 2020, 38: 567-595.

- [4] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: Mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 128.
- [5] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends in Microbiology*, 2001, 9(3): 113–114.
- [6] FRIEDLANDER A M. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1986, 261(16): 7123–7126.
- [7] BERGSBAKEN T, FINK S L, COOKSON B T. Pyroptosis: Host cell death and inflammation[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2009, 7(2): 99–109.
- [8] 唐琼燕, 陈勇军. 细胞焦亡与脑卒中关系的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(4): 493–496.
- [9] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2018, 25(3): 486–541.
- [10] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352–1364.
- [11] SHI J J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660–665.
- [12] LISTON A, MASTERS S L. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(3): 208–214.
- [13] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(7): 407–420.
- [14] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(13): 3328.
- [15] MUÑOZ-PLANILLO R, KUFFA P, MARTÍNEZ-COLÓN G, et al. K<sup>+</sup> efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter[J]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1142–1153.
- [16] MURAKAMI T, OCKINGER J, YU J J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(28): 11282–11287.
- [17] 胡海洋, 肖凤, 肖智勇, 等. 缺氧复氧诱导神经细胞焦亡的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2020, 36(6): 693–696.
- [18] MOON J S, NAKAHIRA K, CHUNG K P, et al. NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(9): 1002–1012.
- [19] GURUSWAMY R, ELALI A. Complex roles of microglial cells in ischemic stroke pathobiology: New insights and future directions[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(3): 496.
- [20] YE A Q, LI W T, ZHOU L, et al. Targeting pyroptosis to regulate ischemic stroke injury: Molecular mechanisms and pre-clinical evidences[J]. *Brain Research Bulletin*, 2020, 165: 146–160.
- [21] BARRINGTON J, LEMARCHAND E, ALLAN S M. A brain in flame; do inflammasomes and pyroptosis influence stroke pathology?[J]. *Brain Pathology*, 2017, 27(2): 205–212.
- [22] DONG Z F, PAN K, PAN J R, et al. The possibility and molecular mechanisms of cell pyroptosis after cerebral ischemia[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2018, 34(6): 1131–1136.
- [23] DATTA A, SARMAH D, MOUNICA L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy[J]. *Translational Stroke Research*, 2020, 11(6): 1185–1202.
- [24] POH L, KANG S W, BAIK S H, et al. Evidence that NLRP3 inflammasome mediates apoptotic and pyroptotic microglial death following ischemic stroke[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019, 75: 34–47.
- [25] ZENG X, ZHANG Y D, MA R Y, et al. Activated Drp1 regulates p62-mediated autophagic flux and aggravates inflammation in cerebral ischemia-reperfusion via the ROS-RIP1/RIP3-exosome axis[J]. *Military Medical Research*, 2022, 9(1): 25.
- [26] 余颜, 胡雨琴, 张荆, 等. 细胞焦亡参与脑缺血再灌注损伤的初步研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(8): 1379–1386.
- [27] 王珊珊, 吴远华. 中医药防治缺血性脑卒中的现代分子生物学研究进展[J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(22): 113–116.
- [28] 曾冠文. 丹参酚酸 A 对缺血性脑卒中后细胞焦亡的经典途径的作用研究[D]. 广州: 暨南大学, 2021.
- [29] ZHU J J, YU B Y, HUANG X K, et al. Neferine protects against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats by suppressing NLRP3-mediated inflammasome activation[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 6654954.
- [30] TANG B, SHE X, DENG C Q. Effect of the combination of astragaloside IV and Panax notoginseng saponins on pyroptosis and necroptosis in rat models of cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(4): 1123.
- [31] XIAO L, DAI Z W, TANG W J, et al. Astragaloside IV alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury through NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis inhibition via activating Nrf2[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 9925561.
- [32] ZHENG W X, HE W Q, ZHANG Q R, et al. Baicalin inhibits NLRP3 inflammasome activity via the AMPK signaling pathway

- to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Inflammation*, 2021, 44(5): 2091-2105.
- [33] ZHANG H S, OUYANG B, JI X Y, et al. Gastrodin alleviates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting pyroptosis by regulating the lncRNA NEAT1/miR-22-3p axis[J]. *Neurochemical Research*, 2021, 46(7): 1747-1758.
- [34] RAN Y Y, SU W, GAO F H, et al. Curcumin ameliorates white matter injury after ischemic stroke by inhibiting microglia/macrophage pyroptosis through NF- $\kappa$ B suppression and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 1552127.
- [35] ZHAO Y N, LI Z K, LU E R, et al. Berberine exerts neuroprotective activities against cerebral ischemia/reperfusion injury through up-regulating PPAR- $\gamma$  to suppress NF- $\kappa$ B-mediated pyroptosis[J]. *Brain Research Bulletin*, 2021, 177: 22-30.
- [36] 李洁, 马贤德. 川芎嗪抑制 CIRI 大鼠小胶质细胞活化发挥抗炎作用机制的实验研究[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(9): 759-765.
- [37] WANG M M, LIU Z Q, HU S S, et al. Taohong Siwu Decoction ameliorates ischemic stroke injury via suppressing pyroptosis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 590453.
- [38] 苗彦永, 何金波, 秦程高, 等. 中医益气活血方治疗脑卒中恢复期临床疗效及对神经功能和血清 NSE 水平影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 162-165.
- [39] 江利敏, 刘向哲, 桑锋, 等. 益气活血法通过抑制细胞焦亡减轻缺血性脑中风急性期大鼠脑组织炎症[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(1): 152-158.
- [40] ZHANG Y Q, WANG H Y, LI H, et al. Gualou Guizhi Granule protects against OGD/R-induced injury by inhibiting cell pyroptosis via the PI3K/akt signaling pathway[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021: 6613572.
- [41] WANG B, LYU Z K, CHAN Y J, et al. Tongxinluo exerts inhibitory effects on pyroptosis and amyloid- $\beta$  peptide accumulation after cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021: 5788602.
- [42] HU J, ZENG C, WEI J, et al. The combination of Panax ginseng and Angelica sinensis alleviates ischemia brain injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and microglial pyroptosis[J]. *Phytomedicine*, 2020, 76: 153251.
- [43] 王栋, 苏晓慧, 戚明珠, 等. 脑心通调控 NLRP3/Caspase-1 通路抑制脂多糖诱导的 BV2 细胞焦亡[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(10): 29-34.
- [44] 范俊逸, 陈永斌, 刘启华, 等. 龙蛭汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后 Caspase-1 和 IL-18 蛋白表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(4): 518-522.
- [45] 刘孜琦, 聂妍琦, 傅旖灵, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨电针对脑缺血再灌注损伤大鼠细胞焦亡的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(10): 84-89.
- [46] 罗敷, 封蔚彬, 刘丹妮, 等. 电针“百会”“人中”对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑脊液炎症因子及皮质缺血区脑组织 GSDMD 表达的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(2): 164-168.
- [47] 董苗苗, 赖涵, 李曼玲, 等. 电针干预脑缺血再灌注损伤模型大鼠核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3/半胱天冬氨酸蛋白酶 1 表达的变化[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(5): 749-755.
- [48] 刘昱麟, 马贤德, 宋采秋, 等. 眼针对 CIRI 大鼠抗焦亡作用的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(24): 2964-2970.
- [49] CAI L, YAO Z Y, YANG L, et al. Mechanism of electroacupuncture against cerebral ischemia-reperfusion injury: Reducing inflammatory response and cell pyroptosis by inhibiting NLRP3 and caspase-1 [J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2022, 15: 822088.
- [50] 严年文, 阮甦, 王芳, 等. 电针调控褪黑素-核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体抑制细胞焦亡减轻脑缺血大鼠脑缺血损伤[J]. *针刺研究*, 2023, 48(3): 233-239.

(本文编辑 贺慧娥)