

细胞焦亡及炎症小体与认知功能障碍相关疾病关系的研究进展

王曦 王晓冬 邱颐

010030 呼和浩特, 内蒙古医科大学研究生学院(王曦); 010030 呼和浩特, 内蒙古医科大学第二附属医院麻醉科(王晓冬、邱颐)

通信作者: 邱颐, Email: qy15947358421@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.01.011

【摘要】 细胞焦亡是一种由病原体感染或非感染因素刺激而引起的与炎症反应密切相关的细胞程序性死亡形式, 是机体主要的先天性免疫防御机制之一。细胞焦亡参与机体多种系统疾病的发生及发展, 目前的研究以认知功能障碍相关疾病较为深入, 例如阿尔兹海默病、血管性认知障碍、围术期神经认知障碍等。炎症小体在细胞焦亡信号通路中发挥关键作用。现对细胞焦亡的机制及其在认知功能障碍中的影响以及作用进行综述, 旨在为预防及治疗认知功能障碍疾病提供靶点, 为相关课题研究提供思路。

【关键词】 细胞焦亡; 炎性小体; 阿尔兹海默病; 血管性认知障碍; 围术期神经认知障碍; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160221)

Research progress on the relationship between pyroptosis, inflammasome and cognitive dysfunction related diseases

Wang Xi, Wang Xiaodong, Qiu Yi

Graduate College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China (Wang X); Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China (Wang XD, Qiu Y)

Corresponding author: Qiu Yi, Email: qy15947358421@163.com

【Abstract】 Pyroptosis is a form of programmed cell death, which is closely related to inflammatory responses and is caused by pathogen infection or non-infectious factors. It is one of the main innate immune defense mechanisms of the body. Pyroptosis is involved in the occurrence and development of various systemic diseases in the body. The current research is more in-depth in cognitive dysfunction related diseases, such as Alzheimer disease, vascular cognitive impairment, and perioperative neurocognitive disorders. The inflammasome plays a key role in the pyroptosis signaling pathway. In this paper, the mechanism of pyroptosis and its role and impact on cognitive dysfunction are reviewed, aiming to provide targets for the prevention and treatment of cognitive dysfunction, and provide ideas for related research.

【Key words】 Pyroptosis; Inflammasome; Alzheimer disease; Vascular cognitive impairment; Perioperative neurocognitive disorders; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82160221)

细胞死亡是所有生命体的基本生理过程, 对调节机体内细胞的增殖和分化水平、维持内环境稳态至关重要。在传统意义方面, 细胞死亡可根据是否受程序性调控分为程序性死亡和非程序性死亡, 非程序性细胞死亡即为细胞坏死, 而程序性细胞死亡称为细胞凋亡。近年来, 对于细胞死亡的研究得到进一步发展, 程序性细胞死亡可根据信号通路的不

同呈现裂解性死亡和非裂解性死亡两种形式, 非裂解形式死亡即为凋亡, 而程序性裂解性细胞死亡又包括程序性坏死以及细胞焦亡^[1-2]。目前, 细胞焦亡作为一种与炎症反应密切相关的细胞死亡形式, 逐渐成为研究热点。诸多证据表明, 细胞焦亡不仅会导致局部炎症反应, 还会引起炎症反应的级联放大^[3]。细胞焦亡参与机体多种疾病的发生、发展过

程,例如感染性疾病、神经系统疾病、心血管疾病、代谢性疾病以及炎症免疫性疾病等,其中对参与神经系统疾病的研究较为深入,且大多与认知功能障碍疾病相关,例如AD、血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)以及围术期神经认知障碍(periooperative neurocognitive disorders, PND)等^[4]。现就细胞焦亡机制、细胞焦亡在认知功能障碍相关疾病中的影响以及作用展开综述。

一、细胞焦亡概述及机制

细胞焦亡是一种由感染或非感染因素引起的,与炎症密切相关的,由基因调控发生的细胞程序性死亡形式,于1992年由Zychlinsky等^[5]在观察志贺菌感染宿主巨噬细胞引起巨噬细胞裂解时发现,并由邵峰等将其定义为Gasdermin家族介导的细胞程序性死亡^[6]。细胞焦亡是一种促炎类型的调节性细胞死亡方式,其发生、发展过程依赖于半胱天冬酶(caspase)发挥作用,特征在于Gasdermin D(GSDMD)介导的细胞膜孔形成、细胞肿胀和快速溶解,随后释放大量炎症介质,如IL-1 β 、IL-18等^[7],从而引起级联扩大的炎症反应。细胞焦亡途径主要包括caspase-1介导的经典焦亡途径、caspase-4/5/11介导的非经典焦亡途径以及近期研究发现的由caspase-8通过切割Gasdermin E(GSDME)介导的细胞焦亡途径等。

1. 细胞焦亡经典途径:(1)炎症小体。炎症小体是细胞质中存在的具有广泛生物活性的大型多蛋白复合物,是由Nod样受体(NOD-like receptor, NLR)家族成员与PYHIN(PYRIN domain and HIN domain-containing)家族成员形成的轮状结构体。其结构由特定细胞质传感器即模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)以及半胱天冬酶1前体(pro-caspase-1)3个部分组成^[8]。参与识别多种刺激物的PRRs主要有4个类别,分别为Toll样受体、NLR、RIG-I样受体和C型凝集素受体。炎症小体的活化是诱发细胞焦亡经典途径的必要条件之一。PRRs识别不同病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)或损伤相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMP),通过ASC与pro-caspase-1结合,形成具有活性的caspase-1,诱导细胞焦亡。(2)细胞焦亡经典途径机制。经典的细胞焦亡途径由caspase-1介导,促进细胞焦亡经典途径的两个必要条件是炎症小体的活化和促炎因子IL-1 β 和IL-18的剪切成熟,可激活caspase-1的炎性小体主

要有核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1(NLR pyrin domain containing 1, NLRP1)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLR pyrin domain containing 3, NLRP3)、NLRC4炎症小体(NLR family, CARD domain containing 4, NLRC4)、黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)等^[9]。目前,研究较为深入的炎性小体为PRRs家族中的NLRP3。当机体受到外源性或内源性PAMP或DAMP时,PRRs接收刺激信号,ASC招募pro-caspase-1形成炎症小体,活化的炎症小体激活pro-caspase-1产生具有生物活性的caspase-1。caspase-1剪切炎性因子前体,形成IL-1 β 、IL-18等促炎因子,同时剪切GSDMD,介导细胞膜膜孔形成。细胞渗透压发生改变,细胞肿胀破裂,大量炎症因子释放,引发细胞焦亡,并形成级联扩大的炎症反应^[10]。

2. 细胞焦亡非经典途径:非经典的细胞焦亡途径大多由革兰阴性细菌细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激引起^[11],细胞质内的LPS可直接结合caspase-4/5/11,导致caspase-4/5/11的激活,活化的caspase-4/5/11切割GSDMD蛋白,形成GSDMD-N,介导膜孔形成,触发细胞焦亡^[6, 12]。有研究显示,非经典细胞焦亡通路可引起K⁺外流,而K⁺外流会激活炎性小体NLRP3,从而引起经典途径焦亡的激活。两种主要焦亡通路相互交联,加速细胞炎症性死亡进程^[13]。

3. 其他相关细胞焦亡途径: Sarhan等^[14]在模拟耶尔森菌感染小鼠巨噬细胞引起细胞死亡的过程中发现, caspase-8可被活化并通过切割GSDMD与GSDME驱动焦亡过程。caspase-8作为细胞凋亡启动因素参与凋亡过程,并使得细胞凋亡、程序性坏死以及细胞焦亡之间相互串扰。各型细胞死亡因交联因素存在,值得进一步深入研究。

二、细胞焦亡及炎性小体与AD的关系

AD是一种起病隐匿并呈进行性发展的神经系统退行性疾病,患者对于日常活动的思考能力和自主独立性下降,发病后期会严重影响患者的生活质量。关于AD发病机制的假说种类较多,但相对集中于出现 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)斑块沉积、形成由过度磷酸化Tau蛋白组成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)以及神经炎症、神经元丢失等^[15],且各发病原因相互交联,共同诱导AD的发生。

1. 细胞焦亡及炎性小体与A β 聚集、Tau蛋白过度磷酸化:近年来发现, A β 聚集以及Tau蛋白过度磷酸化与细胞焦亡关系密切, A β 聚集可激活

细胞焦亡,而细胞焦亡的发生又可促进A β 聚集与Tau蛋白过度磷酸化的进程^[16]。Han等^[17]通过应用LPS和尼日利亚菌素诱导小鼠皮层神经元细胞(mice cortical neurons, MCNs)焦亡作为阳性对照,应用A β_{1-42} 干预实验,验证了A β_{1-42} 可增加细胞通透性、促进乳酸脱氢酶的释放并诱导MCNs焦亡;相反,抑制细胞焦亡可减弱沉积物质对神经细胞的毒性作用,从而缓解疾病进展。介导细胞焦亡的不同炎性小体在导致A β 沉积中均可发挥作用。有研究表明,NLRP1在AD患者及动物大脑神经元细胞以及少突胶质细胞中高表达,NLRP1沉默质粒导入AD转基因小鼠可降低caspase-1水平,改善小鼠认知功能障碍^[18]。NLRP3作为目前研究较为深入且最重要的炎性小体之一,在多种神经退行性疾病包括AD中起致病作用^[19]。NLRP3在A β 斑块的形成和进展过程以及tau诱导NFTs形成的病理机制中发挥关键作用,这在转基因小鼠研究中得到证实^[20]。Dempsey等^[21]的研究发现,应用NLRP3抑制剂MCC950对细胞焦亡信号通路进行抑制,可减少A β 聚集;同样以NLRP3为靶点,Lonnemann等^[22]应用OLT1177药物抑制通路后,小胶质细胞的活性降低,A β 斑块数量减少,小鼠认知功能得到改善。由此可见,细胞焦亡可能是A β 聚集的病理机制之一并参与AD认知障碍的发生、发展。

2.细胞焦亡及炎性小体与神经炎症、神经元丢失:神经炎症和神经细胞丢失同样在AD的发病机制中发挥重要作用,且与A β 聚集交联,共同促进AD进展。DAMP如A β 、细胞外ATP和细胞碎片(如循环中mtDNA)的释放,可与NLRP3相互作用,通过过度产生和释放促炎细胞因子和反应性氧氮产物形成氧化环境和神经炎症环境。此外,衰老细胞中的线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)和衰老相关分泌表型因子会导致邻近细胞老化,从而产生促炎因子,最终导致细胞焦亡、凋亡和神经炎症。进一步的研究证明,NLRP3炎性小体可能通过调节神经炎症成为AD的重要治疗分子靶点^[23]。炎性小体NLRC4在AD的发病机制中也有相关作用。Karkhah等^[24]提出,在Wistar大鼠AD实验模型中,NLRC4炎性小体含量以及与NLRC4相关的IL-1 β 、caspase-1和p-Tau等物质的产生相较于对照组有明显增加。研究学者认为,这可能与AD的神经炎症以及记忆障碍的发生有关;进一步通过下调NLRC4表达,发现A β 沉积相对减少,认知障碍水平得到改善,证明了上述猜想^[25]。小胶质细胞炎性激活、

A β 沉积与其他炎性小体如AIM2相关,但其具体机制还在进一步研究中。综上证据表明,细胞焦亡与相关炎性小体在AD的发生、发展过程中发挥重要作用,抑制细胞焦亡通路可能为治疗及预防AD提供新靶点。

三、细胞焦亡、炎性小体与VCI的关系

VCI是由各种脑血管疾病危险因素以及显性和非显性脑血管病引起的以认知功能损害为主要临床症状的综合征,发病过程呈慢性进行性,严重者可进展为血管性痴呆(vascular dementia, VD)。VCI引发的VD占有痴呆诊断的20%~40%,慢性脑灌注不足(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)相关脑血管病理学是VCI的重要因素之一,且与神经退行性病理学具有相加或协同的相互作用。由各种病因引起的VCI在细胞层面大多是由于离子失衡、氧化应激等在脑细胞中启动胶质细胞激活、血-脑脊液屏障功能障碍、神经细胞丢失以及白质病变(white matter lesions, WMLs)等多种病理机制而引发认知障碍表现,并可伴随细胞焦亡而加速病情进展。

1.细胞焦亡及炎性小体与小胶质细胞的激活:小胶质细胞是介导神经炎症和组织损伤的关键角色。小胶质细胞中NLRP1、NLRP3、NLRC4和AIM2等炎性小体的基因表达在所有类型脑细胞中占比最高,进而其细胞焦亡的发生率较高。在VCI期间,小胶质细胞可能通过NLRP3和AIM2炎症体的参与促进炎症和非炎症反应。Poh等^[26]通过建立CCH引发的VCI小鼠模型研究VCI发病信号通路,首次证实AIM2炎症体信号介导IL-1 β 的产生,并引起程序性焦亡途径激活,且在CCH后期发现NLRP1和NLRP3炎性小体受体的蛋白表达水平显著高于对照组,进而引发caspase-1以及caspase-8的活化水平明显升高,加重细胞焦亡。Su等^[27]的研究发现,CCH可诱导小胶质细胞过度激活和ROS积聚,促进NLRP3-caspase-1细胞焦亡经典通路的激活,增强IL-1 β 的释放,加剧认知障碍发展;而通过药物抑制NLRP3亦可减轻小胶质细胞激活,进一步从反面证明了该理论的真实性的。

2.细胞焦亡及炎性小体与血脑屏障功能障碍:血-脑脊液屏障功能障碍是VCI的重要病理机制之一,血-脑脊液屏障是脑血管和脑组织之间的功能屏障,血-脑脊液屏障通透性增加可导致神经炎症以及神经系统功能障碍,而神经炎症又可加重血-脑脊液屏障功能失调,两者相互促进,关系密切。有研究表明,IL-1 β 和IL-18促进细胞外间隙

趋化因子以及内皮细胞黏附分子的表达,诱导免疫细胞释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),加重血-脑脊液屏障障碍^[28]。细胞焦亡是促进IL-1 β 和IL-18等炎症因子分泌并引起级联扩大炎症反应的重要途径,因此可能是导致神经炎症加重并引发血-脑脊液屏障功能障碍的重要原因。在Liang等^[28]研究caspase-1在永久性大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠血-脑脊液屏障功能障碍中的作用中表明,MCAO诱导的大鼠脑损伤后caspase-1的表达上调,VX-765对caspase-1进行药理抑制可阻断缺血引发焦亡通路激活,降低相关因子caspase-1、NLRP3、GSDMD、IL-1 β 和IL-18的表达水平,增加缺血边缘周细胞的包裹率,减少伊文思蓝和MMPs的渗漏,上调紧密连接和金属蛋白酶组织抑制物的水平,改善血-脑脊液屏障功能障碍以及血管损伤引起的认知障碍。Bellu等^[29]在缺血性脑血管病所导致的认知障碍研究中应用NLRP3抑制剂进行干预,发现NLRP3炎症体可激活脑内皮细胞炎症信号级联和细胞焦亡,这可能是导致血-脑脊液屏障破坏的重要致病效应因子。近期的研究发现,NLRP3和AIM2基因敲除可减轻脑缺血损伤后的血-脑脊液屏障损伤及神经认知功能障碍程度^[30-31],由此可以说明细胞焦亡经典通路在各种原因包括CCH在内的引起血-脑脊液屏障功能障碍的机制中发挥重要作用,对炎症小体进行靶控治疗可能是未来治疗血-脑脊液屏障损伤的重要手段,也是预防及治疗VCI进展的重要靶点。

3. 细胞焦亡及炎性小体与WMLs: 神经元丢失、神经细胞脱髓鞘以及WMLs等在VCI的发病过程中扮演着重要的角色,而此类神经系统病理改变与氧化应激损伤引起的神经炎症密不可分。研究表明,炎性小体激活引起的细胞焦亡可引发中枢神经系统炎症放大反应。当DAMPs通过NLR家族启动炎症体信号通路时,激活关键效应蛋白如caspase-1和caspase-8,同时裂解caspase-3,导致细胞凋亡、细胞焦亡以及继发性坏死^[32]。同样,在缺血、缺氧等刺激条件下可激活caspase-11,介导非经典焦亡通路,共同裂解GSDMD,引起神经元丢失^[33]。大量IL-1 β 和IL-18的释放加重神经细胞脱髓鞘;相反,减少相关炎症因子的释放可保护髓鞘完整性,减少WMLs。研究表明,在对AIM2基因敲除小鼠的大脑皮质和海马区进行检测,其神经元和小胶质细胞的炎症活性降低,细胞丢失数量减少,神经细胞脱髓鞘程度减轻;通过药物干预或转基因动物模型抑制

caspase-1活化和IL-1 β 的产生可减少脑白质病变,进而减轻VCI症状^[34]。进一步研究发现,姜黄素可部分抑制NLRP3信号通路,减轻缺血性脑卒中所致的白质病变,改善认知功能^[35]。这些证据证明,细胞焦亡炎症小体信号通路可能在脑白质病变形成的过程中起致病作用,参与VCI的发生、发展。

四、细胞焦亡及炎性小体与PND的关系

PND包括术前已存在的意识障碍、术后认知障碍以及术后谵妄,主要指老年患者在手术以及麻醉后出现注意力、集中力、理解能力、沟通能力等方面的障碍并伴随记忆力的减退,是老年人手术后常出现的中枢神经系统并发症之一。有关其病理机制的假说主要包括神经系统炎症、A β 沉积、胆碱能神经系统功能减退、氧化应激损伤等,且各机制联系密切,共同加重PND的进展。

1. 细胞焦亡及炎性小体与神经系统炎症: 神经炎症是目前被认为在PND病理机制中最为重要的一部分。手术及麻醉可引起全身系统性炎症反应,免疫系统的过度激活引发细胞因子瀑布级联反应,释放大量的IL-1 β 、IL-6、IL-18等炎症因子并损伤神经细胞;损伤的神经细胞释放大量的细胞内容物而进一步加重炎症反应,打破中枢免疫系统平衡稳态。近年来的研究发现,细胞焦亡作为一种炎症死亡过程,是中枢神经系统炎症发生的重要因素之一,引起中枢炎症反应级联扩大,通过直接或间接等方式影响患者的认知功能,引发PND。Zuo等^[36]发现,麻醉和手术会导致线粒体功能障碍和形态异常,激活NLRP3,引起焦亡;并下调老年小鼠海马突触完整性相关蛋白,从而导致行为测试中的学习和记忆缺陷。同样地,Que等^[37]建立了异氟醚暴露诱发的PND老年大鼠模型,并给予NLRP3炎症小体抑制剂,证明抑制细胞焦亡相关通路可能缓解PND大鼠中枢炎症反应,减轻脑损伤并缓解认知功能障碍。与AD相似,研究者在PND患者神经系统内发现同样有A β 沉积^[38],A β 沉积可激活小胶质细胞和星形胶质细胞,释放大量的炎症因子如IL-1 β 、IL-18、TNF- α 等,加重中枢炎症反应^[39];同时激活NLRP3启动细胞焦亡程序。同样A β 沉积引起的细胞毒性反应可打破细胞离子平衡,K⁺失衡状态可激活炎症小体NLRP1,介导细胞焦亡发生^[40]。中枢炎症通过多种机制交联发挥神经毒性,释放氧自由基、蛋白酶等破坏组织结构,激活炎症小体并启动焦亡程序,级联扩大的炎症反应加重神经认知损伤。

2. 细胞焦亡及炎性小体与胆碱能神经系统功

能减退: 中枢胆碱能神经系统是全身麻醉药的重要靶区之一, 老年患者胆碱能神经系统功能减退、术中药物以及手术刺激加重胆碱能神经抑制, 这可能是导致老年患者术后认知功能障碍发生的原因。胆碱能抗炎通路是机体内重要的抗炎通路之一, 王天海等^[41]应用中枢胆碱能神经活性增强剂对小鼠PND模型进行研究, 发现加强中枢胆碱能神经系统活性可以抑制海马区小胶质细胞活化, 减轻海马区炎症反应, 改善PND发展情况。细胞焦亡作为一种炎症性死亡过程, 同样可受到胆碱能系统抑制。乙酰胆碱在炎症过程中易位到免疫细胞的细胞质中, 细胞内的乙酰胆碱能够与 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)相互作用, 通过阻止线粒体DNA和ROS释放抑制NLRP3炎症小体的活化^[42]。研究人员利用迷走神经刺激激活胆碱能神经系统发现caspase-1表达减少, 焦亡水平降低从而减少炎症反应, 改善神经功能缺损^[43]。PND患者线粒体功能障碍触发了ROS的生成和线粒体DNA释放, 并可能通过依赖线粒体ROS的途径在海马形成NLRP3型炎症复合体, 该过程可能受 $\alpha 7nAChR$ 和自噬的调节。随后, 活化的炎症小体诱导caspase-1酶原激活, 分泌炎症因子, 激活细胞焦亡, 进一步推动炎症发展^[44]。因此, 胆碱能神经-细胞焦亡信号通路可能是PND治疗的潜在药物靶点。

3. 细胞焦亡及炎性小体与氧化应激损伤: 在手术和麻醉的刺激条件下, 机体内环境稳态被打破, 线粒体功能障碍并伴随大量ROS产生。脑组织富含多不饱和脂肪酸, 对氧自由基抵抗能力较弱, 极易受到活性氧损伤, 海马区损伤尤为明显^[45]。氧化应激损伤是引起老年患者神经认知障碍的关键环节, 也是与其他PND病理机制相互交汇的主要路径。氧化应激损伤中引起的线粒体活性氧的释放已被证实可触发NLRP3炎性小体激活, 进而引起细胞焦亡^[46]。近期的研究表明, ROS与炎症小体NLRP3之间相互促进激活, DAMP和PAMP等刺激和损伤作用于细胞, 引起ROS含量上升, 激活炎症小体NLRP3^[47]; 炎症小体NLRP3可能以反馈模式加重线粒体ROS的释放, 促进细胞焦亡的发生。应用NLRP3抑制剂可减少ROS的释放, 但不影响其他刺激因素引起的氧化应激损伤对NLRP3的激活作用^[48]。ROS通过促分裂原活化蛋白激酶和细胞信号调节激酶1/2激活炎症小体, 但SIRT-1等抗氧化剂可限制NLRP3炎症小体的激活, 从而保护炎症小体免受损伤^[49]。ROS与炎症小体NLRP3的联系密

切, ROS/NLRP3焦亡通路在多种疾病发生、发展过程中扮演重要角色, 在PND的胆碱能神经系统减退以及中枢神经系统炎症等病理机制中也发挥重要作用, 而ROS与其他炎症小体如NLRC4、AIM2等所引起细胞焦亡的发生并未明确说明, 有待进一步研究。

五、小结与展望

随着我国人口老龄化形势的日益严峻, 认知功能障碍疾病患病率逐年上升, 给患者家庭带来了沉重负担, 且对社会的危害性日益凸显。因此, 对相关疾病的预防及治疗至关重要。近年来, 研究人员认识到细胞焦亡与认知障碍相关疾病的联系较为密切, 且焦亡通路中的炎性小体是发挥关键作用的信号分子。明确细胞焦亡及炎性小体在各认知障碍疾病中的具体作用机制, 并对其通路进行阻断或抑制, 是未来医务工作者的研究着力点, 进而为认知障碍疾病提供新的预防及治疗靶点, 改善患者预后情况。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为王曦, 论文修订为王晓冬, 邱颐审核

参 考 文 献

- [1] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1106-1121. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.
- [2] Doerflinger M, Deng Y, Whitney P, et al. Flexible usage and interconnectivity of diverse cell death pathways protect against intracellular infection[J]. Immunity, 2020, 53(3): 533-547, e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.07.004.
- [3] 潘少容, 曾克武, 白云. 细胞焦亡研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50(2): 135-140. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2019.02.013.
- [4] Park H, Kam TI, Dawson TM, et al. Poly (ADP-ribose) (PAR)-dependent cell death in neurodegenerative diseases[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2020, 353: 1-29. DOI: 10.1016/bs.iremb.2019.12.009.
- [5] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature, 1992, 358: 167-169. DOI: 10.1038/358167a0.
- [6] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-665. DOI: 10.1038/nature15514.
- [7] McKenzie BA, Dixit VM, Power C. Fieery cell death: pyroptosis in the central nervous system[J]. Trends Neurosci, 2020, 43(1): 55-73. DOI: 10.1016/j.tins.2019.11.005.
- [8] Elliott EI, Sutterwala FS. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly[J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 35-52. DOI: 10.1111/imr.12286.
- [9] Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death[J]. Immunol Rev, 2011, 243(1): 206-214. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x.
- [10] Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9): 673-684. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.05.005.

- [11] Rathinam V, Zhao Y, Shao F. Innate immunity to intracellular LPS[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(5): 527-533. DOI: 10.1038/s41590-019-0368-3.
- [12] Downs KP, Nguyen H, Dorfleutner A, et al. An overview of the non-canonical inflammasome[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 76: 100924. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100924.
- [13] Rühl S, Broz P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K⁺ efflux[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2927-2936. DOI: 10.1002/eji.201545772.
- [14] Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(46): E10888-E10897. DOI: 10.1073/pnas.1809548115.
- [15] Zhao N, Sun C, Zheng M, et al. Amentoflavone suppresses amyloid β_{1-42} neurotoxicity in Alzheimer's disease through the inhibition of pyroptosis[J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117043. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117043.
- [16] Li Y, Xu P, Shan J, et al. Interaction between hyperphosphorylated tau and pyroptosis in forskolin and streptozotocin induced AD models[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109618. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109618.
- [17] Han C, Yang Y, Guan Q, et al. New mechanism of nerve injury in Alzheimer's disease: β -amyloid-induced neuronal pyroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 8078-8090. DOI: 10.1111/jcmm.15439.
- [18] Tan MS, Tan L, Jiang T, et al. Amyloid- β induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(8): e1382. DOI: 10.1038/cddis.2014.348.
- [19] Milner MT, Maddugoda M, Götz J, et al. The NLRP3 inflammasome triggers sterile neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 68: 116-124. DOI: 10.1016/j.coi.2020.10.011.
- [20] Ising C, Venegas C, Zhang S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 669-673. DOI: 10.1038/s41586-019-1769-z.
- [21] Dempsey C, Rubio Araiz A, Bryson KJ, et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- β and cognitive function in APP/PS1 mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 306-316. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.12.014.
- [22] Lonnemann N, Hosseini S, Marchetti C, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 rescues cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(50): 32145-32154. DOI: 10.1073/pnas.2009680117.
- [23] Feng YS, Tan ZX, Wu LY, et al. The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101192. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101192.
- [24] Karkhah A, Saadi M, Pourabdolhossein F, et al. Indomethacin attenuates neuroinflammation and memory impairment in an STZ-induced model of Alzheimer's like disease[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(6): 758-766. DOI: 10.1080/08923973.2021.1981374.
- [25] Saadi M, Karkhah A, Pourabdolhossein F, et al. Involvement of NLRP3 inflammasome through caspase-1 and IL-1 β augments neuroinflammation and contributes to memory impairment in an experimental model of Alzheimer's like disease[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 154: 81-90. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.10.010.
- [26] Poh L, Razak S, Lim HM, et al. AIM2 inflammasome mediates apoptotic and pyroptotic death in the cerebellum following chronic hypoperfusion[J]. *Exp Neurol*, 2021, 346: 113856. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113856.
- [27] Su SH, Wu YF, Lin Q, et al. URB597 protects against NLRP3 inflammasome activation by inhibiting autophagy dysfunction in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 260. DOI: 10.1186/s12974-019-1668-0.
- [28] Liang Y, Song P, Chen W, et al. Inhibition of caspase-1 ameliorates ischemia-associated blood-brain barrier dysfunction and integrity by suppressing pyroptosis activation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 540669. DOI: 10.3389/fncel.2020.540669.
- [29] Bellut M, Papp L, Bieber M, et al. NLRP3 inflammasome inhibition alleviates hypoxic endothelial cell death in vitro and protects blood-brain barrier integrity in murine stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1): 20. DOI: 10.1038/s41419-021-04379-z.
- [30] Ge X, Li W, Huang S, et al. The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2018, 1697: 10-20. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.06.008.
- [31] Gan H, Zhang L, Chen H, et al. The pivotal role of the NLRP3 inflammasome in neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(11): 1807-1818. DOI: 10.1038/s12276-021-00702-y.
- [32] Feng S, Fox D, Man SM. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(18 Pt B): 3068-3080. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.07.002.
- [33] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671. DOI: 10.1038/nature15541.
- [34] Poh L, Fann DY, Wong P, et al. AIM2 inflammasome mediates hallmark neuropathological alterations and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4544-4560. DOI: 10.1038/s41380-020-00971-5.
- [35] Ran Y, Su W, Gao F, et al. Curcumin ameliorates White matter injury after ischemic stroke by inhibiting microglia/macrophage pyroptosis through NF- κ B suppression and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1552127. DOI: 10.1155/2021/1552127.
- [36] Zuo Y, Yin L, Cheng X, et al. Elamipretide attenuates pyroptosis and perioperative neurocognitive disorders in aged mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 251. DOI: 10.3389/fncel.2020.00251.
- [37] Que YY, Zhu T, Zhang FX, et al. Neuroprotective effect of DUSP14 overexpression against isoflurane-induced inflammatory response, pyroptosis and cognitive impairment in aged rats through inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 7101-7113. DOI: 10.26355/eurrev_202006_21704.
- [38] Li Z, Yao S, Cheng M, et al. Evaluation of the effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction through A β and cytokines analysis[J]. *Iran J Pharm Res*, 2021, 20(2): 515-522. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113576.14381.

- [39] Nichols MR, St-Pierre MK, Wendeln AC, et al. Inflammatory mechanisms in neurodegeneration[J]. J Neurochem, 2019, 149(5): 562-581. DOI: 10.1111/jnc.14674.
- [40] Zhang B, Zhang Y, Wu W, et al. Chronic glucocorticoid exposure activates BK-NLRP1 signal involving in hippocampal neuron damage[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 139. DOI: 10.1186/s12974-017-0911-9.
- [41] 王天海, 朱红革, 侯彦深, 等. 增强中枢胆碱能神经系统活性对小鼠术后认知障碍的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(18): 17-20, 41, 封4.
Wang TH, Zhu HG, Hou YS, et al. Effect of enhancing the activity of central cholinergic nervous system on postoperative cognitive dysfunction in mice[J]. China Medical Herald, 2019, 16(18): 17-20, 41, cover 4.
- [42] Lu B, Kwan K, Levine YA, et al. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibits inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release[J]. Mol Med, 2014, 20(1): 350-358. DOI: 10.2119/molmed.2013.00117.
- [43] Li S, Qi D, Li JN, et al. Vagus nerve stimulation enhances the cholinergic anti-inflammatory pathway to reduce lung injury in acute respiratory distress syndrome via STAT3 [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 63. DOI: 10.1038/s41420-021-00431-1.
- [44] Wei P, Yang F, Zheng Q, et al. The potential role of the NLRP3 inflammasome activation as a link between mitochondria ROS generation and neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 73. DOI: 10.3389/fncel.2019.00073.
- [45] Qiu LL, Luo D, Zhang H, et al. Nox-2-mediated phenotype loss of hippocampal parvalbumin interneurons might contribute to postoperative cognitive decline in aging mice[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 234. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00234.
- [46] Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(3): 210-215. DOI: 10.1038/nri2725.
- [47] Wu X, Gong L, Xie L, et al. NLRP3 deficiency protects against intermittent hypoxia-induced neuroinflammation and mitochondrial ROS by promoting the PINK1-parkin pathway of mitophagy in a murine model of sleep apnea[J]. Front Immunol, 2021, 12: 628168. DOI: 10.3389/fimmu.2021.628168.
- [48] 王佳慧, 梁欢, 方典, 等. 抑制线粒体活性氧自由基可减轻高糖诱导的心肌细胞焦亡和铁死亡[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(7): 980-987. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.07.03.
Wang JH, Liang H, Fang D, et al. Inhibition of mitochondrial reactive oxygen species reduces high glucose-induced pyroptosis and ferroptosis in H9C2 cardiac myocytes[J]. Journal of Southern Medical University, 2021, 41(7): 980-987.
- [49] Jin X, Fu W, Zhou J, et al. Oxymatrine attenuates oxidized low-density lipoprotein-induced HUVEC injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the activation of the SIRT1/Nrf2 signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2021, 48(4): 187. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5020.

(收稿日期: 2022-06-06)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2023年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发行人, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元, 全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161