

# 细胞焦亡与缺血性脑卒中的研究进展及其转化前景

何峰 唐铁钰 刘振 张浩铭

225003 扬州大学医学院 扬州大学附属医院神经内科

通信作者: 唐铁钰, Email: 2310496421@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.06.010

**【摘要】** 细胞焦亡是一种新型细胞程序性死亡方式,与炎性小体密切相关,主要由炎性小体、半胱氨酸蛋白酶及gasdermins蛋白家族介导发生。研究表明,细胞焦亡与缺血性脑卒中神经元死亡有关,部分治疗药物可通过抑制炎性小体进而抑制神经细胞的细胞焦亡过程,减轻缺血性脑卒中后的神经损伤。本文对缺血性脑卒中后细胞焦亡过程进行综述,并总结抗细胞焦亡相关药物,以期为缺血性脑卒中的防治提供思路。

**【关键词】** 卒中; 炎性小体; 细胞焦亡; 综述

**Research progress and transformation prospects of pyroptosis and ischemic stroke** He Feng, Tang Tieyu, Liu Zhen, Zhang Haoming

Department of Neurology, Yangzhou University School of Medicine & Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225003, China

Corresponding author: Tang Tieyu, Email: 2310496421@qq.com

**【Abstract】** Pyroptosis is a new type of programmed cell death closely related to inflammasomes, mainly mediated by inflammasomes, caspase, and the gasdermins protein family. Research has shown that pyroptosis is associated with neuronal death in ischemic stroke, and some therapeutic drugs can inhibit the process of neuronal cell pyroptosis by inhibiting inflammasomes, thereby reducing nerve injury after ischemic stroke. This paper reviews the process of pyroptosis after ischemic stroke and summarizes anti-pyroptosis related drugs, so as to provide ideas for the prevention and treatment of ischemic stroke.

**【Key words】** Stroke; Inflammasomes; Pyroptosis; Review

脑卒中是全球第二大疾病死因,按脑卒中的病理生理机制及脑血流量变化,可将其分为出血性脑卒中和缺血性脑卒中,其中87%为缺血性脑卒中<sup>[1]</sup>。缺血性脑卒中患者脑血流量减少,脑部葡萄糖和氧气供应降低,从而诱发一系列损伤<sup>[2]</sup>。细胞焦亡作为炎性小体介导的一种新型细胞程序性死亡方式,已被证明与脑卒中神经元死亡有关。脑卒中发生后,炎性小体的激活和炎性因子的表达可通过多条炎症级联通路放大炎症反应,加重神经细胞损伤<sup>[3]</sup>。目前缺血性脑卒中后细胞焦亡机制尚未完全阐明,抑制细胞焦亡途径可能是缺血性脑卒中的治疗方向。本文对缺血性脑卒中后细胞焦亡进行综述,以期为疾病防治提供思路。

## 一、细胞焦亡概述

细胞焦亡是一种由炎性小体引发的程序性细胞溶解性死亡。先天性免疫依赖性模式识别受体可识别多种内、外源性信号如病原相关分子模式、损

伤相关分子模式及双链DNA等,从而诱导炎性小体产生<sup>[4]</sup>。炎性小体可通过依赖半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)的经典途径和依赖Caspase-11/4/5的非经典途径激活<sup>[5]</sup>,活化的Caspase-1和Caspase-11/4/5切割Gasdermins(GSDMs)蛋白家族中的Gasdermin D(GSDMD)蛋白,GSDMD活化后形成细胞膜孔道,释放促炎细胞因子和警报素,破坏细胞膜的完整性,导致细胞肿胀并最终溶解,引发细胞炎症死亡<sup>[5-6]</sup>。

## 二、细胞焦亡的途径

1. 经典途径: 细胞焦亡的经典途径是依赖Caspase-1的炎性小体介导的途径,其在宿主对微生物感染和细胞损伤反应中起重要作用<sup>[7]</sup>。模式识别受体可识别多种炎症诱导刺激,包括病原相关分子模式和损伤相关分子模式<sup>[4]</sup>,在经历寡聚化后与激活的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)及前体Caspase-1共同组装成炎性小体<sup>[8]</sup>。经典炎性小体通过ASC招募前体

Caspase-1, 并通过二聚化激活 Caspase-1<sup>[6]</sup>, 活化的 Caspase-1 切割 GSDMD 蛋白为 N 端(GSDMD-N) 和 C 端(GSDMD-C), 裂解的 GSDMD-N 具有转位到质膜的能力, 在质膜上与磷酸肌醇(或心磷脂) 特异性结合<sup>[9]</sup>。膜靶向性使 GSDMD-N 寡聚化, 产生 10~14 nm 大小的孔道, 引发细胞炎性死亡。

2. 非经典途径: 非经典途径是指依赖 Caspase-11 的炎性小体介导的途径。在人体细胞中, Caspase-4/5 执行与 Caspase-11 在小鼠中相同的功能<sup>[10]</sup>。当 Caspase-1 在经典炎性小体内被激活时, 相关的 Caspase-4/5(Caspase-11) 在非经典炎性小体内被来自革兰阴性细菌的胞质脂多糖特异性和高亲和性地结合<sup>[11]</sup>, 从而触发 Caspase-4/5(Caspase-11) 寡聚化, 激活其蛋白水解活性, 激活的 Caspase-11 在天冬氨酸残基 276 位点后将 GSDMD 裂解为 GSDMD-N 和 GSDMD-C 片段<sup>[12]</sup>, 最终诱导细胞焦亡。另一方面, 活跃的 Caspase-11 通过裂解打开 pannexin1 通道, 以自分泌或旁分泌方式分泌的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP) 激活 P2X7 受体, 打开 P2X7 通道, 导致细胞焦亡<sup>[7]</sup>。

3. 其他途径: 有研究表明 Gasdermin E(GSDME) 蛋白可以将 TNF- $\alpha$  或化疗药物诱导的 Caspase-3 介导的细胞凋亡转变为细胞焦亡, GSDME 被连接子中的 Caspase-3 特异性裂解, 生成一个 GSDME-N 片段, 可在膜上产生孔道, 释放 IL-1 $\beta$ , 从而诱导细胞焦亡<sup>[13]</sup>。此外, 在硬骨鱼类半滑舌鳎中观察到, Caspase-1 剪切的 GSDME 可以诱导细胞焦亡, 而 Caspase-3/7 剪切的 GSDME 和 F243 突变体可诱导细胞死亡从凋亡向焦亡转变<sup>[14]</sup>。耶尔森氏菌效应蛋白(YopJ) 抑制 TGF- $\beta$  活化激酶-1 或 I $\kappa$ B 激酶, 可以诱导受体相互作用丝氨酸苏氨酸激酶 1 和 Caspase-8 依赖的 GSDMD 裂解, 进而导致细胞焦亡, GSDMD 加工也有助于 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) 炎性小体依赖的 IL-1 $\beta$  释放<sup>[15]</sup>。还有研究发现, 在细菌脓毒症模型小鼠中, Caspase-8 和 Caspase-11 可协同放大与组织损伤相关的炎症信号<sup>[16]</sup>。以上结果表明, 除经典和非经典途径之外, Caspase-3-GSDME 和 Caspase-8-GSDMD 以及硬骨鱼类半滑舌鳎中的 Caspase-1/3/7-GSDME 可能也通过其他途径促进细胞焦亡。

### 三、缺血性脑卒中与细胞焦亡及炎性小体的关系

炎性反应是脑缺血性损伤的重要病理生理机制, 脑缺血后的炎性反应影响缺血损伤的发展, 被认为是与损伤进展相关的关键因素。脑缺血时, 死

亡细胞在数分钟至数小时内释放危险信号, 如 ATP、高迁移率族蛋白 B1、热休克蛋白等。这些危险信号与细胞膜上的受体或邻近细胞的胞内受体结合, 启动先天免疫反应, 导致炎症反应<sup>[17]</sup>。

目前已经发现 5 种模式识别受体参与炎性小体形成, 其中 4 种炎性小体与缺血性脑卒中有关, 即 NLRP1、NLRP3、NLRC4 和黑色素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)<sup>[18]</sup>。细胞焦亡发生在炎性小体激活的下游, 炎性小体在细胞焦亡中起关键作用。有研究发现, 在人脑梗死组织皮层神经元中 NLRP1、NLRP3、ASC、Caspase-1 和 GSDMD 表达上调<sup>[19-20]</sup>。此外, 有研究显示在脑缺血/再灌注小鼠模型中存在显著的小胶质细胞焦亡, 敲除 GSDMD 可有效抑制小胶质细胞分泌成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18<sup>[21]</sup>。在大脑中动脉阻塞大鼠模型中, 高车前素可以通过抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡发挥脑缺血再灌注损伤的神经保护作用<sup>[22]</sup>。因此, 推测细胞焦亡参与缺血性脑卒中的病理过程, 细胞焦亡过程中的关键分子可能成为其治疗靶点。

1. NLRP1 与细胞焦亡: NLRP1 是第 1 个被鉴定的炎性小体, 其激活物有炭疽芽孢杆菌毒力因子、金属蛋白酶和炭疽致命毒素<sup>[23]</sup>。NLRP1 炎性小体是由 NLRP1、ASC 和效应蛋白 Caspase-1 前体、Caspase-4/5 前体或 X-连锁凋亡抑制剂组成的细胞质大分子复合物<sup>[24-25]</sup>, 在神经元和星形胶质细胞中广泛表达, 在缺血性脑卒中 6 h 内的小胶质细胞中特异性上调<sup>[26]</sup>。受到刺激后, NLRP1 通过 Pyrin 结构域(pyrin domain, PYD) 之间的同型相互作用组装 ASC 并催化其发生类肌蛋白聚合, 促进下游反应<sup>[27]</sup>。Caspase-1 前体随后通过两个半胱天冬酶募集结构域(caspase recruitment domain, CARD) 相互作用附着在复合物上, 促进 ASC 寡聚化。许多 Caspase-1 前体分子被招募并发生自催化切割, 产生 p10 和 p20 亚基。这些亚基转化为 2 个异源二聚体, 是 Caspase-1 的活化形式<sup>[23]</sup>。Fann 等<sup>[28]</sup> 研究发现, 在缺血条件下, 核因子 kappa-B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路在体内外可部分诱导 NLRP1 和 NLRP3 炎性蛋白的表达以及 IL-1 $\beta$  和 IL-18 前体的产生增加, 具体机制尚不清楚。有研究表明, 从培养中的坏死神经元和体内的缺血核心中释放的 ATP 与邻近神经元和胶质细胞质膜上的 P2X7 受体结合, 导致配体门控离子通道打开和 K<sup>+</sup> 流出增加, 胶质细胞内 K<sup>+</sup> 离子浓度改变可能直接或间接诱导 NLRP1 和 NLRP3 受体激活<sup>[29]</sup>。此外有研

究发现, miR-9a-5p可直接结合NLRP1基因的3'UTR进而调控NLRP1的表达。过表达miR9a-5p可导致转录后NLRP1的表达下调,且在体内、外实验中均降低了促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18,提示miR-9a-5p参与了脑卒中后NLRP1炎性小体介导的缺血性损伤<sup>[30]</sup>。Bi等<sup>[31]</sup>研究发现,女贞苷可能通过NLRP1相关机制保护大脑免受缺血性脑卒中的影响,在缺血性脑卒中后抑制NLRP1炎性小体的激活可以调节促炎细胞因子,发挥神经保护作用<sup>[32]</sup>。尽管脑缺血时NLRP1受体激活的机制尚未完全阐明,但不可否认,NLRP1炎性小体在缺血性脑卒中发生发展中起着重要作用。

2. NLRP3与细胞焦亡: NLRP3炎性小体是Caspase-1激活最广泛涉及的调节因子,与NLRP1炎性小体类似,一旦NLRP3在对有害刺激的反应中发生寡聚,炎性小体NLRP3通过组装细胞质蛋白NLRP3、Caspase-1前体和ASC的前体而产生<sup>[7]</sup>。NLRP3蛋白由PYD、核苷酸结合结构域和羧基末端富含亮氨酸重复序列组成,炎性小体组装早期阶段以NLRP3的PYD和ASC的PYD之间相互作用为特征,该结构域调节细胞死亡和Caspase-1参与的炎性反应。随后,炎性小体通过与CARD的结合而被激活<sup>[33]</sup>。NLRP3炎性小体信号通路的激活包括启动和激活2个步骤,在第一步中,内源性细胞因子和其他配体诱导模式识别受体及核转录因子(如MAPK和NF- $\kappa$ B)激活,上调NLRP3和炎性细胞因子前体水平<sup>[33]</sup>。随后诱导NLRP3激活和ASC磷酸化,NLRP3和Caspase-1前体在复合物中组装。激活的复合物将Caspase-1前体裂解为Caspase-1,后者催化IL-1 $\beta$ 前体和IL-18前体转化为IL-1 $\beta$ 和IL-18,导致细胞焦亡和神经炎性损伤的放大。研究表明,NLRP3在脑卒中后的细胞焦亡中发挥重要作用,如在栓塞小鼠模型中可以观察到小胶质细胞或中枢神经系统巨噬细胞中的NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ 和IL-18的表达显著增加<sup>[32, 34-35]</sup>,使用利拉鲁肽可以降低体外小胶质细胞中NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 和成孔蛋白GSDMD的水平,通过抑制细胞焦亡减少神经损伤<sup>[36]</sup>。吡啶布芬/替格瑞洛可以通过抑制NF- $\kappa$ B的核转运减少IL-1 $\beta$ 、IL-18和NLRP3的转录,且在体内和体外实验中均观察到NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1 $\beta$ 和GSDMD显著降低,进而减轻炎症介导的细胞焦亡<sup>[37]</sup>。此外,临床常用药物依达拉奉、右旋美托咪啶等以及一些中药人参、芍药均可通过抑制NLRP3炎性小体发挥脑组织保护作用<sup>[38-41]</sup>。NLRP3炎性小体除在小胶质细胞中表达外,还在神经元中表达。在一项体外研究

中,高前车素可通过腺苷酸激活蛋白激酶/糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (AMPK/ask-3 $\beta$ )信号通路抑制细胞焦亡,从而保护神经元细胞免受缺血/再灌注诱导的损伤<sup>[22]</sup>。综上所述,NLRP3炎性小体介导的细胞焦亡在缺血性脑卒中发生发展中起着重要作用,抑制炎性小体能有效改善神经炎症及缺血性脑损伤。

3. NLRC4与细胞焦亡: NLRC4是除NLRP1和NLRP3外被广泛研究的炎性小体,NLRC4蛋白包含N端CARD结构域、1个核苷酸结合结构域和羧基末端富含亮氨酸重复序列<sup>[42]</sup>。与NLRP1和NLRP3不同的是,NLRC4炎性小体的组装中ASC不是必需的。NLRC4和Caspase-1前体可通过CARD相互作用直接组装形成炎性小体,虽然ASC对NLRC4而言是非必要的,但NLRC4却可以通过ASC促进IL-1 $\beta$ 和IL-18的分泌<sup>[43]</sup>。NLRC4在细菌感染中的传感作用被广为研究,此外,有研究认为NLRC4在缺血性脑卒中也起着重要作用。研究表明,在糖氧剥夺培养基中GSDMD-N、AIM2、ASC均有增加,在缺血条件下,NLRC4基因的敲除和Caspase-1、Caspase-8的药理学抑制降低了炎性小体的激活及细胞凋亡和/或焦亡<sup>[44]</sup>。Habib等<sup>[45]</sup>研究发现,雌二醇和黄体酮可选择性地减少大脑中动脉阻塞大鼠缺血性脑卒中后原代皮质星形胶质细胞和小胶质细胞中的AIM2和NLRC4,对缺血性脑卒中可能有积极的治疗作用。Wang等<sup>[46]</sup>研究表明,桃红四物汤可减少缺血性脑卒中后的DNA损伤以及AIM2、NLRC4炎性小体的表达,从而减轻损伤引起的炎性反应。因此,对缺血性脑卒中而言,NLRC4同样可能是治疗靶点。

4. AIM2与细胞焦亡: AIM2是一种胞质双链DNA传感器,可以对致病性和内源性双链DNA产生反应。AIM2传感器分子由1个PYD结构域和1个DNA结合的造血干扰素诱导核蛋白(HIN200)结构域组成<sup>[47]</sup>,PYD结构域与ASC相互作用可以激活Caspase-1,最终导致细胞焦亡<sup>[48]</sup>。AIM2可以在小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元中表达,在神经系统中至关重要。AIM2在炎症中也起主导作用,Denes等<sup>[49]</sup>在缺血性脑卒中小鼠模型中发现AIM2缺失可以减少小胶质细胞激活和白细胞募集,进一步改善大脑中动脉闭塞后的缺血性脑损伤以及改善行为结局。Habib等<sup>[45]</sup>研究表明,AIM2炎性小体信号通路及其下游促炎细胞因子的释放可促进大脑中动脉阻塞动物模型的缺血性脑损伤。此外,Li等<sup>[50]</sup>研究发现,循环鸟苷酸-腺苷酸合成酶拮抗剂A151可有效降低AIM2炎性小体及相关下游通路炎性因子(如Caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$ 和IL-18)的表达,

从而减少神经损伤。Kim等<sup>[51]</sup>研究发现,缺血性脑卒中后 AIM2、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 在海马和皮层的表达增高,而 AIM2 基因敲除和 Caspase-1 抑制剂 Ac-YVAD-CMK 可减轻长期认知缺陷,表明缺血性脑卒中后 AIM2 炎性小体可介导炎症和细胞焦亡,参与脑卒中后认知障碍的发展。

#### 四、总结和展望

细胞焦亡作为一种新发现的细胞死亡途径,逐渐在多种与炎症和感染相关的疾病中被发现。细胞焦亡与缺血性脑卒中的发生密切相关,有部分研究表明在缺血性脑卒中后可检测到多种焦亡相关蛋白的上调,包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4 与 AIM2 炎性小体,但其余炎性小体是否在卒中后发挥作用尚不明确,AIM2 炎性小体与 NF- $\kappa$ B 及 MAPK 通路的关系也尚未阐明,目前虽有研究证明相关药物可以通过抑制卒中后的细胞焦亡来改善脑组织损伤,但相应临床试验仍有欠缺。因此,未来可将更多的研究聚焦于细胞焦亡及其作用通路、治疗靶点以及治疗药物的临床研究等方面,以期开发出新型治疗药物,为脑卒中治疗提供思路。

**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** 文献搜集及论文撰写为何峰,论文选题为刘振,论文修改为唐铁钰、刘振,审校与修订为张浩铭

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 581-641. DOI: 10.1161/STR.0000000000000086.
- [ 2 ] Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke[J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(1): 11. DOI: 10.1186/1750-1326-6-11.
- [ 3 ] Zheng WX, He WQ, Zhang QR, 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. DOI: 10.1007/s10753-021-01486-z.
- [ 4 ] Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 707-735. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101405.
- [ 5 ] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.10.004.
- [ 6 ] Liu X, Xia S, Zhang Z, et al. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 384-405. DOI: 10.1038/s41573-021-00154-z.
- [ 7 ] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012-1021. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002.
- [ 8 ] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 821-832. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
- [ 9 ] Ding J, Wang K, Liu W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116. DOI: 10.1038/nature18590.
- [ 10 ] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28-37. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.005.
- [ 11 ] Knodler LA, Crowley SM, Sham HP, et al. Noncanonical inflammasome activation of caspase-4/caspase-11 mediates epithelial defenses against enteric bacterial pathogens[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 16(2): 249-256. DOI: 10.1016/j.chom.2014.07.002.
- [ 12 ] Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, et al. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock[J]. *Science*, 2013, 341(6151): 1250-1253. DOI: 10.1126/science.1240988.
- [ 13 ] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103. DOI: 10.1038/nature22393.
- [ 14 ] Jiang S, Gu H, Zhao Y, et al. Teleost gasdermin E is cleaved by Caspase 1, 3, and 7 and induces pyroptosis[J]. *J Immunol*, 2019, 203(5): 1369-1382. DOI: 10.4049/jimmunol.1900383.
- [ 15 ] Orning P, Weng D, Starheim K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death[J]. *Science*, 2018, 362(6418): 1064-1069. DOI: 10.1126/science.aau2818.
- [ 16 ] Mandal P, Feng Y, Lyons JD, et al. Caspase-8 collaborates with Caspase-11 to drive tissue damage and execution of endotoxic shock[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 42-55.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.06.011.
- [ 17 ] Datta A, Sarmah D, Mounica L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(6): 1185-1202. DOI: 10.1007/s12975-020-00806-z.
- [ 18 ] Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, et al. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(6): e10248. DOI: 10.15252/emmm.201810248.
- [ 19 ] Dong Z, Pan K, Pan J, et al. The possibility and molecular mechanisms of cell pyroptosis after cerebral ischemia[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(6): 1131-1136. DOI: 10.1007/s12264-018-0294-7.
- [ 20 ] Kesavardhana S, Malireddi R, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567-595. DOI: 10.1146/annurev-immunol-073119-095439.
- [ 21 ] Wang K, Sun Z, Ru J, et al. Ablation of GSDMD improves outcome of ischemic stroke through blocking canonical and non-canonical inflammasomes dependent pyroptosis in microglia[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 577927. DOI: 10.3389/fneur.2020.577927.
- [ 22 ] 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. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116599.
- [ 23 ] Mi L, Min X, Chai Y, et al. NLRP1 inflammasomes: a potential target for the treatment of several types of brain injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 863774. DOI: 10.3389/fimmu.2022.863774.

- [24] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420. DOI: 10.1038/nri.2016.58.
- [25] Boyden ED, Dietrich WF. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(2): 240-244. DOI: 10.1038/ng1724.
- [26] Barrington J, Lemarchand E, Allan SM. A brain in flame; do inflammasomes and pyroptosis influence stroke pathology[J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(2): 205-212. DOI: 10.1111/bpa.12476.
- [27] Lu A, Magupalli VG, Ruan J, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes[J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1193-1206. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.008.
- [28] Fann DY, Lim YA, Cheng YL, et al. Evidence that NF- $\kappa$ B and MAPK signaling promotes NLRP inflammasome activation in neurons following ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1082-1096. DOI: 10.1007/s12035-017-0394-9.
- [29] 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. DOI: 10.1038/cddis.2013.326.
- [30] Cao Y, Zhang H, Lu X, et al. Overexpression of microRNA-9a-5p ameliorates NLRP1 inflammasome-mediated ischemic injury in rats following ischemic stroke[J]. *Neuroscience*, 2020, 444: 106-117. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.01.008.
- [31] Bi F, Bai Y, Zhang Y, et al. Ligustroflavone exerts neuroprotective activity through suppression of NLRP1 inflammasome in ischaemic stroke mice[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(1): 8. DOI: 10.3892/etm.2022.11707.
- [32] Abulafia DP, de Rivero Vaccari JP, Lozano JD, et al. Inhibition of the inflammasome complex reduces the inflammatory response after thromboembolic stroke in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(3): 534-544. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.143.
- [33] Puleo MG, Miceli S, Di Chiara T, et al. Molecular mechanisms of inflammasome in ischemic stroke pathogenesis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1168. DOI: 10.3390/ph15101168.
- [34] Ishrat T, Mohamed IN, Pillai B, et al. Thioredoxin-interacting protein: a novel target for neuroprotection in experimental thromboembolic stroke in mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 766-778. DOI: 10.1007/s12035-014-8766-x.
- [35] Zhang L, Wang T, Chen XF, et al. TMEM59 protects against cerebral ischemic stroke by suppressing pyroptosis and microglial activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 543: 72-79. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.013.
- [36] Yang L, Cheng J, Shi G, et al. Liraglutide ameliorates cerebral ischemia in mice via antiapoptotic pathways[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(7): 1904-1916. DOI: 10.1007/s11064-022-03574-4.
- [37] Li F, Xu D, Hou K, et al. Pretreatment of indobufen and aspirin and their combinations with clopidogrel or ticagrelor alleviates inflammasome mediated pyroptosis via inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway in ischemic stroke[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021, 16(4): 835-853. DOI: 10.1007/s11481-020-09978-9.
- [38] Sun K, Zhang J, Yang Q, et al. Dexmedetomidine exerts a protective effect on ischemic brain injury by inhibiting the P2X7R/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 11-21. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.05.006.
- [39] Jiang Z, Chen J, Chen J, et al. Anti-inflammatory effects of paeoniflorin caused by regulation of the hif1a/miR-210/caspase1/GSDMD signaling pathway in astrocytes: a novel strategy for hypoxia-induced brain injury in rats[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(4): 410-418. DOI: 10.1080/08923973.2021.1924194.
- [40] 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. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153251.
- [41] Hu R, Liang J, Ding L, et al. Edaravone dextroborneol provides neuroprotective benefits by suppressing NLRP3 inflammasome-induced microglial pyroptosis in experimental ischemic stroke[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109315. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109315.
- [42] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease[J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 278-286. DOI: 10.1038/nature10759.
- [43] Liang F, Zhang F, Zhang L, et al. The advances in pyroptosis initiated by inflammasome in inflammatory and immune diseases[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(2): 159-166. DOI: 10.1007/s00011-020-01315-3.
- [44] Poh L, Kang SW, Baik SH, et al. Evidence that NLRC4 inflammasome mediates apoptotic and pyroptotic microglial death following ischemic stroke[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 34-47. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.09.001.
- [45] Habib P, Harms J, Zendedel A, et al. Gonadal Hormones E2 and P Mitigate Cerebral Ischemia-Induced Upregulation of the AIM2 and NLRC4 Inflammasomes in Rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4795. DOI: 10.3390/ijms21134795.
- [46] Wang N, Chu F, Zhang L, et al. Taohong siwu decoction attenuates AIM2 and NLRC4 inflammasomes by ameliorates deoxyribonucleic acid damage after ischemic stroke[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 954867. DOI: 10.3389/fphar.2022.954867.
- [47] Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC[J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 514-518. DOI: 10.1038/nature07725.
- [48] Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, et al. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(9): 1590-1604. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402194.
- [49] 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. DOI: 10.1073/pnas.1419090112.
- [50] Li Q, Cao Y, Dang C, et al. Inhibition of double-strand DNA-sensing cGAS ameliorates brain injury after ischemic stroke[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(4): e11002. DOI: 10.15252/emmm.201911002.
- [51] Kim H, Seo JS, Lee SY, et al. AIM2 inflammasome contributes to brain injury and chronic post-stroke cognitive impairment in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 765-776. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.011.

(收稿日期: 2023-09-23)

(本文编辑: 郑圣洁)