



电子、语音版

·综述·

## NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体在常见 中枢神经系统疾病中作用的研究进展

马瑜徽<sup>1</sup>, 李宸<sup>1</sup>, 肖培伦<sup>2</sup>, 王晓莉<sup>1</sup>

1. 潍坊医学院医学影像学院, 山东 潍坊 261053

2. 潍坊医学院基础医学院, 山东 潍坊 261053

**摘要:** NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体是一种多蛋白复合物, 可导致有活性的胱天蛋白酶 1 (caspase-1) 的形成, 以及白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子的成熟和释放。研究表明, NLRP3 炎性小体在多种中枢神经系统 (CNS) 疾病的发病机制中扮演着重要角色。该文围绕 NLRP3 炎性小体的结构特征、表达分布、激活及作用机制进行综述, 并阐述其在常见 CNS 疾病中发挥的作用, 以期对 CNS 疾病的防治提供新的研究思路。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 81-86]

**关键词:** 神经系统疾病; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; NLRP3 炎性小体; 小胶质细胞; 神经炎症

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.016

### Research advances in the role of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome in common central nervous system diseases

MA Yuhui<sup>1</sup>, LI Chen<sup>1</sup>, XIAO Peilun<sup>2</sup>, WANG Xiaoli<sup>1</sup>

1. School of Medical Imaging, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

2. School of Basic Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

Corresponding author: WANG Xiaoli, Email: wxlpine@163.com

**Abstract:** Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is a multiprotein complex that can lead to the formation of activate caspase-1 and the maturation and release of the inflammatory mediators such as interleukin-1 $\beta$  and interleukin-18. Studies have shown that NLRP3 inflammasome plays a crucial role in the pathogenesis of various central nervous system (CNS) diseases. This article reviews the structural features, expression distribution, activation, and mechanism of action of NLRP3 inflammasome and elaborates on its role in common CNS diseases, so as to provide new ideas for the prevention and treatment of CNS diseases.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 81-86]

**Keywords:** nervous system disease; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome; microglial cell; neuroinflammation

中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 疾病已成为全球范围内致残、致死的重要原因, 其发病受遗传、自身免疫失衡及外源性感染等复杂因素的影响<sup>[1]</sup>。炎性小

体于 2002 年首次提出, 是一种分布在细胞质中的寡聚多蛋白复合物<sup>[2]</sup>, 可通过模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别内源和外源的危险信号<sup>[3]</sup>, 在 CNS 的

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82071888); 山东省自然科学基金 (ZR2021MH351、ZR2020MH074); 山东省中医药科技发展计划项目 (2019-0417); 山东省中医药科技发展计划项目 (2019-0421)。

**收稿日期:** 2022-05-12; **修回日期:** 2022-10-19

**作者简介:** 马瑜徽 (1996—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事脑损伤疾病的基础及影像学研究, Email: mandymyh@163.com。

**通信作者:** 王晓莉 (1978—), 女, 教授, 博士, 主要从事脑损伤疾病的基础及多模态神经影像学, Email: wxlpine@163.com。

感染免疫和炎症反应中起着至关重要的作用,近年来已逐渐成为CNS疾病的研究热点。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎性小体是最早被发现,且研究得最广泛的炎性小体<sup>[4]</sup>,是探索CNS疾病发生、发展及预后的一扇大门。本文主要就NLRP3炎性小体与常见CNS疾病的关系进行综述。

## 1 NLRP3炎性小体的概述

### 1.1 NLRP3炎性小体的结构特征

NLRP3炎性小体由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)及胱天蛋白酶1(caspase-1)3个部分构成<sup>[5]</sup>。NLRP3为炎性小体的核心蛋白,是NOD样受体家族的成员之一,主要由3个结构域组成:①热蛋白结构域(pyrin domain, PYD)、caspase募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)及杆状病毒抑制剂重复结构域(baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat domain, BIR)组成的N末端效应结构域;②中央介导自身寡聚化的核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD);③富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat domain, LRR)的C端结构域<sup>[6]</sup>。ASC是炎性小体的接头蛋白,由CARD和PYD两个部分构成,主要介导连接功能。caspase-1是白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 裂解酶,是炎性小体的效应蛋白,可诱导细胞因子的成熟及分泌<sup>[7]</sup>。

### 1.2 NLRP3炎性小体在中枢神经系统的表达分布

NLRP3炎性小体广泛表达于内皮细胞、神经元和各种免疫细胞中,如抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突状细胞及单核细胞等<sup>[8]</sup>,其中枢神经系统中已被确定为是大脑神经炎症反应的关键调控点。目前多项研究发现,CNS中NLRP3炎性小体大量表达于小胶质细胞,而对于在其他细胞表达的研究结果尚存在差异。Gustin等<sup>[9]</sup>研究提出,NLRP3炎性小体在小鼠脑小胶质细胞中表达和发挥功能,但在星形胶质细胞中不表达。也有学者提出不同的观点。Poh等<sup>[10]</sup>研究发现,炎性小体成分在神经系统中存在细胞特异性表达,小胶质细胞中有大量NLRP1、NLRP3和NLRC4表达;星形胶质细胞中有NLRP2和NLRP3的表达。Gong等<sup>[11]</sup>研究发现,脑缺血再灌注损伤后,NLRP3炎性小体通路的细胞定位存在动态变化,早期NLRP3炎性小体的激活首先发生于小胶质细胞,随后在神经元和微血管内皮细胞中被激活,主要表达于神经元中。综上表明,NLRP3炎性小体在不同CNS疾病及不同疾病阶段中表达可能存在不同,这些差异值得探究。

### 1.3 NLRP3炎性小体的激活及作用机制

NLRP3炎性小体的活化可分为启动和激活两步。

过去认为NLRP3受体可识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和危险相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等不同刺激信号,激活先天免疫反应<sup>[12]</sup>。目前普遍观点认为,NLRP3炎性小体并不是通过识别上述信号直接激活的,而是通过感知内环境紊乱等启动信号后,导致激活的。

第一步启动受固有免疫信号调节,通过活化核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B),对NLRP3进行转录后修饰,增加NLRP3的蛋白水平,并诱导炎症因子前体如IL-1 $\beta$ 前体和IL-18前体的转录合成<sup>[13]</sup>。

目前,NLRP3炎性小体的第二步激活机制尚不完全清楚。不同于其他仅会被一种或几种特异性激动剂激活的炎性小体,NLRP3炎性小体可识别多种不同的激活物,提示其可能不是这些物质的直接传感器,而是以间接形式被激活。已经确定的NLRP3受体激活的几种潜在刺激有:线粒体功能障碍<sup>[11]</sup>、溶酶体损伤<sup>[14]</sup>、细胞内K<sup>+</sup>外流<sup>[15]</sup>、细胞内Ca<sup>2+</sup>内流<sup>[16]</sup>和活性氧(reactive oxygen species, ROS)途径<sup>[17]</sup>等。Chen等<sup>[18]</sup>研究发现,这些激动剂在NLRP3下游具有一个共同的细胞信号:反面高尔基网(trans-Golgi network, TGN)解体成一种特殊的分散结构(dispersed TGN, dTGN),dTGN上的NLRP3通过形成多斑点诱导ASC聚合,从而激活下游信号级联通路。这一发现揭示了为何NLRP3炎性小体可对多种激动剂作出反应。

激活信号介导低聚化的NLRP3通过构象变化导致自身寡聚化,其N端与接头蛋白ASC的PYD相结合,诱导ASC聚集成大分子ASC斑点<sup>[19]</sup>,被认为是NLRP3炎性小体激活的标志。ASC继而通过同型蛋白(CARD-CARD/PYD-PYD)相互作用,招募pro-caspase-1形成活性二聚体,即NLRP3炎性小体<sup>[6]</sup>。NLRP3炎性小体的组装可导致无活性的pro-caspase-1转化为有活性的caspase-1,激活的caspase-1是下游信号通路的关键贡献者,可切割pro-IL-1 $\beta$ 及pro-IL-18,生成活性IL-1 $\beta$ 和IL-18,发挥免疫应答作用,并导致瀑布式级联炎症反应<sup>[20]</sup>。IL-1 $\beta$ 是一种有效的促炎细胞因子,其能显著诱导先天免疫细胞招募到感染部位,并调节适应性免疫细胞。IL-18是一种介导适应性免疫反应的协同刺激细胞因子,与 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )的形成有关<sup>[20]</sup>。NLRP3炎性小体的激活本质上是机体为清除损伤细胞及促进组织修复,推动炎症反应的发生;然而过度激活后产生级联放大的炎症反应会使促炎及抑炎因子失衡,炎症细胞活化及浸润,血脑屏障通透性增加,进而导致细胞水肿、凋亡及焦亡<sup>[4]</sup>。

NLRP3炎性小体结构特征及其激活机制示意图见图1。

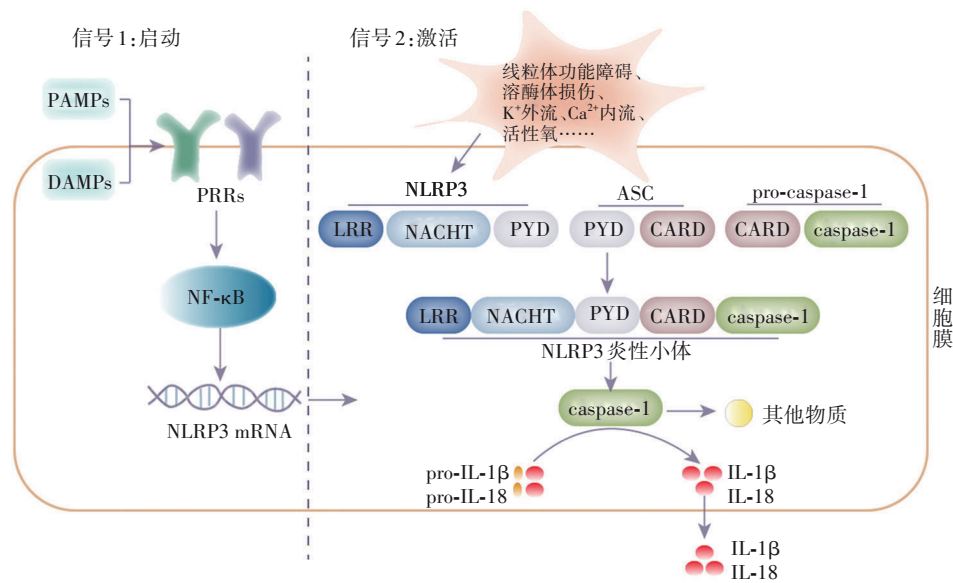


图1 NLRP3炎性小体结构特征及其激活机制示意图

## 2 NLRP3炎性小体在CNS疾病中的作用

### 2.1 NLRP3炎性小体与脑缺血再灌注损伤

缺血性脑卒中是全球人类致残和致死的主要原因,在早期恢复灌注挽救缺血细胞的同时会造成脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI),已有大量研究证实,NLRP3炎性小体是CIRI后神经损伤的主要参与者<sup>[21]</sup>。Liu等<sup>[17]</sup>通过建立氧糖剥夺/再灌注(oxygen-glucose deprivation and reoxygenation, OGD/R)细胞模型和大脑中动脉闭塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R)大鼠模型,观察到造模后NLRP3炎性小体的组成部分NLRP3、ASC、caspase-1升高,炎症因子IL-1β、IL-18水平增加,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路关键元件TLR4、NF-κB p65蛋白表达上调,引发炎症级联反应,而使用红景天苷可通过抑制TLR4/NF-κB信号通路,抑制小胶质细胞NLRP3炎性小体的启动,从而缩小脑梗死体积,减轻细胞凋亡。此外,在造模前后使用NLRP3抑制剂,可抑制CIRI小鼠缺血侧半脑NLRP3炎性小体激活及caspase-1活化,这有助于减少免疫细胞浸润、保护血脑屏障的完整性<sup>[22]</sup>。进一步研究发现,敲除NLRP3不仅可通过NF-κB通路抑制CIRI后大脑炎症反应和氧化应激损伤,并且可以减轻周围器官(如肺)损伤的严重程度<sup>[23]</sup>。因此,抑制NLRP3炎性小体激活或抑制其组成部分表达,在CIRI后脑组织及周围器官保护中可能具有广泛的应用价值。

### 2.2 NLRP3炎性小体与神经退行性疾病

越来越多的研究表明,先天免疫反应及持续神经炎症反应与多种神经退行性疾病密切相关,如阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)。目前临床对于AD和PD患者大多采用对症

治疗,缺少减缓或阻止其进展的方法,亟需寻找有效的治疗方案。

AD的病理生理学特征包括:细胞外β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)的积累、细胞内高磷酸化tau蛋白神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)和慢性神经炎症<sup>[24]</sup>。Aβ长期以来被认为是激活NLRP3炎性小体的关键因子,NLRP3炎性小体可作为Aβ的传感器,导致caspase-1和IL-1β对脑内小胶质细胞向外源性Aβ的募集<sup>[14]</sup>。因此,Kuwar等<sup>[25]</sup>开发了一种新型小分子抑制剂JC124,可选择性靶向抑制NLRP3炎性小体,减轻淀粉样前体蛋白/早老蛋白1小鼠的Aβ沉积、神经炎症和神经元细胞周期再进入,并可保持突触可塑性,改善其认知功能。近年的研究发现,tau蛋白同样是推动AD发生与进展的重要因素<sup>[24]</sup>。Stancu等<sup>[26]</sup>使用NLRP3基因敲除小鼠模型发现,NLRP3基因敲除小鼠的海马和皮质tau蛋白表达减少,海马萎缩减轻。Ising等<sup>[27]</sup>提出NLRP3是Aβ-tau级联反应的重要成分,NLRP3激活可介导Aβ诱导小鼠的tau病理改变。这些均表明,NLRP3炎性小体可作为Aβ和tau蛋白相关疾病(如AD等)的治疗靶点,从而为AD的靶向治疗提供新思路。

PD的病理生理学特征是黑质和纹状体中多巴胺(dopamine, DA)神经元的进行性丧失,导致α-突触核蛋白(α-synuclein, α-syn)病理性淀粉样纤维聚集。parkin是PD的主要致病基因之一,parkin常通过泛素化和靶向NLRP3进行蛋白酶体降解来抑制NLRP3炎性小体启动,而parkin失活会导致线粒体损伤及ROS释放,并通过另一种parkin泛素化底物ZNF746/PARIS的积累,诱导NLRP3炎性小体的激活组装,进而活化caspase-1,导致DA神经元的丢失,这一信号分子变化过程在人和PD小



鼠模型中均得到了证实<sup>[28]</sup>。此外,线粒体功能障碍也可导致PD小鼠模型NLRP3炎性小体的激活。近期研究发现,紫苏醇治疗可抑制PD小鼠NF- $\kappa$ B的核转位,即抑制NLRP3炎性小体的启动,增强parkin转位到线粒体,减弱来自线粒体信号诱导的炎性小体的激活以及caspase-1、IL-1 $\beta$ 和IL-18的活化,恢复其DA和parkin水平,改善行为学表现<sup>[29]</sup>。可见,抑制NLRP3炎性小体的启动和激活可减轻PD损伤,对其作用机制的深入研究有望在PD治疗方面得到更多有意义的发现。

### 2.3 NLRP3炎性小体与蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)为脑底或脑表浅部位的颅内血管破裂引起的一种高病死率的出血性脑卒中亚型,可导致严重的神经功能障碍。早期脑损伤(early brain injury, EBI)和迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)是SAH发生的关键病理生理机制,与SAH的预后相关<sup>[30-31]</sup>。有研究提出,血清NLRP3不仅可预测动脉瘤性SAH后DCI的发生,且可作为评估SAH严重程度及临床预后的炎症生物标志物<sup>[32]</sup>。SAH后NLRP3炎性小体相关组分NLRP3、ASC、caspase-1及下游炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-18蛋白水平上调,小胶质细胞极化为M1型;而沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, SIRT1)激动剂SRT1720可以通过抑制ROS介导的NLRP3炎性小体激活使小胶质细胞表型向M2极化,减轻神经炎症和脑水肿,改善SAH后的EBI<sup>[33]</sup>。此外,SAH可诱导体内微循环功能障碍和微血栓形成,微血栓数量也与SAH预后密切相关<sup>[34]</sup>,在急性期使用特异性NLRP3抑制剂MCC950抑制NLRP3炎性小体的激活,可减轻SAH后脑水肿、紧密连接中断、微血栓形成,以及小胶质细胞活化,并减轻延迟期脑血管功能障碍<sup>[35]</sup>。综上,抑制NLRP3炎性小体的激活可能对改善SAH患者损伤及预后具有重要意义,在SAH的治疗中具有潜在的应用前景。

### 2.4 NLRP3炎性小体与大脑胶质瘤

大脑胶质瘤为CNS最常见的原发性肿瘤,有高度侵袭性、复发率高及预后差的特点,使其治疗成为巨大的挑战。近年来,越来越多的证据表明,NLRP3炎性小体在不同类型的肿瘤中发挥着复杂的作用<sup>[36]</sup>,而且关于大脑胶质瘤的多数研究也证实了其在肿瘤进展方面的作用。Yin等<sup>[37]</sup>对人类大脑胶质瘤的研究首次提出,NLRP3炎性小体相关组成部分NLRP3、ASC、caspase-1和IL-1 $\beta$ 蛋白表达水平与人类大脑胶质瘤组织学分级呈显著正相关,有助于临床对于大脑胶质瘤病理分级的判断;该研究还发现下调NLRP3可显著抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。另有研究发现,NLRP3可通过IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B信号通路刺激胶质瘤细胞的生长和侵袭,敲低NLRP3可降低NF- $\kappa$ B和IL-1 $\beta$ 的表达,减轻NLRP3炎

性小体的启动和激活,抑制大脑胶质瘤的进展,发挥神经保护作用<sup>[38]</sup>。因此,以NLRP3炎性小体作为潜在靶点,有望为大脑胶质瘤患者的临床治疗提供新的希望。

### 2.5 NLRP3炎性小体与多发性硬化

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是CNS常见的慢性自身免疫性疾病,其病理特征为CNS脱髓鞘和轴索损伤。MS患者血清中ASC、caspase-1和IL-18水平升高<sup>[39]</sup>,表明炎性小体相关因子可能与MS的发病机制密切相关。Hou等<sup>[40]</sup>通过建立小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型,以模拟与MS相关的病理和免疫学改变,证实小胶质细胞NLRP3炎性小体的激活在EAE的认知缺陷中发挥重要作用,EAE小鼠炎性小体组分ASC、caspase-1水平升高,下游炎症因子IL-1 $\beta$ 和IL-18表达增多,并发现IL-18可通过NF- $\kappa$ B通路诱导星形胶质细胞向毒性A1表型转化,导致海马病变和突触损伤;而NLRP3炎性小体抑制剂MCC950可降低炎性小体组分及炎症介质表达,减轻EAE后认知障碍。caspase-1的激活可通过焦亡相关蛋白驱动细胞焦亡,导致EAE动物模型的脱髓鞘病变,使用小分子抑制剂VX-765抑制caspase-1的活化可降低NLRP3炎性小体相关因子和焦亡相关蛋白的表达,减轻EAE动物模型的病理改变,并改善其神经行为学<sup>[41]</sup>。多项研究证实,NLRP3炎性小体与EAE的发病密切相关,但目前临床上尚无有效的靶向药物。Li等<sup>[42]</sup>通过小分子库的筛选,发现一种高选择性NLRP3抑制剂manoalide,作为一种NLRP3的共价结合抑制剂,可直接与NLRP3的赖氨酸377位点结合,抑制NLRP3炎性小体的组装,具有更强的疗效和较长的作用时间,可有效减轻小鼠EAE模型的病理改变。因此,manoalide及其他NLRP3炎性小体抑制剂可能为减轻MS的疾病进程提供新思路。

### 3 结语

近年来对于NLRP3炎性小体的研究越来越广泛、深入,大量研究证实了NLRP3炎性小体在多种CNS疾病中所起的核心作用,同时,对其靶向治疗的研究也有一定进展。NLRP3炎性小体的激活是一把“双刃剑”,本质上为机体应对各种刺激启动免疫应答的保护性反应,但其被不当激活而引发的持续性炎症反应会加重神经功能损伤。因此,随着NLRP3炎性小体激活在疾病进展过程中作用机制的不断深入探索,其作为CNS疾病潜在治疗靶点的价值将逐步彰显。

### 参 考 文 献

- [1] COSSU D, WATSON RO, FARINA C. Editorial: a microbial view of central nervous system disorders: interplay between microorganisms, neuroinflammation and behaviour[J]. Front Immunol, 2021, 12: 816227.
- [2] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a

- molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$ [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
- [3] LI PW, CHANG MX. Roles of PRR-mediated signaling pathways in the regulation of oxidative stress and inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7688.
- [4] WANG Z, ZHANG SM, XIAO Y, et al. NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4063562.
- [5] EL-SAYED S, FREEMAN S, BRYCE RA. A selective review and virtual screening analysis of natural product inhibitors of the NLRP3 inflammasome[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6213.
- [6] HARRISON D, BOCK MG, DOEDENS JR, et al. Discovery and optimization of triazolopyrimidinone derivatives as selective NLRP3 inflammasome inhibitors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13(8): 1321-1328.
- [7] CHEN L, CAO SQ, LIN ZM, et al. NOD-like receptors in autoimmune diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(11): 1742-1756.
- [8] LI G, DONG YS, LIU DD, et al. NEK7 coordinates rapid neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage in mice[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 551.
- [9] GUSTIN A, KIRCHMEYER M, KONCINA E, et al. NLRP3 inflammasome is expressed and functional in mouse brain microglia but not in astrocytes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130624.
- [10] 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.
- [11] GONG Z, PAN JR, SHEN QY, et al. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 242.
- [12] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820.
- [13] BRATSETH V, NORDENG J, HELSETH R, et al. Circulating microvesicles in association with the NLRP3 inflammasome in coronary thrombi from STEMI patients[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(9): 2196.
- [14] HALLE A, HORNUNG V, PETZOLD GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- $\beta$ [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(8): 857-865.
- [15] PIKE AF, LONGHENA F, FAUSTINI G, et al. Dopamine signaling modulates microglial NLRP3 inflammasome activation: implications for Parkinson's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 50.
- [16] DAI LF, ZHU L, MA SY, et al. Berberine alleviates NLRP3 inflammasome induced endothelial junction dysfunction through  $\text{Ca}^{2+}$  signalling in inflammatory vascular injury[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154131.
- [17] LIU J, MA W, ZANG CH, et al. Salidroside inhibits NLRP3 inflammasome activation and apoptosis in microglia induced by cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1694.
- [18] CHEN JQ, CHEN ZJJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 71-76.
- [19] BRYAN NB, DORFLEUTNER A, ROJANASAKUL Y, et al. Activation of inflammasomes requires intracellular redistribution of the apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain[J]. *J Immunol*, 2009, 182(5): 3173-3182.
- [20] LIAO YN, LIU K, ZHU LY. Emerging roles of inflammasomes in cardiovascular diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 834289.
- [21] WANG LX, REN W, WU QJ, et al. NLRP3 inflammasome activation: a therapeutic target for cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 847440.
- [22] 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 Behav Immun*, 2021, 92: 223-233.
- [23] XU QX, YE YZ, WANG Z, et al. NLRP3 knockout protects against lung injury induced by cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6260102.
- [24] BARCZUK J, SIWECKA N, LUSA W, et al. Targeting NLRP3-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8979.
- [25] KUWAR R, ROLFE A, DI L, et al. A novel inhibitor targeting NLRP3 inflammasome reduces neuropathology and improves cognitive function in Alzheimer's disease transgenic mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(4): 1769-1783.
- [26] STANCU IC, LODDER C, BOTELLA LUCENA P, et al. The NLRP3 inflammasome modulates tau pathology and neurodegeneration in a tauopathy model[J]. *Glia*, 2022, 70(6): 1117-1132.
- [27] ISING C, VENEGAS C, ZHANG SS, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 669-673.
- [28] PANICKER N, KAM TI, WANG H, et al. Neuronal NLRP3 is a parkin substrate that drives neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2022, 110(15): 2422-2437.e9.
- [29] AHMED S, PANDA SR, KWATRA M, et al. Perillyl alcohol attenuates NLRP3 inflammasome activation and rescues dopaminergic neurons in experimental in vitro and in vivo models of Parkinson's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(1): 53-68.
- [30] CHANG HX, LIN C, LI Z, et al. T3 alleviates neuroinflammation and reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage by promoting mitophagy via PINK1-parkin pathway[J]. *Exp Neurol*, 2022, 357: 114175.
- [31] GÜRESİR E, WELCHOWSKI T, LAMPMANN T, et al. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the results of induced hypertension only after the IMCVS trial-a

- prospective cohort study[J]. J Clin Med, 2022, 11(19): 5850.
- [32] XU B, ZHOU Y, ZHANG ZB, et al. Serum concentrations of NLRP3 in relation to functional outcome and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2022, 536: 61-69.
- [33] XIA DY, YUAN JL, JIANG XC, et al. SIRT1 promotes M2 microglia polarization via reducing ROS-mediated NLRP3 inflammasome signaling after subarachnoid hemorrhage[J]. Front Immunol, 2021, 12: 770744.
- [34] SABRI M, AI J, LAKOVIC K, et al. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. Neuroscience, 2012, 224: 26-37.
- [35] DODD WS, NODA I, MARTINEZ M, et al. NLRP3 inhibition attenuates early brain injury and delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 163.
- [36] JU MY, BI J, WEI Q, et al. Pan-cancer analysis of NLRP3 inflammasome with potential implications in prognosis and immunotherapy in human cancer[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(4): bbaa345.
- [37] YIN XF, ZHANG Q, CHEN ZY, et al. NLRP3 in human glioma is correlated with increased WHO grade, and regulates cellular proliferation, apoptosis and metastasis via epithelial-mesenchymal transition and the PTEN/AKT signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2018, 53(3): 973-986.
- [38] XUE LP, LU B, GAO BB, et al. NLRP3 promotes glioma cell proliferation and invasion via the interleukin-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B p65 signals[J]. Oncol Res, 2019, 27(5): 557-564.
- [39] KEANE RW, DIETRICH WD, DE RIVERO VACCARI JP. Inflammasome proteins as biomarkers of multiple sclerosis[J]. Front Neurol, 2018, 9: 135.
- [40] HOU BH, ZHANG YH, LIANG PY, et al. Inhibition of the NLRP3-inflammasome prevents cognitive deficits in experimental autoimmune encephalomyelitis mice via the alteration of astrocyte phenotype[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 377.
- [41] HE M, WU DM, ZHAO YY, et al. AZD8055 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis via the mTOR/ROS/NLRP3 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 573: 27-34.
- [42] LI C, LIN HL, HE HB, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome activation by mannoalide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 822236.

责任编辑:龚学民