



综述

脑出血后细胞焦亡信号通路研究

吴哲¹, 焦明媛²综述, 邹伟³审校

摘要: 细胞焦亡是导致脑出血(ICH)后继发性脑损伤(SBI)的重要机制,分为炎症小体依赖性的经典焦亡途径和 caspase-4/5/11 依赖性的非经典焦亡途径。Gasdermin 家族的 GSDMD 和 GSDME 是焦亡关键的效应分子,其与细胞膜上脂质结合诱导膜孔形成,白细胞介素-1 β -18(IL-1 β -18)是下游炎症因子,介导焦亡后炎症损伤。主要本文对焦亡途径上的关键蛋白和 ICH 后焦亡信号通路作用机制进行综述。

关键词: 脑出血; 细胞焦亡; 信号通路

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A

Research advances in the pyroptosis signaling pathway after intracerebral hemorrhage WU Zhe, JIAO Mingyuan, ZOU Wei. (Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: Pyroptosis is an important mechanism leading to secondary brain injury (SBI) after intracerebral hemorrhage (ICH), which can be classified into the inflammasome-dependent classical pyroptosis pathway and the caspase-4/5/11-dependent non-classical pyroptosis pathway. GSDMD and GSDME of the gasdermin family are the key effectors of pyroptosis and bind to lipids on cell membrane to induce the formation of membrane pore. Interleukin-1 β -18 is a downstream inflammatory factor that mediates inflammatory injury after pyroptosis. This article reviews the key proteins in the pyroptosis pathway and the mechanism of action of the pyroptosis signaling pathway after ICH.

Key words: Intracerebral hemorrhage; Pyroptosis; Signaling pathways

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)后的继发性脑损伤(secondary brain injury, SBI)是其预后不良的主要原因,而调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)是造成 SBI 的关键因素。RCD 包括细胞凋亡、细胞坏死性凋亡、细胞焦亡等。焦亡在形态学上兼具坏死性凋亡和凋亡的部分特点,表现为细胞核固缩,染色质 DNA 裂解,细胞膜渗透性肿胀,出现气泡状突出物,形成孔隙,质膜破裂导致内容物流出,释放大量促炎因子。焦亡的经典途径中,胞浆的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),通过含有半胱天冬酶募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)募集半胱天冬酶原-1(pro-caspase-1),3 种因子结合并寡聚形成炎症小体^[1]。无活性的 pro-caspase-1 被活化的炎症小体切割为有活性的半胱天冬酶 1(caspase-1),活化的 caspase-1 切割 Gasdermin D(GSDMD)产生 N 末端裂解产物(GSDMD-N),同时将白细胞介素 1 β 前体(pro-interleukin-1 β , pro-IL-1 β)、白细胞介素 18 前体(pro-interleukin-1 β , pro-IL-18)切割成活性形式^[2]。GSDMD-N 溶解细胞膜的磷脂分子形成非选择性孔隙,导致炎症细胞因子白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素 18(inter-

leukin-18, IL-18)的释放和焦亡^[3-5]。非经典途径中,人类 caspase-4/5 和小鼠 caspase-11 被脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)直接激活并切割 GSDMD,导致质膜孔隙诱导焦亡。同时,活化的 caspase-4/5/11 可以与 caspase-1 相互作用,激活经典途径导致焦亡^[6]。

1 细胞焦亡的相关蛋白

1.1 炎症小体 模式识别受体(PRR)分为胞浆型、内体膜型、胞膜型和分泌型,炎症小体相关的 Nod 样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR)和 AIM2 样受体(absent in melanoma 2-like receptor, ALR)属于胞浆型 PRR。经典的炎症小体复合物由受体蛋白(NLR 蛋白或 ALR 蛋白)、衔接蛋白 ASC 和效应蛋白 pro-caspase-1 组成^[7]。

1.1.1 NLR NLR 蛋白由 C 端富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)、中央的核苷酸结合结构域(nucleotide-binding and oligomerization domain, NACHT 结构域)和 N 端效应结构域组成^[8]。

收稿日期:2023-03-13;修订日期:2023-07-11

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774416);黑龙江省中医药管理局省级名中医专家传承工作室项目(20190529)

作者单位:(1. 黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2. 金华市妇幼保健院,浙江 金华 321000;3. 黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

通信作者:邹伟, E-mail: kuangzou1965@163.com

LRR结构域负责识别分子模式,包括PAMPs/DAMPs的相应成分;NACHT结构域参与脱氧核苷酸三磷酸(deoxyribonucleotide triphosphate, dNTP)酶的活性和寡聚化^[9];N端效应结构域通过与各种接头分子和下游效应子结合介导信号转导,根据不同的功能特征可分为5个亚族:NLRA、NLRB、NLRC、NLRX1和NLRP,其中NLRP和NLRC与焦亡相关。

1.1.1.1 NLRP NLRP由14个成员组成(NLRP1-14),是NLR的最大亚族,特点是N端存在pyrin结构域(pyrin domain, PYD),该结构域与衔接蛋白ASC上的PYD连接,并与效应蛋白pro-caspase-1结合形成炎症小体。

(1) **NLRP3** 核苷酸结合结构域、富含亮氨酸的重复序列和含热蛋白结构域的蛋白3(nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat-containing receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体是细胞焦亡中研究最广泛的炎症小体,正常情况下NLRP3的表达量无法支持炎症小体的形成^[10],其需要两个步骤来激活。首先是启动信号,PAMPs或细胞因子通过刺激toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)或细胞因子受体激活核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)使其移位到细胞核^[11],从而上调NLRP3、pro-IL-18和pro-IL-1 β 的表达^[12];然后是激活信号,PAMPs和DAMPs诱导NLRP3蛋白寡聚化,招募pro-caspase-1和ASC^[13],三者相互作用组成NLRP3炎症小体,激活caspase-1^[14]。

(2) **NLRP1** 核苷酸结合寡聚结构域、富含亮氨酸重复和pyrin结构域的蛋白1(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 1, NLRP1)是第一个被发现的NLRP家族成员,其特点是C端除了LRR结构域还有功能查找结构域(function to find domain, FIIND)和半胱天冬酶募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)。FIIND由ZU5和UPA子结构域组成,它们之间可以发生自蛋白水解,分离后的ZU5和UPA结构域通过非共价键保持相互联系^[15]。PYD和CARD是死亡域超家族的成员,已知其与细胞凋亡和炎症信号转导相关^[16]。CARD是必要的效应结构域,而相比之下PYD可能不太重要,因为组装炎性小体过程中连接ASC的是C端CARD,而不是N端PYD^[15]。虽然某些情况下CARD可以在缺少ASC时募集pro-caspase-1^[17],但ASC对于它们之间的连接仍旧非常重要。除了FIIND的切割外,NLRP1还在NACHT和PYD之间接头序列处经历了N末端切割,是NLRP1活化的常见分子机制^[18]。FIIND被自动切割以激活NLRP1,随后PYD也被切割,形成炎症小体复合物。由于人类与啮齿动物NLRP1的结构存在区别(人类

在N端存在PYD而啮齿动物不存在),故针对NLRP1的研究具有诸多困难,需要付出更多努力来探究其机制^[19]。

1.1.1.2 NLRC4 NLRC是NLR家族的第二大亚族,特点是在N端具有CARD,由5个成员组成(NLRC1-5),它们可以通过与含有CARD的衔接蛋白相互作用,其中NLR家族带有CARD结构域的蛋白质4(NLR family CARD domain-containing protein 4, NLRC4)诱导炎症小体复合物的形成。NLRC4通过NLR家族凋亡抑制蛋白(NLR family apoptosis inhibitory protein, NAIP)感应来自革兰氏阴性细菌(如鼠伤寒沙门氏菌)的3型分泌系统(Type III secretion system, T3SS)蛋白激活。NAIP充当NLRC4炎症小体组装的上游传感器,包含一个羧基末端LRR、一个中央NACHT和一个N末端杆状病毒凋亡抑制蛋白重复序列(baculovirus inhibitor of apoptosis repeat, BIR)结构域^[20]。NAIP用于检测胞质中的细菌配体,它们与NLRC4的关联能激活NAIP-NLRC4炎症小体^[20]。NLRC4的CARD可以与pro-caspase-1的CARD相互作用,允许NLRC4直接激活caspase-1^[21],ASC的存在能够促进这种相互作用。NLRC4的CARD相互作用并募集ASC分子,引发ASC聚合成丝,称为ASC斑点。活化的NLRC4可与ASC结合,并在被鼠伤寒沙门氏菌激活后与含ASC的斑点共定位^[22]。ASC的CARD暴露在外面,作为pro-caspase-1的对接点将其募集到斑点中^[23]。

1.1.2 ALR 黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)是一种胞质先天免疫受体,可识别在细胞干扰和病原攻击期间释放的双链脱氧核糖核酸(double-stranded deoxyribonucleic acid, dsDNA),由C端HIN-200结构域和N端pyrin结构域组成。在稳态条件下,AIM2的PYD和HIN结构域的分子内复合物保持抑制状态,当dsDNA与HIN结构域结合时,抑制状态被解除,PYD通过配体结合和寡聚化形成结构模板,并与衔接蛋白ASC的PYD相互作用,导致ASC聚合^[24]。

1.1.3 ASC ASC是炎症小体复合物的中枢衔接分子,具有两个结构域分别为C端CARD和N端PYD,它们能够与同型结构域相互作用形成CARD-CARD和PYD-PYD,从而衔接效应蛋白(pro-caspase-1)和受体蛋白(ALR或NLR)。最近的研究显示,NLRP3炎症小体活化除了形成基本的炎症小体复合物外,还会形成名为ASC斑点的致密结构,其直径约为1 μ m^[25]。ASC斑点是一种炎症小体复合物的超分子聚集体,主要由ASC组成,可作为信号放大平台通过caspase-1显著增强细胞因子成熟^[26]。炎性小体激活后,寡聚化的NLRP3将ASC募集,ASC通过

其PYD间的同型相互作用聚集成大的螺旋原纤维。随后,通过ASC-CARD区域的同型相互作用,大量的ASC纤维交联成致密的ASC斑点,ASC斑点继续募集pro-caspase-1到其表面以发挥更多作用^[25]。

1.1.4 caspase 半胱天冬酶(caspase)归属半胱氨酸蛋白酶家族,是一种蛋白质裂解分子,能够在天冬氨酸(aspartic acid, Asp)残基后裂解其底物。它们的主要作用是介导细胞程序性死亡,因为所有具有催化活性的caspase过度表达都可以诱导细胞凋亡。同时,caspase还介导炎症和增殖过程。根据功能分类,caspase可分为炎症介质(caspase-1, 4和5)和凋亡介质(caspase-2, caspase-3, 6, 7, 8, 9和10)两大类。其中炎症介质能够激活促炎细胞因子,参与炎症的启动^[27],也可参与细胞死亡^[28]。

1.1.4.1 caspase-1 caspase-1是特征最明显的炎症半胱天冬酶,与经典焦亡途径相关。与其他caspase一样,caspase-1也以caspase-1酶原或前体形式存在于组织中,在炎症小体的组装过程中通过蛋白水解过程激活。半胱天冬酶原-1(pro-caspase-1)具有内部短C端结构域(p10)、大结构域(p20)和N端半胱天冬酶募集结构域CARD,三个结构域由接头序列分隔。与PRR组装完成的ASC通过同型CARD-CARD相互作用募集pro-caspase-1激活炎症小体,炎症小体激活后,pro-caspase-1转化为caspase-1,两个对称排列的p20/p10二聚体连接形成四聚体。Caspase-1的主要作用是激活促炎细胞因子基因(pro-IL-1 β 和pro-IL-18)表达IL-1 β 和IL-18蛋白,故通常称为IL-1转换酶。另外,它还通过Gasdermin D的蛋白水解活化介导细胞焦亡^[29]。

1.1.4.2 caspase-4/5/11 caspase-4/5(人类)或caspase-11(小鼠)与非经典焦亡途径相关,是胞内LPS传感器。正常情况下,由于质膜将胞外空间与胞内细胞器分隔,宿主细胞胞质溶胶很少触碰到LPS。致病菌和胞质侵袭细菌的毒力因子包括成孔毒素可以破坏质膜或分泌系统,将细菌效应分子引入细胞质^[30]。除了经典炎症小体外,还有第二类炎症小体称为非经典炎症小体,包括caspase-4/5/11。与经典炎症小体相反,非经典炎症小体无需与上游传感器结合而直接感知细胞内LPS,胞质LPS直接与caspase-4/5/11的N端CARD结合使其激活,导致炎症小体组装,启动炎症信号传导^[31]。类似于caspase-1,活性caspase-4/5/11切割其底物GSDMD形成N末端结构域(GSDMD-N),产生的孔隙允许包括钾离子在内的小分子的分泌,最终导致焦亡。非经典炎症小体激活可以引发NLRP3炎症小体的后续组装,NLRP3可以加工IL-1 β 和IL-18^[32],但它们本身并不能直接加工这些细胞因子^[31]。

1.2 Gasdermin 人类gasdermin家族有6个成员:gasdermins A-E和常染色体隐性遗传性耳聋59型(deafness, autosomal recessive 59, DFNB59, 又名pejvakin)。除DFNB59外,其余成员均与在焦亡有关^[33]。小鼠没有GSDMB,但有GSDMC同系物(GSDMC1-4)和GSDMA同系物(GSDMA1-3)。除DFNB59外,gasdermin家族含有一个N端结构域和一个C端结构域,两个结构域之间通过肽接头连接。这两个结构域结构相似,有约45%的序列同源性。一般认为,N端结构域是效应域,能够形成跨膜孔,GSDMA/D/E的C端结构域则被证实具有自身抑制作用。在gasdermins中,对于GSDMD和GSDME的激活及功能有着更深入的研究。

1.2.1 GSDMD Gasdermin D由位于8号染色体(8q24.3)上的GSDMD编码,由22 kDa的C端(GSDMD-C)和31 kDa的N端(GSDMD-N)组成的蛋白质,两个结构域之间通过肽接头连接。GSDMD被炎症性caspase(caspase-1或caspase4/5/11)激活后,肽接头被切割,自身抑制结构域GSDMD-C与GSDMD-N分离^[34]。GSDMD-N与细胞膜中的脂质结合并形成跨膜孔,释放细胞因子(如IL-18和IL-1 β),破坏离子稳态^[35],最终导致焦亡。

1.2.2 GSDME Gasdermin E也称常染色体显性遗传性耳聋5(deafness, autosomal dominant 5, DFNA5),位于7号染色体7p15,最初被认为与遗传性听力障碍相关。最近GSDME被证明参与细胞凋亡和焦亡,其C端结构域对N端效应域起抑制作用。与GSDMD不同的是,GSDME被caspase-3激活,而caspase-3以往被认为是与凋亡相关的半胱天冬酶。化疗药物治疗癌症后,GSDME的切割状态导致细胞凋亡的抗炎过程或者焦亡的促炎过程间的串扰^[36]。因此,GSDME被认为是“分子开关”,它的切割与否决定了细胞是经历焦亡或者凋亡。另有研究证实,GSDME不仅影响caspase-3的下游,还影响其上游,因为它与外源性和内源性细胞凋亡途径均相关。被caspase-3激活后的GSDME的C端结构域与N端结构域分离,GSDME-N在细胞膜上形成裂解孔导致细胞焦亡^[37]。GSDME-N可以透过线粒体膜,导致细胞色素C的释放,增加caspase-3的激活,诱导caspase-3介导的细胞凋亡,形成正反馈回路^[38]。

1.3 IL-1 β 和IL-18 IL-1 β 和IL-18同属于白细胞介素-1家族,该家族由11种配体和拮抗受体组成,独立诱导局部和全身的促炎或抗炎过程。Pro-IL-18和pro-IL-1 β 主要由NLRP3炎症小体中caspase-1的切割激活。

1.3.1 IL-1 β IL-1 β 是最早发现的白细胞介素之一,由巨噬细胞和单核细胞等免疫细胞产生,也可

以由非免疫细胞(包括表皮细胞和内皮细胞)产生,对细胞因子和微生物在内的不同刺激作出应答。IL-1 β 通过白细胞介素1受体1(interleukin-1 receptor 1, IL-1R1)转导促炎信号。IL-1R1信号传导由内源性白细胞介素1受体拮抗剂调节,其与IL-1R1的结合受到IL-1 α 和IL-1 β 的竞争^[39]。IL-1 α 和IL-1 β 合成都是前体蛋白形式,然而pro-IL-1 β 并没有活性,需要通过炎性小体活化进行酶促切割激活。

1.3.2 IL-18 IL-18过去称为干扰素- γ 诱导因子(interferon-gamma-inducing factor, IGIF),首次发现是在内毒素休克小鼠体内。IL-18由免疫细胞(如树突状细胞(dendritic cell, DC)、朗格汉斯细胞、巨噬细胞等)产生,也可以由软骨细胞、成骨细胞、肠上皮细胞角质形成细胞和内皮细胞等非免疫细胞产生^[40]。IL-18以无活性前体形式在胞浆中被半胱天冬酶切割激活并释放到细胞质中,活化的IL-18通过诱导T细胞产生干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)、辅助T细胞1型极化、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和T细胞的细胞毒性以及DC、NK、T细胞的成熟来增强适应性免疫。此外,游离的IL-18可通过炎症和细胞因子分泌以及诱导极化引起固有免疫巨噬细胞活化,甚至导致巨噬细胞活化综合征^[41]。

2 脑出血后细胞焦亡的相关通路

脑出血是一种危害极大的破坏性脑血管疾病,死亡率和残疾率高,脑出血后产生的SBI是导致不良结局的主要因素,细胞焦亡则是导致SBI的重要机制^[42]。对于脑出血后细胞焦亡导致的细胞死亡和炎症性损伤,国内外学者做了大量的研究,证实了“炎症小体/半胱天冬酶/gasdermin/白细胞介素”信号通路在焦亡中起到至关重要的作用。目前研究焦亡的新方向在于:一是探讨不同的炎症小体(如NLRP1、NLRP6和NLRC4)及半胱天冬酶(如caspase-4/5)和gasdermin家族成员(如GSDME)在焦亡中起到的作用;二是寻找炎症小体上游相关蛋白是如何激活炎症小体导致焦亡的发生。本文检索了截至2023年3月的所有脑出血后细胞焦亡相关文献,作如下综述。

2.1 NLRP3相关信号通路

2.1.1 NLRP3/caspase-1/GSDMD NLRP3/caspase-1/GSDMD是脑出血后细胞焦亡的经典途径。梁洪生等证明NLRP3抑制剂MCC950可以抑制ICH后24 h NLRP3、caspase-1、ASC及下游IL-18和IL-1 β 蛋白的表达,抑制小胶质细胞焦亡,改善ICH临床症状^[43]。郭亚净等也选用MCC950观察大鼠ICH后72 h神经损伤情况,证实MCC950可以抑制NLRP3炎性小体相关的细胞焦亡及促炎反应来改善ICH后的神经损伤^[44]。Li等研究发现穿心莲内酯能抑制

NLRP3/ASC/CASP-1复合体的组装,从而降低乳酸脱氢酶和IL-3 β 的表达水平,抑制小胶质细胞焦亡^[45]。Liu等经过研究证实,ICH 72 h后,缺氧预处理的嗅黏膜间充质干细胞通过降低血肿周围脑组织中小胶质细胞焦亡相关蛋白NLRP3、ASC、caspase-1、caspase-8、GSDMD和IL-1 β 的表达水平,以及减少细胞膜孔隙来改善焦亡,并且比常氧处理的效果更好^[46]。Lin等研究发现,caspase-1选择性抑制剂AC-YVAD-CMK可以抑制ICH 24 h的caspase-1活化,减少IL-1 β 产生和成熟,并增加M2型小胶质细胞极化,改善ICH后的神经损伤,但对其上游炎症复合体NLRP3表达没有影响^[47]。Zhang等研究表明,一种具有H2S缓释功能的丝素蛋白(SF)水凝胶可降低海马、皮质和纹状体区域caspase-1、ASC、GSDMD蛋白的表达,减轻细胞焦亡^[48]。

2.1.2 RKIP/NLRP3/Caspase-1/GSDMD Raf激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitory protein, RKIP)属于磷脂酰乙醇胺结合蛋白家族,参与心脏活动、神经生长和精子产生。RKIP是一种负向调控多种蛋白激酶信号转导的开关,如抑制G蛋白偶联受体(g-protein coupled receptor, GPCR)激酶、MAPK(Raf-MEK-ERK)、NF- κ B信号通路等^[49]。有研究证实,RKIP过表达能改善缺血性脑卒中后的脑损伤,而RKIP敲低则会加重脑损伤^[50]。一项研究显示,巨噬细胞中RKIP通过与ASC的竞争性结合阻断NLRP3炎症小体的组装过程,负向调节炎症小体的激活^[51]。Gu等的研究报道,用didymine激活RKIP能够显著下调ICH后24 h焦亡相关分子NLRP3、caspase-1 P20、GSDMD-N和成熟IL-1 β 的表达量,通过ASC/Caspase-1/GSDMD通路改善ICH后神经元焦亡和神经功能缺损^[52],他的另一项研究则证明了didymine可通过该通路减轻小胶质细胞焦亡和神经炎症^[53]。

2.1.3 ERS、IL-13与NLRP3/caspase-1/GSDMD 研究发现错误折叠蛋白质的累积可以导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),过度的ERS可导致细胞损伤或激活NLRP3炎症小体^[54],在肾缺血再灌注^[55]和慢性肝病损伤^[56]中诱导焦亡。IL-13是由活化的Th2分泌的细胞因子,受体为IL-4R α /IL-13R α 1,可介导多种炎症性疾病。近期研究发现,IL-13与JAK-STAT信号通路有关^[57]。在大脑神经元中,IL-13与IL-13R α 1结合,加重了神经元的氧化损伤并致其死亡^[58]。Chen等研究发现,ICH通过激活转录激活因子4(activating transcription factor 4, ATF-4)和IRE1 α /CHOP通路诱导ERS,使用ERS抑制剂TUDCA可减少ICH 24 h后神经元NLRP3炎症小体相关蛋白和IL-13的表达,减轻神经元焦亡,另外抑制IL-13表达也可抑制神经元焦亡,因此他推测ERS

与ICH后神经元焦亡间的串扰可能和IL-13有关^[59]。Yan等发现24 h ICH小鼠IL-13表达量上升,而胫骨骨折(tibial fracture, TF)合并ICH小鼠IL-13表达相对较低,使用重组小鼠IL-13则增加了NLRP3等焦亡相关蛋白的表达,加重神经元焦亡和细胞死亡^[60]。

2.1.4 Dectin-1/Syk/NLRP3/caspase-1/GSDMD 树突状细胞相关C型凝集素-1 (dendritic cell-associated C-type lectin-1, Dectin-1)属于PRR,是C型凝集素受体之一,可介导真菌感染性疾病、脑缺血、ICH和心肌梗死中的炎症。相关研究表明,Dectin-1激活后募集脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)使其磷酸化,从而加重炎症损伤^[61],而在小鼠缺血性卒中后抑制Syk可以减轻NLRP3炎症小体相关的焦亡和神经炎症^[62]。心肌梗死后通过抑制Dectin-1能够下调NLRP3的蛋白质水平及IL-1 β 和IL-18的转录^[63]。ICH后Dectin-1通过Syk/Card9/NF- κ B途径参与小胶质细胞极化和功能修复^[64]。Ding等使用Laminarin (Dectin-1抑制剂)观察ICH后72 h NLRP3炎症小体介导的小胶质细胞焦亡情况,发现抑制Dectin-1可以抑制Syk的磷酸化,抑制NLRP3炎症小体活化,下调GSDMD-N、IL-1 β 和IL-18的表达,减轻细胞焦亡和神经炎症^[65]。

2.1.5 MiR-23b/PTEN/NLRP3/caspase-1/GSDMD 骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)分泌的外泌体在各种疾病中表现出积极的作用,能够通过长非编码RNA、微小RNA (microRNA, miRNA)和蛋白质传递信息。MiRNA是小非编码单链RNA分子,通过干扰mRNA或者抑制翻译过程来减少目标靶基因的表达,从而发挥生物学功能。有研究发现,ICH后外泌体通过减轻神经元凋亡和神经炎症来促进神经恢复^[66]。多种中枢神经系统疾病的研究发现,BMSC分泌的外泌体中的miR-23b能够发挥抗炎作用^[67, 68]。Hu等研究发现,BMSC外泌体miR-23b通过阻碍磷酸酶张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)和NLRP3的结合,抑制炎症小体激活,减轻了NLRP3依赖的细胞焦亡,改善大鼠神经功能^[69]。

2.1.6 NEK7/NLRP3/caspase-1/GSDMD 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是一种由肠道菌群代谢的小分子有机酸,发挥机体免疫调节的生物学效应。脑-肠轴的理论提出后,证明SCFAs不仅能稳定肠道微生物环境,还可以调节中枢神经系统的免疫功能。研究表明,SCFAs可以调节小胶质细胞极化从而起到抗炎作用^[70],还能够调节血脑屏障通透性来减轻脑水肿^[71]。丁酸是SCFAs的一种,是结肠细胞重要的能量来源和底物。沈逸青研究表明,ICH后永离有丝分裂基因A相关激酶7(NIMA-

related kinase 7, NEK7)结合NLRP3,共同形成NEK7-NLRP3复合体,激活焦亡通路,给予丁酸钠(sodium butyrate, Na B)可以有效抑制ICH后24 h NEK7/NLRP3/GSDMD焦亡通路的激活,抑制小胶质细胞焦亡,增强脑组织的抗炎作用^[72]。

2.2 NLRP1相关信号通路

2.2.1 CCR5/PKA/CREB/NLRP1/Caspase-1/GSDMD C-C趋化因子受体5(C-C chemokine receptor type 5, CCR5)是一种GPCR,能将白细胞募集到损伤区域介导炎症。cAMP依赖性蛋白激酶A(cAMP-dependent protein kinase A, PKA)和cAMP效应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)是CCR5下游信号蛋白,PKA能够磷酸化CREB的133位丝氨酸位点以激活CREB。据报道,抑制艾滋病小鼠神经元CCR5能够上调CREB蛋白水平,从而增强皮质神经元可塑性,改善记忆和学习能力^[73]。抑制CCR5的激活能够改善啮齿动物脑缺血和创伤性脑损伤后的运动功能^[74]。Yan等通过实验证明,小鼠ICH 24 h后趋化因子配体5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)激活CCR5通过PKA/CREB/NLRP1通路介导了神经元焦亡,用CCR5的选择性抑制剂Maraviroc(MVC)则增加了PKA-C α 和p-CREB的表达,逆转了CCR5激活导致的NLRP1依赖性焦亡和神经功能障碍^[75]。

2.2.2 ASK1/JNK/p38 MAPK/NLRP1/caspase-1/GSDMD 黑皮质素属于内源性神经肽,由阿片黑皮质素前体产生,包括 α -、 β -、 γ -黑素细胞刺激素(melanocyte-stimulating hormone, MSH)和促肾上腺皮质激素,它们通过结合5类黑皮质素受体(melanocortin receptor, MCR)产生抗炎作用^[76]。黑皮质素4受体(MC4R)是MCR的主要亚型,在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中高表达。通过与其内源性配体神经肽 α -MSH结合,MC4R在脑缺血、缺血性肾衰竭和创伤性脑损伤的环境中抑制促炎细胞因子活性从而发挥抗炎作用。激活MC4R可以显著下调c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)的磷酸化^[77]。JNK、p38 MAPK和细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)属于MAPK亚族,能够调节细胞应激反应、免疫功能、增殖和分化和细胞死亡^[78],而凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)是JNK/p38 MAPK信号通路激活所必需的。据报道,ICH后JNK/p38 MAPK通路被激活,释放促炎介质介导神经元细胞死亡^[79]。在脑缺血的体内外实验中,JNK/p38 MAPK通路能够促进神经元NLRP1炎症小体的激活^[80]。Chen等报

道,RO27-3225(MC4R激动剂)可以下调ICH后24 h p-p38 MAPK、p-JNK、p-ASK1、caspase-1、NLRP1 和 IL-1 β 的表达,减轻ASK1/JNK/p38 MAPK 介导的 NLRP1 依赖性神经元焦亡,恢复神经功能^[81]。

2.3 NLRC4相关信号通路

NK1R/PKC δ /NLRC4/Caspase-1/GSDMD: P 物质(substance P, SP)是一类神经肽,主要位于中枢神经系统,介导炎症相关过程。SP与神经激肽受体(neurokinin receptors, NKR)结合发挥其生物学效应。其中,神经激肽受体1(NK1R)是由星形胶质细胞、神经元和小胶质细胞表达的GPCR,对SP有高亲和力。SP结合NK1R后激活磷脂酶C,产生二酰基甘油,随后激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)^[82]。据报道,小胶质细胞NK1R的激活上调了PKC δ 的磷酸化水平^[83]。NLRC4的细胞内蛋白表达水平主要由p-PKC δ 调节^[84]。Jin等研究发现,NK1R选择性抑制剂阿瑞匹坦能够显著改善ICH后24 h神经行为缺损,下调NLRC4、GSDMD、caspase-1、IL-18 和 IL-1 β 的表达,抑制NK1R/PKC δ 通路减轻NLRC4依赖性神经元焦亡^[85]。

综上所述,现今对ICH后细胞焦亡的研究较为深入,虽然NLRP6、AIM2等炎症小体在其他中枢神经系统疾病中也被证明与焦亡相关,但大多数文献主要围绕经典炎症小体NLRP3以及经典焦亡途径进行实验。今后在对焦亡的非经典途径、其他炎症小体和激活炎症小体的上游信号通路方面需要更进一步的研究。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 吴哲负责论文设计、文献收集、撰写论文;焦明媛负责论文修改;邹伟负责指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Broz P. Caspase target drives pyroptosis [J]. *Nature*, 2015, 526 (7575):642-643.
- [2] Mandal P, Feng Y, Lyons JD, et al. Caspase-8 collaborates with caspase-11 to drive tissue damage and execution of endotoxin shock [J]. *Immunity*, 2018, 49(1):42-55.
- [3] Gou X, Xu D, Li F, et al. Pyroptosis in stroke-new insights into disease mechanisms and therapeutic strategies [J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(4):511-529.
- [4] 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.
- [5] Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535(7610):153-158.
- [6] 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.
- [7] von Moltke J, Ayres JS, Kofoed EM, et al. Recognition of bacteria by inflammasomes [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31:73-106.
- [8] Ting JPY, Lovering RC, Alnemri ES, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature [J]. *Immunity*, 2008, 28(3):285-287.
- [9] Koonin EV, Aravind L. The NACHT family-a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transcription activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25(5):223-224.
- [10] Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5):550-559.
- [11] Christgen S, Place DE, Kanneganti TD. Toward targeting inflammasomes: insights into their regulation and activation [J]. *Cell Res*, 2020, 30(4):315-327.
- [12] Blevins HM, Xu Y, Bibi S, et al. The NLRP3 inflammasome pathway: a review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:879021.
- [13] Chao YY, Puhach A, Frieser D, et al. Human TH17 cells engage gasdermin E pores to release IL-1 α on NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(2):295-308.
- [14] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8):477-489.
- [15] Finger JN, Lich JD, Dare LC, et al. Autolytic proteolysis within the function to find domain (FIIND) is required for NLRP1 inflammasome activity [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(30):25030-25037.
- [16] Maharana J. Elucidating the interfaces involved in CARD-CARD interactions mediated by NLRP1 and Caspase-1 using molecular dynamics simulation [J]. *J Mol Graph Model*, 2018, 80:7-14.
- [17] Broz P, von Moltke J, Jones JW, et al. Differential requirement for Caspase-1 autoproteolysis in pathogen-induced cell death and cytokine processing [J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 8(6):471-483.
- [18] Chavarría-Smith J, Mitchell PS, Ho AM, et al. Functional and evolutionary analyses identify proteolysis as a general mechanism for NLRP1 inflammasome activation [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(12):e1006052.
- [19] Chavarría-Smith J, Vance RE. The NLRP1 inflammasomes [J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1):22-34.
- [20] Man SM, Kanneganti TD. Regulation of inflammasome activation [J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1):6-21.
- [21] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7):407-420.
- [22] Man SM, Hopkins LJ, Nugent E, et al. Inflammasome activation causes dual recruitment of NLRC4 and NLRP3 to the same macromolecular complex [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(20):7403-7408.
- [23] Sborgi L, Ravotti F, Dandey VP, et al. Structure and assembly of the mouse ASC inflammasome by combined NMR spectroscopy and cryo-electron microscopy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112 (43):13237-13242.
- [24] 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.

- [25] De AE. Structure, interactions and self-assembly of ASC-dependent inflammasomes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 670: 15-31.
- [26] Dick MS, Sborgi L, Rühl S, et al. ASC filament formation serves as a signal amplification mechanism for inflammasomes[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11929.
- [27] Kumaresan V, Ravichandran G, Nizam F, et al. Multifunctional murrel caspase 1, 2, 3, 8 and 9: conservation, uniqueness and their pathogen-induced expression pattern[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 49: 493-504.
- [28] Jiménez Fernández D, Lamkanfi M. Inflammatory caspases: key regulators of inflammation and cell death[J]. *Biol Chem*, 2015, 396(3): 193-203.
- [29] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254.
- [30] Matikainen S, Nyman TA, Cypryk W. Function and regulation of noncanonical caspase-4/5/11 inflammasome[J]. *J Immunol*, 2020, 204(12): 3063-3069.
- [31] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-192.
- [32] Schmid-Burgk JL, Gaidt MM, Schmidt T, et al. Caspase-4 mediates non-canonical activation of the NLRP3 inflammasome in human myeloid cells[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2911-2917.
- [33] 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.
- [34] de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 146-161.
- [35] Banerjee I, Behl B, Mendonca M, et al. Gasdermin D restrains type I interferon response to cytosolic DNA by disrupting ionic homeostasis[J]. *Immunity*, 2018, 49(3): 413-426. e5.
- [36] Zheng Z, Li G. Mechanisms and therapeutic regulation of pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1456.
- [37] 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.
- [38] Jiang M, Qi L, Li L, et al. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 112.
- [39] Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 8-27.
- [40] Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 649.
- [41] Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome[J]. *Blood*, 2018, 131(13): 1442-1455.
- [42] 徐 辰, 李国忠, 钟 颖. 脑出血后灶周组织形态和焦亡相关蛋白表达水平的研究[J]. *卒中与神经疾病杂志*, 2019, 26(5): 513-517.
- [43] 梁洪生, 程兴博, 方晓丰, 等. MCC950阻断小胶质细胞焦亡对大鼠脑出血预后的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(9): 618-628.
- [44] 郭亚净, 任 静, 刘 寒, 等. MCC950对脑出血大鼠神经损伤的作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(1): 11-16.
- [45] Li X, Wang T, Zhang D, et al. Andrographolide ameliorates intracerebral hemorrhage induced secondary brain injury by inhibiting neuroinflammation induction [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 141: 305-315.
- [46] Liu J, He J, Huang Y, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells attenuate microglial pyroptosis after intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(17): 1362.
- [47] Lin X, Ye H, Siaw-Debrah F, et al. AC-YVAD-CMK inhibits pyroptosis and improves functional outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *BioMed Res Int*, 2018, 2018: 1-10.
- [48] Zhang J, Li S, Yang Z, et al. Implantation of injectable SF hydrogel with sustained hydrogen sulfide delivery reduces neuronal pyroptosis and enhances functional recovery after severe intracerebral hemorrhage[J]. *Biomater Adv*, 2022, 135: 212743.
- [49] Rajkumar K, Nichita A, Anoor PK, et al. Understanding perspectives of signalling mechanisms regulating PEBP1 function[J]. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34(6): 394-403.
- [50] Su L, Zhao H, Zhang X, et al. UHPLC-Q-TOF-MS based serum metabolomics revealed the metabolic perturbations of ischemic stroke and the protective effect of RKIP in rat models[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(6): 1831-1841.
- [51] Qin Q, Liu H, Shou JN, et al. The inhibitor effect of RKIP on inflammasome activation and inflammasome-dependent diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 992-1004.
- [52] Gu L, Sun M, Li R, et al. Activation of RKIP binding ASC attenuates neuronal pyroptosis and brain injury via caspase-1/GSDMD signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(6): 1037-1054.
- [53] Gu L, Sun M, Li R, et al. Didymin suppresses microglia pyroptosis and neuroinflammation through the asc/caspase-1/GSDMD pathway following experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 810582.
- [54] Chen X, Guo X, Ge Q, et al. ER stress activates the NLRP3 inflammasome: a novel mechanism of atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-18.
- [55] Yang JR, Yao FH, Zhang JG, et al. Ischemia-reperfusion induces renal tubule pyroptosis via the CHOP-caspase-11 pathway[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(1): F75-F84.
- [56] Lebeaupin C, Proics E, de Bievillie CHD, et al. ER stress induces NLRP3 inflammasome activation and hepatocyte death [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(9): e1879.
- [57] Pastuszak-Lewandoska D, Domańska-Senderowska D, Antczak A, et al. The expression levels of IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway genes and SOCS₃ could help to differentiate the histopathological subtypes of non-small cell lung carcinoma[J]. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22(5): 621-629.
- [58] Morrison BE, Marcondes MCG, Nomura DK, et al. Cutting edge: IL-

- 13R α 1 expression in dopaminergic neurons contributes to their oxidative stress-mediated loss following chronic peripheral treatment with lipopolysaccharide[J]. *J Immunol*, 2012, 189(12):5498-5502.
- [59] Chen G, Gao C, Yan Y, et al. Inhibiting ER stress weakens neuronal pyroptosis in a mouse acute hemorrhagic stroke model[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12):5324-5335.
- [60] Yan Y, Gao C, Chen G, et al. Interleukin-13 affects the recovery processes in a mouse model of hemorrhagic stroke with bilateral tibial fracture[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5):3040-3051.
- [61] Wagener M, Hoving JC, Ndlovu H, et al. Dectin-1-syk-CARD9 signaling pathway in TB immunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:225.
- [62] Xu P, Zhang X, Liu Q, et al. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8):555.
- [63] Li X, Bian Y, Pang P, et al. Inhibition of Dectin-1 in mice ameliorates cardiac remodeling by suppressing NF- κ B/NLRP3 signaling after myocardial infarction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106116.
- [64] Fu X, Zeng H, Zhao J, et al. Inhibition of dectin-1 ameliorates neuroinflammation by regulating microglia/macrophage phenotype after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(6):1018-1034.
- [65] Ding Z, Zhong Z, Wang J, et al. Inhibition of dectin-1 alleviates neuroinflammatory injury by attenuating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis after intracerebral hemorrhage in mice: preliminary study results[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:5917-5933.
- [66] Duan S, Wang F, Cao J, et al. Exosomes derived from microRNA-146a-5p-enriched bone marrow mesenchymal stem cells alleviate intracerebral hemorrhage by inhibiting neuronal apoptosis and microglial M1 polarization[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:3143-3158.
- [67] Hu L, Zhang H, Wang B, et al. microRNA-23b alleviates neuroinflammation and brain injury in intracerebral hemorrhage by targeting inositol polyphosphate multikinase[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76:105887.
- [68] Zhang Y, Han JJ, Liang XY, et al. miR-23b suppresses leukocyte migration and pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting CCL7[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(2):582-592.
- [69] Hu LT, Wang BY, Fan YH, et al. Exosomal miR-23b from bone marrow mesenchymal stem cells alleviates oxidative stress and pyroptosis after intracerebral hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(3):560-567.
- [70] Jaworska J, Zalewska T, Sypecka J, et al. Effect of the HDAC inhibitor, sodium butyrate, on neurogenesis in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia: potential mechanism of action[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(9):6341-6370.
- [71] Hoyles L, Snelling T, Umlai UK, et al. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1):1-13.
- [72] 沈逸青. 整合多组学探究短链脂肪酸对脑出血继发性损伤的调节机制[D]. 重庆:重庆医科大学, 2022.
- [73] Zhou M, Greenhill S, Huang S, et al. CCR5 is a suppressor for cortical plasticity and hippocampal learning and memory[J]. *eLife*, 2016, 5:e20985.
- [74] Joy MT, Ben Assayag E, Shabashov-Stone D, et al. CCR5 is a therapeutic target for recovery after stroke and traumatic brain injury[J]. *Cell*, 2019, 176(5):1143-1157. e13.
- [75] Yan J, Xu W, Lenahan C, et al. CCR5 activation promotes NLRP1-dependent neuronal pyroptosis via CCR5/PKA/CREB pathway after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2021, 52(12):4021-4032.
- [76] Flores-Bastías O, Karahanian E. Neuroinflammation produced by heavy alcohol intake is due to loops of interactions between Toll-like 4 and TNF receptors, peroxisome proliferator-activated receptors and the central melanocortin system: a novel hypothesis and new therapeutic avenues[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 128:401-407.
- [77] Chen S, Zhao L, Sherchan P, et al. Activation of melanocortin receptor 4 with RO27-3225 attenuates neuroinflammation through AMPK/JNK/p38 MAPK pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):106.
- [78] Gan P, Gao Z, Zhao X, et al. Surfactin inducing mitochondria-dependent ROS to activate MAPKs, NF- κ B and inflammasomes in macrophages for adjuvant activity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:39303.
- [79] Qi B, Hu L, Zhu L, et al. Metformin attenuates neurological deficit after intracerebral hemorrhage by inhibiting apoptosis, oxidative stress and neuroinflammation in rats[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10):2912-2920.
- [80] Fann DYW, Lim YA, Cheng YL, et al. Evidence that NF- κ B and MAPK signaling promotes NLRP inflammasome activation in neurons following ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2):1082-1096.
- [81] Chen S, Zuo Y, Huang L, et al. The MC₄ receptor agonist RO27-3225 inhibits NLRP1-dependent neuronal pyroptosis via the ASK1/JNK/p38 MAPK pathway in a mouse model of intracerebral haemorrhage[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(9):1341-1356.
- [82] Suvas S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(5):1543-1552.
- [83] Wang Q, Oyarzabal E, Wilson B, et al. Substance P enhances microglial density in the substantia nigra through neurokinin-1 receptor/NADPH oxidase-mediated chemotaxis in mice[J]. *Clin Sci*, 2015, 129(8):757-767.
- [84] Samidurai M, Tarale P, Janarthanam C, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances activation of STAT3/NLRP4 inflammasome signaling axis through PKC δ in astrocytes: implications for Parkinson's disease[J]. *Cells*, 2020, 9(8):1831.
- [85] Jin P, Qi D, Cui Y, et al. Aprepitant attenuates NLRP4-dependent neuronal pyroptosis via NK1R/PKC δ pathway in a mouse model of intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):198.

引证本文: 吴哲, 焦明媛, 邹伟. 脑出血后细胞焦亡信号通路研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(9):851-858.