

基于细胞焦亡探讨针刺治疗缺血性脑卒中机制的研究进展

李东霞¹, 王东岩^{1,2}, 董旭², 王若愚¹, 韩沂晓¹, 李晶怡¹, 张园¹, 杨晨¹, 谭信哲¹

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 哈尔滨 150001)

【摘要】 细胞焦亡是一类胞膜破裂的细胞炎性程序性死亡方式, 由多种途径和物质介导, 其中 NLRP3 炎症小体参与的细胞焦亡途径是提出最早且研究最多的一类。针刺可能通过调节 NLRP3 炎症小体及促炎细胞因子、下调细胞焦亡关键蛋白的表达、抗氧化应激、维持钙稳态和调节细胞自噬来抑制细胞焦亡的发生, 从而达到治疗缺血性卒中的目的。该文通过回顾细胞焦亡发生机制和针刺干预细胞焦亡动物实验研究, 总结针刺干预缺血性卒中的细胞焦亡潜在机制, 旨在为后期实验研究提供理论依据及思路。

【关键词】 针刺疗法; 脑梗死; 细胞焦亡; NLRP3 炎症小体; 机制研究; 综述

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2024.13.4014

缺血性卒中 (cerebral ischemic stroke, CIS) 是由于血管堵塞致使血流量不足而造成组织损伤的一类疾病, 具有高发病率、高致残率、高死亡率和高复发率的特点^[1]。CIS 病理机制复杂多样, 其中炎症级联反应突出存在, 炎症风暴使得神经细胞大量死亡。细胞焦亡是一类细胞膜破裂伴随胞内物质流出的程序性死亡方式, 且伴随大量促炎生物物质释放, 加重脑缺血后引发的炎症级联反应, 进一步造成脑组织损伤。焦亡是卒中早期十分重要的驱动因素, 其抑制可以延缓卒中进展的时间并提供更大的治疗窗口^[2]。针刺作为中医学的特色疗法, 临床上治疗 CIS 效果显著, 研究表明针刺可通过缓解炎症反应、减轻氧化应激、维持钙稳态、调节细胞自噬等多方面促进损伤神经的修复^[3]。同时 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) 炎症小体介导的细胞焦亡与上述因素密切相关, 且参与 CIS 的发生发展过程, 这提示焦亡可能是针刺治疗 CIS 的潜在靶点^[4]。

目前已有相关综述报道^[5]针刺调控细胞焦亡保护脑组织, 但由于基础实验的缺乏, 仅对针刺干预细胞焦

亡关键标志物半胱氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 和促炎因子进行了笼统说明, 对参与细胞焦亡重要复合物 NLRP3 炎症小体及其上游机制鲜少论述, 且并未详细说明针刺干预与细胞焦亡有直接关系的其他 CIS 分子机制。因此本文对最新基础实验进一步归纳总结, 就 NLRP3 炎症小体介导细胞焦亡途径探讨针刺治疗 CIS 的潜在机制, 旨在为后期实验研究提供理论依据及思路。

1 细胞焦亡

细胞焦亡在 1991 年的一项研究中被首次发现^[6]。2009 年, BERGSBAKEN T 等^[7]将 “pyroptosis” 一词作为描述 Caspase-1 介导程序性细胞死亡的固有炎症过程。迄今为止, 研究表明细胞焦亡除了由 Caspase-1 诱发的经典途径, 其他多种途径亦导致细胞焦亡, 但最终都会引起 Gasdermin (GSDM) 被切割成 N-末端 (GSDM-N) 和 C-末端, 解离后 N 端在细胞膜上寡聚化, 形成孔隙, 引发白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-18 (interleukin-18, IL-18) 的释放^[8]。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82374601); 哈尔滨市科学技术局科技计划自筹经费项目 (2022ZCZJNS061); 黑龙江中医药大学创新团队建设项目 (2017sit01)

作者简介: 李东霞 (1999—), 女, 2022 级硕士生, Email: lidongxia1999@163.com

通信作者: 王东岩 (1971—), 女, 教授, 博士生导师, Email: doctwdy@163.com

1.1 经典途径

细胞焦亡经典途径首先启动炎症小体的组装,炎症小体是一种多聚体复合物,它由三部分组成,分别是先天免疫系统的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)、pro-Caspase1 与接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC),其中 PRR 家族庞大,分为 NLR、Pyrin 和 ALR 家族。当 NLR、ALR 或 pyrin 检测到病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),通过同型 pyrin-pyrin 结构域相互作用招募 ASC,接着 Caspase-1 结合 ASC,完成炎症小体的激活和组装^[9]。根据 PRR 的不同,炎症小体分为 NLRP1、NLRP3、NLRC4、NAIP、AIM2 和 Pyrin^[10]。其中 NLRP3 炎症小体是提出最早、研究最多的一类。NLRP3 炎症小体组装时,Pro-Caspase-1 被活化为成熟的 Caspase-1,它可以剪切执行蛋白 GSDMD,形成 C 端阻遏结构域和 N 端成孔结构域。GSDMD-N 寡聚化穿透细胞膜,形成非选择性的孔,导致细胞破裂释放出因子和内容物,发生细胞焦亡^[11]。同时,Caspase-1 对 IL-1 β 、IL-18 前体进行裂解,形成成熟的 IL-1 β 和 IL-18,并经 GSDMD-N 介导的孔道释放至胞外^[12]。

1.2 非经典途径和其他途径

与经典途径不同的是,非经典途径不参与组装炎症小体的过程。由于 Caspase-11(Caspase-4/5)不同于 Caspase-1 需要炎症小体激活后成熟,而是由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)直接激活^[13]。Caspase-4/5/11 通过剪切 GSDMD 形成孔隙,导致细胞焦亡的发生^[14]。虽然 LPS 无法裂解 IL-1 β 和 IL-18 前体释放促炎因子,但是 GSDMD-N 可以驱动 NLRP3 依赖性 Caspase-1 的活化^[15],使得成熟的 IL-1 β 和 IL-18 被释放出细胞。

另有研究^[16]发现在肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)或化疗药物的刺激下 Caspase-3 切割 GSDME,在转化生长因子- β (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)激活的激酶 1(transforming growth factor- β activated kinase 1, TAK1)抑制的背景下,Caspase-8 切割 GSDMD^[17],均致细胞焦亡。此外,有研究证实非 Caspase 介导的焦亡过程,颗粒酶 B(granzyme B,

GzmB)可以活化 Caspase-3 或直接剪切 GSDME 诱导细胞焦亡^[18]。另外,淋巴细胞衍生的颗粒酶 A(granzyme A, GzmA)也可直接切割 GSDMB 致使细胞焦亡发生^[19]。

2 针刺治疗 CIS 与细胞焦亡相关机制

细胞焦亡参与 CIS 主要见于缺血半暗带^[20]。脑缺血后,细胞氧糖剥夺,胞内 ATP 水平不断降低,细胞内外离子失衡,细胞去极化,大量水进入致使细胞毒性水肿,持续性的兴奋导致细胞能量衰竭而死^[21]。由于钙离子大量内流导致氨基酸水平不断上升,造成兴奋性中毒。细胞缺氧缺糖后,乳酸大量堆积,自由基形成,干扰细胞内蛋白质合成,造成脑损伤导致细胞死亡。兴奋性氨基酸毒性与乳酸大量堆积可导致血脑屏障损伤,加重缺血损害,使得炎症水平不断升高,脑组织受损。脑组织损伤后,核心梗死区释放出 DAMPs,它识别了小胶质细胞、血管周围巨噬细胞和血管内皮细胞上广泛表达的 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)、内源性大麻素系统受体和 Notch 受体,引起 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 前体的表达升高,并激活 NLRP3 炎症小体的组装^[22],最终,活化的 Caspase-1 通过剪切 GSDMD 诱导细胞焦亡。伴随细胞焦亡的发生,炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 被释放,进一步放大大脑内的炎症反应,使得脑组织内形成炎症循环,加速非核心梗死区脑细胞损伤^[23]。详见图 1。

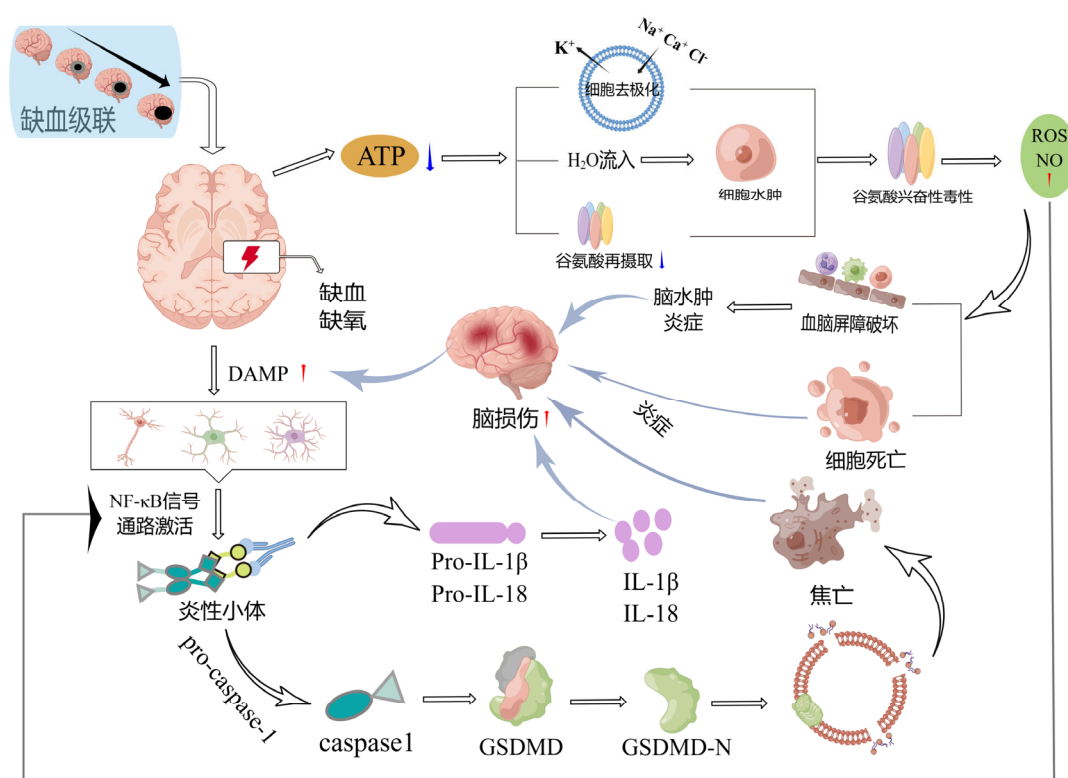
CIS 隶属于中医学中的“中风”范畴,针刺作为传统医学中特色疗法,疗效显著,优势突出。目前,大量基础实验与临床研究均已证明针刺通过调控炎症反应、减轻氧化应激、维持钙稳态和调节细胞自噬等多方面达到修复脑组织、改善脑水肿和修复神经的治疗作用,上述因素均与 CIS 炎症循环密切相关,且通过参与炎症循环与 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡相互作用,这体现出针刺治疗 CIS 多靶点、多途径、多环节调节的特点。

2.1 针刺调节炎症反应抗细胞焦亡

针刺治疗 CIS 与调节脑内炎症水平有关,其中包含对 NLRP3 炎症小体和 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子的调控,而上述因素是细胞焦亡的重要标志物。

2.1.1 针刺调节 NLRP3 炎症小体抗细胞焦亡

NLRP3 炎症小体是机体内先天免疫的成分,属于 PRR 的一种^[24]。一项临床观察^[25]提示,NLRP3 炎症小体活化后能够导致 CIS 后发生脑水肿并加重其严重程度,



注:本图由 Figdraw 绘制。

图 1 CIS 和细胞焦亡之间的关系

同时该试验发现 NLRP3 表达程度与美国卒中量表评分呈正相关。近年来研究发现针刺通过下调 NLRP3 炎症小体的表达抑制细胞焦亡。刘孜琦等^[26]电针卒中模型 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 大鼠发现与模型组比较电针组大鼠 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达明显下调, 推测电针可能通过降低 NLRP3 炎症小体阻止 Caspase-1 活化, 抑制 IL-1 β 分泌, 抵抗细胞焦亡保护脑组织。刘艳阳等^[27]发现电针对 NLRP3 的下调接近于 NLRP3 抑制剂 MCC950。该研究提示, 电针对 NLRP3 炎症小体/Caspase-1 介导的细胞焦亡可能存在抵抗, 从而发挥其保护脑组织的作用。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 可调控炎症反应, 参与缺血性脑损伤的保护机制^[28]。PPAR- γ 被激活后可抑制 NLRP3 炎症小体活化, 阻断细胞焦亡的发生, 进而发挥抑炎和神经保护作用^[29]。实验^[30]表明“通督调神”电针预处理能够类似于盐酸吡格列酮使得 PPAR- γ 表达升高, NLRP3 表达降低, 脑损伤减轻。提示电针恢复脑组织可能是通过上调脑皮质 PPAR- γ

表达从而抑制细胞焦亡来实现的。

2.1.2 针刺调节促炎因子抗细胞焦亡

脑缺血后, 小胶质细胞释放大量 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子。而首先发生焦亡的小胶质细胞转化为 M1 型^[31], 其释放的 IL-1 β 和 IL-18 刺激星形胶质细胞发生焦亡, 接着神经元细胞在失去星形胶质细胞的保护后亦发生焦亡^[32]。而小胶质细胞和星形胶质细胞释放的促炎物质致使脑微血管内皮细胞发生焦亡^[33]。各类细胞焦亡与促炎因子相互作用, 不断放大炎症级联, 加重脑组织损伤。研究^[34]发现电针可以通过降低 TNF- α 和升高 IL-4 的表达, 缓解脑内炎症反应, 减小梗死面积, 修复脑神经功能。另有研究^[35]指出针刺可减缓脑缺血后小胶质细胞的活化, 降低脑组织中促炎因子水平, 实现针刺在脑缺血中的神经保护作用。LI J 等^[36]发现, 电针抑制 MCAO 大鼠脑组织内小胶质细胞向 M1 表型的转化, 提示电针修复脑组织可能是通过调控小胶质细胞的转化和炎症水平相关。

上述研究表明针刺可缓解缺血后脑内炎症水平, 同时对细胞焦亡释放的促炎因子有调控作用, 为针刺抑制细胞焦亡治疗 CIS 提供了理论依据。

2.2 针刺调节相关蛋白抗细胞焦亡

GSDMD 蛋白作为细胞焦亡中 NLRP3 炎症小体信号通路下游的重要效应分子,是导致细胞焦亡的最终和直接执行者。研究^[37]指出,缺乏 GSDMD 的细胞几乎不能释放 IL-1 β 和 IL-18 等促炎因子并且抵抗焦亡的发生。有研究^[38]发现针刺通过抑制细胞焦亡恢复脑组织后脑内 GSDMD 蛋白表达显著下调。罗敷等^[39]电刺激脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)大鼠百会和水沟穴,发现大鼠脑组织 GSDMD mRNA 及 GSDMD-N 蛋白表达水平均下调,且大鼠神经功能明显改善,提示电针对脑组织的保护作用可能是通过下调焦亡底物蛋白 GSDMD 来实现的。虽然初步证实电针调控 GSDMD 蛋白的表达,但仍需要与 GSDMD 蛋白的抑制剂或激动剂结合,或应用基因沉默/敲除技术进一步研究。

Caspase 是 IL-1 β 转化酶家族蛋白酶,被活化的 Caspase 切割 GSDM 家族蛋白使其形成 GSDM-N,诱导细胞焦亡发生^[40]。目前除了发现 GzmA 和 GzmB 可以直接切割 GSDM 家族蛋白,其余细胞焦亡途径均需要由 Caspase 家族来介导^[41]。许秀洪等^[42]发现,电针刺激可抑制 MACO 大鼠海马区 Caspase-1 的表达,修复脑组织损伤,并且通过电镜观察在针刺调控后,发生焦亡的细胞数量明显减少。董苗苗等^[43]研究表明,电针刺激后,Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 及 TNF- α 表达均显著减少,电镜下发现脑组织内发生焦亡的神经细胞大量减少。TANG Q 等^[44]发现头皮针刺联合跑步机训练治疗大鼠脑缺血有显著效果,可能是通过抑制 Caspase-3/8 的激活来发挥神经保护作用。实验证实针刺能够通过下调焦亡下游标志物来改善脑组织损伤,但目前研究仅限于部分 Caspase-1/3/8 的研究。

2.3 针刺调节氧化应激抗细胞焦亡

活性氧(reactive oxygen species, ROS)在机体正常时调节机体多种生理反应。脑缺血后线粒体氧化磷酸化障碍,产生大量 ROS 引起氧化应激损害脑组织。ROS 可以激活 NLRP3 介导的细胞焦亡途径^[45],清除自由基可以抑制细胞焦亡,实现对脑组织的保护^[46]。研究^[47]发现电针治疗减轻认知障碍可能是通过调节褪黑激素,抑制脑组织损伤后 ROS,调控细胞焦亡发挥神经保护作用。仇蓉蓉等^[48]观察到,电针干预后大鼠海马中 ROS 水平降低,NLRP3 蛋白表达减少,说明电针通过减少 ROS 的产生,抑制 NLRP3 蛋白表达,改善

大鼠的神经状态。硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)为硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)的内源性抑制剂,可抑制 Trx 清除活性氧的抗氧化功能,导致 NLRP3 炎症小体途径的激活,诱导细胞焦亡^[49]。研究^[50]指出,电针缺氧缺血性脑损伤大鼠后,TXNIP、NLRP3 蛋白及促炎因子表达下调,焦亡细胞减少,小鼠脑梗死体积减小,提示针刺干预可以调节与氧化应激相关的 TXNIP/NLRP3 通路介导的焦亡途径,从而减轻神经细胞损伤。

2.4 针刺调节钙离子浓度抗细胞焦亡

细胞内钙超载与焦亡发生密切相关,钙超载后可激活 NLRP3 炎症小体,致使细胞焦亡的发生^[51]。实验表明,维持钙稳态可抑制焦亡的发生^[52]。多项研究均已证实针刺通过维持细胞钙稳态改善脑组织损伤。程洁等^[53]发现,电针干预可明显下调大鼠脑内钙调蛋白表达水平,降低钙离子浓度,维持细胞钙稳态,减轻脑组织损伤。提示电针修复神经元损伤可能是通过维持钙稳态实现的。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)参与细胞中钙稳态而影响血管功能,阻断 Ang II 能减轻脑组织损伤。有研究^[54]观察到电针通过减弱大脑中动脉闭塞大鼠诱导的 Ang II 及其受体介导的信号通路表达水平,改善血液供应来恢复脑组织损伤。目前已证实细胞焦亡与细胞内钙离子浓度有直接关系,维持钙稳态能够保护脑组织,但缺少以针刺预处理为干预方式、同时验证焦亡标志物和钙离子指标的相关实验研究。

2.5 针刺调节细胞自噬抗细胞焦亡

自噬是程序性死亡的一种,适当激活自噬与 NLRP3 炎症小体的表达呈负相关^[55]。脑缺血时,细胞自噬通过抑制细胞焦亡途径中 NLRP3 炎症小体的激活以及过度炎症反应,发挥保护脑组织作用^[56]。徐勤红等^[57]发现,“通督调神”针法能增加自噬体数量以及自噬活性,对急性脑梗死患者的临床症状有显著改善。自噬与细胞焦亡密切相关,已有实验分别说明针刺干预可以调节自噬与细胞焦亡来修复脑组织,但目前还缺少细胞焦亡与自噬标志物一起验证的实验研究。

3 小结

综上,针刺能够通过直接和间接抑制 NLRP3 炎症小体及促炎细胞因子缓解脑内炎症水平、下调相关蛋

白、调控 TXNIP/NLRP3 通路减轻氧化应激,从而达到抑制细胞焦亡缓解恶性炎症循环保护脑组织的作用。有部分相关机制由于缺乏实验研究还存在一定的局限性,如针刺通过维持钙稳态和调节细胞自噬来调控细胞焦亡达到治疗 CIS 的目的。另外,针刺调控 CIS 细胞焦亡只局限在 NLRP3 炎症小体介导的途径,对其他途径研究相对较少。为此,今后研究一方面应侧重于 NLRP3 炎症小体参与的细胞焦亡与 CIS 各机制之间的交互作用,利用抑制剂/激动剂、基因沉默/敲除等技术进行大量实验,进一步深入探讨针刺的干预靶点;另一方面应展开针刺干预细胞焦亡其他途径的研究,为临床治疗提供更充分的实验依据。

参考文献

- [1] ZHU H, ZHANG Y, ZHONG Y, *et al.* Inflammation-mediated angiogenesis in ischemic stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021:652647.
- [2] 罗涛, 刘志刚. 细胞焦亡在缺血性卒中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022(2):82-84.
- [3] CAO B Q, TAN F, ZHAN J, *et al.* Mechanism underlying treatment of ischemic stroke using acupuncture: transmission and regulation[J]. *Neural Regen Res*, 2021(5):944-954.
- [4] 李洁莹, 刘飞来, 胡延超, 等. 基于经典焦亡途径的针刺改善脑卒中后认知障碍的潜在机制研究进展[J]. 时珍国医国药, 2020(10):2480-2483.
- [5] 蔡理, 姚锟钰, 杨路, 等. 细胞焦亡在针刺抗脑缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2023(1):105-109.
- [6] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992(6382):167-169.
- [7] BERGSBAKEN T, FINK S L, COOKSON B T. Pyroptosis: host cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009(2):99-109.
- [8] AGLIETTI R A, DUEBER E C. Recent insights into the molecular mechanisms underlying pyroptosis and gasdermin family functions[J]. *Trends Immunol*, 2017(4):261-271.
- [9] AMIN J, BOCHE D, RAKIC S. What do we know about the inflammasome in humans?[J]. *Brain Pathol*, 2017(2):192-204.
- [10] HAYWARD J A, MATHUR A, NGO C, *et al.* Cytosolic recognition of microbes and pathogens: inflammasomes in action[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2018(4):e00015-e00018.
- [11] SBORGI L, RÜHL S, MULVIHILL E, *et al.* GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death[J]. *EMBO J*, 2016(16):1766-1778.
- [12] GUO H, GIBSON S A, TING J P Y. Gut microbiota, NLR proteins, and intestinal homeostasis[J]. *J Exp Med*, 2020(10):e20181832.
- [13] SHI J, ZHAO Y, WANG Y, *et al.* Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. *Nature*, 2014(7521):187-192.
- [14] AGLIETTI R A, ESTEVEZ A, GUPTA A, *et al.* GsdmD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016(28):7858-7863.
- [15] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017(1):61-75.
- [16] WANG Y, GAO W, SHI X, *et al.* Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017(7661):99-103.
- [17] ROGERS C, FERNANDES-ALNEMRI T, MAYES L, *et al.* Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death[J]. *Nat Commun*, 2017:14128.
- [18] LIU Y, FANG Y, CHEN X, *et al.* Gasdermin e-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome[J]. *Sci Immunol*, 2020(43):eaax7969.
- [19] ZHOU Z, HE H, WANG K, *et al.* Granzyme a from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. *Science*, 2020(6494):eaaz7548.
- [20] DONG Z, PAN K, PAN J, *et al.* The possibility and molecular mechanisms of cell pyroptosis after cerebral ischemia[J]. *Neurosci Bull*, 2018(6):1131-1136.
- [21] FURUKAWA K, FU W, LI Y, *et al.* The actin-severing protein gelsolin modulates calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in

- hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 1997(21):8178-8186.
- [22] MO Y, SUN Y Y, LIU K Y. Autophagy and inflammation in ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2020(8):1388-1396.
- [23] 张艾嘉, 王爽, 王萍, 等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020(5):227-240.
- [24] 刘迅, 李钰佳, 罗政, 等. NLRP3 炎症小体与缺血性卒中的关系及中医药的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022(18):225-236.
- [25] WANG Y, HUANG H, HE W, *et al*. Association between serum NLRP3 and malignant brain edema in patients with acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2021(1):341.
- [26] 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(10):84-89.
- [27] 刘艳阳, 郭雅碧, 翟宏宇, 等. 电针调节 NLRP3/Caspase-1 通路对帕金森病大鼠多巴胺神经元焦亡的影响[J]. 针刺研究, 2022(11):983-992.
- [28] LI Q, TIAN Z, WANG M, *et al*. Luteoloside attenuates neuroinflammation in focal cerebral ischemia in rats via regulation of the PPAR γ /Nrf2/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019:309-316.
- [29] TANG J, TAN X, HUANG X, *et al*. Dual targeting of autophagy and NF- κ B pathway by PPAR γ contributes to the inhibitory effect of demethoxycurcumin on NLRP3 inflammasome priming[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021(5):914-921.
- [30] 童婷婷, 王颖, 李奎武, 等. “通督调神”电针预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠脑皮质 PPAR γ 介导的细胞焦亡的影响[J]. 中国针灸, 2023(7):783-792.
- [31] ZHAO S C, MA L S, CHU Z H, *et al*. Regulation of microglial activation in stroke[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017(4):445-458.
- [32] SUN X, SONG X, ZHANG L, *et al*. NLRP2 is highly expressed in a mouse model of ischemic stroke[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016(4):656-662.
- [33] WANG Y, GUAN X, GAO C L, *et al*. Medioresinol as a novel PGC-1 α activator prevents pyroptosis of endothelial cells in ischemic stroke through PPAR α -GOT1 axis[J]. *Pharmacol Res*, 2021:105640.
- [34] 方晨晨, 范茜茜, 金晓露, 等. 电针对脑缺血再灌注损伤大鼠 IL-4、TNF- α 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2018(7):1767-1770.
- [35] 张英英, 单海军, 郭鑫. 针刺对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠的神经保护作用及对小胶质细胞和炎症反应的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020(2):169-173.
- [36] LI J, CHEN L, LI D, *et al*. Electroacupuncture promotes the survival of the grafted human MGE neural progenitors in rats with cerebral ischemia by promoting angiogenesis and inhibiting inflammation[J]. *Neural Plast*, 2021:4894881.
- [37] SHI J, ZHAO Y, WANG K, *et al*. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015(7575):660-665.
- [38] CAI L, YAO ZY, 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]. *Front Mol Neurosci*, 2022:822088.
- [39] 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(2):164-168.
- [40] FAN T J, HAN L H, CONG R S, *et al*. Caspase family proteases and apoptosis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2005(11):719-727.
- [41] MCILWAIN D R, BERGER T, MAK T W. Caspase functions in cell death and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015(4):a026716.
- [42] 许秀洪, 周国平, 董苗苗, 等. 电针对脑缺血再灌注损伤大鼠海马区细胞焦亡相关蛋白酶 Caspase-1 的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020(2):446-451.
- [43] 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(5):749-755.
- [44] TANG Q, YE T, LIANG R, *et al*. Scalp acupuncture and treadmill training inhibits neuronal apoptosis through

- activating cIAP1 in cerebral ischemia rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021:1418616.
- [45] CAO G, JIANG N, HU Y, *et al*. Ruscogenin attenuates cerebral ischemia-induced blood-brain barrier dysfunction by suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and the MAPK pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2016(9):1418.
- [46] XIA P, PAN Y, ZHANG F, *et al*. Pioglitazone confers neuroprotection against ischemia-induced pyroptosis due to its inhibitory effects on HMGB-1/RAGE and Rac1/ROS pathway by activating PPAR- γ [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018(6):2351-2368.
- [47] ZHONG X, CHEN B, LI Z, *et al*. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment through the inhibition of NLRP3 inflammasome activation by regulating melatonin-mediated mitophagy in stroke rats[J]. *Neurochem Res*, 2022(7):1931-1933.
- [48] 仇蓉蓉, 张泓, 邓畅, 等. 电针对血管性痴呆大鼠海马活性氧-NOD 样受体蛋白 3 炎性通路及自噬相关蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2022(4):298-304.
- [49] YAN Y R, ZHANG L, LIN Y N, *et al*. Chronic intermittent hypoxia-induced mitochondrial dysfunction mediates endothelial injury via the TXNIP/NLRP3/IL-1 β signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021:401-410.
- [50] 邓寒冰, 李春琴, 张粲, 等. 电针调控 TXNIP/NLRP3 通路介导的焦亡途径对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的保护作用研究[J]. 河北医学, 2021(8):1233-1239.
- [51] WANG L, NEGRO R, WU H. TRPM2, linking oxidative stress and Ca²⁺ permeation to NLRP3 inflammasome activation[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020:131-135.
- [52] WANG M, WANG R, SUN H, *et al*. Ginsenoside Rb1 ameliorates cardiotoxicity triggered by aconitine via inhibiting calcium overload and pyroptosis[J]. *Phytomedicine*, 2021:153468.
- [53] 程洁, 李忠仁, 朱毅, 等. 电针对脑缺血再灌注大鼠海马钙调蛋白表达的影响[J]. 中国针灸, 2011(11):1015-1019.
- [54] LI J, HE J, DU Y, *et al*. Electroacupuncture improves cerebral blood flow and attenuates moderate ischemic injury via angiotensin II its receptors-mediated mechanism in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014:441.
- [55] ZHONG Z, SANCHEZ-LOPEZ E, KARIN M. Autophagy, NLRP3 inflammasome and auto-inflammatory/immune diseases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016(4 Suppl 98):12-16.
- [56] HE Q, LI Z, WANG Y, *et al*. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017:208-215.
- [57] 徐勤红, 彭拥军. “通督调神针法”治疗急性脑梗死临床疗效观察及其对自噬的影响[J]. 中国针灸, 2018(5):457-461.

收稿日期 2024-03-01