

脊髓损伤中细胞焦亡的研究进展

Research progress on the pyroptosis in spinal cord injury

胡新力,周凯亮,吴晨宇,金尘强,陈彦霖,倪文飞

(温州医科大学附属第二医院脊柱外科 325000 温州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.07.11

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-07-0657-06

脊髓损伤是导致年轻人残疾的常见原因之一^[1]。脊髓损伤的病理过程包括原发性损伤和继发性损伤两个过程,原发性损伤是外力直接损伤脊髓组织,导致神经细胞膜破裂,从而导致不可逆的神经细胞坏死^[2]。紧随其后的是继发性损伤,在该阶段,细胞坏死后细胞内容物迅速释放,如谷氨酸、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、钾离子和组织蛋白酶(cathepsin B, CTSB)^[3]。这些物质外泄后会引发神经组织发生炎症以及导致细胞死亡,其中细胞死亡包括多种方式,例如自噬性死亡、程序性坏死和焦亡,但是目前尚未明确哪个起主导作用^[3,4]。目前研究表明焦亡在其中可能起到较为重要的作用^[2,5]。焦亡是一种新发现的程序性细胞死亡,伴随着多种炎症介质的产生,包括白细胞介素-1 β 和 18(IL-1 β , IL-18)^[6]。Dai 等^[7]发现用雷公藤红素可抑制神经细胞焦亡,显著促进大鼠脊髓损伤后下肢运动功能的恢复,并能减少大鼠脊髓损伤的空洞面积和神经元的丢失

以及神经组织的炎症反应。这提示抑制焦亡可能是治疗脊髓损伤潜在性的作用靶点。笔者就脊髓损伤中细胞焦亡的研究进展综述如下。

1 细胞焦亡的简介

1992 年 Zychlinsky 等^[8]首次观察到福氏志贺氏菌感染的巨噬细胞中有一种溶解形式的细胞死亡。最初被认为是凋亡,因为它与凋亡有一些共同的特征,包括 DNA 片段化、核固缩和半胱氨酸蛋白酶 1 (cysteine-specific proteinase 1, caspase-1) 依赖性^[9]。后来,随着进一步研究,发现它与凋亡并不相同。2001 年 Cookson 和 Brennan 将其命名为焦亡^[10]。焦亡不同于其他形式的程序性细胞死亡,特别是在形态学特征上^[11]。经典的焦亡特征是在细胞膜上形成直径 10~15nm 的孔,水分子经这个孔进入细胞内从而引起细胞肿胀,并且 IL-1 β 和 IL-18 从孔道中释放到细胞外^[12]。焦亡包括两条途径:经典焦亡途径是 caspase-1 介导的炎症小体途径和非经典途径的 caspase-4/5/11 介导的炎性小体途径^[13]。在 caspase-1 依赖的途径中,核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 是典型的炎性小体感受器,包括 NLRP1、NLRP2、

基金项目:浙江省公益技术研究项目(编号:LGF20H060013)

第一作者简介:男(1996-),在读研究生,研究方向:脊柱外科的临床和基础研究

电话:15075127952 E-mail: huxinli123@qq.com

通讯作者:倪文飞 E-mail: wenfeini@yeah.net

candidate susceptibility gene in idiopathic scoliosis[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189591.

54. 谭建新,孙玉洁. 表观基因组学研究方法与评价[J]. 遗传, 2009, 31(1): 3-12.

55. Mao SH, Qian BP, Shi B, et al. Quantitative evaluation of the relationship between COMP promoter methylation and the susceptibility and curve progression of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Eur Spine J, 2018, 27(2): 272-277.

56. Shi B, Xu L, Mao S, et al. Abnormal PITX1 gene methylation in adolescent idiopathic scoliosis: a pilot study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 138.

57. Shi B, Mao S, Xu L, et al. Quantitation analysis of PCDH10 methylation in adolescent idiopathic scoliosis using pyrosequencing study[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2020, 45(7): E373-

E378.

58. Meng Y, Lin T, Liang S, et al. Value of DNA methylation in predicting curve progression in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. EBioMedicine, 2018, 36: 489-496.

59. Liu G, Wang L, Wang X, et al. Whole-genome methylation analysis of phenotype discordant monozygotic twins reveals novel epigenetic perturbation contributing to the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7: 364.

60. Brohmann H, Jagla K, Birchmeier C. The role of Lbx1 in migration of muscle precursor cells[J]. Development, 2000, 127(2): 437-445.

(收稿日期:2020-02-21 末次修回日期:2020-05-18)

(本文编辑 李伟霞)

NLRP3 和 NOD 样受体家族 CARD 结构域包含蛋白 4 (NLRC4) 等,它们都可以通过识别危险相关分子模式 (damage-associated molecular patterns,DAMP) 和病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns,PAMP) 而激活^[14]。一旦这些炎性感受器感受到信号之后被激活,将招募细胞凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis associated speck-like protein,ASC) 和 caspase-1 前体 (pro-caspase-1),从而组装成炎性小体,导致 pro-caspase-1 裂解成活化的 caspase-1,活化的 caspase-1 直接裂解 Gasdermin D (GSDMD),释放活性 N-末端亚基,从而在细胞膜上形成孔洞^[15]。细胞焦亡现象在内皮细胞(EC)、平滑肌细胞(SMC)、吞噬细胞、巨噬细胞、神经元和星形胶质细胞以及各种其他类型的细胞中时常出现且被广泛研究^[16]。尽管有报道了受损的神经细胞发生焦亡的证据,但焦亡的机制和后果尚不清楚,尤其是在外伤性损伤中^[2]。因此在脊髓损伤中探讨焦亡发生的机制是十分有必要的。

2 细胞焦亡与其他细胞死亡类型的关系

凋亡、自噬性死亡和坏死是被广泛研究的三种常见的细胞死亡类型^[17-19]。而这些分类主要基于形态学上的变化,凋亡以细胞萎缩和染色质凝聚为特征^[17]。自噬以细胞质空泡化、吞噬和溶酶体降解为特征^[20]。坏死是以细胞肿胀、细胞膜完整性丧失、DNA 降解和胞浆内容物释放为特征^[21]。最近,研究人员发现一种新的细胞死亡方式,即 caspase-1 介导的细胞死亡,称为焦亡^[11]。但目前尚不清楚凋亡与焦亡之间的关系,因此需要进一步的研究。焦亡、自噬性死亡以及坏死的关系如下:当正常细胞衰老时,自噬作为清除衰老细胞的机制之一,在清理凋亡细胞上发挥着巨大的作用^[22]。自噬功能受损后,累积的凋亡细胞继发性坏死,导致其细胞内物质释放进而诱导焦亡的发生^[23]。简而言之,自噬功能的失调会导致衰老细胞未能及时被清理而发生继发性坏死,继而诱导焦亡的发生^[24]。但在脊髓损伤模型中尚未有相关研究去详细阐明自噬、焦亡以及凋亡之间的关系。

3 焦亡激活的过程

脊髓损伤在时相上可以分为原发性损伤和继发性损伤^[25]。当外力作用到脊髓组织时,会对脊髓造成压迫和挫伤,同时伴有血管损伤,导致血-脊髓屏障的破坏和神经细胞死亡^[26]。这一过程认为是原发性损伤,随后,继发性损伤发生,这涉及局部和全身的 DAMP 或 PAMP 释放,NOD 样受体 (NLR) 通过与 C-末端富含亮氨酸的重复序列 (leucine-rich repeats,LRRs) 识别 DAMP 或 PAMP^[27]。焦亡主要发生在继发性损伤这一时相,同时在以 caspase-1 为中心的焦亡途径中,要经过 2 个步骤:第一步是“启动步骤”,即炎性小体相关基因的表达增加,导致 IL-1 β 前体和 IL-18 前体的产生增多^[28]。在启动步骤完成后,随后进行到“激活步骤”,该步骤以炎性小体组装和 caspase-1 激

活为中心,pro-caspase-1 和 ASC 和 NLRP3 共同形成 NLRP3 炎性小体^[29]。之后,pro-caspase-1 被切割成 caspase-1,caspase-1 不仅促进了 IL-1 β /18 前体转化为 IL-1 β /18,而且还将 GSDMD 切割成两个片段^[6]。其 GSDMD-N 端部分能在细胞膜上形成 10~15nm 的小孔,最终导致水分子的进入和细胞内容物的外泄^[14]。

在焦亡非经典途径中,介导焦亡发生的 caspase 分别是人来源的 caspase-4/5 和小鼠来源的 caspase-11^[30]。有研究发现 caspase-4/5 和 caspase-11 的功能与 caspase-1 相似^[31]。在脂多糖(LPS)诱导的非经典炎症途径中,Toll 样受体 (Toll-like receptors,TLRs) 识别胞外 LPS,caspase-11 识别胞内 LPS^[32]。然而,目前尚不清楚 caspase-11 的募集结构域 (caspase activation and recruitment domain,CARD) 是如何特异性地感知 LPS 的^[33,34]。总之,caspase-11/4/5 可以被 LPS 通过与其募集结构域结合直接激活,然后直接切割 GSDMD 导致焦亡^[35,36]。

4 发生焦亡的细胞类型

脊髓中存在多种细胞类型,主要包括神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞^[37]。脊髓损伤后,神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞产生神经毒性分子,如 ROS 和 CTSB^[38]。炎性小体可被这些分子激活而形成^[12]。之前的研究表明,不同类型的炎性小体在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中表达具有差异性,这表明这些细胞对激活信号的反应可能不同^[39]。在大鼠脊髓损伤模型中,Liu 等^[40]发现小胶质细胞是 NLRP3 炎性小体表达的主要来源。也有研究表明脊髓神经元细胞主要表达 NLRP1 炎性小体^[41]。此外关于脊髓损伤中星形胶质细胞表达的炎性小体类型的研究尚无,而与脊髓损伤有类似病理机制的脑损伤中,发现星形胶质细胞主要表达 NLRP2^[42]。总体而言,在已知的炎性小体例如 NLRP1、NLRP2、NLRP3、NLRC4 中,NLRP3 是脊髓损伤中研究的热点,同时已被证明在先天免疫系统中发挥关键作用^[43,44]。此外,NLRP1 能介导脊髓损伤后神经元发生焦亡,但研究文献仍较少,需要更进一步的研究^[39]。而 NLRC4 尚未有研究报道介导脊髓损伤后焦亡的发生。此外,在脊髓损伤中细胞焦亡的时间变化规律尚未有详细研究。有研究认为脊髓损伤后第三天是焦亡的高峰时期^[45]。也有研究认为脊髓损伤后第 7 天是发生焦亡的最主要的时期^[7]。但没有相关研究详细阐明脊髓损伤后细胞焦亡的连续时间变化规律。因此,有必要针对脊髓损伤中细胞焦亡的时间变化规律展开研究。

5 焦亡激活的信号

NLRP3 炎性小体形成的机制尚不清楚。以往研究表明,ROS 的过量产生、钾离子的外流和 CTSB 的泄漏是 NLRP3 炎性小体的三个主要激活途径^[46]。此外,还存在其他激活信号,但尚未研究清楚,这些信号通路可能不是相互排斥的,并且很可能每个信号都独立地与 NLRP3 炎性

小体相互作用^[46,47]。

5.1 ROS 的产生

ROS 的过度产生可触发 NLRP3 炎性小体的激活^[48]。ROS 的来源很多,如线粒体、NADPH 氧化酶、黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶(X/XO)和巨噬细胞的不完全吞噬等^[48]。其中,线粒体和 NADPH 氧化酶产生的 ROS 研究最多^[49]。抑制 ROS 可以阻止 caspase-1 活化和 IL-18 和 IL-1 β 的产生, NLRP3 上热蛋白样结构域(PYD)中的 Cys-8 和 Cys-108 之间的二硫键对氧化还原状态的改变很敏感,表明 ROS 可能通过改变二硫键来触发 NLRP3 炎性小体激活^[50,51]。

5.2 CTSB 的释放

NLRP3 炎性小体激活的第二种途径是溶酶体释放 CTSB^[52,53]。Jin 等^[52]证明溶酶体在吞噬一些晶体后不能将其降解,被吞噬的晶体导致溶酶体肿胀和损伤,从而导致 CTSB 释放,继而激活 NLRP3 炎性小体^[52]。此外,这项研究同时还发现,NLRP3 炎性小体的激活不是由于晶体的存在,而是由于溶酶体膜破裂导致外泄的 CTSB。最近的研究表明,减少 CTSB 能显著降低 NLRP3 炎性小体的激活^[53]。然而,CTSB 和脊髓损伤中焦亡的发生之间的关系在很大程度上仍然是未知的。此外,有报道称脊髓损伤后胞浆磷脂酶 A2(cPLA2)被激活,从而损伤溶酶体细胞膜,导致 CTSB 的泄漏,因此 CTSB 介导的焦亡可能与 cPLA2 活化有关^[54]。

5.3 钾离子外流

钾离子外流与许多已知的 NLRP3 激活剂有关,包括三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate,ATP)、黑霉素和毛霉毒素,其中 ATP 能与 P2X7 受体结合,促进钾离子外流^[55]。随后,细胞内低钾引起 NLRP3 炎性小体成分的改变,最终导致 NLRP3 的激活^[56]。NLRP3 炎性小体不受细胞外钾离子内流的影响^[56]。此外,抑制钾离子外流是阻断 NLRP3 炎性小体激活的有效方法,这可能可以用来抑制脊髓损伤时的焦亡^[57]。

5.4 其他可能的激活信号

Chen 等^[58]发现在血管内皮中脂肪细胞因子内脂素可以激活 NLRP3 炎性小体从而诱导焦亡的发生,并参与各种肥胖相关疾病,如糖尿病和冠状动脉粥样硬化。但在脊髓损伤中是否也存在这样的其他激活信号,尚未有研究报道。

6 抑制焦亡的药物

由于焦亡被认为是脊髓损伤后细胞发生死亡的途径之一,因此开发有效的焦亡抑制剂来治疗脊髓损伤引起了科学界的极大兴趣^[59]。通过焦亡发生的复杂信号通路,试图利用不同的候选靶点来抑制焦亡的发生^[60]。包括抑制上游信号的刺激,抑制 NLRP3 炎性小体组装,抑制 caspase-1 的激活,抑制 GSDMD 裂解^[61,62]。虽然目前还没有批准的抑制焦亡的药物来治疗脊髓损伤,但许多治疗方法正在开发中,并且前景看好(表 1)。

6.1 抑制上游信号的刺激

抑制焦亡的方法之一是抑制炎性小体的上游信号,如钾离子外流、ROS 和 CTSB^[48,52,66]。研究表明,阻止钾离子外流会导致炎性小体活化能力显著降低^[52]。P2X7R 是一种细胞外 ATP 门控受体,可以通过形成同源三聚体离子通道允许钾离子外流从而激活 NLRP3 炎性小体,导致焦亡的发生^[73]。A438079 是一种抑制 P2X7R 活性的药物,Jiang 等^[63]发现 P2X7R 抑制导致 caspase-1 活性下降 50%,并促进小鼠脊髓损伤后的功能恢复。此外,A438079 不仅降低了 NLRP3 和 ASC 的表达,而且还通过抑制核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B,NF- κ B) 途径降低了 IL-1 前体和 IL-18 前体的 mRNA 表达^[74]。另一种 P2X7 抑制剂亮蓝 G(BBG)在小鼠体内也得到了类似的结果^[64]。抑制 ROS 的过度产生也被认为是潜在的治疗方法^[65]。此外,丙酮、 β -羟基丁酸酯和乙酰乙酸酯作为替代能源在细胞中产生^[75]。有研究表明 β -羟基丁酸酯已被证明能抑制线粒体动力相关蛋白(DRP1)易位并促进线粒体稳定性,从而抑制 ROS 相关的 NLRP3 炎性小体激活^[65]。最后,还有研究表明 CTSB 抑制剂能够抑制细胞焦亡^[66]。最近有研究表明,CTSB 的抑制剂 CA-074Me 可以抑制二氧化硅和石棉诱导的 NLRP3 炎症小体激活^[66]。然而,目前尚不清楚抑制 CTSB 对治疗脊髓损伤是否有效。此外,由于 CTSB 诱导焦亡的具体机制尚不清楚,因此需要进一步的工作来开发与此相关的有效治疗方法。

6.2 抑制 NLRP3 炎性小体的激活

NLRP3 炎性小体作为细胞焦亡途径中的中心环节,已被用于抑制细胞焦亡。MCC950 是一种含二芳基磺酰脲的化合物,是一种有效的 NLRP3 炎性小体的抑制剂^[67]。虽然研究表明,MCC950 在外伤早期并不减少 NLRP3、IL-1 β 前体或 pro-caspase-1 的表达^[67]。但 MCC950 在损伤后 24h 抑制了这些分子的表达,尤其强烈地抑制了 caspase-1 的活性和 IL-1 β 的成熟,最长可达 72h^[76]。这些数据表明,MCC950 的作用靶点是 NLRP3 炎性小体的组装^[76]。从机制上讲,MCC950 主要通过阻止 ATP 水解来抑制 NLRP3 炎

表 1 靶向细胞焦亡的药物

靶点	药物	潜在的机制
钾离子外流	A438079 ^[63] 亮蓝 G(BBG) ^[64]	阻断钾离子外流
ROS	β -羟基丁酸酯 ^[65]	抑制 ROS 的产生
CTSB	环氧琥珀酰肽甲基酯 (CA-074Me) ^[66]	抑制 CTSB 的释放
NLRP3 炎性小体	MCC950 ^[67]	阻止 ATP 水解并抑制 NLRP3 炎症小体的形成
caspase-1	VX-740 and VX-765 ^[68,69] Z-YVAD-FMK ^[70]	阻断 caspase-1 的活化
GSDMD	Ac-FLTD-CMK ^[71] NSA ^[72]	抑制 P30-GSDMD 的寡聚

性小体的组装^[77]。

6.3 Caspase-1 抑制剂

先前有研究表明, caspase-1 缺乏可以减轻中枢神经创伤后急性期的神经炎症和神经元损伤, 这为开发 caspase-1 抑制剂作为治疗药物提供了依据^[61]。Pralnacasan (VX-740) 及其类似物 VX-765 是一种多肽类的物质, 能够抑制 caspase-1 的活性^[68]。通过共价修饰 caspase-1 的催化位点, 阻断 caspase-1 的活化, 从而减少 IL-1 β 前体和 IL-18 前体的裂解^[69]。但在脊髓损伤中, 尚未有相关实验。此外, Z-YVAD-FMK 药物在缺血性中枢神经系统损伤中已被证明有通过抑制 caspase-1 来抑制焦亡和促进神经功能修复的作用, 但在脊髓损伤中是否仍具有作用, 值得去探究^[70]。

6.4 GSDMD 抑制剂

活化的 caspase-1 裂解 GSDMD 也是焦亡发生的关键步骤^[78]。最近研究发现裂解发生在 GSDMD 的 FLTD 肽位点, 并且 Ac-FLTD-CMK 通过这个位点来阻断 GSDMD 被切割^[71]。研究还发现, Necrosulfonamide (NSA) 可以与裂解的 GSDMD 相互作用, 抑制 P30-GSDMD 的寡聚, 防止孔道的形成, 从而防止神经细胞发生焦亡^[72]。这些药物对中枢神经系统损伤的具体疗效目前尚不清楚, 有待进一步研究。

7 总结与展望

目前的研究发现脊髓损伤与细胞焦亡密切相关, 且焦亡在脊髓损伤后的组织炎症过程中发挥着重要作用, 但至今仍有许多未解之谜。其中如其他炎性小体例如 NLRP1、NLRP2、NLRP4 是否参与到脊髓损伤后焦亡的发生, 还需要更多的研究来证明。此外, 非经典焦亡途径中 caspase-4/5/11 的作用目前尚未被很好地揭示。并且在脊髓损伤中非经典焦亡途径介导的焦亡机制也需要更多的研究去探索。此外, 带有焦亡缺陷的转基因动物, 如 caspase-1^{-/-}小鼠。能够更好地帮助人们在基因层面了解焦亡的起始。同时关于非编码 RNA, 尤其是研究微小 RNA (microRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNAs) 是否对炎性小体的激活具有影响。这可能成为在脊髓损伤中调控焦亡的新的靶点。总之, 目前对脊髓损伤与焦亡的关系仍知之甚少, 但对于这种联系的研究能够为脊髓损伤研究提供新的思路及线索, 并为脊髓损伤的治疗提供新的治疗靶点和方法。

8 参考文献

1. Ramer LM, Ramer MS, Bradbury EJ. Restoring function after spinal cord injury: towards clinical translation of experimental strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(12): 1241-1256.
2. Mortezaee K, Khanlarkhani N, Beyer C, et al. Inflammasome: Its role in traumatic brain and spinal cord injury [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5160-5169.
3. Dixon KJ. Pathophysiology of traumatic brain injury[J]. *Phys*

- Med Rehabil Clin N Am, 2017, 28(2): 215-225.
4. Bao Z, Fan L, Zhao L, et al. Silencing of A20 aggravates neuronal death and inflammation after traumatic brain injury: a potential trigger of necroptosis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 222.
5. de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, Keane RW. Activation and regulation of cellular inflammasomes: gaps in our knowledge for central nervous system injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(3): 369-375.
6. Tsuchiya K. Inflammasome-associated cell death: pyroptosis, apoptosis, and physiological implications [J]. *Microbiol Immunol*, 2020, 64(4): 252-269.
7. Dai W, Wang X, Teng H, et al. Celastrol inhibits microglial pyroptosis and attenuates inflammatory reaction in acute spinal cord injury rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66: 215-223.
8. Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169.
9. Li G, Shen F, Fan Z, et al. Dynasore improves motor function recovery via inhibition of neuronal apoptosis and astrocytic proliferation after spinal cord injury in Rrats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(9): 7471-7482.
10. Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbio*, 2001, 9(3): 113-114.
11. Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages[J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(11): 1812-1825.
12. Kesavardhana S, Kanneganti TD. Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction[J]. *Int Immunol*, 2017, 29(5): 201-210.
13. Wang YY, Liu XL, Zhao R. Induction of pyroptosis and its implications in cancer management[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 971.
14. Zhaolin Z, Guohua L, Shiyuan W, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12563.
15. 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.
16. Liu W, Chen Y, Meng J, et al. Ablation of caspase-1 protects against TBI-induced pyroptosis in vitro and in vivo [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 48.
17. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.
18. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 460-473.
19. Vanden Berghe T, Grootjans S, Goossens V, et al. Determination of apoptotic and necrotic cell death in vitro and in vivo[J]. *Methods*, 2013, 61(2): 117-129.

20. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486–541.
21. Lee SY, Ju MK, Jeon HM, et al. Regulation of tumor progression by programmed necrosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3537471.
22. Liu T. Regulation of inflammasome by autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1209: 109–123.
23. Yang F, He Y, Zhai Z, et al. Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 3638562.
24. Wang S, Ji LY, Li L, et al. Oxidative stress, autophagy and pyroptosis in the neovascularization of oxygen induced retinopathy in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 927–934.
25. Eckert MJ, Martin MJ. Trauma: spinal cord injury[J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97(5): 1031–1045.
26. Zhou K, Sansur CA, Xu H, et al. The temporal pattern, flux, and function of autophagy in spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 466.
27. Menu P, Vince JE. The NLRP3 inflammasome in health and disease: the good, the bad and the ugly[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 166(1): 1–15.
28. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407–420.
29. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(2): 99–109.
30. Flood B, Maniis J, Nulty C, et al. Caspase-11 regulates the tumour suppressor function of STAT1 in a murine model of colitis-associated carcinogenesis[J]. *Oncogene*, 2019, 38(14): 2658–2674.
31. Xiang H, Zhu F, Xu Z, et al. Role of inflammasomes in kidney diseases via both canonical and non-canonical pathways[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 106.
32. Yi YS. Caspase-11 non-canonical inflammasome: a critical sensor of intracellular lipopolysaccharide in macrophage-mediated inflammatory responses[J]. *Immunology*, 2017, 152(2): 207–217.
33. Kayagaki N, Wong MT, Stowe IB, et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4[J]. *Science*, 2013, 341(6151): 1246–1249.
34. 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.
35. Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11[J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117–121.
36. Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61–75.
37. Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(3): 253–263.
38. Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 98.
39. Kaushal V, Dye R, Pakavathkumar P, et al. Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1 β production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(10): 1676–1686.
40. Liu HD, Li W, Chen ZR, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after traumatic brain injury in a rat model[J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(10): 2072–2083.
41. de Rivero Vaccari JP, Lotocki G, Marcillo AE, et al. A molecular platform in neurons regulates inflammation after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(13): 3404–3414.
42. Minkiewicz J, de Rivero Vaccari JP, Keane RW. Human astrocytes express a novel NLRP2 inflammasome [J]. *Glia*, 2013, 61(7): 1113–1121.
43. Wallisch JS, Simon DW, Bayir H, et al. Cerebrospinal fluid NLRP3 is increased after severe traumatic brain injury in infants and children[J]. *Neurocrit Care*, 2017, 27(1): 44–50.
44. Walsh JG, Muruve DA, Power C. Inflammasomes in the CNS [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(2): 84–97.
45. Zheng G, Zhan Y, Wang H, et al. Carbon monoxide releasing molecule-3 alleviates neuron death after spinal cord injury via inflammasome regulation[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 643–654.
46. Gao L, Dong Q, Song Z, et al. NLRP3 inflammasome: a promising target in ischemic stroke[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(1): 17–24.
47. 王幽梦, 鲁利群, 屈艺. 细胞焦亡与缺氧缺血性脑损伤[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(23): 3998–4001.
48. Abais JM, Xia M, Zhang Y, et al. Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(13): 1111–1129.
49. Brown DI, Griendling KK. Nox proteins in signal transduction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(9): 1239–1253.
50. Bae JY, Park HH. Crystal structure of NALP3 protein pyrin domain (PYD) and its implications in inflammasome assembly [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(45): 39528–39536.
51. 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.
52. Jin C, Flavell RA. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(5): 628–631.
53. Wang Y, Jia L, Shen J, et al. Cathepsin B aggravates coxsackievirus B3-induced myocarditis through activating the

- inflammasome and promoting pyroptosis [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(1): e1006872.
54. Liu NK, Deng LX, Zhang YP, et al. Cytosolic phospholipase A2 protein as a novel therapeutic target for spinal cord injury[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(5): 644–658.
 55. Katsnelson MA, Rucker LG, Russo HM, et al. K⁺ efflux agonists induce NLRP3 inflammasome activation independently of Ca²⁺ signaling[J]. *J Immunol*, 2015, 194(8): 3937–3952.
 56. Lorden G, Sanjuan-Garcia I, de Pablo N, et al. Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(2): 511–528.
 57. Petrilli V, Papin S, Dostert C, et al. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(9): 1583–1589.
 58. Chen Y, Pitzer AL, Li X, et al. Instigation of endothelial Nlrp3 inflammasome by adipokine visfatin promotes inter-endothelial junction disruption: role of HMGB1[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(12): 2715–2727.
 59. Franchi L, Eigenbrod T, Munoz-Planillo R, et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(3): 241–247.
 60. Awad F, Assrawi E, Louvrier C, et al. Inflammasome biology, molecular pathology and therapeutic implications [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 133–149.
 61. Hughes MM, O'Neill LAJ. Metabolic regulation of NLRP3[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 88–98.
 62. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588–606.
 63. Jiang W, Li M, He F, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome to attenuate spinal cord injury in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 207.
 64. Wang S, Zhao J, Wang H, et al. Blockage of P2X7 attenuates acute lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27(1): 38–45.
 65. Guo M, Wang X, Zhao Y, et al. Ketogenic diet improves brain ischemic tolerance and inhibits NLRP3 inflammasome activation by preventing Drp1-mediated mitochondrial fission and endoplasmic reticulum stress [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 86.
 66. Hentze H, Lin XY, Choi MS, et al. Critical role for cathepsin B in mediating caspase-1-dependent interleukin-18 maturation and caspase-1-independent necrosis triggered by the microbial toxin nigericin[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(9): 956–968.
 67. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 248–255.
 68. Cornelis S, Kersse K, Festjens N, et al. Inflammatory caspases: targets for novel therapies[J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(4): 367–385.
 69. Linton SD. Caspase inhibitors: a pharmaceutical industry perspective[J]. *Curr Top Med Chem*, 2005, 5(16): 1697–1717.
 70. Zhang D, Qian J, Zhang P, et al. Gasdermin D serves as a key executioner of pyroptosis in experimental cerebral ischemia and reperfusion model both in vivo and in vitro[J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97(6): 645–660.
 71. Yang J, Liu Z, Wang C, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(26): 6792–6797.
 72. JK R, J Z, Z L, et al. Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(26): eaat2738.
 73. Furini F, Giuliani AL, Parlati ME, et al. P2X7 receptor expression in patients with serositis related to systemic lupus erythematosus[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 435.
 74. Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression[J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 787–791.
 75. Eiden M, Christinat N, Chakrabarti A, et al. Discovery and validation of temporal patterns involved in human brain ketometabolism in cerebral microdialysis fluids of traumatic brain injury patients[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 607–617.
 76. Ismael S, Nasoohi S, Ishrat T. MCC950, the selective inhibitor of nucleotide oligomerization domain-like receptor protein-3 inflammasome, protects mice against traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(11): 1294–1303.
 77. Coll RC, Hill JR, Day CJ, et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(6): 556–559.
 78. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245–254.

(收稿日期:2020-03-27 末次修回日期:2020-06-23)

(本文编辑 李伟霞)