

细胞焦亡及其在阿尔茨海默病中的研究进展

杜 珊 米 颜 张 肖 张 洁 牛晓晨 张 萌 程 叶 谢 瑱 张格娟 史文珍 田 晔

[关键词] 阿尔茨海默病;细胞焦亡;炎症小体;神经炎症

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.12.024

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种复杂的多因素疾病,主要发生于老年群体,通常起病相对隐袭,进展缓慢。程序性细胞死亡是细胞接受内外源刺激后,为了维持内环境稳定而发生的一种主动性消亡过程^[1]。程序性细胞坏死的表现形式包括凋亡、细胞焦亡、自噬、坏死性凋亡、铁死亡。其中,细胞焦亡是一种高度促炎性细胞程序性死亡,常伴随着细胞膜的破裂及炎症因子的释放,它是机体感知内外源危险信号后启动的一种非特异免疫反应,在机体防卫过程中起重要保护作用。然而,细胞焦亡的过度激活同样可损害正常组织和细胞。近年来,有研究^[2]报道,细胞焦亡在AD发病过程中发挥重要作用,尤其是其介导的神经炎症反应在AD的发生发展中扮演着关键角色。因此,靶向调节细胞焦亡可能影响AD的进程,深入了解细胞焦亡对研发AD的治疗药物具有重要意义。

1 细胞焦亡

1.1 细胞焦亡的发现与定义 1992年,Zychlinsky等^[3]首次在感染福氏志贺菌的巨噬细胞中观察到一种既具有凋亡特征又具有坏死特征的依赖半胱氨酸天冬酶(Caspase)的细胞死亡形式。2001年,Cookson等^[4]继而发现这种Caspase-1依赖性细胞死亡与凋亡和坏死有着明显的区别,并将这种促炎性、裂解性程序性细胞死亡方式命名为细胞焦亡。进一步研究发现Caspase-4/5/11的N-末端结构域同样可以直接识别和结合细菌脂多糖,引起蛋白酶体寡聚并引发细胞焦亡^[5]。2015年,邵峰课题组鉴定到细胞焦亡膜孔形成关键分子消皮素D蛋白(gasdermin D,GSDMD),并解析了gasdermin蛋白家族分子功能,随后该研究组报道Caspase-3可以水解Gasdermin E(GSDME)完成非感染性的细胞焦亡,将细胞焦亡的定义改写^[6]。

因此,到2018年,细胞死亡命名委员会将焦亡定义为依赖于gasdermin蛋白家族成员形成质膜孔的调节性细胞死亡方式,通常但不总是由炎性半胱氨酸天冬酶激活所致^[1]。

1.2 细胞焦亡的分子机制 细胞焦亡的发生依赖于炎性Caspase和gasdermin蛋白家族,gasdermin蛋白家族被激活的Caspase切割并释放出其N端结构域,该结构域结合膜脂并在细胞膜上打孔,导致细胞渗透压的变化,进而使细胞发生肿胀直至细胞膜破裂^[7]。

1.2.1 经典的依赖Caspase-1细胞焦亡通路 细胞内传感器通过检测病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern,PAMPs)、损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern,DAMPs)、膜扰动、渗透失衡和离子外泄等刺激来激活细胞焦亡。当焦亡被激活时,炎症小体传感器寡聚并招募具有热蛋白结构域(pyrin domain,PYD)和半胱氨酸天冬酶激活寡聚结构域(caspase activation and recruitment domain,CARD)的凋亡相关斑点蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)。ASC一方面通过PYD-PYD结构方式与模式识别受体(pattern recognition receptor,PRRs)结合,另一方面通过CARD-CARD结构方式进一步招募pro-Caspase-1,从而完成炎症小体的组装。此外,ASC在炎症复合物中的募集可形成1~2 μm大小的ASC斑点,ASC斑点释放到细胞外空间进一步增强炎症反应^[8]。炎症小体复合物作为Caspase-1激活的平台可继续招募和激活pro-Caspase-1,活化的Caspase-1一方面切割非活性的pro-IL-1β和pro-IL-18产生成熟的IL-1β和IL-18,另一方面作用于GSDMD,裂解其产生一个具有内在成孔活性的GSDMD-N端,GSDMD-N端功能区域在激活后富集到细胞膜并进一步形成内径10~

基金项目: 国家自然科学基金项目(项目编号:82104155),陕西省重点研发计划项目(项目编号:2021SF-096,2020ZDLSF04-03)

作者单位: 710018 陕西西安 西北大学附属医院西安市第三医院医学研究中心(杜珊,米颜,张肖,张洁,牛晓晨,张萌,程叶,谢瑱,张格娟,史文珍,田晔)

716000 陕西延安 延安大学医学院(杜珊,米颜,张肖,张洁,田晔)

710069 陕西西安 西北大学附属医院西安市心脑血管疾病重点实验室(杜珊,米颜,张肖,张洁,牛晓晨,张萌,程叶,谢瑱,张格娟,史文珍,田晔)

通信作者: 史文珍, shiwenzhen736@163.com

田晔, chhty@sina.com

20 nm的孔洞,使成熟的 IL-1 β 和 IL-18 分泌到细胞外环境中,从而募集更多的炎症细胞,进一步放大炎症反应,引起细胞焦亡^[9]。

1.2.2 非经典的 Caspase-11/-4/-5 依赖的细胞焦亡通路

Pro-Caspase-11(小鼠)、Pro-Caspase-4/Pro-Caspase-5(人体)通过其 CARD 结构域与革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)直接相互作用组装成非典型炎症小体,并激活前者的蛋白酶活性,活化的 Caspase-4/5/11 进一步水解 GSDMD 蛋白并诱导细胞焦亡的发生^[10]。同时, Caspase-11 也通过激活 NLRP3-ASC-Caspase-1 途径促进 IL-1 β /18 的成熟和释放。研究^[11]表明,活化的 Caspase-4/5/11 可激活细胞膜通道蛋白 Pannexin-1,将 ATP 释放到细胞外,释放的 ATP 可激活细胞膜上对 ATP 敏感的 P2X7 通道, P2X7 通道打开,进一步破坏细胞膜的完整性,也可诱导细胞焦亡。

1.2.3 依赖 Caspase-3 和 Caspase-8 的细胞焦亡通路

Hu 等^[12]发现化疗药物可以通过 BAK/BAX-caspase-3-GSDME 信号通路裂解 GSDME 诱导细胞焦亡,并且通过 Caspase-3 切割的 GSDME 可将化疗诱导的细胞凋亡转变为细胞焦亡。研究^[13]发现肠道上皮细胞的 CASP8(C362A)通过活化 ASC,活化蛋白酶 caspase-1,从而诱导细胞焦亡。有研究^[14]发现耶尔森菌感染巨噬细胞后,其毒力蛋白 YopJ 通过抑制转化生长因子 β 活化激酶 1(TGF β -activated kinase, TAK1)活性,触发受体相互作用丝氨酸-苏氨酸蛋白 1(RIP1)-Caspase-8 依赖的 GSDMD 活化, GSDMD 活化增加膜通透性,使 K⁺ 外流增多,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体被激活,导致细胞因子的成熟和释放,从而促进焦亡的发生。

1.2.4 不依赖于 Caspase 家族的细胞焦亡通路

2020 年 Zhou 等^[15]发现,细胞毒性淋巴细胞(如 CTLs、NK 细胞等)中的丝氨酸蛋白酶 Granzyme A 可以经穿孔素进入靶细胞,通过水解 Gasdermin B 分子 Lys229/Lys244 位点诱导靶细胞发生焦亡。亦有研究^[16]表明,在中性粒细胞中, N-GSDMD 被转运到嗜蓝颗粒导致中性粒细胞弹性酶渗漏到胞质中,引起 GSDMD 的二次裂解,介导中性粒细胞发生焦亡。

2 AD

2.1 AD 概况

AD 是一种起病隐匿的慢性进行性的神经退行性疾病,临床特征包括认知和行为障碍、执行能力下降及精神行为异常等^[17]。以 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)过度沉积所形成的神经炎性斑和过度磷酸化的 tau 蛋白所致的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)为主要病理改变,二者均与炎症反应密切相关,且共同导致神经元变性和认知功能下降^[18]。

2.2 AD 的发病机制

随着对 AD 神经生物学机制研究的不断深入,各种可能的发病机制相继被提出,包括中枢胆碱能损伤学说、A β 学说、tau 蛋白学说、炎症损伤学说、兴奋性神经损伤学说、基因相关性学说及“微生物-脑-肠轴”学说等^[19]。除

此之外,教育程度、膳食因素、代谢水平、神经血管因素在 AD 发病中同样占有重要地位。

3 细胞焦亡与 AD

AD 是最常见的神经退行性疾病之一,该类疾病共同病理特征之一是中枢神经系统中异常蛋白的聚集,可引起线粒体损伤、ROS 产生、溶酶体破裂和组织蛋白酶释放,最终可导致小胶质细胞内细胞焦亡的过度激活。细胞焦亡产生的促炎细胞因子过表达又可加重中枢神经系统的慢性炎症反应,进一步导致神经变性^[20]。相反,细胞焦亡通路关键成分的缺乏可抑制小胶质细胞内细胞焦亡的过度激活及神经变性^[21]。随着对 AD 及细胞焦亡机制研究的不断深入,大量证据表明,AD 与细胞焦亡存在密切关系^[20-21],以下主要阐述细胞焦亡在 AD 中的可能机制,以期 AD 的诊断和治疗提供新的思路。

3.1 细胞焦亡与 A β 学说

A β 异常聚集沉积所形成的神经炎性斑被认为是引起 AD 的主要病理特征,生理状态下,脑内 A β 的产生和清除处于动态平衡,然而,在 AD 病理状态下,过多的 A β 不能被及时清除从而使这种平衡倾向于 A β 的沉积。A β 的存在形式包括可溶性 A β 单体、低分子量 A β 寡聚体、A β 原纤维和不可溶性 A β 纤维,其中可溶性 A β 寡聚体是发挥神经毒性的关键分子,其通过与神经细胞表面受体结合造成包括细胞内 Ca²⁺ 稳态的破坏、轴突运输功能障碍和线粒体功能受损、炎症因子释放、tau 蛋白过度磷酸化在内的神经细胞功能损害,参与 AD 的发生^[22]。

随着研究的不断深入,越来越多的研究发现 A β 与细胞焦亡存在着密切关系。Liang 等^[23]研究揭示,在体外实验中, A β 纤维通过激活小胶质细胞中的 NLRP3 炎症小体进而促进其释放成熟的 IL-1 β ,诱导细胞焦亡并进一步放大炎症反应;在体内实验中,该团队研究者还发现 AD 模型小鼠的大脑中高表达细胞焦亡相关分子 NLRP3 炎症小体和 Caspase-1,而 NLRP3 或 Caspase-1 基因缺失可大大改善小鼠的空间记忆能力并增强 A β 的清除率。另外,研究^[24]发现 NLRP3 炎症小体不仅可以被 A β 纤维激活,而且还可以被低分子量 A β 寡聚体、A β 原纤维激活,表明 A β 激活的小胶质细胞可能在 A β 沉积开始之前启动中枢神经系统的先天免疫反应。此外,Tejera 等^[25]研究表明,在转基因小鼠 AD 模型(APP/PS1)中, LPS 诱导的慢性炎症通过减少小胶质细胞摄取和清除 A β 而加剧了大脑中 A β 的沉积,敲除 NLRP3 炎症小体阻断了这一作用,提示炎症小体介导了 A β 级联反应。Aminzadeh 等^[26]进一步研究发现, A β 可通过上调 ROS 的表达,从而通过瞬时感受器电位阳离子通道 2 介导的钙离子内流而激活炎症小体,释放炎症因子,从而参与 AD 的发生。此外, Venegas 等^[27]发现,在海马内注射 ASC 斑点可导致 APP/PS1 小鼠脑内 A β 错误折叠、聚集和炎性斑块形成,并且 ASC 斑点以朊病毒样的方式与 A β 结合作为炎症驱动力的交互因子促进 A β 病变在脑区内或脑区之间的扩散,而 ASC 基因敲除或联合应用抗 ASC 抗体可阻断 APP/PS1 小鼠脑中 A β 病变的发生和扩散。由此可见,无论体内还是体外研究都表明

细胞焦亡和ASC斑点参与了A β 沉积和疾病进展的早期阶段。细胞焦亡可能具有作为治疗靶点的潜力,可以减少A β 沉积和疾病病理的扩散。

3.2 细胞焦亡与tau蛋白学说 AD的病理特点还包括过度磷酸化的tau蛋白所致的NFTs,正常情况下,脑中tau蛋白可与微管结合,对于提高微管蛋白稳定性、维持轴突正常转运等功能尤为重要。但过度磷酸化的tau蛋白丧失促微管组装的生物学活性,使微管解聚、轴突转运障碍,进而导致神经元变性,造成AD的发生^[22]。

Stancu等^[28]发现tau蛋白具有类似于A β 激活NLRP3炎症小体的机制,tau蛋白由小胶质细胞吞噬后破坏溶酶体的稳定性,释放组织蛋白酶B,与炎症小体结合参与其激活,并以ASC依赖的方式诱导IL-1 β 的分泌。该团队进一步研究发现抑制NLRP3和敲除ASC可通过抑制tau病变在大脑的播散而延缓AD的进展。另外,研究^[18]发现tau单体和低聚物都会显著上调ASC和NLRP3介导下的IL-1 β 和Caspase-1的释放水平,从而进一步放大炎症反应,而NLRP3抑制剂CRID3可以延缓这种效应。在研究炎症小体促进tau蛋白病变发生的具体机制时,他们发现ASC或NLRP3基因缺失可通过诱导tau激酶CaMKII- α 和GSK-3 β 的下调和抑制tau磷酸酶蛋白磷酸酶2A的上调,从而减轻tau蛋白过度磷酸化和聚集。表明NLRP3炎症小体通过调控tau蛋白相关激酶和磷酸酶来调控其活性和病变发生。之后,为了探究A β 是否可通过活化NLRP3炎症小体促进tau病变发生,该团队分别在Tau22、Tau22/Asc-/-和Tau22/Nlrp3-/-小鼠海马中注射A β 后发现Tau22小鼠tau蛋白的高度磷酸化,而Tau22/Asc-/-和Tau22/Nlrp3-/-小鼠tau蛋白磷酸化水平正常。表明A β 诱导tau病变发生依赖于NLRP3炎症小体。综上所述,细胞焦亡的激活与AD中tau蛋白过度磷酸化高度相关,因此,靶向抑制细胞焦亡可能对于延缓AD的进展具有重要意义。

3.3 细胞焦亡与炎症损伤学说 AD患者脑内除了检测到A β 沉积和NFTs外,还可以观察到以A β 神经炎性斑周围聚集激活的小胶质细胞和星形胶质细胞为特征的慢性神经炎症。小胶质细胞和星形胶质细胞是中枢神经系统中的主要先天免疫细胞,一般情况下,小胶质细胞可被PAMPs、DAMPs激活,进而迁移至损伤部位分泌促炎因子和其他免疫调节因子发挥免疫保护作用。然而,其长期过度激活会释放过多的炎症因子,导致神经炎症的发生,从而造成进行性神经元丧失,这个过程可由炎症小体启动。研究^[29]表明在AD模型小鼠及AD患者脑内发现大量活化的小胶质细胞,且细胞焦亡下游促炎分子IL-1 β 、IL-18显著增多,表明AD患者脑内存在细胞焦亡相关的神经炎症。除此之外,在AD相关轻度认知功能障碍患者和早发AD患者脑组织中也检测到细胞焦亡水平Caspase的高表达,表明细胞焦亡激活参与AD疾病进展的早期阶段^[30]。进一步研究表明IL-18可以通过CDK5和GSK-3 β 通路促进tau蛋白过度磷酸化,还通过上调BACE-1和PS-1的表达促进了A β 淀粉样变过程,IL-1 β 同样可通过不同途径导致tau蛋白过度

磷酸化,降低神经元突触素水平^[31]。综上所述,IL-18和IL-1 β 作为焦亡通路的下游促炎分子,在AD的发病中发挥着关键作用。因此,抑制焦亡通路的关键分子可能为AD的治疗提供新的思路。

综上所述,细胞焦亡作为先天免疫的重要组成部分,在AD的3个关键发病过程,即A β 的沉积和扩散、tau蛋白的磷酸化、聚集和扩散以及神经炎症中发挥着重要作用,因而,药物抑制细胞焦亡的激活或靶向基因敲除可成为改善AD相关症状和减缓AD进展的潜在策略。

4 细胞焦亡调控机制相关的AD治疗药物

AD的发生可能是由神经元细胞焦亡异常亢进引起的,针对细胞焦亡相关调控机制的药物均有望成为治疗AD的新药,比如靶向炎症小体激活的上游信号、调控NLRP3转录表达、阻断炎症小体的组装、抑制Caspase的活化、阻止Gasdermin的水解以及抑制焦亡通路下游促炎分子的成熟和分泌等。二氢杨梅素可以通过上调脑啡肽酶水平或将小胶质细胞中促炎M1表型转化为抗炎M2表型来减弱NLRP3炎症小体的激活并增强A β 的清除^[32]。荔枝多酚可通过抑制A β ₁₋₄₂诱导的小胶质细胞NLRP3和ASC的表达、Caspase-1的裂解和IL-1 β 的释放来抑制细胞焦亡进而改善APP/PS1小鼠的空间学习和记忆功能^[33]。白藜芦醇通过下调NF- κ B、IL-1 β 和NLRP3的水平减轻细胞焦亡及神经炎症,发挥抗痴呆功能^[34]。 β -拉帕醌可通过降低NLRP3炎症小体的mRNA水平、ROS的产生以及Caspase-1和IL-1 β 的蛋白表达来减轻焦亡及神经炎症,改善AD相关的认知功能障碍^[35]。此外,诸多研究表明传统的中药能有效抑制细胞焦亡,阻止AD疾病进程。Jin等^[36]研究发现黄芩的主要生物活性成分黄芩苷可通过抑制NLRP3炎症小体激活和TLR4/NF- κ B通路来减轻AD病理过程中小胶质细胞诱导的神经炎症,进而改善AD小鼠模型的空间记忆功能障碍。Wang等^[37]报道丁苯酞可以抑制硫氧还蛋白结合蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)和NLRP3之间的相互作用,并通过上调Nrf2水平抑制NLRP3炎症小体的激活,发挥保护作用。另外,五味子素^[38]、特级初榨橄榄油^[39]、胡黄连^[40]等均能有效抑制细胞焦亡,发挥抗炎作用。但上述药物改善神经炎症的详细机制尚未明确,仍有待进一步探索。

5 展望

AD是全球主要的医疗问题和社会问题之一。目前尚无有效的治疗方法来改善AD患者的临床症状。在过去的几年里,细胞焦亡领域取得了重大进展。越来越多的证据表明,细胞焦亡过度激活可能是AD的关键调节因素,通过不同水平靶向抑制细胞焦亡的激活可减轻神经炎症、改善相关症状和延缓AD病情的进展,对AD的防治具有重要意义。然而,仍存在一些问题:①细胞焦亡的调控过程中,Caspase在响应上游信号后如何活化,活化的Caspase又是如何特异地识别和切割GSDMD的精确分子机制仍然不清楚;②目前细胞焦亡在AD的诊断、治疗及

转归中的研究仍处于基础实验阶段,将这些实验数据转化为临床应用还需要进一步的研究;③由于细胞焦亡在各类细胞中的广泛存在,如何调控神经细胞的焦亡以达到预期治疗效果,以及在AD治疗过程中如何避免其他组织细胞的焦亡,仍有待探索。期待随着该领域研究的不断深入,细胞焦亡在AD中的作用机制被进一步阐明,并向临床应用转化,为AD的防治带来新希望。

参考文献

- [1] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, 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.
- [2] HENIKA M T, MCMANUS M, LATZ E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2018, 19(10):610-621.
- [3] ZYCHLINSKI Y A, PREVOST M C, SANSUNETTI P J. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature, 1992, 358(6382):167-169.
- [4] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. Trends in microbiol, 2001, 9(3):113-114.
- [5] SHI J J, ZHAO Y, WANG Y P, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. Nature, 2014, 514(7521):187-192.
- [6] SHI J J, GAO W Q, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4):245-254.
- [7] XIANG H L, ZHU F, XU Z F, et al. Role of inflammasomes in kidney diseases via both canonical and non-canonical pathways[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:106.
- [8] KESAVARDHANA S, KANNEGANTI T D. Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction[J]. Int Immunol, 2017, 29(5):201-210.
- [9] GONG W H, SHI Y, REN J J. Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases[J]. Immunobiology, 2020, 225(2):151884.
- [10] YI Y S. Caspase-11 non-canonical inflammasome: a critical sensor of intracellular lipopolysaccharide in macrophage-mediated inflammatory responses[J]. Immunology, 2017, 152(2):207-217.
- [11] YANG D H, HE Y, MUÑOZ-PLANILLO R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. Immunity, 2015, 43(5):923-932.
- [12] HU L, CHEN M, CHEN X R, et al. Chemotherapy-induced pyroptosis is mediated by BAK/BAX-caspase-3-GSDME pathway and inhibited by 2-bromopalmitate[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4):281.
- [13] NEWTON K, WICKLIFFE K E, MALTZMAN A, et al. Activity of caspase-8 determines plasticity between cell death pathways[J]. Nature, 2019, 575(7784):679-682.
- [14] GRAM A M, BOOTY L M, BRYANT C E. Chopping GSDMD: caspase-8 has joined the team of pyroptosis-mediating caspases[J]. EMBO, 2019, 38(10):e102065.
- [15] ZHOU Z W, HE H B, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. Science, 2020, 368(6494):eaaz7548.
- [16] KARMAKAR M, MINNS M, GREENBERG E N, et al. N-GSDMD trafficking to neutrophil organelles facilitates IL-1 β release independently of plasma membrane pores and pyroptosis[J]. 2020, 11(1):2212.
- [17] WU A G, ZHOU X G, QIAO G, et al. Targeting microglial autophagic degradation in NLRP3 inflammasome-mediated neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2021, 65:101202.
- [18] WANG X H, CHI J H, HUANG D, et al. α -synuclein promotes progression of Parkinson's disease by upregulating autophagy signaling pathway to activate NLRP3 inflammasome[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2):931-938.
- [19] 王琼,王国平. 阿尔茨海默病的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2019, 17(8):1255-1256.
- [20] WANG X H, CHI J H, HUANG D, et al. α -synuclein promotes progression of Parkinson's disease by upregulating autophagy signaling pathway to activate NLRP3 inflammasome[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2):931-938.
- [21] PANZA F, LOZUPONE M, LOGROSCINO G, et al. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(2):73-88.
- [22] 张雷,范占芳,张作鹏,等. 阿尔兹海默症发病机制及相关治疗药物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(6):438-446,469.
- [23] LIANG F, HUANG T, LI B X, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training alleviate β -amyloid deposition by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice[J]. Neuroreport, 2020, 31(5):425-432.
- [24] LUČIŇNAIT Ė A, MCMANUS R M, JANKUNEC M, et al. Soluble A β oligomers and protofibrils induce NLRP3 inflammasome activation in microglia[J]. Neurochem, 2019, 155

- (6):e14945.
- [25] TEJERA D, MERCAN D, SANCHEZ - CARO J M, et al. Systemic inflammation impairs microglial Abeta clearance through NLRP3 inflammasome[J]. *EMBO*, 2019, 38(17): e101064.
 - [26] AMINZADEH M, ROGHANI M, SARFALLAH A, et al. TRPM2 dependence of ROS - induced NLRP3 activation in Alzheimer's disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 78 - 85.
 - [27] VENEGAS C, KUMAR S, FRANKLIN B S, et al. Microglia - derived ASC specks cross - seed amyloid - β in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2017, 552(7685):355 - 361.
 - [28] STANCU I C, CREMERS N, VANRUSSELT H, et al. Aggregated Tau activates NLRP3 - ASC inflammasome exacerbating exogenously seeded and non - exogenously seeded Tau pathology in vivo [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(4): 599 - 617.
 - [29] LI Y, XU P, SHAN J J, et al. Interaction between hyperphosphorylated tau and pyroptosis in forskolin and streptozotocin induced AD models[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109618.
 - [30] HENEKA M T, MCMANUS R M, LATZ E, et al. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(10):610 - 621.
 - [31] FENG Y S, TAN Z X, WU L Y, et al. The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64:101192.
 - [32] FENG J, WANG J X, DU Y H, et al. Dihydromyricetin inhibits microglial activation and neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in APP/PS1 transgenic mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(12): 1207 - 1218.
 - [33] QIU W Q, PAN R, TANG Y, et al. Lychee seed polyphenol inhibits A β - induced activation of NLRP3 inflammasome via the LRP1/AMPK mediated autophagy induction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110575.
 - [34] QI Y, SHANG L, LIAO Z Z, et al. Intracerebroventricular injection of resveratrol ameliorated A β - induced learning and cognitive decline in mice[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1):257 - 266.
 - [35] MOKARIZADEHA N, KARIMIA P, ERFANIA M, et al. β - Lapachone attenuates cognitive impairment and neuroinflammation in beta - amyloid induced mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81:106300.
 - [36] JIN X, LIU M Y, ZHANG D F, et al. Baicalin mitigates cognitive impairment and protects neurons from microglia - mediated neuroinflammation via suppressing NLRP3 inflammasomes and TLR4/NF - κ B signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(5): 575 - 590.
 - [37] WANG C Y, XU Y, GUO C, et al. Dl - 3 - n - Butylphthalide Inhibits NLRP3 Inflammasome and Mitigates Alzheimer's - Like Pathology via Nrf2 - TXNIP - Trx Axis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(11):1411 - 1431.
 - [38] ZHAO Z Y, ZHANG Y Q, ZHANG Y H, et al. The protective underlying mechanisms of Schisandrin on SH - SY5Y cell model of Alzheimer's disease[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2019, 82(19):1019 - 1026.
 - [39] AL RIHANI S B, DARKJIAN L, KADDOUMI A. Oleocanthal - Rich Extra - Virgin Olive Oil Restores the Blood - Brain Barrier Function through NLRP3 Inflammasome Inhibition Simultaneously with Autophagy Induction in TgSwDI Mice[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(8):3543 - 3554.
 - [40] KIM N, DO J, JU I G, et al. Picrorhiza kurroa Prevents Memory Deficits by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and BACE1 Expression in 5xFAD Mice[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(1):189 - 199.

(2021 - 09 - 09 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷,周雪春)