

中药调控NLRP3炎症小体干预脑缺血再灌注损伤的研究进展^Δ

程豪格^{1,2*}, 贺晨菲^{1,2}, 冉春龙¹, 马驰远¹, 刘向哲^{1#}(1. 河南中医药大学第一附属医院脑病中心, 郑州 450099; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046)

中图分类号 R285;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)02-0245-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.02.19



摘要 脑缺血再灌注损伤(CIRI)是缺血性脑卒中患者在血流恢复过程中可能出现的继发性脑损伤。NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体在CIRI的发生发展中发挥着重要作用,调控NLRP3炎症小体活性可诱导细胞焦亡、引起神经炎症反应、促进巨噬细胞/小胶质细胞极化、破坏血脑屏障、影响血管新生和神经发生,从而影响CIRI。中药在CIRI治疗中具有明显优势,本文从NLRP3炎症小体角度出发,系统综述了中药对CIRI的作用机制,发现多种中药单体(如黄芩苷、远志皂苷F等)以及中药复方(如黄芪桂枝五物汤、益气升清方等)均可通过抑制NLRP3炎症小体活性来减轻炎症反应和氧化应激,改善神经元损伤,进而缓解CIRI。

关键词 中药;NLRP3炎症小体;脑缺血再灌注损伤;炎症;氧化应激

Research progress on traditional Chinese medicine in the intervention of cerebral ischemia reperfusion injury by regulating NLRP3 inflammasome

CHENG Haoge^{1,2}, HE Chenfei^{1,2}, RAN Chunlong¹, MA Chiyuan¹, LIU Xiangzhe¹(1. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China; 2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT Cerebral ischemia reperfusion injury (CIRI) is a secondary brain injury that may occur in patients with ischemic stroke during the process of blood flow recovery. NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome plays an important role in the occurrence and development of CIRI. Regulating the activity of NLRP3 inflammasome can induce cell pyroptosis, induce neuroinflammatory response, promote macrophage/microglial polarization, destroy the blood-brain barrier, affect angiogenesis and neurogenesis, thereby affecting CIRI. Traditional Chinese medicine has obvious advantages in the treatment of CIRI. In this paper, with NLRP3 inflammasome as the core, we systematically elucidated the mechanism of action of traditional Chinese medicines on CIRI, and found that traditional Chinese medicines monomers (such as baicalin, polygalasaponin F) and traditional Chinese medicines compound formulas (such as Huangqi guizhi wuwu decoction, Yiqi shengqing formulation) can inhibit NLRP3 inflammasome activity, reduce inflammatory response and oxidative stress, and improve neuronal injury, thereby reducing CIRI.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; NLRP3 inflammasome; cerebral ischemia reperfusion injury; inflammation; oxidative stress

脑卒中是致死致残的重大疾病,也是世界范围内的第二大死亡原因^[1]。缺血性脑卒中占有所有脑卒中的60%~80%,近年来我国缺血性脑卒中的发病率明显上升,且发病呈年轻化趋势^[2]。目前,临床针对脑卒中行之有效的血管再通治疗主要包括溶栓治疗和血管内介入治疗,早期恢复脑缺血区血流灌注以挽救缺血半暗带脑

组织为重中之重,但脑组织血流恢复后可能会引起继发性脑损伤,即脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)^[3-4]。CIRI涉及多种复杂病变,包括炎症反应、氧化应激、细胞自噬、细胞损伤、细胞死亡等^[5]。NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体作为脑卒中后导致炎症和神经元损伤的关键介质,主要通过产生促炎因子和介导神经细胞功能障碍来加重脑损伤^[6]。因此,抑制NLRP3炎症小体活性可能是治疗CIRI的新手段。近年来中药多途径、多靶点治疗CIRI取得显著成效,研究显示,中药单体及其活性成分、中药复方均可通过调控NLRP3炎症小体而抑制炎症反应、减轻神经细胞损伤、保护神经功能^[7-8]。基于此,本文概述了NLRP3炎症小体在CIRI发生发展中

Δ基金项目 河南省科技攻关项目(No.242102311277);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科领军人才培养项目(No.豫卫中医函[2021]8号);河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(No.HSRP-DFCTCM-2023-2-18)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治脑血管疾病。
E-mail: chg_717@126.com

通信作者 主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中医药防治脑血管疾病。E-mail: liuxiangzhe@163.com

的作用,并对中药调控NLRP3炎症小体干预CIRI的研究进展进行综述,以期CIRI的临床治疗提供参考。

1 NLRP3炎症小体在CIRI发生发展中的作用

1.1 NLRP3炎症小体概述

CIRI病理机制复杂,其中神经炎症反应是CIRI诱导致病级联反应的关键。NLRP3炎症小体是一种多蛋白复合物,在多种病原体相关分子模式和损伤相关分子模式诱导下可激活多种靶蛋白,如病原体相关分子模式可促进NLRP3炎症小体的组装并激活胱天蛋白酶1(caspase-1),从而催化前白细胞介素1 β (pro-interleukin-1 β , pro-IL-1 β)转化为IL-1 β ;损伤相关分子模式可激活Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,促进NLRP3炎症小体和IL-18蛋白表达,还可通过调控上下游因子活性来促进多种炎症级联反应,从而影响CIRI的发生发展^[9]。CIRI发生后,NLRP3炎症小体被激活,可释放出大量促炎因子引发神经炎症反应,从而活化巨噬细胞和小胶质细胞,导致细胞焦亡和血脑屏障受损,进而引发神经功能障碍,加剧脑组织损伤^[10]。

1.2 NLRP3炎症小体与CIRI的关系

1.2.1 诱导细胞焦亡

细胞焦亡会放大炎症反应信号,加重脑组织损伤,促进CIRI进展。CIRI可诱发体内炎症反应,促使NLRP3炎症小体触发由消皮素D(gasdermin D, GSDMD)执行的caspase-1炎症级联反应,释放炎症因子,从而诱导细胞焦亡^[11]。CIRI发生后,NLRP3炎症小体首先在小胶质细胞中表达,继而驱动促炎过程并诱导细胞焦亡;此外,神经元、星形胶质细胞、内皮细胞也可表达NLRP3炎症小体;在CIRI晚期,NLRP3炎症小体主要聚集于神经元,长期脑内缺血缺氧可促使神经元发生焦亡,并释放大量炎症因子,最终加重CIRI^[12-13]。

1.2.2 引起神经炎症反应

神经炎症广泛参与缺血性脑卒中的病理生理过程,NLRP3炎症小体可通过产生促炎因子或细胞毒性物质来影响神经功能^[14]。在CIRI早期,神经元中的NLRP3炎症小体会迅速诱导并驱动炎症反应,引发血管闭塞和再灌注期的炎症级联反应,导致神经血管损伤、血脑屏障受损^[15-16]。

1.2.3 促进巨噬细胞/小胶质细胞极化

巨噬细胞/小胶质细胞极化在CIRI致炎症反应的发生过程中具有重要作用,当巨噬细胞/小胶质细胞极化为M1表型时,其可过度表达炎症因子等,从而导致神经毒性;当巨噬细胞/小胶质细胞极化为M2表型时,其可释放抗炎因子等,从而保护神经功能;CIRI发生时,NLRP3炎症小体可促进巨噬细胞/小胶质细胞发生M1表型极化,释放IL-1 β 、IL-18等促炎因子,进而加重脑损伤^[17]。

研究指出,CIRI可通过TLR4/NF- κ B信号通路来诱导NLRP3炎症小体活化,介导巨噬细胞/小胶质细胞发生M1表型极化,增加促炎因子的分泌,从而加剧CIRI炎症反应^[18]。

1.2.4 破坏血脑屏障

保持血脑屏障的完整性对于维持正常的大脑活动至关重要,而内皮细胞在维持血脑屏障完整性方面起着重要作用。在CIRI发生期间,小胶质细胞中的NLRP3炎症小体活化,可促进邻近神经元和内皮细胞中的NLRP3炎症小体活化,从而释放促炎因子,破坏血脑屏障的完整性,增加血脑屏障的通透性^[19]。此外,炎症细胞可促进基质金属蛋白酶的释放,从而进一步破坏血脑屏障并加重CIRI引起的脑水肿^[20]。研究表明,紧密连接蛋白与血脑屏障的完整性密切相关,NLRP3炎症小体可降低紧密连接蛋白的表达并增加内皮细胞的通透性,从而破坏血脑屏障的完整性,加重CIRI^[21]。因此,抑制NLRP3炎症小体活性可改善缺血相关血脑屏障的渗透性和完整性。

1.2.5 影响血管新生和神经发生

血管新生和神经发生对大脑功能的恢复至关重要,血管新生可为神经发生提供有利条件,两者相互促进以恢复大脑生理功能^[22]。CIRI可刺激NLRP3炎症小体活化,诱导IL-1 β 和caspase-1产生,从而引发炎症反应和细胞焦亡,进而加剧脑损伤并降低半影区微血管密度和脑血流量,抑制血管新生和神经发生^[23]。CIRI发生后,海马CA1区中活性氧(reactive oxygen species, ROS)和线粒体过度积累,从而诱导NLRP3炎症小体活化,促进裂解的IL-1 β 和钙离子接头蛋白1表达,并破坏小胶质细胞和星形胶质细胞的超微结构,进而影响神经发生^[24]。

2 中药调控NLRP3炎症小体干预CIRI

2.1 中药单体

2.1.1 黄酮类化合物

Zheng等^[25]采用大脑中动脉闭塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion-reperfusion, MCAO/R)法建立大鼠CIRI模型,发现黄芩苷可通过抑制CIRI大鼠脑组织中NLRP3炎症小体活性,下调凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、caspase-1、IL-1 β 、IL-18的表达,促进缺血区神经元存活,从而改善CIRI大鼠的神经功能缺损。Guo等^[26]研究发现,红花黄色素可通过干预NLRP3炎症小体上游激活因子NF- κ B的表达,下调CIRI大鼠血清中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和IL-6的表达,并增强大脑皮层中微管相关蛋白2的免疫活性,减轻炎症和铁蛋白沉积,从而改善CIRI。Yu等^[27]研究发现,刺芒柄花素可通过抑制Janus激酶2/信号转导及转录活化因子3(Janus kinase 2/signal

transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 信号通路来降低 CIRI 大鼠血浆中炎症因子水平以及脑组织中磷酸化 JAK2、磷酸化 STAT3、NLRP3 蛋白表达水平,减轻炎症反应。补娟等^[28]研究发现,刺槐素可上调氧糖剥夺/复氧 (oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 诱导的小胶质细胞中微管相关蛋白 1 轻链 3- II 和 Beclin-1 蛋白的表达,下调 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 蛋白的表达,抑制 ROS 的产生,表明刺槐素可通过下调 ROS 的产生来抑制 NLRP3 炎症小体活性,减轻神经炎症,从而改善 CIRI。

由此可知,黄芩苷、红花黄色素、刺芒柄花素、刺槐素等黄酮类化合物可抑制 NLRP3 炎症小体活性,降低炎症因子表达,减轻神经炎症,从而改善 CIRI。

2.1.2 皂苷类化合物

Chen 等^[29]研究发现,远志皂苷 F 可下调 CIRI 大鼠脑中 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 、硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP)、IL-18 的表达,抑制神经元细胞焦亡,降低 ROS 水平,表明远志皂苷 F 可通过抑制 TXNIP/NLRP3 信号通路来减轻炎症反应和氧化应激,从而改善 CIRI。Wang 等^[30]研究发现,黄芪甲苷 IV 可通过负调控核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路来抑制细胞焦亡,改善 CIRI 大鼠的神经损伤。

由此可知,远志皂苷 F、黄芪甲苷等皂苷类化合物可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来抑制炎症反应和细胞焦亡,减轻氧化应激,从而改善 CIRI。

2.1.3 酚类化合物

Luo 等^[31]研究发现,6-姜酚可明显下调 CIRI 大鼠脑中 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 蛋白的表达,上调微管相关蛋白 1 轻链 3- II 和 Beclin-1 蛋白的表达,表明 6-姜酚可通过诱导自噬来抑制 NLRP3 炎症小体活性,从而减轻 CIRI。Ran 等^[32]研究发现,姜黄素可显著降低小胶质细胞中 GSDMD、裂解的 caspase-1、NLRP3、IL-1 β 、IL-18 蛋白的表达水平,表明姜黄素可通过抑制 NLRP3 信号通路来抑制细胞焦亡和炎症反应,从而减轻 CIRI。Xu 等^[33]研究发现,补骨脂酚可降低 CIRI 大鼠脑组织中 NLRP3、ASC、IL-1 β 蛋白的表达水平,并可降低 OGD/R 诱导的小胶质细胞中 NLRP3 蛋白的表达水平,表明该成分可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来降低小胶质细胞的活化程度,减轻炎症反应,从而改善 CIRI。El-Sayyad 等^[34]研究发现,芝麻酚可下调 CIRI 大鼠脑组织中 NF- κ B、IL-1 β 蛋白表达,降低 B 细胞淋巴瘤 2/B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白比值,下调 NLRP3 的 mRNA 表达,这表明芝麻酚可通过抑制炎症反应和细胞凋亡,从而减轻 CIRI 大鼠的神经元损伤。Liu 等^[35]研究发现,红景天苷

可抑制 CIRI 大鼠小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体活化,降低小胶质细胞中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 蛋白表达水平,表明红景天苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来减轻 CIRI。Li 等^[36]研究发现,连翘酯苷 B 可显著升高 CIRI 大鼠血清中沉默信息调节因子 1 (silent information regulator factor 1, SIRT1)、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达,降低 NLRP3 和 IL-1 β 蛋白的表达,减少大鼠缺血侧海马 CA1 区的细胞焦亡,表明连翘酯苷 B 可通过抑制 NLRP3 信号通路来发挥对 CIRI 的神经保护和抗炎、抗氧化作用。Zhang 等^[37]研究发现,丹参素钠可下调 CIRI 大鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-18 蛋白表达,抑制 NLRP3 炎症小体激活,表明丹参素钠可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性而缓解 CIRI。

由此可知,6-姜酚、姜黄素、补骨脂酚、芝麻酚、红景天苷、连翘酯苷 B、丹参素钠等酚类化合物可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来减轻炎症反应,从而改善 CIRI。

2.1.4 萜类化合物

Chu 等^[38]研究发现,葫芦素 B 可降低 CIRI 大鼠脑组织中 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 蛋白表达水平和 ROS 水平,表明葫芦素 B 可抑制 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应和氧化应激,缩小脑梗死体积并减少神经元死亡,从而减轻 CIRI。Jia 等^[39]研究表明,冬凌草素可通过抑制 BV2 小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体的激活来减少促炎因子的释放,从而减轻 CIRI。Dai 等^[40]研究发现,D-香芹酮可降低 CIRI 大鼠脑组织中 NLRP3、caspase-1、ASC、TLR4 mRNA 和蛋白的表达水平以及丙二醛和乙酰胆碱酯酶水平,升高超氧化物歧化酶水平,表明 D-香芹酮可通过抑制 TLR4/NLRP3 信号通路来发挥抗胆碱能、抗氧化应激和抗神经炎症的作用,进而改善 CIRI。He 等^[41]研究发现,银胶菊素可降低 CIRI 大鼠脑组织中 NLRP3、TLR4、血管内皮生长因子蛋白表达,表明银胶菊素可通过抑制 TLR4/NLRP3 信号通路活性,从而缓解 CIRI。

由此可知,葫芦素 B、冬凌草素、D-香芹酮、银胶菊素等萜类化合物可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来抑制炎症反应和氧化应激,从而减少神经元死亡,进而改善 CIRI。

2.1.5 生物碱类化合物

Zhao 等^[42]研究发现,千金藤素可明显下调 CIRI 小鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-18 蛋白表达水平以及花生四烯酸 15-脂氧合酶、丙二醛水平,上调超氧化物歧化酶水平,表明千金藤素可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来减轻炎症反应和氧化应激,从而改善 CIRI。Wang 等^[43]研究发现,粉防己碱可下调 CIRI 小鼠脑组织中 NLRP3、SIRT1 蛋白表达水平,表明粉防己碱可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来减轻小鼠 CIRI。Li 等^[44]研究发现,荷叶

碱可下调 CIRI 大鼠脑组织中 NF- κ B 的磷酸化水平和 NLRP3 蛋白的表达水平,降低大鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平,并改善大鼠认知和运动功能障碍,从而减轻 CIRI。

由此可知,千金藤素、粉防己碱、荷叶碱等生物碱类化合物可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来减轻炎症反应和氧化应激,从而改善 CIRI。

2.2 中药复方及制剂

Ou 等^[43]研究发现,黄芪桂枝五物汤可下调 CIRI 大鼠脑组织中 NF- κ B、NLRP3、ASC、caspase-1 等蛋白的磷酸化水平和丙二醛、谷胱甘肽等氧化应激因子的表达水平,减轻炎症反应和氧化应激;还可通过激活 SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号通路来调节小胶质细胞的 M2 型极化和突触可塑性,从而改善 CIRI。王月等^[46]研究发现,益气升清方可下调 CIRI 大鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-18、低氧诱导因子 1 α 、NLRP3 蛋白表达,表明益气升清方可通过抑制低氧诱导因子 1 α /NLRP3 信号通路活性来改善 CIRI。Cai 等^[47]研究发现,清达颗粒可降低 CIRI 大鼠血清和脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白 1 的表达水平,下调 CIRI 大鼠脑组织中 TLR4、NLRP3 蛋白的表达,另外还可抑制大鼠体内巨噬细胞浸润和 NF- κ B 核转位,表明清达颗粒可通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路活性来改善神经功能,从而减轻 CIRI 损伤。Zhu 等^[48]研究发现,麝香通心滴丸可下调 CIRI 小鼠脑组织中丙二醛、ROS 表达,降低脑微血管内皮中 TXNIP、NLRP3 蛋白表达,表明麝香通心滴丸可抑制 TXNIP/NLRP3 信号通路活性,减轻氧化应激和炎症反应,改善脑微血管功能障碍,从而减轻 CIRI 损伤。刘孟涵等^[49]研究发现,清脑滴丸可通过抑制 CIRI 大鼠脑组织中 NLRP3 炎症小体活性来减轻炎症反应,从而改善 CIRI。方欢乐等^[50]研究发现,龙生蛭胶囊可下调 CIRI 大鼠脑组织中 TLR4 mRNA 和蛋白表达以及 NLRP3 蛋白表达,抑制 NF- κ B 蛋白磷酸化,表明龙生蛭胶囊可通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路来减轻 CIRI 损伤。

由此可知,黄芪桂枝五物汤、益气升清方、清达颗粒等中药复方和制剂可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来抑制炎症反应,减轻氧化应激,改善脑血管障碍,从而改善 CIRI。

3 结语

本文梳理近年来文献发现,中药单体黄酮类(如黄芩苷、红花黄色素、刺芒柄花素等)、皂苷类(如远志皂苷 F、黄芪甲苷等)、酚类(如 6-姜酚、姜黄素、补骨脂酚等)、萜类(如葫芦素 B、冬凌草素、D-香芹酮等)、生物碱类(如千金藤素、粉防己碱、荷叶碱等)及中药复方(如黄芪桂枝五物汤、益气升清方、清达颗粒等)可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来减轻炎症反应和氧化应激,改善

神经元损伤,进而缓解 CIRI。

中药调控 NLRP3 炎症小体干预 CIRI 具有显著优势,但目前研究仍有不足。首先,NLRP3 炎症小体的激活涉及多个信号通路,各信号通路间的相互作用复杂多样,难以阐明其具体调控机制。其次,目前研究多集中在动物实验或细胞实验,且尚未进行临床大样本验证,临床用药安全性及有效性仍缺乏证据支撑。基于以上问题,今后应开展大规模临床试验,将理论应用于临床实践,从多维度、多层次挖掘中药治疗 CIRI 的机制。

参考文献

- [1] SAINI V, GUADA L, YAVAGAL D R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl. 2):S6-S16.
- [2] MA Q F, LI R, WANG L J, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: an analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12):e897-e906.
- [3] MU Q C, YAO K, SYEDA M Z, et al. Ligustrazine nanoparticle hitchhiking on neutrophils for enhanced therapy of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(19):e2301348.
- [4] JOLUGBO P, ARIËNS R A S. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52(3):1131-1142.
- [5] ZHANG M, LIU Q, MENG H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):12.
- [6] XU Q X, ZHAO B, YE Y Z, et al. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):123.
- [7] LÜNEMANN J D, MALHOTRA S, SHINOHARA M L, et al. Targeting inflammasomes to treat neurological diseases[J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(2):177-188.
- [8] PANBHARE K, PANDEY R, CHAUHAN C, et al. Role of NLRP3 inflammasome in stroke pathobiology: current therapeutic avenues and future perspective[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(1):31-55.
- [9] CHEN J Q, CHEN Z J. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2018, 564(7734):71-76.
- [10] HE W F, HU Z P, ZHONG Y J, et al. The potential of NLRP3 inflammasome as a therapeutic target in neurological diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5):2520-2538.
- [11] ZHENG Y, XU X D, CHI F L, et al. Pyroptosis: a newly discovered therapeutic target for ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11):1625.

- [12] GONG Z, PAN J R, SHEN Q Y, et al. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):242.
- [13] MATA-MARTÍNEZ E, DÍAZ-MUÑOZ M, VÁZQUEZ-CUEVAS F G. Glial cells and brain diseases: inflammasomes as relevant pathological entities[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16:929529.
- [14] JAYARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):142.
- [15] 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.
- [16] BELLUT M, BIEBER M, KRAFT P, et al. Delayed NLRP3 inflammasome inhibition ameliorates subacute stroke progression in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):4.
- [17] LONG Y, LI X Q, DENG J, et al. Modulating the polarization phenotype of microglia: a valuable strategy for central nervous system diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 93:102160.
- [18] YE Y Z, JIN T, ZHANG X, et al. Meisoidigo protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and regulating microglia/macrophage polarization via TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:553.
- [19] PAN J R, PENG J L, LI X P, et al. Transmission of NLRP3-IL-1 β signals in cerebral ischemia and reperfusion injury: from microglia to adjacent neuron and endothelial cells via IL-1 β /IL-1R1/TRAF6[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5):2749-2766.
- [20] YANG Y, ROSENBERG G A. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for stroke[J]. *Brain Res*, 2015, 1623:30-38.
- [21] YANG F, WANG Z Y, WEI X B, et al. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(4):660-667.
- [22] HOFFMANN C J, HARMS U, REX A, et al. Vascular signal transducer and activator of transcription-3 promotes angiogenesis and neuroplasticity long-term after stroke[J]. *Circulation*, 2015, 131(20):1772-1782.
- [23] LI Y P, LIANG W Y, GUO C J, et al. Renshen shouwu extract enhances neurogenesis and angiogenesis via inhibition of TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway following ischemic stroke in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253:112616.
- [24] GUO S H, WANG R M, HU J W, et al. Photobiomodulation promotes hippocampal CA1 NSC differentiation toward neurons and facilitates cognitive function recovery involving NLRP3 inflammasome mitigation following global cerebral ischemia[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:731855.
- [25] ZHENG W X, HE W Q, ZHANG Q R, et al. Baicalin inhibits NLRP3 inflammasome activity via the AMPK signaling pathway to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Inflammation*, 2021, 44(5):2091-2105.
- [26] GUO H H, ZHU L L, TANG P P, et al. Carthamin yellow improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4):52.
- [27] YU L, ZHANG Y Y, CHEN Q Q, et al. Formononetin protects against inflammation associated with cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 149:112836.
- [28] 补娟, 纪国庆, 叶勒丹·马汉, 等. 刺槐素通过自噬调控 ROS/NLRP3 信号通路对脑缺血再灌注损伤发挥保护作用[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(2):99-102.
- BU J, JI G Q, Yeledan·Mahan, et al. Acacetin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating ROS/NLRP3 signaling pathway via autophagy[J]. *J Apoptosis Nerv Dis*, 2023, 40(2):99-102.
- [29] CHEN Y, LI H Z, YANG Y, et al. Polygalasaponin F ameliorates middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia/reperfusion injury in rats through inhibiting TXNIP/NLRP3 signaling pathway[J]. *J Neuroimmunol*, 2024, 387:578281.
- [30] WANG L L, LIU C W, WANG L L, et al. Astragaloside IV mitigates cerebral ischaemia-reperfusion injury via inhibition of P62/Keap1/Nrf2 pathway-mediated ferroptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 944:175516.
- [31] LUO J, CHEN J L, YANG C H, et al. 6-gingerol protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting NLRP3 inflammasome and apoptosis via TRPV1/FAF1 complex dissociation-mediated autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100:108146.
- [32] RAN Y Y, SU W, GAO F H, et al. Curcumin ameliorates white matter injury after ischemic stroke by inhibiting microglia/macrophage pyroptosis through NF- κ B suppression and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1552127.
- [33] XU Y W, GAO X M, WANG L, et al. Bakuchiol ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating NLRP3 inflammasome and Nrf2 signaling[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2021, 292:103707.

- [34] EL-SAYYAD S M, EL-ELLA D M A, HAFEZ M M, et al. Sesamol defends neuronal damage following cerebral ischemia/reperfusion: a crosstalk of autophagy and Notch1/NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(1):629-642.
- [35] LIU J, MA W, ZANG C H, et al. Salidroside inhibits NLRP3 inflammasome activation and apoptosis in microglia induced by cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22):1694.
- [36] LI Q Y, ZHANG C Y, SUN X, et al. Forsythoside B alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting NLRP3 inflammasome mediated by SIRT1 activation[J]. *PLoS One*, 2024, 19(6):e0305541.
- [37] ZHANG X L, YANG Q Y, ZHANG R F, et al. Sodium danshensu ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting CLIC4/NLRP3 inflammasome-mediated endothelial cell pyroptosis[J]. *Biofactors*, 2024, 50(1):74-88.
- [38] CHU X L, ZHANG L, ZHOU Y J, et al. Cucurbitacin B alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated inflammation and reducing oxidative stress[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2022:zbac065.
- [39] JIA Y J, TONG Y, MIN L Q, et al. Protective effects of oridonin against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the NLRP3 inflammasome activation[J]. *Tissue Cell*, 2021, 71:101514.
- [40] DAI M Y, WU L X, YU K Q, et al. D-Carvone inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response TLR4/NLRP3 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132:110870.
- [41] HE J G, WU H T, ZHOU Y Y, et al. Tomentosin inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response via TLR4/NLRP3 signalling pathway: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110697.
- [42] ZHAO J, PIAO X Y, WU Y, et al. Cepharanthine attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing NLRP3 inflammasome-induced inflammation and oxidative stress via inhibiting 12/15-LOX signaling[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 127:110151.
- [43] WANG J, GUO M, MA R J, et al. Tetrandrine alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation via Sirt-1[J]. *PeerJ*, 2020, 8:e9042.
- [44] LI J H, DONG S Z, QUAN S L, et al. Nuciferine reduces inflammation induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through the PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 125:155312.
- [45] OU Z J, ZHAO M, XU Y, et al. Huangqi guizhi wuwu decoction promotes M2 microglia polarization and synaptic plasticity via Sirt1/NF- κ B/NLRP3 pathway in MCAO rats[J]. *Aging*, 2023, 15(19):10031-10056.
- [46] 王月, 权兴苗, 王玉, 等. 益气升清方调节 HIF-1 α /NLRP3 信号通路对缺血性脑卒中大鼠神经元焦亡的影响[J]. *天津医药*, 2024, 52(4):350-355.
- WANG Y, QUAN X M, WANG Y, et al. Influence of Yiqi shengqing recipe on neuron pyroptosis in ischemic stroke rats by regulating HIF-1 α /NLRP3 signal pathway[J]. *Tianjin Med J*, 2024, 52(4):350-355.
- [47] CAI Q Y, ZHAO C Y, XU Y Y, et al. Qingda granule alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling in microglia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324:117712.
- [48] ZHU L, YANG Y M, HUANG Y, et al. Shexiang tongxin dropping pills protect against ischemic stroke-induced cerebral microvascular dysfunction via suppressing TXNIP/NLRP3 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322:117567.
- [49] 刘孟涵, 吴艺帆, 刘云婷, 等. 清脑滴丸通过调控 miR-223-3p 抑制 NLRP3 炎症小体信号通路对急性脑缺血/再灌注损伤大鼠的抗炎作用机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(11):1947-1955.
- LIU M H, WU Y F, LIU Y T, et al. Anti-inflammatory mechanism of Qingnao dripping pills in rats with acute cerebral ischemia-reperfusion injury via miR-223-3p-mediated NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2023, 39(11):1947-1955.
- [50] 方欢乐, 李晓明, 周亚明, 等. 龙生蛭胶囊保护脑缺血再灌注损伤大鼠的作用及机制研究[J]. *中国药房*, 2024, 35(7):813-818.
- FANG H L, LI X M, ZHOU Y M, et al. Protective effect and mechanism of Longshengzhi capsules on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *China Pharm*, 2024, 35(7):813-818.

(收稿日期:2024-06-25 修回日期:2024-11-04)

(编辑:唐晓莲)