

NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路在缺氧缺血性脑损伤的作用

金芳^{1,2}, 夏世文^{2*}

(¹武汉科技大学医学院, 武汉 430065; ²湖北省妇幼保健院新生儿科, 武汉 430070)

摘要: 新生儿缺氧缺血性脑损伤(hypoxic-ischemic brain damage, HIBD)是导致新生儿死亡和婴幼儿伤残的主要原因, 发病机制包括细胞能量代谢衰竭、血管源性脑水肿、兴奋性氨基酸神经毒性、氧化应激、炎症反应等的交互作用, 其中炎症反应是重要的病理生理过程, 涉及NLRP3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3)/caspase-1/IL-1 β 信号通路的激活, 促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等炎症因子成熟与释放, 诱导神经细胞焦亡。本文就NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路的概述、激活途径、介导HIBD的作用机制及HIBD治疗的相关新进展等方面进行综述, 以期为HIBD的神经保护策略提供新思路。

关键词: 缺氧缺血性脑损伤; NLRP3炎症小体; 炎症反应; 白细胞介素-1 β ; 细胞焦亡

Roles of NLRP3 inflammasome/caspase-1/IL-1 β signaling pathway in hypoxic-ischemic brain damage

JIN Fang^{1,2}, XIA Shiwen^{2*}

(¹School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China;

²Department of Neonatology, Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan 430070, China)

Abstract: Neonatal hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) is the main cause of neonatal death and infant disability. The pathogenesis includes the interaction of cell energy metabolism failure, vasogenic brain edema, excitatory amino acid neurotoxicity, oxidative stress and inflammation, among which inflammation is an important pathophysiological process. It involves the activation of NLRP3/caspase-1/IL-1 β signaling pathway, promotes the maturation and release of interleukin-1 β (IL-1 β) and other inflammatory factors, and induces pyroptosis of nerve cells. This article reviews the structure, activation pathway of NLRP3/caspase-1/IL-1 β signaling pathway, the mechanism mediating HIBD and the recent progress in HIBD treatment, so as to provide new ideas for the neuroprotective strategies of HIBD.

Key Words: hypoxic-ischemic brain damage; NLRP3 inflammasome; inflammation; interleukin-1 β ; pyroptosis

新生儿缺氧缺血性脑损伤(hypoxic-ischemic brain damage, HIBD)是指足月和近足月新生儿因围产期缺氧而导致的急性脑损害, 发病率为2%~

3%, 占新生儿死亡总数的6%~9%^[1]。存活者中25%遗留认知能力下降、行为残疾、癫痫及脑性瘫痪等一系列永久性的神经系统后遗症^[2]。亚低温治

收稿日期: 2022-11-23

基金项目: 湖北省科技厅研究与开发计划(2010BCB013)

第一作者: E-mail: jinfang_0708@163.com

*通信作者: E-mail: shiwenxia66@163.com

疗(therapeutic hypothermia, TH)已成为新生儿HIBD常规治疗手段^[3]。国际多中心大样本的研究证实, TH显著降低HIBD患儿死亡率, 但接受TH的存活者中仍有31.6%~51.4%存在远期不良预后^[4-6]。TH通过延迟缺氧缺血(hypoxia-ischemia, HI)后的继发性能量衰竭达到延长治疗时间窗的目的, 一般为HI后6~48 h内, 在此期间联合其他神经保护措施如促红细胞生成素、褪黑素、别嘌呤醇、间充质干细胞移植、氙气和托吡酯等, 或将成为HIBD治疗的关注方向^[7,8]。但上述治疗方法尚未在临床广泛应用并达成共识, 迫切需要寻找新的治疗靶点来解决新生儿HIBD的治疗问题^[9]。

HIBD的发病机制复杂, 包括细胞能量代谢衰竭、血管源性脑水肿、兴奋性氨基酸神经毒性、氧化应激、炎症反应等的交互作用^[10-12]。随着近年来对NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路研究的不断深入, 其在缺血性脑卒中、动脉粥样硬化斑块形成、阿尔茨海默病、帕金森病等多种神经系统疾病的作用已得到证实^[13], 但在HIBD发生过程中表达情况及作用的报道较少。NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路通过加剧炎症反应、诱导细胞焦亡对HIBD的发生发展起推动作用, 减少NLRP3炎症小体的表达可有效减轻脑损伤。现对NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路的概述、激活途径、介导HIBD的作用机制以及HIBD治疗的相关新进展作一综述, 旨在为HIBD潜在的治疗价值以及今后的研究方向提供参考。

1 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路概述

自2002年被Martinon等^[14]发现以来, 炎症小体已成为固有免疫研究领域的热点。NLRP3炎症小体在多种疾病的病理生理过程中发挥关键作用, 成为近年来研究最广泛和深入的炎症小体。NLRP3是一种胞内蛋白复合物, 包含C末端富含亮氨酸的重复序列结构域(Leucine-rich repeats, LRRs)、中央核苷酸结合和寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NACHT)以及N末端含吡啶结构的热蛋白结构域(pyrin domain, PYD), 在神经系统表达于小胶质细胞、星形胶质细胞及神经元, 作为感受器参与炎症小体的装配过程。NLRP3通过识别病原体相

关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)或危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs), 招募接头蛋白-凋亡相关斑点样蛋白[apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain (CARD), ASC]以及效应器-半胱氨酸天冬蛋白酶前体(pro-caspase-1)完成NLRP3炎症小体的组装(图1)。Pro-caspase-1自剪切为具有酶活性的caspase-1, 将细胞因子pro-IL-1 β 、pro-IL-18切割为IL-1 β 、IL-18。此外, caspase-1激活消皮素D(gasdermin D)释放其具有活性的N末端结构域, 该结构可插入细胞膜形成膜孔, 导致细胞破裂、IL-1 β 及IL-18释放, 这一过程被称为细胞焦亡^[15]。释放至胞外的IL-1 β 引起炎症级联事件, 通过多种机制导致神经细胞坏死。

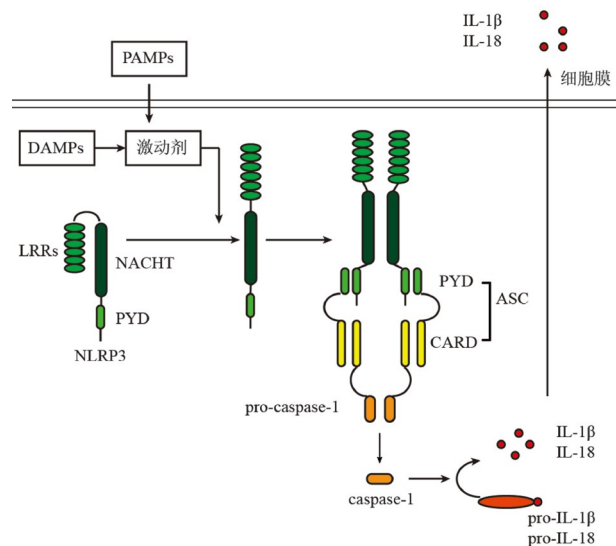


图1 NLRP3炎症小体的结构和组装

2 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路的上游激活途径

通过结扎7日龄Sprague-Dawley大鼠右侧颈总动脉诱导HIBD模型发现, HI后4 h NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路即可被激活^[16]。信号通路的激活需要两级信号模式。第一级为启动信号: 细胞膜上的Toll样受体通过识别相应配体激活下游核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路转位到细胞核, 启动NLRP3和pro-IL-1 β 的转录和表达; 第二级为激活信号: 各种PAMPs或DAMPs刺激细胞

后,通过上游激活途径及分子效应促进炎症小体组装及激活。已被证实的上游激活途径包括代谢改变、 K^+ 外流、溶酶体破裂、线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、神经胶质细胞活化等(图2),这些途径相互关联和重叠,尚未达成统一。

HIBD新生大鼠模型显示HI诱导代谢性酸中毒,受影响的单侧脑细胞内pH值降低,尿酸/尿酸盐、焦磷酸钙等晶体含量升高,磷酸肌酸和腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)含量降低到对照组的10%以下, Na^+/K^+ ATP泵受损导致细胞内 Na^+ 大量涌入, K^+ 发生外流。细胞吞噬尿酸/尿酸盐、焦磷酸钙等晶体可导致溶酶体破裂、释放组织蛋白酶B,直接或间接地激活NLRP3炎症小体^[17]; K^+ 外流导致泛连接蛋白1通道形成,上调NLRP3炎症小体的表达^[18]。有研究结果显示, K^+ 浓度改变可能是NLRP3炎症小体激活的最关键因素^[19]。

HI诱导细胞线粒体的ROS大量生成,促进硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)与硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)分离,随后与NLRP3结合激活NLRP3炎症小体。ROS抑制

剂乙酰半胱氨酸预处理可降低细胞焦亡标记物caspase-1的活化程度及IL-1 β 的生成速度^[20]。

研究表明,ERS通过肌醇需求酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)/miR-17/TXNIP通路参与NLRP3炎症小体的激活^[21,22]。HI触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)、诱导ERS并激活IRE1 α 信号通路。miR-17-5p是TXNIP mRNA稳定性的调节因子,IRE1 α 的核糖核酸酶活性引发miR-17-5p的变性和衰减,TXNIP表达升高,激活NLRP3炎症小体,上调miR-17-5p对HIBD新生小鼠具有神经保护作用。

神经胶质细胞在炎症反应中的重要作用已得到了充分研究。小胶质细胞在HI 2 h后即可被激活^[21],是神经炎症的早期关键介质^[23]。HI后24 h小胶质细胞上调NLRP3基因的表达^[24],分别在HIBD新生小鼠海马、纹状体、丘脑表达上调2.6倍、2.2倍和2.3倍^[25],通过趋化因子配体1与趋化因子受体2的结合激活NLRP3炎症小体^[26]。在HI急性期,M2型小胶质细胞抑制局部炎症反应,对HI后的脑组织起保护作用^[27];在HI后24 h,M1型小胶质细胞占主导,促进小胶质细胞的迁移、聚集、活化及炎症因子的瀑布样级联反应^[28]。HI促使小胶质细胞从M2型向M1型极化,激活NLRP3炎症小体,

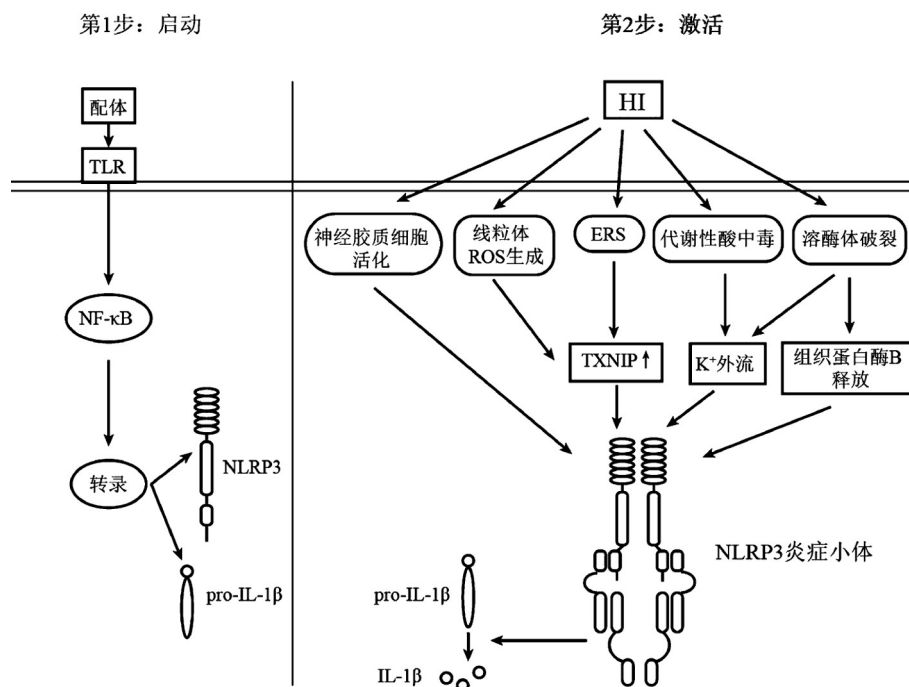


图2 NLRP3炎症小体的两级信号激活模型

加重炎症反应。星形胶质细胞的激活和IL-1 β 释放的增加被证明是HIBD预后的关键决定因素^[23,29]。辣椒素受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)是一种非选择性阳离子配体门控通道,在中枢神经系统中参与突触传递、神经发生和神经炎症。HI后24 h TRPV1通过Janus激酶2(Janus activated kinase 2, JAK2)/信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路调节星形胶质细胞活化,激活NLRP3炎症小体^[23]。

3 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路介导HIBD的机制

NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路介导HIBD机制的研究围绕两大核心病理生理过程:炎症反应和细胞焦亡。HI后迅速出现炎症反应,caspase-1激活消皮素D,其具有活性的N末端结构域插入到细胞膜中形成膜孔,细胞肿胀破裂、下游因子IL-1 β 释放诱导细胞焦亡,导致神经细胞水肿、变性、急性坏死及缺血性梗死,是HIBD重要的病理生理过程^[16,30]。细胞焦亡是近年来发现的一种与炎症反应相关的程序性细胞死亡,兼具坏死和凋亡的双重特征,抑制细胞焦亡可以减轻HI后的脑损伤^[31]。

3.1 炎症反应在HIBD中的作用

新生儿脑组织不饱和脂肪酸和催化ROS的金属离子丰富,而抗氧化水平较低,极易受到氧化应激的影响^[32]。氧化应激和过量ROS对脂质、蛋白质和核酸造成严重的氧化损伤,出现渐进性神经细胞死亡。HIBD可分为3个阶段:第一阶段在HI后最初几小时,血流波动和氧运输启动有害的生化级联反应,引发细胞兴奋性毒性、ROS生成和细胞水肿^[33];第二阶段为潜伏期,持续激活的凋亡级联、氧化应激和炎症发生^[2];第三阶段为继发性能量衰竭,线粒体功能障碍、神经炎症起至关重要的作用^[34]。下游因子IL-1 β 在炎症的启动、调节和维持过程中起关键作用,NLRP3炎症小体在HI后被迅速激活,上调NLRP3、caspase-1增强IL-1 β 的表达。IL-1 β 通过多种机制诱导神经细胞损伤,包括诱导NO产生、激活坏死和凋亡通路、调节突触可塑性和丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated

protein kinase, MAPK)通路的影响元件,破坏细胞外基质和血脑屏障,加剧脑细胞水肿,最终导致细胞坏死^[35]。IL-1受体拮抗剂抑制早期炎症反应而具有神经保护作用^[36]。HI后24 h新生大鼠脑组织HE染色显示细胞排列松散、层次紊乱、密度降低,可见细胞空泡样变性和典型的急性缺血性红色神经元,表现为胞质深染,尼氏小体消失,病灶周围小胶质细胞增生,炎性细胞浸润。在体外实验中对HT22细胞进行氧葡萄糖剥夺/再灌注(oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)模型,采用RT-PCR和Western blot法检测NLRP3、消皮素D、caspase-1、IL-1 β mRNA及其表达,发现NLRP3、caspase-1以及IL-1 β 表达显著增加^[6]。

3.2 细胞焦亡在HIBD中的作用

细胞焦亡在HI后24 h达到峰值,持续的细胞损伤导致脑缺血性梗死及脑容量减少^[31]。Caspase-1轴构成典型焦亡途径,诱导IL-1 β 、IL-18等大量炎症因子的成熟,引发细胞溶解、死亡,DNA损伤和膜破裂是两个标志性特征。研究显示,HIBD患儿外周血中焦亡途径的关键成分NLRP3、caspase-1、消皮素D和IL-1 β 的表达均上调,且表达水平与HIBD的严重程度密切相关^[37]。HIBD新生大鼠模型中NLRP3炎症小体表达升高并诱导神经细胞焦亡,给予黄芪甲苷治疗可显著降低NLRP3、caspase-1、消皮素D及IL-1 β 的表达,采用yo-PRO-1和EthD-2双染检测细胞焦亡,发现细胞焦亡明显减轻,脑损伤区域减小^[6];体外OGD/R模型电镜显示小胶质细胞膜破裂,胞质内容物释放,染色质凝结,NLRP3敲低可减弱小胶质细胞的激活,细胞形态发生逆转,通过检测小胶质细胞LDH漏出率反映细胞毒性,结果显示LDH漏出率降低,细胞焦亡表现明显改善^[37]。

4 HIBD治疗的相关新进展

由于NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路在HIBD发生发展的重要作用,靶向不同位点抑制NLRP3炎症小体的激活,减轻炎症反应和抑制细胞焦亡,可达到减轻脑损伤及神经保护目的。

作用于信号通路的第一级启动信号模式可抑制NLRP3炎症小体激活。过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ 可与靶基因启动子上游的过氧化物酶体

增殖物反应元件结合, 增强基因转录对抗启动信号通路的NF- κ B作用^[38]。有研究采集HIBD患儿脑脊液进行生物信息学分析, 发现热休克蛋白90 α 的片段之一2671.5Da(HSQFIGYPITLFVEKER)作用于MAPK/NF- κ B信号通路下调NLRP3、ASC和caspase-1的表达, 减轻细胞焦亡^[39]。在HI诱导前30 min给予新生大鼠腹腔注射银杏内酯B可抑制小胶质细胞的激活、NLRP3及caspase-1的表达和NF- κ B p65亚基核易位, 减轻脑梗死和脑水肿, 显著降低神经功能缺损^[40]。

通过减轻细胞氧化应激损伤及ROS生成、减少NLRP3形成、抑制神经胶质细胞活化等作用于信号通路的上游激活途径, 均能一定程度抑制NLRP3炎症小体激活。骨髓间充质干细胞来源的外泌体通过上调小鼠BV-2小胶质细胞OGD/R模型的叉头框蛋白O3a减少ROS生成而抑制NLRP3炎症小体激活, 上调线粒体外膜蛋白转运体20和细胞色素c氧化酶亚基IV的表达, 增强线粒体自噬和抑制细胞焦亡, 体外实验中可提高人成神经细胞瘤细胞SH-SY5Y细胞的活力, 减少LDH的释放, 有神经保护作用^[41]。莲心碱可减轻PC12细胞OGD/R模型的氧化应激水平, 显著增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的产生, 通过抑制线粒体氧化应激和ROS的产生抑制NLRP3炎症小体的激活^[42]。TP53诱导的糖酵解和凋亡调节因子(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR)可促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的产生, 降低ROS水平从而抑制小胶质细胞焦亡, TIGAR敲低加重HIBD新生大鼠脑细胞焦亡和脑损伤^[31]。在HIBD新生大鼠及原代大鼠皮质神经元OGD/R模型中均验证了N-乙酰血清素可通过激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/核因子E2相关因子通路、减少氧化应激及ROS生成、抑制NLRP3炎症小体激活而发挥神经保护作用^[9]。

抑制TXNIP/NLRP3复合体的形成可抑制NLRP3炎症小体的激活从而减轻脑损伤。有研究发现, HIBD新生大鼠鼻内给药IRE1 α 抑制剂STF-083010可减少TXNIP/NLRP3复合体的形成, 抑制神经细胞焦亡, 减轻HI 6周后的脑萎缩症状, 改善HI 6周后的长期神经功能^[21]。体外实验中过氧化物

酶体增殖物激活受体 β/δ 激动剂GW0742激活PC12细胞OGD/R模型miR-17-5p的表达, TXNIP表达减少, 减少TXNIP/NLRP3复合体形成, 从而抑制NLRP3炎症小体的激活^[38]。在HI诱导前1 h给予新生大鼠腹腔注射MCC950, 通过与NLRP3结合形成高亲和力的非共价键, 阻止NLRP3水解ATP形成炎症小体, 抑制HIBD新生大鼠大脑皮层的细胞焦亡减轻脑损伤^[37]。

抑制神经胶质细胞中炎症小体的激活也是HIBD的潜在治疗靶点之一。MiR-374a-5p可通过靶向小胶质细胞中的Smad6抑制NLRP3炎症小体的激活, 在HIBD中发挥神经保护作用^[43]。咖啡因通过下调CD86和诱导型一氧化氮合酶的表达, 促进小胶质细胞M2极化, 抑制小胶质细胞M1极化, 抑制NLRP3炎症小体激活, 减少TNF- α 和IL-1 β 的转录^[44]。TRPV1主要通过JAK2-STAT3信号通路和NLRP3炎症小体的激活促进星形胶质细胞的激活和IL-1 β 的释放, TRPV1或将成为HIBD亚急性期治疗的突破点^[23]。

有研究探索与氧化应激、炎症反应相关的基因单核苷酸多态性的作用, 发现CARD8基因单核苷酸位点rs2043211多态性对HIBD有保护作用, 而IL-1 β 基因rs1143623、rs16944、rs1071676多态性与内囊后肢、基底神经节和白质损伤相关, 为基因靶向治疗提供重要依据^[45]。动物研究发现, NLRP3敲除小鼠HI后24 h TTC染色显示脑梗死体积较对照组无差异^[25], HI后7 d脑梗死体积增大, 而ASC敲除小鼠的脑梗死体积减小, 表明ASC敲除具有神经保护作用, 而NLRP3敲除则会增加脑损伤, 提示对ASC的调控可能是未来对HIBD靶向免疫调节治疗方向之一^[46]。

5 总结与展望

综上所述, HIBD发病机制涉及多因素的交互作用, 治疗主要针对神经元再生、减少炎症因子释放及神经营养因子等方式进行探索。NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路的激活参与HIBD发生发展的过程, 而抑制NLRP3炎症小体激活, 调控caspase-1、IL-1等释放, 抑制炎症反应及细胞焦亡, 可减缓HIBD进展及长期神经功能障碍。靶向信号通路位点的研究可为开发临床药物治疗HIBD

提供新的思路。但由于HIBD病理生理的复杂性, 大多数研究均停留在体外实验和动物实验, 仍需临床试验验证。NLRP3炎症小体激活及介导HIBD等机制尚未完全阐明, 有待进一步研究和探索。

参考文献

- [1] Finder M, Boylan GB, Twomey D, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic-ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(1): 48-55
- [2] Li LY, Wang Q, Deng L, et al. Chlorogenic acid alleviates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice. *Neural Regen Res*, 2023, 18(3): 568-576
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病专家共识(2022). *中华儿科杂志*, 2022, 60(10): 983-989
- [4] Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, 318(1): 57-67
- [5] Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *JAMA*, 2017, 318(16): 1550-1560
- [6] 李娜, 穆亚平, 刘春英, 等. 黄芪甲苷对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤NLRP3炎症小体表达的影响. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(4): 402-409
- [7] Wachtel EV, Verma S, Mally PV. Update on the current management of newborns with neonatal encephalopathy. *Curr Problems Pediatr Adolesc Health Care*, 2019, 49(7): 100636
- [8] 郭江波, 袁天明. 新生儿缺氧缺血性脑病的发病机制及诊治研究进展. *医学综述*, 2021, 27(13): 2624-2629
- [9] Luo X, Zeng H, Fang C, et al. N-acetylserotonin derivative exerts a neuroprotective effect by inhibiting the NLRP3 inflammasome and activating the PI3K/Akt/Nrf2 pathway in the model of hypoxic-ischemic brain damage. *Neurochem Res*, 2021, 46(2): 337-348
- [10] Chen X, Chen D, Chen P, et al. Dexmedetomidine attenuates apoptosis and neurological deficits by modulating neuronal NADPH oxidase 2-derived oxidative stress in neonates following hypoxic brain injury. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2199
- [11] Disdier C, Stonestreet BS. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. *J Neurosci Res*, 2020, 98(7): 1468-1484
- [12] 周月, 鲁利群. 炎症因子在HIE中的作用及诊治应用. *生命的化学*, 2021, 41(5): 886-891
- [13] Anderson FL, Biggs KE, Rankin BE, et al. NLRP3 inflammasome in neurodegenerative disease. *Transl Res*, 2023, 252: 21-33
- [14] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426
- [15] Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. *Nat Immunol*, 2021, 22(5): 550-559
- [16] Li N, Liu C, Wang C, et al. Early changes of NLRP3 inflammasome activation after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Int J Clin Exp Pathol*, 2021, 14(2): 209-220
- [17] Amaral EP, Riteau N, Moayeri M, et al. Lysosomal cathepsin release is required for NLRP3-inflammasome activation by mycobacterium tuberculosis in infected macrophages. *Front Immunol*, 2018, 9: 1427
- [18] McDouall A, Zhou KQ, Bennet L, et al. Connexins, pannexins and gap junctions in perinatal brain injury. *Biomedicine*, 2022, 10(6): 1445
- [19] Ertuglu LA, Mutchler AP, Yu J, et al. Inflammation and oxidative stress in salt sensitive hypertension; The role of the NLRP3 inflammasome. *Front Physiol*, 2022, 13: 1096296
- [20] Liu F, Zhang Y, Shi Y, et al. Ceramide induces pyroptosis through TXNIP/NLRP3/GSDMD pathway in HUVECs. *BMC Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 54
- [21] Chen D, Dixon BJ, Doycheva DM, et al. IRE1 α inhibition decreased TXNIP/NLRP3 inflammasome activation through miR-17-5p after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 32
- [22] Fernandez D, Geisse A, Bernalles JI, et al. The unfolded protein response in immune cells as an emerging regulator of neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 682633
- [23] Yang XL, Wang X, Shao L, et al. TRPV1 mediates astrocyte activation and interleukin-1 β release induced by hypoxic ischemia (HI). *J Neuroinflamm*, 2019, 16(1): 114
- [24] Serdar M, Kempe K, Rizazad M, et al. Early pro-inflammatory microglia activation after inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 237
- [25] Ystgaard MB, Sejersted Y, Løberg EM, et al. Early upregulation of NLRP3 in the brain of neonatal mice exposed to hypoxia-ischemia: no early neuroprotective effects of NLRP3 deficiency. *Neonatology*, 2015, 108(3): 209-217

- 211-219
- [26] Serdar M, Kempe K, Herrmann R, et al. Involvement of CXCL1/CXCR2 during microglia activation following inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Front Neurol*, 2020, 11: 540878
- [27] Du X, Xu Y, Chen S, et al. Inhibited CSF1R alleviates ischemia injury via inhibition of microglia M1 polarization and NLRP3 pathway. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8825954
- [28] Lee J, Hamanaka G, Lo EH, et al. Heterogeneity of microglia and their differential roles in white matter pathology. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(12): 1290-1298
- [29] Xie D, Ge X, Ma Y, et al. Clemastine improves hypomyelination in rats with hypoxic-ischemic brain injury by reducing microglia-derived IL-1 β via P38 signaling pathway. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 57
- [30] Pedroza-Garcia KA, Calderón-Vallejo D, Quintanar JL. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: perspectives of neuroprotective and neuroregenerative treatments. *Neuropediatrics*, 2022, 53(6): 402-417
- [31] Tan LL, Jiang XL, Xu LX, et al. TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator alleviates hypoxia/ischemia-induced microglial pyroptosis and ischemic brain damage. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1037-1043
- [32] Martini S, Castellini L, Parladori R, et al. Free radicals and neonatal brain injury: from underlying pathophysiology to antioxidant treatment perspectives. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 2012
- [33] Nabetani M, Mukai T, Shintaku H. Preventing brain damage from hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: update on mesenchymal stromal cells and umbilical cord blood cells. *Am J Perinatol*, 2022, 39(16): 1754-1763
- [34] Li B, Dasgupta C, Huang L, et al. MiRNA-210 induces microglial activation and regulates microglia-mediated neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(9): 976-991
- [35] Omer M, Melo AM, Kelly L, et al. Emerging role of the NLRP3 inflammasome and interleukin-1 β in Neonates. *Neonatology*, 2020, 117(5): 545-554
- [36] Pierre WC, Londono I, Quiniou C, et al. Modulatory effect of IL-1 inhibition following lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in neonatal microglia and astrocytes. *Intl J Devlp Neurosci*, 2022, 82(3): 243-260
- [37] Lv Y, Sun B, Lu X, et al. The role of microglia mediated pyroptosis in neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(4): 933-938
- [38] Gamdzyk M, Doycheva DM, Kang R, et al. GW0742 activates miR-17-5p and inhibits TXNIP/NLRP3-mediated inflammation after hypoxic-ischaemic injury in rats and in PC12 cells. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12318-12330
- [39] Hou X, Yuan Z, Wang X, et al. Peptidome analysis of cerebrospinal fluid in neonates with hypoxic-ischemic brain damage. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 133
- [40] Chen A, Xu Y, Yuan J. Ginkgolide B ameliorates NLRP3 inflammasome activation after hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal male rat. *Int J Dev Neurosci*, 2018, 69(1): 106-111
- [41] Hu Z, Yuan Y, Zhang X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced microglial pyroptosis by promoting FOXO3a-dependent mitophagy. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6219715
- [42] Zhu JJ, Yu BY, Huang XK, et al. Neferine protects against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats by suppressing NLRP3-mediated inflammasome activation. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6654954
- [43] Chen Z, Hu Y, Lu R, et al. MicroRNA-374a-5p inhibits neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy via regulating NLRP3 inflammasome targeted Smad6. *Life Sci*, 2020, 252: 117664
- [44] Yang L, Yu X, Zhang Y, et al. Caffeine treatment started before injury reduces hypoxic-ischemic white-matter damage in neonatal rats by regulating phenotypic microglia polarization. *Pediatr Res*, 2022, 92(6): 1543-1554
- [45] Esih K, Goriar K, Renner-Primec Z, et al. *CARD8* and *IL1B* polymorphisms influence MRI brain patterns in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Antioxidants*, 2021, 10(1): 96
- [46] Ystgaard MB, Scheffler K, Suganthan R, et al. Neuromodulatory effect of NLRP3 and ASC in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Neonatology*, 2019, 115(4): 355-362