

· 综述 ·

细胞焦亡在脑出血发病机制中的研究进展

乔颖,袁月,徐三鹏,李萍*

(长春中医药大学基础医学院,长春 130117)

【摘要】 细胞焦亡是一种新型细胞程序化凋亡,在发生细胞焦亡时,细胞膜受外界因素刺激出现破裂,细胞开始膨胀,胞液经由破裂的间隙外流,炎症因子生成,引发炎症反应,后期细胞崩解。细胞焦亡在神经系统性疾病、传染性疾病、自体免疫病和心血管疾病等疾病领域内均有所研究。本文以细胞焦亡的机制、其在脑出血中的相关功能及与细胞焦亡有关的关键因子为出发点,结合当下的最新研究结果进行综述,进一步探索脑出血的病理机制,以期对脑出血的研究和医治开辟新道路。

【关键词】 细胞焦亡;脑出血;半氨酸天冬氨酸酶家族

【中图分类号】 R743

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.08.129

Research progress in pyroptosis in pathogenesis of cerebral hemorrhage

Qiao Ying, Yuan Yue, Xu Sanpeng, Li Ping*

(School of Basic Medical Sciences, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

【Abstract】 Pyroptosis is a new type of programmed apoptosis of cells. During pyroptosis, the cell membrane bursts due to the stimulation of external factors, the cell begins to expand, cellular fluid flows out through the pores, inflammatory factors are generated to trigger inflammation, and the cell collapses in the later stage. Pyroptosis has been studied in the fields of neurosystemic diseases, infectious diseases, autoimmune diseases, and cardiovascular diseases. This article reviews the latest research findings of pyroptosis based on its mechanism, its role in cerebral hemorrhage and some key factors, to further explore the pathological mechanism of cerebral hemorrhage, hoping to provide a new approach to the research and treatment of cerebral hemorrhage.

【Key words】 pyroptosis; intracerebral hemorrhage; caspase family

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(81603557)

Corresponding author: Li Ping, E-mail: liping9500@sina.com

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)指的是原发性非严重外伤性脑实质内出血,流行病学调查结果表明,ICH在整个脑卒中的占比不高,为10%~15%^[1],但它的高致残率和死亡率不容忽视。ICH损伤包括原发性损伤和继发性损伤,前者主要由血肿扩张所致;而后者指因出血后的炎症反应、血-脑屏障损伤及形成血肿周围水肿而导致的一系列脑损伤^[2]。诸多因素触发ICH后形成的多种病理生理机制,导致血肿周围和脑部偏远区域的细胞大量死亡,尤其以神经细胞居多,关于神经细胞的损伤,细胞焦亡就涉及其中^[3]。本文总结关于ICH诱导的细胞焦亡的相关知识,结合患者的临床症状,探讨减少ICH后细胞焦亡的策略,以改善患者生活质量。

1 细胞焦亡

细胞焦亡是一种经由caspase-1/4/5/11等炎症小体触发的程序性死亡的炎症方式。细胞焦亡对细

胞造成不可逆的损伤,使其肿胀、细胞膜裂解、染色质破裂并活跃细胞内促炎因子促进分泌。作为众所周知的蛋白酶caspase-1,可促使白细胞介素18(interleukin-8, IL-18)与白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的无活性前体至成熟状态,最终导致细胞焦亡,这是最先发现也是主要的焦亡途径^[4]。

1.1 细胞焦亡的发现

细胞焦亡最早是在1992年由Zychlinsky等^[5]于弗氏志贺氏杆菌感染的巨噬细胞中发现。19世纪初,Bergsbaken等^[6]发现沙门氏菌破坏巨噬细胞并使其快速死亡,后期讨论死亡原因不是来源于细胞感染,而是由于caspase-1产生的细胞毒性所致,他们将这类特殊的程序性细胞死亡定义为细胞焦亡。Miao等^[7]研究出单核细胞和巨噬细胞中包含的caspase-1可介导细胞焦亡,之后Matikainen等^[8]发现,caspase-4、caspase-5及caspase-11与细胞焦亡

收稿日期:2022-10-22;接受日期:2023-02-03

基金项目:国家自然科学基金(81603557)

通信作者:李萍, E-mail: liping9500@sina.com

同样具有相关性,而 caspase-1 与 caspase-4/5/11 并不同源,可以看出 caspase 家族与细胞焦亡息息相关。

1.2 细胞焦亡与细胞凋亡

两者在形态学和生化特性两方面表现不一,具体在 DNA 损伤程度、核固缩大小及 caspase 的依赖性上有所体现。(1)两者具有各自特定的 DNA 损伤程度及损伤形式。细胞焦亡发生后 DNA 碎片是随机的且细胞核保持完整^[9]。对于细胞凋亡而言, DNA 酶 (caspase activated Dnase, CAD) 经由 caspase 活化并在 CAD 伴侣蛋白 (inhibitor of caspase-activated Dnase, ICAD) 抑制 CAD 的共同作用下损伤 DNA, 破坏细胞核。其中 caspase-1 虽然可以裂解 CAD, 但其并不参与细胞焦亡过程。(2)细胞焦亡的特征性表现在质膜破裂、细胞肿胀和溶解 3 个方面。caspase-1/11 诱导消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 活化后, 细胞膜迅速遭到破坏^[10], 因此, 在细胞膜的完整性方面, 焦亡细胞处于劣势。(3)关于激活触发细胞凋亡和细胞焦亡的效应 caspase, caspase-3/6/7/8/9/10 发生在细胞凋亡中。细胞焦亡大多数依赖 caspase-1/11 来诱导进行。(4)三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 水平可调控凋亡细胞, DNA 损伤后多聚三磷酸腺苷-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 可以被激活从而消耗 ATP。因此, 为了维持 ATP 水平, caspase 可裂解和下调 PARP 从而调控凋亡细胞, 值得一提的是, 虽然 caspase-1 能裂解 PARP, 但是 PARP 并不参与细胞焦亡^[11]。

1.3 细胞焦亡的 2 种机制途径

细胞焦亡的 2 种机制途径分别是 caspase-1 介导的经典炎症途径和 caspase-4/5/11 介导的非经典炎症途径^[12]。在第一种途径中, 细胞膜中的损伤相关模式分子 (deoxyadenosine monophosphate, DAMP) 会活化 caspase-1, 活化 GSDMD 释放其 N 末端产物 (GSDMD-N), 引起细胞焦亡。而对于第二种途径, 炎症因子和 caspase-1 并不参与, 同样是依赖 GSDMD, 裂解 GSDMD 的任务主要是由 caspase-4/5/11 通过细胞质脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活后完成。

1.3.1 经典细胞焦亡途径分子机制

在该途径初期, Toll 样受体与核苷酸结合寡聚化域样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 识别出相关分子并对其模式进行鉴别^[13], 当识别出损伤及病原体模式时可以直接促进构建炎症小体, 同时激活核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B), 这些相关因子包括 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)、IL-18 前体 (pro-IL-18) 及 IL-1 β 前体 (pro-IL-1 β) 等。这一类炎症小体包括 NLRs 与黑色素瘤样受体, 其中分布较多的为 NLR 家族, 包括

NLRP3 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 4 (NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 4, NLRC4) 等, 最常见的为 NLRP3^[14]。这些蛋白分子可活化 caspase-1、NLRs 和包含亮氨酸的 C 末端, 并产生更复杂的序列结构域, 比如中央核苷酸结合寡聚结构域 (nucleotide oligomerization domain, NOD)。NOD 将 NLRP3 与凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis associated speck like protein containing a CARD, ASC) 结合, ASC 穿过 caspase 家族有关的募集域与 caspase-1 前体 (pro-caspase-1) 结合, 因而产生了 NLRP3 炎症小体。将具有活性的 caspase-1 从 pro-caspase-1 中分离出来, 同时活化 IL-1 β 以及 IL-18。与此同时, GSDMD 也被切割成了 2 个部分^[15], 能迁移到质膜上的是比较有活性的 GSDMD-N, 它能将质膜裂解并使其产生距离为 10~15 nm 的小孔隙, 由于这种孔隙大大降低了细胞膜内外的离子梯度, 水分子弥散内流及胞内钾离子外流, 细胞内部的渗透压逐渐增加, 细胞开始膨胀, 质膜逐渐溶解, 炎症级联反应发生, 导致细胞焦亡。

1.3.2 非经典细胞焦亡途径分子机制

在该途径中, 由动物基因组中的 caspase-11 和人基因组中的 caspase-4/5, 鉴别出 LPS 并与之反应产生毒性, 然后, GSDMD 再被 caspase-4/5/11 进行裂解, 产生细胞焦亡; 同时, 活化的氨基末端 GSDMD-N 激活 NLRP3 炎症小体。在病原体影响下, 通过配体 (如 LPS) 结合将髓样分化蛋白 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 衔接蛋白募集到 IL-受体 I (interleukin-1 type I receptor, IL-1RI) 和 IL-18 受体 (interleukin-18R, IL-18R) 细胞质区域内的 Toll 样受体结构域, 导致 IL-1R 相关激酶 (interleukin receptor associated kinase, IRAK) 的募集、激活和自磷酸化。然后 IRAK 从受体-MyD88 复合物中释放出来, 并与 E3 泛素连接酶肿瘤坏死因子受体相关因子 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 偶联, 后者自身泛素化并活化转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β) 激活激酶 1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)^[16]。与此同时 TAK1 激活 I κ B 激酶复合物, 并在 I κ B α 介导的反应机制中产生 NF- κ B, 其次激活 NLRP3 炎症小体, 引发细胞焦亡。在此途径中, 人体内的 caspase-4/5 与小鼠体内的 caspase-1/11 功能类似。

此外, Jiang 等^[17]发现, caspase-3 可针对 GSDME 进行切割产生 N 末端片段, 同时在质膜上形成孔隙, 引发细胞焦亡。Zhou 等^[18]研究表明, 活性氧能够与铁离子进行反应, 活化铁离子并募集线粒体中的 B 淋巴细胞瘤-2 因子 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2), 导致细胞胞浆中的细胞色素 (cytochrome, Cyt_c) 增加

并活化 caspase-3, 活性程度高的 caspase-3 切割高表达的 GSDME 引发细胞焦亡。此外, caspase-8 可切割 GSDMD 引发细胞焦亡^[19]。

2 细胞焦亡与脑出血

炎症反应在 ICH 机制中担负着重要角色, ICH 时, 炎症小体被活化, 促进炎症因子释放, 加重炎症反应, 并由 GSDMD 介导细胞焦亡, 导致 ICH 加重。在 ICH 发病时期, caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的 mRNA 及相关蛋白质在神经胶质细胞内的表达显著增加。神经胶质细胞在 caspase-1 所引导的经典途径被激活, 发生细胞焦亡, IL-18 及 IL-1 β 这类炎症因子从细胞外基质内释放, 加重 ICH 并产生继发性损害^[20]。

Chen 等^[21]发现通过降低 ICH 后神经元 NLRP3 依赖的细胞焦亡途径, 可以改善 ICH 后神经功能。目前临床上广泛应用的依达拉奉也是通过抑制小胶质细胞 NLRP3 的表达, 在 ICH 后发挥神经保护作用, 提示细胞焦亡的水平与 ICH 后的神经功能呈负相关。Li 等^[22]发现异甘草苷可以通过 NF- κ B 信号通路抑制细胞焦亡, 从而改善抑郁症。最新研究指出, 植入具有持续硫化氢输送的丝素蛋白水凝胶可减少神经元焦亡, 并促进严重 ICH 后的功能恢复^[23]。以上表明, 细胞焦亡与 ICH 的预后相关, 而其对细胞焦亡的抑制将可能成为治疗 ICH 的新方案。现对细胞焦亡激活途径中囊括的核因子 κ B、caspase-1、GSDMD、NLRP3 等分子因素在 ICH 中的作用机制展开探讨。

2.1 NF- κ B 与脑出血

NF- κ B 作为 NF- κ B 蛋白家族的一种, 一般在细胞质中是无活性状态。当细胞与外界因子反应后, NF- κ B 可以进入细胞核内, 并结合相应的靶序列, 从而调整相关基因的转录活性。有研究表明, ICH 4 h 内机体会释放大量的 IL-17 以激活 NF- κ B p65, 核因子 κ B 能够促进 T 细胞的活化, 从而刺激成纤维细胞、内皮细胞等分泌 IL-18、IL-16 等炎症因子, 最终促成炎症反应的发生与发展, 从而进一步加重脑组织损伤。ICH 后复杂的细胞因子网络激活 NF- κ B 途径^[24], 而 NF- κ B 作为转录中重要的调控因素, 可影响黏附分子物质、即早基因组、细胞表面受体等细胞因子的表达。因此, NF- κ B 牵动着损害血管内皮细胞的相关机制, 对于凋亡和炎症的调节都发挥着重要作用。Zhao 等^[25]研究显示, ICH 血肿患者 NF- κ B 表达明显增加, 而控制 NF- κ B 表达有利于抑制 ICH 炎症反应, 减少脑细胞焦亡及降低血管损伤。综上可知, NF- κ B 参与 ICH 并在脑细胞焦亡发挥了关键作用。

2.2 caspase-1 与 ICH

Liang 等^[26]使用 caspase-1 抑制剂作用于 ICH 大鼠, 结果发现大鼠脑血肿周围的 IL-1 β 、IL-18 含量减少, 这表明 caspase-1 可加剧 ICH 的炎症反应, 加剧继发性脑损伤。caspase 家族共同负责细胞的程序性死亡, 目前负责执行细胞凋亡命令的是 caspase-3/6/7/8/9/10, 控制细胞焦亡的 caspase-1/4/5/11。细胞胞浆中的 caspase-1 前体可被炎症小体活化之后形成 caspase-1 四聚体。caspase-1 参与细胞焦亡之后既能将 IL-1 β 与 IL-18 前体切割为有活性的 IL-18 与 IL-1 β , 促进 IL-1 β 、IL-18 的成熟; 又可切割 GSDMD, 切割后的 GSDMD-N 和细胞膜磷脂蛋白结合使细胞膜生成孔隙, IL-1 β 、IL-18 与其他促炎因子经由孔隙移动至胞外引起炎症反应, 从而诱导细胞焦亡。在 NLRP3 诱导的大鼠 ICH 炎症中, 抑制 caspase-1 活性能减轻脑组织细胞损伤及抑制细胞焦亡, 可减轻大鼠的神经损害^[27]。

2.3 GSDMD 与 ICH

近年来的科学研究证实, 焦孔素家族 (Gasdermins, GSDMs) 中含有 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 以及 PJVK (Pejvakin, 亦称 DFNB59) 共 6 个蛋白, 而对于 GSDMD 蛋白的研究国内外呈上升趋势^[28]。GSDMD 由 GSDMD-NT 和 GSDMD-CT 及相关结构域链接物构成, GSDMD-CT 和 GSDMD-NT 反应之后互相对抗, 正是这种特殊的双结构域使 GSDMD 具有自抑制作用。这种自抑制作用经由 caspase-1/4/5/11 活化裂解末端引发焦亡。Kayagaki 等^[29]研究表明, 过量的 GSDMD-NT 活化反应能提高和加快细胞焦亡。GSDMD 是细胞焦亡的关键蛋白, 可通过不同途径刺穿细胞膜介导细胞焦亡, 产生炎症反应, 加快脑出血的进程并加重脑损伤。细胞焦亡反应中, GSDMD 可作为关键因子来防治脑出血。

2.4 NLRP3 与 ICH

大量研究表明, 在 ICH 诱导的继发性脑损伤中, 先天免疫与炎症反应参与其中。细胞中的点样受体最近被证明发挥了关键作用, 其中 NLRP3 最具代表性, 它可以利用 NLR 识别一系列刺激, 并产生凋亡相关斑点样蛋白以活化 caspase-1。活化的 caspase-1 裂解为 GSDMD、pro-IL-1 β 和 pro-IL-18, 并引起细胞焦亡及 IL-1 β 和 IL-18 释放^[30]。ICH 后继发性损伤由原发损伤引发的级联效应 (如机械破坏和质量效应)、凝血成分 (如血红蛋白和铁) 的释放以及对血肿的生物生理反应 (如炎症) 引起。随着常驻小胶质细胞的活化、大量白细胞及炎症因子的形成等, 会产生炎症级联反应。NLRP3 炎症小体可以介导血肿周围神经元死亡, 尤其是在 ICH 整个过

程中对炎症反应和免疫反应具有促进作用, NLRP3是该级联反应众所周知的组成部分^[30]。NLRP3炎症小体与ICH诱导的继发性损伤有关,抑制NLRP3可能影响ICH细胞焦亡后的脑功能。

3 小结

综上,细胞焦亡作为一种新型促炎程序性细胞死亡形式,在GSDM蛋白家族的裂解活性基础上和caspase家族产生炎症级联反应,参与ICH的发生发展。研究证实,ICH后NF- κ B、caspase-1、NLRP3及GSDMD蛋白的基因表达极高,因此,对引起细胞焦亡的相关效应物NF- κ B、caspase-1、NLRP3及GSDMD蛋白进行调控是治疗ICH的新策略。其次,细胞焦亡在ICH研究中的作用被初步关注,相关信号通路需要深入探索,为治疗ICH提供新方向。再次,由于目前关于细胞焦亡的靶向药物并未广泛应用于临床,因此还需要大量的临床试验来验证。最后,关于细胞焦亡非典型激活途径或其他特殊途径与ICH的关联需要进一步深入研究。

【参考文献】

[1] 曹勇, 张谦, 于洮, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——脑出血临床管理[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(8): 809-813. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.08.014.

[2] 师千与, 程成全, 陈春花. 缺血性脑卒中与血管性痴呆在发病机制上的联系[J]. 解剖学报, 2021, 52(5): 834-838. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2021.05.025.

[3] Moujalled D, Strasser A, Liddell JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(7): 2029-2044. DOI: 10.1038/s41418-021-00814-y.

[4] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 128. DOI: 10.1038/s41392-021-00507-5.

[5] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ, et al. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature, 1992, 358(6382): 167-169. DOI: 10.1038/358167a0.

[6] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation[J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(2): 99-109. DOI: 10.1038/nrmicro2070.

[7] Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death[J]. Immunol Rev, 2011, 243(1): 206-214. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x.

[8] Matikainen S, Nyman TA, Cypriak W. Function and regulation of noncanonical caspase-4/5/11 inflammasome[J]. J Immunol, 2020, 204(12): 3063-3069. DOI: 10.4049/jimmunol.2000373.

[9] Tsuchiya K. Inflammasome-associated cell death: pyroptosis, apoptosis, and physiological implications[J]. Microbiol Immunol, 2020, 64(4): 252-269. DOI: 10.1111/1348-0421.12771.

[10] Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992.

[11] Hu L, Chen M, Chen X, 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. DOI: 10.1038/s41419-020-2476-2.

[12] Wang K, Sun Q, Zhong X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis[J]. Cell, 2020, 180(5): 941-955. e20. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.002.

[13] Li W, Cao T, Luo C, et al. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(14): 6129-6140. DOI: 10.1007/s00253-020-10614-y.

[14] Zhen Y, Zhang H. NLRP3 inflammasome and inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol, 2019, 10:276. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00276.

[15] Guo H, Gibson SA, Ting JPY. Gut microbiota, NLR proteins, and intestinal homeostasis[J]. J Exp Med, 2020, 217(10): e20181832. DOI: 10.1084/jem.20181832.

[16] Shaw PJ, McDermott MF, Kanneganti TD. Inflammasomes and autoimmunity[J]. Trends Mol Med, 2011, 17(2): 57-64. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.11.001.

[17] Jiang M, Qi L, Li L, et al. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer[J]. Cell Death Discov, 2020, 6:112. DOI: 10.1038/s41420-020-00349-0.

[18] Zhou XY, Luo Y, Zhu YM, et al. Inhibition of autophagy blocks cathepsins-tBid-mitochondrial apoptotic signaling pathway via stabilization of lysosomal membrane in ischemic astrocytes[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2): e2618. DOI: 10.1038/cddis.2017.34.

[19] Vince JE, Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(11-12): 2349-2367. DOI: 10.1007/s00018-016-2205-2.

[20] Gu L, Sun M, Li R, et al. Didymin suppresses microglia pyroptosis and neuroinflammation through the Asc/Caspase-1/GSDMD pathway following experimental intracerebral hemorrhage[J]. Front Immunol, 2022, 13: 810582. DOI: 10.3389/fimmu.2022.810582.

[21] Chen X, Liu G, Yuan Y, et al. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- κ B signaling[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 906. DOI: 10.1038/s41419-019-2157-1.

[22] Li Y, Song W, Tong Y, et al. Isoliquiritin ameliorates depression by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis via miRNA-27a/SYK/NF- κ B axis[J]. Neuroinflammation, 2021, 18(1): 1. DOI: 10.1186/s12974-020-02040-8.

[23] Zhang J, Li S, Yang Z, et al. Implantation of injectable SF hydrogel with sustained hydrogen sulfide delivery reduces neuronal pyroptosis and enhances functional recovery after severe intracerebral hemorrhage[J]. Biomater Adv, 2022, 135:212743. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.212743.

[24] Liu Z, Yao X, Jiang W, et al. Advanced oxidation protein products induce microglia-mediated neuroinflammation via MAPKs-NF- κ B signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury[J]. Neuroinflammation, 2020, 17(1): 90. DOI: 10.1186/s12974-020-01751-2.

[25] Zhao XR, Gonzales N, Aronowski J. Pleiotropic role of PPAR γ in intracerebral hemorrhage: an intricate system involving Nrf2, RXR, and NF- κ B[J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(4): 357-366. DOI: 10.1111/cns.12350.

[26] Liang H, Sun Y, Gao A, et al. Ac-YVAD-cmk improves neurological function by inhibiting caspase-1-mediated inflammatory response in the intracerebral hemorrhage of rats[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75:105771. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105771.

[27] Gan H, Zhang L, Chen H, et al. The pivotal role of the NLRC4 inflammasome in neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(11): 1807-1818. DOI: 10.1038/s12276-021-00702-y.

[28] Wang K, Sun Q, Zhong X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis[J]. Cell, 2020, 180(5): 941-955. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.002.

[29] Kayagaki N, Lee BL, Stowe IB, et al. IRF2 transcriptionally induces GSDMD expression for pyroptosis[J]. Sci Signal, 2019, 12(582): eaax4917. DOI: 10.1126/scisignal.aax4917.

[30] Ren H, Kong Y, Liu Z, et al. Selective NLRP3 (Pyrin Domain-Containing Protein 3) inflammasome inhibitor reduces brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2018, 49(1): 184-192. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018904.