

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.22.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240708.1811.014\(2024-07-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240708.1811.014(2024-07-08))

细胞焦亡在脓毒症相关性脑病中的研究进展*

殷越,段玉珊,万晓红[△]

(昆明医科大学第二附属医院重症医学科,昆明 650000)

[摘要] 脓毒症是宿主对感染的反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍。脓毒症相关性脑病(SAE)是脓毒症患者常见的并发症之一,可见于 70% 的脓毒症患者,主要表现为脓毒症相关的认知功能障碍。SAE 发病机制复杂,主要包括线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症、自噬等。细胞焦亡是一种特殊的程序性细胞死亡,参与炎症和免疫反应的调节。神经细胞焦亡在 SAE 的发病中发挥着重要作用。该文对神经细胞焦亡在 SAE 中的病理机制、生理机制、相关的信号通路、潜在的分子调控机制进行了综述,以期为 SAE 的防治提供新思路。

[关键词] 细胞焦亡;脓毒症相关性脑病;线粒体;活性氧;神经炎症

[中图法分类号] R749.2+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)22-3490-05

Research progress on pyroptosis in sepsis-associated encephalopathy*

YIN Yue, DUAN Yushan, WAN Xiaohong[△]

(Department of Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is one of the common complications of sepsis patients, which can be seen in 70% of sepsis patients, mainly manifested by sepsis-related cognitive dysfunction, and its pathogenesis is complex, mainly including mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, autophagy, etc. Pyroptosis is a special type of programmed cell death that is involved in the regulation of inflammation and immune responses. Neuronal pyroptosis plays an important role in the pathogenesis of SAE. This paper reviews the pathologic mechanism, physiological mechanism, related signaling pathways and potential molecular regulatory mechanisms of neurons pyroptosis in SAE in order to provide the new ideas for the prevention and treatment of SAE.

[Key words] pyroptosis; sepsis-associated encephalopathy; mitochondria; reactive oxygen species; neuroinflammation

脓毒症为宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,主要表现为促炎反应和抗炎反应失衡,其发病率高,是全球死亡的主要原因之一,被认为是重要的公共卫生问题^[1]。脓毒症常导致多种器官功能障碍,其中大脑是最先遭受损伤的器官之一。在排除中枢神经系统感染、结构性脑损伤及其他代谢原因的情况下,与脓毒症相关的认知功能障碍被称为脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)。研究表明,高达 70% 的脓毒症患者会发生 SAE^[2]。SAE 主要表现为精神错乱、焦虑、易怒、抑郁、快感缺乏、社交和环境兴趣降低,以及包括注意力、学习能力和记忆力下降在内的认知变化。尽管 SAE 被认为是一种可逆性综合征,但 20%~40% 的患者在出院后 1 年内仍会持续存在轻度至中度的记

忆改变,部分患者可出现抑郁、焦虑或认知功能障碍^[3-5]。脓毒症引起脑损伤的机制复杂、因素较多,主要包括氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症、自噬、脑灌注和代谢改变、血脑屏障修饰等。有研究表明,促炎细胞因子表达增加是脑损伤所涉及的主要过程^[6]。细胞焦亡参与炎症和免疫反应的调节,表明细胞焦亡在脓毒症和脓毒症相关的器官损伤中发挥了关键作用^[7-8]。细胞焦亡是由半胱天冬酶介导的一种新型程序性细胞死亡方式,其与细胞凋亡不同,主要特征为细胞膜上形成孔隙、细胞肿胀和破裂、炎症细胞因子和细胞内容物释放^[9]。中度的细胞焦亡可通过破坏感染细胞促进病原体释放,使炎症细胞聚集,进而促进病原体的清除;重度的细胞焦亡则会加剧炎症反应和组织细胞的损伤。近年来,越来越多的基础

* 基金项目:云南省科技厅科技计划项目[2018FE001(-230)]。△ 通信作者, E-mail:13888586162@163.com。

研究发现,通过阻断细胞焦亡途径可以有效降低脓毒症动物模型的死亡率。本文梳理了脓毒症和脓毒症相关器官功能障碍中细胞焦亡的分子机制和功能,以期对脓毒症的治疗提供新思路、新途径。

1 细胞焦亡通路

1.1 经典途径

经典通路中最常见的炎症小体是核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3,NLRP3)^[10]。细胞内 NLRP3 被各种感染相关模式分子(pathogen-associated model pattern,PAMP)和损伤相关模式分子(damage-associated model pattern,DAMP)激活,激活的 NLRP3 与凋亡相关斑点样蛋白结合并募集半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)前体形成 NLRP3 炎症小体。caspase-1 前体被切割形成活性 caspase-1 蛋白,后者切除焦毒素 D(gasdermin D,GSDMD)N 端和 C 的连接部分以消除 C 端对 N 端的抑制作用。GSDMD 的 N 端与细胞膜上的磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol,PI)连接,产生寡聚效应,形成“gasdermin 通道”。同时,活性 caspase-1 切割前体白细胞介素(interleukin,IL)-1 β 和 IL-18,形成成熟的 IL-1 β 和 IL-18,它们通过孔隙释放出细胞并促进炎症反应^[11-12]。GSDMD 形成的孔隙还可允许离子进入细胞,这会导致胞内渗透压变化、细胞肿胀和细胞破裂,并伴有细胞内容物的释放,加剧炎症反应。

1.2 非经典途径

在非经典细胞焦亡途径中,caspase-4/5/11 前体直接识别细胞质中脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)的脂质 A,形成炎症小体,导致其被激活。活性 caspase-4/5/11 切割 GSDMD 引起细胞焦亡^[13]。与 caspase-1 不同,caspase-4/5/11 不能直接切割前体 IL-1 β 和 IL-18,而是通过激活 NLRP3/含有半胱氨酸天冬酶募集结构域的细胞凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain,ASC)/caspase-1 通路间接诱导 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放^[14]。

2 神经细胞焦亡与线粒体功能障碍

线粒体是与细胞基本功能相关的多功能细胞器,包括腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)生成、活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成和离子稳态。线粒体还参与多种细胞过程,例如自身炎症反应、细胞分化和细胞死亡等^[15]。线粒体损伤会扰乱炎症反应并引发细胞死亡,线粒体介导的细胞焦亡与包括 SAE 在内的多种神经系统疾病的发病机制有关^[16]。线粒体作为细胞死亡信号传导的上游靶标,损伤后可将细胞内刺激物从线粒体泄漏到细胞质中,随后触发 NLRP3 炎症小体组装、caspase-1 激活和线粒体诱导的细胞焦亡^[17]。ZHANG 等^[18]研究认

为,LPS 引起的长期认知功能缺陷在机制上可能与 LPS 诱导海马体线粒体形态和功能损伤有关,具体包括 ATP 生成减少、ROS 生成增加、线粒体肿胀、线粒体裂变和线粒体融合受到干扰。保持线粒体数种融合和裂变蛋白的活性平衡对于维持线粒体形态正常非常重要。其中,动力蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein 1,DRP1)与线粒体裂变相关,而视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1,OPA1)与线粒体融合相关^[19]。右旋普拉克索(dex Pramipexole,DPX)是一种线粒体保护剂,具有安全、易通过血脑屏障、可提高线粒体效率和减少 ROS 产生的特性,在动物模型中能发挥神经保护作用。研究发现,给小鼠外周注射 LPS 成功诱导学习和记忆缺陷模型后,重复 DPX 处理可保护海马体线粒体免受损伤,保持 DRP1 和 OPA1 的水平平衡,抑制小鼠海马中 NLRP3-caspase-1 依赖性细胞焦亡途径和神经炎症,进而减轻 SAE 小鼠的长期认知缺陷^[18]。

线粒体功能障碍和轴突损失是神经系统疾病的标志。GSDM 蛋白是介导细胞死亡的刽子手,他介导细胞焦亡,具有成孔特性的 N 端结构域,但其在中枢神经系统中的作用尚不清楚。目前发现 GSDM 家族成员之一的 GSDME 仅在小鼠和人类神经元中表达,其被 caspase-3 切割以介导细胞焦亡。GSDME 在线粒体损伤和轴突损失中发挥作用,是神经元线粒体功能障碍的“执行者”,可能导致神经变性。线粒体神经毒素诱导 caspase 依赖性 GSDME 裂解并快速定位到轴突中的线粒体,促进线粒体去极化、运输缺陷和轴突收缩。GSDME 基因敲低可以挽救神经元损失,并减少神经炎症^[20]。因此,防止线粒体的损伤可能作为 SAE 治疗的另一有效靶点。

3 神经细胞焦亡与 ROS

ROS 在 NLRP3 炎症小体激活中的作用仍存在争议。ROS 被认为是 NLRP3 炎症小体激活的共同信号,因为大多数 NLRP3 刺激物可以诱导 ROS 产生,溶酶体还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)氧化酶也被认为是 ROS 产生的来源。然而,无论是从遗传学还是药理学上抑制 NADPH 氧化酶,在小鼠和人类细胞中都没有 NLRP3 炎症小体的激活。一项研究表明,NADPH 氧化酶 2 的缺失减少了创伤性脑损伤模型中 NLRP3 的表达,干扰了缺血性中风后小鼠大脑皮质中 NLRP3-硫氧和蛋白相互作用,但在脐静脉内皮中未观察到此类现象,这表明细胞溶质 ROS 在 NLRP3 炎症小体激活中具有组织特异性作用^[21]。此外,NADPH 氧化酶 4 可以调节肉毒碱棕榈酰转移酶 1A(carnitine palmitoyltransferase 1A,CPT1A)并导致脂肪酸氧化增加,这有助于 NLRP3 炎症小体的激活^[22]。提示可考虑通过抑制脑中 NADPH 氧化酶来减少 ROS 的产生及随后的氧化应激,从而缓解脑

功能障碍。

ROS 的另一种来源是通过线粒体呼吸功能产生的。正常线粒体中消耗的氧大约 2% 被转化为 ROS。当线粒体受损或供氧不足时,则会产生大量的 ROS,进一步加剧线粒体的结构和功能损伤,从而形成恶性循环。损伤线粒体释放的 ROS 是一种与损伤相关的分子模式,能激活 NLRP3。NLRP3 炎症小体可以通过释放促炎细胞因子(如 IL-1 β)来增强炎症反应。ROS 激活 NLRP3 炎症小体的确切机制尚不清楚,可能通过影响启动过程从而诱导 NLRP3 活化,即 ROS 被 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)识别,激活转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),进而上调 NLRP3 和 IL-1 β 的表达。然而,也有研究质疑 ROS 在 NLRP3 炎症小体激活中的作用,认为产生 ROS 不是 NLRP3 炎症小体激活的必要过程^[23]。在由炎症介导的神经退行性疾病中,小胶质细胞的激活发挥了重要作用。NLRP3 炎症小体是小胶质细胞血浆中的一种多蛋白复合物,其介导的细胞焦亡可能成为缓解神经退行性疾病的潜在治疗靶点。普鲁士蓝纳米酶具有优异的 ROS 清除特性,脑室内注射普鲁士蓝纳米酶可减少 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的线粒体 ROS 生成,并抑制小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的激活及随后的小胶质细胞焦亡,从而发挥神经保护作用。

4 神经细胞焦亡与神经炎症

神经炎症是中枢神经系统中由胶质细胞激活的免疫应答,通常在神经损伤、感染、毒素刺激和自身免疫作用下出现。其会破坏血脑屏障,导致脑组织肿胀、白细胞浸润、星形胶质细胞活性增加和神经元凋亡,从而介导 SAE 的发生、发展^[24]。研究表明,小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元的焦亡可以介导包括 SAE 在内的多种神经炎症^[25-26]。NLRP3 炎症小体是一种多蛋白复合物,可调节 caspase-1 的活性,而 caspase-1 控制着炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟及细胞焦亡^[27]。IL-1 β 是严重脓毒症引起神经炎症的关键细胞因子,IL-1 β 的过度释放会触发急性神经炎向慢性神经炎转变,并最终导致进行性神经再生^[28]。从生理学角度来说,炎症小体的激活对于消除病原体 and 引发适应性免疫反应至关重要。然而,在病理水平上的过度激活可能给宿主免疫反应带来危害。FU 等^[25]通过盲肠结扎穿刺法(cecum ligation and puncture, CLP)诱导 SAE 小鼠模型,发现小鼠海马中 NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 的表达增加,而使用了 NLRP3 抑制剂 MCC950 和 caspase-1 抑制剂 Ac-YVAD-CMK 可以减少上述指标的表达,从而改善海马 NLRP3 介导的神经炎症,减少脑损伤,挽救认知缺陷。DUMBUYA 等^[29]的研究也报告了类似的结果,在 LPS 处理的大鼠中 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α 表达增加;然而,注射富氢盐

水可通过 NLRP3/caspase-1/TLR4 信号通路下调 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α 表达,还可上调抗炎细胞因子 IL-10 的表达。这些研究结果进一步说明了 NLRP3/caspase-1 信号通路在 SAE 发病机制中的关键作用。因此,抵消这一信号通路对于脓毒症及其器官功能障碍的治疗至关重要。但上述研究中提及的相关药物是否能够用于 SAE 的治疗仍有待考察。

血脑屏障破坏通常与神经炎症相关^[30]。促炎细胞因子的过度表达通常会加重脑组织中现有的损伤。LPS 诱导的 NF- κ B 易位进入细胞核,促进促炎基因的转录。NF- κ B 可激活多种细胞核基因,增加 NLRP3 的转录表达来确保 NLRP3 炎症小体的形成。NLRP3 通过放大炎症反应在炎症级联中发挥重要作用^[31]。NLRP3 炎症小体的激活对于 SAE 的发生、发展至关重要。LPS 可破坏内皮细胞的紧密连接,降低脑微血管内皮细胞的活力,同时诱导细胞凋亡,从而破坏血脑屏障,但其确切机制仍不清楚^[32]。有研究表明,NLRP3 炎症小体在引起内皮细胞损伤和血脑屏障破坏中发挥关键作用,其机制可能与其调节高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)途径有关^[33]。但这些相关作用可被 Maf1 逆转。Maf1 是 RNA 聚合酶 III 的保守负调节剂,它与细胞核中的 RNA 聚合酶 III 复合物结合,导致 RNA 聚合酶 III 从 tRNA 启动子序列中解离。Maf1 保护血脑屏障的机制可能是 Maf1 过表达后直接结合 NLRP3,抑制 NLRP3 炎症小体的形成和促炎介质的释放;Maf1 通过直接结合到 NLRP3 的启动子区域来抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症途径,从而减轻炎症反应^[32]。

5 神经细胞焦亡与自噬

细胞自噬是一种高度保守的分解代谢途径,通过降解不必要的、不需要的或功能失调的细胞成分,严密调控细胞稳态。在自噬过程中,细胞质成分被吞噬到自噬体的双膜结合囊泡中,随后被送至溶酶体进行降解。目前,已发现自噬与感染、肿瘤、神经退行性疾病、心血管及肺部疾病等各种疾病的病理及生理过程广泛相关。自噬蛋白的耗竭会增强 caspase-1 的激活,促进 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,以及细胞中功能障碍线粒体的积累和线粒体 DNA 的细胞质易位。由此可见自噬在脓毒症中可能发挥一定的保护作用,抑制自噬反而会增强炎症细胞因子水平并提高脓毒症死亡率,其机制可能是自噬蛋白通过保持线粒体完整性来调节 NLRP3 依赖性的炎症。为了进一步探讨脓毒症引起的认知功能障碍中细胞焦亡和自噬之间的关系,LEI 等^[34]通过 CLP 建立 SAE 小鼠模型,发现丙磺舒(probenecid, PRB)处理后的小鼠大脑皮质组织疏松水肿,细胞排列紊乱,细胞皱缩,细胞核固缩程度缓解;焦亡相关蛋白 caspase-1、caspase-11、ASC、黑素瘤缺乏因子 2 的表达水平下降;自噬相关蛋白轻链 3-

II/轻链 3-I 的比值升高,机制上可能是因为 PRB 可抑制 pannexin-1 蛋白的表达,进一步激活单磷酸腺苷激活蛋白激酶信号通路,抑制细胞焦亡,完全激活自噬。该研究还发现给 SAE 小鼠注射自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine,3-MA)后会产生完全相反的后果。以上结果表明自噬和细胞焦亡均参与了小鼠 SAE 的发生,并且自噬可能抑制细胞焦亡的发生,调节细胞自噬可能为 SAE 的治疗提供新思路。

6 神经细胞焦亡与铁死亡

线粒体乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)作为一种在肺、心脏、脑和其他组织中表达的酶,可以分解乙醛代谢物 4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal,4-HNE),降低乙醛及其代谢物的氧化损伤,减少氧化应激,抑制 NLRP3 的启动和激活^[35]。由氧化还原失衡引起的铁依赖性脂质过氧化会引发铁死亡,其形态特征包括线粒体收缩、膜密度增加和破裂、线粒体嵴减少或消失^[36]。前列腺素内过氧化物酶合酶 2(prostaglandin endoperoxidase synthase 2,PTGS2)是一种过氧化物酶,可用作铁死亡的生物标志物^[37]。谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)是铁死亡的关键调节因子,可以将有毒的磷脂氢过氧化物还原为无毒的磷脂醇,从而抑制铁死亡^[38]。脂质过氧化产物(如丙二醛、4-HNE)可造成包括脑在内的组织器官严重损伤^[39]。有研究表明,ALDH2 用 ALDH2 激活剂激活后,ALDH2 蛋白表达增加,小鼠组织损伤减轻,丙二醛、ROS 水平及 4-HNE 蛋白表达降低,组织铁含量和 PTGS2 蛋白表达降低,GPX4 蛋白表达增加,表明 ALDH2 的激活抑制了铁死亡;而 NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 的表达水平降低,表明 ALDH2 还可抑制细胞焦亡。采用 MCC950 抑制 NLRP3 和细胞焦亡时可同时抑制铁死亡;而用 Ferrostatin-1 抑制铁死亡时同样可抑制细胞焦亡,铁死亡和焦亡在脓毒症引起的组织器官损伤中是相互作用的^[40]。

7 小结与展望

SAE 的发病机制尚未完全阐明,脓毒症引起脑损伤的机制复杂,神经细胞的焦亡在 SAE 中发挥了重要作用,通过调控神经细胞焦亡途径来治疗 SAE 的研究逐渐成为热点,但大部分研究尚处于临床前阶段。氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症、细胞自噬及铁死亡可诱导神经细胞焦亡途径的发生,且相互间存在联系。铁死亡的形态特征包括线粒体收缩、膜密度增加和破裂、线粒体嵴减少或消失。细胞自噬通过降解不必要、不需要、功能失调的细胞成分或损伤的细胞器来严密调控细胞稳态,而自噬蛋白则通过保持线粒体完整性发生作用。自噬蛋白的耗竭会促进 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,还会导致细胞中功能障碍线粒体的积累。线粒体受损时会产生大量的 ROS,加剧线粒体的结构和功能损伤,从而形成恶性循环。损伤线粒

体释放的 ROS 是一种与损伤相关的分子模式,能激活 NLRP3,NLRP3 炎症小体通过释放促炎细胞因子来增强神经炎症反应。针对保护神经细胞焦亡和抑制炎症小体通路的机制研究已取得部分进展,在基础研究中也显现出一定疗效,考虑到细胞焦亡与炎症之间的密切联系,未来还需要更多的研究来探讨细胞焦亡通路在 SAE 中的潜在作用,寻找更合理有效的治疗方案,改善 SAE 患者的临床预后。

参考文献

- [1] SINGER M,DEUTSCHMAN C S,SEYMOUR C W,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-810.
- [2] ANDONEGUI G,ZELINSKI E L,SCHUBERT C L,et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment [J]. JCI Insight, 2018,3(9):e99364.
- [3] ROBBA C,CRIPPA I A,TACCONI F S. Septic encephalopathy [J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2018,18(12):82.
- [4] CALSAVARA A J C,NOBRE V,BARICHELLO T,et al. Post-sepsis cognitive impairment and associated risk factors:a systematic review [J]. Aust Crit Care,2018,31(4):242-253.
- [5] BARICHELLO T,SAYANA P,GIRIDHARAN V V,et al. Long-term cognitive outcomes after sepsis:a translational systematic review [J]. Mol Neurobiol,2019,56(1):186-251.
- [6] CATARINA A V,BRANCHINI G,BETTONI L,et al. Sepsis-associated encephalopathy:from pathophysiology to progress in experimental studies[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2770-2779.
- [7] HE X,FAN X,BAI B,et al. Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis[J]. Pharmacol Res, 2021, 165: 105447.
- [8] HSU S K,LI C Y,LIN I L,et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment[J]. Theranostics, 2021,11(18):8813-8835.
- [9] 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.
- [10] ZHAO C, ZHAO W. NLRP3 inflammasome: a key player in antiviral responses[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:211.
 - [11] RUAN J, XIA S, LIU X, et al. Cryo-EM structure of the gasdermin A3 membrane pore[J]. *Nature*, 2018, 557(7703):62-67.
 - [12] XIA S, ZHANG Z, MAGUPALLI V G, et al. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1 [J]. *Nature*, 2021, 593(7860):607-611.
 - [13] AGLIETTI R A, ESTEVEZ A, GUPTA A, et al. GsdmD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(28):7858-7863.
 - [14] DING J, SHAO F. Snapshot: the noncanonical inflammasome[J]. *Cell*, 2017, 168(3):544.
 - [15] ANGAJALA A, LIM S, PHILLIPS J B, et al. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1605.
 - [16] YAN W T, YANG Y D, HU X M, et al. Do pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) exist in cerebral ischemia? Evidence from cell and rodent studies[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8):1761-1768.
 - [17] ZUO Y, YIN L, CHENG X, et al. Elamipretide attenuates pyroptosis and perioperative neuro-cognitive disorders in aged mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:251.
 - [18] ZHANG Y, FU Q, RUAN J, et al. Dexpropipexole ameliorates cognitive deficits in sepsis-associated encephalopathy through suppressing mitochondria-mediated pyroptosis and apoptosis[J]. *Neuroreport*, 2023, 34(4):220-231.
 - [19] YU R, LENDAHL U, NISTER M, et al. Regulation of mammalian mitochondrial dynamics: opportunities and challenges[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:374.
 - [20] NEEL D V, BASU H, GUNNER G, et al. Gasdermin-E mediates mitochondrial damage in axons and neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2023, 111(8):1222-1240.
 - [21] MA M W, WANG J, DHANDAPANI K M, et al. NADPH oxidase 2 regulates NLRP3 inflammasome activation in the brain after traumatic brain injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:6057609.
 - [22] MOON J S, NAKAHIRA K, CHUNG K P, et al. NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages [J]. *Nat Med*, 2016, 22(9):1002-1012.
 - [23] HOWRYLAK J A, NAKAHIRA K. Inflammasomes: key mediators of lung immunity [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79:471-494.
 - [24] REN C, YAO R Q, ZHANG H, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):14.
 - [25] FU Q, WU J, ZHOU X Y, et al. NLRP3/caspase-1 pathway-induced pyroptosis mediated cognitive deficits in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1):306-318.
 - [26] JING G, ZUO J, FANG Q, et al. Erbin protects against sepsis-associated encephalopathy by attenuating microglia pyroptosis via IRE1alpha/Xbp1s-Ca²⁺ axis [J]. *J Neuroinflammation* 2022, 19(1):237.
 - [27] MACHTENS D A, BRESCH I P, EBERHAGE J, et al. The inflammasome activity of NLRP3 is independent of NEK7 in HEK293 cells co-expressing ASC[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18):10269.
 - [28] ZHAO Z, WANG Y, ZHOU R, et al. A novel role of NLRP3-generated IL-1beta in the acute-chronic transition of peripheral lipopolysaccharide-elicited neuroinflammation: implications for sepsis-associated neurodegeneration [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):64.
 - [29] DUMBUYA J S, CHEN X, DU J, et al. Hydrogen-rich saline regulates NLRP3 inflammasome activation in sepsis-associated encephalopathy rat model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123:110758.
 - [30] SULHAN S, LYON K A, SHAPIRO L A, et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1):19-28.
 - [31] ISLAM M T, BARDAWEEL S K, MUBARAK M S, et al. Immunomodulatory effects of diterpenes and their derivatives through NLRP3 inflammasome pathway: a review[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:572136.
 - [32] CHEN S, TANG C, DING H, et al. Maf1 ameliorates sepsis-associated encephalopathy by suppressing the NF-κB/NLRP3(下转第 3500 页)