

中药及复方调控小胶质细胞焦亡改善血管性痴呆的研究分析与探讨

李会婷¹, 谭子虎^{1,2}, 周剑杰², 杨琼^{1,2}, 刘颖婕¹

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065; 2. 湖北中医药大学附属湖北省中医院, 湖北 武汉 430065)

摘要: 血管性痴呆 (VaD) 是指因脑血管疾病引起的以认知功能减退为特征的临床综合征, 其不仅会直接影响神经的结构和功能, 更成为威胁老年人生活质量的最常见的慢性疾病之一, 近年来许多研究发现伴随炎症反应的细胞焦亡是 VaD 神经受损的主要形式之一, 这种程序性死亡方式通过释放促炎因子, 加剧神经炎症级联反应, 加速认知障碍衰退, 为探索 VaD 的潜在治疗方法和干预机制提供了理论依据。中医药治疗 VaD 有丰富的临床经验和确切的疗效, 其多靶点、多途径、多组分、不良反应小的特点可以延缓 VaD 发展进程, 改善临床症状。基于此, 文章通过聚焦小胶质细胞焦亡的病理环节, 通过系统检索和深度分析近年来相关文献, 旨在梳理中医有效成分及经典复方干预 VaD 的研究进展, 重在总结通过调控小胶质细胞焦亡、调节小胶质细胞活化状态从而减少神经细胞损伤的相关潜在信号通路, 从小胶质细胞焦亡角度揭示中医药防治 VaD 的潜在价值及防治潜力, 为中医药治疗 VaD 的临床应用提供新思路 and 更多的实验证据。

关键词: 血管性痴呆; 小胶质细胞焦亡; 作用机制; 中医药

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.04.020

Research Analysis and Exploration on the Regulation of Microglial Pyroptosis by Traditional Chinese Medicine and Compound Formulas to Improve Vascular Dementia

LI Huiting¹, TAN Zihu^{1,2}, ZHOU Jianjie², YANG Qiong^{1,2}, LIU Yingjie¹

(1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China; 2. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China)

Abstract: Vascular dementia (VaD) refers to a clinical syndrome characterized by cognitive decline caused by cerebrovascular diseases. It not only directly impairs the structure and function of nerves, but also has become one of the most common chronic diseases threatening the quality of life of the elderly. In recent years, many studies have found that pyroptosis accompanied by inflammatory responses is one of the main forms of nerve damage in VaD. This programmed cell death method exacerbates the neuroinflammatory cascade reaction and accelerates the decline of cognitive impairment by releasing pro-inflammatory factors, providing a theoretical basis for exploring potential treatment methods and intervention mechanisms for VaD. Traditional Chinese medicine (TCM) has rich clinical experience and definite efficacy in the treatment of VaD. Its characteristics of multiple targets, multiple pathways, multiple components, and few adverse reactions can delay the progression of VaD and improve clinical symptoms. Based on this, by focusing on the pathological link of microglial pyroptosis, this paper aims to sort out the research progress of effective TCM components and classic compound prescriptions in intervening in VaD through systematic retrieval and in-depth analysis of relevant literatures in recent years. It focuses on summarizing the relevant potential signaling pathways that reduce nerve cell damage by regulating microglial pyroptosis and the activation state of microglia, reveals the potential value and prevention potential of TCM in the prevention and treatment of VaD from the perspective of microglial pyroptosis, and provides new ideas and more experimental evidence for the clinical application of TCM in the treatment of VaD.

Keywords: vascular dementia; microglia pyroptosis; mechanism of action; traditional chinese medicine

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是由于全脑或局部脑区长期灌注导致缺血缺氧损伤引起的严重认知功能障碍综合征, VaD 在全球痴呆病例中占到约 20%^[1], 是继阿尔茨海默病 (AD) 之后导致老年痴呆的第二大病因^[2]。随着人口老龄化增加, 我国 VaD 的发病率正在逐渐上升, 最新统计显示,

目前 VaD 的发病率高达 3.48%, 并且在中国 65 岁以上患者中, 血管性痴呆的比重正在逐年上升, 当前患病率约为 8%, 这将给社会和经济带来沉重的负担^[3]。在过去的几十年中, 西医疗法的使用已得到显著的临床疗效, 同时也带来了一系列不良反应, 如恶心、头晕和疲劳等对患者的生存质量及治疗效果

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82405325); 湖北省自然科学基金项目 (2022CFD144)

作者简介: 李会婷 (2002-), 女, 湖北咸宁人, 硕士在读, 研究方向: 中医药防治心脑血管疾病。

通讯作者: 谭子虎 (1964-), 男, 湖北宜昌人, 主任医师、教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治心脑血管疾病。

产生严重影响^[4],因此针对VaD机制的研究及探索更多的治疗方案和安全有效的药物显得更为重要。

小胶质细胞(microglia, MG)作为中枢神经系统中的内在免疫细胞,对包括VaD在内的神经系统疾病,有着监测和清除受损组织方面的重要作用,也对维持神经环境的稳态至关重要^[5]。现代研究已表明小胶质细胞焦亡参与了VaD的病理生理过程,并对神经保护及血管重构起到重要作用^[6]。小胶质细胞焦亡可以通过多种途径与炎症反应相互作用,一方面,炎症反应可以激活细胞焦亡的信号通路。例如,在炎症过程中,损伤信号和炎症因子诱导的线粒体功能障碍和活性氧(ROS)的产生会触发细胞焦亡^[7];另一方面,细胞焦亡也可以加重炎症的发生,研究发现,焦亡释放的细胞内分子可以作为炎症信号的信使,进一步激活免疫细胞并增强炎症反应^[8]。因此我们可以确定,阻断相关氧化应激、ROS及NLRP3和Caspase-1为靶点的信号通路,可以通过抑制小胶质细胞焦亡的方式从而减缓VaD发展。然而目前研究者较多关注神经元细胞的凋亡及自噬方面,并通过调节凋亡来改善神经细胞的功能,但是细胞焦亡的研究又可为疾病发生机制及研发新型药物提供新思路,因此细胞焦亡在疾病发生发展过程中所扮演的角色也有待于深入探讨。基于此,本研究主要通过分析国内外关于VaD病理机制的最新进展,结合中医药基础理论,从MG细胞焦亡机制、上下游信号通路调节等方面,对干预MG焦亡的靶点进行了分析与总结,以期对VaD的基础研究及中医临床应用提供理论基础。

1 小胶质细胞焦亡与VaD

细胞焦亡是一种不寻常的炎症性程序性细胞死亡形式,其在各种神经系统疾病中起到关键作用。细胞焦亡发生时,炎症小体被激活后促使半胱天冬酶激活,使得细胞膜的破裂及细胞内容物的释放,进一步诱导炎症反应的产生。细胞焦亡在VaD中占据重要地位,其主要可分为4个途径:依赖胱天蛋白酶(Caspase)-1经典途径、依赖Caspase-4/5/11的非经典途径、Caspase 3/8介导的通路和颗粒酶介导的通路。目前认为VaD发病过程中,最主要的过程是Caspase-1依赖性通路。在经典的炎症小体通路中,细胞通过病原体相关分子模式(PAMPs)或损伤相关模式(DAMPs)促进细胞内炎症小体机制传感器蛋白的组装,从而触发因素激活识别受体(NLRP3、NLRP1、AIM2)形成炎症小体复合物^[9],该复合物导致衔接蛋白凋亡相关ASC的募集和Caspase-1的激活,后者将GSDMD裂解成GSDMD-NT和GSDMD-CT。GSDMD-NT将IL-1 β 和IL-18加工成成熟细胞因子。GSDMD-NT介导质膜孔形成,从而释放成熟的IL-1 β 、IL-18,导致细胞焦亡,其焦亡经典途径分子机制见图1。

作为大脑的主要吞噬细胞,小胶质细胞焦亡是细胞损伤的主要形式之一,当免疫环境稳态失衡时,MG增生变形并快速迁移到损伤部位吞噬有害物质,同时释放多种细胞因子刺激免疫反应,响应微环境变化从监视型转变为有致炎效应的促炎表型(M1型)或有细胞吞噬功能的抗炎表型(M2型)^[10]。研究显示,白细胞介素-6(IL-6)、NLRP1或NLRP3炎

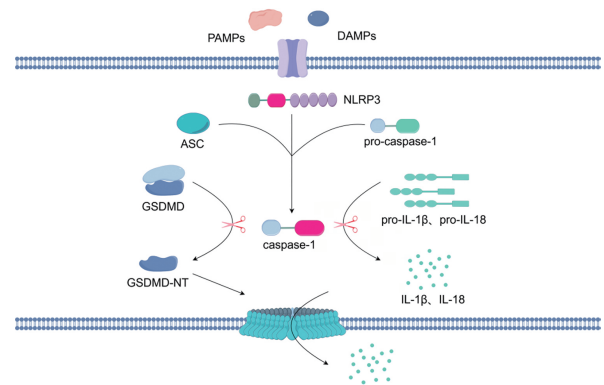


图1 VaD中小胶质细胞焦亡经典途径的分子机制

Fig. 1 Molecular mechanism of MG pyroptosis classical pathway in VaD

性小体及Caspase-1无论在VaD小鼠体内和临床患者身上都表现过度升高的现象^[11]。这些炎症小体或Caspase-1的基因敲除或抑制其活性可以缓解缺血性损伤,此外,在人脑缺血组织的皮质神经元中也发现了NLRP1、NLRP3、ASC和Caspase-1表达的上调^[12]。更有深入研究表明,缺氧状态可促进ROS的产生,进而激活NLRP3炎症小体,导致小胶质细胞中GSDMD-N的表达明显增加,从而促进小胶质细胞焦亡,而ROS的清除可以抑制小胶质细胞焦亡并降低IL-18和IL-1 β 的表达^[13]。由此可见,NLRP3/Caspase-1炎症小体作为经典途径细胞焦亡通路的核心,目前已被研究得比较清楚^[14]。

2 VaD细胞焦亡信号通路

2.1 Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)/NLRP3信号通路

炎症小体是一种大型蛋白质复合物,可以感应多种危险信号并激活炎症肽的产生。NLRP炎症小体的信号通路在小胶质细胞的极化和神经元焦亡中起重要作用。NLRP3被认为是与年龄相关的DAMPs积累的主要传感器,也是控制衰老中Caspase-1介导的促炎状态的上游调节因子^[15],NLRP3炎症小体的激活可以通过诱导小胶质细胞产生的炎症细胞因子来促进炎症反应^[16],活化的小胶质细胞释放IL-1 β ,导致神经炎症并进一步加剧神经元焦亡^[17]。NF- κ B位于TLR4的下游,激活后NF- κ B被诱导磷酸化从细胞质释放到细胞核中,然后通过炎症反应调节下游炎症介质的释放^[18]。在QIAN等^[19]研究中报道了神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中均能发现NLRP3炎症小体并且强调NLRP3主要在小胶质细胞中表达^[19]。更有研究显示,除炎症因子相关蛋白外,脑缺血状态下被内质网(ER)应激所激活的XBP-1s含量表达明显升高,而下调XBP-1有利于恢复小胶质细胞活力并抑制氧-葡萄糖剥夺(OGD/R)诱导的小胶质细胞毒性和细胞焦亡^[20],这进一步证实了TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路与VaD中小胶质细胞焦亡存在密切关系。

2.2 核因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路

Nrf2是一种转录因子,通过与AREs结合来调节多种抗氧化酶及解毒酶基因的表达,如血红素加氧

酶-1(HO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)等,从而增强细胞的抗氧化防御能力,维持细胞内的氧化还原平衡^[21]。近年来,许多研究发现Nrf2-ARE信号通路在小胶质细胞焦亡中发挥调节作用。在脑损伤的动物模型中,观察到Nrf2缺陷小鼠与野生型小鼠相比,NF- κ B表达更加活跃,大脑中炎性细胞因子活动明显增强^[22]。DONG R等^[23]发现Nrf2通过调节抗氧化酶表达,可以减少氧化应激,从而缓解VaD中的炎症反应和神经元焦亡,Nrf2的激活已被证明可以增强抗氧化和抗炎特性,保护VaD中受损的神经元,同样的研究也证实Nrf2激活可以通过抑制炎症反应、缓解氧化应激和调节能量代谢来减少小胶质细胞焦亡^[24]。通过上述研究表明Nrf2/ARE信号通路与VaD过程中小胶质焦亡紧密相关,可为后续探索VaD的具体干预靶点提供思路。

2.3 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/mTOR信号通路

PI3K/Akt/mTOR信号通路是信号通过雷帕霉素靶蛋白(mTOR)传递的主要通路,它在介导细胞存活和增殖中起重要作用^[25]。在神经系统中,PI3K/Akt/mTOR信号通路对于神经元生长、修复、可塑性和保护至关重要,特别体现在炎症反应的生理和病理过程中,因此该信号通路在VaD的小胶质细胞焦亡的调控中具有重要意义。该通路的异常激活可能导致小胶质细胞的不平衡极化,从而促进神经元焦亡和VaD发病机制中的炎症反应。DIAO MY等^[26]揭示了体温过低可通过PI3K/Akt信号通路保护神经元免受缺血/再灌注诱导的细胞焦亡。此外,PI3K/Akt信号通路激活还能激活NF- κ B信号通路及其下游通路,促进细胞焦亡^[27]。因此在VaD发展过程中,通过调节PI3K/AKT/mTOR信号通路可以以依赖性方式减轻小胶质细胞的焦亡,从而发挥保护神经的作用。

2.4 Janus激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)通路

JAK-STAT信号通路是一种典型的细胞因子信号通路,它通过与细胞因子受体结合来激活酪氨酸激酶JAK家族,导致STAT磷酸化^[28]。磷酸化的STAT可形成二聚体的形式转移到细胞核以调节靶基因的表达,从而影响小胶质细胞的极化、增殖、分化和凋亡^[29]。近年来研究认为JAK/STAT在细胞焦亡的调控中同样发挥了重要的作用。在神经炎症条件下,JAK/STAT通路的激活可以促进小胶质细胞的M1极化,而抑制JAK-STAT信号通路可以减少小胶质细胞的M1极化^[30]、促进小胶质细胞的M2极化并抑制炎症^[31],由此可见,JAK-STAT信号通路可在一定程度上影响小胶质细胞焦亡。

2.5 p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路

近年来,p38 MAPK信号通路在小胶质细胞极化和神经元焦亡中的作用越来越受到关注。研究表明,p38 MAPK信号通路在小胶质细胞激活和炎症反应中起关键作用,可直接影响神经元存活和死亡^[32]。LIU等^[33]发现小胶质细胞激活后,p38 MAPK信号通路的激活可以诱导炎性细胞因子的释放,如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6,这些炎性细胞因子可以进一步影响神经元的存活和焦亡^[33]。此外,

还有研究发现p38 MAPK信号通路参与调节小胶质细胞的NADPH氧化酶活性,从而影响小胶质细胞产生的ROS水平,加剧神经元的氧化应激损伤和焦亡^[34]。不仅如此,更有深入研究发现小胶质细胞中p38 MAPK信号通路的激活与 α -synA30P和A53T突变诱导的神经功能损伤过程中NADPH氧化酶和巨噬细胞Ag complex-1的表达密切相关,并进一步促进小胶质细胞的氧化应激损伤和焦亡^[35]。通过上述可见,p38 MAPK信号通路在VaD小胶质细胞焦亡调控中发挥重要作用,抑制其信号通路有利于发挥保护神经、改善认知功能的作用。

2.6 非编码基因及外泌体对VaD小胶质细胞焦亡的调节

当前在调控小胶质细胞焦亡有关的上游关键基因的研究中,较多关注于环状RNA(CircRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、微小RNA(MicroRNA)等非编码基因表达对NLRP或STAT调控作用。最近一项研究通过建立OGD/R模型,使用敲除或增强circ-NLRP1表达NLRP3介导的细胞焦亡通路的影响,发现沉默Circ-NLRP1显著降低了海马小胶质细胞GSDMD-N、Caspase-1等焦亡信号的表达,并进一步证明circ-NLRP1/mmu-miR-199b-3p轴可通过影响ERK/EGR1轴的活动进一步诱导小胶质细胞焦亡^[36]。LI ZC等^[37]通过RNA测序筛选M2小胶质细胞衍生的外泌体(M2-Exos),并建立大脑中动脉闭塞/再灌注(MCAO/R)动物模型和OGD/R小胶质细胞模型,发现M2-Exo衍生的OIP5-AS1在M2-Exos中显著上调,而其在OGD/R神经元、MCAO/R小鼠和VaD患者中下调,证明OIP5-AS1可通过负向调节TXNIP蛋白稳定性抑制神经元焦亡,减弱缺血导致的神经损伤。由此可见,lncRNA在调节VaD小胶质细胞焦亡中起着重要作用。此外,MicroRNA也可以影响神经细胞缺氧状态下小胶质细胞的焦亡,其中miRNA-124是一种在中枢神经系统中表达的高度特异性miRNA,通过外源miRNA-124注射可显著降低脑缺血再灌注组观察到的神经元损伤,其过程是通过调节STAT3增殖和凋亡、改善炎性小体的表达水平来影响Caspase-1的激活而发挥作用的^[38],因此表明MicroRNA也可通过抑制焦亡在VaD中发挥神经保护作用。除此之外,星形胶质细胞衍生的miR-378a-5p、小胶质细胞衍生的miRNA-223-3p也在VaD发病机制中起着同样的作用^[39-40]。

除了非编码基因的表达对NLRP或STAT调控作用之外,外泌体也在小胶质细胞的焦亡过程中发挥重要作用。其中来自间充质干细胞衍生的外泌体(MSC-exos)就能减缓细胞焦亡,通过人脐带间充质干细胞(huMSCs)中分离外泌体,并对BV-2细胞进行OGD/R损伤并加入外泌体进行体外培养,发现MSC-exos实验组相比于PBS培养的对照组而言细胞活力明显增加,NLRP3、裂解的Caspase-1和GSDMD-N的表达显著降低,IL-1 β 和IL-18的释放减少,因此MSC-exos可以通过增加FOXO3a的表达以增强线粒体自噬,从而保护小胶质细胞免受I/R诱导的细胞焦亡并减轻细胞缺血导致的神经元损伤^[41]。除此之外,ZENG等^[42]还发现BMSCs分泌的外泌体(BMSC-Exos)可通过促进AMPK依赖性自

噬通量减弱 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡,从而保护小胶质细胞免受 OGD/R 损伤,从而改善 VaD 神经元损伤。

基于以上我们可以看出,通过调节细胞凋亡关联的非编码基因的表达及相关外泌体的释放也可明显减轻 VaD 发展过程中小胶质细胞的焦亡和损伤,达到保护神经细胞的功能。

3 中药调控 VaD 小胶质细胞焦亡

目前越来越多的研究表明中药及其有效成分能够在一定程度上有效干预小胶质细胞焦亡、缓解炎症反应,从而起到保护神经作用,明显减缓 VaD 的发生发展,缓解患者临床症状,具有良好的应用前景。因此,积极探索干预 VaD 小胶质细胞焦亡机制可以进一步为 VaD 的中医临床防治研究提供重要参考。当前为止,在针对调控 VaD 小胶质细胞焦亡中的中药有效活性成分中,主要集中在黄酮类、皂苷类化合物及萜类化合物,少数多酚类、蒽醌类化合物也有一定的发现。

3.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物广泛存在于高等植物的根、茎、叶当中,具有强大的抗氧化抗衰老、心脑血管的保护作用,在黄芩、葛根、陈皮、银杏叶等诸多中药材中含量丰富。目前就中药黄酮类化合物针对 VaD 心肌细胞焦亡的干预机制研究日渐深入,来自黄芩提取物的黄芩素能有效降低小胶质细胞 IL-1 β 、NLRP3、GSDMD、Caspase-1 等炎症指标水平及焦亡相关标志物水平,同时减少胶质增生、改善血脑屏障的完整性和改善脑代谢物,因此表明黄芩素能通过 NLRP3 信号通路抑制小胶质细胞焦亡^[43-44]。体外建立 OGD/R 损伤模型组,使用葛根素的无糖 DMEM 培养基进行培养,发现葛根素给药能显著降低 OGD/R 损伤的细胞中焦亡相关基因 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、ASC、IL-18 和 IL-1 β 的表达水平,且其与多酚类化合物丹酚酸联合用药效果更强^[45]。橘皮素、银杏叶提取物均是黄酮类化合物中的一种,研究显示两者均通过调控 PI3K/Akt 信号通路改善自噬对 VaD 大鼠神经细胞焦亡、发挥神经元损伤的保护作用^[46]。CUI HX 等^[47]发现豆蔻中富含大量的花青素,经其处理脑 I/R 损伤后的实验小鼠发现 TLR4、TNF- α 等蛋白表达水平明显降低,证明其也能通过抗细胞焦亡从而有效改善脑缺血。此外,淫羊藿苷能抑制小胶质细胞中 IRE1/XBP1s 通路诱导的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达,从而改善 OGD/R 损伤^[48],补骨脂查尔酮经 EPO/Nrf2/HO-1 通路发挥抑制神经炎症、抗氧化及改善 VaD 认知功能的作用^[49]。以上这些都为多数中药含有黄酮类成分治疗 VaD 的研究提供重要参考。

3.2 皂苷类化合物

皂苷苷元为三萜类或甾体类化合物的一类糖苷,常存在于五加科、百合科等植物的根及根茎中,尤其在人参、黄芪、麦冬、甘草等中药材中含量较为丰富。目前认为皂苷类化合物具有包括活血化瘀、健脾益气在内的多种生物活性的作用。现代有关黄芪的研究逐渐深入,其中杨治伦等^[50]通过体外培养小鼠小胶质细胞(BV2),并予以含有黄芪甲苷的培养液培养,通过免疫印迹测定发现黄芪甲苷能够

降低 ASC、NLRP3、GSDMD-N 荧光强度,XIAO L^[51]等还发现黄芪甲苷还能增加 Nrf2 的蛋白水平并促进 Nrf2 向细胞核的转移,证明了黄芪甲苷能通过激活 Nrf2 抑制 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡来缓解 VaD,不仅如此,KO G 等^[44]发现黄芪与黄芩提取物混合使用通过 NLRP3 通路靶向小胶质细胞焦亡效果更强。与此同时,人参皂苷 Rc 也被证明可通过调控 AMPK 通路介导的细胞焦亡减轻小鼠脑缺血再灌注损伤^[52]。此外,甘草酸也能通过抑制 NLRP1 依赖性神经元焦亡对脑缺血再灌注损伤的神经发挥保护作用^[53]。熊果酸和齐墩果酸均为天然的五环三萜类化合物,两者均能通过减轻氧化应激、炎症和纤维化,改善神经功能,目前研究显示熊果酸可增加 CAT、GSH 的活性并激活 Nrf2 通路^[54],齐墩果酸可以降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NO 等炎症因子,提高 GSH、iNOS 的水平从而发挥神经保护作用^[55]。黄精多糖提取物 PCP1 可以抑制 OGD/R 损伤的小胶质细胞 TLR4/NLRP3 炎症通路相关蛋白表达,同时抑制小胶质细胞焦亡相关蛋白的表达,共同起到减轻脑组织细胞和神经元损伤的作用^[56]。由此可见,中药不同结构的皂苷类成分对 VaD 都有一定的干预作用,这也为临床活血解毒中药配伍治疗 VaD 提供参考。

3.3 生物碱类化合物

生物碱化合物也是中草药中重要的有效成分之一,也具有显著的抗炎和神经保护特性。其中陈应丛^[57]等发现青藤碱可以明显降低 BV-2 焦亡的 LDH 表达及 PI 阳性细胞数,并且抑制 NLRP3/Caspase-1 通路的激活和细胞焦亡相关蛋白的表达,从而发挥抗焦亡作用。不仅如此,YANG Q 等^[39]还证实青藤碱可以促进小胶质细胞从 M1 表型极化到 M2 表型,来自青藤碱处理的小胶质细胞的外泌体还能通过抑制 NLRP3 介导小胶质细胞焦亡,共同发挥神经保护作用。甜菜碱在降低同型半胱氨酸诱导的认知障碍中有着重要作用,具体表现在甜菜碱可降低 ROS 水平,改善细胞膜破裂,减少 LDH、IL-18 和 IL-1 β 的释放,通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路来抑制小胶质细胞焦亡从而减轻认知障碍^[58]。除此之外,水苏碱也被证实可通过调节 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路来减轻 OGD/R 诱导的小胶质细胞焦亡^[59]。由此可见,含有生物碱成分的活性物质对 VaD 中小胶质细胞焦亡具有明显干预作用,但是目前相比黄酮类及皂苷类化合物而言,其在调节小胶质细胞焦亡相关的生物碱类化合物种类尚少,具体的干预机制也需进一步研究。

3.4 萜类化合物

萜类化合物在自然界中广泛存在,可分为倍半萜类、单萜类、二萜类等不同种类,是多种中草药中较为重要的一类化合物。青蒿琥酯是来源于青蒿素的一种倍半萜内酯类化合物,WANG XK 等^[60]研究显示青蒿琥酯能改善 VaD 大鼠的学习和记忆能力,而且还能显著降低海马小胶质细胞中裂解 caspase-1、GSDMD-N、IL-18、IL-1 β 和 NLRP3 的表达水平,从而抑制细胞焦亡,同样的研究也表明青蒿素能通过抑制 ROS/TXNIP/NLRP3/Caspase-1 信号通路减轻 VaD 诱导的细胞焦亡^[61]。研究发现,单萜类

化合物中的香芹酮能通过TLR4/NLRP3信号通路抑制I/R诱导的炎症反应,改善大脑的海马体和皮层区域的神经炎症^[62]。赤芍提取物中的芍药苷能有效抑制VaD小胶质细胞中GSDMD的表达,同时对海马区域焦亡信号转导的相关蛋白,如Caspase-11、Caspase-1、NLRP3和IL-1 β 等蛋白因子也有明显的抑制作用,通过抑制PI3K/Akt通路发挥神经保护作用,芍药内酯苷则可以通过调节海马区Nrf2/HO-1/HMGB1/NF- κ B通路,发挥减轻氧化应激和炎症反应,缓解VaD模型大鼠的认知功能障碍等作用^[63]。另外,赤芍提取物还能下调P2X7R/NLRP3通路减少小胶质细胞焦亡,达到抑制I/R大鼠脑损伤的效果^[64]。以上研究均表明,萜类化合物在治疗VaD方面具有很大的潜力。

3.5 中药其他有效成分

姜黄素属于多酚类化合物的一种,研究表明其能通过抑制神经炎症诱导的小胶质细胞激活、调节TREM2/TLR4/NF- κ B通路和减少NLRP3依赖性焦亡来改善认知障碍^[65-66]。在小鼠小胶质细胞中,使用白藜芦醇抑制NLRP3炎性小体可以将小胶质细胞表型从M1转变为M2并抑制NLRP3炎性小体/焦亡轴,从而减少神经元细胞死亡^[67-68]。不仅如此,来自蒽醌类化合物中的大黄素被发现能通过阻止NLRP3炎性小体活性和GSDMD裂解来减轻小胶质细胞焦亡,从而发挥抗炎和神经保护作用^[69]。除此之外,来自酚苷类化合物的天麻素干预小胶质细胞可降低焦亡细胞模型NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达及细胞IL-1 β mRNA水平,可知天麻素可通过NLRP3炎性小体通路发挥抗焦亡作用^[70-71]。LIU J等^[72]发现红景天苷可以通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,抑制OGD/R损伤诱导的小胶质细胞中NLRP3炎性小体活化和凋亡,从而发挥保护作用。显而易见,使用中药干预小胶质细胞焦亡减缓神经损伤治疗VaD应用前景广泛,有待更深入研究。

3.6 中药复方

中医将VaD仍归为“痴呆”“呆病”“健忘”的范畴,VaD是由于肾精亏虚、脑髓失充为基础原因,中期痰浊瘀血等病理物质互相交结痹阻脑络,脑髓失于濡养从而引发。本病病位在脑,与心肝脾肾相关,与肾虚关系最密切。因此临床多采取益肾填精、活血化瘀的中药复方治疗VaD,在疗效明确的同时进行了深入地机制研究。

由熟地黄、山茱萸、三七、栀子组成的补肾启智方,具有补肾活血的功效,研究发现,补肾启智方针对VaD大鼠能够通过调控NLRP3/ASC/Caspase-1通路,起到抑制NLRP3炎性小体激活、减缓海马炎症损伤、抑制海马神经元焦亡、改善大鼠认知障碍的作用^[73]。最新研究发现,由黄连、黄柏、黄芩、炒栀子组成的黄连解毒汤也有抗焦亡的作用,使用黄连解毒汤能够抑制小鼠海马组织中NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 mRNA表达,并证明其是通过抑制NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路从而抗细胞焦亡^[74]。桃红四物汤由四物汤的基础上加桃仁、红花组成,具有祛除瘀血、运化新血、调畅气机之功效,其可通过抑制NLRP3/Caspase-1途径介导小胶质细胞焦亡,减轻氧糖剥夺再灌注后神经细胞损伤^[75]。不仅如

此,ZHOU C等^[76]进行大鼠实验发现解毒活血汤可以促进小胶质细胞的M1到M2转变,以最大限度地减少神经炎症并增强再灌注后的神经元存活。作为中国著名专利配方片仔癀,具有活血化瘀之功效,HUANG Z W等^[77]研究表明片仔癀能显著抑制小胶质细胞中关键促炎介质的产生以及NLRP3和Caspase-1 p20的蛋白表达,并通过AMPK/mTOR/ULK相关通路调节关键自噬蛋白,从而增强自噬反应。通过上述可以看出,中药复方及中成药采用益肾填精、活血化瘀的治疗方法可以明显缓解VaD的发展,主要机制是通过减轻VaD过程中的氧化应激,抑制炎症反应和NLRP3炎性小体表达而减少小胶质细胞焦亡而保护神经功能,发挥改善认知障碍的作用。

4 小结与展望

VaD是一种与年龄密切相关的神经系统变性疾病,其发病率随年龄增长而逐年升高,给患者带来沉重的经济和社会负担,因此亟待研发相关新药为患者提供更优的治疗方案。目前中医药临床治疗VaD因其疗效确切、不良反应小而受到了关注,成为目前的研究热点之一,小胶质细胞焦亡作为细胞损伤的主要形式之一,在VaD疾病的发生发展中占据重要地位,目前已证实多种信号通路在小胶质细胞极化和神经元焦亡中发挥作用,例如TLR4/NF- κ B/NLRP3、Nrf2/ARE、PI3K/Akt/mTOR、JAK-STAT、p38 MAPK等信号通路。因此目前研究已经证实的参与VaD小胶质细胞焦亡的靶点和信号调控机制,可作为潜在的VaD治疗靶点。同时CircRNA、lncRNA和MicroRNA及外泌体作为细胞焦亡上游调控的潜在靶点也为未来中医药干预VaD机制的研究提供新思路。

近年来中药在治疗VaD发挥主要作用,其中黄酮、皂苷、生物碱及萜类等活性成分和益肾填精、活血化瘀等中药复方可通过抑制炎症、干预氧化应激等不同途径抑制VaD中小胶质细胞焦亡,从而获得较好的治疗效果。尽管目前已证明中医药可通过抑制小胶质细胞焦亡干预VaD具有巨大潜力,但目前仍存在许多不足。首先,目前的研究主要围绕中药对VaD发展变化过程中Caspase-1依赖的经典细胞焦亡途径的干预机制,而对Caspase-4/5/11涉及的细胞焦亡方面的研究较少,其深入的机制需进一步探讨。其次,关于小胶质细胞焦亡机制的研究中有关信号转导通路、表观遗传调控机制以及小胶质细胞激活与神经元焦亡之间的稳态调控机制等方面还不够深入,因此未来的研究仍需进一步阐明这些信号通路在小胶质细胞极化和神经元焦亡之间的详细机制,并评估它们在治疗策略中的潜力,这将有助于为预防和治疗VaD提供更准确、更有效的方法和策略。

综上所述,小胶质细胞焦亡在VaD发病机制与疾病进展中起到重要作用,且其焦亡机制为中医药防治策略提供了新的视角和潜在的干预靶点,深入中药有效成分对小胶质细胞焦亡的机制研究,可为VaD的临床研究开辟了新途径,推动中医药领域防治VaD的发展。

参考文献

- [1] WOLTERS FJ, IKRAM MA. Epidemiology of vascular dementia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8): 1542–1549.
- [2] MORGAN AE, MC AULEY MT. Vascular dementia: From pathobiology to emerging perspectives[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 96: 102278.
- [3] JIA J P, WANG F, WEI C B, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1): 1–9.
- [4] MA S L, TANG NLS, WAT KHY, et al. Effect of CYP2D6 and CYP3A4 genotypes on the efficacy of cholinesterase inhibitors in southern Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2019, 34(5): 302–307.
- [5] WU Y G, SONG L J, YIN L J, et al. The effects and potential of microglial polarization and crosstalk with other cells of the central nervous system in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(5): 947–954.
- [6] TAN L L, LI M, FENG C X, et al. Role of microglial pyroptosis in hypoxic-ischemic brain damage[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2020, 22(11): 1226–1232.
- [7] LU N, CHENG W J, LIU D L, et al. NLRP3-mediated inflammation in atherosclerosis and associated therapeutics[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 823387.
- [8] ROGERS C, FERNANDES-ALNEMRI T, MAYES L, et al. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14128.
- [9] PANDEY A, LI ZY, GAUTAM M, et al. Molecular mechanisms of emerging inflammasome complexes and their activation and signaling in inflammation and pyroptosis[J]. *Immunol Rev*, 2025, 329(1): e13406.
- [10] XIONG X Y, LIU L, YANG Q W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142: 23–44.
- [11] BARRINGTON J, LEMARCHAND E, ALLAN SM. A brain in flame; do inflammasomes and pyroptosis influence stroke pathology? [J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(2): 205–212.
- [12] FANN DY, LEE SY, MANZANERO S, et al. Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(9): e790.
- [13] DING H G, LI Y, LI X S, et al. Hypercapnia promotes microglial pyroptosis via inhibiting mitophagy in hypoxemic adult rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(11): 1134–1146.
- [14] MARTÍN-SÁNCHEZ F, MARTÍNEZ-GARCÍA JJ, MUÑOZ-GARCÍA M, et al. Lytic cell death induced by melittin bypasses pyroptosis but induces NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β release[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2984.
- [15] TROTT DW, HENSON GD, HO MHT, et al. Age-related arterial immune cell infiltration in mice is attenuated by caloric restriction or voluntary exercise[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 109: 99–107.
- [16] SCHEIBLICH H, SCHLÜTTER A, GOLENBOCK DT, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in microglia: the role of ceramide[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(5): 534–550.
- [17] SWANSON KV, DENG M, TING JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477–489.
- [18] COURTOIS G, GILMORE TD. Mutations in the NF- κ B signaling pathway: implications for human disease[J]. *Oncogene*, 2006, 25(51): 6831–6843.
- [19] QIAN H, LI Q, SHI W. Hyperbaric oxygen alleviates the activation of NLRP3-inflammasomes in traumatic brain injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 3922–3928.
- [20] ZHANG Y T, YAO Z H, XIAO Y, et al. Downregulated XBP-1 rescues cerebral ischemia/reperfusion injury-induced pyroptosis via the NLRP3/caspase-1/GSDMD axis[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 8007078.
- [21] ESTERAS N, DINKOVA-KOSTOVA AT, ABRAMOV AY. Nrf2 activation in the treatment of neurodegenerative diseases: a focus on its role in mitochondrial bioenergetics and function[J]. *Biol Chem*, 2016, 397(5): 383–400.
- [22] JIN W, WANG H D, YAN W, et al. Disruption of Nrf2 enhances upregulation of nuclear factor- κ B activity, proinflammatory cytokines, and intercellular adhesion molecule-1 in the brain after traumatic brain injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 2008: 725174.
- [23] DONG R, HUANG RX, WANG JQ, et al. Effects of microglial activation and polarization on brain injury after stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 620948.
- [24] DOU F F, CHU X K, ZHANG B, et al. EriB targeted inhibition of microglia activity attenuates MPP(+)-induced DA neuron injury through the NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Brain*, 2018, 11(1): 75.
- [25] SAVINO L, DI MARCANTONIO MC, MOSCATELLO C, et al. Effects of H₂O₂ treatment combined with PI3K inhibitor and MEK inhibitor in AGS cells: oxidative stress outcomes in a model of gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 860760.
- [26] DIAO M Y, ZHU Y, YANG J, et al. Hypothermia protects neurons against ischemia/reperfusion-induced pyroptosis via m6A-mediated activation of PTEN and the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 159: 25–31.
- [27] DERETIC V, SAITOH T, AKIRA S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 722–737.
- [28] HU X Y, LI J, FU M R, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 402.
- [29] VILLARINO AV, KANNO Y, O'SHEA JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(4): 374–384.
- [30] YANG L J, LIU Y P, WANG Y Y, et al. Azeliragon ameliorates Alzheimer's disease via the Janus tyrosine kinase and signal transducer and activator of transcription signaling pathway[J]. *Clinics*, 2021, 76: e2348.
- [31] LI J X, SHUI X Y, SUN R Z, et al. Microglial phenotypic transition: signaling pathways and influencing modulators involved in regulation in central nervous system diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 736310.
- [32] MORGANTI JM, GOULDING DS, VAN ELDIK LJ. Deletion of p38 α MAPK in microglia blunts trauma-induced inflammatory responses in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 98.
- [33] LIU L M, TU W J, ZHU T, et al. IRF3 is an important molecule in the UII/UT system and mediates immune inflammatory injury in acute liver failure[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49027–49041.
- [34] HAN JE, CHOI JW. Control of JNK for an activation of NADPH oxidase in LPS-stimulated BV2 microglia[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(4): 709–715.
- [35] ZHANG W, DALLAS S, ZHANG D, et al. Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant alpha-synuclein[J]. *Glia*, 2007, 55(11): 1178–1188.
- [36] SUN B, LIU X X, PENG H, et al. Circular RNA_NLRP1 targets mouse microRNA-199b-3p to regulate apoptosis and pyroptosis of hippocampal neuron under oxygen-glucose deprivation exposure[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3455–3466.
- [37] LI Z C, PANG Y J, HOU L, et al. Exosomal OIP5-AS1 attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by negatively regulating TXNIP protein stability and inhibiting neuronal pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111310.
- [38] NAGATA K, HAMA I, KIRYU-SEO S, et al. microRNA-124 is down regulated in nerve-injured motor neurons and it potentially targets mRNAs for KLF6 and STAT3[J]. *Neuroscience*, 2014, 256: 426–432.
- [39] YANG Q, CHEN Q, ZHANG K B, et al. Sinomenine alleviates neuroinflammation in chronic cerebral hypoperfusion by promoting M2 microglial polarization and inhibiting neuronal pyroptosis via exosomal miRNA-223-3p[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2025, 13(1): 48.
- [40] SUN RT, LIAO WX, LANG T, et al. Astrocyte-derived exosomal

- miR-378a-5p mitigates cerebral ischemic neuroinflammation by modulating NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1454116.
- [41] HU Z Z, YUAN Y, ZHANG X L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced microglial pyroptosis by promoting FOXO3a-dependent mitophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6219715.
- [42] ZENG Q, ZHOU Y Q, LIANG D H, et al. Exosomes secreted from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced pyroptosis in PC12 cells by promoting AMPK-dependent autophagic flux[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 182.
- [43] 杨文涛,刘雪琴,张万宏,等. 黄芩素对创伤性脑损伤大鼠血脑屏障和神经元焦亡及NLRP3/Caspase-1信号通路的影响[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(10): 2457-2463.
- [44] KO G, KIM J, HONG Y, et al. Astragalus mongholicus and scutellaria baicalensis extracts mixture target pyroptosis in ischemic stroke via the NLRP3 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 501.
- [45] 涂舒欣,王艳,贺晓丽. 丹酚酸B-葛根素联用对氧糖剥夺/复氧损伤的SH-SY5Y神经细胞焦亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(3): 54-63.
- [46] 孙军,温昌明,张丽阳,等. 橘皮素调控PI3K/Akt信号通路介导的自噬对脑缺血/再灌注损伤大鼠神经细胞焦亡的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2024(6): 511-521.
- [47] CUI H X, CHEN J H, LI J W, et al. Protection of anthocyanin from myrica rubra against cerebral ischemia-reperfusion injury via modulation of the TLR4/NF- κ B and NLRP3 pathways[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1788.
- [48] MO Z T, ZHENG J, LIAO Y L. Icaritin inhibits the expression of IL-1 β , IL-6 and TNF- α induced by OGD/R through the IRE1/XBP1s pathway in microglia[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1473-1479.
- [49] 张欣渊,汪晨,陈洪庆,等. 4'-O-甲基补骨脂查尔酮经EPO/Nrf2/HO-1通路调节神经炎症改善血管性认知障碍的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(14): 3990-4002.
- [50] 杨治伦,陈小江,陈飞飞,等. 黄芪甲苷对小胶质细胞NLRP3/Caspase-1通路相关蛋白表达的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2023, 45(5): 451-455.
- [51] XIAO L, DAI Z W, TANG W J, et al. Astragaloside IV alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury through NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis inhibition via activating Nrf2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9925561.
- [52] 李良勇,马莉,李亚军,等. 人参皂苷Re通过调控AMPK通路介导的细胞焦亡减轻小鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(5): 844-851.
- [53] 曹娅琪,陈敏,田雅兰. 甘草酸通过抑制NLRP1依赖性神经元焦亡对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2024, 32(10): 630-636.
- [54] CHEN C, AI Q D, SHI A X, et al. Oleanolic acid and ursolic acid: therapeutic potential in neurodegenerative diseases, neuropsychiatric diseases and other brain disorders[J]. *Nutr Neurosci*, 2023, 26(5): 414-428.
- [55] CASTELLANO JM, GARCIA-RODRIGUEZ S, ESPINOSA JM, et al. Oleanolic acid exerts a neuroprotective effect against microglial cell activation by modulating cytokine release and antioxidant defense systems[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 683.
- [56] 詹鑫,李子旭,杨著,等. 黄精多糖提取物PCP1通过抑制TLR4/NLRP3通路改善大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(9): 2450-2460.
- [57] 陈应丛,王国涛,徐道剑. 青藤碱调控NLRP3/caspase-1通路抑制BV-2小胶质细胞焦亡及炎症的机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(12): 1094-1099.
- [58] YANG Z J, HUANG S Y, ZHONG K Y, et al. Betaine alleviates cognitive impairment induced by homocysteine through attenuating NLRP3-mediated microglial pyroptosis in an m(6)A-YTHDF2-dependent manner[J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 103026.
- [59] 高李,杨祎. 水苏碱调节PI3K/Akt/NF- κ B信号通路对OGD/R诱导的神经元焦亡的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2024, 31(2): 159-166.
- [60] WANG X K, ZHONG H Q, KONG X Y, et al. Artesunate alleviated hippocampal neuron pyroptosis by down-regulating NLRP3 in rats with cerebral small vessel disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(4): 160.
- [61] WANG Y, YUAN H L, SHEN D, et al. Artemisinin attenuated ischemic stroke induced pyroptosis by inhibiting ROS/TXNIP/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116894.
- [62] 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.
- [63] 薛剑,马伟,徐世一,等. 赤芍活性成分治疗中枢神经系统疾病的研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(19): 6806-6819.
- [64] 彭莹娟,李志营,孙林林,等. 赤芍总苷减轻脑缺血/再灌注模型大鼠脑损伤[J]. *基础医学与临床*, 2025, 45(1): 25-30.
- [65] ZHENG Y L, ZHANG J W, ZHAO Y, et al. Curcumin protects against cognitive impairments in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion combined with diabetes mellitus by suppressing neuroinflammation, apoptosis, and pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107422.
- [66] 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.
- [67] 张小良,高赛红,杨迎春,等. 白藜芦醇激活自噬抑制焦亡减轻脑缺血再灌注损伤[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(11): 1240-1248.
- [68] 秦灵芝,李玮,王晓娟,等. 白藜芦醇预处理减轻神经元焦亡及对神经元缺血性损伤的保护作用[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2019, 48(1): 38-41.
- [69] JIANG W, LIU Z, WU S, et al. Neuroprotection of emodin by inhibition of microglial NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(2): 48.
- [70] 刘泳,王宁宁,曾楚华,等. 天麻素通过抑制AKT/NLRP3通路改善BV-2小胶质细胞焦亡[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(10): 3238-3245.
- [71] YANG F, LI G Z, LIN B, et al. Gastrodin suppresses pyroptosis and exerts neuroprotective effect in traumatic brain injury model by inhibiting NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(2): 72.
- [72] 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.
- [73] 巩俐,刘雪梅,罗超琴,等. 基于NLRP3/ASC/Caspase-1细胞焦亡通路探讨补肾益智方改善缺血性脑卒中大鼠认知功能的作用机制[J]. *中医学报*, 2025, 40(3): 608-616.
- [74] 程炜,杨硕,何章欣,等. 基于NLRP3/Caspase-1/GSDMD通路探讨黄连解毒汤改善APP/PS1小鼠细胞焦亡、神经炎症和学习认知功能的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12): 11-19.
- [75] 陈新茹,王慧芳,周娟,等. 桃红四物汤通过抑制NLRP3/caspase-1介导的小胶质细胞焦亡减轻神经损伤的机制研究[J]. *医学研究杂志*, 2025, 54(6): 57-63.
- [76] ZHOU C, LI J X, ZHENG C X, et al. Neuroprotective effects of Jie-du-Huo-Xue decoction on microglia pyroptosis after cerebral ischemia and reperfusion—From the perspective of glial-vascular unit[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318 (Pt B): 116990.
- [77] HUANG Z W, ZHOU X, ZHANG X Q, et al. Pien-Tze-Huang, a Chinese patent formula, attenuates NLRP3 inflammasome-related neuroinflammation by enhancing autophagy via the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111814.