

天然产物调控细胞焦亡治疗脊髓损伤

张学三, 张政, 沈乐, 耿晴晴, 谭树森, 姜纯彪, 韩康

<https://doi.org/10.12307/2025.946>

投稿日期: 2024-10-21

采用日期: 2024-12-10

修回日期: 2025-01-04

在线日期: 2025-01-23

中图分类号:

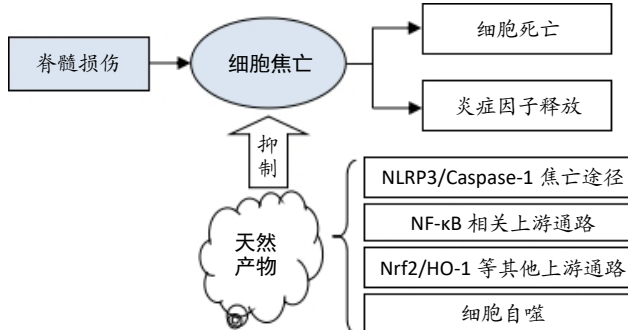
R459.9; R318; R651.2

文章编号:

2095-4344(2025)30-06520-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 天然产物调控细胞焦亡治疗脊髓损伤



文题释义:

天然产物: 是指从自然界的动物、植物和微生物等生物体中分离、提取而得到的一类有机化合物的总称, 具有多种生物活性。

细胞焦亡: 是由gasdermin蛋白家族介导并部分依赖于炎性半胱天冬蛋白酶激活的一种程序性细胞死亡方式, 表现为细胞膜成孔、细胞肿胀破裂以及细胞内容物的释放, 最终会加重炎症反应。

摘要

背景: 神经炎症是脊髓损伤后病情加重的主要原因。近年来, 细胞焦亡因显著的促炎特征而受到广泛关注。部分天然产物通过调控脊髓损伤后的细胞焦亡水平, 能显著抑制炎症反应, 改善受损的神经功能, 为脊髓损伤提供了新的治疗思路。

目的: 总结天然产物调控细胞焦亡治疗脊髓损伤的作用机制, 以期在今后脊髓损伤的治疗研究提供借鉴和参考。

方法: 以“spinal cord injury, pyroptosis, inflammasome, natural products, natural compounds, Traditional Chinese Medicine”“脊髓损伤, 细胞焦亡, 炎性小体, 天然产物, 天然化合物, 中药”为检索词, 在PubMed、Web of Science、万方、中国知网检索自建库以来至2024年9月的有关文献, 按照纳入和排除标准, 最终得到75篇相关文献。

结果与结论: ①细胞焦亡是脊髓损伤的重要促炎途径, 控制细胞焦亡是改善受损神经功能的有效方式; ②部分天然产物可以通过NLRP3/Caspase-1经典焦亡途径、核因子κB相关通路、Nrf2/HO-1等其他上游通路和自噬来调控细胞焦亡, 从而影响脊髓损伤后的组织炎症水平, 加快神经功能恢复; ③这些天然产物的抗细胞焦亡作用多依赖于NLRP3经典焦亡途径, 尚缺少关于其他焦亡途径的研究; ④该领域仍存在很多问题, 如这些天然产物目前没有相应的临床研究证据支持; ⑤天然产物在调控细胞焦亡中具有巨大的潜能, 有望成为治疗脊髓损伤的有力武器。

关键词: 天然产物; 细胞焦亡; 炎性小体; 炎症; 脊髓损伤; 继发性损伤; 神经功能; 经典途径

Natural products modulate pyroptosis for treatment of spinal cord injury

Zhang Xuesan, Zhang Zheng, Shen Le, Geng Qingqing, Tan Shusen, Lou Chunbiao, Han Kang

The 960 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Jinan 250000, Shandong Province, China

Zhang Xuesan, Attending physician, The 960 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Jinan 250000, Shandong Province, China

Corresponding author: Han Kang, Associate chief physician, Master's supervisor, The 960 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Jinan 250000, Shandong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Neuroinflammation is a major cause of exacerbation after spinal cord injury. In recent years, pyroptosis has received much attention due to its remarkable pro-inflammatory features. Some of these natural products can significantly inhibit the inflammatory response and improve the damaged nerve function by regulating the level of pyroptosis after spinal cord injury, which provides a new therapeutic idea for spinal cord injury.

OBJECTIVE: To summarize the mechanism of action of natural products in regulating pyroptosis for the treatment of spinal cord injury, with a view to providing lessons and references for future research on the treatment of spinal cord injury.

METHODS: The search terms “spinal cord injury, pyroptosis, inflammasome, natural products, natural compounds, traditional Chinese medicine” in Chinese and English were used to search for relevant literature since the establishment of the database up to September 2024 in the databases of PubMed, Web of Science, WanFang, and CNKI. According to the inclusion and exclusion criteria, 75 relevant articles were finally obtained.

中国人民解放军联勤保障部队第960医院, 山东省济南市 250000

第一作者: 张学三, 男, 1982年生, 山东省东营市人, 汉族, 主治医师, 主要从事脊柱退行性病变及骨质疏松相关研究。

通讯作者: 韩康, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军联勤保障部队第960医院, 山东省济南市 250000

<https://orcid.org/0009-0004-3384-555X> (张学三)

基金资助: 山东省自然科学基金项目(ZR2023MH206), 项目负责人: 韩康; 山东省医药卫生科技发展计划项目(202204071065),

项目负责人: 韩康

引用本文: 张学三, 张政, 沈乐, 耿晴晴, 谭树森, 姜纯彪, 韩康. 天然产物调控细胞焦亡治疗脊髓损伤[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(30):6520-6528.



RESULTS AND CONCLUSION: (1) Pyroptosis is an important pro-inflammatory pathway in spinal cord injury, and controlling pyroptosis is an effective way to improve damaged nerve function. (2) Some natural products can regulate pyroptosis via the NLRP3/Caspase-1 classical pyroptosis pathway, the NF- κ B-related pathway, other upstream pathways such as Nrf2/HO-1, and autophagy, thereby affecting the level of tissue inflammation and accelerating neurological recovery after spinal cord injury. (3) The anti-pyroptosis effects of these natural products are mostly dependent on the NLRP3 classical pyroptosis pathway, and there is a lack of studies on other pyroptosis pathways. (4) There are still many problems in this field, such as the fact that these natural products are not currently supported by evidence from appropriate clinical studies. (5) The natural product has great potential in regulating pyroptosis and is expected to be a powerful weapon in the treatment of spinal cord injury.

Key words: natural product; pyroptosis; inflammasome; inflammation; spinal cord injury; secondary injury; neurological function; classical pathway

Funding: Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2023MH206 (to HK); Shandong Province Medical and Health Science and Technology Development Program Project, No. 202204071065 (to HK)

How to cite this article: ZHANG XS, ZHANG Z, SHEN L, GENG QQ, TAN SS, LOU CB, HAN K. Natural products modulate pyroptosis for treatment of spinal cord injury. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(30):6520-6528.

0 引言 Introduction

脊髓损伤是一种严重的致残疾病，多伴有感觉和运动功能的暂时性甚至永久性丧失，不仅给个人和家庭带来了灾难性的后果，也为全球公共卫生事业增加了巨大的负担^[1]。据统计，2016年全球脊髓损伤的患病人数为2704万，当年新发患者约93.5万^[2]，到2019年时人数有所下降，分别为2064万、90.9万，但与1990年相比脊髓损伤的发生率增加了52.7%^[3]。脊髓损伤以创伤为主，跌落和交通事故是两大致伤原因^[3-4]。脊髓损伤的病理生理学是指脊髓的结构和功能完整性遭到破坏，继而出现一系列的有害事件^[5]。在临床中，脊髓损伤分为原发性和继发性损伤2个阶段，原发性损伤是由撕裂、压迫、剪切和牵拉等机械外力直接导致的^[6]，此时会引起不可逆的神经细胞损伤和组织坏死^[7]，继发性损伤是原发性损伤引发的后续反应，又称为“二次损伤”，包括缺血、出血、血脊髓屏障的破坏等^[8-9]，以及谷氨酸、活性氧、K⁺和组织蛋白酶B等促炎物质的释放^[10]。

由于原发性损伤具有不可干预性，所以脊髓损伤的治疗应侧重于对继发性损伤的处理^[9]。继发性损伤引起的炎症反应成为研究的重点，这可能与神经炎症加剧细胞死亡有关^[11]。此外，程序性细胞死亡的详细机制近年来被逐渐阐明，其中细胞焦亡是与炎症关联最密切的一种程序性细胞死亡，即促炎信号经受体识别引发炎症小体组装和下游相关蛋白切割，进而发生细胞膜成孔、细胞肿胀破裂、炎症因子释放的一连串过程^[12]。更重要的是，细胞焦亡释放的炎症因子会触发级联反应中的正反馈机制，进一步加重炎症^[13]，所以调控细胞焦亡减轻神经炎症是当前治疗脊髓损伤的新方向。

天然产物是来源于动物、植物或其他微生物中的天然化学成分，优点是成本低、不良反应少，同时又有抗炎和抗氧化等药理作用，能够有效缓解脊髓损伤后的炎症反应。然而目前天然产物经细胞焦亡途径治疗脊髓损伤的研究多局限于单个化合物的报道，缺乏系统性归纳整理。因此，作者检索自建库以来PubMed、Web of Science、万方和中国知网收录的有关天然产物调控细胞焦亡治疗脊髓损伤的相关研究，并对这些天然产物进行了详细的分类总结，以期能为脊髓损伤的临床诊治提供参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2024-09-10进行检

索。

1.1.2 检索文献时限 各数据库建库至2024年9月。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、万方和中国知网。

1.1.4 检索词 中文检索词为“脊髓损伤，细胞焦亡，炎症小体，天然产物，天然化合物，中药”；英文检索词为“spinal cord injury, pyroptosis, inflammasome, natural products, natural compounds, Traditional Chinese Medicine”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、临床试验、述评、病例报告和荟萃分析。

1.1.6 检索策略 通过上述数据库检索全文、主题词、关键词、摘要等。以PubMed数据库为例，文献检索策略见图1。

```
#1 spinal cord injury [Title/Abstract]
#2 pyroptosis [Title/Abstract]
#3 inflammasome [Title/Abstract]
#4 #2 OR #3
#5 natural products [Title/Abstract]
#6 natural compounds [Title/Abstract]
#7 Traditional Chinese Medicine [Title/Abstract]
#8 #5 OR #6 OR #7
#9 #1 AND #4
#10 #1 AND #4 AND #8
```

图1 | PubMed数据库文献检索策略

1.1.7 检索文献量 初步检索到文献1171篇。

1.2 纳入标准 ①天然产物调控细胞焦亡治疗脊髓损伤的相关研究；②采用随机对照试验、临床前研究和动物实验等科学设计，具有较高的可靠性和可信度的文献；③同一领域选择最新或在权威杂志发表的文献。

1.3 排除标准 ①与该综述关系不密切的文献；②重复性研究的文献；③会议论文及短篇报道。

1.4 资料整合 共检索到1171篇相关文献，阅读文献标题、摘要及全文内容，按照纳入、排除标准进行筛选，最终纳入75篇相关文献，其中中文文献3篇，英文文献72篇。文献检索流程见图2。

2 结果 Results

2.1 细胞焦亡

2.1.1 细胞焦亡在脊髓损伤中应用的研究历程 细胞焦亡的历史可追溯至20世纪90年代，此时仍以“凋亡”代指^[14-15]。2001年，COOKSON等^[16]明确了“焦亡(Pyroptosis)”的

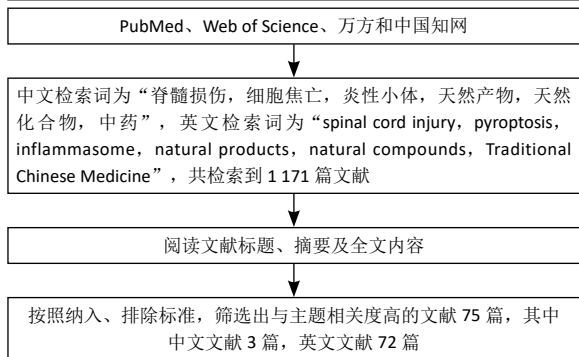
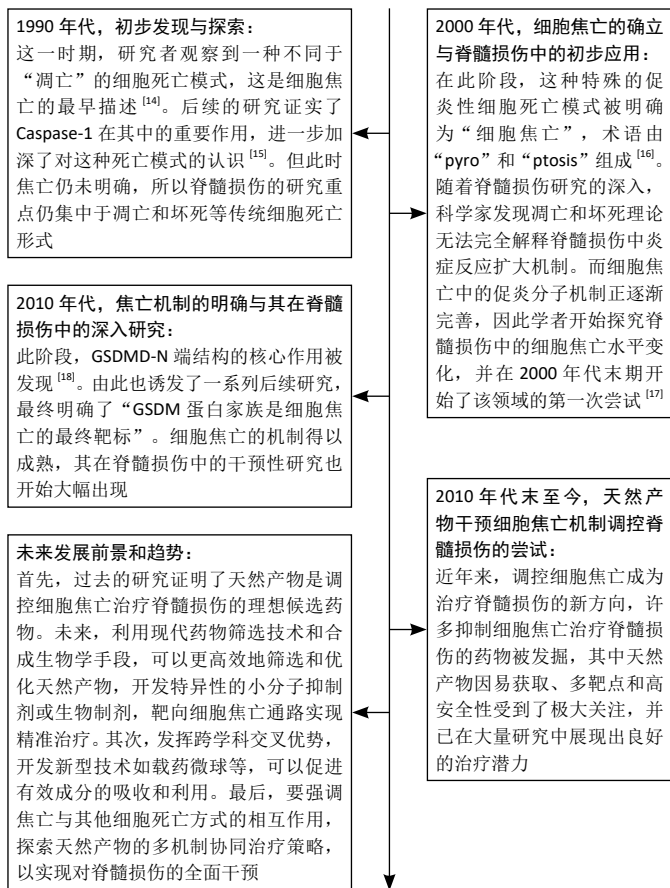


图2 | 文献筛选流程图

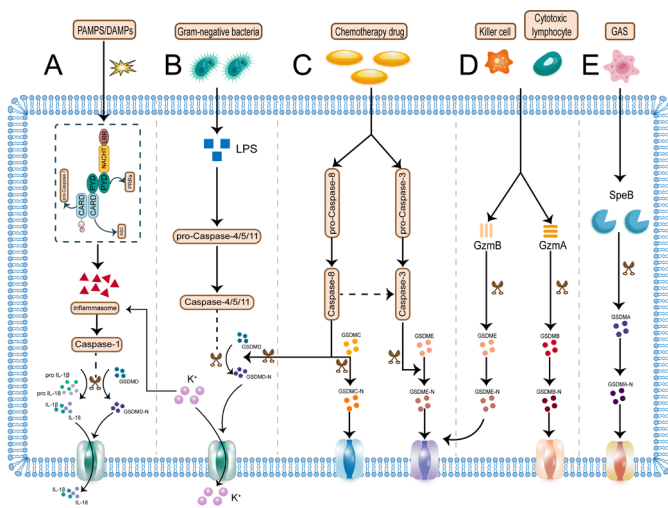
定义，并以此来表征促炎性程序性细胞死亡。而脊髓损伤中的细胞焦亡研究起步较晚，最早可追溯至2000年代末^[17]，且由于焦亡的机制尚未明了，所以相关研究多局限于机制探索。直到SHI等^[18]发现了Gasdermin D (GSDMD)切割产生的N端结构域在细胞焦亡中的核心作用后，焦亡的机制才逐步得到明确。至此，细胞焦亡从机制探索开始转向干预研究，为脊髓损伤的治疗开辟了全新领域。在近几年来，许多抑制焦亡治疗脊髓损伤的药物被发掘，其中天然产物因抗炎、抗氧化、多靶点和高安全性受到了极大的关注，并在脊髓损伤中展现出良好的治疗潜力。见图3。



图注：Caspase-1为半胱天冬蛋白酶1；pyro和ptosis是细胞焦亡(pyroptosis)的组成词根；GSDM为细胞焦亡的执行蛋白家族。

图3 | 细胞焦亡在脊髓损伤中应用的研究历程

2.1.2 细胞焦亡的通路机制 焦亡具有细胞膜成孔特性，直径10-16 nm的裂孔可使胞内的炎症因子流出、胞外的水流入，最终引发细胞破裂，使内容物完全释放^[19]。焦亡的途径主要有3条，包括与Caspase-1相关的经典途径，与Caspase-4/5/11相关的非经典途径以及由Caspase-3/8、颗粒酶A/B、链球菌致热外毒素B(streptococcal pyrogenic exotoxin B, SpeB)诱发的其他途径^[12]。细胞焦亡机制见图4。在经典途径中，炎性小体由模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-related speck-like protein, ASC)和pro-Caspase-1组成^[20]。PRRs是炎性小体的受体，作为传感器用来识别病原相关分子模式和损伤相关分子模式^[21]。PRRs包括NOD样受体(the NOD-like receptors, NLR)家族(如NLRP1、NLRP3、NLRC4)、AIM2和PYRIN几种^[20, 22]。PRRs的类型决定了炎性小体的命名，如NLRP3炎性小体。在结构上，PRRs由pyrin结构域(PYD)、核苷酸结合和寡聚结构域(NACHT)以及富亮氨酸重复序列(LRR)组成，其中LRR在识别刺激信号中发挥核心作用^[22]。此外，接头蛋白ASC包含一个PYD和一个半胱天冬蛋白酶激活招募结构域(CARD)，通过PYD-PYD和CARD-CARD来招募PRRs和pro-Caspase-1。需要强调的是，NLR家族中的NLRP1、NLRC4可以不经ASC的间接作用，直接使用其自身的CARD与pro-Caspase-1发生耦合^[23-24]。炎性小体组装完成后会激活下游的效应蛋白Caspase-1，Caspase-1一方面可以切割GSDMD释放出C端和N端，其中N端可以募集到细胞膜内形成跨膜孔隙，另一方面Caspase-1能把白细胞介素1 β /18前体切割成具有活性的白细胞介素1 β /18，并经膜孔分泌到胞外。



图注：图A为细胞焦亡的经典途径；B为细胞焦亡的非经典途径；C-E为细胞焦亡的其他途径。PAMPs: 病原相关分子模式；DAMPs: 损伤相关分子模式；Gram-negative bacteria: 革兰阴性菌；Chemotherapy drug: 化疗药物；Killer cell: 杀伤细胞；Cytotoxic lymphocyte: 细胞毒性淋巴细胞；GAS: 化脓性链球菌；LPS: 脂多糖；GzmA/B: 颗粒酶A/B；SpeB: 链球菌致热外毒素B；pro-Caspase-1/3/4/5/8/11: 半胱天冬蛋白酶Caspase-1/3/4/5/8/11的前体；ASC: 凋亡相关斑点样蛋白；PRRs: 模式识别受体；PYD: pyrin结构域；NACHT: 核苷酸结合和寡聚结构域；LRR: 富亮氨酸重复序列；CARD: 半胱天冬蛋白酶激活招募结构域；inflammasome: 炎性小体；pro-IL-1 β /18: 白细胞介素1 β /18的前体；GSDMA/B/C/D/E-N: GSDMA/B/C/D/E蛋白的N端；K⁺为钾离子。

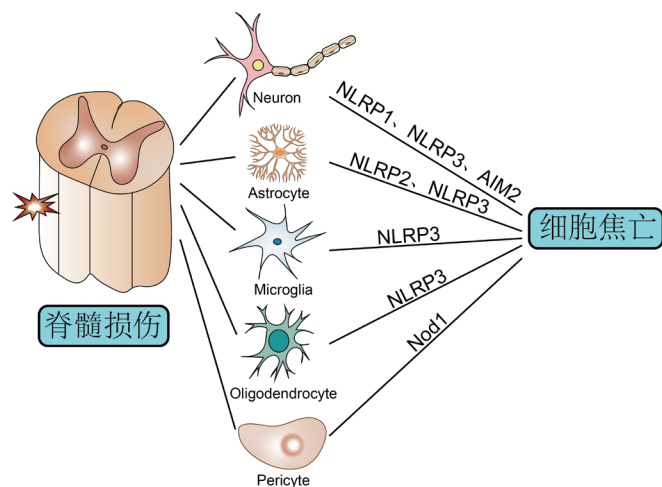
图4 | 细胞焦亡机制图

在非经典途径中,革兰阴性菌外膜中的脂多糖成分会刺激并激活来自人的 Caspase-4/5 和来自鼠的 Caspase-11^[25]。具体来说, pro-Caspase-4/5/11 经其 CARD 结构域识别到胞质内的脂多糖后活化为成熟的 Caspase-4/5/11 并切割 GSDMD 分离出 N 端,进而导致细胞膜完整性丧失^[26]。应注意的是, Caspase-4/5/11 本身不能直接处理白细胞介素 1 β /18 前体,白细胞介素 1 β /18 的成熟分泌依赖于 NLRP3/Caspase-1 轴来完成^[10],这一过程可能与 K⁺ 外排有关^[27]。

在其他途径中,化疗药物刺激下 Caspase-3/8 可分别促进 GSDME/GSDMC 分解出各自的 N 端,这些 N 端具有与 GSDMD-N 端相似的细胞膜成孔活性,从而引发焦亡^[28-29]。值得一提的是, Caspase-8 还能直接切割 GSDMD 或经 Caspase-3 间接激活 GSDME 导致焦亡^[30-31]。而颗粒酶 A/B 则是依赖于对 GSMDDB 和 GSDME 的激活来诱发焦亡^[32-33]。此外, SpeB 可激活 GSDMA,释放的 GSDMA-N 端同样可以插入细胞膜引发细胞焦亡^[34]。

2.2 细胞焦亡与脊髓损伤 脊髓二次损伤会引起活性氧、K⁺ 和组织蛋白酶 B 等多种物质的释放,这些物质往往具有很强的促炎活性,导致脊髓炎症扩大,向更高的节段扩展,这也是病情加重的主要原因。近年来,随着对程序性细胞死亡研究的深入,越来越多的科学家关注到细胞焦亡这一促炎性裂解性程序性细胞死亡形式。最近的研究不仅证实了脊髓损伤后细胞焦亡通路的激活^[35],还发现了细胞焦亡是调控脊髓损伤后炎症反应的有效手段^[36-37]。脊髓中的细胞主要有小胶质细胞、神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞和周细胞,几乎每种细胞都被证实了焦亡的发生^[10]。其中,小胶质细胞的焦亡激活以 NLRP3 炎性小体的表达途径为主^[38]。XU 等^[35]和 WANG 等^[39]分别在脊髓损伤小鼠模型中发现 NLRP3 所引起的细胞焦亡主要发生在小胶质细胞中,还证实了胞外-5'-核苷酸酶(CD73)和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)能通过不同的信号通路实现对细胞焦亡的控制。LIU 等^[36]在实验中验证了脊髓损伤后小胶质细胞的活化,并阐明了高级氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPPs)诱导 BV2 小胶质细胞焦亡的相关途径。而在另一项相关研究中,核因子红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)能与 microRNA-146a 启动子结合并将其激活,利用 microRNA-146a 对 GSDMD 的靶向抑制作用来抑制小胶质细胞焦亡^[40]。由此可见,脊髓损伤后的小胶质细胞存在广泛的细胞焦亡激活,通过对相关通路的研究为脊髓损伤的治疗提供了新的靶点选择。此外,细胞焦亡也是脊髓损伤后神经元丢失的主要原因。神经元中的细胞焦亡模式依赖 NLRP1、NLRP3 和 AIM2 炎性小体途径^[10]。一项大鼠颈椎脊髓损伤的实验证实了在损伤 6 h 后神经元中的 NLRP1 和 ASC 表达显著增加^[17]。LIN 等^[41]发现了脊髓损伤后神经元中 NLRP1 和血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达增强,并在体外实验中观察到 HO-1 可通过抑制 NLRP1 表达来保护神经元免于死亡。NLRP3 炎性小体在细胞焦亡中极为关键,通过抑制 NLRP3 蛋白组装同样能减少神经元焦亡^[42]。星形胶质细胞的焦

亡以 NLRP2 炎性小体途径为主,其中 P2X7 受体和泛连接蛋白 1 在 NLRP2 的激活中起到重要作用^[43]。最近的生信学研究还发现 NLRP3 炎性小体介导的焦亡相关基因在星形胶质细胞中高度表达,同时观察到促红细胞生成素可以在体内外减少星形胶质细胞焦亡^[44]。另外,少突胶质细胞与小胶质细胞类似,其焦亡激活同样以 NLRP3 炎性小体途径为主^[45]。令人惊讶的是,这两类细胞的 NLRP3 相关焦亡过程都可被雌二醇缓解^[46]。周细胞是血脊髓屏障的重要结构。研究发现周细胞焦亡与核苷酸寡聚化结构域 1 非典型途径激活有关,这一过程可被骨髓间充质干细胞衍生的外泌体所逆转^[8]。目前来看,关于周细胞的焦亡机制仍缺乏经典途径的报道,需要对该方向进一步拓展探索。综上所述,脊髓损伤后脊髓中的多种细胞均表现出细胞焦亡通路的激活,这说明细胞焦亡可调控脊髓损伤的炎症程度,无疑是治疗脊髓损伤的新途径。细胞焦亡与脊髓损伤的关系见图 5。



图注: Neuron 为神经元, Astrocyte 为星形胶质细胞, Microglia 为小胶质细胞, Oligodendrocyte 为少突胶质细胞, Pericyte 为周细胞; NLRP1、NLRP2、NLRP3、Nod1、AIM2 为炎性小体。

图 5 | 细胞焦亡与脊髓损伤

2.3 天然产物调控细胞焦亡治疗脊髓损伤的研究

2.3.1 天然产物抑制 NLRP3/Caspase-1 经典焦亡途径治疗脊髓损伤 NLRP3 炎性小体所介导的细胞焦亡是目前研究最广泛、最深入的焦亡途径。脊髓损伤后的多种损伤相关分子模式和病原相关分子模式会被 NLRP3 蛋白感知,激活炎性小体组装,形成 NLRP3/ASC/Pro-Caspase-1 蛋白复合物,活化的 Caspase-1 会发挥切割作用,形成 GSDMD-N 端并募集到细胞膜中形成裂孔,诱发细胞焦亡。天然产物是一种新兴的优势药用化合物,越来越多的研究为其调控细胞焦亡治疗脊髓损伤提供了可靠的证据。提取自蜘蛛香的环烯醚萜类成分具有明确的神经保护作用,能调控 NLRP3/Caspase-1 通路来抑制焦亡,减少脊髓损伤大鼠受损组织中的白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 分泌,减轻神经炎症,从而修复受损的功能^[47]。甘草甜素是从中草药甘草根中提取的主要成分,它同样可以抑制脊髓损伤大鼠 NLRP3、ASC、Caspase-1 以及白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 的表达,从而减少脊髓中的细胞焦亡^[48]。

此外,该团队还观察到甘草甜素可以减少 M1 型小胶质细胞极化而增加 M2 型小胶质细胞极化,这能更好地发挥抗炎作用,加强神经保护。青藤碱是从青风藤中提取出的生物碱,具有抗炎和免疫抑制功能^[49]。在体外细胞实验中,氧糖剥夺/复糖复氧模型诱导的 BV2 小胶质细胞的乳酸脱氢酶释放量及碘化丙啶染色阳性细胞数显著提升,即细胞焦亡被激活,而给予青藤碱后降低了 NLRP3/Caspase-1 的磷酸化水平,也就是抑制了 BV2 细胞的焦亡,从而减少炎症刺激^[50]。简而言之,天然产物在直接抑制 NLRP3/Caspase-1 经典焦亡途径治疗脊髓损伤中表现出显著的优势,无疑是今后研究的热门方向。但众所周知,细胞死亡是一个极为复杂的过程,其他对细胞焦亡有影响的通路也不容忽视,所以作者在下文中对影响脊髓损伤中细胞焦亡的有关通路进行了提取、筛选和总结。

2.3.2 天然产物调控核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) 相关通路抑制细胞焦亡治疗脊髓损伤 NF- κ B 是典型的促炎信号通路,在细胞炎症反应中起到关键性作用。在另一方面,NF- κ B 也是 NLRP3 和白细胞介素 1β 等物质激活的关键上游要素,后者的转录受到 NF- κ B 通路的调控^[51]。更深入的研究还发现细胞焦亡的关键执行者 GSDMD 蛋白也被 NF- κ B 所影响^[52]。总的来说,NF- κ B 除了能影响炎症反应的发生,还能作用于细胞焦亡途径的多种相关蛋白,是调控细胞焦亡的关键因子。

越来越多的研究证实 NF- κ B 相关通路在天然产物调控脊髓损伤后的细胞焦亡水平方面展现出巨大的潜力。羽扇豆酮是天然三萜类化学成分,具有良好的抗炎活性,广泛分布在多种植物中^[53]。脊髓损伤体内外实验显示,NF- κ B 通路中的关键蛋白 p65 过表达能促进 NLRP3 的表达,增加碘化丙啶阳性细胞数量,提高乳酸脱氢酶、白细胞介素 1β 、白细胞介素 18 水平,而羽扇豆酮的参与可以逆转 p65 的上述影响,说明羽扇豆酮可经 NF- κ B 通路控制细胞焦亡和神经炎症^[54]。此外,羽扇豆酮还能促进小胶质细胞从 M1 促炎表型向 M2 抗炎表型转变,更好地改善神经功能。与其相似的是丹皮酚,中药牡丹根提取物中的主要活性成分。最近的研究结果表明丹皮酚不仅能有效降低脊髓损伤后大鼠的脊髓水分含量,减轻对脊髓结构的损害,还可通过 TLR4/髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/NF- κ B 相关通路促进小胶质细胞 M2 型极化,缓解 NLRP3 炎性小体的激活和细胞焦亡,减少白细胞介素 1β 、白细胞介素 18 的分泌^[55]。再就是鹰嘴豆芽素 A,一种具有雌激素作用的天然化合物,富含在豆科植物中。Li 等^[56] 研究证实了鹰嘴豆芽素 A 可缓解 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路引起的细胞焦亡和炎症反应,并且能激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制脊髓损伤大鼠的氧化应激,同时还肯定了自噬激活在脊髓损伤后抑制细胞焦亡中的重要性。山奈酚也是一种黄酮类化合物,广泛存在于茶、羽衣甘蓝和西蓝花等种植物中,具有抗炎和抗氧化特性。Liu 等^[57] 发现山奈酚能够抑制脊髓损伤后小胶质细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 和 GSDMD 蛋白水平。换句话说,山奈酚可以抑制 NLRP3 经典焦亡通路。同时,该团队还观察到山奈酚减少了人核因子 κ B 抑制蛋

白 α 的降解和磷酸化从而抑制了 p65 亚基的核易位,最终缓解了 NF- κ B 通路对神经炎症的激活。但是该研究存在设计缺陷,实验中缺少了对 NF- κ B 和 NLRP3 相关性的验证。除了以上天然产物外,白藜芦醇苷^[58]、枸杞糖肽^[59]、雷公藤红素均可通过抑制 NF- κ B/NLRP3 相关通路改善脊髓损伤的炎症微环境并促进脊髓修复^[60],在此不多赘述。

综上所述,虽然天然产物在抑制脊髓损伤后细胞焦亡和炎症反应方面具有巨大的潜在价值,通过对 NF- κ B 炎性通路的控制也可以有效减少细胞焦亡的激活,但实验设计方面仍存在很多共性的问题,比如实验细胞多为小胶质细胞和神经元,对其他细胞类型的研究欠缺明显;再就是天然产物对细胞焦亡的影响局限于 NLRP3 经典途径,缺乏对非经典途径和 NLRP1 等其他经典途径的研究,这都是目前存在的问题,需要更多的研究补充完善。

2.3.3 天然产物经其他信号通路抑制细胞焦亡治疗脊髓损伤 Nrf2 是抗氧化反应的关键转录因子。正常情况下,Nrf2 与其抑制蛋白结合而稳定存在于细胞质中,当出现氧化应激和炎症刺激时 Nrf2 会与其抑制蛋白分离而转移到细胞核中,促进下游的抗氧化相关基因表达,其转录产物主要有 HO-1、过氧化氢酶等^[61]。研究表明 Nrf2/HO-1 通路在脊髓损伤中的潜在治疗作用^[56]。橙皮素是来源于柑橘类水果的一种黄酮类天然化合物。在大鼠 C₅ 颈髓损伤的体内模型和脂多糖 + 三磷酸腺苷(ATP) 诱导的体外小胶质细胞模型中,橙皮素显著增加了 HO-1 蛋白水平,同时显著降低了 ASC、NLRP3、Caspase-P10、GSDMD-N 和白细胞介素 1β 的蛋白表达,然而这一系列趋势在 Nrf2 沉默后出现了逆转,这表明橙皮素是通过 Nrf2/HO-1 通路抑制了 NLRP3 焦亡途径的活化,减轻了神经炎症^[62]。乙酰基 -11- 酮基 - β - 乳香酸是从乳香的药用树脂中提取得到的。在脂多糖 + ATP 建立的神经元损伤模型中,乙酰基 -11- 酮基 - β - 乳香酸能减少细胞乳酸脱氢酶的释放,减轻线粒体损伤和活性氧水平,而 Nrf2 抑制剂的加入同样逆转了上述趋势,也就是说乙酰基 -11- 酮基 - β - 乳香酸通过激活 Nrf2 通路缓解了线粒体损伤和活性氧的不利效应,进而抑制了活性氧引起的焦亡启动^[63]。

除了 Nrf2 的抗氧化通路之外,叉头框蛋白 O3a (forkhead box protein O3, FoxO3a)/ 硫氧还原蛋白结合蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 通路和磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/ 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路也在抗细胞焦亡治疗脊髓损伤中发挥了不可或缺的作用。左洁仪等^[64] 研究证实了槲皮素可以通过抑制 FoxO3a 的降解来激活 FoxO3a/TXNIP 通路,以此增加神经细胞的活力,抑制细胞焦亡。而 HU 等^[65] 则在一系列实验中验证了天然化合物紫杉醇对脊髓损伤后神经炎症和小胶质细胞焦亡的抑制是通过 PI3K/AKT 通路来完成的。此外,特别值得一提的是提取自中国喜树的喜树碱。在神经退行性疾病的研究中,喜树碱能减少神经元的丢失,改善小鼠的运动表现,通过激活 AKT/Nrf2/HO-1 通路和抑制 NF- κ B 通路促进小胶质细胞向 M2 抗炎表型的转化,抑制神经炎症^[66]。而在脊髓损伤模型的研究中,喜树碱作为拓扑异构酶 1 的抑制剂,通过对拓扑

异构酶 1 的抑制作用产生与其他天然产物类似的减轻焦亡的效应^[67]。喜树碱是否能经其他通路抑制脊髓损伤后的细胞焦亡是亟需实验验证的新方向。

综上,在脊髓损伤的研究中,天然产物调节细胞焦亡水平的多条上游通路引起了学者的重视,并在相应的动物、细胞实验中得到了阐明。但目前所报道的通路仍然较少,对其他相关通路的验证将是后续研究的重点方向。另外,尚未见有关非经典焦亡途径的上游通路的研究,在此方面的探索仍属空白。

2.3.4 天然产物调控自噬抑制细胞焦亡治疗脊髓损伤 自噬作为一种细胞内降解系统,通过将受损的细胞器和蛋白质等细胞成分输送到溶酶体中进行降解和循环来实现细胞内环境的稳态^[68]。细胞自噬和焦亡在损伤脊髓组织中有着广泛而复杂的交互串联。例如,脊髓损伤的继发损伤与线粒体受损和大量活性氧的生成密切相关^[69]。而上调自噬通量可以降解受损的线粒体,减少活性氧的产生,间接通过抑制 NF- κ B 通路来减少 NLRP3 炎性小体的激活,最终减少白细胞介素 1 β 等炎症物质的释放。自噬还可以直接降解 NLRP3 和 ASC 等成分以及磷酸化炎性小体来影响焦亡^[70]。总之,自噬会影响到受损脊髓细胞中的焦亡有关成分,继而影响焦亡的发生。

近年来,天然产物通过控制自噬途径来改善脊髓损伤后的细胞焦亡水平得到了广泛关注。桦木酸是一种天然的五环三萜类化合物,主要从白桦树的树皮中提取而来。来源于 MITF-TFE 家族的转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)是自噬和溶酶体生物发生的中心调节因子。桦木酸能增加 5' 磷酸腺苷激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)的磷酸化并抑制哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)磷酸化,引起 TFEB 核易位而增加其表达,而在给予 AMPK 阻滞剂后不仅改变了三者的表达水平,还抑制了多个线粒体自噬相关蛋白的表达,增加了 Caspase-1、NLRP3 和 GSDMD 等焦亡有关蛋白的产生,这说明桦木酸能经 AMPK/mTOR/TFEB 通路增强线粒体自噬,从而减少活性氧积累,抑制细胞焦亡的发生,显著促进了脊髓损伤的恢复^[71]。人参皂苷 Rh2 是红参中的一种化合物,具有神经保护作用^[72]。LIU 等^[73]研究发现人参皂苷 Rh2 在脊髓损伤后同样可经 TFEB 核易位来增加自噬通量,从而达到抑制焦亡、实现神经保护的作用。在自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤的作用下,焦亡的抑制和运动功能的恢复也会被部分逆转。此外,他们利用网络药理学和分子对接技术推测出表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/MAPK 为 TFEB 的上游通路,并在后续实验中利用 EGFR 激活剂部分逆转了 TFEB 的表达,证实了人参皂苷 Rh2 可通过 EGFR/MAPK/TFEB 通路来调节自噬和细胞焦亡的发生,进而促进脊髓损伤后的功能恢复,但人参皂苷 Rh2 是否通过其他途径控制 TFEB 核易位并未做进一步研究。黄芩素来源于中草药黄芩的根部,是一种天然生物类黄酮。WU 等^[74]在脊髓缺血再灌注损伤的相关研究中发现黄芩素能增强神经元自噬,抑制细胞焦亡和内质网应激引起的细胞凋亡,表现出优秀

的神经保护作用,而在给予 3-甲基腺嘌呤抑制自噬后这些变化被显著抵消,这进一步提示了黄芩素抑制神经元焦亡和凋亡的作用是通过上调自噬水平来实现的,但该实验并未释明确切的调控通路,这应是后续研究补充完善的重点。在该团队的另一项研究中,他们还观察到源自黑胡椒等香料中的天然化合物胡椒碱在脊髓损伤中表现出与黄芩素极为相似的作用,即胡椒碱能增强脊髓损伤后神经元的自噬,抑制细胞焦亡和氧化应激,减轻炎症,促进脊髓功能恢复,但这些效应在给予自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤后同样会发生逆转^[75]。类似的是,该研究也没有说明具体的通路机制,而且研究设计缺乏阳性对照。

经过以上讨论,可以肯定的是多种天然产物能在脊髓损伤后通过上调自噬通量实现对细胞内焦亡激活相关因子的降解,从而减弱细胞焦亡,改善脊髓功能。但目前天然产物通过激活自噬抑制脊髓损伤后细胞焦亡水平的研究还处于初级阶段,未来应着重筛选具有更强自噬激活作用的天然产物,并探究其对脊髓损伤后细胞焦亡的作用机制。

调控脊髓损伤后细胞焦亡的天然产物及其相关机制汇总见表 1。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 近年来,伴随着程序性细胞死亡模式的完善和发展,已有不少研究聚焦于天然产物对细胞焦亡的调控作用。其中,某些天然产物可以通过调控相关信号通路,抑制细胞焦亡的发生,从而减轻脊髓损伤后的炎症反应和组织损伤,为脊髓损伤的治疗提供了新的思路和方法。但是,目前该领域仍存在一些问题。例如,当下的研究都局限于 NLRP3/Caspase-1 经典焦亡途径,缺少关于其他焦亡途径的研究。另外,细胞焦亡的上游信号通路未阐释清楚,并且部分实验设计不严谨,缺少细胞焦亡与信号通路之间的关系论证。已有的研究结果多基于大小鼠动物实验模型和体外细胞实验模型,缺少高质量临床证据的支持,无法肯定天然产物在人体中的疗效和安全性。更进一步来讲,即使存在高质量循证学临床证据的支持,而实际临床中的脊髓损伤患者通常接受多种药物的治疗,其他药物对天然产物的吸收、利用和转化的影响更需深度探究,以免产生不良后果。除此以外,不同的信号通路之间和不同的程序性细胞死亡形式之间存在极为复杂的串扰,何种通路在脊髓损伤中起到关键作用,患者的个体化差异,以及天然产物的分离纯化和生物利用度等等,这都是下面面临的困难。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 此综述整理了该领域的最新研究进展,包括最新的细胞焦亡机制理论、细胞焦亡与脊髓损伤的内在联系以及天然产物在其中的治疗作用,能够更全面、更准确地反映当下的研究动态和趋势。此外,既往的文献多局限于单个天然产物调控细胞焦亡治疗脊髓损伤的报道,该文章将有关的天然产物进行了整理汇总,但该文章不是单纯的罗列文献,还包含对相关内容的深入分析、探讨和理解,作者总结认为天然产

表 1 | 调控脊髓损伤后细胞焦亡的天然产物及其相关机制汇总

作用途径	天然产物	剂量	体内 / 体外实验模型	样本量	具体机制	结果
抑制 NLRP3/Caspase-1 经典焦亡途径	蜘蛛香环烯醚萜类 ^[47]	10 mg/kg	大鼠 T ₁₀ 脊髓损伤	24 只	NLRP3/Caspase-1 通路	抑制脊髓损伤后神经细胞焦亡, 减轻炎症, 发挥神经保护作用
	甘草甜素 ^[48] 青藤碱 ^[50]	50 mg/kg 20 μmol/L	大鼠 T ₉ -T ₁₀ 脊髓损伤 BV-2 小胶质细胞	76 只 -	NLRP3 炎性小体焦亡通路 NLRP3/Caspase-1 通路	促进功能恢复, 抑制炎症反应, 加强神经保护 下调 NLRP3/Caspase-1 通路磷酸化水平, 抑制细胞焦亡及炎症反应
调控 NF-κB 相关通路抑制细胞焦亡	羽扇豆酮 ^[54]	8 mg/kg、 20 μmol/L	小鼠 T ₁₀ 脊髓损伤 / BV-2 小胶质细胞	80 只	NF-κB 通路 → NLRP3	抑制神经炎症, 改善局部炎症微环境, 防止脊髓损伤
	丹皮酚 ^[55]	60 mg/kg、 15 μmol/L	大鼠 T ₉ 脊髓损伤 / BV-2 小胶质细胞	48 只	TLR4/MyD88/NF-κB 和焦亡信号通路	促进运动功能恢复, 减少脊髓空洞, 抑制神经炎症和氧化应激, 减轻细胞焦亡
	鹰嘴豆芽素 A ^[56]	40 mg/kg	大鼠 T ₁₀ 脊髓损伤	40 只	TLR4/NF-κB、Nrf2/HO-1、自噬和焦亡通路	缓解脊髓神经元损伤, 改善后肢运动功能, 抑制了脊髓水肿、炎症和氧化应激
	山奈酚 ^[57] 白藜芦醇苷 ^[58]	100 mg/kg、 0, 25, 50, 100 μmol/L 20, 40 mg/kg、 1, 2, 4 μmol/L	大鼠 C ₆ 脊髓损伤 / BV-2 小胶质细胞 大鼠 T ₈ 脊髓损伤 / BV-2 小胶质细胞	48 只 176 只	MAPKs/NF-κB 和焦亡信号通路 NF-κB 通路 → NLRP3	减少氧化应激和炎症反应, 促进后肢运动功能的恢复并改善脊髓组织损伤 改善运动功能障碍, 减轻神经炎症, 抑制一氧化氮的产生, 发挥神经保护作用
抑制细胞焦亡	枸杞糖肽 ^[59]	50 mg/kg、 100 μg/mL	大鼠 T ₁₂ 脊髓损伤 / RM 小胶质细胞	45 只	MAPKs/NF-κB 和焦亡信号通路	改善脊髓损伤后的炎症微环境, 促进神经修复和运行功能恢复
	雷公藤红素 ^[60]	1 mg/kg、 50, 100, 200 mmol/L	大鼠 T ₉ -T ₁₀ 脊髓损伤 / BV-2 小胶质细胞	72 只	NF-κB 通路 → NLRP3	减轻脊髓损伤后的炎症反应和空洞面积, 减少神经元丢失, 促进后肢运动功能恢复
调控其他信号通路	橙皮素 ^[62]	25, 50, 100 mg/kg、 10, 20, 50 μmol/L	大鼠 C ₆ 脊髓损伤 / BV-2 小胶质细胞	84 只	Nrf2/HO-1 通路 → NLRP3	减轻氧化应激和神经炎症来保护神经组织
抑制细胞焦亡	乙酰基-11-酮基-β-乳香酸 ^[63]	20 mg/kg、 2.5 μmol/L	大鼠 T ₆ -T ₇ 脊髓损伤 / 原代神经元	40 只	Nrf2/ROS 通路 → NLRP3	抑制细胞焦亡, 减轻炎症因子的释放, 保护脊髓神经元
	槲皮素 ^[64]	6.2, 12.5, 25 μmol/L	PC-12 神经细胞株	-	FoxO3a/TXNIP 通路	增加神经细胞活力, 抑制细胞焦亡
	紫杉醇 ^[65]	20 mg/kg、 25, 50, 75 μmol/L	大鼠 T ₉ 脊髓损伤 / BV-2 细胞和 PC-12 细胞共培养	24 只	PI3K/AKT 通路	减轻氧化应激和神经炎症, 促进轴突再生和神经功能恢复
	喜树碱 ^[67]	7.5 mg/kg、 0.1 μmol/L	小鼠 T ₁₀ -T ₁₁ 脊髓损伤 / 原代神经元	-	Top1	降低炎症因子水平, 减少神经元丢失, 促进功能恢复
调控自噬抑制细胞焦亡	梓木酸 ^[71]	20 mg/kg	小鼠 T ₁₁ -T ₁₂ 脊髓损伤	105 只	AMPK/mTOR/TFEB 通路	增强线粒体自噬, 减少活性氧积累, 抑制细胞焦亡, 促进功能恢复
抑制细胞焦亡	人参皂苷 Rh2 ^[73]	30 mg/kg	小鼠 T ₉ -T ₁₀ 脊髓损伤	435 只	EGFR/MAPK/TFEB 通路	增强细胞自噬, 抑制细胞焦亡, 促进脊髓损伤后运动功能恢复
	黄芩素 ^[74]	100 mg/kg	阻断小鼠主动脉弓造成脊髓缺血模型	55 只	-	增强自噬抑制了细胞焦亡和内质网应激介导的细胞凋亡, 促进功能恢复
	胡椒碱 ^[75]	10 mg/kg	小鼠 T ₈ 脊髓损伤	120 只	-	激活自噬而抑制炎症、氧化应激和细胞焦亡, 促进功能恢复

表注: “-”为未提及, NF-κB 为核因子 κB, TLR4 为 Toll 样受体 4, Nrf2 为核因子红蛋白 2 相关因子 2, HO-1 为血红素加氧酶 1, MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶, ROS 为活性氧, FoxO3a 为叉头框蛋白 O3a, TXNIP 为硫氧还原蛋白结合蛋白, PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶, AKT 为蛋白激酶 B, Top1 为拓扑异构酶 1, AMPK 为 5' 磷酸腺苷激活蛋白激酶, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶点, TFEB 为转录因子 EB, EGFR 为表皮生长因子受体。

物可以经 NLRP3/Caspase-1 经典焦亡途径、NF-κB 有关通路、Nrf2/HO-1 等其他通路以及自噬共 4 个方面控制焦亡水平来减轻脊髓损伤, 展现了天然产物的广阔应用前景。

3.3 综述的局限性 该文章重点强调了天然产物通过 4 种不同的调控途径来改善脊髓损伤后的细胞焦亡水平, 主要包括 NLRP3/Caspase-1 经典焦亡途径、NF-κB 相关通路、Nrf2/HO-1 等其他通路以及自噬通路, 对其他有关机制未做介绍。文中仅涵盖了与天然产物相关的细胞焦亡上游通路, 未纳入其他的焦亡上游通路机制。此外, 未对不同动物模型和不同细胞模型的研究结果差异进行总结分析和鉴别。由于篇幅的限制, 很难保证一些重要的研究成果不被遗漏。

3.4 综述的重要意义 在脊髓损伤的治疗中, 传统的治疗方法往往难以取得满意的疗效, 因此, 寻找新的治疗策略显得尤为重要。该文章详细综述了细胞焦亡理论以及细胞焦亡在脊髓损伤中的作用机制, 并将具有相关治疗作用的天然产物进行了归纳整理和分析探讨。天然产物能经过多种途径对细胞焦亡形成有效的抑制, 缓解了继发性损伤所引起的神经炎症和细胞死亡, 有助于恢复受损的脊髓功能。该文章不仅为理解脊髓损伤的炎症机制提

供了新的视角, 还为开发新型治疗药物提供了理论依据。通过深入研究天然产物对细胞焦亡的调控机制, 有望发现更多具有治疗潜力的药物, 以期为脊髓损伤患者带来新的治疗希望。

作者贡献: 张学三负责文章构思和论文写作, 张政和沈乐负责图片制作, 耿晴晴和谭树森负责文献收集和表格制作, 姜纯彪负责写作校对, 韩康负责论文工作的指导和管理。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] SHI Z, YUAN S, SHI L, et al. Programmed cell death in spinal cord injury pathogenesis and therapy. *Cell Prolif.* 2021;54(3):e12992.
- [2] GBD 2016 TRAUMATIC BRAIN INJURY AND SPINAL CORD INJURY COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(1):56-87.
- [3] GBD SPINAL CORD INJURIES COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of spinal cord injury, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2023;22(11):1026-1047.
- [4] JIANG B, SUN D, SUN H, et al. Prevalence, Incidence, and External Causes of Traumatic Spinal Cord Injury in China: A Nationally Representative Cross-Sectional Survey. *Front Neurol.* 2022;12:784647.
- [5] LI X, YU Z, ZONG W, et al. Deficiency of the microglial Hv1 proton channel attenuates neuronal pyroptosis and inhibits inflammatory reaction after spinal cord injury. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):263.
- [6] MA Y, LI P, JU C, et al. Photobiomodulation Attenuates Neurotoxic Polarization of Macrophages by Inhibiting the Notch1-HIF-1 α /NF- κ B Signalling Pathway in Mice With Spinal Cord Injury. *Front Immunol.* 2022;13:816952.
- [7] MORTEZAEI K, KHANLARKHANI N, BEYER C, et al. Inflammasome: Its role in traumatic brain and spinal cord injury. *J Cell Physiol.* 2018; 233(7):5160-5169.
- [8] ZHOU Y, WEN LL, LI YF, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect the injured spinal cord by inhibiting pericyte pyroptosis. *Neural Regen Res.* 2022;17(1):194-202.
- [9] ANWAR MA, AL SHEHABI TS, EID AH. Inflammogenesis of Secondary Spinal Cord Injury. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:98.
- [10] YIN J, GONG G, WAN W, et al. Pyroptosis in spinal cord injury. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:949939.
- [11] SIMON DW, MCGEACHY MJ, BAYIR H, et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(3):171-191.
- [12] LI Z, CHENG W, GAO K, et al. Pyroptosis: A spoiler of peaceful coexistence between cells in degenerative bone and joint diseases. *J Adv Res.* 2024. doi: 10.1016/j.jare.2024.06.010.
- [13] TOMASIK J, BASAK GW. Inflammasomes-New Contributors to Blood Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8129.
- [14] ZYCHLINSKY A, PREVOST MC, SANSONETTI PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature.* 1992;358(6382):167-169.
- [15] HILBI H, CHEN Y, THIRUMALAI K, et al. The interleukin 1 β -converting enzyme, caspase 1, is activated during Shigella flexneri-induced apoptosis in human monocyte-derived macrophages. *Infect Immun.* 1997;65(12):5165-5170.
- [16] COOKSON BT, BRENNAN MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol.* 2001;9(3):113-114.
- [17] DE RIVERO VACCARI JP, LOTOCKI G, MARCILLO AE, et al. A molecular platform in neurons regulates inflammation after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2008;28(13):3404-3414.
- [18] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature.* 2015;526(7575): 660-665.
- [19] FENG S, FOX D, MAN SM. Mechanisms of Gasdermin Family Members in Inflammasome Signaling and Cell Death. *J Mol Biol.* 2018;430(18 Pt B):3068-3080.
- [20] ZHENG D, LIWINSKI T, ELINAV E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.* 2020;6:36.
- [21] XUE W, CUI D, QIU Y. Research Progress of Pyroptosis in Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:872471.
- [22] WU Q, DU J, BAE EJ, et al. Pyroptosis in Skeleton Diseases: A Potential Therapeutic Target Based on Inflammatory Cell Death. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):9068.
- [23] FAUSTIN B, LARTIGUE L, BRUEY JM, et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell.* 2007;25(5):713-724.
- [24] LI Y, FU TM, LU A, et al. Cryo-EM structures of ASC and NLRC4 CARD filaments reveal a unified mechanism of nucleation and activation of caspase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(43):10845-10852.
- [25] SHI J, ZHAO Y, WANG Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature.* 2014;514(7521):187-192.
- [26] MAN SM, KARKI R, KANNEGANTI TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.* 2017;277(1):61-75.
- [27] RÜHL S, BROZ P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K⁽⁺⁾ efflux. *Eur J Immunol.* 2015;45(10):2927-2936.
- [28] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature.* 2017;547(7661): 99-103.
- [29] FRITSCH M, GÜNTHER SD, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis. *Nature.* 2019;575(7784):683-687.
- [30] DEMARCO B, GRAYCZYK JP, BJANES E, et al. Caspase-8-dependent gasdermin D cleavage promotes antimicrobial defense but confers susceptibility to TNF-induced lethality. *Sci Adv.* 2020;6(47):eabc3465.
- [31] SARHAN J, LIU BC, MUENDLEIN HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during Yersinia infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(46):E10888-E10897.
- [32] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science.* 2020; 368(6494):eaaz7548.
- [33] ZHANG Z, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity. *Nature.* 2020;579(7799):415-420.
- [34] DENG W, BAI Y, DENG F, et al. Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis. *Nature.* 2022;602(7897): 496-502.
- [35] XU S, WANG J, ZHONG J, et al. CD73 alleviates GSDMD-mediated microglia pyroptosis in spinal cord injury through PI3K/AKT/Foxo1 signaling. *Clin Transl Med.* 2021;11(1):e269.
- [36] 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.
- [37] ZHU J, FU Y, TU G. Role of Smad3 inhibitor and the pyroptosis pathway in spinal cord injury. *Exp Ther Med.* 2020;20(2):1675-1681.
- [38] XU X, YIN D, REN H, et al. Selective NLRP3 inflammasome inhibitor reduces neuroinflammation and improves long-term neurological outcomes in a murine model of traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2018;117:15-27.
- [39] WANG J, ZHANG F, XU H, et al. TLR4 aggravates microglial pyroptosis by promoting DDX3X-mediated NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT1 pathway after spinal cord injury. *Clin Transl Med.* 2022; 12(6):e894.
- [40] ZHANG D, MAO F, WANG S, et al. Role of Transcription Factor Nrf2 in Pyroptosis in Spinal Cord Injury by Regulating GSDMD. *Neurochem Res.* 2023;48(1):172-187.
- [41] LIN WP, XIONG GP, LIN Q, et al. Heme oxygenase-1 promotes neuron survival through down-regulation of neuronal NLRP1 expression after spinal cord injury. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):52.

- [42] JIANG W, HE F, DING G, et al. Elamipretide reduces pyroptosis and improves functional recovery after spinal cord injury. *CNS Neurosci Ther.* 2023;29(10):2843-2856.
- [43] MINKIEWICZ J, DE RIVERO VACCARI JP, KEANE RW. Human astrocytes express a novel NLRP2 inflammasome. *Glia.* 2013;61(7):1113-1121.
- [44] SHAN W, WANG J, CHENG R, et al. Erythropoietin alleviates astrocyte pyroptosis by targeting the miR-325-3p/Gsdmd axis in rat spinal cord injury. *Inflammopharmacology.* 2024;32(1):523-536.
- [45] YANAGISAWA S, KATOH H, IMAI T, et al. The relationship between inflammasomes and the endoplasmic reticulum stress response in the injured spinal cord. *Neurosci Lett.* 2019;705:54-59.
- [46] ZENDEDEL A, MÖNNINK F, HASSANZADEH G, et al. Estrogen Attenuates Local Inflammasome Expression and Activation after Spinal Cord Injury. *Mol Neurobiol.* 2018;55(2):1364-1375.
- [47] 王静怡, 尹杰, 刘建成, 等. 蜘蛛香环烯醚萜类成分对急性脊髓损伤大鼠神经细胞焦亡的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2021,27(6): 653-660.
- [48] SU XQ, WANG XY, GONG FT, et al. Oral treatment with glycyrrhizin inhibits NLRP3 inflammasome activation and promotes microglial M2 polarization after traumatic spinal cord injury. *Brain Res Bull.* 2020; 158:1-8.
- [49] KIASALARI Z, AFSHIN-MAJD S, BALUCHNEJADMOJARAD T, et al. Sinomenine Alleviates Murine Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model of Multiple Sclerosis through Inhibiting NLRP3 Inflammasome. *J Mol Neurosci.* 2021;71(2):215-224.
- [50] 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.
- [51] CORNUT M, BOURDONNAY E, HENRY T. Transcriptional Regulation of Inflammasomes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8087.
- [52] LIU Z, GAN L, XU Y, et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue. *J Pineal Res.* 2017;63(1):e12414.
- [53] LEE HS, KIM EN, JEONG GS. Lupenone Protects Neuroblastoma SH-SY5y Cells Against Methamphetamine-Induced Apoptotic Cell Death via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1617.
- [54] LI F, SUN X, SUN K, et al. Lupenone improves motor dysfunction in spinal cord injury mice through inhibiting the inflammasome activation and pyroptosis in microglia via the nuclear factor kappa B pathway. *Neural Regen Res.* 2024;19(8):1802-1811.
- [55] ZHAO H, WANG X, LIU S, et al. Paeonol regulates NLRP3 inflammasomes and pyroptosis to alleviate spinal cord injury of rat. *BMC Neurosci.* 2022;23(1):16.
- [56] LI X, FU J, GUAN M, et al. Biochanin A attenuates spinal cord injury in rats during early stages by inhibiting oxidative stress and inflammasome activation. *Neural Regen Res.* 2024;19(9):2050-2056.
- [57] LIU Z, YAO X, SUN B, et al. Pretreatment with kaempferol attenuates microglia-mediate neuroinflammation by inhibiting MAPKs-NF- κ B signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury. *Free Radic Biol Med.* 2021;168:142-154.
- [58] LV R, DU L, LIU X, et al. Polydatin alleviates traumatic spinal cord injury by reducing microglial inflammation via regulation of iNOS and NLRP3 inflammasome pathway. *Int Immunopharmacol.* 2019;70:28-36.
- [59] JIANG Z, ZENG Z, HE H, et al. Lycium barbarum glycopeptide alleviates neuroinflammation in spinal cord injury via modulating docosahexaenoic acid to inhibiting MAPKs/NF- κ B and pyroptosis pathways. *J Transl Med.* 2023;21(1):770.
- [60] DAI W, WANG X, TENG H, et al. Celastrol inhibits microglial pyroptosis and attenuates inflammatory reaction in acute spinal cord injury rats. *Int Immunopharmacol.* 2019;66:215-223.
- [61] CHENG Y, CHEN B, XIE W, et al. Ghrelin attenuates secondary brain injury following intracerebral hemorrhage by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and promoting Nrf2/ARE signaling pathway in mice. *Int Immunopharmacol.* 2020;79:106180.
- [62] LIU Z, TU K, ZOU P, et al. Hesperetin ameliorates spinal cord injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through enhancing Nrf2 signaling. *Int Immunopharmacol.* 2023;118:110103.
- [63] WANG Y, XIONG Z, ZHANG Q, et al. Acetyl-11-Keto- β -Boswellic Acid Accelerates the Repair of Spinal Cord Injury in Rats by Resisting Neuronal Pyroptosis with Nrf2. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):358.
- [64] 左洁仪, 徐汪洋, 陈洪栋, 等. 槲皮素通过调控 FoxO3a/TXNIP 通路对神经细胞焦亡的影响 [J]. *中药材*, 2024,47(5):1271-1276.
- [65] HU Z, XUAN L, WU T, et al. Taxifolin attenuates neuroinflammation and microglial pyroptosis via the PI3K/Akt signaling pathway after spinal cord injury. *Int Immunopharmacol.* 2023;114:109616.
- [66] HE D, FU S, ZHOU A, et al. Camptothecin Regulates Microglia Polarization and Exerts Neuroprotective Effects via Activating AKT/Nrf2/HO-1 and Inhibiting NF- κ B Pathways In Vivo and In Vitro. *Front Immunol.* 2021;12:619761.
- [67] JIANG W, HE F, DING G, et al. Topoisomerase 1 inhibition modulates pyroptosis to improve recovery after spinal cord injury. *FASEB J.* 2022; 36(6):e22294.
- [68] LI Z, LI D, CHEN R, et al. Cell death regulation: A new way for natural products to treat osteoporosis. *Pharmacol Res.* 2023;187:106635.
- [69] CHEN X, CUI J, ZHAI X, et al. Inhalation of Hydrogen of Different Concentrations Ameliorates Spinal Cord Injury in Mice by Protecting Spinal Cord Neurons from Apoptosis, Oxidative Injury and Mitochondrial Structure Damages. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(1):176-190.
- [70] LV S, WANG H, LI X. The Role of the Interplay Between Autophagy and NLRP3 Inflammasome in Metabolic Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:634118.
- [71] WU C, CHEN H, ZHUANG R, et al. Betulinic acid inhibits pyroptosis in spinal cord injury by augmenting autophagy via the AMPK-mTOR-TFEB signaling pathway. *Int J Biol Sci.* 2021;17(4):1138-1152.
- [72] JIN GN, LU JM, LAN HW, et al. Protective effect of ginsenoside Rh2 against *Toxoplasma gondii* infection-induced neuronal injury through binding TgCDPK1 and NLRP3 to inhibit microglial NLRP3 inflammasome signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2022;112:109176.
- [73] LIU R, JIANG L, CHEN Y, et al. Ginsenoside-Rh2 Promotes Functional Recovery after Spinal Cord Injury by Enhancing TFEB-Mediated Autophagy. *J Agric Food Chem.* 2024;72(26):14727-14746.
- [74] WU C, XU H, LI J, et al. Baicalein Attenuates Pyroptosis and Endoplasmic Reticulum Stress Following Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury via Autophagy Enhancement. *Front Pharmacol.* 2020;11:1076.
- [75] ZHANG H, WU C, YU DD, et al. Piperine attenuates the inflammation, oxidative stress, and pyroptosis to facilitate recovery from spinal cord injury via autophagy enhancement. *Phytother Res.* 2023;37(2): 438-451.

(责任编辑: ZLJ, MZH, ZN, QY)