·综述·

NLRP3炎症小体介导细胞焦亡在阿尔茨海默病中的作用机制

杨宇[1],叶秋燕[1],杨丰鸽[1],李建辉[1],李雪缘[1],李林青[1],李虹霖[2,3]
(黑龙江中医药大学 1.研究生院;2.附属第二医院康复医学三科;3.第二临床医学院传统康复方法学教研室,哈尔滨 150040)

摘要 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经退行性疾病,其主要特征是认知功能下降和进行性记忆减退。细胞焦亡释放白细胞介素-1β和白细胞介素-18等炎性细胞因子,加重炎症反应和神经元死亡,加剧AD中β淀粉样蛋白沉积以及Tau蛋白过度磷酸化等病理改变,而NLRP3炎症小体是介导细胞焦亡的重要因素。研究表明,β淀粉样蛋白沉积、Tau蛋白过度磷酸化、线粒体功能障碍、氧化应激、内质网应激、溶酶体破坏等均能激活NLRP3炎症小体。本文总结了NLRP3炎症小体介导细胞焦亡与AD的病理联系,并总结了以NLRP3炎症小体为靶点减缓AD病理进程的治疗方法,以期为未来AD的治疗提供新的治疗手段。

关键词 阿尔茨海默病;细胞焦亡;NLRP3炎症小体;神经炎症;治疗策略
中图分类号 R749.16 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)03-0272-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260323.1620.002
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.03.013

Mechanism of NLRP3 inflammasome induced-pyroptosis in Alzheimer disease

YANG Yu[1], YE Qiuyan[1], YANG Fengge[1], LI Jianhui[1], LI Xueyuan[1], LI Linqing[1], LI Honglin[2,3]
(1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. The Third Department of Rehabilitation Medicine, The Second Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 3. Department of Traditional Rehabilitation Methodology, The Second Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Alzheimer disease (AD) is a common neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline and progressive memory loss. Pyroptosis releases inflammatory factors such as interleukin-1β and interleukin-18, which then exacerbate inflammation and neuronal death, and intensify pathological changes such as amyloid β-protein deposition and excessive phosphorylation of Tau protein in AD. The NLRP3 inflammasome is an important inducer of pyroptosis. Studies have shown that amyloid β-protein deposition, excessive phosphorylation of Tau protein, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and lysosomal damage can all activate the NLRP3 inflammasome. This article reviews the pathological connection between NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis and AD, and summarizes the amelioration of the pathological progression of AD to provide new therapeutic approaches for AD in the future.

Keywords Alzheimer disease; pyroptosis; NLRP3 inflammasome; neuroinflammation; therapeutic strategy

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是以β淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)斑块聚集和Tau蛋白过度磷酸化引起神经原纤维缠结为特征的神经退行性疾病[1]。AD的主要病理表现是进行性记忆减退,最初表现为近期记忆减退、抑郁、焦虑、睡眠模式改变。随着病情的进展,患者出现严重记忆丧失、幻觉和妄想等精神症状,并在晚期行为和情绪问题加剧[2]。流行病学调查结果显示,全球AD患者不断增加,预计到2050年患者总数将达1.31亿[3]。

AD的病因和病理复杂多变,目前有多种假说,包括Aβ级联假说、胆碱能假说、Tau蛋白异常磷酸化假说、神经炎症假说等。在神经炎症假说中,NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体作为一种模式识别受体,参与免疫反应,在AD中发挥重要作用[4]。当机体受到刺激时,NLRP3会促进胱天蛋白酶1前体(precursor of caspase-1, pro-caspase-1)和凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)组装成NLRP3炎症小体。激活后的NLRP3炎症小体将pro-caspase-1加工为成熟的caspase-1,切割消皮素D(gasdermin D, GSDMD),释放大量炎性细胞因子,引发细胞焦亡[5]。本

基金项目: 国家自然科学基金(82105035);黑龙江省自然科学基金(LH2023H064)
作者简介: 杨宇(2001-),女,硕士研究生.
通信作者: 李虹霖,E-mail:flyada001@163.com
收稿日期: 2025-06-11
网络出版时间: 2026-03-24 13:07:53

文总结了NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡在AD中作用机制的最新研究进展，以期为未来AD的治疗提供新思路。

1　NLRP3炎症小体

目前已经发现的炎症小体的种类主要包括NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRP6、AIM2、Pyrin和IFI16等。在NOD样受体（NOD-like receptor，NLR）家族众多的炎症小体中，NLRP3炎症小体最具典型性，其研究范围最广、程度最深[6]。NLRP3炎症小体是由传感器、适配器和效应器3个部分构成的一个信号级联。传感器NLRP3由3个部分组成，氨基N端的热蛋白结构域（pyrin domain，PYD）、羧基C端富含亮氨酸重复序列和中心含NBD的腺苷三磷酸酶的寡聚化结构域。适配器ASC包含1个N端PYD和1个C端caspase募集域（caspase recruitment domain，CARD）。效应器caspase-1由1个N端CARD、1个大催化亚基p20和1个C端小催化亚基p10组成[7]。激活NLRP3炎症小体通常需要2个信号：一个是依赖核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）的启动信号，诱导白细胞介素（interleukin，IL）-1β和NLRP3上调；另一个是触发NLRP3炎症小体组装和激活的信号[8]。当受到感染等因素刺激时，NLRP3炎症小体通过PYD-PYD的同型相互作用招募ASC，ASC形成大的斑点状结构，并通过CARD-CARD招募pro-caspase-1，同时切割IL-1β前体蛋白（precursor of IL-1β，pro-IL-1β）和IL-18前体蛋白（precursor of IL-18，pro-IL-18），激活caspase-1[9]。激活的caspase-1将pro-IL-1β和pro-IL-18转化为成熟的IL-1β和IL-18，并促进其他促炎性细胞因子的成熟和分泌，介导炎症反应[10]。

2　细胞焦亡

细胞焦亡是一种由gasdermin蛋白介导的程序性死亡方式[11]，其特征主要包括DNA片段化、核固缩和染色质断裂等。激活的caspase在炎症小体介导下，引起细胞肿胀，细胞膜上孔隙使细胞无法保持盐水平衡，细胞膜破裂成孔，细胞内容物渗出以及炎性细胞因子释放等。同时，由于质膜表面出现孔洞，在外界环境中可以发现细胞膜内侧磷脂酰丝氨酸以及膜内小叶[12-13]。细胞焦亡由3种途径组成：由caspase-1切割GSDMD的经典通路，caspase-4、caspase-5、caspase-11切割GSDMD的非经典通路，以及其他通路[11]。经典焦亡途径由细胞内炎症小体介导，通过TLR4/MyD88/NF-κB信号通路促进NLRP3炎症小体激活，激活后的炎症小体将pro-caspase-1裂解为成熟的caspase-1。活化的caspase-1裂解pro-IL-1β，并促进IL-1β和IL-18过表达，从而介导神经炎症，介导细胞焦亡，加重AD小鼠脑中的Tau蛋白病理改变[14]。在非经典途径中，脂多糖激活pro-caspase-4、pro-caspase-5、pro-caspase-11，将其裂解为caspase-4、caspase-5、caspase-11，并将GSDMD裂解为GSDMD的N端结构域（gasdermin D N-terminal domain，GSDMD-NT）和GSDMD的C端结构域（gasdermin D C-terminal domain，GSDMD-CT）两部分。GSDMD-NT与细胞膜上的磷脂酰肌醇、磷脂酸和磷脂酰丝氨酸连接，引发寡聚反应，在细胞膜上成孔，导致细胞渗透压变化，使细胞肿胀、细胞膜破裂，引发细胞焦亡。并通过NLRP3/caspase-1轴裂解pro-IL-1β和pro-IL-18，使IL-1β和IL-18表达水平升高[15]。其他焦亡途径由caspase-3、caspase-8介导，化疗药物和活性氧（reactive oxygen species，ROS）诱导caspase-3切割GSDME，形成GSDME-NT和GSDME-CT，诱导肿瘤细胞焦亡。肿瘤坏死因子α激活pro-caspase-8，将其裂解为caspase-8，切割GSDMC、GSDMD，诱导细胞焦亡[16]。

3　NLRP3炎症小体介导细胞焦亡在AD中的作用机制

AD是常见的神经退行性疾病之一，神经炎症介导的细胞焦亡在其发病机制中起重要作用。Aβ过度沉积、Tau蛋白过度磷酸化、线粒体功能障碍、氧化应激、内质网应激和溶酶体破坏等均可激活NLRP3炎症小体，从而介导细胞焦亡。

3.1　Aβ与NLRP3炎症小体

Aβ是AD的病理产物，能在特定情况下加重AD的病理进程。NLRP3炎症小体是先天免疫系统中的重要调节因子，在AD患者大脑中通常异常表达[17]。Aβ纤维促使小胶质细胞中NLRP3炎症小体活化，使依赖caspase-1的促炎性细胞因子IL-1β和IL-18释放，并促进神经原纤维缠结的发展，从而促进细胞焦亡过程，引发神经炎症和神经元损伤，加剧AD的病理进程；敲除*NLRP3*或*caspase-1*基因的AD小鼠出现Aβ清除率增高、空间记忆能力改善的现象，这表明

NLRP3和caspase-1是AD的重要影响因素[18]。此外，小胶质细胞焦亡释放ASC斑点，迅速结合细胞外Aβ，促进Aβ聚集，并通过TLR/MyD88通路激活小胶质细胞炎症小体；同时，IL-1β也可经IL-1R/MyD88促进NLRP3炎症小体启动，形成维持性炎症的恶性循环，推动神经退行性变[19]。

3.2　Tau蛋白与NLRP3炎症小体

Tau蛋白主要以未折叠形式存在于中枢神经系统的神经元中，其过度磷酸化导致可溶性丧失并形成神经原纤维缠结，是AD病理进程的重要驱动因子。经Tau22处理后的*APP/PS1*转基因小鼠中，海马CA1区出现Tau过度磷酸化，并伴随NLRP3炎症小体过表达，同时上调相关激酶或磷酸酶，加剧AD的病理进程[20]。炎症小体作为先天免疫系统的传感器，在受到危险信号刺激时，调节小胶质细胞的激活。在这个过程中，NLRP3-ASC炎症小体被双重刺激激活，促使ASC形成和caspase-1激活[21]。随后，激活的caspase-1将pro-IL-1β裂解为IL-1β，加剧促炎反应和小胶质细胞焦亡。因此，通过抑制NLRP3和敲除*ASC*可抑制Tau蛋白在大脑过表达，调控细胞焦亡，进而延缓AD的病理进程[22]。

3.3　线粒体功能障碍与NLRP3炎症小体

线粒体自噬功能异常在AD的发病机制中起重要作用，炎症小体的激活会导致线粒体功能障碍。包括PINK1-Parkin通路介导的、Aβ蛋白诱导的、氧化应激诱导的线粒体自噬等途径在内，多通路介导的线粒体自噬功能障碍参与了AD的发病[23]。在炎症刺激等病理条件下，线粒体去极化导致PINK1在线粒体外膜聚集，通过泛素磷酸化机制募集Parkin并激活其E3泛素连接酶活性，促进受损线粒体表面泛素化标志富集；同时，PINK1通过磷酸化泛素与胞质分子通信，传递线粒体损伤信号，最终介导线粒体清除障碍[24]。NLRP3炎症小体的过度激活是AD神经炎症的重要驱动因素，而线粒体损伤和自噬失调是其关键的上游诱因，受损线粒体通过释放ROS、线粒体DNA，促进NLRP3向线粒体易位和线粒体内膜心磷脂暴露，协同激活NLRP3炎症小体；活化的NLRP3进一步加速caspase-1介导的IL-1β、IL-18成熟释放，触发下游炎症级联反应，并介导细胞焦亡[25]。线粒体功能障碍和ROS释放是NLRP3炎症小体活化的重要上游事件，可诱导NLRP3炎症小体活化，进而介导细胞焦亡，加剧AD病理进展。

3.4　氧化应激与NLRP3炎症小体

氧化应激与多种神经系统退行性疾病有关，常出现在AD早期。Aβ可通过促进ROS产生加剧氧化应激，直接损害突触功能和神经传递，推进AD的病理进程[26]。ROS通过起始和激活两步激活NLRP3炎症小体。在起始阶段，ROS促使细胞内NLRP3、caspase-1、IL-1β和IL-18表达水平升高。在激活期，ROS通过硫氧还蛋白相互作用蛋白，促进NLRP3炎症小体的组装和激活[27]。活化的NLRP3促进IL-1β、IL-18成熟，并诱导GSDMD-N形成膜孔，引发细胞膨胀、膜破裂和焦亡，同时促进IL-1β、IL-18和高迁移率族蛋白B1等促炎性细胞因子释放[28]。这些因子经IL-1R、IL-18R和TLR介导MyD88/IRAK1/TRAF6/NF-κB信号通路放大炎症反应，进一步损害突触功能并诱导神经元焦亡[29]。此外，氧化应激产生的ROS激活NLRP3炎症小体并产生炎症反应，导致神经突触功能障碍。因此，抗氧化干预通过抑制ROS依赖的NLRP3激活和细胞焦亡，可能减缓炎症性神经损伤并影响AD的病理进程[30]。

3.5　内质网应激与NLRP3炎症小体

内质网应激诱导未折叠蛋白质应答，激活NLRP3炎症小体，引发神经炎症，进而介导细胞焦亡[31]。Ca^{2+}主要分布于内质网，调节细胞的基础生理功能。内质网通过控制Ca^{2+}运动，调节胞质内Ca^{2+}水平，而错误折叠蛋白聚集导致内质网Ca^{2+}稳态紊乱，未折叠蛋白应答伴随Ca^{2+}释放和ROS生成，促使胞质和线粒体间Ca^{2+}过度流入[32]。Ca^{2+}进入线粒体主要受线粒体外膜的电压依赖性阴离子通道以及线粒体内膜的线粒体钙单向转运体的调节；相反，Ca^{2+}从线粒体中排出，主要依靠线粒体内膜的$Na^+/Ca^{2+}/Li^+$交换器和Ca^{2+}/H^+交换器完成调控[33]。Aβ通过线粒体钙单向转运体的调控，增加线粒体对Ca^{2+}的摄取，最终引发线粒体Ca^{2+}超载现象，迫使开放通透性转变孔，导致神经元受损，加剧AD的病理进程[34]。$Aβ_{1-42}$可作为通道或激活质膜中的通道，介导三磷酸受体、莱诺二氏受体、APP胞内结构域和在学习和记忆形成中起作用的缓冲钙结合蛋白等成分的表达改变。这种变化导致Ca^{2+}信号表达上调以及负责学习和记忆的突触机制破坏，并刺激线粒体释放细胞色素C，进一步触发内质网应激，增加ROS

的产生，并通过激活caspase导致细胞焦亡的发生，加重AD的进程[35]。

3.6　溶酶体破坏与NLRP3炎症小体

溶酶体可作为分解各种外源性和内源性大分子的细胞器，参与调节NLRP3炎症小体的活化。当溶酶体蛋白B在二氧化硅、明矾或Aβ刺激后释放到细胞质中时，其触发吞噬细胞囊泡的去稳定化，可诱导NLRP3活化。此外，溶酶体膜可能被内吞晶体或特定分子直接破坏，导致吞噬颗粒扩散到细胞质中，可能直接与炎症小体相关蛋白相互作用，促进NLRP3激活，其中ATP–脂多糖通过ROS/NLRP3/caspase-1轴诱导细胞焦亡，进而加剧AD的发生和发展[36]。

4　药物通过抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡治疗AD

神经细胞焦亡被认为参与AD的发生和发展，针对其调控机制的干预措施包括抑制炎症小体激活的上游信号和调控NLRP3转录表达的相关蛋白，这有望发展为新的治疗策略。研究显示，无论是现代药物还是中药（含天然产物），均可通过抑制NLRP3炎症小体活化及其介导的细胞焦亡，减轻神经炎症、保护神经元并改善认知功能。

4.1　现代药物抑制细胞焦亡治疗AD

米诺环素具有高亲脂性，能穿过血脑屏障并在中枢神经系统内蓄积，兼具抗Aβ、抗Tau、抗氧化、抗凋亡和促进Ca^{2+}内流等作用[37]。在AD小鼠模型中，米诺环素可下调NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1β、IL-18、TNF-α的表达，抑制GSDMD切割的同时降低p30-GSDMD表达水平，从而抑制炎症小体激活以及神经细胞焦亡，并改善学习记忆能力[38]。MCC950作为NLRP3抑制剂，可阻断典型和非典型NLRP3激活和ASC寡聚，其靶点为NLRP3本身或与其激活密切相关的环节。其通过纠正自噬障碍并抑制NLRP3炎症小体激活，降低细胞焦亡标志物caspase-1和活化GSDMD以及促炎性细胞因子过表达，改善认知功能并影响AD的病理进程[39]。褪黑素通过调控AD相关病理信号通路，减少Aβ生成，并调节微管相关蛋白Tau的过度磷酸化。它也可以防止AD中脂质过氧化、自由基产生、氧化蛋白损伤和DNA氧化损伤的增加，缓解ATP耗竭。其通过诱导转录因子TFEB核易位促进线粒体自噬、抑制NLRP3炎症小体激活来保护神经元，改善认知功能[40]。氟西汀以抗炎和抗氧化应激为特征，抑制$Aβ_{25-35}$诱导的BV2小胶质细胞ROS生成、NLRP3炎症小体活化和细胞焦亡，可能通过调节ROS/NLRP3/GSDMD信号轴实现神经保护作用，一定程度上延缓了AD的进展[41]。此外，κ阿片受体激动剂通过调控Ca^{2+}/CaMKⅡ/CREB通路，下调NLRP3及其下游分子，显著降低pro-caspase-1、pro-IL-1β、ASC和NLRP3的表达和血清IL-1β、IL-18释放，改善突触可塑性，并缓解AD进程[42]。

4.2　中药单体和中药复方抑制细胞焦亡治疗AD

荔枝多酚在Aβ诱导的BV-2小胶质细胞和AD小鼠模型中，下调*ASC*和*NLRP3*过表达，抑制caspase-1裂解和IL-1β释放，并通过上调低密度脂蛋白受体相关蛋白1抑制NLRP3炎症小体激活，从而减少细胞焦亡，改善空间学习和记忆能力[43]。六味地黄丸可有效调控中枢免疫反应，起到抑制AD的作用。在人神经母细胞瘤细胞损伤模型中，六味地黄丸通过caspase-1/GSDMD-N通路抑制炎症反应，下调caspase-1、GSDMD-N和IL-1β、IL-18表达，提示其可抑制焦亡通路相关蛋白并改善神经元焦亡[44]。开心散可抑制NLRP3炎症小体的激活，降低促焦亡蛋白GSDMD、caspase-1的活性，同时减少促炎性细胞因子IL-18和IL-1β的活化；通过减少Aβ合成和调控NLRP3/caspase-1/GSDMD信号，缓解神经炎症和焦亡，减少脑内Aβ沉积，改善认知功能[45]。黑逍遥散是在逍遥散的基础上加地黄配伍而成，通过调控NF-κB/NLRP3/caspase-1/IL-1β信号通路，下调肿瘤坏死因子α、IL-1β、IL-6等炎性细胞因子表达，从而抑制神经炎症介导的细胞焦亡，达到防治AD的目的[46]。

5　总结与展望

本文以靶向NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡为切入点，总结了NLRP3炎症小体和细胞焦亡在AD中的作用机制，并总结了相关治疗药物。

目前，AD的药物治疗主要是缓解症状，多采用抗胆碱酯酶抑制剂和抗谷氨酰胺能药物。然而，这些药物仅改善AD症状而不能调控诱因。越来越多的研究表明，细胞焦亡在AD的发生和发展中起重要作用，多靶点调控细胞焦亡可减轻神经炎症，减缓AD的发展并改善症状，对AD的防治有重要意

义。然而，目前仍存在一些问题：(1) 由于NLRP3炎症小体在机体免疫系统的固有免疫应答中起重要作用，以NLRP3炎症小体为靶点干预AD时，不仅要考虑治疗效果，还需考虑抑制炎症小体功能对除中枢神经系统外其他系统免疫功能的影响。(2) 由于多数通过干预细胞焦亡治疗AD的研究仍处于动物实验阶段，缺乏有力的临床数据来证明此方法是否有效。因此，这是未来需要解决的问题。(3) NLRP3炎症小体通路涉及广泛，若以NLRP3炎症小体为靶点靶向治疗AD，一些靶点可能会出现脱靶效应，在靶向NLRP3炎症小体治疗AD过程中，如何有效避免脱靶、达到预期治疗效果仍有待探索。(4) AD中以NLRP3-ASC激活caspase-1的经典通路为焦亡的主要驱动轴，而caspase-4、caspase-5、caspase-11介导的非经典通路更可能作为情境依赖性的炎症放大器，二者可通过GSDMD形成的膜孔与细胞因子释放相互促进。因此，需要在不同AD模型和患者样本中系统检测caspase-4、caspase-5、caspase-11、GSDMD-N和下游炎性细胞因子，并结合细胞类型特异性和时序性的功能干预，明确经典和非经典通路在AD中的相对重要性。以上问题的解决将进一步推动细胞焦亡在AD发病、诊断和治疗中的应用，为AD的预防和治疗提供新希望。

参考文献：

[1] ZHENG Q, WANG X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy [J]. Protein Cell, 2025, 16 (2): 83-120. DOI: 10.1093/procel/pwae026.

[2] ZHANG J, ZHANG Y, WANG J, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9 (1): 211. DOI: 10.1038/s41392-024-01911-3.

[3] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2021, 397 (10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

[4] SHIPPY DC, EVERED AH, ULLAND TK. Ketone body metabolism and the NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease [J]. Immunol Rev, 2025, 329 (1): e13365. DOI: 10.1111/imr.13365.

[5] 初英杰，刘霞，李琪琪，等. 金合欢素抑制NLRP3炎症小体与细胞焦亡改善急性肺损伤的研究[J]. 药物评价研究，2025，48 (4)：800-808. DOI：0.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.002.

[6] LEU S, TSANG Y, HO L, et al. NLRP3 inflammasome activation, metabolic danger signals, and protein binding partners [J]. J Endocrinol, 2023, 257 (2): e220184. DOI: 10.1530/JOE-22-0184.

[7] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301-316. DOI: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207.

[8] ZHOU Y, TONG Z, JIANG S, et al. The roles of endoplasmic reticulum in NLRP3 inflammasome activation [J]. Cells, 2020, 9 (5): 1219. DOI: 10.3390/cells9051219.

[9] 程永芳，林珍梅，张玲，等. NLRP3炎症小体在代谢性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志，2024，40 (2)：445-450. DOI：10.3969/j.issn.1000-484X.2024.02.039.

[10] REN W, SUN Y, ZHAO L, et al. NLRP3 inflammasome and its role in autoimmune diseases: a promising therapeutic target [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 175: 116679. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116679.

[11] 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.

[12] 李润琪，邹伟，刘利. 细胞焦亡在神经退行性疾病中的研究进展[J]. 医学综述，2022，28 (11)：2100-2105. DOI：10.3969/j.issn.1006-2084.2022.11.004.

[13] JU Y, ZHAO L, LI S, et al. The role of pyroptosis in Alzheimer's disease [J]. J Integr Neurosci, 2023, 22 (5): 129. DOI: 10.31083/j.jin2205129.

[14] JIAO Y, ZHANG J, QIAO W, et al. Kai-Xin-San inhibits Tau pathology and neuronal apoptosis in aged SAMP8 mice [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59 (5): 3294-3309. DOI: 10.1007/s12035-021-02626-0.

[15] JOHNSON DE, CUI ZB. Triggering pyroptosis in cancer [J]. Biomolecules, 2025, 15 (3): 348. DOI: 10.3390/biom15030348.

[16] LI Z, CHENG W, GAO K, et al. Pyroptosis: a spoiler of peaceful coexistence between cells in degenerative bone and joint diseases [J]. J Adv Res, 2025, 71: 227-262. DOI: 10.1016/j.jare.2024.06.010.

[17] ZHAO Y, TAN S, HUANG Z, et al. NLRP3 inflammasome-dependent increases in high mobility group box 1 involved in the cognitive dysfunction caused by tau-overexpression [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 721474. DOI: 10.3389/fnagi.2021.721474.

[18] QI Y, ZHANG J, ZHANG Y, et al. *Curcuma wenyujin* extract alleviates cognitive deficits and restrains pyroptosis through PINK1/Parkin mediated autophagy in Alzheimer's disease [J]. Phytomedicine, 2025, 139: 156482. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.156482.

[19] YANG J, WISE L, FUKUCHI KI. TLR4 cross-talk with NLRP3 inflammasome and complement signaling pathways in Alzheimer's disease [J]. Front Immunol, 2020, 11: 724. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00724.

[20] ISING C, VENEGAS C, ZHANG S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology [J]. Nature, 2019, 575 (7784): 669-673. DOI: 10.1038/s41586-019-1769-z.

[21] XIA C, GUO Y, LIAN W, et al. The NLRP3 inflammasome in depression: potential mechanisms and therapies [J]. Pharmacol Res, 2023, 187: 106625. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106625.

[22] STANCU I, CREMERS N, VANRUSSELT H, et al. Aggregated Tau activates NLRP3-ASC inflammasome exacerbating exogenously seeded and non-exogenously seeded Tau pathology in vivo [J]. Acta Neuropathol, 2019, 137 (4): 599-617. DOI: 10.1007/s00401-018-01957-y.

[23] 伊力亚斯·艾萨，付瑾，阿米娜·苏建和. 阿尔茨海默病患者线粒体功能障碍的发生机制研究进展[J]. 山东医药，2024，64 (9)：91-94. DOI：10.3969/j.issn.1002-266X.2024.09.022.

[24] SEKINE S, YOULE RJ. PINK1 import regulation; a fine system to convey mitochondrial stress to the cytosol [J]. BMC Biol, 2018, 16 (1): 2. DOI: 10.1186/s12915-017-0470-7.

[25] JIANG C, JIANG L, LI Q, et al. Acrolein induces NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and suppresses migration via ROS-dependent autophagy in vascular endothelial cells [J]. Toxicology, 2018, 410: 26-40. DOI: 10.1016/j.tox.2018.09.002.

[26] 苟东芸,梁加一,郭梓煜,等. 脑蛋白水解物通过p38 MAPK信号通路降低阿尔茨海默病小鼠的细胞凋亡、炎症及氧化应激水平[J]. 首都医科大学学报,2024,45(6):1062-1070. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2024.06.016.

[27] MCKEE CM,COLL RC. NLRP3 inflammasome priming:a riddle wrapped in a mystery inside an enigma[J]. J Leukoc Biol,2020,108(3):937-952. DOI:10.1002/JLB.3MR0720-513R.

[28] XU W,HUANG Y,ZHOU R. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases[J]. Cell Mol Immunol,2025,22(4):341-355. DOI:10.1038/s41423-025-01275-w.

[29] ZHENG D,LIU J,PIAO H,et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms:focus on pyroptosis,parthanatos,and ferroptosis[J]. Front Immunol,2022,13:1039241. DOI:10.3389/fimmu.2022.1039241.

[30] CHENG L,ZHANG W. DJ-1 affects oxidative stress and pyroptosis in hippocampal neurons of Alzheimer's disease mouse model by regulating the Nrf2 pathway[J]. Exp Ther Med,2021,21(6):557. DOI:10.3892/etm.2021.9989.

[31] 李世环,李清洁,周驰,等. 基于NLRP3炎性小体介导细胞焦亡探讨中药抗动脉粥样硬化研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(10):155-161. DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2022.10.032.

[32] KAAR A,WEIR MP,RAE MG. Altered neuronal group 1 metabotropic glutamate receptor- and endoplasmic reticulum-mediated Ca^{2+} signaling in two rodent models of Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett,2024,823:137664. DOI:10.1016/j.neulet.2024.137664.

[33] CALVO-RODRIGUEZ M,BACSKAI BJ. Mitochondria and calcium in Alzheimer's disease:from cell signaling to neuronal cell death[J]. Trends Neurosci,2021,44(2):136-151. DOI:10.1016/j.tins.2020.10.004.

[34] CALVO-RODRIGUEZ M,KHARITONOVA EK,SNYDER AC,et al. Real-time imaging of mitochondrial redox reveals increased mitochondrial oxidative stress associated with amyloid β aggregates in vivo in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener,2024,19(1):6. DOI:10.1186/s13024-024-00702-2.

[35] WAIGI EW,WEBB RC,MOSS MA,et al. Soluble and insoluble protein aggregates,endoplasmic reticulum stress,and vascular dysfunction in Alzheimer's disease and cardiovascular diseases[J]. Geroscience,2023,45(3):1411-1438. DOI:10.1007/s11357-023-00748-y.

[36] AN N,GAO YH,SI ZY,et al. Regulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasome,a novel immune-inflammatory marker in cardiovascular diseases[J]. Front Immunol,2019,10:1592. DOI:10.3389/fimmu.2019.01592.

[37] GIRALDO-BERRIO D,JIMENEZ-DEL-RIO M,VELEZ-PARDO C. Minocycline mitigates Aβ and TAU pathology,neuronal dysfunction,and death in the PSEN1 E280A cholinergic-like neurons model of familial Alzheimer's disease[J]. Neuropharmacology,2024,261:110152. DOI:10.1016/j.neuropharm.2024.110152.

[38] 盛泳佳,李文燕,祝迪薇,等. 米诺环素抑制炎症小体介导的细胞焦亡改善阿尔茨海默病小鼠的认知能力研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(6):625-632. DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2020.06.004.

[39] BELLUT M,PAPP L,BIEBER M,et al. NLPR3 inflammasome inhibition alleviates hypoxic endothelial cell death in vitro and protects blood-brain barrier integrity in murine stroke[J]. Cell Death Dis,2021,13(1):20. DOI:10.1038/s41419-021-04379-z.

[40] FAN L,ZHAOHONG X,XIANGXUE W,et al. Melatonin ameliorates the progression of Alzheimer's disease by inducing TFEB nuclear translocation,promoting mitophagy,and regulating NLRP3 inflammasome activity[J]. Biomed Res Int,2022,2022:8099459. DOI:10.1155/2022/8099459.

[41] 马晓涵,韩滨,高凡,等. 氟西汀对$A\beta_{25-35}$诱导小胶质细胞NLRP3炎性小体活化及细胞焦亡的影响[J]. 青岛大学学报(医学版),2023,59(2):203-210. DOI:10.11712/jms.2096-5532.2023.59.037.

[42] CLARK SD,ABI-DARGHAM A. The role of dynorphin and the kappa opioid receptor in the symptomatology of schizophrenia:a review of the evidence[J]. Biol Psychiatry,2019,86(7):502-511. DOI:10.1016/j.biopsych.2019.05.012.

[43] XIONG R,ZHOU X,TANG Y,et al. Lychee seed polyphenol protects the blood-brain barrier through inhibiting Aβ(25-35)-induced NLRP3 inflammasome activation via the AMPK/mTOR/ULK1-mediated autophagy in bEnd.3 cells and APP/PS1 mice[J]. Phytother Res,2021,35(2):954-973. DOI:10.1002/ptr.6849.

[44] 高琳琳,赵丹玉,冯晓帆,等. 六味地黄丸含药血清通过Caspase-1/GSDMD-N通路对$A\beta_{1-42}$诱导的SH-SY5Y细胞损伤的影响[J]. 中南药学,2021,19(3):450-454. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2021.03.014.

[45] 程美佳,袁常斌,鞠业涛,等. 开心散通过调控NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路抑制阿尔茨海默病小鼠神经炎症的作用机制[J]. 中华中医药杂志,2024,39(3):1203-1208.

[46] 王虎平,米彩云,周君. 从"肝肾同调"探析黑逍遥散干预AD免疫炎症的研究思路[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(17):180-187. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20221791.

(编辑　陈　姜)