

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211214.1725.002.html\(2021-12-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211214.1725.002.html(2021-12-15))

细胞焦亡在重要器官缺血再灌注损伤中的研究进展*

仝琳鸽 综述,秦 燕[△]审校

(大理大学基础医学院生理与病理生理学教研室,云南大理 671000)

[摘要] 细胞焦亡作为一种促炎细胞死亡形式,是由 Gasdermin(GSDM)介导的细胞程序性坏死,在形态和病理生理上均不同于其他形式的细胞死亡(如凋亡、坏死)。焦亡表现为质膜迅速破裂,进而释放出细胞内容和促炎介质。随着焦亡机制逐渐被阐释,焦亡被认为是缺血再灌注损伤(IRI)的重要机制之一,细胞焦亡与心、肝、脑、肾 IRI 发生发展密切相关。了解焦亡信号如何被激活,以及在重要器官 IRI 中的作用,有助于探索治疗 IRI 新的方案。

[关键词] 细胞焦亡;缺血再灌注损伤;炎症反应

[中图分类号] R310.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1230-06

Research progress of pyroptosis in ischemia—reperfusion injury of vital organs*

TONG Linge, QIN Yan[△]

(Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medicine,
Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[Abstract] Pyroptosis, as a form of pro-inflammatory cell death, is necroptosis mediated by Gasdermin, which is different from other forms (such as apoptosis and necrosis) in morphology and pathophysiology. It is characterized by the rupture of cell membrane and release of cell contents and pro-inflammatory mediators. With the gradual explanation of the mechanism of pyroptosis, it is considered to be one of the important mechanisms of ischemia-reperfusion injury (IRI). Pyroptosis is closely related to the occurrence and development of IRI of heart, liver, brain and kidney. Understanding how the pyroptosis signal is activated and its role in the IRI of important organs is helpful to explore a new scheme for the treatment of IRI. This review focused on the role of pyroptosis in IRI of vital organs.

[Key words] pyroptosis; ischemia-reperfusion injury; inflammatory reaction

细胞焦亡是 1 种新的细胞死亡方式,于 1992 年在感染了福氏志贺菌的巨噬细胞中被首次发现^[1],并于 2001 年首次被提出。细胞焦亡是由 Gasdermin(GSDM)介导的程序性细胞死亡,由炎性半胱天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)介导并有大量炎性因子释放。细胞焦亡是 1 种重要的炎症小体效应机制,它控制炎症小体依赖的细胞因子的分泌,其过度激活诱发的无菌炎症,可致严重的组织器官损伤。焦亡与多种疾病密切相关,广泛参与感染性疾病^[2]、动脉粥样硬化^[3]、中枢神经系统相关疾病^[4]的发生和发展,近年来细胞焦亡及其相关蛋白广泛存在于缺血再灌注损伤(is-

chemia-reperfusion injury, IRI)过程中,与 IRI 的发生发展密切相关^[5]。IRI 的发病机制尚未彻底阐明,目前研究认为主要与自由基的生成增多、钙超载和炎症反应过度激活等有关。IRI 引起的组织损伤和器官衰竭是患者术后死亡的主要原因,其可继发于诸多病理过程,如心肌梗死、肝移植、急性肾损伤等因血流恢复而引起的功能代谢障碍及结构损伤。临床治疗既要尽早恢复缺血组织的血流,又要减轻或防止再灌注继发损伤的发生,而目前尚无安全有效的药物来抑制 IRI。这是 IRI 防治中亟待解决的重要问题^[6]。本文就近些年关于细胞焦亡在重要器官 IRI 过程中作用

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660111);大理大学创新团队建设项目(ZKLX2020306)。 作者简介:仝琳鸽(1997—),硕士,主要从事消化生理研究。 [△] 通信作者, E-mail: lantingxun@126.com。

机制的相关研究作一综述,为 IRI 提供新的治疗思路。

1 细胞焦亡相关蛋白

诱发炎症反应是细胞焦亡不同于凋亡的一大特征,焦亡依赖于 Caspase 和炎症小体,炎症小体的活化诱导白细胞介素和促炎因子的合成和释放,从而诱发或放大炎症反应。

1.1 炎症小体

炎症小体是由模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)在细胞质中组装而成的多蛋白复合物,可通过识别病原相关分子(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)和非病原相关宿主来源的危险信号分子(danger associated molecular patterns, DAMPs)的信号刺激从而触发细胞焦亡^[7]。其在细胞焦亡中起着承上启下的作用,由 NOD 样受体(NLRs)蛋白承接上游相关活化信号,与凋亡相关斑点蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing, ASC)相互作用,从而招募 Caspase-1 前体(pro-Caspase-1)进入复合物,组装形成炎症小体作用于炎症细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-18 的前体,使其成熟后裂解并释放,扩大炎症反应。通过激活 Caspase-1 将焦亡信号传递到下游焦亡执行蛋白,最终诱导细胞焦亡^[8]。

1.2 Caspase

Caspase 根据其行使功能的不同分成 2 个大类,即凋亡性 Caspase 和炎症 Caspase。与细胞焦亡相关的主要是 Caspase-1、4、5、11,活化的炎症 Caspase 可特异性切割焦亡的最终执行蛋白 Gasdermin D(GSDMD)的铰链区,诱导细胞焦亡。Caspase-3 一直被认为是细胞凋亡的标志物,WANG 等^[9]发现在使用化疗药物治疗时,高表达 Gasdermin E(GSDME)的细胞可将肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的细胞凋亡转化为由 Caspase-3 切割所致的细胞焦亡。

1.3 Gasdermin(GSDM)家族

Gasdermin 家族蛋白最初被鉴定为在皮肤和上消化道高水平表达的蛋白,其家族包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD 和 GSDME。其中 GSDMD 是一种含有 487 个氨基酸的细胞质蛋白,作为 Caspase-1、4、5、11 的底物,是焦亡的最终执行蛋白。活化后的炎症 Caspase 可切割 GSDMD,形成 C 端和 N 端 2 个结构域,形成的 N 端肽段可与细胞膜特异性结合致使细胞膜穿孔,诱导细胞焦亡。此外,ORN-

ING 等^[10]研究表明,GSDMD 活性的调节并不局限于 Caspase 1、4、5、11,中性粒细胞弹性蛋白酶和 Caspase-8 也在 Caspase-1、11 裂解位点或同一接头中的相邻位点切割 GSDMD。

2 细胞焦亡的机制

人和小鼠细胞受到不同的刺激,会以不同的途径启动细胞焦亡^[11]。根据所依赖的 Caspase 的不同,可以把细胞焦亡分为经典和非经典途径。

2.1 经典的细胞焦亡途径

经典的细胞焦亡途径是依赖于 Caspase-1 的细胞死亡方式。在病原体或炎症因子刺激下,模式识别受体可作为感受器识别信号,促进 ASC 与 pro-Caspase-1 结合,形成炎症小体,从而活化 Caspase-1^[12]。活化的 Caspase-1 一方面通过切割 GSDMD,形成含有 N 端活性域的肽段与质膜中的磷酸肌醇和心磷脂结合,有效裂解膜脂质,形成质孔膜,破坏细胞离子梯度和渗透压,致使细胞肿胀并最终裂解,释放出炎症性细胞内容物^[13-14];另一方面活化的 Caspase-1 还可以对 IL-1 β 和 IL-18 的前体进行切割,使其成熟后裂解并释放,扩大炎症反应^[15]。

2.2 非经典的细胞焦亡途径

在非经典的细胞焦亡途径中,革兰阴性细菌释放到细胞质中的脂多糖(LPS)直接与 pro-Caspase-4、5、11 结合使其活化,从而切割 GSDMD,同样形成 N 端肽段致使细胞膜穿孔,启动细胞焦亡^[16]。此外,细胞内 LPS 诱导 Caspase-11 活化,导致缝隙连接蛋白 1 通道裂解,ATP 释放使膜通道 P2X7 开放,K⁺ 外排,进而激活含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLRP3)炎症小体使 Caspase-1 活化,从而产生活性成熟的 IL-1 β ,扩大炎症反应引起细胞焦亡^[17-18]。

3 细胞焦亡与 IRI

IRI 是由于恢复某些缺血组织、器官的血液灌注及氧供而加重相应组织或器官功能障碍和结构损伤的 1 种现象。IRI 可继发于许多病理过程,如心肌梗死、缺血性脑卒中等,也会出现在溶栓治疗、器官移植后血流恢复而引起的多器官损伤^[19]。研究显示细胞焦亡在 IRI 中有着至关重要的作用,其炎症反应及相关蛋白与肝、心、肾、脑等重要器官 IRI 的发生机制密切相关^[20-23]。深入研究细胞焦亡对了解 IRI 的发生机制有着十分重要的生物学意义。

3.1 细胞焦亡与肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)

HIRI 常见于肝脏切除手术、肝移植和休克等疾

病中^[24]。肝脏枯否(Kupffer)细胞的活化产生一系列炎症因子,成为 HIRI 中启动细胞焦亡的必要条件^[25]。Kupffer 细胞的激活在 IL-1 β 的产生中起重要作用,体外单核吞噬细胞暴露于缺氧和复氧后可产生大量 IL-1 β 。而炎症细胞分泌 IL-1 β 在很大程度上依赖于炎症小体的组装和 Caspase-1 激活。ZHEN 等^[20]研究提示 NLRP3 炎症小体参与了小鼠 HIRI 模型中 IL-1 β 的产生。此外,高迁移率家族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)作为细胞质信号分子可激活 Caspase-1 和 HIRI 的炎症反应,而甘草甜素能直接与 HMGB1 结合抑制其活性,减少 IL-1 β 的产生从而抑制 Kupffer 细胞焦亡及 HIRI 期间的肝组织损伤和中性粒细胞浸润。在缺氧复氧模型中,甘草甜素可抑制 Caspase-1 的活化和 GSDMD 的激活,从而抑制炎症反应,减少损伤。ZIYI 等^[26]研究证明,二十二碳六烯酸可以在体内外通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)/蛋白激酶(AKT)通路抑制 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达及体内炎症因子的产生,表现出抗细胞焦亡能力,保护肝脏免受 HIRI。此外,Toll 样受体 4(TLR4)/核因子- κ B(NF- κ B)/NLRP3 炎症小体通路在 HIRI 的发病机制中起重要作用,而奥曲肽可通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路介导的焦亡,减轻过度炎症反应,表现出肝脏保护作用,且奥曲肽(25 μ g/kg)较奥曲肽(50 μ g/kg)或褪黑激素更有效,加入褪黑激素后,其作用不能通过下调 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路而增强^[27]。由此可见,炎症因子是 HIRI 介导细胞焦亡的始动因素,通过抑制其活化,可有效阻断细胞焦亡从而减轻 HIRI。在 HIRI 过程中,不仅有 Caspase-1 介导的细胞焦亡经典途径,还会激活依赖 Caspase-11 的非经典细胞焦亡途径。王小莹等^[28]发现 HIRI 后,Caspase-1 和 Caspase-11 的表达增加,使用异氟醚预处理后可减轻 HIRI,而这一作用与细胞焦亡密切相关。FAGENSON 等^[29]使用缺血预处理(IPC)和后处理(IPO)可诱导经典和非经典炎症调节因子上调。且 Caspase 1 在 HIRI 时被激活,Caspase1/Caspase11 双基因敲除小鼠 HIRI 减轻。因此,针对 Caspase1/Caspase11 的新型治疗药物的开发可能有助于减轻 HIRI。但至今,在 HIRI 过程中细胞焦亡的作用机制还不是很明了,因而从介导细胞焦亡经典和非经典途径的不同靶点出发,对 HIRI 及机制的探究十分重要。

3.2 细胞焦亡与心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)

MIRI 主要与钙超载、自由基及活性氧(ROS)增多、线粒体功能障碍等有关。研究发现^[30],TLR4 可被再灌注产生的 ROS 激活,从而通过 TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3 通路介导细胞焦亡。木犀草素^[31]、大黄素^[32]可通过此信号通路来降低细胞焦亡相关蛋白和炎症细胞因子的表达,继而抑制 MIRI 诱导的细胞焦亡,提高细胞体外存活率,减少心肌缺血面积,改善心脏功能。ZHEN 等^[20]证明由 ROS 介导的 NLRP3 炎症小体激活引起的细胞焦亡在糖尿病大鼠的炎症反应和 MIRI 中也有重要作用,抑制 NLRP3 炎症小体的激活可降低糖尿病大鼠的 MIRI。相似的,尿酸促进 ROS 的生成加重 MIRI 诱导的 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡,导致进一步损伤^[33]。此外,炎症反应在 MIRI 的研究中越来越受关注,细胞焦亡逐渐被认为是 MIRI 炎症反应的重要调节因子,而缺血再灌注引起的各种刺激可以增强细胞焦亡过程。研究显示 β -细辛脑处理后可明显抑制炎症反应,NLRP3 炎症小体表达减少,Caspase-1 和 GSDMD 活性降低,心肌细胞焦亡被抑制^[34]。而 YUE 等^[35]研究发现,MIRI 后心肌细胞中 ASC、NLRP3 等炎症相关蛋白表达增高;相反,用 siRNA 沉默钙蛋白酶可抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路的激活,减少小鼠内质网应激,改善了由 MIRI 引起的心肌功能障碍。天麻素^[36]也可通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路阻断心脏微血管内皮细胞焦亡,减少炎症细胞浸润。LIN 等^[37]研究发现,miRNA-149 可以通过结合 3'-非翻译区域(3'UTR)负性调节叉形头转录因子 O 亚型 3(FOXO3)的表达,上调 NLRP3、Caspase-1 等炎症相关蛋白的表达水平,加重细胞焦亡。而二甲双胍可增强腺苷酸活化的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路的激活,抑制 NLRP3 炎症小体,进而减轻 MIRI 诱导的炎症反应发挥心脏保护作用^[38]。这说明 ROS 的激活和机体的炎症反应在细胞焦亡中起重要作用,通过对其调控可减轻 MIRI,改善心脏功能。

3.3 细胞焦亡与肾缺血再灌注损伤(renal ischemia reperfusion injury, RIRI)

由肾移植、败血症及心脏手术等引起的 RIRI 是急性肾衰竭(acute kidney injury, AKI)的主要原因^[39]。YANG 等^[21]研究表明在小鼠 RIRI 模型中细胞焦亡相关蛋白 Caspase-1、11 及 IL-1 β 的表达增加。同样,缺氧-复氧损伤也会在肾小管上皮 NRK-52E 细胞中引起细胞焦亡,使膜失去完整性,进而乳酸脱氢

酶(LDH)和炎性因子 IL-1 β 释放,扩大炎性反应。此外,内质网应激标志物 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的表达在 RIRI 模型中和缺氧复氧处理的细胞发生细胞焦亡之前明显上调,使用 siRNA 干扰 CHOP 基因表达,可显著减少 NRK-52E 细胞焦亡及 IL-1 β 、Caspase-11 的生成,减轻中性粒细胞浸润和肾功能损伤,表明 RIRI 可激活内质网应激相关通路,诱导细胞焦亡。除内质网应激外,还有其他因素也与 RIRI 介导的细胞焦亡有关。在 HK-2 细胞缺氧复氧模型和 RIRI 组织中 miRNA-155 表达显著增加,并通过下调 FOXO3a 和下游蛋白 Caspase 富集功能域的凋亡抑制因子在细胞焦亡中的抑制作用,导致 Caspase-1 和促炎细胞因子的表达上调,加重肾损伤^[40]。TAJIMA 等^[41]的研究发现, β -羟基丁酸可增加上游 FOXO3 的表达来抑制细胞焦亡,从而减轻 RIRI。RIRI 不仅会引起自身的损伤,还会导致远端器官的损伤。LIU 等^[42]建立肾缺血再灌注诱导的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)模型,发现 RIRI 可激活肺组织中 NLRP3、ASC、Caspase-1 等焦亡相关蛋白,引起大量肺损伤和炎性细胞浸润,而异丙酚可显著抑制 RIRI 所致的 ALI 和细胞焦亡,上调 Sirtuin 1(SIRT1)的表达,减轻 RIRI 诱导的 ALI。ZHAO 等^[43]利用异体肾移植大鼠模型,证明了肾脏同种异体移植中缺血再灌释放的大量组蛋白会与 TLR4 结合并激活炎症小体,从而引发细胞焦亡,导致急性肝功能损害,血管内皮生长因子可减轻组蛋白诱导的细胞焦亡。以上表明细胞焦亡加重了 RIRI,进而导致肾功能严重受损,通过抑制焦亡可减轻肾组织损伤。

3.4 细胞焦亡与脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)

CIRI 可在多种临床环境下发生,缺血再灌注可诱导炎症小体的活化,这些炎症小体广泛影响神经炎症,进而影响神经元的生存能力^[44]。目前,NLRP3 炎症小体是神经系统疾病研究最广泛的复合体,缺血再灌注诱导的神经元细胞死亡和神经系统损伤与 NLRP3 的激活密切相关。Hispidulin 通过调节 AMPK/GSK3 β 信号通路抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡,明显改善 CIRI 后大鼠的神经系统症状,减少梗死面积和神经功能障碍,在体内外发挥神经保护作用^[45-46]。据报道,抗癫痫药丙戊酸可明显降低 HIR 后 NLRP3、Caspase-1 等炎性因子的表达,抑制体外海马神经元细胞焦亡,减轻认知功能障碍和 IRI^[43]。腹腔注射吡

格列酮^[47]可通过激活 PPAR- γ 抑制 HMGB-1/RAGE 和 RAC1/ROS 通路降低 ROS 水平,ROS 水平的降低抑制 NLRP3 炎症小体和 HMGB1/RAGE 途径的激活,从而最终抑制促细胞焦亡信号通路,降低大鼠脑梗死面积,改善神经功能缺损。SHE 等^[22]通过经典大脑中动脉闭塞建立 CIRI 模型,结果发现补阳还五汤的活性成分糖苷能抑制 CIRI 大鼠海马 NLRP3 和 IL-1 β 等细胞焦亡相关蛋白的表达,从而抑制神经元细胞焦亡而发挥神经保护作用,增加脑缺血再灌注大鼠海马 CA1 区神经元细胞的存活。SUN 等^[48]发现 CIRI 后低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)表达下调,而 LDLR 基因敲除增加了 Caspase-1 和 GSDMD 的激活,并导致严重的神经元细胞焦亡,LDLR 的缺乏还导致 NLRP3 介导的 IL-1 β 和 IL-18 过度成熟和释放,由此导致了严重的神经缺陷和长期的认知功能障碍。由此可见,细胞焦亡在 CIRI 过程发挥重要作用,NLRP3 炎症小体是细胞焦亡中的关键蛋白,通过抑制其表达可抑制下游焦亡相关蛋白的表达,减少炎性反应进而减轻 CIRI。

4 展 望

GSDM 介导的细胞焦亡在针对病原体相关分子模式和先天免疫防御中有重要作用。细胞焦亡相关蛋白及途径,与 IRI 的发生发展密切相关,目前的研究主要集中在焦亡相关成分如 NLRP3 在各器官 IRI 中的作用,多数研究表明 NLRP3 的激活诱导了焦亡,通过抑制细胞焦亡的发生可减轻各重要器官的 IRI,但目前对细胞焦亡的研究多数局限于动物及体外细胞水平,焦亡在各个器官是如何引起 IRI,它在疾病进展中的作用如何,有关焦亡相关蛋白的抑制剂是否适合临床应用等问题依然不清楚。还需要进行临床试验来分析单独与联合使用焦亡相关抑制剂的效用。因此,对细胞焦亡相关通路的调控和炎性因子的深入探究,可能为细胞焦亡在各重要器官的 IRI 中机制的阐明及防治措施的探寻提供新思路。

参考文献

- [1] ZYCHLINSKY A,PREVOST M C,SANSONETTI P J. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature,1992,358(6382):167-169.
- [2] MAN S M,KARKI R,KANNEGANTI T D.

- Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):61-75.
- [3] XU Y J, ZHENG L, HU Y W, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476:28-37.
- [4] MAMIK M K, POWER C. Inflammasomes in neurological diseases: emerging pathogenic and therapeutic concepts[J]. *Brain*, 2017, 140(9):2273-2285.
- [5] WREE A, EGUCHI A, MCGEOUGH M D, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):898-910.
- [6] RAUF A, SHAH M, YELLON D M, et al. The role of caspase 1 in ischemia/reperfusion injury of the myocardium[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(3):194-200.
- [7] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta[J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2):417-26.
- [8] SCHRODER K, TSCHOPP J. The Inflammasomes[J]. *Cell*, 2010, 140(6):821-832.
- [9] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through Caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661):99-103.
- [10] ORNING P, WENG D, STARHEIM K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death[J]. *Science*, 2018, 362(6418):1064-1069.
- [11] FINK S L, COOKSON B T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages[J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(11):1812-1825.
- [12] BROZ P. Immunology: caspase target drives pyroptosis[J]. *Nature*, 2015, 526(7575):642-643.
- [13] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610):111-116.
- [14] SBORGI L, RUHL S, MULVIHILL E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death[J]. *EMBO J*, 2016, 35(16):1766-1778.
- [15] MAN S M, KANNEGANTI T. Gasdermin D: the long-awaited executioner of pyroptosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(11):1183-1184.
- [16] KAYAGAKI N, WONG M T, STOWE I B, et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4[J]. *Science*, 2013, 341(6151):1246-1249.
- [17] RUHL S, BROZ P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K⁺ efflux[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10):2927-2936.
- [18] YANG D, HE Y, MUNOZPLANILLO R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic p2x7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. *Immunity*, 2015, 43(5):923-932.
- [19] HUA S, MA M, FEI X, et al. Glycyrrhizin attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing HMGB1-dependent GSDMD-mediated kupffer cells pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68:145-155.
- [20] ZHEN Q, SHAOQING L, BO Z, et al. NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:9743280.
- [21] YANG J R, YAO F H, ZHANG J G, et al. Ischemia-reperfusion induces renal tubule pyroptosis via the CHOP-Caspase-11 pathway[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(1):F75-84.
- [22] SHE Y, SHAO L, ZHANG Y, et al. Neuroprotective effect of glycosides in buyang Huanwu decoction on pyroptosis following cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 242:112051.
- [23] WU M Y, YIANG G T, LIAO W T, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4):1650-1667.
- [24] KIM H Y, KIM S J, LEE S M. Activation of

- NLRP3 and AIM2 inflammasomes in Kupffer cells in hepatic ischemia/reperfusion[J]. *FEBS J*, 2015, 282(2):259-270.
- [25] SCOTT C L, GUILLIAMS M. The role of Kupffer cells in hepatic iron and lipid metabolism[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(5):1197-1199.
- [26] ZIYI L, FAZHANG Z, YONGGANG C, et al. DHA attenuates hepatic ischemia reperfusion injury by inhibiting pyroptosis and activating PI3K/Akt pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 835:1-10.
- [27] EL-SISI A, SOKAR S S, SHEBL A M, et al. Octreotide and melatonin alleviate inflammasome-induced pyroptosis through inhibition of TLR4-NF-kappaB-NLRP3 pathway in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 410:115340.
- [28] 王小莹, 申丽娟. 异氟醚预处理通过降低肝脏 caspase-1/caspase-11 的表达减轻肝脏缺血再灌注损伤[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(1):1-3.
- [29] FAGENSON A M, XU K, SAAOUD F, et al. Liver ischemia reperfusion injury, enhanced by trained immunity, is attenuated in caspase 1/ caspase 11 double gene knockout mice [J]. *Pathogens*, 2020, 9(11):879.
- [30] YE B, CHEN X, DAI S, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:975-990.
- [31] ZHANG X, DU Q, YANG Y, et al. The protective effect of Luteolin on myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury through TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91:1042-1052.
- [32] DU Y, KO K M. Effects of pharmacological preconditioning by emodin/oleanolic acid treatment and/or ischemic preconditioning on mitochondrial antioxidant components as well as the susceptibility to ischemia-reperfusion injury in rat hearts[J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 288(1/2):135-142.
- [33] SHEN S, HE F, CHENG C, et al. Uric acid aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury via ROS/NLRP3 pyroptosis pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110990.
- [34] XIAO B, HUANG X, WANG Q, et al. Beta-asarone alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammatory response and NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(7):1046-1051.
- [35] YUE R, LU S, LUO Y, et al. Calpain silencing alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through the NLRP3/ASC/caspase-1 axis in mice[J]. *Life Sci*, 2019, 233:116631.
- [36] SUN W, LU H, LYU L, et al. Gastrodin ameliorates microvascular reperfusion injury-induced pyroptosis by regulating the NLRP3/ Caspase-1 pathway [J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4):531-547.
- [37] LIN J, LIN H, MA C, et al. MiR-149 Aggravates pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion damage via silencing FoxO3[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:8733-8743.
- [38] ZHANG J, HUANG L, SHI X, et al. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/ NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Aging*, 2020, 12(23):24270-24287.
- [39] VERCAUTEREN S R, YSEBAERT D K, ROMPAY A R V, et al. Acute ischemia/reperfusion injury after isogenic kidney transplantation is mitigated in a rat model of chronic renal failure[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(5):570-580.
- [40] WU H, HUANG T, YING L, et al. MiR-155 is involved in renal ischemia-reperfusion injury via direct targeting of FoxO3a and regulating renal tubular cell pyroptosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6):1692-1705.
- [41] TAJIMA T, YOSHIFUJI A, MATSUI A, et al. β -hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(5):1120-1137.
- [42] LIU Z, MENG Y, MIAO Y, et al. Propofol reduces renal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury by stimulating sirtuin 1 and inhibiting pyroptosis [J]. *Aging*, 2020, 13(1):865-876.

- [4] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国专利实施细则[EB/OL]. [2021-3-30]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2001/content_60918.htm.
- [5] 董涛, 贺慧. 中国专利质量报告--实用新型与外观设计专利制度实施情况研究[J]. 科技与法律, 2015, 27(2): 220-305.
- [6] 石微微, 杨岸超, 李艺影. 公立医院及科研院所科技成果转化问题与对策研究[J]. 中国医院, 2019, 11(23): 13-15.
- [7] 国家知识产权局. 《国家知识产权局关于修改〈关于规范专利申请行为的若干规定〉的决定》(局令第 75 号)[EB/OL]. [2021-3-30]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-03/09/content_5175542.htm.
- [8] 李娜, 金春林, 牛玉宏, 等. 上海市卫生系统专利技术热点的共词分析研究[J]. 中华医学科研管理杂志, 2018, 31(6): 475-478.
- [9] 栗美娜, 丁陶, 刘嘉祯, 等. 研究型医院科研成果转化的多主体分析[J]. 中国医院, 2014, 18(10): 17-18.
- [10] 光明网-时评频道. 促进科技成果转化需要打好“组合拳”[EB/OL]. [2021-3-30]. http://www.gov.cn/zhengce/2016-02/18/content_5043433.htm.
- [11] 张明, 丁宁, 张颖聪, 等. 刍议公立医院转化医学发展[J]. 解放军医院管理杂志, 2018, 25(9): 849-851.
- [12] 刘蕊, 王平, 于靖, 等. 转化医学背景下我国医院专利转化的瓶颈[J]. 解放军医院管理杂志, 2017, 24(2): 141-144.
- [13] 牛玉宏, 金春林, 李娜, 等. 上海医院专利成果产业化现状分析与研究[J]. 中华医学科研管理杂志, 2014, 27(4): 411-413.
- [14] 冯晓青. 促进我国企业技术创新与知识产权战略实施的激励机制研究[J]. 社会科学战线, 2013, 2(31): 213-224.
- [15] 赵颖, 张锦源, 任春娟, 等. 某三级甲等医院促进科技成果转化的探索与实践[J]. 中华医学科研管理杂志, 2020, 33(4): 305-309.

(收稿日期: 2021-11-05 修回日期: 2021-12-09)

(上接第 1235 页)

- [43] ZHAO H, HUANG H, ALAM A, et al. VEGF mitigates histone induced pyroptosis in the remote liver injury associated with renal allograft ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Am J Transplant, 2018, 18(11): 1890-1903.
- [44] SCHALLER B, GRAF R. Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(4): 351-371.
- [45] AN P, XIE J, QIU S, et al. Hispidulin exhibits neuroprotective activities against cerebral ischemia reperfusion injury through suppressing NLRP3-mediated pyroptosis[J]. Life Sci, 2019, 232: 116599.
- [46] ZHU S, ZHANG Z, JIA L Q, et al. Valproic acid attenuates global cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils via anti-pyroptosis pathways[J]. Neurochem Int, 2019, 124: 141-151.
- [47] XIA P, PAN Y, ZHANG F, et al. Pioglitazone Confers neuroprotection against ischemia-Induced pyroptosis due to its inhibitory effects on HMGB-1/RAGE and Rac1/ROS Pathway by activating PPAR- γ [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(6): 2351-2368.
- [48] SUN R, PENG M, XU P, et al. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) regulates NLRP3-mediated neuronal pyroptosis following cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 330.

(收稿日期: 2021-11-21 修回日期: 2021-12-29)