

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.022

综 述

GSDM 家族蛋白在细胞焦亡中的作用研究进展

叶承林 李志强综述 邬开朗 祝成亮审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81672079); 浙江省消化系统肿瘤诊断及研究重点实验室开放基金(KFJJ-202005)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院检验科/武汉大学人民医院转化医学研究院

通信作者: 祝成亮, E-mail: zhuchengliang@whu.edu.cn

【摘要】 细胞焦亡作为炎性反应性的调控性细胞死亡,在生物体抵御外来病原体及各种临床疾病中发挥着重要作用。近年来焦亡通过 Caspase 激活的具体机制研究取得了突破性的进展, gasdermin D 蛋白(GSDMD)作为 Caspase 底物被切割并发挥针对细胞膜的穿孔作用,诱导细胞焦亡。其他 GSDMs 家族蛋白在焦亡中的作用也逐渐被阐明。细胞焦亡已被认为是 GSDM 家族蛋白介导的程序性死亡过程,其在肿瘤及其他临床疾病中的机制研究显得越来越重要。文章就 GSDM 家族蛋白在细胞焦亡中的作用研究进展作一综述。

【关键词】 细胞焦亡; gasdermin 家族蛋白; Caspase; 炎性小体

【中图分类号】 R363 **【文献标识码】** A

Research progress on the role of GSDM family proteins in pyrodeath of cells Ye Chenglin, Li Zhiqiang, Wu Kailang, Zhu Chengliang. Department of Clinical Laboratory, Institute of Translational Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Zhu Chengliang, E-mail: zhuchengliang@whu.edu.cn

【Abstract】 Pyroptosis, as an inflammatory regulatory cell death, plays an important role in the process of organism's defense against foreign pathogens as well as other disease. The specific mechanism of pyroptosis through Caspase activation has made breakthrough progress in recent years. GSDMD protein, as a Caspase substrate, cleaved and perforated the cell membrane to induce pyroptosis. The role of other GSDMs family proteins in pyroptosis has also been gradually elucidated. Pyroptosis has been recognized as a programmed death process mediated by GSDM family proteins.

【Key words】 pyroptosis, GSDMs, Caspase, inflammasome

调控性细胞死亡在生物体抵抗外来病原体及自身发育等多种生物学活动中发挥着重要作用。调控性细胞死亡可以分为凋亡及调控性坏死。调控性坏死可以分为两类:坏死性凋亡及焦亡。细胞焦亡(pyroptosis)这一名词最早由 D' Souza 等^[1]提出,用以描述沙门氏菌感染巨噬细胞导致其炎性反应性死亡的程序性细胞死亡过程,“Pyro”源于希腊语,意思是火或者热。细胞焦亡可以通过消除受损细胞来防御细胞内感染,从而消除病原体宿主细胞,同时引发炎性反应,其特征是细胞肿胀、核凝结、细胞膜破裂,并释放炎性细胞因子和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)^[2-3]。细胞焦亡将宿主细胞转变成空隙诱导的细胞陷阱(pore-induced intracellular traps, PITs)形成其特征性的形态学改变,将感染细胞的病原体困在细胞中,同时增加中性粒细胞的趋化作用,杀死宿主细胞内困住的病原体^[4]。细胞焦亡长期被认为是 Caspase-1 及 Caspase-11 诱导的程序性细胞死亡,但 Caspase 诱导细胞焦亡的具体机制经历了很长时间的研究,直至 gasdermin 家族蛋白(GSDM)在细胞焦亡中的作用被发现。

目前研究表明,焦亡主要是通过激活炎性 Caspase 触发的,

包括 Caspase-1 和 Caspase-11 (人类 Caspase-4/Caspase-5)。Caspase-1 可被统称为典型炎性小体的 NLRP3、NLRC4、AIM2、pyrin 和 NLRP1 等多种蛋白组装的多蛋白复合体激活^[5]。此外,人源 Caspase-4 和 Caspase-5 以及与小鼠同源的 Caspase-11,通过直接结合革兰阴性细菌的脂多糖,在非典型的炎性小体复合物中被激活。这些 Caspase 激活后在 Asp276 位点后切割 GSDMD,产生 N 端结构域片段,在细胞质膜上形成跨膜孔诱导焦亡^[6-7]。

最近几年的研究中,GSDMD 及 GSDME 在焦亡中所起的作用有了很多突破性的发现,GSDM 家族其他蛋白也陆续发现在焦亡中起到重要作用。现主要聚焦于 GSDMD、GSDME 及其他 GSDM 家族蛋白在细胞焦亡中的最新研究进展进行综述。

1 GSDMA

Gasdermin A 表达于皮肤、舌、食管、胃、乳腺和脐带的上皮细胞^[8-9]。在小鼠中,gasdermin A1 主要表达于基底上表皮、毛囊和前胃^[9-11]; gasdermin A2 主要表达于腺胃; gasdermin A3 主要表达于基底上表皮^[12]。gasdermin A3 的多个自发突变与自发性脱发和角化过度有关^[13]。

GSDMA 一直缺乏与激活 GSDMD 的炎性 Caspase 相似的明确激活物的报道。近期研究发现, A 群链球菌 (group A streptococcus, GAS) 分泌的 SpeB 毒力因子通过在 Gln246 位点后切割 GSDMA 可触发角质形成细胞的焦亡, 从而释放引发焦亡的活性 N 末端片段^[14-15]。细胞死亡在抵御微生物感染方面很重要, 皮肤既是 GSDMA 表达的主要部位, 也是 GAS 定植和感染的主要部位^[10]。角质形成细胞构成皮肤的顶层, 并提供抵抗感染、化学和物理损伤的第一道防线。SpeB 对于 GAS 穿透这一层防线、在细胞内存活及在侵袭性感染期间深入组织非常重要, GSDMA 可通过细胞焦亡使细胞死亡, 从而消除 GAS 的入侵^[16]。

2 GSDMB

与 GSDMA 一样, GSDMB 单核苷酸多态性在多个人群中也与哮喘相关^[17]。GSDMB 在淋巴细胞、食管、胃、肝脏和结肠中均有表达。在肺中也观察到 GSDMB 的表达, 并且影响气道重塑和高反应性相关基因的表达^[18]。由于小鼠天生缺乏这种基因, 因此在体内对 GSDMB 的研究将更加困难。报道显示, GSDMB 可以被 Caspase-3、Caspase-6 和 Caspase-7 切割, 类似于 GSDMD 的切割^[19-20]。

在细胞免疫中, 细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTLs) 和自然杀伤细胞 (NK) 利用穿孔素将丝氨酸蛋白酶颗粒酶传递到靶细胞中杀死靶细胞。颗粒酶诱导靶细胞凋亡的观点是在 20 年前提出的, 最近的研究表明, 在正常情况下凋亡的细胞中, 颗粒酶 A (granzyme-A, GZMA) 可切割 GSDMB 将凋亡转化为焦亡, 这种免疫效应机制促进了 CTL 介导的小鼠肿瘤清除。消化系统中 GSDMB 的高表达提示 GSDMB 介导的免疫效应在这些组织中的重要性, 对相关癌症的免疫治疗具有指导意义^[21]。有研究报道, 肠侵袭性福氏志贺菌分泌的 IpaH7.8 靶向 GSDMB 泛素化使其进行 26S 蛋白酶体途径降解, 这种毒力策略通过抑制 GZMA 介导的 GSDMB 激活来保护志贺菌免受自然杀伤细胞的破坏。与大多数 gasdermin 家族成员的典型功能不同, GSDMB 并不通过裂解宿主细胞来抑制志贺菌。相反, 它通过识别革兰阴性细菌膜上暴露的磷脂直接杀菌^[22]。

3 GSDMC

GSDMC 在食管、胃、气管、脾、肠、膀胱和皮肤中均有表达^[8]。GSDMC 在转移性黑色素瘤中表达增加, 而在食管癌和胃癌中表达抑制^[23-24]。在小鼠中, GSDMC1、C2 和 C4 表达于胃、大肠、小肠、膀胱和前列腺, 而 C3 仅表达于膀胱、前列腺和大肠^[8]。

有研究表明, GSDMC 可被代谢产物 α -酮戊二酸 (α -KG) 通过 Caspase-8 介导切割从而诱导细胞焦亡。 α -KG 诱导的细胞活性氧 (ROS) 水平增加启动了由质膜定位的死亡受体 DR6 响应的信号传导促进其进入胞内, 进入胞内的 DR6 在 FADD 的帮助下募集 pro-Caspase-8 和 GSDMC, DR6 为活性 Caspase-8 切割 GSDMC 提供了平台^[25]。另一项研究也表明, 在小鼠模型中, Caspase-8 是细胞凋亡、坏死和焦亡的分子开关^[26]。在 α -KG 诱导的细胞焦亡期间, Caspase-8 在 Asp240 位点处切割 GSDMC 以释放形成 N 末端结构域。然而, Hou 等^[27]的研究将 GSDMC 中的 Asp365 位点鉴定为在缺氧条件下用 TNF α /CHX 处

理后 Caspase-8 切割的位点。这种差异不仅表明 Caspase-8 可在多个位点切割 GSDMC, 而且表明确切的切割位点可能取决于刺激物和细胞系, 这种差异背后的详细机制有待进一步研究。

4 GSDMD

目前为止, GSDMD 是 GSDM 家族中介导焦亡机制研究最为详尽的分子。GSDMD 在免疫细胞和肠上皮细胞中表达^[10-24]。人源 GSDMD 由 242 个氨基酸组成的氨基末端结构域 (也称为 N 结构域) 组成, 通过 43 个氨基酸组成的接头与 199 个氨基酸组成的羧基末端结构域 (也称为 C 结构域) 连接, N 端结构域具有形成跨膜孔道的作用^[28]。

Caspase-1 的激活主要发生在巨噬细胞或树突状细胞中, 活化的 Caspase-1 可使白介素 (IL)-1 β /18 成熟, 并且可以触发细胞焦亡。Caspase-4/5/11 激活后, 巨噬细胞和非巨噬细胞均发生细胞焦亡^[29-30]。一直以来 Caspase 触发焦亡的具体机制并不清楚。Shi 等^[31]研究发现, GSDMD 是 Caspase-4/5/11 和 Caspase-1 的通用底物, 炎性 Caspase 对 GSDMD 裂解并通过释放裂解的 GSDMD-N 结构域来触发焦亡。GSDMD-N 结构域对细菌也有极高的毒性, GSDMD 的重组 GSDM-N 对磷脂酰肌醇和心磷脂具有强大的特异性结合作用, 这两种脂质分别存在于哺乳动物细胞膜和细菌细胞膜中^[28-32]。GSDMD-N 不与未磷酸化的磷脂酰肌醇结合。寡聚化的 GSDMD-N 可引起脂质体的严重渗漏及生物膜的裂解。所有这些性质的 GSDMD-N 结构域导致细菌穿孔。GSDMD-N 结构域可在含磷脂肌醇或心磷脂的脂质体或天然极性脂质体上形成广泛的气孔^[33]。

焦亡主要有 2 种途径: 典型途径和非典型途径 2 种途径均使用 GSDMD 作为下游效应因子^[6-7, 34]。典型途径主要检测病原体相关分子模式 (PAMPs) 和损伤相关分子模式 (DAMPs) 及细胞质干扰^[35]。PAMPs 和 DAMPs 在细胞内被细胞质模式识别受体 (PRRs) 识别, 激活 PRRs 后, 炎性小体复合体组装并执行焦亡。一般情况下, PRRs 与 PAMP 或 DAMP 结合后, 相互作用并激活凋亡相关斑点样蛋白 (ASC), ASC 再寡聚化并利用其 Caspase 活化和招募域 (CARD) 与 procaspase 1 的 CARD 结合。PRRs、ASC 和 procaspase 1 的结合复合物被称为炎性小体。CARD 之间相互作用触发 procaspase 1 的激活, 从而将 GSDMD 和前 IL-1 β /IL-18 裂解成活性形式, 引发焦亡。在焦亡过程中, GSDMD-N 选择性地与膜脂相互作用, 形成跨膜孔, 通过这些孔道释放细胞内容物^[28, 32]。典型途径还利用 Toll 样受体 (TLRs) 来启动某些 PRRs 以增强免疫应答。非典型途径检测革兰阴性菌的胞内脂多糖 (LPS)。LPS 通过与 CARD 结合直接激活 procaspase 11 (在人类中为 procaspase 4/5), 导致 Caspase-11 的寡聚化和自蛋白水解^[36-37]。与 Caspase-1 类似, 活性 Caspase-11 通过切割 GSDMD 的连接区, 分离 GSDMD-N 和 GSDMD-C, 从而引发细胞焦亡。非典型途径与典型途径通过 NLRP3 交叉, 激活 Caspase-1 裂解 pro-IL-1 β /IL-18, 促进炎症反应。这些事件共同引发下游效应, 如细胞膜破坏导致的细胞死亡和通过 GSDMD-N 形成的跨膜孔释放细胞因子^[38]。

5 GSDME

GSDME 又称 DFNA5 (deafness, autosomal dominant 5), 早期

在耳聋疾病中被鉴定出来^[39],可将 TNF 或化疗药物诱导的 Caspase-3 介导的凋亡转化为细胞焦亡^[40]。连接 GSDME 蛋白的 N 端结构域(GSDME-N) 和 C 端结构域(GSDME-C) 的部位可以被 Caspase-3 特异性剪切 释放出具有针对细胞膜穿孔作用的 GSDME-N ,从而诱导细胞焦亡。虽然 Caspase-3 是凋亡的典型标志物 ,是内源性凋亡及外源性凋亡的交汇点 ,可以切割多种细胞底物来执行凋亡 ,但是它以 GSDME 为底物的切割使其在焦亡中也发挥重要作用^[41]。GSDME 的表达水平导致了细胞是否由凋亡转变为焦亡 ,在 GSDME 高表达的细胞中使用可以激活 Caspase-3 的化疗药物诱导可以使细胞发生焦亡 ,GSDME 低表达的细胞则在凋亡后发生继发性坏死^[20 #0]。

6 小结与展望

GSDMD 为炎性 Caspase 的焦亡底物 ,彻底改变了人们对焦亡的认识。GSDMD-N 结构域的膜成孔活性负责焦亡的执行 ,完成焦亡的坏死功能。GSDM 蛋白家族的研究表明 ,焦亡在哺乳动物中普遍存在 ,焦亡已经重新定义为 GSDM 介导的程序性坏死。GSDMB、GSDME 可被免疫细胞分泌的颗粒酶切割 ,GSDMA 可以被病原体的毒素所切割 ,这些现象表明 GSDM 家族并非完全依赖 Caspase 的活化 ,GSDM 家族的上游活化途径在不同疾病或者不同细胞系中可能有着机制上的差异 ,这值得进一步研究。肿瘤化疗药物大部分是 Caspase 激活剂 ,GSDM 家族在凋亡及焦亡中的转换作用 对于逆转肿瘤化疗耐药具有一定的意义。GSDM 家族在其他诸如哮喘等疾病中的机制也值得进一步探究。

参考文献

[1] D'souza CA ,Heitman J. Dismantling the Cryptococcus coat [J]. Trends In Microbiology ,2001 , 9 (3) : 112-113. DOI: 10. 1016/ s0966-842x(00) 01945-4.

[2] Man SM ,Kanneganti TD. Converging roles of Caspases in inflammatory activation , cell death and innate immunity [J]. Nature Reviews Immunology 2016 ,16(1) : 7-21. DOI: 10. 1038/nri. 2015. 7.

[3] Jorgensen I ,Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens [J]. Immunological Reviews 2015 ,265(1) : 130-142. DOI: 10. 1111/imr. 12287.

[4] Kovacs SB ,Miao EA. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis [J]. Trends In Cell Biology 2017 ,27(9) : 673-684. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2017. 05. 005.

[5] Guo H ,Callaway JB ,Ting JPY. Inflammasomes: mechanism of action , role in disease , and therapeutics [J]. Nature Medicine ,2015 ,21(7) : 677-687. DOI: 10. 1038/nm. 3893.

[6] Kayagaki N ,Stowe IB ,Lee BL ,et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. Nature ,2015 ,526(7575) : 666-671. DOI: 10. 1038/nature15541.

[7] He WT ,Wan H ,Hu L ,et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion [J]. Cell Research 2015 ,25(12) : 1285-1298. DOI: 10. 1038/cr. 2015. 139.

[8] Wu C ,Orozco C ,Boyer J ,et al. BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources [J]. Genome Biology 2009 ,10(11) : R130. DOI: 10. 1186/gb-2009-10-11-r130.

[9] Tanaka S ,Mizushima Y ,Kato Y ,et al. Functional conservation of Gsdma cluster genes specifically duplicated in the mouse genome [J]. G3 (Bethesda) ,2013 ,3 (10) : 1843-1850. DOI: 10. 1534/g3. 113. 007393.

[10] Tamura M ,Tanaka S ,Fujii T ,et al. Members of a novel gene family , Gsdm ,are expressed exclusively in the epithelium of the skin and gastrointestinal tract in a highly tissue-specific manner [J]. Genomics 2007 ,89(5) : 618-629. DOI: 10. 1016/j. ygeno. 2007. 01. 003.

[11] Runkel F ,Marquardt A ,Stoeger C ,et al. The dominant alopecia phenotypes Bareskin , Rex-denuded , and Reduced Coat 2 are caused by mutations in gasdermin 3 [J]. Genomics ,2004 ,84(5) : 824-835. DOI: 10. 1016/j. ygeno. 2004. 07. 003.

[12] Tanaka S ,Tamura M ,Aoki A ,et al. A new Gsdma3 mutation affecting anagen phase of first hair cycle [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications 2007 ,359(4) : 902-907. DOI: 10. 1016/j. bbre. 2007. 05. 209.

[13] Kumar S ,Rathkolb B ,Budde BS ,et al. Gsdma3(I359N) is a novel ENU-induced mutant mouse line for studying the function of Gasdermin A3 in the hair follicle and epidermis [J]. Journal of Dermatological Science ,2012 ,67(3) : 190-192. DOI: 10. 1016/j. jdermsci. 2012. 05. 001.

[14] Deng W ,Bai Y ,Deng F ,et al. Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis [J]. Nature ,2022 ,602(7897) : 496-502. DOI: 10. 1038/s41586-021-04384-4.

[15] Larock DL ,Johnson AF ,Wilde S ,et al. Group A Streptococcus induces GSDMA-dependent pyroptosis in keratinocytes [J]. Nature ,2022 ,605(7910) : 527-531. DOI: 10. 1038/s41586-022-04717-x.

[16] Nakagawa I ,Amano A ,Mizushima N ,et al. Autophagy defends cells against invading group A Streptococcus [J]. Science (New York) , 2004 ,306(5698) : 1037-1040. DOI: 10. 1126/science. 1103966.

[17] Moffatt MF ,Gut IG ,Demenais F ,et al. A large-scale , consortium-based genomewide association study of asthma [J]. The New England Journal of Medicine 2010 ,363(13) : 1211-1221. DOI: 10. 1056/NEJMoa0906312.

[18] Das S ,Miller M ,Beppu AK ,et al. GSDMB induces an asthma phenotype characterized by increased airway responsiveness and remodeling without lung inflammation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2016 ,113(46) : 13132-13137. DOI: 10. 1073/pnas. 1610433113.

[19] Chao KL ,Kulakova L ,Herzberg O. Gene polymorphism linked to increased asthma and IBD risk alters gasdermin-B structure , a sulfatide and phosphoinositide binding protein [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2017 ,114(7) : E1128-E1137. DOI: 10. 1073/pnas. 1616783114.

[20] 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]. Nature Communications ,2017 ,8: 14128. DOI: 10. 1038/ncomms14128.

[21] Zhou Z ,He H ,Wang K ,et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. Science(New York) , 2020 , 368 (6494) : eaaz7548. DOI: 10. 1126/science. aaz7548.

- [22] Hansen JM, De Jong MF, Wu Q, et al. Pathogenic ubiquitination of GSDMB inhibits NK cell bactericidal functions [J]. *Cell*, 2021, 184 (12): 3178-3191. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.036.
- [23] Watabe K, Ito A, Asada H, et al. Structure, expression and chromosome mapping of MLZE, a novel gene which is preferentially expressed in metastatic melanoma cells [J]. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*, 2001, 92 (2): 140-151. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01076.x.
- [24] Saeki N, Usui T, Aoyagi K, et al. Distinctive expression and function of four GSDM family genes (GSDMA-D) in normal and malignant upper gastrointestinal epithelium [J]. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 2009, 48 (3): 261-271. DOI: 10.1002/gcc.20636.
- [25] Zhang JY, Zhou B, Sun RY, et al. The metabolite α -KG induces GSDMC-dependent pyroptosis through death receptor 6-activated Caspase-8 [J]. *Cell Research*, 2021, 31 (9): 980-997. DOI: 10.1038/s41422-021-00506-9.
- [26] Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 683-687. DOI: 10.1038/s41586-019-1770-6.
- [27] Hou J, Zhao R, Xia W, et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J]. *Nature Cell Biology*, 2020, 22 (10): 1264-1275. DOI: 10.1038/s41556-020-0575-z.
- [28] 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. DOI: 10.1038/nature18590.
- [29] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-192. DOI: 10.1038/nature13683.
- [30] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets Caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-121. DOI: 10.1038/nature10558.
- [31] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526 (7575): 660-665. DOI: 10.1038/nature15514.
- [32] Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535 (7610): 153-158. DOI: 10.1038/nature18629.
- [33] Sborgi L, Rühl S, Mulvihill E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death [J]. *The EMBO Journal*, 2016, 35 (16): 1766-1778. DOI: 10.15252/emboj.201694696.
- [34] Thornberry NA. Interleukin-1 beta converting enzyme [J]. *Methods In Enzymology*, 1994, 244: 615-631. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08307.x.
- [35] Liston A, Masters SL. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17 (3): 208-214. DOI: 10.1038/nri.2016.151.
- [36] Rathinam VAK, Zhao Y, Shao F. Innate immunity to intracellular LPS [J]. *Nature Immunology*, 2019, 20 (5): 527-533. DOI: 10.1038/s41590-019-0368-3.
- [37] De Vasconcelos NM, Van Opendenbosch N, Van Gorp H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2019, 26 (1): 146-161. DOI: 10.1038/s41418-018-0106-7.
- [38] Zanoni I, Tan Y, Di Gioia M, et al. An endogenous Caspase-11 ligand elicits interleukin-1 release from living dendritic cells [J]. *Science (New York)*, 2016, 352 (6290): 1232-1236. DOI: 10.1126/science.aaf3036.
- [39] Van Laer L, Huizing EH, Verstreken M, et al. Nonsyndromic hearing impairment is associated with a mutation in DFNA5 [J]. *Nature Genetics*, 1998, 20(2): 194-197. DOI: 10.1038/2503.
- [40] 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. DOI: 10.1038/nature22393.
- [41] Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells [J]. *Annual Review of Immunology*, 2018, 36: 489-517. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010.

(收稿日期: 2022 - 11 - 27)

(上接 332 页)

- [46] Soreq H, Wolf Y. NeurimmiRs: microRNAs in the neuroimmune interface [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17 (10): 548-555. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.06.009.
- [47] 陆飞宇, 李剑侠, 黄先锋, 等. miR-132 靶向 FoxO3a 抑制细胞自噬在脑出血模型大鼠中的神经保护作用 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(10): 629-634.
- Lu FY, Li JX, Huang XF, et al. Neuroprotective effect of miR-132 in rats with intracerebral hemorrhage by targeting FOXO3a and inhibiting autophagy [J]. *The Journal of Brain and Neurological Diseases*, 2021, 29(10): 629-634.
- [48] Zhang Y, Han B, He Y, et al. MicroRNA-132 attenuates neurobehavioral and neuropathological changes associated with intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Neurochem Int*, 2017, 107: 182-190. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.11.011.
- [49] Zuo X, Lu J, Manaenko A, et al. MicroRNA-132 attenuates cerebral injury by protecting blood-brain-barrier in MCAO mice [J]. *Exp Neurol*, 2019, 316: 12-19. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.03.017.
- [50] Ma H, Pan JS, Jin LX, et al. MicroRNA-17 ~ 92 inhibits colorectal cancer progression by targeting angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(2): 293-302. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.011.
- [51] 任思颖. miR-18a 靶向调控 RUNX1 影响大鼠脑出血后血脑屏障通透性的分子机制研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2020.
- [52] Ren S, Wu G, Huang Y, et al. MiR-18a aggravates intracranial hemorrhage by regulating RUNX1-Occludin/ZO-1 axis to increase BBB permeability [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105878. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105878.

(收稿日期: 2022 - 11 - 20)