

核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体： 阿尔茨海默病发病机制与靶向治疗

李文丽，周延华*

内蒙古医科大学第三临床医学院神经内科，内蒙古 包头

收稿日期：2025年6月21日；录用日期：2025年7月15日；发布日期：2025年7月23日

摘要

作为固有免疫应答的重要效应器，核苷酸结合寡聚化结构域样受体含pyrin结构域蛋白3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体通过感知病原相关分子模式和损伤相关分子模式等危险信号分子，在神经炎症调控网络中发挥核心作用。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)主要病理特征表现为 β 淀粉样蛋白(Amyloid beta peptide, A β)在细胞外沉积所形成的老年斑及过度磷酸化的tau蛋白在神经元聚集形成的神经纤维缠结这两种病理性蛋白异常聚集可诱导细胞内NLRP3炎症小体的构象变化与功能激活。活化的炎症复合体通过caspase-1通路促进炎症因子的分泌，这种级联反应与AD典型病理改变形成正反馈调节环路，加速神经退行性进程。生理状态下存在精细的神经炎症调节网络，但在AD中这些调控往往出现功能障碍，导致神经免疫稳态失衡。针对NLRP3炎症小体的靶向治疗为AD病因学干预提供了新方向，包括人工合成拮抗剂、药物靶向重构和天然成分等。本文综述NLRP3结构及激活，并探索与AD病理蛋白相关性，旨在为AD治疗提供理论依据。

关键词

阿尔茨海默症，核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3，神经炎症，靶向治疗

Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor 3 Inflammatory Corpuscles: Pathogenesis and Targeted Therapy of Alzheimer's Disease

Wenli Li, Yanhua Zhou*

Department of Neurology, Third Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University,
Baotou Inner Mongolia

*通讯作者。

文章引用：李文丽，周延华. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎症小体：阿尔茨海默病发病机制与靶向治疗[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1410-1416. DOI: 10.12677/acm.2025.1572141

Abstract

As an important effector of innate immune response, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammatory corpuscles play a core role in the neuroinflammatory regulatory network by sensing dangerous signal molecules such as pathogen-related molecular patterns and injury-related molecular patterns. The main pathological feature of Alzheimer's disease (AD) is that the abnormal aggregation of senile plaques formed by extracellular deposition of amyloid β -protein ($A\beta$) and neurofibrillary tangles formed by hyperphosphorylated tau protein in neurons can induce the conformational changes and functional activation of NLRP3 inflammatory corpuscles in cells. The activated inflammatory complex promotes the secretion of inflammatory factors through caspase-1 pathway, and this cascade reaction forms a positive feedback regulation loop with typical pathological changes of AD, which accelerates the process of neurodegeneration. There are fine neuroinflammatory regulatory networks in physiological state, but in AD, these regulatory networks often appear dysfunction, which leads to the imbalance of neuroimmune homeostasis. Targeted therapy for NLRP3 inflammatory corpuscles provides a new direction for AD etiological intervention, including synthetic antagonists, drug targeted reconstruction and natural components. In this paper, the structure and activation of NLRP3 are reviewed, and the correlation between NLRP 3 and pathological proteins of AD is explored, so as to provide theoretical basis for the treatment of AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Nucleotide Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Protein 3, Neuroinflammation, Targeted Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知功能进行性减退为特征的神经退行性疾病, 其典型病理特征包括 β 淀粉样蛋白(Amyloid beta peptide, $A\beta$)在细胞外沉积所形成的老年斑及过度磷酸化的 tau 蛋白在神经元聚集形成的神经纤维缠结。目前, 神经炎症被认为在 AD 的发生发展中占据核心地位 [1]。其中, $A\beta$ 及磷酸 tau 蛋白聚集诱导小胶质细胞过度激活导致核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的活化导致慢性炎症反应和细胞焦亡, 从而驱动 AD 的病理进程。本文综述了 NLRP3 炎症小体激活的机制及其在 AD 发病机制中的作用, 最后讨论了靶向 NLRP3 炎症小体治疗 AD 的临床策略进行综述。

2. NLRP3 炎症小体的结构、功能

NLRP3 炎症小体结构与功能

NLRP3 炎症小体是一种细胞质中天然免疫信号复合体, 由 NLRP3、接头蛋白凋亡相关的斑点样蛋白 (Apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 前体(Pro-caspase-1)三部

分组成, 负责识别外源性刺激和内源性危险信号, 清除病原体或受损细胞及导致慢性炎症反应[2]。

NLRP3 属于胞质模式识别受体蛋白, 其分子结构包括三个关键功能结构域, 包括 C 末端富含亮氨酸重复序列(Leucine-rich repeat, LRR)结构域、中央三磷酸腺苷酶结构域(Nucleoside triphosphatase domain, NACHT)和 N 末端含吡啶结构的热蛋白结构域(Pyrin domain, PYD), 能识别病原体或细胞损伤信号, 组装成 NLRP3 炎症小体, 进而启动炎症反应[3]。其中, LRR 负责识别病原体相关分子模式(Pathogen-related molecular patterns, PAMPs)及损伤相关分子模式(Damage-related molecular model, DAMPs), 调控 NLRP3 的激活与抑制。NACHT 具有 ATP 酶活性, 利用水解 ATP 产生的能量, 促进 NLRP3 蛋白的寡聚化。PYD 负责与下游衔接蛋白 ASC 相互作用。ACS 是负责连接胞质内受体和 caspase-1 的衔接蛋白, 由 N 末端 PYD 结构域和半胱天冬酶募集结构域(Caspase recruitment domain, CARD)两部分组成, 为 pro-caspase-1 活化为 caspase-1 提供了必要平台[4] [5]。

3. NLRP3 炎症小体与小胶质细胞活化

小胶质细胞是大脑中最常见的免疫细胞, 其源自神经发育过程中单核细胞前体细胞。在机体生命活动中, 小胶质细胞肩负着免疫防御和维持体内平衡两项关键职责。此外, 它在神经发生进程、神经元回路构建、以及维系神经元健康方面起着重要作用[6]。不同微环境刺激小胶质细胞, 可极化不同的功能表型, 分别为静息态小胶质细胞(M0 型小胶质细胞)、促炎型小胶质细胞(M1 型小胶质细胞)及抗炎型小胶质细胞(M2 型小胶质细胞)。M0 型小胶质细胞处于相对静止的状态, 负责检查局部微环境[7]。当大脑受到损伤或炎症刺激时, M0 型小胶质细胞极化为 M1 或 M2 型极化。M1 型小胶质细胞分泌转化生长因子 β 和白介素 10 等促炎细胞因子, 参与神经炎症反应与损伤, 而 M2 型小胶质细胞分泌抗炎细胞因子和脑源性神经营养因子, 抑制神经炎症且修复受损的神经突触连接[8]。小胶质细胞的模式识别受体 NLRP3 识别外源性或内源性 PAMPs 和 DAMPs, 激活下游转录核因子 κ B (Nuclear factor κ B, NF- κ B), 磷酸化并降解 NF- κ B 抑制蛋白 α , NF- κ Bp65 发生核转移, 启动靶基因转录, 产生大量的 NLRP3、IL-1 β 前体和 IL-18 前体完成启动过程[9]。A β 聚集、tau 异常磷酸化、线粒体功能障碍、自噬异常作用常见的 DAMPs 信号参与小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的激活过程[10]。在上述 DAMPs 作用下, NLRP3 结构改变并招募 ASC 及 pro-caspase-1, 共同组装形成炎症小体。这一过程可促进 caspase-1 成熟, 成熟的 caspase-1 负责将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 转化为有活性的 IL-1 β 和 IL-18, IL-1 β 和 IL-18 作为强效的促炎细胞因子, 激活下游炎症级联反应导致大量神经元损伤, 参与 AD 进程[11]。此外, caspase-1 特异性识别成孔蛋白(Gasdermin D, GSDMD)并对其切割, 产生为 N 末端片段, 在细胞膜中发生寡聚化并形成 GSDMD 孔, 诱导细胞肿胀和细胞膜裂解, 导致小胶质细胞焦亡[5]。

4. NLRP3 炎症小体激活的负调控

NLRP3 炎症小体的正确激活可以帮助抵抗外源性微生物感染和内源性细胞损伤, 然而炎症小体的过度激活通常对细胞和身体健康有害[2]。体内细胞通过受体结合和阻断机制、自噬机制或通过干扰相关基因的表达机制, 对 NLRP3 炎症小体激活发挥负调控作用[12]。在基因层面, 微小 RNA mir-223 可抑制 NLRP3 基因的表达, 对 NLRP3 炎症小体的激活产生负向调控效应[13]。此外, T 细胞和干扰素分别通过下调嘌呤能受体 P2X7 型表达与干扰信号转导和转录激活因子的信号通路抑制 NLRP3 炎症小体的激活[2]。研究表明, 过氧化氢处理可激活 NLRP3 炎症小体, 但减少了体外细胞中信号转导和转录激活因子丝氨酸 727 的信号转导和磷酸化。钙螯合剂可阻断 NLRP3 炎症小体激活。但如果信号转导和转录激活因子本身表达减少, 即使钙离子被控制, 细胞的氧化损伤仍会加重[14]。所以钙离子和信号转导和转录激活因子蛋白分别通过不同的路径影响炎症。此外, 多巴胺与一氧化氮均可抑制 NLRP3 炎症小体的激活。自噬

蛋白 LC3B 可导致活性氧水平降低, 抑制 NLRP3 炎症小体的组装与激活[2]。尽管 NLRP3 炎症小体的激活存在多种负调控机制, 但在 AD 患者体内, 这些调控机制可能出现异常, 导致 NLRP3 炎症小体过度激活, 进而推动 AD 的病理进程。

5. NLRP3 炎症小体在 AD 的病理作用

NLRP3 炎症小体在 AD 病理网络中处于枢纽地位, 与 A β /tau、线粒体功能障碍及氧化应激病理形成多向恶性循环, 共同驱动神经退行。

5.1. A β 对 NLRP3 炎症小体的激活

细胞外 A β 异常聚集形成的老年斑是 AD 的主要病理特征。A β 依赖于淀粉样蛋白前体蛋白通过淀粉样代谢途径所产生的[15]。A β 可通过多种途径激活 NLRP3 炎症小体, 而激活的 NLRP3 炎症小体又可促进 A β 的产生和沉积, 形成恶性循环, 加速 AD 病理进展。

A β 作为 DAMPs 可与小胶质细胞膜上多种受体结合[16], 包括: 与小胶质细胞表面的 Toll 样受体 4 特异性结合, 启动下游髓样分化因子 88 依赖的信号途径, 以此激活白细胞介素-1 受体相关激酶、肿瘤坏死因子受体相关因子 6, 最终使核因子 κ B 活化, 产生大量的 NLRP3、IL-1 β 前体和 IL-18 前体[17] [18]; 与小胶质细胞表面晚期糖基化终末产物受体结合, 激活细胞内丝裂原活化蛋白激酶通路调节炎症因子和氧化应激相关基因的表达且激活核因子 κ B 通路促进炎症反应[19]。A β 聚集会引发局部炎症反应, 招募小胶质细胞等免疫细胞。这些细胞在吞噬 A β 的过程中, 吞噬体与溶酶体融合形成的吞噬溶酶体稳定性下降, 溶酶体相关膜蛋白 2A 表达降低, 导致溶酶体内容物泄漏, 其中的组织蛋白酶 B 释放到细胞质中, 激活 NLRP3 炎症小体。此外, A β 损伤线粒体功能, 导致氧化应激和线粒体 DNA 释放, 进一步加剧 NLRP3 炎症小体激活[16]。激活的 NLRP3 炎症小体促使 caspase-1 活化, 活化的 caspase-1 切割 IL-1 β 前体和 IL-18 前体, 生成具有生物活性的 IL-1 β 和 IL-18。IL-1 β 可通过激活 NF- κ B 信号通路, 使 β 分泌酶基因启动子区域的组蛋白 H3 发生乙酰化修饰, 促进 β 分泌酶基因转录, 从而增加 A β 的生成[20]。

A β 通过多种机制激活 NLRP3 炎症小体, NLRP3 炎症小体反过来促进 A β 蛋白聚集, 不断加剧着 AD 的病理过程。而在 NLRP3 炎症小体的激活中, 除 A β 外, tau 蛋白的聚集也扮演着关键角色。

5.2. tau 激活 NLRP3 炎症小体

正常生理状态下, tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 其生理功能是与微管结合并维持微管的稳定性。在 AD 的病理条件下, tau 发生过度磷酸化, 导致 tau 蛋白从微管上解离下来, 并聚集形成神经原纤维缠结 (Neurofibrillary tangles, NFTs) [21]。NFTs 可通过细胞表面受体识别与细胞内毒性信号激活 NLRP3 炎症小体。异常磷酸化的 tau 蛋白可以为 DAMPs 与小胶质细胞表面 toll 样受体 4 特异性结合, 经 NF- κ B 信号通路诱导 NLRP3 炎症小体关键组分的转录, 触发组装过程[22]。同时, 小胶质细胞吞噬 NFTs 后, 溶酶体膜损伤, 释放组织蛋白酶 B 至胞质, 进一步激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-18 和 IL-1 β 炎症因子释放到胞外, 引起炎症反应[16]。炎症因子又反过来促进 tau 磷酸化, 加重 AD 病理, 如 IL-1 β 等炎症因子能够激活糖原合成酶激酶 3 β 和周期蛋白依赖性激酶 5, 促进 tau 蛋白过度磷酸化[22]; 同时炎症因子抑制负责 tau 蛋白去磷酸化蛋白磷酸酶 2A, 进一步加重 tau 蛋白过度磷酸化[23]。

5.3. AD 病理特征与 NLRP3 炎症小体

除了 A β /tau 蛋白与 NLRP3 炎症小体的相互作用外, 线粒体与氧化应激在 NLRP3 炎症小体的激活中发挥着重要作用。

线粒体损伤释放 mtROS/mtDNA 激活 NLRP3, 而 NLRP3 活化后通过 caspase-1 破坏线粒体自噬、IL-1 β /IL-18 加剧氧化损伤, 形成“炎症-线粒体损伤”循环, 导致神经元能量危机。氧化应激产物直接触发 NLRP3 组装, 而 NLRP3 激活的炎症因子耗竭抗氧化物质, 形成“氧化应激-炎症”放大循环, 加速神经元损伤[31]。

6. 通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来控制 AD 的发作

NLRP3 炎症小体在 AD 发病机制中发挥关键作用, 以 NLRP3 炎症小体为靶点的 AD 治疗策略新的可能。通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活的药物可分为合成抑制剂、药物重定向及天然成分。

6.1. 合成抑制剂研究

MCC950 是一种二芳基磺酰脲类化合物, 作为高特异性 NLRP3 抑制剂之一, 通过结合 NLRP3 NACHT 结构域的 Walker B 区, 抑制 ATP 水解并阻断炎症小体组装, 在 AD 小鼠模型中具有促进 A β 清除, 抑制 tau 病理和改善认知功能多重疗效[24]。与之不同, 自噬激动剂雷帕霉素能显著减少 IL-1 β 释放, 改善 AD 模型动物认知功能[25]。而核苷逆转录酶抑制剂他武定通过诱导 A β 自噬逆转 AD 病理[26]。此外, 二乙酰对苯二胺其通过改变 NF- κ B 信号通路和降低 NLRP3 炎症小体增强小胶质细胞吞噬功能[27]。相较于上游的预防性清除, 下游阻断更侧重靶向关键分子。阿那白滞素通过拮抗 IL-1 β 受体, 在 3Tg-AD 模型中, 减少 tau 蛋白磷酸化且改善认知功能[25]。此外, β -羟基丁酸酯(β -hydroxybutyrate, BHB)可有效穿过血脑屏障[26]并抑制人单核细胞中 NLRP3 炎症小体的激活。通过用 BHB 干预 APP/PS1 转基因 AD 小鼠减轻其大脑皮层病理, 并改善 AD 认知功能[28]。

6.2. 药物重定向研究

药物重定向是发现已获批或正在研发的药物在治疗其他疾病方面的新用途。由于不同疾病可能存在共同的病理生理机制, 同一种药物可以通过影响这些共同机制来干预多种疾病进程。药物重定位能缩短研发周期、降低成本和风险, 提高研发成功率。

格列本脲是一种合成的磺酰脲类药物, 原型药物可刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素降血糖, 又抑制 NLRP3 炎症小体激活从而减少 caspase-1 活化和 IL-1 β 分泌。但这种抑制 NLRP3 需高剂量, 可能引发低血糖副作用[24]。为了解决这一副作用, Kuwar 团队通过结构域分离技术开发了衍生物 JC124, 该化合物将抗炎模块与降糖功能解耦, 在 AD 小鼠模型中不仅减少 A β 沉积、改善神经炎症, 还显著提升海马神经发生和突触可塑性, 且未出现代谢紊乱副作用[29]。与 JC124 直接作用于 NLRP3 炎症小体不同, 非甾体抗炎药通过阻断 APP/PS1 小鼠 NF- κ B 介导的 NLRP3 转录和 IL-1 β 前体生成, 抑制 NLRP3 炎症小体激活, 显著改善 AD 神经炎症[24]。

6.3. 天然成分研究

药物重定向为 AD 治疗带来了新的思路和方向, 然而, 天然成分因其独特的生物相容性优势, 在 AD 治疗研究中也备受关注。如小白菊内酯不仅通过烷基化半胱氨酸残基来抑制 caspase-1 的激活, 还通过修饰半胱氨酸直接干扰 NLRP3 的 ATP 酶活性。最近研究表明, 其水溶性类似物 VX-765 改善 AD 的病理并改善 AD 小鼠模型的认知功能。相比于 VX-765, 初榨椰子油主要通过以下机制改善 AD 病理: 它能够逆氧化应激和 NLRP3 基因的异常表达, 并具有抗氧化及抗炎作用。初榨椰子油中的多酚成分可减少 A β 的沉积, 降低促炎细胞因子水平, 恢复血脑屏障功能, 并抑制 NACHT、LRR 和 NLRP3 炎症小体的活性, 从而诱导自噬, 延缓 AD 进程[30]。除了初榨椰子油, 萝卜硫素显著下调 A β 1-42 肽刺激的 THP-1

细胞和饱和脂肪酸巨噬细胞中 IL-1 β 合成和 NLRP3 的表达, 是一种有效的抗 AD 药物。与萝卜硫素类似, 玄参处理的 AD 动物模型抑制 IL-1 β 产生, 降低 NLRP3 蛋白的表达与 caspase-1 的活性, 抑制 A β 的生成和 A β 斑块形成[24]。

7. 结语

对 AD 中小胶质细胞 NLRP3 炎症小体激活及其相关的机制研究, 使人们对 NLRP3 介导的神经炎症在 AD 中作用有一个全面的了解, 但 AD 的病理机制不仅局限于神经炎症, 还基于它与 A β 聚集、tau 异常磷酸化以及线粒体功能障碍等其他相关复杂机制的相互作用。目前 NLRP3 炎症小体介导的神经炎症是 AD 治疗的一个希望潜在靶点, 但需注意 NLRP3 炎症小体和其他 AD 机制之间存在的复杂相互作用。全面认识 AD 中小胶质细胞 NLRP3 炎症小体介导的神经炎症机制有助于开发有潜力的 AD 治疗方法。

基金项目

内蒙古自治区研究生科研创新项目(KC2024048S)。

参考文献

- [1] Khan, S., Barve, K.H. and Kumar, M.S. (2020) Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **18**, 1106-1125. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429>
- [2] Bai, H. and Zhang, Q. (2021) Activation of NLRP3 Inflammasome and Onset of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 701282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.701282>
- [3] Shippy, D.C., Evered, A.H. and Ulland, T.K. (2024) Ketone Body Metabolism and the NLRP3 Inflammasome in Alzheimer's Disease. *Immunological Reviews*, **329**, e13365. <https://doi.org/10.1111/imr.13365>
- [4] Fu, J. and Wu, H. (2023) Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. *Annual Review of Immunology*, **41**, 301-316. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-081022-021207>
- [5] Jose, S., Groves, N.J., Roper, K.E. and Gordon, R. (2022) Mechanisms of NLRP3 Activation and Pathology during Neurodegeneration. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **151**, Article ID: 106273. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106273>
- [6] Singh, D. (2022) Astrocytic and Microglial Cells as the Modulators of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 206. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02565-0>
- [7] Qiao, O., Ji, H., Zhang, Y., Zhang, X., Zhang, X., Liu, N., et al. (2021) New Insights in Drug Development for Alzheimer's Disease Based on Microglia Function. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **140**, Article ID: 111703. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111703>
- [8] Merighi, S., Nigro, M., Travagli, A. and Gessi, S. (2022) Microglia and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 12990. <https://doi.org/10.3390/ijms232112990>
- [9] Liu, D., Zhong, Z. and Karin, M. (2022) NF- κ B: A Double-Edged Sword Controlling Inflammation. *Biomedicines*, **10**, Article 1250. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061250>
- [10] Lu, R., Zhang, L. and Yang, X. (2022) Interaction between Autophagy and the NLRP3 Inflammasome in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 1018848. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1018848>
- [11] Terzioglu, G. and Young-Pearse, T.L. (2023) Microglial Function, INPP5D/SHIP1 Signaling, and NLRP3 Inflammasome Activation: Implications for Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **18**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00674-9>
- [12] Wu, A., Zhou, X., Qiao, G., Yu, L., Tang, Y., Yan, L., et al. (2021) Targeting Microglial Autophagic Degradation in NLRP3 Inflammasome-Mediated Neurodegenerative Diseases. *Ageing Research Reviews*, **65**, Article ID: 101202. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101202>
- [13] Dezfouli, M.A., Shalilhamadi, D., Shamsaei, G., Esmaili, A., Majdinasab, N. and Rashidi, S.K. (2025) Circulating miR-223/NLRP3 Axis and IL-1 β Level in Functional Disease Progression of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, **125**, 783-791. <https://doi.org/10.1007/s13760-025-02764-5>
- [14] Bai, H., Zhang, Q., Duan, J., Yu, D. and Liu, L. (2018) Downregulation of Signal Transduction and STAT3 Expression

- Exacerbates Oxidative Stress Mediated by NLRP3 Inflammasome. *Neural Regeneration Research*, **13**, 2147-2155. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.241470>
- [15] Guo, Y., Wang, Q., Chen, S. and Xu, C. (2021) Functions of Amyloid Precursor Protein in Metabolic Diseases. *Metabolism*, **115**, Article ID: 154454. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154454>
 - [16] Liang, T., Zhang, Y., Wu, S., Chen, Q. and Wang, L. (2022) The Role of NLRP3 Inflammasome in Alzheimer's Disease and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 845185. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.845185>
 - [17] Lonnemann, N., Hosseini, S., Marchetti, C., Skouras, D.B., Stefanoni, D., D'Alessandro, A., *et al.* (2020) The NLRP3 Inflammasome Inhibitor OLT1177 Rescues Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 32145-32154. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009680117>
 - [18] Cai, Y., Chai, Y., Fu, Y., Wang, Y., Zhang, Y., Zhang, X., *et al.* (2022) Salidroside Ameliorates Alzheimer's Disease by Targeting NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article 809433. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.809433>
 - [19] Sbai, O., Djelloul, M., Auletta, A., Ieraci, A., Vascotto, C. and Perrone, L. (2022) RAGE-TXNIP Axis Drives Inflammation in Alzheimer's by Targeting A β to Mitochondria in Microglia. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 302. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04758-0>
 - [20] Escudero-Lourdes, C., Uresti-Rivera, E.E., Oliva-González, C., Torres-Ramos, M.A., Aguirre-Bañuelos, P. and Gandolfi, A.J. (2016) Cortical Astrocytes Acutely Exposed to the Monomethylarsonous Acid (MMAIII) Show Increased Pro-Inflammatory Cytokines Gene Expression That Is Consistent with APP and BACE-1: Over-Expression. *Neurochemical Research*, **41**, 2559-2572. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-1968-z>
 - [21] Zhang, H., Wei, W., Zhao, M., Ma, L., Jiang, X., Pei, H., *et al.* (2021) Interaction between A β and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 2181-2192. <https://doi.org/10.7150/ijbs.57078>
 - [22] Jha, D., Bakker, E.N.T.P. and Kumar, R. (2023) Mechanistic and Therapeutic Role of NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **168**, 3574-3598. <https://doi.org/10.1111/jnc.15788>
 - [23] Zhang, H., Wang, X., Xu, P., Ji, X., Chi, T., Liu, P., *et al.* (2020) Tolfenamic Acid Inhibits GSK-3 β and PP2A Mediated Tau Hyperphosphorylation in Alzheimer's Disease Models. *The Journal of Physiological Sciences*, **70**, 29. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00757-y>
 - [24] Sharma, B., Satija, G., Madan, A., Garg, M., Alam, M.M., Shaquiquzzaman, M., *et al.* (2022) Role of NLRP3 Inflammasome and Its Inhibitors as Emerging Therapeutic Drug Candidate for Alzheimer's Disease: A Review of Mechanism of Activation, Regulation, and Inhibition. *Inflammation*, **46**, 56-87. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01730-0>
 - [25] Harris, J., Lang, T., Thomas, J.P.W., Sukkar, M.B., Nabar, N.R. and Kehrl, J.H. (2017) Autophagy and Inflammasomes. *Molecular Immunology*, **86**, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.02.013>
 - [26] Song, J., Cui, Z., Lian, L., Han, X., Hou, L., Wang, G., *et al.* (2020) 20 S-Protopanaxatriol Ameliorates Hepatic Fibrosis, Potentially Involving FXR-Mediated Inflammatory Signaling Cascades. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **68**, 8195-8204. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01978>
 - [27] Park, M.H., Lee, M., Nam, G., Kim, M., Kang, J., Choi, B.J., *et al.* (2019) N, N'-Diacetyl-p-Phenylenediamine Restores Microglial Phagocytosis and Improves Cognitive Defects in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 23426-23436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916318116>
 - [28] Shippey, D.C., Wilhelm, C., Viharkumar, P.A., Raife, T.J. and Ulland, T.K. (2020) β -Hydroxybutyrate Inhibits Inflammasome Activation to Attenuate Alzheimer's Disease Pathology. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01948-5>
 - [29] Huang, Y., Jiang, H., Chen, Y., Wang, X., Yang, Y., Tao, J., *et al.* (2018) Tranilast Directly Targets NLRP3 to Treat Inflammasome-Driven Diseases. *EMBO Molecular Medicine*, **10**, e8689. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708689>
 - [30] Man, S.M., Karki, R., Malireddi, R.K.S., Neale, G., Vogel, P., Yamamoto, M., *et al.* (2015) The Transcription Factor IRF1 and Guanylate-Binding Proteins Target Activation of the AIM2 Inflammasome by *Francisella* Infection. *Nature Immunology*, **16**, 467-475. <https://doi.org/10.1038/ni.3118>
 - [31] Anderson, F.L., Biggs, K.E., Rankin, B.E. and Havrda, M.C. (2023) NLRP3 Inflammasome in Neurodegenerative Disease. *Translational Research*, **252**, 21-33. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.08.006>