

小胶质细胞NLRP3炎性小体在PND中的研究进展

王馨怡¹, 王雨萌¹, 蔡宗文¹, 晏玉凤¹, 汪可好¹, 苏蕊含¹, 薛奕潇¹, 吴锺瑞¹, 严训川¹, 刘 灿^{2*}

¹皖南医学院麻醉学院, 安徽 芜湖

²皖南医科大学第一附属医院弋矶山医院麻醉科, 安徽 芜湖

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘 要

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorder, PND)是手术后尤其是老年患者术后常见的神经系统并发症, 其病理机制错综复杂, 近年来, 主流观点认为神经炎症是PND发病的核心环节之一。小胶质细胞作为中枢神经系统重要的免疫细胞在其中有不可或缺的作用。研究表明, NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体作为先天免疫系统中重要的胞内免疫传感器, 广泛表达于小胶质细胞中。研究表明, NLRP3炎症小体可通过调控小胶质细胞的极化、焦亡及自噬等生理病理过程, 深度参与PND的发生发展。炎症小体可通过调控小胶质细胞的极化、焦亡及自噬等生理病理过程, 深度参与PND的发生发展。本文结合最新研究进展, 围绕小胶质细胞中NLRP3炎性小体参与PND的病理过程, 及其在小胶质细胞M1型极化、焦亡及自噬中的作用机制, 并探讨了相关治疗方案, 为后续研究提供方向。

关键词

围术期神经认知障碍, NLRP3炎症小体, 细胞自噬, 细胞焦亡, 细胞极化

Research on the NLRP3 Inflammasome in Microglia in PND Progress

Xinyi Wang¹, Yumeng Wang¹, Zongwen Cai¹, Yufeng Yan¹, Keyu Wang¹, Ruihan Su¹, Yixiao Xue¹, Zhongrui Wu¹, Xunchuan Yan¹, Can Liu^{2*}

¹School of Anaesthesiology, Wannan Medical University, Wuhu Anhui

²Department of Anaesthesiology, Yijishan Hospital, First Affiliated Hospital of Wannan Medical University, Wuhu Anhui

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王馨怡, 王雨萌, 蔡宗文, 晏玉凤, 汪可好, 苏蕊含, 薛奕潇, 吴锺瑞, 严训川, 刘灿. 小胶质细胞 NLRP3 炎性小体在 PND 中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 2030-2036. DOI: 10.12677/acm.2026.1672730

Abstract

Perioperative neurocognitive disorder (PND) is a common neurological complication following surgery, particularly in elderly patients. Its pathophysiological mechanisms are complex; in recent years, the prevailing view has been that neuroinflammation is one of the key factors in the pathogenesis of PND. Microglia, as important immune cells in the central nervous system, play an indispensable role in this process. Research indicates that the NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome, as a key intracellular immune sensor within the innate immune system, is widely expressed in microglia. Studies have shown that the NLRP3 inflammasome is deeply involved in the onset and progression of PND by regulating physiological and pathological processes in microglia, such as polarisation, pyroptosis and autophagy. The inflammasome plays a pivotal role in the pathogenesis and progression of PND by regulating physiological and pathological processes in microglia, such as polarisation, pyroptosis and autophagy. This article reviews the latest research findings, focusing on the role of the NLRP3 inflammasome in the pathological processes of PND within microglia, as well as its mechanisms of action in M1-type polarisation, pyroptosis and autophagy. It also explores relevant therapeutic strategies, thereby providing a direction for future research.

Keywords

Perioperative Neurocognitive Disorder, NLRP3 Inflammasome, Autophagy, Pyroptosis, Cellpolarisation

Copyright © 2026 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

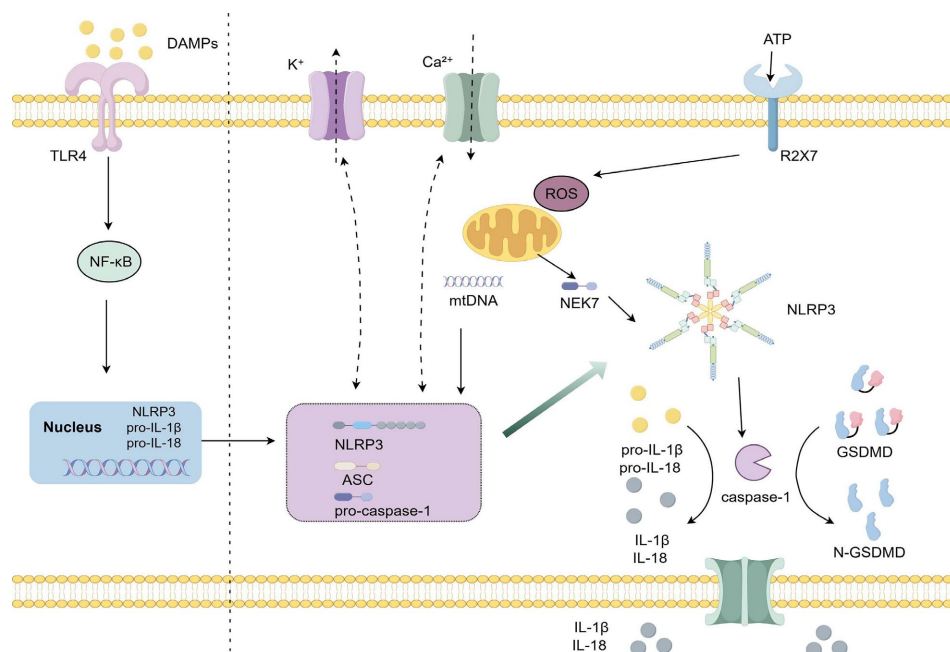
1. 引言

围术期神经认知障碍(periooperative neurocognitive disorder, PND)包括短期内急性的术后谵妄(postoperative delirium, POD)和长期的术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)。PND 的核心特征是记忆力减退、注意力不集中、认知速度减慢及执行力下降,严重影响患者术后康复质量、长期生活自理能力及预后,在老年患者中尤为多见[1]。神经炎症在 PND 的发病机制中扮演重要角色,该观点在学界已得到广泛认可。研究显示,中枢神经系统中的小胶质细胞作为脑内固有免疫细胞,介导了海马区炎症反应,而抑制小胶质细胞活性可显著缓解术后认知损伤[2]。小胶质细胞中 NLRP3 炎性小体连接手术创伤、神经炎症与认知损伤,贯穿 PND 发生发展的全过程。NLRP3 炎性小体激活,可促使小胶质细胞向 M1 促炎型极化,进而促进了炎症状态的形成。此外, NLRP3 炎性小体激活可调控小胶质细胞焦亡、自噬,启动中枢神经炎症级联反应,进一步加重 PND。靶向调控小胶质细胞内 NLRP3 炎症小体,有望成为干预 PND 的潜在治疗途径。

2. 小胶质细胞中 NLRP3 炎性小体参与 PND 病理过程

NLRP3 炎性小体是一种胞内多蛋白复合物,主要由传感器蛋白 NLRP3、含 CARD 结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、胱天蛋白酶-1 (cysteinyl aspartate specific proteinase-1, caspase-1)三部分组成。NLRP3 炎性小体激活遵循“双信号”模型,包括启动和激活两个阶段[3]。在无菌围术期条件下,手术创伤通过细胞坏死或凋亡释放大量的损伤相关分子模式

(damage-associated molecular pattern, DAMP)如 HMGB1、mtDNA, 麻醉药物通过诱导细胞应激与线粒体损伤间接促进 DAMP 释放。本研究揭示的 NLRP3 炎症小体激活机制如图 1 所示, DAMP 被 Toll 样受体 (TLR)等模式识别受体识别, 激活细胞内的核因子 κ B (NF- κ B)通路, 上调 NLRP3、pro-IL-1 β (白介素-1 β 前体)和 pro-IL-18 (白介素-18 前体)等前体蛋白的表达, 完成 NLRP3 炎症小体的启动过程。手术及麻醉干预引发的小胶质细胞氧化应激, 使 K^+ 外流、 Ca^{2+} 内流、线粒体活性氧(ROS)释放、溶酶体膜破裂, 诱导 NLRP3 发生寡聚化并募集 ASC, 进而招募并激活 caspase-1 前体[4]。活化的 caspase-1 切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18, 生成成熟的促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 并释放至胞外; 另一方面切割 GasderminD (GSDMD), 诱导细胞焦亡, 导致大量炎症介质释放, 放大炎症反应。研究发现, 除经典的 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路外, PND 中还存在 NLRP3 炎症小体的其他激活方式。手术创伤释放的 ATP 与小胶质细胞表面 P2X7 受体结合, 促进 Ca^{2+} 内流与 ROS 生成, 直接触发 NLRP3 炎症小体激活[5], 同时通过激活 NF- κ B 通路, 间接上调 NLRP3 表达, 形成双重激活效应。NEK7 作为 NLRP3 结合蛋白, 作用于 K^+ 下游, K^+ 外流可促进 NLRP3 与 NEK7 结合, 形成高分子量复合体, 进而诱导 NLRP3 寡聚、ASC 寡聚及斑点形成, 激活 caspase-1, 释放成熟 IL-1 β 和 IL-18 [6]。七氟醚介导动力相关蛋白 1 (Dynamin-related protein 1, Drp1)依赖的线粒体裂变, 造成线粒体结构损伤。线粒体结构破坏后 mtDNA 经 mPTP-VDAC 通道释放到细胞质, mtDNA 激活 cGAS-STING 通路促进 NLRP3 炎症小体组装[7]。同时此过程中溶酶体损伤、 K^+ 逸出, 进一步激活 NLRP3 炎症小体, 最终引发小胶质细胞神经炎症。



围术期 LPS、DAMPs 等损伤信号通过 TLR4 激活 NF- κ B 通路, 上调 NLRP3、pro-IL-1 β 等前体分子表达; 同时, ATP 刺激、钾离子外流、线粒体损伤释放的 ROS 与 mtDNA 进一步激活 NLRP3 炎症小体, 通过 ASC 招募并活化 pro-caspase-1, 成熟的 caspase-1 剪切 IL-1 β , IL-18 和 GSDMD, 最终导致细胞膜打孔、细胞焦亡及促炎因子大量释放, 介导中枢神经炎症反应。

Figure 1. Schematic diagram of the mechanism of NLRP3 inflammasome activation

图 1. NLRP3 炎症小体激活机制示意图

在 PND 模型中, 外周组织损伤所产生的炎症因子可穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB), 与小胶质细胞表面受体结合诱发神经炎症。小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体被多种炎症介质刺激, 进一步促进促

炎因子分泌,持续加剧围术期神经认知障碍的发生与发展。因此,靶向抑制 NLRP3 炎症小体活化、改善认知功能损伤,是 PND 研究中具有重要价值的方向。MCC950 是 NLRP3 特异性抑制剂。它可抑制 NLRP3 的 ATP 酶活性,阻断其寡聚化与组装[8],减少促炎因子释放与小胶质细胞焦亡,显著改善 PND 模型动物的认知功能。微小 RNA (miR-423-5p)通过碱基互补配对直接结合 NLRP3 mRNA 的 3'UTR 区域,抑制 NLRP3 蛋白翻译,阻断 NLRP3 炎症小体组装与活化[9]。除对 NLRP3 炎症小体进行直接靶向干预外,针对其上游激活信号通路精准调控同样可抑制 NLRP3 炎症小体激活。TLR4/NF- κ B/NLRP3 是激活 NLRP3 小体的经典通路。TAK-242 是 TLR4 特异性抑制剂,可通过结合 TLR4 胞内域,抑制其信号传导,下调 NF- κ B 活性,减少 NLRP3 表达与激活,减轻小胶质细胞活化与神经炎症[10]。上述研究表明除以往的药物机制探索,针对小胶质细胞中 NLRP3 的治疗,可以从抑制剂或激活剂寻求新的方向。

3. NLRP3 炎性小体促进 PND 中小胶质细胞极化

小胶质细胞具有高度的表型可塑性,极化后主要呈现两种功能表型:促炎表型 M1 型与抗炎表型 M2 型。M1 型小胶质细胞释放 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子和 ROS、NO 等毒性介质,加剧神经损伤[11]。而 M2 型则通过分泌 TGF- β 、IL-4、IL-10 等因子,发挥抗炎、促进组织修复和清除碎片的作用。二者的平衡状态决定神经炎症的发展方向与严重程度[12]。手术创伤、麻醉等刺激触发 NLRP3 炎性小体激活使小胶质细胞向促炎表型即 M1 型极化,加剧了神经炎症、认知损伤。

手术、麻醉等刺激通过经典或非经典通路激活 NLRP3 炎性小体,活化的 caspase-1 切割生成成熟促炎因子 IL-1 β 、IL-18,这些释放的细胞因子随后以自分泌或旁分泌方式作用于小胶质细胞[13]。IL-1 β 、IL-18 结合小胶质细胞表面相应受体,招募各自的辅助受体链,启动下游级联信号。研究显示,小胶质细胞的激活与 p38 和 JNK 的磷酸化密切相关[14]。IL-1 β 、IL-18 与小胶质细胞表面相应受体结合后,激活 p38MAPK、JNK 通路,磷酸化下游转录因子如激活蛋白-1 (AP-1)和经典的促炎转录因子 NF- κ B,启动 M1 型标志物(如 iNOS、COX-2、IL-6、TNF- α)的转录与表达。M1 型小胶质细胞大量释放 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、IL-6 等促炎因子,以及 ROS、一氧化氮(NO)等毒性物质,同时抑制 STAT3、PPAR- γ 等信号通路,抑制小胶质细胞向 M2 型极化[15],形成持续的促炎微环境,进一步放大神经炎症。

NLRP3 炎性小体介导的小胶质细胞 M1 型极化具有“记忆性”,即术前或术中的炎症刺激可导致小胶质细胞长期处于促炎活化状态,维持 M1 型表型,持续释放促炎因子,导致 PND 患者认知功能障碍的长期存在。研究显示,可以通过调节 NLRP3 的活化过程,改变小胶质细胞极化表型,达到治疗效果。依达拉奉(EDA)是一种神经保护剂,通过抑制 NLRP3 炎症小体的组装与激活,阻断其介导的 caspase-1 自剪切,减少 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子释放,从而抑制小胶质细胞被异常激活为 M1 表型[16]。同时,EDA 可上调 M2 型标志性因子 Arg1、IL-4、IL-10 的表达,诱导小胶质细胞向抗炎修复型 M2 表型转化,恢复小胶质细胞 M1/M2 表型平衡[16]。此外,除直接抑制 NLRP3 炎症小体表达,其他与 NLRP3 相关通路抑制剂也可影响小胶质细胞的极化状态。有研究指出,caspase-1 抑制剂 VX-765 可通过阻断 NLRP3 炎症小体介导的 caspase-1 活化,抑制 IL-1 β 等促炎因子释放,进而干预小胶质细胞 M1 型极化[17]。

NLRP3 炎症小体激活后可介导 IL-1 β 、IL-18 等促炎细胞因子的成熟与释放,推动小胶质细胞向促炎表型 M1 型极化,加重认知障碍。因此,可以通过抑制 NLRP3 炎症小体调控小胶质细胞极化的方向,改善 PND 患者认知功能和预后。目前已有多项研究证实,多种靶向 NLRP3 炎症小体的干预手段可对 PND 发挥保护作用。但在临床应用层面,针对 NLRP3 炎性小体的靶向药物研发与临床转化研究仍较为匮乏,有待开展更深入的探索与验证。

4. PND 后 NLRP3 炎性小体参与小胶质细胞焦亡过程

细胞焦亡是一种新型的炎性细胞死亡方式,具有典型的细胞肿胀、细胞膜破裂及炎症介质大量释放

等特征,与凋亡、坏死等细胞死亡方式相比,其显著的特点是伴随强烈的炎症反应。在 PND 中,小胶质细胞焦亡是神经炎症放大、认知损伤加重的重要机制,而 NLRP3 炎性小体激活是小胶质细胞焦亡的主要触发因素,贯穿 PND 术后神经炎症的持续过程。

在围术期进程中,手术创伤与麻醉触发细胞与氧化应激,启动神经炎症,维持 NLRP3 炎性小体的持续激活,在刺激小胶质细胞活化的同时也诱导了小胶质细胞焦亡的发生。caspase-1/GSDMD 介导的小胶质细胞焦亡是主要的生理过程。激活的 NLRP3 炎性小体可促进 caspase-1 前体剪切为成熟的 caspase-1,成熟的 caspase-1 一方面可切割 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 生成成熟促炎因子,另一方面可特异性切割 GSDMD,使 GSDMD 的 N 端片段与 C 端片段分离。GSDMD-N 端片段具有膜穿孔活性,可在小胶质细胞膜上形成直径约 10~15 nm 的孔道[18],导致细胞内电解质紊乱、渗透压失衡,进而引发细胞肿胀、破裂,最终导致小胶质细胞焦亡。此外,手术创伤与麻醉引发的 ROS 大量生成、线粒体功能障碍,损伤细胞膜完整性,促进 GSDMD 的激活,加速小胶质细胞焦亡。

焦亡的小胶质细胞释放大量的成熟促炎因子、DAMPs,激活周围的静息小胶质细胞,诱导其发生 NLRP3 激活与焦亡,形成“焦亡-炎症放大”的恶性循环。另一方面,焦亡释放的 ROS、NO 等毒性物质可直接损伤神经元,同时小胶质细胞焦亡后其清除细胞碎片、维持神经微环境稳态的功能丧失,导致脑内异常沉积物堆积,破坏认知相关神经环路,加重 PND 认知缺陷。因此,抑制小胶质细胞焦亡,减轻 PND 中的神经炎症与神经元损伤,改善其认知功能,是 PND 治疗的重要靶点。天然化合物甲基莲心碱是一种抗氧化剂,可以与 ROS 发生反应并清除,使其积累减少。甲基莲心碱通过抑制 ROS/NLRP3/Caspase-1 通路,减少 GSDMD 切割,发挥其抗炎作用,抑制小胶质细胞焦亡[19],改善认知功能障碍。桃红四物汤下调小胶质细胞的 NLRP3 蛋白水平,抑制 NLRP3 炎性小体激活,阻断 NLRP3/caspase-1 信号通路异常激活,使焦亡相关蛋白(caspase-1、ASC、GSDMD-N)及炎性因子(IL-1 β 、IL-18)的表达降低,从而抑制小胶质细胞焦亡,减少炎症损伤[20]。

NLRP3 的激活与小胶质细胞焦亡密切相关,caspase-1/GSDMD 通路是介导小胶质细胞焦亡的经典激活途径,抑制小胶质细胞焦亡大多从该通路上找寻方向。未来仍需深入阐明焦亡的动态调控机制,推进天然药物与抑制剂的临床转化,为 PND 精准防治提供新靶点与新策略。

5. 小胶质细胞自噬对 NLRP3 炎性小体的调控作用

自噬是真核细胞中一种高度保守的细胞内降解与循环过程,其核心机制是细胞通过溶酶体降解自身受损细胞器、错误折叠蛋白及外来病原体。细胞自噬是维持细胞内环境稳态、应对应激损伤的重要机制。小胶质细胞自噬作为细胞内重要的降解与循环过程,能够负向调控 NLRP3 炎性小体的活化,参与中枢神经系统的稳态维持、神经炎症调控及神经元保护等过程[21]。研究表明,增强小胶质细胞的自噬活性能够有效抑制 NLRP3 炎性小体的激活,从而改善 PND。右美托咪定可通过促进 NLRP3 的泛素化,并经由自噬体-溶酶体途径将其清除,从而阻断炎性小体复合物的组装,抑制 NLRP3 炎性小体的激活[22]。线粒体来源的活性氧(mtROS)和线粒体 DNA(mtDNA)是激活 NLRP3 的重要上游信号。线粒体自噬可及时清除功能失调的线粒体,减少 mtROS 和 mtDNA 等损伤相关分子模式的释放,从源头上抑制 NLRP3 的激活[23]。有研究指出,自噬激活剂雷帕霉素(Rapamycin)可通过促进小胶质细胞自噬,促进 NLRP3 炎性小体复合物的降解从而抑制小胶质细胞 M1 型极化、焦亡,改善 PND 模型小鼠的认知功能[24]。

尽管目前关于小胶质细胞自噬与 NLRP3 炎性小体相互调控的研究已取得一定进展,表明二者在 PND 发生发展起重要作用,但二者相互调控的具体分子机制仍需进一步深入探索。尤其是在 PND 不同发展阶段,小胶质细胞自噬与 NLRP3 炎性小体的调控模式可能存在显著差异,明确这些差异及其分子机制,将能够为 PND 的多靶点、分阶段干预提供新的思路和理论依据,推动 PND 临床防治水平的提升。

6. 总结与展望

在 PND 的发生发展进程中, NLRP3 炎症小体调控 PND 神经炎症, 连接手术创伤、麻醉刺激与中枢神经炎症。小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体通过受到手术麻醉刺激产生的 DAMP 被 TLR 受体识别, 激活细胞内 NF- κ B, 上调 NLRP3、pro-IL-1 β 和 pro-IL-18。细胞内氧化应激的触发, 导致 NLRP3 蛋白构象改变、寡聚化, 并通过接头蛋白 ASC 招募并激活 caspase-1 前体。活化的 caspase-1 进而切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18, 产生成熟的促炎细胞因子, 同时切割 GSDMD 引发小胶质细胞焦亡, 加剧认知功能缺陷。NLRP3 炎症小体可驱动小胶质细胞向 M1 型极化, 放大神经炎症, 加重神经元损伤。同时, NLRP3 炎症小体与小胶质细胞自噬之间存在双重相互调控关系, 这种调控关系参与 PND 的病程进展, 为 PND 的干预提供了新的靶点。

目前, 针对 NLRP3 炎症小体通路的干预策略已取得一定进展, MCC950 等特异性 NLRP3 抑制剂、甲基莲心碱等天然化合物, 以及右美托咪定等麻醉药物, 均可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活, 调控小胶质细胞极化、焦亡及自噬, 改善 PND 患者的认知功能。此外, 围术期护理干预、物理干预、电针等非药物策略, 也可通过间接调控 NLRP3 炎症小体通路, 为 PND 的防治提供了更多选择。

然而, 目前 NLRP3 炎症小体与围术期神经认知障碍的相关研究仍存在诸多明显局限, 整体研究体系完整性与临床适用性不足。现有研究总体依托动物模型开展机制探索, 针对性、大样本的人体临床研究较为匮乏, 尚未清晰阐释 NLRP3 炎症小体及其上下游关键分子在人体 PND 发生、发展及转归过程中的特异性作用机制, 尤其缺乏对术后急性期谵妄与远期认知功能障碍的差异化通路解析, 难以贴合临床真实发病特征。与此同时, NLRP3 炎症小体参与调控小胶质细胞活化极化、神经元焦亡、细胞自噬的交互调控网络仍未完全阐明, 仍需深入探讨。现阶段已报道的各类 NLRP3 特异性抑制剂大多仅完成动物基础验证或处于早期临床试验阶段, 缺乏分期、分层的临床疗效评价, 药物作用的靶向性、长期安全性及人体耐受度仍需大量临床数据佐证。未来研究需重点补强临床研究短板, 系统解析 NLRP3 在不同病程 PND 中的差异化作用机制, 验证各类靶向干预策略的临床实用价值。同时突破单一靶点治疗局限, 探索多靶点联合干预模式, 融合药物靶向治疗与术后康复、神经干预等非药物手段, 全方位优化 PND 防治方案, 切实改善患者术后认知状态与长期生活质量。

基金项目

安徽省大学生创新创业训练计划省级项目, TREM2-PI3K-AKT-mTOR 信号通路介导的神经炎症反应在小鼠术后认知功能障碍中的作用与机制研究(S202410368030)。

参考文献

- [1] Evered, L., Silbert, B., Knopman, D.S., Scott, D.A., DeKosky, S.T., Rasmussen, L.S., *et al.* (2018) Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018. *Anesthesiology*, **129**, 872-879. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002334>
- [2] Feng, X., Valdearcos, M., Uchida, Y., Lutrin, D., Maze, M. and Koliwad, S.K. (2017) Microglia Mediate Postoperative Hippocampal Inflammation and Cognitive Decline in Mice. *JCI Insight*, **2**, e91229. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.91229>
- [3] Corcoran, S.E., Halai, R. and Cooper, M.A. (2021) Pharmacological Inhibition of the Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome with MCC950. *Pharmacological Reviews*, **73**, 968-1000. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000171>
- [4] Chen, M., Rong, R. and Xia, X. (2022) Spotlight on Pyroptosis: Role in Pathogenesis and Therapeutic Potential of Ocular Diseases. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02547-2>
- [5] Yaron, J.R., Gangaraju, S., Rao, M.Y., Kong, X., Zhang, L., Su, F., *et al.* (2015) K⁺ Regulates Ca²⁺ to Drive Inflammasome Signaling: Dynamic Visualization of Ion Flux in Live Cells. *Cell Death & Disease*, **6**, e1954.

- <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.277>
- [6] He, Y., Zeng, M.Y., Yang, D., Motro, B. and Núñez, G. (2016) NEK7 Is an Essential Mediator of NLRP3 Activation Downstream of Potassium Efflux. *Nature*, **530**, 354-357. <https://doi.org/10.1038/nature16959>
 - [7] Yang, N., Zhong, W., Sha, H., Zhang, C., Jin, L., Duan, J., *et al.* (2024) MtDNA-cGAS-STING Axis-Dependent NLRP3 Inflammasome Activation Contributes to Postoperative Cognitive Dysfunction Induced by Sevoflurane in Mice. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 1927-1946. <https://doi.org/10.7150/ijbs.91543>
 - [8] Coll, R.C., Hill, J.R., Day, C.J., Zamoshnikova, A., Boucher, D., Massey, N.L., *et al.* (2019) MCC950 Directly Targets the NLRP3 ATP-Hydrolysis Motif for Inflammasome Inhibition. *Nature Chemical Biology*, **15**, 556-559. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0277-7>
 - [9] Cheng, J., Hao, J., Jiang, X., Ji, J., Wu, T., Chen, X., *et al.* (2021) Ameliorative Effects of miR-423-5p against Polarization of Microglial Cells of the M1 Phenotype by Targeting a NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **99**, Article 108006. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108006>
 - [10] Li, X., Yang, L., Kang, X., Wang, G., Yuan, Y., Yang, H., *et al.* (2025) TAK-242 Attenuates NLRP3-ASC Inflammasome-Mediated Neuroinflammation via TLR4/NF- κ B Pathway in Rat Experimental Autoimmune Neuritis. *International Immunopharmacology*, **153**, Article 114429. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114429>
 - [11] Higashi, Y., Aratake, T., Shimizu, S., Shimizu, T., Nakamura, K., Tsuda, M., *et al.* (2017) Influence of Extracellular Zinc on M1 Microglial Activation. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 43778. <https://doi.org/10.1038/srep43778>
 - [12] Zeng, H., Liu, N., Yang, Y., Xing, H., Liu, X., Li, F., *et al.* (2019) Lentivirus-Mediated Downregulation of α -Synuclein Reduces Neuroinflammation and Promotes Functional Recovery in Rats with Spinal Cord Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 283. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1658-2>
 - [13] Gritsenko, A., Yu, S., Martin-Sanchez, F., Diaz-del-Olmo, I., Nichols, E., Davis, D.M., *et al.* (2020) Priming Is Dispensable for NLRP3 Inflammasome Activation in Human Monocytes *In Vitro*. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 565924. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.565924>
 - [14] Liu, Z., Yao, X., Sun, B., Jiang, W., Liao, C., Dai, X., *et al.* (2021) Pretreatment with Kaempferol Attenuates Microglia-Mediate Neuroinflammation by Inhibiting MAPKs-NF- κ B Signaling Pathway and Pyroptosis after Secondary Spinal Cord Injury. *Free Radical Biology and Medicine*, **168**, 142-154. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.037>
 - [15] Wang, M., Miao, D., Cao, X., Tan, L. and Tan, L. (2018) Innate Immune Activation in Alzheimer's Disease. *Annals of Translational Medicine*, **6**, 177-177. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.20>
 - [16] Li, J., Dai, X., Zhou, L., Li, X. and Pan, D. (2021) Edaravone Plays Protective Effects on LPS-Induced Microglia by Switching M1/M2 Phenotypes and Regulating NLRP3 Inflammasome Activation. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 691773. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.691773>
 - [17] Arias-Carrión, O., Rodríguez de Ita, J. and Yu, P. (2026) Innate Immune Signalling, Neuroinflammation and Network Plasticity in Temporal Lobe Epilepsy. *Frontiers in Pharmacology*, **17**, Article ID: 1770964. <https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1770964>
 - [18] Kuang, S., Zheng, J., Yang, H., Li, S., Duan, S., Shen, Y., *et al.* (2017) Structure Insight of GSDMD Reveals the Basis of GSDMD Autoinhibition in Cell Pyroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, 10642-10647. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708194114>
 - [19] 刘纷纷, 冯丹, 刘韵, 等. 甲基莲心碱通过抑制 ROS/NLRP3/Caspase-1 通路减少小胶质细胞焦亡并改善帕金森病神经炎症[J]. 陆军军医大学学报, 2025, 47(23): 2933-2942.
 - [20] 陈新茹, 王慧芳, 周娴, 等. 桃红四物汤通过抑制 NLRP3/Caspase-1 介导的小胶质细胞焦亡减轻神经损伤的机制研究[J]. 医学研究杂志, 2025, 54(6): 57-63.
 - [21] Zhou, J., Zhang, C., Fang, X., Zhang, N., Zhang, X. and Zhu, Z. (2023) Activation of Autophagy Inhibits the Activation of NLRP3 Inflammasome and Alleviates Sevoflurane-Induced Cognitive Dysfunction in Elderly Rats. *BMC Neuroscience*, **24**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12868-023-00777-5>
 - [22] Zhang, L., Xiao, F., Zhang, J., Wang, X., Ying, J., Wei, G., *et al.* (2021) Dexmedetomidine Mitigated NLRP3-Mediated Neuroinflammation via the Ubiquitin-Autophagy Pathway to Improve Perioperative Neurocognitive Disorder in Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 646265. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.646265>
 - [23] Ye, J., Chen, L., Lu, Y., Lei, S., Peng, M. and Xia, Z. (2019) Honokiol-Mediated Mitophagy Ameliorates Postoperative Cognitive Impairment Induced by Surgery/Sevoflurane via Inhibiting the Activation of NLRP3 Inflammasome in the Hippocampus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2019/8639618>
 - [24] Hegdekar, N., Sarkar, C., Bustos, S., Ritzel, R.M., Hanscom, M., Ravishankar, P., *et al.* (2023) Inhibition of Autophagy in Microglia and Macrophages Exacerbates Innate Immune Responses and Worsens Brain Injury Outcomes. *Autophagy*, **19**, 2026-2044. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2167689>