

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.05.006
文章编号: 1005-8982 (2023) 05-0037-06

实验研究·论著

α 7nAChR激动剂经内质网应激调控NLRP3炎症小体改善缺氧缺血性脑损伤的分子机制研究*

蔡群¹, 张晓群¹, 张志军², 沈丽媛¹

(1.南通大学附属医院 儿科, 江苏 南通 226001; 2.南通大学医学院 解剖教研室, 江苏 南通 226001)

摘要: **目的** 探究 α 7nAChR激动剂通过介导内质网应激(ERS)调控NLRP3炎症小体表达对缺氧缺血性脑损伤(HIBD)的影响及可能机制。**方法** 选择出生7 d左右的SPF级SD雄性大鼠48只, 随机分为假手术组(S组)、模型组(HIBD组)、HIBD+ α 7nAChR激动剂PNU282987组(HP组), 每组16只。HIBD组和HP组大鼠均进行HIBD模型复制; S组进行假手术, 不做结扎和缺氧处理。HP组模型复制成功后1 h腹腔注射0.8 mg/kg PNU282987, HIBD组和S组同时腹腔注射等量生理盐水。模型复制48 h后采用水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力; 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平; HE染色观察脑组织病理变化; TTC染色法检测脑梗死面积; TUNEL法检测大鼠皮质、海马CA1区神经细胞凋亡; Western blotting检测脑组织中NLRP3蛋白及葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、C/EBP同源蛋白(CHOP)的相对表达量。**结果** 水迷宫实验结果显示, 3组大鼠逃避潜伏期、穿越圆台次数比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ELISA检测结果显示, HIBD组和HP组大鼠血清IL-18、IL-1 β 水平较S组升高($P < 0.05$), HP组大鼠血清IL-18、IL-1 β 水平较HIBD组降低($P < 0.05$); HE染色结果显示, S组脑皮层完整, 细胞排列正常, 无明显神经元损伤, HIBD组可见脑皮层神经元排列较为紊乱, 细胞间隙变宽, 细胞膜破裂, HP组神经元排列紊乱, 水肿程度、坏死程度较HIBD组轻; TTC染色结果显示, S组无明显梗死灶, HIBD组和HP组均可见白色梗死灶, 其中HP组梗死面积占比明显低于HIBD组($P < 0.05$); TUNEL法结果显示, HIBD组和HP组大鼠脑皮层和海马CA1区神经细胞凋亡率较S组升高($P < 0.05$), HP组大鼠脑皮层和海马CA1区神经细胞凋亡率较HIBD组降低($P < 0.05$); Western blotting检测结果显示, HIBD组和HP组大鼠NLRP3、GRP78、CHOP蛋白相对表达量较S组升高($P < 0.05$), HP组NLRP3、GRP78、CHOP蛋白相对表达量较HIBD组降低($P < 0.05$)。**结论** α 7nAChR激动剂可改善大鼠HIBD, 其机制可能与其能抑制ESR途径、降低NLRP3炎症小体表达有关。

关键词: 缺氧缺血性脑损伤; α 7nAChR激动剂; 内质网应激; NLRP3

中图分类号: R743

文献标识码: A

Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome regulated by α 7nAChR agonist via endoplasmic reticulum stress to ameliorate hypoxic-ischemic brain damage*

Cai Qun¹, Zhang Xiao-qun¹, Zhang Zhi-jun², Shen Li-yuan¹

(1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangshu 226001, China;
2. Department of Anatomy, Medical College, Nantong University Nantong, Jiangshu 226001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of α 7nAChR agonist on hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) by regulating NLRP3 inflammasome expression mediated by endoplasmic reticulum stress (ERS) and its

收稿日期: 2022-09-15

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20191448)

possible mechanism. **Methods** Forty-eight SPF SD rats at about 7 days after birth were randomly divided into a sham operation group (S group), a model group (HIBD group) and a HIBD + $\alpha 7$ nAChR agonist PNU282987 group (HP group). HIBD model was established in HP group and HIBD group, and sham operation was performed in S group without ligation and hypoxia treatment. 0.8 mg/kg PNU282987 was injected intraperitoneally one hour after successful modeling in HP group, and the same amount of normal saline was injected intraperitoneally in HIBD group and S group. 48 h after modeling, the brain function of rats was detected by water maze test. The levels of interleukin-18 (IL-18) and interleukin-1 β (IL-1 β) expression in peripheral blood were detected by ELISA, the cerebral infarction area was detected by TTC staining, the pathological changes of brain tissue were observed by HE staining, the apoptosis of nerve cells in the cerebral cortex and CA1 region of the hippocampus was detected by TUNEL assay, and the expression of NLRP3 protein and glucose-regulated protein 78 (GRP78) and CCAAT/enhancer binding protein (CHOP) in brain tissue was detected by Western blotting. **Results** The escape latency, times of crossing round table, serum IL-18, IL-1 β , proportion of cerebral infarction area, proportion of neuronal apoptosis in cerebral cortex and hippocampal CA1 area, expression of NLRP3, GRP78, chop protein of s group, HIBD group and HP group was compared, and the difference was statistically significant by analysis of variance ($P < 0.05$); There was no obvious infarction in the brain of rats in group S, obvious white infarction was observed in HIBD group, and the proportion of infarct size in HP group was significantly lower than that in HIBD group ($P < 0.05$). HE staining results showed that there was no obvious neuronal injury in group S, obvious neuronal lesions in CA1 region and cortex of hippocampus were observed in HIBD group, and the degree of brain tissue lesions in HP group was milder than that in HIBD group. Compared with the S group, Escape latency, peripheral blood IL-18, IL-1 β , the proportion of neuronal apoptosis, NLRP3, GRP78, and CHOP protein expression in the cortex and CA1 region of the hippocampus were increased in the HIBD group and the HP group ($P < 0.05$), the number of crossing round platform is reduced in the HIBD group and the HP group ($P < 0.05$); compared with the HIBD group, Escape latency, peripheral blood IL-18, IL-1 β , the proportion of neuronal apoptosis, NLRP3, GRP78 and CHOP protein expression in the cortex and CA1 region of the hippocampus were decreased in the HP group ($P < 0.05$), the number of times of crossing round platform were increased in the HP group ($P < 0.05$). **Conclusions** The mechanism of $\alpha 7$ nAChR agonist improving HIBD in rats may be related to the inhibition of ER stress pathway, the decrease of NLRP3 expression, the alleviation of inflammatory injury and neuronal apoptosis in brain tissue.

Keywords: hypoxia-ischemia, brain; $\alpha 7$ nAChR agonist; endoplasmic reticulum stress; NLRP3

缺氧缺血性脑损伤 (hypoxic ischemic brain damage, HIBD) 作为临床常见的新生儿神经疾病之一, 若干预不及时可导致智力发育不足、癫痫等后遗症, 给家庭和社会带来较大的影响^[1]。 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nAChR) 主要表达在巨噬细胞表面, 经其配体激活后参与胆碱能抗炎通路, 可降低机体炎症水平。有研究^[2]发现, $\alpha 7$ nAChR 激动剂能减轻 HIBD 大鼠的神经系统损伤, 可能与其抑制炎症作用有关。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 是一种能被多种外源物质及自身危险信号激活的炎症小体, 目前已经发现其参与了多种神经系统炎症相关疾病^[3]。此外, 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 参与激活 NLRP3, 但在不同类型细胞中的具体调控机制不同^[4]。本研究拟探讨 $\alpha 7$ nAChR 激动剂通过介导 ERS 调控 NLRP3 炎症小体表达对 HIBD 的影响及可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物、试剂及仪器

实验动物: 选择出生 7 d 左右的 SPF 级 SD 雄性大鼠 48 只, 体重 11 ~ 14 g, 每 12 h 昼夜灯光轮流照射, 环境温度 22 ~ 24 $^{\circ}\text{C}$, 自由取食和饮水。所有大鼠均由北京维通利华动物技术有限公司提供 [动物生产许可证号: SCXK (京) 2019-0008; 动物使用许可证号: SYXK (京) 2020-0024]。本研究严格遵守 3R 原则并经医院动物委员会批准。**试剂:** $\alpha 7$ nAChR 激动剂 PNU282987 (上海碧云天生物技术有限公司), 白细胞介素-18 (IL-18)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) ELISA 试剂盒 (合肥莱尔生物科技有限公司), TTC 染色试剂盒 (上海联迈生物工程有限公司), 苏木精-伊红染液 (上海信帆生物科技有限公司), TUNEL 检测试剂盒 (美国 Roche

公司), BCA 蛋白定量试剂盒(合肥莱尔生物科技有限公司)。仪器:小动物行为分析系统(上海欣软信息科技有限公司 XR-Xmaze 型),酶标仪(型号:ST-MB96A,山东三体仪器有限公司),倒置显微镜(型号:CKX53,日本奥林巴斯株式会社),电泳仪(型号:16-8033,美国伯乐公司)。

1.2 实验动物分组、模型复制及给药

48 只大鼠随机分为假手术组(S组)、模型组(HIBD组)、HIBD + $\alpha 7nAChR$ 激动剂 PNU282987 组(HP组),每组 16 只。HIBD 组和 HP 组大鼠均进行 HIBD 模型复制;S 组进行假手术,不做结扎和缺氧处理。HIBD 组和 HP 组均采用改良 Rice 法复制 HIBD 模型:腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉,仰卧固定在实验台上,碘伏消毒颈部,颈部正中偏左纵行 5 mm 切开皮肤,钝性分离皮下组织和肌肉,暴露颈动脉三角区,剥离出迷走神经,采用 5-0 丝线结扎颈总动脉近心端和远心端,缝合消毒。术后将幼鼠放回母鼠旁休息 1 h 后放置在缺氧箱(92% N_2 + 8% O_2)中缺氧处理 2.5 h,缺氧过程大鼠出现晃头、抽搐,缺氧处理结束后出现肢体瘫痪、站立不稳、四肢抖动、夹尾、无法自主行走等症状视为模型复制成功。HP 组模型复制成功后 1 h 腹腔注射 0.8 mg/kg PNU282987, HIBD 组和 S 组同时腹腔注射 0.02 mL/g 生理盐水。

1.3 水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力

术后 48 h 每组大鼠均开展水迷宫实验,将一个圆形水池(直径=180 cm,高=50 cm)等分为 4 个象限,中央原点放置一个低于水面 1 cm 的圆形平台(直径=9 cm),水中加入染料隐蔽圆台,水温保持在 22~25 $^{\circ}C$,采用小动物行为分析系统测定大鼠逃避潜伏期和 2 min 内穿越圆台的次数。

1.4 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-18、IL-1 β 水平

水迷宫实验结束后 2 h,给予大鼠注射戊巴比妥钠麻醉,抽取其外周静脉血,离心取上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,将标准品和稀释样品分别加入到时孔板,并设置空白组和空白调零组作为对照,在孔板上粘上覆膜,室温孵育 2 h 后移去酶标板液体并洗涤,随后加入生物素化抗体、Streptavidin-HRP 各 100 μL ,室温孵育后洗涤,随后显色,在 450 nm 波长处测定 OD 值,并根

据标准曲线读出样本浓度,再乘以稀释倍数,计算出 IL-18、IL-1 β 实际浓度。

1.5 HE 染色观察脑组织病理改变

取大脑组织并在 4% 甲醛中固定过夜,石蜡包埋、切片,经二甲苯和酒精脱蜡置水后进行 HE 染色,光学显微镜下观察脑组织形态变化。

1.6 TTC 染色法检测脑梗死面积

将各实验组大鼠断头法处死,取出完整大脑置于 -20 $^{\circ}C$ 冰箱冷冻 20 min 后取出,快速自前脑额极平行切成厚度约 2 mm 的冠状切片,将其放入 TTC 染液中避光孵育 20 min,每隔 5 min 将切片翻转 1 次,染色结束后取出,用 PBS 冲洗干净,相机拍照。脑梗死面积百分比(%)=梗死面积/横切片总面积 $\times 100\%$ 。

1.7 TUNEL 法检测大脑皮质、海马 CA1 区神经细胞凋亡情况

按照 1.6 中方法获取各组大鼠脑组织及左侧海马体石蜡切片,采用 TUNEL 染色试剂盒检测神经细胞凋亡,找到每张切片上大脑皮质、海马 CA1 区域,光学显微镜下观察,棕黄、棕褐色细胞为凋亡细胞,蓝色为正常细胞。随机选择 5 个高倍镜视野,计算细胞凋亡,细胞凋亡率(%)=凋亡细胞数/视野总细胞数 $\times 100\%$ 。

1.8 Western blotting 检测脑组织中 NLRP3、GRP78、CHOP 蛋白表达

取各组大鼠左侧海马组织在冰上研磨并加入细胞裂解液,取上清液采用 BCA 标准蛋白定量法测定蛋白浓度,合格后取 50 μL 样品进行 SDS-PAGE 电泳,转膜、封闭,分别加入 NLRP3、葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein78, GRP78)、C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)一抗(稀释浓度均为 1:1 000)孵育过夜、加二抗室温孵育 2 h,加入 ECL 显色液在暗室下曝光显影,以 β -actin 为内参,计算 NLRP3、GRP78、CHOP 蛋白相对表达量。

1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组的比较用方差分析,进一步两两比较用 SNK- q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组大鼠水迷宫实验逃避潜伏期和穿越圆台次数的比较

水迷宫实验结果显示, S组、HIBD组及HP组逃避潜伏期、穿越圆台次数比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HIBD组和HP组逃避潜伏期较S组延长 ($P < 0.05$), 穿越圆台次数较S组减少 ($P < 0.05$); HP组逃避潜伏期较HIBD组缩短 ($P < 0.05$), 穿越圆台次数较HIBD组增加 ($P < 0.05$)。见表1。

表1 3组大鼠水迷宫实验逃避潜伏期和穿越圆台次数的比较 ($n=16, \bar{x} \pm s$)

组别	逃避潜伏期/s	穿越圆台次数
S组	6.82 ± 1.84	10.63 ± 2.42
HIBD组	26.04 ± 5.72 ^①	2.23 ± 0.54 ^①
HP组	16.08 ± 4.13 ^{①②}	6.53 ± 1.58 ^{①②}
F值	26.024	15.054
P值	0.000	0.000

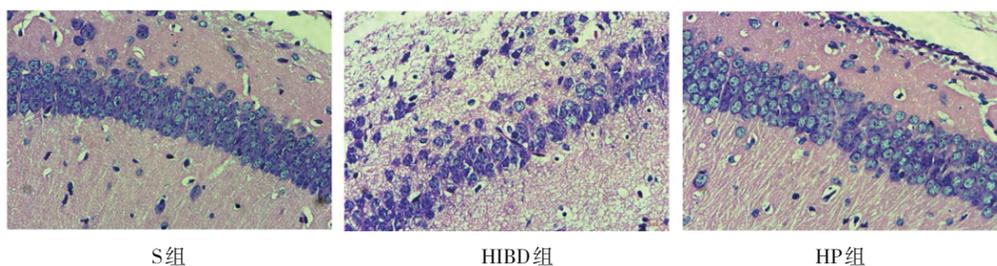
注: ①与S组比较, $P < 0.05$; ②与HIBD组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 3组大鼠血清IL-18、IL-1 β 水平比较

ELISA检测结果显示, S组、HIBD组和HP组IL-18、IL-1 β 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HIBD组和HP组IL-18、IL-1 β 水平较S组升高 ($P < 0.05$), HP组IL-18、IL-1 β 水平较HIBD组降低 ($P < 0.05$)。见表2。

2.3 3组大鼠脑组织病理改变

HE染色结果显示, S组脑皮质完整, 细胞排列正常, 无明显神经元损伤; HIBD组可见脑皮质神经元排列较为紊乱, 细胞间隙变宽, 细胞膜破裂; HP组神经元排列紊乱, 水肿程度、坏死程度较HIBD组轻。见图1。



S组

HIBD组

HP组

图1 3组大鼠脑组织病理改变 (HE染色 × 400)

表2 3组大鼠血清IL-18、IL-1 β 水平的比较

($n=16, \text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-18	IL-1 β
S组	47.23 ± 8.24	28.15 ± 4.02
HIBD组	155.36 ± 14.38 ^①	92.34 ± 10.26 ^①
HP组	109.26 ± 11.37 ^{①②}	58.6 ± 7.25 ^{①②}
F值	125.084	26.258
P值	0.000	0.000

注: ①与S组比较, $P < 0.05$; ②与HIBD组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 3组大鼠脑梗死面积比较

TTC染色结果显示, S组、HIBD组和HP组脑梗死面积的占比分别为(0.02 ± 0.01)%、(27.16 ± 4.38)%、(18.29 ± 3.96)%, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=256.158, P=0.000$)。其中S组无明显梗死灶, HIBD组和HP组均可见白色梗死灶, HP组梗死面积占比明显低于HIBD组 ($P < 0.05$)。见图2。

2.5 3组大鼠脑皮层、海马CA1区神经细胞凋亡率比较

TUNEL法检测结果显示, S组、HIBD组和HP组脑皮层和海马CA1区神经细胞凋亡率比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HIBD组和HP组脑皮层和海马CA1区神经细胞凋亡率较S组升高 ($P < 0.05$), HP组脑皮层和海马CA1区神经细胞凋亡率较HIBD组降低 ($P < 0.05$)。见表3。

2.6 3组大鼠脑组织中NLRP3、GRP78、CHOP蛋白表达比较

Western blotting检测结果显示, S组、HIBD组和HP组NLRP3、GRP78、CHOP蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HIBD组、HP组NLRP3、GRP78、CHOP蛋白相对表达量较S组升高 ($P < 0.05$), HP组NLRP3、GRP78、CHOP蛋白相对表达量较HIBD组降低 ($P < 0.05$)。见表4和图3。

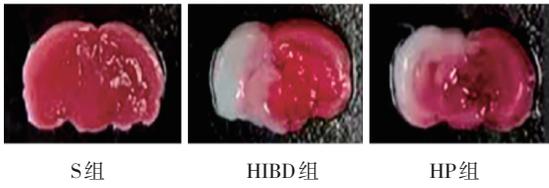


图2 大鼠脑梗死面积 (TTC染色)

表3 3组大鼠脑皮层、海马CA1区神经细胞凋亡率比较 (n=16, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	脑皮层	海马CA1区
S组	0.97 ± 0.43	1.03 ± 0.54
HIBD组	43.24 ± 6.83 ^①	43.72 ± 6.05 ^①
HP组	23.86 ± 5.22 ^{①②}	17.83 ± 4.26 ^{①②}
F值	92.056	124.056
P值	0.000	0.000

注: ①与S组比较, P < 0.05; ②与HIBD组比较, P < 0.05。

表4 3组大鼠脑组织中NLRP3、GRP78、CHOP蛋白相对表达量比较 (n=16, $\bar{x} \pm s$)

组别	CHOP蛋白	GRP78蛋白	NLRP3蛋白
S组	1.11 ± 0.22	0.97 ± 0.18	1.04 ± 0.28
HIBD组	2.05 ± 0.51 ^①	6.16 ± 0.54 ^①	7.75 ± 1.32 ^①
HP组	1.53 ± 0.42 ^{①②}	2.38 ± 0.32 ^{①②}	5.36 ± 0.87 ^{①②}
F值	3.264	7.264	26.251
P值	0.018	0.000	0.000

注: ①与S组比较, P < 0.05; ②与HIBD组比较, P < 0.05。

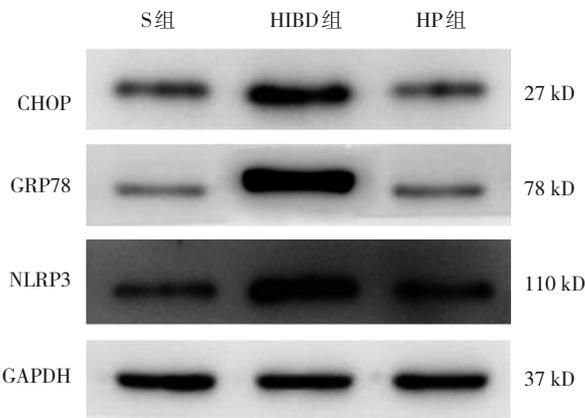


图3 3组大鼠脑组织中NLRP3、GRP78、CHOP蛋白表达

3 讨论

HIBD 多由围生期窒息所引发的新生儿脑损伤疾病, 其病理机制与炎症所引发的神经元炎症因子浸润和神经细胞凋亡密切相关^[5]。目前 HIBD 尚

无确切有效的治疗方法, 临床常采用的亚低温治疗, 预后并不十分理想^[6], 而深入了解 HIBD 发病机制对寻找更有效的治疗方法具有重要意义。

$\alpha 7nAChR$ 是一种表达在神经细胞、免疫细胞等多种细胞表面的配体依赖性离子通道受体, 主要有抗炎作用^[7-8]。相关研究^[9]显示, $\alpha 7nAChR$ 激动剂能通过抑制炎症因子表达改善体循环引发的大鼠脑损伤, 但在 HIBD 中的作用尚不明确。本研究结果显示, HIBD 模型复制成功后, HIBD 组大鼠逃避潜伏期延长, 穿越圆台次数减少, 表现为大脑神经功能异常, 而在注射 $\alpha 7nAChR$ 激动剂后 HP 组大鼠逃避潜伏期缩短, 穿越圆台次数增加, 提示 $\alpha 7nAChR$ 激动剂可改善大鼠大脑神经功能。HE 染色结果也证实了这一点。此外, HIBD 组、HP 组脑梗死面积占比、脑皮层和海马 CA1 区神经细胞凋亡比例较 S 组升高, HP 组脑梗死面积占比、脑皮层和海马 CA1 区神经细胞凋亡率较 HIBD 组降低, 表明 $\alpha 7nAChR$ 激动剂可能通过减少神经细胞凋亡来改善神经功能, 而炎症因子的大量表达可能参与了此过程^[10]。

NLRP3 是 NLR 家族研究最多的炎症小体, 目前已经发现其参与了 HIBD 的发生、发展过程^[11]。相关研究^[12-14]显示, 巨噬细胞、胶质细胞等免疫细胞可在多种炎症因子的刺激下激活细胞质中 NLRP3 炎症小体, 如外界炎症信号诱导的 ERS 可通过 K^+ 外流、溶酶体损伤模型和活性氧 (ROS) 途径激活 NLRP3。本次研究发现, HIBD 组、HP 组 NLRP3、GRP78、CHOP 蛋白相对表达量较 S 组升高, HP 组 NLRP3、GRP78、CHOP 蛋白相对表达量较 HIBD 组降低, 提示 $\alpha 7nAChR$ 激动剂可能通过抑制 ERS 途径相关 GRP78/CHOP 通路蛋白表达来降低脑组织中 NLRP3 炎症小体的表达。马度芳等^[15]发现, $\alpha 7nAChR$ 激动剂能抑制 ERS 途径和稳定线粒体功能, 减少 ROS 释放; 而 ROS 大量释放可刺激 NLRP3 炎症小体激活^[16], 这可能是 $\alpha 7nAChR$ 激动剂能降低 NLRP3 表达的原因之一。而 NLRP3 炎症小体激活后可通过相关信号促进 IL-18、IL-1 β 等炎症因子的成熟和大量表达, 释放的 IL-18、IL-1 β 可募集更多其他的炎症因子和细胞, 导致脑组织炎症损伤^[17-18]。本研究结果显示, HIBD 组、HP 组血清 IL-18、IL-1 β 水平较 S 组升高, HP 组血清 IL-18、

IL-1 β 水平较 HIBD 组降低, 提示 α 7nAChR 激动剂能降低 HIBD 大鼠体内的炎症水平。LEAVY 等^[19]认为, 脑组织受损及神经细胞能量代谢紊乱能诱导机体发生 ERS, 出现错误折叠和未折叠的蛋白聚集, 激活 NLRP3 和相关炎症因子的表达, 导致大鼠发生脑梗死和神经功能障碍。BECKMANN 等^[20]研究发现, 新生大鼠与成年大鼠在 HIBD 实验中 NLRP3 表达出现峰值时间存在差异, 可能与 HIBD 的不同发展阶段有关, 具体情况有待进一步研究论证。

综上所述, α 7nAChR 激动剂可改善大鼠 HIBD 脑损伤, 其机制可能与抑制 ESR 途径、降低 NLRP3 炎症小体表达有关, NLRP3 及相关炎症因子的表达在大鼠神经元损伤及神经细胞凋亡中发挥了保护作用, 这可能为 HIBD 治疗药物研究提供新的思路 and 方向。

参 考 文 献 :

- [1] GRECO P, NENCINI G, PIVA I, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(2): 277-288.
- [2] HOU K, LI G C, ZHAO J C, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p prevents hypoxic-ischemic injury in rat brain by activating the PTEN-mediated Akt signaling pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 46.
- [3] 田明巧, 官劲帆, 安露露, 等. NLRP3 炎症小体在缺血性脑损伤中作用的研究进展[J]. *海南医学*, 2021, 32(13): 1735-1739.
- [4] COPPLER P J, ELMER J. Precision neuroresuscitation after hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Resuscitation*, 2021, 167: 414-416.
- [5] SHAO R J, SUN D W, HU Y, et al. White matter injury in the neonatal hypoxic-ischemic brain and potential therapies targeting microglia[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(4): 991-1008.
- [6] 胡炜, 王刚, 王沛, 等. 脂氧素受体激动剂 BML-111 对创伤性脑损伤大鼠 NLRP3 炎症小体的影响[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(21): 1601-1606.
- [7] HAMDY N, EIDE S, SUN H S, et al. Animal models for neonatal brain injury induced by hypoxic ischemic conditions in rodents[J]. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113457.
- [8] RUSS J B, SIMMONS R, GLASS H C. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Neoreviews*, 2021, 22(3): e148-e162.
- [9] 甘全喜, 李晓勇, 范银燕. α 7 烟碱型受体的激动剂和正变构调节剂改善精神分裂症大鼠的社会缺陷及机制研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(10): 603-605.
- [10] 李晓光, 王茉莉, 罗文哲, 等. NLRP3 炎症小体在缺氧缺血新生大鼠脑组织中的表达及意义[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(1): 13-16.
- [11] PEEPLES E S, RAO R, DIZON M L V, et al. Predictive models of neurodevelopmental outcomes after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Pediatrics*, 2021, 147(2): e2020022962.
- [12] 黄朋伟, 庞天宝, 陈嘉捷, 等. α 7 烟碱样乙酰胆碱受体在重症肌无力患者外周血单个核细胞中的表达及对 T 细胞活化的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, 55(4): 463-467.
- [13] ZHU K Y, ZHU X, SUN S H, et al. Inhibition of TLR4 prevents hippocampal hypoxic-ischemic injury by regulating ferroptosis in neonatal rats[J]. *Exp Neurol*, 2021, 345: 113828.
- [14] YAO H W, KUAN C Y. Early neutrophil infiltration is critical for inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in newborns[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(11): 2188-2200.
- [15] 马度芳, 蔡璐, 姜萍, 等. 激活 α 7 nAChR 通过抑制慢性炎症反应减轻饮食诱导的大鼠肥胖型高血压[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(12): 2131-2138.
- [16] SERDAR M, KEMPE K, HERRMANN R, et al. Involvement of CXCL1/CXCR2 during microglia activation following inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 540878.
- [17] DISDIER C, STONESTREET B S. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(7): 1468-1484.
- [18] 林爱金, 王洁琼, 敖丽娟, 等. 新生鼠缺氧缺血性脑损伤远期行为学研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2021, 27(8): 908-912.
- [19] LEAVY A, JIMENEZ MATEOS E M. Perinatal brain injury and inflammation: lessons from experimental murine models[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2640.
- [20] BECKMANN L, OBST S, LABUSEK N, et al. Regulatory T cells contribute to sexual dimorphism in neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Stroke*, 2022, 53(2): 381-390.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 蔡群, 张晓群, 张志军, 等. α 7nAChR 激动剂经内质网应激调控 NLRP3 炎症小体改善缺氧缺血性脑损伤的分子机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(5): 37-42.

Cite this article as: CAI Q, ZHANG X Q, ZHANG Z J, et al. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome regulated by α 7nAChR agonist via endoplasmic reticulum stress to ameliorate hypoxic-ischemic brain damage[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(5): 37-42.