

褪黑素抑制炎症小体NLRP3的研究进展

萧文泽*,张佳敏*

摘要 最近的研究表明,不同炎症疾病的发病机理涉及炎症小体NLRP3的激活。褪黑素是一种内源性吲哚胺,被认为是具有重要临床应用的重要多功能分子。它参与情绪调节、性行为、血管舒缩控制和调节,并影响能量代谢。此外,它既是重要的抗氧化剂,又是广泛的抗炎分子。本文概述褪黑素在炎症介导的疾病中日益重要的地位,然后重点研究褪黑素对炎症小体(尤其是NLRP3炎症小体)活化的抑制作用。

关键词 褪黑素;急性炎症;NLRP3炎症小体;褪黑素受体;核转录因子-AB

中图分类号 R741;R364.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.01.009

萧文泽,张佳敏.褪黑素抑制炎症小体NLRP3的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2020,15(1):33-35,41.

作者单位

复旦附属浦东医院

风湿免疫科

上海 200433

收稿日期

2018-11-09

通讯作者

萧文泽

wenzexiao@yahoo.

com

*为共同第一作者

褪黑素(N-乙酰-5-甲氧基色胺)是一种广泛分布于植物、单细胞生物、藻类、细菌、无脊椎动物^[1]和脊椎动物中的内源性吲哚胺。在脊椎动物中,循环中的褪黑素主要来源于松果体,此外还有其他器官,如胃肠道、上皮毛囊、皮肤、视网膜、唾液腺、血小板和产生褪黑素的淋巴细胞^[2]。视网膜中专门的感光细胞检测到可见光,将信息直接投射到负责昼夜节律起搏器的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN),触发松果体在黑暗中生成褪黑素。褪黑素的最大血浆浓度通常在黑暗发生后3~5 h发生,在日常光照期间其浓度很低或甚至检测不到^[3]。

内源性褪黑素的合成是一个多步骤的过程,血液中色氨酸经色氨酸羟化酶羟化生成5-羟胺(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)。通过芳族氨基酸脱羧酶将5-HTP转化为5-羟色胺(serotonin, 5-HT),然后通过芳基烷基胺N-乙酰转移酶将5-HT转化为N-乙酰基丝氨酸(N-acetylserine, NAS)。褪黑素合成的最后一步是通过羟基吲哚-O-甲基转移酶将NAS转化为褪黑素^[3]。松果体褪黑素以昼夜节律的形式立即释放到血流中,以响应上述通过视网膜通路收到的光周期信息。有趣的是,正常生理情况下除了松果体,大多数的松果体外细胞不能以昼夜节律的方式产生褪黑素,并且通常不以任何显著的量释放到血流中^[4]。

已知有三种主要的褪黑素降解途径:经典的经肝分解代谢途径,产生6-羟基褪黑素,然后作为硫酸盐结合物经肾排出^[3,5];产生5-甲氧基吲哚乙酸或5-甲氧基色氨酸的替代吲哚途径;产生N(1)-乙酰基-N(2)-甲酰基-5-甲氧基尿嘧啶[N(1)-acetyl-N(2)-formyl-5-methoxykynuramine, AFMK]的犬尿氨酸途径。除了褪黑素具有抗氧化特性,褪黑素的两种重要代谢物AFMK和N1-乙酰基-5-甲氧基犬尿嘧啶(N1-acetyl-5-methoxykynuramine, AMK)也具有强大的自由基清除活性。

褪黑素是具有许多功能的多任务分子,包括参与睡眠开始、情绪调节、性行为、血管舒缩控制和免疫调节。此外,褪黑素具有抗炎和抗氧化作用,影响能量代谢^[5]。褪黑素的作用可能是通过与特定的

膜结合受体相互作用介导的,或者它们可能与受体无关;也可能通过其直接的自由基清除功能。褪黑素受体包括膜和核结合位点。两种膜结合的褪黑素受体是G蛋白偶联的七种跨膜受体。MT1受体在视网膜、卵巢、睾丸、乳腺、胆囊、肝脏、肾脏、免疫细胞、外分泌腺体和心血管系统中表达,而MT2受体在十二指肠肠上皮细胞、免疫系统、下丘脑、SCN、视网膜、垂体、血管、睾丸、肾、胃肠道、乳腺、脂肪组织和皮肤中表达^[6]。此外,MT1褪黑素受体主要与生殖、代谢和血管收缩功能有关,而MT2受体参与控制昼夜节律、视网膜多巴胺释放和血管舒张。此外,褪黑素还可与MT3受体(醌还原酶II)结合,然而其不符合传统的褪黑素受体的标准;它被认为是抗疟药物的分子靶点,似乎参与调节眼内压。尽管MT3受体尚未在人体中发现,但其在仓鼠的心脏、脂肪组织和脑中表达。

褪黑素的核结合位点也被确定,褪黑素也可能通过类视黄醇孤儿受体 α (the retinoid-related orphan nuclear receptor- α , ROR α)和类视黄醇Z受体家族的孤儿受体起作用。ROR α 受体在所有哺乳动物组织中普遍表达,并且在淋巴细胞、嗜中性粒细胞和单核细胞中检测到高水平,而ROR β 亚型在脑、松果体、视网膜和脾中表达。褪黑素也可能与细胞质蛋白相互作用,包括钙调蛋白和钙网蛋白,它们分别参与细胞骨架调控和核受体调控。

褪黑素昼夜变化失调与多种病理过程有关。在乳腺癌、肺癌和前列腺癌患者中观察到的内源性褪黑素显著降低,其夜间褪黑素水平低于健康人^[6];在患有代谢综合征、糖尿病或睡眠障碍的患者中,褪黑素的昼夜节律也存在失调^[6]。此外,近几十年来,由于夜间光线增加,人们将大部分时间花在室内,改变了自然的明暗周期;这些生活方式因素诱导昼夜节律系统紊乱,引起褪黑素节律的紊乱。流行病学研究表明,昼夜节律丧失与心血管疾病、糖尿病、肥胖、认知和情感障碍、早衰和某些类型的癌症的发病率增加有关^[7]。在整个生命中,褪黑素水平也逐渐降低,幼儿的夜间褪黑素水平最高。在老化

过程中,尽管存在很大的个体差异,褪黑素峰值和总褪黑素产量的幅度显著降低。同时,褪黑素也是一种非常安全的分子,通过任何途径给药时,它很容易被吸收,容易穿过胎盘或血脑屏障。

1 褪黑素和炎症

实验表明,褪黑素通过在不同病理生理条件下调节天然免疫细胞以及生成抗炎细胞因子来发挥其抗炎作用^[8]。Carrillo等^[8,9]研究表明,肥大细胞系中褪黑素通过作用于褪黑素受体抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)释放来抗炎。褪黑素及其代谢物AFMK和AMK的抗炎作用是抑制前列腺素合成,粘附分子的产生及下调巨噬细胞中环氧化酶2的表达,抑制中性粒细胞在内皮粘附,以及白细胞跨内皮细胞迁移,同时减少多形核细胞募集到炎症部位^[10]。此外,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生对炎症有显著的促进作用,褪黑素还通过清除自由基和激活内源性抗氧化剂防御反应炎症过程,这是由于其重要且众所周知的抗氧化性质^[11]。

NF- κ B是一种普遍存在的氧化应激敏感性转录因子,在调控细胞反应(包括炎症、先天免疫、细胞生长和死亡)等多种重要基因中发挥重要作用。NF- κ B主要位于细胞浆,活化后,易位至细胞核并与调节促炎基因转录的特定元件结合。抑制NF- κ B活性的手段主要有以下几方面:①抗氧化剂;②抑制蛋白酶小体的活性:蛋白酶小体是一种具有多种催化功能的蛋白酶复合物,已磷酸化并泛素化的I κ B可以被蛋白酶小体降解;③抑制I κ B激酶(the inhibitor of NF- κ B alpha kinase, I κ K)活性;④调节I κ B的含量;⑤抑制p65的生成:用生物技术设计长度为21nt的反义寡核苷酸抑制NF- κ B中p65亚基的生成;⑥抑制NF- κ B与DNA结合(封闭NF- κ B的DNA结合域;封闭顺式元件上的 κ B位点);⑦抑制p65的转录活化域^[12]。研究表明,褪黑素在炎症过程中的抗炎作用主要是通过抑制NF- κ B信号通路活化^[13],其具体作用机制与ROR α 核受体的基因组效应有关^[14]。利用ROR α 核受体的基因缺陷小鼠,建立脓毒症模型,并加用褪黑素干预,结果表明褪黑素给药在脓毒症小鼠中通过SIRT1脱乙酰化使NF- κ B活化减弱。褪黑素也抵消了NF- κ B相关基因表达,将诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和炎症细胞因子(包括TNF α 和IL-1 β)的水平降至正常值。褪黑素还恢复脓毒症小鼠的氧化还原平衡。因为NF- κ B也能诱导抗氧化酶的表达,所以褪黑素对NF- κ B的作用可通过与ROR α 的结合来介导。

2 褪黑素与NLRP3炎症小体

存在于多种细胞中的炎症小体是介导炎性半胱天冬酶活化的细胞内多蛋白复合物,并且继而诱导促炎性细胞因子IL-1 β 和IL-18的分泌。迄今为止,已经清楚鉴定五种不同的炎症小体,包含核苷酸结合寡聚化结构域样受体结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing, NLRP) 1-3、NLRP1、NLRP2、NLRP3、AIM2和IPAF/NLRP4。其中,NLRP3是最经典的也是研究最多的炎症小体^[15]。

NLRP3炎症小体对多种信号有反应,包括环境刺激物、内源性危险信号、病原体、线粒体衍生的ROS和受损线粒体释放到细胞质中的DNA。NLRP3炎症小体的激活需要两个信号:微生物分子或内源性细胞因子,其通过NF- κ B途径的活化上调NLRP3和pro-IL-1 β 的表达。因此,NLRP3炎症小体相关免疫通路的激活放大了NF- κ B介导的炎症反应^[15]。第二个信号由各种损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)诱导,导致炎性多蛋白复合物的组装。一旦炎症小体被激活,Caspase-1将pro-IL-1 β 和pro-IL-18进入其成熟的活性过程并诱导其随后的分泌。NLRP3炎症小体的激活可以帮助宿主防御侵入的细菌和病原体。然而,炎症小体的过度激活会导致炎症相关的组织损伤。近2年研究发现,褪黑素在多个炎症模型中起到抑制NLRP3小体的作用。

细胞外组蛋白在急性肺损伤过程中产生,激活NLRP3炎症小体,促进嗜中性粒细胞的募集,是急性肺损伤恶化的主要原因。最近研究表明气管内给予褪黑素通过抑制NLRP3炎症小体的组装来减少急性肺损伤中的肺部炎症。这种抑制作用不仅通过减少肺中细胞外组蛋白的释放来介导,而且通过直接阻断细胞外组蛋白诱导的NLRP3炎症小体的激活来介导。然而,作者报道,TNF- α 表达水平没有改变,表明褪黑素仅选择性影响地NLRP3炎症小体的活化,可能未涉及NF- κ B通路^[16]。

此外,最近报道褪黑素对NLRP3复合物相关的粘膜炎、脓毒症和衰老等疾病中的治疗作用。Ortiz等^[17]报道,在舌头放射照射后的粘膜炎发展过程中,线粒体氧化应激和生物能障碍通过组装NLRP3炎症小体来促进炎症,从而导致半胱氨酸蛋白酶-1活化并切割成熟形式的促炎细胞因子IL-1 β ,有趣的是,应用褪黑素凝胶防止粘膜破裂和溃疡形成,保护线粒体免受辐射损伤,并且抑制舌粘膜细胞中的NF- κ B/NLRP3炎症小体信号传导激活。进一步研究发现褪黑素凝胶对口腔粘膜炎的治疗益处与其对NF- κ B/NLRP3信号传导的抑制作用有关;此外,也可能是由于褪黑素能保护上皮细胞中的线粒体及干细胞免受辐射。Ortiz及其同事也首次表明,褪黑素是在大鼠舌头中合成的,它通过与MT1、MT2和ROR γ 受体结合而以自分泌/旁分泌信号作用于舌粘膜上皮细胞^[17]。

除粘膜表面的上皮细胞中的NLRP3功能外,炎症小体还与促成肥胖相关的慢性炎症状态的促炎性细胞因子有关。肥胖可诱导NLRP3依赖性Caspase-1激活,从而诱导脂肪细胞中的促炎细胞因子和促炎反应。最近,一项关于脂肪炎症的研究证明:外源性褪黑素通过抑制包括NLRP3在内的炎症小体基因的表达来抑制脂肪组织的炎症,所述炎性基因包括含有半胱天冬酶募集域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)、半胱天冬酶-1和IL-1 β 。此外,脂肪组织中的褪黑素降低NF- κ B的磷酸化并抑制下游的NLRP3途径。这些发现表明褪黑素是一种潜在的抗肥胖剂,也可能逆转肥胖相关的全身性炎症反应^[14]。

为了阐明褪黑素在调控NLRP3炎症小体中的作用机制,有实验组利用脓毒症小鼠模型,证实褪黑素在脓毒症中抑制

NLRP3 炎性体激活独立于其抑制 NF- κ B 的机制。Rahim 及其同事发现脓毒症诱导的 NF- κ B 活化依赖于 ROR α 表达的下调和 REV-ERB α 的表达上调,从而削弱 SIRT1 的抗炎作用,即不能使 p65 脱乙酰化,导致其与细胞核 DNA 的结合和随后的基因转录。这些实验也解释褪黑素在 ROR $\alpha^{+/+}$ 小鼠中能阻断 NF- κ B 活化,但对 ROR α 基因缺失小鼠没有效果。然而,褪黑素均可使 ROR $\alpha^{+/+}$ 和 ROR α 基因缺失小鼠中 NLRP3 炎性体的激活受到抑制。进一步的实验证实,褪黑素抵抗脓毒症小鼠线粒体的氧化损伤,降低 ROS 的细胞质水平和阻止线粒体释放 mtDNA 的作用是降低 NLRP3 炎性体活性的机制^[14],因为 ROS 和 mtDNA 通常是激活 NLRP3 炎症小体的第 2 信号。

此外为进一步评估褪黑素-NLRP3 炎性体相互作用,有研究发现 NLRP3 基因缺乏的小鼠比野生型具有更低的败血症炎症反应。比较这些小鼠的败血症反应,结果显示 NLRP3 基因敲除小鼠经褪黑素处理后,发生的脓毒症反应明显好转。然而,NLRP3 基因敲除的小鼠的时间节律相关基因如 CLOCK、BMAL1 的表达被破坏,当用褪黑素处理时,这些基因被恢复^[18]。

为了测试褪黑素的抗炎有益作用,Rahim 及其同事在脓毒症患者(Eudract 编号 2008-006782-83)中进行 II 期临床试验,这些患者接受新专利的褪黑素注射剂(PCT/ES2015070236)的治疗。与该临床试验有关的初步数据表明褪黑素在人体中具有与实验动物模型中观察到的相同的抗炎效果,且无明显毒副作用^[19]。

由于抑制 NLRP3 炎症小体,褪黑素的有益作用受到越来越多的关注,因为它与许多炎症性疾病的改善有关。Cao 等^[20]研究显示镉暴露显著增加肝脏中 NLRP3 和活性半胱氨酸蛋白酶-1(p20)的表达,表明 NLRP3 参与镉诱导的肝细胞死亡,并且这种类型的肝细胞死亡是半胱氨酸蛋白酶-1 依赖性。有趣的是,作者发现,褪黑素治疗通过降低血清丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶水平,抑制促炎性细胞因子 IL-1 β 、INF- α 和 IL-6 的产生及 NLRP3 的诱导而显著减轻镉诱导的肝损伤 mRNA 和蛋白质表达。褪黑素的保护作用由硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)-NLRP3 炎症小体通路介导^[19,20]。因此,TXNIP 是细胞氧化还原平衡的重要内源调节因子,在急性肝衰竭的发病机制中发挥重要作用,并在氧化应激条件下直接激活 NLRP3 炎症小体^[21]。靶向 TXNIP-NLRP3 途径可代表治疗肝病的治疗方法^[22]。

NLRP3 炎症小体还与中枢神经系统疾病的发生和发展有关,包括脑出血^[23]、缺血性卒中^[24]、脑膜炎^[25]、帕金森病、谷氨酸相关脑损伤^[26]和蛛网膜下腔出血^[27]。最近 Dong 等^[28,29]证明,褪黑素通过其抗凋亡作用发挥神经保护作用,这与 NLRP3 炎症小体相关。总之,观察到褪黑素具有抗蛛网膜下出血的神经保护特性,诱导存活率增加,以及神经学评分和脑抗氧化剂含量升高,脑水肿、凋亡比率和血脑屏障破坏减少。这些作用涉及抑制 NLRP3 炎症小体激活及随后的 IL-1 β 和 IL-18 的产生^[30]。

最近从脱乙酰褪黑素合成一种新的褪黑素衍生物 5-羟基-2'-异丁基-链霉素(5-hydroxy-2'-isobutyl-streptomycin, HIS)。Shim 等^[31]指出,低浓度的 HIS 通过干扰 NLRP3 炎性小体形成复合体

而不伴有对线粒体 ROS 的抑制,因此不会降低机体免疫力同时避免过度炎症损伤。

3 结论

越来越多的实验和临床研究展现出褪黑素在急性炎症和慢性炎症治疗中的巨大潜力,褪黑素的抗炎作用与调节 NF- κ B 信号通路及抑制 NLRP3 炎症小体活化有关,其抗炎的具体机制涉及与核受体 ROR α 的结合;对时间节律基因 CLOCK、BMAL1 等的调节;以及对线粒体的抗氧化保护作用等。但目前仍存在不少问题:如褪黑素的最佳应用时间和服用途径需进一步研究;褪黑素在急性炎症慢性化的过程中起何种作用尚不清楚,未来的研究将进一步阐明这些机制。

参考文献

- [1] Hardeland R, Poeggeler B. Non-vertebrate melatonin [J]. J Pineal Res, 2003, 34: 233-241.
- [2] Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions.[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71: 2997-3025.
- [3] Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, et al. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions.[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 351: 152-166.
- [4] Favero G, Franceschetti L, Buffoli B, et al. Melatonin: Protection against age-related cardiac pathology.[J]. Ageing Res Rev, 2017, 35: 336-349.
- [5] Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, et al. Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule.[J]. Prog Neurobiol, 2011, 93: 350-384.
- [6] Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, et al. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review.[J]. J Psychosom Res, 2016, 86: 20-27.
- [7] Bonmati-Carrion MA, Argüelles-Prieto R, Martínez-Madrid MJ, et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure.[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15: 23448-23500.
- [8] Calvo Juan R, González-Yanes C, Maldonado MD. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review.[J]. J Pineal Res, 2013, 55: 103-120.
- [9] Maldonado MD, García-Moreno H, González-Yanes C, et al. Possible Involvement of the Inhibition of NF- κ B Factor in Anti-Inflammatory Actions That Melatonin Exerts on Mast Cells.[J]. J Cell Biochem, 2016, 117: 1926-1933.
- [10] Cuzzocrea Salvatore, Reiter Russel J. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation.[J]. Curr Top Med Chem, 2002, 2: 153-165.
- [11] Reiter Russel J, Mayo Juan C, Tan DX, et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers.[J]. J Pineal Res, 2016, 61: 253-278.
- [12] 黄莹, 石磊, 陈霞. 核因子 κ B 的研究现状及其与脑缺血再灌注损伤的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2009, 4: 217-218.
- [13] Markus Regina P, Fernandes Pedro A, Kinker Gabriela S, et al. Immune-pineal axis-acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes.[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175: 3239-3250.
- [14] Liu Z, Gan L, Xu Y, et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue.[J]. J Pineal Res, 2017, 63: doi: 10.1111/jpi.12414.
- [15] Garcia-Martinez I, Shaker Mohamed E, Mehal Wajahat Z. Therapeutic Opportunities in Damage-Associated Molecular Pattern-Driven Metabolic Diseases.[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23: 1305-1315.
- [16] Zhang Y, Li X, Grailer Jamison J et al. Melatonin alleviates acute

内动脉瘤患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)^[16]。

本研究 >50 岁患者预后不良人数显著高于 ≤50 岁患者, 同时多因素分析显示 >50 岁为预后不良的独立危险因素。分析原因, 随着年龄的不断增长, 患者对手术的耐受能力相应减退, 因此年龄较大患者术后疗效相对较差。而术前 Fisher 分级与术前 Hunt-Hess 分级是临床上用以评估颅内动脉瘤患者病情严重程度的临床指标, 本研究结果显示术前 Fisher 分级 III ~ IV 级及 Hunt-Hess 分级 IV ~ V 级患者预后不良比例均显著高于 Fisher 分级 I ~ II 级与 Hunt-Hess 分级 I ~ III 级患者, 说明术前病情越严重手术治疗预后越差。其原因在于随着上述两项指标分级的不断升高, 患者发生脑血管痉挛、动脉瘤再出血及脑积水的风险逐渐增加, 进一步导致预后不良。动脉瘤部位不同部位出血导致的神经功能损伤程度及不同部位动脉瘤的破裂趋向性高低均存在一定差异, 本研究中动脉瘤位于大脑中部预后不良人数比例最高, 位于大脑中部的动脉瘤不仅破裂趋向性更高, 同时手术治疗难度也更大, 这可能是导致不同部位动脉瘤患者预后不同的主要因素。因此, 对于动脉瘤患者而言, 术前予以准确的评估有利于临床治疗方案的制定, 从而改善患者预后。

参考文献

[1] Chen Y, Li G, Fan H, et al. CDKN2BAS gene polymorphisms and the risk of intracranial aneurysm in the Chinese population [J]. BMC Neurol, 2017, 17: 214-215.
 [2] 蒋世杰. 介入栓塞术后急性脑积水颅内动脉瘤破裂患者 98 例临床相关因素分析[J]. 临床医学, 2015, 35: 55-56.
 [3] 汤荡, 龙江. 颅内动脉瘤手术方法的选择及展望[J]. 神经损伤与功能重建, 2014, 9: 61-62.
 [4] 陈雨平, 王冠军, 李娟, 等. 老年颅内动脉瘤患者血管内栓塞治疗的

效果及影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 3443-3445.

[5] Morais R, Mine B, Bruyère PJ, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with the p64 flow diverter stent: mid-term results in 35 patients with 41 intracranial aneurysms [J]. Neuroradiology, 2017, 59: 263-269.
 [6] Kazantsev AN, Tarasov RS, Anufriev AI, et al. Simultaneous operation in a patient with stenosis of the extracranial portion and an intracranial aneurysm of the internal carotid artery [J]. Angiol Sosud Khir, 2017, 23: 107-111.
 [7] 刘旭, 匡涛, 朱家伟, 等. 颅内动脉瘤在不同时机下行介入栓塞术的疗效评价及预后影响因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18: 81-84.
 [8] Esmanhotto BB, Piovesan EJ, Lange MC. Brazilian experience of the influence of endovascular treatment on headache in patients with ruptured intracranial aneurysms [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2017, 135: 377-381.
 [9] 刘家凯, 杨炳湖, 秦忠宗, 等. 颅内动脉瘤夹闭术后残留的预防分析[J]. 广东微量元素科学, 2015, 22: 56-59.
 [10] 郭吉卫. 血管内介入与传统开颅手术治疗颅内动脉瘤的临床比较[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10: 350-351.
 [11] 宋炳伟, 甄勇, 何亮, 等. 数字减影血管造影结合容积再现技术在颅内动脉瘤夹闭术中的应用价值[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14: 525-530.
 [12] Huh CW, Lee JI, Choi CH, et al. Endosaccular Treatment of Very Large and Giant Intracranial Aneurysms with Parent Artery Preservation: Single Center Experience with Long Term Follow-up [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2018, 61: 450-457.
 [13] Lv X, Ge H, Jin H, et al. Endovascular treatment of unruptured posterior circulation intracranial aneurysms[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2016, 19: 302-306.
 [14] 魏鄂, 唐从峰. 介入栓塞与开颅颅颈夹闭术治疗颅内动脉瘤破裂的对比研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 69-71.
 [15] Assadi M, Binning M, Liebman K, et al. The Impact of the Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms on Headaches [J]. Neurologist, 2017, 22: 215-218.
 [16] 管磊, 顾大群, 张扬, 等. 血管内完全栓塞颅内动脉瘤的影响因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14: 505-510.

(本文编辑:王晶)

(上接第 35 页)

lung injury through inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. J Pineal Res, 2016, 60: 405-414.
 [17] Ortiz F, Acuña-Castroviejo D, Doerrier C, et al. Melatonin blunts the mitochondrial/NLRP3 connection and protects against radiation-induced oral mucositis[J]. J Pineal Res, 2015, 58: 34-49.
 [18] Rahim I, Djerdjouri B, Sayed RK, et al. Melatonin administration to wild-type mice and nontreated NLRP3 mutant mice share similar inhibition of the inflammatory response during sepsis[J]. J Pineal Res, 2017, 63: 321-325.
 [19] Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, et al. The Safety of Melatonin in Humans[J]. Clin Drug Investig, 2016, 36: 169-175.
 [20] Cao Z, Fang Y, Lu Y, et al. Melatonin alleviates cadmium-induced liver injury by inhibiting the TXNIP-NLRP3 inflammasome[J]. J Pineal Res, 2017, 62: 678-689.
 [21] Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 238: 201-208.
 [22] Park MJ, Kim DI, Lim SK, et al. Thioredoxin-interacting protein mediates hepatic lipogenesis and inflammation via PRMT1 and PGC-1 α regulation in vitro and in vivo[J]. J Hepatol, 2014, 61: 1151-1157.
 [23] Yang Z, Zhong L, Xian R, et al. MicroRNA-223 regulates inflammation and brain injury via feedback to NLRP3 inflammasome after intracerebral hemorrhage[J]. Mol Immunol, 2015, 65: 267-276.
 [24] Yang F, Wang Z, Wei X, et al. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34: 660-667.

[25] Geldhoff M, Mook-Kanamori BB, Brouwer MC, et al. Inflammasome activation mediates inflammation and outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 358.
 [26] Wang L, Zhai YQ, Xu LL, et al. Metabolic inflammation exacerbates dopaminergic neuronal degeneration in response to acute MPTP challenge in type 2 diabetes mice[J]. Exp Neurol, 2014, 251: 22-29.
 [27] Lee S, Suh GY, Ryter SW, et al. Regulation and Function of the Nucleotide Binding Domain Leucine-Rich Repeat-Containing Receptor, Pyrin Domain-Containing-3 Inflammasome in Lung Disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54: 151-160.
 [28] Li Y, Yang Y, Feng Y, et al. A review of melatonin in hepatic ischemia/reperfusion injury and clinical liver disease[J]. Ann Med, 2014, 46: 503-511.
 [29] Yang Y, Sun Y, Yi W, et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases[J]. J Pineal Res, 2014, 57: 357-366.
 [30] Dong Y, Fan C, Hu W, et al. Melatonin attenuated early brain injury induced by subarachnoid hemorrhage via regulating NLRP3 inflammasome and apoptosis signaling[J]. J Pineal Res, 2016, 60: 253-262.
 [31] Shim DW, Shin HJ, Han JW, et al. A novel synthetic derivative of melatonin, 5-hydroxy-2'-isobutyl-streptochlorin (HIS), inhibits inflammatory responses via regulation of TRIF-dependent signaling and inflammasome activation[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 284: 227-235.

(本文编辑:王晶)