

脑白质病变对急性脑梗死rt-PA静脉溶栓患者 临床预后及出血转化的影响

刘雯¹,陈国芳²,梁艺馨²,刘薇薇²,周生奎²,平蕾²,刘雷婧²,田永芳²,徐辉²,王琛²

摘要 目的:观察脑白质病变(WML)对急性脑梗死rt-PA静脉溶栓患者的临床预后及出血转化的影响。方法:收集进行rt-PA静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中合并WML患者326例,收集临床资料,分析WML对急性缺血性卒中rt-PA静脉溶栓治疗的预后和出血转化的影响。结果:预后不良组的高龄、冠心病、合并中重度WML、溶栓前NIHSS评分、合并房颤患者比例较预后良好组升高($P<0.05$),多因素Logistic回归分析显示中重度WML($OR\ 2.040, P=0.024$)、溶栓前NIHSS评分($OR\ 1.128, P<0.01$)是急性脑梗死rt-PA溶栓患者预后不良的影响因素。出血转化组的合并高血压、冠心病、中重度WML、溶栓前NIHSS评分的患者较未出血组升高(均 $P<0.05$),多因素Logistic回归分析显示中重度WML($OR\ 4.059, P=0.012$)是急性脑梗死rt-PA溶栓患者出血转化的影响因素。结论:中重度WML是急性缺血性卒中rt-PA静脉溶栓临床预后不良的独立危险因素,也是出血转化独立危险因素。

关键词 脑白质病变;静脉溶栓;出血转化;预后

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181389

本文引用格式:刘雯,陈国芳,梁艺馨,等.脑白质病变对急性脑梗死rt-PA静脉溶栓患者临床预后及出血转化的影响[J].神经损伤与功能重建,2020,15(5):281-284.

作者单位

1. 南京中医药大学
附属徐州市中医院
神经内科

江苏 徐州 221009

2. 南京中医药大学
附属徐州市中心医院
神经内科

江苏 徐州 221009

收稿日期

2018-12-25

通讯作者

陈国芳

cgfxdd@126.com

脑白质病变(white matter lesion, WML)是增加患者脑卒中、认知功能障碍,甚至死亡的危险因素^[1]。影响WML的致病因素有很多,目前确切原因不明,考虑可能与年龄、糖尿病等因素有关^[2]。近年来,随着MRI越来越多地应用于临床诊疗中,WML可被清晰观察到^[3]。不同的人群脑白质病变程度大不相同^[4]。急性脑梗死患者静脉应用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)是目前治疗急性缺血性脑卒中最有效的办法之一^[5]。静脉溶栓治疗在治愈疾病的同时也会带来一系列的并发症^[6],最主要的就是出血转化。如果出血较大,不但会影响患者预后,严重时还会危及生命。如何避免或降低出血转化的风险,进一步提高患者治愈率 and 安全性,这是临床医生面临的重大问题。很多研究显示,影响患者静脉溶栓出血转化有很多原因^[7]。本文利用收集到的急性缺血性卒中静脉溶栓病例,研究WML对rt-PA溶栓治疗出血转化和预后的影响,为临床工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2016年9月至2018年9月我科缺血性卒中患者566例,其中静脉溶栓治疗前或后已行MRI检查326例,男209例,女117例;年龄32~92岁,平均62岁。纳入标准:经颅脑CT或MRI检查证实为缺血性卒中,符合《2014美国卒中协会/美国心脏协会急性缺血性卒中患者早期管理指南》^[8]纳入标准:年龄>18岁;发病时间在4.5 h内;颅脑CT排除颅内出血;接受静脉溶栓治疗;溶栓后24~72 h内复查

MRI;患者阅读知情同意后,同意参加研究,并积极配合随访。排除标准:有活动性内出血或外伤骨折,不能除外颅内出血,包括可疑蛛网膜下腔出血;神经功能障碍非常轻微或迅速改善;发病时间无法确定,发病至静脉溶栓治疗开始的最大可能时间超过4.5 h;神经功能缺损考虑癫痫发作导致;既往有颅内出血、动脉瘤畸形或颅内动脉瘤病史;最近3月内有颅内手术、头外伤或症状性缺血性卒中病史,最近21 d内有消化道、泌尿系等内脏器官出血史,最近14 d内有外科手术史,最近7 d内有腰穿或不宜压迫止血部位的动脉穿刺史;妊娠;有明显出血倾向;血小板计数小于 $100\times 10^9/L$,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)增高;国际标准化比值(international normalized ratio, INR)>1.5;血糖<2.7 mmol/L;严重高血压未能很好控制,溶栓治疗前收缩压>180 mmHg或舒张压>100 mmHg;CT显示早期脑梗死低密度>1/3大脑中动脉供血区(大脑中动脉供血区脑梗死患者);溶栓后因各种原因没有复查颅脑MRI;具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他因素,如工作生活环境变动造成失访的情况。

1.2 方法

采集患者血常规、生化、个人一般史(吸烟史)、既往史。所有患者予以0.9 mg/kg rt-PA静脉溶栓治疗,总量不超过90 mg,药物总量的10%在1 min内静脉推注,剩余90%于1 h内静脉滴注完毕。

1.3 评定标准

1.3.1 WML 由两位医生采用双盲法根据Fazekas量表^[9]进行WML评分,将WML分为脑室旁高信号

和深部脑白质高信号,分开计分,然后相加计算总分。脑室旁高信号:0分为无病变,1分为帽状或铅笔样薄层改变,2分为病变呈光滑晕圈,3分为不规则的脑室旁高信号延伸至深部脑白质;深部脑白质高信号:0分为无病变,1分为点状病变,2分为点状病变开始融合,3分为病变大片融合。根据Fazekas评分结果将WML分为4个级别:无为0级;轻度1级,Fazekas 1~2分;中度2级,Fazekas 3~4分;重度3级:Fazekas 5~6分。将入组患者根据Fazekas分级标准分成无或轻度(Fazekas≤2分)和中重度(Fazekas≥3分)。

1.3.2 出血转化 所有患者于溶栓后24 h内予以颅脑CT复查,如显示颅内脑实质水肿,则评定为出血转化,包括症状性颅内出血和无症状性颅内出血。

1.3.3 预后不良 所有患者根据第90天改良Rankin评分(modified Rankin scale,MRS)评估预后,≤2分为预后良好,>2分为预后不良。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件分析数据,呈正态分布的计量资料以(均数±标准差)表示,组间比较采用两独立样本t检验,不符合正态分布的计量资料以中位数表示,采用Mann-Whitney U秩和检验。分类变量以百分数表示,组间比较采用χ²检验;Logistic多因素回归分析,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后不良的单因素分析

326例患者中,分为预后良好247例(预后良好组)与预后不良79例(预后不良组),单因素分析显示年龄、房颤、冠心病、中重度WML、溶栓前NIHSS评分均与急性脑梗死rt-PA溶栓患者预后不良有关(均P<0.05),见表1。

2.2 预后不良的多因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,中重度WML(OR值2.040,95%CI 1.100~3.782,P=0.024)、溶栓前NIHSS评分(OR值1.128,95%CI 1.078~1.180,P<0.01)是影响急性脑梗死rt-PA溶栓患者预后不良的独立危险因素,见表2。

2.3 出血转化的单因素分析

326例患者中,发生出血转化20例(出血转化组),未发生出血转化306例(非出血转化组),单因素分析显示高血压、冠心病、中重度WML、溶栓前NIHSS评分差异有统计学意义(均P<0.05),见表3。

2.4 出血转化的多因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,中重度WML(OR值4.059,95%CI 1.363~12.085,P=0.012)是影响急性脑梗死rt-PA溶栓患者出血转化的独立危险因素,见表4。

3 讨论

过去的研究对于合并WML的脑梗死患者在rt-PA静脉溶栓治疗中的疗效判定存在争议,Demchuk等^[10]研究发现,WML与急性脑梗死rt-PA溶栓治疗后出血转化无明显相关性。而另外的研究则发现WML患者在静脉溶栓治疗后增加了颅内出血的风险^[11],本研究结果支持后者,同时也发现高血压、冠心病、中重度WML、溶栓前NIHSS评分均与急性脑梗死rt-PA溶栓患者出血转化有关。因而,在溶栓前对于WML患者白质变性程度的评判及血压的管理控制至关重要。

研究证实^[12],WML是卒中的独立危险因素之一,同时也是卒中预后不良的预测因素,一部分研究也对WML导致急性脑梗死患者临床预后较差的可能原因进行了探讨^[13]。目前,WML的发病机制尚未完全明确,一般认为是由于颅内小血管病变导致缺血性改变从而引发脱髓鞘变化^[14]。脑白质由细小而长的深穿支供血,任何原因导致的血流灌注变化,都会引起脑白质改

表1 2组一般情况比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/[例(%)]	吸烟/[例(%)]	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]	冠心病/[例(%)]
预后良好组	247	64.94±11.71	160(64.78)	69(27.94)	144(58.30)	37(15.00)	20(8.09)
预后不良组	79	69.49±11.71	49(62.03)	15(18.99)	46(58.23)	17(21.52)	17(21.52)
t/χ值		-2.984	0.197	2.505	0.000	1.852	10.717
P值		0.003	0.657	0.113	0.991	0.174	<0.001

组别	高脂血症/[例(%)]	脑梗死/[例(%)]	中重度WML/[例(%)]	溶栓前NIHSS/(分,中位数)	房颤/[例(%)]
预后良好组	3(1.21)	47(19.03)	96(38.87)	36(4~10)	25(10.12)
预后不良组	3(3.79)	21(26.59)	50(63.30)	12(8~19)	17(21.52)
t/χ值	2.210	2.069	1.440	-7.183	6.928
P值	0.137	0.150	<0.001	<0.001	0.008

表2 预后不良危险因素的多因素Logistic回归分析

变量	B	S.E.	Exp(B)	95%CI	P
年龄	0.009	0.014	1.009	0.982~1.036	0.528
房颤	0.159	0.413	1.172	0.522~2.633	0.700
冠心病	0.669	0.422	1.952	0.853~4.463	0.113
中重度WML	0.713	0.315	2.040	1.100~3.782	0.024
溶栓前NIHSS评分	0.120	0.023	1.128	1.078~1.180	<0.001

表3 出血转化组与非出血转化组一般情况比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/[例(%)]	吸烟/[例(%)]	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]	冠心病/[例(%)]
非出血转化组	306	65.95±12.03	109(35.62)	80(26.14)	184(60.13)	51(16.67)	32(10.46)
出血转化组	20	67.45±11.07	8(40.00)	4(20.00)	6(30.00)	3(15.00)	5(25.00)
<i>t</i> / χ^2 值		-0.544	0.156	0.370	7.010	0.38	3.946
<i>P</i> 值		0.587	0.192	0.543	0.008	0.846	0.047

组别	高脂血症/[例(%)]	脑梗死/[例(%)]	中重度WML/[例(%)]	溶栓前NIHSS/(分, 中位数)	房颤/[例(%)]
非出血转化组	6(1.96)	65(21.24)	131(42.81)	7(4~11)	37(12.10)
出血转化组	0(0)	3(15.00)	15(75.00)	13.5(9.25~18.50)	5(25.00)
<i>t</i> / χ^2 值	0.400	0.443	7.866	-3.454	2.787
<i>P</i> 值	0.527	0.506	0.005	0.001	0.953

表4 出血转化危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Exp(B)</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
高血压	-1.359	0.528	0.257	0.091~0.724	0.010
冠心病	0.780	0.608	2.128	0.662~7.188	0.200
中重度WML	1.401	0.557	4.059	1.363~12.085	0.012
溶栓前NIHSS	0.059	0.035	1.060	0.991~1.135	0.091

变。当缺血性卒中发生时,脑小血管缺血缺氧,合并WML的患者会进一步加重脑细胞坏死^[15],因而,这一原因也是可能导致卒中预后不良的原因。其次,卒中后的损伤得以恢复的一个关键因素是存在完整的大连接系统,有研究发现卒中在恢复过程中存在白质纤维重组^[16],因此白质纤维形态有可能决定该患者神经功能恢复的结局。这是由于WML患者发生神经网络缺失、脱髓鞘等改变^[17],以及一些神经细胞增生^[18],WML患者的脑白质束中断导致神经网络系统的部分功能缺失,甚至产生认知功能障碍^[19]。因此笔者推断,上述的病理改变,影响那些合并中重度WML患者在溶栓后的神经功能结局,因此中重度WML是影响急性脑梗死rt-PA溶栓患者预后不良的独立危险因素。

Neumann-haefelin等^[20]的一项对363例急性脑梗死在发病3 h内静脉溶栓的研究发现,中重度WML患者的出血转化率(10.5%,12/114)较轻度WML患者(3.8%,13/335)明显增高;这与本研究结果基本一致。有研究提示,WML有可能会增加溶栓治疗后的出血转化^[21]。原因可能与WML患者的血管内皮功能异常有关,血管间隙增大,管壁增厚导致小血管发生不同程度的血管内皮细胞破坏,而毛细血管内皮细胞是血脑屏障发挥屏障作用的关键^[22]。另一项研究发现,这种血管内皮细胞功能异常是导致血管脂质玻璃样变性的因素^[23],因此应用rt-PA后会进一步增加出血风险。

本研究发现,中重度WML是rt-PA静脉溶栓治疗急性脑梗死患者90 d神经功能结局不良和出血转化的独立危险因素。目前对于合并有WML溶栓患者研究尚较少,某些研究仅仅从90 d预后或出血转化单一结局来研究,且研究结论不一致,本研究从这两个方向一起观察,并且样本量大于其他研究的样本量,更有说服力。本研究并未设立对照组,未能评估急性脑梗死合并WML患者溶栓与否的预后差异,从而无法确定急性脑梗死合并WML患者是否能真正从溶栓获益,下一步笔者将继续从随机对照试验中回答该问题,这也是后期研究方向之一。

参考文献

[1] Shoamanesh A, Kwok CS. Histopathological correlation of neuroimaging Cerebrovasc Dis[J]. Benavente O Cerebral microbleeds, 2011, 32: 528-534.

[2] Hou X, Liang X, Chen JF, et al. Ecto-5' -nucleotidase (CD73) is involved in chronic cerebral hypoperfusion-induced white matter lesions and cognitive impairment by regulating glial cell activation and pro-inflammatory cytokines[J]. Neuroscience, 2015, 297: 118-126.

[3] DeBette Markus HS.The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2010, 341: c3666-c3666.

[4] Onteddu SR, Goddeau RP, Minaeian A, et al. Clinical impact of leukoaraiosis burden and chronological age on neurological deficit recovery and 90-day outcome after minor ischemic stroke[J]. J Neurolog Sci, 2015, 359: 418-423.

[5] 2014 AHA/ASA 卒中二级预防指南发布及专家解析[J]. 中国医药导刊, 2014, 16: 766-766.

[6] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association[J]. Stroke, 2018: 49: e46-e99.

[7] 晏小琼, 谭倩, 余丹芳, 等. 急性脑梗死患者静脉溶栓后出血转化的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 432-433.

[8] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. AHA/ASA 急性缺血性卒中早期治疗指南解读[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33: 47-50.

[9] Fazekas F, Chawluk JB, ALavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149: 351-356.

[10] Demchuk AM, Khan F, Hill MD, et al. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: evaluation of the NINDS rt-pa Stroke Study[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 26: 120-125.

[11] 汤晓莉, 李建锋. 中重度脑白质疏松对急性脑梗死静脉溶栓患者出血转化及预后的影响 80 例[J]. 中国社区医师, 2019, 35: 62-63.

[12] 魏娜, 沈东超, 张玉梅, 等. 缺血性卒中合并脑白质病变的危险因素研究[J]. 中国卒中杂志, 2016, 6: 960-966.

[13] Ye BS, Seo SW, Kim CH, et al. Hippocampal and cortical atrophy in amyloid-negative mild cognitive impairments: comparison with amyloid-positive mild cognitive impairment[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35: 291-300.

[14] Bayat M, Sharifi MD, Haghani M, et al. Enriched environment improves synaptic plasticity and cognitive deficiency in chronic cerebral hypoperfused rats[J]. Brain Res Bull, 2015, 119: 34-40.

[15] Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study.[J]. *Neurology*, 2010, 75: 160-167.

[16] Kuriyama N, Hosomi A, Yamada K, et al. Assessment of arcuate fasciculus with diffusion-tensor tractography may predict the prognosis of aphasia in patients with left middle cerebral artery infarcts.[J]. *Neuroradiology*, 2009, 51: 549-555.

[17] 杨杰华, 洗晓琪, 区大明, 等. 高压氧对脑小血管病大鼠学习记忆功能及脑源性神经生长因子、乙酰胆碱表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36: 508-511.

[18] Kacimi R, Giffard RG, Yenari MA. Endotoxin-activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF- κ B, JAK-STAT and JNK stress kinase pathways[J]. *J Inflammation*, 2011, 8: 7-10.

[19] Laat KF, Norden AG, Gons RA, et al. Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs. [J]. *Stroke*, 2012, 43: 2574-2579.

[20] Rosso C, Samson Y, Saver JL, et al. Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2463-2466.

[21] 李洁, 刘妍君. 缺血性脑卒中并脑微出血的相关因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23: 180-184.

[22] Prakash R, Carmichael ST. Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28: 556-564.

[23] 李燕, 宋佳成, 孟欢, 等. 颅内动脉钙化与腔隙性脑梗死患者的影像学相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 9: 899-902.

(本文编辑:王晶)

(上接第273页)

化是IL-1 β 成熟的关键。焦亡在神经系统病变中起关键作用,且NLRP1在脑内神经元中高表达^[17],并与多种神经系统疾病相关,例如感染、无菌性脑损伤及慢性神经系统疾病^[18]。研究显示^[19],在匹罗卡品诱发的癫痫大鼠模型中海马组织中的NLRP1、Caspase-1明显升高,IL-1 β 表达增加,验证NLRP1炎症小体依赖的焦亡参与癫痫发病过程。这些研究表明癫痫可出现细胞焦亡现象,那么在匹罗卡品诱导的慢性自发性癫痫过程中炎症激活是否与海马齿状回NLRP3的细胞焦亡相关?本文进一步研究发现痫性发作后各时间点海马齿状回区NLRP3、caspase-1阳性表达及海马区NLRP3、Caspase-1 mRNA明显高于对照组,在慢性自发性癫痫形成后达到顶峰,说明NLRP3与慢性自发性癫痫激活炎症因子有关。

综上所述,在慢性自发性癫痫形成过程中,NLRP3可能激活Caspase-1,诱发炎症反应,从而导致癫痫反复发作。但本实验未设置阳性药物干预组进行验证,需要进一步研究。

参考文献

[1] Oesch G, Maga AM, Friedman SD, et al. Geometric morphometrics reveal altered corpus callosum shape in pyridoxine-dependent epilepsy[J]. *Neurology*, 2018, 91: e78-e86.

[2] Mishra CB, Kumari S, Siraj F, et al. The anti-epileptogenic and cognition enhancing effect of novel 1-[4-(4-benzo [1, 3] dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-urea (BPPU) in pentylenetetrazole induced chronic rat model of epilepsy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 470-480.

[3] Vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis[J]. *Curr Biol*, 2016, 26: R568-572.

[4] He Q, Jiang L, Man S, et al. Curcumin Reduces Neuronal Loss and Inhibits the NLRP3 Inflammasome Activation in an Epileptic Rat Model [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15: 186-192.

[5] Jiang T, Jiang D, Zhang L, et al. Anagliptin ameliorates high glucose-induced endothelial dysfunction via suppression of NLRP3 inflammasome activation mediated by SIRT1[J]. *Mol Immunol*, 2019, 107: 54-60.

[6] Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation.

II. Motor seizure[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32: 281-294.

[7] Pottos FH, Tabassum N, Javed MN, et al. The Synergistic Effect of Raloxifene, Fluoxetine, and Bromocriptine Protects Against Pilocarpine-Induced Status Epilepticus and Temporal Lobe Epilepsy[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 1233-1247.

[8] Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults[J]. *Nature*, 2018, 555: 377-381.

[9] 杨萍, 李亮, 孙美珍. 柴胡疏肝散对癫痫合并抑郁大鼠的行为学及海马齿状回神经发生的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9: 306-308.

[10] Chugh D, Ali I, Bakochi A, et al. Alterations in Brain Inflammation, Synaptic Proteins, and Adult Hippocampal Neurogenesis during Epileptogenesis in Mice Lacking Synapsin2[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0132366.

[11] Dupuis N, Mazarati A, Desnos B, et al. Pro-epileptogenic effects of viral-like inflammation in both mature and immature brains[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 307.

[12] Abd-Elghafour BA, El-Sayed NM, Ahmed AA, et al. Aspirin and (or) omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against corticohippocampal neurodegeneration and downregulate lipoxin A4 production and formyl peptide receptor-like 1 expression in pentylenetetrazole-kindled rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95: 340-348.

[13] Okuneva O, Li Z, Körber I, et al. Brain inflammation is accompanied by peripheral inflammation in Cstb ^{-/-} mice, a model for progressive myoclonus epilepsy[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 298.

[14] Xiao Z, Peng J, Gan N, et al. Interleukin-1 β Plays a Pivotal Role via the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in the Chronicity of Mesial Temporal Lobe Epilepsy[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23: 332-344.

[15] Meng XF, Tan L, Tan MS, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome provides neuroprotection in rats following amygdala kindling-induced status epilepticus[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 212.

[16] 张海清, 孔庆霞. NLRP3炎症小体在癫痫发病机制中的作用研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31: 913-916.

[17] Zhang B, Zhang Y, Wu W, et al. Chronic glucocorticoid exposure activates BK-NLRP1 signal involving in hippocampal neuron damage[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 139.

[18] Thawkar BS, Kaur G. Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: Novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326: 62-74.

[19] Tan CC, Zhang JG, Tan MS, et al. NLRP1 inflammasome is activated in patients with medial temporal lobe epilepsy and contributes to neuronal pyroptosis in amygdala kindling-induced rat model[J]. *Neuroinflammation*, 2015, 12: 18.

(本文编辑:王晶)