

甘草酸通过抑制 HMGB1 介导的焦亡 来减轻大鼠脑缺血再灌注损伤

陈国蕾, 沈紫红, 闫斯旸, 刘 畅, 梁露丹, 吴新贵

(广西医科大学第一附属医院中医科, 南宁 530021)

摘要 目的:探讨甘草酸对脑缺血再灌注大鼠的保护作用,并通过高迁移率组蛋白B1(HMGB1)介导的细胞焦亡来阐述其作用机制。**方法:**将45只雄性SD大鼠随机分为假手术(sham)组、大脑中动脉闭塞/再灌注(MCAO/R)组和甘草酸组。MCAO/R组和甘草酸组采用Longa改良线栓法制备MCAO/R模型,甘草酸组灌胃给予20 mg/kg甘草酸溶液,连续7 d。采用改良神经功能受损评分(mNSS)评估大鼠神经功能缺损情况;2,3,5-氯化三苯基四氮唑染色(TTC)染色法检测大鼠脑梗死体积百分比;苏木精-伊红(HE)染色和尼式(Nissl)染色检测大鼠脑组织梗死区域神经元等细胞的病理学变化;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠脑组织梗死区肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平;western blotting法检测大鼠脑组织梗死区HMGB1以及焦亡相关核苷酸结合寡聚化结构域样NOD受体蛋白3(NLRP3)、GSDMD、半胱天冬酶1(caspase-1)的蛋白表达。**结果:**与sham组比较,MCAO/R组大鼠mNSS评分显著升高($P<0.05$),大鼠脑组织梗死区神经元形态受损、排列紊乱、结构被破坏,HMGB1、NLRP3、GSDMD、caspase-1蛋白表达量显著升高($P<0.05$),TNF- α 、IL-1 β 表达量显著升高($P<0.05$);与MCAO/R组比较,甘草酸组大鼠mNSS评分显著降低($P<0.05$),大鼠脑组织梗死区坏死神经元数量显著减少,神经纤维排列整齐,HMGB1、NLRP3、GSDMD、caspase-1蛋白表达量显著降低($P<0.05$),TNF- α 、IL-1 β 表达量显著降低($P<0.05$)。**结论:**甘草酸能够显著改善大鼠脑缺血再灌注损伤,其机制可能与HMGB1介导的焦亡通路有关。

关键词 脑缺血再灌注损伤;高迁移率组蛋白B1;焦亡;核苷酸结合寡聚化结构域样NOD受体蛋白3;炎症因子

中图分类号:R285 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2025)02-0218-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.008

Glycyrrhizic acid attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting HMGB1-mediated pyroptosis

CHEN Guolei, SHEN Zihong, YAN Siyang, LIU Chang, LIANG Ludan, WU Xin'gui.(Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To explore the protective impact of glycyrrhizic acid on rats experiencing cerebral ischemia-reperfusion, and to elaborate its mechanism of action via high mobility group box-1 protein (HMGB1)-mediated pyroptosis. **Methods:** Forty five male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly assigned to three groups: a sham-operated group (sham group), a middle cerebral artery occlusion/reperfusion group (MCAO/R group), and a glycyrrhizic acid group. The MCAO/R group and glycyrrhizic acid group had the MCAO/R model established using Longa's modified wire bolus method, and the glycyrrhizic acid group was administered 20 mg/kg glycyrrhizic acid solution by gavage for 7 d. The neurological deficits in rats were evaluated using the modified neurological severity score (mNSS); the percentage of cerebral infarct volume in rats was detected by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining; the pathologic changes in neurons and other cells in the infarcted areas of rat brain tissue were detected by hematoxylin-eosin (HE) staining and Nissl staining; the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in the infarcted areas of rat brain tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the protein expression of HMGB1, pyroptosis-related nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), GSDMD, and caspase-1 in the infarcted area of

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81760885;No.81360564);广西自然科学基金重点项目(No.2017GXNSFDA198011)

[通信作者] 吴新贵, E-mail:420235@sr.gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2025-02-26

rat brain tissue was detected by western blotting. **Results:** Rats in the MCAO/R group exhibited significantly higher mNSS scores compared with those in the sham group ($P<0.05$). The morphology of neurons in the infarcted area of rat brain tissue was impaired, disorganized and structurally disrupted. Moreover, the expression levels of HMGB1, NLRP3, GSDMD, and caspase-1 proteins were significantly elevated ($P<0.05$), and the expression levels of TNF- α and IL-1 β were also significantly increased ($P<0.05$). Compared with the MCAO/R group, the mNSS scores of rats in the glycyrrhizic acid group were significantly decreased ($P<0.05$), the number of necrotic neurons in the infarcted area of rat brain tissue was significantly reduced and the nerve fibers were arranged orderly. Additionally, the expression levels of HMGB1, NLRP3, GSDMD, caspase-1 proteins, as well as TNF- α and IL-1 β were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Glycyrrhizic acid can significantly ameliorate cerebral ischemia-reperfusion- injury in rats, and its mechanism may be related to the HMGB1-mediated pyroptosis pathway.

Keywords cerebral ischemia-reperfusion injury; high mobility group box-1 protein; pyroptosis; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; inflammatory factor

脑卒中可导致局部或整体脑组织损伤,其特征是发病率、残疾率和死亡率高。而缺血性脑卒中是高发病率和高死亡率的主要原因之一^[1]。缺血后脑血流供应中断会促进一连串的病理生理过程,随后的血流恢复可能会进一步加重脑组织损伤,即脑缺血再灌注损伤。尽管重组组织纤溶酶原激活剂是恢复血流灌注的疗法,但再灌注损伤及其狭窄的治疗时间窗口限制了其对大多数脑卒中患者的应用^[2]。因此,明确脑缺血再灌注损伤病理过程,研究其损伤机制并开发新的治疗靶点是至关重要的^[3]。

神经元焦亡是一种依赖含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyl aspartate specific proteinase,caspase)的炎症性细胞死亡方式,其伴随大量炎症因子的释放。脑缺血再灌注后,焦亡被激活,其释放的炎症因子招募免疫细胞,引发级联反应,加重脑损伤^[4]。焦亡也可导致内皮细胞死亡,破坏血脑屏障完整性,增加脑水肿和继发性损伤的风险^[5]。焦亡亦可直接导致神经元和胶质细胞死亡,影响神经功能恢复。因此,对焦亡机制的深入研究有助于全面理解脑缺血再灌注损伤的病理过程,还为新的治疗策略提供潜在靶点。炎症小体的激活是调节细胞焦亡的经典途径^[6]。核苷酸结合寡聚化结构域样NOD受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,NLRP3)通过衔接蛋白募集半胱天冬酶1(caspase-1),并诱导其前体蛋白酶(pro-caspase-1)产生水合反应^[7]。活化的caspase-1可有效触发下游成分引起细胞焦亡,NLRP3作为脑缺血后中枢神经系统无菌性炎症反

应的起始因子,诱导细胞焦亡,导致细胞膜破裂,以及炎症因子(如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β))的释放^[8]。高迁移率组蛋白B1(high mobility group box-1 protein,HMGB1)是高迁移率蛋白家族的成员,参与DNA修复和转录调控^[9],作为损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns,DAMPs)的一种,脑缺血再灌注损伤发生时,HMGB1从神经元和胶质细胞释放到细胞外启动炎症反应,HMGB1通过激活NF- κ B和MAPK信号通路,加剧炎症反应^[10]。甘草酸是从甘草根部提取的活性成分,能够透过血脑屏障,作为HMGB1抑制剂,具有抗炎、抗氧化和抗兴奋毒性等多种生物活性^[11],但其通过抑制HMGB1来减轻细胞焦亡,改善脑缺血再灌注的损伤未见报道。本研究旨在观察HMGB1抑制剂甘草酸在脑缺血再灌注损伤后的作机制,为脑缺血再灌注损伤的治疗提供新的方向。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验使用健康SPF级雄性SD大鼠,8~9周龄,体重250~300 g,购自广东维通利华实验动物科技有限公司,动物生产许可证号:SCXK(粤)2022~2023。动物饲养环境温度控制在20~26 °C,湿度保持在40%~60%,通风条件提供10~15次/h的新鲜空气交换,提供12 h光照/12 h黑暗循环,避免强光直射。所有动物自由进食进水。本实验经广西医科大学实验动物中心动物伦理委员会审查批准(审批号:

202209027)。

1.2 主要实验试剂和材料

线栓购自长沙迈越生物科技有限公司；异氟烷购自玉研仪器(上海)有限公司；TNF- α 、IL-1 β 、酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒均购自艾因生物科技(南宁)有限公司；PVDF膜(IPVH00010)购自密理博(美国)公司。抗HMGB1抗体(T55060F)、抗NLRP3抗体(P60622R3)、抗GSDMD抗体(TA4012F)、抗caspase-1(T510200F)抗体均购自艾比玛特医药科技(上海)有限公司。抗 β -actin抗体(bs-0061R)、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG H&L(bs-0295G-HRP)、彩虹广谱蛋白Marker(10-180KD)(PM1180-250)均购自于博奥森生物技术(北京)有限公司。甘草酸(货号:SG8600)购自恒斐生物科技(上海)有限公司。BCA蛋白质检测试剂盒购自塞维尔生物科技(武汉)有限公司。

1.3 实验动物分组

经适应性喂养3 d后,将45只SD大鼠随机分为假手术(sham)组15只,模型组30只,造模成功后,将模型组30只随机分为大脑中动脉闭塞/再灌注(MCAO/R)组15只和甘草酸组15只。

1.4 造模方法

MCAO/R组和甘草酸组采用改良Longa线栓法构建脑缺血再灌注大鼠模型^[12]。具体操作如下:术前12 h禁食,自由饮水,后通过气体麻醉仪器使用异氟烷进行诱导麻醉(4%~5%)和维持麻醉(1.5%~2%),麻醉后仰卧固定于手术台,维持体温37 °C。暴露颈部皮肤,消毒,沿颈正中线切开皮肤,钝性分离暴露颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)和颈内动脉(ICA),用动脉夹暂时夹闭CCA和ICA,在ECA近心端剪一小口,插入线栓18~22 mm,经ICA进入大脑中动脉(MCA),阻塞MCA血流造成脑缺血,用手术缝合线固定线栓,防止移位,缝合皮肤,保留线栓外端以便再灌注时拔出,缺血时间保持在90 min,缺血结束后拔出线栓8 mm进行再灌注。造模24 h后参照Longa五级四分法对脑缺血再灌注损伤模型进行评估,排除0分和4分,1~3分为造模成功,入组进行后续实验。sham组参照以上方法进行手术,线栓插入深度为8 mm左右,无实质性栓塞。

1.5 干预方法及取材

取甘草酸粉末10 mg,先溶于100 μ L二甲基亚砜溶剂,再加入9.9 mL的生理盐水,混匀配置成浓度为1 mg/mL的甘草酸溶液,配置够量后保存于

4 °C备用。甘草酸组灌胃给予甘草酸溶液20 mg/kg,1次/d,连续7 d^[13]。造模后第7天,通过麻醉仪器使用异氟烷进行诱导麻醉(2%~4%,混合氧气),动物失去意识后,维持麻醉(3%~5%,不混合氧气),直至动物死亡,后取其脑组织备用。

1.6 检测指标及方法

1.6.1 mNSS改良神经功能评分 采用mNSS改良神经功能评分表评估大鼠神经功能受损情况,总分0~18分:13~18分表示重度损伤;7~12分表示中度损伤;1~6分表示轻度损伤。

1.6.2 2,3,5-氯化三苯基四氮唑染色(TTC)染色

造模后第7天,将大鼠麻醉后,迅速取出脑组织。用PBS缓冲液冲洗脑组织,去除血液和其他杂质。将脑组织切成2~3 mm厚的冠状切片。将脑切片放入1% TTC溶液中。在37 °C避光条件下孵育30 min至1 h,直到组织呈现红色。孵育过程中可以翻面、轻轻摇动,以确保染色均匀。染色完成后,将脑切片从TTC溶液中取出,放入4%多聚甲醛溶液中固定24 h。将染色后的脑切片放干净纯色背景上,进行拍照。正常组织呈现红色,而缺血或坏死区域呈现白色或苍白。使用图像分析软件(Image J)对染色结果进行定量分析,计算梗死区域和坏死区域的比例。

1.6.3 苏木精—伊红(HE)染色 取材后脑组织用4%多聚甲醛固定24 h,梯度乙醇脱水,二甲苯透明。将组织石蜡浸透并包埋。切成5~7 μ m厚切片,贴片。二甲苯脱蜡,梯度乙醇复水。用苏木精染核5~10 min,伊红染质1~3 min。梯度乙醇脱水,二甲苯透明,树胶封片。核呈蓝色,质呈红色,观察组织结构。

1.6.4 尼氏(Nissl)染色 取材后脑组织用4%多聚甲醛固定24 h,梯度乙醇脱水,二甲苯透明。将组织石蜡浸透并包埋。切成5~7 μ m厚切片,贴片。二甲苯脱蜡,梯度乙醇复水。将切片浸入0.1%~1%甲苯胺蓝染液中,染色5~10 min。用95%乙醇快速分化,去除背景染色,直至尼氏体清晰可见。梯度乙醇脱水,二甲苯透明,树胶封片。染色后,尼氏体呈深蓝色或紫色,背景浅色,观察神经元分布及形态。

1.6.5 蛋白质免疫印迹(western blotting) 大鼠处死后,取梗死区脑组织,提取总蛋白,采用BCA法测定蛋白浓度。取10 μ g蛋白样品,在10% SDS-PAGE凝胶中进行电泳分离,随后将蛋白转移至PVDF膜

上。用5%脱脂牛奶室温封闭1 h,以阻断非特异性结合。接着,分别加入以下一抗稀释液:NLRP3(1:1 000)、GSDMD(1:1 000)、caspase-1(1:1 000)、HMGB1(1:1 000)和 β -actin(1:1 000),在4 °C摇床上孵育过夜。孵育结束后,洗涤膜片,加入HPR标记的二抗(1:10 000),室温孵育1 h。最后,使用SCG-W2000成像仪扫描膜片并拍照,通过SWE Image软件分析蛋白条带的灰度值。

1.6.6 ELISA 大鼠处死后取梗死区脑组织样本。将脑组织在冷PBS或裂解缓冲液中匀浆。匀浆静置30 min后,4 °C、12 000 r/min离心15~20 min,取上清液备用。采用ELISA法检测梗死区脑组织TNF- α 、IL-1 β 含量,步骤严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作。

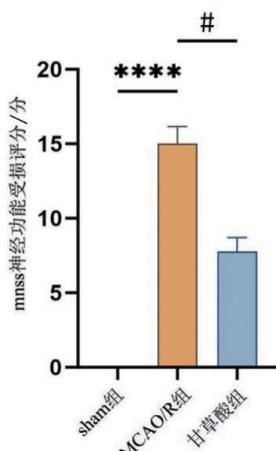
1.7 统计学方法

采用GraphPad Prism 10.0软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠mNSS神经功能受损评分的比较

大鼠mNSS神经功能受损评分实验结果显示,sham组大鼠无神经功能受损,评分结果为0分;与sham组比较,MCAO/R组神经功能受损评分显著升高($P<0.0001$);与MCAO/R组比较,甘草酸组神经功能受损评分显著降低($P<0.05$),见图1。

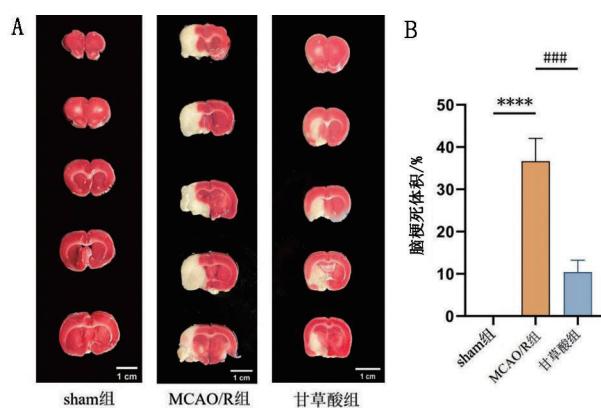


与sham组比较, $***P<0.0001$;与MCAO/R组比较, $^{\#}P<0.05$ 。

图1 大鼠神经功能mNSS受损评分比较($n=10$)

2.2 各组大鼠脑梗死体积比较

大鼠脑组织TTC结果显示,白色区域代表梗死区,红色区域代表非梗死区;sham组脑组织染色均匀鲜红,无梗死区,MCAO/R组和甘草酸组的白色梗死区明显;与sham组比较,MCAO/R组大鼠脑组织白色梗死区域显著增大($P<0.0001$);与MCAO/R组比较,甘草酸组大鼠脑组织白色梗死区显著缩小($P<0.05$),见图2。



A:脑组织TTC染色图;B:脑梗死体积百分比;与sham组比较, $***P<0.0001$;与MCAO/R组比较, $^{###}P<0.001$ 。

图2 大鼠脑组织TTC染色结果比较($n=3$)

2.3 各组大鼠脑组织梗死区域病理学变化

大鼠脑组织梗死区HE染色结果显示,sham组神经元细胞形态规则,细胞核完整核仁清晰,神经纤维排列整齐,形态完整,未见明显水肿与炎性细胞浸润。MCAO/R组大量神经元坏死,出现核固缩、溶解、碎裂,部分神经元结构消失,排列紊乱。甘草酸组坏死神经元数量较MCAO/R组明显减少,核固缩、碎裂等现象也明显减轻,排列较MCAO/R组明显整齐,见图3。

大鼠脑组织梗死区尼氏染色结果显示,sham组神经元胞体清晰,形态规则完整,呈圆形、锥形或多角形,细胞核位于细胞中央,核大而圆,核仁明显,胞质内可见大量尼氏体,分布均匀;MCAO/R组神经元大量坏死,尼氏体溶解或消失,细胞质呈现出空泡状,细胞核固缩、碎裂或消失。甘草酸组神经元坏死数量较MCAO/R组明显减少,尼氏体数量增多,细胞核形态大部分完整,见图4。

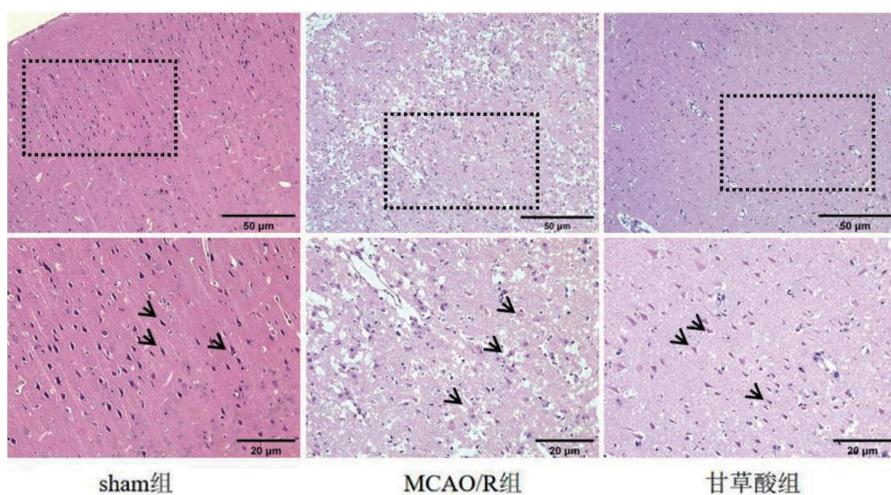
2.4 各组大鼠脑组织梗死区域HMGB1、焦亡相关蛋白表达比较

与sham组比较,MCAO/R组梗死区脑组织HMGB1蛋白表达水平显著升高($P<0.05$);与MCAO/R组比较,甘草酸组梗死区脑组织HMGB1蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与sham组比较,MCAO/R组梗死区脑组织NLRP3、GSDMD、caspase-1蛋白表达水平显著升高($P<0.05$);与MCAO/R组比较,

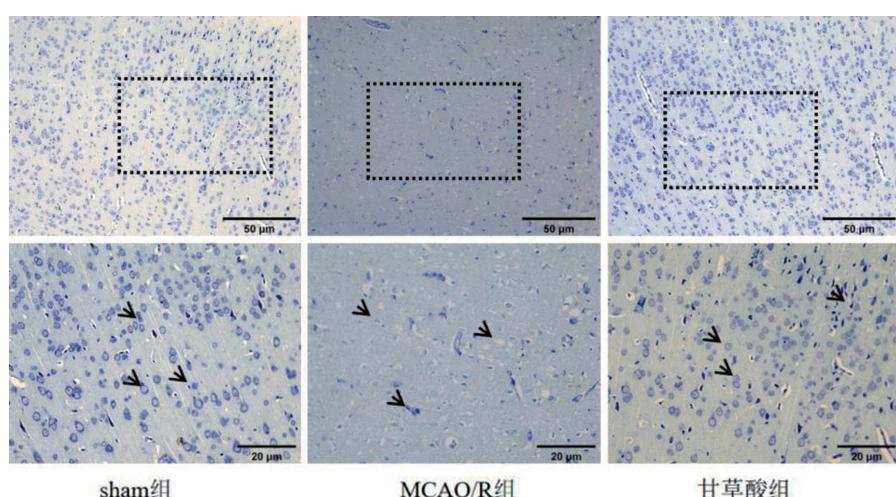
甘草酸组梗死区脑组织NLRP3、GSDMD、caspase-1蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),见图5。

2.5 各组大鼠脑组织梗死区域TNF- α 、IL-1 β 水平比较

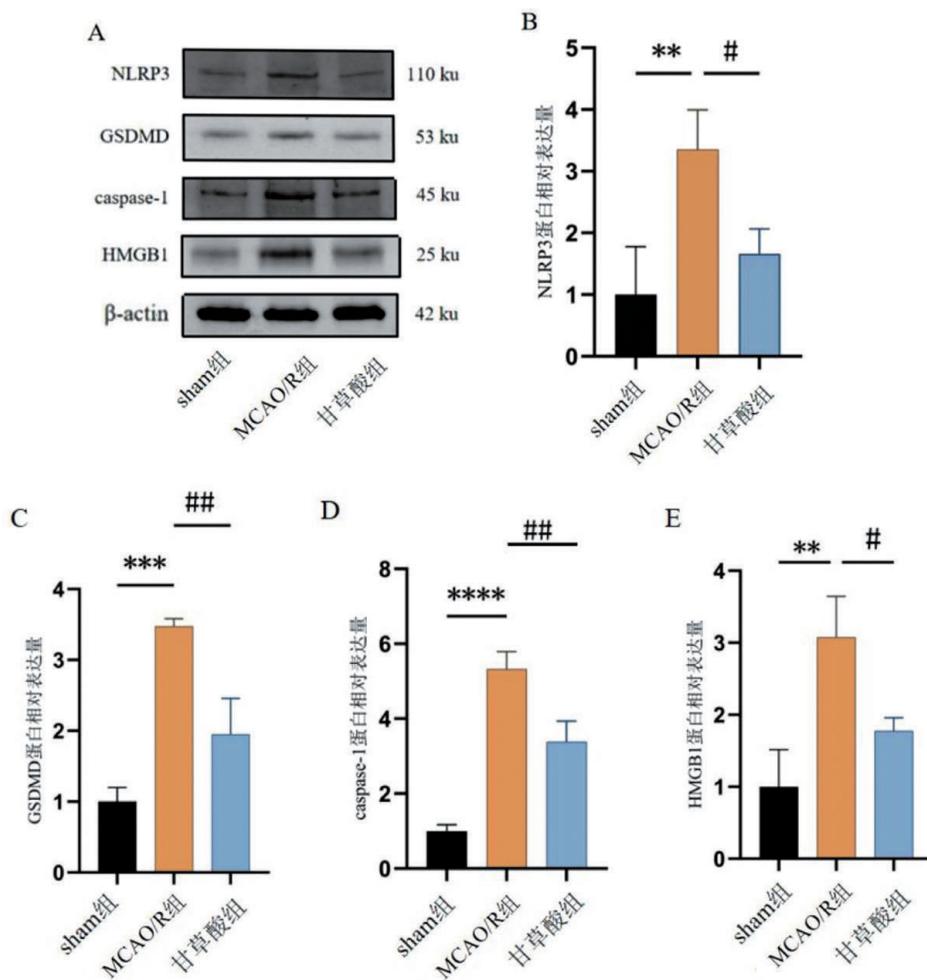
与sham组比较,MCAO/R组梗死区脑组织TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高($P<0.0001$);与MCAO/R组比较,甘草酸组脑梗死区脑组织TNF- α 、IL-1 β 水平显著降低($P<0.001$),见图6。



箭头所指为神经元结构。
图3 大鼠脑组织梗死区域HE染色图($n=4$)

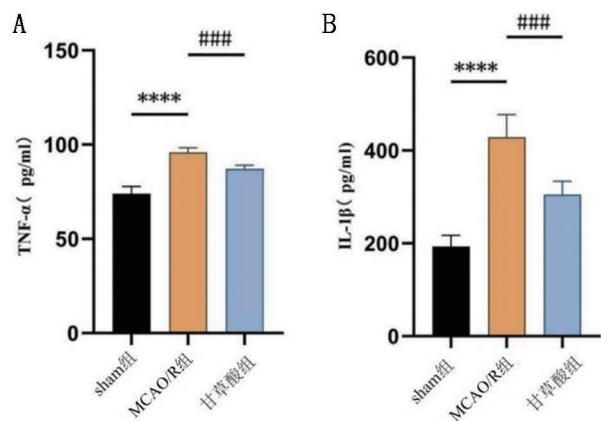


箭头所指为尼氏小体。
图4 大鼠脑组织梗死区域尼氏染色图($n=4$)



A: 脑组织 western blotting 蛋白电泳图; B: NLRP3 蛋白相对表达量; C: GSDMD 蛋白相对表达量; D: caspase-1 蛋白相对表达量; E: HMGB1 蛋白相对表达量; 与 sham 组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; 与 MCAO/R 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图5 大鼠脑组织脑梗死区域HMGB1、焦亡相关蛋白的表达($n=3$)



A: 脑组织 TNF- α 水平; B: 脑组织 IL-1 β 水平。与 sham 组比较, *** $P < 0.0001$; 与 MCAO/R 组比较, ##### $P < 0.0001$ 。

图6 大鼠脑组织梗死区域炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 水平比较($n=5$)

3 讨 论

脑缺血再灌注损伤大致分为两个阶段,其一是脑血流中断导致缺氧和能量代谢障碍,神经元和胶质细胞受损,其二再灌注阶段,血流恢复后,氧自由基大量生成,引发氧化应激、炎症反应和细胞死亡^[14]。在这一过程中, HMGB1 的释放扮演着重要角色,缺血再灌注后,受损的神经元和胶质细胞会主动分泌 HMGB1, 坏死的细胞会释放 HMGB1 到细胞外^[15]。释放到细胞外的 HMGB1 可以诱导活性氧(ROS)的产生,加重氧化应激,导致脂质、蛋白质和 DNA 的损伤。氧化应激还会进一步促进 HMGB1 的释放,形成恶性循环^[16]。HMGB1 也可以与其他

受体结合参与炎症反应的启动,从而加重脑缺血再灌注损伤^[17]。本研究采用甘草酸来抑制HMGB1的生成,结果提示抑制HMGB1,进一步抑制了细胞焦亡,从而改善大鼠脑缺血再灌注损伤。

甘草酸在脑保护方面具有显著的潜力,尤其是在脑缺血、神经炎症和神经退行性疾病中。本研究结果证明甘草酸可以改善脑缺血再灌注大鼠的神经功能受损情况,同时减少了脑梗死体积,这一过程可能与甘草酸减少焦亡发生相关。有研究证明甘草酸具有抗炎作用,减少促炎因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的表达^[18],从而减轻神经炎症,相关研究并未探讨炎症因子水平的变化是否与焦亡相关,本研究结果提示甘草酸可以减少炎症相关因子TNF- α 、IL-1 β 的释放,这一过程可能与抑制焦亡的发生有关。另有研究证明甘草酸亦具有直接的抗氧化能力,能够清除ROS和活性氮(RNS),减轻氧化应激对神经细胞的损伤^[19]。甘草酸也可增强抗氧化酶活性,其可以提高超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶的活性,增强细胞的抗氧化防御能力^[20]。甘草酸的作用机制涉及多个信号通路,其具体靶点和调控网络尚未完全明确。而本研究结果表明,甘草酸作为抑制剂作用于HMGB1,减轻其介导的焦亡发生,从而改善脑缺血再灌注的损伤。

焦亡是一种促炎性程序性细胞死亡,已被证实与脑缺血再灌注损伤密切相关^[21]。与其他形式的促炎性程序性细胞死亡不同,焦亡的显著特征是质膜破裂形成孔隙,导致细胞通透性增加并释放炎性细胞因子^[22]。这一过程主要依赖caspase家族的激活,其中caspase-1和caspase-11在脑缺血期间发挥主要作用^[23],不仅导致细胞内容物外泄,还释放大量IL-1 β 和IL-18,引发级联炎症反应并募集炎症细胞,进一步加剧组织损伤^[24]。本研究结果显示,抑制HMGB1后,炎症因子的释放也得到了抑制。

研究表明,焦亡在中枢神经系统的多种细胞中均有表达,包括小胶质细胞、神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞^[25]。此外,内皮细胞的焦亡也被证实参与了脑缺血再灌注损伤的发病机制^[26]。因此,抑制NLRP3炎性小体依赖性焦亡能有效减少脑缺血再灌注损伤后的神经元损伤和脑梗死。各种上游DAMP等信号事件导致NLRP3寡聚化以及

ASC和pro-caspase-1组装形成NLRP3炎性小体^[27]。本研究结果提示,抑制HMGB1可以明确减轻神经元、胶质细胞的损伤;使用HMGB1抑制剂甘草酸可以显著减少脑梗死区细胞焦亡的发生。因此,抑制作为一种典型DAMP的HMGB1,可以减轻NLRP3依赖性焦亡,从而减轻脑缺血再灌注损伤。

综上所述,甘草酸抑制HMGB1可以减少NLRP3依赖性焦亡,从而减轻脑缺血再灌注损伤。然而,本研究也存在一定局限性,HMGB1可以作为趋化或促炎介质,具体取决于3种关键半胱氨酸的氧化还原状态^[28]。HMGB1的氧化还原态是HMGB1的一个关键分子特征,因此还原型(fr-HMGB1)具有趋化性,而二硫键型(ds-HMGB1)具有促炎性用^[29]。两种状态下的HMGB1与NLRP3依赖性焦亡之间的联系与机制仍待进一步探索。

参考文献:

- [1] FEIGIN V L, STARK, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *The lancet neurology*, 2021(10): 795-820.
- [2] ELTZSCHIG H K, ECKLE T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation[J]. *Nature medicine*, 2011, 17(11): 1391-1401.
- [3] LI P Y, STETLER R A, LEAK R K, et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B): 208-217.
- [4] 张靖松,单春兰,王 浩,等.*E. coli* HPI通过NLRP3/caspase-1信号通路诱导细胞焦亡而促进肠道炎症[J].中国病理生理杂志,2024,40(10):1777-1787.
- [5] 杨文涛,刘雪琴,张万宏,等.黄芩素对创伤性脑损伤大鼠血脑屏障和神经元焦亡及NLRP3/Caspase-1信号通路的影响[J].现代药物与临床,2024,39(10):2457-2463.
- [6] 程豪格,贺晨菲,冉春龙,等.中药调控NLRP3炎性小体干预脑缺血再灌注损伤的研究进展[J].中国药房,2025, 36(2):245-250.
- [7] SHI J J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [8] SCHRODER K, TSCHOPP J. The inflammasomes[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 821-832.

- [9] HANAMSAGAR R, TORRES C, KIELIAN T. Inflammosome activation and IL-1 β /IL-18 processing are influenced by distinct pathways in microglia[J]. Journal of Neurochemistry, 2011, 119(4): 736-748.
- [10] LOTZE M T, TRACEY K J. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal [J]. Nature reviews immunology, 2005, 5(4): 331-342.
- [11] YANG H, WANG H C, CZURA C J, et al. The cytokine activity of HMGB1[J]. Journal of leukocyte biology, 2005, 78(1): 1-8.
- [12] 邓秋媚,胡跃强,袁莉,等.线栓法制备大鼠脑缺血再灌注模型的研究进展[J].西部中医药,2024,37(11):97-100.
- [13] YAN S H, FANG C Q, CAO L, et al. Protective effect of glycyrrhizic acid on cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B pathway [J]. Biotechnology and applied biochemistry, 2019, 66(6): 1024-1030.
- [14] 尹亚龙,靳子言,吴新贵.电针“内关”和“足三里”对脑梗死大鼠神经损伤修复及 Orexin-A、炎性因子表达的影响 [J].广西医科大学学报,2023, 40(3): 406-412.
- [15] WANG M L, PAN W, XU Y, et al. Microglia-mediated neuroinflammation: A potential target for the treatment of cardiovascular diseases[J]. Inflammation research, 2022, 15:3083-3094.
- [16] MIN H J, KIM J H, YOO J E, et al. ROS-dependent HMGB1 secretion upregulates IL-8 in upper airway epithelial cells under hypoxic condition[J]. Mucosal immunol, 2017,10(3):685-694.
- [17] TANG D L, SHI Y Z, KANG R, et al. Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release HMGB1[J]. Journal of leukocyte biology, 2007, 81(3): 741-747.
- [18] YANG R, YUAN B C, MA Y S, et al. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb [J]. Pharmaceutical biology, 2017, 55(1):5-18.
- [19] YANG Q W, XIANG J, ZHOU Y, et al. Targeting HMGB1/TLR4 signaling as a novel approach to treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Brain, behavior, and immunity, 2010, 24(6): 1580-1589.
- [20] 程波,李德剑,张岩,等.甘草酸通过激活核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1通路减轻急性胰腺炎氧化应激[J].中国急救医学,2022,42(9):785-790.
- [21] GAO L, DONG Q, SONG Z G, et al. NLRP3 inflamma-
- some: a promising target in ischemic stroke[J]. Inflammation research, 2017, 66(1):17-24.
- [22] 宁璞,柯蕊,和平,等.苦柯胺B调控NLRP3/Caspase-1/GSDMD焦亡通路减轻脂多糖诱导的巨噬细胞炎症[J].广西医科大学学报,2024, 41(7): 1009-1016.
- [23] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signaling[J]. Nature, 2015, 526(7575): 666-671.
- [24] HE W T, WAN H Q, HU L C, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion[J]. Cell research, 2015, 25(12): 1285-1298.
- [25] CIHANKAYA H, BADER V, WINKLHOFER K F, et al. Elevated NLRP3 inflammasome activation is associated with motor neuron degeneration in ALS[J]. Cells, 2024, 13(12):995.
- [26] YU X Y, HUANG Y W, LI C X. Roles and potential mechanisms of endothelial cell-derived extracellular vesicles in ischemic stroke[J]. Translation stroke research, 2025, doi: 10.1007/S12975-025-01334-4.
- [27] LIU X, ZHANG Z B, RUAN J B, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. Nature, 2016, 606(7914): 153-159.
- [28] FERRARA M, CHIALLI G, FERREIRA LM, et al. Oxidation of HMGB1 is a dynamically regulated process in physiological and pathological conditions[J]. Frontiers in immunology, 2020, 11:1122.
- [29] DOYLE L A, YANG W, ABRUZZO L V, et al. A multi-drug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells[J]. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, 1998,95(26):15665-15670.

本文引用格式:

陈国蕾,沈紫红,闫斯旸,等.甘草酸通过抑制HMGB1介导的焦亡来减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J].广西医科大学学报,2025, 42(2): 218-225.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.008

CHEN G L, SHEN Z H, YAN S Y, et al. Glycyrrhizic acid attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting HMGB1-mediated pyroptosis [J]. Journal of Guangxi medical university, 2025, 42(2): 218-225. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.008