

西安培华学院

关于拟推荐 2025 年度陕西省科学技术奖项目的公示

1. 项目名称

NLRP3 炎性小体介导脑损伤后神经细胞焦亡的调控机制研究

2. 主要完成人

陈玉华，熊鲲，张弛，魏虹，孟姣，常翠翠

3. 主要完成单位

西安培华学院

4. 奖种类型

自然科学类

5. 申报等级

二等奖

6. 提名单位

陕西省教育厅

7. 提名意见

“NLRP3 炎性小体介导脑损伤后神经细胞焦亡的调控机制研究”项目，聚焦脑损伤病理机制及药物防治研究，填补了 NLRP3 介导神经元焦亡的研究空白，为脑损伤后神经细胞死亡的控制和神经损伤的治疗提供新的思路。

本研究成果的任务来源于国家自然科学基金，在此期间指导本科生 20 余人参与相关课题研究，培养研究生 10 人，其中博士生 5 人；指导国家级大学生创新创业项目 2 项目、省级 5 项，共发表原创性 SCI 论文 20 余篇（ESI 高被引论文 2 篇），获得国家授权发明专利 6 项；并获批陕西省高校“脑损伤与修复研究”青年创新团队和陕西高等学校“脑损伤与药物防治研究”重点实验室，为完成单位一流学科建设和人才培养提供重要支撑。科技奖励上，获得 2024 年陕西高等学校科学技术研究优秀成果二等奖。

8. 项目简介

脑损伤防治研究是我国脑科学计划的重要内容之一，神经损伤及修复也是学界研究重点和难点。发现特异性生物标志物，进一步揭示脑损伤后病理机制，为脑损伤后神经细胞死亡的控制和神经损伤的治疗提供新的思路，寻找确切有效的治疗切入点、降低其致残率和致死率、改善预后、减轻社会负担，是目前我国亟待解决的重大临床问题。既往研究认为：NLRP3 炎性小体的表达及其所介导的细胞焦亡主要发生在巨噬细胞、胶质细胞等免疫相关细胞中，并可介导脑损伤后神经功能修复。然而，脑损伤后 NLRP3 是否可介导神经元死亡，以及其具体作用机制和调控网络仍未阐明。

本研究成果主要聚焦于 NLRP3 炎性小体介导脑损伤后神经细胞焦亡的调控机制，为脑损伤病理控机制及药物防治策略研究提供理论支撑。相关成果已发表于 CNS Neurosci Ther、Neural Regen Res、Antioxid Redox Signal、Cell Death Discov、J Neuroinflammation 等杂志（其中 ESI 高被引论文 3 篇），得到 Nature Reviews Neurology、Science Advances、Trends Immunol 等顶级期刊的正向评价，受到 T Ishrat 教授、KH Tsui 教授、田恒力教授、张鑫教授、潘涛教授等领域内知名学者正面引用，并得到国际顶级焦亡研究团队 Juan Pablo de Rivero Vaccari 教授的认可，这些研究成果将推进脑损伤的临床诊断、治疗和预后。

（1）本研究成果采用 Flexcell® FX-5000™ Tension System 构建体外神经元损伤模型，可模拟机械拉伸对神经元造成的损伤，有助于体外研究神经元损伤的病理机制及防治策略研究，受到学界的广泛关注和引用，填补了机械外力诱导神经元体外损伤模型的制备方案；并于 2018 年证实脑损伤后皮质神经元中存在 NLRP3 炎性小体介导的神经元焦亡，通过调控 NLRP3-Caspase-1 轴可缓解脑损伤后神经元损伤并改善预后；该成果填补了学界关于神经元焦亡研究的空白，为脑损伤后神经元死亡调控机制研究和神经损伤的治疗提供新思路。

(2) 本研究成果证实 LncRNA-Meg3 通过靶向 miR-7a-5p 促进 NLRP3 介导小胶质细胞炎症；NEK7 参与 NLRP3 炎性小体组装并介导脑损伤后神经元损伤；WTAP 通过以 m6A-YTHDF1 依赖的方式调控脑损伤后 NLRP3 蛋白表达及神经元焦亡；PGAM5 作为线粒体膜蛋白，通过 Drp1 激活介导的线粒体功能障碍，PGAM5 并通过调节 Asc 聚合和 Caspase-1 的激活，介导 NLRP3 炎性小体组装激活脑损伤后小胶质细胞炎症反应。此外，本研究成果首次报道神经元存在泛死亡（一种涉及焦亡、凋亡及程序性坏死的新型细胞死亡形式），拓展了神经元死亡调控研究，且 NLRP3 参与缺血再灌注损伤诱导神经元泛死亡，为后续研究这种新型神经元死亡提供了初步的实验依据。本研究成果进一步阐释焦亡在脑损伤病理生理中的重要作用及潜在机制，明确脑损伤后 NLRP3 介导焦亡信号通路的上、下游作用关系及其调控网络，为进一步拓展神经元死亡调控机制及靶向治疗提供理论支撑和新的研究方向。

(3) 本研究成果发现，线粒体自噬与 NLRP3 炎性小体存在相互作用，Rapamycin 诱导的线粒体自噬进一步增强了 TBI 后抑制 NLRP3 炎性小体激活的神经保护作用；借助网络药理学，本研究成果揭示了“醒脑静”改善缺血性脑卒结局是通过 HIF1 α 保护神经细胞免受氧化应激诱导的细胞损伤；铁死亡抑制剂 Fer1 的类似物 AA9 通过 Nrf2 信号通路介导氧化应激和神经炎症，可促进 GPx4、Nrf2 和 HO-1 表达并抑制炎症分子 HMGB1 和 NF- κ B p65 在缺血性脑卒中神经元中的表达；Pterostilbene 通过调节 PDE4A-CREB-BDNF 通路减轻 β 淀粉样蛋白诱导的神经毒性，为 AD 的治疗提供理论支撑；Akkermansia muciniphila 做为潜在的益生菌，可通过肠脑轴抑制 NLRP3 表达，改善创伤性脑损伤后神经功能障碍。通过药物或其他生物学手段干预神经元死亡的病理生理进程，为脑损伤患者的治疗与康复研究提供实验依据、潜在临床对策和新的治疗方案，推动了相关产物的神经保护作用研究及转化应用。

本研究成果的任务来源于国家自然科学基金和省厅级科研项目，获得了国内外同行专家的指导、帮助和肯定，在此期间指导本科生 20 余人参与脑损伤药物防治研究，指导国家级大学生创新创业项目 2 项目、省级 5 项，共发表原创性 SCI 论文 20 余篇（ESI 高被引论文 3 篇），获得国家授权发明专利 6 项；并获批陕西省高校“脑损伤与修复研究”青年创新团队和陕西高等学校“脑损伤与药物防治研究”重点实验室，为完成单位一流学科建设

设和人才培养提供重要支撑。基于本研究成果，完成单位将继续加强人才和平台建设，整合省内外医学相关资源进行深度医用转化创新研究，进一步提升并落实本研究成果的转化、应用，催化陕西省生物医药领域相关产业在此方向的建设和发展。

9. 客观评价

本研究成果系统性地探讨了 NLRP3 炎性小体在脑损伤后神经细胞死亡中的作用机制，具有重要的科学意义和临床价值。以下从多个方面对其进行客观评价：

（1）研究内容与创新性

该研究聚焦于 NLRP3 炎性小体介导的神经元焦亡机制，填补了此前该领域主要在免疫细胞中研究的空白。通过构建体外机械拉伸神经元损伤模型，首次证实神经元中存在 NLRP3-Caspase-1 轴介导的焦亡过程，为理解脑损伤后神经元死亡提供了新视角。进一步揭示了 LncRNA-Meg3/miR-7a-5p、NEK7、WTAP-m6A 修饰、PGAM5-Drp1 线粒体通路等多层次调控机制，并创新性揭示了“神经元泛死亡”，拓展了细胞死亡类型的理论框架。

（2）学术影响力与认可度

相关成果已发表于 CNS Neurosci Ther、Front Immunol、Antioxid Redox Signal、Cell Death Discov、J Neuroinflammation、Neural Regen Res 等杂志（其中 ESI 高被引论文 3 篇），并受到包括 Nature Reviews Neurology、Science Advances、Trends Immunol 等顶级期刊的正面评价，表明其学术质量得到国际同行认可。多位领域内知名学者的引用和专家（如 Juan Pablo de Rivero Vaccari 教授、T Ishrat 教授、KH Tsui 教授、田恒力教授、张鑫教授、潘涛教授、徐斌教授等）的肯定，进一步体现了工作的影响力和可靠性。2021 年 7 月“脑微循环科学论坛”进行“PGAM5 调控 TBI

后神经元死亡的机制研究”学术报告，2023 年 7 月“第十一届全国颅脑创伤规范化治疗研讨会”进行“阿克曼菌改善 TBI 后神经损伤的作用研究”学术报告，得到与会专家的肯定。2025 年，本成果获得陕西高等学校科学技术研究优秀成果二等奖。

（3）技术方法与机制深度

研究结合了体外模型构建（Flexcell 系统）、分子生物学、网络药理学等多学科方法，从基因表达、表观修饰（如 m6A）、线粒体功能、肠脑轴等多角度揭示了 NLRP3 的调控网络，机制研究系统且深入。尤其在药物干预方面，探索了 Rapamycin、醒脑静、Fer1 类似物 AA9、Pterostilbene 及益生菌 *Akkermansia muciniphila* 等多种策略，为转化应用提供了丰富候选方案。

（4）社会与临床价值

研究明确了多个潜在治疗靶点（如 NLRP3-Caspase-1 轴、PGAM5-Drp1 等），并通过实验验证了药物及生物学手段的神经保护作用，为脑损伤的临床诊断、治疗和预后改善提供了新思路。相关专利成果（6 项国家授权发明专利）和陕西省高校重点实验室及创新团队的建立，体现了其向临床转化和社会应用推进的潜力。

（5）科研支撑与人才培养

研究依托国家级和省部级项目支持，成果丰硕（20 余篇 SCI 论文），同时注重人才培养，指导多项国家级和省级大学生创新创业项目，培养了多 20 名本科生，完成 3 名研究生联合培养，促进了学科建设和科研梯队形成。2025 年获陕西高等学校科学技术研究优秀成果二等奖。

（6）不足与展望

尽管研究机制深入且覆盖面广，但多数成果仍处于临床前阶段，需进一步推动动物模型向临床研究的转化。此外，NLRP3 炎性小体介导神经细胞焦亡与多种机制之间的交互作用、泛死亡的具体调控路径等仍需更深入探索。未来应加强多中心合作、深化转化研究，推动靶向药物研发及临床试验。

综上，该研究成果在理论创新、机制探索、学术影响和转化潜力方面均具有突出贡献，为我国脑损伤防治提供了重要的科学依据和实践方向，对降低致残率与致死率、减轻社会负担具有积极意义。

10. 代表性论文专著目录

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页码 (**年** 卷**页)	发表时间 (年月日)	通讯作者 (含共同)	第一作者 (含共同)	国内作者	他引 总次 数	检索数 据库	知识 产权 是否 归国 内所 有
----	--------	----	----	-------------------------	---------------	---------------	---------------	------	---------------	-----------	---------------------------------

1	Ablation of caspase-1 protects against TBI-induced pyroptosis in vitro and in vivo	J Neuroinflammation	Wei Liu, Yuhua Chen, Jiao Meng, Minfei Wu, Fangfang Bi, Cuicui Chang, Hua Li, Liangjun Zhang	2018;15(1):48.	2018 年 2 月 19 日	Wei Liu, Yuhua Chen	Wei Liu, Yuhua Chen, Jiao Meng, Minfei Wu	柳蔚, 陈玉华, 孟姣, 吴敏飞, 毕芳芳, 常翠翠, 李华, 张良君	151	Web of Science	是
2	PANoptosis-like cell death in ischemia/reperfusion injury of retinal neurons	Neural Regeneration Research	Weitao Yan, Wenjuan Zhao, Ximin Hu, Xiaoxia Ban, Wenya Ning, Hao Wan, Qi Zhang, Kun Xiong	2023;18(2)357-363	2023 年 2 月 1 日	Qi Zhang, Kun Xiong	Weitao Yan, Wenjuan Zhao	严伟韬, 赵文娟, 胡熙敏, 班晓霞, 赵文娟, 宁雯雅, 万昊, 张齐, 熊鲲	106	Web of Science	是
3	Srs11-92, a ferrostatin-Lanalogue, improves oxidative stress and neuroinflammation via Nrf2 signal following cerebral ischemia/reperfusion injury	CNS Neuroscience and Therapeutics	Yuhua Chen, Wei He, Hong Wei, Cuicui Chang, Linhjian Yang, Jiao Meng, Tianlin Long, Quanhua Xu, Chi zhang	2023;29(6):1667-1677	2023 年 6 月 1 日	Chi zhang	Yuhua Chen, Wei He	陈玉华, 何伟, 魏虹, 常翠翠, 杨凌鉴, 孟姣, 龙天霖, 徐全华, 张弛	55	Web of Science	是

4	Phosphoglycerate Mutase 5 Knockdown Alleviates Neuronal Injury After Traumatic Brain Injury Through Drp1-Mediated Mitochondrial Dysfunction	Antioxid Redox Signal	Yuhua Chen, Kai Gong, Quanhua Xu, Jiao Meng, Tianlin Long, Cuicui Chang, Zhanxiang Wang, Wei Liu	2021:34(2)154-170	2021 年 1 月 10 日	Zhanxiang Wang, Wei Liu	Yuhua Chen	陈玉华, 弓凯, 徐全华, 孟姣, 龙天霖, 常翠翠, 王占祥, 柳蔚	35	Web of Science	是
5	Rapamycin improves the neuroprotection effect of inhibition of NLRP3 inflammasome activation	Brain Res	Yuhua Chen, Jiao Meng, Quanhua Xu, Tianlin Long, Fangfang Bi, Cuicui Chang, Wei Liu	2019:1710:163-172	2019 年 5 月 1 日	Wei Liu	Yuhua Chen, Jiao Meng, Quanhua Xu	陈玉华, 孟姣, 徐全华, 龙天霖, 毕芳芳, 常翠翠, 柳蔚	73	Web of Science	是

11. 代表性论文专著被他人引用的情况

序号	被引代表性论文专著序号	引文名称/作者	引文刊名	引文发表时间 (年 月 日)
1	5	Inhibition of autophagy in microglia and macrophages exacerbates innate immune responses and worsens brain injury outcomes	Autophagy	2023 年 7 月 1 日
2	2	Inflammasome diversity: exploring novel frontiers in the innate immune response/Gyeongju Yu, Young Ki Choi, SangJoon Lee	Trends Immunol	2024 年 4 月 1 日
3	1	Targeting pyroptosis with nanoparticles to alleviate neuroinflammatory for preventing secondary damage following traumatic brain injury/Xuefeng Zhang, Xuyang Huang,Diancheng Hang, Jiaqi Jin, Shanshan Li, Yufu Zhu,Hongmei Liu	Sci Adv	2024 年 1 月 12 日
4	4	Inhibiting CD36 palmitoylation improves cardiac function post-infarction by regulating lipid metabolic homeostasis and autophagy/Qingwei Zhang, Jiamin Li, Xin Liu, Ximing Chen,Liwei Zhu, Zhen Zhang, Yingying Hu, Tong Zhao, Han Lou,Henghui Xu, Wenjie Zhao, Xinxin Dong, Zeqi Sun, Xiuxiu Sun,Baofeng Yang, Yong Zhan	Nat Commun	2025 年 7 月 17 日

5	4	A novel PGAM5 inhibitor LFHP-1c protects blood-brain barrier integrity in ischemic stroke/Chenglong Gao, Yazhou Xu,Zhuangzhuang Liang, Yunjie Wang, Qinghong Shang, Shengbin Zhang, Cunfang Wang, Mingmin Ni, Dalei Wu,Zhangjian Huang, Tao Pang	Acta Pharm Sin B	2021 年 7 月 1 日
6	3	Hydrogen-Bonded Organic Framework Enhanced Antifouling Property for Efficient In Situ Electrochemical Assay of Cerebral Ascorbic Acid/Zhiyuan Zheng, Ningxuan Liu, Jiajia Lu, Xiang Zhou, Zibin Song, Yida An, Ling Lu, Peng Zhao, Jia Tao	Small	2024 年 12 月 1 日
7	3	Isoliquiritigenin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and ameliorating mitochondrial dysfunction via activating the Nrf2 pathway/Xiaobing Lan, Qing Wang, Yue Liu, Qing You, Wei Wei, Chunhao Zhu, Dongmei Hai, Zhenyu Cai, Jianqiang Yu, Jian Zhang, Ning Liu	Redox Biol	2024 年 11 月 1 日
8	3	Targeting ferroptosis as a potential prevention and treatment strategy for aging-related diseases/Taiwei Jiao, Yiman Chen,Haiyan Sun, Lina Yang	Pharmacol Res	2024 年 10 月 1 日

12. 主要完成人情况

排序	完成人	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
1	陈玉华		教授	西安培华学院	西安培华学院	本成果主要来源项目的负责人，完成脑损伤后病理机制揭示及药物防治研究（1）TBI 后存在神经元焦亡,靶向 NLRP3 介导的神经元焦亡,如线粒体膜蛋白 PGAM5 介导 NLRP3 炎性小体组装,WTAP/m6A/YTHDF1 通过表观遗传介导 NLRP3 蛋白表达，可改善 TBI 后神经功能障碍，（2）Akkermansia muciniphila 通过肠脑轴介导 NLRP3 表达，改善 TBI 后神经功能障碍；（3）靶向铁死亡可改善缺血性脑卒中后神经元损伤和神经功能障碍，如 Ferrostatin-1 类似物 Srs11-92，Pterostilbene 通过 HDAC3/Nrf1 介导小胶质细胞激活改善缺血性卒中后神经功能障碍。
2	熊鲲		教授	西安培华学院	西安培华学院	指导项目和课题申报，论文成果撰写及发表。研究证实 WTAP/m6A/YTHDF1 通过表观遗传介导 NLRP3 蛋白表达，可改善 TBI 后神经元损伤和神经功能障碍；Akkermansia muciniphila 通过肠脑轴介导 NLRP3 表达，改善 TBI 后神经功能障碍；此外，首次证实神经元存在泛死亡，拓展了神经元死亡调控研究，且 NLRP3 炎性小体参与缺血再灌注损伤诱导神经元泛死亡，为进一步研究这种新型神经元死亡提供了初步的实验依据。
3	张弛		副研究员	西安培华学院	西安培华学院	基于临床需求和问题，指导项目和课题申报，以及论文撰写、发表。研究证实靶向铁死亡可改善缺血性脑卒中后神经元损伤和神经功能障碍，如 Ferrostatin-1 类似物 Srs11-92，Pterostilbene 通过 HDAC3/Nrf1 介导小胶质细胞激活改善缺血性卒中后神经功能障碍。
4	魏虹		主治医师	西安培华学院	西安培华学院	掌握脑损伤小鼠模型制备及行为学分析，参与了 TBI 后神经元焦亡和铁死亡的相关研究，研究证实 Akkermansia muciniphila 通过肠脑轴介导 NLRP3 表达，改善 TBI 后神经功能障碍；借助网络药理学，揭示了“醒脑静”改善缺血性脑卒中结局是通过 HIF1 α 保护神经细胞免受氧化应激诱导的细胞损伤。
5	孟姣		讲师	西安培华学院	西安培华学院	掌握原代神经元及胶质细胞分离、培养，参与了 TBI 后神经元焦亡和铁死亡的相关研究，研究证实线粒体膜蛋白 PGAM5 介导 NLRP3 炎性小体组装，参与 TBI 后神经损伤；Pterostilbene 通过调节 PDE4A-CREB-BDNF 通路减轻 β 淀粉样蛋白诱导的神经毒性；LncRNA-Meg3 通过靶向 miR-7a-5p 促进 NLRP3 介导的小胶质细胞炎症反应。

6	常翠翠		讲师	西安培华学院	西安培华学院	掌握脑损伤动物模型制备，参与了 TBI 后神经元焦亡和铁死亡的相关研究，研究证实线粒体膜蛋白 PGAM5 介导 NLRP3 炎性小体组装，参与 TBI 后神经损伤；Akkermansia muciniphila 通过肠脑轴介导 NLRP3 表达，改善 TBI 后神经功能障碍。
---	-----	--	----	--------	--------	--

13. 主要完成单位及创新推广贡献

排序	完成单位	对本项目的贡献
1	西安培华学院	为项目的开展和合作提供平台保障和条件支撑，确保研究生的顺利培养。第一和主要完成人工作单位，陕西高校脑损伤与修复研究青年创新团队及陕西高等学校脑损伤与药物防治研究重点实验室的依托单位，国家自然科学基金完成单位。为项目的开展和合作提供平台保障和条件支撑，确保研究生的顺利培养 ，支撑了本项目的顺利实施，完成脑损伤后病理机制揭示及药物防治研究（1）TBI 后存在神经元焦亡，靶向 NLRP3/Caspase-1 介导的神经元焦亡，如线粒体膜蛋白 PGAM5 介导 NLRP3 炎性小体组装，WTAP/m6A/YTHDF1 通过表观遗传介导 NLRP3 蛋白表达，可改善 TBI 后神经元损伤和神经功能障碍，（2）Akkermansia muciniphila 通过肠脑轴介导 NLRP3 表达，改善 TBI 后神经功能障碍；（3）靶向铁死亡可改善缺血性脑卒中后神经元损伤和神经功能障碍，如 Ferrostatin-1 类似物 Srs11-92，Pterostilbene 通过 HDAC3/Nrf1 介导小胶质细胞激活改善缺血性卒中后神经功能障碍。