·综述·

DOI：10.12449/JCH240930

细胞焦亡：连接肠道菌群与肝脏疾病的新桥梁

赵奕杰[1]，谢　露[1]，张亚亭[1]，刘光伟[2]

1 河南中医药大学第一临床医学院，郑州 450000

2 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科，郑州 450000

通信作者：刘光伟，liuguangwei1975@163.com（ORCID：0000-0002-6641-1625）

摘要：自肠-肝轴的概念被提出以来，已有大量研究着眼于探索肠道菌群和肝病之间的联系，但以细胞焦亡为枢纽，探究肠-肝串扰的内在机制的观点仍处于萌芽阶段。本文主要通过叙述了肠道菌群失调通过影响黏膜屏障的完整性和胆汁酸的代谢，诱导细胞焦亡，进而影响肝脏相关疾病的发生和进展的过程，并总结出肠道菌群失调通过诱导NLRP3/AIM2/Caspase-1依赖型、Caspase-4/11/GSDMD依赖型和Caspase-3/GSDME依赖型细胞焦亡以影响肝脏相关疾病的观点。希望通过建立细胞焦亡与肠-肝免疫串扰之间的联系，为未来肝病的诊治提供新的思路和靶点。

关键词：肝疾病；胃肠道微生物组；细胞焦亡；胆汁酸类和盐类

基金项目：河南省自然科学基金（222300420490）；河南省科技研发计划联合基金（222301420069）；河南省特色骨干学科中医学学科建设项目（STG-ZYXKY-2020017）

Pyroptosis: A new bridge connecting gut microbiota and liver diseases

ZHAO Yijie[1], XIE Lu[1], ZHANG Yating[1], LIU Guangwei[2]. (1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Spleen, Stomach and Hepatobiliary Department, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Corresponding author: LIU Guangwei, liuguangwei1975@163.com (ORCID: 0000-0002-6641-1625)

Abstract: Since the proposal of the concept of the gut-liver axis, a large number of studies have focused on exploring the connection between gut microbiota and liver disease; however, the idea of using pyroptosis as a hub to explore the intrinsic mechanism of gut-liver crosstalk is still in its infancy. This article mainly describes the process by which gut microbiota dysbiosis affects the integrity of mucosal barrier and bile acid metabolism, induces pyroptosis, and thereby affects the development and progression of liver diseases, and it also concludes that gut microbiota dysbiosis affects liver diseases by inducing NLRP3/AIM2/Caspase-1-dependent, Caspase-4/11/GSDMD-dependent, and Caspase-3/GSDME-dependent pyroptosis. In summary, this study aims to provide new ideas and targets for the future diagnosis and treatment of liver diseases by establishing the connection between pyroptosis and intestinal-liver immune crosstalk.

Key words: Liver Diseases; Gastrointestinal Microbiome; Pyroptosis; Bile Acids and Salts

Research funding: Natural Science Foundation of Henan Province (222300420490); Joint Fund for Science and Technology Research and Development Plan of Henan Province (222301420069); Construction Project of Traditional Chinese Medicine Discipline as a Key Discipline with Characteristics in Henan Province (STG-ZYXKY-2020017)

1　概述

众所周知，人类肠道存在包括细菌、古细菌、真菌和病毒等多种微生物，肠道菌群及其代谢产物通过参与黏膜屏障的形成，以及氨基酸、脂肪酸和胆汁酸（BA）代谢等途径保持与宿主的联系[1]。肝脏是独特的免疫器官，由

于门静脉循环的存在，其容易受到来自胃肠道的抗原（如病原体、毒素等）侵袭[2]。越来越多的证据[3-4]表明，肠道菌群失调，黏膜屏障功能受损，并通过肠-肝轴增强肝脏的免疫应答，使得肠道菌群在肝脏相关疾病的发生进展过程中占据重要地位，其中包括酒精性肝病（ALD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎（AIH）、病毒性肝炎以及肝细胞癌（HCC）等。细胞焦亡作为构成先天免疫和放大炎症反应的关键部分，在维持肠道稳态和机体免疫方面发挥重要作用。目前已有大量研究可以证明肠道菌群失调和细胞焦亡参与到多种肝病的发病机制中，但对于三者之前的相互影响却鲜有论述[5]。因此，本文就肠道菌群失调、肠黏膜屏障功能受损诱导细菌病毒通过门静脉循环易位至肝脏，引起肠-肝免疫串扰和细胞焦亡这一过程在肝脏相关疾病发病机制中的作用进行综述，以期为肝病的诊治提供新的思路和靶点。

2 肠道菌群与免疫稳态

肠道菌群是一个多物种的微生物群落，定植细菌数目多达百万亿计，其中90%以上属于拟杆菌门和厚壁菌门，放线菌门含量较低，约占肠道菌群的2.5%，作为人体共生菌，肠道菌群参与人体多种生理和病理过程，包括免疫调节、循环代谢和黏膜防御等[6]。变形菌门在人类肠道中较少出现，其比例增加被证明与炎症和疾病关系密切相关[7]。肠道是人体含有最多免疫细胞的器官，包括浆细胞样树突状细胞（DC）、黏膜相关恒定T淋巴细胞和γδT淋巴细胞等，上述免疫细胞共同构成肠道黏膜免疫屏障；其不仅能抵抗病原体的侵袭，而且保有对共生菌的耐受性[8]。同样，肠道固有免疫细胞（如Paneth cell）通过分泌溶菌酶、防御素等多种抗菌肽，以抑制多种病原微生物侵袭，维持肠道菌群平衡[9]。肠道相关淋巴组织是人体最大的淋巴组织，可分为淋巴细胞广泛分布的上皮层、固有层和包括派尔斑在内的淋巴组织区域。肠道相关淋巴组织通过调节DC的成熟、淋巴细胞的分化，以及免疫球蛋白A的产生，在激活宿主免疫和维持肠道稳态方面发挥重要作用[10]。研究[11]表明，肠道菌群在调节人体免疫系统方面有着重要作用，外伤、饮食和遗传等因素导致的肠道菌群失调，黏膜屏障受损导致的内毒素渗漏是引起机体免疫紊乱的关键，其不仅可以影响肠道固有免疫，还可以通过循环串扰影响其他脏器的免疫应答。

3 细胞焦亡

细胞焦亡是一种细胞程序性死亡的新形式，特征包括离子内流、细胞膨胀裂解和炎性因子等胞内溶质流出[12]。激活细胞焦亡最主要的两条途径包括经典途径和非经典途径，经典途径主要由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1（Caspase-1）介导，依赖NOD样家族受体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白（NLRP）1、NLRP3、NLRC4和黑色素瘤缺乏因子2（AIM2）的激活；非经典途径主要由Caspase4/5/11介导，依赖肠道细菌的外膜囊泡将内毒素脂多糖（LPS）递送至胞质溶胶，促进鸟苷酸结合蛋白的募集来激活[13]。在经典焦亡途径中，LPS/TLR/MyD88/NF-κB信号通路是诱导NLR活化和pro-IL-1β、pro-IL-1生成的先决条件[14]。众所周知，NLRP3是介导细胞焦亡的关键媒介，NLRP3单体通常不具有生物活性，二聚化的NLRP3分子可以通过识别PAMP或DAMP，与含有CARD结构域的凋亡相关斑点样蛋白（ASC）上的Pyrin结构域结合，并通过CARD-CARD相互作用，形成寡聚体[15]。同时，ASC的CARD结构域募集并切割半胱天冬氨酸酶1前体（Procaspase-1），并激活Caspase-1，活化的Caspase-1能够将GSDMD剪切为GSDMD-N端片段，该片段通过与细胞膜的磷酸肌醇或含有心磷脂的脂质体结合，造成细胞膜穿孔，激活控制小分子进出的受体Pannexin-1，打开膜通道P2X7，使细胞内K^+和ATP外流，细胞外水分子大量流入，造成细胞肿胀破裂，最终诱导细胞焦亡[16-17]。在此过程中，活化的Caspase-1将pro-IL-1β和pro-IL-18剪切为IL-1β和IL-18，随细胞破裂释放，导致级联放大反应，引起免疫应答。在非经典细胞焦亡途径中，LPS直接诱导Capase-4/5/11的活化和GSDMD的裂解，裂解片段GSDMD-N不仅能引起细胞膜溶解与细胞焦亡，还可以激活Caspase-1依赖型经典焦亡途径，最终促进IL-1β和IL-18的释放[18]。

除此之外，邵峰团队的研究为细胞焦亡提供了新的着眼点：（1）化疗药物能够诱导Caspase-3的激活，活化的Caspase-3将GSDME裂解为GSDMD-C和GSDME-N，GSDME-N同样可以造成膜穿孔，从而将细胞凋亡转化为细胞焦亡[19]。（2）毒性淋巴细胞分泌的颗粒酶A特异地切割和活化GSDMB，产物GSDMB-N通过膜穿孔诱导细胞焦亡[20]。正常情况下，焦亡通过激活先天免疫，保护机体免受病原微生物的侵袭，但其过度活跃也可能放大炎症反应，导致机体免疫紊乱和脏器炎性损伤[21]。总结细胞焦亡机制见图1。

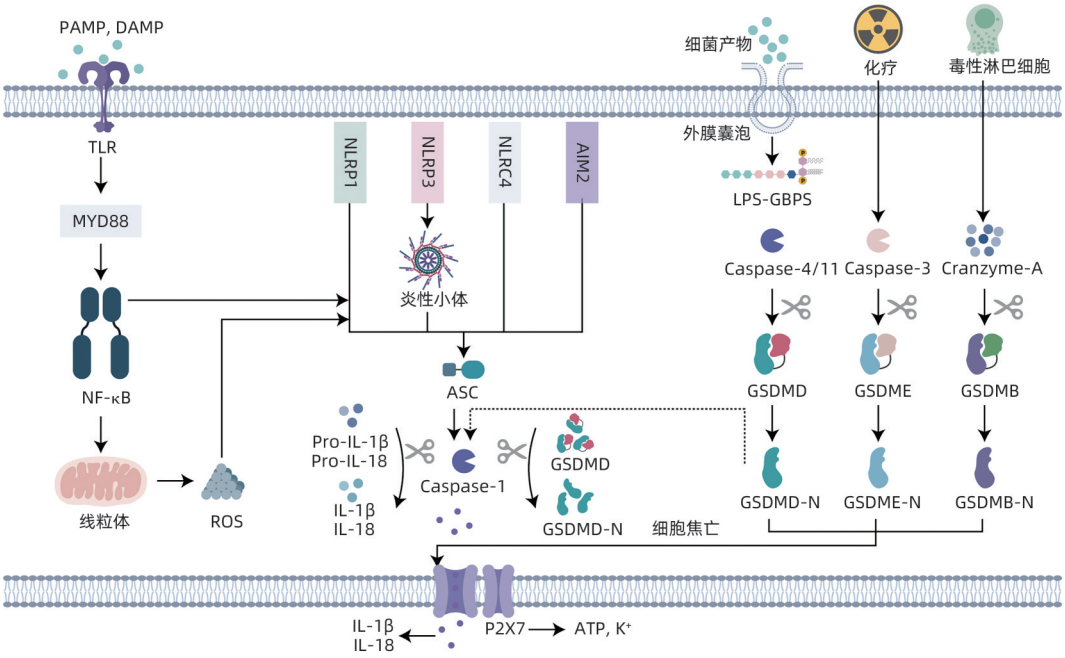

图1　细胞焦亡机制图

Figure 1　Diagram of cell pyroptosis mechanism

4　肠道菌群与细胞焦亡

作为构成先天免疫的重要部分，细胞焦亡广泛存在人体各个组织器官中。研究[22]发现，NLRP3炎性小体广泛存在于肠黏膜上皮细胞（IEC）、肝Kupffer细胞、肝窦内皮细胞和肝星状细胞（HSC）等基质细胞中。肠道是定植细菌、真菌和病毒等病原微生物最多的器官，正常情况下，肠道共生菌通过定植抵抗的方式抵御病原微生物侵袭，其不仅能刺激机体产生适应性免疫，调节Treg/Th17细胞的分化，也能促进肠上皮细胞紧密连接蛋白1（ZO-1）表达，以维持肠道黏膜屏障的结构和功能[23]。肠道菌群失调时，LPS、脂磷壁酸和肽聚糖等PAMP增加，IEC的PRR通过识别PAMP激活NLRP3/ASC/Caspase-1通路介导的细胞焦亡，促进肠道炎性病变[24]。且共生菌丰度降低会抑制ZO-1的表达和SCFA的分泌，导致肠道屏障受损以及肠道通透性增加，使大量细菌及其代谢产物通过门静脉血流侵袭肝脏，激活Kupffer细胞、肝窦内皮细胞等肝脏免疫细胞的NLRP3炎性小体，诱发免疫串扰，引起级联反应，造成肝脏炎性损伤[25]。

肠道菌群同样受到以BA代谢为核心的肠-肝循环的调控。BA可直接作为内源性DAMP或结合LPS作用于NLRP3炎症小体，调控肠道内环境稳态[26]。研究[27]表明，BA可以调节法尼醇X受体（FXR）和G蛋白偶联胆汁酸受体（TGR5）的表达，相反，FXR通过调节成纤维细胞生长因子（FGF15/19）和胆固醇7α-羟化酶（CYP7A1）的分泌来影响BA的分解和肠屏障功能。Han等[28]证明，在NAFLD患者中FXR能够通过抑制内质网（ER）应激下调蛋白激酶R样内质网激酶的磷酸化和下游转录因子CHOP的表达，以减弱NLRP3的激活和硫氧还蛋白相互作用蛋白的表达，进而减轻肝脏炎性损伤。TGR5在肠上皮细胞再生及免疫细胞信号传导过程中发挥重要作用，石胆酸能通过TGR5/cAMP/PKA轴抑制NLRP3炎性小体的激活[29]。此外，脱氧胆酸和石胆酸还可以通过调节$FOXP3^+$和ROR-γt转录因子的表达和Treg/Th17的分化，以维持肠道稳态平衡[30]。综上，肠道菌群失调可能通过影响BA代谢导致肝脏炎性损伤，肝损伤引起的BA水平下降也可导致肠道细菌的过度增长，二者间互为因果，此过程依赖肠FXR-FGF15/19和肝FXR-SHP轴的双向调控[31]。同样，肠道菌群失调可以激活IECS的NLRP3/ASC/Caspase-1经典途径以诱导细胞焦亡，并且伴随肠道屏障破坏、病原微生物的漏出引起的免疫串扰又成为肝脏细胞焦亡的始动因素。故以细胞焦亡为主要应答形式，以菌群稳态、屏障功能和BA代谢为主要免疫途径的协同作用，在肝脏相关疾病的发生发展中起重要作用。

4.1　肠道菌群、细胞焦亡与AIH　AIH是一种以血清转氨酶升高、循环中存在自身抗体、高γ-球蛋白血症、肝组织学特征性改变以及对免疫抑制治疗应答为特点的慢性炎症性肝病，急性进展可能导致肝衰竭和终末期肝

病，死亡率较高[32]。肠道菌群作为环境因素的一部分被证实在AIH的发病过程中起重要作用，其影响机制主要包括肠道屏障的破坏、肠道细菌的易位和免疫平衡失调[33]。与健康人群相比，AIH患者肠上皮细胞ZO表达减少，LPS水平升高，肠道厌氧菌（*Bifidobacterium* 和 *Lactobacilli*）丰度降低，这些现象均提示AIH的发病与肠道菌群失调密切相关[34]。Chen等[35]发现，在ConA诱导的小鼠肝炎模型中，肠道致病 *Salmonella* 和 *Streptococcus* 能诱导肠道内DC的活化，并通过派尔斑和相关M细胞的摄取和呈递将其迁移到肝脏，或引发肠漏使大量病原菌入侵肝脏，激活NKT淋巴细胞并分泌各种炎性因子，从而引起肝损伤，调整肠道菌群中革兰阴性菌的比例可以显著减轻这一过程。研究[36]发现，在AIH小鼠模型中，应用复合益生菌不仅可以纠正肠道菌群失调，改善黏膜屏障功能，还能通过抑制LPS/TLR4/NF-κB信号通路的激活，下调NLRP3、Caspase-1的表达，从而减轻由于细胞焦亡造成的肝损伤。此外，Wang等[37]发现，三氯乙烯能够激活炎性小体NLRP3、Caspase-1的表达，促进IL-1β分泌、肝脏B淋巴细胞浸润和Th17分化，抑制Treg的分化；补充乙酰半胱氨酸能够缓解这一过程，并减少自身抗体的产生，说明三氯乙烯诱导的氧化应激及免疫失衡在AIH的发展过程中起重要作用。综上，肠道菌群失调通过诱导NLRP3/ASC/Caspase-1介导的细胞焦亡，引起Treg/Th17免疫失衡，可能是促进AIH的进展的重要原因。

4.2 *肠道菌群、细胞焦亡与ALD* ALD是一种由于过量饮酒而导致的慢性肝损伤的疾病，包括酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化在内的一系列肝脏病变，病程终末期可出现肝癌或肝衰竭，临床死亡率较高[38]。ALD的发病机制尚未明确，目前认为肠道菌群失调、脂质代谢异常和肠源性内毒素血症是参与发病的重要因素。研究[39]发现，酒精过度暴露下调宿主肠上皮细胞抗菌蛋白REG3B和REG3G的表达，导致以拟杆菌门和厚壁菌门的丰度下降，变形菌门和放线菌门的比例升高为主要表现的肠道菌群失调，并上调肠肝中乙醇诱导酶（CYP2E1）和诱导型一氧化氮合酶（iNOS）等氮氧化应激相关蛋白的表达，抑制相关ZO-1、occludin和claudin-1/3的水平，造成肠屏障破坏、LPS渗漏和肝损伤，石榴的应用能够有效阻断了这一过程。ALD不仅与Caspase-1依赖型经典焦亡通路的激活有关，同样受到Caspase-4/11介导的非经典焦亡通路的调控。酒精损伤肝细胞所产生的尿酸和ATP是激活经典焦亡通路的损伤相关分子模式（DAMP），肠道菌群失调和屏障功能受损所导致的LPS渗漏是激活细胞焦亡的病原相关分子模式（PAMP），LPS被肝Kupffer细胞TLR4受体所识别，诱导无活性的pro-IL-1β结合，pro-IL-1β在尿酸和ATP激活的焦亡过程中，被裂解为具有活性的炎性因子IL-1β，IL-1β是调控免疫的关键细胞因子，在酒精介导的肝损伤中起重要作用[40]。Wu等[41]发现，黄芪甲苷可以上调酒精暴露小鼠肠道 *Butyricicoccus* 和 *Turicibacter* 等益生菌的丰度，抑制血清LPS水平的升高和肝Kupffer细胞NLRP3/ASC/Caspase-1通路的激活，减少IL-1β、IL-18和TNF-α等炎性因子的分泌，可减缓ALD进展，改善肝损伤。此外，Khanova等[42]发现，在酒精性肝炎小鼠模型中可以检测到Caspase-11（在人体中是Caspase-4）的高度表达，并通过激活GSDMD导致细胞裂解，大量炎性因子流出，加重肝脏炎性损伤。综上，过度饮酒不仅直接损伤肝细胞，还能导致肠稳态失调和黏膜屏障受损，由此产生的DAMP和异常易位的PAMP通过激活Caspase-1和Caspase-4/11依赖型细胞焦亡，进一步加速ALD的进展。

4.3 *肠道菌群、细胞焦亡与NASH* NASH是以肝细胞球囊变性和肝小叶炎症为特征性改变的慢性炎症性肝病，诱发NASH的危险因素包括特异性遗传基因的表达，环境因素和饮食生活习惯等[43]。与ALD相似，肠道菌群结构异常、肠源LPS渗漏和脂质代谢紊乱同样贯穿NASH发病的始终。作为“双重打击”的第一步，肠道微生物组成改变、通透性增加导致LPS渗漏，经门静脉血流易位至肝脏，进而诱导肝细胞TLR和NLR受体激活是诱发NASH的始动因素[44]。肠道致病菌 *Escherichia coli*、*Bilophila* 和 *Dysgonomonas* 的丰度增加可以促进肠源LPS和内源性乙醇的产生，而 *Alistipes*、*Ruminococcus*、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus* 和 *Akkermansia* 等肠道有益菌的比例降低减少了以丙酸、丁酸为主的SCFA的生成，导致肠屏障受损和炎性因子分泌，两者相互协同，引起免疫串扰，加速NASH的进展[45]。越来越多证据表明，肠道菌群失调、LPS渗漏和脂质代谢异常诱导的细胞焦亡是NASH的关键驱动因素。Tian等[46]研究发现，铁皮石斛能恢复NASH模型大鼠ZO-1、occludin和claudin的水平，改善因高脂饮食和肠道菌群失调引起的肠道通透性增加，从而减轻LPS渗漏诱导的肝脏炎性损伤。Csak等[47]发现，在高脂饮食诱导的NASH小鼠模型中，饱和脂肪酸促进LPS诱导的肝脏巨噬细胞NLRP3炎性小体激活和炎性因子IL-1β释放，加重肝脏炎性损伤。应用MCC950可以抑制由于胆固醇晶体沉积引起的NLRP3

炎性体活性，同时降低Caspase-1和IL-1β的过表达，进而减缓NASH的进展。此外，非经典焦亡途径在NASH的进展过程中同样发挥重要作用，在蛋氨酸胆碱缺乏饲料饲养的NASH小鼠模型中，可以检测到LPS/Caspase-11/GSDMD通路的显著激活，Caspase-11通过增加巨噬细胞中的糖酵解和氧化磷酸化，或间接激活Caspase-1以促进IL-1β的剪切和释放，从而加重肝脏炎性损伤和纤维化进展[48]。综上，肠道菌群失调、LPS渗漏和脂质堆积皆可以通过诱导细胞焦亡的方式加重NASH的进展。

4.4 肠道菌群、细胞焦亡与病毒性肝炎 病毒性肝炎是指因感染嗜肝病毒引起的肝脏慢性炎性损伤，因其拥有较高的发病率和致死率，成为影响全球的重大公共卫生问题[49]。肠道微生物作为激活肝脏先天免疫及适应性免疫的关键，被证明在病毒性肝炎的发生进展中发挥重要作用[50]。一项真实世界研究[51]显示，经恩替卡韦治疗后的慢性乙型肝炎患者，肠道菌群α多样性显著增加，*Streptococcus*等致病菌比例降低，*Bifidobacterium*、*Lactobacilli*等益生菌丰度上升，且与肠屏障保护相关的*Akkermansia*表达上调，以维持肠道稳态，减轻因菌群易位和肝脏免疫应激造成的炎性损伤。在慢性丙型肝炎（CHC）患者中，肠道菌群生态失调，*Lachnospira*和*Ruminococcus*等共生菌比例减少，*Streptococcus*等致病菌比例上调，通过影响BA和短链脂肪酸的代谢，抑制Treg的分化，改变肠道微环境，进而加速CHC的进展[52]。越来越多证据证明，LPS/NF-κB/NLRP3通路介导的肝细胞焦亡参与病毒性肝炎的发生进展过程中。Negash等[53]证明，NLRP3炎性体的激活和IL-1β的高表达，促进HCV感染造成的肝脏炎症损伤。Yu等[54]发现，在HBV感染过程中，HBeAg通过抑制ROS的产生和NF-κB信号通路的激活，以抑制LPS诱导的NLRP3/Caspase-1/IL-1β依赖型细胞焦亡，下调IL-1β的表达，从而逃避肝脏Kupffer细胞的免疫清除。相反，Xie等[55]发现，在过氧化氢刺激下，HBV X蛋白（HBX）激活肝细胞的NLRP3，通过诱导线粒体损伤和mtROS产生，促进肝细胞焦亡，以及ASC、IL-1β、IL-18和HMGB1的释放。无论是测定方法不同还是感染时期存在差异，造成这一现象的原因还需要进一步研究证明。此外，作为激活宿主先天免疫的关键介质，AIM2炎性小体通过激活ASC/Caspase-1/IL-1β/IL-18通路，诱导细胞焦亡，抵御细菌和病原体侵袭[56]。Han等[57]发现，与CHC患者相比，AIM2炎性小体激活导致Caspase-1、IL-1β和IL-18分泌增多在慢性乙型肝炎的炎性损伤中占绝对优势。综上，肠道菌群失调可能通过激活肝脏先天免疫，诱导NLRP3和AIM2等炎性小体的激活，引起肝细胞焦亡，促进病毒感染引起的肝脏炎性损伤。

4.5 肠道菌群、细胞焦亡与HCC HCC是原发性肝癌最常见的病理类型之一，其病因与遗传、酒精、病毒及代谢关系密切，发病机制涉及氧化应激、线粒体损伤、免疫应激、炎症和肿瘤微环境改变等多个方面[58]。在HCC患者中，*Clostridiales*、*Desulfovibrionales*、*Lactobacillales*和*Bifidobacterium*等益生菌的占比明显减少，*Erysipelotrichales*和*Coriobacteriales*等致病菌比例显著增加，证明肠道菌群失调与HCC关系密切[59]。研究[60]表明，肠道菌群失调引起LPS易位，诱导肝脏HSC和Kupffer细胞等的PRR依赖型先天免疫和适应性免疫的激活，引起BA和SCFA等代谢异常，在HCC发生进展过程中起关键作用。作为肿瘤细胞的“双刃剑”，NLRP3炎性小体的激活与LPS渗漏和BA代谢密切相关，在HCC的发生进展过程中发挥双向调节作用[61]。Liu等[62]研究发现，肠黏膜屏障受损或胆管损伤可能引起肠道病菌的易位定植于肝脏，并借助肿瘤免疫抑制作用逃避免疫细胞的清除，*Stenotrophomonas maltophilia*通过激活TLR4/NF-κB信号通路，上调HSC衰老相关因子的表达，进而诱导NLRP3依赖型细胞焦亡，促进肝硬化和HCC发展。Chen等[63]证明，CDCA通过与血红素加氧酶-1结合，激活NLRP3炎性小体，并通过上调mtROS和mtDNA的表达，诱导细胞焦亡，促进HCC的进展。相反，NLRP3依赖型细胞焦亡的激活在抑制HCC进展方面同样发挥重要作用。Wei等[64]研究证明，在HCC细胞中，17β-雌二醇E2通过激活ERβ/MAPK/ERK通路显著上调NLRP3炎性小体的表达，在HCC病变过程中起保护作用。Zhang等[65]发现，猫尾草异黄酮增加了乳酸脱氢酶的释放，通过激活NLRP3/Caspase-1/IL-1β通路介导的细胞焦亡，抑制HCC细胞的增殖和迁移。作为GSDMD的替代途径，GSMDE在调控肿瘤的发生进展过程中也发挥重要作用，其对肿瘤抑制作用依赖于GzmB/Caspase-3诱导的细胞焦亡[66]。研究[67]发现，大麻二酚治疗的HepG2和MHCC97H细胞，Caspase-3/GSDME依赖型和ATF4/CHOP依赖型焦亡通路被显著激活，HCC的进展被抑制。综上，肠道菌群失调通过LPS渗漏及BA代谢影响NLRP3/Caspase-1/GSDMD和Caspase-3/GSDME依赖细胞焦亡的激活，在HCC的发病和进展过程中发挥重要作用。总结前文所述，细胞焦亡、肠道菌群和肝脏之间的相互影响机制见图2。

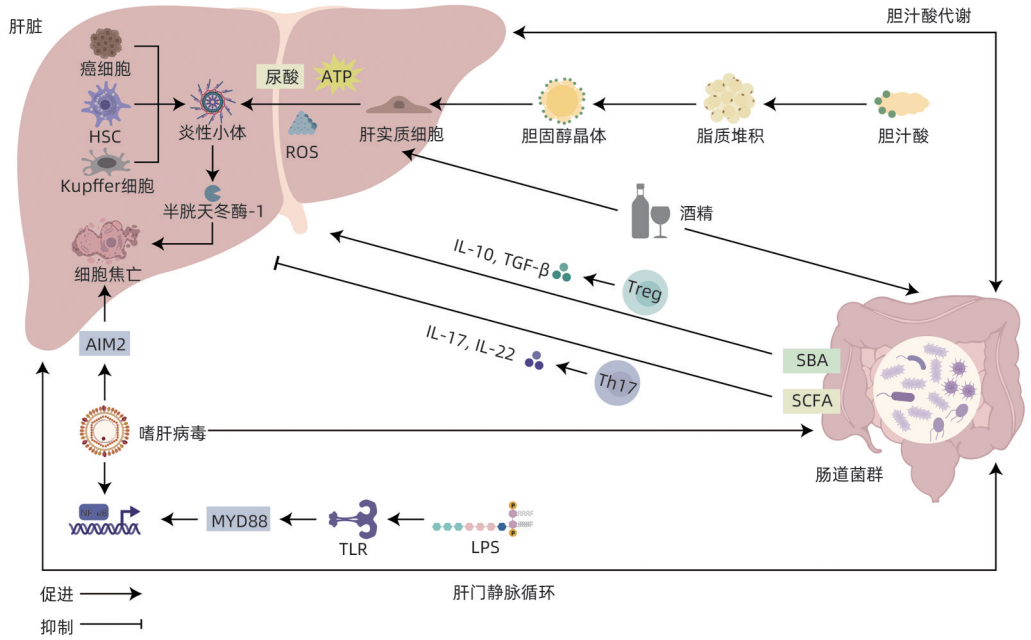

图2 细胞焦亡、肠道菌群和肝脏之间相互影响的机制图

Figure 2 Diagram of the interaction mechanism between pyroptosis, gut microbes and liver

5 总结

综上所述,肠道菌群失调主要通过影响黏膜屏障的完整性以及BA的代谢,诱导细胞焦亡,从而干预肝脏疾病的发生和进展。作为诱发肝病的危险因素,免疫平衡紊乱,过量饮酒,脂质堆积,嗜肝病毒感染以及肝细胞癌变不仅可以直接损伤肝实质细胞,也可以通过破坏肠道菌群稳态平衡,使肠源性DAMP和PAMP通过门静脉循环及BA代谢等途径,逆行易位至肝脏,从而激活并放大肝脏先天免疫,诱导肝细胞焦亡。

肠道菌群失调通过肠肝免疫串扰诱导肝细胞焦亡的理论已经形成较为坚实的研究基础,但其在肝脏相关疾病中所发挥的作用还存在较多争议,特别是NLRP3依赖型细胞焦亡对CHC、DILI和HCC等疾病的双向调控作用,仍然需要进一步研究阐明。总之,肠道和肝脏之间存在特殊的免疫稳态调节机制,维持肠道菌群稳态平衡和黏膜屏障功能正常,抑制因LPS渗漏诱导的肝细胞焦亡,在减轻肝损伤和减缓多种肝脏相关疾病的进展方面具有重大意义。通过调节肠道菌群来维持肠道和肝脏的免疫稳态,减轻肝损伤,可能成为未来肝病诊疗的新靶点。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 赵奕杰负责拟定写作思路,撰写文章;谢露负责调整文章架构和修改;张亚亭负责文献收集整理;刘光伟指导文章撰写和修改。

参考文献:

[1] de VOS WM, TILG H, van HUL M, et al. Gut microbiome and health: Mechanistic insights[J]. Gut, 2022, 71(5): 1020-1032. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789.

[2] PABST O, HORNEF MW, SCHAAP FG, et al. Gut-liver axis: Barriers and functional circuits[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(7): 447-461. DOI: 10.1038/s41575-023-00771-6.

[3] KNORR J, WREE A, FELDSTEIN AE. Pyroptosis in steatohepatitis and liver diseases[J]. J Mol Biol, 2022, 434(4): 167271. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167271.

[4] GIUFFRÈ M, CAMPIGOTTO M, CAMPISCIANO G, et al. A story of liver and gut microbes: how does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 318(5): G889-G906. DOI:10.1152/ajpgi.00161.2019.

[5] KNORR J, WREE A, FELDSTEIN AE. Pyroptosis in steatohepatitis and liver diseases[J] Mol Biol, 2022, 434(4): 167271. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167271.

[6] CHOPYK DM, GRAKOUI A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 849-863. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.077.

[7] ECKBURG PB, BIK EM, BERNSTEIN CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. Science, 2005, 308(5728): 1635-1638. DOI: 10.1126/science.1110591.

[8] MOWAT AM, AGACE WW. Regional specialization within the intestinal immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(10): 667-685. DOI: 10.1038/nri3738.

[9] BEL S, PENDSE M, WANG YH, et al. Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine[J]. Science, 2017, 357(6355): 1047-1052. DOI: 10.1126/science.aal4677.

[10] MÖRBE UM, JØRGENSEN PB, FENTON TM, et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(4): 793-802. DOI: 10.1038/s41385-021-00389-4.

[11] YANG WJ, CONG YZ. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(4): 866-877. DOI: 10.

1038/s41423-021-00661-4.
[12] ANDERSON MJ, DEN HARTIGH AB, FINK SL. Molecular mechanisms of pyroptosis[J]. Methods Mol Biol, 2023, 2641: 1-16. DOI: 10.1007/978-1-0716-3040-2_1.
[13] SANTOS JC, DICK MS, LAGRANGE B, et al. LPS targets host guanylate-binding proteins to the bacterial outer membrane for non-canonical inflammasome activation[J]. EMBO J, 2018, 37(6): e98089. DOI: 10.15252/embj.201798089.
[14] WANG JF, DONG R, ZHENG S. Roles of the inflammasome in the gut-liver axis (Review)[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(1): 3-14. DOI: 10.3892/mmr.2018.9679.
[15] FERNANDES-ALNEMRI T, WU J, YU JW, et al. The pyroptosome: A supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation[J]. Cell Death Differ, 2007, 14(9): 1590-1604. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402194.
[16] SHAO F. Gasdermins: Making pores for pyroptosis[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(10): 620-621. DOI: 10.1038/s41577-021-00602-2.
[17] CHEN KW, DEMARCO B, BROZ P. Pannexin-1 promotes NLRP3 activation during apoptosis but is dispensable for canonical or noncanonical inflammasome activation[J]. Eur J Immunol, 2020, 50(2): 170-177. DOI: 10.1002/eji.201948254.
[18] HUANG XL, FENG Y, XIONG GQ, et al. Caspase-11, a specific sensor for intracellular lipopolysaccharide recognition, mediates the non-canonical inflammatory pathway of pyroptosis[J]. Cell Biosci, 2019, 9: 31. DOI: 10.1186/s13578-019-0292-0.
[19] WANG YP, GAO WQ, SHI XY, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. Nature, 2017, 547(7661): 99-103. DOI: 10.1038/nature22393.
[20] ZHOU ZW, HE HB, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. Science, 2020, 368(6494): eaaz7548. DOI: 10.1126/science.aaz7548.
[21] BARNETT KC, LI SR, LIANG KX, et al. A 360° view of the inflammasome: Mechanisms of activation, cell death, and diseases[J]. Cell, 2023, 186(11): 2288-2312. DOI: 10.1016/j.cell.2023.04.025.
[22] ZHANG YW, YANG WL, LI WG, et al. NLRP3 inflammasome: Checkpoint connecting innate and adaptive immunity in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 732933. DOI: 10.3389/fimmu.2021.732933.
[23] MARTENS EC, NEUMANN M, DESAI MS. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(8): 457-470. DOI: 10.1038/s41579-018-0036-x.
[24] XUE SG, XUE Y, DOU DB, et al. Kui Jie Tong ameliorates ulcerative colitis by regulating gut microbiota and NLRP3/caspase-1 classical pyroptosis signaling pathway[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 2782112. DOI: 10.1155/2022/2782112.
[25] SZABO G, CSAK T. Inflammasomes in liver diseases[J]. J Hepatol, 2012, 57(3): 642-654. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035.
[26] HAO HP, CAO LJ, JIANG CT, et al. Farnesoid X receptor regulation of the NLRP3 inflammasome underlies cholestasis-associated sepsis[J]. Cell Metab, 2017, 25(4): 856-867.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.03.007.
[27] PERINO A, SCHOONJANS K. Metabolic messengers: Bile acids[J]. Nat Metab, 2022, 4(4): 416-423. DOI: 10.1038/s42255-022-00559-z.
[28] HAN CY, RHO HS, KIM A, et al. FXR inhibits endoplasmic reticulum stress-induced NLRP3 inflammasome in hepatocytes and ameliorates liver injury[J]. Cell Rep, 2018, 24(11): 2985-2999. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.068.
[29] CHEN Y, LE TH, DU QM, et al. Genistein protects against DSS-induced colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome via TGR5-cAMP signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71: 144-154. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.01.021.
[30] HANG SY, PAIK D, YAO LN, et al. Bile acid metabolites control T_H17 and T_{reg} cell differentiation[J]. Nature, 2019, 576(7785): 143-148. DOI: 10.1038/s41586-019-1785-z.
[31] HUANG FJ, ZHENG XJ, MA XH, et al. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4971. DOI: 10.1038/s41467-019-12896-x.
[32] MANNS MP, LOHSE AW, VERGANI D. Autoimmune hepatitis-update 2015[J]. J Hepatol, 2015, 62(1): S100-S111. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.005.
[33] LIU QY, HE W, TANG RQ, et al. Intestinal homeostasis in autoimmune liver diseases[J]. Chin Med J, 2022, 135(14): 1642-1652. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002291.
[34] LI LP, KANG YB. The gut microbiome and autoimmune hepatitis: Implications for early diagnostic biomarkers and novel therapies[J]. Mol Nutr Food Res, 2023, 67(24): e2300043. DOI: 10.1002/mnfr.202300043.
[35] CHEN JN, WEI YF, HE JQ, et al. Natural killer T cells play a necessary role in modulating of immune-mediated liver injury by gut microbiota[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7259. DOI: 10.1038/srep07259.
[36] KANG YB, KUANG XY, YAN H, et al. A novel synbiotic alleviates autoimmune hepatitis by modulating the gut microbiota-liver axis and inhibiting the hepatic TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling pathway[J]. mSystems, 2023, 8(2): e0112722. DOI: 10.1128/msystems.01127-22.
[37] WANG H, WANG GD, LIANG YJ, et al. Redox regulation of hepatic NLRP3 inflammasome activation and immune dysregulation in trichloroethene-mediated autoimmunity[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 143: 223-231. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.014.
[38] SEITZ HK, BATALLER R, CORTEZ-PINTO H, et al. Alcoholic liver disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 16. DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7.
[39] CHO YE, SONG BJ. Pomegranate prevents binge alcohol-induced gut leakiness and hepatic inflammation by suppressing oxidative and nitrative stress[J]. Redox Biol, 2018, 18: 266-278. DOI: 10.1016/j.redox.2018.07.012.
[40] PETRASEK J, IRACHETA-VELLVE A, SAHA B, et al. Metabolic danger signals, uric acid and ATP, mediate inflammatory cross-talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(2): 249-256. DOI: 10.1189/jlb.3AB1214-590R.
[41] WU S, WEN F, ZHONG XB, et al. Astragaloside IV ameliorate acute alcohol-induced liver injury in mice *via* modulating gut microbiota and regulating NLRP3/caspase-1 signaling pathway[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2216942. DOI: 10.1080/07853890.2023.2216942.
[42] KHANOVA E, WU R, WANG W, et al. Pyroptosis by caspase11/4-gasdermin-D pathway in alcoholic hepatitis in mice and patients[J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1737-1753. DOI: 10.1002/hep.29645.
[43] CALIGIURI A, GENTILINI A, MARRA F. Molecular pathogenesis of NASH[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9): 1575. DOI: 10.3390/ijms17091575.
[44] MUSSO G, CASSADER M, GAMBINO R. Non-alcoholic steatohepatitis: Emerging molecular targets and therapeutic strategies[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(4): 249-274. DOI: 10.1038/nrd.2015.3.
[45] BASHIARDES S, SHAPIRO H, ROZIN S, et al. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota[J]. Mol Metab, 2016, 5(9): 782-794. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003.
[46] TIAN GG, WANG W, XIA ER, et al. *Dendrobium officinale* alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis by modulating gut microbiota[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1078447. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1078447.
[47] CSAK T, GANZ M, PESPISA J, et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells[J]. Hepatology, 2011, 54(1): 133-144. DOI: 10.1002/hep.24341.
[48] ZHU YW, ZHAO H, LU J, et al. Caspase-11-mediated hepatocytic

pyroptosis promotes the progression of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 12(2): 653-664. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.04.009.
[49] YANG JJ, WANG DW, LI YC, et al. Metabolomics in viral hepatitis: Advances and review[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1189417. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1189417.
[50] SEHGAL R, BEDI O, TREHANPATI N. Role of microbiota in pathogenesis and management of viral hepatitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 341. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00341.
[51] LU YX, HE CZ, WANG YX, et al. Effect of entecavir on the intestinal microflora in patients with chronic hepatitis B: A controlled cross-sectional and longitudinal real-world study[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(1): 241-252. DOI: 10.1007/s40121-020-00355-w.
[52] INOUE T, NAKAYAMA J, MORIYA K, et al. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(6): 869-877. DOI: 10.1093/cid/ciy205.
[53] NEGASH AA, RAMOS HJ, CROCHET N, et al. IL-1β production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(4): e1003330. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003330.
[54] YU X, LAN PX, HOU XB, et al. HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1β production via suppressing the NF-κB pathway and ROS production[J]. J Hepatol, 2017, 66(4): 693-702. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.018.
[55] XIE WH, DING J, XIE XX, et al. Hepatitis B virus X protein promotes liver cell pyroptosis under oxidative stress through NLRP3 inflammasome activation[J]. Inflamm Res, 2020, 69(7): 683-696. DOI: 10.1007/s00011-020-01351-z.
[56] PAN XF, XU HX, ZHENG CL, et al. Human hepatocytes express absent in melanoma 2 and respond to hepatitis B virus with interleukin-18 expression[J]. Virus Genes, 2016, 52(4): 445-452. DOI: 10.1007/s11262-016-1327-9.
[57] HAN Y, CHEN Z, HOU R, et al. Expression of AIM2 is correlated with increased inflammation in chronic hepatitis B patients[J]. Virol J, 2015, 12: 129. DOI: 10.1186/s12985-015-0360-y.
[58] HO DWH, LO RCL, CHAN LK, et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2016, 5(4): 290-302. DOI: 10.1159/000449340.
[59] LUO WY, GUO SQ, ZHOU Y, et al. Hepatocellular carcinoma: How the gut microbiota contributes to pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 873160. DOI: 10.3389/fmicb.2022.873160.
[60] BI CC, XIAO GQ, LIU CY, et al. Molecular immune mechanism of intestinal microbiota and their metabolites in the occurrence and development of liver cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 702414. DOI: 10.3389/fcell.2021.702414.
[61] ZHAO HJ, ZHANG YM, ZHANG YT, et al. The role of NLRP3 inflammasome in hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1150325. DOI: 10.3389/fphar.2023.1150325.
[62] LIU BY, ZHOU ZW, JIN Y, et al. Hepatic stellate cell activation and senescence induced by intrahepatic microbiota disturbances drive progression of liver cirrhosis toward hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(1): e003069. DOI: 10.1136/jitc-2021-003069.
[63] CHEN WB, DING M, JI LY, et al. Bile acids promote the development of HCC by activating inflammasome[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(9): e0217. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000217.
[64] WEI Q, GUO PB, MU K, et al. Estrogen suppresses hepatocellular carcinoma cells through ERβ-mediated upregulation of the NLRP3 inflammasome[J]. Lab Invest, 2015, 95(7): 804-816. DOI: 10.1038/labinvest.2015.63.
[65] ZHANG Y, YANG H, SUN MF, et al. Alpinumisoflavone suppresses hepatocellular carcinoma cell growth and metastasis via NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(5): 1370-1382. DOI: 10.1007/s43440-020-00064-8.
[66] BHAT AA, THAPA R, AFZAL O, et al. The pyroptotic role of Caspase-3/GSDME signalling pathway among various cancer: A Review[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 242(Pt 2): 124832. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124832.
[67] SHANGGUAN FG, ZHOU HF, MA NF, et al. A novel mechanism of cannabidiol in suppressing hepatocellular carcinoma by inducing GSDME dependent pyroptosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 697832. DOI: 10.3389/fcell.2021.697832.

收稿日期: 2023-10-27; **录用日期**: 2023-11-29
本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHAO YJ, XIE L, ZHANG YT, et al. Pyroptosis: A new bridge connecting gut microbiota and liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1908-1915.
赵奕杰, 谢露, 张亚亭, 等. 细胞焦亡: 连接肠道菌群与肝脏疾病的新桥梁[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1908-1915.

·致谢·

本期审稿专家
Current reviewers

王少扬 王 东 王贞彪 王雪峰 王 璐 孔媛媛 叶永安 吕洪敏 朱 萱 庄立琨 刘 成
刘 伟 刘军权 刘 凯 刘建生 刘 峰 闫 涛 祁兴顺 孙长宇 杜顺达 李天然 李 伟
李京涛 李荣宽 李 萍 李 鹏 李 嘉 李镇利 杨 钧 时静祥 吴金明 张玉果 张丽军
张凯宇 陆力坚 陆海英 陈平圣 陈拥华 陈恩强 武希润 武晓岩 林明华 林潮双 罗剑钧
周永健 郑文杰 郑素军 项晓刚 赵 平 姚定康 徐京杭 徐 斌 崔梅花 蒋利和 谢正元
蔡晓波 廖柏明 谭善忠 熊伍军 魏 锋