·综述·

DOI：10.12449/JCH260125

细胞焦亡在肝纤维化中的作用及研究进展

金泳帆，赵春梅，邰文琳

昆明医科大学第二附属医院检验科，昆明 650101

通信作者：邰文琳，taiwenlin2685@163.com（ORCID：0000-0002-8278-929X）

摘要：肝纤维化既是慢性肝损伤后肝脏自我修复的病理过程，也是慢性肝病进展至肝硬化的关键环节。细胞焦亡作为一种促炎性程序性细胞死亡方式，已被证明在多种疾病中发挥重要作用，也被视为肝纤维化治疗的一个潜在靶点。本文系统阐述了肝实质细胞、肝星状细胞及肝巨噬细胞焦亡与肝纤维化的关联，并针对细胞焦亡介导的抗纤维化治疗策略进行了探讨。

关键词：细胞焦亡；肝纤维化；炎症小体

基金项目：国家自然科学基金（82060385）

Role of pyroptosis in hepatic fibrosis and related research advances

JIN Yongfan, ZHAO Chunmei, TAI Wenlin

Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: TAI Wenlin, taiwenlin2685@163.com (ORCID: 0000-0002-8278-929X)

Abstract: Hepatic fibrosis is not only a pathological process of hepatic self-repair after chronic liver injury, but also a critical stage in the progression of chronic liver disease to liver cirrhosis. Studies have shown that as a pro-inflammatory form of programmed cell death, pyroptosis plays an important role in various diseases and is also considered a potential therapeutic target for hepatic fibrosis. This article systematically reviews the association of pyroptosis in hepatocytes, hepatic stellate cells, and hepatic macrophages with hepatic fibrosis and discusses pyroptosis-mediated therapeutic strategies targeting hepatic fibrosis.

Key words: Pyroptosis; Hepatic Fibrosis; Inflammasome

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82060385)

肝纤维化是多种慢性肝病进展过程中，肝脏对长期损害产生的一种病理性修复反应。在持续性肝损伤与慢性炎症作用下，会引发胶原蛋白和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的过度积聚，这些物质取代了受损的肝组织，最终导致肝脏正常结构与功能的破坏。肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）是位于窦周隙的间充质细胞群[1]，在持续性损伤刺激下可被激活并分化为肌成纤维细胞，进而分泌Ⅰ型、Ⅲ型胶原蛋白和ECM等纤维化成分，该过程是肝纤维化进展中的核心推动因素。而在生理状态下，促纤维化与抗纤维化机制相互制衡，损伤修复后肌成纤维细胞可发生失活或凋亡，从而使得瘢痕得以消退。然而，在慢性肝病进程中，HSC持续活化，促使促纤维化机制占据主导作用，引起ECM过度沉积，从而推动肝纤维化形成[2]。若不加干预，肝纤维化可进一步发展为肝硬化，而后者约占肝疾病相关死亡的50%[3]。细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡方式，以细胞膜穿孔、肿胀破裂及促炎因子释放为特征[4]，已被证实其深度参与肝纤维化的发生与发展。尽管细胞焦亡在肝纤维化中的作用日益受到关注，但现有综述多聚焦于肝实质细胞、HSC和肝巨噬细胞的焦亡及其与肝纤维化的关联，尚未系统阐明肝窦内皮细胞（liver sinusoidal endothelial cell，LSEC）、树突状细胞（dendritic cell，DC）等

关键细胞焦亡作用，以及除NOD样受体蛋白3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体之外的其他炎症小体介导的焦亡通路在肝纤维化中的具体机制。本文系统梳理细胞焦亡在肝细胞中的作用机制及其相互关系的最新进展。通过提供整合性见解，期望全面揭示焦亡驱动肝纤维化的机制，为开发靶向细胞焦亡的治疗策略提供新思路。

1 细胞焦亡

目前认为，细胞焦亡的发生主要有2种分子通路介导，一种是炎症小体激活Caspase-1经典途径，另一种是脂多糖直接激活Caspase-4/5/11的非经典途径。而炎症性半胱天冬酶（Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11）和消皮素（gasdermin，GSDM）蛋白家族成员，是细胞焦亡执行其效应功能所必需的核心分子[5-6]。

炎症小体是细胞应答微生物感染产生的微生物相关分子模式和/或受损或死亡细胞释放的内源性危险信号损伤相关分子模式，在细胞质中组装的一种大型多蛋白复合物。经典炎症小体主要由感受器蛋白、衔接蛋白和效应蛋白构成：感受器蛋白主要由NLR蛋白家族和含有HIN结构域的蛋白家族如热蛋白-HIN结构域蛋白组成[7]；衔接蛋白是凋亡相关斑点样蛋白，可介导感受器蛋白和效应蛋白间的相互作用[8]；效应蛋白通常是指Pro-Caspase 1。此外，非经典炎症小体在多种疾病进程中可能发挥着重要作用，其机制涉及人源Caspase-4、Caspase-5及鼠源Caspase-11的参与，这些炎症性半胱天冬酶兼具感受器蛋白与效应蛋白的双重作用[9-11]。炎症小体作为炎症性半胱天冬酶活化平台，通过激活该类蛋白酶进而引发焦亡，最终导致溶解性细胞死亡并伴随炎症介质的释放。

细胞焦亡过程中，活化的炎症性半胱天冬酶可特异性裂解GSDM蛋白，后者作为成孔效应因子在细胞膜上形成孔道，是执行细胞焦亡的关键因子[12]。人类GSDM家族包含6个成员，即GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME和GSDMF，而在小鼠中缺失GSDMB，其GSDMA与GSDMC则存在多种亚型。除GSDMF外，大多数GSDM蛋白均由以下3个结构域构成：GSDM-N（N末端结构域）、连接区及GSDM-C（C末端结构域）。在应答激活信号时，GSDM蛋白可被不同的炎症性半胱天冬酶在中央连接区进行切割。通常GSDM-C对GSDM-N发挥抑制作用，故其过表达可抑制细胞死亡；而一旦GSDM-N摆脱抑制，即可与膜脂结合并大量成孔，导致细胞毒性及死亡[13]。此外，活化的炎症性半胱天冬酶还可水解白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-18等炎症因子前体，使其转变为成熟且有生物活性的形式。经GSDM蛋白切割后形成膜孔，炎症因子得以通过膜孔释放至胞外，进而参与免疫应答并触发炎症级联反应[14]。

2 细胞焦亡在肝纤维化中的作用

越来越多的研究表明，细胞焦亡在多种肝疾病发病机制中具有重要作用[15-18]。在各类炎症小体中，以NLRP3炎症小体的研究最为广泛，调控NLRP3活性被认为是治疗肝疾病的潜在策略[19]。研究表明，在NASH小鼠模型中，NLRP3表达上调伴随肝脏炎症与纤维化程度加重，而使用NLRP3抑制剂MCC950不仅可有效抑制NLRP3活性，还能显著缓解肝脏炎症和纤维化进程[20]。除NLRP3炎症小体外，研究显示，干扰素激活基因2蛋白（absent in melanoma 2，AIM2）、NLRP6等其他炎症小体亦参与肝纤维化进程[21-22]。GSDM蛋白作为细胞焦亡发生过程中的关键蛋白之一，Zhu等[23]在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎小鼠模型中观察到，GSDME基因敲除可减轻肝脏病理损伤。以下对细胞焦亡参与肝纤维化的主要作用机制及研究进展进行总结。

2.1 细胞焦亡与HSC

HSC状态与功能的改变是肝纤维化过程的中心环节，已有许多研究证实细胞焦亡与之密切相关。

NLRP3炎症小体在HSC活化过程中具有重要作用[24]。研究表明，在特异性诱导HSC内NLRP3炎症小体过度活化的小鼠模型中，其肝纤维化程度加重，并可促进HSC表型向肌成纤维细胞转化[25]。Li等[26]发现醛固酮可通过上调NLRP3炎症小体的表达促进原代小鼠HSC活化，而在NLRP3基因敲除的小鼠中，醛固酮诱导的肝纤维化程度显著减轻，说明NLRP3炎症小体表达能够推动HSC活化进而促进肝纤维化进展。在甘氨鹅脱氧胆酸处理的LX2细胞中，NLRP3炎症小体及相关纤维化标志蛋白（如Ⅰ型胶原蛋白）表达水平上升，并增强LX2细胞增殖与迁移能力，进而诱导肝纤维化的发生；动物实验也证实，甘氨鹅脱氧胆酸算可增加小鼠肝内胶原纤维沉积和NLRP3相关蛋白、Ⅰ型胶原蛋白及平滑肌肌动蛋白α（smooth muscle actin α，α-SMA）表达，而NLRP3基因敲除则可逆转上述改变。此外，该研究还指出法尼醇X受体对NLRP3炎症小体活性具有抑制作用，提示激活法尼醇X受体或抑制NLRP3可减轻胆汁酸诱发的肝纤维化程度[27]。

细胞焦亡所释放的炎症因子对HSC活化具有重要的调控作用。NLRP3炎症小体活化后产生的IL-1β可直接或间接激活HSC，并上调纤维化标志物表达水平[28]；而IL-18亦被证实通过促进HSC活化推动肝纤维化进展。肝硬化患者血清中的IL-18及其结合蛋白IL-18 BP水平显著升高，在四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠模型中，活化的HSC高表达IL-18及其受体IL-18R1。动物实验进一步表明，IL-18可促进小鼠HSC活化，诱导α-SMA及相关纤维化基因表达上调，而使用IL-18拮抗剂则能显著抑制上述效应，提示抑制IL-18可能成为治疗肝纤维化的一种潜在策略[29]。Xie等[30]研究表明，血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，AngⅡ）可通过经典与非经典途径诱导人HSC-LX2细胞发生焦亡，从而促进肝纤维化。其具体机制为：AngⅡ通过促进活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成，激活NLRP3炎症小体/Caspase-1/GSDMD经典通路，并同时通过Caspase-4/5直接裂解GSDMD启动非经典焦亡途径。两条通路均产生IL-1β和IL-18，进而作用于未发生焦亡的LX2细胞，促进其活化并上调α-SMA等纤维化相关因子，推动肝纤维化进程。此外，使用ROS抑制剂N-乙酰半胱氨酸或GSDMD抑制剂necrosulfonamide处理AngⅡ刺激的LX2细胞，均可降低IL-1β、IL-18和α-SMA水平，为靶向HSC的抗纤维化治疗提供了新思路。

上述研究表明，在肝纤维化进程中，HSC的焦亡主要通过损伤因子激活的NLRP3炎症小体介导的两种通路调控：经典途径为NLRP3炎症小体激活Caspase-1，裂解GSDMD形成膜孔并释放IL-1β/IL-18；非经典途径则由Caspase-4/5直接裂解GSDMD诱导焦亡。释放的IL-1β与IL-18通过旁分泌作用激活周围HSC，上调α-SMA等纤维化标志物表达，从而促进胶原沉积与纤维化进展。

2.2 *细胞焦亡与肝实质细胞* 肝实质细胞损伤是肝疾病进展的关键初始事件，其死亡后释放的损伤相关分子模式可向周围细胞传递危险信号，在肝脏炎症与纤维化发展中具有重要作用[2]。肝实质细胞发生焦亡对肝纤维化进程具有重要影响。

已有研究通过构建全身性和髓系细胞特异性NLRP3敲入小鼠模型，探究肝实质细胞焦亡机制，结果显示，全身性NLRP3敲入小鼠出现更显著的肝实质细胞焦亡及肝纤维化程度[31]。肝实质细胞中NLRP3过度激活可诱导其发生焦亡，并将NLRP3炎症小体释放至胞外，进而被HSC内吞并促进活化，最终推动肝纤维化进展[32]。研究还发现，在四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠模型肝组织中生长阻滞特异性转录因子5（growth-arrest specific transcript 5，GAS5）表达显著下调，而过表达GAS5可下调α-SMA表达并抑制Ⅰ型胶原蛋白mRNA表达。为进一步阐明GAS5的作用机制，分离培养肝实质细胞与HSC，结果证实，GAS5可通过抑制肝实质细胞焦亡，从而抑制HSC活化，延缓肝纤维化进程[33]。Xiao等[34]研究发现，干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene，STING）可通过招募WD重复结构域5与DOT1样组蛋白H3K79甲基转移酶促进组蛋白甲基化，增强干扰素调节因子3与NLRP3启动子区域结合，从而上调NLRP3表达。

由此可见，NLRP3炎症小体介导的焦亡是肝实质细胞损伤及继发HSC活化、进而推动肝纤维化的重要机制。现有研究提示，靶向抑制STING-NLRP3-GSDMD焦亡轴或上调GAS5表达，可能成为治疗肝纤维化的潜在靶点。

2.3 *细胞焦亡与肝巨噬细胞* 肝巨噬细胞属于肝脏非实质细胞群，主要包括自我更新的组织驻留型肝巨噬细胞以及由腹腔和骨髓募集的巨噬细胞[35]。该类细胞在维持系统稳态、应答感染、启动肝损伤炎症反应、推动肝纤维化进展、促进伤口愈合及肝纤维化逆转等过程中发挥着重要作用[36-37]。

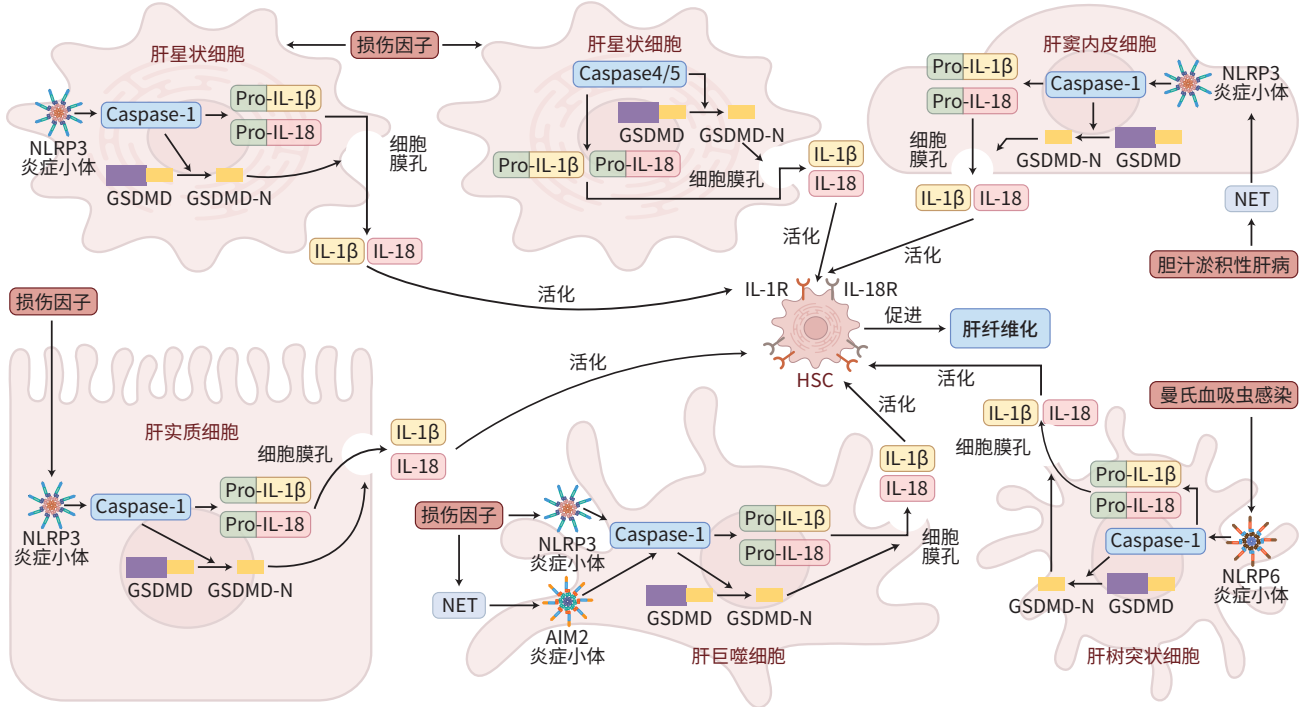
在肝纤维化过程中，细胞焦亡与肝巨噬细胞功能密切相关。Shu等[38]研究表明，METTL3/MALAT1/PTBP1/USP8/TAK1信号通路在肝纤维化过程中被激活，可促进肝巨噬细胞发生焦亡并极化为M1表型，从而加剧肝纤维化进展。Wan等[39]发现熊果酸对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化具有保护作用，其机制是通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（nicotinamide adenine dinucle-otide phosphate oxidase，NOX）2介导的NLRP3炎症小体活化，减少炎症介质的释放，抑制肝巨噬细胞焦亡，进而减缓肝纤维化进程。Liu等[40]报道S100钙结合蛋白A8（S100 calcium-binding protein，S100A8）通过激活TLR4/NF-κB信号通路并诱导ROS生成，促进NLRP3依赖性肝巨噬细胞焦亡，从而推动肝纤维化进程。此外，该研究还提示，与细胞焦亡相关的血清GSDMD水平对肝纤维化诊断与分期具有潜在价值，提示该指标可能成为评估肝纤维化的生物标志物。另有研究指出，肝巨噬细胞与中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracelluar traps，NET）-AIM2炎症小体驱动肝纤维化进展这一过程相关，研究认为NET可被肝巨噬细胞吞噬，其双链DNA成分激活AIM2炎症小体，诱导肝巨噬细胞焦亡并释放IL-1β、IL-18等炎症因子，进而促进HSC活化，诱导肝纤维化发生[21]。

综上所述，在肝纤维化进程中，肝巨噬细胞焦亡的核心调控机制涉及多条信号通路：S100A8/TLR4/NF-κB-ROS-NLRP3通路、METTL3/MALAT1/PTBP1/USP8/TAK1通路、NET-AIM2通路以及NOX2/NLRP3通路均可促进肝巨噬细胞发生焦亡，并通过释放IL-1β/IL-18持续活化HSC，进而驱动胶原沉积与纤维化进程的恶性循环。针对以上通路进行干预（例如熊果酸通过抑制NOX2/NLRP3通路发挥作用），可能成为调控肝巨噬细胞焦亡、缓解肝纤维化的潜在治疗策略。

2.4　*细胞焦亡与肝脏其他细胞*　众多研究表明，肝脏DC参与肝纤维化的发生发展[41-43]。在曼氏血吸虫感染小鼠模型中，虫卵及其可溶性虫卵抗原可刺激肝脏DC，使其通过激活NLRP6炎症小体引发细胞焦亡，焦亡所产生的炎症因子进一步活化HSC并推动肝纤维化进程；且NLRP6基因敲除小鼠感染曼氏血吸虫后，其肝脏肉芽肿面积和胶原沉积显著减少，纤维化相关标志物水平也明显下降[22]。LSEC的焦亡亦能加剧肝纤维化程度。Yu等[44]研究发现，在胆汁淤积性肝病中，NET与LSEC相互作用，可激活LSEC中NLRP3相关的焦亡途径；在胆管结扎小鼠模型中，NET能够激活NLRP3炎性小体，不仅诱发LSEC焦亡，还加剧肝内凝血、炎症和纤维化反应。以上结果提示，其他肝细胞（如DC、LSEC）的焦亡同样参与肝纤维化的发生与发展，其具体机制仍具有广阔的探索潜力。

3　小结

肝脏中的肝实质细胞、HSC、肝巨噬细胞以及其他类型肝细胞发生的细胞焦亡均被证实可促进肝纤维化的发生发展（图1）。作为肝纤维化进程中的核心效应细胞，HSC不仅自身焦亡可直接加剧纤维化，肝实质细胞与肝巨噬细胞等其他肝细胞焦亡后所产生的标志物（如NLRP3炎症小体、IL-1β、IL-18）亦可作为关键信号分子驱动HSC活化，进而推动纤维化进程。目前研究多聚焦于NLRP3介导的经典焦亡途径，其抑制剂MCC950已显示出抗纤维化潜力；此外，针对AIM2、NLRP6其他炎症小体在肝纤维化中作用的研究也表明，靶向抑制这些炎症小体可能成为干预肝纤维化的新策略。然而，将调控细胞焦亡的策略转化为肝纤维化临床治疗方案，仍面临以下亟需解决的关键科学问题：一方面，细胞焦亡在固有免疫防御中具有重要的防御作用，广泛抑制炎症小体可能削弱机体免疫监视功能，因此，需精准靶向慢性肝病中特定肝细胞的异常炎症小体活化，以期在抑制致病



注：NLRP3，NOD样受体蛋白3；GSDMD，消皮素D；GSDMD-N，消皮素D的N端结构；NET，中性粒细胞胞外陷阱；AIM2，干扰素激活基因2蛋白；IL-1β，白细胞介素1β；IL-18，白细胞介素18；Pro-IL-1β，白细胞介素1β前体；Pro-IL-18，白细胞介素18前体。

图1　不同肝细胞焦亡促进肝纤维化的机制图

Figure 1　Mechanism diagram of pyroptosis in different liver cells promoting hepatic fibrosis

性焦亡的同时,最大程度维持全身免疫稳态;另一方面,细胞焦亡所释放的IL-1β、IL-18等炎症因子是直接激活HSC、驱动纤维化的核心效应分子,开发特异性拮抗HSC表面相应受体(如IL-1R、IL-18R)或干扰其信号转导的药物,可抑制炎症因子过度活化HSC,完善靶向治疗的关键环节。综上,深入探索肝纤维化发生发展中细胞焦亡的特异性机制,并发展安全、精准的干预策略,是未来焦亡靶向治疗取得突破的关键所在,但其临床转化仍然任重道远。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 金泳帆负责设计论文框架,起草论文;赵春梅负责论文修改;邰文琳负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] MARRONE G, SHAH VH, GRACIA-SANCHO J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration[J]. J Hepatol, 2016, 65(3): 608-617. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.018.

[2] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT TF. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875. DOI: 10.3390/cells9040875.

[3] ASRANI SK, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.

[4] RAO ZP, ZHU YT, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4310-4329. DOI: 10.7150/thno.71086.

[5] ROSS C, CHAN AH, von PEIN JB, et al. Inflammatory caspases: Toward a unified model for caspase activation by inflammasomes[J]. Annu Rev Immunol, 2022, 40: 249-269. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101220-030653.

[6] SHI JJ, GAO WQ, SHAO F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.10.004.

[7] EVAVOLD CL, KAGAN JC. How inflammasomes inform adaptive immunity[J]. J Mol Biol, 2018, 430(2): 217-237. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.09.019.

[8] BIBO-VERDUGO B, SALVESEN GS. Caspase mechanisms in the regulation of inflammation[J]. Mol Aspects Med, 2022, 88: 101085. DOI: 10.1016/j.mam.2022.101085.

[9] de CARVALHO RIBEIRO M, SZABO G. Role of the inflammasome in liver disease[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 345-365. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-032521-102529.

[10] WU JR, CAI JJ, TANG YT, et al. The noncanonical inflammasome-induced pyroptosis and septic shock[J]. Semin Immunol, 2023, 70: 101844. DOI: 10.1016/j.smim.2023.101844.

[11] WAN Y, LI JY, PU JL, et al. Role of caspase-11 non-canonical inflammasomes in retinal ischemia/reperfusion injury[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 159. DOI: 10.1186/s10020-024-00938-0.

[12] KONG Q, ZHANG ZB. Cancer-associated pyroptosis: A new license to kill tumor[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1082165. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1082165.

[13] ZOU J, ZHENG YX, HUANG Y, et al. The versatile gasdermin family: Their function and roles in diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 751533. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751533.

[14] RATHINAM VAK, FITZGERALD KA. Inflammasome complexes: Emerging mechanisms and effector functions[J]. Cell, 2016, 165(4): 792-800. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.046.

[15] WANG JX, SUN ZW, XIE JR, et al. Inflammasome and pyroptosis in autoimmune liver diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1150879. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1150879.

[16] ZHAO HJ, LIU HY, YANG YH, et al. The role of autophagy and pyroptosis in liver disorders[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6208. DOI: 10.3390/ijms23116208.

[17] DAN X, OUYANG S. The role and mechanisms of macrophage polarization and hepatocyte pyroptosis in acute liver failure[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1279264. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1279264.

[18] ZHU LJ, TONG HJ, REN C, et al. Inflammation unleashed: The role of pyroptosis in chronic liver diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 141: 113006. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113006.

[19] RAMOS-TOVAR E, MURIEL P. NLRP3 inflammasome in hepatic diseases: A pharmacological target[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 217: 115861. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115861.

[20] MRIDHA AR, WREE A, ROBERTSON AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice[J]. J Hepatol, 2017, 66(5): 1037-1046. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022.

[21] ZHANG Y, WU R, ZHAN X, et al. Neutrophil extracellular traps facilitate liver inflammation/fibrosis progression by entering macrophages and triggering AIM2 inflammasome-dependent pyroptosis[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 556. DOI: 10.1186/s12964-024-01944-9.

[22] SANCHES RCO, SOUZA C, MARINHO FV, et al. NLRP6 plays an important role in early hepatic immunopathology caused by *Schistosoma mansoni* infection[J]. Front Immunol, 2020, 11: 795. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00795.

[23] ZHU JH, OUYANG SX, ZHANG GY, et al. GSDME promotes MASLD by regulating pyroptosis, Drp1 citrullination-dependent mitochondrial dynamic, and energy balance in intestine and liver[J]. Cell Death Differ, 2024, 31(11): 1467-1486. DOI: 10.1038/s41418-024-01343-0.

[24] CHARAN HV, DWIVEDI DK, KHAN S, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome-mediated hepatic stellate cell activation: Therapeutic potential for liver fibrosis[J]. Genes Dis, 2023, 10(2): 480-494. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.12.006.

[25] INZAUGARAT ME, JOHNSON CD, HOLTMANN TM, et al. NLR family pyrin domain-containing 3 inflammasome activation in hepatic stellate cells induces liver fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2019, 69(2): 845-859. DOI: 10.1002/hep.30252.

[26] LI Y, ZHANG YJ, CHEN TT, et al. Role of aldosterone in the activation of primary mice hepatic stellate cell and liver fibrosis via NLRP3 inflammasome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(6): 1069-1077. DOI: 10.1111/jgh.14961.

[27] FENG S, XIE XM, LI JC, et al. Bile acids induce liver fibrosis through the NLRP3 inflammasome pathway and the mechanism of FXR inhibition of NLRP3 activation[J]. Hepatol Int, 2024, 18(3): 1040-1052. DOI: 10.1007/s12072-023-10610-0.

[28] TANG N, ZHANG YP, YING W, et al. Interleukin-1β upregulates matrix metalloproteinase-13 gene expression via c-Jun N-terminal kinase and p38 MAPK pathways in rat hepatic stellate cells[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(6): 1861-1865. DOI: 10.3892/mmr.2013.1719.

[29] KNORR J, KAUFMANN B, INZAUGARAT ME, et al. Interleukin-18 signaling promotes activation of hepatic stellate cells in mouse liver fibrosis[J]. Hepatology, 2023, 77(6): 1968-1982. DOI: 10.1002/hep.32776.

[30] XIE ZY, XU YX, YAO L. Angiotensin II can trigger HSC-LX2 pyroptosis through both classical and non-classical pathways[J]. Life Sci, 2022, 307: 120878. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120878.

[31] WREE A, EGUCHI A, MCGEOUGH MD, et al. NLRP3 inflammasome

activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 898-910. DOI: 10.1002/hep.26592.
[32] GAUL S, LESZCZYNSKA A, ALEGRE F, et al. Hepatocyte pyroptosis and release of inflammasome particles induce stellate cell activation and liver fibrosis[J]. J Hepatol, 2021, 74(1): 156-167. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.041.
[33] LANG ZC, ZHANG RR, LI XM, et al. GAS5-inhibited hepatocyte pyroptosis contributes to hepatic stellate cell inactivation via microRNA-684 and AHR[J]. iScience, 2023, 26(8): 107326. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107326.
[34] XIAO Y, ZHAO C, TAI Y, et al. STING mediates hepatocyte pyroptosis in liver fibrosis by Epigenetically activating the NLRP3 inflammasome[J]. Redox Biol, 2023, 62: 102691. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102691.
[35] DOU L, SHI XM, HE XS, et al. Macrophage phenotype and function in liver disorder[J]. Front Immunol, 2019, 10: 3112. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03112.
[36] TACKE F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases[J]. J Hepatol, 2017, 66(6): 1300-1312. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.026.
[37] CHENG D, CHAI J, WANG HW, et al. Hepatic macrophages: Key players in the development and progression of liver fibrosis[J]. Liver Int, 2021, 41(10): 2279-2294. DOI: 10.1111/liv.14940.
[38] SHU B, ZHOU YX, LI H, et al. The METTL3/MALAT1/PTBP1/USP8/TAK1 axis promotes pyroptosis and M1 polarization of macrophages and contributes to liver fibrosis[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 368. DOI: 10.1038/s41420-021-00756-x.
[39] WAN YP, ZHANG W, HUANG CK, et al. Ursolic acid alleviates Kupffer cells pyroptosis in liver fibrosis by the NOX2/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt A): 109321. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109321.
[40] LIU Y, KONG XH, YOU Y, et al. S100A8-mediated NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in macrophages facilitates liver fibrosis progression[J]. Cells, 2022, 11(22): 3579. DOI: 10.3390/cells-11223-579.
[41] WANG BY, YANG LX, YUAN XX, et al. Roles and therapeutic targeting of dendritic cells in liver fibrosis[J]. J Drug Target, 2024, 32(6): 647-654. DOI: 10.1080/1061186X.2024.2347365.
[42] XIANG M, LIU TT, TIAN C, et al. Kinsenoside attenuates liver fibroinflammation by suppressing dendritic cells via the PI3K-AKT-FoxO1 pathway[J]. Pharmacol Res, 2022, 177: 106092. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106092.
[43] MÉNDEZ-SÁNCHEZ N, CÓRDOVA-GALLARDO J, BARRANCO-FRAGOSO B, et al. Hepatic dendritic cells in the development and progression of metabolic steatohepatitis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 641240. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641240.
[44] YU MX, ZHENG CW, LI XW, et al. Neutrophil extracellular traps-induced pyroptosis of liver sinusoidal endothelial cells exacerbates intrahepatic coagulation in cholestatic mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(3): 167700. DOI: 10.1016/j.bbadis.2025.167700.

收稿日期：2025-04-23；**录用日期：**2025-06-09
本文编辑：王亚南

引证本文：JIN YF, ZHAO CM, TAI WL. Role of pyroptosis in hepatic fibrosis and related research advances[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 197-202.
金泳帆, 赵春梅, 邰文琳. 细胞焦亡在肝纤维化中的作用及研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 197-202.

·消息·

《临床肝胆病杂志》入选“首届期刊深度融合发展创新案例·入库案例”

2025年12月20日，2025年中国期刊协会年会于上海市召开，会上发布了2025年度暨首届全国期刊深度融合发展创新案例评选结果，《临床肝胆病杂志》报送的“《临床肝胆病杂志》以‘瞪羚精神’引领医学期刊融合创新的范式探索”入选“传播融合创新类”入库案例。

2025年度期刊深度融合发展创新案例评选活动由中国期刊协会具体组织开展，共有240个案例参与申报，经过专家组初评、复评，遴选出60个入围案例，经过评审组全体专家线下终评后，最终确定了30个入库案例。入围、入库案例覆盖了中央与地方、大众期刊与垂直领域期刊，涵盖时政、科普、学术、行业等多个细分领域，集中展现了近年来我国期刊在融合创新发展的技术应用、模式创新、价值重构等方面的探索成果。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2026年1月25日