

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.24.012
文章编号: 1005-8982 (2021) 24-0069-06

消化系统疾病专题·综述

细胞焦亡在肝纤维化发生、发展中的作用研究进展*

万义鹏, 张望, 朱莹

(南昌大学第一附属医院 消化内科, 江西 南昌 330006)

摘要: 细胞焦亡是一种新型的促炎程序性细胞死亡, 不同于其他程序性死亡, 包括经典途径和非经典途径, 依赖于Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11介导。目前研究最为深入的是NLRP3炎症小体介导的依赖于Caspase-1的经典细胞焦亡途径, 在机体免疫功能方面起到重要作用。研究表明细胞发生焦亡后可释放大量的促炎症细胞因子, 这个细胞因子将进一步促进炎症的发展。近年来研究表明细胞焦亡在肝脏疾病的发生、发展中起重要作用。该文主要对细胞焦亡的分子机制及肝细胞、肝星状细胞和肝脏巨噬细胞与肝纤维化的关系进行综述。

关键词: 肝纤维化; 细胞焦亡; 肝细胞; 肝星状细胞

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

Research advance in the role of pyroptosis in the development and progression of liver fibrosis*

Yi-peng Wan, Wang Zhang, Xuan Zhu

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University,
Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Pyroptosis is a new type of pro-inflammatory programmed cell death. Two different major categories of pathways, namely the Caspase-1-dependent classical pathway and the Caspase-4/5/11-dependent non-classical pathway, are involved in pyroptosis. Caspase-1-independent classical pathway mediated via NLRP3 inflammasome has been intensively studied and found to play an important role in immune function. Studies have shown that various pro-inflammatory cytokines can be released after pyroptosis, which will further aggravate the inflammation. In addition, pyroptosis is also critical for the development and progression of hepatic diseases. In this paper, we reviewed the molecular mechanism of pyroptosis and the relationship between the pyroptosis of hepatocytes, hepatic stellate cells, and hepatic macrophages, and liver fibrosis.

Keywords: liver fibrosis; pyroptosis; hepatocytes; hepatic stellate cells

肝纤维化是各种慢性肝脏疾病的最后共同通路, 其由各种病因导致肝星状细胞活化, 胶原纤维产生过多、分解减少, 最后引起胶原纤维过度沉积于细胞外间质而形成, 如病因未得到控制,

则可进一步发展为肝硬化、肝癌, 最终肝功能衰竭导致死亡^[1-2]。细胞死亡是非常普遍的生命现象, 在生长发育和疾病的发生、发展中都扮演着重要作用^[3]。在肝脏疾病中可观察到肝细胞、巨噬细

收稿日期: 2021-07-22

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:81960120)

[通信作者] 朱莹, E-mail: jyyfyzx@163.com; Tel: 13970090801

胞、肝星状细胞死亡,以及不同细胞死亡形式,包括坏死、自噬、凋亡、铁死亡、焦亡^[4-5]。细胞焦亡是近年来发现的一种新型促炎程序性细胞死亡。本文主要综述肝脏内各种细胞焦亡在肝纤维化发生、发展中的作用。

1 细胞焦亡的途径

在1992年,细胞焦亡的形态特征和功能在革兰阴性杆菌感染的巨噬细胞中被观察到,但当时被误认为是细胞凋亡^[6]。直到2000年,BRENNAN等^[7]才首次提出细胞焦亡的概念。细胞焦亡是一种新型促炎程序性细胞死亡的方式,其依赖于半胱天冬酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)活化,随后介导 Gasdermin D(GSDMD)水解成有生物活性的 GSDMD-N,嵌入细胞质膜并形成直径10~15 nm膜穿孔,导致细胞通透性增加、离子代偿失调、细胞间质的水流入细胞内导致细胞肿胀、乳酸脱氢酶和促炎细胞因子的大量释放,如IL-1 β 、IL-18^[8-9]。

细胞焦亡是由Caspase活化介导的程序性细胞死亡的结果,其由经典焦亡途径和非经典焦亡途径。经典途径是指依赖于Caspase-1活化介导的细胞焦亡,而Caspase-1的活化依赖于不同的炎症小体活化后将 pro-Caspase-1 剪切为成熟的 Caspase-1。目前研究证实与细胞焦亡相关的炎症小体包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2 炎症小体^[10],而研究最为广泛的是 NLRP3 炎症小体活化介导的经典细胞焦亡。NLRP3 由包括 C 端富含亮氨酸的重复序列、中心核苷酸结合寡聚化域、N 端半胱天冬酶激活和募集域或 Pyrin 域组成^[11]。中心核苷酸结合寡聚化域结构域具有激活后 NLRP3 寡聚化所需的 ATP 酶活性,NLRP3 的 Pyrin 结构域与 ASC 的 Pyrin 结构域相互作用以启动炎症体组装,配体识别和自身免疫需要富含亮氨酸的重复序列^[11]。在受到病原相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)刺激后招募凋亡相关斑点蛋白,并与 NLRP3 形成偶联体,将 pro-Caspase-1 剪切为成熟 Caspase-1,活化的 Caspase-1,进一步将 GSDMD 剪切为 GSDMD-N 和 GSDMD-C,最后由 GSDMD-N 形成细胞膜穿孔,同时释放大量的促炎因子,形成炎症级联反应,加重炎症、促进疾病的进展^[8, 12]。除了

GSDMD, GSDMs 还包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDME 和 PJVK 等^[13-14]。这些 GSDMs 有2个保守域,包括C端域和N端,这2个结构域结合在一起可以稳定 GSDMs 构象。然而,GSDM在剪切C端结构域后,其N端蛋白水解酶被释放,并与细胞膜的脂质成分结合形成寡聚体导致细胞膜穿孔诱导细胞焦亡^[3]。然而,有研究还发现除了 GSDMD, Gasdermin 家族蛋白其他成员并不是 Caspase 的底物,不参与细胞焦亡^[15]。

非经典途径是依赖于 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 介导的细胞焦亡^[3],值得注意的是非经典途径细胞焦亡有种属之间的差异,即 Caspase-4、Caspase-5 介导人源细胞焦亡,Caspase-11 介导鼠源细胞焦亡^[16]。与 Caspase-1 不同的是,Caspase-4、Caspase-5、Caspase-1 的 N 端半胱天冬酶激活和募集域结构域可以与细菌的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)和革兰阴性杆菌产生的外膜囊泡直接结合并剪切 Pro-Caspase-4、Pro-Caspase-5、Pro-Caspase-11,活化的 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 水解 GSDMD 成为 GSDMD-N,形成细胞膜穿孔,诱导焦亡的发生^[17-18]。有研究表明,活化 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 可以直接诱导细胞焦亡,同时也可以间接通过 GSDMD 介导的细胞膜孔形成 K⁺外流,或 Pannexin-1 裂解/ATP 释放/P2X7/K⁺释放介导的非经典 NLRP3 炎症小体信号通路诱导细胞焦亡^[19-20]。另外有研究表明 Caspase-11 可能通过 GSDMD 诱导的膜孔的 K⁺流出,显著激活 NLRP3 依赖性 Caspase-1 炎症小体,进一步激化经典途径细胞焦亡^[21]。因此,不难发现 GSDMD 在经典细胞焦亡途径与非经典细胞焦亡途径中均发挥执行蛋白的功能,具有重要作用。另外,细胞焦亡的非经典途径与经典途径存在交互作用。

2 细胞焦亡对肝纤维化的影响

众所周知,肝星状细胞活化是肝纤维化发生、发展的中心事件,其活化后产生结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、金属蛋白酶组织抑制剂1(tissue inhibitors of metalloproteinases 1, TIMP1)和胶原蛋白沉积,促进疾病的发生、发展。研究表明肝星状细胞可发生细胞焦亡,并被

活化后高表达纤维化相关基因^[22]。其机制可能是细胞焦亡后释放的 IL-1 β 通过 IL-1R1、JNK 和 AP-1 信号通路促进静止型肝星状细胞向活化型肝星状细胞改变,促进肝纤维化发展^[23-24]。

细胞焦亡的发生依赖于炎症小体、Caspase 和 GSDMD 的介导。WREE 等^[24]研究表明 NLRP3 诱导细胞焦亡会增加 CTGF、TIMP1 的表达和胶原蛋白的沉积。另外,在突变的 NLRP3 敲入过表达的小鼠模型中,NLRP3 介导细胞焦亡导致更加严重的肝脏炎症和纤维化^[24]。相反,NLRP3 缺乏可以缓解硫代乙酰胺、四氯化碳和蛋氨酸-胆碱缺乏饮食(Methionine-choline deficiency, MCD)诱导的肝纤维化^[25-26]。有研究表明,Caspase-1 抑制剂可阻断肝细胞焦亡并抑制肝星状细胞活化,最终缓解肝纤维化^[27]。嗜酸性粒细胞也可发生细胞焦亡,并介导肝星状细胞活化,促进肝纤维化的发生、发展;而 Caspase-1 抑制剂可缓解嗜酸性粒细胞焦亡和肝纤维化^[28]。GSDMD 在细胞焦亡、肝脏炎症及肝纤维化中起重要的作用,尤其在细胞焦亡过程中起着不可或缺的作用^[8, 29]。在 MCD 饮食的肝纤维化模型小鼠中,GSDMD 敲除的小鼠平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、转化生长因子 β 的基因表达及羟脯氨酸含量显著低于野生型小鼠,表明 GSDMD 在 MCD 诱导的肝纤维化发展中起到重要作用^[29]。

3 各种肝脏内细胞焦亡与肝纤维化的关系

肝脏是对各种病原微生物及其产物产生防御的第一道防线。肝脏巨噬细胞、肝细胞、肝星状细胞的炎症小体高表达,并且在受到 PAMPs 和 DAMPs 刺激后可激活,发生炎症反应、抵抗相关损害因素,同时也可介导细胞焦亡^[30]。

3.1 肝细胞焦亡与肝纤维化

许多研究已观察到在肝纤维化中肝细胞可发生细胞焦亡。WREE 等^[24]复制全身和髓样细胞特异性 NLRP3 敲入过表达的 2 种小鼠模型,以阐明在不同细胞中激活 NLRP3 炎症小体对肝脏病理生理的差异。该研究发现与全身敲入 NLRP3 小鼠相比,髓样特异性 NLRP3 小鼠检测不到肝细胞焦亡,并且肝脏炎症、肝星状细胞活化和纤维化的严重程度也较低。该研究首次发现肝细胞焦亡在肝纤维

化中的重要作用^[24]。该研究团队最近复制了肝细胞特性敲入 NLRP3 过表达的小鼠模型,发现小鼠可自发性发生肝脏炎症及肝纤维化改变^[27]。这个结果直接证实了 NLRP3 介导经典途径的肝细胞焦亡在肝纤维化发生、发展中起到非常重要作用。同时在体外实验中发现,原代小鼠肝细胞及人肝细胞在 LPS 加尼日利亚菌素(NIG)处理后可发生细胞焦亡,并将 NLRP3 炎症小体的寡聚体释到细胞外,可在上清液中检测到。通过对 NLRP3 寡聚体进行荧光标记后与肝星状细胞共培养,结果表明肝星状细胞可以内吞炎症小体的寡聚体并激活静息状态的肝星状细胞,使 I 型胶原蛋白和 α -SMA 表达明显升高。这些结果表明肝细胞焦亡和炎症体成分的释放是传播肝损伤和肝纤维化发展的又一新分子机制^[27]。有研究发现 micro-RNA 也可参与调控肝细胞焦亡、肝纤维化。LI 等^[31]研究观察到亚硝酸盐可诱导肝细胞 Cleaved-Caspase-1、GSDMD 表达升高,IL-1 β 释放增加,而 miR-379-5p 水平下降;miR-379-5p 过表达可抑制硝酸盐诱导的 GSDMD 水平升高和 IL-1 β 释放,从而改善肝细胞焦亡、肝损伤。研究还发现亚硝酸盐诱导肝细胞焦亡后的上清液处理刺激肝星状细胞,结果肝星状细胞被活化,分泌 I 型胶原蛋白、 α -SMA 水平升高,而使用 IL-1 β 中和抗体后可抑制肝星状细胞活化^[31]。另外研究发现荧光素酶报告基因检测表明 GSDMD 是 miR-379-5p 的直接靶标。同时 miR-379-5p 在亚硝酸盐诱导肝损伤和肝纤维化的分子机制在动物体内实验得到验证。这些研究结果表明 miR-379-5p 可以直接调控 GSDMD,改善肝细胞焦亡,间接调控肝星状细胞状态,从而调节肝损伤及肝纤维的进展。另一个研究发现了一个新型的肝细胞焦亡信号通路在肝纤维化中的作用^[32]。该研究指出鞘磷脂合酶 1(Sphingomyelin synthase 1, SMS1)产生的甘油二酯(Diacylglycerol, DAG)激活 PKC δ 、NLRC4 炎症小体以诱导肝细胞焦亡,而抑制 Caspase-1、NLRC4 和 SMS1 缺乏可减轻高脂高胆固醇饮食诱导的肝细胞焦亡、肝脏炎症和肝纤维化。该模型中敲除 NLRC4 可以阻止肝细胞焦亡和肝脏炎症的发展。研究表明,SMS1 是通过 DAG/PKC δ /NLRC4 炎症小体信号通路介导经典途径的肝细胞焦亡,促进 NASH 和肝纤维化发生、发展^[32]。

3.2 肝星状细胞焦亡与肝纤维化

NLRP3 炎症小体在肝星状细胞内中等表达, 并可以介导焦亡发生^[22, 33-34]。KONG 等^[22]研究发现, 日本血吸虫的可溶性蛋抗原可诱导肝星状细胞中 Caspase-1 和反应活性氧族(reactive oxygen species, ROS)明显升高, 同时乳酸脱氢酶和碘化丙啶染色也明显升高。而使用 ROS 抑制剂可下调肝星状细胞 Caspase-1 活性和细胞焦亡。该研究表明可溶性蛋抗原可通过 ROS 介导 Caspase-1 活化导致肝星状细胞焦亡, 促进肝脏炎症进展及肝纤维化的形成^[22]。另一项研究报道在酸诱导的模型中酸感应离子通道 1a(Acid-sensing ion channel 1a, ASIC1a)介导肝星状细胞活化, α -SMA 和 I 型胶原蛋白表达水平显著升高, 但 NLRP3、凋亡相关斑点蛋白和 GSDMD 表达下调。相反, 抑制或沉默 ASIC1a 可以促进肝星状细胞焦亡和肝纤维化进展^[35]。DONG 等^[36]研究表明, 棕榈酸可以激活肝星状细胞上的 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号通路激活肝星状细胞, 促进肝纤维进展。JIANG 等^[37]研究发现 ATP 刺激人肝星状细胞后, P2x7R、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 明显升高, 并且 α -SMA 和 I 型胶原蛋白也升高; 使用 P2x7R 选择性抑制剂后上述现象被抑制。研究表明, ATP 可通过 P2x7R/NLRP3 炎症小体信号通路介导肝星状细胞活化。

3.3 肝脏巨噬细胞焦亡与肝纤维化

肝脏巨噬细胞是肝脏内表达 NLRP3 的主要来源, 其在介导巨噬细胞活化和焦亡中起到重要作用^[34]。肝脏巨噬细胞是肝脏抵抗病原微生物和发挥自身免疫功能的第一道防线, 在肝脏的炎症反应中发挥重要作用^[38]。研究表明肝脏巨噬细胞在 NASH 和肝纤维化等疾病中起到重要作用^[39-41]。然而, 肝脏巨噬细胞焦亡在肝纤维化发生、发展中作用的研究非常有限。在 2020 年, ZHANG 等^[42]研究了 lncRNA-Lfar1 在肝纤维化中对肝脏巨噬细胞焦亡的作用。该研究发现, 在四氯化碳和胆管结扎诱导的肝纤维化模型中沉默 lncRNA-Lfar1 可减轻 NLRP3 介导的肝脏巨噬细胞焦亡。体外实验同样表明 lncRNA-Lfar1 基因沉默可显著抑制 LPS/ATP 和 LPS/NIG 诱导的 NLRP3 炎症体介导 KCs 焦亡。表明肝脏巨噬细胞焦亡可以促进肝纤维化。这些结果表明, lncRNA-Lfar1 调控肝脏巨噬细胞焦亡在肝纤

维化发生、发展中起至关重要的作用, 并可能成为治疗肝纤维化的新靶标^[42]。考虑到肝脏巨噬细胞焦亡在肝纤维化发生、发展中的相关研究很少, 且相关分子机制尚未完全阐明, 因此将来需要进一步研究来证实其重要性。

4 总结

细胞焦亡是依赖于 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 介导的促炎性程序性细胞死亡, 释放大促炎因子, 促进肝脏炎症和肝脏疾病发展。目前研究最为广发的是 NLRP3 炎症小体活化介导的经典途径细胞焦亡。肝脏内的肝细胞、肝星状细胞和肝脏巨噬细胞均可发生细胞焦亡, 释放大量的促炎症细胞因子, 促进肝脏炎症和肝星状细胞活化, 进而促进肝纤维化的发生、发展。因此, 不可否认的是细胞焦亡可能成为治疗肝纤维化的新靶点。目前研究已报道 Caspase-1 和 GSDMD 的抑制剂可以缓解细胞焦亡。但是, 不可忽视的是抑制细胞焦亡的同时可能会下调自身免疫力, 从而增加感染的风险和不良反应。因此, 在未来需要进一步研究如何精准、适度地调控细胞焦亡, 以达到缓解肝脏炎症和纤维化, 又不过度下调自身免疫力而增加感染风险的目的。

参考文献:

- [1] CAMPANA L, IREDALE J P. Regression of liver fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37(1): 1-10.
- [2] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42.
- [3] AL MAMUN A, WU Y, JIA C, et al. Role of pyroptosis in liver diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106489.
- [4] KROEMER G, GALLUZZI L, VANDENABEELE P, et al. Classification of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2009[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(1): 3-11.
- [5] SHOJAIE L, IORGA A, DARA L. Cell death in liver diseases: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9682.
- [6] FINK S L, COOKSON B T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells[J]. *Infect Immun*, 2005, 73(4): 1907-1916.
- [7] BRENNAN M A, COOKSON B T. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis[J]. *Mol Microbiol*, 2000, 38(1): 31-40.

- [8] BROZ P, PELEGR N P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157.
- [9] GUO H, XIE M, ZHOU C, et al. The relevance of pyroptosis in the pathogenesis of liver diseases[J]. *Life Sci*, 2019, 223: 69-73.
- [10] OZAKI E, CAMPBELL M, DOYLE S L. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives[J]. *J Inflamm Res*, 2015, 8: 15-27.
- [11] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [12] AACHOUI Y, SAGULENKO V, MIAO E A, et al. Inflammasome-mediated pyroptotic and apoptotic cell death, and defense against infection[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(3): 319-326.
- [13] LI Y, GUO X M, HU C M, et al. Type I IFN operates pyroptosis and necroptosis during multidrug-resistant *a. baumannii* infection [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7): 1304-1318.
- [14] ZHANG D, QIAN J, ZHANG P, et al. Gasdermin D serves as a key executioner of pyroptosis in experimental cerebral ischemia and reperfusion model both in vivo and in vitro[J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97(6): 645-660.
- [15] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116.
- [16] JIN Y, LI H, XIE G, et al. Sevoflurane combined with ATP activates caspase-1 and triggers Caspase-1-dependent pyroptosis in murine J774 macrophages[J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 330-336.
- [17] JORGENSEN I, MIAO E A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 130-142.
- [18] VANAJA S K, RUSSO A J, BEHL B, et al. Bacterial outer membrane vesicles mediate cytosolic localization of LPS and Caspase-11 activation[J]. *Cell*, 2016, 165(5): 1106-1119.
- [19] GAO Y L, ZHAI J H, CHAI Y F. Recent advances in the molecular mechanisms underlying pyroptosis in sepsis[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 5823823.
- [20] KOVACS S B, MIAO E A. Gasdermins: effectors of pyroptosis[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9): 673-684.
- [21] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75.
- [22] KONG D L, KONG F Y, LIU X Y, et al. Soluble egg antigen of schistosoma japonicum induces pyroptosis in hepatic stellate cells by modulating ROS production[J]. *Parasit Vectors*, 2019, 12(1): 475.
- [23] ZHANG Y P, WANG Y, DI L Q, et al. Mechanism of interleukin-1 β -induced proliferation in rat hepatic stellate cells from different levels of signal transduction[J]. *Apmis*, 2014, 122(5): 392-398.
- [24] 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.
- [25] DONG X, LIU J, XU Y, et al. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 3835-3847.
- [26] MRIDHA A R, WREE A, ROBERTSON A A B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental nash in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 1037-1046.
- [27] 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.
- [28] PALACIOS-MACAPAGAL D, CONNOR J, MUSTELIN T, et al. Cutting edge: eosinophils undergo Caspase-1-mediated pyroptosis in response to necrotic liver cells[J]. *J Immunol*, 2017, 199(3): 847-853.
- [29] XU B, JIANG M, CHU Y, et al. Gasdermin d plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 773-782.
- [30] WU J, LIN S, WAN B, et al. Pyroptosis in liver disease: new insights into disease mechanisms[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(5): 1094-1108.
- [31] LI J, XUE J, WANG D, et al. Regulation of gasdermin D by miR-379-5p is involved in arsenite-induced activation of hepatic stellate cells and in fibrosis via secretion of IL-1 β from human hepatic cells[J]. *Metallomics*, 2019, 11(2): 483-495.
- [32] KOH E H, YOON J E, KO M S, et al. Sphingomyelin synthase 1 mediates hepatocyte pyroptosis to trigger non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Gut*, 2020, 70(10): 1954-1964.
- [33] WATANABE A, SOHAIL M A, GOMES D A, et al. Inflammasome-mediated regulation of hepatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(6): G1248-G1257.
- [34] BOARU S G, BORKHAM-KAMPHORST E, TIHAA L, et al. Expression analysis of inflammasomes in experimental models of inflammatory and fibrotic liver disease[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2012, 9(1): 49.
- [35] LI J, KONG L, HUANG H, et al. ASIC1a inhibits cell pyroptosis induced by acid-induced activation of rat hepatic stellate cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(6): 1044-1055.
- [36] DONG Z, ZHUANG Q, NING M, et al. Palmitic acid stimulates NLRP3 inflammasome activation through TLR4-NF- κ B signal pathway in hepatic stellate cells[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 168.
- [37] JIANG S, ZHANG Y, ZHENG J H, et al. Potentiation of hepatic stellate cell activation by extracellular ATP is dependent on P2X7R-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117: 82-93.

- [38] IGNAT S R, DINESCU S, HERMENEAN A, et al. Cellular interplay as a consequence of inflammatory signals leading to liver fibrosis development[J]. Cells, 2020, 9(2): 461.
- [39] WREE A, HOLTMANN T M, INZAUGARAT M E, et al. Novel Drivers of the inflammatory response in liver injury and fibrosis[J]. Semin Liver Dis, 2019, 39(3): 275-282.
- [40] XU F, GUO M, HUANG W, et al. Annexin A5 regulates hepatic macrophage polarization via directly targeting PKM2 and ameliorates NASH[J]. Redox Biol, 2020, 36: 101634.
- [41] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151-166.
- [42] ZHANG K, SHI Z, ZHANG M, et al. Silencing lncRNA lfar1 alleviates the classical activation and pyroptosis of macrophage in hepatic fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 132.

(李科 编辑)

本文引用格式: 万义鹏, 张望, 朱莹. 细胞焦亡在肝纤维化发生、发展中的作用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(24): 69-74.

Cite this article as: WAN Y P, ZHANG W, ZHU X. Research advance in the role of pyroptosis in the development and progression of liver fibrosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(24): 69-74.