

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.028

细胞焦亡在肝纤维化中的作用及中医药调控研究进展^{*}王菲¹, 郝晨源¹, 和梦静², 胡慧慧³, 陈仁伍¹, 李子舜¹, 李美玲¹综述, 赵长普^{4△}审校1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南郑州 450002; 2. 郑州空军医院消化内科, 河南郑州 450007;
3. 河南省濮阳市中医院消化内科, 河南濮阳 457001; 4. 河南省中医院肝胆脾胃二区, 河南郑州 450002

摘要: 肝纤维化(HF)是肝损伤后的重要病理修复过程, 阻断 HF 发展是阻止其向肝硬化、肝癌或肝衰竭转变的重要环节, 目前尚缺乏理想的治疗 HF 的特效药物。细胞焦亡是一种新型的程序性细胞死亡方式, 以细胞膜上孔隙形成和促白细胞介素(IL)-18、IL-1 β 生成释放为表现。在肝脏受到持续损伤时肝星状细胞、肝巨噬细胞和肝细胞均会发生细胞焦亡, 进而持续激活炎症反应, 导致肝脏结构被破坏, 最终引起 HF。中医药在抗 HF 过程中具有多靶点、多途径等优势, 中药及其活性成分、中药药对及中药复方均可通过抑制细胞焦亡而发挥抗 HF 的作用, 以中医药调节细胞焦亡作为切入点可能是未来治疗 HF 的新方向。该文总结了细胞焦亡的分子机制、肝脏各个类型细胞发生焦亡与 HF 的关系, 以及中药及其活性成分、中药药对及中药复方通过抑制肝脏细胞发生焦亡进而阻止 HF 进程的相关研究, 以期为进一步的临床研究及试验提供参考依据。

关键词: 肝纤维化; 细胞焦亡; 中医药; 抗纤维化; 分子机制

中图法分类号: R575.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)22-3407-05

Research progress on the role of pyroptosis in liver fibrosis and its regulation by traditional Chinese medicine^{*}WANG Fei¹, HAO Chenyuan¹, HE Mengjing², HU Huihui³, CHEN Renwu¹,
LI Zishun¹, LI Meiling¹, ZHAO Changpu^{4△}

1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China; 2. Department of Gastroenterology, Zhengzhou Air Force Hospital, Zhengzhou, Henan 450007, China; 3. Department of Gastroenterology, Puyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Puyang, Henan 457001, China; 4. The Second District of Hepatobiliary, Spleen and Stomach, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China

Abstract: Hepatic fibrosis (HF) is an important pathological repair process after liver injury, and blocking the development of HF is an important link to prevent its transformation into cirrhosis, liver cancer or liver failure. Currently, there is no ideal specific drug for the treatment of HF. Pyroptosis is a new type of programmed cell death, which is characterized by pore formation on the cell membrane and the production and release of interleukin (IL) -18 and IL-1 β . When the liver is continuously damaged, pyroptosis will occur in hepatic stellate cells, hepatic macrophages and hepatocytes, which will continue to activate the inflammatory response, leading to the destruction of liver structure and ultimately cause HF. Traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of multi-target and multi-pathway in the process of anti-fibrosis. TCM and its active ingredients, TCM pair and TCM compound can play an anti-HF role by inhibiting pyroptosis. The regulation of pyroptosis by TCM may be a new direction for the treatment of HF in the future. This article summarizes the molecular mechanism of pyroptosis, the relationship between pyroptosis of various types of liver cells and HF, and the related research on Chinese medicine and its active ingredients, Chinese medicine pair and Chinese medicine compound to prevent the process of HF by inhibiting pyroptosis of liver cells, in order to provide reference for further clinical research and experiments.

Key words: liver fibrosis; pyroptosis; traditional Chinese medicine; anti-fibrosis; molecular mechanism

^{*} 基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2019ZYBJ12、2022ZY1068、2024ZY2055); 河南省高等教育教学改革研究与实践项目(2023SJGLX230Y); 河南省高等学校重点科研项目(22A360014); 河南省中医药拔尖人才培养项目[豫中医科教(2018)35号]。

[△] 通信作者, E-mail: zhaochangpu@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241008.0938.002.html>(2024-10-08)

肝纤维化(HF)是肝损伤后慢性修复的动态过程,表现为肝细胞死亡后形成肝脏炎症反应,肝星状细胞(HSC)被异常激活,活化的 HSC 具有促进增殖、纤维形成、致炎和收缩等作用,进而合成大量的细胞外基质(ECM),ECM 过度累积,破坏正常肝小叶的结构,从而导致 HF。病毒性肝炎、乙醇、胆汁淤积等均可导致 HF 发生^[1]。HF 的发展遵循主要肝病发展的共同模式,即 HF-肝硬化-肝癌^[2]。因此,抗 HF 在此过程中是关键,HF 的发展程度决定了患者预后及生活质量,阻止 HF 发展是阻断其向肝硬化、肝癌或肝衰竭转变的重要环节。有研究表明,在祛除有害因素刺激的前提下,经过及时、适宜的治疗可缓解甚至逆转 HF^[3]。细胞焦亡在 HF 疾病过程中发挥着重要作用,以中医药调节细胞焦亡作为切入点可能是未来治疗 HF 的新方向。

1 细胞焦亡发生机制

细胞焦亡促炎症反应的特点使其区别于其他细胞死亡方式,其特点表现为细胞膜上孔隙形成、细胞外的水由此进入细胞内导致细胞肿胀,进而细胞渗透性溶解,最终导致胞膜破裂。宿主利用免疫系统防御病原微生物入侵。模式识别受体(PRR)通过与病原体相关分子模式或损伤相关分子模式(DAMP)结合,可识别包括病原体侵袭、环境信号变化等损伤因素,进而激活多条信号通路,导致典型炎症小体复合物的组装,对机体起到免疫保护作用^[4]。炎症小体是一种细胞内多蛋白信号复合物,在目前研究中大多数炎症小体以 PRR[包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(NLRP)1、NLRP3、NLRP4、黑色素瘤缺乏因子 2、Prin 蛋白等]作为受体蛋白,凋亡相关斑点样蛋白(ASC)充当接头蛋白,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)作为效应蛋白组成。ASC 可作为桥梁,通过其自身特殊的结构将上游受体蛋白与下游效应蛋白连接起来,形成炎症小体,诱导 pro-Caspase-1 自我切割活化。目前有研究发现,ASC 并不是所有炎症小体形成所必备的,如 NLRP4 炎症小体不需要通过 ASC 激活 Caspase-1,其自带的 Caspase 募集域可以与 pro-Caspase-1 的 Caspase 募集域相互作用直接激活蛋白酶^[5]。

GSDMD 是最终执行细胞焦亡的蛋白。GSDMD 由具有成孔活性的氨基末端 GSDMD-NT 和自我抑制作用的羧基末端 GSDMD-CT 组成。当 GSDMD 被 Caspase-1/4/5/11 切割后,GSDMD-NT 片段转移至细胞膜或线粒体膜上,或与酸性脂质结合进而寡聚化形成戒指样结构,插入磷脂双分子层,进而在细胞膜内面形成 10~14 nm 跨膜的孔洞,细胞外的水进入细胞内后导致细胞肿胀,最终细胞膜破裂引起细胞焦亡^[6]。

1.1 经典细胞焦亡途径 经典细胞焦亡途径又称为 Caspase-1 依赖性信号通路,在此通路中炎症小体诱导 pro-Caspase-1 自我切割活化,产生有活性的

Caspase-1。活化后的 Caspase-1 有 2 个作用:(1) Caspase-1 切割 GSDMD,进而使细胞膜穿孔,导致细胞焦亡;(2)Caspase-1 可促进白细胞介素(IL)-1 β 及 IL-18 前体的成熟,形成有活性的 IL-1 β 和 IL-18,进而引起炎症细胞募集,扩大炎症反应。

1.2 非经典细胞焦亡途径 非经典细胞焦亡途径由 Caspase-4/5/11 介导。革兰阴性菌脂多糖可直接与 Caspase-4/5/11 结合并使其活化。活化后的 Caspase-4/5/11 有 2 个作用:(1)切割 GSDMD 形成 GSDMD-NT,进而引发细胞膜穿孔发生细胞焦亡;(2)激活通道泛连接蛋白-1(Pannexin-1),进而释放三磷酸腺苷使胞膜通道 P2X7 开放,细胞膜上孔隙形成,发生细胞焦亡。同时激活的 Pannexin-1 还可外释 K⁺,进而激活 NLRP3 炎症小体,最终引起 IL-1 β 的产生与释放^[7]。

2 细胞焦亡与 HF 的关系

HSC 的活化是 HF 进展过程的重要环节,而细胞焦亡及其产物可促进 HSC 活化。有研究表明,IL-18 在体外刺激下可以通过浓度依赖方式上调结缔组织生长因子、I 型胶原 A1(COL1A1)、肌动蛋白 α_2 和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达,直接诱导 HSC 活化,进而参与 HF 的发展进程^[8]。IL-1 β 可刺激 HSC 分泌金属蛋白酶抑制剂-1,上调 I 型胶原(Collagen I)、Collagen IV 的表达,最终导致肥胖个体 HF 的发生^[9]。同时 IL-1 β 还可刺激 HSC 分泌转化生长因子- β 1(TGF- β 1),进而加速 HF 进程。此外,细胞发生焦亡裂解后 DAMP 的释放还可以直接诱导 HSC 活化^[10]。

2.1 HSC 发生焦亡与 HF 正常 HSC 常为静息模式。当肝脏受到损伤,静息的 HSC 会被激活,进而其合成胶原的能力提高,引起 HF 的病理学改变。LI 等^[11]研究发现,细胞外酸化可以激活酸敏感离子通道(ASICs),进而使细胞外 Ca²⁺ 内流,导致 HSC 内 Ca²⁺ 增多,从而减慢活化的 HSC 内 Caspase-1、ASC、NLRP3 复合炎症小体的组装,减少 GSDMD 剪切。同时 α -SMA 和 Collagen-I 蛋白表达水平升高。相反,抑制 ASIC1a 则可以加强已活化的 HSC 发生焦亡的程度,降低 HSC 的活化指标,进而改善 HF 程度,提示活化 HSC 的焦亡与 HF 的发生和发展密切相关。有研究表明,线粒体通透性转换(MPT)参与调控细胞焦亡^[12]。XU 等^[12]研究发现,胆汁酸可以触发 MPT,进而使细胞色素 C 被释放,与 Apa1 和 ProCaspase4/11 形成焦亡体,激活 Caspase 3,最终切割 GSDMD 引发细胞焦亡。ZHAO 等^[13]使用 TCDCA 刺激小鼠 HSC 和肝细胞,也得出了与文献^[12]相同的结论,进一步研究发现,用 Caspase-4 蛋白处理 HSC 系 LX2 细胞,结果显示,Caspase-4 蛋白可以被 LX2 细胞内化,进而使 HF 相关基因的 mRNA 和蛋白表达增加,表明 HSC 焦亡和肝细胞焦亡与 HF 关系密切。XIE 等^[14]进行的实验证明,血管紧张素 II 通过细胞焦亡经典途

径和非经典途径诱导 HSC-LX2 细胞发生焦亡,从而释放炎症因子(IL-18 和 IL-1 β),炎症因子可进一步激活 HSC-LX2 细胞,通过增加 HSC-LX2 细胞活力,上调纤维化相关因子,从而导致 HF 发生,提示 HSC 焦亡和炎症因子的释放参与了 HF 的进展。

2.2 肝脏巨噬细胞发生焦亡与 HF 肝脏巨噬细胞是肝脏重要的天然免疫细胞。有研究表明,肝脏巨噬细胞在纤维化疾病中具有重要作用,库普弗细胞(KCs)是其中的一种^[15]。WAN 等^[16]研究发现,抑制小鼠 KCs 中的 NOX2/NLRP3 通路,可抑制 KCs 发生焦亡,同时小鼠 HF 相应指标得到改善,提示抑制 KCs 焦亡可以改善 HF 的程度。S100A8/A9 作为 DAMP 的成员被报道与肺纤维化和肾纤维化的发生和发展相关^[17-18]。LIU 等^[19]研究表明,S100A8 可以通过 Toll 样因子受体 4/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的激活和活性氧(ROS)的产生,最终引起肝脏巨噬细胞发生焦亡;体外实验证明肝脏巨噬细胞焦亡产物可以诱导 HSC 活化,进而促进 HF 进程。提示抑制肝脏巨噬细胞发生焦亡可改善 HF。

2.3 肝细胞发生焦亡与 HF 大量研究表明,肝细胞焦亡与 HF 关系密切,GAUL 等^[20]研究发现,与野生型小鼠组比较,肝细胞特异性敲入 NLRP3 过表达的小鼠模型组正常饲养 9 个月后 HF 及 HSC 活化相关基因表达均升高,肝脏胶原蛋白沉积增加;而在 XIAO 等^[21]进行的小鼠实验中,用生理盐水或硫代乙酰胺(TAA)注射 8 周后,与肝细胞 Nlrp3fl/fl 小鼠比较,肝细胞特异性缺失 NLRP3 小鼠 HF 相关指标(α -SMA 蛋白、COL1A1)均降低,同时在 TAA 处理的肝细胞特异性缺失 NLRP3 小鼠 HF 模型中,免疫细胞浸润、肝脏细胞因子和趋化因子水平均低于对照组,提示 NLRP3 介导的肝细胞焦亡及炎症因子释放在 HF 发生和发展中发挥着重要作用。组氨酸丰富钙结合蛋白(HRC)主要位于肝细胞,在纤维化肝组织中呈过表达;HRC 在肝细胞中过表达会导致 NLRP3/Caspase-1 信号通路激活,GSDMD-NT 蛋白表达水平增加,肝细胞发生焦亡,释放 HMGB1,进而促进 HSC 活化、增殖和迁移等促纤维化特性^[22]。而经 NLRP3 炎症小体抑制剂(MCC950)或 Caspase-1 抑制剂(VX-765)处理后 HRC 介导的肝细胞焦亡和 HSC 的促纤维化特性均消失,提示 NLRP3/Caspase-1 信号通路与 HRC 诱导的 HF 有关,而肝细胞焦亡、HSC 活化在其中发挥着重要作用。LANG 等^[23]从 CCL4 处理的小鼠模型中分离肝细胞,分别检测 CCL4 组与 CCL4+Ad-GAS5 组的细胞焦亡标志物发现,CCL4+Ad-GAS5 组 Caspase-1、NLRP3 和 IL-1 β 表达水平均降低,提示 GAS5 过表达可以抑制肝细胞焦亡。将 HSC 与敲低 GAS5 的肝细胞共同培养,CCK8 法与 EdU 法检测结果显示,与 Ad-shCtrl 组比较,Ad-shGAS5 组 HSC 增殖能力明显较高,同时 HF 相关指标(COL1A 及 α -SMA mRNA)表达水平均升高^[23],

提示 GAS5 可通过抑制肝细胞焦亡从而参与 HF 的疾病过程。

3 中医药参与细胞焦亡调节 HF

HF 是现代医学对于肝脏在受到损伤后所形成的病理学变化的描述,依据其临床表现可分为中医“积聚”“肝着”等范围。现代中医认为,HF 的发生与感染、饮酒、情志等因素密切相关,基本病机为“虚损生积”^[24]。目前尚缺乏理想的抗 HF 的特效药物,而中医药因其多靶点、多途径等优势,在抗 HF 领域中发挥了重要作用。

3.1 中药及其活性成分

3.1.1 三叶香茶菜 三叶香茶菜是一种民间药。周至品等^[25]使用三叶香茶菜处理 HF 大鼠后发现,三叶香茶菜各给药组血清天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)活性,以及血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原水平均低于模型组,同时三叶香茶菜还可以有效抑制大鼠肝脏组织 NLRP3 蛋白的表达,降低血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 和 GSDMD 水平。病理学检查结果也表明,大鼠肝脏的纤维化表现较治疗前明显改善,提示三叶香茶菜可以通过抑制大鼠肝脏细胞焦亡的发生、减轻肝脏炎症损害,进而达到治疗 HF 的目的,这样的结论在体外实验中也得到了验证。黄桂东等^[26]通过使用三叶香茶菜含药血清处理大鼠原代 HSC 后发现,三叶香茶菜可以抑制 HSC 的增殖活性、降低 HSC 中 NLRP3、GSDMD 蛋白表达水平、降低血清胶原蛋白水平,提示三叶香茶菜可以通过抑制 HSC 的焦亡从而改善 HF。

3.1.2 白杨素 白杨素是一种天然黄酮类化合物。张宇欣等^[27]进行的实验证明,与模型组比较,白杨素处理可以降低 HF 小鼠肝脏组织 Caspase-1、GSDMD 蛋白表达水平,改善肝脏病理变化,减少肝脏胶原沉积;在体外实验中使用白杨素处理活化的 HSC 后发现,HSC 中 NLRP3、GSDMD 蛋白及 collagen-I、 α -SMA 表达水平均降低,提示白杨素能够抑制 NLRP3 炎症小体形成,减轻细胞焦亡,进而抑制 HF 进展。

3.1.3 柴胡皂苷 D(SSD) SSD 是柴胡的一种重要活性成分。黄玮等^[28]进行的一项使用 SSD 治疗 HF 大鼠模型的实验结果表明,SSD 可以明显减少其肝脏组织 NLRP3、ASC、Caspase-1 和 GSDMD 蛋白的表达,同时改善其肝功能指标、减少炎症因子释放,提示 SSD 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体诱导的炎症反应及细胞焦亡,进而达到抗 HF 的效果。

3.1.4 莪术醇 莪术醇是莪术的一种重要活性成分。ZHENG 等^[29]研究发现,莪术醇可明显改善 HF 小鼠各项肝功能指标(ALT、AST、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶和清蛋白),降低 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 蛋白表达水平,降低 HF 指标(HA、Col-IV、PⅢNP 和 LN)水平,减少胶原沉积,改善肝脏病理结构,提示莪术醇可以通过减轻细胞焦亡达到治疗 HF

的目的。

3.1.5 连翘酯苷 A(FA) FA 是连翘的主要活性物质。将 FA 进行包裹后生成纳米载体 HA-mExo-FA 有助于提高 FA 的疗效^[30]。GONG 等^[31]研究表明,与 TAA 组比较,HA-mExo-FA 给药组 NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD 蛋白表达水平均降低,斑马鱼肝脏组织病理改变明显改善,胶原沉积减少,同时其还观察到,HA-mExo-FA 对 TAA 诱导的 NLRP3 表达增加的影响在与 NLRP3 抑制剂(MCC950)联合治疗后减弱,提示 HA-mExo-FA 主要通过抑制 NLRP3 的激活而抑制细胞焦亡,进而发挥抗 HF 作用。

3.1.6 金盏花苷 E 金盏花苷 E 是从竹节参中提取的一种五环三萜类化合物。LE 等^[32]研究发现,在 NAFLD 小鼠模型中金盏花苷 E 可通过靶向磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/NF- κ B 信号通路,进而抑制炎症小体的激活和细胞焦亡,下调 α -SMA、TGF- β 1 和 COL1A3 蛋白表达水平,进而发挥抗 HF 作用。

3.1.7 葎苈提取物 葎苈为胡椒科植物葎苈的干燥未成熟果穗。郭梓琪^[33]使用葎苈提取物处理 HF 大鼠的实验结果显示,葎苈给药可以降低其肝组织中 α -SMA、Collagen I、Caspase-1、GSDMD、NLRP3、IL-18 和 IL-1 β 的 mRNA 蛋白表达水平,同时还能明显改善大鼠肝脏病理学表现、减少肝脏胶原沉积,降低其血清肝功能指标水平,提示葎苈可以通过减少肝脏细胞发生焦亡、降低炎症反应进而达到治疗 HF 的作用。

3.2 中药药对 谢泽宇等^[34]在体外实验中使用合欢皮-白蒺藜药对含药血清处理 HSC-LX2 细胞后发现,其增殖活性降低,炎症因子分泌及 ROS 产生减少,同时 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 及 α -SMA 蛋白表达水平也降低,提示合欢皮-白蒺藜药对可以通过抑制 NLRP3 炎症小体介导细胞焦亡,进而达到抗 HF 作用。

3.3 中药复方

3.3.1 疏肝健脾方 疏肝健脾方由柴胡、黄芪、白芍、茵陈等多种药物组成,具有疏肝健脾的功效。陈森等^[35]通过建立小鼠 HF 模型后给予疏肝健脾方处理发现,Collagen I、 α -SMA、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平及 NLRP3 mRNA 蛋白表达水平均较处理前降低,肝脏胶原纤维沉积现象也得到了明显缓解,提示此方可通过减少 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡及炎症因子分泌,进而改善 HF 的病理学表现。

3.3.2 泽泻汤 泽泻汤由泽泻、白术 2 味药物组成,具有祛湿化痰、健脾脾胃等功效。张援等^[36]研究表明,与模型组比较,各泽泻汤给药组非酒精性脂肪肝(NAFLD)大鼠肝脏 NLRP3、GSDMD、Caspase-1、IL-1 β 基因 mRNA 及蛋白表达水平均呈下降趋势,同时脂肪空泡明显减少,脂质沉积明显减轻,肝脏病理变化得以缓解,说明泽泻汤可能通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 焦亡途径减缓大鼠 NAFLD 进程,进而改善 NAFLD 相关 HF 进展。

4 小结与展望

HF 是各类肝脏慢性炎症性疾病向肝硬化,甚至肝癌进展的必经之路,如何阻止及逆转其进程一直是国内外学者研究的热点,从分子层面研究其发病机制有利于寻找治疗的新靶点。肝脏内各种类型的细胞均可发生细胞焦亡,进而释放大量促炎性细胞因子,促进肝脏炎症反应及 HSC 活化,最终加速 HF 进程。而中药及其活性成分、中药药对及中药复方可以通过抑制肝脏细胞发生焦亡而有效阻止 HF 进一步发展。

细胞焦亡在 HF 疾病发展中具有重要作用,中医药可通过调节细胞焦亡进而阻止 HF 进展,但目前研究仍存在以下需要解决的问题:(1)尽管目前研究显示细胞焦亡参与了 HF 的疾病过程,但其确切发病机制仍不明确,有待进一步深入研究;(2)中医药治疗 HF 的研究多集中于调控经典信号通路 NLRP3 炎症小体进而抑制细胞焦亡,缺乏调节非经典信号通路及其他炎症小体的相关研究;(3)中药及其活性成分、中药药对及中药复方治疗 HF 的相关研究多为动物实验及体外实验,缺乏多中心、大样本、高质量的临床试验;(4)中药复方成分复杂,难以明确其通过细胞焦亡发挥治疗作用的具体成分。

中医药通过调控细胞焦亡治疗 HF 有巨大潜能。在未来的研究中应该增加研究的深度,开展多中心、大样本、高质量的临床试验,同时结合基因组学、本草物质组学等技术进一步挖掘细胞焦亡与 HF 的关系,以及中医药通过调控细胞焦亡治疗 HF 的相关机制及治疗靶点,为临床治疗 HF 提供新选择。

参考文献

- [1] 李明芳,李曹飞,左东泽,等.肝纤维化的发病机理及相关信号转导机制研究进展[J].中国比较医学杂志,2023,33(8):147-152.
- [2] BAGLIERI J,BRENNER D A,KISSELEVA T. The role of fibrosis and Liver-Associated fibroblasts in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(7):1723.
- [3] JANGRA A,KOTHARI A,SARMA P,et al. Recent advancements in antifibrotic therapies for regression of liver fibrosis[J]. Cells,2022,11(9):1500.
- [4] LI D Y,WU M H. Pattern recognition receptors in health and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021,6(1):291.
- [5] SUNDARAM B,KANNEGANTI T D. Advances in understanding activation and function of the NLRC4 inflammasome[J]. Int J Mol Sci,2021,22(3):1048.
- [6] LIU X,ZHANG Z B,RUAN J B,et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. Nature,2016,535(7610):153-158.
- [7] YANG D H,HE Y,MUÑOZ-PLANILLO R,et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 Channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. Immunity,2015,43(5):923-932.

- [8] KNORR J, KAUFMANN B, INZAUGARAT M E, et al. Interleukin-18 signaling promotes activation of hepatic stellate cells in mouse liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2023, 77(6):1968-1982.
- [9] GHANBARI M, MOMEN MARAGHEH S, AGHAZADEH A, et al. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: from molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96:107765.
- [10] 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.
- [11] LI J, KONG L J, HUANG H P, 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.
- [12] XU W F, CHE Y, ZHANG Q, et al. Apaf-1 pyroptosome senses mitochondrial permeability transition [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2):424-436.
- [13] ZHAO Q, DAI M Y, HUANG R Y, et al. Parabacteroides distasonis ameliorates hepatic fibrosis potentially via modulating intestinal bile acid metabolism and hepatocyte pyroptosis in male mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):1829.
- [14] XIE Z Y, XU Y X, YAO L. Angiotensin II can trigger HSC-LX2 pyroptosis through both classical and non-classical pathways[J]. *Life Sci*, 2022, 307:120878.
- [15] LIN S Z, WU W J, CHENG Y Q, et al. Prolyl endopeptidase remodels macrophage function as a novel transcriptional coregulator and inhibits fibrosis[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(7):1437-1450.
- [16] WAN Y P, ZHANG W, HUANG C K, et al. Ursolic acid alleviates kupffer cells pyroptosis in liver fibrosis by the NOX2/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113:109321.
- [17] ARAKI K, KINOSHITA R, TOMONOBUN, et al. The heterodimer S100A8/A9 is a potent therapeutic target for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Mol Med*, 2021, 99(1):131-145.
- [18] DU L, CHEN Y B, SHI J S, et al. Inhibition of S100A8/A9 ameliorates renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2023, 144:155376.
- [19] LIU Y, KONG X H, YOU Y, et al. S100A8-mediated NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in macrophages facilitates liver fibrosis progression [J]. *Cells*, 2022, 11(22):3579.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] WU J W, ZHANG M Y, XIA S H, et al. Hepatic HRC induces hepatocyte pyroptosis and HSCs activation via NLRP3/caspase-1 pathway[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(12):1787-1799.
- [23] LANG Z C, ZHANG R R, LI X M, et al. GAS5-inhibited hepatocyte pyroptosis contributes to hepatic stellate cell inactivation via microRNA-684 and AHR [J]. *Science*, 2023, 26(8):107326.
- [24] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南 (2019 年版) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11):1286-1295.
- [25] 周至品, 覃乐, 农汝楠, 等. 三叶香茶菜对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(4):96-101.
- [26] 黄桂东, 周至品, 庞智, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路研究三叶香茶菜含药血清对肝星状细胞的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(14):3913-3921.
- [27] 张宇欣, 郭浩林, 李纪丰, 等. 白杨素调控 AMPK-NLRP3 通路介导细胞焦亡对肝纤维化的保护作用 [J]. *药学学报*, 2023, 58(9):2669-2676.
- [28] 黄祎, 夏莉, 雷青松, 等. 柴胡皂苷 D 对大鼠免疫性肝纤维化的保护作用及其机制研究 [J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(14):1410-1420.
- [29] ZHENG Y, WANG L, WANG J H, et al. Effect of curcumin on NOD-Like receptor thermoprotein domain 3 inflammasomes in liver fibrosis of mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(11):992-999.
- [30] 肖箫, 陈俊宇, 李彩霞, 等. 纳米载体作为药物递送系统的临床应用和药代动力学研究 [J]. *药学学报*, 2023, 58(4):856-866.
- [31] GONG L, ZHOU H, ZHANG S, et al. CD44-targeting drug delivery system of exosomes loading forsythiaside a combats liver fibrosis via regulating NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(11):2202228.
- [32] LE Y F, GUO J A, LIU Z J, et al. Calendulose E ameliorates non-alcoholic fatty liver disease via modulating a pyroptosis-dependent pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2):117239.
- [33] 郭梓琪. 茛菪提取物对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化的作用机制及差异代谢物分析的研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023.
- [34] 谢泽宇, 许一笑, 郑梦圆, 等. 基于网络药理学探究合欢皮-白藜蘆药对抑制肝星状细胞系 LX2 的抗焦亡作用 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(2):481-491.
- [35] 陈森, 凡畅, 张家富, 等. 疏肝健脾方调控 TLR4/MyD88/NLRP3 信号轴抑制肝纤维化小鼠细胞焦亡的机制研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(10):1081-1089.
- [36] 张援, 杨卓, 王群, 等. 泽泻汤通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 焦亡途径减缓大鼠非酒精性脂肪肝的机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10):93-97.