

细胞焦亡在急性胰腺炎中的作用及临床转化：研究进展

陈卫强^{1*}, 孙建利^{2#}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²承德市中心医院急诊科, 河北 承德

收稿日期: 2026年7月1日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年8月4日

摘要

急性胰腺炎是急诊常见急腹症, 重症患者可发生持续器官功能衰竭。细胞焦亡以炎症小体激活、炎症性 caspase 切割 gasdermin 并形成膜孔为核心, 可促进 IL-1 β 、IL-18 释放和炎症放大。研究提示, NLRP3/Caspase-1/GSDMD 及 Caspase-4/5/11/GSDMD 通路参与腺泡细胞损伤、免疫细胞激活、肠屏障破坏和远隔器官损害。本文综述其机制、病理作用及转化挑战。在此基础上, 本文进一步补充讨论亚致死性焦亡、GSDME 等 GSDM 家族成员, 以及焦亡标志物在 AP 早期预警、病情分层和临床试验设计中的潜在价值。

关键词

急性胰腺炎, 重症急性胰腺炎, 细胞焦亡, NLRP3 炎症小体, GSDMD, 亚致死性焦亡, GSDME

The Role of Pyroptosis in Acute Pancreatitis and Its Clinical Translation: Research Progress

Weiqiang Chen^{1*}, Jianli Sun^{2#}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Emergency Medicine, Chengde Central Hospital, Chengde Hebei

Received: July 1, 2026; accepted: July 23, 2026; published: August 4, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈卫强, 孙建利. 细胞焦亡在急性胰腺炎中的作用及临床转化: 研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 263-269. DOI: 10.12677/acm.2026.1682793

Abstract

Acute pancreatitis is a common acute abdominal disease in emergency and digestive medicine. Although most cases are mild and self-limited, some patients progress to moderately severe or severe acute pancreatitis with persistent organ failure. Pyroptosis is an inflammatory form of programmed cell death characterized by inflammasome activation, inflammatory caspase-mediated gasdermin cleavage, membrane pore formation, and the release of interleukin-1 β and interleukin-18. Increasing evidence suggests that the NLRP3/Caspase-1/GSDMD axis and the non-canonical Caspase-4/5/11/GSDMD pathway may participate in acinar cell injury, immune amplification, intestinal barrier disruption, and distant organ damage in acute pancreatitis. This review summarizes the molecular basis, pathological roles, potential interventions, and translational challenges of pyroptosis in acute pancreatitis. In addition, this review discusses sublytic pyroptosis, GSDME and other gasdermin family members, and the potential value of pyroptosis-related biomarkers in early warning, severity stratification, and clinical trial design for acute pancreatitis.

Keywords

Acute Pancreatitis, Severe Acute Pancreatitis, Pyroptosis, NLRP3 Inflammasome, GSDMD, Sublytic Pyroptosis, GSDME

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)由胆石症、高甘油三酯血症、酒精、内镜逆行胰胆管造影术后损伤等多种因素诱发,是急诊和消化系统疾病中常见的急腹症之一。多数患者经早期评估、镇痛、液体复苏、营养支持及病因处理后可恢复,但中度重症或重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)可出现胰腺坏死、感染和持续性器官功能衰竭,仍是临床救治的难点[1]-[6]。

AP的病理过程并非局限于胰腺腺泡细胞内胰酶异常激活。腺泡细胞损伤后,线粒体DNA、ATP、HMGB1、组蛋白等危险相关分子模式可被固有免疫系统识别,进一步诱导中性粒细胞、单核/巨噬细胞和内皮细胞反应,形成局部炎症向全身炎症扩展的链条[3][6]。近年来,细胞死亡方式与炎症放大之间的关系受到重视,其中细胞焦亡因兼具程序性细胞死亡和炎症释放特点,成为解释AP严重化的重要候选机制。

从急诊医学角度看,AP早期病情变化快,轻症与重症之间可在短时间内出现分化。传统评分系统和炎症指标虽有临床价值,但对分子层面炎症扩增的解释有限。若能明确焦亡在不同阶段的作用,既有助于理解腺泡细胞损伤后为何出现失控性炎症,也可能为早期风险分层、器官损伤预警和靶向干预提供新的理论依据。

2. 细胞焦亡的分子基础

细胞焦亡是一类由gasdermin家族蛋白执行的炎症性程序性细胞死亡。经典通路中,NLRP3、NLRP1、NLRC4、AIM2等模式识别受体感知病原相关分子模式或危险信号后,通过ASC招募并激活Caspase-1。活化的Caspase-1一方面切割pro-IL-1 β 和pro-IL-18,使其成熟释放;另一方面切割GSDMD,释放的GSDMD-N端片段在细胞膜上形成孔道,导致离子外流、细胞肿胀、膜完整性破坏和炎症介质外排[7]-[15]。

非经典通路主要由人 Caspase-4/5 或小鼠 Caspase-11 介导,其特点是可直接识别胞质内脂多糖并切割 GSDMD。该通路本身不一定直接完成 IL-1 β 和 IL-18 成熟,但 GSDMD 膜孔引发的离子流动变化可进一步促进 NLRP3 炎症小体活化,从而与经典通路发生交叉[9] [10] [16]。此外, Caspase-3 在特定条件下可切割 GSDME,使部分凋亡样细胞转向焦亡样膜破裂[17]。因此, AP 研究中不能仅凭 NLRP3、Caspase-1 或 IL-1 β 表达升高即认定发生焦亡,更应结合 GSDMD 裂解、膜孔形成、LDH 释放、PI 摄取及通路阻断后功能改变等证据综合判断。

除典型裂解性焦亡外,“亚致死性焦亡”也值得纳入 AP 研究框架。其核心特点是 gasdermin 膜孔形成后,细胞并不立即完全裂解,但可在相对存活状态下释放 IL-1 β 等炎症介质,使炎症信号持续外排[18]。这一概念有助于解释 AP 早期部分腺泡细胞尚未发生大片坏死时,炎症小体信号已被放大的现象。除 GSDMD 外, GSDME、GSDMB、GSDMC 等 GSDM 家族成员在不同细胞背景下也可能参与膜孔形成和细胞死亡方式转换,其中 Caspase-3/GSDME 通路提示凋亡与焦亡之间并非完全分离[8] [17]。因此,后续 AP 研究可同时检测 GSDMD-N、GSDME-N 及相关裂解片段,以区分完全裂解性焦亡、亚致死性焦亡和其他细胞死亡方式的交叉。

3. 急性胰腺炎中焦亡激活的诱因

AP 早期腺泡细胞损伤可造成钙超载、线粒体功能障碍和活性氧生成增加,这些改变为 NLRP3 炎症小体活化提供了重要刺激。线粒体 DNA 外泄、ATP 释放和溶酶体破裂可进一步加强炎症小体信号,使局部细胞死亡与炎症反应相互促进[13] [14] [19]-[21]。组织蛋白酶 B 释放也被认为与 NLRP3 活化和 Caspase-1 相关焦亡有关,提示胰蛋白酶原异常激活、溶酶体损伤与炎症小体反应可能存在交叉[22]。

不同病因 AP 中的焦亡诱因并不完全一致。高甘油三酯性 AP 更突出游离脂肪酸、脂毒性、氧化应激和微循环障碍;胆源性 AP 则更多涉及胆汁酸损伤、导管压力改变和局部炎症启动。若未来研究能够按病因、病程和严重程度分层检测焦亡标志物,将有助于解释不同患者炎症强度和器官损伤程度的差异。肠道因素同样值得关注。SAP 时肠黏膜缺血、菌群紊乱和紧密连接破坏可增加内毒素移位,胞质内 LPS 相关非经典焦亡通路可能由此参与全身炎症放大[23]-[25]。

此外,感染和无菌炎症在 AP 病程中可相互转换。疾病早期以无菌性炎症为主,中后期若出现感染性坏死或肠源性细菌移位, LPS 相关信号可能进一步增强非经典焦亡通路。由此可见,同一焦亡分子在不同阶段可能具有不同病理意义,研究设计应避免只在单一时间点得出笼统结论。

4. 焦亡与胰腺局部损伤

胰腺腺泡细胞是 AP 早期损伤的核心靶细胞。早期研究已提示 TLR9 和 NLRP3 炎症小体可连接腺泡细胞死亡与炎症反应, NLRP3、ASC、Caspase-1 等分子参与实验性 AP 炎症形成[19]。随后研究进一步显示,腺泡细胞 NLRP3 炎症小体和 GSDMD 活化可介导焦亡,并与胰腺坏死和系统性炎症有关[26] [27]。这说明 GSDMD 并非只在免疫细胞中发挥作用,也可能直接参与胰腺实质细胞损伤。

需要注意的是,腺泡细胞焦亡的意义不能简单概括为“完全有害”。不同 AP 模型存在明显差异:雨蛙素模型更偏向水肿和可逆性炎症,牛磺胆酸钠模型更接近坏死性损伤, L-精氨酸模型可导致较重腺泡细胞损害,高脂血症模型则突出脂毒性。近期研究还提示, GSDMD 在腺泡细胞和巨噬细胞中可能呈现不同甚至相反的效应:在部分腺泡细胞背景下, GSDMD 相关变化可能限制酶性消化;而在巨噬细胞中, GSDMD 介导的焦亡更倾向于扩大炎症反应[28]。因此,未来不宜将“全面抑制 GSDMD”作为简单结论,而应强调细胞来源和干预时间窗。

基于上述证据,本文认为 AP 早期更需要关注腺泡细胞的亚致死性焦亡。此阶段 GSDMD 或 GSDME

相关膜孔可能先于细胞完全破裂出现, 使 IL-1 β 、IL-18、ATP 和线粒体 DNA 等信号逐步外排, 从而推动无菌性炎症启动。与一次性细胞坏死相比, 亚致死性焦亡可能具有更强的“持续放大”意义, 也更适合作为早期预警和可逆性干预的时间窗。

5. 焦亡与免疫炎症放大

AP 严重化的重要特点是固有免疫反应异常放大。巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和内皮细胞共同参与局部及全身炎症网络。巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体活化后, 可促进 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、IL-6 及趋化因子释放, 形成炎症正反馈[20][29]。GSDMD 膜孔形成后, 细胞内容物和危险信号外排, 可促进中性粒细胞募集、NETs 形成、内皮屏障损伤和微循环障碍, 从而推动局部炎症向全身炎症反应综合征转化。

从临床角度看, SAP 患者的病情进展通常由多因素共同决定, 包括年龄、基础疾病、病因、液体复苏策略、感染风险、营养状态和器官灌注状态等。循环游离 DNA、线粒体 DNA、组蛋白等指标可反映炎症负荷, 但它们并不能单独证明某一组织内发生了焦亡[29]。因此, 焦亡相关临床研究应同时回答三个问题: 焦亡发生于何种细胞; 发生于疾病的哪个阶段; 阻断相应通路是否真正改善器官功能、感染风险和预后。

与早期腺泡细胞亚致死性焦亡不同, SAP 中后期免疫细胞的完全裂解性焦亡可能更直接参与全身炎症风暴和器官衰竭。巨噬细胞、肠上皮相关免疫细胞和肺泡巨噬细胞一旦出现 GSDMD 介导的膜破裂, 可释放大炎症因子和 DAMPs, 并与 NETs、内皮损伤和凝血异常相互促进。因此, 可提出阶段性假设: AP 早期以腺泡细胞亚致死性焦亡驱动炎症启动为主, SAP 进展期则以免疫细胞完全焦亡推动 SIRS、多器官功能障碍和器官衰竭为主。

6. 焦亡与肠屏障和远隔器官损伤

肠黏膜屏障在 SAP 进展中具有枢纽意义。正常肠屏障由黏液层、肠上皮细胞、紧密连接蛋白、免疫细胞和肠道菌群共同维持。SAP 时, 低灌注、缺血再灌注、氧化应激和炎症因子升高可破坏 ZO-1、Occludin 和 Claudin 等紧密连接蛋白, 增加细菌和内毒素移位风险[30]。动物研究显示, 下调 GSDMD 可减轻 SAP 相关肠道损伤和炎症反应, S1PR2 也可能通过调控巨噬细胞焦亡参与肠损伤[23][24]。肠道菌群与 NLRP3 炎症小体之间的相互作用进一步提示, 肠屏障破坏不仅是并发症, 也是推动 AP 严重化的主动环节[25]。

SAP 相关远隔器官损伤以肺损伤最为常见, 也可累及肾脏、循环系统和中枢神经系统。肺泡巨噬细胞、肺微血管内皮细胞和中性粒细胞对全身炎症十分敏感。实验研究提示, GSDMD 介导的焦亡参与 SAP 相关急性肺损伤; Gsdmd 敲除或二巯仑干预可减轻胰腺和肺组织损伤, 并降低促炎因子水平[31]。另有研究显示, Wedelolactone 可能通过 GPX4 相关机制同时影响焦亡和铁死亡, 从而减轻 AP 及相关肺损伤[32]。这些发现支持焦亡是局部炎症向多器官损害扩展的“放大器”之一, 但其人体适用性仍需验证。

7. 潜在干预策略与转化价值

围绕焦亡的干预主要集中在四个层面: 上游危险信号和氧化应激、炎症小体组装、炎症性 caspase 活化以及 GSDMD 膜孔形成。NLRP3 抑制剂 MCC950 在实验性 AP 中可减轻胰腺炎症和肠屏障损伤, 提示炎症小体具有潜在靶点价值[33]。但 NLRP3 参与宿主防御和免疫稳态, 长期或过度抑制可能增加感染风险。GSDMD 位于焦亡执行末端, 二巯仑被发现可阻断 GSDMD 孔形成, 并在 SAP 相关肺损伤模型中显示保护作用[31][34]。然而, 考虑到 GSDMD 可能具有细胞类型特异性, 直接抑制该分子仍需谨慎评估。

IL-37、HDL/apoA-I、Wedelolactone 等干预研究提示, 焦亡调控具有一定可塑性[32][35][36]。其中, IL-37 可能通过抑制腺泡细胞 GSDMD 相关焦亡发挥保护作用; HDL/apoA-I 相关研究提示脂质代谢、NLRP3 炎症小体和腺泡细胞焦亡之间可能存在联系[35][36]。但天然产物和生物因子常面临靶点特异性、

药代动力学、有效剂量和给药途径等问题。临床转化应优先明确适用人群、给药时间窗、伴随诊断指标和安全边界,例如将 GSDMD-N、IL-18、IL-1 β 、游离 DNA、线粒体 DNA 等纳入多指标评估,而不是依赖单一炎症因子。

在临床转化层面,焦亡标志物首先应定位为“早期预警和严重程度分层”的补充工具,而非替代现有评分。与 CRP、PCT、IL-6、血尿素氮、血细胞比容、BISAP/APACHE II 评分和影像学严重程度相比,GSDMD-N、GSDME-N、Caspase-1 活化片段、IL-18、IL-1 β 、LDH、游离 DNA 和线粒体 DNA 等指标的潜在优势在于能够更接近炎症性细胞死亡本身;其不足是组织来源不清、特异性有限且受感染、创伤和基础炎症状态影响。因此,更可行的路径是建立“传统临床评分 + 常规炎症指标 + 焦亡标志物”的联合模型,并重点验证其对 48~72 小时内持续器官衰竭、感染性坏死和 ICU 入住风险的增量预测价值。

其次,不同病因和病程阶段的 AP 可能需要不同的抗焦亡策略。胆源性 AP 早期应优先处理梗阻和胆汁酸损伤,在此基础上评估 NLRP3 或 GSDMD 相关干预能否减少炎症扩增;高甘油三酯性 AP 则应将降脂、改善脂毒性和抑制氧化应激与焦亡调控结合;感染性坏死或肠源性细菌移位风险较高的患者,不宜盲目强力抑制炎症小体和 GSDMD,以免削弱宿主抗感染能力。由此,抗焦亡治疗更适合按“病因-病程-细胞来源”分层,而不是对所有 AP 患者采用同一种抑制策略。

未来若设计 AP 抗焦亡临床试验,入组标准应尽量选择发病 24~48 小时内、具有 SAP 高风险但尚未形成不可逆器官衰竭的患者,并按胆源性、高甘油三酯性、酒精性及感染风险进行分层。给药时间窗应围绕炎症放大早期设定,避免在感染性坏死明确后无选择地抑制焦亡。疗效终点可包括 48~72 小时持续器官衰竭发生率、SOFA 评分变化、ICU 入住率、感染性坏死率、干预需求、住院时间和 28 天预后;安全性监测应重点关注继发感染、肝肾功能、凝血异常、免疫抑制相关事件及胆源性 AP 患者的病因处理时机。

值得强调的是,焦亡靶向治疗不应脱离 AP 综合救治框架。早期充分评估、适度液体复苏、镇痛、营养支持、病因处理和感染控制仍是改善预后的基础。焦亡相关药物未来若进入临床,更适合作为精准分层后的辅助干预,而不是替代现有规范治疗。

8. 研究不足与展望

当前 AP 焦亡研究仍存在几个突出不足。第一,证据来源以细胞和动物模型为主,人体胰腺组织样本难以获得,外周血指标又难以准确反映特定组织和细胞类型内的焦亡过程。第二,检测标准不统一。部分研究仅检测 NLRP3、Caspase-1 或 IL-1 β 表达,尚不足以证明功能性焦亡。第三,细胞类型特异性不足。腺泡细胞、巨噬细胞、肠上皮细胞、内皮细胞和肺泡巨噬细胞中的焦亡可能具有不同意义,甚至在不同阶段出现相反效应。第四,焦亡与坏死、凋亡、坏死性凋亡、铁死亡和自噬异常相互交叉,单一路径难以解释 AP 全程病理变化。

未来研究可从三个方向推进:其一,在不同病因和严重程度 AP 患者中开展前瞻性研究,建立焦亡标志物与器官衰竭、感染性坏死、ICU 入住和预后的关联;其二,结合单细胞测序、空间转录组、多重免疫荧光和条件性基因敲除技术,明确焦亡发生的细胞来源和时间动态;其三,在机制研究基础上设计更接近临床场景的干预方案,避免简单套用“抑制焦亡即保护”的逻辑。对于急诊医学而言,焦亡研究的真正价值不只在于解释炎症机制,更在于为早期分层、病情预警和靶向干预提供可检测、可验证、可转化的依据。

在此基础上,本文提出两个可验证的研究假说:第一,AP 早期腺泡细胞的亚致死性焦亡是无菌性炎症启动和局部炎症扩增的关键环节,检测 GSDMD-N/GSDME-N 与 IL-18、线粒体 DNA 的联合变化,可能较单一炎症因子更早提示病情转重风险;第二,SAP 中后期免疫细胞的完全裂解性焦亡是 SIRS、多器

官功能障碍和器官衰竭的重要驱动因素, 阶段性阻断 GSDMD 膜孔或上游炎症小体可能减轻炎症风暴, 但必须同时评估感染控制和宿主防御风险。上述假说可通过时间序列样本、多组学分析、细胞来源追踪和分层干预模型进一步验证。

9. 结语

细胞焦亡作为炎症性程序性细胞死亡方式, 可能参与 AP 腺泡细胞损伤、免疫炎症放大、肠黏膜屏障破坏和远隔器官损害。NLRP3/Caspase-1/GSDMD 轴和 Caspase-4/5/11/GSDMD 轴是目前研究较集中的关键通路。现有证据提示, 调控焦亡相关分子可在动物模型中减轻胰腺炎症和部分器官损伤, 但临床转化仍需更高质量的人体证据。未来应在细胞类型、疾病阶段、病因分层和安全性评价基础上推进研究, 使焦亡从基础机制走向急诊和重症医学中的精准评估与干预。特别是区分早期腺泡细胞亚致死性焦亡与后期免疫细胞完全焦亡, 有助于将焦亡研究从单一机制描述推进到可分层、可检测和可干预的临床路径。

参考文献

- [1] Banks, P.A., Bollen, T.L., Dervenis, C., Gooszen, H.G., Johnson, C.D., Sarr, M.G., *et al.* (2013) Classification of Acute Pancreatitis—2012: Revision of the Atlanta Classification and Definitions by International Consensus. *Gut*, **62**, 102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- [2] Tenner, S., Vege, S.S., Sheth, S.G., Sauer, B., Yang, A., Conwell, D.L., *et al.* (2024) American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, **119**, 419-437. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002645>
- [3] Mederos, M.A., Reber, H.A. and Girgis, M.D. (2021) Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*, **325**, 382-390. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317>
- [4] Leppäniemi, A., Tolonen, M., Tarasconi, A., Segovia-Lohse, H., Gamberini, E., Kirkpatrick, A.W., *et al.* (2019) 2019 WSES Guidelines for the Management of Severe Acute Pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery*, **14**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021) [J]. 中华外科杂志, 2021, 59(7): 578-587.
- [6] Boxhoorn, L., Voermans, R.P., Bouwense, S.A., Bruno, M.J., Verdonk, R.C., Boermeester, M.A., *et al.* (2020) Acute Pancreatitis. *The Lancet*, **396**, 726-734. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31310-6)
- [7] Bergsbaken, T., Fink, S.L. and Cookson, B.T. (2009) Pyroptosis: Host Cell Death and Inflammation. *Nature Reviews Microbiology*, **7**, 99-109. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2070>
- [8] Broz, P., Pelegrín, P. and Shao, F. (2020) The Gasdermins, a Protein Family Executing Cell Death and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 143-157. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0228-2>
- [9] Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., *et al.* (2015) Cleavage of GSDMD by Inflammatory Caspases Determines Pyroptotic Cell Death. *Nature*, **526**, 660-665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>
- [10] Kayagaki, N., Stowe, I.B., Lee, B.L., O'Rourke, K., Anderson, K., Warming, S., *et al.* (2015) Caspase-11 Cleaves Gasdermin D for Non-Canonical Inflammasome Signalling. *Nature*, **526**, 666-671. <https://doi.org/10.1038/nature15541>
- [11] He, W., Wan, H., Hu, L., Chen, P., Wang, X., Huang, Z., *et al.* (2015) Gasdermin D Is an Executor of Pyroptosis and Required for Interleukin-1 β Secretion. *Cell Research*, **25**, 1285-1298. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.139>
- [12] Liu, X., Zhang, Z., Ruan, J., Pan, Y., Magupalli, V.G., Wu, H., *et al.* (2016) Inflammasome-Activated Gasdermin D Causes Pyroptosis by Forming Membrane Pores. *Nature*, **535**, 153-158. <https://doi.org/10.1038/nature18629>
- [13] Schroder, K. and Tschopp, J. (2010) The Inflammasomes. *Cell*, **140**, 821-832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>
- [14] Swanson, K.V., Deng, M. and Ting, J.P.-Y. (2019) The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 477-489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
- [15] Li, H.Y., Yang, Z., Ye, M., *et al.* (2021) Progress of Pyroptosis in Acute Pancreatitis. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 5497-5506.
- [16] Man, S.M., Karki, R. and Kanneganti, T. (2017) Molecular Mechanisms and Functions of Pyroptosis, Inflammatory Caspases and Inflammasomes in Infectious Diseases. *Immunological Reviews*, **277**, 61-75. <https://doi.org/10.1111/imr.12534>
- [17] Wang, Y., Gao, W., Shi, X., Ding, J., Liu, W., He, H., *et al.* (2017) Chemotherapy Drugs Induce Pyroptosis through Caspase-3 Cleavage of a Gasdermin. *Nature*, **547**, 99-103. <https://doi.org/10.1038/nature22393>

- [18] Evavold, C.L., Ruan, J., Tan, Y., Xia, S., Wu, H. and Kagan, J.C. (2018) The Pore-Forming Protein Gasdermin D Regulates Interleukin-1 Secretion from Living Macrophages. *Immunity*, **48**, 35-44.E6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.013>
- [19] Hoque, R., Sohail, M., Malik, A., Sarwar, S., Luo, Y., Shah, A., *et al.* (2011) TLR9 and the NLRP3 Inflammasome Link Acinar Cell Death with Inflammation in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, **141**, 358-369. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.03.041>
- [20] Sendler, M., van den Brandt, C., Glaubitz, J., Wilden, A., Golchert, J., Weiss, F.U., *et al.* (2020) NLRP3 Inflammasome Regulates Development of Systemic Inflammatory Response and Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndromes in Mice with Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, **158**, 253-269.E14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.040>
- [21] Ferrero-Andrés, A., Panisello-Roselló, A., Roselló-Catafau, J. and Folch-Puy, E. (2020) NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammation in Acute Pancreatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5386. <https://doi.org/10.3390/ijms21155386>
- [22] Wang, J., Wang, L., Zhang, X., Xu, Y., Chen, L., Zhang, W., *et al.* (2021) Cathepsin B Aggravates Acute Pancreatitis by Activating the NLRP3 Inflammasome and Promoting the Caspase-1-Induced Pyroptosis. *International Immunopharmacology*, **94**, Article 107496. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107496>
- [23] Lin, T., Song, J., Pan, X., Wan, Y., Wu, Z., Lv, S., *et al.* (2020) Downregulating Gasdermin D Reduces Severe Acute Pancreatitis Associated with Pyroptosis. *Medical Science Monitor*, **27**, e927968. <https://doi.org/10.12659/msm.927968>
- [24] Lin, T., Peng, M., Zhu, Q. and Pan, X. (2024) S1PR2 Participates in Intestinal Injury in Severe Acute Pancreatitis by Regulating Macrophage Pyroptosis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1405622. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1405622>
- [25] Li, X., He, C., Li, N., Ding, L., Chen, H., Wan, J., *et al.* (2020) The Interplay between the Gut Microbiota and NLRP3 Activation Affects the Severity of Acute Pancreatitis in Mice. *Gut Microbes*, **11**, 1774-1789. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1770042>
- [26] Gao, L., Dong, X., Gong, W., Huang, W., Xue, J., Zhu, Q., *et al.* (2021) Acinar Cell NLRP3 Inflammasome and Gasdermin D (GSDMD) Activation Mediates Pyroptosis and Systemic Inflammation in Acute Pancreatitis. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 3533-3552. <https://doi.org/10.1111/bph.15499>
- [27] Wang, J., Li, X., Liu, Y., Peng, C., Zhu, H., Tu, G., *et al.* (2020) CircHIPK3 Promotes Pyroptosis in Acinar Cells through Regulation of the miR-193a-5p/GSDMD Axis. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 88. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00088>
- [28] Liu, C., Liang, N., Wu, C., Qiu, Z., Huang, Q., Wei, X., *et al.* (2025) Gasdermin D-Mediated Pyroptosis Exerts Two Opposite Effects of Resisting Enzymatic Digestion and Expanding Inflammatory Response in Acute Pancreatitis. *Advanced Science*, **12**, e202502412. <https://doi.org/10.1002/advs.202502412>
- [29] Lee, P.J., Papachristou, G.I., Speake, C. and Lacy-Hulbert, A. (2024) Immune Markers of Severe Acute Pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, **40**, 389-395. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000001053>
- [30] 陈王辉. 重症急性胰腺炎中肠上皮细胞焦亡对肠粘膜屏障的影响及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2024.
- [31] Wu, J., Zhang, J., Zhao, J., Chen, S., Zhou, T. and Xu, J. (2021) Treatment of Severe Acute Pancreatitis and Related Lung Injury by Targeting Gasdermin D-Mediated Pyroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 780142. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.780142>
- [32] Fan, R., Sui, J., Dong, X., Jing, B. and Gao, Z. (2021) Wedelolactone Alleviates Acute Pancreatitis and Associated Lung Injury via GPX4 Mediated Suppression of Pyroptosis and Ferroptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **173**, 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.009>
- [33] Shen, Y., Yang, H., Wu, D., Yang, H. and Hong, D. (2022) NLRP3 Inflammasome Inhibitor MCC950 Can Reduce the Damage of Pancreatic and Intestinal Barrier Function in Mice with Acute Pancreatitis. *Acta Cirúrgica Brasileira*, **37**, e370706. <https://doi.org/10.1590/acb370706>
- [34] Coll, R.C., Schroder, K. and Pelegrín, P. (2022) NLRP3 and Pyroptosis Blockers for Treating Inflammatory Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, **43**, 653-668. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.04.003>
- [35] Ma, N., Yuan, C., Shi, J., Zhu, Q., Liu, Y., Ma, X., *et al.* (2022) Interleukin-37 Protects against Acinar Cell Pyroptosis in Acute Pancreatitis. *JCI Insight*, **7**, e161244. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.161244>
- [36] Lu, Y., Li, B., Wei, M., Zhu, Q., Gao, L., Ma, N., *et al.* (2023) HDL Inhibits Pancreatic Acinar Cell NLRP3 Inflammasome Activation and Protect against Acinar Cell Pyroptosis in Acute Pancreatitis. *International Immunopharmacology*, **125**, Article 110950. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110950>