

本文引用: 刘心慰, 李梅梅, 李怡萱, 等. 焦亡在胰岛素抵抗发生发展中的作用及研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(9): 837-843. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.09.003.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-09-0837-07

· 霍勇教授代谢性心血管疾病专栏 ·

焦亡在胰岛素抵抗发生发展中的作用及研究进展

刘心慰, 李梅梅, 李怡萱, 邱康丽, 汪裕豪, 孔 雯

华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科 湖北省糖尿病与代谢病临床研究中心 湖北省代谢异常和血管衰老重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心湖北省分中心, 湖北省武汉市 430022

[摘 要] 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病、代谢综合征、代谢相关脂肪性肝病及心血管疾病等多种代谢性疾病的共同病理基础, 其发生机制包括脂毒性、氧化应激及慢性低度炎症等。细胞焦亡是一种依赖 Caspase-1 活化的程序性细胞死亡形式。近年来研究表明, 细胞焦亡在胰岛素抵抗的发生发展中发挥重要作用。在代谢应激条件下, 如高脂饮食、高糖饮食或游离脂肪酸水平升高, 可激活脂肪组织、肝脏、骨骼肌及胰岛 β 细胞中的核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (NLRP3) 炎症小体, 诱导细胞焦亡, 并释放白细胞介素 1β (IL- 1β) 和 IL-18 等炎症因子, 干扰胰岛素信号转导, 进而导致糖代谢紊乱。目前, 靶向焦亡通路相关分子的干预策略在基础研究中已显示出改善胰岛素敏感性的潜力, 但在临床转化层面仍面临安全性及有效性等挑战。本文系统综述了细胞焦亡参与胰岛素抵抗的分子机制及其在不同代谢组织中的作用特点, 并进一步梳理了靶向焦亡通路的干预策略, 以期对胰岛素抵抗及相关代谢性疾病的防治提供理论依据与潜在靶点。

[关键词] 焦亡; 胰岛素抵抗; 炎症反应; 代谢性疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role and research progress of pyroptosis in the development and progression of insulin resistance

Liu Xinwei, Li Meimei, Li Yixuan, Qiu Kangli, Wang Yuhao, Kong Wen

Department of Endocrinology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology & Diabetes and Metabolic Disease Clinical Research Center of Hubei Province & Hubei Key Laboratory of Metabolic Abnormalities and Vascular Aging & Hubei Branch of the National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Wuhan, Hubei 430022, China

[ABSTRACT] Insulin resistance is a common pathological basis for multiple metabolic diseases, including type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, metabolic associated fatty liver disease, and cardiovascular diseases, and its underlying mechanisms involve lipotoxicity, oxidative stress, and chronic low-grade inflammation. Pyroptosis is a programmed cell death pathway that depends on Caspase-1 activation. Recent studies have demonstrated that pyroptosis plays a significant role in the development and progression of insulin resistance. Under metabolic stress conditions, such as high-fat diet, high-glucose diet, or elevated levels of free fatty acids, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3 (NLRP3) inflammasome can be activated in adipose tissue, liver, skeletal muscle, and pancreatic β -cells, thereby inducing pyroptosis and promoting the release of inflammatory cytokines including interleukin- 1β (IL- 1β) and IL-18. These cytokines subsequently interfere with insulin signal transduction, leading to glucose metabolic disorders. Currently, intervention strategies targeting pyroptosis-related molecules have shown potential in improving insulin sensitivity in preclinical studies; however, challenges regarding safety and efficacy remain in clinical translation. This review systematically summarizes the molecular mechanisms by which pyroptosis participates in insulin resistance and its distinctive roles in different metabolic tissues, and further delineates potential therapeutic approaches targeting the pyroptosis pathway, aiming to provide a theoretical foundation and identify promising targets for the prevention and treatment of insulin resistance and its associated metabolic diseases.

[KEY WORDS] pyroptosis; insulin resistance; inflammation; metabolic diseases

[收稿日期] 2026-02-06

[修回日期] 2026-05-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81974107, 82570948)

[作者简介] 刘心慰, 硕士研究生, 研究方向为肥胖与代谢性疾病, E-mail: liuxw169088@163.com。通信作者孔雯, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为肥胖与代谢性疾病, E-mail: wenly-kong@163.com。

胰岛素抵抗是指机体靶器官(如肝脏、骨骼肌和脂肪组织)对生理水平胰岛素的生物学反应减弱,是2型糖尿病、代谢综合征、代谢相关脂肪性肝病及心血管疾病等多种代谢性疾病发生与发展的共同病理基础^[1-2]。传统观点认为,胰岛素抵抗的发生主要与脂毒性和氧化应激等机制相关。近年研究进一步指出,慢性低度炎症在连接肥胖与胰岛素抵抗之间发挥关键作用^[3]。

研究发现,炎症反应不仅由免疫细胞被动释放炎症因子介导,还与多种炎症性细胞死亡方式密切相关。焦亡是一种依赖于Caspase-1活化的程序性细胞死亡形式,其典型特征为消皮素(gasdermin, GSDM)蛋白介导的细胞膜孔形成、细胞内容物外泄及显著的炎症反应放大效应^[4]。在焦亡相关分子中,核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)是研究最为深入的炎症感受器之一,其与代谢性疾病的关联最为密切^[5]。高脂饮食、游离脂肪酸水平升高、活性氧及葡萄糖毒性等代谢应激因素均能激活NLRP3炎症小体,进而促使Caspase-1活化并裂解消皮素D(gasdermin D, GSDMD),最终诱导焦亡发生^[6]。

研究表明,焦亡在胰岛素抵抗发生发展中扮演着重要角色。焦亡过程中释放的炎症因子如白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)及活化的Caspase-1可诱发炎症反应,进而导致胰岛素抵抗^[7]。动物实验发现,NLRP3或Caspase-1基因敲除可显著改善高脂饮食诱导小鼠的胰岛素敏感性,并降低肝脏和脂肪组织的炎症水平^[8]。本文系统综述焦亡在胰岛素抵抗发生发展中的分子机制及在不同代谢组织中的作用特点,并总结靶向焦亡通路的干预策略,以期对胰岛素抵抗及相关代谢性疾病的防治提供新的理论依据和潜在治疗靶点。

1 细胞焦亡的分子通路

细胞焦亡是一种由GSDM蛋白介导的程序性细胞死亡,主要通过两条途径实现:依赖Caspase-1的经典途径与依赖Caspase-4/5/11的非经典途径。

1.1 经典焦亡途径

经典焦亡途径的启动高度依赖于炎症小体的组装。在代谢性相关疾病研究中,NLRP3炎症小体被研究得最为深入。NLRP3炎症小体由NLRP3受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated

speck-like protein containing a CARD, ASC)和半胱天冬酶-前体(pro-cysteinyI aspartate specific proteinase 1, pro-Caspase-1)组成^[9]。当机体受到病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),如高血糖诱导的活性氧、异位沉积的游离脂肪酸以及胞外ATP等刺激时,NLRP3受体蛋白通过其PYD结构域与ASC结合,进而募集并激活pro-Caspase-1^[10]。活化的Caspase-1具有双重生物学功能:一方面,它可特异性裂解GSDMD,释放具有成孔活性的GSDMD-N端片段;另一方面,它能将前体形式的pro-IL-1 β 和pro-IL-18剪切成具有生物活性的成熟细胞因子^[11]。GSDMD-N端片段随后转位至细胞膜,与膜内磷脂酰肌醇等成分结合并发生寡聚化,形成直径约20 nm的非选择性膜孔,导致细胞肿胀、质膜破裂以及炎症因子的快速释放^[12]。

1.2 非经典焦亡途径

非经典焦亡途径主要由人源Caspase-4/5或鼠源Caspase-11介导,其核心特征在于胞质内的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)能够直接结合并激活Caspase-4/5/11,无需炎症小体参与^[13]。在肥胖相关的慢性炎症状态下,肠道屏障功能受损常导致循环系统中LPS水平升高,引发代谢性内毒素血症,进而激活胞内Caspase-4/5/11^[14]。

激活后的Caspase-4/5/11同样可裂解GSDMD,生成具有成孔活性的GSDMD-N端片段,诱导细胞膜穿孔并导致K⁺外流。该过程可继发性激活NLRP3炎症小体,促进Caspase-1的活化和IL-1 β 的成熟与释放,从而形成经典与非经典焦亡途径之间的交叉放大效应,显著增强炎症信号^[15]。

1.3 焦亡与其他细胞死亡方式的交叉调控机制

程序性细胞死亡包括焦亡、凋亡、铁死亡、自噬和坏死性凋亡等多种形式。近年来提出的“泛凋亡”这一概念,兼具细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡的特征,是一种新型的程序性细胞死亡形式,表明各类程序性细胞死亡并非彼此孤立,而是构成了高度交叉的调控网络。例如,凋亡通路中的Caspase-3在特定条件下可裂解消皮素E(gasdermin E, GSDME),将凋亡转换为焦亡^[16];而焦亡相关的Caspase-1不仅能切割并激活Caspase-7,还可切割BH3相互作用域死亡激动剂从而快速激活Caspase-3,最终导致凋亡发生^[17]。研究表明,在缺乏受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)对凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)的泛素化调控时,经双链DNA、LPS或肿瘤坏死因子- α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α) 刺激可促使 RIPK3 激活 Caspase-8, 进而促进细胞凋亡, 并伴随 NLRP3 炎症小体依赖性的 Caspase-1 激活和 IL-1 β 的释放, 提示坏死性凋亡、凋亡与焦亡之间存在密切的交叉联系^[18]。此外, 研究发现自噬能够抑制细胞焦亡。由 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金蛋白 (parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin)、自噬受体 B 细胞淋巴瘤-2/腺病毒 E1B 19 kDa 蛋白相互作用蛋白 3 (BCL-2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3, BNIP3)、NIP3 样蛋白 X (NIP3-like protein X, NIX) 及含 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1) 介导的线粒体自噬, 可通过清除受损线粒体及其产生的线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS), 有效抑制细胞焦亡的发生^[19]。

2 焦亡在不同组织中参与胰岛素抵抗的研究进展

近年来的研究普遍认为, 焦亡引发的炎症反应可能参与胰岛素抵抗的发生, 且在不同代谢组织中表现出一定的组织特异性。因此, 下文将分别从脂肪组织、肝脏组织、骨骼肌细胞及胰岛 β 细胞角度, 探讨焦亡参与胰岛素抵抗的具体机制。

2.1 脂肪组织

脂肪组织作为机体重要的内分泌器官, 通过分泌多种脂肪因子调节全身代谢稳态, 同时也是细胞焦亡发生的重要场所。在肥胖状态下, 脂肪组织发生结构重塑, 表现为脂肪细胞肥大、免疫细胞浸润以及慢性低度炎症, 是胰岛素抵抗发生的重要病理基础^[20]。

在肥胖或高脂饮食条件下, 脂肪组织内游离脂肪酸水平显著升高。一方面, 游离脂肪酸可直接激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 上调 NLRP3、pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的表达, 为焦亡通路提供启动信号; 另一方面, 脂质过载可诱发线粒体氧化应激、内质网应激及溶酶体损伤, 产生大量活性氧并扰乱离子稳态, 构成强有力的第二信号, 促使 NLRP3 炎症小体激活^[21]。

除脂肪细胞外, 脂肪组织巨噬细胞 (adipose tissue macrophage, ATM) 是焦亡研究的重要细胞类型。肥胖状态下, ATM 数量显著增加, 并由抗炎的

M2 型向促炎的 M1 型极化^[3]。近年研究发现, 这些巨噬细胞自身也会发生明显的焦亡。由此, 脂肪组织内形成“脂肪细胞焦亡—免疫细胞招募与激活—免疫细胞焦亡”的恶性正反馈循环, 导致局部炎症持续加剧且难以消退。

在脂肪组织中, 焦亡与脂毒性、氧化应激及自噬等多种病理过程密切交织。研究表明, 自噬功能受损会促进 NLRP3 炎症小体激活, 而自噬可抑制脂肪组织焦亡并改善胰岛素抵抗^[22]。此外, 有证据表明, 脂肪因子如脂联素具有抑制 NLRP3 炎症小体激活的作用, 其在肥胖状态下表达下调可能进一步促进焦亡发生^[23]。

2.2 肝脏组织

肝脏是维持葡萄糖和脂质代谢稳态的核心器官, 在胰岛素介导的抑制肝糖异生和促进肝糖合成过程中发挥关键作用, 同时也是焦亡介导炎症反应的关键场所。在肥胖和 2 型糖尿病状态下, 肝脏长期暴露于高脂、高糖和炎症刺激, 易发生脂肪沉积、氧化应激和慢性炎症反应, 进而导致肝脏胰岛素抵抗^[24]。近年来研究发现, 细胞焦亡作为一种高度促炎性的程序性细胞死亡形式, 在肝脏炎症信号的放大及胰岛素信号通路障碍中发挥重要作用。

在代谢应激条件下, 游离脂肪酸、胆固醇结晶和 mtROS 可激活肝细胞内的 NLRP3 炎症小体, 促进 Caspase-1 介导的 GSDMD 裂解, 诱导肝细胞焦亡^[25]。焦亡过程中释放的 IL-1 β 和 IL-18, 可通过激活 NF- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 抑制胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 的酪氨酸磷酸化, 削弱磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号转导, 导致胰岛素对肝糖异生的抑制作用下降^[7]。

除肝细胞外, 肝脏固有免疫细胞, 尤其是 Kupffer 细胞, 在焦亡相关炎症反应中同样发挥重要作用。肥胖状态下, Kupffer 细胞中 NLRP3 炎症小体活性显著增强, 是肝脏 IL-1 β 的主要来源之一, 其释放的炎症因子可通过旁分泌方式加重肝细胞胰岛素抵抗^[26]。动物实验显示, 遗传性或药物性抑制 NLRP3 或 Caspase-1, 可显著减轻肝脏炎症、改善胰岛素敏感性并降低肝糖输出^[26-28]。上述证据表明, 肝脏中肝细胞与免疫细胞焦亡的协同激活, 是连接代谢应激、炎症反应与肝脏胰岛素抵抗的重要分子机制。

2.3 骨骼肌细胞

骨骼肌是机体含量最丰富的外周胰岛素靶器官, 约 80% 的胰岛素介导的葡萄糖代谢在骨骼肌中

完成,其胰岛素敏感性在维持机体血糖稳态中具有决定性作用^[29]。近年研究表明,在肥胖和2型糖尿病等代谢性疾病中,骨骼肌细胞焦亡相关分子表达上调,这与胰岛素敏感性下降密切相关^[30-31]。

生理状态下,胰岛素与骨骼肌细胞表面的胰岛素受体结合后,激活 IRS-1/PI3K/Akt 级联信号通路,促使葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 由胞内囊泡向细胞膜转位,从而增加葡萄糖摄取^[7]。在代谢应激条件下,高脂饮食、游离脂肪酸积聚、氧化应激增强及线粒体损伤等因素,可激活

骨骼肌细胞内的 NLRP3 炎症小体,启动 Caspase-1 介导的 GSDMD 裂解,最终诱导骨骼肌细胞发生焦亡^[32]。

如图 1 所示,NLRP3 炎症小体的过度激活可导致骨骼肌细胞内 IL-1 β 大量释放,激活 NF- κ B 和 JNK 信号通路,诱导 IRS-1 发生异常丝氨酸磷酸化,从而抑制其酪氨酸磷酸化能力并阻断 PI3K/Akt 信号级联反应^[33]。Akt 磷酸化水平的降低,将进一步抑制 GLUT4 由胞内囊泡向细胞膜表面的易位,最终导致骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取能力受损,诱发严重的肌肉源性胰岛素抵抗^[34]。

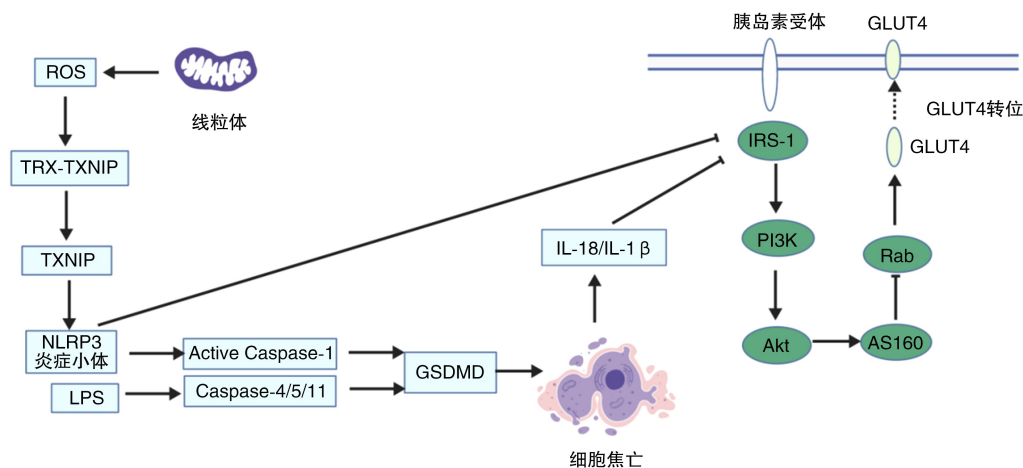


图 1. 细胞焦亡与胰岛素抵抗交联机制

TRX: 硫氧还蛋白 (thioredoxin); TXNIP: 硫氧还相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein); Rab: Ras 相关蛋白 (Ras-related protein); AS160: 蛋白激酶 B 底物 160 (Akt substrate of 160 kDa)。

Figure 1. Crosstalk mechanism of pyroptosis and insulin resistance

GLUT4 功能障碍是骨骼肌葡萄糖代谢障碍的核心环节。研究已证实,2 型糖尿病患者骨骼肌中 GLUT4 转位能力显著下降,导致胰岛素刺激下葡萄糖摄取减少^[35]。在高脂饮食诱导的胰岛素抵抗动物模型中,骨骼肌 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 表达水平显著升高,伴随 GLUT4 膜定位减少和葡萄糖摄取能力下降;而通过药物干预或遗传方式抑制 NLRP3 炎症小体,可显著改善骨骼肌胰岛素信号通路并恢复 GLUT4 转位^[36]。

越来越多的研究表明,骨骼肌质量减少可直接导致葡萄糖代谢能力下降以及胰岛素抵抗的发生^[37]。由于骨骼肌细胞为终末分化细胞,缺乏再生能力,其数量减少的途径成为调控骨骼肌总量的关键因素。因此,骨骼肌细胞焦亡导致的骨骼肌质量减少,可能是胰岛素抵抗发生的重要机制之一。此外,有研究发现,骨骼肌细胞焦亡导致的炎症反应可抑制骨骼肌卫星细胞的增殖与分化,进一步加剧

骨骼肌含量的减少,促进胰岛素抵抗的发生^[38]。

2.4 胰岛 β 细胞

胰岛 β 细胞是人体内唯一能合成和分泌胰岛素的细胞类型,其数量和功能状态直接决定机体胰岛素的分泌水平。在胰岛素抵抗状态下,若胰岛 β 细胞无法通过增加胰岛素分泌实现有效代偿,长期暴露于高糖、游离脂肪酸、胰岛淀粉样多肽和 IL-1 β 等代谢与炎症刺激,会诱导炎症小体激活,最终导致胰岛 β 细胞功能衰退甚至丧失^[39]。

在这一系列病理过程中,细胞内活性氧水平显著升高,促使 TXNIP 与 TRX 发生解离,随后,游离的 TXNIP 与 NLRP3 结合,促进 NLRP3 活化并上调其表达^[40]。研究还证实,在高葡萄糖诱导的大鼠胰岛瘤细胞 (INS-1) 模型中,GSDMD 表达明显增加,提示胰岛 β 细胞可能通过焦亡途径参与糖毒性相关的细胞损伤^[41]。

3 针对焦亡通路的干预策略现状

3.1 靶向 NLRP3 炎症小体

近年来,针对 NLRP3 炎症小体的小分子抑制剂研究取得了一定进展,但目前大多数相关药物仍处于基础研究阶段或临床前研究阶段。其中,MCC95 通过阻止 NLRP3 诱导的 ASC 聚合,特异性抑制 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 β 的释放^[42]。MCC950 曾进入临床试验阶段,但因在 II 期临床试验中高剂量下出现肝氨基转移酶水平升高等肝毒性反应,试验已终止。CY-09 通过干扰 NLRP3 的 ATP 结合位点来抑制其 ATP 酶活性,目前仍处于临床前研究阶段。曲尼司特可直接与 NLRP3 的 NACHT 结构域结合,从而抑制 NLRP3 之间的相互作用及后续的 ASC 寡聚化过程,该药物靶向焦亡通路的研究尚处于临床前研究阶段。冬凌草甲素可能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)或 NF- κ B 信号通路活性,进而抑制 TNF- α 和 IL-6 等非炎症小体依赖性促炎性细胞因子的释放,目前相关研究同样处于临床前研究阶段。此外,有研究发现,硫化氢可抑制 NLRP3 炎症小体介导的骨骼肌细胞焦亡,从而缓解胰岛素抵抗^[43]。

3.2 靶向 Caspase-1

目前,靶向 Caspase-1 的药物如 VX-765、Ac-YVAD-cmk 等也处于基础研究阶段。其中,VX-765 是目前研究最为深入的选择性 Caspase-1 小分子抑制剂之一,能够有效抑制 Caspase-1 活性,并降低 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放^[44]。Ac-YVAD-cmk 是经典的肽类 Caspase-1 抑制剂,在动物实验中已被证实可有效缓解炎症反应和胰岛素抵抗,从而延缓代谢相关脂肪性肝病和肝纤维化的进展,为后续临床转化研究提供了实验依据^[45]。

3.3 GSDMD 抑制剂

已有研究报道,双硫仑可通过抑制 GSDMD 膜孔形成而阻断细胞焦亡过程,在感染和炎症模型中显示出良好效果^[46]。然而,双硫仑在代谢性疾病中的应用尚处于探索阶段,其对代谢组织的特异性作用及长期用药安全性仍有待进一步评估。最新研究发现,血浆中循环 GSDMD 及其切割产物水平与胰岛功能指标(如稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数)呈负相关,提示焦亡相关分子有望成为评估胰岛功能受损程度的生物标志物^[47]。

3.4 传统药物的抗焦亡效应

近年研究发现,部分传统药物具有间接抑制焦亡通路的作用。例如,二甲双胍可通过激活 AMP 活

化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)降低 mtROS 生成,从而抑制 NLRP3 炎症小体及其下游焦亡信号,在肝脏、骨骼肌及胰岛 β 细胞中均显示出抗炎和改善胰岛素敏感性的潜力^[48]。此外,有研究发现,由小檗碱和绿原酸自组装形成的超分子能显著抑制 Caspase-11 诱导的细胞焦亡^[49]。

综上所述,目前靶向 NLRP3、Caspase-1 或 GSDMD 的药物大多仍处于基础实验阶段,虽已展现出较为良好的实验效果,但尚未进入临床研究,缺乏相应的临床研究证据;相比之下,部分传统药物也被证实具有抑制焦亡通路的作用,且其安全性及有效性已在长期临床实践中得到验证。

4 存在的问题

尽管目前焦亡在胰岛素抵抗中的作用机制研究已取得一定进展,但仍面临一系列挑战。在机制研究层面,现有证据多源于细胞及动物实验,基于人类组织样本的研究相对匮乏,不同代谢组织中焦亡的具体激活模式及其程度差异尚不明确。此外,焦亡并非独立发生,而是与凋亡、铁死亡、自噬及坏死性凋亡等其他程序性细胞死亡形式并存,但当前研究多聚焦于单一通路,缺乏系统性整合。

在转化应用层面,焦亡通路的关键分子作为固有免疫的重要组成部分,其靶向抑制虽可改善胰岛素敏感性,但也可能降低机体免疫功能,如何规避这一潜在风险是需要关注的重要课题。同时,诸多新型分子(如硫化氢)在机制研究中展现出靶向焦亡通路以改善胰岛素抵抗的潜力,但如何开发安全有效的供体分子,仍是目前需要解决的关键问题。

5 总结与展望

焦亡在胰岛素抵抗的发生发展中发挥重要作用。在代谢应激状态下,脂肪、肝脏、骨骼肌及胰岛 β 细胞等组织和细胞中的 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路被激活,诱发细胞焦亡并释放促炎性细胞因子,干扰胰岛素信号转导,扰乱葡萄糖稳态,促进胰岛素抵抗的发生。因此,靶向焦亡通路有望为改善胰岛素抵抗提供新策略,并为 2 型糖尿病及代谢相关脂肪性肝病等疾病的药物治疗拓宽思路。

未来研究应重点关注以下方面:首先,进一步结合人类样本开展临床转化研究,探索更具特异性和安全性的干预手段;其次,系统阐明焦亡与凋亡及自噬等其他程序性细胞死亡形式之间的交互作

用,以期发现更精准的干预靶点;最后,评估焦亡相关分子(如 Caspase-1 及 GSDMD)在临床诊断、疗效评估及疾病分层中的潜在应用价值。

[参考文献]

- [1] Lee S H, Park S Y, Choi C S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1): 15-37.
- [2] 黎翔, 陈弋, 刘霞, 等. 非酒精性脂肪性肝病国内外诊疗指南的区别及治疗展望[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(4): 347-354.
Li X, Chen Y, Liu X, et al. Differences in the diagnosis and treatment guidelines at home and abroad for non-alcoholic fatty liver disease and treatment prospects[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(4): 347-354.
- [3] Yao J, Wu D, Qiu Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 977485.
- [4] Wei H, Cui D. Pyroptosis and insulin resistance in metabolic organs[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11638.
- [5] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [6] Karamitsos K, Oikonomou E, Theofilis P, et al. The role of NLRP3 inflammasome in type 2 diabetes mellitus and its macrovascular complications[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(13): 4606.
- [7] Lu S, Li Y, Qian Z, et al. Role of the inflammasome in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1052756.
- [8] Margalit Grigg L, Abu Shrike B, Efimova I, et al. NLRP3 deficiency in nonimmune cells averts obesity-induced fatty liver disease[J]. *Lab Invest*, 2024, 104(2): 100308.
- [9] 孟庆雯, 刘华江, 易泓汝, 等. NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中的作用机制和靶向炎症治疗的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(1): 79-86.
Meng Q W, Liu H J, Yi H R, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis and advances in targeted inflammatory therapy[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(1): 79-86.
- [10] Paik S, Kim J K, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160.
- [11] Grant S, Boucher D. 10 things you wish you knew about inflammatory caspases: a holistic review of their biochemistry, activation, and signalling[J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(10): 110557.
- [12] Balasubramanian A, Hsu A Y, Ghimire L, et al. The palmitoylation of gasdermin D directs its membrane translocation and pore formation during pyroptosis[J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(94): eadn1452.
- [13] Wang C, Lacey P, Tian T, et al. LPS-induced structural reorganization and polymerization drive noncanonical inflammasome activation[J]. *Sci Adv*, 2026, 12(1): eadz4623.
- [14] Hersoug L G, Møller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity[J]. *Nutr Res Rev*, 2018, 31(2): 153-163.
- [15] Abu Khweek A, Amer A O. Pyroptotic and non-pyroptotic effector functions of caspase-11[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 39-52.
- [16] Zhou B W, Abbott D. Gasdermins, executors of pyroptosis: a decade in perspective[J]. *Annu Rev Pathol*, 2026, 21: 163-184.
- [17] Malireddi R K S, Kesavardhana S, Kanneganti T D. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis)[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 406.
- [18] Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [19] Zhao P, Yin S S, Qiu Y L, et al. Ferroptosis and pyroptosis are connected through autophagy: a new perspective of overcoming drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 23.
- [20] Turner L, Wanasinghe A I, Brunori P, et al. Is adipose tissue inflammation the culprit of obesity-associated comorbidities? [J]. *Obes Rev*, 2025, 26(11): e13956.
- [21] Liang J J, Fraser I D C, Bryant C E. Lipid regulation of NLRP3 inflammasome activity through organelle stress[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(9): 807-823.
- [22] Zhu L, Liu L. New insights into the interplay among autophagy, the NLRP3 inflammasome and inflammation in adipose tissue[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 739882.
- [23] Wu T X, Pang h Z, Liu X D, et al. Adiponectin alleviates inflammatory response in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated hepatocyte pyroptosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2025, 24(4): 433-443.
- [24] Yu L, Qian J, Li X, et al. Insulin resistance: mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Mol Biomed*, 2026, 7(1): 12.
- [25] Taru V, Szabo G, Mehal W, et al. Inflammasomes in chronic liver disease: hepatic injury, fibrosis progression and systemic inflammation[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(5): 895-910.
- [26] Zheng T, Wang Q, Dong Y, et al. High glucose-aggravated hepatic insulin resistance: role of the NLRP3 inflam-

- masome in kupffer cells [J]. *Obesity* (Silver Spring), 2020, 28(7): 1270-1282.
- [27] Bultinck J, Yuan S, Cantuti-Castelvetri L, et al. NLRP3 inhibition by VTX3232 tempers inflammation resulting in reduced body weight, hyperglycemia, and hepatic steatosis in obese male mice[J]. *Mol Metab*, 2026, 103: 102282.
- [28] Wang X, Sun K, Zhou Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor CY-09 reduces hepatic steatosis in experimental NAFLD mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 734-739.
- [29] Hulett N A, Scalzo R L, Reusch J E B. Glucose uptake by skeletal muscle within the contexts of type 2 diabetes and exercise: an integrated approach [J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 647.
- [30] Jorquera G, Russell J, Monsalves-Álvarez M, et al. NLRP3 inflammasome: potential role in obesity related low-grade inflammation and insulin resistance in skeletal muscle[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3254.
- [31] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [32] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2114-2127.
- [33] Américo-Da-Silva I, Aguilera J, Quinteros-Waltemath O, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome increases the IL-1 β level and decreases GLUT4 translocation in skeletal muscle during insulin resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10212.
- [34] Llanos P, Palomero J. Reactive oxygen and nitrogen species (RONS) and cytokines-myokines involved in glucose uptake and insulin resistance in skeletal muscle [J]. *Cells*, 2022, 11(24): 4008.
- [35] Van Gerwen J, Shun-Shion A S, Fazakerley D J. Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance[J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(3): 1057-1069.
- [36] Cadagan C, Russell-Guzmán J, Américo-Da-Silva L, et al. Disulfiram inhibits gasdermin D pores formation and improves insulin-dependent glucose uptake and glucose homeostasis in skeletal muscle of obesity-induced insulin-resistant mice[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 45431.
- [37] Cleasby M E, Jamieson P M, Atherton P J. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities[J]. *J Endocrinol*, 2016, 229(2): R67-R81.
- [38] Ji Y, Li M, Chang M, et al. Inflammation: roles in skeletal muscle atrophy[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1686.
- [39] An Y, Norris N, Li D, et al. Beta-cells: stress, identity, failure and diabetes[J]. *Cells*, 2026, 15(5): 475.
- [40] Cheng F, Wang N. N-lobe of TXNIP is critical in the allosteric regulation of NLRP3 via TXNIP binding [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 893919.
- [41] Xing Y, He Y, Zhang Y, et al. Emodin alleviates high-glucose-induced pancreatic β -cell pyroptosis by inhibiting NLRP3/GSDMD signaling[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5276832.
- [42] Yang Y, Wang H, Kouadir M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 128.
- [43] Chen X, Zhao X, Lan F, et al. Hydrogen sulphide treatment increases insulin sensitivity and improves oxidant metabolism through the CaMKK β -AMPK pathway in PA-induced IR C2C12 cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13248.
- [44] Wen S, Deng F, Li L, et al. VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetes by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(1): 22-33.
- [45] Morrison M C, Mulder P, Salic K, et al. Intervention with a caspase-1 inhibitor reduces obesity-associated hyperinsulinemia, non-alcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis in LDLR^{-/-}. Leiden mice[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(9): 1416-1423.
- [46] Hu J J, Liu X, Xia S, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7): 736-745.
- [47] Huo L, Liu X, Ding N, et al. Pyroptosis-mediator GSDMD in plasma: a promising biomarker for early diagnosis of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2025, 18: 453-464.
- [48] Du R, Bai Y, Li L, et al. Insulin resistance-induced mitochondrial dysfunction and pyroptosis in trophoblasts: protective role of metformin [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2025, 25(1): 293.
- [49] Qian W, Zhang B, Gao M, et al. Supramolecular prodrug inspired by the *Rhizoma coptidis-fructus mume* herbal pair alleviated inflammatory diseases by inhibiting pyroptosis[J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(2): 101056.

(此文编辑 王颖)