

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.008

奥沙利铂促进过表达GSDME的结直肠癌Lovo细胞发生细胞焦亡

陈婧^{1,2}, 王策¹, 张伟华², 张春泽², 任君旭¹ (1. 河北北方学院 基础医学院 组织学与胚胎学教研室, 河北 张家口 075000; 2. 天津市人民医院 肛肠外科, 天津 300121)

[摘要] **目的:** 观察过表达 Gasdermin 蛋白 E (gasdermin E, GSDME) 基因的结直肠癌 Lovo 细胞经奥沙利铂处理后发生细胞焦亡的现象。**方法:** 通过 qPCR 检测结直肠癌细胞株 Lovo、正常结肠上皮细胞 HCOEPIC 中 GSDME 基因的表达水平, 构建过表达野生型和突变型 GSDME 的 GSDME-WT 和 GSDME-D270A 重组质粒, 包装为相应慢病毒感染 Lovo 细胞构建 GSDME 稳定高表达细胞株, Western blotting 检测 WT、D270A 和空载体组中 GSDME 表达水平。用不同浓度奥沙利铂 (0、4、8、16、32、64 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 作用于 WT、D270A 组 Lovo 细胞和 HCOEPIC 细胞, 显微镜下观察细胞的形态变化。**结果:** GSDME 在 HCOEPIC 细胞中表达显著高于 Lovo 细胞 ($P < 0.01$)。成功构建 GSDME-WT 和 GSDME-D270A 高表达重组质粒和相应的 Lovo 细胞株, 与空载体组相比, WT 和 D270A 组 Lovo 细胞中 GSDME 表达水平明显升高 (均 $P < 0.05$)。镜下观察发现, 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 奥沙利铂处理各组细胞 9 和 12 h 时, WT 组的 Lovo 细胞和 HCOEPIC 细胞体积逐渐增大并向一侧“吹泡”, 表现出明显的细胞焦亡现象, 细胞焦亡率显著高于无奥沙利铂处理的对照组 [Lovo 细胞: $(7.405 \pm 1.010)\%$ vs $(3.441 \pm 0.401)\%$, $P < 0.05$; HCOEPIC 细胞: $(7.203 \pm 1.020)\%$ vs $(4.201 \pm 0.302)\%$, $P < 0.05$]。**结论:** 奥沙利铂促进过表达 GSDME 基因的结直肠癌 Lovo 细胞发生细胞焦亡。

[关键词] 细胞焦亡; GSDME; 奥沙利铂; 结直肠癌; 生物标志物

[中图分类号] R735.3; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)08-0884-05

Oxaliplatin promotes pyroptosis of colorectal cancer Lovo cells overexpressing GSDME

CHEN Jing^{1,2}, WANG Ce¹, ZHANG Weihua², ZHANG Chunze², REN Junxu¹ (1. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; 2. Department of Colorectal Surgery, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the pyrolysis of colorectal cancer Lovo cells overexpressing Gasdermin E (GSDME) after the treatment with oxaliplatin. **Methods:** The expression level of GSDME gene in colorectal cancer Lovo cells and normal colorectal epithelial HCOEPIC cells was detected by qPCR. The GSDME-WT (wild-type GSDME) and GSDME-D270A (mutant GSDME) recombinant plasmids were constructed. The plasmids were packaged as lentivirus and then transfected into Lovo cells to construct Lovo cell line with stable and high expression of GSDME. Western blotting was used to detect the expression level of GSDME in cells of WT, D270A and empty vector groups. Different concentrations of oxaliplatin (0, 4, 8, 16, 32, 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$) were applied to treat Lovo cells and HCOEPIC cells in WT and D270A groups, and the morphological changes of the cells were observed under a microscope. **Results:** The expression of GSDME in HCOEPIC cells was significantly higher than that in Lovo cells ($P < 0.01$). GSDME-WT and GSDME-D270A plasmids with high GSDME expression and the corresponding Lovo cell lines were successfully constructed. Compared with the empty vector group, the expression level of GSDME in Lovo cells of WT and D270A groups were significantly increased (all $P < 0.05$). Observation under the microscope showed that after being treated with 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ oxaliplatin for 9 and 12 hours, the volume of Lovo cells and HCOEPIC cells in WT group gradually increased and “blistered” to one side and showed obvious pyrolysis phenomenon. The pyrolysis rate of cells in WT group was significantly higher than that of the control group without oxaliplatin treatment (Lovo cells: $[7.405 \pm 1.010]\%$ vs $[3.441 \pm 0.401]\%$, $P < 0.05$; HCOEPIC cells: $[7.203 \pm 1.020]\%$ vs $[4.201 \pm 0.302]\%$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Oxaliplatin pro-

[基金项目] 天津市卫生计生委、天津市中医药管理局重点项目 (No.2017057); 国家重点实验室开放研究课题项目 (No.2018094); 天津市科技支撑重点研发计划项目 (No.19YFZCSY00420)。Project supported by the Key Grant of Tianjin Health and Family Planning Commission and Tianjin Traditional Chinese Medicine Administration (No.2017057), the National Key Laboratory Open Research Project (No.2018094), and the Science and Technology Support Key Program of Tianjin (No.19YFZCSY00420)

[作者简介] 陈婧 (1989-), 女, 硕士生, 主要从事结直肠癌肿瘤方面的研究, E-mail: 1406934600@qq.com

[通信作者] 张春泽 (ZHANG Chunze, corresponding author), 博士, 主任医师, 主要从事结直肠癌肿瘤疾病的研究, E-mail: chunze.zhang@nankai.edu.cn; 任君旭 (REN Junxu, corresponding author), 硕士, 教授, 主要从事结直肠癌肿瘤疾病的研究, E-mail: junxur12@163.com

notes the pyrolysis of colorectal cancer Lovo cells overexpressing GSDME gene.

[Key words] pyroptosis; GSDME; oxaliplatin; colorectal cancer; biomarker

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(8): 884-888. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.08.008]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤,在世界范围内,其发病率和病死率均排名于肿瘤的前五位,对人们的健康造成严重威胁^[1-2]。近年来,结直肠癌发病有年轻化的趋势,其患病人群不再局限于中老年人。因此,寻找治疗结直肠癌的新靶点,对于提高结直肠癌治疗效果具有重要的意义。有研究者^[3]发现,巨噬细胞受弗氏志贺菌感染后可以诱发一种新的细胞死亡方式,这是一种由半胱天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)介导的,不同于caspase-3介导的细胞凋亡的新型细胞程序性死亡方式。直到2001年,BRENNAN等^[4]将这种新型的细胞程序性死亡描述为细胞焦亡(pyroptosis)。WANG等^[5]在《自然》杂志上发表的研究成果使人们意识到Gasdermin蛋白E(gasdermin E, GSDME)是引起细胞发生焦亡的执行蛋白之一。该蛋白在肿瘤化疗药物的作用下,通过caspase-3的切割作用获得活性,诱导肿瘤细胞发生细胞焦亡。有关奥沙利铂处理结直肠癌Lovo细胞发生细胞焦亡的研究鲜有报道,本研究用慢病毒介导GSDME过表达载体感染结直肠癌Lovo细胞,探讨过表达GSDME的结直肠癌Lovo细胞经不同浓度奥沙利铂处理后是否发生细胞焦亡,为研究有抑制细胞焦亡作用的化疗药提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 细胞系、主要试剂和仪器

结直肠癌细胞株Lovo、正常结直肠上皮细胞HCOEPIC均购自中国科学院细胞库。RPMI 1640、胎牛血清购自上海BI公司,双抗、胰酶购自Hyclone公司,逆转录试剂盒、半定量PCR试剂盒购自日本TaKaRa公司,过表达慢病毒试剂购自上海吉凯基因科技有限公司,抗Flag抗体、山羊抗鼠抗体、山羊抗兔抗体、GAPDH抗体均购自美国Proteintech公司,电泳系统、转膜仪、PCR仪均购自美国Bio-rad公司,普通显微镜、倒置荧光显微镜购自日本Nikon公司。

1.2 细胞培养

复苏结直肠癌Lovo和HCOEPIC细胞,接种于10 cm培养皿中,加入RPMI1640培养基(含有10%胎牛血清、100 IU/ml青霉素和100 μg/ml链霉素),置于37 °C、5% CO₂的恒温培养箱中进行培养,培养细胞至90%左右贴壁即对数生长期时,用0.25%胰酶消化成单细胞悬液,离心,重悬后进行传代。

1.3 qPCR检测HCOEPIC和Lovo细胞中GSDME表达水平

收集HCOEPIC和Lovo细胞,用TRIzol法提取细胞总RNA,制备cDNA,以cDNA为模板、GAPDH为内参,扩增GSDME基因,反应条件:95 °C 5 min, 95 °C 30 s、55 °C 30 s、72 °C 1 min共35个循环,最后72 °C延伸7 min,4 °C保存备用。引物序列:GSDME F为5'-CGTAGAGAGCCAGTCTTCATTT-3', R为5'-GTTCCAGGACCATGAGTAGTTC-3'; GAPDH F为5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3', R为5'-GCCCAATACGACCAAATCC-3'。用2^{-ΔΔCt}法计算GSDME基因的相对表达量。每个样品均重复3次。

1.4 GSDME的基因克隆

通过RT-PCR扩增GSDME基因的ORF序列,使用限制性内切酶酶切并纯化后插入慢病毒表达载体p305中,转化到*E. coli* DH5α感受态细胞。挑选转化子,进行扩增培养,提取出重组质粒GSDME-WT(野生型),单酶切琼脂凝胶电泳实验检测目的基因是否正确插入。用同样的方法构建GSDME突变体质粒GSDME-D270A(GSDME蛋白270位点的氨基酸序列发生改变)。

1.5 GSDME慢病毒感染Lovo细胞

将构建的GSDME-WT、GSDME-D270A和Vector质粒转化*E. coli* DH5α,挑取单克隆并提取质粒,转染包装293T细胞,收集足够的慢病毒液,加入40%的PEG6000至稀释为10%,4 °C静置过夜,离心、去上清,加入1640培养基,过滤,收集慢病毒颗粒。取对数生长期的Lovo细胞,按每孔1×10⁵个细胞接种于30 mm培养皿中,分为WT组、D270A组和Vector组(即对照组),分别取GSDME-WT、GSDME-D270A和Vector空载慢病毒感染Lovo细胞,感染9~12 h后更换新鲜培养液继续培养,一共感染3次,感染完成后在荧光显微镜下观察各组细胞的绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的表达情况以判断感染效率。

1.6 WB实验检测Lovo细胞GSDME过表达的效率

收集WT组、D270A组和Vector组细胞,提取细胞总蛋白,BCA试剂盒测量蛋白浓度,后加入DTT缓冲液,100 °C金属浴变性10 min。分别取蛋白进行SDS-PAGE,转膜,用5%脱脂奶粉室温封闭2 h,加入一抗,4 °C孵育过夜(抗Flag抗体、GAPDH抗体稀释比例为1:5 000、1:5 000),隔天洗涤后加入二抗,室温孵育1 h。加入适量的ECL发光液曝光后,利用Image J软件分析条带的灰度值,以GAPDH作为内参以作对照,用样本FLAG的目的蛋白灰度值/相对应GAPDH灰度值,即可得出FLAG蛋白在各自样本

中的相对表达含量,每个样本独立实验重复3次。

1.7 观察过表达GSDME对奥沙利铂处理的Lovo细胞焦亡的影响

将WT组、D270A组、Vector组和HCOEPIC细胞的悬液吹打均匀,在24孔板中每孔铺 10^5 个细胞,经过12 h的培养,加入0、4、8、16、32、64 $\mu\text{g/ml}$ 奥沙利铂,每隔1 h在显微镜下直接观察细胞是否出现焦亡现象,记录各组细胞出现焦亡的时间。

1.8 统计学处理

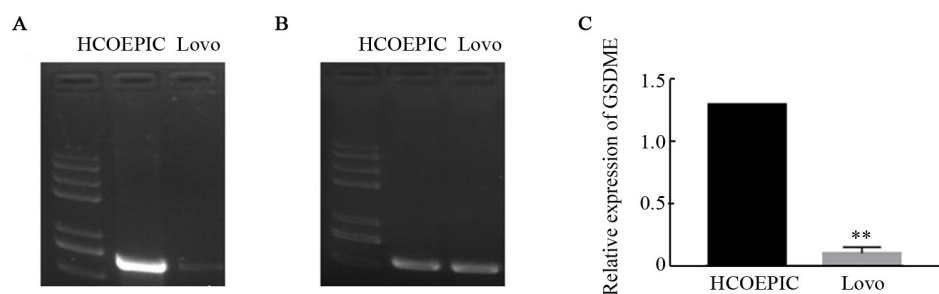
采用SPSS 22.0统计学软件和GraphPad Prism

5.0作图软件,每项实验均重复3次,呈正态分布的计量资料均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Lovo细胞中GSDME呈低表达

qPCR检测结果(图1)显示,GSDME在结直肠上皮细胞系HCOEPIC中呈高表达,而在结直肠癌Lovo细胞中表达水平很低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。



** $P<0.01$ vs control group

A: Expression levels of GSDME gene in HCOEPIC and Lovo cell lines; B: GAPDH gene internal reference;

C: Relative expression of GSDME in HCOEPIC and Lovo cell lines

图1 在HCOEPIC和Lovo细胞中GSDME的表达水平

Fig.1 Expression levels of GSDME in HCOEPIC and Lovo cell lines

2.2 成功构建GSDME-WT和GSDME-D270A重组质粒单酶切鉴定

取2 μg GSDME-WT质粒进行限制性内切酶处理,随后进行琼脂凝胶电泳,得到转化子质粒酶切示意图(图2),可以看出,酶切形成了目的基因片段和质粒305载体片段两行清晰条带,并无其他的杂带出现,表明已经成功地将目的基因插入到305质粒中。

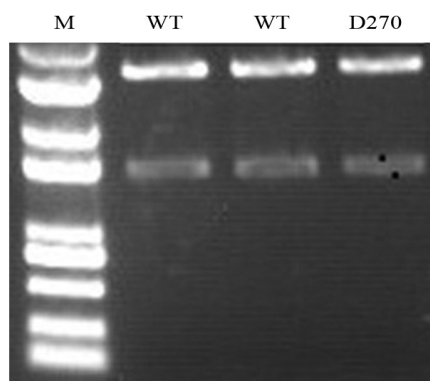


图2 GSDME-WT和GSDME-D270A重组质粒酶切鉴定

Fig.2 Identification of recombinant plasmids of GSDME-WT and GSDME-D270A by restriction enzyme digestion

2.3 GSDME过表达慢病毒高效感染Lovo细胞

慢病毒感染Lovo细胞5 d后于倒置荧光显微镜

下观察,可见病毒包装系统中的GFP发出的绿色荧光(图3),表明慢病毒介导的GSDME过表达Lovo细胞构建成功。

2.4 成功构建GSDME过表达的Lovo细胞

WB实验结果(图4)显示,与空载体组比较,WT组和D270A组GSDME蛋白在Lovo细胞中相对表达量均显著高于Vector组[WT:(0.805 ± 0.043) vs (0.004 ± 0.002), $t=5.136$, $P<0.01$; D270A:(0.700 ± 0.037) vs (0.004 ± 0.002), $t=5.049$, $P<0.01$]。

2.5 奥沙利铂促进过表达GSDME的Lovo细胞发生焦亡

不同浓度奥沙利铂(0、4、8、16、32、64 $\mu\text{g/ml}$)作用于Lovo+WT、Lovo+D270A、Lovo+Vector和HCOEPIC细胞,仅奥沙利铂浓度为64 $\mu\text{g/ml}$ 时在显微镜下可观察到细胞焦亡现象(图5),与Control组比较,奥沙利铂诱导可增加WT组Lovo细胞[(7.405 ± 1.010)% vs (3.441 ± 0.401)%, $P<0.05$]和HCOEPIC细胞[(7.203 ± 1.020)% vs (4.201 ± 0.302)%, $P<0.05$]的焦亡率,同时细胞的形态学变化为细胞体积逐渐增大并向一侧“吹泡”,其出现焦亡的时间在12 h和9 h,Lovo+D270A和Lovo+Vector细胞很少出现或几乎不出现细胞焦亡现象。

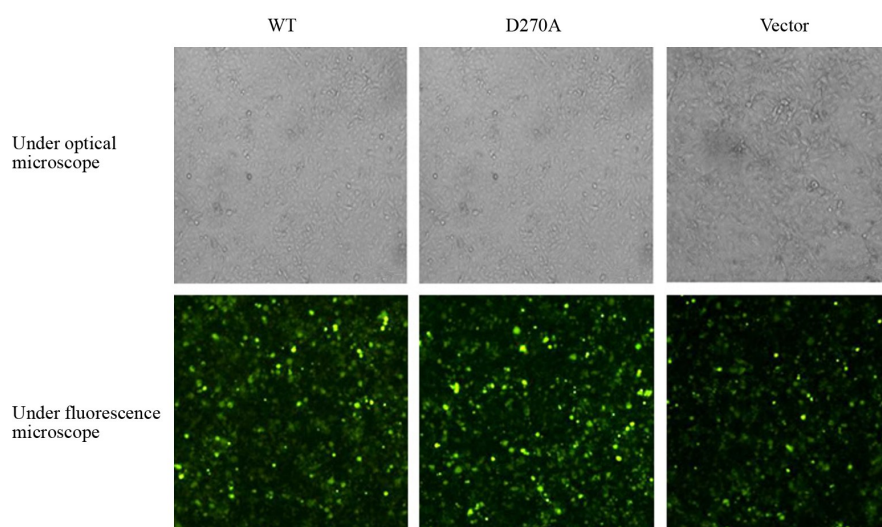


图3 GSDME 过表达慢病毒高效感染 Lovo 细胞($\times 100$)

Fig.3 GSDME overexpression lentivirus efficiently infected Lovo cells ($\times 100$)

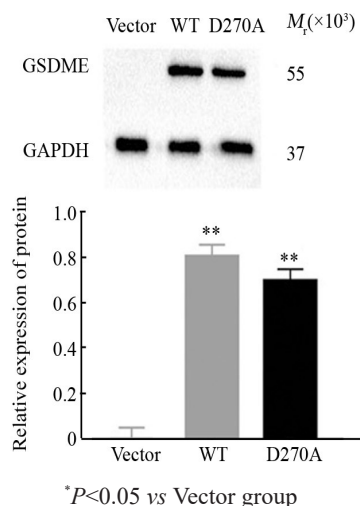


图4 GSDME 在 Lovo 细胞中的表达水平

Fig.4 Expression level of GSDME in Lovo cells

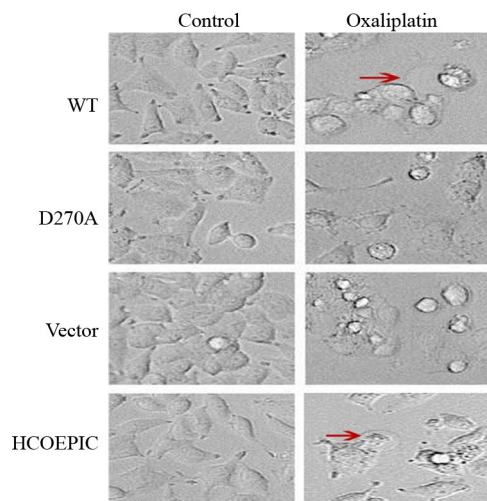


图5 奥沙利铂促进 HCOEPIC 细胞和过表达 GSDME 的 Lovo 细胞发生焦亡($\times 400$)

Fig.5 Oxaliplatin promoted pyrolysis of HCOEPIC cells and Lovo cells with GSDME overexpression ($\times 400$)

3 讨论

细胞焦亡是近年来证实的一种新的细胞程序性死亡方式,主要依赖 caspase 家族蛋白切割并激活 Gasdermin 家组蛋白,介导细胞膜穿孔和破裂,引起细胞内容物的释放,导致细胞死亡和强烈的炎症反应^[6]。细胞焦亡与很多疾病如病毒、细菌、真菌感染、动脉硬化、肿瘤等的发生发展密切相关^[7-8]。由于焦亡的发生可能影响肿瘤形成的每一个阶段,因此它在肿瘤的研究中成为一个新的热点^[9]。GSDME 又称 DFNA5 (deafness, autosomal dominant nonsyndromic sensorineural 5),以往被鉴定为耳聋相关基因,后来有研究^[10-11]显示其介导了肿瘤患者化疗时的细胞焦亡。本研究使用不同浓度奥沙利铂处理表达 GSDME 的正常结直肠上皮细胞 HCOEPIC,观察到了显著的细胞焦亡现象;然后通过慢病毒转染法在不表达 GSDME 的结直肠癌 Lovo 细胞中过表达 GSDME 野生型及功能缺失突变体 D270A,使用不同浓度奥沙利铂处理后,发现转染野生型 GSDME 的 Lovo 细胞发生了细胞焦亡,而转染 GSDME D270A 突变体的 Lovo 细胞发生了细胞凋亡,说明 GSDME 的确介导了化疗药物诱导下的细胞焦亡过程。

在化疗药物的作用下,细胞中的 pro caspase-3 被切割并活化为 cleaved caspase-3,进而切割 GSDME,产生有活性的 GSDME-N 端结构域,从而在细胞质膜上钻孔,导致细胞肿胀、破裂的细胞焦亡过程。化疗药物 5-FU、顺铂、依托泊苷等也能够激活 caspase-3,作用于 GSDME 使细胞发生焦亡^[5]。ZHANG 等^[12]的研究表明,紫杉醇和顺铂能在 A549 细胞中诱导 GSDME 介导的细胞焦亡。CHU 等^[13]的研究证实,小柴碱降低肝细胞癌的侵袭能力与 caspase-1 参与的细胞焦

亡有关。GSDME在大部分正常组织中都有表达,化疗药通过GSDME介导细胞焦亡使正常细胞受损,这可能是化疗药引起机体产生副反应的原因之一^[5,14]。因此,研究GSDME介导细胞焦亡现象,对于探讨如何减轻肿瘤患者的化疗副反应,具有一定的临床指导作用。

GSDME在大多数肿瘤组织中表达缺失或发生突变,有研究^[15]显示,上调GSDME在肝细胞癌中的表达可使其增殖被显著抑制。也有研究^[16]显示GSDME的表达水平与乳腺癌患者预后显著负相关,提示GSDME可能是一种非常有效的抑癌基因^[17]。还有研究者^[18]发现GSDME的激活有助于肿瘤的治疗。敲除小鼠肿瘤中的GSDME基因表达能明显增强肿瘤生长,在不表达GSDME的肿瘤中异位表达GSDME能显著抑制肿瘤生长,说明GSDME可能通过激活抗肿瘤免疫抑制肿瘤生长^[19]。肿瘤中的GSDME被激活时,它可以将免疫系统无法识别的“冷”肿瘤转变为免疫系统可以控制的“热”肿瘤^[19]。研究^[20]证明,激活抗肿瘤免疫治疗肿瘤将成为一种全新的治疗方法。GSDME介导的细胞焦亡在肿瘤免疫治疗中具有重要作用,可为肿瘤治疗提供新的思路,如何在充分利用GSDME的肿瘤细胞杀伤功能的同时,避免化疗药物引起的正常细胞焦亡,需要研究人员进一步探索。

综上所述,本研究证明奥沙利铂在一定浓度时能促进过表达GSDME的结直肠癌Lovo细胞发生细胞焦亡,研究结果加深了对细胞焦亡的认识,阐释GSDME介导细胞发生焦亡的机制对于肿瘤的治疗、药物开发具有重要意义,希望以此能够为肿瘤免疫治疗提供新的靶点。

【参考文献】

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [3] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169. DOI:10.1038/358167a0.
- [4] BRENNAN M A, COOKSON B T. *Salmonella* induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis[J]. *Mol Microbiol*, 2000, 38(1): 31-40. DOI:10.1046/j.1365-2958.2000.02103.x.
- [5] WANG Y P, GAO W Q, SHI X Y, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103. DOI:10.1038/nature22393.
- [6] HE W T, WAN H Q, HU L C, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion[J]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1285-1298. DOI:10.1038/cr.2015.139.
- [7] CHEN L P, WENG B X, LI H M, et al. A thiopyran derivative with low murine toxicity with therapeutic potential on lung cancer acting through a NF- κ B mediated apoptosis-to-pyroptosis switch[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(1/2): 74-82. DOI:10.1007/s10495-018-1499-y.
- [8] JIAO Y, ZHAO H B, CHEN G D, et al. Pyroptosis of MCF7 cells induced by the secreted factors of hUCMSCs[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 1-12[2020-03-12]. <https://www.hindawi.com/journals/sci/2018/5912194/>. DOI:10.1155/2018/5912194.
- [9] WANG Y Y, LIU X L, ZHAO R. Induction of pyroptosis and its implications in cancer management[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 971 [2020-03-12]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00971/full>. DOI:10.3389/fonc.2019.00971.
- [10] LU H J, ZHANG S Z, WU J, et al. Molecular targeted therapies elicit concurrent apoptotic and GSDME-dependent pyroptotic tumor cell death[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 6066-6077. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1478.
- [11] LAGE H, HELMBACH H, GROTTKE C, et al. DFNA5 (ICERE-1) contributes to acquired etoposide resistance in melanoma cells[J]. *FEBS Lett*, 2001, 494(1/2): 54-59. DOI: 10.1016/S0014-5793(01)02304-3.
- [12] ZHANG C C, LI C G, WANG Y F, et al. Chemotherapeutic paclitaxel and cisplatin differentially induce pyroptosis in A549 lung cancer cells via caspase-3/GSDME activation[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(3/4): 312-325. DOI:10.1007/s10495-019-01515-1.
- [13] CHU Q, JIANG Y N, ZHANG W, et al. Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84658-84665. DOI:10.18632/oncotarget.12384.
- [14] SAEKI N, USUI T, AOYAGI K, et al. Distinctive expression and function of four GSDM family genes (GSDMA-D) in normal and malignant upper gastrointestinal epithelium[J]. *Genes Chromosom Cancer*, 2009, 48(3): 261-271. DOI:10.1002/gcc.20636.
- [15] WANG C J, TANG L, SHEN D W, et al. The expression and regulation of DFNA5 in human hepatocellular carcinoma DFNA5 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(12): 6525-6531. DOI:10.1007/s11033-013-2581-8.
- [16] XIA X J, WANG X, CHENG Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”?[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650. DOI:10.1038/s41419-019-1883-8.
- [17] LI Y Q, PENG J J, PENG J, et al. The deafness gene GSDME: its involvement in cell apoptosis, secondary necrosis, and cancers[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, 392(9): 1043-1048. DOI:10.1007/s00210-019-01674-7.
- [18] ZHENG Z D, LI G R. Mechanisms and therapeutic regulation of pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1456. DOI:10.3390/ijms21041456.
- [19] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420. DOI:10.1038/s41586-020-2071-9.
- [20] FU C Y. Gasdermin: a novel therapeutic target for tumour treatment by activating anti-tumour immunity[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 69. DOI:10.1038/s41392-020-0180-4.

【收稿日期】 2020-01-10

【修回日期】 2020-08-24

【本文编辑】 黄静怡