

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.013

· 综述 ·

细胞焦亡诱导在抗肿瘤治疗中应用的研究进展

Research progress on induction of pyroptosis in antitumor therapy

张梦丹 综述; 王毅刚 审阅(浙江理工大学生命科学与医药学院 新元医学与生物技术研究所, 浙江 杭州 310018)

[摘要] 细胞焦亡是近年来发现的一种新型细胞死亡的方式, 是一种受焦孔素(GSDM)家族调控的炎症性程序性细胞死亡, 其主要特征是膜穿孔、细胞肿胀及细胞破裂。细胞焦亡发生的机制分为由GSDMD介导的Caspase-1和Caspase-4/-5/-11依赖性经典炎症小体途径和由GSDME介导的Caspase-3和颗粒酶依赖性非经典炎症小体途径等。近年来研究显示, 细胞焦亡具有抑制和促进肿瘤发生发展的双重作用, 并且细胞焦亡的诱导在抗肿瘤免疫治疗中也发挥双重效应: 一方面通过促进炎症因子释放, 形成肿瘤微环境, 抑制抗肿瘤免疫, 另一方面则通过引发抗肿瘤炎症反应抑制肿瘤细胞的增殖。此外, 细胞焦亡的诱导在化疗及其他联合治疗中也发挥着重要作用。进一步研究发现, 中药及其提取物调控细胞焦亡的诱导对于治疗肿瘤至关重要。

[关键词] 细胞焦亡; 焦孔素(GSDM)家族; GSDMD; GSDME; 肿瘤; 抗肿瘤治疗

[中图分类号] R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)03-0251-07

随着人们对细胞死亡机制的研究深入, 目前已发现细胞凋亡、坏死、铁死亡、自噬性死亡、溶酶体依赖性细胞死亡和免疫原性细胞死亡等多种细胞死亡形式^[1]。1999年, HERSH等^[2]研究发现Caspase-1在沙门氏菌诱导的细胞死亡中被激活, 该死亡形式最初被认为是Caspase-1依赖性细胞凋亡。2000年, BRENNAN等^[3]研究发现由沙门氏菌感染的巨噬细胞, 其细胞膜完整性被破坏。这与细胞凋亡含有完整的细胞膜的特征相悖, 且该巨噬细胞中的Caspase-3与PARP1均未被激活, 其结果表明沙门氏菌诱导的巨噬细胞死亡并非凋亡。2001年, COOKSON等^[4]提出细胞焦亡(pyroptosis)的概念, 能较好地阐明上述细胞死亡现象。细胞焦亡是一种由焦孔素(gasdermin, GSDM)介导炎症性程序性细胞死亡, 其主要特征为膜穿孔、细胞肿胀、细胞内容物溢出、染色质凝聚以及DNA断裂等^[5-6]。人GSDM家族包括GSDM-A、-B、-C、-D、-E和DFNB59等6个成员, 其中诱导细胞焦亡机制研究最为完整的是GSDMD和GSDME。随着研究的不断深入, 发现细胞焦亡在多种疾病如肿瘤、动脉粥样硬化、神经退行性变和代谢性疾病等中都有重要的作用^[7-9]。细胞焦亡在肿瘤免疫过程中发挥了“双刃剑”作用, 一方面促进炎症因子释放, 形成肿瘤微环境, 从而加剧炎症因子风暴, 增加机体受感染的几率; 另一方面通过引发炎症反应抑制肿瘤细胞的增殖, 起到抗肿瘤的作用。因此, 如何利用细胞焦亡这个新兴武器研发新的肿瘤治疗方案、降低化疗药物的耐药性以及增强机体免疫力成为急需解决的问题。因此, 本文针对细胞焦亡发生的机制、与肿瘤发生的关系及细胞焦亡的诱导在

抗肿瘤治疗中应用的研究进展做一综述。

1 细胞焦亡发生的机制

1.1 GSDMD介导的细胞焦亡途径

1.1.1 Caspase-1依赖性途径 Caspase-1依赖性细胞焦亡又称经典炎症小体途径, 其发生基于炎症小体的激活。炎症小体是一个蛋白复合物, 主要由模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)、炎性半胱氨酸蛋白酶和凋亡相关斑点样蛋白组成。在炎症小体复合物中, 最常见的模式识别受体为AIM2、NLRC4、NLRP3和NLRP1, 上述PRR可被各种刺激活化。如细菌或被病毒感染的宿主细胞中的双链DNA可激活AIM2; 细菌蛋白是NLRC4的刺激源; 细菌毒素、病毒双链RNA、腺苷三磷酸、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和内源性损伤信号均可活化NLRP3^[10]; NLRP1则通过识别炭疽毒素诱导细胞焦亡^[11]。此外, 含有Caspase募集结构域的NLRP1或NLRC4可募集pro-Caspase-1并直接促进其蛋白质水解^[12]。在细胞焦亡发生的经典通路中, 活化的Caspase-1参与IL-18和IL-1 β 非活性前体的形成^[13], IL-18能促进多种细胞产生IFN- γ 和穿孔素来改善宿主防御, 还能促进Th1和Th2细胞的发育, 并刺激Th1和Th2型免疫反应; IL-1 β 是单核细胞和巨噬

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81803069); 浙江省医药科技计划资助项目(No.2021KY047, No.2019RC00700); 浙江省公益科技项目(No.LGF21H160033)

[作者简介] 张梦丹(2000—), 女, 本科生, 主要从事细胞焦亡的诱导在肿瘤治疗中应用的研究, E-mail: 3276314793@qq.com

[通信作者] 王毅刚, E-mail: wangyigang43@163.com

细胞等免疫细胞分泌的产物,其作为促炎细胞因子刺激多种炎症因子的表达和释放。同时,活化的 Caspase-1 能裂解 GSDMD 为 N 端结构域和 C 端结构域,且由于 GSDMD-NT 具有亲脂性,能聚集在质膜内侧,形成大量的孔隙,导致细胞肿胀、膜穿孔以及细胞内容物如 IL-1 β 和 IL-18 的释放^[5, 14-15]。研究^[16]发现,当 GSDMD-NT 与 GSDMD-CT 结合成完整的 GSDMD 时,上述变化被抑制。

1.1.2 Caspase-4/-5/-11 依赖性途径 Caspase-4/-5/-11 依赖性细胞焦亡的发生与炎症小体复合体无关,故该途径也称为非经典炎症小体途径。有研究^[17-18]

发现,细菌脂多糖能直接激活人 Caspase-4/-5 和鼠 Caspase-11,而活化的 Caspase 切割 GSDMD 穿孔细胞膜。与 Caspase-1 不同, Caspase-4/-5/-11 不激活 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18;然而,活化的 Caspase-11 能以 NLRP3 炎症小体依赖的方式诱导低水平的 IL-1 β 分泌^[17]。RÜHL 等^[19]研究发现,细胞焦亡的机制为细胞破裂后钾离子外流,激活 NLRP3/Caspase-1,最终导致 IL-1 β 和 IL-18 成熟并释放。由此可见, Caspase-11 和 Caspase-1 的活化存在紧密联系,这也成为经典炎症小体途径和非经典炎症小体途径相互联合的纽带(图1)。

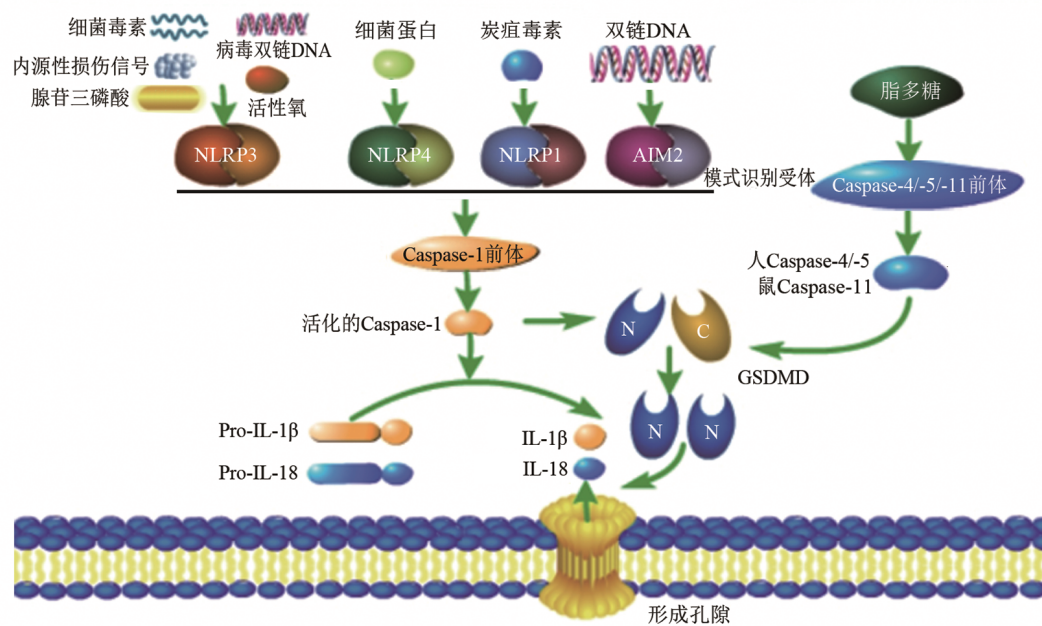


图1 GSDMD介导的细胞焦亡途径示意图^[20]

1.2 GSDME 介导的细胞焦亡途径

1.2.1 Caspase-3 依赖性细胞焦亡 研究^[21-22]发现,在 Caspase-3 依赖性细胞焦亡中, GSDME 是 Caspase-3 的反应底物,且 GSDME 参与调节继发性坏死。ROGERS 等^[21]揭示了活化的 Caspase-3 能切割 GSDME,产生有活性的 GSDME-N,后者被激活后则能在细胞膜上穿孔介导细胞焦亡;而 WANG 等^[22]进一步证实了 GSDME 在化疗药物中通过诱导 Caspase-3 依赖性细胞焦亡发挥作用,并且 GSDME 的表达水平决定了细胞死亡类型,高表达的 GSDME 能将细胞凋亡转化为 Caspase-3 依赖性细胞焦亡,或直接发生细胞焦亡,但低表达的 GSDME 只能发生细胞凋亡。然而,LEE 等^[23]研究发现,当 Caspase-3 被活化剂(如 FasL 或细胞色素 C)激活后,缺乏 GSDME 的巨噬细胞膜仍会遭到破坏,因此他们猜测 GSDME 对于迟发性继发性坏死的发生可能是

冗余的。

1.2.2 颗粒酶依赖性细胞焦亡 颗粒酶是由细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和自然杀伤(natural killer, NK)细胞释放的外源性丝氨酸蛋白酶,进入靶细胞后通过激活凋亡相关的酶系统而诱导靶细胞凋亡。人体内含 5 种颗粒酶,分别为颗粒酶 A、B、H、K、M。ZHANG 等^[9]发现,颗粒酶通过切割 GSDME 参与 NK 细胞诱导的细胞焦亡。为验证穿孔素和颗粒酶 B 是否同时参与该过程,该研究团队在人神经母细胞瘤细胞中开展相关实验,研究结果显示,颗粒酶 B 不仅能直接切割 GSDME D270 位点,将免疫细胞介导的细胞杀伤机制转化为细胞焦亡,而且颗粒酶 B 还能间接激活 Caspase-3,通过 Caspase-3 依赖性细胞焦亡途径切割 GSDME D270 位点。因此,颗粒酶依赖性通路借助于免疫细胞,能通过细胞焦亡介导抗肿瘤的免疫治疗。

2 细胞焦亡与肿瘤发生

在肿瘤及肿瘤微环境的形成过程中,细胞焦亡具有抑制和促进其形成的双重作用^[24-25]:一方面,细胞焦亡过程中释放的炎症小体能抑制肿瘤细胞的增殖及转移,其机制为细胞焦亡产生的NLRP3炎症小体通过分泌炎症细胞因子抑制肿瘤发生;另一方面,炎症小体的聚集有助于形成肿瘤微环境,促进肿瘤发生与发展。研究^[26]表明,NLRP3炎症小体对DC免疫后肿瘤中髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的聚集及抗肿瘤T细胞免疫反应的抑制有重要作用。肿瘤相关巨噬细胞中的NLRP3通过IL-1 β 驱动胰腺导管腺癌肿瘤免疫微环境中免疫抑制的CD4⁺T细胞的极化^[27]。另外,IL-22的产生依赖于NLRP3炎症小体的激活及随后免疫细胞中IL-1 β 的释放,IL-22与多种肿瘤的发展关系密切,如肺癌、皮肤癌、乳腺癌及胃癌等^[28]。

此外,在多发性骨髓瘤中针对NLRP1炎症小体与肿瘤发生发展的关系,发现NLRP1炎症小体通过介导IL-18的产生诱导细胞焦亡,提高了MDSC的生成率,并加速肿瘤的进展^[29]。尽管已知NLRP1炎症小体能被炭疽毒素、弓形虫感染及应激造血激活,但在肿瘤微环境中其激活机制尚不明确,可能是多发性骨髓瘤细胞内环境稳态的紊乱活化了NLRP1炎症小体。虽然NLRP1炎症小体与其效应性细胞因子在肿瘤发生发展过程中具有促进作用,但细胞焦亡与肿瘤发生的具体关系尚需深入研究。

3 细胞焦亡诱导在抗肿瘤治疗中的应用

3.1 细胞焦亡诱导与抗肿瘤免疫治疗

细胞焦亡和肿瘤治疗存在着双向关系。有研究结果^[30]表明,肿瘤中心缺氧区引发的细胞焦亡能促进肿瘤发展,并降低患者生存率。由炎症介质引起的慢性炎症增加了肿瘤发生的风险,上皮细胞焦亡释放HMGB1,该释放物可通过激活ERK1/2途径促进结肠炎相关结直肠癌的发生^[31]。另一方面,作为炎症性细胞死亡,细胞焦亡又能激活免疫系统,包括HMGB1在内的免疫刺激剂可诱导树突状细胞和抗肿瘤T细胞的活化。研究^[32]表明,BRAF抑制剂和MEK抑制剂联合治疗黑色素瘤,通过释放HMGB1触发GSDME依赖性细胞焦亡和强烈的抗肿瘤免疫反应。HOU等^[30]对于该双重作用的解释为,激活慢性炎症可促进肿瘤发展,而激活急性细胞焦亡会导致坏死性细胞死亡,从而抑制肿瘤进展,达到抗肿瘤治疗的效果。此外,WANG等^[33]构建了一个生物正交化学系统(bioorthogonal chemistry system, BCS),该

系统可选择性向肿瘤细胞释放有活性的GSDM。研究发现,仅10%~30%的肿瘤细胞发生细胞焦亡即可完全清除肿瘤移植体,且免疫缺陷小鼠体内不存在肿瘤消退现象。以上结果表明,细胞焦亡可能通过激活免疫应答发挥抗肿瘤作用。

有研究结果^[34]证实,肿瘤浸润性免疫细胞可诱导肿瘤细胞发生细胞焦亡。嵌合抗原受体修饰的基因工程T(chimeric antigen receptor gene-modified T, CAR-T)细胞可诱导白血病细胞发生GSDME依赖性细胞焦亡,其机制涉及CAR-T细胞释放的颗粒酶B切割白血病细胞中活化的GSDME。值得注意的是,决定CAR-T细胞诱导靶细胞焦亡的活性的是CAR-T细胞中穿孔素/颗粒酶B的数量,而不是现有CD8⁺T细胞中穿孔素/颗粒酶B的数量^[34]。此外,颗粒酶A也被证实能通过切割GSDMB诱导肿瘤细胞的细胞焦亡^[35]。ZHOU等^[35]发现,将裂解的GSDMB引入小鼠肿瘤细胞,并通过免疫检查点疗法可有效控制肿瘤。而GSDMB的表达由IFN- γ 诱导,所以ZHOU等提出IFN- γ 与免疫检查点阻断联合治疗可极大激活抗肿瘤免疫。因此,颗粒酶家族在CTL引发的细胞焦亡中发挥重要作用。CTL中细胞焦亡的激活能增强细胞毒性。有研究显示,GSDMD在活化的CD8⁺T表达上调,而GSDMD缺乏时其细胞毒性有所降低^[36]。

目前免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)在临床肿瘤治疗中应用前景广阔,但相关数据表明只有1/3的患者对ICI有反应^[37]。研究^[33]发现,细胞焦亡与ICI间存在协同效应,诱导靶细胞焦亡会促使抗ICI的肿瘤获得对ICI的敏感性。该机制是炎症细胞膜破裂促使细胞内容物外溢,引发强烈的炎症反应和大量淋巴细胞浸润,而这些显著增加的淋巴细胞进一步诱导Caspase-3依赖性的肿瘤细胞焦亡,形成正反馈以提高抗肿瘤效果^[32-33,38]。LU等^[39]研发了一种特制的嵌合共刺激转化受体(chimeric costimulatory converting receptor, CCCR),该受体由PD-1的胞外区、NKG2D的穿膜和胞质区以及41BB的胞质区组成。CCCR修饰的NK92细胞通过广泛性诱导细胞焦亡,在体外表现出的抗人肺癌H1299细胞活性有所增强。然而,另一项研究^[40]认为,抗原特异性启动的CTL对肿瘤的抑制作用与细胞焦亡无关。因此,细胞焦亡是一种免疫刺激形式的细胞死亡,可以协同ICI,以提高免疫治疗的效果。

已有研究^[9]发现,在杀伤性CTL缺失小鼠或免疫缺陷小鼠中,GSDME不再具有肿瘤抑制作用,这表明GSDME的肿瘤抑制功能需要依赖于细胞焦亡的抗肿瘤免疫激活。除了可以直接清除肿瘤细胞外,

诱导细胞焦亡还可以克服免疫抑制,重新激活机体的抗肿瘤免疫,有利于实现长期控制肿瘤的目标。作为免疫原性细胞死亡的一种主要形式,发生细胞焦亡的肿瘤细胞能产生大量新抗原,刺激全身免疫反应,显著抑制肿瘤进展^[41]。

3.2 细胞焦亡诱导与化疗

越来越多的化疗药物通过介导经典或非经典细胞焦亡途径诱发细胞焦亡。WANG等^[22]发现,在GSDME高表达的神经纤维瘤SH-SY5Y细胞或黑色素瘤MeWo细胞中,传统化疗药物如多柔比星(doxorubicin, Dox)和顺铂可通过Caspase-3/GSDME途径诱导细胞焦亡;5-氟尿嘧啶能激活Caspase-3,切割GSDME诱导细胞焦亡,可以达到治疗胃癌目的。CHU等^[42]则发现,天然化合物如小檗碱和蓖麻素可以激活细胞焦亡,从而抑制癌细胞增殖。此外,ZHANG等^[43]设计了一些天然化合物的结构,为合成和研发新的化疗药物提供了潜在的可能性。QIAO等^[44]报道,2-(beta-萘甲酰基)乙基三甲基碘化铵(α -NETA)可通过GSDMD/Caspase-4途径诱导上皮性卵巢癌细胞焦亡。

ZHANG等^[45]研究显示,在高表达GSDME的肺癌治疗中,顺铂相对紫杉醇更能引发更持久的继发性细胞焦亡,Caspase-3/-7活化水平和GSDME裂解形成GSDME-NT的量也更高,导致肿瘤治疗功效更佳。张依格等^[46]研究指出,正常组织中GSDME高表达会促使化疗药物损伤机体正常组织。WANG等^[47]发现,二甲双胍通过靶向miR-497/PELP1信号通路上调抑癌分子miR-497/PELP1的表达,从而调控由GSDMD介导的细胞焦亡,对食管鳞状细胞癌的治疗起正向作用。富马酸二甲酯是一种广谱抗菌药,研究^[48]发现其能使GSDMD琥珀酰化,从而抑制由GSDMD诱导的细胞焦亡,因此基于富马酸盐靶向抑制GSDMD可研发相关抗肿瘤药物。

乳腺癌发病率近年来迅速攀升,因此,研究细胞焦亡在乳腺癌治疗中的作用也引发关注。XU等^[49]发现,miR-155-5p下调通过诱导细胞凋亡和细胞焦亡能增强西妥昔单抗对EGFR高表达的三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)细胞的抗肿瘤作用。此外,四氧化二砷通过激活Caspase-3/GSDME信号通路促进TNBC细胞线粒体ROS生成,进而诱导细胞焦亡,抑制TNBC的发展^[50]。LI等^[51]进一步研究发现,双氢青蒿素能激活乳腺癌细胞中AIM2/Caspase-3/GSDME轴诱导细胞焦亡,从而抑制乳腺癌的发生。因此,通过化学药物诱导乳腺癌的细胞焦亡为乳腺癌治疗提供了一种有效的方法,具有较好的应用前景。

最近,ZHANG等^[52]揭示了由代谢物 α -酮戊二酸通过Caspase-8介导的GSDMC裂解诱导肿瘤细胞焦亡的新型通路,酸性环境下 α -酮戊二酸被苹果酸脱氢酶1还原并转化为L-2-羟基戊二酸,继而促使ROS水平增加,导致细胞膜上死亡受体6(death receptor, DR6)氧化,进而触发^[9]DR6的内吞作用,并通过蛋白质相互作用招募pro-Caspase-8及GSDMC至DR6受体,最终导致细胞焦亡。另外,由于该通路的发生依赖于酸性环境,故研究者^[52]利用糖酵解最终产物乳酸加以治疗,该改良版酸性环境的建立提高了L-2-羟基戊二酸的表达量,进一步促使抗细胞焦亡的肿瘤细胞发生 α -酮戊二酸诱导的细胞焦亡。上述发现将细胞代谢物引发的细胞焦亡与肿瘤治疗相联系,这在肿瘤治疗的临床应用中具有极大的开发潜力。WANG等^[53]还提出,天然化合物和人工合成小分子均可诱导GSDME介导的细胞焦亡。

3.3 细胞焦亡诱导与其他治疗

细胞焦亡和细胞凋亡之间存在着密切联系。研究^[54]发现,敲除GSDMD能阻断IL-1 β 分泌,细胞焦亡转化为细胞凋亡,从而促进肿瘤细胞的杀伤。SHI等^[55]利用在GSDMD的N端和C端结构域间插入其他蛋白酶位点或Caspase-3/-7切割位点以利用基因工程改造GSDMD,也能将细胞凋亡转变成细胞焦亡。WANG等^[22]研究发现,高表达的GSDME能将细胞凋亡转化为细胞焦亡,或直接引起细胞焦亡。上述结果为进一步利用细胞焦亡发挥抗肿瘤作用提供了基础。

近年来,溶瘤病毒因能靶向杀伤肿瘤细胞而对正常细胞无杀伤功能引起人们越来越多的关注。溶瘤病毒一方面能特异性在肿瘤细胞中增殖并裂解肿瘤细胞,另一方面也能作为载体携带外源抗癌基因表达,从而达到双重的杀伤肿瘤细胞的作用。本课题组利用溶瘤病毒作为载体开展了一系列的抗肿瘤研究^[56],发现溶瘤病毒Ad-Wnt(Δ 24bp)-TSLC1不仅能诱导肿瘤细胞凋亡,也能诱导细胞自噬性死亡。也有研究^[57]发现,溶瘤腺病毒CD55-TMn联合化疗药物Dox也能诱导Caspase-3剪切GSDME介导的细胞焦亡,导致肝癌细胞特异性杀伤效果。此外,本课题组也开展了溶瘤腺病毒GD55携带GSDME基因的肝癌治疗研究,发现GD55-GSDME单独或联合Dox均能诱导肝癌细胞焦亡,此为开展GD55-GSDME的抗肿瘤治疗奠定了一定的基础^[58]。此外,由于溶瘤病毒能诱导并激活促凋亡蛋白Caspase-3、Caspase-7和Caspase-9,下调抗凋亡蛋白^[59],并且联合药物处理诱导肿瘤细胞凋亡的效果更显著,因此开发溶瘤病毒介导的细胞焦亡通路用于肿瘤治疗具有

一定的可行性。

此外, DING 等^[60]研究发现, NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路是细胞焦亡诱导慢性肾病的关键机制,而中药及其提取物可通过抑制 NLRP3 信号通路来干预慢性肾病细胞焦亡的发生与发展,故探讨中医药对细胞焦亡的作用在治疗某些癌症方面至关重要。

4 结 语

细胞焦亡是炎性细胞死亡,与肿瘤的发生发展密切相关,并具有抑制和促进肿瘤的双重作用。因此,如何进一步阐述细胞焦亡发挥双重作用的不同条件,在抗肿瘤治疗中将具有重要意义。尽管细胞焦亡能通过抗肿瘤免疫治疗、化疗和溶瘤病毒等疗法发挥较好的抗肿瘤作用,然而其具体的分子机制尚不明确,有待深入研究。值得一提的是,近年来发现天然化合物和中药提取物如高车前素、丙戊酸和补阳还五汤等与化疗药物联合应用能通过调控细胞焦亡发挥更好的抗肿瘤治疗作用,具有较好的应用前景。针对上述中药与化疗药物联合应用治疗,可进一步研究其混合比例与浓度以获取更深入的治疗方案,以对细胞焦亡诱导的相关机制作深入探究。

[参 考 文 献]

- [1] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J/OL]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864239/>. DOI:10.1038/s41418-017-0012-4.
- [2] HERSH D, MONACK D M, SMITH M R, *et al.* The *Salmonella* invasin SipB induces macrophage apoptosis by binding to caspase-1[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(5): 2396-2401[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26795/>. DOI:10.1073/pnas.96.5.2396.
- [3] 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.
- [4] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114. DOI:10.1016/s0966-842x(00)01936-3.
- [5] TSUCHIYA K. Switching from apoptosis to pyroptosis: gasdermin-elicited inflammation and antitumor immunity[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): E426[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794676/>. DOI:10.3390/ijms22010426.
- [6] ZHANG Z B, ZHANG Y, LIEBERMAN J. Lighting a fire: can we harness pyroptosis to ignite antitumor immunity? [J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(1): 2-7[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789047/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-20-0525.
- [7] XU Y J, ZHENG L, HU Y W, *et al.* Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28-37. DOI:10.1016/j.cca.2017.11.005.
- [8] PIRZADA R H, JAVAID N, CHOI S. The roles of the NLRP3 inflammasome in neurodegenerative and metabolic diseases and in relevant advanced therapeutic interventions[J/OL]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(2): E131[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074480/>. DOI:10.3390/genes11020131.
- [9] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, *et al.* Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J/OL]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7123794/>. DOI:10.1038/s41586-020-2071-9.
- [10] XIA X J, WANG X, ZHENG Y, *et al.* What role does pyroptosis play in microbial infection?[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7885-7892. DOI:10.1002/jcp.27909.
- [11] MITCHELL P S, SANDSTROM A, VANCE R E. The NLRP1 inflammasome: new mechanistic insights and unresolved mysteries [J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 60: 37-45[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800612/>. DOI:10.1016/j.coi.2019.04.015.
- [12] WANG M, JIANG S, ZHANG Y F, *et al.* The multifaceted roles of pyroptotic cell death pathways in cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): E1313[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770479/>. DOI:10.3390/cancers11091313.
- [13] FANG Y, TIAN S W, PAN Y T, *et al.* Pyroptosis: a new frontier in cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109595[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710896/>. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109595.
- [14] ZHANG M Y, JIANG Y X, YANG Y C, *et al.* Cigarette smoke extract induces pyroptosis in human bronchial epithelial cells through the ROS/NLRP3/caspase-1 pathway[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 269: 119090[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465393/>. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119090.
- [15] DING J J, WANG K, LIU W, *et al.* Erratum: Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J/OL]. *Nature*, 2016, 540(7631): 150[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27706141/>. DOI:10.1038/nature20106.
- [16] BROZ P, PELEGRÍN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157. DOI:10.1038/s41577-019-0228-2.
- [17] SHI J J, ZHAO Y, WANG Y P, *et al.* Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-192. DOI:10.1038/nature13683.
- [18] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, *et al.* Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671. DOI:10.1038/nature15541.
- [19] RÜHL S, BROZ P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K(+) efflux[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2927-2936. DOI:10.1002/eji.201545772.
- [20] WANG L, QIN X W, LIANG J M, *et al.* Induction of pyroptosis: a promising strategy for cancer treatment[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 635774[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953901/>. DOI:10.3389/fonc.2021.635774.
- [21] ROGERS C, FERNANDES-ALNEMRI T, MAYES L, *et al.* Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death[J/OL]. *Nat*

- Commun, 2017, 8: 14128[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216131/>. DOI:10.1038/ncomms14128.
- [22] 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.
- [23] LEE B L, MIRRASHIDI K M, STOWE I B, *et al.* ASC- and caspase-8-dependent apoptotic pathway diverges from the NLRC4 inflammasome in macrophages[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3788[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830643/>. DOI:10.1038/s41598-018-21998-3.
- [24] RATHINAM V A, FITZGERALD K A. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions[J/OL]. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503689/>. DOI:10.1016/j.cell.2016.03.046.
- [25] KONG H, WANG Y L, ZENG X N, *et al.* Differential expression of inflammasomes in lung cancer cell lines and tissues[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(10): 7501-7513. DOI:10.1007/s13277-015-3473-4.
- [26] VAN DEVENTER H W, BURGENTS J E, WU Q P, *et al.* The inflammasome component NLRP3 impairs antitumor vaccine by enhancing the accumulation of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10161-10169[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059219/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1921.
- [27] DALEY D, MANI V R, MOHAN N, *et al.* NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma[J/OL]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1711-1724[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461004/>. DOI:10.1084/jem.20161707.
- [28] VOIGT C, MAY P, GOTTSCHLICH A, *et al.* Cancer cells induce interleukin-22 production from memory CD4⁺ T cells via interleukin-1 to promote tumor growth[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(49): 12994-12999[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724250/>. DOI:10.1073/pnas.1705165114.
- [29] NAKAMURA K, KASSEM S, CLEYNEN A, *et al.* Dysregulated IL-18 is a key driver of immunosuppression and a possible therapeutic target in the multiple myeloma microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 634-648.e5. DOI:10.1016/j.ccell.2018.02.007.
- [30] HOU J W, ZHAO R C, XIA W Y, *et al.* PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis[J/OL]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1264-1275[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653546/>. DOI:10.1038/s41556-020-0575-z.
- [31] TAN G, HUANG C Y, CHEN J Y, *et al.* HMGB1 released from GSDME-mediated pyroptotic epithelial cells participates in the tumorigenesis of colitis-associated colorectal cancer through the ERK1/2 pathway[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 149[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7648939/>. DOI:10.1186/s13045-020-00985-0.
- [32] ERKES D A, CAI W J, SANCHEZ I M, *et al.* Mutant BRAF and MEK inhibitors regulate the tumor immune microenvironment via pyroptosis[J/OL]. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 254-269[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007378/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-0672.
- [33] WANG Q Y, WANG Y P, DING J J, *et al.* A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 421-426. DOI:10.1038/s41586-020-2079-1.
- [34] LIU Y Y, FANG Y L, CHEN X F, *et al.* Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome[J/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(43): eaax7969[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953257/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.aax7969.
- [35] ZHOU Z W, HE H B, WANG K, *et al.* Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J/OL]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299851/>. DOI: 10.1126/science.aaz7548.
- [36] XI G M, GAO J W, WAN B, *et al.* GSDMD is required for effector CD8⁺ T cell responses to lung cancer cells[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105713[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276977/>. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105713.
- [37] JIANG P, GU S Q, PAN D, *et al.* Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response[J/OL]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1550-1558[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487502/>. DOI:10.1038/s41591-018-0136-1.
- [38] GAO Y F, ZHANG H, ZHOU N N, *et al.* Methotrexate-loaded tumour-cell-derived microvesicles can relieve biliary obstruction in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(7): 743-753. DOI:10.1038/s41551-020-0583-0.
- [39] LU C G, GUO C J, CHEN H, *et al.* A novel chimeric PD1-NKG2D-41BB receptor enhances antitumor activity of NK92 cells against human lung cancer H1299 cells by triggering pyroptosis[J/OL]. *Mol Immunol*, 2020, 122: 200-206[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388482/>. DOI:10.1016/j.molimm.2020.04.016.
- [40] JAIME-SÁNCHEZ P, CATALÁN E, URANGA-MURILLO I, *et al.* Antigen-specific primed cytotoxic T cells eliminate tumour cells *in vivo* and prevent tumour development, regardless of the presence of anti-apoptotic mutations conferring drug resistance[J/OL]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(9): 1536-1548[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143514/>. DOI:10.1038/s41418-018-0112-9.
- [41] TANG R, XU J, ZHANG B, *et al.* Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 110[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418434/>. DOI:10.1186/s13045-020-00946-7.
- [42] CHU Q, JIANG Y N, ZHANG W, *et al.* Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84658-84665[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5356689/>. DOI:10.18632/oncotarget.12384.
- [43] ZHANG Y Q, YANG J, WEN Z H, *et al.* A novel 3', 5'-diprenylated *Chalcone* induces concurrent apoptosis and GSDME-dependent pyroptosis through activating PKC δ /JNK signal in prostate cancer [J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 9103-9124[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288973/>. DOI: 10.18632/aging.103178.
- [44] QIAO L Q, WU X M, ZHANG J, *et al.* A-NETA induces pyroptosis of epithelial ovarian cancer cells through the GSDMD/caspase-4 pathway[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12760-12767. DOI: 10.1096/fj.201900483RR.
- [45] 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.
- [46] 张依格, 高军, 王建榜. GSDME 介导的细胞焦亡在肿瘤发生发展中的作用及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(3): 288-293. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.011.
- [47] WANG L, LI K, LIN X J, *et al.* Metformin induces human esophageal carcinoma cell pyroptosis by targeting the miR-497/PELP1 axis[J/OL]. *Cancer Lett*, 2019, 450: 22-31[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771436/>. DOI:10.1016/j.canlet.2019.02.014.
- [48] HUMPHRIES F, SHMUEL-GALIA L, KETELUT-CARNEIRO N, *et al.* Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis[J]. *Science*, 2020, 369(6511): 1633-1637. DOI:10.1126/science.abb9818.
- [49] XU W, SONG C F, WANG X T, *et al.* Downregulation of miR-155-5p enhances the anti-tumor effect of cetuximab on triple-negative breast cancer cells via inducing cell apoptosis and pyroptosis[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(1): 228-240[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835015/>. DOI:10.18632/aging.103669.
- [50] AN H, HEO J S, KIM P, *et al.* Tetraarsenic hexoxide enhances generation of mitochondrial ROS to promote pyroptosis by inducing the activation of caspase-3/GSDME in triple-negative breast cancer cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 159[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7870965/>. DOI:10.1038/s41419-021-03454-9.
- [51] LI Y Q, WANG W, LI A X, *et al.* Dihydroartemisinin induces pyroptosis by promoting the AIM2/caspase-3/DFNA5 axis in breast cancer cells[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2021, 340: 109434[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33689708/>. DOI:10.1016/j.cbi.2021.109434.
- [52] ZHANG J Y, ZHOU B, SUN R Y, *et al.* The metabolite α -KG induces GSDMC-dependent pyroptosis through death receptor 6-activated caspase-8[J/OL]. *Cell Res*, 2021, 31(9): 980-997[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8410789/>. DOI:10.1038/s41422-021-00506-9.
- [53] WANG J B, YE T T, WANG S J, *et al.* Molecular mechanisms and therapeutic relevance of gasdermin E in human diseases[J/OL]. *Cell Signal*, 2022, 90: 110189[2021-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774988/>. DOI:10.1016/j.cellsig.2021.110189.
- [54] 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/OL]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1285-1298[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670995/>. DOI:10.1038/cr.2015.139.
- [55] SHI J J, ZHAO Y, WANG K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665. DOI:10.1038/nature15514.
- [56] ZHANG J, LAI W J, LI Q, *et al.* A novel oncolytic adenovirus targeting Wnt signaling effectively inhibits cancer-stem like cell growth via metastasis, apoptosis and autophagy in HCC models[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(2): 469-477. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.07.041.
- [57] XIAO B D, YING C, CHEN Y Y, *et al.* Doxorubicin hydrochloride enhanced antitumor effect of CEA-regulated oncolytic virotherapy in live cancer cells and a mouse model[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13431-13439[2021-04-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7701578/>. DOI:10.1111/jcmm.15966.
- [58] 王彬蓉. 携带 GSDME 基因的溶瘤腺病毒构建及其抑制肝癌细胞生长的研究[D]. 杭州: 浙江理工大学, 2019.
- [59] FANG L, CHENG Q, BAI J, *et al.* An oncolytic adenovirus expressing interleukin-24 enhances antitumor activities in combination with paclitaxel in breast cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(5): 1416-1424. DOI:10.3892/mmr.2013.1680.
- [60] DING B Z, MA G P, WANG Z N, *et al.* Mechanisms of kidney cell pyroptosis in chronic kidney disease and the effects of traditional Chinese medicine[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1173324. DOI:10.1155/2021/1173324.

[收稿日期] 2021-08-09

[修回日期] 2022-01-05

[本文编辑] 党瑞山