

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.002

· 专家论坛 ·

新型纳米递送系统在药物诱导肿瘤细胞焦亡中的应用

杨梓萌,程文静,余祥(三峡大学医学院 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室,湖北 宜昌 443000)



余祥 博士、三峡大学校聘副教授、硕士生导师,第十届中国免疫学会“青年学者奖”获得者。主要从事仿生性纳米载体在肝脏慢性疾病和肿瘤免疫治疗中的应用研究、宿主防御多肽诱导肿瘤细胞焦亡机制研究,以及活体动态光学成像观察肿瘤免疫治疗效应及其分子机制等研究。在 *Nat Commun*、*Light Sci Appl* 等国际、国内学术期刊上以第一或通信作者身份发表相关论文 10 余篇,其中 1 篇被 *Nat Commun* 杂志选为亮点研究,并入选基本科学指标数据库(Essential Science Indicators, ESI)高被引论文。现承担国家自然科学基金青年基金及湖北省自然科学基金各 1 项,主持三峡大学高层次人才项目研究计划 1 项,参与包括国家重点研发计划重点专项在内的科研项目 3 项。

[摘要] 随着纳米递送系统(NDS)研发的快速发展和对于细胞焦亡机制的深入认识,将两者巧妙结合而形成的肿瘤治疗新策略已经在部分肿瘤的实验性治疗中取得一定效果。基于NDS的药物诱导肿瘤细胞焦亡的策略,能够克服单独使用小分子焦亡诱导剂的缺陷,如体内清除快、全身不良反应严重及肿瘤靶向能力弱等。现已有脂质体、水凝胶、聚合物胶束、金属-有机框架(MOF)和仿生细胞膜的纳米载体等多种NDS被用于构建诱导肿瘤细胞焦亡的纳米药物复合体。在此基础上,目前已发展了多种基于NDS药物诱导肿瘤细胞焦亡的策略,包括靶向肿瘤干细胞、干扰离子稳态、促进ROS产生、诱导表观遗传学改变及递送gasdermin(GSDM)家族蛋白等。然而,这些策略要应用于临床治疗,还面临对纳米生物相互作用机制认知不够等问题。未来研究中,在全面了解纳米材料与生物系统的相互作用的基础上,如能开发新型、安全的NDS并结合有效的焦亡诱导剂,靶向诱导肿瘤细胞焦亡从而克服凋亡逃逸及多药耐药,则有望为肿瘤患者带来福音。

[关键词] 焦亡;纳米递送系统;肿瘤靶向;多药耐药

[中图分类号] R730.5;R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)05-0391-08

Application of the novel nano delivery systems in drug-induced pyroptosis of tumor cells

YANG Zimeng, CHENG Wenjing, YU Xiang (Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei, China)

[Abstract] With the rapid development of nano delivery systems (NDSs) and in-depth understanding of the mechanism of cell pyroptosis, a new tumor treatment strategy formed by an ingenious combination of the two has achieved certain effects in the experimental treatment of some tumors. The strategy of inducing pyroptosis of tumor cells based on NDSs can overcome the defects of using small molecule pyroptosis inducers alone, such as fast elimination *in vivo*, systemic serious adverse reactions and weak tumor-targeting ability. A variety of NDSs, such as liposomes, hydrogels, polymer micelles, metal-organic frameworks (MOFs) and cell membrane biomimetic nanocarriers, have been used to construct drugs that induce tumor cell pyroptosis. On this basis, a variety of strategies based on NDSs drug-induced tumor cell have been developed, including targeting tumor stem cells, interfering with ion homeostasis, promoting ROS production, inducing epigenetic changes and delivery of gasdermin (GSDM) family proteins, etc. However, to apply these strategies clinically we still faced insufficient understanding of the interaction mechanisms between nanomaterials and biological systems. In future researches, based on a comprehensive understanding of the interaction between nanomaterials and biological systems, if we can develop new and safe NDSs, combined with effective pyroptosis inducers to target and induce tumor cell pyroptosis, so as to overcome apoptosis escape and multidrug resistance, it is expected to bring good news to tumor patients.

[Key words] pyroptosis; nano delivery system (NDS); tumor targeting; multidrug resistance

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(5): 391-398. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.002]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82102206);湖北省自然科学基金青年项目资助(No. 2020CFB371)

[作者简介] 杨梓萌(2001—),女,本科生,主要从事宿主防御多肽诱导焦亡的分子机制研究, E-mail: yzmamazing@163.com

[通信作者] 余祥, E-mail: yuxiang@ctgu.edu.cn

近年来,恶性肿瘤的发病率逐渐升高^[1-2],肿瘤治疗仍存在巨大挑战。细胞焦亡是一种特殊的依赖 caspase 蛋白家族和 gasdermin (GSDM) 蛋白家族介导的细胞程序性死亡,在肿瘤细胞焦亡的同时,也能促进肿瘤抗原及相关炎症因子释放进而介导适应性免疫反应^[3]。自2001年首次提出细胞焦亡这一概念以来,化疗药物诱导肿瘤细胞焦亡相关研究取得革命性进展,但药物在到达肿瘤部位之前仍需要克服一系列障碍,包括药物的难溶性、血液循环中被快速清除、非特异性生物分布及大剂量用药引起的全身不良反应等^[4]。近十年来,随着生物材料和纳米技术的发展,越来越多的研究利用纳米递送系统(nano delivery systems, NDS)降低药物毒性、提高药物生物利用度,以及通过靶向修饰实现药物在肿瘤部位的高效蓄积^[5-6]。因此,NDS表现出来的优势使药物靶向诱导肿瘤细胞焦亡更加可行,两者联合是一个非常具有前景的癌症治疗策略。

1 细胞焦亡的分子机制

细胞焦亡是一种依赖于 caspase 蛋白家族和 GSDM 蛋白家族介导的炎症性、程序性细胞死亡方式^[7]。与其他程序性细胞死亡方式相比,细胞焦亡的形态学特征是存在核凝结,胞质中出现焦亡特征性大气泡,细胞膜上形成膜孔及细胞肿胀破裂等^[8]。细胞焦亡机制的基本途径是通过 caspase 蛋白家族水解 GSDM 蛋白家族,暴露后者的N端和C端结构域,N端结构域转移到细胞膜并形成低聚物。随后,这些低聚物在细胞膜上形成穿膜孔,释放炎症因子,如 HMGB1、IL-18、IL-1 β 等,同时改变膜两侧的渗透压,最终导致细胞肿胀破裂^[9-10]。细胞焦亡的分子机制涉及多种途径,目前被人熟知的有经典途径和非经典途径。

1.1 经典途径

在经典途径中,模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)后,募集凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和胱天蛋白酶1前体蛋白(pro-caspase-1)形成蛋白质复合物^[11]。进而 pro-caspase-1 被激活后裂解 GSDMD,形成的 GSDMD 的C端停留在细胞质内,N端则插入胞膜形成膜孔使细胞渗透压改变,进而导致细胞肿胀及渗透性溶解破裂,诱导细胞发生焦亡。此外,激活的 caspase-1 也能够切割和加工 pro-IL-1 β 与 pro-IL-18,成熟的 IL-18 和

IL-1 β 通过膜孔释放至细胞外,从而介导炎症反应^[12]。其中较为特殊的一种 PRR 是含 caspase 募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)的寡聚化核苷酸结合结构域样受体(NLR)家族蛋白4(NLR family CARD containing protein 4, NLRC4),它识别 DAMP 或 PAMP 后不需要与 ASC 结合,而是直接激活 pro-caspase-1 促使细胞焦亡发生^[13]。

1.2 非经典途径

非经典途径则由来源于革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)在不需要炎症小体传感器的情况下,直接识别并激活小鼠 caspase-11 或人 caspase-4、5,通过裂解 GSDMD 形成N端和C端,进而N端片段插入膜孔引发焦亡^[14]。另外,活化的 caspase-4、5、11 可激活细胞膜上的通道蛋白 pannexin-1,该蛋白主要参与调控小分子物质进出细胞,被激活后导致钾离子外排和 ATP 释放。其中,钾离子能够激活 NLRP3 (NACHT, LRR, and PYD domains-containing protein 3)炎症小体并促进 IL-1 β 释放,ATP 则激活细胞膜上的 P2X7 离子通道,进一步破坏细胞膜的完整性,从而导致焦亡的发生^[15]。

1.3 其他途径

除了经典和非经典途径,细胞焦亡也存在其他途径。较常见途径是由 caspase-3 切割 GSDME 介导焦亡,而 caspase-3 能否诱导焦亡取决于细胞内 GSDME 的表达^[16]。研究^[17]发现,在 GSDME 阳性细胞中,激活 caspase-3 后细胞出现焦亡的特征性形态变化,而在 GSDME 阴性细胞中,激活 caspase-3 则诱导凋亡。也有研究^[18]发现,致病性耶尔森氏菌可通过效应蛋白 YopJ 抑制转化生长因子 β 活化激酶1(TAK1),从而激活受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(RIPK1)依赖的 caspase-8,进而裂解 GSDMD 和 GSDME 引发细胞焦亡。此外,ZHOU 等^[19]观察到,NK 细胞与表达了 GSDMB 的 293T 细胞共培养时,后者出现了明显的焦亡特性,并且这种焦亡不受 caspase 抑制剂 zVAD 的影响,但在培养基中添加钙离子螯合剂 EGTA(抑制穿孔素效应)和颗粒酶抑制剂 3,4-二氯异香豆素(3,4-dichloroisocoumarin, DCI)可以抑制这种焦亡。最终证实,颗粒酶 A 经 NK 细胞释放的穿孔素形成的膜通道进入靶细胞,无需 caspase 蛋白活化,可通过直接水解靶细胞中 GSDMB 分子引起焦亡。

2 诱导肿瘤细胞焦亡药物的高效 NDS

焦亡诱导剂能够通过多种途径诱导肿瘤细胞焦亡,但存在难溶、在体内呈非特异性分布且被清除快,以及易引起全身严重不良反应等缺点。NDS 能够有效降低药物毒性、提高药物生物利用度,实现药物

可控释放及联合靶向给药。目前用于负载诱导肿瘤焦亡药物的NDS载体主要包括脂质体、水凝胶、聚合物胶束、金属-有机框架(metal-organic framework, MOF)和仿生细胞膜的纳米载体等几类。

2.1 脂质体NDS

脂质体是由两亲性磷脂定向排列自组装形成的双层膜结构,其中极性端(亲水)面向外部水性环境,非极性端(疏水)在内部形成疏水性环境,这种结构使得脂质体可递送不同理化性质的药物。此外,脂质体还具有细胞毒性低、生物相容性好等特点,是目前研究最为成熟的、首个被FDA批准用于肿瘤治疗的纳米载体^[20]。现已发现的能够诱导肿瘤焦亡的药物大多数是疏水性的,如顺铂、替莫唑胺、紫杉醇和二氢卟吩E6(chlorin e6, Ce6)等,在到达肿瘤部位之前仍需要克服一些障碍,包括药物的难溶性、非特异性生物分布以及大剂量用药引起的全身不良反应等。ZHANG等^[21]开发了一种负载顺铂的纳米脂质体(LipoDDP),可显著提高顺铂载药率(达15.41%),并减轻其对正常细胞的毒性。当LipoDDP与DNA甲基转移酶抑制剂地西他滨(decitabine, DAC)联用时,可通过恢复GSDME蛋白的表达协同诱导结肠癌细胞焦亡。相比于普通脂质体,刺激响应型脂质体的研发已显现出将纳米药物向肿瘤特定部位递送的潜力,其既可以利用内源性刺激(如pH、酶等)也可以利用外源性刺激(如温度、光照等)实现药物的可控释放。YAO等^[22]采用温度敏感脂质体包封 Fe_3O_4 和替莫唑胺(temozolomide, TMZ)开发了一种磁性温敏脂质体,可有效避免TMZ被快速清除,显著延长了TMZ血浆半衰期。通过高渗透长滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR效应)到达肿瘤后,在交变磁场(alternating magnetic field, AMF)作用下, Fe_3O_4 产生的热量导致温度敏感脂质体大量释放TMZ并诱导肿瘤细胞焦亡。此外,脂质体的磷脂结构也可被化学修饰,如连接多肽、核酸等配体,从而实现靶向诱导肿瘤细胞焦亡。值得注意的是,脂质体NDS仍存在药物包封率低、不稳定等问题,期望随着新技术与新工艺的变革与创新,基于脂质体NDS的药物在临床上的应用更加广泛。

2.2 水凝胶NDS

水凝胶是指由亲水聚合物组成的三维骨架,植入后不会对人体产生明显的毒性,具有较低免疫原性、生物可降解性及良好的生物相容性。水凝胶的多孔性质使其具有负载大量水溶性化合物的能力^[23]。此外,智能水凝胶可感知外源性刺激(如温度、光、电场)或内源性刺激(如pH和氧化还原微环境),从而实现负载药物的可控释放^[24]。LI等^[25]首次

利用四臂聚乙二醇硫醇[4-arm poly(ethylene glycol) thiol, PEGSH]和聚乙二醇二丙烯酸酯[poly(ethylene glycol) diacrylate, PEGDA]的加成反应合成了一种可注射水凝胶,用于负载化疗药物多柔比星(doxorubicin, DOX)和免疫佐剂咪喹莫特(R837)的局部给药。该凝胶合成时反应条件温和而快速,约60%的DOX和R837在注射2 d后释放,随后释放速率下降,4 d左右全部释放,表明该水凝胶具有良好的缓释能力,且血液循环中DOX的含量较静脉注射和口服低,可能有助于减少化疗引起的全身不良反应。原位注射后,不断释放的DOX通过诱导细胞焦亡、凋亡等多种途径抑制黑色素瘤生长。与上述的高分子合成水凝胶相比,天然多糖水凝胶因其具有可再生、可模拟细胞外基质等优点而受到越来越多的青睐。BALAHURA等^[26]采用两种天然多糖,纤维素纳米纤维与果胶,构建了一种复合多糖水凝胶,该复合多糖水凝胶能较好地控制药物释放,有效递送5-FU至乳腺癌组织并促进乳腺肿瘤细胞发生caspase-1依赖性细胞焦亡。

2.3 聚合物胶束NDS

聚合物胶束是两亲性嵌段共聚物在水中通过静电作用、疏水作用等多种驱动力自组装成核-壳形式的胶体溶液,因其具有稳定性好、载药能力强、可增加药物溶解度、可提高药物生物利用度和不良反应少等优点,在递送抗癌药物中被广泛使用^[27]。 As_2O_3 作为一些实体肿瘤的治疗药物,能够诱导肿瘤细胞焦亡或凋亡^[28],但其在血液循环中会被快速清除,难以在实体肿瘤内实现有效的积聚。高剂量 As_2O_3 可维持治疗活性,但会引起全身不良反应。HU等^[29]采用三嵌段共聚物mPEG-PLGA-PLL负载 As_2O_3 形成聚合物胶束(As_2O_3 -NP),其载药率和药物包封率分别为5.8%和72%,并且 As_2O_3 -NP中 As_2O_3 的释放速率显著小于游离 As_2O_3 ,证明其有缓释作用。此外, As_2O_3 -NP组细胞总砷摄取量几乎是 As_2O_3 组的2倍,因此 As_2O_3 -NP能够比游离 As_2O_3 诱导更高比例的细胞焦亡,并且 As_2O_3 -NP对其他器官不会产生任何影响,无明显不良反应。最终 As_2O_3 -NP被肿瘤细胞内化并释放到细胞质中诱导caspase-3依赖性的细胞焦亡。目前,已有用聚合物胶束作为载体的抗癌药物上市。在不久的将来,聚合物胶束递送抗癌药物在部分领域有望取代传统的化疗方式,充分发挥纳米药物递送系统的应用潜力。

2.4 MOF

MOF材料是指由金属离子或金属团簇与有机配体通过配位键自组装而成的新型多孔纳米材料,具有孔隙率极高、比表面积高及尺寸形状可调节等优

点^[30], 可通过EPR效应实现在肿瘤处富集, 并可通过靶向修饰进一步增强靶向与治疗效果, 减轻传统给药方式带来的不良反应^[31]。YU等^[32]用 Zn^{2+} 离子和1, 2-甲基咪唑酸盐(1, 2-methylimidazole, 1, 2-MIL)合成了一种MOF: 沸石咪唑骨架-8(zeolitic imidazole frameworks-8, ZIF-8)。ZIF-8通过静电作用负载声敏剂Ce6并将后者包裹在同源肿瘤细胞膜内以增强靶向能力, 解决了Ce6难溶于水且易聚集的问题; 同时, 通过溶血实验证实了其具有较好的生物相容性。此外, ZIF-8的高比表面积特性使其负载Ce6和替拉扎明(tirapazamine, TPZ)的载药率分别高达77.57%和53.86%; 同时, 因ZIF-8具有pH响应性, 其在肿瘤酸性微环境下能够释放Ce6, 进而在聚焦超声下产生ROS, 通过炎症小体NLRP3并协同TPZ激活caspase-1, 从而切割GSDMD诱导胃癌细胞焦亡。与传统的药物载体相比, MOF有着良好的载药能力、高稳定性、易于修饰等优点。因此, 对于部分靶向性差、体内不稳定的焦亡诱导剂, 选择合适的MOF材料是减少不良反应、提高利用率的关键措施。

2.5 仿生细胞膜的纳米载体

仿生细胞膜涂层具有同源靶向、延长血液循环时间和免疫逃逸能力等特点, 已成为药物递送系统的研究热点^[33]。QU等^[34]设计了一种乳腺癌细胞膜包裹的负载DAC与吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)的仿生纳米颗粒(biomimetic nanoparticle, BNP), 乳腺癌细胞膜外壳赋予BNP低免疫原性和肿瘤靶向能力。研究^[34]表明, BNP在4T1细胞中的内吞作用分别比游离的ICG和IDNP(无膜包裹)提高77%和70%, 并表现出更强的焦亡诱导效应。与单一膜仿生载体相比, 杂化细胞膜能够赋予纳米载体更优越的性能。LONG等^[35]采用红细胞和肿瘤细胞的杂化膜包裹pH响应型脂质体, 并负载难溶于水的华蟾毒精和阿帕替尼, 成功构建了一种可实现精准靶向胃癌的纳米颗粒(LP-R/C@AC)。红细胞膜表面存在的CD47等免疫调节分子可作为一种自识别标志, 避免LP-R/C@AC被单核巨噬系统内吞, 从而显著延长其体内半衰期, 肿瘤细胞膜的同源靶向特性可提高药物在肿瘤部位的蓄积, 解决了焦亡诱导剂阿帕替尼的生物利用度较差、体内半衰期短及缺乏靶向性等缺点, 从而更有效地诱导肿瘤细胞焦亡。除了仿生肿瘤细胞膜及红细胞膜外, 开发基于仿生免疫细胞膜包裹的NDS也在如火如荼地进行。然而, 仍需完善大规模提取并保持细胞膜的完整性等问题的解决方案。随着近年来出现的人工细胞合成技术的不断发展, 以及免疫细胞体外诱导扩增技术的逐渐成熟, 相信未来仿生细胞膜纳米载体将在癌症治疗中占有一席之地。

3 NDS诱导肿瘤细胞焦亡的临床转化策略与效果

目前已经发展了靶向肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)、干扰离子稳态、促进ROS产生、诱导表观遗传学改变和递送GSDM家族蛋白等多种基于NDS药物诱导肿瘤细胞焦亡的临床转化策略, 并在某些种类肿瘤的实验性治疗中取得显著效果。

3.1 靶向CSC

CSC是具有极强的自我更新能力并可产生异性肿瘤细胞的一类细胞, 与多种类型恶性肿瘤的生长、转移、治疗抵抗密切相关, 也是肿瘤发生和复发的重要根源。大多数CSC表达干性相关表面标志物, 如CXCR4、EpCAM、LGR5和CD44等^[36-37], 这些标志物可以被用来特异性靶向CSC。SERNA等^[38]以白喉毒素(diphtheria toxin, DITOX)作为结构单元, 与CXCR4的配体T22融合, 构建了一种基于毒素的纳米药物(T22-DITOX-H6)。研究发现, T22-DITOX-H6可通过T22选择性靶向CXCR4⁺ CSC并促进NLRP3和caspase-11表达诱导CSC焦亡, 从而有效地清除抗凋亡的CXCR4⁺结直肠癌CSC。RIOJA等^[39]又将T22-DITOX-H6应用于头颈部鳞状细胞癌, 成功诱导了CSC焦亡, 有效提高了肿瘤细胞的药物敏感性。因此, NDS修饰或融合CSC标志物配体并负载焦亡诱导剂的策略, 为实现精准靶向肿瘤提供了新方法。

3.2 干扰离子稳态

离子作为细胞生命活动的必需物质, 在控制细胞的渗透压平衡、细胞内酸碱平衡、信号传递、生物催化等方面发挥着重要作用。细胞内离子稳态失衡会严重影响细胞的活性, 对细胞造成不可逆的损伤或诱导细胞焦亡^[40]。目前已经被报道的能够诱导肿瘤细胞焦亡的离子有 Fe^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 和 ZrF_7^{3-} 等。PLOETZ等^[41]合成了一种脂膜包裹金属有机骨架材料MIL-100(Fe)的纳米载体(Lip-MOF), 成功实现了细胞内 Fe^{2+} 的可控传递。Lip-MOF经网格蛋白介导的内吞作用进入细胞后被运输到酸性溶酶体中, 在酸性溶酶体富含的半胱氨酸还原剂作用下分解, 释放 Fe^{2+} 和三甲胺, 大量的 Fe^{2+} 引发溶酶体破裂, 全长的GSDMD显著减少而GSDMD-N显著增加, 并且IL-1 β 释放增多, 细胞膜出现肿胀, 最终诱导肿瘤细胞焦亡。JIANG等^[42]设计了一种由聚乙二醇磷脂包裹氯化钠的纳米颗粒(phospholipid coated sodium chloride nanoparticle, PSCNP)。PSCNP通过内吞作用进入细胞, 由于其具有较高的水溶性, 在细胞内溶解释放出 Na^{+} 和 Cl^{-} , 导致渗透压改变并激活caspase-1、切割GSDMD, 从而诱导肿瘤细胞焦亡。在前列腺癌PC3皮下肿瘤模型中, PSCNP治疗16 d后肿

瘤抑制率达到66%。此外,DING等^[43]报道了一种可降解的基于Yb³⁺/Er³⁺掺杂无机七氟锆酸钾(K₃ZrF₇:Yb/Er)的纳米颗粒(ZrNP),ZrNP类似于离子储层,可以在癌细胞内溶解并释放大量的K⁺和ZrF₇³⁻离子,导致细胞内渗透压激增和离子稳态失衡,caspase-1蛋白被激活并裂解GSDMD和pro-IL-1 β ,最终导致细胞焦亡。在乳腺癌4T1细胞移植瘤小鼠模型中,经ZrNP治疗后肿瘤体积明显缩小,ZrNP诱导的焦亡增加了成熟DC和效应记忆性T细胞的比例,显著抑制肿瘤肺转移。由此可见,利用生物活性纳米材料逆转肿瘤细胞内离子分布状态的新型肿瘤治疗策略在肿瘤治疗领域具有巨大潜力。

3.3 促进ROS产生

ROS是一类具有高反应活性的含氧物质,主要分为自由基型和非自由基型两类。研究^[44]发现,ROS可以通过激活NLRP3炎症小体来诱导焦亡。但是由于肿瘤微环境呈低氧状态、H₂O₂含量较低及芬顿反应条件严格(pH 3~4)等因素限制,ROS的生成速率有限,导致其治疗效果较差。CLERC等^[45]设计了PEG包裹的胃泌素(gastrin)修饰的磁性氧化铁纳米颗粒(Gastrin-MNP),所采用的PEG涂层延长了血液循环时间,增强了Gastrin-MNP的生物相容性,胃泌素则能够靶向肿瘤细胞表面高表达的配体CCK2R。Gastrin-MNP通过细胞内吞进入胞内和溶酶体融合,在AMF作用下产生局部高热,溶酶体局部加热触发芬顿反应($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$),产生的大量ROS会导致溶酶体膜通透性增加,使组织蛋白酶B外泄,诱导肿瘤焦亡。XU等^[46]设计了一种负载茛菪酰胺(piperlongumine,PL)的MOF,并将其包裹在由转铁蛋白修饰的pH敏感脂质层中,形成纳米药物Tf-LipoMof@PL。其中,MOF和转铁蛋白能够调控胞内铁含量,PL可以提供H₂O₂,两者作用后会引发芬顿反应,产生ROS,最终促进肿瘤细胞焦亡和铁死亡。在4T1细胞异种移植瘤小鼠模型中,经Tf-LipoMof@PL治疗后肿瘤体积明显缩小,且小鼠体重无明显变化。NADEEM等^[47]合成了一种具有病毒刺突状结构的焦亡诱导剂(virus-spike tumor-activatable pyroptotic agent,VTPA),其由有机硅包被的氧化铁纳米颗粒核心和尖刺状的二氧化锰突起组成。肿瘤微环境中高浓度的谷胱甘肽(GSH)能够有效降解含有二硫键的有机硅杂化壳层,释放锰离子和氧化铁纳米粒子,诱发类芬顿反应,促进ROS释放并激活NLRP3炎症小体,最终导致癌细胞焦亡。在小鼠原位乳腺癌模型中,VTPA处理后肿瘤抑制率高达77.69%。此外,LIU等^[48]制备了磷脂包覆的Na₂S₂O₈纳米颗粒(PNSO NP),无论肿瘤微环境中H₂O₂

的含量和pH值如何,均可转化为有毒的 $\cdot\text{SO}_4^-$ (一种新近报道的ROS)和 $\cdot\text{OH}$ 。在小鼠乳腺癌4T1细胞移植瘤小鼠模型中,PNSO NP不仅能有效抑制原发肿瘤的生长,还能激活特异性抗肿瘤免疫反应,促进远处转移肿瘤消退,小鼠存活率明显提高。以上研究表明,通过NDS诱导肿瘤微环境产生ROS风暴,有可能成为治疗癌症有效方法。

3.4 诱导表观遗传学修饰

表观遗传学修饰(如DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA)可以在不改变DNA序列的情况下调控基因的活性,广泛参与对基因表达的调控,在细胞增殖、细胞分化中发挥关键作用^[49]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor,HDACI)是一种重要的表观遗传调控因子,通过促进组蛋白和非组蛋白底物的乙酰化在细胞焦亡诱导中起决定性作用。CHEN等^[50]设计并制备了一种GSH响应型共负载LAQ824(一种典型的HDACI)及DOX的纳米凝胶(LD NP),其可在肿瘤环境内高GSH水平条件下响应,促进LAQ824和DOX释放,协同参与caspase-3的激活并切割GSDME,诱导细胞焦亡。此外,在小鼠乳腺癌4T1和SCC7细胞的移植瘤模型中,LD NP可通过促进DC成熟,增加肿瘤浸润性细胞毒性CD8⁺T细胞和记忆性CD8⁺T细胞的数量,同时减少Treg细胞和MDSC数量,从而激活抗肿瘤免疫。因此LD NP具有改善肿瘤微环境的能力和良好的抗肿瘤作用。XIONG等^[51]设计了肿瘤微环境响应型前药纳米颗粒AOZN,该纳米颗粒由表观遗传调节剂 γ -谷维素(γ -oryzanol,Orz)、腺苷抑制剂 α,β -亚甲基腺苷5'-二磷酸(α,β -methylene adenosine 5' diphosphate,AMPCP)和GSH活化交联剂组成。GSH的高水平氧化还原反应触发Orz和AMPCP在肿瘤微环境释放,释放的Orz作为DNA甲基转移酶抑制剂上调GSDMD的表达,AMPCP通过增加ATP水平激活caspase-1,最终通过caspase-1裂解GSDMD而诱导肿瘤细胞焦亡。此外,Orz增强了PD-L1的表达并提高肿瘤对抗PD-L1治疗的敏感性。在黑色素瘤B16F10细胞小鼠移植瘤模型中,AOZN治疗组的中位生存时间(17.8 d)显著高于对照组(11 d),此外AOZN治疗组1/6的小鼠存活时间超过25 d。因此,通过NDS进行表观遗传学修饰也逐渐成为诱导肿瘤焦亡的一大新兴研究方向。

3.5 递送GSDM家族蛋白

细胞焦亡的主要效应蛋白是具有膜孔活性的GSDM家族蛋白,因此除了通过激活肿瘤细胞固有的GSDM家族蛋白诱导焦亡外,还能够利用NDS直接递送GSDM家族蛋白^[52]。LIU等^[53]报道了一类含硼氨基酸

探针,能够高效、特异地被肿瘤细胞摄取,并且硼氨酸上的三氟化硼基团可直接参与脱硅反应。基于此,WANG等^[54]通过合成具有三乙基硅基“启动子”的联结链,将GSDMA3联结到金纳米颗粒上构建了蛋白质前药(NP-GSDMA3)。经静脉注射能够特异性地进入癌细胞的成像探针苯丙硼氨酸(Phe-BF3)和NP-GSDMA3后,两者会在肿瘤部位交叉富集,Phe-BF3通过脱硅作用有效裂解NP-GSDMA3的硅醚键,释放出有活性的GSDMA3蛋白,进而形成膜孔并诱发焦亡,从而实现了活性蛋白分子在肿瘤原位的可控释放。在乳腺癌4T1细胞移植瘤小鼠模型中,使用NP-GSDMA3和Phe-BF3进行3轮治疗后,肿瘤在第25天几乎完全消失;单细胞测序结果也显示治疗组肿瘤微环境中CD8⁺及CD4⁺T细胞显著增多,而具有免疫抑制作用的M2型巨噬细胞以及MDSC细胞比例下降。鉴于GSDM家族蛋白是诱导肿瘤焦亡的直接作用分子,基于NDS递送GSDM家族蛋白很有可能成为抗肿瘤药物研发的新风标。

4 总结与展望

由于多数癌症治疗的失败与肿瘤细胞抵抗凋亡相关,近年来诱导细胞焦亡而非凋亡已逐渐成为一种新的癌症治疗策略。基于NDS的药物诱导肿瘤细胞焦亡的策略能够克服单独使用小分子焦亡诱导剂的缺陷,比如体内快速被清除、易引起全身不良反应和肿瘤靶向能力弱等,虽然其已在抗肿瘤实验中取得良好效果,但该策略仍然有诸多问题有待探索。从NDS角度来看,目前在临床上应用的50%以上的抗肿瘤纳米药物使用的载体是脂质体,然而脂质体封装率低一直是绕不开的难题。聚合物胶束则拥有较高的封装率,早在2007年韩国就批准了紫杉醇聚合物胶束用于治疗乳腺癌和非小细胞肺癌。令人兴奋的是,国内谊众药业开发的抗肿瘤新药紫杉醇聚合物胶束也于2021年10月28日获批上市。然而,除了脂质体和聚合物胶束等载体之外,绝大多数NDS都处于实验阶段,临床转化的尚少,主要原因在于研究者对纳米药物与复杂体内环境之间的相互作用的理解仍有限,包括如何突破体内的生物屏障、避免单核吞噬细胞系统的吞噬及改善肿瘤内分布不均等问题,均有待阐明。因此,在研发新的智能化纳米载体的同时,需要更深层次研究纳米材料与生物系统之间相互作用的基本机制,以提高其转化应用于临床的安全性、有效性。从焦亡角度来看,目前文献报道的能够诱导肿瘤焦亡的药物仅二十余种,一方面需要继续挖掘现有诱导药物的新用途、新机制,另一方面需要在已经发现的caspase家族蛋白、GSDM家族蛋白

的基础上寻找上游靶点,进而开发新型高效的小分子焦亡诱导剂,并通过NDS系统负载它们靶向诱导肿瘤焦亡。此外,小部分类型肿瘤细胞也存在抗焦亡机制,对于这类肿瘤则需要通过NDS递送反义核酸或siRNA来靶向沉默相关基因,实现精准的肿瘤基因编辑,也可通过NDS协同递送焦亡诱导剂和其他细胞死亡方式(如铁死亡、铜死亡等)诱导剂来提高抗肿瘤效果。总之,基于NDS诱导肿瘤细胞焦亡的策略既面临着空前的机遇,但也存在着严峻的挑战。随着对焦亡机制研究的不断深入和对NDS的持续创新研发,相信未来必将有更多基于NDS的焦亡诱导药物进入临床,推动肿瘤治疗的发展,切实为肿瘤患者带来希望。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. DOI:10.1097/CM9.0000000000002108.
- [3] WANG Y Y, LIU X L, ZHAO R. Induction of pyroptosis and its implications in cancer management[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 971 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616642/>. DOI:10.3389/fonc.2019.00971.
- [4] SENGUPTA S, SASISEKHARAN R. Exploiting nanotechnology to target cancer[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(9): 1315-1319. DOI:10.1038/sj.bjc.6603707.
- [5] ZHANG Y, LI M Y, GAO X M, *et al.* Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 137 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847897/>. DOI:10.1186/s13045-019-0833-3.
- [6] GOLOMBEK S K, MAY J N, THEEK B, *et al.* Tumor targeting via EPR: strategies to enhance patient responses[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 130: 17-38. DOI:10.1016/j.addr.2018.07.007.
- [7] YANG F Y, HE Y, ZHAI Z Q, *et al.* Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J/OL]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 3638562 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31871956/>. DOI:10.1155/2019/3638562.
- [8] TANG D L, KANG R, BERGHE T V, *et al.* The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364. DOI:10.1038/s41422-019-0164-5.
- [9] ZHENG Z D, LI G R. Mechanisms and therapeutic regulation of pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1456 [2022-03-26]. DOI:10.3390/ijms21041456.
- [10] KOVACS S B, MIAO E A. Gasdermins: effectors of pyroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9): 673-684. DOI:10.1016/j.tcb.2017.05.005.
- [11] CHENG S B, NAKASHIMA A, HUBER W J, *et al.* Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic Reticulum stressors[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10

- (12): 927[2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31804457/>. DOI:10.1038/s41419-019-2162-4.
- [12] FANG Y, TIAN S W, PAN Y T, *et al.* Pyroptosis: a new frontier in cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109595 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710896/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109595.
- [13] BALL D P, TAABAZUING C Y, GRISWOLD A R, *et al.* Caspase-1 interdomain linker cleavage is required for pyroptosis[J/OL]. *Life Sci Alliance*, 2020, 3(3): e202000664 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051255/>. DOI:10.26508/lsa.202000664.
- [14] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 99-114. DOI:10.1038/s41418-018-0212-6.
- [15] MA M, CHAI K X, DENG R. Study of the correlation between the noncanonical pathway of pyroptosis and idiopathic inflammatory myopathy[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107810 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116285/>. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107810.
- [16] HU B, ZHANG Q, GAO X N, *et al.* Monitoring the activation of caspases-1/3/4 for describing the pyroptosis pathways of cancer cells[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(35): 12022-12031. DOI:10.1021/acs.analchem.1c02158.
- [17] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, *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.
- [18] ZHENG Z Z, DENG W Y, BAI Y, *et al.* The lysosomal Rag-regulator complex licenses RIPK1 and caspase-8-mediated pyroptosis by Yersinia[J/OL]. *Science*, 2021, 372(6549): eabg0269 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35058659/>. DOI: 10.1126/science.abg0269.
- [19] 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 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299851/>. DOI: 10.1126/science.aaz7548.
- [20] SANG R, STRATTON B, ENGEL A, *et al.* Liposome technologies towards colorectal cancer therapeutics[J]. *Acta Biomater*, 2021, 127: 24-40. DOI:10.1016/j.actbio.2021.03.055.
- [21] FAN J X, DENG R H, WANG H, *et al.* Epigenetics-based tumor cells pyroptosis for enhancing the immunological effect of chemotherapeutic nanocarriers[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(11): 8049-8058. DOI:10.1021/acs.nanolett.9b03245.
- [22] YAO J Q, FENG X Y, DAI X Y, *et al.* TMZ magnetic temperature-sensitive liposomes-mediated magnetothermal chemotherapy induces pyroptosis in glioblastoma[J/OL]. *Nanomedicine*, 2022, 43: 102554 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35358733/>. DOI:10.1016/j.nano.2022.102554.
- [23] SUN Z Y, SONG C J, WANG C, *et al.* Hydrogel-based controlled drug delivery for cancer treatment: a review[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(2): 373-391. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.9b01020.
- [24] TANG R Z, LIU Z Z, GU S S, *et al.* Multiple local therapeutics based on nano-hydrogel composites in breast cancer treatment[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(6): 1521-1535. DOI:10.1039/d0tb02737e.
- [25] LI J H, LUO G, ZHANG C C, *et al.* *In situ* injectable hydrogel-loaded drugs induce anti-tumor immune responses in melanoma immunotherapy[J/OL]. *Mater Today Bio*, 2022, 14: 100238 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35330634/>. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100238.
- [26] BALAHURA L R, DINESCU S, BALAS M, *et al.* Cellulose nanofiber-based hydrogels embedding 5-FU promote pyroptosis activation in breast cancer cells and support human adipose-derived stem cell proliferation, opening new perspectives for breast tissue engineering[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(8): 1189 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452150/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081189.
- [27] HWANG D, RAMSEY J D, KABANOV A V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: from nanoformulation to clinical approval[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 80-118. DOI: 10.1016/j.addr.2020.09.009.
- [28] WANG J L, ZHAN L H, CAI Z, *et al.* Arsenic trioxide induces gasdermin E mediated pyroptosis in astrogloma cells[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(3): 1926-1930. DOI:10.21037/tcr.2020.02.17.
- [29] HU J, DONG Y, DING L, *et al.* Local delivery of arsenic trioxide nanoparticles for hepatocellular carcinoma treatment[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 28 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637008/>. DOI:10.1038/s41392-019-0062-9.
- [30] LAWSON H D, WALTON S P, CHAN C. Metal-organic frameworks for drug delivery: a design perspective[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(6): 7004-7020. DOI: 10.1021/acsami.1c01089.
- [31] SAEB M R, RABIEE N, MOZAFARI M, *et al.* Metal-organic frameworks (MOFs) for cancer therapy[J/OL]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(23): 7277 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34885431/>. DOI:10.3390/ma14237277.
- [32] YU Z, CAO W L, HAN C Y, *et al.* Biomimetic metal-organic framework nanoparticles for synergistic combining of SDT-chemotherapy induce pyroptosis in gastric cancer[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 796820 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35265591/>. DOI:10.3389/fbioe.2022.796820.
- [33] MENG X Z, WANG J J, ZHOU J D, *et al.* Tumor cell membrane-based peptide delivery system targeting the tumor microenvironment for cancer immunotherapy and diagnosis[J]. *Acta Biomater*, 2021, 127: 266-275. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.03.056.
- [34] ZHAO P F, WANG M, CHEN M, *et al.* Programming cell pyroptosis with biomimetic nanoparticles for solid tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomaterials*, 2020, 254: 120142 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485591/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120142.
- [35] LONG Y, WANG Z, FAN J L, *et al.* A hybrid membrane coating nanodrug system against gastric cancer via the VEGFR2/STAT3 signaling pathway[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(18): 3838-3855. DOI:10.1039/d1tb00029b.
- [36] SCHOTTELIUS M, HERRMANN K, LAPA C. *In vivo* targeting of CXCR4-new horizons[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(23): 5920 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34885030/>. DOI: 10.3390/cancers13235920.
- [37] WALCHER L, KISTENMACHER A K, SUO H Z, *et al.* Cancer stem cells-origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1280

- [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849491/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01280.
- [38] SERNA N, ÁLAMO P, RAMESH P, *et al.* Nanostructured toxins for the selective destruction of drug-resistant human CXCR4⁺ colorectal cancer stem cells[J]. *J Control Release*, 2020, 320: 96-104. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.01.019.
- [39] RIOJA-BLANCO E, ARROYO-SOLERA I, ÁLAMO P, *et al.* CXCR4-targeted nanotoxins induce GSDME-dependent pyroptosis in head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 49 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120582/>. DOI:10.1186/s13046-022-02267-8.
- [40] CHI Y J, SUN P, GAO Y, *et al.* Ion interference therapy of tumors based on inorganic nanoparticles[J/OL]. *Biosensors*, 2022, 12(2): 100 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35200360/>. DOI:10.3390/bios12020100.
- [41] PLOETZ E, ZIMPEL A, CAUDA V, *et al.* Metal-organic framework nanoparticles induce pyroptosis in cells controlled by the extracellular pH[J/OL]. *Adv Mater*, 2020, 32(19): e1907267 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182391/>. DOI: 10.1002/adma.201907267.
- [42] JIANG W, YIN L, CHEN H M, *et al.* NaCl nanoparticles as a cancer therapeutic[J/OL]. *Adv Mater*, 2019, 31(46): e1904058 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553099/>. DOI: 10.1002/adma.201904058.
- [43] DING B B, SHENG J Y, ZHENG P, *et al.* Biodegradable upconversion nanoparticles induce pyroptosis for cancer immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(19): 8281-8289. DOI:10.1021/acs.nanolett.1c02790.
- [44] TANG J, BEI M R, ZHU J, *et al.* Acute cadmium exposure induces GSDME-mediated pyroptosis in triple-negative breast cancer cells through ROS generation and NLRP3 inflammasome pathway activation[J/OL]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2021, 87: 103686 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34098069/>. DOI: 10.1016/j.etap.2021.103686.
- [45] CLERC P, JEANJEAN P, HALLALI N, *et al.* Targeted magnetic intra-lysosomal hyperthermia produces lysosomal reactive oxygen species and causes caspase-1 dependent cell death[J]. *J Control Release*, 2018, 270: 120-134. DOI:10.1016/j.jconrel.2017.11.050.
- [46] XU R, YANG J, QIAN Y, *et al.* Ferroptosis/pyroptosis dual-inductive combinational anti-cancer therapy achieved by transferrin decorated nanoMOF[J]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6(4): 348-356. DOI:10.1039/d0nh00674b.
- [47] NADEEM S, YANG C, DU Y, *et al.* A virus-spike tumor-activatable pyroptotic agent[J/OL]. *Small*, 2021, 17(8): e2006599 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522150/>. DOI: 10.1002/smll.202006599.
- [48] LIU Y, ZHEN W Y, WANG Y H, *et al.* Na₂S₂O₈ nanoparticles trigger antitumor immunotherapy through reactive oxygen species storm and surge of tumor osmolarity[J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(52): 21751-21757. DOI:10.1021/jacs.0c09482.
- [49] GARCIA-MARTINEZ L, ZHANG Y S, NAKATA Y, *et al.* Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1786 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741974/>. DOI: 10.1038/s41467-021-22024-3.
- [50] CHEN D R, GAO Y, XIAO Y, *et al.* Engineered nanogels simultaneously implement HDAC inhibition and chemotherapy to boost antitumor immunity via pyroptosis[J/OL]. *Appl Mater Today*, 2022, 26: 101363 [2022-03-26]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101363>. DOI:10.1016/j.apmt.2022.101363.
- [51] XIONG H G, MA X B, WANG X L, *et al.* Inspired epigenetic modulation synergy with adenosine inhibition elicits pyroptosis and potentiates cancer immunotherapy[J/OL]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(20): 2100007 [2022-03-26]. <https://doi.org/10.1002/adfm.202100007>. DOI:10.1002/adfm.202100007.
- [52] SARRIÓ D, MARTÍNEZ-VAL J, MOLINA-CRESPO Á, *et al.* The multifaceted roles of gasdermins in cancer biology and oncologic therapies[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188635 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656686/>. DOI:10.1016/j.bbcan.2021.188635.
- [53] LIU Z B, POURGHASIAN M, BÉNARD F, *et al.* Preclinical evaluation of a high-affinity 18F-trifluoroborate octreotate derivative for somatostatin receptor imaging[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(9): 1499-1505. DOI:10.2967/jnumed.114.137836.
- [54] 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.

[收稿日期] 2022-03-27

[修回日期] 2022-05-21

[本文编辑] 黄静怡