

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.008

· 综述 ·

## GSDMD 介导的细胞焦亡与肿瘤发生发展关系的研究进展

### Advances in the relationship between GSDMD-mediated pyroptosis and tumor development

周静雯 综述; 陈文艳, 钱莉 审阅(扬州大学 转化医学研究院, 江苏 扬州 225002)

**[摘要]** 近年来研究发现 gasdermin D(GSDMD)作为细胞焦亡的关键效应分子与肿瘤发生发展密切相关, GSDMD 介导的细胞焦亡是一把双刃剑, 一方面, 焦亡引起的长期炎症反应会促进正常细胞向肿瘤细胞的转化, 帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸, 促进肿瘤生长和转移; 另一方面, GSDMD 会介导肿瘤细胞的焦亡, 引起的炎症因子释放招募免疫细胞至病变部位, 同时调控肿瘤细胞增殖, 抑制肿瘤的发生发展。GSDMD 介导的细胞焦亡具有抗肿瘤治疗的潜在价值, 目前, 多种抗癌药物通过 GSDMD 触发细胞焦亡发挥抗肿瘤作用, 同时 GSDMD 介导的细胞焦亡也为免疫检查点治疗提供新思路, 具有广阔的研究前景。

**[关键词]** 肿瘤; 细胞焦亡; GSDMD; 肿瘤治疗

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)06-0511-06

肿瘤对人类卫生健康构成重大威胁<sup>[1]</sup>。最理想肿瘤治疗方式是在不影响正常细胞功能的情况下有效清除肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。目前该治疗思路最直接的方式就是诱导肿瘤细胞死亡, 包括非程序性死亡(如细胞坏死)和程序性死亡方式(如细胞凋亡、细胞焦亡、自噬、铁死亡等)<sup>[3]</sup>。细胞焦亡是一种独特的程序性细胞死亡方式, 其特征是细胞膨胀及促炎因子的释放<sup>[4]</sup>。相较于其他程序性死亡方式, 焦亡诱发肿瘤细胞死亡更快, 炎症反应更强烈<sup>[5]</sup>, 是近年来癌症治疗方式的新选择<sup>[6]</sup>。细胞焦亡主要是由 gasdermins 蛋白家族调控, 该蛋白家族包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 DFNA5<sup>[7]</sup>, 其中 GSDMD 被证实是介导细胞焦亡的关键效应分子, 依赖于 caspase-1/4/5/11 的切割作用获得活性, 诱导细胞焦亡, 参与多种肿瘤的发生发展以及治疗<sup>[2,8]</sup>。本综述主要概述了近年来 GSDMD 在肿瘤中介导细胞焦亡的作用特点, 并讨论了其在肿瘤治疗中的作用机制与启示。

#### 1 GSDMD 是细胞焦亡的关键效应分子

早在 2000 年, BRENNAN 等<sup>[9]</sup>就发现, 细胞焦亡发生在感染沙门氏菌的巨噬细胞中, 这是一种不同于传统凋亡的细胞死亡方式, 诱导细胞死亡更为迅速, 同时细胞膜完整性被破坏, 并伴有炎症因子释放, 对机体病原菌清除以及免疫微环境具有重大意义。2015 年, 邵峰课题组通过基因组测序发现 GSDMD 作为 caspase-4/11 的下游靶分子, 可以直接被识别切割, 引发细胞焦亡<sup>[10]</sup>。与此同时, HAN 等<sup>[11]</sup>进一步证实 GSDMD 是 caspase-1/4/5/11 活化的关键底物, 更是介导细胞焦亡的首要效应分子。GSDMD

由高度保守的 N 端与 C 端功能结构域组成<sup>[5]</sup>, N 端通常能靶向细胞膜导致细胞涨破死亡以及细胞内炎症因子的释放, 如 IL-1 $\beta$  和 IL-18。在静息状态下, C 端和 N 端处于自抑制状态, 阻止细胞焦亡, 维持机体稳态<sup>[10,12]</sup>。

#### 2 GSDMD 在肿瘤中介导细胞焦亡的作用特点

##### 2.1 GSDMD 可以介导免疫细胞焦亡和肿瘤细胞焦亡

GSDMD 不仅在免疫细胞中表达, 如巨噬细胞、中性粒细胞和 DC 等<sup>[13]</sup>, 也在多种肿瘤细胞中表达<sup>[14]</sup>。正常情况下, 肿瘤患者体内会出现免疫细胞焦亡和肿瘤细胞焦亡共存的现象, 二者会共同影响肿瘤的发生发展<sup>[15]</sup>。

肿瘤发生时, 组织细胞释放的损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)会被免疫细胞中的炎症小体识别, 诱导经典焦亡途径的 caspase-1 活化, caspase-1 被激活后可以选择性切割 GSDMD, 产生 GSDMD-N 端穿孔肽<sup>[16]</sup>, 其与细胞膜磷脂蛋白结合导致免疫细胞膜肿胀破裂, 释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子<sup>[17]</sup>, IL-18 能够刺激 NK 细胞分泌 IFN- $\gamma$ , 同时增强巨噬细胞的抗肿瘤活性, 募集免疫细胞到病变部位, 有效杀伤肿瘤细胞<sup>[18]</sup>。此外, GSDMD 是非经典焦亡途径中唯一执行者, 脂多糖等致炎因素直接结合并激活 caspase-4/5/11, 随后切割

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(No.81771689); 扬州大学中青年学术带头人(No.201714); 2022 年江苏省研究生科研创新计划(No. KYCX22\_3566)

**[作者简介]** 周静雯(1998—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫的研究, E-mail: zjw13511710796@163.com

**[通信作者]** 钱莉, E-mail: qianl@yzu.edu.cn

GSDMD, 诱导免疫细胞焦亡, 释放危险信号, 激活体内免疫应答, 发挥抗肿瘤效应<sup>[19-20]</sup>。总之, 免疫细胞可以通过多条通路发生焦亡, GSDMD 作为其间的关键枢纽蛋白, 既调节免疫细胞焦亡, 又维持机体免疫稳态。

先前报道<sup>[21]</sup>称, 肿瘤细胞主要依赖 GSDMB 和 GSDME 发生细胞焦亡, 从而影响肿瘤生长。但又有研究结果<sup>[11, 21]</sup>发现, GSDMD 也在多种肿瘤组织和癌旁组织中表达, 并与肿瘤的转移和患者预后密切相关。肿瘤中 GSDMD 高表达可以通过调控肿瘤细胞的增殖、介导其焦亡以及增强免疫细胞的抗肿瘤效应, 调控肿瘤的发生发展。此外, 有研究<sup>[22]</sup>发现通过一些药物和生物活性分子可以直接激活 caspase1/4/5/11, 切割 GSDMD, 介导癌细胞焦亡。

## 2.2 GSDMD 介导的细胞焦亡在肿瘤发生发展过程中具有双重作用

肿瘤的发生发展与多种因素相关, 包括免疫微环境、原癌基因与抑癌基因的相对活性以及炎症反应等<sup>[23]</sup>。GSDMD 可以通过介导免疫细胞焦亡, 募集免疫细胞以及释放炎性介质, 形成免疫微环境, 促进肿瘤的清除; 然而, GSDMD 也会介导免疫细胞过度活化<sup>[24]</sup>, 即免疫细胞在激活的 GSDMD 切割后未发生焦亡, 却可以持续释放炎性因子, 逐渐形成慢性炎症环境, 这不仅会诱导正常组织细胞向肿瘤细胞转化, 而且有助于肿瘤细胞实现免疫逃逸, 发挥促肿瘤作用。因此, GSDMD 在免疫细胞中介导的细胞焦亡对肿瘤进展有着双重作用, 但其作用机理尚不完全清楚, 正确调控免疫细胞的焦亡可能是未来治疗肿瘤的新策略。此外, GSDMD 的表达与肿瘤细胞的增殖、转移以及免疫原性也存在潜在联系, 这意味着 GSDMD 可能作为一种新的癌症靶点和潜在生物学标志物, 但 GSDMD 介导的细胞焦亡对肿瘤发生发展的规律性影响及机理尚不完全清楚, 仍需进一步探究。

### 2.2.1 GSDMD 介导的细胞焦亡对肿瘤的抑制作用

有研究<sup>[25-26]</sup>显示, GSDMD 的表达与多种肿瘤患者的良好预后相关。近年临床数据显示, 与正常胃上皮组织相比, 胃癌细胞中 GSDMD 的表达明显降低, 且在体内和体外试验中发现胃癌细胞中 GSDMD 高表达都可以显著抑制肿瘤细胞的生长<sup>[25]</sup>。研究证实 GSDMD 高表达通过抑制胃癌细胞中的 ERK-STAT3 及 PI3K-Akt 信号通路, 抑制胃癌细胞的增殖, 同时促进其焦亡, 从而影响肿瘤细胞的生长<sup>[25, 27]</sup>。同样, 在人结肠直肠癌组织中也发现 GSDMD 的表达明显下调<sup>[28]</sup>, 且结肠直肠癌细胞中 GSDMD 高表达的患者具有较低的远处转移风险<sup>[29]</sup>。GSDMD 参与结肠直肠癌细胞的增殖、侵袭、焦亡、转移等过程, 抑制肿瘤的发

生发展<sup>[30]</sup>。除了消化道肿瘤外, GSDMD 介导的细胞焦亡在乳腺癌和肝癌发生发展中也具有抑制作用, 肿瘤细胞发生细胞焦亡, 导致 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子的释放, 募集免疫细胞至癌变部位, 起到对肿瘤细胞的杀伤作用。还有研究结果<sup>[1, 31]</sup>表明, GSDMD 表达水平较高的癌症患者生存率较高、淋巴结转移降低、肿瘤体积较小的特征, 并有良好的预后和治疗反应。这些研究表明, GSDMD 在肿瘤细胞中的高表达可以诱导肿瘤细胞焦亡并影响细胞周期, 参与抑制肿瘤的增殖和转移, 同时会激活病变部位的免疫细胞, 提高抗肿瘤效应, 从而提高患者生存率, 其可作为多种肿瘤的潜在有利生物学标志物, 对未来诊断和预后具有重要价值, 为肿瘤免疫治疗提供新策略。

### 2.2.2 GSDMD 介导的细胞焦亡对肿瘤的促进作用

有研究<sup>[32]</sup>发现, GSDMD 高表达表示肺腺癌患者的预后较差。与正常的癌旁组织相比, GSDMD 在肺癌组织中高表达, GSDMD 表达水平较高的肺癌患者生存期较短。并且研究人员在体内与体外实验中通过敲低 NSCLC 细胞中的 GSDMD 片段, 证实了肿瘤生长受到抑制<sup>[33-35]</sup>。临床数据分析表明, GSDMD 的表达与肿瘤细胞的侵袭能力呈显著正相关, 包括肿瘤的大小和晚期的肿瘤淋巴结转移 (TNM), 而与患者生存率呈负相关, 说明 GSDMD 介导的细胞焦亡在 NSCLC 中呈现促癌作用<sup>[36]</sup>。GAO 等<sup>[32]</sup>的研究结果表明, 这可能源于肿瘤细胞中凋亡信号与焦亡信号间的串扰, GSDMD 高表达促进了肿瘤细胞的增殖。此外, GSDMD 也可以通过影响免疫细胞从而促进肺癌进展。在一项实验研究<sup>[37]</sup>中发现, 与野生肺癌模型小鼠相比, 骨髓细胞特异性敲除 GSDMD 的小鼠肺部癌灶显著减少, 肿瘤转移显著降低, 并且生存率提高。这是由于 GSDMD 的激活诱导免疫细胞焦亡导致 IL-1 $\beta$  和其他危险信号的急剧升高, 增加肿瘤微环境中 TAM 和 MDSC 的募集, 抑制抗肿瘤反应, 促进了肿瘤进展<sup>[8, 38]</sup>。此外, GSDMD 的表达与 PD-L1 的表达也密切相关。在肝癌研究中, LV 等<sup>[39]</sup>发现, 肿瘤细胞高表达 GSDMD 可以通过 Ca<sup>2+</sup>/组蛋白去乙酰化酶-STAT1 途径诱导 PD-L1 表达, 抑制 T 细胞活化, 促进肿瘤免疫逃逸。

上述研究表明, 在肺癌细胞与肝癌细胞中 GSDMD 的表达与肿瘤进展、肿瘤转移呈正相关, 与患者生存率呈负相关, 并可以上调肿瘤细胞中 PD-L1 的表达, 促进肿瘤细胞发生免疫逃逸。同时 GSDMD 介导免疫细胞焦亡, 释放 IL-1 $\beta$  等促癌因子, 增强 TAM 对 T 细胞功能的抑制作用, 从而促进肿瘤的发生发展<sup>[39]</sup>。GSDMD 介导的细胞焦亡与肿瘤的关系

错综复杂,其抗肿瘤或促肿瘤的作用由焦亡细胞与周围微环境之间的相互作用来决定。因此,在临床中应考虑焦亡细胞及免疫微环境变化,有选择性地激活或抑制 GSDMD 介导的细胞焦亡,从而起到抗肿瘤的目的。

### 3 GSDMD 介导的细胞焦亡在抗肿瘤治疗中的作用及机制

目前,临床上抗肿瘤治疗仍然以手术、放疗和化疗为主,以及最近出现的靶向治疗、免疫检查点疗法等<sup>[5]</sup>。随着对 GSDMD 介导的细胞焦亡的深入研究,临床实践中开始研发一些抗肿瘤治疗方法与 GSDMD 相结合,通过诱导细胞焦亡,改变肿瘤微环境,激活抗肿瘤的免疫反应,从而起到更好的治疗效果。

#### 3.1 化疗与 GSDMD 介导的细胞焦亡

化疗是目前临床抗肿瘤治疗最常用的手段之一,多项研究发现化疗药物可以通过诱导肿瘤细胞焦亡发挥疗效<sup>[5]</sup>。顺铂 (cisplatin, DDP) 是 20 世纪 70 年代的第一代铂类抗癌药<sup>[1, 40]</sup>, DDP 通过激活 NLRP3-caspase-1-GSDMD 途径诱导肿瘤细胞焦亡,有效抑制三阴性乳腺癌进展<sup>[41]</sup>。 $\alpha$ -NETA 是一种胆碱乙酰转移酶抑制剂,其可以通过 GSDMD 介导的非经典焦亡途径,诱导上皮性卵巢癌细胞焦亡<sup>[42]</sup>。紫杉醇用于多种癌症治疗,但其耐药性是抗肿瘤治疗的一大挑战。WANG 等<sup>[43]</sup>研究发现,紫杉醇可以促进 caspase-1 成熟,切割 GSDMD,诱导鼻咽癌细胞发生焦亡,并减弱癌细胞对紫杉醇的耐药性。此外,二甲双胍和来自  $\omega$ -3 脂肪酸的二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 不仅可以通过凋亡途径抑制食管癌和乳腺癌,而且可以通过上调 GSDMD 诱导肿瘤细胞焦亡,放大药物的抗癌效果<sup>[44-46]</sup>。总体而言, GSDMD 介导的细胞焦亡参与多种化疗药物作用机理,不仅可以有效杀死肿瘤细胞,而且可以提高化疗药物的敏感性。加深对 GSDMD 介导的细胞焦亡在化疗中的作用研究,为未来解决药物不良反应、耐药性和新药研发提供新思路。

#### 3.2 天然产物与 GSDMD 介导的细胞焦亡

随着抗肿瘤和细胞焦亡的不断深入研究,多种天然药物被发现可以通过激活 GSDMD 诱导细胞焦亡发挥抗肿瘤作用,作为一类新型的抗癌药物,其具有不良反应小、多靶点、高效性等多种优点<sup>[47]</sup>。麦冬素 B 是从中草药麦冬中提取的一种生物活性成分, CHENG 等<sup>[48]</sup>发现,麦冬素 B 可以激活肺癌细胞中的 caspase-1-GSDMD,通过经典焦亡途径杀伤肿瘤细胞,同时可以减弱癌细胞对 DDP 的耐药性。丹参酮

IIA 通过上调宫颈癌细胞和鼻咽癌中 GSDMD 的表达,促进肿瘤细胞焦亡的发生,同时抑制肿瘤细胞增殖,有效提高促炎因子水平,起到抗肿瘤作用<sup>[49]</sup>。葫芦素 B、姜黄素、川陈皮素等多种天然产物以相似的方式,激活 caspase-1,切割 GSDMD,诱导肿瘤细胞焦亡,在多种实体瘤和血液肿瘤中发挥抗癌作用<sup>[50-51]</sup>。此外,有研究<sup>[52]</sup>发现,中草药中提取的天然产物如黄芩苷、甘草甜素、杨梅素等可以通过抑制经典焦亡通路,下调 GSDMD 的表达,从而阻止正常免疫细胞焦亡,调控抗肿瘤反应。综上所述,天然药物主要通过调控 GSDMD 的表达,促进肿瘤细胞焦亡,抑制正常细胞焦亡以及肿瘤细胞增殖,发挥抗肿瘤作用。天然药物自身的抗癌作用以及可以减弱化疗药物的耐药性,为抗肿瘤治疗提供了新的切入点,在未来探索天然药物与化疗药物及分子靶向联用才能更加精准杀伤肿瘤细胞,克服药物耐药性同时并降低毒性作用。

#### 3.3 新型纳米药物与 GSDMD 介导的细胞焦亡

近年来,随着纳米药物疗法的快速发展以及对于 GSDMD 介导细胞焦亡机制的深入探究,二者间的巧妙结合被运用到抗肿瘤治疗中,发挥意想不到的疗效<sup>[53]</sup>。LI 等<sup>[54]</sup>基于胃癌治疗,研发出一种果糖包被的纳米银颗粒——F-Ag $\text{\AA}$ Ps,发现 F-Ag $\text{\AA}$ Ps 在体内外都可以上调胃癌细胞中 caspase-1 的表达,导致 GSDMD 切割,诱导胃癌细胞焦亡,从而抑制肿瘤生长,同时对正常细胞无毒性作用。RITA 等<sup>[55]</sup>研发的 T22-PE24-H6 纳米毒素,可以特异性靶向肿瘤表面的 CXCR4 受体,诱导 GSDMD 依赖性细胞焦亡,阻止癌细胞转移,选择性消除 CXCR4<sup>+</sup> 结肠癌细胞。新型纳米药物相较于化疗药物和天然药物,通过构建适宜的药物载体以及相应的封装和表面修饰,减少药物脱靶,更利于药物的靶向作用,同时诱导 GSDMD 介导的肿瘤细胞焦亡,不仅有效降低药物毒性作用,而且为实现精准靶向肿瘤提供了新思路。

#### 3.4 免疫检查点疗法与 GSDMD 介导的细胞焦亡

免疫检查点疗法是近年来癌症治疗的有效手段,被广泛应用于临床试验中。但很多癌症患者对抗 PD-L1 的治疗无效,所以联合治疗变得越来越重要<sup>[56]</sup>。以往研究发现 GSDMD 在多种免疫细胞中表达,并且 GSDMD 的表达与免疫检查点基因表达显著相关<sup>[39]</sup>。JIANG 等<sup>[56]</sup>通过 GSDMD 的抑制剂与抗 PD-L1 联合治疗,抑制 GSDMD 介导的免疫细胞焦亡和肿瘤免疫逃逸,显著提高抗肿瘤免疫。但 GSDMD 在多数肿瘤和正常组织中非特异性表达, GSDMD 抑制剂的使用是否同时会对免疫细胞和肿瘤细胞产生影响,尚不清楚。目前, GSDMD 抑制剂联合免疫检查点治疗的作用机制研究较少,但 GSDMD 作为癌症

治疗中抗肿瘤反应的限制分子,其对于免疫检查点阻断疗法具有潜在的应用价值,在未来或许可以通过纳米递送系统进行GSDMD抑制剂的靶向作用研究,阻断多个免疫检查点的同时精准调控细胞焦亡的方向,达到肿瘤治疗的最佳效果。

#### 4 结 语

细胞焦亡作为一种新型的细胞程序性死亡方式在肿瘤治疗中被广泛研究。GSDMD作为细胞焦亡的关键效应分子,在肿瘤诊疗及预后方面扮演着重要角色,其介导的细胞焦亡广泛参与肿瘤发生发展、浸润、转移、抗药物敏感性等过程,被作为多种癌症的潜在独立预后生物标志物。GSDMD在多数肿瘤细胞和免疫细胞均非特异性表达,其介导的免疫细胞焦亡和肿瘤细胞焦亡对肿瘤发生发展的影响截然不同,这其中作用机制和临床应用仍有待探究。但是,多种抗肿瘤疗法与GSDMD介导细胞焦亡联合研究已取得相关进展,针对不同癌症,GSDMD可以降低化疗药物的耐药性和提高抗肿瘤效应;或介导天然药物和纳米靶向药物的肿瘤杀伤作用;或为免疫检查点疗法提供治疗新思路。总之,GSDMD对肿瘤免疫和肿瘤治疗具有潜在的应用价值,未来需要对GSDMD的生物学特点进行更多、更深层次的基础研究以揭示其临床潜力,加大对GSDMD介导的细胞焦亡及其机制探索,这些将提高对焦亡和肿瘤进展的理解,开发更有效的抗癌药物,为临床治疗带来新的突破。

#### [参 考 文 献]

- [1] LU L Q, ZHANG Y, TAN X M, *et al.* Emerging mechanisms of pyroptosis and its therapeutic strategy in cancer[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 338[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35896522/>. DOI: 10.1038/s41420-022-01101-6.
- [2] OUYANG X H, ZHOU J F, LIN L, *et al.* Pyroptosis, inflammasome, and gasdermins in tumor immunity[J]. *Innate Immun*, 2023, 29(1/2): 3-13. DOI: 10.1177/17534259221143216.
- [3] HSU S K, LI C Y, LIN I L, *et al.* Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8813-8835. DOI: 10.7150/thno.62521.
- [4] 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.
- [5] JIA Y M, WANG X, DENG Y L, *et al.* Pyroptosis provides new strategies for the treatment of cancer[J]. *J Cancer*, 2023, 14(1): 140-151. DOI: 10.7150/jca.77965.
- [6] 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]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1264-1275. DOI: 10.1038/s41556-020-0575-z.
- [7] WRIGHT S S, VASUDEVAN S O, RATHINAM V A. Mechanisms and consequences of noncanonical inflammasome-mediated pyroptosis[J/OL]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167245[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537239/>. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167245.
- [8] HOU J W, HSU J M, HUNG M C. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in inflammation and antitumor immunity[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(22): 4579-4590. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.09.003.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] HE W T, WAN H Q, HU L C, *et al.* Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 $\beta$  secretion[J]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1285-1298. DOI: 10.1038/cr.2015.139.
- [12] LIU Z H, WANG C P, YANG J, *et al.* Crystal structures of the full-length murine and human gasdermin D reveal mechanisms of autoinhibition, lipid binding, and oligomerization[J/OL]. *Immunity*, 2019, 51(1): 43-49. e4[2023-02-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.017>. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.04.017.
- [13] LIU X, LIEBERMAN J. Knocking 'em dead: pore-forming proteins in immune defense[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 455-485. DOI: 10.1146/annurev-immunol-111319-023800.
- [14] GONG W B, YANG K, ZHAO W, *et al.* Intestinal Gasdermins for regulation of inflammation and tumorigenesis[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1052111[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36505474/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1052111.
- [15] 张俊文, 苏延军, 李西川. 基于细胞焦亡机制的肿瘤免疫治疗新策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(8): 701-707. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.001.
- [16] VAN OPDENBOSCH N, GURUNG P, VANDE WALLE L, *et al.* Activation of the NLRP1b inflammasome independently of ASC-mediated caspase-1 autoproteolysis and speck formation[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3209[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492532/>. DOI: 10.1038/ncomms4209.
- [17] GUO H T, CALLAWAY J B, TING J P Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 677-687. DOI: 10.1038/nm.3893.
- [18] SRIVASTAVA S, PELLOSO D, FENG H L, *et al.* Effects of interleukin-18 on natural killer cells: costimulation of activation through Fc receptors for immunoglobulin[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(6): 1073-1082. DOI: 10.1007/s00262-013-1403-0.
- [19] 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.
- [20] 张梦丹, 王毅刚. 细胞焦亡诱导在抗肿瘤治疗中应用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(3): 251-257. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.013.
- [21] LOVELESS R, BLOOMQUIST R, TENG Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 264[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429144/>. DOI: 10.1186/s13046-021-02065-8.
- [22] YUE E, TUGUZBAEVA G, CHEN X, *et al.* Anthocyanin is involved in the activation of pyroptosis in oral squamous cell

- carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 286-294. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.223.
- [23] 谢天裕, 刘云, 廖世杰, 等. 细胞焦亡与恶性肿瘤治疗的研究进展[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(6): 94-98. DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2020.06.021.
- [24] LIU X, XIA S Y, ZHANG Z B, *et al.* Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 384-405. DOI: 10.1038/s41573-021-00154-z.
- [25] WANG W J, CHEN D, JIANG M Z, *et al.* Downregulation of gasdermin D promotes gastric cancer proliferation by regulating cell cycle-related proteins[J]. *J Dig Dis*, 2018, 19(2): 74-83. DOI: 10.1111/1751-2980.12576.
- [26] 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.
- [27] 王石健, 徐蒙蒙, 汪佳兵. gasdermin D和gasdermin E介导的细胞焦亡在肿瘤中的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(3): 352-360. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2020.03.017.
- [28] WU L S, LIU Y B, WANG X W, *et al.* LPS enhances the chemosensitivity of oxaliplatin in HT29 cells via GSDMD-mediated pyroptosis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 10397-10409. DOI: 10.2147/CMAR.S244374.
- [29] WANG J H, KANG Y X, LI Y X, *et al.* Gasdermin D in different subcellular locations predicts diverse progression, immune microenvironment and prognosis in colorectal cancer[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 6223-6235. DOI: 10.2147/JIR.S338584.
- [30] YU J H, LI S, QI J, *et al.* Cleavage of GSDME by caspase-3 determines lobaplatin-induced pyroptosis in colon cancer cells [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 193[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804337/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1441-4.
- [31] YAN Z L, DA Q G, LI Z F, *et al.* Inhibition of NEK7 suppressed hepatocellular carcinoma progression by mediating cancer cell pyroptosis[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 812655[2023-02-10]. DOI: 10.3389/fonc.2022.812655.
- [32] GAO J W, QIU X Y, XI G M, *et al.* Downregulation of GSDMD attenuates tumor proliferation *via* the intrinsic mitochondrial apoptotic pathway and inhibition of EGFR/Akt signaling and predicts a good prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 1971-1984. DOI: 10.3892/or.2018.6634.
- [33] QI M, DAI D, LIU J, *et al.* AIM2 promotes the development of non-small cell lung cancer by modulating mitochondrial dynamics[J]. *Oncogene*, 2020, 39(13): 2707-2723. DOI: 10.1038/s41388-020-1176-9.
- [34] WANG Y L, KONG H, ZENG X N, *et al.* Activation of NLRP3 inflammasome enhances the proliferation and migration of A549 lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4): 2053-2064. DOI: 10.3892/or.2016.4569.
- [35] KURIAKOSE T, KANNEGANTI T D. Gasdermin D flashes an exit signal for IL-1[J]. *Immunity*, 2018, 48(1): 1-3. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.01.003.
- [36] RATHINAM V A K, FITZGERALD K A. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions[J]. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.046.
- [37] TRAUGHBER C A, DESHPANDE G M, NEUPANE K, *et al.* Myeloid-cell-specific role of Gasdermin D in promoting lung cancer progression in mice[J/OL]. *iScience*, 2023, 26(2): 106076 [2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36844454/>. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106076.
- [38] FRITZ J M, TENNIS M A, ORLICKY D J, *et al.* Depletion of tumor-associated macrophages slows the growth of chemically induced mouse lung adenocarcinomas[J/OL]. *Front Immunol*, 2014, 5: 587[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25505466/>. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00587.
- [39] LV T T, XIONG X F, YAN W, *et al.* Targeting of GSDMD sensitizes HCC to anti-PD-1 by activating cGAS pathway and downregulating PD-L1 expression[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(6): e004763[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688553/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-004763.
- [40] SHARMA P, ALLISON J P. Immune checkpoint therapy: forging ahead[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(670): eadf2947[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36350993/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.adf2947.
- [41] YAN H L, LUO B, WU X Y, *et al.* Cisplatin induces pyroptosis via activation of MEG3/NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in triple-negative breast cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(10): 2606-2621. DOI: 10.7150/ijbs.60292.
- [42] 姜珊, 关一夫, 李硕. 细胞焦亡在肿瘤发生、发展与治疗中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(1): 42-53. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2022.06.1051.
- [43] WANG X Y, LI H Q, LI W, *et al.* The role of Caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis in Taxol-induced cell death and a Taxol-resistant phenotype in nasopharyngeal carcinoma regulated by autophagy[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2020, 36(5): 437-457. DOI: 10.1007/s10565-020-09514-8.
- [44] ZHENG Z D, BIAN Y, ZHANG Y, *et al.* Metformin activates AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase-3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(10): 1089-1104. DOI: 10.1080/15384101.2020.1743911.
- [45] WANG L, LI K, LIN X, *et al.* Metformin induces human esophageal carcinoma cell pyroptosis by targeting the miR-497/PELP1 axis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 450: 22-31. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.02.014.
- [46] PIZATO N, LUZETE B C, KIFFER L F M V, *et al.* Author Correction: *Omega-3* docosahexaenoic acid induces pyroptosis cell death in triple-negative breast cancer cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9775[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29930250/>. DOI: 10.1038/s41598-018-27850-y.
- [47] 朱甜甜, 刘培民, 李东东. 天然化合物通过细胞焦亡途径抗肿瘤作用的研究进展[J/OL]. *中华中医药学刊*, 2023[2023-02-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230201.1441.006.html>.
- [48] CHENG Z Y, LI Z H, GU L, *et al.* Ophiopogonin B alleviates cisplatin resistance of lung cancer cells by inducing Caspase-1/GSDMD dependent pyroptosis[J]. *J Cancer*, 2022, 13(2): 715-727. DOI: 10.7150/jca.66432.
- [49] ZHANG W F, LIU C, LI J, *et al.* Tanshinone IIA: new perspective on the anti-tumor mechanism of A traditional natural medicine[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(1): 209-239. DOI: 10.1142/S0192415X22500070.
- [50] YUAN R, ZHAO W, WANG Q Q, *et al.* Cucurbitacin B inhibits

- non-small cell lung cancer *in vivo* and *in vitro* by triggering TLR4/NLRP3/GSDMD-dependent pyroptosis[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105748[2023-02-10]. [http://dx. doi. org/10.1016/j.phrs.2021.105748](http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105748). DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105748.
- [51] BHATIA M, BHALERAO M, CRUZ-MARTINS N, *et al.* Curcumin and cancer biology: focusing regulatory effects in different signalling pathways[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(9): 4913-4929. DOI: 10.1002/ptr.7121.
- [52] 殷婷婷, 张春泽, 张伟华. 药物通过 gasdermin 家族蛋白介导的细胞焦亡途径与抗肿瘤治疗研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(5): 582-588. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.018.
- [53] 杨梓萌, 程文静, 余祥. 新型纳米递送系统在药物诱导肿瘤细胞焦亡中的应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(5): 391-398. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.002.
- [54] LI Y Y, XIA K, LIU Y W, *et al.* Fructose-coated ångstrom silver particles suppress gastric cancer growth by activating gasdermin D-mediated pyroptosis[J/OL]. *Adv Ther*, 2023, 6(1): 2200100[2023-02-10]. <https://doi.org/10.1002/adtp.202200100>. DOI: 10.1002/adtp.202200100.
- [55] SALA R T, RIOJA-BLANCO E, SERNA N, *et al.* GSDMD-dependent pyroptotic induction by a multivalent CXCR4-targeted nanotoxin blocks colorectal cancer metastases[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 1384-1397. DOI: 10.1080/10717544.2022.2069302.
- [56] JIANG Y, YANG Y, HU Y, *et al.* Gasdermin D restricts anti-tumor immunity during PD-L1 checkpoint blockade[J/OL]. *Cell Rep*, 2022, 41(4): 111553[2023-02-10]. [http://dx. doi. org/10.1016/j.celrep.2022.111553](http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111553). DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111553.

[收稿日期] 2023-02-08

[修回日期] 2023-05-19

[本文编辑] 向正华