

细胞凋亡、焦亡与坏死性凋亡在结直肠癌治疗中的研究进展*

喻士平¹, 张楠^{2**}, 孙唯义², 郅强², 沙俊生¹, 陈舒¹, 高楠¹

(1. 河南中医药大学第一临床医学院 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院 郑州 450000)

摘要:结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是一种在结肠或直肠内形成的恶性肿瘤,通常是由正常细胞在体内发生不受控制的生长和分裂所引起的。细胞凋亡(Cell apoptosis)、焦亡(Pyroptosis)和坏死性凋亡(Necroptosis)是结直肠癌中关键的细胞死亡途径。综合治疗策略包括细胞死亡诱导剂与化疗、免疫治疗以及靶向治疗的协同作用。中药作为辅助治疗手段在调节细胞死亡过程中发挥重要作用,中西医联合治疗在癌前病变、提高疗效、减少不良反应以及降低耐药性方面展现出显著效果。尽管细胞死亡机制的研究尚不充分,但强调中医药的独特特色,明确中药抗肿瘤机制,实现中西医结合治疗结直肠癌的现代科学国际化成为未来的研究方向。本文将从中西医结合的角度全面综述细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡的分子机制,以及在结直肠癌治疗中的调控作用。

关键词:结直肠癌 中西医结合 细胞凋亡 焦亡 坏死性凋亡 相互作用 临床治疗

DOI: 10.11842/wst.20240311002 CSTR: 32150.14.wst.20240311002 中图分类号: R735; R2-0 文献标识码: A

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是全球癌症死亡原因中的第三位,每年新诊断病例超过185万例,死亡人数达85万例^[1]。这种疾病的五年生存率仅约为14%,突显了其极高的致命性。目前的治疗方案仅适用于CRC的特定亚型,并可能引发严重的不良反应^[2]。有研究表明,这些不良反应可能与信号转导放大复合体的形成及其对程序性细胞死亡的诱导与执行过程的调控相关^[3]。

细胞死亡是一种基本生理过程,对于所有生物体都至关重要。其功能覆盖了从胚胎发育、器官维护到衰老,并在免疫反应及自身免疫调节中发挥作用^[4]。细胞死亡可以分为非程序性死亡(Accidental cell death, ACD)和程序性调节性细胞死亡(Regulated cell death, RCD)^[5]。研究日益显示,RCD是肿瘤发生的关键过程,并可能促进不同治疗策略的发展^[3]。RCD可

以通过几种机制被诱导,包括细胞凋亡(Cell apoptosis)、焦亡(Pyroptosis)和坏死性凋亡(Necroptosis)。细胞死亡信号转导的缺陷是结直肠癌(CRC)的一个基本特征,几乎所有针对非侵入性CRC的治疗都旨在诱导细胞死亡。随着对非凋亡性RCD的研究逐步深入,细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡在CRC的发病机制及其针对性药物研发中的关键作用逐渐受到广泛关注^[6-10]。本文将对细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡在CRC中的分子机制及研究进展进行综述,并探讨中药及其活性成分调节这些过程,以探索一种新的CRC治疗策略。

1 细胞凋亡

1.1 细胞凋亡的分子机制及特点

细胞凋亡是一个自我杀伤过程,包括细胞萎缩、

收稿日期:2024-03-11

修回日期:2024-05-28

* 湖北陈孝平科技发展基金会2023年度肿瘤防治研究槐耳专项基金(CXPJJH123003-012);槐耳颗粒联合FOLFOX方案治疗结直肠癌肝转移的有效性及安全性的随机对照临床试验,负责人:张楠。

** 通讯作者:张楠(ORCID:0009-0007-8242-952X),博士,主任医师,教授,主要研究方向:外科相关疾病临床与实验研究。

细胞质致密化、细胞器和染色质凝聚、质膜起泡、凋亡小体形成、细胞骨架和核蛋白降解与切割,最终被巨噬细胞吞噬^[11]。20世纪80年代末至90年代初,对细胞死亡的认识发生了转变。研究发现,腺病毒基因E1A促进细胞增殖和凋亡,而E1B 19K抑制凋亡,强调了癌基因的抑制机制。p53介导E1A诱导的凋亡,被E1B 19K抑制。这些发现在*Cell*杂志上强调了后续研究的重要性。未来研究将聚焦p53如何调控E1B 19K和Bcl-2抑制凋亡^[12]。

细胞凋亡的调控涉及胱天蛋白酶(Caspase)和线粒体途径,由Bcl-2家族的促凋亡和抗凋亡因子决定。信号通过肿瘤坏死因子受体(Tumor necrosis factor receptor, TNFR)家族激活,形成死亡诱导信号复合物(Death inducing signaling complex, DISC),最终激活Caspase-8和Caspase-3。研究发现,肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)相关凋亡诱导配体(Tumor necrosis factor-inducing ligand, TRAIL)通过p53非依赖性途径诱导癌细胞凋亡,与传统中药结合可提高对TRAIL介导的细胞凋亡的敏感性。细胞凋亡产生的细胞凋亡体外泡(Apoptotic extracellular vesicles, ApoEVs)在医学中有重要作用,能启动抗肿瘤免疫,传递核酸和蛋白质至靶细胞^[13-15]。

细胞凋亡的内在途径是复杂的,包含关键阶段:Bcl-2家族蛋白相互作用平衡、线粒体外膜通透性增加(Mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)和凋亡Caspase的激活,受多种内部紊乱因素影响,如氧化应激、DNA损伤、钙调节失衡和内质网应激。在这一过程中,Bcl-2家族蛋白扮演着关键角色,平衡促凋亡和抗凋亡信号。MOMP是细胞凋亡的关键步骤,导致可溶性蛋白的释放并形成凋亡体复合物,进而激活Caspase-9。TRAIL和外源性途径也能引发细胞凋亡。这些过程涉及活化Caspase-8、BID的裂解、脂质孔形成和Caspase的激活,最终导致细胞死亡。BH3蛋白在检测DNA损伤和发出凋亡信号方面起重要作用。这些过程可能对肿瘤风险和细胞命运产生影响^[16-18]。细胞凋亡的外在途径通过死亡受体与同源配体结合,形成死亡诱导信号复合物(DISC)。DISC中结合Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD)招募Caspase-8,激活的Caspase切割底物包括效应Caspase-3和Caspase-7,以及BH3蛋白BID。DISC的形成可能不仅限于质膜,

也在细胞内自噬体膜上发挥作用。在细胞凋亡诱导的增殖中,Caspase导致垂死细胞释放有丝分裂原,激活邻近细胞增殖。效应Caspase执行死亡反应,启动有丝分裂原的产生,包括Wingless/Wnt3基因、磷脂酶A2/前列腺素E2等。活性氧(Reactive oxygen species, ROS)在细胞凋亡诱导增殖机制中的依赖性通过调节氧化还原信号通路影响细胞增殖和生长。低水平的ROS与直接诱导细胞分裂有关,而高水平的ROS与诱导细胞凋亡有关。ROS通过激活Caspase直接启动细胞凋亡,也通过调控p53、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)和c-Jun氨基端蛋白激酶(c-Jun N-terminal Kinase, JNK)等信号转导途径影响细胞凋亡和增殖。ROS在细胞凋亡和增殖中发挥调节作用,成为研究的重要靶标^[19-20]。

1.2 细胞凋亡与结直肠癌

细胞凋亡在癌症中有双重作用:一方面限制细胞扩增,抑制肿瘤生长;另一方面,高级别癌症伴随增强细胞凋亡,可能促进细胞存活和治疗抵抗。免疫系统细胞凋亡也可调节癌症微环境,影响治疗效果。因此,细胞凋亡在肿瘤生物学中起着复杂作用,既有抑制生长的作用,又可能促进发展^[21]。

在CRC形成过程中,细胞生长和凋亡速率的平衡常常受到紊乱,导致细胞凋亡的失败和抑制,这可能与CRC的形成以及对放疗和化疗的不良反应有关。结直肠黏膜的细胞凋亡是维持其稳态所必需的,但信号转导缺陷或细胞凋亡调节不平衡可能是腺瘤发病并进一步导致CRC的原因之一。与细胞凋亡密切相关的蛋白质在结直肠黏膜的不同解剖区域表达存在差异,证实了肠道细胞死亡存在多种调节机制^[22-24]。

在存在细胞应激的情况下,如DNA损伤、缺氧、衰老和DNA修复,p53蛋白会被激活,引发细胞周期停滞,以便细胞进行修复或凋亡。在某些结直肠肿瘤中,p53基因会发生突变,这一现象可见于腺瘤和恶性细胞中,导致肿瘤抑制功能中断^[25]。有证据表明,p53 mRNA的表达可能成为判断第3期CRC生存情况的有效预测因子。在许多癌症中,Bcl-2蛋白的表达与p53呈负相关。在翻译后调控过程中,Bcl-2的表达受到p53蛋白的调节,p53活化的微小RNA(microRNA, miRNA/miR)能抑制Bcl-2的表达,如miR-15、miR-16-1、miR-34和miR-1915。而miR-1915亦对人类CRC细胞的耐药性具有影响^[26]。另有

表1 细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡特征之间的比较

细胞死亡类型	细胞凋亡	焦亡	坏死性凋亡
形态学特征	细胞收缩,细胞核凝聚与碎裂,细胞膜泡化,形成凋亡小体,细胞碎成小片段,无炎症反应	细胞膨胀,细胞器(如线粒体)和细胞核结构受损,逐渐溶解,细胞膜破裂,释放炎症介质	细胞膨胀,细胞内的质浆和细胞器(如线粒体和内质网)肿胀和解体,细胞膜破裂,DNA碎片化
主要基因	Caspase-3/6/8/9、Bcl-2、Bcl-xL、Bax、Bak、p53、死亡受体(Fas受体和TNF受体)	GSDMD、GSDME、ASC、NLRP3、IL-1β、IL-18、Caspase-1/4/5/11	RIPK1、RIPK3、MLKL、Caspase-8、FADD、TNF受体
诱导剂	FasL、TNF、细胞色素c、Bax、Bak、DCC、UNC5B	Zn9-NPs、Ivermectin、PAMPs(如细菌、病毒的DNA或RNA)、DAMPs(如ATP、DNA碎片和尿酸晶体)、NLRP3激活剂(如铝盐、石英尘、胆固醇晶体等)	TNF-α、zVAD-fmk、PAMPs、FasL、TRAIL、IFNs、受体相互作用蛋白激酶激活剂
抑制剂	Bcl-2、Bcl-xL、XIAP、c-IAP1、c-IAP2、ILP-2、FLIP、EGF、IGF、ML-IAP/livin、NAIP、Z-VADFMK	Necrosulfonamide、VX-765(Caspase-1抑制剂)和Ac-YVAD-cmk、MCC950、细胞膜稳定剂、自噬调节剂、抗炎药物(如皮质类固醇)	Nec-1、NSA、Kongensin-A、GSK'872、NSAIDs、抗氧化剂、Caspase激活抑制剂

注: Bcl表示B淋巴细胞瘤; Bax表示Bcl-2相关X蛋白; Bak表示Bcl-2拮抗因子/杀伤因子1; Caspase表示胱天蛋白酶; p53表示肿瘤抑制蛋白; FasL表示Fas配体; DCC表示结直肠癌缺陷基因; IAP表示抑制凋亡蛋白; FLIP表示阻断外源性凋亡途径抑制剂; EGF表示表皮生长因子; IGF表示胰岛素样生长因子; GSDM表示消皮素; IL-1β表示白细胞介素-1β; IL-18表示白细胞介素-18; ASC表示含有CARD的凋亡相关斑点样蛋白质; NLRP3表示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; Zn9-NPs表示Zn9纳米颗粒细胞凋亡诱导剂; Ivermectin表示伊维菌素; Necrosulfonamide表示坏死磺胺; MCC950表示NLRP3抑制剂; RIPK表示受体相互作用蛋白激酶; MLKL表示混合谱系激酶结构域样蛋白质; FADD表示Fas相关死亡结构域蛋白; TNF-α表示肿瘤坏死因子α; PAMPs表示病原体相关分子模式; DAMPs表示损伤相关分子模式; IFNs表示干扰素; TRAIL表示肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; XIAP表示X染色体连锁凋亡抑制蛋白; NAIP表示神经元凋亡抑制蛋白; Nec-1表示RIPK1特异性抑制剂; NSA表示坏死磺胺酰胺; Kongensin-A表示孔旋素A; GSK'872表示RIPK3抑制剂; NSAIDs表示非甾体类抗炎药。

研究发现 miR-92a 在 CRC 的发展过程中发挥关键作用,miR-92a 能靶向结肠癌组织中与细胞凋亡相关的抗凋亡分子 Bcl-2 相互作用介质。通过降低 miR-92a 的水平,可诱导癌细胞凋亡^[27]。结肠癌中多聚体胺结合蛋白 1 (Polypyrimidine tract-binding protein 1, PTBP1) 过表达,而低表达与良好生存相关。通过小干扰 RNA 降低 PTBP1,明显抑制细胞增殖,导致细胞周期停滞和凋亡^[28]。步非凡 (Bufalin) 又称蟾蜍灵,是一种来自蟾蜍毒液的活性成分,被用作传统中药中的一种草药成分,通过线粒体 ROS 介导的 Caspase-3 激活显著诱导 HCT-116 和 SW620 结肠癌细胞凋亡^[29]。相关研究表明蟾蜍毒素 (Bufarenogin) 可以通过调节关键蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 和腺嘌呤核苷酸转位蛋白来诱导内源性细胞凋亡,有效抑制原位 CRC 细胞的生长和转移。这些发现为未来开发新型抗肿瘤药物提供了重要的启示和基础^[30]。

Bcl-2 家族蛋白是治疗细胞凋亡关键的靶点。纳维替克 (Navitoclax) 是 Bcl-2 家族抑制剂,对小细胞肺癌和急性淋巴细胞白血病有效。在实体瘤治疗中,其可增强其他化疗药物的效果。Bcl-2 家族调节细胞凋亡,失调导致癌症细胞逃避凋亡。研究发现,棕榈酸诱导 p53 活化,p53 缺失使细胞对棕榈酸诱导的细胞凋

亡更为敏感,通过对结肠癌细胞和小鼠胚胎成纤维细胞的分析得到证实^[31-33]。维替泊芬 (Verteporfin, VP) 是一种小分子 YAP1 (Yes-associated protein 1) 抑制剂,可抑制癌细胞生长。相关研究表明 VP 通过降低宫颈癌细胞的硫酸化酶 2B1 表达抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。癌细胞经历完全凋亡的弹性可导致更具侵袭性的癌症表型^[34-35]。

2 焦亡

2.1 焦亡的分子机制及特点

焦亡的触发与消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD) 蛋白和消皮素 E (Gasdermin E, GSDME) 蛋白等成员的切割密切相关,这是由微生物感染期间免疫细胞中发现的。在典型的焦亡途径中,GSDMD 被 Caspase-1/-4 和/-5 切割,由病原体相关分子模式 (Pathogen associated molecular pattern, PAMP) 激活焦亡信号转导启动。炎症小体是一个大型寡聚复合物,通过形成含有 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白质 (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)。和无活性的 Caspase-原 1 蛋白的斑点样蛋白来激活 Caspase-1 蛋白,进而切割 GSDMD 蛋白,释放 N-GSDMD 并启动焦亡过程。非典型焦亡是由革兰阴性

菌触发的一种细胞死亡机制,与炎症小体和 Caspase-1 不同。此外,嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)和颗粒酶 B (Granzyme B, GZMB)也可以激活 Caspase-3,进而启动 Caspase-3/GSDME 介导的焦亡途径,导致广泛的焦亡^[36-41]。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)可以在非规范的炎症小体途径中引发焦亡,细胞外 LPS 刺激 I 型干扰素的表达,进而激活 I 型干扰素受体并导致 Caspase-11 的合成^[42]。GSDMD 是褪黑激素抑制的脂肪细胞焦亡的重要分子。GSDMD 和干扰素调节因子 7 之间的协同作用也可以诱导脂肪细胞焦亡^[43]。Chen 等甚至发现消皮素 B (Gasdermin B, GSDMB)蛋白直接与 Caspase-4 中的募集结构域结合,促进 Caspase-4 活性,这是非典型焦亡中 GSDMD 切割所必需的^[44]。

焦亡似乎在肿瘤发展中起着双重作用,要么促进肿瘤,要么导致肿瘤消退,这取决于肿瘤细胞所在的环境。此外,已经证明 GZMB 可以直接切割 GSDME 引起焦亡,随后激活免疫系统以防止肿瘤和减缓肿瘤生长^[45]。

2.2 焦亡与结直肠癌

目前,焦亡因其与先天免疫和疾病的关联而受到越来越多的关注。随着加斯皮明家族的发现,焦亡的研究范围不断扩大。大量证据表明,焦亡会对肿瘤的发展产生影响。在不同的组织和遗传背景下,焦亡与肿瘤之间的关系呈现出多种多样的情况^[46]。GSDME 介导的细胞焦亡通过释放高迁移率组蛋白 B1 (High-mobility group protein box 1, HMGB1)来促进结肠腺癌的发展,而 HMGB1 则通过 ERK1/2 通路诱导肿瘤细胞增殖和增殖细胞核抗原 (Proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达^[47]。相关数据表明 HMGB1 可能在 CRC 的发病机制中发挥关键作用,其功能包括协调免疫和炎症反应,促进 CRC 细胞的增殖、侵袭和转移,以及促进血管生成,从而为肿瘤的生长、发展和转移提供支持,进而促进 CRC 的生存^[48]。ERK1/2 信号通路的激活通常会促进细胞增殖,而其失调的活性则是许多癌症的标志^[49]。相关研究表明,ERK1/2 信号转导还可以调节 Bcl-2 凋亡调节因子家族的成员,以促进细胞存活^[50]。

研究发现,化疗药物通过 Bax-Caspase-3-GSDME 信号通路诱导癌细胞焦亡。GSDME-C 端的棕榈酰化在这一过程中是关键的,而 2-BP 可抑制这一过程。

此外,洛铂作为一种铂类抗肿瘤药物通过 Bax-Caspase-GSDME 通路诱导 ROS/JNK 信号转导,激活 JNK,增强 Bax 易位,激活 Caspase-3,最终诱导结肠癌细胞的焦亡。以及凋亡蛋白诱导细胞焦亡,减轻了 GSDME 敲低引起的凋亡,提供了新的 CRC 治疗策略^[51-53]。

结直肠癌中炎症小体呈现双重作用,既在肿瘤诱导和进展中创造促炎微环境,又可能具有抗癌效果。炎症小体的组成失调或突变会影响肿瘤生长、免疫应答及治疗反应。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(Nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor, NLRP)1、3 和 4 等成分以及调节分子在炎症小体途径中的作用机制对肿瘤进展和宿主抗肿瘤免疫具有关键影响。研究表明炎症小体可能成为肿瘤微环境状态的潜在生物标志物,用于癌症的诊断和预后。此外,QCWZD(清昌文中汤)展现了预防肠道肿瘤发生的潜力,其抗肿瘤活性通过调节肠道菌群、改善肠道屏障功能、抑制 GSDME 介导的细胞焦亡来实现。研究还发现不同的细胞焦亡模式对于免疫调节、肿瘤微环境多样性和复杂性的发展至关重要。量化单个肿瘤的细胞焦亡模式不仅提高了对 TME 浸润表征的理解,还有效预测了患者对免疫治疗的临床反应。最后,微生物触发器可能通过激活 GSDME 介导的细胞焦亡参与炎症小体途径^[54-57]。

3 坏死性凋亡

3.1 坏死性凋亡的分子机制及特点

坏死性凋亡不依赖于 Caspase,可在不同刺激条件下被诱导。其形态学变化包括细胞质变得半透明、细胞器肿胀、溶酶体通透性增加。该过程由受体相互作用蛋白激酶 1 (Receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、受体相互作用蛋白激酶 3 (Receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3) 和混合谱系激酶结构域样蛋白质 (Mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 在各种病理条件下引起的程序性坏死细胞死亡。坏死性凋亡可通过配体依赖性刺激细胞表面死亡受体或细胞内 RNA/DNA 敏感分子启动。在易感细胞中,多种信号和受体可以诱导坏死性凋亡,包括 TNF、TRAIL、Fas 配体 (Fas ligand, FasL)、LPS、双链 RNA (Double-stranded RNA, dsRNA) 和细胞内双链

DNA(Double-stranded DNA, dsDNA)。这些信号通过受体如 TNFR1、DR4/DR5、Fas、Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和 Z-DNA 结合蛋白 1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)被识别。坏死性凋亡的发生受到多种因素调控,如 Caspase-8 的阻断、p90 核糖体 S6 激酶的磷酸化、坏死体的形成等。这为深入理解细胞凋亡提供了重要的参考^[58-61]。刺激物如死亡受体和模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRR)可以引发坏死性凋亡^[62]。含有 RIPK1 和 RIPK3 的复合物通常通过 RIPK3 介导的 MLKL 磷酸化来激活坏死性凋亡^[63]。

RIPK1 和 RIPK3 通过多泛素化和去泛素化调控细胞死亡,促使坏死性凋亡发生。磷酸化 MLKL 引发 MLKL 寡聚化,导致坏死体破坏膜完整性并转移到细胞膜或细胞器膜。细胞膜修复机制包括必须的内体分选复合物 III 系统和蛋白激酶 C(Protein kinase C, PKC)介导的免疫信号转化。关键蛋白如 ZBP1、RIPK1、RIPK3 和 TRIF 在坏死性凋亡信号转导中相互作用,并受到复杂的调节。多种因素如 TNF- α 、LPS、dsRNA、干扰素等可诱导坏死性凋亡,为细胞死亡机制的理解提供重要参考^[64-66]。

3.2 坏死性凋亡和结直肠癌

坏死性凋亡癌细胞表现出免疫原性,并激活树突状细胞和 CD8a⁺ T 细胞,延长巨噬细胞寿命以阻止外部生物侵袭。此外,坏死性凋亡对癌细胞的侵袭和转移有调节作用,同时,促凋亡剂如 TRAIL 和 BCL-2 抑制剂可以克服细胞凋亡耐药性。脆性 X 染色体精细调节蛋白(Fragile X mental retardation protein, FMRP)作为坏死性凋亡途径的调控因子,通过监测 RIPK1 mRNA 代谢调控 CRC 中 RIPK1 表达和坏死性凋亡激活。这些发现凸显了坏死性凋亡在癌症免疫治疗和转移预防中的关键意义,并为癌症治疗提供了新思路。蟾蜍毒脂醇(Resibufogenin)通过调节 RIPK3 介导的坏死性凋亡,抑制 CRC 的生长和转移^[67-69]。

SET 和 MYND 域含有蛋白质 2(SMYD2)与 A20 结合抑制蛋白-1(ABIN-1)在结肠肿瘤发展中扮演关键角色,其过度表达或缺陷会影响肿瘤生长和细胞凋亡反应。SMYD2 的过度表达与肿瘤生长增加相关,而其药理学抑制可以减弱结直肠癌生长,为治疗提供潜在策略。ABIN-1 缺陷增强对坏死性凋亡的敏感性,可以增强多种药物诱导的坏死性凋亡反应,提供潜在机制增强治疗效果。GDC-0326 是一种剂量依赖性抑

制 CRC 细胞生长的药物,诱导坏死性凋亡并与 RIPK1 和 RIPK3 的调节相关。联合使用 GDC-0326 和 5-Fu 表现出更好的抗肿瘤效果,不增加毒性,可能成为未来 CRC 患者的治疗策略^[70-72]。研究发现在肠道缺血/再灌注损伤中,坏死性凋亡通过 RIPK1/RIPK3 激酶介导起关键作用,特定阻断坏死抑素-1 能减少肠上皮细胞的坏死性死亡,抑制促炎因子产生,影响高迁移率组蛋白 B1(HMGB1)信号转导,为 HMGB1 信号提供新的治疗靶点。此外,TSC1/mTOR 通路在肠道代谢和免疫功能中至关重要,其过度激活可导致上皮细胞坏死性凋亡和结肠炎,增加癌症风险。研究还发现 RIPK3 在结肠癌中表达上调,通过 JNK 信号转导支持上皮增殖和肿瘤生长,而不影响细胞凋亡。RIPK3 还在免疫抑制的肿瘤微环境中发挥关键作用。这些研究揭示了 RIPK3 在肠道炎症和癌症发展中的重要性,为相关疾病的治疗提供了新的思路和靶点^[73-75]。

CRC 中一组与坏死性凋亡关联的非编码 RNA,如 MYOSLID、AC006111.2、AC245100.5 等,在该癌种的坏死性凋亡途径中发挥关键作用,与患者预后呈正相关。这些非编码 RNA 的表达特征可用于 CRC 患者生存期的预测和抗肿瘤治疗的指导。CALB1、CHST13 和 SLC4A4 等生物标志物也具有预后意义,构建的风险评分模型在患者总生存期的预测中表现出色。这些预后性生物标志物还可能涉及 Wnt 和 JAK-STAT 通路。这些研究成果为 CRC 的预后评估和治疗靶点的发现提供了有益信息^[76-78]。Myh9 基因在小鼠肠上皮细胞中的缺失会导致结肠炎样形态学变化和对硫酸葡聚糖钠的敏感性增加,促进结肠中结肠炎相关腺瘤的形成^[79]。另有研究发现地中海水牛奶中的乳清在 CRC 异种移植小鼠模型中表现出抗肿瘤效果,可以通过调节多种蛋白质表达和激活坏死性凋亡途径来诱导细胞死亡^[8]。研究证明了 TNF 受体相关因子 6(Tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF6)可以通过 RIPK1 抑制 CRC 细胞中的坏死性凋亡来促进癌细胞进展。表明可以通过下调 TRAF6 促进 CRC 细胞的坏死性凋亡,进而抑制 CRC 的发生发展,这可作为用于治疗 CRC 的新方向^[80]。

4 细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡之间的相互作用

细胞凋亡在发育、免疫和损伤防御中扮演着关键

角色,而坏死性凋亡则可通过药物或基因调控。Caspase-8被认为是平衡细胞凋亡和坏死性凋亡的关键因子。焦亡作为一种炎症性细胞死亡形式,其过程中RIPK3或MLKL的缺失已被证实可拯救某些炎症性疾病的发展。然而,对于这些疾病的治疗仍需要进一步的深入了解。Caspase-8介导的RIPK3降解有助于细胞凋亡的进行。RIPK1的泛素化抑制了TNF介导的细胞凋亡,而线粒体通透性转变驱动的坏死则需要环肽酶D对RIPK1的泛素化促进坏死体形成。活性的RIPK3和MLKL可激活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,从而连接了坏死性凋亡和炎症。外源性Caspase-8形成的NLRP3炎症小体则可以引发炎症反应。此外,TNF受体2信号和Caspase的抑制可以促进TNF诱导的程序性坏死,这一机制可能在病毒感染中发挥重要作用^[81-83]。

研究表明,TNF受体1和Z-DNA结合蛋白1(ZBP1)通过不同途径引发肠道炎症,包括MLKL依赖的坏死性凋亡和Caspase-8-GSDMD介导的FADD缺陷IEC的焦亡样死亡。ZBP1在Caspase-8基因突变的人类患者中可能促进早发型炎症性肠病,尤其是那些对抗TNF治疗难治的患者。当抑制Caspase-8时,RIPK1激酶活性可驱动ZBP1介导的坏死性凋亡,这提示RIPK1激酶抑制剂可能对这些患者有效。MLKL介导的坏死性凋亡信号促进NLRP3炎症小体的激活,对于宿主控制柠檬酸杆菌是至关重要的,而凋亡相关斑点样蛋白和NLRP3在宿主对抗沙门菌感染中则并非必需。NLR家族富含信号蛋白4炎症小体是唯一证实介导沙门菌感染黏膜保护的机制。RIPK3或MLKL的缺失可以阻止坏死性凋亡和细胞凋亡^[84-86]。巨噬细胞中的特氏弓形虫感染导致鸟苷二磷酸酶1(Guanylate binding protein 1,GBP1)依赖性细胞凋亡,而沙门菌感染则导致GBP1依赖性细胞焦亡增加^[87]。

泛凋亡(PANoptosis)包括凋亡、焦亡和坏死性凋亡,是一种炎症性细胞死亡形式,在感染性疾病、炎症性疾病和癌症中发挥着重要作用。研究指出,ZBP1-NLRP3炎症小体在感染后促进PANoptosis,并可能是启动该过程的关键组分。阻断单一细胞死亡途径难以完全预防细胞死亡或炎性细胞因子诱导的疾病,因此需要同时靶向所有这些途径以有效控制细胞因子的释放。最近的研究揭示了细胞焦亡和坏死性凋亡

之间的相互作用,表明存在动态的分子相互作用网络而非独立的细胞死亡通路。PANoptosis通过PANoptosome的形成实现,这是一个多蛋白复合物,作为关键分子参与焦亡、细胞凋亡和(或)坏死性凋亡的平台。对PANoptosis激活的分子机制进行深入了解对于开发感染性疾病、炎症性疾病和癌症的治疗方法至关重要^[88-90]。

5 中医药及其活性成分调节细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡在结直肠癌中的作用

研究表明,单增能素(Monotropein)能够通过阻断细胞周期、诱导细胞凋亡及抑制细胞迁移来发挥其抗CRC的作用^[91]。众多中药单体、复方和注射液,例如黄芪、白术、党参、苦参、重楼和红藤,已经显示出在促进CRC耐药细胞凋亡及可能逆转对奥沙利铂(Oxaliplatin,OXA)的耐药性方面的潜力^[92]。六神丸通过调节Toll样受体信号TLR4的表达,可能减轻了小鼠肠道炎症,抑制结肠肿瘤细胞的增殖并促进其凋亡,从而发挥抗CRC作用^[93]。黄芪甲苷通过抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡,对CRC具有抗癌作用^[94]。高浓度的小檗三节方药物能够抑制CRC细胞的迁移并促进其凋亡^[95]。

桦褐孔菌多糖和姜黄素等中药通过NLRP3通路发挥抗炎和促癌细胞凋亡作用,对CRC的预防或治疗具有潜力^[96]。此外,槲皮素(Quercetin,Que)通过GSDMD介导的细胞凋亡抑制结肠癌细胞的生长,揭示了其抗结肠癌活性的新机制^[97]。氧化苦参碱可能通过下调Wnt/ β -catenin信号通路,促进线粒体依赖的细胞内源性凋亡和细胞凋亡,发挥抗结肠癌作用^[98]。积雪草酸(Asiatic acid,AA)能够协同增强奥沙利铂(OPX)对HCT-116细胞的增殖抑制、促凋亡、促自噬和促焦亡作用^[99]。OSW-1来源于伯利恒之星(*Ornithogalum saundersiae* Baker)的鳞茎,通过RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路诱导坏死性凋亡,从而发挥抗结直肠癌的作用^[100]。有研究显示,黄芩苷与水飞蓟素(SM)可以诱导小鼠结肠癌细胞坏死性凋亡,具有抗CRC的作用^[101-102]。来自小米种子(PmPOD)的阳离子过氧化物酶(POD)通过调节自分泌TNF- α 和RIPK3去甲基化诱导人结肠癌细胞坏死性凋亡,发挥抗CRC作用^[103]。中医药通过诱导多种肿瘤细胞死亡方式,可重塑肿瘤免疫微环境,改善宿主的免疫状态^[104]。

6 小结

通常,细胞死亡呈混合形式,包括细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡的混合形式,即 PANoptosis。近期研究表明,不同形式的细胞死亡对恶性肿瘤等人类疾病产生影响。一些研究揭示了肿瘤的分子分类,并构建了基于不同形式细胞死亡相关基因或非编码 RNA 的预后模型。然而, PANoptosis 在 CRC 中的作用尚未得到充分研究^[105]。CRC 的发生和发展牵涉多种非典型程序性细

胞死亡,包括细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡以及 PANoptosis。尽管关于非典型程序性细胞死亡与 CRC 转移之间的关系研究尚不充分,但通过诱导非典型程序性细胞死亡以预防转移可能是一种有效的疗法。除了中性粒细胞外,其他免疫细胞与非典型程序性细胞死亡的关联也可能是有希望的途径。因此,非典型程序性细胞死亡在 CRC 的预防、治疗和预后预测中具有潜在前景。未来的研究需要进一步验证多种治疗方法是否能够诱导或与非典型程序性细胞死亡相结合应用^[106]。

参考文献

- 1 Biller L H, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*, 2021, 325(7):669-685.
- 2 Shin A E, Giancotti F G, Rustgi A K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(4):222-236.
- 3 Peng F, Liao M R, Qin R, et al. Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):286.
- 4 Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1106-1121.
- 5 Tang D L, Kang R, Vanden Berghe T, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*, 2019, 29:347-364.
- 6 Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- 7 Koehler B C, Jäger D, Schulze-Bergkamen H. Targeting cell death signaling in colorectal cancer: current strategies and future perspectives. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(8):1923-1934.
- 8 Cacciola N A, Salzano A, D'Onofrio N, et al. Buffalo milk whey activates necroptosis and apoptosis in a xenograft model of colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8464.
- 9 Wu Y C, Pi D J, Zhou S Y, et al. Ginsenoside Rh3 induces pyroptosis and ferroptosis through the Stat3/p53/NRF2 axis in colorectal cancer cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(4):587-600.
- 10 Huang Y Z, Yang W C, Yang L, et al. Nrf2 inhibition increases sensitivity to chemotherapy of colorectal cancer by promoting ferroptosis and pyroptosis. *Sci Rep*, 2023, 13(1):14359.
- 11 Dong Y, Chen H W, Gao J L, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136:27-41.
- 12 White E. Apoptosis, autophagy, and cancer: the critical role *Genes & Development* played in paradigm shifts. *Genes Dev*, 2023, 37(1-2):59-62.
- 13 Yuan L, Li P Y, Zheng Q, et al. The ubiquitin-proteasome system in apoptosis and apoptotic cell clearance. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 914288.
- 14 Sun B Y, Liu Y Q, He D H, et al. Traditional Chinese medicines and their active ingredients sensitize cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(3):190-203.
- 15 Li M J, Liao L, Tian W D. Extracellular vesicles derived from apoptotic cells: an essential link between death and regeneration. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:573511.
- 16 Chu Q F, Gu X Y, Zheng Q X, et al. Mitochondrial mechanisms of apoptosis and necroptosis in liver diseases. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2021, 2021:8900122.
- 17 Emdad L, Bhoopathi P, Talukdar S, et al. Recent insights into apoptosis and toxic autophagy: the roles of MDA-7/IL-24, a multidimensional anti-cancer therapeutic. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66:140-154.
- 18 Li K M, van Delft M F, Dewson G. Too much death can kill you: inhibiting intrinsic apoptosis to treat disease. *EMBO J*, 2021, 40(14): e107341.
- 19 Bock F J, Riley J S. When cell death goes wrong: inflammatory outcomes of failed apoptosis and mitotic cell death. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2):293-303.
- 20 Hack S J, Kinsey L J, Beane W S. An open question: is non-ionizing radiation a tool for controlling apoptosis-induced proliferation? *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):11159.
- 21 Morana O, Wood W, Gregory C D. The apoptosis paradox in cancer. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1328.
- 22 Shirjang S, Mansoori B, Asghari S, et al. MicroRNAs in cancer cell death pathways: apoptosis and necroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2019, 139:1-15.
- 23 Ismail N I, Othman I, Abas F, et al. Mechanism of apoptosis induced by curcumin in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10):2454.
- 24 Orlandi G, Roncucci L, Carnevale G, et al. Different roles of apoptosis and autophagy in the development of human colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):10201.
- 25 Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3):486-541.
- 26 Yamada K, Yoshida K. Mechanical insights into the regulation of

- programmed cell death by p53 via mitochondria. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(5):839–848.
- 27 Wang H. MicroRNAs and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5353.
 - 28 Li X N, Han F, Liu W B, *et al.* PTBP1 promotes tumorigenesis by regulating apoptosis and cell cycle in colon cancer. *Bull Cancer*, 2018, 105(12):1193–1201.
 - 29 Wu D, Zhou W Y, Lin X T, *et al.* Bufalin induces apoptosis via mitochondrial ROS-mediated caspase-3 activation in HCT-116 and SW620 human colon cancer cells. *Drug Chem Toxicol*, 2019, 42(4):444–450.
 - 30 Han Q R, Zhang C, Zhang Y B, *et al.* Bufarenogin induces intrinsic apoptosis via Bax and ANT cooperation. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(1):e00694.
 - 31 Mohamad Anuar N N, Nor Hisam N S, Liew S L, *et al.* Clinical review: navitoclax as a pro-apoptotic and anti-fibrotic agent. *Front Pharmacol*, 2020, 11:564108.
 - 32 Ashkenazi A, Fairbrother W J, Levenson J D, *et al.* From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(4):273–284.
 - 33 Yu G W, Luo H W, Zhang N, *et al.* Loss of p53 sensitizes cells to palmitic acid-induced apoptosis by reactive oxygen species accumulation. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6268.
 - 34 Yin L J, Chen G L. Verteporfin promotes the apoptosis and inhibits the proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells by downregulating SULT2B1 expression. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e926780.
 - 35 Berthenet K, Castillo Ferrer C, Fanfone D, *et al.* Failed apoptosis enhances melanoma cancer cell aggressiveness. *Cell Rep*, 2020, 31(10):107731.
 - 36 Gao W T, Wang X Y, Zhou Y, *et al.* Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):196.
 - 37 Xi Y J, Gao L, Li S M, *et al.* The role of novel programmed cell death in head and neck squamous cell carcinoma: from mechanisms to potential therapies. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1228985.
 - 38 Rao Z P, Zhu Y T, Yang P, *et al.* Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer. *Theranostics*, 2022, 12(9):4310–4329.
 - 39 Hou J W, Hsu J M, Hung M C. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in inflammation and antitumor immunity. *Mol Cell*, 2021, 81(22):4579–4590.
 - 40 Chen C, Ye Q W, Wang L B, *et al.* Targeting pyroptosis in breast cancer: biological functions and therapeutic potentials on it. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):75.
 - 41 Tong X H, Tang R, Xiao M M, *et al.* Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):174.
 - 42 Wang J L, Hua S N, Bao H J, *et al.* Pyroptosis and inflammasomes in cancer and inflammation. *MedComm*, 2023, 4(5):e374.
 - 43 Liu W, Peng J W, Xiao M Z, *et al.* The implication of pyroptosis in cancer immunology: current advances and prospects. *Genes Dis*, 2023, 10(6):2339–2350.
 - 44 Chen Q, Shi P L, Wang Y F, *et al.* GSDMB promotes non-canonical pyroptosis by enhancing caspase-4 activity. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(6):496–508.
 - 45 Zhang Z B, Zhang Y, Xia S Y, *et al.* Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity. *Nature*, 2020, 579(7799):415–420.
 - 46 Yu P, Zhang X, Liu N, *et al.* Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):128.
 - 47 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 Hematol Oncol*, 2020, 13(1):149.
 - 48 Kang R, Zhang Q H, Zeh H J, *et al.* HMGB1 in cancer: good, bad, or both? *Clin Cancer Res*, 2013, 19(15):4046–4057.
 - 49 Sugiura R, Satoh R, Takasaki T. ERK: a double-edged sword in cancer. ERK-dependent apoptosis as a potential therapeutic strategy for cancer. *Cells*, 2021, 10(10):2509.
 - 50 Cook S J, Lochhead P A. ERK5 signalling and resistance to ERK1/2 pathway therapeutics: the path less travelled?. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:839997.
 - 51 Hu L, Chen M, Chen X R, *et al.* Chemotherapy-induced pyroptosis is mediated by BAK/BAX-caspase-3-GSDME pathway and inhibited by 2-bromopalmitate. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4):281.
 - 52 Yu J H, Li S, Qi J, *et al.* Cleavage of GSDME by caspase-3 determines lobaplatin-induced pyroptosis in colon cancer cells. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):193.
 - 53 Liu Z R, Li Y Q, Zhu Y L, *et al.* Apoptin induces pyroptosis of colorectal cancer cells via the GSDME-dependent pathway. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2):717–730.
 - 54 Keshavarz Shahbaz S, Koushki K, Ayati S H, *et al.* Inflammasomes and colorectal cancer. *Cells*, 2021, 10(9):2172.
 - 55 Ren L L, Zhang Z W, Zhao W J, *et al.* Qingchang Wenzhong decoction prevents the occurrence of intestinal tumors by regulating intestinal microbiota and gasdermin E. *Front Physiol*, 2022, 13:917323.
 - 56 Zhou J, Guo H, Liu L K, *et al.* Pyroptosis patterns of colon cancer could aid to estimate prognosis, microenvironment and immunotherapy: evidence from multi-omics analysis. *Aging*, 2022, 14(18):7547–7567.
 - 57 Privitera G, Rana N, Scaldaferrì F, *et al.* Novel insights into the interactions between the gut microbiome, inflammasomes, and gasdermins during colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:806680.
 - 58 Yang J, Hu S S, Bian Y Y, *et al.* Targeting cell death: pyroptosis, ferroptosis, apoptosis and necroptosis in osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:789948.
 - 59 Choi M E, Price D R, Ryter S W, *et al.* Necroptosis: a crucial pathogenic mediator of human disease. *JCI Insight*, 2019, 4(15):e128834.
 - 60 Sprooten J, de Wijngaert P, Vanmeerbeek I, *et al.* Necroptosis in immuno-oncology and cancer immunotherapy. *Cells*, 2020, 9(8):1823.
 - 61 Patankar J V, Bubeck M, Acera M G, *et al.* Breaking bad: necroptosis

- in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. *Front Immunol*, 2023, 14:1203903.
- 62 Seo J, Nam Y W, Kim S, *et al.* Necroptosis molecular mechanisms: recent findings regarding novel necroptosis regulators. *Exp Mol Med*, 2021, 53(6):1007–1017.
 - 63 Schwabe R F, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(12): 738–752.
 - 64 Ye K, Chen Z M, Xu Y F. The double-edged functions of necroptosis. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2):163.
 - 65 Chen X Y, Dai Y H, Wan X X, *et al.* ZBP1-mediated necroptosis: mechanisms and therapeutic implications. *Molecules*, 2022, 28(1):52.
 - 66 Chen Y L, Ren W Q, Wang Q S, *et al.* The regulation of necroptosis by ubiquitylation. *Apoptosis*, 2022, 27(9–10):668–684.
 - 67 Wu Y, Dong G Q, Sheng C Q. Targeting necroptosis in anticancer therapy: mechanisms and modulators. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1601–1618.
 - 68 Han Q R, Ma Y, Wang H, *et al.* Resibufogenin suppresses colorectal cancer growth and metastasis through RIP3-mediated necroptosis. *J Transl Med*, 2018, 16(1):201.
 - 69 Di Grazia A, Marafini I, Pedini G, *et al.* The fragile X mental retardation protein regulates RIPK1 and colorectal cancer resistance to necroptosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(2):639–658.
 - 70 Yu Y Q, Thonn V, Patankar J V, *et al.* SMYD2 targets RIPK1 and restricts TNF-induced apoptosis and necroptosis to support colon tumor growth. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1):52.
 - 71 Cai J L, Hu D, Sakya J, *et al.* ABIN-1 is a key regulator in RIPK1-dependent apoptosis (RDA) and necroptosis, and ABIN-1 deficiency potentiates necroptosis-based cancer therapy in colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2):140.
 - 72 Zhang Z Z, Ju F Y, Chen F, *et al.* GDC-0326 enhances the effects of 5-Fu in colorectal cancer cells by inducing necroptotic death. *Oncotargets Ther*, 2021, 14:2519–2530.
 - 73 Wen S H, Ling Y H, Yang W J, *et al.* Necroptosis is a key mediator of enterocytes loss in intestinal ischaemia/reperfusion injury. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(3):432–443.
 - 74 Xie Y D, Zhao Y F, Shi L, *et al.* Gut epithelial TSC1/mTOR controls RIPK3-dependent necroptosis in intestinal inflammation and cancer. *J Clin Invest*, 2020, 130(4):2111–2128.
 - 75 Liu Z Y, Zheng M, Li Y M, *et al.* RIP3 promotes colitis-associated colorectal cancer by controlling tumor cell proliferation and CXCL1-induced immune suppression. *Theranostics*, 2019, 9(12):3659–3673.
 - 76 Xiao H Y, Pang Q D, Wang Y, *et al.* The prediction of necroptosis-related lncRNAs in prognosis and anticancer therapy of colorectal cancer. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2022, 2022:7158684.
 - 77 Yang W, Lu S B, Peng L Q, *et al.* Integrated analysis of necroptosis-related genes for evaluating immune infiltration and colon cancer prognosis. *Front Immunol*, 2022, 13:1085038.
 - 78 Sun M Y, Ji X Y, Xie M, *et al.* Identification of necroptosis-related subtypes, development of a novel signature, and characterization of immune infiltration in colorectal cancer. *Front Immunol*, 2022, 13:999084.
 - 79 Wang S, Li S Q, Li Y H, *et al.* Non-muscle myosin heavy chain 9 maintains intestinal homeostasis by preventing epithelium necroptosis and colitis adenoma formation. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(5):1290–1301.
 - 80 Lin P H, Lin C L, He R F, *et al.* TRAF6 regulates the abundance of RIPK1 and inhibits the RIPK1/RIPK3/MLKL necroptosis signaling pathway and affects the progression of colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1):6.
 - 81 Negroni A, Colantoni E, Cucchiara S, *et al.* Necroptosis in intestinal inflammation and cancer: new concepts and therapeutic perspectives. *Biomolecules*, 2020, 10(10):1431.
 - 82 Aizawa S, Brar G, Tsukamoto H. Cell death and liver disease. *Gut Liver*, 2020, 14(1):20–29.
 - 83 Chan F K M, Shisler J, Bixby J G, *et al.* A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses. *J Biol Chem*, 2003, 278(51):51613–51621.
 - 84 Schwarzer R, Jiao H P, Wachsmuth L, *et al.* FADD and Caspase-8 regulate gut homeostasis and inflammation by controlling MLKL- and GSDMD-mediated death of intestinal epithelial cells. *Immunity*, 2020, 52(6):978–993.e6.
 - 85 Yu S X, Chen W, Liu Z Z, *et al.* Non-hematopoietic MLKL protects against *Salmonella* mucosal infection by enhancing inflammasome activation. *Front Immunol*, 2018, 9:119.
 - 86 Shindo R, Ohmuraya M, Komazawa-Sakon S, *et al.* Necroptosis of intestinal epithelial cells induces type 3 innate lymphoid cell-dependent lethal ileitis. *iScience*, 2019, 15:536–551.
 - 87 Fisch D, Bando H, Clough B, *et al.* Human GBP1 is a microbe-specific gatekeeper of macrophage apoptosis and pyroptosis. *EMBO J*, 2019, 38(13):e100926.
 - 88 Zheng M, Kanneganti T D. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Immunol Rev*, 2020, 297(1):26–38.
 - 89 Wang Y Q, Kanneganti T D. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: a mechanistic compendium of programmed cell death pathways. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19:4641–4657.
 - 90 Samir P, Malireddi R K S, Kanneganti T D. The PANoptosome: a deadly protein complex driving pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:238.
 - 91 Gao Q, Li L, Zhang Q M, *et al.* Monotropin induced apoptosis and suppressed cell cycle progression in colorectal cancer cells. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(1):25–33.
 - 92 付静娅, 马玉媛, 胡泽玉, 等. 中医药逆转结肠癌奥沙利铂耐药性的研究进展. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(16):2325–2331.
 - 93 张雪芳, 陈延华, 李宗恒, 等. 六神丸治疗小鼠结肠炎相关性结肠癌的作用机制: 基于网络药理学和体内验证方法. *南方医科大学学报*, 2023, 43(7):1051–1062.
 - 94 孟丹丹, 李宗新, 贾瑞雪, 等. 黄芪甲苷抗肿瘤作用机制研究进展. *中草药*, 2023, 54(3):1002–1009.

- 95 Ye M, Du J Q, Wang X W, *et al.* Xiaotansanjiefang inhibits the viability of colorectal cancer cells via Jagged 1/Notch 3/Snail signaling pathway. *Environ Toxicol*, 2022, 37(12):2957–2964.
- 96 刘吉祥, 王一冲, 孔佑甲, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨中医药防治结肠癌的相关进展. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(10): 747–752.
- 97 Feng S H, Zhao B, Zhan X, *et al.* Quercetin-induced pyroptosis in colon cancer through NEK7-mediated NLRP3 inflammasome–GSDMD signaling pathway activation. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(3):934–958.
- 98 张景正, 钟嫻, 鲍真真, 等. 氧化苦参碱通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导结肠癌 HCT116 细胞凋亡和焦亡作用研究. *药物评价研究*, 2022, 45(10):2017–2023.
- 99 陈曦, 李靖, 朱玲, 等. 积雪草酸联合奥沙利铂对结肠癌 HCT116 细胞凋亡、自噬和焦亡的调控作用研究. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(3):274–280.
- 100 Wang N, Li C Y, Yao T F, *et al.* OSW-1 triggers necroptosis in colorectal cancer cells through the RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway facilitated by the RIPK1–p62/SQSTM1 complex. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(15):2155–2174.
- 101 杨爱霞, 吴彪, 何伟, 等. 黄芩苷诱导小鼠结肠癌发生坏死性凋亡作用的体外研究. *医药导报*, 2019, 38(2):167–172.
- 102 Khorsandi L, Saki G, Bavarsad N, *et al.* Silymarin induces a multi-targeted cell death process in the human colon cancer cell line HT-29. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94:890–897.
- 103 Cui X D, Wang R, Wang Z H. Cationic peroxidase from proso millet induces human colon cancer cell necroptosis by regulating autocrine TNF- α and RIPK3 demethylation. *Food Funct*, 2018, 9(3):1878–1888.
- 104 Fu J Y, Xie X X, Yao H M, *et al.* The effectiveness of traditional Chinese medicine in treating malignancies via regulatory cell death pathways and the tumor immune microenvironment: a review of recent advances. *Am J Chin Med*, 2024, 52(1):137–160.
- 105 Wang X, Sun R, Chan S X, *et al.* PANoptosis-based molecular clustering and prognostic signature predicts patient survival and immune landscape in colon cancer. *Front Genet*, 2022, 13:955355.
- 106 Pan B C, Zheng B W, Xing C Z, *et al.* Non-canonical programmed cell death in colon cancer. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14):3309.

Research Progress on Apoptosis, Pyroptosis and Necroptosis in the Treatment of Colorectal Cancer

YU Shiping¹, ZHANG Nan², SUN Weiyi², ZHI Qiang², SHA Junsheng¹, CHEN Shu¹, GAO Nan¹

(1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is a malignant tumor formed in the colon or rectum, usually caused by uncontrolled growth and division of normal cells in the body. Cell apoptosis, pyroptosis, and necroptosis are key pathways of cell death in colorectal cancer. The comprehensive treatment strategy includes the synergistic effect of cell death inducers with chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy. Traditional Chinese medicine plays an important role as an adjuvant therapy in regulating cell death. The combination of traditional Chinese and western medicine has shown significant effects in precancerous lesions, improving efficacy, reducing adverse reactions, and reducing drug resistance. Although the research on the mechanism of cell death is not yet sufficient, emphasizing the unique characteristics of traditional Chinese medicine, clarifying the anti-tumor mechanism of traditional Chinese medicine, and achieving modern scientific internationalization of integrated traditional Chinese and western medicine treatment for colorectal cancer have become future research directions. This article will comprehensively review the molecular mechanisms of cell apoptosis, pyroptosis, and necroptosis from the perspective of combining traditional Chinese and Western medicine, as well as their regulatory role in the treatment of colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer, Integrated traditional Chinese and western medicine, Cell apoptosis, Pyroptosis, Necroptosis, Interaction, Clinical treatment

(责任编辑: 李青)