

细胞焦亡在肺癌药物治疗及预后中的作用机制

王天雨^{1,2,3}, 唐旭东^{1,2,3*}

(¹广东医科大学生物化学与分子生物学研究所, 湛江 524023; ²广东医科大学抗肿瘤活性物质研发协同创新中心, 湛江 524023; ³广东医科大学医学技术学院, 东莞 524023)

摘要: 细胞焦亡(pyroptosis)作为近年来新发现的一种依赖半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)的细胞溶解性死亡, 是由gasdermin蛋白介导的一种高度促炎性的程序性细胞死亡方式, 主要机制涉及依赖caspase-1的经典途径和依赖caspase-4/5/11的非经典途径。多种化合物能够在肺癌中通过影响NF- κ B信号通路、NLRP3炎症小体、GSDMD/caspase-1/IL-1 β /IL-18以及GSDME/caspase-3等途径调控细胞焦亡发挥抗肿瘤作用, 从而为开发药物提供理论依据。而且, 多种与细胞焦亡相关的基因和蛋白质能够影响肺癌患者的预后, 并作为肺癌的独立预后标志物。本文围绕细胞焦亡在肺癌药物治疗和预后中的作用机制的最新研究进行综述, 旨在为基于细胞焦亡的肺癌临床治疗提供参考。

关键词: 细胞焦亡; 肺癌; gasdermin家族; caspase家族

Mechanisms of pyroptosis in drug therapy and prognosis of lung cancer

WANG Tianyu^{1,2,3}, TANG Xudong^{1,2,3*}

(¹Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China;

²Collaborative Innovation Center for Antitumor Active Substance Research and Development,

Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; ³School of Medical Technology,

Guangdong Medical University, Dongguan 524023, China)

Abstract: Pyroptosis is a newly discovered cellular lytic necrosis depending on caspase-1. It is a highly pro-inflammatory mode of programmed cell death mediated by gasdermin proteins. Its main mechanism involves in caspase-1-dependent canonical pathway and caspase-4/5/11-dependent non-canonical pathway. It is found that multiple compounds may play a role in anti-lung cancer by affecting NF- κ B signaling pathway, NLRP3 inflammasomes, GSDMD/caspase-1/IL-1 β /IL-18 and GSDME/caspase-3 to regulate the pyroptosis, thus providing a theoretical basis for drug research and development. Moreover, the multiple genes and proteins associated with pyroptosis are able to influence the prognosis of patients with lung cancer and serve as independent prognostic markers for lung cancer. This paper reviews the latest research on the mechanisms of pyroptosis in drug treatment and prognosis of lung cancer, which will contribute to the clinical treatment of lung cancer based on pyroptosis.

收稿日期: 2022-03-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81372511); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2019A1515011081); 广东省“扬帆计划”培养高层次人才项目(201635011); 2018年度湛江市科技发展专项资金竞争性分配项目(2018A01041); 广东医科大学重点培育项目(GDMUZ201804)

第一作者: E-mail: 1969798389@qq.com

*通信作者: E-mail: tangxudong2599@126.com

Key Words: pyroptosis; lung cancer; gasdermin family; caspase family

细胞焦亡(pyroptosis)是新发现的一种程序性细胞坏死方式。1992年, Zychlinsky等^[1]观察到了细胞焦亡这一现象。随后的研究发现, 细胞焦亡是依赖半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)激活的一种促炎性细胞死亡方式, 在细菌、病毒、胞内危险信号或应激等刺激下, 胞内模式识别受体感受此类信号, caspase-1或caspase-4/caspase-5/caspase-11被激活, 一方面切割膜孔蛋白D(gasdermin D, GSDMD)使其形成具有打孔功能的GSDMD-N端结构域, 诱导细胞膜穿孔、破裂、内容物释放, 引起炎症反应; 另一方面还可以促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-18的成熟, 并分泌到细胞外, 募集更多的炎症细胞聚集, 扩大炎症反应^[2,3]。

有研究表明, 细胞焦亡与肺癌的发生发展存在关联, 并且细胞焦亡的相关生物标志物对肺癌的预后判断具有一定的价值^[4]。由于细胞焦亡为促炎性细胞死亡, 还有研究称细胞焦亡可以影响肿瘤免疫——少量的细胞焦亡可以促进抗肿瘤免疫, 从而发挥抑癌作用^[5]。近年来, 有关细胞焦亡与肺癌的相关研究已取得一定的进展, 这对于探究肺癌发展的新机制、探索肺癌治疗的新方法具有重要意义。本文系统综述了细胞焦亡在肺癌药物治疗及预后中的作用机制等方面的研究进展, 并对未来的研究方向进行了讨论与展望。

1 抗癌药物诱导肺癌细胞焦亡的信号调控通路

目前, 临床上常规的化疗药物以及分子靶向药物对肺癌的治疗效果仍不理想, 因此, 有研究提出了以细胞焦亡为靶点开发抗肿瘤药物的新策略^[6]。细胞焦亡在化疗药物引起的细胞毒性中发挥重要作用, 诱导细胞焦亡对肿瘤细胞有明显的杀伤效果。目前, 大多数围绕细胞焦亡抗肺癌的探索以基础研究为主, 其中涉及最为广泛的作用机制分别是核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路、NOD(nucleotide binding oligomerization domain)样受体家族3(NOD-like

receptor 3, NLRP3)炎症小体、caspase-1/IL-1 β /IL-18以及GSDME/caspase-3途径。

1.1 NF- κ B

动物模型和人类流行病学研究都表明, 慢性炎症能够导致癌症发生, 其中NF- κ B信号通路作为炎症发生的枢纽, 调控该信号通路的活性为癌症提供了一种有效的治疗策略, 目前许多能够抑制NF- κ B信号通路激活的天然化合物和小分子已经被鉴定出来^[7]。

多重因素导致NF- κ B信号通路的激活在各种癌症的进展中发挥了必不可少的作用, 活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)作为维持细胞氧化还原稳态的活性小分子也参与了焦亡的发生。其中, 胡椒碱类似物L50377能够通过抑制NF- κ B信号通路, 从而刺激ROS的生成, 促进非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)细胞的凋亡和焦亡, 发挥抗肿瘤的作用^[8]。此外, 从姜黄素相关的杂环酮衍生物中筛选出了一种新的噻喃衍生物L61H10, 其能够将细胞周期阻滞在G₂/M期并介导凋亡相关蛋白的表达, 更有趣的是, L61H10能够通过将凋亡转化为与NF- κ B信号通路相关的细胞焦亡, 从而在体外和体内均表现出良好的抗肺癌作用^[9]。这些研究进一步表明, 癌细胞在接受化疗药物刺激后, 焦亡可以通过覆盖凋亡信号而发生或从凋亡转换而来, 这为研究化疗药物和细胞死亡提供了新的视角。同时, EF24也是一种NF- κ B抑制剂, 对肺癌细胞显示出良好的抗肿瘤活性, 但其毒性可能成为进入临床应用的障碍之一^[10]。因此, Chen等^[11]设计并合成了一系列保留结构骨架的哌啶4-酮EF24类似物, 并在一系列类似物中筛选出13d, 13d作为一种最佳的NF- κ B抑制剂, 通过NF- κ B介导的细胞凋亡向焦亡的转换从而发挥抗肿瘤作用。

以上研究表明, NF- κ B信号通路在肺癌的发展中发挥了重要作用。到目前为止, 虽然已经发现多种NF- κ B抑制剂, 但这些研究大多局限于分子水平, 深入探索能够应用于临床的低毒性NF- κ B抑制剂是非常必要的。

1.2 NLRP3/caspase-1/IL-1 β /IL-18

2002年, Martinon等^[12]将介导炎性caspases刺激的蛋白复合物定义为“炎症小体”。炎症小体主要包含以NOD样受体家族和PYHIN(Pyrin and HIN domain-containing protein)家族为主的受体蛋白, 以及凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated speck like protein containing a CARD, ASC)和下游的caspase家族。其中, NLR家族包括NLRP1、NLRP2、NLRP3、NLRP6、NLRC4以及NLRP12, 有的NLR还包含热蛋白结构域(pyrin domains, PYD)或caspase募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)。作为一种细胞多聚蛋白复合物, 炎症小体能够诱导caspase-1前体的激活, 从而引发促炎细胞因子IL-18和IL-1 β 的释放, 导致细胞焦亡的发生。NLRP3是最具特征、研究最为广泛的炎症小体之一, 在人体中包含22个成员^[13]。近年来, 炎症在肿瘤发生发展中的作用已得到证实, 因此, 炎症小体功能的调节与肿瘤的发生可能有关。

NLRP3炎症小体的激活能够通过诱导细胞焦亡抑制肺癌的发展。从甜瓜花梗中提取的葫芦素B(cucurbitacin B, CuB)能够触发TLR4/NLRP3/GSDMD依赖性细胞焦亡, 从而在体内和体外抑制NSCLC的发展^[14]。Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是在TLR家族中发现的第一个模式识别受体, 在免疫系统功能和炎症性疾病中发挥重要作用。TLR4位于细胞膜表面, 主要识别细菌的产物, 能够使用髓样分化因子88作为接头分子发出信号, 激活NF- κ B途径, 导致ROS的产生, 并增加IL-1 β 和IL-18等促炎性细胞因子的释放, 从而激活NLRP3炎症小体^[15,16]。CuB可以直接与TLR4相互作用以激活NLRP3炎症小体并增加线粒体ROS生成、线粒体膜蛋白Tom20积累和Ca²⁺聚集最终促进细胞焦亡。另外, ROS也是触发NLRP3炎症小体激活的因素之一, 一些化合物可以通过增加细胞内ROS的水平来激活NLRP3^[17,18], 并且典型的ROS清除剂N-乙酰基和P22(phox)可以显著下调NLRP3的表达^[19]。传统中药延龄草的皂苷提取物重楼皂苷VI能够激活A549荷瘤小鼠中的NLRP3炎症小体, 显著提高A549和H1299 NSCLC细胞的ROS水平并激活NF- κ B信号通路。抗氧化剂NAC可以逆转

重楼皂苷VI诱导的NLRP3表达和细胞死亡, 而且, 重楼皂苷VI对NSCLC细胞具有抗增殖活性^[20]。以上结果表明, ROS的产生对NLRP3的激活至关重要, 重楼皂苷VI能够通过激活A549和H1299 NSCLC细胞中的ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD信号轴诱导caspase-1介导的细胞焦亡, 发挥抗肿瘤作用, 在未来可能作为NSCLC治疗的新型药物^[20]。

辛伐他汀可在A549和H1299 NSCLC细胞及异种移植小鼠模型中诱发细胞焦亡, 并且可以通过激活NLRP3-caspase-1-IL-1 β 和IL-18轴促进细胞焦亡从而抑制NSCLC细胞的增殖^[21]。Caspase-1是一种IL-1转化酶, 可通过蛋白水解将IL-1 β 、IL-18等炎性细胞因子的前体以及GSDMD裂解为成熟的活性形式, caspase-1前体可以被各种炎症小体募集, 并在其组装后在炎症小体内被激活。进一步研究发现, 辛伐他汀对肺癌细胞迁移的抑制作用可通过caspase-1特异性抑制剂Ac-YVAD-CMK减弱, 表明辛伐他汀通过焦亡抑制NSCLC细胞的迁移, 发挥抗肿瘤作用, 提示辛伐他汀可作为临床治疗NSCLC的潜在药物。

LncRNA X染色体失活特异转录本(X-inactive specific transcript, XIST)可以通过减少SMAD2的核转移来介导肺癌细胞对顺铂的化学抗性^[22], 并且, 敲低XIST能够通过抑制NSCLC细胞中的SOD2来促进ROS的产生和细胞焦亡, 从而抑制NSCLC细胞增殖并促进细胞凋亡。此外, 微小RNA(microRNA, miRNA)是与癌症进展和耐药性密切相关的小型非编码RNA。研究发现, 多种NSCLC相关miRNA可调节肿瘤细胞对顺铂的耐药性^[23,24]。其中, Shi等^[25]发现, 下调miR-556-5p的表达诱导了NLRP3介导的细胞焦亡从而有效提高了NSCLC的顺铂敏感性。MiRNA是lncRNA与其下游靶标之间相互作用的桥梁, XIST可以通过靶向miR-335调节SOD2水平^[26]。XIST和SMAD2在NSCLC组织和细胞系中表达上调^[27], XIST在经顺铂处理的人NSCLC细胞中表达进一步增强, SMAD2可能在NSCLC中参与XIST介导的NSCLC的顺铂耐药, SMAD2为XIST的靶点, 而SMAD2可以靶向NLRP3和p53的启动子, 并激活这两个基因的转录^[22], XIST和miR-335亦可以调节NLRP3炎症小体

的激活^[28,29]。SMAD2是TGF- β 信号的重要效应因子,典型的TGF- β 信号转导始于配体诱导的丝氨酸/苏氨酸受体激酶寡聚化以及细胞质信号分子SMAD2和SMAD3的磷酸化,这两种蛋白质随后与SMAD4形成复合物,该复合物易位到细胞核并结合SMAD结合元件以激活基因转录^[30]。以上结果表明,XIST可以与胞质中的SMAD2结合并抑制其核易位,促进NSCLC细胞的增殖并介导对顺铂的耐药,从而分别通过阻断p53和NLRP3的转录来抑制细胞凋亡和焦亡;并且,敲除XIST能够触发miR-335/SOD2/ROS信号通路介导的焦亡来抑制NSCLC进展。这为评估顺铂疗效提供了潜在的生物标志物,并为预防或逆转NSCLC顺铂耐药提供了理论依据。

上述研究结果表明,NLRP3炎症小体可诱导肿瘤细胞中caspase-1前体的激活,而激活的caspase-1可引发促炎细胞因子IL-18和IL-1 β 的释放,从而导致肺癌细胞发生焦亡。另外,高水平ROS的产生可触发NLRP3炎症小体的激活,在NLRP3介导的细胞焦亡中发挥作用,所以NLRP3对caspase-1以及IL-1 β /IL-18之间的调节在肺癌细胞焦亡中具有重要作用。

1.3 GSDME/caspase-3

最近,已经报道了两种形式的细胞焦亡,分别由GSDMD和GSDME介导发生。其中,GSDME是caspase-3的底物,caspase-3是凋亡和焦亡途径中的一种执行酶,GSDME被激活的caspase-3裂解产生GSDME-NT,该GSDME-NT在质膜中具有成孔活性,能够导致化疗药物处理的癌细胞和正常细胞发生焦亡。由于这种由裂解的GSDME引起的细胞死亡发生在化疗药物诱导的细胞凋亡的下游,因此也被命名为继发性坏死。而且,研究发现,GSDME的高水平表达可导致激活的caspase-3对其进行进一步切割最终诱导继发性坏死/细胞焦亡^[31]。

GSDME在包括KRAS突变、EGFR突变和ALK基因重排肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)的各种肺癌细胞系和临床标本中普遍高表达,而特异性靶向KRAS突变、EGFR突变和ALK基因重排LUAD的各种小分子抑制剂能够引发强烈的细胞焦亡^[6]。在接受药物处理后,线粒体的内在凋亡途径被激活,活化的caspase-3切割GSDME引发焦亡,

依赖GSDME的细胞焦亡也许能够作为一种分子靶向药物清除致癌基因成瘤的肿瘤细胞的作用机制,对抗癌药物的开发和优化具有重要意义。此外,不同的化疗药物可能在具有GSDME表达的细胞系中诱导不同程度的细胞焦亡,与紫杉醇相比,顺铂在A549细胞中可以通过caspase-3/GSDME途径诱导更高水平的继发性坏死和细胞焦亡,表明顺铂在治疗GSDME高表达的肺癌中具有一定的优势^[32]。Peng等^[33]也证实,GSDME介导的细胞焦亡增强了NSCLC细胞对顺铂的敏感性,可以通过释放趋化因子在肿瘤组织中募集T细胞,这可能是顺铂抗肿瘤作用的新机制。

抑癌基因p53能促进GSDME的表达^[34],NSCLC肿瘤组织中p53与细胞焦亡之间存在正相关。达沙替尼可导致A549细胞中GSDME和GSDMD的蛋白质水平以不依赖p53的方式表达增加,从而在A549细胞中诱导典型的细胞焦亡^[35]。p53诱导的细胞焦亡显著抑制肿瘤的生长并延缓NSCLC的发展,部分改善了NSCLC患者的症状和存活率,表明p53可以作为通过激活细胞焦亡来改善NSCLC的潜在靶点。

综上所述,细胞焦亡在肺癌的药物治疗中发挥重要的作用(图1)。多种化疗药物以及分子抑制剂都可以通过介导NF- κ B信号通路、靶向NLRP3炎症小体或GSDME/caspase-3途径调控细胞焦亡,从而发挥抗肿瘤作用。从细胞焦亡途径对肺癌的发病机制以及药物作用靶点进行研究在未来将具有广泛的应用前景。

2 细胞焦亡相关生物标志物对肺癌的预后价值及机制

2.1 Gasdermin蛋白家族对肺癌的预后价值及机制

Gasdermin家族特别是GSDMC、GSDMD和GSDME可作为肺癌患者诊断和预后的标志物。失调的GSDMC与多种癌症有关,并且其功能具有组织特异性。与邻近正常组织相比,GSDMC在LUAD组织和细胞系中显著过表达,表明GSDMC的过表达是LUAD中一种具有前景的致癌生物标志物,而GSDMC低表达的LUAD患者显示出更好的首次进展和总生存期,并且LUAD

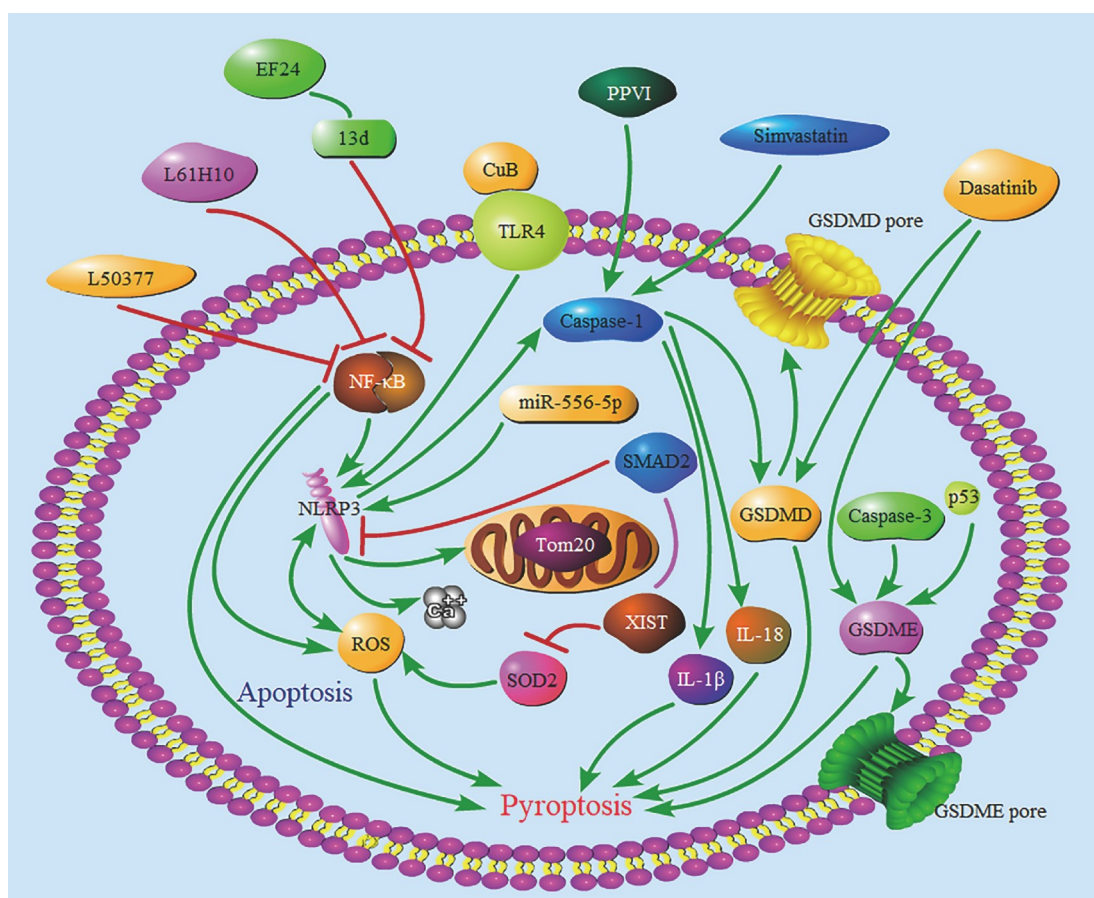


图1 细胞焦亡在肺癌药物治疗中的作用机制

细胞中GSDMC的表达可能受DNA低甲基化的调节。由于DNA低甲基化和遗传突变在调节包括LUAD等在内的多种癌症的重要癌基因的转录中具有重要作用，优先表达的磷酸核糖氨基咪唑羧化酶(phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, PAICS)是LUAD中的主要肿瘤启动子，经常被启动子DNA低甲基化激活^[36]。腺苷脱氨酶RNA特异性B1(adenosine deaminase RNA-specific B1, ADARB1)过表达引起的肿瘤抑制是DNA去甲基化信号转导的结果^[37]，使用DNA甲基转移酶抑制剂灭活DNA甲基化可显著增强ADARB1介导的LUAD细胞的转移抑制。这使GSDMC表达上调可以作为LUAD患者预后不良的独立预测因子。此外，Wei等^[38]的研究表明，与正常肺组织相比，LUAD患者的肺组织中GSDMC发生了低甲基化，并且在所有病例中，GSDMC的表达与其甲基化状态呈显著负相关。GSDMC的表达与其启动子区域两个CpG位点(cg05316065和cg26073844)的甲基化程度呈负相

关，总生存期越长的LUAD患者GSDMC甲基化程度越高。总之，以上结果表明，DNA低甲基化对GSDMC的过表达具有重要作用，表达上调的GSDMC可以作为LUAD患者预后不良的独立预测因子。

肺癌中的GSDMD蛋白水平显著上调，其中GSDMD的表达与LUAD患者的年龄、性别、淋巴结转移不相关；而高表达的GSDMD与LUAD患者的肿瘤大小及更晚的TNM分期显著相关，但是在肺鳞癌患者中，GSDMD的表达仅与患者的TNM分期显著相关，两者不一致的结果可能是由于肿瘤本身组织学亚型具有差异。以上结果表明，GSDMD能够作为LUAD患者独立的预后标志物，并且减少GSDMD的表达可以抑制肺癌细胞的增殖及改善肺癌预后^[39]。另外，肿瘤微环境也是影响肿瘤发生发展的一个重要因素，由于GSDMD能够促进细胞焦亡的发生，肿瘤微环境中GSDMD的表达水平也可能对肺癌患者的预后产生影响。由于肺癌组织中

GSDME的表达水平显著高于癌旁组织, GSDME高表达的肺癌患者的组织淋巴结转移较少, 并且肺癌组织中GSDME的高表达与较长的术后生存时间相关, 因此, GSDME被确定为影响肺癌患者预后和生存率的独立因素^[40,41]。此外, GSDME的表达水平与caspase-3的表达水平相关, 而caspase-8是凋亡信号级联反应中caspase的启动子, 能作用于caspase-3的上游, 因此caspase-3也是影响患者术后生存时间的重要因素^[40]。

综上所述, 由于gasdermin蛋白家族在肺癌细胞中表达失调, 其能够作为预测肺癌的潜在生物标志物, 从而在肺癌的预后中发挥重要作用。

2.2 其他细胞焦亡相关基因对肺癌的预后价值及机制

由于细胞焦亡可以调控肿瘤细胞的生长和转移, 可能对肿瘤的治疗和预后产生影响。LncRNA与DNA、mRNA和miRNA之间的相互作用与肿瘤之间存在关联, 异常表达的lncRNA在多种病理过程中具备预后价值。

Song等^[42]发现, 五个细胞焦亡相关lncRNA——GSEC、FAM83A-AS1、AL606489.1、AL034397.3、AC010980.2与LUAD患者的总生存期显著相关。GSEC、FAM83A-AS1、AL606489.1和AC010980.2是具有潜在危险性的lncRNA, 而AL034397.3是具有潜在保护作用的lncRNA。其中, 利用AL034397.3建立免疫相关风险模型, 提高了对LUAD预后的预测。而其他研究也证实, 由于AC010980.2与LUAD的免疫、自噬和铁死亡密切相关, AC010980.2可能成为预测LUAD患者预后的致癌基因^[43,44]。

Lin等^[45]的研究表明, LUAD患者的焦亡相关预后基因包含NLRP7、NLRP1、NLRP2、NOD1和CASP6。预后分析表明, 在NLRP7、NLRP1、NLRP2和NOD1低表达和CASP6高表达的患者中, 生存率较差。上述5个细胞焦亡相关预后基因与免疫浸润密切相关, 表明细胞焦亡在肿瘤免疫微环境中也发挥了至关重要的作用。此外, GSDMD的缺陷表达与CD8⁺淋巴细胞数量的显著减少及其活性的抑制相关。而BRAF突变可以通过调控与细胞焦亡相关的信号通路从而调节肿瘤免疫微环境, 其中NLRP1不仅参与LUAD的不良预后, 也与

LUAD的免疫浸润相关。而且, miR-335-5p、lncRNA KCNQ1OT1也和LUAD患者的预后有关, lncRNA KCNQ1OT1/miR-335-5p/NLRP1/NLRP7调节轴可能在LUAD的进展中发挥重要作用^[45]。此外, IL-6、NOD1和caspase-4为早期肺鳞状细胞癌的枢纽基因, 并可能成为早期肺鳞状细胞癌的潜在预后因子, 其中IL-6被确立为早期肺鳞状细胞癌患者总生存期的独立危险因素, 且IL-6表达水平较高的患者往往患有晚期肺鳞状细胞癌和大细胞肺癌, 其在肿瘤微环境中起主要免疫调节作用^[46]。NOD1可能是肺癌的抑癌基因, 而较高的caspase-4的表达与较差的生存结果相关, 可能是由于caspase-4对细胞焦亡具有负调节作用。

缺乏全面、个性化的治疗方式是造成肺癌高死亡率的原因之一, 因此, 识别新的基因进行早期预后检测可能对发现肺癌新的治疗靶点意义重大。以上研究表明, 细胞焦亡相关基因和蛋白质的表达能够影响肺癌患者的预后水平, 相对于TNM分期系统, 未来可能将细胞焦亡相关的指标作为肺癌预后的标志物。

3 结语

多种抗癌药物能够通过细胞焦亡发挥作用, 并且焦亡相关的生物标志物在肺癌的预后中也具有一定的价值, 因此根据细胞焦亡的分子机制探究肺癌的新靶点、开发新药物和新型治疗方式将具有广阔的研究前景。然而, 尽管细胞焦亡的相关研究已取得了一定的进展, 但是细胞焦亡与肿瘤的相关研究仍然存在诸多问题需要深入探讨。(1) Xia等^[47]发现, 细胞焦亡往往具有双重作用。触发细胞焦亡后, 由于细胞膜穿孔、细胞胀破, 导致大量的炎症因子释放。一方面, 影响肿瘤微环境, 从而在一定程度上促进肿瘤的发展; 另一方面, 也会对癌旁正常组织产生影响, 甚至造成损害。与此相反, 肿瘤细胞在发生少量的细胞焦亡时会促进抗肿瘤免疫的发生。由于临床上肺癌患者的病情往往是十分复杂的, 根据细胞焦亡相关机制开发低毒性、高疗效的临床药物还有待研究。(2)细胞焦亡并非一种独立的细胞死亡形式, 其与细胞凋亡等存在联系网络。Gao等^[39]表明, 细胞焦亡相关蛋白GSDMD能够影响线粒体凋亡途径

和EGFR/Akt信号从而抑制肿瘤增殖。Zhang等^[48]报道, 凋亡活化基因p53也能够参与细胞焦亡的发生。以上都表明, 细胞焦亡与其他类型的细胞死亡形式具有一定的联系。因此, 深入探究焦亡与凋亡等细胞死亡形式的交互联系及其在肺癌中的作用机制是非常必要的。

参考文献

- [1] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169
- [2] Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38(1): 567-595
- [3] Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9): 673-684
- [4] Zheng Z, Li G. Mechanisms and therapeutic regulation of pyroptosis in inflammatory diseases and cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1456
- [5] Erkes DA, Cai W, Sanchez IM, et al. Mutant BRAF and MEK inhibitors regulate the tumor immune microenvironment via pyroptosis. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 254-269
- [6] Lu H, Zhang S, Wu J, et al. Molecular targeted therapies elicit concurrent apoptotic and GSDME-dependent pyroptotic tumor cell death. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 6066-6077
- [7] Rasmi RR, Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. NF- κ B inhibitors in treatment and prevention of lung cancer. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110569
- [8] Li Q, Chen L, Dong Z, et al. Piperlongumine analogue L50377 induces pyroptosis via ROS mediated NF- κ B suppression in non-small-cell lung cancer. *Chem Biol Interact*, 2019, 313: 108820
- [9] Chen L, Weng B, Li H, et al. A thiopyran derivative with low murine toxicity with therapeutic potential on lung cancer acting through a NF- κ B mediated apoptosis-to-pyroptosis switch. *Apoptosis*, 2019, 24(1-2): 74-82
- [10] Kasinski AL, Du Y, Thomas SL, et al. Inhibition of I κ B kinase-Nuclear factor- κ B signaling pathway by 3,5-Bis(2-fluorobenzylidene)piperidin-4-one (EF24), a novel monoketone analog of curcumin. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(3): 654-661
- [11] Chen L, Li Q, Zheng Z, et al. Design and optimize N-substituted EF24 as effective and low toxicity NF- κ B inhibitor for lung cancer therapy via apoptosis-to-pyroptosis switch. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 94(1): 1368-1377
- [12] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426
- [13] Ting JPY, Lovering RC, Alnemri ES, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity*, 2008, 28(3): 285-287
- [14] Yuan R, Zhao W, Wang QQ, et al. Cucurbitacin B inhibits non-small cell lung cancer *in vivo* and *in vitro* by triggering TLR4/NLRP3/GSDMD-dependent pyroptosis. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105748
- [15] Wang Y, Zhu X, Yuan S, et al. TLR4/NF- κ B signaling induces GSDMD-related pyroptosis in tubular cells in diabetic kidney disease. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 603
- [16] Yang J, Wise L, Fukuchi K. TLR4 cross-talk with NLRP3 inflammasome and complement signaling pathways in Alzheimer's disease. *Front Immunol*, 2020, 11: 724
- [17] Zhang MY, Jiang YX, Yang YC, et al. Cigarette smoke extract induces pyroptosis in human bronchial epithelial cells through the ROS/NLRP3/caspase-1 pathway. *Life Sci*, 2021, 269: 119090
- [18] Long Y, Liu X, Tan X, et al. ROS-induced NLRP3 inflammasome priming and activation mediate PCB 118-induced pyroptosis in endothelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 189: 109937
- [19] Ko J, Kang HJ, Kim DA, et al. Paricalcitol attenuates TGF- β 1-induced phenotype transition of human peritoneal mesothelial cells (HPMCs) via modulation of oxidative stress and NLRP3 inflammasome. *FASEB J*, 2019, 33(2): 3035-3050
- [20] Teng JF, Mei QB, Zhou XG, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer. *Cancers*, 2020, 12(1): 193
- [21] Wang F, Liu W, Ning J, et al. Simvastatin suppresses proliferation and migration in non-small cell lung cancer via pyroptosis. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(4): 406-417
- [22] Xu X, Zhou X, Chen Z, et al. Silencing of lncRNA XIST inhibits non-small cell lung cancer growth and promotes chemosensitivity to cisplatin. *Aging*, 2020, 12(6): 4711-4726
- [23] Xu J, Wu K, Jia Q, et al. Roles of miRNA and lncRNA in triple-negative breast cancer. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(9): 673-689
- [24] Wei L, Jiang J. Targeting the miR-6734-3p/ZEB2 axis hampers development of non-small cell lung cancer (NSCLC) and increases susceptibility of cancer cells to cisplatin treatment. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2499-2510
- [25] Shi F, Zhang L, Liu X, et al. Knock-down of microRNA miR-556-5p increases cisplatin-sensitivity in non-small cell lung cancer (NSCLC) via activating NLR family

- pyrin domain containing 3 (NLRP3)-mediated pyroptotic cell death. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6332-6342
- [26] Bai XY, Ma Y, Ding R, et al. miR-335 and miR-34a Promote renal senescence by suppressing mitochondrial antioxidative enzymes. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(7): 1252-1261
- [27] Chen T, Zhu J, Cai T, et al. Suppression of non-small cell lung cancer migration and invasion by hsa-miR-486-5p via the TGF- β /SMAD2 signaling pathway. *J Cancer*, 2019, 10(24): 6014-6024
- [28] Ma M, Pei Y, Wang X, et al. LncRNA XIST mediates bovine mammary epithelial cell inflammatory response via NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway. *Cell Prolif*, 2019, 52(1): e12525
- [29] Yu L, Hao Y, Xu C, et al. LINC00969 promotes the degeneration of intervertebral disk by sponging miR-335-3p and regulating NLRP3 inflammasome activation. *IUBMB Life*, 2019, 71(5): 611-618
- [30] Wu N, Jiang M, Liu H, et al. LINC00941 promotes CRC metastasis through preventing SMAD4 protein degradation and activating the TGF- β /SMAD2/3 signaling pathway. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1): 219-232
- [31] 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. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 14128
- [32] Zhang C, Li C, Wang Y, et al. Chemotherapeutic paclitaxel and cisplatin differentially induce pyroptosis in A549 lung cancer cells via caspase-3/GSDME activation. *Apoptosis*, 2019, 24(3-4): 312-325
- [33] Peng Z, Wang P, Song W, et al. GSDME enhances Cisplatin sensitivity to regress non-small cell lung carcinoma by mediating pyroptosis to trigger antitumor immunocyte infiltration. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 159
- [34] Masuda Y, Futamura M, Kamino H, et al. The potential role of DFNA5, a hearing impairment gene, in p53-mediated cellular response to DNA damage. *J Hum Genet*, 2006, 51(8): 652-664
- [35] Zhang J, Chen Y, He Q, et al. Distinct characteristics of dasatinib-induced pyroptosis in gasdermin E-expressing human lung cancer A549 cells and neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 145-154
- [36] Zhou S, Yan Y, Chen X, et al. Roles of highly expressed PAICS in lung adenocarcinoma. *Gene*, 2019, 692: 1-8
- [37] Wang X, Xu Z, Ren X, et al. Function of low ADARB1 expression in lung adenocarcinoma. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222298
- [38] Wei J, Xu Z, Chen X, et al. Overexpression of GSDMC is a prognostic factor for predicting a poor outcome in lung adenocarcinoma. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 360-370
- [39] Gao J, Qiu X, Xi G, 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. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 1971-1984
- [40] Huang Y L, Zhang G H, Zhu Q, et al. Expression levels of caspase-3 and gasdermin E and their involvement in the occurrence and prognosis of lung cancer. *Cancer Rep*, 2021. doi: 10.1002/cnr2.1561
- [41] Huang Y, Zhang GH, Zhu Q, et al. Role of cytokines released during pyroptosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7399-7409
- [42] Song J, Sun Y, Cao H, et al. A novel pyroptosis-related lncRNA signature for prognostic prediction in patients with lung adenocarcinoma. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 5932-5949
- [43] Wu L, Wen Z, Song Y, et al. A novel autophagy-related lncRNA survival model for lung adenocarcinoma. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5681-5690
- [44] Guo Y, Qu Z, Li D, et al. Identification of a prognostic ferroptosis-related lncRNA signature in the tumor micro-environment of lung adenocarcinoma. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 190
- [45] Lin W, Chen Y, Wu B, et al. Identification of the pyroptosis-related prognostic gene signature and the associated regulation axis in lung adenocarcinoma. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 161
- [46] Li X, He J. A novel pyroptosis-related gene signature for early-stage lung squamous cell carcinoma. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 6439-6453
- [47] Xia X, Wang X, Cheng Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”? *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650
- [48] Zhang T, Li Y, Zhu R, et al. Transcription factor p53 suppresses tumor growth by prompting pyroptosis in non-small-cell lung cancer. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8746895