

细胞焦亡与肺癌研究进展

张尚祖¹, 张利英^{1,2}, 陈琰¹, 刘永琦^{1,2*} (1.甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2.甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 兰州 730000)

摘要: 细胞焦亡是由炎症小体引发的细胞炎症性坏死形式, 其特点是半胱氨酸蛋白酶介导促炎因子和 Gasdermin 家族蛋白活化, 导致膜孔形成、细胞肿胀、质膜裂解、染色质碎裂和细胞内促炎内容物释放。炎症小体存在于多种肿瘤细胞, 可以通过介导细胞焦亡影响肿瘤的增殖、侵袭和转移。研究发现细胞焦亡与肺癌发病、进展、预后及耐药的发生密切相关, 归纳总结细胞焦亡的分子机制及其在肺癌治疗中的研究进展, 有利于为肺癌的诊疗和新药研发提供新的依据。

关键词: 肺癌; 细胞焦亡; 分子机制; 天然产物

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)14-1901-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.018

引用本文: 张尚祖, 张利英, 陈琰, 等. 细胞焦亡与肺癌研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1901-1907.

Advances in Research on Pyroptosis and Lung Cancer

ZHANG Shangzu¹, ZHANG Liying^{1,2}, CHEN Yan¹, LIU Yongqi^{1,2*} (1.Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2.Provincial-Level Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and The Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine Research in Gansu Colleges and Universities, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Pyroptosis is a form of inflammatory necrosis caused by inflammatory bodies. It is characterized by caspase mediated activation of inflammatory cytokines and Gasdermin family proteins, resulting in membrane pore formation, cell swelling, plasma membrane lysis, chromatin fragmentation and release of intracellular pro-inflammatory contents. Inflammatory corpuscles exist in a variety of tumor cells. Inflammatory corpuscles can affect tumor proliferation, invasion and metastasis by mediating cell death. It is found that cell death is closely related to the pathogenesis, progress, prognosis and drug resistance of lung cancer. Summarizing the molecular mechanism of cell death and its research progress in the treatment of lung cancer is helpful to provide a new basis for the diagnosis and treatment of lung cancer and the development of new drugs.

KEYWORDS: lung cancer; pyroptosis; molecular mechanism; natural products

肺癌是发源于支气管黏膜上皮的恶性肿瘤, 根据病理形态特征可分为非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 两大类, 其中 NSCLC 约占 80%, 肺癌已成为全球范围内发病率、死亡率最高的肿瘤, 据估计每年约有 200 万确诊病例和 176 万死亡病例, 其 5 年生存率 <15%, 对人类卫生健康造成巨大威胁^[1-3]。细胞焦亡是近年来发现并证实的一种新的程序性细胞死亡方式, 细胞焦亡可以影响癌症发生的各个阶段, 诱导细胞焦亡是一种有前途的癌症治疗风向^[4]。顺铂、紫杉醇等经典化疗药物和 EGFR、PD-1 等靶向药物都可以通过诱导细胞凋亡、自噬等过程抑制肺癌细胞生长和增殖^[5-6], 但是关于细胞焦亡在肺癌发病中的作用和相关药物开发研究较少^[7], 本文通过概述相关分子诱导肺癌细胞焦亡的机制, 为原发性肺

癌的诊疗和新药研发提供新思路。

1 细胞焦亡与其他细胞死亡方式的差异性

细胞焦亡的形态学特征、发生及调控机制等均不同于细胞坏死、凋亡、坏死性凋亡、自噬等细胞死亡方式, 将这五者做一比较, 见表 1。其形态学特征为细胞肿胀和质膜气泡状突出物形成, 生化特征表现为炎症小体形成^[8]。炎症小体是一种多蛋白复合物, 负责激活炎症反应, 在先天免疫和炎症相关的疾病发生过程中具有重要作用, 多种肿瘤组织中存在炎症小体并在肿瘤发生过程中扮演着重要角色, 但是炎症小体在肿瘤发生、生长、侵袭和转移过程中的作用尚不清楚^[9]。炎症小体由 NLR 或 ALR 受体蛋白家族、凋亡相关斑点样蛋白、半胱氨酸蛋白酶-1 前体组成^[10], 其中 NLRP3 受体蛋白含有 PYD、NACHT、LRR 3 个结构域, 凋亡相关斑点样蛋白起到桥梁作用, 连接 NLRP3 受体蛋白

基金项目: 国家自然科学基金项目(81973595, 82004094); 甘肃省“双一流”科研重点项目(GSSYLXM-05)

作者简介: 张尚祖, 男, 硕士生 E-mail: 3174744925@qq.com *通信作者: 刘永琦, 男, 博士, 教授, 博导 E-mail: liuyongqi73@163.com

表 1 细胞坏死、凋亡、坏死性凋亡、自噬、焦亡异同点对比

Tab. 1 Comparison of similarities and differences of cell necrosis, apoptosis, necrotizing apoptosis, autophagy and pyroptosis

细胞死亡方式	诱因	死亡机制	炎症相关性	经典激活蛋白	细胞膜	细胞体积	DNA 降解	特征结构
细胞坏死	病理性被动死亡	非程序性死亡	炎症性坏死	RIPK1/3、MLK1	破损、质膜完整性丧失	肿胀变大	断裂,电泳图谱呈涂抹状	细胞核碎裂
细胞凋亡	生理性基因调控	程序性死亡	非炎症性坏死	caspase-3	细胞膜出泡、保持相对完整	固缩变小	断裂、电泳图谱呈梯状	凋亡小体
坏死性凋亡	病理性损伤	程序性死亡	炎症性坏死	RIP1/RIP3、MLKL	形成膜孔、破裂完整性丧失	肿胀变大、变圆	随机降解	坏死小体
细胞自噬	营养缺乏或激素诱导	程序性死亡	非炎症性坏死	AMPK	细胞膜结构完整	形成空泡	随机降解	自噬溶酶体
细胞焦亡	病理性刺激	程序性死亡	炎症性坏死	caspase-1	形成膜孔、破损完整性丧失	肿胀程度较大、坏死小	随机降解	炎症小体

和效应蛋白组成的 NLRP3 炎症小体激活是细胞焦亡的关键过程^[11-12], NLRP3 炎症小体可以被活性氧(reactive oxygen species, ROS)、线粒体 DAMPs、细菌成孔毒素和细胞外 RNA 以及多种结晶结构激活^[13]。

2 细胞焦亡的分子生物学机制

2.1 经典途径

炎症小体的组装是天然免疫细胞对病原体相关分子模式和损伤相关分子模式的反应。细胞焦亡经典途径是由炎症小体的组装开始,并由 caspase-1 介导的,半胱氨酸蛋白酶-1 前体被炎症小体吸收、组装活化为 caspase-1^[14], caspase-1 通过蛋白水解方式活化 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子前体、切割焦变诱导因子(gasdermin D, GSDMD)使其 N-端序列与细胞膜磷脂酰肌醇、磷脂酸和磷脂酰丝氨酸结合触发蛋白寡聚化反应形成膜孔^[15-18],细胞不断胀大直至细胞膜破裂,细胞内容物释放,细胞因子募集大量炎性细胞,进而激活强烈的炎症反应导致细胞焦亡。此外 GSDMD 还可以调节成熟 IL-1 β 的分泌^[19],但是此过程在细胞焦亡中的作用需要进一步研究。细胞凋亡和细胞焦亡之间的信号存在串扰, caspase-3 一直被认为是细胞凋亡的重要标志,但最近发现 caspase-3 介导的细胞凋亡可以激活 GSDMD 或 GSDME(gasdermin E),依赖 caspase-1 介导的经典途径参与细胞焦亡^[20]。

2.2 非经典途径

革兰氏阴性菌和宿主衍生的氧化磷产生的脂多糖可识别、结合和活化人源 caspase-4, 5 和鼠源的 caspase-11 介导非经典细胞焦亡的发生,与经典途径相同, caspase-4, 5, 11 通过特异性切割 GSDMD 导致细胞膜孔形成,并且通过间接激活 caspase-1 依赖经典途径发挥细胞焦亡过程^[21-22]。此外, caspase-11 还通过 GSDMD 切割形成的膜孔使 K+

外流、缝隙连接蛋白-1 裂解释放 ATP,并激活 NLRP3 炎症体,诱导细胞焦亡的发生^[23-24]。

2.3 GSDM 家族蛋白是细胞焦亡的关键底物

GSDM 家族蛋白是细胞焦亡的关键底物,被 caspase-1/4/5/11 裂解后, GSDM 家族蛋白 N-端结构域促进细胞膜形成 15~32 nm 的溶解膜孔,炎性物质和内容物释放引发细胞焦亡^[17,25-26],其中 GSDMC(gasdermin C)、GSDMD、GSDME 与肺癌诊疗、愈后更加密切。关于 GSDM 家族蛋白分裂后形成膜孔所需的关键因子尚不明确,最新研究发现 Ragulator-Rag 复合物(包含 RagA、RagC 和 Lamtor1-5)蛋白质是 GSDMD 分裂后形成膜孔调控细胞焦亡的关键物质, Rag-Ragulator 复合物通过特异性地参与 TLR/TNF-caspase-8-GSDMD 通路,以不依赖经典或非经典炎症小体介导方式调控耶尔森菌感染诱发的细胞焦亡,抑制 Rag-Ragulator 复合物表达能够显著减少耶尔森菌感染诱导的细胞焦亡^[27], Ragulator-Rag-mTORC1 信号通路也可以通过调节 GSDMD 寡聚化促进膜孔形成参与细胞焦亡^[28],见图 1。

3 细胞焦亡与肺癌研究进展

细胞焦亡在恶性肿瘤的发展中起着双重作用,它既可以作为癌症治疗的新靶点,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,改善肿瘤患者预后,又可以通过膜破裂释放胞内容物和 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子,促使炎症性肿瘤微环境形成,从而促进肿瘤生长^[29-30]。研究发现细胞焦亡在肺癌预后评估、药物开发、耐药问题解决方面具有极大的转化价值,但是细胞焦亡途径改变肿瘤微环境后如何介导肺癌不良转归的相关机制并不明确。

3.1 细胞焦亡相关因子是肺癌预后评估的重要指标

细胞焦亡相关因子在评估肺癌预后方面具有

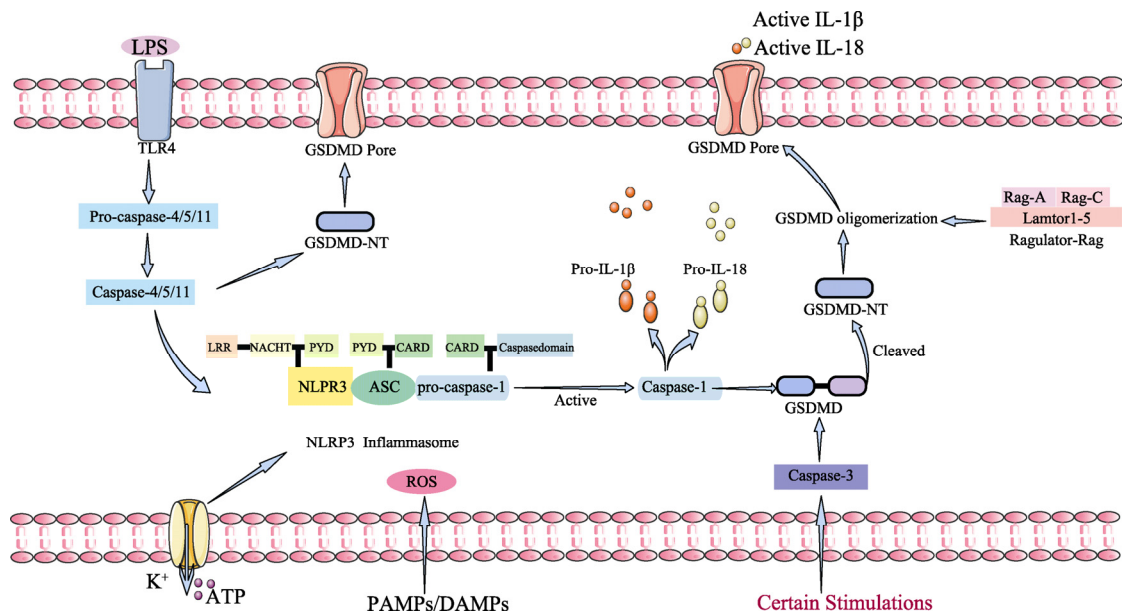


图1 细胞焦亡的分子机制

Fig. 1 Molecular mechanism of cell pyroptosis

极大价值, 焦亡相关基因的表达是焦亡的启动因子, 参与调节免疫细胞浸润、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性控制肿瘤的发展, 在肺腺癌中 23 个焦亡相关基因表达改变, NLRP7、NLRP1、NLRP2、NOD1 低表达, caspase-6 高表达的肺腺癌患者生存率较低^[31], 焦亡相关基因 IL-6、NOD1 和 caspase-4 参与早期肺鳞状细胞肺癌的发生, 可能是早期肺鳞状细胞肺癌潜在的预后预测因子^[32]。GSDMC 在肺腺癌组织和细胞系中显著上调, GSDMC 过度表达可以作为评估肺腺癌患者愈后不良和总生存率的独立预测指标, 有趣的是辐射治疗不敏感的患者中 GSDMC 升高更加明显^[33]。肺腺癌组织中 GSDMD 高表达与肿瘤大小和更差 TNM 分期正相关, GSDMD 敲除可以抑制肿瘤的生长, 并通过线粒体凋亡通路和抑制 EGFR/Akt 信号传导抑制肿瘤增殖, GSDMD 也可以作为肺腺癌预后评估的独立标志物^[34]。此外, GSDMD 是肿瘤免疫的重要效应器, GSDMD 在细胞毒性 T 淋巴细胞中表达增加, GSDMD 缺乏降低了细胞毒性 T 淋巴细胞细胞溶解能力, GSDMD 是细胞毒性 T 淋巴细胞发挥 NSCLC 细胞杀伤作用所必须的^[35]。研究发现肺癌患者的组织样本中 GSDME、caspase-3 和 caspase-8 表达高于癌旁正常组织, GSDME 高表达肺癌术后患者的生存率下降, GSDME 可能是影响肺癌患者预后的独立因素^[29], 矛盾的是有研究发现顺铂在治疗 GSDME 高表达的肺癌中具有额外的优势, 顺铂可以通过增加 GSDME-NT、caspase-3

表达水平, 诱导 A549 细胞更高水平的焦亡^[36], 见图 2。

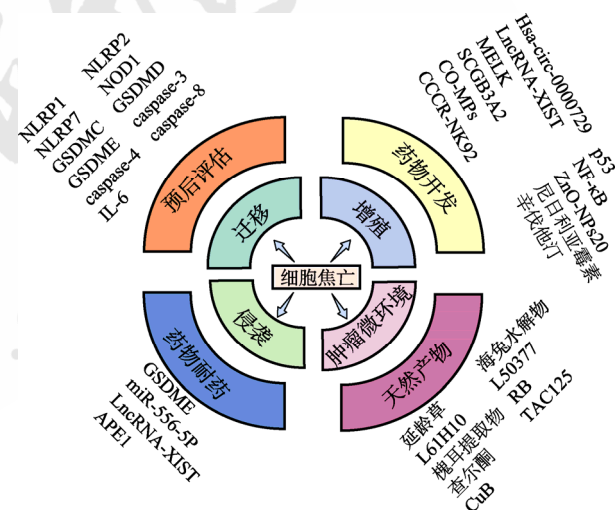


图2 细胞焦亡与肺癌研究进展总结

Fig. 2 Summary of research progress of cell pyroptosis and lung cancer

3.2 细胞焦亡途径是肺癌靶药开发的潜在靶标

细胞焦亡可以抑制肺癌细胞的增殖、侵袭和转移, 针对细胞焦亡相关药物开发取得了喜人的进展。细胞环状 RNA 与 NSCLC 发生密切相关, Hsa-circ-0000729 在 NSCLC 细胞中表达上调, 敲除 Hsa-circ-0000729 可以激活 miR-1281/FOXO3 信号通路, 诱导细胞焦亡, 抑制 NSCLC 细胞增殖、侵袭和转移^[37]。转录因子 p53 具有抑制 NSCLC 患者肿瘤生长的潜力, 其表达水平与 NSCLC 组织细

胞焦亡水平正相关,体内试验中 A549 中 p53 过表达可以增加非经典途径细胞焦亡水平,显著抑制肿瘤生长^[38]。长链非编码 RNAs(LncRNA-XIST)在 NSCLC 组织中异常过度表达加速了 NSCLC 病变进展,敲除 LncRNA-XIST 可以激活 miR-335/SOD2/ROS/NLRP3 信号通路,介导细胞焦亡,抑制 NSCLC 进展^[39]。NF- κ B 是肺癌治疗的潜在靶点,13d 是一种高效低毒的 NF- κ B 抑制剂,13d 可以抑制肺癌细胞系 A549、H460、H1975 活力,将细胞周期阻滞在 G2/M 期,通过促进细胞凋亡并介导细胞焦亡发生,抑制异种移植瘤的生长^[40],氧化锌纳米颗粒(ZnO-NPs20)也通过 ROS-NF- κ B-NLRP3 信号通路诱导 A549 肺癌细胞焦亡,抑制肿瘤生长^[41]。分泌球蛋白(SCGB)3A2 可伴随脂多糖进入细胞质,激活 caspase-4,11 依赖非经典焦亡途径抑制肺癌系 NCI-H596、H358、H322、A549 和 H157 细胞增殖^[42]。肺腺癌组织中 MELK 高表达与患者生存率呈负相关,MELK 抑制剂 OTSSP167 可以通过 PLK1-CDC25C-CDK1 通路诱导肺腺癌细胞 G2/M 期阻滞,并通过细胞凋亡介导肺癌细胞焦亡发生,提示 MELK 可以作为肺腺癌治疗的新靶点^[43]。

脂多糖与尼日利亚霉素联用可以刺激 A549 肺癌细胞中 NLRP3 炎症小体大量激活,通过非经典细胞焦亡途径抑制 NSCLC 增殖^[44]。负载有地西他滨和阿霉素的吸入性聚乳酸-羟基乙酸共聚物多孔微球 CO-MPs,可以逆转肺癌细胞中 GSDME 沉默,并提高 caspase-3 的表达,诱导原位肺癌细胞焦亡,减少荷瘤小鼠的肺转移结节,并诱导免疫记忆持续保护小鼠免受肿瘤复发^[45]。达沙替尼以非依赖 p53 的方式增加 SH-SY5Y、A549 肺癌细胞中 GSDMD 和 GSDME 蛋白表达水平,诱导肿瘤细胞焦亡^[46]。辛伐他汀通过经典焦亡途径诱导人肺癌细胞 A549 和 H1299 焦亡,抑制肺癌细胞活力和迁移能力^[47]。嵌合抗原受体修饰的 NK 细胞(CAR-NK)是一种有希望的癌症免疫疗法,但 PD1 等抑制受体诱导的免疫抑制效应是 CAR-NK 免疫疗法应用的主要障碍,新的嵌合共刺激转换受体(CCCR)能够将阴性 PD1 信号转换为激活信号,逆转 PD-1 的免疫抑制效应,新的嵌合共刺激转换受体修饰的 NK92 细胞(CCCR-NK92)可以诱导广泛焦亡,迅速清除人肺癌细胞 H1299,在治疗人类肺癌中具有有良好的免疫治疗前景^[48],见图 2。总之,细胞焦亡途径是肺癌药靶开发的有力目标,关于

相关焦亡因子在肺癌增殖、侵袭和转移中的机制需要进一步明确。

3.3 细胞焦亡是解决肺癌耐药性的重要方向

化疗依然是肺癌治疗的主要手段,但是化疗耐药性的出现是攻克肺癌的主要难题,研究细胞焦亡为解决肺癌耐药提供了重要方向。针对肺癌患者 KRAS、EGFR、ALK 突变的各种小分子抑制剂都可以通过介导 caspase-3 蛋白酶裂解并激活 GSDME 引发强烈的肺癌细胞焦亡,同时 GSDME 在 KRAS、EGFR、ALK 突变靶点耐药的各种肺癌细胞系和临床标本中普遍表达,GSDME 依赖性细胞焦亡是根除致癌基因成瘤性肿瘤细胞的重要机制^[49],GSDME 可能通过介导抗肿瘤免疫细胞浸润在先天铂类药物敏感性中起关键作用,GSDME 引起细胞焦亡,促进 T 细胞浸润到肿瘤组织中,并诱导 T 细胞活化,增强了顺铂对 NSCLC 的敏感性^[50]。非编码小 RNA 与癌症进展和耐药性密切相关,miR-556-5p 在顺铂耐药 NSCLC 患者的肿瘤组织中显著上调,miR-556-5p 敲低抑制了肿瘤细胞活力并诱导细胞凋亡,同时 miR-556-5p 下调诱导 NLRP3 介导的细胞焦亡可有效提高 NSCLC 的顺铂敏感性,为临床克服 NSCLC 患者的化疗耐药提供了新的治疗策略^[51]。长链非编码 RNA(LncRNA)在肿瘤进展和转移中起着关键作用,使用顺铂治疗的肺癌患者中 LncRNA-XIST 过表达,XIST 与 TGF- β 效应子 SMAD2 结合是顺铂耐药性发生的主要原因,SMAD2 抑制了细胞凋亡和细胞焦亡的关键调节因子 p53 和 NLRP3 的转录,敲除 XIST 可以抑制 NSCLC 细胞生长并通过刺激细胞凋亡和细胞焦亡增加顺铂化学敏感性^[52]。无嘌呤/无嘧啶内切酶 1(APE1)具有 DNA 修复功能,并调控多种转录因子活性,与肿瘤发生、发展和预后密切相关,NSCLC 中 APE1 高表达可能导致细胞内未修复 DNA 损伤的积累与患者预后不良相关,APE1 抑制剂 NO.0449-0145 可以诱导 NSCLC 系 A549 和 NCI-H460 细胞焦亡,阻止 NCI-H460 小鼠模型中癌症进展,并克服 NSCLC 细胞株对顺铂和厄洛替尼耐药的现象^[53],见图 2。进一步开展细胞焦亡相关耐药性研究对于开发临床抗癌疗法和优化应用具有重要意义。

3.4 天然产物介导的肺癌细胞焦亡具有广阔的研究应用前景

安全高效的天然产物是开发新型抗癌药物的

主要来源,多种天然产物可以通过调节细胞焦亡发挥抗肿瘤作用。延龄草是一种有效的抗肿瘤传统中药,其中延龄草分离的皂苷多叶素 VI 在体外和体内实验中均可诱导肿瘤细胞凋亡和自噬,抑制 NSCLC 的增殖,皂苷多叶素 VI 也可以通过增加 A549 和 H1299 细胞中的 ROS 水平来激活 ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD 信号通路,通过 caspase-1 介导的经典途径抑制 NSCLC 增殖^[54]。海兔水解物通过激活 STAT3、caspase-1 和分泌 IL-1 β 促进细胞焦亡,发挥对 A549 的细胞毒作用,并诱导 A549 细胞中 M2 巨噬细胞极化发挥抗肿瘤作用,此外海兔水解物还可以诱导 A549 细胞 G2/M 期阻滞和细胞死亡^[55]。姜黄素相关杂环酮衍生物 L61H10 具有较高的抗肿瘤活性,L61H10 可以诱导人类肺癌细胞系 H460 和 A549 细胞 G2/M 期阻滞,抑制 NF- κ B 通路并介导 H460 和 A549 细胞从细胞凋亡向细胞焦亡的转变,抑制肿瘤增殖^[56]。胡椒中提取化合物茛菪酰胺具有肿瘤杀伤作用,新型茛菪酰胺类似物 L50377 具有抑制 NSCLC 细胞生长的潜力,L50377 通过刺激 A549 细胞中的 ROS 生成促进细胞凋亡和细胞焦亡,ROS 介导的 NF- κ B 抑制可能是 NSCLC 细胞焦亡的机制^[57]。槐耳提取物在各种人类恶性肿瘤中均表现出抗肿瘤活性,槐耳提取物预处理抑制 H520 和 H358 细胞的细胞活力和集落形成百分比,并上调 NLRP3 等基因诱导依赖性细胞焦亡,在 NSCLC 中表现出抗肿瘤作用^[58]。

酯蟾毒配基(resibufogenin, RB)是华蟾素的有效成分,具有抑制氧化应激及肿瘤再生的功能,RB 可以通过 ROS 介导的 NF- κ B 抑制,通过 caspase-1 依赖性方式诱导细胞焦亡,NLRP3 抑制剂 MCC950 可以阻断细胞焦亡而减弱 RB 的抗肿瘤增殖和转移作用^[59]。查尔酮是一种具有抗肿瘤药理活性的天然物质,其中含有 α , β 不饱和酮的化合物 8 通过调节 ROS,活化 caspase-3 介导细胞焦亡发生,以时间和浓度依赖性方式抑制 NCI-H460 细胞增殖并在体内具有更好的安全性^[60]。河豚毒素假交替单胞提取物 TAC125 对细胞增殖的抑制作用最强,4-羟基苯甲酸是 TAC125 生物效应发挥的关键物质,4-羟基苯甲酸可诱导 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 编码基因转录触发经典途径抑制 A549 癌细胞增殖^[61]。甜瓜蒂提取物葫芦素 B(cucurbitacin B, CuB)是一种具有抗肿瘤活性的天然化合物,体内研究表明 CuB 诱导细胞焦亡,

抑制小鼠肺癌生长,与吉非替尼组相比具有更好的抗肿瘤作用,CuB 直接与 Toll 样受体 4 结合激活 NLRP3 炎症小体,进一步导致 GSDMD N-和 C-末端分离诱导 A549 细胞焦亡,此外 CuB 增强了 ROS、线粒体膜蛋白 Tom20 和 Ca²⁺的释放也促进了 NSCLC 细胞焦亡的发生^[62],见图 2。天然产物通过介导细胞焦亡在抗肿瘤方面具有广阔前景,但具体作用机制需要进一步阐明,以期更好地为临床服务。

细胞焦亡是一种炎症性、caspase 依赖性的程序性细胞死亡类型,其特征膜孔形成、细胞肿胀、质膜裂解、染色质碎裂和细胞内促炎内容物释放。焦亡相关因子在肺癌预后评估、药物开发、解决肺癌耐药问题方面表现出极大的转化价值,为肺癌临床治疗提供了新的思路,并可以作为肺癌预后评估的独立指标。此外,多种天然药物通过调节焦亡相关因子表达,介导肺癌细胞焦亡在肺癌防治方面具有重要意义。但是,由于临床导向的限制性,细胞焦亡对肺癌发生发展中的不利影响研究较少,细胞焦亡相关因子在肺癌中的作用和具体机制并不明确,进一步阐明细胞焦亡相关机制有助于增加我们对细胞焦亡在肺癌增殖、侵袭和转移中的理解,并开发出靶向作用于焦亡相关因子的有效抗癌药物。

REFERENCES

- [1] ROY-CHOWDHURI S. Molecular pathology of lung cancer[J]. Surg Pathol Clin, 2021, 14(3): 369-377.
- [2] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer[J]. Lancet, 2021, 398(10299): 535-554.
- [3] SUWINSKI R, GIGLOK M, GALWAS-KLIBER K, et al. Blood serum proteins as biomarkers for prediction of survival, locoregional control and distant metastasis rate in radiotherapy and radio-chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 427. Doi: 10.1186/s12885-019-5617-1.
- [4] MAMUN A A, MIMI A A, AZIZ M A, et al. Role of pyroptosis in cancer and its therapeutic regulation[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 910: 174444. Doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174444.
- [5] JAGIEŁA J, BARTNICKI P, RYSZ J. Nephrotoxicity as a complication of chemotherapy and immunotherapy in the treatment of colorectal cancer, melanoma and non-small cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4618. Doi: 10.3390/ijms22094618.
- [6] ZHOU F, QIAO M, ZHOU C C. The cutting-edge progress of immune-checkpoint blockade in lung cancer[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(2): 279-293.
- [7] LOVELESS R, BLOOMQUIST R, TENG Y. Pyroptosis at the

- forefront of anticancer immunity[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021,40(1): 264. Doi: 10.1186/s13046-021-02065-8.
- [8] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75.
 - [9] SHARMA B R, KANNEGANTI T D. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5): 550-559.
 - [10] PLATNICH J M, MURUVE D A. NOD-like receptors and inflammasomes: A review of their canonical and non-canonical signaling pathways[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019(670): 4-14.
 - [11] GE X T, LI W Z, HUANG S, et al. The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2018(1697): 10-20.
 - [12] ZHANG L W, YUAN M, ZHANG L, et al. Adiponectin alleviates NLRP3-inflammasome-mediated pyroptosis of aortic endothelial cells by inhibiting FoxO4 in arteriosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1): 266-272.
 - [13] FANG Y, TIAN S W, PAN Y T, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020(121): 109595. Doi: 10.1016/j.biopha.2019.109595.
 - [14] LIGHTFIELD K L, PERSSON J, BRUBAKER S W, et al. Critical function for Naip5 in inflammasome activation by a conserved carboxy-terminal domain of flagellin[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(10): 1171-1178.
 - [15] CASE C L, ROY C R. Analyzing caspase-1 activation during *Legionella pneumophila* infection in macrophages[J]. *Methods Mol Biol*, 2013(954): 479-491.
 - [16] CHEN X, HE W T, HU L C, et al. Pyroptosis is driven by non-selective gasdermin-D pore and its morphology is different from MLKL channel-mediated necroptosis[J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1007-1020.
 - [17] LIU X, ZHANG Z B, RUAN J B, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 153-158.
 - [18] DING J J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116.
 - [19] 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.
 - [20] WANG Y P, GAO W Q, SHI X Y, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.
 - [21] TAN Y X, CHEN Q Z, LI X L, et al. Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 153. Doi: 10.1186/s13046-021-01959-x.
 - [22] 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.
 - [23] YANG D H, HE Y, MUÑOZ-PLANILLO R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 923-932.
 - [24] LAMKANFI M, DIXIT V M. Mechanisms and functions of inflammasomes[J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1013-1022.
 - [25] RAMOS-JUNIOR E S, MORANDINI A C. Gasdermin: A new player to the inflammasome game[J]. *Biomed J*, 2017, 40(6): 313-316.
 - [26] ROGERS C, ALNEMRI E S. Gasdermins: novel mitochondrial pore-forming proteins[J]. *Mol Cell Oncol*, 2019, 6(5): e1621501. Doi: 10.1080/23723556.2019.1621501.
 - [27] EVAVOLD C L, HAFNER-BRATKOVIČ I, DEVANT P, et al. Control of gasdermin D oligomerization and pyroptosis by the regulator-rag-mTORC1 pathway[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4495-4511.e19.
 - [28] 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]. *Science*, 2021, 372(6549): eabg0269. Doi: 10.1126/science.abg0269.
 - [29] 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[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2021: e1561. Doi: 10.21203/rs.3.rs-189686/v1.
 - [30] KARKI R, KANNEGANTI T D. Diverging inflammasome signals in tumorigenesis and potential targeting[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(4): 197-214.
 - [31] LIN W L, CHEN Y, WU B M, et al. Identification of the pyroptosis-related prognostic gene signature and the associated regulation axis in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 161. Doi: 10.1038/s41420-021-00557-2.
 - [32] LI X Y, HE J. A novel pyroptosis-related gene signature for early-stage lung squamous cell carcinoma[J]. *Int J Gen Med*, 2021(14): 6439-6453.
 - [33] WEI J, XU Z J, CHEN X, et al. Overexpression of GSDMC is a prognostic factor for predicting a poor outcome in lung adenocarcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 360-370.
 - [34] 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.
 - [35] XI G M, GAO J W, WAN B, et al. GSDMD is required for effector CD8⁺ T cell responses to lung cancer cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019(74): 105713. Doi: 10.1016/j.intimp.2019.105713.
 - [36] ZHANG C C, LI C G, WANG Y F, et al. Chemotherapeutic paclitaxel and cisplatin differentially induce pyroptosis in A549 lung cancer cells via caspase-3/GSDME activation[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(3/4): 312-325.
 - [37] XIE X, DING F B, XIAO H B. Knockdown of hsa_circ_0000729 inhibits the tumorigenesis of non-small cell lung cancer through mediation of miR-1281/FOXO3 axis[J]. *Cancer Manag Res*, 2021(13): 8445-8455.
 - [38] ZHANG T Z, LI Y C, ZHU R D, et al. Transcription factor p53 suppresses tumor growth by prompting pyroptosis in non-small-cell lung cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019(2019): 8746895. Doi: 10.1155/2019/8746895.
 - [39] LIU J L, YAO L, ZHANG M Y, et al. Downregulation of

- lncRNA-XIST inhibited development of non-small cell lung cancer by activating miR-335/SOD2/ROS signal pathway mediated pyroptotic cell death[J]. *Aging*, 2019, 11(18): 7830-7846.
- [40] CHEN L P, LI Q, ZHENG Z W, 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[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 94(1): 1368-1377.
- [41] LIANG X, ZHANG D, LIU W J, et al. Reactive oxygen species trigger NF- κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation induced by zinc oxide nanoparticles in A549 cells[J]. *Toxicol Ind Health*, 2017, 33(10): 737-745.
- [42] YOKOYAMA S, NAKAYAMA S, XU L, et al. Secretoglobin 3A2 eliminates human cancer cells through pyroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 12. Doi: 10.1038/s41420-020-00385-w.
- [43] TANG Q, LI W, ZHENG X J, et al. MELK is an oncogenic kinase essential for metastasis, mitotic progression, and programmed death in lung carcinoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 279. Doi: 10.1038/s41392-020-00288-3.
- [44] ALSAADI M, TEZCAN G, GARANINA E E, et al. Doxycycline attenuates cancer cell growth by suppressing NLRP3-mediated inflammation[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(9): 852.
- [45] XIE B B, LIU T T, CHEN S, et al. Combination of DNA demethylation and chemotherapy to trigger cell pyroptosis for inhalation treatment of lung cancer[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(44): 18608-18615.
- [46] ZHANG J, CHEN Y, HE Q Y. Distinct characteristics of dasatinib-induced pyroptosis in gasdermin E-expressing human lung cancer A549 cells and neuroblastoma SH-SY₅Y cells[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 145-154.
- [47] WANG F J, LIU W, NING J F, et al. Simvastatin suppresses proliferation and migration in non-small cell lung cancer via pyroptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(4): 406-417.
- [48] LU C G, GUO C J, CHEN H, et al. A novel chimeric PD1-NKG2D-41BB receptor enhances antitumor activity of NK92 cells against human lung cancer H1299 cells by triggering pyroptosis[J]. *Mol Immunol*, 2020(122): 200-206.
- [49] HUANG Y, ZHANG G, ZHU Q, et al. Role of Cytokines Released During Pyroptosis in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2021(13): 7399-7409.
- [50] PENG Z, WANG P F, SONG W, et al. GSDME enhances Cisplatin sensitivity to regress non-small cell lung carcinoma by mediating pyroptosis to trigger antitumor immunocyte infiltration[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 159.
- [51] SHI F, ZHANG L Q, 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[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6332-6342.
- [52] XU X H, ZHOU X Y, CHEN Z J, et al. Silencing of lncRNA XIST inhibits non-small cell lung cancer growth and promotes chemosensitivity to cisplatin[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(6): 4711-4726.
- [53] LONG K L, GU L L, LI L L, et al. Small-molecule inhibition of APE1 induces apoptosis, pyroptosis, and necroptosis in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 503. Doi: 10.1038/s41419-021-03804-7.
- [54] TENG J F, MEI Q B, ZHOU X G, 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[J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 193. Doi: 10.3390/cancers12010193.
- [55] NYIRAMANA M M, CHO S B, KIM E J, et al. Sea hare hydrolysate-induced reduction of human non-small cell lung cancer cell growth through regulation of macrophage polarization and non-apoptotic regulated cell death pathways[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): E726. Doi: 10.3390/CANCERS12030726.
- [56] CHEN L P, WENG B X, LI H M, 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[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(1/2): 74-82.
- [57] LI Q, CHEN L P, DONG Z J, et al. Piperlongumine analogue L50377 induces pyroptosis via ROS mediated NF- κ B suppression in non-small-cell lung cancer[J]. *Chem Biol Interact*, 2019(313): 108820. Doi: 10.1016/j.cbi.2019.108820.
- [58] XIE J, ZHUAN B, WANG H X, et al. Huaier extract suppresses non-small cell lung cancer progression through activating NLRP3-dependent pyroptosis[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021, 304(2): 291-301.
- [59] YIN H, LIU Y G, LI F, et al. Resibufogenin suppresses growth and metastasis through inducing caspase-1-dependent pyroptosis via ROS-mediated NF- κ B suppression in non-small cell lung cancer[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021, 304(2): 302-312.
- [60] ZHU M, WANG J B, XIE J W, et al. Design, synthesis, and evaluation of *Chalcone* analogues incorporate α , β -Unsaturated ketone functionality as anti-lung cancer agents via evoking ROS to induce pyroptosis[J]. *Eur J Med Chem*, 2018(157): 1395-1405.
- [61] SANNINO F, SANSONE C, GALASSO C, et al. *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125 produces 4-hydroxybenzoic acid that induces pyroptosis in human A459 lung adenocarcinoma cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1190. Doi: 10.1038/s41598-018-19536-2.
- [62] YUAN R, ZHAO W T, 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]. *Pharmacol Res*, 2021(170): 105748. Doi: 10.1016/j.phrs.2021.105748.

收稿日期: 2021-12-19
(本文责编: 沈倩)