

细胞焦亡与药物治疗及免疫治疗在胶质母细胞瘤中的研究进展

唐科^{1,2}, 黄妮^{1,2}, 谭亲友^{1,2,3*} (1. 桂林医学院附属医院临床药学与临床药理学教研室, 广西 桂林 541001; 2. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541001; 3. 中美健康与疾病脂质研究中心, 广西 桂林 541001)

摘要: 细胞焦亡是一种由焦孔素家族介导的炎性细胞死亡方式, 能够促进炎性介质的释放从而活化肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的 NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞群发挥调控免疫抗肿瘤作用。胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是最严重、最恶性的胶质瘤, 被诊断 GBM 的患者中位生存期 < 2 年, 并且由于血脑屏障的存在导致药物难以递送至脑部从而影响药物抗 GBM 的作用。因此探索新的措施及机制来治疗 GBM 是十分重要的。GBM 具有复杂的 TME, 其 TME 中存在大量的免疫细胞群, 然而这些免疫细胞群往往受到 GBM 的影响处于免疫抑制状态。细胞焦亡作为一种能够激活免疫的细胞死亡方式, 具有活化机体的免疫帮助逆转 TME 免疫抑制的作用。本综述以细胞焦亡为出发点阐述细胞焦亡与免疫系统之间的关系、细胞焦亡如何影响 GBM 的 TME 的免疫细胞群以及细胞焦亡途径在 GBM 治疗中的药物研究新进展, 为未来临床治疗 GBM 提供新的方向和策略。

关键词: 细胞焦亡; 胶质母细胞瘤; 免疫治疗; 肿瘤微环境

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)02-0287-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232189

引用本文: 唐科, 黄妮, 谭亲友. 细胞焦亡与药物治疗及免疫治疗在胶质母细胞瘤中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(2): 287-294.

Research Progress in Pyroptosis, Drug Therapy and Immunotherapy in Glioblastoma

TANG Ke^{1,2}, HUANG Ni^{1,2}, TAN Qinyou^{1,2,3*} (1. Teaching and Research Section of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China; 2. School of Pharmacy, Guilin Medical College, Guilin 541001, China; 3. China US Health and Disease Lipid Research Center, Guilin 541001, China)

ABSTRACT: Pyroptosis, a form of inflammatory cell death mediated by the Gasdermins family, promotes the release of inflammatory mediators and activates immune cell populations such as NK cells, T cells and macrophages in the tumor microenvironment (TME) to exert immune-regulating and anti-tumor effects. Glioblastoma (GBM) is the most serious and malignant glioma, and the median survival of patients diagnosed with GBM is less than 2 years, and the presence of the blood-brain barrier makes it difficult to deliver drugs to the brain, thus affecting the effect of drugs against GBM. Therefore, it is important to explore new measures and mechanisms to treat GBM, which has a complex TME with a large number of immune cell populations that are often immunosuppressed by GBM. Cellular pyroptosis as a mode of cell death capable of activating immunity, has the effect of activating the body's immunity to help reverse TME immunosuppression. This review will focus on the relationship between cell pyroptosis and the immune system, how cell pyroptosis affects the immune cell population of TME in GBM, and the new progress in drug research on cell pyroptosis pathways in GBM treatment, providing new directions and strategies for future clinical treatment of GBM.

KEYWORDS: pyroptosis; glioblastoma; immunotherapy; tumor microenvironment

激活自身免疫系统来发挥抗肿瘤作用是目前最前沿也是最具前景的研究方向之一, CAR-T 细胞、CAR-NK 细胞等免疫细胞疗法在临床许多血液系统肿瘤中达到了良好的临床预期。深入探讨和研究如何激活自身免疫系统以及如何构建免疫细胞疗法的“CAR”从而发挥抗肿瘤作用是临床抗肿瘤治疗最具前景的研究方向之一。

细胞焦亡是由焦孔素家族 (gasdermins, GSDMs) 介导的炎性细胞死亡方式, GSDMs 是近些年发现的造孔效应蛋白家族, 可导致细胞焦亡的发生从而促使细胞膜的破裂进而促进细胞死亡。细胞焦亡在许多遗传性疾病以及肿瘤中起着重要作用^[1]。细胞焦亡作为一种炎性的细胞死亡方式, 其激活发生后能够释放大量的炎性介质从而

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82160765); 广西自然科学基金面上基金项目 (2018GXNSFAA050147); 广西研究生教育创新计划项目 (YCSW2023415)

作者简介: 唐科, 男, 硕士生 E-mail: tk051899@126.com *通信作者: 谭亲友, 男, 博士, 教授, 硕导 E-mail: tqy1013@126.com

调控自身的免疫系统发挥抗肿瘤作用。

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是中枢神经系统中最具侵袭性的肿瘤之一, 是胶质细胞瘤的晚期恶性形式^[2]。目前, 替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 是治疗 GBM 的一线药物^[3], 也是除手术治疗外最有效的方案。然而, 在临床治疗中, 单一作用机制的 TMZ 在面对 GBM 复杂的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 及 TME 中的免疫抑制状态难以发挥良好的治疗效果。此外, GBM 作为颅内肿瘤, 由于血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 机体保护的天然屏障的存在, 使得药物难以到达脑部发挥抗 GBM 的作用。因此, 探讨和发掘 GBM 免疫抑制性 TME 的相关机制以及通过何种方式来活化 GBM 免疫抑制性 TME 中的免疫细胞群并逆转 TME 的免疫抑制性至关重要。

研究发现, 诱导肿瘤细胞应激反应可以促使一种或多种细胞死亡方式, 包括细胞焦亡、自噬及坏死性凋亡等, 这些不可逆的死亡过程伴随着细胞死亡相关分子模式的主动或被动释放, 细胞死亡相关分子模式的释放可通过肿瘤浸润免疫细胞上相应的模式识别受体来感知, 从而重新唤醒 TME 中的免疫监视^[4]。激活机体的免疫功能发挥抗肿瘤作用需要一个刺激的干预, 而这种刺激可以从外源获得也可能通过内源细胞死亡后释放的炎症介质实现, 而细胞焦亡的死亡方式能够释放大量的炎症介质从而干预 TME 中的免疫功能, 从而起到增强肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫力实现抗肿瘤的作用。由于机体天然保护屏障 BBB 的存在, 使得外源性药物难以达到预期的治疗效果, 因此激活自身免疫细胞来发挥抗 GBM 作用是具有前景的方向。然而, 激活自身免疫细胞来发挥抗 GBM 作用需要了解清楚 GBM 免疫抑制性 TME 的相关机制, 以及探寻通过何种方式干预来逆转 TME 的免疫抑制性。迄今为止, 对于这两者之间的关系尚不明确, 本文将从细胞焦亡活化机体免疫细胞群的角度出发, 探讨细胞焦亡释放的炎症介质如何调控免疫系统以及如何调控 GBM 的 TME 而发挥免疫抗 GBM 的作用。

1 细胞焦亡与肿瘤免疫

细胞焦亡是由 GSDMs 介导的炎症程序性死亡方式, 包括 GSDMA-E 以及 DFNB59。除 DFNB59 外, 所有 GSDMs 都由 2 个不同的结构域组成: C-

末端抑制结构域和 N 末端效应结构域, 即 CT 和 NT, 后者具有细胞毒性, 当 CT 被水解去除, NT 便可与脂质组分结合, 在细胞膜上形成孔洞, 其作用于细胞膜上导致细胞膜裂, 内容物外漏并释放 IL-18、IL-1 β , 从而激活免疫细胞的作用^[5]。细胞焦亡方式分为典型炎症体通路、非典型炎症体通路、替代途径 3 种发生途径, 见图 1。

1.1 细胞焦亡 3 种通路途径

1.1.1 典型炎症体通路 典型炎症体通路通过模式识别受体识别纤维蛋白原、热休克蛋白、脂多糖等物质导致炎症小体信号复合物的激活, 这些复合物通常由传感器蛋白、适配器和效应因子激酶组成^[6]。典型炎症体通路依赖于半胱氨酸蛋白酶 Caspase-1 的激活, 而激活的半胱氨酸蛋白酶 Caspase-1 不仅能够切割 GSDMD 的 N-末端结构域外, 还能切割并催化 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 转变为 IL-1 β 和 IL-18, 随后通过 GSDMD-N 形成的坏死膜孔释放^[6]。

1.1.2 非规范性炎症体通路 与典型的炎症体通路相反, 非典型炎症体通路不依赖于 Caspase-1, 而是依赖于人类的 Caspase-4 和 Caspase-5 以及小鼠的 Caspase-11^[7]。

1.1.3 替代途径 在某些情况下, 如化疗或靶向肿瘤治疗, 可以通过 Caspase-3 诱导细胞凋亡转为细胞焦亡。不仅如此, 还有其他几种替代的细胞焦亡途径, 包括 Caspase-8、颗粒酶 B (granzyme B, GzmB) 等^[8-9]。

1.2 细胞焦亡与肿瘤浸润免疫细胞

细胞焦亡发生后所引起的免疫系统反应在所有肿瘤发生期间都具有抗肿瘤作用。细胞焦亡的激活和细胞焦亡相关细胞因子的分泌不仅改变了 TME 的免疫抑制性, 还通过调控机体免疫监测能力的恢复, 从而抑制肿瘤的进展。肿瘤细胞中的细胞焦亡导致细胞破裂后释放促炎细胞因子和免疫原物质来促进免疫细胞的激活和浸润, 进而导致强烈的炎症反应和明显的肿瘤抑制作用^[3]。

最近的研究发现, 肿瘤浸润免疫细胞在肿瘤细胞中具有促进其发生细胞焦亡的作用, Zhang 等^[10]研究发现了细胞毒性淋巴细胞诱导细胞焦亡的相关机制, 研究表明 GzmB 能够明显促进 GSDME 的表达, 从而促进肿瘤细胞细胞焦亡的发生进而调控免疫细胞群的活化。体内动物实验也有发现

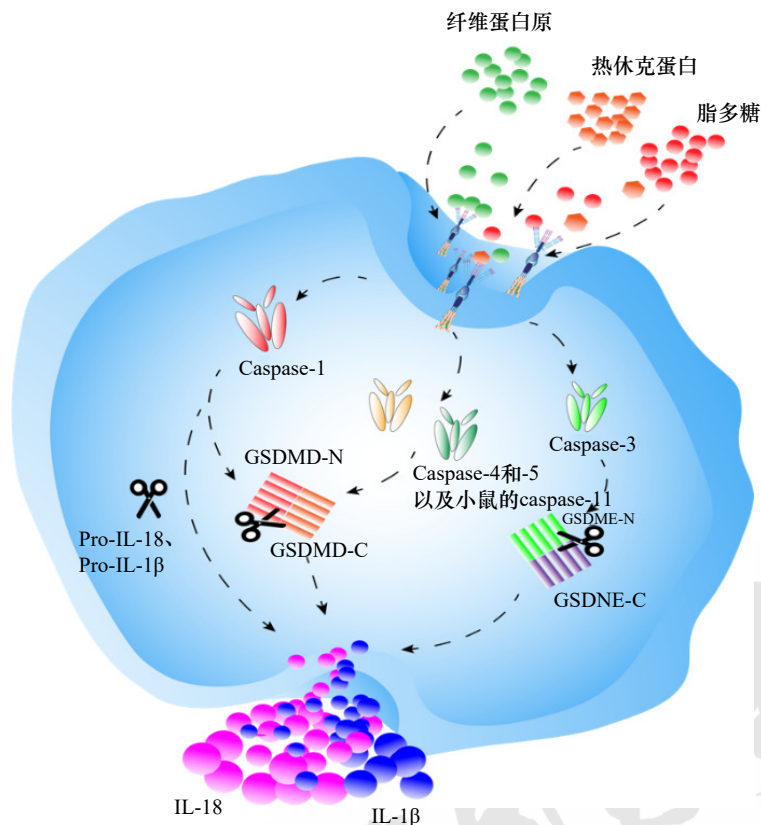


图1 细胞焦亡典型炎症体通路、非典型炎症体通路、替代途径3种发生途径

Fig. 1 Three pathways for cell pyroptosis: typical inflammatory pathway, atypical inflammatory pathway, and alternative pathway

外显性表达 GSDME 的小鼠显著抑制了 4T1 肿瘤的生长, 并导致 NK 细胞和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs) 的浸润增加^[11]。这些肿瘤中表达 GzmB 和穿孔素的 NK 细胞和 CD8⁺ TIL 显著增加, 进一步从体内验证了细胞焦亡的发生对 TME 的免疫细胞群的活化作用。此外, GSDMA3 和抗 PD-1 mAb 共同治疗抗 PD-L1 的肿瘤, 取得了良好的预期, GSDMA3 介导的细胞焦亡具有强大促进免疫细胞活性的能力, 并且还能积累和上调各种免疫成分来刺激免疫系统, 以提高免疫治疗的有效性^[12]。这些研究表明, 细胞焦亡的发生可以刺激机体的免疫反应, 抑制肿瘤的逃逸, 逆转 TME 的免疫抑制性从而抑制肿瘤的生长。综上, 通过促进肿瘤细胞细胞焦亡的发生为肿瘤的免疫治疗提供了一个新的研究策略。

2 免疫治疗在 GBM 中应用

2.1 GBM 的 TME 免疫抑制

GBM 微环境是一个高度异质的动态系统, 除了 GBM 细胞外, TME 还包含一系列非肿瘤细胞和相关分子, 包括浸润和常驻免疫细胞, 如

TAMs、免疫抑制性 NK 细胞及免疫抑制性 T 细胞等^[3]。TME 的细胞组成和免疫细胞的可及性因 GBM 亚型和单个患者的临床特征而异。这些因素反过来又导致免疫抑制性 GBM 的 TME 形成, 从而导致免疫治疗失败, 见图 2。

肿瘤代谢和 TME 免疫调节之间的关系已成为肿瘤生长和进展的重要因素。大脑是一个高度代谢活跃的器官, 依赖葡萄糖作为其主要能量底物^[13]。了解脑 TME 以及脑肿瘤的新陈代谢, 无疑将指导有效的治疗策略。长期以来, 由于 BBB 的限制, 除了缺乏淋巴系统外, 大脑一直被认为是一个“免疫特权”器官。现在, 大脑被认为是一个免疫学上独特的器官, 而不是一个特权器官^[14]。脑部高发的 GBM 会改变脑基质细胞的表型, 形成有利于肿瘤发育和进展的 TME^[15]。GBM 是一种异质肿瘤, 其 TME 不仅由肿瘤细胞组成, 还由免疫细胞、血管细胞和其他神经胶质细胞等非肿瘤细胞组成^[16], 这也促成了 GBM 的 TME 复杂性。因此, 了解 GBM 与其 TME 中其他细胞之间的相互作用至关重要, 在肿瘤生长和确定治疗靶点对治疗的反应方面发挥着关键作用。

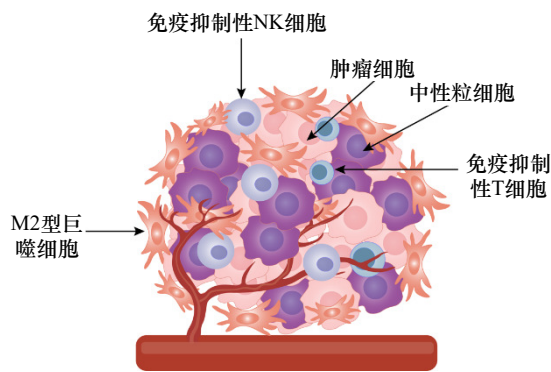


图2 GBM的免疫抑制性TME中免疫细胞群处于抑制状态

Fig. 2 Immune cell population in immunosuppressive TME of GBM is in an inhibitory state

2.2 小胶质细胞/巨噬细胞

小胶质细胞是中枢神经系统的常驻巨噬细胞，存在于大脑的所有区域，是中枢神经系统中先天免疫防御的第一线^[17]。微胶质细胞和巨噬细胞一起被称为 TAMs，占肿瘤肿块的 30%，是主要免疫细胞^[18]。在 GBM 的 TME 中，TAMs 常以 M2 型存在以促进 GBM 的生长。GBM 的 TME 中以 M2 型存在的 TAMs 会释放抑制免疫细胞群的炎症因子，这将导致 GBM 的 TME 免疫抑制性的出现。此外，M2 型 TAMs 还会释放促血管生成因子等有利于肿瘤生长和转移的相关因子并依赖于 TME 的免疫抑制性来促进 GBM 的生长与转移^[18]。在实验性 GBM 模型中，小胶质细胞枯竭减少了 GBM 的生长。此外，小胶质细胞释放的几种因子还能促进 GBM 的增殖和迁移，例如表皮生长因子，刺激 GBM 细胞侵袭，或转化生长因子- β ，增加 GBM 的迁移^[19-20]。

2.3 肿瘤浸润的淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 与 NK 细胞

大脑的特殊免疫环境可以通过少量抗原特异性 TILs 和耗尽的表型来限制 GBM 中 T 细胞的活性^[21]。机体内的 T 细胞群具有复杂和多样性，CD4⁺和 CD8⁺人群随着 GBM 肿瘤等级的增加而增加，并可能与 GBM 生存期不佳有关^[22]。NK 细胞是骨髓中产生的一种淋巴细胞，其效应功能由细胞因子的产生和细胞毒性活性介导。NK 细胞的功能通常受到 GBM 细胞释放的免疫抑制因子的影响，如高度表达的主要组织相容性复合物 I 类分子，这些分子作为在 NK 细胞上表达的抑制受体的配体，从而促使 NK 细胞活性的丧失，进而导致 GBM

的 TME 的免疫抑制^[23]。

2.4 中性粒细胞

中性粒细胞是人类最丰富的粒细胞类型，约占体内白细胞总数的 70%。它们构成了先天免疫系统的重要组成部分，通常它们位于 GBM 肿瘤核心^[24]。

Mason 等^[25]在同时接受放疗和使用 TMZ 治疗的新诊断的 GBM 患者中评估了中性粒细胞-淋巴细胞比 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) 的变化，他们观察到 NLR 升高可能会导致 GBM 患者病情的恶化并与 GBM 等级恶性程度相关。Zhao 等^[26]在一组接受了 GBM 治疗的神经外科患者中评估了术前 NLR，他们根据世界卫生组织的神经胶质肿瘤分类对术前 NLR 进行了分析，该分类区分了 G1、G2、G3 和 G4 GBM 肿瘤，他们的分析结果表明在 G4 中观察到的 NLR 值最高，且与 G3、G2 和 G1 相比明显更高。GBM 的 TME 中往往存在大量浸润的中性粒细胞，这些中性粒细胞促进了 GBM 的恶化以及促成 TME 的免疫抑制性形成，为 GBM 逃避免疫系统的杀伤提供了庇护^[26]。

此外，GBM 患者肿瘤组织中性粒细胞浸润的增加能够促进 GBM 的进程并且还能促进 GBM 获得的治疗耐药性的产生。中性粒细胞通过 S100A4 的产生直接促进了 GBM 启动的细胞增殖和迁移，S100A4 诱导向间充质表型的过渡，有利于 GBM 的侵袭和促进抗血管内皮生长因子 A 抗体贝伐珠单抗疗法的耐药性的出现^[27]。

3 细胞焦亡介导的免疫调控在 GBM 中的影响

3.1 细胞焦亡逆转 TAM 的 M2 型极化

细胞焦亡的发生能够显著诱导肿瘤细胞发生焦亡，释放 IL-18、IL-1 β ，从而促进免疫系统的激活。IL-18 能够促进 T 细胞和 NK 细胞的杀伤作用，同时促进 T 细胞分泌 INF- γ ，而 INF- γ 能够使得 TAM 向 M1 型极化。不仅如此，IL-18 还可以促进 GM-CSF 等细胞因子分泌，从而促进单核细胞转化为 M1 巨噬细胞^[5, 9, 28]。GBM 的 TME 中有着较高浸润水平 B 细胞、T 细胞 CD4 记忆静止、NK 细胞静止、单核细胞、巨噬细胞 M0 和巨噬细胞 M2，重编辑 TAMs 被认为是实现免疫抗肿瘤具有前景的方向之一^[29-30]。M0 巨噬细胞是休眠的巨噬细胞，可以诱导它们极化为 M1 巨噬细胞或 M2 巨噬细胞。M1 巨噬细胞通常由 INF- γ 和脂多糖激活，分泌促炎因子，并在炎症的早期阶段发

挥重要作用，而细胞焦亡发生后所释放的炎症因子将促进 NK 或 T 细胞释放 INF- γ 进而调控 TAMs 的 M1 性极化。GBM 的 TME 中 TAMs 的数量庞大，而往往都是 M2 性存在，这将导致 GBM 的 TME 常常处于免疫抑制进而促进肿瘤细胞的生长、转移和免疫逃逸，细胞焦亡的发生可以发挥逆转 M2 型极化的作用，从而恢复 GBM TME 的免疫抑制性。

3.2 细胞焦亡促进 GBM 中 NKT 细胞和 TILs 功能

T 细胞可以进入 GBM 肿瘤，但大多数 GBM 患者的 TME 中 T 细胞比例较低^[31]。不仅如此，研究发现，相较于其他实体瘤患者，GBM 患者的 TME 中 NKT 细胞数量大大减少，这意味着 GBM 患者的免疫抑制更为明显^[32]。一项由包装有 IL-18 的 CAR-T 细胞技术的体内外实验结果表明，IL-18 的存在能够大大提升 T 细胞以及 NKT 细胞的杀伤活性^[33]。IL-18 对于活化 NKT 细胞及 T 细胞具有至关重要的作用，而细胞焦亡的发生能够大大促进 IL-18 的释放，从而促进 T 细胞及 NKT 细胞的杀伤^[5]。

大量临床病例表明，细胞焦亡的发生与 GBM 患者的预后以及 TME 免疫细胞的浸润密切相关，并且相较于低细胞焦亡发生模型试验结果，高细胞焦亡发生模型试验结果中 CD3⁺T 细胞和 CD3⁺PD-1⁺细胞含量显著增加，免疫活性大大提升，这也预示着细胞焦亡在 GBM 的免疫治疗中是具有前景的机制之一^[33]。

肿瘤细胞焦亡的发生能够调控机体免疫系统的活化，大量的炎症因子释放到 TME 中，促进 TME 中许多免疫细胞群的活化，进而发挥抗肿瘤的作用，见图 3。细胞焦亡逆转 TME 的免疫抑制能够解决 GBM 治疗的难点之一，即药物难以通过 BBB。综上，促进 GBM 细胞发生细胞焦亡从而活化 GBM TME 的免疫力进而激活自体免疫系统抗 GBM 是一个具有前景的方向。

4 细胞焦亡途径在肿瘤治疗中的新应用

4.1 细胞焦亡途径与药物在 GBM 治疗中应用

随着细胞焦亡的深入研究，许多科研人员通过研究发掘药物如何通过该途径发挥抗 GBM 的作用。Chen 等^[2]通过研究发现山柰酚能够激活细胞焦亡途径来发挥抗 GBM 作用，他们发现山柰酚能够促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生

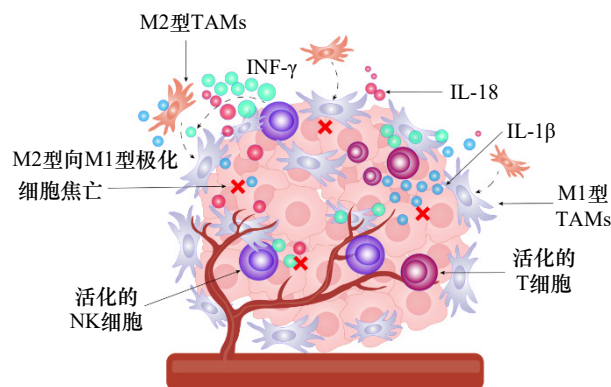


图 3 细胞焦亡调控 GBM 的 TME 的免疫活化和逆转免疫抑制
Fig. 3 Pyroptosis regulates immune activation of TME in GBM and reverses immune suppression

成，而 ROS 的生成能够活化并激活炎症小体-半胱氨酸-1-IL-1 β 信号来触发细胞焦亡从而发挥抗 GBM 作用。辛伐他汀被证明能够以剂量依赖性方式降低 GBM 细胞的活力并抑制细胞迁移和侵袭，进一步的研究发现，经辛伐他汀干预后，GBM 细胞出现以 Caspase-1、NLRP3 和 IL-1 β 表达升高为特征的细胞焦亡^[34]。芦荟大黄素 (aloe emodin, AE) 是一种源自植物的天然化合物，研究发现 AE 可以通过诱导细胞焦亡来抑制 GBM 细胞，AE 是介导细胞焦亡发挥治疗 GBM 的潜在助推器^[35]。然而，由于 BBB 的存在，使得 AE 透过 BBB 发挥抗 GBM 作用受阻，为了克服这一障碍，新型的 AE 纳米制剂 AE@ZIF-8 NP 被制备，这是一种生物矿化纳米载体，可针对 GBM 的酸性 TME 释放 AE。AE-NPs(Tf-PEG-PLGA 修饰 AE@ZIF-8 NPs) 显著增加了颅内分布和肿瘤组织积累，增强了 GBM 细胞焦亡，从而发挥良好的治疗 GBM 的作用^[35]。目前，已有许多科研人员针对细胞焦亡这一免疫调控机制来探索治疗 GBM 的药物，但往往局限于仅研究了药物对细胞焦亡的激活作用，细胞焦亡之后所引起的免疫细胞群的作用研究尚不充分，值得进一步发掘和探索。

4.2 光动力法促进肿瘤细胞发生细胞焦亡

通过将内源性/外源性触发器进行整合，并将多药纳米颗粒作为纳米诱导剂来精确调节细胞焦亡途径从而促发有效的抗肿瘤免疫反应。Ma 等^[36]将多药纳米颗粒通过 ROS/谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 双响应的含硫醚的两亲性单分子与多原药物坎普托西霉素进行组装，并通过 π - π 堆叠/疏水相互作用与光敏剂 Ce6 结合，从而协同促进肿瘤细胞发生细胞焦亡。Ma 等设计的这种纳米材料在肿

瘤部位特异性积累后,多前药中的硫醚键会发生破裂并释放出活性药物坎普托西霉素来抑制肿瘤细胞生长。此外,Ce6在暴露于激光照射的环境中会产生光动力效应促进肿瘤细胞细胞焦亡的发生并产生 ROS,这一过程导致了 T 细胞的有效浸润和免疫抑制细胞的减少,进而逆转 TME 的免疫抑制。不仅如此,一种全新的细胞焦亡诱导剂——铜-菌绿素纳米片被证明具有强效的促进细胞焦亡的能力^[37]。这种合成的铜-菌绿素纳米片在 GSH 过表达的 TME 中被激活从而导致 Cu⁺和菌绿素的释放,而释放的 Cu⁺可以驱动级联反应,在细胞中产生剧毒的·OH。此外,Cu⁺驱动的级联反应和光动力治疗途径将促进肿瘤细胞细胞焦亡的发生以及树突状细胞成熟和 T 细胞启动,从而发挥消除原发肿瘤并抑制远处肿瘤的生长和转移的作用。

4.3 天然药物促进肿瘤细胞发生细胞焦亡

五味子乙素 (schisandra chinensis B, Sch B) 来源于五味子科,是中国一种天然药物,其具有抗肿瘤等多种药理活性。研究发现单独使用 Sch B 可降低细胞活力并诱导 HepG2 细胞凋亡。然而,Sch B 诱导的 HepG2 细胞凋亡在 NK 细胞存在下转化为细胞焦亡。进一步的研究发现,NK 细胞能够促进穿孔素-GzmB 的释放,而穿孔素-GzmB 进入 HepG2 细胞后将导致下游 Caspase-3 的激活从而切割 GSDME 促进 HepG2 细胞发生细胞焦亡^[38]。不仅如此,高山松质异黄酮也被证明可以通过 NLRP3 炎症小体介导肝小细胞癌细胞发生细胞焦亡从而抑制其生长与迁移。在高山松质异黄酮的干预下诱导了 NLRP3 炎症小体组装、细胞焦亡和细胞自噬的形成从而抑制了肝小细胞癌细胞 SMMC 7721 和 Huh7 细胞的细胞增殖、迁移和侵袭能力^[39]。

如今激活细胞焦亡途径来发挥抗肿瘤作用在多种肿瘤中已经取得了良好的研究成果,但目前通过何种手段激活应用细胞焦亡途径来发挥抗 GBM 的研究还较少。但细胞焦亡途径在其他肿瘤中的应用能够为 GBM 的治疗奠定基础,并且为激活细胞焦亡途径的手段提供更多选择。

5 总结与展望

免疫治疗作为肿瘤治疗的一线疗法,在过去的几年中取得了良好的预期效果,尽管有各种各样的 CAR-T 细胞、CAR-NK 细胞被构建,但也存在着许多弊端,例如 CAR-T 细胞对其他器官的损

伤,以及机体不耐受等。因此,通过一种内源性的方式激活自身免疫系统发挥抗肿瘤作用至关重要。细胞焦亡作为一种炎性的细胞死亡方式,已有大量的文献报道细胞焦亡激活并释放的相关炎症因子,如 IL-18、IL-1 β 等能够作为机体天然的免疫活化剂调控 TME 的免疫功能,逆转 TME 的免疫抑制性进而活化 TME 的 T 细胞与 NK 细胞等免疫细胞的功能发挥抗肿瘤作用。GBM 作为一种最恶性的胶质瘤,治疗难度大、预后不良、药物难以有效透过 BBB 等特点使得 GBM 成为最难治愈的肿瘤之一。由于 BBB 作为人体天然的屏障,保护着脑部免受一些有害物质的干扰,但是这也大大限制了药物在脑部肿瘤的使用,导致外源性的药物难以发挥作用。因此发掘一个新的策略,促使机体自我免疫能力的激活进而发挥抗 GBM 作用是十分重要的。GBM 的 TME 具有十分复杂的细胞群组成,其中大量的免疫细胞群受到肿瘤的影响均处于免疫抑制的状态,而细胞焦亡的发生,能够促使炎症因子释放,唤醒受到肿瘤影响的免疫抑制性免疫细胞群,将这种被抑制模式转为免疫杀伤的活化模式。GBM 中存在的大量免疫抑制性免疫细胞群为免疫抗 GBM 提供了原动力,但需要一种途径来点燃这个原动力,而细胞焦亡途径正是一种具有前景的策略。目前对于细胞焦亡在 GBM 的研究往往仅局限于探讨药物是否能够激活细胞焦亡这一途径,而没有进一步深入研究药物激活这一途径之后所引起的免疫细胞群之间的相互作用,而进一步探讨细胞焦亡发生后免疫细胞群之间的相互作用及其机制是未来逆转 TME 中的免疫抑制性的关键。本文阐述了细胞焦亡与 GBM 的 TME 免疫细胞群之间的关系,为未来临床研发药物激活细胞焦亡来发挥免疫抗 GBM 提供了理论基础。

REFERENCES

- [1] BROZ P, PELEGRÍN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157.
- [2] CHEN S Q, MA J, YANG L, et al. Anti-glioblastoma activity of kaempferol via programmed cell death induction: Involvement of autophagy and pyroptosis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020(8): 614419.
- [3] YUAN M J, GUO X T, LI N, et al. Silicon oxide-protected nickel nanoparticles as biomass-derived catalysts for urea electro-oxidation[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021(589): 56-64.

- [4] MA Y T, PITT J M, LI Q Q, et al. The renaissance of anti-neoplastic immunity from tumor cell demise[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 194-206.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] LI S, WU Y Q, YANG D X, et al. Gasdermin D in peripheral myeloid cells drives neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(11): 2562-2581.
- [8] KUMAR S, RATHKOLB B, BUDDE B S, et al. Gsdma3(I359N) is a novel ENU-induced mutant mouse line for studying the function of Gasdermin A3 in the hair follicle and epidermis[J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 67(3): 190-192.
- [9] LOVELESS R, BLOOMQUIST R, TENG Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 264.
- [10] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420.
- [11] SCHIRMER M, GARNER A, VLAMAKIS H, et al. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(8): 497-511.
- [12] WANG Q Y, WANG Y P, DING J J, et al. A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 421-426.
- [13] MAGISTRETTI P J, ALLAMAN I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging[J]. *Neuron*, 2015, 86(4): 883-901.
- [14] QUAIL D F, JOYCE J A. The microenvironmental landscape of brain tumors[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 326-341.
- [15] PASQUALINI C, KOZAKI T, BRUSCHI M, et al. Modeling the interaction between the microenvironment and tumor cells in brain tumors[J]. *Neuron*, 2020, 108(6): 1025-1044.
- [16] HUANG T X, FU L. The immune landscape of esophageal cancer[J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 79.
- [17] ZHANG X H, ZHAO L L, ZHANG H, et al. The immunosuppressive microenvironment and immunotherapy in human glioblastoma[J]. *Front Immunol*, 2022(13): 1003651.
- [18] CHEN Z H, FENG X, HERTING C J, et al. Cellular and molecular identity of tumor-associated macrophages in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2266-2278.
- [19] GUTMANN D H, KETTENMANN H. Microglia/brain macrophages as central drivers of brain tumor pathobiology[J]. *Neuron*, 2019, 104(3): 442-449.
- [20] PAN Y Y, YU Y D, WANG X J, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2020(11): 583084.
- [21] CINTIO F D, DAL BO M, BABOCI L, et al. The molecular and microenvironmental landscape of glioblastomas: Implications for the novel treatment choices[J]. *Front Neurosci*, 2020(14): 603647.
- [22] FU W L, WANG W J, LI H, et al. Single-cell atlas reveals complexity of the immunosuppressive microenvironment of initial and recurrent glioblastoma[J]. *Front Immunol*, 2020(11): 835.
- [23] BRETTSCHEIDER E E S, TERABE M. The role of NKT cells in glioblastoma[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1641.
- [24] SAMPSON J H, GUNN M D, FECCI P E, et al. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 12-25.
- [25] MASON M, MAURICE C, MCNAMARA M G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio dynamics during concurrent chemo-radiotherapy for glioblastoma is an independent predictor for overall survival[J]. *J Neurooncol*, 2017, 132(3): 463-471.
- [26] ZHAO B H, WANG Y K, WANG Y N, et al. Systematic identification, development, and validation of prognostic biomarkers involving the tumor-immune microenvironment for glioblastoma[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 507-522.
- [27] HERNÁNDEZ A, DOMÈNECH M, MUÑOZ-MÁRMOL A M, et al. Glioblastoma: Relationship between metabolism and immunosuppressive microenvironment[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3529.
- [28] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [29] ZHANG Y, CHEN X W, FU Q H, et al. Comprehensive analysis of pyroptosis regulators and tumor immune microenvironment in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 667.
- [30] ZHANG Z F. A novel pyroptosis scoring model was associated with the prognosis and immune microenvironment of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Front Genet*, 2023(13): 1034606.
- [31] YEE P P, WEI Y J, KIM S Y, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5424.
- [32] WORONIECKA K I, RHODIN K E, CHONGSATHIDKIET P, et al. T-cell dysfunction in glioblastoma: Applying a new framework[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16): 3792-3802.
- [33] HAN Y L, XIE W, SONG D G, et al. Control of triple-negative breast cancer using *ex vivo* self-enriched, costimulated NKG2D CAR T cells[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 92.
- [34] YANG S L, XIE C C, GUO T Y, et al. Simvastatin inhibits tumor growth and migration by mediating Caspase-1-dependent pyroptosis in glioblastoma multiforme[J]. *World Neurosurg*, 2022(165): e12-e21.
- [35] FANG X G, CHEN Z, ZHOU W H, et al. Boosting glioblastoma therapy with targeted pyroptosis induction[J]. *Small*, 2023, 19(30): e2207604.
- [36] MA X B, SU W, YE M J, et al. Endogenous/exogenous stimuli inspired polyprodrug nano-inducer switches pyroptosis path for promoting antitumor immunity[J]. *Nano Today*, 2023(48): 101727.
- [37] ZHANG Y, JIA Q, LI J, et al. Copper-Bacteriochlorin nanosheet as a specific pyroptosis inducer for robust tumor immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(44): e2305073.

- [38] SONG A P, DING T T, WEI N, et al. Schisandrin B induces HepG2 cells pyroptosis by activating NK cells mediated anti-tumor immunity[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023(472): 116574.
- [39] ZHANG Y, YANG H, SUN M F, et al. Alpinumisoflavone

suppresses hepatocellular carcinoma cell growth and metastasis via NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(5): 1370-1382.

收稿日期: 2023-08-01

(本文责编: 沈倩)



青年编委: 谭亲友

谭亲友, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 桂林医学院药学院副院长、临床药理研究所副所长, 附属医院国家药物临床试验机构办主任及药物 I 期临床研究中心主任, 教育部首期美国明尼苏达大学临床药物治疗管理 (MTMs) 学员等, 主要从事临床药物代谢动力学、中药药理学及毒理学、神经鞘脂与信号通路等研究。发表 SCI 文章 10 余篇, 国内中文核心期刊近 20 余篇, 教改论文 5 篇。近 5 年主持国家自然科学基金 3 项, 广西自然科学基金 3 项, 广西卫生厅中药管理局重点课题 1 项, 广西教育厅 A 类教改课题 1 项, 主持横向课题 30 余项, 科研总经费近 1 000 万元。

中国现代应用药理学
http://www.chinjmap.com