

细胞焦亡参与肿瘤发生分子机制的研究进展

蒋世彬^{1#} 赵增阳^{2#} 张淑静¹ 黄穆杰¹ 李奥^{1*}

(¹山东理工大学生命科学院, 淄博 255049; ²淄博市疾病预防控制中心, 淄博 255026)

摘要 细胞焦亡是一种依赖gasdermin家族蛋白的成孔活性, 由半胱氨酸-天冬氨酸特异性蛋白激酶1、4、5、11等介导的以细胞肿胀、质膜穿孔及炎性小分子的释放为特征的新的裂解性、促炎性程序性细胞死亡。目前发现, 细胞焦亡参与了多种疾病的发生与发展过程, 特别是对肿瘤及肿瘤微环境的形成具有促进及抑制的双重功能, 使焦亡成为抗肿瘤药物研究的最新热点之一。该文主要就细胞焦亡在肿瘤发生中的分子机制进行综述, 讨论细胞焦亡对肿瘤治疗的意义, 以期对肿瘤的靶向治疗提供参考。

关键词 细胞焦亡; 促炎性程序性细胞死亡; 炎性小体; 肿瘤; 分子机制

Advances in the Molecular Mechanism of Pyroptosis Involved in the Occurrence of Tumors

JIANG Shibin^{1#}, ZHAO Zengyang^{2#}, ZHANG Shujing¹, HUANG Mujie¹, LI Ao^{1*}

(¹Shandong University of Technology, Zibo 255049, China; ²Zibo Center for Disease Control and Prevention, Zibo 255026, China)

Abstract Pyroptosis is a new lytic, pro-inflammatory programmed cell death characterized by cell swelling, plasma membrane perforation, and release of inflammatory small molecules. It is a programmed cell death model mediated by cysteine aspartic acid specific protein kinase 1, 4, 5, 11, which mainly depends on the pore-forming activity of Gasdermin protein family. At present, it is found that pyroptosis participates in the occurrence and development of many diseases, especially its dual functions of promoting and inhibiting the formation of tumor and tumor microenvironment. It makes pyroptosis becomes one of the latest hot spots in the research of anti-tumor drugs. In this paper, the molecular mechanism of cell pyroptosis in tumorigenesis is reviewed. The significance of pyroptosis in cancer treatment is discussed in order to provide a reference for targeted therapy of tumors.

Keywords pyroptosis; pro-inflammatory programmed cell death; inflammasome; tumors; molecular mechanism

生物体内的细胞按照特定的规则有序地生活在细胞社会中, 当细胞受到某些病原微生物的强烈刺激或自身的机制出现某种难以修复的问题时, 就会启动细胞死亡。常见的细胞死亡方式包括

收稿日期: 2020-08-31

接受日期: 2020-09-25

国家自然科学基金(批准号: 31701845)、山东省国家自然科学基金(批准号: ZR2017BC005)、山东省传染病预防控制重点实验室开放课题(批准号: 2017KEYLAB06)和山东省医药卫生科技发展计划(批准号: 2015WS0007)资助的课题

[#]共同第一作者

*通讯作者。Tel: 13153370079, E-mail: acqx@163.com

Received: August 31, 2020

Accepted: September 25, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31701845), the Natural Science Foundation of Shandong Province (Grant No.ZR2017BC005), the Open Project of Shandong Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control (Grant No.2017KEYLAB06) and the Medical Health Science and Technology Development Project of Shandong Province (Grant No.2015WS0007)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-13153370079, E-mail: acqx@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5443>

坏死(necrosis)、凋亡(apoptosis)及焦亡(pyroptosis)等^[1]。不同于细胞凋亡或坏死, 细胞焦亡是一种细胞接受刺激(病原微生物或化疗药物等)后, 由GSDM(gasdermin)家族蛋白介导质膜穿孔并伴随着炎性分子释放的细胞程序性死亡的方式, 在这个过程中通常但并不总伴随炎性半胱氨酸-天冬氨酸酶(cysteine-aspartate-specific protein kinase, caspase)活化^[2]。在形态上, 焦亡的细胞呈现出细胞核凝集、DNA片段原位标记染色阳性及膜联蛋白V(annexin V)染色阳性等现象; 细胞骨架蛋白降解, 膜上出现1~2 nm的寡聚蛋白孔且质膜逐渐溶解, 胞内促炎小分子物质外流并引起较强的炎症反应等特征^[3]。虽然焦亡与坏死均伴随质膜破裂和炎症的发生, 但焦亡细胞质膜逐渐溶解, 内容物释放缓慢; 而坏死细胞质膜的破裂则呈现出爆破样^[2]。与凋亡相比, 虽然两者均发生染色质凝集, 但凋亡时其DNA呈现片段化而质膜始终保持完整, 且无内容物渗漏; 焦亡虽然具有核完整性, 但无明显可见的DNA梯(DNA ladder)出现, 且质膜破裂、内容物释放到胞外引起炎症反应^[4]。正是由于焦亡具有的抵抗感染和诱导病理性炎症的双重作用, 对肿瘤及肿瘤微环境的形成具有促进及抑制的双重功能^[3,5], 因此细胞焦亡可以参与肿瘤的发生与发展过程, 而焦亡过程中形成的炎性体、相关细胞因子与其在促进和抑制不同肿瘤细胞生长中所起的双重作用密切相关。对于焦亡机制的进一步研究和控制可能成为肿瘤治疗的新的目标方向。本文主要就细胞焦亡的发生机制及其与肿瘤之间的作用关系进行综述, 以期对肿瘤的靶向治疗提供参考。

1 细胞焦亡的分子机制

1.1 Caspase-1依赖型的焦亡途径

当病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)刺激细胞后, 质膜上模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)寡聚化激活核转录因子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), 或通过肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)分别直接结合胞内对应受体激活NF- κ B^[6], 进而上调凋亡抑制蛋白、II类转录激活因子、异核体不亲和蛋白、端粒酶相关蛋白表面结构域[NACHT(domain present in NAIP,

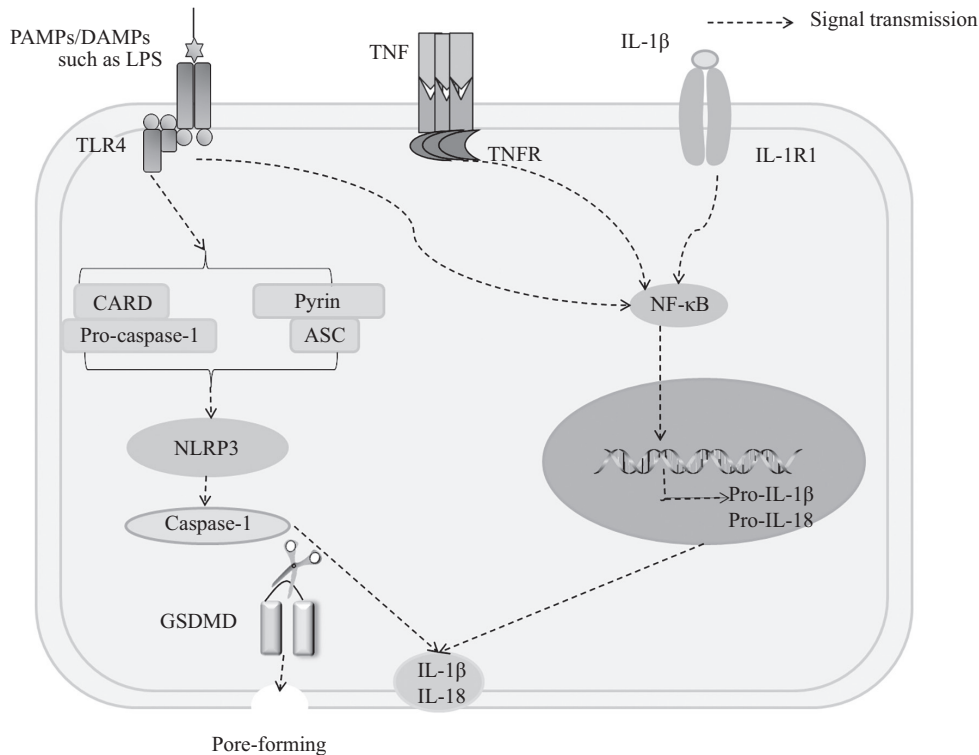
CIITA, HET-E and TP1)、亮氨酸富集重复结构域(leucine-rich repeat domain, LRR)和吡啶结构域(pyrin domain, PYD)]、caspase-1、pro-IL-1 β 、proIL-18等蛋白的表达。其中, NACHT、LRR、PYD连同其他蛋白共同装配形成NOD、LRR和吡啶结构域蛋白3(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症体, 表达上调的NLRP3炎症小体可激活caspase-1或caspase-11, 切割GSDMD。GSDMD是所有炎性caspase的共有底物^[7], 只有在被caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11切割释放出N-端结构域后才具有成孔活性, 而切割后暴露的N-端可迅速转移至细胞膜与质膜上的心磷脂和磷酸肌醇相结合, 使质膜出现寡聚化蛋白孔洞, 进一步促进IL-1 β 、IL-18的释放, 引发细胞焦亡^[8-10]。同时, 激活的caspase-1会促进细胞内IL-18、IL-1 β 前体的成熟, 引发Th1细胞分泌II型干扰素(interferon- γ , IFN- γ)及大量内源性损伤相关模式分子(包括ATP、组蛋白等), 激活体内中性粒细胞或树突细胞, 启动机体的先天免疫反应(图1)。

1.2 Caspase-4、caspase-5、caspase-11依赖型焦亡途径

革兰氏阴性菌感染机体后, 细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可激活caspase-4、caspase-5、caspase-11并与其结合而诱发细胞焦亡^[11]。当LPS与膜上Toll样受体结合后, 刺激膜内干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)与NF- κ B并上调IFN- β 的表达, IFN- β 分泌到胞外与膜上的干扰素受体(interferon receptor)相结合, 上调caspase-11基因的表达^[6]。一方面, caspase-11可以切割GSDMD直接诱导细胞焦亡, 同时其还能够促进NLRP3炎性体的装配及caspase-1前体的活化与IL-1 β 的成熟; 另一方面, caspase-11能特异性结合LPS促进缝隙连接蛋白1(pannexin-1)的活化, 导致胞内ATP外流, 促进嘌呤能受体(purinergic receptor) P2X7的激活, 导致膜上离子通道开放, 使K⁺、Cl⁻外流, Ca²⁺内流造成细胞膜破裂, 进而引起炎症反应, 导致细胞死亡^[6]。除了caspase-11外, 鼠源的caspase-4、caspase-5也有类似的功能^[11](图2)。

1.3 Caspase-3介导的焦亡途径

近年来, 人们发现, 某些化疗药物可以将caspase-3依赖型的细胞凋亡转化成caspase-1依赖型的细胞焦亡^[12-15]。邵峰实验团队^[7]发现, 当敲除HeLa



PAMPs或DAMPs与质膜上的特异性受体结合后,通过PRR、pro-caspase-1和ASC组装成NLRP3炎症体。随后,组装的NLRP3炎症体刺激pro-caspase-1的活化并促进细胞内IL-18和IL-1 β 前体的成熟。活化的caspase-1通过切割GSDMD引发细胞焦亡,并促进像IL-18、IL-1 β 这样的成熟炎症分子的释放。

After PAMPs or DAMPs binding to specific receptors on the plasma membrane, NLRP3 inflammasomes are assembled by PRRs, caspase-1 precursor and ASC. Subsequently, the assembled NLRP3 inflammasomes stimulate the activation of caspase-1 precursors and promote the maturation of intracellular IL-18 and IL-1 β precursors. The activated caspase-1 triggers pyroptosis by cleaving GSDMD, and promotes the release of mature inflammatory molecules, such as IL-18, IL-1 β .

图1 Caspase-1依赖的焦亡途径

Fig.1 Caspase-1-dependent pyroptosis pathway

细胞的GSDMD,同时补回带有caspase-3切割位点的GSDMD后,HeLa细胞可由凋亡转变为焦亡。除此之外,当使用化疗药物处理细胞时,某些癌细胞中高表达的GSDME也可以将凋亡转换为焦亡^[6]。与GSDMD一样,GSDME是GSDM家族中的保守蛋白,其N-端和C-端结构域中存在caspase-3切割位点^[3,12]。GSDME一旦被切割,其N-端便可特异结合膜上的4,5-二磷酸磷脂酰肌醇,造成质膜穿孔,炎症物质的释放,引发细胞焦亡^[4](图2)。

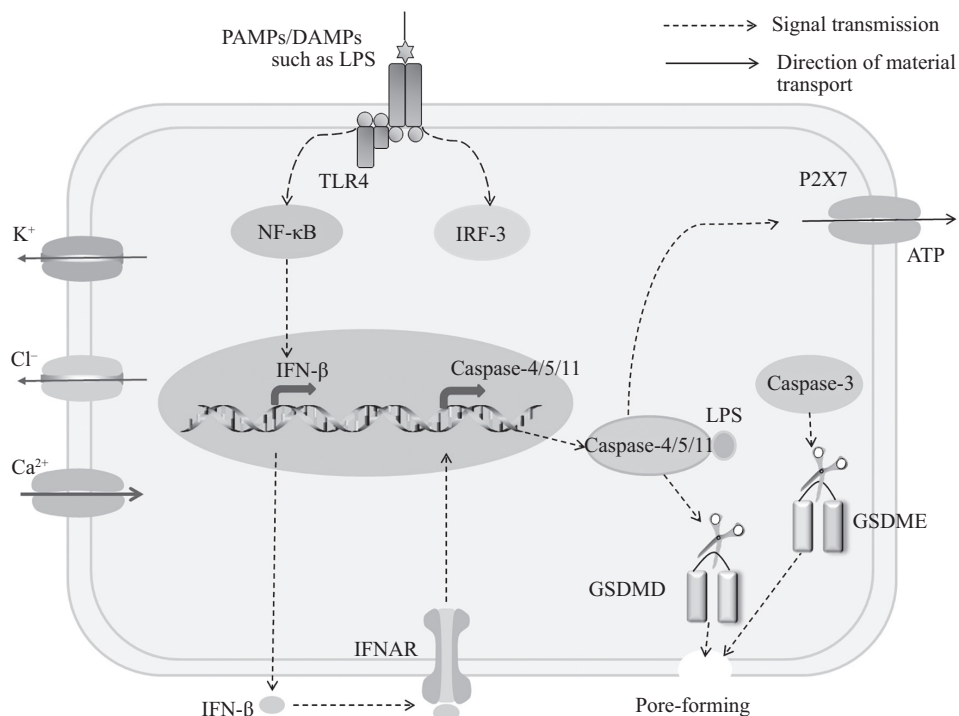
2 细胞焦亡与肿瘤的关系

细胞焦亡作为一种新发现的死亡方式,对肿瘤的影响具有双面性。一方面,细胞焦亡过程中的关键炎症小体能够促进肿瘤细胞死亡,抑制肿瘤细胞的增殖和转移;另一方面,炎症小体的累积又有利于形成适合肿瘤细胞生长、增殖和转移的微环境(表1)。因此,明确细胞焦亡在肿瘤增殖、扩散中的作用,

以及寻找合适的肿瘤治疗的焦亡或炎症体的条件将为肿瘤治疗和抗癌药物的筛选提供新的参考。

2.1 细胞焦亡与胃癌

胃癌是我国恶性肿瘤中发病率最高的起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,它主要是由饮食不规律、不健康和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染等多种原因而引起的。研究表明,NLRC4是一种能够识别细菌鞭毛和细菌分泌系统成分的多蛋白复合物,在胃癌细胞中含量较高。研究发现,过表达的NLRC4可以在PAMPs或DAMPs的刺激下迅速激活caspase-1,活化的caspase-1切割GSDMD导致胃癌细胞焦亡。除了NLRC4外,NLRP3炎症小体与胃癌细胞的转移和浸润有关^[20]。幽门螺杆菌感染胃上皮细胞后,胃黏膜组织中NF- κ B信号通路被激活,上调IL-1、IL-6、TNF- α 和内皮生长因子的表达,从而激活细胞中与焦亡相关的炎症体并引发胃癌细胞焦亡^[21],抑制肿瘤的进一步扩散。



LPS与其受体的结合可以上调IFN-β的表达。IFN-β的产物IFN-β释放并与膜上受体结合后,导致caspase-4/5/11的表达上调,NLRP3炎症小体组装,GSDMD自切割以及炎症物质释放,直接诱导细胞焦亡的产生。同时,炎性caspase-1能够促进细胞膜半通道蛋白-1的活化并引起多种下游事件,包括细胞内ATP、K⁺、Cl⁻外流, Ca²⁺内流,嘌呤能受体P2X7激活、质膜穿孔及细胞焦亡。此外, caspase-3还可以切割GSDME,从而发挥成孔和促炎作用。

The binding of LPS to its receptor can upregulate the expression of IFN-β. After release of IFN-β, the expression of caspase-4/5/11 is upregulated. The binding of IFN-β and its receptors results in upregulating of caspase-4/5/11 and assembling of NLRP3 inflammasomes. At the same time, GSDMD is cleaved and inflammatory substances are released, directly inducing pyroptosis. Meanwhile, inflammatory caspase promotes the activation of pannexin-1 and induces multiple downstream signals, including efflux of intracellular ATP, potassium ions (K⁺), and chloride ions (Cl⁻), flux of calcium ions (Ca²⁺), P2X7 activation, plasma membrane pore-formation, as well as pyroptotic cell death. In addition, caspase-3 can also cleave GSDME, which play a pore-forming and pro-inflammatory role.

图2 非caspase-1依赖型的焦亡途径
Fig.2 Non-caspase-1-dependent pyroptosis pathway

表1 癌细胞中的焦亡
Table 1 Pyroptosis in cancers

影响因素 Factor	癌症类型 Cancer type	生物学功能 Biological function	作用机制 Mechanism	参考文献 Reference
GSDMD	Gastric cancer	Inhibit tumor growth	Promote pyroptosis and inhibit the expression of Cdk2/cyclinA2 complex	[16]
GSDME	Gastric cancer	Chemotherapy inhibits tumor growth	Activated caspase-3 can induce pyroptosis	[12]
AngII	Hepatocellular carcinoma	Inhibit tumor growth	Induction of caspase-1-mediated hepatocyte scorch death	[17]
SIRT1	Cervical cancer	Induce cancer	Inhibition of AIM2-mediated cell pyrogenesis	[1]
TGF	Prostatic cancer	May promote tumor growth	Inhibition of the expression of caspase-1 associated with pyroptosis	[18]
GAS5	Ovarian cancer	Inhibit tumor growth	Inhibit glucocorticoid receptor complex and trigger the formation of inflammatory bodies leading to cell scorch death	[19]

2.2 细胞焦亡与原发肝癌

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,高发于东南沿海地区,其

诱因多为病毒性肝炎和肝硬化等。通常,肝癌的发展会经历三个过程,即肝炎、肝硬化、原发性肝癌。细胞焦亡可以参与原发性肝癌癌前病变和恶性发展^[22]。

JIANG等^[23]通过体外实验发现, caspase-1能够特异结合细菌LPS促进pannexin-1的活化, 随后细胞内ATP内流并通过P2X7激活肝星状细胞的NLRP3炎性小体, 促进纤维化标志物 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和I型胶原蛋白的释放并导致肝脏纤维化。NLRP3过表达的小鼠有明显的中性粒细胞浸润、肝星状细胞活化、肝炎性反应及肝纤维化现象^[24]。肝脏纤维化是肝硬化的一个伴随症状, 肝硬化继续发展变会成为肝癌, 而NLRP3在病变的肝细胞中的过表达和P2X7在促进肝纤维化中的作用表明, 肝癌的发生可能与焦亡相关炎性体及特异性受体相关。近来有研究发现, TGF- β 1/Smad信号通路是肝纤维化的主要调控通路^[25], 其中TGF- β 1是促进纤维化的重要因子之一。TGF- β 1可以抑制caspase-1的表达, 进而抑制IL-1 β 的释放^[22], 这一现象可能导致已经病变细胞的进一步恶化, 最终癌变。但肝癌病变前期, 正常肝组织发生焦亡导致炎症反应诱导肝组织发生纤维化, 并向原发性肝癌方向发展^[22], 推测可能是由于炎性体的过度累积, 形成了适于病变组织生长的微环境。

焦亡相关炎性体在肝癌发生、发展的不同阶段功能不同。在肝纤维化、肝硬化及癌前病变期, 炎症小体及炎症因子的堆积会加剧肝硬化向原发性肝癌转变; 而进入肿瘤期形成癌细胞后, 炎症小体及细胞焦亡被抑制, 形成一种内在恶性肿瘤微环境, 阻滞癌细胞死亡且加速原发性肝癌向恶性程度发展^[22]。而一些促进细胞焦亡的药物治疗有望成为一种肝癌治疗的新策略, 如血管紧张素AngII可通过上调肝细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)及NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)蛋白的水平, 上调焦亡相关炎症成分(NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 等), 并刺激产生炎症和自身免疫病相关基因(环氧化酶2、磷脂酶A2、一氧化氮合酶、干扰素 γ 、黏附分子)的表达, 诱导caspase-1介导肝癌细胞焦亡^[21]。

2.3 细胞焦亡与宫颈癌

根据国际癌症研究机构2018年发布的报告显示, 全球范围内, 宫颈癌的发病率和死亡率均居女性恶性肿瘤第四位^[26], 而且在发展中国家中, 排名高居第二位^[27-28]。因此, 对宫颈癌发病机制和各种影响因素的作用机制, 以及对控制宫颈癌发展和新型药物的研发有着重要的意义。高危型人乳头瘤病毒(high risk human papilloma virus, hrHPV)的感染是宫

颈癌的主要发生原因, 尤其是HPV16和18型不可控的持续性感染^[24,29]。HPV能通过病毒基因组整合至宿主细胞染色体, 以及抑制与IL-1 β 有交互作用的免疫相关分子的表达抑制宿主适应性免疫基因网络的激活逃避宿主的抗病毒免疫, 将感染性宫颈细胞转化为癌细胞^[30]。在hrHPV阳性细胞内, 焦亡过程重要炎性分子IL-1 β 的表达完全被抑制, 从而阻断了焦亡对肿瘤细胞的遏制。同时, 沉默信息调节因子1(sirtuin 1, SIRT1)在宫颈癌细胞中的表达影响*RelB* mRNA的稳定性, 进而影响*AIM2*的表达。当敲除*SIRT1*后, *RelB*的稳定性明显增强, *AIM2*炎症相关基因的表达显著上调, 引发*AIM2*炎症小体介导的细胞焦亡^[1]。

2.4 细胞焦亡与卵巢癌

在全球范围内, 卵巢癌是女性最常见的癌症之一, 也是第八大最常见的癌症死亡原因, 其五年生存率低于45%。最近的研究表明, 长非编码RNA生长抑制特异性转录本5(long non-coding RNA growth arrest-specific transcript 5, lncRNA-Gas5)作为细胞焦亡的诱导剂能够促进卵巢癌的死亡^[1]。过表达lncRNA-Gas5能诱导凋亡相关的斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)、caspase-1和IL-1 β 依赖于时间的激活, 从而激活细胞焦亡^[19]。同时, lncRNA-Gas5抑制广泛存在于全身的糖皮质激素受体复合体, 调节与生长、转移和免疫系统相关基因的表达, 诱导炎症小体的形成, 进而激活炎症途径, 导致更严重的细胞焦亡^[20]。因此, 细胞焦亡可以作为卵巢癌的一种新的替代治疗方法^[20]。

2.5 细胞焦亡与前列腺癌

前列腺癌是男性常发恶性肿瘤中排名第三的癌症种类^[31], 近些年来, 发病人群有向年轻男性发展的趋势^[32]。因此, 亟需对前列腺癌的发病机制及作用机理进行深入研究, 以期能寻找到以靶向治疗为代表的有效药物。前列腺癌及癌旁组织伴随着大量的炎症反应和炎性细胞浸润, 这种炎性微环境极有可能是促进肿瘤细胞生长的重要原因^[33]。一方面, 炎症细胞在炎症反应中释放的细胞因子可以促进肿瘤生长; 另一方面, 炎症反应还能激活转化TGF- β , 从而抑制caspase-1的表达及IL-1 β 的成熟和释放^[19]。此外, NLRP12也具有与TGF- β 相似的功能, 可以通过调节caspase-1及其下游的IL-1 β 、IL-18促进前列腺癌的发生与发展。而NF- κ B和SIRT1可通过调节caspase-1或GSDMD蛋白的表达而诱发细胞焦亡。

此外, lncRNA PVT1也可以参与前列腺癌的发生与发展, 敲除PVT1可显著上调caspase-3在小鼠前列腺癌组织中的表达^[17]。Caspase-3会在传统化疗药物或靶向治疗的刺激下被激活^[4], caspase-3可以切割前列腺癌组织中表达的GSDME引发细胞焦亡, 进一步发挥抗肿瘤作用, 因此caspase-3介导的焦亡有望成为前列腺癌靶向治疗的一个新的研究方向。

3 总结与展望

综上所述, 作为一种促炎程序性细胞死亡方式, 细胞焦亡依赖GSDM蛋白家族的成孔活性, 通过多种caspase和炎性因子发挥作用, 参与了肿瘤的发生与发展。因此, 对引起焦亡的关键效应物GSDM蛋白进行调控是治疗肿瘤的新策略及行之有效的。例如, 某些药物或分子[二甲双胍、花色苷、DHA、2-(萘甲酰基)乙基三甲基碘化铵]能够通过激活GSDMD促进癌细胞焦亡^[34-35]。GSDME在多数肿瘤细胞中因发生甲基化修饰而被抑制, DNA甲基转移酶抑制剂(地西他滨)可以促进GSDME的表达引发肿瘤细胞焦亡^[4,36-37]。同时, 提高细胞内的活性氧也可以刺激caspase-3切割GSDME诱导肿瘤细胞焦亡^[6]。而细胞焦亡的发生也可以增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 因此化疗药物与GSDM蛋白激活剂的联合使用可能有利于肿瘤的治疗^[38]。此外, 由BRAF/MEK抑制剂引起的细胞焦亡能够引起肿瘤免疫微环境的变化, 提高耐药性黑色素瘤的治疗效果, 这为焦亡介导的抗肿瘤免疫及耐药性肿瘤的治疗指引了新的方向^[39-40]。虽然目前已知部分GSDM蛋白家族成员可以引发焦亡参与肿瘤的治疗, 但如何精确地调控其表达水平促进肿瘤细胞死亡, 以及同时避免利于肿瘤发生的微环境的产生, 仍然是今后肿瘤治疗的关键所在。另外, 焦亡引起的炎症反应会产生较强的组织损伤作用, 如何在杀伤肿瘤细胞的同时, 避免炎症因子风暴也是目前焦亡应用的难题之一。而对焦亡在肿瘤治疗中的作用机理的深入探究可能将为肿瘤的靶向治疗提供有力的支撑。

参考文献 (References)

- [1] FANG Y, TIAN S, PAN Y, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer [J]. Biomed Pharmacoth, 2020, 121: 109595-602.
- [2] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486-541.
- [3] RATHINAM VIJAY A K, FITZGERALD KATHERINE A. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions [J]. Cell, 2016, 165(4): 792-800.
- [4] YUPENG W, WENQING G, XUYAN S, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. Nature, 2017, 547(7661): 99-103.
- [5] KONG H, WANG Y, ZENG X, et al. Differential expression of inflammasomes in lung cancer cell lines and tissues [J]. Tumour Biol, 2015, 36(10): 7501-13.
- [6] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-89.
- [7] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. Nature, 2016, 535(7610): 111-6.
- [8] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-5.
- [9] LU A, WU H. Structural mechanisms of inflammasome assembly [J]. FEBS J, 2015, 282(3): 435-44.
- [10] YANG J, LIU Z, WANG C, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(26): 6792-7.
- [11] VIGANO E, MORTELLARO A. Caspase-11: the driving factor for noncanonical inflammasomes [J]. Eur J Immunol, 2013, 43(9): 2240-5.
- [12] WANG Y, YIN B, LI D, et al. GSDME mediates caspase-3-dependent pyroptosis in gastric cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 1418-25.
- [13] ZHANG Z, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J]. Nature, 2020, 579(7799): 415-20.
- [14] ORNING P, WENG D, STARHEIM K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death [J]. Science, 2018, 362(6418): 1064-9.
- [15] SARHAN J, LIU B C, MUENDLEIN H I, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during Yersinia infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(46): E10888-97.
- [16] WANG W J, CHEN D, JIANG M Z, et al. Downregulation of gasdermin D promotes gastric cancer proliferation by regulating cell cycle-related proteins [J]. J Dig Dis, 2018, 19(2): 74-83.
- [17] SAKURAI T, KUDO M. Molecular link between liver fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. Liver Cancer, 2013, 2(3/4): 365-6.
- [18] KARAN D, TAWFIK O, DUBEY S. Expression analysis of inflammasome sensors and implication of NLRP12 inflammasome in prostate cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4378-87.
- [19] LI J, YANG C, LI Y, et al. LncRNA GASS5 suppresses ovarian cancer by inducing inflammasome formation [J]. Biosci Rep, 2018, 38(2): BSR20171150-69.
- [20] CHI X, TAI H H. Interleukin-4 up-regulates 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) in human lung cancer cells [J]. Exp Cell Res, 2010, 316(14): 2251-9.

- [21] WON C H, JONG-BAECK L. Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1667-82.
- [22] 殷宏振, 郭化磊, 裴颖, 等. 细胞焦亡与原发肝癌研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志*(YIN H Z, GUO H L, PEI Y, et al. [J] *J Clin Exp Pathol*), 2019, 35(8): 941-4.
- [23] JIANG S, ZHANG Y, ZHENG J H, et al. Potentiation of hepatic stellate cell activation by extracellular ATP is dependent on P2X7R-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117(2017): 82-93.
- [24] WREE A, EGUCHI A, MCGEOUGH M D, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 898-910.
- [25] HU H H, CHEN D Q, WANG Y N, et al. New insights into TGF-beta/Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292(2018): 76-83.
- [26] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [27] CHEN W, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.
- [28] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [29] QUN C, YANAN J, WEI Z, et al. Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84658-65.
- [30] DAEHO S, HYUN-WOO S, JIYOUNG K, et al. Cervical cancer is addicted to SIRT1 disarming the AIM2 antiviral defense [J]. *Oncogene*, 2018, 37(1): 5191-204.
- [31] ELSPEETH R, MICHAEL E O C, JARED C, et al. An appraisal of analytical tools used in predicting clinical outcomes following radiation therapy treatment of men with prostate cancer: a systematic review [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 56.
- [32] GU X Y, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Analysis on the trend of prostate cancer incidence and age change in cancer registration areas of China, 2000 to 2014 [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2018, 52(6): 586-92.
- [33] KHAN S, JAIN M, MATHUR V, et al. Chronic inflammation and cancer: paradigm on tumor progression, metastasis and therapeutic intervention [J]. *Gulf J Oncolog*, 2016, 1(20): 86-93.
- [34] YANG Y, JIN G, LIU H, et al. Metformin inhibits esophageal squamous cell carcinoma-induced angiogenesis by suppressing JAK/STAT3 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74673-87.
- [35] YUE E, TUGUZBAEVA G, CHEN X, et al. Anthocyanin is involved in the activation of pyroptosis in oral squamous cell carcinoma [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 286-94.
- [36] SBORGI L, RUHL S, MULVIHILL E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death [J]. *EMBO J*, 2016, 35(16): 1766-78.
- [37] ROGERS C, FEMANDES-ALNEMRI T. Cleavage of dfna5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14128-42.
- [38] DELMAGHANI S, DEL CASTILLO F J, MICHEL V, et al. Mutations in the gene encoding pejkakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause dfnb59 auditory neuropathy [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(7): 770-8.
- [39] 李丽莎, 李燕京, 白玉贤. Gasdermin家族调控肿瘤细胞焦亡的研究进展 [J]. *中国肿瘤*(LI L S, LI Y J, BAI Y X. Research progress on gasdermin family in pyroptosis of cancer [J]. *China Cancer*), 2020, 29(4): 285-91.
- [40] ERKES D A, CAI W J, SANCHEZ I M, et al. Mutant BRAF and MEK inhibitors regulate the tumor immune microenvironment via pyroptosis [J]. 2020, 10(2): 254-69.