



蔡振宇, 同济大学医学院教授, 博士生导师。2010年博士毕业于美国德州农工大学, 后在美国国立卫生研究院癌症研究所作访问学者。课题组主要从事程序性细胞死亡的分子机制及其相关疾病的研究。同时, 其课题组也致力于新型抗坏死性细胞凋亡药物发现与转化应用研究。近5年来, 以通讯作者或第一作者身份将研究成果发表在*Nat Cell Biol*、*Cell Res*、*PNAS*、*Cancer Res*、*Br J Pharmacol*、*J Med Chem*等杂志上。Web of Science引用超1 000次。其中2篇研究论文入选ESI前1%高被引论文。申请国内专利2项。入选青年海外高层次人才引进计划, 目前主持和参与国家自然科学基金、科技部国家重点研发计划和上海市国际合作项目等多项课题/子课题。

<https://medgroup.tongji.edu.cn/Group.aspx?id=2063>

## 程序性细胞死亡与肿瘤

王芳<sup>1,2#</sup> 李开颖<sup>1,2#</sup> 蔡振宇<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>同济大学附属第十人民医院, 癌症中心, 上海 200070; <sup>2</sup>同济大学医学院, 生物化学与分子生物学系, 上海 200092)

**摘要** 程序性细胞死亡是一种受基因调控的细胞死亡, 其不仅对机体的生长发育及组织器官的稳态具有重要作用, 还参与了多种病理过程。目前发现程序性细胞死亡除了细胞凋亡以外, 还包括坏死性凋亡、铁死亡和细胞焦亡等坏死样的程序性细胞死亡, 其在形态学上具有坏死的特征, 在体内往往诱发严重的炎症反应。该综述将讨论以上多种程序性细胞死亡在肿瘤发生发展中的作用, 以期深入研究肿瘤的发病机制、开发相关抗肿瘤药物提供新思路。

**关键词** 肿瘤; 细胞凋亡; 坏死性凋亡; 细胞焦亡; 铁死亡

## Programmed Cell Death and Tumor

WANG Fang<sup>1,2#</sup>, LI Kaiying<sup>1,2#</sup>, CAI Zhenyu<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Cancer Center, Tenth Peoples Hospital of Tongji University, Shanghai 200070, China;

<sup>2</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

**Abstract** PCD (programmed cell death) is a genetically regulated process leading to the death of cells. It plays a critical role in organismal development, homeostasis, and pathogenesis. Necroptosis, ferroptosis and pyroptosis are recently identified PCDs with necrotic morphology. Unlike apoptosis, these types of PCDs induce inflammatory responses *in vivo*. In this review, the role of the multiple types of PCDs in tumorigenesis will be discussed, in order to provide new ideas for further study of tumor pathogenesis and development of related anti-tumor drugs.

**Keywords** tumor; cell apoptosis; necroptosis; pyroptosis; ferroptosis

收稿日期: 2022-01-25

接受日期: 2022-03-02

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32170748、81773075)和上海市国际合作项目(批准号: 21490714300、18410720600)资助的课题

#共同第一作者

\*通讯作者。Tel: 021-65983185, E-mail: drcaizhenyu@tongji.edu.cn

Received: January 25, 2022

Accepted: March 2, 2022

This work was supported by the National Science Foundation of China (Grant No.32170748, 81773075) and Shanghai International Cooperation and Exchange Project (Grant No.21490714300, 18410720600)

#These authors contributed equally to this work

\*Corresponding author. Tel: +86-21-65983185, E-mail: drcaizhenyu@tongji.edu.cn

早在19世纪, 研究人员发现如果从形态上区分, 细胞死亡只有凋亡和坏死两种模式<sup>[1]</sup>。凋亡的细胞形成凋亡小体, 细胞的细胞膜保持完整, 细胞内容物不被释放到细胞膜外, 因而不会引发炎症反应。坏死细胞的细胞膜通透性增高, 致使细胞肿胀, 细胞器变形或肿大, 最后导致细胞破裂, 从而引起细胞内容物的释放而进一步诱发炎症反应<sup>[2]</sup>。过去认为, 细胞凋亡(apoptosis)是唯一可调节的细胞死亡方式, 坏死则是一种不受调节的细胞死亡方式。细胞凋亡在促进胚胎发育、维持机体的稳态、调控免疫细胞的发育以及清除不需要的细胞避免肿瘤发生等过程中发挥着十分重要的作用<sup>[3]</sup>。然而, 随着对细胞死亡研究的深入, 人们意识到不是所有的坏死都是被动的。细胞由于病理生理刺激而发生的死亡在某些条件下也显示出坏死的形态学特征。目前发现多种细胞死亡如坏死性凋亡(necroptosis)、铁死亡(ferroptosis)和细胞焦亡(pyroptosis)等都属于坏死样的程序性细胞死亡<sup>[4]</sup>。多年来, 研究者们发现细胞死亡与肿瘤发生和预后密切相关。在肿瘤的发生发展过程中, 由于代谢应激, 如缺氧和葡萄糖剥夺, 细胞死亡常常发生在实体瘤的核心区域<sup>[5]</sup>。同时, 诱发肿瘤发生程序性细胞死亡也是肿瘤治疗的一种重要手段。因此, 随着越来越多的程序性细胞死亡方式被发现和鉴定, 人们对于细胞死亡在肿瘤中的作用的认知也在不断更新。在本综述中, 我们将讨论目前所发现的多种程序性细胞死亡如细胞凋亡、坏死性凋亡、铁死亡、细胞焦亡以及并入死亡(entosis)在肿瘤发生发展中的作用。

## 1 细胞凋亡

### 1.1 细胞凋亡的分子机制

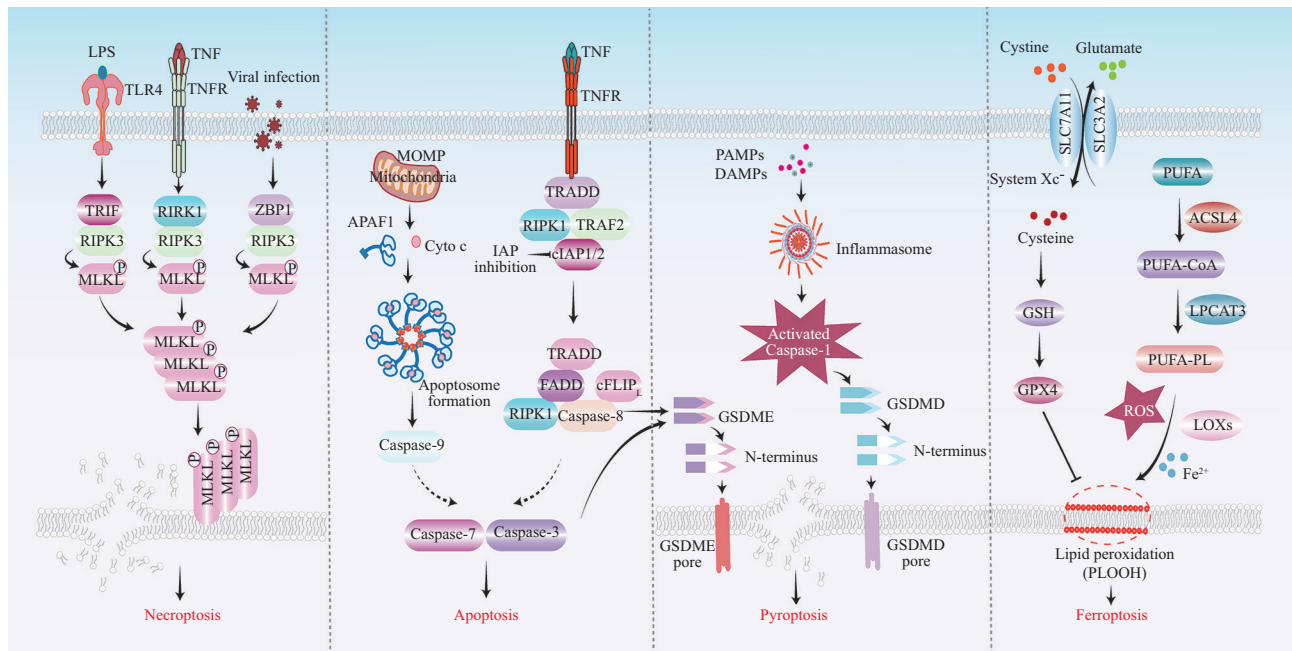
细胞凋亡是指细胞在一定的生理或病理条件下, 由Caspase蛋白水解酶所介导的程序性细胞死亡。在形态学上, 凋亡的细胞表现为细胞皱缩、染色质凝集和凋亡小体形成<sup>[6-7]</sup>。介导细胞凋亡的主要信号通路有外源性细胞凋亡信号途径、内源性细胞凋亡信号途径和Caspase非依赖性细胞凋亡信号途径<sup>[7]</sup>(图1)。

外源性细胞凋亡信号途径又称受体依赖性途径, 由跨膜的死亡受体家族成员如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体、Fas(也被称为CD95或APO-1)受体以及TNF相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)受体DR4(也被

称为TRAIL-R1)和DR5(也被称为TRAIL-R2、TRICK或KILLER)与其相应的配体结合而被启动<sup>[8-9]</sup>; 死亡受体与配体的结合招募TRADD、FADD、TRAF2和Caspase-8, 共同形成DISC。该复合物进一步激活Caspase-8, 进而活化下游Caspase-3和Caspase-7而引发细胞凋亡<sup>[10]</sup>。内源性细胞凋亡信号途径也称线粒体途径, 这一途径在DNA损伤、氧化应激等条件下, 由Bcl-2家族介导的MOMP所触发<sup>[11]</sup>。MOMP导致促凋亡因子细胞色素c自线粒体膜间隙释放进入细胞质, 释放出的细胞色素c与促凋亡因子APAF1结合形成凋亡小体, 导致Caspase-9活化并进一步激活下游的Caspase-3和Caspase-7, 最终引发细胞凋亡<sup>[7]</sup>。因此, 无论是外源性途径还是内源性途径, Caspase的激活都是调控细胞凋亡的关键, 目前认为Caspase家族中细胞凋亡的起始者包括Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9和Caspase-10, 执行者包括Caspase-3、Caspase-6和Caspase-7, 两者之间存在着上下游关系, 即起始者活化执行者<sup>[12]</sup>。此外, 还有一种Caspase非依赖性的细胞凋亡信号途径, 即内质网途径。内质网腔内Ca<sup>2+</sup>失衡、错误折叠或未折叠蛋白增多, 会造成内质网的应激反应, 而过度的应激反应会启动细胞内的凋亡信号, 促使细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

### 1.2 细胞凋亡与肿瘤

细胞凋亡是细胞周期自带的检查和制衡机制之一, 能够及时清除无功能的、有害的、不正常的和错位的细胞<sup>[7]</sup>。长期以来, 细胞凋亡被认为是防止肿瘤出现的重要机制, 而肿瘤细胞的特征之一是抑制凋亡<sup>[14]</sup>。肿瘤细胞抑制凋亡发生的分子机制如下。(1) 在肿瘤细胞中, Bcl-2蛋白家族、IAPs等促凋亡和抗凋亡蛋白的平衡被破坏。例如, 慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)中恶性肿瘤细胞表现出抗凋亡活性, 体内具有高水平的抗凋亡蛋白如Bcl-2和低水平的促凋亡蛋白如Bax<sup>[15]</sup>; 各种凋亡蛋白抑制剂IAP如cIAP1/2的异常表达, 也被证实与黑色素瘤、前列腺癌、胰腺癌、造血细胞癌和非小细胞肺癌等的恶性程度增加有关<sup>[16-17]</sup>。(2) 在肿瘤细胞中, Caspase的活性被抑制。Caspase是启动和执行细胞凋亡的关键蛋白, 其表达水平降低或功能受损与癌症进展密切相关。有研究发现, Caspase-3表达和功能的缺失能够促进乳腺癌细胞存活<sup>[18]</sup>, 而Caspase-8和Caspase-10的下调, 可能与绒毛膜癌的发病机制有关<sup>[19]</sup>。(3) 在肿



细胞凋亡和坏死性凋亡均可通过TNF- $\alpha$ 受体等TNF超家族成员而被启动。在配体与受体结合后, TNF- $\alpha$ 受体会招募TRADD(TNFRSF1A associated via death domain)、RIPK1(receptor-interacting serine/threonine protein kinase 1)、TRAF2(TNF receptor associated factor 2)和cIAP1/2(cellular inhibitor of apoptosis protein-1/2)在细胞膜上形成死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC)。在cIAP1/2缺失或活性被抑制的条件下, RIPK1会从细胞膜上被释放出来并在细胞质中与FADD(Fas associated via death domain)、TRADD和Caspase-8形成复合物II(complex II), 进而激活Caspase-8而诱发外源性细胞凋亡。此外, DNA损伤和氧化应激会引起线粒体膜通透性的改变(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), 诱导线粒体中细胞色素c的释放, 而细胞色素c会与促凋亡因子APAF1(apoptotic protease activating factor 1)形成凋亡小体, 激活Caspase-9而诱发内源性细胞凋亡。当cIAPs和Caspase-8的活性都被抑制时, RIPK1与RIPK3形成坏死复合物(necrosome)并通过RIPK3磷酸化MLKL(mixed lineage kinase domain-like pseudokinase), 磷酸化的MLKL形成多聚体并转移到细胞质膜上, 引起质膜破裂而导致坏死性细胞凋亡。此外, 坏死性细胞凋亡也可通过Toll-like受体3和Toll-like受体4以及Z-DNA结合蛋白ZBP1(Z-DNA binding protein 1)而被启动。在细胞焦亡中, 损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)和病原物相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)激活炎症小体并活化Caspase-1, 引起Gasdermin家族成员GSDMD的剪切和多聚化, 进而造成细胞膜穿孔, 最终导致细胞焦亡。此外, 由细胞凋亡信号通路激活的Caspase-3和Caspase-8也能诱发Gasdermin家族成员GSDMD和GSDME的剪切而导致细胞焦亡。在铁死亡中, 细胞膜磷脂在非酶(芬顿反应)或酶促途径(脂氧合酶介导)及铁离子的催化下形成脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS), 脂质ROS持续累积并和细胞膜上的长链多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)发生过氧化反应, 最终导致细胞膜破裂而诱发铁死亡。其中, 过氧化的PUFA通过谷胱甘肽(glutathione, GSH)依赖的GPX4(glutathione peroxidase 4)而解毒。系统Xc<sup>-</sup>(system Xc<sup>-</sup>)是一种氨基酸反向转运蛋白, 其介导了细胞内GSH的合成。系统Xc<sup>-</sup>由调节亚基溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)和催化亚基溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)组成, 其功能是以1:1的比例将细胞内的谷氨酸(glutamate)和细胞外的胱氨酸(cystine)进行交换。

Both apoptosis and necroptosis can be initiated by death receptors in the TNF superfamily. Ligation of these receptors with the ligands results in the formation of membrane-signaling complex termed DISC (death-inducing signaling complex), which includes TRADD (TNFRSF1A associated via death domain), RIPK1 (receptor-interacting serine/threonine protein kinase 1), TRAF2 (TNF receptor associated factor 2), and cIAP1/2 (cellular inhibitor of apoptosis protein-1/2) proteins. When cIAPs are deficient or their activities are inhibited, RIPK1 is released into the cytosol from plasma membrane and recruits FADD (Fas associated via death domain), TRADD and Caspase-8 to form complex II, which induces extrinsic apoptosis. DNA damage and oxidative stress increase permeability of MOMP (mitochondrial outer membrane permeabilization) and then induce the release of cytochrome c from mitochondria. Cytochrome c interacts with APAF1 (apoptotic protease activating factor 1) to activate Caspase-9, which induces endogenous apoptosis. When the activities of cIAPs and Caspase-8 are both inhibited, RIPK1 and RIPK3 interact with each other to form necrosome. Activated RIPK3 phosphorylates MLKL (mixed lineage kinase domain-like pseudokinase). Phosphorylation of MLKL leads to its oligomerization and plasma membrane localization. The plasma membrane localized MLKL is essential for rupture of plasma membrane and induce necroptosis. In addition, necroptosis can be initiated by TLR3/4 (Toll-like receptors 3 and 4) or ZBP1 (Z-DNA binding protein 1). In pyroptosis, DAMPs (damage associated molecular patterns) and PAMPs (pathogen associated molecular patterns) activate inflammasome and Caspase-1. Activated Caspase-1 cleaves GSDMD, a member of gasdermin protein family, to release the N-terminal domain of GSDMD, which induces pyroptosis. Besides, activated Caspase-3 or Caspase-8 can also cleave GSDMD or GSDME to induce pyroptosis. In ferroptosis, lipid ROS (reactive oxygen species) on plasma membrane are formed either by Fenton reaction or lipoxygenase mediated enzymatic pathway with iron ions. Long chain PUFA (polyunsaturated fatty acid) undergoes peroxidation, which eventually leads to cell membrane rupture and ferroptosis. In this scenario, the peroxide PUFA passes is detoxified by GPX4 (glutathione peroxidase 4). System Xc<sup>-</sup> is an amino acid reverse transporter that mediates the synthesis of GSH in cells. System Xc<sup>-</sup> consists of a SLC3A2 (solute carrier family 3 member 2) as a regulatory subunit and a SLC7A11 (solute carrier family 7 member 11) as a catalytic subunit, which exchanges intracellular glutamate and extracellular cystine at a ratio of 1:1.

图1 程序性细胞死亡的分子机制

Fig.1 Molecular mechanisms of programmed cell death

瘤细胞中,死亡受体信号通路受损。死亡受体信号主要启动细胞凋亡的外源性通路,一些研究表明受体表达下调是肿瘤获得性耐药的一种机制,例如CD95的表达量减少会抑制凋亡通路,从而导致白血病<sup>[20]</sup>或神经母细胞瘤<sup>[21]</sup>患者出现化疗耐药。

数十年来研究人员一直致力于研究以细胞凋亡相关分子为靶点的肿瘤治疗方法,以提高肿瘤治疗的特异性和敏感性。在肿瘤中,Bcl-2家族蛋白功能紊乱会抑制肿瘤细胞凋亡,因此,在肿瘤细胞中选择性抑制Bcl-2蛋白家族成员的抗凋亡作用是肿瘤治疗的重要手段<sup>[22]</sup>。例如,Venetoclax是目前全球唯一获批上市的Bcl-2选择性抑制剂,用于治疗CLL或小淋巴细胞性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL),其主要通过抑制Bcl-2达到促进肿瘤细胞凋亡的目的。在靶向外源性细胞凋亡通路的研究中,TRAIL激动剂和化疗药物联合使用是诱发肿瘤细胞凋亡的重要手段。这些药物可以通过调节TRAIL的表达或抑制其他抗凋亡途径,使肿瘤细胞对TRAIL诱导的细胞凋亡更为敏感<sup>[23]</sup>。例如,Mapatumumab是抗TRAIL受体1蛋白的单克隆抗体,可诱导表达TRAIL受体1蛋白的肿瘤细胞发生凋亡。临床试验表明Mapatumumab与索拉非尼(Sorafenib)联合应用,对于晚期肝细胞癌患者有较好的疗效<sup>[23]</sup>。

一直以来,Caspase-3的激活被认为是细胞发生凋亡的重要标志。目前,各种治疗策略,包括放疗和化疗,都试图通过激活Caspase-3的致死潜能来诱导细胞凋亡。在临床上,激活Caspase-3是肿瘤治疗的一个重要手段,其被认为是评价治疗效果的分子标准。然而,新的研究表明,Caspase-3的激活会驱动细胞进入一种基因组不稳定和增殖状态<sup>[24]</sup>。有报道发现,高表达的Caspase-3与人类肿瘤的不良预后密切相关<sup>[25]</sup>。例如,在小鼠中,Caspase-3的缺失并不能阻止凋亡细胞的死亡,但能显著减少化学诱导的皮肤癌的形成。通过对其潜在机制的研究,发现辐射诱导的Caspase-3激活可导致其下游靶点内切酶G(endonuclease G, EndoG)的裂解和激活,从而促进DNA损伤和致癌转化<sup>[26]</sup>。这些研究表明,在癌症的组合治疗策略中使用特异性Caspase-3抑制剂可抑制由Caspase-3诱发的肿瘤增强效应<sup>[10]</sup>。

因此,细胞凋亡通路的异常在肿瘤的发生中起着至关重要的作用,肿瘤细胞逃避凋亡也一直被认为是导致原发性或获得性治疗耐药性的原因<sup>[14]</sup>。目

前,以细胞凋亡相关分子为靶点的肿瘤治疗成为研究热点,随着对凋亡机制了解的不断深入,肿瘤治疗方面的很多难题也有望获得新的突破。

## 2 坏死性凋亡

### 2.1 坏死性凋亡的分子机制

坏死性凋亡也称为程序性细胞坏死,是当正常凋亡途径被抑制时发生的一种替代性的、不依赖Caspase的程序性细胞死亡模式。坏死性凋亡以坏死的形态为特征,表现为质膜完整性丧失、细胞质和细胞器膨胀、染色体凝聚,并释放细胞内容物如DAMPs、炎症细胞因子和趋化因子等,从而诱发体内炎症反应<sup>[27]</sup>。坏死性凋亡可由TNF受体超家族成员,包括TNFR1、Fas、DR3(也称为TRAMP或APO-3)、DR4、DR5和DR6<sup>[28]</sup>,TLR3/4,干扰素受体和ZBP1所启动。参与坏死性凋亡相关信号转导的主要分子包括RIPK1、受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶3(receptor-interacting serine/threonine protein kinase 3, RIPK3)和MLKL<sup>[29]</sup>。其中RIPK3磷酸化MLKL并诱发其形成多聚体而向细胞膜迁移是坏死性凋亡的关键分子机制(图1)。

### 2.2 坏死性凋亡和肿瘤

坏死性凋亡在不同类型的癌症中具有促肿瘤和抗肿瘤的双重作用<sup>[5]</sup>。由于细胞内DAMPs的释放促进了炎症的发生,坏死性凋亡被认为是炎症细胞死亡。在DAMPs诱导的炎症中,诸如NF- $\kappa$ B或MAPK之类的信号通路被激活,这些通路的激活会促进肿瘤细胞的侵袭和转移。此外,DAMPs的释放还会促进树突状细胞的抗原递呈作用进而增强CD8<sup>+</sup>T细胞的肿瘤杀伤效应。因此,坏死性凋亡对于肿瘤既有促进作用又有抑制作用,目前的研究表明其最终作用可能取决于肿瘤的类型、分期和分级(表1)。

2.2.1 坏死性凋亡的促肿瘤作用 有研究报道在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)中,坏死性凋亡能诱导肿瘤细胞释放炎症因子SAP130。SAP130可被其受体Mincle所识别而诱发免疫抑制性的肿瘤微环境,从而促进PDA的进展<sup>[30]</sup>。同时,在另一项研究中,研究人员发现坏死性凋亡在乳腺癌中普遍发生,并观察到RIPK3和MLKL的表达水平在晚期乳腺癌中显著升高,坏死区域被磷酸化,而敲除MLKL能显著抑制乳腺癌的肺转移<sup>[31]</sup>。研究人员进一步发现,肿瘤细胞的坏死性凋亡由葡萄糖

缺乏所引发, 依赖于ZBP1-RIPK3-MLKL的坏死性凋亡信号转导途径<sup>[32]</sup>。坏死性凋亡所诱导的肿瘤微环境不仅能促进肿瘤的侵袭和转移, 还能决定肿瘤发生发展中的谱系转换。SEEHAWER等<sup>[33]</sup>通过对小鼠肝癌模型的谱系研究, 发现坏死性凋亡的肿瘤微环境能促进肝细胞癌转变为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC), 而Tbx3(T-box transcription factor 3)和Prdm5这两种表观遗传学调节因子在该转变中发挥关键作用。因此, 以上研究揭示了坏死性凋亡在肿瘤生长转移中的作用, 并为进一步靶向坏死性凋亡而抑制肿瘤的发生发展奠定了理论基础。

**2.2.2 坏死性凋亡的抑制肿瘤作用** 多项临床和组织病理学的研究发现, 坏死性凋亡能够介导抗肿瘤免疫, 从而抑制肿瘤的发生发展。例如, 坏死性凋亡的关键激酶RIPK3在人结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中表达显著下调, 且其表达在肠道中具有抗炎和抗肿瘤的作用。此外, MLKL的低表达与原发性卵巢癌患者的无病生存期和总生存期的缩短显著相关<sup>[34-35]</sup>。在宫颈鳞癌中, MLKL表达与组织学分级和淋巴转移呈负相关。这些研究表明, MLKL介导的坏死性凋亡可能抑制了卵巢癌和宫颈癌的进展<sup>[36]</sup>。坏死性凋亡在激发肿瘤免疫原性和促进

抗肿瘤免疫中也发挥关键作用<sup>[27]</sup>。例如, 在宫颈癌细胞中, 发生坏死性凋亡的肿瘤细胞释放白细胞介素-1 $\alpha$ (interleukin-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ), 这是树突状细胞(dendritic cell, DC)产生IL-12所必需的, 而IL-12是抗肿瘤反应所必需的细胞因子。同样, IL-1 $\alpha$ 释放和DC激活都严格依赖于肿瘤细胞中的RIPK3表达<sup>[37]</sup>。此外, 也有研究发现, 发生坏死性凋亡的肿瘤细胞释放的DAMPs能够激活CD8<sup>+</sup> T细胞而促进其肿瘤杀伤作用<sup>[38]</sup>。最新的一项研究发现, ZBP1-MLKL通路的活化可调节放疗后线粒体DNA的释放, 继而显著增强抗肿瘤免疫应答, 这为临床克服放疗抵抗提供了新治疗策略<sup>[39]</sup>。

**2.2.3 坏死性凋亡在肿瘤治疗中的应用** 虽然目前临床使用的大多数抗肿瘤药物都能有效诱导细胞凋亡<sup>[40]</sup>, 但肿瘤细胞的获得性化疗耐药和细胞凋亡规避仍是肿瘤治疗中面临的巨大挑战。特异性激活肿瘤细胞的坏死性凋亡信号通路可以克服肿瘤细胞对诱导凋亡药物的耐药性, 大大提高肿瘤的根除效果<sup>[41]</sup>。例如, 当Caspase活性被抑制时, 某些化疗药物如依托泊苷、5-氟尿嘧啶和顺铂等, 能诱发肿瘤细胞发生坏死性凋亡<sup>[42-44]</sup>。研究人员在急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)细胞的治疗

表1 坏死性凋亡的促肿瘤和抗肿瘤作用

Table 1 The pro- and anti-tumoral effects of necroptosis in cancer

作用 Effects	坏死细胞类型 Necroptotic cell type	肿瘤类型 Tumor type	主要发现 Major findings	参考文献 References
Pro-tumoral effects	TCs	PDA	RIPK3-mediated necroptosis promotes immune suppressive TME by inducing the release of CXCL1 and SAP130	[30]
	TCs	Breast cancer	MLKL-mediated necroptosis promotes lung metastasis by inducing the production of inflammatory cytokines	[31]
	TCs	Breast cancer	Glucose deficiency in tumor tissue induces ZBP1-dependent necroptosis and promotes the metastasis of breast cancer	[32]
	Hepato-cytes	ICC	Necroptosis-dominated hepatic TME promotes the conversion of hepatocytes into ICC, which is epigenetically mediated by Tbx3 and Prdm5	[33]
Anti-tumoral effects	TCs	Cervical squamous cancer, colon cancer	Necroptotic TCs releases DAMPs (IL-1 $\alpha$ , IL-12, etc.) to activate DC and CD8 <sup>+</sup> T cells	[36-37]

TCs: 肿瘤细胞; PDA: 胰腺导管腺癌; ICC: 肝内胆管癌; RIPK3: 受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶3; MLKL: 混合谱系激酶结构域样蛋白; TME: 肿瘤微环境; ZBP1: Z-DNA结合蛋白1; DAMPs: 损伤相关分子模式。

TCs: tumor cells; PDA: pancreatic ductal adenocarcinoma; ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma; RIPK3: receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3; MLKL: mixed lineage kinase domain-like pseudokinase; TME: tumor microenvironment; ZBP1: Z-DNA binding protein 1; DAMPs: damage associated molecular patterns.

中,发现cIAP1/2抑制剂BV6联合地塞米松能诱导化疗耐药的肿瘤细胞发生坏死性凋亡<sup>[45]</sup>。因此,通过诱导肿瘤细胞坏死性凋亡是克服肿瘤细胞化疗耐药的重要手段<sup>[46]</sup>,而寻找能够精准调控坏死性凋亡的新方法是未来肿瘤治疗领域的重要研究目标。

### 3 细胞焦亡

#### 3.1 细胞焦亡的分子机制

细胞焦亡是依赖Gasdermin蛋白家族的成孔活性所诱发的一种裂解性的程序性细胞死亡。其形态学特征表现为细胞肿胀、质膜穿孔及炎性因子的释放。细胞焦亡的主要信号通路包括经典途径(依赖Caspase-1)、非经典途径(依赖Caspase-4、Caspase-5和Caspase-11)以及其他途径<sup>[47]</sup>。依赖Caspase-1的经典途径主要由NOD样受体NLRs、AIM2样受体ALRs等模式识别受体所启动,其通过炎症小体介导Caspase-1的激活,诱发Gasdermin蛋白家族成员GSDMD(Gasdermin D)发生剪切和N-端片段的多聚化,多聚化的N-端片段在细胞膜上形成孔状复合物进而诱发细胞死亡。同时,这一过程也伴随着IL-1 $\beta$ 和IL-18等大量促炎症因子的释放<sup>[48]</sup>。在非经典途径中,Caspase-4、Caspase-5和Caspase-11通过直接结合细胞内革兰阴性细菌脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)而被激活,其激活进一步引起GSDMD的剪切而诱发细胞焦亡<sup>[49]</sup>。除了GSDMD外,在细胞焦亡的其他途径中,Gasdermin蛋白家族中的GSDME也能诱发细胞焦亡。最新的研究报道,GSDME能被Caspase-3、Caspase-8和颗粒酶A(granzyme A)所剪切而诱发细胞焦亡<sup>[50-51]</sup>。因此,细胞焦亡的关键分子机制是GSDMD或GSDME被剪切而释放其N-端片段,N-端片段发生多聚化并在细胞膜上形成孔状复合物,最终导致细胞膜通透性的改变而引起细胞死亡<sup>[47]</sup>(图1)。

#### 3.2 细胞焦亡和肿瘤

Gasdermin蛋白家族是细胞焦亡的关键效应分子,其在抗肿瘤免疫中扮演重要角色。研究报道Gasdermin蛋白家族中GSDME在胃癌、黑色素瘤、结直肠癌中的表达受到抑制,并且GSDME水平的降低与乳腺癌患者存活率的下降有关,提示GSDME可能是一种肿瘤抑制因子<sup>[52]</sup>。近期的研究发现,GSDME的表达增强了肿瘤相关巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用,同时促进了NK细胞和杀伤性CD8<sup>+</sup>T

细胞在肿瘤组织中的浸润和抗肿瘤作用;在识别癌细胞后,CD8<sup>+</sup>T杀伤性免疫细胞通过释放颗粒酶B诱发肿瘤细胞中Caspase-3的激活,从而切割GSDME,诱使肿瘤细胞发生细胞焦亡。因此,这一研究表明GSDME作为一种肿瘤抑制因子,可以通过激活细胞焦亡通路,增强抗肿瘤免疫<sup>[53]</sup>。同时,另外一项研究通过基于Phe-BF3脱硅反应的生物正交系统,发现肿瘤细胞焦亡的受控激活可以诱导抗肿瘤免疫而抑制肿瘤生长<sup>[54]</sup>。这一发现不仅为肿瘤免疫治疗药物研发提供了新的思路,也使得Gasdermin蛋白家族成为潜在的肿瘤免疫治疗的生物标志物,这类蛋白的激动剂则很有可能成为抗肿瘤药物研发的新靶标。细胞焦亡作为新近被发现的促炎性、程序性细胞死亡方式,除了可以通过Gasdermin蛋白家族发挥抗肿瘤作用之外,还可能形成适合肿瘤细胞生长的微环境,从而促进肿瘤生长。例如,焦亡过程中分泌的主要的炎性因子IL-1 $\beta$ 在促进肿瘤细胞增殖、浸润侵袭和转移过程中发挥重要作用<sup>[55]</sup>,而IL-18对肿瘤的作用目前还存在争议<sup>[56]</sup>。

研究表明,靶向诱导肿瘤细胞发生细胞焦亡有可能成为肿瘤治疗的一种新策略。肿瘤细胞能够通过表观遗传机制抑制GSDME表达和基因的功能缺失变异即LOF突变,以避免GSDME介导的细胞焦亡。在大部分肿瘤细胞中,由于启动子区的DNA甲基化,GSDME的表达往往是沉默的。研究人员发现,对于GSDME表达水平较低的细胞,DNA甲基化酶抑制剂地西他滨(Decitabine)能显著提高GSDME的表达水平,将Decitabine和化疗药物(阿霉素等)联合使用,对肿瘤细胞有明显的杀伤效果;然而,敲除GSDME的小鼠在接受化疗药物后,可以免于多种器官损伤,这说明GSDME在化疗药物的毒副作用中发挥重要作用<sup>[57]</sup>。因此在恶性肿瘤中,可根据GSDME的表达水平选择合适的化疗药物,使其在肿瘤细胞中表达上调,从而增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,降低其耐药性。表观遗传抑制剂与化疗药物的联合使用将是未来抗癌治疗研究的重点。

此外,临床上已经证明,在肝细胞癌中,小檗碱可以活化Caspase-1介导的细胞焦亡,抑制HepG2细胞的活力,以及迁移和侵袭能力,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[58]</sup>。用花青素治疗口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)可通过增加焦亡相关因子NLRP3、Caspase-1和IL-1 $\beta$ 的表达

水平,进而活化细胞焦亡通路,导致细胞死亡并抑制 OSCC 进展<sup>[59]</sup>。Val-boroPro 通过抑制两种细胞内丝氨酸二肽酶 DPP8(dipeptidyl peptidase-8)和 DPP9(dipeptidyl peptidase-9)来激活小鼠巨噬细胞中的炎症小体传感器蛋白(Nod-like receptors 1b, Nlrp1b),这反过来又激活了 proCaspase-1 并触发了 AML 和大多数 AML 细胞系中的细胞焦亡,表明 Val-boroPro 诱导的焦亡适用于 AML 的治疗<sup>[60]</sup>。

总之,越来越多的证据表明细胞焦亡在肿瘤进展过程中起着重要作用,诱导细胞焦亡也成为癌症免疫治疗的重点和热点之一;然而,细胞焦亡相关分子功能的复杂性,使其在肿瘤治疗中的应用面临着较大挑战。进一步深入阐明焦亡作用的分子机制,将对癌症的诊断和治疗产生重要的影响。

## 4 铁死亡

### 4.1 铁死亡的分子机制

铁死亡是铁依赖性的以细胞膜磷脂过氧化为特征的一种程序性细胞死亡方式<sup>[61]</sup>。在形态学特征上,发生铁死亡的细胞具有典型的坏死样形态,主要表现为细胞外膜破裂并且线粒体体积缩小、膜密度增加、嵴减少或缺失<sup>[62]</sup>。在生化特征上,铁死亡是一种 ROS 依赖性的细胞死亡方式。发生铁死亡的细胞膜磷脂在非酶(芬顿反应)或酶促(脂氧合酶)机制及铁离子的催化下形成脂质 ROS,脂质 ROS 持续累积并和细胞膜上的 PUFA 发生过氧化反应,最终诱使细胞膜破裂而导致细胞死亡<sup>[62]</sup>。PUFA 是细胞膜的组成部分,其双烯丙基位置的 C-H 键是分子中最弱的键,所以 PUFA 的结构特别容易发生自氧化,是 ROS 攻击的主要目标<sup>[63]</sup>,因此 PUFA 是铁死亡过程中脂质过氧化的主要底物。PUFA 可以通过酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACLS4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)整合到膜中,来改变细胞对铁死亡的敏感性<sup>[64]</sup>。过量游离铁会在细胞内集聚,通过芬顿反应,促进 ROS 的产生,而 ROS 与细胞膜上的 PUFA 发生过氧化反应,能够产生羟基自由基,生成脂质过氧化物,最终引起细胞铁死亡<sup>[65]</sup>。脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)是一类含铁蛋白,通过特异性过氧化作用催化 PUFA, LOXs 的经典底物是游离 PUFA,可以诱导细胞铁死亡,虽然研究已经发现

铁死亡过氧化直接发生在膜磷脂上,然而,脂质过氧化通过 LOXs 在磷脂上发生作用的机制仍不清楚, LOXs 在铁死亡中的关键作用存在争议,仍然需要进一步的研究<sup>[66]</sup>(图1)。

同时,生物体内存在着高效的抗氧化机制来维持细胞氧化稳态,目前在铁死亡中已确定的两种主要的抗氧化通路包括: GSH 依赖的 GPX4 通路和 NADPH 依赖的 FSP1 通路<sup>[67]</sup>。在 GSH-GPX4 通路中, GPX4 是一种含硒代半胱氨酸的谷胱甘肽依赖性酶,可将还原型 GSH 转化为氧化型谷胱甘肽(glutathione disulfide, GSSG),进而催化脂质氢过氧化物还原为无毒的脂质醇,从而防止铁( $\text{Fe}^{2+}$ )依赖性有毒脂质活性氧的形成。GPX4 可减少膜脂质内脂质过氧化,在抑制铁死亡中起主要作用<sup>[68]</sup>。其中, GSH 的存在对 GPX4 催化反应是至关重要的,因为它作为电子供体将有氧的脂质氢过氧化物还原为无毒的磷脂醇,所以 GSH 被认为是维持 GPX4 活性的关键因素<sup>[69]</sup>。而系统 Xc<sup>-</sup>是一种氨基酸反向转运蛋白,也被称为胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白,其介导了 GSH 的合成<sup>[70]</sup>。系统 Xc<sup>-</sup>由 SLC3A2 和 SLC7A11 组成<sup>[69]</sup>,其功能是以 1:1 的比例将细胞内的谷氨酸和细胞外的胱氨酸进行交换<sup>[71]</sup>。在 FSP1-CoQ10-NAD(P)H 通路中,铁死亡抑制蛋白 1(fibroblast-specific protein 1, FSP1)是铁死亡的抑制因子。FSP1 对铁死亡的抑制是由泛醌(Coenzyme Q10, CoQ10)介导的, FSP1 使用 NAD(P)H 催化非线粒体 CoQ10 的再生。作为一种亲脂性自由基捕获抗氧化剂, CoQ10 能有效地减少脂质过氧化物的产生,并阻止其传播,进而阻断铁死亡的发生<sup>[72]</sup>。FSP1-CoQ10-NAD(P)H 通路能作为一个独立的平行通路存在,与经典的 GSH-GPX4 通路共同抑制磷脂过氧化和铁死亡<sup>[72]</sup>。

### 4.2 铁死亡和肿瘤

铁死亡是一种氧化应激诱导的细胞死亡方式。与正常细胞相比,癌细胞代谢旺盛, ROS 负载更高,通常需要大量的铁<sup>[73]</sup>,因此,癌细胞相对于正常细胞对铁死亡更为敏感<sup>[74]</sup>。然而癌细胞也利用额外的遗传或表观遗传机制来对抗 ROS 水平的升高,从而降低其对铁死亡的敏感性<sup>[75]</sup>。因此,铁死亡和肿瘤的发生发展密切相关。

目前已经发现肿瘤抑制因子 BRCA1 相关蛋白 1(BRCA1-associated protein 1, BAP1)和肿瘤抑制蛋白 p53 能通过诱发肿瘤细胞铁死亡而抑制肿瘤的

发生发展<sup>[76]</sup>。*bap1*基因编码核去泛素化酶，其能通过减少染色质组蛋白2A(histone 2A ubiquitination, H2Aub)的泛素化而抑制*SLC7A11*启动子的活性。*SLC7A11*是胱氨酸-谷氨酸转运蛋白系统Xc<sup>-</sup>的催化亚基，其通过促进胱氨酸的摄取而参与还原性GSH的合成<sup>[70]</sup>，而GSH的生成对于体内抗氧化酶GPX4的活性是必需的。因此，在*bap1*突变或缺失的肿瘤细胞中，胱氨酸通过*SLC7A11*被摄取而抑制肿瘤细胞发生脂质过氧化和铁死亡<sup>[76]</sup>。*bap1*突变在许多人类癌症中非常常见，其存在于各种散发性的人类癌症中<sup>[77]</sup>。若在*bap1*缺陷的小鼠体内恢复*bap1*的功能或沉默*slc7a11*，则会诱发肿瘤细胞铁死亡并抑制异种移植瘤的生长，这一结果表明*bap1*可通过诱发肿瘤细胞铁死亡而抑制肿瘤的发生<sup>[76]</sup>。*TP53(p53)*突变普遍存在于人类癌症中，p53的典型作用是诱导细胞周期停滞、衰老和细胞凋亡，然而p53在调节细胞代谢和氧化还原状态中也起着十分重要的作用<sup>[78]</sup>。目前研究表明，作为转录因子，p53能直接抑制*SLC7A11*的表达，限制胱氨酸被摄取到细胞中，从而诱发肿瘤细胞铁死亡<sup>[79]</sup>。研究表明，在含有p53突变的胰腺导管癌中，*slc7a11*缺失或通过药物耗尽半胱氨酸和胱氨酸均能诱导肿瘤细胞发生铁死亡<sup>[80]</sup>。同时，p53也能作为铁死亡的负调节剂。例如，在人类结直肠癌细胞中，二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)可以与NADPH氧化酶1(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 1, NOX1)结合，进而诱发细胞脂质过氧化和铁死亡<sup>[81]</sup>。而在此条件下，p53能以不依赖转录的方式阻断DPP4活性从而抑制细胞发生铁死亡。因此，取决于不同的肿瘤类型和细胞内环境，p53可以通过响应细胞内氧化应激的水平，促进或抑制肿瘤细胞铁死亡。同时，肿瘤细胞也可通过额外的机制来降低其对铁死亡的敏感性。例如，最新的研究发现肿瘤干细胞通过表达干细胞转录因子SOX2而增强*slc7a11*的表达对抗ROS水平的升高，从而抑制铁死亡<sup>[82]</sup>。

触发肿瘤细胞铁死亡已被证明可能是一种有效的治疗肿瘤的方法。已有研究表明，非靶向纳米颗粒可以通过递送铁、过氧化物或其他有毒物质而诱发肿瘤细胞铁死亡<sup>[83]</sup>。同时，靶向参与铁死亡的多酶也使得诱发肿瘤细胞铁死亡成为可能<sup>[84]</sup>。在铁死亡通路中起关键作用的抗氧化酶GPX4已成

为一种十分有前景的治疗靶点，可用于治疗耐药性肿瘤<sup>[85]</sup>。已有研究发现，耐药性的癌细胞对铁死亡更为敏感，因此使用GPX4的抑制剂可以选择性地杀死耐药肿瘤细胞<sup>[86]</sup>。同时，通过抑制GPX4的上游蛋白——系统Xc<sup>-</sup>，可以抑制肿瘤的生长和转移，这已在小鼠模型中被研究人员证实<sup>[87]</sup>。值得注意的是，GPX4的功能对各种外周组织细胞至关重要，例如肾小管细胞和小鼠中的某些神经元亚群<sup>[88]</sup>，因此，靶向GPX4可能会导致严重的副作用。目前研究表明，敲除FSP1不会导致胚胎死亡或明显的病理学变化<sup>[89]</sup>。同时，FSP1在许多癌细胞系中大量表达，靶向抑制FSP1能诱发肿瘤细胞铁死亡并与GPX4的抑制剂显示出较好的协同致死效应<sup>[90]</sup>。因此，FSP1有可能成为肿瘤治疗中的一个十分有潜力的新型靶标。

铁死亡在免疫治疗和肿瘤放射治疗中也起着十分重要的作用。研究表明，肿瘤细胞铁死亡参与了CD8<sup>+</sup> T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[91]</sup>。在用抗PD-L1抗体进行的免疫检查点阻断的治疗过程中，被激活的CD8<sup>+</sup> T细胞分泌干扰素 $\gamma$ (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )，IFN- $\gamma$ 会抑制肿瘤细胞中的系统Xc<sup>-</sup>的表达，从而削弱肿瘤细胞对胱氨酸的摄取能力，促进肿瘤细胞脂质过氧化和铁死亡<sup>[91]</sup>。因此，免疫疗法与铁死亡诱导相结合可能成为一种潜在的肿瘤治疗手段。同时，最近的研究发现，电离辐射可诱导肿瘤细胞发生铁死亡，而铁死亡的发生与癌症患者对放射治疗的反应和生存期呈正相关<sup>[92]</sup>。因此，在临床上铁死亡诱导剂有可能作为有效的放射增敏剂，从而能够扩大放射治疗的疗效和适应症范围<sup>[93]</sup>。因此，铁死亡有可能是免疫疗法和放射疗法之间协同作用的一个新的交叉点，以此为基础可为癌症的治疗提供潜在有效的组合方案。

## 5 并入死亡

### 5.1 并入死亡的分子机制

并入死亡是指一个或多个活的细胞进到另一个细胞的细胞质内，形成细胞套叠结构并发生死亡，这是一种细胞自相残杀的过程<sup>[94-95]</sup>。在该过程中被内化的活细胞要么被溶酶体降解，要么被释放<sup>[95-96]</sup>。在形态学上，并入死亡的特征是能够形成“细胞中的细胞”(cell-in-cell, CIC)结构，这种结构经常在肿瘤患者的尿液和腹水中被观察到<sup>[97]</sup>。目



前, 并入死亡发生的具体机制还不是很清楚。研究表明, E-和P-钙黏蛋白介导了并入死亡中细胞的摄取<sup>[95]</sup>。由于钙黏蛋白主要以同型方式相互结合, 因此认为并入死亡主要发生在相同类型的细胞之间, 与其恶性状态无关<sup>[95]</sup>。在并入死亡过程中, 被吞噬的细胞以ATP依赖的方式呈现出“吃我”信号分子——磷脂酰丝氨酸。而吞噬细胞则通过肌动蛋白聚合和肌球蛋白收缩提供关键驱动力, 促进细胞的摄入<sup>[95,98]</sup>。摄入细胞后, 宿主细胞通过内吞膜(也称为内胚泡)来杀死被内化的细胞<sup>[98]</sup>。在这一过程中, 自噬蛋白会在胞内的液泡中成熟并发挥作用, 该液泡随之招募溶酶体并与之融合, 最终导致内化的细胞降解、死亡<sup>[96]</sup>。虽然一些被内化的细胞可以从它们的宿主细胞中逃脱, 但大多数内化细胞会与溶酶体融合而死亡<sup>[96]</sup>。

## 5.2 并入死亡和肿瘤

并入死亡在人类的许多癌症中都能观察到<sup>[95,98]</sup>, 其既可能促进也可能抑制肿瘤的发生发展。已有研究表明, 并入死亡发生在人类癌症的上皮细胞中, 可能会促进肿瘤细胞在肿瘤微环境中的存活<sup>[99]</sup>。肿瘤细胞可以通过并入死亡这种吞噬机制直接相互竞争, 恶性肿瘤细胞可以通过并入死亡不断吞入并杀死正常细胞或良性肿瘤细胞, 使得肿瘤组织中的恶性肿瘤细胞得以存活和增殖, 这将有助于肿瘤细胞群的进化<sup>[100]</sup>。同时, 在并入死亡发生的过程中, 被内化的活细胞可以一直存在于宿主细胞的整个细胞周期, 它可以在宿主细胞分裂过程中破坏有丝分裂中收缩环的形成, 导致胞质分离失败, 产生非整倍体的双核细胞, 造成宿主细胞的基因组不稳定<sup>[101]</sup>。此外, 并入死亡还可以通过吞噬被内化的活细胞给宿主细胞提供营养物质, 进而促进宿主细胞的存活和转化<sup>[101]</sup>。研究发现, 随着肿瘤恶性程度的增加, 并入死亡发生的频率会随之增加, 这间接证明并入死亡具有促肿瘤的作用<sup>[101]</sup>。

并入死亡也能通过诱导细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分离而启动一种细胞凋亡的死亡程序——失巢凋亡, 从而发挥抗肿瘤作用<sup>[95]</sup>。在并入死亡期间, 活细胞侵入邻近细胞需要形成黏附连接, 这主要通过E-钙黏蛋白(CDH1)和连环蛋白 $\alpha$ 1(catenin alpha 1, CTNNA1)完成, 并且并入死亡过程中细胞骨架重排需要完整的肌动球蛋白和微管, 特别是肌动球蛋白对于CIC结构的形成至关重要<sup>[95,102]</sup>。许多人

乳腺肿瘤细胞系缺乏上皮钙黏蛋白表达, 但外源性上皮钙黏蛋白(E-或P-钙黏蛋白)在此类细胞中表达, 会诱导并入死亡的发生并抑制肿瘤细胞的生长<sup>[103]</sup>。研究表明, ECM分离的乳腺癌细胞会内化进入邻近的细胞从而发生并入死亡, 最终抑制肿瘤的生长和增殖<sup>[95,104]</sup>。此外, 宿主细胞可以通过并入死亡杀死被内化的肿瘤细胞来抑制肿瘤生长, 这可能为抑制肿瘤提供一个新的治疗思路<sup>[96]</sup>。并入死亡既具有促进又具有抑制肿瘤的作用<sup>[105]</sup>, 其对肿瘤生物学和进展的总体影响仍需进一步研究<sup>[106]</sup>。

## 6 泛凋亡(PANoptosis)

细胞凋亡、坏死性凋亡和焦亡在传统上被认为是独立的程序性细胞死亡, 但近年来对细胞死亡的深入研究发现, 这三种途径之间存在广泛的机制重叠和多方面的相互作用<sup>[107]</sup>。基于这些发现, 研究人员提出了泛凋亡的概念, 它是一种炎症性程序性细胞死亡, 受到死亡主控复合体PANoptosome的调控, 具有凋亡、坏死性凋亡和细胞焦亡的关键特征, 但泛凋亡不能被其中任何一种死亡方式单独表征。体内遗传证据表明, 这三种程序性细胞死亡之间通过泛凋亡进行分子串扰<sup>[108]</sup>。例如, 最近的一项研究通过直接的生化证据证明了Z-DNA结合蛋白ZBP1对这三个途径的激活都至关重要: ZBP1是甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)的感受器, 它的激活导致其与RIPK1、RIPK3、Caspase-6和Caspase-8相互作用, 组装成PANoptosome。依赖ZBP1的PANoptosome参与NLRP3炎症小体的激活导致依赖GSDMD的焦亡。当焦亡被阻断时, Caspase-8的活化可引发凋亡, 而Caspase-8的失活则会导致MLKL介导的坏死性凋亡。这是目前为止首个最完善的泛凋亡的生物化学证据<sup>[109-110]</sup>。此外, 通过基因敲除抑制转化生长因子 $\beta$ -活化激酶1(TGF- $\beta$ -activated kinase 1, TAK1)的活性, 同样会导致焦亡、凋亡和坏死性凋亡<sup>[111-113]</sup>。研究人员认为泛凋亡为宿主提供了一种替补机制, 即当一个或多个程序性细胞死亡通路被病原体或其他阻断物破坏时, 可以作为一种细胞死亡的“备份程序”, 激活替代的程序性细胞死亡。目前, 泛凋亡在细胞死亡中的确切机制尚不完全明确, 对其在各个死亡通路中关键作用的研究, 将有助于加深我们对程序性细胞死亡的理解, 并找到新的方法来对抗肿瘤等疾病。

## 7 结论与展望

抵抗死亡是肿瘤细胞的重要特征之一。肿瘤细胞需要无限增殖,它们通过抵抗死亡克服生长抑制和逃避免疫细胞的杀伤。然而,由于代谢应激等作用,如缺氧和葡萄糖剥夺,在实体肿瘤的内部往往会发生坏死性的细胞死亡,这种死亡通过重塑肿瘤微环境而影响肿瘤的发生发展。随着越来越多程序性死亡方式的发现及相关分子机制的阐明,人们对于细胞死亡在肿瘤中作用的认识也在不断更新。由于多种形式的细胞死亡在肿瘤中同时发生,未来深入研究多种细胞死亡方式之间的相互作用对肿瘤发生发展的影响,将有助于我们深入探索肿瘤的发病机制,这也将为开发相关抗肿瘤药物提供有价值的线索和手段。此外,在过去约30年中,对于细胞死亡的研究除了揭示基本生物学过程的机制外,科研人员还开发了针对癌症的新疗法。因此,如何协同利用肿瘤细胞的多种程序性细胞死亡方式来发挥其抗肿瘤作用也是未来肿瘤治疗的重要课题。

### 参考文献 (References)

- [1] HOTCHKISS R S, STRASSER A, MCDUNN J E, et al. Cell death [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(16): 1570-83.
- [2] LAMKANFI M, DIXIT V M. Manipulation of host cell death pathways during microbial infections [J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 8(1): 44-54.
- [3] KIST M, VUCIC D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications [J]. *EMBO J*, 2021, 40(5): e106700.
- [4] VANDEN BERGHE T, LINKERMANN A, JOUAN-LANHOUE T S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 135-47.
- [5] QIN X, MA D, TAN Y X, et al. The role of necroptosis in cancer: a double-edged sword [J]? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 259-66.
- [6] GREEN D R. The coming decade of cell death research: five riddles [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1094-107.
- [7] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417.
- [8] HENGARTNER M O. Apoptosis: corralling the corpses [J]. *Cell*, 2001, 104(3): 325-8.
- [9] SCHNEIDER P, TSCHOPP J. Apoptosis induced by death receptors [J]. *Pharm Acta Helv*, 2000, 74(2/3): 281-6.
- [10] KOREN E, FUCHS Y. Modes of regulated cell death in cancer [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(2): 245-65.
- [11] KALKAVAN H, GREEN D R. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 46-55.
- [12] FRICKER M, TOLKOVSKY A M, BORUTAITE V, et al. Neuronal cell death [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 813-80.
- [13] WONG R S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 87.
- [14] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-74.
- [15] GOOLSBY C, PANIAGUA M, TALLMAN M, et al. Bcl-2 regulatory pathway is functional in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2005, 63(1): 36-46.
- [16] BERTRAND M J, MILUTINOVIC S, DICKSON K M, et al. cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(6): 689-700.
- [17] KRAJEWSKA M, KRAJEWSKI S, BANARES S, et al. Elevated expression of inhibitor of apoptosis proteins in prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(13): 4914-25.
- [18] DEVARAJAN E, SAHIN A A, CHEN J S, et al. Down-regulation of caspase 3 in breast cancer: a possible mechanism for chemoresistance [J]. *Oncogene*, 2002, 21(57): 8843-51.
- [19] FONG P Y, XUE W C, NGAN H Y, et al. Caspase activity is downregulated in choriocarcinoma: a cDNA array differential expression study [J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(2): 179-83.
- [20] FRIESEN C, FULDA S, DEBATIN K M. Deficient activation of the CD95 (APO-1/Fas) system in drug-resistant cells [J]. *Leukemia*, 1997, 11(11): 1833-41.
- [21] FULDA S, LOS M, FRIESEN C, et al. Chemosensitivity of solid tumor cells in vitro is related to activation of the CD95 system [J]. *Int J Cancer*, 1998, 76(1): 105-14.
- [22] ASHKENAZI A, FAIRBROTHER W J, LEVERSON J D, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(4): 273-84.
- [23] VON KARSTEDT S, MONTINARO A, WALCZAK H. Exploring the TRAILS less travelled: TRAIL in cancer biology and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(6): 352-66.
- [24] YOSEFZON Y, SOTERIOU D, FELDMAN A, et al. Caspase-3 regulates YAP-dependent cell proliferation and organ size [J]. *Mol Cell*, 2018, 70(4): 573-87, e4.
- [25] LIU P F, HU Y C, KANG B H, et al. Expression levels of cleaved caspase-3 and caspase-3 in tumorigenesis and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180620.
- [26] LIU X, HE Y, LI F, et al. Caspase-3 promotes genetic instability and carcinogenesis [J]. *Mol Cell*, 2015, 58(2): 284-96.
- [27] GALLUZZI L, KEPP O, CHAN F K, et al. Necroptosis: mechanisms and relevance to disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 103-30.
- [28] WILSON N S, DIXIT V, ASHKENAZI A. Death receptor signal transducers: nodes of coordination in immune signaling networks [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(4): 348-55.
- [29] MENG Y, SANDOW J J, CZABOTAR P E, et al. The regulation of necroptosis by post-translational modifications [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(3): 861-83.
- [30] SEIFERT L, WERBA G, TIWARI S, et al. The necrosome promotes pancreatic oncogenesis via CXCL1 and Mincle-induced immune suppression [J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 245-9.
- [31] JIAO D, CAI Z, CHOKSI S, et al. Necroptosis of tumor cells leads to tumor necrosis and promotes tumor metastasis [J]. *Cell Res*, 2018, 28(8): 868-70.
- [32] BAIK J Y, LIU Z, JIAO D, et al. ZBP1 not RIPK1 mediates tumor necroptosis in breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2666.
- [33] SEEHAWER M, HEINZMANN F, D'ARTISTA L, et al. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer

- [J]. *Nature*, 2018, 562(7725): 69-75.
- [34] BOZEC D, IUGA A C, RODA G, et al. Critical function of the necroptosis adaptor RIPK3 in protecting from intestinal tumorigenesis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46384-400.
- [35] HE L, PENG K, LIU Y, et al. Low expression of mixed lineage kinase domain-like protein is associated with poor prognosis in ovarian cancer patients [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1539-43.
- [36] RUAN J, MEI L, ZHU Q, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein is a prognostic biomarker for cervical squamous cell cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 15035-8.
- [37] SCHMIDT S V, SEIBERT S, WALCH-RÜCKHEIM B, et al. RIPK3 expression in cervical cancer cells is required for PolyIC-induced necroptosis, IL-1 $\alpha$  release, and efficient paracrine dendritic cell activation [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(11): 8635-47.
- [38] YATIM N, JUSFORGUES-SAKLANI H, OROZCO S, et al. RIPK1 and NF- $\kappa$ B signaling in dying cells determines cross-priming of CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Science*, 2015, 350(6258): 328-34.
- [39] YANG Y, WU M, CAO D, et al. ZBP1-MLKL necroptotic signaling potentiates radiation-induced antitumor immunity via intratumoral STING pathway activation [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(41): eabf6290.
- [40] FULDA S. Targeting apoptosis for anticancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 31: 84-8.
- [41] GONG Y, FAN Z, LUO G, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 100.
- [42] TENEV T, BIANCHI K, DARDING M, et al. The ripoptosome, a signaling platform that assembles in response to genotoxic stress and loss of IAPs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(3): 432-48.
- [43] BROWN M F, LEIBOWITZ B J, CHEN D, et al. Loss of caspase-3 sensitizes colon cancer cells to genotoxic stress via RIP1-dependent necrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(4): e1729.
- [44] XU Y, MA H B, FANG Y L, et al. Cisplatin-induced necroptosis in TNF $\alpha$  dependent and independent pathways [J]. *Cell Signal*, 2017, 31: 112-23.
- [45] ROHDE K, KLEINESUDEIK L, ROESLER S, et al. A Bak-dependent mitochondrial amplification step contributes to Smac mimetic/glucocorticoid-induced necroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(1): 83-97.
- [46] CHEFETZ I, GRIMLEY E, YANG K, et al. A pan-ALDH1A inhibitor induces necroptosis in ovarian cancer stem-like cells [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(11): 3061-75.e6.
- [47] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-54.
- [48] 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.
- [49] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(13): R568-72.
- [50] 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-E97.
- [51] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548.
- [52] XIA X, WANG X, CHENG Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-"host" [J]? *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650.
- [53] 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.
- [54] WANG Q, WANG Y, DING J, et al. A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis [J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 421-6.
- [55] KAPLANOV I, CARMY Y, KORNETSKY R, et al. Blocking IL-1 $\beta$  reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(4): 1361-9.
- [56] KAPLANSKI G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 138-53.
- [57] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.
- [58] CHU Q, JIANG Y, ZHANG W, et al. Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84658-65.
- [59] 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.
- [60] JOHNSON D C, TAABAZUING C Y, OKONDO M C, et al. DPP8/DPP9 inhibitor-induced pyroptosis for treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1151-6.
- [61] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-25.
- [62] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-72.
- [63] YIN H, XU L, PORTER N A. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 5944-72.
- [64] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-8.
- [65] RICE-EVANS C, BURDON R. Free radical-lipid interactions and their pathological consequences [J]. *Prog Lipid Res*, 1993, 32(1): 71-110.
- [66] YE L F, STOCKWELL B R. Transforming lipooxygenases: PE-specific enzymes in disguise [J]. *Cell*, 2017, 171(3): 501-2.
- [67] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.
- [68] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis [J]. *Proteomics*, 2019, 19(18): e1800311.
- [69] LIANG C, ZHANG X, YANG M, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(51): e1904197.
- [70] WANG L, LIU Y, DU T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-75.
- [71] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 14-24.
- [72] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-92.
- [73] TSOI J, ROBERT L, PARAISO K, et al. Multi-stage differentiation defines melanoma subtypes with differential vulnerability to drug-induced iron-dependent oxidative stress [J]. *Cancer Cell*,

- 2018, 33(5): 890-904, e5.
- [74] CARLISLE A E, LEE N, MATTHEW-ONABANJO A N, et al. Selenium detoxification is required for cancer-cell survival [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(7): 603-11.
- [75] ROJO DE LA VEGAM, CHAPMAN E, ZHANG D D. NRF2 and the hallmarks of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 21-43.
- [76] ZHANG Y, SHI J, LIU X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181-92.
- [77] KANDOTH C, MCLELLAN M D, VANDIN F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types [J]. *Nature*, 2013, 502(7471): 333-9.
- [78] BIEGING K T, MELLO S S, ATTARDI L D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(5): 359-70.
- [79] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [80] BADGLEY M A, KREMER D M, MAURER H C, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85-9.
- [81] XIE Y, ZHU S, SONG X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1692-704.
- [82] WANG X, CHEN Y, WANG X, et al. Stem cell factor SOX2 confers ferroptosis resistance in lung cancer via upregulation of SLC7A11 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5217-29.
- [83] STOCKWELL B R, JIANG X, GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 478-90.
- [84] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-49.
- [85] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-31.
- [86] HANGAUER M J, VISWANATHAN V S, RYAN M J, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition [J]. *Nature*, 2017, 551(7679): 247-50.
- [87] ARENSMAN M D, YANG X S, LEAHY D M, et al. Cystine-glutamate antiporter xCT deficiency suppresses tumor growth while preserving antitumor immunity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(19): 9533-42.
- [88] CONRAD M, PRATT D A. The chemical basis of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(12): 1137-47.
- [89] MEI J, WEBB S, ZHANG B, et al. The p53-inducible apoptotic protein AMID is not required for normal development and tumor suppression [J]. *Oncogene*, 2006, 25(6): 849-56.
- [90] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-8.
- [91] WANG W, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8<sup>+</sup>T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-4.
- [92] LEI G, ZHANG Y, KOPPULA P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression [J]. *Cell Res*, 2020, 30(2): 146-62.
- [93] YE L F, CHAUDHARY K R, ZANDKARIMI F, et al. Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers [J]. *ACS Chem Biol*, 2020, 15(2): 469-84.
- [94] FLOREY O, KRAJCOVIC M, SUN Q, et al. Entosis [J]. *Curr Biol*, 2010, 20(3): R88-9.
- [95] OVERHOLTZER M, MAILLEUX A A, MOUNEIMNE G, et al. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion [J]. *Cell*, 2007, 131(5): 966-79.
- [96] FLOREY O, KIM S E, SANDOVAL C P, et al. Autophagy machinery mediates macroendocytic processing and entotic cell death by targeting single membranes [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(11): 1335-43.
- [97] BROUWER M, DE LEY L, FELTKAMP C A, et al. Serum-dependent "cannibalism" and autodestruction in cultures of human small cell carcinoma of the lung [J]. *Cancer Res*, 1984, 44(7): 2947-51.
- [98] FAIS S, OVERHOLTZER M. Cell-in-cell phenomena in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 758-66.
- [99] HE M F, WANG S, WANG Y, et al. Modeling cell-in-cell structure into its biological significance [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(5): e630.
- [100] SUN Q, LUO T, REN Y, et al. Competition between human cells by entosis [J]. *Cell Res*, 2014, 24(11): 1299-310.
- [101] KRAJCOVIC M, JOHNSON N B, SUN Q, et al. A non-genetic route to aneuploidy in human cancers [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 324-30.
- [102] WANG M, NING X, CHEN A, et al. Impaired formation of homotypic cell-in-cell structures in human tumor cells lacking alpha-catenin expression [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12223.
- [103] SUN Q, CIBAS E S, HUANG H, et al. Induction of entosis by epithelial cadherin expression [J]. *Cell Res*, 2014, 24(11): 1288-98.
- [104] WHITE E. Entosis: it's a cell-eat-cell world [J]. *Cell*, 2007, 131(5): 840-2.
- [105] KRISHNA S, OVERHOLTZER M. Mechanisms and consequences of entosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11/12): 2379-86.
- [106] TANG D, KANG R, BERGHE T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-64.
- [107] CHRISTGEN S, ZHENG M, KESAVARDHANA S, et al. Identification of the PANoptosome: a molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 237.
- [108] PLACE D E, LEE S, KANNEGANTI T D. PANoptosis in microbial infection [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2021, 59: 42-9.
- [109] KURIAKOSE T, MAN S M, MALIREDDI R K, et al. ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways [J]. *Sci Immunol*, 2016, 1(2): aag2045.
- [110] KESAVARDHANA S, KURIAKOSE T, GUY C S, et al. ZBP1/DAI ubiquitination and sensing of influenza vRNPs activate programmed cell death [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(8): 2217-29.
- [111] MALIREDDI R K S, GURUNG P, MAVULURI J, et al. TAK1 restricts spontaneous NLRP3 activation and cell death to control myeloid proliferation [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(4): 1023-34.
- [112] MALIREDDI R K S, GURUNG P, KESAVARDHANA S, et al. Innate immune priming in the absence of TAK1 drives RIPK1 kinase activity-independent pyroptosis, apoptosis, necroptosis, and inflammatory disease [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): jem.20191644.
- [113] 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.