

朱孝峰,中山大学肿瘤防治中心研究员、博士生导师,华南恶性肿瘤防治全国重 点实验室副主任,中国抗癌协会抗癌药物专业委员会副主任委员,中国药理学会 肿瘤药理专业委员会副主任委员,中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会常务 委员,广东省抗癌协会抗肿瘤药物专业委员会主任委员。研究方向为细胞死亡 方式与肿瘤治疗,取得如下成果:(1)发现了铁死亡感受器及铁死亡抵抗介导肿 瘤发生和治疗耐受的关键分子,为靶向诱导铁死亡治疗肿瘤提供了潜在靶标;(2) 鉴定了铁死亡敏感肿瘤类型和新型铁死亡诱导剂,为靶向诱导铁死亡治疗肿瘤 提供了新策略和潜在药物;(3)揭示了自噬异常促进肿瘤恶性进展的机制及其干 预靶标,为自噬在肿瘤治疗中的应用奠定了理论基础。作为通信作者在Nat Cell Biol、Sci Transl Med、Nat Commun、Autophagy、Signal Transduct Target Ther、 Clin Cancer Res及Redox Biol等专业杂志上发表SCI论文50余篇,主持包括国家自 然科学基金重点项目、重点专项,973计划,国家重点研发计划等课题在内的多 项国家级课题。担任Cancer Commun、Adv Ther等杂志编委。主编人民卫生出 版社出版的《信号转导与疾病》。



邓蓉,中山大学肿瘤防治中心研究员、博士生导师,华南恶性肿瘤防治全国重点 实验室学术秘书,中国老年保健协会肿瘤免疫治疗专业委员会副主任委员,中国 抗癌协会抗癌药物专业委员会常务委员,中国药理学会肿瘤药理专业委员常务 委员,中国抗癌协会肿瘤精准治疗专委会常务委员。研究方向为免疫原性死亡 抵抗(ICD)机制及其在肿瘤治疗中作用,取得如下成果:(1)发现了铁死亡感受器 和新型铁死亡抵抗系统,研发了靶向铁死亡的新型化合物和多肽,利用铁死亡 脆弱性增强了濒死细胞肿瘤抗原的释放来逆转ICD抵抗;(2)鉴定了肿瘤细胞死 亡相关信号通路在诱导抑制性免疫微环境形成中发挥关键作用的分子事件,提 出了靶向干预抑制性免疫微环境逆转ICD抵抗的新策略,为药物临床试验的开 展提供了理论依据;(3)揭示了B7-H3异常N-糖基化修饰对维持其稳定性至关重 要,研发了靶向B7-H3的抗癌多肽及其抗体偶联ADC药物来逆转ICD抵抗。作为 通信作者在Sci Transl Med、Nat Cell Biol、Nat Commun、Adv Sci、Oncogene、 Signal Transduct Target Ther、Clin Cancer Res等期刊发表SCI论文20余篇,主持 多项国家自然科学基金面上项目。

# 肿瘤细胞死亡调控机制及其靶向干预

邓蓉<sup>#\*</sup> 张海亮<sup>#</sup> 张开铭 李智玲 钟文清 单佳露 郭依晴 林烽彬 朱孝峰\* (华南恶性肿瘤防治全国重点实验室,广东省恶性肿瘤临床医学研究中心,中山大学肿瘤防治中心,广州 510060)

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work

收稿日期: 2024-12-10 接受日期: 2025-01-20

国家自然科学基金(批准号: 82130079、82321003、82372808)资助的课题

<sup>#</sup>共同第一作者

<sup>\*</sup>通信作者。Tel: 18802036476, E-mail: dengrong@sysucc.org.cn; Tel: 13632299627, E-mail: zhuxfeng@mail.sysu.edu.cn Received: December 10, 2024 Accepted: January 20, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82130079, 82321003, 82372808)

<sup>\*</sup>Correspondence authors. Tel: +86-18802036476, E-mail: dengrong@sysucc.org.cn; Tel: +86-13632299627, E-mail: zhuxfeng@mail.sysu.edu.cn

**摘要** 随着对细胞死亡方式的深入研究,多种细胞死亡的调控机制逐渐被揭示,特别是细胞 死亡的免疫原性为认识细胞死亡提供了新视角,丰富了对细胞死亡模式的认识。细胞死亡异常在 肿瘤发生发展与治疗中扮演着重要角色。肿瘤细胞死亡抵抗是肿瘤重要特征之一,促进肿瘤发生 发展及治疗耐药。靶向诱导细胞死亡是具有应用前景的肿瘤治疗方式,针对细胞死亡抵抗的核心 分子的靶向药物研究也取得了显著进展。该文就以凋亡、自噬、铁死亡、程序性坏死和焦亡等为 代表的细胞死亡调控机制,及其在肿瘤发生发展、转移、免疫和治疗中的作用,以及靶向细胞程序 性死亡抵抗的关键分子的药物研究的最新进展进行综述。

关键词 细胞死亡调控;肿瘤发生发展;靶向药物

# **Regulatory Mechanisms of Tumor Cell Death and Targeted Interventions**

DENG Rong<sup>#\*</sup>, ZHANG Hailiang<sup>#</sup>, ZHANG Kaiming, LI Zhiling, ZHONG Wenqing, SHAN Jialu, GUO Yiqing, LIN Fengbin, ZHU Xiaofeng<sup>\*</sup>

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

**Abstract** With the in-depth study of various modes of cell death, the regulatory mechanisms governing these processes have gradually been unveiled. Notably, the immunogenicity of cell death has provided new insights into these processes, enriching the comprehension of cell death patterns. Resistance to cell death is one of the hall-marks of cancer, promoting tumorigenesis, progression, and therapeutic resistance. Targeting the induction of cell death presents a promising approach for cancer therapy, and significant progress has been made in the development of targeted drugs against core molecules involved in cell death resistance. This review focuses on the regulatory mechanisms of cell death represented by apoptosis, autophagy, ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis, as well as their roles in tumorigenesis, metastasis, immune response, and therapeutic outcomes. This review also highlights the latest advancements in drug development targeting key molecules associated with programmed cell death resistance.

Keywords cell death regulation; tumorigenesis and progression; targeted therapies

细胞死亡抵抗与肿瘤的发生发展和治疗耐受 密切相关。随着人们对细胞死亡方式的深入研究, 越来越多新的死亡方式被鉴定出来。根据其形态学 特征,细胞死亡可分为凋亡、自噬和坏死等;从其调 控的分子机制上,细胞死亡有内源性凋亡、外源性 凋亡、自噬、焦亡、程序性坏死、铁死亡、铜死亡、 三凋亡等;根据其最终能否激活适应性免疫,细胞死 亡分为免疫原性死亡(immunogenic cell death, ICD) 和非免疫原性死亡。在此我们主要阐述凋亡、自噬、 铁死亡、程序性坏死和焦亡等多种细胞死亡调节方 式的最新进展,以及探讨调控细胞死亡在肿瘤靶向 治疗领域的新动态。

## 1 细胞死亡概况

不同形式的细胞死亡包括凋亡、自噬、铁死亡、

程序性坏死和焦亡等,在生物体中是一个复杂且重要的生理过程。每种细胞死亡方式涉及多种调控形式和机制,具有特定的生化及形态学特征,对维持生物体的发育和稳态起关键作用<sup>[1]</sup>。以下是这几种主要的细胞死亡方式及其调控机制(图1)。

#### 1.1 细胞死亡的形态学改变

细胞凋亡(apoptosis)是1972年KERR等<sup>[2]</sup>在观察 鱼类神经元发育过程中的细胞死亡现象时正式命名 并提出的。随后由于在器官发育和程序性细胞死亡 的遗传调控上的突出贡献,HORVITZ、BRENNER 和SULSTON三人于2002年获得诺贝尔生理学或医 学奖。细胞凋亡具有特征性的形态学改变,典型的 凋亡细胞常以胞质空泡出现开始,后者与胞膜融 合,引起细胞水分减少、细胞器和染色质进行性固 缩、细胞骨架"崩溃",在凋亡末期,碎裂的核片段可



Fig.1 Modes of cell death and the regulatory mechanisms

由薄层胞质包被,形成凋亡小体,而且通常不引起炎 症反应<sup>[3]</sup>。而与之相对的"细胞坏死"(necrosis)则是 病理条件下一种不受控的细胞死亡。直至1988年, LASTER等<sup>[4]</sup>发现TNF-α诱导的细胞死亡呈现出坏 死的特征——如细胞质膜完整性丢失、细胞内容物 泄漏、细胞器肿胀的形态特征,与凋亡不同的是,坏 死可引起炎症反应。自噬(autophagy)由ASHFORD 和PORTER<sup>[5]</sup>在1962年发现细胞内有"自己吃自己" 的现象后提出,其过程在真核细胞中高度保守。自 噬的本质是在营养、生长因子缺乏或其他细胞应激 的情况下,细胞通过降解自身物质重新获得营养并 维持细胞代谢的能力。来自东京工业大学的研究者 OHSUMI<sup>69</sup>因发现自噬的机制而获得2016年诺贝尔 生理学或医学奖。当自噬的活跃程度超过其生理阈 值时,细胞发生过度自噬,即胞质中出现大量双膜结 构的自噬体, 胞质中大部分物质被降解, 但细胞核仍 保持完整,称自噬性细胞死亡(autophagic cell death)。 自2001年"焦亡"(pyroptosis)概念由BRENNAN和 COOKSON<sup>[7]</sup>提出后,它的定义已脱离了最初发现的

上游蛋白 caspase-1, 逐步修改为一种依赖于 gasdermin家族蛋白形成质膜膜孔的可调控的细胞死亡, 形态学上以细胞肿胀裂解、细胞膜溶解、内容物释 放、核膜完整的核固缩为主要特征, 可诱发级联放 大的炎症反应。2012年, "铁死亡 (ferroptosis)"的概 念首次由 DIXON团队<sup>[8]</sup>提出, 是一种不同于细胞凋 亡、坏死、焦亡的程序性死亡方式, 特点是依赖于 铁离子的脂质过氧化物的累积, 本质是细胞内的氧 化还原失衡, 细胞膜磷脂双分子层氧化损伤, 膜结构 和功能受损, 引起细胞死亡。从形态学上看, Erastin(2-[1-[4-[2-(4-氯苯氧基)乙酰基]-1-哌嗪基]乙基]-3-(2-乙氧基苯基)-4-(3H)-喹唑啉酮)引起的细胞死 亡可使细胞变圆且相互分离, 胞质线粒体变小, 嵴消 失, 膜密度增加等<sup>[8]</sup>。

近几年,陆续有新的细胞死亡概念被提出。 2019年MALIREDDI等<sup>[9]</sup>将具有焦亡、凋亡和坏死 性凋亡特征的新型死亡方式命名为泛凋亡(PANoptosis),并提出先天性免疫传感器ZBP1和TAK1激酶 在泛凋亡小体复合物组装的调控中发挥重要作用。 尽管泛调亡是一种炎症性程序细胞死亡,具有细胞 焦亡(pyroptosis)、凋亡(apoptosis)和/或程序性坏死 (necroptosis)的关键特征,但PANoptosis不能被细胞 焦亡、凋亡和程序性坏死中任意一种死亡方式单独 表征。铜死亡(cuproptosis)的概念由TSVETKOV等<sup>[10]</sup> 在2022年提出,这是一种依赖铜的脂酰化蛋白的积 累以及Fe-S簇蛋白的减少引起的细胞死亡方式,其 形态特征包括线粒体的收缩、细胞膜的破裂、内质 网的损伤以及染色质的破裂。2024年SWAMYNA-THAN研究团队<sup>[11]</sup>报道发现维生素K前体亚硫酸 氢钠甲萘醌(menadione sodium bisulfite, MSB)可直 接氧化III类磷酸肌醇3激酶VPS34上的关键半胱氨 酸,使VPS34失活,诱导一种独特的氧化细胞死亡机 制——三凋亡(triaptosis),形态学上主要表现为细胞 大面积泡状突起后引起的细胞膜破裂。

#### 1.2 细胞死亡的调控机制

1.2.1 凋亡 哺乳动物细胞的凋亡发生因触发因 素和整合方式的不同分为外源性凋亡和内源性凋 亡。外源性凋亡由定位于细胞膜的死亡受体所介 导。死亡受体属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族, 目前已知的死亡受体有 TNFR1、Fas、TRAILR1、TRAILR2、DR3等。死 亡配体与其相应受体结合可促使死亡受体发生寡 聚化或三聚化,促进构象改变并与接头蛋白FADD、 caspase-8/10的前体以及c-FILP结合促进死亡诱导信 号复合体(death-inducing signaling complex, DISC)的 形成。c-FILP可促进caspase-8寡聚化影响其活化,活 化的caspase-8释放进入胞质,进一步激活调亡执行 蛋白caspase-3,促进凋亡的发生。区别于外源性凋亡, 多种刺激如DNA损伤、生长因子的去除、线粒体 损伤或热休克等都可激活内源性线粒体凋亡途径。 BCL-2家族蛋白是细胞内源性凋亡上游的关键调控 因子,参与线粒体外膜通透化的形成[12]。线粒体外 膜的破裂导致细胞色素C(cytochrome C)和SMAC(第 二种线粒体来源的caspase激活剂)等的释放,以促进 下游caspase-3/7的激活,裂解数百种底物蛋白,促进 细胞凋亡发生。

1.2.2 自噬 自噬发生的本质是细胞内的膜重排。 在自噬过程中,一组自噬相关基因产物(autophagy related gene, ATG)精密调控了双膜囊泡的形成,被 称为自噬体,它包裹细胞货物并与溶酶体融合,通过 溶酶体水解酶的活性导致其内容物的降解。参与调 控自噬的关键分子是mTOR激酶,它可以感知细胞 内氨基酸和ATP的含量从而控制细胞的自噬活性。 在饥饿或雷帕霉素处理条件下,mTOR活性被抑制, ULK1复合物被激活。ULK复合物包括UNC-51样激 酶 1(Unc-51-like kinase 1, ULK1)、ULK2、FIP200、 ATG13和ATG101, 启动自噬体的形成。ULK复合 物的下游是自噬特异性VPS34复合物I(包括VPS34、 Beclin 1、ATG14和VPS15), 它催化自噬膜上磷酸磷 脂酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P)的产生,促进自噬泡的延伸。而生成的PI3P 触发自噬偶联机制的招募,包括ATG16L1-ATG5-ATG12复合体与自噬泡的融合。伴随自噬泡的延伸, 半胱氨酸蛋白酶ATG4将LC3裂解为LC3-I,然后由 ATG3、ATG7和磷脂酰乙醇胺加工成LC3-II。随后, LC3-II被插入自噬体。STX17与SNAP29和VAMP8 结合形成 SNARE 复合物, 该复合物转移到自噬体膜 上,使溶酶体与自噬体融合并形成自噬溶酶体[13]。 Beclin 1在自噬中扮演"守门人"的角色,多条信号通 路可以通过Beclin 1调控细胞自噬。我们的研究揭示 CaMKII激酶可磷酸化Beclin 1增强自噬体的形成<sup>[14]</sup>; 而CK1γ激酶磷酸化Beclin 1的S409位点使得Beclin 1 被组蛋白乙酰基转移酶p300乙酰化,而乙酰化后的 Beclin 1能促使Rubicon结合到Beclin 1,抑制自噬体 成熟<sup>[15]</sup>。我们的研究还发现应激信号 JNK/c-Jun能 上调Beclin 1的转录继而诱导自噬<sup>[16]</sup>; 而CUL3(一种 E3泛素连接酶)与Beclin 1相互作用促进Beclin 1的 泛素化和降解,阻断自噬的发生<sup>[17]</sup>。

1.2.3 铁死亡 铁死亡的重要特征是脂质过氧化 的产生。既往研究表明,游离脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)并非铁死亡的驱动因素,长链酰 基辅酶 A(CoA)的合成酶 4(acyl-CoA synthetase longchain family 4, ACSL4)的激活联合溶血卵磷脂酰 基转移酶 3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)的参与才能将PUFAs掺入膜脂中, 膜脂 中的PUFAs过氧化后才导致细胞死亡。同时,磷脂 酶 A2群 VI(calcium-independent phospholipase A2 $\beta$ , iPLA2β)通过从磷脂中去除氧化PUFA尾部来抑制 p53驱动的铁死亡。这从侧面提示了只有当特定细 胞膜过多累积含有氧化PUFAs的脂质时才会导致铁 死亡。但当脂质过氧化物生成之后,细胞是如何感 知并介导铁死亡的这一过程并不清楚。我们的研究 发现PKCβII激酶是脂质过氧化物的重要传感器; 证

实了PKCβII感知脂质过氧化物激活后,可以磷酸化 下游ACSL4(Thr328)位点,促使ACSL4发生二聚化 激活,从而生成更多的脂质过氧化物,这样就形成正 反馈放大通路,介导铁死亡的发生。这在一定程度 上说明铁死亡是一种"主动"的细胞死亡方式[18]。当 然,其他ACSL酶也具有调控铁死亡的能力。比如, 油酸能够依赖于ACSL3的激活,进而掺入到细胞膜 脂质双分子层中<sup>[19]</sup>。此外,铁代谢在铁死亡发生过 程中发挥着重要作用。细胞膜上的转铁蛋白受体复 合物(transferrin receptor, TFRC)能够识别血清中的 转铁蛋白-Fe<sup>3+</sup>复合物。乳转铁蛋白(lactoferrin, LTF) 能增加铁摄入量调控铁死亡。脂质过氧化的发生 一方面依赖于不稳定铁池(labile iron pool, LIP)所促 进的芬顿反应(芬顿反应: Fe2+与H2O2反应生成Fe3+ 和·OH), 另一方面, 铁依赖的酶促反应也发挥了重 要作用,例如花生四烯酸脂氧合酶(arachidonic acid lipoxygenases, ALOXs)。脂氧合酶能够催化生成脂 质过氧化物,这些过氧化物可作为芬顿反应的底物, 进一步加剧氧化应激反应。

铁死亡的防御系统主要是半胱氨酸/GSH/GPX4 轴、FSP1/CoQ10、DHODH/CoQ10以及GCH1/BH4 系统。由SLC7AII基因编码的胱氨酸/谷氨酸逆向转 运蛋白 xCT和 GPX4 是最早发现的抵抗铁死亡发生 的关键信号轴。SLC7A11转运细胞外的胱氨酸进入 细胞内合成GSH,因此SLC7A11蛋白水平的下调会 导致合成的GSH减少,间接影响GPX4的酶活性<sup>[20]</sup>。 最经典的两种诱导铁死亡的药物是Erastin和RSL3, 它们的机制都是作用于 SLC7A11-GPX4信号轴。除 了GPX4外,还原型的CoQ10则是清除铁死亡脂质 过氧化的第二个内源性机制。研究发现FSP1能够 通过利用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH) 生成还原型的CoQ10,还原型的CoQ10能够直接清 除脂质过氧化<sup>[21]</sup>。同时, DHODH被鉴定为线粒体 膜脂质过氧化的抑制因子<sup>[22]</sup>。随后,有研究团队发 现了第四种铁死亡防御系统。产生内源性代谢物 BH4的GCH1在一个CRISPR筛选中被发现是铁死 亡的抑制因子。GCH1能够产生一种功能和CoQ10 类似的抗氧化剂BH4,并能增加CoQ10的含量和减 少膜脂中对铁死亡敏感的不饱和脂肪酸的含量[23]。 近几年,多种研究陆续提出新的铁死亡抵抗方式。 溶酶体胞吐所调控的溶酶体稳态对铁死亡发生至

关重要。我们的研究表明, TRPML1-ARL8B介导的 溶酶体胞吐是新型的铁死亡抵抗系统,溶酶体胞吐 通过降低胞内Fe<sup>2+</sup>的含量继而减少脂质过氧化产生, 同时增强质膜修复,最终介导细胞铁死亡抵抗[24]。 1.2.4 程序性坏死 当细胞在炎症、氧化或缺血应 激后未能正常发生凋亡时,程序性坏死就会作为凋 亡的"替补"方式被采用<sup>[25]</sup>。死亡受体包括TNFR1、 Fas、DR4和DR5, 通过与同源配体TNF、FasL、 TRAIL结合可在凋亡缺陷条件下激活程序性坏死。 死亡受体结合其配体后,促进招募RIPK1、cIAP、 TRADD、TRAF等因子,形成复合体I(complex I)。 大多数情况下,生存信号压制死亡信号,cIAP通过 泛素化RIPK1促进NF-кB通路的激活,维持细胞生 存和一些炎症基因表达。当死亡信号传来,如cIAP 失活或CYLD激活时,RIPK1发生去泛素化,离开 complex I, 与 caspase-8、FADD、TRADD等形成复 合体II(complex II)执行细胞死亡。caspase-8通过切 割RIPK1和RIPK3抑制程序性坏死,并自我加工形成 成熟的caspase-8,执行细胞凋亡。当caspase-8失活时, RIPK1与RIPK3得以形成坏死小体(necrosome),招 募并激活MLKL,执行程序性坏死<sup>[26]</sup>。此外,定位于 细胞核膜内侧的prelamin A可以作为支架蛋白, 通过 其C-端招募被TNF激活的RIPK1进入核内,促进核 RIPK1的进一步活化、核RIPK3的激活以及核坏死 小体的形成,导致核MLKL激活、核膜破裂、DNA 向胞质中泄露和最终的细胞死亡[27]。

Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)、Toll样 受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和Z-DNA结合蛋白 1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)等模式识别受体 也能够激活程序性坏死。TLR3和TLR4与含TIR结 构域的接头诱导IFNβ(TIR domain-containing adaptor inducing interferon-β, TRIF)结合, 通过 RHIM结 构域结合RIPK3,驱动程序性坏死。胞质核酸感受 器ZBP1可与病毒的Z-DNA和Z-RNA结合,通过其 RHIM结构域与RIPK3结合形成坏死小体,激活程序 性坏死[28]。另外,代谢应激、氧化应激和高渗应激 状态均可诱导细胞发生程序性坏死。营养不足时, 细胞内AMP增加并激活代谢检查点AMPK。AMPK 磷酸化抑制 RIPK1, 保证能量应激下细胞短期存活。 长时间能量缺失时,AMPK介导的RIPK1磷酸化水平 逐渐降低,促使RIPK1激活。此外,广泛的能量代谢 压力也可通过DR4/DR5进一步激活RIPK1<sup>[29]</sup>。氧气 充足时,羟基化酶EgLN1对RIPK1的P195位点进行羟基化修饰,羟基化后的RIPK1通过招募pVHL蛋白与其酶活性区域结合阻断自身活化<sup>[30]</sup>。高渗应激环境下,细胞失水收缩,细胞膜上Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>转运体SLC9A1被激活,导致胞质内pH升高,细胞内环境的碱化可以直接激活RIPK3并诱导程序性坏死发生,而不依赖具有RHIM结构域的上游蛋白RIPK1、ZBP-1或TRIF<sup>[31]</sup>。

1.2.5 焦亡 静息状态下,全长Gasdermin蛋白的 C-端与N-端形成分子内自抑制的结构。上游蛋白酶 被激活时,可特异性切割两端的连接区,释放N-端结 构域执行细胞焦亡。经典的炎症小体通路中,模式 识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)特异性 识别病原或损伤相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs/damage-associated molecular patterns, DAMPs), 通过衔接蛋白ASC与procaspase-1结合形成炎症小体, pro-caspase-1发生自 剪切而活化形成 caspase-1, 对 GSDMD、pro-IL-1β 和pro-IL-18进行切割,GSDMD-N端片段在细胞膜 上打孔介导焦亡,同时释放成熟的炎症因子IL-1β和 IL-18<sup>[32]</sup>。非经典的炎症小体通路中, caspase-4/5/11 直接识别病原菌产生的LPS而活化,切割GSDMD 产生GSDMD-N端片段执行焦亡。同时,细胞膜破 裂导致的K<sup>+</sup>外流能够激活炎症小体通路,从而活化 caspase-1介导IL-1β和IL-18的成熟和释放<sup>[33]</sup>。除了 炎性 caspase外, 研究发现 caspase-8可在耶尔森杆菌 感染的巨噬细胞中激活并切割GSDMD,引发细胞 焦亡<sup>[34]</sup>;活化的caspase-3则能够切割GSDME,将免 疫沉默的细胞凋亡转换成高度促炎的细胞焦亡[35]。 此外, CTLs分泌的颗粒酶A和颗粒酶B、中性粒细 胞释放的弹力蛋白酶和组织蛋白酶、A族链球菌分 泌的毒力因子热原外毒素B均被报道可切割并活化 gasdermin家族成员<sup>[36-38]</sup>。

除了上述Gasdermin蛋白切割介导的焦亡之外, Gasdermin蛋白非切割介导的焦亡也被陆续发现。 DU等<sup>[39]</sup>报道GSDMD的Cys191位点被S-棕榈酰化, 这种修饰是孔形成必需的。此外,在炎症小体刺激 或ROS激活剂处理后,不可切割的GSDMD-D275A 突变体也会发生棕榈酰化,并执行细胞焦亡。这一 发现对GSDMD切割是其激活唯一触发因素的观点 提出了挑战,棕榈酰化修饰对GSDMD在焦亡过程 中的功能或许起到了更加决定性的作用。据ZHOU 等<sup>[40]</sup>报道,强烈的紫外线C照射能够促进GSDME的 PAR化,导致其构象变化而解除自抑制状态;同时, ROS的增加导致其氧化寡聚,最终使全长GSDME定 位于质膜诱导细胞焦亡。

1.2.6 泛凋亡 细胞焦亡、细胞凋亡和程序性坏 死一直被认为是并行运作的,几乎没有重叠。然而 越来越多的证据表明它们之间存在广泛串扰,并且 可以相互交叉调节<sup>[1]</sup>。目前已经明确的泛凋亡上 游分子有三种,分别是ZBP1、RIPK1和AIM2,它 们可以感受特定刺激并触发泛凋亡小体的组装,形 成三种具有不同传感器和调节因子的泛凋亡小体, 即ZBP1-PANoptosomes、AIM2-PANoptosomes和 RIPK1-PANoptosomes。泛凋亡小体作为一种分子 支架,允许参与焦亡、细胞凋亡和/或程序性坏死的 关键分子进行耦联和结合,从而诱导泛凋亡发生。

组成泛调亡体的蛋白可以分成三类:① PAMPs 或DAMPs传感器,例如ZBP1、AIM2和NLRP3;② 适配器,例如ASC、FADD等;③催化效应分子,例如 RIPK1、RIPK3、caspase-1和 caspase-8<sup>[41]</sup>。但是,这 种组成也不是绝对的。例如,在TAK1缺陷细胞中, 没有激酶活性的RIPK1也可能作为一种适配器<sup>[42]</sup>。 ZBP1泛凋亡体是目前已知的最具代表性的泛凋亡 体。ZBP1的RHIM结构域能够与其他含有RHIM结 构域的蛋白如RIPK1、RIPK3等相互作用。在甲型 流感病毒(influenza a virus, IAV)感染期间,ZBP1-RIPK3复合物的形成有利于募集RIPK1,进而形成以 ZBP1泛凋亡体,驱动泛凋亡的发生<sup>[43-44]</sup>。

#### 1.3 细胞死亡的免疫原性

过往的研究认为免疫原性细胞死亡是一种独立 的细胞死亡形式,具有凋亡特征和免疫原性<sup>[43]</sup>。随 着研究的深入,人们发现多种细胞死亡形式均能诱 发机体的免疫反应。例如,程序性坏死导致的细胞 质膜完整性丢失、细胞内容物泄漏等能够介导强烈 的炎症反应,激活免疫应答<sup>[46]</sup>。由杀伤淋巴细胞衍生 的颗粒酶切割GSDMB和GSDME诱导的肿瘤细胞焦 亡具有免疫刺激作用,通过塑造免疫微环境和促进 肿瘤微环境中的淋巴细胞活化来抑制肿瘤进展<sup>[36,47]</sup>。 此外,铁死亡导致广泛的脂质过氧化和快速的细胞 膜破裂,也能够释放DAMPs,激活免疫系统<sup>[48]</sup>。因此, 凡是能够促进抗原呈递、激活机体适应性免疫反应 的死亡形式都具有一定的免疫原性,可归类为"免疫 原性细胞死亡"。 决定免疫原性细胞死亡的三个主要特征是抗 原性、佐剂性、可容许的微环境。垂死的细胞会发 出许多与宿主相互作用的信号,以决定细胞应激和 死亡的免疫学相关性。肿瘤细胞的抗原性强弱决定 了其被机体免疫系统识别的能力。缺少特定抗原(特 指没有被中枢或外周耐受所覆盖的抗原)时,调节性 细胞死亡只能驱动炎症反应,但不参与适应性免疫 反应。缺乏佐剂时,无DAMPs的暴露和释放,则呈 递给T细胞的抗原决定簇会促进免疫耐受。如果微 环境不适宜,那么免疫激活只能处于启动状态。因 此,只有在容许抗原提呈细胞和T细胞招募、激活的 微环境下,ICD驱动的适应性免疫反应才能正确执 行。微环境决定了由响应ICD的树突状细胞正常启 动的T细胞是否能够进入肿瘤病灶、介导效应功能 和建立记忆反应<sup>[49]</sup>。

# 2 细胞死亡在肿瘤发生发展与治疗转归 中的作用

细胞死亡抵抗是肿瘤重要特征之一。细胞死亡 调控肿瘤发生发展及治疗疗效,靶向诱导细胞死亡 是具有应用前景的肿瘤治疗方式。以下重点总结了 凋亡、自噬、铁死亡、程序性坏死和焦亡在肿瘤发 生、转移、免疫以及治疗中的作用及机制,旨在深 入了解不同细胞死亡方式在肿瘤中扮演的角色,为 肿瘤治疗提供理论依据。

#### 2.1 细胞死亡调控与肿瘤发生发展

肿瘤细胞通过多种信号通路增强抗凋亡信号 或抑制促凋亡信号来发挥抵抗凋亡的效应,从而维 持肿瘤的生长及恶性进展。p53通过上调Noxa和 Puma等BH3-only蛋白来诱导细胞凋亡发生。在50% 的人类癌症中,TP53具有双基因突变或缺失,促使 野生型p53活性丧失和介导肿瘤发生发展。除了凋 亡外,p53也通过铁死亡来调控肿瘤发生发展。野生 型p53直接结合SLC7A11启动子抑制SLC7A11表达, 促进肿瘤细胞铁死亡,进而抑制肿瘤发生。尽管p53 3KR(K117R、K161R、K162R)乙酰化缺失突变体 无法诱导细胞凋亡,但其仍具有诱导肺癌细胞铁死 亡的能力<sup>[50]</sup>。PI3K-AKT异常活化在肿瘤中非常广 泛。AKT激酶直接磷酸化促凋亡蛋白(如Bad、Bim、 Bax、转录因子Foxo1/3a以及caspase-9等)使其失活, 从而抑制细胞凋亡和促进肿瘤发生发展。我们的研 究发现AKT激酶通过磷酸化多梳蛋白Mel18的T334 位点,抑制组蛋白H2AK119泛素化修饰并介导染色 质重塑,从而抑制细胞凋亡促进乳腺癌恶性进展<sup>[51]</sup>。 此外,我们最新的研究发现Akt磷酸化TRPML1的 S343位点促进细胞溶酶体胞吐,继而降低胞内Fe<sup>2+</sup> 的含量并增强质膜修复,介导细胞铁死亡抵抗,促进 正常细胞向肿瘤细胞的恶性转化<sup>[52]</sup>。

自噬在肿瘤发生发展中具有两面性。Beclin 1 的编码基因在40%~75%的乳腺癌和卵巢癌中存在 单等位基因突变,且研究证实Beclin 1的缺失促进肿 瘤发生发展<sup>[53]</sup>。我们的研究也证实自噬相关蛋白 Beclin 1、LC3、ULK1的下调伴随的细胞自噬能力 的下降促进卵巢癌和乳腺癌的发生发展[54-55]。此外, 我们还发现细胞自噬缺陷导致糖酵解关键酶HK2降 解受阻而发生蛋白水平的累积,增强肝癌细胞糖酵 解能力,从而促进肝癌的发生进展<sup>[56]</sup>。然而,自噬也 可通过帮助肿瘤适应不良环境或刺激来促进肿瘤发 生发展。研究表明,自噬能够维持肿瘤细胞中的脯 氨酸、α-酮戊二酸和核苷酸池,有助于促进线粒体三 羧酸循环和保持其功能,进而促进肿瘤生长[57]。另外, 在癌基因KRAS驱动的胰腺癌中,介导线粒体自噬的 受体蛋白BNIP3L高表达,导致葡萄糖消耗减少,从 而提高氧化还原稳态,促进肿瘤生长。而BNIP3L缺 失则诱导线粒体累积,导致葡萄糖消耗增加和大量 ROS累积,最终抑制肿瘤的进展<sup>[58]</sup>。

程序性坏死和焦亡亦调控肿瘤发生。程序性坏 死关键调节因子如RIPK3、MLKL和CYLD等在多 种癌症中低表达或失活。RIPK3促进白血病起始细 胞发生程序性坏死及分化进而抑制急性髓系白血病 发生和进展<sup>[59]</sup>。此外,焦亡相关调节分子GSDMA、 GSDMC和GADMD在胃癌中低表达<sup>[60]</sup>。但目前其 深入机制和功能仍不清楚,值得后续研究进一步探 索。

#### 2.2 细胞死亡调控与肿瘤转移

肿瘤在转移过程中常具备细胞死亡抵抗的特性。与基质脱离的肿瘤细胞往往会启动失巢凋亡 (anoikis)过程。为了避免离开原发灶即发生死亡,肿 瘤细胞进化出各种抵抗失巢凋亡的方式,包括促生 存信号的激活、癌基因的激活、特定的受体过度活 化和生长因子受体的激活突变等<sup>[61]</sup>。近来的研究发 现既往认为的"失巢凋亡"可能有部分是铁死亡。在 肿瘤细胞离开原发灶脱离基质和进入血液或淋巴 管时,细胞会产生高度的氧化应激从而发生铁死亡。 为应对转移过程中高度氧化应激的环境,肿瘤细胞 进化出多种铁死亡抵抗机制,从而促进肿瘤转移。 黑色素瘤细胞在淋巴道转移过程中可吸收环境中的 油酸,细胞膜上油酸含量的增加能够帮助肿瘤细胞 逃逸铁死亡,促进转移<sup>[62]</sup>。在循环黑色素瘤细胞中, SREBP2通过降低胞内 Fe<sup>2+</sup>水平,从而抵抗铁死亡, 促进肿瘤转移<sup>[63]</sup>。除了凋亡抵抗和铁死亡抵抗外, 自噬抵抗,如线粒体自噬缺失也促进肿瘤远处转移。 我们的研究发现 ULK1低表达介导线粒体自噬缺陷, 导致肿瘤细胞损伤线粒体的累积及 NLRP3炎症小体 激活,进而促进巨噬细胞分化为破骨细胞,最终促进 乳腺癌骨转移<sup>[64]</sup>。

此外,程序性坏死和焦亡也可调控肿瘤侵袭及转移。肿瘤细胞程序性坏死可释放可溶性E-caherin,从而介导乳腺癌细胞的迁移和侵袭<sup>[65]</sup>。顺铂通过诱导NLRP3/caspase-1/GSDMD轴介导的细胞焦亡抑制乳腺癌细胞生长和转移<sup>[66]</sup>。

#### 2.3 细胞死亡调控与肿瘤免疫

肿瘤细胞的不同死亡方式对肿瘤免疫的作用 是不同的。另外,肿瘤微环境中其他细胞成分死亡 模式的改变也影响着肿瘤免疫。在免疫治疗效果 不佳的胰腺导管腺癌中,自噬能降解肿瘤细胞的 MHC-I类分子,导致免疫微环境中的T细胞无法识 别和杀伤肿瘤细胞,从而促进胰腺导管腺癌细胞的 免疫逃逸<sup>[67]</sup>。而我们的研究表明在自噬缺陷的三 阴性乳腺癌中,Tenascin-C自噬性降解受阻导致其 在肿瘤细胞表面高表达,通过结合细胞毒性T细胞 表面的整合素分子,抑制T细胞对肿瘤细胞的杀伤 作用<sup>[68]</sup>。

铁死亡与肿瘤免疫密切相关。发生铁死亡的肿 瘤细胞可释放8-OHG,激活巨噬细胞STING通路,诱导 肿瘤免疫抑制性微环境形成,促进胰腺癌进展<sup>[69]</sup>。有 趣的是,肿瘤免疫细胞亦能调控肿瘤细胞铁死亡的发 生。激活的CD8<sup>+</sup>T细胞通过分泌IFNγ来抑制肿瘤细胞 SLC7A11的表达及增强ACSL4的表达,继而诱发肿瘤 细胞铁死亡<sup>[70]</sup>。此外,巨噬细胞分泌TGFβ1促进ZEB1 转录,抑制SLC7A11表达,促进肿瘤细胞铁死亡<sup>[71]</sup>。

程序性坏死也可以通过诱导适应性免疫反应 来抑制肿瘤生长。研究发现,将程序性坏死细胞注 入小鼠肿瘤中会引发抗肿瘤免疫并减缓肿瘤生长, 联合PD-1免疫疗法可导致肿瘤清除<sup>[72]</sup>。相反地,也 有研究发现,正经历程序性坏死的濒死胰腺癌肿瘤 细胞周围可形成巨噬细胞诱导的免疫抑制性微环境,从而加速肿瘤的发展<sup>[73]</sup>。细胞焦亡与肿瘤免疫 密切相关。GSDME通过介导肿瘤细胞焦亡,增强巨 噬细胞的吞噬能力及增强NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞的 功能<sup>[47]</sup>。然而,过度的细胞焦亡使组织长期处于慢 性炎症环境,反而促进肿瘤生长。如在非小细胞肺 癌中,肿瘤组织GSDMD表达水平显著高于邻近非肿 瘤组织,且与肿瘤转移及患者不良预后呈正相关<sup>[74]</sup>。 细胞焦亡过程分泌的IL-18可通过多种方式促进肿 瘤发生发展,如诱导MDSCs生成,促进多发性骨髓 瘤肿瘤进展<sup>[75]</sup>。

#### 2.4 细胞死亡调控与肿瘤治疗

细胞凋亡抵抗的是肿瘤放化疗失败的重要原 因。抗凋亡IAP家族蛋白通过其特有的BIR结构域 与 caspase结合,从而抑制多种凋亡相关的 caspase蛋 白活性,介导肿瘤细胞凋亡抵抗。多种肿瘤细胞中 的IAP家族蛋白高表达,促进肿瘤细胞耐药。我们的 研究发现, XIAP的高表达能够抵抗细胞凋亡, 促进 鼻咽癌干细胞存活,从而维持细胞化疗抵抗和促进 肿瘤复发[76]。研究表明对化疗、放疗或免疫治疗耐 受的肿瘤虽然表现为细胞凋亡抵抗,但这些肿瘤对 铁死亡诱导剂异常敏感,提示靶向诱导铁死亡将为 化疗、放疗或靶向治疗耐受的肿瘤病人的治疗提供 新策略印。我们的研究证实了乳腺癌细胞通过增加 GPX4的转录水平及抑制GPX4降解促进铁死亡抵抗 及放疗耐受[77]。另外,许多抗肿瘤药物被报道能诱导 肿瘤细胞自噬的发生,且细胞自噬的激活可显著影响 抗肿瘤药物的疗效。我们研究发现DNA损伤类药物 可以通过激活 ATM, 促进自噬调控蛋白 PTEN的磷酸 化以及细胞核转位,继而通过c-JUN-SESN2/AMPK信 号通路激活自噬,发挥抗肿瘤作用[78]。

## 3 靶向细胞程序性死亡的药物研究

肿瘤发生发展过程中,肿瘤细胞采用多种机制 来逃避死亡。目前临床中广泛使用的化疗和放疗均 可诱导肿瘤细胞发生程序性死亡,但缺乏特异性,存 在多种毒副作用。因此,研发针对细胞程序性死亡 关键分子的靶向药物,对于实现肿瘤的精准治疗具 有重要意义。以下重点介绍了针对细胞程序性死亡 关键分子的靶向药物开发及其主要进展。

#### 3.1 靶向抗凋亡蛋白BCL2的抗肿瘤药物

BCL-2蛋白家族是调节内在调亡途径的关键

蛋白。BCL-2家族中BCL-2和BCL-XL可以抑制Bax 和Bak的活性从而抑制内源性凋亡。BCL-2抑制剂, 可以模拟BH3蛋白与抗凋亡BCL-2蛋白内疏水口袋 的结合,进而激活BAX和BAK,诱导肿瘤细胞发生 凋亡。2016年,Venetoclax(ABT-199)成为美国FDA 批准的首个靶向BCL-2的药物,用于治疗17p缺失的 慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者<sup>[79]</sup>。2019年5月,Venetoclax被FDA批准用 于CLL患者的一线治疗。Venetoclax也于2020年获 得FDA批准,用于治疗不符合标准诱导化疗条件(即 >75岁)的新诊断急性髓性白血病(acute myeloid leukemia,AML)老年患者。

此外,中国也有多种靶向BCL-2的药物处于临床试验阶段。其中,研发进度较快的BCL-2抑制剂有亚盛医药的lisaftoclax(APG-2575)、百济神州sonrotoclax(BGB-11417)等<sup>[80-81]</sup>。Lisaftoclax是亚盛医药自主研发的第三代口服BCL-2选择性抑制剂,也是全球第二、国内首个进入关键注册临床阶段且具有明确疗效的BCL-2选择性抑制剂,正在全球范围内开展涉及多个血液肿瘤和实体瘤适应症的临床试验。2023年8月,Lisaftoclax在美国获批III期临床,有望成为全球第二个获批上市的BCL-2抑制剂。Sonrotoclax(BGB-11417)是第二代BCL-2抑制剂,在生化实验中显示出相比Venclexta(维奈克拉)更强效的活性。

#### 3.2 靶向凋亡受体DR4/5的抗肿瘤药物

Fas-1、TNF和TRAIL等细胞外配体与Fas、TNF 受体和DR4/5结合会激活外源性凋亡途径。目前针 对此途径的抗癌药物研发主要聚焦TRAIL-DR4/5这 一配受体。TRAIL信号选择性地诱导癌细胞凋亡,对 正常细胞不产生毒性。基于此,研究者们研发出许 多靶向该途径的药物,包括重组人TRAIL(rhTRAIL) 和DR4/5激动剂抗体(lexatumumab、mapatumumab)。 临床前数据表明,这两类分子通常耐受性良好,但它 们在患者身上显示出的抗癌活性有限。

为了解决TRAIL或TRAIL受体激动剂抗体的局限性,第二代rhTRAIL疗法得以开发。其中一个缀合物TLY012的半衰期延长,在CRC模型中体外和体内均有更强的抗肿瘤作用。TLY012对纤维化细胞也有明显的活性,基于这些发现,FDA在2019年将其指定为治疗系统性硬化症的孤儿药<sup>[82]</sup>。ABBV-621 是新一代DR4/5激动型抗体,与第一代ABBV-621相比具有更高的低阶聚类效率,可以同时结合两个DR 三聚体,具有更强的诱导高阶受体聚类的能力,在人 实体肿瘤细胞中可诱导强烈凋亡信号。无论是单独 给药还是与venetoclax或化疗药物联合给药,ABBV-621在晚期实体瘤和血液系统恶性肿瘤患者中耐受 性良好。

#### 3.3 靶向p53的凋亡诱导药物

p53在大约50%的人类癌症和几乎所有培养的 肿瘤细胞系中失活。恢复p53蛋白活性的策略可以 分为两类:一是使用靶向p53负性调节因子的药物来 激活野生型p53,如MDM2抑制剂;第二种方法是通 过小分子直接靶向突变型p53,恢复其构象和野生型 p53功能,如小分子化合物Eprenetapopt。

MDM2抑制剂与MDM2中的p53结合口袋结合, 稳定p53并诱导p53依赖性细胞周期阻滞或凋亡。亚 盛医药的MDM2抑制剂APG-115显著降低AML小 鼠模型的肿瘤负荷并延长小鼠的生存期,联合SOC 治疗可产生协同抗白血病活性<sup>[83]</sup>。一项II期临床试 验评估APG-115联合PD-1抗体派姆单抗在实体肿瘤 患者中的应用(NCT03611868),结果显示APG-115联 合派姆单抗在不可切除或转移性黑色素瘤或对免疫 治疗耐药的晚期实体瘤患者中耐受性良好。根据该 项研究的初步结果, 2021年9月, FDA授予APG-115快 速通道资格,用于治疗既往免疫治疗药物复发或难治 性不可切除或转移性黑色素瘤患者。小分子化合物 Eprenetapopt通过与突变型p53结合,诱导突变型p53 蛋白的构象改变,恢复突变型p53的野生型功能<sup>[84]</sup>。 Eprenetapopt被广泛研究并一直推进到III期试验, Eprenetapopt联合阿扎胞苷未能显著提高完全缓解 率,从而结束了该药物的临床开发。

#### 3.4 靶向自噬ULK蛋白激酶复合物的抗肿瘤药物

Unc-51样激酶(UNC-51-like kinase 1, ULK)复合物对自噬体的形成至关重要。DCC-3116是一款选择性的小分子ULK1/2激酶抑制剂,是潜在的选择性ULK1/2抑制剂的FIC药物,也是目前该靶标唯一的临床药物。2022年ESMO会议上,公布了一项DCC-3116单药活性的临床数据。结果显示,DCC-3116单药在结直肠癌、胰腺癌等多种携带不同KRAS亚型突变的瘤种中具有初步的临床迹象,部分患者实现了疾病稳定<sup>[85]</sup>。

# **3.5** 靶向自噬小体成熟和溶酶体活性抑制剂的抗 肿瘤药物

通过抑制与溶酶体融合来靶向自噬体成熟以

及抑制溶酶体活性也是抑制自噬的另一种策略。 CQ(氯喹)和HCQ(羟氯喹)是仅有的进入临床研究的 靶向自噬化合物<sup>[13]</sup>。其作用机理在于引起溶酶体的 去酸化。新一代溶酶体抑制剂也在开发中,一种双 氨基喹啉药物Lys05在小鼠模型中作为单一药物抑 制自噬并抑制黑色素瘤和结直肠腺癌的生长<sup>[86]</sup>。其 他有效的溶酶体抑制剂如quinacrine、VATG-027和 VATG-032也被证明对患者源性BRAF突变黑色素瘤 细胞系有效<sup>[87]</sup>。

#### 3.6 靶向GSDMD诱导细胞焦亡的抗肿瘤药物

目前关于诱导焦亡的药物研究主要是采用纳 米技术构建递送载体,将焦亡通路的关键蛋白导入 肿瘤细胞,诱导其发生焦亡。利用生物材料诱导焦 亡在肿瘤治疗中的应用具有优势。其中一个优势是 生物分子材料的特异性,如焦亡关键分子的DNA、 RNA和蛋白质,它们可以直接诱导焦亡的发生,而 不是通过间接机制,如ROS或炎症激活等。有研究 者尝试利用基于细胞外囊泡的 GSDMD-N mRNA 递送系统,诱导肿瘤细胞焦亡,该系统将GSDMD-N mRNA包裹在细胞外囊泡膜中,并在表面表达HER2 抗体;当通过工程化的细胞外囊泡靶向并递送到 HER2<sup>+</sup>乳腺癌细胞时,允许GSDMD-N在肿瘤细胞中翻 译表达并诱导焦亡。在转染HER2的4T1接种乳腺肿 瘤小鼠模型中,工程细胞外囊泡通过诱导焦亡,有效 诱导强大的抗肿瘤免疫反应并抑制肿瘤生长[88]。此外, 纳米级肿瘤靶向GSDMD促进小鼠肿瘤中CD8+T细 胞的浸润,并在没有系统性毒性的情况下显著缩小 了肿瘤<sup>[89]</sup>。

#### 3.7 靶向铁死亡关键分子GPX4的抗肿瘤药物

GPX4是铁死亡的关键分子。一项热迁移实验筛选了9719种来自优化先导化合物库的化合物,确定了LOC1886是最强的与GPX4别构位点Cys66结合的化合物。LOC1886与Cys66结合后导致GPX4降解并在HT1080细胞中诱导铁死亡<sup>[90]</sup>。此外,研究人员将ML162与泊马度胺共价连接以招募cereblon(CRBN)E3泛素连接酶,开发出基于PROTAC的GPX4降解剂dGPX4,证实在多种实体瘤细胞系中其相对于其他的GPX4抑制剂有着更强的铁死亡诱导能力<sup>[91]</sup>。另一基于PROTAC的GPX4降解剂DC2,使用ML210作为活性成分,在体内与体外都显示出更优异的抗癌活性<sup>[92]</sup>。上述的药物在所有细胞或组织中非选择性地抑制或耗竭GPX4,从

而影响GPX4的基本生理功能,研究人员为了提升 其特异性,在一项药物筛选研究中,筛选出第一个 细胞类型特异性的GPX4降解剂N6F11,N6F11并非 直接结合GPX4并诱导其降解,而是作为三联蛋白 25(tripartite motif containing 25,TRIM25)的直接激 活剂。TRIM25在癌细胞中特异性高表达,而在免疫 细胞中则几乎不存在。在胰腺癌小鼠模型中,包括 皮下、原位和转基因模型中,N6F11增强了免疫检 查点抑制剂的效果,提高了细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞的 活力<sup>[93]</sup>。另外,我们通过建立PKCβII敲除细胞与亲 代细胞模型,对化合物库的筛选发现新型GPX4抑制 剂Tubastatin A通过诱导铁死亡显著增强体内肿瘤放 疗疗效<sup>[77]</sup>。

#### 3.8 靶向铁死亡system Xc⁻的抗肿瘤药物

System Xc<sup>-</sup>抑制剂Erastin, 其水溶性差, 代谢不 稳定, 不宜直接用于临床。新型羰基Erastin类似物 咪唑酮Erastin(IKE), 在效力、溶解性和代谢稳定性 方面均显示出优良的性质。在B细胞淋巴瘤异种移 植模型中, IKE可以诱导细胞铁死亡并抑制肿瘤生 长<sup>[94]</sup>。

## 3.9 靶向铁死亡FSP1-CoQ10-NAD(P)H的抗肿 瘤药物

FSP1-CoQ10-NAD(P)H通路是一个独立的平行 系统,抑制磷脂过氧化和铁死亡。FSEN1是一种非 竞争性的FSP1抑制剂,研究表明,FSEN1处理后的细 胞对GPX4抑制剂RSL3和ML162诱导的细胞死亡敏 感。随着研究的进展,多种结构不同的FSP1抑制剂 被筛选出来,如化合物FSEN2~FSEN19<sup>[95]</sup>。

#### 3.10 已上市药物的致铁死亡作用

目前尚没有特异性的靶向诱导铁死亡的药物 在癌症治疗中应用。但发现了部分已批准的上市药 物可以诱导铁死亡。口服降糖药二甲双胍被证明可 以降低SLC7A11的蛋白质稳定性,从而增加细胞内 Fe<sup>2+</sup>的含量及脂质ROS水平,诱导铁死亡<sup>[96]</sup>。青蒿琥 酯可通过诱导铁蛋白吞噬作用诱导铁死亡,素拉非 尼联合青蒿琥酯诱导肝细胞癌铁死亡具有良好的治 疗潜力<sup>[97]</sup>。双酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼可通过增 加细胞内ROS的水平,与溶酶体干扰剂西拉美辛协 同诱导铁死亡<sup>[98]</sup>。已被FDA批准用于晚期卵巢癌的 Altretamine可抑制GPX4活性并导致细胞内脂质过 氧化物聚积<sup>[99]</sup>。此外,他汀类药物被报道也可诱发 铁死亡<sup>[100]</sup>。

## 4 总结和展望

随着研究的深入,越来越多的细胞程序性死亡 机制被发现,并且在肿瘤发生和发展中的作用也逐 渐被揭示。本文综述了几种主要的细胞程序性死亡 类型,包括细胞凋亡、铁死亡、焦亡、程序性坏死 和细胞自噬等,并探讨了这些机制在肿瘤中的功能 及其潜在的治疗靶点。

细胞程序性死亡的多样性和复杂性为肿瘤治 疗提供了丰富的靶点和策略。尽管目前已经有一些 靶向这些机制的药物进入临床试验,但仍面临着诸 多挑战。展望未来,随着对细胞程序性死亡机制的 深入理解,开发新型靶向药物和治疗策略将为肿瘤 的治疗提供更多的可能性。此外,结合个体的基因 组信息和肿瘤特征,实施个性化治疗也将成为未来 研究的重要方向。通过综合利用细胞程序性死亡机 制的知识,我们有望提高肿瘤治疗的有效性,改善患 者的预后。未来的研究需要关注以下几个方面。(1) 机制的深入研究:不同机制之间的相互作用及其在 肿瘤中的具体作用仍需进一步探讨,了解这些机制 的复杂网络将有助于研发更为有效的治疗策略;(2) 个体化治疗:不同患者的肿瘤具有不同的生物学特 征,结合基因组学和蛋白质组学数据,研发针对特定 肿瘤特征的靶向药物,将提高治疗的成功率;(3)联 合治疗策略:研究者应探索将靶向细胞凋亡、铁死 亡、自噬及程序性坏死的药物联合使用的可能性, 以提高治疗效果;(4)新型药物的研发:研发新型靶 向药物以有效诱导肿瘤细胞死亡将是一个重要的研 究方向。这些新药物可能包括小分子药物、抗体药 物偶联物以及免疫治疗。通过对细胞程序性死亡机 制的深入研究和靶向药物的研发,未来有望实现更 为有效的肿瘤治疗,提高患者的生存率和生活质量。

#### 参考文献 (References)

- NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death [J]. Cell, 2024, 187(2): 235-56.
- [2] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239-57.
- [3] LAZEBNIK Y A, TAKAHASHI A, MOIR R D, et al. Studies of the lamin proteinase reveal multiple parallel biochemical pathways during apoptotic execution [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(20): 9042-6.
- [4] VANDENABEELE P, GALLUZZI L, VANDEN BERGHE T, et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular

explosion [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(10): 700-14.

- [5] ASHFORD T P, PORTER K R. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes [J]. J Cell Biol, 1962, 12(1): 198-202.
- [6] TAKESHIGE K, BABA M, TSUBOI S, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction [J]. J Cell Biol, 1992, 119(2): 301-11.
- [7] BRENNAN M A, COOKSON B T. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis [J]. Mol Microbiol, 2000, 38(1): 31-40.
- [8] 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.
- [9] MALIREDDI R K S, KESAVARDHANA S, KANNEGANTI T D. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis) [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 406.
- [10] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. Science, 2022, 375(6586): 1254-61.
- [11] SWAMYNATHAN M M, KUANG S, WATRUD K E, et al. Dietary pro-oxidant therapy by a vitamin K precursor targets PI 3-kinase VPS34 function [J]. Science, 2024, 386(6720): eadk9167.
- [12] GREEN D R. The mitochondrial pathway of apoptosis part II: the BCL-2 protein family [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2022, 14(6): a041046.
- [13] LEVY J M M, TOWERS C G, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(9): 528-42.
- [14] LI X, WU X Q, DENG R, et al. CaMKII-mediated Beclin 1 phosphorylation regulates autophagy that promotes degradation of Id and neuroblastoma cell differentiation [J]. Nat Commun, 2017, 8: 16.
- [15] SUN T, LI X, ZHANG P, et al. Acetylation of Beclin 1 inhibits autophagosome maturation and promotes tumour growth [J]. Nat Commun, 2015, 6: 7215.
- [16] LI D D, WANG L L, DENG R, et al. The pivotal role of c-Jun NH2-terminal kinase-mediated Beclin 1 expression during anticancer agents-induced autophagy in cancer cells [J]. Oncogene, 2009, 28(6): 886-98.
- [17] LI X, YANG K B, CHEN W, et al. CUL3 (cullin 3)-mediated ubiquitination and degradation of BECN1 (beclin 1) inhibit autophagy and promote tumor progression [J]. Autophagy, 2021, 17(12): 4323-40.
- [18] ZHANG H L, HU B X, LI Z L, et al. PKCbetaII phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis [J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(1): 88-98.
- [19] PADANAD M S, KONSTANTINIDOU G, VENKATESWARAN N, et al. Fatty acid oxidation mediated by acyl-CoA synthetase long chain 3 is required for mutant KRAS lung tumorigenesis [J]. Cell Rep, 2016, 16(6): 1614-28.
- [20] BASSI M, GASOL E, MANZONI M, et al. Identification and characterisation of human xCT that co-expresses, with 4F2 heavy chain, the amino acid transport activity system Xc<sup>-</sup>[J]. Pflugers Arch, 2001, 442(2): 286-96.
- [21] 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.

- [22] MAO C, LIU X, ZHANG Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. Nature, 2021, 593(7860): 586-90.
- [23] SOULA M, WEBER R A, ZILKA O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers [J]. Nat Chem Biol, 2020, 16(12): 1351-60.
- [24] HAILIANG Z. TRPML1 triggers ferroptosis defense and is a potential therapeutic target in AKT-hyperactivated cancer [J]. Sci Transl Med, 2024, 16(753): eadk0330.
- [25] PARK W, WEI S, KIM B S, et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(8): 1573-94.
- [26] HAN J H, PARK J, KANG T B, et al. Regulation of caspase-8 activity at the crossroads of pro-inflammation and anti-inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3318.
- [27] YANG Y, ZHANG J, LÜ M, et al. Defective prelamin A processing promotes unconventional necroptosis driven by nuclear RIPK1 [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(4): 567-80.
- [28] ZHANG T, YIN C, BOYD D F, et al. Influenza virus Z-RNAs induce ZBP1-mediated necroptosis [J]. Cell, 2020, 180(6): 1115-29,e13.
- [29] ZHANG T, XU D, TREFTS E, et al. Metabolic orchestration of cell death by AMPK-mediated phosphorylation of RIPK1 [J]. Science, 2023, 380(6652): 1372-80.
- [30] ZHANG T, XU D, LIU J, et al. Prolonged hypoxia alleviates prolyl hydroxylation-mediated suppression of RIPK1 to promote necroptosis and inflammation [J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(7): 950-62.
- [31] ZHANG W, FAN W, GUO J, et al. Osmotic stress activates RIPK3/MLKL-mediated necroptosis by increasing cytosolic pH through a plasma membrane Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger [J]. Sci Signal, 2022, 15(734): eabn5881.
- [32] LIU X, ZHANG Z, RUAN J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. Nature, 2016, 535(7610): 153-8.
- [33] SHI X, SUN Q, HOU Y, et al. Recognition and maturation of IL-18 by caspase-4 noncanonical inflammasome [J]. Nature, 2023, 624(7991): 442-50.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] DENG W, BAI Y, DENG F, et al. Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis [J]. Nature, 2022, 602(7897): 496-502.
- [38] BURGENER S S, LEBORGNE N G F, SNIPAS S J, et al. Cathepsin G inhibition by Serpinb1 and Serpinb6 prevents programmed necrosis in neutrophils and monocytes and reduces gsdmd-driven inflammation [J]. Cell Rep, 2019, 27(12): 3646-56,e5.
- [39] DU G, HEALY L B, DAVID L, et al. ROS-dependent S-palmi-

toylation activates cleaved and intact gasdermin D [J]. Nature, 2024, 630(8016): 437-46.

- [40] ZHOU B, JIANG Z H, DAI M R, et al. Full-length GSDME mediates pyroptosis independent from cleavage [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(9): 1545-57.
- [41] WANG Y, KANNEGANTI T D. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: a mechanistic compendium of programmed cell death pathways [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 4641-57.
- [42] 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, doi: 10.1084/jem.20191644.
- [43] ZHENG M, KANNEGANTI T D. Newly identified function of caspase-6 in ZBP1-mediated innate immune responses, NLRP3 inflammasome activation, panoptosis, and host defense [J]. J Cell Immunol, 2020, 2(6): 341-7.
- [44] ZHENG M, KANNEGANTI T D. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. Immunol Rev, 2020, 297(1): 26-38.
- [45] CASARES N, PEQUIGNOT M O, TESNIERE A, et al. Caspasedependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death [J]. J Exp Med, 2005, 202(12): 1691-701.
- [46] WU X, ZHAO X, LI F, et al. MLKL-mediated endothelial necroptosis drives vascular damage and mortality in systemic inflammatory response syndrome [J]. Cell Mol Immunol, 2024, 21(11): 1309-21.
- [47] 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.
- [48] CATANZARO E, DEMUYNCK R, NAESSENS F, et al. Immunogenicity of ferroptosis in cancer: a matter of context [J]? Trends Cancer, 2024, 10(5): 407-16.
- [49] KROEMER G, GALASSI C, ZITVOGEL L, et al. Immunogenic cell stress and death [J]. Nat Immunol, 2022, 23(4): 487-500.
- [50] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. Nature, 2015, 520(7545): 57-62.
- [51] MAI J, PENG X D, TANG J, et al. AKT-mediated regulation of chromatin ubiquitylation and tumorigenesis through Mel18 phosphorylation [J]. Oncogene, 2021, 40(13): 2422-36.
- [52] ZHANG H L, HU B X, YE Z P, et al. TRPML1 triggers ferroptosis defense and is a potential therapeutic target in AKT-hyperactivated cancer [J]. Sci Transl Med, 2024, 16(753): eadk0330.
- [53] LIANG X H, JACKSON S, SEAMAN M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1 [J]. Nature, 1999, 402(6762): 672-6.
- [54] SHEN Y, LI D D, WANG L L, et al. Decreased expression of autophagy-related proteins in malignant epithelial ovarian cancer [J]. Autophagy, 2008, 4(8): 1067-8.
- [55] TANG J, DENG R, LUO R Z, et al. Low expression of ULK1 is associated with operable breast cancer progression and is an adverse prognostic marker of survival for patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(2): 549-60.
- [56] JIAO L, ZHANG H L, LI D D, et al. Regulation of glycolytic metabolism by autophagy in liver cancer involves selective

autophagic degradation of HK2 (hexokinase 2) [J]. Autophagy, 2018, 14(4): 671-84.

- [57] GUO J Y, TENG X, LADDHA S V, et al. Autophagy provides metabolic substrates to maintain energy charge and nucleotide pools in Ras-driven lung cancer cells [J]. Genes Dev, 2016, 30(15): 1704-17.
- [58] HUMPTON T J, ALAGESAN B, DENICOLA G M, et al. Oncogenic KRAS induces NIX-mediated mitophagy to promote pancreatic cancer [J]. Cancer Discov, 2019, 9(9): 1268-87.
- [59] HöCKENDORF U, YABAL M, HEROLD T, et al. RIPK3 restricts myeloid leukemogenesis by promoting cell death and differentiation of leukemia initiating cells [J]. Cancer Cell, 2016, 30(1): 75-91.
- [60] 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.
- [61] SATTARI FARD F, JALILZADEH N, MEHDIZADEH A, et al. Understanding and targeting anoikis in metastasis for cancer therapies [J]. Cell Biol Int, 2023, 47(4): 683-98.
- [62] UBELLACKER J M, TASDOGAN A, RAMESH V, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis [J]. Nature, 2020, 585(7823): 113-8.
- [63] HONG X, ROH W, SULLIVAN R J, et al. The lipogenic regulator SREBP2 induces transferrin in circulating melanoma cells and suppresses ferroptosis [J]. Cancer Discov, 2021, 11(3): 678-95.
- [64] DENG R, ZHANG H L, HUANG J H, et al. MAPK1/3 kinasedependent ULK1 degradation attenuates mitophagy and promotes breast cancer bone metastasis [J]. Autophagy, 2021, 17(10): 3011-29.
- [65] 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.
- [66] YAN H, LUO B, WU X, et al. Cisplatin induces pyroptosis via activation of MEG3/NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in triple-negative breast cancer [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(10): 2606-21.
- [67] YAMAMOTO K, VENIDA A, YANO J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I [J]. Nature, 2020, 581(7806): 100-5.
- [68] LI Z L, ZHANG H L, HUANG Y, et al. Autophagy deficiency promotes triple-negative breast cancer resistance to T cell-mediated cytotoxicity by blocking tenascin-C degradation [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3806.
- [69] DAI E, HAN L, LIU J, et al. Ferroptotic damage promotes pancreatic tumorigenesis through a TMEM173/STING-dependent DNA sensor pathway [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6339.
- [70] 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.
- [71] KIM D H, KIM W D, KIM S K, et al. TGF-β1-mediated repression of SLC7A11 drives vulnerability to GPX4 inhibition in hepatocellular carcinoma cells [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 406.
- [72] SNYDER A G, HUBBARD N W, MESSMER M N, et al. Intratumoral activation of the necroptotic pathway components RIPK1 and RIPK3 potentiates antitumor immunity [J]. Sci Im-

munol, 2019, 4(36): eaaw2004.

- [73] 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.
- [74] GAO J, QIU X, XI G, et al. Downregulation of GSDMD attenuates tumor proliferation via the intrinsic mitochondrial apoptotic pathway and inhibition of EGFR/Akt signaling and predicts a good prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Oncol Rep, 2018, 40(4): 1971-84.
- [75] NAKAMURA K, KASSEM S, CLEYNEN A, et al. Dysregulated IL-18 is a key driver of immunosuppression and a possible therapeutic target in the multiple myeloma microenvironment [J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 634-48,e5.
- [76] JI J, YU Y, LI Z L, et al. XIAP limits autophagic degradation of sox2 and is a therapeutic target in nasopharyngeal carcinoma stem cells [J]. Theranostics, 2018, 8(6): 1494-510.
- [77] LIU S, ZHANG H L, LI J, et al. Tubastatin a potently inhibits GPX4 activity to potentiate cancer radiotherapy through boosting ferroptosis [J]. Redox Biol, 2023, 62: 102677.
- [78] CHEN J H, ZHANG P, CHEN W D, et al. ATM-mediated PTEN phosphorylation promotes PTEN nuclear translocation and autophagy in response to DNA-damaging agents in cancer cells [J]. Autophagy, 2015, 11(2): 239-52.
- [79] CANG S, IRAGAVARAPU C, SAVOOJI J, et al. ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 129.
- [80] AILAWADHI S, CHEN Z, HUANG B, et al. Novel BCL-2 inhibitor lisaftoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies: first-in-human open-label trial [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(13): 2385-93.
- [81] GUO Y, XUE H, HU N, et al. Discovery of the clinical candidate sonrotoclax (BGB-11417), a highly potent and selective inhibitor for both WT and G101V mutant Bcl-2 [J]. J Med Chem, 2024, 67(10): 7836-58.
- [82] DE MIGUEL D, LEMKE J, ANEL A, et al. Onto better TRAILs for cancer treatment [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(5): 733-47.
- [83] FANG D D, TANG Q, KONG Y, et al. MDM2 inhibitor APG-115 exerts potent antitumor activity and synergizes with standardof-care agents in preclinical acute myeloid leukemia models [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 90.
- [84] DUFFY M J, SYNNOTT N C, O'GRADY S, et al. Targeting p53 for the treatment of cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 79: 58-67.
- [85] GHAZI P C, O'TOOLE K T, SRINIVAS BOGGARAM S, et al. Inhibition of ULK1/2 and KRAS G12C controls tumor growth in preclinical models of lung cancer [J]. eLife, 2024, doi: 10.7554/eLife.96992.
- [86] MCAFEE Q, ZHANG Z H, SAMANTA A, et al. Autophagy inhibitor Lys05 has single-agent antitumor activity and reproduces the phenotype of a genetic autophagy deficiency [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(21): 8253-8.
- [87] GOODALL M L, WANG T, MARTIN K R, et al. Development of potent autophagy inhibitors that sensitize oncogenic BRAF V600E mutant melanoma tumor cells to vemurafenib [J]. Autophagy, 2014, 10(6): 1120-36.
- [88] XING Y, ZHANG F, JI P, et al. Efficient delivery of GSDMD-N mRNA by engineered extracellular vesicles induces pyroptosis for enhanced immunotherapy [J]. Small, 2023, 19(20): e2204031.

- [89] SALA R, RIOJA-BLANCO E, SERNA N, et al. GSDMDdependent pyroptotic induction by a multivalent CXCR4-targeted nanotoxin blocks colorectal cancer metastases [J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 1384-97.
- [90] LIU H R, FOROUHAR F, LIN A N J, et al. Small-molecule allosteric inhibitors of GPX4 [J]. Cell Chem Biol, 2022, 29(12): 1680-93.
- [91] LUO T L, ZHENG Q Z, SHAO L H, et al. Intracellular delivery of glutathione peroxidase degrader induces ferroptosis *in vivo* [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2022, 61(39): 6.
- [92] LIU J, TANG D L, KANG R. Targeting GPX4 in ferroptosis and cancer: chemical strategies and challenges [J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45(8): 666-70.
- [93] LI J B, LIU J, ZHOU Z, et al. Tumor-specific GPX4 degradation enhances ferroptosis-initiated antitumor immune response in mouse models of pancreatic cancer [J]. Sci Transl Med, 2023, 15(720): 16.
- [94] ZHANG Y, TAN H, DANIELS J D, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model [J]. Cell Chem Biol, 2019, 26(5): 623-33,e9.
- [95] HENDRICKS J M, DOUBRAVSKY C E, WEHRI E, et al.

Identification of structurally diverse FSP1 inhibitors that sensitize cancer cells to ferroptosis [J]. Cell Chem Biol, 2023, 30(9): 1090-103,e7.

- [96] YANG J J, ZHOU Y L, XIE S D, et al. Metformin induces ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 19.
- [97] LI Z J, DAI H Q, HUANG X W, et al. Artesunate synergizes with sorafenib to induce ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(2): 301-10.
- [98] MA S, HENSON E E, CHEN Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2016, 7: 11.
- [99] YE L, JIN F Y, KUMAR S K, et al. The mechanisms and therapeutic targets of ferroptosis in cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2021, 25(11): 965-86.
- [100] LI Q, LIU C, DENG L, et al. Novel function of fluvastatin in attenuating oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell ferroptosis in a glutathione peroxidase4-and cystineglutamate antiporter-dependent manner [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 9.