

细胞焦亡在肿瘤中的研究进展

曾琬琴¹, 殷霞², 傅小龙¹

(1. 上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030;

2. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127)

摘要: 细胞焦亡是一种程序性细胞死亡方式, 在机体固有免疫反应中起重要作用。其机制以炎性小体组装、Gasdermin 蛋白家族在质膜上形成孔道、炎性介质通过孔道释放为特征。根据是否依赖 Caspase-1, 细胞焦亡可分为经典途径和非经典途径。细胞焦亡与肿瘤的发生发展及治疗反应有关, 可能为癌症防治提供新思路和新方法。全文对细胞焦亡的相关机制和细胞焦亡在肿瘤研究中的进展作一综述。

关键词: 细胞焦亡; 肿瘤; 机制

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)05-0438-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B014

Research Progress on Pyroptosis in Cancer

ZENG Wan-qin¹, YIN Xia², FU Xiao-long¹

(1. Shanghai Chest Hospital, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200030, China;

2. Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200127, China.)

Abstract: Pyroptosis is a form of programmed cell death, which plays an important role in the body's innate immune response. The mechanism of pyroptosis is characterized by the assembly of inflammasomes, cell membrane pore-forming by gasdermin protein family and inflammatory cytokines releasing through the pore, which can be classified into canonical or non-canonical pathway according to whether it is caspase-1-dependent. Pyroptosis is closely related to tumorigenesis, tumor development and the response of cancer cells to chemotherapy or radiotherapy, which may provide new insights and methods for cancer prevention and treatment. This article reviews the advances on the mechanism of pyroptosis and its role in cancer-related researches.

Subject words: pyroptosis; cancer; mechanism

细胞的死亡方式分为不受调控的偶然性细胞死亡(accidental cell death, ACD)和涉及精细分子机制且能被调控的调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)。严格生理情况下的 RCD 亦被称作程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)^[1]。凋亡(apoptosis)、坏死性凋亡(necroptosis)、焦亡(pyroptosis)等均属于 RCD^[1]。凋亡过程以半胱天冬氨酸蛋白酶(Caspase)的级联反应为特点, Caspase-3 是主要应酶; 坏死性凋亡是非 Caspase 依赖的 RCD, RIPK3/MLKL 是其关键通路^[2]; 而焦亡最初由 Cookson 和 Brennan 在 2001 年命名^[3], 他们发现感染鼠沙门氏

菌的巨噬细胞死亡是依赖于 Caspase-1 的^[4]。细胞焦亡与感染性疾病、神经系统疾病、自身免疫疾病、心血管疾病和肿瘤等多种人类疾病密切相关^[5-8]。随着研究的深入, 细胞焦亡与肿瘤的关系日益凸显, 并为临床治疗提供了一定启示。

1 细胞焦亡的分子机制

根据 2018 年细胞死亡命名委员会 (NCCD) 的推荐定义^[1]: 细胞焦亡是一种调节性细胞死亡, 通常由炎性的半胱天冬氨酸蛋白酶, 如 Caspase-1/4/5/11 活化介导, 其关键过程在于由 Gasdermin 蛋白家族成员执行的质膜孔的形成。细胞形态学上, 焦亡与凋亡和坏死性凋亡有相似亦有区别, 表现为中等程度的染色质固缩、多个小泡突出形成、细胞肿胀、质

基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究(2016YFC0905502)

通信作者: 傅小龙, 主任医师, 博士生导师, 博士; 上海交通大学附属胸科医院放疗科, 上海市淮海西路 241 号(200030); E-mail: xlfu1964@hotmail.com

收稿日期: 2019-06-27; **修回日期:** 2019-11-18

膜破裂^[2,9]。

1.1 经典通路

在经典的依赖 Caspase-1 细胞焦亡通路中(Figure 1A),识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMPs)和宿主来源的危险信号分子模式(damage-associated molecular patterns,DAMPs)的模式识别受体如 NLRP3,AIM2(absent in melanoma 2),Pyrin 等接收胞内信号分子刺激后,与含有热蛋白结构域(pyrin domain,PYD)和 Caspase 活化募集结构域(caspase activation and recruitment domain,CARD)的接头蛋白即凋亡相关斑点蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)以及 Caspase-1 前体(Pro-Caspase-1)组装,形成蛋白复合物,即炎性小体^[10]。ASC 中的 CARD 结构域对招募 Pro-Caspase-1 来组成复合物而言是必要的,有的模式识别受体本身含有 CARD 结构域(如 NLRP1b,NLRC4),故也能直接招募 Pro-Caspase-1^[11]。Pro-Caspase-1 在炎性小体中被激活,水解为 2 个片段并形成二聚体,形成成熟的有剪切蛋白功能的 Caspase-1^[12]。

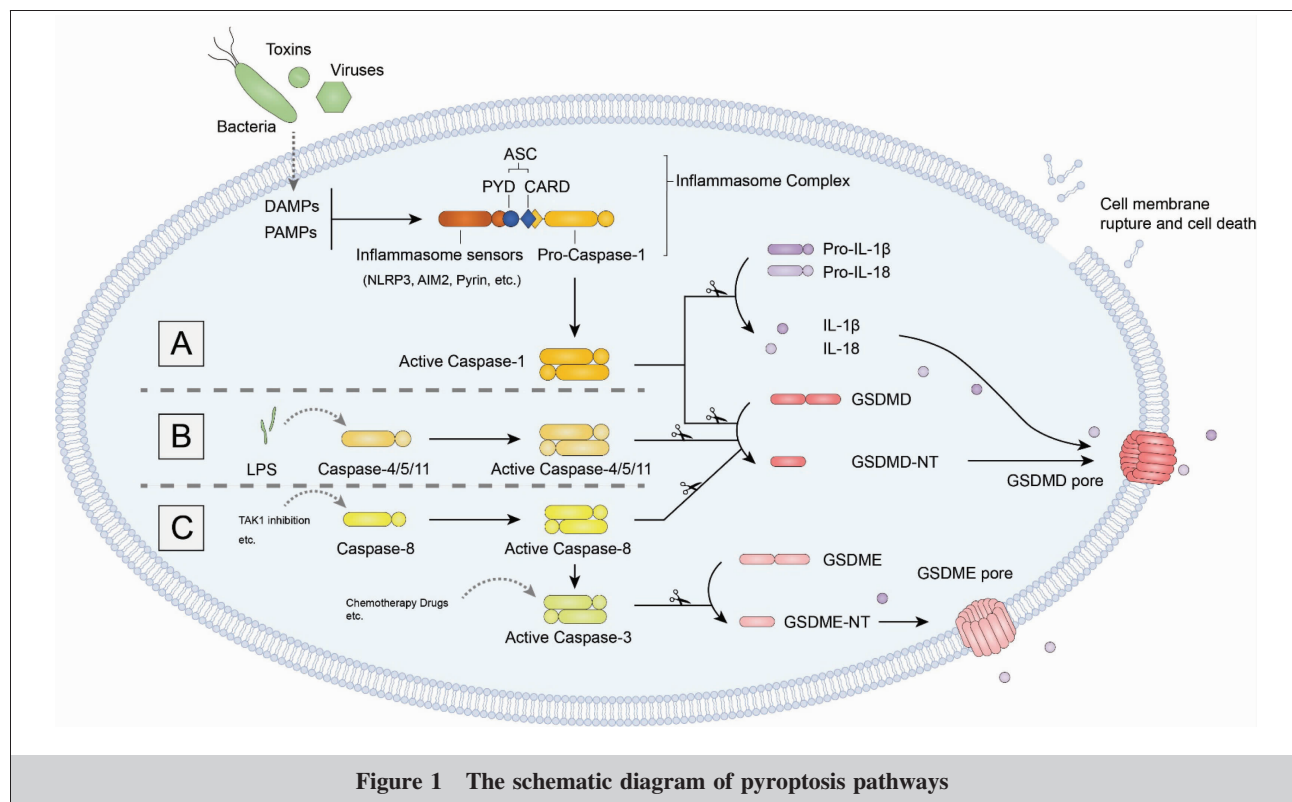
Caspase-1 在一个天冬氨酸位点(Asp275)切割焦亡执行蛋白 GSDMD,使之形成 22kDa C 端和

31kDa N 端(GSDMD-N)。GSDMD-N 在细胞膜上打孔形成内径约 10~14nm 非选择性通道,导致细胞肿胀和裂解、死亡^[9,13]。另一方面,Caspase-1 也切割白细胞介素 1 β (IL-1 β)和白细胞介素 18(IL-18)的前体,分别形成有活性的细胞因子 IL-1 β 和 IL-18,通过孔道释放,导致所谓的炎症性死亡即焦亡^[14-16]。

值得注意的是,炎性小体活化后,细胞结局可以是焦亡,或仅是细胞因子释放而不伴有细胞死亡,具体机制不详,有研究认为 Toll 样受体接头蛋白 SARM 参与该调控作用^[17]。

1.2 非经典通路

在非经典的细胞焦亡通路中(Figure 1B),革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖(LPS)可直接被 Caspase-4/5(在人体中)或 Caspase-11(在小鼠中)识别和结合,激活后者的蛋白酶活性^[18]。活化的 Caspase-4/5 或 Caspase-11 同样可切割 GSDMD,并由 GSDMD-N 寡聚化形成质膜孔^[19];但 Caspase-4/5/11 不能切割 Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18,可在某些细胞中通过 NLRP3/Caspase-1 途径介导 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌^[20]。同时,活化的 Caspase-4/5/11 还可通过激活 Pannexin-1 通道等机制调控炎症介质外释^[21]。



1.3 执行蛋白及凋亡相关 Caspase 介导的焦亡途径

Caspase-1/4/5/11 共同底物 GSDMD, 即焦亡执行蛋白, 属于 Gasdermin 蛋白家族。在人类中该家族成员还有 GSDMA、GSDMB、GSDMC、DFNA5 (GSDME)、DFNB59 (Pejvakin)。该蛋白家族成员结构高度保守, 除 DFNB59 外, 均有 C 端和 N 端结构域, N 端有在质膜上打孔的功能^[13]。

既往认为凋亡相关的 Caspase (如 Caspase-3/8) 不能对 Gasdermin 蛋白家族进行切割以诱导焦亡, 而近期有研究表明, 在高表达 GSDME 的肿瘤细胞系中, 化疗药物可诱导 Caspase-3 介导的对 GSDME 的切割, 并形成 GSDME-N 端, 在质膜上打孔引起肿瘤细胞焦亡^[22]。还有在鼠巨噬细胞中研究发现, 耶尔森氏杆菌感染的效应蛋白 YopJ 可抑制转化生长因子激酶 1 (TAK1), 进而诱导 Caspase-8 依赖的对 GSDMD 的切割^[23-24], 这进一步完善和扩充了对焦亡的认知 (Figure 1C)。

2 细胞焦亡与肿瘤诊治

2.1 血液肿瘤

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是以细胞发育不良和无效造血为特征的造血干细胞恶性肿瘤。Basiorka 等^[25-26]研究表明, 炎性小体 NLRP3 驱动克隆扩增和其介导 Caspase-1 依赖的细胞焦亡是 MDS 的重要发病机制。在低危 MDS 患者的造血干细胞和祖细胞 (HSPCs) 中高表达引发焦亡的 DAMP 小分子 S100A9、炎性小体蛋白和活化的 NLRP3 复合物, 而使用 CD33-IgG 中和该小分子、敲除相关基因或通过药物抑制复合物的表达能在细胞实验和小鼠模型中恢复有效造血, 这为低危 MDS 患者的治疗带来新希望。该团队又在一个观察性的队列研究中进一步发现, 外周血 NLRP3 炎性小体衍生的 ASC 斑点对 MDS 相关的焦亡具有较高的敏感度和特异性, 有可能作为焦亡的生物标志物, 并可能对 MDS 与其他血液肿瘤的鉴别诊断以及检测治疗反应有指导意义^[27]。

Johnson 等^[28]研究则揭示, 在人的骨髓细胞中, CARD8 蛋白介导了丝氨酸二肽酶 DPP8/9 抑制剂诱导的 Caspase-1 依赖性焦亡。DPP8/9 抑制剂在大多数急性髓系白血病 (AML) 细胞系 (如 SKM-1, OCI-

AML2, HL-60) 和原代 AML 样品中诱导细胞焦亡, 但在许多其他细胞系中 (如 T 细胞急性淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞系、黑色素瘤 A375 细胞系、乳腺癌 MCF7 细胞系) 没有这个现象。同时, 这种小分子抑制剂还能在 AML 患者来源的异种移植瘤小鼠模型中抑制肿瘤生长。这意味着, 通过 DPP8/9 抑制剂激活 CARD8 蛋白诱导焦亡是一种潜在的治疗 AML 的方法。

2.2 非小细胞肺癌

Gao 等^[29]分析了 162 例非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的临床病理资料, 发现 GSDMD 蛋白在 NSCLC 肿瘤组织中高表达, 且表达程度与肿瘤大小、TNM 分期呈正相关。在肺腺癌中 GSDMD 高表达提示患者预后差, 但在肺鳞癌中对预后判断无明确价值。他们还发现敲除 GSDMD 能在细胞和小鼠实验中抑制肿瘤生长, 其可能机制包括促进凋亡、抑制 EGFR/AKT 信号通路。

含铂类的化疗是 NSCLC 的全身治疗的重要策略, 而对于驱动基因阳性的晚期 NSCLC, 相应的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 靶向药物是一线治疗方案。Zhang 等^[30]报道紫杉醇和顺铂均能诱导肺腺癌细胞系 A549 细胞凋亡和 Caspase-3/GSDME 介导的细胞焦亡, 并且顺铂诱导焦亡的能力更强。Lu 等^[31]报道, 多种 TKI (如曲美替尼, 厄洛替尼, 色瑞替尼) 除了能引起有相应驱动基因突变或重排的肺癌细胞凋亡, 同样也能引起细胞焦亡。药物处理后, 线粒体凋亡途径被激活, 其动员的 Caspase-3 蛋白酶剪切并激活 GSDME, 发生焦亡。GSDME 在细胞系和临床标本 (包括有驱动基因突变的肺腺癌标本) 中广泛表达, 凋亡和焦亡的共现及相互作用在肺癌细胞系中亦广泛存在, 焦亡部分地促成了 TKI 药物的抗肿瘤效应。

其他与焦亡相关的小分子药物也为肺癌治疗提供新思路 and 参考。Chen^[32-33]、Zhu^[34]和团队研究者通过药物设计和化学合成, 发现两种抑制 NF- κ B 通路的化合物和一种激活 ROS 的化合物可分别诱导肺癌细胞焦亡, 在小鼠实验中有抗肿瘤效应、无明显毒副作用。回顾性研究中, 降脂药辛伐他汀有利于肺癌患者生存, 其机制不明, Wang 等^[35]的研究发现, 该药可在肺腺癌细胞系中激活 NLRP3 并诱导焦亡, 抑制肿瘤细胞的增殖和迁移, 且在肿瘤异种移植的小鼠

模型中得到了验证,这可能为解释辛伐他汀的抗肿瘤作用提供参考。

2.3 食管鳞癌

不可手术切除的进展期食管鳞癌(ESCC)预后不佳,其对放化疗的抵抗是亟待解决的难题。近日,有研究^[36]发现,食管鳞癌组织高表达 PELP1 与肿瘤进展和预后差有关,二甲双胍可通过上调 miR-497 来下调 PELP1,并诱导肿瘤细胞焦亡,从而抑制细胞增殖、在小鼠模型中抑制肿瘤生长,这为放化疗抵抗的肿瘤的治疗提供新的可能。另有研究显示,一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PLK1 的抑制剂 BI2536 可以在 ESCC 中通过 Caspase-3/GSDME 途径诱导焦亡,在体外和体内实验中均增强肿瘤对顺铂的化疗敏感性^[37]。与邻近的正常食管组织相比,GSDME 在肿瘤组织中显著性高表达。按肿瘤的 GSDME 免疫组化染色分数分为高低两组,高表达组患者(n=42)预后好于低表达组患者(n=62),中位生存时间分别为 23 个月(95%CI:5~100)和 15 个月(95%CI:4~84)。虽然研究的样本量有限,但这为协同增效、降低毒性的药物联合使用和 ESCC 患者预后标志物的选择提供了新策略。

2.4 其他消化道肿瘤

在胃癌中,GSDME 蛋白表达比正常胃上皮低,GSDME 表达下调可通过 PI3K/AKT,STAT3 和 ERK1/2 信号通路调节细胞周期蛋白,在体外和体内实验中促进肿瘤增殖^[38]。在结直肠癌中,癌组织中 AIM2 表达缺失与更差的临床预后相关^[39]。Dupaul-Chicoine 等^[40]发现,NLRP3 炎性小体可通过增强自然杀伤细胞(NK)的肿瘤杀伤活性从而抑制结直肠癌的肝转移。在肝癌中,鼠双微 2(MDM2)拮抗剂 Nutlin-3 可激活抑癌基因 p53,诱导 SMMC-7721 肝癌细胞发生焦亡^[41]。另有最新研究^[42]表明,用于晚期肝癌的多靶点抑制剂索拉非尼,除了已知的通过特定信号通路抑制肿瘤增殖和抗血管生成作用外,还能通过诱导巨噬细胞焦亡释放细胞因子来激发 NK 细胞介导的细胞毒作用。这为肝癌的免疫治疗提示了新思路,除了作为免疫检查点抑制剂靶点的 T 细胞,NK 细胞也许是潜在的效应因子,值得关注。

2.5 宫颈癌

人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)是双链 DNA 病毒,其高危亚型与宫颈癌的发生密切相

关。So 等^[43]研究显示,对 DNA 病毒应答的 AIM2 炎性小体可诱导 HPV 感染的宫颈癌细胞焦亡,而组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin1(SIRT1)在 HPV 感染的宫颈癌中高表达。SIRT1 表达与宫颈癌预后差有关,其机制是抑制 AIM2 基因的转录,致使 HPV 感染的宫颈癌细胞逃避 AIM2 炎性小体介导的细胞焦亡这一抗病毒的免疫过程。因此 SIRT1/AIM2 可能成为有效的宫颈癌治疗靶点。

3 细胞焦亡与放化疗副反应

在高表达 GSDME 的肿瘤细胞系中,化疗药物可诱导 Caspase-3/GSDME 介导的肿瘤细胞焦亡^[22]。但研究人员同时指出^[22],大部分肿瘤细胞种系的 GSDME 基因由于启动子甲基化而致 GSDME 蛋白低表达,而 GSDME 在正常细胞系中广泛高表达,化疗也能诱导高表达 GSDME 的正常细胞中 Caspase-3 介导的焦亡,这可能是化疗毒副反应的原因之一。

细胞焦亡也与放疗毒副反应有关。AIM2 炎性小体对放射线造成的 DNA 损伤应答,在肠上皮细胞和骨髓细胞中诱导 Caspase-1 介导的细胞焦亡,是放射引起的消化道毒性和血液学毒性的原因之一^[44]。放射也诱导 NLRP3/Caspase-1 介导的骨髓巨噬细胞的焦亡^[45]和放射性肠炎的发生^[46]。鞭毛蛋白(Flag N/C)可在肠上皮细胞中抑制放射诱导 ROS 的产生,降低 NLRP3 活性,进而减少 Caspase-1 依赖的细胞焦亡,可能成为保护肠上皮免于放射损伤的一个因素^[47]。

作为一种炎症性、程序性的细胞死亡方式,细胞焦亡的分子机制随着研究的深入逐步被阐明,但目前仍有一些问题,例如还有哪些因子调控焦亡过程、Gasdermin 家族的其他成员在焦亡及自身免疫中扮演什么角色等,尚待进一步解决。越来越多的证据表明焦亡与某些肿瘤发生发展及治疗反应有关,但结论并非完全一致,这提示肿瘤的异质性和免疫微环境的复杂性。除了目前研究较多的化疗和一些小分子药物外,焦亡与放射治疗中肿瘤的治疗反应、焦亡与特异性免疫治疗的关系、如何调控肿瘤细胞焦亡来达到治疗效果、如何避免肿瘤治疗过程中正常细胞的焦亡等还需要探索。期待焦亡与肿瘤相关的基础研究不断完善,并向临床转化,为恶性肿瘤的防治带来新希望。

参考文献:

- [1] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, 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.
- [2] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5):347–364.
- [3] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3):113–114.
- [4] Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis [J]. *Mol Microbiol*, 2000, 38(1):31–40.
- [5] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8):588–606.
- [6] Mamik MK, Power C. Inflammasomes in neurological diseases: emerging pathogenic and therapeutic concepts [J]. *Brain*, 2017, 140(9):2273–2285.
- [7] Shen HH, Yang YX, Meng X, et al. NLRP3: a promising therapeutic target for autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(7):694–702.
- [8] Jia C, Chen H, Zhang J, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67:311–318.
- [9] Chen X, He WT, Hu L, et al. Pyroptosis is driven by non-selective gasdermin-D pore and its morphology is different from MLKL channel-mediated necroptosis[J]. *Cell Res*, 2016, 26(9):1007–1020.
- [10] Lu A, Magupalli VG, Ruan J, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes[J]. *Cell*, 2014, 156(6):1193–1206.
- [11] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7):407–420.
- [12] Sollberger G, Strittmatter GE, Garstkiewicz M, et al. Caspase-1: the inflammasome and beyond[J]. *Innate Immun*, 2014, 20(2):115–125.
- [13] Ding J, Wang K, Liu W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610):111–116.
- [14] Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. *Nature*, 2016, 535(7610):153–158.
- [15] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575):660–665.
- [16] He WT, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion[J]. *Cell Res*, 2015, 25(12):1285–1298.
- [17] Carty M, Kearney J, Shanahan KA, et al. Cell survival and cytokine release after inflammasome activation is regulated by the Toll-IL-1R protein SARM[J]. *Immunity*, 2019, 50(6):1412–1424.
- [18] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. *Nature*, 2014, 514(7521):187–192.
- [19] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575):666–671.
- [20] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(2):245–254.
- [21] Yang D, He Y, Munoz-Planillo R, et al. Caspase-11 requires the Pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. *Immunity*, 2015, 43(5):923–932.
- [22] 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.
- [23] Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, 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–E10897.
- [24] 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):1064–1069.
- [25] Basiorka AA, McGraw KL, Eksioglu EA, et al. The NLRP3 inflammasome functions as a driver of the myelodysplastic syndrome phenotype[J]. *Blood*, 2016, 128(25):2960–2975.
- [26] Sallman DA, List A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2019, 133(10):1039–1048.
- [27] Basiorka AA, McGraw KL, Abbas-Aghababazadeh F, et al. Assessment of ASC specks as a putative biomarker of pyroptosis in myelodysplastic syndromes: an observational cohort study[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(9):e393–e402.
- [28] Johnson DC, Taabazuing CY, Okondo MC, et al. DPP8/DPP9 inhibitor-induced pyroptosis for treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8):1151–1156.
- [29] 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):1971–1984.
- [30] Zhang CC, Li CG, Wang YF, et al. Chemotherapeutic paclitaxel and cisplatin differentially induce pyroptosis in A549 lung cancer cells via caspase-3/GSDME activation [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(3–4):312–325.
- [31] Lu H, Zhang S, Wu J, et al. Molecular targeted therapies elicit concurrent apoptotic and GSDME-dependent pyroptotic tumor cell death [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23):6066–6077.
- [32] Chen L, Li Q, Zheng Z, et al. Design and optimize N-substituted EF24 as effective and low toxicity NF- κ B inhibitor for lung cancer therapy via apoptosis-to-pyroptosis switch[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 94(1):1368–1377.
- [33] Chen L, Weng B, Li H, et al. A thiopyran derivative with low murine toxicity with therapeutic potential on lung cancer acting through a NF- κ B mediated apoptosis-to-pyroptosis switch[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(1–2):74–82.
- [34] Zhu M, Wang J, Xie J, et al. Design, synthesis, and evaluation of chalcone analogues incorporate α, β -Unsaturated ketone functionality as anti-lung cancer agents via evoking ROS to induce pyroptosis[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 157:1395–1405.
- [35] Wang F, Liu W, Ning J, et al. Simvastatin suppresses proliferation and migration in non-small cell lung cancer via pyroptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(4):406–417.
- [36] Wang L, Li K, Lin X, et al. Metformin induces human esophageal carcinoma cell pyroptosis by targeting the miR-497/PELP1 axis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 450:22–31.
- [37] Wu M, Wang Y, Yang D, et al. A PLK1 kinase inhibitor enhances the chemosensitivity of cisplatin by inducing pyroptosis in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *EBio Medicine*, 2019, 41:244–255.
- [38] Wang WJ, Chen D, Jiang MZ, 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.
- [39] Dihlmann S, Tao S, Echterdiek F, et al. Lack of absent in melanoma 2 (AIM2) expression in tumor cells is closely associated with poor survival in colorectal cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(10):2387–2396.
- [40] Dupaul-Chicoine J, Arabzadeh A, Dagenais M, et al. The Nlrp3 inflammasome suppresses colorectal cancer metastatic growth in the liver by promoting natural killer cell tumoricidal activity[J]. *Immunity*, 2015, 43(4):751–763.
- [41] Shi XL, Liu JL, Yu K, et al. Nutlin-3 promotes pyroptosis in SMMC-7721 cells[J]. *Chin J Immun*, 2017, 33(7):1014–1017.[石新丽, 刘景利, 于琨, 等. Nutlin-3 促进肝癌细胞 SMMC-7721 发生焦亡的作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(7):1014–1017.]
- [42] Hage C, Hoves S, Strauss L, et al. Sorafenib induces pyroptosis in macrophages and triggers NK cell-mediated cytotoxicity against hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4):1280–1297.
- [43] So D, Shin HW, Kim J, et al. Cervical cancer is addicted to SIRT1 disarming the AIM2 antiviral defense [J]. *Oncogene*, 2018, 37(38):5191–5204.
- [44] Hu B, Jin C, Li HB, et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury[J]. *Science*, 2016, 354(6313):765–768.
- [45] Liu YG, Chen JK, Zhang ZT, et al. NLRP3 inflammasome activation mediates radiation-induced pyroptosis in bone marrow-derived macrophages[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2):e2579.
- [46] Li J, Wu DM, Yu Y, et al. Role of caspase-1 signaling pathway-mediated pyroptosis in radiation enteritis [J]. *J Cancer Control Treat*, 2019, 32(9):756–763.[李静, 吴东明, 喻叶, 等. Caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡在放射性肠炎中的作用[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(9):756–763.]
- [47] Wu D, Han R, Deng S, et al. Protective effects of flagellin A N/C against radiation-induced NLR pyrin domain containing 3 inflammasome-dependent pyroptosis in intestinal cells [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(1):107–117.