

膜穿孔蛋白 D 及 VEGF 表达在肺腺癌中的临床意义及对血管生成的影响

臧志意, 魏小东, 赵海滨

(安徽医科大学无锡临床学院, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院, 江苏无锡 214044)

摘要: [目的] 探究膜穿孔蛋白 D (gasdermin-D, GSDMD)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在肺腺癌中表达的临床意义以及对血管生成的影响。[方法] 收集中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院胸外科 2014 年 1 月至 2017 年 1 月进行手术诊治的 80 例肺腺癌患者的临床病理资料。免疫组化检测肺腺癌组织与相应癌旁组织中的 GSDMD、VEGF 表达及 MVD 计数 (CD34 标记), 并计算高表达率, 分析 GSDMD 及 VEGF 表达与预后的关系以及对血管生成的影响。[结果] 肺腺癌组织中 GSDMD、VEGF 表达水平及 MVD 计数明显高于癌旁组织 ($P<0.05$)。肺腺癌中 GSDMD 及 VEGF 表达与 MVD 计数之间呈正相关 ($P<0.05$)。单因素分析提示分化程度、肿块直径、淋巴结转移、TNM 分期、GSDMD 及 VEGF 表达水平影响患者的预后 ($P<0.05$), Cox 多因素生存分析提示 GSDMD 高表达 ($HR=1.957$, $95\%CI: 1.022\sim3.748$, $P<0.05$) 及 VEGF 高表达 ($HR=2.367$, $95\%CI: 1.236\sim4.532$, $P<0.05$) 是影响患者生存的独立危险因素; 而分化程度 ($HR=0.521$, $95\%CI: 0.291\sim0.932$, $P<0.05$) 是影响患者生存的独立保护因素。[结论] GSDMD 及 VEGF 在肺腺癌中高表达, 可能通过促进肿瘤血管生成加速肿瘤的进展, 导致患者预后不良, 并且两者是影响肺腺癌患者预后的独立危险因素。
主题词: 肺腺癌; 膜穿孔蛋白 D; 血管内皮生长因子; 预后; 影响因素
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)03-0197-07
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B007

Clinical Significance of Gasdermin-D and VEGF Expression in Lung Adenocarcinoma and Their Relation with Angiogenesis

ZANG Zhi-yi, WEI Xiao-dong, ZHAO Hai-bin

(Wuxi Clinical School of Anhui Medical University, The 904th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Wuxi 214044, China)

Abstract: [Objective] To explore the clinical significance of gasdermin-D (GSDMD) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in lung adenocarcinoma and their relation with angiogenesis. [Methods] The clinicopathological data of 80 patients with lung adenocarcinoma admitted in the Department of Thoracic Surgery of the 904th Hospital from January 2014 to January 2017 were collected. The expression of GSDMD, VEGF and CD34 (marker of microvessel density, MVD) in lung adenocarcinoma tissue and corresponding adjacent tissues were detected by immunohistochemistry, and the relationship of GSDMD and VEGF expression with tumor angiogenesis and prognosis of patients was analyzed. [Results] The expression rate of GSDMD, VEGF and MVD count in the lung adenocarcinoma group were significantly higher than those in the adjacent tissues ($P<0.05$). The expression of GSDMD and VEGF were positively correlated with the count of MVD in lung adenocarcinoma ($P<0.05$). Univariate analysis showed that the degree of differentiation, tumor diameter, lymphatic metastasis, TNM stage, GSDMD and VEGF expression levels were significantly associated with the survival of patients ($P<0.05$). Cox multivariate analysis suggested that high expression of GSDMD ($HR=1.957$, $95\%CI: 1.022\sim3.748$, $P<0.05$) and high expression of VEGF ($HR=2.367$, $95\%CI: 1.236\sim4.532$, $P<0.05$) were the independent risk factors for the survival of patients, the degree of differentiation ($HR=0.521$, $95\%CI: 0.291\sim0.932$, $P<0.05$) was an independent protective factor for the survival of patients. [Conclusion] GSDMD and VEGF are highly expressed in lung adenocarcinoma, which may accelerate tumor progression by promoting tumor angiogenesis, leading to poor prognosis of patients.
Subject words: lung adenocarcinoma; gasdermin-D; vascular endothelial growth factor; prognosis; influencing factors

通信作者: 魏小东, E-mail: 552006953@qq.com
收稿日期: 2021-07-02; 修回日期: 2021-07-30

肺癌的高发病率及死亡率使其成为近年来癌症死亡的主要原因,近 30%癌症死亡与肺癌有关^[1-3]。近来研究显示慢性炎症与约 1/4 肿瘤发生相关^[4]。肺部慢性炎症的刺激对肺癌的发生有着密不可分的关系,长期慢性的呼吸道炎症改变了肺部微环境,为癌症的发生提供了温床^[5];同时可通过促肿瘤细胞增殖、血管生成、诱导信号通路异常激活、基因位点突变等诱导细胞的癌变,加速肺癌的进展^[6]。肺癌临床病理类型多为腺癌,尽管随着手术及术后辅助治疗的深入研究,患者预后较前改善,但仍不理想。炎症转变是近年来关于肿瘤生物学内在事件研究的热点,可能为肺癌有效药物的研发提供潜在靶点。膜穿孔蛋白 D (gasdermin-D, GSDMD) 为 Gasdermin 家族蛋白中的一员,主要富集在细胞质中,经 Caspase-1 等切割后裂解活化成 GSDMD-C 端与 GSDMD-N 端, GSDMD-N 端随后会运送至细胞膜形成胞膜上的裂孔,大量炎症因子如 IL-18、IL-1 β 等会通过裂孔释放至细胞外,导致细胞焦亡的发生^[7]。已有研究表明 IL-18、IL-1 β 等炎症因子的释放,会促进慢性炎症下肿瘤的发生发展^[8]。同时,近年来研究显示 GSDMD 也可通过 EGFR/AKT 通路促进肺癌发生发展^[9]。细胞焦亡的发生影响着多种癌症的预后,但目前 GSDMD 对肺癌发生发展的具体机制仍不清楚^[10-11]。血管生成的定义是从原先存在的血管中发育出新的血管分支的生理过程,是促进肿瘤生长及转移的先决条件,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 作为促进血管生成的重要因子,在肿瘤进展中发挥着重要的作用^[12]。而微血管密度 (microvessel density, MVD) 计数可评价肿瘤的血供情况,一定程度上反映了肿瘤生长潜能^[13]。本研究通过分析肺腺癌组织中 GSDMD、VEGF 表达及 MVD 计数,探究炎症通路对肿瘤血管生成及患者预后的联系,为肺癌的临床治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院胸外科 2014 年 1 月至 2017 年 1 月进行手术诊治的 80 例肺腺癌患者的临床病理资料。纳入标准:(1)术后病理为肺腺癌;(2)术前未进行任何抗肿瘤治疗,如放疗、化疗及免疫治疗等。排除标准:(1)患者于术

后 3 个月及围手术期以内死亡;(2)合并其他肿瘤病史;(3)有全身免疫系统疾病病史。其中男性 44 例,女性 36 例;年龄 40~87 岁,平均年龄 (64.59 $\pm$ 9.73) 岁;I 期 48 例,II 期 12 例,III 期 20 例;淋巴结转移 28 例,无淋巴结转移 52 例;行肺叶切除术 35 例,肺叶楔形切除术 45 例。手术标本均由甲醛固定后蜡封包埋,30 例癌旁组织来源于肿块边缘 2 cm 以上的肺组织。中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院伦理委员会已批准本次研究 (编号:2021-2-003)。

1.2 病理组织免疫组化染色

取包埋蜡块连续切片 (约 4 μ m),于烘片机中烘片,二甲苯中脱蜡,梯度酒精中脱水,3%过氧化氢溶液封闭 10 min,随后高压抗原热修复,PBS 缓冲液冲洗后滴加一抗 (GSDMD 和 VEGF 1:100,CD34 1:200,抗体购自 Proteintech 公司),4 $^{\circ}$ C 低温过夜,第 2 天 PBS 缓冲液冲洗后滴加二抗,应用 DAB 显色,蒸馏水冲洗后复染,盐酸酒精分化,脱水后中性树脂封片。

1.3 显微镜结果判定

GSDMD 及 VEGF 均表达于细胞质中,细胞质染色为阳性,所有切片均由两名高年资病理科医生判定结果,每张切片于高倍镜下 ($\times 400$),随机选 5 个视野进行观察计数与染色程度的判断,采用半定量积分法判定结果^[14-15]:阳性染色程度评分标准:无染色为 0 分,黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞着色比例判定标准:0 分:0~5%;1 分:6%~25%;2 分:26%~50%;3 分:51%~75%;4 分:76%~100%。阳性细胞染色率与染色强度得分相乘得到最终得分:0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~6 分为中度阳性(++),7~12 分为强阳性(+++);弱阳性-强阳性(+~+++)均为阳性表达。最终得分<6 分为低表达, ≥ 6 分为高表达。

血管内皮细胞呈棕黄色染色作为阳性标准,参照 Weidner 等^[16]的评分标准,将被 CD34 染成棕黄色的单个内皮细胞、细胞团或与其不相连的分枝结构作为一个微血管计数,于低倍镜 ($\times 100$) 下找到 5 个血管密度最高区域,然后在高倍镜下 ($\times 200$) 计算每个视野中的微血管数,最终取平均数作为该标本的 MVD 值。

1.4 随访及预后评价

随访时间为 1~60 个月,随访中位时间为 38 个

月。死亡 51 例,存活 27 例,失访 2 例。采用门诊定期随访、信件随访及电话随访(截止日期为 2020 年 12 月)。患者预后通过总体生存时间(overall survival, OS)评价,OS 定义为从手术至因任何原因死亡的时间。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,正态分布定量资料采用平均值和标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间对比使用 t 检验,定性资料通过卡方检验(Pearson's χ^2)或 Fisher 精确检验进行组间分析,相关性采用 Spearman 相关分析;采用 Kaplan-Meier 法分析患者的生存,Log-rank 检验组间生存率差异,多因素分析采用 Cox 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腺癌组及对照组 GSDMD、VEGF 及 MVD 比较

GSDMD 及 VEGF 表达于细胞质,CD34 表达于

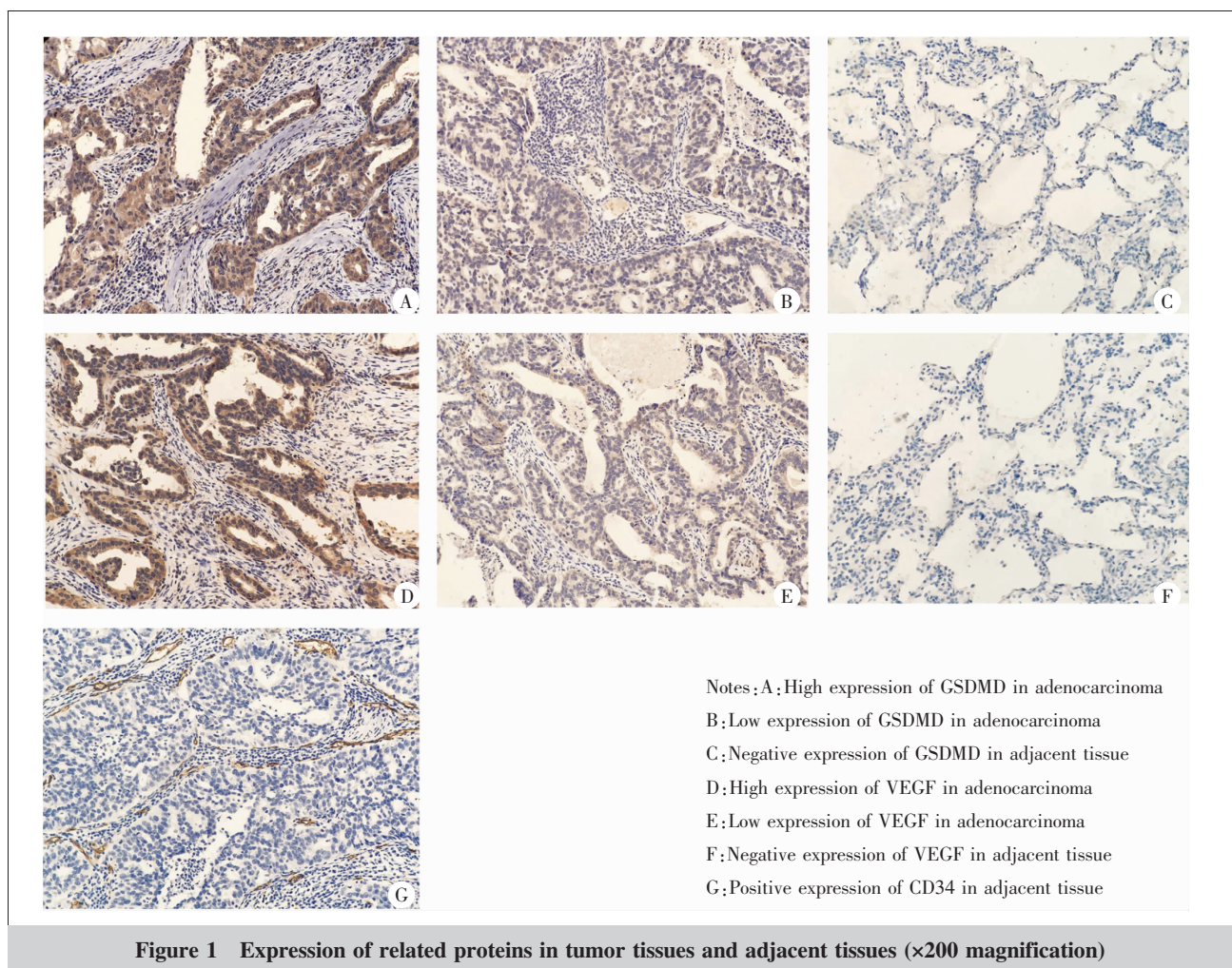
内皮细胞 (Figure 1)。肺腺癌组织中的 GSDMD、VEGF 及 MVD 表达水平与癌旁组织比较有统计学差异($P < 0.05$)。腺癌组织 GSDMD 高表达占 48.75% (39/80),VEGF 高表达占 50.00% (40/80),MVD 计数为 33.86 ± 16.86 ;而癌旁组织中 GSDMD 及 VEGF 高表达率均为 0,MVD 计数为 9.13 ± 5.37 ,两组间具有统计学差异($P < 0.05$) (Table 1)。

2.2 腺癌组 GSDMD、VEGF 表达及 MVD 计数与临床病理特征的关系

GSDMD 表达水平、VEGF 表达水平及腺癌组织的 MVD 计数与年龄、性别、吸烟史、肿块位置、手术方式、分化程度无关($P > 0.05$),而与肿块直径、淋巴结转移、TNM 分期有关($P < 0.05$) (Table 2)。

2.3 腺癌组 GSDMD、VEGF 表达与 MVD 计数间的相关性

相关性分析提示 GSDMD 与 VEGF 表达呈正相关 ($r = 0.475, P < 0.05$),GSDMD 表达水平与 MVD 计



数呈正相关 ($r=0.374, P<0.05$), VEGF 表达水平与 MVD 计数也呈正相关 ($r=0.410, P<0.05$) (Table 3~4)。

2.4 影响腺癌患者预后的单因素分析

单因素分析提示分化程度、肿块直径、淋巴结转移、TNM 分期、GSDMD 及 VEGF 表达水平影响患者的预后生存 ($P<0.05$)。

年龄、性别、吸烟史、肿块位置、手术方式对患者预后无统计学意义影响 ($P>0.05$) (Table 5)。

2.5 GSDMD 及 VEGF 表达水平与患者预后的关系

80 例肺腺癌患者中位总生存时间为 40 个月 (4~60 个月), 1 年生存率为 90.0%, 3 年生存率为 54.2%, 5 年生存率为 31.9% (Figure 2)。GSDMD 高表达组中位生存期 (29 个月) 与 GSDMD 低表达组存在统计学差异 ($P<0.05$) (Figure 3); VEGF 高表达组中位生存期 (27 个月) 与 VEGF 低表达组存在统计学差异 ($P<0.05$) (Figure 4)。

Table 1 Comparison of GSDMD, VEGF expression and MVD count in lung cancer group and adjacent group

Group	N	GSDMD		VEGF		MVD($\bar{x}\pm s$)
		Low	High	Low	High	
Cancer group	80	41	39	40	40	33.86 $\pm$ 16.86
Adjacent group	30	30	0	30	0	9.13 $\pm$ 5.37
χ^2/t		22.658		23.571		11.637
P		<0.001		<0.001		<0.001

2.6 影响腺癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素 (分化程度、肿瘤直径、淋巴结转移、TNM 分期、GSDMD 表达水平、VEGF 表达水平等) 纳入多因素 Cox 分析中, 结果显示 GSDMD 高表达 (HR=1.957, 95%CI: 1.022~3.748, $P<0.05$) 及 VEGF 高表达 (HR=2.367, 95%CI: 1.236~4.532, $P<0.05$) 是影响患者生存期的独立的危险因素, 而分化程度 (HR=0.521, 95%CI: 0.291~0.932, $P<0.05$) 是影响患者生存期的独立的保护因素 (Table 6)。

Table 2 The relationship between GSDMD, VEGF expression, MVD count and clinical data of lung cancer patients

Feature	GSDMD				VEGF				MVD	
	Low	High	χ^2	P	Low	High	χ^2	P	Mean	P
Age (years old)										
<65	18	17	0.001	0.978	16	19	0.457	0.499	35.37 $\pm$ 16.57	0.484
≥ 65	23	22			24	21			32.69 $\pm$ 17.17	
Gender										
Male	22	22	0.061	0.805	22	22	0.001	1.000	32.45 $\pm$ 17.90	0.412
Female	19	17			18	18			35.58 $\pm$ 15.57	
Smoking										
Yes	12	15	0.756	0.385	12	15	0.503	0.478	32.78 $\pm$ 15.38	0.684
No	29	24			28	25			34.42 $\pm$ 17.68	
Tumor location										
Left	20	18	0.055	0.814	18	20	0.201	0.654	31.95 $\pm$ 15.84	0.337
Right	21	21			22	20			35.60 $\pm$ 17.74	
Surgical approach										
Wedge cut	24	21	0.179	0.673	24	21	0.457	0.499	34.07 $\pm$ 15.66	0.903
Leaf cut	17	18			16	19			33.60 $\pm$ 18.52	
Differentiation										
Low	9	16	3.385	0.066	13	12	0.058	0.809	36.80 $\pm$ 20.07	0.296
Moderate~high	32	23			27	28			32.53 $\pm$ 15.20	
Diameter (cm)										
<3	32	20	6.295	0.012	31	21	5.495	0.019	30.04 $\pm$ 13.77	0.013
≥ 3	9	19			9	19			40.96 $\pm$ 19.82	
Lymphatic metastasis										
Yes	10	18	4.161	0.041	9	19	5.945	0.019	40.67 $\pm$ 17.94	0.028
No	31	21			31	21			30.40 $\pm$ 15.32	
TNM stage										
I~II	35	25	4.820	0.028	35	25	6.667	0.010	31.44 $\pm$ 16.42	0.020
III	6	14			5	15			41.63 $\pm$ 16.28	

Table 3 Correlation analysis of GSDMD and VEGF expression in lung cancer tissues

GSDMD	N	VEGF		r_s	P
		Low	High		
Low	41	30	11	0.475	<0.001
High	39	10	29		

Table 4 Correlation analysis of GSDMD expression and VEGF, MVD in lung cancer tissues

Feature	N	MVD	r_s	P
GSDMD				
Low	41	27.76±13.56	0.374	<0.001
High	39	40.28±17.75		
VEGF				
Low	40	26.98±12.14	0.410	<0.001
High	40	40.75±18.20		

Table 5 Analysis of single factors affecting the prognosis and survival of patients with lung cancer

Feature	N	Median survival (months)	Survival			χ^2	P
			1-year	3-year	5-year		
Age(years old)						0.628	0.428
<65	35	29	94.3	42.9	28.0		
≥65	45	43	86.7	62.2	34.7		
Gender						3.067	0.080
Male	44	55	88.6	60.8	42.2		
Female	36	34	91.7	45.9	19.3		
Smoking						0.331	0.565
Yes	27	43	88.9	58.3	36.8		
No	53	40	90.6	52.1	29.5		
Tumor location						0.227	0.634
Left	38	37	89.5	54.3	30.4		
Right	42	47	90.5	54.1	34.5		
Surgical approach						1.705	0.192
Wedge cut	45	34	84.4	48.9	26.9		
Leaf cut	35	52	97.1	61.0	38.0		
Differentiation						4.820	0.028
Low	25	27	88.0	36.0	18.3		
Moderate~high	55	47	90.9	62.7	38.6		
Diameter(cm)						6.820	0.009
<3	52	52	94.2	61.5	41.3		
≥3	28	28	82.1	39.4	13.8		
Lymphatic metastasis						6.628	0.010
Yes	28	27	82.1	37.4	17.5		
No	52	53	94.2	63.0	39.6		
TNM stage						10.383	<0.001
I ~ II	60	52	95.0	61.2	39.6		
III	20	25	75.0	32.3	0.0		
GSDMD						14.896	<0.001
Low	41	60	97.6	70.1	51.3		
High	39	27	82.1	37.2	12.8		
VEGF						14.234	<0.001
Low	40	59	97.5	71.9	49.5		
High	40	27	82.5	36.2	14.6		

3 讨论

目前研究表明膜穿孔蛋白 D 可能参与了上皮细胞发育、凋亡、炎症、癌变及免疫相关性等多种生理和病理过程^[10-11]。GSDMD 基因位于人类的 8 号染色体,其翻译的 GSDMD 蛋白由 31 kDa 的 N 端(GSDMD-N)和 22 kDa 的 C 端(GSDMD-C)两个结构域组成^[17-18]。GSDMD 激活是细胞焦亡发生的关键步骤,生理情况下,细胞焦亡是一种保护性的宿主防御措施,其控制着炎症细胞因子和危险信号的释放,并将细菌捕获在焦亡细胞的细胞碎片中,然后招募中性粒细胞并启动进一步的免疫反应^[19]。然而,过度的细胞焦亡可能会导致强烈的炎症反应,从而造成组织损伤以及癌症的发生^[20],而且,GSDMD 的表达在不同组织中存在组织特异性,Wang 等^[21]研究发现 GSDMD 在胃癌表达降低会促进肿瘤增殖与增长,Ma 等^[22]也发现在大肠癌中 GSDMD 的表达降低促进肿瘤的生长。Gao 等^[9]研究发现 GSDMD 在正常肺组织中不表达或低表达,但在肺癌中呈现过表达提示预后更差,通过细胞实验发现在缺乏 GSDMD 的肺癌细胞中会出现 IL-1 β 分泌下降及肿瘤生长抑制,同时下调 GSDMD 后 EGFR 及 AKT 表达明显降低,肿瘤的生长受到抑制。在本研究中,在肺腺癌组织 GSDMD 的表达水平明显高于癌旁组织。肺腺癌组中 GSDMD 高表达病例较低表达病例,肿瘤直径更大、淋巴结转移更多、TNM 分期更晚,提示 GSDMD 过表达可能参与了肿瘤的生长及转移,这可能与 GSDMD 过表达造成的炎症因子大量释放相关。同时,相关性分析提示 GSDMD 与 MVD 血管计数之间存在正相关($r_s=0.374, P<0.05$),进一步说明 GSDMD 表达可能促进了肿瘤血管的生成,参与肿瘤进展;并且,多因素分析结果也显示 GSDMD 高表达是肺腺癌患者预后生存的独立危险因素。

VEGF 是一种同源二聚体血管活性糖蛋白,是血管生成的关键介质^[23]。正常情况下血管的生成由多种因素共同调节,以往研究证据显示血管内皮生长因子 VEGF

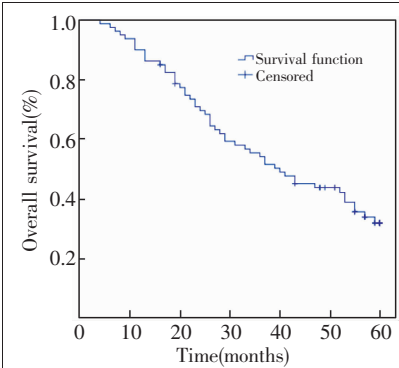


Figure 2 The overall OS curve of lung adenocarcinoma patients

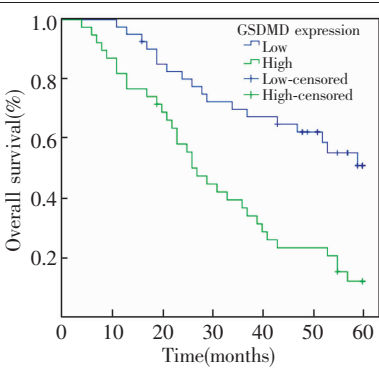


Figure 3 Relationship of GSDMD expression with OS

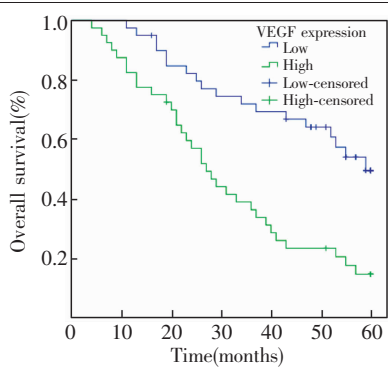


Figure 4 Relationship of VEGF expression with OS

Table 6 Multivariate analysis of COX affecting the prognosis and survival of lung cancer patients

Feature	B	SE	Wald	P	HR	95%CI
GSDM high expression	0.671	0.332	4.101	0.043	1.957	1.022~3.748
VEGF high expression	0.862	0.331	6.754	0.009	2.367	1.236~4.532
Differentiation	-0.653	0.297	4.842	0.028	0.521	0.291~0.932

的参与对组织血管生成及其重要^[24-25]。而在肿瘤发展过程中,促血管生成因子得到增强,肿瘤细胞和周围基质分泌的 VEGF 刺激内皮细胞的增殖和存活,促进新血管的形成^[26-27]。以往研究表明 VEGF 在大多数人类肿瘤中过表达,并且与肿瘤浸润、血管密度、转移、复发和预后相关^[28]。在本研究中,VEGF 高表达的患者肿瘤直径更大、更容易淋巴结转移并且 TNM 分期更晚,多因素分析也提示 VEGF 高表达是肺腺癌患者预后生存的独立危险因素。在本研究中发现 VEGF 高表达病例中 MVD 计数明显多于低表达组。肿瘤生长需要血供的支持,MVD 计数一定程度上反映着肿瘤血供的丰富程度,肿瘤组织中血管越多肿瘤生长速度越快,间接预示了患者预后不良^[13]。

研究表明 PI3K/AKT/mTOR 途径与血管生成之间存在联系,雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)是多种细胞的分化,增殖和迁移的主要调节剂,mTOR 的活化可以上调缺氧诱导因子 1 α 的表达促进下游因子 VEGF 表达,从而增加内皮细胞增殖与血管的生成^[29]。本研究中发现 GSDMD 表达水平与 VEGF 表达水平呈正相关($r_s=0.475, P<0.05$)。而 Gao 等^[9]通过细胞实验证实肺癌细胞中 GSDMD 的表达会影响 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的表达。因此,GSDMD 可能作为上游信号参与了 VEGF 的表达。同时,研究表明 RAS 的突变及生长因子受体(如 EGFR)表达增

加都有可能激活 PI3K,进而促进下游信号通路进行^[30]。基于 GSDMD 共表达基因的分析发现,GSDMD 的表达可能与 RAS/ERK1-2 信号通路相关。因此,GSDMD 也可能通过 RAS/ERK1-2 信号通路上调 HIF-1 α 的表达从而促进 VEGF 表达及血管的形成^[9,31]。本研究存在一定的局限性,由于样本量较小且单中心实验,结果会存在一定偏倚。因此,进一步大样本多中心的实验以及相关的内在分子机制研究是有必要的。

综上所述,在肺腺癌中 GSDMD 与 VEGF 高表达,可能参与了肿瘤血管的形成及肿瘤进展,并且提示较差的预后。未来通过靶向抑制 GSDMD 的表达,进而减少肿瘤血管形成及延缓肿瘤生长与进展,可能是肺癌治疗的新思路。

参考文献:

[1] Feng RM,Zong YN,Cao SM,et al. Current cancer situation in China:good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J]. Cancer Commun (Lond),2019,39(1):22.

[2] Zhou M,Wang H,Zeng X,et al. Mortality,morbidity,and risk factors in China and its provinces,1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet,2019,394(10204):1145-1158.

[3] Cao M,Li H,Sun D,et al. Cancer burden of major cancers in China: a need for sustainable actions[J]. Cancer Commun (Lond),2020,40(5):205-210.

[4] Murata M. Inflammation and cancer[J]. Environ Health Prev Med,2018,23(1):50.

[5] Conway EM,Pikor LA,Kung SH,et al. Macrophages,inflammation,and lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med,

- 2016, 193(2): 116–130.
- [6] Zhao H, Wu L, Yan G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 263.
- [7] Fang Y, Tian S, Pan Y, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109595.
- [8] Bent R, Moll L, Grabbe S, et al. Interleukin-1 beta-a friend or foe in malignancies? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (8): 2155.
- [9] 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.
- [10] Tamura M, Shiroishi T. GSDM family genes meet autophagy[J]. *Biochem J*, 2015, 469(2): e5–e7.
- [11] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61–75.
- [12] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1745–1770.
- [13] Zhang Q, Chen X, Zhou J, et al. CD147, MMP-2, MMP-9 and MVD-CD34 are significant predictors of recurrence after liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(7): 808–814.
- [14] Peng J, Jiang H, Guo J, et al. CD147 Expression is associated with tumor proliferation in bladder cancer via GSDMD[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7638975.
- [15] Wu X, Mao X, Huang Y, et al. Detection of proteins associated with the pyroptosis signaling pathway in breast cancer tissues and their significance[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(6): 1408–1414.
- [16] Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84(24): 1875–1887.
- [17] Kuang S, Zheng J, Yang H, et al. Structure insight of GSDMD reveals the basis of GSDMD autoinhibition in cell pyroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (40): 10642–10647.
- [18] Heo Y, Heo J, Han SS, et al. Difference of copy number variation in blood of patients with lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2021, 36(1): 3–9.
- [19] Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defence against infection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(3): 151–164.
- [20] Orning P, Lien E, Fitzgerald KA. Gasdermins and their role in immunity and inflammation[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(11): 2453–2465.
- [21] 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.
- [22] Ma Y, Chen Y, Lin C, et al. Biological functions and clinical significance of the newly identified long non-coding RNA RP1-85F18.6 in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2648–2658.
- [23] Braile M, Marcella S, Cristinziano L, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5294.
- [24] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid[J]. *Science*, 1983, 219(4587): 983–985.
- [25] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(3): 540–547.
- [26] Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumour vascularization: potential and challenges[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(4): 339–351.
- [27] Nguyen QD, De Falco S, Behar-Cohen F, et al. Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(1): e1–e9.
- [28] Kerbel RS. Tumor angiogenesis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039–2049.
- [29] Nan Y, Guo H, Guo L, et al. MiRNA-451 inhibits glioma cell proliferation and invasion through the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling pathway by targeting CAB39[J]. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2018, 29(3): 156–166.
- [30] Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 51.
- [31] Griggio V, Vitale C, Todaro M, et al. HIF-1 α is over-expressed in leukemic cells from TP53-disrupted patients and is a promising therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(4): 1042–1054.