

中药活性成分调控细胞焦亡治疗非小细胞肺癌的研究进展

薛倩倩¹, 张家欣², 甘仕虎³, 潘继普¹, 寇婉莹¹, 于龙跃¹, 陈宜新¹, 张淑睿¹, 杨善军^{3*}

¹黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²广州中医药大学深圳医院(福田)心血管科, 广东 深圳

³黑龙江中医药大学附属第二医院肺病科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月3日; 发布日期: 2026年6月11日

摘要

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要亚型, 临床治疗仍存在疗效有限、耐药频发等局限。细胞焦亡是一种促炎性程序性细胞死亡方式, 在NSCLC中具有抑癌与促癌双重作用, 是重要的潜在治疗靶点。近年来, 研究表明, 多种中药活性成分可通过调控NLRP3炎症小体、caspase-1/GSDMD及caspase-3/GSDME等信号轴, 从激活焦亡直接杀伤肿瘤细胞、抑制炎症性焦亡改善肿瘤微环境以及逆转耐药等方面发挥抗NSCLC作用。本文系统综述中药活性成分调控细胞焦亡抗NSCLC的作用机制及研究现状, 以期为中医药靶向细胞焦亡治疗NSCLC提供参考, 推动中药活性成分的临床转化与应用。

关键词

细胞焦亡, 中药活性成分, NSCLC, 研究进展

Research Progress on the Use of Bioactive Compounds from Traditional Chinese Medicine to Regulate Pyroptosis for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Qianqian Xue¹, Jiaxin Zhang², Shihu Gan³, Jipu Pan¹, Wanying Kou¹, Longyue Yu¹, Yixin Chen¹, Shurui Zhang¹, Shanjun Yang^{3*}

¹Second Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 薛倩倩, 张家欣, 甘仕虎, 潘继普, 寇婉莹, 于龙跃, 陈宜新, 张淑睿, 杨善军. 中药活性成分调控细胞焦亡治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 683-692. DOI: 10.12677/acm.2026.1662266

²Department of Cardiology, Shenzhen Hospital (Futian) of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong

³Department of Pulmonology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 9, 2026; accepted: June 3, 2026; published: June 11, 2026

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the main subtype of lung cancer, and clinical treatment still has limitations, such as limited efficacy and frequent drug resistance. Pyroptosis is a pro-inflammatory form of programmed cell death that has both anti-cancer and pro-cancer effects in NSCLC, making it an important potential therapeutic target. Recent studies have shown that various active components of traditional Chinese medicine can exert anti-NSCLC effects by regulating signaling axes such as NLRP3 inflammasome, caspase-1/GSDMD, and caspase-3/GSDME. These components can directly kill tumor cells by activating pyroptosis, inhibit inflammatory pyroptosis to improve the tumor microenvironment, and reverse drug resistance. This article systematically reviews the mechanisms and current research status of traditional Chinese medicine (TCM) active components in regulating pyroptosis to combat NSCLC, aiming to provide a reference for TCM-targeted pyroptosis therapy for NSCLC and to promote the clinical translation and application of TCM active components.

Keywords

Pyroptosis, Active Components in Traditional Chinese Medicine, NSCLC, Research Progress

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)作为临床高发恶性肿瘤之一,也是全球癌症相关死亡的主要原因[1]。目前临床治疗手段以手术切除、放化疗及免疫治疗为主,虽能一定程度延长患者生存期,但仍存在继发耐药、毒副作用显著等诸多局限[2]。因此,挖掘新型治疗靶点与方案,成为突破 NSCLC 治疗瓶颈的关键,而细胞焦亡作为新型促炎性程序性细胞死亡方式,凭借独特的抗肿瘤机制,成为 NSCLC 治疗的研究热点[3]。

中药活性成分是从传统中药中提取而来,凭借靶点、多通路、低毒性等优势,成为肿瘤防治的新兴研究方向[4]。近年来,研究亦发现,中药活性成分可通过靶向调控细胞焦亡关键分子,诱导 NSCLC 细胞焦亡以发挥抗肿瘤作用,但其相关调控机制尚未完全明确。基于此,本文综述了中药活性成分调控细胞焦亡治疗 NSCLC 的研究进展,以期 NSCLC 相关研究和临床治疗提供参考。

2. 细胞焦亡

2.1. 定义与特征

细胞焦亡(pyroptosis)是由 Gasdermin 蛋白家族介导的程序性细胞死亡方式,核心特征为细胞膜穿孔、细胞肿胀破裂并大量释放促炎因子[5]。依据激活信号类型及所依赖的半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase)亚型,

细胞焦亡主要分为经典通路与非经典通路两类[6]。

2.2. 核心分子机制

经典途径由细胞识别外源性的病原体相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或内源性损伤相关模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs), 进一步招募 NLRP3、NLRC4 等胞质模式识别受体、接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)及 pro-caspase-1, 三者共同组装炎症小体复合物, 促使 caspase-1 自我剪切活化; 而非经典途径则将胞质中的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作为激动信号, 无需炎症小体的参与, LPS 直接结合并激活 caspase-4/5 (人)或 caspase-11 (鼠) [7] [8]。两条途径最终均以 GSDMD (Gasdermin D, GSDMD)为最终执行分子, 其活化依赖炎症相关 caspase 的切割作用。常态下 GSDMD 以 N 端与 C 端结合的自抑制形式存在, 被 caspase-1/4/5/11 切割后, 释放的 N 端结构域可在细胞膜上形成孔道, 破坏膜完整性导致细胞肿胀破裂, 同时介导促炎因子白介素-18 (Interleukin 18, IL-18)和白介素-1 β (Interleukin1 β , IL-1 β)释放, 完成焦亡的炎性细胞死亡过程[7] [9]。此外, 细胞破裂释放 DAMPs, 进一步激活 NLRP3 炎症小体, 联合经典途径并促进 caspase-1 活化和 IL-1 β 、IL-18 释放, 放大炎症反应[10]。细胞焦亡途径见图 1。

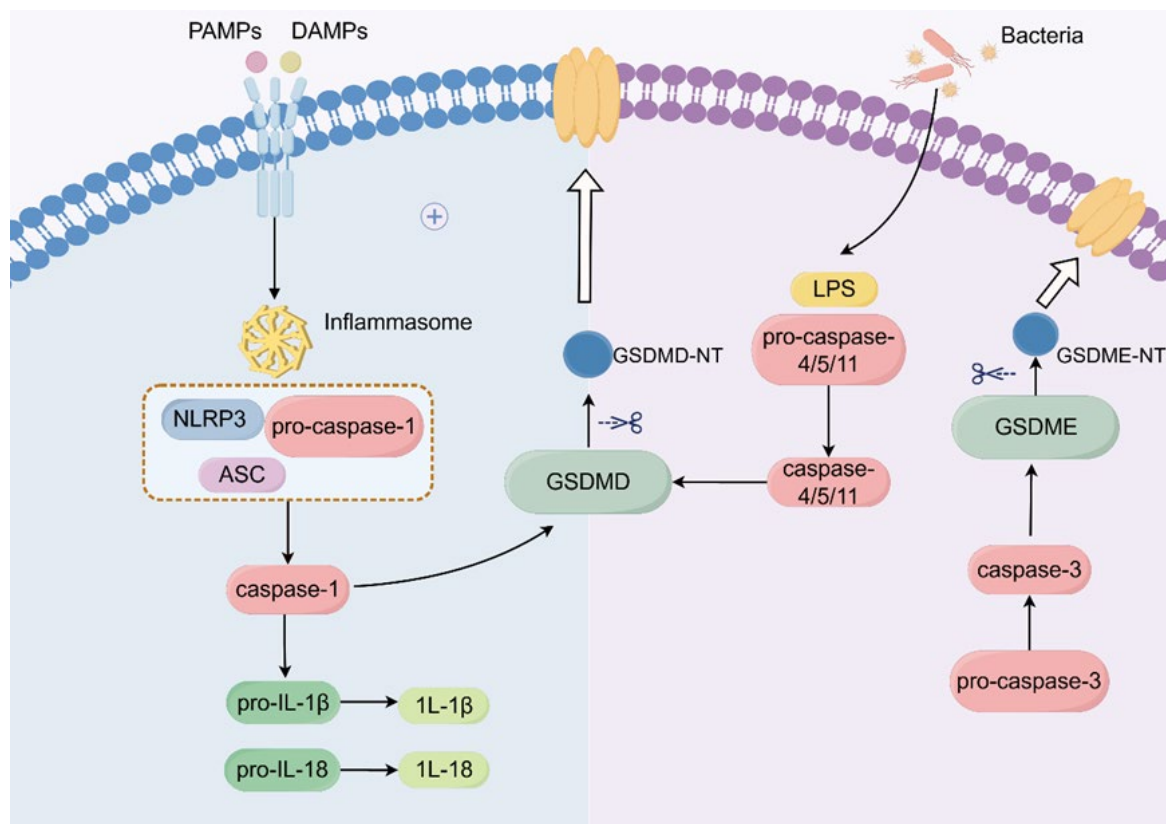


Figure 1. The pyroptosis pathway
图 1. 细胞焦亡途径

2.3. 上游信号通路

细胞焦亡的激活受氧化应激、线粒体紊乱、内质网应激、DNA 损伤及炎症信号等上游网络共同调控。活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度积累可诱导线粒体功能障碍, 促进线粒体 DNA 释放及膜电位下

降, 并通过激活硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)增强其与 NLRP3 结合, 从而促进炎症小体组装及 caspase-1 活化。此外, NF- κ B 信号可调控焦亡相关分子的转录表达[11]; MAPK 通路放大炎症级联反应[12]; PI3K/Akt 则通过维持线粒体稳态、抑制 ROS 异常积累, 发挥负调控作用[13]。干预上述通路或焦亡相关分子, 均可有效调控 NSCLC 细胞焦亡, 为中药多靶点抗肿瘤提供理论支撑。

3. 细胞焦亡与 NSCLC 的相关性

在 NSCLC 中, 焦亡既可通过诱导肿瘤细胞裂解性死亡、激活抗肿瘤免疫发挥抑癌效应, 也可通过持续释放促炎因子重塑炎症微环境, 促进肿瘤恶性进展, 最终效应与受激活强度、作用细胞类型及关键分子表达差异有关[14]。

在肿瘤细胞中, 焦亡通过 Gasdermin 蛋白裂解释放其 N 端结构域, 在细胞膜形成孔道, 导致细胞肿胀破裂并释放 DAMPs, 从而促进树突状细胞成熟及抗原呈递, 激活 CD8⁺T 细胞和自然杀伤(natural killer cell, NK cell)细胞, 增强抗肿瘤免疫反应[15]。此外, caspase-3/GSDME 通路可将凋亡信号转化为焦亡, 从而提高肿瘤细胞死亡的免疫原性, 增强肿瘤治疗效果[16]。

然而, 在肿瘤微环境中, 尤其是在巨噬细胞等免疫细胞中, 焦亡则更多表现为促肿瘤作用。caspase-1/GSDMD 介导的焦亡可释放大量 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子, 激活 NF- κ B 等信号通路, 促进肿瘤细胞增殖、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及血管生成。同时, IL-1 β 还可招募髓源性抑制性细胞(MDSCs)及调节性 T 细胞(Tregs), 抑制效应 T 细胞功能, 形成免疫抑制微环境, 从而促进 NSCLC 进展。

3.1. 炎症小体与 NSCLC

NLRP3 是 NSCLC 中研究最为广泛的炎症小体, 其激活遵循经典双信号模式, 可广泛响应 ROS 积累、线粒体损伤及离子通道变化等多种应激信号, 进而募集 ASC 并激活 caspase-1, 启动下游炎症与焦亡反应, 发挥抑癌作用[17]。此外, NLRP3 也可通过促进炎症反应及免疫抑制发挥促癌作用, 如肿瘤抑制基因 p53 可通过上调 NLRP3 表达诱导焦亡抑制肿瘤生长, 而其持续激活则可能促进炎症驱动的肿瘤进展[18]。

3.2. 炎症因子与 NSCLC

IL-1 β 与 IL-18 是焦亡下游关键炎性因子, 二者在 NSCLC 中的功能存在明显差异[19]。

IL-1 β 多表现为促肿瘤效应, 通过诱导 EMT, 下调 E-cadherin、上调 Vimentin 表达, 增强 NSCLC 细胞迁移侵袭能力[20], 并通过介导保护性自噬参与化疗耐药的形成[21]。IL-18 则主要通过增强 CD8⁺T 细胞、NK 细胞活性发挥抗肿瘤免疫作用, 但其在 NSCLC 中的预后价值仍存在争议[22]。

3.3. Gasdermin 家族与 NSCLC

Gasdermin 蛋白家族是细胞焦亡的核心执行分子, 其中 GSDMD 与 GSDME 是焦亡核心执行蛋白, 其中 GSDMD 与 GSDME 在 NSCLC 中的作用最为关键[23]。

GSDMD 主要介导炎症性焦亡, 其在肿瘤相关巨噬细胞中的激活可促进炎症因子释放并重塑免疫抑制微环境, 从而在一定程度上促进肿瘤进展[24]。相比之下, GSDME 更多表现为抑癌作用, 可被 caspase-3 特异性切割, 释放穿孔活性 N 端片段, 将肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)或化疗药物诱导的凋亡转换为焦亡, 该过程不仅增强肿瘤细胞死亡, 还可提高免疫原性, 是连接细胞死亡方式与抗肿瘤免疫的重要途径[25]。值得注意的是, GSDME 在多种肿瘤中存在低表达或沉默现象, 其恢复表达可显著增强焦亡反应并提高治疗敏感性[26]。

4. 中药活性成分调控细胞焦亡抗 NSCLC 的作用机制

4.1. 激活焦亡直接杀伤 NSCLC 细胞

适度激活焦亡通路可通过 Gasdermin 蛋白介导细胞膜穿孔, 直接诱导肿瘤细胞裂解性死亡, 是中药活性成分发挥抗 NSCLC 作用的重要方式, 该过程主要依赖 caspase-1/GSDMD 经典通路及 caspase-3/GSDME 通路。

4.1.1. 激活 NLRP3 介导 Caspase-1/GSDMD 通路

Caspase-1/GSDMD 介导的经典焦亡是肿瘤细胞焦亡的重要执行方式。多种中药活性成分可通过调控上游应激信号(如 ROS、NF- κ B、TLR4 等)激活 NLRP3 炎症小体, 进而诱导焦亡。

Yuan 等[27]的研究表明, CuB 可通过激活 TLR4 介导的炎症信号转导促进 NLRP3 炎症小体组装, 同时诱导线粒体功能障碍, 导致 ROS 过量累积、Tom20 蛋白异常聚集及胞内 Ca^{2+} 释放, 最终激活 caspase-1/GSDMD 依赖性焦亡。Luo 等[28]通过体外细胞实验与异种移植模型证实, 苦参新碱 A (sophflarin A, SFA) 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号导致线粒体稳态失衡及 ROS 累积, 进一步诱导 NLRP3 炎症小体激活及 caspase-1/GSDMD 依赖性焦亡, 同时伴随自噬水平升高, 共同抑制 NSCLC 细胞增殖与迁移。Xi 等[29]的研究首次揭示 Smurf 介导的 NLRP3 泛素化调控是姜黄素(curcumin)抗 NSCLC 的重要机制。姜黄素结合并抑制 E3 泛素连接酶 Smurf2, 减少其对 NLRP3 的 K48 位泛素化降解, 从而稳定 NLRP3 蛋白表达并促进炎症小体组装, 激活 caspase-1/GSDMD 焦亡通路。此外, 重楼皂苷 VI (polyphyllin VI, PPVI) 及柴胡皂苷 D (saikosaponin D, SSD) 均可通过 ROS/NF- κ B/NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号轴诱导 NSCLC 细胞发生焦亡[30] [31]。另有体内外实验发现[32], 天花粉蛋白(trichosanthin, TCS)可显著上调焦亡核心分子 NLRP3、ASC 及 caspase-1 的表达, 进而剪切 GSDMD 生成 GSDMD-N 执行焦亡。

上述研究表明, 葫芦素 B、苦参新碱 A 等 6 种中药活性成分均以激活 NLRP3/caspase-1/GSDMD 轴为核心方式诱导 NSCLC 细胞焦亡, 其上游调控信号主要集中于 ROS、NF- κ B、TLR4、Smurf2 及 PI3K/AKT/mTOR 等通路, 但存在差异, 体现中药活性成分多靶点调控的优势, 也为不同亚型 NSCLC 的个体化干预提供了依据。

4.1.2. 靶向 AIM2

除 NLRP3 外, 黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 炎症小体同样参与 caspase-1 介导的焦亡过程, 是连接 DNA 损伤信号与炎症反应的重要节点。

AIM2 可识别胞质 DNA 并募集 ASC 与 pro-caspase-1 形成炎症小体复合物, 促进 caspase-1 成熟并释放 IL-1 β 、IL-18。木犀草素(luteolin)是一种广泛存在于金银花等植物中的中药活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性[33]。Yu 等[34]通过体内外实验发现, 木犀草素通过下调 AIM2 的表达、抑制 AIM2 炎症小体活化, 从而调控焦亡相关炎症信号, 同时抑制 NSCLC 细胞增殖、EMT 及细胞周期进程。

相较于 NLRP3, AIM2 炎症小体在 NSCLC 焦亡中的研究仍较有限。目前已知其可感知胞质双链 DNA 损伤并激活 caspase-1, 但针对 AIM2 上游 DNA 损伤来源、染色质稳态调控及其与肿瘤免疫微环境互作机制尚缺乏系统研究。未来可重点关注中药活性成分对该靶点的干预, 丰富焦亡调控途径。

4.1.3. 靶向 Caspase-3/GSDME 通路

Caspase-3/GSDME 通路是近年来研究热点, 可将凋亡信号转化为焦亡, 是增强抗肿瘤效应的重要机制。

华蟾毒精(cinobufagin)是中药蟾酥的核心活性成分, Chen 等[35]的体外细胞实验发现其可通过激活

caspase-3 并促进 GSDME 裂解, 诱导 NSCLC 细胞发生焦亡; 裸鼠异种移植模型亦证实, 华蟾毒精能显著缩小肿瘤体积, 促进 NK 细胞浸润与活化, 改善肿瘤免疫微环境。Cao 等[36]以携带 EGFR-T790M 突变的人非小细胞肺癌 H1975 细胞为模型, 采用紫草素(shikonin)进行干预。结果显示, 紫草素可通过 ROS/COX-2/caspase-3/GSDME 信号轴诱导焦亡及凋亡, 有效杀伤耐药 NSCLC 细胞。japoflavone B (JFB) 是从金银花中分离得到的新型类黄酮中药活性成分, 可以抑制 PARP1 活性, 激活 ROS/p38/p53 信号通路; 同时诱导凋亡与 GSDME 依赖性焦亡, 呈现协同杀伤作用[37]。

综上, 华蟾毒精、紫草素、japoflavone B 均靶向 caspase-3/GSDME 通路诱导 NSCLC 焦亡, GSDME 不仅参与焦亡执行, 更是实现凋亡与焦亡转换的关键作用分子, 在中药活性成分抗 NSCLC 机制中发挥重要作用。

4.2. 抑制 NLRP3 改善肿瘤微环境

焦亡虽可直接杀伤肿瘤细胞, 但持续激活会释放大量 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子, 促进免疫抑制微环境形成, 从而加速肿瘤进展。因此, 部分中药活性成分通过抑制炎症小体过度活化及下游炎症反应发挥抗 NSCLC 作用。

Arjsri 等[38]的研究表明, 桑黄素(morin)在非细胞毒浓度下, 通过下调 NLRP3、ASC 及 caspase-1 表达, 减少 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子释放, 从而抑制 NSCLC 细胞的迁移与侵袭。Zou 等[39]选取 A549 和 H1299 两种肺癌细胞作为模型, 采用不同浓度的虎杖苷处理后, 发现虎杖苷通过抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路, 降低促炎因子水平并改善肿瘤微环境; 研究还通过 ATP 激活 NLRP3、TNF- α 激活 NF- κ B 进行反向验证, 明确了 NF- κ B/NLRP3 通路是虎杖苷的核心作用靶点。

综上, 桑黄素、虎杖苷等中药活性成分并非通过诱导焦亡杀伤肿瘤, 而是通过抑制过度炎症性焦亡, 改善肿瘤炎症微环境, 从而发挥抗肿瘤作用。

4.3. 调控焦亡逆转 NSCLC 耐药

临床治疗中, 化疗及靶向药物耐药是影响疗效的主要原因, 焦亡通路失活或关键执行分子表达下调, 是 NSCLC 耐药的重要机制之一, 恢复焦亡信号可增强肿瘤细胞对药物的敏感性。

Cheng 等[40]以 NSCLC 化疗中顺铂耐药所致治疗失败为临床背景, 研究证实, 顺铂耐药肺癌细胞 A549/DDP 对麦冬皂苷 B (ophiopogonin B, OP-B) 更为敏感, OP-B 通过激活 caspase-1/GSDMD 通路, 有效抑制肿瘤增殖并提升耐药细胞对药物的敏感性, 在细胞与动物水平均得到验证。此外, 针对 EGFR-T790M 突变介导的 NSCLC 耐药问题, Cao 等[36]的前期研究已证实, 紫草素可激活 caspase-3/GSDME 通路杀伤耐药细胞, 且与 COX-2 抑制剂联用可进一步增强抗肿瘤效应。

综上所述, 麦冬皂苷 B、紫草素等中药活性成分可通过分别激活 caspase-1/GSDMD 与 caspase-3/GSDME 通路, 恢复耐药 NSCLC 细胞的焦亡能力, 从而逆转耐药, 为临床克服耐药提供了新思路。

4.4. 调控其他焦亡相关信号

除上述典型通路外, 部分中药活性成分可通过调控焦亡相关信号发挥抗肿瘤作用。例如, 大豆苷元(daidzein)可激活 NOD 样受体信号通路, 上调 ASC、caspase-1 及 IL-1 β 表达, 尽管未检测到明显 GSDMD 剪切片段, 但仍可抑制 NSCLC 生长, 提示靶向焦亡相关信号同样具有抗肿瘤价值[41]。

此外, 目前针对非经典焦亡通路(caspase-4/5/11/GSDMD)的中药活性成分研究较为匮乏, 具体调控机制及临床价值仍需深入验证, 该方向有望成为未来研究重点。中药活性成分调控细胞焦亡抗 NSCLC 总结见表 1。

Table 1. Summary of traditional Chinese medicine active ingredients regulating pyroptosis against NSCLC
表 1. 中药活性成分调控细胞焦亡抗 NSCLC 总结

作用模式	活性成分	来源中药	核心机制/靶点	参考文献
激活焦亡直接杀伤 NSCLC 细胞	葫芦素 B	甜瓜蒂	TLR4 → NLRP3/caspase-1/GSDMD; 促进线粒体 ROS、Ca ²⁺ 释放	[27]
	苦参新碱 A	苦参	ROS → NLRP3/caspase-1/GSDMD; 阻 断 PI3K/AKT/mTOR、抑制 EMT	[28]
	姜黄素	姜黄	Smurf2 → NLRP3/caspase-1/GSDMD	[29]
	重楼皂苷 VI	重楼	ROS/NF-κB/NLRP3/caspase-1/GSDMD	[30]
	柴胡皂苷 D	柴胡	ROS/NF-κB/NLRP3/caspase-1/GSDMD	[31]
	天花粉蛋白	天花粉	NLRP3/caspase-1/GSDMD	[32]
	木犀草素	金银花等	下调 AIM2 →抑制 caspase-1 炎症信号	[33] [34]
	华蟾毒精	蟾酥	caspase-3/GSDME	[35]
	紫草素	紫草	ROS/COX-2/caspase-3/GSDME	[36]
	Japoflavone B	金银花	抑制 PARP1 → ROS/p38/p53 → caspase-3/GSDME	[37]
抑制炎症性焦亡改 善微环境	桑黄素	桑黄	NLRP3/ASC/caspase-1	[38]
	虎杖苷	虎杖	抑制 NF-κB/NLRP3	[39]
调控焦亡逆转耐药	麦冬皂苷 B	麦冬	caspase-1/GSDMD; 逆转顺铂耐药	[40]
	紫草素	紫草	caspase-3/GSDME; 逆转 EGFR-T790M 突变耐药	[41]
其他焦亡相关信号	大豆苷元	大豆	NOD 样受体, 上调 ASC、caspase-1、 IL-1β	[36]

5. 总结

细胞焦亡在 NSCLC 中具有“双刃剑”作用：适度激活可诱导肿瘤细胞裂解性死亡并增强抗肿瘤免疫，而持续过度激活则可能通过炎症微环境重塑促进肿瘤进展。因此，对焦亡相关通路进行精准调控，是其作为 NSCLC 潜在治疗靶点的重要基础。

大量研究证实，中药活性成分可通过多途径、多靶点调控焦亡发挥抗 NSCLC 作用，其作用模式主要体现在三方面：其一，通过激活 NLRP3 炎症小体、caspase-1/GSDMD 及 caspase-3/GSDME 等信号轴，诱导肿瘤细胞焦亡并直接发挥杀伤作用；其二，通过抑制炎症性焦亡过度激活，调节肿瘤炎症微环境并阻断炎症驱动的恶性进展；其三，通过恢复焦亡敏感性、激活 GSDME 依赖性焦亡等方式，逆转化疗及靶向治疗耐药。此外，在临床层面，中药活性成分既可单独应用，也可与化疗、靶向药物联用，在增效减毒、延缓耐药及改善生存质量方面展现出独特优势。

尽管目前已有研究初步揭示中药活性成分调控焦亡抗 NSCLC 的作用机制，但对于其他 Gasdermin 家族成员(如 GSDMA、GSDMB、GSDMC)在 NSCLC 中的作用，以及非经典焦亡通路过程仍缺乏系统研究，有望成为新的潜在干预靶点。同时，现有研究多聚焦于肿瘤细胞本身，而对肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞及 T 细胞等免疫细胞焦亡调控的关注不足。此外，部分活性成分的上游调控网络作用机制尚不明确。未来可结合单细胞测序及基因编辑等技术，进一步解析中药活性成分调控焦亡的关键作用节点，并深入

探讨焦亡与凋亡、自噬、铁死亡等程序性细胞死亡方式之间的交互机制,结合 NSCLC 分型特征开展针对性临床试验优化制剂与给药策略,逐步推动焦亡靶向中药活性成分从基础实验向临床应用转化。

基金项目

黑龙江省自然科学基金项目(LH2020H100); 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2020-136)。

参考文献

- [1] Thai, A.A., Solomon, B.J., Sequist, L.V., Gainor, J.F. and Heist, R.S. (2021) Lung Cancer. *The Lancet*, **398**, 535-554. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00312-3)
- [2] Xu, Y., Meng, Y., Xu, Y., Han, J. and Zhu, Q. (2025) Epigenetic Mechanisms in Non-Small Cell Lung Cancer Therapy and Chemoresistance. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1880**, Article 189356. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2025.189356>
- [3] Xue, F., Sun, J., Zhang, J. and Shen, Y. (2026) Targeting Regulated Cell Death Pathways in Lung Cancer: Mechanisms, Therapeutic Strategies, and Clinical Translation. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1703943. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1703943>
- [4] Khan, A.W., Farooq, M., Haseeb, M. and Choi, S. (2022) Role of Plant-Derived Active Constituents in Cancer Treatment and Their Mechanisms of Action. *Cells*, **11**, Article 1326. <https://doi.org/10.3390/cells11081326>
- [5] Broz, P. (2025) Pyroptosis: Molecular Mechanisms and Roles in Disease. *Cell Research*, **35**, 334-344. <https://doi.org/10.1038/s41422-025-01107-6>
- [6] 陈逸钿, 苏良平, 丘晓奕, 等. 细胞焦亡及其在肿瘤疾病中的作用[J]. 中国科学(生命科学), 2020, 50(10): 1042-1054.
- [7] de Vasconcelos, N.M., Van Opdenbosch, N., Van Gorp, H., Parthoens, E. and Lamkanfi, M. (2018) Single-Cell Analysis of Pyroptosis Dynamics Reveals Conserved GSDMD-Mediated Subcellular Events That Precede Plasma Membrane Rupture. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 146-161. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0106-7>
- [8] Rathinam, V.A.K., Zhao, Y. and Shao, F. (2019) Innate Immunity to Intracellular LPS. *Nature Immunology*, **20**, 527-533. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0368-3>
- [9] Ding, J., Wang, K., Liu, W., She, Y., Sun, Q., Shi, J., et al. (2016) Pore-Forming Activity and Structural Autoinhibition of the Gasdermin Family. *Nature*, **535**, 111-116. <https://doi.org/10.1038/nature18590>
- [10] Yu, P., Zhang, X., Liu, N., Tang, L., Peng, C. and Chen, X. (2021) Pyroptosis: Mechanisms and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>
- [11] Chen, J., Zhou, Z., Wu, N., et al. (2024) Chlorogenic Acid Attenuates Deoxynivalenol-Induced Apoptosis and Pyroptosis in Human Keratinocytes via Activating Nrf2/HO-1 and Inhibiting MAPK/NF- κ B/NLRP3 Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **170**, Article 116003. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116003>
- [12] Fan, J., Ren, D., Wang, J., Liu, X., Zhang, H., Wu, M., et al. (2020) Bruceine D Induces Lung Cancer Cell Apoptosis and Autophagy via the ROS/MAPK Signaling Pathway *in Vitro* and *in Vivo*. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2317-3>
- [13] Datler, H., Vogel, A., Kerndl, M., Baumgartinger, C., Musiejovsky, L., Makivic, N., et al. (2019) PI3K Activity in Dendritic Cells Exerts Paradoxical Effects during Autoimmune Inflammation. *Molecular Immunology*, **111**, 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.03.015>
- [14] Liang, X., Qin, Y., Wu, D., Wang, Q. and Wu, H. (2024) Pyroptosis: A Double-Edged Sword in Lung Cancer and Other Respiratory Diseases. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01458-w>
- [15] Ouyang, X., Zhou, J., Lin, L., Zhang, Z., Luo, S. and Hu, D. (2023) Pyroptosis, Inflammasome, and Gasdermins in Tumor Immunity. *Innate Immunity*, **29**, 3-13. <https://doi.org/10.1177/17534259221143216>
- [16] Hu, Y., Liu, Y., Zong, L., Zhang, W., Liu, R., Xing, Q., et al. (2023) The Multifaceted Roles of GSDME-Mediated Pyroptosis in Cancer: Therapeutic Strategies and Persisting Obstacles. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 836. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06382-y>
- [17] Sharma, B.R. and Kanneganti, T. (2021) NLRP3 Inflammasome in Cancer and Metabolic Diseases. *Nature Immunology*, **22**, 550-559. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00886-5>
- [18] Zhang, T., Li, Y., Zhu, R., Song, P., Wei, Y., Liang, T., et al. (2019) Transcription Factor p53 Suppresses Tumor Growth by Prompting Pyroptosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/8746895>

- [19] Baker, K.J., Houston, A. and Brint, E. (2019) IL-1 Family Members in Cancer; Two Sides to Every Story. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01197>
- [20] Li, R., Ong, S.L., Tran, L.M., Jing, Z., Liu, B., Park, S.J., *et al.* (2020) Chronic IL-1 β -Induced Inflammation Regulates Epithelial-to-Mesenchymal Transition Memory Phenotypes via Epigenetic Modifications in Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 377. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57285-y>
- [21] Lian, J., Hua, T., Xu, J., Ding, J., Liu, Z. and Fan, Y. (2021) Interleukin-1 β Weakens Paclitaxel Sensitivity through Regulating Autophagy in the Non-small Cell Lung Cancer Cell Line A549. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 293. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9724>
- [22] Kaplanski, G. (2018) Interleukin-18: Biological Properties and Role in Disease Pathogenesis. *Immunological Reviews*, **281**, 138-153. <https://doi.org/10.1111/imr.12616>
- [23] Alishvandi, A., Aram, C., Shahrivar, F.F., Kesharwani, P. and Sahebkar, A. (2025) Pyroptosis in Cancer Therapy: A Double-Edged Sword for Immune Activation and Tumor Progression. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 297. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02506-4>
- [24] Pretre, V., Papadopoulos, D., Regard, J., Pelletier, M. and Woo, J. (2022) Interleukin-1 (IL-1) and the Inflammasome in Cancer. *Cytokine*, **153**, Article 155850. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155850>
- [25] Wang, Y., Gao, W., Shi, X., Ding, J., Liu, W., He, H., *et al.* (2017) Chemotherapy Drugs Induce Pyroptosis through Caspase-3 Cleavage of a Gasdermin. *Nature*, **547**, 99-103. <https://doi.org/10.1038/nature22393>
- [26] 杨燕珍, 李玉付, 何伟, 等. 细胞焦亡在非小细胞肺癌发生发展和治疗预后中作用及机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(23): 4396-4401.
- [27] Yuan, R., Zhao, W., Wang, Q.Q., *et al.* (2021) Cucurbitacin B Inhibits Non-Small Cell Lung Cancer *in Vivo* and *in Vitro* by Triggering TLR4/NLRP3/GSDMD-Dependent Pyroptosis. *Pharmacological Research*, **170**, Article 105748. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105748>
- [28] Luo, D., Dai, X., Tian, H., Fan, C., Xie, H., Chen, N., *et al.* (2023) Sophflarin A, a Novel Matrine-Derived Alkaloid from *Sophora Flavescens* with Therapeutic Potential for Non-Small Cell Lung Cancer through Ros-Mediated Pyroptosis and Autophagy. *Phytomedicine*, **116**, Article 154909. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154909>
- [29] Xi, Y., Zeng, S., Tan, X. and Deng, X. (2025) Curcumin Inhibits the Activity of Ubiquitin Ligase Smurf2 to Promote NLRP3-Dependent Pyroptosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **66**, Article No. 21. <https://doi.org/10.3892/ijo.2025.5727>
- [30] Teng, J.F., Mei, Q.B., Zhou, X.G., *et al.* (2020) Polyphyllin VI Induces Caspase-1-Mediated Pyroptosis via the Induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD Signal Axis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*, **12**, Article No. 193. <https://doi.org/10.3390/cancers12010193>
- [31] Chen, M., Hu, C., Yang, L., *et al.* (2023) Saikosaponin-D Induces the Pyroptosis of Lung Cancer by Increasing ROS and Activating the NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/GSDMD Pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **37**, e23444. <https://doi.org/10.1002/jbt.23444>
- [32] Tan, Y., Xiang, J., Huang, Z., Wang, L. and Huang, Y. (2022) Trichosanthin Inhibits Cell Growth and Metastasis by Promoting Pyroptosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **14**, 1193-1202. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-282>
- [33] Aziz, N., Kim, M.Y. and Cho, J.Y. (2018) Anti-Inflammatory Effects of Luteolin: A Review of *in Vitro*, *in Vivo*, and *in Silico* Studies. *Journal of Ethnopharmacology*, **225**, 342-358. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.019>
- [34] Yu, Q., Zhang, M., Ying, Q., Xie, X., Yue, S., Tong, B., *et al.* (2019) Decrease of AIM2 Mediated by Luteolin Contributes to Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 218. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1447-y>
- [35] Chen, Y., Hu, F., Lu, J., Zhu, T., Zheng, Y., Li, Y., *et al.* (2025) Pyroptosis-Mediated Antitumor Activity of Cinobufagin in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **52**, e70055. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.70055>
- [36] Cao, S., Li, H., Ye, X., Xing, X., Xie, Y., Zeng, X., *et al.* (2024) Shikonin Induces the Apoptosis and Pyroptosis of EGFR-T790M-Mutant Drug-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer Cells via the Degradation of Cyclooxygenase-2. *European Journal of Medical Research*, **29**, Article No. 611. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-02187-7>
- [37] Wan, H., Wei, J., Wang, Y., Ge, L., Hu, Q., Li, Y., *et al.* (2025) A Novel Non-Nad-Based PARP1 Inhibitor, Japoflavone B, Triggered Caspase-3/GSDME-Mediated Pyroptosis through ROS/p38/p53 Pathway in NSCLC. *Chemico-Biological Interactions*, **420**, Article 111693. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111693>
- [38] Arjsri, P., Srisawad, K., Umsumarng, S., Thippraphan, P., Anuchapreeda, S. and Dejkiengkraikul, P. (2025) Anti-Inflammatory and Anti-Migratory Effects of Morin on Non-Small-Cell Lung Cancer Metastasis via Inhibition of NLRP3/MAPK Signaling Pathway. *Biomolecules*, **15**, Article 103. <https://doi.org/10.3390/biom15010103>

- [39] Zou, J., Yang, Y., Yang, Y. and Liu, X. (2018) Polydatin Suppresses Proliferation and Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation via NF- κ B Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **108**, 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.051>
- [40] Cheng, Z., Li, Z., Gu, L., Li, L., Gao, Q., Zhang, X., *et al.* (2022) Ophiopogonin B Alleviates Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells by Inducing Caspase-1/GSDMD Dependent Pyroptosis. *Journal of Cancer*, **13**, 715-727. <https://doi.org/10.7150/jca.66432>
- [41] Zeng, F., Zhang, Y., Luo, T., Wang, C., Fu, D. and Wang, X. (2025) Daidzein Inhibits Non-Small Cell Lung Cancer Growth by Pyroptosis. *Current Pharmaceutical Design*, **31**, 884-924. <https://doi.org/10.2174/0113816128330530240918073721>