

凋亡和焦亡对胶质瘤作用的研究进展

李 卓^{1,2}, 宋国智^{1,2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²邯郸市中心医院神经外五科, 河北 邯郸

收稿日期: 2025年1月15日; 录用日期: 2025年2月7日; 发布日期: 2025年2月19日

摘 要

细胞凋亡与焦亡作为两种重要的程序性细胞死亡方式, 在胶质瘤的发生、发展及治疗中扮演着至关重要的角色。本文综述了近年来关于凋亡和焦亡在胶质瘤作用方面的研究进展, 以期为胶质瘤的治疗提供新的思路。

关键词

胶质瘤, 焦亡, 凋亡

Research Progress on the Effects of Apoptosis and Pyroptosis on Glioma

Zhuo Li^{1,2}, Guozhi Song^{1,2*}

¹Graduate School of Chengde Medical College, Chengde Hebei

²Department 5 of Neurosurgery, Handan Central Hospital, Handan Hebei

Received: Jan. 15th, 2025; accepted: Feb. 7th, 2025; published: Feb. 19th, 2025

Abstract

Apoptosis and pyroptosis, as two important modes of programmed cell death, play crucial roles in the occurrence, development, and treatment of gliomas. This article reviews the research progress on the role of apoptosis and pyroptosis in glioma in recent years, in order to provide new ideas for the treatment of glioma.

Keywords

Glioma, Pyroptosis, Apoptosis

*通讯作者。



1. 引言

胶质瘤是一类起源于神经上皮组织的神经肿瘤。尽管胶质瘤的确切病因尚未完全明了,但研究显示,有家族遗传史的人群患病风险似乎会增加一倍[1]。在物理因素方面,治疗剂量的放射线是一个已知的风险因素,例如,在接受头颈部疾病的放射治疗后,可能会诱发颅内胶质瘤。长期暴露于电离辐射环境中的人群,其胶质瘤的发病风险也相对较高。至于化学因素,长期接触聚乙烯芳香族烃和石油化工产品,以及长期食用含有大量亚硝基化合物的腌肉、烟熏火腿、加工猪肉和油煎培根等食品,都被认为是胶质瘤的潜在风险因素[1]。胶质瘤构成了颅内肿瘤的主体,其发病率占据了 50%至 60%,是原发性脑肿瘤中最为常见的类型。在欧美国家,脑胶质瘤的发病率相对较高,大约每十万人中就有 6 至 8 例患者。而在亚洲国家,包括中国在内,尽管发病率相对较低,但亦呈现出逐渐上升的趋势。据估计,中国脑胶质瘤的年发病率大约为每十万人中 5 至 8 例,尽管也有研究指出其发病率可能在每十万人中 3 至 10 例之间。胶质瘤的发病群体主要集中在中青年,但近年来,其发病年龄有年轻化的倾向。不同类型的胶质瘤在高发年龄上也表现出差异性,例如低级别胶质瘤主要集中在 30 至 40 岁年龄段,而高级别胶质瘤则多见于 50 至 70 岁的人群。在性别分布上,男性相较于女性更易罹患脑胶质瘤,性别比例大约为 1.5:1。胶质瘤的分级系统主要基于肿瘤的恶性程度,分为四级[2]。I级胶质瘤表现为良性,分化程度高,恶性程度较低;II级胶质瘤为低度恶性,分化程度尚可,但不及I级;III级胶质瘤为中度恶性,分化程度较差;IV级胶质瘤为高度恶性,分化程度极低,与正常细胞差异显著。治疗策略包括手术、放疗和化疗等,治疗方案需依据患者状况和肿瘤分级定制。手术切除是主要治疗手段,尤其适用于I级和II级胶质瘤,而III级和IV级胶质瘤通过手术可减小肿瘤体积,缓解症状。放射治疗在高级别胶质瘤的治疗过程中发挥着不可或缺的作用,其能够显著抑制肿瘤的增殖、减轻患者的症状并延长其生存期[3]-[5]。然而,鉴于此类肿瘤的高侵袭性特征,放射治疗的疗效相对有限。特别是对于胶质母细胞瘤(一种IV级胶质瘤),其侵袭性极强,预后普遍不理想。即便实施了手术联合放射治疗和化学治疗的综合治疗方案,患者的平均存活时间通常也仅限于约 12 至 14 个月[6]。

在当前医学研究的尖端领域,探索创新的治疗方案已成为至关重要的研究任务。特别是在针对高度侵袭性的脑肿瘤——胶质母细胞瘤(GBM)的治疗中,研究者们正努力开拓多种潜在的治疗途径。细胞凋亡(apoptosis)与细胞焦亡(pyroptosis)作为胶质母细胞瘤细胞死亡的两种主要形式,在肿瘤的进展和治疗策略中具有决定性作用。细胞凋亡是一种程序化的细胞死亡过程,涉及一系列有序的生化事件,导致细胞结构的解体而不引发炎症反应[7]-[9]。深入研究细胞凋亡和焦亡在胶质母细胞瘤中的分子机制,对于深化我们对肿瘤生物学特性的理解至关重要,并且为开发新的治疗靶点提供了理论基础。通过解析与细胞凋亡和焦亡相关的信号传导通路及其调控机制,研究者们有望识别出新的治疗靶点,进而设计出针对性的药物或治疗策略,以期抑制肿瘤的生长并延长患者的生存期。因此,对细胞凋亡和焦亡的研究不仅具有显著的科学意义,而且在临床转化方面具有巨大的潜力。通过这些研究,科学家们期望为胶质母细胞瘤患者带来新的治疗希望,改善他们的生活质量,并最终实现对这一致命疾病的有效控制。

2. 凋亡

2.1. 凋亡的概述

细胞凋亡是细胞生物学的核心领域之一,其过程与机制对于生物体内细胞数量平衡及细胞类型

稳态的维持具有至关重要的作用[10]。作为一种程序性细胞死亡形式,细胞凋亡展现出独特的形态学和生物化学特征。在形态学层面,凋亡细胞会经历一系列显著变化,如细胞体积缩小、膜泡化以及核碎片化等,这些变化使得凋亡细胞能够被识别并被吞噬,从而避免了炎症反应和细胞坏死的发生。细胞凋亡过程受到严格的基因调控,涉及多种凋亡相关基因的表达与调控。这些基因编码的蛋白质在凋亡过程中扮演着关键角色,包括启动凋亡信号、调节凋亡进程以及控制凋亡细胞的吞噬等。同时,细胞凋亡还受到多种细胞内外信号的调节,例如细胞因子、生长因子、激素等。这些信号通过激活或抑制凋亡相关基因的表达来调控细胞凋亡的发生[11]-[14]。

2.2. 凋亡的生物学作用

离子通道在胶质瘤细胞凋亡中扮演关键角色,不同类型的通道影响细胞周期和增殖[15]。研究显示,调控这些通道能影响细胞活力和增殖,抑制剂或阻滞剂可减缓肿瘤进展。这些发现为治疗提供新思路,即通过调控离子通道抑制肿瘤。未来研究需深入探讨其机制,以开发精准治疗策略。细胞凋亡在生物学中具有三大作用:清除无用或有害细胞、调节免疫系统和肿瘤抑制。细胞凋亡通过有序分解细胞,维持组织稳态,避免异常增殖和组织损伤。在免疫系统中,细胞凋亡调节免疫细胞增殖和分化,维持免疫平衡,清除受损或衰老的免疫细胞。此外,细胞凋亡在肿瘤抑制中也至关重要,通过恢复或增强凋亡机制,可以消除潜在癌细胞,抑制肿瘤发展[16]-[19]。

2.3. 凋亡在胶质瘤中发生机制

2.3.1. 凋亡相关基因在胶质瘤中表达情况

在胶质瘤的发生和发展过程中,细胞凋亡的失衡是一个重要的分子生物学机制。凋亡相关基因的表达和调控对细胞凋亡的发生和进程具有决定性作用。在胶质瘤中,凋亡相关基因的表达情况呈现出复杂的变化模式,包括凋亡抑制基因的表达上调和凋亡促进基因的表达存在。凋亡抑制基因是细胞凋亡过程中的重要负调控因子,其表达上调可以抑制细胞凋亡的发生[20][21]。在胶质瘤中,凋亡抑制基因如 Bcl-2、Bcl-xL 等常常出现高表达,这些基因通过抑制凋亡蛋白的激活或抑制凋亡信号的传导,从而抑制肿瘤细胞的凋亡,促进肿瘤细胞的生存和增殖。这些凋亡抑制基因还可以通过与其他凋亡相关基因的相互作用,进一步影响细胞凋亡的进程。尽管凋亡抑制基因在胶质瘤中起着重要作用,但凋亡促进基因的表达也存在。凋亡促进基因如 Bax、Bak 等,在正常情况下可以促进细胞凋亡的发生。然而,在胶质瘤中,这些基因的表达可能受到抑制或发生突变,导致其促凋亡功能丧失,从而进一步促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。

2.3.2. 信号传导通路对凋亡影响分析

在胶质瘤的细胞凋亡过程中,信号传导通路扮演着至关重要的角色。这些通路通过传递和转导凋亡信号,调控细胞的存活和死亡。本节将重点探讨死亡受体通路、线粒体通路以及其他信号通路在胶质瘤细胞凋亡中的作用。死亡受体通路是介导肿瘤细胞凋亡的重要信号通路之一[22]。在胶质瘤中,死亡受体如 Fas、TNFR 等的表达和激活对肿瘤细胞的敏感性具有重要影响。当死亡受体与相应的配体结合后,会激活一系列的下游信号分子,如 Caspase 家族成员,进而触发细胞凋亡。这一通路在胶质瘤细胞凋亡中发挥着重要作用,但其具体机制仍需进一步研究。线粒体通路在胶质瘤细胞凋亡中同样起到关键作用。线粒体是细胞内的重要细胞器,与细胞凋亡的调控密切相关。Bcl-2 家族蛋白是线粒体通路中的重要调节因子,它们通过调节线粒体外膜的通透性,影响细胞色素 C 的释放和凋亡蛋白的激活[23]。钙离子浓度也是线粒体通路的重要调节因素,它通过调节线粒体膜的稳定性和钙离子的内流,进而影响细胞凋亡的进程。除了死亡受体通路和线粒体通路外,其他信号通路如 JNK 通路、P38 通路等也在胶质瘤细胞凋亡中

发挥作用。JNK 通路和 P38 通路是 MAPK 信号通路的下游分支, 它们通过磷酸化特定的底物, 激活转录因子, 进而调控凋亡相关基因的表达。这些信号通路在胶质瘤细胞凋亡中的具体作用机制仍需进一步阐明。

2.3.3. 胶质瘤细胞抗凋亡机制探讨

在胶质瘤细胞抗凋亡机制的探讨中, 我们首先需要关注的是肿瘤细胞自身的保护机制, 以及肿瘤微环境对其抗凋亡能力的影响, 还有在药物治疗过程中肿瘤细胞可能产生的抗药性机制。胶质瘤细胞通过表达抗凋亡蛋白和激活抗凋亡基因等方式, 实现了自我保护, 降低了凋亡的风险。这种机制在胶质瘤细胞中起着至关重要的作用, 使得肿瘤细胞能够逃逸免疫系统的攻击, 并继续增殖。这些抗凋亡蛋白和抗凋亡基因的异常表达, 往往与肿瘤的恶性程度和治疗难度密切相关。肿瘤微环境也是影响胶质瘤细胞抗凋亡能力的重要因素。在肿瘤微环境中, 存在着多种细胞因子和血管生成因子等, 这些因子可能通过促进肿瘤细胞的生长、抑制凋亡等方式, 增强肿瘤细胞的抗凋亡能力。肿瘤微环境中的免疫细胞也起着重要作用, 它们可以通过与肿瘤细胞的相互作用, 调节肿瘤细胞的抗凋亡能力。

3. 焦亡

3.1. 焦亡的概述

焦亡作为细胞死亡的一种方式, 近年来在生物医学领域得到了广泛关注。其特点在于其炎症性和独特的死亡机制。焦亡的触发方式通常为炎症小体介导, 这是一种由多种蛋白组成的复合体, 能够识别细胞内的危险信号并作出反应[24]。一旦激活, 炎症小体会促进 Gasdermin 家族成员的裂解, 这是焦亡的关键步骤。Gasdermin 家族成员裂解后, 会形成膜孔, 导致细胞内外离子失衡, 进而引发细胞肿胀和膜破裂。焦亡的主要蛋白为 Gasdermin 家族成员, 这些蛋白在焦亡过程中发挥着关键作用。Caspase-1 等多种 Caspase 也被激活, 参与了焦亡的调控。焦亡的细胞死亡方式独特, 其细胞穿孔引起死亡的特点使其与凋亡、坏死等细胞死亡方式有所区别。焦亡的伴随现象为大量促炎症因子的释放, 这进一步加剧了炎症反应和组织损伤。焦亡作为一种炎症性的细胞死亡方式, 其独特的机制和特点使其在疾病发生、发展中发挥重要作用。

3.2. 焦亡的生物学作用

3.2.1. 焦亡的生物学过程

焦亡可由病原体感染、炎症和化学物质刺激触发。病原体感染时, 细菌毒素可能破坏细胞膜, 促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 可引发炎症反应。化学物质如药物或毒物损伤细胞, 导致焦亡。信号传导通路, 包括炎症和凋亡信号通路, 被激活并相互作用, 调控焦亡。模式识别受体、炎症介质、细胞因子和调控分子如 Caspase 抑制剂在焦亡中起关键作用[25]。

3.2.2. 焦亡与相关疾病的关系

焦亡在感染性疾病中起关键作用, 如细菌和病毒感染, 可能导致全身性炎症反应和组织损伤[26]。在炎症性疾病中, 如类风湿性关节炎和炎症性肠病, 焦亡与炎症反应和组织损伤相关。在神经系统疾病中, 如脑梗塞和阿尔茨海默病, 焦亡参与神经元死亡和病情恶化。

3.3. 焦亡在胶质瘤中的作用机制

3.3.1. 焦亡对胶质瘤细胞的影响

焦亡是一种细胞死亡方式, 与肿瘤细胞的多种行为密切相关, 尤其影响胶质瘤细胞[27]。它能抑制胶质瘤细胞增殖, 促进其凋亡, 限制肿瘤生长。焦亡还能调节细胞周期蛋白, 影响细胞迁移和侵袭。此外,

焦亡通过改变代谢方式, 影响能量产生, 提高胶质瘤对治疗的敏感性, 为治疗提供新策略。

3.3.2. 焦亡与胶质瘤的发生、发展关系

遗传因素在胶质瘤形成中扮演关键角色, 特别是焦亡相关基因变异与肿瘤发展紧密相关。例如, EZH2 基因异常表达与胶质瘤细胞焦亡有关, 其通过调控 STAT3 信号通路影响细胞焦亡。此外, Caspase-1 活性与胶质瘤恶性程度相关, 提示调节其活性可能成为治疗新靶点[28]。环境因素如电离辐射和化学物质也影响胶质瘤发生, 减少这些暴露可能降低风险。免疫调节在胶质瘤中起重要作用, 细胞焦亡参与免疫过程, 但其调控失衡可能促进肿瘤生长。胶质瘤细胞通过多种机制调控细胞焦亡, 调节这些机制可能恢复免疫功能, 抑制肿瘤。免疫治疗在胶质瘤治疗中取得进展, 但效果不一, 寻找有效靶点是研究热点。深入研究焦亡机制有助于理解胶质瘤发展, 为治疗提供新策略。

3.3.3. 胶质瘤中焦亡的关键分子与信号通路

在胶质瘤中, 焦亡作为一种细胞死亡方式, 在肿瘤的进展和治疗中发挥着关键作用。焦亡涉及多种关键分子和信号通路, 这些分子和通路在胶质瘤的发生、发展和治疗过程中发挥着重要作用。以下将对胶质瘤中焦亡的关键分子与信号通路进行详细阐述。

在胶质瘤中, 焦亡的关键分子主要包括半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)、气体分子一氧化氮(NO)以及模式识别受体等。这些分子在焦亡过程中发挥重要作用, 调控着焦亡的发生和发展[29]。Caspase 家族是一类半胱氨酸蛋白酶, 它们通过特异性地切割底物蛋白来激活细胞凋亡和焦亡。在胶质瘤中, Caspase 的激活是焦亡发生的关键步骤。研究表明, Caspase-1、Caspase-4 和 Caspase-5 等家族成员在胶质瘤中表达异常, 并与胶质瘤的恶性程度、预后和化疗敏感性等密切相关。这些 Caspase 的激活可以促进细胞质中的炎症因子如 IL-1 β 和 IL-18 的释放, 从而触发焦亡的发生。

一氧化氮(NO)是一种气体分子, 它在胶质瘤中发挥重要作用。研究表明, NO 可以抑制其凋亡。然而, NO 还参与了焦亡的调控。在胶质瘤中, NO 通过激活 Caspase-3 等酶, 促进细胞色素 C 的释放和线粒体功能的破坏, 从而触发焦亡的发生。NO 还可以与细胞内的氧自由基结合, 产生过氧亚硝酸盐等氧化剂, 进一步促进焦亡的发生。

模式识别受体(PRR)是一类能够识别病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP)的受体。在胶质瘤中, PRR 的激活可以触发炎症反应和免疫反应, 从而抑制肿瘤的生长和扩散。同时, PRR 还参与了焦亡的调控。研究表明, PRR 的激活可以激活 Caspase-1 等酶, 促进 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子的释放, 从而触发焦亡的发生。

在胶质瘤中, 焦亡的信号通路主要包括线粒体依赖途径和依赖 Caspase 的信号通路等。这些信号通路相互交织, 共同调控着胶质瘤细胞的焦亡过程。线粒体依赖途径是细胞焦亡的主要信号通路之一。在线粒体依赖途径中, 细胞受到刺激后, 线粒体内的细胞色素 C 等促凋亡因子释放到细胞质中, 是由于线粒体膜通透性的增加导致的。这些促凋亡因子与凋亡蛋白酶激活因子(Apaf-1)结合, 形成凋亡复合体, 进而激活 Caspase-9 等酶。Caspase-9 的激活可以进一步激活 Caspase-3 等酶, 最终导致细胞焦亡的发生[30]。研究表明, 在胶质瘤中, 线粒体依赖途径的激活与肿瘤的恶性程度、化疗敏感性等密切相关。通过抑制线粒体依赖途径的激活, 可以抑制胶质瘤细胞的焦亡, 从而抑制肿瘤的生长和扩散。依赖 Caspase 的信号通路是细胞焦亡的另一重要信号通路。在依赖 Caspase 的信号通路中, Caspase 是关键调控分子。如前所述, Caspase 的激活可以触发焦亡的发生。Caspase 还可以与多种蛋白相互作用, 形成复合物, 进一步调控焦亡的过程。例如, Caspase 可以与细胞内的适配器蛋白如 ASC 等结合, 形成 Caspase-1 复合物, 从而激活 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子, 促进焦亡的发生。同时, Caspase 还可以与线粒体释放的细胞色素 C 等促凋亡因子相互作用, 促进细胞凋亡和焦亡的发生。研究表明, 在胶质瘤中, 依赖 Caspase 的信号通路

的激活与肿瘤的恶性程度、预后和化疗敏感性等密切相关。通过抑制 Caspase 的活性或干扰其信号通路, 可以抑制胶质瘤细胞的焦亡, 从而抑制肿瘤的生长和扩散。

治疗胶质瘤时, 调控细胞焦亡成为新策略。调节关键分子或干扰信号通路可抑制或促进焦亡, 有助于治疗。例如, 抑制 Caspase 活性可阻止焦亡, 而激活某些信号通路则促进焦亡。干预 MAPK、NF- κ B 和 STAT3 等通路也显示抗肿瘤效果。但因胶质瘤复杂异质, 单一靶点治疗效果有限。未来研究需深入探索焦亡调控机制, 发现更有效的治疗靶点和方法。

3.3.4. 胶质瘤中焦亡与免疫应答的关系

胶质瘤是一种高度异质性和侵袭性的中枢神经系统肿瘤, 传统治疗方法如手术、放疗和化疗面临挑战。细胞焦亡, 一种特殊的细胞死亡方式, 与免疫应答相互作用, 在胶质瘤的治疗中显示出潜力[31]。细胞焦亡涉及细胞膜形成孔洞, 释放促炎因子和 DAMPs, 激活免疫反应。胶质瘤中细胞焦亡的调控机制与多种信号通路相关, 其在免疫应答中的作用可激活免疫细胞, 增强抗肿瘤活性。研究者正在探索利用细胞焦亡进行胶质瘤免疫治疗的可能性, 包括调节相关分子表达和使用药物或放疗诱导焦亡。然而, 胶质瘤细胞的异质性和复杂的免疫微环境为治疗带来挑战, 需要进一步研究细胞焦亡的分子机制和开发新的免疫治疗策略。尽管存在挑战, 细胞焦亡与免疫应答在胶质瘤治疗中的潜力巨大, 未来的研究有望揭示其作用机制, 并转化为临床应用, 提高治疗效果和患者生存率。

4. 总结与展望

细胞凋亡为肿瘤治疗提供了新靶点。精准医疗技术的发展使得治疗更加个性化, 依据患者基因和分子特征定制治疗方案。深入分析这些特征有助于制定精准治疗方案, 提高疗效和生存率。例如, 针对凋亡通路的特定分子靶点, 可设计更精准的靶向药物。胶质瘤治疗依赖于新型药物研发。目前治疗手段有限, 副作用和耐药性问题严重。深入研究凋亡机制有助于发现新药物靶点, 开发更有效的抗肿瘤药物。焦亡作为新兴细胞死亡方式, 在胶质瘤研究中受到关注, 但存在机制不明确、临床数据缺乏和研究方向分散等问题。深入探讨焦亡机制、收集临床数据和建立统一研究体系是未来研究的重点。未来研究方向应包括深入探究焦亡机制、加强临床研究和加强学科交叉合作。焦亡在胶质瘤治疗中的潜在作用包括药物治疗、免疫治疗和联合治疗策略。通过调节焦亡通路, 科学家们寻找能影响胶质瘤细胞生存和增殖的化合物。免疫治疗中, 焦亡可释放免疫刺激因子, 激活免疫系统攻击肿瘤。

参考文献

- [1] Qian, Y., Gong, Y., Fan, Z., Luo, G., Huang, Q., Deng, S., *et al.* (2020) Molecular Alterations and Targeted Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00958-3>
- [2] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [3] 刘雪文, 杨锐, 赵红艳, 等. 重楼皂苷I直接靶向 STAT3 抑制神经胶质瘤 U251 细胞增殖并诱导凋亡[J]. *肿瘤*, 2020, 40(3): 163-171.
- [4] Li, L., Li, Y. and Bai, Y. (2020) Role of GSDMB in Pyroptosis and Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 3033-3043. <https://doi.org/10.2147/cmar.s246948>
- [5] 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>
- [6] Chao, K.L., Kulakova, L. and Herzberg, O. (2017) Gene Polymorphism Linked to Increased Asthma and IBD Risk Alters Gasdermin-B Structure, a Sulfatide and Phosphoinositide Binding Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, E1128-E1137. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616783114>

- [7] Ruan, J., Xia, S., Liu, X., Lieberman, J. and Wu, H. (2018) Cryo-EM Structure of the Gasdermin A3 Membrane Pore. *Nature*, **557**, 62-67. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0058-6>
- [8] Tamura, M., Tanaka, S., Fujii, T., Aoki, A., Komiyama, H., Ezawa, K., *et al.* (2007) Members of a Novel Gene Family, Gsdm, Are Expressed Exclusively in the Epithelium of the Skin and Gastrointestinal Tract in a Highly Tissue-Specific Manner. *Genomics*, **89**, 618-629. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.01.003>
- [9] 陈晶晶, 刘玲, 曹梦瑶, 等. PABA/一氧化氮经活性氧-线粒体膜电位途径诱导 HepG2 细胞凋亡的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2356-2360.
- [10] Wei, J., Xu, Z., Chen, X., *et al.* (2020) Overexpression of GSDMC Is a Prognostic Factor for Predicting a Poor Outcome in Lung Adenocarcinoma. *Molecular Medicine Reports*, **21**, 360-370.
- [11] Zhang, Z., Zhang, Y., Xia, S., Kong, Q., Li, S., Liu, X., *et al.* (2020) Gasdermin E Suppresses Tumour Growth by Activating Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **579**, 415-420. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2071-9>
- [12] 李超, 重楼皂苷VII抑制胶质瘤 U251 细胞增殖的机制及其与替莫唑胺联合用药可能性的探究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 四川农业大学, 2020.
- [13] Tan, J., Zhuo, Z. and Si, Y. (2023) Application of Pyroptosis in Tumor Research (Review). *Oncology Letters*, **26**, Article No. 376. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13962>
- [14] Tang, D., Kang, R., Berghe, T.V., Vandenabeele, P. and Kroemer, G. (2019) The Molecular Machinery of Regulated Cell Death. *Cell Research*, **29**, 347-364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
- [15] Bertheloot, D., Latz, E. and Franklin, B.S. (2021) Necroptosis, Pyroptosis and Apoptosis: An Intricate Game of Cell Death. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1106-1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
- [16] Zhao, W., Zhang, L., Zhang, Y., Jiang, Z., Lu, H., Xie, Y., *et al.* (2023) The CDK Inhibitor AT7519 Inhibits Human Glioblastoma Cell Growth by Inducing Apoptosis, Pyroptosis and Cell Cycle Arrest. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05528-8>
- [17] Ye, Y., Dai, Q. and Qi, H. (2021) A Novel Defined Pyroptosis-Related Gene Signature for Predicting the Prognosis of Ovarian Cancer. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00451-x>
- [18] Xu, P., Zhang, X., Liu, Q., Xie, Y., Shi, X., Chen, J., *et al.* (2019) Microglial TREM-1 Receptor Mediates Neuroinflammatory Injury via Interaction with SYK in Experimental Ischemic Stroke. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 555. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1777-9>
- [19] Belykh, E., Shaffer, K.V., Lin, C., Byvaltsev, V.A., Preul, M.C. and Chen, L. (2020) Blood-Brain Barrier, Blood-Brain Tumor Barrier, and Fluorescence-Guided Neurosurgical Oncology: Delivering Optical Labels to Brain Tumors. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 739. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00739>
- [20] Broz, P., Pelegrín, P. and Shao, F. (2019) The Gasdermins, a Protein Family Executing Cell Death and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 143-157. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0228-2>
- [21] Fischer, F.A., Chen, K.W. and Bezbradica, J.S. (2021) Posttranslational and Therapeutic Control of Gasdermin-Mediated Pyroptosis and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 661162. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661162>
- [22] Van Opdenbosch, N. and Lamkanfi, M. (2019) Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity*, **50**, 1352-1364. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
- [23] Brennan, M.A. and Cookson, B.T. (2000) *Salmonella* Induces Macrophage Death by Caspase-1-Dependent Necrosis. *Molecular Microbiology*, **38**, 31-40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02103.x>
- [24] 陈卓, 方兴刚, 郭兴荣, 等. 基于网络药理学及实验研究探讨紫檀芪调控凋亡及 GSDME 介导的细胞焦亡途径抗脑胶质瘤的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(13): 3589-3601.
- [25] Hoeper, M.M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S.M., Sliwa-Hahnle, K., *et al.* (2016) A Global View of Pulmonary Hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 306-322. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00543-3)
- [26] Villegas, L.R., Kluck, D., Field, C., Oberley-Deegan, R.E., Woods, C., Yeager, M.E., *et al.* (2013) Superoxide Dismutase Mimetic, MnTe-2-Pyp, Attenuates Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension, Pulmonary Vascular Remodeling, and Activation of the NALP3 Inflammasome. *Antioxidants & Redox Signaling*, **18**, 1753-1764. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4799>
- [27] Coll, R.C. and O'Neill, L.A.J. (2011) The Cytokine Release Inhibitory Drug CRID3 Targets ASC Oligomerisation in the NLRP3 and AIM2 Inflammasomes. *PLOS ONE*, **6**, e29539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029539>
- [28] Marchetti, C., Chojnacki, J., Toldo, S., Mezzaroma, E., Tranchida, N., Rose, S.W., *et al.* (2014) A Novel Pharmacologic Inhibitor of the NLRP3 Inflammasome Limits Myocardial Injury after Ischemia-Reperfusion in the Mouse. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **63**, 316-322. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000053>

- [29] 吴薇, 刘不悔, 万毅刚, 等. 雷公藤甲素抑制 NLRP3 炎症小体活化改善高糖诱导的足细胞上皮-间充质转分化[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5457-5464.
- [30] 周慧, 曲颂扬, 田立东. 雷公藤甲素对 IgA 肾病大鼠的肾保护作用及对 NLRP3 炎症小体的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(12): 1593-1597, 1601.
- [31] Cocco, M., Pellegrini, C., Martínez-Banaclocha, H., Giorgis, M., Marini, E., Costale, A., *et al.* (2017) Development of an Acrylate Derivative Targeting the NLRP3 Inflammasome for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 3656-3671. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01624>