



电子、语音版

·综述·

焦亡机制及其在胶质瘤中的作用研究进展

王旭东^{1,3}, 梁强^{2,3}, 周景寰^{1,3}, 孙超^{1,3}, 潘亚文^{1,2,3}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

3. 兰州大学第二医院神经病学研究所, 甘肃 兰州 730030

摘要: 胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤, 不断探索其有效的诊疗策略具有重要意义。目前焦亡作为一种新的炎症性程序性细胞死亡方式, 在胶质瘤中已有大量的研究揭示其过程与机制。该文综述了细胞焦亡的分子机制, 包括炎症小体的激活通路、执行焦亡的 Gasdermin 家族, 以及焦亡相关通路和靶点在胶质瘤发展和诊疗中的应用和挑战, 寻求通过细胞焦亡探索新的胶质瘤治疗策略以提高患者预后。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(4): 69–76]

关键词: 胶质瘤; 焦亡; 炎症小体; 分子机制

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.04.012

Research advances in the mechanism of pyroptosis and its role in glioma

WANG Xudong^{1,3}, LIANG Qiang^{2,3}, ZHOU Jinghuan^{1,3}, SUN Chao^{1,3}, PAN Yawen^{1,2,3}

1. The Second Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

2. Department of Neurosurgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

3. Institute of Neurology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: PAN Yawen, Email: panyawen666@sohu.com

Abstract: Glioma is the most common malignant tumor of the central nervous system, and it is of great significance to explore effective diagnosis and treatment strategies. Pyroptosis, as a new pattern of inflammatory programmed cell death, has been extensively studied in glioma to reveal its process and mechanism. This article reviews the molecular mechanisms of pyroptosis, including the pathway of inflammasome activation, the Gasdermin family that performs pyroptosis, and the application and challenges of pyroptosis-related pathways and targets in the development, diagnosis, and treatment of glioma, so as to explore new treatment strategies for glioma through pyroptosis and improve the prognosis of patients.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(4): 69–76]

Keywords: glioma; pyroptosis; inflammasome; molecular mechanism

胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤, 其具有复杂的异质性。目前胶质瘤的临床治疗包括手术切除、放疗、化疗、靶向精准治疗和免疫治疗等, 尽管在一定程度上提高了患者的短期生存率, 但总体预后仍然较差。此外, 随着病情进展, 神经系统的功能将逐渐被破坏, 对患者及其家属的生活质量产生影响。因此, 迫切需要开发新的治疗策略、探索新的治疗靶点, 以延长患者生存时间和改善患者生活质量。细胞的常见死亡方式包括坏

死、凋亡、自噬和铁死亡等。近年来, 焦亡作为一种新的死亡模式受到了高度关注。

焦亡是一种炎症性程序性细胞死亡, 通过释放促炎物质来诱导系统性炎症^[1]。随着研究的进步, 人们对焦亡的认识越来越深入。当炎症小体激活焦亡时, 会引发一系列反应, 包括细胞肿胀、质膜裂解、染色质碎裂等^[2]。这种由 Gasdermin 家族介导的焦亡会促进免疫细胞活化和浸润, 导致强烈的炎症反应和肿瘤消退^[3]。焦亡不被

收稿日期: 2023-10-24; 修回日期: 2024-04-04

通信作者: 潘亚文, Email: panyawen666@sohu.com。

激活时,肿瘤中通常仅有少量T细胞浸润,因为这种特性而被称为“冷”肿瘤^[4]。从肿瘤治疗的角度来看,诱导焦亡募集免疫细胞可以直接导致“冷”肿瘤变成具有大量T细胞浸润的“热”肿瘤,以调节肿瘤微环境^[5]。

本文主要关注焦亡的分子机制,以及焦亡对胶质瘤生长和治疗的潜在影响。还概述了焦亡在胶质瘤治疗中可能的靶点,并展望通过调控焦亡以改善胶质瘤患者预后的可能。

1 焦亡的分子机制

1.1 非凋亡性程序性细胞死亡——焦亡的发现

早在20世纪90年代,研究人员就观察到暴露于沙门菌的巨噬细胞自杀释放大量炎症细胞因子的现象^[6]。然而,这种破坏性的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)直到2002年才被称为焦亡^[7]。凋亡作为一种常见的PCD类型,对其特征已有较为全面的理解,包括核凝聚、膜起泡、半胱天冬酶依赖性和DNA断裂等。而焦亡也包含这些特征,因此其最初被误认为是细胞凋亡。这在某种程度上延缓了焦亡的研究进程。直到2007年焦亡的明确定义被给出,这种非凋亡性程序性细胞死亡方式才被正式确定。随后的研究也证实了凋亡和焦亡在形态学和生化特征上的明显差异^[8]。

在形态上,焦亡有别于凋亡的变化,如孔隙形成、细胞肿胀和渗透裂解,并伴有胞质内容物暴露。外部刺激促进半胱天冬酶(Caspase)的激活和细胞颗粒酶的释放,随后 Gasdermin D (GSDMD)被裂解形成跨膜孔^[9],导致跨膜离子通量不平衡^[10],进入的水分子使得细胞质肿胀,质膜破裂,通过释放促炎细胞因子白细胞介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)和IL-18,引起免疫细胞募集^[11]。在生化方面,与凋亡中的半胱天冬酶不同,在焦亡中,主要由半胱天冬酶-1/4/5/11充当引发剂和效应剂^[12-13]。这些特征区分了焦亡和细胞凋亡,并加速了对这些定义的理解(表1)。

表1 焦亡与凋亡的对比

特征		焦亡	凋亡
细胞形态学	凋亡小体	无	有
	焦解体	有	无
	孔隙形成	是	否
	细胞肿胀	是	否
	渗透性溶解	是	否
	膜完整性	否	是
	线粒体完整性	是	否
关键酶	半胱天冬酶-1/4/5/11	参与	不参与
	半胱天冬酶-3/6/8/9	参与	参与
	半胱天冬酶-7/10	不参与	参与
胞外影响	炎症	有	无

1.2 焦亡的激活

Gasdermins 诱导的焦亡是由多种分子信号触发的多途径细胞事件。焦亡的激活以炎症小体依赖性和非依赖性的方式发生。炎症小体的激活有2种途径:半胱天冬酶-1介导经典型炎症小体的激活,而非典型炎症小体的激活由半胱天冬酶-4/5/11介导。

1.2.1 经典型炎症小体通路 典型炎症小体复合物通常由细胞质传感器模式识别受体、凋亡相关斑点样衔接蛋白和炎症半胱天冬酶原组成,凋亡相关斑点样衔接蛋白含有C端半胱天冬酶聚集和激活结构域,N端 pyrin 结构域^[14-15]。炎症小体的组装如图1所示。模式识别受体能够识别病原体 and 危险相关的分子模式^[16-17]。衔接蛋白充当传感器和效应蛋白-半胱天冬酶原-1之间的连接器^[18]。当模式识别受体感受到刺激后,NF- κ B 信号通路将被激活,进而诱导 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR)蛋白、IL-1 β 前体和IL-18前体转录,随后半胱天冬酶原-1的寡聚化诱导其自身裂解为活性半胱天冬酶-1,并切割 GSDMD。最后,炎症小体组装并通过 GSDMD 介导的孔形成半胱天冬酶-1依赖性经典型焦亡^[19]。同时,活化的半胱天冬酶-1可促使IL-1 β 和IL-18的成熟。半胱天冬酶-1在典型焦亡途径中起着至关重要的作用。

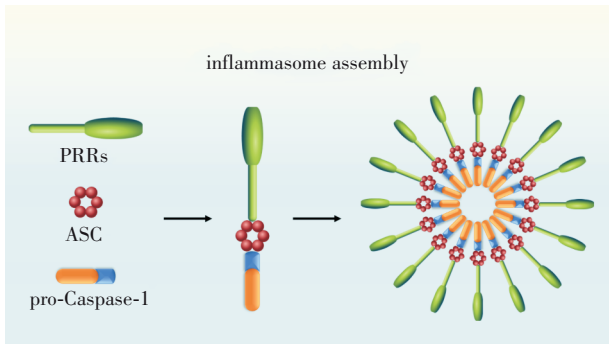


图1 炎症小体结构组装

1.2.2 非典型炎症小体通路 如图2所示,非典型焦亡途径的启动不需要炎症小体^[20]。大多数革兰阴性菌分泌的脂多糖直接与半胱天冬酶的N端结构域结合,在人体内激活半胱天冬酶-4/5^[21-22]。激活的半胱天冬酶将 GSDMD 切割成 N-GSDMD,从而使细胞膜穿孔并导致焦亡^[23]。同时,N-GSDMD 引起的 K⁺外排将信号传递给核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)或黑素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)炎症小体^[24],将正反馈诱导 NLRP3/半胱天冬酶-1 激活,促进IL-1 β 和IL-18的成熟。

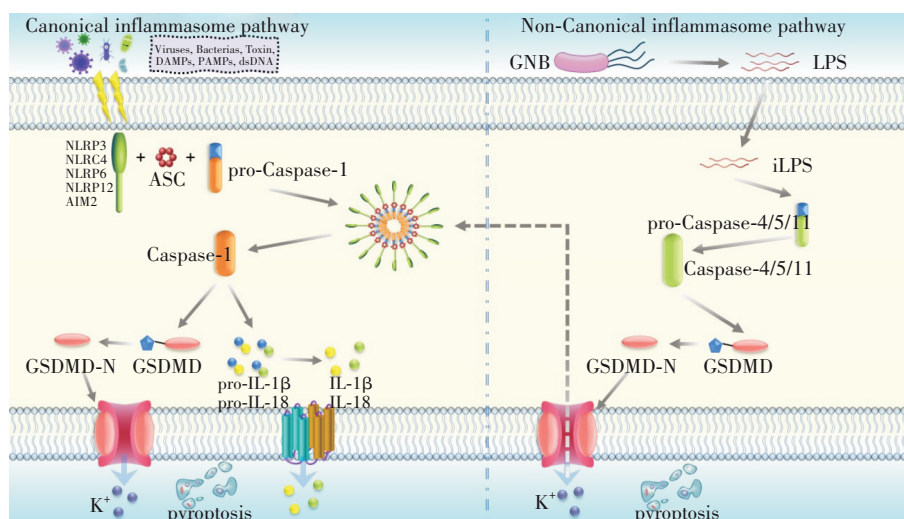


图2 依赖炎症小体的焦亡通路(经典型和非典型)

1.2.3 炎症小体非依赖性通路 此外,近年来的一些研究发现,有些焦亡途径完全不依赖炎症小体。例如有研究发现,化疗药物可以诱导肿瘤细胞中半胱天冬酶-3的活化,进而裂解GSDME以诱导焦亡^[25]。此外,耶尔森鼠疫杆菌感染会抑制蛋白激酶1的激活,从而诱导半胱天冬酶-8裂解GSDMD引发焦亡^[26-27]。激活的半胱天冬酶-8还会切割GSDMC诱导肿瘤细胞焦亡。这些研究表明诱导凋亡的半胱天冬酶在诱导焦亡中同样具有重要的作

用。此外,中性粒细胞弹性酶能以不依赖于半胱天冬酶的方式裂解GSDMD,诱导中性粒细胞死亡^[28-29]。细胞毒性淋巴细胞中的颗粒酶A可切割GSDMB,从而引发来自消化道上皮的肿瘤细胞焦亡。来自自然杀伤(natural killer, NK)细胞和细胞毒性T淋巴细胞的颗粒酶B可以直接切割GSDME,激活肿瘤细胞的焦亡^[30]。越来越多的研究表明,炎症小体非依赖性途径也广泛参与焦亡激活,如图3所示。

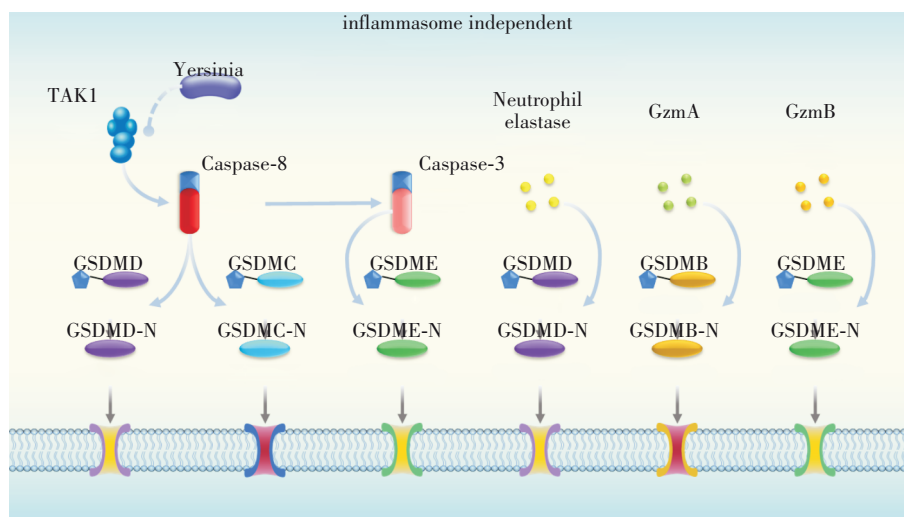


图3 炎症小体非依赖性焦亡通路

1.3 Gasdermins——焦亡的执行者

Gasdermin家族在人体内共有6个成员:Gasdermin(A~D), Gasdermin E和DFNB59,其中GSDMD是炎症反应的通用底物和多个炎症小体的下游效应物^[31]。它们都包含2个保守结构域:N端功能域(参与焦亡过程)和C端功能抑制域(参与自抑制)。在正常生理条件下,C端和N端之间相互作用,抑制细胞膜穿孔的功能。当Gasdermin(A

~E)受到信号刺激后,会被半胱天冬酶-1/4/5/11裂解,导致N端结构域解离。N端结构域以细胞膜为作用靶点,通过与磷脂酸、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇结合导致细胞膜穿孔。由于细胞内外渗透压的不同,细胞膜的破裂会导致钾离子大量流出,膜电位不稳定。最终,大量的促炎因子如IL-1β和IL-18被释放,产生强烈的细胞炎症反应。但是除半胱天冬酶-1外,其他半胱天冬酶家族成员

不具有将IL-1 β 和IL-18转化成成熟的功能,其成熟度往往决定了免疫反应的水平。

1.4 焦亡的抗肿瘤潜力

细胞死亡包括意外细胞死亡和调节细胞死亡^[32]。由于前者是不可控的,因此调节细胞死亡成为研究的热点。铁死亡、凋亡和焦亡^[33]等内在信号介导的死亡过程参与肿瘤细胞的生长、侵袭和转移,其中焦亡以其独特的炎症性机制和破坏性而闻名^[34]。在过去的几年中,研究人员对焦亡途径的靶点和产物的研究进展已经彻底改变了焦亡在肿瘤治疗中的地位^[35]。一些科学家证明GSDMD诱导的孔形成对肿瘤细胞具有破坏性作用,另外基于GSDME的措施可以使肿瘤的微环境中浸润的免疫细胞水平升高,有助于改善对免疫疗法的反应^[36-37]。

免疫检查点是控制免疫反应起始、持续时间和程度的细胞表面蛋白^[38]。肿瘤发展通常由免疫检查点相关的免疫逃避引起。因此,肿瘤患者在很大程度上受益于免疫检查点抑制剂的应用。而焦亡与30种肿瘤的免疫浸润和免疫特征呈正相关,并直接调节免疫检查点分子的表达^[39]。这与目前将冷肿瘤转化为热肿瘤的治疗策略一致。临床证据还揭示了焦亡在预测免疫治疗反应方面的潜在价值,提供了将焦亡诱导剂和免疫疗法联合用于肿瘤治疗的理论依据^[40]。焦亡的作用与免疫检查点抑制剂相同,可以增强肿瘤免疫,在肿瘤治疗中发挥强大的潜力^[41]。从治疗的角度来看,焦亡是肿瘤治疗的一个潜在选择,迫切需要寻找一种安全有效的方法与免疫疗法相结合。

2 焦亡在胶质瘤中的研究进展

2.1 中枢神经系统中的焦亡

目前人们逐渐认识到非凋亡性炎症细胞死亡是引起神经变性的重要因素。焦亡通路已成为开发很多神经系统疾病有效治疗方法的关键途径。虽然并非都能合成IL-1 β 和IL-18等细胞因子,但几乎所有中枢神经系统细胞都能表达炎症小体,或在暴露于促炎刺激下时,在特定情况下发生焦亡。下面将在不同的中枢神经系统细胞群中评估炎症小体活化和焦亡的意义。

2.1.1 神经元 早期研究就表明在人胎儿神经元上可检测到NLRP1、NLRC4、AIM2和半胱天冬酶-1转录物^[42]。尽管高浓度的IL-1 β 具有神经毒性,但人类胎儿神经元在受到炎症小体激活刺激后,仍可以表达具有蛋白水解活性的半胱天冬酶-1并分泌IL-1 β ^[42]。此外神经元可以在A β 等刺激下发生NLRP1依赖的焦亡。

2.1.2 星形胶质细胞 星形胶质细胞中存在多种炎症小体。例如在成人星形胶质细胞中,NLRP2炎症小体被ATP激活^[43]。大鼠星形胶质细胞在体外发生半胱天冬酶-1依赖性细胞焦亡,反应可被VX-765(一种IL-1转化酶/Caspase-1抑制剂)抑制。此外,小鼠星形胶质细胞在体外可因ATP、脂多糖或乙醇暴露而发生焦亡。

2.1.3 少突胶质细胞(Oligodendrocyte, ODC) 研究发现ODCs在体外对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)暴露的反应和体内自身免疫性脑脊髓炎期间均会发生半胱天冬酶-1依赖性焦亡。在体外实验中,TNF- α 的刺激会引起人ODC中半胱天冬酶-1和GSDMD的转录上调。

2.1.4 脑巨噬细胞样细胞(brain macrophage-like cells, BMCs) 在中枢神经系统损伤或发生炎症时,小胶质细胞会被激活,大量增殖并在受损部位聚集,同时其细胞形态和功能也会发生改变,呈现巨噬细胞样,活化的小胶质细胞在形态上与外周迁移来的巨噬细胞难以区分,且生物学行为类似,因此合称为脑巨噬细胞样细胞。BMCs在一般条件下就可表达炎症小体成分,并在神经炎症期间被高度诱导。NLRP1、NLRP3和NLRC4炎症小体已在BMCs中得到充分研究,当NLRP3炎症小体被活化后,在BMCs中观察到GSDMD介导的焦亡发生^[44-45]。

2.2 胶质瘤的炎症微环境

在中枢神经系统中,炎症小体与炎症微环境密切相关。炎症小体激活产生的促炎细胞因子可促进胶质瘤进展。中枢神经系统一般被认为是一个“免疫特权”位点。其特殊的微环境,特点包括血脑屏障、引流淋巴功能不全、专门的抗原呈递细胞和丰富的抗炎调节剂,可以保护正常神经元免受侵袭性免疫反应损伤。

在胶质瘤中,内源性或外源性致病刺激均可引起破坏性的神经炎症,改变血脑屏障细胞层特征和血管的通透性,其受到多种因素的影响,包括免疫细胞诱导的TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 、HIF-1 α 、血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶^[46]。一方面,神经炎症引起的血脑屏障及血脑肿瘤屏障的破坏,会通过自分泌和旁分泌的方式促进胶质瘤的进展,尽管有研究提出被破坏的血脑屏障不再限制药物递送,从而增强疗效^[47],但任何由血脑屏障破坏引起的药物递送增强都仍不足以治愈胶质瘤。但另一方面,针对免疫治疗而言,血脑屏障的破坏使得外周免疫细胞更容易浸润到中枢神经系统^[48-49],从而影响胶质瘤的炎症微环境,提高免疫治疗的效果,这也成为目前胶质瘤免疫治疗中的热点之一。

炎症反应介质是胶质瘤的重要检查点。在细胞水平上,髓系细胞是胶质瘤中最常见的免疫细胞类型^[50]。其中增生性和促炎性小胶质细胞与胶质母细胞瘤的进展正相关^[51]。小胶质细胞和巨噬细胞可以极化成2种不同的表型(M1型:促炎作用,M2型:抗炎作用),M1/M2比值影响神经炎症微环境。

此外,手术切除的胶质瘤肿块中,胶质瘤相关小胶质细胞/巨噬细胞约占30%,在神经炎症中起关键作用^[50]。其不仅会分泌肿瘤生长因子和免疫抑制因子,而且会通过诱导炎症因子来促进神经胶质瘤的进展^[52]。目前已有

针对这些特定分子的治疗策略^[53]。此外,胶质瘤中的慢性炎症反应促进骨髓来源的抑制性细胞积累和激活,从而抑制抗肿瘤免疫^[54]。这些细胞被基质细胞衍生因子-1(SDF-1)和C-C基序趋化因子配体2(CCL2)募集,然后在胶质瘤细胞释放的IL-6、血管内皮生长因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和前列腺素E2(PGE2)的作用下增殖,进一步破坏炎症微环境^[54-55]。

星形胶质细胞被认为是非髓系细胞中与神经炎症关系最密切的细胞,最初通过分泌突触原分子和修剪多余的突触来协调神经元发育^[56]。在不同的星形胶质细胞群体中,反应性星形胶质细胞在多种神经退行性疾病中表现出神经毒性,并促进炎症信号通路,包括JAK/STAT3、钙调磷酸酶、NF- κ B和MAPK通路^[57]。总之,这些细胞的病理过程,可以增强胶质瘤中肿瘤细胞的增殖、侵袭、化学抗性和免疫保护。

全面了解胶质瘤的炎症微环境将为利用焦亡靶向治疗胶质瘤提供基础。

2.3 炎症小体在胶质瘤中的研究

炎症小体是细胞内多聚蛋白复合物,主要包括NLRP3、NLRC4、NLRP6、NLRP12、AIM2等亚型。其中NLRP3炎症小体被认为与焦亡关系最密切,下面总结其在胶质瘤中的研究进展。在来自神经胶质瘤患者的细胞中观察到NLRP3炎症小体的侵袭性表达和活性,表明NLRP3炎症小体是神经胶质瘤进展的潜在标志物。NLRP3可通过诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)和PTEN/AKT信号通路,并调节IL-1 β 和NF- κ B p65信号传导,促进胶质瘤细胞增殖和转移^[58]。胞外信号调节激酶依赖性NF- κ B的激活已被证明可以激活胶质瘤中的NLRP3炎症小体^[59]。还有关于神经胶质瘤NLRP3炎症小体靶向治疗方法的研究。 β -羟基丁酸通过抑制NLRP3炎症小体表达和活化来抑制胶质瘤的迁移。WP1066通过直接靶向JAK来抑制STAT3的活化,也是通过NLRP3炎症小体来抑制胶质瘤

细胞增殖。此外,还在胶质瘤中对NLRP3炎症小体在细胞可塑性方面的影响和机制进行了深入研究^[60]。针对神经胶质瘤中NLRP3炎症小体的生理、病理和治疗方法的同步研究取得了一定进展,但仍需进一步了解NLRP3炎症小体的作用。

2.4 Gasdermin家族对胶质瘤的作用

近期有研究表明,Gasdermin家族成员可能是胶质瘤中重要的生物标志物^[61]。Gasdermins介导的焦亡影响胶质瘤免疫微环境,对胶质瘤靶向治疗具有潜在的价值。

GSDMD是Gasdermin家族的重要成员,已被确定为介导焦亡执行和几种炎症介质分泌的关键因素。GSDMD与几乎所有免疫检查点和免疫细胞都有相关性^[62]。与正常脑组织相比,GSDMD在胶质瘤组织中高表达,且GSDMD表达水平与胶质瘤患者的生存期负相关。GSDMD表达与胶质瘤突变负荷、遗传改变和免疫细胞浸润相关。高表达的GSDMD通过上调肿瘤微环境中癌症相关成纤维细胞和巨噬细胞的比例,形成促进肿瘤生长的微环境^[63]。在体外和体内GSDMD敲低均抑制胶质瘤的进展。因此,GSDMD是一种新型的预后生物标志物,也是替莫唑胺治疗胶质瘤的反应标志物^[64],可作为胶质瘤潜在的治疗靶点。

Gasdermin E(GSDME)已被证明在化疗药物抑制肿瘤的过程中起重要作用。例如有研究发现^[65]化疗会通过BAK/BAX-半胱天冬酶-3-GSDME信号通路诱导癌细胞焦亡。而对于放疗来讲,也有研究提出电离辐射会以剂量和时间依赖性方式诱导GSDME高表达的肿瘤细胞焦亡。此类焦亡是GSDME通过半胱天冬酶-3/9途径介导的^[66],通过促进CD8⁺T细胞肿瘤浸润以激活抗肿瘤反应。天然化合物紫檀芪通过激活半胱天冬酶-3/GSDME介导的焦亡途径和线粒体凋亡途径抑制细胞活力、增殖和迁移^[67],发挥抗胶质瘤作用。AT7519也通过半胱天冬酶-3/GSDME诱导细胞凋亡和焦亡^[68]。表2中总结了焦亡相关分子在胶质瘤中的研究进展。

表2 焦亡相关分子在胶质瘤中的研究进展

焦亡相关分子		调控机制	对胶质瘤影响	文献
NLRP3 炎症小体	诱导EMT和PTEN/AKT信号通路	调节IL-1 β 和NF- κ B p65信号传导	促进胶质瘤细胞增殖和转移	[58]
	β -羟基丁酸	抑制NLRP3炎症小体表达和活化	抑制胶质瘤的迁移	[59]
	WP1066	直接靶向JAK来抑制STAT3的活化	抑制胶质瘤细胞增殖	[60]
Gasdermin D	GSDMD在胶质瘤组织中高表达	GSDMD与几乎所有免疫检查点和免疫细胞都有显著的相关性	GSDMD表达水平与胶质瘤患者的生存期负相关	[62]
	高表达的GSDMD	上调肿瘤微环境中癌症相关成纤维细胞和巨噬细胞的比例	形成促进肿瘤生长的微环境	[63]
Gasdermin E	化学治疗	BAK/BAX-半胱天冬酶-3-GSDME信号通路	诱导肿瘤细胞焦亡	[65]
	电离辐射	GSDME通过半胱天冬酶-3/9途径介导	以剂量和时间依赖性方式诱导GSDME高表达的肿瘤细胞焦亡	[66]
	天然化合物紫檀芪	激活半胱天冬酶-3/GSDME介导的焦亡途径	抑制细胞活力、增殖和迁移	[67]
	AT7519	通过半胱天冬酶-3/Gasdermin E	诱导细胞凋亡和焦亡	[68]

2.5 焦亡对胶质瘤治疗的意义

随着对焦亡研究的深入,越来越多的研究人员开始探索焦亡对胶质瘤诊断与治疗的潜在价值。大量证据^[69-71]表明,焦亡相关基因与肿瘤免疫有关,可以反映胶质瘤亚类的分子生物学和临床特征,对于胶质瘤预后分级和制定治疗策略具有重要意义。Zheng、Zeng等^[72-73]构建了焦亡相关基因预后指数,用于预测胶质瘤患者的临床预后和免疫治疗反应。焦亡与肿瘤免疫微环境之间的相关性可进一步指导胶质瘤患者的免疫治疗。此外还确定了半胱天冬酶-4/3/6和IL-18等为胶质瘤的潜在预后标志物,其高表达的患者生存期更短,对免疫细胞浸润的影响也为制定免疫治疗策略提供指导^[74-76]。

此外,CYTH4在胶质瘤的M2巨噬细胞中上调并影响焦亡。焦亡相关的长链非编码RNA可能也与胶质瘤的免疫反应有关,miRNA-214可以通过调节半胱天冬酶-1介导的焦亡来抑制细胞增殖和迁移^[77]。在药物应用方面,Yao等^[78]开发了一种名为替莫唑胺磁性温敏脂质体的可控药物载体,暴露于交变磁场的脂质体能够诱导胶质瘤细胞以涉及焦亡的方式死亡。由N端Gasdermin结构域诱导的焦亡在抗肿瘤治疗中具有很大的潜力,然而,由于其具有极强的细胞毒性,因此如何高效地生产和递送到肿瘤细胞中是一个挑战。有研究^[79]提出了2种包装表达N端Gasdermin结构域的重组腺相关病毒的策略,能将其有效地产生和传递到肿瘤细胞中,并成功地诱导焦亡,可以用于抗肿瘤治疗。这些研究都为促进胶质瘤患者诊断和个体化治疗发展提供了有价值的指导。

3 胶质瘤中焦亡应用的挑战与展望

虽然焦亡对胶质瘤的生长和治疗有显著影响,但其机制仍需进一步探索。焦亡与凋亡之间有很多共同的特征与调控机制,但目前焦亡与其他程序性死亡之间的联系还不够清楚。此外,在胶质瘤的诊断和治疗方面,焦亡仍然存在着局限性,目前很多焦亡相关生物标志物的研究还比较初步,不能作为诊断的黄金标准,迫切需要一些能够更加准确地预测诱导焦亡对胶质瘤反应的标志物,尤其是那些可以直接在患者血液、脑脊液和肿瘤组织中检测到的。

尽管还面临诸多挑战,但焦亡作为一种新的程序性细胞死亡模式,仍然有很大的潜力值得被挖掘。尽管焦亡在胶质瘤治疗中具有很大的优势,我们仍需加强多学科合作,进一步探索靶向焦亡的利弊,并评估其应用临床的潜在价值,以求在胶质瘤的诊疗中取得更大的进步。

参 考 文 献

[1] CHRISTGEN S, TWEDELL RE, KANNEGANTI TD. Programming inflammatory cell death for therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 108010.

[2] FANG Y, TIAN SW, PAN YT, et al. Pyroptosis: a new frontier in

cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109595.

[3] LOVELESS R, BLOOMQUIST R, TENG Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 264.

[4] DUAN QQ, ZHANG HL, ZHENG JN, et al. Turning cold into hot: firing up the tumor microenvironment[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(7): 605-618.

[5] NIU X, CHEN LJ, LI Y, et al. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in the tumor microenvironment: perspectives for immunotherapy of SCLC[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 273-285.

[6] GOGOI M, SHREENIVAS MM, CHAKRAVORTTY D. Hoodwinking the big-eater to prosper: the salmonella-macrophage paradigm[J]. *J Innate Immun*, 2019, 11(3): 289-299.

[7] HU XL, CHEN HW, XU H, et al. Role of pyroptosis in traumatic brain and spinal cord injuries[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(12): 2042-2050.

[8] XIA XJ, WANG X, CHENG Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro- "host"[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650.

[9] XIA SY, ZHANG ZB, MAGUPALLI VG, et al. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1 [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 607-611.

[10] BURDETTE BE, ESPARZA AN, ZHU H, et al. Gasdermin D in pyroptosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2768-2782.

[11] BROZ P, PELEGRÍN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157.

[12] FISCHER FA, CHEN KW, BEZBRADICA JS. Posttranslational and therapeutic control of gasdermin-mediated pyroptosis and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 661162.

[13] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.

[14] MAN SM, KANNEGANTI TD. Regulation of inflammasome activation[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 6-21.

[15] CAI X, CHEN JQ, XU H, et al. Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation[J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1207-1222.

[16] SHAO S, CHEN CJ, SHI GN, et al. Therapeutic potential of the target on NLRP3 inflammasome in multiple sclerosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107880.

[17] LAHOOTI B, CHHIBBER T, BAGCHI S, et al. Therapeutic role of inflammasome inhibitors in neurodegenerative disorders[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 771-783.

[18] LI SH, WANG LL, XU ZH, et al. ASC deglutathionylation is a checkpoint for NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9): e20202637.

[19] WANG C, YANG T, XIAO JQ, et al. NLRP3 inflammasome activation triggers gasdermin D-independent inflammation[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(64): eabj3859.

[20] HSU SK, LI CY, LIN IL, et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with

- immune therapy in cancer treatment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8813-8835.
- [21] HE X, FAN XH, BAI B, et al. Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105447.
- [22] ZHENG XT, CHEN WW, GONG FC, et al. The role and mechanism of pyroptosis and potential therapeutic targets in sepsis: a review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 711939.
- [23] WRIGHT SS, VASUDEVAN SO, RATHINAM VA. Mechanisms and consequences of noncanonical inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167245.
- [24] BURZYNSKI LC, CLARKE MCH. Death is coming and the clot thickens, as pyroptosis feeds the fire[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1339-1341.
- [25] WANG YP, GAO WQ, SHI XY, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.
- [26] 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.
- [27] 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 U S A*, 2018, 115(46): E10888-E10897.
- [28] KAMBARA H, LIU F, ZHANG XY, et al. Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(11): 2924-2936.
- [29] BURGNER SS, LEBORGNE NGF, SNIPAS SJ, 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): 3646-3656.e5.
- [30] ZHANG ZB, ZHANG Y, XIA SY, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420.
- [31] TAN JN, ZHUO ZL, SI Y. Application of pyroptosis in tumor research (review)[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(3): 376.
- [32] TANG DL, KANG R, BERGHE TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364.
- [33] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [34] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [35] RAO ZP, ZHU YT, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [36] IBRAHIM J, DE SCHUTTER E, DE BEECK KOP. GSDME: a potential ally in cancer detection and treatment[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(5): 392-394.
- [37] JIA YM, WANG X, DENG YL, et al. Pyroptosis provides new strategies for the treatment of cancer[J]. *J Cancer*, 2023, 14(1): 140-151.
- [38] CARLINO MS, LARKIN J, LONG GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma[J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002-1014.
- [39] LOU XY, LI KX, QIAN BH, et al. Pyroptosis correlates with tumor immunity and prognosis[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 917.
- [40] LI S, CHEN PX, CHENG B, et al. Pyroptosis predicts immunotherapy outcomes across multiple cancer types[J]. *Clin Immunol*, 2022, 245: 109163.
- [41] GAO WT, WANG XY, ZHOU Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 196.
- [42] KAUSHAL V, DYE R, PAKAVATHKUMAR P, et al. Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1-beta production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(10): 1676-1686.
- [43] MINKIEWICZ J, DE RIVERO VACCARI JP, KEANE RW. Human astrocytes express a novel NLRP2 inflammasome[J]. *Glia*, 2013, 61(7): 1113-1121.
- [44] LI S, WU YQ, YANG DX, et al. Gasdermin D in peripheral myeloid cells drives neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(11): 2562-2581.
- [45] XU PF, ZHANG XH, LIU Q, et al. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 555.
- [46] BELYKH E, SHAFFER KV, LIN CQ, et al. Blood-brain barrier, blood-brain tumor barrier, and fluorescence-guided neurosurgical oncology: delivering optical labels to brain tumors [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 739.
- [47] PARRISH KE, SARKARIA JN, ELMQUIST WF. Improving drug delivery to primary and metastatic brain tumors: strategies to overcome the blood-brain barrier[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(4): 336-346.
- [48] LUO HL, SHUSTA EV. Blood-Brain barrier modulation to improve glioma drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(11): 1085.
- [49] LIM J, PARK YJ, AHN JW, et al. Autologous adoptive immune-cell therapy elicited a durable response with enhanced immune reaction signatures in patients with recurrent glioblastoma: an open label, phase I/IIa trial[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247293.
- [50] ALGHAMRI MS, MCCLELLAN BL, HARTLAGE CS, et al. Targeting neuroinflammation in brain cancer: uncovering mechanisms, pharmacological targets, and neuropharmaceutical developments[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 680021.
- [51] LIU HL, SUN YL, ZHANG Q, et al. Pro-inflammatory and proliferative microglia drive progression of glioblastoma[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(11): 109718.
- [52] FU WL, WANG WJ, LI H, et al. Single-cell atlas reveals

- complexity of the immunosuppressive microenvironment of initial and recurrent glioblastoma[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 835.
- [53] MA K, GUO QQ, ZHANG XW, et al. High expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 predicts poor prognosis in glioblastoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2023, 16: 331-345.
- [54] JACKSON C, CHERRY C, BOM S, et al. Distinct myeloid derived suppressor cell populations promote tumor aggression in glioblastoma[J]. *bioRxiv[Preprint]*. (2023-03-27) [2023-10-06]. <https://doi.org/10.1101/2023.03.26.534192>.
- [55] MI YJ, GUO N, LUAN J, et al. The emerging role of myeloid-derived suppressor cells in the glioma immune suppressive microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 737.
- [56] LIU C, ZHAO XM, WANG Q, et al. Astrocyte-derived SerpinA3N promotes neuroinflammation and epileptic seizures by activating the NF- κ B signaling pathway in mice with temporal lobe epilepsy[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 161.
- [57] AN JR, LIU JT, GAO XM, et al. Effects of liraglutide on astrocyte polarization and neuroinflammation in *db/db* mice: focus on iron overload and oxidative stress[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1136070.
- [58] XUE LP, LU B, GAO BB, et al. NLRP3 promotes glioma cell proliferation and invasion via the interleukin-1 β /NF- κ B p65 signals[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(5): 557-564.
- [59] GONG ZL, GAO XF, YANG QQ, et al. Phosphorylation of ERK-dependent NF- κ B triggers NLRP3 inflammasome mediated by vimentin in EV71-Infected glioblastoma cells[J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4190.
- [60] LI Z, FU WJ, CHEN XQ, et al. Autophagy-based unconventional secretion of HMGB1 in glioblastoma promotes chemosensitivity to temozolomide through macrophage M1-like polarization[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 74.
- [61] ZI HD, TUO Z, HE QY, et al. Comprehensive bioinformatics analysis of gasdermin family of glioma[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 9046507.
- [62] QIU SZ, HU Y, DONG SQ. Pan-cancer analysis reveals the expression, genetic alteration and prognosis of pyroptosis key gene GSDMD[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108270.
- [63] LI MY, JIANG P, WEI SH, et al. Gasdermin D plays an oncogenic role in glioma and correlates to an immunosuppressive microenvironment[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(6): 904.
- [64] LIU JH, GAO L, ZHU XN, et al. Gasdermin D is a novel prognostic biomarker and relates to TMZ response in glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5620.
- [65] HU L, CHEN M, CHEN XR, et al. Chemotherapy-induced pyroptosis is mediated by BAK/BAX-caspase-3-GSDME pathway and inhibited by 2-bromopalmitate[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 281.
- [66] CAO W, CHEN GD, WU LJ, et al. Ionizing radiation triggers the antitumor immunity by inducing gasdermin E-mediated pyroptosis in tumor cells[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 115(2): 440-452.
- [67] 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.
- [68] ZHAO WP, ZHANG L, ZHANG YY, et al. The CDK inhibitor AT7519 inhibits human glioblastoma cell growth by inducing apoptosis, pyroptosis and cell cycle arrest[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 11.
- [69] YE Y, DAI QJ, QI HB. A novel defined pyroptosis-related gene signature for predicting the prognosis of ovarian cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 71.
- [70] LIU HZ, TAO T. Prognosis and immune features of pyroptosis-related RNA patterns in low-grade glioma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1015850.
- [71] CHEN P, LI YY, LI N, et al. Comprehensive analysis of pyroptosis-associated in molecular classification, immunity and prognostic of glioma[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 781538.
- [72] ZHENG JL, ZHOU ZJ, QIU Y, et al. A pyroptosis-related gene prognostic index correlated with survival and immune microenvironment in glioma[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 17-32.
- [73] ZENG Y, CAI YH, CHAI P, et al. Optimization of cancer immunotherapy through pyroptosis: a pyroptosis-related signature predicts survival benefit and potential synergy for immunotherapy in glioma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 961933.
- [74] GUO K, ZHAO JH, JIN QX, et al. CASP6 predicts poor prognosis in glioma and correlates with tumor immune microenvironment[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 818283.
- [75] HE YZ, CAI YX, LIU JS, et al. Systematic analysis of a pyroptosis-related signature to predict the prognosis and immune microenvironment of lower-grade glioma[J]. *Cells*, 2022, 11(24): 3980.
- [76] ZHANG YZ, XI FY, YU Q, et al. Identification of a novel pyroptosis-related gene signature correlated with the prognosis of diffuse glioma patients[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1766.
- [77] JIANG ZF, YAO LF, MA HG, et al. miRNA-214 inhibits cellular proliferation and migration in glioma cells targeting caspase 1 involved in pyroptosis[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6): 1009-1019.
- [78] YAO JQ, FENG XY, DAI XY, et al. TMZ magnetic temperature-sensitive liposomes-mediated magnetothermal chemotherapy induces pyroptosis in glioblastoma[J]. *Nanomedicine*, 2022, 43: 102554.
- [79] LU Y, HE WB, HUANG X, et al. Strategies to package recombinant adeno-associated virus expressing the N-terminal gasdermin domain for tumor treatment[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7155.

责任编辑:王荣兵