

【综述】

细胞焦亡在原发性肝癌进展中的作用研究进展

黄鑫悦¹, 晁旭², 黄峰^{1*}

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000

2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要: 细胞焦亡是近年来证实的一种新的程序性细胞死亡方式, 由消化道皮肤素介导, 表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂, 导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应, 导致细胞程序性坏死。细胞焦亡的主要通路包含依赖半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase)-1的经典通路和依赖caspase-4、5、11的非经典通路。细胞焦亡在原发性肝癌的癌前病变以及发展过程中起重要作用, 归纳总结了细胞焦亡的分子机制及其在原发性肝癌治疗中的研究进展, 以期原发性肝癌的诊断、治疗以及新药研发提供新的依据。

关键词: 原发性肝癌; 细胞焦亡; 分子机制; 半胱天冬氨酸蛋白酶-1; 消化道皮肤素

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)07-1535-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.026

Research progress on role of pyroptosis in progress of primary liver cancer

HUANG Xinyue¹, CHAO Xu², HUANG Feng¹

1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Pyroptosis is a new type of programmed cell death that has been confirmed in recent years. It is mediated by digestive tract dermatans, which manifests itself as the continuous expansion of cells until the cell membrane ruptures, leading to the release of cell contents and activating a strong inflammatory response. Lead to programmed cell necrosis. The main pathways of pyroptosis include the classical pathways dependent on caspase-1 and the non-classical pathways dependent on caspase-4, 5, and 11. Cell pyroptosis plays an important role in the precancerous lesions and development of primary liver cancer. The molecular mechanism of pyroptosis and its research progress in the treatment of primary liver cancer are summarized, with a view to the diagnosis of primary liver cancer, treatment and new drug development to provide new basis.

Key words: primary liver cancer; pyroptosis; molecular mechanism; caspase-1; gasdermin

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 主要分为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌(cholangiocarcinoma)和混合性肝癌组织病理类型。中国每年死于肝癌的约35万人, 占全世界肝癌死亡人数的55%以上^[1-2]。原发性肝癌已经严重危害全世界人民的生命健康和生活质量, 然而当前的治疗药物不足以维持长期功效, 因此寻找新的治疗靶点至关重要。细胞焦亡是近年来发现的

固有的导致炎症的细胞死亡途径, 其具有促炎性, 具有细胞溶解和炎性细胞内含物释放的特征^[3]。

细胞焦亡与细胞凋亡在形态学改变、作用机制和对细胞功能的影响等方面均有所不同^[4]。细胞凋亡特点是胞质萎缩, 细胞变圆, 染色质浓缩, DNA片段化和膜起泡; 多为单细胞或小细胞簇, 具有完整的细胞膜, 细胞质保留在凋亡小体中, 并通过形成膜起泡而不是在膜上形成孔, 它可以形成特殊的膜包裹的凋亡小体。细胞凋亡可以通过细胞外源性

收稿日期: 2021-02-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81774132)

第一作者: 黄鑫悦(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医内科学(肝病)的基础与临床。E-mail: 2804852488@qq.com

*通信作者: 黄峰(1969—), 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向为中医内科慢性肝病。E-mail: 1162438446@qq.com

途径(由死亡受体介导)和细胞内在性(线粒体)途径引发^[5]。细胞焦亡在细胞溶解和促炎细胞因子释放中起重要作用。当被炎症刺激触发时,既负责细胞溶解,又负责许多促炎细胞因子[如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)]在细胞外释放。这是一个固有的炎症过程,它可以同时感测传染性微生物以及诸如某些宿主因子之类的非传染性刺激物。细胞焦亡过程中质膜上形成的孔直径在1.1~2.4 nm,引起细胞膨胀和裂解,导致细胞内含物的释放。细胞焦亡和细胞凋亡均具有染色质浓缩和DNA损伤,但细胞焦亡的特征是完整核,DNA梯形的缺失以TUNEL(TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling)和膜联蛋白V(annexin V)染色的阳性^[6]。

半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase)-1的激活可以增加促炎细胞因子的分泌,从而引起癌变或诱导细胞死亡。研究发现诱导细胞焦亡对原发性肝癌具有抑制作用^[7]。原发性肝癌的病理机制与RAF/MEK/ERK通路、PI3K/AKT/mTOR通路以及WNT/ β -catenin通路等重要细胞信号通路的变化密切相关,研究这些信号通路中关键蛋白的变化可以进一步深入研究原发性肝癌的病理机制^[8]。肿瘤的生长、入侵和转移离不开新血管的形成,而血管的形成主要由血管内皮生长因子(VEGF)信号通路介导。研究表明VEGF信号通路在多种癌细胞尤其是血管丰富的肺癌细胞和肝癌细胞中异常激活^[9]。因此,靶向这些信号通路中的关键蛋白将有助于延迟、预防、甚至抑制肝癌的发生。本文将从细胞焦亡的分子机制及其在原发性肝癌中的作用等方面进行探讨,以为原发性肝癌的诊断、治疗以及新药研发等提供新的依据。

1 细胞焦亡分子机制

细胞焦亡的分子机制包括caspase-1介导的经典通路、caspase-4、5、11介导的非经典通路和消化道皮肤素D(gasdermin D, GSDMD)介导的细胞焦亡。

1.1 caspase-1介导的经典通路

细胞焦亡主要依赖于模式识别受体(PRR)来检测保守的微生物产物或内源性危险。除诱导细胞因子转录外,模式识别受体的激活(特别是胞浆中的模式识别受体激活)还可以诱导焦磷酸化,从而刺激炎症反应^[10]。其中炎性体在激活caspase-1的过程中起到重要作用,炎性体是识别来自入侵病原体的病原体相关分子模式(PAMPs),内源性应激活

导的危险相关分子模式(DAMPs)和种系编码模式识别受体后在细胞溶胶中组装的多聚体蛋白质复合物。炎性体由Nod样受体(NLRP1、3、6、7、12, NLRC4),黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)或Pyrin引发。通过同型相互作用,核苷酸结合寡聚化域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR)或AIM2信号域[吡啶结构域(pyrin domain, PYD)或半胱天冬酶激活与募集域(caspase activation and recruitment domain, CARD)]与包含caspase募集域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)结合,并触发凋亡相关斑点样蛋白焦点的形成,导致其二聚化和诱导邻近的蛋白水解加工成p10和p20亚基,并最终激活caspase-1;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白C4(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein C4, NLRC4)直接募集前caspase-1而不引起凋亡相关斑点样蛋白聚焦,催化caspase-1激活,并以空间扩散和未加工的方式引起焦磷酸化;活化的caspase-1导致快速形成直径为1.1~2.4 nm的质膜孔,进而促进IL-1 β 和IL-18的成熟,最终介导细胞焦亡的发生^[11-12]。

1.2 caspase-4、5、11介导的非经典通路

人caspase-4和5与鼠caspase-11同源,并且显示相同的功能^[13]。革兰阴性菌通过外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMV)的形式,将细菌脂多糖(LPS)递送到细胞表面,使其在细胞中内吞释放,促进caspase-11的活化;非典型的炎症小体在感染细胞的细胞质中检测到细菌脂多糖分子和细胞内细菌,从而激活caspase-4、5、11并与之结合而触发细胞焦亡^[11,14]。研究表明,活化的caspase-4、5、11可激活细胞膜上的通道缝隙连接蛋白1(pannexin-1),释放出的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),进而开放细胞膜上的嘌呤能受体(purinergic receptor)P2X7通道,细胞膜的完整性遭到破坏,促使细胞焦亡的发生^[14-17]。也有研究显示,通道缝隙连接蛋白1可以使得K⁺、Na⁺外流,进而激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3),诱导IL-1 β 释放,进而致使细胞焦亡^[16,18-19]。

活化的caspase-4、5、11也可作用于GSDMD,产生与caspase-1相同的切割作用,导致细胞膜孔隙的形成。激活的caspase-4、5、11可以在核苷酸结合寡聚化结构域样受体3和凋亡相关斑点样蛋白存在的

情况下与caspase-1物理相互作用,促进其激活^[19-22]。caspase-1裂解IL-1 β 和IL-18前体,形成活性IL-1 β 和IL-18,可通过GSDMD-CNT形成的通道释放,引起细胞焦亡^[20, 22]。在非经典通路中,只有IL-1 β 和IL-18前体的切割依赖于caspase-1,对于GSDMD的切割,caspase-1不是必需的^[20]。

1.3 GSDMD介导的细胞焦亡

人类消化道皮肤素(GSDM)家族包括消化道皮肤素A(GSDMA)、消化道皮肤素B(GSDMB)、消化道皮肤素C(GSDMC)、GSDMD、消化道皮肤素E(GSDME)和常染色体隐性遗传性耳聋59蛋白(deaf-ness, autosomal recessive 59, DFNB59),该家族共有45%的整体顺序同源性,现已证明其中大多数具有成孔活性^[23-24]。有研究表明GSDMD在细胞焦亡中起关键作用,它是caspase-1、4、5、11的共有底物^[25-26],GSDMD的铰链区存在高度保守的caspase-1、4、5、11裂解位点^[19, 27-30]。Caspase分割GSDMD为消化道皮肤素-N和消化道皮肤素-C结构域,消化道皮肤素-N末端具有成孔活性^[31]。消化道皮肤素-N选择性的与磷脂磷酸化磷脂酰肌醇和心磷脂相结合,在细胞膜上产生寡聚化,形成10~15 nm的孔隙,IL-1 β (4.5 nm)、IL-18(5.0 nm)以及K⁺也由该孔隙释放,而Ca²⁺、Na⁺的大量流入,致使电化学梯度和渗透压,细胞肿胀,最终导致细胞死亡^[27]。

2 细胞焦亡参与原发性肝癌的癌前病变

肝脏细胞主要由肝细胞、肝星状细胞、胆管上皮细胞、自然杀伤细胞、枯否细胞(Kupffer cell)等构成。有研究表明,当肝星状细胞受到枯否细胞或炎性细胞释放的介质刺激时,可以进一步激活肝星状细胞^[32]。活化后的核苷酸结合寡聚化结构域样受体3可激活肝星状细胞,可释放IL-1 β 和IL-18,使得肝细胞发生细胞焦亡,核苷酸结合寡聚化结构域样受体3可推动组织纤维化^[33]。转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是组织纤维化的关键介质,TGF- β 1通路失调是一种肝纤维化的重要致病机制^[34]。激活肝星状细胞后,促使TGF- β 1生成,进而与转化生长因子 β (TGF β)结合使得TGF β 通路激活,肝星状细胞活化,进而促进肝纤维化的进程^[35-36]。

Jiang等^[37]研究发现,在体外实验中,细胞外ATP可以通过嘌呤受体P2X配体门控阳离子通道7(P2X7)激活肝内肝星状细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体,并促进 α -SMA和I型胶原等纤维化标志物的释放而导致肝纤维化,在肝纤维化

进展过程中,ATP依赖性嘌呤能2X7受体(P2X7R)在肝炎症中起到重要的作用。细菌LPS/ATP两步信号刺激嘌呤能2X7受体介导的核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体途径与肝星状细胞释放IL-1 β 的关系可能导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的分泌和沉积,提示嘌呤能2X7受体-核苷酸结合寡聚化结构域样受体3的阻滞炎症轴代表潜在的肝纤维化的治疗靶点。

另有研究表明,核苷酸结合寡聚化结构域样受体3可以促进胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)中免疫抑制巨噬细胞的扩增,巨噬细胞中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体3通路可以通过诱导CD4⁺T细胞分化为促癌的辅助T细胞2、辅助T细胞17和调节T细胞,同时抑制辅助T细胞1极化以及细胞毒性CD8⁺T细胞活化,使得肿瘤获得免疫抑制,核苷酸结合寡聚化结构域样受体3信号传导的抑制作用是对白细胞介素-10(IL-10)有依赖性的^[38]。由此可表明,细胞焦亡在原发性肝癌的癌前病变中起到非常重要的作用,并且可以通过使用天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂阻滞细胞焦亡,进而抑制肝纤维化的发展^[39-40]。

3 细胞焦亡在原发性肝癌进展中的作用

Wei等^[41-42]通过免疫组化技术,对128例肝癌患者的肝细胞肝癌组织和相应的癌旁组织进行核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体成分的表达分析,结果表明,caspase-1、核苷酸结合寡聚化结构域样受体3、凋亡相关斑点样蛋白、IL-1 β 表达为阳性,表明存在细胞焦亡。另外,肝细胞肝癌组织中核苷酸结合寡聚化结构域样受体3的表达水平与其病理分级、临床分期呈负相关,提示细胞焦亡存在抑制肝癌发展的可能性;另有研究发现,核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体成分的表达明显下调参与了肝细胞肝癌的进展^[41]。

雌激素已成为肝癌发展和进程中的一种保护因子,与正常肝组织相比,肝细胞肝癌组织中雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β)的表达显著下调;ER β 在肝细胞肝癌组织中的表达明显低于正常肝组织,其表达水平与疾病进展呈显著负相关,与核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体组分表达水平呈正相关。研究显示,17 β -雌二醇(E₂)处理可通过E₂/ER β /丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径介导的核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体上调显著抑制肝癌细胞的恶性行为,通过上调核苷酸结合寡聚化

结构域样受体3炎性小体或者激活炎性小体对于肿瘤起到免疫作用,这为深入研究肿瘤的治疗提供了新方向^[41-42]。

Lin等^[43-44]发现肝细胞肝癌组织中干扰素诱导核蛋白16(IFI16)的含量低于正常组织,IFI16的过度表达降低细胞活力,使得肝癌细胞明显抑制肿瘤的生长并减小肿瘤的体积;同时,IFI16的过度表达可通过caspase-1激活炎性小体以裂解IL-1 β 前体(pro-IL-1 β)/IL-18,从而提高IL-1 β 和IL-18的水平;caspase-1抑制剂(Ac-YVAD-CMK)能有效抑制IFI16抑制肿瘤的作用,由此可以推测IFI16抑制肿瘤的作用可能与caspase-1介导的细胞焦亡密切相关。

自然杀伤细胞和炎症小体之间的相互作用对肝细胞肝癌的进展至关重要,核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎性小体的激活会诱导IL-18,进而导致自然杀伤细胞介导的结肠直肠癌向肝转移。IL-18可促进肝自然杀伤细胞成熟,进而提高自然杀伤细胞的免疫监视功能,并且能在原发性肝癌早期阶段检测出癌细胞,并且可以避免细胞在肝脏中的增殖和迁移^[44-45]。

Esmailbeig等^[46]研究发现,IL-18和IL-18受体(IL-18R)在丙型肝炎病毒(HCV)相关的HCC中的作用,结果与IL-18受体阴性的患者相比,IL-18受体表达的患者的预后较差。因此,提示IL-18受体在肿瘤细胞上的表达是预后不良的重要因素,这可能与IL-18诱导的肝细胞肝癌细胞中涉及核因子- κ B(NF- κ B)激活的抗凋亡机制有关,此外,IL-18已被引入作为丙型肝炎病毒诱导肝癌的补充——甲胎蛋白(AFP)的标志物,因为与对照组相比,肝细胞肝癌患者两者均显著增加。

Ma等^[47]选取了113例肝癌患者进行研究,发现与癌旁正常组织相比,肝癌细胞中黑色素瘤缺乏因子2炎症小体的表达较少,肝癌患者黑色素瘤缺乏因子2炎症小体的表达与肿块体积、Edmonson分级、肿瘤淋巴结转移(Tumor Node Metastasis, TNM)分期呈负相关。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)-S6激酶1(S6 kinase1, S6K1)通路的过度激活会导致缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α)的激活,从而可能导致癌细胞的迁移和侵袭。黑色素瘤缺乏因子2通过形成黑色素瘤缺乏因子2炎性小体,进而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-S6激酶1通路,在肝癌细胞中发挥肿瘤抑制作用,其表达缺

失会导致哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-S6激酶1通路过度激活,从而导致肿瘤的发生。因此,通过上调黑色素瘤缺乏因子2的治疗策略可能为肝癌的治疗开辟新的途径,并且哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-S6激酶1通路的药理靶向可能对黑色素瘤缺乏因子2缺陷的肿瘤是有益的。

Chen等^[48]对247例肝癌患者的肝癌组织研究发现,肝癌细胞焦亡参与了肿瘤发展,caspase-1在患者肝癌组织中表达显著低于癌旁组织,caspase-1、IL-1 β 和IL-18在肝癌组织中的表达均低于癌旁正常组织。肝癌细胞中DFNA5/GSDME的表达明显低于正常细胞,上调DFNA5/GSDME的表达抑制了细胞的增殖,提示DFNA5/GSDME可能是一种抑癌基因^[49]。lncRNA CCND2-AS1参与了肝细胞肝癌焦磷酸化的异常调节,显示出肝细胞肝癌的独特特征^[50]。

4 结语

细胞焦亡作为一种新的程序性细胞死亡方式,通过经典以及非经典等途径在各类炎性小体及促炎因子的介导下,参与并影响了原发性肝癌的发生发展。随着对细胞焦亡的研究不断深入,细胞焦亡在原发性肝癌的癌前病变和在原发性肝癌进展中的作用机制也被逐渐阐明。原发性肝癌在癌前病变期使得正常肝细胞发生细胞焦亡,进而促进肝纤维化的进程,天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂通过阻滞细胞焦亡,可以进一步抑制肝纤维化的发展。原发性肝癌阶段细胞焦亡被抑制,这一过程与炎性小体和激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶有密切的联系。有人对雷公藤红素抑制LPS与ATP诱导的细胞焦亡,可能与抑制IL-1 β 的分泌,抑制caspase-1的活化有密切关系^[51]。可见中药及其提取物可以提供与细胞焦亡机制相关的、治疗原发性肝癌候选的选化合物,具有良好的开发前景。

开发以细胞焦亡为靶点的药物是原发性肝癌治疗的新策略,但目前相关的研究仍不够充分;此外,细胞焦亡的发生发展是否还有其他的分子途径还有待研究。因此,对于细胞焦亡的进一步探索以及深入揭示细胞焦亡在原发性肝癌治疗中的作用亟需更为深入的研究,并且仍需更多的实验和临床试验来探索其实际应用。深入理解和探究细胞焦亡在原发性肝癌中的效应机制和相关信号转导通路的蛋白,有助于阐明原发性肝癌的病理机制及发现新的药物靶点,为原发性肝癌的预防和治疗提供新的思路和策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tore L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin 2016, 66: 115-132.
- [3] Fink S L, Cookson B T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells [J]. Infect Immun, 2005, 73(4): 1907-1916.
- [4] Chen X, He W T, Hu L, et al. Pyroptosis is driven by nonselective gasdermin-D pore and its morphology is different from MLKL channel-mediated necroptosis [J]. Cell Res, 2016, 26(9): 1007-1020.
- [5] Jorgensen I, Rayaajhi M, Miao E A. Programmed cell death as a defence against infection [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(3): 151-164.
- [6] Guo H, Xie M, Zhou C, et al. The relevance of pyroptosis in the pathogenesis of liver diseases [J]. Life Sci, 2019, 223: 69-73.
- [7] Chu Q, Jiang Y, Zhang W, et al. Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 84658-84665.
- [8] Whittaker S, Marais R, Zhu A X. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Oncogene, 2010, 29(36): 4989-5005.
- [9] Morin P J, Sparks A B, Korinek V, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC [J]. Science, 1997, 275(5307): 1787-1790.
- [10] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254.
- [11] Xu Y J, Zheng L, Hu Y W, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 28-37.
- [12] Jiménez F D, Lamkanfi M. Inflammatory caspases: key regulators of inflammation and cell death [J]. Biol Chem, 2015, 396(3): 193-203.
- [13] Martinon F. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases [J]. Cell, 2004, 117(5): 561-574.
- [14] Vanaja S K, Russo A J, Behl B, et al. Bacterial outer membrane vesicles mediate cytosolic localization of LPS and caspase-11 activation [J]. Cell, 2016, 165(5): 1106.
- [15] Nunes T, de Souza H S. Inflammasome in intestinal inflammation and cancer [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 654963.
- [16] Yang D, He Y, Muñoz-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.
- [17] Lee B L, Stowe I B, Gupta A, et al. Caspase-11 auto-proteolysis is crucial for noncanonical inflammasome activation [J]. J Exp Med, 2018, 215(9): 2279-2288.
- [18] Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martinez-Colon G, et al. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter [J]. Immunity, 2013, 38(6): 1142-1153.
- [19] Kayagaki N, Stowe I B, Lee B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. Nature, 2015, 526(7575): 666-671.
- [20] Kang S J, Wang S, Hara H, et al. Dual role of caspase-11 in mediating activation of caspase-1 and caspase-3 under pathological conditions [J]. J Cell Biol, 2000, 149(3): 613-622.
- [21] Wang S, Miura M, Jung Y K, et al. Murine caspase-11, an ICE-interacting protease, is essential for the activation of ICE [J]. Cell, 1998, 92(4): 501-509.
- [22] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. Nature, 2011, 479(7371): 117-121.
- [23] Qiu S, Liu J, Xing F. 'Hints' in the killer protein gasderminD: unveiling the secrets of gasdermins driving cell death [J]. Cell Death Differ, 2017, 24(4): 588-596.
- [24] Kovacs S B, Miao E A. Gasdermins: effectors of pyroptosis [J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9): 673-684.
- [25] 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.
- [26] Tamura M, Tanaka S, Fujii T, et al. 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 [J]. Genomics, 2007, 89(5): 618-629.
- [27] 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.
- [28] Agard N J, Maltby D, Wells J A. Inflammatory stimuli regulate caspase substrate profiles [J]. Mol Cell Proteomics, 2010, 9(5): 880-893.
- [29] Timmer J C, Salvesen G S. Caspase substrates [J]. Cell Death Differ, 2007, 14(1): 66-72.
- [30] Crawford E D, Wells J A. Caspase substrates and cellular

- remodeling [J]. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80: 1055-1087.
- [31] Yang J, Liu Z, Wang C, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, 115(26): 6792-6797.
- [32] Takahashi T, Yoshioka M, Uchinami H, et al. Hepatic Stellate cells play a functional role in exacerbating is chemiareperfusion injury in rat liver [J]. *Eursurg Res*, 2019, 60(1/2): 74-85.
- [33] Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates innflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3476-3489.
- [34] Hu H H, Chen D Q, Wang Y N, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76-83.
- [35] Li J, Zhao Y R, Tian Z. Roles of hepatic stellate cells in acute liver failure: From the perspective of inflammation and fibrosis [J]. *World J Hepatol*, 2019, 11(5): 412-420.
- [36] Liu D, Wang K, Li K, et al. Ets-1 deficiency alleviates nonalcoholic steatohepatitis via weakening TGF- β 1 signaling-mediated hepatocyte apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 458.
- [37] Jiang S, Yu Z, Zheng J H, et al. Potentiation of hepatic stellate cell activation by extracellular ATP is dependent on P2 $\times$ 7R-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117: 82-93.
- [38] Daley D, Mani V R, Mohan N, et al. NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1711-1724.
- [39] Wree A, Eguchi A, Mcgeough M D, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 898-910.
- [40] Witek R P, Stone W C, Karaca F G, et al. Pan-caspase inhibitor VX-166 reduces fibrosis in an animal model of nonalcoholic steato-hepatitis [J]. *Hepatology*, 2010, 50(5): 1421-1430.
- [41] Wei Q, Mu K, Li T, et al. Deregulation of the NLRP3 in flammasome in hepatic parenchymal cells during liver cancer progres sion [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(1): 52-62.
- [42] Wei Q, Guo P, Mu K, et al. Estrogen suppresses hepatocellular carcinoma cells through ER β -mediated upregulation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Lab Invest*, 2015, 95(7): 804-816.
- [43] Lin W, Zhao Z, Ni Z, et al. IFI16 restoration in hepatocellular carcinoma induces tumour inhibition via activation of p53 signals and inflammasome [J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(6): e12392.
- [44] 殷宏振, 郭化磊, 裴 颖, 等. 细胞焦亡与原发性肝癌研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(8): 941-944.
- Yin H Z, Guo H L, Pei Y, et al. Research progress of pyroptosis and primary liver cancer [J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2019, 35(8): 941-944.
- [45] He Q, Fu Y, Tian D, et al. The contrasting roles of inflammasomes in cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(4): 566-583.
- [46] Esmailbeig M, Ghaderi A. Interleukin-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2017, 28(4): 127-140.
- [47] Ma X M, Guo P B, Qiu Y M, et al. Loss of AIM2 expression pro-motes hepatocarcinoma progression through activation of mTOR-S6K1 pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36185-36197.
- [48] Chen Y F, Qi H Y, Wu F L. Euxanthone exhibits anti-proliferative and anti invasive activities in hepatocellular carcinoma by inducing pyroptosis: preliminary results [J]. *Eur Rev Med Pharm Sci*, 2018, 22(23): 8186-8196.
- [49] Wang C J, Tang L, Shen D W, et al. The expression and regulation of DFNA5 in human hepatocellular carcinoma DFNA5 in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(12): 6525-6531.
- [50] Falcon T, Freitas M, Mello A C, et al. Analysis of the Cancer Genome Atlas Data reveals novel putative ncRNAs targets in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2864120.
- [51] 辛文好, 韦珍妮, 张 颖, 等. 雷公藤红素对巨噬细胞焦亡的影响 [J]. *中草药*, 2018, 49(5): 1087-1091.
- Xin W Y, Wei Z N, Zhang Y, et al. Effect of celastrol on pyroptosis of macrophages RAW264.7 [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(5): 1087-1091.

[责任编辑 李红珠]