

述 评

引用:郑美娥,熊彦凌,康徐瑞,等. Caspase-3 介导的细胞凋亡与细胞焦亡在肝细胞癌的作用及其中药治疗的研究进展[J]. 现代中医药,2024,44(4):1-6.

Caspase-3 介导的细胞凋亡与细胞焦亡在肝细胞癌的作用及其中药治疗的研究进展*

郑美娥¹ 熊彦凌¹ 康徐瑞¹ 唐群¹ 廖海燕^{1**} 孟斌¹ 黎湘¹ 黄雷²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要:细胞凋亡与细胞焦亡是两种重要的程序性细胞死亡方式,而半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 在这两种死亡方式中都扮演着重要的角色,其参与了内源性、外源性途径介导的细胞凋亡以及 Caspase-3/GSDME 依赖性细胞焦亡,在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的治疗中起到了至关重要的作用。近年来,通过 Caspase-3 介导细胞凋亡及细胞焦亡治疗肝细胞癌的中药研究文献不断增加,在为肝细胞癌治疗提供思路方面具有巨大潜力。文章就 Caspase-3 介导的细胞凋亡与焦亡在肝细胞癌的作用及其在中药治疗方面的研究成果作一综述,以期对肝细胞癌的治疗和药物研究提供帮助。

关键词: Caspase-3; 细胞凋亡; 细胞焦亡; 肝细胞癌; 中药

中图分类号: R273 文献标识码: A

文章编号: 1672-0571(2024)04-0001-06

DOI: 10.13424/j.cnki.mtem.2024.04.001

Role of Caspase-3 Mediated Cell Apoptosis and Cell Pyroptosis in Hepatocellular Carcinoma and Research Progress of Traditional Chinese Medicine Treatment

ZHENG Mei'e¹ XIONG Yanling¹ KANG Xurui¹ TANG Qun¹ LIAO Haiyan¹
MENG Bin¹ LI Xiang¹ HUANG Lei²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Abstract: Apoptosis and cell pyroptosis are two important programmed cell death modes, and cysteine protease-3 (Caspase-3) plays an important role in both of these death modes. It participates in endogenous and exogenous pathways mediated cell apoptosis and Caspase-3/GSDME dependent cell pyroptosis, playing a crucial role in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). In recent years, there has been a continuous increase in research literature on traditional Chinese medicine for the treatment of hepatocellular carcinoma through Caspase-3 mediated cell apoptosis and cell pyroptosis, which has great potential in providing ideas for the treatment of hepatocellular carcinoma. This article provides a review of the role of Caspase-3 mediated cell apoptosis and pyroptosis in hepatocellular carcinoma, as well as the research achievements in traditional Chinese medicine treatment, in order to provide assistance for the treatment and drug research of hepatocellular carcinoma.

Key words: Caspase-3; Cell apoptosis; Cell pyroptosis; Hepatocellular carcinoma; Traditional Chinese medicine

* 基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2021JJ30506); 湖南省卫生健康委科研重点项目(C202203108338); 湖南中医药大学大学生创新创业训练项目(1008058/9982); 湖南中医药大学重点培育学科基础医学学科资助(校行发规字[2023]2号)

** 通讯作者: 廖海燕, 讲师。E-mail: 147269683@qq.com

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第六大常见恶性肿瘤,死亡率第三,约占原发性肝细胞癌的 90%,且其发病率在全球范围内不断增长,严重危害了人类的生命健康^[1-2]。细胞凋亡 (apoptosis) 是一种由 Caspase 介导的程序性细胞死亡方式,包括内源性途径和外源性途径两条核心通路,诱导肝细胞癌细胞凋亡可在肝细胞癌治疗中发挥重要作用^[3-4]。细胞焦亡 (pyroptosis) 是一种由 Gasdermin 家族介导的程序性细胞死亡方式^[5],Caspase-3/GSDME 依赖性细胞焦亡作为一条新的信号通路引起了广大学者的关注,可以通过调控肝细胞癌细胞焦亡从而达到治疗肝细胞癌的目的^[6]。近年来,通过 Caspase-3 调控细胞凋亡及细胞焦亡治疗肝细胞癌的中药研究文献不断增加,为肝细胞癌治疗提供重要研究方向。本文就 Caspase-3 介导的细胞凋亡与焦亡在肝细胞癌的作用及其在中药治疗方面的研究成果作一综述,以期对肝细胞癌的治疗和药物研究提供帮助。

1 Caspase-3 介导的细胞凋亡在肝细胞癌的作用及其中药治疗

细胞凋亡作为一种受基因调控的细胞程序化死亡途径,与细胞分化、机体的生长发育等多个过程有密切联系,也是杀死癌细胞的重要机制之一,主要分为外源性途径和内源性途径两条核心通路^[7]。Caspase 是一类与细胞凋亡有关的蛋白质家族,其中 Caspase-3 在内、外源性途径中都发挥了重要作用,与肝细胞癌细胞凋亡过程有着紧密联系。多种中药可以通过调控 Caspase-3 而促进肝细胞癌细胞发生细胞凋亡,为肝细胞癌的治疗提供了更多的思路。

1.1 Caspase-3 介导细胞凋亡发生的机制 Caspase 家族为一类半胱氨酸蛋白酶,目前对该家族研究较为广泛的主要有三类:凋亡起始因子、凋亡执行因子、具有炎性因子活性的蛋白酶。其中前两类主要介导细胞凋亡,第三类主要在细胞焦亡中发挥重要作用^[8]。Caspase-3 属于凋亡执行因子,通常以无活性的二聚体酶原形式存在于细胞中,参与 Caspase 级联反应,执行细胞凋亡终末期,作为下游蛋白在细胞凋亡内源性和外源性两条通路中都发挥重要作用,被认为是细胞凋亡过程中最重要的蛋白之一^[9]。

细胞凋亡的内源性途径又称为线粒体凋亡通

路,当发生线粒体损伤、DNA 损伤时,可产生凋亡刺激信号^[10],让 Bcl-2 蛋白家族募集 procaspase-9 并使其活化,切割并激活 procaspase-3^[11],形成活性 Caspase-3。Caspase-3 作为细胞凋亡关键蛋白,进一步激活 Caspase-6,-7,使 Caspase 级联反应进行下去,完成细胞凋亡终末期,最终导致细胞凋亡^[12]。

细胞凋亡的外源性通路又称死亡受体通路,由细胞膜表面的跨膜受体与携带凋亡信号的配体相结合并激活,将凋亡信号转导至细胞内,继而招募 FAD 和 Caspase-8,激活 Caspase-3,-7,触发细胞凋亡的终末期,最终导致细胞凋亡^[13]。

1.2 细胞凋亡在肝细胞癌的作用 细胞凋亡作为一种程序性细胞死亡过程,参与肝细胞癌的形成、发生、发展,可以通过调控 Caspase-3 介导的外源性凋亡和内源性凋亡两种途径调控细胞凋亡,从而干预肝细胞癌发生发展,影响其侵袭性及耐药性等^[14-15]。研究显示^[16],Caspase-3 可以通过抑制 P38 活化和肝细胞死亡来抑制化学诱导的肝癌形成和发生。另外,罗哌卡因^[17]能与 Caspase-3 相互作用,激活其活性从而诱导肝癌细胞发生细胞凋亡,抑制 HCC 的发展。MicroRNA-34a^[18]可以通过增加 Caspase-3 的活性表达,促进细胞凋亡,从而抑制肝细胞癌的侵袭性,加速肝癌细胞死亡。在外源性途径当中,一方面,死亡受体与配体的异常表达是癌细胞逃避死亡信号的方式,在致癌过程中起着关键作用。另一方面,随着药物使用量增加,死亡受体信号的表面表达或传导功能下降,反而可能会抑制癌细胞凋亡,与化疗药物的耐药性相关^[19]。基于细胞凋亡在肝细胞癌中的作用,进一步研究 Caspase 各成员在凋亡促酶促级联反应中的先后顺序以及死亡受体与 Caspase 在肝细胞癌细胞凋亡中的作用及其分子机制,对于肝细胞癌的防治有重要理论与应用价值。

1.3 中药调控细胞凋亡治疗肝细胞癌 凋亡途径受损是细胞癌变的重要特征之一,而利用 Caspase-3 的凋亡活性诱导癌变细胞凋亡是治疗肝细胞癌的重要方法。近年来,诸多研究发现中药及其成分与肝细胞癌细胞的相关凋亡蛋白及凋亡途径调节存在着一定的联系。许多中药可以增强肝细胞癌细胞内 Caspase-3 的活性,诱导肝细胞癌细胞凋亡,从而达到抑制肝细胞癌发生发展的效果。

1.3.1 单味药调控细胞凋亡治疗肝细胞癌 研究发现,多种单味药可通过调控肝细胞癌细胞凋亡、增殖、侵袭转移等作用达到控制和杀灭肝细胞癌细胞的目的,这表明中药及其成分中可能具有与抑制肝细胞癌细胞增殖以及调节凋亡相关蛋白表达有关的作用,为肝细胞癌的治疗提供新的思路。大黄酸诱导多种人类癌细胞凋亡的机制原本尚不清楚,近期发现^[20]大黄酸可通过调节 HepG2 和 Huh7 细胞 ROS/JNK/Caspase-3 信号通路促进细胞凋亡,其有望成为治疗肝细胞癌的候选药物。研究发现从阿魏中提取的 Farnesiferol C(Far-C)可显著激活 Caspase-3,且改变参与细胞凋亡调控的基因以及对细胞周期及其进展起调控作用的基因的表达,表明 Far-C 对肝细胞癌细胞有不错的临床潜力^[21]。研究发现^[22]金丝桃苷(HS)可抑制肝细胞癌细胞增殖、诱导肝细胞癌细胞凋亡,并能促进凋亡蛋白 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达,其作用机制可能与诱导 P53/Caspase 信号通路的激活有关。多种中药及其有效成分可通过激活细胞凋亡诱导肝细胞癌细胞死亡,但还需进一步验证探究其具体的分子机制,这将为临床开发新的肝细胞癌治疗药物奠定实验基础。

1.3.2 复方调控细胞凋亡治疗肝细胞癌 一些中药复方的有效成分具有抗癌疗效,这与中药诱导肿瘤细胞凋亡有密切关系,探索中药方剂对肝细胞癌治疗的作用机制已成为近期肝细胞癌治疗领域的研究热点。贝参茺萸方具有疏肝理气、活血化瘀的功效,研究表明贝参茺萸方能促肝细胞癌细胞的坏死和凋亡,其可能是通过促进 Caspase-3、Caspase-9 蛋白的表达发挥作用^[23]。学者发现抗癌灵对人肝细胞癌 SMMC-7721 细胞具有较强的诱导细胞凋亡的作用。其作用机制可能是抗癌灵通过抑制肝细胞癌 SMMC-7721 细胞 survivin 基因的表达,使原先受到 survivin 抑制的 Caspase-3 蛋白酶原活化,从而诱导细胞凋亡^[24]。

四逆散是治疗肝病的经典代表方,由柴胡、芍药、枳实、炙甘草四味中药组成,主要治疗肝气郁结,阳气内郁,不能透达四肢的热厥证。研究发现^[25],含四逆散药液血清低剂量组、中剂量组以及高剂量组 48 h 的凋亡率随着浓度的增加而升高,分别为 20.0%、40.3%、46.3%,说明含四逆散药液血清具有抑制 Hep G2 细胞增殖的作用,且随着剂量的增

大而增强。实验中含四逆散药液血清组的线粒体膜电位显著下降,且 Western blot 结果表明含四逆散药液血清处理 Hep G2 细胞后, Caspase-3、-9 的表达显著升高。线粒体通过向细胞膜间隙释放活化半胱天冬酶而在细胞凋亡中发挥关键作用^[26],以上进一步说明四逆散可能通过线粒体途径诱导人肝细胞癌 HepG2 细胞凋亡。近年来,不少中药方剂的研究与开发为肝细胞癌的中药治疗带来了福音,但中药方剂与 Caspase-3 介导的凋亡机制仍需进一步探讨。

2 Caspase-3 介导的细胞焦亡在肝细胞癌的作用及其中药治疗

细胞焦亡也叫细胞炎性坏死,是一种由 Gasdermin 家族介导、依赖于 Caspase 活性的细胞程序性死亡方式, Caspase-3 在细胞焦亡中发挥了重要的作用。研究表明,多种中药可以通过调控 Caspase-3 从而促进肝细胞癌细胞发生细胞焦亡,对于肝细胞癌的治疗具有指导性意义。

2.1 Caspase-3 介导细胞焦亡发生的机制 细胞焦亡的特点是使细胞膜形成众多孔隙并失去完整性,导致细胞膜溶解释放大量细胞内容物以及促炎因子,进而放大局部和全身的炎症反应^[27]。细胞焦亡的机制主要有两条—经典通路与非经典通路^[28]。在经典通路中,细胞质传感器蛋白检测到外界刺激或内源性信号后通过二聚体活化 Caspase-1,进而裂解 GSDMD 形成 GSDMD-N 端,使细胞膜形成孔隙^[29]。在非经典途径中,人 Caspase-4/5 和小鼠 Caspase-11 直接识别细菌脂多糖而活化,进而裂解 GSDMD 形成 GSDMD-N 端,破坏细胞膜引发细胞焦亡^[30-31]。

不过,近年来由 Caspase-3 活化 GSDME 介导的新通路引起了越来越多学者的关注。研究发现,在高表达 GSDME 的肿瘤细胞中, Caspase-3 也可以介导细胞发生细胞焦亡,称之为 Caspase-3/GSDME 依赖性细胞焦亡^[32]。GSDME 能够被活化的 Caspase-3 (Cleaved Caspase-3) 特异性剪切,形成具有细胞成孔作用的片段 GSDME-N,导致细胞膜孔的形成^[33],并打破细胞膜正常的渗透屏障,最终使细胞膜破裂,导致细胞内容物如乳酸脱氢酶(LDH)、损伤相关模式分子(DAMP)白细胞介素等释放,诱导细胞强烈的炎症反应,导致细胞焦亡的发生^[34]。

2.2 细胞焦亡在肝细胞癌的作用 细胞焦亡与肝

细胞癌等多种肿瘤疾病有关^[35],具体表现在细胞焦亡具有促进和抑制肝细胞癌发生发展的双重作用:在肝炎、肝纤维化和癌前病变期,引起细胞焦亡的炎症小体以及焦亡水平上调产生的炎症因子能促进肝脏疾病向肝细胞癌转化,从而增加肝癌发生的风险;而在肝癌形成以后,诱导肝癌细胞发生焦亡可以抑制肝癌细胞的增殖、转移和侵袭,从而延缓肝癌进展,对治疗肝癌产生积极作用^[36]。一项关于索拉菲尼治疗肝癌的研究显示^[37],与大剂量索拉菲尼才能杀死肝癌细胞比较,将能够诱导 Caspase-3/GSDME 通路的 RSL3 与索拉菲尼体内联用,可以介导细胞焦亡,增加索拉菲尼抗肝癌作用的敏感性。另外,土木香内酯可以通过调控 Bax/Bcl-2 的比值,来促进 Caspase-3 的裂解,进而诱导 Caspase-3/GSDME 通路介导的细胞焦亡^[38]。GSDME 作为一种受 Caspase-3 调控的抑癌因子,其表达的增加可有效诱导细胞焦亡的发生,抑制肿瘤细胞增殖,减缓肝细胞癌的恶化,增加肝癌对药物的敏感性,其甲基化定量还可以用于肿瘤预测,这在肝细胞癌的诊治中发挥了重要的作用^[39]。

2.3 中药调控细胞焦亡治疗肝细胞癌 目前通过细胞焦亡来治疗肝细胞癌的策略主要分为两种^[40]:一种是通过药物调节肝细胞癌细胞焦亡,另外一种则是通过微小 RNA (micro RNA) 等调控肝细胞癌细胞焦亡^[41]。文献研究证明,多种中药及其成分可以通过 caspase-3/GSDME 通路介导肝细胞癌细胞发生细胞焦亡,为肝细胞癌的治疗提供了新的思路。雷公藤是卫矛科雷公藤属植物,药理学作用主要包括抗炎、抗肿瘤等。其中雷公藤甲素在抗肿瘤中被广泛研究。研究证明^[42]雷公藤甲素处理能让 HepG2 细胞中的 Caspase-3、GSDME-N 表达明显升高,促进肝细胞癌细胞焦亡过程,抑制肝细胞癌的发生发展,改善肝细胞癌进程。新补骨脂异黄酮 (Neobavaisoflavone, NBIF),一种从补骨脂中分离出来的天然活性成分,具有抗炎、和抗癌的作用,研究中证明新补骨脂异黄酮可以通过诱导肝细胞癌细胞产生 ROS 来增加线粒体膜外蛋白 Tom20 的表达,并激活 caspase-3 然后切割 GSDME 产生 GSDME-N,诱导肝细胞癌细胞发生细胞焦亡从而抑制肝细胞癌细胞的生长,为 HCC 的治疗提供了一种潜在的新策略^[43]。姜黄素 (Curcumin) 是一种具有抗癌作用的多酚,在

多数研究中表现为通过 ROS 诱导细胞凋亡而抑制细胞增殖。而另有研究表明^[44]姜黄素还可以增加 HepG2 细胞内 GSDME-N 含量,从而促进肝细胞癌细胞发生 Caspase-3/GSDME 依赖性细胞焦亡。五味子科 (Fructus) 在肝脏疾病中具有多种药理活性,包括修复肝损伤,改善肝纤维化等,五味子中含量最丰富的木脂素是五味子苷 B,研究表明单独使用五味子苷 B 可以降低 HepG2 细胞的细胞活力并诱导细胞凋亡,而在 NK 细胞的存在下这种细胞凋亡可以转化为细胞焦亡,此转化机制与穿孔素-颗粒酶 B-caspase3-GSDME 途径密切相关^[45]。莪术 (curcuma zedoary) 是传统中医被广泛使用的一种中药材,具有抗癌特性,从莪术可以提取出化合物吉马酮 (GM),研究表明^[46]吉马酮可以通过损伤线粒体增加细胞 ROS 的产生,并通过激活 HepG2 细胞中的 Caspase-3 和 GSDME,上调其含量,从而诱导肝细胞癌细胞发生焦亡。目前,Caspase-3/GSDME 依赖性细胞焦亡与肝细胞癌的治疗之间的关系随着不断实验研究而逐渐清晰,通过药物增加 Caspase-3 在肝细胞癌细胞内的含量,使肝细胞癌细胞发生细胞焦亡将在肝细胞癌的治疗中发挥重要作用。

3 总结与展望

综上所述,一方面,Caspase-3 作为细胞凋亡执行因子,是 Caspase 级联反应关键蛋白之一,完成细胞凋亡终末期,最终导致细胞凋亡;另一方面,Caspase-3 在 Caspase-3/GSDME 依赖性细胞焦亡中也发挥了重要作用,是两种重要细胞死亡方式的关键蛋白。基于上述相关通路,许多中药及其成分可以通过调控 Caspase-3 从而介导肝癌细胞发生细胞凋亡或细胞焦亡从而达到治疗肝细胞癌的效果。在以往的认知中,常常认为这两者是独立的,而最近研究显示^[47],Caspase-3/GSDME 信号通路可以作为癌症细胞凋亡和焦亡之间的转换通路。当细胞的 GSDME 表达量高时,Caspase-3 将切割 GSDME 并释放 N 末端结构域在细胞膜上打孔而介导细胞焦亡的发生;而在细胞 GSDME 表达量较低时,细胞的死亡方式则转为细胞凋亡,如图 1。这也就意味着两种死亡方式并不完全独立。目前关于 Caspase-3/GSDME 信号通路介导的细胞焦亡与多种疾病的研究正在深入,例如^[48]动脉粥样硬化、肾病、视网膜病变、脑缺血再灌注损伤、胃癌等,而该通路介导的细胞焦亡与

肝细胞癌的联系的研究还不够充分,更多关于 Caspase-3/GSDME 信号通路以及 Caspase-3 介导细胞凋亡和焦亡的研究或许可以为肝细胞癌的治疗提

供新的靶点和思路,而中药及其成分也将是肝细胞癌治疗的一大重要宝库。

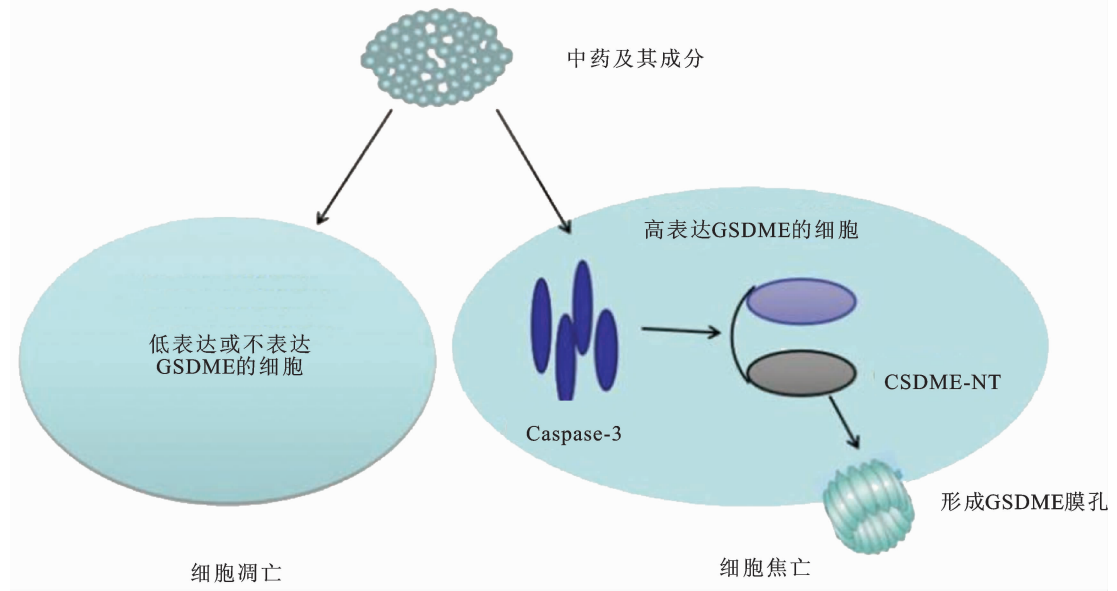


图 1 Caspase-3/GSDME 信号通路在细胞焦亡和细胞凋亡的转换

参考文献

[1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.

[2]蒋兵,杨韬,封龙飞,等. 红景天苷对 HepG2 细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 75-83.

[3]PISTRITTO G, TRISCIUOGLO D, Ceci C, et al. Apoptosis as anti-cancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies[J]. Aging, 2016, 8(4): 603-619.

[4]JAN R, CHAUDHRY GES. Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics[J]. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2019, 9(2): 205-218.

[5]YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6: 128.

[6]常钰玲,牛亚倩,陈彻. 细胞焦亡及其在肝细胞癌中作用的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2023, 36(1): 124-127.

[7]杨忠信,黄志昂,潘丽红,等. TPX2 对人肺癌细胞增殖、凋亡及 cleaved caspase-3 表达的影响[J]. 中华解剖与临床杂志, 2018, 23(2): 155-159.

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

[9]LI LJ, WANG SM, ZHOU WH. Balance cell apoptosis and pyroptosis of caspase-3-activating chemotherapy for better antitumor therapy [J]. Cancers, 2022, 15(1): 26.

[10]程雪赞,原大江. 半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶参与细胞凋亡的机制与进展[J]. 临床医药实践, 2018, 27(8): 616-620.

[11]BHOLA PD, LETAI A. Mitochondria-judges and executioners of cell death sentences[J]. Molecular Cell, 2016, 61(5): 695-704.

[12]KALKAVAN H, GREEN DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business[J]. Cell Death and Differentiation, 2018, 25(1): 46-55.

[13]SHI M, TANG C, Wu JX, et al. Mass spectrometry detects sphingolipid metabolites for discovery of new strategy for cancer therapy from the aspect of programmed cell death[J]. Metabolites, 2023, 13(7): 867.

[14]李先佳,任丽平,金少举. 马鞭草总黄酮对肝癌 HepG-2 细胞凋亡的影响机制研究[J]. 现代预防医学, 2017, 44(15): 2813-2816, 2822.

[15]CHAO X, WANG GQ, TANG YP, et al. The effects and mechanism of peiminine-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0201864.

[16]SHANG N, BANK T, DING XZ, et al. Caspase-3 suppresses diethylnitrosamine-induced hepatocyte death, compensatory proliferation and hepatocarcinogenesis through inhibiting p38 activation[J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(5): 558.

[17]WANG WT, ZHU MY, XU ZX, et al. Ropivacaine promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through damaging mitochondria and activating caspase-3 activity[J]. Biological Research, 2019, 52(1): 36.

[18]HAN R, CHEN XY, LI Y, et al. MicroRNA-34a suppresses aggressiveness of hepatocellular carcinoma by modulating E2F1, E2F3, and caspase-3 [J]. Cancer Management and Research, 2019, 11: 2963-2976.

[19]LALIER L, VALLETTE F, MANON S. Bel-2 family members and the mitochondrial import machineries: the roads to death [J]. Biomolecules, 2022, 12(2): 162.

[20] WANG AL, JIANG HH, LIU YY, et al. Rhein induces liver cancer cells apoptosis via activating ROS-dependent JNK/Jun/caspase-3 signaling pathway[J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(2): 500-507.

[21] ALAFNAN A, ALAMRI A, ALANAZI J, et al. Farnesiferol C exerts antiproliferative effects on hepatocellular carcinoma HepG2 cells by instigating ROS-dependent apoptotic pathway[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(9): 1070.

[22] 蒋参, 熊慧生, 巫衍保, 等. 金丝桃苷介导 P53/Caspase 通路对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的调节作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(12): 1832-1836.

[23] 陈燕妮, 王兰兰, 查青, 等. 贝参茛菪方抑制 H22 肝癌模型小鼠肿瘤生长的作用及其分子机制[J]. *环球中医药*, 2020, 13(12): 2011-2016.

[24] 浦洪琴, 韦鹏涯, 韦星, 等. 中药抗癌灵诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡及其机制研究[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(3): 288-290.

[25] 赵家荣, 冯雪松, 李宏, 等. 四逆散对人肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡的影响及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(5): 489-493.

[26] WAN CR, CHEN YP, YIN P, et al. Transport stress induces apoptosis in rat myocardial tissue via activation of the mitogen-activated protein kinase signaling pathways[J]. *Heart and Vessels*, 2016, 31(2): 212-221.

[27] KESAVARDHANA S, MALIREDDI RKS, KANNEGANTI TD. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis[J]. *Annual Review of Immunology*, 2020, 38: 567-595.

[28] RAMIREZ MLG, SALVESEN GS. A primer on caspase mechanisms[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2018, 82: 79-85.

[29] 姬菩忠, 杨艳丽. GSDME 引起的细胞焦亡在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(16): 3024-3027.

[30] 王锐, 付萍. 细胞焦亡的发生机制研究[J]. *医学信息*, 2021, 34(11): 43-46.

[31] SANTOS JC, DICK MS, LAGRANGE B, et al. LPS targets host guanylate-binding proteins to the bacterial outer membrane for non-canonical inflammasome activation[J]. *The EMBO Journal*, 2018, 37(6): e98089.

[32] MAO XX, LI J, XIE X, et al. Deoxynivalenol induces caspase-3/GSDME-dependent pyroptosis and inflammation in mouse liver and HepaRG cells[J]. *Archives of Toxicology*, 2022, 96(11): 3091-3112.

[33] LIAO XX, DAI YZ, ZHAO YZ, et al. Gasdermin E: a prospective target for therapy of diseases[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 855828.

[34] LI YQ, PENG JJ, PENG J, et al. The deafness gene GSDME: its involvement in cell apoptosis, secondary necrosis, and cancers[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2019, 392(9): 1043-1048.

[35] MONTERO J, SAROSIEK KA, DEANGELO JD, et al. Drug-induced death signaling strategy rapidly predicts cancer response to chemotherapy[J]. *Cell*, 2015, 160(5): 977-989.

[36] LI Y, SHI Y, CHEN J, et al. Association of polymorphisms in interleukin-18 and interleukin-28B with hepatitis B recurrence after liver transplantation in Chinese Han population[J]. *International Journal of Immunogenetics*, 2012, 39(4): 346-352.

[37] 宋伟. 索拉非尼联合 RSL3 抗肝癌作用与 GSDME 介导的焦亡关系初步研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.

[38] 李伟, 乔云, 姚鹏宇. 中药有效成分干预细胞焦亡发挥抗癌作用[J]. *中医学报*, 2024, 39(2): 310-318.

[39] GALLUZZI L, KROEMER G. Secondary necrosis: accidental No more[J]. *Trends in Cancer*, 2017, 3(1): 1-2.

[40] 何欢欢, 宋新强, 王帅. 细胞焦亡在癌症发生发展及治疗中的作用的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(7): 536-543.

[41] 常钰玲, 牛亚倩, 陈彻. 细胞焦亡及其在肝细胞癌中作用的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2023, 36(1): 124-127.

[42] 程希, 周淑萍, 何杰. 雷公藤甲素对 GSDME 依赖性肝癌细胞焦亡的影响[J]. *中医药导报*, 2021, 27(2): 8-11.

[43] LI YR, ZHAO RS, XIU ZR, et al. Neobavaisoflavone induces pyroptosis of liver cancer cells via Tom20 sensing the activated ROS signal[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2023, 116: 154869.

[44] LIANG WF, GONG YX, LI HF, et al. Curcumin activates ROS signaling to promote pyroptosis in hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *In Vivo*, 2021, 35(1): 249-257.

[45] SUN XF, ZHONG X, MA WF, et al. Germacrone induces caspase-3/GSDME activation and enhances ROS production, causing HepG2 pyroptosis[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2022, 24(1): 456.

[46] SONG AP, DING TT, WEI N, et al. Schisandrin B induces HepG2 cells pyroptosis by activating NK cells mediated anti-tumor immunity[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2023, 472: 116574.

[47] JIANG MX, QI L, LI LS, et al. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer[J]. *Cell Death Discovery*, 2020, 6: 112.

[48] 纪凌云, 吴俏兰, 陈泽涛, 等. 基于 NLRP3 炎症小体介导的巨噬细胞焦亡探究黄芩-黄连对动脉粥样硬化的干预机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(7): 121-130.

(修回日期: 2024-03-25 编辑: 崔春利)