

## 细胞焦亡在耳鼻咽喉科疾病中的研究进展

张静祎<sup>1,2</sup>, 董湘依<sup>3</sup>, 牟亚魁<sup>1</sup>, 宋西成<sup>1</sup>

1. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 烟台 264000

2. 山东省文登整骨医院 耳鼻咽喉科, 山东 威海 264400

3. 烟台市牟平区中医医院 耳鼻喉科, 山东 烟台 264100

**摘要:** 细胞焦亡作为程序性细胞死亡方式中的一种, 其过程离不开 caspase 家族和 gasdermin 家族, 同时伴随着炎症反应的发生, 其主要过程是 caspase 家族被激活后作用于 gasdermin 家族 N 端结构, 通过易位插入细胞膜表面、寡聚等方式使得细胞膜裂孔形成后体积逐渐膨胀, 最终细胞膜破裂, 细胞里面的物质从细胞内释放出来, 诱发机体产生强烈的炎症性反应。近几年, 细胞焦亡为耳鼻咽喉科研究的热点方向之一。本文主要综述细胞焦亡的发现历程、分子机制及其在慢性鼻窦炎、变应性鼻炎、鼻咽癌、听力损失、头颈部肿瘤等耳鼻咽喉科常见疾病中的研究进展。

**关键词:** 细胞焦亡; 炎症小体; 慢性鼻窦炎; 变应性鼻炎; 鼻咽癌; 听力损失; 头颈部肿瘤

**中图分类号:** R76 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2024)04-0140-09

**引用格式:** 张静祎, 董湘依, 牟亚魁, 等. 细胞焦亡在耳鼻咽喉科疾病中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(4): 140-148. ZHANG Jingyi, DONG Xiangyi, MU Yakui, et al. Research progress on pyroptosis in otorhinolaryngology diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(4): 140-148.

### Research progress on pyroptosis in otorhinolaryngology diseases

ZHANG Jingyi<sup>1,2</sup>, DONG Xiangyi<sup>3</sup>, MU Yakui<sup>1</sup>, SONG Xicheng<sup>1</sup>

1. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China

2. Department of Otorhinolaryngology, The Wendeng Osteopath Hospital, Weihai 264400, Shandong, China

3. Department of Otolaryngology, Yantai Muping District Hospital of Chinese Medicine, Yantai 264100, Shandong, China

**Abstract:** As one of the programmed cell death modes, the process of cell pyroptosis cannot be separated from caspase family and gasdermin family, and accompanied by the occurrence of inflammatory response, the main process is that the caspase family is activated, and then acts on the N-terminal structure of gasdermin family, which causes the cell membrane to be ruptured through translocation insertion on the surface of the cell membrane, oligomerisation, etc. The cell membrane is then activated by the caspase family, and the caspases are activated. The cell membrane is then activated by the caspase family and the caspases are activated. After the formation of lacunae, the volume gradually expands and eventually the cell membrane ruptures and the substances inside the cell are released from the cell, triggering a strong inflammatory response in the organism. In recent years, cell death has become one of the hot spots in ENT research. In this article, we review the discovery process, molecular mechanism of cellular pyroptosis and its research progress in common otolaryngological diseases such as chronic sinusitis, allergic rhinitis, nasopharyngeal carcinoma, hearing loss, head and neck tumours, and so on.

**Key words:** Pyroptosis; Inflammatory bodies; Chronic sinusitis; Allergic rhinitis; Nasopharyngeal carcinoma; Hearing loss; Head and neck tumor

机体规律有序的生命活动离不开持续不断地新陈代谢, 老化、受损的细胞死亡和干细胞的分化、新生一样重要。细胞的死亡方式有意外死亡和受基因及其产物调控而发生的程序性死亡等<sup>[1]</sup>。被发现的程序性细胞死亡方式目前主要包括凋亡、焦亡、

坏死性凋亡、铁死亡和自噬等<sup>[2]</sup>。细胞焦亡(pyroptosis)是持续性的细胞死亡方式之一, 其主要表现是细胞膜裂孔形成后细胞体积逐渐膨胀, 最终导致细胞膜破裂、内容物释放, 从而诱发机体产生强烈的炎症性反应。细胞焦亡与其他死亡方式有着本质的不

同,细胞凋亡的特点是凋亡小体的形成,通常不会引起炎症反应,细胞坏死时 DNA 和染色质的水解更加杂乱,且伴有广泛的组织损伤。铁死亡表现为线粒体体积缩小、嵴消失、线粒体膜密度浓缩等细胞器形态学改变,细胞的自噬则是将错误或损伤的蛋白质、细胞器包裹在自噬小体中降解。近年来细胞焦亡是各个领域的研究热点,涉及肿瘤<sup>[3]</sup>、过敏性疾病<sup>[4]</sup>、炎症性疾病<sup>[5]</sup>、免疫性疾病<sup>[6]</sup>等多方向。目前在耳鼻喉科疾病中,对于细胞焦亡的相关研究多集中在变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、鼻咽癌、头颈肿瘤、老年性聋、药物性聋等疾病中,下面就细胞焦亡的发现、机制及其在耳鼻喉科疾病中的研究进行综述。

## 1 细胞焦亡的发现历程

1992 年,Zychlinsky 等<sup>[7]</sup>在观察死亡小鼠的巨噬细胞时,镜下发现“染色质固缩、胞膜出泡、胞质空泡化和内质网膨胀,但细胞器结构尚保留”,而该小鼠是感染了福氏志贺氏菌死亡的,这是人们首次观察到不同于细胞凋亡的镜下表现。在随后的研究中,发现该类型的细胞死亡依赖于 Caspase-1 介导且伴随着白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 的溢出<sup>[8]</sup>,随着研究深入,细胞焦亡的概念首次在 2001 年被 Cookson 等<sup>[9]</sup>正式命名。直到 2015 年,gasdermin D (GSDMD) 蛋白的发现将细胞焦亡的研究推向了高潮。Kayagaki 等<sup>[10]</sup>发现并研究得出 GSDMD 可被 Caspase-1/4/5/11 等切割来引发焦亡过程。2017 年,gasdermin 家族中的 gasdermin E (GSDME) 被 Shi 等发现,研究证实其通过细胞内的 Caspase-3 水解活化来发挥作用,细胞焦亡的概念得到进一步完善,为 gasdermin 家族蛋白介导的程序性细胞坏死<sup>[11]</sup>。细胞毒性淋巴细胞产生的丝氨酸蛋白酶 (granzyme A, GZMA) 在 2020 年被发现和证实,在穿孔素的作用下 GZMA 进入靶细胞,并作用于 gasdermin B (GSDMB) 分子上的 2 个赖氨酸位点诱导细胞焦亡。该发现进一步验证了 gasdermin 蛋白家族的生物学功能和首次发现 gasdermin 蛋白家族执行打孔功能不但可以依赖 caspase 家族,还可以经 GZMA 水解的双重意义<sup>[12]</sup>。

## 2 细胞焦亡途径

### 2.1 经典炎症小体途径

当病原体或者损伤等刺激因素作用于细胞后,可以被模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别,并激活 PRRs,活化后的 PRRs 与凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein

containing a CARD, ASC) 相结合并招募 Caspase-1 前体蛋白 (静息状态下以酶原的形式存在),从而形成了炎症小体,即一种大分子的复合物,该复合物包含了 Pypin、NLRP1、NLRP3 和 NLRC4<sup>[13]</sup>。炎症小体形成后使 Caspase-1 活化,其作用于 GSDMD 的 N 末端,通过易位插入细胞膜表面、寡聚等方式形成坏死膜孔,随着细胞内外渗透压的变化,细胞肿胀破裂,并伴随着成熟的炎性因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 经坏死膜孔分泌溢出,导致细胞周围炎性反应,它们共同作用的结果是导致了细胞死亡<sup>[14]</sup>。细胞焦亡经典途径的重要特征就是炎性小体的出现。

### 2.2 非经典炎症小体途径

机体被细菌感染后,脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 出现在细胞内,其可以与 Caspase-11 (小鼠源) 或 Caspase-4/5 (人类源) 结合并使之活化,活化后的 Caspase-4/5/11 切割 GSDMD,暴露有活性的 N 末端,然后通过经典炎症小体相应途径引起细胞焦亡<sup>[15]</sup>。另外,该途径还可以活化 NLRP3 进而激活由 Caspase-1 介导的经典炎症小体途径,加剧了炎症反应并导致细胞死亡<sup>[16]</sup>。此外,被激活的 Caspase-4/5/11 还可以与膜蛋白结合,通过 ATP 的介导开放 P2X7 通道,该通道可加速炎性介质和促进细胞内钾离子由细胞内向细胞外转运,诱导细胞焦亡的发生<sup>[17]</sup>。

### 2.3 Caspase-3 介导途径

一直以来,Caspase-3 作为细胞凋亡过程中的关键蛋白被熟知,现证实 Caspase-3 也介导了细胞焦亡。线粒体内的细胞色素 C 在受到刺激后可以通过通透性增强的外膜溢出并结合 Apaf-1,形成凋亡小体。凋亡小体活化 Caspase-9,其进而激活 Caspase-3,在 Asp270 位点活化的 Caspase-3 特异性裂解 GSDME,释放 GSDME 的 N 末端活性结构,然后通过经典炎症小体相应途径引起细胞焦亡<sup>[18]</sup>。反之,Xia 等<sup>[19]</sup>使用顺铂处理人肾小管上皮细胞,当 Caspase-3 siRNA 和 Caspase-3 被特异性抑制后,GSDME-N 末端片段减少,细胞焦亡的程度也减轻。综上,均证实了细胞焦亡与 Caspase-3/GSDME 信号途径呈正相关。

### 2.4 颗粒酶介导途径

新近的研究发现细胞焦亡还可以通过颗粒酶 granzyme A/B (GZMA/GZMB) 途径来介导,GZMA 在穿孔素的作用下特异性的剪切在 Lys229/Lys244 位点的 GSDMB,使得 GSDMB 的 N 末端结构释放,然后通过经典炎症小体相应途径引起细胞焦亡<sup>[12]</sup>,而自然杀伤细胞释放的 GZMB 可以通过激活

Caspase-3 来特异性切割 GSDME, 然后再以同样的方式来诱导细胞焦亡<sup>[20]</sup>。

### 2.5 Caspase-8 介导途径

最新研究显示, Caspase-8 也可以诱导炎症小体的聚集, 介导细胞焦亡。有实验证明, 耶尔森菌效应分子毒力蛋白 YopJ 与转化生长因子激酶(TAK1) 结合后可以激活受体相互作用蛋白 1, 该蛋白将招

募死亡结构域适配器蛋白和 Procaspase-8 形成一个结构称为 RIPoptosome 的复合物来激活 Caspase-8, 被激活的 Caspase-8 通过切断 GSDMD 诱导细胞焦亡<sup>[21]</sup>。此外 Caspase-8 还可以通过激活 Caspase-1 从而间接促进 IL-1 $\beta$  的分泌<sup>[22]</sup>。

上述焦亡途径的模式图见图 1。

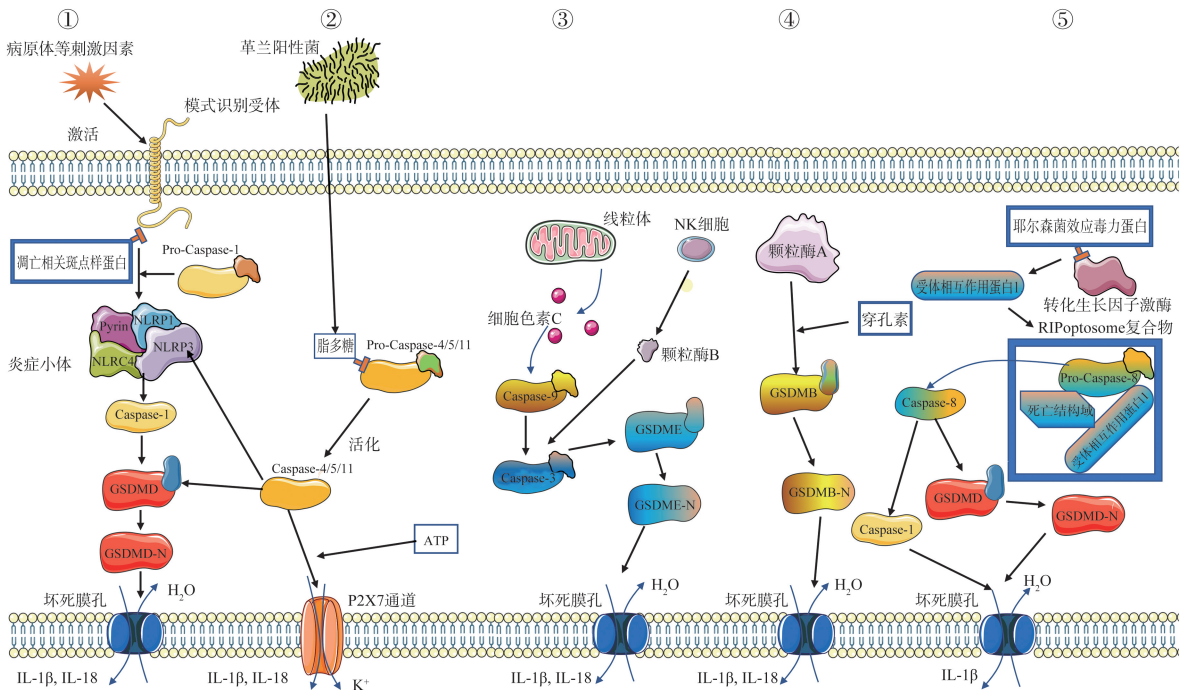


图 1 细胞焦亡途径

注:① 经典炎症小体途径;② 非经典炎症小体途径;③ Caspase-3 介导途径;④ 颗粒酶介导途径;⑤ Caspase-8 介导途径

Figure1 Pyroptosis pathway

- ① Classical inflammasome pathway;
- ② Non-classical inflammasome pathway;
- ③ Caspase-3 pathway;
- ④ Granzyme-mediated pathway;
- ⑤ Caspase-8 pathway

## 3 细胞焦亡与耳鼻咽喉科疾病

### 3.1 细胞焦亡与慢性鼻窦炎

慢性鼻窦炎(Chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻喉科常见病,目前 CRS 全球患病率约 10.9%,且发病率逐年增高<sup>[23]</sup>,慢性鼻窦炎指鼻腔与鼻窦黏膜存在的慢性持续性炎症,感染、鼻腔-鼻窦解剖结构异常、变态反应、遗传因素等都与此有密切关联,临床多表现为鼻塞、脓涕、嗅觉减退和头痛等<sup>[24]</sup>。

NLRP3 炎症小体介导的经典焦亡途径与鼻黏膜炎性损伤的发生发展密切相关,当固有免疫细胞受到刺激后可以激活 pro-IL-1 $\beta$  和 NLRP3 等前体蛋白的转录和表达,从而活化 NLRP3 炎症小体,活化后与 ASC 及 Caspase-1 进行组装并伴随 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等的释放<sup>[25]</sup>,从而在 CRS 的发病机制中起促炎作用,并且 LPS 可增强 NLRP3 炎症小体信号通路的作用<sup>[26]</sup>。Li 等<sup>[27]</sup>发现 GSDMD 和 IL-1 $\beta$  在

CRS 患者的鼻黏膜组织中高表达,且与 CRS 的严重程度呈正相关,提示细胞焦亡参与了 CRS 中鼻黏膜的炎性反应。研究表明,在嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎患者和实验小鼠的鼻黏膜中,IL-21 呈高表达,其可以通过 Akt-mTOR-NLRP3-Caspase1 轴诱导细胞焦亡的发生,并抑制调节性 T 细胞的发育,加速鼻窦炎症的发生、进展<sup>[28]</sup>。此外细胞焦亡的非经典炎症小体途径也参与了 CRS 的发生、发展,王睿智等<sup>[29]</sup>研究发现 LPS 诱导正常鼻黏膜上皮细胞发生焦亡也是通过活化 NLRP3 炎症小体来实现,并进一步加重 CRS 病变。在其进一步的研究中发现中药桔梗可能通过 CRS 的 Nrf2/HO-1 信号通路来抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡,同时中药桔梗可以减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,上述因素均可以抑制 CRS 患者原代的人鼻黏膜上皮细胞的焦亡和炎症损伤<sup>[30]</sup>。基于上述发现,我们推测特异性的 NLRP3 炎性小体抑制剂可以抑制 CRS 疾病

中的细胞焦亡过程,有望成为 CRS 的潜在靶向治疗药物。

### 3.2 细胞焦亡与变应性鼻炎

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR),即过敏性鼻炎,是鼻腔接触变应原后导致体内炎性细胞激活而引起鼻腔黏膜过敏性炎症,临床上以频繁打喷嚏、流清水鼻涕及持续性鼻塞为主要症状,是常见上呼吸道慢性炎症性疾病之一<sup>[31]</sup>。AR 的发病率在过去的几十年中逐渐增加,目前全球有 10%~40% 的人口罹患此病<sup>[32-34]</sup>。

近年来,细胞焦亡在变应性疾病中的作用被证实,研究发现在患有哮喘的人类和小鼠模型中有炎症小体的激活<sup>[35]</sup>。研究发现 NLRP3 炎症小体在 AR 患者体内可以诱导鼻黏膜上皮细胞发生焦亡,NLRP3 炎症小体活化过度会导致鼻腔黏膜受损,AR 病情加重;相反敲除 NLRP3 炎症小体基因后,可以观察到鼻黏膜上皮细胞焦亡减少,炎性因子释放降低,AR 病情也得到了有效控制,故 NLRP3 炎症小体在 AR 的发生发展中起到重要作用<sup>[36]</sup>。通常认为 NLRP3 炎性小体激活与线粒体、溶酶体的损伤和 ROS 的触发有关<sup>[37]</sup>。此外 Caspase-11 是变应性炎性反应的关键因素,其作用机制也有细胞焦亡的参与。活化的 Caspase-11 切割 GSDMD-NT,最终通过 NLRP3 激活 Caspase-1 进而诱导细胞焦亡<sup>[38]</sup>。研究发现,黑素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)炎性小体的激活可能介导了 AR 小鼠中高迁移率族蛋白 B1 的释放然后通过 Caspase-3/GSDME 途径诱导细胞焦亡<sup>[39]</sup>。

AR 的发生与细胞焦亡的特异性炎性因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 关系密切。研究发现 Caspase-3 和 Caspase-8 通过细胞焦亡促进了变应性疾病的发生,产生的炎性因子 IL-1 $\beta$  等促进了 AR 的发生发展<sup>[40]</sup>,鼻炎的发展也受组织或全身的 IL-18 水平影响<sup>[41]</sup>。另有研究发现转化生长因子  $\beta$  激活激酶 1 阻断 NLRP3 的活化后减少了因炎性因子释放引起的级联炎性反应及细胞死亡<sup>[42]</sup>。

未来,NLRP3 炎性小体特异性抑制剂理论上可以成为 AR 具有前景的治疗药物。MCC950<sup>[43]</sup>和 microRNA-133b<sup>[44]</sup>即是通过抑制 NLRP3 炎性小体使得小鼠过敏和炎症反应的减弱。同样炎性因子 IL-1、IL-18 抑制剂可作为未来治疗 AR 的重要手段。已有实验证实,应用 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  联合阻断剂后可以明显减轻急性 AR 豚鼠鼻黏膜和肺组织的病理性炎症<sup>[45]</sup>。此外,细胞焦亡相关信号通路可作为治疗 AR 的靶点,研究证实,前列腺素 E<sub>2</sub> 通过抑

制 Caspase-11 介导的非经典途径来抑制过敏性炎症小鼠细胞的焦亡<sup>[46]</sup>。

### 3.3 细胞焦亡与鼻咽癌

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)作为头颈部常见恶性肿瘤之一,与 EB 病毒感染鼻咽部上皮组织、遗传、环境因素有着紧密联系<sup>[47]</sup>。因其解剖位置隐秘,早期临床表现无特异性,约 60%~70% 的 NPC 患者晚期才被诊断<sup>[48]</sup>。全球范围内每年因 NPC 死亡的患者约 5 万人,其中大部分发生在中国<sup>[49]</sup>。

NLRP3 炎症小体通过细胞焦亡方式参与鼻咽癌的发生、发展,NLRP3 激活的同时释放 IL-1 $\beta$ 、IL-18 可以导致鼻咽部的炎症<sup>[50]</sup>。汤俊照等<sup>[51]</sup>研究发现,NLRP3 炎症小体的表达在鼻咽癌组织中明显升高,并且 NPC 患者无复发和无瘤生存率与 NLRP3 炎症小体密切相关。此外,在鼻咽癌的发生、发展中,促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 也起到了重要作用,Liou 等<sup>[52]</sup>发现 IL-18 水平在鼻咽癌组织标本中明显高于正常组织。刘霞静等<sup>[53]</sup>研究发现紫杉醇作为 NPC 患者的经典化疗药物,可以通过经典炎症小体途径诱导 NPC 发生细胞焦亡,反之,敲除 GSDMD 基因和使用 Caspase-1 抑制剂对于紫杉醇触发的焦亡产生抑制作用<sup>[54]</sup>。Chen 等<sup>[55]</sup>发现洛铂作为顺铂治疗鼻咽癌失败后的替代品可以通过激活 Caspase-3/GSDME 途径来介导 NPC 细胞焦亡。Di 等<sup>[56]</sup>发现可以通过 OTUD4 对 GSDME 去泛素化,从而诱导 NPC 发生细胞焦亡来提高 NPC 的放疗敏感性。Li 等<sup>[57]</sup>通过 BIX-01294 激活 Caspase-3/GSDME 途径介导细胞焦亡来提高 NPC 的化疗敏感性。刘丹等<sup>[58]</sup>研究首次报道了 miR-193a-3p 通过靶向抑制 E2F6 的表达,从而激活 NLRP3/Caspase-1/GSDMD/GSDMD-N 通路,促进了 NPC 中的细胞焦亡,最终抑制 NPC 的进展。丁一等<sup>[59]</sup>研究发现鼻咽癌组织中 GSDME 表达明显高于正常组织,且 GSDME 的高表达与 NPC 患者的预后不良有密切关联。综上所述,细胞焦亡的多种途径都参与了鼻咽癌的发生、发展过程。未来研究者们有望在前人的基础上通过靶向诱导或抑制通路中的具体位点,促进或抑制细胞焦亡的发生,来抑制 NPC 进展、减少治疗耐药、提高放化疗敏感性。

### 3.4 细胞焦亡与听力损失

老年性聋是老年人最常见的一种感觉障碍,随着人口的老齡化进程,听力损失的患病率逐年提高,据统计,65 岁以上老年人中存在听力障碍的比例在全球范围内高达 1/3<sup>[60]</sup>。老年性聋表现为随年龄

增长和听觉器官衰退导致的听觉功能障碍,因其发病机制错综复杂,目前尚无有效的治疗措施<sup>[61]</sup>。细胞焦亡导致的炎症级联效应对耳蜗损伤是老年性耳聋可能的致病机制之一<sup>[62]</sup>。2017年,Rogers等<sup>[63]</sup>在观察细胞凋亡时发现 Caspase-3 切割 GSDME (DFNA5)可以介导细胞发生继发性的坏死或焦亡,而早在1998年 DFNA5即被人们鉴定为耳聋基因<sup>[64]</sup>。随着细胞焦亡相关机制在老年性相关疾病研究的深入,发现活化的 DFNA5可以通过耳蜗毛细胞焦亡引起炎症因子的释放,是老年性耳聋致病机制的又一大重要发现<sup>[65]</sup>。另外,细胞焦亡与老年性聋的关系还表现在线粒体机制方面,除了 ROS 本身可以导致听力受损外<sup>[66]</sup>,ROS 还可与 NLRP3 炎症小体结合,触发耳蜗细胞的细胞焦亡,释放炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18,继而产生炎症<sup>[67]</sup>。DFNA5作为耳聋基因,在细胞焦亡与老年性聋关系的研究中担任重要角色。深入研究细胞焦亡在老年性聋具体的作用机制,靶向调控来为老年性聋的治疗提供新的可能。

随着癌症患者增多,化疗药物顺铂在使用后引起的耳毒性不良反应也越来越受到人们的关注,其主要表现为双侧进行性的感音神经性听力损失,其耳毒性源于耳蜗的血-迷路屏障使得顺铂泵出难度增大,易在内耳毛细胞中积累,致使毛细胞死亡、听力损失<sup>[68]</sup>。研究发现顺铂导致的毛细胞死亡是通过细胞焦亡的方式介导的,顺铂处理后的小鼠模型耳蜗毛细胞中 GSDME、Caspase-3、NLRP3 等与焦亡相关信号表达明显升高,小鼠听力损伤<sup>[69]</sup>,相反应用 GSDME 或 Caspase-3 的抑制剂后,顺铂诱导的毛细胞死亡和听力损失得以挽救<sup>[70]</sup>。故深入研究顺铂诱导细胞焦亡从而造成听力损失的具体机制,预防性或治疗性的使用细胞焦亡相关通路的抑制剂,有望减轻或避免顺铂的耳毒性。

### 3.5 细胞焦亡与头颈部肿瘤

头颈部肿瘤作为全球第六大常见恶性肿瘤<sup>[71]</sup>,每年新发头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)超过 65 万例,因 HNSCC 本身或者相关并发症死亡 30 万人<sup>[72]</sup>。HNSCC 主要以鳞状细胞癌为主,发生于上消化道和上呼吸道黏膜上皮,涵盖了喉、口咽、下咽和口腔的多个解剖分区<sup>[73]</sup>。由于解剖部位的复杂性和隐蔽性,确诊时约 42%的 HNSCC 患者已进入中晚期<sup>[74]</sup>。

近年来,细胞焦亡在 HNSCC 的研究取得了重大进展,Deng 等<sup>[75]</sup>通过生物信息学分析量化患者的焦亡相关风险评分,以此来评估 HNSCC 的预后、

制定免疫治疗和化疗策略。高嘉敏等<sup>[76]</sup>通过化疗药物多西他赛处理头颈鳞癌 CAL33 及 SCC154 细胞,经蛋白免疫印记检测发现,细胞中 GSDME、Caspase-3 表达量显著增加,表明多西他赛通过 Caspase-3/gasdermin-E 通路诱导头颈肿瘤细胞焦亡,此外还发现多西他赛刺激可以显著增加 CAL33 和 SCC154 的 ROS 水平,其通过产生 ROS 诱导头颈肿瘤细胞焦亡。针对 HNSCC 患者治疗中出现的耐药性问题,Rioja-Blanco 等<sup>[77]</sup>开发了自组装蛋白纳米毒素 T22-PE24-H6 和 T22-DITOX-H6,激活 Caspase-3/GSDME 依赖性细胞焦亡,为耐药的 HNSCC 治疗开辟了一条新途径。

研究发现,细胞焦亡释放的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 参与了下咽鳞癌的生物过程,其在癌组织的高表达,推测其对下咽鳞癌的进展有促进作用<sup>[78]</sup>。有实验证实赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (LSD1)通过自噬和经典炎症小体途径介导的细胞焦亡来调节下咽癌细胞的生物过程。其被敲低后可以显著抑制下咽癌细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间充质转化<sup>[79]</sup>。综上所述,随着细胞焦亡理论研究的不断深入,人们从利用纳米技术、探究化疗药物新作用等多维度研究细胞焦亡与头颈部肿瘤的关系,以期达到控制肿瘤的目的。

## 4 总结与展望

细胞焦亡作为程序性细胞死亡方式之一,在机体炎症、免疫、代谢方面都起着举足轻重的作用。文章通过对细胞焦亡在慢性炎症性疾病、老年退行性疾病、变应性疾病、肿瘤性疾病的发病机制归纳总结,综上所述可以看出 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡在上述疾病中都有参与,未来仍是各领域深入研究的主要方向。对细胞焦亡的其他相关通路的研究还有巨大的空白区域等着我们去探索,未来深入研究其潜在的作用机制,细胞焦亡上下游通路相关信号蛋白的进一步清晰化研究,通过细胞焦亡途径研发高效靶向的小分子药物研究,通过细胞焦亡途径改善药物敏感性研究等等,以期未来可以在上述疾病的临床治疗取得新的进展。

## 参考文献:

- [1] Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Vitale I, et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015[J]. Cell Death Differ, 2015, 22 (1): 58-73. doi:10.1038/cdd.2014.137
- [2] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomencla-

- ture Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541. doi:10.1038/s41418-017-0012-4
- [3] Tuncer M, Alcan S. Pyroptosis: a new therapeutic strategy in cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(7): 6191-6200. doi:10.1007/s11033-023-08482-6
- [4] Zhou HQ, Zhang W, Qin DX, et al. Activation of NLRP3 inflammasome contributes to the inflammatory response to allergic rhinitis via macrophage pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 109012. doi:10.1016/j.intimp.2022.109012
- [5] Coll RC, Schroder K, Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668. doi:10.1016/j.tips.2022.04.003
- [6] You RX, He XL, Zeng ZT, et al. Pyroptosis and its role in autoimmune disease: a potential therapeutic target[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 841732. doi:10.3389/fimmu.2022.841732
- [7] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages [J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169. doi:10.1038/358167a0
- [8] Hilbi H, Moss JE, Hersh D, et al. *Shigella*-induced apoptosis is dependent on caspase-1 which binds to IpaB[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(49): 32895-32900. doi:10.1074/jbc.273.49.32895
- [9] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114. doi:10.1016/s0966-842x(00)01936-3
- [10] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671. doi:10.1038/nature15541
- [11] Shi JJ, Gao WQ, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254. doi:10.1016/j.tibs.2016.10.004
- [12] Zhou ZW, He HB, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548. doi:10.1126/science.aaz7548
- [13] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes[J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1013-1022. doi:10.1016/j.cell.2014.04.007
- [14] An SB, Hu HY, Li YS, et al. Pyroptosis plays a role in osteoarthritis[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(5): 1146-1157. doi:10.14336/AD.2019.1127
- [15] Silke J, Vince J. IAPs and cell death[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 403: 95-117. doi:10.1007/82\_2016\_507
- [16] Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions [J]. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800. doi:10.1016/j.cell.2016.03.046
- [17] Yu JH, Li S, Qi J, et al. Cleavage of GSDME by caspase-3 determines lobaplatin-induced pyroptosis in colon cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 193. doi:10.1038/s41419-019-1441-4
- [18] 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 Discov*, 2020, 6: 112. doi:10.1038/s41420-020-00349-0
- [19] Xia WW, Li YY, Wu MY, et al. Gasdermin E deficiency attenuates acute kidney injury by inhibiting pyroptosis and inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 139. doi:10.1038/s41419-021-03431-2
- [20] 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. doi:10.1038/s41586-020-2071-9
- [21] 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 USA*, 2018, 115(46): E10888-E10897. doi:10.1073/pnas.1809548115
- [22] Zheng DP, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms [J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 36. doi:10.1038/s41421-020-0167-x
- [23] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464. doi:10.4193/Rhin20.600
- [24] Gelardi M, Giancaspro R, Ronca G, et al. Correlation between chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) severity and asthma control [J]. *Am J Otolaryngol*, 2023, 44(2): 103701. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103701
- [25] Billingham LK, Stoolman JS, Vasani K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 692-704. doi:10.1038/s41590-022-01185-3
- [26] Lin H, Li ZP, Lin D, et al. Role of NLRP3 inflammasome in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Inflammation*, 2016, 39(6): 2045-2052. doi:10.1007/s10753-016-0442-z
- [27] Li Y, Chang LH, Huang WQ, et al. IL-17A mediates pyroptosis via the ERK pathway and contributes to steroid resistance in CRSwNP [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(2): 337-351. doi:10.1016/j.jaci.2022.02.031
- [28] Chang LH, Wu HT, Huang WQ, et al. IL-21 induces pyroptosis of Treg cells via Akt-mTOR-NLRP3-caspase 1

- axis in eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(3): 641-655. doi: 10.1016/j.jaci.2023.04.013
- [29] 王睿智, 朱锦祥, 方彩珊, 等. 脂多糖通过 NLRP3 诱导并促进慢性鼻窦炎人鼻黏膜上皮细胞焦亡[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(5): 409-419. doi: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20230053
- WANG Ruizhi, ZHU Jinxiang, FANG Caishan, et al. Lipopolysaccharide induces and promotes pyroptosis of human nasal epithelial cells through NLRP3 in chronic rhinosinusitis[J]. *Immunological Journal*, 2023, 39(5): 409-419. doi: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20230053
- [30] Wang RZ, Wang YC, Liu H, et al. Platycodon D protects human nasal epithelial cells from pyroptosis through the Nrf2/HO-1/ROS signaling cascade in chronic rhinosinusitis[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 40. doi: 10.1186/s13020-024-00897-y
- [31] Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis[J]. *Lancet*, 2011, 378(9809): 2112-2122. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60130-x
- [32] Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
- [33] Zhang Y, Zhang L. Increasing prevalence of allergic rhinitis in China[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(2): 156-169. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.156
- [34] Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(2): 186-207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x
- [35] Kim RY, Pinkerton JW, Essilfie AT, et al. Role for NLRP3 inflammasome-mediated, IL-1 $\beta$ -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 283-297. doi: 10.1164/rccm.201609-1830OC
- [36] 魏亚宁, 仇惠莺. NLRP3 炎症小体活化促进上皮细胞焦亡诱导变应性鼻炎[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(2): 140-144. doi: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20210021
- WEI Yaning, QIU Huiying. NLRP3 inflammasome activation promotes the development of allergic rhinitis via epithelium pyroptosis[J]. *Immunological Journal*, 2021, 37(2): 140-144. doi: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20210021
- [37] Abais JM, Xia M, Zhang Y, et al. Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(13): 1111-1129. doi: 10.1089/ars.2014.5994
- [38] Li WB, Deng MH, Loughran PA, et al. LPS induces active HMGB1 release from hepatocytes into exosomes through the coordinated activities of TLR4 and caspase-11/GSDMD signaling[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 229. doi: 10.3389/fimmu.2020.00229
- [39] Wang Y, Chen S, Yang PL, et al. AIM2 inflammasome activation may mediate high mobility group box 1 release in murine allergic rhinitis[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2022, 88(6): 925-931. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.12.014
- [40] Han MW, Kim SH, Oh I, et al. Serum IL-1 $\beta$  can be a biomarker in children with severe persistent allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 58. doi: 10.1186/s13223-019-0368-8
- [41] Sanders NL, Mishra A. Role of interleukin-18 in the pathophysiology of allergic diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 32: 31-39. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.07.001
- [42] Subbarao Malireddi RKS, Gurung P, Mavuluri J, et al. TAK1 restricts spontaneous NLRP3 activation and cell death to control myeloid proliferation[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(4): 1023-1034. doi: 10.1084/jem.20171922
- [43] Zhang WT, Ba GY, Tang R, et al. Ameliorative effect of selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 in an ovalbumin-induced allergic rhinitis murine model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106394. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106394
- [44] Xiao LF, Jiang L, Hu Q, et al. MicroRNA-133b ameliorates allergic inflammation and symptom in murine model of allergic rhinitis by targeting Nlrp3[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 901-912. doi: 10.1159/000478645
- [45] Hu WX, Zhou WY, Zhu XL, et al. Anti-interleukin-1 beta/tumor necrosis factor-alpha IgY antibodies reduce pathological allergic responses in guinea pigs with allergic rhinitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 3128182. doi: 10.1155/2016/3128182
- [46] Zaslona Z, Flis E, Wilk MM, et al. Caspase-11 promotes allergic airway inflammation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1055. doi: 10.1038/s41467-020-14945-2
- [47] Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-695. doi: 10.1038/s41571-021-00524-x
- [48] 于明艳, 王婷婷, 杜鸣宇, 等. 基于 SEER 数据库的大样本人群中 UICC/AJCC 第 8 版分期鼻咽癌 III 期预后分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2023, 29(6): 502-510. doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.06.B009
- YU Mingyan, WANG Tingting, DU Mingyu, et al. Prognosis analysis of nasopharyngeal carcinoma for stage III based on UICC/AJCC 8th edition staging system in large sample populations from SEER database[J]. *Jour-*

- nal of Chinese Oncology, 2023, 29(6): 502-510. doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.06.B009
- [49] Shi M, Du JN, Shi JJ, et al. Ferroptosis-related gene ATG5 is a novel prognostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma and head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1006535. doi: 10.3389/fbioe.2022.1006535
- [50] Tourkochristou E, Aggeletopoulou I, Konstantakis C, et al. Role of NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33): 4796-4804. doi:10.3748/wjg.v25.i33.4796
- [51] 汤俊照, 汪亦品. NLRP3 在鼻咽癌中的表达及其临床意义 [J]. *皖南医学院学报*, 2016, 35(4): 374-377. doi:10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.021
- TANG Junzhao, WANG Yipin. NLRP3 expression and its clinical significance in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Acta Academiae Medicinae Wannan*, 2016, 35(4): 374-377. doi:10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.021
- [52] Liou AK, Soon G, Tan L, et al. Elevated IL18 levels in Nasopharyngeal carcinoma induced PD-1 expression on NK cells in TILS leading to poor prognosis [J]. *Oral Oncol*, 2020, 104: 104616. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104616
- [53] 刘霞静, 张永全, 宋业勋, 等. Caspase-1/GSDMD 介导的经典细胞焦亡在紫杉醇诱导的鼻咽癌细胞死亡中的作用 [J]. *肿瘤*, 2021, 41(7): 475-486. doi: 10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2012-1082
- LIU Xiajing, ZHANG Yongquan, SONG Yexun, et al. The role of Caspase-1/GSDMD-mediated classical pyroptosis in Taxol-induced cell death in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Tumor*, 2021, 41(7): 475-486. doi:10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2012-1082
- [54] Wang XY, Li HQ, Li W, et al. The role of Caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis in Taxol-induced cell death and a Taxol-resistant phenotype in nasopharyngeal carcinoma regulated by autophagy [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2020, 36(5): 437-457. doi: 10.1007/s10565-020-09514-8
- [55] Chen ZD, Xu G, Wu D, et al. Lobaplatin induces pyroptosis through regulating cIAP1/2, Ripoptosome and ROS in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 114023. doi:10.1016/j.bcp.2020.114023
- [56] Di MP, Miao JJ, Pan QZ, et al. OTUD4-mediated GSDME deubiquitination enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma by inducing pyroptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 328. doi: 10.1186/s13046-022-02533-9
- [57] Li Q, Wang M, Zhang Y, et al. BIX-01294-enhanced chemosensitivity in nasopharyngeal carcinoma depends on autophagy-induced pyroptosis [J]. *Acta Biochim Bio-*
- phys Sin*, 2020, 52(10): 1131-1139. doi: 10.1093/abbs/gmaa097
- [58] 刘丹, 万浪, 岑瑞祥, 等. MiR-193a-3p/E2F6 调控细胞焦亡在鼻咽癌中的机制研究 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2023, 30(11): 686-692. doi:10.16066/j.1672-7002.2023.11.002
- LIU Dan, WAN Lang, CEN Ruixiang, et al. Mechanistic study of miR-193a-3p/E2F6 regulation of cell pyroptosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2023, 30(11): 686-692. doi:10.16066/j.1672-7002.2023.11.002
- [59] 丁一, 李昆芳, 王然, 等. 鼻咽癌组织中高表达的 GSDME 对 TME 免疫浸润和患者预后的影响 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(6): 489-496. doi: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.005
- DING Yi, LI Kunfang, WANG Ran, et al. Effect of high expression of GSDME in nasopharyngeal carcinoma tissues on immune infiltration of tumor microenvironment and patient prognosis [J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2023, 30(6): 489-496. doi: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.005
- [60] Wang J, Puel JL. Presbycusis: an update on cochlear mechanisms and therapies [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 218. doi:10.3390/jcm9010218
- [61] Zeng R, Brown AD, Rogers LS, et al. Age-related loss of auditory sensitivity in the zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Hear Res*, 2021, 403: 108189. doi: 10.1016/j.heares.2021.108189
- [62] 周加敏, 宋玉婉, 孙岩. 细胞焦亡在老年退行性疾病中的研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(4): 172-180. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.090
- ZHOU Jiamin, SONG Yuwan, SUN Yan. Research progress of pyroptosis in senile degenerative diseases [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(4): 172-180. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.090
- [63] Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, et al. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14128. doi: 10.1038/ncomms14128
- [64] van Laer L, Huizing EH, Verstreken M, et al. Nonsyndromic hearing impairment is associated with a mutation in DFNA5 [J]. *Nat Genet*, 1998, 20(2): 194-197. doi: 10.1038/2503
- [65] Wang HY, Guan J, Guan LP, et al. Further evidence for "gain-of-function" mechanism of DFNA5 related hearing loss [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8424. doi: 10.1038/s41598-018-26554-7

- [66] 于慧柠, 郑体花, 郑庆印. 氧化应激在年龄相关性耳聋中的作用研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17(5): 777-782. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2019.05.031  
 YU Huining, ZHENG Tihua, ZHENG Qingyin. Oxidative stress and age-related hearing loss[J]. Chinese Journal of Otolaryngology, 2019, 17(5): 777-782. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2019.05.031
- [67] Shi X, Qiu SW, Zhuang W, et al. NLRP3-inflammasomes are triggered by age-related hearing loss in the inner ear of mice[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5611-5618
- [68] Gu JY, Tong L, Lin X, et al. The disruption and hyperpermeability of blood-labyrinth barrier mediates cisplatin-induced ototoxicity[J]. *Toxicol Lett*, 2022, 354: 56-64. doi:10.1016/j.toxlet.2021.10.015
- [69] Yu R, Wang K, Luo WG, et al. Knockdown and mutation of Pou4f3 gene mutation promotes pyroptosis of cochleae in cisplatin-induced deafness mice by NLRP3/caspase-3/GSDME pathway[J]. *Toxicology*, 2022, 482: 153368. doi:10.1016/j.tox.2022.153368
- [70] Rogers C, Alnemri ES. Gasdermins in Apoptosis: new players in an Old Game[J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(4): 603-617
- [71] 李超友, 王安洋, 薛刚. 中心型肥胖与头颈癌的关系[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(2): 120-125. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.137  
 LI Chaoyou, WANG Anyang, XUE Gang. The relationship between central obesity and head and neck cancer[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(2): 120-125. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.137
- [72] Miyauchi S, Kim SS, Pang J, et al. Immune modulation of head and neck squamous cell carcinoma and the tumor microenvironment by conventional therapeutics[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14): 4211-4223. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0871
- [73] Zhang MJ, Gao W, Liu S, et al. CD38 triggers inflammasome-mediated pyroptotic cell death in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9): 2895-2908
- [74] Cramer JD, Burtneiss B, Le QT, et al. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(11): 669-683. doi:10.1038/s41571-019-0227-z
- [75] Deng HX, Wei ZY, Qiu SJ, et al. Pyroptosis patterns and immune infiltrates characterization in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(4): e24292. doi:10.1002/jcla.24292
- [76] 高嘉敏, 姚艳丽, 王玉珏, 等. 多西他赛对头颈鳞癌细胞焦亡的影响及作用机制探讨[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2023, 21(2): 105-111. doi:10.19438/j.cjoms.2023.02.001  
 GAO Jiamin, YAO Yanli, WANG Yujue, et al. Effect of docetaxel on cell pyroptosis of head and neck squamous cell carcinoma and its mechanism[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2023, 21(2): 105-111. doi:10.19438/j.cjoms.2023.02.001
- [77] Rioja-Blanco E, Arroyo-Solera I, Álamo P, et al. CXCR4-targeted nanotoxins induce GSDME-dependent pyroptosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 49. doi:10.1186/s13046-022-02267-8
- [78] 苟浩铖, 范丽, 李丽, 等. 细胞焦亡相关因子在下咽鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(2): 183-186. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202103109  
 GOU Haocheng, FAN Li, LI Li, et al. Expression and significance of pyroptosis related factors in hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2021, 27(2): 183-186. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202103109
- [79] Wang H, Liu F. LSD1 silencing inhibits the proliferation, migration, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition of hypopharyngeal cancer cells by inducing autophagy and pyroptosis[J]. *Chin J Physiol*, 2023, 66(3): 162-170. doi:10.4103/cjop.CJOP-D-22-00137

(编辑:李纬)