

AKT pathway[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):103-108.

[40] SHI J Y, MA L J, ZHANG J W, et al. FOXP3 is a HCC suppressor gene and Acts through regulating the TGF-beta/Smad2/3 signaling pathway[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):648-653.

[41] MOHAMED A A, ALI-ELDIN Z A, ELBEDEWY T A, et al. MicroRNAs and clinical implications in hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2017, 9(23):1001-1007.

[42] PAN X, HUANG L, WANG X. MiR-370 functions as

prognostic marker in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(16):3581-3585.

[43] SHI W, ZHANG Z, YANG B, et al. Overexpression of microRNA let-7 correlates with disease progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(32):e7764.

(收稿日期:2018-04-11 修回日期:2018-07-28)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.24.046

## 细胞焦亡与感染性疾病研究进展

游宇来<sup>1</sup>, 王 涛<sup>2</sup>综述, 龚建平<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆市江津区中心医院肝胆外科 402260; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010)

**关键词:** 细胞焦亡; 感染性疾病; 炎性小体; 半胱天冬酶; Gasdermin D

**中图法分类号:** Q255

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2018)24-3792-04

细胞死亡是机体清除内源性和外源性伤害刺激的重要机制,是机体免疫应答的重要组成部分。随着研究的深入,坏死、凋亡、胀亡、自噬、焦亡等细胞死亡方式逐渐被人们发现。细胞焦亡是近年来新发现的一种新的细胞程序性死亡方式,由半胱氨酸蛋白酶(caspase)介导,细胞溶解性死亡伴炎性因子释放,诱发联级放大的炎性反应。通过对细胞焦亡形态学特征、分子机制及其与感染性疾病关系的进一步研究,有助于加深对细胞死亡方式的认识,为疾病的防治提供新方向。本文就细胞焦亡与感染性疾病的研究进展综述如下。

### 1 细胞焦亡的形态学特点

细胞焦亡和细胞凋亡一样同样具有核固缩、DNA断裂和末端标记测定法染色阳性的特征。但是在发生细胞焦亡时,活化的 gasdermin D(GSDMD)具有打孔效应,能穿透细胞膜,形成1~2 nm的GSDMD孔,破坏细胞膜的结构完整性及膜内外的离子平衡性,水分内流,细胞肿胀继而发生细胞膜破裂,细胞发生渗透性裂解。由于这一过程中发生了细胞膜破裂,细胞内容物大量渗出,包括白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和IL-18,募集更多的炎症细胞,引起并扩大周围组织炎症<sup>[1-2]</sup>。

### 2 细胞焦亡的分子机制

caspase家族根据结构和功能不同可分为两类,第1类是与细胞凋亡相关的炎性因子,包括caspase-2、caspase-3、caspase-6、caspase-7、caspase-8、caspase-9、caspase-10在内的凋亡因子,其中caspase-3为凋亡

的主要调控因子,能被其他caspase激活,诱发细胞内蛋白质和DNA降解,导致细胞死亡。另一类是主要与细胞焦亡相关的炎性因子,包括caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11、caspase-12、caspase-13和caspase-14<sup>[3]</sup>。存在于小鼠体内的炎性caspase主要为caspase-1和caspase-11,而存在于人体内的炎性caspase主要包括caspase-1、caspase-4和caspase-5<sup>[4]</sup>。人和小鼠体内存在经典和非经典细胞焦亡途径,分别在接受不同的刺激时经不同通路启动细胞焦亡。

**2.1 经典细胞焦亡途径** 经典细胞焦亡途径描述的是以caspase-1激活为中心环节的一条通路。caspase-1的激活是由一种多蛋白复合的炎性小体介导的,炎性小体是一种由包括寡聚结构域、富亮氨酸重复序列、热蛋白结构域(PYD)等结构蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和caspase-1前体所构成的多蛋白复合物<sup>[5]</sup>。NOD样受体(NLRs)包括NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRC5,在炎性反应和维持中起重要作用<sup>[6]</sup>。有研究用NLRP3A350V小鼠这一NLRP3高表达模型进行炎症相关试验发现,NLRP3A350V小鼠与野生型小鼠比较,包括单核细胞、中性粒细胞等炎症指标均高于野生型小鼠<sup>[7]</sup>。NLRP3主要能感知应答病毒双链RNA、细菌毒素和内源性损伤信号等刺激,与细菌感染和脓毒血症的发生有密切关系。在刺激信号作用下,NLRs暴露出ASC上的caspase激活招募结构域(CARD)和PYD,通过CARD-CARD或PYD-PYD同型相互作用,将无活性的caspase-1二

聚体裂解为具有活性的 caspase-1, 作用于 IL-1 $\beta$  和 IL-18 前体并使其裂解为活性 IL-1 $\beta$  和 IL-18<sup>[8]</sup>, 导致细胞焦亡发生。也有研究发现, NLRP1 和 NLRC4 可在不依赖 ASC 的情况下与 caspase-1 前体直接结合发挥使其裂解<sup>[9]</sup>。在细菌感染性疾病中, 细菌细胞壁成分脂多糖(LPS)通过 Toll 样受体 4/髓样分化蛋白/分子标记受体复合体介导的内吞作用或在细菌的外膜囊泡介导下进入细胞质, 被炎性小体所识别, 启动细胞焦亡<sup>[10]</sup>。

在 2015 年一项突破性进展中, SHI 等<sup>[11]</sup> 找到了一个所有炎性 caspase 共同的作用底物蛋白 GSDMD, 活化的 caspase 通过切割 GSDMD 释放其活性 N 端而引起细胞焦亡。KUANG 等<sup>[12]</sup> 通过 X-光晶体衍射法解析了 GSDMD-C 的三维结构, 并结合 X 射线小角衍射、动态光散射等技术分析 GSDMD 结构和物理化学性质。GSDMD-C 对维持 GSDMD 的稳定有很大作用, 且发现在与 C 端结构域分开后, GSDMD-N 端暴露出结构域, 进一步引起细胞焦亡。说明 GSDMD-C 端结构域具有自我抑制和自我稳定功能, GSDMD 在活化 caspase 切割作用下释放其活性 N 端, 参与到经典焦亡通路中。此前, DING 等<sup>[13]</sup> 曾证实, 在真核细胞焦亡过程中, GSDMD 的活性 N 端会转移到细胞膜上, 高效特异地破坏含有磷酸化磷脂酰肌醇或心磷脂的脂质体, 从细胞内部破坏细胞膜, 形成孔洞。说明活化的 caspase-1 切割 GSDMD 释放出活性 N 端, 在细胞膜上造孔, 破坏细胞膜结构完整性和离子平衡性, 使细胞发生渗透性裂解。

SHI 等<sup>[11]</sup> 通过 CRISPR/CAS9 全基因技术获得了 GSDMD 缺陷小鼠, 并发现在这种 GSDMD 缺陷小鼠身上有 NLRP3、NLRC4 和干扰素诱导蛋白 2 (AIM2) 炎性小体所介导的经典焦亡通路均无法进行。同时, 还有研究证实, Pyrin 炎性小体所介导的经典焦亡通路同样无法在 GSDMD 缺陷小鼠内进行<sup>[14]</sup>。由此可以得出, 在由 NLRP3、NLRC4、AIM2 和 Pyrin 等炎性小体介导的经典焦亡通路中, GSDMD 蛋白发挥了关键性作用, 是焦亡通路中重要组成部分。KAYAGAKI 等<sup>[15]</sup> 用三磷酸腺苷(ATP)和鞭毛蛋白分别刺激 GSDMD 缺陷小鼠骨髓巨噬细胞和相应野生型小鼠的骨髓巨噬细胞, 发现 GSDMD 缺陷组中 8 h 内启动焦亡的巨噬细胞数明显少于野生组, 但 8~16 h 内两组细胞死亡数无明显差别。说明 GSDMD 虽然参与到经典焦亡通路中, 但可能并不是该通路中的必须分子, 或者经典焦亡通路存在多条通路, 而 GSDMD 参与的仅是其中的 1 条或几条。因此, 经典焦亡途径中的关键分子及是否有尚未发现的经典焦亡通路等问题仍待研究。

**2.2 非经典细胞焦亡途径** 除了经典细胞焦亡途

径, 人们逐渐发现 caspase-4、caspase-5、caspase-11 也可与 LPS 直接结合启动焦亡进程, 这种依赖于 caspase-4、caspase-5、caspase-11 的细胞死亡方式称为非经典焦亡途径。KAYAGAKI 等<sup>[16]</sup> 发现, caspase-1 同样参与到由 LPS 启动的依赖 caspase-11 非经典焦亡中, 活化的 caspase-1 将无活性的 IL-1 $\beta$  前体裂解为具有活性的 IL-1 $\beta$ , 且不同于 caspase-1 的是, caspase-11 的活化并不依赖 NLRP3 和 ASC, 非经典焦亡途径开始进入人们的视线。

随着对 caspase-11 介导的非经典焦亡途径的研究, SHI 等<sup>[11]</sup> 在使用 GSDMD 缺陷小鼠骨髓巨噬细胞炎症 GSDMD 的作用时发现, GSDMD 缺陷小鼠巨噬细胞在接受 LPS 刺激后, caspase-1 活性和 IL-1 $\beta$  分泌受到抑制, 但是 IL-1 $\beta$  的成熟却不受抑制, 表明在依赖 caspase-11 的非经典细胞焦亡途径中, GSDMD 与 caspase-1 活化和 IL-1 $\beta$  分泌相关, 与 IL-1 $\beta$  成熟无关。进一步研究显示, GSDMD 还参与了 caspase-4 和 caspase-5 介导的细胞焦亡, 且主要作用机制与经典焦亡途径大致相同, 均由 GSDMD 活性 N 端诱导细胞死亡。

2015 年, YANG 等<sup>[17]</sup> 发现, 在 caspase-11 介导的细胞焦亡过程中, 裂解的泛连接蛋白 1 释放 ATP, 能激活其敏感受体嘌呤能离子通道型受体 7 (P2X7)。P2X7 在 ATP 反复刺激下, 开放离子通道促进钾离子外流和钠、钙离子内流, 形成非选择性孔道, 诱导细胞焦亡。有研究表明, Pannexin-1 可能通过开放钾离子通道来激活 NLRP3, 介导 caspase-1 活化和 IL-1 $\beta$  释放<sup>[18]</sup>。

### 3 细胞焦亡与感染性疾病研究进展

**3.1 细胞焦亡与细菌感染性疾病** 细胞焦亡是一种机体免疫系统的重要组成部分之一, 是机体拮抗和清除细菌感染的重要防御机制。迄今为止, 已经证实弗氏志贺杆菌、沙门杆菌、李斯特杆菌、绿脓杆菌、嗜肺性军团杆菌、耶尔森杆菌等均可诱导巨噬细胞发生细胞焦亡。在感染过程中, 细胞焦亡诱导宿主细胞死亡, 有利于机体清除致病微生物, 限制细菌生长繁殖, 有效保护宿主自身。但是细胞焦亡对机体也有有害的一面, 细胞焦亡在导致细胞死亡的同时激发炎症反应, 诱导 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放, 招募更多的炎症细胞, 是发生脓毒血症的病理基础。

caspase-4、caspase-5、caspase-11 是细菌 LPS 的胞内受体, 其半胱天冬酶招募结构域能直接与细菌 LPS 结合引起 caspase 发生寡聚而活化, 介导细胞焦亡, 是革兰阴性菌诱导败血症的关键因素<sup>[11]</sup>。LIU 等<sup>[19]</sup> 通过试验证实, 在细菌入侵细胞时, 炎性小体激活, 介导细胞焦亡破裂, 释放出细菌和炎性介质, 达到清除细菌和释放炎性介质, 以敲响免疫警报的作用。

但是这种作用存在一种平衡,如果炎性介质释放过多,免疫警报过于强大,将募集大量的炎性细胞,扩大炎症范围和剧烈程度,引起败血症发生,导致致命性血管和器官损伤,可通过找出感染和机体免疫反应的平衡点来治疗败血症。GSDMD 活性 N 端在杀伤感染的宿主细胞的同时并未伤及附近未被感染的细胞,且 GSDMD 活性 N 端能快速杀死培养皿中的大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和李斯特菌。GSDMD 具有能直接杀死细胞外细菌且不伤及未被感染细胞的特性,并提出了一种通过注射 GSDMD 活性 N 端来治疗涉及抗生素耐药菌的局部感染和难以控制的败血症的新思路。

在脾脏中,细胞焦亡是清除细菌感染的主要机制,通过焦亡途径使病原体被释放到细胞外,被吞噬细胞清除。但是在肝脏中,由 IL-18 介导的自然杀伤细胞(NK)也参与到病原体的清除过程中。之前的研究证实,适应细胞内生活方式的细菌可通过分泌抑制分子或改变其 LPS 结构来逃避炎性小体监测。近期研究证实,在青紫色素杆菌感染情况下,NK 能通过其依赖穿孔素的细胞毒性来消除受感染肝细胞中细菌的复制功能,外源性 IL-18 能恢复 NK 对具有逃避炎性小体识别的李斯特菌的细胞毒性,说明炎性小体介导的细胞焦亡通路与 NK 的细胞毒性存在互补环节,能重新识别具有逃避炎性小体识别功能的病原体,为治疗具有逃避炎性小体识别的特性病原体感染提供了理论依据,有助于开发新的药物和新的治疗模式<sup>[20]</sup>。

有研究显示,用 LPS 刺激 NLRP3 过表达(NLRP3A350V)小鼠后,IL-17 缺陷 NLRP3 过表达小鼠(NLRP3A350VIL-17<sup>-/-</sup>)中性粒细胞数、巨噬细胞数等较单纯 NLRP3 过表达小鼠明显降低,肿瘤坏死因子(TNF)缺陷小鼠(NLRP3A350VTNF<sup>-/-</sup>)较单纯 NLRP3 过表达小鼠有轻微降低,3 组小鼠的肝纤维化程度也符合该趋势<sup>[7]</sup>。此研究提出可应用抗 IL-17 或 TNF 药物,如 pentoxifylline 和 etanercept 作为在由 NLRP3 介导的炎症治疗过程中预防炎症扩散和肝纤维化的预防性治疗,为感染性肝炎进展和肝纤维化形成提供预防措施。

**3.2 细胞焦亡与病毒感染性疾病** 肝炎病毒感染可导致急性肝衰竭。D-半乳糖胺(D-Gal)是一种肝细胞磷酸尿嘧啶核苷干扰剂,可造成肝弥漫性坏死和炎症,与临床病毒性肝炎的肝脏病理变化相似,大剂量可造成暴发型肝衰竭。WANG 等<sup>[21]</sup>用 D-Gal 诱导小鼠急性肝衰竭,构建病毒性肝炎致急性肝衰竭模型,分别注射外源性重组小鼠 IL-10、ShIL-RNA 和 NLRP3 抑制剂 MCC950,结果显示,IL-10 组和 MCC950 组丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆

红素、NH<sub>3</sub> 和炎性细胞因子明显降低,说明 IL-10 和 NLRP3 抑制剂 MCC950 逆转了病毒性肝炎引起的急性肝衰竭,抑制了细胞焦亡,为病毒性肝炎急性肝衰竭的治疗提供了新思路。

免疫缺陷病毒选择性地侵犯带有 CD4 分子的细胞,如 T4 淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞等,致使宿主免疫系统瘫痪。人们通常将人类免疫缺陷病毒(HIV)感染过程中 CD4<sup>+</sup>T 细胞的死亡归因于凋亡。DOITSH 等<sup>[22]</sup>对感染了 HIV-1 的人脾脏和扁桃体组织进行检测,结果表明,大多数死亡的 CD4<sup>+</sup>T 细胞并未受到感染,且这些细胞中 caspase-1 表达、IL-1 $\beta$  和 IL-18 分泌均明显增加,说明由 HIV 感染引起的淋巴组织中大约 95% 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞的死亡是由 caspase-1 介导的细胞焦亡引起的。而且不同于细菌感染中通过释放炎症信号募集更多免疫细胞来达到清除病原体的目的,HIV 感染通过细胞焦亡释放的炎症信号吸引了更多的细胞进入感染组织发生焦亡,由此形成一个恶性循环,最终对免疫系统造成严重损害。使用 caspase-3 或 caspase-6 抑制剂或相互作用蛋白激酶受体抑制剂并不能阻止 CD4<sup>+</sup>T 细胞减少,而使用 caspase-1 抑制剂可阻止由 HIV-1 诱导的 CD4<sup>+</sup>T 细胞焦亡。针对抑制 HIV 对宿主免疫系统破坏性,MONROE 等<sup>[23]</sup>运用 DNA 亲和层析技术检测 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的 HIV DNA 片段,发现在敲除干扰素诱导核蛋白-16(IFI-16)基因后,IFI-16 蛋白缺陷的 CD4<sup>+</sup>T 细胞的焦亡过程受到抑制,说明 IFI-16 蛋白功能与 HIV 感染诱导大量 CD4<sup>+</sup>T 细胞发生焦亡有关。胞内 IFI-16 作为胞内 DNA 感受器如何识别外来 DNA 和自身 DNA,可能与其“开关模式”有关,当 IFI-16 识别错误时,可介导机体免疫系统攻击健康细胞,从而引发严重的自身免疫性疾病<sup>[24]</sup>。以上 3 项研究揭示了 HIV 感染过程中绝大多数 CD4<sup>+</sup>T 细胞死亡的分子机制,为艾滋病的治疗带来了希望。

#### 4 结 语

细胞焦亡是近年来发现的一种新的程序性细胞溶解,其经典焦亡途径依赖 caspase-1,非经典焦亡途径依赖 caspase-4、caspase-5、caspase-11。GSDMD 和 pannexin-1 可能是细胞焦亡过程中的关键分子,但除二者之外,是否存在其他的关键分子及细胞焦亡的具体机制仍需进一步研究。细胞焦亡是机体对抗感染的重要机制,充分深入了解细胞焦亡在感染性疾病中的角色和作用,有助于解决临床感染难题。细胞焦亡广泛参与到动脉粥样硬化、神经系统疾病(如阿尔兹海默症和帕金森、呼吸系统急性损伤<sup>[25]</sup>、缺血再灌注损伤和肿瘤疾病<sup>[26]</sup>)中,且发挥重要作用。相信对细胞焦亡的深入探索,能为相关临床疾病的防治开辟新路径。

参考文献

- [1] ATIANAND M K, RATHINAM V A, FITZGERALD K A. SnapShot: inflammasomes [J]. *Cell*, 2013, 153(1): 272-278.
- [2] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254.
- [3] YAZDI A S, GUARDA G, D'OMBRAIN M C, et al. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(3): 228-237.
- [4] ANGOSTO D, LOPEZ-CASTEJON G, LOPEZ-MUNOZ A, et al. Evolution of inflammasome functions in vertebrates: Inflammasome and caspase-1 trigger fish macrophage cell death but are dispensable for the processing of IL-1beta [J]. *Innate Immun*, 2012, 18(6): 815-824.
- [5] VON MOLTKE J, AYRES J S, KOFOED E M, et al. Recognition of bacteria by inflammasomes [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31(1): 73-106.
- [6] AACHOUI Y, SAGULENKO V, MIAO E A, et al. Inflammasome-mediated pyroptotic and apoptotic cell death, and defense against infection [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(3): 319-326.
- [7] WREE A, MCGEOUGH M D, INZAUGARAT M E, et al. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: Roles of IL-17 and TNF in mice [J]. *Hepatology*, 2017, 13(9): 29523-29536.
- [8] DUNCAN J A, GAO X, HUANG M T, et al. Neisseria gonorrhoeae activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome [J]. *J Immunol*, 2009, 182(10): 6460-6469.
- [9] VAN OPDENBOSCH N, GURUNG P, VANDE WALLE L, et al. Activation of the NLRP1b inflammasome independently of ASC-mediated caspase-1 autoproteolysis and speck formation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(10): 3209-3212.
- [10] 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): 1106-1109.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116.
- [14] XU H, YANG J, GAO W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome [J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 237-241.
- [15] 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.
- [16] KAYAGAKI N, WARMING S, LAMKANFI M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-121.
- [17] YANG D, HE Y, MUNOZ-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.
- [18] LAMKANFI M, DIXIT V M. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1013-1022.
- [19] LIU X, ZHANG Z, RUAN J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 153-158.
- [20] MALTEZ V I, TUBBS A L, COOK K D, et al. Inflammasomes coordinate pyroptosis and natural killer cell cytotoxicity to clear infection by a ubiquitous environmental bacterium [J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 987-997.
- [21] WANG J, REN H, YUAN X, et al. Interleukin-10 secreted by mesenchymal stem cells attenuates acute liver failure through inhibiting pyroptosis [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(3): 194-202.
- [22] DOITSH G, GALLOWAY N L, GENG X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection [J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 509-514.
- [23] MONROE K M, YANG Z, JOHNSON J R, et al. IFI16 DNA sensor is required for death of lymphoid CD4 T cells abortively infected with HIV [J]. *Science*, 2014, 343(6169): 428-432.
- [24] MORRONE S R, WANG T, CONSTANTOULAKIS L M, et al. Cooperative assembly of IFI16 filaments on dsDNA provides insights into host defense strategy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(1): E62-71.
- [25] LEE S, CHOI E, CHA M J, et al. Looking for pyroptosis-modulating miRNAs as a therapeutic target for improving myocardium survival [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015, 27(9): 254871-254878.
- [26] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.