

细胞焦亡在乳腺癌治疗中的机制及潜在应用策略

冉亚琴^{1,2}, 陈曦², 谢晏讷², 袁军^{1,2}

<https://doi.org/10.12307/2025.765>

投稿日期: 2024-09-21

采用日期: 2024-11-02

修回日期: 2024-11-27

在线日期: 2024-12-12

中图分类号:

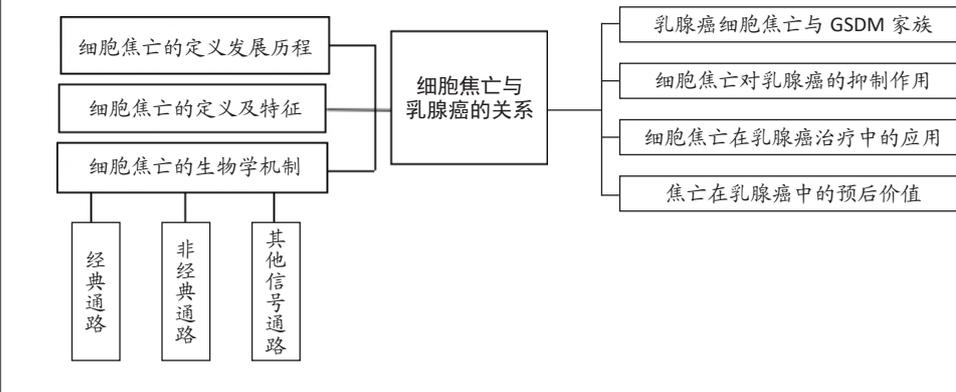
R459.9; R319; R737.1

文章编号:

2095-4344(2025)36-07880-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 细胞焦亡在乳腺癌治疗中的机制



文题释义:

细胞焦亡: 是由Gasdermin家族蛋白介导的细胞死亡, 是一种独特的程序性细胞死亡方式, 细胞形态以细胞肿胀、质膜破裂、细胞核完整、膜孔形成、渗透裂解和炎性细胞内容物释放为特征。细胞焦亡与炎症反应紧密相连, 并且依赖于炎症小体的激活以及caspase家族蛋白的剪切作用。

乳腺癌: 是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤, 通常发生在乳腺的导管或小叶细胞中, 其发病率与死亡率在女性癌症中均居首位, 是女性最常见的癌症之一。

摘要

背景: 众多研究指出细胞焦亡在肿瘤进展中扮演着关键角色。近年来研究显示, 细胞焦亡与乳腺癌发生、发展和治疗有着不可忽视的联系, 开发有效的细胞焦亡治疗策略已成为乳腺癌治疗领域的研究热点。

目的: 综合分析细胞焦亡的机制, 探究细胞焦亡在乳腺癌中的抗肿瘤作用以及在临床治疗中的潜在应用价值。

方法: 以“pyroptosis, breast cancer, inflammasome, gasdermin, caspase, drug resistance, treatment”为英文检索词, 检索PubMed数据库建库至2024年8月发表的文献。通过阅读文题和摘要进行初步筛选, 排除与此次研究内容相关性差、信息陈旧或观点重复且缺乏权威性的文献, 最后纳入121篇文献进行综述。

结果与结论: 细胞焦亡是一种特殊的程序性细胞死亡方式, 它通过激活Gasdermin家族蛋白来执行, 在乳腺癌治疗中显示出潜在的应用价值。长期或不当地的治疗可导致肿瘤细胞对药物产生耐药性, 细胞焦亡机制的研究有助于克服耐药性缺陷。细胞焦亡能够触发免疫原性细胞死亡, 促进肿瘤特异性抗原的释放, 进而激活免疫系统, 提高其对肿瘤细胞的识别和清除能力。细胞焦亡相关基因表达水平可作为乳腺癌预后指标, 有助于评估患者的治疗反应和生存期。细胞焦亡机制研究可为乳腺癌治疗提供新的策略, 如靶向诱导焦亡的药物和治疗方法, 有助于实现乳腺癌个性化治疗方案。

关键词: 细胞焦亡; 乳腺癌; 炎症小体; Gasdermin家族蛋白; caspase家族蛋白; 预后价值; 工程化组织构建

Mechanism and potential application strategies of pyroptosis in breast cancer treatment

Ran Yaqin^{1,2}, Chen Xi², Xie Yanne², Yuan Jun^{1,2}

¹School of Medical Laboratory Science, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; ²Department of Laboratory Medicine, Jinyang Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550081, Guizhou Province, China

Ran Yaqin, Master candidate, Resident physician, School of Medical Laboratory Science, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; Department of Laboratory Medicine, Jinyang Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550081, Guizhou Province, China

Corresponding author: Yuan Jun, MD, Chief technician, School of Medical Laboratory Science, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; Department of Laboratory Medicine, Jinyang Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550081, Guizhou Province, China

Abstract

BACKGROUND: Numerous studies have indicated that pyroptosis plays a key role in the progression of cancer. In recent years, research has shown that

¹贵州医科大学医学检验学院, 贵州省贵阳市 550004; ²贵州医科大学附属金阳医院检验科, 贵州省贵阳市 550081

第一作者: 冉亚琴, 女, 1997年生, 贵州省铜仁市人, 土家族, 贵州医科大学在读硕士, 规培医师, 主要从事临床微生物及肿瘤免疫方面的研究。

通讯作者: 袁军, 博士, 主任技师, 贵州医科大学医学检验学院, 贵州省贵阳市 550004; 贵州医科大学附属金阳医院检验科, 贵州省贵阳市 550081

<https://orcid.org/0009-0006-1696-2070> (冉亚琴)

基金资助: 贵州省科学技术厅项目(黔科合基础[2019]1004号), 项目负责人: 袁军; 贵阳市科技计划项目(筑科合同[2019]9-9-2号), 项目负责人: 袁军

引用本文: 冉亚琴, 陈曦, 谢晏讷, 袁军. 细胞焦亡在乳腺癌治疗中的机制及潜在应用策略[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(36):7880-7888.



pyroptosis is inextricably linked to the occurrence, development, and treatment of breast cancer. The development of effective pyroptosis-based therapeutic strategies has become a hot topic in the field of breast cancer treatment.

OBJECTIVE: To comprehensively analyze the mechanisms of pyroptosis, explore the role of pyroptosis in the anti-tumor effects in breast cancer, and its potential application value in clinical treatment.

METHODS: Using English search terms “pyroptosis, breast cancer, inflammasome, gasdermin, caspase, drug resistance, treatment”, PubMed database was searched for articles published from inception to August 2024. Through the preliminary screening of reading titles and abstracts, literature with poor relevance to the research content, outdated information, repeated views, and lack of authority was excluded. Finally, 121 articles were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: Pyroptosis is a special form of programmed cell death that is carried out by the activation of the gasdermin family of proteins, showing potential application value in the treatment of breast cancer. Long-term or improper treatment can lead to drug resistance in cancer cells; research on the mechanism of pyroptosis helps to overcome resistance deficiencies. Pyroptosis can trigger immunogenic cell death, promoting the release of tumor-specific antigens, thereby activating the immune system and enhancing its ability to recognize and clear tumor cells. The expression levels of pyroptosis-related genes can serve as prognostic indicators for breast cancer, helping to assess patients' treatment responses and survival periods. Research on the mechanisms of pyroptosis can provide new strategies for the treatment of breast cancer, such as targeted drugs and therapeutic methods that induce pyroptosis, contributing to the realization of personalized treatment plans for breast cancer.

Key words: pyroptosis; breast cancer; inflammasomes; gasdermin family protein; caspase family protein; prognostic value; engineered tissue construction

Funding: a grant from Guizhou Province Department of Science and Technology, No. [2019]1004 (to YJ); Guiyang Science and Technology Plan Project, No. [2019]9-9-2 (to YJ)

How to cite this article: RAN YQ, CHEN X, XIE YN, YUAN J. Mechanism and potential application strategies of pyroptosis in breast cancer treatment. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(36):7880-7888.

0 引言 Introduction

乳腺癌是一种起源于乳腺组织的恶性肿瘤，通常发生在乳腺的导管或腺泡内，可以是原位（非浸润性）或浸润性，主要分为管腔A型、管腔B型、人表皮生长因子受体2过表达型和三阴性乳腺癌^[1]。最新研究数据显示，乳腺癌在全球女性新发癌症病例及死亡率中均居首位^[2]，随着全球人口持续增长和老龄化加剧，预计到2040年，乳腺癌新增诊断案例将突破300万，同时因乳腺癌导致的死亡人数可高达100万^[3]。近年来，乳腺癌治疗相关研究虽取得显著进展，但仍有很多患者在接受化疗、放疗和靶向等治疗后产生耐药，给后续治疗带来巨大挑战^[4]。随着肿瘤耐药机制的深入研究，研究人员发现肿瘤细胞对程序性细胞死亡的抵抗是导致耐药的关键因素之一^[5]。

细胞焦亡是一种伴有炎症性细胞死亡的特程序性细胞死亡形式，与三阴性乳腺癌^[6]、肺癌^[7]、鼻咽癌^[8]、胰腺癌^[9]、胃癌等多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[10]。在乳腺癌细胞中，细胞焦亡可引发互相对立的效应：一方面，白细胞介素1 β 和白细胞介素18等炎症因子的过量释放可触发过度的全身性炎症，从而加速肿瘤的发展；另一方面，焦亡促进免疫原性细胞死亡，激活免疫系统，并对肿瘤细胞产生选择性杀伤作用，展现潜在抗肿瘤效应^[11-13]。目前，乳腺癌细胞内发生焦亡的具体分子机制仍然有待阐明。基于细胞焦亡在乳腺癌发生、发展及临床治疗中的重要作用，该文旨在分析它们之间的相互关系，系统阐述焦亡在解决乳腺癌治疗耐药性问题中的应用潜力，为开发针对乳腺癌的新治疗策略提供科学依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2024年8月进行检索。

1.1.2 文献检索时限 PubMed数据库建库至2024年。

1.1.3 检索数据库 PubMed数据库。

1.1.4 检索词 以“pyroptosis, breast cancer, inflammasome, gasdermin, caspase, drug resistance, treatment”为检索词。

1.1.5 检索文献类型 综述、研究原著、荟萃分析等。

1.1.6 手工检索 无。

1.1.7 检索策略 PubMed数据库检索策略，见图1。

```
#1 pyroptosis [Title/abstract]
#2 breast cancer [Title/abstract]
#3 inflammasome [Title/abstract]
#4 gasdermin [Title/abstract]
#5 caspase [Title/abstract]
#6 drug resistance [Title/abstract]
#7 treatment [Title/abstract]
#8 #1 and #2 [Title/abstract]
#9 #1 and #3 and #4 [Title/abstract]
#10 #1 and #5 [Title/abstract]
#11 #2 and #6 and #7 [Title/abstract]
(( #1 OR #2 ) AND #3 ) AND #4 OR #5
```

图1 | PubMed数据库检索策略

1.1.8 检索文献量 初步检索共获得文献375篇。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①细胞焦亡与乳腺癌相关的研究；②创新及结论明确性，为相关领域提供新的见解和深入的理解。

1.2.2 排除标准 ①文献与该文研究关联性较弱；②信息陈旧、观点重复且缺乏权威性的文献。

1.3 数据的提取 共检索到375篇相关文献，根据纳入与排除标准排除254篇文献，实际纳入121篇文献进行综述。文献筛选流程见图2。

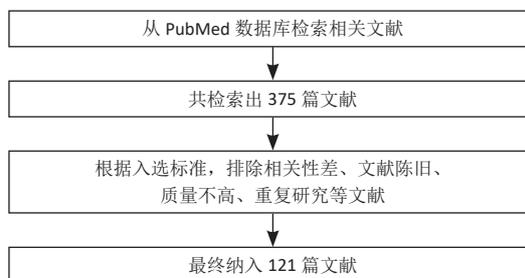
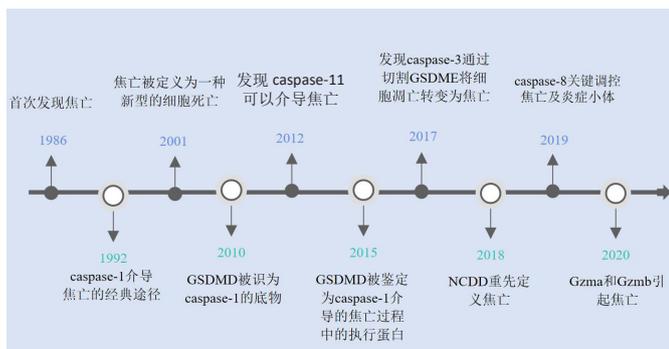


图2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 细胞焦亡的定义发展历程 1986年, FRIEDLANDER^[14]研究发现炭疽致死毒素可导致小鼠巨噬细胞快速裂解死亡并发生炎症反应。1992年, ZYCHLINSKY等^[15]研究发现志贺氏菌和沙门氏菌感染巨噬细胞的细胞毒性新机制, 其可诱导宿主细胞死亡, 鉴于当时研究的局限, 业内将此种细胞死亡形式归入细胞凋亡。此细胞死亡过程特异性依赖 caspase-1 介导, 进而释放白细胞介素 1 β , 引起炎症反应, 有异于既往的细胞凋亡概念^[16]。直到2001年, COOKSON和 BRENNAN将这种新的程序性细胞死亡命名为“pyroptosis”, 希腊语中“pyro”意指火与热, “ptosis”意指凋零^[17]。2010年, 研究者通过应用酶促 N 端富集技术和质谱分析蛋白质组学方法成功鉴定出 Gasdermin(GSDM)D 作为炎症性 caspase-1 的一个关键底物^[18]。随着研究的深入, 2012年, BROZ等^[19]发现当宿主感染沙门氏菌时, 非经典的 caspase-11 可在不依赖 caspase-1 的情况下诱导细胞焦亡。2015年, GSDMD 被证明是焦亡信号转导途径中的关键蛋白, 其可被 caspase-1/4/5/11 切割, 导致 GSDMD N 端释放并转移到细胞膜上形成孔洞, 进而启动细胞焦亡^[20-21]。2017年, WANG等^[22]发现 GSDME 在细胞焦亡过程中的新功能, 其可将由肿瘤坏死因子或化疗药物触发的 caspase-3 介导的细胞凋亡信号转化为细胞焦亡信号。2018年, 细胞死亡命名委员会 (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) 正式将由 GSDM 家族蛋白介导的质膜膜孔形成的可控性细胞死亡命名为“细胞焦亡”^[23]。2019年, 有研究报道 caspase-8 在细胞焦亡过程中的关键作用, 其对炎症小体的激活和功能产生调节作用^[24]。最新研究揭示, 颗粒酶 A、颗粒酶 B 等颗粒酶可通过特异性裂解 GSDMB 与 GSDME 直接引发细胞焦亡^[25-26]。截至目前, 业内对细胞焦亡的认知和定义仍在不断发展, 见图 3。



图注: NCCD 为细胞死亡命名委员会; Gzma 为颗粒酶 A; Gzmb 为颗粒酶 B; GSDM 为 Gasdermin。

图 3 | 细胞焦亡的发展历程

2.2 细胞焦亡的定义及特征 细胞焦亡是由 GSDM 家族蛋白介导的一种独特程序性细胞死亡形式^[27], 由病原微生物感染或其他危险信号引发, 该过程伴随炎症反应。细胞焦亡的形态特征主要以细胞肿胀、质膜破裂、染色质凝聚、DNA 片段化、膜孔形成、渗透裂解、炎症细胞内容物释放为主, 同时细胞核保持完整^[28], 主要效应分子

是炎症小体、GSDM 蛋白家族、caspase-1/3/4/5/8/11^[29]。GSDM 的裂解和激活是驱动细胞焦亡的关键效应分子^[30]。GSDM 蛋白家族由 6 个成员组成, 其中 5 个成员在通过孔形成和焦亡诱导细胞死亡方面发挥着不同的作用, 分别是 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD 和 GSDME; 另一个成员 Pejvakin, 也称为 DFNB59(GSDMF), 与常染色体隐性遗传性耳聋有关, 与其他 GSDM 的序列相似性较低^[31]。除 GSDMF 外, 其余 GSDM 蛋白具有相似的结构, 如 N 端成孔结构域、C 端调节结构域等。GSDMA-E 的 N 端结构域能穿透脂质双层并形成孔隙, 而 GSDMF 不再具有这种成孔能力, 但其依然保持刺激炎症的反应能力^[32-34]。

2.3 细胞焦亡的生物学机制

2.3.1 经典的炎症小体通路 在焦亡信号通路中, 最先发现的是经典炎症小体通路, 其启动于炎症小体的组装, 该过程导致 caspase-1 的激活, 进而催化 GSDMD 的裂解, 最终释放白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 并触发各种反应。自 2002 年发现以来, 炎症小体作为胞质内的一种多聚体结构在哺乳动物先天免疫应答中发挥核心作用, 它能迅速识别并响应病原体的入侵信号以及其他威胁性刺激, 触发免疫反应^[35]。炎症小体的激活由模式识别受体触发, 该受体可识别外源性病原体和内源性损伤, 包括细菌感染、病原体相关分子模式和损伤相关分子模式^[36]。最常见的模式识别受体包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nucleotide oligomerization domain-like receptors, NLRs)、黑色素瘤缺失蛋白 2 和 PYRIN 蛋白。特定刺激可激活不同的模式识别受体, 例如: NLRP1 可识别炭疽致死毒素^[37], NLRP3 可识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式^[38], NLRC4 对 III 型分泌系统蛋白和鞭毛蛋白有反应^[39], 黑色素瘤缺失蛋白 2 识别细胞质双链 DNA^[40], PYRIN 蛋白白感知细菌毒素介导的 Rho 鸟苷三磷酸酶失活^[41]。通常, 典型的炎症小体是一种大型多蛋白复合物, 由活化的模式识别受体、细胞凋亡相关斑点样蛋白和 pro-caspase-1 组装而成。但是在某些情况下, NLRP1 和 NLRC4 能够直接与 pro-caspase-1 相互作用, 无需细胞凋亡相关斑点样蛋白接头^[42-44]。在模式识别受体被激活后, pro-caspase-1 可被具有 CARD 结构域的模式识别受体直接招募, 或通过细胞凋亡相关斑点样蛋白间接招募, 形成依赖于 caspase-1 的炎症小体。活化的 caspase-1 能够裂解非活性的白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 前体, 同时还能切割 GSDMD, 释放 GSDMD N 端, 该片段可作用于细胞膜并形成孔隙, 最终导致炎症反应和细胞焦亡^[45]。因此, 典型炎症小体途径触发的焦亡主要在免疫细胞内发生, 充当机体抵御病原体侵袭的防御机制, 具体信息见表 1。

2.3.2 非经典炎症小体通路 非经典炎症小体信号通路是机体天然免疫反应的重要组成部分, 它独立于经典炎症小体复合体。在非经典炎症小体通路中, 特定的半胱天冬酶, 如人类的 caspase-4/5 和小鼠的 caspase-11, 能够直接识别并响应革兰阴性菌的脂多糖, 这些半胱氨酸蛋白酶利用其 N 端 CARD 结构域与脂多糖的脂质 A 结构直接相互作用, 触发 caspase-4/5/11 的寡聚化并激活, 进而切割其底物蛋白 GSDMD, GSDMD 的裂解产生其 N 端片段, 该片段在细

表 1 | 经典的炎症小体通路概况

炎症小体	细胞质内模式识别受体	细胞凋亡相关蛋白	激活者	参考文献	发表年份
NLRP1	NLRP1	无	炭疽致死毒素	[37]	2012
NLRP3	NLRP3	有	病原体相关分子模式和损伤相关分子模式	[38]	2023
NLRP4	NLRC4	有/无	III型分泌系统蛋白和鞭毛蛋白	[39]	2011
黑色素瘤缺失蛋白 2	黑色素瘤缺失蛋白 2	有	细胞质 dsDNA	[40]	2023
Pyrin	Pyrin	有	细菌毒素介导的 Rho 鸟苷三磷酸酶失活	[41]	2023

表注：NLR 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体。

胞膜上寡聚化形成多聚孔结构，导致细胞膜的破坏和细胞内容物的释放^[46]。此外，caspase-4/5/11 在非典型炎症小体途径中也能触发 caspase-1 的活化，这一过程可并非直接由脂多糖所诱发。caspase-1 的活化对于促进白细胞介素 1 β 与白细胞介素 18 等炎性细胞因子的成熟及释放极为关键，这些因子在引发炎症反应中发挥着核心作用^[47]。此外，SARHAN 等^[48] 利用全基因组 CRISPR-Cas9 筛选系统成功鉴定出链球菌热原外毒素 B 能够裂解 GSDMA 并触发焦亡。

2.3.3 其他信号通路 caspase-3/8 介导的信号通路途径：除上述途径外，其他炎症蛋白介导的焦亡信号通路也在免疫防御中发挥重要作用。在小鼠巨噬细胞中感染耶尔森菌时，该菌表达的效应蛋白 YopJ 能抑制转化生长因子激酶 1 活性，从而激活 caspase-8，导致 GSDMD 和 GSDME 的裂解^[48]。据报道，由化疗药物激活的 caspase-3 可剪切 GSDME，产生功能性成孔片段 GSDME N 端，最终导致细胞焦亡^[49]。近期研究指出，肿瘤坏死因子 α 可激活肿瘤细胞中的 caspase-8，进而触发 GSDMC 的裂解^[50]。

颗粒酶介导的途径：研究表明，除细胞内半胱天冬酶外，微环境中存在的某些酶类可诱导癌细胞焦亡，例如，自然杀伤细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞或嵌合抗原受体 T 细

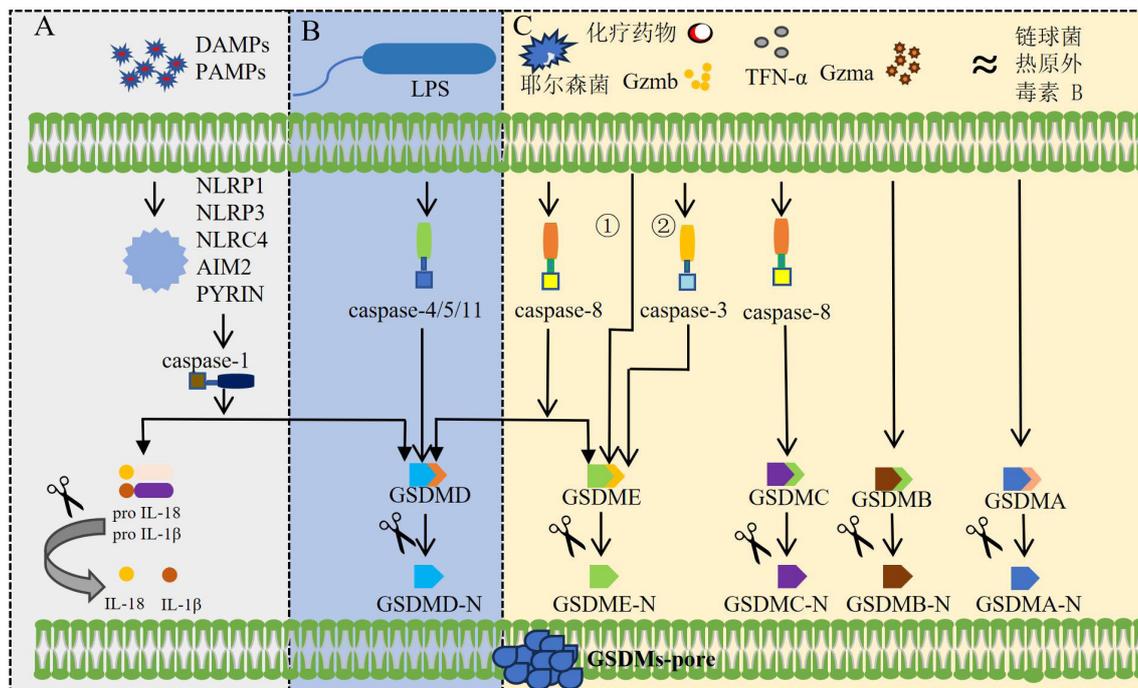
胞等免疫细胞可通过旁分泌途径生成颗粒酶，通过穿孔素递送至靶细胞中，通过切割特定的 GSDM 家族成员蛋白诱导肿瘤细胞焦亡^[51]。颗粒酶 A 是颗粒酶家族中最丰富的丝氨酸蛋白酶，被认为是细胞死亡的介质。研究发现，颗粒酶 A 可裂解 GSDMB，导致 SW837 和 SKCO1 细胞焦亡^[52]。此外，研究发现干扰素 γ 可通过增加 GSDMB 的表达来增强颗粒酶 A 诱导的焦亡^[25]。颗粒酶 B 可通过 2 种途径激活抗肿瘤免疫反应并抑制肿瘤生长：一是直接促进 GSDME 的裂解，二是触发 caspase-3/GSDME 途径，这两种机制均能引发细胞焦亡^[26]。细胞焦亡的分子机制见图 4。

2.4 细胞焦亡与乳腺癌的关系

2.4.1 乳腺癌细胞焦亡与 GSDM 家族 GSDM 家族在人类中包含 6 个基因：GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 DFNB59。人类基因组编码一种 GSDMA 蛋白，而小鼠基因组则编码 3 种不同的 GSDMA 旁系同源基因，分别命名为 GSDMA1、GSDMA2 和 GSDMA3^[53-54]。GSDMA 在人体中的表达主要集中在胃肠道、皮肤、食道、胃及乳腺等组织^[55-56]。研究表明，当携带 4T1 或 EMT6 细胞的肿瘤小鼠模型接触三氟硼酸苯丙氨酸后再给予纳米复合物 GSDMA3，可在脂质体膜上形成孔洞，进而触发细胞焦亡^[57]。此外最新研究显示，人类 GSDMA 和小鼠 GSDMA 能被链球菌热原外毒素 B 裂解，从而触发细胞焦亡^[58]。

GSDMB 存在人类编码基因，而小鼠缺乏该基因。在乳腺癌中，GSDMB 基因的表达水平显著升高，并可能扮演着癌基因的角色。研究显示，在 HER2⁺ 乳腺癌中 GSDMB 的表达显著增加，并且与不良预后有关；此外，GSDMB 的高表达会导致 HER2⁺ 乳腺癌患者对化疗和抗 HER2 治疗产生耐药性^[59]。在 2019 年，GSDMB 被首次认定为癌症治疗的潜在靶点，将针对 GSDMB 的抗体成功递送到细胞内，能够有效抑制 HER2⁺ 乳腺癌的生长和转移^[60]。

GSDMC 在各类肿瘤组织中的表达水平及生物学作用存在差异^[61-63]。在乳腺癌的研究领域，XU 等^[64] 对



图注：A 为经典途径；B 为非经典途径；C 为其他途径。图中的 PAMP 为病原体相关分子模式，DAMP 为损伤相关分子模式，GSDM 为 Gasdermin，NLR 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体，AIM2 为黑色素瘤缺失蛋白 2，LPS 为细菌脂多糖，Gzma 为颗粒酶 A，Gzmb 为颗粒酶 B，TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ，IL 为白细胞介素。图 4 | 细胞焦亡的分子机制

GSDMC 在乳腺癌细胞与正常乳腺细胞 (如 MCF10A 细胞系) 之间的表达差异进行比较, 研究结果显示, 乳腺癌细胞中 GSDMC 的表达量显著高于正常乳腺细胞。研究发现, 缺氧环境和某些化疗药物能触发 GSDMC 基因的表达, 其机制是磷酸化的信号转导与转录激活因子 3 能够与进入细胞核的细胞程序性死亡-配体 1 发生物理性结合, 这一复合体进一步与 GSDMC 基因的启动子区域相互作用, 从而增强了乳腺癌细胞中 GSDMC 的转录表达^[65]。

GSDMD 是 GSDM 家族中第一个被广泛研究的成员, 是在炎性小体生物学背景下发现的, 并与焦亡有关^[66]。GSDMD 的表达受干扰素调节转录因子 2 的转录调控^[67]。干扰素调节转录因子 2 对 GSDMD 水平的调节代表着癌症细胞死亡的一个关键调控轴, 其在癌症中的缺失会导致免疫逃逸和对免疫治疗的耐药性^[68]。GSDMD 在乳腺癌中的表达水平显著低于邻近正常组织; 此外, GSDMD 高表达的乳腺癌患者肿瘤临床分期和组织学分级较低, 并且者预后较好^[69]。

GSDME 基因在乳腺癌等几种类型癌症中的表达受到甲基化作用而沉默^[70-72]。因 GSDME 启动子的高甲基化, GSDME 在正常细胞中高表达, 在肿瘤细胞中低表达。当肿瘤细胞 GSDME 表达较低时, DNA 甲基转移酶抑制剂地西他滨可以抑制其基因启动子的高甲基化, 从而导致肿瘤细胞焦亡^[73]。KIM 等^[74] 研究发现, 与正常组织相比, 原发性乳腺癌中 GSDME 的 mRNA 水平显著下调。然而与雌激素受体阳性的乳腺癌相比, 雌激素受体阴性乳腺癌中 GSDME 的表达量显著较高^[75]。

2.4.2 细胞焦亡对乳腺癌的抑制作用 最新研究进展揭示多种细胞机制和调节性细胞死亡途径可诱导癌细胞死亡, 包括凋亡、自噬、铁死亡、坏死性凋亡和焦亡等细胞死亡形式。调节性细胞死亡信号的异常与癌症的发生和转移密切相关^[76-78]。研究表明, 当细胞焦亡相关信号通路被激活时, 相较正常细胞, 癌细胞对这种死亡信号更加敏感^[79]。更重要的是, 焦亡能促进免疫原性细胞死亡, 提高免疫活性, 杀死肿瘤细胞^[80-81]。研究发现顺铂可激活 MEG3/NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路, 诱导三阴性乳腺癌细胞焦亡, 从而抑制肿瘤的生长和转移^[82]。另一项研究表明, 来自 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的颗粒酶 A 能够通过切割小鼠肿瘤细胞中的 GSDMB 来诱导细胞焦亡, 既增强抗肿瘤免疫又促进肿瘤清除^[83]。同样, HOU 等^[65] 研究发现, 在缺氧环境下, 细胞程序性死亡-配体 1 能够将 MDA-MB-231 和 4T1 细胞中由肿瘤坏死因子引发的细胞凋亡转换为由 caspase-8 介导的细胞焦亡过程, 这种转变最终促进肿瘤细胞的坏死。有研究通过生物正交技术发现, 经历焦亡的肿瘤细胞中与免疫和抗肿瘤相关的细胞及其基因表达水平有所上升, 如 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和 NK 细胞; 与此同时, 那些促进肿瘤生长和扩散的分子表达水平则降低^[84]。因此, 细胞焦亡在抗癌细胞扩散、转移、生长等方面具有重要意义。

2.4.3 细胞焦亡在乳腺癌治疗中的应用 目前, 乳腺癌的治疗方式包括手术、化疗、放疗、免疫和靶向等治疗。化疗是目前最广泛的乳腺癌治疗方法, 化疗药物可诱导

肿瘤细胞焦亡, 影响细胞活力、侵袭和迁移, 从而促进肿瘤细胞死亡^[85]。靶向诱导焦亡的分子与化疗药物联合使用可产生协同效应, 提升化疗药物抗肿瘤效能, 例如某些化疗药物可通过激活炎症小体和 GSDM 家族蛋白触发肿瘤细胞焦亡, 有助于增强化疗药物对肿瘤的杀伤作用^[86-88]。在乳腺癌免疫治疗中, 触发肿瘤细胞焦亡可激活免疫细胞, 从而提高癌细胞对免疫检查点抑制剂的敏感性^[89-90]。此外, 一些潜在的化合物在乳腺癌治疗领域发挥着重要作用。

(1) 化疗和放疗: 对于晚期乳腺癌患者, 化疗是一种关键的全身性治疗方案, 但是化疗药物的耐药缺陷常导致疾病复发和远端转移^[91]。某些化疗药物通过激活与细胞焦亡相关信号通路 (如炎症小体和 GSDM 家族蛋白) 促进肿瘤细胞死亡, 可克服肿瘤对传统化疗的耐药性^[92]。研究表明, 通过上调乳腺癌中 GSDME 的表达水平可诱导细胞焦亡, 并提升细胞对化疗药物的敏感性^[79, 85]。ZHANG 等^[93] 将紫杉醇、顺铂、阿霉素、环磷酰胺和 5-氟尿嘧啶应用于 MDA-MB-231 和 T47D 细胞系, 观察到阿霉素在两种细胞系中触发典型的焦亡形态, 其机制是阿霉素激活活性氧/c-Jun 氨基末端激酶信号通路, 导致 caspase-3 依赖 GSDME 介导的乳腺癌细胞焦亡。HOU 等^[50] 在三阴性乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 进行多种化疗药物的处理, 发现仅当使用某些特定类型的抗生素 (柔红霉素、多柔比星、表柔比星和放线菌素 D) 时, 能够通过激活核细胞程序性死亡-配体 1/GSDMC 信号通路引发焦亡现象。同样, YAN 等^[82] 发现顺铂通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 焦亡通路在体外和体内诱导三阴性乳腺癌焦亡。最近, LI 等^[94] 提出一种无载体的化学光动力纳米平台, 其机制是结合阿糖胞苷和叶绿素 E6, 诱导乳腺癌细胞焦亡。

放疗对于局部晚期和转移性乳腺癌患者也是一种主要治疗方法。放射治疗通过高能辐射引起癌细胞 DNA 的双链断裂, 进而触发细胞周期的停止、细胞衰老以及凋亡、坏死、自噬等一系列细胞死亡机制, 但癌细胞放射抗性持续存在仍然是导致放疗效果不佳的关键因素^[95-96]。研究发现电离辐射可促进细胞焦亡发生, 并增强 caspase-1 活性^[97]。CAO 等^[98] 研究者指出, 辐射能够触发肿瘤细胞中 GSDME 蛋白高表达, 引发细胞焦亡, 并且可以有效促进 CD8⁺T 淋巴细胞浸润。促进肿瘤细胞发生焦亡是放疗发挥作用的一个重要途径, 通过该途径放疗能够有效地消除肿瘤细胞。因此, 通过放疗诱导细胞焦亡对提高放疗疗效、控制乳腺癌肿瘤生长、改善免疫微环境具有重要意义。化疗和放疗激活乳腺癌细胞焦亡的作用机制, 见表 2。

(2) 免疫疗法: 化疗和放疗是传统癌症治疗手段, 然而这些治疗方案会迅速损伤癌细胞和正常细胞, 包括重要的免疫细胞。免疫疗法是一种临床治疗策略, 通过增强癌细胞的免疫原性, 即癌细胞被免疫系统识别和攻击的能力, 以及激活或增强身体自身的免疫反应, 来对抗肿瘤细胞的免疫逃逸机制^[99]。免疫检查点抑制剂治疗, 特别是针对程序性死亡分子 1 和细胞程序性死亡-配体 1 的疗法, 主要是通过增强已存在的肿瘤免疫反应来发挥作用, 这种治疗方法可以解除肿瘤细胞逃避免疫系统监控

表 2 | 化疗和放疗激活乳腺癌细胞焦亡的作用机制

治疗 方法	诱导细胞焦亡的药物 / 作用机制 条件	参 考 文 献
化疗	阿霉素	激活活性氧 /c-Jun 氨基末端激酶信号通路, 导致 caspase-3 依赖 GSDME 介导的细胞焦亡 [93]
	柔红霉素、多柔比星、表柔比星、放线菌素 D	激活核细胞程序性死亡 - 配体 1/GSDMC 信号通路 [50]
	顺铂	激活 NLRP3/caspase-1/GSDMD 焦亡信号通路 [82]
	无载体化学光动力纳米平台	结合阿糖胞苷和叶绿素 E6 诱导乳腺癌细胞焦亡 [94]
放疗	高能辐射	引起 DNA 双链断裂 [95-96]
	电离辐射	增强 caspase-1 活性, 触发 GSDME 蛋白高表达, 促进 CD8 ⁺ T 淋巴细胞浸润 [97-98]

表注: GSDM 为 Gasdermin。

的能力, 恢复 T 细胞抗肿瘤活性。在缺氧条件下, 细胞程序性死亡 - 配体 1 与磷酸化的信号转导与转录激活因子 3 结合并促进其进入细胞核; 在细胞核内, 细胞程序性死亡 - 配体 1 和磷酸化的信号转导与转录激活因子 3 复合物能增强 GSDMC 基因的转录, 从而促进 GSDMC 的表达, 最终导致细胞焦亡 [50]。在免疫疗法中, CD8⁺T 细胞发挥关键作用, 其通过形成孔隙促进蛋白质治疗剂的传递, 从而增强抗肿瘤疗效 [100]。研究发现, 梭菌属产生的代谢物三甲胺 -N- 氧化物与免疫疗法存在相关性, 三甲胺 -N- 氧化物可触发癌细胞中 GSDME 介导的焦亡, 并激活蛋白质激酶 R 样内质网激酶, 增强体内 CD8⁺T 细胞介导的抗肿瘤免疫 [101]。同样, 尼日利亚菌素诱导的焦亡可增强 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的浸润和增强抗肿瘤免疫反应, 并且与抗程序性死亡分子 1 抗体联合使用治疗三阴性乳腺癌中表现出协同作用 [102]。经过放疗后, 乳腺癌细胞中的 GSDMD C 端、NLRP3 和白细胞介素 18 等焦亡生物标志物水平显著提高, 突显活性氧生成和焦亡水平升高 [103]。更重要的是 WANG 等 [84] 发现, 在乳腺癌模型中仅有 15% 的肿瘤细胞经历细胞焦亡, 其结果足以清除整个肿瘤。使用高剂量紫杉醇和光敏剂嘌呤 18 负载的活性氧 / 谷胱甘肽双重响应纳米前药, 已被证实能高效地触发癌细胞特异性焦亡 [104], 这种策略不仅促进适应性免疫的激活, 而且显著提升免疫检查点阻断法的有效性, 为肿瘤治疗提供新的方案。然而, 有学者认为免疫疗法可促进乳腺癌细胞的增殖。GAO 等 [105] 研究发现, 在焦亡过程中炎性小体的激活可以促进白细胞介素 18、白细胞介素 1β 等炎症因子的成熟和释放, 这些因子可能会抑制抗肿瘤免疫作用或引起炎症级联反应, 从而在特定情况下促进肿瘤的发展。免疫疗法与乳腺癌及细胞焦亡之间的作用关系需要进一步的探索。免疫疗法激活乳腺癌细胞焦亡的作用机制, 见表 3。

(3) 靶向疗法: 最近研究发现, 除传统凋亡途径之外, 新型细胞死亡形式中的信号通路和分子为癌症治疗提供了新的治疗靶点和策略 [87]。作为一种新治疗靶点, 细胞焦亡在乳腺癌治疗领域展现出巨大的应用前景 [106-107]。针对焦亡信号通路中关键分子的新药正在积极开发之中, 其中部分药物处于临床前研究阶段, 其在乳腺癌治疗中有效性和安全性正在经受严格评估。目前, 纳米粒子已被开发用于激发抗肿瘤治疗中的细胞焦亡, 对乳腺癌展现出抗肿瘤潜力。FAN 等 [108] 在 4T1 乳腺癌异种移植模型中应用整合顺铂和地西他滨的靶向性纳米脂质体, 静脉注射靶向

表 3 | 免疫疗法激活乳腺癌细胞焦亡的作用机制

免疫疗法类型	作用机制	参 考 文 献
免疫检查点抑制剂治疗	在缺氧条件下, 细胞程序性死亡 - 配体 1 与磷酸化信号转导与转录激活因子 3 结合并促进其入核, 增强 GSDMC 基因转录, 促进 GSDMC 表达 [50]	
CD8 ⁺ T 细胞	形成孔隙, 促进蛋白质治疗剂传递, 增强抗肿瘤疗效 [100]	
三甲胺 -N- 氧化物	触发 GSDME 介导的焦亡, 激活蛋白质激酶 R 样内质网激酶, 增强 CD8 ⁺ T 细胞抗肿瘤免疫 [101]	
尼日利亚菌素	增强 CD4 ⁺ T 细胞和 CD8 ⁺ T 细胞浸润, 与抗程序性死亡分子 1 抗体协同作用 [102]	
焦亡生物标志物	放疗使 GSDMD C 端、NLRP3 和白细胞介素 18 水平提高, 突显活性氧生成和焦亡水平升高 [103]	
高剂量紫杉醇和光敏剂嘌呤 18 负载的活性氧 / 谷胱甘肽双重响应纳米前药	高效地触发癌细胞特异性焦亡 [104]	
炎性小体激活	促进白细胞介素 18、白细胞介素 1β 成熟和释放 [105]	

表注: GSDM 为 Gasdermin。

性纳米脂质体可通过降低 GSDME 基因启动子甲基化水平, 提升 GSDME 表达水平, 从而激活 caspase-3/GSDME 信号通路, 诱导肿瘤细胞焦亡, 导致肿瘤体积减少和转移情况降低。ELION 等 [109] 使用人工合成的视黄酸诱导基因 I 激动剂作用于人体细胞, 发现其可激活 Luminal 乳腺癌、HER2⁺ 乳腺癌和三阴性乳腺癌细胞中信号转导与转录激活因子 1 和核因子 κB 信号通路, 导致细胞焦亡, 该项研究提示视黄酸诱导基因 I 在治疗免疫反应较弱乳腺癌中的潜力。LIANG 等 [110] 开发了一种新型的聚合物混合超分子纳米前药作为焦亡诱导剂, 这种聚合物混合超分子纳米前药能克服药物传递过程中焦亡靶向性不足的缺陷, 可通过精确释放药物, 有效地激活 GSDME 介导的焦亡, 增强抗肿瘤免疫反应。这些研究为乳腺癌提供大量靶向焦亡治疗证据, 强调这一新兴治疗策略的重要临床应用价值。靶向药物激活乳腺癌细胞焦亡的作用机制, 见表 4。

表 4 | 靶向药物激活乳腺癌细胞焦亡的作用机制

研究	靶向药物	细胞模型	作用机制	发表年份
FAN 等 [108]	靶向性纳米脂质体 LipoDDP-DCT	4T1 乳腺癌细胞	caspase-3/GSDME	2019
ELION 等 [109]	视黄酸诱导基因 I	Luminal 乳腺癌细胞、HER2 ⁺ 乳腺癌细胞、三阴性乳腺癌细胞	信号转导与转录激活因子 1/核因子 κB	2018
LIANG 等 [110]	聚合物混合超分子纳米前药		caspase-3/GSDME	2022

表注: GSDM 为 Gasdermin。

(4) 潜在的化合物治疗: 除上述治疗方案, 近年来研究学者发现一系列化合物, 它们能激发细胞焦亡, 对抗肿瘤。例如, AN 等 [111] 的研究发现, 四砷六醇盐通过诱导细胞焦亡可抑制三阴性乳腺癌细胞生长和转移, 机制涉及 Rho 鸟苷三磷酸酶抑制线粒体中的信号转导与转录激活因子 3 蛋白磷酸化, 进而激活线粒体活性氧的产生, 并通过 caspase-3 依赖方式触发 GSDME 蛋白的切割, 从而启动焦亡程序。此外, ω-3 脂肪酸家族的二十二碳六烯酸已被确定为一种抗癌分子, PIZATO 等 [112] 研究发现二十二碳六烯酸能够促进三阴性乳腺癌细胞中 caspase-1 和 GSDMD 的活化, 促使 HMGB1 蛋白向细胞质区域转移, 并在细胞

膜上形成孔洞,提示二十二碳六烯酸可通过引发焦亡机制来杀死三阴性乳腺癌细胞。二甲双胍作为一种增敏分子,在乳腺癌治疗中通过促进腺嘌呤核糖核苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子1/核因子κB信号通路的活化发挥重要作用,其抗增殖机制包括诱导线粒体功能紊乱和触发细胞焦亡;具体而言,二甲双胍能够激活 caspase-3,并诱导 GSDME-PFD 的表达,从而抑制乳腺癌细胞的增殖^[113]。尼日利亚菌素是一种由疏水链霉菌产生的抗生素,能通过激活 caspase-1/GSDMD 通路来诱导三阴性乳腺癌细胞的焦亡,可作为一种潜在抗肿瘤药物,尤其是与免疫检查点抑制剂联合用于晚期三阴性乳腺癌治疗^[102]。3-酰基异喹啉-1(2H)-酮通过 GSDME 介导途径诱导乳腺癌细胞焦亡^[114]。化合物激活乳腺癌细胞焦亡的作用机制,见表5。

表5 | 化合物激活乳腺癌细胞焦亡的作用机制

药物	细胞系	焦亡途径	参考文献	发表年份
四神六醇盐	MDA-MB-231 乳腺癌细胞	caspase-3/GSDME	[111]	2021
二十二碳六烯酸	MDA-MB-231 乳腺癌细胞、4T1 乳腺癌细胞	caspase-1/GSDMD	[112]	2018
二甲双胍	MCF-7 乳腺癌细胞	caspase-3/GSDME	[113]	2020
尼日利亚菌素	MDA-MB-231 乳腺癌细胞、4T1 乳腺癌细胞	caspase-1/GSDMD	[102]	2023
3-酰基异喹啉-1(2H)-酮	MDA-MB-231 乳腺癌细胞、MCF-7 乳腺癌细胞	caspase-3/GSDME	[114]	2023

表注: GSDM 为 Gasdermin。

2.4.4 焦亡在乳腺癌中的预后价值 随着焦亡在乳腺癌中的作用逐渐被认识,近年来研究者开始关注焦亡在乳腺癌诊断和预后中的价值。最近研究发现几种与焦亡过程相关的生物标志物,这些标志物有助于预测患者的治疗预后和疾病发展^[115-116],例如:焦亡相关基因构成的预后预测模型显示,焦亡与更高比例的免疫细胞浸润相关,提示更好的预后^[117]; GSDMC 在乳腺癌细胞中表达降低,与较好的预后呈正相关^[118]; 颗粒酶 A、颗粒酶 B、白细胞介素 18 和干扰素调控因子 1 基因之间的正相关可以预测乳腺癌患者的总生存期,它们表达越高说明预后更好^[119]。然而,有些学者认为白细胞介素 18 在其他的肿瘤之间呈负相关^[120]。对于白细胞介素 18 与肿瘤发展之间的关系,目前尚未达成一致的观点。另外,与细胞焦亡相关的长非编码 RNA 风险评估模型显示对乳腺癌患者具有较高的预测价值,高风险组在生存率和预后方面明显不如低风险组^[121]。一些研究者发现,在 HER2⁺ 乳腺癌患者中高达 60% 的患者体内观察到 GSDMB 基因过表达或基因扩增, GSDMB 蛋白的高表达水平与肿瘤的恶性进展有关联,且 GSDMB 的过度表达可能预示着对 HER2 靶向疗法不敏感,因此, GSDMB 可能被视为一个新兴的肿瘤预后生物标志物^[13]。多巴胺受体 2 基因的高表达与乳腺癌生存期呈现正相关性,特别是在 HER2⁺ 乳腺癌中这种联系更为紧密,多巴胺受体 2 活性与激活 GSDME 依赖的焦亡机制相关,这可为乳腺癌的治疗提供新的策略^[117]。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 研究者们揭示细胞焦亡的分子机制,包括炎症小体激活、

caspase 家族蛋白活化及 GSDM 家族蛋白在细胞膜上形成孔洞的过程,导致细胞内容物的释放并引发炎症反应,认为细胞焦亡与乳腺癌的发生、发展紧密相关,并探索通过诱导细胞焦亡来增强化疗、放疗和免疫治疗的效果。此外,研究者们鉴定一些可作为乳腺癌预后和疗效评估的生物标志物。然而,细胞焦亡的具体分子机制尚未完全阐明,特别是在不同乳腺癌亚型中的异质性。少数研究表明,在特定条件下焦亡可促进肿瘤的增长,从而加重肿瘤的负担,但大多数研究表明细胞焦亡在乳腺癌中具有显著的抗肿瘤作用,这种双重作用的机制需进一步研究阐明。

3.2 该综述区别于他人他篇的特点 该综述提供一个更为全面的视角,深入探讨细胞焦亡在乳腺癌治疗中的多方面作用,不仅分析细胞焦亡的分子机制,还综合讨论其在化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗中的应用。该文特别着重探讨如何利用细胞焦亡机制来克服治疗耐药性以及细胞焦亡相关基因在乳腺癌预后评估中的潜在价值,为乳腺癌治疗提供新的见解和策略,这是提高患者生存率的关键。

3.3 该综述的局限性 该文简单阐述 GSDM 家族蛋白与乳腺癌的关系,并未对 GSDM 家族蛋白: GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 通过孔形成和焦亡诱导细胞死亡的机制进行深入探讨;此外,焦亡过程中释放的炎症因子(如白细胞介素 18 和白细胞介素 1β)在肿瘤微环境中具有双重作用,但该文未进行深入的探讨。

3.4 该综述的重要意义 细胞焦亡的诱导显示出巨大的治疗潜力,它不仅能克服对传统化疗药物的耐药性,还可与免疫疗法相结合,增强机体的抗肿瘤免疫反应,从而改善治疗效果。随着仿生纳米颗粒和超分子纳米前药等新型焦亡诱导剂的开发,拓宽了乳腺癌焦亡的治疗前景。同时,众多与焦亡相关的基因作为乳腺癌的潜在诊断和预后生物标志物,为疾病的早期诊断和治疗响应监测提供新的方向。

3.5 课题专家组对未来的建议 目前临床针对乳腺癌有多种治疗方法,但治疗效果仍不尽人意,许多关键问题尚未解决。随着细胞焦亡机制深入研究,开发新的治疗药物和方法,如靶向诱导焦亡的药物,可为乳腺癌患者提供更有效的治疗策略。深入探讨细胞焦亡对肿瘤微环境中免疫细胞和细胞因子的复杂性,加强基础研究,深入探索细胞焦亡的分子机制,特别是在不同乳腺癌亚型中的作用差异。研究细胞焦亡与凋亡、坏死等其他细胞死亡方式之间的相互作用及其在乳腺癌发展中的影响,以全面理解细胞死亡在乳腺癌中的作用机制。未来,若细胞焦亡的抗肿瘤效应进入临床试验阶段,其可引发的相关不良反应以及监测对肝肾等器官的潜在毒性影响值得进一步探索。

作者贡献: 冉亚琴负责综述构思设计,陈曦负责文章写作校对,谢宴讷参与文献收集,袁军负责项目指导。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,

允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
- [2] SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
- [3] ARNOLD M, MORGAN E, RUMGAY H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast.* 2022;66:15-23.
- [4] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM HK, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022;83(2):1-7.
- [5] HANAHAN D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
- [6] LEI S, LI S, XIAO W, et al. Azurocidin 1 inhibits the aberrant proliferation of triple negative breast cancer through the regulation of pyroptosis. *Oncol Rep.* 2023;50(4):188.
- [7] ZHANG Z, YANG L, LEI X, et al. Mechanism of non-small cell lung cancer cell-derived exosome miR-196b-5p promoting pyroptosis of tumor T cells and tumor cell proliferation by downregulating INGS. *J Biochem Mol Toxicol.* 2024;38(1):e23629.
- [8] WANG Y, ZOU Y, CHEN X, et al. Relevance of pyroptosis-associated genes in nasopharyngeal carcinoma diagnosis and subtype classification. *J Gene Med.* 2024;26(1):e3653.
- [9] WANG K, HAN S, LIU L, et al. Multi-Algorithm Analysis Reveals Pyroptosis-Linked Genes as Pancreatic Cancer Biomarkers. *Cancers (Basel).* 2024;16(2):372.
- [10] CHEN W, YE X, CHEN Y, et al. M6A methylation of FKFB3 reduced pyroptosis of gastric cancer by NLRP3. *Anti-Cancer Drugs.* 2024;35(4):344-357.
- [11] WU L, LU H, PAN Y, et al. The role of pyroptosis and its crosstalk with immune therapy in breast cancer. *Front Immunol.* 2022;13:973935.
- [12] ZITVOGEL L, KEPP O, GALLUZZI L, et al. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses. *Nat Immunol.* 2012;13(4):343-351.
- [13] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):128.
- [14] FRIEDLANDER AM. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process. *J Biol Chem.* 1986;61(16):7123-7126.
- [15] ZYCHLINSKY A, PREVOST MC, SANSONETTI PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature.* 1992;358(6382):167-169.
- [16] BRENNAN MA, COOKSON BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Mol Microbiol.* 2000;38(1):31-40.
- [17] ZHANG F, DENG Y, WANG D, et al. Construction and validation of a pyroptosis-related gene signature associated with the tumor microenvironment in uveal melanoma. *Sci Rep.* 2022;12:1640.
- [18] AGARD NJ, MALTBY D, WELLS JA. Inflammatory Stimuli Regulate Caspase Substrate Profiles. *Mol Cell Proteomics.* 2010;9(5):880-893.
- [19] BROZ P, RUBY T, BELHOCINE K, et al. Caspase-11 increases susceptibility to Salmonella infection in the absence of caspase-1. *Nature.* 2012;490(7419):288.
- [20] KAYAGAKI N, STOWE IB, LEE BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature.* 2015;526(7575):666-671.
- [21] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature.* 2015;526(7575):660-665.
- [22] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature.* 2017;547(7661):99-103.
- [23] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541.
- [24] NEWTON K, WICKLIFFE KE, MALTZMAN A, et al. Activity of caspase-8 determines plasticity between cell death pathways. *Nature.* 2019;575(7784):679-682.
- [25] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science.* 2020;368(6494):eaaz7548.
- [26] ZHANG Z, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumor growth by activating anti-tumor immunity. *Nature.* 2020;579(7799):415.
- [27] ZHU C, XU S, JIANG R, et al. The Gasdermin family: emerging therapeutic targets in diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:87.
- [28] TAN Y, CHEN Q, LI X, et al. Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40:153.
- [29] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci.* 2017;42(4):245-254.
- [30] LIN W, LIN B, ZHOU Q, et al. Gasdermin-mediated pyroptosis confers anticancer immunity. *J Immunother Cancer.* 2024;12(1):e008162.
- [31] JOHNSON AG, WEIN T, MAYER ML, et al. Bacterial gasdermins reveal an ancient mechanism of cell death. *Science.* 2022;375(6577):221-225.
- [32] LAROCK DL, JOHNSON AF, WILDE S, et al. Group A Streptococcus induces GSDMA-dependent pyroptosis in keratinocytes. *Nature.* 2022;605(7910):527-531.
- [33] DENG W, BAI Y, DENG F, et al. Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis. *Nature.* 2022;602(7897):496-502.
- [34] ZHONG X, ZENG H, ZHOU Z, et al. Structural mechanisms for regulation of GSDMB pore-forming activity. *Nature.* 2023;616(7957):598-605.
- [35] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10(2):417-426.
- [36] BURDETTE BE, ESPARZA AN, ZHU H, et al. Gasdermin D in pyroptosis. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(9):2768-2782.
- [37] RATHINAM VA, VANAJA SK, FITZGERALD KA. Regulation of inflammasome signaling. *Nat Immunol.* 2012;13(4):333-342.
- [38] XU J, NÚÑEZ G. The NLRP3 inflammasome: activation and regulation. *Trends Biochem Sci.* 2023;48(4):331-344.
- [39] ZHAO Y, YANG J, SHI J, et al. The NLR4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus. *Nature.* 2011;477(7366):596-600.
- [40] ZHANG Y, XU X, CHENG H, et al. AIM2 and Psoriasis. *Front Immunol.* 2023;14:1085448.
- [41] SHARMA BR, KANNEGANTI TD. Inflammasome signaling in colorectal cancer. *Transl Res.* 2023;252:45-52.
- [42] JIN T, CURRY J, SMITH P, et al. Structure of the NLRP1 caspase recruitment domain suggests potential mechanisms for its association with procaspase-1. *Proteins.* 2013;81(7):1266-1270.
- [43] DUNCAN JA, CANNA SW. The NLR4 Inflammasome. *Immunol Rev.* 2018;281(1):115-123.
- [44] KOLB R, LIU GH, JANOWSKI AM, et al. Inflammasomes in cancer: a double-edged sword. *Protein Cell.* 2014;5(1):12-20.
- [45] WANG K, SUN Q, ZHONG X, et al. Structural Mechanism for GSDMD Targeting by Autoprocessed Caspases in Pyroptosis. *Cell.* 2020;180(5):941-955.e20.
- [46] WANG C, RUAN J. Mechanistic Insights into Gasdermin Pore Formation and Regulation in Pyroptosis. *J Mol Biol.* 2022;434(4):167297.
- [47] LI H, YANG T, ZHANG J, et al. Pyroptotic cell death: an emerging therapeutic opportunity for radiotherapy. *Cell Death Discov.* 2024;10(1):32.
- [48] SARHAN J, LIU BC, MUENDLEIN HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during Yersinia infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(46):E10888-E10897.
- [49] WANG M, YU F, ZHANG Y, et al. Programmed cell death in tumor immunity: mechanistic insights and clinical implications. *Front Immunol.* 2024;14:1309635.
- [50] HOU J, ZHAO R, XIA W, et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis. *Nat Cell Biol.* 2020;22(10):1264-1275.
- [51] LIU Y, FANG Y, CHEN X, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome. *Sci Immunol.* 2020;5(43):eaax7969.
- [52] ZHANG Z, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity. *Nature.* 2020;579(7799):415-420.
- [53] DE SCHUTTER E, ROELANDT R, RIQUET FB, et al. Punching Holes in Cellular Membranes: Biology and Evolution of Gasdermins. *Trends Cell Biol.* 2021;31(6):500-513.
- [54] SARRIÓ D, MARTÍNEZ-VAL J, MOLINA-CRESPO Á, et al. The multifaceted roles of gasdermins in cancer biology and oncologic therapies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1876(2):188635.
- [55] WANG M, CHEN X, ZHANG Y. Biological Functions of Gasdermins in Cancer: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Potential. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:638710.
- [56] SAEKI N, KUWAHARA Y, SASAKI H, et al. Gasdermin (Gsdm) localizing to mouse Chromosome 11 is predominantly expressed in upper gastrointestinal tract but significantly suppressed in human gastric cancer cells. *Mamm Genome.* 2000;11(9):718-724.
- [57] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family correction appears. *Nature.* 2016;540(7631):150.
- [58] DENG W, BAI Y, DENG F, et al. Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis. *Nature.* 2022;608(7923):E28.
- [59] HERGUETA-REDONDO M, SARRIO D, MOLINA-CRESPO Á, et al. Gasdermin B expression predicts poor clinical outcome in HER2-positive breast cancer. *Oncotarget.* 2016;7(35):56295-56308.
- [60] MOLINA-CRESPO Á, CADETE A, SARRIO D, et al. Intracellular Delivery of an Antibody Targeting Gasdermin-B Reduces HER2 Breast Cancer Aggressiveness. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4846-4858.
- [61] WEI J, XU Z, CHEN X, et al. Overexpression of GSDMC is a prognostic factor for predicting a poor outcome in lung adenocarcinoma. *Mol Med Rep.* 2020;21(1):360-370.
- [62] CUI YQ, MENG F, ZHAN WL, et al. High Expression of GSDMC Is Associated with Poor Survival in Kidney Clear Cell Cancer. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5282894.

- [63] SAEKI N, USUI T, AOYAGI K, et al. Distinctive expression and function of four GSDM family genes (GSDMA-D) in normal and malignant upper gastrointestinal epithelium. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48(3):261-271.
- [64] XU D, JI Z, QIANG L. Molecular Characteristics, Clinical Implication, and Cancer Immunity Interactions of Pyroptosis-Related Genes in Breast Cancer. *Front Med*. 2021;8:702638.
- [65] HOU J, ZHAO R, XIA W, et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis. *Nat Cell Biol*. 2020;22(11):1396.
- [66] LIU Z, WANG C, YANG J, et al. Crystal Structures of the Full-Length Murine and Human Gasdermin D Reveal Mechanisms of Autoinhibition, Lipid Binding, and Oligomerization. *Immunity*. 2019;51(1):43-49.e4.
- [67] KAYAGAKI N, LEE BL, STOWE IB, et al. IRF2 transcriptionally induces GSDMD expression for pyroptosis. *Sci Signal*. 2019;12(582):eaax4917.
- [68] LIAO W, OVERMAN MJ, BOUTIN AT, et al. KRAS-IRF2 Axis Drives Immune Suppression and Immune Therapy Resistance in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*. 2019;35(4):559-572.e7.
- [69] YAN H, LUO B, WU X, et al. Cisplatin Induces Pyroptosis via Activation of MEG3/NLRP3/caspase-1/GSDMD Pathway in Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2021;17(10):2606-2621.
- [70] IBRAHIM J, OP DE BEECK K, FRANSEN E, et al. Methylation analysis of Gasdermin E shows great promise as a biomarker for colorectal cancer. *Cancer Med*. 2019; 8(5):2133-2145.
- [71] YOKOMIZO K, HARADA Y, KIJIMA K, et al. Methylation of the DFNA5 gene is frequently detected in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(4):1319-1322.
- [72] XIA Y, JIN Y, CUI D, et al. Antitumor Effect of Simvastatin in Combination With DNA Methyltransferase Inhibitor on Gastric Cancer via GSDME-Mediated Pyroptosis. *Front Pharmacol*. 2022;13:860546.
- [73] FAN JX, DENG RH, WANG H, et al. Epigenetics-Based Tumor Cells Pyroptosis for Enhancing the Immunological Effect of Chemotherapeutic Nanocarriers. *Nano Lett*. 2019;19(11):8049-8058.
- [74] KIM MS, LEBRON C, NAGPAL JK, et al. Methylation of the DFNA5 increases risk of lymph node metastasis in human breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;370(1):38-43.
- [75] CROES L, BEYENS M, FRANSEN E, et al. Large-scale analysis of DFNA5 methylation reveals its potential as biomarker for breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2018;10:51.
- [76] FANG Y, TIAN S, PAN Y, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109595.
- [77] KOREN E, FUCHS Y. Modes of Regulated Cell Death in Cancer. *Cancer Discov*. 2021;11(2):245-265.
- [78] ZUO YB, ZHANG YF, ZHANG R, et al. Ferroptosis in Cancer Progression: Role of Noncoding RNAs. *Int J Biol Sci*. 2022;18(5):1829-1843.
- [79] GONG W, FANG P, LENG M, et al. Promoting GSDME expression through DNA demethylation to increase chemosensitivity of breast cancer MCF-7 / Taxol cells. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282244.
- [80] WANG YY, LIU XL, ZHAO R. Induction of Pyroptosis and Its Implications in Cancer Management. *Front Oncol*. 2019;9:971.
- [81] RUAN J, WANG S, WANG J. Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death. *Chem Biol Interact*. 2020;323:109052.
- [82] YAN H, LUO B, WU X, et al. Cisplatin Induces Pyroptosis via Activation of MEG3/NLRP3/caspase-1/GSDMD Pathway in Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2021;17(10):2606-2621.
- [83] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science*. 2020;368(6494):eaaz7548.
- [84] WANG Q, WANG Y, DING J, et al. A bioorthogonal system reveals antitumor immune function of pyroptosis. *Nature*. 2020;579(7799):421-426.
- [85] FU C, JI W, CUI Q, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes anti-tumor immunity of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2024;73(9):177.
- [86] ZHANG F, LIU Q, GANESAN K, et al. The Antitriple Negative Breast cancer Efficacy of *Spatholobus suberectus* Dunn on ROS-Induced Noncanonical Inflammasome Pyroptotic Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5187569.
- [87] FU B, LOU Y, WU P, et al. Emerging role of necroptosis, pyroptosis, and ferroptosis in breast cancer: New dawn for overcoming therapy resistance. *Neoplasia*. 2024;55:101017.
- [88] WANG JG, JIAN WJ, LI Y, et al. Nobiletin promotes the pyroptosis of breast cancer via regulation of miR-200b/JAZF1 axis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2021;37(7):572-582.
- [89] WANG Y, CHEN Y, JI DK, et al. Bio-orthogonal click chemistry strategy for PD-L1-targeted imaging and pyroptosis-mediated chemo-immunotherapy of triple-negative breast cancer. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):461.
- [90] ZHAO P, WANG M, CHEN M, et al. Programming cell pyroptosis with biomimetic nanoparticles for solid tumor immunotherapy. *Biomaterials*. 2020;254:120142.
- [91] MO D, TANG X, MA Y, et al. tRNA-derived fragment 3'tRF-AlaAGC modulates cell chemoresistance and M2 macrophage polarization via binding to TRADD in breast cancer. *J Transl Med*. 2024;22(1):706.
- [92] LU L, ZHANG Y, TAN X, et al. Emerging mechanisms of pyroptosis and its therapeutic strategy in cancer. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):338.
- [93] ZHANG Z, ZHANG H, LI D, et al. Caspase-3-mediated GSDME induced Pyroptosis in breast cancer cells through the ROS/JNK signalling pathway. *J Cell Mol Med*. 2021;25(17):8159-8168.
- [94] LI L, TIAN H, ZHANG Z, et al. Carrier-Free Nanoplatform via Evoking Pyroptosis and Immune Response against Breast Cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023; 15(1):452-468.
- [95] NICKOLOFF JA, BOSS MK, ALLEN CP, et al. Translational research in radiation-induced DNA damage signaling and repair. *Transl Cancer Res*. 2017;6(Suppl 5): S875-S891.
- [96] LI L, LI Y, BAI Y. Role of GSDMB in Pyroptosis and Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:3033-3043.
- [97] LIU YG, CHEN JK, ZHANG ZT, et al. NLRP3 inflammasome activation mediates radiation-induced pyroptosis in bone marrow-derived macrophages. *Cell Death Dis*. 2017;8(2):e2579.
- [98] CAO W, CHEN G, WU L, et al. Ionizing Radiation Triggers the Antitumor Immunity by Inducing Gasdermin E-Mediated Pyroptosis in Tumor Cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;115(2):440-452.
- [99] WEI SC, DUFFY CR, ALLISON JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. 2018;8(9):1069-1086.
- [100] ZHOU Z, YANG R, DONG J, et al. Pore forming-mediated intracellular protein delivery for enhanced cancer immunotherapy. *Sci Adv*. 2022; 8(46):eabq4659.
- [101] CHEN S, HENDERSON A, PETRIELLO MC, et al. Trimethylamine N-Oxide Binds and Activates PERK to Promote Metabolic Dysfunction. *Cell Metab*. 2019;30(6): 1141-1151.e5.
- [102] WU L, BAI S, HUANG J, et al. Nigericin Boosts Anti-Tumor Immune Response via Inducing Pyroptosis in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(12):3221.
- [103] HEWALA TIM, EL-BENHAWY SA, ELWANY YN, et al. Effect of Radiotherapy on Activating the Pyroptotic Cell Death Pathway in Breast Cancer Patients: The Role of Serum GSDMD-CT, NLRP3 and IL-18. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024;25(2):447-452.
- [104] XIAO Y, ZHANG T, MA X, et al. Microenvironment-Responsive Prodrug-Induced Pyroptosis Boosts Cancer Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(24):e2101840.
- [105] GAO W, WANG X, ZHOU Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1): 196.
- [106] WAN P, HE X, HAN Y, et al. Stat5 inhibits NLRP3-mediated pyroptosis to enhance chemoresistance of breast cancer cells via promoting miR-182 transcription. *Chem Biol Drug Des*. 2023;102(1):14-25.
- [107] LIU X, MIAO M, SUN J, et al. PANoptosis: a potential new target for programmed cell death in breast cancer treatment and prognosis. *Apoptosis*. 2024;29(3-4): 277-288.
- [108] FAN JX, DENG RH, WANG H, et al. Epigenetics-Based Tumor Cells Pyroptosis for Enhancing the Immunological Effect of Chemotherapeutic Nanocarriers. *Nano Lett*. 2019;19(11):8049-8058.
- [109] ELION DL, JACOBSON ME, HICKS DJ, et al. Therapeutically Active RIG-I Agonist Induces Immunogenic Tumor Cell Killing in Breast Cancers. *Cancer Res*. 2018; 78(21):6183-6195.
- [110] LIANG MY, ZHANG MJ, QIU W, et al. Stepwise Size Shrinkage Cascade-Activated Supramolecular Prodrug Boosts Antitumor Immunity by Eliciting Pyroptosis. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(26):e2203353.
- [111] AN H, HEO JS, KIM P, et al. Tetraarsenic hexoxide enhances generation of mitochondrial ROS to promote pyroptosis by inducing the activation of caspase-3/GSDME in triple-negative breast cancer cells. *Cell Death Dis*. 2021;12(2):159.
- [112] PIZATO N, LUZETE BC, KIFFER LFMV, et al. Author Correction: Omega-3 docosahexaenoic acid induces pyroptosis cell death in triple-negative breast cancer cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):9775.
- [113] ZHENG Z, BIAN Y, ZHANG Y, et al. Metformin activates AMPK/SIRT1/NF-κB pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis. *Cell Cycle*. 2020;19(10):1089-1104.
- [114] MA L, BIAN M, GAO H, et al. A novel 3-acyl isoquinolin-1(2H)-one induces G2 phase arrest, apoptosis and GSDME-dependent pyroptosis in breast cancer. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268060.
- [115] TAN L, ZHANG H, DING Y, et al. CRTAC1 identified as a promising diagnosis and prognostic biomarker in lung adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2024;14(1):11223.
- [116] JIANG X, ZHU Z, DING L, et al. ALKBH4 impedes 5-FU Sensitivity through suppressing GSDME induced pyroptosis in gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2024; 15(6):435.
- [117] WANG C, ZHANG L, REN L, et al. A novel pyroptosis-related indicator of immune infiltration features and prognosis in breast cancer. *Front Oncol*. 2022;12:961500.
- [118] ZHOU Y, ZHENG J, BAI M, et al. Effect of Pyroptosis-Related Genes on the Prognosis of Breast Cancer. *Front Oncol*. 2022;12:948169.
- [119] WANG Z, BAO A, LIU S, et al. A Pyroptosis-Related Gene Signature Predicts Prognosis and Immune Microenvironment for Breast Cancer Based on Computational Biology Techniques. *Front Genet*. 2022;13:801056.
- [120] SUN Q, FAN G, ZHUO Q, et al. Pin1 promotes pancreatic cancer progression and metastasis by activation of NF-κB-IL-18 feedback loop. *Cell Prolif*. 2020; 53(5):e12816.
- [121] YANG X, WENG X, YANG Y, et al. Pyroptosis-Related lncRNAs Predict the Prognosis and Immune Response in Patients With Breast Cancer. *Front Genet*. 2022;12:792106.

(责任编辑: ZJU, GW, ZN, QY)

细胞焦亡在乳腺癌治疗中的机制及潜在应用策略

文章特色分析

一、文章重要性

1. 科学前沿性

细胞焦亡是近年来被重新定义和深入研究的一种程序性细胞死亡方式，尤其在肿瘤免疫与治疗中显示出重要作用。本文聚焦于其在乳腺癌这一全球女性发病率最高的恶性肿瘤中的作用，具有明确的临床与科研价值。

2. 临床转化潜力

文章强调细胞焦亡在克服乳腺癌耐药性、增强免疫治疗效果方面的潜力，为开发新型治疗策略提供了理论依据。

3. 系统性综述价值

文章整合了 121 篇相关文献，系统梳理了细胞焦亡的分子机制、与乳腺癌的关系及其在化疗、放疗、免疫治疗和靶向治疗中的应用，为后续研究提供了重要参考。

二、创新性特色

1. 多机制整合视角

文章不仅综述了细胞焦亡的经典与非经典通路，还涵盖了颗粒酶、caspase-3/8 等其他途径，呈现了细胞焦亡机制的多样性与复杂性。

2. 聚焦 GSDM 家族在乳腺癌中的特异性作用

文章详细分析了 GSDMA 至 GSDME 在乳腺癌中的表达差异、功能及其与预后的关系，尤其强调 GSDMB 在 HER2+乳腺癌中的促癌作用及治疗靶点潜力。

3. 治疗策略的拓展性探讨

文章不仅回顾了传统治疗（如化疗、放疗）中细胞焦亡的作用，还深入探讨了免疫治疗、靶向药物、纳米药物及天然化合物等在诱导焦亡方面的最新进展。

4. 预后与生物标志物探索

文章提出多个焦亡相关基因（如 GSDMB、GSDME）和炎症因子（如 IL-18）可作为乳腺癌预后标志物，具有临床转化前景。

三、对学科的启示

1. 推动肿瘤治疗新范式

细胞焦亡作为一种具有免疫原性的细胞死亡方式，为“诱导免疫原性死亡”提供了新思路，有望成为继凋亡、坏死性凋亡、铁死亡之后的又一治疗突破口。

2. 促进多学科交叉研究

文章内容涉及分子生物学、免疫学、纳米医学、临床肿瘤学等多个领域，推动了跨学科合作，尤其是在纳米药物设计与免疫联合治疗方面。

3. 指引未来研究方向

文章指出当前研究的局限性，如 GSDM 家族机制尚未完全阐明、焦亡在肿瘤微环境中的双重作用等，为后续基础与临床研究指明了方向。

4. 助力个体化精准医疗

通过焦亡相关基因的表达谱构建预后模型，有望在未来实现乳腺癌的分子分型与治疗策略的个体化选择。

总结：该文章系统性强、视角新颖、内容前沿，不仅在机制层面深化了对细胞焦亡的理解，更在治疗策略与预后评估方面提出了具有转化潜力的新思路，对推动乳腺癌乃至肿瘤治疗领域的发展具有重要的学术与临床价值。