



· 综述 ·

# 肾癌中调节性细胞死亡的新动向和未来展望

曹达龙 综述, 叶定伟 审核

复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 肾癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。近年来, 我国肾癌的发病率呈逐年上升的趋势, 严重威胁着人们的健康。调节性细胞死亡是由一种细胞主动有序的死亡方式, 普遍存在于生命活动过程中, 在维系生命活动的平衡中发挥着至关重要的作用。近期*Science*杂志上报道了一种新的调节性细胞死亡方式即铜死亡, 进一步强化了生命体中细胞死亡的重要性。随着对调节性细胞死亡认识的不断深入, 越来越多的研究显示不同的调节性细胞死亡(如铁死亡、焦亡、自噬等)均与肾癌的发生、发展密切相关。如诱导细胞铁死亡将显著抑制肾癌的侵袭和转移、并与肾癌患者的更好预后密切相关; 细胞焦亡不仅可以诱导肾癌细胞死亡还可以激活抗肾癌的免疫应答; 自噬在肾癌中具有“双向”作用, 增强自噬可抑制肾癌细胞生长, 但也可能减弱联合用药治疗的效果; 抑制细胞凋亡和坏死性凋亡可以显著促进肾癌细胞的增殖、侵袭等。本文将综述铁死亡、细胞焦亡、自噬、细胞凋亡和坏死性凋亡的分子机制和在肾癌发生、发展中作用的研究进展并进行展望, 为探索肾癌的发病机制和潜在的治疗靶点提供新的视角。

[关键词] 肾癌; 铜死亡; 铁死亡; 焦亡; 自噬; 坏死性凋亡; 细胞凋亡

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.10.008

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)10-1000-07

**New trends and future prospects of regulatory cell death in renal carcinoma** CAO Dalong, YE Dingwei (Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YE Dingwei, E-mail: dwyeli@163.com.

[Abstract] Renal cell carcinoma is one of the most common malignancies in genitourinary cancers. In China, the incidence of renal cell carcinoma has been increasing year by year. Regulated cell death is a cell-independent and orderly death controlled by genes, which is ubiquitous in organisms and plays a crucial role in maintaining the cell homeostasis. Recently, cuproptosis was reported in *Science*, which further reinforced the importance of cell death in living organisms. With the increasing understanding of regulated cell death, more and more studies have shown that regulated cell death (such as ferroptosis, autophagy, pyroptosis) is closely related to the tumorigenesis and development of renal cell carcinoma. For example, induction of ferroptosis inhibits the invasion and metastasis of renal cell carcinoma and is closely related with better prognosis; pyroptosis not only induce renal cancer cell death and also activate the immune-response against renal cancer; autophagy plays a "bidirectional" role in renal cell carcinoma, which can inhibit the growth of renal cell carcinoma cells but may weaken the efficacy of combinational therapy; inhibition of apoptosis and necrotizing apoptosis can significantly promote the proliferation and invasion of renal cell carcinoma. This review has summarized the molecular mechanisms of ferroptosis, pyroptosis, autophagy, apoptosis and necrotizing apoptosis and the advances of different regulatory cell death in the tumorigenesis and development of renal cell carcinoma to provide a new perspective for exploring the mechanisms of tumorigenesis and potential targets of treatment.

[Key words] Renal cell carcinoma; Cuproptosis; Ferroptosis; Autophagy; Pyroptosis; Necroptosis; Apoptosis

最新的肿瘤统计数据显示, 与2018年相比, 2020年全球癌症新发和死亡病例分别增加了6.6%和4.2%, 其中肾癌的发病和死亡病例数分别增加了7.5%和5.6%<sup>[1-2]</sup>。在中国, 肾癌的

第一作者: 曹达龙 (ORCID: 0000-0001-8177-4347), 副主任医师。  
通信作者: 叶定伟 (ORCID: 0000-0003-4974-3780), 主任医师, 教授。E-mail: dwyeli@163.com。

发病率和死亡率均呈现显著上升的趋势，提示中国的肾癌防治形势严峻<sup>[3-4]</sup>。早期肾癌经根治性手术后5年生存率可达90%。然而，约25%的肾癌在确诊时已是晚期；同时，约1/3的局限型肾癌在手术后出现复发或转移<sup>[5]</sup>。尽管近年来一些新药（如酪氨酸激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂等）的应用改善了进展/转移性肾细胞癌的预后，但是这类患者的总生存期（overall survival, OS）仍然较短<sup>[6-7]</sup>。因此，进一步探索肾癌发生、发展的分子机制并研发新的治疗药物仍然是目前肾癌防治工作的重点。随着对肾癌生物学行为认识的不断深入，细胞死亡在肾癌发病机制中的作用和对新药研发的影响正引起研究者的重视。细胞死亡在维持正常机体稳态、抑制肿瘤细胞失控性增殖等生物学过程中发挥着重要的作用<sup>[8]</sup>。细胞死亡包括调节性细胞死亡和非调节性细胞死亡。调节性细胞死亡是由基因决定的细胞主动的程序性死亡，近期*Science*杂志报道了一种新的调节性细胞死亡方式即铜死亡<sup>[9]</sup>，进一步强化了细胞死亡在肿瘤发生、发展中的重要性。调节性细胞死亡还包括铁死亡<sup>[10]</sup>、细胞焦亡<sup>[11]</sup>、自噬<sup>[12]</sup>、细胞凋亡<sup>[13]</sup>等。这些发现进一步揭示了恶性肿瘤发生、发展的机制并为寻找新的治疗策略提供了更多的理论依据。本文将对不同的细胞死亡的分子机制及其在肾癌中作用的研究进展进行综述。

## 1 铁死亡与肾癌

铁死亡是一种铁离子依赖性的调节性细胞死亡<sup>[14]</sup>。这种死亡方式的特点是无凋亡小体的形成，无DNA的断裂，无天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶（caspase）家族的激活，且无法被caspase抑制剂逆转<sup>[15]</sup>。在形态学上表现为线粒体萎缩，细胞核大小正常和完整，细胞膜密度增加，细胞膜通透性和流动性发生改变。细胞外的三价铁与转铁蛋白（transferrin, TF）形成复合物，随后与细胞膜上的转铁蛋白受体（transferrin receptor, TFR）结合后形成囊泡并通过内吞作用进入细胞。三价铁进入细胞后被还原成二价铁并与铁蛋白结合形成铁池，一部分以铁蛋白的形式

储存起来，另一部分经铁蛋白转运进入线粒体从而参与三羧酸循环等生命活动。游离二价铁的蓄积可以通过H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>发生芬顿反应（Fenton reaction）形成羟基自由基和羟基过氧自由基以及激活脂质氧合酶，促进脂质过氧化并引起细胞膜通透性和流动性发生改变从而诱导细胞铁死亡。目前，已发现铁蛋白的核受体辅激活蛋白4（nuclear receptor coactivator 4, NCOA4）能够通过自噬降解等增加细胞间二价铁水平从而促进铁死亡的发生<sup>[16]</sup>。谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4, GPX4）是水解脂质过氧化物的关键酶，可依赖谷胱甘肽将有毒的脂质过氧化物还原为无毒的脂质醇，维持细胞内自由基的稳态，抑制铁死亡的发生<sup>[14]</sup>，所以铁死亡的本质是铁代谢紊乱和脂质过氧化，核心分子机制是氧化与抗氧化的动态失衡。

随着研究的深入，有报道<sup>[17]</sup>称铁死亡参与了包括肿瘤等在内的多种疾病的发生、发展过程，同时越来越多的证据提示，启动肿瘤细胞铁死亡有望成为新的肿瘤治疗靶点。目前，铁死亡在肾癌发生、发展中的作用也得到了广泛研究。与其他肿瘤细胞株相比，erastin更容易介导表达GPX4的肾癌细胞株产生脂质活性氧从而诱导细胞铁死亡，而这种铁死亡可以被亲脂抗氧化剂（如维生素E）抑制；同时发现单纯使用siRNA沉默GPX4可有效诱导这些细胞铁死亡，即肾癌细胞更容易受到GPX4调控的铁死亡的攻击<sup>[18]</sup>。GPX4依赖辅因子谷胱甘肽（glutathione, GSH）可去除细胞内的过氧化物，修复受损的细胞膜，从而抑制细胞铁死亡的发生。Miess等<sup>[19]</sup>发现肾透明细胞癌对谷氨酰胺或胱氨酸剥夺引起的死亡高度敏感，因为这两种氨基酸是GSH合成所必需的；此外，Miess等<sup>[19]</sup>还发现沉默GSH生物合成途径的酶或者GPX，可以选择性地抑制肾透明细胞癌的活力而不影响肾正常上皮细胞的生长。肾癌的发生、发展与多种信号转导通路的激活密切相关。Hippo-YAP/TAZ信号转导通路与肾癌的发生、发展密切相关，TAZ能够通过调节EMP1的表达诱导活性氧（reactive oxygen species, ROS）产生酶

NOX4, 从而增强细胞对铁死亡的敏感性<sup>[20]</sup>。能量应激效应分子腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的激活可以介导乙酰辅酶A羧化酶磷酸化和多不饱和脂肪酸生物合成, 从而降低肾癌Caki-1细胞株对铁死亡的敏感性<sup>[21]</sup>。尽管针对晚期肾癌的治疗方法不断被研发和处于迭代中, 晚期肾癌的OS仍然不够理想, 因此探索肾癌侵袭转移的机制并寻找新的治疗靶点是改善肾癌预后的关键。Lu等<sup>[22]</sup>发现低表达KLF2与肾癌的转移和不良预后密切相关。低表达KLF2可以通过下调GXP4的表达抑制细胞铁死亡, 进而促进肾癌的侵袭和转移。除了散发性肾癌外, 约有10%的肾癌属于遗传性肾癌。对于此类患者, 也需要不断探索治疗方式进而提高疗效。如在遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌中发现延胡索酸水合酶的失活可以引起细胞内延胡索酸的蓄积, 进而增强这类细胞对铁死亡的敏感性<sup>[23]</sup>。据此, 铁死亡作为一种新的细胞死亡方式, 为阐明肾癌的发病机制和寻找其新的治疗靶点提供了新的思路, 也为最终进行转化应用和提高肾癌患者的生存率提供了理论依据。

## 2 细胞焦亡与肾癌

细胞焦亡又称细胞炎性坏死, 是一种程序性细胞死亡。与细胞凋亡不同的是, 细胞焦亡发生时可以释放出大量促炎性物质, 激活机体的天然免疫反应。2001年, 这种既有细胞坏死特性又有细胞凋亡特性的细胞死亡被命名为细胞焦亡<sup>[24]</sup>。目前较为确切的细胞焦亡分子机制分为依赖caspase-1的经典焦亡途径和依赖caspase-4、caspase-5和caspase-11的非经典焦亡途径<sup>[25-28]</sup>。经典焦亡途径: 首先包含有caspase-1前体、细胞质模式识别受体、黑色素瘤缺失因子2、凋亡相关斑点样蛋白等的炎性小体激活caspase-1; 其次, 激活的caspase-1在Asp275位点将焦孔素 (gasdermins, GSDM) -D切割成C-GSDM-D和N-GSDM-D; 然后具有亲脂性的N-GSDM-D与质膜中的磷酸肌醇结合并形成内径10~14 nm的非选择性膜孔导致细胞肿胀和裂解, 同时经caspase-1剪切前体白细胞介素 (interleukin, IL) -1 $\beta$ 和IL-18成为成熟的IL-1 $\beta$ 和IL-18; 此外,

亦通过N-GSDM-D形成的膜孔释放到细胞外并招募大量的炎性细胞、扩大炎性反应、提高机体的天然免疫能力。非经典焦亡途径: 脂多糖激活caspase-4、caspase-5和caspase-11, 其次激活的活caspase-4、caspase-5和caspase-11将GSDM-D切割成C-GSDM-D和N-GSDM-D, 然后N-GSDM-D与质膜中的磷酸肌醇结合并形成内径为10~14 nm的非选择性膜孔导致细胞焦亡。总之, 属于GSDM蛋白家族中的GSDM-D是经典和非经典焦亡途径的共同效应蛋白, 在细胞焦亡中发挥着重要的生物学功能<sup>[28]</sup>。除此之外, 一些新的机制研究<sup>[29-30]</sup>也陆续被报道, 如被化疗药物激活的caspase-3通过切割GSDM-E再诱发细胞凋亡转为细胞焦亡, 同时激活机体抗肿瘤天然免疫能力<sup>[29]</sup>。在缺氧条件下, 信号转导及转录激活蛋白3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 可以促进GSDM-C表达, GSDM-C再被caspase-8切割成C-GSDM-C和N-GSDM-C, 从而诱发细胞焦亡<sup>[30]</sup>, 并招募大量的炎性物质、扩大炎性反应、提高机体的免疫能力。

由此可见, 细胞焦亡不仅可以诱导细胞死亡还可以激活抗肿瘤免疫应答<sup>[31-33]</sup>, 其在肾癌发生、发展过程中的作用已有一些初步的研究结果。肾癌是一种富含免疫细胞浸润的肿瘤。在对公共数据库中肾癌数据分析后发现, 根据细胞焦亡相关基因等构建的预后风险模型将肾癌分为高危和低危组, 高危组的免疫细胞浸润更高、肿瘤纯度更低、预后更差和免疫检查点标志物表达更高, 提示这些患者可能更容易从免疫检查点抑制剂治疗中获益<sup>[32]</sup>。GSDM是一组介导细胞焦亡的关键蛋白, 在细胞死亡中发挥着重要作用。有研究<sup>[33]</sup>发现, GSDM-A~GSDM-E在肾癌组织中的表达水平明显高于正常组织, GSDM-E表达上调与肾癌较差的OS和无复发生存期 (relapse-free survival, RFS) 有关, GSDM家族蛋白在不同肾癌免疫亚型中的表达也存在显著差异。长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 属于非编码RNA之一, 不仅具有基因调控功能, 还在肿瘤的发生、发展中发挥重要调控作用。已有研究<sup>[34]</sup>发现, 基于细胞焦亡

相关的14个lncRNA可以将肾癌分为高危与低危组，高危组患者的预后明显差于低危组，同时高危组与低危组之间免疫检查点如PD-1、LAG3、CTLA4也存在明显差异。这些间接显示细胞焦亡相关lncRNA可以预测肾癌患者的预后和治疗的效果，可能成为肾癌的治疗靶点之一。溴结构域蛋白4（bromodomain containing protein 4, BRD4）参与多种癌症的发生、发展过程。在肾癌中，已有研究<sup>[35]</sup>发现BRD4可以通过核因子 $\kappa$ B（nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B）去磷酸化增强NLRP3的转录活性，进而启动caspase-1依赖性细胞焦亡，同时抑制肾癌细胞增殖和上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transformation, EMT）。因此，BRD4可能成为诱导肾癌细胞焦亡的潜在治疗靶点，溴结构域抑制剂JQ1有望成为治疗肾癌的药物。细胞焦亡在肾癌发生、发展和治疗中的作用正在不断被发现，为探索基于细胞焦亡的肾癌治疗策略并进行转化应用提供了理论依据。

### 3 自噬与肾癌

细胞自噬又称Ⅱ型程序性细胞死亡，可分为3种类型：微自噬、分子伴侣介导的自噬和巨自噬。微自噬即溶酶体膜直接包裹并降解待降解物的过程。分子伴侣介导的自噬即通过分子伴侣热激蛋白70同源物特异性结合包含KFERQ基序的靶蛋白并引导其进入溶酶体进行降解。巨自噬即在细胞内外各种刺激下，细胞质内膜结构包裹部分细胞质、受损细胞器、蛋白等成分形成自噬体，再与溶酶体融合形成自噬溶酶体，然后溶酶体水解酶降解其所包裹的内容物，以实现细胞本身的代谢需要和细胞器的更新。通常，细胞自噬是指巨自噬。随着自噬理论不断完善，细胞自噬一般经历诱导、自噬体形成、自噬体与溶酶体结合和溶酶体降解并利用自噬体内容物4个阶段。在细胞自噬过程中，研究者已发现诸多自噬相关基因（autophagy-related gene, ATG），如ATG13、ATG101、ULK1/2、FIP200等。这些基因的表达产物组成ULK复合体后将启动细胞自噬<sup>[36-37]</sup>。上游调控信号如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin,

mTOR）被抑制后会促使ATG13去磷酸化，激活ULK复合体并将其定位在自噬前体的质膜上，再激活PI3K复合体（PI3K complex, PI3KC），PI3KC介导磷脂酰肌醇磷酸化产生PI3P完成自噬前体膜的延伸。ATG4将LC3加工成LC3-I，再在ATG7和ATG3的共同作用下将其共价链接到磷脂酰乙醇胺形成脂溶性LC3-II，进而参与膜的延伸，促进自噬体的成熟。然后在溶酶体相关蛋白LAMP1/2、UVRAG等<sup>[38]</sup>参与下，成熟自噬体通过微管骨架系统与溶酶体融合形成自噬溶酶体。最后，溶酶体水解酶降解自噬体所包裹的内容物，所产生的氨基酸等将被重复利用<sup>[39]</sup>。在正常生理状态下，细胞通过自噬清除有毒或致病物质、受损的细胞器等维持细胞稳态。

在肿瘤的发生、发展过程中，有研究<sup>[40]</sup>报道，肿瘤细胞可通过自噬降解细胞内的变性蛋白质或受损细胞器等为癌细胞提供丰富的营养物质，从而促进癌细胞的生长。近年来，细胞自噬参与肾癌发生、发展和作为治疗靶点的作用均广受关注。在探索人类癌组织标本中自噬通路相关分子的变化谱时，发现肾癌组织中自噬相关基因ATG16L2的转录水平明显升高并与患者预后密切相关<sup>[41]</sup>。饥饿状态下肾癌细胞的自噬体中谷氨酰胺转移酶2（transglutaminase 2, TGase 2）可以与HDM2竞争性结合P53并导致P53降解，从而抑制肾癌细胞死亡<sup>[42]</sup>。也有研究<sup>[43-44]</sup>发现细胞自噬可抑制肾癌细胞生长。Turcotte等<sup>[43]</sup>发现自噬诱导剂STF-62247可以抑制肾癌异种移植模型中肿瘤的生长。过表达miR-338-3p可以增加细胞自噬并抑制细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[44]</sup>。这些研究表明自噬在肾癌中具有“双向”作用，发挥着“双刃剑”的功能。因此，已有研究<sup>[45-46]</sup>探索了是否可以通过抑制自噬或者诱导自噬达到治疗的目的。例如，有研究者<sup>[45]</sup>发现抑制自噬与现有的治疗药物有一定的协同作用。在探索自噬抑制剂氯喹联合IL-2对肾癌小鼠模型的影响时发现，氯喹的引入可以增强IL-2抑瘤能力和降低IL-2的不良反应，这些结果显示抑制自噬可以增强IL-2免疫治疗的效果。联合自噬抑制剂羟化氯喹和mTOR抑制剂替西罗莫司可以进一步增强替

西罗莫司对肾癌细胞的抑制作用。还有研究发现使用siRNA干扰ATG13抑制自噬可以增强舒尼替尼诱导肿瘤细胞死亡。而另一部分研究<sup>[46]</sup>却发现自噬是免疫原性细胞杀伤的一个必要条件, 增强自噬可以刺激肿瘤抗原交叉呈递和增强抗肿瘤免疫应答, 因此认为在肿瘤治疗期间应该增强自噬而不是抑制自噬。自噬在肾癌发生、发展中的调控机制不断被研究和完善, 对攻克肾癌具有重要的意义, 为确立基于自噬的靶向治疗策略奠定了理论基础。

#### 4 其他细胞死亡与肾癌

细胞凋亡是指一种由基因控制的主动启动的程序性细胞死亡, 形态学上表现为细胞体积缩小、核浓缩、染色质凝固、DNA降解成180~200 bp片段、mRNA衰变、凋亡小体形成等。坏死性凋亡是新发现的另外一种具有坏死特征的非caspase依赖的程序性细胞死亡, 主要由受体交互作用蛋白1/3 (receptor-interacting protein 1/3, RIP1/3) 和混合链接激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 活化介导。当细胞受到外界刺激时, 肿瘤坏死因子受体可募集下游分子形成复合物 I (包含RIP1、肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域、凋亡蛋白抑制因子1/2等), 然后复合物 I 中的RIP1在去泛素化酶等作用下发生去泛素化并引起复合物 I 降解从而释放出RIP1, 游离的RIP1与细胞内Fas相关死亡域蛋白、caspase-8结合形成复合物 II a并激活caspase-8及其下游的caspase, 激活的caspase-8再切割包括RIP1/3在内的多种底物蛋白从而启动细胞凋亡。当细胞内caspase-8激活受阻时, RIP1/3则不能被caspase-8切割, 而是形成包含RIP1和RIP3的复合物 II b, 并激活下游信号转导通路从而诱导细胞凋亡。

在肾癌的发生、发展交互网络中均可见细胞凋亡和坏死性凋亡的作用<sup>[47]</sup>。例如, microRNA (miRNA) 作为一类非编码小RNA参与许多生物学过程, 包括细胞增殖、分化和死亡, miR-381-3p作为一种肿瘤坏死因子诱导凋亡的抑制因子, 过表达miR-381-3p能够抑制caspase-8和caspase-3的活化, 进而抑制肾癌细胞凋亡, 同时

通过抑制RIPK3和MLKL的激活阻断肿瘤坏死因子诱导的坏死性凋亡<sup>[48]</sup>。miR-124在肾癌中过表达可以负向调节CAPN4的表达, CAPN4低表达可以减弱其与CNOT3相互作用和减弱CNOT3降解, 最终抑制铂类药物化疗诱发的坏死性凋亡<sup>[49]</sup>。也有研究者<sup>[50]</sup>发现Emodin可以通过ROS介导JNK信号转导通路的激活并诱导肾癌细胞发生坏死性凋亡。癌症干细胞 (cancer stem cell, CSC) 很少处于细胞周期中, 是一种非增殖细胞, 故对大多数药物产生抗性。肾透明细胞癌中也含有表达CD133的CSC, 选择性结合肿瘤坏死因子1和2的突变蛋白可以与这种CSC的线粒体中的肿瘤坏死因子受体2结合并诱导STAT3磷酸化, 激活VEGFR2、PI3K、Akt和mTOR磷酸化的级联反应, 并抑制细胞坏死性凋亡。抑制任何一种激酶或siRNA敲除肿瘤坏死因子受体2或STAT3可促进与线粒体形态改变、细胞色素C释放、ROS生成和表达MLKL的TUNEL+细胞相关的坏死性凋亡<sup>[51]</sup>。不断探索细胞凋亡和坏死性凋亡在肾癌发生、发展中的分子机制, 将为研发相应的肾癌靶向治疗药物提供新的思路。

#### 5 展望

肾癌严重威胁人类的健康, 在肾癌的发生、发展过程中, 调节性细胞死亡发挥着重要的作用。目前, 铜死亡、铁死亡、细胞焦亡、自噬等在肾癌中的作用逐步被发现, 但是它们在肾癌中的具体作用和分子机制仍需要进一步阐明。未来的研究不仅要聚焦调节性细胞死亡在肾癌中的机制, 还需要注重联合研究成果转化应用的探索 (如临床试验), 以研发疗效确切及不良反应较小的基于调节性细胞死亡的新型肾癌治疗药物, 最终使肾癌患者获益。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA A Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global

- cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- [ 3 ] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1–9.
- [ 4 ] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [ 5 ] COHEN H T, MCGOVERN F J. Renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2477–2490.
- [ 6 ] POWLES T, PLIMACK E R, SOULIÈRES D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1563–1573.
- [ 7 ] MOTZER R J, TANNIR N M, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1277–1290.
- [ 8 ] FUCHS Y, STELLER H. Programmed cell death in animal development and disease [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 742–758.
- [ 9 ] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254–1261.
- [ 10 ] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [ 11 ] FANG Y, TIAN S W, PAN Y T, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 121: 109595.
- [ 12 ] LEVY J M M, TOWERS C G, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528–542.
- [ 13 ] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395–417.
- [ 14 ] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [ 15 ] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285–296.
- [ 16 ] ZHOU B R, LIU J, KANG R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89–100.
- [ 17 ] LEI G, ZHUANG L, GAN B Y. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381–396.
- [ 18 ] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317–331.
- [ 19 ] MIESS H, DANKWORTH B, GOUW A M, et al. The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37(40): 5435–5450.
- [ 20 ] YANG W H, DING C K C, SUN T A, et al. The hippo pathway effector TAZ regulates ferroptosis in renal cell carcinoma [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(10): 2501–2508.e4.
- [ 21 ] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG Y L, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225–234.
- [ 22 ] LU Y Q, QIN H X, JIANG B, et al. KLF2 inhibits cancer cell migration and invasion by regulating ferroptosis through GPX4 in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 1–13.
- [ 23 ] KERINS M J, MILLIGAN J, WOHLSCHEGEL J A, et al. Fumarate hydratase inactivation in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer is synthetic lethal with ferroptosis induction [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9): 2757–2766.
- [ 24 ] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113–114.
- [ 25 ] LIU X, ZHANG Z B, RUAN J B, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 153–158.
- [ 26 ] SHI J J, GAO W Q, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245–254.
- [ 27 ] KAYAGAKI N, WONG M T, STOWE I B, et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4 [J]. *Science*, 2013, 341(6151): 1246–1249.
- [ 28 ] LAGRANGE B, BENAODIA S, WALLET P, et al. Human caspase-4 detects tetra-acylated LPS and cytosolic Francisella and functions differently from murine caspase-11 [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 242.
- [ 29 ] WANG Y P, GAO W Q, SHI X Y, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99–103.
- [ 30 ] HOU J W, ZHAO R C, XIA W Y, et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1264–1275.
- [ 31 ] WEI X, XIE F, ZHOU X X, et al. Role of pyroptosis in inflammation and cancer [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(9): 971–992.
- [ 32 ] SUN Z L, JING C Y, GUO X D, et al. Comprehensive analysis of the immune infiltrates of pyroptosis in kidney renal clear cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 716854.
- [ 33 ] YAO L, LI J N, XU Z J, et al. GSDMs are potential therapeutic targets and prognostic biomarkers in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Aging*, 2022, 14(6): 2758–2774.
- [ 34 ] TANG X F, ZHANG A N, FENG Y Y, et al. A novel pyroptosis-related lncRNAs signature for predicting the prognosis of kidney renal clear cell carcinoma and its associations with immunity

- [ J ] . J Oncol, 2021, 2021: 9997185.
- [ 35 ] TAN Y F, WANG M, CHEN Z Y, et al. Inhibition of BRD4 prevents proliferation and epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma via NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis [ J ] . Cell Death Dis, 2020, 11(4): 239.
- [ 36 ] CHOI A M, RYTER S W, LEVINE B. Autophagy in human health and disease [ J ] . N Engl J Med, 2013, 368(7): 651-662.
- [ 37 ] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [ J ] . Cell, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [ 38 ] ALESSANDRINI F, PEZZÈ L, CIRIBILLI Y. LAMPs: shedding light on cancer biology [ J ] . Semin Oncol, 2017, 44(4): 239-253.
- [ 39 ] ZHAO Y, CODOGNO P, ZHANG H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation [ J ] . Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(11): 733-750.
- [ 40 ] RUSSELL R C, GUAN K L. The multifaceted role of autophagy in cancer [ J ] . EMBO J, 2022, 41(13): e110031.
- [ 41 ] LEBOVITZ C B, ROBERTSON A G, GOYA R, et al. Cross-cancer profiling of molecular alterations within the human autophagy interaction network [ J ] . Autophagy, 2015, 11(9): 1668-1687.
- [ 42 ] KANG J H, LEE J S, HONG D, et al. Renal cell carcinoma escapes death by p53 depletion through transglutaminase 2-chaperoned autophagy [ J ] . Cell Death Dis, 2016, 7: e2163.
- [ 43 ] TURCOTTE S, CHAN D A, SUTPHIN P D, et al. A molecule targeting VHL-deficient renal cell carcinoma that induces autophagy [ J ] . Cancer Cell, 2008, 14(1): 90-102.
- [ 44 ] YANG X Q, ZHANG Y Y, FAN H Y. Downregulation of SBF2-AS1 functions as a tumor suppressor in clear cell renal cell carcinoma by inhibiting miR-338-3p-targeted ETS1 [ J ] . Cancer Gene Ther, 2021, 28(7/8): 813-827.
- [ 45 ] LIANG X Y, DE VERA M E, BUCHSER W J, et al. Inhibiting systemic autophagy during interleukin 2 immunotherapy promotes long-term tumor regression [ J ] . Cancer Res, 2012, 72(11): 2791-2801.
- [ 46 ] PIETROCOLA F, POL J, VACCHELLI E, et al. Caloric restriction mimetics enhance anticancer immunosurveillance [ J ] . Cancer Cell, 2016, 30(1): 147-160.
- [ 47 ] ZHANG T, WANG Y N, INUZUKA H, et al. Necroptosis pathways in tumorigenesis [ J ] . Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 32-40.
- [ 48 ] ZHAO C, ZHOU Y F, RAN Q, et al. microRNA-381-3p functions as a dual suppressor of apoptosis and necroptosis and promotes proliferation of renal cancer cells [ J ] . Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 290.
- [ 49 ] MAO Q Y, ZHUANG Q F, SHEN J, et al. MiRNA-124 regulates the sensitivity of renal cancer cells to cisplatin-induced necroptosis by targeting the CAPN4-CNOT3 axis [ J ] . Transl Androl Urol, 2021, 10(9): 3669-3683.
- [ 50 ] WANG K J, MENG X Y, CHEN J F, et al. Emodin induced necroptosis and inhibited glycolysis in the renal cancer cells by enhancing ROS [ J ] . Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8840590.
- [ 51 ] BRADLEY J R, WANG J, PACEY S, et al. Tumor necrosis factor receptor-2 signaling pathways promote survival of cancer stem-like CD133+ cells in clear cell renal carcinoma [ J ] . FASEB Bioadvances, 2020, 2(2): 126-144.

(收稿日期: 2022-06-02 修回日期: 2022-10-19)

## 《乳腺肿瘤整形与乳房重建专家共识（2022年版）》

### 2022—2023年指南主席团巡讲活动

《乳腺肿瘤整形与乳房重建专家共识（2022年版）》2022—2023年度全国巡讲活动即将展开。《乳腺肿瘤整形与乳房重建专家共识（2022年版）》新增了腔镜乳房重建、胸肌前乳房重建及乳房重建的个案管理等内容，并将初版的保留乳头乳晕的全乳切除章节更名为保守性全乳切除，并做了大量内容补充及更新。共识也对胸肌前乳房重建、游离腹壁下动脉穿支皮瓣（deep inferior epigastric perforator, DIEP）手术等临床热点进行了详尽的阐述。相信本次更新会给各层级医院提高乳腺肿瘤整形及乳房重建临床水平，提升治疗规范化，优化治疗结局助力，最终提高患者满意度。

2022—2023年度巡讲将本着求同存异的原则，由业界知名专家携手国内乳腺专科医师、乳腺癌临床诊疗医师，共同解读共识内容，探讨该领域热点话题，并通过临床案例的示教以期让该领域的广大诊疗医师、康复与随访专业人员满载而归！

巡讲议程请关注SIBCS官方微信，了解最新指南巡讲内容及学术动态：



《中国癌症杂志》编辑部