

细胞凋亡在肿瘤微环境中的研究进展

许涛^{1,2,3}, 黄慧群^{1,2,3}, 高羽亭^{1,2,3*} (1. 广东医科大学公共卫生学院, 广东东莞 523808; 2. 东莞市环境医学重点实验室, 广东东莞 523808; 3. 东莞市环境与健康研究所, 广东东莞 523808)

摘要: 细胞凋亡作为一种程序性死亡过程, 通过及时清除老化、受损或异常的细胞, 防止其继续生长和扩散, 在肿瘤研究具有重要意义。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)为肿瘤的发生和发展提供了必要的生存条件。在TME, 肿瘤细胞通过抑制凋亡途径或增强抗凋亡机制来逃避正常的细胞自毁过程, 从而导致其不受控的增殖和耐药性。该文从TME的角度出发, 综述了细胞凋亡在肿瘤发生发展中的最新研究进展, 以为开发更为精准的抗癌治疗方案提供理论基础。

关键词: 细胞凋亡; 肿瘤微环境; 耐药; 综述

中图分类号: R 329.2⁺5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 05-0501-06

Research progress on the role of apoptosis in the tumor microenvironment

XU Tao^{1,2,3}, HUANG Huiqun^{1,2,3}, GAO Yuting^{1,2,3*} (1. School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. Dongguan Key Laboratory of Environmental Medicine, Dongguan 523808, China; 3. Department of Environmental and Occupational Health, Dongguan 523808, China)

Abstract: Apoptosis, a process of programmed cell death, is important in tumor research because it involves the timely removal of aged, damaged or abnormal cells and prevents their further growth and spread. The tumor microenvironment (TME) provides the necessary survival conditions for tumor initiation and progression. Through the inhibition of the apoptotic pathways or the enhancement of anti-apoptotic pathways, tumor cells might evade the normal process of cellular self-destruction in this complex environment. This can result in uncontrolled growth and drug resistance. In order to provide a theoretical foundation for the development of more focused anti-cancer treatments, this article reviews recent developments in the study of apoptosis in tumorigenesis and development from a TME viewpoint.

Key words: apoptosis; tumor microenvironment; drug resistance; review

细胞凋亡是一种高度调控的细胞程序性死亡过程, 具有肿瘤抑制机制。然而癌细胞经常对凋亡产生抗性, 故癌症治疗主要通过诱导肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞退化并抑制癌细胞逃避凋亡^[1-3]。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是由肿瘤细胞、免疫细胞和血管系统等各种成分所组成的复杂网络, 这些成分与肿瘤细胞中的细胞因子和信号分子等相互作用, 共同影响肿瘤的生长和转移^[4]。首先, 凋亡能够诱导肿瘤细胞自我毁灭, 从而抑制其不受控制的增殖和扩散, 有助于限制肿瘤的大小和生长速度。其次, 凋亡在肿瘤免疫

监视和免疫逃逸之间起到平衡作用。适度的细胞凋亡能够调节免疫环境, 促进免疫系统的正常响应, 抑制肿瘤的免疫逃逸现象, 从而有利于防止肿瘤的进一步发展和转移^[5-7]。因此, 本文通过概述细胞凋亡在抑制肿瘤细胞中的作用以及肿瘤细胞对凋亡的抵抗机制, 探讨其在TME中的作用机制, 以深入理解肿瘤生物学的复杂性, 为开发更有效的抗癌治疗策略提供参考。

1 细胞凋亡对肿瘤细胞的抑制作用

1.1 细胞凋亡对肿瘤细胞增殖和周期的调控

细胞凋亡通过抑制肿瘤细胞增殖, 在抗癌中发挥

收稿日期: 2023-11-30

基金项目: 国家自然科学基金(81703266)

作者简介: 许涛, 男, 在读硕士研究生, E-mail: 15955716703@163.com;

黄慧群, 女, 在读硕士研究生, E-mail: huanghuiqun51@163.com。许涛、黄慧群共同为第一作者

通信作者: 高羽亭, 女, 博士, 副教授, E-mail: gaoyuting@gdmu.edu.cn

重要作用^[8]。在肿瘤发生过程中,细胞凋亡的调控往往受到异常改变,导致肿瘤细胞过度增殖。通过恢复或增强细胞凋亡的调控,有效地限制了肿瘤细胞的增殖。通过使用促凋亡药物如化疗药物或放疗,直接作用于肿瘤细胞,诱导其进入凋亡途径,从而限制其增殖和生存能力。此外,化疗药物通常通过多种机制诱导肿瘤细胞凋亡,如DNA损伤和细胞周期阻滞,配合其他治疗方式(如手术或放疗),增强肿瘤的治疗效果^[9]。通过恢复或加强细胞凋亡的调控,可以有效地限制肿瘤细胞的增殖和生存,为肿瘤治疗提供了多样化的策略,并在临床实践中取得了一定的成果和进展。

细胞凋亡在调节细胞周期以影响肿瘤细胞增殖方面发挥重要作用^[10-11]。肿瘤细胞周期的异常调控导致细胞过度增殖和无限制的分裂。细胞凋亡可通过多种途径干预细胞周期,如抑制细胞周期蛋白的合成和激活细胞周期阻滞蛋白,从而调整肿瘤细胞的增殖速率和周期。促凋亡药物的应用或靶向治疗可以显著减少肿瘤细胞的增殖速率或延长其周期^[12]。这不仅有助于直接减少肿瘤体积,还可以增加其他治疗策略的效果,如手术或放疗。此外,化疗药物通过诱导DNA损伤或其他细胞内信号传导途径来引发凋亡反应^[13-14]。例如,顺铂类药物通过与DNA结合形成损伤,激活细胞的凋亡响应。靶向药物如激酶抑制剂则通过阻断生长信号通路,间接促进肿瘤细胞的凋亡。可见,细胞凋亡通过多种途径调控细胞周期,影响肿瘤细胞的增殖速率和周期,在肿瘤治疗中发挥重要作用,为治疗策略的设计和优化提供了理论基础和实际依据。

1.2 细胞凋亡信号通路及其调节机制

细胞凋亡信号通路的调节非常复杂,涉及多种蛋白质参与,包括Bcl-2家族和caspase家族等。这些蛋白质的表达和活性的改变对细胞凋亡的状态产生影响。

内源性途径,又称为线粒体途径,经多种信号分子的调控,导致线粒体膜的通透性增加,释放线粒体内的细胞色素C(Cytochrome C),诱导细胞凋亡^[15]。许多肿瘤治疗策略利用这一途径来促使肿瘤细胞的凋亡^[16-17]。例如,化疗药物顺铂通过诱导DNA损伤,间接激活内源性途径;此外,靶向治疗药物如Bcl-2抑制剂则直接影响线粒体膜的通透性,促进细胞凋亡。内源性途径因其特异性和高效性,在肿瘤治疗中备受关注。与传统化疗相比,它能更精确地作用于肿瘤细胞而对正常细胞的损伤较小,从而减少治疗的副作用。可见,内源性途径通过调节线粒体膜的通透性及胞质

酶的释放,直接调控细胞凋亡过程,展现了在肿瘤治疗中的潜力和前景。

外源性途径,又称为死亡受体途径,主要通过细胞外因子(Fas)与相应的死亡受体(Fas-associated death domain, FADD)结合,诱导细胞凋亡^[18]。在肿瘤治疗中,外源性途径具有广泛的应用。通过针对死亡受体作为靶点研发抗肿瘤药物,可有效诱导肿瘤细胞的凋亡。同时,利用Fas受体激动剂可以直接刺激肿瘤细胞的死亡信号,从而促使其自我消灭^[19]。此类治疗策略通常能够比较精准选择性地作用于肿瘤细胞,减少对周围正常细胞的损伤。因此,外源性途径作为一种针对性的治疗手段,有助于提高治疗效果并减少副作用。可见,外源性途径通过细胞外因子与死亡受体结合来引发凋亡信号,在肿瘤治疗中展现出潜在的治疗优势和前景,为新型抗肿瘤治疗策略的开发提供了重要的理论和实践基础。

内质网通路,又称为内质网应激通路,通过激活一系列的信号传导途径,如IRE1信号通路和PERK信号通路等,最终导致细胞凋亡的发生^[20]。在肿瘤治疗中,利用内质网应激通路的这些特性已成为一种策略。例如,通过诱导内质网应激,可以提高肿瘤细胞对治疗的敏感性,尤其对于那些本来已经存在内质网应激的肿瘤细胞而言^[21]。此外,针对IRE1和PERK等信号通路的药物及治疗策略正在研究中,以期更有效地诱导肿瘤细胞凋亡,从而提高治疗效果。可见,深入理解内质网应激通过IRE1和PERK等信号通路导致细胞凋亡的机制,以及在肿瘤治疗中的应用潜力,对于开发新的治疗策略具有重要意义。

这些通路并非孤立存在的,它们可以相互影响和交叉调节细胞凋亡的执行过程^[22-23]。例如,内源性途径和外源性途径可以通过共享的信号转导分子(如caspase)相互调节,从而影响凋亡的执行过程。内质网应激通路和线粒体途径之间存在交互作用。内质网应激可以引起线粒体膜通透性的改变,从而启动线粒体途径介导的凋亡过程。此外,外源性通路中的caspase 8激活也能影响内质网应激通路,通过调控Bcl-2家族蛋白的活性,间接影响内质网的稳态和应激反应(见图1)。总之,这些通路通过不同的机制和信号传导路径,确保细胞在内外压力做出适当的响应,以维持组织和器官的稳态和功能。

1.3 免疫细胞诱导肿瘤细胞凋亡的研究

免疫细胞通过多种机制诱导肿瘤细胞凋亡,从而发挥重要的抗肿瘤作用。

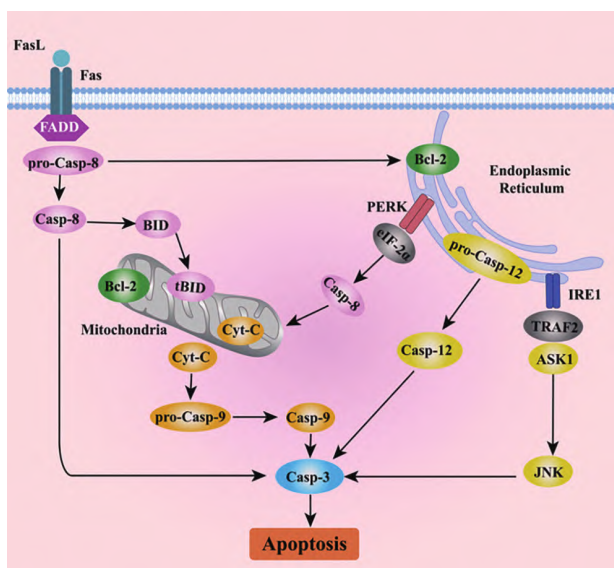


图1 细胞凋亡信号通路及其调节机制示意图

细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)是一类能识别并杀伤肿瘤细胞的特殊T细胞,通过与细胞表面的受体结合,识别肿瘤细胞表面的抗原,并释放细胞毒素来诱导肿瘤细胞凋亡^[24]。这些细胞毒素包括穿孔素和颗粒酶等,通过增加肿瘤细胞的线粒体膜通透性,激活caspase家族,从而触发细胞凋亡过程。在肿瘤治疗中,利用这些机制来诱导肿瘤细胞凋亡已经得到广泛研究和应用^[25-26]。例如,免疫疗法中CTL释放的颗粒酶,以及通过工程改造的细胞毒素,如CAR-T细胞疗法,都能有效地利用这些机制来杀伤和控制肿瘤细胞的生长。

自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)是一类无需特异性抗原识别,通过释放颗粒酶和引发肿瘤细胞表面死亡受体的表达诱导肿瘤细胞凋亡,为肿瘤治疗提供了多种策略^[27]。例如,通过体外激活和扩增的自体或异体NK细胞来增强它们的活性,从而靶向性地释放颗粒酶直接作用于肿瘤细胞。此外,通过利用IFN- γ 诱导的死亡受体表达增加,提高了肿瘤细胞对凋亡诱导的敏感性,进一步增强了治疗效果^[28-29]。可见,NK通过这些机制有效诱导肿瘤细胞凋亡,这些策略被广泛应用于开发新的免疫疗法和细胞治疗策略,为治疗多种类型的癌症带来了新的希望。

2 肿瘤细胞的抗凋亡作用

2.1 肿瘤微环境中的抗凋亡信号通路

细胞凋亡是一种正常细胞死亡方式,在肿瘤的发展中起重要作用。然而,在TME中,肿瘤细胞可能通过多种方式抵抗细胞凋亡的诱导,促进肿瘤的发展。

Bcl-2家族是一组能调节细胞凋亡的蛋白质,通过抑制线粒体通透性转移因子的释放,阻止细胞凋亡的启动^[30]。在肿瘤治疗中,针对Bcl-2抗凋亡作用的策略包括开发Bcl-2抑制剂。这些抑制剂通过结合Bcl-2,阻断其与线粒体通透性转移因子的结合,从而恢复细胞的凋亡能力。这种治疗策略被称为“Bcl-2家族抑制剂疗法”。如ABT-199能够选择性地结合和抑制Bcl-2,从而恢复肿瘤细胞的凋亡信号通路^[31]。利用肿瘤细胞对Bcl-2的依赖性,通过恢复正常的细胞凋亡机制来抑制肿瘤的生长和扩散,也为肿瘤治疗提供了新的希望和方法。

巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)是一种由肿瘤细胞产生的细胞因子,可通过促进巨噬细胞的增殖和存活,增加它们在肿瘤组织中的数量和活性。这有助于巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬和抗原呈递,从而增强免疫系统对肿瘤的反应^[32]。临床研究表明,通过抑制M-CSF或其受体集落刺激因子1受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R),可以减少TME中巨噬细胞的数量和功能,影响肿瘤的生长和转移^[33]。联合使用M-CSF/CSF1R抑制剂与免疫抑制剂或化疗药物,如PLX3397,可以增强治疗效果和减少治疗耐药性的发展^[34]。总之,肿瘤相关巨噬细胞通过分泌白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)等细胞因子,不仅直接促进肿瘤细胞的生长和转移,还间接抑制免疫细胞的活性,为新的肿瘤治疗策略的开发提供了重要的理论依据。

2.2 肿瘤细胞逃避凋亡信号的研究

肿瘤细胞通过多种机制逃避凋亡信号,从而增强其存活和增殖的能力。其中,一种常见的逃避机制是通过过度表达Bcl-2家族蛋白,如Bcl-2和Bcl-xl,抑制Bax的活性,从而阻止线粒体膜的通透性增加,抑制细胞凋亡的发生^[17]。由于在多种癌细胞中观察到Bcl-2和Bcl-xl的过度表达,这些抑制性成员已成为肿瘤治疗的重要靶点。近年来,研究人员开发了一类被称为BH3模拟剂的化合物,如A-1331852能够模拟Bcl-2家族的BH3结构域,与Bcl-2和Bcl-xl结合并释放Bax,从而恢复凋亡信号通路^[35]。这些药物能够突破肿瘤细胞对凋亡的抵抗,诱导肿瘤细胞死亡,展现出治疗多种癌症类型的潜力。

肿瘤细胞中另一种常见的机制是细胞凋亡抑制因子的过度表达。凋亡抑制因子(inhibitor of apoptosis proteins, APs)家族通过结合并抑制caspase的活性,

从而阻碍细胞凋亡的进行^[36]。由于在多种肿瘤中观察到IAPs的高表达,这些蛋白成为了潜在的治疗靶点。研究人员开发了一类被称为IAP抑制剂的药物,如Birinapant,这些药物能够与IAPs结合,解除它们对caspase的抑制作用,从而恢复细胞的凋亡能力^[37]。这种策略可以有效地诱导肿瘤细胞的凋亡,增强肿瘤的治疗效果。总之,IAPs通过抑制caspase的活性,阻碍细胞的凋亡过程,有助于维持肿瘤细胞的生存和扩展。利用IAPs抑制剂干预这一机制,已成为当前肿瘤治疗研究的重要方向之一,为新治疗策略的开发提供了有力支持。

2.3 肿瘤微环境中其他成分对细胞凋亡的调控

TME中的其他成分也能够影响细胞凋亡的发生。在TME中,多种细胞因子和生长因子通过不同的信号通路调控细胞凋亡过程。研究发现,某些生长因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等,通过激活PI3K/Akt信号通路抑制凋亡相关蛋白的表达,降低细胞凋亡的发生率^[38]。许多肿瘤细胞由于PI3K/Akt信号通路的异常激活,导致其抗凋亡能力增强,因而对治疗产生耐药性。因此,抑制PI3K/Akt信号通路已成为治疗策略的一个重要方向。研究人员开发了针对PI3K/Akt信号通路的抑制剂,如Idelalisib,用于降低这一信号通路的活性,以恢复肿瘤细胞的凋亡能力并增强其他治疗手段的有效性^[39]。总之,通过激活PI3K/Akt信号通路来抑制凋亡相关蛋白的表达,生长因子能够显著降低细胞凋亡的发生率,这一机制在肿瘤治疗中具有重要意义,为开发新的治疗策略提供了理论基础。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是TME中的一种免疫细胞,通过分泌多种细胞因子和化学物质如IL-6和TGF- β 等,抑制免疫细胞的活性,促进肿瘤细胞的生长和转移^[40]。深入了解IL-6和TGF- β 在TME中的作用,有助于开发针对这些因子的治疗策略。例如,抑制IL-6或TGF- β 信号通路药物,如Tocilizumab,可以减少其对肿瘤生长和免疫逃逸的促进作用。将针对TAMs分泌因子的治疗与其他免疫疗法结合,可以增强免疫治疗的效果,使免疫系统更有效的攻击和清除肿瘤细胞^[41]。总之,TAMs通过分泌IL-6、TGF- β 等细胞因子,不仅直接促进肿瘤细胞的生长和转移,还间接抑制免疫细胞的活性,这也为肿瘤治疗策略的开发提供了重要的理论基础。

综上,本文对肿瘤微环境中涉及细胞凋亡抑制肿瘤细胞作用以及肿瘤细胞抗凋亡作用的相关细胞或分子的作用机制及治疗策略进行了归纳总结(见表1)。

3 结语

在肿瘤的发生发展过程中,细胞凋亡可直接导致肿瘤细胞死亡,有效限制肿瘤的生长和扩散,减少其对周围组织的侵袭和破坏。同时,凋亡机制通过调控TME中的免疫细胞、内皮细胞、细胞因子和信号分子等,对于抑制肿瘤生长和转移至关重要,可能成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点。然而,许多肿瘤展现出对传统治疗药物的耐药性,部分原因是其能够逃避凋亡信号的影响。恢复或增强肿瘤细胞的凋亡机制有助于逆转这种耐药性,提高治疗药物的有效性。因此,理解和有效利用凋亡机制,可为设计更精准和有效的治疗策略提供支持,如定向药物的设计、免疫疗法的优化以及多

表1 肿瘤微环境中细胞或分子的作用机制及相关的治疗策略

细胞或分子名称	作用机制	治疗策略	参考文献
细胞毒性T淋巴细胞(CTL) ^a	通过与细胞表面的受体结合,识别肿瘤细胞表面的抗原,释放细胞毒素诱导肿瘤细胞凋亡。	CAR-T细胞疗法	[25-26]
自然杀伤细胞(NK) ^a	通过释放颗粒酶和引发肿瘤细胞表面死亡受体的表达诱导肿瘤细胞凋亡。	IFN- γ	[28-29]
Bcl-2家族 ^b	通过抑制线粒体通透性转移因子的释放,阻止细胞凋亡的启动。	ABT-199	[31]
巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF) ^b	通过促进巨噬细胞的增殖和存活,增加巨噬细胞的数量和活性,增强免疫系统对肿瘤的反应。	PLX3397	[33-34]
Bcl-2蛋白 ^b	通过过度表达Bcl-2家族蛋白,如Bcl-2和Bcl-xl,抑制Bax的活性,阻止线粒体膜通透性增加,抑制细胞凋亡的发生。	A-1331852	[35]
凋亡抑制因子(IAPs) ^b	通过结合并抑制caspase的活性,阻碍细胞凋亡的进行。	Birinapant	[37]
血管内皮生长因子(VEGF) ^b 和成纤维细胞生长因子(FGF) ^b	通过激活PI3K/Akt信号通路,抑制凋亡相关蛋白的表达,降低细胞凋亡的发生。	Idelalisib	[39]
肿瘤相关巨噬细胞(TAMs) ^b	通过分泌IL-6和TGF- β 等,抑制免疫细胞的活性,促进肿瘤细胞的生长和转移。	Tocilizumab	[41]

a: 细胞凋亡抑制肿瘤细胞作用中的相关细胞或分子; b: 肿瘤细胞抗凋亡作用中的相关细胞或分子。

种治疗手段的联合应用,从而提高患者的生存率和生活质量。

然而,TME中的凋亡机制极为复杂多样。对于耐药性较强的肿瘤而言,仅仅靠单一的细胞凋亡靶向治疗可能难以完全控制其复杂的生长和转移过程。此外,一些肿瘤细胞如何逃避免疫系统的识别和攻击,凋亡细胞释放的物质能否有效引发免疫反应尚需进一步研究。同时,TME中不同细胞类型及释放的信号分子之间复杂的相互作用可能会产生对凋亡作用的抵抗或促进作用,这些现象也需要更深入的研究以理解其影响机制。

因此,为实现最佳的临床疗效,一方面可以结合多种治疗手段,如化疗、放疗和靶向治疗,以增强肿瘤的细胞毒作用和免疫应答;另一方面,还可以通过针对TME中的多个靶点同时进行干预,开发更精确的凋亡调控分子或药物,增强对肿瘤细胞的选择性作用,同时抑制肿瘤细胞的增殖并促进免疫细胞的活化,以更有效地应对复杂的肿瘤生物学特征和治疗挑战。

参考文献:

- [1]LIU J, HONG M, LI Y, et al. Programmed cell death tunes tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 847345.
- [2]DAS S, SHUKLA N, SINGH S S, et al. Mechanism of interaction between autophagy and apoptosis in cancer [J]. *Apoptosis*, 2021, 26(9-10): 512-533.
- [3]HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [4]BILOTTA M T, ANTIGNANI A, FITZGERALD D J. Managing the TME to improve the efficacy of cancer therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 954992-955002.
- [5]PFEIFER E, BURCHELL J M, DAZZI F, et al. Apoptosis in the pancreatic cancer tumor microenvironment-the double-edged sword of cancer-associated fibroblasts [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1653-1671.
- [6]MA S M, MAO Q, YI L, et al. Apoptosis, autophagy, and pyroptosis: immune escape strategies for persistent infection and pathogenesis of classical swine fever virus [J]. *Pathogens*, 2019, 8(4): 239-252.
- [7]JIANG C, ZHANG N, HU X, et al. Tumor-associated exosomes promote lung cancer metastasis through multiple mechanisms [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 117-134.
- [8]BHATTACHARYA S, PATEL K K, DEHARI D, et al. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 462(1-2): 133-155.
- [9]HOU X, JIANG J, TIAN Z, et al. Autophagy and tumor chemotherapy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207: 351-374.
- [10]GHELLI LUSERNA DI RORÀ A, JANDOUBI M, MARTINELLI G, et al. Targeting proliferation signals and the cell cycle machinery in acute leukemias: novel molecules on the horizon [J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1224-1247.
- [11]CHAUDHRY G E S, MD AKIM A, SUNG Y Y, et al. Cancer and apoptosis: the apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer therapeutics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 842376-84240.
- [12]PHIKULSOD P, KARIYA R, PANAAMPON J, et al. Dihydroartemisinin induced apoptosis and synergized with chemotherapy in pleural effusion lymphoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(3): 1139-1148.
- [13]BARROSO T, MELO-ALVIM C, RIBEIRO L A, et al. Targeting inhibitor of apoptosis proteins to overcome chemotherapy resistance-a marriage between targeted therapy and cytotoxic chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13385-13398.
- [14]JING X, YANG F, SHAO C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157-172.
- [15]RADUCKA-JASZUL O, BOGUSŁAWSKA D M, JĘDRUCHNIEWICZ N, et al. Role of extrinsic apoptotic signaling pathway during definitive erythropoiesis in normal patients and in patients with β -thalassemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3325.
- [16]KISS R C, XIA F, ACKLIN S. Targeting DNA damage response and repair to enhance therapeutic index in cisplatin-based cancer treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8199.
- [17]CZABOTAR P E, GARCIA-SAEZ A J. Mechanisms of Bcl-2 family proteins in mitochondrial apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10): 732-748.
- [18]REZAEI A, MAHMOODI M, MOHAMMANDIZ-ADEH F, et al. A novel copper (II) complex activated both extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in liver cancerous cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12280-12289.
- [19]NOE M H, MICHELETTI R G. Diagnosis and management of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis [J]. *Clin Dermatol*, 2020, 38(6): 607-612.
- [20]WANG L, LIU Y, ZHANG X, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 864426-864449.
- [21]REN J, BI Y, SOWERS J R, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7): 499-521.
- [22]LIU X, HUSSAIN R, MEHMOOD K, et al. Mitochondrial-endoplasmic reticulum communication-mediated oxidative stress and autophagy [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 6459585.
- [23]HUANG G, ZHANG Q, XU C, et al. Mechanism of kidney

- injury induced by cisplatin [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2022, 11(3): 385-390.
- [24] XU X, YI C, FENG T, et al. Regulating tumor microenvironments by a lymph node-targeting adjuvant via tumor-specific CTL-derived IFN γ [J]. *Clin Immunol*, 2023, 253: 109685.
- [25] WEIGELIN B, FRIEDL P. T cell-mediated additive cytotoxicity-death by multiple bullets [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(12): 980-987.
- [26] FU H W, LAI Y C. The role of *helicobacter pylori* neutrophil-activating protein in the pathogenesis of *H. pylori* and beyond: from a virulence factor to therapeutic targets and therapeutic agents [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 91-108.
- [27] PRAGER I, WATZL C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(6): 1319-1329.
- [28] SORDO-BAHAMONDE C, LORENZO-HERRERO S, PAYER Á R, et al. Mechanisms of apoptosis resistance to NK cell-mediated cytotoxicity in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3726.
- [29] JORGOVANOVIC D, SONG M, WANG L, et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49.
- [30] KALONI D, DIEPSTRATEN S T, STRASSER A, et al. Bcl-2 protein family: attractive targets for cancer therapy [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1-2): 20-38.
- [31] DHAKAL P, BATES M, TOMASSON M H, et al. Acute myeloid leukemia resistant to venetoclax-based therapy: what does the future hold? [J]. *Blood Rev*, 2023, 59: 101036.
- [32] SEHGAL A, IRVINE K M, HUME D A. Functions of macrophage colony-stimulating factor (CSF1) in development, homeostasis, and tissue repair [J]. *Semin Immunol*, 2021, 54: 101509.
- [33] CERSOSIMO F, LONARDI S, ULIVIERI C, et al. CSF-1R in cancer: more than a myeloid cell receptor [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(2): 282.
- [34] KUMAR A, TAGHI KHANI A, SANCHEZ ORTIZ A, et al. GM-CSF: a double-edged sword in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 901277.
- [35] ONG F, KIM K, KONOPLEVA M Y. Venetoclax resistance: mechanistic insights and future strategies [J]. *Cancer Drug Resist*, 2022, 5(2): 380-400.
- [36] KUMAR S, FAIRMICHAEL C, LONGLEY D B, et al. The multiple roles of the IAP super-family in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 214: 107610.
- [37] ZHU H, LI Y, LIU Y, et al. Bivalent SMAC mimetics for treating cancer by antagonizing inhibitor of apoptosis proteins [J]. *ChemMedChem*, 2019, 14(23): 1951-1962.
- [38] AGRAWAL S, MAITY S, ALRAAWI Z, et al. Targeting drugs against fibroblast growth factor(s)-induced cell signaling [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(2): 214-240.
- [39] PENG Y, WANG Y, ZHOU C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.
- [40] YUAN Y, WU D, LI J, et al. Mechanisms of tumor-associated macrophages affecting the progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1217400.
- [41] THOREAU B, CHAIGNE B, MOUTHON L. Role of B-cell in the pathogenesis of systemic sclerosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 933468.

(责任编辑: 林加西)