

文章编号: 1000-7032(2025)10-1780-18

光致焦亡在肿瘤治疗中的研究进展

邵俊豪^{1,2}, 丁彬彬^{1*}, 马平安^{1,2*}, 贾丽娟³, 林 君^{1,2*}

(1. 中国科学院长春应用化学研究所 稀土资源利用国家重点实验室, 吉林 长春 130022;

2. 中国科学技术大学 应用化学与工程学院, 安徽 合肥 230026;

3. 哈尔滨医科大学附属第二医院 泌尿外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要: 焦亡(Pyroptosis)作为一种由gasdermin蛋白家族介导的免疫原性细胞死亡形式,不仅直接杀伤肿瘤细胞,还能激活系统性抗肿瘤免疫应答。传统化疗药物诱导焦亡存在耐药性、全身毒性及炎症失控等局限,而由近红外光介导的光疗(如光动力治疗、光热治疗)凭借其时空可控性和低副作用特性,为焦亡的精准调控提供了新方向。本文系统总结了光致焦亡的核心机制及通过光控ROS生成(PDT)、光热治疗(PTT)、光氧化还原催化、光协同疗法等策略实现时空控制焦亡激活启动免疫治疗的研究进展。尽管光致焦亡仍面临炎症调控、肿瘤微环境缺氧及光敏剂生物相容性等挑战,但其融合光控精准性与焦亡强免疫原性的优势,为肿瘤治疗从局部杀伤到全身免疫激活提供了创新策略。

关键词: 焦亡; 光疗; 活性氧; 免疫治疗

中图分类号: O482.31 **文献标识码:** A

DOI: 10.37188/CJL.20250155 **CSTR:** 32170.14.CJL.20250155

Recent Progress of Photopyroptosis in Tumor Therapy

SHAO Junhao^{1,2}, DING Binbin^{1*}, MA Ping'an^{1,2*}, JIA Lijuan³, LIN Jun^{1,2*}(1. State Key Laboratory of Rare Earth Resource Utilization, Changchun Institute of Applied Chemistry,
Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China;

2. School of Applied Chemistry and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China;

3. Urology Department, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

* Corresponding Authors, E-mail: bbding@ciac.ac.cn; mapa675@ciac.ac.cn; jlin@ciac.ac.cn

Abstract: Pyroptosis, as a form of immunogenic cell death mediated by the gasdermin protein family, not only directly kills tumor cells, but also activates systemic anti-tumor immune responses. Traditional chemotherapy drugs induce pyroptosis have limitations such as drug resistance, systemic toxicity and inflammatory out of control. Phototherapy mediated by near-infrared light (such as photodynamic therapy, photothermal therapy) provides a new direction for the precise activation of pyroptosis with its spatio-temporally controllability and low side effect characteristics. This review systematically summarizes the core mechanism of photopyroptosis and the research progress of immunotherapy initiated by spatio-temporally controlled pyroptosis activation through photo-controlled ROS generation (PDT), photothermal therapy (PTT), photoredox catalysis, and photo-synergistic therapy. Although photopyroptosis still faces challenges of inflammation regulation, hypoxia in tumor microenvironment, and biocompatibility of photosensitizers, its advantages of combining photo-control precision and pyroptosis immunogenicity provide an innovative strategy for the transition from local killing to systemic immune activation in tumor treatment.

Key words: pyroptosis; phototherapy; ROS; immunotherapy

收稿日期: 2025-05-19; 修订日期: 2025-06-03

基金项目: 国家自然科学基金(52422219, 52432008, 52372273)

Supported by National Natural Science Foundation of China (52422219, 52432008, 52372273)

1 引 言

焦亡(Pyroptosis)是指由质膜中的 gasdermin 孔诱导的新型免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)形式,与细胞凋亡不同,焦亡具有质膜破裂、细胞肿胀鼓泡等独特形态学特征。目前,焦亡的发生有多条途径,经典途径一般指炎症小体诱导半胱天冬酶-1(caspase-1)激活,其裂解 gasdermin-D(GSDMD)释放 N-GSDMD 结构域并与细胞膜结合形成孔,最终导致细胞肿胀,质膜破裂,炎症细胞因子释放,包括白介素 1β (Interleukin- 1β , IL- 1β) 和白介素 18(Interleukin-18, IL-18)^[1]。非经典途径通过细胞质内的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)触发,LPS 导致人细胞中的 caspase-4/5 或小鼠细胞中的 caspase-11 活化,直接切割 GSDMD 启动焦亡^[2]。此外,化疗药物诱导 caspase-3 介导的 GSDME 切割,GSDME 高表达并形成 N-GSDME 末端同样可以诱导焦亡的发生^[3]。由于大多数研究认为 caspase-3 是启动凋亡的特征蛋白,这激发了研究人员对焦亡发生途径更广泛的探索。有研究表明,细胞程序性死亡-配体

1(Programmed cell death ligand 1, PD-L1)在乳腺癌细胞中将肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)介导的凋亡转化为焦亡,低氧条件下,磷酸化信号转导和转录激活因子 3(Phospho signal transducer and activator of transcription, p-STAT3)促进 PD-L1 易位至细胞核,促进 GSDMC 的转录。在 TNF- α 的刺激下,caspase-8 特异性裂解 GSDMC 产生 N-GSDMC,并在细胞膜上形成孔隙,诱导细胞焦亡^[4]。2020 年,Zhang 等报道了颗粒酶 B(Granzyme, GzmB)激活 caspase-3/GSDME 介导的焦亡途径^[5],在接下来的研究中发现,颗粒酶 GzmA 切割 GSDMB 形成孔并最终导致焦亡^[6]。大量的研究帮助研究人员在理解焦亡的潜在机制上取得了实质性进展(图 1)。

由于 gasdermins 家族介导的细胞孔形成伴有细胞内容物并喷式的释放,焦亡不仅有助于促炎细胞因子(IL- 1β 和 IL-18)的分泌,增强炎症反应^[8],还具有 ICD 的典型特征,即损伤相关分子模式的释放,包括钙网蛋白(Calreticulin, CRT)暴露、三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)分泌和高迁移率族蛋白 B1(High mobility group box 1,

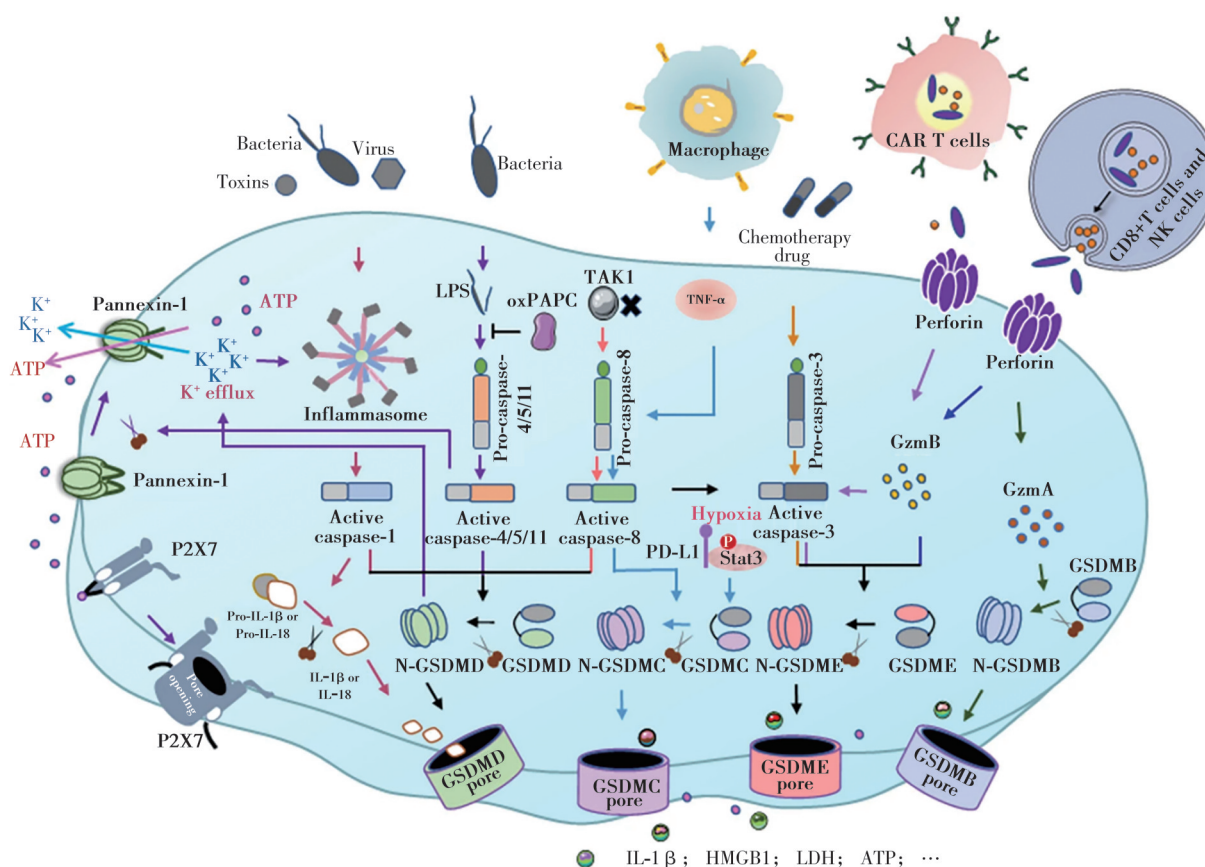


图1 焦亡的分子机制

Fig.1 Molecular mechanism of pyroptosis^[7]

HMGB1)释放。Shao 等发现,在乳腺癌模型中,15%的肿瘤细胞发生焦亡引起的免疫效应清除了完整的肿瘤,这表明不仅能直接利用肿瘤细胞焦亡进行抗肿瘤治疗,还可以通过焦亡激活一系列强大抗肿瘤免疫效应^[9]。鉴于此,研究人员致力于开发一系列新型细胞焦亡诱导药物用于肿瘤治疗。然而,目前诱导细胞焦亡的努力主要集中在化疗药物上,如阿霉素(Adriamycin)和拓扑替康(Topotecan)等,这些策略不仅会产生耐药性,而且在正常组织中会发生严重副作用。此外,过度激活焦亡会诱导全身炎症反应,长期暴露在炎症环境中会增加肿瘤发生与转移的可能性,导致焦亡在肿瘤治疗领域的应用受到限制^[10-11]。因此,在肿瘤区域精确可控地启动焦亡成为一种新型肿瘤治疗策略。

光学疗法是一种非侵入性的、有前途的肿瘤治疗方法,具有全身毒性小、时空可控等优点,一般包括光动力疗法(Photodynamic therapy, PDT)

和光热疗法(Photothermal therapy, PTT)等^[12]。在 PDT 过程中,光敏剂(Photosensitizer, PS)受光激发后产生细胞毒性物质活性氧以损伤细胞;PTT 则通过利用非辐射跃迁产生的光生热量直接杀死癌细胞^[13]。然而,PDT 多诱导细胞凋亡具有有限的免疫原性,PTT 治疗过程中热休克蛋白的高表达也限制了其治疗效果。最近的研究将光学疗法与焦亡肿瘤治疗相结合,依靠可控的激光照射触发焦亡,在保留光疗法不良反应小、避免耐药性等特点的同时,实现了焦亡对肿瘤细胞强大的杀伤力和免疫原性,进一步增强了抗肿瘤免疫效应及肿瘤治疗效果。本综述从目前光致焦亡主要策略入手,总结了通过光控 ROS 生成(PDT)、光热疗法(PTT)、光氧化还原催化、光协同疗法实现时空控制焦亡激活启动免疫治疗的研究进展,以帮助研究人员开发出更加安全可靠的肿瘤细胞焦亡介导的免疫治疗策略(图 2)。

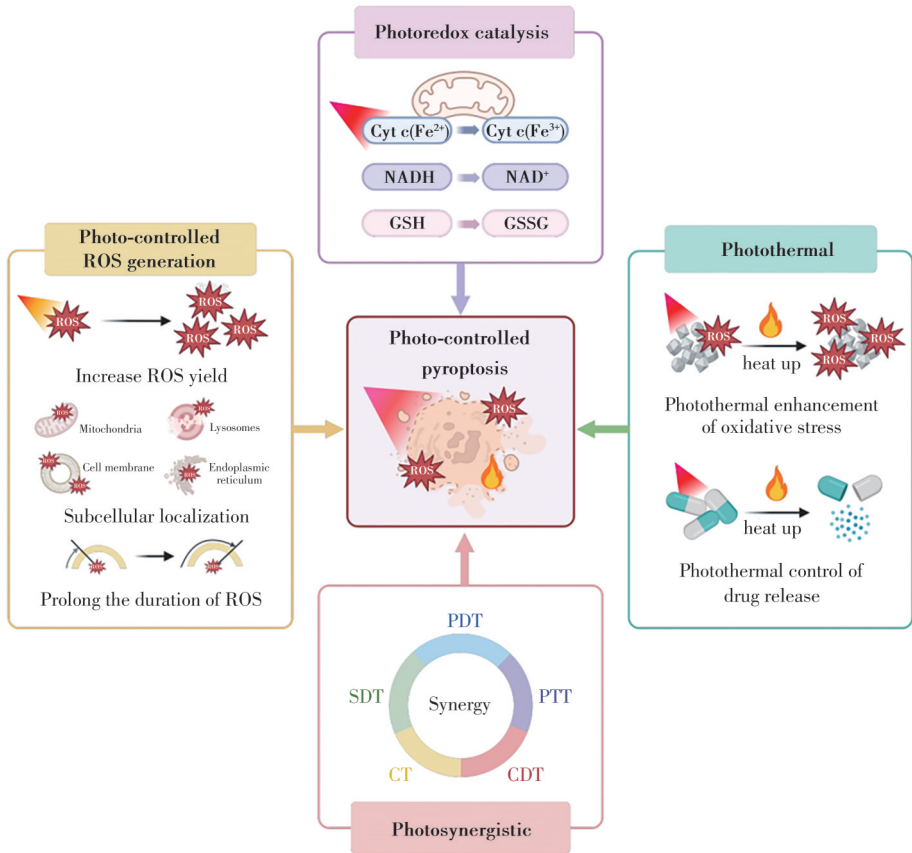


图 2 实现光致焦亡的主要策略

Fig.2 The main strategies to achieve photopyroptosis

2 光致焦亡

光致焦亡是一种级联治疗过程,旨在通过光

控制细胞发生焦亡,不仅直接消灭肿瘤细胞,还具有显著的免疫原性,能够有效激活机体的先天性和适应性免疫反应。在先天性免疫方面,光致焦

亡通过炎症小体激活 caspase-1, 促进促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放, 从而在肿瘤微环境中引发炎症反应, 增强免疫原性。至于适应性免疫, 焦亡过程中释放的 DAMPs, 如 HMGB1、ATP 和 CRT, 能够促进树突细胞的成熟, 进一步激活免疫响应, 增强对原位和转移恶性肿瘤的治疗效果。以光控 ROS 生成诱导焦亡为例, 研究人员认为, 化疗药物诱导 ROS 生成, 破坏胞内氧化还原稳态, 产生氧化应激是诱导细胞焦亡的主要驱动力。类似地, 光敏剂在肿瘤细胞中积累, 从适当波长的光源吸收光子跃迁至单重态 $^1\text{PS}\cdot$, 随后部分 $^1\text{PS}\cdot$ 通过系间窜越转变为长寿命的 $^3\text{PS}\cdot$, $^3\text{PS}\cdot$ 可以与相邻分子发生两种反应。I 型光化学反应是通过电子/质子转换形成有机自由基, 这些自由基与细胞氧相互作用形成细胞毒性物质 ROS (超氧阴离子 $\cdot\text{O}_2^-$, 羟基自由基 $\cdot\text{OH}$ 等); II 型光化学过程则是通过能量转换形成单线态氧 $^1\text{O}_2$, 随后 ROS 引起肿瘤细胞的氧化损伤, 诱导焦亡发生。2022 年, Mao

等报道了一项通过 I 型和 II 型 PDT 过程诱导肿瘤细胞焦亡实现乳腺癌治疗的案例^[14], 设计了以碳酸酐酶为靶点的细胞膜锚定光敏剂 CA-Re, 该光敏剂在肿瘤部位特异性积累后锚定在细胞膜上经历 I 型、II 型 PDT 过程产生 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 $^1\text{O}_2$, 原位产生的 ROS 损伤细胞膜并发生了强大的脂质过氧化作用。随后, 研究人员发现 PDT 诱导的细胞死亡表现出细胞肿胀鼓泡, 细胞质扁平并与保持完整的细胞核共同位于细胞体的主平面, 细胞实体类似煎蛋, 这种形态学特征完全符合焦亡。蛋白质印迹实验进一步分析结果表明, CA-Re 处理的细胞中 GSDMD-N 和切割的 caspase-1 的表达水平在 425 nm 激光照射后显著增加, 说明激光照射后光敏剂产生的 ROS 有效诱导肿瘤细胞焦亡 (图 3)。这项研究成功地通过光化学过程触发细胞焦亡, 成功架起了光化学与免疫治疗之间的桥梁, 为肿瘤免疫治疗提供了全新的策略和方向。

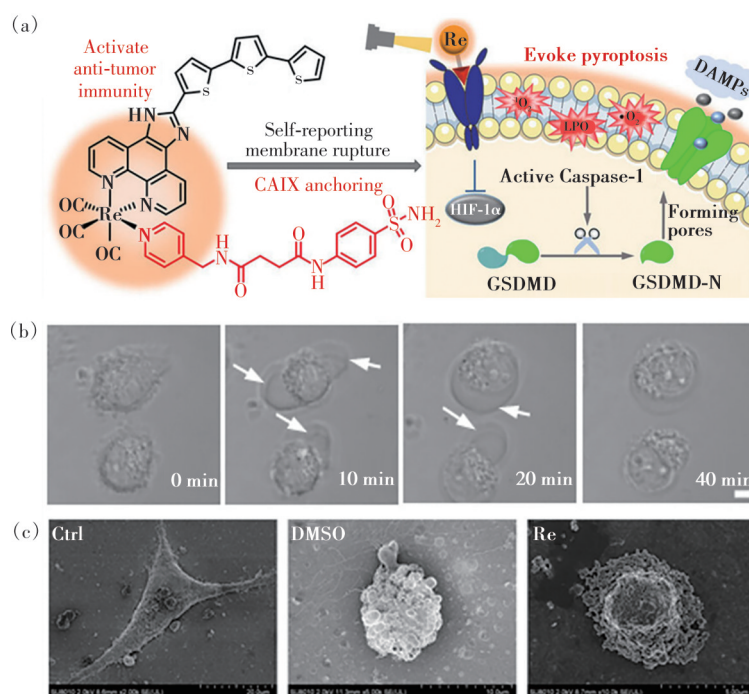


图 3 (a)CA-RE 光敏剂诱导肿瘤细胞焦亡;(b)CA-Re 处理后光照不同时间的 MDA-MB-231 的 CLSM 明场图像,比例尺: 10 μm ;(c)垂死 MDA-MB-231 细胞的 SEM 图像

Fig.3 (a)CA-RE photosensitizer induces pyroptosis of tumor cells^[14]. (b)CLSM brightfield images of MDA-MB-231 illuminated at different time after CA-Re treatment, scale bar: 10 μm . (c)SEM images of dying MDA-MB-231 cells

3 光致焦亡肿瘤治疗策略

3.1 光控 ROS 生成

在 ROS 应激条件下, 硫氧还蛋白相互作用蛋

白 (Thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 与硫氧还蛋白 (Thioredoxin, TRX) 解离, 并与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 结

合,这一过程触发炎症小体的激活^[15]。随后,caspase-1成熟,GSDMD激活,导致细胞焦亡。NLRP3同时促进ROS的生成,这会导致线粒体DNA泄露,引起线粒体功能障碍和ROS的过量产生。线粒体产生的ROS进一步促进caspase-1对GSDMD的切割,加剧细胞焦亡。此外,ROS应激还会导致凋亡调节剂B淋巴细胞2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2-associated X protein, BAX)在线粒体中的聚集,促进细胞色素c的释放,激活caspase-3,导致GSDME裂解,进一步引发焦亡。研究表明,ROS能够激活多条通路,诱导细胞焦亡,为肿瘤治疗提供了新的策略。因此,PDT通过精确控制ROS的生成,已成为实现光致细胞焦亡的高效手段。然而,PDT中ROS的生成效率及其诱导的细胞死亡模式受PS种类、浓度、光照剂量及肿瘤微环境氧分压等多因素协同调控。传统光敏剂(如卟啉衍生物、酞菁类化合物等)因受限于光吸收范围窄、单线态氧量子产率低、亚细胞定位模糊及肿瘤滞留时间短等缺陷,通常仅能通过caspase-3依赖途径触发凋亡而非焦亡。针对这些瓶颈,研究人员通过分子工程化设计成功开发了大量新型光敏剂,通过提高ROS生成效率,功能化光敏剂分子实现亚细胞定位PDT以及延长光敏剂与肿瘤细胞作用时间等策略,成功实现了光控ROS生成和细胞焦亡诱导,为肿瘤免疫治疗提供了新范式。

3.1.1 提高ROS生成效率

大量研究表明,提高PDT生成ROS效率能够有效地将免疫静默的细胞凋亡转化为高免疫原性的细胞焦亡。2023年,Liang课题组开发设计了一种水溶性卟啉衍生物Ac-DEVDD-TPP,通过细胞凋亡扩增ROS生成,提高PDT效率,有效诱导细胞焦亡^[16]。Ac-DEVDD为caspase-3裂解的特异性底物,在内源caspase-3催化下,Ac-DEVDD-TPP转化为D-TPP,并自组装形成D-TPP纳米纤维,这种纳米纤维光敏剂具有增强的系统间交叉和¹O₂生成能力。在激光照射下,D-TPP纳米纤维有效产生¹O₂,诱导线粒体损伤和细胞凋亡,随后caspase-3活化,催化更多的D-TPP纳米纤维组装,最终产生过量的ROS。研究表明,凋亡促进的自组装纳米纤维在体外和细胞内产生了1.4倍和2.1倍的¹O₂,有效激活caspase-1介导的细胞焦亡。这种扩增ROS生成实现细胞凋亡向焦亡的转变,有效实现了口腔鳞状细胞癌的光动力治疗。聚集诱导

发光(Aggregation-induced emission, AIE)型光敏剂由于能够限制聚集态分子内运动来阻断热失活途径,有效促进了ROS的生成,已经被广泛应用于光致焦亡领域。Tang团队首次设计合成了乙烯基连接的AIE COF光敏剂Tpy-vinyl COF,与具有亚胺键连接的Tpy-imine COF相比,Tpy-vinyl COF中的乙烯基键的形成不仅赋予其高亮度,而且具有较强的光吸收、长寿命、窄带隙以及较高的光致发光量子产率,这些特性有利于Tpy-vinyl COF产生大量的ROS,进而激活caspase-3/GSDME轴介导的焦亡,实现高效的抗肿瘤免疫治疗。该研究为AIE型光敏剂的设计开发以及光致焦亡肿瘤免疫治疗提供了新见解^[17]。在另外一项研究中,研究人员利用牛血清蛋白BSA包裹AIE光敏剂TPE-BT-SCP获得了具有增强I型ROS生成能力的超分子光敏剂BSA@TPE-BT-SCP^[18],实验结果表明BSA@TPE-BT-SCP相比利用PEG修饰的PEG@TPE-BT-SCP表现出更加显著的ROS生成能力,在相同条件下增强了52倍。这是由于BSA的疏水结构为TPE-BT-SCP提供了更刚性的微环境,限制了其几何形状并减少分子旋转与振动,进一步抑制热失活途径。因此,BSA@TPE-BT-SCP具有更强的吸收、更高的亮度和更好的ROS生成能力。进一步实验证明,BSA@TPE-BT-SCP NPs增强的氧化应激导致肿瘤细胞发生凋亡、焦亡和铁死亡,有效激活一系列抗肿瘤免疫效应,表现出优异的抗肿瘤效果(图4)。

3.1.2 亚细胞定位PDT

由于PDT产生的ROS通常具有较短的半衰期和有限的扩散范围,开发具有靶向亚细胞能力的光敏剂已成为设计高效光致焦亡体系的重要策略。Peng团队设计了亚细胞(包括线粒体,溶酶体,内质网)靶向光敏剂分子Mito-ZS、Lyso-ZS、ER-ZS^[19],并通过引入重原子,增强系间窜越和ROS产生能力,光敏剂选择性易位至特定细胞器后,从³O₂转化为¹O₂的ROS有效地对细胞器造成氧化损伤。研究人员发现,不同的亚细胞靶向光敏剂都能不同程度地引起肿瘤细胞焦亡,在ROS产生量相当的情况下,内质网靶向光敏剂ER-ZS刺激了最多的焦亡,而溶酶体靶向光敏剂的光致焦亡率最低,这说明不同细胞器中的局部光化学反应会导致多样化的细胞死亡模式。通过RNA测序分析和蛋白质印迹分析,研究人员确定了靶

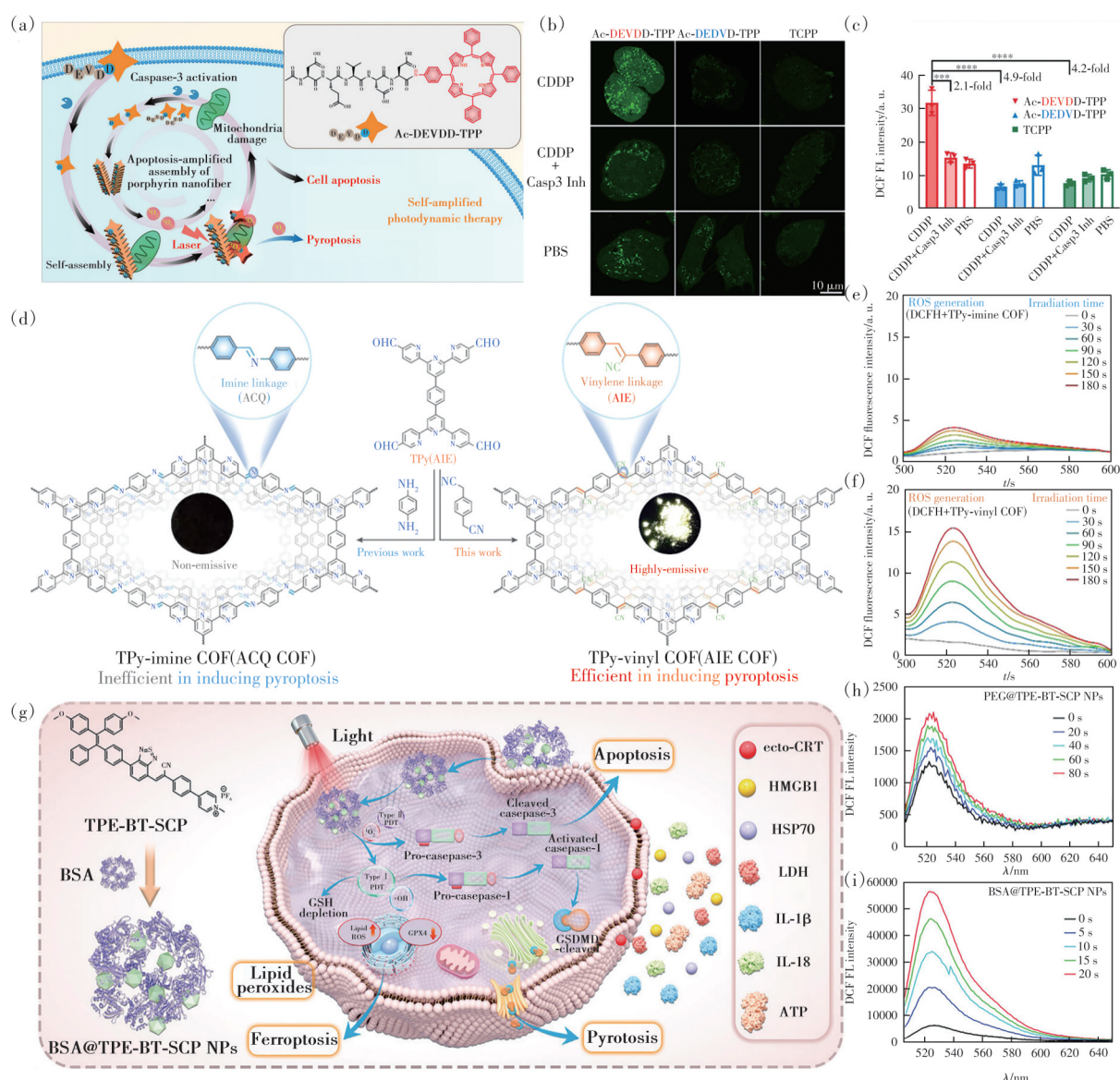


图 4 (a) Caspase-3 激活的 Ac-DEVDD-TPP 用于增强的 PDT; (b) 激光 (660 nm, $6 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$, 4 min) 照射 SCC7 细胞后与 DCFH-DA 孵育 30 min 的 CLSM 图像及 (c) 平均 DCF 荧光强度, 标尺: $20 \mu\text{m}$; (d) TPY-imine COF 与 TPY-vinyl COF 结构示意图; (e) TPY-imine COF 与 (f) TPY-vinyl COF 的 ROS 生成能力; (g) BSA@TPE-BT-SCP 用于 PDT 示意图; (h) PEG@TPE-BT-SCP 与 (i) BSA@TPE-BT-SCP 存在下 DCFH 的 PL 光谱变化, 白光照射 ($0.2 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$, NPs 浓度: $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

Fig.4 (a) Mechanism of Caspase-3-activatable Ac-DEVDD-TPP for enhanced PDT^[16]. (b) CLSM images and (c) mean DCF fluorescence intensity of SCC7 cells in incubated with DCFH-DA for 30 min after laser irradiation (660 nm , $6 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$, 4 min). Scale bar: $20 \mu\text{m}$. (d) Illustration of the construction of TPY-imine COF and TPY-vinyl COF^[17]. (e) ROS generation of TPY-imine COF and (f) TPY-vinyl COF. (g) Schematic of the mechanism of BSA@TPE-BT-SCP for PDT^[18]. (h) PL spectra changes of DCFH in the presence of PEG@TPE-BT-SCP NPs and (i) BSA@TPE-BT-SCP NPs, under white light irradiation ($0.2 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$, NPs concentration: $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

向不同细胞器导致了不同程度的 NLPR3 刺激, 从而解释了不同程度的 caspase-1 的活化; 随后将 GSDMD 切割成 GSDMD-N 片段, 用于细胞膜打孔和焦亡。然后, 研究人员建立了原发性肿瘤和转移肿瘤治疗模型, 由于焦亡带来的细胞内免疫刺激成分不受控制释放和 DAMPs 的特异性呈递, 原

位肿瘤被有效清除, 远端转移肿瘤也得到有效抑制。这项研究首次报道了一种创新的 PDT 策略, 通过亚细胞靶向实现焦亡过程的时空精确控制。这一突破不仅加深了对光控 ROS 生成在调控焦亡中作用机制的理解, 而且为未来的肿瘤治疗策略提供了新的视角和方法 (图 5)。

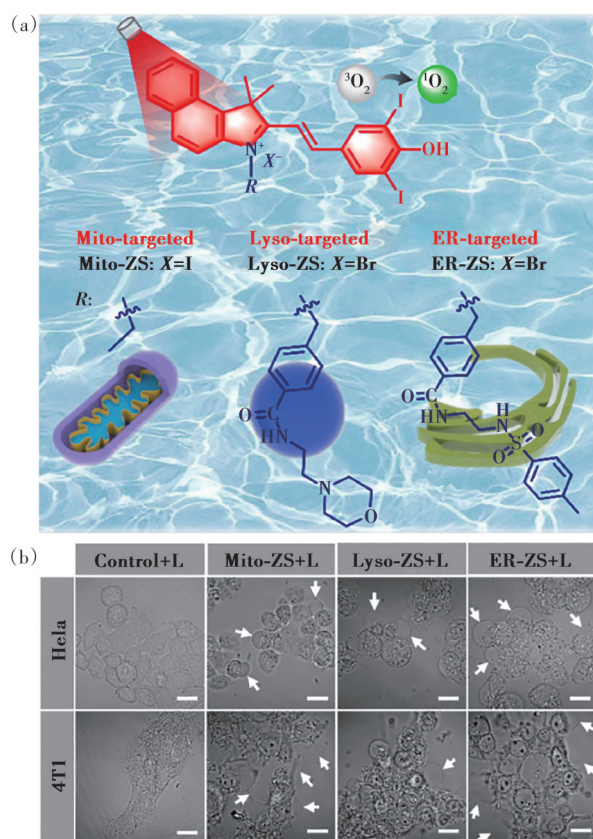


图5 (a)不同细胞器靶向光敏剂示意图;(b)激光照射不同细胞器靶向光敏剂处理后 HeLa 和 4T1 细胞形态

Fig.5 (a) Schematic of different organelle-targeting photosensitizers^[19]. (b) Representative morphologies of HeLa and 4T1 cells under treatment of diverse organelle-targeting photosensitizers ($5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) in the presence or absence of excitation (580 nm , $40 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$, 10 min , $24 \text{ J} \cdot \text{cm}^{-2}$). Scale bars: $20 \mu\text{m}$

由于焦亡信号通路与特定亚细胞的密切联系,研究人员致力于定位 PDT 以最大化炎症小体的活化和随后的焦亡。目前已经清楚,NLRP3 的激活能够形成炎症小体复合物,进而激活 caspase-1。这一过程不仅促进了 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的成熟,还触发了 GSDMD 裂解诱导的细胞焦亡。早期研究揭示,线粒体 ROS 抑制剂能够阻断 NLRP3 表达的关键步骤,从而抑制炎症小体的激活^[20]。因此,线粒体 ROS 被视为 NLRP3 炎症小体激活的关键信号。这一发现为科研人员提供了新思路,即通过亚细胞定位精确光控线粒体 ROS 产生以诱导细胞焦亡,为相关研究提供了新的策略和方法。Wang 等报道了一种新型超分子光敏剂 LDH@ZnPc^[21],得益于 LDH 固有的正电荷特性,其具有优异的线粒体锚定能力,因此光敏剂能够有效地在线粒体处产生 ROS,触发线粒体氧化

应激,最终引起细胞焦亡。进一步研究揭示了 LDH@ZnPc 介导的光控焦亡发生机制,研究人员发现在光照处理下 NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 等焦亡关键蛋白表达显著增强,这表明锚定线粒体 PDT 治疗策略有效激活了 NLRP3 介导的 GSDMD 依赖性经典焦亡途径。体外和体内实验证明了 LDH@ZnPc 强效的肿瘤抑制作用以及对远处转移肿瘤的治疗能力。然而,NLRP3 通过线粒体激活的观点仍存在争议,2018 年发表在 *Nature* 上的一项研究表明,NLRP3 的募集、聚集和激活需要高尔基体而不是线粒体^[22]。Dong 等设计了一种高尔基体靶向光动力治疗策略用于促进 NLRP3 活化诱导细胞焦亡^[23]。研究人员将经典光敏剂二氢卟啉 Ce6 与高尔基体靶向分子硫酸软骨素 Chs 结合制备了 Chs-Ce6 聚合物,Chs-Ce6 首先通过靶向肿瘤细胞表面的 CD44 受体有效地在肿瘤部位特异性积累,随后精确定位至高尔基体处,通过光控产生 ROS,最大化激活 NLRP3,诱导 GSDMD 依赖性的经典炎症小体途径介导的细胞焦亡。此外,caspase-1 激活,促炎性细胞因子释放,最终导致肿瘤细胞的 ICD,促进 DCs 成熟,增加细胞毒性 T 淋巴细胞在肿瘤中的浸润,并激活持久的免疫记忆。这种精确靶向高尔基体的 PDT 治疗策略有效诱导肿瘤细胞焦亡,激活抗肿瘤免疫治疗,为细胞器靶向 PDT 激活焦亡提供了新见解(图 6)。

自噬是细胞依赖溶酶体清除受损细胞器维持细胞稳态的重要调节途径。研究表明,与正常

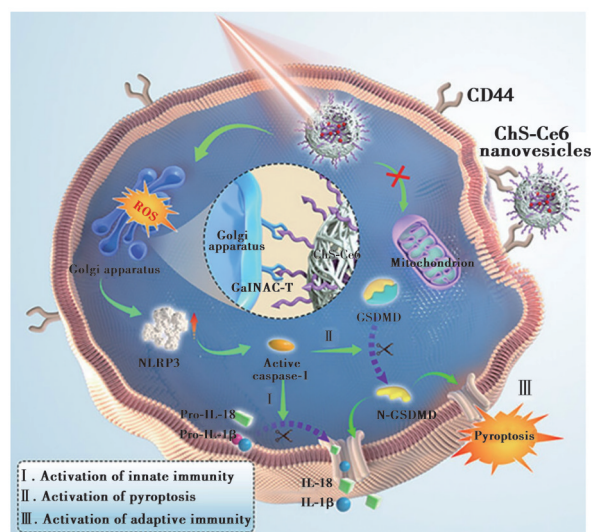


图6 高尔基体靶向光敏剂 Chs-Ce6 用于 PDT 示意图

Fig.6 Schematic of Golgi-targeting photosensitizer Chs-Ce6 for PDT^[23]

组织相比,肿瘤区域表现出更加显著的自噬活性^[24],这种增加的自噬通过限制炎性小体和炎性细胞因子的激活,并促进它们的降解,导致焦亡作用减弱。此外,由 ROS 诱导的线粒体氧化应激可以进一步激活保护性自噬,抑制焦亡^[25]。因此,设计靶向细胞器 PDT 激活焦亡策略应同步考虑抑制自噬途径,从而加剧细胞器功能障碍并放大氧化应激,导致肿瘤细胞焦亡。基于此,Li 团队设计了一种靶向肿瘤细胞的纳米胶束(3M@C)来增强肿瘤细胞的焦亡^[26]。3M@C 由 AIE 光敏剂和自噬抑制剂氯喹(CQ)组成。3M@C 靶向线粒体并通过产生 I 型和 II 型 ROS 以及热来实现协同 PDT/PTT,从而诱导线粒体功能障碍并导致焦亡。同时,3M@C 还通过引入自噬抑制剂 CQ 来抑制线粒体自噬,这会破坏溶酶体活性并阻止受损细胞器的降解,进一步增强焦亡效应并激活抗肿瘤免疫反应。

除了靶向细胞器 PDT 能够有效诱导肿瘤细胞焦亡之外,细胞膜也成为激活细胞焦亡、实现肿瘤治疗的重要靶点。细胞膜是保证细胞完整性和细胞内功能最重要的保护屏障,膜靶向 PDT 可引起磷脂过氧化,增加质膜的通透性和不稳定性,甚至破坏质膜结构。已有研究表明,质膜损伤有效触发炎性小体激活,释放 IL-1 β ,进一步导致焦亡。因此,Liu 团队设计了一种新型膜锚定 AIE 光敏剂^[27]。研究人员通过调整连接到相同芳香结构的阳离子链的数量合成了一系列光敏剂:TBD-1C, TBD-2C 和 TBD-3C。研究发现,随着阳离子链数量的增加,光敏剂锚定膜的能力显著增强,在利用系列光敏剂膜锚定 PDT 期间,细胞死亡方式逐渐由凋亡向焦亡转变,其中 TBD-3C 具有最强的膜锚定能力,因此最终细胞焦亡成为 TBD-3C PDT 的主要细胞死亡途径。这项工作提出的膜锚定 PDT 的设计策略为光致焦亡提供了创新思路。然而,简单依赖于阳离子侧链的膜锚定设计表现出非特异性吸附,可能造成一定的光毒性。因此,Wang 课题组在该基础上设计了一种新型膜束缚可激活光敏剂 PYCI^[28],通过安装具有两性离子脂质锚和酶敏感的可裂解笼状结构,PYCI 具有出色的细胞膜定位能力,并被肿瘤细胞中过表达的膜定位酶特异性激活。这种工程化设计确保 PYCI 在肿瘤细胞膜上高度特异性定位,从而在细胞膜近端生成 ROS,有效诱导焦亡,同时将光毒性降至最低。实验表明,膜束缚可激活设计具有持久的

肿瘤部位荧光成像能力,持续的 PDT 效果有效激活一系列抗肿瘤免疫效果,将免疫“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,并引发了对远端肿瘤的大量全身免疫效应。这种设计为新型光敏剂的开发和光致焦亡免疫疗法提供了一种有前途的方法(图 7)。目前,通过将光敏剂精准递送至特定细胞器(如线粒体、内质网),最大化 ROS 的有效作用浓度,成功实现了焦亡的高效诱导。表 1 列出了近年来通过亚细胞定位 PDT 实现光致焦亡的研究。

3.1.3 延长光敏剂肿瘤内保留时间

尽管通过提高光敏剂 ROS 生成效率,功能化设计新型亚细胞定位光敏剂等手段已经报道了多项光致焦亡相关研究,但大多数光敏剂在数小时内迅速从血液中清除,导致肿瘤部位积累不足,严重限制了 PDT 效果。因此,延长光敏剂在肿瘤内保留时间成为实现光致焦亡的新策略。例如,Peng 团队开发了新型光敏剂 Icy-P 用于 PDT^[46],它具有近红外活性和产生 ROS 的能力。此外,Icy-P 的阳离子结构使其能够进入线粒体,并被 CYP2J2 酶裂解形成醌中间体,它与相邻蛋白质共价结合,延长了保留时间。实验发现,经 CYP2J2 激活后,Icy-P 在肿瘤细胞内的停留时间在 48 h~7 d。在近红外光照射下,Icy-P 产生的 ROS 导致线粒体功能障碍,进一步激活 caspase-1/GSDMD 轴介导的焦亡。延长光敏剂的保留时间保证了光敏剂在较长时间内仍可通过光照射激活,提供较长的治疗窗口,最终实现光致焦亡,提高肿瘤治疗效果(图 8)。在另外一项研究中,Tang 团队开发了另一种长效光敏剂,研究人员将炔酰胺掺入 AIE 光敏剂得到 MBTP-PA,其中,炔酰胺能够与细胞内 Cys、GSH 和蛋白质等巯基化合物反应形成共价键,延长光敏剂在肿瘤细胞内的保留时间。此外,这种细胞内反应能够缓解缺氧并诱导氧化应激,提高 PDT 疗效,有效诱导肿瘤细胞铁死亡和焦亡。这项工作通过引入炔酰胺不仅解决了光敏剂在肿瘤细胞内的停留时间有限、富集不足的问题,还缓解了肿瘤缺氧和自身抗氧化调节的限制,实现长效 PDT 的同时进一步提高 PDT 的有效性^[48]。

光控活性氧生成是光致焦亡的核心机制,其通过精准调控氧化应激水平激活 caspase/GSDM 信号通路。传统光敏剂(如卟啉衍生物)因 ROS 量子产率低、亚细胞定位模糊及肿瘤滞留时间短等缺陷,多诱导免疫静默的凋亡。近年来,光控 ROS 生成通过分子工程提高 ROS 产率、改善亚细

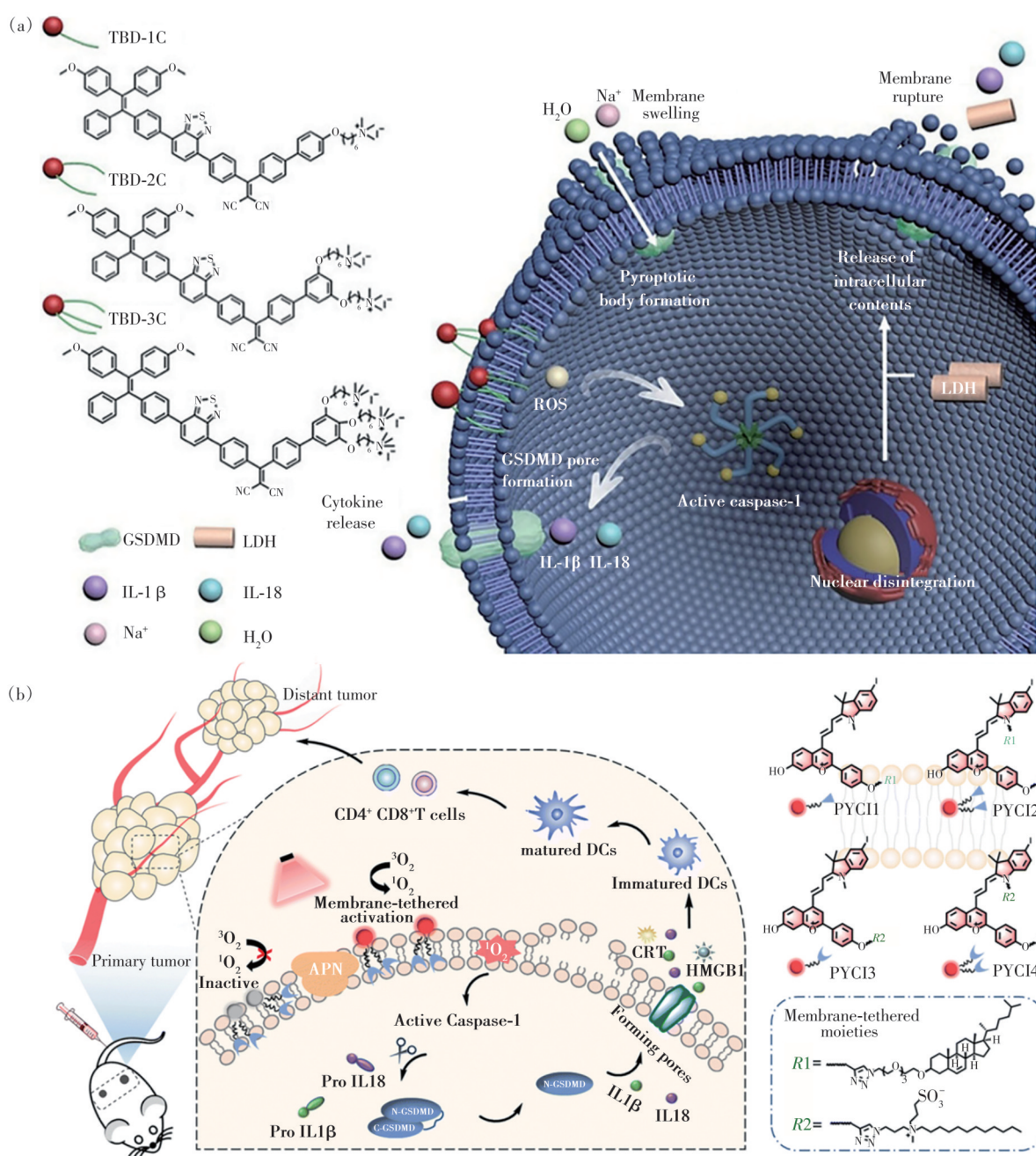


图 7 (a)膜锚定光敏剂TBD-1C、TBD-2C、TBD-3C激活细胞焦亡示意图;(b)用于诱导细胞焦亡的膜拴系激活设计示意图
Fig.7 (a)Schematic of pyroptosis activated by membrane-anchored photosensitizers TBD-1C, TBD-2C, TBD-3C^[27]. (b)Schematic of membrane-tethered activation for inducing pyroptosis^[28]

胞定位及优化滞留时间三大策略实现了焦亡的高效诱导。然而,实现光致焦亡未来仍需进一步对光敏剂进行优化设计,如开发 NIR-II 响应材料(如 AIEgen-COF)提升组织穿透深度;构建动态响应系统(乏氧/酶激活型前药)实现 ROS 按需释放;整合多模态协同机制(如光热增强纳米酶活性)克服肿瘤微环境限制。最终,通过仿生载体包覆及双靶向基团修饰,实现“高渗透-长滞留-强免疫”的光致焦亡精准治疗范式。

3.2 光热焦亡

光热肿瘤治疗是一种基于光热转换效应的肿瘤治疗方式,材料在吸收特定波长的光能后,通过非辐射弛豫过程转化为热能,导致局部温度升高,高温造成的热损伤有效诱导肿瘤细胞凋亡或坏死,实现肿瘤治疗^[57]。然而,热应激激活的线粒体依赖性凋亡通路表现为细胞皱缩、染色质凝集、核碎裂等特征,仍然保持细胞膜的完整性。因此,单纯的热应激难以诱导肿瘤细胞焦亡实现有效的肿

表 1 亚细胞定位 PDT 激活细胞焦亡

Tab. 1 Subcellular localization PDT activates pyroptosis

Photosensitizer	Therapy	Sub-cellular localization	Pyroptosis pathway	Ref.
Cu-THBQ/AX	Situ-PDT	Early endosome	Caspase-3/GSDME	[29]
Porphyrin/Pyridinium	PDT	Mitochondrial membrane	Caspase-3/GSDME	[30]
DPP-QS	CT, PDT	Lipid droplets	Caspase-1/GSDMD	[31]
Re(I)-g-C ₃ N ₄	PDT	Endoplasmic reticulum	Caspase-1/GSDMD	[32]
T780T-TPP	PDT, PTT	Mitochondria	Caspase-1/GSDMD	[33]
IR700DX-6T	PDT	Mitochondria	Caspase-3/GSDME	[34]
ER-ZS	PDT	Endoplasmic reticulum	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	[35]
CTEP	PDT	Cell membrane	Caspase-1/GSDMD	[36]
DPITQ	PDT, PTT	Plasma membrane and mitochondria	Caspase-1/GSDMD	[37]
MPBA14+	PDT	Lipid droplets and mitochondria	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	[38]
T-P	PDT, PTT	Mitochondria and lysosomes	Caspase-1/GSDMD	[39]
BDPd NPs	PDT, PTT	Lysosomes	NLRP3/Caspase-1/GSDMD and	[40]
			Caspase-3/GSDME	
Chs-Ce6	PDT	Golgi	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	[23]
YBS NPs-RKC	PDT	Cell membrane	Caspase-1/GSDMD	[41]
CDs-10	PDT	RNA-accumulated areas (<i>e. g.</i> ,	GSDMD	[42]
		endoplasmic reticulum , nucleolus)		
Mito-ZS/Lyso-ZS/ER-ZS	PDT	Mitochondria, lysosomes, and endoplasmic reticulum	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	[19]
D1	PDT	Cell membrane	Caspase-1/GSDMD	[43]
aPYCl	PDT	Cell membrane	Caspase-1/GSDMD	[28]
LDH@ZnPc	PDT	Mitochondria	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	[21]
TBD-3C	PDT	Cell membrane	Caspase-1/GSDMD	[44]
CA-Re	PDT	Cell membrane	Caspase-1/GSDMD	[14]
TBD-R	PDT	Cell membrane	Caspase-1/GSDMD	[26]
3M@C	PDT	Mitochondria	Caspase-1/GSDMD	[25]
EBSe	PDT	Lysosomes and the nucleus	Caspase-1/GSDMD	[45]
Icy-P	PDT	Mitochondria	Caspase-1/GSDMD	[46]
PMTPN	PDT	Plasma membrane	Caspase-1/GSDMD	[47]
MBTP-PA	PDT	Endoplasmic reticulum	Caspase-1/GSDMD	[48]
T-oximer	PDT	Mitochondria	Caspase-1/GSDMD	[49]
HDIM	PDT	Endoplasmic reticulum	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	[50]
Indo-Cy	PDT	Endoplasmic reticulum	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	[51]
TPSS	PDT	Cell membrane and mitochondrial	Caspase-1/GSDMD	[52]
TCF-R	PDT	Cell membrane	GSDMD	[53]
Mt-VR-MoO ₃	Photoredox	Mitochondria	Cyt c/Caspase-3/GSDME	[54]
	catalyst			
Th-M	PDT	Mitochondria	Caspase-3/GSDME	[55]
BTA	PDT, PTT	Mitochondria	Caspase-1/GSDMD	[56]

瘤免疫治疗。利用温敏材料在局部升温后精准释放焦亡诱导药物或利用光热效应增强 ROS 诱导的细胞内氧化应激水平能够有效激活焦亡通路,将 PTT 从局部热疗升级为免疫激活疗法,为肿瘤治疗提供新策略。

3. 2. 1 光热控制药物释放

研究表明,许多小分子化疗药物,包括二甲双胍、顺铂、阿霉素等,可通过切割 GSDME 上的 caspase-3 诱导细胞焦亡。然而,游离化疗药物因肿瘤组织渗透性差及非特异性分布等特点难以在病灶部位有效蓄积,副作用较大,治疗效果差,大大限制了其临床应用。为了解决上述问题,研究人员将化疗药物与光热剂整合设计共递送系统,光

热效应引起的局部升温不仅增强肿瘤血管通透性,促进药物积聚,还可通过热控释策略实现化疗药物的时空精准释放。此外,光热效应可协同诱导肿瘤细胞膜损伤与 gasdermin 蛋白激活,增强焦亡,提高抗肿瘤免疫效果。例如,Lv 团队在此基础上设计了一种基于中性粒细胞伪装的隐形纳米递送系统,研究人员将牛血清蛋白与化疗药物地西他滨(Decitabine)缀合,负载光热剂 IR-820 并修饰 anti-CD11b 获得纳米载体 ANP^[58]。anti-CD11b 有效靶向血液中活化的中性粒细胞,通过搭便车策略实现有效的肿瘤递送;当纳米载体到达肿瘤区域时,IR-820 通过光热效应控制释放地西他滨,上调 GSDME 表达;此外,激光照射激活 caspase-3,

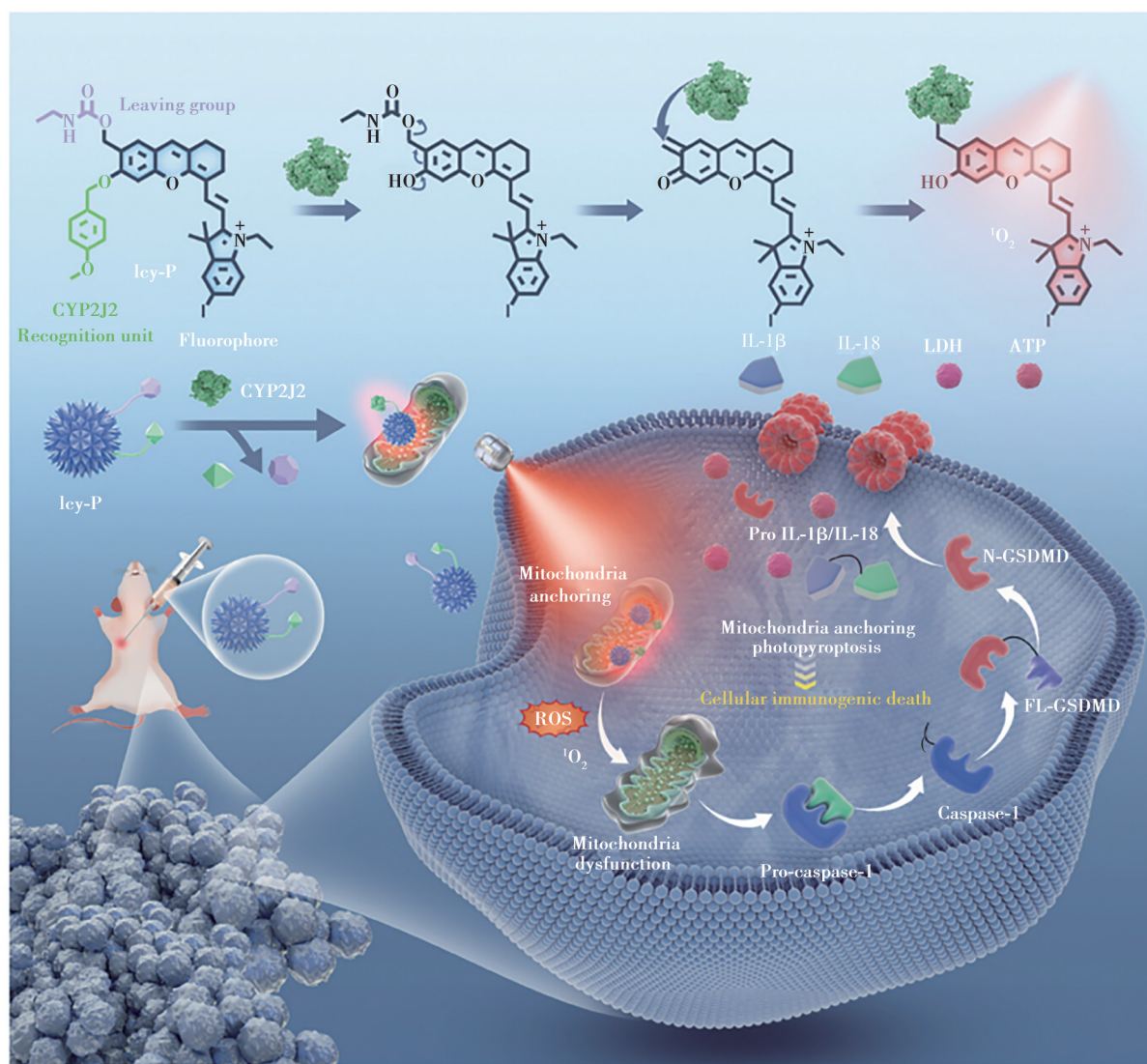


图 8 CYP2J2 反应性光敏剂 Icy-P 诱导细胞焦亡示意图

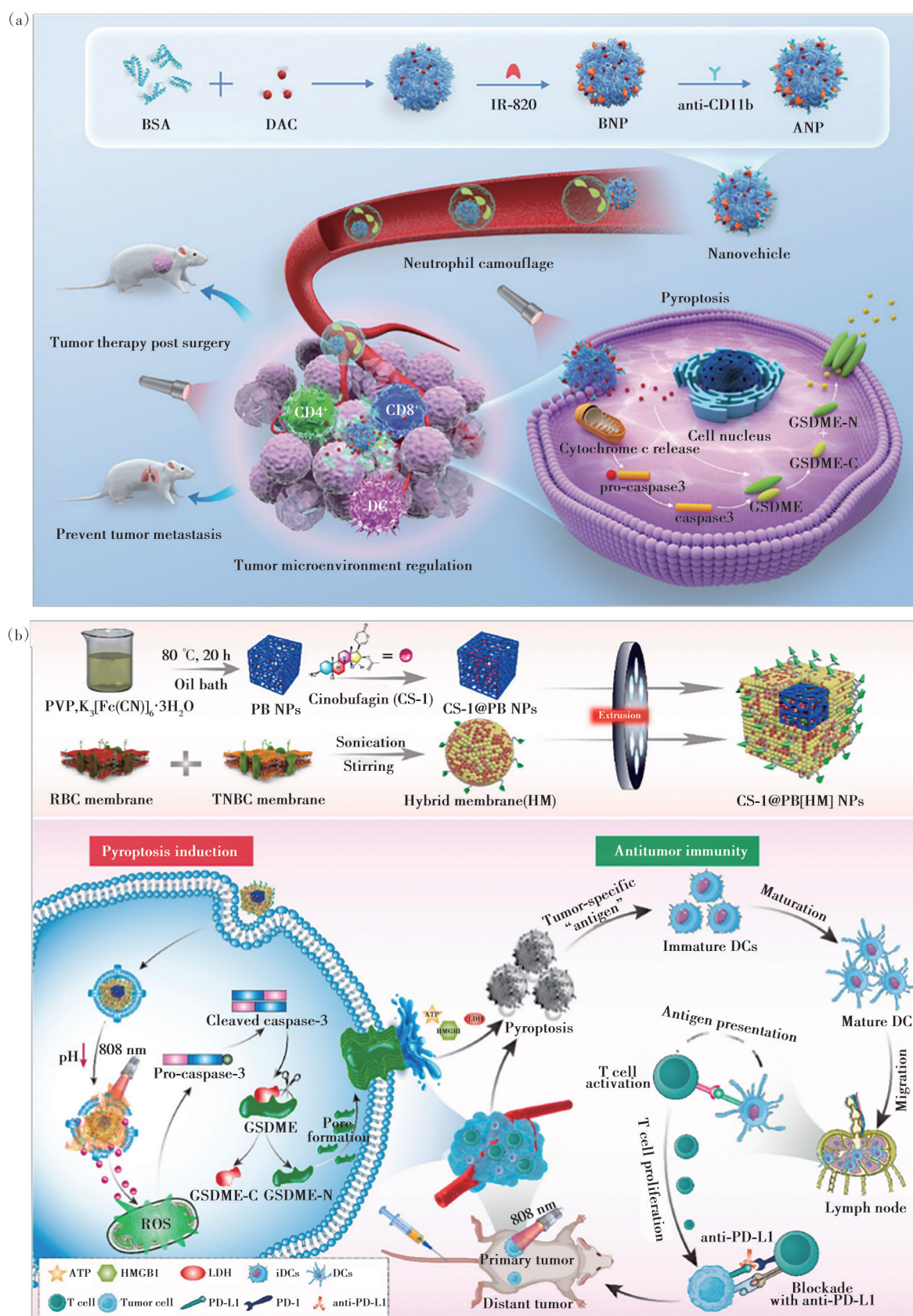
Fig.8 Schematic of pyroptosis induced by the CYP2J2-reactive photosensitizer Icy-P^[48]

有效诱导细胞焦亡,实现抗肿瘤免疫治疗。类似地,Liu 等进一步设计了一种新型肿瘤靶向纳米药物 CS-1@PB[HM] NPs^[59],研究人员将华蟾素 CS-1 加载到光热剂普鲁士蓝纳米粒子中,这种纳米药物可以以光热控制方式释放 CS-1;此外,利用红细胞膜和三阴性乳腺癌肿瘤细胞膜杂化策略,赋予纳米药物长效循环和免疫逃避能力。总之,CS-1@PB[HM] NPs 不仅具有较高的载药效率以及 pH 和光热双重响应药物控释能力,而且在肿瘤组织具有较深的渗透能力。当 CS-1@PB[HM] NPs 在肿瘤区域积聚后,激光照射快速释放 CS-1,有效诱导 GSDME 依赖性肿瘤细胞焦亡,引发一系列抗肿瘤免疫效应(图 9)。

3.2.2 光热增强氧化应激

尽管通过光热效应触发药物时空特异性释放

已经降低了传统化疗药物对正常组织的部分非选择性毒性,然而其仍然存在易脱靶、易产生耐药性等问题。目前,研究人员逐步将研究方向聚焦于利用光热效应调控细胞内氧化应激水平以更加安全有效地诱导焦亡,实现抗肿瘤免疫治疗。研究表明,生物体内基础代谢和生命活动的反应动力学,包括酶反应速率和蛋白调节等都与温度密切相关。此外,低温光热治疗有利于免疫激活,促进免疫反应。因此,Liu 等提出了一种基于中空碳纳米酶的轻度光热放大氧化应激诱导焦亡的抗肿瘤免疫治疗策略^[60]。研究人员设计了一种工程化的铁和铜原子修饰的中空碳球 HCS-FeCu,具有多种纳米酶活性。实验结果表明,HCS-FeCu 可增强光热转换效率,在温和的光热刺激下产生高能电子,增强 HCS-FeCu 表面与吸附氧之间的相互作用,



促进分子氧的活化,增强酶活性,提高 ROS 生成效率,激活 ROS-Tom20-Bax-Caspase-3-GSDME 通路介导的焦亡,将免疫静默的冷肿瘤转化为热肿瘤,联合抗 PD-1 疗法实现了增强的抗肿瘤免疫治疗(图 10)。β-Lapachone 可以选择性地在高表达 Quinone oxidoreductase 1 (NQO1) 的肿瘤细胞内产生内源性 ROS,有效增强细胞内氧化应激水平^[61]。研究表明,光热剂 ICG 能够通过热休克蛋白 70 (Heat shock protein 70, HSP70)/NQO1 轴响应光活化而增强 NQO1 表达,可以预测,ICG 和 Lap 的组合不仅可以引起肿瘤组织的热消融,还可以引起肿瘤细胞特异性 ROS 扩增。基于此,He 等设计了一种新型纳米平台 I-L@NM。实验结果表明,I-L@NM 中 ICG 有效地将激光照射转化为热量,并进一步上调 NQO1 的表达,催化 Lap 产生大量内源性 ROS,最终,激光产生的热量和持续扩增的 ROS 诱导了 GSDME 介导的细胞焦亡,不仅消除了原发性肿瘤,而且激活一系列抗肿瘤免疫效应,抑制远端肿瘤生长。这种自协同纳米平台为实现光热焦亡肿瘤治疗提供了新方法^[62]。

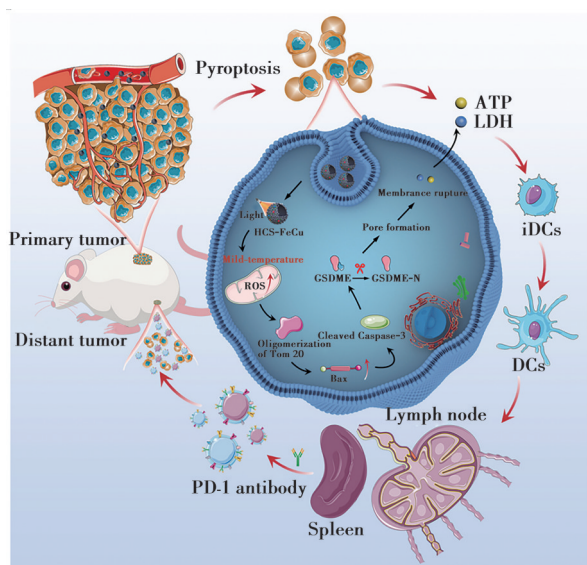


图 10 HSC-FeCu 用于光热增强纳米酶活性诱导肿瘤细胞焦亡示意图

Fig.10 Schematic of HSC-FeCu for photothermally enhanced nanozyme activity to induce pyroptosis in tumor cells^[60]

3.3 光氧化还原催化

传统光动力疗法在光活化的条件下,利用光敏剂与分子氧之间的能量或电子转移产生 ROS,杀伤肿瘤细胞。然而,实体瘤普遍存在的乏氧微环境以及 ROS 治疗途径单一限制了 PDT 的进一

步临床应用。光氧化还原催化疗法是韩国高丽大学 Kim 教授提出的新型肿瘤治疗策略^[63-64]。研究人员发现,光动力治疗过程中发生的细胞内光氧化还原催化能够破坏细胞电子传递链,以还原性辅酶 I (Nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 为例,大部分光敏剂如 BODIPY、酞菁、卟啉衍生物等都能催化其转化为 NAD⁺,这种潜在的光化学机制有效提高了光动力治疗效果,为新型光敏剂开发奠定了基础。在此基础上, Kim 团队制备了一种 BODIPY 衍生的分子靶向光催化剂 CatER,体内和体外实验均证实, CatER 有效生成单线态氧,并诱导 NADH 光氧化还原。此外,研究人员发现 CatER 有效诱导 GSDME 介导的细胞焦亡,并且 PDT 中的光氧化还原催化主导了体内肿瘤治疗过程,而不涉及 ROS 或局部光热的经典机制。在后续的研究中,研究人员发现镧的卟啉衍生物的光致活化通过诱导关键生物分子 NADH、NADPH 和各种氨基酸发生光致氧化,同样有效激活了 caspase-3/GSDME 途径介导的焦亡,这表明光氧化还原催化策略有望成为实现光致焦亡的关键手段。Zhang 等也利用光氧化还原催化策略合成了一种能够有效诱导肿瘤细胞焦亡的光催化剂-氧化钼纳米片 Mt-VR-MoO₃,其具有高密度的氧空位,在近红外光下表现出很强的光催化氧化还原活性。在靶向线粒体功能化设计后, Mt-VR-MoO₃ 有效破坏线粒体电子传递链,产生线粒体 ROS,并增加细胞色素 c 的释放,触发肿瘤细胞焦亡,实现了高效的肿瘤生长抑制。这项研究拓宽了光催化材料的光致焦亡应用,为实现焦亡肿瘤治疗提供了新的策略(图 11)^[54]。

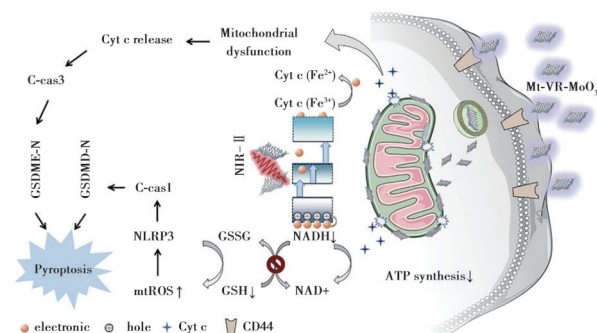


图 11 线粒体靶向 NIR-II 响应光氧化还原催化剂 Mt-VR-MoO₃ 诱导细胞焦亡示意图

Fig.11 Schematic of the mitochondrial-targeted, NIR-II responsive photoredox catalyst (Mt-VR-MoO₃) activated cell pyroptosis^[54]

3.4 光化学协同治疗

尽管光疗(包括 PDT 与 PTT 等)在诱导肿瘤细

胞焦亡方面展现出独特优势,其临床应用仍然受限于单一疗法的固有缺陷。例如,PTT引起的局部升温可能诱导热休克蛋白的高表达,导致肿瘤细胞的耐热性,降低治疗效果;而 PDT 中 ROS 的产生依赖于氧气,然而肿瘤微环境的缺氧条件限制了其进一步应用。因此,研究人员提出利用多模态协同策略诱导肿瘤细胞焦亡。例如,Yuan 等合成了一种 $\text{NiS}_2/\text{FeS}_2$ 新型纳米粒子,并利用聚乙烯吡咯烷酮修饰获得 PVP- $\text{NiS}_2/\text{FeS}_2$ 。在单波长近红外光照射下,PVP- $\text{NiS}_2/\text{FeS}_2$ 可发挥 CDT/PDT/PTT 效应,并具有光声和磁共振成像能力^[65]。实验证明,PVP- $\text{NiS}_2/\text{FeS}_2$ 产生大量的 ROS,降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 的活性触发铁死亡,并激活 GSDME 介导的细胞焦亡。这种光化学协同的多模态疗法可能成为诱导肿瘤细胞焦亡实现免疫治疗的有力手段。

目前,多模态协同治疗已经成为光致焦亡领域的重要手段。PDT 作为核心驱动,通过光敏剂产生活性氧直接激活 caspase/GSDM 通路,但其效率受限于肿瘤乏氧与光穿透深度;PTT 的介入可形成关键补充:局部升温 ($42\sim 45\text{ }^\circ\text{C}$) 不仅扩张血管提升氧合度,使 PDT 的 ROS 产量倍增,更能下调热休克蛋白 (HSP70) 表达,逆转肿瘤耐热性。化学动力学疗法 (CDT) 通过金属离子 ($\text{Fe}^{2+}/\text{Cu}^+$) 催化芬顿反应生成 $\cdot\text{OH}$,与 PDT 的 $^1\text{O}_2$ 构成“氧化应激风暴”,同步耗竭谷胱甘肽 (GSH) 放大氧化应激,进一步增强焦亡诱导。而化疗 (CT) 的加入则聚焦表观遗传调控:地西他滨等药物上调 GSDME 表达,使肿瘤细胞对 ROS 敏感性提升,形成“CT 敏化-PDT/PTT 触发”的级联放大焦亡肿瘤治疗。此外,声动力疗法 (SDT) 凭借超声的深部穿透能力,激活声敏剂产生活性氧,可能协同 PDT 进一步实现深部肿瘤的治疗。综上所述,发展协同治疗系统在光致焦亡肿瘤治疗领域是必要的。

4 结 论

光致焦亡是一种通过光控手段 (如光动力疗法 PDT、光热疗法 PTT) 精准诱导肿瘤细胞发生焦亡的新型免疫治疗策略。其核心机制依赖于光敏剂或光热材料在特定波长光激发下产生 ROS 或热能,激活 caspase-1/GSDMD 或 caspase-3/GSDME 信号通路,促使 gasdermin 蛋白形成质膜

孔道,释放促炎因子 ($\text{IL-1}\beta$ 、 IL-18) 及损伤相关分子模式,从而直接杀伤肿瘤细胞并激活系统性抗肿瘤免疫应答。近年来,该领域取得了显著进展。一方面,通过设计高 ROS 效率的光敏剂或靶向特定细胞器的纳米系统,实现了焦亡通路的时空可控激活;另一方面,光热控释化疗药物及多模态协同治疗显著增强了焦亡的免疫原性,并通过纳米技术 (如外泌体、纳米酶、框架核酸) 改善了光敏剂的靶向性和循环稳定性。光致焦亡通过光控的精准性与焦亡的强免疫原性,为肿瘤治疗提供了从局部杀伤到全身免疫激活的一体化策略。然而,光致焦亡肿瘤治疗领域未来仍面临多重挑战。

(1) 肿瘤乏氧微环境限制了 PDT 效率。实体肿瘤普遍分压较低,严重限制 II 型光敏剂的 $^1\text{O}_2$ 生成,导致焦亡诱导率较低。因此,缓解肿瘤乏氧微环境为光致焦亡领域发展提供了新策略。目前,研究人员致力于开发自供氧纳米系统,设计 I 型光敏剂 (通过电子转移途径生成 $\cdot\text{O}_2^-$ 等非氧依赖性自由基) 或联合乏氧激活前药 (如替拉扎明等) 协同放大焦亡效应。

(2) 光敏剂靶向特异性差。目前,现有的光敏剂普遍存在靶向性差、肿瘤部位特异性积累较低等问题,这极大限制了焦亡诱导率以及肿瘤治疗效果。针对这一问题,研究人员基于肿瘤标志物抗体设计了一系列靶向策略,未来仿生载体的设计将进一步提高光敏剂的靶向能力 (如外泌体或肿瘤细胞膜包覆纳米颗粒,提升主动靶向能力)。

(3) 精准调控其焦亡强度以避免过度炎症反应。焦亡释放 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-18 等促炎细胞因子虽可激活系统性抗肿瘤免疫应答,但过度激活引发的全身炎症反应不仅会对机体产生严重的副作用,还会引起肿瘤复发与转移。目前,研究人员借助光触发的方式实现了焦亡的可控启动,然而,如何精准调控焦亡强度以最大化实现炎症反应对免疫激活的益处,并有效规避过度焦亡带来的风险是未来研究所必需考虑的。

(4) 临床转化的巨大挑战。目前,光致焦亡领域已经取得了长足进展,然而将其应用于临床治疗仍面临巨大挑战,如光敏剂的穿透深度不足,这大大限制了其在深部肿瘤的治疗效果;其次,我们仍未明确光致焦亡在何种类型癌症中的获益最

大,疾病靶点的选择与治疗效果密切相关;最后,明确个体化差异,设计标准的治疗评估体系更是进行临床转化的必要条件。

本文专家审稿意见及作者回复内容的下载地址:
<http://cjl.lightpublishing.cn/thesisDetails#10.37188/CJL.20250155>

参 考 文 献:

- [1] SHI J J, GAO W Q, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem. Sci.*, 2017, 42(4): 245-254.
- [2] RATHINAM V A K, ZHAO Y, SHAO F. Innate immunity to intracellular LPS [J]. *Nat. Immunol.*, 2019, 20(5): 527-533.
- [3] 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.
- [4] BAI Y, PAN Y D, LIU X. Mechanistic insights into gasdermin-mediated pyroptosis [J]. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2025, 26(7): 501-521.
- [5] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, *et al.* Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420.
- [6] ZHOU Z W, HE H B, WANG K, *et al.* Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548.
- [7] YU P, ZHANG X, LIU N, *et al.* Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, 6(1): 128.
- [8] 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.
- [9] WANG Q Y, WANG Y P, DING J J, *et al.* A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis [J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 421-426.
- [10] XIA X J, WANG X, CHENG Z, *et al.* The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”? [J]. *Cell Death Dis.*, 2019, 10(9): 650.
- [11] YOU R X, HE X L, ZENG Z T, *et al.* Pyroptosis and its role in autoimmune disease: a potential therapeutic target [J]. *Front. Immunol.*, 2022, 13: 841732.
- [12] 刘庄, 冯良珠. 光功能纳米材料与肿瘤光学治疗展望 [J]. *发光学报*, 2020, 41(11): 1339-1342.
LIU Z, FENG L Z. Perspectives on photo-functional nanomaterials and cancer phototherapy [J]. *Chin. J. Lumin.*, 2020, 41(11): 1339-1342. (in Chinese)
- [13] YUAN X, ZHOU J L, YUAN L, *et al.* Phototherapy: progress, challenges, and opportunities [J]. *Sci. China Chem.*, 2025, 68(3): 826-865.
- [14] SU X X, WANG W J, CAO Q, *et al.* A carbonic anhydrase IX (CAIX)-anchored rhenium(I) photosensitizer evokes pyroptosis for enhanced anti-tumor immunity [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, 61(8): e202115800.
- [15] ZHOU R B, TARDIVEL A, THORENS B, *et al.* Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat. Immunol.*, 2010, 11(2): 136-140.
- [16] LIU X Y, ZHAN W J, GAO G, *et al.* Apoptosis-amplified assembly of porphyrin nanofiber enhances photodynamic therapy of oral tumor [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, 145(14): 7918-7930.
- [17] ZHANG L, WAN S C, ZHANG J Y, *et al.* Activation of pyroptosis using AIEgen-based sp² carbon-linked covalent organic frameworks [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, 145(32): 17689-17699.
- [18] ZHANG J T, JIAO D, QI X W, *et al.* An albumin-photosensitizer supramolecular assembly with type I ROS-induced multifaceted tumor cell deaths for photodynamic immunotherapy [J]. *Adv. Sci.*, 2025, 12(9): 2410405.
- [19] ZENG S, CHEN C, ZHANG L W, *et al.* Activation of pyroptosis by specific organelle-targeting photodynamic therapy to amplify immunogenic cell death for anti-tumor immunotherapy [J]. *Bioact. Mater.*, 2023, 25: 580-593.
- [20] ZHOU R B, YAZDI A S, MENU P, *et al.* A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.
- [21] WANG H, JING G X, NIU J T, *et al.* A mitochondria-anchored supramolecular photosensitizer as a pyroptosis inducer

- for potent photodynamic therapy and enhanced antitumor immunity [J]. *J. Nanobiotechnol.*, 2022, 20(1): 513.
- [22] CHEN J Q, CHEN Z J. PtdIns4P on dispersed *trans*-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 71-76.
- [23] HU Z C, WANG B, ZHOU X G, *et al.* Golgi apparatus-targeted photodynamic therapy for enhancing tumor immunogenicity by eliciting NLRP3 protein-dependent pyroptosis [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(21): 21153-21169.
- [24] JING X M, YANG F M, SHAO C C, *et al.* Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment [J]. *Mol. Cancer*, 2019, 18(1): 157.
- [25] ZHANG W T, LIU Z W, ZHU J W, *et al.* Bioorthogonal disruption of pyroptosis checkpoint for high-efficiency pyroptosis cancer therapy [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, 145(30): 16658-16668.
- [26] DONG K Y, XU Y, TANG Y Q, *et al.* Photoactivated self-assembled nanomicelles integrating mitophagy inhibition to enhance pyroptosis for cancer immunotherapy [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2025, DOI: 10.1002/adfm.202504384.
- [27] WU M, LIU X G, CHEN H, *et al.* Activation of pyroptosis by membrane-anchoring AIE photosensitizer design: new prospect for photodynamic cancer cell ablation [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(16): 9093-9098.
- [28] LU P, LIU X J, CHU X, *et al.* Membrane-tethered activation design of a photosensitizer boosts systemic antitumor immunity *via* pyroptosis [J]. *Chem. Sci.*, 2023, 14(10): 2562-2571.
- [29] LIU Y, NIU R, ZHANG X D, *et al.* Metal-organic framework-based nanovaccine for relieving immunosuppressive tumors *via* hindering efferocytosis of macrophages and promoting pyroptosis and cuproptosis of cancer cells [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(19): 12386-12400.
- [30] LIU Q S, YAO X X, ZHOU L L, *et al.* A general molecular structural design for highly efficient photopyroptosis that can be activated within 10 s irradiation [J]. *Adv. Mater.*, 2024, 36(29): 2401145.
- [31] GU X X, YANG K N, LI S F, *et al.* An esterase-activated diketopyrrolopyrrole-based theranostic prodrug for precise pyroptosis and synergistic chemo-photodynamic therapy of pancreatic cancer [J]. *Mater. Chem. Front.*, 2024, 8(8): 1993-2001.
- [32] WEI F M, LIANG J Z, TAN Z S, *et al.* Rhenium(I) coordinated carbon nitride as type II immunogenic cell death inducers for enhancing photoimmunotherapy against triple-negative breast cancer [J]. *Chem. Eng. J.*, 2024, 485: 150154.
- [33] ZHAO X J, MA Y, DI J H, *et al.* Synergetic pyroptosis with apoptosis improving phototherapy of mitochondria-targeted cyanines with superior photostability [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2024, 16(10): 12310-12320.
- [34] ZHOU Y, ZHANG W Y, WANG B D, *et al.* Mitochondria-targeted photodynamic therapy triggers GSDME-mediated pyroptosis and sensitizes anti-PD-1 therapy in colorectal cancer [J]. *J. Immunother. Cancer*, 2024, 12(3): e008054.
- [35] ZENG S, WANG Y, CHEN C, *et al.* An ER-targeted, viscosity-sensitive hemicyanine dye for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver and photodynamic cancer therapy by activating pyroptosis pathway [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, 63(9): e202316487.
- [36] LU Y F, ZHOU Q M, YANG X Y, *et al.* Acid-etched layered double hydroxides armed with dual “Doorkeepers” for Immunomodulatory-NIR III photodynamic therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Chem. Eng. J.*, 2024, 481: 148610.
- [37] ZHUANG J B, MA Z D, LI N, *et al.* Molecular engineering of plasma membrane and mitochondria dual-targeted NIR-II AIE photosensitizer evoking synergetic pyroptosis and apoptosis [J]. *Adv. Mater.*, 2024, 36(5): 2309488.
- [38] PHAM L B H, CHUNG K L, KIM S, *et al.* Multifunctional photosensitizers for the activation and visualization of pyroptotic cell death under photodynamic therapy [J]. *Sens. Actuators B: Chem.*, 2024, 399: 134799.
- [39] TANG Y Q, WANG Z C, LI Q. Pyroptosis of breast cancer stem cells and immune activation enabled by a multifunctional prodrug photosensitizer [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2024, 34(37): 2405367.
- [40] SUN Q W, YANG J M, WU Q H, *et al.* Targeting lysosome for enhanced cancer photodynamic/photothermal therapy in a “One Stone Two Birds” pattern [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2024, 16(1): 127-141.
- [41] WANG H, HE Z X, GAO Y J, *et al.* Dual-pronged attack: pH-driven membrane-anchored NIR dual-type nano-photosensitizer excites immunogenic pyroptosis and sequester immune checkpoint for enhanced prostate cancer photo-immunotherapy [J]. *Adv. Sci.*, 2023, 10(28): 2302422.
- [42] JIANG L, CAI H, QIN W X, *et al.* Meticulously designed carbon dots as photo-triggered RNA-destroyer for evoking pyroptosis [J]. *Bioconjugate Chem.*, 2023, 34(8): 1387-1397.
- [43] TANG Y Q, BISOYI H K, CHEN X M, *et al.* Pyroptosis-mediated synergistic photodynamic and photothermal immuno-

- therapy enabled by a tumor-membrane-targeted photosensitive dimer [J]. *Adv. Mater.*, 2023, 35(25): 2300232.
- [44] WANG M, WU M, LIU X G, *et al.* Pyroptosis remodeling tumor microenvironment to enhance pancreatic cancer immunotherapy driven by membrane anchoring photosensitizer [J]. *Adv. Sci.*, 2022, 9(29): 2202914.
- [45] YAO S K, XU F W, WANG Y, *et al.* Photoinduced synergism of ferroptosis/pyroptosis/oncosis by an O₂-independent photocatalyst for enhanced tumor immunotherapy [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2025, 147(13): 11132-11144.
- [46] XIA X, WANG R, HU Y Q, *et al.* A CYP2J2-activated photosensitizer with *in situ* enzyme anchoring induces pyroptosis in cancer therapy [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2025, 35(29): 2422823.
- [47] ZHONG Y T, QIU Z W, ZHANG K Y, *et al.* Plasma membrane targeted photodynamic nanoagonist to potentiate immune checkpoint blockade therapy by initiating tumor cell pyroptosis and depleting infiltrating B cells [J]. *Adv. Mater.*, 2025, 37(13): 2415078.
- [48] WANG B N, ZHANG G Q, CHEN Z C, *et al.* Lab-in-cell: a covalent photosensitizer reverses hypoxia and evokes ferroptosis and pyroptosis for enhanced anti-tumor immunity [J]. *Adv. Mater.*, 2025, 37(13): 2415673.
- [49] ZHAN Q Y, KUANG Y L, CHEN X Y, *et al.* Photo-generating Type-I ROS and aryl radicals by mitochondrial-targeting oxime-ester photogenerator for pyroptosis-mediated anti-hypoxia photoimmunotherapy [J]. *Bioact. Mater.*, 2025, 47: 327-342.
- [50] LIANG P Z, REN L L, YAN Y H, *et al.* Activatable photosensitizer prodrug for self-amplified immune therapy *via* pyroptosis [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2025, 64(9): e202419376.
- [51] ZENG S, CHEN C, YU D, *et al.* A one stone three birds paradigm of photon-driven pyroptosis dye for amplifying tumor immunotherapy [J]. *Adv. Sci.*, 2025, 12(9): 2409007.
- [52] TAN Y B, HU G S, LI M, *et al.* Two-photon photosensitizer for specific targeting and induction of tumor pyroptosis to elicit systemic immunity-boosting anti-tumor therapy [J]. *Biomaterials*, 2025, 317: 123108.
- [53] XIANG C B, LIU Y, DING Q H, *et al.* Precise molecular engineering of multi-suborganelle targeted NIR type-I AIE photosensitizer and design of cell membrane-anchored anti-tumor pyroptosis vaccine [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2025, 35(13): 2417979.
- [54] ZHAO B, YE J Y, CHEN Z Y, *et al.* Mitochondria-targeted photoredox catalysis activates pyroptosis for effective tumor therapy [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2025, 35(12): 2417681.
- [55] PENG Y, MO R F, YANG M W, *et al.* Mitochondria-targeting AIEgens as pyroptosis inducers for boosting type-I photodynamic therapy of tongue squamous cell carcinoma [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(38): 26140-26152.
- [56] SU H F, SHANG W Z, LI G, *et al.* Near-infrared II AIE luminogens with mitochondria-targeting characteristics for combinational phototherapies of breast tumors through synergistic cell apoptosis and pyroptosis [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2025, 35(6): 2414976.
- [57] 常梦宇, 王曼, 侯智尧, 等. 纳米材料在肿瘤光热治疗中存在的问题及解决策略 [J]. *发光学报*, 2022, 43(7): 995-1013.
- CHANG M Y, WANG M, HOU Z Y, *et al.* Problems and solutions of nanomaterials in antitumor photothermal therapy [J]. *Chin. J. Lumin.*, 2022, 43(7): 995-1013. (in Chinese)
- [58] YU X Y, XING G Z, SHENG S P, *et al.* Neutrophil camouflaged stealth nanovehicle for photothermal-induced tumor immunotherapy by triggering pyroptosis [J]. *Adv. Sci.*, 2023, 10(15): 2207456.
- [59] LONG Y, FAN J L, ZHOU N D, *et al.* Biomimetic Prussian blue nanocomplexes for chemo-photothermal treatment of triple-negative breast cancer by enhancing ICD [J]. *Biomaterials*, 2023, 303: 122369.
- [60] TAO N, JIAO L, LI H H, *et al.* A mild hyperthermia hollow carbon nanozyme as pyroptosis inducer for boosted antitumor immunity [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(22): 22844-22858.
- [61] XUE C C, LI M H, LIU C H, *et al.* NIR-actuated remote activation of ferroptosis in target tumor cells through a photothermally responsive iron-chelated biopolymer nanoplatfrom [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(16): 8938-8947.
- [62] QIN W J, QIAO L, WANG Q, *et al.* Advancing precision: a controllable self-synergistic nanoplatfrom initiating pyroptosis-based immunogenic cell death cascade for targeted tumor therapy [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(2): 1582-1598.
- [63] LI M L, XU Y J, PU Z J, *et al.* Photoredox catalysis may be a general mechanism in photodynamic therapy [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2022, 119(34): e2210504119.
- [64] XU Y J, CHAU C V, LEE J, *et al.* Lutetium texaphyrin: a photocatalyst that triggers pyroptosis via biomolecular photoredox

catalysis [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2024, 121(9): e2314620121.

- [65] XU S X, ZHOU S Y, XIE L Y J, *et al.* A versatile NiS₂/FeS₂ hybrid nanocrystal for synergistic cancer therapy by inducing ferroptosis and pyroptosis [J]. *Chem. Eng. J.*, 2023, 460: 141639.



邵俊豪(2001-),男,河南周口人,硕士研究生,2023年于新疆大学获得学士学位,主要从事无机纳米材料合成及生物应用研究。

E-mail: jhshao@ciac.ac.cn



马平安(1982-),男,吉林省吉林市人,博士,研究员,2010年于东北师范大学获得博士学位,主要从事无机纳米生物医用材料研究。

E-mail: mapa675@ciac.ac.cn



丁彬彬(1991-),男,安徽池州人,博士,副研究员,2020年于中国科学院长春应用化学研究所获得博士学位,主要从事肿瘤免疫调控无机纳米材料研究。

E-mail: bbding@ciac.ac.cn



林君(1966-),男,吉林长春人,博士,研究员,1995年于中国科学院长春应用化学研究所获得博士学位,主要从事纳-微米结构发光材料的控制合成、形态结构和性能调控及其在显示照明及生物医学领域的应用基础研究。

E-mail: jlin@ciac.ac.cn