中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年6月 第28卷 第6期 Jun. 2025 Vol. 28 No. 6



# 新辅助治疗致乳腺癌细胞死亡机制的研究进展

姜若清 孙晓 王永胜

山东省肿瘤防治研究院(山东省肿瘤医院) 乳腺外科一病区 (山东 济南 250117)
山东第一医科大学(山东省医学科学院) 乳腺病中心 (山东 济南 250117)

【关键词】乳腺癌•细胞死亡•新辅助治疗•作用机制
【中图分类号】R737.9
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.06.014
【文章编号】1009-9905(2025)06-0498-05

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤。目前,新辅助治疗已成为高危三阴性和HER2阳性乳腺癌和部分晚期乳腺癌的标准治疗方法,包括新辅助化疗、靶向治疗、免疫治疗等。本文对细胞的主要死亡方式和不同新辅助治疗引起乳腺癌细胞死亡的机制进行综述。

## 1 细胞死亡方式

目前研究认为,细胞死亡可分为调节性细胞死亡和意外细胞死亡两种模式。具有代表性的调节性细胞死亡是细胞凋亡,还包括坏死性凋亡、焦亡、铁死亡及自噬依赖性细胞死亡等。意外细胞死亡为细胞坏死。常见的细胞死亡方式的形态特征、分子改变和主要通路见表1。

1.1 细胞凋亡 细胞凋亡的主要形态特征是细胞收缩、膜泡形成、染色质浓缩、核碎裂和凋亡小体的出现。细胞凋亡可通过外源性途径和内源性途径两种核心通路诱导。外源性途径又称为死亡受体途径,由肿瘤坏死因子、FAS配体和肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体等死亡配体与具有死亡结构域的死亡受体结合,形成死亡诱导信号复合体,激活Caspase-8等启动子。Caspase-8可以激活Caspase-3,后者可以作用于DNA和蛋白质,导致典型凋亡特征[1]。内在途径又称为线粒体途径,其激活由B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2,Bcl-2)蛋白超家族严格控制。当细胞发生凋亡时,该超家族中的促凋亡蛋白可引起线粒体外膜通透性增强,使细胞色素c、凋亡诱导因子等释放到细胞质中。细胞色素c与凋亡蛋白酶激活因子1结合,募集前Caspase-9,导致凋亡体的形成。凋亡小体激活Caspase-3、6和7,切割多种细胞蛋白并最终导致细胞凋亡[2]。

1.2 细胞坏死 细胞坏死发生于不可逆的细胞损伤,导致细胞内容物释放。细胞损伤最常见的因素是缺氧、缺血、创伤或自身免疫反应[3]。坏死的特征是广泛的细胞和细胞器肿胀,基因组DNA的随机降解,质膜完整性的破坏以及细胞质内容物释放到细胞外空间[4]。

1.3 坏死性凋亡 坏死性凋亡综合了坏死和凋亡的特点,可以观察到细胞器肿胀、细胞膜破裂、细胞质和细胞核的分解等形态学变化,是一种受到调控的细胞坏死过程,又被称为程序性坏死。坏死性凋亡由活性氧的产生和溶酶体酶的释放引起,最终导致细胞内内容物和大量细胞因子(包括IL-1β)释放。坏死性凋亡的调控过程不依赖于Caspase活性,其基本分子机制由两种受体相互作用的蛋白激酶和混合谱系激酶结构域样假激酶组成。蛋白激酶调控混合谱系激酶结构域样假激酶磷酸化,使其易位至质膜并在质膜上产生孔复合体,导致危险信号分子的分泌、细胞肿胀和膜破裂[5-6]。

1.4 焦亡 焦亡的主要形态特征为细胞膜的肿胀、细胞裂解,由Caspase-1依赖的典型炎症小体信号

[通信作者] 王永胜,E-mail: yswang@sdfmu.edu.cn

通路和Caspase-4、5依赖的非典型信号通路介导。内源性或外源性致病因子可激活模式识别受体形成炎性小体，进而水解原Caspase使其成为有活性的Caspase-1。Caspase-1可以促进IL-1、IL-18等释放，在促进炎症的同时诱导细胞膜肿胀、破裂，导致细胞焦亡，这是典型的炎症小体信号通路。非典型信号通路由Caspase-4、5结合脂多糖，裂解形成成孔蛋白D（Gasdermin-D，GSDMD），后者可组装易位至质膜内小叶形成气孔并激活PRRs，最终造成细胞膜、细胞器膜肿胀破裂。此外，Caspase-3、8也可以诱导GSDMD形成，引起质膜成孔，最终引起质膜破裂造成焦亡。

1.5　铁死亡　铁死亡细胞表现出的最显著的形态学特征是线粒体畸形浓缩、嵴缩小和线粒体外膜破裂。它是由细胞内过量铁原子与过氧化氢反应导致细胞膜内多不饱和脂肪酸严重过氧化引起的。细胞内过量的铁与$H_20_2$反应形成铁离子和活性氧，导致脂质过氧化水平升高和铁死亡。谷胱甘肽过氧化物酶-4（Glutathione peroxidase-4，GPX4）是一种磷脂氢过氧化物酶，需要合成谷胱甘肽才能对膜上的多不饱和脂肪酸和脂质发挥解毒作用[7]。铁死亡伴随谷胱甘肽和GPX4的降低以及脂质过氧化的积累。

1.6　铜死亡　铜死亡是最近发现的一种程序性细胞死亡形式。维持足够的铜量在维持所有生物的功能和体内平衡中发挥重要作用。过量的铜会与三羧酸循环中的脂肪酰化成分相互作用，导致脂肪酰化蛋白异常聚集和Fe-S簇蛋白损失，此时蛋白质毒性氧化应激被激活，导致细胞经历“铜毒性”[8]，进而导致细胞死亡。

1.7　自噬　自噬是一个涉及线粒体、内质网或其他细胞质内容物等功能失调、细胞成分自然降解的过程。自噬在细胞死亡中的作用可分为3种：（1）自噬相关细胞死亡，其中自噬诱导与其他细胞死亡途径的启动一致；（2）自噬介导的细胞死亡，其中自噬诱导刺激细胞凋亡；（3）自噬依赖性细胞死亡（autophagy-dependent cell death，ADCD），一种与凋亡或坏死无关的特异性和独立的细胞死亡机制。发生ADCD的细胞具有不同于凋亡或坏死的自噬形态，其细胞形态改变主要为细胞基质粘附增强，内质网扩张及破碎、核膜卷积（早期），内质网消失、核周空间局灶性肿胀（晚期）。ADCD的发生主要通过两种途径，一种是由于细胞器的广泛降解而触发的，主要取决于自噬通量和溶酶体功能；另一种途径依赖于质膜Nat/kt-ATP酶。

## 2　新辅助治疗乳腺癌的作用机制

新辅助治疗乳腺癌的作用机制不同，引起的细胞死亡类型也不尽相同。

2.1　化疗

2.1.1　紫杉烷类　紫杉烷是植物基化合物，包括紫杉醇及其半合成衍生物多西紫杉醇。这两种药物的主要作用靶点是微管，通过作用于微管进而干扰纺锤体形成，诱导细胞周期阻滞和诱导有丝分裂突变，导致染色体不对称分离，造成有丝分裂异常和细胞死亡[9]。紫杉醇多用于治疗早期/晚期Luminal和三阴性乳腺癌；对于$HER2^+$肿瘤，通常采用多西紫杉醇联合卡铂治疗。目前研究认为，p53、BCL-2等细胞周期和凋亡相关蛋白与多西紫杉醇诱导的细胞凋亡有关[10]。

2.1.2　铂类　铂基化合物是一类有效的化疗药物，包括顺铂和卡铂。其活性的关键机制在于诱导DNA交联中断细胞DNA功能，引发细胞凋亡。卡铂可直接激活或在DNA损伤后诱导激活p53基因，从而上调BAX水平，下调Bcl-2水平，导致乳腺癌细胞中Caspase-3裂解和凋亡诱导[11-13]。顺铂通过p53介导BAX上调和Bcl-2下调，诱导细胞凋亡[12]。顺铂

**表1　调节性细胞死亡涉及的分子通路及关键蛋白**

| 细胞死亡方式 | 分子通路 | 主要蛋白 |
|---|---|---|
| 细胞凋亡 | TNF、FAS-1-Caspase8-Caspase3 | Caspase-3 |
| | BH3-only-BAX/BAK-Cytochrome c-Caspase9、APAFI-Caspase3、6、7 | Caspase-9 |
| 焦亡 | PAMPs/DAMPs-PRRs-Caspase1-GSDMD | Caspase-1、GSDMD |
| | LPS-Caspase4/5-GSDMD | GSDMD |
| | Granzyme B/Caspase3-GSDME | Caspase-3、GSDME |
| 铁死亡 | GSH-GPX4 | GPX4 |
| | PUFAs-ACSL4/LPCAT3-PUFA-PLs | ACSL4、LPCAT3 |
| 铜死亡 | Cu2+-FDX1-Cu+-DLAT-TAC cycle/iron-sulfur cluster protein | FDX1 |
| 自噬 | ULK1-ATGs-PAS | ATGs |
| 坏死性凋亡 | RIPK1/TRIF/ZBP1-RIPK3-MLKL-DAMPS | RIPK3、MLK |

还可以在内质网形成沉积物，导致内质网应激反应和钙离子释放到细胞质中。钙离子的释放可激活包括Caspase-12在内的多种信号通路，诱导细胞凋亡[14]。此外，顺铂可以作用于线粒体，增加线粒体分裂，使其在乳腺肿瘤细胞中发生形态学改变，释放ROS，诱导细胞凋亡；可以激活乳腺肿瘤细胞Caspase 3-GSDME通路，在表达高水平GSDME的细胞中引起焦亡[15-16]。

2.1.3 蒽环类药物 阿霉素是此类药物常见的一种，也是治疗淋巴瘤和实体瘤最有效的化疗药物之一。阿霉素通过p53依赖途径及p53非依赖性途径诱导凋亡和非凋亡性细胞死亡。凋亡发生机制涉及Bcl-2表达抑制、活性氧水平升高，最终影响线粒体膜通透性释放细胞色素c。非凋亡性细胞死亡的发生机制包括：活性氧水平升高促进细胞焦亡；激活蛋白激酶和混合谱系激酶结构域样假激酶引发坏死性凋亡；过度激活自噬引起自噬依赖性细胞死亡；细胞内铁在活性氧存在下增加引发铁死亡[17-18]。

2.1.4 烷基化类 烷基化剂是细胞周期非特异性DNA损伤类药物。其中经典化疗药物环磷酰胺通过上调血红素加氧酶1诱导乳腺癌细胞内活性铁累积，增加铁依赖性活性氧，导致线粒体异常、细胞死亡[19]。环磷酰胺处理后细胞死亡的后期诱导可能与其DNA损伤能力有关[20]。此外，环磷酰胺诱导的细胞凋亡依赖于p38-MAPK途径[21]。环磷酰胺还可诱导促凋亡蛋白表达，同时降低Bcl-2水平，诱导乳腺癌细胞内在凋亡[22]。

2.1.5 抗代谢物 抗代谢物是一类能消耗细胞中氮基的药物，包括氨甲蝶呤、5-氟尿嘧啶等。抗代谢物可以通过不同的机制诱导细胞死亡。氨甲蝶呤上调促凋亡蛋白、下调Bcl-2诱导细胞凋亡[23]。此外，氨甲蝶呤处引起乳腺癌细胞死亡与$H_2O_2$升高相关，$H_2O_2$升高后会引起线粒体膜电位丧失和内在凋亡激活。氨甲蝶呤、5-氟尿嘧啶还上调FAS，诱导肿瘤细胞外源性凋亡。5-氟尿嘧啶也可以增加细胞内$Ca^{2+}$水平，进而破坏线粒体膜电位，导致细胞色素c释放来驱动细胞凋亡。

2.2 靶向治疗

2.2.1 人表皮生长因子受体2(HER-2)拮抗剂 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗都是重组人源化单克隆抗体，能够结合HER-2受体的不同细胞外结构域，通过释放穿孔素和颗粒酶激活NK细胞，从而降解目标肿瘤细胞的结构并启动细胞凋亡。曲妥珠单抗诱导乳腺癌细胞死亡的主要机制之一是抑制促细胞存活的PI3K-AKT(磷酯酰肌醇3激酶-丝/苏氨酸蛋白激酶)通路[24]，导致促凋亡蛋白表达上调[25]，增加促凋亡信号通路水平，从而促进内源性细胞凋亡[26]。此外，HER-2拮抗剂还诱导TNF相关的凋亡诱导受体的表达，激活外源性凋亡。

2.2.2 酪氨酸激酶抑制剂 拉帕替尼是一种针对HER-2和表皮生长因子受体的双特异性可逆激酶抑制剂[27]。激活细胞死亡通路是其抗肿瘤作用的关键。拉帕替尼通过抑制细胞增殖转录因子、激活凋亡相关转录因子发挥促凋亡作用，还可以阻断PI3K-AKT并诱导自噬。此外，拉帕替尼也可增加乳腺肿瘤细胞中的活性氧水平，增加线粒体膜电位，促进肿瘤细胞凋亡[18]。

2.3 内分泌治疗

2.3.1 选择性雌激素受体调节剂 选择性雌激素受体调节剂是一类与ER激动剂竞争并以阻断其刺激作用的药物，他莫昔芬是使用的最广泛药物[28]。他莫昔芬主要通过影响抗凋亡Bcl-2等基因的表达来诱导细胞凋亡。他莫昔芬治疗激素阳性乳腺癌机制，是以时间和浓度依赖的方式降低Bcl-2的水平，他莫昔芬还通过上调转化生长因子-p基因促进细胞凋亡[29]。

2.3.2 芳香化酶抑制剂 芳香化酶抑制剂是一类与芳香化酶结合并抑制其催化活性导致雌激素产生中断的药物。芳香化酶活性的抑制既可以是不可逆的，如类固醇抑制剂依西美坦，也可以是可逆的，如阿那曲唑和来曲唑[30]。依西美坦可以通过破坏线粒体膜电位，释放细胞色素c，激活固有凋亡途径，诱导过表达芳香化酶的乳腺癌细胞系细胞死亡。此时癌细胞的细胞膜保持完整，表明不存在坏死性细胞死亡。另一方面，依西美坦处理的细胞显示空泡化和自噬，与细胞凋亡有关[31-32]。依西美坦在肝脏中产生活性代谢物，研究证实这些代谢物可以更快地诱导细胞凋亡，并激活Caspase-8，参与外源性凋亡[33]。此外，来曲唑通过增加促凋亡蛋白水平和降低Bcl-2水平诱导细胞凋亡，随后激活Caspases-9、7和6，表明来曲唑诱导细胞死亡的内在途径参与其中。

2.4 免疫治疗 免疫检查点抑制剂是针对T细胞或癌细胞配体上的抑制性免疫检查点蛋白的一种人源化单克隆抗体。帕博利珠单抗靶向T细胞上的PD-1，阿替利珠单抗靶向肿瘤细胞上的PD-1配体[34]。免疫检查点抑制剂恢复和维持细胞毒性T淋巴细胞(Cytotoxic T-Lymphocyte，CTL)效应功能的

能力能够诱导靶肿瘤细胞各种细胞死亡途径[35]。活性CTL可引起穿孔素和颗粒酶的释放，激活癌细胞凋亡和焦亡。此外，免疫检查点抑制剂通过外源性途径上调癌细胞表面的FAS-L（FAS配体），诱导细胞凋亡[36]。帕博利珠单抗处理三阴性乳腺癌细胞可上调促凋亡基因，下调抗凋亡基因；此外，它还下调参与细胞生长和增殖的基因，如AKT、NK-κb信号通路相关基因及CD40基因的表达，导致细胞死亡[18]。

综上所述，新辅助药物引起肿瘤细胞死亡的机制复杂。了解不同新辅助药物的作用机制，可以为疗效监测选择新的标志物。研究乳腺肿瘤细胞死亡的途径可以为新辅助治疗提供新的靶点。

## 参 考 文 献


[1] Sana Kari, Kumar Subramanian, Ilenia Agata Altomonte, et al. Programmed cell death detection methods:a systematic review and a categorical comparison[J]. Apoptosis, 2022, 27(7-8): 482-508. DOI: 10.1007/s10495-022-01735-y.

[2] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516. DOI:10.1080/01926230701320337.

[3] C.Du, M. Fang, Y.Li, et al. A mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition[J]. Cell, 2000, 102(1): 33-42. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00008-8.

[4] G Majno, I Joris.Apoptosis, oncosis, and necrosis.An overview of cell death[J]. Am. J.Pathol, 1995, 146 (1) :3-15.

[5] W.X.Zong, C.B Thompson. Necrotie death as a cell fate[J]. Genes Dev, 2006, 20(1): 1-15. DOI:10.1101/gad.1376506.

[6] M.Pasparakis, P. Vandenabeele. Necroptosis and its role in inflammation[J]. Nature, 2015, 517(7534): 311-20. DOI:10.1038/nature14191.

[7] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. Nature, 2021, 593(7860): 586-590. DOI:10.1038/s41586-021-03539-7.

[8] Li SR, Bu LL, Cai L. Cuproptosis: lipoylated TCA cycle proteins-mediated novel cell death pathway[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 158. DOI:10.1038/s41392-022-01014-x.

[9] S.Zhao, Y. Tang, R. Wang, et al. Mechanisms of cancer cell death induetion by pacli-taxel: an updated review[J]. Apoptosis, 2022, 27(9-10): 647-667. DOI:10.1002/biof.1944.

[10] Aborehab NM, Elnagar MR, Waly NE. Gallic acid potentiates the apoptotic effect of paclitaxel and carboplatin via overexpression of Bax and P53 on the MCF-7 human breast cancer cell line[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(2): e22638. DOI:10.1002/jbt.22638.

[11] N.M. Aborehab, M.R. Elnagar, N.E. Waly. Gallic acid potentiates the apoptotic effect of paclitaxel and carboplatin via overexpression of Bax and P53 on the MCF-7 human breast cancer ell line[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(2): 1-11. DOI:10.1002/jbt.22638.

[12] H. Thomadaki, A. Scorilas. Breast cancer cells response to the anti-neoplastic agents cisplatin, carboplatin, and doxorubicin at the mRNA expression levels of distinct apoptosis-related genes, including the new member, BCI.21.12[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2007, 1095:35-44. DOI:10.1196/annals.1397.005.

[13] A.Upadhyay, A.Ajay, S. Singh, et al. Cell cycle regulatory protein 5 (Cdk5) is a novel downstream target of ERK in carboplatin induced death of breast cancer cells[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2008, 8 (8): 741-52. DOI:10.2174/156800908786733405.

[14] S.M. Al-Bahlani, K.H. Al-Bulushi, Z.M. Al-Alawi, et al. Cisplatin induces apoptosis through the endoplasmic reticulum mediated,calpain 1 pathway in triple-negative breast cancer cells[J]. Clin Breast Cancer, 2017, 17(3): El03-E112. DOI:10.1016/j.clbc.2016.12.001.

[15] Z. Zhang, H. Zhang, D. Li, et al. Caspase-3-mediated GSDME induced Pyroptosis in breast cancer cells through the ROS/JNK signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(17): 8159-8168. DOI: 10.1111/jcmm.16574.

[16] J.X.Fan, R.H.Deng, H.Wang, et al. Epigenetics-based tumor cells pyroptosis for enhancing the immunological effect of chemotherapeutic nanocarriers[J]. Nanoletters, 2019, 19(11): 8049-8058. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b03245.

[17] Martins-Teixeira MB, Carvalho I. Antitumour Anthracyclines: Progress andPerspectives[J]. ChemMedChem, 2020, 15(11): 933-948. DOI:10.1002/cmdc.202000131.

[18] Lozon L, Ramadan WS, Kawaf RR, et al. Decoding cell death signalling: Impact on the response of breast cancer cells to approved therapies[J]. Life Sci, 2024, 342: 122525. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122525.

[19] H.Shi, B.Hou, H.Li, et al. Cyclophosphamide induces the ferroptosis of tumorcellsthroughhemeoxygenase-1[J]. Front Pharmacol, 2022, 21: 13: 839464. DOI:10.3389/fphar.2022.839464.

[20] R.E.Meyn, L.C. Stephens, N.R. Hunter, et al. Induction of apoptosis in murine tumors by cyclophosphamide[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1994, 33(5): 410-414. DOI:10.1007/BF00686270.

[21] H. Pang, L. Cai, Y. Yang, et al. Knockdown of osteopontin chemosensitizes MDA-MB-231 cells to cyclophosphamide by enhancing apoptosis through activating p38 MAPK pathway[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2011, 26(2): 165-173. DOI:10.1089/cbr.2010.0838.

[22] L.F.Gibson, J.Fortney, G.Magro, et al. Regulation of BAX and BCL-2 expression in breast cancer cells by chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 55(2): 107-117. DOI: 10.1023/a:1006175811676.

[23] Z.Taran, S.Yektaniroumand Digehsaraei, M.Salouti, et al. Methotrexate loaded in alginate beads for controlled drug release against breast cancer[J]. Gene, 2023, 851: 146941. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146941.

[24] H.Maadi, M.H.Soheilifar, W.-S.Choi, et al. Trastuzumab mechanism of action; 20 years of research to unravel a dilemma[J]. Cancers(Basel), 2021, 13(14): 3540. DOI:10.3390/cancers13143540.

[25] L. Cao, M. Yao, H. Sasano, et al. YAP increases response to trastuzumab in HER2-positive breast cancer by enhancing P73-induced apoptosis[J]. J.Cancer, 2020, 6748-6759. DOI:10.7150/jca.48535.

[26] Y.Wu, X.Shang, M.Sarkissyan, et al. FOXO1A is a target for HER2-overexpressing breast tumors[J]. CancerRes, 2010, 70(13): 5475-

5485. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-0176.

[27] Segovia-Mendoza, Mariana, D. Barrera, et al. Efficacy and Mechanism of Action of the Tyrosine Kinase Inhibitors Gefitinib, Lapatinib and Neratinib in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: Preclinical and Clinical Evidence[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(9): 2531-2561.

[28] S. Ali, M. Rasool, H. Chaoudhry, et al. Molecular mechanisms and mode of tamoxifen resistance in breast cancer[J]. Bioinformation, 2016, 12(3): 135-139. DOI:10.6026/97320630012135.

[29] S.Mandlekar, R.Yu, T H Tan, et al. Activation of caspase-3 and c-Jun NH2-terminal kinase-1 signaling pathways in tamoxifen-induced apoptosis of human breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2000, 60(21): 5995-6000.

[30] T.V.Augusto, C.Amaral, C.F. Almeida, et al. Differential biological effects of aromatase inhibitors: apoptosis, autophagy,senescence and modulation of the hormonal status in breast cancer cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 537: 111426. DOI:10.1016/j.mce.2021.111426.

[31] C. Amaral, M. Borges, S. Melo, et al. Apoptosis and autophagy in breast cancer cells following exemestane treatment[J]. PloS One, 2012, 7(8): 1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0042398.

[32] C.Amaral, A.Lopes, C.L.Varela, et al. Exemestane metabolites suppress growth of estrogen receptor-positive breast cancer cells by inducing apoptosis and autophagy: a comparative study with Exemestane[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 69: 183-195. DOI:10.1016/j.biocel.2015.10.024.

[33] A.Thiantanawat, B.J.Long, A.M.Brodie. Signaling pathways of apoptosis activated by aromatase inhibitors and antiestrogens[J]. Cancer Res, 2003, 63(22): 8037-8050.

[34] R.A. Lin, J.K. Lin, S.Y. Lin. Mechanisms of immunogenic cell death and immune checkpoint blockade therapy[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(6): 448-458. DOI:10.1002/kjm2.12375.

[35] N.Mohan, S.Hosain, J.Zhao, et al. Atezolizumab potentiates Tcell-mediated cytotoxicity and coordinates with FAK to suppress cell invasion and motility in PD-L1+ triple negative breast cancer cells[J]. Oncoimmunology, 2019, 8(9)1-11. DOI:10.1080/2162402X.2019.1624128.

[36] H.Raskov, A.Orhan, J.P.Christensen, et al. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy[J]. Br J Cancer, 2021, 124(2): 359-367. DOI:10.1038/s41416-020-01048-4.

（收稿日期：2025-03-03）

## 读者·作者·编者

# 欢迎订阅2025年《中国现代普通外科进展》杂志

《中国现代普通外科进展》杂志是国家教育部主管、山东大学主办的学术性刊物，国内外公开发行，以从事普通外科的临床工作者、科研人员和研究生为主要读者对象，报道普通外科领域内的最新学术动态与进展、临床实践经验和原创性科研成果，以及与临床密切结合的基础理论研究。

本刊贯彻我刊顾问、中国科学院院士裘法祖教授提出的“在现代中获得启迪，读进展后有所创新”的办刊方向，坚持以“现代”“进展”为导向，启迪读者，以提高广大普通外科工作者的业务水平与科研能力。

本刊为月刊，每年12期。定价：15元/期，180元/年。

订阅方法：（1）通过全国邮局订阅（邮发代号：24-190）

（2）向编辑部订阅

地址：山东省济南市文化西路107号（250012）

电话：0531-82169203

联系人：连培凤