

泛凋亡在肺部疾病中的作用及机制研究进展

康玉梅 杨涛 丁玲 王蕾 耿立成 许建刚

天津市人民医院(南开大学第一附属医院)麻醉科,天津 300121

通信作者:许建刚, Email: tjyzxet@163.com

【摘要】 泛凋亡是一种新定义的程序性细胞死亡(PCD)类型,其触发机制涉及多种刺激因素,同时涵盖3种已知的PCD形式,即凋亡、焦亡和坏死性凋亡。生理状态下,细胞死亡对于抵御病原体入侵具有重要保护作用,然而其过度激活可能会加剧炎症反应,引起组织损伤。已有研究表明,急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等肺部疾病的发生及进展与泛凋亡密切相关。本文深入探究泛凋亡的分子机制及其调控因子在肺部疾病中的作用机制,以期发现潜在的治疗靶点,为临床肺部疾病治疗提供新的靶点和创新思路。

【关键词】 泛凋亡; 肺部疾病; 凋亡; 焦亡; 坏死性凋亡

基金项目: 天津市自然科学基金青年项目(23JCQNJC01280);天津市人民医院科研项目(2024YJ016)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250205-00098

Research progress on the role and mechanism of PANoptosis in lung diseases

Kang Yumei, Yang Tao, Ding Ling, Wang Lei, Geng Licheng, Xu Jiangang

Department of Anesthesiology, Tianjin Union Medical Center (the First Affiliated Hospital of Nankai University), Tianjin 300121, China

Corresponding author: Xu Jiangang, Email: tjyzxet@163.com

【Abstract】 PANoptosis is a newly defined type of programmed cell death (PCD), which is triggered by a variety of stimuli and covers three known forms of PCD: apoptosis, pyroptosis and necroptosis. In physiological state, cell death plays an important protective role against pathogen invasion, but its over-activation may aggravate inflammatory response and cause tissue damage. Studies have shown that the occurrence and progression of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS), asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and other lung diseases are closely related to PANoptosis. The purpose of this review is to deeply explore the molecular mechanism of PANoptosis and its regulatory factors in lung diseases, in order to discover potential therapeutic targets and provide new targets and innovative ideas for clinical treatment for lung diseases.

【Key words】 PANoptosis; Lung disease; Apoptosis; Pyroptosis; Necroptosis

Fund program: Young Scientists Fund of National Natural Science Foundation of Tianjin (23JCQNJC01280); Scientific Research fund of Tianjin Union Medical Center (2024YJ016)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250205-00098

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)在维持机体稳态和防御病原体侵袭中扮演着重要角色。当前,细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡被公认为3条明确的PCD途径^[1]。传统观点认为这3种途径是独立且不同的PCD机制,但近期研究表明它们之间存在交叉和相互作用。Malireddi等^[2]在2019年提出了一种全新的PCD方式——泛凋亡,它融合了凋亡、焦亡、坏死性凋亡的关键特征,但不能用任何单一PCD途径完全解释。泛凋亡作为一种与焦亡和坏死性凋亡相似的炎症性PCD过程,涉及多种细胞因子和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)的释放;但过度的泛凋亡可释放大量的DAMP和促炎细胞因子,加剧局部及全身性炎症反应,进而促进组织损伤和功能障碍^[3]。肺部疾病是全球最常见的健康问题之一,炎症在其发展过程中扮演着关键角色,越来越多的研究证据支持泛凋亡在肺部疾病发生发展中具有重要作用。现探讨泛凋亡的分子相互作用及其激活的分子机制,系统概述泛凋亡与肺部疾病的密切联系,旨在为肺部疾病的药物研发提供新的靶点和创新思路。

1 PCD类型概述

1.1 凋亡、焦亡和坏死性凋亡: PCD三大途径为凋亡、焦亡和坏死性凋亡,各具独特的分子机制^[4]。在凋亡调控中,主要分为外在死亡受体途径和内在性线粒体途径,其特征表现为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)激活、死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex, DISC)形成、线粒体膜通透性增加及细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)释放^[5]。

焦亡是一种由炎症小体触发的炎症性PCD,特征为细胞膨胀、膜破裂及细胞内容物释放^[6]。目前,细胞焦亡诱导涉及3条主要信号通路,即经典和非经典炎症小体途径及颗粒酶依赖途径,涉及的分子机制包括炎症小体形成和caspase-1激活,进而激活Gasdermin蛋白家族(GSDMD、GSDMB、GSDME等)在细胞膜上成孔,引起白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-18)等促炎因子释放。坏死性凋亡由受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinases 3, RIPK3)与RHIM结构域蛋白协同激活伪激酶混合家族激酶结构域样蛋白(mixed-lineage kinase domain-like protein, MLKL),促进其磷酸化,并

在细胞膜上成孔,引发离子内流、细胞膨胀及膜溶解,最终导致坏死性凋亡^[7]。

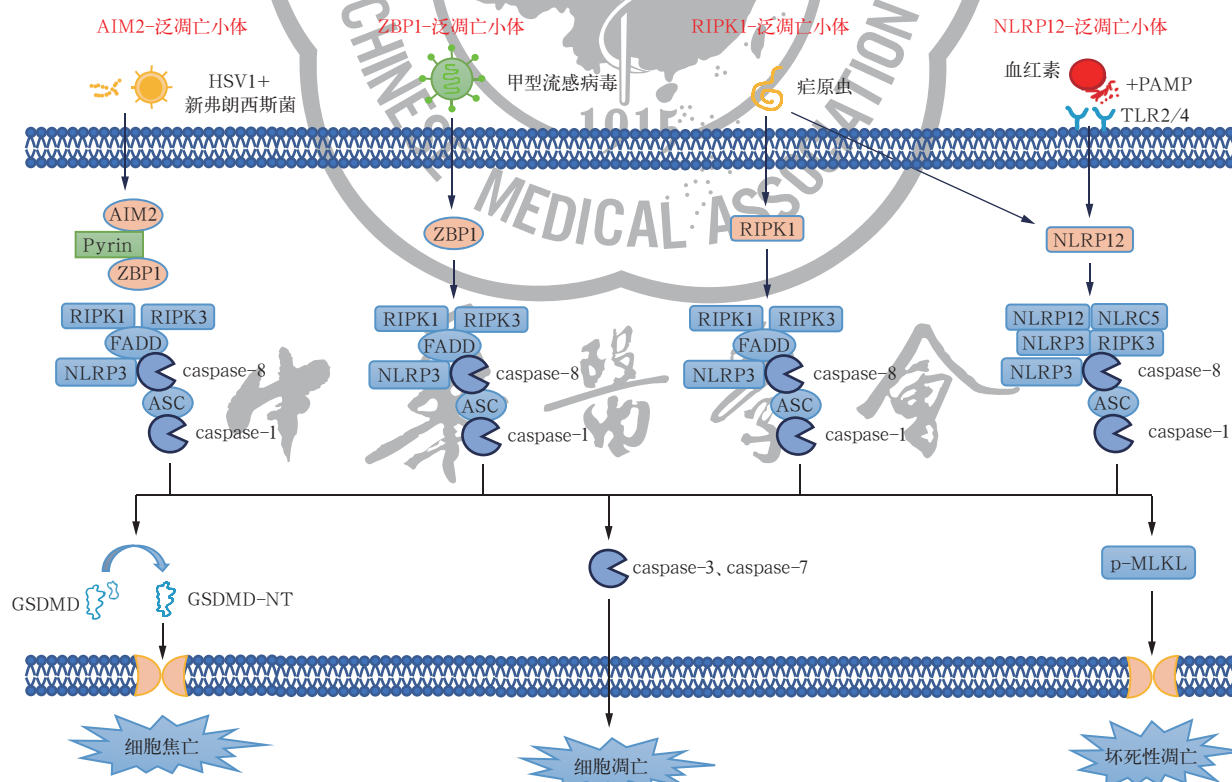
1.2 凋亡、焦亡和坏死性凋亡之间的相互串扰:细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡之间的 caspase 介导的串扰现象日益受到关注。研究表明,在耶尔森菌感染时, caspase-8 可直接切割 GSDMD,也可切割 GSDMC 释放其 N 末端,引起细胞焦亡;同样, caspase-3、caspase-6、caspase-7 可通过剪切 GSDMB 移除其 C 末端抑制结构域,释放 N 末端,触发焦亡;引起焦亡的 caspase-1 在 D59 位点切割 Bid,能够促进细胞凋亡^[8]。MLKL 激活导致的 K⁺ 外排又可以激活 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3),进而启动凋亡途径^[9]。

2 泛凋亡小体的组成和组装

泛凋亡的特征在于其泛凋亡小体的构成,该小体由关键细胞死亡信号因子组成,包括:① 传感器蛋白,如 Z-DNA 结合蛋白 1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)、色素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)、NLRP3、NLRP12 等,可以感知 DAMP 或病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP);② 衔接蛋白,如 Fas 相关死亡结构域蛋白(Fas-associated death domain protein, FADD)、含 CARD 结构域凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC),具有 caspase 募集结构域;③ 效应器蛋白,包括蛋白水解酶,如 caspase-1、caspase-3、caspase-6、

caspase-8 等,以及含 RHIM 结构域的 RIPK1、RIPK3 和孔形成蛋白(如 GSDMD、GSDME)^[3]。目前已有 4 种泛凋亡小体的报道,包括 AIM2-泛凋亡小体、ZBP1-泛凋亡小体、RIPK1-泛凋亡小体和 NLRP12-泛凋亡小体^[10]。4 种泛凋亡小体的组成及其作用通路见图 1。

2.1 AIM2-泛凋亡小体: AIM2-泛凋亡小体包含 AIM2、由 MEFV 基因编码的胞质蛋白 Pyrin、ZBP1、ASC、caspase-1、caspase-8、RIPK1、RIPK3、FADD、NLRP3 等组分,是促进炎症性细胞死亡的关键复合体。在单纯疱疹病毒 1(herpes simplex virus 1, HSV1)、新弗朗西斯菌感染期间, AIM2、Pyrin 和 ZBP1 通过与 ASC 相互作用形成 AIM2-泛凋亡小体,可诱导 AIM2 依赖性非 NLRP3 和 NOD 样受体家族 CARD 结构域蛋白 4(NOD-like receptor family CARD domain protein 4, NLRC4)依赖性 caspase-1 裂解、炎症小体介导的细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 释放,导致细胞死亡。AIM2 缺失使 Pyrin 和 ZBP1 表达下调,完全阻断炎症性细胞死亡,而 Pyrin 或 ZBP1 缺失仅部分影响细胞死亡,提示 AIM2 在信号转导中对 Pyrin、ZBP1 具有上游调控作用^[11]。此外,干扰素调节因子 1(interferon regulatory factor 1, IRF1)在泛凋亡小体激活及泛凋亡中扮演着重要角色。研究表明,IRF1 缺陷细胞感染 HSV1 后, AIM2 的 mRNA 和蛋白表达降低^[12]。这一发现为 AIM2 介导疾病的治疗指明了新的方向。



注: HSV1 为单纯疱疹病毒 1, AIM2 为色素瘤缺乏因子 2, Pyrin 为 MEFV 基因编码的胞质蛋白, ZBP1 为 Z-DNA 结合蛋白 1, RIPK 为受体相互作用蛋白激酶, FADD 为 Fas 相关死亡结构域蛋白, NLRP3 为 NOD 样受体蛋白 3, caspase 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶, ASC 为含 CARD 结构域凋亡相关斑点样蛋白, GSDMD 为 Gasdermin 蛋白 D, GSDMD-NT 为 GSDMD 的 N 末端活性结构域, PAMP 为病原体相关分子模式, TLR2/4 为 Toll 样受体 2/4, NLRC5 为 NOD 样受体家族 CARD 结构域蛋白 5, p-MLKL 为磷酸化伪激酶混合家族激酶结构域样蛋白

图 1 4 种泛凋亡小体的组成及其作用通路

2.2 ZBP1-泛凋亡小体: ZBP1-泛凋亡小体由 ZBP1、NLRP3、ASC、caspase-8、caspase-1、RIPK1、RIPK3 等构成。ZBP1-泛凋亡小体是一种胞质核酸感应复合体,具备 RHIM 结构域,能够与 RIPK1、RIPK3 相互作用,诱发细胞死亡,最初在甲型流感病毒感染中被鉴定。ZBP1-泛凋亡小体中 caspase-8、caspase-1、RIPK3 的激活和 MLKL 的磷酸化,可启动凋亡、焦亡和坏死性凋亡,最终导致炎症细胞死亡^[13]。此外,在携带 RIPK1 和 caspase-8 基因突变患者中,ZBP1 对内源性 Z-核酸的感应能够引发 RIPK3 依赖性的坏死性凋亡及炎症^[14]。Karki 等^[15]的研究表明, RNA 的腺苷脱氨酶 1 (adenosine to inosine acting on RNA enzyme 1, ADAR1) 与 ZBP1 的 Z α 2 结构域相互作用,限制 ZBP1 与 RIPK3 的相互作用,能抑制干扰素 (interferon, IFN) 和核输出抑制剂 (nuclear export inhibitor, NEI) 激活的 ZBP1 依赖性泛凋亡,或许是未来应对 ZBP1 介导疾病的潜在治疗策略之一。

2.3 RIPK1-泛凋亡小体: 在 RIPK1-泛凋亡小体中, RIPK1、RIPK3、caspase-8、NLRP3、ASC、caspase-1 等关键分子参与构成。当 RIPK1 表达被抑制时,细胞主要表现为坏死性凋亡,揭示了 RIPK1 在泛凋亡中的核心作用,转化生长因子- β 激活激酶 1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1) 通过磷酸化 RIPK1,可抑制 RIPK1 引发的泛凋亡过程, TAK1 的缺失或失活可以触发 RIPK1-泛凋亡小体组装,表明 TAK1 是调控 RIPK1-泛凋亡小体的分子开关^[16]。在假结核耶尔森菌感染中,效应蛋白能抑制 TAK1 活性,促进 RIPK1 依赖性死亡诱导复合体的组装,该复合体使 caspase-8 能够直接裂解并激活 GSDMD,引发细胞焦亡^[17]。因此,通过干预 TAK1、RIPK1、IRF1 分子来调控细胞泛凋亡的发生,可能是潜在的治疗策略。

2.4 NLRP12-泛凋亡小体: 病原体入侵及稳态失衡可激活由模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 驱动的先天气免疫系统。NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 是 PRR 的亚家族,其激活机制尚未完全明确。NLRP12 作为 NLR 成员,在耶尔森菌或疟原虫感染中充当传感器,可独立于炎症小体形成含 ASC 和 caspase-8 的多蛋白复合体,驱动细胞焦亡^[18]。研究显示,血红素和 PAMP 共同作用于细胞 Toll 样受体 2/4 (Toll-like receptor 2/4, TLR2/4),诱导 NLRP12 表达增加,形成 NLRP12-泛凋亡小体,通过 caspase-8/RIPK3 途径放大炎症反应,促进 IL-1 β 和 IL-18 成熟,而 NLRP12 缺失可保护小鼠免受溶血引起的急性肾损伤和死亡^[19]。此外, NLRC5 也是 NLRP12-泛凋亡小体的组成部分, NLRC5 缺陷小鼠在溶血和炎症模型中显示出保护性表型, NLRC5 在特定配体,如 PAMP/DAMP (血红素) 及 DAMP/细胞因子的组合刺激下,能与 NLRP12 和泛凋亡小体组分形成细胞死亡复合体,促进先天免疫细胞泛凋亡^[20]。

3 泛凋亡和肺部疾病

3.1 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS): 有研究表明,在重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 中,约 10% 的患者发展为

ALI/ARDS,特征为细胞凋亡、屏障破坏及中性粒细胞浸润,与高病死率相关^[21]。

病原体感染可激发宿主细胞死亡和先天免疫反应。新型冠状病毒感染时,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IFN- γ 协同激活 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导及转录活化因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT1)/IRF1 信号通路,促进一氧化氮 (nitric oxide, NO) 产生,触发 caspase-8/FADD 依赖的细胞凋亡^[22]。在新型冠状病毒感染中, I 型和 II 型肺泡上皮细胞遭受广泛感染及损伤。研究表明, II 型肺泡上皮细胞在病毒感染期间易受 TNF 诱导的坏死性凋亡、Bruton 酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 诱导的焦亡及泛凋亡的影响,其增殖修复过程中为病毒复制和扩散提供靶标,加剧病毒产生^[23]。Messaoud-Nacer 等^[24]研究发现,小剂量干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) 激动剂 diABZI 能够引发急性中性粒细胞性炎症、呼吸屏障损伤、DNA 释放伴随中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET) 形成、细胞泛凋亡及炎症细胞因子释放,这些反应伴随 I 型 IFN 依赖性急性肺部炎症反应。研究显示,熊去氧胆酸激活 STING 通路,抑制泛凋亡,从而减轻脓毒症引起的肺损伤^[25]。有研究表明,微小 RNA-21-5p (microRNA-21-5p, miR-21-5p) 可通过靶向负向调控第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN),激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/Akt, PI3K/Akt) 信号通路,该通路的激活能够有效抑制 II 型肺泡上皮细胞凋亡过程,从而减轻高氧诱导的急性肺损伤 (hyperoxia-induced acute lung injury, HALI)^[26]。此外, miR-29a-3p 可通过降低 ZBP1、GSDMD、caspase-3、caspase-8 和 MLKL 的表达水平,减少肺泡上皮细胞凋亡,降低肺组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,从而改善脓毒症致 ALI 模型小鼠肺损伤^[27]。

3.2 哮喘: 哮喘是一种慢性肺部炎症性疾病,表现为喘息、气促、胸闷和咳嗽,由过敏原暴露、细菌感染、病毒感染及患者特异性因素诱发。研究显示,异喹啉生物碱 protopine 能减少支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中的炎症细胞,抑制免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 和组胺分泌,缓解卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 诱导的哮喘,其机制可能涉及调节 NLRP3 炎症小体、GSDMD、caspase-1 表达,并抑制 caspase-1 活性,减轻炎症^[28]。此外,也有研究表明,黏蛋白 1 (mucin 1, MUC1) 可通过抑制 TLR4/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路减少 NLRP3 炎症小体介导的焦亡,减轻气道炎症,表明哮喘的发生与细胞焦亡有关^[29]。芹菜素可以通过干预活性氧/细胞凋亡信号调节激酶 1/丝裂素活化蛋白激酶 (reactive oxygen species/apoptosis signal-regulating kinase 1/mitogen activated protein kinase, ROS/ASK1/MAPK) 通路改善细胞活性、线粒体功能及抑制细胞凋亡,减轻慢性肥胖型哮喘的炎症细胞浸润、气道上皮细胞凋

表 1 不同肺部疾病诱发因素、泛凋亡相关分子及病理改变

肺部疾病	诱发因素	泛凋亡相关分子	病理改变
ALI/ARDS	新型冠状病毒 ^[22,40]	RIPK1-FADD-caspase-8	肺组织广泛损伤,肺部凝血异常,形成微小血栓,肺屏障功能障碍
ALI/ARDS	LPS、新型冠状病毒、diABZI ^[24,27,41]	ZBP1-泛凋亡小体	肺泡上皮细胞凋亡,炎症细胞浸润,肺泡间隔增厚
哮喘	OVA、LPS ^[28-29]	NLRP3、GSDMD、caspase-1、caspase-3	气道炎症,气道高反应性,气道黏膜增厚
慢性肥胖哮喘	高脂饮食、OVA ^[30]	caspase-3	炎症细胞浸润,气道上皮细胞凋亡,气道胶原沉积,肺氧化应激
肺气肿	嗜麦芽链球菌 ^[31]	ZBP1	肺组织弹性阻力及小气道阻力顺应性降低
COPD	香烟烟雾 ^[33]	RIPK3、MLKL、NLRP3、caspase-1、GSDMD	支气管炎症,肺气肿,气道阻塞,气流受阻
肺癌	PM _{2.5} ^[35-37]	FADD、NLRP3、caspase-7、RIPK1、RIPK3、caspase-8	粉尘烟雾诱发的肺癌多见于中央型肺癌,其中以鳞状细胞癌多见,可见角化珠、细胞间桥明显
PAH	单克隆野百合碱 ^[38]	NLRC4、AIM2、NLRP3、GSDMD、RIPK3、MLKL	血管收缩,内膜增生,中膜增厚,炎症反应
IPF	博莱霉素 ^[39]	NLRP3、caspase-1、GSDMD、caspase-3、RIPK1、RIPK3、MLKL	肺泡壁增厚和纤维化,炎症反应,肺泡数量减少和结构改变

注:LPS为脂多糖,diABZI为干扰素基因刺激因子(STING)激动剂,OVA为卵清蛋白,RIPK为受体相互作用蛋白激酶,FADD为Fas相关死亡结构域蛋白,caspase为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶,ZBP1为Z-DNA结合蛋白1,NLRP3为NOD样受体蛋白3,GSDMD为Gasdermin蛋白D,MLKL为伪激酶混合家族激酶结构域样蛋白,NLRC4为NOD样受体家族CARD结构域蛋白4,AIM2为色素瘤缺乏因子2,ALI为急性肺损伤,ARDS为急性呼吸窘迫综合征,COPD为慢性阻塞性肺疾病,PAH为肺动脉高压,IPF为特发性肺纤维化

亡、气道胶原沉积和肺氧化应激,表明细胞凋亡参与了慢性肥胖哮喘的发生^[30]。尽管在哮喘中观察到凋亡和焦亡,但这些过程是否在同一细胞类型中发生尚不明确,过敏原在ALI/ARDS中能否引发泛凋亡亦需进一步研究。

3.3 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD):COPD是一种普遍的气道疾病,其具体发病机制尚未完全阐明,但已知可导致肺气肿、炎症及黏液分泌异常,是全球第三大致死原因。吸烟是COPD的主要危险因素,其次包括空气污染、既往肺部感染和肺癌。Li等^[31]研究表明,嗜麦芽链球菌感染可能通过增加IRF1表达,加速ZBP1转录,触发肺泡上皮细胞泛凋亡,促进肺气肿发展。Shi等^[32]通过将COPD中的差异表达基因与已知参与细胞焦亡、凋亡及坏死性凋亡的基因进行交集分析,确定PYCARD为COPD的关键泛凋亡相关基因,与NLR信号通路呈正相关,并促进免疫细胞浸润。香烟烟雾会降低肺泡上皮细胞线粒体膜电位,导致线粒体功能障碍,受损的线粒体会发生自噬,且香烟烟雾会通过稳定自噬调节因子PINK1诱导线粒体自噬,导致细胞发生线粒体自噬依赖性坏死性凋亡^[33]。研究表明,RIPK1下游的RIPK3和MLKL在COPD患者中表达增加,抑制RIPK1或MLKL可减轻香烟提取物诱导的气道炎症和肺气肿^[34]。泛凋亡在COPD发生发展中的作用机制仍待深入研究。

3.4 肺癌:肺癌的发生受多重环境及遗传因素调控,肿瘤细胞分泌的免疫抑制性细胞因子和代谢物营造免疫抑制性肿瘤微环境,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤发生发展。Wei等^[35]通过癌症基因组图谱分析识别到FADD为肺癌潜在危险因素,抑制FADD能显著降低肺癌组织的增殖能力,而FADD敲除可促进肿瘤细胞凋亡和焦亡。Ma等^[36]发现了一类新型小非编码RNA,可通过调节真核起始因子4B/Wilms肿瘤相关蛋白/N6-甲基腺苷轴(eukaryotic initiation factor 4B/Wilms tumor

associated protein/N6-methyladenosine axis, EIF4B/WTAP/m⁶A轴),从而抑制细胞泛凋亡,加剧PM_{2.5}诱导的肺癌。参与泛凋亡的传感器可能因疾病而异,但大多数感染会诱导泛凋亡小体的形成。凋亡基因在大多数类型癌症中异常表达,机体允许通过多种细胞死亡途径清除癌细胞,在肿瘤样本中,NLRP3、caspase-7、受体相互作用蛋白1(receptor-interacting protein 1, RIP1)和RIP3下调,表明泛凋亡在癌症预后和治疗中可能发挥积极作用^[37]。

3.5 其他肺部疾病:细胞死亡的多种形态在特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、肺结核、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)等肺部疾病中均有发生。研究表明,在单克隆野百合碱诱导的PAH大鼠模型中,NLRC4、AIM2、NLRP3等炎症小体相关基因、焦亡相关蛋白GSDMD、RIPK3、MLKL的mRNA表达上调,然而细胞凋亡在PAH引起肺损伤中的作用尚待进一步阐明^[38]。Liang等^[39]研究表明,中药圣仙汤可改善博莱霉素诱导IPF大鼠肺功能,降低血清炎症因子水平及肺组织纤维化程度,其潜在作用机制可能涉及抑制焦亡、凋亡和坏死性凋亡相关蛋白活化。

肺部疾病诱发因素、泛凋亡相关分子及病理改变见表1。

4 总结与展望

泛凋亡作为一种新发现的PCD,涉及多种细胞在多种条件下的死亡,具有良好的研究前景。在ALI/ARDS中,细菌、病毒均可引发泛凋亡,干预泛凋亡的共同上游通路能否减轻肺损伤,达到预期临床效果还未可知,有必要进一步探讨其机制。在无菌性炎症相关疾病中,如肺癌、IPF、COPD等,泛凋亡的“传感器”仍然是一个谜。寻找泛凋亡的在肺部疾病中的作用和调控机制,或许可以提供一种新的治疗策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 论文写作过程中得到了导师及科室同事的指导 and 大力支持

参考文献

- [1] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (5): 1106–1121. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.
- [2] Malireddi RKS, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 406. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00406.
- [3] Sun X, Yang YP, Meng XN, et al. PANoptosis: mechanisms, biology, and role in disease [J]. *Immunol Rev*, 2024, 321 (1): 246–262. DOI: 10.1111/immr.13279.
- [4] Yuan JY, Ofengeim D. A guide to cell death pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25 (5): 379–395. DOI: 10.1038/s41580-023-00689-6.
- [5] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death [J]. *Cell*, 2024, 187 (2): 235–256. DOI: 10.1016/j.cell.2023.11.044.
- [6] Rao ZP, Zhu YT, Zhang L, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12 (9): 4310–4329. DOI: 10.7150/thno.71086.
- [7] 王鑫, 朱峰, 付忠华. 泛凋亡机制与临床研究进展 [J]. *中国医师杂志*, 2024, 26 (11): 1739–1743. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20231011-00372.
- [8] Shi CX, Cao P, Wang YK, et al. PANoptosis: a cell death characterized by pyroptosis, apoptosis, and necroptosis [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 1523–1532. DOI: 10.2147/JIR.S403819.
- [9] Tan SY, Chen S. The mechanism and effect of autophagy, apoptosis, and pyroptosis on the progression of silicosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (15): 8110. DOI: 10.3390/ijms22158110.
- [10] Wang L, Zhu YH, Zhang L, et al. Mechanisms of PANoptosis and relevant small-molecule compounds for fighting diseases [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (12): 851. DOI: 10.1038/s41419-023-06370-2.
- [11] Lee SJ, Karki R, Wang YQ, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence [J]. *Nature*, 2021, 597 (7876): 415–419. DOI: 10.1038/s41586-021-03875-8.
- [12] Sharma BR, Karki R, Rajesh Y, et al. Immune regulator IRF1 contributes to ZBP1-, AIM2-, RIPK1-, and NLRP12-PANoptosome activation and inflammatory cell death (PANoptosis) [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299 (9): 105141. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105141.
- [13] Karki R, Kanneganti TD. PANoptosome signaling and therapeutic implications in infection: central role for ZBP1 to activate the inflammasome and PANoptosis [J]. *Curr Opin Immunol*, 2023, 83: 102348. DOI: 10.1016/j.coi.2023.102348.
- [14] You YP, Yan L, Ke HY, et al. Baicalin inhibits PANoptosis by blocking mitochondrial Z-DNA formation and ZBP1-PANoptosome assembly in macrophages [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46 (2): 430–447. DOI: 10.1038/s41401-024-01376-8.
- [15] Karki R, Sundaram B, Sharma BR, et al. ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis [J]. *Cell Rep*, 2021, 37 (3): 109858. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109858.
- [16] Bynigeri RR, Malireddi RKS, Mall B, et al. The protein phosphatase PP6 promotes RIPK1-dependent PANoptosis [J]. *BMC Biol*, 2024, 22 (1): 122. DOI: 10.1186/s12915-024-01901-5.
- [17] Chan FHM, Yeap HW, Liu ZH, et al. Plasticity of cell death pathways ensures GSDMD activation during *Yersinia pseudotuberculosis* infection [J]. *Cell Rep*, 2025, 44 (1): 115216. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.115216.
- [18] Tweedell RE, Kanneganti TD. NLRP12-PANoptosome in haemolytic, infectious and inflammatory diseases [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13 (9): e1409. DOI: 10.1002/ctm2.1409.
- [19] Sundaram B, Pandian N, Mall R, et al. NLRP12-PANoptosome activates PANoptosis and pathology in response to heme and PAMPs [J]. *Cell*, 2023, 186 (13): 2783–2801. e20. DOI: 10.1016/j.cell.2023.05.005.
- [20] Sundaram B, Pandian N, Kim HJ, et al. NLR5 senses NAD⁺ depletion, forming a PANoptosome and driving PANoptosis and inflammation [J]. *Cell*, 2024, 187 (15): 4061–4077. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.034.
- [21] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10358): 1145–1156. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4.
- [22] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes [J]. *Cell*, 2021, 184 (1): 149–168. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
- [23] Schifanella L, Anderson J, Wiekling G, et al. The defenders of the alveolus succumb in COVID-19 pneumonia to SARS-CoV-2 and necroptosis, pyroptosis, and PANoptosis [J]. *J Infect Dis*, 2023, 227 (11): 1245–1254. DOI: 10.1093/infdis/jiad056.
- [24] Messaoud-Nacer Y, Culerier E, Rose S, et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (3): 269. DOI: 10.1038/s41419-022-04664-5.
- [25] He YQ, Deng JL, Zhou CC, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates sepsis-induced lung injury by blocking PANoptosis via STING pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125 (Pt B): 111161. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111161.
- [26] 冯帮海, 梅鸿, 刘鑫鑫, 等. 微小RNA-21-5p 通过激活 PI3K/Akt 信号通路调控 II 型肺泡上皮细胞凋亡减轻大鼠高氧性急性肺损伤 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (2): 140–145. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220317-00259.
- [27] Cui YH, Wang XQ, Lin FY, et al. MiR-29a-3p improves acute lung injury by reducing alveolar epithelial cell PANoptosis [J]. *Aging Dis*, 2022, 13 (3): 899–909. DOI: 10.14336/AD.2021.1023.
- [28] Yang J, Zhang MX, Luo YM, et al. Protipine ameliorates OVA-induced asthma through modulating TLR4/MyD88/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155410. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155410.
- [29] Liu L, Zhou L, Wang LL, et al. MUC1 attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma by reducing NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through the inhibition of the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Respir Res*, 2023, 24 (1): 255. DOI: 10.1186/s12931-023-02550-y.
- [30] Yu H, Huang X, Zhu HH, et al. Apigenin ameliorates non-eosinophilic inflammation, dysregulated immune homeostasis and mitochondria-mediated airway epithelial cell apoptosis in chronic obese asthma via the ROS-ASK1-MAPK pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154646. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154646.
- [31] Li XM, Jiang XH, Zeng RH, et al. Formononetin attenuates cigarette smoke-induced COPD in mice by suppressing inflammation, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis in bronchial epithelial cells via AhR/CYP1A1 and AKT/mTOR signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2024, 38 (3): 1278–1293. DOI: 10.1002/ptr.8104.
- [32] Shi R, Liang RW, Wang F, et al. Identification and experimental validation of PYCARD as a crucial PANoptosis-related gene for immune response and inflammation in COPD [J]. *Apoptosis*, 2024, 29 (11–12): 2091–2107. DOI: 10.1007/s10495-024-01961-6.
- [33] Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (9): 3987–4003. DOI: 10.1172/JCI74985.
- [34] Lu Z, Van Eeckhoutte HP, Liu G, et al. Necroptosis signaling promotes inflammation, airway remodeling, and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204 (6): 667–681. DOI: 10.1164/ajrccm.202009-3442OC.
- [35] Wei SY, Chen ZG, Ling XY, et al. Comprehensive analysis illustrating the role of PANoptosis-related genes in lung cancer based on bioinformatic algorithms and experiments [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1115221. DOI: 10.3389/fphar.2023.1115221.
- [36] Ma WL, Xu L, Wang YX, et al. pIR-27222 mediates PM_{2.5}-induced lung cancer by resisting cell PANoptosis through the WTAP/m6A axis [J]. *Environ Int*, 2024, 190: 108928. DOI: 10.1016/j.envint.2024.108928.
- [37] Ocansey DKW, Qian F, Cai PP, et al. Current evidence and therapeutic implication of PANoptosis in cancer [J]. *Theranostics*, 2024, 14 (2): 640–661. DOI: 10.7150/thno.91814.
- [38] Jarabíková I, Horváth C, Veľasová E, et al. Analysis of necroptosis and its association with pyroptosis in organ damage in experimental pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26 (9): 2633–2645. DOI: 10.1111/jcmm.17272.
- [39] Liang YL, Yan YN, Liu N, et al. Shengxian decoction improves lung function in rats with bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis through the inhibition of PANoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118153. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118153.
- [40] Lupu L, Palmer A, Huber-Lang M. Inflammation, thrombosis, and destruction: the three-headed cerberus of trauma- and SARS-CoV-2-induced ARDS [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 584514. DOI: 10.3389/fimmu.2020.584514.
- [41] Li SF, Zhang YL, Guan ZQ, et al. SARS-CoV-2 Z-RNA activates the ZBP1-RIPK3 pathway to promote virus-induced inflammatory responses [J]. *Cell Res*, 2023, 33 (3): 201–214. DOI: 10.1038/s41422-022-00775-y.

(收稿日期: 2025-02-05)
(本文编辑: 孙茜 马英)