

· 热点追踪: 细胞死亡 ·

## 泛凋亡在缺血-再灌注损伤疾病中的研究进展

高翔, 冯博

(河南中医药大学第一附属医院急诊科, 河南 郑州 450000)

**摘要:** 泛凋亡是一种新发现的受调控的细胞死亡类型, 具有细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡的关键特征, 其分子基础依赖上游泛凋亡小体的精密调控, 在感染性和炎症性疾病的病理生理过程中同时发生。既往研究普遍认为这些程序性死亡通路是彼此独立、互不关联的信号传导体系。然而, 随着分子机制研究的不断深入, 证据链日益表明, 在这些死亡通路之间存在复杂的调控网络。研究者将这种各程序性死亡通路的交叉对话机制定义为泛凋亡。目前, 已有研究证实泛凋亡与感染性疾病、神经系统疾病、肿瘤等多种人类疾病密切相关。此外, 越来越多的研究结果表明, 泛凋亡在缺血-再灌注损伤(IRI)相关的疾病中也发挥着重要的调控作用, 但其具体的调控机制尚不十分明确。全面了解泛凋亡在IRI疾病中的作用研究进展, 阐明泛凋亡在IRI疾病中的调控机制, 有望为疾病的治疗带来突破。作为一个潜在的干预靶点, 泛凋亡已经在研究领域展现出了很大的潜力, 并且成为一个备受关注的课题。本文主要就泛凋亡的定义、特征、分子机制及其与IRI疾病的关系进行综述, 旨在为IRI疾病的治疗和药物研发开辟新的途径。

**关键词:** 泛凋亡; 泛凋亡小体; 缺血-再灌注损伤; 细胞程序性死亡; 综述

中图分类号: R361.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2025)04-0574-09

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0404

## Research Progress on PANoptosis in Ischemia-reperfusion Injury Diseases

GAO Xiang, FENG Bo

(Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Correspondence to: FENG Bo; E-mail: fengboicu@126.com

**Abstract:** PANoptosis, a newly characterized form of programmed cell death, exhibits hybrid molecular features of pyroptosis, apoptosis, and necroptosis, orchestrated by upstream PANoptosomes. This process is critically implicated in the pathophysiological progression of infectious and inflammatory disorders. Previously, these pathways of programmed cell death were considered mutually exclusive signaling systems. Previously advanced molecular interrogation has revealed intricate cross-regulatory networks among them. Researchers have formally defined this inter-pathway communication mechanism as PANoptosis. Emerging evidence implicates PANoptosis in diverse human pathologies, including infectious diseases, neurological disorders, and malignancies. Notably, PANoptosis has emerged as a critical modulator of ischemia-reperfusion injury (IRI)-associated pathologies, though its precise regulatory mechanisms remain incompletely delineated. A comprehensive understanding of the research advances in PANoptosis within IRI-related pathologies, coupled with the systematic elucidation of its regulatory mechanisms, holds transformative potential for therapeutic breakthroughs in disease management. As a feasible intervention target, PANoptosis has proven promising in studies and become a focus of intense research. This comprehensive review critically analyzes current knowledge on PANoptosis, including its definitions, molecular hallmarks, regulatory mechanisms, and pathophysiological correlations in IRI, to

收稿日期: 2025-02-05

录用日期: 2025-06-17

基金项目: 2024年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20240663)

作者简介: 高翔, 第一作者, 研究方向: 急危重症, E-mail: 17737607503@163.com; 冯博, 通信作者, 主任医师, E-mail: fengboicu@126.com

catalyze the development of transformative therapeutic strategies and pertinent medications for IRI management.

**Key words:** PANoptosis; PANoptosome; ischemia-reperfusion injury; programmed cell death; review

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2025, 46(4): 574-582]

细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)是生物体发育过程中的重要组成部分,在宿主防御病原体和维持内环境稳定中发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。然而,PCD途径的过度激活已被证明是有害的。因此,调节PCD在广泛的疾病中具有巨大的治疗潜力<sup>[2]</sup>。以往认为细胞焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡是3种独立的程序性细胞死亡方式。越来越多的研究发现,细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡存在密不可分的联系<sup>[3-8]</sup>。基于此,泛凋亡(PANoptosis:P,细胞焦亡;A,细胞凋亡;N,坏死性凋亡)这一全新概念应运而生。在本文中,我们深入且系统地阐述PANoptosis的定义、生物学特征、分子调控机制以及其与缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)相关疾病之间的内在联系,旨在为机体IRI相关疾病的研究提供创新性的思路与理论依据。

## 1 PANoptosis 概述

PANoptosis是Malireddi等<sup>[3]</sup>于2019年提出的一种新的程序性炎性细胞死亡方式,由特定的触发物激活并由泛凋亡小体(PANoptosome)调节,具有细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡的关键特征,但不能单独用其中任何一种来解释。此外,PANoptosis在本质上不仅是细胞内焦亡、凋亡和坏死性凋亡共同发生,而且是一种平衡的、互补的细胞死亡途径。当某些通路被抑制时,其他信号可能被激活,从而实现相同的效应物增强其他的死亡通路<sup>[9]</sup>。PANoptosis作为一种程序性炎性细胞死亡方式,可以刺激促炎细胞因子的产生并继发炎症反应过度激活,导致IRI的发生发展<sup>[10]</sup>。

## 2 PANoptosome 的组成及调控机制

PANoptosome是一种由多个蛋白组装且基于酶的催化修饰作用来诱导PANoptosis的复合物<sup>[11]</sup>。PANoptosome组分的结构域主要分为3个部分:传

感结构域、组装结构域和催化结构域<sup>[12]</sup>。针对不同的刺激,可以形成具有独特组成的PANoptosome<sup>[13]</sup>。目前,一共发现了5种PANoptosome。最初,比较明确的PANoptosome只有1种类型,即Z-DNA结合蛋白1(Z-DNA-binding protein 1, ZBP1)泛凋亡小体(ZBP1-PANoptosome)<sup>[3]</sup>。随着相关研究越来越多,人们对PANoptosis和PANoptosome的认识也越来越详尽。2020年,在耶尔森氏菌感染过程中发现了受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)泛凋亡小体(RIPK1-PANoptosome),RIPK1-PANoptosome诱导了一种不依赖ZBP1,但依赖RIPK1的PANoptosis<sup>[14]</sup>。2021年,在单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus 1, HSV1)和弗朗西斯氏菌感染过程中,发现了黑素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)泛凋亡小体(AIM2-PANoptosome)<sup>[15]</sup>。2023年,在血红素+病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的刺激下,发现了NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白12(NOD-like receptors family pyrin domain containing 12, NLRP12)泛凋亡小体(NLRP12-PANoptosome)<sup>[16]</sup>。2024年,同样是在血红素+PAMPs的诱导下,还发现了NLRC5泛凋亡小体(NLRC5-PANoptosome)<sup>[17]</sup>。这些PANoptosome形成后,其中半胱天冬酶1(cysteine aspartate specific protease-1, caspase-1)可切割GSDMD在细胞膜上定位聚集成孔,切割白细胞介素1 $\beta$ 前体(pro-interleukin-1 $\beta$ , pro-IL-1 $\beta$ ), pro-IL-18形成成熟的IL-1 $\beta$ , IL-18; caspase-8激活caspase-3, caspase-7; RIPK1与RIPK3相互作用激活RIPK3, RIPK3随后磷酸化MLKL,最终同时诱导细胞焦亡、细胞凋亡和细胞坏死性凋亡,即PANoptosis<sup>[18]</sup>。

### 2.1 ZBP1 泛凋亡小体

ZBP1-PANoptosome由ZBP1, RIPK3, RIPK1, caspase-6, caspase-8, FADD, NLRP3, ASC和

caspase-1 组成<sup>[18-19]</sup>。ZBP1 是甲型流感病毒(influenza A virus, IAV) 感染过程中触发 PANoptosis 的感受器<sup>[20]</sup>, 它含有 2 个感应核酸的 Z $\alpha$  结构域(Z $\alpha$ 1, Z $\alpha$ 2) 和 1 个 RIP 同型相互作用基序(RHIM)。在 IAV 感染过程中, ZBP1 的结构域 Z $\alpha$ 2 感知到 IAV 的核糖核蛋白后, 启动 ZBP1-PANoptosome 组装, RHIM 允许 ZBP1 与另外两个含有 RHIM 的蛋白 RIPK3 和 RIPK1 结合, 再结合 caspase-6, FADD, caspase-8, NLRP3, ASC 和 caspase-1 形成 PANoptosome, 从而促进细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡<sup>[21-23]</sup>。PANoptosome 不仅存在于病毒感染过程中, Banoth 等<sup>[24]</sup> 研究发现, 在真菌感染中, 白色念珠菌和烟曲霉感染以细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡的形式诱导炎症细胞程序性死亡, 并且确定了天然免疫传感器 ZBP1 作为真菌感染的传感器, 负责激活细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡。

## 2.2 RIPK1 泛凋亡小体

RIPK1-PANoptosome 由 RIPK1, caspase-8, FADD, NLRP3, ASC, caspase-1 和 RIPK3 组成<sup>[14]</sup>。在耶尔森氏菌(*Yersinia*) 感染过程中, *Yersinia* 可以产生效应蛋白 YopJ 抑制 TAK1 (TGF- $\beta$  activated kinase-1, TAK1) 的功能(调节细胞稳态), 诱导 RIPK1 与 caspase-8, FADD, NLRP3, ASC, caspase-1 和 RIPK3 形成分子复合物, 即 RIPK1-PANoptosome, 促进 RIPK1 依赖的 PANoptosis。然而, RIPK1-PANoptosome 与 ZBP1-PANoptosome 诱导的 PANoptosis 并非完全相同, RIPK1 的缺失虽然显著减轻了细胞焦亡和凋亡的发生, 但增强了 ZBP1 依赖的坏死性凋亡的发生, 导致细胞整体死亡并没有显著减少<sup>[14]</sup>。此外, TAK1 介导的 RIPK1 磷酸化对 PANoptosis 的激活至关重要<sup>[24-25]</sup>。Geng 等<sup>[26]</sup> 研究发现, 在 TNF- $\alpha$  的刺激下, TAK1 介导的 RIPK1 磷酸化的缺失、短暂和持续的磷酸化水平分别决定了 RIPK1 非依赖的凋亡、RIPK1 依赖的凋亡和坏死性凋亡。这些研究表明, TAK1 在 RIPK1-PANoptosome 诱导的 PANoptosis 过程中发挥着关键的调控作用。深入研究 TAK1 与 RIPK1-PANoptosome 之间的调控机制, 将有利于减轻 PANoptosis 带来的细胞损伤。此外, Necrostatin-1 是 RIPK1 的特异性抑制剂, 具有用于热缺血早期的潜力。研究发现, Necrostatin-1 通过阻断 RIPK1 来抑制 PANoptosis,

减少非心跳供体大鼠肾缺血和再灌注损伤引起的坏死性凋亡, 从而保护非心脏跳动供体大鼠免受缺血性急性肾损伤。因此, Necrostatin-1 可能为在需要肾移植的终末期肾病患者中保护供体肾免受移植期间肾脏 IRI 提供了新的机会<sup>[27]</sup>。

## 2.3 AIM2 泛凋亡小体

AIM2-PANoptosome 由 AIM2, Pyrin, ZBP1, ASC, caspase-1, caspase-8, RIPK3, RIPK1 和 FADD 组成<sup>[15]</sup>。Lee 等<sup>[15]</sup> 研究发现, 在单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus 1, HSV1) 和弗朗西斯氏菌(*F. novicida*) 感染过程中, AIM2 识别双链 DNA(dsDNA) 后<sup>[28]</sup>, AIM2, Pyrin 和 ZBP1 通过相互作用形成 AIM2-PANoptosome 来诱导 PANoptosis。在这些感染过程中, AIM2 的缺失降低了 Pyrin 和 ZBP1 的表达, 表明 AIM2 介导的信号作为 Pyrin 和 ZBP1 的上游调节因子控制 AIM2-PANoptosome 的组装和激活。值得注意的是, AIM2 在 HSV1 和 *F. novicida* 感染过程中调控 Pyrin 和 ZBP1 的表达, 而在 IAV 感染过程中不调控 Pyrin 和 ZBP1 的表达, 表明不同的触发物激活不同的感受器, 诱导产生不同的 PANoptosome。但 AIM2-PANoptosome 可能类似于 ZBP1-PANoptosome, 因为它们具有基本相同的分子组成, 并且也进一步诱导 PANoptosis。

## 2.4 NLRP12 泛凋亡小体

NLRP12-PANoptosome 的组成分子包括 NLRP12, ASC, caspase-8 以及 RIPK3<sup>[16]</sup>。在血红素和 PAMPs 的诱导下, NLRP12-PANoptosome 介导 PANoptosis。在血红素+PAMPs 或 TNF 的刺激下, 通过其特异性膜受体 TLR2/4, 激活核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号诱导干扰素调节因子 1 的表达, 最终上调 NLRP12 的表达, NLRP12 通过与 ASC, RIPK3, caspase-8 相互作用形成 PANoptosome, 从而诱导 PANoptosis 发生<sup>[16]</sup>。此外, 血红素和 PAMP 刺激还可以诱导线粒体活性氧的产生, 这也有助于诱导 NLRP12 的表达来驱动 PANoptosis。研究结果表明, 靶向 NLRP12 可能在溶血性和炎症性疾病的治疗中具有治疗潜力。然而, 该研究的重点是评估先天免疫细胞, 即巨噬细胞中的细胞死亡途径, 而这

是否也发生在非免疫细胞中,目前尚不清楚。因此,NLRP12-PANoptosome的具体组装机制和其他相关辅助蛋白的调控机制需要更多的研究。

## 2.5 NLRC5泛凋亡小体

NLRC5-PANoptosome由NLRC5,NLRP12,NLRP3,ASC,caspase-8以及RIPK3组成<sup>[17]</sup>。同样是在血红素和PAMPs的诱导下,通过其特异性膜受体TLR2/4,NLRC5感知烟酰胺腺嘌呤二核苷酸耗竭后,NLRC5表达上调以及活性氧的生成,促进形成NLRC5-PANoptosome并驱动PANoptosis<sup>[17]</sup>。虽然NLRC5-PANoptosome与NLRP12-PANoptosome分子组成以及诱导触发物类似,但具体调控机制并不相同。NLRP12是NLRC5-PANoptosome的组成部分,NLRC5,NLRP12和其组分的直接相互作用需要进一步研究。目前研究发现,NLRC5缺陷小鼠在溶血和炎症模型中得到保护,提示NLRC5可能是一个潜在的治疗靶点。

除了上述5种PANoptosome,Han等<sup>[29]</sup>研究发现,在LPS和热应激(heat stress,HS)刺激下可以诱导NLRP3,ASC,caspase-8和RIPK3组成多蛋白复合物,并介导NINJ1执行PANoptosis,但其上下游分子及其具体调控机制有待深入研究。总之,在不同因素刺激下,可以形成不同的PANoptosome,也有各自独特的调控方式,进而诱导细胞发生PANoptosis(图1)。虽然不同的PANoptosome有不同的调控方式,但干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1,IRF1)可以分别驱动ZBP1,RIPK1,AIM2和NLRP12依赖的PANoptosis<sup>[10]</sup>,考虑到IRF1是转录因子,其可能是通过影响关键细胞死亡分子的转录来调控PANoptosis。目前,尚未在IRI疾病中发现新的PANoptosome,进一步研究在IRI疾病中是否存在相应的PANoptosome,从而进行干预,将为IRI疾病提供新的治疗途径。

## 3 PANoptosis与缺血—再灌注损伤疾病

PANoptosis被定义为由PANoptosome调控的炎症程序性细胞死亡途径,具有细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡的重要特征,而细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡在IRI疾病中发挥着重要作用<sup>[30-36]</sup>。缺血可以

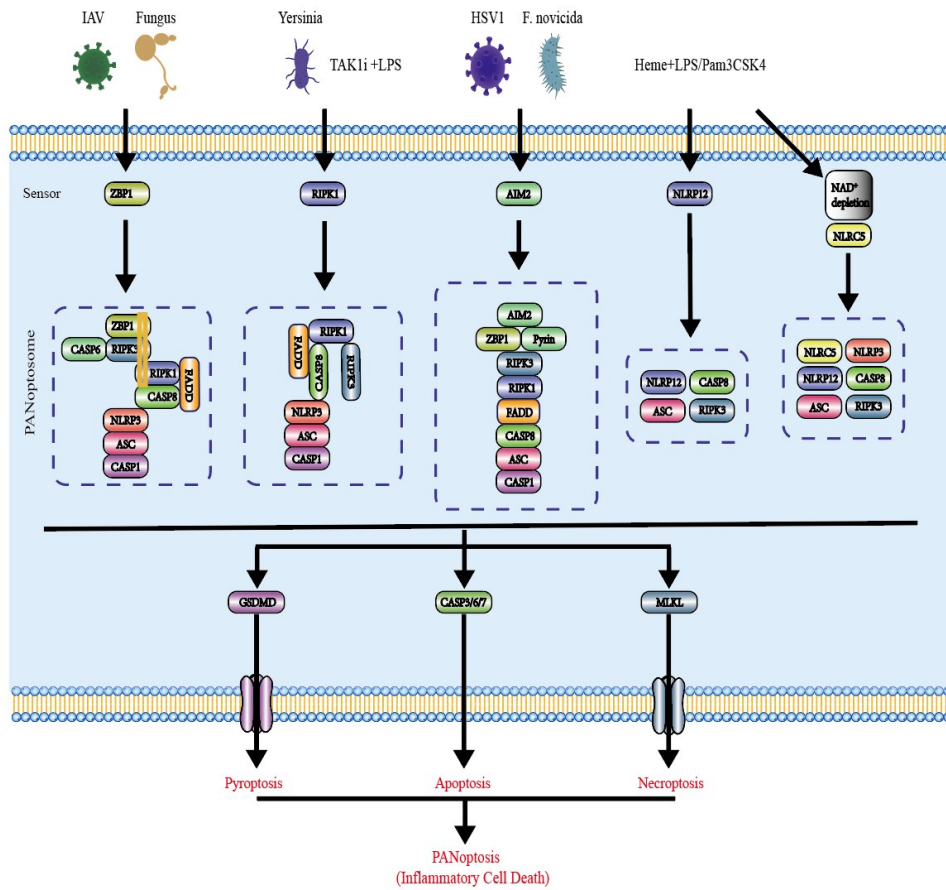
造成细胞损伤,但随后的再灌注会导致额外的伤害,即IRI<sup>[37]</sup>。IRI涉及多种病理过程,包括细胞损伤(细胞焦亡、凋亡、坏死性凋亡和铁死亡),钙超载,氧化应激,炎症反应,心肌细胞纤维化等<sup>[38-41]</sup>。IRI导致的器官损伤机制复杂,靶向关键调控分子及信号通路对于有效干预至关重要<sup>[37]</sup>。因此,深入理解PANoptosis在IRI疾病中的作用机制,有利于减轻IRI带来的不利影响。

### 3.1 PANoptosis与视网膜神经元缺血—再灌注损伤

Yan等<sup>[42]</sup>研究发现,在体内和体外IRI的视网膜神经元模型中,显著上调了caspase-1,caspase-8和NLRP3的表达,而caspase-1,caspase-8和NLRP3是PANoptosome的重要组成部分。除了蛋白质水平的变化,IRI也诱导了视网膜神经元形态学特征的变化,这些结果初步证明了凋亡、焦亡和坏死性凋亡存在于视网膜神经元IRI中。在该研究中,3种抑制剂(抑制细胞焦亡、凋亡以及坏死性凋亡)的组合并不能完全改善IRI诱导的细胞损失,这表明在该模型中存在其他信号级联或其他类型的PCD可能参与PANoptosis。此外,没有证据表明这3种受调节的细胞死亡途径同时或按顺序发生在同一神经元中。该研究对是否存在PANoptosome以及调控这3条细胞死亡途径的主分子调控因子尚不清楚。在今后的实验研究中,需要进一步对视网膜神经元IRI中的PANoptosome进行证实并寻找调控PANoptosis的关键分子,为神经系统疾病治疗提供新的靶点。

### 3.2 PANoptosis与脑缺血—再灌注损伤

Shu等<sup>[43]</sup>通过分析脑IRI小鼠和对照小鼠脑组织样本的转录组特征,鉴定了与3种PCD(细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡)相关的差异表达基因,并且进行了功能富集分析,构建了与PCD相关的竞争性内源RNA(ceRNA)调控网络,还进行了Hub基因分析,以识别枢纽节点和关键调控轴。该研究的结果表明PCD(细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡和PANoptosis)和它们之间的串扰可能参与缺血性脑卒。该研究还确定了一些关键节点和调控轴,可能在调节脑IRI过程中发挥重要作用,为神经保护提供新的治疗靶点。此外,Yan等<sup>[44]</sup>从3大数据库(PubMed,Scopus和Web of Science)中收集研究脑缺血再灌注的文献,通过文献计量学、数据挖掘等



IAV: influenza A virus; TAK1: transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase 1 inhibitor; LPS: lipopolysaccharide; HSV1: herpes simplex virus 1; Pam3CSK4: Pam3SysSerLys4; ZBP1: Z-DNA-binding protein 1; RIPK: receptor-interacting protein kinases; AIM2: interferon-inducible protein 2; NLRP12: Nod like receptor protein 12; NAD<sup>+</sup>: nicotinamide adenine dinucleotide; NLRCS: NLR family CARD domain containing 5; CASP: caspase; FADD: fas-associated protein with death domain; NLRP3: Nod like receptor protein 3; ASC: apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; Pyn: pyrin domain; GSDMD: gasdermin D; MLKL: mixed-lineage kinase domain-like pseudokinase.

图1 泛凋亡小体的分子组成

Fig. 1 Molecular composition of PANoptosis

方法从这些文献中获取原始研究数据,并对这些数据整合分析。在模拟缺血性脑损伤的细胞模型中,细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡共同发生,这种现象广泛存在于不同代次的细胞系或原代神经元中。在IRI的大鼠和小鼠模型中也出现了细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡。这为PANoptosis和PANoptosome的可能存在提供了基础证据。

有研究发现,一些分子可以同时干预脑IRI中的两个PANoptosis组分<sup>[45-48]</sup>。进一步研究发现,胶质细胞在受到损伤刺激后会干扰这3种形式的细胞死亡<sup>[49-50]</sup>。Zhang等<sup>[47]</sup>发现商陆皂昔H通过TLE1/PI3K/AKT信号通路减轻PANoptosis并保护脑IRI,而TAK1在神经元凋亡、焦亡和坏死性凋亡之间发挥关键的调控作用<sup>[51-53]</sup>。综上,脑IRI诱导

的PANoptosis可以被同时调控和干预,并且提示TAK1等分子可能在脑IRI中调控PANoptosome<sup>[54]</sup>。虽然目前还没有关于脑IRI中PANoptosome的研究,但是组成PANoptosome的成分在脑内的已有数据是高表达的。寻找干预脑IRI中PANoptosis的靶点,有望为脑IRI的治疗提供更多选择。

### 3.3 PANoptosis与肾缺血-再灌注损伤

Uysal等<sup>[55]</sup>通过大鼠在缺血处理后再灌注前30 min腹腔注射3,4-亚甲二氧基- $\beta$ -硝基苯乙烯(3,4-methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrene, MNS)发现, MNS可以减少细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡。进一步研究发现, MNS通过特异性抑制PANoptosome蛋白之一的Nod样受体蛋白3(NLRP3),减少PANoptosis,从而显著保护肾脏抵抗IRI。但是,在

该研究中,仅有一种剂量的MNS给大鼠灌胃,而且仅对短再灌注期(再灌注6h)的结果进行了检测。因此,无法考察各种剂量的有效性以及各种缺血和再灌注时间的有效性。目前,有关PANoptosis与肾IRI的研究较少,未来深入研究不同药物的不同剂量以及缺血和再灌注时间对肾IRI的影响,将有助于我们进一步了解PANoptosis在肾IRI中的作用机制。

### 3.4 PANoptosis与心肌缺血-再灌注损伤

细胞焦亡、凋亡以及坏死性凋亡,在心肌IRI的发病机制中发挥着重要作用<sup>[56]</sup>。一项动物研究发现,糖尿病小鼠心肌缺血再灌注24h后先天性免疫反应被激活,募集先天性免疫细胞,导致心肌嘌呤能受体P2X7上调与激活,药物阻断P2X7可抑制PANoptosis相关分子的表达,从而减轻糖尿病小鼠心肌IRI<sup>[57]</sup>。Cui等<sup>[58]</sup>发现,在心肌IRI实验中,盐酸戊乙奎醚(penehyclidine hydrochloride, PHC)的干预显著提高了心肌细胞活力,有效减少了心肌酶的释放,并通过抑制ZBP1的表达显著降低了PANoptosis调控蛋白的表达水平。因此,PHC改善心肌IRI的治疗作用可能归因于靶向ZBP1介导的PANoptosis。这些研究进一步阐明了PANoptosis在心肌IRI中可能的调控机制,证实了新的药物及药物靶点。

### 3.5 PANoptosis与脊髓缺血-再灌注损伤

Xie等<sup>[59]</sup>研究发现,PANoptosis可能是脊髓IRI中大量神经死亡和瘫痪的基础,而褪黑素在大鼠脊髓IRI模型中有抗焦亡、凋亡及坏死性凋亡的作用,通过抑制PANoptosis对脊髓发挥神经保护作用。该团队进一步研究发现,硫化氢(H<sub>2</sub>S)通过抑制脊髓IRI大鼠神经元焦亡、凋亡和坏死性凋亡,保护脊髓神经元丢失,防止运动功能障碍,减少炎症反应,发挥神经保护作用<sup>[60]</sup>。Li等<sup>[61]</sup>研究发现,体内和体外脊髓IRI模型中,下调AIM2分子通过抑制AIM2炎症小体激活,进而减少caspase-1和IL-1 $\beta$ 裂解,部分阻止了运动功能障碍和神经元焦亡。AIM2分

子是PANoptosis小体的重要组成部分。以上研究证明了在脊髓IRI中存在PANoptosis,相关药物的干预以及重要分子的调控可以减轻脊髓IRI中PANoptosis带来的细胞损伤。PANoptosis作为一个有潜力的治疗靶点,其具体的调控机制仍需进一步研究来详细阐述。

除上述研究外,还有研究发现,在小鼠肺IRI模型的肺组织和接受肺移植的患者的外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中观察到与PANoptosis相关的基因IRF1和IL1A<sup>[62]</sup>,这表明在肺IRI中也可能存在PANoptosis,详细机制还需要展开更深入的研究。

## 4 总结与展望

PANoptosis在IRI相关疾病中发挥了重要作用,主要是PCD导致的炎症反应,进而导致细胞死亡。因此,通过抑制PANoptosis可以减轻细胞程序性死亡引发的炎症反应,从而减轻IRI造成的组织或器官的损伤。

尽管PANoptosis领域的研究一直在增加<sup>[63]</sup>,PANoptosis在治疗疾病方面具有广阔的前景,但目前对于PANoptosis的研究较少,仍有许多问题亟待解决,关于PANoptosis在IRI相关疾病中的研究更是少之又少,仅在心、脑、肾脏、脊髓及视网膜神经元IRI中发现PANoptosis。PANoptosis与IRI的关系尚不完全清楚。在IRI相关疾病中是否存在新的PANoptosome,对于PANoptosis的调控,抑制剂或诱导剂的选择,调控的特异性和有效性,以及调控的程度仍需探索。总之,PANoptosis作为一种新的程序性细胞死亡形式,在IRI相关疾病中发挥着重要作用。与单独调控细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡相比,调控PANoptosis的策略和方法可能更简便,效果可能更好。深入研究这一过程的分子机制和调控机制,将对IRI相关疾病的治疗有新的启示。

## 参考文献

- [1] Chen Y, Li X, Yang M, et al. Research progress on morphology and mechanism of programmed cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 327.
- [2] Christgen S, Tweedell RE, Kanneganti TD. Programming inflammatory cell death for therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 108010.
- [3] 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.
- [4] Place DE, Kanneganti TD. The innate immune system and cell death in autoinflammatory and autoimmune disease [J]. *Curr Opin Immuno*, 2020, 67: 95–105.
- [5] Pandian N, Kanneganti TD. PANoptosis: a unique innate immune inflammatory cell death modality [J]. *J Immunol*, 2022, 209(9): 1625–1633.
- [6] Chen W, Gullett JM, Tweedell RE, et al. Innate immune inflammatory cell death: PANoptosis and PANoptosomes in host defense and disease[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(11): 2250235.
- [7] Gullett JM, Tweedell RE, Kanneganti TD. It's all in the PAN: crosstalk, plasticity, redundancies, switches, and interconnectedness encompassed by PANoptosis underlying the totality of cell death-associated biological effects[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1495.
- [8] Jiang M, Qi L, Li L, et al. Caspase-8: a key protein of cross-talk signal way in "PANoptosis" in cancer [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(7): 1408–1420.
- [9] Shi C, Cao P, Wang Y, et al. PANoptosis: a cell death characterized by pyroptosis, apoptosis, and necroptosis [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 1523–1532.
- [10] 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.
- [11] Wang Y, Pandian N, Han JH, et al. Single cell analysis of PANoptosome cell death complexes through an expansion microscopy method [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(10): 531.
- [12] Qi Z, Zhu L, Wang K, et al. PANoptosis: emerging mechanisms and disease implications [J]. *Life Sci*, 2023, 333: 122158.
- [13] Tweedell RE, Kanneganti TD. Advances in inflammasome research: recent breakthroughs and future hurdles [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(11): 969–971.
- [14] Malireddi RKS, Kesavardhana S, Karki R, et al. RIPK1 distinctly regulates *Yersinia*-induced inflammatory cell death, PANoptosis [J]. *Immunohorizons*, 2020, 4(12): 789–796.
- [15] Lee S, Karki R, Wang Y, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence [J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 415–419.
- [16] 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.
- [17] Sundaram B, Pandian N, Kim HJ, et al. NLRC5 senses NAD<sup>+</sup> depletion, forming a PANoptosome and driving PANoptosis and inflammation [J]. *Cell*, 2024, 187(15): 4061–4077.
- [18] Zheng M, Kanneganti TD. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis)[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 26–38.
- [19] Zheng M, Karki R, Vogel P, et al. Caspase-6 is a key regulator of innate immunity, inflammasome activation, and host defense [J]. *Cell*, 2020, 181(3): 674–687.
- [20] Kuriakose T, Man SM, Malireddi RK, et al. ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways [J]. *Sci Immunol*, 2016, 1(2): aag2045.
- [21] Kaiser WJ, Upton JW, Mocarski ES. Receptor-interacting protein homotypic interaction motif-dependent control of NF- $\kappa$ B activation via the DNA-dependent activator of IFN regulatory factors [J]. *J Immunol*, 2008, 181(9): 6427–6434.
- [22] Nogusa S, Thapa RJ, Dillon CP, et al. RIPK3 activates parallel pathways of MLKL-driven necroptosis and FADD-mediated apoptosis to protect against influenza A virus [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(1): 13–24.
- [23] Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI senses influenza A virus genomic RNA and activates RIPK3-dependent cell death [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(5): 674–681.
- [24] Banoth B, Tuladhar S, Karki R, et al. ZBP1 promotes fungi-induced inflammasome activation and pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *Biol Chem*, 2020, 295(52): 18276–18283.
- [25] Christgen S, Zheng M, Kesavardhana S, et al. Identification of the PANoptosome: a molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 237.

- [26] Geng J, Ito Y, Shi L, et al. Regulation of RIPK1 activation by TAK1-mediated phosphorylation dictates apoptosis and necroptosis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 359.
- [27] Dokur M, Uysal E, Kucukdurmaz F, et al. Targeting the PANoptosome using necrostatin-1 reduces PANoptosis and protects the kidney against ischemia-reperfusion injury in a rat model of controlled experimental nonheart-beating donor [J]. *Transplant Proc*, 2024, 56(10): 2268-2279.
- [28] Lammert CR, Frost EL, Bellinger CE, et al. AIM2 inflammasome surveillance of DNA damage shapes neurodevelopment[J]. *Nature*, 2020, 580(7805): 647-652.
- [29] Han JH, Karki R, Malireddi RKS, et al. NINJ1 mediates inflammatory cell death, PANoptosis, and lethality during infection conditions and heat stress[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1739.
- [30] Li C, Yu Y, Zhu S, et al. The emerging role of regulated cell death in ischemia and reperfusion-induced acute kidney injury: current evidence and future perspectives [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 216.
- [31] Zhang S, Yan F, Luan F, et al. The pathological mechanisms and potential therapeutic drugs for myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155649.
- [32] Gu L, Wang C, Liu J, et al. Unlocking the neuroprotective potential of Ziziphora clinopodioides flavonoids in combating neurodegenerative diseases and other brain injuries [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 182: 117744.
- [33] Ji YW, Wen XY, Tang HP, et al. DJ-1: potential target for treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117383.
- [34] Xiang Q, Yi X, Zhu XH, et al. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(3): 219-234.
- [35] Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 12.
- [36] 朱丽容, 郭乾, 杨洁, 等. 基于生物信息学筛选肝脏缺血-再灌注损伤泛凋亡关键基因[J]. *器官移植*, 2025, 16(1): 106-113.
- Zhu LR, Guo Q, Yang J, et al. Screening key genes of PANoptosis in hepatic ischemia-reperfusion injury based on bioinformatics[J]. *Organ Transpl*, 2025, 16(1): 106-113.
- [37] Murphy E, Eisner DA. How does mitochondrial Ca<sup>2+</sup> change during ischemia and reperfusion? implications for activation of the permeability transition pore[J]. *J Gen Physiol*, 2025, 157(1): e202313520.
- [38] Zhou Y, Wang L, Sun L, et al. Progress in Chinese medicine monomers and their nanoformulations on myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Mater Chem B*, 2025, 13(4): 1159-1179.
- [39] Zheng J, Conrad M. Ferroptosis: when metabolism meets cell death[J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(2): 651-706.
- [40] He Y, Wang J, Ying C, et al. The interplay between ferroptosis and inflammation: therapeutic implications for cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1482386.
- [41] Zhu L, Liu Y, Wang K, et al. Regulated cell death in acute myocardial infarction: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 104: 102629.
- [42] Yan WT, Zhao WJ, Hu XM, et al. PANoptosis-like cell death in ischemia/reperfusion injury of retinal neurons [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2): 357-363.
- [43] Shu J, Yang L, Wei W, et al. Identification of programmed cell death-related gene signature and associated regulatory axis in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 934154.
- [44] Yan WT, Yang YD, Hu XM, et al. Do pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) exist in cerebral ischemia? evidence from cell and rodent studies[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8): 1761-1768.
- [45] Naito MG, Xu D, Amin P, et al. Sequential activation of necroptosis and apoptosis cooperates to mediate vascular and neural pathology in stroke [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(9): 4959-4970.
- [46] Liu X, Lv X, Liu Z, et al. MicroRNA-29a in astrocyte-derived extracellular vesicles suppresses brain ischemia reperfusion injury via TP53INP1 and the NF-κB/NLRP3 axis [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(5): 1487-1500.
- [47] Zhang K, Wang ZC, Sun H, et al. Esculentoside H reduces the PANoptosis and protects the blood-brain barrier after cerebral ischemia/reperfusion through the TLE1/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Exp Neurol*, 2024, 379: 114850.
- [48] Poh L, Kang SW, Baik SH, et al. Evidence that NLRP4 inflammasome mediates apoptotic and pyroptotic microglial death following ischemic stroke [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 34-47.
- [49] Hu W, Wu X, Yu D, et al. Regulation of JNK signaling pathway and RIPK3/AIF in necroptosis-mediated global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Exp Neurol*, 2020, 331: 113374.
- [50] Chueh TH, Cheng YH, Chen KH, et al. Thromboxane A2 synthase and thromboxane receptor deletion reduces ischaemia/reperfusion-evoked inflammation, apoptosis, autophagy and pyroptosis [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(2): 329-343.

- [51] Wang L, Wu D, Xu Z. USP10 protects against cerebral ischemia injury by suppressing inflammation and apoptosis through the inhibition of TAK1 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(4): 1272–1278.
- [52] Wu X, Lin L, Qin JJ, et al. CARD3 promotes cerebral ischemia–reperfusion injury via activation of TAK1 [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(9): e014920.
- [53] Zeyen T, Noristani R, Habib S, et al. Microglial-specific depletion of TAK1 is neuroprotective in the acute phase after ischemic stroke [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(6): 833–847.
- [54] She R, Liu D, Liao J, et al. Mitochondrial dysfunctions induce PANoptosis and ferroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury: from pathology to therapeutic potential [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1191629.
- [55] Uysal E, Dokur M, Kucukdurmaz F, et al. Targeting the PANoptosome with 3, 4-methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrene, reduces PANoptosis and protects the kidney against renal ischemia–reperfusion injury [J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(11–12): 1824–1835.
- [56] Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1765–1817.
- [57] 吴范灿. P2X7介导PANoptosis在糖尿病小鼠心肌缺血–再灌注损伤中的作用 [D]. 南方医科大学, 2023.
- Wu FC. P2X7-mediated PANoptosis in myocardial ischemia–reperfusion injury in diabetic mice [D]. Southern Medical University, 2023.
- [58] Cui B, Qi Z, Liu W, et al. ZBP1-mediated PANoptosis: a possible novel mechanism underlying the therapeutic effects of penehyclidine hydrochloride on myocardial ischemia–reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112373.
- [59] Xie L, Wu H, Shi W, et al. Melatonin exerts an anti-panoptotic role in spinal cord ischemia–reperfusion injured rats [J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2024, 8(1): e2300424.
- [60] Xie L, Wu H, He Q, et al. A slow-releasing donor of hydrogen sulfide inhibits neuronal cell death via anti-PANoptosis in rats with spinal cord ischemia–reperfusion injury [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 33.
- [61] Li XQ, Yu Q, Fang B, et al. Knockdown of the AIM2 molecule attenuates ischemia–reperfusion–induced spinal neuronal pyroptosis by inhibiting AIM2 inflammasome activation and subsequent release of cleaved caspase-1 and IL-1 $\beta$  [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 160: 107661.
- [62] Zhang N, Zhang Q, Zhang Z, et al. IRF1 and IL1A associated with PANoptosis serve as potential immune signatures for lung ischemia reperfusion injury following lung transplantation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112739.
- [63] Zheng Y, Li J, Liu B, et al. Global trends in PANoptosis research: bibliometrics and knowledge graph analysis [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(1–2): 229–242.

(编辑 黄子芸)