

·综述·

## PANoptosis 的分子作用机制及其在致盲性眼病中的作用

李青青, 刘 莲

(暨南大学附属第一医院眼科, 广东广州 510630)

**摘要:** 以往研究认为各种细胞死亡途径有其独特的调控机制, 近年来随着对细胞死亡途径的进一步研究发现各种途径之间存在串扰和协调, 进而有研究提出一种新的细胞死亡途径: PANoptosis, 认为 PANoptosis 是由 PANoptosome 复合物调节的炎症性程序性细胞死亡途径, 具有细胞焦亡、细胞凋亡和/或坏死性凋亡的关键特征, 并不能被细胞焦亡、细胞凋亡、坏死性凋亡中任何一种死亡方式单独表征。特定的触发因素如病毒、细菌及真菌感染可以诱导宿主以 PANoptosis 的途径死亡。本文就 PANoptosis 的相关通路、调节剂以及在致盲性眼病中的潜在作用进行相关综述。

**关键词:** 泛凋亡; 凋亡; 坏死性凋亡; 焦亡; 致盲性眼病

**中图分类号:** R77 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2023)04-0576-06

**DOI:** 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0405

### PANoptosis: Molecular Mechanism of Action and Effects on Blinding Eye Diseases

LI Qing-qing, LIU Lian

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: LIU Lian; E-mail: liulianbb@163.com

**Abstract:** Previous studies focused on the unique regulatory mechanisms of different cell death pathways. However, recent studies highlight crosstalk and co-ordination between these pathways and initiate a new cell death process called PANoptosis (pyroptosis, apoptosis, necroptosis). PANoptosis is an inflammatory programmed cell death pathway regulated by the PANoptosome complex with critical features of pyroptosis, and/or necroptosis but cannot be characterized by any of the death modes of pyroptosis, apoptosis or necroptosis alone. By activating the PANoptosis pathway, some triggers like bacterial, viral, and fungal infections can cause death of the host. This review explains the PANoptosis-related routes, regulators and their potential effects on blinding eye diseases.

**Key words:** PANoptosis; apoptosis; necroptosis; pyroptosis; blinding eye diseases

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(4): 576-581]

近两年来越来越多的研究聚焦于细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡等死亡途径之间的串扰与协调, 并将这三种死亡途径的串扰整合为一个新的术语: PANoptosis。“PANoptosis”一词最早于2019年由 Malireddi 等提出<sup>[1]</sup>, 目前研究表明其与感染性疾病<sup>[2-5]</sup>、神经退行性疾病<sup>[6]</sup>、肿瘤<sup>[7-8]</sup>等疾病以及多种眼部疾病<sup>[9-12]</sup>密切相关。

已有研究指出多种眼病的病理过程中存在多种死亡方式, 如免疫沉默的非调控性死亡即细胞凋亡及一系列可调

控的细胞死亡方式如细胞焦亡、坏死性凋亡和铁死亡。本文将对 PANoptosis 的分子作用机制、潜在抑制剂以及在眼部疾病中的作用进行相关综述。

### 1 PANoptosis 分子作用机制

随着对 PANoptosis 死亡途径领域研究的快速发展, 在

收稿日期: 2023-03-15

基金项目: 国家自然科学基金(81970806, 82271094); 广州市科技计划项目(202201020015)

作者简介: 李青青, 研究方向: 白内障; 刘莲, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 白内障, E-mail: liulianbb@163.com

某些特定疾病(感染性疾病、肿瘤和眼部等)的分子机制中取得了一些突破性发现和成果。研究发现<sup>[1,13-14]</sup>在特定触发因素引起的由多分子复合物PANoptosome介导的细胞凋亡、细胞焦亡及坏死性凋亡途径之间存在的串扰和协调,本质上是炎症性及程序性的细胞死亡。多分子复合物PANoptosome作为一个分子支架,让3种死亡途径中的关键分子共同参与PANoptosis的调控中,包括ZBP1、TAK1、RIPK1、RIPK3、NCLRP3、MLKL、Caspase-1、Caspase-6、Caspase-8等。

### 1.1 Z-DNA结合蛋白1

PANoptosis(细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡)的调控网络非常复杂,不能被其中一种细胞死亡途径表征,涉及3种途径的关键特征和共同调节。最早Malireddi等<sup>[1]</sup>发现先天免疫传感器Z-DNA结合蛋白1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)和转化生长因子 $\beta$ 激活激酶1(transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1)作为病原体感染的先天传感器可以启动PANoptosome复合物的组装,形成ZBP1 PANoptosome。ZBP1 PANoptosome可以促进细胞因子释放、细胞凋亡、细胞焦亡及坏死性凋亡,以抵制病原体感染和维持稳态<sup>[5]</sup>。例如,ZBP1识别甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)病原体后,通过 $\alpha$ 结构域、受体相互作用蛋白同型相互作用基序(receptor-interacting protein homotypic interaction motif, RHIM)与受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶3(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3, RIPK3)相互作用,促进RIPK3的自身磷酸化;招募Caspase-6和/或Caspase-8,通过适配器细胞凋亡样蛋白(apoptosis speck-like protein, ASC)结合并激活核苷酸结合寡聚结构域,富含亮氨酸重复序列和含pyrin结构域3(nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3, NLRP3)、Caspase-1,共同组成PANoptosome复合物,引发Caspase-8介导的细胞凋亡;Caspase-1蛋白水解IL-1 $\beta$ 、IL-18前体形式,转化为成熟的IL-1 $\beta$ 及IL-18细胞因子;Caspase-8蛋白水解GSDMD(gasdermin D)的C末端,释放游离的N末端,介导炎症小体依赖性的细胞焦亡;激活的RIPK3招募混合谱系结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)并促进其磷酸化,最终导致RIPK3-MLKL依赖性坏死性凋亡的发生<sup>[15]</sup>(图1)。其他研究表明Caspase-6也参与ZBP1介导的NLRP3炎症小体激活及程序性细胞死亡(programmed cell death, RCD)中,而且Caspase-6通过与RIPK3相互作用,以增强IAV感染期间RIPK3和ZBP1之间的相互作用<sup>[16]</sup>。TAK1发生基因缺失或失活时,会触发RIPK1-FADD-Caspase-8复合物的组装,导致NLRP3炎症小体依赖性和Caspase-8介导的GSDMD蛋白水解和细胞焦亡的发生,RIPK1诱导RIPK3的磷酸化,进而也导致RIPK3-MLKL依赖性坏死性凋亡的发生<sup>[1]</sup>,此外,TAK1缺陷时也会触发RIPK1非依赖激酶活性独立作用来直接激活细胞凋亡、炎症小体依赖的焦亡、RIPK3-MLKL依赖性坏死性凋亡(PANoptosis)<sup>[17]</sup>。

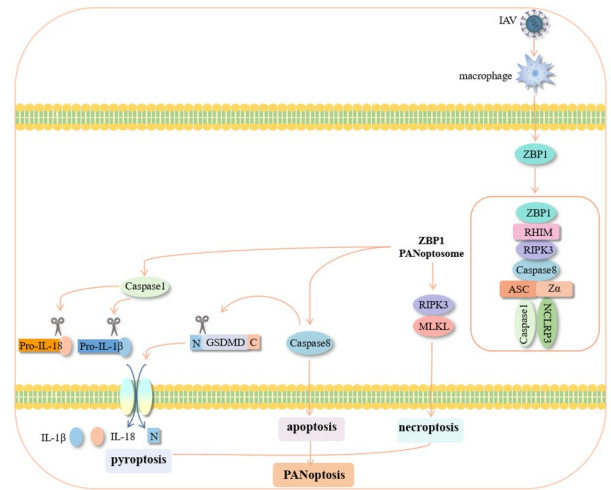


图1 IAV感染期间巨噬细胞中PANoptosis的激活示意图摘要

Fig. 1 Schematic summary of the activation of PANoptosis in macrophages during influenza A virus infection

### 1.2 黑色素瘤缺失基因2

有研究发现在感染单纯疱疹病毒1和Francisella novicida的骨髓来源的巨噬细胞模型内存在另一种炎症小体黑色素瘤缺失基因2(absent in melanoma 2, AIM2)。AIM2是PYHIN家族成员(Pyrin结构域和含HIN结构域)之一,也是一个重要的炎症小体传感器<sup>[18]</sup>,可以通过调节先天免疫传感器pyrin和ZBP1诱导炎症反应及介导PANoptosis的发生<sup>[19]</sup>。在缺乏AIM2的小鼠骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMDMs)模型中,ZBP1和pyrin的表达减少,炎症反应及细胞死亡明显减少,而ZBP1或pyrin缺失部分减少炎症细胞死亡,提示AIM2是ZBP1和pyrin的上游调节因子,触发以AIM2 PANoptosome复合物形式的PANoptosis,但是这种调节作用目前仅在HSV1和Francisella novicida感染中发现<sup>[20]</sup>。

### 1.3 PANoptosis调节剂

既往有许多对细胞凋亡、坏死性凋亡等程序性坏死调节剂的研究,以疾病病理分子机制为基础,探索临床疾病治疗的新方法。最早发现的坏死性凋亡抑制剂Nec-1(necrostatin-1),它主要以RIPK1为作用靶点抑制细胞程序性坏死,在脑缺血灌注损伤中可以起到一定的保护作用<sup>[21]</sup>,但不足的是其半衰期较短导致药效稳定性差<sup>[22]</sup>。zVAD-fmk是一种常用的泛半胱天冬酶抑制剂,可以穿过细胞膜抑制Caspase的激活进而阻断细胞凋亡,在心肌缺血/再灌注损伤中应用zVAD-fmk有效减少脑细胞凋亡及炎症反应,具有神经保护作用,但其稳定性和毒性差,会诱导自噬反应<sup>[23-24]</sup>。

随着对PANoptosis死亡过程及机制的深入研究,PANoptosis与三种典型PCD(细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡)一样是程序化和受调控的细胞死亡途径,而PANoptosis的调控主要与病原体相关分子模式(pathogen-associated mo-

lecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)识别、PANoptosome的组装等有关。根据PCD途径调节剂的研究思路,发现参与PANoptosis调控的调节剂同样多以PANoptosis信号通路中PANoptosome复合物的关键组分如ZBP1、Caspase-8等为作用靶点。

2021年,Karki等<sup>[25-26]</sup>发现有一种与ZBP1一样也含有Z $\alpha$ 结构域并作用于RNA1的腺苷脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA 1, ADAR1),通过和RIPK3竞争性结合ZBP1的Z $\alpha$ 结构域来限制ZBP1-RIPK3相互作用,从而抑制ZBP1介导的PANoptosis,促进小鼠结直肠癌和黑色素瘤的发生<sup>[26]</sup>。当IFN和核输出抑制剂(nuclear export inhibitors, NEIs)联合作用于小鼠结直肠癌和黑色素瘤模型时,可以限制ADAR1-ZBP1相互作用,促进以ZBP1介导的PANoptosis,抑制肿瘤的发展<sup>[26-27]</sup>。2022年,Zhang等<sup>[28]</sup>研究表明ADAR1的缺失会触发Z-DNA的积累,诱导ZBP1介导的necroptosis。TNFR1可与TNF结合激活Caspase-3和8,促进Caspase-8介导的凋亡、坏死性凋亡等细胞死亡<sup>[29]</sup>。随后Cui等<sup>[30]</sup>报道了新型抑制剂miR-29a-3p以TNFR1为作用靶点,间接影响Caspase-8的激活,进一步抑制肺泡上皮细胞中的PANoptosis,减少急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS)的损伤。

总而言之,PANoptosis的分子机制主要是以多蛋白复合物组装激活形式介导的炎症细胞的死亡,而对于PANoptosome的具体组分和调节因子,参与其中的死亡传导信号蛋白的相互作用还在不停地探索。

## 2 PANoptosis在致盲性眼病中的研究

致盲性眼病是指病程不可逆且呈进行性发展的眼部疾病,常见有单纯疱疹性角膜炎、青光眼、糖尿病视网膜病变和视网膜缺血再灌注损伤等。

### 2.1 PANoptosis与单纯疱疹病毒性角膜炎

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)是一种双链DNA病毒,它的亚科主要有三种类型:1型单纯疱疹病毒(HSV-1)、HSV-2和水痘带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)<sup>[31]</sup>。HSV-1、HSV-2在全球高度流行,患病率分别约为67%和13%<sup>[32]</sup>。HSV-1与眼部疾病相关性更大,主要表现为角膜炎。在发达国家,单纯疱疹病毒性角膜炎通常被认为是传染性失明的主要原因<sup>[31]</sup>。Yu和He等<sup>[9]</sup>研究发现在HSV-1感染期间,Caspase-8参与坏死性凋亡和焦亡的调节。RIPK3既参与坏死性凋亡的调节,也有激活细胞凋亡的作用。Guo等<sup>[2]</sup>在HSV-1感染野生型小鼠的肺部检测到细胞凋亡标志物Caspase-8,焦亡标志物GSDMD、Caspase-1,坏死性凋亡标志物MLKL表达明显增加,而作为调

控器和传感器的AIM2及ZBP1缺失后,这些细胞死亡途径的关键标志物表达明显减少,进而抑制了细胞凋亡、焦亡及坏死性凋亡,破坏了细胞死亡引起的自身防御导致小鼠死于HSV-1感染。Lee等<sup>[19,33]</sup>还发现HSV-1感染期间的潜在分子机制,特定触发因素HSV-1感染可以诱发以AIM2调节先天免疫传感器pyrin和ZBP1介导的炎症细胞死亡,并伴有AIM2, pyrin, ZBP1, ASC, FADD, Caspase-8, RIPK3, RIPK1和Caspase-1等凋亡、焦亡、坏死性凋亡的关键标志物组装成AIM2 PANoptosome多蛋白复合物,促进PANoptosis的发生。由此可以看出在HSV1感染期间,细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡这三种死亡方式之间相互串扰,推测PANoptosis可能在单纯疱疹病毒性角膜炎中起重要作用,需要进一步的实验研究验证。

### 2.2 PANoptosis与青光眼

青光眼是一种以眼压增高、视野缺损为主要特征的常见致盲性疾病,由眼压的快速增高引起的视网膜短暂缺血,随后出现再灌注损伤(ischemia/reperfusion, I/R),视网膜缺血再灌注损伤在青光眼病理过程中起重要作用,视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)程序性死亡是I/R诱导视网膜损伤的主要死亡形式<sup>[10]</sup>。Dvorianchikova等<sup>[34]</sup>研究发现I/R诱导RGC凋亡和坏死性凋亡,作为一种坏死性凋亡抑制剂Nec-1可显著抑制RGC中RIPK1/RIPK3途径激活,对I/R导致的神经节细胞有保护作用。通过进一步研究,Qin等<sup>[35]</sup>发现视网膜缺血再灌注后神经节细胞死亡还具有凋亡、坏死性凋亡、铁死亡的特征,在视网膜I/R损伤期间,首先发生RGC的坏死性凋亡,稍延迟发生细胞凋亡,而铁死亡贯穿全程,具体表现为其相关死亡途径的关键蛋白RIP3、Caspase-3、RIP1、Pro-Caspase-8等表达依次显著上调。此外,对OGD/R(糖氧剥夺离体脑缺血)损伤后的原发性RGC死亡联合应用细胞死亡抑制剂(FVN:Fer-1, zVAD和Nec-1的组合)治疗,在体外和体内均比单独使用任何一种抑制剂表现出更好的RGC保护效果,因此我们认为视网膜缺血再灌注后RGC死亡存在多种途径且相互串扰<sup>[35-36]</sup>。Chi等<sup>[37]</sup>发现Caspase作为细胞凋亡的关键标志物,还可以促进急性青光眼中NLRP1/NLRP3炎症小体活化和IL-1 $\beta$ 生成,激活坏死性凋亡。Chen等<sup>[38]</sup>发现青光眼中存在小胶质细胞介导的RGC焦亡,并且通过NLRP12、NLRP3和核苷酸结合寡聚结构域,富含亮氨酸重复序列和含Caspase募集结构域4(nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and Caspase recruitment domain-containing 4, NLRP4)协同作用,以依赖于Caspase-8-HIF-1 $\alpha$ 途径的方式诱导IL-1 $\beta$ 生成和细胞焦亡。另外Caspase-8的遗传缺失可以抑制依赖于Caspase-1诱导的GSDMD切割的焦亡。这几种死亡途径之间相互串扰,存在复杂的相互作用<sup>[34-36]</sup>。最新研究发现急性高血压(acute ocular hypertension, AOH)导致视网膜缺血再灌注后RGC细胞凋亡、RGC和小胶质细胞/巨噬细胞坏死性凋亡,小胶质细胞/巨噬细胞焦亡,表现为这些细胞死亡蛋白标志物NLRP3, ASC, Caspase-3/7/8, GS-

DMD、MLKL、RIPK1/3表达增加,当使用褪黑激素后,上述蛋白表达下调,保护了视网膜中RGC、小胶质细胞及巨噬细胞,发挥一定的抗PANoptosis作用<sup>[10]</sup>。以上研究均表明眼压升高可以导致细胞会发生多种死亡方式,细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡的关键蛋白、炎症小体相互作用串扰,表明PANoptosis在青光眼发病机制中起重要作用,但目前以PANoptosis介导的神经节细胞死亡在青光眼中的具体分子机制还不清楚。

### 2.3 PANoptosis与糖尿病性视网膜病变

最新研究报道糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)中存在PANoptosis<sup>[11]</sup>。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的DR大鼠动物模型的小胶质细胞中Bcl-2抗凋亡分子减少,RIP1、RIP3和MLKL表达明显升高<sup>[11, 39]</sup>。在STZ诱导的糖尿病视网膜病变(DR)大鼠动物模型的玻璃体内注射DKK1(Dickkopf-1)可显著降低STZ诱导大鼠视网膜组织死亡途径中产生的Caspase-8, Caspase-3, PARP, ASC, Caspase-1, RIPK3, p-MLKL的蛋白表达水平,意味着在DR早期注射DKK1可以抑制凋亡、焦亡、坏死性凋亡(PANoptosis)调节的细胞死亡,进而减轻视网膜组织损伤,减少新生血管形成,显著抑制DR进展<sup>[11]</sup>。

体外实验发现原发性人视网膜周细胞(human retinal pericyte, HRPC)可被高葡萄糖诱导发生细胞焦亡,表现为Caspase-1和GSDMD的活性裂解,IL-1 $\beta$ , IL-18和LDH的释放,抑制Caspase-1后该反应停止,表明Caspase-1介导的焦亡在HRPC中发生<sup>[40]</sup>;视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)可在高糖刺激下发生坏死性凋亡,同时该死亡形式可被坏死性凋亡抑制剂Nec-1抑制<sup>[41]</sup>;DDK1作用于DR后,细胞焦亡标志物裂解的GSDMD、细胞凋亡标志物Caspase-3和坏死性凋亡标志物RIP3的表达减少<sup>[41]</sup>,以上研究可以看出由高糖因素导致的糖尿病视网膜病变的损伤机制中,可以同时发生两种或两种以上的细胞死亡方式,表明PANoptosis是糖尿病视网膜病变中视网膜组织细胞死亡的重要形式,但以PANoptosis介导的视网膜细胞死亡在DR中的分子机制目前还有待进一步研究和探索。

### 2.4 PANoptosis与视网膜缺血再灌注损伤

缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是临床上常见的病理生理过程,发生在人体各种器官、结构中,如肾脏、脑、肝脏、视网膜等<sup>[6]</sup>,许多研究表明程序性细胞死亡途径在肾脏、心脏、脑、视网膜等缺血再灌注损伤中起重要作用<sup>[34, 42-44]</sup>。随着对细胞死亡途径的研究发展,新的死亡途径PANoptosis的发现,研究人员开始探索肾脏、脑I/R损伤,甚至视网膜I/R损伤中除了RCD(细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡)中的单一细胞死亡途径起作用,是否同时存在这三种细胞死亡途径相互作用(PANoptosis)。

视网膜I/R损伤可导致RGC的进行性死亡,存在于眼科常见威胁视力的疾病中,例如视神经疾病青光眼及视网膜疾病视网膜血管阻塞<sup>[45]</sup>,有研究表明,在缺血再灌注损伤

的病理过程中,氧化应激及炎症反应起着重要作用,促进细胞以凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡等形式损伤<sup>[42, 46]</sup>。有研究表明某些分子可以同时调节PANoptosis中的两个组成部分。Wan等<sup>[47]</sup>发现lncRNA H19可以在视网膜I/R损伤中同时调节NLRP3/NLRP6炎症小体介导的炎症反应、GSDMD介导的小胶质细胞焦亡及Caspase-3和Caspase-8介导的神经节细胞的凋亡。通过对发生视网膜I/R损伤的视网膜样品进行全转录组分析发现参与视网膜I/R损伤的关键基因表达与缺血诱导的神经元凋亡、坏死性凋亡密切相关。通过对小鼠缺血再灌注模型的研究,发现特异性坏死性凋亡抑制剂不仅调节RIPK1介导的坏死性凋亡,还可以通过抑制Caspase-3和Caspase-7的活化来调节Caspase-3依赖性细胞凋亡<sup>[48-50]</sup>。上述结果说明在缺血再灌注损伤中坏死性凋亡与细胞凋亡存在相互联系。这些信息表明,由缺血再灌注损伤引起的凋亡,焦亡和坏死性凋亡可能同时受到干预和调节。最近Yan<sup>[12]</sup>等使用R28细胞(一种视网膜前体细胞)建立体外OGD/R(糖氧剥夺离体脑缺血)及体内小鼠急性高眼压(acute high intraocular pressure, aHIOP)模型,在小鼠视网膜神经节细胞中发现细胞凋亡标志蛋白Caspase-3、焦亡标志蛋白GSDMD,坏死性凋亡标志蛋白MLKL表达明显增加,不同组合的细胞凋亡、细胞焦亡和坏死性凋亡(RCD)抑制剂对OGD/R后R28细胞的保护作用有所差别,单独使用一种或两种RCD抑制剂并不能抑制OGD/R导致的视网膜神经节细胞死亡,三种RCD抑制剂联合使用对R28细胞的保护作用最大。研究结果说明脑缺血及急性高眼压触发小鼠视网膜的缺血再灌注损伤中同时存在凋亡、焦亡及坏死性凋亡死亡传导信号中的关键因子,证明在急性高眼压状态下,视网膜神经元的缺血再灌注损伤中存在PANoptosis样细胞死亡。

虽然研究结果正在证实视网膜缺血再灌注损伤中存在PANoptosis死亡的新观点,但对于视网膜神经元的缺血再灌注损伤中PANoptosome多蛋白复合物的组装和组分,凋亡、焦亡及坏死性凋亡之间的相互串扰目前尚不清楚,有待进一步深入研究。

## 3 小结

致盲性眼病(如病毒性角膜炎、青光眼、糖尿病视网膜病变等)的损伤机制与程序性细胞死亡(细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡)密切相关,如单纯疱疹性角膜炎和糖尿病性视网膜病变中小胶质细胞等免疫细胞死亡,青光眼中神经节细胞死亡。大量研究表明这些细胞死亡是致盲性眼病中病理改变的主要形式。研究认为细胞凋亡是一种不可逆,免疫沉默的非调控性死亡,它对生物体发育过程具有重要意义,后来的研究又发现体内存在一系列可调控的细胞死亡方式,即细胞焦亡、坏死性凋亡、铁死亡等,它们以膜裂解和细胞外释放DAMPs为特征,促

炎症反应,导致细胞溶解坏死。既往理论认为上述死亡途径具有其独特的信号通路和调节且相对独立发生,但最近研究发现各种死亡途径之间存在相互串扰,进而提出 PANoptosis 这一崭新概念,提出由特定病原体或非感染因素诱导的 PANoptosome 复合物调节的免疫反应和炎症反应中细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡同时发生的现象。上述这些致盲性眼病中细胞死亡之间相互串扰的分

子机制尚不十分明确,并且通路间串扰的分子相互作用非常复杂,给相关死亡信号通路的抑制剂研究带来巨大挑战。因此,深入研究致盲性眼病和凋亡、焦亡、坏死性凋亡(PANoptosis)之间的相互关系,通过以研究发现的这些死亡通路之间相互串扰的核心分子为靶点,为致盲性眼病的临床治疗提供基础和新型治疗策略。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Guo H, Koehler HS, Dix RD, et al. Programmed cell death-dependent host defense in ocular herpes simplex virus infection [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 869064.
- [3] Lin JF, Hu PS, Wang YY, et al. Phosphorylated NFS1 weakens oxaliplatin-based chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 54.
- [4] Malireddi RKS, Kesavardhana S, Karki R, et al. RIPK1 distinctly regulates yersinia-induced inflammatory cell death, PANoptosis [J]. *Immunohorizons*, 2020, 4(12): 789-796.
- [5] Banoth B, Tuladhar S, Karki R, et al. ZBP1 promotes fungi-induced inflammasome activation and pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(52): 18276-18283.
- [6] 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.
- [7] Song M, Xia W, Tao Z, et al. Self-assembled polymeric nanocarrier-mediated co-delivery of metformin and doxorubicin for melanoma therapy [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 594-606.
- [8] Karki R, Sharma BR, Lee E, et al. Interferon regulatory factor 1 regulates PANoptosis to prevent colorectal cancer [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(12): 136720.
- [9] Yu X, He S. The interplay between human herpes simplex virus infection and the apoptosis and necroptosis cell death pathways [J]. *virol J*, 2016, 13: 77.
- [10] Ye D, Xu Y, Shi Y, et al. Anti-PANoptosis is involved in neuroprotective effects of melatonin in acute ocular hypertension model [J]. *J Pineal Res*, 2022: e12828.
- [11] Xu X, Lan X, Fu S, et al. Dickkopf-1 exerts protective effects by inhibiting PANoptosis and retinal neovascularization in diabetic retinopathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 617(Pt 2): 69-76.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.e13.
- [17] Malireddi RKS, Gurung P, Kesavardhana S, et al. Innate immune priming in the absence of TAK1 drives RIPK1 kinase activity-independent pyroptosis, apoptosis, necroptosis, and inflammatory disease [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20191644.
- [18] Rathinam VA, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(4): 333-332.
- [19] 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.
- [20] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  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.
- [21] Degtarev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury [J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1: 112-119.
- [22] Geng F, Yin H, Li Z, et al. Quantitative analysis of necrostatin-1, a necroptosis inhibitor by LC-MS/MS and the study of its pharmacokinetics and bioavailability [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1479-1485.
- [23] Yu L, Alva A, Su H, et al. Regulation of an ATG7-beclin 1 program of autophagic cell death by caspase-8 [J]. *Science*, 2004, 304(5657): 1500-1502.
- [24] Sakthivel D, Bolívar BE, Bouchier-Hayes L. Cellular autophagy, an unbidden effect of caspase inhibition by zVAD-fmk

- [J]. FEBS J, 2022, 289(11): 3097–3100.
- [25] Herbert A, Alfen J, Kim YG, et al. A Z-DNA binding domain present in the human editing enzyme, double-stranded RNA adenosine deaminase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(16): 8421–8426.
- [26] 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.
- [27] 赵家良. 改变青光眼作为首位不可逆致盲性眼病的现状 [J]. 眼科学报, 2021, 36(6): 389–392.  
Zhao JL. Current status on the change of glaucoma as the first irreversible blinding disease [J]. Eye Sci, 2021, 36(6): 389–392.
- [28] Zhang T, Yin C, Fedorov A, et al. ADAR1 masks the cancer immunotherapeutic promise of ZBP1-driven necroptosis [J]. Nature, 2022, 606(7914): 594–602.
- [29] de Oliveira Pinto LM, Garcia S, Lecoeur H, et al. Increased sensitivity of T lymphocytes to tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) – and TNFR2-mediated apoptosis in HIV infection: relation to expression of Bel-2 and active caspase-8 and caspase-3 [J]. Blood, 2002, 99(5): 1666–1675.
- [30] Cui Y, Wang X, Lin F, et al. MiR-29a-3p improves acute lung injury by reducing alveolar epithelial Cell PANoptosis [J]. Aging Dis, 2022, 13(3): 899–909.
- [31] Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update [J]. Surv Ophthalmol, 2012, 57(5): 448–462.
- [32] James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates [J]. Bull World Health Organ, 2020, 98(5): 315–329.
- [33] Karki R, Lee S, Mall R, et al. ZBP1-dependent inflammatory cell death, PANoptosis, and cytokine storm disrupt IFN therapeutic efficacy during coronavirus infection [J]. Sci Immunol, 2022, 7(74): eabo6294.
- [34] Dvorianchikova G, Degterev A, Ivanov D. Retinal ganglion cell (RGC) programmed necrosis contributes to ischemia-reperfusion-induced retinal damage [J]. Exp Eye Res, 2014, 123: 1–7.
- [35] Qin Q, Yu N, Gu Y, et al. Inhibiting multiple forms of cell death optimizes ganglion cells survival after retinal ischemia reperfusion injury [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 507.
- [36] 顾佳怡, 朱曼辉, 桑爱民. 褪黑素在糖尿病视网膜病变中的作用及机制 [J]. 眼科学报, 2020, 35(3): 192–197.  
Gu JY, Zhu MH, Sang AM. Research progress on the role and mechanism of melatonin in diabetic retinopathy [J]. Eye Sci, 2020, 35(3): 192–197.
- [37] Chi W, Li F, Chen H, Wang Y, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  production in acute glaucoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(30): 11181–11186.
- [38] Chen H, Deng Y, Gan X, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma [J]. Mol Neurodegener, 2020, 15: 26.
- [39] Shi Q, Wang J, Cheng Y, et al. Palbinone alleviates diabetic retinopathy in STZ-induced rats by inhibiting NLRP3 inflammatory activity Palbinone [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(7): e22489.
- [40] Yu X, Ma X, Lin W, et al. Long noncoding RNA MIAT regulates primary human retinal pericyte pyroptosis by modulating miR-342-3p targeting of CASP1 in diabetic retinopathy [J]. Exp Eye Res, 2021, 202: 108300.
- [41] Gao S, Huang X, Zhang Y, et al. Investigation on the expression regulation of RIPK1/RIPK3 in the retinal ganglion cells (RGCs) cultured in high glucose [J]. Bioengineered, 12(1): 3947–3956.
- [42] Xu CH, Wang JN, Suo XG, et al. RIPK3 inhibitor-AZD5423 alleviates acute kidney injury by inhibiting necroptosis and inflammation [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 112: 109262.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, et al. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies [J]. Prog Retin Eye Res, 2004, 23(1): 91–147.
- [46] Wu MY, Yiang GT, Liao WT, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(4): 1650–1667.
- [47] Wan P, Su W, Zhang Y, et al. LncRNA H19 initiates microglial pyroptosis and neuronal death in retinal ischemia/reperfusion injury [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1): 176–191.
- [48] Mitroshina EV, Loginova MM, Yarkov RS, et al. Inhibition of neuronal necroptosis mediated by RIPK1 provides neuroprotective effects on hypoxia and ischemia in vitro and in vivo [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 735.
- [49] Dojo Soeandy C, Elia AJ, Cao Y, et al. Necroptotic-apoptotic regulation in an endothelin-1 model of cerebral ischemia [J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(8): 1727–1742.
- [50] 彭亚力, 胡敏, 孔蕾, 等. 特异性阻断剂 Nec-1 对视网膜缺血再灌注损伤模型小鼠坏死性凋亡的影响及作用 [J]. 眼科新进展, 2017, 37(10): 914–917;+921.  
Peng Y, Hu M, Kong L, et al. Effects of Nec-1 on necroptosis and retinal ganglion cells in mouse model of retina ischemia reperfusion injury [J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2017, 37(10): 914–917;+921.

(编辑 余菁)