



泛凋亡 (PANoptosis): 心血管疾病的新靶点*

陈馨浓¹⁾ 杨颖溪²⁾ 郭晓辰³⁾ 张军平³⁾ 刘纳文^{1)**}¹⁾ 天津市第一中心医院中医科, 天津 300190; ²⁾ 天津中医药大学中医学院, 天津 301617;³⁾ 天津中医药大学第一附属医院心血管科, 天津 300381)

摘要 泛凋亡 (PANoptosis) 是一种整合了细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡 3 种死亡特征的程序性细胞死亡模式。泛凋亡的核心机制是泛凋亡小体 (PANoptosome) 组装和激活, 该过程受到上游关键分子——干扰素调节因子 1 (IRF1)、转化生长因子 β 激活激酶 1 (TAK1)、作用于 RNA1 的腺苷脱氨酶 (ADAR1) 的调控, 以及多种细胞器功能的影响, 靶向相关机制是调节泛凋亡的有效途径。目前认为炎症在心血管疾病中发挥关键作用, 鉴于泛凋亡具有高度促炎性, 因此探索泛凋亡在心血管疾病中的作用有重要价值。本文综述了心血管疾病中泛凋亡的已知证据, 包括心肌缺血/再灌注损伤、心肌梗死、心力衰竭、致心律失常性心肌病、脓毒症诱导的心肌病、心脏毒性损伤、动脉粥样硬化、腹主动脉瘤、胸主动脉瘤和夹层、血管毒性损伤, 对于深入理解心血管疾病的病理生理机制具有重要的临床意义。

关键词 泛凋亡, 心血管疾病, 炎症, 细胞死亡

中图分类号 R543.5, R392.12

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0434

CSTR: 32369.14.pibb.20240434

固有免疫系统感知细胞应激源和微生物感染, 激活程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 途径, 用以清除细胞内病原体, 维持体内平衡。其中, 细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡是最具特征性的 PCD 形式, 早先认为这 3 种细胞死亡模式的机制相对独立, 但是随着研究的深入, 发现它们的信号通路之间存在显著关联。因此, 泛凋亡 (PANoptosis) 概念被提出, 这是一种由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspases) 和受体相互作用蛋白激酶 (receptor interacting protein kinases, RIPKs) 驱动, 并受泛凋亡小体 (PANoptosome) 调节的炎症性细胞死亡途径^[1], 同时具备焦亡、凋亡和坏死性凋亡 3 种死亡模式的关键特征^[2]。

泛凋亡在多种疾病中可以被观察到, 包括感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、心血管疾病、肾脏疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、骨关节疾病、眼科疾病、口腔疾病等^[3]。其中, 心血管疾病作为发病率和死亡率最高的一种疾病, 与泛凋亡具有一定相关性, 但具体机制尚不明确。因此, 本文综述了泛凋亡小体的分子组成和上游关键分子调控机制, 探讨了泛凋亡在

心血管疾病中的潜在作用, 进而揭示一种炎症和心血管健康交叉的新视角。

1 泛凋亡小体的分子组成

泛凋亡的激活受到泛凋亡小体调节, 泛凋亡小体的核心蛋白质结构由传感器蛋白、适配器和效应器 3 部分组成^[4]。其中, 传感器感受上游刺激并向下游传递信号, 通过适配器募集关键分子形成分子支架, 从而激活效应器引发细胞内信号级联, 导致泛凋亡发生。

1.1 传感器

泛凋亡由模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 传感器识别病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular

* 国家自然科学基金 (82204965), 天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题 (2023184) 和天津市名中医刘纳文工作室专项 (津财预指 [2024] 100 号) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 022-23626088, E-mail: nn1747@sina.com

收稿日期: 2024-10-12, 接受日期: 2025-01-17

patterns, DAMPs) 或细胞因子后激活的信号级联启动^[1]。目前研究发现的传感器蛋白包括 Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA binding protein 1, ZBP1)、RIPK1 以及多个炎性体传感器, 如核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and

pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 4 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 4, NLRC4)、黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、Pyrin、NLRC5、NLRP12 等^[5-12] (图 1)。

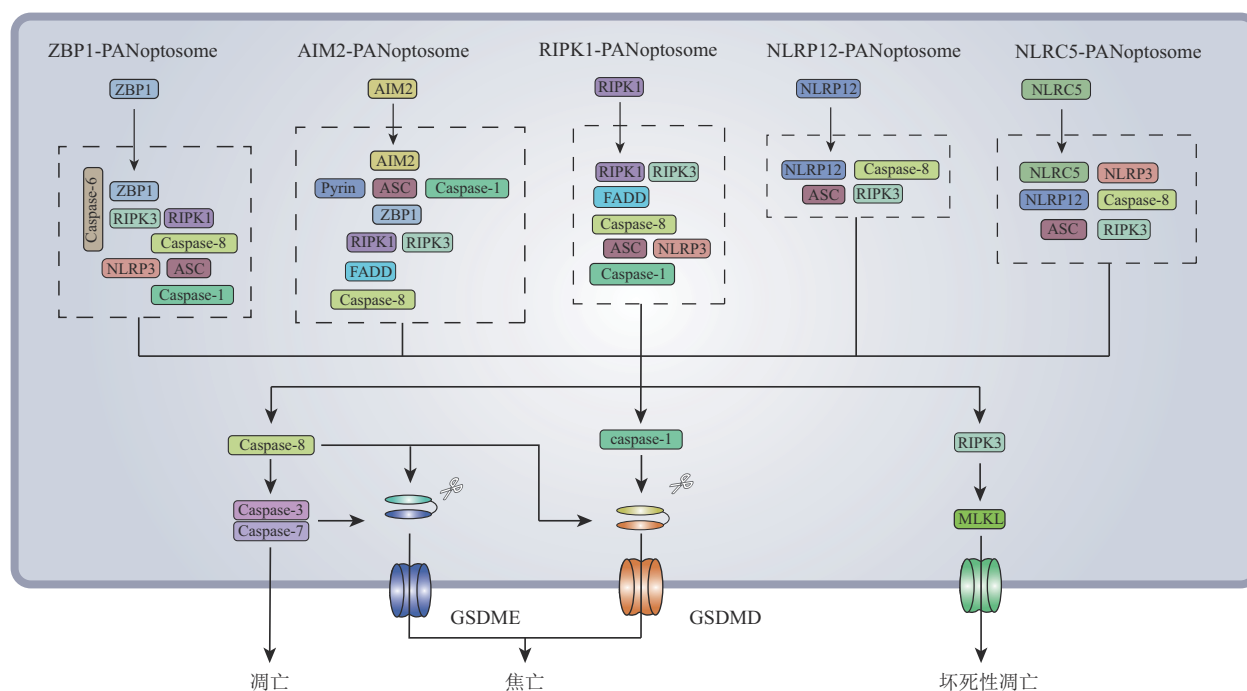


Fig. 1 Molecular composition of PANoptosome

图1 泛凋亡小体的分子组成

ZBP1: Z-DNA结合蛋白1; AIM2: 黑色素瘤缺乏因子2; RIPK1: 受体相互作用蛋白激酶1; RIPK3: 受体相互作用蛋白激酶3; NLRP12: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白12; NLRP3: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; NLRC5: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白5; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白质; FADD: Fas 相关死亡结构域蛋白; MLKL: 混合谱系激酶结构域样蛋白; GSDMD: 消皮素D; GSDME: 消皮素E。

ZBP1是一种dsDNA传感器, 包含两个核酸感应Zα结构域Zα1和Zα2, 以及一个受体相互作用蛋白同型相互作用基序 (receptor interacting protein homotypic interaction motif, RHIM) 结构域, 其中RHIM结构域用于招募RIPK1和RIPK3, Zα2结构域对于感知流感病毒至关重要^[13]。此外, ZBP1也是真菌感染的顶端传感器, 负责激活泛凋亡^[10]。耶尔森菌诱导泛凋亡不依赖ZBP1而是RIPK1, 突出了不同条件下需要不同的关键固有免疫传感器^[12]。除此之外, 多种炎性体传感器在诱导泛凋亡中也发挥重要作用。比如在单纯疱疹病毒1型和新弗朗西斯菌感染期间, AIM2调节传感器Pyrin和

ZBP1, 三者通过与凋亡相关斑点样蛋白质 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 相互作用形成AIM2泛凋亡小体, 诱导泛凋亡, 从而提供宿主保护^[8]。六溴环十二烷激活DAMPs传感器NLRP3, 介导了ZBP1诱导的泛凋亡^[9]。NLRP12是血红素+PAMPs介导的泛凋亡炎症和病理的重要细胞质传感器^[6]。NLRC5在特定配体 (包括PAMPs/血红素和血红素/细胞因子组合) 的作用下驱动泛凋亡, NLRC5与NLRP12和泛凋亡小体组分相互作用形成细胞死亡复合体^[7]。炎性体传感器也可作为泛凋亡小体的成员促进分子组装, 比如NLRP3、AIM2、NLRC4和

Pyrin可作为大型多蛋白质复合体的成员,驱动泛凋亡^[5]。上述研究表明,泛凋亡小体的组装依赖固有免疫传感器,并通过分子相互作用传递级联信号。

1.2 适配器

泛凋亡小体的适配器接收传感器识别的信号,通过蛋白质-蛋白质相互作用传导到效应器,从而诱导泛凋亡。ASC和Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD)是关键适配器蛋白,作为分子支架连接上下游分子,参与组装泛凋亡小体。泛凋亡小体组装的基础是各组分内同型和异型结构域的相互作用,重要的组装域包括caspase激活和募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD)、死亡结构域(death domain, DD)、死亡效应结构域(death effector domain, DED)、pyrin结构域(pyrin domain, PYD)和RHIM结构域,其中CARD、DD、DED、PYD组装域也被称为死亡折叠域,凸显其在构建泛凋亡小体中的关键作用^[14](图2)。

ASC作为炎性体的适配器蛋白,在泛凋亡小体的组装中发挥重要作用。ASC包含一个PYD和

CARD,研究表明,ASC的CARD结构域(CARD^{ASC})与ZBP1的RHIM2结构域(RHIM2^{ZBP1})之间的距离比CARD^{ASC}与caspase-1的CARD结构域(CARD^{CASP1})或ZBP1的RHIM1结构域(RHIM1^{ZBP1})与RHIM2^{ZBP1}之间的距离更近,提示配体感应后,ZBP1可能通过RHIM2^{ZBP1}和CARD^{ASC}之间的异型相互作用招募ASC^[14]。ASC使用同型相互作用来桥接包含PYD的炎性体传感器,如NLRP3、AIM2、Pyrin等,以及包含CARD的caspase-1,导致caspase-1的裂解和活化^[15]。此外,caspase-8的DED2结构域(DED2^{CASP8})与ASC的PYD结构域(PYD^{ASC})位于同一分支,PYD^{ASC}可能通过与DED2^{CASP8}之间的异型相互作用促进caspase-8聚合^[16]。FADD是激活caspase-8的关键适配器^[17]。FADD的DED结构域(DED^{FADD})与caspase-8的DED1结构域(DED1^{CASP8})以及DED2^{CASP8}共同作用对于激活caspase-8非常重要^[18-19]。FADD的DD结构域(DD^{FADD})通过与RIPK1的DD结构域(DD^{RIPK1})相互作用从而招募RIPK1^[18, 20]。总之,ASC和FADD作为关键的适配器蛋白,在泛凋亡小体的组装过程中起到桥梁作用(图2)。

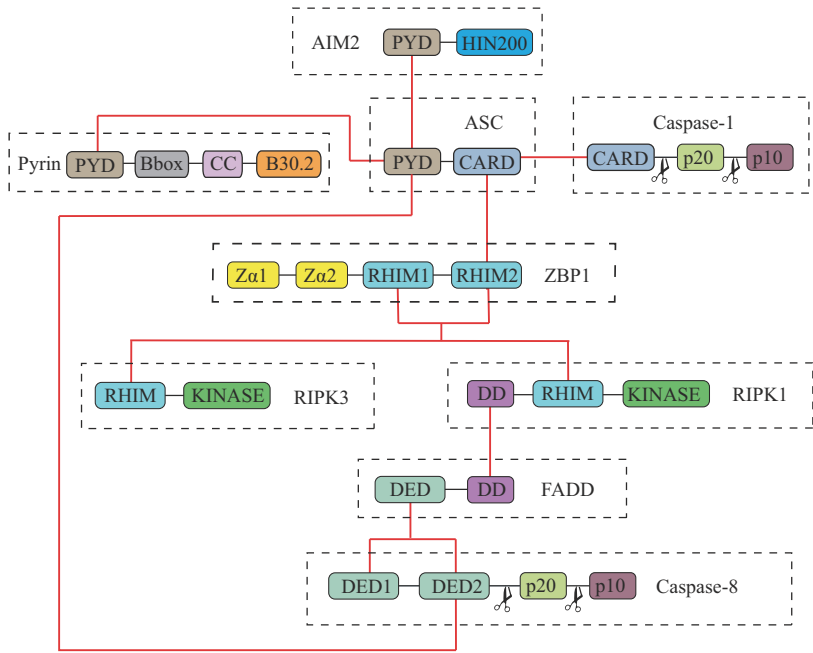


Fig. 2 Combination mechanism of key molecular domains of AIM2-PANoptosome

图2 AIM2泛凋亡小体关键分子结构域的组合机制

AIM2: 黑色素瘤缺乏因子2; PYD: pyrin结构域; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白质; CARD: caspase激活和募集结构域; ZBP1: Z-DNA结合蛋白1; RHIM: 受体相互作用蛋白同型相互作用基序; RIPK3: 受体相互作用蛋白激酶3; RIPK1: 受体相互作用蛋白激酶1; DD: 死亡结构域; DED: 死亡效应结构域; FADD: Fas 相关死亡结构域蛋白。

1.3 效应器

泛凋亡小体的效应蛋白通过激活下游多个关键靶分子诱发泛凋亡。目前发现 RIPK1/3、caspase-1/6/8 是主要效应蛋白。研究发现, RHIM 介导 RIPK1 与同样含有 RHIM 结构域的 RIPK3 相互作用, 促进异二聚体组装^[21]。RIPK1 与 RIPK3 相互作用, 从而激活 RIPK3, 随后磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白质 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)^[22]。磷酸化的 MLKL (phosphorylated MLKL, p-MLKL) 是泛凋亡的潜在调控蛋白^[23]。在感染时, ZBP1 识别与 RIPK3 相关的流感病毒基因组 RNA, 并将 MLKL 和 RIPK1 募集到 RIPK3^[24]。其机制是, 同样含有 RHIM 的 RIPK1 和 RIPK3 可以与含有 RHIM1 和 RHIM2 的 ZBP1 相互作用, 促进 ZBP1 泛凋亡小体组装^[13, 25-26]。其中, RIPK1 与 RIPK3 竞争来与 ZBP1 相互作用^[27]。RIPK1 和 RIPK3 在泛凋亡均具有重要作用^[28-29], 且 RIPK1 可以通过依赖和不依赖 RIPK3 的途径, 导致细胞死亡和炎症^[30]。

Caspase 家族成员在诱导焦亡、凋亡和坏死性凋亡方面有重要作用。其中, caspase-1 通过切割消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD), 在细胞膜上定位聚集成孔, 并促进白介素 (interleukin, IL) -1 β 、IL-18 成熟和释放, 诱导细胞焦亡^[31]。Caspase-8 切割下游 caspase-3 和 caspase-7, 以执行细胞凋亡^[32-33]。Caspase-8 可以切割 GSDMD 和消皮素 E (Gasdermin E, GSDME) 诱导焦亡^[34]。凋亡性 caspase-3 也能直接切割 GSDME 触发焦亡^[35], 提示各种细胞死亡途径的分子组分之间存在显著的串扰^[1]。caspase-1 和 caspase-8 作为泛凋亡小体成分可能具有参与泛凋亡执行的多种生化功能^[8]。除此之外, 研究发现, caspase-6 也是泛凋亡小体的一个关键成分, 在 RIPK1 存在的情况下, caspase-6 增强 RIPK3 与 ZBP1 的相互作用, 从而促进 ZBP1 泛凋亡小体组装, 其原理在于, caspase-6 的结构域与 RIPK3 的结构域之间存在特异性相互作用, 即 caspase-6 的 N 端结构域和 C 端结构域都能与 RIPK3 的 N 端 RHIM 结构域和 C 端 KINASE 结构域相互作用, 目前尚不确定 caspase-6 除参与泛凋亡小体组装外是否还有其他作用^[36]。

总之, 泛凋亡小体的效应分子通过激活下游执行蛋白, 包括 caspase-3/7、GSDMD、GSDME、p-MLKL 以及其他分子, 导致膜损伤和溶解性细胞死亡。单独抑制参与焦亡、凋亡或坏死性凋亡的蛋

白质并不能防止细胞死亡, 而抑制泛凋亡小体的关键成分可以完全保护细胞免于死亡^[37]。

2 泛凋亡的分子调控开关

2.1 干扰素调节因子1 (IRF1)

泛凋亡受到上游信号通路的调节, 这些通路中的关键分子可作为诱导泛凋亡的分子开关。目前已经确定干扰素调节因子 1 (interferon regulatory factor 1, IRF1) 是多种条件下泛凋亡的关键上游调节因子。IRF1 在结肠炎相关的肿瘤发生过程中诱导泛凋亡^[38-39]。从机制上, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 共同干预, 触发 IRF1/caspase-8/FADD 轴介导的泛凋亡^[40]。具体而言, TNF- α 和 IFN- γ 调节 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 通路, 该通路通过 IRF1 传递其下游信号^[40]。IRF1 是一种转录因子, 可以控制编码诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的基因 *Nos2* 的表达, 从而产生一氧化氮 (nitric oxide, NO) 来触发泛凋亡, *IRF1* 基因缺失或者抑制 *Nos2* 和 NO, 可以保护细胞免于死亡^[40]。然而, 人类癌细胞的泛凋亡不依赖 NO 而是依赖 IRF1, 表明在调节方面可能存在细胞类型或物种特异性的差异^[38]。此外, 多项研究证明, IRF1 参与 ZBP1、AIM2、RIPK1、NLRP12 泛凋亡小体激活和泛凋亡^[6, 41-43]。因此, 靶向 IRF1 可能是调控泛凋亡的有效靶点。

2.2 转化生长因子 β 激活激酶1 (TAK1)

转化生长因子 β 激活激酶 1 (transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1) 是固有免疫、细胞死亡、炎症和细胞稳态的核心调节因子。由于 TAK1 在免疫中的重要性, 许多病原体携带 TAK1 抑制剂 (TAK1 inhibitors, TAK1i)。例如, 细胞内的耶尔森菌进化产生了使 TAK1 失活的毒素 YopJ^[44]。作为回应, 宿主已经进化到能够感知 TAK1 抑制, 可通过组装 RIPK1 泛凋亡小体, 触发泛凋亡^[12]。TAK1 抑制 RIPK1 的磷酸化是阻断泛凋亡的关键^[29]。此外, 当 TAK1 失活时, 微生物启动可以绕过 RIPK1 激酶活性, 通过 RIPK3-MLKL 通路来驱动泛凋亡^[29]。通过分析基于细胞死亡的成簇规律间隔短回文重复 (clustered regulatory interspaced short palindromic repeat, CRISPR) 筛选结果, 确定了 TAK1i 诱导的细胞死亡调节因子, 包

括 RIPK1 的调节因子多聚嘧啶区结合蛋白 1 (polypyrimidine tract-binding protein 1, PTBP1) 和 RAVER1 (另一种含有 PTB 结构域的蛋白质), RAVER1 阻断 *RIPK1* 基因的选择性剪接, 其基因缺失可抑制 TAK1i 诱导的 RIPK1 介导的炎性体活化和泛凋亡^[45]。此外, 蛋白磷酸酶 6 (protein phosphatase 6, PP6) 全酶成分也是 TAK1i 诱导泛凋亡的调节因子^[46]。

2.3 作用于 RNA1 的腺苷脱氨酶 (ADAR1)

作用于 RNA1 的腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase acting on RNA 1, ADAR1) 和 ZBP1 是仅有的两种含有 Z α 结构域的哺乳动物蛋白质, Z α 结构域被认为以 Z 构象与核酸结合。ADAR1 介导的 RNA 编辑支持宿主的生存和发育, 而 ZBP1 介导的免疫应答提供宿主对感染和疾病的防御^[47]。ADAR1 阻止内源性 Z 形式 dsRNA 元件 (Z-form dsRNA element, Z-RNA) 增加, *ADAR1* 的缺失或突变导致 Z-RNA 积累和 Z-RNA 传感器 ZBP1 的激活, 最终导致 RIPK3 介导的程序性坏死^[48]。ADAR1 通过和 RIPK3 竞争性结合 ZBP1 的 Z α 结构域, 来限制 ZBP1-RIPK3 相互作用, 从而抑制 ZBP1 介导的泛凋亡, 干预 ADAR1-ZBP1 相互作用, 可以促进 ZBP1 介导的泛凋亡^[49]。此外, 最新研究表明, ADAR1-P150 通过与 ZBP1 竞争性结合 Z-RNA, 在七氟醚存在时抑制泛凋亡和炎症反应, ADAR1 依赖的腺苷-肌苷 (adenosine-to-inosine, A-to-I) RNA 编辑可减轻泛凋亡^[50]。然而, 值得注意的是, 酶过表达的一个局限性是在整个转录组中引入过多的脱靶 A-to-I 编辑, 由于 ADAR 在大多数哺乳动物系统中都存在, 因此它们的过度表达可能会导致其他可能对正常细胞过程产生负面影响的蛋白质相互作用^[50]。因此, 开发招募内源性 ADAR 而不是过表达 ADAR 的治疗方法, 具有研究价值。

综上所述, IRF1、TAK1、ADAR1 等上游关键分子可作为控制开关, 在调控泛凋亡方面具有重要作用, 靶向该分子开关的激活是一种值得深入研究的策略。

3 泛凋亡中细胞器的作用

线粒体是细胞代谢的“动力工厂”, 线粒体功能障碍导致线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 释放和线粒体活性氧类 (mitochondrial ROS, mtROS) 积累, 是诱导泛凋亡的关键病理因

素。一方面, mtDNA 是天然免疫系统的有效激动剂, 环 GMP-AMP 合酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激剂 (stimulator of interferon genes, STING) 信号轴是识别 mtDNA 的重要 DNA 传感器^[51]。研究发现, 激活 cGAS-STING 通路, 加剧泛凋亡相关的细胞死亡^[52-53]。ZBP1 可稳定 mtDNA, 并使包含 cGAS、RIPK1 和 RIPK3 的细胞质复合体成核, 从而激活 cGAS-STING 途径^[54]。线粒体复合物 I 缺陷导致线粒体损伤, 释放的 mtDNA 激活 ZBP1 介导的泛凋亡^[55]。此外, AIM2 也可以感知 mtDNA, 促进 AIM2 泛凋亡小体的形成, 激活泛凋亡^[56]。mtDNA 促进中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 形成, 敲低 AIM2 可消除 NETs 诱导的泛凋亡^[57]。另一方面, mtROS 在泛凋亡中也具有重要作用。研究发现, 泛凋亡小体与线粒体共定位, 其中 mtDNA 被氧化。泛凋亡可诱导线粒体内的电子逆向传递和 mtROS 积累, 抑制电子逆向传递介导的 mtDNA 氧化, 可以抑制泛凋亡^[58]。同样的, 实验证明, mtROS 参与了泛凋亡小体的组装, 清除 mtROS 可显著抑制泛凋亡^[59]。调节氧化应激下神经元线粒体质量控制, 可以减轻脊髓损伤模型泛凋亡发生^[60]。此外, 发动蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 介导的线粒体动力学异常参与青光眼视网膜神经节细胞泛凋亡^[61]。在溃疡性结肠炎模型中, 可见 Drp1 介导的线粒体分裂和 ZBP1 依赖的肠上皮细胞泛凋亡, 其机制是过度激活的线粒体分裂通过 ZBP1 在 Cys327 位点的巯基化而诱导 mtROS 产生, 从而导致泛凋亡^[62]。值得注意的是, 线粒体在心血管疾病中具有重要作用^[63], 因此靶向线粒体缓解泛凋亡是一种治疗心血管疾病的潜在策略。

内质网是细胞内蛋白质合成、加工以及脂质合成的“车间”, 当内质网内失稳态时可诱发内质网应激。有研究显示, 去乙酰化的苹果酸脱氢酶 1 (malate dehydrogenase 1, MDH1) 和异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 可加重急性肝衰竭时的泛凋亡, 其机制可能是通过内质网应激信号通路发挥作用, 提示内质网在泛凋亡过程中可能发挥重要作用, 值得进一步研究^[64]。

溶酶体调节细胞代谢以维持细胞存活, 研究显示, 神经元富集溶酶体相关膜蛋白 2A (lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP2A), 神经元 LAMP2A-溶酶体途径的异常导致缺血性卒中后

的神经功能缺损,这是泛凋亡途径和神经炎症的早期诱导因素,同时诱导缺血后FADD、RIPK3和MLKL上调,表明溶酶体途径参与诱导泛凋亡^[65]。

4 泛凋亡在心血管疾病中的作用

心血管疾病是全球疾病负担的首要原因^[66],PCD在心血管疾病中具有重要作用^[67]。然而在某一

些情况下,单独干预某一种细胞死亡途径并不能达到令人满意的治疗效果^[68-69]。这是由于多种死亡途径在心血管疾病中存在广泛串扰,提示心血管疾病中可能存在一个复杂的调控网络^[67]。泛凋亡作为一种新近发现的细胞死亡模式,串联了焦亡、凋亡和坏死性凋亡,为深入了解细胞死亡的复杂性和治疗心血管疾病提供新的策略(图3)。

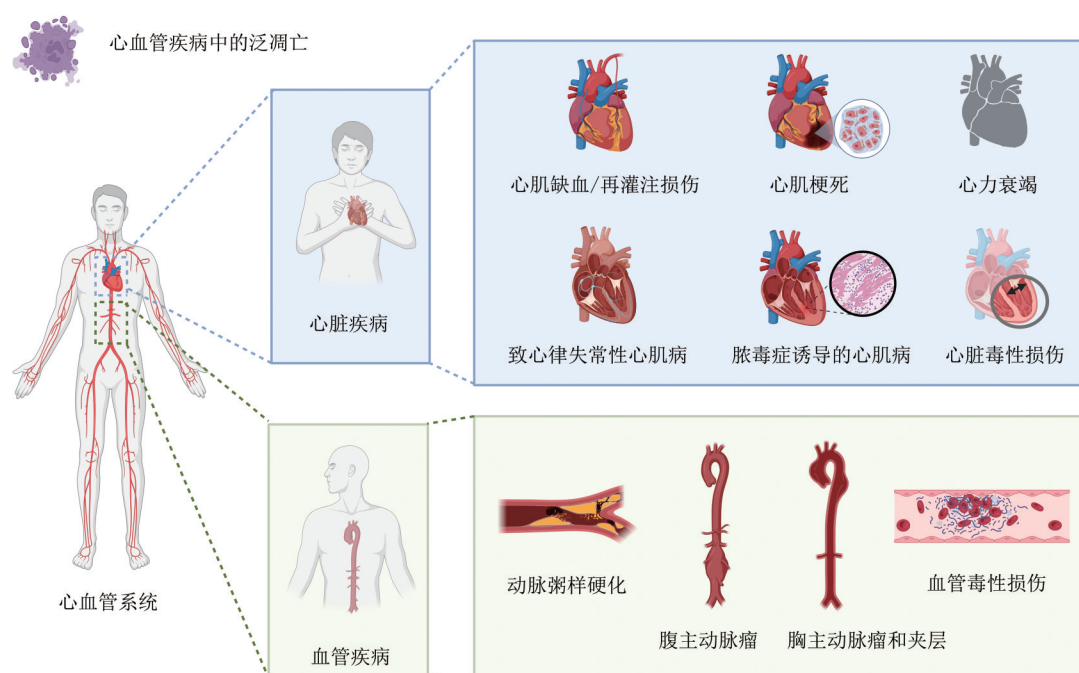


Fig. 3 Role of PANoptosis in cardiovascular disease

图3 泛凋亡在心血管疾病中的作用

4.1 心脏相关疾病

4.1.1 心肌缺血/再灌注(I/R)损伤

心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)常发生于缺血性心脏病和心搏骤停复苏等心血管不良事件后,由于中断心肌血液供应在短时间内恢复,会对原缺血性心肌造成严重损害。研究人员发现,在I/R损伤过程中,泛凋亡小体的主要成分包括caspase-8、caspase-3、NLRP3、caspase-1、GSDMD、RIPK1、RIPK3和MLKL的表达水平显著上调,表明在I/R心脏中发生了泛凋亡,其中caspase-8是激活心肌细胞泛凋亡的关键初始激活因子^[70]。此外,针对I/R模型大鼠心肌缺血半暗带组织的mRNA测序分析发现ZBP1等多个差异表达基因。ZBP1腺病毒载体(Ad-Zbp1)转染大鼠后,心肌梗死面积增加,心肌组织病理损伤明显,血清

心肌酶显著升高,同样的,在体外实验中Ad-Zbp1干预也显著增加了心肌细胞的死亡数量。ZBP1与FADD、RIPK3相互作用导致cleaved-caspase-1、N-GSDMD、p-MLKL等调节蛋白显著上调,从而触发模型大鼠心肌细胞发生泛凋亡,提示在I/R过程中ZBP1介导的泛凋亡发挥重要作用^[71]。

4.1.2 心肌梗死

心肌梗死是一种严重的心血管疾病,具有较高致死率和致残率,其特征是阻塞冠状动脉血流,剥夺心肌细胞的氧气和营养物质,最终导致心肌细胞死亡。线粒体和炎症在心肌梗死过程中发挥重要作用^[72-73]。已知线粒体功能障碍和炎症刺激可诱发泛凋亡,提示在心肌梗死过程中可能存在泛凋亡。研究发现,异丙肾上腺素诱发心肌梗死时,焦亡标志物(NLRP3/cleaved-caspase-1/N-GSDMD)、凋亡

标志物 (cleaved-caspase-3) 和坏死性凋亡标志物 (p-RIPK1/p-RIPK3/p-MLKL) 显著上调, 抑制 NLRP3/caspase-3/ RIPK1 介导的泛凋亡通路可以逆转心肌梗死后的心肌损伤^[74]。

4.1.3 心力衰竭

心力衰竭是由导致心输出量受损的结构或功能异常引发的症状和体征的常见复杂临床综合征, 它是各种心脏疾病的终末期表现, 预后较差。研究从 Gene Expression Omnibus (GEO) 数据库集中提取人类衰竭和非衰竭左心室心肌样本的基因组数据, 发现与非衰竭对照相比, 在衰竭的左心室心肌标本中泛凋亡基因失调, 这表明泛凋亡可能与心衰相关, 分析相关 RNA 结合蛋白基因的表达差异性, 发现其中特征性基因与泛凋亡相关。上述实验初步提示, 在心衰过程中, 泛凋亡发挥潜在作用, 然而其特征基因在心衰中的有效性需要进一步的研究来验证^[75]。

4.1.4 致心律失常性心肌病

致心律失常性心肌病是一种遗传性心肌病, 由编码桥粒蛋白的基因突变引起。桥粒斑蛋白 (desmoplakin, DSP) 是代表性的桥粒蛋白, 将桥粒斑与中间丝细胞骨架网络以及微管网络连接起来^[76]。DSP 基因突变引起的致心律失常性心肌病典型特征为双心室扩大和功能障碍、心肌纤维化、细胞死亡和心律失常, 被称为桥粒斑蛋白心肌病^[77-78]。研究发现, 在 DSP 缺陷的心肌细胞中, 泛凋亡相关分子包括凋亡相关标志物 (caspase-3、caspase-8)、坏死性凋亡相关标志物 (RIPK1、RIPK3、MLKL) 和焦亡相关标志物 (GSDMD、ASC) 增加, 且在 DSP 缺陷的心脏中, ZBP1 表达显著上调^[78]。此外, 研究发现, 抑制 β 联蛋白 (β -catenin) 对桥粒斑蛋白心肌病有益, 其作用是减少泛凋亡引起的细胞死亡^[77]。总之, 泛凋亡在致心律失常性心肌病中具有重要作用^[79]。

4.1.5 脓毒症诱导的心肌病

脓毒症诱导的心肌病是脓毒症的并发症, 其特征是左室收缩力降低, 最终伴有或不伴有右心室衰竭的左室扩张^[80]。脓毒症可导致细胞因子风暴, 有证据表明细胞因子风暴与泛凋亡存在联系^[81]。此外, 干预线粒体功能障碍可以减轻脓毒症心肌损伤, 鉴于线粒体损伤与泛凋亡的联系, 初步提示泛凋亡与脓毒症诱导的心肌病具有相关性^[82]。一项关于脓毒症诱导的心肌病的治疗研究显示, 下调与泛凋亡相关的基因, 具有心肌保护作用并抑制了炎

症因子释放, 其机制是通过抑制 ZBP1 引起的泛凋亡^[83]。

4.1.6 心脏毒性损伤

阿霉素 (doxorubicin, DOX) 是一种有效的蒽环类化疗抗肿瘤药物, 但可引起心肌结构改变和心脏功能障碍, 最终导致退行性心肌病和充血性心力衰竭, 其危及生命的心脏毒性严重限制了 DOX 的临床应用^[84]。线粒体损伤诱导的心肌细胞死亡被认为是 DOX 心脏毒性的重要线索, FUN14 结构域包含蛋白 1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1) 是一种线粒体膜蛋白, 参与线粒体完整性的调节, 研究发现 FUNDC1 缺陷加重了 DOX 诱导的心功能障碍、线粒体损伤和心肌细胞泛凋亡, 进一步研究表明, FUNDC1 抑制 mtDNA 的胞质释放和泛凋亡小体的激活^[56]。另一项关于 DOX 诱导的心肌病研究报道, ZBP1 可以识别受损线粒体释放的 mtDNA, 通过与 cGAS、RIPK1 和 RIPK3 连接形成复合物, 激活 cGAS-STING 通路, 导致心肌细胞坏死^[54]。已知 mtDNA 激活 ZBP1 介导的泛凋亡^[55], AIM2 识别 mtDNA, 形成 AIM2 泛凋亡小体, 激活泛凋亡^[56], 表明泛凋亡与线粒体损伤之间存在潜在联系, 靶向泛凋亡是 DOX 心脏毒性的一个潜在靶点^[85-86]。除了药物引起的心脏损伤外, 环境污染物也会引起心脏损伤。研究发现, 微纳米塑料和镉共暴露影响了泛凋亡相关基因和蛋白质的表达, 导致小鼠生长受限和心肌微结构受损^[87]。

4.2 血管相关疾病

4.2.1 动脉粥样硬化 (AS)

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种以动脉内异常脂质沉积为特征的慢性炎症性疾病, 是缺血性心血管疾病的重要病理基础。目前发现, PCD 参与 AS 的炎症反应^[88]。泛凋亡作为一种新型的 PCD 模式, 在 AS 中也发挥潜在作用。一项针对泛凋亡相关基因的聚类分析结合免疫浸润分析和单细胞分析, 筛选出 2 个 AS 的诊断基因: 酸性磷酸酶 5 (acid phosphatase 5, ACP5) 和血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1), 它们可能通过调控巨噬细胞泛凋亡, 参与 AS 发展^[89]。另一项针对 AS 中差异表达基因的生物信息学分析显示, 参与泛凋亡的关键基因 ZBP1、AIM2、发动蛋白 1 样蛋白 (dynamin-1-like protein, DNML1) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) SNHG6, 与 AS 密切相关^[90]。尽管生物信息学分析显示多种泛凋亡相关基因与 AS 有关, 但泛凋亡

小体的组装尚未得到证实,需要进一步的研究来确认泛凋亡在AS中的作用^[91]。

4.2.2 腹主动脉瘤 (AAA)

腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 是指腹主动脉永久性局部扩张,超过正常血管直径的50%,动脉瘤破裂前无明显临床表现,一旦动脉瘤破裂,患者死亡率达到85%~90%^[92]。利用AAA患者的临床样本、血管紧张素II (angiotensin II, Ang II) 诱导的AAA小鼠模型和Ang II诱导的血管平滑肌细胞体外模型研究泛凋亡特征,发现ZBP1、AIM2等细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡相关标志物的表达明显升高。TNF- α 和IL-1 β 联合处理可增加ZBP1、AIM2以及焦亡、凋亡和坏死性凋亡相关标志物的表达。抑制TNF- α 和(或)IL-1 β 可改善AAA小鼠的病理形态,减少血管平滑肌细胞的丢失,降低ZBP1和AIM2以及细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡相关标志物的表达。总之,泛凋亡参与AAA的病理过程,抑制TNF- α 和IL-1 β 可减轻泛凋亡,为AAA的防治提供了新的策略^[93]。

4.2.3 胸主动脉瘤和夹层 (TAAD)

胸主动脉瘤和夹层 (thoracic aortic aneurysm and dissection, TAAD) 是一种致死性心血管疾病,具有较高的发病率和死亡率^[94]。主动脉中层血管平滑肌细胞的进行性丢失是导致主动脉夹层和破裂的关键特征^[95]。研究发现,在TAAD小鼠中,ZBP1和泛凋亡相关基因的表达上调,Ang II刺激增强了人主动脉血管平滑肌细胞ZBP1的表达,提升了N-GSDMD、cleaved-caspase 3和p-MLKL的水平,标志泛凋亡的激活。此外,在TAAD患者的主动脉组织中也发现ZBP1介导的泛凋亡,初步表明泛凋亡在TAAD发病机制中的重要作用^[96]。

4.2.4 血管毒性损伤

污染物和重金属不仅能够影响心脏,而且能够造成血管损伤,其作用机制可能都是通过泛凋亡^[87]。已有研究表明,微塑料和铅共同暴露促进主动脉内膜退变,损伤血管弹力纤维,导致血管平滑肌细胞丢失和炎症因子释放,其中血管平滑肌细胞产生过多的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS),损伤线粒体功能,触发泛凋亡小体组装,诱导细胞死亡和炎症^[97]。总之,污染物可以导致心血管损伤,其作用机制涉及泛凋亡。

5 总结与展望

泛凋亡整合了焦亡、凋亡和坏死性凋亡3种死亡模式的关键特征,其核心机制是泛凋亡小体组装和激活。鉴于3种死亡途径相互影响,抑制其中一种死亡机制会引起其余路径代偿,因此靶向泛凋亡小体成分是可行方案。泛凋亡小体上游存在多个分子开关,如IRF1、TAK1和ADAR1,控制泛凋亡小体组装和激活,此外,多种细胞器也参与调控泛凋亡小体,挖掘关键分子开关和细胞器功能是下一步研究的重点。然而,目前关于泛凋亡在心血管疾病中的认识仍有局限。首先,现有证据发现心肌细胞和血管平滑肌细胞泛凋亡可以诱发心血管疾病,除此之外,其他重要细胞如血管内皮细胞、巨噬细胞等免疫细胞泛凋亡是否也可以诱导心血管疾病,值得关注。其次,已知感染性疾病中存在多种PAMPs和DAMPs激活泛凋亡小体,而心血管疾病中关于刺激源的认识尚不足。此外,如何鉴定心血管疾病中泛凋亡小体的组装以及确立泛凋亡模型存在盲区。且除已证实的疾病外,泛凋亡在病毒性心肌炎,糖尿病性心肌病等心血管疾病中也具有潜在作用,有待进一步研究。总之,探索泛凋亡在心血管疾病中的作用,开辟了药物研发的新思路。

参 考 文 献

- [1] Pandeya A, Kanneganti T D. Therapeutic potential of PANoptosis: innate sensors, inflammasomes, and RIPKs in PANoptosomes. *Trends Mol Med*, 2024, **30**(1): 74-88
- [2] Sun X, Yang Y, Meng X, *et al.* PANoptosis: mechanisms, biology, and role in disease. *Immunol Rev*, 2024, **321**(1): 246-262
- [3] Jiang W, Deng Z, Dai X, *et al.* PANoptosis: a new insight into oral infectious diseases. *Front Immunol*, 2021, **12**: 789610
- [4] Christgen S, Tweedell R E, Kanneganti T D. Programming inflammatory cell death for therapy. *Pharmacol Ther*, 2022, **232**: 108010
- [5] Oh S, Lee J, Oh J, *et al.* Integrated NLRP3, AIM2, NLRC4, Pyrin inflammasome activation and assembly drive PANoptosis. *Cell Mol Immunol*, 2023, **20**: 1513-1526
- [6] Sundaram B, Pandian N, Mall R, *et al.* NLRP12-PANoptosome activates PANoptosis and pathology in response to heme and PAMPs. *Cell*, 2023, **186**(13): 2783-2801.e20
- [7] Sundaram B, Pandian N, Kim H J, *et al.* NLRC5 senses NAD⁺ depletion, forming a PANoptosome and driving PANoptosis and inflammation. *Cell*, 2024, **187**(15): 4061-4077.e17
- [8] Lee S, Karki R, Wang Y, *et al.* AIM2 forms a complex with pyrin

- and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence. *Nature*, 2021, **597**: 415-419
- [9] Tian F, Sun J, Yue J, *et al.* Hexabromocyclododecane (HBCD) induced PANoptosis of chondrocytes *via* activation of the NLRP3 inflammasome and decreased the exercise ability of mice *in vivo*. *Toxicology*, 2023, **499**: 153659
- [10] 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
- [11] Malireddi R K S, Sharma B R, Bynigeri R R, *et al.* ZBP1 drives IAV-induced NLRP3 inflammasome activation and lytic cell death, PANoptosis, independent of the necroptosis executioner MLKL. *Viruses*, 2023, **15**(11): 2141
- [12] Malireddi R K S, Kesavardhana S, Karki R, *et al.* RIPK1 distinctly regulates *Yersinia*-induced inflammatory cell death, PANoptosis. *Immunohorizons*, 2020, **4**(12): 789-796
- [13] Kuriakose T, Man S M, Malireddi R K, *et al.* ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways. *Sci Immunol*, 2016, **1**(2): aag2045
- [14] Samir P, Malireddi R K S, Kanneganti T D. The PANoptosome: a deadly protein complex driving pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, **10**: 238
- [15] Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu J W, *et al.* The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death *via* caspase-1 activation. *Cell Death Differ*, 2007, **14**(9): 1590-1604
- [16] Vajjhala P R, Lu A, Brown D L, *et al.* The inflammasome adaptor ASC induces procaspase-8 death effector domain filaments. *J Biol Chem*, 2015, **290**(49): 29217-29230
- [17] Tummers B, Mari L, Guy C S, *et al.* Caspase-8-dependent inflammatory responses are controlled by its adaptor, FADD, and necroptosis. *Immunity*, 2020, **52**(6): 994-1006.e8
- [18] Vanden Berghe T, van Loo G, Saelens X, *et al.* Differential signaling to apoptotic and necrotic cell death by fas-associated death domain protein FADD. *J Biol Chem*, 2004, **279**(9): 7925-7933
- [19] Fu T M, Li Y, Lu A, *et al.* Cryo-EM structure of caspase-8 tandem DED filament reveals assembly and regulation mechanisms of the death-inducing signaling complex. *Mol Cell*, 2016, **64**(2): 236-250
- [20] Anderton H, Bandala-Sanchez E, Simpson D S, *et al.* RIPK1 prevents TRADD-driven, but TNFR1 independent, apoptosis during development. *Cell Death Differ*, 2019, **26**: 877-889
- [21] Li J, McQuade T, Siemer A B, *et al.* The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis. *Cell*, 2012, **150**(2): 339-350
- [22] Nogusa S, Thapa R J, Dillon C P, *et al.* RIPK3 activates parallel pathways of MLKL-driven necroptosis and FADD-mediated apoptosis to protect against influenza A virus. *Cell Host Microbe*, 2016, **20**(1): 13-24
- [23] Liu M, Lu J, Hu J, *et al.* Sodium sulfite triggered hepatic apoptosis, necroptosis, and pyroptosis by inducing mitochondrial damage in mice and AML-12 cells. *J Hazard Mater*, 2024, **467**: 133719
- [24] Thapa R J, Ingram J P, Ragan K B, *et al.* DAI senses influenza A virus genomic RNA and activates RIPK3-dependent cell death. *Cell Host Microbe*, 2016, **20**(5): 674-681
- [25] Rebsamen M, Heinz L X, Meylan E, *et al.* DAI/ZBP1 recruits RIP1 and RIP3 through RIP homotypic interaction motifs to activate NF-kappaB. *EMBO Rep*, 2009, **10**(8): 916-922
- [26] Kaiser W J, Upton J W, Mocarski E S. Receptor-interacting protein homotypic interaction motif-dependent control of NF-kappa B activation *via* the DNA-dependent activator of IFN regulatory factors. *J Immunol*, 2008, **181**(9): 6427-6434
- [27] Zheng M, Kanneganti T D. Newly identified function of caspase-6 in ZBP1-mediated innate immune responses, NLRP3 inflammasome activation, PANoptosis, and host defense. *J Cell Immunol*, 2020, **2**(6): 341-347
- [28] Zhang H, Zhou X, McQuade T, *et al.* Functional complementation between FADD and RIP1 in embryos and lymphocytes. *Nature*, 2011, **471**: 373-376
- [29] Malireddi R K S, 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 Exp Med*, 2020, **217**(3): e20191644
- [30] Dillon C P, Weinlich R, Rodriguez D A, *et al.* RIPK1 blocks early postnatal lethality mediated by caspase-8 and RIPK3. *Cell*, 2014, **157**(5): 1189-1202
- [31] Shi J, Zhao Y, Wang K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015, **526**: 660-665
- [32] Twiddy D, Cohen G M, Macfarlane M, *et al.* Caspase-7 is directly activated by the approximately 700-kDa apoptosome complex and is released as a stable XIAP-caspase-7 approximately 200-kDa complex. *J Biol Chem*, 2006, **281**(7): 3876-3888
- [33] Stennicke H R, Jürgensmeier J M, Shin H, *et al.* Pro-caspase-3 is a major physiologic target of caspase-8. *J Biol Chem*, 1998, **273**(42): 27084-27090
- [34] Sarhan J, Liu B C, Muendlein H I, *et al.* Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(46): E10888-E10897
- [35] Wang Y, Gao W, Shi X, *et al.* Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*, 2017, **547**: 99-103
- [36] Zheng M, Karki R, Vogel P, *et al.* Caspase-6 is a key regulator of innate immunity, inflammasome activation, and host defense. *Cell*, 2020, **181**(3): 674-687.e13
- [37] Christgen S, Zheng M, Kesavardhana S, *et al.* Identification of the PANoptosome: a molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, **10**: 237
- [38] Malireddi R K S, Karki R, Sundaram B, *et al.* Inflammatory cell

- death, PANoptosis, mediated by cytokines in diverse cancer lineages inhibits tumor growth. *Immunohorizons*, 2021, **5**(7): 568-580
- [39] Karki R, Sharma B R, Lee E, *et al.* Interferon regulatory factor 1 regulates PANoptosis to prevent colorectal cancer. *JCI Insight*, 2020, **5**(12): 136720
- [40] Karki R, Sharma B R, 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. *Cell*, 2021, **184**(1): 149-168.e17
- [41] Man S M, Karki R, Subbarao Malireddi R K, *et al.* The transcription factor IRF1 and guanylate-binding proteins target activation of the AIM2 inflammasome by *Francisella* infection. *Nat Immunol*, 2015, **16**: 467-475
- [42] Kuriakose T, Zheng M, Neale G, *et al.* IRF1 is a transcriptional regulator of ZBP1 promoting NLRP3 inflammasome activation and cell death during influenza virus infection. *J Immunol*, 2018, **200**(4): 1489-1495
- [43] Sharma B R, Karki R, Rajesh Y, *et al.* Immune regulator IRF1 contributes to ZBP1-, AIM2-, RIPK1-, and NLRP12-PANoptosome activation and inflammatory cell death (PANoptosis). *J Biol Chem*, 2023, **299**(9): 105141
- [44] Paquette N, Conlon J, Sweet C, *et al.* Serine/threonine acetylation of TGF β -activated kinase (TAK1) by *Yersinia pestis* YopJ inhibits innate immune signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(31): 12710-12715
- [45] Subbarao Malireddi R K, Bynigeri R R, Mall R, *et al.* Whole-genome CRISPR screen identifies RAVR1 as a key regulator of RIPK1-mediated inflammatory cell death, PANoptosis. *iScience*, 2023, **26**(6): 106938
- [46] Bynigeri R R, Malireddi R K S, Mall R, *et al.* The protein phosphatase PP6 promotes RIPK1-dependent PANoptosis. *BMC Biol*, 2024, **22**(1): 122
- [47] Karki R, Kanneganti T D. ADAR1 and ZBP1 in innate immunity, cell death, and disease. *Trends Immunol*, 2023, **44**(3): 201-216
- [48] Zhang T, Yin C, Fedorov A, *et al.* ADAR1 masks the cancer immunotherapeutic promise of ZBP1-driven necroptosis. *Nature*, 2022, **606**: 594-602
- [49] Karki R, Sundaram B, Sharma B R, *et al.* ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis. *Cell Rep*, 2021, **37**(3): 109858
- [50] Yang H, Xu S, Hong X, *et al.* ADAR1 prevents ZBP1-dependent PANoptosis via A-to-I RNA editing in developmental sevoflurane neurotoxicity. *Cell Biol Toxicol*, 2024, **40**(1): 57
- [51] Hopfner K P, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**: 501-521
- [52] Messaoud-Nacer Y, Culierier E, Rose S, *et al.* STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cell Death Dis*, 2022, **13**: 269
- [53] Wang S, Tan J, Zhang Q. Cytosolic escape of mitochondrial DNA triggers cGAS-STING pathway-dependent neuronal PANoptosis in response to intermittent hypoxia. *Neurochem Res*, 2024, **49**(8): 2228-2248
- [54] Lei Y, VanPortfliet J J, Chen Y F, *et al.* Cooperative sensing of mitochondrial DNA by ZBP1 and cGAS promotes cardiotoxicity. *Cell*, 2023, **186**(14): 3013-3032.e22
- [55] Wang Y, Shi Y, Shao Y, *et al.* S100A8/A9hi neutrophils induce mitochondrial dysfunction and PANoptosis in endothelial cells via mitochondrial complex I deficiency during sepsis. *Cell Death Dis*, 2024, **15**: 462
- [56] Bi Y, Xu H, Wang X, *et al.* FUNDC1 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte PANoptosis through stabilizing mtDNA via interaction with TUFM. *Cell Death Dis*, 2022, **13**: 1020
- [57] Zeng F L, Zhang Y, Wang Z H, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote acetaminophen-induced acute liver injury in mice via AIM2. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, **45**: 1660-1672
- [58] Shi F L, Li Q, Xu R, *et al.* Blocking reverse electron transfer-mediated mitochondrial DNA oxidation rescues cells from PANoptosis. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, **45**: 594-608
- [59] Yuan T, Yang H Y, Li Y P, *et al.* Scutellarin inhibits inflammatory PANoptosis by diminishing mitochondrial ROS generation and blocking PANoptosome formation. *Int Immunopharmacol*, 2024, **139**: 112710
- [60] Bai M, Cui Y, Sang Z, *et al.* Zinc ions regulate mitochondrial quality control in neurons under oxidative stress and reduce PANoptosis in spinal cord injury models via the Lgals3-Bax pathway. *Free Radic Biol Med*, 2024, **221**: 169-180
- [61] Zeng Z, You M, Fan C, *et al.* Pathologically high intraocular pressure induces mitochondrial dysfunction through Drp1 and leads to retinal ganglion cell PANoptosis in glaucoma. *Redox Biol*, 2023, **62**: 102687
- [62] Ye Z, Deng M, Yang Y, *et al.* Epithelial mitochondrial fission-mediated PANoptosis is crucial for ulcerative colitis and its inhibition by saquinavir through Drp1. *Pharmacol Res*, 2024, **210**: 107538
- [63] Bonora M, Wieckowski M R, Sinclair D A, *et al.* Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic potential and obstacles. *Nat Rev Cardiol*, 2019, **16**: 33-55
- [64] Shi C, Wang Y, Guo J, *et al.* Deacetylated MDH1 and IDH1 aggravates PANoptosis in acute liver failure through endoplasmic reticulum stress signaling. *Cell Death Discov*, 2024, **10**: 275
- [65] Shi D, Bai Y, Long R, *et al.* Neuronal LAMP2A-mediated reduction of adenylyl cyclases induces acute neurodegenerative responses and neuroinflammation after ischemic stroke. *Cell Death Differ*, 2024, **32**(2): 337-352
- [66] Naghavi M, Ong K L, Aali A, *et al.* Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2024, **403**(10440): 2100-2132
- [67] Zhou L, Sun J, Gu L, *et al.* Programmed cell death: complex regulatory networks in cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 794879

- [68] Grootaert M O J, Schrijvers D M, Hermans M, *et al.* Caspase-3 deletion promotes necrosis in atherosclerotic plaques of ApoE knockout mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, **2016**: 3087469
- [69] Zhang Z H, Zhang Z G, Chen M W, *et al.* Inhibition of GSDMD activates poly(ADP-ribosyl)ation and promotes myocardial ischemia-reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 1115749
- [70] Li P B, Bai J Q, Jiang W X, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel exacerbates myocardial ischaemia/reperfusion injury by activating caspase-8-mediated PANoptosis. *Int Immunopharmacol*, 2024, **139**: 112664
- [71] Cui B, Qi Z, Liu W, *et al.* ZBP1-mediated PANoptosis: a possible novel mechanism underlying the therapeutic effects of penhexylidene hydrochloride on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int Immunopharmacol*, 2024, **137**: 112373
- [72] Ramachandra C J A, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan G E, *et al.* Mitochondria in acute myocardial infarction and cardioprotection. *EBioMedicine*, 2020, **57**: 102884
- [73] Ong S B, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan G E, *et al.* Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*, 2018, **186**: 73-87
- [74] Wu X, Wei J, Zhang W, *et al.* Targeting the PANoptosis signaling pathway for myocardial protection: therapeutic potential of Xian Ling Gu Bao capsule. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1391511
- [75] Li J, Zhang X, Ren P, *et al.* Landscape of RNA-binding proteins in diagnostic utility, immune cell infiltration and PANoptosis features of heart failure. *Front Genet*, 2022, **13**: 1004163
- [76] Kowalczyk A P, Green K J. Structure, function, and regulation of desmosomes. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, **116**: 95-118
- [77] Olcum M, Fan S, Rouhi L, *et al.* Genetic inactivation of β -catenin is salubrious, whereas its activation is deleterious in desmoplakin cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*, 2023, **119**(17): 2712-2728
- [78] Olcum M, Rouhi L, Fan S, *et al.* PANoptosis is a prominent feature of desmoplakin cardiomyopathy. *J Cardiovasc Aging*, 2023, **3**(1): 3
- [79] MacRae C A. Parsing cell death in arrhythmogenic cardiomyopathy: PANoptosis. *J Cardiovasc Aging*, 2023, **3**(1): 10
- [80] Hollenberg S M, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*, 2021, **18**: 424-434
- [81] Liu X, Tang A L, Cheng J, *et al.* RIPK1 in the inflammatory response and sepsis: recent advances, drug discovery and beyond. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1114103
- [82] Xin T, Lu C. SirT3 activates AMPK-related mitochondrial biogenesis and ameliorates sepsis-induced myocardial injury. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(16): 16224-16237
- [83] Wang Y, Fu X, Shang Z, *et al.* *In vivo* and *in vitro* study on the regulatory mechanism of XiaoChaiHu decoction on PANoptosis in sepsis-induced cardiomyopathy. *J Ethnopharmacol*, 2025, **336**: 118740
- [84] Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, *et al.* Doxorubicin-induced cardiotoxicity: an overview on pre-clinical therapeutic approaches. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, **22**(4): 292-310
- [85] Yang F, Zhang G, An N, *et al.* Interplay of ferroptosis, cuproptosis, and PANoptosis in cancer treatment-induced cardiotoxicity: mechanisms and therapeutic implications. *Semin Cancer Biol*, 2024, **106**: 106-122
- [86] Wu L, Wang L, Du Y, *et al.* Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, **44**(1): 34-49
- [87] Ye J, Qiu W, Pang X, *et al.* Polystyrene nanoplastics and cadmium co-exposure aggravated cardiomyocyte damage in mice by regulating PANoptosis pathway. *Environ Pollut*, 2024, **347**: 123713
- [88] De Meyer G R Y, Zurek M, Puylaert P, *et al.* Programmed death of macrophages in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*, 2024, **21**: 312-325
- [89] Chen H, Xie X, Xiao H, *et al.* A pilot study about the role of PANoptosis-based genes in atherosclerosis development. *J Inflamm Res*, 2023, **16**: 6283-6299
- [90] Zheng Z, Li K, Yang Z, *et al.* Transcriptomic analysis reveals molecular characterization and immune landscape of PANoptosis-related genes in atherosclerosis. *Inflamm Res*, 2024, **73**(6): 961-978
- [91] Xiang Q, Geng Z X, Yi X, *et al.* PANoptosis: a novel target for cardiovascular diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, **45**(8): 739-756
- [92] Kent K C. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*, 2014, **371**(22): 2101-2108
- [93] Li K, Wei M, Zhang D, *et al.* PANoptosis in vascular smooth muscle cells regulated by TNF- α /IL-1 β can be a new target for alleviating the progression of abdominal aortic aneurysm. *Physiol Genomics*, 2024, **56**(2): 158-166
- [94] Elefteriades J A, Farkas E A. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **55**(9): 841-857
- [95] Quintana R A, Taylor W R. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation. *Circ Res*, 2019, **124**(4): 607-618
- [96] Xu X, Zhu Y, Niu Y, *et al.* PANoptosis is a prominent cell death feature in thoracic aortic aneurysm or dissection. *Exp Cell Res*, 2024, **442**(2): 114247
- [97] Xie X, Wang K, Shen X, *et al.* Potential mechanisms of aortic medial degeneration promoted by co-exposure to microplastics and lead. *J Hazard Mater*, 2024, **475**: 134854

PANoptosis: a New Target for Cardiovascular Diseases*

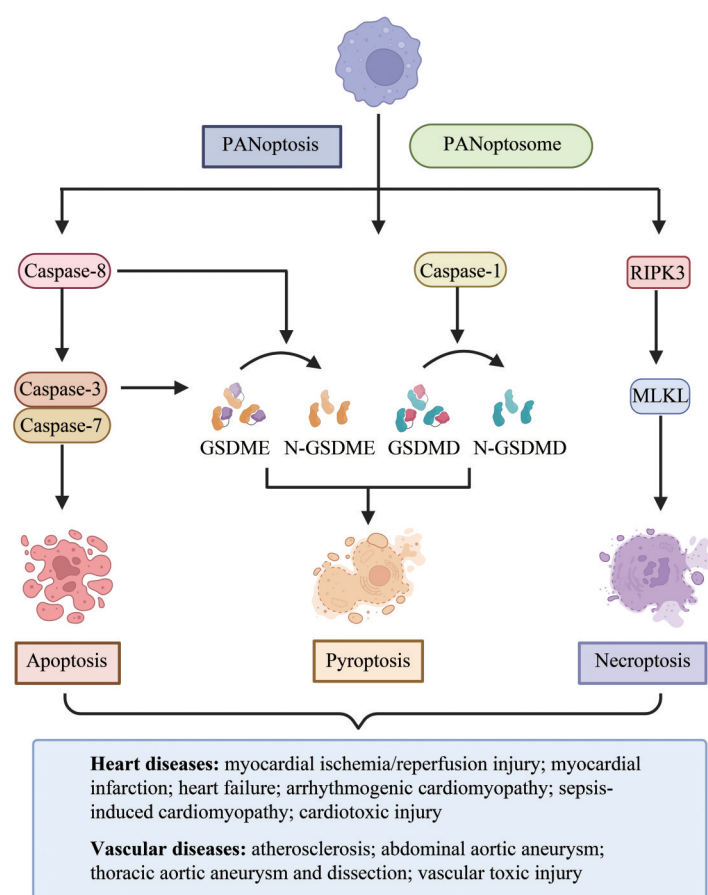
CHEN Xin-Nong¹⁾, YANG Ying-Xi²⁾, GUO Xiao-Chen³⁾, ZHANG Jun-Ping³⁾, LIU Na-Wen^{1)**}

¹⁾Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300190, China;

²⁾School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

³⁾Department of Cardiology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China)

Graphical abstract



Abstract The innate immune system detects cellular stressors and microbial infections, activating programmed cell death (PCD) pathways to eliminate intracellular pathogens and maintain homeostasis. Among these

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82204965), Tianjin Municipal Health Commission Scientific Research Project on Traditional Chinese Medicine and Integrated Chinese-Western Medicine (2023184), and Special Funding for the Inheritance Studio of Tianjin Famous Traditional Chinese Medicine Doctors (2024100).

** Corresponding author.

Tel: 86-22-23626088, E-mail: nn1747@sina.com

Received: October 12, 2024 Accepted: January 17, 2025

pathways, pyroptosis, apoptosis, and necroptosis represent the most characteristic forms of PCD. Although initially regarded as mechanistically distinct, emerging research has revealed significant crosstalk among their signaling cascades. Consequently, the concept of PANoptosis has been proposed—an inflammatory cell death pathway driven by caspases and receptor-interacting protein kinases (RIPKs), and regulated by the PANoptosome, which integrates key features of pyroptosis, apoptosis, and necroptosis. The core mechanism of PANoptosis involves the assembly and activation of the PANoptosome, a macromolecular complex composed of three structural components: sensor proteins, adaptor proteins, and effector proteins. Sensors detect upstream stimuli and transmit signals downstream, recruiting critical molecules *via* adaptors to form a molecular scaffold. This scaffold activates effectors, triggering intracellular signaling cascades that culminate in PANoptosis. The PANoptosome is regulated by upstream molecules such as interferon regulatory factor 1 (IRF1), transforming growth factor beta-activated kinase 1 (TAK1), and adenosine deaminase acting on RNA 1 (ADAR1), which function as molecular switches to control PANoptosis. Targeting these switches represents a promising therapeutic strategy. Furthermore, PANoptosis is influenced by organelle functions, including those of the mitochondria, endoplasmic reticulum, and lysosomes, highlighting organelle-targeted interventions as effective regulatory approaches. Cardiovascular diseases (CVDs), the leading global cause of morbidity and mortality, are profoundly impacted by PCD. Extensive crosstalk among multiple cell death pathways in CVDs suggests a complex regulatory network. As a novel cell death modality bridging pyroptosis, apoptosis, and necroptosis, PANoptosis offers fresh insights into the complexity of cell death and provides innovative strategies for CVD treatment. This review summarizes current evidence linking PANoptosis to various CVDs, including myocardial ischemia/reperfusion injury, myocardial infarction, heart failure, arrhythmogenic cardiomyopathy, sepsis-induced cardiomyopathy, cardiotoxic injury, atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm, thoracic aortic aneurysm and dissection, and vascular toxic injury, thereby providing critical clinical insights into CVD pathophysiology. However, the current understanding of PANoptosis in CVDs remains incomplete. First, while PANoptosis in cardiomyocytes and vascular smooth muscle cells has been implicated in CVD pathogenesis, its role in other cell types—such as vascular endothelial cells and immune cells (*e.g.*, macrophages)—warrants further investigation. Second, although pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs) are known to activate the PANoptosome in infectious diseases, the stimuli driving PANoptosis in CVDs remain poorly defined. Additionally, methodological challenges persist in identifying PANoptosome assembly in CVDs and in establishing reliable PANoptosis models. Beyond the diseases discussed, PANoptosis may also play a role in viral myocarditis and diabetic cardiomyopathy, necessitating further exploration. In conclusion, elucidating the role of PANoptosis in CVDs opens new avenues for drug development. Targeting this pathway could yield transformative therapies, addressing unmet clinical needs in cardiovascular medicine.

Key words PANoptosis, cardiovascular diseases, inflammation, cell death

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0434

CSTR: 32369.14.pibb.20240434