

泛凋亡在脓毒症中的当前证据和治疗意义

王增凤, 单 亮*

青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年2月25日; 录用日期: 2025年3月18日; 发布日期: 2025年3月26日

摘 要

脓毒症是一种严重的全身炎症反应综合征, 其特征是机体对感染的免疫反应失调, 导致多器官功能障碍。近年来, 泛凋亡作为一种新的细胞死亡形式, 在脓毒症及其并发症的发病过程中受到越来越多的关注。泛凋亡是由特定触发因素激活并由泛凋亡体复合物调节的炎症程序性细胞死亡途径, 同时具有细胞焦亡、细胞凋亡和/或坏死性凋亡的关键特征。当前的研究证据表明, 脓毒症患者 in 发病过程中会出现多种形式的程序性细胞死亡, 泛凋亡是其中的重要形式。脓毒症导致的免疫细胞死亡, 尤其是泛凋亡, 是脓毒症免疫抑制的核心原因。一些研究还发现, 泛凋亡相关组分在脓毒症患者的组织和血液中表达异常, 这进一步证实了泛凋亡在脓毒症及其并发症中的重要作用。在治疗方面, 针对泛凋亡的干预策略可能为脓毒症的治疗提供新的思路。通过抑制泛凋亡的关键分子或通路, 可以减轻脓毒症及其并发症的病理损伤, 改善患者的预后。然而, 目前针对泛凋亡的治疗策略仍处于研究阶段, 尚未广泛应用于临床。因此, 未来的研究需要进一步深入探索泛凋亡在脓毒症中的具体作用机制, 并开发针对泛凋亡的有效治疗策略。综上所述, 泛凋亡在脓毒症及其并发症的发病过程中起着重要作用, 其干预策略可能为脓毒症的治疗提供新的思路。未来的研究需要进一步深入探索泛凋亡的具体作用机制, 并开展临床试验以验证其治疗意义。

关键词

脓毒症, 泛凋亡, 细胞死亡

Current Evidence and Therapeutic Implications of PANoptosis in Sepsis

Zengfeng Wang, Liang Shan*

Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

Abstract

Sepsis is a severe systemic inflammatory response syndrome characterized by the dysregulation of

*通讯作者。

文章引用: 王增凤, 单亮. 泛凋亡在脓毒症中的当前证据和治疗意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2490-2504.
DOI: 10.12677/acm.2025.153885

the body's immune response to infection, leading to multiple organ dysfunction. In recent years, PANoptosis, as a new form of cell death, has attracted more and more attention in the pathogenesis of sepsis and its complications. PANoptosis is an inflammatory programmed cell death pathway activated by specific triggers and regulated by the PANoptotic complex, which simultaneously has the key features of pyroptosis, apoptosis, and/or necroptosis. Current research evidence suggests that patients with sepsis in the course of disease will appear a variety of forms of programmed cell death, and PANoptosis is one of the important forms. The death of immune cells, especially PANoptosis, caused by sepsis is the core cause of immunosuppression in sepsis. Some studies have also found that PANoptosis-related components are abnormally expressed in the tissues and blood of patients with sepsis, which further confirms the important role of PANoptosis in sepsis and its complications. In treatment, in view of the intervention strategy of the PANoptosis may provide a new train of thought for the treatment of sepsis. By inhibiting the key molecules or pathways of PANoptosis, the pathological damage of sepsis and its complications can be reduced and the prognosis of patients can be improved. However, current therapeutic strategies against PANoptosis are still in the research stage and have not been widely used in clinical practice. Therefore, future research is needed to further explore the specific mechanism of PANoptosis in sepsis and develop effective therapeutic strategies against PANoptosis. To sum up, the PANoptosis in the pathogenesis of sepsis and its COMPLICATIONS plays an important role in the process, its intervention strategy may provide a new train of thought for the treatment of sepsis. Future studies need to further explore the specific mechanism of PANoptosis and carry out clinical trials to verify its therapeutic significance.

Keywords

Sepsis, PANoptosis, Cell Death

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

先天免疫调节系统是宿主抵御病原感染、无菌细胞损伤和稳态扰动的第一道防线[1]。模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)是先天免疫系统的关键组成部分,可识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),刺激促炎细胞因子和干扰素的产生,并触发受到调节的细胞发生死亡[2]。

细胞死亡可分为程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)和非程序性细胞死亡(non-programmed cell death, Non-PCD),程序性细胞死亡又可以根据是否会引发炎症分为裂解性细胞死亡和非裂解性细胞死亡。

裂解性细胞死亡是指细胞在死亡过程中会发生细胞膜的破裂,释放细胞内容物,进而可能引发炎症反应。这种死亡方式包括多种类型,如坏死性凋亡(necroptosis)和细胞焦亡(pyroptosis)。坏死性凋亡由Hitomi等提出[3],它是一种程序性细胞死亡方式,但其特征类似于坏死,包括细胞膜的破裂和细胞内容物的释放。坏死性凋亡的发生依赖于特定的信号通路,如RIPK1/RIPK3/MLKL通路的激活。细胞焦亡是由Sansonetti等于1992年第一次提出,当时研究表明福氏志贺氏菌感染的巨噬细胞的死亡是caspase-1依赖性的,而不是传统形式的caspase-3依赖性细胞死亡[4]。它也是一种程序性细胞死亡方式,其特征是依赖于caspase-1或caspase-4/5/11的激活,导致细胞膜上形成孔道,进而引发细胞膜的破裂和细胞内容物的释放。

非裂解性细胞死亡是指细胞在死亡过程中保持细胞膜的完整性, 不会引发炎症反应。这种死亡方式主要包括细胞凋亡(apoptosis)和自噬性细胞死亡(autophagic cell death)。1972年, 细胞凋亡首次用于描述细胞死亡的一种形态学形式[5], 细胞凋亡是一种高度调控的细胞死亡形式, 是细胞为了维持内环境稳定而主动采取的自杀行为。在凋亡过程中, 细胞会经历一系列的形态学变化, 如细胞膜起泡、细胞收缩和凋亡小体的形成等, 但细胞膜始终保持完整, 最终凋亡细胞被邻近的细胞或吞噬细胞所吞噬, 不会引起炎症反应。自噬是细胞通过溶酶体降解自身受损或多余的细胞器和蛋白质等物质的过程[6]。在某些情况下, 过度的自噬会导致细胞死亡, 称为自噬性细胞死亡。这种死亡方式也能保持细胞膜的完整性, 不引发炎症反应。

泛细胞凋亡是一种复杂的多方面免疫反应剂, 对多种疾病具有重要意义。它受泛凋亡小体(PANoptosome)调节, 泛凋亡小体是与驱动先天免疫反应和炎症有关的大分子复合物[7]。泛凋亡小体的组装导致细胞死亡, 这是通过细胞焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡的集体激活而发生的[8]。在多项研究中确定了多种疾病与泛凋亡的关系, 例如在溶血性疾病中, 泛凋亡小体组成成分之一的 NLRP12 的缺失, 可保护小鼠免受急性肾损伤和死亡率下降[9]; 在单纯疱疹病毒(HSV1)及弗朗西斯氏菌属(*Francisella novicida*)感染研究中, 泛凋亡小体是由 Aim2 介导的, HSV1 感染小鼠中, AIM2 敲除的小鼠相比野生型小鼠的死亡率更高[10]; 2021年, Karki 团队研究表明, TNF- α 和 IFN- γ 共同作用使细胞发生泛凋亡, 在 LPS、PolyI:C 和 LPS 作用的两种脓毒症小鼠模型中, 应用 TNF- α 和 IFN- γ 抗体可使小鼠存活率增加[11]; 这导致包括脓毒症在内的疾病中可能存在泛凋亡的假设。Dai 等开发了一种基于机器学习的 Boruta 算法, 用于分析泛凋亡相关亚组, 可以预测脓毒症的生存和临床特征[12]。这些发现突出了泛凋亡的治疗和预后价值, 为探索提供了新的领域。泛凋亡通路也已在其他疾病中进行了研究, 例如癌症[13]、炎症性疾病[11]、感染[14]、牙周炎[15]和阿尔茨海默病[16]等。尽管泛凋亡通路的细节存在一些不确定性, 但有证据表明, 它和脓毒症免疫密切相关, 并在检测和消除细胞内病原体的免疫细胞中发挥重要作用[11]。抑制泛凋亡发生过程中的相关因子, 可能有助于减轻炎症反应, 降低脓毒症相关的炎症因子风暴[17]。根据近期的研究, 参与泛凋亡的传感器可能因疾病而有所不同, 但大多数感染会诱导泛凋亡小体的形成, 从而释放炎症细胞死亡以保护宿主[9]-[11]。泛凋亡在脓毒症中的治疗意义仍有待深入挖掘, 有可能开发针对该通路的新疗法并改进现有疗法。例如, 发现熊去氧胆酸(UDCA)通过阻止泛凋亡中的细胞死亡来减轻脓毒症诱导的肺损伤, 这表明肝胆疾病治疗过程中的这种具有多种药理特性的天然胆汁酸, 有可能作为一种有效的药物来治疗脓毒症[18]。此外, 通过阻断反向电子转移介导的线粒体 DNA 氧化, 可使细胞免于泛凋亡导致死亡[19]。因此, 对泛凋亡通路和相关分子的研究可能为脓毒症新的治疗、诊断和预后标志物的开发提供信息, 并更好地了解细胞死亡在调节脓毒症免疫反应中的作用。

本综述回顾细胞死亡在脓毒症治疗中的作用、细胞死亡之间的相互作用以及泛凋亡在治疗中的出现和应用。这将及时概述这一新的、有前途的研究领域, 突出开发新的和有效的基于泛凋亡的脓毒症治疗疗法的巨大潜力。

2. 调控细胞死亡的类型及其在脓毒症中的应用

2.1. 细胞凋亡

细胞凋亡是最著名的 PCD 类型, 包括细胞收缩、核碎裂、染色质浓缩和膜起泡, 然后将细胞的内容物包装成称为凋亡小体的膜结合小囊泡, 这些囊泡被吞噬细胞吞噬和降解, 而不会引起炎症反应。细胞凋亡分为起始、调控、执行、降解四个阶段。起始阶段通过触发信号导致信号传导, 触发信号通过细胞内的信号传导途径, 如死亡受体途径(如 Fas/FasL)、线粒体途径(涉及 Bcl-2 家族蛋白)、内质网途径等, 传递到细胞内部引起信号传导[20]。在调控阶段, 细胞内的信号被整合并放大, 涉及多个基因的激活或抑

制, 以及一系列调控蛋白的相互作用。调控阶段还涉及关键蛋白的激活, 如半胱天冬酶(caspase)家族蛋白的激活是细胞凋亡调控阶段的核心事件[21]。caspase 是一组存在于细胞质中具有类似结构的蛋白酶, 一旦 caspase 被激活, 就会进入执行阶段, 它们会启动一个级联反应, 切割细胞内的多种底物蛋白, 导致细胞结构和功能的全面破坏, 造成细胞解体。caspase 切割的底物包括细胞骨架蛋白、DNA 修复酶、核酸内切酶等, 从而导致细胞骨架崩溃、DNA 断裂成片段、细胞膜起泡并形成凋亡小体。凋亡小体随后被邻近的细胞或巨噬细胞识别并吞噬, 其内容物被降解, 从而避免对周围组织的损伤和炎症反应。在降解阶段, 吞噬细胞内的凋亡小体被溶酶体酶降解, 细胞组分被回收利用, 降解产物通过细胞代谢途径进一步处理, 确保细胞死亡的彻底性和生物体内环境的稳定。

在 3.0 版本定义中, 脓毒症是指机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍[22], 更为关注机体在感染后的复杂病理生理反应, 因此, 研究探索细胞炎症性死亡的治疗方法不失为治疗脓毒症的有效手段。

2.2. 坏死性凋亡

坏死性凋亡是当细胞凋亡受阻时被激活的细胞自我破坏过程。在这个过程中, 可以观察到细胞器肿胀、细胞膜破裂以及细胞质和细胞核的分解。坏死性凋亡是一种不依赖于 caspase 活化的细胞死亡方式, 因此与经典的细胞凋亡途径有所不同[23]。

当细胞受到特定刺激(如肿瘤坏死因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、Fas 配体等)时, 激活受体相互作用蛋白激酶 1 (RIPK1) 和 RIPK3 [24]。在正常情况下, 如果细胞凋亡途径被激活, caspase-8 等蛋白会被招募并切割 RIPK1 和 RIPK3, 从而抑制坏死性凋亡的发生[23]。然而, 在某些情况下(如 caspase-8 活性被抑制), RIPK1 和 RIPK3 会形成复合物并相互磷酸化, 进而激活混合谱系激酶结构域蛋白(MLKL)。激活的 MLKL 会转移到细胞膜上并形成孔道, 导致细胞肿胀、膜破裂和细胞死亡[25]。

坏死性凋亡在脓毒症治疗中的一些具体应用包括坏死性凋亡诱导药物、坏死性凋亡抑制剂和坏死细胞碎片清除。在脓毒症中诱导坏死性凋亡的药物仍处于开发的早期阶段, 但它们已在临床前研究中显示出前景。例如, necrostatin-1 抑制受体相互作用蛋白激酶 1 可减轻脓毒症新生小鼠的全身和肺部炎症, 减少肺损伤, 提高存活率[26]。用 RIPK3 抑制剂治疗的小鼠表现出葡萄球菌清除率增加, 皮肤炎症和全身感染减少[27]。

2.3. 焦亡

细胞焦亡是 gasdermin 介导的细胞坏死, 依赖于炎性半胱天冬酶(主要是 caspase-1, 4, 5, 11)介导。

细胞焦亡的发生机制主要包括经典途径和非经典途径。

经典途径: 依赖于 caspase-1 的活化。在细菌、病毒等信号的刺激下, 细胞内的模式识别受体(如 NLR)作为感受器, 识别这些信号, 并通过接头蛋白 ASC 与 caspase-1 前体结合, 形成多蛋白复合物, 激活 caspase-1。活化的 caspase-1 一方面切割 Gasdermin D (GSDMD), 形成含有 GSDM-NT 活性域的肽段, 诱导细胞膜穿孔[28]、细胞破裂, 释放内容物, 引起炎症反应; 另一方面, 活化的 caspase-1 还对 IL-1 β 和 IL-18 的前体进行切割, 形成有活性的 IL-1 β 和 IL-18, 并释放到胞外, 募集炎症细胞聚集, 扩大炎症反应。

非经典途径: 不依赖于 caspase-1 的活化。人体细胞中的 caspase-4 或 caspase-5 或小鼠细胞中的 caspase-11 被激活, 然后切割 GSDMD, 并间接激活 caspase-1, 引发焦亡[29]。

2.4. 自噬

自噬是一种细胞回收过程, 通过降解和回收细胞质内容物(包括细胞器和蛋白质)来维持细胞稳态。在自噬过程中, 细胞形成双膜自噬体, 隔离要降解的细胞成分并与溶酶体融合形成自噬溶酶体[30]。然后溶

酶体酶降解内容物, 所得分子被释放回胞质溶胶中以供再利用[30] [31]。自噬的过度激活也被认为会导致自噬依赖性细胞死亡(*autophagy-dependent cell death*, ADCD), 这是一种不依赖 *caspase* 的程序性细胞死亡形式。研究人员正在开发针对自噬途径的疗法, 如在脓毒症心肌模型中, 通过抑制 *Beclin-1* 抑制自噬从而保护脓毒症期间的心肌损伤[32]。在脓毒症中, 研究探索了自噬诱导药物, 例如 *rapamycin* [32]和 α -CD200R antibody [33]; 自噬抑制剂, 如 3-甲基腺嘌呤[34]和氯喹[35]和自噬途径特异性药物(如 *ATG4B*) [36]。

2.5. 铁死亡

铁死亡依赖于铁和脂质的过氧化。它的特点是脂质过氧化物的积累和没有 *caspase* 激活, 将其与细胞凋亡和坏死区分开来[37]。铁死亡是由谷胱甘肽的耗竭或谷胱甘肽过氧化物酶 4 的抑制引发的, 导致脂质过氧化和膜损伤[38] [39]。研究表明, 铁死亡存在于包括脓毒症在内的多种生理和病理过程中[40]。一项研究发现, 脂肪来源干细胞(*adipose derived stem cells*, ADSCs)外泌体中的 *miR-125b-5p* 可以通过调节 *Keap1/Nrf2/GPX4* 表达来缓解脓毒症诱导的炎症诱导的肺微血管内皮细胞(*pulmonary microvascular endothelial cells*, PMVECs)铁死亡, 从而改善脓毒症中的急性肺损伤, 为脓毒症治疗方法提供了新的潜在途径[41]。另一项研究发现, 抑制中性粒细胞外细胞陷阱(*Neutrophil extracellular traps*, NETs)可减轻小鼠铁死亡和脓毒症相关的肺损伤, 这也为脓毒症治疗提供了新思路[42]。在其他研究中发现, 二氧化铈纳米酶和姜黄素协同作用[43]以及黑色素纳米颗粒[44]均可通过抑制铁死亡和炎症来减轻脓毒症造成的心肌损害。

3. 泛凋亡的出现

“泛凋亡(*PANoptosis*)”一词于 2019 年由 Malireddi 等首次提出[45]。在他们的文章中表明, 一种后来被称为泛凋亡小体(*PANoptosome*)的蛋白质复合物可以诱导一种独特的细胞死亡类型[45] [46]。在发现泛凋亡之前, 研究人员已经观察到某些类型的细胞死亡可以共享多个 PCD 通路的成分。然而, 这些杂交细胞死亡过程背后的分子机制知之甚少。泛凋亡小体的发现及其在泛凋亡中的作用为理解这些杂交细胞死亡过程提供了一个新的框架[8] [47] [48]。在 2019 年发现和描述“泛凋亡”之后, 泛凋亡历史演变中的其他关键里程碑包括泛凋亡在脓毒症[11] [49] [50]和肿瘤[51] [52]发展中的作用的证明。此外, 2022 年, 研究人员发现泛凋亡在阿尔茨海默病发生的神经退行性变中也发挥作用[16]。

因此, 自 2019 年以来, 在泛凋亡方面发表的研究数量迅速增加。多项研究阐明了泛凋亡的分子机制及其在各种疾病中的作用[9] [53]-[55]。泛凋亡现在被认为是对抗感染的关键防御机制, 同时它也被认为在多种疾病的发展中发挥作用, 包括癌症、败血症、炎症性肠病和阿尔茨海默病[56]。因此, 虽然泛凋亡的历史演变相对较短, 但它是一个快速发展的研究领域, 有可能为各种疾病带来新的治疗方法。

4. 泛凋亡在脓毒症中的证据

泛凋亡是免疫反应的多方面因子, 在驱动先天免疫反应和炎症方面具有重要意义, 并在脓毒症中起着至关重要的作用。来自脓毒症的综合分析、分子聚集研究和实验验证的证据共同支持泛凋亡参与脓毒症, 突出了其作为治疗干预靶点的潜力。例如, 通过数据库分析寻找泛凋亡与脓毒症相关基因, 构建脓毒症预测模型, 为诊断和确定潜在治疗靶点提供依据。在 Xu 等的研究中, 找到了 *DDX60*、*TAP2*、*UBE2L6*、*IFIT3* 和 *OAS2* 这 5 个泛凋亡相关脓毒症预测基因, 有望成为脓毒症治疗干预的潜在靶点[57]。脓毒症诱导的肺损伤(SLI)是脓毒症的一种严重并发症, 近日来有研究发现了 SLI 中泛凋亡的特征基因, *CD14*、*FAS* 和 *IL-1 β* 可能是其中的标志性基因, 这为脓毒症相关疾病研究提供了方向[58]。*cIAP1/2* 作为 *RIPK1* 的 E3 泛素连接酶, 其抑制可以减轻脓毒症诱导的肺损伤并减少炎症反应, 这伴随着 *RIPK1* 磷酸化和泛素化的下调, 并且抑制 *cIAP1/2* 导致了泛凋亡的上调, 进一步降低炎症反应, 为进一步探索脓毒症诱导肺损伤的机制和确定新的治疗靶点提供重要参考[59]。在一项关于脓毒症相关脑病(SAE)的研究中发现, *p38* 丝裂原

活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)与泛凋亡相关, 在 SAE 大鼠模型中, MAPK 调节因子 TLR9 的表达显著增加, 下调 TLR9 后, p38 MAPK 和 ERK 信号通路被抑制, 从而导致泛凋亡的抑制, 提高 SAE 大鼠的存活率并减少病理变化[60]; 在这一研究中还发现, 阻断 p38 MAPK 信号通路可激活坏死性凋亡, 但同时抑制了细胞凋亡和细胞焦亡, 当坏死性凋亡受到药理学抑制时, 细胞凋亡和细胞焦亡被重新激活, 这可能是细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡之间的相互作用导致的。既往已有研究表明, 细胞凋亡的激活抑制坏死性凋亡, 而坏死性凋亡的激活抑制细胞凋亡[61]。在一项关于 COVID-19 感染的研究中发现, TNF- α 和 IFN- γ 发挥协同作用特异性诱导细胞死亡, 通过激活 JAK/STAT1/IRF1 轴, 诱导一氧化氮产生并驱动 caspase-8/FADD 介导泛凋亡, 通过抑制 TNF- α 和 IFN- γ 可以抑制泛凋亡从而保护脓毒症小鼠免于死亡[11]。在较早期的一项研究中发现, TAK1 失活导致 RIPK3-caspase-8 信号轴驱动严重的脓毒症样综合征, RIPK3 和 caspase-8 的双敲除会使小鼠完全不发生脓毒症样休克[62]。反向电子传递(RET)介导的线粒体活性氧(mtROS)已被证明会导致细胞焦亡和坏死性凋亡, 近期发现, 用 MPMS (anti-RET reagents 1-methoxy PMS)或 DMF (dimethyl fumarate)预处理可以剂量依赖性地抑制 Oxo/LPS 处理诱导的巨噬细胞 BMDMs 和 J774A.1 细胞的泛凋亡, 在动物模型中, 应用 MPMS 或 DMF 可缓解脓毒症症状及使泛凋亡细胞减少[19]。在脓毒症中, 其高死亡率也与弥散性血管内凝血(DIC)有关。泛凋亡通路可通过钙超载调控与 NINJ1 寡聚相关的血小板质膜破坏, 而在 CLP 构建的脓毒症小鼠模型中, 抑制 NINJ1 可有效减少脓毒症中的血小板依赖性血栓形成和 DIC [63]。有关旧药新用的研究中, 也提到了针对泛凋亡路径提供的脓毒症保护作用。例如熊去氧胆酸(UDCA)是一种具有多种药理特性的天然胆汁酸, 通过 STING 通路阻断泛凋亡缓解脓毒症诱导的肺损伤[18]。在中医中药上关于泛凋亡对脓毒症的作用也有所体现, 例如 Wang 等对小柴胡汤(XCHD)进行了关于脓毒症诱发的心肌病(SIC)机制的研究, XCHD 下调与泛凋亡相关的基因, 如 ZBP1、MLKL、Cleaved-caspase3、Caspase8 和 NLRP3, 从而减轻了 LPS 诱导的脓毒症心肌病[64], 为中医药治疗脓毒症奠定了前期条件。此外, 有研究表明, 通过杨梅素对脓毒症血小板泛凋亡的抑制作用, 表明其作为败血性 DIC 的新型抗细胞泛凋亡候选药物和治疗剂的潜力[65]。

5. 脓毒症中泛凋亡的免疫及其相关分子机制

先天免疫系统由物理屏障、化学屏障、吞噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、补体系统组成, 这些屏障旨在将病原体排除在体外或限制其传播能力[66]-[69]。在侵袭过程中, 先天免疫系统识别保守的微生物分子, 并通过产生炎症介质和激活 PCD 通路来做出快速反应, 包括泛凋亡、焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡[54]。研究表明, 泛凋亡不能单独用细胞焦亡、细胞凋亡或坏死性凋亡来单独解释, 它与驱动先天免疫反应和炎症有关[47] [54]。ZBP1 已被确定为第一个形成泛凋亡小体(PANoptosome)并诱导泛凋亡(PANoptosis)的先天免疫传感器[45]。据报道, AIM2 调节先天免疫传感器 ZBP1 和 pyrin 以驱动炎症信号传导和 PANoptosis, 提供宿主保护。AIM2、ZBP1 和 pyrin 与 CASP1、CASP8、ASC、RIPK3、RIPK1 和 FADD 一起是一个大型多蛋白复合体的成员, 可促进泛凋亡[10]。在上游信号中, ZBP1 和 AIM2 可同时识别 PAMPs 或 DAMPs, 激活下游多重信号。其关键执行分子 caspase 家族(如 caspase-3/8)、RIPK1/RIPK3、MLKL 及 GSDMD 共同参与膜孔形成和细胞内容物释放。其中, caspase-8 在凋亡中作为执行者切割 caspase-3, 又在坏死性凋亡中通过 RIPK1-RIPK3-MLKL 轴促进膜破裂, 并参与焦亡中 GSDMD 的激活。另外, NLRP3 通过 ASC 招募 caspase-1, 切割 GSDMD 并释放 IL-1 β /IL-18, 同时促进线粒体 ROS 释放以加剧凋亡。有多条信号通路发生交叉, 例如 TNF- α /TNFR1 通路激活后通过 TRADD-RIPK1 复合体诱导凋亡(caspase-8 依赖)或坏死性凋亡(RIPK3-MLKL 依赖)。IFN- γ /JAK-STAT 通路上调 ZBP1 表达, 增强对病毒或细菌 RNA/DNA 的识别, 促进泛凋亡小体的形成。TLR4/MyD88/NF- κ B 通路促进促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6)释放, 同时诱导 NLRP3 炎症小体组装, 放大焦亡和泛凋亡。又比如, 在线粒体损伤和氧化

应激时, 线粒体膜电位崩溃导致细胞色素 c 释放, 激活 caspase-9/3 凋亡通路。线粒体活性氧通过氧化修饰 RIPK1 和 NLRP3, 促进坏死性凋亡和焦亡的交叉激活。

在脓毒症研究中, 综合分析显示, 泛凋亡相关基因(PRGs)与脓毒症中免疫细胞浸润有关, 包括 DDX60、TAP2、UBE2L6、IFIT3 和 OAS2 [57]。另外, 泛凋亡评分(PANoptosis score, PANscore)与脓毒症患者预后呈正相关, 与大多数免疫细胞存在相关性, 如 B 细胞、CD16⁺/CD14⁺单核细胞、CD4⁺记忆细胞、CD8⁺ T 细胞、巨核细胞/祖细胞、NK 细胞[12]。这些观察结果提供了脓毒症中泛凋亡成分作为潜在的预后和治疗生物标志物。下面讨论一些已被证明参与泛凋亡的免疫细胞。

5.1. 巨噬细胞

巨噬细胞是大型吞噬细胞, 通过识别和吞噬病原体、外来物质和细胞碎片, 在先天免疫中起着至关重要的作用[67]。在一些研究中, 它们参与泛凋亡的诱导。例如, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或 5Z-7-氧唑烯醇(5Z-7-oxozeaenol, Oxo)诱导的巨噬细胞存在细胞泛凋亡及泛凋亡小体, 应用抑制剂可以减轻泛凋亡的发生, 减轻继发性噬血细胞淋巴组织细胞病(secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)的症状[19]。病原体感染巨噬细胞会导致严重的细胞死亡和泛凋亡激活的标志, 泛凋亡成分包括 NLRP3、AIM2、NLRC4、Pyrin、ASC、caspase-1、caspase-8 和 RIPK3 等, 它们分别是来自凋亡、焦亡和坏死性凋亡途径的分子, 相互作用下形成一个称为泛凋亡小体的分子复合物[70]。另一项研究表明, CASP6 介导先天免疫、炎性小体激活和泛凋亡激活, CASP6 促进了选择性活化巨噬细胞的分化[71]。这些观察结果强调了巨噬细胞参与泛凋亡的激活和泛凋亡小体复合物的形成。巨噬细胞优先表达 AIM2、NLRP3 及 TLR4, 其死亡释放高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group box-1 protein, HMGB1)和 mtDNA, 进一步激活周围细胞的 AIM2/NLRP3 炎症小体, 形成“自我延续”的炎症循环。

5.2. 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是专门的抗原呈递细胞, 在启动适应性免疫反应中起着至关重要的作用。虽然没有直接证据表明 DC 和泛凋亡之间存在相互作用, 但它被认为是参与了泛凋亡的诱导和调节。一项研究发现, 在桥本甲状腺炎中的 DC 表现出泛凋亡水平显著升高, 并出现相应程序性细胞死亡相关差异表达基因(PCD-related DEGs, PCDDEG)表达增多: TNFAIP3、CYBB、PTPN6、STAT1、TGFB1 和 NLRP3 [72]。DCs 可以参与泛凋亡过程中的包括细胞因子的产生、死亡受体的表达和泛凋亡小体的形成等过程。例如, 已知 DCs 可触发胞质先天免疫传感器和调节因子(如 ZBP1 [73]、AIM2 [74]和 RIPK1 [75])的表达。干扰素- γ (IFN- γ)是 DCs 产生的一种关键细胞因子[76], 可促进小鼠的泛凋亡。IFN- γ 缺陷损害了泛凋亡特异性标志物的激活, 包括 caspase-3、GSDMD 和 MLKL, 并降低了 IL-1 β 的表达[77]。

5.3. 淋巴细胞

5.3.1. B 细胞

B 细胞是来源于骨髓的多能干细胞。研究表明, B 细胞可表达 AIM2, 并且 AIM2 在人扁桃体记忆和生发中心(germinal center, GC) B 细胞以及狼疮患者循环和皮肤病变的记忆 B 细胞和浆细胞中的表达增加[78]。而众所周知, AIM2 是泛凋亡小体的一个关键组成部分, 它可与 pyrin 和 ZBP1 等分子协同作用, 通过形成 AIM2-PANoptosome 来传导炎症信号, 从而引发免疫反应[10]。因此, B 细胞在泛凋亡过程中也发挥一定的作用。

5.3.2. T 细胞

T 细胞是获得性免疫细胞的主力军, 具有强大的靶向杀伤功能。T 细胞通过其表面的 T 细胞受体

(TCR)识别抗原,当 TCR 与抗原结合后,激活的 T 细胞通过信号传导途径,如 Fas/FasL 途径或线粒体途径,触发细胞凋亡信号。这些信号途径中的关键分子,如 Fas、FasL、caspases 等,在泛凋亡过程中发挥着重要作用。病原体成分、损伤相关分子模式(DAMPs)或其他应激信号可被 T 细胞感知,触发泛凋亡小体复合物的组装。研究表明,泛凋亡相关基因(PANoptosis-related genes)与 T 细胞表现出很强的相关性,为疾病治疗策略提供了潜在的新途径[79]。在关于泛凋亡相关基因表达和预测模型中,我们观察到某些疾病,如系统系红斑狼疮[80]、银屑病[81]、特发性肺纤维化[82]等,T 细胞与泛凋亡存在相关性。

5.3.3. 自然杀伤(NK)细胞

自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞是先天免疫系统的一部分,在识别和杀死恶性细胞和病毒感染细胞方面起着关键作用。在一些研究中,它们已被证明参与泛凋亡的诱导。例如,一项分析泛癌中泛凋亡基因的表达模式、免疫作用和遗传改变的研究发现,泛凋亡模式与包括 NK 细胞在内的多种免疫细胞的浸润有关[83]。同样,肝细胞癌中泛凋亡相关基因和肿瘤微环境浸润的单细胞分析揭示了与肿瘤免疫细胞浸润相关的泛凋亡模型,尤其是 NK 细胞[84]。在另一项研究中,发现泛凋亡相关基因 RING finger 蛋白 34 (RFP34)与 CD56dim NK 细胞和 17 型辅助性 T 细胞呈正相关[85]。这些观察结果虽然很少,但突出了免疫细胞参与泛凋亡过程,因此,需要详细的机制研究来探索它们在感染性疾病如脓毒症中的治疗和预后潜力。

5.4. 中性粒细胞

中性粒细胞在抵御入侵病原体的一线防御中起着关键作用。它们参与泛凋亡的诱导和调节,特别是在细菌感染的情况下。STING 是泛凋亡诱导剂,可能帮助控制病毒感染,可能是中性粒细胞性肺部炎症和 ARDS 的一个治疗策略[86]。这项研究表明,二胺基苯并咪唑(diABZI)是一种 STING 激动剂,可诱导中性粒细胞反应和泛凋亡发生。从机制上讲,STING 的激活和二聚化导致 TANK 结合激酶 1 (TBK1)/IFN 调节因子 3 (IRF3)磷酸化,导致 I 型 IFN 反应、NF- κ B 激活以及促炎细胞因子 TNF α 和 IL-6 的产生[86]。此外,ZBP1 和 RIPK3/ASC/caspase-8 激活导致 MLKL 磷酸化和坏死性凋亡,caspase-3 切割和细胞凋亡,以及 NLRP3 或 AIM2 诱导的炎性小体形成和随后的成熟 IL-1 β 释放和焦亡[86]。另外,中性粒细胞释放钙卫蛋白(S100a8/a9),S100a8/a9 高表达通过下调 Nrf1 表达抑制线粒体复合物 I 中的 Ndufa3 表达,线粒体复合物 I 缺陷导致 NAD⁺依赖性 Sirt1 抑制,从而诱导线粒体疾病,包括过度裂变和线粒体自噬受阻,受损线粒体释放的 mtDNA 最终激活 ZBP1 介导的内皮细胞泛凋亡[87]。活化的中性粒细胞向损伤部位迁移,并通过形成中性粒细胞胞外陷阱(NETs)参与炎症过程,称之为 NETosis,当对细胞进行 NETs 处理后,会使泛凋亡相关蛋白表达增加,细胞发生泛凋亡[55]。这种与中性粒细胞反应相关的级联事件放大了炎症反应,导致泛凋亡发生。

6. 泛凋亡在脓毒症中的治疗意义

6.1. 靶向关键的泛凋亡调节因子

许多研究都集中在泛凋亡中枢调节剂的治疗靶点上,包括 ZBP1、RIPK3、MLKL、caspase-8 和 caspase-6,ZBP1 通过募集 RIPK3 在 PANoptosome 的组装中处于中心位置,RIPK3 磷酸化 MLKL,导致 MLKL 转位到质膜,形成导致细胞死亡的孔[88][89]。此外,MLKL 的同源寡聚化是其易位所必需的,研究表明,MLKL 寡聚化导致 MLKL 易位到质膜的脂筏,质膜 MLKL 复合物自行或通过其他蛋白质起作用以增加钠内流,从而增加渗透压,最终导致膜破裂[90]。caspase-8 通过裂解和激活 caspase-6 在泛凋亡中发挥作用,caspase-6 裂解 MLKL 并导致细胞死亡。然而,当 caspase-8 被抑制时,RIPK1 可以与 RIPK3 和 FADD

形成复合物, 启动泛凋亡[91]。由于这些蛋白质在 PCD 中起着复杂的作用, 它们构成了寻求调节泛凋亡在脓毒症治疗中的关键靶标。

ZBP1 触发泛凋亡, 线粒体损伤释放 mtDNA 激活 ZBP1, 介导脓毒症疾病发生期间内皮细胞泛凋亡[87]。在脓毒症 ZBP1 敲除小鼠模型中, 巨噬细胞中的 ZBP1 缺陷可减少线粒体损伤并抑制糖酵解, 导致巨噬细胞分化为促炎状态的减少, 显著削弱巨噬细胞和肺内皮细胞之间的炎症信号通路, 减轻肺内皮功能障碍和细胞损伤[92]。已有研究表明, 抑制 ZBP1 会减轻脓毒症诱导的心肌损伤, 改善心脏功能[64]。

Caspase-8 是在泛凋亡中发挥作用的酶, 当 caspase-8 被激活时, 它会触发一连串事件, 导致细胞死亡[93]。它可以介导细胞凋亡、细胞焦亡和坏死性凋亡, 因此, caspase-8 酶活性的激活或缺失与泛凋亡密切相关[94]。在一项关于脓症患者血清 caspase-8 的研究中发现, 血 caspase-8 浓度与脓症患者死亡率之间存在关联[95]。另外, 整合素 $\alpha 2B$ (ITGA2B) 编码血小板中的 αIIb 蛋白, 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 6 型 (PTPN6) 通过靶向 RIPK1/RIPK3/MLKL 和 caspase-8 通路抑制脓毒症期间的血小板凋亡和坏死性凋亡, 这可以防止 Kupffer 细胞快速清除活化的血小板, 并最终在脓毒症期间保持血管完整性[96]。同时, 这表明 RIPK1/RIPK3/MLKL 在脓毒症疾病中也起着调节的作用[96]。

RIPK1、RIPK3 也是泛凋亡的关键调节因子。ErbB2 相互作用蛋白(ErbB)敲除通过抑制 PKA/CREB 通路增加 RIPK1 依赖性坏死性凋亡, ErbB 的过表达有效地逆转了这个过程, 从而对脓毒症期间心肌细胞产生调节作用[97]。有一种新合成化合物 4-155, 它可以通过阻断 RIPK1 来抑制体内过度炎症, 为治疗脓毒症提供了一种新的先导化合物, 为未来脓毒症抗炎药物提供一个新的前体药物[98]。RIPK3 和 GSDMD 信号通路协同放大巨噬细胞和内皮细胞中的坏死炎症和组织因子释放, 从而导致组织损伤, 而 RIPK3/GSDMD 或 MLKL/GSDMD 的双重缺失可提供小鼠对感染性休克、全身性血液凝固和多器官损伤的保护, 这为脓毒症治疗靶点提供了新的思路[99]。据报道, caspase-6 与 RIPK3 相互作用, 增强 RIPK3 和 ZBP1 之间的相互作用, 从而促进泛凋亡小体组装[100]。这可以靶向改善脓毒症治疗中的细胞死亡。在另一项研究中, caspase-6 促进了 ZBP1 介导的炎症小体激活、泛凋亡细胞死亡和宿主防御, 为治疗肿瘤、感染性和自身炎症性疾病开辟了更多途径[71]。此外, STING 诱导固有免疫反应的发生, STING 的激活可能加剧炎症反应, 已知可激活 TNFR1 和 IFNAR1 信号通路, 导致 ZBP1 和 RIPK3/ASC/CASP8 激活, 从而导致 MLKL 磷酸化和细胞死亡[86]。这些是针对泛凋亡执行相关核心机制的可行治疗靶点, 因此需要进一步探索。

6.2. 靶向代谢途径和酶

代谢酶负责将食物转化为能量和身体需要的其他分子。研究发现, 蛋白磷酸酶 6 (PP6) 全酶 PPP6C 和 PPP6R3 的核心成分是高度富集的 CRISPR 筛选命中, PPP6C 缺失显著降低了转化生长因子 β (TGF- β) 激活激酶 1 (TAK1) 抑制剂 (TAK1i) 诱导的细胞死亡和泛凋亡分子的激活, PP6 可能是减少炎症和某些形式的免疫病理学的潜在治疗靶点, PP6 可以促进 RIPK1 依赖性泛凋亡[101]。一项研究使用 CRISPR-Cas9 删除了结直肠癌细胞 (CRC) 中半胱氨酸脱羧酶 (NFS1) 的基因, NFS1 是一种参与能量产生的代谢酶, 删除 NFS1 通过增强泛凋亡, 使 CRC 细胞对化疗药物奥沙利铂更敏感[13]。另有研究发现, 磺康唑通过触发线粒体氧化应激和抑制糖酵解诱导泛凋亡有效抑制癌症[102], 同样在脓毒症中也可能发挥类似作用。这些观察结果表明, 糖酵解等代谢途径和 PP6、NFS1 等代谢酶在触发泛凋亡方面至关重要。

6.3. 靶向泛凋亡相关基因

脓毒症的不良预后需要研究预测结果的生物标志物, 因此, 研究细胞死亡机制的组成部分的治疗、诊断和预后有很大潜力。最近的一项研究探讨了泛凋亡在脓毒症中的作用, 研究基于特征基因开发了泛

凋亡评分(PANscore)区分不同的泛凋亡和临床特征,ZBP1、XAF1、IFI44L、SOCS1 和 PARP14 在 PANscore 高的细胞中相对较高,可用于预测脓毒症的生存和临床特征[12]。一项通过机器学习算法鉴定出 4 个特征基因(CD14、GSDMD、IL1 β 和 FAS)的研究中发现,这些基因在脓毒症诱导的肺损伤(SLI)组中高表达,免疫浸润分析和动物实验表明,CD14、FAS 和 IL1 β 可能是泛凋亡的标志性基因,它们驱动 SLI 的进展并参与调节免疫过程[58]。另有研究发现,基于泛凋亡特异性 DEG 的四种成熟的机器学习模型的预测准确性进行比较,选择了 5 个关键的泛凋亡相关脓毒症预测基因(DDX60、TAP2、UBE2L6、IFIT3 和 OAS2)构建支持向量机模型(SVM)模型,在预测脓毒症发展方面表现出令人满意的性能,它们有望成为脓毒症治疗干预的潜在靶点[57]。在一项关于儿科脓毒症的研究中发现,与健康儿童相比,ANXA3、S100A9、TXN、CLEC5A 和 TMEM263 是早期儿科感染性休克的关键 DEG 和候选诊断标志物,该研究的结果提供了有关儿科感染性休克可能的新型分子生物标志物的信息,对儿科脓毒性休克患者的早期发现颇有帮助[103]。作为一个相对较新的领域,应详细探讨这些基因在泛凋亡中的参与机制,特别是针对脓毒症和其他疾病的治疗靶点。

6.4. 靶向其他泛凋亡调节因子

分析发现,UDCA 治疗显著抑制了 STING 通路,UDCA 通过 STING 通路阻断泛凋亡来缓解脓毒症诱导的肺损伤,显著减轻肺屏障损伤并增强肺泡液清除率,表明 STING 通路可能是脓毒症治疗的有效方向[18]。NLRP12 启动炎性小体和泛凋亡小体激活,暴露于血红素/PAMP 或 TNF 后导致细胞死亡和炎症,通过 IRF1 的 TLR2/4 介导的信号传导诱导 NLRP12 表达,导致炎性小体组装,从而触发 IL-1 β 和 IL-18 的成熟,这种炎性小体是较大的 NLRP12-PANoptosome 不可或缺的一部分,并通过 caspase-8/RIPK3 的参与来协调炎性细胞死亡[9]。这确定 NLRP12 是血红素/PAMP 介导的泛凋亡和炎症的重要胞质传感器,表明 NLRP12 及其通路相关分子是诱导泛凋亡的潜在药物靶点[9]。神经损伤诱导蛋白 1 (NINJ1)是一种细胞膜蛋白,NINJ1 的寡聚化受泛凋亡通路的调节,体内体外实验发现,NINJ1 在血小板活化和质膜破坏中起关键作用,抑制 NINJ1 可有效减少脓毒症中的血小板依赖性血栓形成和 DIC [63]。反向电子传递(RET)和 mtDNA 在泛凋亡诱导中起着至关重要的作用,而抗 RET 试剂通过阻断 mtDNA 的氧化代表了一类新型的泛凋亡抑制剂,在治疗泛凋亡相关炎症性疾病中具有潜在应用[19]。

7. 结论和观点

作为最近描述的一种细胞死亡形式,泛凋亡的特征是同时执行细胞凋亡、坏死和焦亡。这是一个由各种信号通路调节的复杂过程,与多种疾病有关,包括感染、炎症和肿瘤。关于泛凋亡的现有文献仍处于早期阶段,但范围迅速扩展,目前多项初步发现表明它可能是一个有价值的治疗方向。脓毒症中泛凋亡的研究前景是有前途的,因为泛凋亡已被证明参与脓毒症的发生和发展,这表明泛凋亡可能成为脓毒症治疗的有效新靶点。

未来脓毒症泛凋亡研究的一些特定领域有可能带来新的治疗进展,包括确定脓毒症中泛凋亡的分子机制。更好地了解脓毒症中泛凋亡的分子机制可能会导致开发专门针对这一过程的新药。此外,开发新药抑制脓毒症泛凋亡是一种很有前途的方法,因为此类药物可以抑制脓毒症过程中炎症瀑布释放。开发基于泛凋亡的新型脓毒症治疗方法还需要解决许多普遍挑战。例如,开发可以特异性靶向脓毒症中炎症细胞而不伤害健康细胞的药物非常重要,开发可用于识别可能对基于泛凋亡的疗法有反应的患者的生物标志物也很重要。

总之,脓毒症泛凋亡的研究前景非常广大,脓毒症泛凋亡是一个令人兴奋的新领域,在开发新的、有效的基于泛凋亡的脓毒症疗法方面具有很大的潜力。

参考文献

- [1] Malireddi, R.K.S., Sharma, B.R. and Kanneganti, T. (2024) Innate Immunity in Protection and Pathogenesis during Coronavirus Infections and Covid-19. *Annual Review of Immunology*, **42**, 615-645. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-083122-043545>
- [2] Kanneganti, T. (2020) Intracellular Innate Immune Receptors: Life Inside the Cell. *Immunological Reviews*, **297**, 5-12. <https://doi.org/10.1111/imr.12912>
- [3] Hitomi, J., Christofferson, D.E., Ng, A., Yao, J., Degterev, A., Xavier, R.J., *et al.* (2008) Identification of a Molecular Signaling Network That Regulates a Cellular Necrotic Cell Death Pathway. *Cell*, **135**, 1311-1323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.044>
- [4] Zychlinsky, A., Prevost, M.C. and Sansonetti, P.J. (1992) Shigella Flexneri Induces Apoptosis in Infected Macrophages. *Nature*, **358**, 167-169. <https://doi.org/10.1038/358167a0>
- [5] Kerr, J.F.R., Wyllie, A.H. and Currie, A.R. (1972) Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*, **26**, 239-257. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
- [6] Anding, A.L. and Baehrecke, E.H. (2015) Autophagy in Cell Life and Cell Death. In: *Current Topics in Developmental Biology*, Elsevier, 67-91. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.012>
- [7] Sundaram, B., Tweedell, R.E., Prasanth Kumar, S. and Kanneganti, T. (2024) The NLR Family of Innate Immune and Cell Death Sensors. *Immunity*, **57**, 674-699. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.012>
- [8] Christgen, S., Tweedell, R.E. and Kanneganti, T. (2022) Programming Inflammatory Cell Death for Therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, **232**, Article ID: 108010. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108010>
- [9] Sundaram, B., Pandian, N., Mall, R., Wang, Y., Sarkar, R., Kim, H.J., *et al.* (2023) NLRP12-PANoptosome Activates PANoptosis and Pathology in Response to Heme and PAMPs. *Cell*, **186**, 2783-2801.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.005>
- [10] Lee, S., Karki, R., Wang, Y., Nguyen, L.N., Kalathur, R.C. and Kanneganti, T. (2021) AIM2 Forms a Complex with Pyrin and ZBP1 to Drive PANoptosis and Host Defence. *Nature*, **597**, 415-419. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03875-8>
- [11] Karki, R., Sharma, B.R., Tuladhar, S., Williams, E.P., Zalduondo, L., Samir, P., *et al.* (2021) 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*, **184**, 149-168.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>
- [12] Dai, W., Zheng, P., Wu, J., Chen, S., Deng, M., Tong, X., *et al.* (2024) Integrated Analysis of Single-Cell RNA-Seq and Chipset Data Unravels PANoptosis-Related Genes in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1247131. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1247131>
- [13] Lin, J., Hu, P., Wang, Y., Tan, Y., Yu, K., Liao, K., *et al.* (2022) Phosphorylated NFS1 Weakens Oxaliplatin-Based Chemosensitivity of Colorectal Cancer by Preventing PANoptosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00889-0>
- [14] Sundaram, B., Pandian, N., Kim, H.J., Abdelaal, H.M., Mall, R., Indari, O., *et al.* (2024) NLRC5 Senses NAD⁺ Depletion, Forming a Panoptosome and Driving PANoptosis and Inflammation. *Cell*, **187**, 4061-4077.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.034>
- [15] Liu, H., Liu, Y., Fan, W. and Fan, B. (2022) Fusobacterium Nucleatum Triggers Proinflammatory Cell Death via Z-DNA Binding Protein 1 in Apical Periodontitis. *Cell Communication and Signaling*, **20**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-01005-z>
- [16] Rajesh, Y. and Kanneganti, T. (2022) Innate Immune Cell Death in Neuroinflammation and Alzheimer's Disease. *Cells*, **11**, Article No. 1885. <https://doi.org/10.3390/cells11121885>
- [17] Liu, X., Tang, A., Chen, J., Gao, N., Zhang, G. and Xiao, C. (2023) RIPK1 in the Inflammatory Response and Sepsis: Recent Advances, Drug Discovery and Beyond. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1114103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1114103>
- [18] He, Y., Deng, J., Zhou, C., Jiang, S., Zhang, F., Tao, X., *et al.* (2023) Ursodeoxycholic Acid Alleviates Sepsis-Induced Lung Injury by Blocking PANoptosis via STING Pathway. *International Immunopharmacology*, **125**, Article ID: 111161. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111161>
- [19] Shi, F., Li, Q., Xu, R., Yuan, L., Chen, Y., Shi, Z., *et al.* (2023) Blocking Reverse Electron Transfer-Mediated Mitochondrial DNA Oxidation Rescues Cells from PANoptosis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 594-608. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01182-8>
- [20] D'Arcy, M.S. (2019) Cell Death: A Review of the Major Forms of Apoptosis, Necrosis and Autophagy. *Cell Biology International*, **43**, 582-592. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
- [21] Ai, Y., Meng, Y., Yan, B., Zhou, Q. and Wang, X. (2024) The Biochemical Pathways of Apoptotic, Necroptotic, Pyroptotic, and Ferroptotic Cell Death. *Molecular Cell*, **84**, 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.040>

- [22] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [23] Pasparakis, M. and Vandenabeele, P. (2015) Necroptosis and Its Role in Inflammation. *Nature*, **517**, 311-320. <https://doi.org/10.1038/nature14191>
- [24] Gong, Y., Fan, Z., Luo, G., Yang, C., Huang, Q., Fan, K., *et al.* (2019) The Role of Necroptosis in Cancer Biology and Therapy. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1029-8>
- [25] Frank, D. and Vince, J.E. (2018) Pyroptosis versus Necroptosis: Similarities, Differences, and Crosstalk. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 99-114. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0212-6>
- [26] Bolognese, A.C., Yang, W., Hansen, L.W., Denning, N., Nicastro, J.M., Coppa, G.F., *et al.* (2018) Inhibition of Necroptosis Attenuates Lung Injury and Improves Survival in Neonatal Sepsis. *Surgery*, **164**, 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.02.017>
- [27] Kitur, K., Wachtel, S., Brown, A., Wickersham, M., Paulino, F., Peñaloza, H.F., *et al.* (2016) Necroptosis Promotes *Staphylococcus aureus* Clearance by Inhibiting Excessive Inflammatory Signaling. *Cell Reports*, **16**, 2219-2230. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.039>
- [28] Vasudevan, S.O., Behl, B. and Rathinam, V.A. (2023) Pyroptosis-Induced Inflammation and Tissue Damage. *Seminars in Immunology*, **69**, Article ID: 101781. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101781>
- [29] Zheng, X., Chen, W., Gong, F., Chen, Y. and Chen, E. (2021) The Role and Mechanism of Pyroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis: A Review. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 711939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.711939>
- [30] Denton, D. and Kumar, S. (2018) Autophagy-Dependent Cell Death. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 605-616. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0252-y>
- [31] Yan, X., Zhou, R. and Ma, Z. (2019) Autophagy-Cell Survival and Death. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 667-696. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_29
- [32] Sun, Y., Yao, X., Zhang, Q., Zhu, M., Liu, Z., Ci, B., *et al.* (2018) Beclin-1-Dependent Autophagy Protects the Heart during Sepsis. *Circulation*, **138**, 2247-2262. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032821>
- [33] Kim, Y.S., Jeong, Y.S., Bae, G.H., Kang, J.H., Lee, M., Zabel, B.A., *et al.* (2024) CD200R(High) Neutrophils with Dysfunctional Autophagy Establish Systemic Immunosuppression by Increasing Regulatory T Cells. *Cellular & Molecular Immunology*, **21**, 349-361. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01136-y>
- [34] Dong, Y., Wu, Y., Zhao, G. L., *et al.* (2019) Inhibition of Autophagy by 3-MA Promotes Hypoxia-Induced Apoptosis in Human Colorectal Cancer Cells. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 1047-1054. http://10.26355/eurev_201902_16992
- [35] Ferreira, P.M.P., Sousa, R.W.R.d., Ferreira, J.R.d.O., Militão, G.C.G. and Bezerra, D.P. (2021) Chloroquine and Hydroxychloroquine in Antitumor Therapies Based on Autophagy-Related Mechanisms. *Pharmacological Research*, **168**, Article ID: 105582. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105582>
- [36] Sun, L., Xiong, H., Chen, L., Dai, X., Yan, X., Wu, Y., *et al.* (2022) Deacetylation of ATG4B Promotes Autophagy Initiation under Starvation. *Science Advances*, **8**, eabo0412. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abo0412>
- [37] Ocansey, D., Yuan, J., Wei, Z., Mao, F. and Zhang, Z. (2023) Role of Ferroptosis in the Pathogenesis and as a Therapeutic Target of Inflammatory Bowel Disease (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **51**, Article No. 53. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5256>
- [38] Li, J., Cao, F., Yin, H., Huang, Z., Lin, Z., Mao, N., *et al.* (2020) Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
- [39] Zhou, B., Liu, J., Kang, R., Klionsky, D.J., Kroemer, G. and Tang, D. (2020) Ferroptosis Is a Type of Autophagy-Dependent Cell Death. *Seminars in Cancer Biology*, **66**, 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.03.002>
- [40] Chen, F., Kang, R., Tang, D. and Liu, J. (2024) Ferroptosis: Principles and Significance in Health and Disease. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01564-3>
- [41] Shen, K., Wang, X., Wang, Y., Jia, Y., Zhang, Y., Wang, K., *et al.* (2023) miR-125b-5p in Adipose Derived Stem Cells Exosome Alleviates Pulmonary Microvascular Endothelial Cells Ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in Sepsis Lung Injury. *Redox Biology*, **62**, Article ID: 102655. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102655>
- [42] Zhang, H., Wu, D., Wang, Y., Guo, K., Spencer, C.B., Ortoga, L., *et al.* (2023) METTL3-Mediated N6-Methyladenosine Exacerbates Ferroptosis via m6A-IGF2BP2-Dependent Mitochondrial Metabolic Reprogramming in Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Clinical and Translational Medicine*, **13**, e1389. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1389>
- [43] Jiang, C., Shi, Q., Yang, J., Ren, H., Zhang, L., Chen, S., *et al.* (2024) Ceria Nanozyme Coordination with Curcumin for Treatment of Sepsis-Induced Cardiac Injury by Inhibiting Ferroptosis and Inflammation. *Journal of Advanced Research*,

- 63, 159-170. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.10.011>
- [44] Liu, C., Zou, Q., Tang, H., Liu, J., Zhang, S., Fan, C., *et al.* (2023) Melanin Nanoparticles Alleviate Sepsis-Induced Myocardial Injury by Suppressing Ferroptosis and Inflammation. *Bioactive Materials*, **24**, 313-321. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.12.026>
- [45] Malireddi, R.K.S., Kesavardhana, S. and Kanneganti, T. (2019) ZBP1 and TAK1: Master Regulators of NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article No. 406. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00406>
- [46] Christgen, S., Zheng, M., Kesavardhana, S., Karki, R., Malireddi, R.K.S., Banoth, B., *et al.* (2020) Identification of the PANoptosome: A Molecular Platform Triggering Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article No. 237. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00237>
- [47] Man, S.M. and Kanneganti, T. (2024) Innate Immune Sensing of Cell Death in Disease and Therapeutics. *Nature Cell Biology*, **26**, 1420-1433. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01491-y>
- [48] Gao, L., Shay, C. and Teng, Y. (2024) Cell Death Shapes Cancer Immunity: Spotlighting PANoptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03089-6>
- [49] Banoth, B., Tuladhar, S., Karki, R., Sharma, B.R., Briard, B., Kesavardhana, S., *et al.* (2020) ZBP1 Promotes Fungi-Induced Inflammasome Activation and Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 18276-18283. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra120.015924>
- [50] Oh, S. and Lee, S. (2023) Recent Advances in ZBP1-Derived PANoptosis against Viral Infections. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1148727. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1148727>
- [51] Karki, R., Sharma, B.R., Lee, E., Banoth, B., Malireddi, R.K.S., Samir, P., *et al.* (2020) Interferon Regulatory Factor 1 Regulates PANoptosis to Prevent Colorectal Cancer. *JCI Insight*, **5**, e136720. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.136720>
- [52] Karki, R., Sundaram, B., Sharma, B.R., Lee, S., Malireddi, R.K.S., Nguyen, L.N., *et al.* (2021) ADAR1 Restricts ZBP1-Mediated Immune Response and PANoptosis to Promote Tumorigenesis. *Cell Reports*, **37**, Article ID: 109858. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109858>
- [53] Malireddi, R.K.S., Karki, R., Sundaram, B., Kancharana, B., Lee, S., Samir, P., *et al.* (2021) Inflammatory Cell Death, PANoptosis, Mediated by Cytokines in Diverse Cancer Lineages Inhibits Tumor Growth. *ImmunoHorizons*, **5**, 568-580. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2100059>
- [54] Place, D.E., Lee, S. and Kanneganti, T. (2021) PANoptosis in Microbial Infection. *Current Opinion in Microbiology*, **59**, 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.07.012>
- [55] Zeng, F., Zhang, Y., Wang, Z., Zhang, H., Meng, X., Wu, Y., *et al.* (2024) Neutrophil Extracellular Traps Promote Acetaminophen-Induced Acute Liver Injury in Mice via AIM2. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 1660-1672. <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01239-2>
- [56] Wang, Y. and Kanneganti, T. (2021) From Pyroptosis, Apoptosis and Necroptosis to PANoptosis: A Mechanistic Compendium of Programmed Cell Death Pathways. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **19**, 4641-4657. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.07.038>
- [57] Xu, J., Zhu, M., Luo, P. and Gong, Y. (2024) Machine Learning Screening and Validation of PANoptosis-Related Gene Signatures in Sepsis. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 4765-4780. <https://doi.org/10.2147/jir.s461809>
- [58] Yang, Z., Kao, X., Huang, N., Yuan, K., Chen, J. and He, M. (2024) Identification and Analysis of PANoptosis-Related Genes in Sepsis-Induced Lung Injury by Bioinformatics and Experimental Verification. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 1941-1956. <https://doi.org/10.2147/jir.s452608>
- [59] Liu, X., Li, Y., Zhang, W., Gao, N., Chen, J., Xiao, C., *et al.* (2024) Inhibition of cIAP1/2 Reduces RIPK1 Phosphorylation in Pulmonary Endothelial Cells and Alleviate Sepsis-Induced Lung Injury and Inflammatory Response. *Immunologic Research*, **72**, 841-850. <https://doi.org/10.1007/s12026-024-09491-8>
- [60] Zhou, R., Ying, J., Qiu, X., Yu, L., Yue, Y., Liu, Q., *et al.* (2022) A New Cell Death Program Regulated by Toll-Like Receptor 9 through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway in a Neonatal Rat Model with Sepsis Associated Encephalopathy. *Chinese Medical Journal*, **135**, 1474-1485. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002010>
- [61] Schwabe, R.F. and Luedde, T. (2018) Apoptosis and Necroptosis in the Liver: A Matter of Life and Death. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 738-752. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0065-y>
- [62] Malireddi, R.K.S., Gurung, P., Kesavardhana, S., Samir, P., Burton, A., Mummareddy, H., *et al.* (2019) Innate Immune Priming in the Absence of TAK1 Drives RIPK1 Kinase Activity-Independent Pyroptosis, Apoptosis, Necroptosis, and Inflammatory Disease. *Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20191644. <https://doi.org/10.1084/jem.20191644>
- [63] Zhou, X., Yu, X., Wan, C., Li, F., Wang, Y., Zhang, K., *et al.* (2023) NINJ1 Regulates Platelet Activation and PANoptosis in Septic Disseminated Intravascular Coagulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 4168. <https://doi.org/10.3390/ijms24044168>
- [64] Wang, Y., Fu, X., Shang, Z., Qiao, Y., Liu, Y., Zhou, L., *et al.* (2025) *In Vivo* and *in Vitro* Study on the Regulatory

- Mechanism of XiaoChaiHu Decoction on PANoptosis in Sepsis-Induced Cardiomyopathy. *Journal of Ethnopharmacology*, **336**, Article ID: 118740. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118740>
- [65] Zhou, X., Xin, G., Wan, C., Li, F., Wang, Y., Zhang, K., *et al.* (2024) Myricetin Reduces Platelet PANoptosis in Sepsis to Delay Disseminated Intravascular Coagulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **724**, Article ID: 150140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150140>
- [66] Maiorino, L., Daßler-Plenker, J., Sun, L. and Egeblad, M. (2022) Innate Immunity and Cancer Pathophysiology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **17**, 425-457. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-032221-115501>
- [67] Chen, S., Saeed, A.F.U.H., Liu, Q., Jiang, Q., Xu, H., Xiao, G.G., *et al.* (2023) Macrophages in Immunoregulation and Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 207. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01452-1>
- [68] Vivier, E., Rebuffet, L., Narni-Mancinelli, E., Cornen, S., Igarashi, R.Y. and Fantin, V.R. (2024) Natural Killer Cell Therapies. *Nature*, **626**, 727-736. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06945-1>
- [69] Azoulay, E., Zuber, J., Bousfiha, A.A., Long, Y., Tan, Y., Luo, S., *et al.* (2024) Complement System Activation: Bridging Physiology, Pathophysiology, and Therapy. *Intensive Care Medicine*, **50**, 1791-1803. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07611-4>
- [70] Oh, S., Lee, J., Oh, J., Yu, G., Ryu, H., Kim, D., *et al.* (2023) Integrated NLRP3, AIM2, NLRC4, Pyrin Inflammasome Activation and Assembly Drive PANoptosis. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 1513-1526. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01107-9>
- [71] Zheng, M., Karki, R., Vogel, P. and Kanneganti, T. (2020) Caspase-6 Is a Key Regulator of Innate Immunity, Inflammasome Activation, and Host Defense. *Cell*, **181**, 674-687.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.040>
- [72] Yang, D., Wang, X., Sun, Y., Shao, Y. and Shi, X. (2024) Identification and Experimental Validation of Genes Associated with Programmed Cell Death in Dendritic Cells of the Thyroid Tissue in Hashimoto's Thyroiditis. *International Immunopharmacology*, **142**, Article ID: 113083. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113083>
- [73] Karki, R., Lee, S., Mall, R., Pandian, N., Wang, Y., Sharma, B.R., *et al.* (2022) ZBP1-Dependent Inflammatory Cell Death, PANoptosis, and Cytokine Storm Disrupt IFN Therapeutic Efficacy during Coronavirus Infection. *Science Immunology*, **7**, eabo6294. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abo6294>
- [74] Fukuda, K., Okamura, K., Riding, R.L., Fan, X., Afshari, K., Haddadi, N., *et al.* (2021) AIM2 Regulates Anti-Tumor Immunity and Is a Viable Therapeutic Target for Melanoma. *Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20200962. <https://doi.org/10.1084/jem.20200962>
- [75] Varga, Z., Rácz, E., Mázló, A., Korodi, M., Szabó, A., Molnár, T., *et al.* (2021) Cytotoxic Activity of Human Dendritic Cells Induces RIPK1-Dependent Cell Death. *Immunobiology*, **226**, Article ID: 152032. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152032>
- [76] Clement, C.C., D'Alessandro, A., Thangaswamy, S., Chalmers, S., Furtado, R., Spada, S., *et al.* (2021) 3-Hydroxy-L-Kynurenamine Is an Immunomodulatory Biogenic Amine. *Nature Communications*, **12**, Article No. 4447. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24785-3>
- [77] Xiao, H., Zhao, Q., Yuan, J., Liang, W., Wu, R., Wen, Y., *et al.* (2023) IFN- γ Promotes PANoptosis in Pasteurella Multocida Toxin-Induced Pneumonia in Mice. *Veterinary Microbiology*, **285**, Article ID: 109848. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2023.109848>
- [78] Yang, M., Long, D., Hu, L., Zhao, Z., Li, Q., Guo, Y., *et al.* (2021) AIM2 Deficiency in B Cells Ameliorates Systemic Lupus Erythematosus by Regulating Blimp-1-Bcl-6 Axis-Mediated B-Cell Differentiation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 341. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00725-x>
- [79] Zheng, Z., Li, K., Yang, Z., Wang, X., Shen, C., Zhang, Y., *et al.* (2024) Transcriptomic Analysis Reveals Molecular Characterization and Immune Landscape of PANoptosis-Related Genes in Atherosclerosis. *Inflammation Research*, **73**, 961-978. <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01877-6>
- [80] Sun, W., Li, P., Wang, M., Xu, Y., Shen, D., Zhang, X., *et al.* (2023) Molecular Characterization of PANoptosis-Related Genes with Features of Immune Dysregulation in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Immunology*, **253**, Article ID: 109660. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109660>
- [81] Wu, L., Jiao, X., Jing, M., Zhang, S., Wang, Y., Li, C., *et al.* (2024) Discovery of PANoptosis-Related Signatures Correlates with Immune Cell Infiltration in Psoriasis. *PLOS ONE*, **19**, e0310362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310362>
- [82] Chen, H., Xia, Z., Qing, B., Gu, L., Chen, Y., Wang, J., *et al.* (2024) Molecular Characterization of PANoptosis-Related Genes Associated with Immune Infiltration and Prognosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *International Immunopharmacology*, **143**, Article ID: 113572. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113572>
- [83] Zhuang, L., Sun, Q., Huang, S., Hu, L. and Chen, Q. (2023) A Comprehensive Analysis of PANoptosome to Prognosis and Immunotherapy Response in Pan-Cancer. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 3877. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30934-z>
- [84] Shi, X., Gao, X., Liu, W., Tang, X., Liu, J., Pan, D., *et al.* (2023) Construction of the PANoptosis-Related Gene Model

- and Characterization of Tumor Microenvironment Infiltration in Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Research*, **31**, 569-590. <https://doi.org/10.32604/or.2023.028964>
- [85] Zhang, Y.Y., Zhao, H.S., Sun, Y.F., *et al.* (2023) Development and Validation of Biomarkers Related to PANoptosis in Osteoarthritis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **27**, 7444-7458. <http://10.26355/eurev.202308.33396>
- [86] Messaoud-Nacer, Y., Culerier, E., Rose, S., Maillet, I., Rouxel, N., Briault, S., *et al.* (2022) STING Agonist diABZI-Induces PANoptosis and DNA Mediated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 269. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04664-5>
- [87] Wang, Y., Shi, Y., Shao, Y., Lu, X., Zhang, H. and Miao, C. (2024) S100A8/A9^{hi} Neutrophils Induce Mitochondrial Dysfunction and PANoptosis in Endothelial Cells via Mitochondrial Complex I Deficiency during Sepsis. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 462. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06849-6>
- [88] Samir, P., Malireddi, R.K.S. and Kanneganti, T. (2020) The PANoptosome: A Deadly Protein Complex Driving Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article No. 238. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00238>
- [89] Zhu, P., Ke, Z., Chen, J., Li, S., Ma, T. and Fan, X. (2023) Advances in Mechanism and Regulation of PANoptosis: Prospects in Disease Treatment. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1120034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1120034>
- [90] Chen, X., Li, W., Ren, J., Huang, D., He, W., Song, Y., *et al.* (2013) Translocation of Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein to Plasma Membrane Leads to Necrotic Cell Death. *Cell Research*, **24**, 105-121. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.171>
- [91] Chen, W., Gullett, J.M., Tweedell, R.E. and Kanneganti, T. (2023) Innate Immune Inflammatory Cell Death: PANoptosis and PANoptosomes in Host Defense and Disease. *European Journal of Immunology*, **53**, e2250235. <https://doi.org/10.1002/eji.202250235>
- [92] Gong, T., Fu, Y., Wang, Q., Loughran, P.A., Li, Y., Billiar, T.R., *et al.* (2024) Decoding the Multiple Functions of ZBP1 in the Mechanism of Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Communications Biology*, **7**, Article No. 1361. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07072-x>
- [93] Fritsch, M., Günther, S.D., Schwarzer, R., Albert, M., Schorn, F., Werthenbach, J.P., *et al.* (2019) Caspase-8 Is the Molecular Switch for Apoptosis, Necroptosis and Pyroptosis. *Nature*, **575**, 683-687. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1770-6>
- [94] Jiang, M., Qi, L., Li, L., Wu, Y., Song, D. and Li, Y. (2021) Caspase-8: A Key Protein of Cross-talk Signal Way in “PANoptosis” in Cancer. *International Journal of Cancer*, **149**, 1408-1420. <https://doi.org/10.1002/ijc.33698>
- [95] Lorente, L., Martín, M.M., Ortiz-López, R., González-Rivero, A.F., Pérez-Cejas, A., Martín, M., *et al.* (2022) Blood Caspase-8 Concentrations and Mortality among Septic Patients. *Medicina Intensiva*, **46**, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.016>
- [96] Jiang, J., Li, W., Zhou, L., Liu, D., Wang, Y., An, J., *et al.* (2023) Platelet ITGA2B Inhibits Caspase-8 and Rip3/Mlkl-Dependent Platelet Death Though PTPN6 during Sepsis. *iScience*, **26**, Article ID: 107414. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107414>
- [97] Zhou, H., Gong, H., Liu, H., Jing, G., Xia, Y., Wang, Y., *et al.* (2024) Erbin Alleviates Sepsis-Induced Cardiomyopathy by Inhibiting RIPK1-Dependent Necroptosis through Activating PKA/CREB Pathway. *Cellular Signalling*, **123**, Article ID: 111374. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111374>
- [98] Ling, Z., Lv, Q., Li, J., Lu, R., Chen, L., Xu, W., *et al.* (2023) Protective Effect of a Novel RIPK1 Inhibitor, Compound 4-155, in Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis. *Inflammation*, **46**, 1796-1809. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01842-1>
- [99] Chen, H., Li, Y., Wu, J., Li, G., Tao, X., Lai, K., *et al.* (2020) RIPK3 Collaborates with GSDMD to Drive Tissue Injury in Lethal Polymicrobial Sepsis. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 2568-2585. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0524-1>
- [100] Zheng, M. and Kanneganti, T. D. (2020) Newly Identified Function of Caspase-6 in ZBP1-Mediated Innate Immune Responses, NLRP3 Inflammasome Activation, PANoptosis, and Host Defense. *Journal of Cellular Immunology*, **2**, 341-347. <http://10.33696/immunology.2.064>
- [101] Bynigeri, R.R., Malireddi, R.K.S., Mall, R., Connelly, J.P., Pruett-Miller, S.M. and Kanneganti, T. (2024) The Protein Phosphatase PP6 Promotes RIPK1-Dependent PANoptosis. *BMC Biology*, **22**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s12915-024-01901-5>
- [102] Liu, L., Heng, J., Deng, D., Zhao, H., Zheng, Z., Liao, L., *et al.* (2023) Sulconazole Induces PANoptosis by Triggering Oxidative Stress and Inhibiting Glycolysis to Increase Radiosensitivity in Esophageal Cancer. *Molecular & Cellular Proteomics*, **22**, Article ID: 100551. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100551>
- [103] Wang, J., Chen, S., Chen, L. and Zhou, D. (2024) Data-Driven Analysis That Integrates Bioinformatics and Machine Learning Uncovers PANoptosis-Related Diagnostic Genes in Early Pediatric Septic Shock. *Heliyon*, **10**, e37853. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37853>