

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.023

综 述

泛凋亡调控脓毒症诱发多器官功能障碍的研究进展

杨黄燕综述 陆爽审校



基金项目: 北京肝胆相照公益基金会(iGandanF-1082025-LG032)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学临床医学院(杨黄燕、陆爽); 550081 贵阳, 贵州医科大学附属金阳医院/贵阳市第二人民医院(金阳医院) 感染性疾病科(陆爽)

通信作者: 陆爽, E-mail: lushuang73@163.com

【摘要】 脓毒症是临床常见的危重症,一旦并发多器官功能障碍综合征(MODS)其病死率进一步升高。细胞死亡失调被认为是该病理过程的关键驱动因素。然而,传统上依赖单一细胞死亡模式的解释框架难以全面阐明其复杂的病理生理机制。近年来发现的泛凋亡作为一种炎症反应性程序性细胞死亡形式,由特异性泛凋亡复合体(PANoptosome)介导,整合了凋亡、焦亡与坏死性凋亡等多种死亡途径的核心特征,为深入理解脓毒症相关MODS的发病机制提供了新的理论框架。文章对泛凋亡在脓毒症相关MODS中的调控作用进行综述,以期临床防治策略的制定提供理论支撑。

【关键词】 脓毒症; 多器官功能障碍综合征; 泛凋亡; 治疗靶点**【中图分类号】** R631 **【文献标识码】** A

Research progress on the regulation of PANoptosis in sepsis induced multiple organ dysfunction Yang Huangyan^{*}, Lu Shuang^{*} The Clinical Medical College, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: Beijing Mutual Support Liver and Gallbladder Public Welfare Foundation(iGandanF-1082025-LG032)

Corresponding author: Lu Shuang, E-mail: lushuang73@163.com

【Abstract】 Sepsis represents a frequent and severe clinical condition. When complicated by multiple organ dysfunction syndrome (MODS), it exhibits a markedly elevated mortality rate. Dysregulated cell death is recognized as a pivotal mechanism driving this pathological progression. Nevertheless, conventional explanatory models predicated on a single modality of cell death are insufficient to fully unravel the intricate pathophysiology involved. Recently identified panoptosis, an inflammatory type of programmed cell death, is orchestrated by a dedicated panoptosome and amalgamates hallmark elements of multiple cell death pathways—such as apoptosis, pyroptosis, and necroptosis—thus furnishing a novel conceptual framework for deciphering the mechanisms underlying sepsis-associated MODS. This review summarizes the regulatory involvement of panoptosis in sepsis-related MODS, with the objective of informing the development of clinical prevention and therapeutic strategies.

【Key words】 Sepsis; Multiple organ dysfunction syndrome; PANoptosis; Therapeutic target

脓毒症是一种由宿主对感染产生免疫应答失调所引发的器官功能衰竭,全球年患病人数超千万,病死率20%~50%,并发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)时病死率升至54%~68%^[1]。MODS以多器官序贯性或同步性功能衰竭为核心病理特征,细胞死亡异常是关键致病环节^[2]。既往研究聚焦凋亡、焦亡等单一细胞死亡形式,但脓毒症病程中病原体侵袭与炎症因子风暴等多种应激因素并存,单一死亡模式难以全面解释其复杂组织损伤机制^[3]。泛凋亡作为新近发现的炎症反应性程序性细胞死亡模式,由泛凋亡复合体(PANoptosome)介导,整合凋亡、焦亡和/或坏死性凋亡的关键特征及分子通路,弥补了传统理论不足,为阐释脓毒症发病机制提供了新视角^[4]。已有研究证实,泛凋亡在新型冠状病毒

感染、重症急性胰腺炎等疾病中通过加剧全身炎症反应与多器官损伤影响预后,且在脓毒症发生发展中存在调控作用,提示其可能在脓毒症相关MODS中发挥关键调控作用^[5-7]。现就泛凋亡在脓毒症诱导多器官功能障碍中的调控机制进行综述,以期临床防治提供理论支撑。

1 脓毒症与多器官功能障碍:从免疫失衡到细胞死亡

1.1 脓毒症的病理生理基础 脓毒症的核心病理生理学特征在于免疫激活与抑制的双向失衡。在感染初始阶段,病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)通过激活模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)启动下游信号转导通路,促使转录因子活化,进而大量释放促炎介质,诱发“细胞因子风暴”。这种失控的炎症反应可导致自身组

织损伤,并破坏血管内皮完整性,进而引发微循环障碍^[8]。随着疾病进展,机体启动代偿性抗炎机制,进一步释放抗炎因子,同时伴随免疫细胞功能耗竭或凋亡,从而陷入免疫抑制状态,形成混合性抗炎性反应综合征^[9]。该状态使得机体既无法有效清除病原体,又难以调控自身炎症反应损伤,最终加剧 MODS 的进展。临床研究进一步表明,持续高水平的炎症因子可直接损害实质细胞,激活凝血系统并促进微血栓形成,从而推动 MODS 的病理进程^[10-11]。

1.2 MODS 概述 MODS 以多器官结构损伤与功能进行性减退为主要病理特征,其中肺、肾、脑及心脏为常见受累器官,且器官损伤呈现明显的序贯性与协同性。临床研究数据表明,脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征及急性肾损伤(sepsis induced AKI, SI-AKI)的发生比例均达到 25%~50%,这凸显了其高发性及临床危害^[12-13]。传统细胞死亡模式,包括凋亡、焦亡和坏死性凋亡,虽参与 MODS 的病理进程,但各自存在机制局限:凋亡在早期可维持组织稳态,但过度激活会加剧免疫抑制状态;焦亡通过释放炎症因子加重局部组织损伤;坏死性凋亡则促进炎症细胞浸润^[14-15]。然而,单一死亡模式难以充分解释脓毒症中“炎症反应损伤-免疫失衡-器官功能衰竭”这一复杂病理连锁反应,且针对单一死亡通路的干预策略在临床试验中疗效有限,提示脓毒症中细胞死亡的调控机制具有高度复杂性与网络化特征,远超出单一模式的范畴^[16-17]。

2 泛凋亡的概念与分子机制

2.1 泛凋亡的提出背景与核心内涵 源于对复杂感染与炎症反应中细胞死亡异质性机制的深入探索,泛凋亡(PANoptosis)的概念由此提出。2019 年,该模式被正式定义为一种新型炎症反应性程序性细胞死亡方式,术语“P/A/N”分别代表焦亡(pyroptosis)、凋亡(apoptosis)与坏死性凋亡(necroptosis)^[18]。这意味着泛凋亡可同时激活上述 3 条关键信号通路,具体表现为:焦亡通路中颗粒酶样蛋白酶(GSDMD)的切割、凋亡通路中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3/7(caspase-3/7)的活化及 DNA 断裂,以及坏死性凋亡通路中混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)的磷酸化与细胞膜完整性丧失,并伴随大量白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的释放^[19]。其关键特征在于,仅抑制单一死亡通路(如选择性阻断凋亡或焦亡)无法有效中止该过程,必须同时干预多条通路方可实现完全抑制。因此,泛凋亡的核心特性可概括为多通路协同激活、通路间的不可替代性及显著的炎症效应。

2.2 关键分子与信号复合体 泛凋亡是一种由多蛋白复合物——PANoptosome 驱动的程序性细胞死亡模式,其作为一种核心分子支架,能够整合并协调多种细胞死亡通路的激活。该复合物的组装遵循明确的级联反应:在初始阶段,病原体相关分子模式(如病毒 RNA)或损伤相关分子模式(如线粒体 DNA)可激活 DNA 结合蛋白 1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)、黑色素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)等先天免疫感应蛋白;随后,这些感应蛋白通过转接蛋白——凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,

ASC)和 Fas 死亡结构域相关蛋白(Fas-associated death domain protein, FADD)募集 Caspase 家族及受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinases, RIPK)家族等效应分子,共同形成稳定的 PANoptosome 复合体;最终,该复合体同步启动焦亡、凋亡和坏死性凋亡,从而协同促使细胞死亡^[4]。在甲型流感病毒感染模型中, ZBP1 通过识别病毒 RNA 启动 PANoptosome 的组装,进而有效激活多重细胞死亡机制^[20]。此外, PANoptosome 的功能与上游信号通路包括 Nod 样受体信号通路(NLRs)、Toll 样受体信号通路(TLRs)、干扰素基因刺激因子信号通路(STING)密切相关^[21]。Li 等^[21]在重症急性胰腺炎相关肺损伤模型中的研究发现,线粒体 DNA 通过鸟氨酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子信号通路(cGAS-STING)上调 Nod 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)与 ZBP1 的表达,从而促进 PANoptosome 的组装并介导巨噬细胞的泛凋亡,最终加剧肺组织损伤。

2.3 与炎症小体及其他免疫监测机制的关系 泛凋亡通路与经典炎症小体通路之间存在显著的交叉与协同作用^[22]。炎症小体的核心组分(如 NLRP3、AIM2)亦是 PANoptosome 复合体的关键构成部分,二者共同形成一个整合性的“炎症反应-细胞死亡”调控网络,在宿主抗感染应答及组织损伤过程中发挥协同调控功能。泛凋亡的分子调控机制在进化上较为保守,并在多种人类疾病中呈现重要参与证据:在感染性疾病中,其活化程度与病情严重性呈正相关;在肿瘤发生发展中表现出双重调控作用;而在自身免疫性疾病中,泛凋亡的异常激活则会加剧组织病理损伤^[23-25]。上述研究为脓毒症相关机制探索提供了重要的理论依据与方法学支持。

3 泛凋亡调控脓毒症诱发的多器官功能障碍

3.1 泛凋亡在脓毒症肺损伤中的作用 肺是脓毒症最易受累的器官,脓毒症急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的发生率为 30%~50%,病死率超过 40%,其核心致病机制涉及过度炎症反应、气体交换障碍及肺泡屏障破坏^[26]。泛凋亡在脓毒症 ALI 中发挥关键调控作用, ZBP1、AIM2 等多种分子参与该过程^[27]。在脓毒症状态下,肺组织中线粒体 DNA 和细菌核酸等物质激活 cGAS-STING 信号通路,上调 ZBP1 与 AIM2 表达,促进 PANoptosome 复合体组装,进而协同激活多条细胞死亡通路,诱发巨噬细胞发生泛凋亡,释放炎症因子并募集炎症细胞浸润;肺泡内皮细胞的泛凋亡则破坏内皮屏障功能,加剧肺水肿形成。STING 通路可增强上述复合体的稳定性,从而放大泛凋亡反应。在盲肠结扎穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症 ALI 模型中, STING 基因敲除小鼠肺损伤程度减轻,存活率显著提高,直接证实了泛凋亡的调控作用^[28]。抑制泛凋亡对脓毒症肺损伤具有保护效应, STING 抑制剂 C-176、RIPK1 抑制剂 Necrostatin-1、血必净等干预手段均显示出相似效果^[29-31]。上述结果提示 ZBP1、STING 等分子可能作为潜在的治疗靶点,未来临床转化研究可致力于开发高特异性泛凋亡抑制剂或联合用药策略。

3.2 泛凋亡在脓毒症急性肾损伤中的作用 SI-AKI 是脓毒症常见的严重并发症,其发生率为 26%~50%,且与患者病死率显

著升高密切相关。该疾病的核心发病机制涉及炎性小体活化、肾脏微循环障碍及细胞死亡异常^[32]。研究表明,泛凋亡感受器 ZBP1 和 AIM2 是介导 SI-AKI 发生的关键分子^[33]。在 CLP 诱导的 SI-AKI 模型中,肾组织中 ZBP1 与 AIM2 表达显著上调,并伴随泛凋亡相关信号通路的激活。ZBP1 与 AIM2 通过形成复合物协同调控多条细胞死亡途径,引起肾小管上皮细胞死亡,进而破坏肾脏滤过功能;同时,巨噬细胞泛凋亡可释放大量炎性因子,加剧肾脏局部炎性浸润与微循环障碍。中药复方保肾排毒汤的治疗效果与调控泛凋亡过程相关,其活性成分可靶向泛凋亡相关分子,发挥肾脏保护作用^[34]。未来研究需明确泛凋亡相关分子在人类 SI-AKI 中的表达谱,并推进针对性的临床试验以验证其治疗潜力。

3.3 泛凋亡与脓毒症弥散性血管内凝血 弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 是脓毒症的一种严重并发症,其发生率为 10%~30%,病死率超过 50%。该病症的核心病理特征为凝血系统异常活化、微血栓形成,并伴有血小板消耗与纤溶系统紊乱^[35]。血小板活化在 DIC 发病机制中发挥关键作用,而泛凋亡作为一种炎性细胞死亡方式,与脓毒症相关 DIC 存在紧密的相互作用。在脓毒症条件下,PAMPs 与 DAMPs 可诱导血小板发生泛凋亡,且该过程与 DIC 的进展显著相关。临床观察显示,脓症患者外周血中血小板泛凋亡相关分子的活化水平与 DIC 评分呈正相关^[36]。血小板泛凋亡不仅导致其自身死亡,还可释放多种活性物质促进血小板聚集与微血栓形成,同时释放炎性因子加剧全身炎症反应,从而形成“泛凋亡-炎症反应-凝血激活”的恶性循环。其中,神经损伤诱导蛋白 1 (nerve injury-induced protein 1, NINJ1) 介导的细胞膜破裂可促进相关因子释放,进一步加剧 DIC 进程^[37]。因此,抑制血小板泛凋亡对脓毒症 DIC 的防治具有重要意义。研究表明,杨梅素可通过下调 ZBP1 表达抑制 PANoptosome 复合体组装,从而改善 DIC 相关症状;而 NINJ1 抑制剂则可阻止细胞膜破裂,减轻 DIC 严重程度^[35]。这些发现提示,靶向血小板泛凋亡可能成为脓毒症 DIC 防治的新策略,未来研究需进一步明确其在人类脓毒症 DIC 中的具体作用机制,开发高特异性调控分子,并推进相关临床试验。

3.4 泛凋亡在脓毒症相关脑病中的作用 脓毒症相关脑病 (sepsis-associated encephalopathy, SAE) 的发病率可高达 70%,其核心病理改变涉及脑微循环功能障碍、血脑屏障破坏及神经元与胶质细胞死亡,临床主要表现为意识水平下降,目前诊断依赖于排除法且缺乏有效治疗策略^[38]。研究表明,泛凋亡可能通过加剧神经元损伤与脑水肿参与 SAE 的疾病进程^[39]。在脓毒症小鼠模型中,脑组织内泛凋亡相关分子表达显著上调,并主要定位于神经元和小胶质细胞。从机制上看,细菌 DNA 通过激活 Toll 样受体 9 (TLR9) 上调 ZBP1 表达,进而促使复合体形成并诱导神经元发生泛凋亡;小胶质细胞的泛凋亡则促进炎性因子释放,加重神经炎症反应浸润与血脑屏障损伤^[40]。因此,针对泛凋亡的干预策略可能为 SAE 治疗开辟新途径,然而,血脑屏障的存在导致药物递送效率低下,是当前临床转化的主要瓶颈。未来研究需致力于开发能够高效穿透血脑屏障的特异

性抑制剂,并通过大样本临床研究进一步验证相关分子作为生物标志物及治疗靶点的可行性。

3.5 泛凋亡在脓毒症心肌病中的作用 脓毒症心肌病 (sepsis-induced cardiomyopathy, SCM) 的发病率约为 30%,病死率超过 50%,其核心病理生理特征包括心肌收缩功能受损、心肌细胞死亡及炎性细胞浸润。由于临床表现缺乏特异性,SCM 的诊断主要依赖影像学检查,目前尚无特异性治疗方法^[41]。研究表明,cGAS-STING 信号通路在泛凋亡之间的相互作用在 SCM 疾病进展中发挥关键作用^[42]。在脓毒症小鼠模型中,心肌组织中 mtDNA 释放增多,进而激活 cGAS-STING 通路;STING 通过介导干扰素调节因子 3 磷酸化上调泛凋亡感受器表达,促进凋亡相关复合物组装,最终激活多条细胞死亡通路,诱发心肌细胞泛凋亡并破坏心肌结构完整性。同时,释放的炎性因子进一步加剧心肌炎性反应浸润,抑制心肌收缩功能。遗传学实验证实,cGAS 或 STING 基因敲除小鼠心肌组织中泛凋亡水平显著降低,心功能改善,存活率提升,从而验证了该通路在 SCM 中的关键调控作用^[43]。中药干预为 SCM 治疗提供了新的研究方向,胡黄连苷 II 和小柴胡汤等中药成分的心肌保护作用与其调控 cGAS-STING 介导的泛凋亡过程相关。具体而言,胡黄连苷 II 可抑制 cGAS-STING 通路激活,减少凋亡复合体形成,降低泛凋亡相关分子的活化水平,进而改善心肌损伤与心功能;小柴胡汤中的活性成分则能靶向泛凋亡相关分子发挥心肌保护效应^[44-45]。未来研究需进一步明确中药活性成分的作用靶点,并通过高质量临床试验验证其疗效。

此外,泛凋亡在脓毒症的多种并发症(包括感染性休克、血栓形成风险、代谢紊乱、免疫抑制与继发感染,以及远期并发症如肌肉萎缩、虚弱、认知功能下降和心理障碍)的病理进程中亦发挥重要作用。具体而言,在感染性休克过程中,泛凋亡通过触发血管内皮细胞和免疫细胞的大量死亡,并释放 TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子,加剧血管屏障功能障碍和循环衰竭^[7]。在血栓形成方面,泛凋亡诱导的内皮损伤与免疫-血栓平衡失调可启动凝血-炎症级联反应,促进微血栓形成并增加弥散性血管内凝血的发生风险^[35]。在代谢紊乱中,泛凋亡通过损害肝细胞和线粒体功能,干扰糖脂代谢稳态,从而参与脓毒症相关的高代谢状态及多器官代谢障碍^[46]。在免疫抑制与继发感染方面,泛凋亡引起淋巴细胞和巨噬细胞的过度死亡,削弱机体清除病原体的能力,导致免疫麻痹状态,显著增加院内继发感染的风险^[47]。就远期并发症而言,泛凋亡的持续效应可导致骨骼肌细胞进行性丢失和线粒体功能异常,进而引起肌肉萎缩与长期虚弱;同时,通过神经炎症反应和海马区细胞损伤介导认知功能衰退,并与焦虑、抑郁等心理障碍的发生密切相关^[48-49]。

4 小结与展望

在脓毒症进展过程中,PAMPs 与 DAMPs 可激活泛凋亡感受器,促进 PANoptosome 复合体形成,进而诱发多器官细胞的泛凋亡。这一过程通过大量炎性因子的释放及组织屏障的破坏,推动 MODS 的发展。目前针对泛凋亡的干预策略主要集中于 ZBP1、RIPK1/3 等关键分子,Necrostatin-1、C-176 等抑制剂通过阻断上游信号通路、抑制复合体组装,在脓毒症模型中显示出

器官保护效应。然而,此类干预手段存在特异性不足、脱靶风险高、作用机制尚未完全阐明以及多数仍处于临床前研究阶段等局限性,且过度抑制细胞死亡通路可能增加感染扩散的风险。将泛凋亡机制转化为临床应用仍面临诸多挑战,包括动物模型与人类疾病进程的差异、细胞死亡通路的交叉性与冗余性、临床样本获取困难等,亟需多学科协作以推动突破。未来研究应致力于开发高特异性靶向药物、筛选与泛凋亡相关的生物标志物,并开展大规模多中心临床试验,深入揭示泛凋亡“双刃剑”式的调控机制,探索联合干预新策略,从而为脓毒症及 MODS 的防治提供新思路,改善患者预后。

参考文献

[1] 谢剑锋. 中国 ICU 脓毒症临床流行病学及早期诊断的临床研究 [D].南京:东南大学,2019.

[2] 薛晋芳,宋海飞,陈国兵. 程序性细胞死亡在脓毒症发生发展中的研究进展[J].基础医学与临床,2022,42(8):1284-1287. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2022.08.1284.

[3] Wu H , Cui J , Huang J , et al. Cell death signaling and immune regulation: New perspectives on targeted therapy for sepsis [J].Cell Mol Biol Lett,2025,30(1):99. DOI: 10.1186/s11658-025-00784-w.

[4] Christgen S , Tweedell RE , Kanneganti TD. Programming inflammatory cell death for therapy [J].Pharmacol Ther,2022,232:108010. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.108010.

[5] Yang Q , Song W , Rehemani H , et al. PANoptosis , an indicator of COVID-19 severity and outcomes [J].Brief Bioinform,2024,25(3):bbae124. DOI: 10.1093/bib/bbae124.

[6] Li J , Jia YC , Lu J , et al. Inhibition of Zbp1-PANoptosome-mediated PANoptosis effectively attenuates acute pancreatitis [J].Cell Death Discov,2025,11(1):180. DOI: 10.1038/s41420-025-02451-7.

[7] Wu Q , Qi S , Kang Z , et al. PANoptosis in sepsis: A central role and emerging therapeutic target [J].J Inflamm Res,2025,18:6245-6261. DOI: 10.2147/JIR.S513367.

[8] De BD , Deutschman CS , Hellman J , et al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023 [J].Crit Care Med,2024,52(2):268-296. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006135.

[9] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J].中华急诊医学杂志,2016,25(3):274-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.

[10] Dolmatova EV , Wang K , Mandavilli R , et al. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications [J].Cardiovasc Res,2021,117(1):60-73. DOI: 10.1093/cvr/cvaa070.

[11] 贺能英,严启滔,郭振辉. 脓毒症的免疫反应与炎症[J].中华危重病急救医学,2015,27(6):435-438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.004.

[12] Guo Y , Guo W , Chen H , et al. Mechanisms of sepsis-induced acute liver injury: A comprehensive review [J].Front Cell Infect Microbiol,2025,15:1504223. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1504223.

[13] Peerapornratana S , Manrique-Caballero CL , Gómez H , et al. Acute kidney injury from sepsis: Current concepts , epidemiology , pathophysiology , prevention and treatment [J].Kidney Int,2019,96(5):1083-1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.

[14] Yang C , Coopersmith CM , Lyons JD. Cell death proteins in sepsis: Key players and modern therapeutic approaches [J].Front Immunol,2023,14:1347401. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1347401.

[15] Bertheloot D , Latz E , Franklin BS. Necroptosis , pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death [J].Cell Mol Immunol,2021,18(5):1106-1121. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.

[16] Beyer D , Hoff J , Sommerfeld O , et al. The liver in sepsis: Molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation [J].Mol Med,2022,28(1):84. DOI: 10.1186/s10020-022-00510-8.

[17] 王惟浩,马浩. 脓毒症的治疗药物及其作用机制研究进展[J].中国现代应用药学,2020,37(24):3057-3062. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.24.021.

[18] Samir P , Malireddi R , Kanneganti TD. The PANoptosome: A deadly protein complex driving pyroptosis , apoptosis , and necroptosis (PANoptosis) [J].Front Cell Infect Microbiol,2020,10:238. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00238.

[19] Wang Y , Kanneganti TD. From pyroptosis , apoptosis and necroptosis to PANoptosis: A mechanistic compendium of programmed cell death pathways [J].Comput Struct Biotechnol J,2021,19:4641-4657. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.07.038.

[20] Kuriakose T , Man SM , Malireddi RK , et al. ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways [J].Sci Immunol,2016,1(2):aag2045. DOI: 10.1126/sciimmunol.aag2045.

[21] Li J , Jia YC , Lu J , et al. Inhibition of Zbp1-PANoptosome-mediated PANoptosis effectively attenuates acute pancreatitis [J].Cell Death Discov,2025,11(1):180. DOI: 10.1038/s41420-025-02451-7.

[22] Oh S , Lee J , Oh J , et al. Integrated NLRP3 , AIM2 , NLRC4 , Pyrin inflammasome activation and assembly drive PANoptosis [J].Cell Mol Immunol,2023,20(12):1513-1526. DOI: 10.1038/s41423-023-01107-9.

[23] He X , Jiang X , Guo JY , et al. PANoptosis in bacterial infections: A double-edged sword balancing host immunity and pathogenesis [J].Pathogens,2025,14(1):43. DOI: 10.3390/pathogens14010043.

[24] Lin JF , Wang TT , Huang RZ , et al. PANoptosis in cancer: Bridging molecular mechanisms to therapeutic innovations [J].Cell Mol Immunol,2025,22(9):996-1011. DOI: 10.1038/s41423-025-01329-z.

[25] Liu K , Wang M , Li D , et al. PANoptosis in autoimmune diseases interplay between apoptosis , necrosis , and pyroptosis [J].Front Immunol,2024,15:1502855. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1502855.

[26] 王稳,吕荣华. 脓毒症相关性急性肺损伤的发病机制及研究进展[J].临床医学进展,2023,13(5):8657-8663. DOI: 10.12677/ACM.2023.1351210.

[27] Sharma BR , Karki R , Rajesh Y , et al. Immune regulator IRF1 contributes to ZBP1- , AIM2- , RIPK1- , and NLRP12-PANoptosome activation and inflammatory cell death (PANoptosis) [J].J Biol Chem,2023,299(9):105141. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105141.

[28] Hu Q , Ren H , Li G , et al. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis [J].EBioMedicine,2019,41:497-508. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.055.

[29] Yang SM , Li YB , Si HX , et al. C-176 reduces inflammation-induced pain by blocking the cGAS-STING pathway in microglia [J].Int J

- Neurosci ,2025 ,135 (11) : 1193-1207. DOI: 10. 1080/00207454. 2024.2352025
- [30] 秦响英,张力元,唐嘉辉,等.血必净注射液干预 cGAS/STING 通路对脓毒症急性肺损伤的改善作用[J].中国药科大学学报,2025,56(3):350-357. DOI: 10. 11665/j. issn. 1000-5048.2024071702.
- [31] Bolognese AC, Yang WL, Hansen LW, et al. Inhibition of necroptosis attenuates lung injury and improves survival in neonatal sepsis[J].Surgery ,2018. DOI: 10.1016/j. surg.2018.02.017.
- [32] 曾江维,张梦新,冯凯,等.脓毒症相关性急性肾损伤研究进展[J].华北理工大学学报:医学版,2024,26(1):78-84. DOI: 10. 19539/j. cnki.2095-2694.2024.01.016.
- [33] Hou Y, Feng Q, Wei C, et al. Emerging role of PANoptosis in kidney diseases: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities [J].Apoptosis ,2025,30(3-4):579-596. DOI: 10.1007/s10495-024-02072-y.
- [34] 黄瑞峰,唐奇,吕波.基于网络药理学研究保肾排毒汤治疗脓毒症合并急性肾损伤的治疗机制[J].中国现代应用药学,2019,36(21):2657-2665. DOI: 10. 13748/j. cnki. issn1007-7693. 2019. 21.007.
- [35] Zhou X, Xin G, Wan C, et al. Myricetin reduces platelet PANoptosis in sepsis to delay disseminated intravascular coagulation [J].Biochem Biophys Res Commun ,2024,724:150140. DOI: 10. 1016/j. bbr.2024.150140.
- [36] Shimizu M, Konishi A, Nomura S. Examination of biomarker expressions in sepsis-related DIC patients [J].Int J Gen Med ,2018,11: 353-361. DOI: 10.2147/IJGM.S173684.
- [37] Zhou X, Yu X, Wan C, et al. NINJ1 regulates platelet activation and PANoptosis in septic disseminated intravascular coagulation [J].Int J Mol Sci ,2023,24(4):4168. DOI: 10.3390/ijms24044168.
- [38] 刘艺,菅原葵,吴彩军,等.关注脓毒症脑病,改善脓毒症预后[J].中华急诊医学杂志,2023,32(6):719-723. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1671-0282.2023.06.003.
- [39] 范仲敏. MD2 介导海马神经元 PANoptosis 诱发脓毒症相关性脑病的机制研究[D].西安:中国人民解放军空军军医大学,2022.
- [40] Zhou R, Ying J, Qiu X, et al. 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 [J].Chin Med J (Engl) ,2022,135(12):1474-1485. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002010.
- [41] Ravikumar N, Sayed MA, Poonsuph CJ, et al. Septic cardiomyopathy: From basics to management choices [J].Curr Probl Cardiol ,2021,46(4):100767. DOI: 10.1016/j. cpcardi.2020.100767.
- [42] Xiang Q, Geng ZX, Yi X, et al. PANoptosis: A novel target for cardiovascular diseases [J].Trends Pharmacol Sci ,2024,45(8):739-756. DOI: 10.1016/j. tips.2024.06.002.
- [43] Yu T, Fleishman JS, Wang H, et al. cGAS-STING targeting offers novel therapeutic regimen in sepsis-associated organ dysfunction [J].Cell Biol Toxicol ,2025,41(1):113. DOI: 10. 1007/s10565-025-10051-5.
- [44] 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].J Ethnopharmacol ,2024,336:118740. DOI: 10.1016/j. jep.2024.118740.
- [45] 王梦梦,杨开宁,闫瑾,等.胡黄连苷 II 调节 cGAS-STING 信号通路对感染性休克大鼠心肌损伤的保护作用[J].河北医科大学学报,2025,46(4):436-443. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-3205. 2025. 04.011.
- [46] Zou K, Wang N, Wang L, et al. Regulated cell death in sepsis-associated liver injury: Molecular mechanisms and therapeutic implications [J].Front Immunol ,2026,17:1740461. DOI: 10.3389/ fimmu.2026.1740461.
- [47] Sundar KM, Sires M. Sepsis induced immunosuppression: Implications for secondary infections and complications [J].Indian J Crit Care Med ,2013,17(3):162-169. DOI: 10. 4103/0972-5229.117054.
- [48] Pierre A, Favory R, Brassart B, et al. Sepsis induces long-term muscle and mitochondrial dysfunction due to autophagy disruption amenable by urolithin A [J].J Cachexia Sarcopenia Muscle ,2025,16(4):e70041. DOI: 10.1002/jcsm.70041.
- [49] 姚咏明,张卉.改善脓毒症患者长期预后的康复治疗对策[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(3):201-206. DOI: 10.3760/cma. j. cn501120-20211004-00344.

(收稿日期:2026-01-14)