

泛凋亡在口腔疾病中的研究进展

朱玄德 陈冠辉

中山大学附属第七医院口腔科 深圳 518107

[摘要] 细胞程序性死亡是维持宿主免疫和内环境稳态的一种重要机制，对于病原体和宿主间的平衡至关重要。泛凋亡是近年来新提出的一种细胞死亡方式，主要由泛凋亡复合体调控，同时具有凋亡、焦亡、坏死性凋亡的特征。目前越来越多的研究聚焦于泛凋亡参与口腔疾病的机制，本文将泛凋亡的定义、特征、调控机制及其与口腔疾病的潜在关系作一综述，旨在为口腔疾病的检测、预防和治疗提供可能的解决思路。

[关键词] 程序性细胞死亡；泛凋亡；泛凋亡复合体；口腔疾病

[中图分类号] R780.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026104



本文链接

OSID 码

Research progress of PANoptosis in oral diseases

Zhu Xuande, Chen Guanhui

Dept. of Stomatology, the Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82303794)

Correspondence: Chen Guanhui, Email: chengh86@mail.sysu.edu.cn

[Abstract] Programmed cell death (PCD) serves as a crucial mechanism for maintaining host innate immunity, homeostasis, and the balance between pathogens and the host. PANoptosis is a novel form of programmed cell death that is primarily regulated by the PANoptosome complex and concurrently exhibits the features of apoptosis, pyroptosis, and necroptosis. Oral diseases, which significantly impact the quality of life and general health of patients, are a major concern. Interest in the underlying mechanisms of PANoptosis involved in oral diseases is currently increasing. This review explains the definition, characteristics, regulatory mechanisms of PANoptosis and its potential relationship with oral diseases, aiming to offer possible solutions for the detection, prevention, and treatment of oral diseases.

[Key words] programmed cell death; PANoptosis; PANoptosome; oral disease

程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 作为一种宿主防御和免疫反应的重要机制，是维持正常细胞周期和组织内稳态的重要条件，其重要性几乎与细胞增殖同样重要^[1]。泛凋亡是一种新发现的细胞程序性死亡，于2019年由Subbarao Malireddi等^[2]提出，随着其具体机制的逐步阐明，它与口腔疾病间的联系逐渐被重视。本文将针对泛凋亡的定义、特点、机制以及与口腔疾病间的

潜在关系作一综述。

1 泛凋亡的定义及特征

细胞死亡命名委员会 (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) 在2018年的指南^[3]中从形态学、生物化学和功能的角度对细胞死亡进行了标准化的描述和定义，并更新了细胞死亡子程序分类。其中凋亡分为内源性和外源性凋亡，内源性凋亡是由B细胞淋巴瘤2蛋白 (B-cell lymphoma 2 protein, BCL-2) 家族控制的，其关键步骤为广泛且不可逆的线粒体外膜通透化，而外源性凋亡是在由死亡受体或依赖性受体的刺激下导致Fas相关死亡域 (Fas-associated death domain,

[收稿日期] 2025-01-23; [修回日期] 2025-08-08

[基金项目] 国家自然科学基金 (82303794)

[第一作者] 朱玄德，硕士，Email: zhuxd25@mail2.sysu.edu.cn

[通信作者] 陈冠辉，副主任医师，博士，Email: chengh86@mail.sysu.edu.cn

edu.cn

FADD)和胱天蛋白酶(Caspase)-8的募集及下游反应的发生^[3-4];焦亡则根据其对Caspase-1是否依赖分为2型,典型通路依赖Caspase-1促进白细胞介素-1 β (interleukin, IL-1 β)和IL-18的成熟和分泌,并切割成孔蛋白D(Gasdermin D, GSDMD),在细胞膜上形成膜孔,进一步导致细胞肿胀和破裂;而非典型通路则与人Caspase-4/5、鼠Caspase-11、Caspase-3或Caspase-8有关^[5-6];坏死性凋亡是由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1)自磷酸化后激活RIPK3激酶,诱导形成坏死性凋亡复合体,进而激活混合谱系激酶区域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like, MLKL),导致细胞膜通透和裂解^[7-8]。

泛凋亡是一种细胞炎症性死亡,由特定的触发器激活,并由泛凋亡复合体(PANoptosome)调控,具有焦亡、凋亡和(或)坏死性凋亡的关键特征,但不能单独由其中任何一种来解释^[9]。当它被激活时,仅阻断单通路不能预防细胞死亡^[10],反而会使得整个泛凋亡系统失衡,从而使其他途径代偿性增强^[11]。在泛凋亡中起重要作用的结构是一类多分子复合物即泛凋亡复合体,其结构与炎症小体类似,核心结构包括3类:传感器分子如Z-DNA结合蛋白1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)、支架及酶分子如RIPK3、Caspase-1/8、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)和效应器分子如GSDMD、Caspase-3/7、MLKL^[9,12]。传感器能启动泛凋亡复合体的形成,提供分子支架,促进其他分子的激活及相互作用,最终由下游的效应器接收信号并执行。

泛凋亡对于机体而言,一方面能够通过消除感染细胞和提供功能冗余来克服病原体免疫逃避从而有利于宿主控制病原体的入侵,另一方面在细菌感染中也可能参与其致病作用,目前的研究表明泛凋亡与感染性疾病、神经退行性疾病如阿尔茨海默病^[4,12-13]及本文提及的口腔疾病密切相关。

2 泛凋亡死亡途径的调控机制及重要分子

不同的刺激能诱导不同的泛凋亡复合体,目前有文献证实的泛凋亡复合体包括:ZBP1复合

体、黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)复合体、RIPK1复合体、含NLR家族pyrin结构域12(NOD-like receptors family pyrin domain containing 12, NLRP12)复合体。虽然组成有所区别,但它们对于下游效应器的诱导是类似的。泛凋亡复合体形成后能通过活性Caspase-1将前体pro-IL-1 β 、pro-IL-18切割成活性形式,并处理GSDMD以释放其n端,该n端在细胞膜内形成孔,允许促炎细胞因子的释放并诱导焦亡^[10,14];通过Caspase-3/6/7诱导凋亡;通过RIPK1-RIPK3磷酸化MLKL,促进坏死性凋亡,各途径间存在相互作用,即诱导泛凋亡的发生(图1)^[15]。泛凋亡复合体中起关键作用的分子如下。

2.1 ZBP1

ZBP1包含多个结构域,其中Z α 2能行使DNA结合功能^[16]。IAV感染时,ZBP1通过Z α 2感知其RNA而被激活^[17],促进包含ZBP1、RIPK1、RIPK3、MLKL、FADD、Caspase-1/6/8、NLRP3和ASC在内的ZBP1泛凋亡复合体^[10]的形成和组装,并诱导泛凋亡的激活^[18]。其他研究^[19]表明Caspase-6也参与ZBP1介导的NLRP3炎症小体激活,并能增强ZBP1和RIPK3之间的相互作用;而在新型冠状病毒感染中,也有发现ZBP1的表达在干扰素(interferon, IFN)- β 治疗所导致的细胞死亡中上调并诱导泛凋亡^[20]。

2.2 AIM2

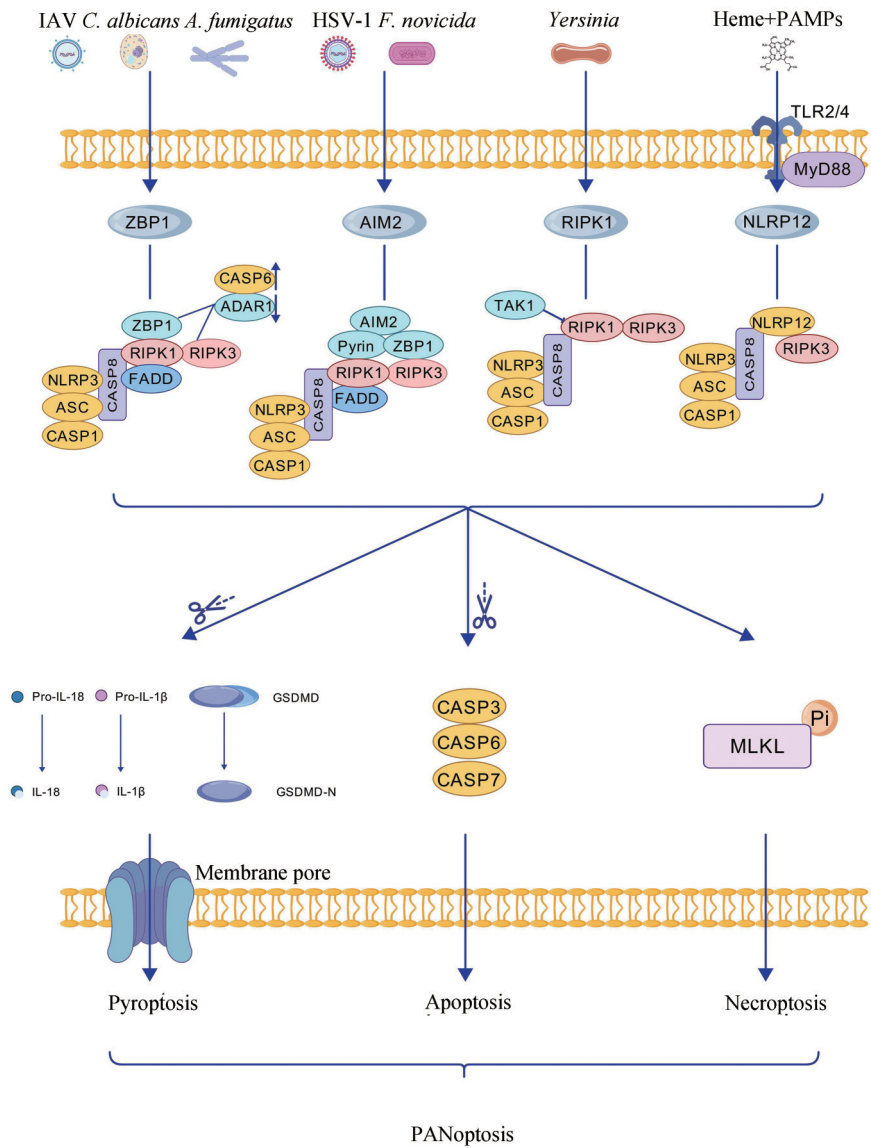
AIM2包含2个结构域,其中HIN-200结构域能与双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)结合,而Pyrin结构域则促进适配器蛋白ASC的募集。研究^[21]发现:在HSV1以及*F. novicida*感染期间,AIM2、Pyrin和ZBP1通过与ASC、Caspase-1、Caspase-8、RIPK3、RIPK1和FADD相互作用形成AIM2泛凋亡复合体,诱导泛凋亡和细胞因子释放。

2.3 受体相互作用的RIPK1

RIPK1具有潜在的支架功能,能介导蛋白间的相互作用^[22]。研究^[23]发现:*Yersinia*感染能在不依赖ZBP1的调控下诱导包含RIPK1与Caspase-8、FADD、NLRP3、ASC、RIPK3在内的RIPK1泛凋亡复合体。而不依赖其激酶活性时,RIPK1能通过募集核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)必需调节蛋白(NF- κ B essential modulator, NEMO)参与NF- κ B活化,进而诱导细胞型Fas相关死亡域样蛋白介素-1 β 转换酶抑制蛋白(cellular Fas-associ-

ated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme inhibitory protein, c-FLIP) 的表达并阻断凋

亡, 也能通过募集的 Caspase 活性阻断坏死性凋亡^[24]。



不同的刺激物能诱导泛凋亡复合体的组装, 进而诱导泛凋亡的发生。IAV: influenza A virus, 甲型流感病毒; *C. albicans*: *Candida albicans*, 白色念珠菌; *A. fumigatus*: *Aspergillus fumigatus*, 烟曲霉; HSV-1: herpes simplex virus type 1, 单纯疱疹病毒 1; *F. novicida*: *Francisella novicida*, 新弗朗西丝菌; *Yersinia*: 耶尔森菌; Heme: 血红素; PAMPs: pathogen-associated molecular patterns, 病原相关分子模式; TLR: Toll-like receptor, Toll 样受体; TAK1: transforming growth factor- β -activated kinase 1, 转化生长因子 β 活化激酶 1; ADAR1: adenosine deaminase acting on RNA 1, 作用于 RNA 1 的腺苷脱氨酶; CASP: caspase (Created with BioGDP.com)。

图 1 泛凋亡的分子调控机制

Fig 1 Molecular regulation mechanism of PANoptosis

另外, RIPK1 的变化会使细胞死亡通路失衡。研究^[25]发现: 敲除肠道上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 中的 RIPK1 可致其死亡, 说明 RIPK1 对 IEC 存活和维持肠道稳态至关重要; 当 RIPK1 过表达的情况下, 也有研究^[26]表明这会诱导细胞凋亡。

值得一提的是, TAK1 介导的 RIPK1 中间结构域磷酸化在泛凋亡中也有重要作用: 当 RIPK1 中间结构域的磷酸化被阻断时, 会诱导 RIPK1 依赖性细胞凋亡; 而当其过度磷酸化时则会诱导坏死性凋亡^[2,27]; 缺乏 TAK1 可诱导自发性 RIPK1 依赖性泛凋亡的发生^[28]。

2.4 NLRP12

NLRP12同样是一种与泛凋亡有关的传感器。研究^[29-30]发现：PAMP信号能激活TLR2/4，通过下游适配器MyD88增加干扰素调节因子1（interferon regulatory factor, IRF1）表达和活性氧（reactive oxygen species, ROS）生成，进一步诱导NLRP12表达并与ASC、NLRP3、Caspase-8和RIPK3等分子相互作用，形成NLRP12泛凋亡复合体以诱导泛凋亡。

3 泛凋亡在口腔疾病中的应用

已有研究证实泛凋亡在口腔疾病包括牙周疾病、口腔黏膜疾病、牙髓及根尖周疾病、口腔颌面部肿瘤中具有重要的调控作用，具体如下。

3.1 泛凋亡与牙周疾病

过往研究多偏向于研究单种细胞死亡途径与牙周疾病之间的联系，泛凋亡提出以来，有研究^[31-33]给出了泛凋亡死亡途径的关键蛋白，并证实了牙周炎组织或龈沟液中泛凋亡相关的GSDMD、NLRP3、Caspase-1/3、BCL-2、MLKL和IL-1 β 等分子的上调，这表明泛凋亡复合体相关蛋白广泛存在于牙周疾病相关的组织和细胞内。

研究指出牙龈卟啉单胞菌（*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*）能够诱导牙周组织的多种细胞中发生泛凋亡。对于成纤维细胞（fibroblasts, FB），*P. gingivalis*能够通过脂多糖显著增加凋亡相关的凋亡肽酶激活因子1（apoptotic peptidase activating factor 1, APAF-1）、Caspase-3/9等分子^[34]及焦亡相关的Caspase-1、NLRP3、IL-1 β 、IL-18、GSDMD等分子表达^[35]，从而降低宿主再生或组织修复的能力；对于牙周韧带干细胞（periodontal ligament stem cell, PDLSC），*P. gingivalis*的感染能够上调Caspase-3、BCL-2相关X蛋白（BCL-2-associated X protein, Bax）、Caspase-4、GSDMD、IL-1 β 、MLKL等泛凋亡关键分子^[33,35-37]而抑制PDLSC的更新与分化潜能，其具体机制可能与某些特定的分子如分化胚胎软骨细胞2（differentiated embryonic chondrocytes 2, Dec2）^[38]及microRNA有关^[39]；此外，*P. gingivalis*感染单核细胞后会出现显著的坏死性凋亡，继而使其释放危险相关分子模式（danger-associated molecular patterns, DAMP），促进PDLSC、FB发生坏死性凋亡，诱发炎症和组织损伤^[33,40-41]。而在使用坏死性

凋亡抑制剂（如GSK' 872、sh-MLKL）或者是选择性抑制某些关键分子如细胞周期蛋白依赖性激酶9（cyclin-dependent kinases, CDK9）^[42]后，则能减轻牙周组织炎症和牙槽吸收^[43]。

但也有研究者^[33]发现了不同的结果：在抑制MLKL后能降低*P. gingivalis*引起的细胞死亡，而抑制RIPK1却增加了细胞死亡，这或许与上文提到的RIPK1能通过调控NF- κ B而促进细胞生存的功能有关；另一些研究者^[35,44]发现：用*P. gingivalis*感染FB后，焦亡相关蛋白的表达升高，而坏死性凋亡相关mRNA的表达却无显著差异，这或许需要进一步实验来验证其他水平中两者的相关性和差异性。

这些研究表明牙周组织的损伤中存在着广泛的且并非单一途径的PCD，为泛凋亡在牙周疾病的参与提供了证据。

3.2 泛凋亡与口腔黏膜疾病

泛凋亡与口腔黏膜疾病间也存在重要联系，而较多的证据集中于*C. albicans*和HSV这2种微生物上。

研究^[18]发现：在鼠巨噬细胞和人外周血单个核细胞感染白色念珠菌后，泛凋亡相关分子的表达呈现剂量依赖性增高，且ZBP1是该过程的顶端传感器。其他的研究^[45]表明：*C. albicans*感染后能被NLRP3和含NLR家族Caspase酶募集域蛋白（caspase recruitment domain protein, CARD）结构域4（NLR family CARD domain containing 4, NLRC4）炎性小体识别，虽然机制有所区别，但它们在控制真菌感染、募集中性粒细胞及早期预防传播中都有重要作用，并被证实与焦亡间存在联系；*C. albicans*感染后能被树突状细胞相关的C型凝集素-1（dendritic cell-associated C-type lectin-1, Dectin-1）受体识别，通过CARD9介导髓细胞的坏死性凋亡，从而募集更多的免疫细胞以抵御感染^[46]。

对于HSV-1，此前有研究报道HSV-1在人和小鼠体内对于PCD的诱导结果相反，在小鼠细胞中由病毒蛋白ICP6直接诱导坏死性凋亡，而在人体内却能抑制凋亡和坏死性凋亡，但原因还未完全证实^[47-49]。

近期的研究^[21]表明：HSV-1感染能诱导AIM2泛凋亡复合体的形成而调控泛凋亡，这对于宿主防御病毒感染以及调节免疫反应有非常重要的意义。

3.3 泛凋亡与牙髓及根尖周疾病

除*P. gingivalis*外,另外2种细菌在牙髓及根尖周疾病中也能诱导泛凋亡。具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*)作为原发性根尖牙周炎根管中最常检测出的菌群之一^[50],其外囊泡(extracellular vesicle, EV)能通过FADD-RIPK1-Caspase-3通路参与IEC的凋亡,也能上调RIPK1和RIPK3,诱导坏死性凋亡^[51];而对于根尖周疾病,在被感染的组织和巨噬细胞中能检测到ZBP1的表达随时间的增加而增加,从而导致下游GSDMD、Caspase-3裂解和MLKL的磷酸化,而敲除ZBP1后能抑制其发生,这表明*F. nucleatum*在根尖周感染中具有通过ZBP1调控泛凋亡的能力^[52]。

此外,粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*, *E. faecalis*)在根尖周炎中也具有诱导泛凋亡的潜能。研究者^[53-54]在*E. faecalis*感染的人成骨MG63细胞中检测到明显的细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡,这对根尖病变的愈合及骨生长是不利的;而*E. faecalis*同样能参与免疫细胞的泛凋亡途径,研究^[55]发现:低感染复数(multiplicity of infection, MOI)的*E. faecalis*感染的鼠RAW264.7巨噬细胞并未出现明显的死亡,这或许有助于菌群的存活和感染的传播,而高MOI的*E. faecalis*感染后却能检测到细胞中泛凋亡相关分子表达增加。

3.4 泛凋亡与口腔颌面部肿瘤

泛凋亡在口腔颌面部肿瘤中的具体参与机制虽然尚未可知,但两者间的联系是可以肯定的。研究^[56]发现:在黑色素瘤中,泛凋亡标志物如ZBP1、Caspase-8和GSDMD的表达与其生存预后呈正相关,并提出通过激活ZBP1可能能够诱导黑色素瘤细胞死亡;而ADAR1也是一种潜在的治疗靶点,其ADAR1-p150亚型能与RIPK3竞争性结合ZBP1,抑制泛凋亡的发生从而有利于黑色素瘤的生长,此时联合使用IFN和核输出抑制剂(nuclear export signal, NEI)能限制ADAR1从细胞核内的转移,解除其对于ZBP1的抑制作用并诱导泛凋亡,导致肿瘤体积显著减少^[57]。类似的研究^[58]证明:联合使用肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和IFN- γ 也能通过介导Janus激酶(Janus kinase, JAK)-信号传导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT1)-IRF1通路诱导黑色素瘤细胞系的泛凋亡,从而抑制肿瘤生长。

对于头颈部鳞状细胞癌(head and neck squa-

mous cell carcinoma, HNSCC),也可以通过对泛凋亡相关基因的分析来预测HNSCC患者的预后,如FADD可能与淋巴结转移有关,ZBP1可能影响着肿瘤大小和临床分期,针对这些特定靶点的研究或许能够有助于HNSCC的临床治疗^[59-60]。

4 未来展望

泛凋亡在宿主免疫中具有关键意义,且目前的研究指出泛凋亡与口腔疾病间存在重要的联系^[61]。本文将泛凋亡的概念、调控机制及其与口腔疾病间的关系进行了总结,同时也发现了目前研究存在的一些局限:首先泛凋亡研究的时间尚短,具体的机制及在特定疾病中的关键靶点尚未完全证实;并且目前的研究也只聚焦于有限的菌群和宿主间的关联,是否有其他的调控方式或影响因素尚未明了;再者,对于泛凋亡实际应用于临床治疗的方式还需要大量研究,如诱导剂或者抑制剂的选择;最后,口腔疾病绝非是单一而局限的,它与全身的免疫与健康相关,特别是像牙周炎这种疾病,那么泛凋亡死亡途径对于牙周组织的影响是否与全身的疾病相关,而它是否能成为同时调控口腔全身疾病的一种新的治疗途径,这些问题都需要进一步研究和回答。

当然,泛凋亡毫无疑问在口腔疾病中有着广阔应用前景,研究者也迫切地希望能研究透彻泛凋亡的机制,为口腔疾病的检测、预防和治疗寻求更新更好的方法。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death [J]. Cell, 2024, 187(2): 235-256.
- [2] Subbarao Malireddi RK, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis)[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 406.
- [3] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486-541.
- [4] Moujalled D, Strasser A, Liddell JR. Molecular

- mechanisms of cell death in neurological diseases [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2029-2044.
- [5] Liu X, Xia SY, Zhang ZB, et al. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 384-405.
- [6] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75.
- [7] Laurien L, Nagata M, Schünke H, et al. Autophosphorylation at serine 166 regulates RIP kinase 1-mediated cell death and inflammation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1747.
- [8] Samson AL, Zhang Y, Geoghegan ND, et al. MLKL trafficking and accumulation at the plasma membrane control the kinetics and threshold for necroptosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 3151.
- [9] Christgen S, Tweedell RE, Kanneganti TD. Programming inflammatory cell death for therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 108010.
- [10] Zheng M, Kanneganti TD. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 26-38.
- [11] Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*[J]. *Virulence*, 2022, 13(1): 89-121.
- [12] Place DE, Lee S, Kanneganti TD. PANoptosis in microbial infection[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2021, 59: 42-49.
- [13] Chen XT, Dai YF, Li YS, et al. Identification of cross-talk pathways and PANoptosis-related genes in periodontitis and Alzheimer's disease by bioinformatics analysis and machine learning[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1430290.
- [14] Christgen S, Zheng M, Kesavardhana S, et al. Identification of the PANoptosome: a molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis)[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 237.
- [15] Jiang S, Li H, Zhang L, et al. Generic diagramming platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(d1): D1670-D1676.
- [16] Kuriakose T, Kanneganti TD. ZBP1: innate sensor regulating cell death and inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(2): 123-134.
- [17] Kesavardhana S, Subbarao Malireddi RK, Burton AR, et al. The Za2 domain of ZBP1 is a molecular switch regulating influenza-induced PANoptosis and perinatal lethality during development[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(24): 8325-8330.
- [18] Banoth B, Tuladhar S, Karki R, et al. ZBP1 promotes fungi-induced inflammasome activation and pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(52): 18276-18283.
- [19] Zheng M, Karki R, Vogel P, et al. Caspase-6 is a key regulator of innate immunity, inflammasome activation, and host defense[J]. *Cell*, 2020, 181(3): 674-687.e13.
- [20] Karki R, Lee S, Mall R, et al. ZBP1-dependent inflammatory cell death, PANoptosis, and cytokine storm disrupt IFN therapeutic efficacy during coronavirus infection[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(74): ea-b06294.
- [21] Lee S, Karki R, Wang YQ, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence[J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 415-419.
- [22] Cuny GD, Degterev A. RIPK protein kinase family: atypical lives of typical kinases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 109: 96-105.
- [23] Subbarao Malireddi RK, Kesavardhana S, Karki R, et al. RIPK1 distinctly regulates Yersinia-induced inflammatory cell death, PANoptosis[J]. *Immunohorizons*, 2020, 4(12): 789-796.
- [24] Dillon CP, Weinlich R, Rodriguez DA, et al. RIPK1 blocks early postnatal lethality mediated by caspase-8 and RIPK3[J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1189-1202.
- [25] Dannappel M, Vlantis K, Kumari S, et al. RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 90-94.
- [26] Jin L, Chen J, Liu XY, et al. The double life of RIPK1[J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(1): e1035690.
- [27] Geng JF, Ito Y, Shi LY, et al. Regulation of RIPK1 activation by TAK1-mediated phosphorylation dictates apoptosis and necroptosis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 359.

- [28] Subbarao Malireddi RK, Gurung P, Kesavardhana S, et al. Innate immune priming in the absence of TAK1 drives RIPK1 kinase activity-independent pyroptosis, apoptosis, necroptosis, and inflammatory disease[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): jem.20191644.
- [29] Sundaram B, Pandian N, Mall R, et al. NLRP12-PANoptosome activates PANoptosis and pathology in response to heme and PAMPs[J]. *Cell*, 2023, 186(13): 2783-2801.e20.
- [30] Henkel FDR, O'Neill LAJ. NLRP12 drives PANoptosis in response to heme[J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(8): 574-576.
- [31] Zhang AP, Zhang CC, Zhang YH, et al. PANoptosis is a compound death in periodontitis: a systematic review of *ex vivo* and *in vivo* studies[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(4): 1828-1842.
- [32] Aral K, Aral CA, Kapila Y. The role of caspase-8, caspase-9, and apoptosis inducing factor in periodontal disease[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(3): 288-294.
- [33] Shi J, Li J, Su W, et al. Loss of periodontal ligament fibroblasts by RIPK3-MLKL-mediated necroptosis in the progress of chronic periodontitis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2902.
- [34] Bugueno IM, Batool F, Korah L, et al. *Porphyromonas gingivalis* differentially modulates apoptosome apoptotic peptidase activating factor 1 in epithelial cells and fibroblasts[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(2): 404-416.
- [35] Li YY, Cai Q, Li BS, et al. The effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on the pyroptosis of gingival fibroblasts[J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 846-858.
- [36] Chen Q, Liu XG, Wang DY, et al. Periodontal inflammation-triggered by periodontal ligament stem cell pyroptosis exacerbates periodontitis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 663037.
- [37] Duan Y, An W, Wu YX, et al. Tetramethylpyrazine reduces inflammation levels and the apoptosis of LPS-stimulated human periodontal ligament cells via the downregulation of miR-302b[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6): 1918-1926.
- [38] Oka S, Li XY, Sato F, et al. A deficiency of Dec2 triggers periodontal inflammation and pyroptosis[J]. *J Periodontal Res*, 2021, 56(3): 492-500.
- [39] Sun DD, Wu X, Lin SC, et al. Anti-apoptosis and anti-inflammation activity of circ_0097010 downregulation in lipopolysaccharide-stimulated periodontal ligament cells by miR-769-5p/Krüppel like factor 6 axis[J]. *J Dent Sci*, 2023, 18(1): 310-321.
- [40] Yang YN, Wang LX, Zhang HB, et al. Mixed lineage kinase domain-like pseudokinase-mediated necroptosis aggravates periodontitis progression[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(1): 77-86.
- [41] Ke XJ, Lei L, Li H, et al. Manipulation of necroptosis by *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis development[J]. *Mol Immunol*, 2016, 77: 8-13.
- [42] Li J, Shi JH, Pan Y, et al. Transcription modulation by CDK9 regulates inflammatory genes and RIPK3-MLKL-mediated necroptosis in periodontitis progression[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17369.
- [43] Zhang KY, Chen XX, Zhou R, et al. Inhibition of gingival fibroblast necroptosis mediated by RIPK3/MLKL attenuates periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(9): 1264-1279.
- [44] Jiang WY, Deng ZL, Dai XZ, et al. PANoptosis: a new insight into oral infectious diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 789610.
- [45] Tomalka J, Ganesan S, Azodi E, et al. A novel role for the NLRC4 inflammasome in mucosal defenses against the fungal pathogen *Candida albicans*[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(12): e1002379.
- [46] Cao MT, Wu ZX, Lou Q, et al. Dectin-1-induced RIPK1 and RIPK3 activation protects host against *Candida albicans* infection[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(12): 2622-2636.
- [47] Wang X, Li Y, Liu S, et al. Direct activation of RIP3/MLKL-dependent necrosis by herpes simplex virus 1 (HSV-1) protein ICP6 triggers host antiviral defense[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(43): 15438-15443.
- [48] Yu XL, Li Y, Chen Q, et al. Herpes simplex virus 1 (HSV-1) and HSV-2 mediate species-specific modulations of programmed necrosis through the viral ribonucleotide reductase large subunit R1[J]. *J Virol*, 2015, 90(2): 1088-1095.
- [49] Guo HY, Omoto S, Harris PA, et al. Herpes simplex virus suppresses necroptosis in human cells[J]. *Cell*

- Host Microbe, 2015, 17(2): 243-251.
- [50] Siqueira JF Jr, Rôças IN. Present status and future directions: microbiology of endodontic infections [J]. Int Endod J, 2022, 55(Suppl 3): 512-530.
- [51] Liu L, Liang LP, Yang CH, et al. Extracellular vesicles of *Fusobacterium nucleatum* compromise intestinal barrier through targeting RIPK1-mediated cell death pathway[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-20.
- [52] Liu H, Liu YX, Fan W, et al. *Fusobacterium nucleatum* triggers proinflammatory cell death via Z-DNA binding protein 1 in apical periodontitis[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 196.
- [53] Ran S, Chu M, Gu S, et al. *Enterococcus faecalis* induces apoptosis and pyroptosis of human osteoblastic MG63 cells via the NLRP3 inflammasome[J]. Int Endod J, 2019, 52(1): 44-53.
- [54] Dai X, Deng Z, Liang Y, et al. *Enterococcus faecalis* induces necroptosis in human osteoblastic MG63 cells through the RIPK3/MLKL signalling pathway [J]. Int Endod J, 2020, 53(9): 1204-1215.
- [55] Chi DL, Lin XW, Meng QZ, et al. Real-time induction of macrophage apoptosis, pyroptosis, and necroptosis by *Enterococcus faecalis* OG1RF and two root canal isolated strains[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 720147.
- [56] Mall R, Bynigeri RR, Karki R, et al. Pancancer transcriptomic profiling identifies key PANoptosis markers as therapeutic targets for oncology[J]. NAR Cancer, 2022, 4(4): zcac033.
- [57] Karki R, Sundaram B, Sharma BR, et al. ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis[J]. Cell Rep, 2021, 37(3): 109858.
- [58] Subbarao Malireddi RK, Karki R, Sundaram B, et al. Inflammatory cell death, PANoptosis, mediated by cytokines in diverse cancer lineages inhibits tumor growth[J]. Immunohorizons, 2021, 5(7): 568-580.
- [59] Yang P, Huang GZ, Li YL, et al. Identification of PANoptosis-related biomarkers and analysis of prognostic values in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 9824.
- [60] Gao F, Zhang MH, Ying ZG, et al. A PANoptosis pattern to predict prognosis and immunotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Heliyon, 2024, 10(5): e27162.
- [61] Jiang XY, Fu TT, Huang L. PANoptosis: a new insight for oral diseases[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 960.

(本文编辑 王姝)

《数字化口腔医学——纵览与展望》出版发行

书籍名称：数字化口腔医学——纵览与展望

主编：Antigoni Delantoni, Kaan Orhan

主译：孟柳燕

出版社：人民卫生出版社

内容简介：本书系统梳理数字化技术在口腔医学全领域的应用路径与实践经验。全书三篇递进：基础篇解析数字化成像、数字印模、CAD/CAM等基础技术原理；临床篇介绍龋病智能诊断、数字化的比色、正畸、种植、修复、牙周及牙髓治疗、儿童口腔与病理诊断等专科应用，附以大量病例与操作要点；展望篇探讨组织工程、云技术、人工智能、虚拟现实等技术的临床转化前景以及数字化教育的发展趋势。本书整合跨学科知识，通过大量病例与循证证据，为口腔医学专业人员、研究生及医工交叉研究者提供兼具理论深度与实用价值的知识体系。

