

DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20260307

泛凋亡在心血管疾病中的作用与干预策略

姚闯^{1#}, 郭畅然^{1#}, 邹最^{2*}, 朱成龙^{2,3*}

(1. 海军军医大学基础医学院学员三大队, 上海 200433;

2. 海军军医大学麻醉系, 上海 200433;

3. 南京大学医学院附属金陵医院麻醉科, 江苏 南京 210002)

【摘要】 心血管疾病长期位居全球死因首位, 心血管疾病的病理过程往往伴随心肌细胞死亡, 其中焦亡、凋亡与坏死性凋亡发挥了关键作用。然而, 传统对单一死亡方式的研究难以阐明心血管损伤中多通路同步激活与交叉调控的复杂病理全貌。泛凋亡 (PANoptosis) 是一种通过泛凋亡小体 (PANoptosome) 复合物将焦亡、凋亡、坏死性凋亡整合于相同分子平台, 进而实现统一调控的协同性细胞死亡模式, 能够全面反映心血管损伤中细胞死亡的调控网络。不同的心血管疾病依赖的 PANoptosome 不同, 同种疾病的不同阶段也具有差异性, 体现了心血管疾病中 PANoptosis 的特异性和时空性。复杂的多节点调控网络也使得多靶点抑制剂、天然产物、中药复方及老药新用等干预策略在临床转化上有了了一席之地。本综述探讨了7类心血管疾病中 PANoptosis 的作用机制、调控网络与干预方式, 并结合 PANoptosome 分子亚型与疾病病程分期的双重特征加以论述。此外, 表观遗传修饰、非编码RNA等新兴维度下 PANoptosis 的协同机制及其发展前景, 也为心血管疾病的干预提供了新思路。因此, 基于 PANoptosome 亚型分型建立的精准干预框架, 有助于推动心血管疾病的个性化治疗, 开拓了心血管疾病治疗的新视野。

【关键词】 泛凋亡; 泛凋亡小体; 心血管疾病; 细胞死亡; 多靶点抑制剂; 精准干预

中图分类号: R54, R363.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2026) 03-0056-15

Roles and intervention strategies of PANoptosis in cardiovascular diseases

Yao Chuang^{1#}, Guo Changran^{1#}, Zou Zui^{2*}, Zhu Chenglong^{2,3*}

(1. The Third Group, School of Basic Medical Sciences, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;

2. School of Anesthesiology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;

3. Department of Anesthesiology, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Cardiovascular diseases have long ranked first among global causes of death, and their pathological processes are frequently accompanied by cardiomyocyte death, in which pyroptosis, apoptosis and necroptosis play pivotal roles. However, traditional studies of individual cell death modalities are insufficient to fully characterize the complex pathological landscape of synchronous activation and crosstalk among multiple death pathways in cardiovascular injury. PANoptosis, a synergistic cell death modality that integrates pyroptosis, apoptosis, and necroptosis on the same molecular platform through the PANoptosome complex for unified regulation, comprehensively reflects the cell death regulatory network underlying cardiovascular injury. Different cardiovascular diseases depend on distinct PAN-

收稿日期: 2026-08-22; 修回日期: 2026-09-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82572494)

通信作者: 邹 最 (1980-), 男, 湖南长沙人, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事脓毒症和肿瘤共病的发病机制和防治策略、医疗器械创新研发方面研究, E-mail: zouzui@smmu.edu.cn

朱成龙 (1997-), 男, 山东潍坊人, 主治医师, 主要从事脓毒症的发病机制和防治策略方面研究, E-mail: smmuzcl1997@163.com

#为共同第一作者

optosomes, and different stages of the same disease likewise display divergence, underscoring the disease-specific and spatiotemporal nature of PANoptosis in cardiovascular disease. This complex multi-nodal regulatory network has also enabled multi-target inhibitors, natural products and traditional Chinese medicine formulas, as well as drug repurposing, to gain a foothold in clinical translation. In this review, we discuss the mechanisms, regulatory networks, and therapeutic approaches targeting PANoptosis across seven categories of cardiovascular diseases, with particular emphasis on the dual features of PANoptosome molecular subtypes and disease stages. Furthermore, the synergistic mechanisms of PANoptosis from emerging perspectives, including epigenetic modifications and non-coding RNAs, together with their future prospects, provide novel insights into interventions for cardiovascular diseases. Accordingly, the precision intervention framework established based on PANoptosome subtyping can facilitate personalized therapy for cardiovascular diseases and open new horizons for their treatment.

【Keywords】 PANoptosis; PANoptosome; Cardiovascular diseases; Cell death; Multi-target inhibitors; Precision intervention

0 引言

心血管疾病 (Cardiovascular Diseases, CVDs) 是全球首位死亡原因, 其病程中的缺血再灌注损伤、炎症、纤维化和心室重构等病理过程均伴随心肌细胞等实质细胞的不可逆损伤^[1]。心肌细胞属于终末分化细胞, 损伤后难以再生, 因此, 细胞死亡成为推动心血管疾病进展的关键环节^[2]。心肌缺血时能量代谢障碍与离子稳态失衡率先启动细胞损伤和死亡程序, 恢复灌注后氧自由基爆发、钙超载加剧及炎症反应激活等二次打击进一步触发细胞死亡级联反应, 最终导致组织功能不可逆损伤^[3]。因此, 解析心血管疾病中细胞死亡的分子机制, 成为改善临床预后的核心科学问题之一。

细胞死亡并非单一模式的被动过程, 而是由精密调控网络介导的复杂生物学事件。传统观点认为, 凋亡是心肌损伤中细胞死亡的主要形式, 但其无法完全解释心肌损伤后剧烈的炎症反应及组织坏死特征。随着焦亡和坏死性凋亡等新型细胞死亡方式的发现, 研究者逐渐认识到心血管疾病中的细胞死亡常为多种模式协同作用的结果, 各通路之间共享 Caspase-8、RIPK3 等关键分子, 并彼此交叉调控^[4]。Malireddi 等^[5]于 2019 年提出泛凋亡 [Pyroptosis-Apoptosis-Necroptosis (PAN) -optosis, PANoptosis] 概念, 指由泛凋亡小体 (PANoptosis Complex, PANoptosome) 复合物调控、同时具备焦亡、凋亡和坏死性凋亡的特征且无法被其中任何一种单独表征的细胞死亡方式。PANoptosome 将三者的关键分子整合于同一分子平台, 同步激活 3 条死亡通路, 产生

协同放大的炎症性死亡效应^[6]。这种整合机制意味着心血管疾病中的细胞死亡并非在单一通路间选择, 而是可同时激活多条死亡程序, 其动态交互共同塑造了疾病的病理进程。

尽管对单一细胞死亡机制的研究已取得显著进展, 如 Caspase 家族对凋亡的调控、NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3, NLRP3) 炎症小体介导的焦亡通路等, 但针对 PANoptosis 在心血管疾病中作用机制的系统阐释仍相对缺乏。本文聚焦心血管疾病中的 PANoptosis, 围绕其激活机制、调控网络与干预策略展开, 结合不同疾病的病理特征与 PANoptosome 亚型偏好, 评估多靶点抑制剂与临床药物的调控潜力, 最终为心血管疾病的精准干预提供新思路。

1 PANoptosis 的核心机制

PANoptosis 是一种炎症性程序性细胞死亡方式, 由 PANoptosome 复合物调控, 同时具备焦亡、凋亡和坏死性凋亡特征, 但无法被其中任何一种单独表征。构成 PANoptosis 的 3 条死亡通路各自具有独立机制: 凋亡由 Caspase-8/9 经线粒体或死亡受体途径激活 Caspase-3/7 执行, 以细胞皱缩和膜出泡为特征, 一般不引起炎症反应^[7]; 焦亡由炎症小体激活 Caspase-1 切割消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD) 形成质膜孔道, 伴随 IL-1 β 和 IL-18 释放, 高度促炎^[8]; 坏死性凋亡由受体相互作用蛋白 1/3 (Receptor-Interacting Protein 1/3, RIPK1/RIPK3) 磷酸化激活混合谱系激酶结构域样蛋白 (Mixed Lineage Kinase

Domain-Like Protein, MLKL), 形成膜孔, 呈现坏死样形态并释放损伤相关分子模式^[9]。不同于经典细胞死亡模式, PANoptosis 通过 PANoptosome 将三者的关键分子整合至相同 PANoptosome 平台, 使三种细胞死亡模式同步激活, 最终产生协同放大的炎症性死亡效应^[10]。

1.1 PANoptosome 的分子架构

PANoptosome 是执行上述整合过程的核心复合物, 由感受器、接头蛋白和效应蛋白组成。感受器识别特异性刺激并启动 PANoptosome 组装, 其中 Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA-Binding Protein 1, ZBP1) 经 Zα2 结构域识别 Z 型核酸, 经受体相互作用蛋白同型相互作用基序 (Receptor-Interacting Protein Homotypic Interaction Motif, RHIM) 结构域招募 RIPK1 和 RIPK3, 将核酸感知信号转化为组装信号^[11]。ZBP1 的激活不限于病原体来源的核酸, 线粒体氧化损伤产生的内源性 Z-DNA 亦可将其激活, 提示其在无菌性心血管损伤中的潜在作用^[12]。黑色素瘤缺乏因子 2 (Absent in Melanoma 2, AIM2) 经 HIN-200 结构域结合胞质 dsDNA, 经热蛋白结构域 (Pyrin Domain, PYD) 与含 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing A CARD, ASC) 相互作用, 将胞质 DNA 信号传递至组装平台^[13]。RIPK1 的 RHIM 结构域招募 RIPK3, 死亡结构域 (Death Domain, DD) 则结合 Fas 相关死亡结构域蛋白 (Fas-Associated Protein with Death Domain, FADD), 在转化生长因子 β 激活激酶 1 (Transforming Growth Factor-β-Activated Kinase 1, TAK1) 缺失或感染时可通过其支架功能促进 PANoptosome 组装^[14]。NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 12 (NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 12, NLRP12) 经富含亮氨酸重复序列 (Leucine-Rich Repeat, LRR) 结构域感知游离血红素与病原体相关分子模式 (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) 或肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) 的协同刺激, NACHT 结构域介导其寡聚化, PYD 参与下游分子募集^[15]。各感受器将不同刺激统一转化为 PANoptosome 组装信号, 构成 PANoptosis 启动的第一环节。

接头蛋白介导感受器与效应分子之间的信号转导, 不同接头蛋白承担不同的桥接功能。扩展显微镜技术在单细胞水平证实了 ASC 与 Caspase-8 和 RIPK3 在 PANoptosome 上的共定位, 证明接头蛋白与效应分子之间存在物理结合^[16]。ASC 经 PYD 结合 NLRP3 或 AIM2, 经 CARD 结构域结合 Caspase-1,

参与焦亡通路的信号传递^[17]。FADD 经 DD 结合 RIPK1, 经死亡效应结构域 (Death Effector Domain, DED) 募集 Caspase-8, 参与凋亡通路的信号传递^[18]。PYRIN 则在 AIM2-PANoptosome 中协同 ASC, 参与 AIM2 与 ZBP1 复合物的组装^[19]。效应分子则执行对应的死亡程序: Caspase-1 切割 GSDMD 成孔并促进 IL-1β/IL-18 释放, 执行焦亡; Caspase-8 激活 Caspase-3/7 及 Caspase-6 切割底物, 执行凋亡, 其中 Caspase-3 也能够切割 GSDME 成孔, 促进凋亡与焦亡之间的联系^[20]; RIPK3 磷酸化 MLKL, 促使其寡聚并向质膜转位形成孔道, 执行坏死性凋亡^[21]。效应分子的激活最终导致质膜破裂, 神经损伤诱导蛋白 1 (Nerve Injury-Induced Protein 1, NINJ1) 在其中发挥重要作用^[22]。各接头蛋白与效应分子在相同 PANoptosome 上同步激活, 共同执行 PANoptosis。

1.2 4 种 PANoptosome 亚型

目前已鉴定 4 种 PANoptosome 亚型, 分别以 ZBP1、AIM2、RIPK1 和 NLRP12 作为感受器分子^[10]。ZBP1-PANoptosome 依靠 ZBP1 识别 Z 型核酸, 借助 RHIM 结构域招募 RIPK1 与 RIPK3, 依 FADD-Caspase-8 与 NLRP3-ASC-Caspase-1 两条分支完成复合体组装, 同步激活 MLKL、Caspase-3/7 与 GSDMD 介导的下游通路, 该亚型最早见于流感病毒 (Influenza A Virus, IAV) 感染模型中, ZBP1 识别病毒核蛋白后启动细胞 PANoptosis^[23]。AIM2-PANoptosome 则通过 AIM2 的 HIN-200 结构域识别胞质 dsDNA, 经由 PYD 结合 ASC, 并在 PYRIN 与 ZBP1 的协同参与下完成组装, 在单纯疱疹病毒 1 型 (Herpes Simplex Virus Type 1, HSV-1) 及新凶手弗朗西斯菌感染过程中介导宿主防御应答^[24]。不同于上述依赖胞内核酸感知的亚型, RIPK1-PANoptosome 的激活见于 TAK1 缺失或耶尔森菌感染状态, RIPK1 发挥支架功能, 招募 ASC、Caspase-1、Caspase-8 及 FADD, 驱动 ZBP1 非依赖性 PANoptosis^[25]。而 NLRP12-PANoptosome 主要响应游离血红素联合 PAMPs 或 TNF 的刺激, 由 NLRP12 介导 Caspase-8、ASC、RIPK3 的组装, 参与溶血相关疾病的炎症应答^[26]。

上述 4 类 PANoptosome 的组装过程受到上游分子的精密调控: 干扰素调节因子 1 (Interferon Regulatory Factor 1, IRF1) 与干扰素调节因子 9 (Interferon Regulatory Factor 9, IRF9) 可在转录水平上调 ZBP1 表达, 而 TAK1 通过对 RIPK1 的磷酸化修饰, 抑制 PANoptosome 复合体形成, 共同决定了 PANoptosome 激活时相与信号强度^[27-28]。尽管感受器分子及

其识别的刺激信号各不相同, 但不同类别的 PANoptosome 均包含 RIPK1、RIPK3、Caspase-8, 提示其骨架作用。这一分子特征赋予 PANoptosis 感知多种刺激的能力, 同时也构成了心血管疾病背景下不同 PANoptosome 亚型选择性激活的分子基础。图 1 展示了 PANoptosis 激活的相关通路。

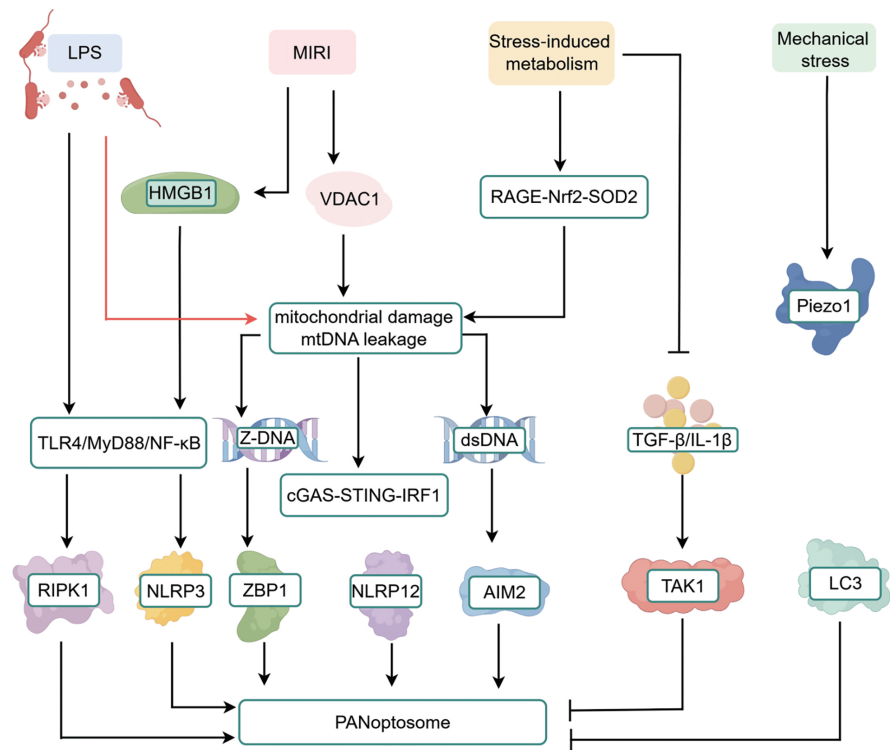


图 1 PANoptosome 激活相关通路

Figure 1 Signaling pathways associated with PANoptosome activation

注: PANoptosis 是焦亡、凋亡与坏死性凋亡在 PANoptosome 平台上的整合性炎症性细胞死亡。在心血管损伤中, MIRI、LPS、代谢应激与机械应力能够激活 HMGB1、VDAC1 等信号, 进而导致线粒体损伤与 Z-DNA、mtDNA 泄露, 使得 TLR4/MyD88/NF-κB、cGAS-STING-IRF1 轴激活。最终导致 ZBP1、AIM2、RIPK1 等感受器的激活, 推动 PANoptosome 的组装。此外, TLR4 信号招募 RIPK1、促进 NLRP3 转录, 也促进了 PANoptosome 的形成。然而, TAK1 通过抑制性磷酸化、LC3 介导的选择性自噬, 最终能够限制 PANoptosome 的组装。PANoptosome 复合物的形成, 最终使得焦亡、凋亡与坏死性凋亡协同启动, 形成协同放大的炎症性细胞死亡。

2 PANoptosis 在心血管疾病中的作用

2.1 心肌缺血再灌注损伤 (Myocardial Ischemia Reperfusion Injury, MIRI)

MIRI 是 PANoptosis 在心血管疾病领域研究最充分的方向。Li 等^[29]证明, MIRI 中的凋亡、焦亡和坏死性凋亡的标志物水平随再灌注显著上升。然而, 对某种细胞死亡的靶向抑制并不足以有效减轻 MIRI, 这是由于 3 种细胞死亡并非独立激活的平行事件, 而是将标志物组装为 PANoptosome 导致的, 使得单独阻断任一通路并不影响其他模式在 PANoptosome 上的执行, 最终导致细胞死亡。这提示了靶向 PANoptosome 整体的策略优于单一通路。

ZBP1 是 MIRI 中 PANoptosis 的关键调控因子。Zhang 等^[30]通过动态转录组学分析发现, ZBP1 在小鼠心肌缺血/再灌注模型和人类缺血性心肌病数据集

中均显著上调, 心肌细胞特异性 *Zbp1* 敲除较传统单通路抑制剂能更有效地减轻了缺血/再灌注诱导的 PANoptosis 并缩小梗死面积, 而 *Zbp1* 过表达可直接诱导了成年小鼠的心脏重构和心力衰竭。在机制上, 再灌注时线粒体氧化损伤产生的内源性 Z-DNA 触发 ZBP1/RIPK3/Caspase-8/Caspase-6 PANoptosome 组装, 驱动心肌细胞 PANoptosis。Cui 等^[31]在大鼠 MIRI 模型发现: 盐酸戊乙奎醚通过抑制 ZBP1 表达减轻 PANoptosis, 腺病毒介导的 *Zbp1* 过表达可逆转其保护效应。而在糖尿病合并 MIRI 条件下, 晚期糖基化终末产物 (Advanced Glycation End-Products, AGEs) 加剧线粒体活性氧 (Mitochondrial Reactive Oxygen Species, mtROS) 积累使 AIM2 与 ZBP1 在 PANoptosome 上协同激活^[32]。虚拟筛选获得的 ZBP1 高亲和力小分子 MSB 在体内外均可减轻缺血/再灌注损伤, 表明 ZBP1 在 PANoptosis 中发挥了重要作用^[30]。

MIRI 中 PANoptosome 组成还受到疾病状态调控。再灌注时的机械力同样参与 PANoptosome 的激活: MIRI 中 Piezo 型机械敏感离子通道 1 (Piezo-Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1, Piezo1) 表达上调, 其通过与 Caspase-8 的物理相互作用激活下游 PANoptosome, 并独立于钙内流, 其抑制剂智利红玫瑰蜘蛛机械敏感毒素 4 (Grammostola spatulata Mechanotoxin 4, GsMTx4) 可显著减轻 IRI 介导的心功能下降和梗死面积增大^[29]。固有免疫信号也可直接驱动 MIRI 中的 PANoptosome 组装, Liang 等^[33]发现, MIRI 大鼠心肌中 TLR4 的激活促进了 RIPK1/3、Caspase-8、ASC 和 NLRP3 的 PANoptosome 组装, 大蒜素通过抑制 TLR4 减轻心肌 PANoptosis 并改善 MIRI。此外, 缺血再灌注损伤模型中, 电压依赖性阴离子通道 1 (Voltage-Dependent Anion Channel 1, VDAC1) 在再灌注时发生寡聚化, 由此产生的构象改变促使线粒体 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA) 释放至胞质, 游离 mtDNA 被 cGAS 识别后经干扰素基因刺激因子 (Stimulator of Interferon Genes, STING) 通路驱动 PANoptosome 组装, 其在心肌缺血再灌注损伤中的作用有待进一步研究^[34-35]。

2.2 脓毒症心肌病 (Sepsis-Induced Cardiomyopathy, SIC)

SIC 是脓毒症最常见的心脏并发症, 以心肌收缩功能可逆性抑制和心室扩张为主要特征。脓毒症始于感染, 病原体信号经固有免疫受体识别后触发炎症因子风暴, 同时损伤线粒体导致心肌细胞死亡, 三者相互促进形成恶性循环。SIC 中凋亡、焦亡和坏死性凋亡的标志物显著上调, 进而被招募至 PANoptosome 平台, 激活 PANoptosis, 最终导致心肌功能抑制、炎症反应和细胞死亡的恶性循环。

感染释放的 PAMPs 可诱导 SIC 中的 PANoptosis, 其中脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 作为革兰阴性菌外膜的核心成分, 可通过两条路径启动 PANoptosome 组装。一方面, LPS 诱导线粒体通透性转换孔 (Mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP) 开放导致 mtDNA 外流至胞质, 由 AIM2 识别后介导 ZBP1-PANoptosome 组装, Zn^{2+} 通过阻止 mPTP 开放从源头阻断该通路^[36]。另一方面, LPS 经 TLR4-NF- κ B 通路转录上调心肌细胞 Piezo1, 最终通过 Ca^{2+} 内流激活 PANoptosis^[37]。PANoptosome 的持续活化能够加重线粒体损伤, mPTP 持续开放与 VDAC1 寡聚化加剧 mtDNA 释放, 通过 AIM2 识别及 cGAS-STING 通路维持 PANoptosome 的活化, 形成

正反馈环路, 使得 SIC 难以缓解^[36]。此外, 表观遗传也在其中发挥了重要作用, 如 *DNMT1-TFAM* 轴可通过削弱 mtDNA 的清除能力, 维持上游的触发信号强度^[38]。

SIC 中的 PANoptosis 揭示了感染性损伤向无菌性炎症转化的分子机制, 这意味着 SIC 中 PANoptosis 的干预需同时阻断正反馈循环和表观遗传机制。

2.3 心肌梗死 (Myocardial Infarction, MI) 与心力衰竭

MI 是因冠状动脉急性闭塞导致的心肌细胞缺血性坏死, 梗死发生后, 坏死心肌被纤维瘢痕组织替代, 非梗死区心肌代偿性肥大, 最终导致心力衰竭。在 MI 中, PANoptosis 同时影响急性期梗死面积的扩大和慢性期心室重构的进展, 因此与 MI 的早期预后和远期转归均密切相关。

MI 慢性重构阶段的 PANoptosis 以 STING 依赖性 ZBP1-PANoptosome 组装为主。Zhang 等^[39]发现红芪参麦饮通过抑制 STING 磷酸化阻断 ZBP1-PANoptosome 组装, 减轻 MI 后心室扩张和心肌纤维化, 改善心功能。而在 MI 的急性期, ZBP1 被线粒体氧化损伤产生的内源性 Z-DNA 直接激活, 表明同一 PANoptosome 在疾病不同阶段可由不同的上游信号激活^[30]。

MI 后心室重构的终末阶段常进展为心力衰竭, 通常分为射血分数保留和射血分数降低两类。射血分数保留型心力衰竭 (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF) 以心肌舒张功能障碍和弥漫性间质纤维化为特征, 其病理机制为代谢紊乱引发的慢性炎症。HFpEF 中 PANoptosis 依赖于 TAK1-RIPK1 轴, 其上游信号来自 TGF- β 和 IL-1 β 的持续激活。Shen 等^[40]发现 *TGFBR1* 基因沉默通过阻止 RIPK1 与 TAK1 的解离抑制 PANoptosis, 通过 Smad2/3 通路减轻纤维化, 经 MAPK 通路减轻心肌肥大。Li 等^[41]报道双硫仑通过 IL-1 β /IL-1 β R/TAK1/RIPK1 轴抑制 HFpEF 心肌细胞发生 PANoptosis, 从而改善左心室舒张功能和运动耐量, 表明 TAK1 可整合 TGF- β 与 IL-1 β 信号, 促使促纤维化信号通路与 PANoptosis 效应耦联, HFpEF 中, 心肌纤维化与心肌细胞死亡往往同步进展。

射血分数降低型心力衰竭 (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF) 以心室收缩功能下降和离心性重构为特征。HFrEF 中 PANoptosis 的直接证据目前主要来自阿霉素 (Doxorubicin, DOX) 诱导的扩张型心肌病 (Dilated Cardiomyopathy, DCM) 模型。Bi 等^[42]发现 FUNDC1 在表现为 HFrEF 的 DCM 患者心脏和 DOX 诱导的 HFrEF 小鼠模型中均显著下

调, FUNDC1通过第96~133位氨基酸结构域与线粒体翻译延伸因子TUFM直接互作维持mtDNA稳定性, 其缺失导致mtDNA泄漏至胞质并激活PANoptosome, 最终促进HFrEF的进展。Ge等^[43]在DOX诱导的HFrEF模型中进一步发现, Rho家族GTP酶3(Rho Family GTPase 3, Rnd3)通过直接结合Rock1抑制Drp1 Ser616位点磷酸化, 阻止线粒体过度分裂并减轻PANoptosis, 从而改善HFrEF小鼠的心功能。

MI和不同心衰亚型中的PANoptosis呈现出从急性代谢损伤向慢性炎症纤维化的转变, 提示针对PANoptosis开展心衰干预需要结合心衰亚型以及疾病所处阶段, 差异化选择PANoptosome的相关干预靶点。

2.4 动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS)

AS是以大、中动脉内膜下脂质沉积和慢性炎症为特征的血管病变, 斑块破裂继发血栓形成是其致死、致残的主要原因。斑块内巨噬细胞、血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC)和内皮细胞的死亡共同决定了斑块的稳定性, 而PANoptosis作为一种高度促炎的细胞死亡方式, 在斑块进展中发挥了独特作用。

在巨噬细胞层面, Yuan等^[44]发现AS斑块中的巨噬细胞同时经历焦亡、凋亡和坏死性凋亡, 半乳糖凝集素-3(Galectin-3, Gal-3)通过与NLRP3直接互作激活TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3信号轴, 驱动巨噬细胞发生PANoptosis, Gal-3缺失可减轻AS病变。Zheng等^[45]基于转录组学分析将*Zbp1*、*AIM2*、*SNHG6*与*DNM1L*鉴定为AS中的PANoptosis相关关键基因, CIBERSORT免疫浸润分析显示, 其表达与斑块内巨噬细胞浸润丰度显著相关, 提示巨噬细胞是斑块中PANoptosis活化的主要效应细胞。Chen等^[46]将AS分为两种PANoptosis亚型, 免疫浸润与单细胞分析表明巨噬细胞是上述标志物的主要来源细胞。值得注意的是, 牙龈卟啉单胞菌可诱导巨噬细胞发生ZBP1介导的PANoptosis, 而牙周炎与AS具有关联, 提示感染性因素可能经巨噬细胞ZBP1-PANoptosis途径参与AS的病理进程^[47]。在VSMC层面, VSMC特异性*Ogt*敲除可在斑块内同时激活cleaved Caspase-3、p-MLKL与cleaved GSDMD, 诱导VSMC发生PANoptosis, 并伴随斑块面积减小^[48]。此外, 在遗传学层面, Han等^[49]发现*Zbp1*敲除可显著减小*ApoE*缺陷小鼠的斑块面积, 提示AS可能与ZBP1-PANoptosome直接相关。

在内皮细胞层面, PANoptosis同样参与斑块形成过程。AIM2作为胞质DNA感受器, 在内皮细胞

及AS病变中表达上调, 线粒体铁超载或胞质dsDNA刺激可激活内皮细胞AIM2炎症小体并驱动焦亡, 损害再内皮化, 并促进AS^[50-52]。吲哚-3-丙酸(Indole-3-Propionic Acid, IPA)可通过恢复PINK1/Parkin介导的线粒体自噬, 抑制氧化型低密度脂蛋白(Oxidized Low-Density Lipoprotein, ox-LDL)诱导的内皮细胞PANoptosis, 并减轻*ApoE*缺陷小鼠的AS病变^[53]; 中性粒细胞膜修饰的细胞外囊泡也可抑制AS血浆诱导的内皮细胞PANoptosis^[54]。

遗憾的是, AS中PANoptosis的研究仍处于早期阶段, 目前内皮细胞PANoptosis的证据仍主要来自体外细胞模型与动物实验, 其在人AS组织中的直接证据, 以及与斑块侵蚀及破裂的因果关联仍需进一步验证。此外, 内皮细胞不同PANoptosome亚型在斑块不同区域和阶段的分布, 以及PANoptosis是否可作为斑块稳定性的标志物等问题, 仍待后续深入研究。

2.5 糖尿病心肌病 (Diabetic Cardiomyopathy, DbCM) 与病毒性心肌炎 (Viral Myocarditis, VMC)

DbCM是糖尿病直接导致的心肌结构和功能异常, 高血糖可导致心肌细胞代谢紊乱和氧化应激。Guan等^[55]发现circOGDH在DbCM小鼠心肌中显著上调, 其通过HMGB1-RIPK3信号轴促进PANoptosis, 沉默circOGDH可改善心功能、减轻纤维化, 并抑制PANoptosis效应蛋白的表达。在DbCM小鼠中, Ma等^[56]发现游泳、抗阻和高强度间歇训练三种运动均可通过抑制cGAS-STING通路减轻心肌细胞PANoptosis, 而高强度间歇训练效果最优, 为患者提供了经济可行的治疗方式。

VMC以柯萨奇病毒B3(Coxsackievirus B3, CVB3)感染为最常见病因, 病毒感染直接损伤心肌细胞并诱发过度免疫应答。Huang等^[57]发现CVB3感染激活ZBP1-PANoptosome组装, 触发心肌细胞PANoptosis, 绿原酸则通过泛素-蛋白酶体途径加速ZBP1降解, 抑制PANoptosome组装, 同时减轻心肌炎症并抑制病毒复制。

PANoptosis广泛参与多种心血管疾病的病理进程, 不同疾病的上游启动信号与优势PANoptosome亚型虽有差异, 但均通过复合体组装介导心血管损伤。这也使得PANoptosis成为连接不同病因与共同损伤结局的枢纽, 靶向PANoptosome的干预有望突破单一病因的治疗局限, 为多类心血管疾病提供统一的治疗方向。然而, 当前研究仍面临一系列问题, 如多数结论依赖标志物进行间接推断; 细胞

间交互调控机制缺乏系统阐释；不同类型疾病的共性难以提炼等。未来需深化细胞交互调控与跨疾病共性规律的研究，系统构建 PANoptosis 的病理调控

框架，为心血管疾病的统一与分型干预提供新的思路。图 2 展示了不同心血管疾病中 PANoptosome 亚型偏向。

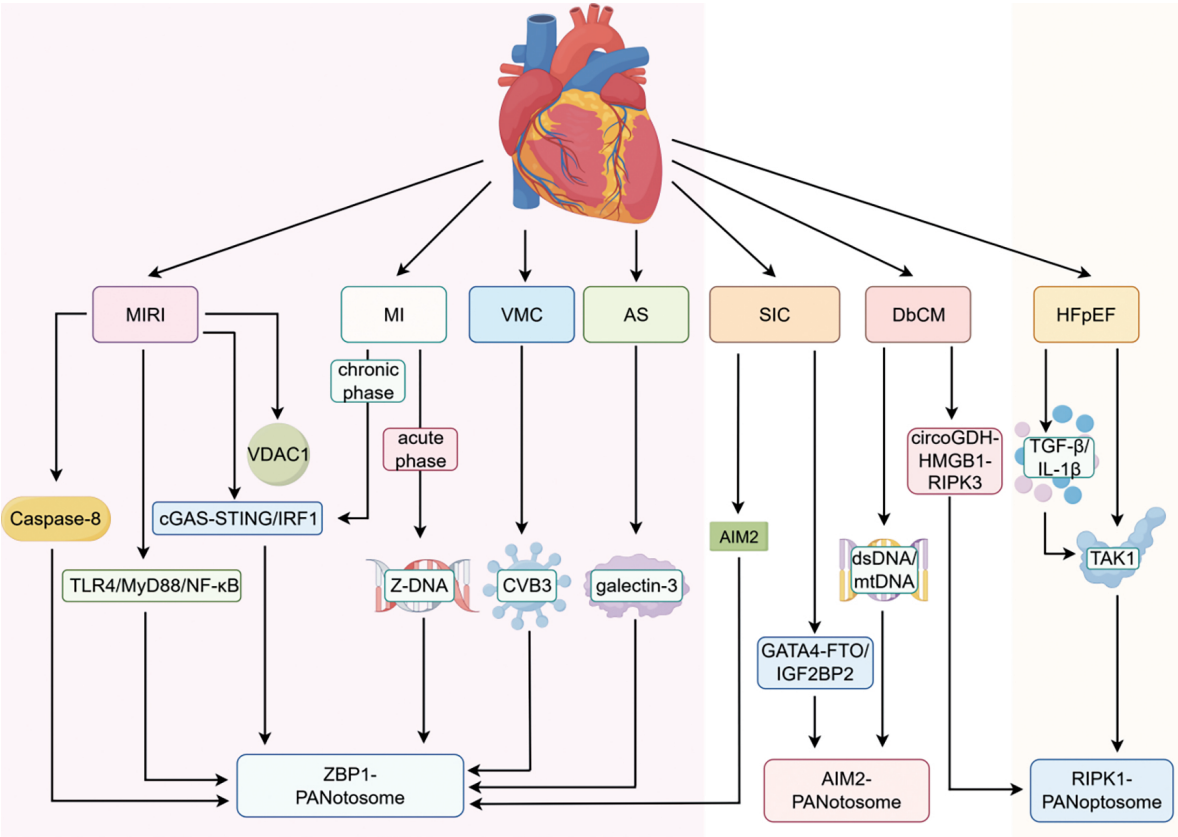


图 2 不同心血管疾病中 PANoptosome 亚型偏向

Figure 2 PANoptosome subtype bias in various cardiovascular diseases

注：不同心血管疾病对 PANoptosome 亚型呈现明显的偏向性。ZBP1-PANoptosome 介导多种心血管疾病，其中，MIRI 经内源性 Z-DNA、VDAC1 介导的 mtDNA 外流与 Piezo1-Caspase-8 等多条并行信号，MI 由急性期 Z-DNA 驱动转为慢性期 STING 依赖，VMC 经 CVB3 直接激活，AS 以 Gal-3 为信号。SIC 和 DbCM 分别可激活 GATA4-FTO/IGF2BP2 轴与 circOGDH-HMGB1-RIPK3 轴，其中，DbCM 可导致 dsDNA/mtDNA 泄露，进而促进 AIM2-PANoptosome 组装。HFpEF 则通过 TGF-β/IL-1β 导致 TAK1 解离，促进 RIPK1-PANoptosome 组装。总之，心血管疾病对 PANoptosome 的特异性，为基于亚型分型的精准干预提供了理论依据。

3 心血管 PANoptosis 的调控通路

3.1 RIPK1/RIPK3-Caspase-8 轴

RIPK1/RIPK3-Caspase-8 轴是心血管 PANoptosis 的核心执行骨架，贯穿 ZBP1、AIM2、RIPK1 与 NLRP12 等所有 PANoptosome 亚型。RIPK1/RIPK3-Caspase-8 轴的细胞死亡表型取决于 Caspase-8 的活性水平：活性正常时主要驱动凋亡，活性受抑或缺失时解除对 RIPK3 的抑制，细胞发生坏死性凋亡。在 PANoptosis 中，PANoptosome 内的 Caspase-8 呈部分活化状态，其切割底物启动凋亡，并参与 GSDMD 活化进而介导焦亡，同时保留 RIPK3 激酶活性以启动坏死性凋亡，3 条死亡通路进而被同步激活^[58]。该轴的激活受多种负向调控机制约束：TAK1 经抑制性

磷酸化使 RIPK1 维持静息状态，抑制 PANoptosome 组装^[59]；RIPK1 与 RIPK3 经 LIR 基序结合 LC3，进而通过选择性自噬被降解，限制轴的过度激活^[60]。此外，RIPK1 的支架功能可独立于激酶活性维持 NF-κB 信号，RIPK1 全身性敲除小鼠因系统性凋亡与炎症而发生围产期死亡，而激酶失活小鼠正常存活，提示该存活信号主要由支架功能而非激酶活性介导，从而可维持心脏稳态^[61]。明确 RIPK1/RIPK3-Caspase-8 轴的双重功能属性，有助于解析心肌细胞存活与死亡的调控节点的分子基础，也为心血管疾病的靶向干预划定了范围。

3.2 NLRP3-PANoptosome 交汇

NLRP3 是心血管 PANoptosis 中介导炎症与死亡的交汇节点。心肌缺血时，缺血释放的 DAMPs 激活

NLRP3炎症小体,通过Caspase-1切割GSDMD执行焦亡,并促进IL-1 β 与IL-18成熟释放,从而放大无菌性炎症^[62]。AS中,NLRP3/ASC/Caspase-1/GSDMD-N信号轴的活化驱动斑块内巨噬细胞焦亡,选择性NLRP3抑制剂MCC950可缩小ApoE^{-/-}小鼠斑块面积并抑制巨噬细胞焦亡^[63]。PANoptosis中,NLRP3在PANoptosome中承担双重功能,其可通过ASC激活Caspase-1执行焦亡,同时可促进PANoptosis中凋亡与坏死性凋亡的同步活化,这是由于ASC的结构决定的,ASC通过PYD结合NLRP3,通过CARD结构域结合Caspase-1,从而使NLRP3炎症小体整合入PANoptosome骨架^[64-65]。此外,在心血管相关信号网络中,NLRP3的调控作用可随上游激活感受器的类型发生改变,其在ZBP1-PANoptosome中作为下游的焦亡模块,在AIM2-PANoptosome中经ASC被交叉激活,而在TAK1缺失条件下作为RIPK1下游效应器^[25]。这使得NLRP3成为心血管PANoptosis的广谱干预靶点。然而,NLRP3参与病原体识别与宿主防御,长期系统性抑制会削弱机体对病原体的免疫应答。因此,可采用心肌靶向递送以降低全身暴露风险。解析NLRP3的上述双重功能,为理解炎症与细胞死亡的关联机制提供了结构基础,也为心血管疾病抗炎与抗死亡的联合干预提供了作用位点。

3.3 cGAS-STING 通路 与 ZBP1 正反馈环路

cGAS-STING通路衔接线粒体损伤与PANoptosis,从而构成自我强化的正向反馈环路。线粒体损伤后泄漏的mtDNA进入胞质,可由两类感受器识别:cGAS识别双链DNA,ZBP1识别Z型核酸,二者共同启动损伤应答^[66]。

cGAS激活后生成cGAMP并激活STING,STING通过TBK1-IRF3与NF- κ B诱导I型干扰素及促炎因子表达,干扰素再通过IRF1、IRF9及STAT1上调ZBP1转录,促进PANoptosome组装^[67]。此外,STING可不经TNFR1和FADD直接启动ZBP1介导的坏死性凋亡^[68]。PANoptosis的发生本身也能够加剧线粒体损伤,促进mtDNA释放与STING激活,从而形成正反馈链路^[69]。

mtDNA泄漏是心肌缺血再灌注损伤、脓毒症心肌病等多种心血管损伤的共同早期事件,因此,cGAS-STING通路成为心血管PANoptosis激活的重要信号通路。小分子STING抑制剂有助于改善心肌梗死后的心室重构,但STING同时参与抗病毒天然免疫,系统性抑制存在削弱宿主防御功能的风险^[70]。因此,干预应当优先靶向下游ZBP1,阻断PANopto-

sis的同时保留cGAS-STING的基础免疫防御功能。

4 干预策略

4.1 多靶点抑制剂与纳米递送系统

心血管损伤中的PANoptosis以焦亡、凋亡和坏死性凋亡在细胞中的同步激活为特征,传统抑制剂往往仅能阻断单一死亡程序,因此对PANoptosis的干预效果有限,提示了多靶点干预的必要性。小分子抑制剂可从不同层面阻断PANoptosome。GsMTx4在心肌缺血再灌注中阻断Piezo1与Caspase-8的直接交互,在脓毒症心肌病中通过限制钙内流抑制PANoptosis^[29]。Zn²⁺在脓毒症心肌病中抑制mPTP开放,阻断mtDNA外流,进而抑制AIM2介导的ZBP1-PANoptosome组装^[36]。坏死抑素-1(Necrostatin-1,Nec-1)通过干扰PANoptosome组装而非仅抑制RIPK1激酶活性发挥保护效应^[71]。这些抑制剂作用于PANoptosome的上游触发信号或骨架分子,联合应用不同机制的抑制剂可弥补单一用药的不足。

纳米递送系统为多靶点干预提供了新的载体。普鲁士蓝纳米颗粒经血小板膜包被后,可同时结合RIPK1、ZBP1和AIM2三个PANoptosome组分,同步抑制焦亡、凋亡和坏死性凋亡,并通过单核转录组学、分子动力学模拟及多模态影像学验证其机制^[72]。血小板膜赋予其心脏靶向能力,缺血损伤区域血管通透性增加亦可使纳米颗粒被动富集于梗死区,提高局部药物浓度,同时降低全身毒性。该平台在单一制剂中可抑制多个PANoptosome组分,为多靶点策略提供了直接实验证据。

然而,目前纳米递送系统在心血管PANoptosis干预中的研究尚处于动物实验阶段,距临床转化仍存在较多现实障碍:其一,载体安全性方面,普鲁士蓝等无机纳米材料的体内长期蓄积、降解产物代谢与清除动力学尚不清楚;其二,生物相容性方面,血小板膜等生物源组分存在免疫原性风险与批间差异,规模化制备与质量控制面临挑战;其三,心脏靶向效率方面,被动富集依赖缺血区血管通透性增加,存在较大个体差异,且存在肝、脾等器官的脱靶分布。后续还需借助心肌靶向肽或抗体修饰、超声-磁场响应控释及影像引导递送等手段进一步提高靶向富集效果与用药安全水平,方能推动其临床转化。

4.2 天然产物与中药复方干预

天然产物及中药复方通过同时作用于多个上游靶点而抑制PANoptosome整体组装,与PANoptosis的多通路特征相吻合。红芪参麦饮经与STING高亲

和力结合抑制 ZBP1-PANoptosome 组装, 下调 MLKL、RIPK1、RIPK3、GSDMD 及 Caspase-1/3/8 等效应分子的活化水平, 减轻心肌梗死后心室重构^[39]。黄芩素通过抑制线粒体氧化损伤产生的内源性 Z-DNA 形成, 阻断 ZBP1 识别, 进而抑制 PANoptosome 组装^[12]。绞股蓝皂苷元 I 经 NOX2/AMPK 通路维持线粒体氧化还原稳态, 同时减轻心肌缺血再灌注中的 PANoptosis 和铁死亡^[73]。丹酚酸 B 通过 SIRT3 改善线粒体质量控制, 减轻 MIRI^[74]。绿原酸则通过泛素-蛋白酶体途径加速 ZBP1 降解, 抑制柯萨奇病毒 B3 心肌炎中的 PANoptosis^[57]。

4.3 临床现有药物的 PANoptosis 调控潜力

已上市药物具有良好安全性, 药代动力学稳定, 可缩短研发周期、降低转化成本, 是 PANoptosis 干预走向临床的可行路径。双硫仑常作为戒酒药物用于慢性酒精依赖的治疗, 研究发现其经 IL-1 β /IL-1 β R/TAK1/RIPK1 轴抑制 HFpEF 心肌细胞 PANopto-

sis, 改善左室舒张功能^[41]。秋水仙碱最初用于痛风急性发作的抗炎治疗, 其在秋水仙碱心血管结局试验和低剂量秋水仙碱 2 试验中证实了对冠心病的获益, 基于其抑制 NLRP3 炎症小体组装的机制, 推测其可能阻断 NLRP3-PANoptosome 交汇, 然而尚无对此推论的直接验证^[75]。SGLT2 抑制剂最初作为降糖药物, 在糖尿病心肌缺血再灌注研究中发现 SGLT2 抑制剂与吡哆胺联用可抑制 PANoptosis, 但其独立调控 PANoptosis 的证据仍相当有限^[32]。二甲双胍同样作为降糖药物上市, 研究发现其经抑制 JNK 磷酸化减轻心肌缺血再灌注中的 PANoptosis, 其保护效应与 JNK 特异性抑制剂相当^[76]。表 1 展示了不同疾病中可靶向 PANoptosis 的药物。

5 讨论

本文介绍了 PANoptosis 在心血管疾病发生发展中的作用, 并提出了基于 PANoptosome 网络的综合

表 1 不同心血管疾病中靶向 PANoptosis 的干预药物
Table 1 Interventional agents targeting PANoptosis in various cardiovascular diseases

疾病类型	效应剂	作用靶点	作用机制	临床潜力	参考文献
心肌缺血再灌注损伤	青藤碱	α 7nAChR	降低线粒体 ROS, 恢复 ATP 供应, 同步抑制 PANoptosis 与铁死亡	MIRI 的潜在治疗靶点	[77]
	氢气	Caspase-1/GSDMD、Caspase-3/8、RIPK1/RIPK3-MLKL	下调 PANoptosis 相关分子 Caspase-1/GSDMD、Caspase-3/8、RIPK1/RIPK3/MLKL	构建氢气递送诊疗一体化微系统	[78]
	牛蒡子苷	RIPK1/RIPK3/MLKL	清除 ROS 并恢复线粒体功能, 下调 RIPK1、RIPK3、MLKL	抗心肌纤维化与肥厚作用	[79]
	利拉鲁肽	GLP-1R	激活 GLP-1R/PI3K/Akt 通路, 抑制 RIPK3 磷酸化(p-RIPK3)与 p-MLKL	MIRI 坏死性凋亡干预靶点	[80]
	DIMO	RIPK1	抑制 RIPK1 激活, 上调 LC3-II/I、p62、Beclin-1	Nec-1 改良类似物, 作为 RIPK1 靶向的坏死性凋亡抑制剂	[81]
脓毒症心肌病	硫化氢	TLR4/NLRP3	下调 TLR4 与 NLRP3, 抑制炎症与心肌损伤	脓毒症心肌病防治	[82]
	WEHI-345	RIPK2	抑制 RIPK2、MAPK 与 NF- κ B 信号	提出 RIPK2 抑制剂 (WEHI-345) 作为脓毒症心肌病的潜在治疗策略	[83]
	褪黑素	RIPK3	抑制 RIPK3, 激活 AKT/ERK/AMPK 保护信号	脓毒症心肌病治疗新机制	[84]
心肌梗死	仙灵骨葆胶囊	NLRP3/Caspase-3/RIP1	抑制 NLRP3/Caspase-3/RIP1 信号通路, 下调 GSDMD-N/Caspase-1/RIP3/MLKL	心梗后心肌保护策略	[85]
	HGF(Ad-HGF)	Caspase-8/Bax-Bcl-2	下调 Caspase-8 蛋白, 增强 Bcl-2 与 Bax 结合以隔离 Bax, 促进自噬	心梗后基因治疗	[86]

续表

疾病类型	效应剂	作用靶点	作用机制	临床潜力	参考文献
	ZYZ-803	RIPK1/RIPK3-MLKL	H ₂ S/NO 双重供体, 下调 RIP3-CaM-KII 信号通路, 减轻内质网应激相关坏死性凋亡	急性心梗早期心脏保护	[87]
	乙基丙酮酸	TNF- α /NF- κ B	抑制 TNF- α /NF- κ B p65, 下调 PAN-optosis 相关效应分子	心梗预防及治疗	[88]
	扑米酮	RIPK1	抑制 RIPK1 激活, 阻断 RIPK1 驱动的细胞死亡与炎症	治疗 RIPK1 依赖的过度炎症状态	[89]
HFpEF	MCC950	NLRP3	抑制 NLRP3-IL-1 β 轴, 抑制 IL-18/IL-6/MCP-1/TNF- α	HFpEF 心脏重构的治疗靶点	[90]
	烟酰胺(NAD ⁺)	NAD ⁺ /SIRT1-SIRT3	恢复心肌NAD ⁺ 水平, 激活 SIRT1, 改善舒张功能障碍	改善 HFpEF 舒张功能	[91]
HFrEF	Dexrazoxane	Caspase-3/RIPK1-RIPK3/MLKL	下调 DOX 诱导的 RIP1/RIP3/MLKL 及 cleaved Caspase-3 表达	心脏毒性防护	[92]
	GSK2795039	NOX2	抑制 NOX2 来源氧化应激(8-OHdG)	高选择性 NOX2 抑制剂	[93]
	附子	NLRP3/IL-6-STAT3	抑制 NLRP3 炎症小体介导的焦亡与 IL-6/STAT3 通路介导的凋亡	中药附子多糖用于 DOX 诱导心衰的心脏保护	[94]
	SEW2871	S1P1 受体	激活 S1P1 受体, 抑制氧化应激(8-OHdG)与炎症细胞因子	改善心梗后心衰的左室重构与功能	[95]
动脉粥样硬化	MCC950	NLRP3	抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1/GSDMD-N 轴, 减轻巨噬细胞焦亡与 IL-1 β /IL-18 产生, 抑制 AS 病变	支持 NLRP3 炎症小体作为 AS 炎症与焦亡的治疗靶点	[63]
	瑞舒伐他汀	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	抑制 NLRP3 炎症小体激活	抗冠状动脉损伤	[62]
	GSK547(RIPK1 抑制剂)	RIPK1	抑制 RIPK1, 下调炎症因子 MCP-1/IL-1 β /TNF- α ; 上调巨噬细胞脂代谢基因 CD36/Ppara/Lxr/Srebp1c, 促进泡沫细胞形成	提示 RIPK1 抑制对 AS 呈阶段依赖性双重效应	[96]
	二氢丹参酮I	RIPK3	抑制 TLR4 二聚化, 下调 RIP3 及其介导的巨噬细胞 PANoptosis 相关坏死性凋亡	稳定易损斑块; 增加斑块胶原并缩小坏死核心	[97]
糖尿病心肌病	索格列净、芦荟大黄素衍生物	SGLT1/2 NLRP3	抑制 SGLT1/2 抑制 NLRP3 炎症小体, 阻断 IL-1 β /IL-18 释放	稳定心血管 DbCM 的新型治疗策略	[98] [99]
	LCZ696(沙库巴曲缬沙坦)	RAGE/NF- κ B、PERK/CHOP	抑制 AGEs/RAGE-NF- κ B 与 PERK/CHOP 信号级联, 降低 BAX/Bcl-2 比值与 Caspase-3	减轻心肌炎症、内质网应激与凋亡	[100]
病毒性心肌炎	Nec-1	RIP1/RIP3	下调 RIP1/RIP3 表达, 减轻 CVB3 急性心肌炎心肌损伤	阻断坏死性凋亡通路	[101]
	钙蛋白酶抑制剂	钙蛋白酶/NLRP3/Caspase-1/11	抑制钙蛋白酶, 阻断 NLRP3/Caspase-1 与 Caspase-11 介导的焦亡	CVB3 心肌炎治疗策略	[102]

治疗策略,以应对心血管疾病复杂而全面的挑战。我们认为,应当强调 PANoptosis 在疾病进展和治疗反应中的作用,以便为基础研究和临床实践提供新的见解。凋亡、焦亡和坏死性凋亡在诸如心肌缺血再灌注损伤、脓毒症心肌病和心力衰竭等心血管疾病中均发挥重要作用。然而,传统研究方法往往聚焦于单一的细胞死亡方式,忽视了机体处于复杂的关联之中,3种死亡模式之间存在密切的分子交互。这使得靶向治疗复杂化,一种信号分子常能在多种死亡方式间发挥功能,如 Caspase-8 的活性决定细胞走向凋亡还是转向坏死性凋亡, RIPK3 除驱动坏死性凋亡外还可激活 NLRP3 炎症小体。这在一定程度上解释了心血管疾病的复杂性和交叉性,这种相互关联同样反映了补偿反馈机制或共享信号通路的激活, PANoptosome 的存在恰好将三种死亡通路汇聚于同一分子平台,因此,阐明 PANoptosis 的分子机制及其相互作用原理,有助于推动我们对细胞死亡网络的深入理解,也有助于疾病进展监测和早期干预策略的制定。在心血管疾病细胞死亡的研究中,我们应将 PANoptosis 置于核心位置,深度解析相关分子及通路在不同 PANoptosome 的联系,因此,我们认为, RIPK1/RIPK3-Caspase-8 轴、NLRP3-PANoptosome 交汇和 cGAS-STING-IRF1 通路作为三条核心通路,在多种 PANoptosome 中发挥了关键作用,构建起 PANoptosis 的调控网络,系统解析其在心血管疾病中的激活机制与协同放大效应,为揭示疾病机制提供全新视角,也使得一种药物经单个靶点同时干预 PANoptosis 整合的多条死亡通路成为可能,从而扩大治疗效果。此外,除了 Caspase、RIPK、NLRP3 等相对经典的细胞死亡因子外,非编码 RNA 调控和表观遗传修饰等新兴调控维度下的 PANoptosis 协同机制,也展现出广阔转化前景,为心血管疾病提供了新的治疗思路。然而,现有相关研究较为匮乏,仍需更多证据填补该领域研究空白。

PANoptosis 的激活受病理进程与疾病类型的双重影响,不同阶段的微环境差异及不同疾病对代谢紊乱、炎症和线粒体损伤的敏感程度,共同促成 PANoptosome 亚型的偏好性激活,构成 PANoptosis 的时空特性和疾病特异性,凸显了多位点靶向与联合治疗的必要性。纳米递送系统为实现多位点干预提供了可行途径,其多靶点同步作用支持个体水平上定制化的 PANoptosis 调控,为心血管疾病从基础研究到临床转化搭建了桥梁。然而,单一刺激诱导的动物模型能否代表临床复杂的病理状态仍存疑问,多靶点药物的保护效应也不能完全归因于 PANopto-

sis 的阻断,而广泛抑制关键分子则可能削弱宿主防御功能,这些不确定性提示,未来研究应立足于细胞特异性基因操作与临床样本验证,推动 PANoptosis 研究从机制描述走向对疾病进程的精准干预。

总之,本文强调 PANoptosis 整合途径在心血管疾病治疗中的关键作用,通过靶向相互关联的信号网络,倡导采用综合性系统方法,突破传统单一死亡通路的研究的局限,以加深对疾病机制的理解,促进创新疗法的发展,进而拓展对细胞死亡协同调控的认知,鼓励发现新的药物靶点,支持心血管疾病的个体化治疗,从而推动复杂心血管疾病治疗的突破性进展。

参考文献

- [1] VICTOR G, SHISHANI K, VELLONE E, et al. The global burden of cardiovascular disease in adults[J]. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 2025, 40(6): 523-537.
- [2] SHENG S Y, LI J M, HU X Y, et al. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2023, 44(8): 1521-1535.
- [3] TOLDO S, MAURO A G, CUTTER Z, et al. Inflammation, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2018, 315(6): H1553-H1568.
- [4] DEGTEREV A, HUANG Z, BOYCE M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury[J]. *Nature Chemical Biology*, 2005, 1(2): 112-119.
- [5] MALIREDDI R K S, KESAVARDHANA S, KANNEGANTI T D. ZBP1 and TAK1: Master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis)[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9: 406.
- [6] CHRISTGEN S, ZHENG M, KESAVARDHANA S, et al. Identification of the PANoptosome: A molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis)[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 237.
- [7] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *British Journal of Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [8] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*. 2015, 526(7575): 660-665.
- [9] YE K, CHEN Z, XU Y. The double-edged functions of necroptosis[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(2): 163.
- [10] QI Z, ZHU L, WANG K, et al. PANoptosis: Emerging

- mechanisms and disease implications[J]. *Life Sciences*, 2023, 333: 122158.
- [11] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, BURTON A, et al. The Zα2 domain of ZBP1 is a molecular switch regulating influenza-induced PANoptosis and perinatal lethality during development[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295(24): 8325-8330.
- [12] YOU Y P, YAN L, KE H Y, et al. Baicalin inhibits PANoptosis by blocking mitochondrial Z-DNA formation and ZBP1-PANoptosome assembly in macrophages[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2025, 46(2): 430-447.
- [13] BUERCKSTUEMMER T, BAUMANN C, BLUEML S, et al. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome [J]. *Nature Immunology*, 2009, 10(3): 266-272.
- [14] PANDEYA A, KANNEGANTI T D. Therapeutic potential of PANoptosis: innate sensors, inflammasomes, and RIPKs in PANoptosomes[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2024, 30(1): 74-88.
- [15] ZHANG Y F, BU F T, YIN N N, et al. NLRP12 negatively regulates EtOH-induced liver macrophage activation via NF-κB pathway and mediates hepatocyte apoptosis in alcoholic liver injury[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 88: 106968.
- [16] WANG Y, PANDIAN N, HAN J H, et al. Single cell analysis of PANoptosome cell death complexes through an expansion microscopy method[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2022, 79(10): 531.
- [17] XUE D M, NI F Y, LIU S, et al. Atomic mechanisms of full-length ASC-mediated inflammasome assembly[J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 10564.
- [18] YANG C Y, LIEN C, TSENG Y C, et al. Deciphering DED assembly mechanisms in FADD-procaspase-8-cFLIP complexes regulating apoptosis[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 3791.
- [19] 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]. *Journal of Biological Chemistry*, 2023, 299(9): 105141.
- [20] JIANG M X, QI L, LI L S, et al. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer[J]. *Cell Death Discovery*, 2020, 6(1): 112.
- [21] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cellular and Molecular Immunology*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [22] HAN J H, KARKI R, MALIREDDI R K S, et al. NINJ1 mediates inflammatory cell death, PANoptosis, and lethality during infection conditions and heat stress[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 1739.
- [23] KURIAKOSE T, MAN S M, MALIREDDI R K S, et al. ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways[J]. *Science Immunology*, 2016, 1(2): aag2045.
- [24] LEE S, KARKI R, WANG Y, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence [J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 415-419.
- [25] MALIREDDI R K S, KESAVARDHANA S, KARKI R, et al. RIPK1 distinctly regulates yersinia-Induced inflammatory cell death, PANoptosis[J]. *ImmunoHorizons*, 2020, 4 (12): 789-796.
- [26] 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.
- [27] QIN Q, CHEN W, KING C D, et al. Identification of an IRF-ZBP1-caspase-8-NINJ1 axis in driving PANoptosis and pathology during alcohol-associated liver disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2025, 122(50): e2525296122.
- [28] MALIREDDI R K S, GURUNG P, MAVULURI J, et al. TAK1 restricts spontaneous NLRP3 activation and cell death to control myeloid proliferation[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2018, 215(4): 1023-1034.
- [29] 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 [J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 139: 112664.
- [30] ZHANG X, SONG S, HUANG Z, et al. Z-DNA-binding protein 1 exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury by inducing noncanonical cardiomyocyte PANoptosis [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 333.
- [31] CUI B, QI Z, LIU W, et al. ZBP1-mediated PANoptosis: A possible novel mechanism underlying the therapeutic effects of penicillamine hydrochloride on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 137: 112373.
- [32] YANG J, ZHANG J, HUANG R, et al. Advanced glycation end-products exacerbate myocardial ischemia/reperfusion injury by promoting mitochondrial oxidative damage and PANoptosis in diabetes mellitus[J]. *Redox Biology*, 2026, 94: 104228.
- [33] LIANG S, YIN J, GAO Y, et al. Allicin alleviates myocardial PANoptosis during ischemia-reperfusion by inhibiting TLR4 activation[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2026, 1030: 179159.
- [34] WAN H, BAN X, HE Y, et al. Voltage-dependent anion channel 1 oligomerization regulates PANoptosis in retinal

- ischemia-reperfusion injury[J]. *Neural Regeneration Research*, 2026, 21(4): 1652-1664.
- [35] WANG J N, WEI T T, QIU Z Y, et al. VDAC1 oligomerization activates PANoptosis via mtDNA-STING axis in age-related macular degeneration[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2026, 242: 150-166.
- [36] GUO J, MENG S, ZHANG J, et al. Zn^{2+} regulates mitochondrial DNA efflux to inhibit AIM2-mediated ZBP1-PANoptosome pathway and alleviate septic myocardial injury[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2025, 417: 111525.
- [37] ZHANG Y T, LI H H, TENG F. Inhibition of Piezo1 ameliorates septic cardiomyopathy by blocking calcium-dependent PANoptosis[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2025, 996: 177438.
- [38] LI M, LIU Y, QU K, et al. DNMT1 knockdown mitigates sepsis-induced myocardial dysfunction by preventing TFAM-mediated mitochondrial DNA cytosolic escape and subsequent cGAS-STING to regulate macrophage M2 polarization[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2026, 246: 117709.
- [39] ZHANG M, CHEN Z, YIN X, et al. Hongqi Shenmai Yin attenuates adverse cardiac remodeling following myocardial infarction via inhibition of STING-dependent PANoptosis[J]. *Phytomedicine*, 2026, 156: 158192.
- [40] SHEN X, LI W, JIANG X, et al. TGFBR1 gene silencing attenuates cardiomyopathy in the HFpEF mouse model[J]. *PLoS ONE*, 2025, 20(8): e0328981.
- [41] LI W, SHEN X, JIANG X, et al. Exploring the role and mechanism of DSF in HFpEF based on IL-1 β /IL-1 β R/TAK1/RIPK1 axis-Mediated PANoptosis[J]. *International Heart Journal*, 2026, 67(1): 65-76.
- [42] BI Y, XU H, WANG X, et al. FUNDC1 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte PANoptosis through stabilizing mtDNA via interaction with TUFM[J]. *Cell Death and Disease*, 2022, 13(12): 1020.
- [43] GE W, ZHANG X, LIN J, et al. Rnd3 protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of PANoptosis in a Rock1/Drp1/mitochondrial fission-dependent manner[J]. *Cell Death and Disease*, 2025, 16(1): 2.
- [44] YUAN Z, LI H, RUAN B X, et al. Macrophage-derived galectin-3 contributes to pyroptosis, apoptosis and necroptosis through TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3 during atherosclerosis[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2026, 16(3): e70637.
- [45] ZHENG Z P, LI K Y, YANG Z Y, et al. Transcriptomic analysis reveals molecular characterization and immune landscape of PANoptosis-related genes in atherosclerosis [J]. *Inflammation Research*, 2024, 73(6): 961-978.
- [46] CHEN H, XIE X, XIAO H, et al. A pilot study about the role of PANoptosis-Based genes in atherosclerosis development[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2023, 16: 6283-6299.
- [47] WU J, GUO Z, WANG L, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces Zbp1-mediated macrophages PANoptosis in periodontitis pathophysiology[J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2025, 57(5): 964-978.
- [48] LIU B, MA H, GUO Y, et al. OGT deficiency in vascular smooth muscle orchestrates foam cell formation and PANoptosis during atherosclerotic progression[J]. *Atherosclerosis*, 2026, 412: 120604.
- [49] HAN J, OPOKU E, BRUBAKER G, et al. Zbp1 promotes atherosclerosis and lesion necrosis in mice[J]. *Atherosclerosis*, 2025, 410: 120542.
- [50] ZHU W B, ZHU W T, WANG S, et al. UCHL1 deficiency upon HCMV infection induces vascular endothelial inflammatory injury mediated by mitochondrial iron overload[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2024, 211: 96-113.
- [51] HAKIMI M, PETERS A, BECKER A, et al. Inflammation-related induction of absent in melanoma 2 (AIM2) in vascular cells and atherosclerotic lesions suggests a role in vascular pathogenesis[J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2014, 59(3): 794-803.
- [52] LÜSEBRINK E, GOODY P R, LAHRMANN C, et al. AIM2 stimulation impairs reendothelialization and promotes the development of atherosclerosis in mice[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2020, 7: 582482.
- [53] QIAO W S, HAN D X, LIU Q, et al. Targeting the 14-3-30 protein with indole-3-propionic acid restores PINK1/Parkin mediated mitophagy and suppresses endothelial PANoptosis in atherosclerosis[J]. *Phytomedicine*, 2026, 161: 158722.
- [54] WEI X B, GUAN X L, MA X T, et al. Neutrophil membrane-engineered extracellular vesicles from perivascular adipose tissue-derived stromal cells for atherosclerotic lesion resolution and enhanced vascular graft remodeling[J]. *Advanced Functional Materials*, 2025, 35(47): 2503873.
- [55] GUAN J, SHI X, MA J, et al. Circular RNA-OGDH promotes PANoptosis in diabetic cardiomyopathy: A novel mechanistic insight[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2025, 301(7): 110280.
- [56] MA X, GAO H, WANG Z, et al. Beneficial effects of different types of exercise on diabetic cardiomyopathy[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(9): 1223.
- [57] HUANG J, SONG Q, DI Y, et al. Chlorogenic acid ameliorates CVB3-Induced viral myocarditis by suppressing viral replication and ZBP1-Mediated PANoptosis[J]. *Microorganisms*, 2026, 14(6): 1375.
- [58] FRITSCH M, GUNTHER S D, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necropto-

- sis and pyroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 683-687.
- [59] 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]. *Journal of Experimental Medicine*, 2020, 217(3): e20191644.
- [60] HUANG Y, FENG Y, CUI L, et al. Autophagy-related LC3 accumulation interacted directly with LIR containing RIPK1 and RIPK3, stimulating necroptosis in hypoxic cardiomyocytes[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 679637.
- [61] LIU X, XIE X, REN Y, et al. The role of necroptosis in disease and treatment[J]. *MedComm*, 2021, 2(4): 730-755.
- [62] CHEN A, CHEN Z, ZHOU Y, et al. Rosuvastatin protects against coronary microembolization-induced cardiac injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Death and Disease*, 2021, 12(1): 78.
- [63] ZENG W, WU D, SUN Y, et al. The selective NLRP3 inhibitor MCC950 hinders atherosclerosis development by attenuating inflammation and pyroptosis in macrophages[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 19305.
- [64] HORNING V, ABLASSER A, CHARREL-DENNIS M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC[J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 514-518.
- [65] MARIATHASAN S, WEISS D S, NEWTON K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP[J]. *Nature*, 2006, 440(7081): 228-232.
- [66] LEI Y, VANPORTFLIET J J, CHEN Y F, et al. Cooperative sensing of mitochondrial DNA by ZBP1 and cGAS promotes cardiotoxicity[J]. *Cell*, 2023, 186(14): 3013-3032.
- [67] ZHANG X, XU D, TAN Y, et al. STING-STAT1-ZBP1 axis orchestrates PANoptotic signaling in ischemia-reperfusion induced acute kidney injury[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2026, 24(1): 288.
- [68] KELEPOURAS K, SAGGAU J, BONASERA D, et al. STING induces ZBP1-mediated necroptosis independently of TNFR1 and FADD[J]. *Nature*, 2025, 647(8090): 735-746.
- [69] WU C, MIAO H, YI Z, et al. STING-mediated mitochondrial DNA release exacerbates PANoptosis in liver ischemia reperfusion injury[J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 157: 114778.
- [70] RECH L, ABDELLATIF M, STANGL V, et al. Small molecule STING inhibition improves myocardial infarction remodeling[J]. *Life Sciences*, 2022, 291: 120263.
- [71] DOKUR M, UYSAL E, KUCUKDURMAZ F, et al. Targeting the PANoptosome using necrostatin-1 reduces PANoptosis and protects the kidney against ischemia-reperfusion injury in a rat model of controlled experimental nonheart-beating donor[J]. *Transplantation Proceedings*, 2024, 56(10): 2268-2279.
- [72] XU L, JIANG L, WU R, et al. Prussian blue nanoparticles targeting multiple PANoptosome-mediated PANoptosis for myocardial ischemia-reperfusion injury therapy[J]. *Nature Communications*, 2026, 17(1): 2329.
- [73] CHEN Y, GUAN B, LU J, et al. Gypensapogenin I alleviates PANoptosis, ferroptosis, and oxidative stress in myocardial ischemic-reperfusion injury by targeting the NOX2/AMPK pathway[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2025, 13: 1623846.
- [74] WEI X H, CHEN J, WU X F, et al. Salvianolic acid B alleviated myocardial ischemia-reperfusion injury via modulating SIRT3-mediated crosstalk between mitochondrial ROS and NLRP3[J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156260.
- [75] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [76] HOU B, HOU X, ZHANG L, et al. Metformin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by modulating JNK pathway and inhibiting PANoptosis mechanisms [J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2025, 2025: 4642838.
- [77] YANG J R, TAN F Q, CHENG C J, et al. Sinomenine ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial oxidative stress-mediated PANoptosis and ferroptosis via α 7nAChR[J]. *Life Sciences*, 2026, 388: 124199.
- [78] WANG S H, LI C H, WEI Z J, et al. Acoustic hydrogen delivery to treat PANoptosis induced by myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Biomaterials Advances*, 2026, 183: 214770.
- [79] CHEN H, TANG L J, TU H, et al. Arctiin protects rat heart against ischemia/reperfusion injury via a mechanism involving reduction of necroptosis[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 875: 173053.
- [80] ZHOU G, WU H, YANG J, et al. Liraglutide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the inhibition of necroptosis by activating GLP-1R/PI3K/Akt pathway[J]. *Cardiovascular Toxicology*, 2023, 23(3-4): 161-175.
- [81] QIAO S, ZHAO W J, LI H Q, et al. Necrostatin-1 analog DIMO exerts cardioprotective effect against ischemia reperfusion injury by suppressing necroptosis via autophagic pathway in rats[J]. *Pharmacology*, 2021, 106(3-4): 189-201.
- [82] XIA Y, ZHANG W, HE K, et al. Hydrogen sulfide alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial injury through TLR4-NLRP3 pathway[J]. *Physiological Research*, 2023, 72(1): 15-25.
- [83] YU Q, WANG Y, LIU Z, et al. WEHI-345 alleviates sepsis-induced cardiomyopathy by suppressing the RIPK2-medi-

- ated MAPK/NF-kappaB pathway[J]. *Life Sciences*, 2026, 402: 124601.
- [84] ZHONG J, TAN Y, LU J, et al. Therapeutic contribution of melatonin to the treatment of septic cardiomyopathy: A novel mechanism linking Ripk3-modified mitochondrial performance and endoplasmic reticulum function[J]. *Redox Biology*, 2019, 26: 101287.
- [85] WU X, WEI J, ZHANG W, et al. Targeting the PANoptosis signaling pathway for myocardial protection: Therapeutic potential of Xian Ling Gu Bao capsule[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1391511.
- [86] LIU J, WU P, WANG Y, et al. Ad-HGF improves the cardiac remodeling of rat following myocardial infarction by upregulating autophagy and necroptosis and inhibiting apoptosis[J]. *American Journal of Translational Research*, 2016, 8(11): 4605-4627.
- [87] CHANG L, WANG Z, MA F, et al. ZYZ-803 Mitigates Endoplasmic reticulum stress-related necroptosis after acute myocardial infarction through downregulating the RIP3-CaMKII signaling pathway[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 6173685.
- [88] AL-BOTATY B M, ELKHOELY A, EL-SAYED E K, et al. Ethyl pyruvate attenuates isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: Insight to TNF- α -mediated apoptotic and necroptotic signaling interplay[J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 103: 108495.
- [89] RIEBELING T, JAMAL K, WILSON R, et al. Primidone blocks RIPK1-driven cell death and inflammation[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2021, 28(5): 1610-1626.
- [90] CHENG X, ZHAO H, WEN X, et al. NLRP3-inflammasome inhibition by MCC950 attenuates cardiac and pulmonary artery remodelling in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Life Sciences*, 2023, 333: 122185.
- [91] ABDELLATIF M, TRUMMER-HERBST V, KOSER F, et al. Nicotinamide for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(580): eabd7064.
- [92] YU X, RUAN Y, HUANG X, et al. Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 523(1): 140-146.
- [93] ZHANG X J, LI L, WANG A L, et al. GSK2795039 prevents RIP1-RIP3-MLKL-mediated cardiomyocyte necroptosis in doxorubicin-induced heart failure through inhibition of NADPH oxidase-derived oxidative stress[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2023, 463: 116412.
- [94] XIONG F, PU L, WANG D, et al. Investigation of polysaccharide from Radix Aconiti Lateralis Preparata (Fuzi) cardio protective effect on doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2024, 76(4): 391-404.
- [95] GUO H X, TANTAI R N, YANG B, et al. SEW2871 attenuates myocyte necroptosis in heart failure through inhibition of oxidative stress and inflammatory cytokines[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2025, 182(12): 2772-2789.
- [96] ZHANG Y, LI H, HUANG Y, et al. Stage-dependent impact of RIPK1 inhibition on atherogenesis: Dual effects on inflammation and foam cell dynamics[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021, 8: 715337.
- [97] ZHAO W, LI C, ZHANG H, et al. Dihydrotanshinone I attenuates plaque vulnerability in apolipoprotein E-deficient mice: Role of receptor-interacting protein 3[J]. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2021, 34(5): 351-363.
- [98] BHATT D L, SZAREK M, PITT B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(2): 129-139.
- [99] HU Y, ZHANG S, LOU H, et al. Aloe-emodin derivative, an anthraquinone compound, attenuates pyroptosis by targeting NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(9): 1275.
- [100] BELALI O M, AHMED M M, MOHANY M, et al. LCZ696 protects against diabetic cardiomyopathy-induced myocardial inflammation, ER stress, and apoptosis through Inhibiting AGEs/NF- κ B and PERK/CHOP Signaling pathways[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1288.
- [101] ZHOU F, JIANG X, TENG L, et al. Necroptosis may be a novel mechanism for cardiomyocyte death in acute myocarditis[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2018, 442(1-2): 11-18.
- [102] YU Y, SHI H, YU Y, et al. Inhibition of calpain alleviates coxsackievirus B3-induced myocarditis through suppressing the canonical NLRP3 inflammasome/caspase-1-mediated and noncanonical caspase-11-mediated pyroptosis pathways[J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(5): 1954-1964.