

泛凋亡的作用机制及其在眼部疾病中的研究进展

张丽阳,王保君,李彦

引用:张丽阳,王保君,李彦. 泛凋亡的作用机制及其在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(11):1978-1983.

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目 (No.LHGJ20230515); 新乡市科技攻关计划项目 (No.GG2021030)

作者单位:(453100) 中国河南省卫辉市,河南医药大学第一附属医院眼科

作者简介:张丽阳,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、屈光不正的发病机制及临床研究。

通讯作者:李彦,女,博士,副主任医师,研究方向:角膜病、青光眼及屈光不正的发病机制及临床研究. 582101586@qq.com

收稿日期:2026-04-29 修回日期:2026-09-04

摘要

泛凋亡是一种新型的炎症性程序性细胞死亡(PCD)方式,它涉及细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡的关键分子特征,但并非其简单叠加。其主要特征为细胞膜完整性破坏,并释放大炎症因子及损伤相关分子模式。这些过程在调节免疫反应和组织损伤中起着重要作用。既往研究主要关注泛凋亡在肿瘤、感染性及炎症性疾病中的作用,其在眼部疾病中的研究仍相对有限。文章综述泛凋亡在青光眼、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性和角膜炎等眼病中的现有证据,为进一步认识其潜在作用及机制提供参考。

关键词:泛凋亡;程序性细胞死亡;泛凋亡小体;眼部疾病;青光眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.11.19

Mechanisms of PANoptosis and its research progress in ocular diseases

Zhang Liyang, Wang Baojun, Li Yan

Foundation items: Henan Provincial Medical Science and Technology Research Plan Project (No.LHGJ20230515); Xinxiang Science and Technology Research Plan Project (No.GG2021030) Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China

Correspondence to: Li Yan. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China. 582101586@qq.com

Received:2026-04-29 Accepted:2026-09-04

Abstract

• PANoptosis is a newly recognized form of inflammatory programmed cell death (PCD) that involves key molecular features of pyroptosis, apoptosis, and necroptosis, rather than a simple combination of these pathways. It is characterized primarily by loss of plasma membrane

integrity and the subsequent release of inflammatory cytokines and damage-associated molecular patterns, thereby contributing to immune regulation and tissue injury. Previous studies have mainly focused on the roles of PANoptosis in cancer, infectious diseases, and inflammatory disorders, while research on its application in ocular diseases is still relatively limited. This review summarizes the current evidence regarding PANoptosis in ocular diseases, including glaucoma, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and keratitis, and may provide a reference for further investigation into its potential roles and underlying mechanisms.

• KEYWORDS: PANoptosis; programmed cell death; PANoptosome; ocular diseases; glaucoma

Citation:Zhang LY, Wang BJ, Li Y. Mechanisms of PANoptosis and its research progress in ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(11):1978-1983.

0 引言

眼部疾病的致盲性病理进程,最终常表现为特定功能细胞群的不可逆损失,如青光眼眼中的视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)和年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)中的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial cells, RPE)细胞等。长期以来,细胞凋亡(apoptosis)等传统程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)被认为是这些细胞丢失的主要机制^[1-2]。然而,基于这一理论开发的凋亡抑制剂,如广谱半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)抑制剂,在临床转化中收效甚微^[3-5]。这一困境深刻揭示,在复杂的疾病微环境中,细胞死亡机制远比单一凋亡通路更为复杂,其往往与强烈的炎症反应交织共生。最近研究发现,细胞焦亡(pyroptosis)、凋亡和坏死性凋亡(necroptosis)并非孤立通路,而是在特定病理条件下存在广泛而复杂的交叉调控。基于这一认识,泛凋亡(PANoptosis)的概念应运而生。泛凋亡是一种由特定先天免疫传感器启动的炎性PCD,相关传感器包括Z-DNA结合蛋白1(Z-DNA-binding protein 1, ZBP1)、黑色素瘤缺失因子2(absent in melanoma 2, AIM2)和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)等。这些传感器可通过组装泛凋亡小体(PANoptosome),协同激活焦亡、凋亡和坏死性凋亡的关键执行分子^[6]。泛凋亡的重要特征是诱导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)等炎性细胞因子以及损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的大量释放,从而形成自我放大的炎症性损伤微环境^[7]。尽管泛凋亡在全身性感染与炎症疾病中已成为前沿热

点^[8-9],但其在眼科领域的系统研究仍处于萌芽阶段。因此,本综述旨在阐述泛凋亡的作用机制,及其在眼部疾病[包括青光眼、ARMD、角膜炎、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)、干眼及甲状腺相关眼病等]中的研究进展,为进一步探索泛凋亡在眼部疾病发生发展中的作用及其潜在干预价值提供新的思路。

1 泛凋亡的作用机制

泛凋亡是 Subbarao Malireddi 等^[10]于 2019 年新命名的一种独特的炎症性 PCD 途径,整合了其他细胞死亡途径的关键成分,包括焦亡(P)、凋亡(A)和坏死性凋亡(N),突出了它们之间的相互影响和协调。其核心特征在于,它并非焦亡、凋亡和坏死性凋亡中某一条通路的独立激活,而是由特定的上游刺激因素触发,通过组装一个名为泛凋亡小体的巨型多蛋白复合体作为分子指挥平台,从而协同、并行地激活上述三条死亡通路,导致一种不可逆的、伴随大量炎症介质释放的细胞死亡形式^[11]。这一机制体现了宿主先天免疫系统在应对复杂威胁时高度的整合性。

泛凋亡作用机制主要包括上游传感器与复合体组装、下游协同执行两个核心过程。在上游,多种保守的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)或应激传感器作为分子开关,响应不同的病原体相关分子模式(pathogen - associated molecular patterns, PAMPs)或 DAMPs。例如,ZBP1 可特异性识别病毒复制过程中产生的 Z 型核酸(Z-nucleic acids, Z-NAs)^[12]; AIM2 能感知胞质双链 DNA(double-stranded DNA, dsDNA),如来自受损线粒体的线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)^[13];而 NLRP3 则可被活性氧(reactive oxygen species, ROS)、离子通量改变等多种代谢危险信号激活^[14]。当这些传感器被激活后,它们会作为核心支架,招募包括受体相互作用丝

氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (receptor - interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1)、受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 (receptor - interacting serine/threonine-protein kinase 3, RIPK3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8 (cysteine-aspartic protease-8, caspase-8)以及含半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)等在内的关键适配分子,动态组装成特定类型的 PANoptosome。目前已发现的 PANoptosome 主要有 6 种,包括 ZBP1 - PANoptosome^[15]、AIM2 - PANoptosome^[16]、NLRP3 - PANoptosome^[17]、RIPK1 - PANoptosome^[18]、NLRP12 - PANoptosome^[19]和 NLRC5 - PANoptosome^[20]。不同复合体由特定传感器或核心节点启动,其代表性组成、典型诱导因素及眼科研究证据见表 1。

在下游执行层面,PANoptosome 的组装导致了三种死亡的效应网络的同步激活:(1)它通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)(或 caspase-4/5/11)切割消皮素 D(gasdermin D, GSDMD),其 N 端片段在细胞膜上成孔,执行焦亡,并介导 IL-1 β 和 IL-18 等强效促炎细胞因子的成熟与释放^[21-22]。(2)它通过 caspase-8 的激活启动凋亡级联反应,进而激活执行者 caspase-3/7^[23];值得注意的是,活化的 caspase-3 还能切割消皮素 E(gasdermin E, GSDME),将部分凋亡细胞转化为具有炎症特征的焦亡样死亡,从而放大炎症信号^[24-25]。最后,它通过 RIPK3 介导的磷酸化激活混合谱系激酶结构域样假激酶(mixed lineage kinase domain-like pseudokinase, MLKL),促使其发生寡聚化并易位至质膜形成孔道,从而执行坏死性凋亡^[26]。综上,PANoptosome 组装可促进 IL-1 β 、IL-18 及 DAMPs 释放并放大炎症反应,而肿瘤坏死因子- α (tumor

表 1 主要 PANoptosome 类型及其眼科研究证据

PANoptosome 类型	传感器/核心节点	代表性组成分子	典型诱导因素	相关疾病及眼科证据
ZBP1- PANoptosome ^[15]	ZBP1	ZBP1、NLRP3、ASC、 caspase-1/6/8、RIPK1/ 3 等	Z 型核酸、干扰素反应; 流感病毒及部分真菌 感染	感染及炎症性疾病;急性高眼压 RGCs 损伤 ^[29] 和 ARMD 相关 RPE 损伤 ^[30] 已有较直接实验依据
AIM2- PANoptosome ^[16]	AIM2	AIM2、pyrin、ZBP1、 ASC、FADD、caspase-1/ 8、RIPK1/3 等	胞质 dsDNA、单纯疱疹 病毒 1 型(HSV-1)、线 粒体 DNA 释放	胞内感染;A β 诱导的 ARMD 模型 已有实验依据 ^[31] ,角膜 HSV-1 感 染中的作用尚待直接验证
NLRP3- PANoptosome ^[17]	NLRP3	NLRP3、ASC、caspase - 1/8、RIPK3 等	ATP/尼日利亚菌素、离 子通量改变、ROS 及代 谢应激	感染、自身炎症及代谢性疾病;DR 中已有 TXNIP-NLRP3 相关组装证 据 ^[28] ,ARMD 和青光眼以相关通路 线索为主
RIPK1- PANoptosome ^[18]	RIPK1	RIPK1/3、FADD、 caspase - 8、NLRP3、 ASC 等	耶尔森菌感染、TAK1 抑制或细胞稳态破坏	感染、脓毒症及炎症性损伤;眼病 中存在 RIPK1 相关死亡通路线索, 但缺乏特异性复合体组装证据
NLRP12- PANoptosome ^[19]	NLRP12	NLRP12/3、ASC、 caspase-1/8、RIPK3 等	游离血红素联合 PAMPs 或 TNF	溶血性疾病、急性肾损伤及系统性 炎症;目前缺乏眼科直接证据
NLRC5- PANoptosome ^[20]	NLRC5	NLRC5、NLRP12/3、 ASC、caspase-1/8、 RIPK3 等	NAD+耗竭;血红素联 合 PAMPs 或细胞因子	溶血性疾病、结肠炎及噬血细胞性 淋巴组织细胞增多症;目前缺乏眼 科直接证据

注: PANoptosome 为动态组装的多蛋白复合体,其组成可因刺激类型、细胞种类及疾病微环境不同而变化。表中组成分子为现有研究报道的代表性组分,并不表示固定的化学计量关系。眼科疾病栏对证据强度进行了区分: ZBP1 - PANoptosome、AIM2 - PANoptosome 及 NLRP3 - PANoptosome 已有较直接的眼科实验依据;其他类型目前多为相关通路证据或尚缺乏特异性复合体组装证据。

necrosis factor - α , TNF - α)、干扰素 - γ (interferon - γ , IFN- γ)、mtDNA 和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 等炎症介质或危险信号又可进一步强化泛凋亡相关信号,形成正反馈循环。该过程可能促进感染性、炎症性及慢性退行性疾病的持续进展^[15,27-31] (图1)。

2 泛凋亡在眼部疾病中的作用机制和证据

2.1 青光眼 青光眼是一种以 RGCs 进行性丢失和视神经损伤为特征的神经退行性疾病,也是全球主要的不可逆致盲性眼病之一。传统研究主要关注凋亡在 RGCs 损伤中的作用^[32-34],但其复杂的病理过程提示可能存在多种细胞死亡机制。既往综述已分别总结了凋亡、自噬、焦亡、铁死亡及其他程序性细胞死亡方式在青光眼 RGCs 损伤中的作用,表明 RGCs 死亡并非由单一通路介导^[35]。然而,这些研究多将不同死亡方式分别讨论,对焦亡、凋亡和坏死性凋亡之间的相互作用及共同调控机制关注相对有限。泛凋亡作为一种整合性细胞死亡方式,为理解多种死亡通路协同参与 RGCs 进行性丢失提供了新的概念框架^[7,36-37]。近年来,国内团队围绕泛凋亡在青光眼中的作用开展了从现象观察、机制研究、复合物鉴定到药物干预的系列研究,在该方向处于国际前列。2022 年, Ye 等^[38]报道急性高眼压模型中凋亡、焦亡和坏死性凋亡相关信号同时增强,褪黑素干预可减轻上述变化并保护 RGCs,提示泛凋亡可能参与急性高眼压所致视网膜损伤。2023 年, Zeng 等^[39]进一步揭示了泛凋亡的上游调控机制,发现病理性高眼压通过激活 ERK1/2 信号通路,磷酸化 Drp1 蛋白 (Ser616 位点),导致线粒体过度分裂和功能障碍,进而引发线粒体活性氧爆发,最终触发泛凋亡。这一发现将机

械压力 (高眼压) 与细胞死亡之间的信号链条进行了深入阐释。2025 年, Li 等^[29]发现急性高眼压后 ZBP1、RIPK1、RIPK3 和 caspase-8 等 ZBP1-PANoptosome 相关组分表达升高, TAT-N24 可抑制上述变化并减轻 RGCs 损伤,初步支持 ZBP1-PANoptosome 参与急性高眼压相关泛凋亡。2026 年, Meng 等^[40]进一步构建了活性氧/乏氧双响应的褪黑素纳米递送系统,在细胞和大鼠视网膜缺血再灌注模型中减轻泛凋亡相关信号及 RGC 损伤,为急性高眼压相关神经保护提供了新的临床前研究依据。总体而言,现有研究支持泛凋亡可能参与急性高眼压相关视网膜神经损伤,并为靶向线粒体功能障碍、ZBP1 相关信号及药物递送提供了临床前依据。然而,特定 PANoptosome 的直接组装、不同视网膜细胞类型的作用,以及泛凋亡在慢性青光眼和人体组织中的意义仍需进一步研究。

2.2 ARMD ARMD 以 RPE 细胞死亡为核心病理特征,其强烈的炎症反应触发机制尚未完全阐明。研究发现,异常增强的线粒体相关内质网膜 (mitochondria - associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs) 可促进内质网向线粒体的 Ca²⁺转运,引起线粒体 Ca²⁺超载、线粒体通透性转换孔开放及 mtDNA 释放,进而激活 ZBP1 并诱导 RPE 细胞泛凋亡^[30]。另一项研究发现,死亡相关蛋白 1 缺失可促进葡萄糖调节蛋白 75 介导的 MAMs 形成,导致线粒体 Ca²⁺超载和功能障碍,并通过炎症小体激活及 RIPK1 相关信号促进 RPE 细胞泛凋亡^[41]。在 β -淀粉样蛋白诱导的 ARMD 模型中, AIM2-PANoptosome 亦参与 RPE 细胞损伤^[31],提示不同应激信号可能通过不同传感器介导泛凋亡。单细胞转录组学研究进一步发现,泛凋亡相关信号

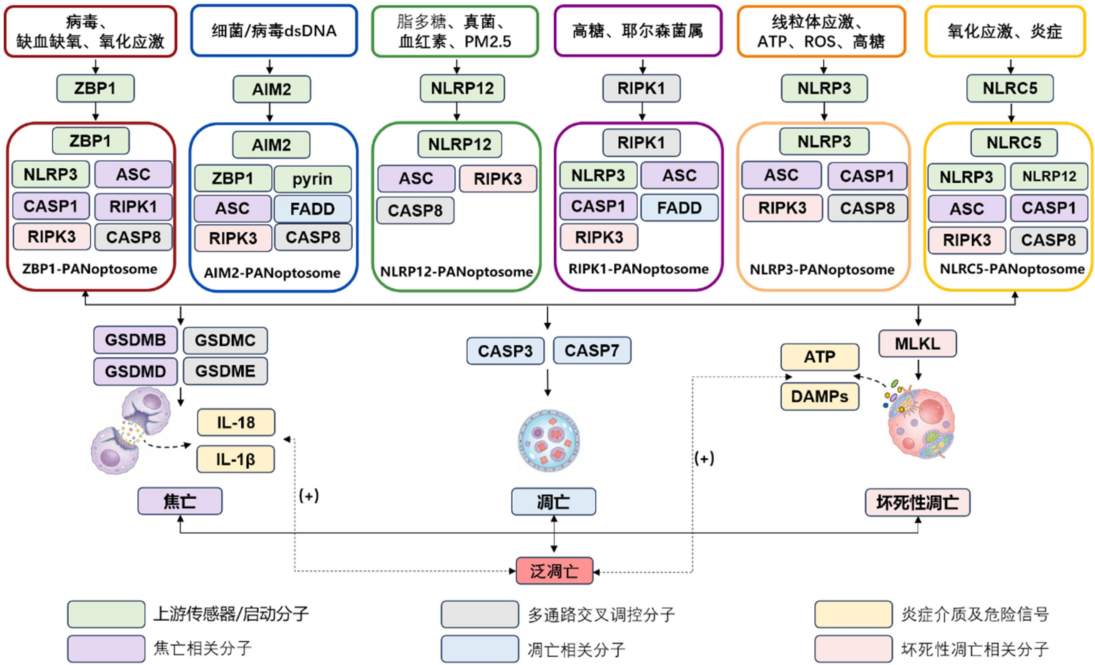


图1 泛凋亡的作用机制及不同类型 PANoptosome 的组装 不同病原体成分、代谢异常及细胞应激信号可分别激活 ZBP1、AIM2、NLRP12、RIPK1、NLRP3 和 NLRC5 等上游传感器或调控分子,进而募集 ASC、FADD、RIPK1、RIPK3、caspase-1 和 caspase-8 等组分,形成不同类型的 PANoptosome。PANoptosome 作为信号整合平台,可协同激活焦亡、凋亡和坏死性凋亡效应网络。其中, gasdermin 家族蛋白介导膜孔形成,并促进 IL-1 β 和 IL-18 释放; caspase-3 和 caspase-7 参与凋亡执行; RIPK3-MLKL 轴介导坏死性凋亡及 ATP、DAMPs 等危险信号释放。三种细胞死亡通路相互交叉并共同构成泛凋亡。颜色说明:不同 PANoptosome 的外框颜色仅用于区分复合体亚型,不代表特定细胞死亡通路。浅绿色表示上游传感器或启动分子;浅灰色表示参与多条通路交叉调控的共享分子;浅黄色表示炎症介质或损伤相关危险信号;浅紫色表示焦亡相关分子;浅蓝色表示凋亡相关分子;浅粉色表示坏死性凋亡相关分子。由于泛凋亡存在广泛的通路串扰,图中颜色表示分子的主要功能类别,而非其唯一通路归属。

在 ARMD 髓系细胞中富集,促炎性巨噬细胞可能参与局部炎症调控;同时筛选出的 PON2、BNIP3、EPHB6 和 TPD52 可区分干性 ARMD 与对照样本,其异常表达也在碘酸钠诱导的小鼠模型中得到验证^[42]。这些结果提示,ZBP1/AIM2 相关 PANoptosome 可能连接 RPE 线粒体损伤、髓系细胞活化与炎症性细胞死亡。靶向 VDAC1、ZBP1 或 RIPK1 等关键节点,可能为干性 ARMD 治疗提供新的研究方向。

2.3 角膜炎 感染性角膜病是全球重要的致盲性眼病,其发生发展与 HSV-1、铜绿假单胞菌及真菌等病原体诱发的角膜先天免疫反应密切相关。与慢性退行性眼病不同,病原体来源的 PAMPs 可为泛凋亡提供明确的上游触发信号^[43]。在 HSV-1 感染模型中,AIM2 可感知胞质病毒 dsDNA 信号,并与 pyrin 和 ZBP1 等协同组装 AIM2-PANoptosome,促进泛凋亡及宿主防御^[13]。该机制提示泛凋亡可能参与 HSV-1 角膜感染过程中病原体清除与炎症损伤的平衡,但其在角膜组织中的具体作用仍需直接验证^[12-13,44]。目前,细菌性和真菌性角膜炎中是否存在特定 PANoptosome 及其作用尚不清楚,其他感染模型的研究结果可为后续探索提供参考。

2.4 DR DR 的病理基础是长期高血糖引起的视网膜神经血管单元进行性损伤,代谢紊乱与慢性炎症在其发生发展中相互促进。高糖诱导的线粒体功能障碍和内质网应激可促进 ROS、mtDNA 等危险信号释放,并激活 NLRP3 炎症小体及 cGAS-STING 通路,为多种炎症性细胞死亡信号的交叉激活提供条件^[45-48]。Xi 等^[28]提供了较为直接的研究证据。该研究在高糖处理的人 RPE 细胞及糖尿病小鼠模型中发现,增强的糖酵解与组蛋白乙酰化形成正反馈,促进硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)和 NLRP3 表达,进而诱导 PANoptosome 组装及泛凋亡。抑制糖酵解或下调 TXNIP 可减少组蛋白乙酰化,抑制 PANoptosome 形成并减轻细胞损伤,提示代谢重编程可通过 TXNIP-NLRP3 轴连接高糖应激与泛凋亡。除此之外,其他实验研究也提供了支持。在链脲佐菌素诱导的大鼠模型中,玻璃体内注射 Wnt 通路拮抗剂 Dickkopf-1 可减轻早期视网膜功能损害,并伴随泛凋亡相关指标下降^[49];NLRP3 抑制剂 MCC950 可减弱高糖诱导的焦亡和凋亡相关信号^[50]。此外,Müller 细胞中的 cGAS-STING 通路激活可能进一步放大视网膜神经元损伤^[51],提示高糖相关炎症性细胞死亡可能涉及多种视网膜细胞。临床样本研究发现,DR 患者玻璃体中 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 等炎症小体相关分子发生改变,为人体 DR 中炎症小体活化提供了间接证据^[52]。总体而言,现有研究已在 RPE 细胞和糖尿病动物模型中提供了 TXNIP-NLRP3 相关 PANoptosome 组装的实验依据,但该复合物是否同样存在于视网膜血管内皮细胞、周细胞和 Müller 细胞,以及其在人体 DR 中的意义,仍需进一步验证。

2.5 其他潜在相关眼病 与青光眼、ARMD 等疾病相比,目前尚无直接证据证实干眼或甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy,TAO)中存在特定 PANoptosome 组装及完整的泛凋亡过程,现有研究主要提供间接线索。干眼的核心病理为泪膜高渗与慢性炎症形成的恶性循环。高渗应激可激活 NLRP3 炎症小体并诱导焦亡,动物模型中亦可观察到焦亡与凋亡相关标志物升高^[53-56]。然而,这些结果仅提示多种细胞死亡通路可能同时参与干眼进

程,尚不足以证明其由统一的 PANoptosome 协同调控。未来需在干眼细胞及动物模型中进一步检测 PANoptosome 组分的相互作用和功能联系。TAO 以眼眶炎症、脂肪增生和纤维化为主要特征。患者眼眶成纤维细胞中 NLRP3、IL-1 β 及焦亡相关信号升高,眼眶微环境中亦富含 TNF- α 和 IFN- γ ^[57-59],提示其可能具备诱导多种细胞死亡通路交叉激活的条件。但目前尚缺乏 TAO 中 PANoptosome 组装的直接证据,仍需通过细胞和动物模型进一步验证其与炎症及纤维化的关系。

3 小结

泛凋亡通过整合焦亡、凋亡和坏死性凋亡信号,为认识眼部疾病中细胞死亡与炎症反应的相互作用提供了新的理论框架。与单独研究凋亡或焦亡相比,泛凋亡更能解释多种死亡通路同时激活、相互补偿及单一通路抑制效果有限的现象。现有研究在青光眼和 ARMD 中已取得初步进展,而 DR 和感染性角膜病中的具体 PANoptosome 类型仍不明确,干眼及 TAO 则主要停留在间接证据阶段。在临床转化方面,PANoptosome 中的传感器及共享调控分子可能成为疾病分型、生物标志物筛选和多通路干预的潜在靶点,但目前仍缺乏稳定的检测指标、眼组织直接证据及干预安全性评价。未来应结合细胞和动物模型明确不同眼病中的 PANoptosome 组成及细胞类型特异性,并利用单细胞测序、空间转录组学和蛋白互作等技术验证其动态变化。在此基础上,进一步评估靶向关键节点能否在抑制过度炎症的同时保留必要的宿主防御功能,从而推动泛凋亡相关研究由机制探索向眼病诊断和治疗转化。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:张丽阳论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;王保君选题指导,论文修改;李彦选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Chitranshi N, Rajput R, Godinez A, et al. Neuroserpin gene therapy inhibits retinal ganglion cell apoptosis and promotes functional preservation in glaucoma. *Mol Ther*, 2023,31(7):2056-2076.
- [2] You ML, Zhang X, Zeng Z, et al. Neuroprotective effects of Berberine-loaded BMSCs - apoptotic extracellular vesicles on retinal ganglion cells: therapeutic potential for glaucomatous injury. *J Nanobiotechnology*, 2025,23(1):646.
- [3] Goebel DJ. Selective blockade of CaMKII- α inhibits NMDA-induced caspase-3-dependent cell death but does not arrest PARP-1 activation or loss of plasma membrane selectivity in rat retinal neurons. *Brain Res*, 2009,1256:190-204.
- [4] Prado Spalm FH, Vera MS, Dibo MJ, et al. Ceramide induces the death of retina photoreceptors through activation of parthanatos. *Mol Neurobiol*, 2019,56(7):4760-4777.
- [5] Zhang Y, Jiao Y, Li X, et al. Pyroptosis: a new insight into eye disease therapy. *Front Pharmacol*, 2021,12:797110.
- [6] Qi ZH, Zhu LL, Wang KK, et al. PANoptosis: Emerging mechanisms and disease implications. *Life Sci*, 2023,333:122158.
- [7] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell*, 2021,184(1):149-168.e17.
- [8] Wang S, Song A, Xie J, et al. Fn-OMV potentiates ZBP1-mediated PANoptosis triggered by oncolytic HSV-1 to fuel antitumor immunity. *Nat Commun*, 2024,15(1):3669.
- [9] 姚凤玲,温红,霍晓霞.泛凋亡与肿瘤的研究进展.肿瘤研究与

临床, 2025,37(4):317-320.

[10] Subbarao Malireddi RKS, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis). *Front Cell Infect Microbiol*, 2019,9:406.

[11] Samir P, Subbarao Malireddi RKS, Kanneganti TD. The PANoptosome: a deadly protein complex driving pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:238.

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

[13] Lee S, Karki R, Wang YQ, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence. *Nature*, 2021, 597(7876):415-419.

[14] Minns MS, Liboro K, Lima TS, et al. NLRP3 selectively drives IL-1 β secretion by *Pseudomonas aeruginosa* infected neutrophils and regulates corneal disease severity. *Nat Commun*, 2023,14(1):5832.

[15] Subbarao Malireddi RKS, Sharma BR, Bynigeri RR, et al. ZBP1 drives IAV-induced NLRP3 inflammasome activation and lytic cell death, PANoptosis, independent of the necroptosis executioner MLKL. *Viruses*, 2023,15(11):2141.

[16] Lin QZ, Cai HL, Yu F, et al. AIM2-PANoptosome-driven PANoptosis in hepatic lipid dysregulation induced by β -HCH and nanoplastics co-exposure. *Apoptosis*, 2025,30(9-10):2340-2357.

[17] Oh S, Lee J, Oh J, et al. Integrated NLRP3, AIM2, NLRC4, Pyrin inflammasome activation and assembly drive PANoptosis. *Cell Mol Immunol*, 2023,20(12):1513-1526.

[18] Bynigeri RR, Subbarao Malireddi RK, Mall R, et al. The protein phosphatase PP6 promotes RIPK1-dependent PANoptosis. *BMC Biol*, 2024,22(1):122.

[19] Sundaram B, Pandian N, Mall R, et al. NLRP12-PANoptosome activates PANoptosis and pathology in response to heme and PAMPs. *Cell*, 2023,186(13):2783-2801.e20.

[20] Sundaram B, Pandian N, Kim HJ, et al. NLRC5 senses NAD⁺ depletion, forming a PANoptosome and driving PANoptosis and inflammation. *Cell*, 2024,187(15):4061-4077.e17.

[21] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*, 2017,277(1):61-75.

[22] Elmore S. Apoptosis; a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007,35(4):495-516.

[23] Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging*, 2016,8(4):603-619.

[24] Sun SJ, Jiao XD, Chen ZG, et al. Gasdermin-E-mediated pyroptosis drives immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis *via* cGAS-STING activation. *Nat Commun*, 2024,15(1):6640.

[25] Jiang MX, Qi L, Li LS, et al. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer. *Cell Death Discov*, 2020,6:112.

[26] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1106-1121.

[27] Schwarzer R, Jiao HP, Wachsmuth L, et al. FADD and caspase-8 regulate gut homeostasis and inflammation by controlling MLKL- and GSDMD-mediated death of intestinal epithelial cells. *Immunity*, 2020, 52(6):978-993.e6.

[28] Xi XT, Chen QB, Ma J, et al. Glycolysis-histone lactylation crosstalk drives TXNIP-NLRP3-mediated PANoptosome assembly and PANoptosis activation underlying diabetic retinopathy pathogenesis.

MedComm, 2025,6(9):e70351.

[29] Li F, Zhang QX, Rong Y, et al. TAT-N24 enhances retinal ganglion cell survival by suppressing ZBP1-PANoptosome-mediated PANoptosis in an acute glaucoma mouse model. *Exp Eye Res*, 2025, 251:110244.

[30] Zhang A, Wei TT, Yin HL, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria coupling prompts ZBP1-mediated RPE cell PANoptosis in age-related macular degeneration. *Commun Biol*, 2025,8(1):1118.

[31] He YX, Lu J, Du Y, et al. Investigation of PANoptosis pathway in age-related macular degeneration triggered by A β 1-40. *Sci Rep*, 2025, 15(1):13514.

[32] Basavarajappa D, Gupta V, Wall RV, et al. S1PR1 signaling attenuates apoptosis of retinal ganglion cells *via* modulation of cJun/Bim cascade and Bad phosphorylation in a mouse model of glaucoma. *FASEB J*, 2023,37(1):e22710.

[33] Li Q, Cheng Y, Zhang SH, et al. TRPV4-induced M $\ddot{u}$ ller cell gliosis and TNF- α elevation-mediated retinal ganglion cell apoptosis in glaucomatous rats *via* JAK2/STAT3/NF- κ B pathway. *J Neuroinflammation*, 2021,18(1):271.

[34] Hu CY, Feng YL, Huang GY, et al. Melatonin prevents EAAC1 deletion-induced retinal ganglion cell degeneration by inhibiting apoptosis and senescence. *J Pineal Res*, 2024,76(1):e12916.

[35] 宋诗易, 梁亮. 程序性细胞死亡在青光眼视网膜神经节细胞中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(9):1416-1420.

[36] Jiang YX, Qu WJ, Kong QQ, et al. PANoptosis of retinal ganglion cells. *J Integr Neurosci*, 2025,24(7):38216.

[37] 叶丹, 许跃, 黄晶晶. 泛凋亡在青光眼发病机制和治疗中的研究进展. *国际眼科纵览*, 2023,47(6):542-547.

[38] Ye D, Xu Y, Shi YX, et al. Anti-PANoptosis is involved in neuroprotective effects of melatonin in acute ocular hypertension model. *J Pineal Res*, 2022,73(4):e12828.

[39] Zeng Z, You ML, Fan C, et al. Pathologically high intraocular pressure induces mitochondrial dysfunction through Drp1 and leads to retinal ganglion cell PANoptosis in glaucoma. *Redox Biol*, 2023, 62:102687.

[40] Meng SH, Fang WZ, Wu YK, et al. Reactive oxygen species/hypoxia dual-responsive polymers combined with melatonin inhibited PANoptosis of retinal ganglion cells for acute glaucoma treatment. *Theranostics*, 2026,16(2):830-851.

[41] Li Y, Jing MY, Wang WX, et al. DAPL1 restrains RPE PANoptosis in experimental AMD by inhibiting GRP75-mediated mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2026,123(8):e2511926123.

[42] Li JM, Ma YR, Hu M, et al. PANoptosis-related diagnostic biomarkers in non-neovascular age-related macular degeneration: an integrative transcriptomic and experimental study. *Genet Res*, 2026, 2026:8903808.

[43] Royer DJ, Carr DJ. A STING-dependent innate-sensing pathway mediates resistance to corneal HSV-1 infection *via* upregulation of the antiviral effector tetherin. *Mucosal Immunol*, 2016,9(4):1065-1075.

[44] Xie FY, Wu D, Huang J, et al. ZBP1 condensate formation synergizes Z-NAs recognition and signal transduction. *Cell Death Dis*, 2024,15(7):487.

[45] Yang YX, Jiang GC, Huang RC, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in diabetic retinopathy: From pathogenesis to therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol*, 2023,212:115569.

[46] Yan ML, Li Y, Luo QM, et al. Mitochondrial damage and activation of the cytosolic DNA sensor cGAS-STING pathway lead to cardiac pyroptosis and hypertrophy in diabetic cardiomyopathy mice. *Cell Death Discov*, 2022,8(1):258.

[47] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2011,30(5):343-358.

- [48] Wang J, Shen XF, Liu J, et al. High glucose mediates NLRP3 inflammasome activation *via* upregulation of ELF3 expression. Cell Death Dis, 2020,11(5):383.
- [49] Xu XL, Lan XM, Fu SH, et al. Dickkopf-1 exerts protective effects by inhibiting PANoptosis and retinal neovascularization in diabetic retinopathy. Biochem Biophys Res Commun, 2022,617(Pt 2):69–76.
- [50] Ren KX, Li XF. MCC950 targets the ROS-NEK7-NLRP3 axis to improve type 2 diabetic retinopathy. Sci Rep, 2025,15(1):32637.
- [51] Wang ZL, Zhang XY, Tan CY, et al. FXR suppress Müller cell activation by regulating cGAS/STING pathway in diabetic retinopathy. FEBS J, 2025,292(22):6035–6053.
- [52] Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol, 2017,95(8):803–808.
- [53] Chi W, Hua X, Chen X, et al. Mitochondrial DNA oxidation induces imbalanced activity of NLRP3/NLRP6 inflammasomes by activation of caspase-8 and BRCC36 in dry eye. J Autoimmun, 2017, 80:65–76.
- [54] Chen H, Gan XL, Li YH, et al. NLRP12- and NLRC4-mediated corneal epithelial pyroptosis is driven by GSDMD cleavage accompanied by IL-33 processing in dry eye. Ocul Surf, 2020,18(4):783–794.
- [55] Shi KX, Yin QC, Tang XJ, et al. Necroptosis contributes to airborne particulate matter-induced ocular surface injury. Toxicology, 2022,470:153140.
- [56] Han Y, Guo SJ, Li YP, et al. Berberine ameliorate inflammation and apoptosis *via* modulating PI3K/AKT/NFκB and MAPK pathway on dry eye. Phytomedicine, 2023,121:155081.
- [57] Shen J, Li ZF, Li WT, et al. Th1, Th2, and Th17 cytokine involvement in thyroid associated ophthalmopathy. Dis Markers, 2015, 2015:609593.
- [58] Sha XT, Ye HJ, Wang X, et al. GSDMD mediated pyroptosis induced inflammation of Graves' orbitopathy *via* the NF-κB/AIM2/Caspase-1 pathway. Exp Eye Res, 2024,240:109812.
- [59] Liu W, Ma C, Li HY, et al. Tea polyphenols reduce inflammation of orbital fibroblasts in Graves' ophthalmopathy *via* the NF-κB/NLRP3 pathway. Curr Med Sci, 2023,43(1):123–129.