

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.202501026



坏死性凋亡在病毒感染性疾病中的研究进展

佟雷, 吴梅, 刘卓晟

(华侨大学 医学院, 福建 泉州 362021)

摘要: 坏死性凋亡是一种受调控的细胞死亡方式,通常由死亡受体与肿瘤坏死因子结合引发,或病毒感染引发。与细胞凋亡不同,坏死性凋亡的特征是细胞肿胀、膜破裂,以及细胞质内容物的释放,这些过程会引发炎症反应和周围组织损伤。综述了坏死性凋亡的发现历程及其分子机制,重点探讨了 TNF- α 信号通路和受体相互作用蛋白激酶 1(RIPK1)/受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)复合体的形成。同时,强调了活性氧在 RIPK1 介导的坏死性凋亡中的核心作用,并阐述了坏死性凋亡在宿主抗病毒防御中的关键角色。研究进展为坏死性凋亡的生物学功能研究提供参考,并为开发新的治疗策略提供理论基础。

关键词: 坏死性凋亡; 病毒; 程序性细胞死亡; 活性氧

中图分类号: R 373

文献标志码: A

文章编号: 1000-5013(2025)03-0241-07

Research Progress of Necrotic Apoptosis in Viral Infectious Diseases

TONG Lei, WU Mei, LIU Zhuosheng

(College of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

Abstract: Necrotic apoptosis is a regulated manner of cell death, usually triggered by the binding of death receptors and tumor necrosis factors or viral infection. Unlike cell apoptosis, necrotic apoptosis is characterized by cell swelling, membrane rupture, and the release of cytoplasmic contents, which may trigger an inflammatory response and surrounding tissue damage. The discovery process and molecular mechanism of necrotic apoptosis are reviewed, and the TNF- α signaling pathway and the formation of receptor interacting protein kinase 1 (RIPK1)/receptor interacting protein kinase 3 (RIPK3) complex are focused on discussing. At the same time, the central role of active oxygen in RIPK1-mediated necrotic apoptosis is emphasized and the key role of necrotic apoptosis in host antiviral defense is explained. This review provides a reference of the biological function of necrotic apoptosis and also a theoretical basis for the development of new therapeutic strategies.

Keywords: necrotic apoptosis; virus; programmed cell death; active oxygen

1 坏死性凋亡的发现

坏死性凋亡是一种受调控的细胞死亡过程,其受细胞外及细胞内的信号调控,包括死亡受体-配体结合、病原体感染等,是不同于细胞凋亡、焦亡与自噬的细胞死亡方式。坏死性凋亡机制在形态学上与

收稿日期: 2025-01-02

通信作者: 佟雷(1980—),女,副教授,博士,主要从事病毒与肿瘤相互关系的研究。E-mail:leitong007@163.com。

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2022J01311);福建省泉州市高层次人才创新创业项目(2024QZC002YR)

细胞凋亡存在显著差异,这种机制不形成凋亡小体,特征是细胞肿胀、膜破裂,以及细胞质内容物的释放,这些过程会引发炎症反应和周围组织损伤。

最初坏死性凋亡是作为死亡结构域受体参与后凋亡的替代方法,1988 年,Laster 等^[1]发现肿瘤坏死因子(TNF)可触发细胞凋亡及细胞坏死,但当时人们还没有意识到细胞坏死是一个可调控的过程。2000 年,Holler 等^[2]发现 Fas/FasL 可诱导一种细胞坏死,这个细胞坏死的过程必须依赖受体相互作用蛋白(RIP),即第一次发现细胞坏死的过程具有蛋白依赖性,但此时仍未发现细胞坏死可有程序性调控过程。直到 2005 年,Degterev 等^[3]发现受体相互作用蛋白激酶 1 (RIPK1)抑制剂(Nec-1)可触发一种 RIPK1 依赖的坏死,这种坏死可受严格的程序性调控。2005 年,坏死性凋亡被正式定义,即由 RIPK1 介导的程序性死亡方式。随着研究的进一步深入,Cho 等^[4]发现坏死性凋亡的一些相关蛋白,如受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)。2012 年,Sun 等^[5]发现 RIPK3 可对混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)进行磷酸化和激活,生成 p-MLKL,并最终执行细胞坏死性凋亡,p-MLKL 也成为现今坏死性凋亡的检测标志物之一。

至此,坏死性凋亡通路的基础已经建立,此后的研究均基于此通路的理论与假说。坏死性凋亡已成为当下研究前沿与热点,其机制亟待进一步探索。

2 坏死性凋亡的发生机制

目前,对坏死性凋亡研究主要集中于探讨 TNF- α 受体系统的作用和机制。TNF- α 是一种多效性分子,能够激发基于顺序但相互排斥的细胞死亡复合物组装的存活、凋亡或坏死性凋亡反应。凋亡依赖于半胱天冬酶(caspase)的激活,当抑制 caspase-8 的活性表达以后,TNF- α 与肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR-1)相结合,RIPK1 募集并 RIPK3 磷酸化,形成一种坏死体的复合物^[4,6]。坏死体复合物包含具有死亡结构域的 RIPK1、RIPK3 和 Fas 相关蛋白,蛋白使细胞能够通过 RIPK3 直接磷酸化 MLKL,从而发生坏死性凋亡^[5,7-8]。

活性氧(ROS)在 RIPK1 依赖的坏死性凋亡中起关键作用,尽管其具体机制尚未完全明了^[9-11]。最新研究表明,由 TNF 或某些化疗药物引发的 ROS 水平上升形成了一个正反馈机制,具体来说,ROS 促进了 RIPK1 在 Ser161 位点的自磷酸化,促进了 RIPK1 的寡聚化,以及 RIPK1 与 RIPK3 之间的相互作用^[12]。这表明,ROS 在坏死体的形成中通过 RIPK1 的正反馈机制发挥作用。然而,值得注意的是,在坏死性凋亡过程中,ROS 的产生也发生在 RIPK1 的信号通路下游^[9]。因此,深入研究 ROS 与 RIPK1 在坏死性凋亡过程中的相互作用及其调控机制,对于理解这一生物学过程至关重要。除了 TNF- α 受体系统外,其他细胞受体的激活也能触发坏死性凋亡,如死亡受体(Fas/FasL)、Toll 样受体 3 (TLR3)、TLR4,以及胞质核酸传感器(RIG-I 和 STING),这些受体的激活可以诱导型干扰素(IFN- I)和 TNF- α 的产生,进而促进自分泌反馈回路,增强坏死性凋亡的效应。

目前尚不完全清楚坏死性凋亡通路中的下游介质,但推测质膜通道参与了坏死性凋亡细胞的快速肿胀,从而导致细胞膜破裂。RIPK3 可以通过存在于 RIPK1 和 RIPK3 中的 RIP 同型相互作用基序(RHIM)与其他蛋白相互作用。迄今为止,已鉴定出 4 种含 RHIM 的蛋白,包括 RIPK1、RIPK3、DNA 依赖性激活剂(DAI)和含 TIR 结构域的衔接子诱导干扰素- β (TRIF)。TRIF 能够在连接 TLR3 和 TLR4 后触发坏死性凋亡^[13],DAI 将病毒信号整合到坏死性凋亡通路中^[14]。

免疫系统已经进化出一种方法绕过 RIPK3 上游的抑制,能够快速阻止病毒的传播^[15-20]。DAI 通过 RHIM 结构域直接与 RIPK3 结合,几乎绕过了 RIPK1^[16,21]。当 RIPK3 或 MLKL 缺失时,能够弥补小鼠因 RIPK1 缺失引发的缺陷,RIPK1 非依赖性坏死性凋亡得到进一步的证明^[17]。最新研究表明,一定阈浓度的 DAI 是执行促生存功能必需的^[22],根据具体情况,DAI 可作为坏死性凋亡的激活剂或抑制剂^[23],但如何调节 DAI 相反功能还有待阐明。值得注意的是,DAI 并不是唯一一种在缺乏 RIPK1 时能够激活 RIPK3 的含有 RHIM 结构域的蛋白。在没有 RIPK1 的情况下,TRIF 会与 RIPK3 相互作用并直接激活 RIPK1^[24-25]。RHIM 结构域蛋白触发 RIPK3 的具体机制依赖于细胞的具体环境和初始的激活途径,而要彻底理解这一现象,需要对导致坏死性凋亡的调控机制进行更深入的研究。

3 坏死性凋亡与病毒性疾病

尽管坏死性凋亡的分子机制已逐步清晰,其在病毒感染中的双重作用(宿主防御与免疫病理损伤)仍是当前研究的焦点,坏死性凋亡已被认为是对抗许多病毒的重要反应。病毒感染会激活宿主中依赖 RHIM 的坏死性凋亡,从而导致抗病毒炎症。同时,病毒通过编码具有竞争性 RHIM 结合能力的抑制剂,调节坏死性凋亡途径。不同病毒干扰坏死性凋亡的靶点和机制,如表 1 所示。表 1 中:牛痘病毒、痘苗病毒、鼠巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 1、单纯疱疹病毒 2 为 DNA 病毒;甲型流感病毒、寨卡病毒、仙台病毒、柯萨奇病毒 A6 型、柯萨奇病毒 B3 型、呼肠孤病毒、新型冠状病毒为 RNA 病毒。

表 1 不同病毒干扰坏死性凋亡的靶点和机制
Tab. 1 Targets and mechanisms of different viruses interfering with necrotic apoptosis

病毒	作用靶点	作用机制	参考文献
牛痘病毒	CrmA	抑制 FLICE,阻断坏死性凋亡	[26]
痘苗病毒	B13R/Spi2,E3L	抑制 caspase-8 和 DAI,阻断坏死性凋亡	[27-29]
鼠巨细胞病毒	vIRA	抵消 DAI 和 RIPK3 的相互作用,抑制坏死性凋亡	[16,30]
单纯疱疹病毒 1	ICP6	干扰 RIPK1 和 RIPK3 的相互作用	[31-33]
单纯疱疹病毒 2	ICP10	干扰 RIPK1 和 RIPK3 的相互作用	[34]
甲型流感病毒	DAI	诱导 DAI/ RIPK3 依赖性坏死性凋亡	[35]
寨卡病毒	ZBP1	激活 RIPK3,启动坏死性凋亡	[36]
仙台病毒	RIG-I	通过 RIG-I 驱动坏死性凋亡	[37,38]
柯萨奇病毒 A6 型	3D 蛋白	与 RIPK3 结合并上调其表达,诱导坏死性凋亡	[39]
柯萨奇病毒 B3 型	RIP3	激活 RIP3,促进坏死性凋亡	[40]
呼肠孤病毒	IFN-β,μ1	激活 IFN1 信号,转导合成 dsDNA,诱导坏死性凋亡; μ1 蛋白限制 RNA 合成,抑制坏死性凋亡	[41-43]
新型冠状病毒	caspase-8	既可激活也可抑制坏死性凋亡	[44-52]

3.1 DNA 病毒与坏死性凋亡

3.1.1 痘病毒 多种痘病毒能够编码 caspase-1 和 caspase-8 的抑制剂,其中,对 caspase-8 的抑制可能会为坏死性凋亡提供自然启动信号^[25]。

牛痘病毒(CPXV)通过表达细胞因子反应调节因子 A(CrmA),从而抑制半胱天冬酶 FLICE,进而阻断由各种刺激引发的程序性细胞死亡^[26]。

痘苗病毒(VACV)是天花疫苗的活性成分,具有高度免疫原性,但会引起相对良性的疾病。VACV 具备双重机制,能够阻断坏死性凋亡的启动。VACV 可以编码 CrmA 样直系同源物 B13R(又名 Spi2)以抑制 caspase-8,从而阻止感染细胞。坏死性凋亡^[27-28]还可以编码含 Zα 的蛋白 E3L、E3L 与 DAI 竞争结合配体,抑制 DAI 的激活,进而阻止坏死性凋亡^[29]。缺乏 RIPK1 或 RIPK3 的小鼠无法控制 VACV 复制,甚至有病毒诱导的组织严重坏死和炎症反应发生,表明坏死性凋亡在小鼠抵抗 VACV 感染过程中的重要作用。E3L 病毒蛋白是目前已知的唯一一种不具有 RHIM 结构域却能够抑制细胞坏死性凋亡的蛋白,这一点揭示了病毒可能采用了多种机制来实现免疫逃逸。

3.1.2 疱疹病毒 RHIM 突变的 M45 小鼠巨细胞病毒(MCMV-M45mutRHIM)感染成纤维细胞后,DAI 通过其 RHIM 结构域与 RIPK3 发生同型互作,进而诱导程序性坏死^[16]。为了逃避坏死性凋亡介导的病毒复制抑制作用,鼠巨细胞病毒(MCMV)表达一种含有 RHIM 的蛋白,称为 RIP 激活病毒抑制剂(vIRA),作为坏死性凋亡抑制剂抵消 DAI 和 RIPK3 之间的相互作用^[30]。除 MCMV 以外,另外一种疱疹病毒,单纯疱疹病毒 1(HSV-1)也已被证明可以被 DAI 感知。与 MCMV 类似,HSV-1 也可抑制 DAI 引发的坏死性凋亡,HSV-1 编码含 RHIM 的蛋白 ICP6,在人类细胞中,ICP6 是一种 RHIM 信号抑制因子,可阻断 TNF 诱导的坏死性凋亡^[31]。但在小鼠细胞中,HSV-1 诱导的细胞死亡分为 ICP6 依赖性与非依赖性两种方式,其中,ICP6 非依赖性细胞死亡与 DAI 密切相关^[32],RHIM 介导 ICP6 和 RIPK3 之间的相互作用驱动坏死性凋亡^[33]。

Liu 等^[25]发现部分正痘病毒中存在一种病毒抑制剂 RIPK3 降解的病毒诱导剂(vIRD),vIRD 能够触发泛素化和蛋白酶体介导的 RIPK3 降解,并抑制坏死性凋亡。虽然 MCMV、HSV-1 和 HSV-2 等疱

疹病毒都可以编码阻断 caspase 依赖性细胞凋亡和 RIP 激酶介导的坏死性凋亡的抑制剂,但其具体编码蛋白有所不同。MCMV 通过激活 vIRA,干扰 RIPK3 磷酸化,以防止坏死性凋亡^[16];HSV-1 和 HSV-2 通过核糖核苷酸还原酶的大亚基、HSV-1 编码的 ICP6 蛋白和 HSV-2 编码的 ICP10 蛋白抑制坏死性凋亡^[34]。

3.2 RNA 病毒与坏死性凋亡

甲型流感病毒(IAV)产生的 Z-RNA 作为配体在感染 IAV 的细胞中激活 DAI,激活 RIPK3 后,诱发细胞发生坏死性凋亡^[35]。除 IAV 外,正粘病毒、柯萨奇病毒 A6 型(CVA6)、寨卡病毒(ZIKV)和新型冠状病毒(SARS-CoV-2) 也通过 RIPK3 诱导细胞发生坏死性凋亡^[35]。ZIKV 是一种蚊媒黄病毒,可感染人类并引起神经系统疾病。研究表明,人类星形胶质细胞易受寨卡病毒感染,且在感染后不发生细胞凋亡,而是发生不依赖于 RIPK1 的坏死性凋亡^[36]。

敲除 RNA 感应分子 RIG-I 或 RIP1 去泛素蛋白(CYLD)可阻断仙台病毒(SeV)诱导的坏死性凋亡,这说明 SeV 诱导的坏死性凋亡需要 RIG-I 激活,以及病毒编码蛋白 Y1 Y2 的存在,Y1/Y2 蛋白通过下调 cIAP1 表达促进坏死性凋亡^[37-38]。研究证明,CVA6 通过自身表达的 3D 蛋白上调坏死性凋亡信号分子 RIPK3 的表达,诱导细胞坏死性凋亡^[39]。坏死性凋亡在柯萨奇病毒 B3 型(CVB3)引起的病毒性心肌炎(VMC)中起重要作用,并且是急性 VMC 细胞死亡的重要途径。RIP1/RIP3 在急性 VMC 小鼠模型的心肌细胞中高表达,坏死性凋亡通路特异性阻滞剂 Nec-1 通过下调 RIP1/RIP3 的表达显著降低心肌损伤。现有研究表明,CVB3 同时也存在抑制坏死性凋亡的机制,在感染 CVB3 的极化上皮细胞中,RIPK3 因被病毒蛋白酶切割而失去坏死性凋亡诱导功能^[40]。与 CVB3 类似,SARS-CoV-2 与呼肠孤病毒(Reovirus)也可同时诱导和抑制坏死性凋亡。呼肠孤病毒通过激活 IFN1 信号转导及新合成病毒 dsRNA 来诱导坏死性凋亡^[41]。由于病毒外衣壳蛋白 $\mu 1$ 的敲除会增加坏死性凋亡^[42],因此,呼肠孤病毒外衣壳蛋白 $\mu 1$ 通过限制 RNA 合成负调控呼肠孤病毒诱导的坏死性凋亡^[43]。

SARS-CoV-2 引起的 COVID-19 疫情全球大流行,揭示了 RNA 病毒感染与坏死性凋亡之间的复杂关系。COVID-19 作为由 SARS-CoV-2 引起的 RNA 病毒感染性疾病,其病理机制与坏死性凋亡的关联已成为研究热点。研究表明,SARS-CoV-2 感染可通过多种途径激活宿主细胞的坏死性凋亡通路。病毒 RNA 通过激活宿主蛋白 ZBP1,诱导 RIPK1-RIPK3-MLKL 级联反应,导致肺泡上皮细胞死亡^[44];同时,SARS-CoV-2 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 NSP12 直接促进 RIPK1 磷酸化,其 323L 突变显著增强该效应^[45]。此外,病毒通过干扰线粒体基因表达引发腺苷三磷酸(ATP)耗竭,进一步触发坏死性凋亡并释放促炎因子,加剧器官衰竭^[46-47]。

坏死性凋亡与细胞焦亡在 COVID-19 中具有协同作用。病毒核酸通过 TLR3/7/8 等模式识别受体激活 ZBP1 依赖的泛凋亡,同时,诱导 gasdermin D 介导的膜孔形成和 MLKL 磷酸化,形成双重细胞死亡模式^[48-49]。研究对比发现,Delta 变异株比 Omicron 更易引发坏死性凋亡与焦亡的协同效应,导致更高的炎症反应和小鼠死亡率^[50-51]。单细胞转录组学分析进一步显示,COVID-19 重症患者的支气管肺泡灌洗液中的坏死性凋亡相关基因显著上调,且促炎单核细胞是坏死性凋亡的主要发生场所^[52]。

坏死性凋亡的核心分子机制涉及 RIPK1-RIPK3-MLKL 级联反应的激活。Liang 等^[44]发现,RIPK1 感染 SARS-CoV-2 后,在 Ser166 位点的磷酸化促使 RIPK3 形成坏死复合物,最终导致 MLKL 的 Ser358 磷酸化及细胞膜破裂。临床数据表明,COVID-19 患者血清中磷酸化 MLKL 水平与疾病严重程度呈正相关,提示其作为预后标志物的潜力^[51]。在治疗策略上,靶向坏死性凋亡的关键分子已取得显著进展:RIPK1 抑制剂 Nec-1s 在小鼠模型中可减轻肺损伤和全身炎症,并抑制病毒载量^[44];地塞米松通过抑制 RIPK1 磷酸化调控坏死性凋亡,降低白细胞介素-6(IL-6)等促炎因子释放^[52];而核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3(NLRP3)炎性小体抑制剂与 RIPK1 抑制剂的联用可协同缓解肺纤维化患者的炎症反应^[49]。

4 结束语

坏死性凋亡作为宿主抗病毒防御的关键机制,通过 RIPK1-RIPK3-MLKL 级联反应介导的细胞死亡,有效限制病毒复制并激活免疫应答。然而,过度激活可导致组织损伤和炎症风暴,形成双刃剑效应。

在治疗潜力方面,靶向坏死性凋亡关键分子已在小鼠模型中显著减轻病毒性肺炎和急性呼吸窘迫综合征的病理损伤。此外,联合疗法通过协同抑制炎症通路,为 COVID-19 等重症感染提供了新思路。值得注意的是,病毒逃逸机制提示未来需开发针对宿主-病毒交互界面的精准药物。综上,坏死性凋亡的调控平衡是抗病毒治疗的核心挑战,其分子机制的深入解析为开发新型免疫调节疗法奠定了理论基础。

参考文献:

- [1] LASTER S M, WOOD J G, GOODING L R. Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis[J]. *Journal of Immunology*, 1988, 141(8): 2629-2634.
- [2] HOLLER N, ZARU R, MICHEAU O, *et al.* Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule[J]. *Nature Immunology*, 2000, 1(6): 489-495. DOI: 10. 1038/82732.
- [3] DEGRETEV A, HUANG Zhihong, 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. DOI: 10. 1038/nchembio711.
- [4] CHO Y S, CHALLA S, MOQUIN D, *et al.* Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation[J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1112-1123. DOI: 10. 1016/j. cell. 2009. 05. 037.
- [5] SUN Liming, WANG Huayi, WANG Zhigao, *et al.* Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase[J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 213-227. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 11. 031.
- [6] LI Jixi, MCQUADE T, SIEMER A B, *et al.* The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis[J]. *Cell*, 2012, 150(2): 339-350. DOI: 10. 1016/j. cell. 2012. 06. 019.
- [7] WU Jianfeng, HUANG Zhe, REN Junming, *et al.* Mlkl knockout mice demonstrate the indispensable role of Mlkl in necroptosis[J]. *Cell Research*, 2013, 23(8): 994-1006. DOI: 10. 1038/cr. 2013. 91.
- [8] ZHAO Jie, JITKAWE S, CAI Zhenyu, *et al.* Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(14): 5322-5327. DOI: 10. 1073/pnas. 1200012109.
- [9] LIN Yong, CHOKSI S, SHEN Hanming, *et al.* Tumor necrosis factor-induced nonapoptotic cell death requires receptor-interacting protein-mediated cellular reactive oxygen species accumulation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(11): 10822-10828. DOI: 10. 1074/jbc. M313141200.
- [10] GOOSSENS V, GROOTEN J, DE V K, *et al.* Direct evidence for tumor necrosis factor-induced mitochondrial reactive oxygen intermediates and their involvement in cytotoxicity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, 92(18): 8115-8119. DOI: 10. 1073/pnas. 92. 18. 8115.
- [11] ROCA F J, RAMAKRISHNAN L. TNF dually mediates resistance and susceptibility to mycobacteria via mitochondrial reactive Oxygen Species[J]. *Cell*, 2013, 153(3): 521-534. DOI: 10. 1016/j. cell. 2013. 03. 022.
- [12] ZHANG Yingying, SU S S, ZHAO Shubo, *et al.* RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 14329. DOI: 10. 1038/ncomms14329.
- [13] KAISER W J, UPTON J W, LONG A B, *et al.* RIP3 mediates the embryonic lethality of caspase-8-deficient mice [J]. *Nature*, 2011, 471(7338): 368-372. DOI: 10. 1038/nature09857.
- [14] KAISER W J, UPTON J W, MOCARSKI E S. Viral modulation of programmed necrosis[J]. *Current Opinion in Virology*, 2013, 3(3): 296-306. DOI: 10. 1016/j. coviro. 2013. 05. 019.
- [15] UPTON J W, KAISER W J, MOCARSKI E S. Virus inhibition of RIP3-dependent necrosis[J]. *Cell Host and Microbe*, 2010, 7(4): 302-313. DOI: 10. 1016/j. chom. 2010. 03. 006.
- [16] UPTON J W, KAISER W J, MOCARSKI E S. DAI/ZBP1/DLM-1 complexes with RIP3 to mediate virus-induced programmed necrosis that is targeted by murine cytomegalovirus vIRA[J]. *Cell Host and Microbe*, 2012, 11(3): 290-297. DOI: 10. 1016/j. chom. 2012. 01. 016.
- [17] KAISER W J, DALEY B L P, THAPA R J, *et al.* RIP1 suppresses innate immune necrotic as well as apoptotic cell death during mammalian parturition[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(21): 7753-7758. DOI: 10. 1073/pnas. 1401857111.
- [18] RICKARD J A, O'DONNELL J A, EVANS J M, *et al.* RIPK1 regulates RIPK3-MLKL-driven systemic inflammation and emergency hematopoiesis[J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1175-1188. DOI: 10. 1016/j. cell. 2014. 04. 019.

- [19] DILLON C P, WEINLICH R, RODRIGUEZ D A, *et al.* RIPK1 blocks early postnatal lethality mediated by caspase-8 and RIPK3[J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1189-1202. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.018.
- [20] DANNAPPEL M, VLANTIS K, KUMARI S, *et al.* RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 90-94. DOI: 10.1038/nature13608.
- [21] MAELFAIT J, LIVERPOOL L, BRIDGEMAN A, *et al.* Sensing of viral and endogenous RNA by ZBP1/DAI induces necroptosis[J]. *The EMBO Journal*, 2017, 36(17): 2529-2543. DOI: 10.15252/embj.201796476.
- [22] SAMIE M, LIM J, VERSCHUEREN E, *et al.* Selective autophagy of the adaptor TRIF regulates innate inflammatory signaling[J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(3): 246-254. DOI: 10.1038/s41590-017-0042-6.
- [23] LIM J, PARK H, HEISLER J, *et al.* Autophagy regulates inflammatory programmed cell death via turnover of RHIM-domain proteins[J]. *eLife*, 2019, 8: e44452. DOI: 10.7554/eLife.44452.
- [24] KAISER W J, SRIDHARAN H, HUANG Chunzi, *et al.* Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(43): 31268-31279. DOI: 10.1074/jbc.M113.462341.
- [25] LIU Zhijun, NAILWAL H, RECTOR J, *et al.* A class of viral inducer of degradation of the necroptosis adaptor RIPK3 regulates virus-induced inflammation[J]. *Immunity*, 2021, 54(2): 247-258. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.11.020.
- [26] ZHOU Qiao, SNIPAS S, ORTH K, *et al.* Target protease specificity of the viral serpin CrmA analysis of five caspases[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(12): 7797-7800. DOI: 10.1074/jbc.272.12.7797.
- [27] CHAN F K, SHISLER J, BIXBY J G, *et al.* A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(51): 51613-51621. DOI: 10.1074/jbc.M305633200.
- [28] LI Ming, BEG A A. Induction of necrotic-like cell death by tumor necrosis factor alpha and caspase inhibitors: Novel mechanism for killing virus-infected cells[J]. *Journal of Virology*, 2000, 74(16): 7470-7477. DOI: 10.1128/jvi.74.16.7470-7477.2000.
- [29] KOEHLER H, COTSMIRE S, LANGLAND J, *et al.* Inhibition of DAI-dependent necroptosis by the Z-DNA binding domain of the vaccinia virus innate immune evasion protein, E3[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(43): 11506-11511. DOI: 10.1073/pnas.1700999114.
- [30] REBSAMEN M, HEINZ L X, MEYLAN E, *et al.* DAI/ZBP1 recruits RIP1 and RIP3 through RIP homotypic interaction motifs to activate NF-kappaB[J]. *EMBO Reports*, 2009, 10(8): 916-922. DOI: 10.1038/embor.2009.109.
- [31] OMOTO S, GUO Hongyan, TALEKAR G R, *et al.* Suppression of RIP3-dependent necroptosis by human cytomegalovirus[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(18): 11635-11648. DOI: 10.1074/jbc.M115.646042.
- [32] GUO Hongyan, GILLEY R P, FISHER A, *et al.* Species-independent contribution of ZBP1/DAI/DLM-1-triggered necroptosis in host defense against HSV1[J]. *Cell Death and Disease*, 2018, 9(8): 816. DOI: 10.1038/s41419-018-0868-3.
- [33] HUANG Zhe, WU Suqin, LIANG Yaoji, *et al.* RIP1/RIP3 binding to HSV-1 ICP6 initiates necroptosis to restrict virus propagation in mice[J]. *Cell Host and Microbe*, 2015, 17(2): 229-242. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.002.
- [34] GUO Hongyan, OMOTO S, HARRIS P A, *et al.* Herpes simplex virus suppresses necroptosis in human cells[J]. *Cell Host and Microbe*, 2015, 17(2): 243-251. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.003.
- [35] BALACHANDRAN S, MOCARSKI E S. Viral Z-RNA triggers ZBP1-dependent cell death[J]. *Current Opinion in Virology*, 2021, 51: 134-140. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.10.004.
- [36] WEN Chunxia, YU Yufeng, GAO Chengfeng, *et al.* RIPK3-dependent necroptosis is induced and restricts viral replication in human astrocytes infected with Zika virus[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 637710. DOI: 10.3389/fcimb.2021.637710.
- [37] SCHOCK S N, CHANDRA N V, SUN Yuefang, *et al.* Induction of necroptotic cell death by viral activation of the RIG-I or STING pathway[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2017, 24(4): 615-625. DOI: 10.1038/cdd.2016.153.
- [38] ZHOU Fei, JIANG Xuejun, TENG Lin, *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. DOI: 10.1007/s11010-017-3188-5.
- [39] ZHANG Shuxia, YU Xiaoyan, MENG Xiangling, *et al.* Coxsackievirus A6 induces necroptosis for viral production

- [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 42. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00042.
- [40] HARRIS K G, MOROSKY S A, DRUMMOND C G, *et al*. RIP3 regulates autophagy and promotes coxsackievirus B3 infection of intestinal epithelial cells[J]. *Cell Host and Microbe*, 2015, 18(2): 221-232. DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.007.
- [41] BERGER A K, HILLER B E, THETE D, *et al*. Viral RNA at two stages of reovirus infection is required for the induction of necroptosis[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(6): e02404-16. DOI: 10.1128/JVI.02404-16.
- [42] ROEBKE K E, DANTHI P. Cell entry-independent role for the reovirus μ 1 protein in regulating necroptosis and the accumulation of viral gene products[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(11): e00199-19. DOI: 10.1128/JVI.00199-19.
- [43] ROEBKE K E, GUO Yingying, PARKER J S L, *et al*. Reovirus σ 3 protein limits interferon expression and cell death induction[J]. *Journal of Virology*, 2020, 94(22): e01485-20. DOI: 10.1128/JVI.01485-20.
- [44] LIANG Kaixin, BARNETT K C, HSU M, *et al*. Initiator cell death event induced by SARS-CoV-2 in the human airway epithelium[J]. *Science Immunology*, 2024, 9(97): eadn0178. DOI: 10.1126/sciimmunol.adn0178.
- [45] SCHMIDT N, GANSKIH S, WEI Yuanjie, *et al*. SND1 binds SARS-CoV-2 negative-sense RNA and promotes viral RNA synthesis through NSP9[J]. *Cell*, 2023, 186(22): 4834-4850. DOI: 10.1016/j.cell.2023.09.002.
- [46] GAUTAM A, BOYD D F, NIKHAR S, *et al*. Necroptosis blockade prevents lung injury in severe influenza[J]. *Nature*, 2024, 628(8009): 835-843. DOI: 10.1038/s41586-024-07265-8.
- [47] 赵琪, 杨利军, 郑艳波, 等. 程序性坏死诱导剂抗肿瘤作用研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(2): 338-347. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.13241.
- [48] NAJJAR M, SALEH D, ZELIC M, *et al*. RIPK1 and RIPK3 kinases promote cell-death-ondependent Inflammation by toll-like receptor 4[J]. *Immunity*, 2016, 45(1): 46-59. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.06.007.
- [49] YANG Qingyuan, SONG Wanmei, REHEMAN H, *et al*. PANoptosis, an indicator of COVID-19 severity and outcomes[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2024, 25(3): bbae124. DOI: 10.1093/bib/bbae124.
- [50] NEWTON K. RIPK1 and RIPK3: Critical regulators of inflammation and cell death[J]. *Trends in Cell Biology*, 2015, 25(6): 347-353. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.01.001.
- [51] MURTHY S, GOMERSAIL C D, FOWLER R A. Care for critically ill patients with COVID-19[J]. *JAMA*, 2020, 323(15): 1499. DOI: 10.1001/jama.2020.3633.
- [52] FUNG T S, LIU D X. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 296. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00296.

(责任编辑: 陈志贤 英文审校: 刘源岗)