

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.05.008
文章编号: 1005-8982 (2024) 05-0051-07

综述

调节性细胞死亡及其靶向治疗在炎症性肠病中的研究进展*

李娜¹, 汪哲², 包云丽², 唐海茹², 郑英¹, 李斌¹, 于晓辉¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 消化内科, 甘肃 兰州 730050;
2. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 炎症性肠病 (IBD) 是一组累及胃肠道的慢性非特异性炎症疾病, 其发病机制复杂, 肠黏膜屏障受损是核心环节, 各种病理刺激诱发肠上皮细胞异常死亡, 为肠道细菌入侵肠壁并引发炎症反应提供病理基础。近年来, 除凋亡、自噬、坏死性凋亡外, 焦亡、铁死亡、铜死亡等新型调节性细胞死亡 (RCD) 均已被证实参与 IBD 的疾病进展。多种 RCD 方式可通过调控肠黏膜屏障、免疫反应及肠道微生物等影响 IBD 的疾病进展, 通过靶向 RCD 治疗有效缓解结肠炎症。该文全面、系统地总结了各种 RCD 参与 IBD 的发病机制, 旨在全面了解 RCD 调控 IBD 的相关机制, 并为其临床治疗提供新的靶点和思路。

关键词: 炎症性肠病; 调节性细胞死亡; 靶向治疗; 研究进展

中图分类号: R574

文献标识码: A

Research progress of regulatory cell death and its targeted therapy in inflammatory bowel disease*

Li Na¹, Wang Zhe², Bao Yun-li², Tang Hai-ru², Zheng Ying¹, Li Bin¹, Yu Xiao-hui¹

(1. Department of Gastroenterology, The 940 Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) comprises a group of chronic non-specific inflammatory conditions affecting the gastrointestinal tract. The pathogenesis of IBD is complex, with damage to the intestinal mucosal barrier being a central component. Various pathological stimuli trigger abnormal cell death in intestinal epithelial cells, providing the pathological basis for bacterial invasion of the intestinal wall and subsequent inflammatory reactions. In recent years, in addition to apoptosis, autophagy, and necroptosis, various novel forms of regulated cell death (RCD), such as pyroptosis, ferroptosis, and copper-dependent cell death, have been implicated in the progression of IBD. Multiple forms of RCD can modulate the intestinal mucosal barrier, immune responses, and gut microbiota, impacting the progression of IBD. Targeting RCD for therapy effectively alleviates colonic inflammation. This paper comprehensively and systematically summarizes the mechanisms by which various forms of RCD contribute to the pathogenesis of IBD, aiming to provide a comprehensive understanding of the regulatory mechanisms of RCD in IBD and offer new targets and strategies for clinical treatment.

Keywords: inflammatory bowel disease; regulated cell death; targeted therapy; research progress

收稿日期: 2023-08-28

* 基金项目: 甘肃省非感染性肝病临床医学研究中心项目 (No: 21JR7RA017); 甘肃省科技厅重点研发计划 (No: 22YF7FA105, 20YF8FA099)

[通信作者] 于晓辉, E-mail: yuxiaohui528@126.com; Tel: 13919914665

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组累及胃肠道的慢性非特异性炎症疾病, 溃疡性结肠炎和克罗恩病是其主要发病形式, 临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便等, 病情迁延反复、不易根治^[1]。近年来, IBD 的疾病负担不断加重, 全球目前约有 680 万患者, 且发病率呈持续上升趋势^[2]。IBD 发病机制涉及基因、免疫、肠道菌群及环境等因素, 其中肠黏膜屏障受损是核心环节。肠黏膜屏障主要包括表面黏液层、肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 层及黏膜下免疫细胞层, IEC 异常死亡可引起肠黏膜屏障受损, 进而激活免疫反应, 引发更严重的 IEC 死亡和黏膜损伤, 形成 IBD 发展的恶性循环^[3]。因此, 深入了解细胞死亡的相关机制有望为缓解 IBD 患者肠道炎症提供新的治疗靶点和思路。

细胞死亡可分为意外性细胞死亡 (accidental cell death, ACD) 和调节性细胞死亡 (regulated cell death, RCD) 两大类^[4]。ACD 是一种瞬时的、不可控的细胞死亡形式, 是由严重的物理、化学或机械刺激导致细胞发生质膜分离的现象。RCD 是生理或病理状态下细胞内外源性微环境发生改变, 多种信号转导机制被激活而导致的细胞死亡形式, 因此可以通过遗传学或药理学方式进行调控, 目前已成为 IBD 治疗的研究热点。RCD 包括凋亡、自噬、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡、铜死亡等, 广泛参与调控 IEC 生理及病理死亡, 在 IBD 疾病进展中发挥重要作用。同时, 靶向多种 RCD 分子机制可有效缓解 IBD 炎症反应, 部分药物已进入临床试验阶段。本文就 RCD 参与 IBD 的相关机制及靶向治疗进行简要概述, 为临床治疗 IBD 提供新的靶点和思路。

1 凋亡与 IBD

凋亡是认识最早、研究最充分的 RCD 方式, 主要由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶的活化而触发, 特征性病理改变为凋亡小体的形成。IEC 增殖和凋亡的动态平衡在维持肠道屏障完整性中发挥重要作用, 细胞凋亡过度激活可导致肠道屏障完整性破坏, 引发肠道细菌渗入肠壁, 进而引发炎症级联反应^[5]。目前关于细胞凋亡在 IBD 发病机制中的研究较为充分, 多种凋亡通路均参与 IBD 的进展。KUO 等^[6]分别利用 5-氟尿嘧啶和重组肿瘤坏死因子

处理实验小鼠后, 通过免疫组织化学和 TUNEL 检测发现, 隐窝内 IEC 细胞凋亡及 Caspase-3 表达明显增加, 表明由 5-氟尿嘧啶和重组肿瘤坏死因子激活的内源性和外源性凋亡途径均可介导 IBD 的发生。 β -抑制蛋白是调控 G 蛋白偶联受体功能的重要介质, 参与多种炎症和自身免疫性疾病。ZENG 等^[7]观察到, 在溃疡性结肠炎和克罗恩病患者及葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 诱导的模型小鼠的结肠炎组织中, β -Arrestins 表达增加, 且 β -Arrestins 缺失可靶向抑制内质网应激介导的 IEC 细胞凋亡, 显著改善小鼠的肠黏膜损伤。白细胞介素-22 (Interleukin-22, IL-22) 在肠道炎症中的作用存在争议: IL-22 在急性上皮损伤中表现出保护性作用, 可有效促进上皮增殖并修复损伤; 而关于 IBD 等慢性炎症性疾病的早期临床试验结果显示, IL-22 与炎症的发生呈正相关, 阻断 IL-22 可有效缓解肠道炎症, 这可能是通过减轻结肠上皮内质网应激而实现的^[8]。3-巯基丙酮酸硫转移酶 (3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, MPST) 由 IEC 表达, 研究表明, MPST 缺乏可增加 DSS 诱导的模型小鼠的 IEC 凋亡, 加重结肠炎症, 而 MPST 过表达可通过调节 IEC 中抗凋亡蛋白激酶—丝氨酸苏氨酸激酶 Akt 介导的细胞凋亡通路缓解肠道炎症^[9]。细胞凋亡可通过多种信号转导途径调控 IBD 的发生、发展, 而靶向凋亡相关的分子机制可有效修复上皮损伤, 改善肠道炎症。

2 自噬与 IBD

自噬是一种进化保守的细胞分解代谢过程, 细胞内有缺陷的细胞器、有毒蛋白质、老化和受损的细胞质等成分通过溶酶体降解消除, 使细胞在营养匮乏等恶劣条件下生存。自噬、自噬相关基因及其调节机制广泛参与肠道多方面的生理及病理过程, 包括上皮结构完整性的维持和调节代谢、肠道微生物的组成及功能、炎症反应等^[10], 与 IBD 发生、发展密切相关。与 IBD 病因学有关的遗传因素中, 已鉴定出自噬相关 16 L1 (autophagy related 16 like 1, ATG16L1)、免疫相关 GTP 酶 M (immunity related GTPase M, IRGM)、核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2 (nucleotide binding oligomerization domain protein 2, NOD2) 等自噬相关基因变异与 IBD

易感性相关。潘氏细胞位于小肠隐窝底部,可分泌防御素等多种抗菌肽来抵御病原微生物的入侵,在维持胃肠道屏障完整性中发挥重要作用。研究表明,ATG16L1、IRGM、NOD2等自噬相关基因可调节潘氏细胞防御素的分泌、维持细胞稳态、介导抗炎反应等,进而影响IBD的疾病进程^[11]。自噬相关基因的多态性与肠道菌群失调有关,LIU等^[12]观察到携带ATG16L1 T300A突变基因的小鼠肠道中微生物群组成及丰度发生了明显的改变,其中与IBD发病相关的黏液螺旋菌、瘤胃球菌等菌群丰度增加,而保护性菌群如嗜黏蛋白阿克曼菌丰度明显降低。IBD中肠道通透性增加与紧密连接蛋白的异常表达有关,研究证实,密蛋白2通过溶酶体降解的自噬作用调节肠道屏障功能,从而改变上皮通透性^[13]。此外,自噬调控肠道屏障完整性及炎症反应还涉及炎症小体的活化、TNF诱导的细胞凋亡等机制^[10, 14]。自噬相关疗法如炎症小体抑制剂、肠道微生物群调节剂等可有效改善IBD,因此,靶向自噬可为IBD的治疗提供新的方案。

3 坏死性凋亡与IBD

坏死性凋亡是一种依赖于受体相互作用蛋白激酶1(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1)、RIPK3及其下游靶点混合系激酶区域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)介导的细胞内外稳态破坏而引发的RCD模式。坏死性凋亡经典的信号传导主要由肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)启动,激活蛋白激酶RIPK1和RIPK3,继而磷酸化下游MLKL以诱导细胞膜破裂并执行细胞坏死性凋亡^[15]。坏死性凋亡以可控性、调节性的方式引起细胞肿胀、质膜破裂、细胞内容物释放,最终导致细胞死亡并促进炎症反应。坏死性凋亡可调节肠道稳态和炎症反应,是一种新型的上皮细胞死亡类型。

研究观察到,IBD患者肠道组织中坏死性凋亡相关蛋白pRIPK1、pRIPK3和pMLKL的水平高于健康对照组,且RIPK3和MLKL的表达与IBD患者的疾病活动水平相关,表明坏死性凋亡在IBD中具有重要的调控作用^[16]。IEC的坏死性凋亡可引起肠上皮完整性受损,通过干预可有效预防并改善结肠炎症。生长因子受体结合蛋白-1(growth factor

receptor binding protein-associated binder1, Gab1)可介导整合生长因子或细胞因子下游的受体级联信号,进而限制异常细胞坏死性凋亡,防止肠道炎症,其是维持上皮屏障完整性的关键调节因子。研究表明,在IBD患者及DSS诱导的模型小鼠结肠炎组织中Gab1表达显著降低,Gab1缺乏可促进IEC坏死性凋亡并加重肠道炎症,而Gab1过表达可通过抑制RIPK1/RIPK3/MLKL复合物的形成负性调节坏死性凋亡,进而在结肠炎和结肠炎驱动的结直肠癌中发挥保护作用^[17]。此外,通过抑制坏死性凋亡还可调控结肠固有层免疫细胞浸润、阻碍单核细胞等炎症细胞释放促炎因子,进而缓解DSS诱导的结肠炎症^[18]。

4 焦亡与IBD

焦亡是一种由Gasdermin(GSDM)蛋白家族成员介导的Caspase依赖性RCD,主要表现为细胞肿胀和破裂、细胞内容物大量释放、激活免疫及炎症反应。目前细胞焦亡途径主要有Caspase-1依赖的经典途径和Caspase-3/4/5/8/11介导的非经典途径。感染性或非感染性因素刺激机体后,由Caspase剪切GSDM蛋白家族成员GSDM D、GSDM E后得到N末端片段,进而诱导质膜孔形成,促使IL-18、IL-1 β 等炎症因子经质膜孔大量释放,诱发细胞焦亡介导的炎症性细胞死亡^[19]。

有文献报道,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)是介导焦亡的主要炎症小体,NLRP3缺失的结肠炎模型小鼠的结肠组织中细胞焦亡水平下调,并表现出较轻的结肠炎症改变^[20]。在结肠巨噬细胞中,肠杆菌通过NLRP3介导的IL-1 β 释放诱发肠道炎症,且通过靶向NLRP3上游激活元件NIMA相关激酶7(NIMA-related kinase 7, NEK7)可抑制巨噬细胞焦亡诱导的肠道炎症反应^[21]。LI等^[22]研究发现,PH结构域和富亮氨酸的重复蛋白磷酸酶2(PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 2, PHLPP2)基因在DDS诱导的小鼠结肠炎模型及溃疡性结肠炎患者结肠炎组织中显著降低,PHLPP2缺陷可通过激活NF- κ B信号通路促进IEC焦亡,进而导致结肠炎症的发生。此外有研究表明,通过抑制IEC的焦亡可显著

降低肠道炎症水平^[23]。综上所述,细胞焦亡在肠道固有层免疫细胞及上皮细胞中均发挥重要作用,抑制细胞焦亡是有效缓解IBD的潜在治疗方法。

5 铁死亡与IBD

铁死亡是一种以脂质过氧化产物的积累和多不饱和脂肪酸的耗竭为特征的铁依赖性的RCD。区别于凋亡、自噬、坏死性凋亡等RCD,铁死亡具有独特的病理学及生理生化特征。在病理形态学上,铁死亡表现为膜密度集中的小线粒体、线粒体嵴减少或消失及线粒体外膜破裂;在生理生化特征上,表现为铁死亡细胞内谷胱甘肽(Glutathione, GSH)耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性降低,脂质过氧化物不能通过GPX4催化的谷胱甘肽还原酶反应代谢,同时过量蓄积的铁离子氧化脂质,产生大量活性氧,进而损伤细胞膜,最终导致细胞死亡^[24]。近期研究表明,铁过载会导致肠黏膜铁沉积、肠黏膜稳态破坏、炎症、脂质过氧化及细胞死亡,因此,铁死亡是肠黏膜屏障受损的关键因素^[25]。

目前文献报道多集中于铁死亡与溃疡性结肠炎的机制研究。XU等^[26]研究表明,在DSS诱导的结肠炎小鼠及溃疡性结肠炎患者的结肠炎症组织IEC中分离出铁死亡的生物标志物前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)增加且GPX4减少,表明在溃疡性结肠炎中存在显著的铁死亡,且通过磷酸化NF- κ B p65亚基可抑制内质网应激介导的IEC铁死亡以缓解溃疡性结肠炎。还有研究证实,抑制铁死亡可阻断核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1信号通路,进而有效改善DSS诱导的溃疡性结肠炎^[27]。此外,有研究人员观察到,在克罗恩病患者的IEC中的GPX4活性也降低,免疫组织化学分析结果显示,铁死亡标记基因PTGS2、IL-6、IL-1 β 等在克罗恩病患者及健康人群之间存在差异性表达^[28],但其具体机制尚不明确。

6 铜死亡与IBD

铜是所有生物体中不可或缺的微量元素,但如果细胞中铜离子的浓度超过维持体内平衡的阈值,则可表现出细胞毒性^[38-39]。当阻断其他已知的

细胞死亡方式后,研究人员观察到一种由铜离子独立介导的线粒体呼吸依赖性的特殊细胞死亡方式。该过程中铜离子直接与线粒体三羧酸循环中的脂酰化成分结合,诱导脂酰化蛋白的聚集,同时降低铁硫簇蛋白(Fe-S簇蛋白)水平,诱导蛋白质毒性应激反应,导致细胞死亡,这种因铜过量诱发的调节性细胞死亡模式被命名为“铜死亡”^[29]。

作为一种新提出的细胞死亡形式,关于铜死亡与胃肠道炎症疾病的研究尚处于初期阶段。既往研究表明,与健康人相比,IBD患者血清中的铜离子水平显著升高^[30]。YANG等^[31]通过生物信息学分析得到IBD相关差异基因二氢硫辛酰胺转乙酰基酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT)、二氢硫辛酰胺脱氢酶(dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD)及丙酮酸脱氢酶E1 α 1亚基(pyruvate dehydrogenase E1 subunit alpha 1, PDHA1)等,其表达水平与自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、不同亚型T细胞等多种免疫细胞及TNF、IL-6等炎症因子显著相关。该组研究人员进一步复制DSS诱导的结肠炎小鼠模型,利用HE染色观察到DSS组小鼠发生典型的急性结肠炎症,Western blotting和聚合酶链反应分析结果显示,结肠炎组织DLAT、DLD和PDHA1表达水平低于对照组。由此可见,铜死亡可通过调节黏膜免疫影响溃疡性结肠炎进展。研究人员在克罗恩病样本中分析出三磷酸腺苷结合盒转运子B亚族成员6、 β 位点APP裂解酶-1/铁氧还原蛋白1、谷氨酰胺酶、硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)、金属硫蛋白1M、PDHA1等铜死亡关键基因的低水平表达,并且与克罗恩病的免疫细胞浸润及代谢活动相关^[32]。此外,CHEN等^[33]研究分析了溃疡性结肠炎、克罗恩病及IBD相关癌症中存在共同的差异表达基因PDHA1、DLAT、LIAS、二氢硫辛酰胺支链转酰酶E2,且与正常结肠组织相比,小鼠结肠炎组织这4种基因的表达均略有下降。综合目前有限的研究,铜死亡现象普遍存在于溃疡性结肠炎和克罗恩病中,可能通过诱导免疫反应和代谢功能障碍促进IBD的进展。

7 其他调节性细胞死亡方式与IBD

7.1 网状细胞死亡

网状细胞死亡是由中性粒细胞胞外陷阱

(neutrophil extracellular traps, NETs)网状结构的释放驱动的RCD。在网状细胞死亡过程中,病原体、趋化因子等内外源性刺激激活中性粒细胞,促使染色质解螺旋、核膜及胞内颗粒膜溶解,胞浆中大量抗菌蛋白附着于解聚的染色质上形成网状结构,最终被释放到胞外,捕获并杀灭病原微生物^[34]。NETs蓄积可导致血管闭塞、组织损伤、增强免疫反应等病理改变,与动脉粥样硬化、自身免疫疾病、肿瘤等疾病有关^[35]。有研究人员观察到,IBD患者和实验性结肠炎小鼠的结肠炎组织和血清样本中NETs水平升高,且NETs的释放水平与IBD的活动性呈正相关,通过抑制NETs的释放可显著降低DSS诱导的结肠炎模型小鼠的炎症细胞因子^[36]。

7.2 氧死亡

氧死亡是一种由活性氧诱导的Caspase非依赖性的新型RCD,该过程中高水平活性氧激活活性氧传感器Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Kelch-like epichlorohydrin-related protein 1, KEAP1),通过磷酸甘油酸变位酶5(phosphoglycerate mutase 5, PGAM5)-去磷酸化线粒体凋亡诱导因子1(apoptosis inducing factor mitochondria associated 1, AIFM1)信号途径引起细胞死亡^[37]。SCATURRO等^[38]观察到,暴露于臭氧及过氧化氢的实验小鼠体内积累了有害水平的活性氧,且出现了独立于其他RCD相关的组织损伤,证实了IBD中氧死亡这一新型RCD的存在。既往研究表明,细胞内活性氧积累与衰老、病毒感染和癌症等多种生理和病理状态有关^[39]。近期,有研究证实去泛素化酶卵巢癌结构域蛋白酶1(ovarian tumor domain-containing protease 1, OTUD1)与KEAP1直接结合,调节PGAM5-AIFM1信号轴,进而抑制小鼠结肠炎组织中活性氧诱导的氧化损伤反应及细胞死亡^[40]。

7.3 有丝分裂死亡

有丝分裂死亡是2018年细胞死亡命名委员会命名的新型RCD,是有丝分裂灾难(mitotic catastrophe, MC)驱动的RCD特定变体。MC是一种细胞有丝分裂相关的延迟性死亡机制,由于长时间停滞在异常有丝分裂中的细胞通常会发生死亡或衰老,因此MC具有肿瘤抑制特性,诱导细胞MC是目前开发新型抗癌药物的潜在靶点^[41]。近期有研

究发现,闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)可与有丝分裂纺锤体结合指导纺锤体定向,IBD患者肠道屏障受损与ZO-1的表达减少有关,结肠炎模型小鼠体内缺失ZO-1可导致有丝分裂纺锤体定向错误,进而诱发MC,导致黏膜修复障碍^[41]。

目前有报道的RCD还包括内源性细胞死亡、碱中毒、依赖性细胞死亡、溶酶体依赖性细胞死亡、免疫原性细胞死亡、依赖性细胞死亡、双硫死亡等,这些细胞死亡方式在机体生理及病理过程中均发挥一定作用,但与IBD的关联目前尚不明确。

8 调节性细胞死亡靶向治疗与IBD

目前临床治疗IBD的药物主要有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤)及生物制剂(如英夫利西单抗)等,然而这些药物疗效有限,且均出现不同程度的耐药及副作用^[42-43]。鉴于多种RCD在调节肠道屏障功能、免疫反应及微生态等方面的重要作用,通过靶向RCD可能成为防治IBD的有效措施。RIPK1抑制剂是目前靶向坏死性凋亡途径研究较为广泛的药物,迄今为止,已报道了数十种RIPK1抑制剂,部分已进入临床研究阶段^[44]。一项随机双盲临床研究调查了RIPK1抑制剂GSK2982772在活动性溃疡性结肠炎患者中的安全性及疗效,初步研究结果显示出良好的药物耐受性^[45]。ZENG等^[46]研发了一种新型肠道RIPK1抑制剂SZ-15,可显著降低DSS诱导的结肠炎小鼠结肠组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-22等促炎因子的释放,并阻断RIPK1、RIPK3和MLKL蛋白磷酸化,进而抑制IEC的坏死性凋亡,缓解溃疡性结肠炎炎症损伤。炎症小体是细胞焦亡的主要介质,研究表明,靶向NLRP3可调控肠道IEC及巨噬细胞的焦亡,改善DSS诱导的小鼠结肠炎^[47]。文献报道,补铁疗法可能会加剧IBD患者的结肠炎症反应,且富含铁的铁死亡细胞具有更强的促炎能力,研究证实口服天然铁螯合剂可有效治疗IBD^[48]。铁抑制素-1是一种特异性的铁死亡抑制剂,可有效改善DSS诱导的小鼠结肠炎^[27]。然而,目前大部分RCD靶向治疗仍停留在基础实验研究阶段,若能将其成功进行临床转化,将极大降低IBD患病率并有效改善患者生存质量。

9 总结与展望

综合目前已有研究, 凋亡、自噬、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡及铜死亡等 RCD 方式是 IBD 疾病进展过程中的重要调控机制, 肠黏膜屏障中 IEC 及免疫细胞异常死亡、肠道微生物功能和丰度的改变、基因突变等因素均与 RCD 密切相关。然而, 目前尚有多种新型 RCD (如免疫原性细胞死亡、依赖性细胞死亡、双硫死亡等) 与 IBD 的关联未被揭秘, 值得研究人员进一步深入探索。RCD 以其可调控特性成为近年来 IBD 等疾病相关发病机制及临床诊治的研究热点, 针对 RCD 相关分子机制进行靶向干预可有效阻断实验性溃疡性结肠炎和克罗恩病的疾病进展。深入了解 RCD 参与 IBD 的机制研究及其靶向治疗有效性将为临床疾病防治提供更多新靶点及新思路。积极推动 RCD 靶向药物成功临床转化将为缓解 IBD 疾病负担提供更多有效的干预措施。

参考文献:

- [1] 王莹, 李红玲, 李静如, 等. 内镜下多点活检鉴别诊断克罗恩病和溃疡性结肠炎的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(19): 32-37.
- [2] GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1): 17-30.
- [3] SHAO B Z, YAO Y, ZHAI J S, et al. The role of autophagy in inflammatory bowel disease[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 621132.
- [4] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, 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.
- [5] PATTERSON A M, WATSON A J M. Deciphering the complex signaling systems that regulate intestinal epithelial cell death processes and shedding[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 841.
- [6] KUO W T, SHEN L, ZUO L, et al. Inflammation-induced occludin downregulation limits epithelial apoptosis by suppressing caspase-3 expression[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1323-1337.
- [7] ZENG L X, TAO J, LIU H L, et al. β -Arrestin2 encourages inflammation-induced epithelial apoptosis through ER stress/PUMA in colitis[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(3): 683-695.
- [8] POWELL N, PANTAZI E, PAVLIDIS P, et al. Interleukin-22 orchestrates a pathological endoplasmic reticulum stress response transcriptional programme in colonic epithelial cells[J]. *Gut*, 2020, 69(3): 578-590.
- [9] ZHANG J, CEN L, ZHANG X F, et al. MPST deficiency promotes intestinal epithelial cell apoptosis and aggravates inflammatory bowel disease via AKT[J]. *Redox Biol*, 2022, 56: 102469.
- [10] LARABI A, BARNICH N, NGUYEN H T T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 38-51.
- [11] YANG E P, SHEN J. The roles and functions of Paneth cells in Crohn's disease: a critical review[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(1): e12958.
- [12] LIU H T, GAO P, JIA B Q, et al. IBD-associated Atg16L1T300A polymorphism regulates commensal microbiota of the intestine[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 772189.
- [13] GANAPATHY A S, SAHA K, SUCHANEC E, et al. AP2M1 mediates autophagy-induced CLDN2 (claudin 2) degradation through endocytosis and interaction with LC3 and reduces intestinal epithelial tight junction permeability[J]. *Autophagy*, 2022, 18(9): 2086-2103.
- [14] POTT J, KABAT A M, MALOY K J. Intestinal epithelial cell autophagy is required to protect against TNF-induced apoptosis during chronic colitis in mice[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(2): 191-202.e4.
- [15] 龙秀艳, 朱宁馨, 邱佳宁, 等. 炎症性肠病中的坏死性凋亡: 一个潜在的治疗靶点[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(9): 1289-1298.
- [16] SHI Y Y, CUI X W, SUN Y L, et al. Intestinal vitamin D receptor signaling ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing necroptosis of intestinal epithelial cells[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13494-13506.
- [17] XU J Q, LI S H, JIN W, et al. Epithelial Gab1 calibrates RIPK3-dependent necroptosis to prevent intestinal inflammation[J]. *JCI insight*, 2023, 8(6): e162701.
- [18] LEE S H, KWON J Y, MOON J, et al. Inhibition of RIPK3 pathway attenuates intestinal inflammation and cell death of inflammatory bowel disease and suppresses necroptosis in peripheral mononuclear cells of ulcerative colitis patients[J]. *Immune Netw*, 2020, 20(2): e16.
- [19] 万义鹏, 张望, 朱莹. 细胞焦亡在肝纤维化发生、发展中的作用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(24): 69-74.
- [20] BAUER C, DUEWELL P, LEHR H A, et al. Protective and aggravating effects of Nlrp3 inflammasome activation in IBD models: influence of genetic and environmental factors[J]. *Dig Dis*, 2012, 30 Suppl 1: 82-90.
- [21] SCHMID-BURCK J L, CHAUHAN D, SCHMIDT T, et al. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 103-109.
- [22] LI D F, CHANG X, ZHAO J L, et al. Colonic epithelial PHLPP2 deficiency promotes colonic epithelial pyroptosis by activating

- the NF- κ B signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5570731.
- [23] SCHWARZER R, JIAO H P, WACHSMUTH L, et al. FADD and caspase-8 regulate gut homeostasis and inflammation by controlling MLKL- and GSDMD-mediated death of intestinal epithelial cells[J]. *Immunity*, 2020, 52(6): 978-993.e6.
- [24] 王新羽, 张霖柯, 符艾青, 等. 铁死亡在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(17): 61-66.
- [25] LUO Q H, LAO C J, HUANG C, et al. Iron overload resulting from the chronic oral administration of ferric citrate impairs intestinal immune and barrier in mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(3): 1027-1036.
- [26] XU M Y, TAO J, YANG Y D, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 86.
- [27] CHEN Y R, ZHANG P, CHEN W R, et al. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Immunol Lett*, 2020, 225: 9-15.
- [28] JI X Y, MA S, SUN X M, et al. Analysis of ferroptosis-associated genes in Crohn's disease based on bioinformatics[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1058076.
- [29] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [30] RINGSTAD J, KILDEBO S, THOMASSEN Y. Serum selenium, copper, and zinc concentrations in Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28(7): 605-608.
- [31] YANG C J, WANG W D, LI S, et al. Identification of cuproptosis hub genes contributing to the immune microenvironment in ulcerative colitis using bioinformatic analysis and experimental verification[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1113385.
- [32] YUAN Y F, FU M Y, LI N, et al. Identification of immune infiltration and cuproptosis-related subgroups in Crohn's disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1074271.
- [33] CHEN Y, LI X F, SUN R, et al. A broad cuproptosis landscape in inflammatory bowel disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1031539.
- [34] SOLLBERGER G, TILLEY D O, ZYCHLINSKY A. Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization[J]. *Dev Cell*, 2018, 44(5): 542-553.
- [35] HIDALGO A, LIBBY P, SOEHNLEIN O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2737-2753.
- [36] LI T, WANG C X, LIU Y M, et al. Neutrophil extracellular traps induce intestinal damage and thrombotic tendency in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(2): 240-253.
- [37] HOLZE C, MICHAUDEL C, MACKOWIAK C, et al. Oxeiptosis, a ROS-induced caspase-independent apoptosis-like cell-death pathway[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(2): 130-140.
- [38] SCATURRO P, PICHLMAIR A. Oxeiptosis-a cell death pathway to mitigate damage caused by radicals[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7): 1191-1193.
- [39] SCHIEBER M, CHANDEL N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(10): R453-R462.
- [40] OIKAWA D, GI M, KOSAKO H, et al. OTUD1 deubiquitinase regulates NF- κ B- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 694.
- [41] KUO W T, ZUO L, ODENWALD M A, et al. The tight junction protein ZO-1 is dispensable for barrier function but critical for effective mucosal repair[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6): 1924-1939.
- [42] NÚÑEZ F P, QUERA R, BAY C, et al. Drug-induced liver injury used in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(7): 1168-1176.
- [43] CUSHING K, HIGGINS P D R. Management of Crohn disease: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(1): 69-80.
- [44] XU L J, ZHANG W N, ZHUANG C L. Receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) inhibitor: a review of the patent literature (2018-present)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2023, 33(2): 101-124.
- [45] ClinicalTrials. GSK2982772 study in subjects with ulcerative colitis[EB/OL]. (2020-06-11) [访问日期]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02903966>.
- [46] ZENG Y S, PENG J, GAO X F, et al. A novel gut-restricted RIPK1 inhibitor, SZ-15, ameliorates DSS-induced ulcerative colitis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 937: 175381.
- [47] MA X Y, DI Q Q, LI X L, et al. Munronoid I ameliorates DSS-induced mouse colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis *via* modulation of NLRP3[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 853194.
- [48] CHIEPPA M, GALLEGGIANTE V, SERINO G, et al. Iron chelators dictate immune cells inflammatory ability: potential adjuvant therapy for IBD[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(16): 2289-2298.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李娜, 汪哲, 包云丽, 等. 调节性细胞死亡及其靶向治疗在炎症性肠病中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(5): 51-57.

Cite this article as: LI N, WANG Z, BAO Y L, et al. Research progress of regulatory cell death and its targeted therapy in inflammatory bowel disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(5): 51-57.