

◆ 医学前沿与研究 ◆

新生儿坏死性小肠结肠炎中细胞死亡机制的研究进展*

韦巧珍, 韦冰梅, 黄清梅, 陈玉君**

(广西医科大学第二附属医院儿科, 广西南宁 530000)

摘要: 坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)是由多因素作用导致的肠道急性炎症性疾病,是早产儿主要的死亡原因之一。以往的研究认为,细胞凋亡是 NEC 中肠上皮细胞最主要的死亡形式。但近年来的研究发现,程序性坏死(Necroptosis)、细胞焦亡(Pyroptosis)及铁死亡(Ferroptosis)等非凋亡形式的程序性细胞死亡(Programmed Cell Death, PCD)也可能参与到 NEC 的发病机制中,不同形式的细胞死亡的信号调节通路不同,可能会相互影响或存在共同的调节机制如细胞广泛凋亡小体(PANoptosome)等。本文综述了非凋亡形式的不同类型程序性细胞死亡方式及其信号调节通路,以及其在 NEC 中的作用机制,并提出 NEC 诊断生物标志物或防治的新靶点,以期为临床 NEC 的预防和管理提供思路。

关键词: 坏死性小肠结肠炎; 程序性坏死; 细胞焦亡; 铁死亡; 细胞广泛凋亡

中图分类号: R722 文献标识码: A 文章编号: 1005-9164(2023)02-0355-08

DOI: 10.13656/j.cnki.gxkx.20230529.015

坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)是新生儿期一种严重的肠道急性炎症性疾病,是早产儿常见的并发症及主要死亡原因之一。出生体重为 500-1 500 g 的早产儿中, NEC 的发病率约为 7%, 其中极低出生体重儿 NEC 的病死率为 20%-30%, 而超低出生体重儿的病死率则高达 30.0%-50.9%^[1,2], 严重时还可导致感染性休克、肠坏死及穿孔等并发症, 存活者也可能出现短肠综合征、生长发育受限及认知障碍^[3-5]等问题, 严重影响新生儿的生存质量。NEC 是由多因素作用导致的急性坏死性肠道疾病, 包括肠道发育不成熟、遗传易感性、

输血、感染、肠道内菌群失调及配方奶喂养等^[6-8], 其病理机制尚未完全阐明。多种高危因素, 如细菌内毒素可以促进多种炎症因子如白细胞介素(Interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)及其他炎症趋化因子的产生, 导致肠道上皮细胞凋亡、氧化应激反应发生、微生态紊乱及屏障功能损伤等^[9], 并进一步介导急性黏膜上皮细胞死亡, 最终导致肠道炎症和坏死的发生。细胞凋亡(Apoptosis)是 NEC 中肠上皮细胞死亡的主要原因^[10], 但这种程序性的细胞死亡方式产生的凋亡小体可被体内吞噬细胞快速清除, 几乎没有细胞内成分

收稿日期: 2022-04-01

修回日期: 2022-07-19

* 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题项目(Z20201162)资助。

【第一作者简介】

韦巧珍(1982-), 女, 副主任医师, 主要从事新生儿及新生儿疾病研究。

【**通信作者】

陈玉君(1964-), 女, 主任医师, 主要从事新生儿疾病及肠道菌群研究, E-mail: chen yujun1006@163.com。

【引用本文】

韦巧珍, 韦冰梅, 黄清梅, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎中细胞死亡机制的研究进展[J]. 广西科学, 2023, 30(2): 355-362.

WEI Q Z, WEI B M, HUANG Q M, et al. Research Progress on the Mechanism of Cell Death in Neonatal Necrotizing Enterocolitis [J]. Guangxi Sciences, 2023, 30(2): 355-362.

的外溢,不会发生炎症反应^[11,12],这种炎症反应静默型的细胞凋亡难以解释 NEC 快速、剧烈的急性炎症性病理改变。随着细胞死亡机制研究的不断深入,其他非凋亡形式的程序性细胞死亡(Programmed Cell Death, PCD),如程序性坏死(Necroptosis)、细胞焦亡(Pyroptosis)及铁死亡(Ferroptosis)等均可能参与 NEC 的发生和发展,因此本文对近年来非凋亡形式的程序性细胞死亡在 NEC 中的作用机制进行了综述。

1 程序性坏死与 NEC

程序性坏死,又称坏死性凋亡,是 Degterev 等^[13]于 2005 年发现的一种可被调控的、由多条复杂信号通路介导的程序性细胞死亡,具有不同于细胞凋亡的形态学特征,如细胞核凝聚、细胞膜破裂以及线粒体肿胀等^[14]。其中,细胞膜破裂会导致细胞核内容物释放,进一步诱发更为强烈的炎症反应^[15],加剧周围或远处组织的炎症损伤。程序性坏死的调控机制极为复杂,具有多条信号通路,如肿瘤坏死因子受体(Tumor Necrosis Factor Receptor, TNFR)信号途径及 Toll 样受体 4(Toll-Like Receptor 4, TLR4)信号途径^[16,17](图 1)。这两种信号途径分别由 TNF- α 和病原微生物或细菌毒素,如脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)介导,分别激活细胞膜表面的 TNFR 及 TLR4,再通过与受体相互作用蛋白激

酶-1(Receptor Interacting Protein Kinase 1, RIPK1)及受体相互作用蛋白激酶-3(Receptor Interacting Protein Kinase 3, RIPK3)结合,形成复杂的蛋白复合体,即死亡小体,进一步激活下游分子混合谱系激酶样蛋白(Mixed Lineage Kinase domain-Like Protein, MLKL),使其发生磷酸化,这也是程序性坏死的关键步骤^[18,19]。MLKL 磷酸化后可以从细胞质部位转移至细胞膜上,与相应的膜蛋白识别、结合,使细胞膜形态发生改变、通透性降低、水分子内流,细胞肿胀、破裂,释放细胞内源性炎症信号分子——损伤相关分子模式(Damage Associated Molecular Pattern, DAMP),而细胞内成分溢出会促进周围细胞和组织炎症反应的发生,同时还可激活线粒体产生氧自由基损伤^[20]。

细胞程序性死亡已被证实与人类各种缺血性、炎症性和神经退行性疾病有关^[21]。TLR4 炎症信号的激活被认为是 NEC 中非常重要的环节。TLR4 是哺乳动物 LPS 的主要受体^[22],早产儿肠道中 TLR4 的表达高于足月儿,这使早产儿的肠道对定植微生物处于持续高反应状态^[23],而微生物感染又是临床发生 NEC 非常重要的因素,这可能是 NEC 主要发生在早产儿的机理之一。Lu 等^[24]研究发现,在 NEC 动物模型中,RIPK1、RIPK3 和 MLKL 的表达急剧增加,肠道出现黏膜上皮细胞坏死、潘氏细胞丢失、炎症细胞浸润等改变,符合临床 NEC 的病理特征,而敲除了 TLR4 基因后的小鼠肠道坏死的表现较轻微,说明 TLR4 介导的程序性坏死通路在 NEC 的发生和发展中起重要作用。Negrone 等^[25]通过体外培养的肠黏膜上皮细胞发现,程序性坏死还可以减少肠道上皮细胞紧密连接蛋白 E-钙黏蛋白、封闭素和 Zonulin-1 的表达,从而破坏肠上皮细胞间的黏附性,使肠黏膜屏障的通透性增高。可见,程序性坏死可以通过 LPS 激活 TLR4 的死亡信号通路参与到 NEC 中。在临床早产儿管理过程中,配方奶喂养、抗生素使用及医院感染等均可导致早产儿出现肠道菌群紊乱,使大肠埃希菌(*Escherichia coli*)等致病菌感染的概率增加,从而使肠道更容易暴露于细菌的 LPS 导致 NEC 的发生。因此,对于这类患儿能否通过阻断 RIPK3 的激活或 MLKL 的磷酸化来预防 NEC 的发生,值得进一步探讨。

在临床上,Liu 等^[26]对比了 NEC 患儿手术切除的坏死肠道及非炎症性肠病(如先天性肠闭锁)切除的肠道移行区发现,NEC 患儿切除的肠道中 TLR4

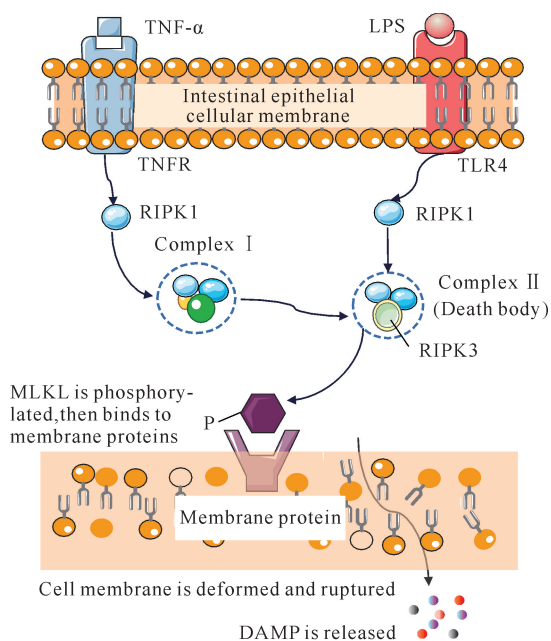


图 1 程序性坏死信号机制

Fig. 1 Signaling mechanism of necroptosis

和磷酸化的 RIPK3 表达明显增加, 免疫组化分析显示, 这种高表达主要发生在绒毛顶部的肠上皮细胞中, 而不仅是在黏膜的固有层。Werts 等^[27]研究发现, 在 NEC 患儿中, 回肠组织中 RIPK1、RIPK3、MLKL 蛋白的表达均明显高于胎儿及正常新生儿, 而这种表达也主要存在于小肠绒毛顶端的上皮细胞, 不同于肠黏膜细胞凋亡主要位于隐窝处, 也更符合 NEC 肠道病理损伤的主要表现形式(以绒毛顶端肠上皮细胞坏死为主)。同时, 在小鼠模型中也发现, 在暴露于 NEC 的诱导条件下, 小鼠肠道 RIPK1 和 RIPK3 的表达均有增加, 而 4 d 后上调更为显著, 且在 3 种常见的 NEC 诱导条件(配方奶喂养、缺氧和细菌灌胃)同时存在时, RIPK1 和 RIPK3 表达最高, 表明肠上皮细胞程序性坏死可以被外源性因素诱导发生, 这也符合临床常见的 NEC 病因。可见, 程序性坏死在 NEC 的发生和发展中起重要的作用。此外, 肠上皮细胞的程序性坏死导致的 DAMP 释放可以造成远处器官(如肺、脑等)的损伤。DAMP 是一组具有高度免疫炎性的因子, 可造成组织、细胞的炎症性损伤, 加剧和扩大炎症反应^[28], 这也进一步阐明了临床上 NEC 患儿更容易继发肺部、大脑损伤及远期神经系统预后不良等疾病。可见, 如果能阻断程序性坏死的信号转导通路, 不仅能减少 NEC 的发生和严重程度, 还能减少远期神经系统不良预后的发生。

2 细胞铁死亡与 NEC

铁死亡是近年来新发现的一种不同于细胞凋亡和坏死性凋亡过程的、具有铁依赖性的和脂质氧化介导的程序性细胞死亡形式^[29]。Dixon 等^[30]于 2012 年首次提出铁死亡的概念, 在形态学方面, 铁死亡形式的细胞膜及细胞核相对完整, 但线粒体出现体积缩小、嵴减少或消失及外膜破裂等损伤改变。铁死亡有正、负两条信号调控通路。(1) 正调控通路。应激状态时, 细胞通过细胞膜上的转铁蛋白受体 1 (Transferrin Receptor-1, TFR1) 增加铁的摄入, 导致细胞内铁池出现铁超载, 过量的 Fe^{2+} 与活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 发生芬顿 (Fenton) 反应, 氧化脂质产生大量的 ROS, 从而损伤线粒体, 诱导细胞发生铁死亡^[31]。因而, 铁超载及脂质过氧化产生 ROS 也是细胞铁死亡的核心机制 (图 2)。(2) 负调控通路。胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (Thecystine/Glutamate antiporter system, system Xc) 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione Peroxidase 4, GPX4) 信号转导

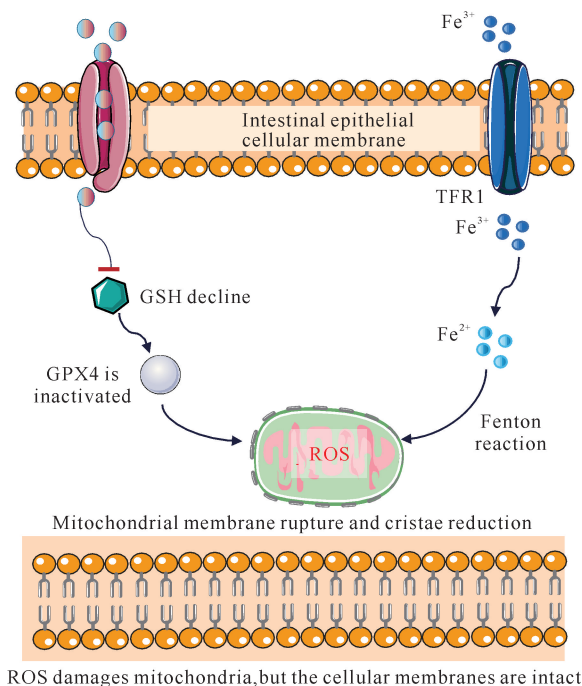


图 2 铁死亡信号机制

Fig. 2 Signaling mechanism of ferroptosis

机制是主要的负调控通路。system Xc 将胱氨酸转运到细胞内并转化为半胱氨酸, 进而合成谷胱甘肽 (Glutathione, GSH), 这也是 GSH 合成的限速点, 而 GSH 是细胞内非常重要的还原剂, 起抗氧化应激作用。当机体受到刺激时, 细胞外的各种危险信号通过其他途径使 system Xc 转运胱氨酸的功能受到抑制, 进而造成 GSH 的合成减少、GPX4 的活性降低、细胞抗氧化能力下降以及氧自由基堆积, 导致细胞发生铁死亡, 此为细胞铁死亡的负向调控通路, GSH 的消耗或 GPX4 的失活是细胞铁死亡的重要特征^[32]。

铁死亡在 NEC 中的作用机制研究较少。华洪葳等^[33]用 LPS 刺激仔猪后发现, 其空肠上皮细胞铁死亡相关因子(铁死亡关键基因 *TFR1*、铁反应元件结合蛋白 2) mRNA 表达量明显升高, 上皮细胞总抗氧化能力 (GSH 活性) 下降, 并且在刺激后 8 h 内空肠上皮细胞铁死亡程度最严重, 说明铁死亡参与 LPS 诱导的肠道损伤。Li 等^[34]研究发现, 通过抑制细胞铁死亡可以减轻肠道的缺血再灌注损伤及其引起的肺损伤。李宁等^[35]研究发现, 外源性的 ROS 可以加重小鼠 NEC 的严重程度, 使肠道 GSH 活性降低以及血液中细胞因子水平升高, 这些均提示铁死亡很可能参与 NEC 的发病机制。Angeli 等^[36]研究已证实, 非螯合铁(如硫酸亚铁和柠檬酸亚铁)更容易触发肠细胞的铁死亡。Lin 等^[37]研究也发现, 与基础饮食组相比, 给断奶小鼠补充高剂量的硫酸亚铁会使其

肠道出现绒毛缩短、破裂、减少、排列松散和黏膜糜烂等病理表现,并且肠道内益生乳酸杆菌的丰度显著降低,某些致病性肠杆菌(如大肠杆菌和鼠伤寒沙门氏菌 *Salmonella typhimurium*)感染的概率增加,提示过量的铁可能损伤发育中的肠道。而正常的肠道菌群及其代谢产物,可以通过抑制肠上皮细胞铁死亡,从而减轻小鼠肠道的缺血再灌注损伤^[38],说明肠道菌群稳态与细胞铁死亡密切相关。一个 11 166 例大样本的早产儿研究显示,早产儿铁摄取相关基因的多态性与 NEC 的发生相关,具有两个或 3-4 个使铁吸收增强的等位基因的早产儿 NEC 发生率较低,可能与这些患儿肠道铁吸收率较高、肠道内铁的浓度较低、肠道损伤降低有关,但其确切机制尚未阐明,且该研究未发现早产儿补充肠道铁剂会引起不良结局和增加 NEC 的风险^[39]。可见,铁死亡的正、负两条调控通路及铁吸收相关基因均与 NEC 的发生有密切关系。因此,对铁死亡的两条调控通路进行干预能否防止 NEC 的发生,以及相关基因或生物标记物筛查能否用于预测 NEC 等问题或许是未来的研究方向。

危重早产儿住院期间可能需要多次输血,La Carpia 等^[40]研究发现,新生儿多次输血可诱发铁超载,而铁超载是细胞发生铁死亡的敏感因素,可扰乱肠道微生态,使肠道处于高铁环境,有利于致病菌的生长和侵袭,这可能是多次输血造成 NEC 发生的潜在机制^[41,42]。尽管没有明确的研究表明铁死亡会直接参与 NEC 的发生和发展,但肠内铁剂补充、铁代谢失调、多次输血等这些导致铁死亡敏感性增加的新生儿有更高的 NEC 发生率^[39,43]。铁剂补充、输血是临床常用的早产儿管理方案,但是否直接促进铁死亡导致 NEC 的发生概率增加,还需要更多的循证医学证据证实,这可能会对传统的早产儿临床管理方案提出挑战,同时临床医生也需要更严格地评估铁剂补充和输血的指征。

3 细胞焦亡与 NEC

细胞焦亡也是近年来发现的一种新型程序性细胞死亡方式,是 Cookson 等^[44]在研究宿主细胞抗微生物感染时发现的,其核心机制是半胱天冬酶-1 (caspase-1) 的激活。细菌、病毒等微生物抗原可通过识别细胞质中的 NOD 样受体(Nod-Like Receptors, NLR)激活 caspase-1,使其下游的分子蛋白 Gasdermin D (一种新型的死亡调节蛋白)发生裂解,产生 N 末端并嵌入细胞膜中,形成直径 10-14 nm 的孔

道^[45],使水分子内流、细胞肿胀、细胞膜破裂,导致细胞内容物释放,尤其是促炎因子,如白细胞介素 1 (IL-1 β)、白细胞介素 18 (IL-18),引起周围组织炎症反应^[46](图 3)。胡刘宏等^[47]在动物模型中发现, NEC 的新生大鼠肠道中细胞焦亡相关基因 *NLRP3* 的 mRNA 表达水平较正常组均明显升高,细胞焦亡关键蛋白 caspase-1 激活态 P10 及 P20 呈高表达,而在正常对照组中不表达,这提示细胞焦亡参与 NEC 的发生和发展。Yao 等^[48]在炎症性肠病的小鼠模型中发现,激活的 caspase-1 能够诱导炎症性肠病的发生,而敲除了 *caspase-1* 或 *NLRP3* 基因的小鼠血液中促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 水平降低,且肠道的病理学表现也比野生型小鼠更轻微。

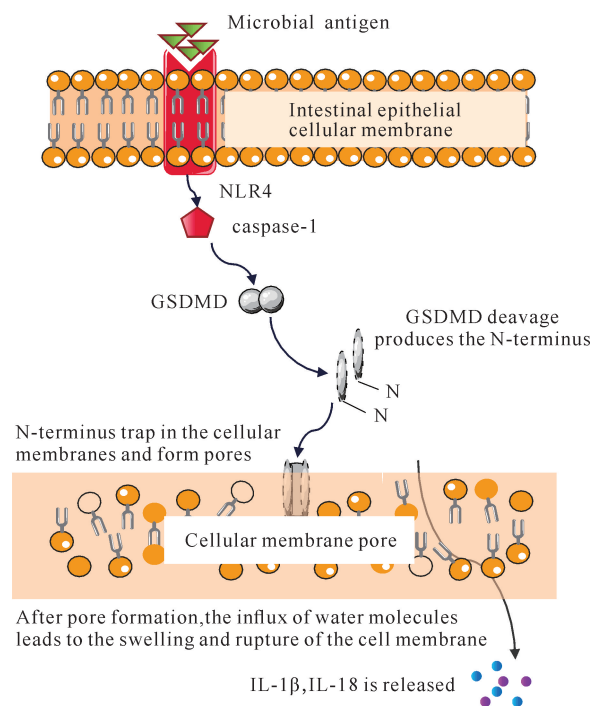


图 3 细胞焦亡信号机制

Fig. 3 Signaling mechanism of pyroptosis

阪崎克罗诺杆菌 (*Cronobacter sakazakii*) 是一种重要的致病菌,常与 NEC 的发生有关^[49]。Fan 等^[50]在体外培养的人肠上皮细胞和新生大鼠动物模型中均发现,阪崎克罗诺杆菌能诱导 *NLRP3* 炎症小体、caspase-1 和 caspase-3 (细胞凋亡相关蛋白) 双重细胞死亡机制,同时介导肠上皮细胞焦亡和凋亡的发生,而益生菌脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 则可以通过减少细胞凋亡和细胞焦亡来抑制阪崎克罗诺杆菌诱导的 NEC 发生,这提示补充益生菌不仅可以平衡肠道的微生物稳态,还可以减少肠上皮细胞的死亡,对 NEC 起预防作用。然而细胞焦亡在临床 NEC

中的作用机制未见有相关报道,而相关的信号调控通路能否为 NEC 提供新的防治靶点值得进一步研究。

4 细胞广泛凋亡与 NEC

Kuriakose 等^[51]研究发现,一些病原微生物感染可以通过小鼠巨噬细胞同时诱导细胞焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡的发生。因此,学者提出了一个关于不同 PCD 的疑问——这 3 种途径是相互独立激活的,还是通过共同的细胞死亡诱导复合物同时调控的? Günther 等^[52]在肠道炎症性疾病的实验模型中发现了多种细胞死亡途径共存,这种现象被称为细胞广泛凋亡(PANoptosis),是一种由被称为细胞广泛凋亡小体(PANoptosome)的多聚体蛋白复合物同时调控的多种 PCD 共同发生的一种细胞死亡机制^[53]。这些多聚体蛋白复合物的成分比较复杂,可能包括 ZBP1-RIPK3-caspase-8 等多种蛋白共同组成的复合体结构,同时介导不同的 PCD,使之形成相互协调、干扰、抑制、交叉或重叠等复杂的细胞内死亡机制网络^[54]。如 caspase-8 活性的丧失会导致细胞广泛凋亡机制的激活,从而导致大量细胞死亡、肠道炎症以及胚胎死亡^[55,56]。这种细胞广泛凋亡机制是否参与 NEC 的发生和发展,目前尚未见相关报道,值得进一步探索。不同的 PCD 途径均可能参与 NEC 的发病机制,然而不同因素介导的 NEC 是以某种 PCD 占据主导还是多种 PCD 同时作用尚未可知。

5 展望

虽然有较多不同的 PCD 通路参与 NEC 发生机制的研究,但多局限于动物模型和细胞水平,而临床 NEC 的病因复杂,不同病因导致的 NEC 是否由不同的 PCD 机制介导,或存在相互的影响、共同调节通路,其确切的机制值得进一步探索。目前,不同的 PCD 通路关键性蛋白或相关基因可作为分子生物学标志物,用于早期预测某些肿瘤、系统性红斑狼疮等的发生和预后^[57,58],那么这些蛋白或基因能否用于早期诊断或预测 NEC 也是重要的研究方向。此外,阐明 NEC 中不同的 PCD 通路机制还有望为其研发多种治疗靶点药物,如参与程序性坏死机制的特异性 RIPK1 抑制剂(Nec-1)能减轻肠道的缺血再灌注损伤^[19];参与细胞焦亡信号途径的相关抑制物可减轻 NEC 的发生^[59];内源性的 DAMP 信号抑制剂已成为临床免疫治疗的新药物^[60]。而联合抗 TNF- α 和 γ 干扰素(IFN- γ)中的中和抗体,可以阻断由 TNF- α

和 IFN- γ 共同诱导的以细胞因子风暴为特征的、PANoptosome 依赖的细胞广泛凋亡途径,如疾病实验模型中的 SARS-CoV-2 感染、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症和败血症等^[61],这些均可为 NEC 这一有多种 PCD 机制共存的、以急性炎症反应为特征的肠道疾病提供新的防治思路。

参考文献

- [1] JIANG S Y, YAN W L, LI S J, et al. Mortality and morbidity in infants <34 weeks' gestation in 25 NICUs in China; a prospective cohort study [J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2020, 8:33.
- [2] JONES I H, HALL N J. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis – a systematic review [J]. *The Journal of Pediatrics*, 2020, 220:86-92.
- [3] BAZACLIU C, NEU J. Necrotizing enterocolitis; long term complications [J]. *Current Pediatric Reviews*, 2019, 15(2):115-124.
- [4] BERMAN L, MOSS R L. Necrotizing enterocolitis; an update [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2011, 16(3):145-150.
- [5] HICKEY M, GEORGIEFF M, RAMEL S. Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, 23(6):426-432.
- [6] PAMMI M, COPE J, TARR P I, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Microbiome*, 2017, 5:31.
- [7] SAROHA V, JOSEPHSON C D, PATEL R M. Epidemiology of necrotizing enterocolitis; new considerations regarding the influence of red blood cell transfusions and anemia [J]. *Clinics in Perinatology*, 2019, 46(1):101-117.
- [8] NEU J, PAMMI M. Necrotizing enterocolitis; the intestinal microbiome, metabolome and inflammatory mediators [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, 23(6):400-405.
- [9] CHO S X, BERGER P J, NOLDPETRY C A, et al. The immunological landscape in necrotising enterocolitis [J]. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2016, 18:e12.
- [10] SUBRAMANIAN S, GENG H, TAN X D. Cell death of intestinal epithelial cells in intestinal diseases [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2020, 72(3):308-324.
- [11] SZONDY Z, SARANG Z, KISS B, et al. Anti-inflammatory mechanisms triggered by apoptotic cells during

- their clearance [J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 909.
- [12] DAVIDOVICH P, KEARNEY C J, MARTIN S J. Inflammatory outcomes of apoptosis, necrosis and necroptosis [J]. *Biological Chemistry*, 2014, 395 (10): 1163-1171.
- [13] DEGTEREV A, HUANG Z H, 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.
- [14] THOMAS A J, PULSIPHER A, DAVIS B M, et al. LL-37 causes cell death of human nasal epithelial cells, which is inhibited with a synthetic glycosaminoglycan [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183542.
- [15] SUN L M, WANG H Y, WANG Z G, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase [J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 213-227.
- [16] BRAULT M, OLSEN T M, MARTINEZ J, et al. Intracellular nucleic acid sensing triggers necroptosis through synergistic type I IFN and TNF signaling [J]. *Journal of Immunology*, 2018, 200(8): 2748-2756.
- [17] HUANG Z J, ZHOU T, SUN X W, et al. Necroptosis in microglia contributes to neuroinflammation and retinal degeneration through TLR4 activation [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2018, 25(1): 180-189.
- [18] CHOI M E, PRICE D R, RYTER S W, et al. Necroptosis: a crucial pathogenic mediator of human disease [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(15): e128834.
- [19] LI X, LING Y H, CAO Z M, et al. Targeting intestinal epithelial cell - programmed necrosis alleviates tissue injury after intestinal ischemia/reperfusion in rats [J]. *The Journal of Surgical Research*, 2018, 225: 108-117.
- [20] SHAN B, PAN H, NAJAFOV A, et al. Necroptosis in development and diseases [J]. *Genes & Development*, 2018, 32(5/6): 327-340.
- [21] GALLUZZI L, KEPP O, CHAN F K M, et al. Necroptosis: mechanisms and relevance to disease [J]. *Annual Review of Pathology*, 2017, 12: 103-130.
- [22] NIÑO D F, SODHI C P, HACKAM D J. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 13: 590-600.
- [23] LEAPHART C L, CAVALLO J, GRIBAR S C, et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair [J]. *Journal of Immunology*, 2007, 179(7): 4808-4820.
- [24] LU P, SODHI C P, HACKAM D J. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. *Pathophysiology*, 2014, 21(1): 81-93.
- [25] NEGRONI A, COLANTONI E, PIERDOMENICO M, et al. RIP3 and pMLKL promote necroptosis-induced inflammation and alter membrane permeability in intestinal epithelial cells [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2017, 49(11): 1201-1210.
- [26] LIU T J, ZONG H F, CHEN X Y, et al. Toll-like receptor 4-mediated necroptosis in the development of necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatric Research*, 2022, 91(1): 73-82.
- [27] WERTS A D, FULTON W B, LADD M R, et al. A novel role for necroptosis in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 9(3): 403-423.
- [28] CHEN R C, KANG R, TANG D L. The mechanism of HMGB1 secretion and release [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2022, 54(2): 91-102.
- [29] HINMAN A, HOLST C R, LATHAM J C, et al. Vitamin E hydroquinone is an endogenous regulator of ferroptosis via redox control of 15-lipoxygenase [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201369.
- [30] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [31] IMAI H, MATSUOKA M, KUMAGAI T, et al. Lipid peroxidation dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis [J]. *Apoptotic and Non-apoptotic Cell Death*, 2017, 403: 143-170.
- [32] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2016, 23(3): 369-379.
- [33] 华洪葳, 李先根, 汪洋, 等. 脂多糖刺激后不同时间断奶仔猪空肠上皮细胞铁死亡的变化规律[J]. *中国畜牧杂志*, 2019, 55(4): 78-82.
- [34] LI Y C, CAO Y M, XIAO J, et al. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2020, 27(9): 2635-2650.
- [35] 李宁, 程功梅, 田艳艳. 活性氧对坏死性小肠结肠炎病变进展的影响及相关机制[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(11): 1128-1132.
- [36] ANGELI J P F, SHAH R, PRATT D A, et al. Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities [J].

- Trends in Pharmacological Sciences, 2017, 38(5): 489-498.
- [37] LIN F F, WU H H, ZENG M Y, et al. Probiotic/prebiotic correction for adverse effects of iron fortification on intestinal resistance to *Salmonella* infection in weaning mice [J]. Food & Function, 2018, 9(2): 1070-1078.
- [38] DENG F, ZHAO B C, YANG X, et al. The gut microbiota metabolite capsiate promotes Gpx4 expression by activating TRPV1 to inhibit intestinal ischemia reperfusion-induced ferroptosis [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): e1902719-2.
- [39] GÖPEL W, DRESE J, RAUSCH T K, et al. Necrotizing enterocolitis and high intestinal iron uptake due to genetic variants [J]. Pediatric Research, 2018, 83(1): 57-62.
- [40] LA CARPIA F, WOJCZYK B S, ANNAVAJHALA M K, et al. Transfusional iron overload and intravenous iron infusions modify the mouse gut microbiota similarly to dietary iron [J]. NPJ Biofilms and Microbiomes, 2019, 5(1): 26.
- [41] TREVIÑO-BÁEZ J D, BRIONES-LARA E, ALAMILLO-VELÁZQUEZ J, et al. Multiple red blood cell transfusions and iron overload in very low birthweight infants [J]. Vox Sanguinis, 2017, 112(5): 453-458.
- [42] ALM S, SJÖSTRÖM E S, SOMMAR J N, et al. Erythrocyte transfusions increased the risk of elevated serum ferritin in very low birthweight infants and were associated with altered longitudinal growth [J]. Acta Paediatrica, 2020, 109(7): 1354-1360.
- [43] MOHANKUMAR K, NAMACHIVAYAM K, SONG T J, et al. A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions [J]. Nature Communications, 2019, 10: 3494.
- [44] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. Trends in Microbiology, 2001, 9(3): 113-114.
- [45] LEI-LESTON A C, MURPHY A G, MALOY K J. Epithelial cell inflammasomes in intestinal immunity and inflammation [J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 1168.
- [46] HU Z H, CHAI J J. Structural mechanisms in NLR inflammasome assembly and signaling [J]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2016, 397: 23-42.
- [47] 胡刘宏, 余加林, 艾青, 等. 细胞焦亡在新生儿坏死性小肠结肠炎中的致病作用 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(14): 1440-1444.
- [48] YAO X M, ZHANG C H, XING Y, et al. Remodelling of the gut microbiota by hyperactive NLRP3 induces regulatory T cells to maintain homeostasis [J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 1896.
- [49] JIAO R, GAO J, LI Y X, et al. Short communication: effects of high-pressure processing on the inactivity of *Cronobacter sakazakii* in whole milk and skim milk samples [J]. Journal of Dairy Science, 2016, 99(10): 7881-7885.
- [50] FAN H Y, CHEN Z H, LIN R Q, et al. *Bacteroides fragilis* strain ZY-312 defense against *Cronobacter sakazakii*-induced necrotizing enterocolitis *in vitro* and in a neonatal rat model [J]. mSystems, 2019, 4(4): e00305-19.
- [51] KURIAKOSE T, MAN S M, MALIREDDI R K, 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.
- [52] GÜNTHER C, RUDER B, STOLZER I, et al. Interferon lambda promotes paneth cell death via STAT1 signaling in mice and is increased in inflamed ileal tissues of patients with Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 2019, 157(5): 1310-1322.
- [53] SAMIR P, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. The PANoptosome: a deadly protein complex driving pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 238.
- [54] 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.
- [55] FRITSCH M, GÜNTHER S D, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. Nature, 2019, 575(7784): 683-687.
- [56] NEWTON K, WICKLIFFE K E, MALTZMAN A, et al. Activity of caspase-8 determines plasticity between cell death pathways [J]. Nature, 2019, 575(7784): 679-682.
- [57] LIA T, SHAO Y X, REGMI P, et al. Development and validation of pyroptosis-related lncRNAs prediction model for bladder cancer [J]. Bioscience Reports, 2022, 42(1): BSR20212253.
- [58] ZHANG S, PAN W X, WANG H L, et al. Vitronectin,

- a novel urinary proteomic biomarker, promotes cell pyroptosis in juvenile systemic lupus erythematosus [J]. *Mediators of Inflammation*, 2022, 2022: 8447675.
- [59] YU R Q, JIANG S Y, TAO Y Q, et al. Inhibition of HMGB1 improves necrotizing enterocolitis by inhibiting NLRP3 via TLR4 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234 (8): 13431-13438.
- [60] HAYASHI K, NIKOLOS F, CHAN K S. Inhibitory DAMPs in immunogenic cell death and its clinical implications [J]. *Cell Stress*, 2021, 5(4): 52-54.
- [61] KARKI R, SHARMA B R, 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 [J]. *Cell*, 2021, 184(1): 149-168.

Research Progress on the Mechanism of Cell Death in Neonatal Necrotizing Enterocolitis

WEI Qiaozhen, WEI Bingmei, HUANG Qingmei, CHEN Yujun * *

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medicine University, Nanning, Guangxi, 530000, China)

Abstract: Necrotizing Enterocolitis (NEC) is an acute inflammatory disease of the intestine caused by multiple factors, and is one of the main causes of death in premature infants. Previous studies have suggested that apoptosis is the most important form of death in NEC midgut epithelial cells. However, recent studies have found that non-apoptotic Programmed Cell Death (PCD) such as necroptosis, pyroptosis and ferroptosis may also be involved in the pathogenesis of NEC. Different forms of cell death have different signal regulation pathways, which may affect each other or have common regulatory mechanisms such as PANoptosome. This article reviews different types of non apoptotic forms of PCD and their signaling regulatory pathways, as well as their mechanisms of action in NEC. It also proposes new diagnostic biomarkers or new targets for prevention and treatment of NEC, in order to provide ideas for the prevention and management of clinical NEC.

Key words: necrotizing enterocolitis; necroptosis; pyroptosis; ferroptosis; PANoptosis

责任编辑:唐淑芬



微信公众号投稿更便捷

联系电话:0771-2503923

邮箱:gxxk@gxas.cn

投稿系统网址: <http://gxxk.ijournal.cn/gxxk/ch>