

泛凋亡在消化系统肿瘤中的研究进展

袁治可¹, 张晓青², 王 颖¹, 许宇飞¹, 张亚玲^{3*}, 李东东^{1*}

1. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450046

2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052

3. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘 要: 消化系统肿瘤具有高发病率、高死亡率及发病年轻化等特点, 是严重威胁人类健康的重大疾病。泛凋亡是一种由泛凋亡小体精密调控的新型炎症程序性细胞死亡方式, 整合了凋亡、焦亡与坏死性凋亡的关键特征。在消化系统肿瘤中, Z-DNA 结合蛋白 1 (ZBP1)、黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2) 等分子传感器介导的泛凋亡, 不仅参与重塑肿瘤免疫微环境, 还与致癌信号通路存在广泛串扰, 影响肿瘤细胞命运。研究表明, 靶向诱导泛凋亡可提高免疫检查点抑制剂 (ICIs) 疗效、逆转结直肠癌与胃癌等对奥沙利铂、氟尿嘧啶的化疗耐药; 基于泛凋亡相关基因或 lncRNA 构建的预后模型, 亦在肝细胞癌、胃癌等肿瘤的预后评估与治疗应答预测中展现出良好价值。系统梳理泛凋亡的核心分子机制, 并结合肝细胞癌、结直肠癌、胃癌、食管癌及胰腺癌等常见消化系统肿瘤, 综述其在综合治疗与预后预测中的转化应用进展, 以期开发靶向泛凋亡的新型抗肿瘤策略提供依据。

关键词: 泛凋亡; 消化系统肿瘤; 肿瘤免疫微环境; 免疫治疗; 化疗耐药; 预后模型

中图分类号: R735; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)10-3771-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.030

Research progress on PANoptosis in gastrointestinal cancers

YUAN Zhike¹, ZHANG Xiaoqing², WANG Ying¹, XU Yufei¹, ZHANG Yaling³, LI Dongdong¹

1. Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

3. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Digestive system tumors have the characteristics of high incidence, high mortality, and younger onset, and are major diseases that seriously threaten human health. PANoptosis is a novel inflammatory programmed cell death mode precisely regulated by PANoptosome, integrating the key features of apoptosis, pyroptosis, and necroptosis. In digestive system tumors, the PANoptosis mediated by molecular sensors such as Z-DNA binding protein 1 (ZBP1) and absent in melanoma 2 (AIM2) not only participates in reshaping the tumor immune microenvironment but also has extensive crosstalk with oncogenic signaling pathways, affecting the fate of tumor cells. Studies have shown that targeting the induction of PANoptosis can improve the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs), reverse the chemotherapy resistance of colorectal cancer and gastric cancer to oxaliplatin and fluorouracil; prognostic models based on PANoptosis-related genes or lncRNAs have also shown good value in the prognosis assessment and treatment response prediction of liver cell carcinoma, gastric cancer, etc. The core molecular mechanisms of PANoptosis are systematically reviewed, and combined with common gastrointestinal cancers such as hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, gastric cancer, esophageal cancer, and pancreatic cancer, the progress of its transformation application in comprehensive treatment and prognosis prediction is summarized, with the aim of providing a basis for developing new anti-tumor strategies targeting PANoptosis.

Key words: PANoptosis; gastrointestinal cancers; tumor immune microenvironment; immunotherapy; chemoresistance; prognostic model

收稿日期: 2026-04-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204981); 河南省中医院博士科研基金 (2022BSJJ07); 河南省中医院博士科研基金 (2023BSJJ02); 国家中医临床研究基地科研专项 (2021JDZX2002)

作者简介: 袁治可 (2000—), 女, 硕士研究生, 主要从事中医药防治恶性肿瘤研究。E-mail: 2805265138@qq.com

*通信作者: 李东东 (1989—), 男, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: dongdongli2018@126.com
张亚玲 (1990—), 女, 博士, 主治医师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究。E-mail: 15890045209@163.com

消化系统肿瘤主要包括结直肠癌、食管癌、胃癌和肝癌等常见恶性肿瘤，因其具有高发病率、高死亡率以及发病年轻化等特点，在全球恶性肿瘤疾病体系中占据重要地位。根据 2024 年全球恶性肿瘤统计数据，消化系统肿瘤新发病例数约占全球癌症总发病例数的 1/4^[1-2]。因此，探索新的治疗手段与预后预测因子、改善患者生存率，已成为当前消化系统肿瘤领域的核心研究方向。

消化系统肿瘤发病机制复杂且治疗策略多样，而程序性细胞死亡全程参与肿瘤的发生、发展及治疗转归过程。研究表明，凋亡、焦亡、坏死性凋亡等经典程序性细胞死亡方式，深度调控消化系统肿瘤的病理进展与治疗应答效果，在肿瘤发生发展中发挥关键作用^[3]。但受限于肿瘤微环境的异质性与临床治疗手段的多样性，单一的程序性细胞死亡模式无法完整阐释消化系统肿瘤的复杂病理机制，这也是制约临床药物研发、限制临床疗效的关键桎梏。2019 年，泛凋亡概念的提出，弥补了单一细胞死亡机制研究的局限性，较全面地揭示了程序性细胞死亡在恶性肿瘤病理进展中的重要作用^[4]。目前泛凋亡相关研究主要集中在肿瘤免疫治疗疗效、化疗药敏感性、肿瘤患者预后分析等方面，并在恶性肿瘤发病机制解析及治疗策略研发中展现出广阔的研究前景，有望为消化系统肿瘤的临床防治提供全新突破口。

相较于其他部位实体肿瘤，针对消化系统肿瘤开展泛凋亡相关研究具备独特的科学价值。消化道黏膜长期接触食物抗原，且具有高度复杂的肠道微生物群，形成了特殊的微环境，使得消化系统肿瘤的发生常以慢性炎症为重要病理基础。泛凋亡是一类由病原体入侵、危险信号刺激诱发的炎症细胞死亡，与消化道组织特有的免疫耐受和炎性微环境高度契合、关联紧密。因此，探讨泛凋亡在消化系统肿瘤中的调控作用，不仅有助于揭示炎症向肿瘤转化的新机制，而且还能为通过调控肠道菌群、靶向局部免疫调节通路触发泛凋亡提供理论支撑，这也是消化系统肿瘤区别于其他实体肿瘤的独特研究方向。

1 泛凋亡的组成及发生机制

泛凋亡是一种特殊的炎症程序性细胞死亡方式，同时具备凋亡、焦亡和坏死性凋亡的关键生物学特征^[5]。其调控网络高度复杂，显著区别于其他已知的细胞死亡途径。在分子调控层面，泛凋亡由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（Caspase）与受体相互作用蛋白激酶（RIPK）家族蛋白共同驱动，并在泛凋亡小体

复合体精密调控下执行，是一条裂解性、炎症依赖性的细胞死亡通路，在机体先天免疫应答过程中发挥关键调控作用^[6]。目前已明确的泛凋亡相关分子传感器包括 Z-DNA 结合蛋白 1（ZBP1）、黑色素瘤缺乏因子 2（AIM2）、pyrin、NOD 样受体家族 pyrin 结构域蛋白 12（NLRP12）、受体相互作用蛋白激酶 1（RIPK1）及 NOD 样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3（NLRP3）等。上述分子传感器可通过与凋亡相关斑点样蛋白（ASC）或 FAS 相关死亡结构域蛋白（FADD）结合，在 RIPK1、Caspase-8、RIPK3 及 Caspase-1 等催化效应分子的参与下，组装形成具有完整生物学功能的泛凋亡小体复合体，最终启动泛凋亡程序^[6-9]。值得注意的是，细菌、病毒及脂多糖（LPS）等外源病原体相关分子模式（PAMPs），以及细胞损伤释放的损伤相关分子模式（DAMPs）、细胞因子、化疗药物等多种刺激信号，均可诱导形成特异性泛凋亡小体复合体；尽管上游刺激信号种类繁多，但其最终均能汇聚并触发泛凋亡，表明该通路能够识别并整合多种危险信号^[10]。

2 泛凋亡与其他细胞死亡方式

泛凋亡概念的提出，解决了当前细胞死亡研究中的关键难题：在采用实验手段特异性阻断焦亡、凋亡及坏死性凋亡 3 种经典程序性细胞死亡通路后，细胞仍存在未被完全抑制的残余死亡现象。这一现象证实，存在一种可整合并超越上述 3 种经典死亡方式的新型、复杂化程序性细胞死亡形式^[11]。其中，泛凋亡小体是执行泛凋亡的关键分子平台，其功能特性与焦亡通路中的 NLRP3 炎症小体存在本质区别。泛凋亡小体能够同时募集并激活焦亡相关的 Caspase-1、凋亡相关的 Caspase-8 和坏死性凋亡相关的 RIPK1/RIPK3 等下游执行分子^[12]。这种独特的整合能力，使得细胞在面对肿瘤增殖、病原体感染等复杂应激状态下，能够突破传统细胞死亡通路的单一界限，启动效能更强、更难被肿瘤细胞逃逸的泛凋亡死亡程序。

正因如此，焦亡、凋亡与坏死性凋亡并非独立、互不干扰的平行通路，而是构成了紧密交织的调控网络^[13]。现有研究表明，Caspase-3/8 等关键蛋白可在特定条件下介导焦亡与凋亡的通路转换；当凋亡通路被特异性抑制时，坏死性凋亡也可作为代偿性后备机制启动，弥补细胞死亡功能的缺失。泛凋亡正是该网络化调控的集中体现，其兼具 3 种经典细胞死亡方式的生物学特征，且无法被单一经典死亡通

路的机制单独诠释^[13]。此外,研究进一步发现,泛凋亡与铁死亡、铜死亡等新型非经典细胞死亡方式也存在着交叉联系,提示细胞死亡调控网络存在更为广泛、复杂的互联互通^[14]。为进一步明确泛凋亡的生物学属性,及其与经典细胞死亡通路的交叉调控机

制,表 1 从分子触发机制、复合体组装、关键执行分子、细胞形态学特征、免疫原性及炎症反应多维度,系统对比总结泛凋亡与凋亡、焦亡、坏死性凋亡的关键异同点,重点突出泛凋亡小体可同时调动 3 类细胞死亡通路分子的整合特性。

表 1 泛凋亡与经典程序性细胞死亡的机制及生物学特征对比
Table 1 Comparison of mechanisms and biological characteristics between PANoptosis and classical programmed cell death

类型	触发因素	关键组装复合体	关键执行分子与复合体	细胞形态学特征	免疫原性	炎症反应
凋亡	细胞内部 DNA 损伤; 死亡受体配体等胞外信号刺激	凋亡小体、死亡诱导信号复合体	Caspase-8/9 ; Caspase-3/7	细胞皱缩、染色质固缩碎裂, 形成完整包膜的凋亡小体	大多为非免疫原性	无显著促炎反应
焦亡	DAMPs、PAMPs	NLRP3/AIM2 等炎症小体	Caspase-1/4/5/11、GSDMD	细胞显著肿胀, 细胞膜穿孔破裂, 胞内内容物释放	高免疫原性	强烈促炎反应, 释放大量促炎因子
坏死性凋亡	凋亡通路被抑制; 肿瘤坏死因子(TNF) 等受体激活	坏死小体	RIPK1 、 RIPK3 、 MLKL ; MLKL 介导膜破坏	细胞器肿胀, 细胞膜完整性破裂, 细胞裂解	具有免疫原性	诱发局部炎症反应, 释放损伤相关分子
泛凋亡	DAMPs/PAMPs、细胞因子、化疗药物等多重危险信号协同刺激	ZBP1/AIM2/NLRP3/RIPK1 等多种分子传感器组成泛凋亡小体	泛凋亡小体作为核心支架	同时兼具凋亡与坏死性凋亡双重形态特征, 细胞肿胀、膜孔形成, 伴随细胞膜孔隙形成、细胞裂解	极高免疫原性	释放大量促炎介质, 进一步介导肿瘤免疫微环境重塑

3 泛凋亡在肿瘤治疗中的作用

3.1 泛凋亡与免疫治疗

近年来,以程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) /程序性细胞死亡蛋白配体 (PD-L1) 为靶点的联合治疗方案,已在临床肿瘤治疗中展现出显著疗效与获益^[15]。免疫原性细胞死亡可诱导细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡等多种程序性死亡方式,激活机体抗肿瘤免疫应答,发挥抗癌效应。此类细胞死亡过程常伴随炎症因子的释放,能够有效激活全身性抗肿瘤免疫反应。近期研究表明,在消化系统肿瘤中可同时存在凋亡、焦亡与坏死性凋亡,且均可作为上游信号介导泛凋亡的发生发展^[16]。肿瘤细胞的各类程序性死亡方式在肿瘤中既可独立发生,亦可在特定条件下相互转化。尽管目前尚未完全阐明泛凋亡与凋亡、焦亡及坏死性凋亡在激活肿瘤免疫过程中的协同或拮抗作用^[17],但越来越多的证据表明,泛凋亡可通过释放特定的信号分子,重塑肿瘤微环境,逆转肿瘤免疫抑制状态,增强抗肿瘤免疫应答。同时,基于泛凋亡相

关基因构建的风险评分预测模型,已在预测肿瘤患者预后评估、肿瘤微环境免疫细胞浸润分析及治疗反应预判方面展现出潜力^[18-19]。

3.2 泛凋亡与化疗耐药

肿瘤细胞对化疗药物产生的耐药性是影响肿瘤治疗疗效的关键因素,也是导致消化系统肿瘤进展、复发转移,严重影响患者长期生存的临床难题。近年研究发现,靶向诱导肿瘤细胞发生泛凋亡,可有效逆转化疗耐药、提升肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[20]。在结直肠癌研究中,基于金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP1)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (CDKN2A)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II β (CAMK2B) 和 Toll 样受体 3 (TLR3) 等泛凋亡相关基因构建的预后模型,可有效预测患者对氟尿嘧啶、奥沙利铂等化疗药物的治疗敏感性^[21]。在胃癌的机制研究中发现,Y 盒结合蛋白 1 (YBX1) 可通过抑制肿瘤细胞泛凋亡进程,增强胃癌细胞对奥沙利铂的耐药性;而干预其上游调控因子金属依赖性

蛋白磷酸酶 1B (PPM1B) 与泛素特异性肽酶 10 (USP10) 可逆转该过程, 恢复肿瘤细胞化疗敏感性^[22]。上述研究表明, 靶向调控泛凋亡是克服消化系统肿瘤化疗耐药的重要策略。

4 泛凋亡在消化系统肿瘤中的研究

4.1 肝细胞癌

肝细胞癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一。其对现有靶向及免疫治疗的耐药性是临床面临的重大挑战^[23]。近年多项研究表明, 泛凋亡在肝细胞癌的机制调控与药物干预中展现出巨大的转化潜力。研究发现, 脱氧核糖核酸酶 1 样蛋白 3 (DNASE1L3) 可通过促进双链脱氧核糖核酸 (dsDNA) 断裂激活 AIM2 通路, 从而诱导肝细胞癌细胞发生泛凋亡^[24], 该机制显著增强索拉非尼联合 PD-1 单抗联合化疗治疗的抗肿瘤免疫应答。此外, 焦磷酸铋纳米酶 ($\text{Bi}_2\text{Sn}_2\text{O}_7$) 是一种高效的泛凋亡诱导剂, 可通过破坏线粒体功能并促进细胞内活性氧积累, 进而激活裂解型 Caspase-3、NLRP3、N-GSDMD 及 p-MLKL 等核心执行蛋白, 有效诱导肝癌细胞发生泛凋亡; 联合超声波照射可进一步提升抗肿瘤作用^[25]。在潜在的治疗靶点探索方面, 敲低溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 (LPCAT1) 或长链非编码 RNA (如 lncRNA ACO26412.3) 等特定基因, 可通过激活泛凋亡通路, 显著抑制肝癌细胞的增殖、侵袭与转移^[26]。

在肿瘤免疫微环境重塑与预后评估方面, 泛凋亡相关分子特征与肝细胞癌局部免疫状态密切相关。基于泛凋亡相关 lncRNA 构建的预后风险评估模型显示, 高风险肝细胞癌患者的肿瘤微环境中调节性 T 细胞 (Tregs) 和 M0 型巨噬细胞等免疫抑制细胞浸润程度显著升高^[27]。该类患者通常伴较高的肿瘤免疫功能障碍与排斥评分 (TIDE) 和更高的 TP53 突变率, 提示肿瘤局部免疫功能被显著抑制, 呈现典型的免疫排斥型微环境^[28]。相反, 低风险患者则表现出更优的总体生存期, 且对现有的免疫治疗及靶向治疗具有更好的临床应答率。

诱导泛凋亡以逆转肝细胞癌免疫抑制微环境并协同增效靶向与免疫治疗, 已成为肝细胞癌治疗领域的研究共识。目前的局限在于, 新型泛凋亡诱导剂的体内靶向性不足, 且肝脏毒性尚不十分明确。未来亟需在肝炎病毒慢性感染的复杂背景下, 阐明病毒信号网络如何特异性逃避宿主泛凋亡免疫监控机制, 为临床安全靶向干预提供理论支撑。

4.2 结直肠癌

结直肠癌的发生发展及化疗耐药过程受多种程序性细胞死亡方式调控, 其中泛凋亡发挥着关键的调控作用。在肿瘤发生机制方面, 研究发现 RNA 的腺苷脱氨酶 1 (ADAR1) 可通过结合 ZBP1 的 Z α 2 结构域, 阻断 ZBP1 与 RIPK3 的相互作用, 负向调控泛凋亡进程, 并促进结直肠癌的发生^[29]; 干扰素调节因子 1 (IRF1) 也被证实是限制结直肠癌发生的关键泛凋亡调节因子^[30]。在肿瘤微环境特征方面, 基于泛凋亡相关基因或 lncRNA 构建的 PAL 评分系统等预后模型证实, 高风险结直肠癌患者不仅生存预后较差, 其肿瘤组织中髓源性抑制细胞 (MDSC) 和 M2 型巨噬细胞的浸润程度也显著增加, 表明泛凋亡异常与结直肠癌免疫逃逸网络深度交织^[31-32]。

逆转奥沙利铂、氟尿嘧啶等结直肠癌临床化疗药物耐药是改善结直肠癌患者生存率的关键。基础研究发现, 半胱氨酸脱羧酶 (NFS1) 缺失可通过上调细胞内活性氧水平重启泛凋亡, 有效逆转结直肠癌细胞对奥沙利铂的耐药表型^[33]。反之, 肾母细胞瘤 1 相关蛋白 (WTAP) 可通过 N6-甲基腺嘌呤 (m6A) 依赖性方式上调核因子红细胞 2 相关因子 2 (NRF2) 表达, 阻断泛凋亡通路, 诱导结直肠癌细胞产生严重化疗耐药^[34]。此外, 由 TIMP1、CDKN2A、CAMK2B、TLR3 组成的泛凋亡核心调控基因评分模型, 可作为独立、可靠的临床指标, 用于预测结直肠癌患者对奥沙利铂与氟尿嘧啶化疗的敏感性^[35]。

综上, ADAR1/ZBP1 信号轴及相关代谢酶介导的泛凋亡异常, 是调控结直肠癌发生发展与化疗耐药的核心机制。当前研究尚存争议: 泛凋亡激活是否会损伤肠道正常黏膜, 加重化疗所致肠道不良反应。未来需聚焦肠道微生物群及其代谢产物, 阐明肠道微生态信号对局部泛凋亡的特异性激活或抑制机制, 为结直肠癌精准化疗提供新方向。

4.3 胃癌

胃癌化疗耐药的普遍性严重制约了患者的临床获益, 而靶向调控泛凋亡为攻克这一难题提供了新靶标。在药物研发与耐药网络干预方面, 多种天然化合物及功能蛋白可通过调控泛凋亡通路, 影响胃癌的恶性进展与治疗应答。天然产物岩大戟内酯 B 可特异性激活 Caspase-8, 上调裂解型 Caspase-3/7、N 端 Gasdermin D 片段 (N-GSDMD)、磷酸化 RIPK1 和 MLKL 等泛凋亡核心蛋白, 安全有效地诱导胃癌细胞发生泛凋亡并显著抑制肿瘤生长^[36]。在耐药机

制网络中, Y 盒结合蛋白 1 (YBX1) 通过抑制泛凋亡途径, 极大地增强胃癌细胞对奥沙利铂的耐药性; 靶向干预 YBX1 上游调控因子金属依赖性蛋白磷酸酶 1B (PPM1B) 与泛素特异性肽酶 10 (USP10), 可破坏 YBX1 蛋白稳定性, 进而恢复胃癌细胞泛凋亡潜能和对化疗药物的敏感性^[37]。

在分子分型与预后评估层面, 胃癌患者的泛凋亡调控水平存在显著个体异质性。基于胰岛素样生长因子结合蛋白 4 (IGFBP4)、GEM、COL6A3 等泛凋亡关键调控基因构建的评分系统显示, 低评分群体通常伴有高肿瘤突变负荷及高微卫星不稳定性 (MSI-H) 表型^[38]。更为重要的是, 这类低评分患者的肿瘤微环境中 M2 型抑制性巨噬细胞浸润较少, 对免疫检查点抑制剂的应答更佳, 远期生存预后更优^[39]。

综上, 激活 Caspase-8 介导的泛凋亡通路、抑制 YBX1 等泛凋亡抑制因子, 是逆转胃癌化疗耐药、提升治疗效果的重要策略。目前该领域的局限在于, 不同研究团队开发的预后模型纳入的权重基因存在差异, 临床上仍缺乏标准化的预测指标。未来的研究重点应聚焦于开展大规模多中心临床队列研究, 并深入挖掘幽门螺杆菌 (Hp) 感染在早期胃黏膜病变中调控局部细胞泛凋亡的具体分子机制, 为胃癌早期干预与精准治疗提供参考。

4.4 食管癌

食管癌的治疗手段相对局限, 探索泛凋亡调控机制, 为增敏传统放化疗以及开发新的靶向策略提供了理论基础。研究表明, 细胞的代谢重编程与泛凋亡在食管癌的治疗应答中密切相关。低剂量抗真菌药物磺康唑可通过诱导线粒体氧化应激、抑制细胞糖酵解途径, 有效激活食管癌细胞泛凋亡通路, 显著增强肿瘤细胞对放射治疗的敏感性^[40]。在肿瘤恶性进展评估方面, 利用泛凋亡相关基因构建的分子特征模型, 可有效预测食管腺癌患者的生存结局; 其中巨噬细胞弹性蛋白酶 (MMP12) 是连接泛凋亡调控网络与肿瘤细胞侵袭、迁移能力的关键介质^[41]。

在食管鳞状细胞癌的研究中, 异质性分型同样具有重要的指导意义。泛凋亡高风险分型的食管鳞状细胞癌患者, 普遍存在髓细胞瘤病基因 (MYC) 信号通路及上皮-间质转化 (EMT) 等经典致癌通路的异常激活^[42]。针对该高风险亚型的分子特征, 体外模型及初步体内实验证实, 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂 AZD4547 能够特异性靶向该类

高风险亚型, 激活泛凋亡, 发挥显著抗肿瘤效应^[43]。

综上, 通过干预细胞代谢抑制糖酵解、靶向 FGFR 以触发激活泛凋亡, 是增强食管癌放化疗敏感性的有效策略。相较于其他消化系统肿瘤, 食管癌泛凋亡基础机制研究深度仍较为薄弱, 现有研究多集中于生信预测, 缺乏系统性功能验证。未来应侧重利用高质量的体内模型, 深度挖掘食管鳞癌特有的致癌基因扩增拮抗宿主细胞泛凋亡防御的机制, 筛选精准有效的治疗靶点, 填补该领域研究空白。

4.5 其他消化系统肿瘤

胰腺癌因其极高的恶性程度及致密的纤维化间质被称作“癌中之王”^[44-45]。探索新的细胞死亡调控靶点对打破当前的治疗僵局意义重大。分子聚类分析表明, 基于泛凋亡相关基因可将胰腺癌患者划分为多个亚型, 各亚型在预后水平、肿瘤免疫微环境特征上存在差异, 为胰腺癌个体化免疫治疗、打破肿瘤免疫耐受提供了重要的理论支撑。

在筛选候选靶向药物方面, 膜相关酪氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (PKMYT1) 被证实是胰腺导管腺癌的关键治疗靶点^[46]。体外实验证实, 靶向应用 PKMYT1 抑制剂 RP-6306, 能够通过引发严重的细胞周期紊乱、触发有丝分裂灾难, 强效激活泛凋亡通路, 显著抑制体外肿瘤细胞增殖与体内移植瘤生长, 展现出良好的抗肿瘤活性^[47]。

靶向 PKMYT1 等特定激酶激活泛凋亡通路, 是改善胰腺癌预后、突破治疗困境的极具前景的研究方向。目前该领域核心科学问题尚未阐明: 胰腺癌属于典型“冷肿瘤”, 伴随严重的间质纤维化, 泛凋亡激活后释放的炎症信号能否穿透致密基质屏障, 有效招募肿瘤微环境中的效应 T 细胞、重塑抗肿瘤免疫微环境。这一假设的验证, 有赖于 3D 类器官培养及活体谱系追踪技术的进一步应用。

消化系统肿瘤中泛凋亡的核心调控机制见图 1。

4.6 消化系统肿瘤预后相关性研究

肿瘤治疗的疗效评估及预后判断始终是基础研究及临床诊疗关注的重点。在消化系统肿瘤中, 筛选具有高度特异性的生物标志物, 以准确评估患者预后, 是该领域面临的关键挑战^[48]。非编码 RNA 是肿瘤预后标志物研究的重要靶点, 基于泛凋亡相关长链非编码核糖核酸 (lncRNA) 构建的风险评估模型, 可有效预测肝细胞癌患者的总体生存期, 并预判患者免疫治疗应答效果^[49]。在针对胃癌的临床研究中, 基于泛凋亡相关基因, 构建预测免疫治疗反应的积

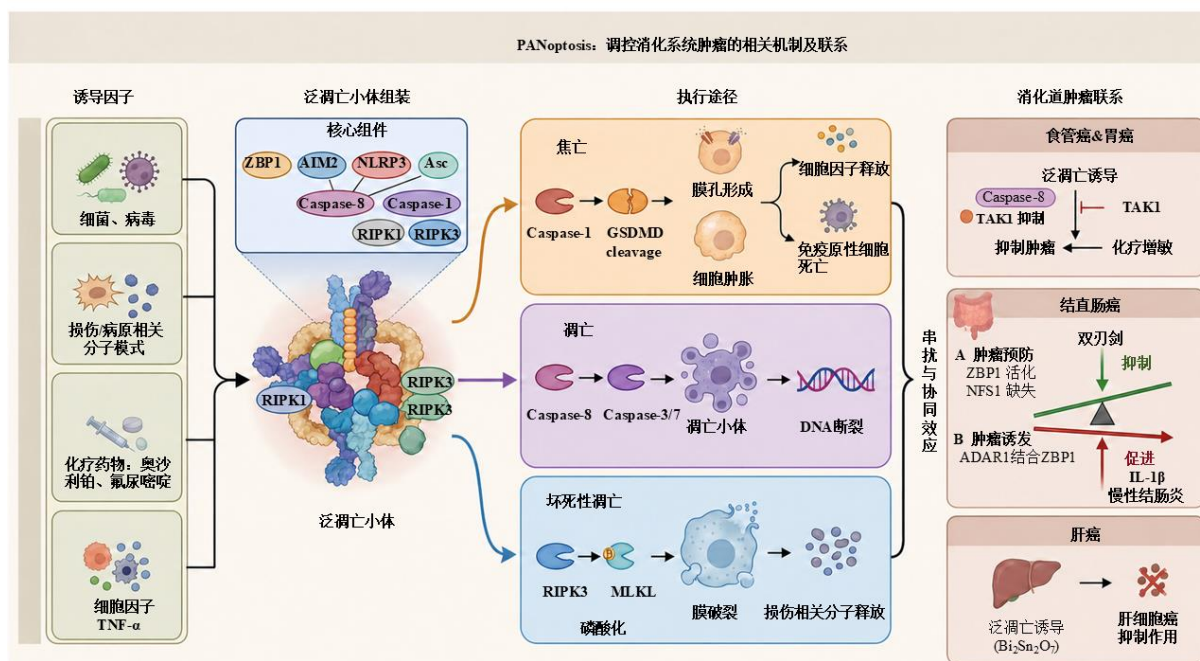


图 1 消化系统肿瘤中泛凋亡的核心调控机制

Fig. 1 Core regulatory mechanisms of PANoptosis in gastrointestinal cancer

分系统 (PANS), 研究结果显示, 低 PANS 评分患者表现出更好的免疫疗效及更优的生存结局^[50]。这些发现表明, 泛凋亡相关 lncRNA 可作为肝细胞癌患者预后评估的潜在生物标志物, 也为消化系统肿瘤新型治疗靶点的开发提供理论支撑, 为该领域的后续研究开辟了新的方向。

泛凋亡为肿瘤预后评估与机制研究提供了崭新的理论框架。该通路中各类分子作为其执行功能的关键介质, 可通过多途径、多机制调控消化系统肿瘤的发生、进展, 是影响消化系统肿瘤患者临床结局的重要因子。

5 结语与展望

泛凋亡是整合凋亡、焦亡和坏死性凋亡的新型炎症程序性细胞死亡方式, 突破了传统细胞死亡研究局限于单一通路的线性思维。在消化系统肿瘤中, 泛凋亡展现出多维调控潜力: 一方面可重塑肿瘤免疫微环境、调节细胞因子分泌, 解除肿瘤免疫耐受; 另一方面能够克服肿瘤细胞的凋亡抵抗, 显著增强肿瘤细胞对化疗药物及免疫检查点抑制剂的应答敏感性。

尽管泛凋亡为消化系统肿瘤的综合治疗提供了极具前景的策略, 但在迈向临床转化的进程中, 仍有诸多关键问题亟待解决。首先, 靶向给药的安全性与特异性是首要难题。泛凋亡激活会伴随着大量的炎

症因子释放, 而消化道黏膜本身具有高更新率, 肠道屏障功能意义重大。如果系统性地应用泛凋亡激动剂, 不仅可能引发致命的全身性细胞因子风暴, 还极易导致正常的胃肠道上皮细胞发生大面积炎症死亡, 破坏肠道屏障, 引发严重的肠炎甚至败血症。因此, 开发具备肿瘤组织高度特异性的泛凋亡制剂 (如利用肿瘤微环境特异性 pH 或酶响应的纳米递送系统) 是未来的研究重点。其次, 泛凋亡相关调控网络仍有待完善。未来需深入探究泛凋亡与铁死亡、铜死亡等其他细胞程序性死亡方式间的动态交叉串扰关系, 以绘制更完整的肿瘤细胞死亡调控图谱。最后, 临床转化需要精准的生物标志物。虽然现已开发出多种基于泛凋亡的预后模型, 但仍需依托大样本、多中心临床试验筛选并验证肿瘤微环境中高特异性的特征生物标志物, 精准甄别可从泛凋亡诱导疗法中获益的患者亚群。

综上, 深入解析泛凋亡在消化系统肿瘤中的作用网络, 在兼顾抗肿瘤疗效与正常组织安全性的前提下开发精准诱导策略, 有望为消化系统恶性肿瘤的治疗带来全新突破口。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Filho A M, Laversanne M, et al. Global cancer

- statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2026, 76(4): e70090.
- [2] Qi L, Lan B, Zhao Z T, et al. Research advances of PANoptosis in gastrointestinal tumors [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 159: 114931.
- [3] Liu J, Hong M J, Li Y J, et al. Programmed cell death tunes tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 847345.
- [4] Subbarao Malireddi R K, Kesavardhana S, Kanneganti T D. ZBP1 and TAK1: Master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 406.
- [5] Sun X, Yang Y P, Meng X N, et al. PANoptosis: Mechanisms, biology, and role in disease [J]. *Immunol Rev*, 2024, 321(1): 246-262.
- [6] Gao J, Xiong A Y, Liu J L, et al. PANoptosis: Bridging apoptosis, pyroptosis, and necroptosis in cancer progression and treatment [J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(7): 970-983.
- [7] Christgen S, Tweedell R E, Kanneganti T D. Programming inflammatory cell death for therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 108010.
- [8] Ma W Y, Wang Q, Guo L F, et al. The molecular mechanisms, roles, and potential applications of PANoptosis in cancer treatment [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1550800.
- [9] Wang Y Q, Kanneganti T D. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: A mechanistic compendium of programmed cell death pathways [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 4641-4657.
- [10] Cai H T, Lv M M, Wang T T. PANoptosis in cancer, the triangle of cell death [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(24): 22206-22223.
- [11] Lee S, Karki R, Wang Y Q, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence [J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 415-419.
- [12] Pandeya A, Kanneganti T D. Therapeutic potential of PANoptosis: Innate sensors, inflammasomes, and RIPKs in PANoptosomes [J]. *Trends Mol Med*, 2024, 30(1): 74-88.
- [13] Shi C X, Cao P, Wang Y K, et al. PANoptosis: A cell death characterized by pyroptosis, apoptosis, and necroptosis [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 1523-1532.
- [14] Zhang X J, Tang B F, Luo J H, et al. Cuproptosis, ferroptosis and PANoptosis in tumor immune microenvironment remodeling and immunotherapy: Culprits or new hope [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 255.
- [15] Gullett J M, Tweedell R E, Kanneganti T D. It's all in the PAN: Crosstalk, plasticity, redundancies, switches, and interconnectedness encompassed by PANoptosis underlying the totality of cell death-associated biological effects [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1495.
- [16] Gao L X, Shay C, Teng Y. Cell death shapes cancer immunity: Spotlighting PANoptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 168.
- [17] Yi M, Niu M K, Xu L P, et al. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 10.
- [18] Pan H D, Pan J X, Li P, et al. Characterization of PANoptosis patterns predicts survival and immunotherapy response in gastric cancer [J]. *Clin Immunol*, 2022, 238: 109019.
- [19] Wang L L, Wan P, Xu Z Y. A novel PANoptosis-related long non-coding RNA index to predict prognosis, immune microenvironment and personalised treatment in hepatocellular carcinoma [J]. *Aging*, 2024, 16(3): 2410-2437.
- [20] Xiong X F, Song Q B, Jing M J, et al. Identification of PANoptosis-based prognostic signature for predicting efficacy of immunotherapy and chemotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Genet Res*, 2023, 2023: 6879022.
- [21] Zhao T Y, Zhang X, Liu X, et al. Characterizing PANoptosis gene signature in prognosis and chemosensitivity of colorectal cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2024, 15(5): 2129-2144.
- [22] Lin C L, Lin P H, Yao H X, et al. Modulation of YBX1-mediated PANoptosis inhibition by PPM1B and USP10 confers chemoresistance to oxaliplatin in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 587: 216712.
- [23] Balogh J, Victor D, Asham E H, et al. Hepatocellular carcinoma: A review [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2016, 3: 41-53.
- [24] Wang J C, Chen Y, Xu Y Q, et al. DNASE1L3-mediated PANoptosis enhances the efficacy of combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics*, 2024, 14(17): 6798-6817.
- [25] Wei W Y, Wang H, Ren C R, et al. Ultrasmall enzymodynamic PANoptosis nano-inducers for ultrasound-amplified hepatocellular carcinoma therapy and lung metastasis inhibition [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(45): 2409618.
- [26] Zhu J F, Huang Q, Peng X Y, et al. Identification of molecular subtypes based on PANoptosis-related genes and construction of a signature for predicting the prognosis and response to immunotherapy response in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1218661.
- [27] Song F, Wang C G, Mao J Z, et al. PANoptosis-based

- p>molecular subtyping and HPAN-index predicts therapeutic response and survival in hepatocellular carcinoma [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1197152.
- [28] Wei Y G, Lan C L, Yang C K, et al. Robust analysis of a novel PANoptosis-related prognostic gene signature model for hepatocellular carcinoma immune infiltration and therapeutic response [J]. Sci Rep, 2023, 13: 14519.
- [29] Karki R, Sundaram B, Sharma B R, et al. ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis [J]. Cell Rep, 2021, 37(3): 109858.
- [30] Karki R, Sharma B R, Lee E, et al. Interferon regulatory factor 1 regulates PANoptosis to prevent colorectal cancer [J]. JCI Insight, 2020, 5(12): e136720.
- [31] Wang X, Sun R, Chan S X, et al. PANoptosis-based molecular clustering and prognostic signature predicts patient survival and immune landscape in colon cancer [J]. Front Genet, 2022, 13: 955355.
- [32] Wan J L, Zhao J Z, Fang X L. Dynamics of the immune microenvironment and immune cell PANoptosis in colorectal cancer: Recent advances and insights [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1502257.
- [33] Lin J F, Hu P S, Wang Y Y, et al. Phosphorylated NFS1 weakens oxaliplatin-based chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 54.
- [34] Tan Y T, Li T, Wang R B, et al. WTAP weakens oxaliplatin chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis [J]. Cancer Lett, 2024, 604: 217254.
- [35] Yu X, Shao Y F, Dong H T, et al. Biological function and potential application of PANoptosis-related genes in colorectal carcinogenesis [J]. Sci Rep, 2024, 14: 20672.
- [36] Ma C H, Gao L, Song K W, et al. Jolkinolide B inhibits gastric cancer growth by targeting the PANoptosis molecular switch caspase-8 [J]. J Cancer, 2024, 15(18): 6038-6051.
- [37] Qing X, Jiang J Y, Yuan C L, et al. Expression patterns and immunological characterization of PANoptosis-related genes in gastric cancer [J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1222072.
- [38] Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(1): 467-481.
- [39] Wu C R, Qiu Y P, Zhang R Y, et al. Association of peripheral basophils with tumor M2 macrophage infiltration and outcomes of the anti-PD-1 inhibitor plus chemotherapy combination in advanced gastric cancer [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 386.
- [40] Fu H J, Liu M Y, Li H Y, et al. Deciphering the prognostic landscape of esophageal adenocarcinoma: A PANoptosis-related gene signature [J]. J Cancer, 2025, 16(1): 183-200.
- [41] Yi Z Q, Tao T, Zhang Q Q, et al. PANoptosis-driven molecular stratification in esophageal squamous cell carcinoma: A multi-omics prognostic model and FGFR-Targeted therapeutic validation [J]. Comput Biol Med, 2025, 196: 110688.
- [42] Liu L X, Heng J H, Deng D X, et al. Sulconazole induces PANoptosis by triggering oxidative stress and inhibiting glycolysis to increase radiosensitivity in esophageal cancer [J]. Mol Cell Proteomics, 2023, 22(6): 100551.
- [43] Luo H, Quan J, Xiao H, et al. FGFR inhibitor AZD4547 can enhance sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma cells with epithelial-mesenchymal transition to gefitinib [J]. Oncol Rep, 2018: 39(5): 2270-2278.
- [44] Qian X Y, Liu Y, Chen W W, et al. Paris saponin VII induces Caspase-3/GSDME-dependent pyroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma cells by activating ROS/Bax signaling [J]. Chin Herb Med, 2025, 17(1): 94-107.
- [45] 赵婷婷, 王兆洪, 林胜璋. 人参皂苷 Rg3 通过 PI3K 途径抑制胰腺癌细胞上皮间质转化及血管生成拟态 [J]. 中草药, 2024, 55(18): 6261-6268.
- Zhao T T, Wang Z H, Lin S Z. Ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition and vasculogenic mimicry of pancreatic cancer cells through PI3K signaling [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(18): 6261-6268.
- [46] Zhang B, Huang B Q, Zhang X N, et al. PANoptosis-related molecular subtype and prognostic model associated with the immune microenvironment and individualized therapy in pancreatic cancer [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1217654.
- [47] Chen J Y, Ren J H, Zhang C L, et al. Targeted delivery of the PKMYT1 inhibitor RP-6306 mediates PANoptosis in pancreatic cancer via mitotic catastrophe [J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 526.
- [48] Shu Q, Zhu J F, Mo J P, et al. Identification and validation of PANoptosis-related LncRNAs prognosis system in hepatocellular carcinoma [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 6030.
- [49] Liu Z T, Sun L, Peng X Y, et al. PANoptosis subtypes predict prognosis and immune efficacy in gastric cancer [J]. Apoptosis, 2024, 29(5): 799-815.
- [50] Ouyang G Q, Li Q Y, Wei Y N, et al. Identification of PANoptosis-related subtypes, construction of a prognosis signature, and tumor microenvironment landscape of hepatocellular carcinoma using bioinformatic analysis and experimental verification [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1323199.

[责任编辑 孙英杰]